

存在未满足临床需求的严重细菌感染性疾病抗菌药物 临床试验技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 06 月

目 录

一、概述.....	1
（一）疾病特点.....	1
（二）目的及适用范围	1
二、常见问题及技术考虑	2
三、参考文献.....	11

存在未满足临床需求的严重细菌感染性疾病抗菌药物 临床试验技术指导原则

一、概述

（一）疾病特点

细菌耐药一直以来都是全球关注的公共卫生问题。细菌耐药问题导致严重细菌感染性疾病（如，医院获得性细菌性肺炎/呼吸机相关性细菌性肺炎、复杂性尿路感染、血流感染等）患者增多，而且这些患者可能对现有抗菌药物应答不佳甚至无效。

严重细菌感染性疾病的抗菌药物治疗领域，尤其是那些对多种抗菌药物耐药、过敏或不耐受而导致治疗选择有限或缺乏的存在未满足临床需求的患者，迫切需要新的、有效的、安全的抗菌药物。但同时，严重细菌感染性疾病患者抗菌药物临床试验的设计、开展以及研究结果的评估可能面临诸多挑战，如：为降低病死率，需要及早启动经验性抗菌治疗，有些受试者在入组前接受的经验性抗菌治疗可能有效，进而可能影响对试验药物疗效的判断；受试者严重的急性症状（例如，急性感染时出现谵妄）可能会造成获取知情同意和执行其他入组程序困难；受试者细菌病原学诊断不明确；联用的抗菌药物（通常根据经验给药）抗菌谱可能与试验药物重叠，可能造成试验药物疗效评估困难等。

（二）目的及适用范围

本指导原则旨在为存在未满足临床需求（有效的抗菌药物有限或缺乏）的严重细菌感染性疾病患者抗菌药物临床研究提供技术指导，包括化学药品和治疗用生物制品。针对存在未满足临床需求的严重细菌感染性疾病患者，也可以考虑研发仅对一种菌属中的单一菌种或少数菌种具有活性的药物。

本指导原则针对存在未满足临床需求的严重细菌感染性疾病抗菌药物，重点讨论其可能的研发方案和临床试验设计。对于此类抗菌药物的研发，可以在一定程度上采用相对灵活的研发方案，以期既能够提供足够的有效性和安全性证据，又能够推进研发进程。关于临床试验设计和统计分析的一般考虑可参考其他相关指导原则。此外，应同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）等相关指导原则。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、常见问题及技术考虑

1、采用相对灵活研发方案的基本原则

相对灵活的研发方案是基于科学的考量，并非降低技术标准，申请人仍需提供充分的数据证明药物的安全性和有效性以满足批准上市的要求。药物有效性评估须基于充分且良

好对照的临床试验提供充分的数据支持。药物安全性评估也须有充分的数据支持，以确定药物按照拟定说明书使用时的安全性。

2、适用于相对灵活研发方案的抗菌药物类型

相对灵活的研发方案适用于针对治疗选择有限或缺乏的严重细菌感染性疾病患者的抗菌药物研发。这类药物可以是：（1）具有新作用机制，使其对现有抗菌药物的耐药菌具有抗菌活性；（2）增加可以对抗耐药机制的抑制剂；（3）改变分子结构，使其不再容易受对现有抗菌药物的耐药机制影响；或（4）具备其他可能提高疗效的特征。但仅能轻度提高抗菌活性（如，体外试验中抗菌活性提高 2~3 倍）的药物通常不被视为解决未满足临床需求的药物。

如果已经有一种抗菌药物上市用于存在未满足临床需求的严重细菌感染性疾病患者，新的抗菌药物在某些情况下仍可以认为是在相同或相似的适应症中解决未满足的临床需求、并采用相对灵活的研发方案，例如：

