

单纯性和复杂性皮肤及软组织感染抗菌药物
临床试验指导原则

二〇一二年五月

单纯性和复杂性皮肤及软组织感染抗菌药物 临床试验指导原则

一、前言

本指导原则是一系列旨在帮助企业开发治疗感染的抗菌药物的指导原则之一，所提供的信息可帮助申办者规划临床研究，设计临床研究方向、正确执行并适当监控临床研究的实施，收集用于分析的相关数据、并对其进行正确的分类与分析。参照本指导原则设计及开展的临床研究应能为管理机构在判断所研究抗菌药物治疗特定感染的安全性和有效性时提供必需的信息。

本指导原则重点关注治疗单纯性和复杂性皮肤及软组织感染抗菌药物的开发。

二、背景

近年来，管理机构已经针对创新性抗菌药物研发的临床试验设计、实施及结果分析等进行了广泛研讨，并撰写完成了“抗菌药物临床试验技术指导原则”。该项指导原则系抗菌药物临床试验的一般性指导原则，但感染性疾病种类繁多、特点不一，难以在该指导原则中针对特定病种的重要技术内容进行一一反映。

皮肤及软组织感染的多样性和复杂性使得治疗该类疾病的抗菌药物临床试验设计在病例入选、分组、病原菌的收集和处理、结果评价等方面存在较多特殊性，因此，本指导原则为“抗菌药物临床试验技术指导原则”下的一个分支，旨在“抗菌药物临床试验技术指导原则”一般性要求的基础上，结合皮肤及软组织感染的具体特点对该类感染性疾病

抗菌药物的临床研究提供参考。

三、单纯性及复杂性皮肤及软组织感染

(一) 研究的一般考虑

1. 研究特征

建议通过能满足统计学要求且有良好对照的多中心试验来阐明药物的安全性和有效性（即类似于或优于已批准药品的有效性）。总样本量中应保证下列各种感染患者的比例不少于20%：单纯性脓肿（simple abscesses）、脓疱疮、疖和疖病、蜂窝织炎。研究治疗这些感染的试验药物的临床试验方案应有十分明确的入选标准、排除标准、疗效定义，应将临床疗效作为该类感染的主要疗效参数。至少50%的临床可评价患者应能同时进行细菌学评价，以获得足够数量的特定致病菌阳性的可评价病例，用以评价针对特定致病菌的总体有效性。

采用仅对一个或两个特殊类别的单纯性皮肤及软组织感染进行了研究的临床试验进行新药上市申请，则应仅批准其用于这些特定感染的治疗。

请注意以下四个要点：

- 在细菌培养中观察到仅有暂居菌或定植菌生长的患者不应列入细菌学评价。在药品说明书中【**适应症**】项下列出的致病菌应是提交的数据中确证的那些致病菌，且该数据也能反映在这些类型皮肤感染中致病性的当今观点。此外，应获得符合要求的细菌学培养样本，以基于该数据得出具有细菌学意义的结论。
- 试验中大多数无法进行细菌学评价的患者通常是那些病原学诊断阳性率低的疾病患者（如蜂窝织炎患者）。通过预先采用严格

疾病定义，可支持此类疾病患者作为可能的细菌性感染病例。

- 分析这些感染的治疗效果时，应按照是否采取治疗性外科干预措施来进行分层分析。在某些情况下，可能出现由于研究药物无效而需要采用外科治疗方法作为辅助或后续治疗，以成功治疗单纯性皮肤感染，此时，该病例应评价为治疗失败。

- 数据分析应能总体上确证(通过与独立的95%置信区间检验的提示进行比较)临床可评价患者、以及临床及细菌学可评价患者子集的治愈率。同样，数据分析应能在临床及细菌学可评价的患者子集中确立临床治愈与细菌学清除之间的相关性。

