

抗肺结核药物临床试验技术指导原则

（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 9 月

目录

一、概述.....	1
二、临床研发的整体考虑.....	2
（一）开展临床试验的前提.....	2
（二）临床研发策略.....	4
（三）上市后的药物敏感性和耐药性研究.....	6
（四）药物敏感试验折点.....	6
三、临床试验设计考虑.....	7
（一）临床药理学研究.....	7
（二）探索性临床试验.....	8
（三）确证性临床试验.....	10
（四）安全性评估.....	22
四、术语.....	23
五、参考文献.....	24

抗肺结核药物临床试验技术指导原则

一、概述

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。

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、2 个或 2 个以上药物（包含 1 至多个研究用药）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。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他国内外已发布的相关指导原则。

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）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（包括药理学、药代动力学（Pharmacokinetics, PK）、药效动力学（Pharmacodynamics, PD）、PK/PD、毒理学研究等），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对数生长期结核菌的活性，灭菌活性指的是针对静止期结核菌的活性。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，评估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。

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）。动物模型研究中 PK 评估和药物敏感性的改变可能为临床试验设计提供有用信息。

应考虑使用不同的动物模型和一种以上的结核分枝杆菌分离株对试验药物和/或试验药物组合进行评价。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。

（二）临床研发策略

抗肺结核药物早期临床研发常通过早期杀菌活性试验及/或 II 期临床试验中早期微生物学结局来评估抗结核效果，II 期临床试

89 验中应对不同给药方案进行充分探索，为确证性试验提供可供选
90 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
91 标适应症和给药方案，确证对纳入的各个具体目标适应症的患者
92 具备有效性和安全性。

93 受试人群可根据药物预期用途分为敏感肺结核和/或耐药肺
94 结核患者。一般情况下，由于敏感肺结核与耐药肺结核的化学治
95 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
96 展研究。治疗敏感肺结核患者的药物临床试验结果不能外推至耐
97 药结核病患者治疗中，反之亦然。不同耐药结核病（如单耐药、
98 多耐药、耐多药、准广泛耐药及广泛耐药）只有在具有相似的疾
99 病特征、药物作用机制明确、药效学强度足够的前提下，可考虑
100 作为整体耐药人群进行研究。利福平耐药和利福平敏感人群在流
101 行病学、治疗方案、疗程、治愈率等方面存在显著差异，建议分
102 别开展研究，如作为整体研究，可考虑基于利福平是否耐药进行
103 分层。

104 在抗结核药物作用机制明确和药效学强度足够的前提下，若
105 研究治疗方案预期疗效可同时覆盖敏感、不同耐药类型结核人群，
106 计划在一项试验中评价“广谱抗结核方案”，申请人应就临床试
107 验方案与监管机构进行沟通交流。

108 肺结核的治疗需采用多药联合方案，若同步开发多种试验药
109 物组成全新联合方案，需证明每种药物对联合治疗方案的贡献。
110 需开展包括但不限于以下研究：1）非临床研究：单药及联合方案

111 的体外药敏试验、杀菌/灭菌活性、动物模型中的疗效，能够提示
112 联合方案的合理性；2）临床药理学研究：评估单药和联合方案的
113 PK、PD、PK/PD、药物相互作用、安全性（是否有对肝肾功能、
114 QT 间期延长等叠加风险）、特殊人群的 PK 研究等；3）探索性临
115 床试验：各单药先行完成剂量-效应关系探索、早期杀菌活性探索。
116 在获得单药初步有效性数据后，再进行联合给药剂量、短期安全
117 性、早期痰培养转阴情况探索。申请人应在研发早期就证明单药
118 对联合治疗方案贡献的研究计划与监管机构进行沟通交流。鼓励
119 在临床试验中采用提高研发效率的新技术、新方法，必要时与监
120 管机构进行沟通交流。

121 痰培养对于获取微生物学疗效十分重要，临床试验期间应尽
122 量减少无痰患者占比。建议先开展咳痰宣教以提升自主咳痰率。
123 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，
124 申办方应考虑其他方法获取痰液（如痰液诱导）。试验方案提前规
125 定无痰患者结局处理规则，并开展敏感性分析。

126 （三）上市后的药物敏感性和耐药性研究

127 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，
128 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
129 现的最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration, MIC）超过
130 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。

131 （四）药物敏感试验折点

132 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。

三、临床试验设计考虑

(一) 临床药理学研究

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，可参照相关指导原则的基本要求，并特别体现肺结核的临床特点。

1. 药代动力学研究

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试验参与者。

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、影响胃肠道酸性

环境的抗酸剂疗法、用于治疗乙型或丙型肝炎的抗病毒药物治疗）之间的药物相互作用进行评估。

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、痰液转阴时间）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。

