

2013 年度 FDA 批准的创新性药物简析

刘 巍, 汤立达

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

摘 要: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2013 年度共批准 27 个新药, 其中小分子药物 25 个, 生物制品 2 个, 涉及抗肿瘤、代谢和内分泌系统、抗病毒、精神神经系统、呼吸系统、伴随诊断试剂, 以及医学影像产品等治疗和应用领域。与 2012 年批准的 39 个新药相比, 虽然在产品数量上有所下降, 但这些药物却具备广阔的商业前景。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。

关键词: 新分子实体; 突破性治疗资格药物; 孤儿药

中图分类号: R926

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)05-0564-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.05.026

Brief analysis on new drugs approved by FDA in 2013

LIU Wei, TANG Li-da

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

Abstract: The US Food and Drug Administration (FDA) approved 27 new drugs in 2013. There were 25 small molecules and 2 biologics in 2013. The current focus for drug R & D were on antineoplastic drugs, metabolic and endocrinological therapies, antivirals, neuropsychiatric drugs, chronic pulmonary disease treatments, companion diagnostic reagents, and medical imaging products. Although the number of approvals in 2013 was down from 2012 with 39 approvals, the newcomers were set to achieve powerful earning potential. The profile of some exciting products and the trends of drug R & D were provided.

Key words: new molecular entity; breakthrough therapies designation drugs; orphan drugs

2013 年度美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 药品评价和研究中心共批准了 27 个具有新分子实体的药物, 包括 25 个小分子药物和 2 个生物制品许可申请。尽管与 2012 年批准的 39 个新药相比, 本年度的产品在数量上下降了 31%, 但是不论是在新药的突破性, 还是在技术的创新性上都取得了很大的进展, 而部分产品的上市将具有里程碑式的意义, 见表 1。有市场分析师认为 2013 年获批的大多数药物具有出色的商业潜能, 其中有 13 个药物的年销售额将会在 5 年内超过 10 亿美元^[1]。本文旨在对其中的重点治疗和应用领域、具有突破性进展的小分子药物以及生物制品的特点和发展趋势进行简要分析。

1 治疗和应用领域

孤儿药和抗癌药物一直都是制药公司关注的重

点领域, 从 2013 年获得 FDA 批准的药物来看, 共有 9 个孤儿药和 8 个抗癌药物获得批准, 所占比例与 2011、2012 年基本一致, 而在这些抗癌药物中包括新基公司的 pomalidomide 等 6 个也属于孤儿药物范畴。此外, 取得多项成功的其他治疗领域包括代谢和内分泌治疗药物 (2 个抗糖尿病药物和 1 个调血脂药物)、抗病毒药物 (2 个抗丙型肝炎药物和 1 个抗艾滋病药物)、呼吸系统药物 (2 个治疗慢性阻塞性肺病药物和 2 个治疗肺动脉高压药物) 以及医学影像产品 (1 个造影剂和 2 个放射性诊断试剂) 等。而对于诊断伴侣试剂开发商来说, 至少就药物开发的重要性来说, 2013 年是令人满意的一年, 在 3 个新的抗癌药物葛兰素史克的 dabrafenib 和 trametinib, 以及勃林格殷格翰的 afatinib 获得批准的同时, 其诊断伴侣试剂也被写入药品的标签当中, 相信未来几年,

收稿日期: 2014-03-05

作者简介: 刘 巍 (1981—), 男, 博士, 助理研究员, 研究方向为新药筛选与评价。Tel: 13702113617 E-mail: liuw@tjipr.com

