

• 上市新药 •

FDA 2011 财政年度批准的创新性药物简析

袁永兵, 邵文, 田红, 陈常青

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘要: 2011 财政年度 (2010 年 10 月 1 日—2011 年 9 月 30 日), FDA 批准了 35 个新药, 其中许多是开创性的, 包括两个丙型肝炎治疗药物, 一个晚期前列腺癌药物, 30 年来第一个治疗霍奇金淋巴瘤药物和 50 年来第一个治疗红斑狼疮新药。这些药物被批准的速度也令人注目, 其中 24 个先于世界其他国家批准。同时, FDA 通过快速审批和灵活的临床试验要求, 大大降低了试验耗费。FDA 为促进创新药物更快为患者服务的努力值得借鉴和效仿。

关键词: FDA; 创新药物; 标准审评; 优先审评

中图分类号: R95 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2012)01-0071-05

随着人类物质生活与文化生活水平的不断发展, 人们对健康、生活质量与疾病控制的要求也越来越高。当前, 人类面临的许多疾病还没有有效的治疗手段, 人们渴望许多近年来取得的基础科学发现能迅速地产生出能为患者所用的更加有效、更加廉价的安全的医疗产品。各国政府具有维护人民健康, 保障病患者得到可靠的医疗救治的职责, 包括促进医药卫生事业的发展, 加快新医药产品与医疗技术的开发应用和保障医药产品安全的双重职责。国食品药品监督管理局 (FDA) 在快速批准安全及有效的创新性药物方面位于世界领先水平。

2011 年 10 月, FDA 发布了《2011 财政年度创新药物批准》(FY 2011 Innovative Drug Approvals) 报告^[1], 报告显示, 在过去的一个财政年度 (2010 年 10 月 1 日—2011 年 9 月 30 日) 中, FDA 共批准了 35 个新药, 数量在过去 10 年内仅次于 2009 年 (37 个), 优先审评药物 16 个 (表 1), 标准审评药物 19 个 (表 2)。其中许多是开创性的, 包括两个新的丙型肝炎治疗药物, 一个晚期前列腺癌治疗药物, 30 年来第一个霍奇金淋巴瘤治疗药物和 50 年来第一个红斑狼疮治疗药物等。

1 2011 财政年度值得注意的批准

2011 财政年度中批准的新药中, 一些品种及其批准效率值得瞩目: (1) 2 个药物——一个用于黑色素瘤, 另一个用于肺癌——是个性化治疗的突破。批准药物的同时批准了其诊断试纸, 帮助识别那些药物可能起效的患者; (2) 7 个新药在癌症治疗方

面提供了重要进展; (3) 几乎半数药物对心脏病、卒中或肾移植排斥有显著的治疗进展; (4) 10 种药物为罕见病或“孤儿”病治疗药物, 目前治疗方案较少, 如遗传性血管水肿的治疗; (5) 几乎半数 (16 种) 药物是通过“优先审评”而获得批准的, FDA 仅用 6 个月即完成安全性和有效性审查; (6) 2/3 新药是在单次审查周期内批准的, 意味着制药商提供证据非常充分, 无需向 FDA 提交更全面的资料就可从审查过程转向申请过程; (7) 3 种药物通过“加速批准”批准, 即 FDA 快速批准医疗上安全和有效的重要新药, 并以上市后临床证实其效益, 如首个罕见血液凝固疾病治疗新药 Corifact 即是在此程序下获得批准的; (8) 34 个药物是在目标审查时间内获得批准的, 其中有 3 个癌症药物是在 6 个月内批准的。

2 FDA 审评速度居世界前列

2011 财政年度中, FDA 批准药品的速度是令人瞩目的, 在批准的 35 个新药中, 有 24 个是在世界任何其他国家之前被批准的, 几乎占 70%。FDA 通过快速审批和灵活的临床试验要求缩短药物的研究周期, 减少药物试验的耗费。

在近年中, FDA 的药物平均审评时间显著比欧洲快。2006—2010 年间, 对于优先审评新药, FDA 的中位批准时间是 6 个月 (183 d), 欧洲中位批准时间是 13.2 个月 (403 d), 比欧洲快 1 倍以上。对于标准审评药物, FDA 的中位批准时间是 13 个月 (396 d), 比欧洲的 14.7 个月 (449 d) 快 53 d。

收稿日期: 2011-11-15

作者简介: 袁永兵, 男, 助理研究员。E-mail: yuanyb@tjipr.com

表 1 2011 财政年度 FDA 优先批准新药
Table 1 Priority drugs approved by FDA in 2011 fiscal year

