

附件 2

# 社区获得性细菌性肺炎抗菌药物临床试验

## 技术指导原则

药审中心

2020 年 9 月

# 目录

一、概述.....	1
(一) 目的.....	1
(二) 应用范围.....	1
(三) 前提条件.....	2
二、临床试验规划和方案.....	3
(一) 总体考虑.....	3
1、社区获得性细菌性肺炎.....	3
2、目标病原菌.....	3
3、目标人群.....	3
4、有效性评估.....	3
5、安全性评估.....	5
6、药代动力学/药效学研究.....	5
7、药物敏感试验折点.....	6
8、上市后的药物敏感性和耐药性研究.....	6
(二) 临床试验方案.....	7
1、试验设计.....	7
2、试验人群.....	7
3、入选标准.....	7
4、排除标准.....	9
5、中止标准.....	9
6、特殊人群.....	10

7、药代动力学/药效学评价 .....	10
8、研究药物剂量的选择 .....	11
9、对照药的选择 .....	11
10、先前抗菌药的使用 .....	12
11、合并用药 .....	12
12、有效性评估 .....	13
13、安全性评估 .....	16
14、试验访视及评价时间 .....	16
15、统计学 .....	17
16、说明书 .....	20
三、主要参考文献 .....	20

# 社区获得性细菌性肺炎抗菌药物临床试验

## 技术指导原则

### 一、概述

#### （一）目的

《抗菌药物临床试验技术指导原则》于2015年由原国家食品药品监督管理总局（CFDA）在我国颁布并实施，其对全身用的各种抗菌药临床试验的技术要求进行了全面的阐述，为药品注册申请人和临床试验研究者在整体规划、设计、实施临床试验中提供了技术指导，但未针对各种细菌性感染制定不同临床适应症治疗药物临床试验技术指导。为针对拟用于社区获得性细菌性肺炎（community-acquired bacterial pneumonia, CABP）药物临床试验提供更加精准的技术指导，解决临床试验中的重点问题，规范其临床试验，保证数据完整性，在遵循《抗菌药物临床试验技术指导原则》基本要求的基础上，制定了《社区获得性细菌性肺炎抗菌药物临床试验技术指导原则》，为注册申请人、临床试验研究者在规划、设计、实施临床试验中提供技术指导。

#### （二）应用范围

本指导原则适用于在社区获得性细菌性肺炎患者人群中开展的治疗用抗菌药物临床试验，包括由细菌和非典型病原体（肺炎支原体、肺炎衣原体、嗜肺军团菌）所致的社区

获得性细菌性肺炎，不包括病毒感染所致的社区获得性肺炎。

本指导原则适用于全身给药（口服或静脉注射给药）的抗菌药物的临床试验，包括作为单药使用的抗菌药物，也包括与其他阳性药物联合使用的抗菌药物。

本指导原则并不具有强制性，而仅作为技术层面的建议和推荐，供申办者及研究者参考。

### （三）前提条件

研究药物已经完成基本的药学研究，制备工艺、稳定性研究、质量控制等基本符合开展临床试验的基本要求。

研究药物已经完成基本的药理毒理学研究，包括基本的毒理及毒代研究，且体外药效学和动物体内药效学数据足够，能基本阐明研究药物的抗菌作用特点，如抗菌谱、作用机制、抗菌活性（抑菌及杀菌活性）、抗菌药物后效应、耐药性及其形成机制等，特别是对 CABP 的常见病原微生物的作用特点。

此外，研究药物已经完成基本的药代动力学/药效学（pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD）研究，能够通过体外药效学研究、体外 PK/PD 研究和感染动物 PD 研究以及感染动物 PK/PD 研究初步阐明研究药物的药效学特征，确定研究药物 PK/PD 特性属浓度依赖性抑或时间依赖性、PK/PD 指数和非临床 PK/PD 靶值。同时，也已经完成基本的流行病学界值（Epidemiological Cutoff, Ecoff）、非临床 PK/PD 界值（体外 PK/PD 及动物 PK/PD 界值）研究。

