

## · 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”（VI）。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——第二部分： 趋势与挑战（VI）

Graul A I, Dulsat C, Pina P, Tracy M, D'Souza P

（科睿唯安）

**【摘要】**通过敏锐的视角概述了2017年全球制药行业热点话题，包括影响美国和其他一些发达国家的日益严重的阿片类药物危机，2017—2018年的流感疫情，并聚焦通用流感疫苗的需求。与往年一样，报告对孤儿药开发、优先药物（PRIMW）和再生医学先进疗法（RMAT）等新支持政策、研发管线减缩、药品定价以及值得关注的制药/生物技术公司间的兼并与收购交易进行了回顾；此外，还预测了2018年将会通过审批的新药。

**【关键词】**阿片类药物危机；通用流感疫苗；孤儿药；兼并与收购；研发管线；再生医学先进疗法；重磅药物；优先药物

**【中图分类号】**R97

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1001-5094 (2018) 09-0704-06

### A Report of New Drugs Research and Development in 2017—Part II: Trends and Challenges (VI)

Graul A I, Dulsat C, Pina P, Tracy M, D'Souza P

(*Clarivate Analytics*)

**【Abstract】**This eagle's-eye overview of the drug industry in 2017 provides insight into some of last year's top stories, including the growing opioid crisis affecting the U.S. and other developed countries and the 2017-2018 influenza epidemic, with a spotlight on the need for a universal flu vaccine. As in previous years, orphan drug development, new agency-supported programs such as PRIME and RMAT, pipeline attrition and drug pricing, as well as pharma/biotech mergers and acquisitions of note are also considered, and the new drugs that may be approved in 2018 are anticipated.

**【Key words】**opioid crisis; universal flu vaccine; orphan drug; merger and acquisition; pipeline; regenerative medicine advanced therapy; blockbuster drug; priority medicine

（接2018年第8期）

#### 5 推动研发的新计划

在孤儿药方案取得成功的基础上，监管机构已经制定了一些额外的特殊项目，以激励和促进重大新药的开发和批准，以满足某些领域的持续需求。美国开展的这些措施包括突破性疗法认定，认证传染病治疗产品认定，优先审查凭证，罕见儿科疾病优先审查状态和快速通道认定等。

哈佛大学（布里格姆妇女医院）研究人员进行的一项研究证实，这些方案可以对患者获得新疗法的速度产生重大影响。研究人员分析了2012—2016年FDA批准的所有药物和生物制剂（174种），并比较了包括至少1项加速审评或不包括特殊审评的药物项目（优先审查、加速批准、快速通道或突破性治疗）从IND申请到FDA批准的时间。研究发现，有至少1个加速审评项目（105种）的产品的中位开发时间比没有加速项

目的药物缩短了大约 1 年 (7.1 vs 8.0 年)。获得突破性治疗的药物审批时间缩短最为显著 (4.8 vs 8.0 年), 其次为被授予快速通道认定的药物 (7.0 vs 8.0 年)。但研究还指出, 上述经由加快项目批准的药物其审批后药物安全性风险均有所增加<sup>[18]</sup>。

2016 年, 欧洲药物协会发起了优先药物 (PRIME) 项目, 这是一项自愿性的项目, 针对欧盟区域内尚未满足的医疗需求的药物提供更强大的支持。通过 PRIME, 欧洲药品管理局 (EMA) 会为药物开发者在研发的早期提供更加主动的支持, 以保证充分获取到关

于药物获益和风险的相关数据, 并用于加速对药物申请的评估。PRIME 候选药物必须针对当前尚未满足医疗需求, 如存在替代方法, 候选药物必须表明其具有显著的治疗优势; 候选药物还必须表现出能够满足维持和改善公众健康水平的医疗需求的潜力<sup>[19]</sup>。PRIME 项目开展的第一年中 (2016 年 4 月至 2017 年 4 月), EMA 处理了 96 项申请, 并最终接纳了 20 个产品进入该项目。2017 年全年有 19 种药物和生物制剂被授予 PRIME 认证 (见表 5)。

