

复杂性尿路感染和肾盂肾炎 抗菌药物临床研究指导原则

**Complicated Urinary Tract Infections and Pyelonephritis —
Developing Antimicrobial Drugs for Treatment**

1998 年 7 月 美国 FDA 发布
2009 年 11 月 药审中心组织翻译
西安杨森制药有限公司翻译
百华协会审核
药审中心最终核准

目 录

I. 前言	1
II. 背景	1
A. 规范同义词	1
B. 研究要点	2
C. 纳入标准	3
D. 排除标准	3
E. 药物和给药方案	3
F. 评估	3
G. 结果	4
H. 统计学	5
I. 检查结果	5
J. 说明书	6

复杂性尿路感染和肾盂肾炎抗菌药物临床研究指导原则

I. 前言

本指导原则是相关系列指导原则之一，旨在协助制药行业开发治疗感染的抗菌药品。本文件中的信息旨在帮助药品申请者规划临床研究、设计临床试验方案、实施并监督临床研究的开展、收集相关研究数据并进行适当类型和数量的分析。根据本指导原则中的建议计划实施的临床试验应为监管部门判定所研究的抗菌药物是否能够安全有效地治疗特定感染提供必要的信息。有关相关主题的一般信息，可参阅指导原则《抗菌药物的开发— 临床试验的一般考虑（总则）》。

本行业指导原则重点关注治疗复杂性尿路感染和肾盂肾炎的抗菌药物的开发。

II. 背景

在过去几年中，监管部门已向制药行业发布了关于治疗不同类型感染的抗菌药物研发中临床试验的设计、实施和结果分析的指导原则，指导原则的发布形式包括不同行业和 FDA 的会谈、给申办者的书面信函以及相关问题的指导原则。本指导原则是收集所有相关信息并汇总形成的一份指导文件。本指导原则包含的相关信息来自数个渠道：《抗感染药物（全身性）的临床评价》（1977）；IDSA 的《抗感染药品评价指导原则》（1992）（IDSA 指导原则）；^①《考虑要点：抗感染药品的临床开发和标签》（1992）（考虑要点）— FDA 关于评价抗感染药品新药申请相关问题的指导原则；以及《抗感染药品— 抗菌药物临床研究的评价》（1997 年 2 月）— 1997 年 3 月抗感染药品咨询委员会会议上讨论的指导原则草案，该草案将在本指导原则正式颁布后废止。

三、复杂性尿路感染和肾盂肾炎

A. 规范同义词

监管部门批准该适应症使用的名称为尿路感染（包括肾盂肾炎）。在考虑要点中，建议在治疗尿路感染（UTIs）的抗感染药物的说明书中使用两个宽泛的分类：

1. 单纯性尿路感染
2. 复杂性尿路感染和肾盂肾炎

不同的是，IDSA 指南中（S216 – S227 页）的“UTI 研究入选标准”将其分成五类：

1. 女性急性单纯性 UTI
2. 急性单纯性肾盂肾炎
3. 男性复杂性 UTI 和 UTI
4. 无症状性菌尿

^① 本指导原则作为 IDSA（美国传染病学会）对临床感染性疾病（之前的感染性疾病综述）的补充文件。

5. 复发性 UTI（抗微生物药物预防 [antimicrobial prophylaxis]）

本文件重点关注复杂性尿路感染和肾盂肾炎。有单独的文件讨论治疗单纯性尿路感染的抗菌药物的开发。

B. 研究要点

1. 研究特点

建议进行符合统计学要求的且有良好对照的多中心临床试验，来确定药物的安全性和有效性（与已批准药物的有效性相似或优于已批准药物）。研究中的主要有效性指标为微生物学结果。所进行的研究应能明确药物在患者的临床治愈与杀灭细菌之间的关系。在药物说明书“适应症与用法”部分列出的病原体应为公认感染病原体。

此外，应实施一项比较或非比较试验，确定在统计学上等同于已批准制剂在第一项复杂性 UTI 试验中的成功率，或者等同于审评部门认可的有效率。在该类试验中，申办者应证明，患者的人口统计学特点、疾病严重程度、排除/入选标准、可评估的标准以及主要的有效性指标与充分、良好对照的第一项试验无显著差异。该试验应由不同的参与第一项试验的研究者实施，试验中心应有地域代表性。

肾盂肾炎可表现为单纯性或复杂性临床症状。监管部门建议使用复杂性尿路感染进行研究，因为肾盂肾炎和复杂性尿路感染的给药方案在常规情况下是相似的。如果接受该研究性药物试验和治疗的肾盂肾炎患者人数不足（最小值：30 名患者/组/研究），则该药物的适应症不应包括肾盂肾炎。

