



文章编号: 1001-8689(2018)01-0015-07

国内外抗耐药复方抗生素研发的现状 & 开发策略

拱梅芳 付四海*

(广州威尔曼新药研发有限公司, 广州 510620)

摘要: 细菌耐药导致 β -内酰胺类抗生素临床使用严重受限, β -内酰胺酶抑制剂与该类抗生素合用有效解决了这一难题。近年来, 欧美在新复方抗生素研发方面发展迅速, 尤其是近两年FDA先后快速批准了两个新的 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方抗生素, 分别为ceftolozane/三唑巴坦(商品名: zerbaxa)和头孢他啶/阿维巴坦(商品名: avycaz), 很大程度的缓解了目前耐药菌无药可用的局面。我国药企基于已有的 β -内酰胺类抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂进行较多探索研究, 目前已有多家药企在复方抗生素的开发中投入了大量研究。本文阐述了国内外复方抗生素研发情况、政策法规对研发内容的要求、政府对抗耐药菌抗生素研发的鼓励政策, 分析国内复方抗生素研发的不足并提出开发建议, 为国内合理开发该类抗生素提供参考。

关键词: 细菌耐药; β -内酰胺类抗生素; β -内酰胺酶抑制剂; 复方抗生素

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

The current state and R&D strategies of antibiotics combinations against drug-resistant bacteria in China and abroad

Gong Mei-fang and Fu Si-hai

(Guangzhou Welman New Drug R&D Co., Ltd, Guangzhou 510620)

Abstract Antibiotic resistance led to the clinical use of β -lactam antibiotics (BL) severely limited, whereas β -lactamase inhibitors (BLI) perfectly resolved this problem in combination with BL. In recent years, the novel antibiotic compounds have been developed rapidly in Europe and the United states. FDA has recently approved two BL/BLI combinations [ceftolozane-tazobactam (trade name: zerbaxa) and ceftazidime-avibactam (trade name: avycaz), respectively], which alleviate the incurable state of drug-resistant bacteria to a large extent. Based on the existing BL and BLI, Chinese pharmaceutical manufactures also have done many researches in the development of BL/BLI combinations. In this paper, we described the progress of the development of antibiotic compounds in China and abroad, the requirements of the regulations on the research and development of drugs, the government's policies for encouraging the development of antibiotics against drug-resistant bacteria, and then analyzed the shortcomings and proposed several suggestions for the R&D of antibiotic compounds, in order to provide references for reasonable development of BL/BLI combination in China.

Key words Antibiotic resistance; β -Lactam antibiotics; β -Lactamase inhibitors; Antibiotic compounds

随着细菌耐药性的不断发展, 因耐药菌感染引起的死亡风险逐渐增加, 但只有少量新抗生素被批准, 患者将面临无药可用的困境。 β -内酰胺类抗生素(BL)具有杀菌活性强、毒性低、适应症广及临床

收稿日期: 2017-06-28

作者简介: 拱梅芳, 女, 生于1987年, 博士, 主要从事复方抗生素新药研发, E-mail: gongmeifang440@126.com

*通讯作者, E-mail: fsh@welman.com.cn

疗效好等优点,但随着该类抗生素的广泛应用甚至滥用导致细菌耐药性不断发展。 β -内酰胺酶的产生是细菌对BL耐药的主要原因, β -内酰胺酶抑制剂(BLI)的出现有效地解决了这一燃眉之急。上世纪80年代,GSK公司的复方抗菌药阿莫西林克拉维酸钾(augmentine)上市,30多年来一直占据销售榜前列,证明BL与BLI合理组方是解决细菌耐药问题的有效手段之一。

