

· 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”（I）。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（I）

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) 04-0309-05

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

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

2017 年共有 52 种新分子实体（NMEs）和生物制剂首次进入全球市场，36 种产品线拓展产品（即新适应证、新联合用药和新制剂等）获批上市，此外另有 25 种产品为 2017 年首次获批，但在 2017 年 12 月 31 日前尚未上市。

2017 年全球药品审评的重大进展包括：首个用于治疗癌症的 CAR-T 免疫疗法、首款数字药丸以及首个治疗由特定基因突变导致的遗传疾病的基因疗法均

获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准。7 种获批新药为同类首创新药，包括 CAR-T 免疫疗法、色氨酸羟化酶 1（TPH1）抑制剂特罗司他乙酯（telotristat ethyl）、抗 IL-4R α 单克隆抗体 dupilumab 和嘌呤核苷磷酸化酶（PNP）抑制剂吡咯地辛（forodesine）。

2017 年获批的 NMEs 和生物制剂中，抗肿瘤药物表现最活跃，推出了 17 种新产品，是过去 10 年中获批抗肿瘤新药数量最多的一年（见表 1）；孤儿药继续成

为研发的重点, 2017年获批的新药和生物制剂(包括产品线拓展产品)中, 有31种获得孤儿药资格, 其中部分对应多个适应证。2017年美国仍是最活跃的新药研发市场, 52种新产品中有35种在美国获批(67%), 其他国家和地区批准的药物数量与美国相比则明显偏

少, 欧盟批准8种, 日本批准3种, 其他国家和地区(加拿大、韩国、俄罗斯、阿根廷、中国台湾和印度)各仅有1种药物获批(见图1)。

本报告和附表中的信息来自公司新闻、科睿唯安药物新闻和科睿唯安 IntegritySM 和 CortellisTM 数据库。

表 1 2007—2017 年上市新药及生物制品 (按治疗领域分类)*

Table 1 New drugs & biologics launched in 2007—2017 by therapeutic category

治疗领域	上市药物数量/个										
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
中枢神经系统	3	4	7	4	5	2	4	3	4	7	6
呼吸系统	2	2	2	1	1	2	1	5	3	1	1
心血管系统	2	2	1	1	1	1	2	1	1	2	0
肾脏泌尿系统	1	2	2	0	2	1	0	2	1	1	0
血液系统	2	6	3	1	3	2	1	7	7	4	1
胃肠道系统	1	3	1	1	0	1	4	1	4	1	4
内分泌系统	2	0	3	2	1	4	4	6	3	1	3
皮肤病	0	2	1	0	1	2	1	1	2	4	3
抗感染	5	3	1	2	6	0	5	11	5	5	4
肌肉骨骼系统	0	1	3	0	1	2	0	1	1	1	2
免疫疾病	4	3	17	5	4	5	11	2	5	10	5
癌症	5	1	6	7	7	10	12	10	14	5	17
眼科	0	1	1	1	2	0	1	2	0	1	2
代谢类疾病	2	2	3	4	2	2	7	3	5	4	3
中毒和药物滥用	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
牙科	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
诊断试剂	1	1	0	0	0	1	1	3	0	2	1
合计	30	33	51	29	36	36	56	58	55	50	52