表 5 2017 年获得 PRIME 认证的药物  
Table 5 PRIME designations granted in 2017

产品名称	公司	适应证
AMT-060	uniQure	凝血因子 IX 缺乏症 (B 型血友病)
AMT-061	uniQure	B 型血友病
asunercept	Apogenix	胶质母细胞瘤
bb-2121	bluebird bio	多发性骨髓瘤
BPS-804	MereoBioPharma	成骨不全症
entrectinib	Ignitya	实体瘤 (NTRK 基因融合阳性, 局部晚期或转移)
fidanacogene elaparvovec	Spark Therapeutics, Pfizer	B 型血友病
givosiran	Alnylam Pharmaceuticals	卟啉症
lmlifidase	Hansa Medical	肾移植排斥反应
J6M0-mcMMAF	葛兰素史克	多发性骨髓瘤
myrcludex B	MYR GmbH	丁型肝炎
nangibotide	Inotrem	感染性休克
olipudase alfa	Genzyme	B 型尼曼-皮克病
polatuzumab vedotin	基因泰克	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
rapastinel	Naurex	严重抑郁
scAAV9-SMN	AveXis	脊髓性肌萎缩 1 型
valoctocogene roxaparvovec	BioMarin	凝血因子 VIII 缺乏症 (A 型血友病)
vocimagene amiretrorepvec/5-fluorocytosine	Tocagen	胶质瘤
voxelotor	Global Blood Therapeutics	镰状细胞病

美国 FDA 推出了一项新的项目, 类似于针对传统候选药物和医疗器械设计的突破性疗法 (breakthrough therapy), 旨在为再生医学研究提供支持。该机构于 2017 年开始推出一种新类别, 即“再生医学先进疗法” (RMAT), 递交方已经公开第 1 批通过的产品 (FDA 目前尚未维护官方的 RMAT 认证列表)。RMAT 分类有助于加强申请方与机构的沟通互动, 进而加速审查和批准过程。该认证必须在提交新药临床试验 (IND) 申请时或对现有 IND 申请进行修改时一并提出。

如“21 世纪治愈法案” (21st Century Cures Act) 第 3033 节所述, 如果符合以下条件, 产品可获得 RMAT 资格<sup>[20]</sup>:

1) 属于再生医学治疗方法, 被定义为细胞疗法、治疗性组织工程产品、人类细胞和组织产品、或采用此类治疗或产品的任意组合式产品, 但“公共卫生服务法”第 361 条和联邦法规第 21 章第 1271 部分规定的产品除外;

2) 用于治疗、改善、逆转或治愈严重或危及生命

的疾病或病症;

3) 初步的临床证据表明, 该产品有可能满足该疾病或病症尚未满足的医疗需求。

表 6 列出了 2017 年被授予 RMAT 资格的产品 (依据公司通讯报道和 Integrity 数据库信息)。

表 6 2017 年被授予 RMAT 资格的产品  
Table 6 RMAT designations granted in 2017

产品名称	公司	描述	适应证
ATIR-101	Kiadis	供体富T淋巴细胞的白细胞制剂	造血干细胞移植 (HSCT) 辅助治疗恶性肿瘤
CEVA-001	Cellvation	自体骨髓来源的单核细胞	创伤性脑损伤
Humacyl	Humacyte	人无细胞血管	血液透析用血管通路
Ixmyelocel-T	Vericel	自体骨髓来源的间充质和单核细胞干细胞和祖细胞, 活化巨噬细胞和造血细胞混合物	由于缺血性扩张型心肌病导致的晚期心力衰竭
jCell	jCyte	人视网膜祖细胞	色素性视网膜炎
lisocabtagene maraleucel	Juno Therapeutics	嵌合抗原受体 (CAR) 修饰的T细胞 (第2代CAR)	大B细胞非霍奇金淋巴瘤
MultiStem	Athersys	来源于骨髓的成体干细胞	缺血性卒中
Rexlemestrocel-L	Mesoblast	由同种异体骨髓间充质前体细胞组成的干细胞疗法	心力衰竭
RVT-802	Enzyvant Sciences	用于移植的培养部分T细胞耗竭的同种异体胸腺组织	迪乔治综合征
StrataGraft	Mallinckrodt	全层皮肤替代品	烧伤

## 6 药物项目终止和研发管线损耗

药物开发过程不可预测, 临床试验的各个阶段都存在很高的失败率, 有时甚至在监管部门批准和上市后仍会失败。尽管对失败原因进行了考察, 且常有人提出应对可能失败的产品尽早停止开发以节省成本, 但这些失败始终困扰着药物研发产业。

