

药物 临床试验 与评价技术规范

The Technical Specifications for
Drug Clinical Trial and Evaluation

林曙光 余细勇 主编



华南理工大学出版社
SOUTH CHINA UNIVERSITY OF TECHNOLOGY PRESS

广东省重大科技专项——广东华南药物临床试验公共服务平台建设

药物临床试验 与评价技术规范

主编 林曙光 余细勇

主审 耿庆山 吴一龙 洪明晃
梁伟雄 赵树进 李见明



华南理工大学出版社
SOUTH CHINA UNIVERSITY OF TECHNOLOGY PRESS

· 广州 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

药物临床试验与评价技术规范 / 林曙光, 余细勇主编. — 广州: 华南理工大学出版社, 2014. 7
ISBN 978 - 7 - 5623 - 4223 - 6

I. ①药… II. ①林… ②余… III. ①临床药学 - 药效试验 - 技术操作规程 IV. ①R969. 4 - 65

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 083379 号

药物临床试验与评价技术规范

林曙光 余细勇 主编

出 版 人: 韩中伟

出版发行: 华南理工大学出版社

(广州五山华南理工大学 17 号楼, 邮编 510640)

<http://www.scutpress.com.cn> E-mail: scutcl3@scut.edu.cn

营销部电话: 020 - 87113487 87111048 (传真)

责任编辑: 张 颖

印 刷 者: 广东省农垦总局印刷厂

开 本: 889mm × 1194mm 1/16 印张: 21.5 字数: 697 千

版 次: 2014 年 7 月第 1 版 2014 年 7 月第 1 次印刷

印 数: 1 ~ 1 600 册

定 价: 68.00 元

版权所有 盗版必究 印装差错 负责调换

编委会

(按姓名拼音字母排列)

陈胡林	陈海敏	陈前军	陈荣昌	陈文戈	邓 海	杜彦萍
范瑞强	冯颖青	郭建文	耿庆山	关若丹	洪明晃	黄 俊
黄 燕	蒋发烨	蒋祖勋	鲁 鸿	雷 建	赖 乐	李 烜
李见明	李 捷	黎毅敏	梁卉薇	梁 洁	梁伟雄	林琼雯
林曙光	林忠晓	刘凤斌	刘俊峰	刘仲荣	麦劲壮	莫红缨
石 磊	申 鹏	司徒红林	孙亚彬	唐红梅	温预关	王超群
王廷春	王小云	吴 琳	吴书林	吴一龙	夏春丽	冼绍祥
薛玉梅	许重远	严华成	杨慧兰	杨洪艳	杨 敏	杨晓军
杨泽民	杨忠奇	叶丽卡	余细勇	张曹进	曾国华	郑劲平
朱 泉	赵树进	张新春	张晓露	张 营	曾晓晖	钟诗龙
邹燕琴						

序

药物临床试验是指任何在人体（病人或健康志愿者）进行的药物系统性研究，以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性。每一种药品在进入市场前都必须经历人体试验阶段，而每种药品在实施人体临床试验时都涉及试验方案，从某种意义上讲，试验方案的质量决定着临床研究的质量。而临床研究的质量取决于对合理方案体系的选取与执行。

我国的药物临床实验研究起步晚，虽然发展迅猛并取得了一定的进步与成果，但起点低、发展时间短、许多临床研究的方案体系不够完善等因素依然制约着我国药物临床试验产业的发展，因而与欧美发达国家相比仍有很大的差距。我国药物临床试验研究可以查阅的书籍数量也很有限，此次我非常高兴得知由广东省医学科学院（广东省人民医院）林曙光教授、余细勇教授带领的专家组编著了新书《药物临床试验与评价技术规范》，并且很荣幸能为此书作序，也很兴奋在我国的药物临床试验产业的发展历程中又多了一颗硕果供大家分享。

广东省一直以来都是我国生物医药大省，凝聚了众多行业知名专家，如广东省人民医院（广东省医学科学院）林曙光教授、吴一龙教授、余细勇教授，广东省中医院梁伟雄教授、中山大学附属肿瘤医院洪明晃教授等。华南地区，尤其广东省，高度开放、兼收并蓄的文化背景造就了省内诸多专家积极对外交流、吸收了国内外先进知识的局面，且他们投身于临床研究多年，掌握了国际临床研究的最新进展、行业标准、行业要求，具有丰富的经验，相信他们的努力将对我国药物临床研究应用技术的规范化与标准化发展起到重要的推动作用，在促进我国医药事业发展的同时提高我国药物临床试验领域的国际竞争力。

目前，我国要成为药物临床试验强国还有很长的路要走，在此，我希望有更多的行业专家投身于我国的药物临床试验产业中来，打造我们自己的名片，为药物临床试验的发展贡献更多的光和热！

李见明

国家食品药品监督管理局认证中心

2014年2月

前 言

目前全球药物临床试验研究领域的发展格局可分为：①高度发达国家，如美国、欧盟、日本；②中等发展国家，如新加坡、澳大利亚等；③发展中国家，如印度、中国、东欧各国等。为了更快获得研究结果，同时降低研究投入和成本，美国制药行业的后期人体临床试验大多在国外进行。仅在 2008 年，美国 FDA 收到的新药物报批申请中就有 80% 拥有海外临床试验数据。海外临床试验成为了当今的潮流，美国排名前 20 的制药公司将它们 1/3 的临床试验放在了其他国家。