此外，应提交能够充分支持研究药物治疗某种疾病的临床有效性的细菌学数据以及人体药代动力学/药效学数据。此类研究应包括但不限于以下方面，如组织分布研究，该项研究应证实在新药上市申请中的给药剂量下，研究药物或其他替代标记物渗透入皮肤及软组织中的组织浓度，该浓度应达到或超过致病菌的MIC₉₀值，且该浓度应能维持足够长的时间。评估药物在作用部位的渗透（例如，皮肤舱法或微量渗析法研究）情况，可用以支持所选剂量足以产生抗菌作用和临床疗效的证据。

2.复杂性皮肤及软组织感染的研究特征

建议采用满足统计学要求且有良好对照的多中心试验来阐明药物的安全性和有效性（即与已批准的用于治疗这些类型感染的药品或某一治疗方法相比，具有类似或更好的有效性）。在该适应症的研究中，应入选患有感染性溃疡、烧伤、大且严重的脓肿或其他需要同时接受抗菌药物和外科干预治疗的皮肤软组织感染以及深部软组织感染患者。入选的上述各种类型感染的患者的数量应能保证该适应症被批准。采用仅对

一个或两个特殊类型的感染进行研究的临床试验进行新药上市申请时，则仅能获准用于这些特定感染的治疗。治疗此类感染的研究药物的试验方案应具有十分明确的入选标准、排除标准、评价标准以及疗效定义，临床疗效应作为该类感染的主要有效性参数。

临床可评价患者中，应至少有50%的细菌学可评价病例（复杂性皮肤感染患者的细菌阳性率通常会更高些），以获得足够数量的特定致病菌阳性的可评价病例，用以评价药物对特定致病菌的总体有效性。治疗结果分析应按照是否采取治疗性外科干预措施进行分层。某些情况下，可能出现由于研究药物的失败而需采用外科治疗方法作为成功治疗这种感染的辅助或后续治疗，此时，该病例应被评价为治疗失败病例。

3.关于药动学/药效学研究的考虑

如果以往未开展此类研究，则应通过感染的体外模型或动物模型评估药物的药动学/药效学（PK/PD）特征。临床试验开始之前，申办方需要确立与抗菌活性相关的以及与获得预期终点目标所需的PK/PD指标。临床前PK/PD的评估结果应与1期临床试验时的PK评估结果综合考虑，以确立2期和3期临床试验评估时的最佳给药方案。我们推荐早期临床试验（例如，2期临床试验）选择剂量-疗效试验设计，以便在选择药物剂量时权衡其效益与风险，确保不会使用次优剂量或过多剂量（超过最佳疗效的使用剂量），通常可防止出现非预期或非认知的剂量相关毒性作用。

在2期和3期临床试验中，申办方应考虑采用群体药代研究方法进行稀疏采样，从所有患者中抽样，以便评估每名患者中的药物暴露情况。在2期临床试验中收集的PK相关信息可用于探究暴露-疗效的关系，以便

在3期临床试验的进一步评估中选择合理的给药方案。在3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或安全性问题。

应根据3期临床试验中患者的群体PK模型进行一项回顾性暴露-疗效分析，以此评估PK/PD指标与观察到的临床和微生物学结果之间的关系。还应当探究药物暴露和临床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，肾功能受损患者）的潜在风险。

4.病种的定义

由于皮肤及软组织感染的多样性，很难对每一种疾病分别进行研究。此外，由于很多类型的皮肤及软组织感染常常是由相同的致病菌引起（例如，浅表皮肤软组织感染、脓疱疮、丹毒、疖和疖病、蜂窝组织炎，以及单纯脓肿，均主要由化脓性链球菌或金黄色葡萄球菌引起），且对相似的抗菌药物治疗产生相似的效应，因此可在对皮肤及软组织感染的研究中对该系列疾病进行研究，或可在两种宽泛类别中进行研究。分类的名称为“单纯性皮肤及软组织感染”以及“复杂性皮肤及软组织感染”。

单纯性皮肤及软组织感染包括单纯性脓肿、脓疱疮、疖和疖病、疔、丹毒以及蜂窝织炎。在临床试验中应不包括通过简单外科处理即可治愈的感染，如孤立（意指单一孤立区域的感染）的疔肿或毛囊炎。

