

## 2016年第一季度美国FDA批准新药简介

王莹莹, 叶勤建, 贺月月

南京臣功制药股份有限公司, 江苏 南京 210038

**摘要:** 2016年第一季度, 美国食品药品监督管理局(FDA)共批准新药上市申请(NDA)23件和生物制品许可申请(BLA)3件。其中1类新分子实体(NME)药物仅有3种, 分别为治疗癫痫新药布瓦西坦、继 secukinumab 之后上市的第2个 IL-17A 单抗抗炎药 ixekizumab, 以及 FDA 批准的第一个治疗严重肝小静脉闭塞的药物去纤苷钠。主要对批准的1类 NME 新药进行综述, 包括其上市简介、适应症、剂量用法、临床研究等。

**关键词:** FDA; 新分子实体; 布瓦西坦; ixekizumab; 去纤苷钠

**中图分类号:** R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2016)07 - 1113 - 05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.07.044

## A brief introduction of drugs approved by FDA in the first quarter of 2016

WANG Ying-ying, YE Qin-jian, HE Yue-yue

Nanjing Cuccess Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 210038, China

**Abstract:** Totally 23 drugs of NDA (New Drug Application) and three biological products of BLA (Biological License Applications) were approved by FDA in the first quarter of 2016, including three drugs of NME (new molecular entity). The three NMEs are brivaracetam treating epilepsy, ixekizumab, the second IL-17A anti-inflammatory agent of monoclonal antibody since secukinumab, and defibrotide sodium, the first drug approved by FDA for treating adult and pediatric patients with hepatic veno occlusive disease. This paper reviews all the NMEs, including their marketing introductions, indications, dosage and usage, and clinical researches, etc.

**Key words:** FDA; new molecular entity; brivaracetam; ixekizumab; defibrotide sodium

2016年第一季度, 美国食品药品监督管理局(FDA)共批准新药上市申请(NDA)23件和生物制品许可申请(BLA)3件。其中1月份批准NDA 9件, 2月份批准NDA 9件, 3月批准NDA 5件和BLA 3件, 月度批准新药数量基本持平。第一季度获批的药物中新分子实体(NME)仅有3种, 除此之外还批准新剂型药物6种, 新衍生物药物1种, 新复方药物2种。涉及领域包括病毒感染、神经系统疾病(如偏头痛、癫痫等)、银屑病以及类风湿性关节炎等领域。其通用名、研制单位、适应症等情况见表1。本文主要对其中重点品种的批准情况、临床评价及潜力市场进行介绍。

### 1 新分子实体药物

#### 1.1 布瓦西坦

布瓦西坦是新一代抗癫痫药物, 用于成人及16岁以上青少年癫痫患者的部分发作(辅助疗法)<sup>[1]</sup>。不良反应包括嗜睡、头晕、头痛、疲劳等。

2016年1月14日, 布瓦西坦首次获欧洲药监局(EMA)批准上市<sup>[2]</sup>。2016年2月18日, 其获FDA批准。目前澳大利亚、加拿大和瑞士等国家正在进行审评过程。FDA批准的剂型有片剂、口服溶液剂和注射剂, 推荐起始用量为25 mg/次, 2次/d; 或50 mg/次, 1次/d, 据患者情况而定。

布瓦西坦的结构与目前最畅销抗癫痫药物左乙

收稿日期: 2016-04-28

作者简介: 王莹莹, 女, 医学硕士, 工程师, 主要从事新药调研工作。Tel: (025)83601410 E-mail: wangyingying0926@126.com

表 1 2016 年第一季度 FDA 批准上市的药物 (NDAs 和 BLAs)  
Table 1 Drugs (NDAs and BLAs) approved by FDA in the first quarter of 2016

