

附件 2

**复杂性尿路感染抗菌药物临床试验
技术指导原则**

药审中心
2020 年 12 月

目录

一、概述.....	1
(一) 前言.....	1
(二) 目的及适用范围.....	1
(三) 临床试验前提.....	2
二、临床试验规划和方案.....	2
(一) 总则.....	2
1. 复杂性尿路感染定义.....	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. 批准后的药物敏感性和耐药性研究.....	7
(二) 临床试验方案.....	7
1. 试验设计.....	7
2. 试验人群.....	7
3. 入选标准和排除标准.....	8
4. 临床微生物学评估.....	9
5. 特殊人群.....	10
6. 药代动力学/药效学评价.....	10
7. 剂量选择和剂型.....	11
8. 对照药选择.....	12
9. 合并用药.....	13
10. 有效性评估.....	13
11. 安全性评估.....	15
12. 试验访视及评价时间.....	15
13. 统计学.....	16
14. 说明书.....	19
三、主要参考文献.....	19

复杂性尿路感染抗菌药物临床试验技术指导原则

一、概述

（一）前言

《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证治疗药物临床试验技术指导。为针对拟用于复杂性尿路感染抗菌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《复杂性尿路感染抗菌药物研发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）目的及适用范围

本指导原则适用于在细菌所致的复杂性尿路感染（包括急性肾盂肾炎）（complicated urinary tract infection, cUTI）患者人群中开展的治疗用抗菌药物临床试验。

本指导原则适用于全身给药（口服或静脉给药）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

他活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）临床试验前提

研发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。

研发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）、抗生素后效应、耐药性及其形成机制等等，特别是对 cUTI 的常见病原微生物的作用特点。

此外，研发药物已经完成基本的非临床药代动力学/药效学研究，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。

研发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）总则

1. 复杂性尿路感染定义

复杂性尿路感染是指以白细胞尿和经尿培养证实有微生物病原为特征的临床综合征，其伴有局部或全身症状及体征，包括发热（口腔或鼓室温度 $> 38^{\circ}\text{C}$ ）、寒战、全身不适、胁腹痛、背痛和/或肋脊角疼痛或触痛，同时存在尿路功能或解剖结构异常、导尿管置入或免疫力低下等复杂因素。通常具有下列复杂因素一项或一项以上者增长了复杂性尿路感染发病的危险性：①留置导尿管；②排空后残余尿 $\geq 100\text{ml}$ （神经源性膀胱）；③尿路梗阻（肾石症、纤维化）；④既往的原发性或继发性肾病所致氮质血症；⑤尿潴留，包括良性前列腺肥大引起的尿潴留。

肾盂肾炎者诊断定义同复杂性尿路感染，但可伴有或不伴有复杂因素。

2. 目标病原菌

复杂性尿路感染的病原菌主要为肠球菌、变形杆菌、克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌等。

3. 目标人群

临床试验人群为复杂性尿路感染，包括肾盂肾炎患者（约占试验人群的 $\geq 30\%$ ），其具有前文所述复杂性尿路感染临床表现，且可自抗菌治疗中获益者。

4. 有效性评估

临床适应证为 cUTI 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，则仅在采用活性药物作对照时可被接受。

对 cUTI 治疗药物有效性评估建议以临床和微生物学应答结果作为主要疗效终点在固定时间点进行评估。一般设定在完成研究药物治疗后至少 5 天（治愈检验）时进行主要疗效评估。临床症状缓解及基线病原菌被清除（定义为尿培养基线病原菌 $< 10^3\text{CFU/ml}$ ）者，视作为临床和微生物学应答（成功）；临床症状未缓解或进展，尿培养基线病原菌 $\geq 10^3\text{CFU/ml}$ 者为临床和微生物学失败。

对于有静脉制剂又有口服制剂的研究药物，可采用初始静脉给药，继以口服给药的序贯治疗，完成抗菌药物治疗的总疗程至少 7 天。前提是经过对静脉和口服制剂的药代动力学进行的充分评估，确保药物暴露量的可比性以制定合适的给药方案。

对于仅有静脉注射剂的研究药物可全程静脉输注给药，也可治初静脉给药，继而转为口服给药（需为监管机构批准的口服药）以完成全疗程。静脉给药在转口服前应维持约 5 天，以对静脉注射剂的安全性和有效性进行评估。cUTI 主要症状的持续缓解和微生物学清除情况应在随机后固定点进行评估。例如研究药物静脉给药 5 天后转口服给药 2 天，总疗程共 7 天，在随机后 14 天，即完成药物治疗后 7 天评估治疗反应。在非劣效（或优效）设计的静脉用研究药物临床试验中应在

