

登记号	CTR20180461	试验状态	进行中
申办者联系人	王德俊	首次公示信息日期	2018-05-22
申办者名称	Merck Sharp & Dohme Corp./Merck Sharp & Dohme Corp.Merck Sharp & Dohme Corp./Merck Sharp & Dohme Corp.Fisher Clinical Services GmbH/Fisher Clinical Services GmbH 默沙东研发（中国）有限公司//		

一、题目和背景信息

登记号	CTR20180461
适应症	治疗医院获得性细菌性肺炎和呼吸机相关细菌性肺炎
试验通俗题目	比较 IMI/REL 和 PIP/TAZ 治疗 HABP/VABP 受试者的安全性和有效性研究
试验专业题目	一项在 HABP/VABP 受试者中比较 IMI/REL 和 PIP/TAZ 的安全性、耐受性和疗效的多国家、III 期、随机、双盲、活性药物对照的临床试验
试验方案编号	PN016
受理号	企业选择不公示
药物名称	MK-7655A
药物类型	化学药物

二、申办者信息

申办者名称	Merck Sharp & Dohme Corp./Merck Sharp & Dohme Corp. Merck Sharp & Dohme Corp./Merck Sharp & Dohme Corp. Fisher Clinical Services GmbH/Fisher Clinical Services GmbH 默沙东研发（中国）有限公司//		
联系人姓名	王德俊		
联系人电话	01058609322	联系人 Email	de. jun. wang2@merck. com
联系人邮政地址	北京市朝阳区容达路 21 号楼 L2-13 层	联系人邮编	100012
经费来源	完全自筹		

三、临床试验信息

1、试验目的	
主要目的：在改良意向治疗人群中，比较 IMI/REL 和 PIP/TAZ 在随机分组后第 28 天的治疗相关的全因死亡率；次要疗效目的：在 HABP/VABP 受试者中比较 IMI/REL 和 PIP/TAZ 的临床疗效和微生物学疗效；次要安全目的：在 HABP/VABP 受试者中比较 IMI/REL 和 PIP/TAZ 的安全性和耐受性。	
2、试验设计	
试验分类	安全性和有效性
试验分期	III 期
设计类型	平行分组
随机化	随机化
盲法	双盲
试验范围	国际多中心试验
3、受试者信息	

年龄	18 岁至 75 岁
性别	男+女
健康受试者	无
入选标准	<p>1. 需要针对 HABP 或 VABP 接受 IV 抗生素治疗。</p> <p>2. 满足下面描述的临床和放射影像学标准，且这些标准发生在住院超过 2 天（48 小时）后或出院后 7 天内（HABP），或机械通气后至少 2 天（48 小时）（VABP）：(a) 受试者至少有以下临床特征之一：新出现的或恶化的肺部症状或体征，如咳嗽、呼吸困难、呼吸急促（如，呼吸频率高于 25 次/分钟）、咳痰或需要机械通气；低氧血症（如，受试者在标准大气压下呼吸室内空气时，通过动脉血气[ABG]测定氧分压低于 60 毫米汞柱，或氧分压与吸入氧气分数的比值[PaO₂/FiO₂]恶化）；根据氧合恶化情况（ABG 或 PaO₂/FiO₂）需要紧急更换呼吸机支持系统以加强氧合，或需要改变呼气末正压水平；新出现可吸出的呼吸道分泌物并且 (b) 受试者至少有以下体征之一：证实发热（如，体温 ≥38℃）；体温过低（如，体温 ≤36℃）；总外周白细胞（WBC）计数 ≥10,000 个细胞/立方毫米（mm³）；白细胞减少，总 WBC ≤4,000 个细胞/mm³；外周血涂片上观察到未成熟中性粒细胞（杆状核细胞）高于 15% 并且 (c) 受试者的胸片显示存在新的或进展性浸润，考虑肺炎。</p> <p>3. 获得适当的基线（筛选访视时或 2 天[48 小时]筛选期内）下呼吸道样本进行革兰氏染色和培养。</p> <p>4. 已知或研究者认为感染是由对静脉研究治疗药物敏感的微生物引起。</p> <p>5. 同意将当前感染相关的方案要求样本中获得的细菌分离株提供给中心微生物参考实验室，进行研究相关的微生物学检测和长期保存。</p> <p>6. 签署知情同意当天 18-75 岁（包括 18 和 75 岁）。</p> <p>7. 男性受试者必须同意从提供知情同意书起至研究结束期间使用方案附录 3 中详述的避孕措施，并且在此期间不得捐献精子。</p> <p>8. 如果女性未妊娠（参见附录 3）、未哺乳，并且至少符合下列条件之一，则有资格参与本研究：a) 不是附录 3 定义的育龄期女性（WOCBP）或 b) 同意自提供知情同意书起至研究结束期间遵守本方案附录 3 中的避孕措施的育龄期女性。</p> <p>9. 受试者（或其法定代理人，如适用）提供本研究的书面知情同意书/赞同书。受试者还可能提供未来生物医学研究的同意书/赞同书。但是，受试者可以只参与主试验，而不参与未来生物医学研究。</p> <p>10. 如果当地临床实践要求青霉素皮肤试验，受试者在接受静脉研究治疗首次给药前必须获得青霉素皮试阴性结果。</p>
排除标准	<p>1. 具有基线下呼吸道样本革兰染色结果、且仅显示革兰氏阳性球菌。</p> <p>2. 确认或怀疑社区获得性细菌性肺炎（CABP）。</p>

