
行业指导原则

阴道杀菌剂：研发预防 HIV 感染的药物

美国卫生与公众服务部
食品药品监督管理局
药物评价与研究中心（CDER）

2014 年 11 月
临床/杀菌剂

行业指导原则

阴道杀菌剂：研发预防 HIV 感染的药物

额外副本可从如下：
联络办公室药品信息部，
药品评价与研究中心
食品与药品监督管理局

10903 New Hampshire Ave. WO51, 2201 室
Silver Spring, MD 20993

电话：301-796-3400；传真：301-847-8714；Email：druginfo@fda.hhs.gov

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

美国卫生与公众服务部
食品药品监督管理局
药物评价与研究中心（CDER）

2014 年 11 月
临床/杀菌剂

目录

I. 引言.....	1
II. 背景.....	2
III. 研发计划.....	3
A. 基本考虑.....	3
1. 非临床考虑.....	3
a. 非临床安全性.....	3
b. 非临床病毒学.....	4
c. 其他非临床研究.....	7
2. 药物研发人群.....	8
3. 早期临床考虑.....	8
a. 安全性和药代动力学考量.....	8
b. 影响终端用户可接受性的药品特征.....	9
c. 剂量选择.....	9
4. 有效性考虑.....	10
5. 安全性考虑.....	11
a. 安全性数据库的充足.....	11
b. 一般安全性考虑.....	11
c. 特殊人群中的安全性.....	13
d. 其他安全性考虑要点.....	15
B. 有效性试验的特殊考虑.....	17
1. 试验设计、随机和终点.....	17
2. 对照品的选择.....	17
3. 入选标准.....	18
4. 试验操作.....	18
5. 试验持续时间.....	19
6. 统计学考量.....	19
a. 终点分析.....	19
b. 证据的效力.....	19
c. 依从性.....	20
d. 期中分析和数据监控委员会.....	21
e. 缺失数据和敏感性分析.....	21
7. 组合产品.....	21
a. 阴道杀菌剂加器械.....	22
b. 用于多种适应症的组合产品.....	22
8. 风险-获益考虑.....	23
C. 其他考虑要点.....	23
1. 临床病毒学.....	23
2. 额外临床药理学.....	23
3. 化学、制造和控制.....	24
4. 避孕套/器械功能研究.....	25
5. 标签考虑要点.....	25
参考文献.....	26

行业指导原则¹

阴道杀菌剂：预防 HIV 感染的研发

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. 引言

本指导原则为由食品药品监督管理局的药物评价与研究中心（CDER）监管、为了预防人体免疫缺陷病毒（HIV）感染的阴道杀菌剂研发提供了建议。特别要说明的是，本指导原则提出了 FDA 关于支持阴道杀菌药品²研发的整体研发计划和临床试验的最新见解。

本指导原则中的信息通常也与作为药械组合产品一部分研发的阴道杀菌剂相关。可从医疗器械和放射健康中心（CDRH）³获取医疗器械研发和测试的指导原则。

出于本指导原则的目的，我们将阴道杀菌剂定义为可降低 HIV 感染风险的阴道内药品。阴道杀菌剂被设计为自身给药产品。杀菌剂可被开发为包括凝胶剂、乳膏剂、片剂、膜剂、药物浸渍海绵和药物浸渍阴道环在内的阴道用制剂。杀菌剂由此提供了一种女性主导的 HIV 预防方法，可对既存预防措施产生了有益的附加作用。申办方可选择研发给药与性接触相关（性接触之前给药、或性接触之后给药或性接触前加性接触后给药）或给药方案与性接触无关（例如，每日给药、周期性给药或如阴道环的缓释制剂）的药品。

¹本指导原则由药品评价与研究中心（CDER）的抗病毒药品部门联合食品药品监督管理局 CDER 的骨科、生殖和泌尿系统产品部门编辑完成。

²鉴于本指导原则的目的，除非另有说明，所有提到的“药品”均为人用药物和治疗性生物制品。

³参见行业指导原则“男性乳胶避孕套—510（k）上市前通告：简略申请递交统一标准的使用”和 II 类特殊管理指导原则文件“在 21 CFR 884.5300 下分类的天然乳胶避孕套的标签”。我们会定期更新指导原则。为确保您能获得最新版本的指导原则，请通过下列网址核查 FDA 医疗器械指导原则 <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

本指导原则未说明其他形式的HIV预防，例如预防接种或由机械性屏障器械（例如，男性避孕套）排外性介导的预防。有关疫苗的询问应发送至生物制品评估和研究中心。有关机械屏障的询问应发送至CDRH。本指导原则也没有说明HIV以外性传播感染（STI）的预防。此外，本指导原则也未说明统计学分析或临床试验设计的基本问题。这些议题在ICH行业指导原则E9（临床试验的统计学原则）和E10（临床试验中对照组的选择和相关事宜）中阐明⁴。

鼓励考虑研发阴道杀菌剂的申办方通过研究新药申报前咨询程序在整个药物研发过程中询问本指导原则并与FDA沟通。

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

HIV感染的自然史包括减短的症状期，特征为急剧的病毒复制或急性HIV感染。急性期随后是临床潜伏期，最终发展为严重的免疫缺陷状态，被称为获得性免疫缺陷综合征（AIDS）。

在美国以及全球，性传播是HIV感染的主要途径。通过咨询的行为改变、男性和女性避孕套、感染配偶的抗逆转录病毒药物治疗和STI的治疗可降低HIV感染风险。但是，尽管采取了这些预防方法，在美国HIV的发生率没有降低并仍稳定保持为每年56300例新发感染（Hall, Song, 等.2008）。全世界的年发生率估算为约270万例感染（UNAIDS 2011）。

2012年首例暴露前预防（PrEP）口服药物替诺福韦/恩曲他滨经批准用于降低高危成年人通过性行为感染HIV的风险。在同性性接触和异性性接触人群试验中所得数据支持此项批准。尽管具有效果，但此干预构成了几种挑战，包括坚持每日服用药物、肾和骨毒性的可能、降低避孕套使用的可能以及对同样用于HIV治疗的药物产生抗药性。

⁴我们会定期更新指导原则。为确保您能获得最新版本的指导原则，请通过下列网址核查FDA药品指导原则：<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

关于女性和 HIV 传染病，目前趋势表明在美国新发感染人群中女性占 23%（CDC 2010），在全球所有新发感染人群中女性占 50%。女性 HIV 感染中异性传播占主要部分，而且实际上降低异性男性-至-女性的传播的所有可行选择均需要男性配偶的同意才能有效。例如，男性避孕套（可通过避孕套推广项目广泛获得）的使用取决于男性配偶对避孕套的接受程度（Kulczycki, Kim, 等. 2004）。在很多情况下，女性不能坚持或协商使用避孕套或其他有效预防方法。在这些情况下，男女不平等、由于经济安全性对男性的依赖和妥协的关系可能对预防构成挑战（Aziz 和 Smith 2011）。这些限制联合起来强调了需要新型预防方法以允许女性独立控制其 HIV 感染风险。最后，女性产品的优先选择可能随时间发生改变，取决于包括受孕意愿、配偶对产品的倾向、意识到其他 STI 的风险或给药方便性在内的因素。存在风险的女性需要多种预防选择以满足其需求。在这种情况下，阴道杀菌剂提供了一种独特的女性控制方法的潜能。

III. 研发计划

A. 基本考虑

1. 非临床考虑

a. 非临床安全性

在其他 FDA 和 ICH 行业指导原则（例如 ICH 行业指导原则“M3（R2）开展人类临床试验和药物上市批准的非临床安全性研究：疑问和解答”）中说明了支持性非临床安全性研究的基本建议，包括对其设计和时限的建议。目前作为阴道制剂被批准用于另一种适应症的药品，通常不需要开展额外的毒理学研究，除非批准的阴道用药品的配方发生改变。在 ICH 行业指南“S6（R1）生物技术药物的临床前安全性评价”中探讨了对生物制品的建议。在本指导原则中讨论了针对阴道杀菌剂研发的特定非临床考虑要点。

