

---

# 抗菌药物研发立项技术指导原则

二〇一五年四月

## 抗菌药物研发立项技术指导原则

### 一、概述

抗菌药物对临床控制感染、治愈疾病起了关键的作用，控制耐药菌感染和防控细菌耐药性成为抗菌药物研发和应用的主要目标。近年来，抗菌药物研发一直是国内药物注册的重点，注册申请占比高达 30%~45%，为临床控制感染提供了新的选择，但也存在盲目、无序研发等问题，导致人力、物力和医疗资源的严重浪费，更为细菌耐药性和耐药菌感染的防控和抗菌药物合理应用带来了巨大挑战。为对临床急需抗菌药物的立项提供有力的科学依据和评价基础，降低研发风险，促进抗菌药物的研发和审评能力的提升，围绕抗菌药物研发目标，从技术评价角度对立项提出了原则性建议，供立项选择及审评时参考。

本指导原则主要适用于全身用创新性抗菌药物、仿制国外上市的抗菌药物及仿制国内已上市的抗菌药物的立项选择及评价，局部用抗菌药物也可参照执行。

### 二、立项原则

抗菌药物研发必须以能为患者和社会提供新的益处为主要目的，其临床定位要清晰。

---

## （一）创新药物

鼓励开发新结构类别和新作用机制的抗菌药物及其增效剂；鼓励开发基于细菌耐药机制的已有抗菌药物的新型制剂。包括新晶型和新异构体。

创新药的立题原则必须符合下列第 1 项和第 2~4 项中的至少 1 项或 1 项以上的规定。

1. 设定的目标适应证为耐多药菌感染，为临床确有需求的治疗药物。

2. 对设定的目标病原菌感染的预期疗效优于现有临床治疗药物（包括同类或非同类药物，下同），且对目标适应证治疗的安全性预期优于现有临床治疗药物。

3. 对设定的目标病原菌感染的预期疗效优于现有临床治疗药物，其对目标适应证的安全性预期应至少与现有临床治疗药物相仿。

4. 对设定的目标病原菌感染的预期疗效非劣效于现有临床治疗药物，其对目标适应证的安全性预期必须优于现有临床治疗药物。

## （二）仿制国外已上市药物

此类药物的立题原则必须符合下列第 1 项和第 2~4 项中的至少 1 项或 1 项以上的规定：

1. 目标品种应有系统的临床安全有效性证据，临床定位清晰。

2. 目标适应证为耐药菌感染，国内已上市品种尚不能满足临

---

床需求。

3.目标适应证为少见或罕见感染，目前国内尚缺乏有效治疗药物。

4.与国内同类品种相比，具有明显临床优势，有益于提高病人的依从性或扩大目标适应证的人群等。

### （三）改变酸根或碱基药物

此类药物的立题原则必须同时符合下列 3 项规定：

1.目标品种的安全有效性确定，临床定位清晰。

2.改变酸根或碱基不降低原型药的有效性和安全性。

3.改变酸根或碱基后，在药学研究和非临床药代动力学研究方面与原型药相比必须有显著优越性，能为临床带来明显益处。

### （四）改剂型药物

鼓励开发新剂型，以满足临床治疗需求。

此类药物仅改变剂型不改变给药途径，其立题原则必须同时符合下列 3 项规定：

1.目标品种的安全有效性确定，临床定位清晰。

2.改变剂型不降低原型药的有效性和安全性。

3.改变剂型后，在药学研究和非临床药代动力学研究方面与原型药相比必须有显著优越性，能为临床带来明显益处，或者能够明显降低现有药物毒副反应。

### （五）仿制国内已上市药物

此类药物的立题原则必须同时符合下列 3 项规定：

---

1.目标品种的安全有效性确定，临床定位清晰。

2.目标品种在临床应用中未发生过与该品种相关的重大或严重不良事件。

3.国内已上市品种尚不能满足目标适应证的临床需求。

### 三、立题依据

抗菌药物的研发首先需确定清晰的临床需求，应通过对近期文献资料，包括对设定目标病原菌感染的发病情况、当前抗菌治疗疗效、患者预后以及设定的目标病原菌对当前抗菌治疗主要品种的耐药现状，以及用于目标病原菌感染治疗的抗菌药物的国外、国内研发进展等进行综合分析，系统阐述未满足的临床需求。在此基础上，各类抗菌药物的研发需明确阐述其立题依据并提供相应的立题依据资料。

#### (一) 1 类新药

1.新化合物的构效分析支持其对目标病原菌抗菌活性增强及/或安全性增高

(1) 对候选化合物进行结构与抗菌活性的构效关系研究、作用机制研究和毒性研究等，对于影响抗菌活性的主要结构位点重点进行分析。

(2) 对候选化合物致选择性耐药、诱导性耐药及致突变耐药进行预测分析，避免新药上市后迅速产生耐药性的可能。

(3) 参考文献资料对候选化合物各自结构的安全性做出全面分析。

---

(4) 对于改构项目，需重点与已上市同类药物进行比较，提供改构后化合物抗菌活性和/或安全性提高的依据。

在上述抗菌活性和安全性分析基础上与现有治疗药物相比，系统阐述药效和安全性提高，以及可能给患者带来新益处的依据。

## 2. 体外抗菌活性评价

通过对照比较候选新化合物和主流抗菌治疗品种对近期临床分离的目标病原菌的抗菌活性、作用特点等，对其抗菌活性是否高于或至少相仿于目前临床正在主要使用的安全有效的药物做出评价，并评价其作用特点。

