Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng

Research
Natural Medicine—Review

我国自主开发的抗菌新药临床管线最新进展

杨信怡[a,b,c,#,*]，李聪然[a,b,c,#]，王秀坤[a,b,c,#]，郑忠辉[d]，孙培译[a,b,c]，许春杰[a,b,c]，陈鲁妮[e]，蒋建东[f,g]，Staffan Normark[e]，Birgitta Henriques-Normark[e,h]，游雪甫[a,b,c,*]

[a] *Beijing Key Laboratory of Antimicrobial Agents/Laboratory of Pharmacology, Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China*
[b] *Division for Medicinal Microorganism-Related Strains, CAMS Collection Center of Pathogenic Microorganisms, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China*
[c] *State Key Laboratory of Bioactive Substances and Functions of Natural Medicines, Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China*
[d] *Shandong Xinhua Pharmaceutical Co., Ltd., Zibo 255005, China*
[e] *Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm SE-17177, Sweden*
[f] *State Key Laboratory of Bioactive Substances and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China*
[g] *Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China*
[h] *Clinical Microbiology, Karolinska University Hospital, Bioclinicum, Stockholm SE-17176, Sweden*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 13 July 2023
Revised 8 December 2023
Accepted 19 February 2024
Available online 24 March 2024

关键词
抗生素耐药
新抗生素
临床管线
WHO“优先”病原体
“重大新药创制”科技重大专项

摘要

抗生素耐药问题危及全球人类健康，需各国进一步采取切实行动。此背景下，最令人关注的一个问题是处于开发中的抗菌新药品种是否足够丰富。近期，尽管有多篇高质量综述介绍了全球抗菌新药临床管线研究动态，但没有任何一篇文章系统关注过我国自主研发、处于临床研究阶段的抗菌药物品种。本文全面介绍了2019年以来我国新获准上市及临床评价阶段抗菌新药的最新进展。文中信息主要通过官网搜索、商业数据库查询、文献检索、人员咨询等方式获得。本文共介绍和更新了截至2023年6月30日，我国17家制药企业和开发机构的20个抗菌新药管线的研究进展。其中，两个属传统抗生素类别的新药分别于2019年和2021年经国家食品药品监督管理局批准上市；而18个临床开发阶段的管线中，一个处于上市申请阶段、5个处于III期临床、6个处于II期临床、6个处于I期临床。这些临床研究阶段的候选药物，多数属于传统抗生素母核的改构药或药物单组分、两个是双作用活性的杂合抗生素、一个是重组抗菌蛋白。总之，本文分析认为，我国临床开发阶段的抗菌管线虽有17个，但多样性不足。藉此，希望我国制药企业和研究机构在未来的原创抗菌新药研发中，能推出更多市场前景良好、满足临床差异性需求的候选药物品种。

1. 引言

抗生素耐药是威胁全人类健康最严重的问题之一，经推算每年引起世界范围内约127万名患者病死，2019年约500万名患者的死亡与之相关[1]。为应对这一威胁，世界卫生组织（WHO）早在10年前便开始敦促其成员国采取

* Corresponding authors.
E-mail addresses: xinyiyang@imb.cams.cn (X. Yang), xuefuyou@imb.pumc.edu.cn (X. You).
# These authors contributed equally to this work.

英文原文：Engineering, 2024, 38(7): 52–68
引用本文：Xinyi Yang, Congran Li, Xiukun Wang, Zhonghui Zheng, Peiyi Sun, Chunjie Xu, Luni Chen, Jiandong Jiang, Staffan Normark, Birgitta Henriques-Normark, Xuefu You. An Update on the Clinical Pipelines of New Antibacterial Drugs Developed in China. *Engineering*, https://doi.org/10.1016/j.eng.2024.02.009

行动，以防止人类社会重返普通感染就足以致命的“抗生素前时代”[2]。随着时间的推移，人们日渐明确必须从“盾”和“矛”两方面持续努力，才可能遏制抗生素耐药的发生与发展。所谓“盾”，指防范抗生素耐药持续出现和传播的措施，诸如预防感染、减少抗生素滥用误用、控制疾病传播等。这些措施在延缓某些病原体的耐药性方面确实已取得了一些进展。然而，如果缺乏新型抗生素——所谓的“矛”，则会让人类遏制耐药性感染的努力大打折扣[3]。相对于限制抗生素的使用以防止耐药性的发生，更具进取性的措施是发现和开发新型抗菌药物，直接消除耐药菌尤其耐多药（MDR）“超级细菌”所引起的感染性疾病。2017年，WHO发布了急需开发新抗菌药物重点治疗的“优先”病原体清单[4]。该清单将12种对人类健康最具威胁性的致病菌（主要是MDR病原菌），按照对新药治疗需求的迫切程度和必要性划分成三个“优先”等级。其中，“紧要优先级”病原体包括耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌（CRAB）、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌（CRPA）、耐碳青霉烯类和耐第三代头孢菌素肠杆菌目细菌；“高等优先级”包括耐万古霉素屎肠球菌（*E. faecium*）、耐甲氧西林和万古霉素中介/耐药金黄色葡萄球菌（*S. aureus*）、耐克拉霉素幽门螺杆菌（*H. pylori*）、氟耐喹诺酮弯曲杆菌属、耐氟喹诺酮沙门氏菌属、耐第三代头孢菌素和耐氟喹诺酮淋病奈瑟菌；“中等优先级”则包括青霉素中介/耐药肺炎链球菌（PNSP）、耐氨苄西林流感嗜血杆菌、耐氟喹诺酮志贺菌属。迄今，许多国家负责其政策制订、基金资助、投资、研究、开发的组织和机构，已广泛参考该清单指导各自新抗菌药物的研究、发现和开发（R&D）。此外，某些广泛流行的耐药菌如结核分枝杆菌（Mtb）、非结核分枝杆菌（NTM）、艰难梭菌等，对公共卫生和临床治疗影响巨大，也被WHO和来自美国、印度、中国等国的专家认定为急需投资新药研发的“优先”级病原体。近期发表的几篇高质量综述，从全球抗菌药物临床管线的视角，对治疗该清单中“优先”病原体的候选新药进展进行了介绍[5–10]。但对于中国自主开发的抗菌药物，无论是上市批准状态还是临床管线，则介绍不全或缺乏动态更新。

过去几十年，由于我国的医疗系统和农业生产领域一度存在抗生素滥用和过度使用的情况，因此抗生素耐药性负担沉重[11]。此外，由于相对较高的耐多药和广泛耐药（XDR）结核分枝杆菌流行，我国的结核病（TB）控制也一直是个难题[12]。在抗生素高耐药率背景下，临床抗感染治疗中可用或可选择的有效药物日益受限，就此，我国制定了多个国家行动计划以加快开发更多的抗菌药物产品，尤其是那些具有传统或非传统抗菌作用方式（MoA）的新型产品[13]。2008年中华人民共和国科学技术部（MoST，简称科技部）、国家发展和改革委员会（NDRC）、财政部（MoF）、国家卫生健康委员会（NHC）联合组织并颁布了“重大新药创制”科技重大专项（NMPID，简称“重大新药创制”专项），作为国家行动的一部分，以鼓励包括抗菌药在内的各类创新药物的研发与产业转化[14]。从2008年至2020年，该专项针对十种危害中国人民健康的重大疾病（恶性肿瘤、心脑血管疾病、神经退行性疾病、糖尿病、精神疾病、自身免疫性疾病、抗生素耐药菌感染、结核病、病毒感染性疾病、其他高发疾病），共资助超3000项治疗相关项目[15]。过去十余年中，在“重大新药创制”专项及其他遏制抗生素耐药性的国家行动项目推动下，制药企业、慈善组织、投资机构等也加大了他们在抗菌药物研发中的投入，使我国进入临床研究的抗菌药物管线数量显著增加。此外，国家药品监督管理局[NMPA，前国家食品药品监督管理局（CFDA），简称国家药监局]在近几年，尤其自新型冠状病毒肺炎（COVID-19）暴发以来，更加关注感染性疾病防治产品的申报，加快了抗感染创新药物的评审与审批进度[16]。

本文汇总和介绍了由中国制药企业和机构自主开发，2019年1月1日至2023年6月30日期间获准上市及处于临床评价阶段的全部新型抗菌药物品种的最新进展，但对于已终止的项目和过去3年中无临床进展更新的品种予以剔除。应注意的是，文中所述新药品种，均指以往未在世界任何其他国家获得过人体药用上市许可的，各种新的化学药物、生物药物或药物组合。此外，那些由国外制药企业开发，授权在中国营销或在中国开展多中心临床试验评价的新药品种，均不在本文讨论之列。目前，由于大多数处在临床开发阶段的药物品种，我们尚无法获得其人体试验中的疗效、药代动力学（PK）和安全性数据，因此本文对所论及的各个新药管线或候选品种，并不做事无巨细的陈述，而只依据其开发过程中已公开的数据进行概述。如有相关信息披露，我们还会在文中强调这些药物管线可以治疗哪些“优先”病原体（来自WHO“优先”病原体清单或其他病原体清单），并明确其是否获得过国家新药创制项目（如“重大新药创制”专项）的资助。

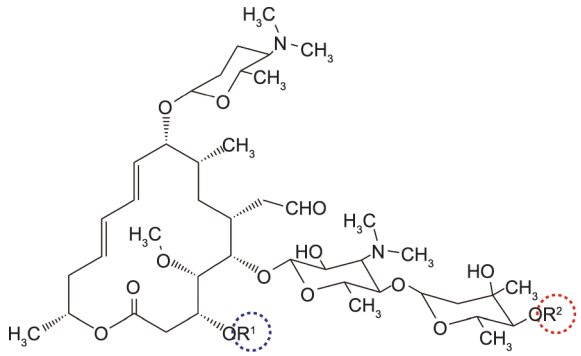
2. 抗菌药物临床管线的入选标准

入选本文的抗菌药物管线均为中国制药企业和机构创研和开发的产品，包括国内制药企业与国际公司、机构或

个人通过早期联合立项开发的药物，但不包括国外原研药企授权许可的专利药或仿制药。本文除对2019年1月1日至2023年6月30日期间获得国家药监局上市许可的抗菌药进行了介绍，还主要分析了在国内进行新药上市许可申请（NDA）和I~III期临床试验评价的抗菌新药管线。文中抗菌药物临床管线最新数据的来源包括：国家药监局官网药物数据库、商业数据库INSIGHT: China Pharma Data、制药企业和机构网站的新闻和公告、中英文学术文献、WHO抗菌药物管线报告（WHO Antibacterial Pipeline Report 2021）、“重大新药创制”专项项目报告或摘要[17]。考虑到某些品种因项目保密，公开披露的资料较少，且未申请过国家相关项目，我们也通过人员咨询等方式补充和核实了部分缺失信息。本文所介绍的这些抗菌药物包括治疗我国“优先”病原体急需开发的新型药物，并涵盖不同给药途径的药物制剂，包括口服、静脉（IV）注射、肌肉注射、吸入、皮肤和黏膜用药等。本文不包括报批药物的新制剂配方和前药，除非申请的是以往未涉及的抗菌新用途。有抗菌特性的抗体和抗血清也不在本文的讨论之列。

3. 2019年以来NMPA批准的抗菌新药

可利霉素（carrimycin）曾名生技霉素（shengjimycin、biotechspiramycin）、必特螺旋霉素或比特螺旋霉素（bitespiramycin），是一种含多组分、结构类似螺旋霉素（SPM）的16元环大环内酯类抗生素，最初由中国医学科学院和北京协和医学院（CAMS & PUMC）医药生物技术研究所（IMB，简称医科院药生所）的王以光教授等通过合成生物学技术开发[18]。可利霉素抑制细菌70S核糖体，其母核结构不算新颖，且多种主要组分为4″-异戊酰螺旋霉素（iso-SPM）类似物，其中iso-SPM III、II和I分别占37.7%、22.5%和7.4%。与螺旋霉素（含有主要成分SPM III、II和I）相比，可利霉素的三种组分都在末端糖基的位置含有一个4″-*O*-异戊酰基（图1），从而使其亲脂性更强、生物学活性更高。可利霉素体外对沙眼衣原体、肺炎衣原体、解脲支原体、肺炎支原体的最低抑菌浓度（MIC）范围为0.03~0.5 μg·mL^{-1}，与阿奇霉素对这些非典型病原体的活性相当。可利霉素的III期临床试验效果令人满意，结果显示相较于阿奇霉素，它的疗效和安全性均更为突出。因此，可利霉素口服片于2019年6月24日获得国家药监局批准，用于治疗由肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌等细菌，及支原体、衣原体等非典型病原体引起的急性气管支气管炎、急性鼻窦炎和其他上下呼吸道感染（表1 [19–20]）[21]。有意思的是，最新研究表明，可利霉素还对包括严重急性呼吸综合征冠状病毒2型（SARS-CoV-2）在内的人类冠状病毒（HCoV）表现出广谱抗病毒活性，目前正在对其进行治疗住院新冠肺炎患者的随机、多中心、安慰剂对照、双盲III期临床研究[22–23]。病毒感染后间隔加药、假型慢病毒颗粒感染、代谢标记等细胞水平的实验，都表明可利霉素可直接抑制病毒RNA的合成，可利霉素通过靶向一个或多个入胞后复制事件来防止多种HCoV对宿主细胞的感染，产生类似HCoV RNA聚合酶（RNAP）抑制剂瑞德西韦（RDV）的抗病毒效果[22]。



Component	R^1	R^2
iso-SPM III	$COCH_2CH_3$	$COCH_2CH(CH_3)_2$
iso-SPM II	$COCH_3$	$COCH_2CH(CH_3)_2$
iso-SPM I	H	$COCH_2CH(CH_3)_2$
vs		
SPM III	$COCH_2CH_3$	H
SPM II	$COCH_3$	H
SPM I	H	H

