

浅谈 ICH E6 R(3) 的主要变更及其对药物 临床研发行业的影响

The main changes of ICH E6 R(3) and the impact on drug clinical development industry

王白璐¹, 张 静²

(1. 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250012; 2. 百时美施贵宝(中国)投资有限公司, 上海 200040)

WANG Bai-lu¹, ZHANG Jing²

(1. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong Province, China; 2. Bristol - Myers Squibb (China) investment Co. Ltd, Shanghai 200040, China)

摘要:国际人用药品注册技术协调会(ICH)新修订的药物临床试验质量管理规范指导原则 ICH E6 R(3) 规定了开展临床试验的国际最新原则和规范。临床试验中新技术的应用、对风险相称性的考量、新模式的发展等, 都是 ICH E6 R(3) 修订的重要原因。其修订的主要特点是: 体现了与“ICH E8 R(1) 临床研究的一般考虑”衔接、调整了文件的架构、提供了有关数据治理的指南、鼓励风险相称性和适合于目的的方法并对申办者和研究者提出可操作并可行的期望, 同时, 不断适应临床试验在设计、技术、执行方式和数据源方面的创新、加强对未成年试验参与者的保护、强调临床试验登记和结果报告的透明性, 并对术语进行更新。ICH E6 R(3) 的修订对申办者、研究者、伦理委员会和服务供应商都有产生了影响, 提出了既切实可行又具有一定灵活度的指南, 不断应对临床试验生态系统快速发展的现状。

关键词:国际人用药品注册技术协调会药物临床试验质量管理规范; ICH E6 R(3); 药物临床试验

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.16.018

中图分类号:R96 **文献标志码:**B

文章编号:1001-6821(2025)16-2351-06

Abstract: The newly revised The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E6 R(3) sets out internationally accepted principles and standards for conducting clinical trials. The application of innovative technologies in clinical trials, consideration of risk proportionality, and the development of new models are all important drivers for the revision of ICH E6 R(3). The main features of this revision include: alignment with “ICH E8 R(1) General Considerations for Clinical Studies,” restructuring of the document, provision of guidance on data governance, encouragement of risk-proportionate and fit-for-purpose approaches, and the establishment of practical and feasible expectations for sponsors and investigators. The revision also adapts to innovations in clinical trial design, technology, conduct, and data sources; strengthens the protection of minor trial participants; emphasizes transparency in clinical trial registration and results reporting; and updates terminology. The revision of ICH E6 R(3) impacts sponsors, investigators, ethics committees, and service providers, offering guidelines that are both practical and flexible, and continuously responding to the rapid development of the clinical trial ecosystem.

作者简介:王白璐(1984-), 女, 博士, 主要从事
临床试验方面的工作

通信作者:张静

Tel: (0531)82169114

E-mail: zhangjing4055@yeah.net

Key words: the International Council for Harmonisation of Technical Requirement for Pharmaceuticals for Human use good clinical practice (ICH GCP); ICH E6 R(3); drug clinical trials

药物临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP)是药物临床试验全过程的质量标准,包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析、总结和报告。GCP的目的是保证药物临床试验过程规范,数据和结果的科学、真实、可靠,保护受试者的权益和安全。国际人用药品注册技术协调会(the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)发布GCP指导原则的目的是提供统一的标准,以促进相关监管机构对ICH成员国和地区临床试验数据的互认,适用于拟进行监管机构递交注册的干预性临床试验。2025年1月6日,ICH正式发布药物临床试验质量管理规范指导原则ICH E6 R(3)^[1]。这一版本是继1996年发布的ICH E6 R(1)和2016年发布的ICH E6 R(2)之后,时隔9年再次更新。此次修订对研究者、申办方和伦理委员会均产生影响,旨在应对临床试验生态系统快速发展的现状,解决当前临床试验管理和监管中存在的问题。

1 ICH E6 R(3)修订的原因

随着临床试验中创新技术的应用,当前临床试验较以往相比更多由技术驱动。面对不同类型的方案设计、多种数据源的使用、先进数字化工具的应用等,新修订的ICH E6 R(3)将适用于不断融入创新性设计或技术的临床试验,更全面地涵盖临床试验的计划和实施。在其有关申办者和研究者的章节以及新增的“数据治理”章节,都扩展了相关内容,对行业进行指导。