对候选化合物进行近2~3年临床分离菌的每种不少于20株的目标病原菌的最低抑菌浓度（MIC）和最低杀菌浓度（MBC）测定，以及杀菌曲线和影响因素研究等，并与现用于目标病原菌感染的主要抗菌药品种进行对照比较。提供研发新化合物具有高于对照药抗菌活性或至少相仿的数据和对目标病原菌耐药菌株具有高效抗菌作用特点的依据。

## 3. 体内抗菌作用评价

需要通过对体内药效初筛资料等进行分析，对其体内抗菌活性是否高于或至少相仿于目前临床正在主要使用的安全有效的药物做出评价。

对候选化合物的主要目标病原菌的主要菌种进行动物（如小鼠）体内药效试验，并与现用于目标病原菌感染治疗的主要抗菌药品种进行对照比较，提供研发新化合物具有高于对照药体内抗

---

菌活性或至少相仿的资料依据。

#### 4.初步的安全性评价

需要结合候选新化合物的初步的动物单次给药和重复给药毒性实验资料，包括单次给药最大耐受剂量（maximum tolerated dose, MTD）和重复给药的长期毒性实验资料（如最大无副作用剂量（no observed adverse effects levels, NOAEL），与目标适应证主要治疗药物品种的相应参数进行比较，从而对其安全性是否高于或至少相仿于目前临床正在使用的安全有效的主要治疗药物做出评价。同时，需对新化合物可能的心脏毒性（如对钾离子通道的影响（hERG））和致基因突变毒性等做出初步评价。

#### 5.复方制剂抗菌作用的协同或相加及体内药代过程同步性评价

对于 1.5 类复方制剂除上述 1~4 项资料外，尚需同时提供①两个单药联合后对目标病原菌具有协同或相加的抗菌作用的依据，对于具有协同作用的需阐明作用机制；②两个单药在人体内药代动力学过程呈同步性的依据。

#### 6.整体预测情况

需要通过应用已有的科学评价手段，如 PK/PD 模型等，整合已有的数据，对其安全有效性做出评价。

### （二）2 类新药

在参照 1 类新药的要求对立题依据进行评价的基础上，在与已有给药途径进行系统比较的基础上，尚需重点阐述新给药途径

---

对药物药代动力学特征和安全性的影响、其预期的临床价值和途径改变后的适宜性。

### (三) 3 类新药

#### 1. 临床价值评价

需要通过对国外注册用的安全有效性资料、上市后的临床应用现状以及再评价资料等进行分析,系统阐述其在临床的使用价值。

#### 2. 国内外抗菌作用分析及国内有效性预测资料

需要对国内近 2~3 年目标适应证的临床分离菌的体外药理学资料、国内细菌耐药性监测资料以及目标适应证国内主要治疗品种的抗菌活性资料等进行分析,对同一目标适应证临床分离菌的抗菌活性测定结果的国内外资料进行比较并做出评价,据此预测其在国内应用的有效性。

#### 3. 优势评价

需要通过与国内外同类品种进行比较,对其临床优势做出评价。

### (四) 4 类新药

#### 1. 临床价值评价

需要通过对目标适应证近 2~3 年临床分离菌的药物敏感性情况、临床应用的安全有效性情况、目前的临床定位情况等进行分析,对目标品种的临床价值进行评价。

---

## 2.改变酸根或碱基的临床价值分析

需要通过基于其理化性质对改变酸根或碱基的支持情况、对安全有效性变化的预测情况等进行分析，系统阐述改变酸根或碱基的临床价值。

## 3.优势评价

需要通过变化前后的系统对比分析及与同类品种的对比分析，全面阐述其在质量控制、安全有效性及依从性方面的优势。

## (五) 5 类新药

### 1.临床价值评价

需要通过目标适应证近 2~3 年临床分离菌的药物敏感性情况、临床应用的安全有效性情况、目前的临床定位情况等进行分析，对目标品种的临床价值进行评价。

### 2.剂型改变的临床价值分析

需要通过基于其理化性质对不改变给药途径而仅改变剂型的支持情况、剂型改变对安全有效性的影响情况和依从性情况等进行分析，系统阐述改变剂型的临床价值。

### 3.优势评价

需要通过变化前后的系统对比分析及与同类品种的对比分析，全面阐述其在质量控制、安全有效性及依从性方面的优势。

## (六) 6 类仿制药

### 1.临床价值评价

需要通过目标适应证近 2~3 年临床分离菌的药物敏感性

---

情况、临床应用的安全有效性情况、目前的临床定位情况等进行分析，对目标品种的临床价值进行评价。

## 2. 目前国内同品种药物的产能和临床需要

需要通过对国内同一药物的生产能力和临床需要做出分析，阐明为何国内已上市品种不能满足目标适应证的临床需求，并预计需要增加的生产能力。