

• 药事管理 •

2012 年美国 FDA 批准新药介绍和分析

谭初兵¹, 时丽丽¹, 王士伟¹, 徐为人¹, 邹美香², 汤立达^{2*}

1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 2012 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 共批准 39 个新药。在 2012 年 FDA 批准上市的新药中, 有 20 个为首创一类新药, 其中包括首个直接针对病因治疗囊性纤维化的新型药物依伐卡托; 40 年来首次获准用于多药耐药性肺结核治疗的贝达喹啉; 第 1 个基于 FDA 的动物有效性研究原则获准上市的新药瑞西巴库单抗; 第 1 个用于艾滋病相关腹泻, 也是第 1 个获准上市的口服植物药可非雷默。简要介绍其中的重点品种, 并就新药研发的现状与趋势进行分析。

关键词: 新药; 依伐卡托; 艾滋病相关腹泻; 口服植物药

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)03-0415-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.03.041

Introduction and analysis on new drugs approved by FDA in 2012

TAN Chu-bing¹, SHI Li-li¹, WANG Shi-wei¹, XU Wei-ren¹, ZOU Mei-xiang², TANG Li-da²

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: The US Food and Drug Administration (FDA) approved 39 new drugs in 2012. There were 20 first-in-class agents in the 2012 FDA approvals. Particularly noteworthy first-in-class products include ivacaftor, the first cystic fibrosis drug to target the gene defect underlying the disease; bedaquiline, the first new drug to treat multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis in the last 40 years; raxibacumab, the first product approved under the FDA's animal efficacy rule; crofelemer, the first drug approved for HIV-associated diarrhea, and also the first oral botanical drug product. The profile of some exciting products and the trends of drug R&D are provided.

Key words: new drug; ivacaftor; HIV-associated diarrhea; oral botanical drug

2012 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 共批准 39 个新药, 其中新分子实体 (new molecular entity, NME) 33 个, 新生物制品 6 个^[1]。其通用名、适应症、作用靶点、研发单位等情况见表 1、表 2。本文简要介绍其中的主要品种, 研发特点和趋势。

1 重点产品简介

2012 年 FDA 新批上市的药物中, 依伐卡托、恩杂鲁胺、他菲替尼、帕妥珠单抗、阿哌沙班等颇具特色, 市场潜力大, 有望成为重磅炸弹级药物。

1.1 依伐卡托 (ivacaftor, Kalydeco)

威泰克斯公司 (Vertex) 开发的依伐卡托主要用于 6 岁或 6 岁以上囊性纤维化跨膜传导调节蛋白 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 基因存在 G551D 突变的囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 患者的治疗^[2], 是首个直接针对病因治疗囊性纤维化的新型药物。

囊性纤维化是一种复杂的遗传性疾病, 主要由于 CFTR 基因突变导致多种重要脏器 (包括肺) 的水、盐转运异常, 依伐卡托可特异性增强 CFTR 的

收稿日期: 2013-04-15

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2011ZX09401-009); 天津市自然科学基金资助项目 (12JYCBJC18800)

作者简介: 谭初兵, 博士, 副研究员, 主要从事新药发现和心脑血管药理研究。Tel: (022)23006871 E-mail: tancb@tjipr.com

*通信作者 汤立达, 博士, 研究员, 博士生导师。E-mail: tangld@tjipr.com

表 1 FDA 新药评价与研究中心 2012 年度批准上市的首创新药

Table 1 First-in-class agents approved by FDA's Center for Drug Evaluation and Research in 2012