申办方应评估候选阴道杀菌剂造成子宫颈阴道炎或上皮细胞破坏的可能性。可独立评估或作为多次给药毒理学研究的一部分评估局部安全性和耐受性。这些研究应纳入评估分系统以对红斑、水肿、白细胞浸润、上皮组织溃疡或破坏的程度以及阴道组织详细的组织病理学评估结果进行定量。应纳入阳性对照品（例如 4% 的壬苯聚醇）进行比较。对于含有最初批准为非阴道用制剂的实体的药品，申办方应开展连接毒理学和阴道刺激的研究。

申办方应评估阴道给药后的系统药物吸收，因为血浆暴露程度是系统毒性的关键决定因素。如果阴道给药后动物体内达到的系统暴露量低于人体，可能需要使用其他给药途径进行非临床研究，以达到适当的暴露量。除子宫颈阴道和系统毒性外，申办方应在人体直肠安全性评估之前通过动物研究中的直肠应用评估局部耐受性。

在临床试验中妊娠的参与者给药之前，应完成生殖毒理学研究并递交给 FDA 进行审核（也可参见章节 III.A.5.c. “特殊人群（妊娠女性）的安全性”）。申办方应在这些研究中测定系统药物暴露量。与之前讨论的多次给药毒理学研究相似，如果动物暴露量低于人体暴露量，那么申办方应开展使用其他给药途径的动物研究以获得相应的系统暴露量。如果人体和动物体内的药物系统暴露量均低于检测限，申办方应开展阴道用药物给药的胚胎/胎儿发育研究，以评估通过局部和/或区域性药物分布介导的可能影响。

申办方应在大鼠和小鼠中开展致癌性研究，包括用以评估局部致癌可能的阴道给药研究。关于动物致癌研究的详细信息，申办方应参见 ICH 行业指导原则“S1A 药物制剂长期啮齿动物致癌研究的需要，S1B 药物制剂致癌性的考察和 S1C(R2)致癌性研究的剂量选择”。如果动物和人体内系统药物暴露量均低于检测限，可能不需要进行口服药物致癌性研究。此外，系统暴露量低于检测限且有充分临床数据表明长期使用不存在阴道刺激的药品可能不需要进行局部致癌性研究。强烈建议申办方在 II 期研究期间提出非临床致癌性评估的计划，以在新药申请（NDA）递交之前获得充足的时间开展并完成研究。如果申办方认为其药品不需要进行这些研究，他们应在 II 期研究中开始商讨以寻求 FDA 同意。

b. 非临床病毒学

尚未完全了解 HIV 阴道传播的生物学，可根据涉及的领域修改下列建议。除鉴别作用机制外，非临床病毒学研究应解决下列问题：

- 抗病毒活性和可能的细胞毒性的定量
- 耐药 HIV 的选择和表征
- 对其他性传播病原体及其检测方法的影响
- 对正常阴道微生物菌落的影响

尚未确立预测人体疗效的经验动物模型。申办方经常使用动物模型获得支持性活性数据；但是，他们不需要支持适应症批准。通常，设计动物模型研究以显示在非人灵长类动物中对抗猿猴免疫缺陷病毒或猴/人免疫缺陷嵌合病毒激发阴道的保护作用。虽然动物模型可用于提供抗病毒活性的概念证明和报告药品的研发决定，但目前这些模型缺乏支持监管批准的充分验证。人源化小鼠模型也可用于评估对抗阴道 HIV 激发的活性；但是，人类造血祖细胞的获取受限，可能限制了这些模型的使用（Denton, Estes, 等. 2008; Berges, Akkina, 等. 2008）。

抗病毒活性和细胞毒性的定量

因为杀菌剂的主要目的是预防HIV传播，研究应证明细胞培养基中HIV复制的抑制。应生成剂量-效果曲线以测定抗病毒活性的范围。这些结果应反映HIV复制降低 50%所需的药物浓度（即，50%有效浓度（EC₅₀）值）。

申办方在初始评估中应使用特征明确的HIV-1 实验室品系验证抗病毒活性。在显示出对抗标准实验室品系的抗病毒活性之后，应扩展评估以涵盖大范围的临床相关病毒，包括从生殖系统中分离的病毒、各代表HIV-1 分化枝的多种分离病毒、CCR5 和双重CCR5/CXCR4 共受体亲和病毒品系和HIV-2。候选杀菌剂也应显示出对抗几种（大于或等于 20 种）时间上和空间上不同的分离病毒（包括U.S. 品系和在将开展临床试验地区特有的品系）的抗病毒活性。此外，申办方应评估杀菌剂对抗从各HIV-1 分化枝和HIV-2 中分离的多种品系的抗病毒活性。应提供EC₅₀值的平均值和范围。

申办方应评估外周血液单核细胞、初期巨噬细胞和树突细胞培养物、及宫颈阴道移植中的抗病毒活性，因为这些培养细胞代表了可能涉及 HIV 性传播的细胞类型（Wu 和 Kewalramani 2006）。包含连续细胞株（例如 ME-180 宫颈上皮细胞（CD4-转化细胞株））或 GHOST X4/R5 人骨肉瘤细胞在内的检测可提供支持数据；但是，这些不能替代原代培养细胞，因为此时尚不清楚它们与人体感染的生物相关性。应从几种不同捐赠者获取原代培养细胞，以证实抗病毒活性可跨越基因不同群体的受试者。由于多态性可影响抗病毒活性，因此这些研究对于药物靶向宿主蛋白（例如，CCR5 或 CD4）尤为重要。

除病毒变异体和细胞靶标的多样性外，其他与传播相关的易变因素也可影响活性。申办方应在与药品检测一致的条件下检测：

- 对抗一系列多重感染的抗病毒活性
- pH 从约 pH4 转变至 pH7 后的抗病毒活性
- 对抗无细胞和细胞相关 HIV-1 病毒感染的保护作用
- 在存在精液浆和子宫颈阴道灌洗液情况下的抗病毒活性
- 非特异性灭活病毒物质的抗病毒动力学（几秒或几分钟内）

此外，申办方应证实拟定抗菌药制剂的抗病毒活性以鉴定辅料作用。各变量作用的结果应包括EC₅₀值相对于标准条件下感染的成倍变化。

应在生物相关条件下开展确定抗病毒活性范围的研究，且结果应表明抗病毒活性不是损伤宿主细胞的结果。细胞毒性化合物可降低宿主细胞支持HIV复制的能力，可能被错误解读为直接抗病毒活性。为了区分直接抗病毒活性和对宿主细胞的不良作用，应将细胞毒性定量为细胞毒性浓度（CC₅₀）值，即降低 50%培养细胞代谢或活度所需的药物浓度。

此外，应按CC₅₀和EC₅₀值比值计算治疗指数（TI）（ $TI=CC_{50}/EC_{50}$ ）。通常，较高的TI值表明更具有特异性的抗病毒作用并更可能实现药物有效浓度而不对宿主细胞产生不利的脱靶效应。此外，TI可用于比较不同的候选杀菌剂或对一种特定杀菌剂对抗不同病毒变异体或不同细胞类型的相对活性进行定量。通常，我们不建议开发一种TI低于或等于 0 的药物；申办方如果有兴趣从事TI低于或等于 0 的药物研发，应与FDA讨论从事研发的依据。申办方应参考国家过敏及感染性疾病研究所/获得性免疫缺陷综合征部门（DAIDS）/国家卫生机构的非临床资源以获得杀菌剂研发的帮助。⁵

耐药病毒的选择和表征

杀菌剂使用期间的 HIV 血清转化可导致耐药病毒并影响 HIV 治疗选择。了解耐药性产生的途径（即可降低抗病毒药物敏感性的氨基酸取代）有助于理解杀菌剂失效的可能风险并在临床试验中指导耐药性监控计划。耐药分离病毒的表征也可为拟定的作用机制提供支持性证据。

因为耐药性的基因障碍可能作为药物浓度的函数而有所变化，应在不同杀菌剂浓度的细胞培养物中选择耐药性变异体。几种独立耐药分离病毒应进行基因型

⁵见 <http://www.niaid.nih.gov/labsandresources/resources/atrg/pages/microbicidesprevhivtrans.aspx>

和表型检测。通过对位点定向的重组病毒（可表达突变蛋白质）进行表型表征，证实耐药性相关的取代。如果取代发生于经批准的抗逆转录病毒药物靶向的病毒蛋白质或蛋白质复合物中，应评估交叉耐药性，包括：