*不包括适应证扩展产品

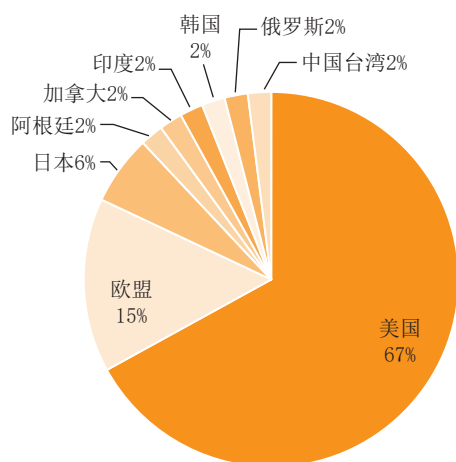


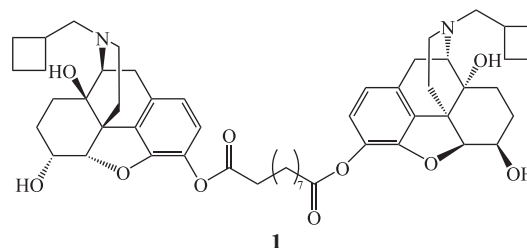
图 1 2017 年上市新药区域分布图

Figure 1 Distribution of new launches in 2017 by country

1 镇痛和麻醉药物

Dinalbuphine sebacate (1, Naldebain) 是长效阿片受体部分激动剂纳布啡二酯的前药, 2017年首次在中国台湾上市。该药疗效长达 7 d, 局部注射后用于缓解中至重度术后疼痛; 单次肌注剂量可有效且持久地缓解疼痛, 并且几乎没有滥用和呼吸抑制风险。该产品由中国台北生物制药公司 Lumosa Therapeutics 开发,

InteRx Biomedical 公司负责市场销售。InteRx 将把市场推广重点首先放在骨科、妇科、腹部和非腹部手术(包括关节置换、胃肠和肝脏手术以及痔切除术)后的疼痛缓解上。



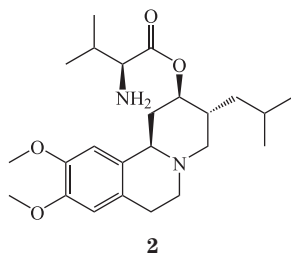
2 精神疾病治疗药物

2017年, FDA 首次批准了一种独特的“首次问世”新药——数字药丸。这种名为 Abilify MyCite 的药丸是由日本大冢制药公司开发的一种药物-设备组合产品, 为非典型抗精神病药阿立哌唑的新制剂, 用于成人患者的精神分裂症或 I 型双相情感障碍躁狂或混合发作的紧急治疗, 以及抑郁症的辅助治疗。该药丸包含由 Proteus Digital Health 公司生产的微型传感器, 当其与胃液接触时可被激活, 并向患者佩戴的贴片发送信息, 贴片再将信息传输到手机应用程序上, 这样患者就可

以在智能手机上追踪药物的摄入情况, 也可允许其医护人员通过网站访问相关信息。患者依从性差限制了抗精神病药物和其他药物的疗效, 该产品组合旨在解决这一问题; 但应当注意的是, FDA 批准通知书和产品标签都明确指出, 临床研究尚未证明该产品提高了患者的依从性。大家制药表示 Abilify MyCite 将在 2018 年上市该产品, 届时将首先限制性用于经过筛选的患者和医疗机构。

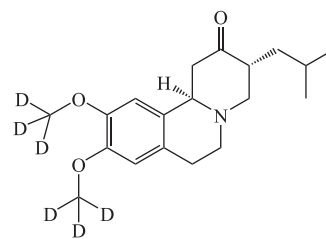
3 神经系统疾病治疗药物

迟发性运动障碍 (Tardive Dyskinesia, TD) 是以躯干、四肢和 (或) 面部不可控的、异常和重复运动为特征的神经障碍。这种情况可能是由多巴胺受体阻滞药物 (特别是典型和非典型抗精神病药物) 治疗带来的副作用。通常人们会认为多巴胺受体阻滞剂的治疗会导致控制运动的大脑区域中不规则多巴胺信号的传导。TD 可能产生严重的症状, 并且这些症状通常持久且不可逆。据估计美国受到 TD 影响的患者达 573 000 人^[1]。2017 年, FDA 批准 valbenazine (**2**, Ingrezza; Neurocrine Biosciences 公司) 上市, 用于治疗成人 TD。通过抑制囊泡单胺转运体 2 (VMAT2), valbenazine 可减少运动脑区多巴胺释放。此前, valbenazine 曾获 FDA 授予突破性疗法认定和新药申请 (NDA) 优先审评资格, 2017 年 4 月底在美国首次上市。



