

行业指导原则

急性细菌性皮肤和皮肤结构感染：研 发治疗药物

美国卫生和公共服务部

食品和药品管理局

药物评价研究中心

临床的/抗菌剂

2013年10月

行业指导原则

急性细菌性皮肤和皮肤结构感染：研 发治疗药物

药品信息的沟通部门

药物评价和研究中心

食品和药品管理局

10903 New Hampshire Ave., Bldg. 51, rm. 2201

Silver Spring, MD 20993-0002

Tel: 301-796-3400; Fax: 301-847-8714; E-mail: druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国卫生和公共服务部

食品和药品管理局

药物评价研究中心

临床的/抗菌剂

2013年10月

目录

I 简介	1
II 背景	2
III 发展规划	2
A. 总论	2
1. 急性细菌性皮肤和皮肤结构感染的定义	2
2. 有效性考虑	3
3. 安全性考虑	3
B. 具体疗效试验的注意事项	4
1. 临床试验设计, 受试者和入选标准	4
2. 一般的排除标准、	4
3. 临床微生物学考虑	4
4. 之前的抗生素治疗	5
5. 同时接受抗生素治疗	6
6. 辅助治疗	6
7. 疗效终点和进程评估	6
a. 在 48 小时到 72 小时病变反应的主要疗效终点。	6
b. 次要终点考虑	7
8. 试验步骤和定时评估	7
a. 入组访问	7
b. 在约 48 到 72 小时的治疗期间访问	7
c. 治疗结束时的访问	7
d. 结束治疗后的访问	7
9. 统计学分析	8
a. 总体分析	8
b. 非劣性界值	8
c. 样品量	8
10. 特定人群	9
C. 其他考虑	9
1. 药代动力学/药效动力学考虑	9
2. 剂量的选择和配方	10
3. 标签考虑	10

行业指导原则¹

急性细菌性皮肤和皮肤结构感染

开发药物治疗

本指导原则代表食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。本指导原则不为任何人建立或赋予任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用其他方法。如果您希望就一种替代方法进行讨论，请与负责执行本指导原则的 FDA 工作人员联系。如果您不能确定相应的 FDA 工作人员，请拨打本指导原则标题页所列的相应电话号码。

I 简介

本指导原则的目的是协助申办方临床开发药物治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染（ABSSSI）²具体地说，本指导原则包括了FDA当前的关于ABSSSI系统性治疗与药物的总体开发方案和临床试验设计的意见，本指导原则把ABSSSI定义为蜂窝组织炎/丹毒，创伤感染，主要的皮肤脓肿。

本指导原则并没有解决没那么严重的皮肤感染，比如说脓包病和轻微的皮肤脓肿³，以及感染需要更复杂的治疗方案，比如说感染来自于动物和人类的咬伤，坏死性筋膜炎，糖尿病足感染，褥疮感染，肌坏死，坏死性脓疮，申办方感兴趣的不包括在本指导原则的治疗皮肤感染的药物的开发需要和FDA探讨药物的临床发展计划。

本指导原则不包括统计分析的一般问题的讨论或临床试验的设计。这些内容可以参阅ICH行业指导原则E9 统计*临床试验的原则E10 对照试验组的选择和临床试验的问题*。⁴

¹本指导原则是由美国食品和药品管理局的药品评价和研究中心抗感染产品部门撰写的。

²本指导原则的目的，对药物的所有引用包括人类的药物和治疗性的生物制剂除非另有说明。

³申办方对治疗脓包病或者轻微皮肤脓肿治疗药物的开发的需要就他们的开发计划和 FDA 进行讨论。

⁴我们定期更新指导原则，以确保我们的是最新版本的指导原则，查阅 FDA 药物指导原则网页：

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

包括该指导原则在内的 FDA 指导文件不会设立法律强制性职责。相反，指导原则描述了管理部门对一个议题的最新见解，仅作为一种推荐，除非引用了特定的监管或法令要求。在 FDA 指导文件中“应（该）”一词表示建议或推荐，而不是要求。