此外新修订内容更加注重对风险相称性的考量。ICH E6 R(3)考虑到临床试验的不同规模、设计和不同类型试验中参与者所面临的风险水平的差异,允许灵活地管理这些风险,并根据试验项目自身的情况进行调整。

同时随着临床试验新模式的发展,药物临床研发的生态系统迅速演化,衍生出不同的模式。尤其是新冠疫情在全球的大流行,启发和推动了更多临床试验新模式的应用,例如电子知情同意、药物直达试验参与者、远程随访和家庭保健等。ICH E6 R(3)体现对这些新模式的指导和规范。

2 ICH E6 R(3)修订的主要特点

2.1 与“ICH E8 R(1)临床研究的一般考虑”

^[2] 桥接

ICH E6和ICH E8的发布一直紧密连接,1996年

颁布第一版ICH GCP之后,第二年1997年发布第一版本ICH E8。2017年1月,ICH发布了一份关于进一步现代化临床试验设计、规划、管理和实施的提案文件^[3],文中提及了现代化的ICH E8和ICH E6。之后,2021年,ICH E8的第一个修订版本颁布,时隔4年,ICH GCP颁布第三个修正案。

ICH E8 R(1)是一个总体文件,是涉及临床试验的其他ICH指南的总路线图,也是临床试验设计和执行的基础。确保临床试验质量的重要途径是设计良好且表达清晰的方案,因此在ICH E6 R(3)中采纳了ICH E8的理念和方法,例如“质量源于设计(quality by design, QbD)”、识别关键质量因素并管理这些因素的风险、确保试验各方面的可操作性并避免不必要的复杂性等。所以,ICH E6 R(3)与ICH E8 R(1)是密切衔接、相辅相成的。

2.2 文件的架构发生变化

在ICH E6 R(2)中,“ICH GCP原则”、“研究者”、“申办者”、“方案”和“研究者手册”是平行的关系。而在ICH E6 R(3)中,“ICH GCP原则”成为所有其他内容的基石^[4]。无论附件内容如何变更,变更都基于一般原则即“ICH GCP原则”。

2.3 提供了有关数据治理的指南

新增的章节“数据治理——研究者和申办者”提供了关于数据完整性、可追溯性和安全性的适用管理指南,旨在促进临床试验相关信息的准确报告、核实和解释。该章节还涵盖了数据的审核、更正、传输、交换和迁移,以适应临床试验中不断使用更多电子化系统的趋势。

2.4 鼓励风险相称性以及适合于目的的方法

对于临床试验相关方、伦理委员会、研究者和申办者,ICH E6 R(3)都提到风险相称性以及适合于目的的方法,具体表现在以下内容:

首先指出伦理委员会应根据对试验参与者可能产生风险的程度,以适当的频率进行审查。而不是“一刀切”的规定伦理委员会审查的频率。

此外,研究者对授权活动的监督水平应取决于授权活动的性质,并与所收集数据的重要性以及对试验参与者安全性和数据可靠性造成的风险相称。研究者的授权应明确并适当记录,授权文件应与试验相关活动的重要性相称。如果相关活动是作为临床实践的一部分来实施的,则可以不需授权文件。对协助试

验的人员进行的培训应满足其完成被授权的试验活动的要求,这些活动可能超出其常规培训和经验范围。

对于申办者,则应确保试验各个方面的可操作性,避免不必要的复杂性。操作流程和数据收集、方案、数据采集工具和其他操作文件应符合目的,做到清晰、简明、一致。申办者不应对参与者和研究者造成不必要的负担。

申办方的稽查应采取与试验实施相关风险相称的方式进行。监查计划应针对已识别的潜在安全风险、数据质量风险以及可能影响试验结果可靠性的其他风险进行定制,还应特别注意与参与者安全和试验终点相关的程序。

另外,临床试验所产生信息的质量和数量应满足试验目标,对试验结果提供信心并支持良好的决策。为确保这样的质量,系统和流程的设计与实施应与参与者风险和试验结果可靠性相称。同时,对计算机系统的要求也应与试验参与者的风险程度和数据的重要性相称。