表 1 2013 年 FDA 批准的具有代表性的新药
Table 1 Representative drugs approved by FDA in 2013

通用名	商品名	研发公司	机制/靶点	适应症	审评
pomalidomide	Pomalyst	新基	免疫调节剂	多发性骨髓瘤	S、O
ado-trastuzumab	Kadcyla	基因泰克	靶向 HER2 抗体和微管抑制剂偶联药物	晚期 HER2 阳性 乳腺癌	P
emtansine					
富马酸二甲酯	Tecfidera	百健艾迪	Nrf2-ARE	复发型多发性硬化症	S
canagliflozin	Invokana	强生	SGLT2 抑制剂	2 型糖尿病	S
dabrafenib	Tafinlar	葛兰素史克	BRAF 激酶抑制剂	BRAF ^{V600E} 突变的黑色素瘤	S、O
trametinib	Mekinist	葛兰素史克	MEK 激酶抑制剂	BRAF ^{V600E} 突变的黑色素瘤	S、O
afatinib	Gilotrif	勃林格殷格翰	EGFR、HER2、HER4 激酶抑制剂	转移性非小细胞肺癌	P、O
dolutegravir	Tivicay	ViiV	HIV1 整合酶抑制剂	HIV1 感染	P
obinutuzumab	Gazyva	基因泰克	人源化 CD20 特异性单克隆抗体	慢性淋巴细胞 白血病	P、O、B
ibrutinib	Imbruvica	Pharma cyclics	BTK 抑制剂	套细胞淋巴瘤	P、O、B
sofosbuvir	Sovaldi	吉利德	核苷类 NS5B 聚合酶抑制剂	慢性 HCV 感染	P、O、B

S-标准审批程序 O-孤儿药物 P-优先审批程序 B-突破性治疗资格药物

S-standard review O-orphan drugs P-priority review B-breakthrough therapies designation drugs

该类产品也具有非常不错的前景。

2 突破进展和研发亮点

在上述获批的 27 个具有新分子实体的药物中，就科学新颖性、临床重要性和商业潜力来说，有些药物还是很值得关注的。

2.1 小分子药物

吉利德公司开发的 sofosbuvir 属于新型的核苷类 NS5B 聚合酶抑制剂，也是从 2011 年以来首个获得批准的无需与干扰素联合给药的纯口服抗丙型肝炎药物^[2]。Sofosbuvir 也是第 3 个以突破性治疗药物资格获得批准的新药，该审批制度可用来加快和简化临床试验。Sofosbuvir 最初仅被批准用于 2、3 型 HCV 感染，但分析师们期望 FDA 能最终批准这个药物可以用于 1 型 HCV 感染，而该基因型也是美国最常见的 HCV 感染类型，预计该药物到 2018 年的全球年销售额将会达到 68 亿美元。

百健艾迪公司开发的富马酸二甲酯（dimethyl fumarate）也将会成为在临床和商业上获得成功的典范。该药物在德国曾被批准用于银屑病的治疗。百健艾迪公司将其用于新的适应症的开发，也是 FDA 批准的第 3 个治疗多发性硬化症的口服药物。该药物的作用机制仍未明确，可能是与药物本身及其活性代谢产物富马酸单甲酯能够激活 Nrf2-ARE 抗氧化信号通路，抵抗活性氧对细胞的损伤有关，它的有效性和安全性使其相比之前的口服或注射治疗药物更具有市场竞争力，预计该药物到 2019 年的

全球年销售额将会超过 60 亿美元。

Pharmacyclics 公司开发的 ibrutinib 是去年新药审批中的另一个亮点。该药物是另一个获得突破性治疗药物资格的产品，并同时获得加速批准，优先审评及孤儿产品。ibrutinib 是一个不可逆的 BTK 激酶抑制剂，也是该类物质首次获得批准用于套细胞淋巴瘤的治疗^[3]。鉴于该药物在治疗套细胞淋巴瘤方面的出色表现，以及未来几年在慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤等其他适应症方面的应用，预计该药物到 2019 年的全球年销售额将会增长到 45 亿美元。

强生旗下杨森公司开发的 canagliflozin 是 FDA 批准的首个 SGLT2 抑制剂，也是 2 型糖尿病领域最值得关注的一个新药，预计该药物到 2019 年的全球年销售额将会达到 16 亿美元。事实上，在强生提交 canagliflozin 上市申请之前，阿斯利康和百时美施贵宝公司已提交了他们开发的 SGLT2 抑制剂 dapagliflozin。在 2012 年 FDA 曾因后者的膀胱癌风险而拒绝批准其上市，但该药物却在 2014 年 1 月幸运的通过了审批。

