

# 抗结核药的研发进展与非临床评价

## The development and non-clinical evaluation of anti-tuberculosis drugs

许曾平, 王庆利, 于冰,  
付淑军, 孙涛

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京  
100022)

XU Zeng-ping, WANG Qing-li,  
YU Bing, FU Shu-jun,  
SUN Tao

(Center for Drug Evaluation, China  
National Medical Products  
Administration, Beijing 100022, China)

收稿日期: 2021-07-10

定稿日期: 2021-09-05

作者简介: 许曾平(1990-), 男, 博士, 主管药师,  
主要从事新药药理毒理审评工作

通信作者: 孙涛, 博士, 主任药师

Tel: (010) 85243128

E-mail: sunt@cde.org.cn

**摘要:** 结核病是人类十大死亡原因之一,是由结核杆菌引起的传染性疾病。当前结核病的防治越发困难,多药耐受性结核杆菌层出不穷,当前传统抗结核药物已经不能满足临床需要,新型抗结核药物成为当务之急。本文介绍近年抗结核药物的研发进展,非临床研究与评价的相关指导原则和重点。

**关键词:** 结核病; 耐药性; 联合用药; 研发进展; 非临床评价

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.20.036

**中图分类号:** R95      **文献标志码:** C

**文章编号:** 1001-6821(2021)20-2861-04

**Abstract:** Tuberculosis is one of the top ten causes of human death, which is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. The prevention and treatment of tuberculosis is more and more difficult owing to multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* emerge in endlessly. A pressing matter is the new anti-tuberculosis drugs can not meet the clinical needs. This article introduces the development of anti-tuberculous drugs in recent years and the relevant guiding principles and key points in non-clinical study and evaluation.

**Key words:** tuberculosis; drug resistance; combined medication; research and development; non-clinical evaluation

据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计,全球每年大约有1000万人患结核病<sup>[1]</sup>。结核病是十大死亡原因之一,排在艾滋病毒之前。2018年,全球51%的结核病患者细菌利福平耐药检测为阳性,同年国内新增结核病患者87万,其中多药耐受性结核病或利福平耐受性结核病患者6.6万。目前对药物敏感结核病的推荐治疗是一种6~9个月的4种传统一线药物联合治疗,包括:异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺<sup>[2]</sup>。当前肺结核临床治疗方案缺点较多,如:药物治疗持续时间长,依从性差,毒副作用大,缺乏儿童用药等。临床迫切需要对多药耐受性结核病具有高效低毒、便宜、治疗周期短的新型抗结核药。

### 1 近年获批新药

近年来,3个药物(贝达喹啉、德拉马尼和pretomanid)已经获得监管部门的批准上市<sup>[3]</sup>。

#### 1.1 贝达喹啉

贝达喹啉是二芳基喹啉类衍生物,于2012年12月获批在美国上市,2014年3月获批在欧盟上市,并于2016年11月获批在国内上市<sup>[4]</sup>。贝达喹啉被WHO推荐为治疗耐药结核病的长期给药方案优先药物之一。该药为三磷酸腺苷(5'-adenylate triphosphate, ATP)合

成酶抑制药,切断细菌的能量供给从而导致结核杆菌死亡。贝达喹啉具有一定潜在的干扰心率的作用,在人体肝脏内经细胞色素 P450 ( cytochromeP450, CYP450) 3A4 酶( CYP3A4) 代谢,且利福霉素类和一些抗 HIV 药物为 CYP3A4 的诱导剂,因此贝达喹啉使用临床使用受限。目前贝达喹啉还在多国进行多个抗结核药的后续临床试验<sup>[5]</sup>。

### 1.2 德拉马尼

德拉马尼为硝基咪唑类化合物,于 2014 年 4 月获批在欧盟上市,之后于 2014 年 7 月获批在日本上市,于 2018-05-18 获批在国内上市<sup>[6]</sup>,也是 WHO 推荐的治疗耐药结核病药物。该药通过抑制结核杆菌细菌壁甲氧基-分枝菌酸和酮-分枝菌酸合成发挥抗菌作用,德拉马尼对结核杆菌的最低抑菌浓度介于 6~24 ng mL<sup>-1</sup>,抗结核杆菌活性较好,对 CYP450 酶无抑制或诱导作用,可与其他药物联用。德拉马尼通常与其他抗结核药物无交叉耐药性,在常规治疗基础上加用此药可提高耐多药结核病疗效<sup>[7]</sup>。

