



Trend and Analysis of
New Drugs Approved in the World

世界上市新药

动态与分析

主 编 ● 邹 栩 陈 玲

副主编 ● 顾 凯 王 卉 郝静梅



中国医药科技出版社

世界上市新药动态与分析

主 编 邹 栩 陈 玲

副主编 顾 凯 王 卉 郝静梅

中国医药科技出版社

内 容 提 要

药物的研发是人类进步的一个重要的标志。随着国民经济的快速发展,新药的研究对于人们生活水平的提高显得越来越重要。近年来,新药研究与开发得到了国家与地方政府的高度重视,为满足我国重大疾病防治和医药产业发展的需要,2009年国家公布了“重大新药创制”科技重大专项和“十二五”实施计划,加大新药研制的步伐,为了配合我国新药研发及自主创制新药决策参考,追踪世界新药研究的前沿动态,分析全球上市的新药信息,本课题组出版了《世界上市新药动态与分析》一书,全面反映国际制药界新药研究的方向,期望能为我国医药行业在新品开发及产品的技术创新与结构调整方面提供重要的参考资料。

本书不仅为新药研究与开发的科技工作者提供信息,同时对广大医院的医务工作者也有很好的帮助。

图书在版编目(CIP)数据

世界上市新药动态与分析 / 邹栩, 陈玲主编. —北京: 中国医药科技出版社, 2016. 6

ISBN 978 - 7 - 5067 - 8091 - 9

I. ①世… II. ①邹… ②陈… III. ①药品—介绍—世界 IV. ①R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 005351 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787 × 1092mm $\frac{1}{16}$

印张 18 $\frac{3}{4}$

字数 386 千字

版次 2016 年 6 月第 1 版

印次 2016 年 6 月第 1 次印刷

印刷 三河市万龙印装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 8091 - 9

定价 150.00 元

版权所有 盗版必究

举报电话: 010 - 62228771

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

前言

新药研发是人类进步的一个重要的标志，也是制药行业永恒的主题。随着科学技术的发展，人们生活水平的提高，对于药物的要求也越来越高。而作为一个发展中的大国，药物的开发与研究同样成为中国跻身世界发达国家行列的重要环节。

近年来，在新药研究与开发方面，得到了国家与地方政府的高度重视，为满足我国重大疾病防治和医药产业发展的需要，近年来，国家资助了“重大新药创制”科技重大专项和实施“十二五”计划，加大新药研制的步伐，根据科技部重大专项办的部署和要求，新药专项已启动了“十三五”发展战略研究及实施计划编制工作；将重点针对10类疾病，强化源头创新和转化研究。其中，在生物药领域，重点开展新型抗体、ADC、新型疫苗、免疫治疗、基因治疗等研发开发。

为了配合我国新药研发及自主创制新药决策参考，追踪世界新药研究的前沿动态，分析全球上市的新药信息，本课题组出版了这本《世界上市新药动态与分析》一书，全面反映国际制药界新药研究的方向，期望能为我国医药行业在新品开发及产品的技术创新与结构调整方面提供重要的参考。

本书收集了2009~2013年世界首次上市的新化学实体(NCEs) 89个。详细介绍了每种药物的药名(中英文名)、结构式、分子式、相对分子质量、商品名、别名、类别、化学名、CAS号、研制公司、上市国家、药品性状、药理作用、临床研究、给药方法、不良反应、适应症、制剂规格、生产厂家、新药的专利号以及出口到中国的情况等，是目前国内介绍世界新药方面较为全面的工具检索书。

本书不仅为新药研究与开发的科技工作者提供信息，同时对广大医院的医务工作者也有很好的帮助。

由于我们的水平有限，部分新药的资料收集不全，书中一定存在不妥之处，敬请读者给予批评指正。

编者

2016年1月

编写说明

1. 本书中上市新药是指 2009 ~ 2013 年世界上市的新化学实体 NCEs (Scrip 和 Drugs of Today), 全书新药以药物英文通用名的字母顺序为序进行编排。
2. 结构式的右下角为该药物的分子式和相对分子质量。
3. 【CAS】指该药的 CAS 号, 如为该药物的盐或其他结合方式, 则有相应的 CAS 号给予说明。
4. 部分药品的商品名是指该药物的成盐形式, 大部分在相应的结构式中已经标出。
5. 【用法与用量】是根据文献报道内容编写, 仅供读者参考。医务人员及患者用药时, 请按药品说明书中的剂量使用, 本项内容不作为临床用药的依据。
6. 为便于读者检索, 本书目录有药品英文通用名索引、药品中文通用名索引和药品商品名索引以及药品按药效分类索引。
7. 2012 和 2013 年上市的新药因上市时间短, 收集的内容可能不全, 留待再版时增补。
8. 本书主要参考文献引自: ①Merck Index; ②Scrip; ③Drugs of Future; ④Drug Information Journal; ⑤Drugs of Today; ⑥国外各大制药公司研发机构网站; ⑦国内药学信息杂志。