通用名	商品名	研制单位	适应症	剂型	批准日期	注册 类型	审评 类型
硫酸钡	E-Z-HD	Bracco 公司	食管、胃和十二指肠双对比造影检查造影剂	口服混悬剂	2016-01-11	6	S
硫酸钡	Readi-Cat 2	Bracco 公司	腹部 CT 造影剂	口服混悬剂	2016-01-15	6	S
硫酸钡	Readi-Cat 2 Smoothies	Bracco 公司	腹部 CT 造影剂	口服混悬剂	2016-01-15	6	S
右兰索拉唑	Dexilant SoluTab	武田制药	胃食管反流病	缓释口腔崩解片	2016-01-26	3	S
舒马曲坦	Onzetra Xsail	Avani 制药	偏头痛	鼻用粉雾剂	2016-01-27	3	S
elbasvir/ grazoprevir	Zepatier	默沙东	慢性丙型肝炎病毒基因 1、4 型感染	片剂	2016-01-28	4	P
安非他明	Adzenys XR-ODT	Neos Theraps	注意缺陷多动障碍	缓释口腔崩解片	2016-01-28	5	S
琥珀酸舒马坦	Zembrace SymTouch	瑞迪博士实验室	偏头痛	皮下注射剂	2016-01-28	5	S
琥珀酸乙酰半胱氨酸	Cetylev	Arbor 制药	预防或减轻含有潜在肝毒素的对乙酰氨基酚引起的肝损伤	沸腾片	2016-01-29	3	S
帕立骨化醇		Accord 医疗	慢性肾病 5 期继发甲状旁腺功能亢进症	注射剂	2016-02-04	5	S
二丙酸倍他米松	Sernivo	Promius 制药	轻中度斑块状银屑病	外用喷雾剂	2016-02-05	3	S
瑞舒伐他汀锌		沃森实验室	高三酰甘油血症、原发性异常 $\beta$ 脂蛋白血症、纯合子型家族性高胆、固醇血症	片剂	2016-02-12	2	S
布瓦西坦	Briviact	优时比	癫痫部分发作	片剂、注射剂、口服液	2016-02-18	1	S
托法替布	Xeljanz XR	辉瑞	中至重度活动性类风湿关节炎	缓释片	2016.02.23	3	S
氨苯砞	Aczone	Allergan	痤疮	凝胶剂	2016-02-24	5	S
盐酸丁卡因		Alcon Res Ltd	眼科局部麻醉	眼用制剂	2016-02-29	6	S
盐酸帕洛诺司琼		瑞迪博士实验室	预防化疗后恶心、呕吐	注射剂	2016-03-01	5	S
恩曲他滨/利匹韦林/替诺福韦艾拉酚胺	Odefsey	吉利德	HIV-1 感染	片剂	2016-03-01	4	P
双氯芬酸钾	Cambia	Depomed INC	急性偏头痛	口服液	2016-03-10	3	S
盐酸美法仑	Evomela	光谱制药	多发性骨髓瘤	注射剂	2016-03-10	5	S
obiltotaximab	Anthim	Elusys 制药	吸入性炭疽热	注射剂	2016-03-18		
ixekizumab	Taltz	礼来	中至重度斑块状银屑病	注射剂	2016-03-22	1	
瑞利珠单抗	Cinqair	梯瓦	成人严重哮喘	注射剂	2016-03-23		
去纤苷钠	Defitelio	Gentium SRL	重度肝静脉阻塞	注射剂	2016-03-30	1	P

1-新分子实体 2-新衍生物 3-新剂型 4-新复方 5-新配方或新生产商 6-已上市但未经 NDA 批准的药品 P-优先审评程序 S-标准审评程序  
1-NME 2-new derivatives 3-new formulation 5-new formula or new manufacturers 6-drugs launched but not approved by NDA  
P-priority review program S-standard review procedures

拉西坦相似,主要通过突触囊泡蛋白 2A (SV2A) 结合发挥抗癫痫作用,同时能在一定程度上抑制电压依赖性  $\text{Na}^+$  通道,抑制兴奋性神经递质的释放,从而减少痫性放电的持续时间和频率,减少癫痫的