3. 确认或怀疑由支原体、衣原体、军团菌，或病毒、真菌或寄生虫引起的肺炎。
4. 阻塞所致的 HAP/VABP，包括肺癌（或导致肺部阻塞的其他转移到肺部的恶性疾病）或其他已知阻塞。
5. 类癌瘤或类癌综合征。
6. 有活动性免疫抑制，定义为接受免疫抑制药物或有与免疫缺陷相关的医学状况。包括但不限于：（1）HIV（AIDS 或 CD4<200 个细胞/mm ³ ）（2）随机化前 6 周内曾接受过化疗（3）免疫抑制治疗，包括维持性糖皮质激素治疗（>40 mg/天泼尼松龙等效剂量）（4）中性粒细胞绝对计数<500/mm ³
7. 即使使用足够的抗生素治疗，受试者仍然可能会在 7-14 天的治疗过程中死亡。
8. 根据研究者的判断，受试者有会妨碍治疗疗效评价的合并状况或感染（如活动性结核、囊性纤维化、肉芽肿病、播散性真菌感染、侵袭性真菌肺部感染或心内膜炎）。
9. 有严重过敏、超敏反应史（如过敏反应），或曾对以下任何药物发生过严重反应：任何 β-内酰胺类药物（包括哌拉西林/他唑巴坦、碳青霉烯类、头孢菌素类或其他 β-内酰胺类药物）；β-内酰胺酶抑制剂（如他唑巴坦、舒巴坦、克拉维酸、阿维巴坦）
10. 有癫痫病史，需要持续抗惊厥治疗，或过去 3 年内接受过抗惊厥治疗。
11. 正在接受血液透析或腹膜透析。
12. 研究者认为受试者既往或当前的任何状况、治疗、实验室异常或其他情况可能混淆研究结果，干扰受试者在整个研究期间参与研究或是使受试者研究药物给药有额外风险。
13. 筛选时尿妊娠试验阳性的育龄期女性。如果尿检呈阳性或不能确定为阴性，则需要进行血清妊娠试验，血清妊娠试验阳性的育龄期女性将从研究中排除。
14. 在既往 72 小时内曾针对 HAP/VABP 感染接受过有效抗菌药物治疗，且治疗持续时间超过 48 小时。除外：对于当前感染治疗失败的受试者（即对于之前使用的抗生素治疗至少 48 小时后 HAP/VABP 相关的症状/体征持续或者恶化），且之前所提供的呼吸道或血的培养结果提示不仅仅是金黄色葡萄球菌（即甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 [MSSA] 或耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 [MRSA]）；之前使用的是非吸收性抗生素，用于肠道的去污（低剂量的红霉素或多粘菌素）或者清除艰难梭菌（万古霉素或非达霉素）
15. 预期研究治疗期间将接受以下任何药物治疗：丙戊酸或双丙戊酸钠（或筛选前 2 周内使用过丙戊酸或双丙戊酸钠）；5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药、5-HT ₁ 受体激动剂（曲坦类药物）或单胺氧化酶抑制剂；单胺氧化酶抑制剂（MAOIs）（或者在筛选前 2 周内曾经使用过 MAOIs）；哌替啶；丁螺环酮；在研究治疗组指定治疗的基础上同时使用全身性（静脉或口服）抗菌药 注意：由于在入组研究时，受试者没有采用下呼吸道样本确认