（二）探索性临床试验

根据既往非临床和临床研究中累积的数据，探索性临床试验可以对一个或多个试验药物联合方案（含有不同给药剂量、给药频率和给药周期）进行研究。

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 试验的试验参

与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。

2. II 期临床试验

申请人应开展 II 期临床试验评估试验药物方案的抗结核活性。通常情况下，II 期应设置包括不同给药剂量的多个治疗方案，为 III 期临床临床试验给药方案提供依据。II 期探索性终点可以包括但不限于以下内容：（1）痰液中不存在抗酸杆菌（AFB）的 8 周评价；（2）结核分枝杆菌至痰培养阴转的时间；（3）症状改善；和/或（4）旨在预测临床获益的生物标志物。作为 II 期试验设计的一部分，除早期时间点外，申办方还应收集临床终点的长期随访。

2.1 微生物学疗效指标：

2.1.1 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

SCC 评估的时间点应结合药物特点、治疗疗程等综合考虑。对于分为强化期和巩固期两个阶段的治疗方案，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）。

2.1.2 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。

2.2 影像学和临床症状

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）。

（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药物的联合方案（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

临床试验应采用随机、双盲设计。若无法实现盲法，需提供充分的科学依据。

1.1 优效性检验

所有试验参与者均接受优化抗结核菌背景治疗（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

将试验药物治疗方案与标准治疗方案进行比较。将通过显示在标准方案预先指定的性能范围内进行研究方案来证明非劣效性。

试验药物取代标准联合治疗方案中的一种药物。应基于标准治疗方案中被替代药物已知的明确疗效确定非劣效界值。该非劣效性试验设计可用于确定试验药物对该治疗方案的疗效贡献。

2. 试验人群

根据研发药物的特点，可以选择敏感和/或耐药的成年肺结核患者作为试验参与者，须有细菌学、影像学和实验室的依据。如适用，可纳入儿童肺结核试验参与者。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

243 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试
244 验参与者通过快速检测方法得到的结核菌检测、抗酸杆菌或耐药
245 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。

246 耐药肺结核患者临床试验人群需考虑以下几个方面，包括：
247 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
248 行病学史。研究方案需对耐药结核病的分类进行具体规定。研究
249 方案需明确获得体外药敏结果后，对试验参与者分组管理、数据
250 统计分析的处理规则。参与研究的实验室应有结核病诊断和结核
251 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
252 方法，建议在中心实验室进行检验。

253 研究方案应根据试验参与者情况规定亚组的分层条件，如有
254 无肺空洞、是否合并 HIV 感染、不同耐药类型等。

255 3. 特殊人群

256 对于一些其他肺结核患者，是否纳入临床试验，提出如下基
257 本认识。

258 3.1 肺外结核者

259 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
260 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。
261 如入选该类患者，建议按是否伴有肺外结核进行分层。

262 3.2 儿童人群

263 如果在成人试验参与者中具有足够的安全性、抗分枝杆菌活
264 性、药代动力学（PK）和疗效数据，并且已确定儿童试验参与者

265 的合适给药方案，可以考虑入组儿童试验参与者参加临床试验。

266 对于大多数儿童人群而言，将成人治疗肺结核的疗效外推至
267 儿童人群是可以接受的，但 5 岁以下低龄儿童除外，该人群更易
268 合并肺外结核、且临床和病理生理学特征具有显著差异。应提供
269 足够数量的儿童试验参与者的 PK 和安全性信息，以支持治疗肺
270 结核儿童试验参与者的适当剂量。儿童研究的队列可以根据实际
271 年龄或体重划分，特别是针对口服药物。若现有数据提示靶器官
272 发育毒性风险，需增加相应的安全性评估。

273 3.3 HIV 阳性患者

274 如果未感染 HIV 的成人与进行抗逆转录病毒治疗 HIV 感染患
275 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
276 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
277 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
278 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
279 体一起纳入到临床试验中。

280 在将 HIV 阴性和阳性个体一起纳入同一项试验中时，也应考
281 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
282 估 HIV 感染患者出现更高复发率的可能性。

283 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
284 间相互作用（可能会随 HIV 治疗方案的调整而发生改变），这样
285 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
286 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。

应关注下列临床、影像学 and 病原学标准，具体包括：

(1) 临床症状：

存在至少 2 种下述症状或体征且持续至少 2 周：

— 咳痰

— 咳嗽

— 咯血

— 发热（至少 2 次体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ）

— 胸痛

— 体重减轻

— 盗汗

(2) 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；

(3) 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；

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

应关注下列排除标准：

(1) 针对当前的活动性结核病已经接受了 1 周或 1 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) 除 HIV 以外，可能影响结局评估的重大合并疾病（如肺癌等）。

(3) 肺外结核病。

6. 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，应基于前期研究结果，包括 1) 基于结核非临床模型的 PK/PD 参数(AUC/MIC、C_{max}/MIC、T>MIC 时间)；2) EBA、早期痰培养转阴数据；3) 暴露-效应分析等。PK/PD 分析应采用“游离药物浓度”开展评价。

7. 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）和目标试验参与者（如药物敏感或耐药结核病）。通常，对照方案应代表标准治疗的方案。

