
非复杂性淋病：治疗药物研发
行业指南

美国卫生和公共服务部
食品药品监督管理局
药物评价与研究中心（CDER）

2015年8月
临床/抗菌剂

非复杂性淋病：治疗药物研发

行业指南

另可从下列机构获得此文件的影印件：

美国食品药品监督管理局药物评价与研究中心药品信息分部交流办公室

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor

Silver Spring, MD 20993-0002

Tel: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353; Email:

druginfo@fda.hhs.gov

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

美国卫生和公共服务部
食品药品监督管理局
药物评价与研究中心（CDER）

2015年8月
临床/抗菌剂

目录

I.	简介	4
II.	背景	5
III.	研发计划	5
A.	一般考虑	5
1.	早期研发的考虑.....	5
2.	药物研发人群.....	5
3.	疗效考虑.....	5
4.	安全性考虑.....	6
B.	特效药疗效试验的考虑	6
1.	试验设计、人群和入选标准.....	6
2.	一般的排除标准.....	6
3.	临床微生物学方面的考虑.....	7
4.	随机、分层和设盲.....	7
5.	特定人群.....	7
6.	剂量选择.....	8
7.	活性对照剂和伴随用药的使用.....	8
8.	有效性终点.....	8
9.	次要终点.....	9
10.	研究流程和评估的时间.....	9
11.	统计学考虑.....	9
a.	分析人群.....	9
b.	非劣效性界值.....	10
c.	样本量大小.....	10
C.	其他方面的考虑	10
1.	药代动力学/药效学考虑.....	10
2.	研究要物抗淋病奈瑟氏菌和沙眼衣原体的活性.....	11
3.	标示方面的考虑.....	11
	参考	12
	附录：调整非劣效性界值	13

非复杂性淋病：治疗药物研发行业指南¹

本指南代表了美国食品药品监督管理局（FDA 或机构）当前就这个问题的考虑。指南并不赋予任何人权利，也不会对 FDA 或公众造成限制。可以选择使用其他方法，只要这个方法符合适用法律法规的要求。如需讨论其他方法可按照本指南标题页列出的联系方式联系负责本指南的 FDA 职员。

I. 简介

撰写本指南的目的是为开展非复杂性淋病治疗药物临床研发的申办方提供指导²。特别是，本指南体现了美国食品药品监督管理局（FDA）当前有关于非复杂性淋病治疗用抗菌药物的整体发展计划和临床研究设计的想法。

本指南并未就统计学分析和临床研究设计的一般问题进行讨论。这些问题分别在 ICH 指南 E9（临床试验的统计学原则）和 E10（临床研究中对照组的选择及其相关问题）中得以解决³。

一般来说，FDA 颁布的指南（包括本指南在内）并不具备法律约束力。仅表明了 FDA 当局对于一个问题的当前考虑，若没有相关法规的要求，则可以作为一种建议，在 FDA 的指南中“应”代表建议或推荐，而不是“必须”。

¹本指南是由食品药品监督管理局（FDA）药物评审和研究中心（CDER）的抗感染药品处起草的。

²本指导原则所有提到的药物为人用药和治疗性生物制品，除非另有说明。

³FDA 会定期更新指南。为了确保您能获得最新版的指南，请核对 FDA 药物指南网页，地址如下：

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

II. 背景

性传播感染性疾病在美国是非常见的。疾病控制和预防中心（CDC）估计仅在2008年美国就约有820000例淋病（Satterwhite, Torrone, et al. 2013）。

自1940年来，抗菌药物对淋病奈瑟氏菌的敏感性在不断变化，菌株已变得越来越耐药（Kirkcaldy, Bolan, et al. 2013; Del Rio, Hall, et al. 2012）。

有可能淋球菌对目前所有已上市的抗菌药物均耐药（Bolan, Sparling, et al. 2012），这就突出了研发新型治疗淋病用抗菌药的需求。

III. 研发计划

A. 一般考虑

1. 早期研发的考虑

鼓励涉及临床研发体外有抗淋病奈瑟氏菌活性研究性抗菌药物的申办方考虑研发治疗非复杂性淋病的药物。

2. 药物研发人群

临床研发人群应包括非复杂性尿道、子宫颈、直肠或咽喉部淋病奈瑟氏菌感染患者。

3. 疗效考虑

单单一项有足够受试者数且有严格对照的非劣效性研究即可证明有效性⁴。申办方应与 FDA 就独立的验证性证据（如针对其他感染性疾病适应症开展的一项研究的结果）进行讨论，看其是否能支持有效性证据。如果非复杂性淋病治疗是研究性药物唯一的适应症，通常我们建议开展两项有足够受试者数且有严格对照的研究；然而，在某种情况下，单单一项研究中令人信服的结果就可提供证据证明有效性（如，在一项计划实施的非劣效性研究中显示优于对照剂）。

