

• 专 论 •

2011 年美国 FDA 批准新药简析

谭初兵¹, 时丽丽¹, 王士伟¹, 徐为人¹, 汤立达^{2*}

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 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 2011 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 共批准 30 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 2011 年 FDA 批准上市的新药中, 有 11 个为首创一类新药, 其中 50 余年来首次上市的系统性红斑狼疮治疗药物贝利单抗、30 余年来首次获准上市的霍奇金淋巴瘤靶向治疗药物本图希单抗-维度汀、慢性丙型肝炎治疗药物特拉普韦和波塞普韦、肿瘤免疫治疗药物依普利单抗、基于基因学检测的肿瘤个体化治疗药物克唑替尼和维拉芬尼等药物作用独特或市场前景广阔, 颇受关注。

关键词: 新分子实体; 孤儿药; 系统性红斑狼疮; 慢性丙型肝炎; 肿瘤个体化治疗

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2011)02-0083-05

The brief analysis of new drugs approved by FDA in 2011

TAN Chu-bing¹, SHI Li-li¹, WANG Shi-wei¹, XU Wei-ren¹, TANG Li-da²

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: The US Food and Drug Administration (FDA) approved 30 new drugs in 2011. In this article, the profile of some exciting products and the trends of drug R&D were provided. There are 11 first-in-class agents in the 2011 FDA approvals. Some of the drugs are particularly mechanistically interesting or commercially exciting, such as belimumab, the first new drug for systemic lupus erythematosus in more than 50 years; targeted antibody-drug conjugate brentuximab vedotin, the first new drug for Hodgkin's lymphoma in more than 30 years; telaprevir and boceprevir for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) genotype 1 infection; cancer immune therapy product ipilimumab; crizotinib and vemurafenib, the personalized medicines based on genetics test.

Key Words: new molecular entity; orphan drug; systemic lupus erythematosus; chronic hepatitis C; cancer individualized therapy

2011 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 共批准首次上市新药 30 个, 其中新分子实体 (new molecular entity, NMEs) 24 个, 新生物制品 (biologic license applications, BLAs) 6 个, 包括肿瘤、丙型肝炎、心血管病等常见病用药^[1]。其通用名、适应症、作用靶点、研发单位等情况见表 1、2。

1 重点产品简介

2011 年 FDA 新批上市的药物中, 贝利单抗、依普利单抗、本图希单抗-维度汀、特拉普韦、波塞

普韦、阿比特龙等颇具特色, 市场潜力大, 有望成为重磅炸弹级药物。

1.1 贝利单抗

贝利单抗是首个特异性 B 淋巴细胞刺激因子 (B lymphocyte stimulator, BlyS) 抑制剂, 用于同时接受标准疗法的成人活动期、自身抗体阳性的系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 的治疗^[2-3]。贝利单抗是由人类基因组科学公司和葛兰素史克公司共同开发的人源化单克隆抗体, 能结

收稿日期: 2012-02-15

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2011ZX09401-009)

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)23006871 E-mail: tancb@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 2011 年度批准上市的首创新药 (first-in-class)

Table 1 First-in-class agents approved by FDA's Center for Drug Evaluation and Research in 2011

通用名	商品名	适应症	机制/靶点	研发单位	类别
贝利单抗 (belimumab)	Benlysta	活动期、抗体阳性的 系统性红斑狼疮	可溶性 B 淋巴细胞 刺激因子抑制剂	人类基因组科学公司; 葛兰素史克	P
依普利单抗 (ipilimumab)	Yervoy	不能切除的或转移性 黑色素瘤	细胞毒 T 淋巴细胞相关 抗原 4 (CTLA4)	百时美 - 施贵宝	P, O
阿比特龙 (abiraterone)	Zytiga	去势治疗无效的转移性 前列腺癌	CYP17 抑制剂	Centocor Ortho Biotech	P
波塞普韦 (boceprevir)	Victrelis	丙型肝炎 (基因 I 型)	NS3/4 蛋白酶抑制剂	默克	P
特拉普韦 (telaprevir)	Incivek	丙型肝炎 (基因 I 型)	NS3/4 蛋白酶抑制剂	维泰克斯	P
贝拉赛普 (belatacept)	Nulojix	肾移植中的器官排斥反应	T-细胞共刺激阻断剂	百时美 - 施贵宝	S, O
维拉芬尼 (vemurafenib)	Zelboraf	BRAF 阳性的难以切除 或转移性黑色素瘤	BRAF 抑制剂	罗氏	P, O
本图希单抗-维度汀 (brentuximab vedotin)	Adcetris	霍奇金淋巴瘤; 系统性 间质性大细胞淋巴瘤	CD30 靶向的抗体 - 药物 耦联物	西雅图基因公司	P; O
克唑替尼 (crizotinib)	Xalkori	ALK 阳性的晚期或转移性 非小细胞肺癌	ALK 抑制剂	辉瑞	P, O
卢索替尼 (ruxolitinib)	Jakafi	中 - 高度风险的骨髓纤维化	JAN1/JAK2 抑制剂	Incyte	P, O
罗氟司特 (roflumilast)	Daliresp	慢性阻塞性肺病 (COPD) 恶化期	磷脂酶 4 抑制剂	Forest laboratories	S