亨廷顿病是一种遗传性神经系统退行性疾病, 其特征表现为情绪、行为和精神的病变、智力和认知功能的丧失以及运动障碍的出现。舞蹈症 (Chorea) 用于形容该病表现出的自主运动障碍, 是亨廷顿病的主要症状, 患者四肢、躯干和面部可能会出现快速、不自主抽搐或不规则的运动。治疗亨廷顿舞蹈症的标准药物是丁苯那嗪 (tetrabenazine), 其是一种高选择性、可逆抑制 VMAT2 的多巴胺耗竭剂, 通过抑制单胺类神经递质向突触前囊泡的转运来消耗单胺。2017 年, 为了克服丁苯那嗪的使用局限性, Teva 公司开发的氘代丁苯那嗪——deutetrabenazine (**3**, Austedo) 在美国获批上市, 其曾获 FDA 授予孤儿药资格。2017 年早些时候, 该产品的第 2 种适应证 (成人迟发性运动障碍)

也获得 FDA 批准。



3

多巴胺激动剂金刚烷胺作为帕金森病综合征的对症治疗药物已有 50 余年历史。2017 年, 一种新型盐酸金刚烷胺缓释高剂量胶囊 (Gocovri; Adamas Pharmaceuticals) 在美国获批上市, 用于治疗正在接受左旋多巴治疗的帕金森病患者的运动障碍, 治疗期间其可联用或不联用多巴胺能药物。Gocovri 是 FDA 批准用于治疗这一适应证的首个药物。

2017 年 3 月, FDA 批准了首个针对多发性硬化症 (MS) 的 B 细胞导向疗法: 抗 CD20 单克隆抗体 (MAb) ocrelizumab (Ocrevus; Genentech), 其也是目前治疗复发型和原发进展型 MS 的唯一一个获批药物。此次批准是基于 OPERA I 和 OPERA II (NCT01247324 和 NCT01412333) 这两项随机、双盲、双安慰剂对照、全球多中心 III 期临床研究结果 (共入组 1 656 例患有复发型 MS 的患者), 和一项 ORATORIO (NCT01194570) 随机、双盲、全球多中心 III 期临床研究结果 (入组 732 例原发进展型 MS 患者)。在 ORATORIO 研究中发现, 与安慰剂相比, ocrelizumab 可将残疾进展率降低约 25%, 虽然这一降低程度较小, 但为相应患者提供了治疗可能。Ocrevus 已率先在美国上市, 目前正待欧盟批准。

