

附件 4

抗肺结核药物临床试验技术指导原则

药审中心

2020 年 12 月

目录

一、概述	1
(一) 目的	1
(二) 适用范围	1
二、临床研发的整体考虑	2
(一) 疾病定义	2
(二) 目标病原菌	3
(三) 开展临床试验的前提	3
1. 体外抗菌活性	3
2. 动物模型中的疗效	5
(四) 临床研发策略	5
1. 早期临床试验	6
2. 探索性和确证性临床试验	8
3. 上市后的药物敏感性和耐药性研究	11
(五) 有效性注意事项	11
(六) 安全性注意事项	12
三、临床试验设计考虑	13
(一) 早期临床试验	13
(二) 探索性临床试验	13
1. 目的	13
2. 试验人群	15
3. 有效性考虑	15
4. 安全性考虑	16
(三) 确证性临床试验	17
1. 试验设计	17
2. 试验人群	18
3. 特殊人群	19
4. 入选标准	21
5. 排除标准	22
6. 中止标准	24
7. 随机化、分层和设盲	25

8. 试验药物剂量的选择.....	25
9. 对照药选择.....	25
10. 先前抗结核药物的使用.....	25
11. 合并用药.....	26
12. 有效性评估.....	26
13. 安全性评估.....	29
15. 统计学考虑.....	31
(四) 特殊情况临床试验.....	33
1. 关键性试验.....	33
2. 直接观察治疗.....	37
四、术语.....	39
五、参考文献.....	40

抗肺结核药物临床试验技术指导原则

一、概述

（一）目的

《抗菌药物临床试验技术指导原则》于 2015 年由原国家食品药品监督管理总局（CFDA）在我国颁布并实施，其对全身给药的各种抗菌类药物临床试验的技术要求进行了全面的阐述，为药品注册申请人和临床试验研究者在整体规划、设计和实施临床试验中提供了技术指导，但未针对各种细菌性感染制定不同临床适应证的药物临床试验技术指导原则。为进一步规范抗肺结核药物临床试验，解决临床试验中的重点、难点问题，保证数据完整性，在遵循《抗菌药物临床试验技术指导原则》基本要求的基础上，制定了《抗肺结核药物临床试验技术指导原则》，为注册申请人、临床试验研究者在规划、设计、实施临床试验中提供技术指导。

（二）适用范围

本指导原则适用于在肺结核患者人群中开展的治疗用抗肺结核药物临床试验，包括由敏感和各种类型耐药的结核分枝杆菌所致的肺结核（除外结核性胸膜炎），不包括肺外结核、潜伏性结核感染、密切接触者预防、由疫苗接种引起的卡介菌病等。

本指导原则适用于全身给药（口服或静脉给药）的抗肺结核药物的临床试验，主要适用于单一药物的研发，也包括 2 个或 2 个以上药物合用的治疗方案以及固定剂量复方制剂的研发。

本指导原则不包括统计分析或临床试验设计一般问题的讨论，如需要可参照相关指导原则。

本指导原则不具有强制性，仅作为技术层面的建议和推荐，供申办者及研究者参考。需要强调，本指导原则比较全面、细致，在使用过程中需密切结合试验目的和品种特点进行综合考虑。

二、临床研发的整体考虑

抗肺结核药物临床试验规划和方案需遵循《抗菌药物临床试验技术指导原则》的基本要求，并特别体现肺结核病的临床特点，在整体考虑、早期探索性临床试验和确证性临床试验阶段均必须紧密结合研发目的、品种特点等统筹规划和制定各项试验方案，并根据主要研究结果不断进行补充完善。

（一）疾病定义

肺结核病（Pulmonary tuberculosis, PTB）是由结核分枝杆菌（简称结核菌）引起的一种慢性呼吸道传染病，主要症状为咳痰、咳嗽、咯血、发热、胸痛、体重减轻、夜间盗汗等，通过常用的实验室检查包括涂片显微镜检查、分枝杆菌培养或其它分子生物学诊断技术等发现痰液样本中含有结核菌或是相应核酸，主要胸部影像学检查显示有活动性肺结核的征象，包括浸润性病变、有或无空洞等肺部病变等。

除敏感结核病外，根据肺结核病患者的耐药情况不同又可分为单耐药结核病、多耐药结核病、耐多药结核病、准广泛耐药结核病、广泛耐药结核病、利福平耐药结核病等。

（二）目标病原菌

临床试验中目标病原菌要依据研发药物的预期用途考虑敏感菌、耐多药、广泛耐药和利福平耐药菌。研发药物的药效学研究需证明其对相应的结核菌具有抗结核菌活性。

（三）开展临床试验的前提

在进行临床试验之前，应全面了解拟进行临床试验的抗结核药物的药学研究数据（包括结构、制备工艺、稳定性和质量控制等）和非临床研究数据（包括作用机理、药理毒理学、动物药物代谢动力学（Pharmacokinetics, PK）、动物 PK/药效学（Pharmacodynamics, PD）等，熟悉其药学特征、药理学特点、作用机制、对结核菌的抗菌活性、可能的毒性靶器官等信息，在临床试验的设计、实施和结果的分析中予以充分考虑。

非临床研究数据是开展临床试验的基础，同时也会对临床试验的研究方向产生影响。在进行临床试验前，申请人一般应获取以下非临床研究信息：（1）药物主要作用的药理学依据（药物作用机制，包括生物标志物）等分子靶点研究等；（2）剂量效应或浓度效应关系，以及作用持续时间；（3）可能的临床有效给药途径；（4）一般药理学，包括药物对主要器官系统的药理作用和生理学效应；（5）非临床的药代动力学特性；（6）必要时，还需要相关药物基因组学、蛋白质组学等研究。

1. 体外抗菌活性

体外研究通常应至少包括以下内容：

(1) 抗菌活性的描述, 包括杀菌和灭菌活性, 杀菌活性指的是试验药物针对结核菌菌株对数生长期的活性, 灭菌活性指的是针对结核菌菌株静止期的活性。菌株应该来自一定范围的地理区域(地区代表性), 并应包括不同耐药情况的有代表性的菌株样本。药敏试验应采用标准化方法。

(2) 对细胞内结核菌的活性: 结核菌是胞内致病菌, 体外研究中需要评价试验药物在巨噬细胞内的抗结核活性, 反映药物进入细胞的能力以及在细胞内的杀菌活性。

(3) 评估试验药物对菌株敏感性降低的潜在风险: 在体外试验中, 将野生型结核菌暴露于试验药物所估算的选择耐药性细菌的频率(自发突变率)。虽然无法预测体内试验联合治疗的相应风险, 但如果体外选择耐药性菌株的风险相对较高, 可能会影响临床试验中单一用药的设计。

(4) 体外药效学相互作用: 评估试验药物或多种试验药物联合应用的相互作用、有效剂量, 从而确定其是否可以进一步开发为有希望的肺结核治疗方案。

(5) 作用机制: 药物作用机制应明确, 以支持其作为联合治疗方案应用时的一部分。

(6) 耐药性及其机制: 应在适当的体外和/或体内模型中评估结核菌分离株对试验药物产生耐药的可能性, 而且应包括同类药物之间或与其他类别药物之间产生交叉耐药的可能性。如果证明确实存在耐药性, 则应确定耐药机制, 并尝试评估非临床研究中