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

合并中和可溶性 BLYS, 阻断 BLYS 与 B 淋巴细胞膜上的受体结合, 从而抑制 B 淋巴细胞的生存, 同时能抑制 B 淋巴细胞向合成免疫球蛋白的浆细胞分化^[2]。在该药研发过程中, 人类基因组科学公司在 II 期临床试验结果初步分析不利的情况下没有轻言放弃, 而是对临床数据进行深度挖掘和分析, 对受试人群进行细分后得出支持进一步研究的结论。在随后的 III 期临床试验中, 增强了受试者选择的特异性并结合红斑狼疮的临床特点, 灵活采用了新的有效性评价指标——狼疮反应指数 (SLE responder index, SRI), 结果显示贝利单抗 (10 mg/kg) 治疗可明显改善活动期自身抗体阳性的 SLE 患者的狼疮反应指数, 改善病情或延缓疾病进程^[3]。贝利单抗作为 56 年来首个获准用于 SLE 治疗的新型药物, 分析预测其年销售额有望突破 20 亿美元^[2]。更为重

要的是, 贝利单抗的成功上市为 SLE 这一高度变异的疾病的药物临床试验评价及后续药物研发提供了宝贵经验, 也为源自基因组学的新药研发模式提供了成功例证。

1.2 依普利单抗

百时美施贵宝公司的依普利单抗是一种人源化的细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 单克隆抗体, 通过阻断 CTLA-4 与其配体 CD80/CD86 的结合, 从而可以促进 T 淋巴细胞的活化与增殖, 提高机体对肿瘤的细胞和体液免疫反应, 进而发挥其抗肿瘤作用^[4-6]。III 期临床试验结果显示, 以前接受过一种或多种药物化疗无效的进展期黑色素瘤患者, 依普利单抗 (3 mg/kg, iv, 每 3 周 1 次, 共 4 次) 可有效延长其总生存期^[7]; 此前未经治疗的转移性