- 评估经批准的药物对耐受杀菌剂的变异体的敏感性
- 评估杀菌剂对耐受经批准抗逆转录病毒药物的变异体的敏感性

对 STI 和正常人体菌群的影响

与 STI 相关的局部病理学变化以及阴道菌群改变可能会影响阴道 HIV 传播的风险。申办方应检测药物对抗常见 STI 病原体（例如淋病奈瑟菌、沙眼衣原体、II 型单纯疱疹病毒和毛滴虫属）的抗微生物活性。检测抗微生物活性对于具有非特异性作用机制和/或 TI 较低的药物尤其重要。也应进行检测以评估对正常常驻菌群（如乳酸杆菌）抑制和杀灭活性。申办方应意识到杀菌剂可能含有抑制 STI 检测的成分（例如，硫酸酯多糖可影响某种聚合酶链反应的检测），会干扰 STI 的诊断。因此，应使用与药品使用一致的浓度对影响 STI 诊断检测敏感性的杀菌剂进行评估。

c. 其他非临床研究

避孕套相容性研究是旨在评估杀菌剂对避孕套物理性质影响的非临床研究。无论杀菌剂是否标明了可与避孕套同时使用，在临床试验中和真实情况的使用中（杀菌剂被批准上市后）均可预期杀菌剂和避孕药的伴随使用。需要进行避孕套相容性研究以确定较之于单独使用避孕套，联合使用避孕套和杀菌剂是否会影响避孕套的失败率。

申办方应参考美国试验和材料协会（ASTM）D7661-10“人体润滑剂与天然乳胶避孕套相容性的标准检测方法”中的研究设计和方法学。研究应包括由各种材料（包括天然乳胶、聚异戊二烯、聚氨基甲酸酯和腈类）制成的男性和女性避孕套。除基线、条件和阳性对照外，也应进行杀菌剂和安慰剂对各种类型的避孕套的影响的伴随评估。数据分析和展示应遵循在上述 ASTM 标准中概述的建议。

除避孕套相容性试验外，申办方应进行病毒穿透率检测以评估药物对男性和女性避孕套的屏障特性的影响。申办方应使用 Lytle 等.（1992）描述的方法评估病毒穿透率。强烈建议申办方在启动非临床相容性研究之前提供研究计划供 FDA 审核和评论。

非临床相容性研究的阳性或不确定结果可能提示需要临床数据以充分了解杀菌剂对避孕套功能的影响。将在章节 III.C.4. “避孕套/器械功能研究” 中讨论从避孕套功能研究中获取的临床数据。

申办方也应评估杀菌剂对其他常用屏障避孕装置（例如，隔膜）的物理性质产生的影响。在开始这些研究之前，申办方应联系 FDA 获取对其拟定计划和/或方案的反馈。

2. 药物研发人群

应在存在通过性传播感染HIV风险的女性中进行临床研发。因为HIV血清转化率是确定样本量的重要因素，通常在HIV患病率较高的区域或人群中开展杀菌剂有效性试验。由于最多数目的HIV新发感染发生在美国以外，可能将从在国外开展的试验中获取支持适应症的临床有效性数据。如果国外研究符合与适用于研究新药申请下开展的U.S.研究的 21 CFR 312 中的相同要求，FDA法规允许接受支持上市申请的国外试验数据。⁶临床研发项目中应纳入U.S.受试者，以确保数据适用于U.S.人群。此外，对于某些阴道制剂，应与NDA一同递交在U.S.受试者中开展的标签理解研究的数据（见章节III.C.5.，标签考虑要点）。

3. 早期临床考虑

因为 HIV 血清转化是较为罕见的事件，即使在患病率较高的地区，仅可在样本量相对较大的试验中衡量概念验证。因此，通常阴道杀菌剂研发直接从 I 期试验进行至大型 IIb 期或 III 期试验。早期临床研发的目的是为初步安全性、耐药性、可接受性和药代动力学研究提供充足数据，以支持合理的药物研发和晚期试验的给药选择或服用剂量。

a. 安全性和药代动力学考量

应在性生活活跃、不太可能存在安全性/耐受性评价的可能混淆因素（例如 STI 或基线子宫颈阴道异常）的女性中评估初步安全性。安全性评估的重点在于子宫颈阴道部位和女性生殖系统的局部毒性以及系统毒性。初步研究能够获取可反映常规药品使用至少一个完整排卵/月经周期的数据。需要研究至少持续给药 3~6 个月，以确定累积药品使用的毒性。通常，需要来自至少 100~200 名受试者的数据来说明初步安全性特征。

由于重要的安全性和药物研发用意，应在药物研发早期测定系统吸收。对于系统吸收药品，应从早期试验开始监查系统性不良事件的可能性。对系统吸收的

⁶参见行业指导远着“国外临床研究的接受”。

了解可影响药物研发所需的临床药理学研究类型。例如，如果系统暴露量较低或无法检测，则可能不需要开展典型的临床药理学研究（例如，药物相互作用、肝损害和肾损害）。对于含有最初获得批准用于 HIV 治疗的药物或与批准用于 HIV 治疗的药物属于同一类的新型分子实体的药品，如果发生 HIV 血清转化，亚-抑制作用的存在但可检测的系统药物浓度可能分别导致耐药性或交叉耐药性。

局部药代动力学（PK）评估应包括给药后在不同时间点对子宫颈阴道液浓度的系列评估，以估测局部暴露水平并测定局部药物的消除。可通过从阴道内腔多个部位采集子宫颈阴道液样本定量局部药物分布。研究人员已使用核磁共振成像和其他成像技术作为测定局部和部位药物分布的另一种方法。假定为了实现最佳效果，阴道杀菌剂应均匀的覆盖整个阴道内腔和子宫颈。但是，目前并无将局部覆盖程度或组织分布或局部药物暴露量和阴道杀菌剂的临床结局联系起来的明显证据。活检获得的组织样本可被用于定量子宫颈阴道上皮细胞对药物摄取的程度。此外，早期研究中采集的局部 PK 数据应包括月经期间对杀菌剂浓度的评估（无论是否使用棉塞）。对于阴道环杀菌剂，为了提供阴道环排出或丢失后药物局部消除的评估，申办方应在移除阴道环后于不同时间点测定局部组织的药物浓度。

b. 影响终端用户可接受性的药品特征

试验应评估预期在早期药物研发中影响用户可接受性的药品特征。尽管 I 期试验可接受性数据可能不能反映 III 期或上市后可接受性，但早期数据可指导在开始大型试验之前优化可接受性所需的药品剂型改变。较差或较低的可接受性可能继发于不良物理特性（例如，粘度、气味、颜色和味道）。对于半固体凝胶制剂，由于使用后过量的阴道渗漏令人不悦，也会导致分布较差并可能破坏药物作用。

c. 剂量选择

剂量选择为杀菌剂的研发提出了特有的挑战。使用 PK/药效动力学（PD）模型进行剂量选择的能力有赖于建立可测量并可靠的 PD 终点。因此，典型的剂量-效果或暴露量-效果分析不太可能适用于杀菌剂，除非确定了经验证的保护作用替代标记物。可联合使用体外抗病毒活性数据和局部暴露数据（例如，阴道和子宫颈中的浓度）预测最低有效剂量。当选择剂量时，对于蛋白结合率较高的药品，应考虑阴道液中药品的蛋白结合情况。此外，I 期临床试验中动物毒性研究结果和安全性研究结果可进一步提供信息指导人体中剂量的选择。另外一项考虑为系统吸收；在一些情况下，可能不会优先选择较高的剂量，因为增加了系统吸收和系统不良事件发生的可能性。

4. 有效性考虑

尽管 HIV 和杀菌剂领域有所进展，阴道杀菌剂的临床研究仍存在一些挑战。如下解决了一些在临床疗效评估中的挑战。

除生物有效性外，如药物依从性、其他预防方法的伴随使用（例如，避孕套，口服 PrEP）和高危性行为频率等的易变因素与阴道杀菌剂的整体疗效紧密相关。因为预期杀菌剂使用率和/或其他预防方法以及性行为模式会随时间有所波动，且随着时间延长期安全性事件（例如，上皮细胞破坏）可能会减弱，所以优先选择长期有效性试验，因为此类试验能获取这些易变因素的影响并更可能反映真实情况中的影响（Lagakos 和 Gale 2008）。