II 背景

本指导原则为研发治疗急性细菌性皮肤感染和皮肤结构感染的治疗药物提供信息⁵。ABSSSI包括蜂窝组织炎/丹毒，伤口感染，大面积的皮肤脓肿和最少损伤面积 75CM²。引起ABSSSI的常见新军性病原体有化脓性链球菌和金黄色葡萄球菌包括抗甲氧西林的金黄色葡萄球菌，不太常见的原因有其他链球菌，粪肠球菌或革兰氏阴性菌。

III 发展规划

A. 总论

1. 急性细菌性皮肤和皮肤结构感染的定义

ABSSSI被定义为面积至少 75CM²的皮肤感染（损伤的面积按红肿迎接的面试来测定）⁶。根据最小面积 75CM²的皮肤感染来选择患者，可以可靠的评估给予患者急性细菌性感染的药物治疗。给予ABSSSI治疗的药物将会做非劣效性试验的设计⁷。足够大面积的皮肤损伤与轻微的皮肤脓肿（面积小于 75CM²）和大面积的皮肤脓肿（面积大于 75CM²）不同。这种区别是重要的因为没有足够的信息来可靠的定量评估一种抗菌药物对轻微皮肤脓肿切开引流的治疗效果。

（Duong, Markwell, et al. 2010; Lee, Rios, et al. 2004; Llera and Levy 1985; Rajerdran, Young, et al. 2007).

⁵公共讨论，包括国际社区发展协会在 2008 年 11 月 18 召开的大会，讨论了以前描述的皮肤和皮肤结构感染分成两大类。（1）不复杂的皮肤和皮肤结构的感染（2）复杂的皮肤和皮肤结构感染。除此之外建议重新描述皮肤和皮肤结构感染的分类。等效性临床试验和统计分析进行了讨论。AIDAC 会议的简报和内容在 FDA 的网页查询：

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder08.html#AntiInfective>.

⁶ABSSSI 的面积包括确定的体表面积，比如面部，幼儿我们可以把他们分成三个阶段的临床试验。申办方可以讨论和与 FDA 提出定义 ABSSSI 根据体表面积小于 75CM²

⁷参阅附录和行业指导原则草案（最终，本指导原则将代表 FDA 目前关于这一主题的思想）

以下患者的感染类型可以归为 ABSSSI 的临床试验

- 蜂窝组织炎/丹毒：弥漫性的皮肤感染境界清楚的红肿和/硬结。
- 伤口感染：感染的特点是从伤口的周围开始发红、水肿、和/有硬化。
- 大面积的皮肤脓肿：感染的特点是有许多的脓液伤及真皮层或者更深伴有红肿和/有硬结。

所有的试验地点的测量皮肤感染面积的方法都要一致。测量的方法包括但不限于以下：（1）人工测量长度乘以垂直宽度；（2）测面积学；（3）计算机辅助测量。

2. 有效性考虑

非劣效性试验可以判断和证实一种药物适用于 ABSSSI，有效性控制的优越性也容易判断和接受。

如果表明是治疗 ABSSSI 的唯一药物或正在开发，需要两个适当的对照试验来证明药物的有效性。一个适当的对照试验来提供其他的独立证据。比如说其他感染性疾病的指证（如：失去获得性细菌性肺炎的治疗）也能为 ABSSSI 的治疗提供有效的证据⁸。申办方可以和 FDA 讨论其他的独立确认的信息也可以用于支持 ABSSSI 单个实验的结果。

3. 安全性考虑

总之，我们推荐约 700 名患者或者更多患者的批准前安全数据库。如果用于 ABSSSIDE 治疗的相同或者更大剂量以及服药时间在其他感染性疾病中应用，那些临床试验的安全信息可以作为整体预批准的安全数据组成。与现有治疗对比，有重要临床意义的新药，根据以证明的受益，更少的预批准安全数据可能就可以了。在临床研究中，申办方就预批准安全数据是否合适应与 FDA 进行讨论。