表 2 FDA 新药评价与研究中心 2011 年度批准上市的新药

Table 2 Center for Drug Evaluation and Research (CDER) of FDA approvals in 2011

通用名	商品名	适应症	特点/靶点	研发单位	类别
罗氟帕恩-I123 (loflupane I123)	Datscan	帕金森综合症 (成像/ 显影剂)	多巴胺转运体	GE 健康公司	P
多杀菌素 (spinosad)	Natroba	头虱	致昆虫神经元兴奋	ParaPRO	S
维拉唑酮 (vilazodone)	Viibryd	抑郁	选择性 5-羟色胺重摄取抑 制剂和 5-HT1A 部分激动剂	Forest laboratories	S
阿梓沙坦 (azilsartan)	Edarbi	高血压	I 型血管紧张素 II 受体 拮抗剂	武田制药	S
钆布佐尔 (gadobutrol)	Gadavist	血脑屏障成像剂	钆造影剂	拜耳医药	S
加巴喷丁 (gabapentin enacarbil)	Horizant	中至重度多动腿综合症	电压依赖的钙离子通道 拮抗剂	葛兰素史克	S
范德他尼 (vandetanib)	Caprelsa	不能切除的或转移性 髓状甲状腺癌	VEGF、EGFR 和 RET 抑制剂	阿斯利康	P, O
那格列汀 (linagliptin)	Tradjenta	2 型糖尿病	二肽基肽酶 4 抑制剂	勃林格殷格翰	S
利匹韦林 (rilpivirine)	Edurant	HIV-1 感染	非核苷类逆转录酶抑制剂	Tibotec	S
非达霉素 (fidaxomicin)	Dificid	难辨梭状芽孢杆菌 相关性腹泻	RNA 聚合酶抑制剂	Optimer	P
依佐加滨 (ezogabine)	Potiga	癫痫部分性发作	钾通道开放剂	Valeant	S
艾替班特 (icatibant)	Firazyr	遗传性血管水肿	缓激肽 B ₂ 受体拮抗剂	Shire	P, O
去铁酮 (deferiprone)	Ferriprox	地中海贫血综合症导 致的输血性铁过剩	铁螯合剂	ApoPharma	S; O
氯巴占 (clobazam)	Onfi	癫痫伴随的伦诺克斯 - 加斯托 (Lennox- Gastaut) 综合症	苯二氮䓬类	Lundbeck	S, O
阿夫波塞 (afibercept)	Eylea	新生血管 (湿性) 年龄 相关的黄斑变性	结合 VEGFA 和 PIGF 的融合蛋白	Regeneron	P
欧文氏菌源性门冬 酰胺酶 (asparaginase erwinia chrysanthemi)	Erwinaze	急性淋巴细胞性 白血病	催化天冬酰胺脱酰胺	EUSA Pharma	P, O
茛达特罗 (indacaterol)	Arcapta eohaler	慢性阻塞性肺病 (COPD)	长效 β_2 肾上腺素受体 激动剂	诺华	S
利伐沙班 (rivaroxaban)	Xarelto	髋关节和膝关节置换术 中预防深静脉血栓形成	Xa 因子抑制剂	强生	S
替卡格雷 (ticagrelor)	Brilinta	急性冠状动脉综合症患 者的血栓性心血管事件	P2Y ₁₂ 受体拮抗剂	阿斯利康	S

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

黑色素瘤患者接受依普利单抗 (10 mg/kg) 和达卡巴嗪 (dacarbazine) 联合治疗后, 依普利单抗加达卡巴嗪组的总生存期 (11.2 个月) 显著长于达卡巴嗪加安慰剂组 (9.1 个月), 且依普利单抗联用达卡巴嗪组 1 年 (47.3%)、2 年 (28.5%) 和 3 年 (20.8%) 的生存率均明显高于达卡巴嗪加安慰剂组 (分别为 36.3%、17.9%、12.2%), 两组比较有非常显著的统计学意义 ($P < 0.001$), 且两组的死亡风险比为 0.72^[8]。依普利单抗是近 30 年来首个被证明能延长晚期黑色素瘤患者生存的药物, 在为患者带来福音的同时也将为企业创造良好的收益, 分析预测其销售额在 2015 年有望达到 20 亿美元^[6]。

1.3 本图希单抗 - 维度汀

本图希单抗-维度汀是由美国西雅图遗传公司开发的新型肿瘤靶向治疗药物, 用于治疗 CD30 高表达的复发或难治性霍奇金淋巴瘤 (自体干细胞移植或既有药物联合治疗失败者) 和系统性间变性大细胞淋巴瘤, 是由抗 CD30 单抗 cAC10、细胞毒类抗癌药物甲基奥莉丝汀 E (monomethyl auristatin E, MMAE)、可被蛋白酶裂解的化学连接体三部分组成的抗体 - 药物耦联物 (antibody-drug conjugate, ADC), 每分子单抗结合 4 分子抗癌药物 MMAE。本图希单抗 - 维度汀在血液和细胞外液中稳定, 到达 CD30 抗原高表达的淋巴瘤细胞后与 CD30 形成 ADC-CD30 复合体并被内吞进入细胞内, 在胞内裂解释放出 MMAE, MMAE 通过阻断细胞微管蛋白的聚合抑制有丝分裂, 达到治疗肿瘤的目的^[9-10]。临床试验结果显示, CD30 高表达的霍奇金淋巴瘤患者接受本图希单抗 - 维度汀治疗 (1.8 mg/kg, iv, 每 3 周一次) 后总缓解率达 73%, CD30 高表达的系统性间变性大细胞淋巴瘤患者接受本图希单抗 - 维度汀治疗 (1.8 mg/kg, iv, 每 3 周一次) 后总缓解率则高达 86% (完全缓解 57%, 部分缓解 29%)^[9-10]。由于抗 CD30 单克隆抗体的特异性导向作用, 使得 MMAE 高度聚集于表达 CD30 抗原的肿瘤靶细胞内, 从而大大降低了其不良反应, 也使得本图希单抗 - 维度汀成为 1977 年以来第一个被 FDA 批准用于治疗霍奇金淋巴瘤和专用于治疗系统性间变性大细胞淋巴瘤的新药。