编者

2016 年 1 月

目 录

2009 ~ 2013 年世界上市新药	1
Abiraterone Acetate 醋酸阿比特龙	1
Aclidinium Bromide 阿地溴铵	3
Acotiamide Hydrochloride Hydrate 阿考替胺盐酸盐水合物	5
Afatinib 阿法替尼	6
Agomelatine 阿戈美拉汀	9
Alcaftadine 阿卡他定	13
Asenapine Maleate 马来酸阿塞那平	14
Axitinib 阿西替尼	16
Azilsartan Medoxomil 阿齐沙坦酯	18
Bedaquiline 贝达喹啉	20
Belatacept 贝拉西普	22
Belimumab 贝利单抗	24
Besifloxacin 贝西沙星	26
Boceprevir 伯赛匹韦	28
Bosutinib 博舒替尼	32
Brentuximab Vedotin 贝伦妥单抗-维多汀	34
Cabazitaxel 卡巴他赛	35
Cabozantinib S-Malate 卡博替尼	37
Canakinumab 卡那单抗	39
Carfilzomib 卡非佐米	41
Catumaxomab 卡妥索单抗	44
Ceftaroline Fosamil Acetate 头孢洛林酯	45
Collagenase Clostridium Histolyticum 溶组织梭状芽孢杆菌胶原酶(胶原酶肉毒杆菌) ...	47

Crizotinib 克里唑替尼	49
Dabrafenib Mesilate 甲磺酸达拉非尼	51
Dalfampridine 达伐吡啉	52
Dapagliflozin 达格列净	54
Dapoxetine Hydrochloride 盐酸达泊西汀	57
Degarelix Acetate 醋酸地加瑞克	58
Denosumab 地舒单抗	60
Dimethyl Fumarate 富马酸二甲酯	62
Dolutegravir 德罗格韦	65
Dronedarone Hydrochloride 盐酸屈奈达隆	68
Eribulin Mesylate 甲磺酸艾日布林	71
Eslicarbazepine Acetate 醋酸艾司利卡西平	73
Febuxostat 非布索坦	75
Fidaxomicin 非达霉素	79
Fingolimod 芬戈莫德	81
Florbetapir F ₁₈	83
Gabapentin Enacarbil 加巴喷丁恩那卡比	86
Glycerol Phenylbutyrate 苯丁酸甘油酯	87
Golimumab 戈利木单抗	91
Ibrutinib 依鲁替尼	93
Iguratimod 艾拉莫德	95
Ingenol Mebutate 巨大戟醇甲基丁烯酸酯	98
Ipilimumab 易普利姆玛	99
Istradefylline 伊曲茶碱	100
Ivacaftor 依伐卡托	101
Linagliptin 利拉利汀	103
Liraglutide 利拉鲁肽	107
Lomitapide Mesylate 洛美他派甲磺酸盐	109
Lorcaserin Hydrochloride 盐酸氯卡色林	111

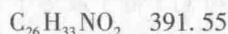
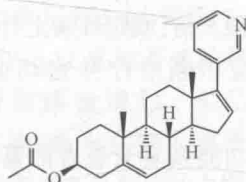
Lurasidone Hydrochloride 盐酸鲁拉西酮	113
Macitentan 马西替坦	117
Minodronic Acid 米诺膦酸	119
Ofatumumab 奥伐单抗	121
Omacetaxine Mepesuccinate 高三尖杉酯碱	123
Ospemifene 奥培米芬	124
Pazopanib Hydrochloride 盐酸帕唑帕尼	126
Pegloticase 聚乙二醇重组尿酸酶	128
Perampanel 吡仑帕奈	131
Pomalidomide 泊马度胺	133
Ponatinib 普纳替尼	136
Pralatrexate 普拉曲沙	138
Prasugrel 普拉格雷	140
Regorafenib 瑞戈非尼	142
Retigabine 瑞替加滨	147
Rilpivirine 利匹韦林	150
Riociguat 利奥西呱	152
Roflumilast 罗氟司特	154
Saxagliptin 沙格列汀	157
Sofosbuvir 索非布韦	159
Spinosad 多杀菌素	162
Tapentadol 他喷他多	163
Tebipenem Pivoxil 泰比培南酯	165
Telaprevir 替拉瑞韦	167
Telavancin 替拉万星	170
Teriflunomide 特立氟胺	174
Tesamorelin 替莫瑞林	177
Ticagrelor 替卡格雷	179
Tofacitinib Citrate 枸橼酸托法替尼	182

Trametinib Dimethyl Sulfoxide 二甲基亚砜曲美替尼	184
Ulipristal Acetate 醋酸乌利司他	186
Vandetanib 凡德他尼	188
Velaglucerase Alfa 重组葡萄糖苷酯酶 α	190
Vemurafenib 维罗非尼	192
Vilazodone Hydrochloride 盐酸维拉佐酮	194
Vismodegib 维莫德吉	196
Vortioxetine Hydrobromide 沃替西汀	198
2009 ~ 2013 年世界上市新药专利情况	202
2009 ~ 2013 年世界上市新药进口及国产情况数据分析	206
附录	209
2014 年美国 FDA 批准上市新药回顾及重点药物分析	209
2013 年全球重点治疗领域新药研究的最新进展	221
2012 年 FDA 批准上市药物评述	245
2012 年美国 FDA 批准上市的抗肿瘤药物最新进展	252
2011 年 FDA 批准上市新药及全球新药研究最新进展	262
索引	280
药品通用名索引 (英文)	280
药品通用名索引 (中文)	282
药品商品名索引	284
药品药效分类索引	287

2009 ~ 2013 年世界上市新药

Abiraterone Acetate

醋酸阿比特龙



【商品名】 Zytiga

【化学名】 17-(3-Pyridyl) androsta-5, 16-dien-3beta-ol acetate

【CAS】 154229-18-2

【类别】 抗肿瘤药物, CYP17 抑制剂

【研制单位】 Centocor Ortho Biotech 公司

【上市时间】 2011 年 4 月 20 日

【作用机制】 本品在体内转变成阿比特龙(一种雌激素生物合成抑制剂), 抑制 17α -羟化酶/C17, 20-裂解酶(CYP17)。该酶在睾丸、肾上腺和前列腺肿瘤组织中表达, 是雌激素生物合成所必需的。CYP17 催化两种顺序反应: ① 孕烯醇酮和黄体酮在 17α -羟化酶活性下转变成 17α -羟基衍生物; ② 在 C17, 20-裂解酶作用下分别形成脱氢表雄酮(DHEA)和雄甾烯二酮。DHEA 和雄甾烯二酮属于雄激素类, 并且是睾酮的前体。阿比特龙对 CYP17 的抑制也可能导致肾上腺增加盐皮质激素的生成。

