

---

# 外阴阴道 念珠菌病：治疗性药物 的研发 行业指南

## 指导意见草案

本指导文件被分发仅供评论。

关于此文件草案的意见和建议应在联邦登记册公告公布90天内提交并公告宣布草案的可用性。提交电子评论到 <http://www.regulations.gov>。提交书面意见到Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. 所有的评论应该用联邦登记册出版的可用性通知中列出的文案号码识别。

有关此文件草案的问题，请联系 Shrimant Mishra, MD, 301-796-1400。

美国卫生与人类服务部食品与药品管理局  
药物评价与研究中心 (CDER)

2016年7月 临床/抗生素

# 外阴阴道 念珠菌病：治疗性药物 的研发 行业指南

额外的副本来自：

药品评价和研究中心药物信息服务中心司通讯办公室

食品和药物管理局

10001 新罕布什尔州大道, Hillandale 大厦 4 楼  
银泉, MD 20993-0002

电话：855-543-3784 或 301-796-3400；传真：301-431-6353，邮件。 [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)  
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国卫生与人类服务部食品与药品管理局  
药品评价与研究中心 (CDER)

2016年7月 临床/抗生素

# 目录

<b>I.</b>	<b>简介</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>发展计划</b>	<b>2</b>
<b>A.</b>	<b>一般考虑</b>	<b>2</b>
1.	药物开发人群	2
2.	疗效注意事项	2
3.	安全注意事项	2
<b>B.</b>	<b>具体疗效试验注意事项</b>	<b>3</b>
1.	临床试验设计	3
2.	临床微生物学考虑	3
3.	纳入标准	3
4.	随机化和盲法	4
5.	特定人群	4
6.	剂量选择	5
7.	对照的选择	5
8.	疗效端点	5
9.	试验程序和评估时机	5
10.	统计方法注意事项	6
a.	特定人群	6
b.	样本量	7
<b>C.</b>	<b>其他注意事项</b>	<b>7</b>
1.	伦理考虑	7
2.	有关非临床因素	7
3.	药动学/药效学考虑	7

## 外阴阴道念珠菌病： 药物治疗开发 行业指南<sup>1</sup>

本草案指导意见定稿后将代表目前的食品和药物管理局（FDA或机构）关于这一主题看法。它没有建立任何人的任何权利和FDA或公众不具有约束力。如果另一种替代的方法满足所适用的法规和条例的要求，则可以使用。要讨论一个替代的方法，请联系标题页上列出负责本指南的FDA工作人员。

### I. 介绍

本指南的目的是在整体临床开发项目和临床试验设计方面协助申办方，以支持药物治疗外阴阴道念珠菌病（VVC）。<sup>2</sup>此指南草案旨在成为抗感染产品部门、制药申办方、学术界和公众作为继续讨论的焦点。<sup>3</sup>一般情况下，本指南只立足于发展抗真菌药物治疗简单的VVC，一般定义为在其他方面健康的女性造成假丝酵母阴道炎症的单次发作。复杂VVC（例如，一些患者反复VVC，定义为1年的时间内4次或者4次以上发作），抗真菌的剂量、持续时间或制剂可能与简单的VVC不同。申办方应与FDA讨论临床发展规划来治疗复杂VVC。本指南原则不讨论为VVC试验设计的非处方治疗发展计划。本指南也不包含药物发展的一般问题的讨论或统计分析或临床试验设计的一般性问题。这些主题是

---

<sup>1</sup> 本指南备由美国食品和药物管理局的药物评价和研究中心抗感染产品部门编制。

<sup>2</sup> 对于本指南的目的，对所有的药物引用除非另有说明都包括人类药物和治疗生物制品。

<sup>3</sup> 除了咨询指导，鼓励申办方与部门科联络讨论在药物治疗VVC的发展过程中出现具体问题，。

## 包含非约束性建议 草案— 不是为了执行

解决在ICH 指南行业E9 临床试验的统计原则和E10对照组和临床试验中分别相关的问题的选择<sup>4</sup>一般情况下，FDA的指导文件不具有法律强制性责任。相反，指南描述该机构对这一主题目前的想法，应该只能作为建议，除非有具体的法规或法定要求被引用。FDA使用这一词意味着一些建议或推荐，但不是必需的。

