

• 综 述 •

2010年美国FDA批准新药简析

谭初兵¹, 汤立达^{2*}, 徐为人¹

1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 天津药物研究院 药代动力学与药效动力学省部共建国家重点实验室, 天津 300193

摘 要: 2010年美国食品药品监督管理局(FDA)共批准21个新药, 简要介绍其中的重点品种, 并就新药研发的现状与趋势进行分析。在FDA批准上市的新药中, 迪诺苏单抗(Prolia™, denosumab)、达比加群酯(Pradaxa®, dabigatran etexilate)、芬戈莱默(Gilenya®, fingolimod)等新药作用独特或市场前景广阔, 颇受关注。2010年上市新药总体数量未见增加, 但其中的孤儿药和特色药数量明显增多, 生物制品的比重也显著增加, 体现出医药产业界研发重心和模式的转变。

关键词: 新药; 孤儿药; 迪诺苏单抗; 达比加群酯; 芬戈莱默

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2011)02-0081-03

Analysis of new drugs approved by FDA in 2010

TAN Chu-bing¹, TANG Li-da², XU Wei-ren¹

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: The US Food and Drug Administration (FDA) approved 21 new drugs in 2010. In this article, the profile of some exciting products and the trends of drug R&D was provided. Among the FDA approvals, denosumab (Prolia™), dabigatran etexilate (Pradaxa®) and fingolimod (Gilenya®) are particularly mechanistically interesting or commercially exciting. In 2010, there was not increase in the overall number, but the proportion of orphan drugs and specialty care products increased significantly, and the proportion of biologics raised obviously too, which could suggest the change of focus and mode of drug R&D.

Key words: new drug; orphan drug; denosumab; dabigatran etexilate; fingolimod

2010年美国食品药品监督管理局(FDA)共批准首次上市新药21个, 其中新分子实体(new molecular entity, NMEs)15个, 新生物制品(biologic license applications, BLAs)6个, 包括癌症、糖尿病等常见病用药^[1-3]。其通用名、适应症、作用靶点、研发单位等情况见表1。

1 重点产品简介

2010年FDA新批上市的药物中, 迪诺苏单抗(Prolia™, denosumab)、达比加群酯(Pradaxa®, dabigatran etexilate)、芬戈莱默(Gilenya®, fingolimod)颇具特色, 市场潜力大, 有望成为重磅炸弹药物。

安进公司的迪诺苏单抗是首个特异性针对核因子-κB受体活化因子配体(receptor activator of NF-κB ligand, RANKL)的单克隆抗体药物, 用于

治疗绝经后骨质疏松, 也可预防实体瘤患者骨转移后与骨骼相关的病变^[2-5]。迪诺苏单抗是一种完全人源化的免疫球蛋白G2单克隆抗体, 高亲和力和与RANKL特异结合, 阻断配体和受体的相互作用, 抑制破骨细胞形成、功能及存活, 从而降低溶骨, 增加骨密度和骨强度。迪诺苏单抗能显著降低骨重塑率, 降低骨折的发生率, 为骨质疏松症的治疗提供了新的选择^[2-5]。而且迪诺苏单抗只需每半年皮下注射一次, 临床依从性好, 且有进一步扩展适应症的空间。分析预测迪诺苏单抗年销售额有望突破10亿美元。

作为新型口服抗凝药, 勃林格殷格翰公司研发的达比加群酯也备受关注^[6-7]。该药在体内转化为有活性的达比加群后直接抑制凝血酶而发挥抗凝血效应; 与华法林相比, 可显著降低非瓣膜性房颤患

收稿日期: 2011-02-23

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项——系列化、国际化的国家生物医药国际创新园新药研发综合性大平台建设项目(2009ZX09301-008)

作者简介: 谭初兵, 博士, 副研究员, 主要从事新药发现和心脑血管药理研究。Tel: (022)23003529 E-mail: tanchb@tjipr.com

*通讯作者 汤立达, 博士, 研究员, 博士生导师。E-mail: tangld@tjipr.com

表 1 FDA 新药评价与研究中心 (CDER) 2010 年批准上市的新药

Table 1 New drugs approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) in 2010

