

## · 世界上市新药 ·

GLOBAL NEW DRUG APPROVALS



## 2018年8月美国、欧盟和日本新批准药物概述

孙友松

(上海递鸽医药科技有限公司, 上海 201210)

**[摘要]** 2018年8月, 美国、欧盟和日本共批准41个新药, 包括新分子实体、新有效成分、新生物制品、新增适应证及新剂型药物。对全球首次获得批准的新分子实体、新有效成分、新生物制品进行分析, 重点介绍这些药物的临床研究结果和研发历史进程。

**[关键词]** 新药批准; 临床试验; 新分子实体; 新生物制品

**[中图分类号]** R97

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2018) 09-0718-05

## An Overview of New Drugs Approved in the US, EU and Japan in August 2018

SUN Yousong

(Shanghai Pharmadigger Technology Co., Ltd., Shanghai 201210, China)

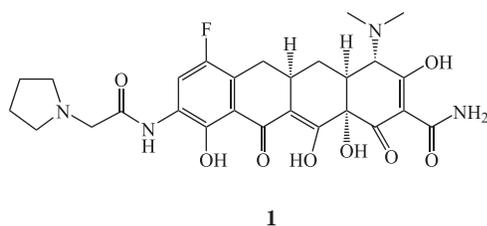
**[Abstract]** In August 2018, US Food and Drug Administration (FDA), European Commission, and Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) of Japan had totally approved 41 new drugs, including new molecular entities, new active ingredient, new biologics and new line extensions (new indications and new formulations). In this article, new molecular entities, new active ingredients and new biologics receiving their first global approval were analyzed with emphasis on the outcomes of clinical trials and development histories.

**[Key words]** drug approval; clinical trial; new molecular entity; new biologics

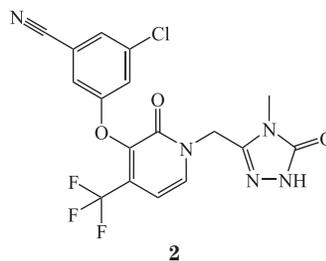
## 1 2018年8月美国FDA新批准药物

2018年8月, 美国FDA共批准17个药物, 包括3个全球首次批准的新分子实体[帕替司兰(patisiran)、依拉环素(eravacycline, **1**)和多拉韦林(doravirine, **2**)], 2个全球首次批准的新生物制品[lanadelumab-flyo、

培达凝血素 $\alpha$  (damoctocog alfa pegol)]、2个美国首次批准的新分子实体(米加司他、司替戊醇)、1个美国首次批准的新生物制品(塞奈吉明)、2个新复方、2个新剂型和5个新增适应证药物(见表1)。



1



2

## 1.1 帕替司兰

帕替司兰是一种RNAi (RNA干扰) 药物, 由Alnylam公司研发, 商品名为Onpattro<sup>®</sup>。2018年8月10日, 美国FDA批准帕替司兰用于治疗遗传性转甲状腺素介导的淀粉样变性<sup>[1]</sup>。2018年8月27日, 欧盟委员会批准帕替司兰在欧盟上市。

帕替司兰此次获得美国FDA批准基于1项随机、多中心、双盲、安慰剂对照的III期临床研究(APOLLO研究, NCT01960348)结果, 该研究共招募225例遗传性转甲状腺素介导的淀粉样变性受试者, 以2:1比例随机分为帕替司兰治疗组和安慰剂对照组。研究结果显示: 帕替司兰治疗组的改良神经病变损害评分(modified

Neuropathy Impairment Score +7, mNIS+7) 与安慰剂对照组相差 34.0 分 ( $P < 0.001$ ), Norfolk 糖尿病神经病变生活质量 (Norfolk Quality of Life Diabetic Neuropathy, Norfolk QoL-DN) 评分相差 21.1 分 ( $P < 0.001$ ), 帕替司兰治疗组达到研究的主要终点和次要终点<sup>[2]</sup>。