雄激素敏感的前列腺癌对治疗的应答是减少雄激素的水平。雄激素丧失了治疗作用, 包括用促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或睾丸切除术进行治疗, 减少睾丸中雄激素的生成, 但是这不影响肾上腺或在肿瘤中

雄激素的生成。在Ⅲ期临床试验的安慰剂对照组中, 本品减少了患者血清中睾酮和其他雄激素的含量。对于监测本品对血清中睾酮水平的影响是不必需的。可以观察血清中前列腺特异性抗原(PSA)水平的变化, 但是在个体患者中没有证实与临床效果相关。

【药代动力学】 在健康受试者和转移去势难治性前列腺癌(CRPC)患者中曾研究本品给药后阿比特龙和醋酸阿比特龙的药代动力学。在体内, 醋酸阿比特龙被转化为阿比特龙。在临床研究中, 超过 99% 被分析样品中醋酸阿比特龙血浆浓度是低于可检测水平($<0.2\text{ ng/ml}$)。

吸收 本品口服给予转移 CRPC 患者后, 达到最高血浆浓度中位时间是 2h。在稳态时观察到阿比特龙积蓄与单次给予 1000mg 剂量醋酸阿比特龙相比暴露量(稳态 AUC)增加 2 倍。

动态与分析 在转移 CRPC 患者中, 每天 1000mg, c_{max} 稳态值为 $(226 \pm 178) \text{ ng/ml}$, AUC 为 $(1173 \pm 690) \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ 。

当醋酸阿比特龙与食物同服时, 阿比特龙的全身暴露量增加。当醋酸阿比特龙与低脂肪餐同服时(7% 脂肪, 300 卡路里), c_{max} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别增加约 7 倍和 5 倍, 当醋酸阿比特龙与高脂肪(57% 脂肪, 825 卡路里)餐同服时分别增加约 17 倍和 10 倍。在进餐正常情况下, 本品与餐同服可能导致暴露量增加。所以, 本品在给药前至少 2h 以及给药后至少 1h 内不应摄入食物。

分布和蛋白结合 阿比特龙可与人血浆蛋白、白蛋白和 α -1 酸性糖蛋白高度结合($>99\%$)。表观稳态分布容积是 $(19669 \pm$

13358)L。体外研究显示,在临床相关浓度,醋酸阿比特龙和阿比特龙不是 P-糖蛋白(P-gp)的底物而醋酸阿比特龙是 P-gp 的抑制剂。未开展其他载体蛋白进行研究。

代谢 口服给予 ^{14}C -醋酸阿比特龙胶囊后,醋酸阿比特龙被水解为(活性代谢物)阿比特龙。转换可能是通过酯酶活性(尚未鉴定酯酶)而不是 CYP 介导的。阿比特龙在血浆中两个主要代谢物是硫酸阿比特龙(无活性)和 *N*-氧化硫酸阿比特龙(无活性),各占暴露量的约 43%。CYP3A4 和 SULT2A1 是形成 *N*-氧化硫酸阿比特龙的酶,而 SULT2A1 是形成硫酸阿比特龙的相关酶。

排泄 在转移的 CRPC 患者中,阿比特龙在血浆中的平均末端半衰期是 $(12 \pm 5)\text{h}$ 。 ^{14}C -醋酸阿比特龙口服给药后,接近 88% 放射剂量在粪便中回收,尿中约 5%。粪便中存在的主要化合物是未代谢的醋酸阿比特龙和阿比特龙(分别接近给药剂量的 55% 和 22%)。

肝损伤患者 在轻度($n=8$)或中度($n=8$)肝受损(分别为 Child-Pugh 类别 A 和 B)受试者和 8 例健康对照受试者中检查阿比特龙的药代动力学。轻度和中度肝受损受试空腹单次口服 1000mg 剂量后,阿比特龙全身暴露量分别增加接近 1.1 倍和 3.6 倍。在轻度肝受损受试者中阿比特龙的平均半衰期延长约 18h,中度肝受损受试者延长约 19h。尚未在严重肝损伤(Child-Pugh 类别 C)患者中研究本品。

肾损伤患者 在终末肾病(ESRD)患者(具备稳定血液透析方案, $n=8$)和正常肾功能对照受试者($n=8$)中检查阿比特龙的药代动力学。在透析后 1h 空腹情况下单次给予本品 1000mg,给药后采集样品进行药代动力学分析直至 96h。在终末肾病透析受试者与正常肾功能受试者进行比较,单次口服 1000mg 本品,对阿比特龙全身暴露量没有变化。

【毒性】 曾发生明显肝酶改变导致药物终止

使用或调整剂量的情况。开始用本品治疗前、治疗前 3 个月每 2 周和其后每个月测定血清氨基转移酶(ALT 和 AST)和胆红素水平。在严重肝损伤患者中接受减低剂量本品 250mg,开始治疗前,第 1 个月每周、治疗后 2 个月每 2 周和其后每个月测定 ALT、AST 和胆红素。如果临床症状和体征提示肝毒性发生,应及时测定血清总胆红素。AST、ALT 或胆红素升高,应及时监测。如果任何时间 AST 或 ALT 上升高于正常值上限 5 倍,或胆红素上升高于正常值上限 3 倍,应中断治疗并密切监测肝功能指标。