中国在药物临床试验研究领域虽然取得了长足的进步，但在全球临床试验发展格局中依然居于落后地位，药物临床试验作为药物研发创新体系中最重要的一环，仍然未得到足够的重视。北京拥有的药物临床试验机构数量位居全国第一，涵盖了临床全部治疗领域，这为北京参与国际多中心临床研究奠定了良好的基础。北京同时成立了新药创制产学研联盟，采用院所和企业共建的模式，完善了产学研对接的上下游体系，重点开展新药中试平台建设、临床研究指导中心建设、品种研发与转化建设以及人才培养基地建设等四方面工作。长三角地区生物医药临床研究业务在近几年发展迅速，拥有以精鼎医药、维欧医药科技、睿星基因为代表的从事临床研究服务的企业，主要为客户提供临床试验方案设计、组织实施、临床监督、数据管理等服务。上海市重点打造的“药谷”张江园区在临床研究、药品注册申报等方面的服务能力提升快速，目前该园区拥有以方达医药、桑迪亚等为代表的中国制药公司，其研发的医药产品能够直接向美国食品药品监督管理局（FDA）提供申报业务。

广东省目前有国家药物临床试验机构 40 多家，涵盖了药物临床试验的所有专业，无论是机构数量还是专业覆盖面都在国内处于先进行列。虽然各临床试验机构在某些专业领域较具实力，但在国内外多中心临床试验中取得领导权的几率却很小，与广东的经济发展地位不相匹配，尤其是与广东从生物医药产业大省向生物医药强省迈进的步伐极不协调。因此，在政府的引导下，整合资源、共同发展的战略显得十分必要。在这种情况下，广东华南药物临床评价中心在广东省科学技术厅、广东省卫生与计生委、广东省食品药品监督管理局的支持下应运而生，开创了国际新药研发产业链上临床试验“区域性集团军”。本书所涉及的 7 个专业部分病种的药物临床试验技术规范，是以广东华南药物临床评价中心为中心枢纽，联合广东省内 7 家大型综合性医院（广东省人民医院、广东省中医院、南方医院、广州军区广州总医院、广州医科大学附属第一医院、广州中医药大学第一附属医院、广州市脑科医院）的专家根据各自医院的特色，编写了 7 个方向的药物临床试验技术规范，目的是为了提高药物临床试验方案设计水平，改善药物临床研究的质量。

本书分为 7 篇，分别介绍抗菌药物、心血管药物、消化系统药物、神经系统药物、皮肤外用药、肿瘤药物、中药共 7 个专业的药物临床试验技术规范，可供各制药企业的研究人员、CRO、药物临床研究、国家药物临床试验机构办公室人员等参考，也可供有关学科的研究人员参考。

由于受专业水平的限制，书中可能存在一些不足之处，欢迎读者批评指正。电子邮箱：gdcde@163.com。

余细勇 赵树进

2014 年 2 月

目 录

第一章 抗菌药物临床试验技术规范	1
第一节 抗菌药物临床试验方案设计技术规范	1
第二节 社区获得性细菌性肺炎感染抗菌药物临床试验技术规范	6
第三节 合并慢性阻塞性肺疾病的慢支炎患者急性细菌性急性感染加重抗菌药物临床 试验技术规范	16
第四节 复杂性泌尿道感染抗菌药物临床试验技术规范	25
第五节 复杂性腹腔感染抗菌药物临床试验技术规范	34
第六节 细菌性阴道炎抗菌药物临床试验技术规范	43
第二章 心血管药物临床试验技术规范	50
第一节 抗高血压药物临床试验技术规范	50
第二节 抗心肌缺血药物临床试验技术规范	55
第三节 抗心力衰竭药物临床试验技术规范	64
第四节 抗血栓药物临床试验技术规范	69
第五节 抗心律失常药物临床试验技术规范	75
第六节 治疗肺动脉高压药物临床试验技术规范	80
第七节 心血管药物临床试验统计学设计、数据处理与统计分析技术规范	85
第八节 心血管药物临床试验中特殊诊疗技术操作规范	91
第三章 消化系统药物临床试验技术规范	111
第一节 治疗上消化道出血新药临床试验技术规范	111
第二节 治疗消化性溃疡新药临床试验技术规范	115
第三节 治疗功能性消化不良中药新药临床试验技术规范	119
第四节 治疗溃疡性结肠炎药物临床试验技术规范	125
第四章 神经系统药物临床试验技术规范	129
第一节 精神药物临床试验方案设计技术规范	129
第二节 治疗精神分裂症药物临床试验技术规范	134
第三节 治疗双相障碍药物临床试验技术规范	141
第四节 治疗抑郁症药物临床试验技术规范	147
第五章 皮肤外用药物临床试验技术规范	157
第一节 皮肤外用药物临床试验方案设计技术规范	157
第二节 治疗寻常痤疮药物临床试验技术规范	162
第三节 治疗银屑病药物临床试验技术规范	172
第四节 单纯疱疹外用药物临床试验技术规范	181
第五节 皮肤专科特殊临床检测技术规范	192
第六节 急性皮炎临床救治技术规范	195

