

链球菌感染咽炎及扁桃体炎抗菌药物 临床研究指导原则

Streptococcal Pharyngitis and Tonsillitis —
Developing Antimicrobial Drugs for Treatment

1998 年 7 月 美国 FDA 发布
2009 年 11 月 药审中心组织翻译
第一三共制药（北京）有限公司翻译
百华协会审核
药审中心最终核准

目 录

I. 引言	1
II. 背景	1
III. 链球菌性咽炎和扁桃腺炎	1
A. 规制同义词	1
B. 研究考虑	2
C. 入选标准	2
D. 排除标准	2
E. 药物和给药方案	2
F. 评价	3
G. 结果	4
H. 统计学考虑	5

链球菌感染咽炎及扁桃体炎抗菌药物临床研究指导原则

I. 引言

本指导原则是旨在帮助制药企业开发治疗感染症的抗菌药物的一系列指导原则文件之一。本文件提供的信息将帮助申办者计划临床试验、设计临床试验方案、实施试验并更好地监查临床试验的执行情况，收集所需的数据并对研究数据进行适当类型和数量的分析。根据本指导原则的推荐设计和执行的临床试验应当能够提供必需的信息，以便食品药品监督管理局确定所研究的抗菌药物在治疗特定感染时是否安全有效。若想获得相关论题的一般信息，请参考另一指导原则：开发抗菌药物—临床试验总则（总则）。

本指导原则着重于开发治疗链球菌性咽炎和扁桃腺炎的抗菌药物。

II. 背景

近年来食品药品监督管理局以各种不同形式发布了治疗感染症的抗菌药物开发指导原则，指导制药企业如何设计临床试验、实施临床试验及分析临床试验结果。在制药企业与FDA各种会议中、在写给申办者的书面信函中和在相关问题的总则中已提供了本指导原则。本指导原则是在收集各方相关信息后总结的结果。本指导原则纳入了多方来源的相关信息，包括抗感染药物的临床评价（系统性）（1977）；

美国感染性疾病学会（IDSA）“抗感染药品评价指导原则”（1992）（IDSA 指导原则）^①、抗感染药物的临床开发和标签考虑要点（1992）（考虑要点）、FDA 关于抗感染药物的新药申请评价指导原则及抗感染药品部抗菌药物临床研究评价（1997年2月），这是1997年3月在抗感染药物咨询委员会上讨论的指导原则草案，该草案将于本指导原则正式发布后被替代。

III. 链球菌性咽炎和扁桃腺炎

A. 规制同义词

本适应症的同义词包括化脓性链球菌性上呼吸道感染。即使考虑要点将其称为“链球菌性咽炎”，但认可的适应症还是“... 菌性咽炎和扁桃腺炎”。不过，应当清楚的是本文件旨在为开发治疗细菌性咽炎和扁桃腺炎（实际上是由链球菌所引起的）的抗菌药提供指导。

咽炎和扁桃腺炎的定义是，涉及后咽部和扁桃体弓（tonsillar pillars）的急性炎症。感染可能是由病毒或细菌所致。导致咽炎和扁桃腺炎的最常见细菌为A群β溶血性链球菌。

^① 本指导原则刊登在 IDSA（美国感染性疾病学会）《临床感染性疾病》（前称《感染性疾病综述》）的增刊上。

应法规要求，习惯上要求鉴定出感染的真正病原菌（即化脓性链球菌）。

B. 研究考虑

符合统计学要求的、设计良好的多中心对照临床试验是证实试验药品安全性和疗效的保证（即应证明疗效类似于或优于已经批准的药品）。在判断治愈（test of cure）时，细菌绝对清除率低于85%的任何药物通常都不能被批准作为此种感染的一线治疗。尽管本研究中的主要疗效指标为细菌清除率，但研究中应确定这些患者的临床治愈率与细菌清除率间的总体相关性。在对此感染进行的研究中，研究对象应该是临床和微生物学上均可评价的患者。

