

单纯性淋病抗菌药物临床研究指导原则

**Uncomplicated Gonorrhea — Developing Antimicrobial Drugs
for Treatment**

1998 年 6 月 美国 FDA 发布

2009 年 11 月 药审中心组织翻译

安斯泰来（中国）制药有限公司翻译

百华协会审核

药审中心最终核准

目 录

I. 前言	1
II. 背景	1
III. 单纯性淋病——宫颈、尿道、直肠、和/或咽	1
A. 规范同义词	1
B. 研究考虑	2
C. 入选标准	2
D. 排除标准	3
E. 药物和给药方案	3
F. 评价	3
G. 结果，包括统计考虑	3
H. 统计考虑	4
I. 标签说明：在目前实践中，用以下信息标记批准用于淋病治疗的药品	4

单纯性淋病抗菌药物临床研究指导原则

I. 前言

这是用于帮助制药工业开发用于治疗感染的抗菌药物的指导性文件系列之一。本文所示信息应该有助于申请者计划临床研究、设计临床研究方案、执行和正确监测临床研究的实施、收集用于分析的相关数据，并进行适当类型和数量的研究数据分析。按照本指南的建议计划和进行的临床试验应生成监管机构必需的信息以确定研究中抗菌药在特异性感染中是否安全有效。对相关主题的一般信息来说，请读者参阅抗菌药开发指南——临床试验的一般考虑（一般考虑）。

本行业指南主要针对开发用于单纯性宫颈、尿道、直肠和/或咽淋病治疗的抗菌药。

II. 背景

对于治疗各种类型感染的抗菌药开发，在过去数年中，监管机构已经公布了制药工业如何设计、实施、分析临床试验结果的指南。该指南已在许多行业和 FDA 会议上口头提供，并且在写给申请者的书信及相关问题的一般指南中也有说明。本指南是努力收集所有相关信息的结果，并在这里列出。本指南在合适的地方列出多个来源的相关信息，包括抗感染药物（全身性）的临床评价（1997）；IDSA 的“抗感染药评价指南”（1992）（IDSA 指南）^①；考虑要点：抗感染药的临床开发和标记（1992）（考虑要点），一个有关评价抗感染药新药申请的 FDA 指南；及在抗感染药部门评价抗菌药临床研究（1997 年 2 月），一份在 1997 年 3 月抗感染药咨询委员会会议上讨论的指南草案，一旦本指南以最终形式公布，那么将取代上述版本。

III. 单纯性淋病——宫颈、尿道、直肠、和/或咽

A. 规范同义词

以往在单纯性淋病的讨论中使用了许多同义词，包括淋病、单纯性淋病或急性单纯性淋病。PDR 搜索获批产品的标签，结果显示许多标签上的实际感染部位（子宫颈内/宫颈、尿道、直肠、咽）是特定的，还有明确提出性别（男性、女性）的标签。另外，对大多数 β -内酰胺类抗菌药来说，标签详细说明了是否已批准用于 β -内酰胺酶阳性分离株及 β -内酰胺酶阴性分离株。

单纯性淋病是淋病奈瑟（氏）菌属所致的性传播疾病（STD）。疾病累及粘膜部位，例如男性的尿道、直肠和咽，及女性的尿道、宫颈、（子宫颈内）、直肠和咽。

^① 本指南发表在 IDSA（美国感染性疾病协会）的临床感染性疾病增刊上，以前被称为感染性疾病综述。

注意：女性的盆腔炎症性疾病、淋病性关节炎、累及眼睛的新生儿淋病为本指南未涵盖的单独病种。

主要疗效终点为特定部位（即，尿道、子宫颈内、直肠、咽）淋病奈瑟氏菌的根除。

B. 研究考虑

通过临床试验确定在男性和女性中对此疾病的有效性，每种治疗方案包含至少 100 名男性和 100 名女性。

细菌根除率应该是主要的疗效终点。预期男女性患者中（淋球菌性宫颈炎和淋球菌性尿道炎）至少有 95% 的细菌被根除，以支持用于此感染的目标。已知分离株对研究药物的初始耐药通常不会导致患者不可评价。患者可根据有无病原体耐药进行分层，然后进行分析。根据数据结果，这种方法可能导致适应症范围受限。