Cubist复方抗生素的ceftolozane/三唑巴坦(商品名:zerbaxa)和阿特维斯(Actavis)的头孢他啶/阿维巴坦(商品名:avycaz)分别于2014年12月和2015年2月被美国食品药品监督管理局(FDA)快速批准,用于复杂性尿路感染和复杂性腹腔感染等的治疗,抗菌谱为广泛的、日益耐药的革兰阴性菌,包括多重耐药铜绿假单胞菌、碳青霉烯类抗生素耐药的革兰阴性菌、产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)肠杆菌科细菌等^[1]。据塔夫茨大学药物开发研究中心的最新药物开发评价报告估计,一个新药从研发到上市总成本费用大约为26亿美元,大致需要10~12年的时间。为此,全球仿制药巨头阿特维斯耗资250亿美元收购Forest Lab,将avycaz收入囊中。受此激励,国内外各大制药巨头纷纷转战开发新型BLI及新的BL/BLI复方抗生素。最新消息,FDA于2017年8月29日批准vabomere用于治疗特定细菌引起的复杂性尿路感染,包括肾盂肾炎。该药为美罗培南和新型BLI—vaborbactam组方而成。

近日,中国食品药品监督管理局(CFDA)和国家食品药品监督管理局药品审评中心(CDE)连续发布了一个抗菌药物研发指导原则和3个指导原则征求意见稿,分别为《抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则》和《抗菌药物折点研究技术指导原则》(网上征求意见稿)、《抗菌药物说明书撰写技术指导原则》(网上征求意见稿)、《抗肺结核药物临床试验技术指导原则》^[2-5]。由此可见,在耐药菌肆意横行的威胁下,CFDA对抗菌药物的研发引起了高度重视。

本文分别从国内外复方抗生素研发情况、政策法规对研发内容的要求、政府对抗耐药菌抗生素研发的鼓励政策等方面阐述国内外复方抗生素研究的异同之处,分析国内复方抗生素研发的不足,根据不足之处提出开发策略,为国内合理开发该类抗生素提供参考。

1 国内外复方抗生素研发情况

β -内酰胺酶可通过水解BL的 β -内酰胺环导致该类抗生素失活。抑制 β -内酰胺酶是保护BL的抗菌活

性的有效途径。经汤森路透检索国内外现已进入临床研究阶段的新BLI和/或新BLI/BL,共获得25条信息。其中,9条信息来自中国,16条信息来自国外。

1.1 国外复方抗生素研究情况

受FDA的《抗生素研发激励法案(US generating antibiotics incentives now (GAIN) act)》及美、英政府对抗耐药性新抗生素的经费支持等政策的鼓励,国外制药企业正在加速开发新的BLI和/或新的BL,详见表1。与经典的自杀性BLI不同,国外现已进入临床研究的BLI多为非 β -内酰胺类(如二氮杂环辛烷类(代表化合物有avibactam和relebactam)、有机硼酸类(代表化合物有vaborbactam),该类新型BLI具有长效、抗酶谱广、不诱导产生 β -内酰胺酶等特点。最近Wong^[2]报道,新发现的BLI化合物如avibactam、vaborbactam和relebactam在抗菌谱、药物代谢和临床效果等方面具有特性,在不同 β -内酰胺酶亚型选择上具有优势

1.2 国内复方抗生素研究情况

由表2可见,在新型BLI研发方面,国内企业无任何建树。但国内多家药企正在开发复方抗生素,且多数药物还处在早期研究阶段(I期-II期)。受国内医药环境的影响和研发投入成本的不足,药企创新能力相对薄弱,在研的复方抗生素基本上为已上市