两个终点进行评估：①研究药物静脉给药约 5 天时作为主要疗效终点评估；②在完成研究药物静脉给药以及口服抗菌药总疗程后增加观察期作疗效评估。此评估时间点按随机后时间计。

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，无论患者是否在使用药物，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。

研发药物的安全性数据主要来源于 cUTI 临床试验，但在其他临床适应证的临床试验中，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 cUTI 临床试验的安全性评估。

6. 药代动力学/药效学研究

药代动力学/药效学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD) 研究始于非临床研究阶段，在此阶段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。

在临床试验阶段，需要在临床研究早期，即 I 期临床试验中设计药代动力学方案时，除血药浓度测定外，尚应包括研究药物尿排出测定，需对研究药物在尿液中是否可达到有效

药物浓度进行评估。由于 cUTI 可累及肾实质和伴有菌血症，因此测定血药浓度同等重要。基于血、尿药物浓度与药物对目标病原菌最低抑菌浓度（MIC）的相关性分析的 PK/PD 特征可用于研究药物给药方案中剂量和给药间期的选择。此外由于肾功能减退时可能影响药物浓度，在临床研究早期就应评估肾功能减退对血、尿药物浓度的影响。此后，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剂量与给药方案。推荐在进行 II 期剂量探索研究时，也应包括血、尿药物浓度测定，以探索药物暴露量与安全性和疗效之间的关系。

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 特点，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（如老年人、肝肾功能减退者）给药方案的制定提供依据。

7. 药物敏感试验折点

目标病原菌对抗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。在上市后临床研究中继续累积资料以获取该药的敏感性折点，并酌情根据细菌耐药性变迁进行更新。具体药物敏感试验折点的制定可参见《抗菌药物折点研究技术指导原则》。

8. 批准后的药物敏感性和耐药性研究

在研究药物获批上市后初 3~5 年应对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

cUTI 试验设计应为随机、双盲、阳性药物对照的多中心临床试验，非劣效或优效设计，本适应证不宜进行安慰剂对照试验，除非是加载 (add-on) 优效设计，即两组患者在接受标准抗菌治疗基础上，分别接受试验药或安慰剂。如果有充足的理由该试验需单盲或开放设计，申办者应与监管机构讨论其潜在的偏倚以及这些偏倚如何处理。

2. 试验人群

试验人群为临床诊断复杂性尿路感染的 18 岁及以上患

者，其中至少有 30% 的患者为肾盂肾炎。

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 岁以上老年患者应占一定比例。

3. 入选标准和排除标准

3.1 复杂性尿路感染

3.1.1 入选标准

(1) 具有尿路功能或解剖异常等复杂因素至少一项（参见复杂性尿路感染定义）；

(2) 具有下列症状或体征中的至少 2 项：

- 畏寒、寒战或发热（口腔温度 $> 38^{\circ}\text{C}$ ）
- 胁腹痛或下腹痛
- 恶心或呕吐
- 尿频、尿急、尿痛或排尿困难
- 肋脊角触痛或肾区叩痛

(3) 尿液检查显示白细胞尿，即非离心尿液检查白细胞 $\geq 10/\text{ml}$ 、尿沉渣镜检白细胞 $> 5/\text{HP}$ 或试纸条测定白细胞酯酶阳性。

3.1.2 排除标准

(1) 在入组前 72 小时内接受过有效抗菌药治疗 > 24 小时者；

(2) 同时使用非研究抗菌药治疗，此将对复杂性尿路感染患者结局评价有潜在影响者；

- (3) 怀疑或证实有前列腺炎的患者;
- (4) 肾移植患者;
- (5) 回肠襻患者;
- (6) 在临床试验期间有可能继续接受抗菌药预防性治疗者, 如膀胱-输尿管返流患者;
- (7) 任何近期的骨盆或尿路创伤;
- (8) 单纯性尿路感染患者。

3.2 急性肾盂肾炎

入选及排除标准同复杂性尿路感染, 但可不伴有尿路功能或解剖异常等复杂因素。

4. 临床微生物学评估

在接受临床试验药物治疗之前, 所有患者都应留取清洁中段尿液标本进行培养和体外抗菌药物敏感性试验。有留置导尿管的患者应在放置新导管后采集尿液样本, 如果留置导管不能被移除, 可以通过对收集尿液的导管端口进行消毒后采取无菌技术留取尿培养标本。

