

## · 全球药讯 ·

GLOBAL PHARMACEUTICAL  
INFORMATION

**编者按：**本刊于2013—2017年连续5年分期译载了科睿唯安（原汤森路透公司）独家授权的“全球新药研发报告”，该报告一经刊出，就因内容全面、资料权威、视角独到、数据翔实、时效性强广受好评。读者纷纷来函索要单行本，众多药企高层对该报告也高度关注。

本期“全球药讯”栏目继续刊登由科睿唯安独家授权的“2017年全球新药研发报告”（Ⅲ）。相信会为广大读者提供翔实、及时的行业资讯，为启迪研发思路，锁定研发管线助一臂之力！

## 2017 年全球新药研发报告——第一部分： 新药和生物制剂（Ⅲ）

Graul A I, Pina P, Stringer M  
(科睿唯安)

**[摘要]** 2017 年全球首次获批或上市的新药和生物制剂共 113 种，包括首次上市的 52 种新药和生物制剂，其中有 7 种为首创药物 (first-in-class)，即该药物具有全新作用机制并在全球首次获批并上市；36 种产品线拓展产品（即新适应证、新联合用药和新制剂等）；以及 2017 年首次获批、但 2017 年 12 月 31 日前尚未上市的 25 种产品。美国是全球新药研发最活跃的市场，肿瘤是最为活跃的治疗领域。在制药和生物技术领域年度报告的第一部分中，将深入报道这些新药和生物制剂的相关信息。

**[关键词]** 新上市药物；新批准药物；延伸性新药；首创药物

**[中图分类号]** R97

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2018) 06-0466-12

### A Report of New Drugs Research and Development in 2017—Part I: New Drugs & Biologics (III)

Graul A I, Pina P, Stringer M  
(Clarivate Analytics)

**[Abstract]** This review presents the 113 new drugs and biologics that were approved or launched for the first time globally in 2017. Fifty-two new drugs and biologics reached their first markets worldwide in 2017. Seven of the new launches were first-in-class agents, meaning the first drug with a novel mechanism of action to be approved and launched anywhere in the world. In addition, 36 notable line extensions (i.e., new indications, new combinations and new formulations of previously marketed products) were introduced in 2017. The remaining 25 products discussed in this article were approved for the first time during the year just passed, but had not yet been launched as of December 31, 2017. The United States was the most active market for new drugs, and oncology was the most active therapeutic group. Information on these new arrivals is covered in depth in part I of our annual review of the pharma and biotech industry.

**[Key words]** new drug launch; new drug approval; line extension; first-in-class drug

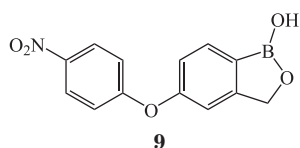
(接 2018 年第 5 期)

#### 9 皮肤病治疗药物

特应性皮炎 (AD) 也称为湿疹，是一种主要影响儿童的慢性炎症性皮肤病，通常用局部皮质类固醇或介质释放抑制剂治疗；严重病例可能需要使用免疫抑制剂（如他克莫司）。在寻求创新改进治疗策略的过程中，研究人员发现磷酸二酯酶 (PDE) 特别是 PDE4 是潜在

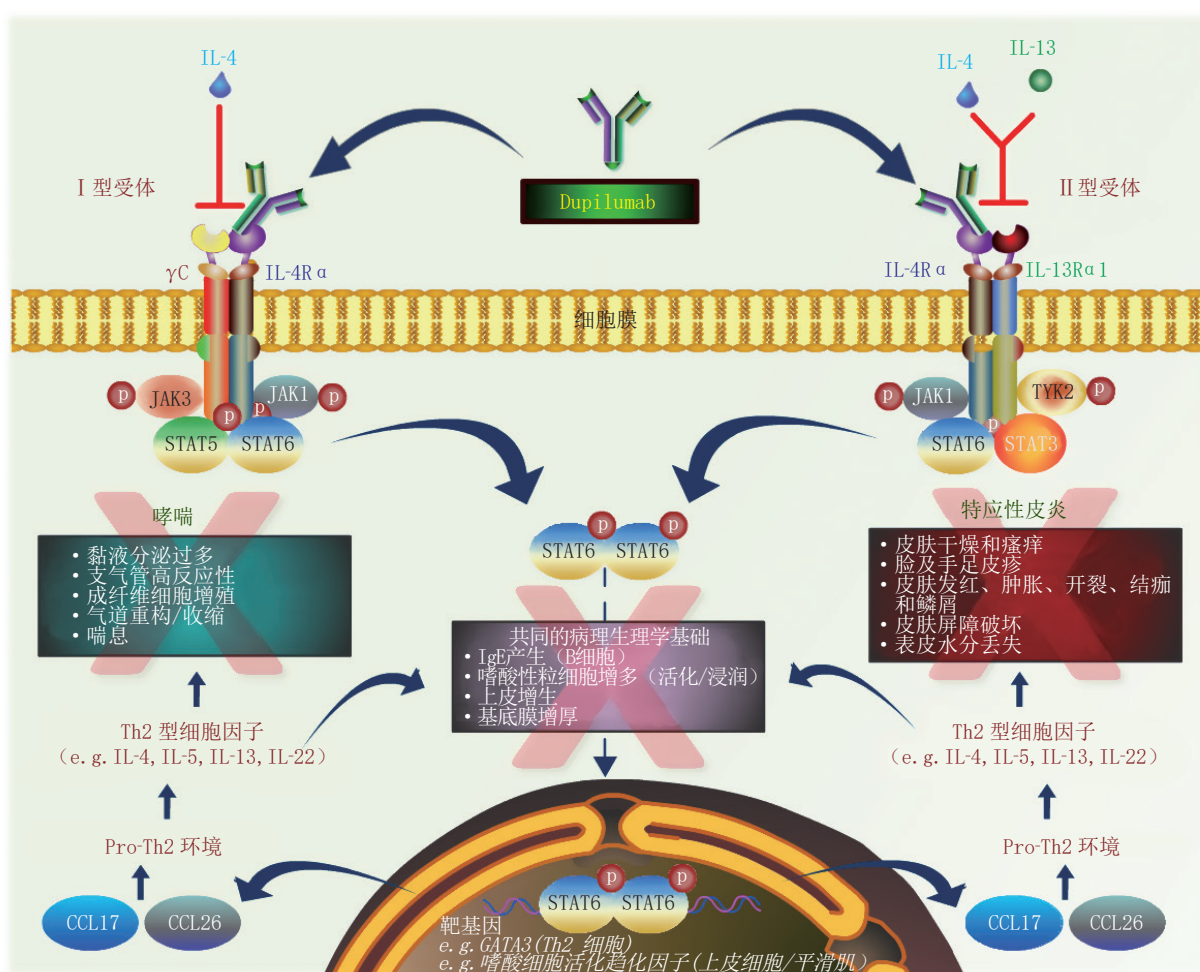
的治疗靶点。PDE4 是炎性细胞中主要的环 AMP 降解酶，其也在非免疫性皮肤细胞如角质形成细胞和成纤维细胞中表达，这进一步表明其可作为治疗变应性皮肤病靶标。在变应性接触性皮炎的动物模型中，PDE4 抑制剂抑制 Th1 和 Th2 细胞因子，表明其在 AD 的急性和慢性阶段都有较好的抗炎活性。2017 年，美国市场推出了第 1 种用于该适应证的 PDE4 抑制剂，即辉瑞

的 crisaborole (9, Eucrisa), 用于2岁及以上患者治疗轻度至中度AD。



Regeneron公司和Sanofi公司的dupilumab (Dupixent)是AD患者治疗的另一种新选择,于2017年首先在美国获批上市,且同样在欧盟通过批准。Dupilumab是同类首个以白介素-4受体 $\alpha$  (IL-4R $\alpha$ )为靶点的单克隆抗体(见图4),该靶点为IL-4和IL-13的联合受体,均为介导过敏性炎症的重要介导

因子。该药是美国FDA批准的第1种也是唯一一种用于治疗成人中度至重度AD的生物制剂,用于外用药未能充分控制或不能使用外用药的AD治疗。此次批准基于一项全球LIBERTY AD临床试验获得的数据,包括3项III期临床随机分组试验:SOLO 1、SOLO 2和CHRONOS(分别为NCT02277743、NCT02277769和NCT02260986)。这些研究对dupilumab单独使用(SOLO 1或SOLO 2,  $n=1379$ )或与外用皮质类固醇(CHRONOS,  $n=740$ )联合治疗控制不充分的成人中度至重度AD。所有研究中均发现,抗IL-4R $\alpha$ 单克隆抗体单独用药或与外用皮质类固醇联用均达到主要和关键次要终点。



© 2018 Clarivate Analytics. All rights reserved.