表 1 2018 年 8 月美国 FDA 新批准药物  
Table 1 New drugs approved by FDA in August 2018

开发公司	药物商品名	药物通用名	作用机制	批准日期	批准适应症	备注
福泰 (Vertex)	Orkambi	芦马卡托 + 艾伐卡托 (lumacaftor+ivacaftor)	囊性纤维化跨膜传导 (CFTR) 调节剂	2018-08-07	2~5 岁儿童囊性纤维化	新增适应症
高地医疗 (Highland Therapeutics)	Jornay PM	盐酸哌甲酯 (methylphenidate hydrochloride) 缓释胶囊	肾上腺素能受体调节剂、中枢神经系统兴奋剂、多巴胺释放兴奋剂	2018-08-08	注意缺陷多动障碍	新剂型
协和发酵麒麟	Poteligeo	莫格利珠单抗 (mogamulizumab)	抗趋化因子 C-C 基元受体 (CCR) 4 单克隆抗体	2018-08-08	蕈样真菌病、塞扎里综合征	新增适应症
Amicus 医疗	Galafold	米加司他 (migalastat)	$\alpha$ -半乳糖苷酶兴奋剂	2018-08-10	法布里病	美国首次批准的新分子实体
Population Council	Annovera	乙酸庚酯 + 炔雌醇 (segesterone acetate+ethinyl estradiol)	雌激素受体激动剂、黄体酮受体激动剂	2018-08-10	避孕	新复方
Alnylam	Onpattro	帕替司兰 (patisiran)	RNA 干扰	2018-08-10	遗传性转甲状腺素介导的淀粉样变性	全球首次批准的新分子实体
卫材	乐卫玛 (Lenvima)	仑伐替尼 (lenvatinib)	成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂、血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 抑制剂、血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) $\alpha$ 抑制剂	2018-08-16	一线治疗无法切除的肝细胞癌	新增适应症
Biocodex	Diacomit	司替戊醇 (stiripentol)	GABA-A 受体激动剂	2018-08-20	Dravet 综合征	美国首次批准的新分子实体
默沙东	可瑞达 (Keytruda)	帕博利珠单抗 (pembrolizumab)	抗 PD-1 单克隆抗体	2018-08-20	与培美曲塞和铂类化疗联用一线治疗转移性非鳞状非小细胞肺癌	新增适应症
Dompé 制药	Oxervate	塞奈吉明 (cenegermin)	神经生长因子受体激动剂	2018-08-22	角膜炎	美国首次批准的新生物制品
Shire	Takhzyro	lanadelumab-flyo	抗人血浆激肽释放酶 (KLKB1) 单克隆抗体	2018-08-23	遗传性血管性水肿	全球首次批准的新生物制品
Dow Pharm	Altreno	维 A 酸 (tretinoin) 乳液	视黄酸受体激动剂	2018-08-23	寻常痤疮	新剂型
杨森	亿珂 (Imbruvica)	依鲁替尼 (ibrutinib)	布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂	2018-08-27	瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症	新增适应症
Tetraphase 制药	Xerava	依拉环素 (eravacycline)	四环素类抗菌药	2018-08-27	腹腔内感染	全球首次批准的新分子实体
默沙东	Pifeltro	多拉韦林 (doravirine)	非核苷逆转录酶抑制剂	2018-08-30	HIV-1 感染	全球首次批准的新分子实体
默沙东	Delstrigo	多拉韦林 + 拉米夫定 + 富马酸磷丙替诺福韦 (doravirine+lamivudine+tenofovir disoproxil fumarate)	非核苷逆转录酶抑制剂、核苷逆转录酶抑制剂	2018-08-30	HIV-1 感染	全球首次批准的新复方
拜耳	Jivi	培达凝血素 $\alpha$ (damoctocog alfa pegol)	凝血因子 X 兴奋剂	2018-08-30	A 型血友病	全球首次批准的新生物制品

来源: FDA

## 1.2 依拉环素

依拉环素是一种四环素类抗菌药,由 Tetrphase 制药公司开发,商品名为 Xerava<sup>®</sup>。2018年8月27日,美国FDA批准依拉环素用于治疗18岁以上的复杂性腹腔内感染患者<sup>[3]</sup>。

依拉环素此次获得美国FDA批准基于2项随机、多中心、双盲、阳性对照的Ⅲ期临床研究(NCT01844856和NCT02784704)结果,与阳性对照药美罗培南、厄他培南相比,依拉环素具有非劣效性,临床研究达到主要临床终点<sup>[4]</sup>。

## 1.3 多拉韦林

多拉韦林是一种非核苷逆转录酶抑制剂,由默沙东公司开发,商品名为 Pifeltro<sup>®</sup>。默沙东公司还开发了复方多拉韦林+拉米夫定+富马酸磷丙替诺福韦(doravirine+lamivudine+tenofovir disoproxil fumarate),商品名为 Delstrigo<sup>®</sup>。2018年8月30日,美国FDA批准多拉韦林及其复方多拉韦林+拉米夫定+富马酸磷丙替诺福韦用于治疗HIV-1感染<sup>[5]</sup>。

