

· 全球药讯 ·

GLOBAL PHARMACEUTICAL
INFORMATION

编者按：本刊于2013—2018年连续6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“2018年全球新药研发报告”(IV)。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！

2018 年全球新药研发报告——第 1 部分： 新药和生物制剂 (IV)

Graul A I, Pina P, Cruces E, Stringer M

(科睿唯安)

【摘要】2018年全球首次获批或上市的新药和生物制剂共64种，达近10年来最大数量。同年，还有19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，以及23种新产品和产品线拓展产品获批但在2018年12月31日前尚未上市。作为近年来的发展趋势，抗肿瘤是上市药物最活跃的治疗领域，抗癌药物占2018年全球获批或上市新药及生物制剂的25%。2018年首次上市8个同类首创新药(first-in-class)，包括首个RNA干扰剂，3种不同类型的非血管收缩性抗偏头痛药物和抗降钙素基因相关肽(CGRP)单克隆抗体。2018年29种指定孤儿药的获批反映了被忽视疾病领域投资的持续增长。这在美国尤为突出，因为2018年美国有25种孤儿药获批上市。总体而言，美国是新药和生物制剂最活跃的市场，占2018年所有新上市产品的2/3。

【关键词】新药上市；新药批准；产品线拓展；新剂型；新适应证；新联合用药；孤儿药；同类首创新药

【中图分类号】R97

【文献标志码】A

【文章编号】1001-5094 (2019) 08-0628-12

A Report of New Drugs Research and Development in 2018—Part I: New Drugs & Biologics (IV)

Graul A I, Pina P, Cruces E, Stringer M

(Clarivate Analytics)

【Abstract】Sixty-four new drugs and biologics reached their first global markets in 2018, the greatest number in at least a decade. In addition, 19 important new line extensions (new indications, new combinations or new formulations of previously marketed drugs) were introduced over the course of 2018. Twenty-three other new products and new line extensions were approved but not launched before December 31. As has been the trend in recent years, oncology was the most active therapeutic area in terms of new launches, with cancer drugs accounting for 25% of all novel drugs and biologics introduced worldwide last year. Eight first-in-class agents were launched for the first time in 2018, including the first RNA interference agent as well as the photo-finish approval and rollout of the first three members of a radically different class of non-vasoconstricting antimigraine agents, the anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibodies. Twenty-nine of the drugs launched last year were designated orphan drugs, reflecting the continued upswing in investment in the area of neglected diseases. This is especially true in the U.S., which welcomed 25 of the newly launched orphan drugs. Overall, the U.S. was the most active market for new drugs and biologics, accounting for two-thirds of all new launches in 2018.

【Key words】new drug launch; new drug approval; line extension; new formulation; new indication; new combination; orphan drug; first-in-class drug

(接2019年第7期)

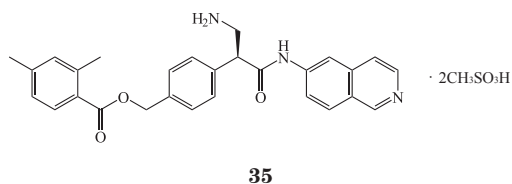
15 眼部疾病治疗药物

Spark Therapeutics 公司于2018年推出了一种一

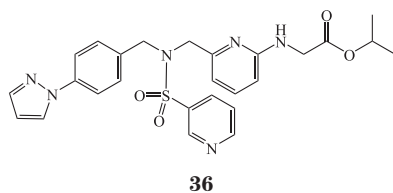
次性基因疗法 voretigene neparvovec (Luxturna)，用于治疗儿童和成人因双等位基因 *RPE65* 突变所致视网膜营养不良障碍性疾病，这是一种超罕见的进展

性疾病, 可导致视力丧失, 甚至失明。Voretigene neparvec 是美国 FDA 批准的首个遗传性疾病的基因疗法, 是首个且唯一一个遗传性视网膜疾病的药物治疗方法, 也是美国批准的首个腺相关病毒载体基因疗法。Voretigene neparvec 仅可用于治疗因双拷贝 *RPE65* 基因突变所致视力丧失但保留有足够数量的存活视网膜细胞的患者。该治疗既不敲除也不替换患者突变的 *RPE65* 基因, 而是由治疗中心眼外科医生通过直接注射携带正常 *RPE65* 基因的腺相关病毒载体进入患者视网膜细胞, 促使 *RPE65* 蛋白的正常表达和功能发挥。因 voretigene neparvec 可用于治疗美国 1 000 ~ 2 000 名罕见盲症患者, 故被美国 FDA 授予孤儿药资格。

2018 年春天, Aerie Pharmaceuticals 公司宣布在美国上市了 netarsudil mesylate 滴眼液 (35, Rhopressa), 这是一款全新的每日 1 次滴眼液, 用于降低青光眼和高眼压症患者的眼内压。该药物是一种 Rho 激酶抑制剂, 已于 2017 年 12 月获得 FDA 批准。



由 Santen Pharmaceutical 公司和 Ube Industries 公司合作开发的 omidenepag isopropyl (36, Eybelis) 滴眼液于 2018 年 9 月在日本获批, 用于治疗青光眼和高眼压症。Omidenepag isopropyl 是一种选择性前列腺素类 EP2 受体激动剂, 是一种新机制的降眼压药。该产品于 2018 年 11 月底在其首个市场日本上市。

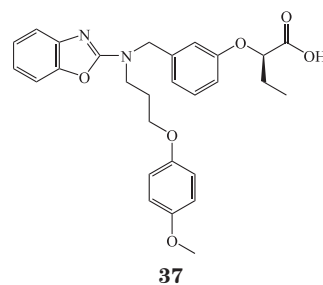


2018 年 12 月, Ocular Therapeutix 公司的 Dextenza 获美国 FDA 批准, 该药是一种不含防腐剂的泪小管内插物, 于眼科手术后插入下泪点进入泪小管, 释放皮质类固醇地塞米松用于缓解疼痛, 剂量为 0.4