注: Dupilumabs是用于经现有处方治疗未能得到充分控制或无效的中重度AD患者的首创新药。它是特异性靶向IL-4R并调节IL-4/IL-13信号传导的一种人源单克隆抗体。Dupilumab与IL-4R $\alpha$ 结合,阻止其与IL-13受体亚基二聚化并调节IL-13信号传导。AD是一种慢性湿疹,常见于皮肤非常敏感和免疫系统功能失常人群,由一类被称为2型辅助T细胞(type 2 helper T cells, Th2)的免疫细胞介导的严重过敏反应引起,导致皮肤炎症,伴有瘙痒、红肿、裂缝、渗出和结痂水疱、皮肤干燥,以及耳有分泌物或出血,刺激和刮伤会引起皮肤颜色变化和皮肤增厚或类似皮革样病变

图4 Dupilumabs治疗特应性皮炎的作用机制

Figure 4 Action mechanism of dupilumabs for the treatment of atopic dermatitis

富马酸酯在欧洲(特别是德国)已有40多年的广泛使用历史,用于严重银屑病的全身治疗。上市药物Fumaderm仅在德国销售,含有4种富马酸酯,富马酸二甲酯(DMF)是其主要成分。2017年6月,Almirall公司的Skilarence获得欧盟批准,该药为富马酸二甲酯口服制剂,用于成人中重度慢性斑块状银屑病的一线长期治疗。Skilarence为首个在欧盟全面获批的DMF,2017年8月已在英国上市销售。2013年,Biogen公司也在美国上市销售了富马酸二甲酯,用于治疗复发缓解型多发性硬化症。

靶向促炎细胞因子的单克隆抗体是治疗银屑病的新选择之一。2017年推出新药guselkumab(Tremfya,杨森)是一种全人源化抗白介素-23(IL-23,一种在斑块型银屑病中起关键作用的细胞因子)的单克隆抗体,其也是首个且唯一一个获批的选择性阻断IL-23的生物药。而另一种更早批准的生物药ustekinumab则是同时阻断IL-23和IL-12的单克隆抗体。7月份,杨森公司提交优先审评凭证后FDA启动加急审查,批准了guselkumab用于治疗准备接受全身治疗或光疗的中重度斑块型银屑病患者。此次批准基于一项临床开发项目的研究数据,包括超过2000例患者的III期临床试验VOYAGE 1、VOYAGE 2和NAVIGATE(分别为NCT02207231、NCT02207244和NCT02203032),单克隆抗体治疗在中重度斑块型银屑病患者中显示出显著疗效。在这些研究中,与安慰剂相比,接受guselkumab治疗的患者在第16周时皮肤清洁度有明显改善,并且斑块状银屑病的一些症状得到缓解,包括瘙痒、疼痛、刺痛、灼痛和皮肤紧绷。在第16、24和48周时,接受guselkumab治疗的患者与接受抗TNF- $\alpha$ 单克隆抗体阿达木单抗的患者相比,皮肤清洁度更好(PASI 90反应)。杨森公司在获批后不久即在美国开始销售该产品;2017年11月,欧盟也同意了该生物药的上市申请。

2017年1月,美国FDA批准血管活性药物盐酸羟甲唑啉(Rhofade, Allergan)的新型局部制剂,5月上市销售,该药为 $\alpha_{1A}$ 和 $\alpha_{2A}$ 肾上腺素受体双重激动剂,用于治疗与成人红斑痤疮相关的持续性面部红斑。已进行的2项临床试验将主要疗效终点设定为第29d时面部红斑至少有2级降低的患者比例,结果证实每天给予羟甲唑啉可减少持续性面部红斑长达12h。在此批准之前,外用羟甲唑啉治疗本适应证属于超适应证用药。

自20世纪60年代以来,羟甲唑啉的鼻喷雾剂用于鼻炎治疗。

2017年3月,FDA公布Curasite创伤护理水凝胶的510(k)上市前通知,该药为Izun Pharmaceuticals公司研制的一种草本药物。Curasite是3种植物提取物的复方制剂,包括积雪草(*Centella asiatica*)、紫锥菊(*Echinacea purpurea*)和接骨木(*Sambucus nigra*)。该产品适用于治疗糖尿病足部溃疡、腿部溃疡(静脉淤滞性溃疡、动脉溃疡和混合性病因溃疡)、全部和部分压力型溃疡以及I度和II度局部烧伤。Curasite通过保水来增加伤口内和伤口周围的水分含量,这可以有效保护伤口并且帮助伤口清创和结痂,同时保持伤口湿润度以促进伤口愈合。

## 10 抗感染药物

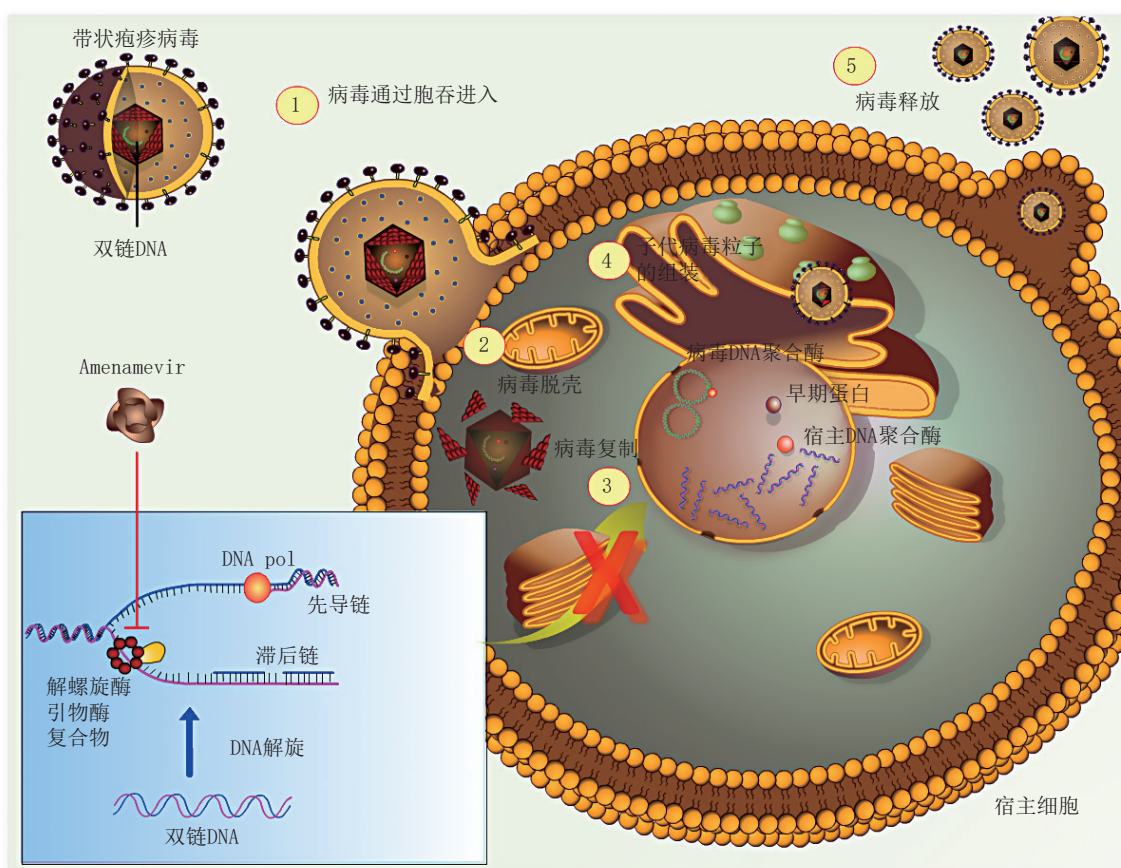
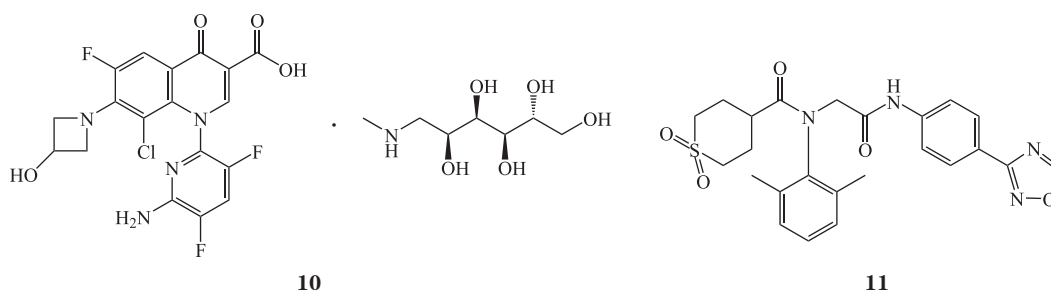
由Medicines公司开发的Vabomere是碳青霉烯类抗生素美罗培南和vaborbactam(一种新型 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂)的固定剂量复方制剂,在美国获批上市,用于治疗18周岁及以上患者的复杂尿路感染,包括由大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌的菌种复合物引起的肾盂肾炎。Vabomere作为碳青霉烯复方制剂主要针对产生 $\beta$ -内酰胺酶[特别是肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)]的革兰阴性菌。在美国,产KPC细菌是碳青霉烯抗生素耐药的最主要原因,因此被美国疾病控制中心(CDC)列为紧急抗生素耐药性威胁。Vabomere获得了优先审评和快速通道资格,获批成为合格感染性疾病产品(QIDP)。2018年1月,Melinta Therapeutics收购了Medicines公司的抗感染产品,其中也包括Vabomere。