有效性试验应检测新发 HIV 感染率。鉴于血清转化的相对发生率较低（即使是在患病率较高的人群中），通常需要较大样本量提供足够的效能以检测对 HIV 血清感染的统计学显著影响。正如其他药物试验，样本量计算应考虑到药品的预期作用样本量，以及不良事件导致的失访和脱落。另一项需要考虑的因素为预期妊娠率，因为杀菌剂试验中的妊娠女性应停用药品，除非符合特定标准（见章节 III.A.5.c.，特殊人群中的安全性（妊娠女性））。

在杀菌剂试验开展期间，风险降低咨询和避孕套使用的提倡是伦理需要。此外，在使用中可提供经批准的口服 PrEP 药物作为背景预防组合的一部分。口服 PrEP 的提供与几种考虑因素相关，包括作为局部 HIV 预防方法的可接受性和在试验开展地区的实行。也可选择将试验设计为入选由于不耐受、副作用或个人偏好而拒绝口服 PrEP 的受试者。重要的是避孕套的提倡和其他预防措施很可能降低试验中的感染率并进一步增加试验样本量。

根据合理认为很可能预测严重或危及生命疾病临床获益的替代终点，加速批准（21 CFR 314 章，H 分章）不适用于 HIV 预防适应症。HIV 感染的终点尽管是一项实验室测量，被视为临床疾病进展的可靠预测。此时，尚未确定预测 HIV 实验室感染的其他替代指标。用于诊断 HIV 感染的测定法应是试验开展时可使用的最可靠测定方法。

申办方可要求FDA通过例如优先审核和紧密跟踪标示等机制加速药品研发。⁷紧密跟踪标示允许与FDA频繁的交流，并允许在提交NDA时接受滚动式审查。在研发过程中的任何时间可根据指定标准的适当满足程度考虑紧密跟踪标示的计划。⁸

5. 安全性考虑

a. 安全性数据库的充足

杀菌剂有效性试验将具有较大样本量；因此，预期安全性数据库将含有几千名暴露于计划上市剂量至少 12 个月的受试者。应按章节 III.B.5.“试验持续时间”所述对一部分 III 期受试者进行较长持续时间的随访。如果在研发期间发现了安全性问题，可能需要来自更多受试者的数据。或者，如果药物已被批准作为另一途径/制剂使用或未被批准但已很大程度的评估了另一给药途径的使用，较小的安全性数据库可能被视为充足。强烈建议申办方在 II 期结束会议或早期与 FDA 讨论其计划的安全性数据库。

b. 一般安全性考虑

对于阴道杀菌剂，局部阴道和子宫颈安全性是关键考虑因素。申办方应通过生殖泌尿和生殖系统不良事件的症状和体征并根据骨盆检查评估局部毒性。评估应集中于表示生殖器刺激、发炎或黏膜破坏的症状和体征。盆骨检查应包括目检和扩张器检查。优先选择来自使用了适当安慰剂对照的随机双盲试验中的对比安全性数据，以便清楚解读安全性结果。应根据公认的生殖毒性评级标准（例如，国家卫生研究所DAIDS的生殖毒性表）对子宫颈阴道异常的严重程度评分。⁹

⁷见

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/SpeedingAccessToImportantNewTherapies>。

⁸见行业指导原则“严重病情的加速程序—药物和生物制品”。

⁹见 <http://rsc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance/gradingtables.aspx>。

在性生活活跃的女性中开展的早期药物研发中，多次药物暴露后至少在一项 I 期试验中进行阴道镜检。最初此技术的研发是为了检测局部恶性肿瘤；特别是对于杀菌剂试验，检查的重点在于反映可能的药物毒性（包括内皮组织破坏）的发现结果。对于阴道镜检技术，申办方应参见标准并针对阴道杀菌剂进行培训。¹⁰ 根据 I 期试验中的安全性特征和阴道镜检发现结果，我们将在后续分期试验中确定阴道镜检的需要。除非局部毒性发现有所指明，我们不认为必须进行阴道活检。试验也应监测可反映药物对子宫、输卵管和卵巢作用的不良事件（可能由局部药物分布所致）。

申办方应评估杀菌剂对阴道 pH、阴道菌群的平衡和其他 STI 频率的影响。由于正常的阴道菌群在 HIV-1 感染和其他 STI 的预防中发挥重要作用，局部菌群的重要改变可能具有临床意义（Myer, Kuhn, 等.2005）。某种类型的微生物群失衡或特定菌群种类的减少也可增加细菌性阴道疾病、尿路感染（包括尿脓毒症）和骨盆感染的可能性。

如果阴道给药后药物被系统吸收，可能引起系统不良反应。申办方至少应通过不良事件评估和常规实验室检查（例如血液学和生化参数）评估系统安全性。是否需要额外评估取决于早期人体试验中观察到的非临床发现或毒性所表明的系统吸收水平和药品预期或已知风险。对于最初被批准为口服制剂的杀菌剂，当制定试验方案的目标安全性评估计划时，申办方应考虑已确立的安全性特征。例如，如果甲状腺功能障碍是口服制剂公认的毒性，如预期可产生重要的系统吸收则应加入适当的甲状腺功能实验室检查。非生殖系统不良事件和实验室异常的分级应遵循通常使用和接受的毒性分级方案。

对于在阴道内保留特定一段时间的药品（例如，28 天的阴道内环），申办方应采集可反映长于规定暴露时间的安全性数据，以确定药物过量情况下的安全性特征。

通常可在每周一次的间隔或以更低频率进行 I 期试验的安全性评估。在晚期试验中，申办方应在开始的第一个月内进行评估，然后每 1~3 个月至少一次。方案应含有联系受试者或允许计划外访视的条款以在需要时管理不良事件。所有访视均应包括安全性行为和 HIV 风险降低方面的咨询及向所有受试者供应男性避孕套的条款。

¹⁰参见 CONRAD/世界卫生组织“评估阴道产品的阴道镜检标准化手册”，网址为 http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/RHR_04.2/en/index.html

除评估女性生殖系统毒性外，申办方应开展男性耐受性研究以确定阴茎毒性。理想情况应是在 I 期试验中的性生活活跃女性给药之前获得阴茎安全性数据。

c. 特殊人群中的安全性

除上述一般安全性考虑外，本节概述了特殊人群（即妊娠女性和青少年）的安全性方面情况。

妊娠女性

为了防止胎儿受到研究相关风险，杀菌剂试验一向是排除妊娠女性入选并不允许怀孕女性继续使用研究药物。但是在真实情况下，尽管缺乏在此特殊人群中的数据，妊娠女性仍可能会使用经批准的杀菌剂。我们意识到在 NDA 递交时完全缺乏妊娠女性的安全性数据并不是最佳的。理想情况下，应在一项谨慎监查受试者的前瞻性对照试验中有条理地获取妊娠女性的杀菌剂安全性数据。由于这些考虑要点，FDA 关于评估在参与杀菌剂试验时怀孕的女性的见解不断进化。此外，女性和胎儿可能持续获益于可预防 HIV 感染的杀菌剂。

在某些情况下，可允许在参与杀菌剂试验时怀孕的女性使用研究用杀菌剂。允许在参与杀菌剂临床试验时怀孕的女性使用研究用杀菌剂的决定取决于非临床研究和早期临床试验中药品的安全性和 PK 特征。为了评估妊娠女性是否应继续使用药品，在制定决策过程中 FDA 将考虑下列信息：

- 完整的生殖毒性研究，包括生育力和早期胚胎发育研究、胚胎-胎儿发育研究和产前及产后发育研究的数据
- 完整的遗传毒性研究
- 在两种物种中的慢性毒性研究，以支持人体试验中暴露的持续时间
- 在非妊娠女性受试者中杀菌剂系统吸收的数据

此外，杀菌剂试验设计应含有下列针对怀孕女性的条款：

- 在试验期间怀孕的女性应重新签订同意书。应在原始知情同意书中纳入关于杀菌剂暴露于胎儿后可能风险的信息，并再次与妊娠受试者进行讨论。采集的数据应包括但不限于相对于研究药品使用时间长度的妊娠时间、胎儿药物暴露持续时间和妊娠结局。选择停用研究药品但仍保留在试验中女性，应随访其妊娠和胎儿结局数据。