研究药物的申请人已经获得国家药品监管机构同意开展临床试验的许可，并在临床试验机构内组织实施临床试验。

## 二、临床试验规划和方案

### （一）总体考虑

#### 1、社区获得性细菌性肺炎

**CABP** 为社区发病的肺实质急性细菌性（包括非典型病原体）感染，伴随咳嗽、咳痰、胸痛、呼吸困难、发热、畏寒、寒战或低血压等，以及胸部影像学显示为新出现的单叶或多叶肺浸润影。

#### 2、目标病原菌

**CABP** 的常见病原菌为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌和卡他莫拉菌等，非典型病原体主要为肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌。

研究药物的药效学研究需证明其对 **CABP** 的目标病原菌具有抗微生物活性。

#### 3、目标人群

临床试验人群应包括社区获得性细菌性肺炎患者，其具有前文所述细菌性肺炎临床综合表现，且可自抗菌治疗中获益者。

#### 4、有效性评估

临床适应症为 **CABP** 的临床试验，可采用非劣效试验设计评估其有效性；如为优效性试验设计，则仅在采用阳性药

物作对照时可被接受，单独使用安慰剂作为对照因将导致患者面临严重风险而不被接受。

研究药物治疗 CABP 的有效性评估包括临床疗效、微生物学疗效和综合疗效评估。研究药物治疗 CABP 的治疗反应评估主要基于临床疗效评估，在部分细菌培养阳性获病原菌的患者中进行微生物学评估，但需注意经非经典培养方法，如核酸或抗原检测方法，检出的细菌或非典型病原体者并不可纳入微生物学疗效评估（除非在方案中另有说明），但在评估不同种类病原体所致感染的临床疗效时，则可将上述病原体纳入其中进行分析。在微生物学疗效评估中需注意少数患者可能为复数菌（ $\geq 2$  种细菌）感染，此时则应按患者例数及病原菌株数分别评估其微生物学疗效。在有效性评估中需注意临床疗效和微生物学疗效的一致性，并对临床和微生物学疗效进行综合评价。

对于仅有静脉制剂的研究药物，建议仅以静脉制剂进行全程临床试验，并不需要转为口服抗菌药治疗。对于既有静脉制剂又有口服制剂的研究药物，则也可采用自静脉制剂转为口服制剂的序贯疗法。但应评估口服制剂的药代动力学特征，以确保药物暴露量的可比性，并制定恰当的给药方案，需限定静脉给药疗程的最短时间（一般为 72~96 小时），同时注明静脉转换为口服治疗时的客观标准。在静脉给药转换为口服给药时，应进行临床评价。

此外，推荐引入肺炎患者结局研究组（Pneumonia Patient Outcomes Research Team, PORT）的肺炎严重度指数（Pneumonia Severity Index, PSI）评分系统，按肺炎严重度对患者进行分层，以观察研究药物对 CABP 28 天全因死亡率的影响，从而评估药物有效性。

## 5、安全性评估

在临床试验过程中应收集所有不良事件信息及安全性实验室数据，无论受试者是否在使用药物，均应在每次访视时予以评估，所有不良事件需随访至消失或稳定或缓解。需注意的是抗菌药的不良反应和感染本身引发的病理过程可能涉及相同的器官，并影响其功能。此外在严重感染患者，尤其是出现脏器低灌注情况时所导致的一系列症状和实验室检查异常的器官损伤，均有可能误判为药物不良反应。

研究药物的安全性数据主要来源于 CABP 临床试验，但在其他临床适应症的临床试验中，如使用药物剂量和疗程相同或更高时，其安全性数据亦可纳入总体安全性数据库以支持 CABP 临床试验的安全性评估。

## 6、药代动力学/药效学研究

PK/PD 研究始于非临床研究阶段，在临床试验阶段，综合非临床 PK/PD 研究和 I 期临床试验 PK 研究结果确定 II 期临床试验适宜的给药方案。在 II 期和 III 期临床试验中应考虑开展群体药代动力学（Population Pharmacokinetics, PPK）