β - 内酰胺酶产物并非一个因素时（即，非 β - 内酰胺类抗菌药），不需要评价由 β - 内酰胺酶产生的微生物导致的感染。如果 β - 内酰胺酶产物是一个因素，那么在这两项试验至少 40 例患者（至少 20 例男性和 20 例女性）的亚群分析中应证实 95% 以上的细菌根除率，以支持适应症和应用章节中的说法，该章节表明，此产品适用于 β - 内酰胺酶阳性和 β - 内酰胺酶阴性的淋病奈瑟氏菌所致的单纯性淋球菌性尿道炎/宫颈炎的治疗。在没有这些数据的情况下，标签仅限于 β - 内酰胺酶阴性的淋病奈瑟氏菌。在终产品标签审批时，根据 β - 内酰胺酶阳性淋病奈瑟氏菌的水平，标签还应该有限定。

一旦确定了在单纯性淋球菌性尿道炎/宫颈炎中的有效性，通过浏览关键性研究和相似的单纯性淋球菌性尿道炎/宫颈炎研究的数据库（部门认为研究充分），就可以确定在淋球菌性咽炎或直肠炎中的有效性。应集合所有淋球菌性咽炎或直肠炎患者，分析数据应纳入这些诊断的所有患者。对于每种性别的每个附加的身体部位（即直肠、咽），应至少有 20 例患者证实了至少 90% 的细菌根除率，以确定在这些附加感染部位的有效性。应该鼓励申请者研究男性和女性的附加身体部位；但如果符合上述标准，部门可批准性别特异性的标签申请。

- 由于此适应症的公共卫生重要性，应考虑纳入孕妇，研究淋病治疗药物的疗效。
- 由于许多淋病患者可能并发有其它 STDs（例如，衣原体、梅毒），因此，临床实践中通常并预期进行培养（或快速诊断试验），并合用其它药物治疗这些感染——常为多西霉素的 7 天疗程。但就单剂量淋病治疗的临床研究目的来说，应排除这些患者，如果患者留在研究中，其它 STDs 的治疗应在治疗后进行样本培养以评价淋病奈瑟菌是否根除后再开始。

C. 入选标准

纳入青春期后，通常为成年男性和女性的患者。

此适应症的主要疗效参数为特定感染部位病原体淋病奈瑟菌的根除；因此，首先列出了微生物学标准。

为了微生物学的可评价性，患者应具有基于感染部位有机生物分离的淋病微生物学诊断。记录应包括培养部位、淋病奈瑟菌的分离、 β - 内酰胺酶的状态（适用时），及对研究药物和对照药物的敏感性。但是，即使此适应症中的敏感性不清楚或分离株对研究药物耐药，仍应进行（分析）所有分离株的根除率，而不考虑敏感性结果。

培养样本的革兰氏染色可用作研究患者入选的初步依据；但还应进行验证性培养，以考虑患者的可评价性。

一般情况下，应培养所有男性患者的尿道样本，及所有女性患者的尿道和直肠样本。应根据性暴露既往史，培养男性的直肠样本或某一性别的咽样本。治疗后访视时，应重新培养入组访视时培养的所有部位。

由于早期陈述的患者管理与公共卫生问题的原因，所以衣原体和梅毒试验的结果也比较重要，但没有这些结果并不是患者不合格的原因。

- 男性急性尿道炎的特征性症状为粘液性或化脓性尿道分泌物和排尿困难（一般无尿急或尿频）。女性的症状可能包括阴道分泌物、月经间期点滴出血及不规则出血、尿道分泌物、或排尿困难（一般无尿急或尿频）。
- 许多女性和一些男性患有淋病奈瑟菌的无症状感染。
- 淋球菌性直肠炎可能无症状，若有症状，患者可出现瘙痒、下坠、排脓和/或直肠出血
- 淋球菌性咽炎通常无症状，但在有症状的患者中，可观察到红斑和渗出物。