商品名	通用名	批准日期	适应证	所属公司
Adcetris	brentuximab vedotin	2011-8-19	用于治疗霍奇金淋巴瘤 (HL) 和罕见系统性间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)	西雅图遗传公司
Anascorp	Centruroides [Scorpion] Immune F(ab') ₂ [Equine]	2011-8-3	用于由刺尾蝎属蝎螫伤的特效治疗药物 ^[2]	Rare Disease therapeutics, Inc.
Benlysta	belimumab	2011-3-9	用于治疗活动期、自身抗体-阳性的红斑狼疮 (全身性红斑狼疮) 患者 ^[3]	Human Genome Sciences, Inc. 和 GSK
Caprelsa	vandetanib	2011-4-6	用于治疗成人晚期 (转移性的) 甲状腺髓样癌	阿斯利康
Corifact	factor XIII concentrate [human]	2011-2-17	用于先天性因子 XIII 缺陷患者预防出血	杰特贝林公司
DaTscan	ioflupane i-123	2011-1-14	用于疑似帕金森综合征 (PS) 成年患者大脑内多巴胺转运蛋白 (DaT) 水平的检测	通用电气 (GE) 医疗集团
Dificid	fidaxomicin	2011-5-27	治疗与难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻 (CDAD)	Optimer 公司
Firazyr	icatibant	2011-8-25	用于 18 岁及以上成年人的遗传性血管水肿 (HAE) 急性发作	Shire Human Genetic Therapies, Inc.
Halaven	eribulin mesylate	2010-11-15	用于治疗曾接受至少 2 种既往化疗方案的转移性乳腺癌患者	Eisai Inc 卫材公司
Incivek	teleprevir	2011-5-23	慢性丙型肝炎 ^[4]	Vertex 制药公司
Pradaxa	dabigatran etexilate	2010-10-19	用于预防心房节律异常 (心房颤动) 患者中风和血栓的发生	勃林格殷格翰
Victrelis	boceprevir	2011-5-13	治疗成人慢性丙型肝炎	默沙东
Xalkori	crizotinib	2011-8-26	治疗间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因表达异常的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC)	辉瑞
Yervoy	ipilimumab	2011-3-25	用于治疗晚期 (转移性) 黑色素瘤患者	百时美施贵宝
Zelboraf	vemurafenib	2011-8-17	晚期或不能手术切除的黑色素瘤	罗氏公司
Zytiga	abiraterone acetate	2011-4-28	联合强的松治疗有多西他赛治疗史的晚期 (转移的) 去势治疗失败型前列腺癌患者	Centocor Ortho Biotech, Inc.

卫生事务 (Health Affairs) 杂志最近一篇文章也比较了美国和欧洲 2003—2010 年癌症药物的批准, 2003 年 10 月—2010 年 12 月美国和欧洲批准 35 个癌症药物, 其中 FDA 批准 32 个, 平均时间 8.6 个月 (261 d)。欧洲仅批准这些产品中的 26 个, 其平均时间为 12.2 个月 (373 d) ^[5]。

3 FDA 加快药品审评的措施

在过去几年中, FDA 一直致力于提高其药品审评的质量和速度, 具体措施包括处方药用户收费法、快速审批、灵活的临床实验需求和关键路径动议等。

3.1 处方药用户收费法 (Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)

1992 年美国国会制定 PDUFA, 以保证 FDA 掌握足够的资源, 安全和及时审评新药。PDUFA 提供专款供 FDA 聘请和培训科学审评人员, 保持 FDA

科学家掌握创新技术, 提高监管决策的科学依据; 允许 FDA 资助一些项目, 帮助开发者就如何开发一些最近几十年中最有创新性和最重要的药品及早和频繁的获得建议。自颁布 PDUFA 后, FDA 审评新药所需时间 (即从提交至批准的时间) 已被缩短 60%, 从开始实施 PDUFA 时平均 2.0 年至最近的平均 1.1 年。在 2011 财政年度中批准的 35 个创新药中, 34 个符合其 PDUFA 审评目标日期。当前的 PDUFA 立法授权在 2012 年 9 月 30 日到期。

3.2 快速审批通路

FDA 有几种程序加快重要新药的审批, 包括快速通道、加速批准和优先审评^[6]。

3.2.1 快速通道 快速通道目的是为了促进和加快治疗严重疾病药物的审评, 满足医疗需求。一旦药物进入快速通道, 药物的整个审评过程期间, FDA

表2 2011 财政年度 FDA 标准审评新药
Table 2 Standard drugs approved by FDA in 2011 fiscal year

