

新药开发趋势: 1985~86新药审批分析

由于美国药物开发过程太慢而昂贵,因此常常受到批评。许多批评集中在食品药物管理局(FDA)要求制造厂在新药申请(NDA)中提供更广泛的安全性和有效性的数据以及该局对NDA审查期的冗长。虽然如此,FDA1985年批准了30种新药,同时最引人注目地努力简化药物批准过程,加速了新药利用,这就有理由乐观地认为美国的药物批准过程的效率开始接近一个新纪元。

本文分析了1985~86年间的新药资料,并与几年前药物开发研究中心的资料进行了比较,借以确定药物开发和审查过程有无新趋势

我们选择1985-86年FDA批准的符合新化学单体(NCES)定义的新药进行分析。简言之,NCES是以前未在人体内试验的任何新的分子化合物,而不是疫苗、外科用制品、诊断药剂和已知化合物的新盐类或酯类。

1985年和1986年FDA共批准了53种新药(包括3种生物制品),其中的46种(1985年26种,1986年20种)符合中心规定的NCE定义。表1统计结果表明两年中每月的批准数,每年的前三个季度批准的药物数量相对较少(分别为4.4%、13.0%和10.9%),而第四季度却明显增加(为71.9%)。仅12月份就为总数的50%(1985年13种,1986年10种)。

这46种药物中有4种被FDA列为1A类(重要的治疗得益药物),24种列为1B类(适中的治疗药物)及16种列为1C类(略有或并无得益的治疗药物),2种生物制品没有给予分类等级。9种药物被承认为稀有病药物。

37种非稀有病药物的平均IND(研制中新药)和NDA(新药申请)时间以及总时间

分别是5.6、2.6和8.2年。三类药物的平均NDA审查期是相似的,4种1A类药物的评审期(2.4年)略短于1B类药物(2.6年),而1B类又略短于1C类药物(2.8年)。

每一药物的批准适应症是根据治疗类型的分类来确定的。精神药理药物的IND和NDA期(分别为9.0和3.6年)是任一类药物中最长的,反之抗感染药物的IND和NDA期则最短(分别为3.2年和2.1年)。

9种被承认为稀有病药物中有3种被列为1A类,5种列为1B类,1种列为1C类,这9种药物的平均审查时间是2.7年。

这46种新化学单体药物中有33种(71.7%)在美国批准以前已在外国上市。这33种药物上市前的平均时间是5.5年(两种外国上市时间与美国批准时间一样的药物除外)。

1985年和1986年批准的全部46种NCE药物高于1981年(22种)和1982年(21种)两年的43种。值得注意的是批准时间戏剧性地移向第四季度,特别是12月份。从统计资料看,1970年~1986年第四季度批准的百分率从1975年的0%一直稳步地增加到1985年的73%以上,而且第四季度批准数趋向于高百分率,也就是造成第一季度偏低的重要原因。这说明FDA试图单纯地推进本年度NDA的批准速度以缓和工业的要求。可是美国众议院听证会上FDA发言人强烈否认年终的批准是否太快了。

46种NCEs的开发时间和FDA对各期的审查与过去10年比较没有明显的变化。当然理论上NDA前的临床试验期的长短仅由制药厂决定,这就说明FDA不断增加的更广泛的安全性和有效性资料要求,明显地影响了公司进行的必要的临床前和临床研究所需的时间。

