

· 世界上市新药 ·

GLOBAL NEW DRUG APPROVALS



2017年12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] 2017年12月, 美国、欧盟和日本共批准34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) 01-0067-04

An Overview of New Drugs Approved in the US, EU and Japan in December 2017

SUN Yousong

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

[Abstract] In December 2017, US Food and Drug Administration (FDA), European Commission, and Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) of Japan had totally approved 34 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 2017年12月美国FDA新批准药物

2017年12月, 美国FDA共批准28个药物, 包括4个全球首次批准的新分子实体(奈他地尔、埃格列净、macimorelin和Giapreza)、2个全球首次批准的新生物

制品(索马鲁肽、Luxturna)、2个全球首次批准的新复方(Stelujan和Segluromet)、1个美国首次批准的新分子实体(奥泽沙星)、3个新生物类似药、4个新剂型和12个新增适应证药物(见表1)。

表1 2017年12月美国FDA新批准药物

Table 1 New drugs approved by FDA in December 2017

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
Biocon	Ogivri	trastuzumab-dkst	抗HER2单克隆抗体	2017-12-01	乳腺癌	新生物类似药
Promius 制药	Impoyz	丙酸氯倍他索 (clobetasol propionate)	类固醇	2017-12-01	中至重度银屑病	新增适应证
礼来	Taltz	ixekizumab	抗IL-17单克隆抗体	2017-12-01	银屑病关节炎	新增适应证
安进	Repatha	evolocumab	PCSK9抑制剂	2017-12-01	降低心血管疾病成人心肌梗死、卒中和冠状动脉血运重建的风险	新增适应证
诺和诺德	Ozempic	索马鲁肽 (semaglutide)	GLP-1受体激动剂	2017-12-05	2型糖尿病	全球首次批准的新生物制品
基因泰克	Avastin	贝伐珠单抗 (bevacizumab)	VEGF抑制剂	2017-12-05	多形性成胶质细胞瘤	新增适应证
Sunovion	Lonhala Magnair	格隆溴铵雾化 (glycopyrronium bromide)	毒蕈碱受体拮抗剂	2017-12-05	中度至极重度慢性阻塞性肺病	新剂型