通用名	商品名	适应症	特点/靶点	研发单位	类别
达福普汀 (dalfampridine)	Ampyra	多发性硬化症	钾通道阻滞剂	Acorda Therapeutics	P、O
利拉鲁肽 (liraglutide)	Victoza	2 型糖尿病	胰高血糖素样肽-1 受体激动剂	Novo Nordisk	P
重组葡萄糖苷酯酶 (velaglucerase alfa)	Vpriv	戈谢病 (1 型)	葡萄糖脑苷脂特异 性溶酶体水解酶	Shire	P
卡谷氨酸 (carglumic acid)	Carbaglu	儿童和成人因 N-乙酰谷氨酸合酶缺乏所致急性高氨血症的辅助治疗和慢性高氨血症的维持治疗	磷酸氨甲酰合成 酶-1 激活剂	Orphan Europe	P、O
聚乙二醇单十二醚 (polidocanol)	Asclera	下肢蜘蛛状和网状血管病变	硬化剂	Chemische Fabrik Kreussler	S
戊酸雌二醇和诺孕素 (oestradiol valerate and dienogest)	Natazia	避孕药	雌激素和孕激素复 合口服避孕药	Bayer	S
卡巴他赛 (cabazitaxel)	Jevtana	前列腺癌	微管抑制剂	Sanofi-Aventis	P
阿卡他定 (alcaftadine)	Lastacaft	过敏性结膜炎所伴发的瘙痒	组胺 H ₁ 受体拮抗剂	Vistakon Pharma- ceuticals	S
利普司他 (ulipristal)	Ella	紧急避孕药	孕酮受体调节剂	HRA Pharma	S
芬戈莱默 (fingolimod)	Gilenya	多发性硬化症	1-磷酸鞘氨醇受体 调节剂	Novartis	P
达比加群酯 (dabigatran etexilate)	Pradaxa	减少非瓣膜性房颤患者中风和全身栓塞的风险	凝血酶抑制剂	Boehringer	P
鲁拉西酮 (lurasidone)	Latuda	精神分裂症	非典型性抗精神病 药	Sunovion	S
头孢洛林酯 (ceftaroline fosamil)	Teflaro	急性细菌性皮肤和皮肤组织感染; 社区获得性肺炎	广谱头孢类抗生素	Cerexa	S
替莫瑞林 (tesamorelin)	Egrifta	减少伴有脂肪代谢障碍 HIV-感染者的过量的腹部脂肪	生长激素释放因子 (GRF) 类似物	Theratechnologies	S
艾瑞布林 (eribulin)	Halaven	转移性乳腺癌	微管抑制剂	Eisai	P
托克利单抗 (tocilizumab)	Actemra	风湿性关节炎	白介素 6 受体抑制剂	Genentech	S
溶组织梭菌胶原酶 (collagenase clostridium histolyticum)	Xiaflex	腱膜挛缩症 (杜普伊特伦) 挛缩	纯化的溶组织梭菌 胶原酶	Auxilium	P、O
阿葡萄糖苷酶 α (alglucosidase alfa)	Lumizyme	庞贝氏症	重组的人酸性 α -葡 糖苷酶	Genzyme	P、O
迪诺苏单抗 (denosumab)	Prolia	绝经后骨质疏松	RANK 配体抑制剂	Amgen	S
A 型肉毒杆菌毒素 (incobotulinumtoxin A)	Xeomin	颈部肌张力障碍和眼睑痉挛	乙酰胆碱释放抑制 剂和神经肌肉阻 滞剂 t	Merz	S
聚乙二醇重组尿酸 (pegloticase)	Krystexxa	痛风	聚乙二醇化的尿酸 酶	Savient	P、O

P-优先审批程序, S-标准审批程序, O-孤儿药物

P-priority review, S-standard review, O-orphan drug

者卒中和全身性栓塞的风险。达比加群酯具有服用方便、药物相互作用小、经济、安全性高等优势,有良好的发展前景和巨大市场潜力。

另一个被寄予厚望的是诺华公司研发的多发性硬化症治疗药芬戈莱默^[2,8]。芬戈莱默是口服有效的 1-磷酸鞘氨醇 (sphingosine-1-phosphate, S1P)

受体调节剂,可调节淋巴细胞在血液和次级淋巴器官间的分布,减少免疫反应中淋巴细胞的量^[8-9]。此外,芬戈莱默可直接作用于中枢神经系统的胶质细胞和前体细胞,促进损伤后的组织修复;在模拟人多发性硬化症的多种动物模型实验中,芬戈莱默均表现出良好的防治效应^[8-9]。临床试验表明芬戈莱默