### 1.3 Pretomanid

Pretomanid 是硝基咪唑类化合物,通过抑制结核杆菌蛋白质和细胞壁分枝菌酸的合成,从而达到抑制结核杆菌的作用。于 2019-08-14 在美国获批上市,于 2016 年 11 月在国内获得临床试验批件,国内暂未获批上市。在接受治疗 6 个月之后,Pretomanid 与贝达喹啉和利奈唑胺构成的组合疗法的成功率达到 89%,显著高于治疗广泛耐药肺结核患者的历史成功率。临床期间的不良反应有肝毒性、骨髓抑制及周围神经和视神经病变<sup>[8]</sup>。

## 2 在研抗结核药

截至 2019 年 8 月,至少 23 个新型抗肺结核药物正在进行临床试验,其中有 13 个新化合物,7 个为新化学结构类别化合物( BTZ-043、GSK-3036656、macozinone、OPC-167832、Q203、SPR720 和 TBA-7371)<sup>[6,9-10]</sup>。BTZ-043 是苯并噻嗪酮类化合物,通过抑制 DprE1 酶来干扰结核杆菌细菌壁的 d-阿拉伯糖合成,达到抗菌效果。目前正在进行 I/II 期临床试验,用于治疗肺结核。Macozinone 是苯并噻嗪酮类化合物。目前正在进行 II 期临床试验,用于治疗肺结核。OPC-167832 属喹诺酮类衍生物,DprE1 酶抑制药,目前正在进行 II 期临床试验,用于治疗肺结核。TBA-7371 是氮杂吡啶类,DprE1 非共价抑制药,抑制细菌壁合成,最低抑菌浓度为 0.78~3.12 ng·mL<sup>-1</sup>,目前处于临床 II 期试验。Delpazolid 是一种新型的恶唑烷酮类抗生素,目前正在全球范围内进行肺结核的 II 期临床试验,Delpazolid 通过与 rRNA 的

23S 亚基的 V 结构域进行结合,影响结核杆菌的蛋白质合成。GSK-656 是结核杆菌亮氨酸-tRNA 合成酶抑制药,IC<sub>50</sub> 值为 0.2 μM,目前处于治疗肺结核的临床 II 期研究阶段。Telacebec 属咪唑吡啶类化合物,作用靶点为细胞色素 B 亚单位,抑制结核杆菌 ATP 合成,目前处于 II 期临床试验阶段。SQ109 是乙二胺类化合物,通过阻止细菌壁的合成达到杀灭结核杆菌的作用,对当前的敏感菌和耐药菌具有较好的活性,与贝达喹啉等具有协同杀菌效果。目前处于临床 III 期研究。Sutezolid 为新恶唑烷酮类化合物,利奈唑胺类似物,通过与 23SrRNA 结合,抑制结合杆菌蛋白合成。目前正在进行 II 期临床试验。

## 3 老药新用的药物

当前有 7 个调整适应症的药品正在进行进一步药效验证(氯法齐明、利奈唑胺、左氧氟沙星、莫西沙星、硝唑尼特、高剂量利福平和利福喷汀)<sup>[11-13]</sup>。氯法齐明原用于治疗麻风病,目前正在进行抗结核相关的 III 期临床试验,临床上一般作为三线用药。喹诺酮类药物包含左氧氟沙星、莫西沙星等,属于二线抗结核药物。利奈唑胺是一种已上市的恶唑烷酮类药物,具有较强的抗结核活性。目前已被广泛应用于耐药结核病的治疗,有充分证据表明:含利奈唑胺的治疗方案可提高痰菌阴转率和治愈率。WHO 已经将利奈唑胺加入耐药结核病的治疗指南中。硝唑尼特是一种抗寄生虫药物,目前正在进行抗结核病的 II 期临床试验。