图1. 可利霉素（iso-SPM I~III）与螺旋霉素（SPM I~III）三种主要组分的结构比较。

康替唑胺（conteozolid, MRX-1）是一种新型口服噁唑烷酮类抗菌药，2021年6月1日获我国国家药监局上市许可，用于治疗革兰阳性菌引起的复杂皮肤和软组织感染（cSSTI）（表1）。临床前研究表明，该药（图2）与美国食品药品管理局（FDA）批准的第一种噁唑烷酮类抗生素利奈唑胺（LZD）相比，其导致的骨髓抑制、单胺氧化酶（MAO）抑制等不良反应较少[24]。2015年SENTRY抗菌药物监测项目的药敏试验数据显示，康替唑胺对WHO列为高、中等“优先”级的耐多药病原体[如耐万古霉素肠球菌（VRE）、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）、PNSP]具有良好的抗菌活性，对90%受试菌的最低抑菌浓度（MIC_{90}）为1 μg·mL^{-1}。此外，研究证明其对包括异烟肼耐药株（MIC_{90}为1 μg·mL^{-1}）在内的结核分枝杆菌亦具有良好活性[25]。在国内进行的多中心II期和III期临床试验发现，康替唑胺治疗cSSTI患者时，疗效不弱于利

表1 2019年1月—2023年6月我国国家药监局批准上市的抗菌新药

Name (alternate name)	Trade name	Marketing authorization holder(s)	Approved by (date)	Antibiotic class	Route of administration (recommended dosage for adults)	Indication	Expected activity against WHO priority pathogens			
							CRAB	CRPA	CRE	OPP
Contezolid (MRX-1)*	YouXiTai	MicuRx	NMPA (6/1/2021)	Oxazolidinone	Oral+IV*(800 mg every 12 h for 7–14 d)	cSSTI	N	N	N	A
Carrimycin (bitespiramycin)	BiTe	Tonglian	NMPA (6/24/2019)	Microlide	Oral (400 mg once daily for 14 d)	URI	N	N	N	NA

Innovation				Funded by	Expected mechanism of action	Potential advantage(s) relative to original drug
NCR	CC	T	MoA	NMPID		
–	–	–	–	★	Preventing the initiation of bacterial protein synthesis by binding of 50S subunit near the interface with the 30S subunit [19]	Better safety, less adverse effects, such as myelosuppression and monoamine oxidase (MAO) inhibition
–	–	–	–	★	Inhibiting bacterial protein biosynthesis by binding of 50S ribosomal subunit [20]	Better efficacy and safety, showing broad-spectrum antiviral activity

A: active; CC: chemical class; CRE: carbapenem-resistant Enterobacterales; cSSTI: complicated skin and soft tissue infections; N: not or insufficiently active; NA: activity not assessed; NCR: no cross-resistance to other antibiotic classes; OPP: other priority pathogens on the WHO priority pathogens list (high and medium priority); T: new target; URI: upper respiratory infection; –: criterion not fulfilled; *: there is a prodrug of contezolid, contezolid acefosamil (MRX-4), being developed; its route of administration is intravenous, and its therapeutic efficacy and safety on acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) patients and diabetic foot infection patients is currently under multinational phase-3 investigations; ★: supported by NMPID during development.

奈唑胺，但血液学不良反应方面则显示出比后者更高的安全性[26–27]。目前，多项跨国III期临床研究正在评价康替唑胺及其静脉剂型MRX-4（康替唑胺磷酸盐前药，图2）治疗急性细菌性皮肤和皮肤结构感染（ABSSSI）以及糖尿病足感染的疗效和安全性[28]。此外，康替唑胺的毒性较小，且对耐药结核分枝杆菌（DR-Mtb）具有良好活性，未来也可能用于耐多药/广泛耐药结核病的治疗[29–30]。

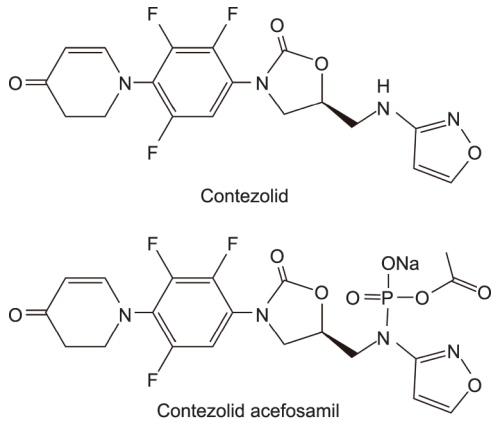


图2. 康替唑胺（MRX-1）和康替唑胺磷酸盐前药（MRX-4）的结构。

4. 申请上市许可和临床试验阶段的抗菌新药

在本文的数据汇总日期内，有1种生物药物，即重组溶葡萄球菌蛋白酶（r-lysostaphin）向国家药监局提交了上市许可申请，另有17种新型抗菌化学实体或药物组合正在进行I~III期临床试验评价（表2 [28,31–39]和表3 [19,40–42]）。这17种临床试验阶段的抗菌候选药物中，有10种有望治疗某些WHO“优先”病原体引起的感染，6种可用于治疗结核病，1种可治疗抗生素敏感（DS）和耐药（DR）的其他病原菌引起的感染[图3（a）]。其中，TNP-2198等几个药物虽既可用于WHO“优先”病原体所致感染的治疗，又可用于治疗其他类重要病原体（如艰难梭菌）引起的感染，但在分类时，仅将其统计在WHO“优先”病原体治疗用药中。

溶葡萄球菌蛋白酶含246个氨基酸残基[分子量（MW）≈ 27 kDa]，是一种源自细菌的抗菌蛋白（也称细菌素），最初从凝固酶阴性葡萄球菌（CNS）中分离得到，溶解细胞壁的能力很强，对WHO“优先”病原体金黄色葡萄球菌具有杀菌活性[31]。该酶属于含锌离子的单链内肽酶，主要通过裂解联结相邻*N*-乙酰胞壁酸的甘氨酸五肽桥第3和第4位Gly残基间的酰胺键而发挥溶菌作用，而该肽键桥几乎只存在于金黄色葡萄球菌的细胞壁肽聚糖结构中[43]。上海高科生物工程有限公司（简称上海高科）开发的r-lysostaphin利用大肠杆菌表达体系获得，计划作为局部用药治疗金黄色葡萄球菌引起的医院和社区浅表性创伤和烧伤感染。尽管r-lysostaphin作为外用药物的I~III期临床试验数据尚未公开披露，但用该蛋白生产的消毒产品，如商品名为百克瑞和新净界（XinJingJie）的喷雾剂和漱口水早已在国内上市，上述商品用于成人和儿童皮肤、黏膜（鼻腔和口腔）部位的消毒与清洁，预防金黄色葡萄球菌的携带、定殖[44]。

表2 我国针对WHO及其他“优先”病原体申请上市许可和临床开发中的抗菌新药管线

Name (alternate name)	Phase	Developer	Antibiotic class	Route of administration	Expected indication(s)	Expected activity against WHO priority pathogens				Expected activity against priority pathogens beyond WHO list*	Innovation				Funded by NMPID	Expected mechanism of action	Potential advantage(s) relative to original drug
						CRAB	CRPA	CRE	OPP		NCR	CC	T	MoA			
Recombinant lysostaphin	NDA	Shanghai Hi-Tech Bioengineering	Endopeptidase	Topical use	Staphylococcal infections of skin or mucous membranes	N	N	N	A	na	√	√	√	√	★	Hydrolyzing the pentaglycine cross-bridge in the cell-wall peptidoglycan of *S. aureus* [31]	NA
TNP-2092 (CBR-2092)	3/2 in the USA and in China	TenNor Therapeutics	Rifamycin-quinolizinone hybrid	Oral+IV	Implanted-medical-device-associated bacterial biofilm infections, ABSSSI, cirrhosis hepatic encephalopathy, and IBS-D	N	N	N	A	NA	–	–	–	–	★	Inhibiting RNAP, DNA gyrase, and topoisomerase IV [32]	Dual target activity, wider antibacterial spectrum, and lower spontaneous mutation rate
Funobactam (XNW-4107)+imipenem + cilastatin	3 in China, 1 in the USA	Sinovent	BLI+β-lactam (carbapenem)/degradation inhibitor	IV	cUTI including AP, HAP/VAP	A#	A#	A#	N	NA	–	–	–	–	★	Inhibiting β-lactamase, targeting PBPs, inhibiting renal dehydropeptidase I [33]	Better ability to inhibit OXA-24/40-like β-lactamases
Benapenem	2/3	Sihuan Pharmaceutical	β-lactam (carbapenem)	IV	cUTI including AP, CAP	N	N	N	NA	NA	–	–	–	–	★	Targeting PBPs [34]	Long serum half-life, well tolerance
Rifasutenizol (TNP-2198)	3	TenNor Therapeutics	Rifamycin-nitroimidazole conjugate	Oral	*H. pylori* infection, BV, and *C. difficile* diarrhea	N	N	N	A	*C. difficile*	–	–	–	–	★	Inhibiting RNAP, interacting with the DNA template strand, forming a hydrogen bond with a base of the DNA template strand [35]	Dual target activity, wider antibacterial spectrum, and lower spontaneous mutation rate
FL058 (WX189) + meropenem	2	WuXi AppTec/Qilu Pharmaceutical	BLI+β-lactam	IV	cUTI, AP	N	N	A*	N	NA	–	–	–	–	★	Inhibiting β-lactamases, targeting PBPs [36]	Showing activity against some bacteria expressing MBLs

续表

Name (alternate name)	Phase	Developer	Antibiotic class	Route of administration	Expected indication(s)	Expected activity against WHO priority pathogens				Expected activity against priority pathogens beyond WHO list*	Innovation				Funded by NMPID	Expected mechanism of action	Potential advantage(s) relative to original drug
						CRAB	CRPA	CRE	OPP		NCR	CC	T	MoA			
Litazolid (LT-01)	1/2	Guangdong Jincheng Jinsu Pharmaceutical	Oxazolidinone	Oral	cSSTI	N	N	N	A	NA	−	−	−	−	★	Preventing the initiation of bacterial protein synthesis by binding of 50S subunit near the interface with the 30S subunit [19]	Reduced bone marrow inhibitory toxicity
Zifanocycline (KBP-7072)	1/2	KBP BioSciences / Shandong Hengli	Tetracycline	Oral+IV	ABSSSI, CAP, cIAI	A	N	N	A	NA	−	−	−	−	★	Inhibiting bacterial protein biosynthesis by binding of 30S ribosomal subunit [37]	Better activity against MDR bacteria
Polymyxin E_2 (E_2 colistimethate sodium)	1	China State Institute of Pharmaceutical Industry/Chiatai Tianqing	Polymyxin	IV	MDR-G-bacterial infections	A	A	A	NA	NA	−	−	−	−	★	Binding to the outer membrane of Gram-negative bacteria, disrupting membrane integrity [38]	Higher safety and stronger antibacterial activity
MRX-8 (PMB-8)	1	MicuRx	Polymyxin	IV	MDR-G-bacterial infections	A	A	A	NA	NA	−	−	−	−	★	As described in Polymyxin E_2	More favorable PK/PD and enhanced efficacy against *P. aeruginosa* and *A. baumannii*
ASK0912 (IMB-0912)	1	Aosaikang (ASK) Pharm/Institute of Medicinal Biotechnology CAMS & PUMC	Polymyxin	IV	MDR-G-bacterial infections	A	A	A	NA	NA	−	−	−	−	★	As described in Polymyxin E_2	Increased efficacy and decreased toxicity
HRS-8427	1	Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals	β-lactam (cephalosporins)	IV	UTI, HAP/VAP	A	A	A	NA	NA	−	−	−	−	?	Targeting PBPs [39]	NA

A: active; AP: acute pyelonephritis; BV: bacterial vaginosis; CAP: community-acquired pneumonia; CC: chemical class; cIAI: complicated intraabdominal infections; CRE: carbapenem-resistant *Enterobacterales*; cSSTI: complicated skin and soft tissue infections; cUTI: complicated urinary tract infection; G-: Gram negative; HAP: hospital-acquired pneumonia; IBS-D: irritable bowel symptom-diarrhea; MoA: mode of action; N: not or insufficiently active; na: not applicable; NA: activity not assessed; NCR: no cross-resistance to other antibiotic classes; OPP: other priority pathogens on the WHO priority pathogens list (high and medium priority); T: target; URI: upper respiratory infection; UTI: urinary tract infection; VAP: ventilator-acquired pneumonia; −: criterion not fulfilled; ★: supported by NMPID funding during development; ?: possibly supported by NMPID during development; #: active against OXA-producing *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, and Enterobacteriaceae; *: active against KPC-2, KPC-2, NDM-1, and OXA-181-producing Enterobacteriaceae.