⁸参阅行业指导原则人用药品和生物制品有效性提供临床证据。

B. 具体疗效试验的注意事项

1. 临床试验设计，受试者和入选标准

临床疗效试验的受试者包括 ABSSSI 感染的女性和男性患者（蜂窝组织炎/丹毒，伤口感染，大面积的皮肤脓肿）在 III.A.1 章节描述的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染的定义。因为手术切口和切开引流可能会影响大面积脓肿患者的治疗结果，所以大面积脓肿的患者不应该多于受试者的百分之三十。

2. 一般的排除标准、

建议一般的排除标准包括以下

- 有条件的患者将要更改主要的评价项目（如，患者有中性粒细胞减少）
- 怀疑或已经确诊有骨髓炎。
- 怀疑或已经确诊有化脓性关节炎。
- 患者接受过超过 24 小时当前治疗 ABSSSI 有效抗菌药物治疗（见章节 III.B.4, 抗菌素治疗之前）

3. 临床微生物学考虑

申办方需要为微生物学评价获得充足的临床样本。（如：伤口或脓肿的脓液，从蜂窝组织的前缘吸入）包括在合适的生物体做细胞培养，革兰氏染色，体外抗生素的药敏试验，标本之间独立。实验标本用公共的方法处理。（如：美国微生物学会 2011）样本的微生物学评价和细胞培养，从两个不同部位静脉穿刺取血做血液的细菌培养。在获得抗生素治疗之前要做这些检查。这些微生物信息在确定 ABSSSI 是那种细菌致病菌引起是很重要的。

申办方应该全部保存从参见试验的患者测出的可能的病原菌，如果需要的要做附加的试验（如：脉冲凝胶电泳对菌株的测定）。

快速诊断检测方法可以用于大量的有特殊感染的临床试验中，此外抗菌药的临床试验可能会促进新的诊断试验的开发和评价。申办方要与 FDA 讨论新的诊断试验方法的发展。

4. 之前的抗生素治疗

理想地，参加 ABSSSI 临床试验的患者之前没有用过抗生素的治疗，因为之前的治疗对临床试验产生一些潜在的影响，之前的抗生素治疗可能是：

- 遮盖试验用药和控制用药的任何潜在的治疗差异，因此会出现没有不同的偏差（如：偏向非劣效性）
- 影响早期治疗的效果评价（48 到 72 小时）

然而，完全的禁止之前的抗生素治疗可能会产生不良的影响包括：

- 排除所有疾病严重而立即给予抗生素治疗的患者可能会使拴着的疾病大多不严重或者更多的自然痊愈。试验的结果可能会因此和治疗组的结果没有区别。（如：偏向非劣效性）
- 某些临床试验中心不参加临床试验因为担心有关的标准治疗。

这些问题的实际方法：（1）鼓励立即入组程序，这样患者可以首先接受临床试验治疗就不会就接受其他抗生素的治疗。（2）允许一些 24 小时内服用过单剂量短效抗生素的患者参加（如：理想的有很少的这样的患者，不超过患者总数的百分之 25）。这样如果临床需要，可以让患者最快的接受治疗，与标准治疗一致。事先未接受有效抗生素治疗的入组患者（如：大多数的患者）的亚组结果将被重点评价，并通过事先治疗将主要分析进行分层，以评估两个亚组结果的一致性（如：接受事先治疗的患者和未接受事先治疗的患者）。

还有一些情况，事先接受抗生素治疗的患者也可以参加临床试验：

- ABSSSI 临床进展的目标文件是关于抗生素的治疗(如：不只是患者的病史)
- 患者术后预防性接受抗生素治疗随后又发展为 ABSSSI)