观察到的表型或基因型中任何变化的临床意义（如体外药物敏感试验）。

2. 动物模型中的疗效

动物模型，包括免疫正常和免疫缺陷模型，可以用于评估某种药物的单药治疗和与其它药物联合治疗时的杀菌活性（即初始快速杀菌活性）和灭菌活性（即在长期治疗期间减少细菌菌落计数）。表现出对某一试验药物的敏感性降低的结核菌菌株可以在动物模型中评估其是否适合产生和维持临床上明显的感染症状。

不存在能完美预测临床疗效的动物模型。应考虑在小鼠以及至少一种其它动物上开展部分研究。

目前还不清楚在动物模型中评估的哪些生物标记物（比如，在疾病的不同阶段进行治疗时，肺和脾中的菌落形成单位计数、感染复发时间）与临床疗效最相关。

（四）临床研发策略

抗肺结核药物临床试验应遵循科学、个案处理的原则，探索目标适应证和给药方案，回答安全性和有效性等相关问题，把握药物特性、剂型、疾病状态及人群差异，并在试验设计、药物选择、伦理考虑、指标设定、时间点确定、结果关联分析等各个方面体现抗结核药物的特点。

受试人群应为成年肺结核患者，可根据药物预期用途分为敏感肺结核和/或耐药肺结核患者。对于广泛耐药肺结核患者，如可用的有效的抗分枝杆菌药物十分有限或没有，则应考虑除试验药

物外联合应用其它药物组成化疗方案进行评价。

每一试验药物的安全性和有效性必须设定适当的临床试验方案加以评价。治疗敏感肺结核患者的药物临床试验结果不能外推至耐药结核病患者的治疗中，反之亦然。试验药物作为结核病治疗标准方案的一个组成部分或者是作为针对药物敏感性试验方案的一个组成部分。任何试验药物所批准的适应症仅作为化疗方案的部分特征。

通过设计优效性试验或非劣效性试验把一种试验药物作为治疗方案的一部分(也可以是全新的方案)并证实方案的有效性。由于肺结核患者常合并其它疾病，为客观评价试验药物的安全性带来了许多困难。另外，联合应用其它抗结核药物(包括其它处于评价阶段的试验药物)或其它伴随药物为准确评价试验药物对肺结核的疗效带来更多的挑战。试验药物的早期临床研究常通过早期杀菌活性试验及/或探索期临床试验中病原菌出现阴转的时间点来评估抗结核效果。探索性试验主要是评价单一药物的早期杀菌活性以及在方案中的贡献，为确证性试验提供可供选择的剂量和方案。确证性试验侧重于按照早期临床试验探索的目标适应症和给药方案，确证对纳入的各个具体目标适应证的患者具备有效性和安全性，其试验方案有连续性。

1. 早期临床试验

1.1 早期杀菌活性 (early bactericidal activity, EBA)

除非体外数据表明试验药物单独使用时可能有不可接受的耐

药选择风险，一般早期临床研究建议采用短期单药治疗的临床试验，即早期杀菌活性试验（EBA），建议至少是显示出快速体外杀菌活性的试验药物开展此项试验。在应用药物治疗的初期，可以定量计数每天采集的痰液中存活的结核菌的数量，测得单一药物或新治疗方案快速清除新诊断的肺结核患者痰液中结核菌的能力。这些试验并不是为患者提供一种确定的治疗方法，而是评估较短时间内（7-14天内）的杀菌活性。EBA试验初步评价试验药物或新治疗方案在7-14天内的抗结核活性。入组EBA试验的受试者必须是具有正常免疫力、耐药风险低或患肺外疾病风险低的初治成年患者，并且可以在完成EBA试验后开始肺结核的标准治疗。

1.2 探索性临床试验

探索期试验用于评估试验药物作为治疗方案的一部分与其它抗结核药物联用时的抗结核活性（如对痰液中抗酸杆菌（AFB）阴转情况进行为期8周的评估），对于确证性临床试验的剂量选择以及治疗方案制定有着重要参考价值。

1.3 药代动力学/药效学（PK/PD）研究

1.3.1 PK 试验

应在I期开展单剂量PK、多剂量PK和II期PK/PD研究，全面分析试验药物的PK。I期和II期临床研究期间进行的临床药理学试验还应包括在特定人群中的PK特征以及对心脏（如QT间期）的影响评估，其中包括有肾功能或肝功能损伤的受试者。

1.3.2 药物相互作用

应开展体外研究以确定试验药物作为人体主要代谢酶及相关转运蛋白的底物、抑制剂或诱导剂的可能性。根据这些研究结果，需要在临床确证性试验开始之前，对治疗方案中所用的一种或多种抗分枝杆菌药物之间的药物相互作用以及其与治疗肺结核无关的其他药物（如 HIV 治疗的抗逆转录病毒疗法、会影响胃肠道酸性环境的抗酸剂疗法）之间的药物相互作用进行评估。

1.3.3 暴露-效应关系

在药物研发的早期阶段应对暴露-效应关系进行探索研究，有助于后期试验中评估最佳给药方案。申办方可以研究痰液浓度和血药浓度与活性终点（如肺结核患者 2 个月时痰菌阴转率）的暴露-效应关系。确证期有效性试验中的亚组评估可提供有关暴露-效应关系的其他信息。

2. 探索性和确证性临床试验

根据既往非临床和临床研究中累积的数据，探索性和确证性临床试验可以对一个或多个试验联合方案（含有不同剂量和/或疗程不同的试验药物）进行研究。探索性临床试验可分为 2 个阶段，第一阶段可以在肺结核患者中探索不同剂量的 7-14 天的早期杀菌活性，获得安全性和有效性数据。目标人群可以考虑选择敏感肺结核患者，也可以扩展到耐药结核病患者中。针对耐药结核病的研发药物，第二阶段在获得适宜剂量的基础上开展以耐多药或者广泛耐药结核病为受试者的 8 周或者 26 周的研究，初步获得安全性数据和有效性数据。如果是固定剂量复方制剂的研究可以考虑

敏感肺结核病患者。在确证性临床试验中，以耐药肺结核病患者为主，样本量需要扩大，进一步确定试验药物的安全性和有效性数据。鼓励开展上市后进一步评价，包括药物的耐药性研究。

2.1 敏感肺结核

2.1.1 缩短疗程的方案

最直接的试验设计是将试验药物添加到推荐的标准治疗方案中或者将标准方案中的某种药物替换为试验药物。

需密切观察敏感肺结核病患者治疗结束后 6 个月内的复发情况，可以基于非劣效性验证进行初步疗效分析(试验药物 vs 标准方案)，非劣效性分析关注在预定时间点（比如治疗后 12 个月）之前的初步治疗失败人数+复发人数+死亡人数。所有试验还应设计评估联合方案与标准方案对比，比较治疗后 24 个月治愈率的非劣效性。

2.1.2 其它可能进行的研究

在替换标准方案中的药物时，一些试验药物可能具有更好的耐受性、发生重大药物相互作用的风险更低、简化治疗或解决具有临床意义的其它问题。在这种情况下，应按上述方法验证试验药物在疗效方面非劣效于标准治疗方案。

2.2 耐药肺结核

2.2.1 联合方案的疗效

最直接的试验设计应将患者随机分配至试验药物或者安慰剂组，每例受试者接受基于药敏试验结果选择的可用药物，以建立背景治疗方案（optimised background regimen, OBR）。