氟喹诺酮抗生素德拉沙星葡甲胺(**10**, Baxdela, Melinta Therapeutics)在美国获批并上市销售,用于治疗特定敏感菌引起的成人急性细菌性皮肤和皮肤组织感染(ABSSSI)。德拉沙星对革兰阴性菌和阳性菌[包括耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)]均有效,可通过静脉注射或口服给药。2017年下半年,FDA明确了3种抗生素敏感试验(HardyDisk、MTS和MIC)用于指导医生正确使用德拉沙星。

抗病毒药物amenamivir(**11**, Amenalief)是首个病毒DNA复制所需解旋酶-引物酶复合物的抑制剂(见图5),2017年在日本获批准并上市销售,用于带状疱疹的治疗。该产品由Astellas公司授权Maruho公司



负责开发以及在日本地区的销售。



注: 阿莫奈韦是结构新颖、强力且口服有效的抗病毒药物, 可用于带状疱疹治疗。该药是咪唑啉二噻苯基化合物, 可作为解旋酶的抑制剂, 抑制带状疱疹病毒中由解旋酶、引物酶和辅助因子亚基组成的异源三聚体病毒蛋白复合物即解旋酶-引物酶复合物的形成。该复合物参与病毒DNA复制的基本步骤, 包括促进DNA解旋和随后单链DNA的形成。抗病毒研究表明, amenamevir不同于其他已知的抑制单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) DNA复制解旋酶-引物酶抑制剂, 但对HSV-1、HSV-2和水痘带状疱疹病毒 (VZV) 病毒具有等效活性。据悉, 解旋酶-引物酶复合物中某些重要氨基酸取代与HSV-1、HSV-2和VZV对药物敏感性降低有关

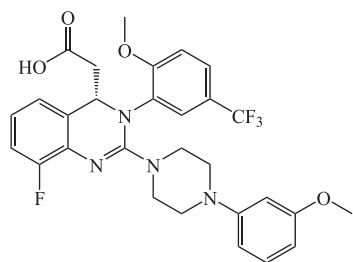
图5 Amenamevir 治疗带状疱疹的作用机制

Figure 5 Action mechanism of amenamevir for the treatment of herpes zoster virus

巨细胞病毒 (CMV) 是造血干细胞移植 (HSCT) 中常见的潜在严重病毒感染。接受 HSCT 的 CMV 血清阳性患者 CMV 再激活的风险高, 并且任何水平的 CMV 感染都会导致较高的患者死亡率。CMV DNA 终

止酶复合物抑制剂 letermovir (12, Prevymis, Merck & Co.) 于 2017 年 11 月获得 FDA 批准, 用于预防同种异体 HSCT、CMV 血清阳性成人患者的 CMV 感染和发病。在该药物关键性 III 期临床试验中, 与安慰剂组相

比, 使用 letermovir 治疗的患者发生临床显著 CMV 感染的数量显著减少 (38% vs 61%); 阳性药治疗组接受 HSCT 后 24 周治疗终止率和数据丢失率也较低。与安慰剂组相比, 移植 24 周后接受 letermovir 治疗的患者全因死亡率较低 (12% vs 17%)。Letermovir 在美国、欧盟和日本获得预防 CMV 感染的孤儿药地位, 欧盟和日本正在加速审批该药物。根据 2012 年签署的合同, Merck 通过一家子公司从 AiCuris GmbH & Co. 购买了 letermovir 的开发和全球销售权利, 2017 年 12 月初该产品开始在美国销售。



12

自 2011 年首个 NS3/NS4A 蛋白酶抑制剂 (波普瑞韦和特拉匹韦) 上市以来, 直接抗病毒药物 (DAA) 为慢性丙型肝炎 (HCV) 的治疗带来了改变。通过不断简化治疗方案和提高疗效, 固定剂量复方制剂 DAA 的开发成为目前的热点, 2017 年多种此类产品完成开发。

百时美施贵宝的 Ximency 在 2016 年下半年获得日本厚生劳动省批准后于 2017 年 2 月份在日本上市 (全球首个市场)。Ximency 是 3 种 DAA 的固定剂量复方制剂, 包括 NS5A 复制复合物抑制剂 daclatasvir、NS3/NS4A 蛋白酶抑制剂 asunaprevir 和 NS5B 抑制剂 beclabuvir。该药用于改善血清 1 型 (基因 1 型) 慢性丙型肝炎或代偿性肝硬化患者病毒血症的治疗。在日本进行的 III 期临床试验中, 针对未经治疗或未经干扰素治疗过的基因 1 型慢性丙肝或代偿性丙型肝炎患者, Ximency 达到其主要临床终点, 在 12 周内 95.9% 的受试者表现出了持续的病毒学应答 (SVR12)。目前该产品仅在日本销售。

2017 年 7 月, 美国 FDA 批准了吉利德的 DAA 复方制剂 Vosevi (索非布韦/velpatasvir/voxilaprevir) 新药申请, 该药为每日服用 1 次的片剂, 用于慢性 HCV 感染的进一步治疗。该复方制剂的每个组分以不同的丙肝病毒酶为靶点, 包括索非布韦 (抑制 NS5B)、

velpatasvir (抑制 NS5A) 和 voxilaprevir (抑制 NS3)。Vosevi 用于基因型 1、2、3、4、5、6 的 HCV 患者 (此前接受过 NS5A 抑制剂药物治疗) 的治疗或基因型 1/3 型患者 (此前接受过索非布韦相关治疗且未服用过 NS5A 抑制剂) 的治疗。该批准基于 2 项 III 期临床试验 (POLARIS-1 和 POLARIS-4) 的研究数据, 该试验评估了 Vosevi 用于有 DAA 用药史的慢性 HCV 患者 (无肝硬化或有代偿性肝硬化) 的 12 周治疗效果, 353 例 Vosevi 治疗患者中, 340 例 (96%) 达到 SVR12 的主要终点。Vosevi 于 2017 年 7 月下旬在美国上市, 此后很快在欧盟和加拿大通过了审批。