只有肝功能恢复至患者的基线或至 AST 和 ALT 低于或等于 2.5 倍正常值上限和总胆红素低于或等于 1.5 倍正常值上限后才可能在减低剂量水平用本品再行治疗。发生 AST 或 ALT 大于或等于 20 倍正常值上限和(或)胆红素大于或等于 10 倍正常值上限患者采用本品再治疗的安全性未见报道。

【临床研究】 用一种促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或既往用睾丸切除术治疗转移去势难治性前列腺癌患者中的一项安慰剂-对照、多中心 3 期临床试验,在阳性治疗组($n=791$)每天给予本品 1000mg 与泼尼松 5mg 每天 2 次联用。对照患者($n=394$)给予安慰剂加泼尼松 5mg,每天 2 次,用本品中位治疗时间为 8 个月。

【适应证】 本品与泼尼松联用治疗既往曾接受过含紫杉醇的化疗方案治疗且去势治疗无效的转移性前列腺癌患者。

【不良反应】 最常见的副作用包括关节肿胀或不适、血钾水平低、体液潴留(通常是腿和脚)、肌肉不适、潮热、腹泻、尿路感染、咳嗽、高血压、心跳异常、尿频、夜间排尿增加、肠胃不适或消化不良和上呼吸道感染。

【禁忌证】 妊娠妇女服用本品可能致胎儿危害。如妊娠时使用本品或服药时患者发现妊娠,应告知患者本品对胎儿存在潜在危害。

【药物相互作用】 人肝微粒体体外研究显示本品是 CYP1A2 和 CYP2D6 的强抑制剂以及 CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4/5 的中度抑制剂。在一项体内药物-药物相互作用试验中,右美沙芬(CYP2D6 底物)的 $c_{\max}$ 和 AUC 分别增加 2.8 和 2.9 倍,当每天给予右美沙芬 30mg 与本品 1000mg、(加泼尼松 5mg,每天 2 次),右啡烷(Dextrorphan,右美沙芬的活性代谢物)的 AUC 增加接近 1.3 倍。在一项临床研究确定本品每天 1000mg(加泼尼松 5mg,每天 2 次)对单次 100mg 剂量 CYP1A2 底物茶碱的影响,未观察到茶碱全身暴露量增加。本品在体外是 CYP3A4 的底物,尚未在体内评价强 CYP3A4 抑制剂或诱导剂对本品药代动力学的影响。应避免或谨慎使用 CYP3A4 的强抑制剂和诱导剂。

【用法与用量】 推荐剂量:每天 1 次,每次 1000mg,与每天 2 次口服 5mg 泼尼松联合使用。空腹时口服。

【生产厂家】 美国 Centocor Ortho Biotech 公司

【性状】 醋酸盐,白色至淡白色,不吸潮,结晶粉。

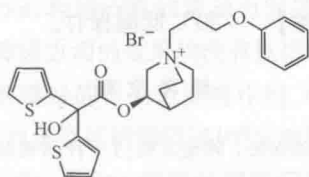
【制剂规格】 片剂:250mg

【储存条件】 贮存在 20~25℃(68~77°F);外出允许 15~30℃(59~86°F)。

参考文献

- [1] 王晓琳.晚期前列腺癌治疗药——Zytiga[J].齐鲁药事,2011,30(7):432.

Acclidinium Bromide 阿地溴铵



$C_{26}H_{30}NO_4S_2Br$ 564.56

【商品名】 Tudorza Pressair

【别名】 LAS34273;LAS-3330

【化学名】 (3R)-(2-Hydroxy-2,2-dithien-2-ylacetox)-1-(3-phenoxypropyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octanebromide

【CAS】 320345-99-1

【类别】 支气管扩张药,平喘药

【研制单位】 西班牙 Almirall 制药公司和美国 Forest 实验室共同研发

【上市时间】 2012 年 7 月,美国

【药理作用】 本品是一种长效吸入型抗胆碱药,该药可长时间作用于 M_3 受体,短时间作用于 M_2 受体。因此它对胆碱 M_3 受体具有高效选择性,为毒蕈碱 M_3 受体拮抗剂。当吸入该药时,本品可通过抑制乙酰胆碱对气管平滑肌毒蕈碱受体的作用,进而抑制气管平滑肌收缩而导致支气管扩张,从而明显改善患者的呼吸状况。

它是继异丙托溴铵与噻托溴铵后,第 3 个上市的抗胆碱能支气管扩张药,其作用机制与目前临床广泛运用的长效吸入性抗胆碱能药物噻托溴铵相似,是一种高效且长效的选择性 M 受体拮抗剂。噻托溴铵的起效时间相对较缓慢,在吸入后约 30min 起效,120min 达最大效应,药效持续时间超过 24h,因此极大地提高了患者用药的依从性。而本品的支气管扩张作用的起效时间更快,约为给药后的 15min,达峰时间为 2~3h。

【药代动力学】 每日给药 1 次或 2 次,每次吸入剂量为 200、400 或 800 μ g,给药 5min 后血药浓度迅速达峰值。6h 后血药浓度迅速下降到 $c_{\max}$ 的 10%。在血浆丁酰胆碱酯酶的作用下本品会迅速水解为非活性的乙醇和羧酸代谢物,因此全身不良反应极少,耐受性好。此外,研究发现,肾功能不影响其药代动力学参数,血浆消除半衰期 2.07~4.18h,大部分在 1.5~3.5h 之间。

