

· 新药资讯 ·

国家应急防控药物工程技术研究中心 学术支持

关注新型抗菌药物研究进展

随着抗菌素在世界各国尤其是发展中国家的过多和错误使用,全球细菌耐药形势日趋严峻。一些菌株如革兰阳性菌中的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐青霉素肺炎链球菌(PRSP),革兰阴性菌中的耐万古霉素肠球菌(VRE)、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌开始出现多重耐药性(MDR),甚至极高耐药性(XDR)和完全耐药性(TDR)。2017年2月世界卫生组织(WHO)公布了首份急需新型抗生素的12种重点病原体清单。其中危险级别包括碳青霉烯耐药性的鲍氏不动杆菌、绿脓杆菌、肠杆菌;高度耐药性级别包括有尿肠杆菌、金黄色葡萄球菌、幽门螺杆菌、弯曲杆菌、沙门氏杆菌、淋球菌;中等耐药性级别包括有肺炎双球菌、流感嗜血杆菌、志贺氏杆菌。

另一方面,新型抗菌药物研发并没有伴随耐药菌形势的严峻而增加,21世纪的前10年,新批准抗生素数量在不断减少。究其原因,主要在于抗菌药物尤其是针对大众性感染疾病的抗菌药物,价格相对便宜、治疗周期较短、研发投资回报率低,同时监管部门审批门槛日益提高,导致各大药企纷纷减少对耐药菌药物开发的商业投入,包括当年的抗生素领头羊在内的默克和礼来等制药公司。

为鼓励制药企业加大对新型抗菌药物研发的投入,美国于2012年7月通过了抗感染药物研发激励法案,首次提出抗感染药物特别认证(QIDP),其适用于治疗由耐药致病菌引起严重感染的药物。对于获得QIDP资格的药物,FDA会给予3项特别待遇:

药物研究阶段的快速通道,审评阶段的优先审评以及上市后额外5年的市场独占期。2013年12月,美国众议院提出“推进标准疗法的抗感染药物开发2013法案”,提议特许FDA对那些治疗危及生命的感染所需的抗微生物药物,只需提供较小规模的积极临床实验结果即可批准上市。美国传染病协会(IDSA)也和数十家机构合作,致力于在2020年能开发10个新的抗感染药物。以上鼓励政策的推出重新激发了各大制药公司对抗菌药物的兴趣,直接的表现是2013年至今,FDA已经批准6个新抗菌药上市,同时还有约10个新分子实体处于Ⅲ期临床研究状态(表1)。

总结新型抗菌药物的研发策略,主要可分为以下几种:

现有结构如 β -内酰胺类、氨基糖苷类、喹诺酮类、头孢类、四环素类、大环内酯类、糖肽类等的进一步改造;老药如磷霉素新用。

联合用药研究:①复方制剂研发仍是目前解决革兰阴性菌耐药的重要手段,如将头孢菌素类与 β -内酰胺酶抑制剂组成复方制剂。革兰阴性菌耐药率高,临床可选用的抗菌药物有限。碳青霉烯类耐药的肠杆菌科细菌(CRE)、鲍曼不动杆菌(CRAB)和铜绿假单胞菌(CRPA)已被WHO列为最严重的耐药细菌。②另外有研究发现,外排泵抑制剂MC207110与左氧氟沙星合用能增强对铜绿假单胞菌的治疗效果。通过外排泵抑制剂与抗生素结合来克服细菌的耐药性将是未来抗生素发展的一个重要方向。

基于新机制、新技术的抗菌药物研发:①Morphochem公司研发的喹诺酮/噁唑烷酮双靶点抗生素MCB3837于2017年07月被FDA授予合格感染疾病产品资格,同时进入快速审评通道。②有研究发现,化合物BPH-652可以通过阻断从法尼基二磷酸到前角鲨烯合成酶CtRM,有效阻断葡萄球菌黄素的合成,在体内展示出很好的抗金黄色葡萄球菌的作用。③有研究发现,化合物BAL30072通过铁载体与现有的抗菌剂通过共价键偶合得到,其对革兰阴性细菌有广谱的杀菌活性;④研究发现已知化合物依布罗啉可与合成艰难梭菌毒力因子TcdB的半胱氨酸蛋白酶结构域有效结合,并在体内显示出良好的艰难梭菌的抑制活性。

整体来说,当前抗菌药物的开发多针对院内严重感染,适应症包括成人社区获得性细菌性肺炎(CABP)和急性细菌性皮肤和皮肤结构感染(ABSSSI),给药途径多为静脉。针对革兰阴性菌的新型抗菌药物仍有待进一步研发。目前我国细菌耐药和新型抗菌药物研发形势同样严峻。对替加环素和多粘菌素耐药的mcr-1耐药菌、NMD-1的出现再次给人类敲响了警钟。近年来,我国陆续出台一系列政策法规以规范抗菌素的合理使用和鼓励创新药的研发,包括批准了无氟喹诺酮类新药奈诺沙星上市,我们期待更多新机制、新结构的抗菌药物出现为对抗细菌耐药提供更多的选择。