8. 先前抗结核药物的使用

试验参与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试验参与者尽快入组，以便患者接受试验药物作为初始抗结核治疗；②在入组前 1 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。

9. 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。

10. 有效性评估

10.1 疗效终点

(1) 主要临床疗效终点

综合存活状况、随机化后固定时间点连续痰培养结核菌生长结果、治疗结束后延长随访期未复发的情况综合确定。临床成功、临床失败的标准如下：

临床成功：试验参与者存活、连续痰培养阴转、治疗结束后随访期无结核病复发/再燃、不满足任何临床失败的标准。治疗期间痰培养每 2~4 周检测一次，治疗结束后每 3 个月检测一次。

临床失败：

满足以下任意一条：

1) 在治疗期间发生方案中定义的肺部病变临床进展。

2) 因不能耐受或临床进展更换或停用抗结核药物（方案预先规定除外）。

3) 在随访期间，活动性结核的症状或体征（包括影像学表现与基线相比加重），导致重启抗结核药物治疗。

4) 在治疗期或随访期死亡。

5) 在治疗期未达到连续痰培养阴性或治疗期间或治疗结束后随访期间，在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）未能维持痰培养阴性的状态。

6) 临床试验期间肺外部位结核菌生长。

(2) 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,通过后续至少连续 2 次、每次间隔至少 28 天的痰培养阴性进行确认。

鉴于目前已有针对敏感、耐药结核菌感染的短程治疗方案,整体研究周期已大幅缩短,临床试验首先推荐采用临床结局为主要终点。

若采用替代终点,在确证性试验中应在同一批试验参与者中持续随访至获取完整临床终点。申请人需制定多重终点统计策略,例如分层检验:先检验替代终点,再检验临床终点。常规完整上市仍需治疗结束后 12 个月长期随访以验证临床终点的疗效。

(3) 次要终点/探索性终点

对症状进行明确可靠的评价,可作为次要或探索性终点纳入临床试验。值得注意的是,某些患者人群的症状评价可能更难解释,例如,协同感染 HIV 患者发生免疫重建炎性综合征或非 HIV 感染患者存在矛盾反应。

分子分型检测: 确定药物治疗后结核菌培养阳性是否代表复发或再次感染(例如,探索性终点分析,将基线结核分枝杆菌感

染的复发判定为治疗失败，并将新的结核菌的再次感染判定为治疗成功)。

11. 访视关键节点及检测特殊指标

11.1 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) 基线安全性实验室评估。

(3) HIV 血清学，如果 HIV 呈阳性，则需病毒载量和 CD4 细胞计数。

(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，定量培养的基线样本应以标准化的方式进行采集(例如，一次清晨诱导的痰液、汇总的 24 小时痰液)。

11.2 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格检查。

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）。

12. 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。

12.1 主要疗效和替代疗效

通常情况下，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。

12.2 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试验参与者。

（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试验参与

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试验参与者。对于重点针对耐药肺结核并试验参与者的试验, 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。对于非劣效试验, micro-ITT 人群应仅纳入基线菌株对阳性对照方案敏感的试验参与者。

(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试验参与者。

(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试验参与者。

(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试验参与者。

(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 micro-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。对于试验参与者和研究者来说, 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试验参与者失访。在知情同意书中应向试验参与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试验参与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讨论。

（四）安全性评估

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很多困难。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。

安全性评估应对与其他抗结核药物或其他合并用药（如抗逆转录病毒制剂）联合用药期间可能发生的潜在药物相互作用进行评价。肝毒性和 QT 间期延长是抗分枝杆菌药物常见的不良反应，应对试验药物是否可能导致肝毒性、QT 延长和心律失常进行评价。

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。

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。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。

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。

507 准广泛耐药结核病（pre-extensively drug-resistant tuberculosis,
508 Pre- XDR-TB）结核病患者感染的 Mtb 经体外 DST 证实在耐多药/
509 利福平耐药的基础上至少对一种喹诺酮类（左氧氟沙星或莫西沙
510 星）耐药。

511 广泛耐药结核病（extensively drug-resistant tuberculosis,
512 XDR-TB）：结核病患者感染的结核菌经体外 DST 证实在耐多药/
513 利福平耐药的基础上至少同时对一种氟喹诺酮类（左氧氟沙星或
514 莫西沙星）和至少一种其他 A 组药物（贝达喹啉或利奈唑胺）耐
515 药。

516 利福平耐药结核病（rifampicin-resistant tuberculosis, RR-TB）：
517 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
518 利福平耐药的上述任何耐药结核病类型：MR-TB、PR-TB、
519 MDR-TB、Pre- XDR-TB、XDR-TB。

520 五、参考文献

521 1. 抗肺结核药物临床试验技术指导原则，2020 年 12 月

522 2. FDA: Guidance For Industry: Pulmonary Tuberculosis：
523 Developing Drugs For Treatment. 2026 年 5 月

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

528 4. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on
529 tuberculosis: Module 4: treatment and care. 2025 年 4 月 15 日