<p>HABP/VABP 病原体的微生物学（培养）证据，受试者将在随机分组时针对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）感染接受开放性 IV 利奈唑胺治疗。推荐的疗程是，对于确定的 MRSA 感染至少 7 天。MRSA 菌血症的患者应接受 14 天的治疗。如果最终下呼吸道基线培养的结果显示没有 MRSA，将停止经验性利奈唑胺的治疗。针对 HABP/VABP 感染的全身性（静脉或口服）抗真菌或抗病毒治疗。传统中药或草药。</p>				
<p>16. 筛选时正在参与或筛选前 90 天内参与过涉及研究性或试验性药物（未经监管当局批准）的任何其它临床研究，或预期在本试验期间参与此类临床研究。</p>				
<p>17. 既往任何时候曾参与过本研究。</p>				
<p>18. 根据当地实验室值，筛选时估算或实际肌酐清除率 < 15 mL/min。可以使用 Cockcroft-Gault (C-G) 公式根据血清肌酐浓度计算肌酐清除率 (mL/min)：肌酐清除率 (男性) = (体重, kg) × (140 - 年龄) / [(72) × (肌酐, mg/dL)] 肌酐清除率 (女性) = 0.85 × 使用上述公式获得的值</p>				
<p>19. 受试者或其家庭成员（如配偶、父母/法定监护人、兄弟姐妹或子女）为直接参与该研究的试验中心或申办者的工作人员。</p>				
目标入组人数	国际多中心试验：总体 270 人中国 216 人			
实际入组人数	登记人暂未填写该信息			
4、试验分组				
试验药	序号	名称	用法	
	1.	MK-7655A	注射剂；规格亚胺培南 500mg，西司他丁 500mg，MK-7655 250mg；静脉输注，每 6 小时一次，每次 1 支，用药时程：最短 7 天，最长 14 天。	
对照药	序号	名称	用法	
	1.	名称：注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 英文名：Tazocin 商品名：特治星	注射剂；注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5g；静脉输注，每 6 小时一次，每次 1 支，用药时程：最短 7 天，最长 14 天	
5、终点指标				
主要终点指标及评价时间	序号	指标	评价时间	终点指标选择
	1	全因死亡率	随机分组后第 28 天	有效性指标
次要终点指标及评价时间	序号	指标	评价时间	终点指标选择
	1	良好临床疗效	治疗结束、早期随访（治疗结束后 7 至 14 天）	有效性指标

	2	良好微生物学疗效	治疗结束、早期随访（治疗结束后7至14天）	有效性指标
	3	发生不良事件的受试者人数；由于不良事件而停用研究药物的受试者人数	筛选期；静脉研究治疗期间每日；治疗结束；早期随访（治疗结束后7至14天）；随机分组后第28天	安全性指标
6、数据安全监察委员会（DMC）	无			
7、为受试者购买试验伤害保险	有			

四、第一例受试者入组日期

登记人暂未填写该信息	
登记人暂未填写该信息	

五、试验终止日期

登记人暂未填写该信息	
登记人暂未填写该信息	

六、研究者信息

1、主要研究者信息					
姓名	瞿介明，医学博士	职称	主任医师		
电话	18901661180	Email	jmqu0906@163.com		
邮政地址	上海市瑞金二路197号	邮编	200025		
单位名称	上海交通大学医学院附属瑞金医院				
2、各参加机构信息					
序号	机构名称	主要研究者	国家	省（州）	城市
1	中山大学附属第一医院	谢灿茂	中国	广东	广州
2	广州市第一人民医院	赵子文	中国	广东	广州
3	浙江大学附属第一医院	周建英	中国	浙江	杭州
4	上海华东医院	朱惠莉	中国	上海	上海

5	上海华山医院	黄海辉	中国	上海	上海
6	海南省人民医院	黄奕江	中国	海南	海口
7	上海肺科医院	徐金富	中国	上海	上海
8	浙江大学医学院附属邵逸夫医院	应可净	中国	浙江	杭州
9	苏州大学附属第一医院	黄建安	中国	江苏	苏州
10	北京大学第三医院	贺蓓	中国	北京	北京
11	中国医科大学第一附属医院	王玮	中国	吉林	沈阳
12	航天中心医院	王培福	中国	北京	北京
13	南方医科大学南方医院	蔡绍曦	中国	广东	广州
14	郑州大学第一附属医院东院	姚孟英	中国	河南	郑州
15	广州医科大学第一附属医院	陈荣昌	中国	广东	广州
16	无锡市人民医院	卞涛	中国	江苏	无锡
17	上海市第一人民医院	张旻	中国	上海	上海
18	首都医科大学附属北京朝阳医院	童朝晖	中国	北京	北京
19	北京医院	李燕明	中国	北京	北京

七、伦理委员会信息

序号	名称	审查结论	审查日期
1	上海交通大学医学院附属瑞金医院药物临床试验伦理委员会	修改后同意	2018-04-17

八、试验状态

进行中（尚未招募）