（1）已获批抗菌药物的严重不良反应会限制其使用。

（2）已获批抗菌药物的不良反应可能会影响其在某些亚组人群中的使用（例如，可引起肾毒性的药物对于肾功能损害患者不是理想药物）。具有不同不良反应特征的新抗菌药物可以为这部分患者提供一种治疗选择。

（3）批准一种以上的治疗药物可以满足新出现的或预

期的公共卫生需求（如，药物短缺或细菌产生耐药性）。例如，一种药物可能具有新的作用机制，且不受现有耐药机制的影响。

3、治疗单一菌种（或少数菌种）的抗菌药物研发

相对灵活的研发方案也适用于治疗单一菌种（或少数菌种）的抗菌药物。在研发此类药物时，应关注以下方面：（1）目标菌种引起严重感染的几率；（2）为了能够迅速识别因目标病原菌导致感染的受试者，快速诊断检测方法的可用性和可获得性；（3）用于临床实践的快速诊断检测方法的同步开发。

4、采用相对灵活研发方案时的非临床研究考虑

非临床研究应评估试验药物的抗菌活性、作用机制、耐药机制、是否受对其他抗菌药物耐药机制的影响，以及用于治疗选择有限或缺乏的严重细菌感染患者的可能性。

在一定程度上，相对灵活的研发方案中可能临床试验规模较小、研究周期较短或试验数量较少，所获得的安全性数据可能较少，非临床研究在安全性评价中可能将发挥相对更重要的作用。因此，非临床研究评估一般不应简化。关于非临床安全性研究的相关考虑在其他指导原则（如 ICH M3、ICH S6 等）中已有描述，在此不做赘述。

从非临床有效性研究中应至少能获得以下信息：

（1）试验药物的体外抗菌活性，包括目标病原菌代表性

样本的最小抑菌浓度（MIC）；

（2）试验药物在合适的感染动物模型中的体内活性；

（3）从非临床研究中（例如，从合适的感染动物模型中）证明试验药物在相关组织部位可以达到合适的浓度；

（4）试验药物的作用机制，以及对其他抗菌药物的耐药机制是否影响其抗菌活性；

（5）感染动物模型中的药代动力学（PK）/药效学（PD）相关性评估，如与相关动物模型和/或体外模型中抗菌活性相关的 PK/PD 指数（超过 MIC 的游离血浆浓度-时间曲线下面积、超过 MIC 的最大游离血浆浓度、超过 MIC 的时间或其他相关指标）；

（6）与动物模型中抗菌活性相关的 PK/PD 靶值；

（7）基于人体 PK 研究中获得的 PK 数据，在体外感染模型中筛选给药剂量和频次。

5、采用相对灵活研发方案时的临床试验设计考虑

存在未满足临床需求的严重细菌感染性疾病患者抗菌药物的评估，可采用不同方法。申请人可考虑使用下述示例方法，但这些方法可能并不全面，有些方法可能需要同时使用。随着严重细菌感染治疗手段和未满足的临床需求程度不断更新，鼓励申请人尽早与监管机构讨论临床试验设计。

（1）非劣效性临床试验

对于有治疗选择的严重细菌感染，可在非劣效性临床试

验中证明试验药物的有效性。临床试验中使用的阳性对照药物应能为纳入的受试者提供有效的治疗。临床试验所纳入受试者的疾病严重程度和合并症情况应能够代表存在未满足临床需求的患者人群，使其安全性和有效性结果具有普遍适用性。为了进行安全性和有效性的比较，需要随机化试验设计。能够证明试验药物对耐药菌具有活性的非临床研究证据可以为随机临床试验数据提供支持。

鉴于试验药物将仅适用于治疗方案选择有限的患者，非劣效性临床试验中有效性评估所采用的非劣效界值可以比目标适应症临床试验指导原则中通常推荐的非劣效界值稍宽，非劣效界值的选择应基于未满足临床需求的类型以及需求程度。在这种情况下，达到界值的药物将被认为是，与假定的安慰剂相比有效，但其疗效可能不如对照药物。非劣效的主要分析应排除基线病原菌对对照药物耐药的受试者。