1.4 特拉普韦和波塞普韦

作为丙型肝炎治疗的新型药物, 特拉普韦和波塞普韦的上市倍受关注。特拉普韦和波塞普韦分别由威泰克斯公司和默克公司开发, 均为特异性的丙

型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) NS3/4A 丝氨酸蛋白酶抑制剂, 通过抑制多种 HCV 蛋白 (如 NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B) 的合成而抑制病毒复制。临床试验结果显示, 未经治疗的丙型肝炎患者接受聚乙二醇干扰素- α (PEG-INF- α) 和利巴韦林加用波塞普韦 (800 mg, po, 3 次/d) 后, 持续病毒反应率 (sustained viral response, SVR) 由 38% 升高至 66%; 而经治疗失败的丙型肝炎患者在接受波塞普韦联用基础疗法 (聚乙二醇干扰素- α 和利巴韦林) 治疗 48 周后, 持续病毒反应率由 23% 升至 66%^[11]。特拉普韦 (750 mg, po, 3 次/d) 联用基础疗法后则可使初治者 (未接受过聚乙二醇干扰素- α 和利巴韦林等抗病毒治疗) 持续病毒反应率由 46% 提升至 79%; 初治失败者包括治疗后病毒复制反跳、部分反应、完全无反应的患者, 接受特拉普韦 (750 mg, po, 3 次/d) 联用基础疗法治疗 48 周后病毒持续反应率分别由 22%、15%、5% 提升至 86%、59%、32%^[12]。

1.5 其他

强生公司旗下的 Centocor Ortho Biotech 公司开发的阿比特龙作为 2011 年获准上市的抗肿瘤药物中唯一的非孤儿药, 是首个特异性的 CYP17 抑制剂, 不仅为传统去势治疗无效的前列腺癌患者提供了希望, 也有望创造超过 10 亿美元年销售收入^[13]。此外, 辉瑞公司的克唑替尼 (crizotinib) 和罗氏公司的维拉芬尼 (vemurafenib) 在临床试验过程中同时开创性启用基因检测分析来筛选受试者, 不仅大大加快了这 2 个产品的研发进程, 也推动了基于基因组学研究的肿瘤个体化治疗的进程。

2 FDA 批准新药的特点与趋势

2.1 首创一类新药 (first-in-class) 大幅增加

2011 年美国 FDA 批准上市的新药不仅在数量上为近 5 年来最高, 更为重要的是, 首创一类新药 (first-in-class) 大幅增加, 达到 11 个。这 11 个新药中包括 56 年来首次获准上市的 SLE 治疗药物贝利单抗, 35 年来首个获准上市的霍奇金淋巴瘤和系统性间变性大细胞淋巴瘤治疗药物本图希单抗 - 维度汀, 它们的上市不仅为多年来这些无药可用的疾病提供了新的治疗选择, 也为后续相关药物的研发与上市铺平了道路。人类基因组科学公司研发贝利单抗过程中在靶点发现和临床试验终点选择与结果评价中的成功经验, 不仅为 SLE 这一高度变异、严重危害人类健康的顽疾提供了新的治疗靶点, 更为今后的药物研发提供了可资借鉴的临床评价模式。本

图希单抗-维多汀的上市则为抗体-药物耦联的靶向抗肿瘤制剂提供了新的成功范例,有望激励业界推动肿瘤靶向治疗药物的研发。

2.2 基于基因学检测的个体化治疗药物获重要进展

2011 年获批上市的肿瘤治疗药物中,不仅每一种药物都针对特定类型的肿瘤,更细分至其中的某一特定人群,提高了临床治疗的针对性与实际效果,也显示近年来在肿瘤领域基因与分子研究的进展,为个体化治疗提供了基础。如罗氏的维拉芬尼特异性用于 BRAFV600E 突变的转移性黑色素瘤的治疗,辉瑞公司的克唑替尼则专用于 ALK 阳性的晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗,这 2 个药物均有相配套的基因诊断试剂一同获准上市,须在用药前进行相应的基因学检测。