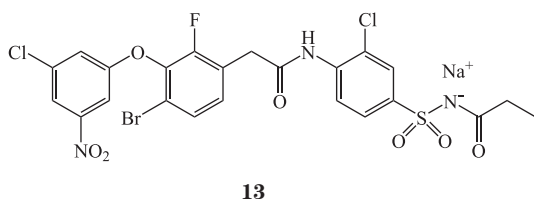
与此同时, 美国和欧盟还批准了另一种由艾伯维公司开发的固定剂量复方制剂, 该药物由 NS3/NS4A 抑制剂 glecaprevir 和 NS5B 抑制剂 pibrentasvir 组成。该药在欧洲的商品名为 Maviret, 用于治疗成人慢性 HCV; 在美国的商品名为 Mavyret, 用于治疗主要基因型 1~6 的慢性 HCV 成人患者。有临床研究表明, 服药 8 周后, 患者总体治愈率高达 98%。该药首先于 2017 年 8 月在美国和英国上市销售, 2017 年下半年日本也批准 Maviret 上市销售。

艾滋病 (AIDS) 的治疗也越来越多用到固定剂量复方制剂, 2017 年也有一些此类产品上市销售。9 月欧盟批准 Jassen-Cilag 的 Symtuza (地瑞那韦/可比司他/恩曲他滨/替诺福韦艾拉酚胺) 新药申请, 该药为每日 1 次口服片剂, 用于治疗 HIV-1 感染, 适用患者包括成年人和 12 岁以上的青少年 (体质量不低于 40 kg)。Symtuza 是唯一一种含有 HIV 蛋白酶抑制剂地瑞那韦 (原研: Jassen) 的单个片剂, 其他组分 (包括逆转录酶抑制剂恩曲他滨、替诺福韦艾拉酚胺和药物增强剂可比司他) 由吉利德授权获得。2017 年 10 月 Symtuza 首先在英国和德国上市销售。

8 月份美国 FDA 根据艾滋病紧急救援计划 (PEPFAR) 预批准了 Mylan 公司的抗逆转录病毒药物复方制剂 dolutegravir/拉米夫定/富马酸替诺福韦二吡呋酯 (TDF-3TC-DTG 或 TLD)。自 2003 年设立 PEPFAR 以来, 其已促使美国成为全球抗 HIV/AIDS 的领导者。TLD 被批准用于艾滋病治疗负担最大的发展中国家, 作为 HIV/AIDS 的一线治疗。该药由 Mylan 公司开发, 药物的活性组分由 ViiV Healthcare 公司的 Tivicay (dolutegravir) 和 EpiVIR (拉米夫定), 以及吉利德公司的 Viread (富马酸替诺福韦二吡呋酯) 组成。

11月份FDA批准了另一种新型抗HIV固定剂量复方制剂Juluca(dolutegravir sodium/利匹韦林盐酸盐),该药为口服片剂,由ViiV Healthcare公司与杨森公司联合开发。一个关键的III期临床SWORD研究证实了HIV整合酶抑制剂dolutegravir和逆转录酶抑制剂利匹韦林联用的安全性和有效性。SWORD-1和SWORD-2临床试验还显示,与三药联用或四药联用的治疗方案相比,两药联用方案在48周内获得了病毒抑制的非劣性疗效(HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL),随后开发的每日1次复方制剂简化了治疗过程。Juluca被批准为一种完整的治疗方案,用于治疗接受抗逆转录病毒疗法病情稳定(HIV-1 RNA < 50 拷贝/mL)、至少6个月没有治疗失败史且没有发现对Juluca组分耐药的成人患者。该产品于2017年12月中旬在美国上市。

非核苷逆转录酶抑制剂elsulfavirine sodium(13, Elpida)于2017年首次在俄罗斯获批上市,用于联合其他抗病毒药物治疗HIV-1感染。该药物由罗氏公司研发,并授权Viriom公司在俄罗斯和独联体国家进行生产,未来该药物将陆续在全球其他地区上市。

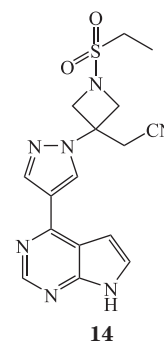


## 11 肌肉骨骼与结缔组织疾病的治疗

Janus 家族酪氨酸激酶-1 和 -2 (JAK1 和 JAK2) 抑制剂 baricitinib (14, Olumiant, Lilly/InCyte) 2017年2月经欧盟批准用于治疗对1种或多种抗风湿药物(DMARD)应答不充分或不耐受的中重度成人活动性类风湿关节炎(RA)。该药于2017年4月在英国首先上市。Baricitinib是欧盟首个上市的抗类风湿关节炎JAK抑制剂,也是全球第2个JAK抑制剂。该产品于2017年在日本获批上市。

Sarilumab (Kevzara) 是一种抗白介素-6 (IL-6) 受体的全人源单克隆抗体,由赛诺菲公司和Regeneron公司联合开发以作为治疗RA的新方法。2017年2月,该药首先通过加拿大审批并上市销售(由赛诺菲Genzyme公司负责销售),用于治疗对1种或多种生物药或传统DMARD(即非生物制剂)应答不充分或不耐受的成人中重度活动性RA。2017年早些时候,

sarilumab还在美国、欧盟和日本上市,适应证与加拿大批准的适应证相同。加拿大批准该药上市是基于7项全球SARIL-RA临床项目的数据支持,该临床试验共入组2900例对既往治疗应答欠佳的中重度活动性RA患者,通过sarilumab单药治疗或与传统DMARD(如甲氨蝶呤)联合治疗均使患者病情有明显改善,包括减轻患者症状、改善身体功能以及抑制结构损伤和影像学进展。Sarilumab可与甲氨蝶呤或其他传统DMARD联合使用,如遇患者对甲氨蝶呤或DMARD不耐受或有禁忌证也可单独用药。



NFκB的受体激活剂(RANK)由其配体(RANKL)激活,RANKL是肿瘤坏死因子(TNF)配体家族成员,也是破骨细胞形成过程所需的骨重塑关键调节因子,它调节破骨细胞的分化、活化和存活,从而调节骨吸收。鉴于慢性炎症与骨丢失现象密切相关,并且破骨细胞分化和活性是RA骨损害过程中的关键事件,引发破骨细胞生成的一系列信号已被确定为治疗RA的潜在靶点,其中阻断RANK-RANKL相互作用是治疗RA的最有潜力的方法之一,其可恢复成骨细胞-破骨细胞平衡并可能由此稳定甚至修复骨关节侵蚀。2017年denosumab (Pralia, Daiichi Sankyo)在日本获批并上市,该药物为一种结合并抑制RANKL的全人源单克隆抗体(IgG2),首次用于抑制与RA有关的骨侵蚀进展。

2017年FDA批准阿巴西普(abatacept)用于新适应证银屑病关节炎(PsA)的治疗。该药为CTLA-4和人IgG1的Fc结构域重组融合蛋白。该融合蛋白与CD28配体竞争结合CD80和CD86,从而干扰T细胞活化过程。FDA的批准基于2项随机分组、双盲、安慰剂对照试验结果,阿巴西普能改善或减少高活性、7年以上病史RA患者的治疗,缓解患者关节肿胀、疼痛的症状。阿巴西普由百时美施贵宝公司上市销售,商



品名为 Orencia, 此前其已经获批用于成人 RA 和少年特发性关节炎的治疗。

辉瑞 JAK 抑制剂托法替尼 (Xeljanz 和 Xeljanz XR) 的速释剂型和缓释剂型获 FDA 批准可用于新适应症 PsA 的治疗。2012 年该药作为全球首个上市的 JAK 抑制剂用于 RA 的治疗, 目前也是首个治疗 PsA 的 JAK 抑制剂。FDA 批准托法替尼治疗对甲氨喋呤或其他 DMARD 应答不充分或不耐受的活跃性 PsA 成人患者。此次批准是基于包括 2 项关键性研究 (OPAL Broaden 和 OPAL Beyond) 的 III 期临床试验 OPAL (Oral Psoriatic Arthritis trial) 项目以及正在进行的扩展临床研究 OPAL Balance 的可用数据 (分别为 NCT01877668、NCT01882439 和 NCT01976364) 的结果。2 项关键性研究均达到主要疗效终点, 表明托法替尼联合非生物制剂 DMARD 与安慰剂相比, 可显著改善 ACR20 应答和治疗 3 个月后的 HAQ-DI 评分。

