

托夫生注射液（凯盛迪™）

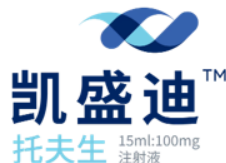
用于治疗携带超氧化物歧化酶1（SOD1）基因突变的肌萎缩侧索硬化（ALS）成人患者

- **全球首个也是目前唯一**获批针对SOD1基因突变ALS的对因治疗靶向药物，**可有效填补临床空白和多层次保障目录的空白**
- 具有独特的专利结构和作用机制，可有效减缓疾病进展，改善患者运动和呼吸等重要功能，治疗2年可**降低88%的死亡风险**，早期启动治疗**可延长无事件生存期3.4年**
- SOD1-ALS仅占ALS的2~3%，我国每年新发患者约400人，患病人数仅约为800-1200人，属于超罕疾病，**对商保基金的影响非常有限**
- ALS（渐冻症）收录于《第一批罕见病目录》，“世界渐冻人日”和“冰桶挑战”**具有较高公众认知度**，有助于提升公众对商保的认同感和参保意愿



申报企业：渤健生物科技（上海）有限公司

我国渐冻症诊疗正式迈入对因治疗的新时代！



托夫生注射液 Tofersen Injection (凯盛迪™ QALSODY™)

目录

基本信息

- 全球首个也是目前*唯一获批针对SOD1基因突变ALS的对因治疗靶向药物
- 参照药建议：“空白参照”

创新性

- 独特的组合物专利，靶向性及稳定性高
- 独特的作用机制：减少SOD1蛋白合成，降低毒性SOD1蛋白蓄积
- FDA优先审评、加速审批，EMA特例批准

有效性

- 显著降低NfL水平约60%，提示减缓疾病进展
- 可改善患者运动和呼吸等重要功能，降低死亡风险趋势。
- 唯一获得2024《欧洲神经病学学会ALS管理指南》强烈推荐的SOD1-ALS一线治疗药物

安全性

- 说明书无黑框警告
- 不良反应的严重程度通常为轻度至中度
- 严重不良反应较少见，可通过标准治疗进行控制

公平性 1

- 填补多层次保障目录空白
- 基因靶向治疗，临床使用和基金管理可控
- 疾病公众认知度高，社会意义重大

* 截止2025年6月30日

SOD1:超氧化物歧化酶1; ALS:肌萎缩侧索硬化; NfL:神经丝轻链

1.1 托夫生注射液基本信息

• **药品通用名称：**托夫生注射液（英文: Tofersen Injection）**【适应症】**

• **商品名称：**凯盛迪™ /Qalsody™

• **上市许可持有人：**Biogen MA Inc.

• **生产企业名称：**Biogen US Corporation

• **中国获批时间：**2024年9月26日

• **专利期：**2035年4月

• **目前大陆地区同通用名药品的上市情况：**无

本品用于治疗携带超氧化物歧化酶1（SOD1）基因突变的肌萎缩侧索硬化（ALS）成人患者。

本品为附条件批准上市，有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

【规格】 15ml: 0.1g。

【用法用量】

推荐剂量： 每次给药的推荐剂量为100 mg（15 mL）。起始治疗应每14天给予一次负荷剂量，三次负荷剂量后，每28天给予一次维持剂量。



托夫生注射液说明书，国家药品监督管理局，核准日期2024年9月26日

托夫生注射液参照药建议：空白参照

目录内无同适应症的药品：

- 托夫生注射液是**全球首创且唯一靶向ALS病因之一的SOD1基因突变**的反寡义核苷酸药物
- 托夫生注射液是目前***唯一**通过随机、安慰剂对照、III期临床研究验证**获批的SOD1-ALS治疗药物**

利鲁唑、依达拉奉不适合作为参照药：

- **非针对SOD1-ALS的靶向药物**
- **机制不同，治疗ALS机制不明确**，基于两个药物的说明书，利鲁唑是一种苯并噻唑衍生物，其作用机制尚不清楚，其作用可能与抑制谷氨酸释放、稳定电压依赖性钠通道的失活状态、干扰神经递质与兴奋性氨基酸受体结合后细胞内事件有关⁵；依达拉奉是一种自由基清除剂，具有抗氧化应激作用，通常用于治疗急性脑梗死，依达拉奉治疗肌萎缩性侧索硬化症（ALS）的作用机制尚不明确⁶。
- **在功能和生存期方面的获益有限**，利鲁唑说明书里显示仅能延长生存期2-3个月⁵。两项中国人群研究表明，利鲁唑治疗对ALS患者生存趋势无显著影响^{7,8}；依达拉奉早期的治疗研究并未显示出任何效果，后期研究结果显示依达拉奉**仅可减缓特定 ALS 人群的病情进展**⁹。

1.2 疾病负担和未满足的临床需求

疾病危害

肌萎缩侧索硬化(ALS)患者存活率和生活质量低; “渐冻人” 协会国际联盟于2000年将每年6月21日确定为 “世界渐冻人日”