【临床研究】 在 I 期临床随机双盲对照试验中,12 例受试者分别单剂吸入本品 50、300、

600 μ g 或安慰剂,结果发现与安慰剂组相比,本品组能连续 24h 明显增加气道传导率,显著减小气道阻力,改善气道反应性。在 II 期多中心双盲交叉性研究的临床试验中,115 例患者纳入研究,结果发现与安慰剂组相比,吸入本品 200 μ g 和噻托溴铵 18 μ g 的患者给药 30min 后其一秒用力呼气容积(FEV1)均显著升高, $\geq 10\%$ 的基线水平,因此提示本品与噻托溴铵类似,能显著改善患者 FEV1 和呼吸困难的耐受性。与之类似的另一组 II b 期研究,464 例患者被随机双盲分组,分别吸入本品 25、50、100、200、400 μ g 或安慰剂、噻托溴铵 18 μ g,连续吸 4 周。其中 12 例中重度 COPD 患者被纳入研究,其 FEV1 为预测值的 30% ~ 65%,FEV1/用力肺活量(FVC) $\leq 70\%$ 。第 29 天测定受试者的 FEV1,结果提示与安慰剂组相比,吸入本品 200、400 μ g 组的 FEV1 显著升高,而 25 μ g 和 50 μ g 组无显著差异。同样噻托溴铵组 FEV1 也显著升高。

本品用药时(bid)临床疗效也较显著。在随机对照研究中,30 例吸烟患者被纳入研究,本品 400 μ g,bid 组与噻托溴铵 18 μ g,qd 组及安慰剂组相比,15d 后发现本品组 FEV1 显著高于安慰剂组,同时也发现本品显著降低呼吸困难、咳嗽及夜间症状评分;而与噻托溴铵无显著差异。此外 Jones PW 等临床试验研究,将 828 例中重度慢性阻塞性肺病(COPD)患者随机分为本品 200、400 μ g,bid 组和安慰剂组,用药 24 周后监测结果提示,与安慰剂组相比本品 200、400 μ g 能显著增加患者 FEV1,增加 FEV1 峰值,SGRQ 得分改善。与上述结果相似,在另一项为期 12 周的试验表明本品 200 和 400 μ g,bid 用药安全、耐受,能显著扩张支气管,改善患者症状,提高生活质量。

在 III 期临床试验中,Maltais F 等将 181 例中重度 COPD 患者随机分成两组,分别吸入本品 200 μ g,qd 或安慰剂,结果发现本品能显著增强患者运动耐力,改善肺通气,增加 FEV1、IC

及 IC/TLC。Jones PW 等在另 2 项为期 52 周的 III 期临床试验中,纳入北美、欧洲共 843 例(COPD I 组)和 804 例(COPD II 组)患者参与试验,吸入本品 200 μ g,qd 或安慰剂,在第 12 和 28 周的测量结果表明,本品明显增加患者 FEV1,分别为 COPD I 组 61/67ml($P < 0.001$);COPD II 组 63/59ml($P < 0.001$)。与安慰剂组相比,SGRQ 得分改善 ≥ 4 分的百分率分别为:COPD I 组(48.1%,39.5%; $P = 0.025$)COPD II 组(39.0%,32.8%; $P = 0.074$)。

【适应证】 用于慢性阻塞性肺病引起的支气管痉挛的长期维持治疗,包括慢性支气管炎和肺气肿等。

【不良反应】 最常见的不良反应为头痛、鼻咽炎及咳嗽,与安慰剂组的不良反应发生率相似。另有报告显示,本品可能引起其他一些严重的不良反应,例如:支气管痉挛样发作新发或恶化的眼压升高(急性闭角型青光眼)新发或恶化的尿潴留。

【禁忌证】 建议 18 岁以下具有支气管痉挛患者或急性加重期 COPD 患者不使用本品,只适用于 COPD 患者长期维持治疗以控制支气管痉挛。

【药物相互作用】 经临床试验,阿地溴铵与 β 受体激动剂、甲基黄嘌呤、吸入性类固醇激素联合使用,无药物相互作用。

【用法与用量】 推荐剂量:一次经口吸入 400 μ g,每天 2 次。

【生产厂家】 西班牙 Almirall 制药公司

【制剂规格】 粉末吸入剂

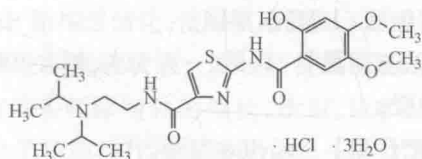
【储存条件】 -20°C 低温保存。

参考文献

- [1] 于洋,孙铁民.阿地溴铵[J].中国药物化学杂志,2013,23(1):75.
- [2] 胡秋芳.阿地溴铵对 COPD 患者肺功能及生存质量的相关性研究[J].中国实用医药,2014,9(25):136-138.