D. 排除标准

（参见一般考虑）

应排除复杂或全身淋球菌感染，例如盆腔炎症性疾病、关节炎和心内膜炎的患者。

可排除其他症状性 STDs 患者，因为他们可能会混淆临床评价。

E. 药物和给药方案

应记录服用的药物和剂量。尽管已经确立了尿道和子宫颈淋病 95% 的最低目标有效率（病原体根除），及直肠和咽淋病的 90% 目标有效率，然而对照临床试验对评价该产品的安全性和有效性仍更加必要。

试验药物：应提供批号和其他标识符（安全性、不可评价的建议）。

对照药物：FDA 批准用于单纯性淋病的具有 95% 微生物学效应的任何药物和剂量。

F. 评价

此病种评价仅有 2 次访视。

1. 入组访视

记录应包括访视日期、已鉴定的体征和症状、体格检查，比如生殖器检查、革兰氏染色（如果进行）、抗菌药敏感试验和实验室检查。

2. 治疗后访视（试验治疗）

此次访视应在给药后约 3 – 7 天进行。半衰期较长的药物应稍后随访；在与相关部门进行方案讨论时应已提出此问题。患者应有有关访视日期、培养部位、培养物和抗微生物敏感性试验结果、任何再暴露病史、其他抗菌药的使用、及临床症状或体征的记录。

G. 结果，包括统计考虑

感染部位的微生物学结果（例如尿道炎、宫颈炎、直肠炎、咽炎）为主要的疗效终点。在该适应症中，应证实所有基线病原体的尿道和宫颈（直肠和咽的 90%）淋病的 95%

根除率，以支持审批。临床结果对评价临床症状和体征的缓解十分重要，因为这些是患者可鉴别的疾病依据。

虽然对研究药物耐药的病原体分离株是认为患者在其他感染性疾病研究中不可评价的典型原因，但考虑到患者体内的淋病奈瑟菌不能根除的公共卫生问题，淋病研究的有效性群体应包括这些患者。

1. 主要疗效终点

微生物学结果/各部位

- 根除：治疗后 3 – 7 天特定部位的培养物中无病原体。
- 残存：治疗后 3 – 7 天特定部位的培养物中存在病原体。

2. 其他疗效终点

A. 患者的微生物学结果

- 根除：治疗后 3 – 7 天的所有培养物中均无病原体。
- 残存：治疗后 3 – 7 天任何部位的培养物中存在病原体。

B. 患者的临床结果

- 无症状：入组时无症状和随访时无症状的患者（符合其他所有可评价标准）
- 临床治愈：患者符合以上的可评价标准，并且试验治疗访视时所有感染部位的体征和症状均缓解。未给予其他抗菌药（除按照研究方案外）。
- 临床失败：符合可评价标准，并在一个或多个感染部位具有持续性淋病奈瑟菌的体征和症状，或出现任何新的体征和症状的患者。接受其他抗菌药的患者也被认为是临床失败。

3. 各部位的临床结果

尿道、子宫颈内膜、直肠或咽的临床结果：

- 无症状：入组时无症状和随访时无症状的患者（符合其他所有可评价标准，包括特定部位的阳性培养物）。
- 临床治愈：患者符合所有的可评价标准，并且试验治疗访视时特定感染部位的体征和症状缓解。未给予其他抗菌药（除按照研究方案外）。
- 临床失败：符合可评价标准，并且在特定感染部位具有持续性淋病奈瑟菌的体征和症状，或出现任何新的体征和症状的患者。接受其他抗菌药的患者也被认为临床失败。

H. 统计考虑

（参见上述的章节 G）

I. 标签说明：在目前实践中，用以下信息标记批准用于淋病治疗的药品

- A 感染部位：尿道、宫颈/子宫颈内、直肠和咽
- B 性别：宫颈受侵等同于女性患者，尿道炎意指男性患者；直肠或咽的审批具体说明了获批的患者性别。
- C 有机生物：对 β 内酰胺药物来说，标签具体说明了是否对 β – 内酰胺酶阳性的淋病奈瑟菌、 β – 内酰胺酶阴性的分离株或两者均进行了研究并获得批准。