对WHO“优先”病原体有抗菌活性的10种临床评价候选新药中，分别有3种处于III期临床研究阶段、3种处于II期临床研究阶段、4种处于I期临床研究阶段[图3（a）]。如按抗菌谱对这10种抗菌新药进行分类，可发现其中有2种可治疗革兰阳性球菌引起的感染，6种可治疗革兰阴性杆菌引起的感染，其余2种则具有广谱抗菌治疗活性[图3（b）]。图3（c）和（d）显示了根据化合物类别划分的药物候选物数量和针对结核分枝杆菌具有活性的药物候选物数量。III期临床研究阶段的三种药物中，丹诺医药公司（简称丹诺医药）开发的TNP-2092和Rifasutenizol（TNP-2198）均属于双活性杂合抗生素，用于治疗包括MRSA在内的革兰阳性球菌引起的植入医疗器械相关感染，及微需氧菌或厌氧菌引起的感染。另一种药物则是苏州信诺维医药科技股份有限公司（简称苏州信诺维）开发的Funobactam（XNW4107）联合亚胺培南-西司他丁，属新型β-内酰胺酶抑制剂（BLI）加碳青霉烯的药物组合，目前正在进行抗革兰阴性杆菌感染的治疗评价。

表3 我国针对MDR-TB临床开发中的抗菌新药管线

Name (alternate name)	Phase	Developer	Antibiotic class	Route of administration	Expected indication(s)	Expected activity against pathogens beyond Mtb*	Innovation				Funded by NMPID	Expected mechanism of action	Potential advantage(s) relative to original drug
							NCR	CC	T	MoA			
Sudapyridine (WX-081)	3	Shanghai Jiatan Biotech (a subsidiary of Guangzhou JOYO Pharma)	Bedaquiline	Oral	MDR-TB	NA	−	−	−	−	★	Inhibiting Mtb ATP synthase [40]	Better safety and lung exposure, lower risk of QTc interval prolongation
Pyrifazimine (TBI-166)	2	Institute of Materia Medica CAMS & PUMC/TB Alliance	Riminophenazine (clofazimine analog)	Oral	MDR-TB	NA	−	−	−	−	★	Appearing to be multi-model, likely interfering with electron transfer chain on mycobacterial outer membrane [41]	Better efficiency and safety with reduced tissue discoloration and improved patient compliance
TBI-223	1/2 in USA	Institute of Materia Medica CAMS & PUMC/TB Alliance	Oxazolidinone	Oral	MDR-TB	NA	−	−	−	−	★	Preventing initiation of bacterial protein synthesis by binding 50S subunit near the interface with the 30S subunit [19]	Superior safety and wider therapeutic window with reduced inhibition of mammalian MPS
JBD0131 (WX-WH0131)	1/2	Sichuan University/ Jumbo Drug Bank	Nitroimidazole	Oral	MDR-TB	NA	−	−	−	−	★	Inhibiting the synthesis of methoxy- and keto-mycolic acid through the mycobacteria F420 system and generating nitrous oxide [42]	Improved physicochemical and PK properties, better safety
OTB-658	1	Institute of Materia Medica CAMS & PUMC/Beijing Union Second Pharmaceutical Factory	Oxazolidinone	Oral	MDR-TB	NA	−	−	−	−	★	As described in TBI-223 row	Superior efficiency with favorable PK profiles
Aulimanid (YF-49-92.MLS)	1	Nanjing Changao Pharmaceutical Science and Technology	Nitroimidazole	Oral	TB	NA	−	−	−	−	★	As described in JBD0131 row	Better solubility, more favorable PK parameters

ATP: adenosine 5'-triphosphate; CC: chemical class; MoA: mode of action; MPS: mitochondrial protein synthesis; NA: activity not assessed; NCR: no cross-resistance to other antibiotic classes; T: target; URI: upper respiratory infection; −: criterion not fulfilled; ★: supported by NMPID funding during development.

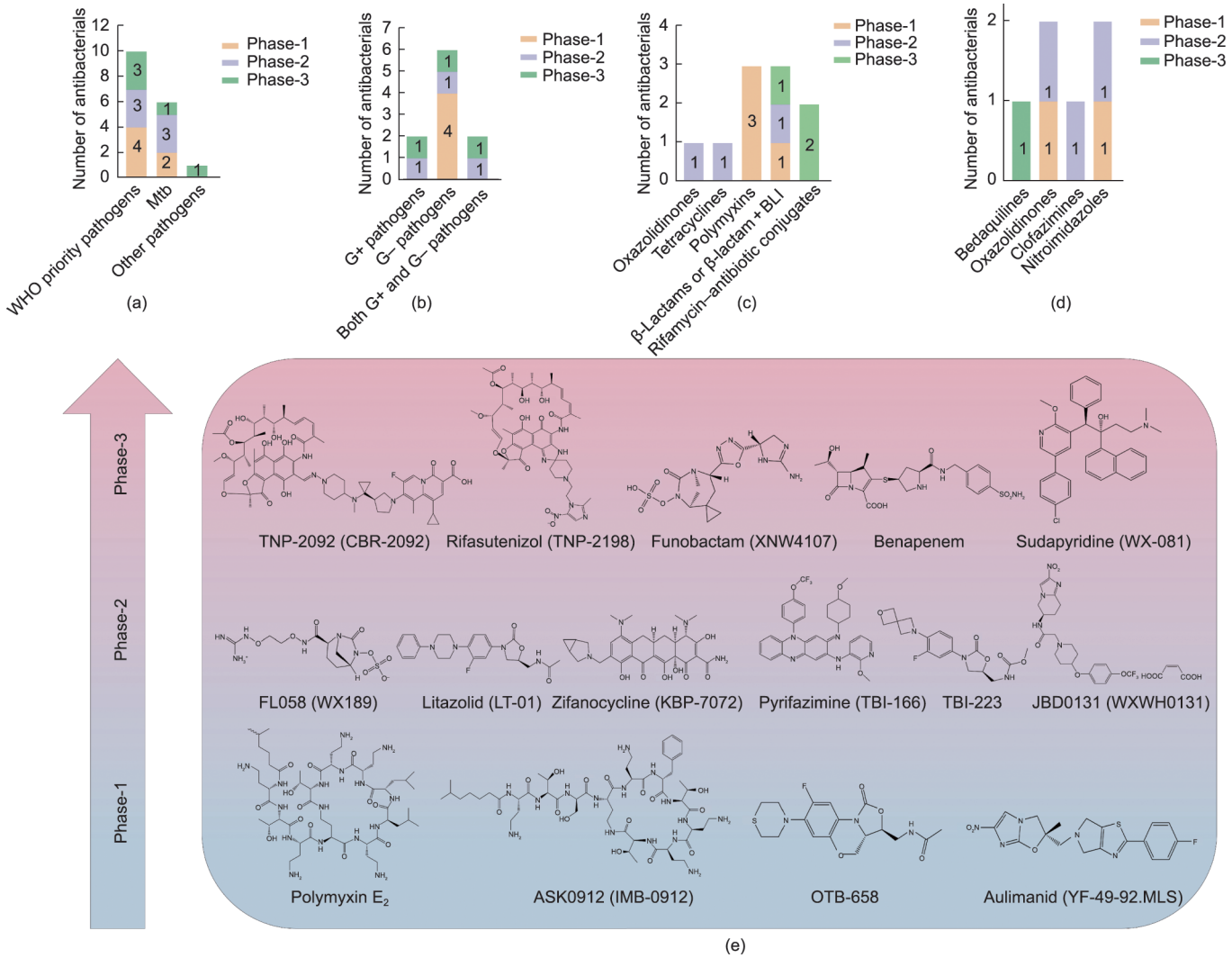


图3. 我国临床开发中的抗菌新药管线及分类统计结果。（a）根据药物候选物对世界卫生组织（WHO）“优先病原体”、结核分枝杆菌（Mtb）或其他病原体的活性统计的药物候选物数量。（b）根据药物候选物对WHO优先病原体的活性统计的药物候选物数量：G+（革兰氏阳性）病原体包括葡萄球菌和链球菌；G-（革兰氏阴性）病原体包括耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌（CRAB）、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌（CRPA）和耐碳青霉烯类肠杆菌科。（c）根据化合物类别统计的药物候选物数量。（d）根据化合物类别统计的对结核分枝杆菌（Mtb）具有活性的药物候选物数量。（e）由中国开发者开发的处于I期至III期临床试验阶段的抗菌药物的公开结构。

5. 对WHO“优先”病原体有抗菌活性的III期临床候选新药

TNP-2092，又名CBR-2092，是利福霉素和氟喹诺酮的缀合物[图3（e）]，具双重抗菌作用，最早由美国康布雷制药公司（Cumbre Pharmaceuticals）合成[32]。2009年该公司解散，TNP-2092被丹诺医药收购，因其在开发初期即被中国药企接手，故符合本综述入选标准（详见第2节）[45]。TNP-2092含有环丙沙星和利福平（RFP）两个药效团，但开发者认为该杂合抗生素在多个方面优于利福平和环丙沙星这两个药物的简单联合[32,46]：①它对细菌RNA聚合酶、DNA聚合酶、拓扑异构酶IV的三重靶向活性强而且相对均衡；②它不存在两个药物药代动力学属性不同步的潜在问题，而两个单药联用时会经常出现不同步性；③它不是外排泵（如NorA或MepA）的有效底物，因此对外排系统突变介导耐药性的细菌依然有抑制活性；④没观察到由它引起的hERG抑制和CYP3A4同工酶诱导有关的安全性问题。此外，其喹唑啉酮母核对拓扑异构酶IV的ParCS80F突变体仍有抑制活性，但环丙沙星是不具备这种活性的，因此可以解释为何环丙沙星单用或联用利福平都无法抑制的耐药菌株却可以被TNP-2092有效抑制[47]。体外和体内条件下，与利福平和环丙沙星单用或联合使用相比，TNP-2092均对包括金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌（CNS）在内的浮游和生物膜形式的革兰阳性菌表现出同等或更优的抗菌活性，这些细菌通常因生物膜定殖而引发植入性医疗器械的相关感染。体外研究显

示，TNP-2092对人工关节感染（PJI）相关葡萄球菌[包括MRSA和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌（MRCNS）]的最小抑制浓度、最小杀菌浓度（MBC）、最小生物膜杀菌浓度（MBBC）值如下：MIC_{50}s/MIC_{90}s ≤ 0.0075~0.015/0.008~0.5 μg·mL^{-1}、MBC_{50}s/MBC_{90}s 为 0.015~0.5/0.125~4 μg·mL^{-1}、$MBBC_{50}$s/$MBBC_{90}$s 为 0.06~0.5/0.25~2 μg·mL^{-1} [32,45–48]。截至2020年年底，TNP-2092静脉注射用粉针剂已相继获得美国FDA的合格传染病产品（QIDP）、快速通道和孤儿药（治疗细菌PJI）认证[49]。TNP-2092的静脉制剂目前正在美国进行III期临床研究，评价其治疗植入医疗器械相关的细菌生物膜感染，包括MRSA引起的各种人工关节感染[50]。同时，静脉给药或口服剂型的TNP-2092已在美国和中国进入中期或晚期临床开发阶段，其中II/III期用于治疗ABSSSI、肝硬化肝性脑病和肠易激综合征腹泻（IBS-D）[46,49]。

除了TNP-2092，利福霉素和甲硝唑的缀合物TNP-2198是丹诺医药正在开发的另一款双活性杂合抗生素。该杂合抗生素含有利福霉素母核，该母核通过具有乙烯基的接头在3位与甲硝唑偶联[图3（e）]，作用于RNAP上的利福霉素结合位点和RNAP活性中心裂缝中的DNA模板链，从而抑制RNA的合成。TNP-2198对包括金黄色葡萄球菌（MIC范围为0.015~0.03 μg·mL^{-1}）、幽门螺杆菌（MIC_{90}s 为 0.125~0.5 μg·mL^{-1}）、艰难梭菌（MIC_{90} 为 1 μg·mL^{-1}）、阴道加德纳菌（MIC_{90}为0.06 μg·mL^{-1}）、结核分枝杆菌（MIC为0.016 μg·mL^{-1}）在内的多种需氧、微需氧、厌氧菌表现出广谱抗菌活性[35,51]。一项临床前研究显示，TNP-2198中缀合的利福霉素和硝基唑双药效团具有显著的协同抗菌作用，良好地表现在其抗菌活性较利福霉素和硝基唑两个单药的1∶1摩尔混合物更强，对耐利福霉素和硝基咪唑类药物的耐药菌株有抗菌活性[35]。TNP-2198经静脉注射和口服后，在胃、大肠、阴道的组织中和内容物（或分泌物）中高分布，适用于消化道感染或细菌性阴道病（BV）的治疗。2022年年底，丹诺医药公司宣布在国内成功完成口服TNP-2198治疗幽门螺杆菌感染的II期临床试验，进入III期临床研究。该公司官网最新信息显示，TNP-2198已被美国FDA针对幽门螺杆菌感染授予QIDP地位[52]。不过，截至本文定稿前，TNP-2198在临床I/II期研究中的药代动力学、药效学（PD）、安全性数据尚未公布。

XNW4107是一种新型非β-内酰胺类β-内酰胺酶抑制剂，含二氮杂双环辛烷（DBO）骨架[图3（e）]，属第二代酶抑制剂，代表性药物为阿维巴坦（avibactam）和瑞来巴坦（relebactam，也译为雷利巴坦）。第二代酶抑制剂可以恢复和增强β-内酰胺类抗生素对许多产Ambler A、C、D类丝氨酸β-内酰胺酶细菌的抗菌活性，通常这些细菌对含经典β-内酰胺环的第一代酶抑制剂不具敏感性[53]。单用XNW4107无抗菌活性，苏州信诺维正在开发其与亚胺培南-西司他丁（imipenem-cilastatin）联用的复方，治疗包括耐碳青霉烯耐药杆菌在内的细菌感染。一项在北京大学第一医院完成的临床前研究显示，XNW4107联合亚胺培南对耐碳青霉烯细菌表现出很强的体外抗菌活性，尤其对耐碳青霉烯的鲍曼不动杆菌（n = 106）和肺炎克雷伯菌（n = 54）的MIC_{90}分别为8 μg·mL^{-1}和2 μg·mL^{-1}，是单用亚胺培南MIC_{90}的1/16和1/128。参考美国临床和实验室标准协会（CLSI）药敏指南中细菌对亚胺培南的耐药界值（≥ 8 mg·L^{-1}），联用8 μg·mL^{-1}的XNW4107时，使亚胺培南不敏感及耐药的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌耐药分离株对亚胺培南的耐药率从91.1%~100%降至3.7%~37.6%。针对KPC-2（A类β-内酰胺酶）、AmpC_AB和AmpC_PA（C类β-内酰胺酶），XNW4107表现出与阿维巴坦和瑞来巴坦相当的体外抑酶活性，IC_{50}范围为0.13~0.88 μmol·L^{-1}。而令开发企业受到鼓舞的是，XNW4107抑制OXA-24/40样β-内酰胺酶（D类β-内酰胺酶）的能力远优于阿维巴坦和瑞来巴坦，XNW4107对这类酶的IC_{50}（半最大抑制浓度）约为1.4 μmol·L^{-1}，而阿维巴坦和瑞来巴坦的IC_{50}则分别为27.7~38.7 μmol·L^{-1}和大于200 μmol·L^{-1} [33]。不过，尚无证据显示XNW4107可以抑制金属-β-内酰胺酶（MBLs，B类β-内酰胺酶）。目前，开发企业正在美国和中国进行III期临床试验，评价XNW4107联合亚胺培南-西司他丁对医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎（HAP/VAP）的治疗研究（NCT05204368），以及对革兰阴性菌等引起的包括肾盂肾炎在内的复杂尿路感染（cUTI）的治疗研究（CXHL2200420）。

