

附件 3

**医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性肺炎  
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) 目的.....	1
(二) 适用范围.....	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. 定义.....	3
2. 目标病原菌.....	3
3. 目标人群.....	4
4. 有效性评估.....	4
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.....	6
1. 试验设计.....	6
2. 试验人群.....	7
3. 入选标准.....	7
4. 排除标准.....	9
5. 特殊人群.....	9
6. 药代动力学/药效学评价.....	9
7. 研究药物剂量的选择.....	11
8. 对照药的选择.....	11
9. 先前抗菌药的使用.....	11
10. 合并用药.....	12
11. 有效性评估.....	12
12. 安全性评估.....	15
13. 试验访视及评价时间.....	16
14. 统计学.....	17
15. 说明书.....	19
三、主要参考文献.....	19

# 医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关细菌性肺炎

## 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证治疗药物临床试验技术指导。为针对拟用于医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关细菌性肺炎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《医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关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）适用范围

本指导原则适用于在医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关细菌性肺炎患者人群中开展的治疗用抗菌药物临床试验，包括由肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和金黄

色葡萄球菌等所致的医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关细菌性肺炎。

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）前提条件

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 HABP/VABP 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) 总体考虑

#### 1. 定义

医院获得性细菌性肺炎（hospital-acquired bacterial pneumonia, HABP）的定义为住院时间在 48 小时以上或出院后 7 天之内的急性肺实质感染，临床表现为发热或低体温，畏寒，寒颤，咳嗽，脓性痰，胸痛或呼吸困难，胸部影像学显示肺部新发或进展性浸润。部分 HABP 患者可能需要气管插管和机械通气治疗。

呼吸机相关细菌性肺炎（ventilator-associated bacterial pneumonia, VABP）的定义为经口或经鼻气管插管方式接受机械通气至少 48 小时的急性肺实质感染，临床表现为发热或低体温，畏寒，寒颤，呼吸道脓性分泌物，且对氧的需求增加，除此之外还伴有实验室检查异常如血白细胞计数升高，胸部影像学显示肺新发或进展性浸润。

#### 2. 目标病原菌

医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关细菌性肺炎的常见病原菌包括肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌等。

研发药物的药效学研究需证明其对 **HABP/VABP** 的目标病原菌具有抗微生物活性。

### 3. 目标人群

临床试验的目标人群是 **HABP/VABP** 患者，其具有前文所述细菌性肺炎临床综合表现，且预期可自抗菌治疗中获益者。

### 4. 有效性评估

临床适应证为 **HABP/VABP** 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；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 **HABP/VABP** 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 **HABP/VABP** 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诊断的细菌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。

## 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。

研发药物的安全性数据主要来源于 HABP/VABP 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 HABP/VABP 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

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药敏折点。具体药物敏感试验折点的制定可参见《抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则》。

## 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

HABP/VABP 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

对于适应证为 HABP/VABP 者，试验人群包括临床诊断为 HABP（接受或未接受机械通气）或 VABP 的 18 岁及以上的患者，其中至少 50% 的受试者入组时正在接受机械通气治疗（VABP/机械通气治疗中的 HABP 病人）。如果申办者拟仅进行适应证为 HABP 的临床试验，其试验设计和试验人群需预先与管理部门讨论。

推荐使用 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II（APACHE II）、Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) 等病情严重程度评分系统对入组受试者进行评分，并入组足够数量的重症病人以保证非劣效试验以全因死亡率为试验终点时的分析敏感性（例如，死亡率至少为 15%）。

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

符合下列临床、影像学和微生物学标准者方可入选。

（1）需要针对 HABP 或 VABP 接受抗生素治疗。

（2）临床标准

具有以下至少一项临床表现：

-新发的或急性恶化的肺部症状体征，如咳嗽、呼吸困难、呼吸加快（呼吸频率大于 25 次/分），咳痰，或需要机械通气；

-低氧血症(标准大气压下动脉血气氧分压低于 60mmHg,或氧分压与吸入氧浓度比值 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )) 进行性下降);