mg, 给药时间长达 30 d。因此, Dextenza 有可能取代复杂的眼药水方案, 根据目前的护理标准, 需要多达 70 种局部眼用类固醇滴剂。

16 代谢性疾病治疗药物

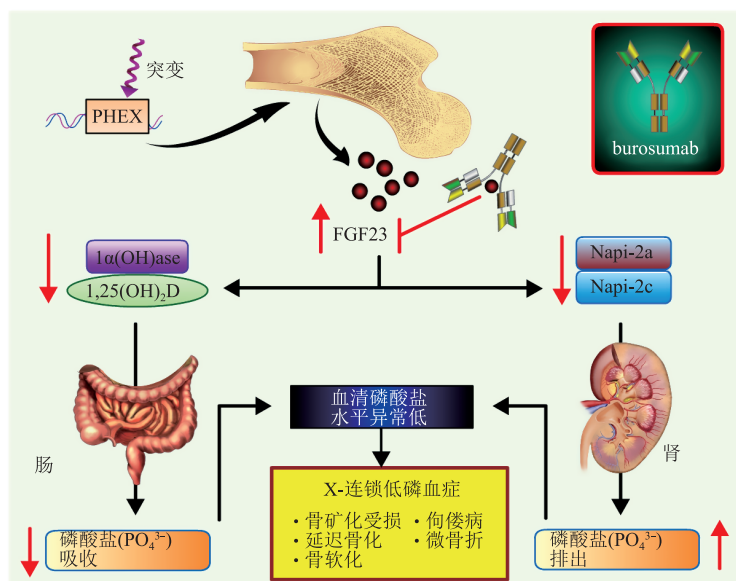
降低胆固醇是预防心血管疾病的重要目标。尽管已有许多抗高脂血症药物 (特别是他汀类药物和贝特类药物) 上市, 但仍有很多患者服药后血脂不达标。贝特类药物是过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 激动剂, 但对 PPAR α 受体的效力低且选择性有限。对该作用机制进行进一步研究开发出 pemafibrate, 即选择性 PPAR α 调节剂 (SPPARM α), 该调节剂在疗效和副作用的平衡上表现良好。SPPARM α 通过与 PPAR α 结合并调节脂质代谢相关基因的表达来发挥其治疗效果, 从而降低血浆三酰甘油水平并增加 HDL 胆固醇水平。2018 年 6 月, SPPARM α pemafibrate (37, Parmodia; Kowa 公司) 在日本上市, 用于治疗高脂血症 (包括家族性高脂血症)。这种新型贝特类药物在改善日本患者血脂异常方面具有良好疗效, pemafibrate 能降低三酰甘油、肝酶水平和增加 HDL 胆固醇水平。在一项评估与他汀类药物相互作用的研究中, pemafibrate 的血药浓度未改变。



2018 年 2 月, 欧盟委员会有条件地批准 Kyowa Hakko Kirin 公司和 Ultragenyx 公司合作开发的 burosumab (Crysvita) 用于治疗 1 岁及以上儿童经骨病影像学确证的 X 连锁低磷血症 (XLH) 和处于骨骼发育期的青少年 XLH。2018 年 4 月, 美国 FDA 也批准了 burosumab 用于治疗 1 岁及以上儿童和成人 XLH 的治疗。该产品于 2018 年 5 月在其首个市场德国上市。根据美国罕见病组织 (National Organization for Rare Disorders) 的统计数据, XLH 是一种严重的

罕见病, 在全球范围内每 20 000 人中就有 1 人受此病影响。大多数患有 XLH 的儿童可能会出现腿部弓形或弯曲、身材矮小, 严重的骨痛和 (或) 牙痛。一些患有 XLH 的成年人会持续感到不适或患有并发症, 如关节疼痛、行动不便、牙齿脓肿和听力丧失。Burosumab 是靶向成纤维细胞生长因子 23 (FGF23)

的全人源 IgG1 单抗, 同时也是全球首个治疗 XLH 的 first-in-class 创新药物。Burosumab 能够结合并抑制 FGF23 的活性, 恢复肾脏对磷酸盐的重吸收并增加血清维生素 D 的水平 (见图 9)。Burosumab 在欧盟和美国均获得治疗 XLH 的孤儿药资格。



© 版权所有: 科睿唯安或其授权商

注: Burosumab 是一种治疗 XLH 的全人源 IgG1 单抗, 能够结合并抑制 FGF23 的活性, 恢复肾脏对磷酸盐的重吸收并增加血清维生素 D 的水平, 使血磷水平正常化, 改善骨矿化, 改善儿童软骨病。

图 9 Burosumab 的作用机制图

Figure 9 Scheme of action mechanism of burosumab

α -甘露糖苷贮积症是由于 *MAN2B1* 基因发生突变导致溶酶体 α -甘露糖苷酶缺乏或活性降低而引起的一种罕见溶酶体贮积症, 伴有富含甘露糖的寡聚糖在患者溶酶体中累积。这种低聚糖的异常积累致使细胞死亡, 进而引发组织和器官受损, 从而导致 α -甘露糖苷贮积症的特征性病变 (包括骨骼畸形和智力障碍)。根据美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health) 的统计数据, α -甘露糖苷贮积症在全球的患病率为 1/500 000^[40]。2018 年 3 月, 欧盟委员会批准 Chiesi 公司的 velmanase alfa (Lamzede) 作为全球首个长期酶替代疗法, 用于治疗无神经学临床表现的轻度至中度 α -甘露糖苷贮积症。根据欧盟法案, 这次批准是在特殊情况下批准的, 欧洲法案的这一条款旨在用于治疗极其罕见、传统大规模临床研究不可行的药物。针对 34 名 α -甘露糖苷贮积症患者的 5 项临

床研究表明, 在长达 4 年的观察期中, velmanase alfa 对于疾病特异性生物标志物、运动功能、肺功能以及生活质量等指标均有所改善。

腺苷脱氨酶 (ADA) 缺乏性重度联合免疫缺陷症 (ADA-SCID) 是由 *ADA* 基因突变引起的罕见、严重的嘌呤代谢紊乱。ADA 遍布全身, 但在淋巴细胞中最为活跃。当功能正常时, ADA 会消除对淋巴细胞有毒性作用的腺苷和脱氧腺苷; 当 ADA 缺乏时, 腺苷和脱氧腺苷的积累达到毒性水平, 导致 T 细胞和 B 细胞死亡, 使患者无法抵抗细菌、病毒和真菌的感染^[41]。ADA-SCID 是一种罕见疾病, 全球新生儿发病率为 1/1 000 000~1/200 000^[42], 如果不及时治疗, 可能致命。2018 年, FDA 批准了 Leadiant Biosciences 公司的 elapegademase (Revcovi), 这是一种 PEG 化的重组 ADA, 作为新的酶替代疗法用

于治疗 ADA-SCID 儿童和成人患者。Elapegademase 的获批是基于 2 项多中心、开放标签临床研究的结果。这些研究表明, elapegademase 在 ADA-SCID 患者中增加了 ADA 活性, 降低了 ADA-SCID 标志性的毒性代谢物浓度, 并提高了淋巴细胞总数。Leadiant Biosciences 公司上市后承诺包括一项临床研究, 该研究将记录使用 elapegademase 酶替代疗法患者的健康状况信息。该产品于 2018 年 12 月上市。