6. 对WHO“优先”病原体有抗菌活性的II期临床候选新药

FL058，又称WX189，也是一种基于DBO结构的新型非β-内酰胺类β-内酰胺酶抑制剂[图3（e）]，最初由药明康德（WuXi AppTec）合成，后转让给齐鲁制药有限公司（简称齐鲁制药）开发。根据FL058发明专利（CN 109311881B）中提供的有限体外和体内数据，显示该化合物与大多数DBO结构的酶抑制剂类似，对产KPC-2或OXA-181（D类β-内酰胺酶）的耐碳青霉烯类肠杆菌目菌

株（CRE），以及一些表达MBL [如NDM-1（B类β-内酰胺酶）]的肺炎克雷伯菌株均有抑酶活性，但后者对阿维巴坦不敏感[36,54]。目前，国内正在开展FL058联合美罗培南静脉给药的II期临床研究（CTR20212255），评价该复方对包含急性肾盂肾炎（AP）在内的因肠杆菌目细菌引起的复杂性尿路感染的治疗研究[55]。

利他唑酮（LT-01）是一种新型噁唑烷酮类抗生素[图3（e）]，其开发的初衷是希望保持这类药物良好药效的同时，降低现有品种（如利奈唑胺）的骨髓抑制毒性[56–57]。一项纳入含110株MRSA、116株耐甲氧西林表皮葡萄球菌（MRSE）、37株PNSP、14株耐万古霉素粪肠球菌（VREFA）、21株耐万古霉素粪肠球菌（VRTFM）共计859株临床革兰阳性菌的体外抗菌实验显示，利他唑酮的抗菌活性与利奈唑胺类似，两药的MIC_{90}s均为0.25~4 μg·mL^{-1} [58]。在治疗VRE全身感染小鼠和MRSA感染的急性肺炎小鼠的研究中，利他唑酮的50%有效剂量（ED_{50}；即保护50%小鼠免于死亡的剂量）为4.441 mg · kg^{-1}和9.550 mg · kg^{-1}，利奈唑利为6.656 mg·kg^{-1}和13.843 mg·kg^{-1}，也反映出两药的体内抗菌药效相当[59]。近期，利他唑酮的开发企业（广东金诚金素制药有限公司）简要提及了I期临床试验中该药在人体耐受性和安全性方面的良好表现，披露患者单次服用该药高达1600 mg时，未观察到骨髓抑制相关的不良反应[56]。自2022年年底以来，利他唑酮干混悬液治疗革兰阳性菌感染的研究已在国内进入II期临床试验阶段（CXHL2018L02182）[60]。

Zifanocycline（KBP-7072）是山东亨利医药科技有限责任公司（简称山东亨利）正在开发的一种新型半合成氨甲基四环素[图3（e）]，具有广谱抗革兰阳性菌和革兰阴性菌活性。近期，包括2019年SENTRY抗菌药物监测项目在内的药敏试验数据显示，zifanocycline对多种MDR病原体，甚至WHO“优先”病原体清单中所列的病原，表现出强大的体外抗菌活性，如耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌（MIC_{50}/MIC_{90}, 0.5/1 μg·mL^{-1}），产超广谱β-内酰胺酶（ESBL）大肠埃希菌（MIC_{50}/MIC_{90}, 0.25/1 μg·mL^{-1}），产ESBL肺炎克雷伯菌（MIC_{50}/MIC_{90}, 0.5/2 μg·mL^{-1}），头孢他啶不敏感阴沟肠杆菌复合群（MIC_{50}/MIC_{90}, 0.25/0.5 μg·mL^{-1}），耐四环素肠杆菌目细菌（MIC_{50}/MIC_{90}, 1/4 μg · mL^{-1}），MRSA（MIC_{50}/MIC_{90}, 0.06/0.12 μg·mL^{-1}），耐四环素金黄色葡萄球菌（MIC_{50}MIC/$_{90}$, 0.06/0.25 μg·mL^{-1}），万古霉素不敏感粪肠球菌（MIC_{50}/MIC_{90}, 0.03/0.03 μg·mL^{-1}），耐青霉素、红霉素和四环素的肺炎链球菌（MIC_{50}/MIC_{90}, ≤ 0.015/0.03 μg·mL^{-1}），耐大环内酯类抗生素无乳链球菌（MIC_{50}/MIC_{90}, ≤ 0.015/0.03 μg·mL^{-1}）[61–63]。从实验动物和I期临床研究中测得的线性剂量PK/PD特征参数均支持zifanocycline适合每日单次口服或静脉给药[64–65]。研究者通过对健康志愿者进行为期10天的多剂量递增（“剂量爬坡”）试验，发现该药治疗剂量宜不超过200 mg·d^{-1} [64]。PK/PD和达标概率（PTA）分析表明，zifanocycline在50 mg剂量下治疗革兰阳性菌感染有效，在200 mg剂量水平治疗革兰阴性菌感染有效[61,65]。2016年，美国FDA给予zifanocycline QIDP和快速通道认定[66]。目前，该药的口服和静脉注射剂已在美国和我国进入II期临床开发阶段，正在评价其治疗ABSSSI、社区获得性细菌性肺炎（CAP）、复杂腹腔感染（cIAI）的临床表现[61,67]。

7. 对WHO“优先”病原体有抗菌活性的I期临床候选新药

由于MDR（甚至XDR）革兰阴性菌在医院和社区的不断涌现和传播，多黏菌素类抗生素重新成为治疗这些“超级细菌”感染的最后手段。然而，目前临床治疗中仅可使用的多黏菌素B（PMB）和黏菌素（多黏菌素E）却因肾毒副作用和治疗窗狭窄而令其应用倍受限制。因此对药企而言，开发安全性更高、疗效和PMB和黏菌素相当甚至更优的多黏菌素类药物颇具吸引力[38]。MRX-8是苏州信诺维正在开发的一款新型PMB类药物，它是一种前药。相较于PMB的结构，MRX-8通过酯键连接了一个脂肪酰尾链，通过脱酯反应可产生毒性较低的代谢产物，但又不影响其抗菌活性。在2017—2020年间从美国和中国129家医院和医疗中心收集的大量革兰阴性临床分离菌（n = 2079）开展的几项临床前研究中，评价了MRX-8和对照品（黏菌素和PMB）的体外抗菌活性，结果显示MRX-8对包括耐多药菌株和碳青霉烯耐药株在内的几乎所有受试革兰阴性菌，均表现出比黏菌素和PMB更强或相当的体外抗菌活性。其中，MRX-8对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌、耐碳青霉烷类铜绿假单胞菌、耐美罗培南肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌为代表的耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌的MIC_{50}/MIC_{90}分别为0.5/1 μg · mL、0.5~1/1 μg · mL、0.06~0.125/0.25~0.5 μg·mL^{-1} [68–69]。研究人员利用革兰阴性菌感染中性粒细胞减少症小鼠制备腿部感染模型和肺部感染模型，对MRX-8和PMB进行PK/PD研究，结果显示两药在0.156~10 mg·kg^{-1}这样宽的给药剂量范围内，血药峰浓度（C_{max}）和0 h至原形药全部消除时的血药-时间曲

线下面积（$AUC_{0-\infty}$）均呈线性，且彼此的$AUC_{0-\infty}$暴露值相似（0.22~12.64 mg·h·L^{-1}和0.12~13.22 mg·h·L^{-1}）。通过分析MRX-8抗大肠埃希菌ATCC25922的剂量-效应关系，研究者发现其游离药物的C_{max}/MIC和AUC/MIC比值与其疗效密切相关。在大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌造模的腿部感染动物模型中，随着给药剂量的增加，MRX-8和PMB都表现出了更强的抗菌疗效。尽管两药在动物体内完全抑制大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌感染所需的游离药物AUC（*f*AUC）/MIC比值相当，但MRX-8完全抑制铜绿假单胞菌和鲍曼氏杆菌所需的游离药物AUC（*f*AUC）/MIC比值要低于PMB，这表明MRX-8对后两种菌引起的感染治疗效果更好。利用肺部感染模型研究时，实验人员观察到当两药达到相似的*f*AUC暴露时，MRX-8显示出比PMB更优的体内活性[70]。2020年11月在美国启动的MRX-8 I期临床试验（NCT04649541）目前已接近尾声，但受试者相关的安全性、耐受性、PK数据尚未披露[71]。另一项健康受试者静脉注射MRX-8的I期临床试验正在国内进行，原预计于2023年完成[72]。截至目前，MRX-8的具体结构尚未公开。

目前市售的黏菌素（多黏菌素E）是含有至少11种单组分的混合物，每种组分具有的支链和非支链N-末端脂肪酰基各不相同。其中，多黏菌素E_1（黏菌素A）和多黏菌素E_2（黏菌素B）是两种主要组分，约占黏菌素混合物的85%，后者在总含量中的比例远低于前者（5%~20%和50%~75%）[38,73]。根据文献中报道的多黏菌素诱导肾毒性方面有限的化学生物学信息，显示两组分之间虽然仅存在一个亚甲基（—CH_2—）的差异，但多黏菌素E_2诱导人类HK-2细胞（正常肾脏来源的一种近端肾小管细胞系）凋亡的作用是多黏菌素E_1的1/3 [38]。尽管鲜有研究对比多黏菌素E_2、多黏菌素E_1、黏菌素之间体外、体内抗菌活性的差异，但20世纪80年代有一项研究表明，三者虽对大多数受试菌的体外抗菌活性相同，但多黏菌素E_2对部分肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌菌株的MIC是多黏菌素E_1和黏菌素的1/2 [74]。总之，以往研究显示，多黏菌素E_2作为一种单组分药物，比上市药物黏菌素具有更高的安全性或更强的抗菌活性。多黏菌素E_2的前药多黏菌素E_2甲磺酸盐最初由中国医药工业研究总院有限公司（CSIPI，简称国药医工总院）开发为候选新药，后转让给正大天晴药业集团股份有限公司（简称正大天晴）进一步开发。目前，一项考察健康成年受试者注射多黏菌素E_2甲磺酸盐的耐受性、安全性和PK特征的I期临床研究正在国内进行（CXHL1700355）。

ASK0912（IMB-0912）是一种新型多黏菌素衍生物，其多肽环与天然的多黏菌素S_1相同，但脂肪酰尾链不是6-甲基辛酸（6-MOA），而是6-甲基庚酸（6-MHA）[75–76]。相对于携带五个正电荷的多黏菌素类药物（如PMB和黏菌素），ASK0912肽环结构上第3位氨基酸是一个极性的D-丝氨酸（D-Ser），而不是带正电荷的L-二氨基丁酸（L-Dab），导致它只携带四个正电荷。ASK0912最初由医科院药生所的崔阿龙等[76]合成，因其增效减毒的抗菌优势而被确定为候选药物，其后转让至奥赛康药业股份有限公司（简称奥赛康）进行新药开发[76–77]。一项分析多黏菌素类药物构-效关系（SAR）和构-毒关系（STR）的研究中，研究者观察到相对于PMB和黏菌素，ASK0912对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌的体外抗菌活性更强，前两者的MIC值为0.5~1 μg·mL^{-1}，后者的MIC值为0.125~0.5 μg·mL^{-1}。ASK0912的毒性特征明显降低，其对Vero细胞的50%细胞毒性浓度（CC_{50}）为(756 ± 29) μg·mL^{-1} [PMB和黏菌素的CC_{50}分别为(103 ± 13) μg·mL^{-1}和(154 ± 13) μg·mL^{-1}]，对ICR小鼠的50%致死剂量（LD_{50}）为17.0 mg·kg^{-1}（PMB和黏菌素的LD_{50}分别为6.9 mg·kg^{-1}和8.5 mg·kg^{-1}）。研究者认为这些优势与其仅携带四个正电荷之类的特性有关[76]。治疗产NDM-1肺炎克雷伯菌ATCC BAA-2146全身感染的小鼠模型时，ASK0912也表现出比PMB更强的体内抗菌活性，前者的ED_{50}为0.9 mg·kg^{-1}，而后者的ED_{50}为2.2 mg·kg^{-1} [77]。2022年9月，ASK0912在上海的复旦大学附属华山医院启动I期临床研究（CTR20222379）[78]。

HRS-8427是江苏恒瑞制药有限公司（简称江苏恒瑞）正在研制的一款注射用头孢菌素类抗生素。该药的详细结构尚未披露，其他公开信息也十分有限。通过对中国发明专利的检索，我们推测HRS-8427可能是一种头孢地尔类似物，属于铁载体类头孢菌素。开发企业宣称该抗生素主要用于治疗耐药革兰阴性菌引起的严重感染，如UTI和HAP/VAP [79]。

8. 有抗结核病活性的III期临床候选新药

2018年以来，贝达喹啉（BDQ）因独特作用机制（抑制Mtb的ATP合酶）及含贝达喹啉方案的成功治疗应用，已被WHO列为治疗耐利福平结核病（RR-TB）和耐多药结核病（MDR-TB）的首选用药[80]。但贝达喹啉广泛的临床应用受其不明原因死亡风险和毒性（如QTc延长、磷脂蓄积、肝毒性）风险增高的限制。此外，贝达喹啉高昂的价格也给患者和结核病控制带来沉重的负担。因此，开发比贝达喹啉更安全、更实惠且效用相当的同结构

类型新药已成为部分制药企业的选择[81–82]。舒达吡啶（sudapyridine, WX-081）是一种新型二芳基吡啶类似物[图3（e）]，最初由药明康德利用5-苯基吡啶取代贝达喹啉的溴喹啉环合成，后转让至上海嘉坦医药科技有限公司（简称上海嘉坦），2018年进入临床开发阶段。在国内完成的临床前研究显示，WX-081体外抗Mtb的MIC值通常是贝达喹啉的2~4倍，两药针对MDR耐药株在内的受试Mtb，MIC_{50}/MIC_{90}s分别为0.083/0.152~0.25/0.5 μg·mL^{-1}（WX-081）和0.029/0.043~0.125/0.25 μg·mL^{-1}（贝达喹啉）[81–83]。口服相同剂量的WX-081或贝达喹啉（5~20 mg·kg^{-1}），无论是治疗急性还是慢性结核病感染模型，两药降低细菌载量的体内疗效基本相当[82–83]。开发药企认为，WX-081较贝达喹啉更安全，在肺中的药物暴露量也更高。两药在小鼠和大鼠组织中分布的研究证明，WX-081在小鼠/大鼠肺组织中的浓度（857/337 ng·g^{-1}肺组织）约为贝达喹啉（135/58.8 ng·g^{-1}肺组织）的6倍。在几项头对头的安全性研究中观察到，相比贝达喹啉，WX-081在大鼠体内表现出更高的安全性和耐受性，在犬体内表现出更低的QTc间期延长风险。例如，一项比格犬14天良好实验室规范（GLP）的毒理学评价研究中，每日给予WX-081或贝达喹啉200 mg·kg^{-1}，结果WX-081治疗犬的心电图（ECG）未见质的变化，而贝达喹啉治疗犬的QTc间期延长了10%以上[81]。2022年4月以来，WX-081的II期临床试验在国内顺利完成后（数据尚未公布），已开展该药口服治疗MDR-TB的多中心III期临床研究（CTR20221162）[83]。目前，WX-081针对细胞内分枝杆菌、鸟分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌等NTM的临床前研究也正在国内相关研究机构中展开[84]。