-氧合变差需要更换通气支持系统改善氧合,或者需要改变呼吸末正压支持水平;

-新出现的呼吸道分泌物,需吸引。

除此之外,至少合并以下体征或实验室检查异常中的一项:

-有记录的发热(体温 $\geq 38^\circ\text{C}$ );

-低体温(中心体温 $\leq 35^\circ\text{C}$ );

-外周血白细胞总数 $\geq 10000/\text{mm}^3$ ;

-外周血白细胞总数 $\leq 4500/\text{mm}^3$ ;

-外周血涂片发现超过 15%的未成熟中性粒细胞(例如杆状核细胞);

### (3) 影像学标准

胸部影像学显示新发的或进展性的浸润提示细菌性肺炎。

### (4) 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 $< 10/\text{低倍视野}$ ,且白细胞 $> 25/\text{低倍视野}$ 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,尚可使用 PCR 等非培养病原体检测方法。此将有助于 HABP/VABP 患者中细菌等病原体阳性患者人群的筛选。

#### 4. 排除标准

以下患者不能参与 HABP/VABP 的临床试验:

- 确诊或疑似社区获得性细菌性肺炎或病毒性肺炎;
- 既往 72 小时内接受有效抗生素治疗达 24 小时以上的 HABP/VABP 患者。

#### 5. 特殊人群

该临床试验受试人群应包括男、女两种性别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 HABP/VABP 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

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,并探索药物暴露量与药物相关不良事件之间相关性的研究应贯穿临床研发各个阶段的始终。在临床试验早期阶段,综合非临床研究(体外模型和动物感染模型)评价研究药物药代动力学/药效学(PK/PD)特征,同时将所采用

模型的局限性纳入考虑。结合其 PK/PD 特征和 I 期临床试验药代动力学(PK)研究结果，在考虑已初步获得的 PK 参数变异性的前提下，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-暴露量-效应试验设计，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 HABP/VABP 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。如果 III 期临床试验中包括了先前未经研究的肝肾损伤等患者，则可通过测定这些患者的血药浓度，以有助于决定剂量调整。

有关研究药物在 HABP/VABP 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. 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。

## 8. 对照药的选择

**HABP/VABP** 临床试验仅选用阳性对照药，对照药应为 **HABP/VABP** 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。

## 9. 先前抗菌药的使用

**HABP/VABP** 受试者在入组前理想情况下应为未接受过抗菌治疗者，因为先前抗菌药物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。

## 10. 合并用药

当试验药物抗菌谱能够覆盖HABP/VABP大多数病原菌时，不允许合并使用其他抗菌药物，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。但如果试验药物抗菌谱窄且不覆盖HABP/VABP主要病原菌，可以合并使用抗菌谱与试验药物不同的抗菌药物。

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。

## 11. 有效性评估

### 11.1 疗效评估标准

**HABP/VABP** 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 **HABP/VABP** 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 **HABP/VABP** 的抗菌药治疗。

**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 **HABP/VABP** 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 **HABP/VABP** 新的相关症状或胸部影像学改变；③出现 **HABP/VABP** 并发症，如脓胸等；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 28 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。

### 11.2 疗效终点

#### (1) 主要终点

申办方需在以下 2 项主要疗效终点中选 1 项为试验主要终点：

a. 入组 HABP/VABP 临床试验 14-28 天中的固定时间点的全因死亡率。

b. 入组 HABP/VABP 临床试验 14-28 天中的固定时间点的全因死亡率或疾病相关并发症（如出现脓胸，急性呼吸窘迫综合征，脓毒症等）发生率。在试验启动前，申报者需与管理机构讨论并确定疾病相关并发症的类型。