苯丙酮尿症 (PKU) 是一种遗传性的代谢缺陷疾病, 该病患者体内缺乏代谢食物中苯丙氨酸 (Phe) 的苯丙氨酸羟化酶, 导致 Phe 在血液中聚集。如果 PKU 不给予治疗, Phe 在血中累积到一定程度后可损害到身体健康, 造成智力残疾和其他严重的健康问题。PKU 的症状与体征变化从轻微到严重不等, 这种疾病最严重的形式被称为典型的 PKU。患有典型 PKU 的儿童, 在刚刚出生时可以表现正常, 直到他们几个月大以后出现相应的症状和体征。如果不给予治疗, 这些患儿会发展成永久的智力残疾, 癫痫、发育迟缓、行为异常和精神疾病也十分常见^[43]。到目前为止, PKU 治疗方案仅限于饮食管理或使用一种天然存在的酶辅助因子 6R-BH4 的合成物 sapropterin dihydrochloride (Kuvan)^[44]。2018 年, FDA 批准 pegvaliase (Palynziq; BioMarin 公司) 用于降低 PKU 成人患者的血液 Phe 水平, 这些患者在现有管理下其血液 Phe 浓度无法控制在 $600 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 以内。Palynziq 是一种聚乙二醇化的重组苯丙氨酸解氨酶, 是首个获批能通过帮助身体分解 Phe 来靶向 PKU 潜在病因的酶替代疗法。Palynziq 在美国获得孤儿药资格, 获批不久后便上市。

17 口腔及牙科疾病治疗药物

2018 年 7 月, 美国 FDA 批准了 Merz 公司 incobotulinumtoxinA (Xeomin) 的补充生物制品许可申请 (sBLA), 治疗慢性流涎或成年患者过度流口水。由于难以保持唾液在口腔内, 吞咽和控制面部肌肉等问题, 可能会出现这种症状。Xeomin 是美国首个也是唯一获批该适应证的神经毒素。该申请

曾获得 FDA 授予的优先审评资格。Xeomin 此次获批是基于由 184 名患者参与的随机、双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床试验, 该试验达到了 2 个共同主要终点。参加研究的受试者分别接受安慰剂 ($n = 36$)、75 U incobotulinumtoxinA ($n = 74$) 或 100 U incobotulinumtoxinA ($n = 74$)。结果显示, 使用 100U incobotulinumtoxinA 与安慰剂相比, 在未刺激的唾液流速 (uSFR) 和全局变化量表 (GICS) 中观察到统计学上显著改善。安慰剂组和治疗组之间不良事件的总体频率相似, 无新的或意外的不良事件被报道。Xeomin 最早于 2010 年被 FDA 批准用于治疗成人颈椎肌张力障碍和眼睑痉挛, 2015 年被 FDA 批准用于治疗成人上肢痉挛。

18 中毒与药物滥用治疗药物

2018 年 3 月, FDA 批准 sargramostim (Leukine) 的新适应证, 用于急性辐射综合征造血异常 (H-ARS) 的治疗, 以提高儿童和成人患者在急性暴露于骨髓抑制剂量辐射治疗后的生存率。Sargramostim 是一种粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF), 通过促进血细胞的恢复来提高 H-ARS 患者的生存能力, 这些血细胞对于帮助人体免疫系统抵抗感染非常重要。由于伦理和可行性的原因, sargramostim 不能在人体中进行疗效研究, 该适应证的获批是基于在实验动物中进行的药效研究。实验数据显示, 在接受致死剂量全身辐照后 48 h 用药, 50% 的实验动物存活率升高。Sargramostim 最初于 1991 年被批准用于 55 岁及以上急性髓性白血病 (AML) 患者接受诱导化疗后减少中性粒细胞的恢复时间以及减少严重危及生命的感染。之后, sargramostim 陆续获批若干与肿瘤相关的适应证。

2018 年 10 月, GABA_B 受体激动剂 baclofen (Baclocur; Ethypharm 公司) 在法国获批上市, 用于改善成年高危酒精消费者对酒精的依赖性。尽管该适应证药物研究已超过 15 年, 法国是首个批准 baclofen 上市销售的国家。Baclofen 预计将在 2019 年下半年上市, 在这之前还需等待法国当局的正式批文、获得法国卫生部下属的透明委员会的意见, 以及经济委员会对药品报销价格的批准。

19 诊断试剂

2018 年 7 月, Strongbridge Biopharma 公司宣布 macimorelin acetate (**38**, Macrilen) 在美国上市, 该产品是一种可口服生长素释放肽激动剂, 可用于成人生长激素 (GH) 缺乏症患者的诊断。Macimorelin 可刺激垂体分泌 GH 进入循环系统, 在口服给药 90 min 后, 在 4 个血样中检测受刺激的 GH 水平。Macimorelin 由 Aeterna Zentaris 公司发现并开发, 其在美国和加拿大的特许权授予 Strongbridge Biopharma 公司, 该产品是 FDA 批准用于罕见内分泌疾病成人 GH 缺乏症的首个诊断试剂, 且在美国已经获得孤儿药资格。

表 2 列出了本报告所述的 64 种新上市新药和生物制品以及 19 种新增适应证药物的详细情况。部分新药的销售预测见表 3 所示, 其中新药按预计 2024 年的年度总销售额顺序列出。