⁴请参见提供人用药物和生物制品有效性临床证据的行业指南

含不具约束力的建议

4. 安全性考虑

通常，我们建议建立一个审批前安全性数据库，纳入约 500 名以拟定剂量接受单次给药的患者，规定的安全性评估时限为单次给药后约 3 到 7 天⁵。如果其他感染性疾病适应症的临床研究采用了与治疗非复杂性淋病相同或更高的剂量或相同或更长的治疗时间，则从其他感染性疾病适应症的临床研究中获得的安全性信息可有助于创建审批前整体性安全性数据库⁶。申办方应与 FDA 讨论在临床研究期间预先批准的安全性数据库应纳入多少名患者才合适。申办方在有效性研究中可考虑选择不对等的随机分配（如以 2:1 或 2:3 的比例），作为扩大整体安全性数据库的方法。

B. 特效药疗效试验的考虑

1. 试验设计、人群和入选标准

试验应是前瞻性、随机和双盲的。试验人群应包括有证据证明患有非复杂性淋病的患者（即淋病奈瑟氏菌引起的尿道、宫颈、咽或直肠感染）。入选标准可以是比较宽泛的（如包括任何患有非复杂性淋病的患者）或是比较严苛的（如患有尿道炎或宫颈炎的患者）。

有一些淋病奈瑟氏菌感染的患者是没有症状的，可能在常规体检时发现感染了淋病奈瑟氏菌感染。这些患者可被纳入临床试验人群。

2. 一般的排除标准

以下患者应被排除：

- 治疗淋病奈瑟氏菌感染所需给药剂量或治疗时长不同的患者（如弥散性淋病奈瑟氏菌感染、盆腔炎、附睾炎、结膜炎）
- 已接受任何有效的抗菌素用于治疗淋病奈瑟氏菌的患者

⁵参见决定上市后期及批准上市后临床研究中所需采集安全性数据程度的行业指南草案。最终，本指南将代表 FDA 目前对这一主题的想法。

⁶参见上市前风险评估的行业指南

含不具约束力的建议

3. 临床微生物学方面的考虑

应获取足够的临床标本用于进行微生物评估，包括革兰氏染色、培养和体外抗菌素敏感性测试。应依照公认的方法采集、处理和转运标本（美国微生物学会 2011）。把标本直接接种在选择性和非选择性培养基上可使敏感性最大化，特别是对于宫颈标本。建议采取可靠的方法排除直肠或咽标本脑膜炎奈瑟氏菌感染或定植的可能性。此微生物信息对描述淋病奈瑟氏菌菌株和制定敏感性测试解释标准是很重要的。

在评估研究药物的临床试验中，不得用核酸检测（NAAT）代替培养来诊断淋病奈瑟氏菌感染和用来确定是否治愈，从用来确定是否治愈的检查中可获得重要的微生物学信息并通过培养进行评估（如体外敏感性测试）。但，可采用 NAAT 或其他快速诊断测试来选择患者是否能入选。可采用之后通过培养确定是否有淋病奈瑟氏菌感染的方法来定义主要分析人群。

抗菌药物的临床试验也可提供一个机会有助于制定一种新的诊断测试并对其进行评估。FDA 鼓励有兴趣采用在非复杂性淋病患者中开展的临床试验作为一种手段评估新的诊断测试的申办方与其进行讨论。

4. 随机、分层和设盲

符合入选资格的患者应在入选时被随机分配至不同的治疗组。申办方应考虑是否需在随机前进行分层以确保治疗组在感染部位和性别方面保持平衡（如宫颈炎的女性患者，尿道炎的男性患者）。所有试验应是多中心和双盲的，以控制发生偏差的可能性，除非编盲是不可行的。

5. 特定人群

试验人群不论性别，也不分种族。人免疫缺陷病毒感染的患者也可被纳入临床试验。鼓励申办方尽早开始讨论其的儿科临床研发计划是可行的，因为儿科研究是整体药物研发计划必要的一部分，要求申办方在 II 期结束会议后 60 天内或是其他经 FDA 和申办方同意的时间提交儿科研究计划⁷。