如果仅招募预定的最低数量的对特定药物敏感的肺结核病受试者，则可以使用双盲、安慰剂对照比较研究设计。通过该方法限制人群可以保证研究期间试验组和对照组中有足够的受试者，从而在治疗期间和治疗完成后的预定间隔期内进行有意义的药物疗效比较。

在考虑有必要延长对这些类型受试者的治疗疗程时，主要疗效分析可以建立在对试验药物非劣效于安慰剂的终点验证的基础之上，终点包括痰菌阴转（Sputum culture conversion, SCC）和在治疗开始后合适的时间记录的临床状态改善。

所有研究应计划在治疗完成后的一定间隔期内的评估治愈率（比如，根据预先确定痰病原学阴转情况和临床反应）。

2.2.2 其它可能进行的研究

若患者耐药程度严重，允许选择的药物非常有限（比如，根据上述建议，低于安慰剂对照受试者选择的最低要求），则应将受试者入组至包括试验药物作为最佳方案一部分合并给药的试验研究。可能提供有关试验药物在这些类型患者中的效用信息的研究设计示例包括（但不限于）：

（1）经筛选进入安慰剂对照研究，但是在获得药敏试验结果后发现不满足标准要求的患者可以入组其它开放式非比较治疗组中，该平行研究小组记录的治疗反应须单独进行描述性分析。

（2）在谨慎选择的并不急需使用试验药进行附加治疗的患者中可以单独进行安慰剂对照研究。这些患者应按照随机的方式从

开始接受试验药物+OBR 治疗或者从规定的时期开始（比如几周后）接受安慰剂+OBR 治疗，然后切换到试验药物+OBR 的治疗。在切换前应立即对生物标记物和临床数据进行比较。

2.3 药物敏感试验折点

抗菌药物对目标病原菌药物敏感试验折点（antibacterial susceptibility testing breakpoints）研究始于非临床研究阶段，在临床试验阶段，需根据抗菌药物折点研究的需要，在综合前期非临床研究的基础上，主要研究为从确证性临床试验中获取临床 PK/PD 靶值，如尚不能获得该靶值时，则可采用先前建立的动物 PK/PD 靶值及体外 PK/PD 靶值作为初步的 PK/PD 靶值。在上市后临床研究中继续累积资料以获取该药的药敏折点。

3. 上市后的药物敏感性和耐药性研究

在试验药物获批上市后最初 3~5 年应对细菌耐药性进行监测，如在此期间出现耐药菌，则需继续延长监测时间。对在监测中发现的最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration, MIC）超过药敏折点的细菌耐药性、耐药模式和耐药机制进行跟踪研究。

（五）有效性注意事项

临床适应证为肺结核的临床试验，有效性评估包括临床疗效、病原学疗效和综合疗效评估，与研发目的、具体试验设计等密切相关，并体现不同抗肺结核药物的特点。试验药物治疗肺结核的治疗反应评估主要基于临床疗效评估，病原学评估需注意培养方法及培养基选择。在有效性评估中需注意临床疗效和病原学疗效

的一致性。

（六）安全性注意事项

由于肺结核患者通常都有一些合并症，因此对于抗分枝杆菌试验用药的安全性评估可能面临诸多困难。其他抗分枝杆菌药物（可能包括其他抗分枝杆菌试验用药）或其他合并用药的联合使用，也导致肺结核治疗药物的安全性评估将遇到更多挑战。如果参与临床试验的受试者发生严重不良反应，一般建议同时停用治疗结核病的所有药物，包括试验用药，并且每次仅用一种药物重新开始，以检验到底是哪一种药物引起了这种不良反应。例如，在发生急性药物性肝损伤的情况下应立即停用肺结核的标准疗法，这可能是由于异烟肼、吡嗪酰胺或利福平引起的药源性肝损伤。鉴别出引起肝损伤的原因之前，可以使用肝毒性较少的 2 种或多种抗分枝杆菌药物进行治疗。在症状缓解且肝功能检查正常后，可以依次重新启用标准疗法（如异烟肼、乙胺丁醇、利福平、吡嗪酰胺等）并密切监测肝功能。

一般来讲，申办方应在药物研发期间与药品监管机构讨论所需的批准前安全性数据库的样本量大小。

对于在一个治疗臂中包括 2 种或多种试验用药的试验，如果试验用药治疗臂中发生非预期不良反应，则很难判定是哪一种试验药物引起了这种不良反应。如果在采用联合治疗方案的临床试验中发生严重不良反应，则需要对治疗方案各组成部分对于不良反应的作用做进一步的评估。如果可行的话，可以通过评估每种

试验用药的试验得出的数据为联合治疗方案试验提供重要的不良反应信息。

三、临床试验设计考虑

（一）早期临床试验

一般包括耐受性试验、药代动力学研究、PK/PD 研究、药物相互作用研究、作用机制研究等，可参照《抗菌药物临床试验技术指导原则》的基本要求，并特别体现肺结核的临床特点。

（二）探索性临床试验

肺结核病治疗药物临床试验规划和方案的整体考虑见前述，在此基础上，针对具体的抗肺结核药物临床试验方案，为体现抗肺结核药物的临床试验特点，考虑如下：

1. 目的

探索性临床试验主要是通过早期杀菌活性试验及/或 II 期临床试验中结核分枝杆菌出现痰结核分枝杆菌培养阴转的时间点来评价单一药物的早期杀菌活性或评估用药在作为治疗方案的一部分与其他抗分枝杆菌药物联用时的抗分枝杆菌活性，从而为确证性试验提供可供选择的剂量或治疗方案。

1.1 评估试验药物在体内的早期疗效

包括早期杀菌活性、痰培养阴转（SCC）、连续痰菌落计数（serial sputum colony counting, SSCC）和其他可能影响早期疗效的评价，如体重、血液学数据、临床生化数据以及影像学研究结果（见有效性评估）。

1.2 评估联合方案中试验药物的情况

肺结核病治疗需要多种药物联合治疗。试验药物对联合方案的疗效可以通过比较使用与不使用试验药物的联合方案之间的EBA和其它生物标记物数据进行初步评估。药物敏感性结核菌患者可以接受含有或不含试验药物的标准方案治疗。在耐药的肺结核病患者中可以进行类似研究，但是在耐药结核病患者治疗方案中，用药种类更多，药物会有调整，难以进行标准的治疗方案，在解释结果时可能会有点困难，除非仅入组感染结核菌且适合使用开放性优化背景治疗方案（**optimised background regimen, OBR**）的患者。

在感染敏感性结核菌肺结核患者中，可以用生物标记物数据初步评估将标准方案中某种药物替换为试验药物（即替换研究）的效果。替换研究可以评估与标准方案相比，加入试验药物是否可以提高联合治疗方案的疗效，但是不能确定试验药物对疗效的贡献。

1.3 为确证性试验选择试验药物的剂量方案

应根据在探索性研究中自治疗起前 2-4 个月期间获得的生物标记物数据，选择确证性试验所要评价的剂量。建议在探索性研究中持续随访受试者，因为治疗后最长 24 个月内的数据可能会支持或推翻根据早期生物标记物数据提出的疗效假设。