Pifeltro<sup>®</sup>和 Delstrigo<sup>®</sup>此次获得美国FDA批准基于2项随机、多中心、双盲、阳性对照的Ⅲ期临床研究(DRIVE-FORWARD研究,NCT02275780;DRIVE-AHEAD研究,NCT02403674)结果。DRIVE-FORWARD研究招募了766例无抗逆转录病毒治疗史的HIV-1感染患者,经过48周治疗,Pifeltro<sup>®</sup>治疗组疗效与达芦那韦+利托那韦阳性对照组相比呈非劣性;DRIVE-AHEAD研究招募了728例无抗逆转录病毒治疗史的HIV-1感染患者,经过48周治疗,Delstrigo<sup>®</sup>治疗组与依非韦伦+恩曲他滨+富马酸磷丙替诺福韦阳性对照组相比呈非劣性。2项临床研究均达到主要临床终点<sup>[6]</sup>。

## 1.4 Takhzyro<sup>®</sup>

Takhzyro<sup>®</sup>(lanadelumab-flyo)是一种抗KLKB1单克隆抗体,由Shire公司及其收购的Dyax公司研发,商品名为Takhzyro<sup>®</sup>。2018年8月23日,美国FDA批

准lanadelumab-flyo用于治疗12岁及以上患者的遗传性血管性水肿<sup>[7]</sup>。

Takhzyro<sup>®</sup>此次获得美国FDA批准基于1项随机、多中心、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究(HELP研究,NCT02586805)结果。该研究的主要临床终点指标为26周治疗时间内水肿的发作次数,研究结果显示,与安慰剂对照组相比,Takhzyro<sup>®</sup>每4周给药150mg治疗组、每4周给药300mg治疗组和每2周给药300mg治疗组每月遗传性血管性水肿发作次数分别降低了76%( $P < 0.001$ )、73%( $P < 0.001$ )和87%( $P < 0.001$ ),且研究未出现其他明显不良反应,研究达到主要临床终点<sup>[8]</sup>。

## 1.5 培达凝血素 $\alpha$

培达凝血素 $\alpha$ (damoctocog alfa pegol)是一种凝血因子X兴奋剂,由拜耳公司研发,商品名为Jivi<sup>®</sup>。2018年8月30日,美国FDA批准培达凝血素 $\alpha$ 用于治疗12岁以上的A型血友病<sup>[9]</sup>。

培达凝血素 $\alpha$ 此次获得美国FDA批准基于1项多中心、部分随机、开放性的Ⅱ/Ⅲ期临床研究(PROTECT VIII研究,NCT01580293)结果,共有约126例12岁以上的A型血友病患者完成为期36周的主要临床研究,分为预防给药组和按需治疗组。临床研究结果显示,培达凝血素 $\alpha$ 的药代动力学、疗效和安全性良好,且91%的出血事件可通过1~2次注射给药解决,研究达到了更少输液次数和频次的主要临床终点<sup>[10]</sup>。

## 2 2018年8月欧盟新批准药物

2018年8月,欧盟委员会(European Commission, EC)共批准16个新药,包括1个全球首次批准的新生物制品(Cablivi)、3个欧盟首次批准的新分子实体(托伐普坦、帕替司兰、奈拉替尼)、5个欧盟首次批准的新分子实体(维曲尼酶 $\alpha$ 、Kymriah、Yescarta、兰妥莫单抗和Veyvondi)、2个欧盟首次批准的新复方(Vyxeos、Duzallo)和5个新增适应证药物(见表2)。

表2 2018年8月欧盟新批准药物

Table 2 New drugs approved by European Commission in August 2018

开发公司	药物商品名	药物通用名	作用机制	批准日期	批准适应证	备注
辉瑞	Xeljanz	托法替布 (tofacitinib)	Janus 激酶(JAK)抑制剂	2018-08-01	溃疡性结肠炎	新增适应证
大冢	Jynarque	托伐普坦 (tolvaptan)	加压素V2受体拮抗剂	2018-08-02	常染色体显性多囊肾病	欧盟首次批准的新分子实体
爵士制药 (Jazz)	Vyxeos	阿糖胞苷+柔红霉素脂质体 (cytarabine+daunorubicin)	DNA合成抑制剂、II型DNA拓扑异构酶抑制剂	2018-08-23	急性髓细胞性白血病	欧盟首次批准的新复方