临床试验可以富集招募感染目标病原菌的受试者。由于已经有了新治疗选择，因此可以招募对阳性对照药物和试验药物均敏感的目标耐药菌感染的受试者。

（2）优效性临床试验

在随机对照优效性确证临床试验中，可将试验药物与可获得的最佳阳性对照药物进行比较证明其有效性。

通常，优效性临床试验采用标准的统计学显著性水平比较试验药物与无活性的安慰剂，以控制错误判定有效的风险。

然而，在某些情况下，优于现有最佳治疗的“阳性对照药物”更可取。现有最佳治疗预期可能有一定的疗效，尽管现在可能还没有可靠的和可重复性的证据量化疗效的高低。在某些特殊情况下，当预先设计并经商定的显著性水平相对放宽时，所获得的优效性结果可以考虑作为有效性证据。

优效性临床试验设计也可用于检测药物对单一菌种（或少数菌种）的活性。在一项特定感染类型（如，呼吸机相关性细菌性肺炎）的临床试验中，可能难以招募足够数量的受试者。因此，可以招募目标菌种引起的多个不同部位感染的受试者入组临床试验，进行统计推断以确定优效性。

（3）嵌套非劣效性/优效性临床试验

可以考虑嵌套的、阳性对照的非劣效性/优效性临床试验设计。第一步是在基线分离菌株对对照药物敏感的受试者人群中证明试验药物非劣于对照药物。如果非劣效得到证明，第二步是在基线分离菌株进一步被证明对对照药物耐药的受试者中评估优效性。这种分层嵌套设计不需要任何多重性调整来控制整体 I 类错误率。鉴于检验顺序是预先计划的，如果仅仅是在非劣效得到证明后进行优效性检验，则优效性评价不会受到统计惩罚。

只要在细菌培养和药敏试验结果出来之前，对照药物作为经验治疗可能有效，临床试验就可以考虑富集目标耐药菌。在基线病原菌药敏试验结果出来之前，受试者可随机接受试

验药物或对照药物。临床试验方案应规定根据药敏试验结果调整对照组给药方案以提供合适的治疗。制定相关程序充分保护受试者免于接受可避免的低疗效方案是非常重要的。

6、招募不同部位感染的受试者入组同一临床试验的关键考虑

为了研究的可行性，当选择招募多个不同部位感染的受试者入组同一临床试验时，优效性临床试验设计可能是比较适合的，例如对单一菌种（或少数菌种）具有活性的抗菌药物。如合并招募疾病严重程度和致病菌相似的、有密切相关性的感染（如呼吸机相关性细菌性肺炎和血流感染）时，假设非劣效界值是合理的，可以接受非劣效性试验设计。

对于涉及多个部位感染的临床试验，其主要有效性终点可考虑多种选择。一种选择是，基于不同感染部位，采用不同的临床有效性终点。根据每个感染部位的结局，判定每例受试者的结果为成功或失败，并计算每个感染部位的结果（考虑到每个部位的样本量有限）。另一种选择是，如果试验中的感染类型在未治疗时通常是致命的，可以采用全因死亡率作为主要有效性终点。

对于招募多个不同部位感染受试者的临床试验，可能无法明确抗菌药物在某些部位的疗效不如其他部位。临床试验应考虑纳入足够数量或比例的病情更严重的受试者，以解决抗菌药物在某些部位可能疗效欠佳的潜在问题。不同部位感