发作<sup>[3]</sup>。

与左乙拉西坦相比,布瓦西坦与 SV2A 的结合力约为左乙拉西坦的 20 倍<sup>[4]</sup>;因此,凭借其良好的药理学活性、临床疗效及安全性,布瓦西坦有望成

为继左乙拉西坦后又一重磅抗癫痫药物。

## 1.2 ixekizumab

ixekizumab 是美国礼来公司研发的新一代抗炎药, 2016年3月30日, 经FDA批准用于适合系统治疗或光疗的中度至重度斑块型银屑病成人患者的治疗<sup>[5]</sup>。ixekizumab 为具有促炎作用的细胞因子白介素-17A (IL-17A) 的单克隆抗体, 针对 IL-17A 具有较高的亲和力和特异性, 可抑制 IL-17A 与 IL-17 受体的结合<sup>[6]</sup>。

FDA 对于 ixekizumab 的批准是基于迄今为止获准进行的最大规模Ⅲ期临床试验结果, 其中包括3项双盲、多中心、Ⅲ期临床研究, 分别为 UNCOVER-1、UNCOVER-2 和 UNCOVER-3<sup>[7]</sup>。3项研究均证实了相较于安慰剂, ixekizumab 治疗12周后(起始剂量160 mg, 之后每2周或4周80 mg)的安全性和有效性。UNCOVER-2 和 UNCOVER-3 还比较了 ixekizumab 和依那西普的疗效<sup>[8]</sup>。研究中评估了来自18个国家的2500多例中重度银屑病患者, 随机接受安慰剂、依那西普(每两周50 mg)或 ixekizumab (起始剂量160 mg, 之后每2周或4周80 mg) 治疗12周。结果显示, ixekizumab 治疗12周后, 银屑病患者取得显著的皮损消退和生活质量改善。其中银屑病皮损面积和严重性指数 PASI 评分的改善程度达到了75%以上, 显著优于依那西普组和安慰剂组。且在治疗的第4周, 约有50%达到了 PASI 评分的75%。除此之外, ixekizumab 组有近60%的患者显示生活质量得到了明显改善。ixekizumab 组和依那西普组之间的不良事件总发生率和严重程度无明显差异。

## 1.3 去纤苷钠

去纤苷钠来源于猪黏膜和牛肺, 于2013年10月18日被欧盟EMA批准上市, 并获孤儿药认定<sup>[9]</sup>。2016年3月30日, 去纤苷钠经美国FDA批准治疗经血液或骨髓造血干细胞移植后肝小静脉闭塞并伴有肾或肺异常的成人和儿童患者, 并授予其优先审查资格和孤儿药资格<sup>[10]</sup>。

去纤苷钠是FDA批准的第1个治疗严重肝小静脉闭塞的药物。一项Ⅲ期临床试验研究指出, 严重肝小静脉闭塞和器官衰竭患者造血干细胞移植后接受静脉注射去纤苷钠6.25 mg/kg, 每6小时一次, 100 d后完全缓解率明显提高, 死亡率显著降低<sup>[11]</sup>。最常见的不良反应包括血压异常低、腹泻、呕吐、恶心和流鼻血等。

## 2 其他

### 2.1 瑞舒伐他汀锌

瑞舒伐他汀锌片由沃森实验室研发, 于2016年2月12日作为2类新衍生物获美国FDA批准, 用于治疗原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常症, 属于暂时性批准<sup>[12]</sup>。其活性成分为瑞舒伐他汀, 一种选择性 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 通过竞争 HMG-CoA 还原酶, 从而减少胆固醇的生物合成<sup>[13]</sup>。

与2003年作为1类新分子实体药物获美国FDA批准的瑞舒伐他汀钙相比, 其发挥疗效的成分一致<sup>[14]</sup>。且有研究指出, 钙、锌的水平对瑞舒伐他汀的疗效无显著影响<sup>[15]</sup>。