复杂性皮肤及软组织感染包括累及深层软组织的感染或需要有效外科干预治疗的感染，如感染性溃疡、烧伤、以及大且严重的脓肿或伴随导致治疗效果复杂化的严重基础疾病。在某一解剖部位的浅表感染或脓肿，如直肠区域，由于厌氧菌或革兰阴性致病菌累及该部位的风险较

高，故应被视作复杂性感染。

临床上也存在一些难以归类至以上两大感染类型中的情况。此外，也存在不属于这两种类型的情况：烧伤患者中活动性感染的治疗或在相同试验组内感染的预防性治疗等。一些罕见的感染（如坏死性筋膜炎），因为存在可能影响抗感染药物疗效正确评价的基础病情（如特应性皮炎或湿疹的继发感染）、或患者存在免疫缺陷（如中性粒细胞缺乏患者发生坏疽深脓疱病）、或者与假体（prosthetic）材料相关的感染（如导管隧道感染）等使感染复杂化的情况，均不应包括在关键的临床试验中以支持新药的批准。尽管在此类病情下与某一药物疗效相关的数据是十分有价值的信息，但罕见性和/或涉及到的复杂因素将使研究药物的正确评价变得十分困难。某些浅表性的损伤应是广泛程度达到需要接受抗菌药物治疗要求的病情。

5.病种的细分

申办者在进行单纯性或复杂性皮肤及皮肤软组织感染的研究时，应力争纳入更多种类的病种。因此，为了充分评价某一药物抗单纯性皮肤感染的疗效，申办者应入选数量具有可比性的患有脓疱疮、单纯性脓肿、疔、丹毒以及蜂窝织炎患者。对于复杂性皮肤感染，应入选相似数量的感染性溃疡、复杂性或广泛性脓肿、以及深层软组织感染的患者。由于涉及到的致病菌和病理生理情况不同，故应分别研究这两种类型（单纯性和复杂性）。在申请者所研究的病种尚不充分时，可在药品说明书中通过明确陈述哪些病种已在足够数量的患者中进行了研究来反映此情况。

6.随机化、盲法和分层

入组时应随机分配患者接受试验用药物。所有试验应为多中心、双

盲、良好对照的临床试验，除外某些不得不进行单盲或者开放性的试验。如果为单盲或者开放性试验，则申办方应该与国家食品药品监督管理局（以下简称SFDA）探讨可能存在的偏倚问题以及如何消除偏倚。

7.其他考虑

研究药物的适应症是与细菌学相关的，应尽力确保治疗前细菌培养有足够的阳性率。但某些皮肤感染治疗前培养致病菌阳性率低，如蜂窝织炎。但其他皮肤感染治疗前培养阳性率通常较高。

产品的适应症最终应根据临床试验中培养所得的细菌种类及株数确定。能够纳入适应症中的细菌，应同时满足两个条件。其一是这种细菌应为某病种的致病菌，临床治愈的病例数应至少占该病种观察例数的10%（至少10例）；其二是该临床治愈病例的细菌学疗效应为清除或假定清除。

对于单纯性皮肤及软组织感染，金黄色葡萄球菌和化脓性链球菌是两种最常见的致病菌。实际上，由于其他细菌无法被确认为该适应症的致病菌，故更适合被看作是定植菌或污染菌，因此，传统上该适应症仅包括了这两种致病菌。如果申办者考虑在该适应症（单纯性皮肤及皮肤软组织感染）中建议增加另一种细菌，应需提供科学证据以证明为何将该细菌视为这些感染中真正的致病菌。

对于复杂性皮肤及软组织感染，可能的致病菌数量众多，且取决于临床病情、损伤/感染的部位、患者个体的既往病史等因素。此外，因为同一细菌既可是致病菌，也可是定植菌，其区分常较困难，需取决于临床背景。由此，正确获得细菌学样本、并在研究方案及报告中对所采用的方法进行详细介绍是十分重要的。