一项临床试验结果显示在超过 12 周给予受试者 35 mg·kg<sup>-1</sup> 利福平是安全的,将结核杆菌培养阴转时间从 62 d 缩短至 48 d,治疗效果明显。有助于降低结核病治疗的成本。目前有多项临床试验正在进行利福喷汀对结核病的有效性研究,期望能够达到缩短肺结核病的治疗时间。

## 4 抗结核药物非临床研究指导文件

除了现有药物临床前研究一般指导原则文件,抗结核药物的临床前研究具有自身的特点,为规范和鼓励抗结核药物的研发,各国药品监管机构发布了多项指导原则如:美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于 2013 年发布的“Guidance For Industry: Pulmonary Tuberculosis: Developing Drugs For Treatment”<sup>[14]</sup>,欧洲药物管理局(European Medicines Agency, EMA)于 2019 年发布的“Guideline On The Evaluation Of Medicinal Products Indicated For Treatment Of Bacterial Infections, Rev. 3”<sup>[15]</sup>,我国于 2020 年发布了《抗结核药物临床试验技术指导原则》,其中有对肺结核药物非临床研究方面内容指导<sup>[16]</sup>。

## 5 抗结核药的非临床研究

为获取药物在人体的起始剂量、安全暴露、药理学和毒理学等信息,应对抗结核药物首次进入临床试验前,进行相应的非临床药理学、药代动力学及安全性数据研究,需要重点关注的问题如下。

### 5.1 非临床药理学研究

临床试验前需进行治疗肺结核病药物的微生物学和动物感染模型中药效学研究。需重点关注药物对近期临床分离的结核杆菌菌株抗菌活性研究。

#### 5.1.1 作用机制

进行药物作用机制研究,对化合物进行结构与抗结核杆菌活性的构效关系研究,重点分析影响抗结核杆菌活性的主要结构位点。

#### 5.1.2 抗菌活性

鉴于细菌对药物的敏感性有时间性与地域性的差异,应选取近年来国内不同地区、包括不同耐药情况的代表性结核杆菌菌株进行体外抗菌活性研究,如杀菌活性、灭菌活性、细胞内杀菌活性、抗菌活性影响因素等。当前大多数肺结核病治疗方案为联合治疗,应对处在非临床阶段的新药与当前临床常用抗肺结核药物进行抗结核杆菌药效学相互作用研究。

#### 5.1.3 耐药性

临床上结核杆菌耐药性问题需引起高度重视。为了预测新药未来的临床价值及产生耐药性的快慢,需检测结核杆菌在新药治疗压力下的诱导耐药性。评估与已上市药物产生交叉耐药的可能性。若有耐药性应确定耐药机制,识别耐药途径等。

#### 5.1.4 动物模型

治疗肺结核病药物的体内药效学评价常用的动物是小鼠(一般要求包括小鼠急性与慢性感染模型),其次是豚鼠、非人灵长类,感染途径包括气溶胶、静脉、腹腔、气管等;对肺、脾组织病理学进行切片,抗酸染色,脏器菌数计算等来评估药物的抗肺结核活性。动物试验数据能为临床试验提供大量的安全性和有效性信息<sup>[17-18]</sup>。

### 5.2 非临床安全性研究

总体的非临床安全性评价及研究策略和项目安排应该参照 ICH M3(R2) 指导原则<sup>[19]</sup>。

#### 5.2.1 重复给药毒性试验

与其他抗菌药物不同,抗结核药物一般需要长期用药,在大规模或长期临床试验前应完成支持相应给药周期的重复给药毒性试验。

#### 5.2.2 致癌性试验

由于需要长期用药,抗结核药物通常在上市申请

前应完成致癌性试验,相关考虑参见 ICH S1A, B, C<sup>[20-21]</sup>。

#### 5.2.3 联合用药的安全性评估

大多数肺结核病治疗方案为联合治疗,除单一药物的安全性评价,还应分析组成联合治疗方案的安全性特征,考虑是否开展支持临床试验和上市的联合用药非临床安全性研究。相关考虑参见 ICH M3(R2)。