研究，建立 PPK 模型，定量描述研究药物在患者体内 PK 过程，以及患者个体间存在的 PK 差异，确定主要影响 PK 的生理或者病理因素。回顾性分析患者体内药物暴露量与所观察到的临床疗效和微生物疗效之间以及与药物相关不良事件的定量关系，从而为不同患者群体给药方案的制定提供依据。

## 7、药物敏感试验折点

抗菌药物对目标病原菌药物敏感试验折点 (Antibacterial Susceptibility Testing Breakpoints) 研究始于非临床研究阶段，在临床试验阶段，需根据抗菌药物折点研究的需要，在综合前期非临床研究的基础上，主要研究为从确证性 III 期临床试验中获取临床 PK/PD 靶值，如尚不能获得该靶值时，则可采用先前建立的动物 PK/PD 靶值及体外 PK/PD 靶值作为初步的 PK/PD 界值，结合流行病学界值，综合分析后推荐药敏折点。在上市后临床研究中继续累积资料以获取该药的药敏折点。有关药敏折点制定详见《抗菌药物折点研究技术指导原则》。

## 8、上市后的药物敏感性和耐药性研究

在研究药物获批上市后的 3~5 年内应对该药物的细菌耐药性进行监测，如在此期间出现耐药菌，则需继续延长监测时间。对在监测中发现的最低抑菌浓度 (MIC) 超过药敏折点或流行病学界值细菌的耐药性、耐药模式和耐药机制进行

跟踪研究。

## （二）临床试验方案

### 1、试验设计

CABP 临床试验设计应为随机、双盲、阳性药物对照，非劣效或优效性设计，但对本适应症不宜进行安慰剂对照试验，除非是加载（add-on）优效设计，即两组受试者在接受标准抗菌治疗基础上，分别接受试验药或安慰剂。

### 2、试验人群

试验人群为临床诊断或高度怀疑为 CABP 的 18 岁及以上的患者。推荐使用 PORT/PSI 评分系统对入组受试者进行分层，接受静脉用研究药物的受试者至少 75% PORT/PSI 评分在 III 级或以上；接受口服研究药物的受试者 PSI 评分在 II 级或 II 级以上，其中部分受试者在 III 级或 III 级以上。

在临床试验早期，儿童、妊娠期及哺乳期妇女不作为受试人群，65 岁以上老年患者可占一定比例。

### 3、入选标准

符合全部下列临床、影像学 and 微生物学标准者方可入选

#### （1）临床标准

具有以下 3 项或 3 项以上的临床症状、体征、实验室检查者，具体为：

- 1) 咳嗽或咳嗽加重；
- 2) 脓性痰；

3) 胸痛；  
4) 呼吸困难或呼吸急促；  
5) 肺实变体征(如叩诊浊音、听诊支气管呼吸音和(或)湿性啰音)；

6) 发热或体温过低；  
7) 周围血象白细胞总数升高或减少，或中性粒细胞百分比升高或未成熟中性粒细胞（杆状核）增多；  
8) 低氧血症。

#### (2) 影像学标准

入选前 48h 内胸部影像学检查显示新的浸润影，呈单叶或多叶分布，并由有资质的影像科人员出具影像学报告。

#### (3) 微生物学标准

应在所有患者中采集足量的痰或呼吸道分泌物标本送实验室进行革兰染色涂片镜检和细菌培养，当镜检标本中鳞状上皮细胞 $<10$ /低倍视野，且白细胞 $>25$ /低倍视野时为合格痰标本，可进行细菌培养和体外药敏试验。对细菌培养所获病原菌送交微生物中心实验室进行菌种复核及药敏试验即最低抑菌浓度(MIC)测定。

细菌等病原体检测方法除细菌培养外,尚可采用病原体快速诊断检测法，如肺炎链球菌尿抗原检测，以及血清学、PCR 等非培养病原体检测方法。此将有助于 CABP 患者中细菌等病原体阳性患者人群的筛选。