如果有意使用进行中的试验得出的数据来决定另一项试验的剂量方案选择，那么应对进行中试验开展预先计划的中期分析。

与此相似，如果进行中试验的数据表明需要终止当前试验或其它进行中的试验的治疗组，那么应在中期分析时按计划进行无效性评估，同时以统计假设检验作为决定依据。

2. 试验人群

试验人群应为成年肺结核患者，包括敏感肺结核患者或具有耐药性的肺结核患者。在试验方案的入选标准中应明确列出入选人群的要求（入排标准参见确证性临床试验）。

3. 有效性考虑

主要疗效指标为细菌学，次要疗效指标为影像学和临床症状体征。

3.1 主要疗效指标：细菌学

3.1.1 早期杀菌活性（见前述内容）

可以通过 EBA 试验评估每天采集的痰液中结核菌的数量，从而评估单一药物或新治疗方案在新诊断的肺结核患者痰液中对结核菌的杀菌活性。

3.1.2 痰培养阴转（SCC）

为确保 SCC 的评价，需要对痰液的质量进行评估，同时培养方法应尽可能采用敏感性高、特异性好的方法，SCC 相关终点的定义是按一定时间间隔所采集的样本中，连续 3 次培养是阴性的。

SCC 可以按以下不同方式进行检测：

（1）在治疗结束前 2 个月或其它时间点检测 SCC

肺结核病治疗分为强化期和巩固期两个阶段，痰培养阴转情

况可在强化期结束或者治疗结束前 2-3 个月评估 SCC。但是并非所有患者在治疗几个月后都可以咳出痰，且咳出的痰有可能查不到结核菌，需要提供替代方法。

(2) 痰培养阴转时间

研发的药物可能加快痰菌阴转的时间，降低传染性。可以通过第一次痰培养阴转并连续培养阴性作为阴转时间。该终点可能适用于短疗程方案研究（例如，总疗程持续 3-4 个月）。

3.1.3 连续痰菌落计数（SSCC）

在最初的至少 28 天内连续地收集痰标本开展菌落计数也可以反映治疗方案的杀菌能力，基于数据利用数学模型可以评价不同化疗方案的杀菌能力的强弱。

3.2 次要疗效指标：影像学 and 临床症状

影像学：用于评估肺部疾病范围和严重程度的影像学结果（标准后前像及侧位胸片或 CT 扫描影像）。采用标准释义准则描述的影像检查结果可能是一个重要的分层标准（例如是否有空洞性病变）。

临床症状体征：包括肺结核的临床体征和症状（如咳嗽，咳痰，咯血，发热，胸痛，消瘦，盗汗等）。

4. 安全性考虑

对临床试验中出现的任何临床不良事件和实验室检查结果的异常均需详细记录，对其与试验药物的关联性进行评价，并对所有不良事件的严重程度进行判断。应详细记录不良反应的处理经

过，并访视至恢复正常或基线水平稳定为止。

对于化学结构或其药理学特征与以往经批准的药物有相似之处的新药，由于可以预期会发生某些类型的反应，因此应当特别地监测这些反应。

研究者应当警惕罕见的或非预期的不良反应发生的可能性。

在耐药性结核菌所致疾病的研究中，由于 OBR 中的药物多变，对安全性数据的判读变得比较复杂。但是，如果双盲研究中两个随机治疗组采用的 OBR 范围具有可比性，对试验药物组和安慰剂组之间进行总体比较是可行的且能提供有用信息。如果数据量足够，根据接受和没有接受特定联合给药的患者之间的比较进行的探索性安全性分析也能够提供有用信息。

敏感和耐药肺结核患者的疗程不同。如果在两个人群中开展试验，应鉴别可能在治疗的早期或晚期出现的任何不良事件。

旨在验证试验联合方案与标准方案的安全性获益的试验中，应在方案中预先确定耐受性优效评估所依据的参数。

（三）确证性临床试验

所有旨在对疗效评估进行确证性评价的试验应具有足够的把握度来解决试验假设问题。根据既往非临床和临床试验中累积的数据，确证性研究可以对一个或多个试验联合方案（其中试验药物以不同剂量和/或疗程给药）进行研究。

对于常规的确证性临床试验方案提出如下考虑：

1. 试验设计

1.1 优效性检验

所有受试者均接受最佳抗结核菌背景治疗（根据可用的流行病学资料和体外药敏试验，预测有效），同时随机加入试验用药或匹配的安慰剂，如果试验表明试验药物联合优化的背景治疗方案优效于安慰剂联合优化背景治疗方案，或者将一种或多种试验用药构成的治疗方案与某种标准治疗方案相比较，试验药物治疗方案优效于标准治疗方案，则可以证明试验用药的疗效。

1.2 非劣效性检验

用试验用药取代由多种药物构成的标准治疗方案中的一种药物。如敏感结核病试验中，可根据被取代药物在标准治疗方案中已知的量化数据及可靠作用，确定试验用药治疗组是否在可接受非劣效性界值范围内，在初治敏感肺结核的治疗中，可将给药时间少于 6 个月的试验用药或治疗方案与给药时间达到 6 个月的标准治疗方案进行比较。如果不足 6 个月的试验用药治疗方案的结果在 6 个月标准治疗方案的预定界值范围内，则可以证明其非劣效性。该推荐的界值是基于 6 个月标准治疗方案给药时间缩短时、已知的药效衰减量确定的。

可能还有其他适用于肺结核治疗的试验用药的安全性和疗效评估的试验设计或上述试验设计的其他更优化设计，但耐药结核病的设计更复杂，必要时需与药品监管机构讨论确定设计方案。

2. 试验人群

根据研发药物的特点，可以选择敏感及耐药的肺结核患者作

为受试者，须有细菌学、影像学和实验室的依据。细菌学方面，对获得的呼吸道样本，进行结核菌涂片和培养以及分子生物学检查，除外非结核分枝杆菌感染等来确定试验人群。任何在随机化前为筛选受试者通过快速检测方法得到的结核菌检测、抗酸杆菌或耐药基因初步检测的结果，应在入选后通过更传统的方式进行确认。

由于药物敏感肺结核与耐药肺结核的化学治疗方案以及治疗效果均有所不同，因此要针对这两类患者分别开展研究。耐药肺结核患者临床试验人群需考虑以下几个方面，包括：初治失败或复发、有耐药结核病患者接触史、有高耐药率地区流行病学史。

研究方案需对耐药结核病的分类进行具体规定。参与研究的实验室应有结核病诊断和结核菌耐药检测方面的资质认证，建议采用 WHO 推荐的成熟的检测方法，尽量在中心实验室进行检验。

研究方案应根据受试者情况规定亚组的分层条件，如有无肺空洞、是否合并 HIV 感染、单耐药或耐多药等。

在临床试验早期，儿童、65 岁以上老年患者及妊娠期、哺乳期妇女不作为受试人群。

3. 特殊人群

对于一些其他肺结核患者，是否纳入临床试验，提出如下基本认识。

3.1 肺外结核者

肺结核合并肺外结核的患者可入选临床试验，前提是他们符

合入选标准且试验方案的药代动力学数据也适合肺外结核的治疗。如入选该类患者，建议按是否伴有肺外结核进行分层。

3.2 儿童人群

成人及 ≥ 10 的儿童肺结核患者表现和治疗相似，因此成人安全性和有效性数据可以外推到这部分儿童患者。申办方也可考虑将患肺结核的青少年患者纳入在成人中开展试验。

小于 10 岁儿童的肺结核的临床表现可能与成人不同，但对治疗的效果可能相近（至少对 ≥ 5 岁的儿童而言），这为成人中的有效性数据外推至该年龄组（如青少年入选与成人相同的试验，也可能外推至青少年）提供了支持。