表1 2013年至今上市及处于Ⅲ期临床的部分小分子抗菌药物

序号	药物名称	研发公司	开发阶段	作用机制	化学结构类型	适应证
1	达巴万星 (Dalbavancin)	Allergan	2014年5月26日 FDA 批准上市	抑制 G ⁺ 菌细胞壁的生物合成	半合成糖肽	治疗由革兰阳性菌(包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)导致的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染
2	奥利万星 (Oritavancin)	Medicines	2014年8月7日 FDA 批准上市	抑制 G ⁺ 菌细胞壁的生物合成	半合成糖肽	治疗由革兰阳性菌(包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)导致的急性细菌性皮肤和皮肤结构感染
3	特地唑胺 (Tedizolid)	Cubist	2014年6月20日 FDA 批准上市	与细菌的核糖体 50S 亚基结合, 抑制蛋白质的合成	唑烷酮类化合物	治疗革兰阳性菌的敏感株急性感染引起的 ABSSSI: 包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌株 (MRSA) 和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌株 (MSSA)、化脓性链球菌、无乳链球菌、咽峡炎链球菌群及粪肠球菌等
4	头孢哌酮/他唑巴坦 (Ceftolozane/ Tazobactam)	Cubist	2014年12月19日 FDA 批准上市	抑制敏感细菌细胞壁的生物合成	头孢菌素类与 β -内酰胺酶抑制剂组成的复方制剂	治疗复杂尿路感染和复杂腹腔感染
5	阿维巴坦/头孢他啶 (Avibactam/ Ceftazidime)	Allergan	2015年2月25日 FDA 批准上市	抑制敏感细菌细胞壁的生物合成	头孢菌素类和 β -内酰胺酶抑制剂组成的复方制剂	治疗复杂腹腔内感染、复杂尿路感染 (cUTI), 包括肾盂肾炎。
6	艾沙康唑 (Isavuconazonium)	Astellas	2015年3月9日 FDA 批准上市	抑制真菌细胞色素 P450 介导的 14 α -甾醇的脱甲基作用	三唑类广谱抗真菌药	治疗侵袭性曲霉病、侵袭性毛霉菌病。
7	Baxdela	Melinta	临床Ⅲ期	DNA 拓扑异构酶抑制剂	氟喹诺酮类化合物	治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染 (ABSSSI) 的成人患者。
8	Eravacycline	Tetraphase	临床Ⅲ期	抑制蛋白合成	四环素衍生物	治疗复杂腹腔感染
9	Plazomicin	Achaogen	临床Ⅲ期	抑制细菌的蛋白质翻译过程	氨基糖苷类	治疗多重耐药性的肠杆菌科菌引起的严重感染, 包括碳青霉烯类抗生素耐药性肠杆菌
10	头孢地尔 (Cefiderocol)	Shionogi	临床Ⅲ期	抑制细菌细胞中的细胞壁合成	新型铁载体头孢菌素	治疗革兰阴性菌严重复杂的尿道感染
11	Cadazolid	Actelion	临床Ⅲ期	难辨梭状芽孢杆菌蛋白质合成强有力抑制剂, 能够强烈抑制毒素生成和孢子形成	噁唑烷酮类化合物	治疗难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻 (CDAD)
12	Iclaprium	Motif	临床Ⅲ期	四氢叶酸脱氢酶抑制剂	嘧啶类化合物	治疗急性细菌性皮肤及皮肤组织感染 (ABSSSI)
13	Lefamulin	Nabriva	临床Ⅲ期	核糖体蛋白抑制剂	截短侧耳素	治疗社区获得性细菌性肺炎
14	Omadacycline	Paratek	临床Ⅲ期	蛋白合成抑制剂	四环素类化合物	用于社区获得性细菌感染的经验性治疗, 包括急性细菌性皮肤及皮肤结构感染、社区获得性肺炎、尿路感染及其他社区获得性感染
15	Taksta	Cempra	临床Ⅲ期	蛋白合成抑制剂	固醇类化合物	皮肤感染
16	Zabofloxacin	Dong Wha Pharmaceuticals	临床Ⅲ期	DNA 拓扑异构酶抑制剂	喹诺酮类抗生素	治疗由革兰阳性菌引起的耐多药感染, 包括对其他喹诺酮类抗生素有抗性的菌株。

(樊士勇, 周辛波 综译)