TissueGene 公司的 tonogenchoncel-L 是一种细胞介导的基因疗法, 该药在韩国获批用于慢性退行性膝关节炎的治疗。该疗法将再生蛋白递送至受损组织, 在不需手术的情况下催化受损组织的快速修复。该疗法包括使用传统病毒方法将治疗性生长因子 (TGF- $\beta$ ) 基因插入同种异体细胞, 然后使用有限稀释法分离单克隆表达 TGF- $\beta$ , 之后将稳定的遗传修饰细胞群注射到受损组织区域, 将生长因子蛋白直接分泌到受伤部位。TissueGene 产品的局部注射克服了 TGF- $\beta$  全身给药存在的半衰期以及副作用问题。这项技术还可增加基质合成, 同时保持 11 型胶原表型, 增加蛋白多糖和胶原蛋白的合成, 并抑制免疫反应。该药作为 Invossa-K 注射剂由 Kolon Pharmaceuticals 公司和 Mundipharma 公司上市销售。

## 12 免疫调节剂和免疫药物

2017 年 8 月, FDA 批准了 Bruton 的酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂依鲁替尼 (Imbruvica, Pharmacyclics/Janssen Biotech) 的新适应症, 用于治疗既往接受一线或多线系统治疗失败的慢性移植物抗宿主病 (cGVHD) 的成人患者。GVHD 是一种严重的潜在危及生命的疾病, 可能在患者接受干细胞或骨髓移植后发生, 对某些血液或骨髓肿瘤来说是典型疾病。当供体免疫细胞攻击受体组织时, GVHD 可急性或慢性发作发病。GVHD 的影响可累及全身器官, 临床表现为皮疹和皮肤增厚、

关节疼痛和僵硬、眼睛干燥和刺激、腹泻、黄疸、口腔溃疡以及严重的肺功能障碍。所有造血干细胞移植 (HSCT) 接受者中慢性 GVHD 的发生率约为 30%~70%。cGVHD 的一线治疗为皮质类固醇, 对于标准疗法无应答的患者可首选依鲁替尼。这是依鲁替尼获批的第 6 个适应症, 也是抗肿瘤治疗外的首个适应症, 针对新适应症依鲁替尼也获得孤儿药资格。

2017 年 12 月份中旬, 抗 IL-5 单克隆抗体 mepolizumab (Nucala, 葛兰素史克) 经 FDA 批准成为首个针对嗜酸性粒细胞增多症伴多血管炎 (EGPA) 的靶向治疗药物。EGPA 也称为 Churg-Strauss 综合征, 是由血管壁炎症引起的慢性罕见疾病, 美国国内患者估计有 5 000 名, 这些患者有潜在生命危险, 通常会发展成为发作性哮喘, 并且经常发生过敏性鼻炎和鼻窦炎。EGPA 会导致肺、鼻窦、皮肤、心脏、胃肠道、神经和其他器官受损, 最常见的表现包括极度疲劳、肌肉和关节疼痛, 体质量减轻, 鼻窦炎症状和呼吸困难, 在 mepolizumab 获批前, 患者使用皮质类固醇加免疫抑制剂进行治疗。Mepolizumab 获批准用于 EGPA 的治疗基于一项名为 MIRRA 的 52 周关键性 III 期临床研究结果, 该实验由葛兰素史克和美国国家过敏和传染病研究所 (NCT02020889) 联合进行, 共 136 例复发和/或难治型患者入组, 与安慰剂相比评估 mepolizumab (300 mg, 皮下给药) 每 4 周给药 1 次的疗效和安全性, 以及 mepolizumab 作为标准治疗 (皮质类固醇加/减免疫抑制剂) 的补充给药的疗效和安全性。试验的主要终点包括累计缓解时间及在 36 和 48 周达到缓解的患者比例。这 2 个终点结果均有统计学意义, 提示 mepolizumab 较优。所有 6 个次要终点均达到且提示 mepolizumab 较优<sup>[8]</sup>。这一适应症为该药 2015 年上市以来的又一新适应症, 此前用于嗜酸性粒细胞性哮喘的治疗。鉴于 EGPA 的罕见性, mepolizumab 在美国获得孤儿药资格, 并获得优先审评。

葛兰素史克开发的 Shingrix (带状疱疹疫苗) 于 2017 年 10 月在加拿大和美国获批准。Shingrix 是一种非活性重组亚单位带状疱疹疫苗, 与 AGenus 专有的免疫佐剂 QS-21 Stimulon 组合而成, 并通过 2 次肌肉注射进行给药。两家监管机构都批准其用作 50 岁及以上的成人预防带状疱疹疫苗。审批基于评估其疗效、安全性和免疫原性的 III 期临床综合性项目, 包括超过 38 000 例患者。在这些研究的汇总分析和 4 年持续性疗效随

访中, 所有年龄组中 Shingrix 对带状疱疹有效的比例均超过 90%。通过预防带状疱疹, Shingrix 也降低了带状疱疹后神经痛的总体发病率。在 FDA 批准后的几天内, 美国疾病控制和预防中心免疫接种咨询委员会(ACIP) 建议将 Shingrix 用作 50 岁及以上成年人带状疱疹预防的首选疫苗。在收到 ACIP 的建议后, 葛兰素史克开始在美国销售该疫苗, 预计加拿大将于 2018 年初启动该疫苗的接种。

SKYZoster (NBP-608) 是一种减活带状疱疹疫苗, 由 SK Chemicals 公司开发并于 2017 年 10 月获得韩国食品药品安全管理局的批准, 用于年龄在 50 岁及以上人群, 该疫苗于 12 月下旬在韩国开始接种。此类新疫苗的上市打破了带状疱疹疫苗市场的长期垄断局面, 此前预防带状疱疹仅有 1 种疫苗可用(赛诺菲巴斯德的 Zostavax, 2006 年上市)。

2017 年 11 月, 美国 FDA 批准了 Dynavax 公司的 Heplisav-B, 该药为美国 25 年来批准的首个乙肝疫苗, 其由乙型肝炎病毒表面抗原与硫代磷酸寡核苷酸免疫刺激片段(1018-ISS, 为该公司专有的 TLR9 激动剂, 用于增强免疫反应)组合而成。目前的乙型肝炎疫苗需要在 6 个月内进行 3 次注射, 超过半数成年人在 1 年内未能完成这样的系统接种, 而 Heplisav-B 只需要在 2 个月内进行 2 次免疫接种即可获得保护性乙型肝炎抗体应答。Heplisav-B 将于 2018 年第 1 季度在美国上市。

Panacea Biotech 公司的 EasySix 疫苗是一种针对白喉、破伤风、百日咳、b 型流感嗜血杆菌、乙型肝炎和脊髓灰质炎病毒的 6 价联合疫苗, 2017 年首先在印度上市, 适用于新生儿初次免疫, 该疫苗接种简便, 无需注射时重新配制可现场即时使用。

Protein Science 公司的 Flublok Quadrivalent (美国上市) 和赛诺菲巴斯德公司的 Vaxigrip Tetra (欧洲上市) 是 2 种在 2017 年上市的 4 价季节性流感疫苗。Flublok Quadrivalent 由 4 种重组血凝素(rHA0)蛋白组成, 分别针对甲型流感病毒(H2N1 和 H3N2) 和乙型流感病毒株, 用于年龄在 18 周岁及以上的患者。Vaxigrip Tetra 是一种针对 2 种甲型流感毒株(A/H1N1 和 A/H3N2) 和 2 种乙型流感毒株(B/Victoria 和 B/Yamagata) 的灭活流感疫苗, 用于年龄在 36 个月及以上的儿童和成人。第 3 种 4 价流感疫苗为 Adimmune 的 AdimFlu-S(QIS), 于 2017 年 5 月在中国台湾地区获批。此外, 印度药品管理机构于 2017 年 2 月批准 Vaxiflu-4 (由 Zydus