5. 同时接受抗生素治疗

理想地，同时接受抗生素治疗应该被避免。然而，ABSSSI 的某些患者需要接受其他抗生素的治疗。比较好的治疗是不用试验用药以免重复治疗。如：医院的患者诊断为 ABSSSI 可能需要经验性抗生素治疗革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌感染。这样的患者可以参加抗革兰氏阳性菌治疗的试验性抗生素试验，并同时提供经验的抗革兰氏阴性菌治疗的抗生素，而不需要提供重复的抗革兰氏阳性菌的抗生素。

6. 辅助治疗

以下的辅助治疗经常应用于 ABSSSI 的治疗“

- 每日换药
- 应用局部非特异性抗菌药物如：聚维酮碘
- 清创术
- 高压氧治疗
- 外科手术的预防治疗

申办方需要明确那些辅助治疗是临床试验中需要的。通过适当的盲法和随机，实验组和对照组的辅助治疗应具有可比性的。申办方应该按有无辅助治疗分层分析临床结果（如：每日清创术）。在临床试验中局部应用特殊的抗生素治疗不属于辅助治疗。

7. 疗效终点和进程评估

- a. 在 48 小时到 72 小时病变反应的主要疗效终点。

临床治疗率应按 48 小时到 72 小时内相对于基线病灶减少百分比，测量的患

者应没有给予救援治疗和是有生命的。一个患者的治疗率一般定义为相对于基线病灶减少大于或者等于 20%⁹。在试验开始前如果有可选择的病灶测量方法应该与FDA进行讨论。

b. 次要终点考虑

治疗完成后 7 到 14 天进行 ABSSSI 的第二次的评估。

ABSSSI试验中临床结果的评估是细化的（如：损伤的面积测量不只是长度乘以宽度）¹⁰，此外，症状包括由ABSSSI引起的疼痛也是重要的评估指标¹¹。

8. 试验步骤和定时评估

a. 入组访问

在本次访问，申办方要收集适合的人口统计信息，病史和体格检查，损伤的面积测量，微生物学的样本，实验室安全性检查，

b. 在约 48 到 72 小时的治疗期间访问

在本次访问，申办方要用入组访问时候同样的方法来测量损伤的面积，按方案的说明，实验室检查，视情况而定，也应该做评估。

c. 治疗结束时的访问

在本次访问，申办方要用入组访问时候同样的方法来测量损伤的面积，按方案的说明，实验室检查，视情况而定，也应该做评估。评估是否可以终止抗生素的治疗。

d. 结束治疗后的访问

本次访问应在治疗最后一天后的 7 至 14 天窗口期进行。在本次访问中，申办方应该就临床反应的维持进行评估，任何新的安全影响，实验室安全检查，视情况而定。推荐进行 28 天全因死亡率的评估。

⁹参阅，例如，Talbot, Powers, et al. 2012

¹⁰参阅，Talbot, Powers, et al. 2012

¹¹需要更多信息，参阅行业指导原则 *患者报告结果评价：使用医疗产品开发支持标签声明*。

9. 统计学分析

通常，申办方在试验开始之前根据方案提供详细的统计学方法，说明临床试验假设和分析方法。主要临床疗效分析是基于患者成功完成临床效果的比例（如：至少在 48 到 72 小时时受损的部位比开始减少百分之二十），探索性的分析应该考虑以前应用过抗生素的患者和没有应用过抗生素的患者的临床反应。

a. 总体分析

总体统计分析的定义如下：

- 安全性分析人群-----在试验中至少服用过一次的试验用药的患者
- 意向性治疗人群（ITT）-----随机的人群
- 微生物学的意向性人群-----有 ABSSSI 病原菌感染的患者的随机化，随机化后再发生情况患者不应该被排除（如：失访）
- 符合方案，临床可评价，微生物学科评价人群-----患者作为临床试验的重要组成部分可以定义为可以评价的人群（如：意向的治疗的患者作为试验的重要组成部分可以定义为临床可以评价的人群，或微生物学意向人群作为临床试验的重要做成部分可以定义为微生物学的可以评价的人群）