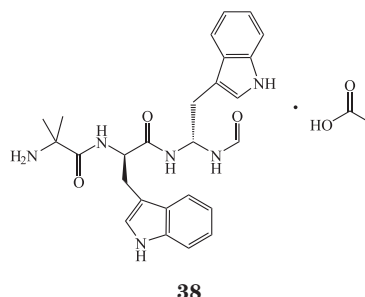


表 2 2018 年新批准药物
Table 2 New drugs approved in 2018

商品名 (上市国家 / 地区)	开发公司	活性成分 ¹ / 剂型 / 规格	适应证
艾可宁 (中国)	前沿生物	albuvirtide, 注射剂, 160 mg	与其他抗逆转录病毒药物联合治疗经治疗仍有病毒复制的 HIV-1 感染成年患者
Arikayce (美国)	Insmad	阿米卡星脂质体吸入悬浮液*, 无菌, 水性脂质体悬浮液, 在含有阿米卡星 590 mg/8.4mL 的单位剂量玻璃小瓶内口服吸入	作为联合抗菌药物方案的一部分, 用于治疗选择有限或无治疗选择方案的由鸟型分支杆菌复合体导致的非结核分枝杆菌肺病的成人患者 (孤儿药)
Metoana (日本)	Sanwa Kagaku Kenkyusho	anagliptin/metformin hydrochloride**, 片剂, 100 mg/250 mg 和 100 mg/ 500 mg	治疗 2 型糖尿病
Kineret (欧盟)	Swedish Orphan Biovitrum (Sobi)	anakinra, 预充式注射器中装有注射用溶液, 100 mg/0.67 mL	适用于成人、青少年、儿童和 8 个月及以上且体重 10 kg 以上的婴儿, 用于治疗具有中高疾病活动度的全身性青少年特发性关节炎和发作性成人斯蒂尔病, 或者非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 或糖皮质激素治疗后疾病进展的患者***
AndexXa (美国)	Portola Pharmaceuticals	andexanet alfa, 一次性瓶装冻干粉, 100 mg	用于发生危及生命或无法控制的出血时需要逆转抗凝作用且接受 FXa 抑制剂 (利伐沙班和阿哌沙班) 治疗的患者 (孤儿药)
Giapreza (美国)	La Jolla Pharmaceutical	血管紧张素 II, 人工合成, 每瓶 2.5 mg/1 mL 和 5 mg/2 mL (2.5 mg/1 mL)	升高成人感染性休克或其他形式的分布性休克的血压
Erleada (美国)	杨森	apalutamide, 片剂, 60 mg	治疗非转移性去势抵抗性前列腺癌
Abilify MyCeit (美国)	大冢	阿立哌唑, 片剂, 2、5、10、15、20 和 30 mg, 由内嵌了一款摄入性事件标记 (IEM) 传感器的口服阿立哌唑片组成*	成人患者的精神分裂症、I 型双相情感障碍躁狂和混合发作的紧急治疗, 以及抑郁症的辅助治疗
Doptelet (美国)	Dova Pharmaceuticals	avatrombopag maleate, 片剂, 20 mg	治疗计划接受医疗或牙科手术的慢性肝病 (CLD) 成人患者的血小板减少症
Xofluza (日本)	盐野义制药	baloxavir marboxil, 片剂, 10 和 20 mg	治疗甲型和乙型流感
Bevyxxa (美国)	Portola Pharmaceuticals	betrixaban, 胶囊, 40 和 80 mg	预防急性疾病住院成人患者的静脉血栓 (VTE), 该类病人可能因中度或严重活动受限或其他因素引起栓塞而发生并发症

续表 2

商品名 (上市国家 / 地区)	开发公司	活性成分 ¹ / 剂型 / 规格	适应证
Biktarvy (美国)	吉利德	50 mg bictegravir (相当于 52.5 mg bictegravir sodium)、200 mg emtricitabine (恩曲他滨) 和 5 mg tenofovir alafenamide (替诺福韦艾拉酚酰胺, 相当于 28 mg 替诺福韦艾拉酚酰胺富马酸盐) 3 种成分组成 ^{**} , 片剂	作为一个完整治疗方案, 用于无抗逆转录病毒治疗史的 HIV-1 成人感染者的治疗, 也适用于接受稳定抗逆转录病毒方案治疗至少 3 个月并实现病毒学抑制 (每毫升 HIV-1 RNA 低于 50 拷贝) 的成人患者, 取代其现有的抗逆转录病毒治疗方案。实现病毒学抑制的成人患者必须无治疗失败的病史, 并且没有对 Biktarvy 每种成分已知的耐药性
Mektovi (美国)	Array BioPharma	binimetinib, 片剂, 15 mg	与 encorafenib 联合用于治疗 FDA 批准检测方法检测为 <i>BRAF</i> V600 突变、无法切除或转移的黑色素瘤的成年患者 (孤儿药)
Crysvita (德国)	Kyowa Hakko Kirin/Ultragenyx	burosumab-twza, 注射剂, 10、20 和 30 mg/1 mL	治疗 1 岁及以上儿童经骨病影像学确诊的 X 连锁低磷血症 (XLH) 和处于骨骼发育期的青少年 XLH (孤儿药)
Epidiolex (美国)	GW Pharmaceuticals/ Greenwich Biosciences	cannabidiol, 口服液, 100 mg/1mL	治疗 2 岁及以上 Lennox-Gastaut 综合征 (LGS) 或 Dravet 综合征相关的罕见癫痫发作患者 (孤儿药)
Cablivi (德国)	Ablynx	caplacizumab, 10 mg 冻干粉注射剂	治疗成人获得性血栓性血小板减少性紫癜发作
Libtayo (美国)	Regeneron/赛诺菲	cemiplimab-rwlc, 单剂量注射剂 350 mg/1 mL (50 mg/1 mL)	治疗不可手术或放射治疗的转移性皮肤鳞状细胞癌 (CSCC) 或局部晚期 CSCC 患者
Cimzia (美国)	UCB	certolizumab pegol, 单剂量小瓶装冻干粉末, 200 mg; 单剂量预充式注射器, 200 mg/1 mL	适用于准备接受全身治疗或放疗的中度至重度斑块型银屑病成人患者 ^{***}
Hernicore (日本)	Seikagaku/Kaken	condoliase, 1.25 单位用于椎间盘内注射	治疗通过保守治疗无法获得足够改善的腰椎间盘突出
Vizimpro (美国)	辉瑞	dacomitinib, 片剂, 15、30 和 45 mg	用于 EGFR 外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 替代突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的一线治疗
Jivi (美国)	拜耳	damoctocog alfa pegol, 一次性小瓶中含有 500、1 000、2 000 或 3 000 IU 冻干粉	用于 12 岁及以上青少年及成人 A 型血友病的常规预防性治疗、按需治疗和围手术期管理
Ganovo (中国)	Ascleptis	danoprevir sodium, 片剂, 100 mg	治疗丙型肝炎
Alofisel (澳大利亚)	TiGenix/ 武田	darvadstrocel, 注射用悬浮液, 每毫升 500 万细胞	治疗对至少一种常规或生物疗法反应不足的非活性 / 轻度活性腔内克罗恩病成人患者的复杂性肛周瘻 (孤儿药)
Green Cross TD 疫苗 (韩国)	Green Cross	白喉和破伤风疫苗由吸附于氢氧化铝上的纯化白喉棒状杆菌和破伤风梭菌类组成; 预充式注射器内的液体含白喉类毒素 (≥ 2 IU) 和破伤风类毒素 (≥ 20 IU)	预防白喉和破伤风
Pifeltro (美国)	默克	doravirine, 片剂, 100 mg	适用于未接受过抗逆转录病毒治疗成年患者的 HIV-1 感染
Delstrigo (美国)	默克	doravirine/拉米夫定/替诺福韦地索普西富马酸盐 ^{**} , 片剂, 100 mg/300 mg/300 mg	适用于未接受过抗逆转录病毒治疗成年患者的 HIV-1 感染
Dupixent (美国)	Regeneron/ 赛诺菲	dupilumab, 单剂量预充式注射器, 200 mg/1.14 mL 和 300 mg/2 mL, 用于皮下注射	作为 12 岁中度至重度哮喘患者、年龄较大的嗜酸性表型或口服皮质类固醇依赖性哮喘患者的附加维持治疗 ^{***}
Copiktra (美国)	Verastem	duvelisib, 胶囊, 15 和 25 mg	治疗经至少 2 次既往治疗后复发或难治性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤成年患者 (孤儿药)。用于治疗经至少 2 次既往系统性治疗后复发或难治性滤泡淋巴瘤成年患者 (孤儿药)
Ad5-EBOV (中国)	天津康西诺生物技术	埃博拉疫苗, 瓶装冻干粉, 0.5 mL	预防埃博拉病毒感染