Cadila 公司开发的 4 价灭活流感疫苗), Vaxiflu-4 提供针对 2 种甲型流感病毒(H1N1 和 H3N2) 和 2 种乙型流感病毒(Brisbane 和 Phuket) 的保护。

2017 年 10 月, CFDA 批准了一种新型埃博拉疫苗 Ad5-EBOV, 该疫苗由军事医学科学院生物医学工程研究所和天津康希诺生物技术有限公司联合开发。Ad5-EBOV 是 E1/E3 缺失的重组腺病毒 5 载体编码埃博拉病毒扎伊尔 2014 株糖蛋白, 与其他国家开发的埃博拉液体疫苗相比, 中国实验室的冻干埃博拉病毒疫苗具有更高的稳定性, 适合在非洲等高温地区运输和使用。埃博拉病毒在西非爆发期间, 研究机构在塞拉利昂招募了 500 例健康成人进行的 II 期试验, 其结果表明该疫苗的安全性和免疫原性良好<sup>[9]</sup>。经 CFDA 优先审评, 6 个月后该疫苗即获得批准。

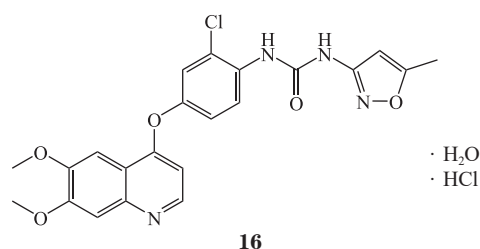
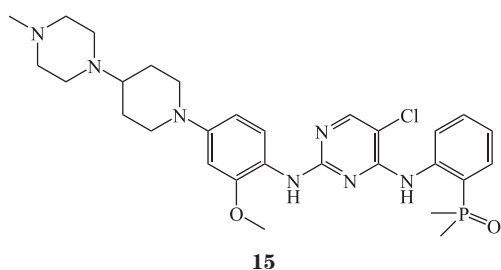
### 13 抗肿瘤药物

武田公司的多激酶抑制剂 brigatinib (15, Alunbrig) 作为治疗肺癌的新药在获得 FDA 加速审评后获批。该药用于克唑替尼治疗期间进展或不耐受克唑替尼的变性淋巴瘤激酶阳性(ALK<sup>+</sup>) 转移性非小细胞肺癌(NSCLC), 对 ALK 酪氨酸激酶和 ROS1、胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R) 和表皮生长因子受体(EGFR, HER1) 有效。加速获批主要是基于关键性 II 期 ALTA 临床试验的结果, 该研究为一项正在进行的双臂、开标记、多中心研究, 入组 222 例局灶晚期或转移性 ALK<sup>+</sup> NSCLC 患者, 患者接受克唑替尼治疗后出现进展。该研究结果表明 brigatinib 对所述患者人群具有临床意义和持久的总体缓解率(ORR)。接受推荐的 brigatinib 给药方案(每天 90 mg, 每日 1 次, 持续给药 7 d, 随后每天 180 mg) 的患者, 客观缓解率为 54%。在推荐给药方案下, 独立审查委员会(Independent Review Committee) 和研究者评估的中位缓解持续时间分别为 13.8 和 11.1 个月, 此外, 脑转移的患者中(n=18), 67% 的患者获得独立审查委员会评估验证的客观缓解, 在颅内缓解的 23 例患者中, 78% 来自 90 mg 组, 68% 的推荐剂量给药组患者维持缓解至少长达 4 个月。Brigatinib 在美国被授予治疗 ALK、ROS1 或 EGFR 阳性 NSCLC 的孤儿药地位和突破性疗法。

血管内皮生长因子受体(VEGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 tivozanib (16, Fotivda) 于 2017 年 8 月经欧盟批准用于肾细胞癌(RCC) 的治疗。该药用于一线治疗成



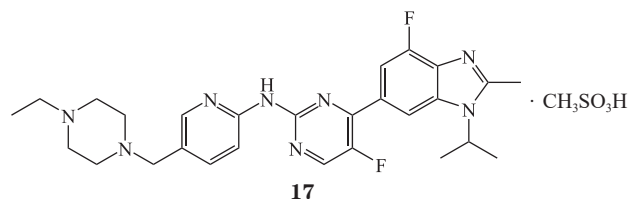
人晚期 RCC 患者, 以及未经 VEGFR 和 mTOR 通路抑制剂治疗且既往使用过 1 种细胞因子治疗晚期 RCC 后发生进展的成人患者。VEGFR 抑制剂是欧洲治疗 RCC 的标准疗法, 但可导致严重的毒副作用。Tivozanib 是一种强效选择性、长半衰期的 VEGF 受体 (VEGFR-1、-2 和 -3) 抑制剂, 其被设计用于优化 VEGF 阻断, 同时尽可能减小脱靶毒性, 在可能改善功效的同时尽可能减小剂量调整。该药由 Kirin Brewery 公司原研, 并授权给 AVEO Oncology 公司进行开发。于 2017 年 11 月份由欧洲市场合作方 EUSA Pharma 在德国 (全球首个市场) 进行销售。Tivozanib 在欧盟获得 RCC 适应证的孤儿药地位。



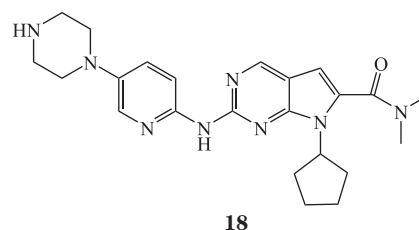
据美国国家癌症研究所统计, 每 8 位美国女性中就有 1 位罹患乳腺癌。2017 年多种乳腺癌治疗新选择问世, 为这一高发恶性肿瘤提供了更多治疗可能。CDK4/6 过度激活时会加快癌细胞的生长和分裂, 有 2 种新药是以细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6 (CDK4/6) 为靶点的药物。

礼来公司的 abemaciclib mesylate (17, Verzenio) 于 2017 年通过美国 FDA 批准, 用于治疗 2 种不同但相关联的适应证: 9 月获批用于与氟维司群联合治疗激素受体 (HR) 阳性、人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性经内分泌治疗进展的晚期或转移性乳腺癌。数周后, 该药又获批用于单药治疗 HR 阳性、HER2 阴性经对转移灶进行内分泌治疗或既往化疗进展的晚期或转移性乳腺癌成人患者。Abemaciclib mesylate 是 Pim-1 激酶和 CDK4/6 的双重抑制剂, 于 10 月中旬在

美国上市。



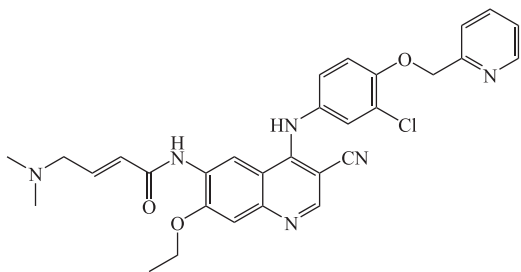
2017 年早些时候, FDA 批准 CDK4/6 抑制剂 ribociclib (18, Kisqali, 诺华) 用于联合芳香化酶抑制剂对绝经后女性 HR 阳性、HER2 阴性晚期或转移性乳腺癌患者的初步内分泌治疗。Ribociclib 于 3 月份在美国上市; 8 月通过 EMA 批准用作绝经后女性 HR 阳性、HER2 阴性局灶晚期或转移性乳腺癌患者的一线治疗 (联合芳香化酶抑制剂)。



在 Kisqali 获批后 2 个月内, FDA 还批准了诺华的联合包装产品 Kisqali Femara Co-pack, 该药的设计初衷是为了简化乳腺癌治疗。联合给药组合在同一包装内同时提供 Kisqali (ribociclib) 片剂和芳香化酶抑制剂 Femara (letrozole) 片剂, 更加方便患者服用 (仅需 1 次付费)。与单次给药产品近似, Kisqali Femara Co-pack 适用于 HR 阳性、HER2 阴性晚期或转移性乳腺癌的初步治疗, 该药于 5 月份在美国上市。