## II. 发展计划

### A. 一般注意事项

#### 1 药物开发人群

申办方应纳入临床诊断为简单VVC的绝经妇女。申办方应与FDA商讨，如果试验群体计划包含那些患有艾滋病毒/艾滋病或糖尿病对的群体。

#### 2 疗效注意事项

一般情况下，建议两个充分的设计良好的对照试验来证明疗效（见 21 CFR 314.126）。如果药物针对其他传染性疾病的症状，申办方应与FDA讨论潜在的情况，在这一试验中提供有效的证据，支持对其他传染病疾病症状有效的证据<sup>5</sup>

#### 3 安全注意事项

建议的安全数据库大小取决于这种药物是系统给药或局部给药，以及全身吸收的水平。如果同一疗法治疗VVC在临床试验中用于治疗其他传染性疾病的症状，安全信息来自于从这些临床试验通常包含在批准前的整体安全数据库。申办方在临床研发期间中应与FDA讨论批准前安全数据库的合适大小。对于局部给药的药物，人类安全评价应侧重除全身毒性意外的局部宫颈阴道区域的毒性。

---

<sup>4</sup> 我们定期更新指南。 确保您有最新版本的南、 登录FDA药物指南Web页<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

<sup>5</sup> 请参阅行业指南，该指南提供人类药物和生物制品有效的临床证据。

## 包含非约束性建议 草案— 不是为了执行

### B. 具体疗效试验注意事项

#### 1 临床试验设计

试验应该是随机双盲，安慰剂对照或阳性对照，并使用优势设计。

#### 2 临床微生物学考虑

获取适当的阴道拭子标本用于微生物的评价。按照适当的方法进行标本的收集、处理和运输。<sup>6</sup>帮助诊断VVC收集的标本应该在显微镜下的检查酵母菌的存在（如氢氧化钾溶液（KOH）制备的湿片），并使用标准的真菌培养液培养。<sup>7</sup>鉴别在培养液中的酵母的物种并使用标准方法进行其对适当的抗真菌药物敏感性分析，例如临床和实验室标准化研究所（CLSI）推荐的方法。<sup>8</sup>

#### 3 纳入标准

VVC 试验的纳入标准包括临床诊断为VVC的绝经妇女，定义为具有白色或奶油的阴道分泌物再加上以下的发现：两个或多个以下的症状和体征，被定性为*中度或严重VVC*：瘙痒，烧灼感，发炎、水肿、发红、或抓痕<sup>9</sup>发炎的阴道黏膜或分泌物的KOH或生理盐水溶液揭示酵母菌的形式（菌丝或假菌丝）或出芽酵母菌正常阴道PH值（大于或等于 4.5）

---

<sup>6</sup> 参考例如，美国微生物学协会，2010，临床微生物学方法手册，第3版。

<sup>7</sup> 临床和实验室标准研究所（CLSI），2008，对酵母菌的肉汤稀释抗真菌敏感性试验的参考方法；批准的标准-第三版，CLSI文件M27-A3，临床实验室标准化研究所，西谷路940，1400单元，韦恩，宾夕法尼亚州19087-1898，USA。

<sup>8</sup> CLSI，2012，对酵母菌的肉汤稀释抗真菌敏感性试验的参考方法；第四次增刊信息，CLSI文件M27-A3，临床实验室标准化研究所，西谷路940，2500单元，韦恩，宾夕法尼亚州19087-1898，USA。

<sup>9</sup> 至少两个症状或体征诊断为至少中等严重性。 症状和体征可以在规模上被评级和使用基于严重性数值评分评定每个症状（无 = 0；轻度 = 1；中等 = 2；严重 = 3）。在基线定性评价症状和体征的目的是为了病人群体纳入试验，能够区分严重程度。参阅患者报告*成果措施的行业指南：医药产品开发中的支持标签索赔*。