- 选择继续接受试验中研究药品的妊娠女性应进行加强的安全性监控，包括更频繁的访视、实验室检查和胎儿监测。此外，方案应包括针对妊娠女性及其胎儿的毒性监测和安全性管理计划。
- 应在重新签署同意书并选择继续使用研究药品的妊娠女性亚群中采集 PK 数据。在妊娠期间（每三个月至少一个时间点）、产后期和哺乳期间应进行评估以说明与任何局部吸收改变相关的系统暴露量变化。¹¹至少在每个妊娠期三个月的时间点获取数据。如可能，方案也应包括采集脐带血以在分娩时评估胎儿的系统暴露量。
- 应从出生开始对暴露的婴儿进行随访直至 1 岁，在此时限内采集数据。对于采集的数据类型，申办方应征得 FDA 的同意。
- 应在一项妊娠暴露登记研究（如杀菌剂试验网上登记研究 MTN-016）中跟进在试验期间怀孕的女性。

FDA 将在具体分析每例的基础上决定申办方给予妊娠女性药物的提议。

青少年

在美国，估计高危异性接触约占 13~19 岁青少年女性中传播的 90%（CDC2010）。在某些撒哈拉以南非洲地区的国家，15~24 岁女性中估测 HIV 的患病率高达 20%（UNAIDS 2011）。当地社会文化基准和生物学因素可能导致此年龄组中的感染率较高。年轻女性与年长性伴侣在协商使用男性避孕套时成功率可能较低。青少年和成年人之间子宫颈阴道差异（如宫颈内膜移位的程度）也可能是导致原因。在青少年中，与高度血管化的黏膜上皮相关的大面积异位和较高的黏膜脆性可增加 HIV 易感性（Moss, Celemetson 等. 1991）。

在青少年中开展临床试验涉及到重要的伦理、监管和父母及青少年同意书的考虑（Nelson, Lewis, 等. 2010）。通常对于批准用于成年人的药品，需要独立的临床研究以确定在儿科年龄组中的安全性（如适当）。¹²在儿科研究中一项重要考虑是干预是否能向入选受试者提供直接获益的预期。此外，申办方应考虑与干预相关的风险水平（例如，涉及高于最低风险程度的干预须向各个受试者提供直接获益的预期并符合某些将儿童作为受试者纳入的条件（21 CFR 50.52；也可参见 21 CFR 第 50 章，第 D 分章））。其他影响因素包括根据疾病严重程度的干

¹¹见行业指导原则草案“妊娠中的药物代谢动力学—研究设计、数据分析和对给药和标签的影响”。定稿后，此指导原则将代表 FDA 关于这一主题的最新见解。

¹²出于本指导原则的目的，儿科受试者的参考

预说明、干预与可用其他选择的可对比性以及同一药品或分类的既往使用情况。特别是对于阴道杀菌剂，决策制定过程中的关键考虑因素包括HIV疾病的严重和危及生命的性质、青少年中相对较高的HIV患病率、批准后药品使用的可能性、药品的安全性特征及疗效。

在批准成年人使用后，即使缺乏在青少年中的安全性数据，18岁以下的个体也可能使用阴道杀菌剂。因此，应在批准杀菌剂上市之前采集青少年安全性数据。申办方应考虑两阶段方法，以此从16~18岁年龄较大的受试者中采集初步安全性数据，然后再根据参与试验中心的临床需要和儿科研究要求招募16岁以下的青少年。申办方应尽力与NDA递交一起提交年龄较大青少年的安全性数据。

在试验中的保留和对药品的依从性是此年龄分组的固有挑战，应纳入考虑范围内。区域不同性行为的实践有所不同；因此，强烈建议申办方获取一些他们从美国青少年中得到的数据。

此外，青少年也存在妊娠的风险。因此，在上述关于妊娠女性的章节中的考虑要点也适用于在试验中怀孕的青少年受试者。

d. 其他安全性考虑要点

本节侧重于额外的安全性考虑，如评估直肠用半固体抗菌药制剂后的安全性和绝经后年龄组的安全性。

直肠安全性

阴道和直肠腔室在几个方面有所不同，包括结构解剖、局部上皮衬里和目标免疫细胞群（Poles, Elliott, 等.2001）。因此，不应认为安全有效供阴道使用的杀菌剂也可安全有效的用于直肠给药。如果非安全药品通过对较易破坏的直肠粘膜的刺激或破坏增加了HIV易感性，那么这样的使用可能有害。在批准阴道使用后，杀菌剂可能被女性和男性超标签的用于直肠以防止感染；因此，在药品注册时应具有针对半固体抗菌药制剂的直肠安全性数据，以便提供任何可能重大的安全性问题的相关信息。

胃肠（GI）毒性或肛门直肠毒性可能由活性成分、辅料或药品其他物理特征（如渗透性）所致。申办方应在健康成年男性和女性中开展直肠安全性试验。应排除患有肛门直肠或 GI 基础疾病（包括筛选期肛门镜检中炎症迹象、胃肠出血史或伴有未治疗的直肠 STI）的受试者。最初试验应在试验期间不会进行肛门性交的受试者中评估单次或多次直肠给药。初始试验应包括至少为约 7~10 天的给药持续时间。不允许使用直肠润滑剂和栓剂或灌洗直肠。应监控受试者的肛门直肠、GI 和系统不良事件的症状与体征。安全性实验室检查应包括常规安全性参数，如全血计数、肝和肾标记物。应进行下 GI 内窥镜检查，对黏膜毒性进行肉眼观察。

申办方应考虑在出现 GI 或腹部不良事件的受试者中停用药品，并应与肠胃病学家商议开展探索可能药物毒性的评估。方案应纳入适当的安全性监控计划以及个人与试验停止标准。将非临床安全性发现和整体临床安全性特征作为较长期安全性试验决策制定中的指导。因为直肠给药的系统暴露水平不能模拟阴道给药所达到的水平，应测定血浆药物水平。

优先选择随机、双盲和安慰剂对照试验。应谨慎解读 HEC 凝胶安全性比较结果，直到可获得证明羟乙基纤维素（HEC）凝胶在直肠腔内产生安慰剂效应的数据。研究已显示渗透性差异可影响直肠黏膜的完整性（Fuchs, Lee, 等. 2007）。安慰剂凝胶的物理特性（如渗透性和 pH）应与正在评估的杀菌剂凝胶一致。

绝经期女性的安全性

杀菌剂临床试验通常会入选性生活活跃且年龄小于或等于 40 或 45 岁的成年女性。但是，在美国 50 岁以上女性中新发 HIV 感染率已有所升高。绝经期女性会出现阴道黏膜增厚和宫颈 CCR5 受体表达增加（Meditz, Moreau, 等. CROI），可能增加 HIV 感染的易感性。经批准的阴道杀菌剂可能会用于各个年龄的女性；因此，强烈建议申办方收集此人群中的安全性数据。可在单独的试验中或通过限定 III 期试验或单独试验入选年长女性（包括绝经期女性），采集安全性、耐受性和 PK 数据。

B. 有效性试验的特殊考虑

1. 试验设计、随机和终点

杀菌剂有效性试验应为随机、双盲、在多个中心开展的。HIV 血清转化应为主要终点。证明 HIV 血清转化的降低需要具有较大样本量的 III 期试验。II 期试验不具有显示血清转化差异的足够效能，可在大型 III 期试验启动之前开展 II 期试验获取安全性数据。出于如维护试验中心和维持持续入组等后勤方面的原因，可结合 II 期和 III 期试验，采用作为 III 期试验起始部分的 IIb 期试验导入。在 II 期导入部分获取的新发感染和暴露的患者年有助于 III 期部分的安全性和有效性研究。应在 III 期部分中的自然增长开始之前评估 IIb 导入期中入选的第一批几百名女性的安全性和耐受性。如果 II 期导入部分的血清转化终点为非盲态的，并在开始 III 期之前评估，那么应使用统计学适用方法结合 II 期和 III 期数据的结果。此设计提供了入选较少的新受试者（相对于分开开展 II 期和 III 期试验的情况）和允许在扩展试验入选之前开展较多安全性评估的优势。

