

附件 1

急性细菌性皮肤及皮肤结构感染抗菌药物临床试验  
技术指导原则

药审中心  
2020 年 9 月

# 目录

一、概述.....	1
(一) 目的.....	1
(二) 应用范围.....	1
(三) 前提条件.....	2
二、临床试验规划和方案.....	3
(一) 总则.....	3
1、急性细菌性皮肤及皮肤结构感染.....	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.....	6
7、药物敏感性折点.....	6
8、上市后的药物敏感性和耐药性研究.....	7
(二) 临床试验方案.....	7
1、试验设计.....	7
2、试验人群.....	7
3、主要入选标准.....	8
4、主要排除标准.....	8
5、中止标准.....	9
6、特殊人群.....	10

7、药代动力学/药效学评价 .....	10
8、研究药物剂量的选择 .....	11
9、对照药的选择 .....	11
11、辅助治疗 .....	12
12、合并用药 .....	13
13、有效性评估 .....	13
14、安全性评估 .....	16
15、试验访视及评价时间 .....	17
16、统计学要求 .....	18
17、说明书撰写 .....	20
三、主要参考文献.....	20

# 急性细菌性皮肤及皮肤结构感染抗菌药物 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症治疗药物临床试验技术指导。为针对拟用于急性细菌性皮肤及皮肤结构感染（**Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection, ABSSSI**）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《急性细菌性皮肤及皮肤结构感染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）应用范围

本指导原则适用于在急性细菌性皮肤及皮肤结构感染

患者人群中开展的治疗用抗菌药物临床试验，由各种细菌，尤其多重耐药菌所致的急性细菌性皮肤及皮肤结构感染，不包括真菌性、寄生虫性急性皮肤及皮肤结构感染。

本指导原则适用于全身给药（口服或静脉注射给药）的抗菌药物的临床试验，包括作为单药使用的抗菌药物，也包括与其他阳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

研究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。

研究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 ABSSSI 的常见病原微生物的作用特点。

此外，研究药物已经完成基本的药代动力学/药效学（pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD）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。

研究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）总则

#### 1、急性细菌性皮肤及皮肤结构感染

ABSSSI 是一种病灶面积至少达 75cm<sup>2</sup> 的细菌性感染(病灶面积按照测量的充血(红斑)、水肿或硬结累及范围计算);患者同时伴有淋巴结肿大或发热(口腔温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )等全身症状。ABSSSI 包括以下几种感染类型。

1) 蜂窝织炎/丹毒,是以扩散性的充血(红斑)、水肿和/或硬结为特征的弥散性皮肤感染病。

2) 伤口感染,是以有脓性引流液,伤口周围充血(红斑)、水肿和/或硬结为特征的一种感染病。

3) 皮肤大脓肿,是以在真皮层或更深层采集到脓液,伴有充血(红斑)、水肿和/或硬结为特征的一种感染病。

#### 2、目标病原菌

ABSSSI 的常见病原菌为化脓性链球菌、其他链球菌和金黄色葡萄球菌(甲氧西林敏感株及耐药株)等。部分少见病原体,如肠球菌、革兰阴性杆菌,以及厌氧菌是否纳入应

根据研究药物抗菌谱酌情考虑。

### 3、目标人群

临床试验人群应包括急性细菌性皮肤及皮肤结构感染患者，其具有前述急性细菌性皮肤及皮肤结构感染的临床综合表现，且可能自抗菌治疗中获益者。

### 4、有效性评估

(1) 临床适应症为 **ABSSSI** 的临床试验可采用非劣效试验设计评估其有效性；在以有效的阳性药物作对照时，优效设计亦可被接受。

(2) 研究药物治疗 **ABSSSI** 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。

1) 临床有效性评估 宜设定早期临床反应评估，即在未接受其他任何抗菌药补救治疗的患者中观察其在接受首次给药后 48~72 小时病灶范围是否减少  $\geq 20\%$ ，以此评估早期治疗反应，并作为次要疗效终点；主要疗效终点仍为治疗结束后 7~14 日的疗效评估。