通用名	商品名	适应症	机制/靶点	研发单位	审评
谷卡匹酶 (glucarpidase)	Voraxaze	受损致化疗药物甲氨蝶呤清除 时间延长后出现的中毒水平	基因重组的甲氨蝶呤水 解酶	BTG 国际	P, O
巨大戟醇甲基丁烯酸酯 (ingenolmebutate)	Picato	光化性角化病	机制未明	利奥制药	S
维莫德吉 (vismodegib)	Erivedge	晚期基底细胞癌	刺猬通路抑制剂	基因泰克	P
依伐卡托 (ivacaftor)	Kalydeco	囊性纤维化跨膜传导调节 蛋白基因存在 G551D 突变的 囊性纤维化患者	囊性纤维化跨膜传导调 节蛋白增效剂	威泰克斯	P, O
氟比他匹 (florbetapir F-18)	Amyvid	疑似阿尔茨海默病患者 β -淀 粉样蛋白斑块的测定	放射诊断剂	Avid Radio	S
氯卡色林 (lorcaserin)	Belviq	肥胖	5-HT _{2c} 受体激动剂	卫材	S
米拉贝隆 (mirabegron)	Myrbetriq	膀胱过度活动症 (尿失禁)	β_3 肾上腺素受体激动剂	安斯泰来	S
利那洛肽 (linaclotide)	Linzess	肠应激综合征 (便秘型), 慢性特发性便秘	鸟苷酸环化酶 C 激动剂	Forest Laboratories	S
特立氟胺 (teriflunomide)	Aubagio	复发型多发性硬化症	二氢乳清酸脱氢酶抑制剂	赛诺菲	S
C11 胆碱 (choline C-11)		疑似前列腺癌复发者影像 检查的诊断用药	放射标记的胆碱类似物	MCPRF	P
奥克纤溶酶 (ocriplasmin)	Jetrea	症状性玻璃体黄斑粘连	重组的截短型人纤溶酶	Thrombog- enics	P
吡仑帕奈 (perampanel)	Fycompa	癫痫部分发作	非竞争性 AMPA 受体拮 抗剂	卫材	S
高三尖杉酯碱 (omacetaxine mepesuccinate)	Synribo	慢性期或加速期的慢性粒 细胞白血病	作用机理不明确	Ivax	S, O
卡扎替尼 (cabozantinib)	Cometriq	进展性、转移性甲状腺髓样 癌	多靶点激酶抑制剂, RET, MET, VEGFR1、 2、3, KIT, FLT3	Exelixis	P, O
二天冬氨酸帕瑞肽 (pasireotide diaspertate)	Signifor	库欣病	生长抑素类似物	诺华	P, O
瑞西巴库单抗 (raxibacumab)		炭疽	抗炭疽芽孢杆菌毒素的 人单克隆抗体	HGS	P, O
替度鲁肽 (teduglutide)	Gattex	短肠综合征	GLP2 类似物	NPS	S, O
洛美他派 (lomitapide)	Juxtapid	(纯合子家族性) 高胆固醇 血症	微粒体三酰甘油转移蛋 白抑制剂	Aegerion	S, O
贝达喹啉 (bedaquiline)	Sirturo	多药耐药性肺结核	二芳基喹啉类抗分支杆 菌药物	杨森	P, O
可非雷默 (crofelemer)	Fulyzaq	抗逆转录病毒治疗的成年 HIV/AIDS 患者的非感染 性腹泻	氯离子通道抑制剂	Salix	P

P-优先审批程序 S-标准审批程序 O-孤儿药物
P-priority review S-standard review O-orphan drug

表 2 FDA 新药评价与研究中心 2012 年度批准上市的新药

Table 2 New drugs approved by FDA's Center for Drug Evaluation and Research in 2012