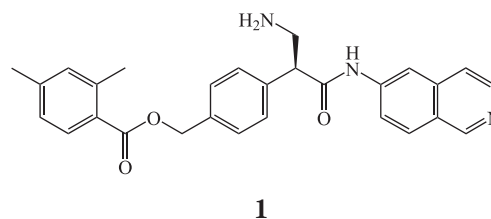
续表 1

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
Intersect ENT	Sinuva	糠酸莫米松控释植入剂 (mometasone furoate)	糖皮质激素受体激动剂	2017-12-08	鼻窦炎	新剂型
Ferrer 制药	Xepi	奥泽沙星 (ozenoxacin)	DNA 旋转酶和 DNA 拓扑异构酶抑制剂	2017-12-11	局部治疗由金黄色葡萄球菌或化脓性链球菌引起的脓疱疮	美国首次批准的新分子实体
赛诺菲	Admelog	赖脯胰岛素 (insulin lispro) 生物类似药	基础胰岛素	2017-12-11	糖尿病	新生物类似药
Omeros	Omidria	酮咯酸氨丁三醇/苯肾上腺素 (ketorolac tromethamine/phenylephrine)	环氧酶抑制剂/ α_1 肾上腺素能受体激动剂	2017-12-12	儿科患者白内障手术时收缩瞳孔和镇痛	新增适应症
葛兰素史克	Nucala	美泊利单抗 (mepolizumab)	抗 IL-5 单克隆抗体	2017-12-12	嗜酸性粒细胞增多症伴多血管炎	新增适应症
辉瑞	Ixifi	英夫利昔单抗生物类似药 (infliximab-qbtx)	肿瘤坏死因子- α 抑制剂	2017-12-13	类风湿性关节炎、银屑病关节炎、斑块状银屑病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、强直性脊柱炎	新生物类似药
辉瑞	Xeljanz	tofacitinib citrate	JAK 抑制剂	2017-12-14	银屑病关节炎	新增适应症
辉瑞	Xeljanz XR	tofacitinib citrate	JAK 抑制剂	2017-12-14	银屑病关节炎	新剂型
Aerie 制药	Rhopressa	奈他地尔 (netarsudil)	Rho 激酶抑制剂/去甲肾上腺素转运体抑制剂	2017-12-18	青光眼	全球首次批准的新分子实体
辉瑞	Bosulif	bosutinib	Src/Abl 抑制剂	2017-12-19	新诊断的费城染色体阳性慢性粒细胞白血病	新增适应症
Exelixis	Cabometyx	苹果酸卡博替尼 (cabozantinib S-malate)	多靶点抑制剂	2017-12-19	晚期肾细胞癌	新增适应症
Spark Therapeutics	Luxturna	voretigene neparvovec ryl	基因疗法	2017-12-19	Leber 先天性黑蒙	全球首次批准的新生物制品
默沙东	Steglatro	埃格列净 (ertugliflozin)	SGLT-2 抑制剂	2017-12-19	2 型糖尿病	全球首次批准的新分子实体
默沙东	Stelujan	埃格列净/西格列汀 (ertugliflozin/sitagliptin)	SGLT-2 抑制剂/DPP-4 抑制剂	2017-12-19	2 型糖尿病	全球首次批准的新复方
默沙东	Segluromet	埃格列净/二甲双胍 (ertugliflozin/metformin)	SGLT-2 抑制剂/AMP 蛋白激酶激活剂	2017-12-19	2 型糖尿病	全球首次批准的新复方
基因泰克	Perjeta	pertuzumab	抗 HER2 单克隆抗体	2017-12-20	早期 HER2 ⁺ 乳腺癌辅助治疗	新增适应症
百时美施贵宝	Opdivo	纳武单抗 (nivolumab)	抗 PD-1 单克隆抗体	2017-12-20	辅助治疗黑色素瘤伴淋巴结转移或完全切除	新增适应症
Aeterna Zentaris	Macrilen	macimorelin	生长激素促分泌素	2017-12-20	生长激素缺乏	全球首次批准的新分子实体
La Jolla 制药	Giapreza	LJPC 501	血管紧张素	2017-12-21	低血压	全球首次批准的新分子实体
Horizon 制药	Procysbi	半胱胺重酒石酸氢盐 (cysteamine bitartrate)	组织转谷氨酰胺酶抑制剂	2017-12-27	1 岁以上儿童肾病性胱氨酸病	新增适应症
Indivior	Sublocade	丁丙诺啡缓释注射剂 (buprenorphine)	阿片 μ 受体激动剂/阿片 κ 受体激动剂/阿片 δ 受体拮抗剂	2017-12-30	阿片依赖	新剂型

来源: FDA

1.1 奈他地尔

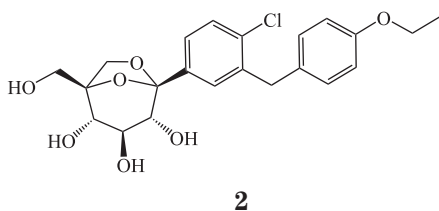
奈他地尔 (netarsudil, **1**) 是一种 Rho 激酶抑制剂和去甲肾上腺素转运体抑制剂, 由 Aerie 制药公司开发, 商品名为 Rhopressa[®]。2017 年 12 月 18 日, FDA 批准奈他地尔滴眼液用于治疗青光眼^[1]。奈他地尔的处方药使用者消费法案 (prescription drug user fee act, PDUFA) 日期为 2018 年 2 月 28 日, 本次批准提前了 2 个月。



奈他地尔此次获得批准基于2项随机、多中心、双盲、平行对照Ⅲ期临床研究（Rocket-1研究，NCT02207491；Rocket-2研究，NCT02207621）结果。这2项研究共招募1 000多例开角型青光眼或高眼压症受试者，与马来酸噻吗洛尔对比有效性和安全性。其主要临床终点是奈他地尔1日1次与马来酸噻吗洛尔1日2次治疗3个月，奈他地尔治疗组平均眼内压降低值非劣于马来酸噻吗洛尔治疗组。研究结果显示，2项研究均达到主要临床终点，而且治疗3个月后奈他地尔治疗组比马来酸噻吗洛尔治疗组降低眼内压的效果更显著^[2]。