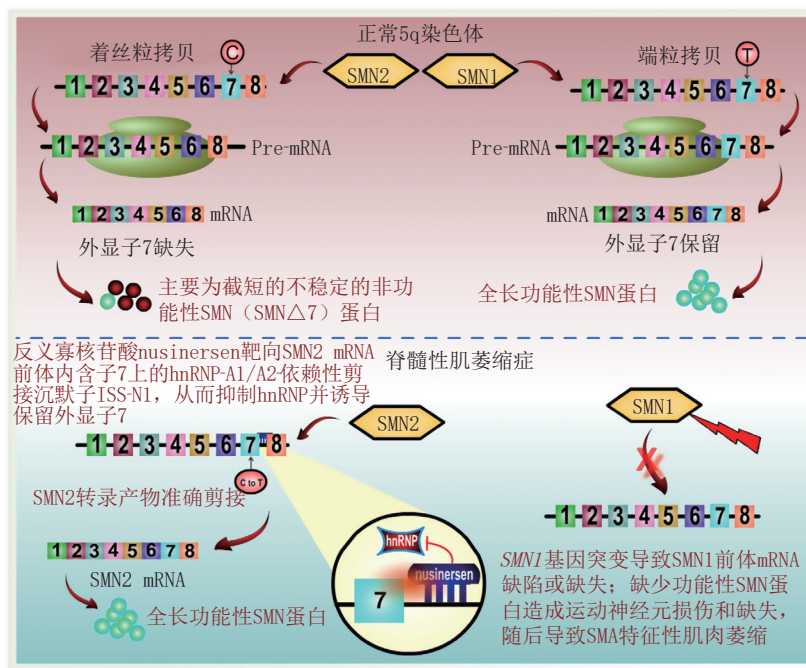
包括泼尼松、泼尼松龙和地夫可特在内的皮质类固醇长期以来一直用于治疗肌营养不良症, 且多数指南均推荐该治疗。使用这些甾体抗炎药可延缓杜氏肌营养不良症 (DMD) 患者的骨骼肌强度及肺功能的下降, 并延长患者独立步行时间、延缓脊柱侧凸的进展。皮质类固醇治疗也可预防心室功能异常, 延缓肌营养不良患者的心功能下降, 而心功能下降常会导致该类患者死亡。2017 年 2 月, Marathon 制药公司的产品 deflazacort (Emflaza) 在美国获得上市许可, 用于治疗 5 岁及以上 DMD 患者。Deflazacort 之前并未在美国获得批准, 但患者仍可通过进口获得该药物, 此次 deflazacort 在美国被授予孤儿药资格, Marathon 制药公司也因该药获得治疗罕见儿科疾病优先审评的凭证。然而, 当时鉴于对 deflazacort 定价、报销细节以及获取方式对产品覆盖率影响的担忧, Marathon 制药公司宣布“暂停该药物商品化进程”, 并将与 DMD 治疗领域或学术

界的专家会面。但该声明公布不到1个月后, Marathon 制药公司与 PCT Therapeutics 公司达成了一项协议, PCT Therapeutics 公司以 1.4 亿美元获得产品所有权, 并在此后不久上市销售。

重症肌无力 (MG) 是一种慢性抗体介导的自身免疫性疾病, 影响神经肌肉突触传递并导致自发性骨骼肌震颤、无痛无力和疲劳, 在休息后可恢复功能。在 MG 的最常见形式中, 循环自身抗体在骨骼肌的神经肌肉接头处阻断突触后烟碱型乙酰胆碱受体 (AChR), 从而损害神经肌肉信号并引起肌无力。MG 的发病机制之一涉及补体系统: 患有该疾病的患者中, 抗 AChR 抗体结合并激活补体级联反应, 引发神经肌肉接点的破坏。基于补体在这一过程中的关键作用, 2017 年欧盟、美国和日本批准了抗补体 C5 单克隆抗体 eculizumab (Soliris; Alexion) 的新适应证, 用于治疗抗 AChR 阳性的成人难治型广义 MG, 此前该药曾被批准用于阵发性夜间血红蛋白尿和非典型溶血尿毒综合征的治疗。2017 年 8 月 eculizumab 首

次在德国上市用于治疗 MG, 此外, eculizumab 在美国和欧盟均被授予治疗 MG 的孤儿药资格。

脊髓性肌萎缩症 (SMA) 是一种常染色体隐性遗传性神经退行性疾病, 主要在儿童时期发病, 影响脊髓和脑干中的运动神经元。SMA 是一种罕见病, 估计全球每 11 000 例活产新生儿中发生 1 例^[2]。2016 年末, FDA 批准了全球首个治疗 SMA 的药物: nusinersen (Spinraza; Ionis/Biogen)。由于 *SMN1* 基因丢失, SMA 患者不能产生足够的运动神经元生存 (SMN) 蛋白, 而这种蛋白对运动神经元的维持至关重要。SMA 的严重程度与 SMN 蛋白质的量相关。Nusinersen 作为同类首创新药, 是一种反义寡核苷酸, 旨在结合并改变来自 *SMN2* (与 *SMN1* 基因几乎相同) 的单个 RNA 剪接, 以增加全长 SMN 蛋白的产生 (见图 2)。Nusinersen 于 2017 年初在美国上市, 其在欧洲、日本和加拿大的申请也陆续获批。



© 2018 Clarivate Analytics. All rights reserved.