小于 5 岁的儿童的肺结核诊断困难，肺外结核更为常见，且临床表现和影像学可能与更年长儿童和成人不同。如果儿童肺结核患者的药代动力学数据按照年龄确定剂量，且安全性可靠的情况下，成人有效性数据可以外推至儿童年龄组。

3.3 HIV 阳性患者

如果未感染 HIV 的成人与进行抗逆转录病毒治疗 HIV 感染患者，结核病的治疗方案与加用抗病毒治疗的试验方案，在治疗疗效预计总体相似，预计不会受到额外毒性和/或药物间相互作用等因素的不良影响情况下，申办方可选择单独在经适当治疗的 HIV 感染患者中对新治疗方案进行评估，或将该等患者与 HIV 阴性个体一起纳入到临床试验中。

在将 HIV 阴性和阳性个体一起纳入同一项试验中时，也应考

考虑按 HIV 状态进行分层，使每个亚组达到适当的数量，以能够评估 HIV 感染患者出现更高复发率的可能性。

需要注意的是随着药物的数量的增加，可能发生大范围药物间相互作用（可能会随 HIV 治疗方案的调整而发生改变），这样会使 HIV 感染患者中单独抗结核药物或试验治疗方案的安全性评估变得复杂。发生免疫重建综合征也可能使这些患者的总体安全性评估变得复杂。

4. 入选标准

首先确定入选的患者是初治还是复治、敏感还是耐药肺结核，还需要确定入选临床试验之前的治疗疗程。

符合全部下列临床、影像学 and 病原学标准者方可入选，具体包括：

（1）细菌学：通过涂片显微镜检查或其他快速诊断试验发现痰液样本中含有结核菌；在患者入组时采集的痰液样本中至少一个样本的病原学培养确诊结核病。如耐药患者需要分子生物学或表型药物敏感实验确认耐药；

（2）影像学（radiology）：有活动性肺结核影像，包括浸润性病变、有或无空洞等肺部病变；

（3）HIV 感染状况不确定的状况下愿意进行 HIV 测试，或者能够提供在入组前 6 个月 HIV 检测阴性的结果；

（4）年龄：一般为 18 岁及以上，其上限建议为 65 岁，性别不限；

(5) 其他：受试者一般应无严重肝、肾、心血管及造血系统疾患，无精神疾病、非孕妇等；

采用结核菌快速诊断试验有助于快速筛选肺结核患者人群，也有利于敏感性和耐药性判定。临床试验可能有助于开发和评价新的诊断方法。申办方可以考虑在新药或新的治疗方案开发过程中对诊断方法进行评估。

5. 排除标准

受试者符合下列任意一条标准将被排除：

(1) 针对当前的活动性结核病已经接受了 2 周或 2 周以上治疗的患者（除非入组针对耐药性肺结核的试验，且基于临床及病原学检查结果记录为对治疗缺乏疗效）；

(2) 入选了初治敏感肺结核患者，如后来细菌学检查确定为耐药结核菌；

(3) 确定是否需要排除 HIV 阳性患者，或者正在抗病毒治疗；

(4) 是否排除乙肝大三阳患者，即乙肝表面抗原（HBsAg）、乙肝 e 抗原（HBeAg）、乙肝核心抗体（抗 HBC）三项阳性；

(5) 研究者判定的是否排除血行播散性肺结核，肺外结核患者；或空洞性肺结核患者胸部影像提示空洞直径大于 2cm 以上的患者；

(6) 明确的肝胆疾病，包括但不限于慢性活动性肝炎和/或肝功能不全；天门冬氨酸氨基转移酶（AST）或丙氨酸氨基转移

酶（ALT）>3倍正常值上限；血清总胆红素（TBIL）>2倍正常上限值。

（7）有下列肾脏病史或肾脏疾病相关表现

①不稳定或快速进展性肾脏疾病史；

②中度/重度肾功能损伤或终末期肾病（eGFR< 60 mL/min/1.73 m²）；

③男性血清肌酐（Cr）≥133 μmol/L(1.5 mg/mL)，女性Cr≥124 μmol/L (1.4 mg/mL)；

（8）如有研发药物有可能影响QT间期，需确定以下因素：

①有QT间期延长综合征家族史的患者及正在服用导致QT间期延长的药物，如：奎尼丁、普鲁卡因胺、胺碘酮、索它洛尔等。

②心电图显示有以下异常的患者：

A.病理Q波(定义为>40ms 或深度>0.4-0.5mV)；

B.心电图提示预激综合征；

C.心电图提示左束支传导阻滞或右束支传导阻滞；或者二度或三度心脏传导阻滞的；

D.QRS持续时间>120ms的室内传导延迟；

E.窦性心率<50bpm的心动过缓；

（9）入组前6个月内有以下任何心脑血管疾病或其他情形者：

①心肌梗死；

②心脏手术或冠脉血运重建（冠状动脉旁路搭桥术/经皮冠状动脉腔内成形术）；

③不稳定型心绞痛；

④充血性心力衰竭（心功能分级Ⅲ 或 Ⅳ）；

⑤短暂性脑缺血发作或严重的脑血管疾病；

（10）有严重的并发症且可能影响转归评估的患者；

（11）正在使用其他药物或患有其他疾病，有可能干扰研究药物疗效或安全性评价的患者；

（12）在试验开始前3个月内参与了其他临床研究；

（13）筛选前6个月内有酒精依赖或药物滥用史患者，研究者认为可能会影响受试者安全和影响试验依从性；

（14）慢性全身性皮质类固醇治疗，在入组前3个月内累积使用超过4周；

（15）研究者临床判断证实的对任何试验药物或相关物质过敏史；

（16）怀孕，哺乳或计划生育的女性；

（17）研究者判断，受试者不大可能遵守试验方案，或合并有任何可能影响解释疗效和安全性数据的严重医学或心理状况。

6. 中止标准

受试者在试验过程中发生以下情况之一时，则需考虑退出该临床试验，具体为：

（1）受试者入组后发现不符合入选标准或符合任一个排除标准者；

（2）无论是受试者或研究者原因而导致发生严重方案违背或

依从性差；

(3) 受试者拒绝或无法继续参加临床试验；

(4) 受试者发生严重的/不可耐受的不良反应或严重不良事件，研究者判断继续参加试验对受试者的风险大于其获益者；

(5) 失访者。

7. 随机化、分层和设盲

遵照药品监管机构相关指导原则，除非申办者可以提供科学合理的解释，否则试验应为随机、双盲设计。

8. 试验药物剂量的选择

在选择确证期临床试验的给药方案时，应基于早期临床试验结果，包括 PK/PD 研究结果等统筹考虑剂量选择。

9. 对照药选择

对照药或背景方案的选择在某种程度上取决于临床试验设计（试验是为了证明药物的优效性或非劣效性）和目标受试者（如药物敏感或耐药结核病）。

一般来讲，对照组应该采取标准治疗方案，且全部采用上市药物。对于以耐药结核病为主要目的的优效性试验，对照组应根据流行病学信息和/或药敏试验结果选择一种优化背景治疗方案。