染亚组的样本量需能够满足可评估性。申请人可考虑采用分层招募等方法确保某些部位感染招募到足够数量的受试者。

7、相对灵活的研发方案中 PK/PD（暴露-反应）数据的价值

应该整合基于近期监测数据获得的相关细菌 MIC 分布信息、动物模型中的 PK/PD（暴露-反应）结果以及人体 PK 试验结果，帮助确定用于临床试验的合适给药剂量和频次。疾病严重程度、感染类型等都可能影响药物暴露量。因此，对于存在未满足临床需求的目标感染类型患者，充分评估 PK 特征和给药方案合理性尤为重要。人体 PK 信息应包括药物在作用部位的分布和暴露量信息（如，上皮细胞衬液浓度和渗透率）。在目标患者人群中评估药物在作用部位的渗透性是最理想的做法，但考虑到在患者中开展该研究的挑战，可以选择在健康受试者中获得药物在作用部位的渗透信息。人体和动物暴露数据的比较应包括对血浆蛋白结合率和作用部位分布率差异的校正。

临床试验中 PK 数据（例如，对所有受试者进行稀疏采样）的收集有助于解决有效性或安全性方面发现的潜在问题，并有助于描述内在和外在因素对 PK 和 PD 的影响。存在未满足临床需求的严重细菌感染性疾病患者通常有严重的合并症，特别是肾功能或肝功能的损害，使得 PK 改变的可能性增大，在药物研发中表征这些受试者的 PK 特征是非常重

要的。例如，在研发早期了解试验药物在肾或肝功能损害受试者中的 PK 特征，有助于招募这类受试者入组临床试验（例如，提供给药剂量和频次调整的指导）。

8、相对灵活的研发方案中药物安全性评估的考虑

考虑到试验药物的潜在获益，其上市前安全性数据库规模应保证足够。通常，相对灵活的研发方案中，药物的安全性数据库应包括大约 300 例使用上市推荐的给药剂量和治疗周期的受试者。该安全性数据库可包括来自临床研究所有阶段的受试者，也可以包括不存在未满足临床需求的受试者。

相对灵活的研发方案可能包括相对较小的安全性数据库，这可能会导致某些潜在严重风险的发生情况无法明确（例如，风险与药物治疗的关联强度、风险的发生率等）。在这种情况下，当符合批准上市的要求时，可能需考虑开展上市后研究或上市后临床试验进一步评估风险。此外，对于此类批准时使用的安全性数据库规模较小的药物，上市后风险管控措施、上市后安全性监测也非常重要，因为一些有关安全性的重要发现可能在上市后临床应用阶段才能显现出来。

通过权衡获益和风险对试验药物的安全性进行评估。对于广泛人群无法接受的风险，在没有其他治疗选择的严重细菌感染性疾病受试者中可能是可以接受的。在对存在未满足临床需求的严重细菌感染性疾病患者进行获益-风险评估时，接受一定程度上较大的不确定性或较高的风险是合适的。

9、适应症拟定的考虑及说明书相关内容的撰写

基于相对灵活研发方案获批的抗菌药物，适应症的描述应能清晰反映药物被批准的适用患者人群，并在【适应症】项下总结用于支持药物上市的现有数据局限性（例如：有限的有效性和/或安全性数据）。如果临床试验纳入了不同部位感染的受试者，则适应症的拟定可能取决于不同部位感染的受试者人数、亚组的结果、亚组之间疗效的一致性。

说明书中【适应症】项下描述可参考以下示例：

XX 药物适用于[治疗方案选择有限或尚无有效治疗方案的（视情况而定）]的[年龄组（如，成人）]患者，用于治疗以下敏感菌引起的[严重细菌感染性疾病，如医院获得性细菌性肺炎、呼吸机相关性细菌性肺炎、复杂性腹腔感染、复杂性尿路感染、血流感染等（视情况而定）]：[列出病原菌的属和种]。该适应症的批准是基于[总结用于支持药物上市的现有数据局限性]。

三、参考文献

1.Antibacterial Therapies for Patients With an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases – Questions and Answers (Revision 1) Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE) (May 2022)

2.Antibacterial Therapies for Patients With an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases Guidance for Industry (August 2017)

3.Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (May 2022)