复杂性皮肤及软组织感染的另一个问题是，其致病菌可能不是常见的任一致病菌。因此，列于该适应症中的致病菌应取决于总体研究结果，并应描述哪些最常见。当该适应症得到批准时，此前应有限制性的陈述，如“在少于10例的患者中对该菌进行了研究”，以提醒临床医生，对某一特定致病菌的实际经验可能并不充分。

当研究单纯性或复杂性皮肤及软组织感染时，纳入足够的各种临床情况是十分重要的。这将有助于获得足够的细菌学数据以助于合理地做出批准或不批准的决定。

（二）入选标准

入选评价皮肤及软组织感染研究的患者，应符合上述两类中的任一感染：单纯性皮肤及浅表皮肤软组织感染或复杂性皮肤及软组织感染。应包括男性和女性患者。在开始治疗前，所有患者应接受细菌学样本的采集。

申办者也应对下列信息进行说明。以有助于SFDA的审评人员了解患者病种的情况。

- 感染的解剖学部位；
- 感染的范围（即长度、宽度）；
- 表层或深层的累及情况；
- 实际感染病灶的描述，包括红斑、肿胀、压痛、发红程度、发热等；
- 感染的原因（如创伤、自发性感染、咬伤）；
- 基础疾病（如糖尿病）；
- 所研究感染先前采用的药物 / 外科治疗；

- 感染部位的照片（可选项，但可能有助）。

（三）排除标准

需考虑以下各点：

1.仅通过手术切开（如孤立的疖）或积极的局部皮肤护理（如轻微的皮肤感染）即可有高治愈率的感染不应被入选。

2.除非所获生物样本的培养结果显示致病菌持续存在，否则，先前（直至入选当日）曾接受抗感染治疗者应被排除。由于许多皮肤及软组织感染（如蜂窝织炎）炎症恢复缓慢，因此仅凭临床表现而无阳性细菌培养结果即入选曾接受过抗感染治疗者是不妥当的。

3.对于复杂性皮肤感染，应考虑到某些疾病状态使疗效难以解释（如湿疹的继发感染，即使在细菌被成功清除后相当长的时间内炎症表现可能仍很明显）或疗效可能被改变（如免疫缺陷患者），当存在上述情况时应予以说明，若合适则应排除此类患者。

4.考虑到皮肤及软组织感染是一个与临床和细菌学均相关的适应症（即药物的批准需要二者均有效），治疗前未作细菌培养的患者应被排除。但是，具有阴性细菌培养结果的患者不需终止治疗，该患者应继续评价临床疗效。

（四）药物剂量及给药方案

1.试验药物

临床上，抗菌药物的活性可能受环境因素影响，应对其开展研究和评价。例如，应用在酸性环境下活性降低的药物（如氨基糖苷类药物）治疗脓肿时，可能需要给予较高的剂量。

2.对照药物

非劣效性临床试验中应选择SFDA已批准的治疗复杂性皮肤及软组织感染急性细菌性皮肤及软组织感染或适于治疗相关皮肤感染的抗菌药物。此外，建议所选用的对照药也应为当前治疗指南中推荐使用的药物。标签上应注明给药剂量、给药方案以及输注速度。

由于感染临床表现的多样性以及因此在临床实践中需要使用多种治疗方案其可能导致的问题是，某一临床试验可能没有一个经常使用的对照药足以与试验药物进行比较。鉴于此，申办者应明确规定试验中使用的对照药物（或给予一个或两个对照药备选）。

另外，对经不同途径给药的药物进行比较也是适当的。例如，可将局部使用的试验药物与某一获得批准的一线口服药物进行比较，或可将口服试验药物与某一获得批准的静脉给药的一线药物进行比较。在上述各种情况下，申办者应首先就研究设计与SFDA进行讨论，以解决诸如设盲等方面的问题。