2.5 对申办者和研究者提出可操作且可行的期望并给予一定灵活度

灵活度体现在研究者对试验用药品的监督管理程度,取决于试验用药品特性、给药途径和复杂性、对试验用药品安全性和上市状态的现有认知水平。对于已获批上市药品,可根据当地法规要求考虑替代方法。

研究者应从试验开始就做好准备,能够在不过度延迟和阻碍的情况下进行揭盲;应避免在源记录和数据采集工具之间进行不必要的转录步骤;应及时审查数据,包括可能会影响到参与者资格、治疗或安全的外部来源数据[例如中心实验室数据、中心阅片的影像数据、其他机构的记录,以及适当时电子患者报告结果(electronic patient reported outcomes, ePRO)等]。

试验完成后,研究者应在适用情况下通知机构,研究者/机构应向伦理委员会提供试验结果概要。

2.6 以适应临床试验在设计、技术、执行方式及数据来源方面的创新

这点特别是在指南的附录2“干预性临床试验的额外考量”中有所体现。该附录基于去中心化临床试验(decentralized clinical trial, DCT)模式、真实世界数据和实用性元素的应用(实用性元素体现在将临床实践与临床试验相结合,简化方案设计和数据收集)提出相关规范。另外,在指南的附录1“干预性临床试验考量”中也有相关更新的内容:

为了适应DCT“家庭医疗保健”模式,新修订内容指出“其他具有适当资质的医疗保健专业人员可能会根据其正常活动并按照当地法规要求参与试验参与者的医疗保健”。

有关DCT“电子知情同意”和“远程知情同意”的内容,体现在“在知情同意过程中,包括向试验参与者提供信息时,可能会使用不同的方法(例如文本、图像、视频和其他互动方式)。在适当情况下,可考虑远程获取同意。”

对于DCT“药物直达试验参与者”模式,提到“申办者可协助试验用药品管理的各个方面,以及安排向试验参与者分发药物”,“试验用药品可运送至参与者所在地,或更靠近参与者的地点(例如当地药房或当地医疗中心)进行供应/分发。试验用药品可由研究中心工作人员、参与者本人、照护者或医疗保健专业人员在参与者所在地给药。”

同时更新了“术语”,重新定义“知情同意书”、“源记录”,增加了“签名”。对于临床试验采用电子知情和远程知情,以及应用可穿戴设备和传感器有了更清晰的指导。

2.7 加强对未成年试验参与者的保护

ICH E6 R(2)仅有2处提及未成年参与者,即在“弱势群体”的术语解释中和说明当未成年人作为参与者需要监护人签署知情同意书时^[5]。而ICH E6 R(3)在ICH GCP原则、伦理委员会和研究者3部分均详细提及了对未成年人参与临床试验的相关要求。例如,将未成年人作为参与者时,应根据当地法规要求酌情征得该未成年人的同意;伦理委员会应审查知情同意书的信息,考虑未成年参与者的年龄、成熟度和心理状态;对于研究者,应作为知情同意过程的一部分,向未成年参与者提供并讨论与其年龄相适应的知情同意信息,并适当获得未成年人参与试验的同意。根据适用法规要求,如果未成年人在试验期间达到法定年龄,应重新进行知情同意^[6]。

2.8 强调临床试验登记和结果报告的透明性

ICH E6 R(3)中“ICH GCP原则”指出,临床试验的透明性体现为要及时在可公开访问和认可的数据库中进行登记,以及公开发布临床试验的结果。同时,应考虑向参与者传达试验结果,沟通过程应保持客观,避免夸大其词。

研究者对参与者进行知情同意时,应告知试验可能会根据适用的法规要求在可公开访问和认可的数据库中登记。在适当情形下,当研究者从申办

者获得试验揭盲的信息时,应在酌情尊重参与者知情意愿的情况下向其告知试验结果和所接受的治疗信息。

一旦试验揭盲且相关分析/结论已完成并最终确定,申办者应根据适用法规要求:公开试验结果;对于盲法试验,向研究者提供其参与者所接受治疗的信息;向研究者提供试验结果。如果向参与者提供试验结果摘要,应使用非技术性的,外行可以理解的语言,并且不得带有宣传性质。