### 2.2 elbasvi/grazoprevir

2016年1月28日, 美国FDA批准了默沙东的丙肝全口服鸡尾酒 elbasvi/grazoprevir 的新药申请, 用于治疗慢性丙型肝炎(HCV)基因1、4型感染。elbasvi/grazoprevir 为固定剂量组合的片剂, 每日口服一次, 由 elbasvir 50 mg (一种 NS5A 复制复合体抑制剂) 和 grazoprevir 100 mg (一种 NS3/4A 蛋白酶抑制剂) 组成<sup>[16]</sup>。此款药物也是继2014年10月FDA批准上市的 ledipasvir/sofosbuvir 和同年12月FDA批准上市的 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/asabuvir, 艾伯维研发, 之后获批上市的全全球第3款突破性丙肝鸡尾酒疗法<sup>[17-18]</sup>。

一项非随机、开放研究 C-Edgeco-Infection 评估了 elbasvi/grazoprevir 治疗218例丙肝合并艾滋病病毒感染患者的有效性、安全性和耐受性<sup>[19]</sup>。主要终点是停止治疗12周后持续病毒学应答, 即 HCV RNA < 15 U/mL, 表示丙肝感染功能性治愈。结果显示96%患者达到持续病毒学应答。最常见的不良反应包括疲劳、头痛和恶心。

Roth 等<sup>[20]</sup>在一项Ⅲ期临床试验中对 elbasvir/grazoprevir 治疗伴 HCV 基因1型的4~5期慢性肾脏病患者的疗效和安全性进行了评估。结果发现, 治疗组在12周时达到持续病毒性应答的患者比例为99%, 且无药物相关的严重不良事件。

### 2.3 恩曲他滨/利匹韦林/替诺福韦艾拉酚胺

恩曲他滨/利匹韦林/替诺福韦艾拉酚胺是一种固定剂量的复合片剂, 由两种核苷类逆转录酶抑制剂恩曲他滨、替诺福韦艾拉酚胺和非核苷类逆转录酶抑制剂利匹韦林3种药物组成。2016年3月1日其获FDA批准用于治疗 HIV-1 感染, 值得注意的是其产品标签有黑框警告, 可能有脂肪变性、乳酸

性酸中毒、严重肝肿大和治疗后乙型肝炎急性发作等相关风险<sup>[21]</sup>。

#### 2.4 瑞利珠单抗

瑞利珠单抗是一种人源化的白介素-5 (IL-5) 重组单克隆抗体, 由梯瓦制药开发, 2016 年 3 月 23 日 FDA 批准用于血液嗜酸性粒细胞水平升高的 18 岁及以上重度哮喘患者的维持治疗<sup>[22]</sup>。瑞利珠单抗是继基因泰克公司的奥马珠单抗和葛兰素史克公司的美泊利单抗之后的第 3 款可用于哮喘治疗的单抗药物, 其中 omalizumab 为抗 IgE 单克隆抗体, mepolizumab 为抗 IL-5 单克隆抗体。

瑞利珠单抗的批准是基于两项多中心、双盲、随机对照的 III 期临床试验, 953 例患者中 476 例被随机分至安慰剂对照组, 477 例接受瑞利珠单抗治疗 (3 mg/kg, 静脉注射, 4 周 1 次)。结果显示, 与安慰剂组相比, 瑞利珠单抗能显著减少哮喘的发作频率, 且能改善肺功能<sup>[23]</sup>。

与目前大部分全身用药和作为局部喷雾剂的抗哮喘药物相比, 瑞利珠单抗为长效药物, 每月仅需注射一次, 为哮喘患者提供了一种新的治疗选择。

#### 3 结语

本文主要针对 2016 年第一季度美国 FDA 批准的新分子实体、新生物制品以及有特色的重点品种进行了简要介绍。本季度批准新药以神经系统药物、单抗药物、抗病毒药物为重点, 如癫痫新药布瓦西坦、单抗药物 ixekizumab 和瑞利珠单抗以及新复方药物中抗丙肝药 elbasvi/grazoprevir 和抗 HIV 病毒药恩曲他滨/利匹韦林/替诺福韦艾拉酚胺等。