2. 疾病定义

复杂性 UTI 是指男性或女性患者出现的一种临床综合征，表现为发热、寒战、乏力、胁腹痛、背痛和 CVA 疼痛或压痛等全身或局部症状和体征，在尿路功能或解剖异常 [anatomical abnormality] 或插管的情况下发生。一般情况下，可存在下面一种或多种增加发生感染危险的情况，因此定义为复杂性 UTI：

- 留置导管
- 排尿后仍有 100 mL 的残留尿液（神经源性膀胱障碍）
- 尿路梗阻（肾结石、纤维化）
- 内源性肾脏疾病导致的氮质血症
- 男性患者可因良性前列腺肥大导致尿潴留

复杂性尿路感染的症状和体征与急性肾盂肾炎的特点类似。

肾盂肾炎是一种全身性、上行性尿路感染，临床上表现为发热、寒战、胁腹痛、恶心和/或呕吐，常常伴随由与尿液中所分离病原体相同的病原体导致的菌血症。可能存在或不存在下尿路感染的症状。

3. 病原体

复杂性尿路感染和肾盂肾炎大都是由肠杆菌科的病原体导致的。其他病原体包括肠球菌和假单胞菌。监管部门认为，凝固酶阴性葡萄球菌或非 D 群链球菌不会成为复杂性 UTI 或肾盂肾炎患者的病原体；如果有这些病原体，通常认为是存在污染。

C. 纳入标准

1. 应具有上行性 UTI 表现的三种临床症状和体征：发热、寒战和肋腹痛。此外，患者还可同时存在肋椎角压痛、恶心和/或呕吐。

2. 存在以下情况的患者的复杂性 UTI 也可表现为下尿路感染的症状：

- 留置导管
- 排尿后仍有 100 mL 的残留尿液
- 神经源性膀胱
- 因肾结石、肿瘤或纤维变性导致的尿路梗阻
- 因内源性肾脏疾病导致的氮质血症
- 男性患者因良性前列腺肥大导致的尿潴留

3. 在治疗前，收集一份清洁的中段尿，其培养物应出现 $\geq 10^5$ CFU/mL 的致病病原体的阳性结果。如果出现一种以上病原体，则对菌落计数 $\geq 10^5$ CFU/mL 的病原体进行分析。不可以从 Foley 导管袋中获取尿液样本。

4. 对试验药品和参比制剂进行尿路病原体体外药敏试验。

D. 排除标准

除常规排除标准外，有以下情况的患者应被排除：

- 前列腺炎
- 需要 14 天以上治疗期的顽固性感染
- 在开始治疗前 48 小时内或 24 小时内接受过单剂量的另一种抗菌制剂的治疗，且存在阳性培养物
- 单纯性 UTI
- 肾脏移植
- 回肠袢或膀胱输尿管返流

E. 药物和给药方案

标准的治疗周期应根据给药方案确定，最短 7 天，最长 14 天。对照药应是已被批准用于治疗复杂性 UTI 或肾盂肾炎的药物。若要使用未批准的对照药，需与审评部门进行讨论。在治疗过程中，在给药途径由静脉改为口服时应慎重，应根据预先设定的时间点的临床反应来确定。

F. 评估

1. 入组访视

应在治疗开始前两天内进行治疗前访视或基线访视。此次访视应包括对患者病史、体格检查、生命体征、妊娠试验（适当时）、定量尿液培养、药敏试验、尿液分析、血清生化及血液学进行评估。应评估受试者是否符合入选和排除标准及是否获得知情同意书。允许在获得细菌培养报告前进行随机分组。不过，如果在对阴性培养物或耐药病原体患者治疗后未显示病情改善，则由研究者来判定是否继续使用此药物。如果因此受试者退出研究，则认为是治疗失败。

2. 治疗期访视

治疗中访视可以选择性进行，通常在研究的第3-7天进行。此次访视可以与患者由胃肠外治疗至口服治疗的转换同时进行，通常在患者无发热后48小时进行。此次访视的内容包括：获取生命体征数据，评价临床疗效。也可进行尿液分析和尿液细菌培养，评价不良事件。

3. 治疗末访视

该访视可选择性进行，但不能取代治愈测试访视。

4. 治愈测试 [Test - of - Cure]（治疗后）访视

将治疗完成后5-9天进行的治疗后访视称为治愈测试访视。此次访视的内容包括：评价临床疗效，如通过体格检查及细菌学疗效进行评价，或者通过尿液培养和尿液分析评价。应对患者进行不良事件、血清生化学和血液学评估。

5. 治疗后晚期访视

治疗后晚期访视应在治疗完成后的4-6周进行。此访视的目的是为了评估复杂性UTI或肾盂肾炎患者的复发率或再发率。应进行临床和微生物学评估。在常规情况下不需要重复进行实验室安全性检查，除非在治愈测试访视中观察到异常情况或患者病情的需要。不进行此次访视会导致无法对患者进行疗效分析评估。