⁷参见根据美国食品药品监督管理局 2012 年安全性和创新法案(国际公法 112-144)修订的儿科研究平等法案(国际公法 108-155; 联邦食品、药品和化妆品方案第 505B 部分; 21 U.S.C 355C) 以及儿科研究计划行业指南草案: 初次提交儿科研究计划的内容和流程和修订的儿科研究计划。最终, 本指南将代表 FDA 目前对这一主题的想法。

含不具约束力的建议

应在审批前药物研发阶段内纳入青少年。如果适合，青少年可入选 III 期临床试验。

一般来说，已可为怀孕的非复杂性淋病患者提供安全且有效的治疗。因此，通常适于在妊娠患者中开始试验前先在非妊娠患者中完成确定安全性和有效性的 III 期临床试验。然而，如果不能向妊娠的非复杂性淋病患者提供治疗选择（如妊娠患者感染了对所有抗菌药物均耐药的淋病奈瑟氏菌），则可能适于在已怀孕且可能从研究药物中获益的非复杂性淋病患者中描述安全性和药代动力学。在申办方考虑在妊娠女性患者中对研究药物进行临床评估前，应先完成临床前毒理学研究、生殖和发育毒理学研究以及 I 和 II 期临床研究。研究者应对接受研究药物的母亲所产下的婴儿自出生后即进行随访，至少直至 12 个月大。

6. 剂量选择

用于治疗非复杂性淋病的药物通常应为单次给药。申办方应汇总从非临床研究中获得的结果以及从 III 期临床研究前选择 III 期研究需评估的某一或某几个剂量的临床研发中获得药代动力学和安全性信息。在 III 期研究开始前应评估药物在特定人群（如青少年患者，肾或肝功能不全的患者）中的药代动力学以确定是否需要调整剂量。这一评估可能会有助于这些患者入选 III 期临床探究。

7. 活性对照剂和伴随用药的使用

III 期对照研究中的活性对照剂应为权威科学团体根据临床证据建议用于治疗非复杂性淋病以及能反映目前临床实践的抗菌药物⁸。

通常会给所有诊断为非复杂性淋病的患者提供用于治疗沙眼衣原体的药物（Del Rio, Hall 了, et al. 2012）。申办方应与 FDA 讨论如果研究药物没有抗沙眼衣原体活性，是否选择、何时选择以及选择哪种伴随用药。

8. 有效性终点

主要有效性终点应为在接受抗菌药物治疗后约 3 到 7 天时某个或数个感染部位的培养是否呈阴性（微生物学治愈）。

⁸ CDC 发布了数个性传播疾病治疗指南并定期对这些指南进行更新（如，参见 Del Rio, Hall, et al.2012）。

含不具约束力的建议

9. 次要终点

建议的试验次要终点包括以下内容：

- 治疗后的 NAAT 结果
- 基线时有非复杂性淋病症状的亚组患者症状是否消退⁹

10. 研究流程和评估的时间

以下用项目符号标注的几点内容描述了建议的研究流程和评估时间：

- 入选访视：在此次访视时应采集相应的人口统计学信息、病史和体检结果、微生物学标本和安全性实验室检查；患者应在此次访视时接受研究性抗菌药物治疗。
- 在接受治疗后约 3 到 7 天时进行的访视：此次访视应采用从基线感染的某一或数个感染部位获取的微生物学标本评估是否出现微生物学治愈。应采集不良反应信息和安全性实验室检查（如果合适）。

11. 统计学考虑

通常应在研究开始前提交陈述研究假设和分析方法的详细统计学分析计划。主要疗效分析应基于比较达到微生物学治愈的患者百分比。

a. 分析人群

申办方应考虑以下几种非复杂性淋病研究分析人群的定义

- 安全性人群-所有在研究期间接受研究药物的患者
- 意向性治疗人群-所有被随机化处理的患者
- 微生物学意向性治疗（micro-ITT）人群-所有在基线培养时有淋病奈瑟氏菌菌株的随机患者
- 符合方案人群-遵循研究重要组成部分的患者

⁹对于非复杂性淋病而言，因有以下原因所以症状以及是否消退作为次要终点进行评估虽很重要但不好定义也不可靠：（1）有一些非复杂性淋病患者是没有症状的；以及（2）因抗菌药物耐药治疗失败的患者症状消退（如，参见 Allen, Mitterni, et al.2013）。