### 5.3 非临床药代动力学研究

进行临床试验前,应对抗结核药相关动物种属和人的体外代谢、血浆蛋白结合率及重复给药毒性试验采用的动物种属的全身暴露量进行研究。基于每一药物的吸收、分布、代谢和排泄评估发生药物相互作用的可能性。重点关注代谢酶、转运体、代谢产物方面是否存在药代动力学相互作用。代谢酶介导的药物相互作用方面应评估在研药物是否为 CYP 同工酶、I 相代谢酶和 II 相代谢酶的底物、抑制药或诱导剂等。转运体介导的药物相互作用方面应关注在研药物是否为 P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT、OCT、MATE 等转运体的底物、抑制药或诱导剂。体内暴露量高或药理活性显著的代谢产物需要评估其发生代谢酶或转运体介导的药物相互作用风险,评估代谢产物是否为代谢酶或转运体的底物、抑制药或诱导剂。

### 5.4 案例

近年国内获批的新药有贝达喹啉和德拉马尼,以下为两药的非临床研究内容。

#### 5.4.1 贝达喹啉

贝达喹啉完成的非临床研究有 3 点。①药效学方面:体外抗结核杆菌活性,杀菌活性,抗菌作用机制,耐药机制,细胞内抗菌活性,抗生素后效应,小鼠体内抗菌活性研究,与一线/二线抗结核药物联合应用的体内杀菌活性/灭菌活性研究,大鼠体内杀菌活性研究,豚鼠体内抗菌活性研究等。②药代动力学方面:小鼠、大鼠、犬及猴静脉注射和单次/重复经口给药后的组织分布研究,妊娠大鼠与妊娠兔的药代动力学研究,小鼠、大鼠、犬及人的体外代谢及药物相互作用试验,放射性标记药物在大鼠、犬及猴中的物质平衡试验。③非临床安全性方面:SD 大鼠经口给药对中枢神经系统的影响,比格犬经口给药对心血管和呼吸系统的影响,体外 hERG 试验,小鼠和大鼠的单次经口给药毒性试验,大鼠 14 天、13 周、26 周和犬 14 天、4 周、13 周、26 周、39 周的重复经口给药毒性试验,大鼠生育力影响试验,大鼠和兔胚胎-胎仔发育毒性试验,大鼠围产期及哺乳期毒性试验,遗传毒性试验,免疫毒性试验,致癌性试验等。

### 5.4.2 德拉马尼

德拉马尼完成的非临床研究有3点。①药效学方面:体外抗MDR结核杆菌活性,耐药机制,小鼠体内抗菌活性研究,小鼠体内联合用药治疗研究。②药代动力学方面:小鼠、大鼠、犬静脉注射及单次经口给药后的组织分布研究,妊娠大鼠的药代动力学研究,小鼠、大鼠、兔、犬及人的体外代谢研究,放射性标记药物在大鼠中分布、代谢研究,大鼠和犬体内的代谢产物研究,放射性标记药物在食蟹猴中的物质平衡研究,体外药物相互作用研究。③非临床安全性方面:大鼠经口给药对中枢神经系统影响,比格犬经口给药对呼吸和心血管系统的影响,体外hERG试验,大鼠和犬的单次经口给药毒性试验,大鼠4周、26周重复经口给药毒性研究,幼龄大鼠10周重复经口给药毒性研究,犬13周、39周重复经口给药毒性研究,兔2周重复经口给药毒性研究,对兔血液凝固作用的研究,遗传毒性研究,药物及其代谢产物的生殖毒性研究,小鼠和大鼠的2年致癌性研究。