Acotiamide Hydrochloride Hydrate

阿考替胺盐酸盐水合物



【商品名】 Acofide

【别名】 Ym-443

【化学名】 *N*-(2-(Diisopropylamino) ethyl)-2-((2-hydroxy-4,5-dimethoxy benzoyl) amino)-1,3-thiazole-4-carboxamide monohydrochloride

【CAS】 773092-05-0

【类别】 消化系统用药

【研制单位】 Astellas 制药与 Zeria 药业

【上市时间】 2013 年 6 月 6 日,日本

【药理作用】 多项研究显示,本品有促进胃肠道动力的作用,对狗的餐后胃窦部运动有增强作用,对大鼠胃窦部运动同样有促进作用。本品以提高胃动力潜能为基础,尤其以胃幽门部位的收缩活性为基础,本品在对大鼠因可乐定(一种 α_2 受体拮抗剂)引起的胃排出延迟显示有改善作用。在另一项研究口服本品促进胃与十二指肠和结肠的动力试验中,本品除了显示出具有像依托必利和莫沙必利增强胃动力的作用之外,还改善了狗模型中可乐定引起的胃动力不足,证实了本品经由抑制乙酰胆碱酯酶活性而在消化道发挥促进胃肠动力的作用。但是,近年来的研究表明,仅通过增强胃排空来改善摄食后的早期饱满感和胀满感是不够的,如常用的西沙必利等传统的胃动力促进剂,在改善胃容纳障碍方面的效果均没有被报道。而本品不仅具有很好的胃动力促进作用、增强胃底舒张,还可改善胃容纳障碍,以明显减轻功能性消化不良(FD)早期的饱满感和胀满感。在一项对狗的气压调节器试验中,显示本品盐酸盐对胃底的扩张效果超过西沙必利。在一项对人

的气压调节试验中,FD 患者禁食过夜(不少于 12h),并口服 300mg 的本品盐酸盐或者安慰剂,试验结果显示,与安慰剂相比,本品盐酸盐显著增加了进食后胃的最大舒张体积。

【临床研究】 日本已进行了多项临床研究,如呼气试验、超声波和 TQT 试验等,证明了本品可显著改善 FD 症状,安全性高,停药后依然可维持改善效果,并且多次给药也不易形成耐药性。

在一项主要的 ROME III 临床试验中,共纳入了 892 例 FD 患者,其中安慰剂组 442 例,治疗组 450 例(该项研究在治疗期间治疗中止的有 26 例)。研究显示,在主要终点时,受试者的印象改善率方面,安慰剂组为 34.8%,治疗组为 52.2%,治疗组的改善率显著高于安慰剂组。同时研究也观察了 3 种症状(餐后饱胀、上腹胀、早饱)的消失率,安慰剂组为 9.0%、治疗组为 15.3%。在治疗期终点时,3 种症状中餐后饱胀的消失率,安慰剂组为 16.6%、治疗组为 22.7%;上腹胀的消失率,安慰剂组为 28.5%、治疗组为 34.5%;早饱的消失率,安慰剂组为 25.4%、治疗组为 37.8%。此外,研究还显示,治疗组在生活质量(QOL)方面相较于安慰剂组,均获得有意义的改善,并且在服用本品结束后仍可维持 QOL 的改善。在不良反应的发生率方面,研究显示,安慰剂组为 60.4%,治疗组为 56.0%。两组比较,没有显著性差异,证实本品对治疗 FD 安全有效。

另一项关于本品的长期临床试验中,共纳入了餐后饱胀、上腹胀、早饱为主要症状的 FD 患者 412 例,409 例服用本品。其中全分析集(FAS)对象例数为 405 例,安全性分析对象例数为 408 例。研究显示,FAS 受试者的印象改善率在治疗期第 4 周时为 48.9%。治疗期第 5 周以后显示与第 4 周时具有同等的改善率,治疗期第 48 周时改善率为 66.7%,治疗期终点时改善率为 73.2%。3 种症状消失

率在第4周时为7.1%,第5周以后至调查期终点第8周结束时消失率上升,治疗期第8周时消失率为10.9%。对服药模式的研究结果显示,根据停药标准达到停药的病例占到了75.1%(304/405),本品对多数患者达到了停药的改善效果。该项研究中,达到初次停药的平均服药天数为60.4d,初次停药再服药起至达到停药标准的第二次停药的再服药平均天数为55.7d。根据症状消失判断,停药中止病例为38.0%(154/405),显示多数患者在停药后仍可维持改善效果。该项研究中服药模式最多的是开始服用治疗药后达到停药标准停药,根据症状消失判断,直至停药中止再服药为止,其次的服药模式是停药和再服药反复直至治疗结束,重复次数不同。研究证实,本品停药后仍可维持改善效果。而且,虽然本品停药后有症状复发的情况,但是不会形成耐药性,再次服药还可再度获得改善。

另一项在日本进行的Ⅲ期试验,研究了FD患者服用本品长达48周的有效性和安全性。405位患者持续48周服用本品片剂一次100mg,一日3次。在第1周时整体疗效改善率达26.1%,并随时间的增加可获得进一步的提高。在第8周时达60.6%,且一直获得维持。药物的不良反应发生率为11.5%,大多不良反应轻微,仅1例患者丙氨酸氨基转移酶升高。

一项摄食影响的试验共纳入了30例健康男性成人,目的在于研究本品一次100mg空腹、餐前以及餐后给药时的血液药物变化。结果显示,与空腹或餐后给药相比,餐前给药的 $c_{\max}$ 高。与空腹给药相比,餐前给药的 $c_{\max}$ 上升了62.7%。此外,餐后给药的 $c_{\max}$ 是餐前给药的59.6%。另一方面,空腹和餐前给药的 AUC_{last} 比餐后给药高。与空腹和餐前给药相比,餐后给药的 AUC_{last} 分别减少至76.8%和80.0%。不良反应均为非重症,21例中19例轻度,2例中度。临床检查中未见有生命体征和心电图改变,具有良好的安全性。研究

证实,本品的血液药动学($c_{\max}$ 和 AUC_{last})会受饮食的影响。

【适应证】 本品被批准用于治疗FD引起的餐后饱胀、上腹胀、早饱。

【用法与用量】 口服,一天3次,每次100mg,饭前服。

【生产厂家】 Astellas 制药公司

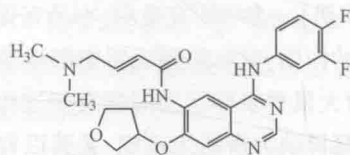
【性状】 浅白色至黄色结晶粉末或晶体。微溶于乙醇(99.5%)、甲醇、水。

【制剂规格】 片剂,100mg

参考文献

- [1] 陈琳萍. 首个功能性消化不良治疗药阿考替胺的研究进展[J]. 上海医药, 2014, 35(3): 55-57.