续表 2

商品名 (上市国家 / 地区)	开发公司	活性成分 ¹ / 剂型 / 规格	适应证
Orilissa (美国)	艾伯维	elagolix sodium, 片剂, 150 和 200 mg	治疗中度至重度子宫内膜异位症疼痛
Revcovi (美国)	Leadiant Biosciences	elapegamase-lvlr, 单剂量瓶装注射剂, 2.4 mg/1.5 mL (1.6 mg/1 mL)	作为酶替代疗法用于治疗 ADA-SCID 儿童和成人患者 (孤儿药)
Goofice (日本)	EA Pharma/Mochida	elobixibat, 片剂, 5 mg	治疗慢性便秘
Braftovi (美国)	Array BioPharma	encorafenib, 胶囊, 50 和 75 mg	与 binimetinib 联合用于治疗经 FDA 批准检测方法检测为 <i>BRAF</i> V600E 或 V600K 突变、无法切除或转移的黑色素瘤患者 (孤儿药)
Xerava (美国)	Tetraphase	eravacycline, 单剂量瓶装冻干粉, 用于重构和静脉注射, 50 mg	治疗成人复杂的腹腔内感染
Aimovig (美国)	安进	erenumab-aooe, 单剂量预充式 SureClick 自动注射器, 70 和 140 mg, 用于皮下注射	预防性治疗成人慢性偏头痛
Steglatro (美国)	默克 / 辉瑞	ertugliflozin, 片剂, 5 和 15 mg	作为饮食和运动的辅助药物, 以改善 2 型糖尿病成年患者的血糖控制
Segluromet (美国)	默克 / 辉瑞	ertugliflozin/盐酸二甲双胍 ^{**} , 片剂, 2.5 mg/500 mg、2.5 mg/1 000 mg、7.5 mg/500 mg 和 7.5 mg/1 000 mg	作为饮食和运动的辅助药物, 以改善 2 型糖尿病成年患者的血糖控制
Steglujan (美国)	默克 / 辉瑞	ertugliflozin/西他列汀 ^{**} , 片剂, 5 mg/100 mg 和 15 mg/100 mg	作为饮食和运动的辅助药物, ertugliflozin 与西他列汀联用以改善 2 型糖尿病成年患者的血糖控制
Orkedia (日本)	Kyowa Hakko Kirin	evocalcet, 片剂, 1 和 2 mg	治疗维持性透析患者的继发性甲状旁腺功能亢进
Nailin (日本)	Eisai/佐藤制药	磷酸咪康唑 L-赖氨酸乙醇, 胶囊, 100 mg	治疗甲癣
Tavalisse (美国)	Rigel	fostamatinib disodium, 片剂, 100 和 150 mg	治疗对既往治疗反应不足的慢性免疫性血小板减少症成年患者 (孤儿药)
Ajovy (美国)	梯瓦	fremanezumab-vfrm, 单剂量预充式注射器, 225 mg/1.5 mL	预防性治疗成人偏头痛
Elunate (中国)	和记中国医疗科技有限公司 / 礼来	fruquintinib, 胶囊, 1 和 5 mg	适用于无论之前是否接受抗 VEGF 或 EGFR 治疗但至少曾接受过 2 种全身抗肿瘤药物 (包括氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康等) 治疗无效的转移性结直肠癌 (CRC) 患者
Emgality (美国)	礼来	galcanezumab-gnlm, 预充式注射器, 120 mg/1mL; 预装笔, 120 mg/1mL	预防性治疗成人偏头痛
Xospata (美国)	安斯泰来	gilteritinib, 片剂, 40 mg	治疗经 FDA 批准的试验检测具有 <i>FLT3</i> 突变的 R/R AML 成年患者 (孤儿药)
Daurismo (美国)	辉瑞	glasdegib maleate, 片剂, 25 和 100 mg	与低剂量阿糖胞苷联合治疗 75 岁及以上的新诊断 AML 成年患者, 或者患有并发症不能使用强化诱导化疗的患者 (孤儿药)
Qbrexza (美国)	Dermira	glycopyrrolate tosylate, 一次性布料局部用药, 2.4%	治疗 9 岁以上儿童和成人原发性腋窝多汗症
Heplisav-B (美国)	Dynavax	乙型肝炎疫苗 (重组), 佐剂, 单剂量小瓶装注射液, 0.5 mL	对所有已知的乙型肝炎病毒亚型引起的感染进行主动免疫; Heplisav-B 被批准用于 18 岁及以上的成年人
Trogarzo (美国)	TaiMed Biologics/Theratechnologies	ibalizumab-uiyk, 注射剂, 单剂量小瓶, 200 mg/1.33mL (150 mg/1 mL)	治疗严重耐多药 (MDR) 且既往接受抗逆转录病毒治疗方案失败的成年 HIV-1 感染患者 (孤儿药)
Xeomin (美国)	Merz	incobotulinumtoxinA, 冻干粉, 单剂量小瓶装用于配制注射液, 50、100 或 200 单位	治疗成人慢性流涎 ^{***}
Grippol Quadrivalent (俄罗斯)	NPO Petrovax Pharm	流感疫苗, 4 价, 预装注射器, 0.5 mL	预防季节性甲型和乙型流感
Tegsedi (德国)	Akcea Therapeutics	inotersen, 注射液, 284 mg/1.5 mL	治疗成人遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性患者 1 期或 2 期多发性神经病变 (孤儿药)