9. 有抗结核病活性的II期临床候选新药

吡法齐明（pyrifazimine, TBI-166）是一种治疗MDR-TB的新型亚胺吩嗪类候选药物，由中国医学科学院和北京协和医学院药物研究所（IMM，简称医科院药物所）与全球结核病药物研发联盟（TB Alliance，简称TB联盟）联合开发。TBI-166是通过对500多种衍生物进行系统的筛选，并结合构-效关系分析优选获得，于2011年首次作为抗分枝杆菌的候选物被文献报道[85]。氯法齐明（clofazimine）属于亚胺吩嗪类，是DR-TB个体化治疗的重要药物，目前几项临床试验正在探究其作为DS-TB和DR-TB新型短疗程方案中关键药物的可行性。氯法齐明抑制Mtb的确切作用机制尚不清楚，但被认为主要与干扰细菌的细胞呼吸和离子转运等膜相关生理过程有关。但氯法齐明治疗中引起的皮肤变色可能会显著影响患者的生活质量和心理健康，并最终中断患者坚持治疗的意愿。合成、筛选和开发TBI-166及其他新型衍生物的初衷是减轻组织色素沉着和提高患者依从性的同时，能保持与氯法齐明类似的抗菌活性[86]。从TBI-166多项临床前研究中测得的体外抗菌数据观察到，其对DS-和DR-Mtb的MIC范围为小于0.005~0.15 μg·mL^{-1}和0.01~0.2 μg·mL^{-1}，较氯法齐明的0.026~0.633 μg·mL^{-1}和0.075~0.844 μg·mL^{-1}更低[85, 87]。用低剂量H37Rv气溶胶造成的慢性小鼠感染模型中，同等剂量的TBI-166与氯法齐明（20 mg·kg^{-1}）治疗该慢性结核病的疗效相当。重要的是，在所有受试给药剂量（10~80 mg·kg^{-1}）下，TBI-166在组织中的药物积聚水平虽然更高，但其引起的脂肪组织和皮肤变色反应明显轻于氯法齐明[87]。鉴于TBI-166比氯法齐明疗效更好、安全性更高，目前正在进行IIa期临床评价。最近所发表的含TBI-166治疗方案的临床前研究报道显示，针对BALB/c和C3HeB/FeJ小鼠结核病感染模型，采用TBI-166+贝达喹啉+吡嗪酰胺（PZA）方案比异烟肼（INH）+利福平（RFP）+吡嗪酰胺的标准一线HRZ方案、贝达喹啉+普托马尼（pretomanid, PMD）+利奈唑胺的BPaL方案，以及TBI-166+贝达喹啉+利奈唑胺方案的杀菌、除菌活性都更强，复发率更低。研究人员认为，含TBI-166方案在临床前阶段表现出了良好的疗效，值得进一步在IIb期临床试验中研究[88–89]。

TBI-223是噁唑烷酮类衍生物，是另一款由医科院药物所与TB联盟联合开发的治疗MDR-TB的候选新药。因含利奈唑胺方案在临床上治疗有效且降低患者病死率，WHO推荐其用于MDR-和XDR-TB的联合治疗，但利奈唑胺长期使用可能引发线粒体毒性。因此，开发TBI-223等新型噁唑烷酮类药物的目的是希望降低利奈唑胺已有的不良反应的同时，能达到或超过其治疗效果[90]。与利奈唑胺相比，TBI-223对哺乳动物线粒体蛋白合成（MPS）的抑制作用显著降低，前者抑制MPS的IC_{50}为8 μmol·L^{-1}，而后者的IC_{50} > 74 μmol·L^{-1} [91]。与之类似，考察TBI-223和利奈唑胺对Mtb的抗菌作用时，将MPS抑制浓度与MIC的比值（MPS IC_{50}/MIC_{50}和MPS IC_{50}/MIC_{90}，又称选择性指数）作为估测两药治疗窗的指标进行对比，结果发现TBI-223的选择性指数远高于利奈唑胺（MPS IC_{50}/MIC_{50}：45和16，MPS IC_{50}/MIC_{90}：19和5）[92]。在多种不同的动物模型中，TBI-223都相应地表现出更高的安全性。以犬14天重复给药毒性试验为例，TBI-223每日最高剂量给至150 mg·kg^{-1}的情况下（AUC为789 μg·h·mL^{-1}），未见骨髓抑制毒性，而利奈唑胺诱导骨髓抑制的安全系数

小于1（以无不良反应水平下的全身AUC除以暴露剂量计算）。另一项14天大鼠试验显示，TBI-223在雄性和雌性大鼠中的最高无损伤剂量（NOAEL）为200 mg·kg^{-1}·d^{-1}和75 mg·kg^{-1}·d^{-1}，远高于利奈唑胺的20 mg·kg^{-1}·d^{-1}。此外，相比利奈唑胺，TBI-223的ADME和药代动力学特性也更显有利，包括对微粒体和肝细胞酶更稳定、不诱导或抑制人体主要的细胞色素P450（30 μmol·L^{-1}时抑制率仅为20%）、较合理的表观分布容积（Vd）和中等清除率、高口服生物利用度（犬6.6 mL·min^{-1}·kg^{-1}）、适当的体内半衰期（小鼠3 h、大鼠8 h）、预测可高达800 mg的每日人用有效剂量等[91]。尽管临床前数据显示，TBI-223的体外抗Mtb活性不如利奈唑胺，但其更宽的治疗窗口可产生相当的临床疗效和更高的安全性，故而含TBI-223方案适用于DS-和MDR-/XDR-TB的治疗[92–93]。截至目前，TBI-223已完成I期临床研究（NCT03758612）并成功进入II期临床研究阶段[91]。

JBD0131（WXWH0131）是四川大学与成都嘉葆药银医药科技有限公司（简称嘉葆药银）联合开发的新型硝基咪唑类MDR-MtB候选抗生素。硝基咪唑类药物用于抗结核病治疗颇具前景，已知它们可抑制缺氧诱导的休眠态Mtb，治疗潜伏性结核病并缩短疗程。尽管目前硝基咪唑类药物中的德拉玛尼（delamanid）和PMD（PA-824）已被药品监管机构批准用于MDR-TB的治疗，但两药均非理想的抗TB药物，存在诸如水溶性差、生物利用度低、临床量-效关系不呈线性、有延长QT间期的倾向等缺点。正是为了满足临床对硝基咪唑类抗结核病药物更高的要求，才推动了JBD0131等候选新药在中国的开发。据悉，JBD0131于2022年在国内成功完成了I期临床研究（CTR20202308），并于2023年4月进入II期临床研究（CTR20223423）[94–95]。JBD0131相对于德拉玛尼拥有较低的分子量（401.42和534.49）、较低的ClogP（2.40和5.25）、较高的水溶性（pH = 7.4时，13.5 μmol·L^{-1}和< 1 μmol·L^{-1}）、更高的细胞渗透性（MDCK细胞中，15.85 × 10^{-6}~20.92 × 10^{-6} cm·s^{-1}和0.09 × 10^{-6}~0.17 × 10^{-6} cm·s^{-1}）和较低的外排率（MDCK细胞中，0.76× 10^{-6} cm·s^{-1}和1.90 × 10^{-6} cm·s^{-1}）。根据JBD0131在CD-1小鼠经静脉（0.6 mg·kg^{-1}）和口服给药（5 mg·kg^{-1}）获得的PK参数，其静脉给药后表现为清除率低（CL: 9.42 mL·min^{-1}·kg^{-1}）、表观分布容积够大（Vd: 2.69 L·kg^{-1}）、半衰期长（$T_{1/2}$: 3.25 h），而口服给药后血浆暴露量高（C_{max}: 753 ng·mL^{-1}, $AUC_{0\text{-}last}$: 7247 ng·mL^{-1}），故提示口服吸收良好。比较JBD131和德拉玛尼对40株Mtb临床分离株（包括DS和MDR菌株）的MIC值，前者对受试菌的体外抗菌活性弱于后者，JBD131的MIC_{50}s/MIC_{90}s为0.011~0.012/0.030~0.035 μg·mL^{-1}，德拉玛尼为0.002/0003~0.004 μg·mL^{-1}。然而，从急、慢性结核病感染模型中细菌载量的减少或清除率来看，因JBD0131在小鼠体内良好的PK，10~100 mg·kg^{-1}用药剂量下，其在小鼠组织中产生的抗结核病疗效与德拉玛尼相当甚至更优。此外，它比德拉玛尼更安全，JBD0131和其主要代谢产物DM131在体外对hERG的抑制活性显著低于德拉玛尼的代谢产物DM6705（hERG IC_{50}: 1.69 μmol·L^{-1} vs >13.3 μmol·L^{-1}，且在犬28天GLP毒理学评价研究中未观察到QT间期延长[94]。

10. 有抗结核病活性的I期临床候选新药

OTB-658 [图3（e）]是医科院药物所和北京协和第二制药厂（Beijing Union Second Pharmaceutical Factory）联合开发的一种新型构象限制噁唑烷酮类候选药，也是医科院药物所针对结核病研制的第二款噁唑烷酮类候选新药。该候选药在临床前研究中表现出良好的活性、安全性、可药性，如能在临床评价阶段得到进一步验证，则有潜力替代利奈唑胺用于结核病的治疗。OTB-658对受试DS-和MDR-Mtb菌株的体外抑菌作用是利奈唑胺的2~4倍，两者的MIC值分别为0.008~0.167 μg·mL^{-1}和0.036~0.499 μg·mL^{-1}。在急、慢性小鼠结核病治疗模型中，OTB-658也表现出比利奈唑胺更高的疗效，这可能与其良好的药代动力学特征有关，如绝对生物利用度适当（口服剂量10 mg·kg^{-1}时为25.0%）、半衰期长（人肝细胞中> 500 min，小鼠体内> 14.7 h）、AUC合理[96–97]。最近几项在小鼠结核病模型中观察OTB-658替代利奈唑胺治疗方案的结果显示，BDQ + PMD + OTB-658（50 mg·kg^{-1}）和TBI-166 + BDQ + OTB-658（50 mg·kg^{-1}和100 mg·kg^{-1}）方案可显著降低小鼠肺/脾脏中Mtb的菌落培养（CFU）计数，前一方案治疗8周后、后一方案治疗4~8周后的动物中几乎未见复发、肺组织培养无阳性，这一结果有力地支持了其在临床评价中进一步替代利奈唑胺的潜力。2020年，OTB-658经国家药监局批准在我国开展临床试验，目前正在进行一项健康人用药安全性的I期临床试验（CTR20211895）[98]。

澳利莫迪（aulimanid），又称YF-49-92.MLS [图3（e）]，是由南京长澳制药有限公司（简称南京长澳）开发的另一种新型硝基咪唑类抗菌药物。目前，其作为治疗结核病和NTM感染的候选药，正在国内进行I期临床试验（CTR20192047）。根据文献中披露的有限试验结果，表明其溶解度优于PMD，对MDR-Mtb菌株的体外抗菌活性优异，MIC为0.03 μg·mL^{-1}，约为PMD的1/4。在

Sprague-Dawley（SD）大鼠中以5 mg·kg^{-1}剂量静脉给予澳利莫迪，初步测得的PK参数显示，其$T_{1/2}$较长（5.83 h）、C_{max}较高（987.26 ng·mL^{-1}）、$AUC_{(0-24)}/AUC_{(0-\infty)}$合理（9404.02/10 003.61）。尽管已公开的临床前或临床研究信息仍十分有限，但开发药企认为澳利莫迪是目前颇具前景的新型抗结核病候选药之一[99]。

11. 一种有抗革兰阴性杆菌活性的III临床候选新药

百纳培南（benapenem）是四环医药控股集团有限公司（简称四环医药）开发的一种新型碳青霉烯类抗生素，对产ESBL的肠杆菌目细菌有抗菌活性。它对产ESBL的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌的体外抗菌活性与厄他培南相当，MIC_{50}/MIC_{90}小于等于0.25/0.5 μg·mL^{-1}。不过，作为一种针对革兰阴性杆菌的新型碳青霉烯类药物，百纳培南目前虽处在晚期临床开发阶段，但因与已上市的碳青霉烯类品种存在交叉耐药性，故而对几种关键的WHO“优先”病原体缺乏活性或活性不足。百纳培南体内抑菌和杀菌效应很大程度上取决于游离药物浓度维持在MIC值以上的时间占给药间隔的百分比（%fT > MIC），研究者建议该药的%fT > MIC指标应超过60%，以确保杀菌效果[34,100]。一项在142名健康中国志愿者中开展的I期临床试验表明，百纳培南的血清半衰期（$T_{1/2}$）（约6~7.3 h）比几种市售碳青霉烯类药物的$T_{1/2}$（约1~4 h）更长，无论单次还是多次给药，受试者对百纳培南每天最高达1000 mg的用药剂量表现出良好的耐受性。百纳培南的PK和安全性数据均支持其在未来的临床治疗中每日一次的给药方式[101]。一项考察百纳培南在轻至中度肾损伤受试者中PK特性的研究发现，鉴于给药后肾功能障碍患者的血浆药物浓度未显著增加，因此无需调整该药的给药剂量[102]。目前，一项在尿路感染和（或）急性肾盂肾炎患者中评价该药静脉给药疗效和安全性的II/III期临床试验（NCT04505683）已完成招募[103]。2022年，四环药业宣布与上海医药集团子公司上药新亚药业有限公司（简称上药新亚）签署在大中华区开发和商业化百纳培南的独家许可协议[104]。