通常，根据 III.A.1 章节中描述的 ABSSSI 的定义申办方应该考虑意向性人群为主要分析人群。急性细菌性皮肤和皮肤组织结构感染的定义，大多和细菌感染的疾病一致即是脓性物质不易获得（如：蜂窝组织炎）针对某种特定病原体或一类的抗菌药物（如：针对革兰氏阴性菌的抗菌药物）申办方要与 FDA 就合适的总体分析进行评论。通常，这是不合适的，作为一个科学的事件，把适当的方案的人群进行分析是最重要的，因为受试的人群是经过随机或者特殊的患者，但是，结果的一致性需要在整个群体进行评估。

b. 非劣性界值

治疗功效百分之十的非劣性界值根据 48 小时到 72 小时受损面积的减少（详见 III.B.7, 疗效断定和定时评估）是有资料证明的（见附件）¹² 申办方要在试验开始之前与 FDA 讨论非劣性界值的选择。特别是计划的端点大于 20% 或一个端点的界值不是根据受损面积减少而确定的（如：受损面积减少大于 20% 的患者的比例）。

c. 样品量

¹²见非劣性试验行业指导原则

评估 1: 1 随机的非劣性试验的样本含量大约为 310 名患者每组, 是基于以下假设: (1) 非劣性界值位 10%; (2) 类型 I 误差为 0.05%; (3) 第二类误差为 0.1% (90%效能); (4) 80%服用对照药的患者临床取得疗效。

10. 特定人群

申办方需要在儿科药物的开发前讨论可行性。儿科研究公平法案 (PREA), 根据食品和药品管理局安全性和创新法案修订, 描述了进行儿科试验的初步计划应被提交至FDA, 即按PREA所要求的儿科评估被递交之前或者不迟于 (1) II期临床结束会议后的 60 天内; (2)其他时间如: 由部门和申请人同意的其它时间¹³。大多数情况下, ABSSSI疾病进程和疗效在成人和儿科患者中是很相似的。因此, 在这些情况下, 用于治疗ABSSSI药物的成人用药的疗效可以外推至儿科的用药治疗。应进行儿科人群的药代动力学和安全研究以确定儿科的用药量并提供暴露量-其与成人有效性的暴露量相似, 并提供确定剂量的安全性信息。药物的研发计划需要包括足够的老年患者 (如, 65 岁以上和 75 岁以上) 来证实药物的疗效和安全性。¹⁴

C. 其他考虑

1. 药代动力学/药效动力学考虑

申办方必须评估药物在体外模型或感染的动物模型中的 PK/药效动力学(PD) 的特征。非临床 PK/PD 评估的结果应该与 I 期 PK 评估的发现结合起来帮助确定 II 期和 III 期临床试验的合适剂量和给药方案。II 期临床试验中应确定患者的血浆浓度。使用这个血浆浓度数据, 申办方应该评估抗菌药物的 PK/PD 指标和观察临床微生物学结果的联系。抗菌药物 PK/PD 指标包括最大释放药物浓度 [fCmax] /最小抑菌浓度 (MIC) 比率, 释放的药物浓度时间曲线下的面积 [fAUC] /MIC 比率, 或剂量间隔的百分比即药物释放浓度超过最小抑菌浓度 [fT>MIC]。在 II 期临床试验药物暴露-反应的关系的评估 (有效性和安全性) 帮助决定 III 期临床试验的最佳给药剂量。PK 样本可以用各种方法来获取, 比如患者特定子集中大量或少量的抽样和/或在特定的试验中心。

申办方可能考虑从 III 期临床试验的患者中获取得药物血浆浓度。当 III 期临

¹³参阅 PREA(国际法.108-155;505B 章节, 联邦食品药品和化妆品法案; 21U.S.C.355c),

是根据 2012 年的食品药品监督管理局安全和创新法案修订的, (公共法 112-114) 和儿科试验计划的行业指导原则: 最初的小儿科试验计划提交和修订的内容和进程, 最终, 这个指导原则代表 FDA 对这个课题的当前看法。