G. 结果

1. 临床结果

患者应具有上文所描述的复杂性尿路感染或肾盂肾炎的临床症状和体征，满足入选和排除标准，能遵循给药方案并于治疗后5-9天且返回进行的治愈测试访视。

- 临床治愈：治疗后5-9天症状和体征消失，未加用其它抗菌治疗。
- 临床治疗失败：在治疗后5-9天的治愈测试访视中或在此之前，对治疗无明显反应，原有症状和体征持续存在或复发，目前的感染需采用其它抗菌治疗。

2. 微生物学结果

患者应符合临床标准，存在自基线时留取的尿液样本中分离出来的病原体且病原体的定量计数应 $\geq 10^5$ CFU/mL。

- 清除：对治疗后5-9天尿液样本进行培养显示所有进入研究时发现的 $\geq 10^5$ CFU/mL的尿路病原体减少至 $< 10^4$ CFU/mL。
- 残存：对治疗后任何时间的尿液样本进行的培养显示初始的尿路病原体生长， $\geq 10^4$ CFU/mL。
- 二重感染：尿培养结果显示在活性药物治疗期间出现基线病原体以外的尿路病原体生长 $\geq 10^5$ CFU/mL。
- 新感染：基线时发现 $\geq 10^5$ CFU/mL的初始微生物以外的病原体且在治疗后的任何时间 $\geq 10^5$ CFU/mL。

注：本部门建议，在研究招募时，同时采集置管患者的导管尿液样本的血液样本进行

培养（从不同部位获得的两组样本）。（尿液样本应采用无菌技术自导管中获取，不可从 Foley 导管袋中获取。）如果在基线的尿液培养物中有两种或多种病原体生长，则认为培养物被污染（即无法评估），除非在同时采集的血液样本培养中分离出了相同的病原体。如果尿液培养中病原体的含量 $\geq 10^5$ ，且从血液培养中分离出了相同的病原体，则认为此病原体是可评估的。

3. 治疗后 4 - 6 周的临床和微生物学结果

此访视的目的是为了评估两组研究的复发率。微生物学和临床结果的定义如下：

a. 临床结果

永久治愈：所有治疗前的症状和体征在最后一次给药后 4 - 6 周的随访时无证据显示其复发。

治疗失败：患者在治疗后 5 - 9 天的访视中病情恶化。

复发：治疗后 5 - 9 天的访视中无症状和体征出现，但在治疗后 4 - 6 周随访中症状和体征再次出现。

b. 微生物学结果

长期、永久性清除：治疗后 4 - 6 周访视中采集的尿液样本培养物显示进入研究时发现 $\geq 10^5$ CFU/mL 的所有尿路病原体仍 $< 10^4$ CFU/mL。

持续存在：对治疗完成后任何时间采集的尿液样本进行尿液培养显示，初始的尿路病原体 10^4 CFU/mL。患者在治疗后 5 - 9 天的访视中病情持续发展。

二重感染：尿液培养显示在活性药物治疗期间出现基线病原体以外的尿路病原体 $\geq 10^5$ CFU/mL，且出现上述的感染症状。

复发：治疗后 5 - 9 天的访视中证明细菌已清除，治疗后 4 - 6 周的访视（含）期间的任何时间采集的尿液样本培养物中出现初始尿路病原体 $\geq 10^4$ CFU/mL。

新感染：基线时发现的初始微生物以外的病原体 $\geq 10^5$ CFU/mL，在治疗完成后的任何时间 $\geq 10^5$ CFU/mL。

H. 统计学

尿路感染或肾盂肾炎研究中的主要分析应根据存在细菌感染的患者情况、进入访视时采集的尿液样本培养物中分离出的菌落计数 $\geq 10^5$ CFU/mL 的尿路病原体进行确定。如果在尿液中存在一种以上病原体，则认为分离后菌落计数达到 10^5 CFU/mL 的病原体属于有效病原体。研究的主要疗效终点是基线病原体在治疗后 5 - 9 天的治愈测试访视中全部杀灭。

对复杂性尿路感染患者进行分析，将肾盂肾炎患者作为亚组进行分析。如果两个亚组中的疗效结果相当，则可汇总结果。如果两个亚组的疗效结果存在重大偏差，须给出解释。

每项研究应具有充足的证据来证明试验药品与对照药品符合方案即可评估人群具有治疗等效性（使用治疗治愈率差异的 95% CI）。差异的 CI 下限应不超过 -15%，上限应包括 0。

I. 检查结果

（另请参见总则）

应完整记录微生物学数据，包括样本类型（例如，中段尿）、采样日期、培养物中分离出的任何/所有有机体、分离出的每种病原体的实际菌落计数以及药敏试验结果。

J. 说明书

药品的说明书应能够反映适应症和病原体，并列出充分的数据。如果评估了足够数量的复杂性 UTI 和肾盂肾炎患者，则说明书中应包含此两个适应症。有关获得的细菌杀灭率的资料可包含在临床研究部分的说明书中，以进一步阐述特定抗菌药物的活性。