商品名	通用名	批准日期	适应证	申报单位
Arcapta Neohaler	indacaterol	2011-7-1	治疗慢性支气管炎、肺气肿等慢性阻塞性肺病（COPD）患者气流阻塞	诺华公司
Ardovax	Adenovirus Type 4 and Type 7 Vaccine	2011-3-16	用于军队中 17~50 岁人群预防 4 型和 7 型腺病毒导致的发热性急性呼吸道疾病	Teva Women's Health, Inc.
Brilinta	ticagrelor	2011-7-20	用于减少急性冠脉综合症（ACS）患者的心血管死亡或心脏病发作	阿斯利康公司
Daliresp	roflumilast	2011-2-28	用于降低严重慢性阻塞性肺病（COPD）症状的发作或恶化的频率	Forest Pharmaceuticals St.
Edarbi	azilsartan medoxomil	2011-2-25	用于治疗成人高血压	武田制药
Edurant	rilpivirine	2011-5-20	联合其他抗逆转录病毒药物治疗无 HIV 治疗史（首次治疗）的 HIV-1 型感染的成人患者	强生
Egrifta	tesamorelin acetate	2010-11-10	用于 HIV 感染患者因脂肪代谢障碍而产生的非正常肥胖	EMD Serono 公司
Gadavist	gadobutrol	2011-3-14	用于患者中枢神经系统的磁共振成像(MRI)检查	拜耳
Horizant	gabapentin enacarbil	2011-4-6	用于治疗中至重度多动腿综合征（RLS）	葛兰素史克
Latuda	lurasidone HCl	2010-10-28	成人精神分裂症	赛诺菲
LaViv	Azficel-T	2011-6-21	用于改善成人中重度鼻唇沟皱纹（微笑线）的美观程度	Fibrocell Science 公司
Natroba	spinosad	2011-1-18	用于治疗 4 岁以上儿童及成人头虱感染	ParaPRO LLC 公司
Nulojix	belatacept	2011-6-15	用于防止成人肾移植者的急性排斥	百时美施贵宝
Potiga	ezogabine	2011-6-10	用于辅助治疗成人难治性癫痫部分发作	Valeant 制药公司
Spherusol	Coccidioides immitis spherule-derived skin test antigen	2011-7-29	用于 18~64 岁既往有肺孢子菌病病史的患者检测由粗球孢子菌引起的迟发型过敏反应	Allermed Laboratories Inc.
Teflaro	ceftaroline fosamil	2010-10-29	用于治疗成人社区获得性细菌性肠炎（CABP）和急性细菌性皮肤和皮肤组织感染（ABSSSI），包括甲氧西林耐受性金黄色葡萄球菌（MRSA）感染	Cerexa 公司
Tradjenta	linagliptin	2011-5-2	用于结合饮食和运动改善 2 型糖尿病人对血糖水平的控制	勃林格殷格翰
Viibryd	vilazodone hydrochloride	2011-1-21	用于治疗成人重度抑郁症	PGxHealth
Xarelto	rivaroxaban	2011-7-1	用于降低髋关节、膝关节置换术后的血栓、深静脉栓塞（DVT）、肺栓塞（PE）风险	强生公司

自始至终会和公司保持经常的交流沟通，以保证问题迅速解决，使药物较早获得批准。快速通道药物也有滚动审评资格，药物公司可先向 FDA 递交其已完成部分的申请，FDA 即可开始审评，无需等待完整申请。2011 财政年度超过 1/3（13/35）的创新药通过快速通道批准。13 个接受快速通道批准的药物中，12 个（92%）先于其他任何国家批准。

3.2.2 优先审评 优先审评是针对那些在治疗中可能提供重大进展的药物，或尚无适当治疗药物而设的一种审评方案。2011 财政年度接近一半药物（16/35）接受了“优先审评”，意味着 FDA 在 6 个月内就能审评该药。在 PDUFA 下，FDA 对优先审评药物实行 6 个月审评目标，对非优先或“标准审评”药物实行 10 个月审评目标。其中 16 个药物给

予优先审评, 11 个 (69%) 先于其他国家批准, 13 个 (81%) 是在第一轮周期被批准的。

3.2.3 加速批准 在 2011 财政年度中 3 个新药是在 FDA 的“加速批准”授权下被批准的。加速批准允许 FDA 根据临床资料批准一种药物用于治疗一种严重的疾病, 例如, 某药有替代终点作用, 可合理地预测对患者的临床获益 (如药物能缩小肿瘤), 但不证实临床获益本身 (患者实际生存更长)。该程序可使新药审批时间更短、花费更少, 在批准后通过进一步研究考察药物的临床获益。

3.3 灵活的临床试验要求 (flexible trial requirements)