2017 年在菲律宾就发生了一起广受关注的药物研发挫败事件。赛诺菲的 Dengvaxia 是全球首个登革热疫苗。但由于生产商在临床研究中获得新的数据, 而不得不暂停全国范围内针对学龄儿童的疫苗接种活动。赛诺菲已将相关长期临床数据的新分析结果告知了卫生监管部门, 该数据显示与此前在登革热感染中的结果相比, 疫苗的表现发生了变化。基于 6 年的数据, 研究人员比较了疫苗在接种之前曾感染过登革热的人和未感染过的人中的长期安全性和有效性数据。分析证实, 在曾感染的人群中, Dengvaxia 可提供对抗登革热的保护性获益。但对于那些此前没有感染过登革热病毒的人来说, 分析发现从更长期来看, 接种疫苗后若感染登革热则会出现更多的严重疾病病例。当疫苗接种活动暂停时, 超过 740 000 名菲律宾学龄儿童已经接种了该疫苗。该计划仍处于搁置状态, 政府正在与世界卫生组织 (WHO) 等机构作进一步商讨。11 月下旬, WHO 表示, 在进一步审查数据之前, 只对在接受疫苗

前已知感染过登革热的个人建议接种 Dengvaxia<sup>[21]</sup>。

阿尔茨海默病这一疾病领域的研究历来充满坎坷, 同样在 2017 年, 3 种候选药物停止开发。Solanezumab 是一种抗淀粉样蛋白  $\beta$  单克隆抗体, 处于 III 期临床研究, 用于治疗阿尔茨海默病导致的轻度痴呆以及具有前驱阿尔茨海默病症状的患者; 在 EXPEDITION3 试验 (NCT01900665) 中, 由于药物在轻度痴呆患者中未达到主要终点, 致使该药开发终止。礼来公司仍继续开发 solanezumab, 作为由阿尔茨海默病、临床前阿尔茨海默病以及显性遗传性阿尔茨海默病导致的轻度认知障碍患者的潜在疗法。同样在 2017 年, 根据外部数据监测委员会的建议, 由于未观察到治疗效果, 终止对  $\beta$ -分泌酶 1 抑制剂 verubecestat 的 II/III 期开发, 该药用于治疗轻度至中度阿尔茨海默病。当前, 默克公司仍在继续 verubecestat 治疗由阿尔茨海默病 (前驱阿尔茨海默病) 引起的遗忘性轻度认知障碍 (aMCI) 的 III 期研究。安斯泰来 (Astellas) 也作出停止开发 ASP-3662 的战略决定, 该药已经针对阿尔茨海默病患者的躁动症状治疗进行了 II 期试验。此外, 辉瑞公司宣布, 停止所有对阿尔茨海默病和帕金森病的进一步研究<sup>[22]</sup>。

在这份年度综述中第 1 部分中我们已经提到, 直接作用抗病毒药物 (DAA) 和最近的 DAA 组合已经改变了慢性丙型肝炎的治疗模式。虽然当前有 11 种单药

和 8 种固定剂量组合疗法可用, 但种种迹象显示市场可能已经饱和, 去年有多个在研产品被终止开发。在 II 期停止开发的 3 种固定剂量的组合为: 默克公司的 MK-3682B (格拉唑普韦/鲁扎斯韦/uprifosbuvir) 和 MK-3682C (ruzasvir/uprifosbuvir) 和杨森公司的 JNJ-4178 (simeprevir/odasvir/AL-335)。此外, 葛兰素史克公司在第 2 季度末宣布了一项开发管线优化工作, 导致了 GSK-2878175 (泛基因型非核苷 NS5B 聚合酶抑制剂) 的 II 期开发终止。

胆固醇酯转运蛋白 (CETP) 是一种在 HDL-胆固醇

醇代谢中发挥关键作用的糖蛋白, CETP 的抑制剂近 20 年来一直被视为降低血胆固醇的潜在药物靶点, 但该药的开发却胜少败多。2017 年 11 月, 在全面审查临床数据后, 默克公司宣布不会递交 anacetrapib 的上市申请, 该药是为数不多的仍在开发的 CETP 抑制剂之一, 且是唯一一个处于 III 期临床的药物。

关于 2017 年在临床试验后期 (II 期或更晚期) 中停止开发或撤市的部分药物和生物制剂概览, 参见表 7。

表 7 2017 年在开发后期终止研究或撤市的部分药物和生物制剂

Table 7 Selected drugs and biologics discontinued from late-stage development or withdrawn from the market during 2017