口服吸收好、药物代谢动力学性质稳定，可有效延缓及改善多发性硬化症患者的病程进展、减少复发。它的成功上市有望开启多发性硬化症治疗的一个新时代。

2 FDA 批准新药的研发特点

2.1 产率未明显提高，研发策略仍面临挑战与改进

近年来，医药技术发展迅速，医药产业的研发投入也在不断地增加，但并没有带来所期望的上市新药数量的大量增多，医药产业的研发效率和投入产出比仍然低迷，业界也在不断讨论提高新药研发效率和产出率的可行之道^[10]。近年来 FDA 新药上市情况从 2005—2010 年其批准上市的新药情况可略见一斑（表 2）。相较而言，2010 年的新药产出仍无起色，新批上市药物较 2009 年的 25 个少了 4 个，降幅达 16%。总体来讲，新药研发的产率之所以一直在低谷徘徊，很大程度上与既有的研发模式和方向选择以及新药研发过程中的决策程序有关。事实上，业界已经意识到一味追求重磅炸弹型新药的经营理念 and 模式已经风光难再，单纯强调首创一类新药（first in class）和（或）首发市场（first in market）也远远不够，医药产业需要探索新的研发模式，走全新的研发道路。

表 2 2005—2010 年 FDA 批准上市的新药

Table 2 New drugs approved by FDA in 2005—2010

年份	新药/个	新生物制品/个	新生物制品比例/%
2005	20	2	10.0
2006	22	4	18.2
2007	18	2	11.1
2008	24	3	12.5
2009	25	6	24.0
2010	21	6	28.6

2.2 孤儿药、特色药的研发日益受到重视

制药企业的目光曾经专注于那些发病人群广、市场巨大的新药的研制，这也造就了不少年销售额几十亿甚至超过百亿美元的重磅炸弹型药物，如阿托伐他汀、氯吡格雷、奥美拉唑等。但随着相关疾病治疗的日渐成熟与市场饱和、新药审批安全性等门槛的不断提高，以及既有重磅炸弹型药物的专利陆续到期，原有的研发策略遭受强烈冲击。近年来众多厂商将研究目光转向孤儿药物和特色药物的研发，在 2010 年 FDA 批准上市的新药中这一趋势再

次得到体现。2010 年获准上市的 21 个新药中有 5 个是孤儿药物^[1-2]，占 23.8%。此外还有治疗戈谢病的重组葡萄糖苷酯酶、减少伴有脂肪代谢障碍的 HIV-感染者腹部过量脂肪的替莫瑞林、治疗颈部肌张力障碍和眼睑痉挛的 A 型肉毒杆菌毒素等特色药物^[2]。

2.3 生物制品比重有所增加

从近 5 年美国 FDA 批准上市的新药情况来看，2010 年的另一个特点是生物制品比例有所增加，由表 2 可知新批上市的 21 个药物中有 6 个生物制品，占 28.6%。此外还有 FDA 生物制品评价与研究中心（CBER）批准的新型疫苗 Menveo、Pprevnar-13 等生物制品^[2]。这可能预示未来的新药研发重点逐渐向新生物制品转移。

参考文献

- [1] FDA. New molecular entities approved in 2010 by CDER [DB/OL]. (2011-02-17) [2011-02-21]. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Development Approval Process/How Drugs are Developed and Approved/ Drug and Biologic Approval Reports/ UCM242677. pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Development%20Approval%20Process/How%20Drugs%20are%20Developed%20and%20Approved/Drug%20and%20Biologic%20Approval%20Reports/UCM242677.pdf).
- [2] Mullard A. 2010 FDA drug approvals [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(2): 82-85.
- [3] 袁永兵, 时圣明, 贺 星. 2010 年度 FDA 批准的 21 种新药 [J]. *药物评价研究*, 2011, 34(1): 73-75.
- [4] Rizzoli R, Yasothan U, Kirkpatrick P. Denosumab [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(8): 591-592.
- [5] Hiligsmann M, Reginster J Y. Potential cost-effectiveness of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporotic women [J]. *Bone*, 2010, 47(1): 34-40.
- [6] Hughes B. First oral warfarin alternative approved in the US [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(12): 903-906.
- [7] Schwartz N E, Albers G W. Dabigatran challenges warfarin's superiority for stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 2010, 41(6): 1307-1309.
- [8] Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(11): 883-897.
- [9] 何 琼, 谭初兵. 盐酸芬戈莫德 [J]. *现代药物与临床*, 2009, 24(3): 182-184.
- [10] Paul S M, Mytelka D S, Dunwiddie C T, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(3): 203-214.