续表 2

开发公司	药物商品名	药物通用名	作用机制	批准日期	批准适应证	备注
格兰泰 (Grünenthal)	Duzallo	别嘌醇 + 雷西纳德 (allopurinol+lesinurad)	SLC22A12 蛋白抑制剂、 URAT1 蛋白抑制剂	2018-08-23	痛风患者的高尿酸血症	欧盟首次批准 的新复方
卫材	乐卫玛 (Lenvima)	仑伐替尼 (lenvatinib)	FGFR 抑制剂、 VEGFR 抑 制剂、PDGFR $\alpha$ 抑制剂	2018-08-23	晚期肝细胞癌	新增适应证
拜耳	拜瑞妥 (Xarelto)	利伐沙班 (rivaroxaban)	凝血因子 Xa 抑制剂	2018-08-24	预防心血管疾病	新增适应证
Ultragenyx	Mepsevii	维曲尼酶 $\alpha$ (vestronidase alfa)	葡糖醛酸酶替代剂	2018-08-27	VII型黏多糖贮积症	欧盟首次批准 的新生物制品
诺华	Kymriah	tisagenlecleucel	CAR-T 疗法	2018-08-27	B 细胞急性淋巴细胞白血 病、难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	欧盟首次批准 的新生物制品
凯特 (Kite)	Yescarta	axicabtagene ciloleucel	CAR-T 疗法	2018-08-27	复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、原发性 纵隔大 B 细胞淋巴瘤	欧盟首次批准 的新生物制品
Alnylam	Onpattro	帕替司兰 (patisiran)	RNA 干扰	2018-08-27	遗传性转甲状腺素介 导的淀粉样变性	欧盟首次批准 的新分子实体
诺华	Tafinlar+ Mekinist	达拉非尼 + 曲美替尼 (dabrafenib+trametinib)	B-Raf 激酶抑制剂 + MAPK 激酶抑制剂	2018-08-29	BRAF <sup>V600</sup> 突变晚期黑色 素瘤	新增适应证
安进	Blinicyto	兰妥莫单抗 (blinatumomab)	T 淋巴细胞激活剂	2018-08-29	儿童复发或难治性费城 染色体阴性 B 细胞前体 急性淋巴细胞白血病	欧盟首次批准 的新生物制品
葛兰素史克	Nucala	美泊珠单抗 (mepolizumab)	抗 IL-5 单克隆抗体	2018-08-30	儿童难治性嗜酸粒细胞 性哮喘	新增适应证
百深 (Baxalta)	Veyvondi	vonicog alfa	凝血因子 VIII 兴奋剂	2018-08-31	冯维勒布兰德病	欧盟首次批准 的新生物制品
Ablynx	Cablivi	caplacizumab	血小板聚集抑制剂、冯 维勒布兰德因子抑制剂	2018-08-31	血栓性血小板减少性 紫癜	全球首次批准 的新生物制品
Puma	Nerlynx	奈拉替尼 (neratinib)	HER2/HER4 抑制剂	2018-08-31	HER2 阳性乳腺癌	欧盟首次批准 的新分子实体

来源: EMA

### 3 2018年8月日本新批准药物

Labour and Welfare, MHLW) 共批准 8 个药物, 包括 1 个

2018年8月, 日本厚生劳动省 (Ministry of Health, 日本首次批准的新复方和 7 个新增适应证药物(见表 3)。

表 3 2018年8月日本新批准药物

Table 3 New drugs approved in Japan in August 2018

开发公司	药物商品名	药物通用名	作用机制	批准日期	批准适应证	备注
杨森	Odefsey	磷丙替诺福韦 + 恩曲他滨 + 利匹韦林 (tenofovir ala- fenamide+emtricitabine+ rilpivirine)	核苷逆转录酶抑制 剂 + 非核苷逆转录 酶抑制剂	2018-08-21	HIV-1 感染	日本首次上 市的新复方
小野	欧狄沃 (Opdivo)	纳武利尤单抗 (nivolumab)	抗 PD-1 单克隆抗体	2018-08-21	恶性胸膜间皮瘤、无法切除的 恶性黑色素瘤、无法切除的进 行性或复发性非小细胞肺癌、 无法切除的转移性肾细胞癌、 复发或难治性经典霍奇金淋巴 瘤、复发或转移性头颈癌、无 法切除的进行性或复发性胃癌	新增适应证
百时美施贵宝	Yervoy	伊匹木单抗 (ipilimumab)	抗细胞毒性 T 淋巴 细胞相关蛋白 4 (CTLA- 4) 单克隆抗体	2018-08-21	转移性肾细胞癌	新增适应证
安斯泰来	Linzess	利那洛肽 (linaclotide)	鸟苷酸环化酶 C 受 体激动剂	2018-08-21	慢性便秘	新增适应证