第六章 肿瘤药物临床试验技术规范	199
第一节 肿瘤药物临床试验方案设计规范	199
第二节 肝癌药物临床试验技术规范	216
第三节 非小细胞肺癌药物临床试验技术规范	229
第四节 胃癌药物临床试验技术规范	236
第五节 鼻咽癌药物临床试验技术规范	243
第七章 中药及天然药物临床试验技术规范	250
第一节 中药及天然药物治疗更年期综合征临床试验技术规范	250
第二节 中药及天然药物治疗脑出血临床试验技术规范	260
第三节 中药及天然药物治疗乳腺增生病临床试验技术规范	278
第四节 中药及天然药物治疗特应性皮炎临床试验技术规范	286
附录 I ICH 国际药物临床试验管理规范	292
附录 II 药物 I 期临床试验管理指导原则（试行）	320
附录 III 化学药物和生物制品临床试验的生物统计学技术指导原则	327

第一章 抗菌药物临床试验技术规范

第一节 抗菌药物临床试验方案设计技术规范

一、概述

抗菌药物（antibacterial agents）是指具有杀菌或抑菌活性，主要供全身应用（含口服、肌注、静注、静滴等，部分也可用于局部）的各种抗生素、磺胺药、异烟肼、吡咯类、硝咪唑类、喹诺酮类、呋喃等化学药物。抗菌药物包括抗细菌药物和抗真菌药物，本指导原则所涉及的抗菌药物仅指具有抗细菌作用的抗菌药物。

感染性疾病的症状和体征是多样的，如急性细菌性上呼吸道感染（咽炎及扁桃体炎），急性细菌性下呼吸道感染（急性气管-支气管炎、慢性支气管炎急性发作、支气管扩张合并感染、社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、肺脓肿、脓胸），尿路感染（膀胱炎、肾盂肾炎），急性感染性腹泻，细菌性脑膜炎及脑脓肿，败血症，感染性心内膜炎，腹腔感染，皮肤及软组织感染等。感染性疾病的治疗需要结合具体病种、菌种特点制定明确的针对性抗菌治疗。

抗菌药物的临床试验遵循药物研究和开发的基本规律，遵循《药物临床试验质量管理规范》的相关要求，探索病种和用药剂量，最终确认药物的安全性和有效性，并为药物注册、临床应用以及药物说明书的撰写提供依据^[1]。

抗菌药物的临床试验要体现抗菌药物自身的特点，要探索其杀灭或抑制细菌生长的机理，要确认其对疾病的治疗作用，因此，既要反映药物对细菌的抗菌作用及效果，也要反映机体对药物的代谢过程，以及药物对机体感染的疗效和不良影响，同时还需要注意细菌耐药性问题。

二、临床试验的一般考虑

所有临床研究的问题应得到解决，并纳入整体方案设计，包括临床前问题（如化学、毒理学/药理学、体外微生物学问题），以及临床问题（如药代动力学、方案设计、实施、合规性、疗效和安全性结果问题）。

本章节重点论述抗菌药物临床试验方案设计的技术规范。

三、抗菌药物临床试验方案设计的考虑

虽然大家期望每一种感染性疾病都有个体化的临床试验指南清晰而且详细地描述具体试验步骤、试验过程、疗效评估时间点等，但由于药物类别、疾病状态和受试人群的不同，抗菌药物临床试验方案设计应考虑到所试验的特定药物的唯一性。

（一）目的

在临床试验之前，必须明确试验的目的，包括但不限于对药物、剂量、目标人群和研究目的的探讨。

（二）试验人群

入选入组的受试者应患有待研究的疾病。在大多数的临床试验中，男性或女性的成年患者入选并指定了他（她）们的年龄范围。在一般情况下，将来可能用药的人群都应该纳入临床试验，如小儿患者、妊娠哺乳患者或肾功能衰竭患者，应与审核部门在试验方案设计时加以讨论。一旦受试者被确证为患有待研究的感染疾病并入组试验，则应尽一切努力，以确保必要的信息收集和受试者完成试验。

（三）设计方法^[2]

1. 盲法

研究应尽可能双盲（研究者和受试者均盲），以避免偏倚。当不具备双盲条件时，应该提供合理的论证，且试验方案中应该阐明如何保证参加者的客观性。例如，以微生物培养结果为主要终点时，可在实验室中屏蔽受试者治疗和测试样本获得的信息；以影像检查或组织学检查为主要终点时，应将受试者治疗的所有方面对评价者设盲。

2. 开放试验

在开放试验中，为避免研究者在病例入选时出现选择偏倚，要求每位研究者或者每个试验中心应建立受试者入选日志（当适合时）。该日志应在受试者入选之初即启用。日志应该记录每一被筛选者未被入选本研究的原因。入选日志应作为新药注册的组成部分来备份，并将在疗效评估时使用。

3. 随机化

生物统计部门基于分层和区组随机的设定，由计算机生成响应的随机表，入组时应随机分配患者接受试验用药物。不符合入选标准或符合任何排除标准的患者在任何情况下均不能随机进入研究，如果一旦发现不满足研究标准的患者错误随机，或不正确的开始治疗，或患者入选后不满足研究标准，需进行讨论退出研究。

4. 对照

在抗菌药物的临床试验中很少使用安慰剂对照，通常采用阳性对照试验，试验药物与阳性对照药对比显示非劣性或优效性。一般建议所选用的阳性对照药也应为当前治疗指南中推荐使用的药物。