2.9 术语更新

ICH E6 R(3)新增了一系列术语,以适应临床试验的发展变化和日益增多的电子系统应用。例如,引入了“未成年人的同意(assent)”、“元数据(metadata)”、“数据采集工具(data acquisition tool)”、“签名(signature)”等术语。

此外,还对部分术语的表述进行了更新。例如,将“试验受试者(trial subject)”改为“试验参与者(trial participant)”。原术语“受试者”暗示了个体是被动接受试验干预的对象,忽略了其主体性和自主性。而“参与者”则强调他们是试验的合作者和共同创造者,突出了主动性,体现了其拥有自己的主观意愿和选择权,也更好地体现了对个体尊重和保护原则。

同时,还对部分术语的定义进行了更新。例如,“不良事件”的定义从冗长的解释变为更简洁的概括,便于理解和应用^[7]。而“申办者”的定义则更加详尽,以适应临床试验申办者可能涉及多个主体的情况。

3 ICH E6 R(3)修订的影响

ICH E6 R(3)是一次全面的重新撰写,对于参与临床试验的相关方都有深远影响,其影响意义体现在以下几个方面。

3.1 对申办者的影响

3.1.1 申办者 SOP 体系需要更新

ICH E6 R(3)更新的内容较多,需要申办者更新相应的 SOP 体系以适应这些变化,满足监管的要求,具体包括:

①建立周期性审查研究药物安全性信息的机制

根据 ICH GCP 原则“当出现可能影响参与者安全性、其继续参与试验的意愿或试验实施的新的安全性信息时,应立即对参与者的安全性进行审查”,申办者需建立一套完善的机制,用于周期性地审查研究药物的安全性信息。该机制应明确对试验参与者安全审查启动的触发标准,以及具体的

审查流程和方法。

②建立对出现的新的或非预期信息进行评估的程序 根据 ICH GCP 原则之一“在试验开始后,应定期评估出现的新信息或非预期的情况,并定期审查当前的科学知识和方法,以确定是否需要调整”,申办者应建立相关标准操作程序,以系统性地评估试验过程中出现的新的或非预期的信息。该程序需明确如何定期审查相关信息,并制定相应的标准以决定是否需要调整。

③建立向试验参与者传达试验结果的程序 根据要求,申办者和研究者有责任在公开访问且被广泛认可的数据库中进行试验登记,并向参与者传达试验结果。目前,申办者普遍已在公开网站上登记临床试验,但尚未建立向试验参与者传达试验结果的程序。

④建立相关 SOP 以满足“数据治理”的要求 在 ICH E6 R(3)“数据治理”章节中,明确要求制定用于审核试验数据、稽查轨迹以及其他相关元数据的程序,还要求建立程序确保适当分配计算机系统的用户访问权限,并当用户不再需要访问时,其访问权限应立即被撤销。目前,申办者尚未建全针对数据治理要求的程序,亟需加以规范。为此,必须建立相关 SOP,以确保定期审查计算机系统的数据库,并确保授权用户的角色及权限被明确记录、维护并妥善保存。

3.1.2 申办者质量保证的方法和理念需要更新

为了适应行业发展的新趋势,申办者需要更新质量保证的方法与理念。ICH E6 R(2)提到,“在数据处理的每个阶段都应实施质量控制,以确保所有数据的可靠性以及数据处理的正确性”。与之不同的是,随着基于风险的监查(risk based monitoring, RBM)和基于风险的质量管理(risk-based quality management, RBQM)在行业内被广泛接受与推广,ICH E6 R(3)更加注重前瞻性地识别临床试验中的关键质量因素,并对这些因素的风险进行积极管理。此外,在试验过程中出现新的或非预期问题时,应进行及时调整,即通过“设计”确保质量目标的达成。ICH E6 R(3)还要求从传统的监查方法转变为一种更为动态的监查方式,即“考察数据趋势,例如临床试验中心内和中心间数据的范围、一致性和变异性;识别临床试验中心或跨中心数据采集和报告中的重大错误、潜在的数据篡改和数据完整性问题”^[8]。