产品名称	公司	适应证 (终止时状态)	原因
alipogene tiparvovec (Glybera)	uniQure/Chiesi	脂蛋白脂肪酶缺乏症 (撤市)	战略/商业决策
catumaxomab	Neovii Biotech	恶性腹水 (撤市)	战略/商业决策
oxymorphone hydrochloride (Opana ER)	Endo Pharmaceuticals	疼痛 (撤市)	风险获益不佳
strontium ranelate	Servier	骨质疏松 (撤市)	策略决定
azilsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide	武田	高血压 (撤销上市申请)	策略决定
NGR-hTNF	MolMed	恶性胸膜间皮瘤 (撤销上市申请)	CHMP 表示不建议批准
sirukumab	强生	类风湿性关节炎 (撤销美国、欧盟的上市申请)	未披露
solithromycin	Melinta Therapeutics	社区获得性肺炎 (撤销上市申请)	需要其他数据
vosaroxin	Sunesis Pharmaceuticals	急性髓细胞白血病 (撤销上市申请)	CHMP 表示不建议批准
anacetrapib	默克	动脉粥样硬化 (III 期临床)	没有足够的临床资料来支持监管申请
aripiprazole	Otsuka	阿尔茨海默病患者的躁动症状 (III 期临床)	策略决定
CAT-PAD	Circassia	猫过敏 (III 期临床)	缺乏疗效
<i>Clostridium difficile</i> vaccine	赛诺菲	预防艰难梭菌相关性腹泻 (III 期临床)	缺乏疗效
dexamethasone	Otonomy	美尼尔病 (III 期临床)	缺乏疗效
enzalutamide	阿斯泰来	乳腺癌 (III 期临床)	策略决定
ICT-107	ImmunoCellular Therapeutics	胶质母细胞瘤 (III 期临床)	缺乏财政资源
laquinimod sodium	梯瓦	复发/缓解型多发性硬化症 (III 期临床)	缺乏疗效
mongersen	Celgene	克罗恩病 (III 期临床)	阴性试验结果
napabucasin	Sumitomo Dainippon Pharma	非小细胞肺癌 (III 期临床)	策略决定
naquotinib mesylate	阿斯泰来	非小细胞肺癌 (III 期临床)	阴性试验结果
ozagrel sodium	Kissei	斯耶格伦综合征患者干眼病 (III 期临床)	缺乏疗效
RDX-7675	Ardelyx	高钾血症 (III 期临床)	不良事件
retosiban	葛兰素史克	预防早产 (III 期临床)	策略决定
solanezumab	礼来	阿尔茨海默病患者轻度痴呆 (III 期临床)	缺乏疗效
somavaratan	Versartis	生长激素缺乏 (III 期临床)	缺乏疗效
suptavumab	Regeneron	呼吸多核体病毒 (III 期临床)	缺乏疗效