5. 多中心及国际多中心

抗菌药物多中心临床试验必须遵循一个共同制订的试验方案，各中心试验组和对照组例数的比例应与总样本的比例相同。

目前多中心临床试验所选择的承担单位数量及每个中心可评价患者的最小数目并无明确的规定，为保证及时获得数据，应结合药物和拟观察病种的具体情况选择多个承担单位。一般要求选择不同地区的至少3～5个临床试验中心参与，且每个中心受试者数量不应超过受试者总数的40%。

因为已知病原微生物易感性模式和不同感染性疾病的病原微生物在世界不同的地方有所不同，因此，应该关注和重视国际多中心临床试验中某些国外感染性疾病数据与本土人群的相关性。

进行多中心临床试验时，要说明如何控制因治疗、研究中心或者研究者引起的潜在偏倚。

6. 样本量

样本量必须足够大，以支持其研究目的，以及说明重要亚组（如性别、年龄、种族等）中的安全性和有效性问题。用于计算样本大小的方法必须在试验方案中明确说明。样本量主要根据试验的主要指标来确定，试验设计的检验类型、主要指标的性质、临床公认的有意义的差值、检验统计量、检验假设、Ⅰ类和Ⅱ类错误的概率等都对样本量产生影响。样本量大小应能反映主要终点是通过置信区间还是显著性检验来进行评价。所选择的样本大小与计算方法应该考虑到由于违反试验方案、阴性培养结果、无法用药、失访和其他结果遗失所导致的预期的患者丢失。另外，还应考虑中心效应的影响。

（四）入排标准

1. 入选标准

入选的受试者应患有待研究的感染性疾病，确定受试者是否符合入选的标准应遵循《各种感染疾病个体化指南》。具体应根据受试者的临床症状、影像学 and 微生物学的结果进行入组筛选。受试者应有一份完整的病史和体格检查的项目，既要确认符合入选标准，也要确认符合排除标准。

2. 排除标准

制订排除标准的主要目的是：①把未患有要研究感染性疾病的患者排除在外；②把病情已经进展至药物干预太迟或不足以显示效果的阶段的患者排除在外；③保护患者，以免出现潜在的不可接受的不良事件；④把患有严重基础疾病以至于干扰安全性有效性评估的患者排除在外，即如果患者的病情、基础情况以及其他条件有导致无法获得药物安全有效性方面信息的风险时，就应该把其排除在研究之外。

排除标准包括如下内容：①患者对受试药物或同类药物有已知/可疑的过敏，或已知/可疑的严重不良反应；②在入选前1个月以内曾接受过其他试验药物治疗，在入组前7天内因为相同的症状接受抗菌药物治疗的患者；③正在服用有导致明显的药物相互作用风险的药物的患者；④正在接受其他治疗或有其他疾病可能影响药物有效性和安全性评价的患者；⑤以前入组该试验的患者；⑥患者有其他伴随情况，研究者认为其有可能干扰结果评价或无法完成试验治疗或无法随访的；⑦患者伴随其他感染，需加用其他抗感染药物的；⑧正在接受血透、腹透、血浆去除术或血液灌流治疗的肾功能不全患者。

（五）临床微生物学问题

具有专业资质的微生物学实验室及微生物学家；在抗菌药物临床试验方案中应尽可能详细描述标本采集、转运、分离、鉴定、细菌培养、药敏试验、血清学诊断或直接免疫学和分子测序及质量控制等，并列出具体的临床和微生物学诊断和疗效评估的标准。

（六）药物选择和给药方案

有关药物选择和给药方案、对照药物以及合并用药的决定，应该根据药物的药代动力学特征、预期患者的治疗结果、对照药物的已知信息以及合并用药的作用来综合衡量考虑。

1. 试验药选择

试验药给药方案的选择应当考虑药学研究、非临床研究以及所研究的疾病和试验人群等方面的研究结果。应当明确表明试验药的给药途径和具体给药方法，给药方法应结合药物剂型来详细描述。例如，①口服给药的药物，应规定餐前或餐后服药；②肌肉注射/静脉给药（滴注或注射）的药物，应详细说明药物的配制情况，明确给药部位，静脉给药的药物还应注明给药持续时间。

2. 对照药选择

选择对照药需考虑满足下列条件：①该药被FDA批准用于治疗被研究的疾病，其抗菌谱可与试验药不完全一致；②该药具有良好的体外抗致病菌的活性；③药物可以双盲的方式被检验。

3. 合并用药

需明确规定禁止和允许合并应用的药物，并对合并用药详细记录。由于开始治疗前约1周内，以及在研究期间和随访期间使用其他抗菌药或其他处方和非处方药物可能影响患者的临床过程，所以应该报告并需详细记录。

（七）随访时间点的设定

试验方案应提供患者评价访视的日程安排，并且应规定每次访视时间和具体执行的研究安排。在所

有研究中，至少应有 2 次访视，即入组访视和治愈检验访视。在大多数研究中，需要增加访视时间点，并应当在病例报告表（CRF）中记录访视中获得的调查结果。

可以将访视分类如下：

1. 治疗前访视

通常在治疗开始之前进行。主要是对患者进行疾病的基线指征和症状评价，获取病史，进行身体检查，留取血样和尿样，用于实验室检验。在大多数研究中，获取标本用于微生物培养，根据试验适应证的情况可以进行影像学检查（如 X 射线）。