¹⁴参阅国际协调会议行业指导原则, E7 支持特殊人群研究: 老年医学和 E7 支持特殊人群的研究: 老年医学; 问和答。

床试验和 II 期临床试验的浓度数据不同的时候浓度数据就很重要（例如，III 期临床试验受试者患有更严重的疾病）。如果 III 期临床试验包括以前没有研究过的特殊人群，如有肝肾损害的患者，从这些患者采集血药浓度可以帮助确定必要的剂量调整。血药浓度数据还可以帮助解释其他未知的安全性和有效性发现。

2. 剂量的选择和配方

申办方应该结合非临床毒性研究的发现，感染动物模型，药代动力学，药效学，目标病原菌的体外敏感性研究，I 期临床试验的安全性和耐受性信息，和目的是获得合适给药剂量的 II 期剂量范围临床试验中的安全性和抗菌药物活性研究，给药方案，III 期临床试验中治疗疗程的评估。

对于只有静脉给药方法的药物，我们推荐患者的静脉给药直到进行主要疗效的评估（如，在 48 小时到 72 小时），没有转换成 FDA 已批准的口服抗菌药，如果可行。

对于有静脉和口服给药方法的药物，如果口服方法的药代动力学已经被评估可以确保足够的暴露量并能确定一个合适的给药方案，在 48 小时到 72 小时主要有效性结果评估之前可以转换成口服给药。

3. 标签考虑

批准用于治疗 ABSSSI 药物的标签说明书应用于治疗临床试验中由特殊病原菌引起 ABSSSI 的已确定患者。如：

“*药物 X 用于治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染由于... [列出病原菌的种类]*”

参考

美国微生物协会, 2011, 微生物学手册, ASM 出版社, 华盛顿 DC, 第十版

科温 P, 托普 L, McGoech G 等., 2005, 在家和在医院治疗蜂窝织炎的随机对照试验, 英国医学杂志, 330(7483):129. (电子版 2004 12 16.)

Duong M, 马克威尔 S, 彼特 J, and Barenkamp S, 2010, 抗生素治疗小儿社区获得性感染的随机对照试验, 急诊医学年鉴, 55(5):401-7.

弗洛里 ME and 威廉姆斯 RE, 1944, 青霉素和外科治疗手部感染, 一月 15;1(6281):73-81.

拉文德 HJ and 高曼 L, 1935, 评估和比较具体的抗血清和紫外线疗法, 美国医学会杂志, 105:401-403.

Lee MC, Rios AM, Aten MF 等, 2004, 社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引起的小儿皮肤和软组织脓肿的结果和管理, 23:123-127.

Llera JL and 利维 RC, 1985, 皮肤脓肿的治疗一项双盲的临床研究, 急诊医学年报, 14:15-19.

德兰 PM, Young D, Maurer T et al., 2007, 头孢氨苄治疗社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的无并发症皮肤脓肿的随机双盲安慰剂对照试验, 化学疗法期刊 51:4044-4048.

斯金纳 r D and 基弗 CS, 1941, 金黄色葡萄球菌引起的菌血症的意义, 内部医学档案, 68:851-875.

斯诺德格拉斯 WR and 安德森 T, 1937(a).312 例百浪多息治疗丹毒的病例, 英国医学杂志, 2:101-104 (7 月 17).

斯诺德格拉斯 WR and 安德森 T, 1937(b),270 例磺胺治疗丹毒的病例, 英国医学杂志, 2:1167-1159 (11 月 11).

Spellberg B, 塔尔博特 GH, 布切尔 HW, 布兰德利 JS, 基尔伯德 D, 斯凯尔特河 WM, 爱德华兹 J, 巴特利特 JG, 和美国感染病协会的抗菌素治疗感染特别小组, 2009, 复杂皮肤和皮肤结构感染治疗的抗生素药剂: 缺乏安慰剂的非等效试验的理由, 临床感染病杂志, 8 月 1;49(3):383-91.