此外，应提交足够的微生物学资料和支持本疾病临床疗效的详细人体药代动力学/药效学资料。这些研究应包括但不限于：组织分布研究，证明研究药物扩散到扁桃体组织的药量足以使组织中药物浓度达到等于或大于上述病原菌预期的 MIC_{90} ，且能维持足够长的时间。

如果申办者选择对此适应症实施一个以上、且设计良好的对照临床试验（如建立药物的完整而全面的安全性数据库），则通常不需要提交与此适应症相关的药代动力学/药效学资料。

C. 入选标准

任何年龄的男性和女性患者均可入选；应将成人患者与儿科患者分别进行研究（或分析）。

根据病史和体检（包括对耳鼻喉进行充分的检查）临床上被诊断为链球菌性咽炎（急性咽炎和/或扁桃腺炎）的患者可以纳入研究中。记录咽炎和扁桃腺炎特有的症状和体征，包括如下：咽痛和喉咙沙哑、吞咽疼痛（吞咽痛）、体温、寒战和/或发热。咽部粘膜应呈红斑状或火红色，咽部和扁桃体部位应覆有粘稠的分泌物。可见悬壅垂肿胀。可以有颈部淋巴结肿大并需对此进行判断说明。可能出现白细胞计数 $>12,000$ 。化脓性链球菌可能产生红疹毒素导致面部和皮肤皱褶处出现猩红热皮疹、红舌以及舌乳头突起（草莓舌）。

患者在入选时应有记录证明出现了上述大部分症状和体征以及抗原和/或细菌培养呈阳性。起码应记录至少一个症状和一个体征在临床上能够证明是咽炎。

注意：单凭临床表现不能判断化脓性链球菌咽炎还是病毒性咽炎或者其他原因导致的咽炎。

通常根据从后咽、扁桃体弓所采集到的标本的培养结果对链球菌性咽炎进行微生物学诊断。链球菌快速检测常用于筛查：其灵敏性和特异性不如细菌培养可靠；因此，筛查检验结果应当由细菌培养予以验证。

文件记录应包括基线化脓性链球菌，且细菌应对研究药物敏感。如存在其他细菌/病原体，也应记录。

D. 排除标准

（另见总则。）

已知为化脓性链球菌携带者的患者应当排除。

E. 药物和给药方案

患者应该接受的剂量范围应是规定剂量和/或给药方案的80 - 120%的。应记录服药剂

量以确定患者依从性（服药日志或后期尿检）。如果患者接受治疗 72 小时且病情无好转，则应被视为无效。

受试药物：应当提供批号和其他标识符（安全性需求，非评价需求）。

对照药物：可使用 FDA 批准的任何药物和剂量方案，但应考虑选择与研究涉及的领域有临床相关性的给药方案。

F. 评价

1. 入组访视

应记入患者就诊记录的首次访视信息包括：访视日期、当时链球菌性咽炎的临床症状和体征、包括耳鼻喉检查在内的临床检查结果、细菌培养和抗菌药物敏感性试验和实验室检查结果。

2. 治疗中访视

如果认为患者治疗无效，则应停用这种药物并用其他抗菌药治疗。如果治疗期间访视患者，在此访视中获得的检查结果（如病史、体检、实验室检查结果）应当记录在患者记录中。如果是通过电话联系患者，所询问的具体问题和回答均应记录在患者记录中。治疗中访视对好的临床研究至关重要，但本访视缺失不应成为不可评价病例的唯一原因。

注意：IDSA 建议在第 3 - 5 天进行一次治疗中访视（并且允许通过电话来进行评价），此后每周一次直到患者的症状消失为止。

3. 治疗结束访视

不适用本适应症（参见判断治愈）

4. 治疗后（判断治愈）访视

此访视大约应在治疗开始后 14 - 18 天进行；对于为期 10 天的疗程，此访视应在治疗结束后 4 - 8 天进行。应记录咽炎和/或扁桃腺炎已出现的所有症状和体征以及新发生的任何症状和体征的临床评价结果，细菌培养以及抗菌药物敏感性试验结果也均应有记录。