#### 4、排除标准

(1) 患有以下任一肺部疾病的患者，包括：

- 1) 医院获得性细菌性肺炎或呼吸机相关细菌性肺炎；
- 2) 吸入性肺炎；
- 3) 病毒性肺炎；
- 4) 已知有支气管阻塞或有阻塞性肺炎病史者，但慢性阻塞性肺病患者不排除；
- 5) 已知有结构性肺病，如支气管扩张、囊性肺纤维化；
- 6) 原发性或转移性肺恶性肿瘤；
- 7) 已知或疑似活动性肺结核病；
- 8) 肺孢子菌肺炎；

(2) 需进行有创机械通气治疗者

(3) 感染性休克必须使用血管收缩剂者

(4) PORT/PSI V 级且需入住重症监护室者

#### 5、中止标准

受试者在试验过程中发生以下情况之一时，则需考虑退出该临床试验，具体为：

(1) 受试者入组后发现不符合入选标准或符合任一排除标准者；

(2) 受试者不愿或不能继续参加试验者；

(3) 发生不可耐受的不良事件，研究者判断继续参加试验对受试者的风险大于其获益者；

(4) 对于 CABP 患者连续用药至少 72 小时病情无改善或加重者；

(5) 失访者。

## 6、特殊人群

该临床试验受试人群应包括男、女两种性别的各种族患者以及老年患者。对于肾损伤和肝损伤患者，如已在上述人群中进行了研究药物的药代动力学研究并确定了适宜的给药方案，则也可在 II、III 期临床试验中入选肾或肝损伤患者。如果有意向在儿童中实施 CABP 临床试验，则应与监管机构先期讨论研发计划。

## 7、药代动力学/药效学评价

在临床试验阶段,应综合非临床研究的 PK/PD 特征和 I 期临床试验 PK 研究结果，为确定 II 期及 III 期临床试验恰当的给药方案提供依据。在临床试验早期（如探索性 II 期临床试验），应考虑采用剂量-反应试验设计,因为此种设计可以权衡不同剂量的获益与风险，以确保次优（suboptimal）或过高的剂量不会应用于确证性 III 期临床试验，从而防止某些非预期的和尚未被认识到的剂量相关毒性的发生。

根据剂量-反应试验设计，在 II、III 期 CABP 临床试验中应考虑开展 PPK 研究，通过测定患者血药浓度（稀疏采样法），以评估患者个体的药物暴露情况，构建 PPK 模型，回顾性分析在感染患者接受不同给药剂量时药物暴露量-反应，

以评价药物暴露量与所观察到的临床疗效及微生物疗效之间的相关性，并应探索药物暴露量与药物相关不良事件之间的相关性，以确定不同的给药方案 and 在不同生理（如老年人）和病理情况下（肝肾功能损伤）患者人群中可能出现的风险。

有关研究药物在 CABP 患者中 II 期和 III 期 PPK 及 PK/PD 研究设计、分析及结果评价可参见《抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则》中相关章节。

## 8、研究药物剂量的选择

确证性临床试验的剂量确定，应综合研究药物的非临床和早期临床研究结果而定，包括非临床毒理研究、动物感染模型即动物体内药效学；I 期临床试验人体药代动力学和安全性、耐受性；探索剂量为目的的 II 期临床试验的安全性和有效性。

此外，评估药物对作用部位（如上皮细胞衬液）穿透性研究可有助于确定在感染部位达有效作用的剂量。特殊人群，包括老年人、肾或肝损伤者等的药代动力学研究宜在 III 期临床试验开始前完成，以确定在上述人群中是否需剂量调整，此可使特殊人群患者纳入 III 期临床试验。

## 9、对照药的选择

CABP 临床试验仅选用阳性对照药，对照药应为 CABP 的标准治疗药物，为已获得国家药品监管机构的批准，符合《药物临床试验统计学技术指导原则》等的要求。

## 10、先前抗菌药的使用

CABP 受试者在入组前理想情况下应为未接受过抗菌治疗者，因为先前抗菌药的使用有可能混淆研究药组和对照药组之间的实际治疗差别，导致两个治疗组之间疗效无差别的偏倚发生（向非劣效偏倚）。然而排除所有先前抗菌治疗者，有可能将疾病严重程度较重者排除在外，因为该人群起病后即很快接受了抗菌治疗，此导致疾病严重程度较轻且病情自然恢复潜在可能性较大的患者入组。