萨瑟兰 DS and 戴 FM, 1935, 紫外线灯光治疗丹毒, 医药官员, 11 月 2;185-186

Symmers D, 1928, 丹毒的抗毒素治疗, 美国医学协会杂志, 91(5):535-538.

塔尔博特 GH, 鲍尔斯 JH, 弗莱明 TR 等., 2012, 在发展已经登记的社区获得性肺炎和急性细菌性皮肤和皮肤结构感染的临床试验进展: 更新的美国国立卫生研究院的生物标志物联合临床染病杂志;55:1114-1121.

泰特斯 NE, 1934, 紫外线灯光治疗丹毒疗法, 英国物理医学期刊, 150-152.

乌德工程师和普拉托教育专家, 1930, 更多更新治疗丹毒的方法的对比研究美国医学会杂志, 95(1):1-4.

乌德工程师, 1931, 丹毒最近的治疗方法的对照研究, 物理治疗, 档案 x 射线, 镭, 16-18.

附件

急性皮肤和皮肤结构感染的非劣效性试验的说明

背景

非劣效性试验设计考虑的第一步是确定区别于安慰剂的活性对照药物的治疗效果(M_1)。这个界限取决于以前有效疗效试验的统计分析。¹⁵对于 ABSSSI, 在文献中没有安慰剂对照试验的报告。然而, 有两个评估丹毒/蜂窝织炎使用抗菌素和未使用抗菌素治疗的对照试验。这两个试验可以被用于评估治疗ABSSSI抗菌药物的治疗差别, 其终点的评估是基于病灶部位的大小。

蜂窝织炎/丹毒的对照试验

在科学文献中, 有两个对照试验丹毒/蜂窝织炎患者应用抗生素治疗和紫外线灯光治疗的结果对比。(Snodgrass and Anderson 1937(a); Snodgrass and Anderson 1937(b))。在 1930 年代, 紫外线为常规的治疗方法, 因为在 1930 年代中期已公开的研究中与未使用其他抗生素的治疗对比, 紫外线在治疗丹毒方面有潜在获益。紫外线治疗在这些研究中是对照组治疗。

这两项研究招募的是有临床记录的丹毒患者; 然而, 在试验患者中是未报告细菌性病原体的鉴定; 丹毒/和蜂窝织炎在临床上很难被区分, 医生用这两个术语去描述真皮上层或者皮下组织感染。我们推断这两个研究了蜂窝织炎、丹毒患者 (ABSSSI)是由链球菌或金黄色葡萄球菌引起的。

在第一个试验 (Snodgrass and Anderson 1937(a)), 312 名丹毒患者在 1936 年 5 月到 1937 年 2 月期间接受了四次的非盲法治疗:

- 紫外线灯光
- 百浪多息 (代谢产物是对氨基苯磺酰胺的磺胺类抗菌药物)
- 紫外线灯光加百浪多息
- 猩红热抗毒素

在第二个实验 (Snodgrass and Anderson 1937(b)), 270 名丹毒患者在 1937 年 2 月到 1937 年 8 月之间接受两次非盲法治疗:

- 紫外线灯光
- 百浪多息 (代谢产物是对氨基苯磺酰胺的磺胺类抗菌药物)

¹⁵见等效性试验的行业指导原则

有效性终点被设定为临床观察指标如损伤面积是否蔓延，体温是否已恢复正常，患者是否还有中毒症状。病变扩散的最大差异在治疗后第二天，小的治疗差异实在治疗的第三天在第四天病变扩散停止就没有差异。因为作者描述停止病变扩散在第 0 天，在第一天，第二天，等等，我们假设在第二天评估代表大约 48 到 72 小时的治疗评估。（例如，第 0 天代表，在住院的第一天一段时间患者损伤的评估。）