10. 先前抗结核药物的使用

受试者在入组前理想情况下应为未接受过抗结核治疗者，因为先前抗结核药物的使用有可能混淆试验组和对照药组之间的实际治疗差别，导致两个治疗组之间疗效无差别的偏倚发生（向非

劣效偏倚)。然而排除所有先前抗结核治疗者,有可能将重症结核病患者排除在外,因为该类患者发病后很快接受了抗结核治疗,这样同样会导致轻症结核病患者入组可能性较大而发生偏倚。但对于耐药结核病患者,根据试验药物的特点可以选择曾经治疗的患者,但需要一定时间的洗脱期。

鉴于上述情况,对入组前抗结核药物的使用建议如下:①受试者尽快入组,以便患者接受试验药物作为初始抗结核治疗;②在入组前2周内接受抗结核治疗者,也可考虑入选;③如果先前使用抗结核药物患者经治疗后无效,且在试验方案中已预先设定了治疗无效的客观标准,并记录在患者病历中,则也可考虑入选。

11. 合并用药

在试验期间不允许合并使用抗菌谱覆盖结核菌的其他抗菌药,直至判断为治愈访视为止。对合并使用其他抗菌药的患者,依据其使用情况及使用时间不纳入有效性评估人群或视作治疗无效。

在试验期间可以合并使用不会影响试验药物抗结核活性及药代动力学的对症治疗药物,并应详细注明用药情况。由于缺乏足够的循证医学证据且干扰对药物安全性的评价,不建议预防性使用保肝药物。

12. 有效性评估

12.1 在肺结核临床试验中可采用的疗效终点

(1) 替代终点

治疗期间痰结核菌培养阴性。可通过治疗期间痰液培养结核

菌的阴转率来证明疗效，无论是阴转时间分析还是固定时间点（如在 2 个月时）的阴转率分析，都认为能够合理预测临床获益，并证明与现有治疗方法相比，试验药能为患者提供有意义的治疗获益，能够支持药物批准。应在治疗期间的特定时间点进行连续痰培养（如每 2 周或每个月）至痰培养阴转，阴转时间是指首次无结核菌生长的时间（至少连续 2 次痰培养未见生长，每次痰培养间隔至少 28 天）。可以采用液体（推荐）或固体培养基进行痰培养评价。

（2）主要临床疗效终点

包括存活率，临床转归以及治疗结束后连续 12 个月内的痰培养阴转率，次要终点包括影像学，症状以及复发率等。

12.2 临床转归

（1）治愈：完成规定疗程，不存在治疗失败的证据，但强化期后至少连续 3 次痰培养阴性，且间隔至少 28 天。

（2）完成治疗：完成规定疗程，不存在治疗失败的证据，但强化期后未能获得连续 3 次、每次间隔至少 28 天的痰培养阴性结果。

（3）失败：由于下列任一原因终止治疗，或者需要永久性更改治疗方案中至少 2 种抗结核药品：

①治疗期间发生试验方案定义的肺部疾病临床进展或非预期手术干预；

②试验期间发现肺外部位有结核菌生长；

③出现活动性结核病体征或症状，包括与基线结果相比影像学结果恶化，导致在随访期间再次进行抗结核治疗；

④在治疗或随访期间死亡：方案可以计划将所有死亡情况计作治疗失败或将除明显与结核菌不相关的死亡病例以外的所有死亡计为治疗失败（例如因创伤死亡）。治疗早期发生的死亡（例如在前 4 或 6 个月内）对耐多药和广泛耐药的结核病患者而言可能是特别重要的终点，因为尽管目前可以使用制定最佳治疗方案，但是早期死亡率还是相当高的；

⑤在以下特定时间点的痰培养中发现结核菌生长（复发或再发），一般 2 年内；

A. 试验中规定的某特定时间点之后（一般为至少 2 次连续痰培养未见生长后的任意时间点，每次痰培养间隔至少 28 天）；

B. 未实现连续痰培养阴性，并导致改变抗结核治疗方案；

痰菌阴转（conversion）和痰菌转阳（reversion）定义如下：

痰菌转阴：如连续两次间隔至少 28 天的痰培养为阴性，即认为出现痰菌阴转。在这种情况下，首个培养阴性的标本采集日期即为痰菌阴转日期。

痰菌转阳：在最初痰菌阴转后，如连续两次间隔至少 28 天的痰培养为阳性，即认为出现痰菌转阳。为定义“治疗失败”起见，仅考虑巩固期发现的痰菌转阳。

（4）死亡：治疗过程中由于任何原因所致的死亡；

(5) 失访：治疗中断连续 2 个月或以上者；

(6) 治疗成功：包括治愈和完成治疗。

12.3 其他终点考虑

在治疗结束时大多数肺结核患者报告症状改善或消除。但是，某些特定患者人群的症状很难评估，例如合并感染 HIV 病毒的患者。尽管如此，如果在治疗结束后的观察期间无法采集患者的痰液样本，可以借助定义明确且可靠的症状评估判定治疗是否成功。可以根据患者报告的结果调查表进行症状的转归评价。

13. 安全性评估

可参照原国家食品药品监督管理局颁布的《抗菌药物临床试验技术指导原则》或美国卫生及公共服务部、国立卫生研究院、国家癌症研究所颁布的常见不良事件评价标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE）中相关内容进行安全性评价。

14. 访视关键节点及检测特殊指标。

14.1 入组访视

在入组访视时获得基线人口统计学信息、当前的药物治疗情况和全面体检情况。此外，入组访视还应包括以下内容：

(1) 肺结核的临床体征和症状（如咳嗽、咳痰、咯血、发热、胸痛、消瘦、盗汗等）。

(2) 实验室基线评估，包括但不限于以下检查：a.全血细胞计数；b.生化和肝功能检查（如血清白蛋白、碱性磷酸酶、血清

转氨酶、胆红素、乳酸脱氢酶、凝血酶原时间等); c.肾功能检查(如血清肌酐、尿素氮等)及尿常规检查。

(3)根据试验用药和患者人群特征进行的包括如下一项或多项检查的其他基线评估: a.其他血清生化(如血糖、尿酸、磷、钾、淀粉酶等); b.HIV血清学和CD4细胞计数(如HIV阳性); c.妊娠检查(育龄期女性); d.十二导联心电图。

(4)用于评估肺部疾病范围和严重程度的影像学结果(标准后前位及侧位胸片或CT扫描影像)。采用标准释义准则描述的放射检查结果可能是一个重要的分层标准(例如是否有空洞性病变)。

(5)采用如下其中一项获得的AFB涂片及结核菌培养的痰液样本:自发性咳痰、浓氯化钠+生理盐水诱导痰、支气管镜检查。如可以,基线时应采用标准化方式采集定量培养样本(如晨痰、日痰、夜痰三个痰样)。

14.2 治疗期间和治疗结束后的访视

一般情况下,在治疗开始的前几个月内,应每周或每2周进行一次临床评估,之后每月进行一次评估直至治疗结束。试验药物治疗结束后,大约每3个月进行一次评估,为期12个月。在每次访视时,应根据具体情况评估体征和症状、不良反应及实验室检查结果。另外,还应实施有针对性体检。

一般来讲,在治疗期间,应至少每个月采集痰液样本进行AFB涂片和结核菌培养。根据试验用药的给药方案和设计,在试验的特定时期内可以缩短痰液样本采集的间隔时间(如2周)。