根据灵活的临床试验要求, FDA 在单次研究或小患者群研究基础上就可批准新药。FDA 也采取措施加速对治疗罕见疾病药物的批准。罕见疾病是指那些在美国患病人数少于 200 000 人的疾病, 罕见疾病治疗药物是目前发展最为迅速的领域, 在最近 5 年内约 30% 的新分子实体的批准是针对罕见疾病。由于患者人数少, FDA 通常允许采用非传统方法确定药物的安全性和有效性。美国罕见病组织发布的一篇报告指出, FDA 一直允许在审批罕见疾病治疗药物时采用灵活的临床试验设计^[7]。

3.4 关键路径倡议 (the critical path initiative, CPI)

CPI 是 2004 年开始的一个程序, 内容主要是通过全社会的共同努力来发现并优先处理影响医疗产品研发的一系列最紧迫的问题, 从而使当代生物医学基础研究所取得的重大成果能迅速转变为保护公众健康的新医疗产品。提出关键路径倡议的最主要目的在于通过创造新的、能更准确地判断和预测新医疗产品的安全性及有效性的工具, 确保最新的生物医学基础研究成果能更快、更确定、更低成本地转化为新的更有效的治疗手段。

关键路径研究可以帮助开发出更好的预测性工具 (包括新的生物标志, 改进的动物模型, 更好的临床审查设计等), 这些工具可以就产品会如何运行给出更可靠的预测结果, 导致一个能提供更多信息的产品开发过程和一个更高效的评估过程, 有助于产品监管的现代化^[8]。同时, 许多新工具也会为病人治疗提供所需的关键信息, 如用来为临床观察选择高风险人群的生物标志 (结合相关的诊断方法), 会帮助内科医生为那些最可能会受益的患者定下治疗方案, 有助于改善医疗结果。新的安全性生物标志的使用可以迅速地把实验室的框架转用到临床中

去, 可以预测到哪个患者有可能对某产品产生阳性反应, 从而降低药品的不良反应率, 改善产品的安全性。

4 FDA 正在支持的创新

FDA 致力于与美国制药行业一起继续发展对严重疾病的创新性治疗, 保证患者尽可能早的得到安全和有效的药物。FDA 通过 PDUFA 保证用户费用的充足, 以便增加药物在首轮审评周期获得通过的比例, 并增强在药物试验和审评过程中与承办人的交流沟通。

FDA 工作的重中之重是促进创新性治疗的发展。FDA 正在制订若干科学目标以加快药物开发。例如, FDA 正在改进某些临床试验设计的科学性。FDA 发布了“自适应试验设计” (adaptive trial designs) 指导原则草案, 使用早期试验结果对试验设计进行修饰, 使药物的安全性和有效性研究更可靠。FDA 正在研究制订“丰富设计” (enrichment designs) 指导原则, 希望通过患者的个性特征来确定药物是否有效。FDA 鼓励科学界参与制订这些指导原则, 在许多公开会议讨论这些问题并征求公众的意见。这些措施可能使药物试验效率更高, 加快新产品的开发和应用。

FDA 也已建立计算科学中心, 给予审评人员先进的分析工具进行临床资料分析, 并发布了“药物开发工具”指导原则, 以促进使用新的、更有效的方法确定药物安全性和有效性。这个指导原则的目的是鼓励和支持发展能加速新产品应用性的方法, 帮助发现可能比现有治疗更安全和更有效的新产品, 以及更好的阐明药物的作用机制等。另外, FDA 还将在药物基因组学和定性生物标志物、个体化医疗、孤儿药物开发、效益-风险评估等方面进一步加大工作力度。

5 结语

医药产品监管的基本原则应该是既保证向社会提供安全、有效的医药产品, 又使社会能及时得到患者所需的、代表高新技术的新型医药产品。扮演监管角色的 FDA 的其职能之一, 是与科学团体共同制定研发过程中的临床及技术标准, 并由 FDA 的科学家对新医药产品的研发过程进行审评及监督。正是由于 FDA 所处的角色及其职能, 与产业界及学术界相比, FDA 对目前新产品研发过程中的问题有更清楚的认识。FDA 认为, 在安全性、医疗用途及产业化可行性这三个彼此相关的科技要素

上,当代科技成果并未得到充分、有效的应用,从而加深了生物医学研究与临床应用之间的鸿沟。应当充分考虑这三个要素及它们之间的关系,并从这三个要素入手,利用最新的科学技术成果如基因组学、蛋白质组学、生物信息学、生物标记及新的成像技术等,来改进新医药产品的研发过程。