- 是一种**罕见的致死性**神经退行性疾病, 临床表现主要为逐渐加重的肌肉无力、萎缩, 最终因吞咽困难呼吸衰竭而死亡, 大多数患者一旦发病**3-5年内死于呼吸衰竭**¹⁻⁴
- 患者确诊时的平均年龄为55岁⁵, 发病后**中位生存期约2~3年**^{6,7}
- 导致患者**生活无法自理**, 为患者、照护者及其家庭带来巨大的经济和精神负担⁸⁻¹⁰
- 于2018年被纳入《第一批罕见病目录》¹¹

SOD1-ALS属于超罕疾病:

- 我国ALS患病率: 2.97/10万¹²; 发病率: 1.62/10万¹²
- **SOD1-ALS患者约占ALS的2%-3%**¹²⁻¹⁵, 据此测算我国**SOD1-ALS每年新发患者约400人, 患病人数仅约为800-1200人**
- SOD1-ALS患病率显著低于大部分已进入国家医保目录的罕见病, 属于超罕疾病

现行治疗方案

ALS患者主要通过减缓疾病进展的药物治疗如利鲁唑和依达拉奉, 但上述药物的说明书均标明: 其治疗ALS的作用机制不明确^{16,17}

SOD1- ALS患者未满足的临床需求

1

托夫生获批之前, 国内尚无特异性针对SOD1-ALS的药物

2

已批准的ALS治疗药物非对症治疗, 在功能和生存期方面的获益有限^{1,18-21}, 治疗依赖于症状管理

1. Brown RH, Al-Chalabi A. N Engl J Med. 2017;377(2):162-172; 2. Al-Chalabi A, Hardiman O. Nat Rev Neurol. 2013;9(11):617-628. 3.Tiryaki E, Horak HA. Continuum (Minneapolis, Minn). 2014;20(5):1185-1207. 4. Logroscino G, et al; EURALS. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(4):385-390. 5. ALS Association. <http://www.alsa.org/about-als/facts-you-should-know.html>. 6. Huang M, et al. Transl Neurodegener. 2024 May 29;13(1):28. 7. Van Damme P, et al. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). Eur J Neurol. 2024;31:e16264. 8. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/amyotrophic-lateral-sclerosis-als>. 9. Gladman M, Zinman L. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015;15(3):439-450. 10. Lillo P, et al.. BMC Neurol. 2012;12:156. 11. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm. 12 Xu L, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 May;91(5):520-525. 13. Liu X, et al.. Brain Res. 2018 August 15; 1693(Pt A): 121-126. 14. Chen YP, et al. J Med Genet. 2022 Sep;59(9):840-849. 15. Huang M, et al. Transl Neurodegener. 2024 May 29;13(1):28. 16. 利鲁唑片说明书, 国家药品监督管理局, 核准日期2023年11月28日. 17. 依达拉奉注射液说明书. 18.Miller RG, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD001447. 19. Mitsubishi Tanabe Pharma. https://www.mt-pharma.co.jp/e/release/nr/2019/pdf/e_MTPC190807.pdf. 20. Abe K, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15(7-8):610-617. 21. Pena A. <https://alsnewstoday.com/2019/08/12/china-becomes-6th-country-to-approve-edaravone-infusion-therapy-for-als/>.

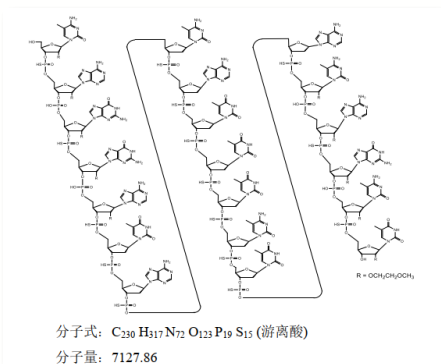
2. 创新性

托夫生是**全球首个也是目前*唯一**获批针对SOD1基因突变ALS的**对因治疗药物**¹，**填补临床空白**，开启ALS精准靶向治疗篇章

独特组合物结构专利

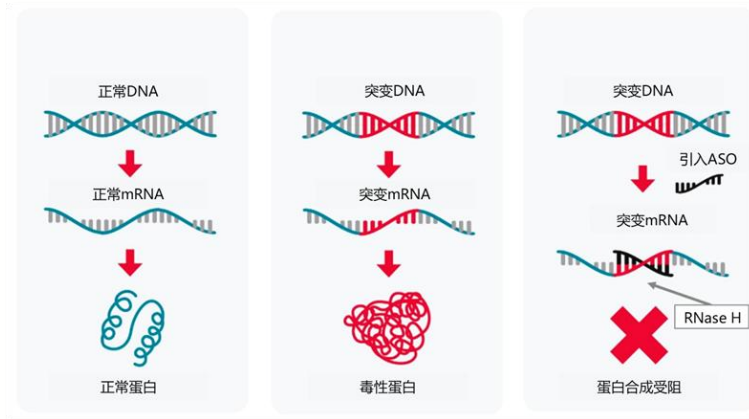
- 托夫生是一种反义寡核苷酸(ASO)，由20个核苷酸组成。理论上ASO序列越长特异性越高，超过15个核苷酸的ASO在人类基因组中具有唯一靶点，**靶向性及稳定性高**²
- 拥有“用于调节SOD-1表达的组合物专利”，专利期至2035年³