表1

1985年和1986年批准的新药

通用名(商品名)	公司	分类	NDA 提出日期	NDA 批准日期	首先 上市国家
四唑芬太尼 Alfentanil HCl (Alfenta)	Janssen	1 C	84-12-26	86-12-29	比利时83
乙胺碘呋酮 Amiodarone HCl (Cordarone)	Wyeth (Sanofi)	1 A	83-3-14	85-12-24	法国68
醋酸葡萄糖 Auranofin (Ridaura)	Smithkline或French	1 B	81-10-5	85-5-24	德国82
氨曲南 Aztreonam (Azactam)	Squibb	1 B	83-12-28	86-12-31	德国84
环丙甲氧心安 Betaxolol HCl (Betoptic)	Alcon	1 B	84-5-4	85-8-30	法国83
丁氨苯丙酮 Bupropion HCl (Wellbutrin) *	Burroughs Wellcome	1 B	81-12-23	85-12-30	美国
丁螺旋酮 Buspirone HCl (Buspar)	Bristol-Myers	1 B	82-12-15	86-9-29	德国85
Butaconazole nitrate (Femstat)	Syntex	1 C	84-1-23	85-11-25	美国
人体降钙素 Culcitonin-human (Cibacalcin)	Ciba-Geigy	1 B	80-11-26	86-10-31	瑞士76
头孢双硫唑甲氧 Cefotetan Na (Cefotan)	Stuall	1 C	84-1-20	85-12-27	日本84
头孢他定 Ceftazadime (Fortaz)	Glaxo	1 B	83-5-20	85-7-19	英国83
Cilastatin/imepenem(Primaxin)	Merck	1 B	84-5-3	85-11-26	德国84
丙酸氯氟美松 Clobetasol propionate (Temovate)	Glaxo	1 C	84-8-30	85-12-27	英国73
氯苯吩嗪 Clofazamine (Lamprene)	Ciba-Geigy	1 A	85-6-28	86-12-15	英国70
Dronabinol (Marinol)	Unimed	1 B	81-6-25	85-5-31	美国
Enaliapril maleate (vasotec)	Merck	1 B	83-9-16	85-12-24	法国84
哌苄苯胺 Encainide HCl (Enkaid)	Bristol-Myers	1 B	84-1-13	86-12-24	美国
Esmolol HCl (Brevibloc)	Dupont	1 B	84-12-31	86-12-31	美国
依曲替酯 Etritinate (Tegison)	Hoffmann-LaRoche	1 B	84-12-19	86-9-30	英国81
法莫替丁 Famotidine (Pepcid)	Merck	1 C	85-6-24	86-10-15	德国85
哌氟酰胺乙酸盐 Flecainide acetate (Tambacor)	Riker	1 B	82-12-21	85-10-31	德国82
Flurbiprofen (Ocufen)	Allergan	1 B	84-12-0	86-12-31	美国
氯苯醋胺肟 Guanfacine HCl (Tenex)	A.H. Robins	1 C	83-9-14	86-10-27	瑞士80
α-干扰素 Interferon alpha (RoferonA)	Hoffmann-LaRoche		84-10-24	86-6-4	—

溴化异丙托品 Ipratropium bromide (Atrovent)	Boehringer-Ingelheim	1 B	83-7-31	86-12-29	澳大利亚 74
优洛芬 Ketoprofen (Orudis)	Wyeth	1 C	80-3-16	86-1-9	法国73
L-肉碱 L-carnitine (Carnicor)	Sigma Tau	1 B	83-2-8	85-12-27	法国78
醋酸亮丙瑞林 Leuprolide acetate (Lupron)	Abbott-Takeda	1 B	83-12-28	85-4-9	德国84
左旋丁萘酮心安 Levobunolol HCl (Betagan)	Allergan	1 C	84-1-19	85-12-19	德国84
脉律定 Mexiletine HCl (Mexitil)	Boehringer-Ingelheim	1 B	82-10-1	85-12-30	英国76
咪唑三氮葸 Midazolam HCl (Versed)	Hoffmann-LaRoche	1 C	82-12-15	85-12-20	瑞士82
Monoctanoin (Moctanin)	Ascot Hospital Pharm	1 B	84-9-25	85-10-29	美国
Muromonab-CD3 (Orthoclone CK T3)	Ortho		84-3-29	86-6-19	美国
庚苯吡酮 Nabilone (Cesamet)	Lilly	1 C	82-2-17	85-12-26	加拿大82
诺氟沙星 Norfloxacin (Noroxin)	Merck	1 B	85-1-14	86-10-31	德国83
苯氯菊酯 Permethrin (Nix)	Burroughs Wellcome	1 B	85-2-28	86-3-31	美国
吡丁醇乙酸盐 Pirbuterol acetate (Exirel)	Pfizer	1 C	83-4-21	86-12-30	英国83
四氟硫安定 Quazepam (Dormalin)	Schering	1 C	82-4-9	85-12-27	法国84
三唑核苷 Ribavirin (Virazole)	Viratek/ICN	1 A	82-9-21	85-12-31	不详75
Somatrem (Protropin)	Genentech	1 A	83-9-1	85-10-17	同上
Sulbactam, ampicillin (unasyn)	Pfizer	1 C	85-4-18	86-12-31	美国
氯苄咪唑唑硝酸盐 Sulconazole nitrate (Sulcosyn)	Syntex	1 C	83-6-15	85-8-30	同上
噻丙吩 Suprofen (Suprol)	Ortho	1 C	78-10-23	85-12-24	瑞士82
丁苯哌丁醇 Terfenadine (Seldane)	Merrell Dow	1 B	83-3-1	85-5-8	法国79
凝血酸 Tranexamic acid (cyklokapron)	Kabivitrum	1 C	84-5-7	86-12-30	澳大利亚 66
三乙撑四胺 Trientine HCl (Cuprid)	Merck	1 B	84-1-6	85-11-8	美国