3.辅助治疗

在单纯性和复杂性皮肤及软组织感染患者中，常使用辅助治疗。其中包括：每日换药；局部使用消毒溶液，如聚维酮碘（商品名Betadine）；每日清创等。因为上述措施被认为是“标准治疗”，如果排除接受辅助治疗的患者入组，则可能导致病例入选困难。因此，申办者应明确规定哪些辅助治疗是被允许的、哪些可能导致患者被排除。为达到正确的设盲以及随机化，研究药物组及对照药物组中辅助治疗的使用情况应具有可比性。

可以采用的辅助治疗措施包括：

- 每日换药；
- 局部消毒液的应用，如聚维酮碘；
- 清创术；
- 治疗开始时计划进行的手术干预。

申办方应详细说明在临床试验中允许用的辅助治疗。通过适当的盲法及随机化，使试验组与对照组采用的辅助治疗具有可比性。申办方应对有无辅助治疗（如每日清创）的临床结果进行分层分析。建议在临床试验中不要将局部抗菌药物治疗作为辅助治疗。

4.合并应用抗菌药物治疗

通常，在评估试验抗菌药物与对照药物有效性的临床试验中不应合并应用其他抗菌药物。部分皮肤及软组织感染患者可能需要比试验药物或对照药物抗菌活性更为广谱的抗菌药物。在这种情况下，为达到广谱抗菌作用而添加的抗菌药物应不与试验药物的抗菌作用发生重叠。

皮肤及软组织感染患者可能在治疗时出现其他感染，且试验入组不能预先排除其他感染的治疗。但是，合并应用其他抗菌药物会混淆有效性结果，且在主要分析人群中应被视为临床治疗失败，除非有医学记录显示非试验用抗菌药物对皮肤和软组织感染的治疗无效。

5.最短疗程

疗程因病情的不同而异，复杂性皮肤软组织感染可能需要较长的疗程。选择的治疗疗程应基于相应的临床前数据以及在研究启动前与管理机构的讨论结果。

6.治疗中的药物转换

申办者应在研究启动前确定允许从静脉给药药物转换为口服药物

所必需的标准。该标准通常依据转换前的无发热期（如患者在24或48小时内无发热可允许转换）、以及确定的临床标准（如红斑程度、肉芽组织形成等）等。在研究启动前应与SFDA就这些标准进行讨论。在转换前，应进行患者的全面评价（包括样本培养）。

（五）评价

1.治疗前访视

细菌学检测：在入选时，所有患者（不管疾病类型）均应获得相应的样本培养检定结果。并需注意以下几点。

对于浅表皮肤感染、开放性脓疮、以及开放性浅表伤口感染，在对感染区域进行严格清创后，从病变的基底部取一拭子送需氧菌培养即可。但是，如果该损伤所处解剖部位的潜在致病菌为厌氧菌（如直肠区域损伤或术后伤口有恶臭分泌物）时，也应进行厌氧菌培养。对于分离的潜在致病菌应进行抗菌药物敏感性试验。

对于蜂窝织炎及丹毒，应获取穿刺针尖端的针吸物作为培养标本，送需氧菌培养及抗菌药物敏感性试验。此外，还应获得两套需氧培养的血标本。

对于复杂性的皮肤及软组织感染，应在感染的烧伤、溃疡或伤口的邻近区域获得深部培养标本（如来自于活检、针吸、手术获得的标本或体液/脓液）。不接受拭子取样。根据临床表现的提示，将标本送需氧菌、厌氧菌、分枝杆菌及真菌培养。对于厌氧菌培养，应遵守正确的厌氧运输方法。此外，在给药前应获得两套血培养标本（需氧和厌氧）。对分离到的致病菌应进行药敏试验。

在确定患者的细菌学可评价性时，只有被认可是致病菌的细菌才被

视为有效。治疗前培养为暂居菌或定植菌的患者应被判为细菌学不可评价。在研究启动前，申办者应制定一份可接受的致病菌列表，并应与SFDA进行讨论。这对于可能致病菌数量很大的复杂性皮肤及软组织感染而言十分重要。