## 包含非约束性建议 草案— 不是为了执行

以下的患者应从VVC 试验中排除：患有其他传染病（例如，细菌性阴道炎、阴道毛滴虫、沙眼衣原体、淋病奈瑟菌单纯疱疹，或乳头瘤病毒）或混合感染在过去的一个月接受过VVC治疗的患者患者目前接受与VVC无关的抗真菌治疗

### 4 随机化和盲法

符合条件的患者在纳入时应该随机分配到治疗组。所有的试验应该是多中心、双盲的, 并要控制潜在的偏倚。

### 5 特定人群

试验应包括所有种族的病人，以及老年患者。<sup>10</sup> 如果已定义了适当的剂量方案，肾或肝损害的患者也应纳入试验。鼓励申办方尽早开始对他们的儿科临床发展计划进行讨论，因为儿科研究是整体药物发展的必需的部分。项目和申办方要求在阶段2会议后60天内提交儿科研究计划或FDA和申办方可能商定的其他时间。<sup>11</sup>简单的VVC是不太可能发生在初潮前的健康女孩。初潮前少女患有VVC 应列入三期临床试验，如果合适的话。纳入三期临床试验中的青少年是能够满足所需的儿科临床研发计划。一般情况下，安全、有效的治疗方法对怀孕患者VVC也可使用。因此，普遍接受在怀孕病人的试验启动前，完成非妊娠患者的安全和疗效的第三阶段临床试验。然而，如果当前有效的治疗是不可用的，如一个怀孕的病人对所有可用的治疗VVC的药物过敏，可能需为目前怀孕患者提供探索性药物。在申办方考虑怀孕妇女使用探索性药物前，应完成非临床毒理研究、生殖和发育毒理学研究，以及第1阶段和第2阶段临床试验研究。接受探索性药物母亲所生的婴儿

---

<sup>10</sup> 请参阅支持特殊人群的行业E7 研究ICH指南：老年病学和支持特定族群E7研究：老年病学:问题和答案。

<sup>11</sup> 参阅儿科研究公平法案（公法108-155；联邦食品、药品和化妆品法案第505B条；21U. S. C. 355C）、由2012食物和药物安全管理创新法案（公法 112-144）及*儿科研究计划行业指南草案修订：提交初始儿科研究计划的内容和过程和修订的儿科研究计划*。最后，本指南将代表FDA就这一话题的当前思考。

## 包含非约束性建议 草案一 不是为了执行

应该根据非临床和临床数据随访探索性药物一段时间。

### 6 剂量选择

申办方应整合非临床研究的结果、药代动力学和早期临床研发的安全性信息来选择剂量或第三阶段临床试验所评估的剂量。应了解特定人群中药物的药代动力学（例如，青少年患者，肾或肝损伤患者），在三期临床试验开始前确定是否需要进行剂量调整。这一评价可能会妨碍第三阶段临床试验患者的排除标准。

### 7 对照组的选择

对于大多数的优势试验，VVC的对照组应为口服安慰剂对照或局部给药的载体对照。载体对照不应影响安全或疗效评价（例如，载体对照不会造成刺激和不应该有抗真菌效果）。结果表明适当的阳性对照可用来提供优势对照。

### 8 疗效的终点

疗效的主要终点应该是临床治愈，定义为所有VVC的症状和体征都消失。申办方应考虑下列次级终点：阴道拭子培养念珠菌阴性反应的结果，被定义为没有的症状和体征再加上阴道拭子念珠菌培养阴性

### 9 试验程序和评估时机

下列要点概述推荐的试验程序和评估时机：入口随访：在随访时收集适当的人口统计信息、病史和体格检查结果、微生物标本和安全实验室测试（包括怀孕测试）；病人应随机和接收研究药物或对照药物。治疗评估：电话或日记卡应该用于评估副作用。

治愈试验随访，随机化后大约7到14天：这次随访应该评估主要疗效终点。副作用信息，如果合适应收集安全实验室测试。这次随访的时机取决于抗真菌治疗的总持续时间。随机化后大约21到30天随访：这次随访应该评估进行性的临床治疗反应及副作用。通过电话联系患者可能是对这次随访可能是足够的。推荐使用病人的日记收集的有关使用试验药物的信息、症状评估和副作用。在治愈测试随访前，患者有持续或日益恶化的症状之，可作为治疗失败，并为VVC提供弥补治疗。