2. 治疗中访视

评价患者是否对治疗产生反应和是否耐受试验药物，也可以用于审查任何基线微生物培养及药敏试验结果以确定治疗是否应当进行调整。这种访视一般根据需要进行选择。

3. 治疗结束访视

可以评价患者对治疗的反应及患者对药物的任何不良反应，并通过实验室检验评价安全性。

4. 治愈检验访视/治疗后访视

基于对药物的安全有效性作出最终评价。

治愈访视时间点的选择，应该考虑被研究的疾病以及药物的药代动力学特征。对于多数半衰期短的药物，治愈访视应该安排在治疗完成后数日或者数周内进行。如果药物的半衰期长，治愈访视应该安排在治疗完成后 1 周或者 2 周内进行。

（八）疗效评价^[3]

抗菌药物最终疗效评价应根据临床疗效、细菌学疗效和综合疗效三个方面进行综合考虑。

1. 临床疗效

临床疗效评价是对患者治疗结果的判断，是基于比较患者基线和治疗结束后随访时的症状和体征及其他非微生物学指标（如影像学指标）的基础上做出的。临床疗效分为治愈和无效。因此，应当在制订方案时有明确量化的定义，达到某一定程度可归入治愈，否则应归入无效。

（1）治愈。治愈是指患者在治疗结束后随访时，所有入选时的临床表现和体征都已经消失或完全恢复正常，且影像学 and 实验室检查等非微生物学指标均已恢复正常。

实际情况下，在某些适应证中，治疗结束后随访时可能仍会观察到一些临床症状或体征，或仍存在一些非微生物学指标的异常。如果上述情况是生理状态下存在的，或其仅提示感染后状态或基础疾病，而不是提示活动的感染，则也可认为是临床治愈。

（2）无效。患者在治疗结束后随访时，所有入选时的症状、体征持续或不完全消失或恶化；或者出现了这一疾病的新的症状或体征和/或使用了其他的针对这一疾病的抗菌治疗措施，因此那些症状及体征有一定程度改善，但仍需要改变治疗或增加治疗方案的患者，仍应被划为无效。

鉴于患者可能存在因为对足够疗程的治疗反应差而被划为无效（疗效无效），也可能因为不良事件而停药和未接受足够疗程的治疗而表现出对治疗反应差（不良事件无效），也应划为无效。

2. 细菌学疗效

细菌学疗效是指在完成治疗并经过恰当时间的随访后，根据最终确定的微生物学转归情况及敏感性测定情况对细菌清除、敏感及耐药情况的分析和判断。这种分析或判断是以细菌培养结果（绝大多数情况下）、血清学结果（仅用于无适当培养方法的情况）或分子生物学结果（仅用于无适当培养方法及血清学方法的情况）为基础的。细菌学疗效评价时重点关注的是这一药物能否清除病原体，或者说病原体是否持续存在。

进行细菌学疗效评价时尚需考虑其他因素，如使用这一药物是否诱导了细菌耐药性，或者药物是否使患者对其他新的病原体易感等。因此，在研究报告中应列举所有出现的细菌学结果。

（1）有关细菌学清除的定义。

（i）清除。

(a) 明确的清除：治疗后来自原感染部位的标本未培养出原感染的病原体。(b) 假定清除：因某些疾病症状体征的消失，使得可培养的材料无法获取（如痰液）；或者获取标本的方法对于康复的患者侵袭性过强，则认为细菌学结果为假定清除。为了最终分析的需要，上述两种清除的分类可以合并用于计算清除率。

(ii) 未清除。

(a) 明确的未清除：治疗后，来自原感染部位的标本中仍然培养出原感染的病原体。(b) 假定未清除：对于被判断为临床无效的患者，其培养未作或不可能作的情况下，可假定病原体未清除。为了最终分析的需要，上述两种未清除的分类可以合并用于计算未清除率。

(iii) 部分清除。

治疗结束后，在原感染部位分离的多种致病菌中有一种已被清除。

(2) 二重感染。从正接受治疗的具有感染症状和体征的患者提取的标本中分离出除原病原体外的新的病原体。

(3) 复发。从治疗结束后随访的培养中分离出原病原体。注意：在治疗结束后随访之前，分离出原病原体，被认为是未清除。

(4) 再燃。疗程结束后，在出现感染症状和体征的患者中培养出新的病原体。

(5) 定植。在没有感染症状和体征的患者中培养出微生物。

3. 综合疗效

综合疗效仅评价细菌培养阳性病例，是指对细菌培养阳性患者的症状、体征、影像学、实验室检查以及病原检查在治疗前后的变化情况所进行的综合分析和判断，是对临床结果和细菌学结果综合考虑后所进行的评价。进行综合疗效分析和判断的时间与细菌学疗效一致，是在完成治疗并经过恰当时间的随访后进行的。综合疗效分为治愈和无效。

(1) 治愈。患者在治疗结束后随访时临床治愈，且细菌清除或假定清除。

(2) 无效。患者在治疗结束后随访时临床无效或者细菌未清除、假定未清除和部分清除，或者两者兼有。这意味着如果患者临床和细菌学结果中的某项为无效而另一项缺失，则综合疗效应判为无效。

需要注意的是，进行综合疗效分析时还要对临床疗效和细菌学疗效的一致性进行分析。

(九) 安全性评价

在对于临床试验中出现的任何异常症状、体征、实验室检查或其他特殊检查进行详细记录的同时，应对其进行关联性评价。根据国家《药品不良反应报告和监测管理办法》，关联性评价分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价等。