续表 2

商品名 (上市国家 / 地区)	开发公司	活性成分 ¹ / 剂型 / 规格	适应证
Tibsovo (美国)	Agios Pharmaceuticals	ivosidenib, 片剂, 250 mg	用于经 FDA 批准的试验检测的 <i>IDH1</i> 突变的 R/R AML 治疗 (孤儿药)
Cedarcure (日本)	ALK-Abelló/Torii	日本雪松花粉过敏疫苗, 舌下含片, 2 000 和 5 000 JAU	治疗成人和儿童日本雪松花粉症 (过敏性鼻炎)
Takhzyro (美国)	夏尔	lanadelumab-flyo, 单剂量瓶装注射液, 300 mg/2 mL (150 mg/1 mL)	预防 12 岁及以上患者的遗传性血管性水肿 (HAE) 发作 (孤儿药)
Vitrakvi (美国)	Loxo Oncology/拜耳	larotrectinib sulfate, 胶囊, 25 和 100 mg; 口服溶液, 20 mg/1mL	治疗具有携带神经节苷脂受体酪氨酸激酶 (<i>NTRK</i>) 基因融合但无已知的获得性耐药突变的实体瘤成人和儿童患者, 及肿瘤具有转移性或手术切除可能导致严重发病率、无令人满意的替代治疗或治疗后进展的实体瘤成人和儿童患者 (孤儿药)
Endari (美国)	Emmaus Life Sciences/US Bioservices	左旋谷氨酰胺, 口服粉末, 5 g	减少 5 岁及以上儿童和成人镰状细胞病患者的严重并发症 (孤儿药)***
Lorbrena (日本)	辉瑞	lorlatinib, 片剂, 25 和 100 mg	治疗对 ALK 酪氨酸激酶抑制剂具有耐药或不耐受, <i>ALK</i> 突变阳性、晚期无法切除或复发性 NSCLC 患者
Macrilen (美国)	Aeterna Zentaris/Strongbridge Biopharma	macimorelin acetate, 袋装颗粒剂, 60 mg macimorelin (相当于 68 mg macimorelin acetate), 用 120 mL 水重新配制成 60 mg/120 mL (0.5 mg/1mL) macimorelin 口服液	成人生长激素缺乏症患者的诊断 (孤儿药)
Lumoxiti (美国)	阿斯利康	注射用 moxetumomab pasudotox-tdfk 单剂量小瓶装 1 mg 冻干饼或粉末用于重配和进一步稀释	治疗复发性或难治性 HCL 成人患者, 这些患者此前至少接受过 2 种系统性治疗 (包括嘌呤核苷类似物治疗) (孤儿药)
Rhopressa (美国)	Aerie Pharmaceuticals	netarsudil mesylate, 滴眼液, 0.02%	降低开角型青光眼和高眼压症患者的眼内压升高
Eybelis (日本)	Santen/Ube	omidenedap isopropyl, 滴眼液, 0.002%	治疗青光眼和高眼压症
Onpattro (美国)	Alnylam	patisiran, 脂质复合物注射剂, 单剂量瓶装 10 mg/5 mL (2 mg/1 mL)	治疗转甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性成人患者的遗传性多发性神经病变 (孤儿药)
Palynziq (美国)	BioMarin Pharmaceutical	pegvaliase-pqpz, 单剂量预充式注射器用于皮下注射, 2.5 mg/0.5 mL、10 mg/0.5mL 和 20 mg/1 mL	用于降低 PKU 成人患者的血液苯丙氨酸水平, 这些患者在现有管理下其血液 Phe 浓度无法控制在 600 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 以内 (孤儿药)
Parmodia (日本)	Kowa	pemafibrate, 片剂, 0.1 mg	治疗高脂血症 (包括家族性高脂血症)
Zemdri (美国)	Achaogen	plazomicin, 注射剂, 500 mg/10 mL (50 mg/1 mL) 含有 plazomicin sulfate 的单剂量小瓶 (相当于 500 mg plazomicin)	治疗成人复杂性尿路感染 (cUTI), 包括由大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌和阴沟肠杆菌等易感微生物引起的肾盂肾炎
Trulance (美国)	Synergy	plecanatide, 片剂, 3 mg	治疗成人便秘型肠易激综合征***
艾瑞妮 (中国)	江苏恒瑞	pyrotinib maleate, 片剂, 80 和 160 mg	治疗 <i>HER2</i> 阳性乳腺癌
Yivyka (柬埔寨)	益生生物	狂犬病疫苗, 冻干灭活, 用于肌肉注射	治疗晚期实体瘤, 包括肺癌、乳腺癌、肝癌、结直肠癌和胃癌
Yupelri (美国)	Theravance Biopharma/Mylan	revefenacin, 用于雾化的单剂量小瓶装吸入溶液, 175 $\mu\text{g}/3\text{ mL}$	用于 COPD 患者的维持治疗
Rituxan (美国)	基因泰克	利妥昔单抗, 单剂量小瓶注射液, 100 mg/10 mL 和 500 mg/50 mL	治疗成人中度至重度寻常型天疱疮 (孤儿药)***
Leukine (美国)	Partner Therapeutics	sargramostim, 单剂量小瓶装冻干粉, 250 μg ; 多剂量小瓶装溶液, 500 $\mu\text{g}/1\text{ mL}$	用于急性辐射综合征造血异常 (H-ARS) 的治疗, 以提高成人和从出生到 17 岁的儿童患者在急性暴露于骨髓抑制剂量辐射治疗后的生存率 (孤儿药)***
Ozempic (美国)	诺和诺德	semaglutide, 注射剂, 2 mg/1.5 mL (1.34 mg/1 mL); 预充式一次性单人使用笔, 每次注射 0.25 或 0.5mg, 预充式一次性单人使用笔, 每次注射 1 mg	作为饮食和运动的辅助疗法, 以改善 2 型糖尿病患者的血糖控制