2. 对照品的选择

如果研究药品被添加至其他 HIV 预防形式（如避孕套、咨询和甚至口服 PrEP（如认为适用且当地行政区域可接受；见章节 III.A.4.，有效性考量））的背景治疗中，我们建议使用一种阴道杀菌剂安慰剂作为有效性试验中的对照品。媒介（或辅料）成分不能作为一种可接受的安慰剂，除非已知媒介不会造成有益或有害影响。因为在 HIV 预防试验 HPTN 035（Karim, Richardson, 等.2011）中 HEC 凝胶组的结局显示与仅用避孕套组（或无治疗组）相差的未超过 2.4%，临床数据支持 HEC 凝胶作为一种可接受的安慰剂。

一种阴道杀菌剂批准后，比较候选杀菌剂和批准杀菌剂的活性对照、非劣效试验设计较为适当。非劣效设计取决于限定新活性对照品作用强度的能力，以便计算可靠的非劣效性界值。¹³

设计一项使用口服恩曲他滨/替诺福韦作为一种对照品的试验具有挑战性。即使是在依从性中度良好的情况下，一项优效性试验也可能需要大量受试者以证明治疗效果。由于口服恩曲他滨/替诺福韦作为一种活性对照品的分析敏感性不确定，与口服恩曲他滨/替诺福韦的非劣效性比较显示了方法学挑战。在既往口服恩曲他滨/替诺福韦试验中，整体预防治疗作用在 0~75% 的范围内，与受试者依从性相关（Grant, Lama, 等.2010；Baeten；Donnell；等.2012；Thigpen；

¹³见行业指导原则草案“非劣效性临床试验”。定稿后，此指导原则将代表 FDA 关于这一主题的最新见解。

Kebaabetswe, 等.2012; Van Damme, Corneli, 等.2012)。鉴于此历史数据, 非劣效性界值的设定将成为问题。考虑活性对照的非劣效性设计的申办方应在试验启动之前与 FDA 充分讨论方案计划。日后批准的阴道杀菌剂作为一种活性对照品的使用可导致与口服恩曲他滨/替诺福韦相同的方法学挑战, 与在既往开展试验中批准的阴道杀菌剂的效果(及相关的置信区间)相关。

3. 入选标准

应在 III 期试验中入选健康、非 HIV 感染、性生活活跃、HIV 感染风险高的成年女性。II 期试验也应入选性生活活跃受试者。入选中至高风险受试者至一些 II 试验中可在早期研发中获取目标人群的安全性数据较为合理。特别是, 出于上述原因(见章节 III.B.1. “试验设计、随机和终点”)入选高危受试者至 IIb 期导入设计研究中较为适当。

筛选评估应包括病史、体格检查(包括骨盆检查)和下列实验室检查:

- HIV 血清学
- 血清血液学和化学特征
- 尿液或血清人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位
- STI、细菌性阴道病和阴道念珠菌病的检查
- 帕帕尼科拉乌涂片

在试验入组之前, 至少需要两项阴性 HIV 血清检查结果证实无血清转化。应在筛选期和基线访视中获取并储存逆转录(或转录酶)聚合酶链反应(RT-PCR)检测的样本(见章节 III.C.1. “临床病毒学”)。

诊断为可治疗的 STI 的受试者应接受适当的治疗, 且在感染恢复后可考虑让这些受试者入组。受试者不应是妊娠女性, 并且在试验期间应愿意避孕。棉塞使用不应视为排除标准。

4. 试验操作

应在每个月的检查中获取由批准的 HIV 抗体分析法测得的 HIV 血清数据。申办方应按前述的计划间隔开展安全性评估。应获取所使用的激素避孕方法类型和持续时间的相关数据, 作为伴随用药评估的一部分以分析(亚组或敏感性分析)任何激素避孕方法对杀菌剂安全性或有效性产生的影响。应通过面谈、受试者日记卡或获取自我报告行为数据的其他方法获取性行为、性接触频率、避孕套使用、杀菌剂的使用依从性和棉塞使用相关的数据。在试验过程中发生血清转化的受试者应按照当地护理标准对其进行 HIV 治疗。

5. 试验持续时间

应跟进所有入选受试者至少 12 个月，并应跟进直至最后一名入选受试者完成试验且至少 50% 的受试者已接受了 24 个月的随访。反映至少 12 个月给药持续时间内安全性的数据很重要，因为经批准的杀菌剂可被无限期的使用且可能产生长期暴露引发的新的安全性问题。也可从长期持续时间数据中获取药物使用的依从性信息，如一些生物医学预防试验的观察结果随着时间和效果的降低依从性有所下降（Karim、Karim 等.2010； Grant、Lama 等.2010）。我们不建议开展短期的大型试验，因为这些试验不能提供长期使用的信息。

如果期中分析表明在建议的随访持续时间之前可能达到了 HIV 血清转化的目标数目，建议申办方在决定试验结束之前与 FDA 讨论。在试验结束之前，申办方应向 FDA 提供暴露的估测值，包括在预期试验结束时随访了 12、18 和 24 个月的受试者数目。估测值应考虑了预期失访数目和其他受试者终止研究的预期原因。

6. 统计学考量

a. 终点分析

主要终点应该是药品使用每个患者年的 HIV 血清转化率。药品的使用应计算为从为受试者供给研究药品或安慰剂开始直至受试者完成或从试验中退出的时间。不应根据实际使用或依从情况调整药品使用。优先选择根据药品使用的患者年计算的绝对血清转化率，因为前者考虑了各组之前的差别脱落率。如果各组之间的脱落率显著不同，应提供敏感性分析。通常 Cox 比例风险回归或 Poisson 模型分析是公认的分析方法。也可联合使用 Cox 比例风险回归和方案规定的基线协变量调整。应绘制生存曲线和风险曲线以确保风险率不存在集合或交叉。

b. 证据的效力

申办方应提供来自至少两项独立临床试验的证据（各自独立证明），以支持药品批准。¹⁴对于优效性试验，与对照组相比统计学显著的治疗效果是两侧p-值小于 0.05。具有较强内部一致性的试验可增加置信度，而缺乏一致性可降低结果的置信度。同时（或接近于同时）开展两项独立试验是可行的，且如果一项试验先完成并显示出统计学显著的治疗效果，则可避免可能的伦理问题。

¹⁴见行业指导原则“为人用药品和生物制品提供临床有效性证据”。

单项大型III期试验的数据也是可取的。正规情况下，在双侧 0.05 水平上各为统计学显著的两项独立试验与在双侧 0.001 水平上为统计学显著的单项试验可提供相当的证据效力。但是，单项大型试验中数据的接受是依据几种参数（包括结果推广至更广泛人群的普遍性、试验内亚组和中心之间的内部一致性）而定。建议申办方参见FDA行业指导原则的详细信息。¹⁵

大样本量和开展 HIV 预防试验的其他挑战可能会激励杀菌剂申办方共同努力合作试验。评估多种研究药品的合作试验设计提供了单个对照组作为各研究药品对照品的优势。增加对照组样本量可提高显示单个研究药品效果的效能。此设计也允许评估组合产品。杀菌剂之间的安全性和有效性比较可提供额外的有效信息。

c. 依从性

预期男性避孕套（或其他经证实的预防措施）可减少 HIV 的传播；因此，不使用避孕套（或其他措施）的受试者更可能发生 HIV 感染，无论在任一实验组。在药物有效的情况下，可在依从杀菌剂使用但不依从避孕套使用的受试者中预期较大的治疗差异。根据药品依从性的随机后评估确定的此亚组次要分析可提供疗效的支持性证据。不认为证明了疗效的基于依从性的次要分析可反驳未能证明疗效的主要意向治疗分析。

单独药品使用的自身报告不能被视为可靠的依从性衡量方法。试验中应加入客观方法，如血浆或组织药物浓度（如果是可系统吸收的药物）或药械组合产品中的残留药物水平，以提供药品使用随时间的估测情况。安慰剂组中依从性的数据（例如通过检测惰性标记物的水平）可供敏感性分析使用。

我们不建议给予除指导和咨询外的药品依从性激励，因为在药品上市后并不能获得激励。采用激励的试验会扩大潜在获益。鼓励受试者返回中心进行试验访视或与中心员工保持联系的激励是可取的，因为这可确保在进行或停止其分配治疗的受试者中采集数据。