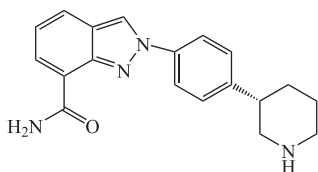
2017 年 7 月中旬, FDA 加速批准了来那替尼 (19, Nerlynx, Puma Biotechnology), 该药为每日 1 次给药的口服酪氨酸激酶 (pan-ErbB) 抑制剂, 用于成人早期 HER2 过表达/扩增乳腺癌患者在曲妥珠单抗 (trastuzumab) 治疗后的扩展辅助治疗。FDA 这一批准基于名为 ExteNET 的 III 期临床试验结果, 该试验为多中心、随机分组、双盲、安慰剂对照研究 (NCT00878709), 入组早期 HER2 阳性乳腺癌女性患者, 在完成辅助曲妥珠单抗治疗后随机分组接受来那替尼 (n=1 420) 或安慰剂 (n=1 420) 进行为期 1 年的治疗。ExteNET 的结果显示, 2 年随访后, 来那替尼治疗患者的无进展生存比例为 94.2%, 而安慰剂组则为 91.9%<sup>[10]</sup>。导致停药的最常见不良反应是 3 级腹

泻, 经来那替尼治疗的患者中腹泻发生率为 16.8%。患者应在首次使用来那替尼治疗 56 d 后给予洛哌丁胺, 并根据需要止泻。来那替尼于 2017 年 7 月下旬在美国上市销售。



19

聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)是一种通过碱基切除修复途径修复 DNA 单链断裂所必需的酶家族。目前对 PARP-1、PARP-2 和 PARP-3 的特征了解最为充分, 但该家族至少包括 17 种酶成员。PARP 的抑制导致单链断裂的积累, 这可能触发复制叉的双链断裂, 导致细胞塌陷和后续细胞死亡。2017 年春季, PARP-1/2 抑制剂 niraparib (20, Zejula, Tesaro) 在美国获批并上市销售, 用于对经铂类化疗缓解或部分缓解的复发性上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者进行维持治疗。该药在 2017 年早些时候通过欧盟批准, 治疗的适应证相同。虽然该药为获批治疗卵巢癌的第 3 种 PARP, 但 niraparib 是该类别中仅有的对 BRCA 突变或其他生物标记物检测无要求的药物。Niraparib 在美国和欧洲市场都因获批的卵巢癌适应证获得孤儿药地位, 在美国则享受快速通道、优先审评, 并被授予突破性疗法地位。



20

2015 年, 抗 GD2 单克隆抗体 dinutuximab (Unituxin) 在美国获批用于治疗儿童高危神经母细胞瘤。Dinutuximab 是在 Sp2/0 细胞中表达的抗 GD2 嵌合生物学抗体, GD2 是调节细胞信号转导事件的质膜组分, dinutuximab 通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC)诱导 GD2 表达细胞的细胞裂解。2017 年, 相关产品 dinutuximab beta (Isqette, EUSA Pharma) 在欧洲获批, 同样用于高危神经母细胞瘤治疗。Dinutuximab beta 与

dinutuximab 的区别之处在于生产方法: dinutuximab beta 在 CHO 细胞中生产。Dinutuximab beta 是欧盟通过的唯一一种 GD2 单克隆抗体, 为高风险神经母细胞瘤治疗指南的核心要素, 但此前只能通过托管访问计划在欧洲获得该药。继 2017 年 3 月发布积极的 CHMP 意见之后, 5 月欧洲加紧批准了该单克隆抗体。该上市批准基于多项在欧洲进行的临床试验, 接受 dinutuximab beta 治疗的患者超过 1 000 例, EUSA Pharma 公司已开始在欧洲销售该药, 该药也获得了孤儿药资格。

2017 年对于默克的 pembrolizumab (Keytruda) 来说是重要的一年, 该药为一种抗 PD-1 单克隆抗体, 用于在既往治疗后进展或没有取得良好疗效的不可切除或转移的高微卫星不稳定性(MSI-H)或错配修复缺陷型(dMMR)实体瘤的成人和儿童患者的治疗。该药治疗范围也包括氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后进展的结肠直肠癌。这是首次获批的基于常见生物标志物(而非肿瘤在人体中的起源位置)指导的癌症治疗。在 MSI-H 或 dMMR 实体瘤患者中进行了 5 项不受控制的单臂临床试验, 其中一项试验中对 pembrolizumab 的安全性和有效性进行研究。一些试验中要求入组患者患有 MSI-H 或 dMMR 癌症, 而其他试验中, 亚组入组患者则在治疗开始后经肿瘤样本检测患有 MSI-H 或 dMMR 癌症。5 项试验中共入组 149 例患者, 患有癌症种类共 15 种, 最常见癌症为结直肠癌、子宫内膜癌和其他胃肠癌。Pembrolizumab 适应证的选择基于总体缓解率和持续缓解时间。试验中接受 pembrolizumab 治疗的 149 例患者中, 39.6% 发生完全或局部缓解。这些患者中 78% 的患者持续缓解时间长达或超过 6 个月。

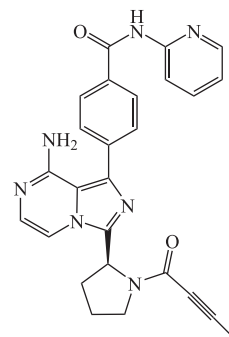
另一种免疫检查点抑制剂, 抗 PD-L1 单克隆抗体 avelumab (Bavencio, EMD Serono/辉瑞) 于 2017 年 3 月在美国通过审批, 用于治疗成人或年龄 12 周岁以上儿童默克尔细胞癌(罕见类型的皮肤癌)。该单克隆抗体因该适应证获得孤儿药地位。此后 2 个月, FDA 又批准该药用于治疗在含铂化疗期间或化疗后进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者, 或在含铂化疗新辅助或辅助治疗 12 个月内疾病进展的患者。

另一种抗 PD-L1 单克隆抗体 durvalumab (Imfinzi, 阿斯利康) 于 5 月在美国批准并上市销售。该免疫检查点抑制剂用于治疗患有局部晚期或转移性尿路上皮癌的患者, 这些患者在含铂化疗期间或之后发生疾病进

展, 或者在接受含铂化疗的新辅助或辅助治疗后 12 个月内疾病进展。膀胱癌是 durvalumab 的第 1 个获批适应证; 根据 Clarivate Analytics 的 Integrity 数据库显示, 一项寄予厚望的研发项目中正在对该免疫检查点抑制剂进行临床评估, 该项目包括 24 项 II 期或 II 期后临床研究, 针对的癌种数量也多达 24 种。