2) 微生物学有效性评估 在临床有效性评估同时需进行微生物学有效性评估，即在细菌学阳性患者中同时进行微生物学有效性评估。在收集的病原菌中需注意排除定植菌或污染菌，建议在试验开始前列出不宜作微生物学评价的细菌名单。对细菌培养阳性率甚低的蜂窝织炎患者，需有严格的疾病定义支持其很可能为细菌性感染。微生物学检测方法如

使用核酸或抗原检测，而非经典的培养方法者则不可纳入微生物学有效性评估，但可用以评估不同种类细菌所致的临床疗效。此外尚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。在有效性评估中需关注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。

对于仅有静脉制剂的研究药物，建议仅以静脉制剂进行全程临床试验，不需要转为口服抗菌药治疗。对于既有静脉制剂又有口服制剂的研究药物，则可采用自静脉制剂转为口服制剂的序贯疗法。但应评估口服制剂的药代动力学特征，以确保药物暴露量的可比性，并制定恰当的给药方案，需限定静脉给药疗程的最短时间（一般为 72~96 小时），同时注明静脉转换为口服治疗时的客观标准。在静脉给药转换为口服给药时，应进行临床评价。

## 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，均可能被误判为药物不良反应。



研究药物的安全性数据主要来源于 ABSSSI 临床试验，但在其他临床适应症的临床试验中，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 ABSSSI 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 (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 期临床试验合适的给药剂量与给药方案。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 ABSSSI 患者体内 PK 特点，以及患者个体间存在的 PK 差异，确定主要影响患者 PK 的生理或者病理因素。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间以及与药物相关不良事件的定量关系，为不同 ABSSSI 患者群体 (如老年人、肝肾功能损伤者) 给药方案的制定提供依据。

## 7、药物敏感性折点

抗菌药物对目标病原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，并酌情根据细菌耐药性变迁进行更新。有关药敏折点制定详见《抗菌药物折点研究技术指导原则》。

## 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的 3~5 年内应对该药物的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 *Ecoff* 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

ABSSSI 临床试验设计应为随机、双盲、阳性药物对照，非劣效或优效设计，本适应症不宜采用安慰剂对照，特定情形下，可考虑加载（**add-on**）试验，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治疗。

#### 2、试验人群

试验人群为临床诊断为 ABSSSI 的成人患者，包括蜂窝织炎/丹毒、伤口感染及皮肤大脓肿患者。由于手术切开引流可能会干扰皮肤大脓肿患者的治疗效果判定，因此该类患者不宜超过总体受试者的 30%。

在临床试验早期，儿童、妊娠期及哺乳期妇女不宜作为

受试人群，65 岁以上老年患者可占一定比例。

### 3、主要入选标准

(1) 临床诊断为下列 ABSSSI 之一，并符合病灶定义  
蜂窝织炎/丹毒、伤口感染和皮肤大脓肿（参见 ABSSSI  
定义）。

合格的病灶定义为上述感染病种具有下列感染征象之一：局部充血（红斑）、水肿和/或硬结，且感染病灶面积至少为  $75\text{cm}^2$ （测量充血、水肿或硬结边缘长度及宽度后计算其面积）