¹⁵出处同上。

d. 期中分析和数据监控委员会

在试验启动之前，应将期中分析计划定稿以评估无效性和安全性，并纳入统计学分析计划中。根据期中发现结果，如果条件把握度较低可提前由于无效性而终止试验。期中发现（如避孕套使用率）或影响HIV传播率的特定当地规范可指导正在进行试验的样本量调整。也应按照适应性试验设计公认的指导原则（如关于样本量变化的发表统计学文献所记录）进行此类样本量增加。包括研究组中HIV血清转化数目较高在内的安全性问题应影响继续入组或暂停试验的考虑。应由独立数据监控委员会检查期中分析结果，以避免对试验开展或招募造成影响。应向FDA提供关于委员会成员组成和运行信息的详细章节以供审核。¹⁶申办方应保持对各个受试者和研究者数据的盲态。

e. 缺失数据和敏感性分析

申办方应使用适当计划将失访和其他类型的缺失数据降低至最低程度，包括不会干扰临床试验解读的激励方法。

除章节 III.B.6.a. “终点分析”提到的分析外，申办方应进行敏感性分析，其中所有失访归均因于安慰剂组危害。

7. 组合产品

本节讨论了包括药物成分的组合产品。特别讨论了含有两种或以上杀菌剂的产品或杀菌剂-医疗器械产品。鼓励申办方参见其他研发组合产品的FDA指导原则。¹⁷

通常，在组合产品的有效性研究之前需要评估杀菌剂组合产品的下列信息：细胞培养组合产品活性数据、每种药物的非临床毒性、每种药品从临床试验中获得人体安全性数据、支持拟定剂量选择的信息和药物-药物相互作用数据（如适用）。如果在非临床研究中观察到重叠毒性，那么可能需要开展组合产品的非临床毒性研究。试验设计应包括说明每种组分对目标效果作用程度的内容。通常可使用因素设计或改良因素设计确定每种成分的作用。因为研发途径与特定组合药物相关，不同类型组合产品的研究方法各不相同。我们建议申办方在早期研发项目中讨论其特定组合产品。

¹⁶见临床试验申办方指导原则“临床试验数据监控委员会的建立和运行”。

¹⁷见行业指导原则“药品或生物制品结合产品的非临床安全性评估”和“联合研发联合使用的两种或以上新研究药品”。

如果组合产品中的一个成分以相同的阴道制剂形式和剂量上市，监管要求可能无需遵循上述范例；因此，建议申办方在早期研发过程中寻求 FDA 的帮助。

其他杀菌剂-器械组合产品和多种适应症组合产品讨论如下。

a. 阴道杀菌剂加器械

杀菌剂-器械组合的例子包括杀菌剂与避孕套、宫颈帽或隔膜组合。将由 CDER 和 CDRH 审核杀菌剂-器械组合；组合产品的主要作用模式将确定哪个中心成为审核主导中心。两个中心在审查过程共同合作，为组合产品的各个成分提供专业知识。OCP 具有正式的产品管辖程序，如果不清楚主导中心是哪一个可通过递交“指定请求”启动程序。¹⁸ 在一些组合产品中，器械的唯一功能是药物递送。对于此类产品，审查的主要重点将是杀菌剂活性成分。

如章节 III.A.1.c. “其他非临床研究” 所述，申办方应开展评估杀菌剂对器械完整性和功能影响的研究。如果杀菌剂-器械组合产品中使用的杀菌剂处方与单独的杀菌剂不同，将需要组合产品的稳定性数据。申办方也应考虑对器械和活性药物成分进行生物相容性试验。

b. 用于多种适应症的组合产品

研发其中各成分用于不同功能或适应症（例如，HIV 预防加避孕）的组合产品涉及复杂的监管考虑要点。此类多种适应症组合产品的考虑要点为各个成分是在研的还是已上市用于各自在研适应症。如果一个成分是未上市的研究用药，申办方应考虑此药品是将被批准为口服制剂还是其他阴道用制剂用于在研适应症。我们预期针对多种适应症的组合产品将需要多个 CDER 部门的投入，各为特定适应症提供监管的专业知识。

多种适应症组合产品的研发途径涉及独特且复杂的监管挑战。由于监管意见与组合产品特征和 CDER 内部协商有关，鼓励申办方向 FDA 提出关于其特定组合产品以及计划研究的适应症类型的问题。

¹⁸见行业指导原则“如何撰写指定请求（RFD）”。

8. 风险-获益考虑

对于整体风险-获益评估，应考虑数据的总数。应按试验期间 HIV 传播的百分比降低衡量 HIV 预防试验的获益。杀菌剂有效性试验的效能应可以显示 HIV 血清转化率至少降低 33%。临床试验中较低的降低比率可能不能解释为临床相关作用，因为较低依从率或其他真实情况中的因素可能进一步降低实际的风险降低。但是，我们意识到较低的降低可对 HIV 患病率较高地区的传播率产生影响。在决策制定过程中 HIV 降低百分比和杀菌剂的毒性特征较为关键。在风险-获益确定中的其他考虑包括在真实情况中行为脱抑制（包括避孕套移行，继发于杀菌剂摄取增加的避孕套使用减少）的可能，可对传播率造成不良影响。在试验中采集的行为数据、其他 STI 发生率和自身报告避孕套使用的频率涵盖了对于最终评估的评价很重要的数据类型。抗药性的产生可能是另外一项顾虑，特别是对于系统吸收的抗逆转录病毒药物。

C. 其他考虑要点

1. 临床病毒学

应针对代表试验地区特有的最常见传播品系的一组分离病毒，验证所有用于检测 HIV 状态的分析方法的敏感性和特异性。申办方应采集并储存所有受试者的 PT-PCR 基线样本。应使用 RT-PCR 检测储存的基线/筛选样本，以证实在试验期间血清转化受试者的感染状态。RT-PCR 的验证是必需的，因为通常用于基线分析的抗体检测（抗-HIV 抗体的检测）缺乏检测急性感染的 RT-PCR 分析的灵敏度。不应将错过筛选 HIV 检测的 HIV 阳性受试者视为新发血清转化，并应从主要分析中排除。

对于含有抗逆转录病毒药物的杀菌剂，应对从发生血清转化的受试者中分离的病毒进行基因型检测。这些受试者中杀菌剂的失败可代表耐 HIV-1 变异体的选择和强化。此选择可在阴道上皮内局部复制或系统复制期间发生，即使生物利用度较低。如可能，也应在基因型方面表征受试者配偶的分离品系以评估耐药病毒传播的可能。如果在非临床耐药研究期间 HIV-1 分离品系的分析确定了之前未进行分析的新型取代，应在基因型方面表征取代。

2. 额外临床药理学

应考虑进行候选杀菌剂和常用阴道药品（包括避孕环，如 Nuvaring）及常用抗微生物剂（如，甲硝唑阴道栓或凝胶）的体内药物相互作用研究，以确保局部释放特征和系统暴露（如适用）不会受到联合使用的不利影响。采集的药物相

互作用数据应适用于 U.S.人群和 U.S.医疗实践。最好在开展大型 IIb 期或 III 期试验之前完成所有相关药物相互作用研究，以允许这些药品在试验中使用。

大型有效性试验应加入 PK 亚组研究以表征在实际使用情况下女性中的局部和系统（如适用）杀菌剂暴露水平。此外，应在试验访视中获取所有女性的 PK 样本，访视期间进行 HIV 检验并储存样本供日后分析。因为可使用多种与性行为无关和与性行为有关的给药方案研发杀菌剂，申办方应与 FDA 讨论取样的时间表。应记录所有 PK 样本之前给药的时间和样本采集的时间。如果发生血清转化，应分析血清阳性受试者的所有样本，并与对应的血清阴性组所有样本进行比较。从大型临床试验中获取的药物浓度数据可用于评估剂量，以评价依从性模式和进一步分析（如果试验失败）。

3. 化学、制造和控制

申办方和申请人应参见 FDA 和 ICH 质量行业指导原则中对原料药（活性药物成分）和药物制剂（成品剂型）关于基本化学、制造和控制（CMC）的建议。药品制造须遵守现行药品生产质量管理规范要求（21 CFR 第 210 和 211 章）。下面讨论了特定阴道杀菌剂的 CMC 考虑要点。