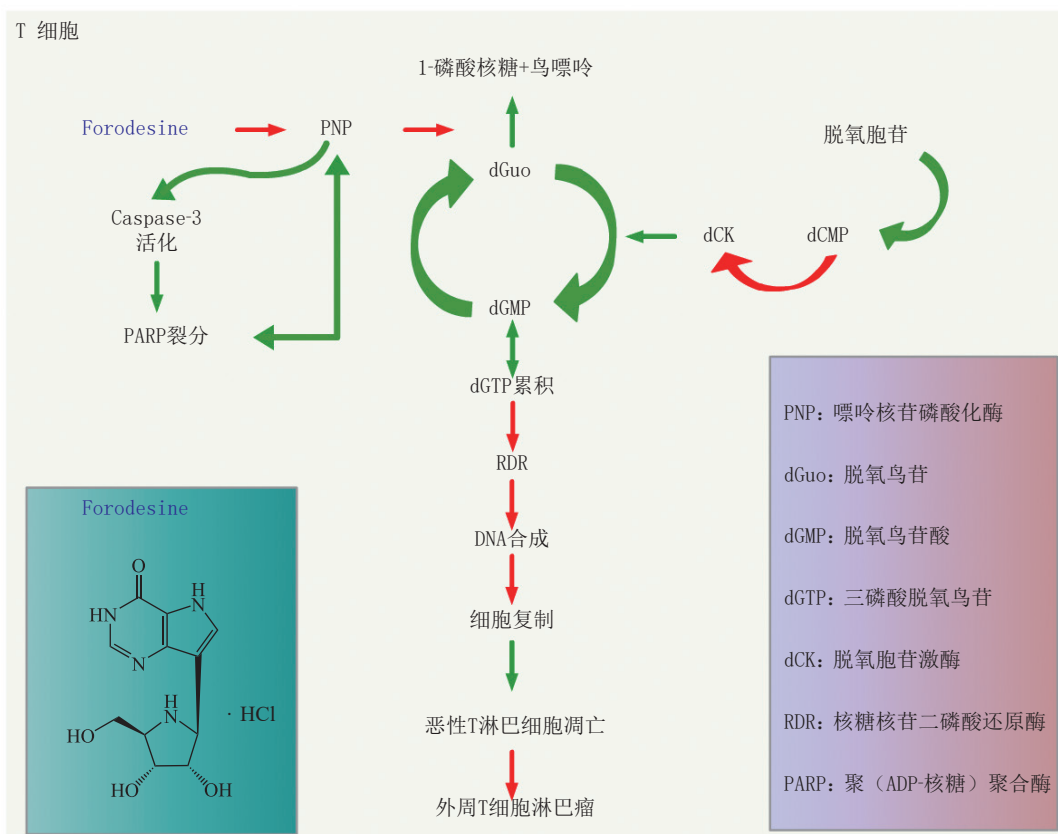
Bruton 酪氨酸激酶 (BTK) 是 B 细胞受体信号复合物的关键信号分子, 在恶性 B 细胞的发育和成熟中发挥重要作用。它介导由 B 细胞受体和 IL-5 受体引发的信号转导, 被确定为凋亡的双重功能调节剂。BTK 抑制剂结合 BTK 并阻断其活性, 由此阻止 B 细胞活化和 B 细胞介导的信号传导, 因而使在许多恶性血液肿瘤中过度表达的恶性 B 细胞的生长受到抑制。2017 年 10 月, BTK 抑制剂 acalabrutinib (**21**, Calquence, 阿斯利康) 经加速审评获美国 FDA 批准, 用于治疗非初

治套细胞淋巴瘤的成人患者。FDA 的加速审批通道基于总缓解率作出批准, 允许该药物及早注册并用于治疗严重疾病和满足亟待解决的医疗需求。



21

嘌呤核苷磷酸化酶 (PNP) 催化核糖核苷和 2'-脱氧核糖核苷向其各自碱基发生可逆磷酸化反应 (见图 6)。



© 2018 Clarivate Analytics. All rights reserved.

注: 呋咯地辛盐酸盐是PNP的过渡态类似物抑制剂, 适用于治疗PTCL。PTCL是一种T细胞变为癌细胞, 其中10%~15%患者会发展成非霍奇金淋巴瘤的侵袭性疾病。该疾病是由于遗传性PNP缺失引起, PNP能够耗竭T细胞并抑制T细胞免疫。呋咯地辛作为PNP抑制剂的作用是通过提高血浆中2'-脱氧鸟苷 (dGuo) 和细胞内dGTP水平诱导恶性T细胞的凋亡。PTCL在亚洲、非洲和加勒比海地区的发病率更高, 可能是由于接触Epstein-Barr病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 和人类T细胞白血病病毒 (human T-cell leukemia virus, HTLV)

图6 呋咯地辛治疗复发或难治性外周T细胞淋巴瘤的作用机制

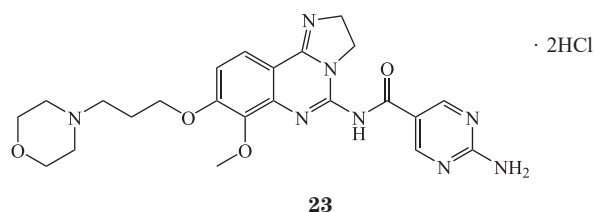
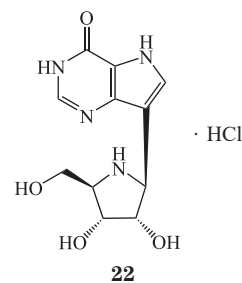
Figure 6 Action mechanism of forodesine for the treatment of recurrent or refractory peripheral T-cell lymphoma



遗传性 PNP 缺陷可显著消耗 T 细胞并抑制 T 细胞免疫, 研究人员推测 PNP 的特异性抑制剂可有效治疗 T 细胞恶性肿瘤。2017 年 4 月, Mundipharma 的 PNP 抑制剂呋咯地辛 (**22**, Mundesine) 在日本获批上市用于复发或难治性外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL), 这是该产品在全球首次获得批准。呋咯地辛抑制来自 T 细胞的肿瘤细胞的生长, 其特征表现为细胞中的 2-脱氧鸟苷三磷酸蓄积; 还通过抑制 PNP 诱导细胞凋亡 (见图 6)。PNP 抑制剂是第 1 种用于治疗复发性或难治性 PTCL 的口服药物, 并因此适应证获得孤儿药地位。该药于 5 月下旬在日本上市销售。

Copanlisib hydrochloride (**23**, Aliqopa) 是一种磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K $\alpha/\delta$ ) 抑制剂, 由拜耳公司生产, 2017 年秋季获批并上市销售, 用于治疗至少接受过 2 次全身治疗的复发性滤泡性淋巴瘤成人患者。FDA 基于 CHRONOS-1 (NCT01660451) 临床研究中观察到的总缓解率 (ORR) 加速批准该药的申请。CHRONOS-1 是一项入组 104 例滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 患者的 II 期临床研究, 入组前这些患者在接受至少 2 种全身治疗后病情复发。这项试验中, copanlisib 的 ORR

为 59%, 14% 的患者获得完全缓解, 中位生存期为 12.2 个月。与所有加速批准一样, 批准此适应证可能取决于在验证性临床试验中对临床受益的验证和说明。在美国, copanlisib 获得治疗滤泡性淋巴瘤的孤儿药地位。



(待续)

原文来源: *Drugs of Today*, 2018, 54(1): 1-50

## 《药学进展》杂志2018年征订启事

《药学进展》杂志是由中国药科大学和中国药学会主办、国家教育部主管的国家级医药科技期刊, 以促进行业技术进步为宗旨, 面向医药行业教学、科研、生产、管理及临床应用的专业人士, 全面报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展, 突出医药信息的前瞻性、权威性、系统性、实用性, 力求打造成为药理学学科进展、技术进展、新药研发技术链各环节及临床应用的高端学术交流平台。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编, 编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构百余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》设有“前沿与进展”、“医药行业报告”、“专家论坛”、“热点透视”、“知识产权”、“业界关注”、“文献计量”、“临床药学”等栏目。改版至今, 组稿策划了“聚焦蛋白质与多肽类药物”、“肿瘤药理学研究进展”、“聚焦心脑血管疾病药物”、“糖尿病药物研发策略”、“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”等专题, 刊载了数十篇报道行业领域进展且极具学术价值的综述类文章, 多位院士评述, 充分发挥了《药学进展》作为专业媒体引领学术发展、服务科技的作用; 与科睿唯安 (原汤森路透) 信息机构合作, 独家分享全球新药研发报告, 因内容全面、资料权威、视角新颖、观点独到、数据翔实、时效性强广受好评。目前刊物已在药理学学科进展、科研思路方法、靶点机制探讨、新药研发报告、临床用药分析、国际医药前沿等方面形成特色。

《药学进展》杂志为月刊, 每期 80 页, 铜版纸全彩印刷, 国内外公开发行, 每期定价 30 元, 全年定价 360 元。CN 32-1109/R, ISSN 1001-5094, 国内邮发代号: 28-112, 欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址: 南京市童家巷 24 号 中国药科大学《药学进展》编辑部; 邮编: 210009

电话/传真: 025-83271227; E-mail: yxjz@163.com