(2) 伴有全身反应，符合下列各项中任一项者：

1) 发热 口腔温度  $\geq 38^\circ\text{C}$  或  $< 35^\circ\text{C}$ ；

2) 周围血象白细胞计数增高或降低（高于或低于参考值上、下限）或中性粒细胞百分比升高（高于参考值上限）或中性粒细胞杆状核细胞  $\geq 15\%$ ；

3) 累及淋巴系统：在感染部位淋巴引流区或邻近部位淋巴管炎或淋巴结肿大。

(3) 可获取微生物学检测样本的受试者

自患者感染病灶处可获得非污染的、足够的临床标本进行微生物学评价，包括革兰染色涂片、培养及体外药敏试验（对微生物学标本获取方法和注意事项应附详细说明）

### 4、主要排除标准

(1) 确诊或疑似的骨髓炎患者；

(2) 确诊或疑似的脓毒性关节炎患者；

(3) 感染部位带有不能被移除的人工装置者，如人工关节、血管内导管、永久性心脏起搏器的电池组等；

(4) 中性粒细胞减少症等免疫缺陷者感染，由于其医学情况的存在有可能改变感染的结局者；

(5) 原有慢性皮炎或其他慢性炎症性皮肤损害，如湿疹、银屑病等，可能影响其治疗应答判断者；

(6) 糖尿病足感染、压疮溃疡感染等复杂性感染；

(7) 危及生命的感染或需要急诊手术的感染，如坏死性筋膜炎、进展性坏疽等；

(8) 人类或动物（节肢动物除外）咬伤后感染；

(9) 在随机前 72 小时内已接受可能有效的全身性抗菌药物治疗  $\geq 24\text{h}$  者，如在随机前 1~2 周内接受过属研究药或对照药同类药物者，无论疗程长短均需排除(详见“先前抗菌药的使用”节)。

## 5、中止标准

受试者在试验过程中发生以下情况之一时，则需考虑退出临床试验：

(1) 受试者入组后发现不符合入选标准或符合任一排除标准者；

(2) 受试者不愿或不能继续参加试验者；

(3) 发生不可耐受的不良事件，研究者判断继续参加

试验对受试者的风险大于其获益者；

(4) 患者连续用药至少 72 小时病情无改善或加重者；

(5) 失访者；

## 6、特殊人群

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。对于肾功能损伤和肝功能损伤患者，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，则可在 II、III 期临床试验中入选肾或肝功能损伤患者。如果有意向在儿童中实施急性细菌性皮肤与皮肤结构感染临床试验，则应与监管机构先期讨论研发计划。

## 7、药代动力学/药效学评价

在临床试验阶段,应综合非临床 PK/PD 结果应与 I 期临床试验时的人体 PK 研究结果，为确定 II 期及 III 期临床试验恰当的给药方案提供依据。在 II 期临床试验进行剂量-疗效试验设计时，选择药物剂量时权衡其疗效与风险，确保不会使用次优 (suboptimal) 剂量或过多剂量 (超过最佳疗效的使用剂量)，以防止出现非预期或非认知的剂量相关毒性作用。

根据剂量-反应试验设计，在 II、III 期 ABSSSI 临床试验中应通过稀疏点采集患者的血样开展 PPK 研究。可根据 II 期临床试验中收集的 PK 相关信息用于探究暴露-疗效的关系，以便进一步选择 III 期临床试验合理给药方案。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

的各种疗效和/或安全性问题。

根据 II、III 期临床试验中患者的群体 PK 模型开展回顾性暴露-疗效分析，以此评估 PK/PD 指数与观察到的临床和微生物学结果之间的关系。探究药物暴露和药物相关不良事件之间的关系，以识别不同给药方案（如适用）和特定患者人群（例如，肝肾功能受损患者）的潜在风险。有关研究药物在 ABSSSI 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。

#### 8、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；以探索剂量为目的的 II 期临床试验的安全性和有效性。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。

#### 9、对照药的选择

ABSSSI 临床试验仅选用阳性对照药，对照药应为 ABSSSI 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。

## 10、先前抗菌药的使用

ABSSSI 受试者在入组前理想情况下应为未接受过抗菌药物治疗的患者，因为先前抗菌药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，此易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。

鉴于上述原因，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，但先前接受抗菌治疗者不宜超过总受试人群的 25%。