12. 讨论与小结

近二十年来，技术进步加之政府的激励和监管改革，极大地促进了我国新药研发活力[105]。全球生物制药行业商业情报提供商Informa Pharma Intelligence发布的《2022医药研发年度综述》（*Pharma R&D Annual Review 2022*）显示，截至2022年1月4日，我国进展中的新药研发管线（包括处于临床前研究阶段、临床试验阶段、监管审批阶段、新上市阶段的药物及候选药物）约占全球总量的五分之一（20.8%），仅次于美国，位居第二[106]。在我国，各种国家级的行动计划在促进和协助创新药物开发方面发挥了积极作用[13]。例如，“十三五”期间（2016—2020年），科技部重点支持新型抗菌药物研发和相关关键技术的研究，以推动对抗生素耐药菌感染的治疗，通过“重大新药创制”专项，部署了抗菌新药开发和细菌耐药的课题12项，投入中央财政经费2.01亿元，地方财政和企业经费4.08亿元（总计约1亿美元）[107]。如表1和表2所示，近三年中被批准上市及申请NDA/临床研究的药物中，绝大多数（19/20）都获得过“重大新药创制”专项的资助。

当前处于临床试验阶段的17个新品种中，大多数对WHO“优先”病原体和（或）MDR-Mtb导致的感染具有治疗潜力。因此，一旦未来其中的部分品种能顺利获准上市，就能很好地丰富中国医生手中的抗生素工具，用来对抗相关耐药菌引起的感染。本文所涉及的抗菌新品种中，除上海高科的r-lysostaphin是唯一的生物制剂外，其余品种（包括已批准上市的可利霉素和康替唑胺在内）都属于小分子化学实体或化学实体的组合。这种情况既反映出小分子化合物仍是当前抗菌新药研发的主力军，也反映出我国在生物技术药物的研发方面还有很大的进步空间。然而，严格意义上来说，包括两种杂合抗生素在内的这些小分子抗菌药物管线，突破性都算不上十分显著，因它们的化学结构基本上都属于已知的传统抑/杀菌抗生素的衍生物。而作为已知抗生素的改构品种，未来一旦获得上市许可，将会面临国际和国内同类产品的激烈市场竞争。在这种情况下，投资回报率（ROI）可能是这些新抗生素开发企业需面临的一个重要问题。与治疗肿瘤和慢性病（如糖尿病、高血压、心脏病）的药物不同，抗生素通常只能被感染患者短期内使用。抗生素的疗程通常仅几天或1~2周，且为了避免耐药性的产生，一般严格限定为有感染指征的患者服用，但慢性病药物的用药人群则大得多，有大量患者每天服用，且往往用药数年或终身用药。因此相比之下，抗生素的市场规模要小很多，市场前景也难以预料，这也是为何美国等发达国家的大型制药公司基本上都放弃了对抗生素品种的投资，大部分品种创新转而由中小企业（SMEs）承担。但遗憾的是，推动抗生素开发的中小企业对投资回报率的依赖性更高，承受失败风险的能力

更差[108]。美国的中小型制药企业Achaogen就是个典型的例子，该企业所开发的新型氨基糖苷类抗生素普拉唑米星（plazomicin）具有抗CRE的活性，但因其利润不足以维持企业的运转，公司在美国FDA批准该药上市后不到一年，即于2019年4月申请了破产[109]。该公司的失败教训凸显了抗生素开发商在盈利能力方面所面临的挑战，在我国的制药行业中也曾引发过热烈的讨论和反思。尽管目前从事抗生素新药开发的中国公司大多是盈利能力良好的大型企业，加上中国人口众多，新型抗生素市场规模相对较大，但如何保持投资回报率仍然是一个难以回避的问题。将来，类似于英国政府2020年推出的抗生素供应“订购”模式，对我国而言可能也是一个选项。此种模式下，制药企业可获得足够的资金回报，从而激励他们不断开发治疗中所急需的新型抗生素品种[110–111]。当然，这种“抗生素拉动激励”方案的规划也应考虑用药需求者的实际经济负担能力。

药效团是决定一个特定分子生物学活性或药理学活性的关键结构部分，也是决定一个抗生素是否属于新类型药物的结构基础[7]。如图3（c）所示，本文介绍得对耐药“优先”病原体有活性的这10个临床抗菌候选药物，主要集中于六类药效团：噁唑烷酮类、四环素类、多黏菌素类、β-内酰胺类、β-内酰胺酶抑制剂类（BLI）、利福霉素-抗生素偶联物类。这意味着存在两个或多个抗生素拥有同一种药效团的情况。例如，TNP-2092和TNP-2198都是利福霉素的缀合物，而多黏菌素E_2、MRX-8和ASK-0912都是多黏菌素类似物。同样，6个抗TB候选药物的药效团也是有限的几种类别，其中噁唑烷酮类和硝基咪唑类都有一对候选药物（TBI-223和OTB-658、JBD0131和澳利莫迪）处在临床开发阶段[图3（d）]。值得思考的是，这些侯选药物所属的化学类别中，只有噁唑烷酮、贝达喹啉这两类属于2000年以后被报道的较新结构类型，而其他基本都是20世纪70年代之前发现的传统抗生素类别。根据药物的抗菌作用方式或作用机制，本文中所有的抗菌和抗结核病药物可分为五大类：蛋白质合成抑制剂类（噁唑烷酮类、四环素类）、细胞膜抑制剂类（多黏菌素类）、细胞壁抑制剂类（β-内酰胺和BLI类）、DNA/RNA合成抑制剂类（利福霉素-喹诺酮偶联物类）、细菌呼吸系统抑制剂类（贝达喹啉类、硝基咪唑类、亚胺吩嗪类、利福霉素-硝基咪唑偶联物类），但都属于已知的抗生素作用机制类别。总之，中国近年来自主开发的这些抗菌品种仍缺乏突破性的药效团类型、作用靶点或作用模式，仍算不上真正意义上的“原创新药”。

创新性不足可能会让新药品种开发带来的抗菌效益和健康收益大打折扣。然而，针对新作用、新靶点研发一款全新抗生素是非常具有挑战性的。全球范围内，过去40年中批准上市的新抗生素中，也只有极少一部分属于新结构类型或新作用机制药物，绝大多数新品种仍然是从已知药物的化学结构改造而来。事实上，目前世界上75%以上正在临床开发阶段的抗菌药物仍属于现有的抗生素类型[10]。但站在经济学的角度，也很容易理解为何这么多制药公司（也包括中国的制药公司）仍然热衷于投资开发已知化学类型的新抗生素。这是因为一方面，开发已知化学类型药物衍生物的成本和风险远低于开发全新骨架的药物；另一方面，许多抗生素骨架仍具有相当大的优化空间，可以提高其功效、抗菌谱和安全性[112–113]。基于已知结构类型成功开发高价值新药的典型代表是日本盐野义制药公司（Shionogi & Co., Ltd.）研制的头孢地尔（cefiderocol），该药于2019年和2020年先后被美国FDA批准用于治疗UTI、HAP/VAP。头孢地尔是一种邻苯二酚取代的铁载体头孢菌素，它螯合细胞外铁，通过外膜中的铁转运蛋白通道穿透革兰阴性菌的周质空间。该药可有效抑制耐碳青霉烯类耐药菌，是一种具有里程碑意义的抗菌新药[114]。这类成功案例所产生的示范效应自然促使许多公司，尤其那些财力有限或初创阶段的中小企业，热衷于通过改造现有化学类别药物来开发新的抗生素。此外，考虑到中国与那些创新药物研发能力领先的发达经济体相比，在整体经费投入、科技积累、创新水平方面仍存在较明显的差距，通过改造现有结构药物开发新抗生素的策略可能是目前和相当长一段时间内许多中国制药企业的现实选择[105,115]。本文所介绍的药物品种在某种程度上也反映了这一现实。

当然，本文所论及的这些候选新药后续在我国的进一步临床开发中可能也会面临一些不确定性问题。其中一个不确定性问题是，通过现有抗生素改构开发而来的新药，由于和现有药物作用靶点和机制存在重叠，因此大多数品种难以避免与现有药物品种之间存在的交叉耐药性。仍以上述头孢地尔为例，随着它在一些国家的临床使用日渐频繁，在携带某些β-内酰胺酶尤其如产MBLs、KPC-41/KPC-50、OXA-427、PER型/SHV-型EBSL和AmpC突变体酶的革兰阴性菌中，有关细菌耐药性的报道已越来越多[116]。另一个不确定性问题是这些候选药物未来到底有多少能通过国家药监局审批。由于缺乏我国以往新药审批通过率的公开数据，难以断言文中这17个临床阶段候选药物中，最终会有几个可以通过严格的审批程序顺利上市。但参考美国FDA的数据，2011—2020年十年间所有抗菌新药中，从I期临床试验阶段至批准上市的成功率仅为16.3%，多数中止于临床试验I期向II期过渡的阶段

[117]。因此，合理推测，文中讨论的这些候选药物，尤其那些处于早期临床开发阶段（临床I期）的品种，未来可能难以全部通过国家药监局的审批程序。鉴于安全性问题（I期临床试验阶段可观测）和疗效不足（II期临床试验阶段之后）是导致临床候选药物试验失败的两个最常见决定因素，我国药企开发的这些新药管线前景如何，亦取决于它们在临床评价中这两个方面的表现。此外，即便部分品种最终顺利获得国家药监局批准，作为后来上市者，进入到一个各种仿制药为主的市场中，可能也难免遭遇到一些商业方面的挑战。

众所周知，开发有效抗菌新药治疗MDR病原菌感染是世界上最紧迫的健康需求之一[118]。因此近二十多年来，支持和激励抗菌药物开发已成为中国政府的优先事项[119]。在健康需求和中国政府政策的推动和鼓励下，越来越多的药企将资金和人才投入到抗菌创新药物的研发项目中来。如本文所示，20个抗菌药物品种总共由17家药企或研究机构立项开发[图4（a）]。其中，盟科医药（MicuRx）、丹诺医药、医科院药物所/TB联盟均有两个临床抗菌药管线在开发之中，也一定程度上反映了这几家企业和机构对抗菌项目的关注与投资相对更大。值得注意的是，一些候选药物（如TBI-166、TBI-223、JBD0131、多黏菌素E_2、ASK-0912）均是通过产学研合作研发获得。近年来，包括医科院药生所、医科院药物所、国药医工总院（CSIPI）、四川大学在内的中国学术机构通过早期产学研合作，将抗生素新品种向市场转化方面保持了相对较高的活跃度。此外，通过分析本文中涉及的开发企业及抗菌药物项目在中国版图上的分布，我们发现地理上他们主要位于中国经济发展和现代化程度较高的省市，如江苏、上海、山东、北京、四川、广东和辽宁。这一发现也表明，新型抗生素的开发成本高昂，且高度依赖于药物工业化水平。此外，除四川位于中国西南部外，其他省市均位于中国东部沿海地区[图4（b）]。

近期发表的几篇高质量综述，站在全球角度分析和讨论了临床前和临床研究阶段抗菌药物管线的最新进展和趋势，部分提及了我国自主研发、处于临床阶段的抗菌药物品种[5–10,120]，但未能进行专门、系统的总结和介绍。经与本文比较分析，我们认为本文中论及的抗菌新品种中（包括可利霉素、重组溶葡萄球菌酶、多黏菌素E_2、ASK0912、HRS-8427、澳利莫迪），有30%（6/20）的品种从未在以往发表的任何同主题综述中报道过。通过此文的介绍，我们希望制药领域学术界和产业界的国际和国内同行能够了解到近年来中国在新型抗菌药物研发方面（特别是在那些有潜力对抗耐药“超级细菌”的临床新药管线方面）所取得的重大进步。考虑到我国人口众多以及社会日益老龄化，未来对新型抗生素的需求必然会不断增加。相信随着抗菌研发的持续投入，以及产学研协同创新，未来将会产出更多真正意义上的“原创性抗菌新药”。未来我国也可以适当借鉴一些发达国家的宝贵经验，进一步采取激励措施，包括市场准入奖励、让新上市药物的收益与销售额脱钩、增加资金推进候选药物的临床前和临床研究等，以维持和促进制药企业在抗菌投入方面的积极性。同时，我们不应忘记“盾”的作用，即如何减缓抗生素耐药性的出现和传播。通过制定和建立强有力的抗菌管理措施，加强感染预防和控制抗生素滥用，我们可以使现有和未来的抗菌药物更有效地用于治疗各种感染，并减少抗菌耐药性的发生。

致谢

本项工作获得了国家自然科学基金（32141003、82330110）、中国医学科学院医学与健康科技创新工程（CIFMS）（2021-I2M-1-039）、科技部国家科技资源共享服务平台“国家病原微生物资源库”项目（国家病原微生物资源库-NPRC-32）、中央级公益性科研院所基本科研业务费

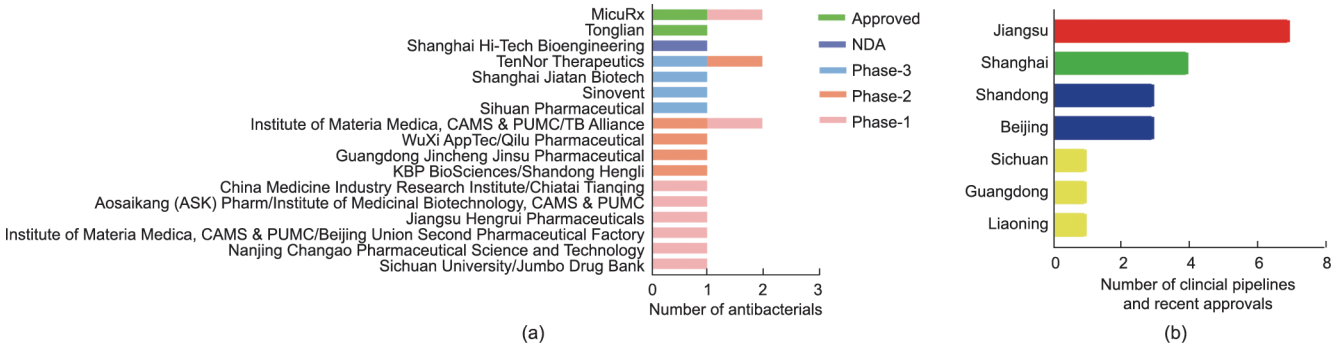


图4. 我国抗菌新药管线的开发企业及其地理分布。（a）根据不同企业，对新批准药物及临床开发中品种的分类统计；（b） 根据企业的不同地理分布，对新批准药物及临床开发中品种的分类统计。

项目（2021-PT350-001）的支持。

Compliance with ethics guidelines

Xinyi Yang, Congran Li, Xiukun Wang, Zhonghui Zheng, Peiyi Sun, Chunjie Xu, Luni Chen, Jiandong Jiang, Staffan Normark, Birgitta Henriques-Normark, and Xuefu You declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

References

[1] Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al.; Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022; 399(10325):629–55.