含不具约束力的建议

- 符合方案的微生物学可评价人群-遵循研究重要组成部分且在基线培养时有淋病奈瑟氏菌菌株的患者（如遵循研究重要组成部分的 micro-ITT 患者）

Micro-ITT 人群应被视为主要分析人群。但通常申办方不考虑把符合方案人群分析作为主要分析，因为随机后事件或特征可能会对这个人群的结果造成偏差。然而，应在所有患者人群中评估结果的一致性。应尽一切努力限制患者退出研究，只有这样 micro-ITT 人群和符合方案微生物学可评价人群是相似的。应在方案中详细说明处理缺失数据的方法。

b. 非劣效性界值

只要有可靠且可重复的证据能证明活性对照药物的疗效，非劣效性研究是能提供很多信息的¹⁰。历史数据支持、基于阴性培养结果的微生物学治愈作为主要有效性终点的非劣效性界值（参见附录）。申办方应在后续研究开始前与 FDA 讨论非劣效性界值的选择。

c. 样本量大小

根据非劣效性界值选择为 10% 且对照组 micro-ITT 人群的微生物学治愈率为 90%，估计随机比为 1:1 的非劣效性研究的样本量大小约为每个组 190 名患者（参见从附录表 1 中获得的数项临床研究的结果）。研究应排除研究药物劣于对照药物 10% 以上（对照药物与研究药物的微生物治愈率的双侧 95% 置信区间（CI）的上限相减）。

C. 其他方面的考虑

1. 药代动力学/药效学考虑

应在临床前模型（如体外 PK/PD 模型，感染的动物模型）中评估药物的药代动力学（PK）/药效学（PD）特征。应汇总临床前 PK/PD 评估和从 I 期 PK 评估中获得的结果以有助于确定适于在 II 期和 III 期临床研究中评估的剂量和给药方案。从 II 期研究中收集的 PK 数据可被用来探索剂量与疗效的关系以支持选择在 III 期研究中需进一步评估的剂量。

¹⁰参见非劣效性研究的行业指南草案。最终，本指南将代表 FDA 目前对这一主题的想法。

含不具约束力的建议

2. 研究要物抗淋病奈瑟氏菌和沙眼衣原体的活性

具有治疗淋病奈瑟氏菌和沙眼衣原体潜能的研究药物可以有共存的临床研究计划。如，III 期研究可以入选有临床证据证明有淋病奈瑟氏菌和/或沙眼衣原体感染的患者。NAAT 或其他快速诊断检测可指导患者进入拟定评估治疗淋病奈瑟氏菌、沙眼衣原体或同时治疗前两者的组。申办方应与 FDA 讨论共存的 III 期研发计划。

3. 标示方面的考虑

标示的适应症为治疗非复杂性淋病，通常应反映出已有大量针对该患者人群的安全性和疗效证据，而这些证据通常是基于临床研究计划中数类不同评估患者获得的。

例如，如果临床研究计划评估宫颈炎或尿道炎患者（口咽或直肠淋病的患者将被明确地排除出药物研发计划），适应症应反映患者人群：

“药物 X 适用于治疗淋病奈瑟氏菌敏感菌株引起的非复杂性淋病（宫颈炎/尿道炎）。”

含不具约束力的建议

参考

- Allen VG, L Mitterni, C Seah, et al., 2013, *Neisseria gonorrhoeae* Treatment Failure and Susceptibility to Cefixime in Toronto, Canada, *JAMA*, 309(2):163-170.
- American Society for Microbiology, 2011, *Manual of Clinical Microbiology*, ASM Press, Washington DC, 10th edition.
- Apewokin SN, WM Geisler, and LH Bachmann, 2010, Spontaneous Resolution of Extragenital Chlamydial and Gonococcal Infections Prior to Therapy, *Sex Transm Dis*, 37:343-344.
- Aplasca de los Reyes MR, V Pato-Mesola, JD Klausner, et al., 2001, A Randomized Trial of Ciprofloxacin versus Cefixime for Treatment of Gonorrhea after Rapid Emergence of Gonococcal Ciprofloxacin Resistance in The Philippines, *Clin Infect Dis*, 32:1313-1318.
- Bolan GA, PF Sparling, and JN Wasserheit, 2012, The Emerging Threat of Untreatable Gonococcal Infection, *N Engl J Med*, 366(6):485-487.
- Del Rio C, G Hall, K Holmes, et al., 2012, Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010: Oral Cephalosporins No Longer a Recommended Treatment for Gonococcal Infections, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 61:590-594.
- DerSimonian R and N Laird, 1986, Meta-Analysis in Clinical Trials, *Control Clin Trials*, 7:177-188.
- Handsfield HH, TO Lipman, JP Harnisch, E Tronca, and KK Holmes, 1974, Asymptomatic Gonorrhea in Men. Diagnosis, Natural Course, Prevalence and Significance, *N Engl J Med*, 290(3):117-123.
- Hook EW 3rd, FN Judson, MS Verdon, JM Ehret, and HH Handsfield, 1986, Comparative Study of Cefoperazone and Spectinomycin for Treatment of Uncomplicated Gonorrhea in Men, *Antimicrob Agents Chemother*, 30(4):619-621.
- Hutt DM and FN Judson, 1986, Epidemiology and Treatment of Oropharyngeal Gonorrhea, *Ann Intern Med*, 104:655-658.
- Kirkcaldy RD, GA Bolan, and JN Wasserheit, 2013, Cephalosporin-Resistant Gonorrhea in North America, *JAMA*, 309(2):185-187.
- Sandberg ET, PS Pegram, RE Roddy, et al., 1986, Dose Ranging Study of Cefpimizole (U-63196E) for Treatment of Uncomplicated Gonorrhea in Men, *Antimicrob Agents Chemother*, 29(5):849-851.
- Satterwhite CL, E Torrone, E Mietes, et al., 2013, Sexually Transmitted Infections Among US Women and Men: Prevalence and Incidence Estimates, 2008, *Sex Transm Dis*, 40(3):187-193.