### 6 讨论

结核病是全球面临的重大公共卫生问题,目前结核病的传播尚并未被充分遏制,抗结核杆菌药物需要长期用药且易于产生耐药性,抗多药耐受性结核病药物的研发迫在眉睫。抗结核药物在非临床研发中的特殊性需引起业内关注:应选取近年来国内不同地区的代表性菌株进行抗菌活性研究;关注代谢酶、转运体、代谢产物等方面是否存在药代动力学相互作用;大多数肺结核病治疗方案为联合治疗,除单一药物的安全性,还应分析组成联合治疗方案的安全性特征,考虑是否开展支持临床试验和上市的联合用药非临床安全性研究。从药物开发风险角度,应根据药物本身的特点和临床用药方案提供非临床试验数据,为临床试验提供支持,降低药物开发失败的风险并促进抗结核新药上市,为耐药性结核病患者带来福音,也期待会有更多更好的抗结核药物造福患者。

### 参考文献:

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2019 [EB/OL]. Geneva: WHO, 2019-02-24 [2021-05-20]. <https://apps.who.int>.
- [2] SINGH R, DWIVEDI S P, GAHARWAR U S, et al. Recent updates on drug resistance in mycobacterium tuberculosis [J]. *J Appl Microbiol*, 2019,128(6):1-21.
- [3] JENNIFER, FURIN, HELEN, et al. Tuberculosis [J]. *Lancet*, 2019,393(10181):1642-1656.
- [4] LANGE C, DHEDA K, CHESOV D, et al. Management of drug-re-

- sistant tuberculosis [J]. *The Lancet*, 2019,394(10202):953-966.
- [5] BAHUGUNA A, RAWAT D S. An overview of new antitubercular drugs, drug candidates, and their targets [J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(5):1-30.
- [6] 邓琪,肖春玲. 新型抗结核药物研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2019,28(13):35-41.
- [7] GLER M T, SKRIPCIONKA V, SANCHEZ - GARAVITO E, et al. Delamanid for multidrug - resistant pulmonary tuberculosis [J]. *N Engl J Med*, 2012,366(23):2151-2160.
- [8] KEAM S J. Pretomanid: First approval [J]. *Drugs*, 2019,79(16):1797-1803.
- [9] 杜乐,蒋欣,小红,等. 抗结核药物研究进展 [J]. *中国抗生素杂志*, 2020,45(1):1-8.
- [10] 陈浩,武楠楠,胡文辉,等. 抗结核药物作用新靶点及其研究进展 [J]. *中国防痨杂志*, 2020,42(3):286-292.
- [11] 王霞,朱宁屿,姜威,等. 抗结核药物靶点的研究进展 [J]. *中国医药生物技术*, 2018,13(3):259-264.
- [12] DHEDA K, MAARTENS G. Tuberculosis [J]. *Lancet*. 2016,387(10024):1211-1226.
- [13] FDA. Guidance for industry: Pulmonary tuberculosis: Developing drugs for treatment. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration center for drug evaluation and research [EB/OL]. Maryland: FDA, 2013-10-21 [2021-05-20]. <https://www.fda.gov/media/87194/download>.
- [14] EMA. guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, Rev. 3 [EB/OL]. Amsterdam: EMA, 2019-01-14 [2021-05-20]. <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections>.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗肺结核药物临床试验技术指导原则 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局药品审评中心. 2020-12-31 [2021-05-20]. <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=5a9488da11e8ee8a>.
- [16] GUPTA U, KATOCH V. Animal models of tuberculosis [J]. *Tuberculosis*, 2005,85(5-6):277-293.
- [17] YOUNG D. Animal models of tuberculosis [J]. *Eur J Immunol*, 2010,39(8):2011-2014.
- [18] ICH. M3(R2) Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals, Step 4 version [EB/OL]. Geneva: ICH, 2009-06-11 [2021-05-20]. <https://ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>.
- [19] ICH. S1A guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals, step 4 version [EB/OL]. Geneva: ICH, 1995-11-29 [2021-05-20]. <https://ich.org/page/safety-guidelines>.
- [20] ICH. S1B Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals, Step 4 version [EB/OL]. Geneva: ICH, 1997-07-16 [2021-05-20]. <https://ich.org/page/safety-guidelines>.
- [21] ICH. S1C(R2) Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals, step 4 version [EB/OL]. Geneva: ICH, 2008-03-11 [2021-05-20]. <https://ich.org/page/safety-guidelines>.

(本文编辑 孟海峰)