通用名	商品名	适应症	特点/靶点	研发单位	审评
阿西替尼 (axitinib)	Inlyta	晚期肾细胞癌	VEGF 受体 1、2、3 抑制剂	辉瑞制药	S
他氟前列腺素 (tafluprost)	Zioptan	眼内压升高的开角型青光 眼或眼压升高患者	选择性前列腺素 F 受体激动剂	默沙东	S
芦西纳坦 (lucinactant)	Surfaxin	呼吸窘迫综合征	肺表面活性剂	Discovery Laboratories	S
聚乙二醇肽 (peginesatide)	Omontys	慢性肾脏疾病所导致的 贫血	聚乙二醇化的红细胞生成刺激剂	Affymax	S
阿伐那非 (avanafil)	Stendra	勃起功能障碍	PDE5 抑制剂	Vivus	S
α -葡萄糖脑苷脂酶 (α -taliglucerase)	Elelyso	戈谢病	重组人葡萄糖脑苷酯酶	辉瑞	S, O
帕妥珠单抗 (pertuzumab)	Perjeta	HER2 阳性的乳腺癌转移	HER2	基因泰克	P
匹可硫酸钠 (sodium picosulfate)、氧化镁 (magnesium oxide)、 柠檬酸 (citric acid)	Prepopik	结肠镜检前清洗结肠	渗透性和刺激性致泻剂	Ferring Pharmaceuticals	S
来那度胺 (carfilzomib)	Kyprolis	多发性骨髓瘤	20S 蛋白酶体抑制剂	Onyx	S, O
阿地溴铵 (aclidinium bromide)	Tudorza Pressair	COPD 相关的支气管痉挛	长效抗毒蕈碱药物	Forest Laboratories	S
阿柏西普 (ziv-aflibercept)	Zaltrap	转移性结直肠癌	结合 VEGFA、VEGFB 和 PIGF 的 重组融合蛋白	赛诺菲	P
富马酸替诺福韦 (tenofovir Stribild disoproxil fumarate)、恩曲 他滨 (emtricitabine)		HIV 感染	细胞色素 P450 抑制剂, HIV-1 整 合酶抑制剂, 核苷类逆转录酶 抑制剂, 单核苷酸类似物	Gilead Sciences	S
Tbo-非格司亭 (Tbo-filgrastim)	Neutroval	非髓性恶性肿瘤患者的重 度中性粒细胞减少症	人粒细胞集落刺激因子	Sicor Biotech	S
恩杂鲁胺 (enzalutamide)	Xtandi	去势治疗无效的转移性前 列腺癌	雄激素受体抑制剂	Astellas	P
伯舒替尼 (bosutinib)	Bosulif	慢性期、加速期、或急变期 的 Ph 染色体阳性的慢性 粒细胞白血病患者	BCR-ABL 抑制剂、SRC 家族激酶 抑制剂	辉瑞制药	S, O
瑞格菲尼 (regorafenib)	Stivarga	转移性结直肠癌	多靶点激酶抑制剂, 包括 RET、 VEGFR1、2、3 和 KIT	拜耳	P
他菲替尼 (tofacitinib)	Xeljanz	重度活动性类风湿关节炎	JAK 抑制剂	辉瑞制药	S
帕那替尼 (ponatinib)	Iclusig	慢性期、加速期、急变期 的慢性粒细胞白血病	多靶点激酶抑制剂, 包括 BCR-ABL、KIT、RET 和 FLT3	Ariad	P, O
阿哌沙班 (apixaban)	Eliquis	非瓣膜性房颤患者的中 风和全身性栓塞	Xa 因子抑制剂	Bristol-Myers Squibb	P

P-优先审批程序 S-标准审批程序 O-孤儿药物

P-priority review S-standard review O-orphan drug

功能, 增加细胞表面 CFTR 的开放, 促进多种脏器尤其是肺的离子 (尤其是氯离子)、水和盐转运^[3]。临床试验结果表明, 依伐卡托 (150 mg, po, 2 次/d, 共 48 周) 可有效改善 CF 患者的肺功能, 提升 FEV1 (forced expiratory volume in 1 second), 改善 CF 症状 (咳嗽、呼吸困难), 延缓肺功能恶化^[2]。

分析认为, 依伐卡托年销售额在 2015 年可望达到 13 亿美元^[2]。更为重要的是, 依伐卡托的上市为 CF 提供了特异性的治疗药物, 并将引领此后类似药物的开发。

1.2 他菲替尼 (tofacitinib, Xeljanz)

他菲替尼由辉瑞公司开发, 是近 20 年来首个获准上市的可口服的疾病修复型抗风湿性药物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD)。他菲替尼可有效抑制 JAK1、JAK3 的活性, 阻断多种炎性细胞因子 (如 IL-2、4、6) 的信号转导, 调节炎症和免疫反应, 改善类风湿性关节炎的症状和体征, 减缓关节结构损伤, 改善机体功能^[4-5]。