## 11、辅助治疗

包括手术治疗及其他辅助治疗

### （1） 手术治疗

在 ABSSSI 患者中，作为药物治疗的辅助手术治疗常是必要的，在筛选时，应评估受试者是否需要进行治疗，对于确定需手术治疗者，计划的手术治疗应在研究药物使用

开始后 24h 内，不迟于 48 小时内进行，并记录所有计划或计划外手术的日期和时间。

## （2） 其他辅助治疗

在 ABSSSI 患者中常需对皮损局部处理，在试验前应明确允许使用的辅助治疗，包括：①每日换药，可采用任何无菌非黏附性敷料（不含特定的抗菌剂）覆盖创面；②在替换敷料及在创面护理时，局部可使用非特定抗微生物活性的消毒防腐剂溶液，如聚维酮碘（Povidone iodine）等，但不可使用具特定活性的抗菌药，如莫匹罗星、夫西地酸和瑞他帕林等。

## 12、合并用药

在研究期间不允许合并使用抗菌谱与研究药物（包括对照药）重叠的其他抗菌药，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。

在研究期间可以合并使用不会影响研究药物（包括对照药）抗菌活性判定的对症治疗药物，并应详细注明用药情况。

## 13、有效性评估

### （1） 疗效评估标准

ABSSSI 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 ABSSSI 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。或感染征象明显改善，不再需要针对 ABSSSI 的抗菌药物治疗者。

- 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 ABSSSI 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 ABSSSI 新的相关感染征象。③需要使用研究药物以外的抗菌药物作补救治疗。

- 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：

- ①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。

- ②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。

- ③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。

④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。

⑤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。

①痊愈：在治疗结束后访视时患者临床痊愈，且细菌清除或假定清除。

②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。

③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项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。

#### (2) 疗效终点

1) 主要终点 研究药物治疗结束后 7 至 14 天的临床结局。

2) 次要终点 研究药物首次给药后 48~72 小时的早期临床反应。

早期临床反应评估结果可为临床应答、临床失败和不确定。临床应答者需符合以下所有各项：①受试者存活；②与基线时相比感染病灶大小减少 $\geq 20\%$ ；③受试者未接受过任何补救性抗菌药物治疗；④受试者不符合临床失败或不确定的任何标准。临床失败定义为符合以下任何一项：①与基线时相比感染病灶大小减少 $< 20\%$ 或感染病灶增大；②因治疗反应不足，受试者停用研究药物，需替代抗菌药进行补救治疗、或受试者接受了对现有感染有效的研究药物之外的抗菌药；③早期临床反应评估前死亡。不确定者为由于下列原因无法合理推断研究药物的临床反应，包括受试者撤回知情同意、失访、未进行早期临床反应评估等。

### 3) 静脉及口服制剂

研究药物仅为静脉制剂者，在静脉转口服给药治疗过程中应单独静脉给药至 3~5 天完成疗效终点评估。如可能，则对研究药物的有效性和安全性两者均进行评估。在转为口服抗菌药物治疗之前所作的第 3~5 天疗效终点评估，应能反映静脉制剂的疗效。

对于有静脉及口服两种制剂的研究药物，方案中应有静脉转口服的标准设定，申办者应收集先前静脉及口服制剂的 PK 数据，以选择静脉转口服时后者的适宜剂量。

## 14、安全性评估

可参见原国家食品药品管理总局颁布的《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。

## 15、试验访视及评价时间

### （1）入组访视

入组访视时应收集有关的人口学资料、病史及体检发现、评估病灶大小、留取微生物学标本，进行安全性检查和实验室检查。

### （2）治疗中访视

疗程中访视可在给药后第 1~7 天进行，初 3 日宜每日进行访视，如疗程超过 9 天者，增加一次第 10 天的访视。研究者应采用方案规定的，与入组访视时同样的方法对病灶大小进行评估。对安全性和实验室检查结果进行评价。