#### 参考文献

- [1] FDA. FDA approved drug products [DB/OL]. (2016-02-18) [2016-04-20]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/205836Orig1s000205837Orig1s000205838Orig1s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/205836Orig1s000205837Orig1s000205838Orig1s000lbl.pdf).
- [2] Markham A. Brivaracetam: first global approval [J]. *Drugs*, 2016, 76(4): 517-522.
- [3] Mumoli L, Palleria C, Gasparini S, et al. Brivaracetam: review of its pharmacology and potential use as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 5719-5725.
- [4] Klein P, Tyrlikova I, Brazdil M, et al. Brivaracetam for the treatment of epilepsy [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(2): 283-295.
- [5] FDA. FDA approved drug products [DB/OL]. (2016-03-30) [2016-04-20]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/125521s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125521s000lbl.pdf).
- [6] Tsudaa K, Tanimotoc T, Takenouchi S, et al. Ixekizumab for psoriasis [J]. *Lancet*, 2016, 387(10015): 225-226.
- [7] Griffiths C E, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials [J]. *Lancet*, 2015, 386(9993): 541-551.
- [8] Armstrong A W, Lynde C W, McBride S R, et al. Effect of ixekizumab treatment on work productivity for patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: analysis of results from 3 randomized phase 3 clinical trials [J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 52(6): 661-669.
- [9] EMA. European public assessment reports [DB/OL]. (2013-10-25) [2016-04-20]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002393/WC500153153.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002393/WC500153153.pdf).
- [10] FDA. FDA approved drug products [DB/OL]. (2016-03-30) [2016-04-20]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/208114lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208114lbl.pdf).
- [11] Keating G M. Defibrotide: a review of its use in severe hepatic veno-occlusive disease following haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(12): 895-904.
- [12] FDA. FDA approved drug products [DB/OL]. (2016-02-12) [2016-04-20]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2016/202172Orig1s000TA1tr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2016/202172Orig1s000TA1tr.pdf).
- [13] Cortese F, Gesualdo M, Cortese A, et al. Rosuvastatin: beyond the cholesterol-lowering effect [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 107: 1-18.
- [14] FDA. FDA approved drug products [DB/OL]. (2003-08-12) [2016-04-20]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2003/21366\\_crestor\\_lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/21366_crestor_lbl.pdf).
- [15] Dias P C, Sena-Evangelista K C, Paiva M S, et al. The beneficial effects of rosuvastatin are independent of zinc supplementation in patients with atherosclerosis [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2014, 28(2): 194-199.
- [16] FDA. FDA approved drug products [DB/OL]. (2016-01-28) [2016-04-20]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/208261Orig1s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208261Orig1s000lbl.pdf).
- [17] FDA. FDA approved drug products [DB/OL]. (2014-10-10) [2016-04-20]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/205834s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205834s000lbl.pdf).
- [18] FDA. FDA approved drug products [DB/OL]. (2016-01-28) [2016-04-20]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/206619lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206619lbl.pdf).
- [19] Rockstroh J K, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742)

- in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-Edgeco-Infection): a non-randomised, open-label trial [J]. *Lancet HIV*, 2015, 2(8): e319-e327.
- [20] Roth D, Nelson D R, Bruchfeld A, *et al.* Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study [J]. *Lancet*, 2015, 386(10003): 1537-1545.
- [21] FDA. FDA approved drug products [DB/OL]. (2016-03-01) [2016-04-20]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/208351s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208351s000lbl.pdf).
- [22] FDA. FDA approved drug products [DB/OL]. (2016-03-23) [2016-05-05]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/761033lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761033lbl.pdf).
- [23] Castro M, Zangrilli J, Wechsler M E, *et al.* Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(5): 355-366.