续表 2

商品名 (上市国家 / 地区)	开发公司	活性成分 ¹ / 剂型 / 规格	适应证
Sujanu (日本)	MSD K.K./ 安斯泰来	sitagliptin phosphate monohydrate /ipragliflozin L-proline **, 片剂, 50 mg/50 mg	治疗 2 型糖尿病
Krintafel (美国)	葛兰素史克	tafenoquine succinate, 片剂, 150 mg tafenoquine (相当于 188.2 mg tafenoquine succinate)	16 岁及以上患者急性间日疟原虫感染的根治性治疗 (如预防复发) (孤儿药)
Talzenna (美国)	辉瑞	talazoparib tosylate, 胶囊, 0.25 和 1 mg	治疗 <i>BRCA</i> 突变或疑似 <i>BRCA</i> 突变、 <i>HER2</i> 阴性、局部晚期或转移性乳腺癌成人患者
Tpoxx (美国)	SIGA Technologies	tecovirimat, 胶囊, 200 mg	治疗成人和体质量至少 13 kg 的儿童患者的天花病 (孤儿药)
Testavan (英国)	Ferring	睾酮, 透皮凝胶, 2%*	治疗成人男性性腺功能减退症
Symdeko (美国)	Vertex	tezacaftor/ivacaftor**, 100 mg tezacaftor/150 mg ivacaftor 固定剂量组合片剂和 150 mg ivacaftor 片剂	治疗 12 岁及以上囊性纤维化患者, 这类患者的囊性纤维化跨膜电导调节因子 (<i>CFTR</i>) 基因中有 2 个拷贝 F508del 突变或至少有 1 个拷贝对 <i>CFTR</i> 校正子 / 增效剂组合响应的突变 (孤儿药)
Ilumya (美国)	默克 /Sun Pharma	tildrakizumab-asnm, 单剂量预充式注射器装溶液, 100 mg/1 mL	治疗接受全身治疗或光疗的中度至重度斑块型银屑病的成人患者
Xeljanz (日本)	辉瑞	tofacitinib citrate, 片剂, 5 mg	中度至重度溃疡性结肠炎的诱导缓解和维持治疗***
Beova (日本)	Kyorin/Kissei	vibegron, 片剂, 50 mg	治疗与膀胱过度活动症相关的尿急、尿频和催促性尿失禁
Luxturna (美国)	Spark Therapeutics	voretigene neparvovec-rzyl, 单剂量小瓶每毫升含有 5×10^{12} 个载体基因组 (vg), 用于重构和视网膜下注射	治疗经主治医师确诊保留足够数量存活视网膜细胞的双等位基因 <i>RPE65</i> 突变所致视网膜营养不良患者 (孤儿药)

¹ 药物含活性成分按英文首字母排序

* 新制剂; ** 新组合用药; *** 新适应证

表 3 2018 年上市新产品预计销售额

Table 3 Projected sales for new products launched in 2018

药品通用名 (商品名)	销售公司	2018 年 1 ~ 9 月 销售额 / 万美元 ¹	预计 2018 全年总 销售额 / 万美元 ²	预计到 2024 年销 售额 / 万美元 ²
bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate (Biktarvy)	吉利德	606.0	1 071.5	6 670.1
semaglutide (Ozempic)	诺和诺德	128.9	236.6	4 832.4
dupilumab (Dupixent)	Regeneron/ 赛诺菲	603.2	896.2	4 563.2
tofacitinib citrate (Xeljanz)	辉瑞	1 221.0	1 748.0	3 345.0
rituximab (Rituxan)	基因泰克	5 255.6	6 683.4	1 998.5
tezacaftor/ivacaftor (Symdeko)	Vertex	475.0	762.3	1 989.5
elagolix sodium (Orilissa)	艾伯维	N/A	24.2	1 697.5
erenumab (Aimovig)	安进	N/A	110.5	1 609.7
cemiplimab (Libtayo)	Regeneron/ 赛诺菲	N/A	23.5	1 475.4
certolizumab pegol (Cimzia)	UCB	1 317.3	1 742.7	1 360.8
ertugliflozin (Steglatro)	默克 / 辉瑞	N/A	93.0	1 288.0
inotersen (Tegsedi)	Akcea Therapeutics	N/A	12.7	1 007.8
galcanezumab (Emgality)	礼来	N/A	15.8	1 004.3
amikacin liposome inhalation suspension (Arikayce)	Insmad	N/A	2.1	980.8
lanadelumab (Takhzyro)	夏尔	51.0	97.0	945.0
patisiran (Onpattro)	Alnylam	0.5	17.1	914.9
talazoparib tosylate (Talzenna)	辉瑞	N/A	N/A	859.7
andexanet alfa (AndexXa)	Portola Pharmaceuticals	10.0	19.3	770.6
ivosidenib (Tibsovo)	Agiros Pharmaceuticals	4.5	13.8	636.7

续表 3

药品通用名 (商品名)	销售公司	2018 年 1 ~ 9 月 销售额 / 万美元 ¹	预计 2018 全年总 销售额 / 万美元 ²	预计到 2024 年销 售额 / 万美元 ²
pegvaliase (Palynziq)	BioMarin Pharmaceutical	4.1	11.1	591.5
fremanezumab (Ajoovy)	梯瓦	N/A	6.4	590.0
burosumab (Crysvita)	Kyowa Hakko Kirin/ Ultragenyx	33.1	58.7	483.3
angiotensin II, synthetic human (Giapreza)	La Jolla Pharmaceutical	5.9	12.9	465.3
voretigene neparvovec (Luxturna)	Spark Therapeutics	15.6	27.4	453.4
fostamatinib disodium (Tavalisse)	Rigel	6.7	11.9	422.8
dacomitinib (Vizimpro)	辉瑞	N/A	13.3	291.7
ibalizumab (Trogarzo)	TaiMed Biologics/ Theratechnologies	4.6	11.3	289.9
netarsudil mesylate (Rhopressa)	Aerie Pharmaceuticals	9.7	23.7	277.2
hepatitis B vaccine, recombinant (Heplisav-B)	Dynavax	2.9	6.1	268.4
lorlatinib (Lorbrena)	辉瑞	N/A	2.5	256.0
baloxavir marboxil (Xofluza)	盐野义制药	26.4	N/A	251.0
betrixaban (Bevyxxa)	Portola Pharmaceuticals	N/A	1.2	241.7
glasdegib maleate (Daurismo)	辉瑞	N/A	N/A	228.5
eravacycline (Xerava)	Tetraphase	N/A	0.5	219.1
moxetumomab pasudotox (Lumoxiti)	阿斯利康	N/A	1.3	209.5
doravirine (Pifeltro)	默克	N/A	12.5	203.0
glycopyrrolate tosylate (Qbrexza)	Dermira	0.7	1.5	188.8
binimetinib (Mektovi)	Array BioPharma	13.9	N/A	170.4
encorafenib (Braftovi)	Array BioPharma	13.9	N/A	170.4
duvelisib (Copiktra)	Verastem	0.5	1.3	162.9
anakinra (Kineret)	Swedish Orphan Biovitrum (Sobi)	114.8	147.0	138.9
tafenoquine succinate (Krintafel)	葛兰素史克	N/A	12.9	102.9
plazomicin (Zemdri)	Achaogen	0.3	3.1	77.7
apalutamide (Erleada)	杨森	N/A	125.0	N/A
avatrombopag maleate (Doptelet)	Dova Pharmaceuticals	4.9	9.5	N/A
evocalcet (Orkedi)	Kyowa Hakko Kirin	10.0	19.5	N/A
levoglutamine (Endari)	Emmaus Life Sciences/US Bioservices	7.7	N/A	N/A
macimorelin acetate (Macrilen)	Aeterna Zentaris/ Strongbridge Biopharma	1.1	N/A	N/A
plecanatide (Trulance)	Synergy	31.9	45.3	N/A
revefenacin (Yupelri)	Theravance Biopharma/ Mylan	N/A	2.6	N/A
sitagliptin phosphate monohydrate/ ipragliflozin L-proline (Sujanu)	MSD K.K./ 阿斯泰来	15.5	N/A	N/A