III 期临床试验结果显示类风湿性关节炎患者经他菲替尼 (口服, 每天 2 次) 治疗 3 个月后 5 mg、10 mg 剂量组达到 ACR20 的患者分别为 59.8%、65.7%, 明显高于安慰剂对照组 (26.7%)^[6]。另一项为期 12 个月的多中心 III 期临床试验结果显示, 类风湿性关节炎患者接受他菲替尼 5 mg、10 mg、阿达木单抗 40 mg 治疗 6 个月后 ACR20 反应率分别为 51.5%、52.6% 和 47.2%, 明显高于安慰剂对照组 (28.3%, $P < 0.001$), 此治疗反应持续至 12 个月且无严重不良反应^[7]。

1.3 恩杂鲁胺 (enzalutamide, Xtandi)

日本安斯泰来公司研发的恩杂鲁胺是雄激素受体激动剂, 用于去势治疗无效的晚期前列腺癌的患者^[8]。作为近 3 年内第 3 个获准用于该适应症的药物, 恩杂鲁胺可能是最好的一个, 其作用靶点也不同于 2010 年批准的卡巴他赛 (Cabazitaxel)^[9] 和 2011 年批准的阿比特龙^[10]。基于前列腺癌的高发病率和恩杂鲁胺的良好治疗效果, 分析预测其销售额有望高速增长, 在 2017 年达到 35 亿美元左右^[11]。

一项纳入 1 199 例前列腺癌患者的国际多中心 III 期临床试验结果显示^[11], 恩杂鲁胺 (160 mg, 1 次/d, po) 治疗组平均生存期为 18.4 月, 较安慰剂对照组 (13.5 月) 明显延长 ($P < 0.001$)。与安慰剂组相比, 恩杂鲁胺 (160 mg, 1 次/d, po) 治疗组的各次要疗效指标也获得明显改善, 其中包括前列

腺特异抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 水平降低的患者比例 (治疗组和对照组分别为 54% 和 2%, $P < 0.001$)、软组织响应率 (29% vs 4%, $P < 0.001$)、生活质量改善的响应率 (43% vs 18%, $P < 0.001$)、PSA 进展时间 (8.3 月 vs 3 月, $P < 0.001$)、影像学无进展生存期 (8.3 月 vs 2.9 月, $P < 0.001$)。

1.4 帕妥珠单抗 (pertuzumab, Perjeta)

帕妥珠单抗是第一种可抑制人表皮生长因子受体 2 (HER2) 二聚化的人源化单克隆抗体, 主要通过 HER2 受体胞外区结合而抑制 HER2 与其他受体 (如 HER1、3、4) 形成异源二聚体, 从而阻断其下游信号转导^[12]。

在一项安慰剂对照的随机、双盲、多中心 III 期临床试验中, 808 例 HER2 阳性转移性乳腺癌患者随机接受安慰剂加曲妥珠单抗或多西他赛 (对照组) 或帕妥珠单抗加曲妥珠单抗或多西他赛 (帕妥珠单抗组) 治疗, 直至疾病进展或发生无法有效处理的毒性效应。主要终点为独立评估的无进展生存期。结果显示, 帕妥珠单抗组无进展生存期 (18.5 月) 较安慰剂对照组 (12.4 月) 明显延长 (进展或死亡的风险比为 0.62, 95% 可信区间 0.51~0.75, $P < 0.001$)。两组的安全性大体相似, 帕妥珠单抗组心脏毒性无明显增加^[13]。

由于在作用机制上与已有的曲妥珠单抗互补, 帕妥珠单抗的获准上市将有望与曲妥珠单抗形成更为有效的联合应用方案, 进一步改善 HER2 阳性的乳腺癌患者的转归, 延长生存期。同时也将进一步巩固罗氏公司在该领域的领导地位, 为其带来可观的销售收入。

1.5 阿哌沙班 (apixaban, Eliquis)