在各种情况下，标本的革兰染色是有帮助的，应当鼓励。在先前使用了抗感染治疗的病例中，尤其重要。

安全性研究：具体内容请参见《抗菌药物临床试验技术指导原则》。

先前的抗感染治疗：如前所述，如果培养显示致病菌持续存在，那么，即使先前（直至入选当日）采用了抗感染治疗，也是可以接受的。由于许多皮肤及软组织感染（如蜂窝织炎）的炎症恢复缓慢，因此，若无阳性培养结果，而单凭临床表现即入选先前接受过抗感染治疗的患者是不妥当的。

2.治疗中访视

治疗期间的评价：具体内容请参见《抗菌药物临床试验技术指导原则》。应注意的是，研究期间评价的次数及时间点可能因研究药物及诊断结果（单纯性或复杂性）不同而异。另外，如果研究方案有明确限定，也允许同时使用其他干预措施（如每日清创、换药等）。此类干预应被视为标准护理，且仅当其可能有助于研究药物的有效率时不能使用。在某些情况下，干预措施的采用应被视为临床治疗失败的征象。应就这些情形的定义与SFDA进行讨论并在研究方案中列出。例如：治疗开始后数天进行了未曾计划的脓肿切开及引流。

在静脉给药药物可转换为口服药物的情况中，申办者应在研究启动前与SFDA讨论患者需要符合哪些标准才可以转换。常用标准是根据无

发热期及皮肤感染的表现。在进行转换前，应进行全面的评价（包括获得细菌学标本进行培养和革兰染色）。

3.治疗结束访视

医疗相关问题:详细内容请参见《抗菌药物临床试验技术指导原则》。
关于药物研究，需考虑以下几个要点：

（1）患者接受的疗程应在推荐疗程的80%~120%之间；

（2）患者接受的疗程长于方案规定疗程的情况可能经常出现。通常，如果接受的疗程大于方案规定疗程的120%以上时，则该患者应视为无法评价。但是，如果治疗延长的情况（指大于规定疗程的120%）经常出现，则可能要求申办方推荐一个更长的疗程。

（3）如果研究方案明确规定，且患者被正确地随机化，那么每日换药及应用局部消毒药物（如聚维酮碘，商品名Betadine）应是允许的。

4.治疗后访视

时间：治愈检验的访视时间（该访视评价应用于评价临床及细菌学疗效）应在试验药的组织浓度降至致病菌MICs值以下至少7天之后。因此，对于多数抗菌药物，治愈检验随访的适当时间窗应在治疗结束后7~14天。对治疗结束后数天内组织浓度仍较高的药物，14~21天的时间窗可能更合适。更详细的信息请参见《抗菌药物临床试验技术指导原则》的相关章节。

评价：所有在治疗前和治疗中访视时进行的临床评价均应在随访访视中进行。若病例报告表或表格仅允许研究者声明患者是否被治愈/改善/未治愈，而没有留出足够空间来报告临床评价的具体情况，则SFDA可将所有这些患者判定为无法评价病例。

如果有病灶可获得标本培养，则在随访访视时应当取得所有患者恰当的细菌学标本。若皮肤感染已愈合而无法获得细菌学标本时，这些患者应被判定为假定清除病例。所获得的标本应当按照治疗前访视时相同的方法进行培养。所有随访培养中需关注的一个重点是考察是否出现对试验药物的耐药性。因此，应对随访培养中分离出的致病菌进行抗菌药物的药敏试验。

安全性研究的需要，以及所需安全性研究的类型应取决于试验药物，并应在研究启动前与SFDA讨论。

（六）结果分类

试验药物需要表现出临床及细菌学的疗效方可获准用于治疗复杂性或单纯性皮肤及软组织感染，为此所有患者应进行治疗前细菌标本的培养。但是，有一定比例的治疗前培养不可避免地会显示无病原菌生长，因此，根据以下具体情况，可将患者分为既可临床评价，又可细菌学评价者，或仅可临床评价者：