*表示撤消。

反之, NDA期的长短与FDA审查过程的效率有直接的关系。尽管FDA努力简化审查过程并加速新药引入的速度, 但现在和过去却有惊人相似之处。对此很少改进的一种可能解释, 就是不断增长的待批的 NDA

和补充的NDA的积压对FDA职员构成了沉重的工作负荷。最近FDA努力使审查过程简化(如通过改写NDA)将需一定的时间来实现; 这些变化不能设想在几年内发生效果。

本研究的惊人发现是1A、1B和1C类药物的审查时间没有明显的区别。1A和1B类药物两者仅比1C类药物快3.6个月。虽然这些发现是基于有限数量的药物,但这说明有重要治疗突破的药物要进入市场,同那些认为治疗不太重要的药物所需的时间是同样的。

我们研究中发现三种治疗类型药物的开发和审查时间实际是不同的。如精神药理药物的开发和审查期比心肾药物长3.1年,而比抗感染药物长7.3年。现尚无文献解释这种不同的原因。

1985年~1986年NCE的绝大多数(71.1

%)在美国批准前即已在外国上市。这些药物首先在国外上市时间和美国批准之间有一个确实的迟缓。这些发现与以前所提的“药物滞后”是一致的。总之,目前的数据说明许多新药首先在国外上市和美国批准之间仍然继续有延迟的趋势。

用两年的过程来研究药物开发的趋势有明显的局限性,分析的药物相当少。不过总的来说,我们相信这种发现提供了预测美国新药开发和审批过程变化的有益参考观点。

[J Clin Pharmacol《临床药理学杂志》, 27(8):542-548, 1987(英文)]

郭建译 张紫洞校

· 文摘 ·

鼻腔阻塞与阿司匹林

人们早已怀疑某些人服用阿司匹林会引起鼻塞,同时认为长期使用阿司匹林可能是血管舒缩性鼻炎鼻塞综合征的原因之一。近年来应用鼻腔测压法对鼻腔通气阻力的测定技术已发展到能对改变这种阻力的各种因素进行定量的研究。

应用该技术已对25名健康志愿受试者使用阿司匹林和维生素C对鼻通气阻力的影响进行测定。所有受试者以往服用阿司匹林时均无不耐性和明显的鼻塞现象。试验采用双盲法,使用阿司匹林(90mg,可溶性)和维生素C(1000mg,可溶性)作为安慰剂对照。两种药物分别以200ml水溶解后服用。所有干扰因素如温度、相对湿度等都进行严格的控制。每一受试者均在摄入阿司匹林和维生素C前后分别测定鼻通气阻力。每名受试者的重复测定结果用适当的统计方法进行处理。

结果表明,服用阿司匹林后25人中有17人的鼻通气阻力增高;而服用维生素C者却无此现象。尽管对鼻通气阻力的测定有差异性,但所有受试者在服用阿司匹林或维生素C后的鼻开放在主观感觉方面均无改变。

作者归纳这种作用的均可能机理是:据现有证据表明,前列腺素类在调节气道阻力方面有着重要的作用;而阿司匹林是前列腺素类的强效抑制剂,

有能力增加正常受试者的鼻腔阻力,因此可以认为前列腺素类对维持鼻腔通畅中有重要的效应。

评论

这篇报告对药师可能是重要的。显然,若病人长期鼻充血,那就值得查查他们是否经常服用阿司匹林。假如是的话,那有必要建议他们停药一段时间观察这样有无任何效果。此外,患有鼻充血而有感染或过敏的病人再应用含有阿司匹林的制剂时也应注意这一问题。

[AJP《澳大利亚药理学杂志》, 66(789): 953, 1985(英文)]

胡太吉译 魏文树校 张紫洞审

苏拉明与艾滋病

美国医生报告用抗病毒药苏拉明(Suramin)治疗10例艾滋病患者经5周,可使病毒的复制减慢,但停止治疗后即无法保持。

尽管患者没有明显的临床或免疫学上的改善,但作者认为采用较高剂量或较长期的治疗方案,对抑制病毒的效果足以证明此研究的价值,若将苏拉明和T-细胞刺激剂如白细胞介素-2并用时更是如此。不过本品的长期疗效尚不清楚。苏拉明虽有广泛用于寄生虫病的治疗,但只是限于短期治疗。

[PJ《药学期报》, 235(6348)406, 1985(英文)]

贾丹兵译 高平校