为了评估抗菌素的治疗效果，我们是评估治疗后两天病变停止扩散。表格 A 提供病变停止扩散的信息概要。图形 A 显示了一个荟萃分析的随机有效性结果。

表格 A:文献中报告的试验 1 和 2 的结果

	试验 (a)		试验(b)	
	紫外线灯光	百浪多息	紫外线灯光	百浪多息
总数	104	106	135	135
死亡	6	4	4	5
中止治疗	0	0	9	0
可评估的病变扩散停止人数	98	102	122	130
在治疗第二天病变扩散停止 (如, 48到72小时)	75/98 (76.5%)	100/102 (98%)	89/122 (73%)	129/130 (99.2%)

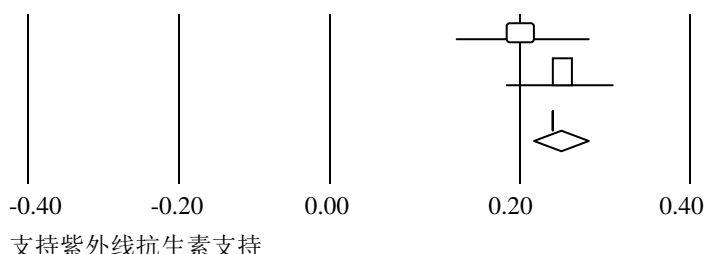
表格 A: 病变在第二天停止扩散的系统分析

试验题目试验的分析

治疗差异标准误差下限上限

百浪多息	0.215	0.045	0.127	0.303
磺胺	0.263	0.041	0.183	0.343
总体	0.214	0.030	0.182	0.300

治疗的区别和 95%可信区间



丹毒患者的随机有效性荟萃分析的结果证明了丹毒/蜂窝织炎的病灶扩散停止的终点与紫外线方法对比，两者间具有统计学显著性治疗差别。对于治疗丹毒/蜂窝织炎，基于两个研究的荟萃分析，磺胺类的治疗效果对比紫外线方法被评估

为约 24% 和较低 95% 置信区间的约 18%。

早期从其他出版物获得 ABSSSI 治疗临床评价作为主要有效性终点支持：

- 手部皮肤感染金黄色葡萄球菌或者链球菌伤及肌腱患者使用青霉素的平均退烧时间是3-7天，没有使用抗菌药物的患者退烧平均时间是12天 (Florey and Williams 1944)
- 蜂窝织炎治疗没有进展的主要时间终点发现在这个试验中大约有85%患者在第二天的终点没有进展不管患者使用抗生素治疗还是在家没有治疗。(Corwin, Toop, et al. 2005)
- 在1928年使用抗生素之前，142名丹毒患者未给予抗生素的治疗（肌肉注射马抗毒血清）且78.1%的患者在第7天被认为痊愈(Symmers 1928)，建议在 ABSSSI试验中抗生素的疗效评估必须早于7天，7天被认为在非劣效性试验设计中是适当的。

从上面引用的两项研究中，治疗差异的估计可能是一个保守的估计有以下原因：

- 紫外线灯光的治疗似乎更利于蜂窝织炎/丹毒患者的治疗。(Lavender and Goldman 1935; Titus 1934; Ude and Platou 1930; Ude 1931; Sutherland and Day 1935)
- 在抗生素治疗之前，就有观察金黄色葡萄球菌引起的皮肤脓肿患者的发病率（菌血症）和死亡率。(Skinner and Keefer 1941)
- 与磺胺类药物相比，抗生素在当今治疗ABSSSI疗效更好。(Spellberg, Talbot, et al. 2009)

ABSSSI非劣效性界值的选择和概要

整体数据支持治疗的差异性保守估计在18%为抗菌药物治疗ABSSSI终点，根据病变大小评估。因为这是保守估计，治疗效果更进一步的折现可能不是必须的，这样 M_1 估计为18%。这些科学数据为选择10%的非劣效性界限提供支持，根据病灶大小的评估保留一些 M_1 。申办方选择的非劣效性界限大于10%时应该在试验开始之前与FDA进行讨论。