表1 国外新型BLI和新型BL/BLI复方抗生素研究情况

Tab. 1 The statement of novel BLI and BL/BLI antibiotics combinations in abroad

品种	研发公司	研究阶段
Vaborbactam	Rempex Pharmaceuticals Inc	Phase 1
ETX-2514	Entasis Therapeutics	Phase 1
WCK-5107	Wockhar dt Ltd	Phase 1
Nacubactam hydrate	Meiji Seika Pharma Co Ltd	Phase 1
LYS-228	Novartis AG	Phase 1
C-Scape	Achaogen Inc	Phase 1
CB-618	Cubist Pharmaceuticals Inc	Phase 1
VNRX-5133	VenatoRx Pharmaceuticals Inc	Phase 1
AIC-499	AiCuris Anti-infective Cures GmbH	Phase 1
Zidebactam+cefepime	Wockhar dt Ltd	Phase 1
AAI-101+piperacillin	Allecrea therapeutics GmbH	Phase 1
Aztreonam+avibactam	AstraZeneca plc	Phase 2
Avibactam sodium+ceftaroline	Novexel SA	Phase 2
AAI-101+cefepime	Orchid Pharma Ltd	Phase 2
Imipenem+relebactam+cilastatin	Merck Sharp & Dohme Corp	Phase 3
Vaborbactam+meropenem	Rempex Pharmaceuticals Inc	Registered

注:数据来自THOMSON REUTERS PHARMA™, 07-Sep-2017

表2 国内新型BLI和新型BL/BLI复方抗生素研究情况
Tab. 2 The statement of novel BLI and BL/BLI antibiotics combinations in China

品种	研发公司	研究阶段
头孢呋辛+舒巴坦	北京红日药业	Phase 1
头孢曲松+三唑巴坦	海南惠普森	Phase 2
头孢曲松+三唑巴坦6:1	湘北威尔曼	Phase 2
头孢他啶+三唑巴坦6:1	湘北威尔曼	Phase 2
头孢哌酮+舒巴坦3:1	湘北威尔曼	Phase 2
头孢他啶+舒巴坦2:1	湘北威尔曼	Phase 2
头孢噻肟+三唑巴坦6:1	湘北威尔曼	Phase 3
头孢呋辛+舒巴坦2:1	深圳信立泰	Phase 3
头孢噻肟+舒巴坦6:1	南京优科	Pre-registration

注：数据来自THOMSON REUTERS PHARMA™，07-Sep-2017

的BL和BLI组合而成，且同一品种存在多个配比。尽管，国内新BLI/BL复方抗生素研发在数量上占有

一定的优势，产品管线涉及多个三代头孢，布局范围较广，但均与舒巴坦和三唑巴坦配比组成复方。国内尚未有新的BLI。自克拉维酸问世以来，β-内酰胺酶已增加至少一个数量级，且新产生的β-内酰胺酶对克拉维酸及砒类β-内酰胺酶抑制剂的耐药性更强，现有的BLI/BL复方抗生素已无法满足临床需要，因此，国内外迫切需要研发新型的BLI和/或新型的BL。

2 国内外抗生素研发要素对比

国内外法规部门对抗生素研究制定了许多技术指导原则，具体见表3。国内外抗生素研发研究内容不尽相同，各具特色。本部分仅比较了CFDA和FDA在抗生素研发方面的要求异同之处，具体表现如下：

2.1 临床前研究

表3 国内外关于抗菌药物研究的相关技术指导原则
Tab. 3 The guidance for R&D of antibiotics in China and abroad

	指导原则	颁布时间
CFDA	抗菌药物PKPD研究技术指导原则(终稿)	2017.8
	抗菌药物折点研究记住指导原则(网上征求意见稿)	2017.8
	抗菌药物说明书技术指导原则(网上征求意见稿)	2017.8
	《抗肺结核药物临床试验技术指导原则》(网上征求意见稿)	2017.8
	抗菌药物研发立题技术指导原则	2015.4
	抗菌药物临床试验技术指导原则	2015.4
	抗菌药物非劣效临床试验设计技术指导原则	2012.5
	单纯性和复杂性皮肤及软组织感染抗菌药物临床试验指导原则	2012.5
	β-内酰胺酶抑制剂抗生素复方制剂技术评价原则	2006.2
FDA	Antibacterial therapies for patients with an unmet medical need for the treatment of serious bacterial diseases	2017.8
	Microbiological data for systemic antibacterial drug products—development, analysis, and presentation	2016.8
	Bacterial vaginosis: Developing drugs for treatment guidance for industry (draft)	2016.7
	Vulvovaginal candidiasis: Developing drugs for treatment (draft)	2016.6
	Uncomplicated gonorrhea: Developing drugs for treatment	2015.8
	Complicated urinary tract infections: Developing drugs for treatment	2015.2
	Complicated intra-abdominal infections: Developing drugs for treatment	2015.2
	Hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia: Developing drugs for treatment	2014.5
	Community-acquired pneumonia—developing antimicrobial drugs for treatment	2014.1
	Acute bacterial skin and skin structure infections: Developing drugs for treatment	2013.10
	Acute bacterial sinusitis—developing antimicrobial drugs for treatment	2012.10
	Guidance for industry acute bacterial sinusitis: Developing drugs for treatment	2012.10
	Acute bacterial otitis media: Developing drugs for treatment	2012.10
	Acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Developing antimicrobial drugs for treatment	2012.9
	Antibacterial drug products: Use of noninferiority studies to support approval	2010.11
	Helicobacter pylori-associated duodenal ulcer disease in adults: Developing drugs for treatment (draft)	2009.10
	Updating labeling for susceptibility test information in systemic antibacterial drug products and antimicrobial susceptibility testing devices	2009.6
	Clinical evaluation of anti-infective drugs (systemic)	1977.9