在治疗结束后的随访期间，如果患者在访视时无法自主咳出痰液，申办方应考虑其他方法获取痰液（如痰液诱导）。

15. 统计学考虑

一般来讲，试验方案中应详细描述统计分析计划，明确试验假设和分析方法。

15.1 主要疗效和替代疗效

主要疗效分析应基于治疗结束后 12 个月时达到临床成功的患者比例差异。

替代疗效终点分析可基于治疗期间痰培养无结核菌生长的情况，一般为下述情况之一：a 治疗期间至痰培养无结核菌生长的时间；b 治疗期间预设时间点的痰液培养无结核菌生长的比例。

15.2 统计分析集

应考虑以下肺结核试验分析集的定义，并征询统计学专家。

(1) 安全性分析集 (safety analysis set, SS): 临床试验期间接受至少一剂试验药物的患者。

(2) 意向治疗分析集 (intent-to-treat, ITT): 接受随机分组的所有受试者。

(3) 改良的意向治疗 (mITT) 人群: 在 ITT 人群中，符合肺结核诊断标准，且至少用药一次并有临床疗效评估的受试者。

(4) 病原学意向治疗分析集 (microbiological intent-to-treat, micro-ITT): 治疗前样本结核菌培养呈阳性的所有随机化受试者。对于重点针对耐药肺结核并受试者的试验，可以选择对治疗前样

本中的结核菌耐药分离株培养呈阳性的所有随机化患者 micro-ITT 人群进行主要分析。

(5) 病原学改良的意向治疗 (m-mITT) 人群: 在 mITT 人群中, 至少获一株基线病原菌的受试者。

(6) 临床可评价 (CE) 或符合方案 (PP) 人群: 在 mITT 人群中, 遵循试验方案重要组成部分的要求完成受试者。

(7) 病原学可评价 (ME) 人群: 在 m-mITT 人群中, 遵循试验方案重要组成部分的要求完成受试者。

(8) 符合方案分析集 (per protocol set, PPS): 治疗前样本培养呈阳性、且达到了试验方案规定依从性水平的所有随机化患者 (例如在随访访视中)。

一般来讲, 在测定疗效时最关注的分析集是 ITT 分析集。此外, 还应在 ITT 分析集和符合方案分析集中评价疗效结果的一致性。如果 ITT 分析集和符合方案分析集的疗效结果具有显著差异, 应研究分析导致这些差异的原因。

在试验期间应对所有患者进行追踪, 即使他们已经停用了试验用药。对于受试者和研究者来说, 在治疗期间和治疗结束后的 12 个月内始终遵循试验方案的要求非常困难。研究者应在整个试验过程中尽量避免受试者失访。在知情同意书中应向受试者强调全程参与试验的重要性, 而且试验方案中也应明确如果受试者未能参与试验访视应如何联系。鉴于可能会发生数据缺失, 试验方案中应说明在主要疗效分析中如何解决数据缺失的问题。不同治

疗组中数据缺失的比例或原因失衡应该给予关注并在最终报告中
进行详细讨论。

（四）特殊情况临床试验

除了上述肺结核药物临床试验设计一般考虑外，尚需要结合
药物研发目的，有针对性设计临床试验。

1. 关键性试验

依据既往非临床和临床研究的数据积累情况，包括既往剂量
和治疗方案探索试验的范围和结果，关键试验可能可对包含至少
一种新药的多个治疗方案、新药的不同剂量和/或不同的治疗持续
时间进行研究。关键性试验须结合药物研发目的、拟研发药物的
临床价值等综合考虑。

1.1 缩短治疗持续时间的治疗方案中新药的开发

1.1.1 固定治疗方案中的新药

最有可能的研究是证明在对固定方案中的所有药物敏感的结
核病患者中，与当前建议的标准治疗相比，包含至少一种新药的
固定治疗方案可缩短治疗的持续时间。进行新治疗方案评估的患
者人群将取决于多个因素，包括预期的治疗方案安全性特征、其
简化程度和给药途径（例如，是否有一种或多种药物需要非消化
道给药）。

1.1.2 适用于有多种其他治疗选项的患者的试验治疗方案

方法之一是，随机分配对试验方案中所有药物敏感的肺结核
患者，让他们接受试验治疗方案或建议标准治疗方案（一线治疗

可治愈结核)。也可让患者随机分配接受不同持续时间的试验治疗方案。主要分析的目标是证明试验治疗方案组和标准治疗组之间的非劣效性。阳性结果应支持用于治疗肺结核的固定剂量复合剂（FDC）或治疗方案中的新药在不劣于标准治疗情况下最短试验治疗方案持续时间。

对试验治疗方案中所有药物敏感的病原菌但不适合接受一线治疗方案的患者可能患有更晚期的肺部疾病，或有影响他们对治疗的应答的其他宿主因素（可能导致需要更长的治疗持续时间）。为对该可能性进行研究，可由该等患者组成的一个额外组，让他们接受持续时间固定的试验治疗方案，或让他们随机分配接受不同持续时间的试验治疗方案。可将这些患者的结局与主要分析中观察到的结局进行对比，以研究是否应考虑或建议采用其他治疗持续时间。

1.1.3 不适用于有多种其他治疗选项的患者的试验治疗方案

在这种情况下，一个潜在可行的方法是随机分配对多种市售药物耐药但对试验治疗方案敏感的结核患者，让他们接受根据个体结核菌敏感性定制的有一个或多个持续时间的试验治疗方案或标准治疗方案。另一种方法是，采用广泛建议的单一标准治疗方案，前提是能识别预期适合大多数合格患者的该等治疗方案。在上述的每个潜在试验设计中，考虑到感染敏感结核菌的患者中的多数复发发生在治疗完成后 6 个月内，疗效的主要分析可基于在固定时间（从随机分配开始，且在试验治疗方案中持续时间最长

的治疗方案末次给药至少 6 个月后)开展的访视时确定的持续 SCC 率。或者,主要终点可定义为不良细菌学和临床结局(即,未能达到持续 SCC 的所有患者、复发和死亡归为不良结局)的发生率。该等分析可作为初始批准的依据。为疗效非劣效性的结论设定阈值并不简单,应与药品监管机构进行沟通。

应采用直至随机分配后第 24 个月的随访的所有数据进行次要分析。在该末次访视中,次要分析应比较不同治疗方案之间的持续 SCC 和治愈率。这些结果可能可以在上市许可后进行报告。

需考虑的其他问题包括任何伴随抗菌治疗的情况,这些伴随治疗可能是试验治疗期中必须用于治疗其他感染的治疗。例如,具有已知或潜在的抗结核菌疗效的抗菌药物可能会干扰培养的结果。尤其应避免使用与试验治疗方案中包含的药物类别相同的抗菌药物。

1.1.4 可变治疗方案中的新药物

申请人可能希望对以下项目进行评估:通过在根据个体患者病原学的敏感性定制的治疗方案中纳入对个体患者的病原学有效的一种或多种新药,评估是否能缩短治疗的持续时间。包含新药的治疗方案的疗效必须至少不劣于包含广泛建议的且为个体患者定制的治疗方案。试验和对照治疗方案的总体内容应按预先规定的算法进行选择,以在一定程度上限定潜在治疗方案的范围。