### 10 统计的注意事项

一般情况下，陈述试验假设和分析方法的详细的统计分析计划应在试验启动之前提交。主要疗效分析基于成功的疗效结局的患者比例比较。a. 分析群体申办方应考虑分析人群的下列定义：

安全性人群 — 在实验过程中接受至少一次剂量的研发药物的患者

意图治疗人群 — 所有随机的患者

经修改的意图治疗人群（mITT） — 所有接受了随机化并在基线状态时分离培养的阴道标本有念珠菌感染的患者

符合方案人群 — 所有符合mTT人群资格并遵循试验重要部分的患者（试验的重要部分包括在规定的时间内患者有很好的治疗依从性并能完成疗效评估随访）



**包含非约束性建议**  
**草案一 不是为了执行**

mTT人群应被视为主要分析人群。一般情况下，申办方不应把符合方案人群作为主要分析对象，因为随机后的事件或特征有可能使这个群体的结果存在偏倚。然而，应该在所有患者人群中评价结果的一致性。尽一切努力限制患者从试验中流失。应在方案中详细列出处理丢失数据的方法。

**包含非约束性建议**  
**草案一 不是为了执行**

b. 样本量大小

样本大小受几个因素的影响包括预先指定I类和II类错误、预期的成功率和数额，该试验药物预计比对照药物有优势的数目。双面型I类错误率是0.05和II类错误率通常在指定的0.10和0.20之间。预期成功率通常是基于第2阶段试验的结果或其他信息。

**C. 其他注意事项**

*1 伦理方面的考虑*

抢救治疗可并入安慰剂对照试验设计，使得个别患者是在治疗失败时被分配处理：这可能有助于减轻试验中安慰剂组的伦理问题。所有试验应提供患者安全的相关规定。

*2 有关非临床注意事项*

正在研究中的治疗VVC的研发药物应该有非临床抗念珠菌的数据记录活动。行业指南一般情况下对药物研发过程中非临床注意事项提供一些信息，也为局部用药的非临床注意事项提供信息。

*3 药动学/药效学考虑*

通常在第二阶段和第三阶段临床试验中用来确定是否适于全身感染给药方案的药动学/药效学的评价方法并不适用于VVC的治疗。然而，以下的药代动力学评估应考虑。

对于阴道和（或）阴道周围的区域的局部用药，重要的是把全身药物暴露作为安全评估的一部分进行评估。可在患有VVC的女性或没有VVC的健康女性中评价局部阴道给药后的全身暴露情况。因为全身药物吸收程度与VVC是否存在不相关。

---

<sup>12</sup> 请参阅在药理/毒理学指南 Web 页<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065014.htm>；例如，见第1阶段药物研究中的研发性新药的申请（INDs）的行业内容和格式，包括特点优良的，具有治疗意义的，生物类产品；给出局部给药的独特特点，局部给药的申办方可能想参考外用非临床药理学/毒理学行业指南中有关非临床安全性评价的讨论，旨在防止性传播疾病（STD）的传播和（或）作为阴道避孕药品。参阅阴道杀菌剂的行业指南：预防艾滋病毒感染的临床/抗菌指南网页<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064980.htm>。

**包含非约束性建议**  
**草案一 不是为了执行**

全身给药治疗VVC的治疗(例如,口服)时,应充分考虑药物的全身/阴道暴露及其他相关的临床药理学方面细节(例如,药物与药物之间的相互作用,QT延长<sup>13</sup>、在肾功能和(或)肝损害时的剂量调节,食物效应)。申办方应与FDA商讨评价相关药物-药物相互作用的必要性,尤其是口服避孕药。另外VVC患者的剂量范围研究可以被视为早期研究阶段以帮助确定适当的给药方案,推动后续的研究进展。

---

<sup>13</sup> 参阅QT/QTc 间期延长 E14 临床评价和非抗心律失常药物的致心律失常潜力的行业的ICH 指南。