#### (2) 次要终点

a. 治疗结束后 7-14 天访视时的临床结局

b. 住院天数

c. 需要机械通气的天数

d. 治疗结束后访视时的微生物学疗效。

e. 治疗结束后访视时的综合疗效

### 12. 安全性评估

可参见原国家药品食品管理总局颁布的《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。

### 13. 试验访视及评价时间

#### 13.1 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。

#### 13.2 治疗中访视

治疗过程中进行至少 2 次访视：治疗中及治疗结束时。在治疗过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。在治疗中访视时，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。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。

#### 13.3 治疗结束后访视

在完成研究药物治疗后 7~14 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。同时收集患者入组后包括第 28 天的死亡情况。

## 14. 统计学

临床试验的假设与主要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。最终的统计分析计划应在数据库锁定时锁定。

### 14.1 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 (Intention to treat, ITT) 人群：接受随机分组的所有患者。

(3) 改良的意向治疗 (modified ITT, mITT) 人群：在 ITT 人群中，符合 HABP/VABP 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 HABP/VABP 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 (micro-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 micro-mITT 人群中，遵循试验方案重要组成部分的要求完成试验者。

## 14.2 非劣效界值

假如采用全因死亡率作为主要疗效终点，既往数据显示对照药能使死亡率降低 20%，那么取 10% 的界值是可以接受的，因此如果试验得到非劣效结论，则说明试验药物至少保有了对照药物的 50% 的疗效。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。

假如试验采用全因死亡与疾病相关的并发症的发生率作为主要疗效终点，则应与法规部门充分沟通试验时应考虑纳入哪些并发症是合适的，非劣效界值在 10% 到 15% 之间取何值是临床可以接受的。

## 14.3 样本量

抗菌药物一般都采用阳性对照非劣效设计，宜采用等比例分组，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  $\pi$ 。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  $Z_{1-\beta}$ ，则每组样本量估计如下：

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

既往数据显示，现有活性药物治疗 HABP/VABP 的全因死亡率在 15%左右，非劣效界值取 10%（试验组与对照组死亡率之差的单侧 97.5%可信区间上限不超过 10%），一类错误率  $\alpha=0.025$ （单侧），二类错误率取  $\beta=0.1$  时（功效为 90%），对应的正态分布界值  $Z_{0.90} = 1.28$ 。将上述参数代入上述公式，则试验组和对照组各需 268 例（针对 ITT 的样本量）。非劣效研究一般要求 ITT 结果和 CE 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 X%（一般不超过 20%），为此各组应入组  $268/(1-X\%)$  例受试者。

### 15. 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 HABP/VABP 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 HABP/VABP 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证观察例数的 10%（至少 10 例）。有关说明书撰写详见《抗菌药物说明书技术指导原则》中相关内容。

## 三、主要参考文献

1. 国家药品食品监督管理局：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: Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator Associated Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry. June 2020.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 国家食品药品监督管理总局: 抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则. 2017.

8. 国家食品药品监督管理总局: 抗菌药物折点研究技术指导原则. 2017.

9. 国家食品药品监督管理总局: 抗菌药物说明书撰写技术指导原则. 2018.

10. 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.

11. 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.

12. 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关细菌性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版). 中华结核和呼吸杂志. 2018, 41(4):255-280.

13. Talbot GH, Das A, Cush S, et al. Evidence-Based Study Design for Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. J Infect Dis. 2019,219(10):1536-1544.

14. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT Guidelines for the Management of Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia: Guidelines for the Management of Hospital-Acquired Pneumonia

(HAP)/ventilator-associated Pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana Del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017,50(3):1700582.

15. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111.

16. 刘又宁,曹彬,王辉等.中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查. *中华结核和呼吸杂志*. 2012,35(10):739-746.

17. Zhao T, Liu Y, Cao B, et al. Prospective Multicenter Study of Pathogen Distributions in Early-Onset and Late-Onset Hospital-Acquired Pneumonia in China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013,57(12):6404-6405.

18. European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guidance On the Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections, Rev 3 (draft). December 2018.