鉴于上述情况，对入组前抗菌药的使用建议如下：① 受试者尽快入组，以便患者接受研究药物作为初始抗菌治疗，则不需使用其他抗菌药物；② 在入组前 72 小时内接受较短作用时间抗菌药，持续时间不超过 24 小时者，也可考虑入选。③ 如果先前使用抗菌药患者经治疗后无效，且在研究方案中已预先设定了治疗无效的客观标准，并记录在患者病历中，则也可考虑入选，但先前接受抗菌治疗者不宜超过总受试人群的 25%。

## 11、合并用药

在研究期间不允许合并使用抗菌谱覆盖 CABP 目标病原菌的其他抗菌药，直至判断为治愈访视为止。对合并使用其他抗菌药的患者，依据其使用情况及使用时间不纳入有效性评估人群或视作治疗无效。

在研究期间可以合并使用不会影响研究药物抗菌活性

的对症治疗药物，并应详细注明用药情况。

## 12、有效性评估

### (1) 疗效评估标准

**CABP** 疗效评估应包括临床疗效、微生物疗效和综合疗效评估。

#### 1) 临床疗效

- **临床治愈**：在治疗结束后访视时所有入组时 **CABP** 的症状、体征均已消失，或恢复至感染前状态。实验室检查等非微生物学指标亦恢复正常。胸部影像学检查显示肺部炎症吸收或部分吸收，但不再需要继续使用针对 **CABP** 的抗菌药物治疗。

- **临床无效**：符合下列任一情况者，为临床无效。①在治疗结束后访视时 **CABP** 基线症状体征或实验室检查异常持续存在或恶化，或一度改善后再次恶化。②入组后疾病进展，或出现 **CABP** 新的相关症状或胸部影像学改变。③出现 **CABP** 并发症，如脓胸、肺脓肿等。④需要使用该研究药物以外的抗菌药物作补救治疗。⑤给予研究药物后 30 天内出现的任何原因引起的死亡。

- **不确定**：因缺少数据，无法确定治愈或无效

#### 2) 微生物学疗效

微生物学疗效的评估是依据在完成治疗并经治疗后访视时的微生物学转归，即细菌清除情况而定，以细菌培养结



果为准。

细菌学疗效评估如下：

- 清除：治疗后来自原感染部位的标本培养阴性，即基线病原菌被清除。

- 假定清除：对于临床疗效为治愈的患者，由于症状体征的消失使可培养的标本无法获取，或获取标本方法对康复期患者而言侵袭性过强，则该细菌学结果为假定清除。

- 未清除：治疗后自原感染部位的标本细菌培养仍获基线病原菌。

- 假定未清除：对于临床疗效为失败的患者，其细菌培养未作或不可能作的情况下，可假定基线病原菌未清除。

- 不确定：临床疗效为不确定，未重复做细菌培养  
基线病原菌清除或假定清除者属微生物学有效，未清除或假定未清除者属微生物学无效。

### 3) 综合疗效

综合疗效仅在细菌培养阳性病例中进行，是临床疗效和微生物学疗效的综合分析和评价，综合疗效分为痊愈和无效。

- 痊愈：在治疗结束后访视时患者临床治愈，且细菌清除或假定清除。

- 无效：在治疗结束后访视时患者临床无效，和/或细菌未清除或假定未清除。

- 不确定：在治疗结束后访视时患者临床疗效和微生物

学疗效两者中任一为不确定或两者均为不确定

#### 4) 药物敏感性测定

对临床分离细菌需测定其对研究药物、对照药物及其相关抗菌药物的敏感性，并进行敏感性、耐药性分析。

### (2) 疗效终点

#### 1) 主要终点

a. 治疗结束后访视时，即完成研究药物治疗后 5-10 天时的临床结局。

b. 入组 CABP 临床试验 28 天的全因死亡率。

#### 2) 次要终点

a. 入组并接受研究药物 3-5 天时的临床应答。临床应答定义为与基线相比，研究药物治疗 3~5 天时下列症状中至少 2 项获得改善：胸痛、咳嗽频次或严重度、咳痰量和呼吸困难。症状改善定义为至少改善一级（分 4 级：无、轻度、中度、重度）。