Afatinib 阿法替尼



$C_{24}H_{25}ClFN_5O_3$ 485.938

【商品名】 Gilotrif

【别名】 BIBW2992

【化学名】 *N*-[4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-7-[tetrahydrofuran-3(*S*)-yloxy]quinazolin-6-yl]-4-(dimethylamino)-2(*E*)-butenamide

【CAS】 439081-18-2

【类别】 抗肿瘤药, 酪氨酸激酶的不可逆抑制剂

【研制单位】 Boehringer Ingelheim 制药公司

【上市时间】 2013年7月12日

【药理作用】 本品是一种不可逆的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR TKIs)。EGFR是酪氨酸激酶家族中的一员,由多种配体激活,包括人表皮生长因子受体(HER)、ErbB2、ErbB3和ErbB4。这些受体在许多人类

肿瘤中调节并过度表达。在肺癌中最常见的 EGFR 突变是 19 外显子缺失和 21 外显子突变。突变的 EGFR 是肿瘤驱动基因,导致了 EGFR 结构性活化,使酪氨酸激酶无需依赖配体而处在激活状态。既往研究结果显示,阻断 EGFR 可抑制肿瘤生长,所以,EGFR 是肿瘤分子靶向治疗的重要靶点之一。EGFR 酪氨酸激酶是最先被应用于临床靶向治疗的抗肿瘤药物之一。本品不可逆地与 ErbB1, ErbB2 和 ErbB4 激酶域共价结合,并且不可逆地抑制酪氨酸激酶自身磷酸化,导致表皮生长因子受体(ErbB)信号下调。当本品在患者体内达到(或至少暂时达到)一定浓度时,可抑制自身磷酸化,在体外试验中,本品可抑制野生型 EGFR 细胞株的增殖或者选择性 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 L858R 置换突变(包括部分伴二级 T790M 突变)的细胞株增殖。此外,本品还能抑制过表达的 HER2 细胞增殖。目前还在进行治疗乳腺癌的临床研究。

【药代动力学】 口服本品后,血浆峰浓度 $t_{\max}$ 为 2 ~ 5h。在 20 ~ 50mg 范围内,本品 $c_{\max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 随剂量增加而增加,相对生物利用度为 92%,血浆蛋白结合率约为 95%。相比禁食状态,高脂饮食可使本品 $c_{\max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别减少 50% 和 39%。本品主要与蛋白共价结合,酶代谢产物极少。在人体,口服单剂量 ^{14}C 标记的本品溶液后,发现本品主要经粪便(85%)排泄,仅有 4% 从尿液中排出,母体成分占回收量的 88%。本品的消除半衰期为 37h,连续用药 8d 可达到稳态血浆浓度,稳态 AUC 和 c_{ss} 分别为单次给药 AUC 和 $c_{\max}$ 的 2.8 和 2.1 倍。

在 LUX-Lung 4 的 I 期临床研究中,本品在给药后 3 ~ 5h 时达到血浆峰浓度,随后至少以双相方式消除,在一些患者中可观察到双峰所有剂量组(20、40 和 50mg) AUC 和 $c_{\max}$ 值在给药 d 1 随剂量的增加而增加,并且 20 和

40mg 剂量组达到稳态浓度。d 1 的表观总清除率为 799 ~ 1200ml/min, d 28 为 538 ~ 827ml/min。本品有较高的表观分布容积, d 28 可达 1880 ~ 2710L。d 1 和 d 28 的终末消除半衰期分别为 14.8 ~ 37.9h 和 33.5 ~ 40.4h。AUC 和 $c_{\max}$ 单剂量对稳态的积累率分别为 1.96 和 3.97, 1.63 和 4.41, d 8 达到稳态。

在另一项 I 期临床研究中,连续给药 7d 后达到稳态血药浓度在单次口服本品 40mg 前进行高脂饮食,可显著改变并减少药物处置,进食状态下, $t_{\max}$ 延长(进食状态 6.90h, 禁食状态 3.02h), $c_{\max}$ 下降(进食状态 12.2ng/ml, 禁食状态 24.9ng/ml), $AUC_{0-\infty}$ 减少(进食状态 414ng·h/ml, 禁食状态 676ng·h/ml)。

【临床研究】 LUX-Lung 是确证本品临床应用价值的系列临床试验。LUX-Lung 1 是在 15 个国家的 86 个中心开展的一项随机、双盲、多中心 II B/III 期肺腺癌患者对照试验。入选者为一线或二线化疗(包括辅助化疗)无效、并且之前曾接受厄洛替尼或吉非替尼治疗至少 12 周后仍有疾病进展的 III B 期或 IV 期腺癌患者。2008 年 5 月 26 日 ~ 2009 年 9 月 21 日期间,共确定 697 例患者,其中 585 例按 2:1 的比例被随机分配治疗,其中 390 例接受 50mg/d 阿法替尼,195 例接受安慰剂。所有患者均得到最佳支持治疗。主要终点为总生存期(OS),本品组和安慰剂组的中位 OS 分别为 10.8 和 12.0 个月($P = 0.74$)。本品组中位无进展生存期(PFS)较安慰剂组稍长,分别为 3.3 和 1.1 个月($P < 0.0001$)。两组均无完全缓解(CR),本品组有 27 例(7%)得到部分缓解(PR),安慰剂组仅有 1 例。