在对安全性进行分析时，要尽可能结合药物的化学结构、药理作用特点、已上市同类药的不良反应、药物与不良反应的出现是否有时间关系、不良反应的性质与药物的药理作用是否相符合、停药后反应是否有所减轻、重复用药时反应是否重现、与伴发疾病或同用的其他类药物的关系等方面进行考虑，对安全性的具体内容及程度做出评价，并对后期的临床使用提出建议。

(十) 临床监察和质量控制

为保证遵循临床试验方案和 GCP 的要求，在试验过程中充分、及时和适当的监察对确保提交的数据的完整性和有效性是至关重要的。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 抗菌药物临床试验技术指导原则 [S], 第三稿. 2007.
- [2] U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Guidance for Industry Developing Antimicrobial Drugs General Considerations for Clinical Trials [S]. 1998. 7.
- [3] U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research

(广州医科大学附属第一医院 黎毅敏 莫红缨)

第二节 社区获得性细菌性肺炎感染抗菌药物临床试验技术规范

一、概述

社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP) 是指在院外罹患的感染性肺实质 (含肺泡壁即广义上的肺间质) 炎症, 包括具有明确潜伏期的病原体感染而在入院后平均潜伏期内发病的肺炎。CAP 是威胁人类健康的常见感染性疾病之一, 其致病原的组成和耐药性在不同国家、不同地区之间存在着明显差异, 而且随着时间的推移而不断变迁。美国每年 CAP 患者 300 万~560 万例, 直接医疗费用 84 亿~97 亿美元, 其病死率位于死亡原因的第 7 位。在英国每年因肺炎而住院的约占人口总数的 0.1%, CAP 患者的病死率为 6%~21%。在拉丁美洲, CAP 的发生和流行也是非常普遍的, 阿根廷每年有 12 万例 CAP 患者, 智利每年有 17 万例 CAP 患者, 而在巴西每年就有 192 万 CAP 患者。在中国, 每年因 CAP 死亡的约 12.5 万人, 占 CAP 患者的 5%。CAP 曾被称为“人类死亡的船长”。虽然抗生素广泛应用, 新的抗生素不断问世, 但是 CAP 的病死率并无明显下降, 仍是感染性疾病死亡的首要原因。

根据致病微生物的种类, 可将 CAP 分为以下几类^[1]。

(1) 细菌性肺炎: 常见的病原体包括肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、甲型溶血性链球菌、肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌等。

(2) 非典型肺炎: 病原体主要指肺炎支原体、肺炎衣原体、嗜肺军团菌等。

(3) 病毒性肺炎: 常见的病原体包括冠状病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、麻疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等。

(4) 真菌性肺炎: 主要的病原体有念珠菌、曲霉、毛霉、隐球菌、肺孢子菌、奴卡菌、放线菌等。

(5) 其他病原体所致肺炎: 病原体有立克次体 (如 Q 热立克次体)、弓形虫 (如鼠弓形虫)、寄生虫 (如肺包虫、肺吸虫、血吸虫等)。

流行病学 CAP 病原学对临床诊断和治疗有重要意义。然而, CAP 的病原学很难通过临床表现、影像学改变或常规实验室检查结果来判断, 即使应用多种实验室检测技术, CAP 病原分离率也很少超过 50%。因此, 国内外进行了大量流行病学研究, 旨在为临床提供 CAP 的常见病原谱。调查研究结果显示, CAP 病原学分布有明显的地区差异, 汇总美国、欧洲、日本、阿根廷等国家及地区 CAP 病原体流行病学调研数据可见: 肺炎链球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、流感嗜血杆菌等感染以及混合感染是 CAP 的主要病原体。我国开展的多个大型前瞻性 CAP 病原谱调查结果显示, 肺炎链球菌仍是常见的病原体。但随着时间的推移, 肺炎支原体等非典型病原体所占比例不断增加, 目前已达到 20%~30%^[2]。

正常的呼吸道防御机制使气管隆凸以下的呼吸道保持无菌。是否发生肺炎取决于两个因素。如果病原体数量多、毒力强和 (或) 宿主呼吸道局部和全身免疫防御机制损害, 即可发生肺炎。病原体可通过下列途径引起 CAP: ①空气吸入; ②血流播散; ③临近感染部位蔓延; ④上呼吸道定植菌的误吸。肺炎的典型病理改变包括充血期、红色肝变期、灰色肝变期及消散期。病原体抵达下呼吸道, 孳生繁殖, 引起肺泡毛细血管充血、水肿, 肺泡内浆液渗出及红白细胞浸润, 白细胞吞噬细菌, 继而纤维蛋白渗出物溶解吸收, 肺泡重新充气。除金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、军团菌等可引起肺组织的坏死性病变而形成空洞外, 大多数肺炎治愈后不留疤痕, 肺的结构和功能均可恢复。极个别患者肺泡内纤维蛋白吸收不完全, 甚至有成纤维细胞形成, 形成机化性肺炎。

为了规范用药和减小耐药性, 各国都制订了 CAP 诊治指南, 其中经验性抗菌治疗的基本原则为:

①明确诊断,确定抗菌治疗指征,抗菌药物仅适用于细菌性和非典型病原体性肺炎;②根据病情严重程度评估进行分级治疗;③尽早开始初始的经验性抗菌治疗;④重视和提高住院 CAP 患者的病原学诊断水平,以改善后续治疗;⑤参考指南并结合当地病原菌耐药性资料优化治疗策略,以求最佳疗效和最少耐药;⑥运用抗菌药物的药动学/药效学原理指导临床用药;⑦参考药物经济学评价选择药物^[3-4]。