b. 研究药物治疗结束时的临床结局

c. 治疗结束后访视时的微生物学疗效。

d. 治疗结束后访视时的综合疗效

#### 3) 静脉及口服制剂

研究药物仅为静脉制剂者，在静脉转口服给药治疗过程中应单独静脉给药至 3~5 天完成疗效终点评估。如可能，则对研究药物的有效性和安全性两者均进行评估。在转为口服

抗菌药物治疗之前所作的第 3~5 天疗效终点评估，应能反映静脉制剂的疗效。静脉给药继以口服给药的总疗程不应包括转口服给药后的不必要的长疗程，以评估治疗完成后 5~10 天疗效终点时研究药物静脉制剂的总体有效性。

对于有静脉及口服两种制剂的研究药物，方案中应有静脉转口服的标准设定，申办者应收集先前静脉及口服制剂的 PK 数据，以选择静脉转口服时后者的适宜剂量。

### 13、安全性评估

可参见原国家药品监督管理局颁布的《抗菌药物临床试验技术指导原则》中的相关内容，或美国卫生及公共服务部、国立卫生研究院、国家癌症研究所颁布的常见不良事件评价标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events ，CTCAE）中相关内容进行安全性评估。

### 14、试验访视及评价时间

#### （1）入组访视

入组访视时应收集下列信息：有关的人口学资料、病史及体检发现、先前使用药物、包括生命体征在内的基线症状体征及非微生物学实验室检查结果、胸部影像学检查发现、微生物学标本的留取及检验初步结果以及病情严重程度评分。

#### （2）治疗中访视

治疗过程中可进行 2 次访视：治程 3~5 天及治疗结束时。在治程中研究者应在各次访视时对患者的病情变化加以评

估，包括病史、体检、不良事件及实验室检查结果。在疗程3~5天访视时，对病情是否恶化或并无改善的患者疗效作出评估，如属治疗无效者，应予以其他抗菌药物补救治疗；对病情有好转者，需对其症状改善情况予以评估，症状评估应包括胸痛、咳嗽频次或严重度、咳痰量和呼吸困难。在疗程结束时再次进行访视，进行临床评估和实验室安全性检查，并可进行胸部影像学复查。在疗程中的2次访视时，研究者应将病情恶化或未改善，需要采取其他抗菌药作补救治疗的患者与改善较缓慢，但仍适合在原治疗组预计可达到临床治疗有效的两类患者加以区分，前者归为治疗无效并应及时调整抗菌治疗。

### （3）治疗结束后访视

在完成研究药物治疗后5~10天进行治愈访视，对是否治愈作出判断。此次访视时，研究者应收集包括不良事件在内的病史、体检资料，以及不良事件缓解情况，如需要也可进行适当的实验室检查和影像学复查。