尿液标本的微生物学检测应进行尿液显微镜下革兰染色涂片或试纸条检测白细胞脂酶、亚硝酸盐或过氧化氢检测。尿液培养应遵循标准化微生物学实验室操作规程进行。申办者应描述尿液收集及培养方法, 并提供给临床试验各中心的微生物学实验室对培养结果最终报告的解读标准。一般而言, 清洁中段尿培养结果为单一细菌纯培养, 菌量 $\geq 10^5$ CFU/ml者,

应视作为真正的病原菌，经研究药物治疗后，尿培养结果细菌未生长或细菌生长菌量 $<10^3$ CFU/ml 者应视作为微生物学成功。对试验中的临床分离菌应采用标准化方法进行研究药物和推荐用于 cUTI 的其他抗菌药物的体外药物敏感性测定。

推荐在开始研究药物治疗前分别在两个不同部位无菌静脉穿刺留取血培养标本，培养获病原菌者亦需进行体外药物敏感性测定。

5. 特殊人群

该临床试验受试人群应包括男、女两种性别以及老年患者。对于肾功能减退和肝功能减退患者，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功能减退患者。如果有意向在儿童中实施 cUTI 临床试验，则应与监管机构先期讨论研发计划。

6. 药代动力学/药效学评价

在 I 期临床试验中设计药代动力学方案时，除血药浓度测定外，尚应包括研究药物尿排出测定，需对研究药物在尿液中是否可达到有效药物浓度进行评估，即测定尿液浓度是否足以达到或超过对目标病原菌 MIC_{90} 值的水平，并可维持一定的时间，结合药效学资料分析研究药物尿药浓度是否可以达到杀菌水平，此为制定给药方案的重要依据。由于 cUTI 可累及肾实质和伴有菌血症，因此测定血药浓度同等重要。

基于血、尿药物浓度与药物对目标病原菌最低抑菌浓度(MIC)的相关性分析的 PK/PD 特征可用于研究药物给药方案中剂量和给药间期的选择。此外由于肾功能减退时可能影响药物浓度,在临床研究早期就应评估肾功能减退对血、尿药物浓度的影响。

此后,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剂量与给药方案。在推荐进行 II 期剂量探索研究时,也应包括血、尿药物浓度测定,以探索药物暴露量与安全性和疗效之间的关系。

根据剂量-反应试验设计,在 II、III 期 cUTI 临床试验中应考虑开展群体药代动力学研究,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(肝肾功能减退)患者人群中可能出现的风险。

有关研究药物在 cUTI 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。

7. 剂量选择和剂型

为确定 III 期临床试验的药物剂量，申办者应整合临床前毒理学研究，体外动物研究，动物感染模型，药代动力学，I 期临床试验的安全性和耐受性信息以及来自剂量探索的 II 期临床试验的安全性和有效性信息。对动物试验中组织穿透性的评估以及 I 期和 II 期临床试验中是否能够达到足够的血液和尿液药物浓度作为剂量选择的支持依据，所选剂量可以达到足以发挥抗菌和临床效应的药物浓度。另外，应在开始 III 期临床试验之前评估药物在特定人群（例如；肝肾功能减退患者）中的药代动力学，以确定是否需要调整剂量。这种评估可能有助于避免将这些患者排除在 III 期临床试验之外。

cUTI 临床试验抗菌药物治疗通常先予静脉给药，继以口服给药，完成抗菌药物治疗的整个过程至少 7 天。对于同时有静脉和口服制剂的药物，可以在试验期间从静脉给药转为口服给药，前提是基于对静脉和口服制剂的药代动力学的充分评估，已确定了合适的给药方案。

对于只有静脉制剂的药物，可从试验药物转换为其他的口服药物，但静脉给药至少 5 天（4~6 天），以评估静脉制剂在治疗 cUTI 的安全性和有效性，转口服药物后至少完成 7 天的总疗程。

8. 对照药选择

临床试验中的活性对照药应选择已获得国家监管机构批准的临床用于复杂性尿路感染和/或肾盂肾炎的治疗药物。

9. 合并用药

在研究期间不允许合并使用抗菌谱覆盖 cUTI 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。

在研究期间不应合并使用可能影响在研药物消除与代谢的其他药物。

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。

10. 有效性评估

10.1 疗效评估标准

(1) 临床疗效

临床应答(成功): 在治疗结束后访视(TOC)时入组时呈现的 cUTI 或肾盂肾炎的症状体征缓解或消失,或恢复至感染前状态,无新的症状出现,尿液脓细胞和其他非微生物学实验室检查指标恢复正常。