申办方应开展制剂研究以评估可影响杀菌剂质量和性能的特征。应评估可影响药品在阴道的保留和分布或对阴道上皮造成影响特征（如，不同 pH 环境下药品的溶解度、药品稳定性、流变学特征、媒介的粘附力）。应评估制剂支持病原体（如，金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、白色念珠菌和大肠杆菌）生长的能力。应对阴道环杀菌剂开展生物相容性研究。应评估可影响活性成分释放速率的特性，如原料药的溶解度、固态形式或粒径大小。

此外，应鉴定可能影响药品性能的制造参数。非固有抗微生物的药品处方中应包括抗微生物的防腐剂以防止微生物学生长或在生产过程期间和之后意外引入微生物（美国药典总章节<51>）。应开展防腐剂有效性研究，且药品处方中含有最低规定含量（或以下）的防腐剂。申办方应评估拟用容器密封系统和递送系统（例如，阴道涂药器）的安全性、适用性和性能。

药品技术指标应包括普遍特征（如鉴别、规格和杂质）的检查。根据特定剂型，应在药品技术指标内纳入其他检查（例如，粘度、pH、粒径大小分布、均一性保证、溶出和溶解速率、控释药片的体外释放速率、包括阴道环抗张强度的机械完整性检测）。微生物限度检测也应是药品技术指标的一部分。如果活性成分是一种聚合物，应纳入一项分子量分布的检测（例如，分子排阻色谱法）。如果药品含有防腐剂，应纳入防腐剂含量的测定。

体外释放试验已显示出可有效评估某些半固体制剂随时间延长的药品质量和性能。但是，申办方不应使用体外试验取代体内生物利用度或生物等效性考察，除非已建立并验证了体外/体内相关性。此外，通常体外释放试验不会被视为一种比较不同类型半固体制剂（如，相同或不同厂家的乳膏相对于软膏）或比较不同厂家相似制剂的适用方法。提醒申办方在 III 期试验中评估的处方应与计划上市使用的处方相似。

应在长期和加速储存条件下，使用可检测物理变化和化学降解的分析方法确立药品的稳定性特征。杀菌剂应可在较宽的 pH 范围内（包括正常阴道 pH）保持稳定。应提供初始稳定性研究的数据以支持计划临床试验的给药持续时间。在 NDA 递交时建议使用支持市售药品拟定失效日期的稳定性数据。

4. 避孕套/器械功能研究

某些杀菌剂和杀菌剂/器械组合产品可能需要进行避孕套功能研究（评估杀菌剂对避孕套失败率影响的临床试验）。如上文章节 III.A.1.c. “其他临床研究”所述，非临床相容性试验的结果将指导在此地区开展临床试验的需要。强烈建议申办方向 FDA 寻求关于需要避孕套功能研究和拟定研究计划的帮助。如果需要开展临床试验，建议申办方根据适当方法学计划试验（Taylor 2009）。

5. 标签考虑要点

标签应强调药品仅用于阴道使用，以及口服和直肠使用的效果尚未确立。标签应包括在直肠安全性试验中的相关发现，以传达可能的直肠使用会引发毒性问题。对于阴道环药品，需要进行标签理解研究以确保阴道环使用说明书适用于 U.S. 人群。对于使用涂药器的阴道凝胶药品，应在批准之前开展评估终端用户正确涂用药品能力的类似研究。因为杀菌剂可能不能总是有效预防 HIV 感染并可能不能提供对抗 STI 的防护作用，我们预期这些药品将联合使用其他预防措施（如避孕套）作为整体预防策略的一部分。产品标签应充分表达此问题。如果非临床避孕套相容性研究、避孕套功能研究或其他器械相容性研究的结果可证明杀菌剂或杀菌剂/器械组合产品对避孕套或机械屏障避孕措施有不利影响，那么标签应说明杀菌剂或杀菌剂/器械组合产品不应与此类器械联合使用。

参考文献

ASTM Standard D7661, 2010, Standard Test Method for Determining Compatibility of Personal Lubricants with Natural Rubber Latex Condoms, ASTM International, West Conshohocken, PA, DOI: 10.1520/D7661-10 (www.astm.org).

Aziz M and Smith KY, 2011, Challenges and Successes in Linking HIV-Infected Women to Care in the United States, *Clin Infect Dis*, 52:S231-237.

Baeten JM, Donnell D, Ndase P et al., 2012, Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women, *N Engl J Med*, DOI: 10.1056/NEJMoa1108524.

Berges BK, Akkina SR, Folkvord JM et al., 2008, Mucosal Transmission of R5 and X4 Tropic HIV-1 Via Vaginal and Rectal Routes in Humanized Rag2^{-/-} gammac^{-/-} (RAG-hu) Mice, *Virology*, 373(2):342-51.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2010, HIV/AIDS Fact Sheet for HIV in the United States in Women, February.

Denton PW, Estes JD, Sun Z et al., 2008, Antiretroviral Pre-Exposure Prophylaxis Prevents Vaginal Transmission of HIV-1 in Humanized BLT Mice, *PLoS Med*, 5(1):e16.

Fuchs EJ, Lee LA, Torbenson MS et al., 2007, Hyperosmolar Sexual Lubricant Causes Epithelial Damage in the Distal Colon: Potential Implication for HIV Transmission, *J Infect Dis*, 195(5):703-10.

Grant RM, Lama JR, Anderson PL et al., 2010, Pre-Exposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Had Sex With Men, *N Engl J Med*, 363:2587-99.

Hall HI, Song R, Rhodes P et al., 2008, Estimation of HIV Incidence in United States, *JAMA*, 300(5):520-529.

Karim QA, Karim SA, Frohlich JA et al., 2010, Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, An Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women, Scienceexpress.org/19, July.

Karim QA, Richardson BA, Ramjee G et al., 2011, Safety and Effectiveness of BufferGel and 0.5% PRO2000 gel for the Prevention of HIV Infection in Women, *AIDS*, 25(7):957-66.

Kulczycki A, Kim Dhong-Jin, Duerr A et al., 2004, The Acceptability of the Female and Male Condom: A Randomized Crossover Trial, Perspectives on Sexual and Reproductive Health, 36(3):114-119.

Lagakos SW and Gale AR, *Editors*, 2008, Methodological Challenges in Biomedical HIV Prevention Trials, Committee on the Methodological Challenges in HIV Prevention Trials, Institute of Medicine of National Academies, The National Academies Press Washington D.C.

Lytle CD, Rouston LB, and Cyr WH, 1992, A Simple Method to Test Condoms for Penetration by Viruses, *Appl. Environ. Microbiol*, 58:3180-3182.

Meditz A, Moreau K, Gozansky et al., Healthy Post-Menopausal Women Have Higher Percentages of CCR5 Cervical CD4 T Cells Compared to Pre-Menopausal Women: Implications for HIV Transmission, 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Oral Abstract.

Moss GB, Celemetson D, D'Costa L et al., 1991, Association of Cervical Ectopy With Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus: Results of a Study of Couples in Nairobi, Kenya, *Journal of Infect Dis*, 164:588-91.

Myer L, Kuhn L, Stein ZA et al., 2005, Intravaginal Practices, Bacterial Vaginosis, and Women's Susceptibility to HIV Infection: Epidemiological Evidence and Biological Mechanisms, *Lancet Infect Dis*, 5(12):786-794.

Nelson RM, Lewis LL, Struble K, and Wood SF, 2010, Ethical and Regulatory Considerations for the Inclusion of Adolescents in HIV Biomedical Prevention Research, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 54:S18-21.

Poles MA, Elliott J, Taing P et al., 2001, A Preponderance of CCR5(+) CXCR4(+) Mononuclear Cells Enhances Gastrointestinal Mucosal Susceptibility to Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection, *J Virol*, 75:8390-9.

Taylor DJ, 2009, Issues in the Design, Analysis, and Interpretation of Condom Functionality Studies, *Contraception*, 80:237-244.

Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al., 2012, Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana, *N Engl J Med*, DOI: 10.1056/NEJMoa1110711

UNAIDS, 2011, Report on the Global HIV/AIDS Epidemic.

United States Pharmacopoeia General Chapter <51>: Antimicrobial Effectiveness Testing.

Van Damme L, Corneli A, Ahmed K et al., 2012, Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Among African Women, *N Engl J Med*, DOI: 10.1056/NEJMoa1202614.

Wu L and Kewalramani V, 2006, Dendritic Cell Interactions With HIV: Infection and Viral Dissemination, *Nat Rev Immunol*, 6(11):859-868.