阿哌沙班为 Xa 因子抑制剂, 主要用于非瓣膜性房颤患者中风及全身性栓塞的预防。一项大规模的 III 期临床试验 (ARISTOTLE 试验) 中, 18 201 位非瓣膜性房颤患者随机接受阿哌沙班 (po, 5 mg 或 2.5 mg, 2 次/d) 或华法林 (国际标准化比值控制在 2.0~3.0) 治疗 89 周。结果表明阿哌沙班治疗组中风或全身性栓塞的年发生率为 1.27%, 明显低于华法林治疗组 (1.60%, $P < 0.001$)。同时, 该临床试验的结果也显示阿哌沙班治疗组和华法林组出血发生率分别为 2.13%、3.09% ($P < 0.001$), 出血性中风的年发生率分别为 0.24%、0.47% ($P < 0.001$), 死亡率分别为 3.52%、3.94% ($P = 0.047$)^[14]。另一项大规模 III 期临床试验 (AVERROES) 结果则显示,

接受阿哌沙班治疗的非瓣膜性房颤患者中风或全身性栓塞的发生率明显低于阿司匹林治疗组^[15]。上述两项大规模Ⅲ期临床试验的结果证实阿哌沙班可有效降低非瓣膜性房颤患者发生中风或全身性栓塞的风险,且其效果优于华法林和阿司匹林。

1.6 其他

2012 年获批的产品中,葛兰素史克旗下的人类基因组有限公司开发的瑞西巴库单抗是第一个获准用于吸入性炭疽治疗的药物,也是第一个获准用于细菌感染治疗的抗体药物和第一个基于 FDA 的动物有效性研究原则获得批准的药物^[1, 16]。杨森公司的贝达喹啉获准用于多药耐药性肺结核的治疗,是近 40 年来 FDA 批准的第一种新机制抗结核药物,通过靶向作用于结核分枝杆菌的 ATP 合成酶抑制细菌产能而发挥作用^[17]。

2 FDA 批准新药的特点与趋势简析

2.1 获批新药总数和首创一类新药均创新高

2012 年美国 FDA 批准上市的新药不仅在数量上为近 16 年来最高,更为重要的是,首创一类新药大幅增加,达到 20 个,占获批新药总数的 51%(表 1)。在这 20 个首创新药中,尤为值得关注的药物包括:40 年来首个获准上市的肺结核治疗药物贝达喹啉,也是首个获准用于多药耐药肺结核治疗的药物^[17];首个获得 FDA 批准的刺猬通路抑制剂维莫德吉,用于晚期皮肤基底细胞癌的治疗^[18];第一个靶向 CFTR 基因缺陷型的药物依伐卡托,也是首个直接针对病因治疗囊性纤维化的药物^[2];此外,还有 2 个分子靶点和作用机制尚未完全阐明的药物巨大戟醇甲基丁烯酸酯和高三尖杉酯碱获准上市^[1]。这些药物的上市不仅标志着医药领域的高度创新,也必将给相关的药物研发提供启发和思路。

2.2 植物药批准获得突破

2012 年 12 月 31 日,Salix 制药公司的 Fulyzaq 缓释片获准用于 HIV/AIDS 病人接受抗逆转录疗法时出现的非感染性腹泻的治疗。Fulyzaq 的有效成分 crofelemer 是从巴豆属植物红色汁液中提取的低聚合原花青素混合物,主要由(+)-儿茶素、(-)-表儿茶素、(+)-没食子儿茶素和(-)-表没食子儿茶素单体随机连接,平均聚合度在 5~7.5。Fulyzaq 缓释片是 FDA 自 2000 年公布《植物药生产指南》(草案)以来批准的首个全身应用的植物处方药,也是第二个植物处方药,此前第一个是 2006 年获准上市的 Veregen 外用油膏。该药的获准上市也为中药走出

国门提供了启示,植物药开发要做好质量控制,但并非活性成分完全确知或者唯一。此外,在适应症选择时重点关注目前临床缺少治疗药物的适应症则有利于更好体现植物药的优势和价值,也有利于获得批准。

2.3 抗肿瘤药和孤儿药物

在 2012 年获批的药物中,抗肿瘤药和孤儿药物再次唱主角。39 个新药中,抗肿瘤药有 14 个,占 35.9%,孤儿药物 13 个,占 33.3%。在获批的 14 个抗肿瘤药中,有 6 个为多靶点激酶抑制剂。面对肿瘤这种病因复杂多样的疾病,业界已不再因循单一靶点的新药研发模式,多路突击、综合调节的多靶点药物研发日益受到重视。