[2] Mission GenevaU. S.. Antimicrobial resistance—no action today, no cure tomorrow [Internet]. Geneva: US Mission Geneva; 2011 Apr 5 [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://geneva.usmission.gov/2011/04/05/antimicrobialresistance-no-action-today-no-cure-tomorrow/#::text=Anti-microbial %20resistance%20%E2%80%93%20or%20AR%20%E2%80%93%20is%20the,Cure% 20Tomorrow%E2%80%9D%20to%20focus%20attention%20on%20the%20issue.

[3] WHO. Lack of new antibiotics threatens global efforts to contain drugresistant infections [Internet]. Geneva: WHO; 2020 Jan 17 [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://www.who.int/news/item/17-01-2020-lack-of-newantibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections.

[4] WHO. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. Geneva: WHO; 2017 Feb 27 [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://www. who. int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-ofbacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed.

[5] Dartois VA, Rubin EJ. Anti-tuberculosis treatment strategies and drug development: challenges and priorities. Nat Rev Microbiol 2022; 20(11): 685–701.

[6] Theuretzbacher U, Gottwalt S, Beyer P, Butler M, Czaplewski L, Lienhardt C, et al. Analysis of the clinical antibacterial and antituberculosis pipeline. Lancet Infect Dis 2019;19(2):e40–50.

[7] Butler MS, Gigante V, Sati H, Paulin S, Al-Sulaiman L, Rex JH, et al. Analysis of the clinical pipeline of treatments for drug-resistant bacterial infections: despite progress, more action is needed. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66(3):e0199121.

[8] Theuretzbacher U, Bush K, Harbarth S, Paul M, Rex JH, Tacconelli E, et al. Critical analysis of antibacterial agents in clinical development. Nat Rev Microbiol 2020;18(5):286–98.

[9] Theuretzbacher U, Outterson K, Engel A, Karlén A. The global preclinical antibacterial pipeline. Nat Rev Microbiol 2020;18(5):275–85.

[10] Miethke M, Pieroni M, Weber T, Brönstrup M, Hammann P, Halby L, et al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. Nat Rev Chem 2021;5(10):726–49.

[11] Zhen X, Stålsby Lundborg C, Sun X, Zhu N, Gu S, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in China: a national level estimate for inpatients. Antimicrob Resist Infect Control 2021;10(1):5.

[12] Long Q, Guo L, Jiang W, Huan S, Tang S. Ending tuberculosis in China: health system challenges. Lancet Public Health 2021;6(12):e948–53.

[13] The State Council, People's Republic of China. The national medium- and long-term program for science and technology development (2006–2020)—an outline [Internet]. Beijing: the State Council, People's Republic of China; [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://www.itu.int/en/ITU-D/Cybersecurity/Documents/National_Strategies_Repository/China_2006.pdf.

[14] Ministry of Science and Technology, People's Republic of China. The major science and technology project of "major new drug creation" press conference [Internet]. Beijing: Ministry of Science and Technology, People's Republic of China; 2019 Jul 31 [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://www.most.gov.cn/xwzx/twzb/fbh19073101/.

[15] People's Daily Online. The major science and technology project of "major new drug creation" ended [Internet]. Beijing: People's Daily Online; 2021 Feb 2 [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://www.gov.cn/xinwen/2021-02/02/content_5584285.htm.

[16] Hu H, Lu X, Xu H, Zhou L. Analysis of new drug registration and review in China in 2021. Acta Pharm Sin B 2022;12(4):2127–8.

[17] WHO. 2021 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis [Internet]. Geneva: WHO; 2022 May 27 [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240047655.

[18] Dai J, Wang Y, Liu J, He W. The regulatory genes involved in spiramycin and bitespiramycin biosynthesis. Microbiol Res. 2020;240:126532.

[19] Bozdogan B, Appelbaum PC. Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. Int J Antimicrob Agents 2004;23(2):113–9.

[20] Hao T, He W. Advances in metabolic engineering of macrolide antibiotics. Chin J Biotechnol 2021;37(5):1737–47. Chinese.

[21] Cao X, Du X, Jiao H, An Q, Chen R, Fang P, et al. Carbohydrate-based drugs launched during 2000–2021. Acta Pharm Sin B 2022;12(10):3783–821.

[22] Yan H, Sun J, Wang K, Wang H, Wu S, Bao L, et al. Repurposing carrimycin as an antiviral agent against human coronaviruses, including the currently pandemic SARS-CoV-2. Acta Pharm Sin B 2021;11(9):2850–8.

[23] Beijing YouAn Hospital. The clinical study of carrimycin on treatment patients with COVID-19 [Internet]. Beijing: Beijing YouAn Hospital; 2020 Feb 27 [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://www. clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT04286503.

[24] Wang W, Voss KM, Liu J, Gordeev MF. Nonclinical evaluation of antibacterial oxazolidinones contezolid and contezolid acefosamil with low serotonergic neurotoxicity. Chem Res Toxicol 2021;34(5):1348–54.

[25] Hoy SM. Contezolid: first approval. Drugs 2021;81(13):1587–91.

[26] Yuan H, Wu H, Zhang Y, Huang H, Li Y, Wu J, et al. Clinical pharmacology and utility of contezolid in Chinese patients with complicated skin and soft-tissue infections. Antimicrob Agents Chemother 2022;66(6):e0243021.

[27] Zhao X, Huang H, Yuan H, Yuan Z, Zhang Y. A phase III multicentre, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of oral contezolid versus linezolid in adults with complicated skin and soft tissue infections. J Antimicrob Chemother 2022;77(6):1762–9.

[28] MicuRx. Pipeline development: build global competitiveness in the field of anti-infection [Internet]. Shanghai: MicuRx; [cited 2023 Jun 27]. Available from: http://www.micurxchina.com/r-d-pipeline.

[29] Yang M, Zhan S, Fu L, Wang Y, Zhang P, Deng G. Prospects of contezolid (MRX-I) against multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis. Drug Discov Ther 2022;16(2):99–101.

[30] Shoen C, DeStefano M, Hafkin B, Cynamon M. *In vitro* and *in vivo* activities of contezolid (MRX-I) against *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 2018;62(8):62.

[31] Yang XY, Li CR, Lou RH, Wang YM, Zhang WX, Chen HZ, et al. *In vitro* activity of recombinant lysostaphin against *Staphylococcus aureus* isolates from hospitals in Beijing, China. J Med Microbiol 2007;56(Pt 1):71–6.

[32] Ma Z, Lynch AS. Development of a dual-acting antibacterial agent (TNP-2092) for the treatment of persistent bacterial infections. J Med Chem 2016; 59(14): 6645–57.

[33] Li Y, Yan M, Xue F, Zhong W, Liu X, Chen X, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of a novel β-lactamase inhibitor combination imipenem/XNW4107 against recent clinical Gram-negative bacilli from China. J Glob Antimicrob Resist 2022;31:1–9.

[34] Ji XW, Xue F, Kang ZS, Zhong W, Kuan IH, Yang XP, et al. Model-informed drug development, pharmacokinetic/pharmacodynamic cutoff value determination, and antibacterial efficacy of benapenem against Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2020;64(3):64.

[35] Ma Z, He S, Yuan Y, Zhuang Z, Liu Y, Wang H, et al. Design, synthesis, and characterization of TNP-2198, a dual-targeted rifamycin-nitroimidazole conjugate with potent activity against microaerophilic and anaerobic bacterial pathogens. J Med Chem 2022;65(6):4481–95.

[36] Hu BY D Z, Huang ZG, Lin RB, Xiao ML, Xie JS, et al., inventors; PharmaceuticalQiLu, assignee. A new β-lactamase inhibitor. China patent CN109311881B. 2021 Jul 13. Chinese.

[37] Asadi A, Abdi M, Kouhsari E, Panahi P, Sholeh M, Sadeghifard N, et al. Minocycline, focus on mechanisms of resistance, antibacterial activity, and clinical effectiveness: back to the future. J Glob Antimicrob Resist 2020; 22: 161–74.

[38] Nang SC, Azad MAK, Velkov T, Zhou QT, Li J. Rescuing the last-line polymyxins: achievements and challenges. Pharmacol Rev 2021;73(2):679–728.

[39] Kohira N, West J, Ito A, Ito-Horiyama T, Nakamura R, Sato T, et al. *In vitro*