续表7

产品名称	公司	适应证 (终止时状态)	原因
talacotuzumab	Janssen Biotech	急性粒细胞白血病 (Ⅲ期临床); 骨髓增生异常 (Ⅱ期临床)	未披露
tirasemtiv	Cytokinetics	肌萎缩性侧索硬化 (Ⅲ期临床)	缺乏疗效
tivantinib	Kyowa Hako Kirin/ Daiichi Sankyo	肝细胞癌 (Ⅲ期临床)	阴性试验结果
tozadenant	Acorda Therapeutics	帕金森病 (Ⅲ期临床)	不良事件
trabodenason	Inotek Pharmaceuticals	青光眼 (Ⅲ期临床)	阴性试验结果
vadastuximab talirine	Seattle Genetics	急性粒细胞白血病 (Ⅲ期临床); 骨髓增生异常综合征 (Ⅰ/Ⅱ期临床)	严重不良事件
veliparib	艾伯维	非小细胞肺癌; 三阴性乳腺癌 (Ⅲ期临床)	缺乏疗效
xilonix	XBioTech	大肠癌 (Ⅲ期临床)	阴性试验结果
zopectarelin doxorubicin	Aeterna Zentaris	子宫内膜癌 (Ⅲ期临床)	缺乏疗效
alpha1-antitrypsin	Shire	移植物抗宿主病 (Ⅱ/Ⅲ期临床)	开发管线优先级, 受试者招募缓慢
fosbretabulin disodium	Mateon Therapeutics	卵巢癌 (Ⅱ/Ⅲ期临床)	缺乏疗效
verubecestat	默克	轻度至中度阿尔茨海默病 (Ⅱ/Ⅲ期临床)	缺乏疗效
amcasertib	Sumitomo Dainippon Pharma	肾细胞癌; 尿路上皮癌 (Ⅱ期临床)	可行性低
ARB-1740	Arbutus Biopharma	慢性乙型肝炎 (Ⅱ期临床)	策略决定
ASP-3662	安斯泰来	阿尔茨海默病患者躁动症 (Ⅱ期临床)	策略决定
canagliflozin	Mitsubishi Tanabe Pharma	1型糖尿病 (Ⅱ期临床)	未披露
canagliflozin/phentermine	Mitsubishi Tanabe Pharma	肥胖 (Ⅱ期临床)	未披露
dalantercept	Acceleron Pharma	肾细胞癌 (Ⅱ期临床)	缺乏疗效
danirixin	葛兰素史克	流感 (Ⅱ期临床)	策略决定
daratumumab	杨森	滤泡性淋巴瘤; 弥漫性大B细胞淋巴瘤; 套细胞淋巴瘤 (Ⅱ期临床)	缺乏疗效; 受试者招募缓慢
demcizumab	OncoMed	胰腺癌; 非小细胞肺癌 (Ⅱ期临床)	阴性试验结果
donepezil hydrochloride	卫材	唐氏综合征 (Ⅱ期临床)	未披露
DS-8500	Daiichi Sankyo	糖尿病 (Ⅱ期临床)	阴性试验结果
E-7820	卫材	大肠癌 (Ⅱ期临床)	未披露
farletuzumab	卫材	非小细胞肺癌 (Ⅱ期临床)	未披露
grazoprevir/ruzasvir/uprifosbuvir	默克	慢性丙型肝炎 (Ⅱ期临床)	策略决定
GSK-2798745	葛兰素史克	充血性心力衰竭 (Ⅱ期临床)	策略决定
GSK-2878175	葛兰素史克	慢性丙型肝炎 (Ⅱ期临床)	策略决定
guadecitabine sodium	Astex Pharmaceuticals	肝细胞癌 (Ⅱ期临床)	阴性试验结果
HDM-PAD	Circassia	房尘螨过敏 (Ⅱ期临床)	缺乏疗效
lebrikizumab	罗氏	慢性阻塞性肺病 (Ⅱ期临床)	缺乏疗效
lenvatinib mesylate	卫材	子宫内膜癌; 黑色素瘤; 非小细胞肺癌 (Ⅱ期临床)	策略决定
mardepodect succinate	辉瑞	亨廷顿病 (Ⅱ期临床)	未披露
namilumab	武田	银屑病 (Ⅱ期临床)	缺乏疗效
onalespib lactate	Astex Pharmaceuticals	非小细胞肺癌 (Ⅱ期临床)	阴性试验结果
ontuxizumab	卫材	大肠癌, 软组织肉瘤 (Ⅱ期临床)	未披露

续表7

产品名称	公司	适应证 (终止时状态)	原因
pavinetant	Millendo Therapeutics	多卵巢综合征 (II 期临床)	安全性/疗效原因
rezafungin	Cidara Therapeutics	局部治疗外阴阴道念珠菌病 (II 期临床)	缺乏疗效
ruzasvir/uprifosbuvir	默克	慢性丙型肝炎 (II 期临床)	策略决定
simeprevir/odasvir/AL-335	杨森	慢性丙型肝炎 (II 期临床)	策略决定
temavirsen	Regulus Therapeutics	丙型肝炎 (II 期临床)	不良事件
verdiperstat	阿斯利康	多系统萎缩 (II 期临床)	安全性/疗效原因
trastuzumab emtansine	罗氏	非小细胞肺癌 (II 期临床)	缺乏疗效
TRV-120027	Trevena	急性失代偿性心力衰竭 (II 期临床)	缺乏疗效
verinurad	阿斯利康	痛风 (II 期临床)	策略决定
vortioxetine hydrobromide	武田	注意缺陷多动障碍 (II 期临床)	缺乏疗效
voxelotor	Global Blood Therapeutics	特发性肺纤维化 (II 期临床)	缺乏疗效
XEN-801	Xenon Pharmaceuticals	粉刺 (II 期临床)	缺乏疗效
Y-39983	Mitsubishi Tanabe Pharma	青光眼 (II 期临床)	未披露

来源: Clarivate Analytics Integrity 数据库和汤森路透社药物新闻

(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, 国内外公开发售, 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