对于重症 CAP 感染者,2001 年 3 月第 21 届国际急诊医学和临护医学研讨会,以及同年 7 月第 22 届国际化学治疗会议均先后提出“降阶梯治疗”策略^[5]。该策略包括两个阶段:第一阶段使用广谱抗菌药进行经验性治疗;第二阶段降级使用相对窄谱的抗菌药,既要求最初经验性治疗的“广覆盖”,又要避免广谱抗菌药治疗方案的不适当应用或滥用现象。因此,应评估肺炎的严重程度,根据有无基础疾病与不同病原微生物的关系等因素选择适当的药物治疗方案,且 CAP 的初始治疗应包括覆盖不典型病原体的抗菌药物。CAP 仍然是全世界需要面临的感染性疾病,虽然当今诊治手段不断进步,但它仍然时时威胁着人类的健康,给人们造成重大的经济负担,如何正确诊断与合理化治疗仍然是临床医师需要严肃对待的问题。

二、社区获得性细菌性肺炎感染临床试验方案设计规范

(一) 研究的一般考虑

1. 社区获得性细菌性肺炎的定义

社区获得性细菌性肺炎(community-acquired bacterial pneumonia, CABP)是指在成年病人的急性肺炎感染中,肺实质病变,伴有发烧或体温过低、畏寒、寒颤、咳嗽、胸痛、呼吸困难,以及存在着一个新的大叶性肺炎或肺叶中存在胸片渗透等症状。

2. 试验人群^[6]

试验人群应该是 18 岁以上 CABP 男性或女性患者。除了有前面描述的临床综合征外,根据放射学和微生物学入选标准定义,确认为社区获得性细菌性肺炎,且疾病的严重程度根据肺炎预后 PORT 分级(见本节附录)。

3. 关于药动学/药效学研究

如果以往未开展此类研究,则应通过感染的体外模型或动物模型评估药物的药代动力学/药效动力学(PK/PD)学特征。临床试验开始之前,申办方需要确立与抗菌活性相关的以及与获得预期终点目标所需的 PK/PD 指标。临床前 PK/PD 的评估结果应与 I 期临床试验时的 PK 评估结果综合考虑,以确立 II 期和 III 期临床试验评估时的最佳给药方案。我们推荐早期临床试验(如 II 期临床试验)选择剂量-疗效试验设计,以便在选择药物剂量时权衡其效益与风险,确保不会使用次优剂量或过多剂量(超过最佳疗效的使用剂量),通常可防止出现非预期或非认知的剂量相关毒性作用。

在 II 期和 III 期临床试验中,可选择性进行药代动力学亚研究。从患者中抽样,以便评估患者中的药物暴露情况。在 II 期临床试验中收集的 PK 相关信息可用于探究暴露-疗效的关系,以便在 III 期临床试验的进一步评估中选择合理的给药方案。在 III 期临床试验中收集的 PK 相关信息可用于解释在临床试验中可能出现的各种疗效或安全性问题。

通过药代动力学/药效动力学试验,要尽可能明确抗菌药物的作用特点,区分其是属于时间依赖性还是属于浓度依赖性抗菌药物,探索抗菌药物 PK/PD 参数与参数值,并结合这些参数值在临床试验中寻找合理的给药方案。

4. 随机化、盲法和分层

生物统计部门基于分层和区组随机的设定,由计算机生成响应的随机表,入组时应随机分配患者接受试验用药物。除某些不得不进行单盲或者开放性的试验外,所有试验应为多中心、双盲、对照良好的临床试验。如果为单盲或者开放性试验,则申办方应该与国家食品药品监督管理局(以下简称 CFDA)探讨可能存在的偏倚和如何消除偏倚问题。不符合研究入选标准或符合任何排除标准的患者在任

何情况下均不能随机进入研究，如果一旦发现不满足研究标准的患者错误随机，或不正确的开始治疗，或患者入选后不满足研究标准，需进行讨论退出研究。

5. 疗效评估考虑

社区获得性细菌性肺炎的治疗反应表现为临床症状和体征部分或完全恢复，影像学 and 实验室检查等非微生物学指标部分或完全恢复或改善，以及病原菌部分或完全清除。疗效评价标准将取决于治疗的 CABP 及其临床和微生物学特征，一般应从临床疗效、细菌学疗效和综合疗效评定三个方面分别进行，并综合考虑。

进行综合疗效分析时还要对临床疗效和细菌学疗效的一致性进行分析。如果一致性为 100%，则临床疗效、细菌学疗效和综合疗效是一致的。在部分临床试验中，临床疗效和细菌学疗效可能不完全一致，对此不一致的原因应进行分析说明。

6. 安全性评估考虑

在对于临床试验中出现的任何异常症状、体征、实验室检查或其他特殊检查进行详细记录的同时，应对其进行关联性评价。根据关联性分析结果，对于确认的不良反应，要按照器官系统或不良事件症候群进行分类，并根据严重程度考虑是否为严重不良事件。