antimicrobial activity of a siderophore cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae clinical isolates, including carbapenem-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2015;60(2):729–34.
[40] Worley MV, Estrada SJ. Bedaquiline: a novel antitubercular agent for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Pharmacotherapy 2014; 34(11): 1187–97.
[41] Riccardi N, Giacomelli A, Canetti D, Comelli A, Intini E, Gaiera G, et al. Clofazimine: an old drug for never-ending diseases. Future Microbiol 2020; 15(7):557–66.
[42] Khoshnood S, Taki E, Sadeghifard N, Kaviar VH, Haddadi MH, Farshadzadeh Z, et al. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of delamanid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Front Microbiol 2021;12:717045.
[43] Bastos MD, Coutinho BG, Coelho ML. Lysostaphin: a staphylococcal bacteriolysin with potential clinical applications. Pharmaceuticals 2010; 3(4): 1139–61.
[44] Shanghai Hi-tech Bioengineering Co., Ltd. Introduction to biotype skin and mucosal disinfectants [Internet]. Shanghai: Shanghai Hi-tech Bioengineering Co., Ltd.; [cited 2023 Jun 27]. Available from: http://www. hi-tech-bio. com/ product/46/. Chinese.
[45] Domalaon R, Idowu T, Zhanel GG, Schweizer F. Antibiotic hybrids: the next generation of agents and adjuvants against Gram-negative pathogens? Clin Microbiol Rev 2018;31(2):31.
[46] Surur AS, Sun D. Macrocycle-antibiotic hybrids: a path to clinical candidates. Front Chem 2021;9:659845.
[47] Fisher CR, Schmidt-Malan SM, Ma Z, Yuan Y, He S, Patel R. *In vitro* activity of TNP-2092 against periprosthetic joint infection-associated *Staphylococci*. Diagn Microbiol Infect Dis 2020;97(3):115040.
[48] Robertson GT, Bonventre EJ, Doyle TB, Du Q, Duncan L, Morris TW, et al. *In vitro* evaluation of CBR-2092, a novel rifamycin-quinolone hybrid antibiotic: microbiology profiling studies with *Staphylococci* and *Streptococci*. Antimicrob Agents Chemother 2008;52(7):2324–34.
[49] TherapeuticsTenNor. TNP-2092 IV: medical device associated bacterial biofilm infections [Internet]. Suzhou: TenNor Therapeutics; 2021 Dec 24 [cited 2023 Jun 27]. Available from: http://www.tennorx.com/cn/NewsD.html?id=389&page= 3&type=1. Chinese.
[50] TherapeuticsTenNor. Clinical studies on the intra-articular local administration of TenNor Therapeutics' TNP-2092 for prosthetic joint infections start [Internet]. Suzhou: TenNor Therapeutics; 2023 Sep 15 [cited 2024 Mar 11]. Available from: http://www.tennorx.com/cn/NewsD.html?id=455&page=1&type= 1. Chinese.
[51] Nazli A, He DL, Xu H, Wang ZP, He Y. A comparative insight on the newly emerging rifamycins: rifametane, rifalazil, TNP-2092 and TNP-2198. Curr Med Chem 2022;29(16):2846–62.
[52] TherapeuticsTenNor. Rifasutenizole for *H. pylori* received FDA QIDP designation [Internet]. Suzhou: TenNor Therapeutics; 2023 Apr 13 [cited 2023 Jun 27]. Available from: http://www.tennorx.com/cn/NewsD.html?id=376&page= 1&type=1. Chinese.
[53] Bouchet F, Atze H, Fonvielle M, Edoo Z, Arthur M, Ethève-Quelquejeu M, et al. Diazabicyclooctane functionalization for inhibition of β-lactamases from *Enterobacteria*. J Med Chem 2020;63(10):5257–73.
[54] Bush K, Bradford PA. β-lactams and β-lactamase inhibitors: an overview. Cold Spring Harb Perspect Med 2016;6(8):6.
[55] db. yaozh. com [Internet]. Clinical trials in China. Chongqing: db. yaozh. com; [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://db. yaozh. com/linchuangshiyan? comprehensivesearchcontent=%E8%82%BE%E7%82%8E. Chinese.
[56] Guangdong Jincheng Jinsu Pharmaceutical Co., Ltd. Jincheng Jinsu's litazolid (LT-01) dry suspension project completed its phase I clinical trial [Internet]. Zhongshan: Guangdong Jincheng Jinsu Pharmaceutical Co., Ltd.; 2022 Nov 17 [cited 2023 Jun 27]. Available from: http://www.gdjcjs.com/newsInfo? newsid= 25. Chinese.
[57] Jin L, Yao S, Yin L, Xu M, Hu C. Crystal structure characteristics of litazolidone. Chin J Antibiot 2021;46(8):766–72. Chinese.
[58] Qu F, Zhang J, Wang H, Zhang C, Jia T, Yuan Y, et al. *In vitro* antimicrobial activity of litazolid. Chin J Antibiot 2016;41(12):942–9. Chinese.
[59] Zhu Z, Chen Z, Lang L, Wang H, Li Y, Wang Q, et al. *In vivo* antibacterial activity of litazolid dry suspension. Chin J Antibiot 2018; 43(2): 249–54. Chinese.
[60] Guangdong Jincheng Jinsu Pharmaceutical Co., Ltd. Jincheng Jinsu Pharmaceutical: announcement on the ethical review approval of phase II clinical trials for litazolid dry suspension (LT-01) project [Internet]. Zhongshan: Guangdong Jincheng Jinsu Pharmaceutical Co., Ltd.; 2023 Apr 18 [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://finance.eastmoney.com/a/202304182695073310. html. Chinese.
[61] Huband MD, Thompson JD, Gurung ND, Liu Q, Li L, Zhang J, et al. Activity of the novel aminomethylcycline KBP-7072 and comparators against 1057 geographically diverse recent clinical isolates from the SENTRY surveillance program, 2019. Antimicrob Agents Chemother 2022;66(1):e0139721.
[62] Huband MD, Mendes RE, Pfaller MA, Lindley JM, Strand GJ, Benn VJ, et al. *In vitro* activity of KBP-7072, a novel third-generation tetracycline, against 531 recent geographically diverse and molecularly characterized *Acinetobacter baumannii* species complex isolates. Antimicrob Agents Chemother 2020; 64(5):64.
[63] Han R, Ding L, Yang Y, Guo Y, Yin D, Wu S, et al. In vitro activity of KBP-7072 against 536 *Acinetobacter baumannii* complex isolates collected in China. Microbiol Spectr 2022;10(1):e0147121.
[64] Yang F, Wang Y, Wang P, Hong M, Benn V. Multiple ascending dose safety, tolerability, and pharmacokinetics of KBP-7072, a novel third-generation tetracycline. Open Forum Infect Dis 2017;4(suppl_1):S291.
[65] Tan X, Zhang M, Liu Q, Wang P, Zhou T, Zhu Y, et al. pharmacokineticsNonclinical, bindingprotein, and elimination of KBP-7072, an aminomethylcycline antibiotic, in animal models. Antimicrob Agents Chemother 2020;64(6):64.
[66] PhIRDAChina. U. S. FDA grants Shandong Hengli's KBP-7072 as QIDP and fast track designations [Internet]. Beijing: China PhIRDA; 2016 Nov 23 [cited 2023 Jun 27]. Available from: http://www.phirda.com/artilce_14355.html. Chinese.
[67] BiosciencesKBP. KBP-7072 [Internet]. Singapore: KBP Bioscience; [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://www.kbpbio. com/index. php?c=show&id =25.
[68] Wu S, Yin D, Zhi P, Guo Y, Yang Y, Zhu D, et al. *In vitro* activity of MRX-8 and comparators against clinical isolated Gram-negative bacilli in China. Front Cell Infect Microbiol 2022;12:829592.
[69] Duncan LR, Wang W, Sader HS. *In vitro* potency and spectrum of the novel polymyxin MRX-8 tested against clinical isolates of Gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2022;66(5):e0013922.
[70] Lepak AJ, Wang W, Andes DR. Pharmacodynamic evaluation of MRX-8, a novel polymyxin, in the neutropenic mouse thigh and lung infection models against Gram-negative pathogens. Antimicrob Agents Chemother 2020;64(11):64.
[71] Aslan AT, Akova M, Paterson DL. Next-generation polymyxin class of antibiotics: a ray of hope illuminating a dark road. Antibiotics 2022;11 (12):11.
[72] MicuRx. MicuRx Pharmaceuticals completed the first subject dosing of MRX-8 (a new drug against drug-resistant bacteria) in China [Internet]. Shanghai: MicuRx; 2022 Nov 19 [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://www. micurx. com/1210. html#:: text=The% 20ongoing% 20Phase% 201%20clinical% 20trial% 20in% 20China, and% 20is% 20expected% 20to% 20be% 20completed% 20in%202023.
[73] Bihan K, Lu Q, Enjalbert M, Apparuit M, Langeron O, Rouby JJ, et al. Determination of colistin and colistimethate levels in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. Ther Drug Monit 2016;38(6):796–803.
[74] Kimura Y, Kitamura H, Hayashi K. A method for separating commercial colistin complex into new components: colistins pro-A, pro-B and pro-C. J Antibiot 1982;35(11):1513–20.
[75] Shoji J, Kato T, Hinoo H. The structure of polymyxin S. (studies on antibiotics from the genus *Bacillus*. XXI). J Antibiot 1977;30(12):1035–41.
[76] Cui AL, Hu XX, Gao Y, Jin J, Yi H, Wang XK, et al. Synthesis and bioactivity investigation of the individual components of cyclic lipopeptide antibiotics. J Med Chem 2018;61(5):1845–57.
[77] Cui AL, Hu XX, Chen Y, Jin J, Yi H, Wang XK, et al. Design, synthesis, and bioactivity of cyclic lipopeptide antibiotics with varied polarity, hydrophobicity, and positive charge distribution. ACS Infect Dis 2020;6(7):1796–806.
[78] Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co., Ltd. New drugs in development [Internet]. Nanjing: Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co., Ltd.; [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://www.ask-pharm.com/inside/4/87.html. Chinese.
[79] PharmaSources. Monthly news review of PharmaSources (February)—R&D [Internet]. Shanghai: PharmaSources; 2023 Mar 13 [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://www.pharmasources.com/news/news-review-ofpharmas ources-75993.html.
[80] Mahajan R. Bedaquiline: first FDA-approved tuberculosis drug in 40 years. Int J Appl Basic Med Res 2013;3(1):1–2.
[81] Huang Z, Luo W, Xu D, Guo F, Yang M, Zhu Y, et al. Discovery and preclinical profile of sudapyridine (WX-081), a novel anti-tuberculosis agent. Bioorg Med Chem Lett 2022;71:128824.

[82] Yao R, Wang B, Fu L, Li L, You K, Li YG, et al. Sudapyridine (WX-081), a novel compound against *Mycobacterium tuberculosis*. Microbiol Spectr 2022; 10(1): e0247721.
[83] Xiao H, Yu X, Shang Y, Ren R, Xue Y, Dong L, et al. *In vitro* and intracellular antibacterial activity of sudapyridine (WX-081) against tuberculosis. Infect Drug Resist 2023;16:217–24.
[84] Zhu R, Shang Y, Chen S, Xiao H, Ren R, Wang F, et al. *In vitro* activity of the sudapyridine (WX-081) against non-tuberculous mycobacteria isolated in Beijing, China. Microbiol Spectr 2022;10(6):e0137222.
[85] Lu Y, Zheng M, Wang B, Fu L, Zhao W, Li P, et al. Clofazimine analogs with efficacy against experimental tuberculosis and reduced potential for accumulation. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(11): 5185–93.
[86] Stadler JAM, Maartens G, Meintjes G, Wasserman S. Clofazimine for the treatment of tuberculosis. Front Pharmacol 2023;14:1100488.
[87] Xu J, Wang B, Fu L, Zhu H, Guo S, Huang H, et al. *In vitro* and *in vivo* activities of the riminophenazine TBI-166 against *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 2019;63(5):63.
[88] Zhang Y, Zhu H, Fu L, Wang B, Guo S, Chen X, et al. Identifying regimens containing TBI-166, a new drug candidate against *Mycobacterium tuberculosis in vitro* and *in vivo*. Antimicrob Agents Chemother 2019;63(7):63.
[89] Ding Y, Zhu H, Fu L, Zhang W, Wang B, Guo S, et al. Superior efficacy of a TBI-166, bedaquiline, and pyrazinamide combination regimen in a murine model of tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother 2022;66(9):e0065822.
[90] Edwards BD, Field SK. The struggle to end a millennia-long pandemic: novel candidate and repurposed drugs for the treatment of tuberculosis. Drugs 2022; 82(18):1695–715.
[91] TB Alliance, Institute of Materia Medica. TBI-223 [Internet]. New York City: The Working Group for New TB Drugs; [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://www.newtbdrugs.org/pipeline/compound/tbi-223.
[92] Negatu DA, Aragaw WW, Cangialosi J, Dartois V, Dick T. Side-by-side profiling of oxazolidinones to estimate the therapeutic window against mycobacterial infections. Antimicrob Agents Chemother 2023;67(4):e0165522.
[93] Li SY, Converse PJ, Betoudji F, Lee J, Mdluli K, Upton A, et al. Next-generation diarylquinolines improve sterilizing activity of regimens with pretomanid and the novel oxazolidinone TBI-223 in a mouse tuberculosis model. Antimicrob Agents Chemother 2023;67(4):e0003523.
[94] Luo W, Huang Z, Xu D, Yang M, Zhu Y, Shen L, et al. Discovery and preclinical evaluations of JBD0131, a novel nitrodihydro-imidazooxazole antituberculosis agent. Bioorg Med Chem Lett 2022;72:128871.
[95] Yu JJ, Tang SJ. Annual progress of chemotherapy of multidrug/rifampicinresistant tuberculosis in 2022. Chin J Tuberc Respir Dis 2023;46(1): 62–6. Chinese.
[96] Guo S, Wang B, Fu L, Chen X, Zhang W, Huang H, et al. *In vitro* and *in vivo* activity of oxazolidinone candidate OTB-658 against *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 2021;65(11):e0097421.
[97] Jiang J, Liu Y, Liu X, Zhang D, Huang H, Wang B, et al. Simultaneous determination of a novel oxazolidinone anti-tuberculosis OTB-658 and its metabolites in monkey blood by LC–MS/MS. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2021;1167:122552.
[98] Liu H, Zhu H, Fu L, Zhang W, Chen X, Wang B, et al. Efficacy of replacing linezolid with OTB-658 in anti-tuberculosis regimens in murine models. Antimicrob Agents Chemother 2023;67(2):e0139922.
[99] Gao Q, Huang X, Jiang Z, Liu G, Xiao Y, Sun L, et al. A rapid and sensitive LCESI-MS/MS method for the detection of YF-49-92.MLS in rat plasma. Bioanalysis 2013;5(20):2521–30.
[100] Karvouniaris M, Almyroudi MP, Abdul-Aziz MH, Blot S, Paramythiotou E, Tsigou E, et al. Novel antimicrobial agents for Gram-negative pathogens. Antibiotics 2023;12(4):12.
[101] Zhao CY, Lv Y, Zhu Y, Wei MJ, Liu MY, Ji XW, et al. A first-in-human safety, tolerability, and pharmacokinetics study of benapenem in healthy Chinese volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2019;63(3):63.
[102] Yang H, Zhang M, Chen Y, Ren H, Zhang H, Yu C, et al. Pharmacokinetics of benapenem for injection in subjects with mild to moderate renal impairment. Eur J Clin Pharmacol 2022;78(7):1079–86.
[103] Sihuan Pharmaceutical Holdings Group Ltd. A study to assess efficacy and safety intravenous benapenem in patients with complicated urinary tract infection (cUTI) or acute pyelonephritis (AP) [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04505683?tab=history&a=1.
[104] PharmaceuticalSihuan. Xuanzhu Biopharm entered into an exclusive licensing agreement with new Asia pharmaceutical for the development and commercialization of benapenem and plazomincin in the greater China territory [Internet]. Beijing: Sihuan Pharmaceutical; 2022 [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://ir. sihuanpharm. com/en/investor-relations/latestnews/investor-news/xuanzhu-biopharm-entered-into-an-exclusive-licensingagreement-with-new-asia-pharmaceutical-for-the-development-and-commercialization-of-benapenem-and-plazomincin-in-the-greater-china-territory/.
[105] Li G, Liu Y, Hu H, Yuan S, Zhou L, Chen X. Evolution of innovative drug R&D in China. Nat Rev Drug Discov 2022;21(8):553–4.
[106] LloydIan. The Pharma R&D Annual Review 2022: 30th Anniversary Infographic & Whitepaper [Internet]. London: Pharma Intelligence UK Limited; 2022 [cited 2023 Jun 27]. Available from: https://pages.pharmaintelligence.informa.com/rdreview.
[107] National Health Commission of the People's Republic of China. Status report on antimicrobial administration and antimicrobial resistance in China. Beijing: Beijing Peking Union Medical College Press; 2022. Chinese.
[108] Årdal C, Balasegaram M, Laxminarayan R, McAdams D, Outterson K, Rex JH, et al. Antibiotic development—economic, regulatory and societal challenges. Nat Rev Microbiol 2020;18(5):267–74.
[109] Mullard A. Achaogen bankruptcy highlights antibacterial development woes. Nat Rev Drug Discov 2019;18(6):411.
[110] Mahase E. UK launches subscription style model for antibiotics to encourage new development. BMJ 2020;369:m2468.
[111] Mullard A. UK outlines its antibiotic pull incentive plan. Nat Rev Drug Discov 2020;19(5):298.
[112] De Souza MC, de Souza Antunes AM. Pipeline of known chemical classes of antibiotics. Antibiotics 2013;2(4):500–34.
[113] Walesch S, Birkelbach J, Jézéquel G, Haeckl FPJ, Hegemann JD, Hesterkamp T, et al. Fighting antibiotic resistance-strategies and (pre)clinical developments to find new antibacterials. EMBO Rep 2023;24(1):e56033.
[114] McCreary EK, Heil EL, Tamma PD. New perspectives on antimicrobial agents: cefiderocol. Antimicrob Agents Chemother 2021;65(8):e0217120.
[115] Qi J, Wang Q, Yu Z, Chen X, Wang F. Innovative drug R&D in China. Nat Rev Drug Discov 2011;10(5):333–4.
[116] Karakonstantis S, Rousaki M, Kritsotakis EI. Cefiderocol: systematic review of mechanisms of resistance, heteroresistance and *in vivo* emergence of resistance. Antibiotics 2022;11(6):11.
[117] Prasad NK, Seiple IB, Cirz RT, Rosenberg OS. Leaks in the pipeline: a failure analysis of Gram-negative antibiotic development from 2010 to 2020. Antimicrob Agents Chemother 2022;66(5):e0005422.
[118] Burki TK. Development of new antibacterial agents: a sense of urgency needed. Lancet Respir Med 2021;9(6):e54.
[119] Su X, Wang H, Zhao N, Wang T, Cui Y. Trends in innovative drug development in China. Nat Rev Drug Discov 2022;21(10):709–10.
[120] Black TA, Buchwald UK. The pipeline of new molecules and regimens against drug-resistant tuberculosis. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis 2021;25:100285.