3.1.3 对申办者管理服务供应商提出了更多明确要求

在 ICH E6 R(3)中,对申办者管理服务供应商的要求变得更加全面且明确。与 ICH E6 R(2)仅提及

少量相关内容不同,ICH E6 R(3)专门用7个子章节详细阐述了申办者对服务供应商管理的要求。具体而言,申办者可以将临床试验的任何或全部活动委托给服务供应商,但最终责任仍由申办者承担。服务供应商必须采取适当的质量管理措施,并向申办者报告任何可能影响试验参与者安全和/或试验结果的事件。申办者应能够获取相关信息(例如标准操作规程和绩效指标),以便选择和监督服务供应商。此外,申办者还应应对服务供应商进一步分包活动进行适当的监督,以确保整个试验过程的质量与合规性。

3.2 对研究者的影响

3.2.1 研究者基于风险相称性和适合于目的的原则完成相关任务

ICH E6 R(3)提倡与风险成比例以及适合于目的的工作方法,在优先保障临床试验参与者安全和权益的同时,确保数据质量的可靠性。

3.2.2 研究者对方案偏离的管理

研究者应对所有偏离方案的情况进行审查。对于重要的偏离,研究者需详细解释偏离的原因,并采取适当的措施以防止类似事件再次发生。

3.2.3 研究者对服务供应商的管理

研究者可以将试验相关活动委托给其他人员或相关方。申办者可以协助研究者选择合适的服务供应商,但是,研究者根据申办者提供的信息,保留最终决定权,以确定是否选用该服务供应商。此外,研究者/临床试验机构与服务供应商之间就试验相关活动达成的协议应形成文件并存档。

3.3 对伦理委员会的影响

与ICH E6 R(2)相比,ICH E6 R(3)有关伦理委员会的内容变化不大,为非实质性变化章节。对伦理委员会工作的影响具体体现以下方面:

3.3.1 伦理委员会对知情同意的审查

伦理委员会要审查知情同意材料及其任何更新,包括如何获取知情同意过程的描述。审查“如何获取知情同意过程的描述”是ICH E6 R(2)没有的内容,这意味着研究者/申办者应提供获取知情同意过程的描述。同时,伦理委员会应审查“向试验参与者提供的试验其他相关信息,包括提供此类信息的媒介的描述”,以适应目前提供试验参与者的信息不再局限于纸质文件这一变化。当临床试验纳入未成年人时,伦理委员会需根据未成年人的特点对同意书中相关信息进行严格审查,进一步强化了对未成年参与者的保护。

3.3.2 伦理委员会的审查频率

ICH E6 R(2)曾要求伦理审查委员会对临床试验的审查频率为“至少每年一次”。而在ICH E6 R(3)中,这一要求被赋予更大灵活性,规定“伦理委员会应根据试验参与者的风险程度,以适当的频率对每项正在进行的试验进行审查”。这一变化体现了所倡导的基于风险和适合于目的的原则。

3.3.3 伦理委员会对补偿的审查

伦理委员会需对试验参与者的补偿进行审查,确保合理报销参与者因参与试验所产生的费用,例如交通费和住宿费,不要构成胁迫。

3.4 对服务供应商的影响

服务供应商在临床试验项目中参与程度逐渐加深,所提供的服务种类也日益多样化。尽管服务供应商并未作为独立章节出现在ICH E6 R(3)中,但是“服务供应商”做为一个新的术语被正式引入。

3.4.1 申办者与服务供应商的协议

申办者与服务供应商之间达成的协议应在临床试验开始前形成正式文件,并在必要时进行更新,以反映所委托活动的重大变更。协议需明确规定,对于所有必要文件要保存到适用法规要求的保留期限,或直至申办者通知研究者/机构或服务供应商(如适用)不再需要这些文件,以较长者为准。此外,协议中还应允许申办者进行监查和稽查、监管机构(包括国内和国际)进行检查、伦理委员会进行审查(根据适用法规的要求),包括直接查阅原始记录和查看相关设施(包括服务供应商的原始记录和设施)。

3.4.2 服务供应商的质量管理

任何参与临床试验活动的服务供应商都必须实施适当的质量管理措施,所执行的试验相关活动应通过其内部建立的质量管理程序来确保符合GCP要求。虽然这些程序并非专门为满足GCP要求而设计,但它们必须适用于试验的具体目标^[9]。