### （3）治疗结束时访视

研究者应采用方案规定的，与入组访视时同样的方法评价病灶大小。对安全性信息和实验室检查结果进行评价。亦可对是否应该停用抗菌药物治疗进行评估。

### （4）治疗结束后访视

在完成研究药物治疗后 7~14 天进行。本次访视研究者应对临床疗效、新的安全性信息或者与安全性相关的实验室检查结果作出判断。

## （5）后期随访访视

收集患者首次给药后 28 天的全因死亡情况。对于临床治愈且在治疗结束后访视时或之后未出现不良事件的受试者可以进行电话随访。

## 16、统计学要求

临床试验的假设应在试验方案中载明，在临床试验开始前确定，统计分析计划须在数据库锁定时定稿。

### （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（ITT）人群

接受随机分组的所有患者

#### 3) 改良的意向治疗（mITT）人群

在 ITT 人群中，符合 ABSSSI 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，基线标本经标准培养方法分离获 ABSSSI 病原菌，且研究药物对其具有抗菌活性的所有患者。

#### 5) 微生物学改良的意向治疗（m-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，遵循试验方案主要组成部分完成试验的受试者。

#### 7) 微生物学可评价 (ME) 人群

在 m-mITT 人群中，遵循试验方案主要组成部分的完成试验的受试者。

#### (2) 非劣效界值

既往的临床试验数据支持非劣效界值约为 10%。在某些特殊情况下，如选择的非劣效界值高于 10%应在试验开始前与监管机构充分沟通。

#### (3) 样本量

试验前需充分估计所需的样本量，以保证足够的检验效能，并在试验方案中详细说明样本量的估计方法和结果。样本量计算所需要的参数，例如阳性对照药的有效率和非劣界值，应有充分的历史文献或既往试验数据支持。试验设计应采用等比例分组，试验设计时要考虑可能出现的方案偏离的受试者比例（一般不超过 20%）。

#### (4) 风险-获益考虑

风险-获益考虑取决于所研究的人群。例如，对于病情较重的 ABSSSI 住院患者的静脉输注抗菌药物，由于某些特定类型的不良反应可在住院时监测，所以风险-获益考虑认为适当；但如果是治疗病情较轻的门诊患者，此种类型不良反应可能导致风险-获益考虑为不适当。

## 17、说明书撰写

药品说明书中[适应症]、[用法用量]、[不良反应]等各项内容撰写均基于临床试验结果。以说明书中的适应症为例，在 ABSSSI 适应症中需列出由何种病原菌所致者，可列入适应症的细菌种类必须是 ABSSSI 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症观察例数的 10%（至少 10 例）。有关说明书撰写详见《抗菌药物说明书撰写技术指导原则》中相关内容。

### 三、主要参考文献

1. CFDA: 抗菌药物临床试验技术指导原则. 2015 年.
2. Itani KM, Shorr AF. FDA guidance for ABSSSI trials: implications for conducting and interpreting clinical trials. Clin Infect Dis. 2014;58 Suppl 1:S4-9.
3. Sartelli M, Guirao X, Hardcastle TC, Kluger Y, Boermeester MA, Rasa K, et al. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections. World J Emerg Surg. 2018;13:58.
4. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect

Dis. 2014;59(2):147-59.

5. Pollack CV, Jr., Amin A, Ford WT, Jr., Finley R, Kaye KS, Nguyen HH, et al. Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): practice guidelines for management and care transitions in the emergency department and hospital. *J Emerg Med.* 2015;48(4):508-19.

6. Suaya JA, Eisenberg DF, Fang C, Miller LG. Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0-64 years with and without diabetes in the U.S. *PLoS One.* 2013;8(4):e60057.

7. Fung HB, Chang JY, Kuczynski S. A practical guide to the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Drugs,* 2003,63(14): 1459-1480.

8. CFDA: 抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则.2017 年.

9. CFDA: 抗菌药物折点研究技术指导原则.2017 年.

10. FDA : Guidance For Industry: Evaluating Clinical Studies Of Antimicrobials In the Division Of Anti-infective Drugs Products.1997 年.

11. FDA: Guidance For Industry: Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. 2013 年.



12. EMA: Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. 2012 年.

13. EMA : 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. 2013 年.

14. CFDA: 抗菌药物说明书撰写技术指导原则. 2018 年.

15. EMA: Guidance On the Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections, Rev 3 (draft). December 2018.

16. 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.