临床失败: 在接受研究药物治疗后,患者 cUTI 或肾盂肾炎的症状体征未缓解或有新的症状出现,尿液脓细胞和其他非微生物学实验室检查指标仍异常。

不确定: 因缺少数据,无法确定临床成功或失败。

(2) 微生物学疗效

微生物学成功: 在治疗结束后访视(TOC)时入组时尿培

养病原菌（基线病原菌）被清除或菌量减少至 $<10^3$ CFU/ml。

微生物学失败：在治疗期间或治疗完成后的任一时间尿培养基线病原菌生长 $\geq 10^3$ CFU/ml。

不确定：因缺少尿培养结果，无法确定其疗效。

（3）综合疗效

综合疗效在尿培养获病原菌的患者中进行评估，评价时间点在治疗结束后访视时。

临床和微生物学应答（成功）：临床应答和微生物学成功

临床和微生物学失败：临床失败和/或微生物学失败，或患者死亡。

不确定：临床疗效和微生物学疗效中任一项为不确定或两者均为不确定者。

10.2 疗效终点

（1）主要疗效终点

cUTI 治疗药物有效性评估的主要疗效终点为临床和微生物学应答结果，在完成研究药物治疗后至少 5 天（治愈检验）时进行评估。

一般而言，对 cUTI 研究药物治愈检验（TOC）疗效评估是在完成抗菌药物治疗后经过一段时间观察期后方可进行，此观察期应至少 5 天。

对于仅有静脉制剂的研究药物，在转为口服抗菌药物前静脉给药需维持约 5 天（4~6 天），然后口服给药完成总疗

程。在转为口服药物前应对静脉用药的安全性和有效性给予恰当的评估。在完成静脉继以口服给药总疗程后的一个固定时间点（以随机后计时间）观察 cUTI 主要症状的缓解和微生物学成功的疗效是否继续维持，此观察点在随机后约 14 天，即完成总疗程至少 7 天（静脉给药 5 天+口服给药 2 天）后，再观察 7 天。因此仅有静脉注射剂的研究药物初静脉给药继以口服另一抗菌药者，应在两个终点评估以证实非劣效（或优效）成功：①静脉给药后约 5 天作为主要疗效终点；②在随机后的固定时间点评估，包括静脉及口服给药总疗程加完成治疗后观察期。

（2）次要终点

在随机后 21~28 天评估 cUTI 症状是否持续缓解以及微生物学是否保持成功，此作为次要终点；在每个固定时间点将临床结果和微生物学结果分别进行的评估也应作为次要终点。

11. 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。

12. 试验访视及评价时间

12.1 入组访视

在入组访视时收集基线人口统计学和临床信息，包括临床症状和体征，微生物学标本检测（革兰染色、尿培养、血培养）和其他实验室检查。

12.2 治疗中和治疗结束时访视

在治疗过程中或治疗结束时至少访视一次，在固定时间点对患者的临床征象、为安全性所做的实验室检测结果进行评估。如果研究药物使用有可能需要超过方案规定的持续时间，那么治疗时间的客观标准应在方案中预先说明。在治疗过程中如为静脉用药转为口服者，则需留取尿标本进行显微镜检及尿培养并观察临床症状。

12.3 治疗结束后访视

此次访视为治疗反应终点评估，以随机后固定时间点计，此包括抗菌药治疗总疗程加完成抗菌药治疗后至少 5 天观察期（例如，固定时间点为随机后约 14 天），通过对患者病史询问和体检对临床症状和体征（包括生命体征）进行评估。并留取尿液标本用于显微镜检查和培养。治疗后随访评估约在随机后 21-28 天，此次访视是临床应答是否持续的评估。

13. 统计学

在试验开始前，申办者应制定详细的统计分析计划，明确试验假设和统计分析方法与分析策略。主要疗效指标一般基于治疗的反应计算出有效率，并对组间有效率进行统计学比

较以获得结论。

13.1 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 cUTI 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 ITT 人群中，基线标本经标准培养方法分离获 cUTI 病原菌，且研究药物对其具有抗菌活性的所有患者。

(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，遵循试验方案主要组成部分完成试验的受试者。

(7) 微生物学可评价 (ME) 人群：在 m-mITT 人群中，遵循试验方案主要组成部分的完成试验的受试者。

13.2 非劣效界值

如果有可靠的、可重复的证据证明对照药物的有效性，则可采用非劣效试验设计确证试验药物的有效性。对 cUTI 试验而言，不大于 10% 的非劣效性界值已被临床普遍认可。如申办者提出 >10% 的非劣效界值，应与监管机构讨论，获得同意后方可开展试验。