BLI/BL复方抗生素临床前研究主要包括药理药效研究、药动学研究和安全性评价。其中, 药理药效研究可分为体外研究和体内研究, 通过药理药效研究明确BLI/BL复方抗生素的体内外抗菌活性、抑酶活性、抗菌谱、抗菌作用机制及耐药机制研究。体外、体内药效学研究中应选择与所开发复方制剂作用机制相同的、目前公认有效性较好的已上市抗菌药物作为阳性对照药。药动学研究除一般的单次和多次药代研究外, 还需考虑BLI与BL组方, 两者是否会产生相互作用, 从而影响体内药代过程。安全性研究除一般药理学研究外还需开展单方和复方制剂的急性毒性、长期毒性, 以考察组方后毒性是否较单药增加。

CFDA颁布的《 β -内酰胺酶抑制剂抗生素复方制剂技术评价原则》明确规定, 除上述临床前研究内容外, 还必须有清晰的立题依据, 需全面、系统地开展药效学试验和毒理学试验以支撑立项^[7]。与国内不同, FDA并未针对复方抗生素的临床前研究进行规定。FDA官网上仅检索到复方制剂的临床前安全性评估的相关指导原则(Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biological Combinations)。复方制剂的安全性研究主要考察以下几点: (1)药效方面是否存在相互作用; (2)药动学方面是否存在相互作用; (3)毒性是否存在相互作用; (4)各组方成份的安全范围; (5)是否竞争或改变同一种酶或其他细胞内分子的活性或水平; (6)是否存在化学相互作用。

对比CFDA和FDA关于复方制剂临床前研究的法规要求, 国内法规部门更为细致, 专门出台了针对该类复方抗生素的相关技术评价指南, 更加注重立题依据和药效学研究。

尽管FDA未出具复方抗生素的临床前研究的相关指导原则, 但国外制药企业在复方抗生素临床前研究方面研究地更加全面、系统, 值得国内制药企业借鉴学习。例如, 头孢他啶/阿维巴坦共进行了全球5大区的67579株常见治病菌的体外抗菌试验, 发现除铜绿假单胞菌、不动杆菌属、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌外, 其余菌种最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC₉₀)约为0.06~4mg/L。对不同感染不同细菌的抗菌活性检测, 对各种亚型 β -内酰胺酶的抑酶活性检测, 采用产酶菌或非产酶菌诱导的腹腔感染、大腿感染、肺炎、肾盂肾炎、脑膜炎等75个动物模型评价其体内抗菌活性^[8]。此外, 还开展了作用机制研究、耐药机制研究、抗生素后效应和 β -内

酰胺酶抑制后效应等研究。人体药动学研究结果结合临床前药效研究结果, 采用hollow-fiber模型进行PK/PD研究, 结果显示: 注射头孢他啶2g/8h, 同时维持阿维巴坦浓度在0.5~1 μ g/mL, 细菌生长抑制时间窗为12~24h。