1.临床结果

应满足下列标准：

- 未违反入选/排除标准；
- 获得了治疗前细菌培养；
- 提供了患者的感染区域/病变的充分描述（如前所述）；
- 足够长的疗程，即达到方案规定疗程的80%~120%（通常以“日”表示，而不是剂量）、或治疗中被认为是治疗失败的患者但至少治疗了两整天；
- 没有合并使用其他抗菌药物治疗；
- 足够的随访访视（达到治愈检验访视点或在该访视点之后），在

患者记录中提供了感染区域的完整描述，并获得了标本的培养（获得适当部位的培养）。

2.临床及细菌学结果

- 符合前述的临床标准；
- 在适当的治疗前标本培养中有病原菌的生长，并进行了药敏试验；
- 适当的随访访视，复查培养及药敏试验（获得适当的部位的培养）。

3.疗效结果

应对每例患者分别进行临床和细菌学评价。疗效的选项应是治愈（或细菌学疗效为“清除”）或未治愈（或未清除），将所有无法评价的患者视为无法评价。

4.临床疗效

患者在治愈检验访视中（或此次失访但在较后日期中）观察到下列情况，应被视为治愈：

感染的所有体征和症状完全消失，或改善达到不需进一步抗菌治疗的程度。

5.细菌学疗效

应在患者和致病菌水平均进行细菌学疗效评价。患者在治愈检验访视中（或此次失访但在较后日期中）观察到下列情况，应被视为其致病菌已经被清除：

- 治疗后未培养出治疗前检测到的致病菌或新的潜在致病菌；或
- 由于充分的临床疗效导致无法获得治疗后培养的标本；

所有临床失败病例均应复查细菌培养及药敏试验，尤其是在发生耐药并非罕见的年代。

6.临床及细菌学疗效的辨别

在绝大多数病例中，临床及细菌学治愈率应当一致；当不一致时，应提供相应解释。有以下两种情况：

（1）临床治愈/细菌学未治愈：

在此类情况下，应考虑复查的阳性培养结果是真正的致病菌还是定植菌/污染菌的生长。在大多数皮肤及软组织感染（如烧伤）中，最常见的致病菌也是常见的皮肤菌群，这可使培养结果的评价变得困难。

（2）临床未治愈/细菌学治愈：

在复杂性皮肤及皮肤软组织感染中，无论基础疾病或基础疾病过程（如褥疮时所见）中产生的大量炎性物质可使对患者进行充分的临床评价变得困难。在此类情况下，应考虑设定更长的治疗后随访期。但是，不存在单独以细菌学疗效作为临床疗效的证据。

7.综合疗效

这是指综合的有效性结果，被判定为临床治愈及细菌学清除的患者被称为总体治愈。其他所有结果的组合均被视为无效。大多数患者的临床和细菌学疗效是相同的，如有差异，应尽力解释。有关治疗效果更详细的信息请参见《抗菌药物临床试验技术指导原则》。

8.安全性结果

详见《抗菌药物临床试验技术指导原则》。

（七）统计学考虑

分析应包括意向性治疗分析、临床及细菌学结果。

参考文献

1. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry : Uncomplicated and complicated Skin and Skin Structure Infections - Developing Antimicrobial drug for Treatment. <http://www.fda.gov>, 1998-07
2. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry : Evaluating Clinical Studies of Antimicrobials in the Division of Anti - infective of Drug Products. <http://www.fda.gov>, 1997-02
3. EMEA: Note for Guidance on Evaluation of Medicinal Products Indication for Treatment of Bacterial Infections[EB/OL]. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055895en.pdf>, 2004-4-22.
4. FDA. Clinical Development and Labeling of Anti-Infective Drug Products[EB/OL]. www.fda.gov/cder/guidance/ptc.htm, 2001-3-8.
5. Smith C., Burley C., Ireson M. et al. Clinical trials of antibacterial agents: a practical guide to design and analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1998; 41: 467–480.