在对安全性进行分析时，要尽可能结合药物的化学结构、药理作用特点、已上市同类药的不良反应、药物与不良反应的出现是否有时间关系、不良反应的性质与药物的药理作用是否相符合、停药后反应是否有所减轻、重复用药时反应是否重现、与伴发疾病或同用的其他类药物的关系等方面进行考虑，对安全性的具体内容及程度做出评价，并对后期的临床使用提出建议。

7. 药物适应抗菌谱评估

研究药物的适应证是与细菌学相关的，应尽力确保治疗前细菌培养有足够的阳性率。适应证最终应根据临床试验中培养所得的细菌种类及株数确定。能够纳入 CABP 适应证中的细菌，应同时满足两个条件：其一是这种细菌应为 CABP 的致病菌，临床治愈的病例数应至少占该病种观察例数的 10%；其二是该临床治愈病例的细菌学疗效应为清除或假定清除。

(二) 入选标准^[7]

CABP 的诊断应根据以下临床影像学 and 微生物学的标准。

1. 一般要求

18 岁及以上男性和女性。

2. 临床标准

急性疾病（病程 ≤ 7 天）伴以下至少 3 个下呼吸道感染的临床体征和症状：

- (1) 新发或加重的咳嗽；
- (2) 脓性痰或痰的性状改变；
- (3) 听诊结果符合肺炎症状（如啰音、羊鸣音、实变）；
- (4) 呼吸困难、呼吸急促或低氧血症（室内空气条件下 O_2 饱和度 < 90% 或 p_{O_2} < 60 mmHg*）；
- (5) 发热，口测体温大于 38℃（直肠或鼓膜温 > 38.5℃）或体温过低（< 35℃）；
- (6) 白细胞计数大于 10 000/mm³ 或小于 4500/mm³；
- (7) 不论白细胞计数多少，未成熟中性粒细胞（杆状中性粒细胞）大于 15%；
- (8) 推荐使用肺炎严重指数或肺炎患者的治疗效果的分类系统确定每名患者的风险（见本节“三、（一）”）；
- (9) 育龄女性和绝经时间短于 2 年的女性患者必须同意在本研究期间使用非常有效的避孕措施（如避孕套加杀精剂、复方口服避孕药、植入剂、注射剂、留置宫内避孕器、禁欲或伴侣结扎输精管）；

* mmHg 为废弃单位，1 mmHg ≈ 133 Pa。

(10) 在进行任何具体研究的操作前, 患者必须提供书面知情同意书, 自愿并具备遵守所有研究程序的能力。

3. 影像学标准

放射学检查确认的肺炎 (CXR 或 CT 显示新发的或进展性肺部浸润, 符合细菌性肺炎标准)。

4. 微生物学标准

在入组时, 应在所有患者中获得足够的呼吸道分泌物标本, 并送到实验室进行革兰氏染色, 培养, 然后从分离病原菌的标本中进行体外抗菌敏感性测试。标本应根据公认的方法进行处理, 并执行革兰氏染色涂片镜检。有少于 10 个鳞状上皮细胞和大于 25 个中性粒细胞于低倍视野 (放大 100 倍) 的标本被认为是适合纳入呼吸道培养结果的评价。

(三) 排除标准

满足下列任何一条排除标准的患者, 均不得参加本研究:

- (1) 非典型肺炎;
- (2) 病毒性肺炎;
- (3) 吸入性肺炎;
- (4) 医院获得性肺炎, 包括呼吸机相关性肺炎;
- (5) 随机化前使用抗微生物药物治疗 CABP;
- (6) 非感染性原因所致肺部浸润肺栓塞、吸入性化学性肺炎、过敏性肺炎、充血性心力衰竭;
- (7) 患者已知有支气管阻塞或阻塞性肺炎病史 (不排除患者有慢性阻塞性肺病);
- (8) 原发性或转移性肺癌患者;
- (9) 囊性纤维化, 已知或怀疑卡氏肺囊虫肺炎, 或已知或疑似活动性肺结核患者;
- (10) 患有明显的肝脏、血液学或免疫学疾病;
- (11) 参加本研究随机化之前 30 天内参加其他研究药物相关研究。

(四) 药物剂量及给药方案

1. 试验药物

试验药物仅用于本研究, 药物作用机制、体外抗菌活性、既往临床研究 (包括疗效和副作用)、药物使用等更多信息见申办方提供的研究者手册。

2. 对照药物

安慰剂对照试验不适合用于此适应证。对照药物应选择 CFDA 已批准的治疗 CABP 或适于治疗相关细菌性肺炎感染的抗菌药物。此外, 建议所选用的对照药为当前治疗指南中推荐使用的药物。标签上应注明给药剂量、给药方案以及输注速度。

3. 合并用药和研究后治疗

基线期之前 4 周内使用的所有抗微生物药物治疗和非抗微生物药物治疗均须记录在病例报告表 (CRF) 中。排除随机化之前 96 小时内曾使用抗微生物药物治疗 CABP 的患者。

不允许同时使用其他全身性抗微生物药物。除了患者治疗失败之外, 任何需要使用其他全身性抗微生物药物的原因, 都必须在给药前与申办方进行商议 (接受这种治疗的患者应列为排除评估人群)。

考虑到患者的安全健康状况, 根据研究者的慎重考虑可给予其他药物, 并在病例报告表相关章节中记录。

(五) 疗效终点

1. 主要终点

主要终点是判断药物疗效和主要毒副作用最重要的观察指标, 也是研究欲达到的主要目标。不论机