



## 美國 FDA 於 2021 年 9 月發表「鳥型結核分枝桿菌 (*Mycobacterium avium* Complex) 引起之非結核性分枝桿菌肺病治療藥品開發」指引草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：劉祥雯

發表時間：2021/09/28

內容歸類：臨床研究

類別：指引

關鍵字：Mycobacterium avium  
Complex (MAC)、  
nontuberculous  
mycobacterial pulmonary  
disease (NTM-PD)

資料來源：[Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease Caused by \*Mycobacterium avium\* Complex: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry](#)

- 重點內容：
1. 本指引主要目的為提供廠商研發治療鳥型結核分枝桿菌 (*Mycobacterium avium* Complex, MAC) 引起之非結核性分枝桿菌肺病治療(NTM-PD)藥品試驗設計之相關建議。
  2. NTM-PD 是一種慢性進行性肺部疾病，會導致呼吸系統和非呼吸系統症狀，如咳嗽、喘、疲勞、肺功能下降和生活品質下降，大部分的 NTM-PD 由 MAC 引起。NTM-PD 有兩型：一種為結節性支氣管擴張型 (nodular bronchiectatic form)，通常發生於中老年不吸煙的女性。另一種為纖維空洞型(fibro-cavitary form)，通常與先前存在的肺部疾病（如慢性阻塞性肺病）相關。NTM-PD 的治療需使用多種藥物，且須持續數月至數年。常會導致藥物相互作用和不良反應，例如肝毒性、腎毒性、眼毒性和皮膚反應。
  3. 第 1 期及第 2 期試驗階段：本疾病達足夠的監測時，某些特定患者可能適合延遲治療，因此支持短期、隨機、安慰劑對照的概念驗



證研究，來評估單一藥物療法。同一試驗可包含結節性支氣管擴張型及纖維空洞型兩種型態的受試者。這些試驗將幫助確定在第 3 期試驗中，可進一步研究哪些病患族群。

#### 4. 第 3 期試驗階段：

廠商應進行兩項隨機、雙盲的試驗。然而，通過單一試驗，也可能可證明藥品的有效性。NTM-PD 的新藥很可能與其他抗菌藥品聯合使用。因此，試驗應結合其他種擬使用的抗菌藥物。且須要評估測試藥品對組合的附加貢獻，例如，使用 add-on 設計。

美國 FDA 提供的第 3 期試驗設計範例如下：1) 在較優性試驗中比較新藥或安慰劑，附加於標準治療 (Standard of Care, SOC) 下；2) 在較優性試驗中比較新的治療處方組合與 SOC；及 3) 在有適當的救援治療準則之下，可選擇適當的病人族群 (如未經治療的患者)，將新的治療處方組合與安慰劑進行較優性試驗。

第 3 期試驗的收案條件，應包括篩選時呼吸道 MAC 培養陽性，加上過去 6 個月內有 MAC 陽性培養史。廠商應考慮是否應根據患者特徵 (如疾病形式、治療經驗和合併症) 來進行收案。若廠商欲開發同時治療兩種型態之 NTM 藥品，應先討論是否要分開進行試驗。如可，收案條件應針對 NTM-PD 相關症狀嚴重程度訂立標準，且最好使用與療效指標相同的病人報告效果 (Patient Reported Outcome, PRO)。試驗中應收納少數民族，以達成多樣化的研究人群。

5. 微生物學療效指標，例如痰培養陰轉，一般不建議進行第 3 期試驗的主要療效指標，可做為次要療效指標。

6. 主要療效指標應基於臨床結果評估，例如評估症狀的 PRO。FDA 目前並未認為特定 PRO 工具可作為法規決策之用。建議於第 2 期試驗使用 PRO 工具，可提供評估該工具可靠性、有效性和檢測變化能力的機會，也可於同一受試者評估臨床上有意義的變化，並可在第 3 期試驗之前，確定該 PRO 工具作為療效指標的定義。選擇或建構 PRO 療效指標時，須考量如下要點：1) 須評估患者的常見症狀，包括咳嗽、喘、疲勞、盜汗和胸痛；及 2) 針對患者症



狀的異質性，建議可採用個體化療效指標評估。

7. 主要療效指標評估時間和追蹤的時間，將取決於所選的患者族群性質和一種或多種藥物的治療效果。