葛兰素史克公司开发的 trametinib 属于新型的 MEK 激酶抑制剂，该药物很好的克服了生物利用度、药动学和毒性等方面的问题，也是值得一提的突破性研究^[4]。然而，trametinib 却是进入了竞争日益激烈的转移性黑色素瘤领域，预计该药物到 2019 年的全球年销售额不会超过 8 亿美元。因此，该公

司正在研究该 MEK 抑制剂与其他多种抑制剂（包括一种 BRAF、PI3K、CTLA4、CDK 抑制剂）的合并用药，以增加该药物的市场份额及扩大其应用范围。

2.2 生物制品

与过去 4 年每年批准 6 个生物制品相比，2013 年 FDA 仅批准了 2 个新的单克隆抗体药物，但有专家认为，它们的批准上市均具有重要的意义。

罗氏旗下基因泰克公司开发的 ado-trastuzumab emtansine 是第三个成功获得批准的新一代抗体-药物偶联物（即 ADC 药物），该产品用于已使用过曲妥珠单抗和一种紫杉烷类药物治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者^[5]。由于曲妥珠单抗在欧洲和美国的专利将分别于 2014、2019 年到期，因此公司的目标是在旗下这款“重磅炸弹”级药物在面临严峻的生物仿制药竞争之前开发出替代产品，预计 ado-trastuzumab emtansine 到 2019 年的全球年销售额将会超过 41 亿美元。

该公司开发的另一个药物 obinutuzumab 属于抗 CD20 抗体，用于之前未曾接受过治疗的慢性淋巴细胞白血病。obinutuzumab 也是第一个获得 FDA 批准的突破性治疗药物资格的新药和糖工程化的单克隆抗体，该药同时也获得了优先审评及孤儿产品。利妥昔单抗已于 2013 年在欧洲失去专利保护，在美国的专利也将于 2016 年到期，因此，obinutuzumab 也是在安全性和有效性上有可能带来明显改善的全新产品，预计该药物到 2019 年的全球年销售额将会达到 15 亿美元。

3 结语

虽然 2013 年 FDA 批准的新药数量较 2012 年

相比有所下降，但基本保持了近 10 年的平均水平，据预测，这批新药合并后的 5 年销售额较往年相比会有大幅的提升，其中至少有 6 款产品具备“重磅炸弹”级的潜能。但是，由于药品价格太高，也使得患者难以承受，而任何国家的医保也不会为之买单，尤其是在各大公司为开发新产品的同时都投入巨资，这些创新药物是否都能够获得最大效益，我们将拭目以待。FDA 曾在 2012 年指出，有相当多的新药获批来自于中小公司，但大型制药公司在 2013 年的表现似乎更好。在 2013 年，尽管葛兰素史克在中国丑闻缠身，但该公司有 5 个药物获得 FDA 批准（包括控股公司 ViiV 的新药 dolutegravir），这些利好消息似乎可以冲淡这些负面新闻。同时，罗氏、强生、拜耳以及武田也在继续向市场输送新药，从而继续保持过去几年的发展势头。而我国的药品开发企业和新药研究机构，参与创新研发的能力也正在提高，与国外跨国制药企业有效、充分的资源嫁接也使我们会获益良多，未来终将会在创新医药领域得到跨越式发展。

参考文献

- [1] Mullard A. 2013 FDA drug approvals [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(2): 85-89.
- [2] Tse M T. All-oral HCV therapies near approval [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(6): 409-411.
- [3] Sanderson K. Irreversible kinase inhibitors gain traction [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(9): 649-651.
- [4] Opar A. New class of kinase inhibitors poised to join the anticancer arsenal [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(11): 819-820.
- [5] Mullard A. Maturing antibody-drug conjugate pipeline hits 30 [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(5): 329-332.