该策略为确定适当的非劣效性阈值带来了更多困难。由于总体组成不同的短持续时间治疗方案可能存在疗效差异,也为分析

带来了很大困难。因此，可能存在以下情况：主要分析符合预设非劣效性界值，但驱动总体结果的是因特定治疗方案中和其他治疗方案的不佳疗效而得出的良好疗效，以及接受更佳治疗方案的患者比例。但是，试验又不具有评估各个治疗方案的疗效的效力。该策略较为复杂，因此本指导原则作进一步讨论。如申请人考虑采用该策略，应与药品监管机构进行早期沟通。

1.2 疗效更佳的治疗方案中新药物的开发

对于一线药物敏感的肺结核患者，标准或更短持续时间的新治疗方案的疗效不太可能会优于建议标准治疗方案。然而，如非劣效性试验符合主要分析预设的界值，则方案和统计分析计划可预先对优效性检测作出规定。此外，可预先规定对次要终点进行探索（例如，基于至 SCC 时间）为优效性提供证据。

通过将单一新药和安慰剂加入定制的背景治疗方案中证明新药相对于安慰剂的优效性的可行性较小，且该可能性预计会随着更多新药和更有效治疗方案的问世而减小。同时，无法排除包含一种或多种活性极高的新药的新治疗方案（具有标准或更短持续时间）的疗效优于可按个体患者的微生物敏感性组合的治疗方案或外部对照。

如寻求采用该策略，建议按基线病原学中的耐药程度进行分层。应就适当的主要终点与药品监管机构进行沟通。在该患者剩余治疗选项极少的试验情境中，不应在治疗后不足 6 个月时进行试验和对照治疗方案间的主要比较。患者随访必须持续至治疗开

始后至少 24 个月，且最好直至试验治疗结束后至少 12 个月。

1.3 有其他潜在获益的新药的开发

申请人可能希望证明，与广泛建议的适当治疗方案相比，包含至少一种新药的固定方案具有更好的安全性特征和/或更低的药物间相互作用风险。

如包含新药的治疗方案预期没有治疗持续时间变化或疗效改善，则与适当对照组相比的疗效非劣效性足以支持批准。申请人可考虑尝试基于预设的参数证明包含新药的治疗方案的优异安全性。对有临床重要性的药物间相互作用的评定依据应结合体外数据与临床药理学研究。

2. 直接观察治疗

尽管双盲和双模拟设计是首选设计，特别是对关键性研究，但由于联用多种药物（其中一些药物通过注射给予）的需要，该设计不一定是切合实际的选择。此外，有时从策略角度可能需要按个体患者病原学的敏感性定制治疗方案的组成。

如果申请人认为双盲设计不可行，则必须考虑试验和参比治疗方案的退出人数不均所带来的后果。应采取相应措施尽可能减小失访的人数，特别是在治疗后期的失访。

直接观察治疗方案应解决以下问题：

(1) 在随机分配和治疗开始后发现基线培养物呈阴性的患者是否继续参与试验。如基于临床情况以及结核菌的既往记录和敏感性结果或筛选时的快速诊断检测阳性结果，认为这些患者可以

继续参与试验，则研究方案和统计分析计划应指出该等患者是否可用于主要分析。

(2) 如何处理随机分配和治疗开始后发现对分配的一种或多种药物耐药的病原菌感染患者。这些患者一般需要被剔除出试验。也有一些例外情况存在，包括在某些类型的试验中保留对利福平敏感但对异烟肼耐药的病原菌感染患者。针对该情况的方法应考虑有该敏感性模式（基于当地研究中心数据）的患者的预计纳入总数，以及引入对试验评估的新治疗方案有利的偏倚的可能性。对于退出试验并被转介接受常规当地治疗的患者，方案应详细规定末次给药后安全性随访的适当持续时间。

(3) 如何处理治疗期间和治疗后采用基于培养的方法和/或非培养方法获得的结果。方案必须适当说明支持主要分析所用结果的方法适当性。基于检测的范围和主要分析的结果纳入标准，应计划开展适当的灵敏度和/或次要分析。

(4) 对于主要分析得出单一阳性结果但某些既往和所有连续样本呈阴性的患者，应如何处理。方案也应明确说明，对于阳性结果，是否需要通过额外访视采集另一份样本（基于试验访视时间表和得出阳性结果的时间）。

(5) 对于虽然采取了诱导痰液产生的措施但仍无法获得符合要求的呼吸道样本的访视，应如何处置。方案应详细说明在主要分析以及灵敏度和/或次要分析中，应如何对该等访视的实验室结果缺失进行计数。

(6) 在有或没有非培养检测结果的情况下，主要分析中如何处置在一次或多次访视中获得的受污染的培养物。

四、术语

单耐药结核病 (mono-resistant tuberculosis, MR-TB)：结核病患者感染的结核分枝杆菌 (mycobacterium tuberculosis, Mtb, 简称结核病) 经体外药敏试验 (drug susceptibility testing, DST) 证实对 1 种一线抗结核药物耐药。

多耐药结核病 (poly-resistant tuberculosis, PR-TB)：结核病患者感染的 Mtb 经体外 DST 证实对 1 种以上一线抗结核药物耐药 (但不包括同时对异烟肼和利福平耐药)。

耐多药结核病 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)：结核病患者感染的结核分枝杆菌经体外 DST 证实至少同时对异烟肼和利福平耐药。

准广泛耐药结核病 (pre-extensively drug-resistant tuberculosis, Pre-XDR-TB) 结核病者感染的 Mtb 经体外 DST 证实在耐多药的基础上对一种喹诺酮类或一种二线注射类抗结核药物耐药。

广泛耐药结核病 (extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)：结核病者感染的结核菌经体外 DST 证实在耐多药的基础上至少同时对一种氟喹诺酮类和一种二线注射类抗结核药物耐药。

利福平耐药结核病 (rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB)：

结核病患者感染的结核菌经体外 DST 证实对利福平耐药，包括对利福平耐药的上述任何耐药结核病类型：MR-TB、PR-TB、MDR-TB、Pre- XDR-TB、XDR-TB。

五、参考文献

1. EMEA: Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to specifically address the clinical development of new agents to treat disease due to Mycobacterium Tuberculosis . 2018 年 2 月 1 日

2. CFDA:药物临床试验的一般考虑指导原则.2017 年 1 月.

3. CFDA: 抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则. 2017 年.

4. CFDA:抗菌药物折点研究技术指导原则. 2017 年.

5. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. November 2017.

6. CFDA:抗菌药物临床试验技术指导原则. 2015 年 4 月.

7. World Health Organization: Global Tuberculosis Report, 20th edition. 2015 年.

8. EMEA: AuthorizationforDeltyba (delamanid) to treat multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. 2014 年 4 月 28 日.

9. EMEA: Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections (CPMP/EWP/558/95 REV 2) to address indication-specific clinical data. January 2013.

10. FDA: Guidance For Industry: Pulmonary Tuberculosis: Developing Drugs For Treatment. 2013 年 11 月.
11. FDA: Approval for Sirturo (bedaquiline) as part of combination therapy to treat adults with multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. 2012 年 12 月 28 日.
12. EMEA: Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. January 2012.
13. EMEA: Note For Guidance On Evaluation Of Medicinal Products Indicated For Treatment Of Bacterial Infections. 2010 年 8 月.
14. CFDA: 化学药物临床药代动力学研究技术指导原则. 2005 年 7 月.
15. EMEA: Note for Guidance On Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections. October 2004.