N/A: 不可用

¹ 来源: 科睿唯安 Integrity。财务数据包括药品特许经营、销售² 来源: 科睿唯安 Cortellis Competitive Intelligence (2018 年 1 月 7 日)。财务数据包括药品特许经营、销售

声明: 作者为科睿唯安的工作人员。

【参考文献】

- [1] Dolgin E. First GPCR-directed antibody passes approval milestone[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(7): 457-459.
- [2] Marcon F, Guittet C, Manso M A, et al. Population pharmacokinetic evaluation of ADV6209, an innovative oral

solution of midazolam containing cyclodextrin[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 114: 46-54.

- [3] Holmes G L. Types of epilepsy syndromes[EB/OL]. (2018-09-02)[2018-11-22]. <https://www.epilepsy.com/learn/types-epilepsy-syndromes/dravet-syndrome>.

- [4] LGS Foundation. Epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome [EB/OL]. (2018-09-10)[2018-11-22]. <http://www.lgsfoundation.org/epidemiology>.
- [5] Ando Y, Coelho T, Berk J L, *et al.* Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8: 31. Doi: 10.1186/1750-1172-8-31.
- [6] Benson M D, Waddington-Cruz M, Berk J L, *et al.* Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 22-31.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Terrault N, Chen Y C, Izumi N, *et al.* Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(3): 705-718.
- [10] Kulasekararaj A G, Hill A, Rottinghaus S T, *et al.* Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study[J]. *Blood*, 2019, 133(6): 540-549.
- [11] Lee J W, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L, *et al.* Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study[J]. *Blood*, 2019, 133(6): 530-539.
- [12] Ware R E, de Montalembert M, Tshilolo L, *et al.* Sickle cell disease[J]. *Lancet*, 2017, 390(10091): 311-323.
- [13] Gupta N, Wish J B. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(6): 815-826.
- [14] Brenner D M, Fogel R, Dorn S D, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(5): 735-745.
- [15] Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, *et al.* Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10051): 1281-1290.
- [16] International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes atlas*[M]. 8th edition. Brussels: International Diabetes Foundation, 2017.
- [17] Lobo R A, Archer D F, Kagan R, *et al.* A 17 β -estradiol-progesterone oral capsule for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized controlled trial[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132(1): 161-170.
- [18] Gottlieb A B, Blauvelt A, Thaci D, *et al.* Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 79(2): 302-314.e6.
- [19] Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, *et al.* Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 79(2): 266-276.e5.
- [20] Reich K, Papp K A, Blauvelt A, *et al.* Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials[J]. *Lancet*, 2017, 390(10091): 276-288.
- [21] Gregoriou S, Efthymiou O, Stefanaki C, *et al.* Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015, 8: 521-527.
- [22] Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, *et al.* First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10083): 2031-2040.
- [23] Banerji A, Riedl M A, Bernstein J A, *et al.* Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 320(20): 2108-2121.
- [24] Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, *et al.* Assessing the efficacy and safety of eravacycline vs ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the investigating Gram-negative infections treated with eravacycline (IGNITE 1) trial: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(3): 224-232.
- [25] Griffith D E, Eagle G, Thomson R, *et al.* Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease

- caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT): a prospective, open-label, randomized study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(12): 1559-1569.
- [26] Hayden F G, Sugaya N, Hirotsu N, *et al.* Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10): 913-923.
- [27] Emu B, Fessel J, Schrader S, *et al.* Phase 3 study of ibalizumab for multidrug-resistant HIV-1[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7): 645-654.
- [28] World Health Organization. Onchocerciasis (fact sheet) [EB/OL]. (2018-04-04)[2018-11-22]. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>.
- [29] Immune Deficiency Foundation. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) [EB/OL]. (2018-11-01)[2018-11-22]. <https://primaryimmune.org/disease/hemophagocytic-lymphohistiocytosis-hlh>.
- [30] Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, *et al.* Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67(15): 455-458.
- [31] Smith M R, Saad F, Chowdhury S, *et al.* Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15): 1408-1418.
- [32] Ma F, Li Q, Chen S, *et al.* Phase I study and biomarker analysis of pyrotinib, a novel irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(27): 3105-3112.
- [33] Litton J K, Rugo H S, Ettl J, *et al.* Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(8): 753-763.
- [34] Wu Y L, Cheng Y, Zhou X, *et al.* Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(11): 1454-1466.
- [35] Li J, Qin S, Xu R H, *et al.* Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(24): 2486-2496.
- [36] Dummer R, Ascierto P A, Gogas H J, *et al.* Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5): 603-615.
- [37] Dummer R, Ascierto P A, Gogas H J, *et al.* Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1315-1327.
- [38] Alonso-Alvarez S, Pardal E, Sanchez-Nieto D, *et al.* Plitidepsin: design, development, and potential place in therapy[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 253-264.
- [39] Leisch M, Egle A, Grei, R. Plitidepsin: a potential new treatment for relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Future Oncol*, 2019, 5(2): 109-120.
- [40] Genetics home reference (U.S. national library of medicine). Alpha-mannosidosis[EB/OL]. (2014-05-30)[2018-11-22]. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/alpha-mannosidosis>.
- [41] Bradford K L, Moretti F A, Carbonaro-Sarracino D A, *et al.* Adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immune deficiency (SCID): molecular pathogenesis and clinical manifestations[J]. *J Clin Immunol*, 2017, 37(7): 626-637.
- [42] Genetics home reference (U.S. national library of medicine). Adenosine deaminase deficiency[EB/OL]. (2013-07-30)[2018-11-22]. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/adenosine-deaminase-deficiency>.
- [43] Genetics home reference (U.S. national library of medicine). Phenylketonuria[EB/OL]. (2017-10-30)[2018-11-22]. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/phenylketonuria>.
- [44] Vockley J, Andersson H C, Antshel K M, *et al.* Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline[J]. *Genet Med*, 2014, 16(2): 188-200.

(待续)

原文来源: *Drugs of Today*, 2019, 55(1): 1-55