我国的政府监督管理部门要以人为本,实践科学发展观,应该依据科学监管的理念,根据医药产品的特点和我国的国情,结合发达国家的经验,设定我国的监管方式、环节和措施^[9]。要设定科学审查手段,充分利用当代科技成果,提高效率,科学监管,简化程序,有效、合理地使用监管资源和监管手段。对公民负责,从人民医疗需要的最大利益角度保证公民能够使用到安全有效的医药产品。

参考文献

- [1] FDA. FY 2011 innovative drug approvals [EB/OL]. (2011-11-01)[2011-12-08]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm278383>
- [2] 田圆圆, 张加, 董江萍. FDA 批准首个毒蝎螫伤治疗药 Anascorp [J]. 药物评价研究, 2011, 34(5): 398-400.
- [3] 刘玉聪, 董江萍. 治疗红斑狼疮新药: 贝利单抗 [J]. 药

物评价研究, 2011, 34(4): 305-310.

- [4] 刘永贵, 赵丽嘉, 于鹏, 等. NS3/4A 丝氨酸蛋白酶抑制剂—Telaprevir [J]. 药物评价研究, 2011, 34(5): 392-397.
- [5] Roberts S A, Allen J D, Sigal E V. Despite criticism of the FDA review process, new cancer drugs reach patients sooner in the United States than in Europe [J]. *Health Affairs*, 2011, 9:9955-9958.
- [6] FDA. Fast Track, Accelerated Approval and Priority Review [EB/OL]. (2011-10-05) [2011-12-08]. <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/speedingaccesstoimportantnewtherapies/ucm128291.htm>.
- [7] Sasinowski F J. National organization for rare disorders, quantum of effectiveness evidence in fda's approval of orphan drugs: cataloguing FDA's flexibility in regulating therapies for persons with rare disorders [EB/OL]. (2011-10-11)[2011-12-08]. <http://www.rarediseases.org/docs/policy/NORDstudyofFDAapprovalforphandrugs.pdf>.
- [8] 徐旭, 汤立达. FDA 和 EMEA 批准 7 种肾损伤生物标志物正式使用 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(5): 347-350.
- [9] 董江萍. 美国 FDA 医疗产品紧急使用授权管理简介及启示 [J]. 药物评价研究, 2009, 32(1): 1-5,12.

FDA 批准首个治疗午夜醒后难以入眠的安眠药物 Intermezzo

董江萍

国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038

2011 年 11 月 23 日美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准酒石酸唑吡坦舌下片 (商品名 Intermezzo) 用于治疗半夜醒后难以再入眠的失眠病症。

该药是 FDA 批准的首个用于治疗此种适应症的药物。Intermezzo 仅应用于半夜醒后至少还有 4 h 睡眠时间的人群。一旦饮酒或使用其他辅助睡眠药物, 不应服用该药。

失眠是指人们难以入睡或睡不安稳的一种常见病症。根据发生的频率和患病的时间长短该病可从轻度发展至重度。失眠可导致日间嗜睡和缺乏精力, 还会使人感觉焦虑、沮丧或易怒。失眠的患者难以投入工作、集中注意力、学习和记忆。

酒石酸唑吡坦缓释片 (商品名 Ambien, 安必恩) 在美国于 1992 年首次获批。Intermezzo 为低剂量的唑吡坦新剂型。Intermezzo 的最大推荐剂量为女性 1.75 mg, 男性 3.5 mg, 每晚服用一次。女性推荐剂量更低的原因是女性体内清除唑吡坦的速率比男性低。

FDA 药品评价与研究中心临床科学副主任、医学博士 Robert Temple 说: “对于午夜醒后难以入眠的失眠患者

来说, 该新药提供了一个比高剂量唑吡坦更安全的选择。低剂量伴随的风险更低, 醒后人体内留有过多药物会导致危险嗜睡和危及驾驶。”

纳入 370 名患者的两项临床试验对 Intermezzo 进行了研究。在试验中, 与安慰剂 (无活性丸剂) 组患者相比, Intermezzo 治疗组的患者从醒后再入睡的间隔更短。在临床试验中报告的最常见不良反应是头痛、恶心、疲乏。

像其他安眠药一样, Intermezzo 也可引起严重副作用, 包括起床后尚未完全清醒, 不清楚自己正在做什么或不记得做过什么。受安眠药影响的行为活动包括驾驶、烹饪和就餐、夫妻生活、电话聊天、梦游 (当时无意识或事后不记得)。如果患者饮酒或服用其他辅助睡眠的药物, 会增加以上行为发生的可能性。

因 Intermezzo 存在被滥用或致依赖性的可能, 所以是联邦管制药品。

Intermezzo 由位于加利福尼亚州的 Transcept 制药公司制造。