2.2 临床试验

CFDA颁布的《 β -内酰胺酶抑制剂抗生素复方制剂技术评价原则》对BLI/BL复方抗生素的临床试验中的试验方案设计、入选标准、微生物学检查、疗效评价标准等做了明确规定^[7]。入选病例标准: 基于该类复方的立题依据, 其临床试验入选标准应限定为同时满足以下标准的患者: (1)符合组方中抗生素单药的适应症范围; (2)使用组方中的抗生素单药治疗72h无效。所有入选病例均须进行微生物学检查, 经检查证明为对该抗生素单药耐药且对本复方敏感的细菌所造成感染的病例数必须满足评价的需求。结合微生物学和药动学研究结果综合评价, 确定合适的用药剂量及用药间隔, 抗生素与酶抑制剂的药动学/药效动力学应有良好的同步性。

BLI/BL复方抗生素的临床试验疗效评价标准取决于治疗的特定疾病及其临床和微生物学特征, 一般应从临床疗效、微生物学疗效和综合疗效评定3个方面分别进行, 并综合考虑。在某些情况下, 根据感染疾病和细菌的特征, 可以仅对某一个或/两个方面进行评价。

然而, FDA未对复方抗生素临床研究进行规定, 但针对不同适应症的抗菌药物治疗临床研究以及细菌学评价方面出台了许多指导原则。基于疾病临床诊断标准、当地流行病学及病原菌敏感性和该药适用目标人群设定入排标准。不同适应症的入排标准不尽相同, 疗效评价指标也有所差异。例如, 复杂性尿路感染的主要临床终点为临床和微生物学疗效, 而复杂性腹腔感染的主要疗效终点为临床疗效。特别是在美国FDA推出QIDP认证(研究阶段快速通道+审批阶段优先审评+上市后5年额外市场独占权)以激励抗生素研发, BL/BLI复方抗生素的研发有了突飞猛进的进展。

近日, FDA发布供医疗需求未得到满足的严重细菌感染病患的抗菌治疗指南终稿(Antibacterial Therapies for Patients with an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases)。该指南旨在给申请人在研发供医疗需求未得到满足的严重细菌感染病患的抗菌治疗药物上提供帮助。它以问

答的形式, 提供了FDA在加速抗菌药物研发上的看法, 如哪些类型的抗菌药物适用于加速研发。符合本指南药品的临床试验可采用较小的规模、较短的时间、较少的试验数量。

3 国内外政府的鼓励政策

因抗耐药抗生素研发投入成本大, 研发周期长, 失败率高, 投资回报率低, 造成全世界的医药企业不愿研发抗耐药抗生素, 因此近年新的抗耐药抗生素鲜有上市, 导致临床抗感染治疗面临极大的挑战。为鼓励制药企业加快抗耐药抗生素的研发和加大该类药物的研发投入, 联合国、WHO和中欧美政府相继出台了许多法案和政策以鼓励研发抗耐药抗生素(包括复方抗生素)。美国政府于2012年出台了《抗生素研发激励法案(US Generating Antibiotics Incentives Now (GAIN) act)》。该法案规定, 只要针对新型病原体或耐药性病原体(包括耐药性不动杆菌、克雷伯菌属、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌)的新药将被授予QIDP资格认证。QIDP资格认证新药可享受研究阶段快速通道、审批阶段有限审评、上市后5年额外市场独占权。2013年, 美国又出台了一个抗生素未来发展法案(Development to Advance Patient Treatment), 根据该法案, 新型抗生素临床试验的病人数量可以比普通药物适当减少。基于该法案, FDA于2014年末和2015年初先后快速批准了两个新的复方抗生素, 分别为Cubist的Zerbaxa[头孢洛扎(ceftolozane)+三唑巴坦]和Actavis的Avycaz(头孢他啶/阿维巴坦), 两者均获得QIDP资格认证, 通过绿色通道快速审批, 并获得额外5年市场独占期。特别是avycaz的批准是基于两项II期临床试验结果快速获批^[8]。