注意：IDSA 建议在治疗后 4 - 7 天进行访视。

5. 治疗后的后期访视

此访视应约在治疗开始后 38 - 45 天进行；对于疗程为 10 天的治疗，本访视应在治疗结束后 28 - 35 天进行。本访视的目的是为了评价患者是否会复发或成为化脓性链球菌的携带者，或者患者是否会出现感染所致的后遗症，如肾炎或心瓣膜炎。同样，应记录咽炎和/或扁桃腺炎所有已出现的症状和体征以及新发生的任何症状和体征，并给予临床评价。此外，如果进行了细菌培养和抗菌药物敏感性试验，也应提供结果。

注意：IDSA 建议在 2 - 4 周时进行访视以评价心瓣膜炎（carditis）和肾炎。

各个访视的程序和观察内容总结见下表：

评价	访视			
	入组访视	治疗中访视 (a)	判断治愈访视	治疗后的后期 (b) 访视
研究天数	第 1 天	第 3 - 5 天	第 14 - 18 天	第 38 - 45 天
知情同意	X			
病史	X			
体检	X			
细菌培养和药敏试验	X	X (a)	X	X
临床评价	X	X	X	X
实验室检查	X		X	
血清学检查	X			X
服药依从性 (c)		X	X	

[a] 本访视可以是门诊访视，也可以是电话访视。获得的信息应记录在患者病例报告表中。

[b] 应要求进行本次跟踪访视，约半数患者（见下文）进行本次访视。

[c] 应使用尿检、药量计数或日记。

G. 结果

1. 临床结果

入选时有感染的症状和体征、满足纳入和排除标准、按照给药方案服药并在研究首日后 10 - 14 天返回进行判断治愈访视的患者，按以下标准进行临床评价：

- 临床治愈：患者满足上述标准并在判断治愈访视时症状和体征已经消失，未给与抗生素（研究方案中记载的研究药物和对照药除外）。
- 临床无效：患者链球菌性咽炎的症状和体征继续存在（包括出现的新症状和体征）。另外，患者接受其他抗菌药治疗或改变抗菌疗法者均视为无效。

治疗后的后期访视临床结果的目的在于评价链球菌感染后的后遗症，即心脏瓣膜炎和肾炎。可能需要对原急性感染的症状和体征的状况（如治愈、复发）进行评价，但此为次要终点。

2. 微生物学结果

咽喉部（扁桃体弓）的细菌培养中分离出基线化脓性链球菌、满足纳入和排除标准、按照给药方案服药，并在治疗首日后 14 - 18 天返回进行治愈访视的患者，按以下标准进行微生物学评价：

- 假定清除：从本适应症的临床结果推断细菌清除。
- 清除：治愈访视检查细菌培养阴性。
- 假定未清除：无法从临床结果推断出细菌已清除。
- 未清除：在判断治愈访视，细菌培养出原致病病菌。可在治疗后的后期访视中对此进行评价，但只能作为次要终点。

- 携带者：在治疗后的后期访视时，患者化脓性链球菌的细菌培养呈阳性，症状和体征已经消失并且没有复发。
- 复发：在判断治愈访视时细菌培养呈阴性，在治疗后的后期访视时化脓性链球菌的细菌培养呈阳性。
- 持续清除：在治愈访视和治疗后的后期访视时，化脓性链球菌的细菌培养均呈阴性。

H. 统计学考虑

统计学主要分析人群为：有咽炎和扁桃腺炎临床证据、基线时能从咽喉细菌培养中分离出致病菌及于首日治疗后的第 14 - 18 天的重复进行细菌培养检查的患者群。