2.3 肿瘤免疫治疗获得突破

2011 年 3 月,施贵宝公司的肿瘤靶向免疫治疗药物依普利单抗获准用于晚期黑色素瘤的治疗,这是近 30 年来首个被证明能延长晚期黑色素瘤患者生存的药物,也是肿瘤免疫治疗的重要进展。依普利单抗通过阻断 CTLA-4 与其配体 CD80/CD86 的结合,促进 T 细胞的活化与增殖,从而调动机体特异性抗肿瘤免疫反应,达到治疗肿瘤的效果。

2.4 “精确制导”型特色药和孤儿药研发受到重视

一方面,随着众多重磅炸弹级药物的专利陆续到期,以及心脑血管、糖尿病等领域药物研发不断受挫;另一方面,以基因组学为代表的分子生物学研究和疾病生物标志物研究不断取得进展,近年来业界逐渐将研究重心转向盈利空间大的孤儿药物和特色药物的研发,近几年 FDA 批准上市孤儿药和特色药比重的日益增加也反映了这一趋势。2010 年获准上市的 21 个新药中有 5 个是孤儿药物,占 23.8%^[14],而 2011 年获准上市的孤儿药则达 11 个,比例高达 36.7%。FDA 在其发布的报告中也强调将进一步增配资源促进孤儿药物的研发,其中也包括制定和颁布相应的指导原则^[15]。

3 结语

创新药物的研发是一条漫长的荆棘路,充分利用相关学科理论和技术研究的进展,灵活而审慎的路径选择将有助于提高研发成功率。2011 年,无论是 50 多年来首个获准上市的 SLE 治疗药物贝利单抗,还是 30 多年来首次获批用于霍奇金淋巴瘤治疗的抗体-药物耦联的靶向治疗药物,都在有力地说明这一点。

在多种重磅炸弹级药物面临专利到期,新药研发形势日益严峻之时,2011 年获准上市的众多全新作用机制和研究模式的药物不仅提振了业界的信心,也为广受疾病困扰的人群带来了福音。

参考文献

- [1] Mullard A. 2011 FDA drug approvals [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(2): 91-94.
- [2] Landmark lupus approval opens door for next wave of drugs [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(4): 243-245.
- [3] FDA. Full Prescribing Information. [EB/OL] [2011-3-10] [2011-6-8]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125370s0000lbl.pdf.
- [4] Weber J S, Hamid O, Chasalow S D, et al. Ipilimumab increases activated T cells and enhances humoral immunity in patients with advanced melanoma [J]. *J Immunother*, 2012, 35(1): 89-97.
- [5] FDA. Full Prescribing Information. [EB/OL] [2011-3-25] [2012-2-9]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125377s0000lbl.pdf.
- [6] Sondak V K, Smalley K S, Kudchadkar R, et al. Ipilimumab [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(6): 411-412.
- [7] Hodi F S, O'Day S J, McDermott D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(8): 711-723.
- [8] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2517-2526.
- [9] Younes A, Yasothan U, Kirkpatrick P. Brentuximab vedotin [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(1): 19-20.
- [10] FDA. Full Prescribing Information. [EB/OL] [2012-1-13] [2012-2-8]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125388s0005lbl.pdf.
- [11] FDA. Full Prescribing Information. [EB/OL] [2011-5-13] [2012-2-8]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202258lbl.pdf.
- [12] FDA. Full Prescribing Information. [EB/OL] [2011-5-23] [2012-2-8]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/201917lbl.pdf.
- [13] Logothetis C J, Efstathiou E, Manuguid F, et al. Abiraterone acetate [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(8): 573-574.
- [14] 谭初兵, 汤立达, 徐为人. 2010 年美国 FDA 批准新药简析 [J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(2): 81-83.
- [15] FDA. FY 2011 innovative drug approvals.[EB/OL] [2011-11-01] [2012-2-08]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm278383>.