2012年, 欧盟委员会推出抗耐药菌创新药物研究计划, 出资1.09亿欧元联合制药企业及科研单位一同助力新抗生素的研发, 以对抗超级细菌, 总投入为2.24亿欧元。此外, 英国独立评审委员会的最新企划书中宣布, 一旦新型抗生素通过审批证实有效, 制药企业将从政府得到全额、一次性预付款。使药品销量和利润分离, 从而从根本上去除过度使用药物这一可能导致耐药性形成的诱因。这一企划已经赢得WHO的批准和大力支持。

相比较而言, 国内药企应对细菌耐药性问题的能力和基础相对较弱, 因此, 政府应更加鼓励抗耐药抗生素新药的研发。2016年, 作为主办国的中国在G20峰会上拥护支持WHO和WHA的关于联手抗击细

菌耐药性问题的这一议题, 中国政府承诺针对研发抗耐药抗生素的企业给予资金和政策上的支持。

4 国内复方抗生素研发的不足及开发建议

据2016年CHINET中国细菌耐药性监测报告报道^[9], 大肠埃希菌对几种临床常用的头孢菌素(如头孢噻肟和头孢呋辛等)的耐药率已接近60%, 克雷伯菌属的耐药率也已接近50%, 其他常见致病菌兰阴性菌的耐药率已达到30%~50%。此外, 铜绿假单胞菌和不动杆菌属对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别达到了28.7%和25.3%, 68.6%和71.4%。由此可见, 随着抗生素的广泛使用甚至滥用, 细菌耐药问题愈演愈烈, 耐药菌感染患者将可能面临无药可用的困境。任何药物随着一定时期的使用都会产生耐受性或耐药性, 因此极度需要不断地研发新药(包括新的复方制剂)。

4.1 国内复方抗生素研发的不足

近年来, 国内自主开发的由BLI/BL组成的复方制剂申报量日益增加, 且涉及多种组方、多种配比。尽管国内很多企业热衷于复方抗生素的研究, 但与国外该类抗生素研究相比, 存在很多不足之处^[10]。CDE专家根据近年审批的复方抗生素情况, 对国内复方抗生素研发存在的问题进行了总结, 具体如下:

组方的抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂在人体内的药动学特征不一致。例如, 组方抗生素的半衰期显著长于或短于组方的 β -内酰胺酶抑制剂的半衰期; 组方抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂在人体内的组织分布不同, 到达靶部位的药物浓度有较大相差等。

适应症定位不明。抗菌药适应症过去采用宽泛的解释, 例如下呼吸道或上呼吸道感染。然而, 下呼吸道或上呼吸道感染包含多种感染性疾病, 不同感染性疾病病理生理并不相同, 临床诊断标准亦不相同。因此, 不可笼统地分为下呼吸道感染或上呼吸道感染。此外, 不同适应症的致病菌流行病学及细菌耐药情况也不相同。适应症定位不明确, 无法合理设定临床试验入排标准, 因此将无法体现对单方耐药复方敏感感染患者的真实疗效。

用法用量选择不当, 为片面追求双盲, 擅自更改用法用量等。国内复方抗生素临床试验中药物用法用量设计比较随意, 多以单方制剂或同类复方制剂的用法用量为依据进行设计, 未考虑细菌耐药情况及疾病严重程度等影响因素, 缺乏科学依据。

临床试验参考资料不足, 出现了抗生素单药没有的安全性问题, 但未予关注和分析。国内复方抗

生素研发未全面、系统地开展临床前药理药效、药代和安全性研究,导致临床试验中可参考资料较少。当出现新的安全性问题,根据有限的临床前研究资料无法分析导致新的安全性问题的可能原因。

同时申报多配比,但缺乏充分的立题依据和系统、全面的临床研究。国内复方抗生素多以已上市的BL和BLI进行多种排列组合而成,且同一品种出现多种配比,组方和配比选择随意性较大,立题依据不明确。