图2 运动神经元生存蛋白的表达增强机制示意图

Figure 2 Schematic diagram of expression enhancement of SMN2

脊髓和延髓肌萎缩症 (SBMA) 也被称为球囊肌萎缩症或肯尼迪病, 是一种罕见的缓慢进展 X 连锁遗传疾病, 由 *AR* (雄激素受体基因编码) 中 CAG 三核苷酸重复 (>35 CAGs) 的半合子扩增引起。美国罕见病组织对 SBMA 的调查显示, 每 150 000 名男性中有 1 例发病。其特征表现为下位运动神经元的丧失, 特别是影响控制自主肌肉运动的部分神经系统。患有 SBMA

的男孩会出现肌无力、肌萎缩和肌束震颤; 也可能由于轻度雄激素不敏感而出现男性乳腺发育、睾丸萎缩和生育能力下降^[3]。2017 年日本武田 (Takeda) 制药公司的 LHRH 激动剂 Leuplin SR (leuprorelin acetate) 获批, 用于抑制脊髓和延髓肌萎缩的进展。该批准是基于由日本名古屋大学医学院神经内科开展的评估 Leuplin SR 治疗 SBMA 患者有效性和安全性的试验结果, 这是

全球首个获批用于治疗该适应证的药物, 同时在日本获得孤儿药资格。

慢性疲劳综合征 (CFS) 也称为肌痛性脑脊髓炎 (ME)、CFS/ME 或 ME/CFS, 是一种复杂的慢性多系统疾病, 诊断依据为至少 6 个月失能、不明原因的持续或反复疲劳并频繁伴随一系列特征性但非特异性症状, 该病依据症状有严格的诊断标准。直到 2017 年, 全球尚无任何治疗 CFS 的药物。2017 年 3 月, Hemispherx Biopharma 公司首次在阿根廷上市了 Toll 样受体 3 (TLR3) 激动剂 rintatolimod (Ampligen), 其适应证为重症 ME/CSF。该药的市场推广由 Hemispherx Biopharma 公司在拉丁美洲的商业合作伙伴 GP Pharm 公司负责。Hemispherx Biopharma 公司也在美国和欧盟递交了 rintatolimod 治疗 CFS (静脉注射) 的注册申请。此外, 欧洲患者目前可通过之前加入的优先体验项目 (EAP) 获得该药。

4 呼吸系统疾病治疗药物

2017 年日本首次批准了 Cedarcure (日本柳杉花粉舌下片), 一种用于治疗成人和儿童日本柳杉花粉症的新型舌下免疫疗法 (SLIT)。Alk-Abelló 公司开发了该过敏原免疫疗法, 并授权 Torii 公司在日本进行商业化推广, 该产品为首个批准用于治疗成人和儿童的 SLIT。2008 年, 日本国内调查显示, 26.5% 的日本人患有日本柳杉 (*Cryptomeria japonica*) 花粉症, 这种花粉症是引起日本人过敏性鼻炎的重要原因^[4]。