含不具约束力的建议

附录：调整非劣效性界值

对历史文献进行检索，确定了3项前瞻性、随机和双盲研究，在这些研究中对有效治疗和无效或效果不佳的治疗进行了比较。因为用来比较的无效或效果不佳的治疗总的来说也会有一些疗效，所以这些研究会保守估计百分百有效治疗的疗效。在表1中列出每一项研究以及随机疗效荟萃分析的结果。

表1 在非复杂性淋病患者中开展的前瞻性、随机、双盲研究

研究文献	人群 (Micro-IT T; 缺失=失败)	设计	终点 (成功= 培养呈阴 性)	有效治疗组 的结果	无效或效果 不佳治疗组 的结果	差异 (95% CI)
Aplasca de los Reyes, Pato-Mesola, et al. 2001	女性, 宫颈炎	前瞻性、双盲	在4到7天时重复培养	头孢克肟 (敏感的) 25/28 (89.0%)	环丙沙星 (确定耐药) 48/77 (62.3%)	27% (11.2%, 42.7%)
Hook 3rd, Judson, et al. 1986	男性, 肛门生殖器感染 (最常见的尿道炎)	考查剂量与疗效之间关系的随机、单盲II期研究	Rx后3到8天重复培养	以较高的剂量给予头孢哌酮 61/68 (89.7%)	以较低的剂量给予头孢哌酮 36/48 (75%)	14.7% (1%, 28.9%)
Sandberg, Pegram, et al. 1986	男性, 肛门生殖器或咽部感染 (最常见的是尿道炎)	考查剂量与疗效之间关系的随机、单盲II期研究	3到7天后重复培养	以最大剂量给予头孢唑啉 23/25 (92%)	以最低剂量给予头孢唑啉 18/27 (66.7%)	25.3% (5%, 46.1%)
随机疗效荟萃分析 (DerSimonian and Laird 1986) : 风险差异为21.3%，双侧95% CI的下限=11.9%						

如上所述，这些研究根据抗菌药物单次给药后约3到8天时淋病奈瑟菌培养呈阴性保守估计疗效。风险差异的双侧95% CI下限为11.9%。

另有三项研究提供证据证明11.9%的治疗差异是抗菌药物治疗非复杂性淋病疗效的保守估计值。基线访视时没有因口咽淋球菌感染接受治疗的患者（之后经基线时的培养呈阳性得以证实）分别在第3天、第5天和第7天咽部标本重复培养的自发痊愈率约为10%、20%和50% (Hutt and Judson 1986)。11名没有因口咽部淋球菌感染接受治疗的患者在平均11天时有3名患者(27%)自发痊愈，而6名没有因直肠淋球菌感染接受治疗的患者中没有患者自发痊愈 (Apewokin, Geisler, et al. 2010)。对无症状的尿道淋球菌感染的自然病程进行评估，结果证明28名没有接受治疗的患者中有5名患者自发痊愈 (Handsfield, Lipman, et al. 1974)。

含不具约束力的建议

如果非复杂性淋病的自发痊愈率被用作比较疗效，估计治疗差异将远远大于 11.9%。因此，活性对照药物相对于安慰剂（M1）的有效性界值确定约为 11.9% 是一个保守估值。通常来说，采用确定治疗后 3 到 7 天时淋病奈瑟菌培养呈阴性作为终点的历史文献支持选择 10% 作为非劣效性界值。