LUX-Lung 2 是一项单盲的 II 期临床试验。入选者为来自 30 个中心(7 个在中国台湾,23 个在美国)的 III B 期(伴胸腔积液)或 IV 期肺腺癌患者,129 例患者接受本品治疗,99 例起始剂量为 50mg,30 例起始剂量为 40mg。

主要终点为根据实体瘤疗效评价标准 1.0(独立审查)评价患者客观缓解率(ORR)。结果 79 例(61%)有 ORR(2 例 CR, 77 例 PR),在 106 例 EGFR19 位外显子缺失 L858R 突变患者中 70 例(66%)有 ORR, 23 例不常见型突变患者中, 9 例(39%)有 ORR。不同起始剂量的 ORR 相似, 40mg 剂量组和 50mg 剂量组分别为 18 例(62%)和 61 例(60%)。

LUX-Lung 3 是从 2009 年 8 月~2011 年 2 月在亚洲、欧洲、北美、南美和澳大利亚的 25 个国家的 133 个中心开展的一项全球、随机、开放的 III 期临床研究。在该试验中, 从 1269 例患者中筛选出 365 例伴有 EGFR 突变的 III B/IV 期肺腺癌患者, 突变阳性者按突变型(外显子 19 缺失、L858R 或其他)和种族(亚裔或非亚裔)分组。以 2:1 的比例随机分配, 接受每日本品 40mg 或多达 6 个疗程顺铂+培美曲塞的标准化疗。结果, 本品组和标准化疗组的中位 PFS 分别为 11.1 和 6.9 个月($P=0.01$)。外显子 19 缺失和 L858R 的 EGFR 突变患者($n=308$)的中位 PFS 为本品组 13.6 个月, 标准化疗组 6.9 个月($P=0.01$)。本品组比标准化疗组有明显更高的缓解率, 分别为 69% 和 44%。中位缓解期为独立评估, 分别为 11.1 和 5.5 个月, 中位疾病控制期为 13.6 和 8.1 个月。两治疗组均有较多患者疾病得到控制, 本品组和化疗组分别为 90% 和 81%, 数据截止时, 只有 8 例患者死亡。在全部研究人群中, 本品组和化疗组的 OS 分别为 16.6 和 14.8 个月($P=0.60$)。

LUX-Lung 4 II 期临床试验是在日本人群中开展的单盲试验, 入选者须符合先前曾接受 12 周厄洛替尼和(或)吉非替尼, 疾病仍有进展的 III B/IV 期肺腺癌患者, 2009 年 6 月 16 日~2011 年 2 月 14 日期间, 来自日本 20 个地区的 62 例患者入选该试验, 45 例(72.6%)为 EGFR 突变阳性原发肿瘤。79% 的患者曾接受吉非替尼治疗, 11.3% 曾接受厄洛替尼治

疗, 9.7% 的患者曾接受以上两种药物治疗。所有患者以前接受表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂(EGFR TKIs)治疗的中位时间为 57.5 周, 95.2% 的患者曾接受 EGFR TKIs 至少 24 周。64.5% 的患者对之前的 EGFR TKIs 有缓解。从 EGFR TKIs 停止到开始本品治疗的中位洗脱期为 3 周(2~13 周)51 例(82.3%)为厄洛替尼和(或)吉非替尼获得性耐药。所有患者平均治疗时间为 4.59 个月, 最长时间为 16.3 个月。患者每日餐前 1h 单剂量口服本品 50mg, 直到疾病进展, 同意停药, 或出现任何 ≥ 3 级的药物相关的不良事件而退出。如果患者出现 3 级不良事件或 2 级腹泻、恶心或尽管接受适当的支持治疗仍连续呕吐 7d, 本品需停药 14d, 之后恢复到 ≤ 1 级不良事件后从 10mg 剂量重新开始, 这种减少剂量的情况可重复 2 次, 出现第 3 次, 需终止治疗。1 例患者由于缺乏可评估的肿瘤成像数据而被剔除, 61 例患者中 5 例(8.2%)PR, 35 例得到至少 6 周的疾病稳定期。独立审查的疾病控制率为 65.6%。大多数在用药 8 周内得到缓解, 平均缓解持续时间为 24.4 周。79% 的患者靶向病灶体积减小, 9 例肿瘤体积至少减小 30%, 其中 4 例肿瘤体积减小没有持续超过 4 周。中位 PFS 为 4.4 个月, 中位 OS 为 19.0 个月。其中 2 例为 T790M 突变: L858R + T790M 和外显子 19 缺失 + T790M, 他们的疾病稳定期分别为 9 个月和 1 个月。

LUX-Lung 6 是一项在中国、泰国和韩国的 36 个中心开展的随机、开放的 III 期临床试验。符合条件的患者为手术病理证实并且之前未经治疗的 III B 期(伴胸腔积液)或 IV 期肺腺癌(根据美国癌症联合委员会第 6 版的标准), 根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版可测量的疾病, 肿瘤必须是 EGFR 突变阳性。对 910 例患者进行筛选, 364 例根据 EGFR 突变类型(外显子 19 缺失, L858R 或其他)按 2:1 的比例进行随机分配, 242 例每天口服本品 40mg, 122 例接