Benralizumab (Fasenra; AstraZeneca) 是一种针对白介素 (IL)-5 α 受体的人源化 MAb, 2017 年在美国首次获批并上市, 用于 12 岁及以上具有嗜酸性粒细胞型的严重哮喘患者的补充维持治疗。Benralizumab 的获批基于 WINDWARD 项目的研究结果——包括关键的 III 期临床试验 SIROCCO (NCT01928771) 和 CALIMA (NCT01914757), 以及 III 期临床试验 ZONDA (NCT02075255)。试验结果表明, 与安慰剂对照相比, 连续 8 周使用 benralizumab 可使哮喘年发生率降低 51%; 与安慰剂组相比, 治疗组患者肺功能显著改善 [第 1 秒用力呼气量 (FEV1) 可达到 159 mL]; 首次服药后 4 周内即可观察到改善; 此外, 使用 benralizumab 后, 75% 的受试者每日皮质类固醇 (OCS) 服用剂量降低, 52% 的受试者可停止服用 OCS。Benralizumab 未被批准用于治疗其他嗜酸性疾病或是缓解急性支气管痉挛或哮喘。2017 年 11 月, 欧洲药品管理局 (EMA) 的人用药品委员会 (CHMP) 批准 benralizumab 的上市许可。Benralizumab 在日本和其他一些国家仍处于药政审评阶段。

2017 年 5 月, 韩国食品药品安全部批准 Hanmi Pharmaceuticals 公司的 monterizine (孟鲁司特钠/左旋西替利嗪二盐酸盐) 上市申请, 据报道该产品为世界上首个用于治疗过敏性鼻炎合并哮喘的固定剂量复方制剂。孟鲁司特是一种白三烯 D₄ 受体拮抗剂, 可控制哮喘和过敏症状, 而抗组胺药左旋西替利嗪可进一步控制变应性鼻炎。Monterizine 于 2017 年 7 月在韩国首次上市。

Xhance 是 Optinose 公司开发的丙酸氟替卡松新制剂, 2017 年 FDA 批准其用于治疗 18 岁及以上患者的鼻息肉。Xhance 鼻喷雾剂采用呼气递送系统的创新方法, 将皮质类固醇递送达鼻深部的目标炎症部位。Optinose 公司表示该产品将于 2018 年年中上市销售。

Bevespi Aerosphere (AstraZeneca) 作为固定剂量吸入气雾剂, 含有支气管扩张药物格隆溴铵 (一种长效的毒蕈碱拮抗剂, LAMA) 和富马酸福莫特罗 (一种长效 β_2 -肾上腺素受体激动剂, LABA), 于 2017 年获准上市用于慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者 (包括慢性支气管炎和肺气肿) 气流阻塞的长期、维持治疗。其为首个通过加压计量吸入器 (MDI) 递送的 LAMA/LABA 复方制剂, 也是首个使用阿斯利康公司共悬浮技术开发的产品, 此项共悬浮技术使用多孔低密度磷脂颗粒在加压的 MDI 内部形成稳定、均匀的悬浮物, 并帮助药物晶体在整个肺部分布后在其沉积部位释放。Bevespi 由 Pearl Therapeutics 公司开发, 该公司于 2013 年被 AstraZeneca 收购。

Chiesi 的 Trimbow 是由吸入型皮质类固醇二丙酸氯地米松、LABA 福莫特罗延胡索酸和 LAMA 格隆溴铵 3 种药物组成的固定剂量复方制剂, 2017 年 7 月获欧盟批准, 随后 8 月在英国首次上市。Trimbow 也被批准与加压 MDI 联合使用, 用于中重度 COPD 成年患者在皮质类固醇和 LABA 治疗不足时的维持治疗。

另外一个 3 种药物的复方制剂为 GraxoSmithKline (GSK) 公司的 Trelegy Ellipta (umeclidinium bromide/vilanterol trifenate/fluticasone furoate), 2017 年在美国和欧盟获得批准, 用于中重度 COPD 成年患者的维持治疗。Trelegy Ellipta 由 LAMA、LABA 和吸入型皮质类固醇组成, 通过 GSK 公司的 Ellipta 干粉吸入器给药。该药于 2017 年 11 月中旬首次在美国上市, 随后 12 月进入英国市场。Trelegy Ellipta 由 GSK 联合 Innoviva 公司开发。

(待续)

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

 Clarivate
Analytics