4.2 国内复方抗生素的开发建议

“限抗令”颁布后,近年国内对该类药物的研发迅速减少,但临床需求依然很大,而欧美等发达国家对复方抗生素的研发近期开始活跃。为加强BLI抗生素复方制剂的注册管理,规范其注册的技术要求,CFDA制订了《 β -内酰胺酶抑制剂抗生素复方制剂技术评价原则》。针对上述国内复方抗生素研究存在的不足,笔者提出以下开发建议,仅供参考。

(1)立项方面:必须立足于临床实际用药需求。利用复方协同效应,让老药焕发新机。我们必须考虑拟组方的抗生素已广泛地出现严重耐药情况,且耐药主要是由于细菌产生 β -内酰胺酶而引起;拟组方的抗生素与酶抑制剂的药动力学特征应基本吻合,以保证两药在体内有药效上的协同作用^[11]。

(2)临床前研究:以临床需求为导向,尽力做好和临床的桥连实验,为临床研究和临床使用提供充分依据。针对不同使用人群、不同疾病及不同疾病严重程度、不同疾病的致病菌耐药情况进行基础研究,充分论证两活性物质组方和配比的合理性。例如,国外制药企业在临床前研究中,利用尿道感染患者感染部位的细菌等进行药效实验,检测头孢他啶/阿维巴坦对该疾病致病菌的活性,以便正确定位该复方抗生素未来临床应用中的适应症^[12-13]。

(3)临床研究:结合我国国情,根据不同适应症设计不同的临床使用方案及选用不同的疗效评价指标进行疗效评估。最新的《抗菌药物药动学/药效学研究技术指导原则》和《抗菌药物折点研究技术指导原则》要求在此基础上,需考虑人体、细菌和抗生素三者的关系,为药物用法用量提供依据。参考FDA抗菌药物临床研究技术指导原则和新近国外批准的avycaz临床试验的回顾性的报道,正确选用疗效评价指标是复方抗生素临床研究成果的关键所在^[14-15]。依据同类可比的原则,选择相似抗菌谱和适应症的

药物作为对照药;严格遵照盲法设计法则和参考对照药说明书中的用法用量,确定是否采用单盲或双盲;当出现新的安全性问题,应予以密切关注并组织该领域的专家并与CDE专家会议讨论。Avycaz II期临床严格地采用了随机、双盲、阳性药对照试验设计^[16]。此外,上市后还需进一步研究以明确该复方抗生素是否存在新的安全性问题,如产生新的细菌耐药以及耐药机制等^[17]。

(4)临床使用:最近,Duin^[1]回顾优先批准上市的复方抗生素avycaz和zerbaxa,认为随着临床耐药率的提高,两个产品说明书适应症将随着临床试验的深入进一步扩大。值得注意的是,avycaz说明书中“indication and usage”中一段文字描述:为减少耐药菌的产生及维持avycaz及其他抗菌药物的有效性,avycaz仅可用于已证明或强烈怀疑为敏感细菌引起的感染。

我国指导原则中亦规定适应症应明确哪些病原体所引起的哪些部位的感染,该适应症的确定必须有足够的临床试验数据支持。被纳入适应症中的细菌必须为某目标适应证的致病菌,临床治愈的病例数应至少占该目标适应证观察例数的10%(至少10例,特殊情况除外)且该临床治愈的病例的微生物学疗效应为清除或假定清除。

(5)政府鼓励措施:可通过减少税收促进研发,从而间接减少医疗支出,并且采取一系列的监管改革、简化审批流程以及有利的价格改革等措施,来促进新型抗生素包括抗耐药复方组合抗生素的治疗靶点的开发,这对于抵御我国乃至全人类耐药细菌是至关重要的。