13.3 样本量

抗菌药物临床试验往往都采用阳性对照的非劣效设计，采用 1:1 随机分组可以提高功效。非劣效性界值一般取为 $\delta=10\%$ ，一般可以假定试验药和对照药的临床成功率相同，记为 π 。单侧 $\alpha = 0.025$ ，相应的正态分布界值 $Z_{0.025} = 1.96$ ，统计功效 $\text{Power}=1-\beta$ ，相应的正态分布界值为 $Z_{1-\beta}$ ，则 micro-ITT 人群的每组样本量估计如下：

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{1-\beta})^2 \pi(1 - \pi)}{\delta^2}$$

例如：对照组在 micro-ITT 人群的临床成功率为 80%，假定试验组的预期临床有效率与对照组的相同，取单侧 $\alpha=0.025$ ，检验效能 85%，对应的正态分布界值 $Z_{0.85} = 1.04$ ，非劣效界值为 10%，将上述参数代入上述公式，micro-ITT 人群的样本量为每组 288 例患者。假如有 80% 的患者入组后能培养出细菌病原体，据此每组应随机入组约 $288/0.8=360$ 例，合计 720 例患者。如果病原体培养率低于 80%，则要相应的扩大样本量。

对于优效性试验，抗生素临床试验一般采用加载设计：对照组为阳性对照药+安慰剂，试验组为阳性对照药+试验药，采用 1:1 随机分组可以提高功效。假定试验组的临床成功率为 π_1 ，对照组的临床成功率为 π_2 ，记 $\pi_0 = \frac{\pi_1 + \pi_2}{2}$ 。双侧 $\alpha = 0.05$ ，相应的正态分布界值 $Z_{0.05/2} = 1.96$ ，统计功效 $\text{Power}=1-$

β ，相应的正态分布界值为 $Z_{1-\beta}$ ，则 micro-ITT 人群的每组样本量估计如下：

$$n = \frac{[Z_{0.05/2}\sqrt{2\pi_0(1-\pi_0)} + Z_{1-\beta}\sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}]^2}{(\pi_1 - \pi_2)^2}$$

例如：采用优效性试验（常用安慰剂加载对照），假定 micro-ITT 人群的临床成功率试验组为 80%，对照组为 65%，采用 1:1 随机分组，取双侧 $\alpha=0.05$ ，检验效能 85%，对应的正态分布界值 $Z_{0.85} = 1.04$ ，将对应的参数代入上述公式中，micro-ITT 人群的样本量为每组 158 例名患者，假如有 80% 的受试者入组后能培养出细菌病原体，据此每组应随机入组约 $158/0.8=198$ 例，合计 396 例患者。如果病原体培养率低于 80%，则要相应的扩大样本量。

14. 说明书

药品说明书中[适应证][用法用量][不良反应]等各项内容撰写均基于临床试验结果。以说明书中的适应证为例，在 cUTI 适应证中需列出由何种病原菌所致者，可列入适应证的细菌种类必须是 cUTI 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。有关说明书撰写详见《抗菌药物说明书技术指导原则》中相关内容。

三、主要参考文献

1. 国家药品监督管理局：抗菌药物临床试验技术指导原则. 2015 年.
2. U.S. Department of Health and Human Services, Food

and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance For Industry: Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment. June 2018.

3. European association of urology. G. Bonkat (Chair), R.R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner Guidelines Associates: T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapilla. Guideline of urological infection. 2019

4. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. January 2012.

5. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): 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. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance For Industry: Evaluating Clinical Studies Of Antimicrobials In the Division Of Anti-infective Drugs Products. February 1997.

7. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note For Guidance On Evaluation Of Medicinal Products Indicated For Treatment Of

Bacterial Infections. October 2004.

8. 国家药品食品监督管理局：抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则.2017.

9. 国家药品食品监督管理局：抗菌药物折点研究技术指导原则.2017.

10. 国家药品食品监督管理局：抗菌药物说明书撰写技术指导原则. 2018.

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. 李湘燕, 郑波, 刘玉村. 2012年中国女性尿路感染细菌分布及耐药情况. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(11): 1014-1021.

14. 郑波, 吕媛. 卫生部全国细菌耐药监测网 2010年男性尿标本细菌耐药监测. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(12): 905-912.

15. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015版)—复杂性尿路感染. 中华泌尿外科杂志 2015, 36(4): 241-244.