### （4）随访评价

收集患者入组后28天的全因死亡率。

## 15、统计学

临床试验的假设与分析方法应在试验方案和统计分析计划中说明，并在临床试验开始前定稿。

### （1）分析人群

1) 安全性分析人群

临床试验期间至少接受过一剂研究药物的患者

2) 意向治疗 (ITT) 人群

接受随机分组的所有患者

3) 改良的意向治疗 (mITT) 人群

在 ITT 人群中，符合 CABP 诊断标准，且至少用药一次并有临床疗效评估的患者。

4) 微生物学意向治疗 (micro-ITT) 人群

在接受随机分组患者中，明确其基线分离菌为 CABP 的病原菌，且研究药物对其具有抗菌活性的所有患者。此包括自痰或血标本经标准培养方法获得病原菌的患者。

5) 微生物学改良的意向治疗 (m-mITT) 人群

在 mITT 人群中，至少获一株基线病原菌的患者

6) 临床可评价 (CE) 或符合方案 (PP) 人群

在 mITT 人群中，遵循试验方案重要组成部分的要求完成试验者。

7) 微生物学可评价 (ME) 人群

在 m-mITT 人群中，遵循试验方案重要组成部分的要求完成试验者。

(2) 非劣效界值

既往的临床试验数据显示，用药后 3~5 天，抗菌药物治疗的临床有效率一般不低于 80%。既往观察结果显示，未行

抗菌治疗的患者（通常病情较轻）临床有效率通常比经抗菌药物治疗者约低 20% 以上，故一般情况下非劣效界值取 12.5% 临床上是可以接受的。在某些特殊情况下，如抗菌谱较窄且临床急需的新的抗菌药物，非劣效界值可酌情宽宥，但一般也不超过 15%，并应在试验开始前与监管机构充分沟通。如果以全因死亡为终点，历史数据亦支持 12.5% 作为非劣效界值，但是如果试验结果显示试验组死亡率高于对照组时，即使得到非劣效的结果，临床上也难以接受。

### （3）样本量

抗菌药物一般都采用阳性对照，宜采用等比例分组，以提高功效。如，假定阳性对照的临床有效率为 80%，试验组的预期临床有效率与对照组相同，取一类错误率  $\alpha=0.025$ （单侧），二类错误率取  $\beta=0.1$  时，试验组和对照组各需 216 例（ITT）。非劣效研究一般要求 ITT（mITT）结果和 PP 结果一致，为此，试验设计时要考虑可能出现的违背方案的受试者的比例（一般不超过 20%）。

### （4）风险-获益考虑

风险-获益考虑取决于所研究的人群。例如，对于一个目标为 CABP 重症住院患者的静脉输注用抗菌药物，由于某些特定类型的不良反应可在住院时监测，所以风险-获益考虑认为适当；但如果是治疗病情严重程度为轻度的门诊患者，此种类型不良反应可能导致风险-获益考虑为不适当。

## 16、说明书

药品说明书中[适应症]、[用法用量]、[不良反应]等各项内容撰写均基于临床试验结果。以说明书中的适应症为例，在 CABP 适应症中需列出由何种病原菌所致者，可列入适应症的细菌种类必须是 CABP 的目标病原菌，其所致感染临床疗效为治愈和微生物学疗效为细菌清除或假定清除。病例数需达该目标适应症观察例数的 10%（至少 10 例）。有关说明书撰写详见《抗菌药物说明书撰写技术指导原则》中相关内容。

### 三、主要参考文献

1. CFDA: 抗菌药物临床试验技术指导原则. 2015 年.
2. FDA: Guidance For Industry: Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment. January 2014.
3. FDA: Guidance For Industry: Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment. March 2009.
4. EMA: Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. January 2012.
5. EMA: Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 REV 2) to address indication-specific clinical data. January 2013.

6. FDA: Guidance For Industry: Evaluating Clinical Studies Of Antimicrobials In the Division Of Anti-infective Drugs Products. February 1997.

7. EMA: Note for Guidance On Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections. October 2004.

8. CFDA:抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则. 2017 年.

9. CFDA: 抗菌药物折点研究技术指导原则. 2017 年.

10. CFDA:抗菌药物说明书撰写技术指导原则. 2018 年.

11. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 2017.

12. 夏结来, 中国临床试验统计学组工作小组. 非劣效临床试验的统计学考虑. 中国卫生统计. 2012, 29(2):270-274.

13. 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版). 中华结核和呼吸杂志. 2016, 39(4):253-279

14. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the ward and the ICU. Chest 2008; 133(3):610-617.

15. 刘又宁, 陈民钧, 赵铁梅,等. 中国城市成人社区获



得性肺炎 665 例病原学多中心调查. 中华结核和呼吸杂志. 2006,29(1):3-8.

16. Tao L, Hu B, He L, et al. Etiology and antimicrobial resistance of community—acquired pneumonia in adult patients in China. *Chin Med J(Engl)*. 2012,125(17): 2967-2972.

17. EMA:Guidance On the Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections, Rev 3 (draft). December 2018.