5 展望

在耐药菌肆意横行的威胁下,2017年FDA和CFDA几乎同时连续发布了一系列的抗菌药物研发指导原则,鼓励药企对抗菌药物进行开发,并给予创新的抗生素新药进行全方位的指导。BLI/BL在抗感染领域占据重要地位。含有已知或新BLI的新型复方抗生素仍将是抗生素研发重点,因为研发各种非BL的投入和风险更高、产出更低^[18]。但如果盲目大量开发,不仅会加重抗生素的滥用,造成更严重的耐药问题,而且浪费大量的人力、物力和财力。应当规范抗菌药物开发,根据临床切实需求,有针对性地开发适用于不同适应症、不同致病菌、不同使用者的复方抗生素。寻找新的抗酶谱的BLI和/或新

型抗耐药菌的BL是未来复方抗生素发展的方向。例如,新批准的ceftolozane/三唑巴坦可有效对抗假单胞菌性混合感染,头孢他啶/阿维巴坦可用于治疗BL治疗无效的多耐药肠杆菌科细菌感染。这两者先后获得FDA的快速批准,这为抗菌药物的开发提振了信心。政府给予资金和政策上的支持(如减少税收、简化审批流程以及批准上市后尽快加入医保目录等)是促进制药企业大力开发抗耐药新抗生素或复方抗生素的有利措施。近期CFDA连续发布了1个抗菌药物研发指导原则和3个指导原则征求意见稿,政府对抗菌药物开发的鼓励和支持可见一斑。

参考文献

- [1] van Duin D, Bonomo R A. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: Second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(2): 234-241.
- [2] 抗菌药物药代动力学/药效学研究技术指导原则[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/176280.html>.
- [3] 抗菌药物折点研究技术指导原则: <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=313960>[EB/OL].
- [4] 抗菌药物说明书撰写技术指导原则[EB/OL]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=313959>.
- [5] 抗肺结核药物临床试验技术指导原则[EB/OL]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=313962>.
- [6] Wong D, van Duin D. Novel beta-lactamase inhibitors: Unlocking their potential in therapy[J]. *Drugs*, 2017, 77(6): 615-628.
- [7] 关于印发 β -内酰胺酶抑制剂抗生素复方制剂技术评价原则的通知(国食药监注[2006]44号)[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/10498.html>.
- [8] Lucasti C, Popescu I, Ramesh M K, et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, phase II trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(5): 1183-1192.
- [9] 2016年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 7(5): 481-491.
- [10] 杨进波. 关于含 β -内酰胺酶抑制剂复方抗生素临床评价的几点考虑[EB/OL]. <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=1722>.
- [11] Barber K E, Ortwine J K, Akins R L. Ceftazidime/avibactam: Who says you can't teach an old new tricks[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2016, 19(4): 448-464.
- [12] Goldstein E J, Citron D M, Merriam C V, et al. Comparative *in vitro* activity of ceftaroline, ceftaroline-avibactam, and other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic bacteria cultured from infected diabetic foot wounds[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 76(3): 347-351.
- [13] Stone G G, Bradford P A, Yates K, et al. *In vitro* activity of ceftazidime/avibactam against urinary isolates from patients in a phase 3 clinical trial programme for the treatment of complicated urinary tract infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(5): 1396-1399.
- [14] Nichols W W, de Jonge B L, Kazmierczak K M, et al. *In vitro* susceptibility of global surveillance isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to ceftazidime-avibactam (INFORM 2012-2014)[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(8): 4743-4749.
- [15] Hackel M, Kazmierczak K M, Hoban D J, et al. Assessment of the *in vitro* activity of ceftazidime-avibactam against multidrug-resistant *Klebsiella* spp. Collected in the INFORM global surveillance study, 2012—2014[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(8): 4677-4683.
- [16] Lucasti C, Popescu I, Ramesh M K, et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intraabdominal infections in hospitalized adults: Results of a randomized, double-blind, Phase II trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(5): 1183-1192.
- [17] Krapp F, Grant J L, Sutton S H, et al. Treating complicated carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections with ceftazidime/avibactam: A retrospective study with molecular strain characterisation[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(6): 770-773.
- [18] Bonomo R A. β -Lactamases: A focus on current challenges[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2017, 7(1). pii: a025239. doi: 10.1101/cshperspect.a025239.