1.2 埃格列净

埃格列净（ertugliflozin，**2**）是一种SGLT-2抑制剂，由默沙东公司开发，商品名为Steglatro[®]。2017年12月19日，FDA批准埃格列净用于治疗2型糖尿病^[3]。同日，FDA还批准了含埃格列净的2个新复方药物，Stelujan（埃格列净+西格列汀）和Segluromet（埃格列净+二甲双胍）。



埃格列净此次获得批准基于7项Ⅲ期临床研究结果，这些临床研究共招募超过4 800例中度肾功能损伤的2型糖尿病患者，治疗组为埃格列净单用或与二甲双胍、西格列汀、胰岛素、磺脲类药物联用。研究结果显示，治疗组的糖化血红蛋白水平与不含埃格列净的对照组相比明显降低^[4]。

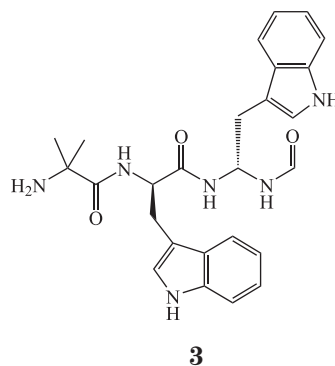
2013年，默沙东公司与辉瑞公司在除日本以外的地区合作开发埃格列净，默沙东公司负责在美国推广，辉瑞公司享受40%的利润分成，并将获得额外的里程碑付款。

1.3 Macimorelin

Macimorelin（**3**）是一种生长激素促分泌素，由Aeterna Zentaris公司开发，商品名Macrilen[®]。2017年12月20日，FDA批准macimorelin用于治疗生长激素缺乏^[5]。

Macimorelin此次获得批准基于2项Ⅲ期临床研究（047研究，NCT00448747；Crossover研究，NCT02558829）结果，2项研究共招募约250例生长激素缺乏患者。研究结果证明，口服macimorelin耐受性

和可重复性良好，而且安全性高^[6]。



1.4 索马鲁肽

索马鲁肽（semaglutide）是一种GLP-1（胰高血糖素样肽1）受体激动剂，由诺和诺德公司开发，商品名Ozempic[®]。2017年12月5日，FDA批准索马鲁肽用于改善2型糖尿病患者的血糖控制^[7]。索马鲁肽包含0.5 mg和1 mg共2种规格，将以预灌封注射笔的形式上市。

索马鲁肽此次获得FDA批准基于SUSTAIN系列的11项Ⅲ期临床研究结果，SUSTAIN系列临床研究已累计招募超过8 000例2型糖尿病患者。研究结果显示，与对照药西格列汀、艾塞那肽缓释剂、甘精胰岛素等相比，索马鲁肽降低患者糖化血红蛋白水平的临床意义和统计学意义更显著^[8]。

1.5 Luxturna

Luxturna（voretigene neparvovec-rzyl）是一种眼科基因治疗药物，由Spark Therapeutics开发，2017年12月19日，FDA批准Luxturna用于治疗RPE65基因突变Leber先天性黑蒙^[9]。Luxturna也是FDA批准的首个遗传性疾病基因治疗药物。Luxturna此前已获得FDA授予的孤儿药资格、突破性疗法认定资格，并以优先审评方式获得批准，作为首个治疗RPE65基因突变Leber先天性黑蒙的孤儿药，Spark Therapeutics还将获得一张价值上亿美元的罕见儿科疾病优先审评券。

Luxturna此次获得批准基于一项随机、介入性、开放性、安全性和有效性Ⅲ期临床研究（301-LCA2研究，NCT00999609）结果。该研究共招募31例RPE65基因突变Leber先天性黑蒙受试者，21例患者接受Luxturna干预治疗，剩余10例患者为对照组。研究结果显示，经过1年治疗后，干预组的中位多亮度移动测试（multi-luminance mobility test, MLMT）评分改变值具有统计学意义（ $P < 0.005$ ），而且干预组未经治疗前至少3年MLMT评分改变值无统计学意义^[10]。