续表 3

开发公司	药物商品名	药物通用名	作用机制	批准日期	批准适应症	备注
礼来	Taltz	伊凯珠单抗 (ixekizumab)	抗 IL-17 单克隆抗体	2018-08-21	银屑病关节炎、脓疱型银屑病、 红皮病型银屑病	新增适应症
阿斯利康	泰瑞沙 (Tagrisso)	奥希替尼 (osimertinib)	抗 EGFR 单克隆抗体	2018-08-21	EGFR 阳性复发性非小细胞肺癌	新增适应症
协和发酵麒麟	Poteligeo	莫格利珠单抗 (mogamulizumab)	抗 CCR4 单克隆抗体	2018-08-21	CCR4 阳性成人 T 细胞白血病/ 淋巴瘤、复发或难治性 CCR4 阳性外周 T 细胞淋巴瘤	新增适应症
田边三菱	Valixa	缙更昔洛韦 (valganciclovir)	DNA 指导的 DNA 聚合 酶抑制剂 (POLD)	2018-08-21	脏器移植巨细胞病毒感染	新增适应症

来源: PMDA

## [ 参考文献 ]

- [1] Alnylam. Alnylam announces first-ever FDA approval of an RNAi therapeutic, ONPATTRO™ (patisiran) for the treatment of the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults[EB/OL]. (2018-08-10) [2018-08-25]. <http://investors.alnylam.com/news-releases/news-release-details/alnylam-announces-first-ever-fda-approval-rnai-therapeutic>.
- [2] Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan W D, *et al.* Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 11-21.
- [3] Tetrphase Pharmaceuticals. Tetrphase Pharmaceuticals announces FDA approval of XERAVA™ (eravacycline) for complicated intra-abdominal infections (cIAI)[EB/OL].(2018-08-27) [2018-08-28]. <https://ir.tphase.com/news-releases/news-release-details/tetrphase-pharmaceuticals-announces-fda-approval-xeravatm>.
- [4] Snyderman D R, McDermott L A, Jacobus N V, *et al.* Evaluation of the *in vitro* activity of eravacycline against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(5): e02206-e02217.
- [5] Merck. FDA approves Merck's DELSTRIGO™ (doravirine/lamivudine /tenofovir disoproxil fumarate), a once-daily fixed-dose combination tablet as a complete regimen and PIFELTRO™ (doravirine), an NNRTI, both for the treatment of HIV-1 in appropriate patients [EB/OL]. (2018-08-30) [2018-08-31]. [research-and-development-news/fda-approves-mercks-delstrigo-doravirine-lamivudine-tenof](https://www.mrknewsroom.com/news-release/research-and-development-news/fda-approves-mercks-delstrigo-doravirine-lamivudine-tenof).
- [6] Feng M, Sachs N A, Xu M, *et al.* Doravirine suppresses common nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated mutants at clinically relevant concentrations[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(4): 2241-2247.
- [7] Shire. Shire announces FDA approval of TAKHZYRO™ (lanadelumab-flyo), a first-of-its-kind mAb preventive treatment for hereditary angioedema[EB/OL]. (2018-08-23) [2018-08-30]. <https://www.shire.com/en/newsroom/2018/august/4fhgmy>.
- [8] Banerji A, Busse P, Shennak M, *et al.* Inhibiting plasma kallikrein for hereditary angioedema prophylaxis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(8): 717-728.
- [9] Bayer. Bayer receives US approval for modern hemophilia A treatment Jivi® with a step-wise prophylaxis dosing regimen[EB/OL]. (2018-08-30) [2018-08-31]. <https://media.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/Bayer-receives-US-approval-modern-hemophilia-A-treatment-Jivi-a-step-wise-prophylaxis-dosing-regimen?OpenDocument&sessionID=1537882135>.
- [10] Reding M T, Ng H J, Poulsen L H, *et al.* Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(3): 411-419.