4 展望

从2017年1月ICH发布ICH reflection on “GCP renovation”: modernization of ICH E8 and subsequent renovation of ICH E6,2024年5月发布ICH E6 R(3)草案后,收到来自全球的7 000多条意见,ICH E6 R(3)不只是对ICH E6 R(2)进行了修订,与ICH E6 R(3)草案相比也发生了诸多变化。整个文件历经8年打磨,凝聚了全球药物临床研发从业者的智慧,从临床试验设计与执行、试验参与者保护到数据可靠性保

障,提出了既切实可行又具有一定灵活度的指南^[10]。然而,监管机构对这些条款的解释和执行可能需要一段时间才能更加明确。在此之前,申办者和研究者应仔细审查试验方案、监查策略和数据管理系统,使其与新的指南相适应,并积极运用指南中提及的新方法。

参考文献:

- [1] ICH. ICH harmonized guideline E6(3) guideline for good clinical practice [EB/OL]. 2025-01-06 [2025-03-16]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf.
- [2] ICH. ICH harmonized guideline E8(1) general considerations for clinical studies [EB/OL]. 2021-10-06 [2025-03-16]. https://database.ich.org/sites/default/files/E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf.
- [3] ICH. ICH reflection on "GCP Renovation": modernization of ICH E8 and subsequent renovation of ICH E6 [EB/OL]. 2017-01 [2025-03-16]. https://admin.ich.org/sites/default/files/in-line-files/ICH_Reflection_paper_GCP_Renovation_Jan_2017_Final.pdf.
- [4] ICH. E6 R(3) step 4 presentation [EB/OL]. 2025-01-23 [2025-03-16] https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step%204_Presentation_2025_0123.pdf.
- [5] 侯艳红,徐伟,林强. ICH-GCP E6(R2)指导下的临床试验伦理学思考[J]. 中国药物评价,2020,37(1):66-70.
- [6] 杨竞,陈勇川. 非治疗性临床试验的伦理考量——基于2020版GCP的探讨[J]. 医学与哲学,2020,41(14):6-11.
- [7] 曹焯,陈文娜,吴跃翰,等. 新版GCP施行后临床试验机构严重不良事件/可疑非预期严重不良反应报告现状分析与建议[J]. 中国新药杂志,2021,30(10):947-952.
- [8] 李小芬,吴莹,李刚. 新版GCP实施后药物临床试验现场核查的关注点及常见问题浅析[J]. 中国新药与临床杂志,2021,40(9):638-642.
- [9] 苏娴. ICH管委会成员国药物临床试验质量管理规范相关法规启示[J]. 中国医药科学,2020,10(24):251-253.
- [10] 杨菁菁,濮之晨,卢建平. GCP在指导临床试验实践中的应用策略[J]. 医学信息,2020,33(7):33-35,39.

(收稿日期 2025-03-17)

· 科学文摘 ·

一种与核糖体预构化结合的抗生素可克服抗菌耐药性

引自: WU K J Y, *et al.* An antibiotic preorganized for ribosomal binding overcomes antimicrobial resistance [J]. *Science*, 2024, 383(6684):721-726.

本研究报告了桥接大双环抗生素克雷索霉素(cresomycin, CRM)的设计构想、化学合成与微生物学评估,该抗生素能克服进化上多样化的抗菌耐药性形式——这些耐药性导致现代抗生素失效。CRM在体外和体内均对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌(包括多重耐药的金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和铜绿假单胞菌菌株)表现出显著疗效。通过测定其经密度泛函理论计算的结构、溶液状态结构、固态结构及(野生型)核糖体结合结构,发现CRM的大双环亚单元呈现高度预组织化状态,且所有结构构象完全一致。最后,本研究报告了CRM与经核糖体RNA甲基化酶(氯霉素-氟苯尼考抗性酶和红霉素抗性核糖体RNA甲基化酶)分别修饰的细菌核糖体形成的复合物的两个X射线晶体结构,揭示了靶点与抗生素之间的协同调整机制,这种调整使CRM能在其他抗生素失效时仍保持结合能力。