2 2017年12月欧盟新批准药物

2017年12月, 欧盟委员会 (European Commission,

EC) 共批准1个新剂型药物和1个新增适应证药物 (见表2)。

表2 2017年12月欧盟新批准药物

Table 2 New drugs approved by European Commission in December 2017

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
Shire	Oncaspar	低压冻干培门冬酶 (pegaspargase)	天冬氨酸蛋白酶抑制剂	2017-12-13	急性淋巴细胞白血病	新剂型
罗氏	Alecensa	艾乐替尼 (alectinib)	ALK 抑制剂	2017-12-18	一线治疗晚期非小细胞肺癌	新增适应证

来源: EMA

3 2017年12月日本新批准药物

2017年12月, 日本厚生劳动省 (Ministry of

Health, Labour and Welfare, MHLW) 共批准4个药物, 均为新增适应证药物 (见表3)。

表3 2017年12月日本新批准药物

Table 3 New drugs approved in Japan in December 2017

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
诺华	达希纳 (Tasigna)	尼洛替尼 (nilotinib)	Bcr-Abl 抑制剂	2017-12-25	儿童慢性髓细胞性白血病	新增适应证
Alexion 制药	Soliris	依库珠单抗 (eculizumab)	抗补体 C5 单克隆抗体	2017-12-25	全身重症肌无力	新增适应证
默沙东	Keytruda	派姆单抗 (pembrolizumab)	抗 PD-1 单克隆抗体	2017-12-25	尿路上皮癌	新增适应证
礼来	再普乐 (Zyprexa)	奥氮平 (olanzapine)	五羟色胺/多巴胺受体拮抗剂	2017-12-25	抗肿瘤药物引起的胃肠道症状	新增适应证

来源: PMDA

[参考文献]

- Aerie Pharmaceuticals. Aerie Pharmaceuticals Announces U.S. FDA approval of Rhopressa® (netarsudil ophthalmic solution) 0.02% for the lowering of elevated intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension[EB/OL]. (2017-12-18)[2017-12-25]. <http://investors.aeriepharma.com/news-releases/news-release-details/aerie-pharmaceuticals-announces-us-fda-approval-rhopressar>.
- Ren R, Li G, Le T D, et al. Netarsudil increases outflow facility in human eyes through multiple mechanisms[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(14): 6197-6209.
- Merck. FDA Approves SGLT2 inhibitor STEGLATRO™ (ertugliflozin) and fixed-dose combination STEGLUJAN™ (ertugliflozin and sitagliptin) for adults with type 2 diabetes[EB/OL].(2017-12-22)[2017-12-27]. <http://www.mrknewsroom.com/news-release/corporate-news/fda-approves-sgl2-inhibitor-steglatro-ertugliflozin-and-fixed-dose-comb>.
- Dash R P, Babu R J, Srinivas N R. Comparative pharmacokinetics of three SGLT-2 inhibitors sergliflozin, remogliflozin and ertugliflozin: an overview[J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(11): 1015-1026.
- Aeterna Zentaris. Aeterna Zentaris announces FDA approval of Macrilen™ (macimorelin) for diagnosis of adult growth hormone deficiency[EB/OL]. (2017-12-20)[2017-12-26]. <http://ir.aezsinc.com/press-release/aeterna-zentaris-announces-fda-approval-macrilen-macimorelin-diagnosis-adult-growth>.
- Nair P, Wenzel S, Rabe K F, et al. Macimorelin (AEZS-130)-stimulated growth hormone (GH) test: validation of a novel oral stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6): 2422-2429.
- Novo Nordisk. Ozempic® (semaglutide) approved in the US[EB/OL]. (2017-12-05)[2017-12-22]. https://www.novonordisk.com/content/Denmark/HQ/www-novonordisk-com/en_gb/home/media/news-details.2154210.html.
- Nauck M A, Meier J J, Cavender M A, et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. *Circulation*, 2017, 136(9): 849-870.
- Spark Therapeutics. FDA approves spark therapeutics' LUXTURNA™ (voretigene neparvovec-rzyl), a one-time gene therapy for patients with confirmed biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy[EB/OL]. (2017-12-19)[2017-12-30]. <http://ir.sparktx.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-spark-therapeutics-luxturna-voretigene-neparvovec>.
- Russell S, Bennett J, Wellman J A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10097): 849-860.