2.4 审批方法的改进加快了新药获批的速度

据统计,2012 年上市的新药中有 80%在其第一轮审评中即获得批准,这一比例高于此前多数年份,也大大缩短了新药审批的时间。其中有 5 个品种在 5 个月内审评完毕,如帕罗替尼审批用时 2.6 月,恩杂鲁胺为 3.3 月,依伐卡托用时 3.5 月。2012 年的 39 个新药中,有 16 个(41%)为优先审评程序审批,14 个(36%)通过快速审批程序批准。此外,还有 4 个新药(帕罗替尼、卡菲佐米、贝达喹啉、高三尖杉酯碱)通过 FDA 的加速审批程序获准上市。在这种审批模式中,FDA 可以在认为临床获益可以预期的情况下基于替代终点或其他检测指标的临床试验及早批准新药,上市后再进一步补充相应的试验。不难看出,FDA 管理理念和审批方式的改进在 2012 年新药获批高峰中也起着非常重要的作用。随着“促进药品发现、开发及评价领域创新”的报告中所提建议的逐渐实施,药物创新生态系统的进一步改善,有望进一步提高药物创新的效率^[19]。

3 结语

创新药物的研发需要研发模式和审评方式的不断完善与创新,需要医药企业和监管机构的共同努力。2012 年,约 80%的新药无需递交补充资料或完成补充试验,在第一轮审批中即获得批准。这一方面源于医药企业临床研究和申报资料的提升,更为明晰的获益-风险平衡,更源于医药企业和药品监管机构在药物开发过程中有效而密切的沟通。创新审评方式,加强沟通,有效弥合基础研究、产业开发、审批监管各相关环节的距离,构建良好的药物创新生态系统,将有利于进一步提升新药创制效率。

参考文献

- [1] Mullard A. 2012 FDA drug approvals [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(2): 87-90.
- [2] Davis P B, Yasothan U, Kirkpatrick P. Ivacaftor [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(5): 349-350.
- [3] Corbyn Z. Promising new era dawns for cystic fibrosis treatment [J]. *Lancet*, 2012, 379(9825): 1475-1476.
- [4] de Lartigue J. Tofacitinib for the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2012, 48(8): 533-543.
- [5] Zerbini C A, Lomonte A B. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2012, 8(4): 319-31.
- [6] Fleischmann R, Kremer J, Cush J, *et al.* Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(6): 495-507.
- [7] van Vollenhoven R F, Fleischmann R, Cohen S, *et al.* Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(6): 508-519.
- [8] Pal S K, Stein C A, Sartor O. Enzalutamide for the treatment of prostate cancer [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(5): 679-685.
- [9] 谭初兵, 汤立达, 徐为人. 2010 年美国 FDA 批准新药简析 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(2): 81-83.
- [10] 谭初兵, 时丽丽, 王士伟, 等. 2011 年美国 FDA 批准新药简析 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(2): 83-87.
- [11] Scher H I, Fizazi K, Saad F, *et al.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(13): 1187-1197.
- [12] Keating G M. Pertuzumab: in the first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *Drugs*, 2012, 72(3): 353-360.
- [13] Baselga J, Cortés J, Kim S B, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(2): 109-119.
- [14] Granger C B, Alexander J H, McMurray J J, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992.
- [15] Connolly S J, Eikelboom J, Joyner C, *et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(9): 806-817.
- [16] Migone T S, Subramanian G M, Zhong J, *et al.* Raxibacumab for the treatment of inhalational anthrax [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(2): 135-144.
- [17] Osborne R. First novel anti-tuberculosis drug in 40 years [J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(2): 89-91.
- [18] Dlugosz A, Agrawal S, Kirkpatrick P. Kirkpatrick, Vismodegib [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(6): 437-438.
- [19] 谭初兵, 徐为人, 邹美香, 等. 打造良好生态系统, 提高药物创新效率 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(6): 609-613.