化学结构



独特的作用机制

- 反义寡核苷酸(ASO)，通过与SOD1 mRNA结合引起SOD1 mRNA降解，从而减少SOD1蛋白合成约**30%**，降低毒性SOD1蛋白蓄积，实现SOD1-ALS治疗的创新突破



快速通道 优先审评 加速审批

美国FDA授予以上资格，于2023年4月获批⁶

特例批准

欧洲EMA授予以上资格，于2024年5月获批⁷

附条件批准

中国于2024年9月获批⁸

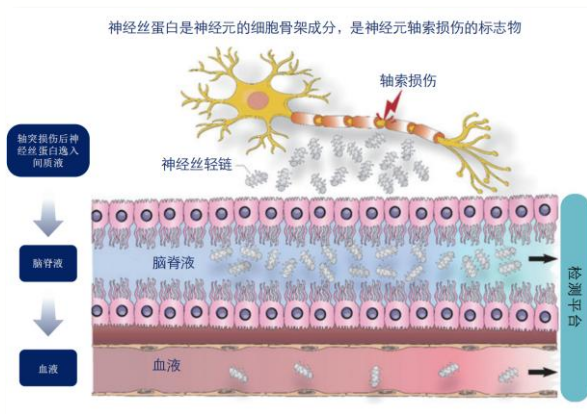
*截止2025年6月30日

1. 通过检索国家药品监督管理局网站、美国FDA网站和欧洲EMA网站，截止2025年6月30日。2. Yoshida T. et al. Genes Cells, 2018, 23(6): 448-455. 3. TOF CN Patent Certificate. 4. McCampbell A, et al.. J Clin Invest. 2018 Aug 1;128(8):3558-3567. 5. Rinaldi C, Wood MJ. Nat Rev Neurol. 2018;14(1):9-21. 6. FDA网站，以及<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-amyotrophic-lateral-sclerosis-associated-mutation-sod1-gene>. 7. EMA网站，以及<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qalsody>. 8. 托夫生注射液药品注册证及已批准说明书，国家药品监督管理局，核准日期2024年9月26日

3.1 关键研究有效性

托夫生通过减少毒性SOD1蛋白聚集，可减轻运动神经元的损伤，减缓疾病进展^{1,2}

基于神经元损伤和神经退行性病变的生物标志物--神经丝轻链(NfL)是ALS疾病进展可定量、可靠、可及的生物标志物³⁻⁵

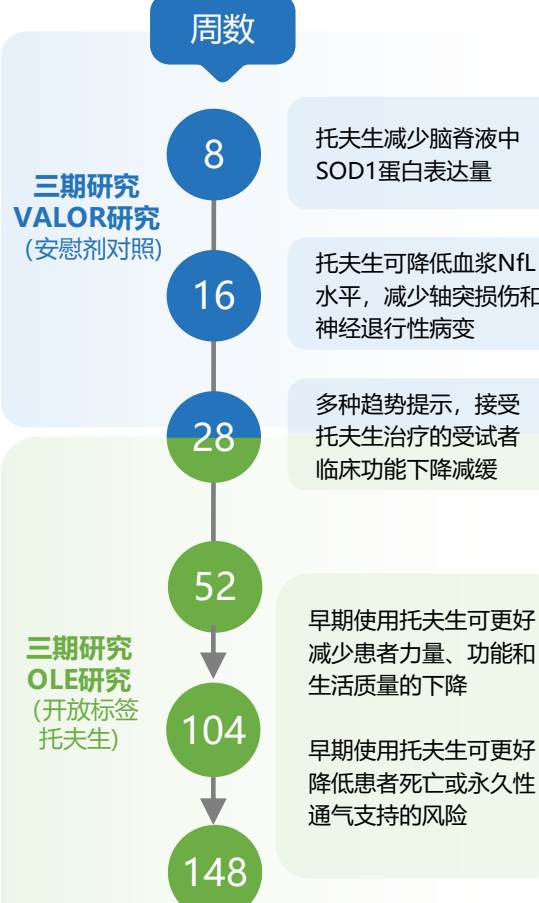


神经丝轻链(NfL)的显著降低是托夫生被FDA加速获批的依据之一⁶

FDA approves treatment of amyotrophic lateral sclerosis associated with a mutation in the SOD1 gene

Action

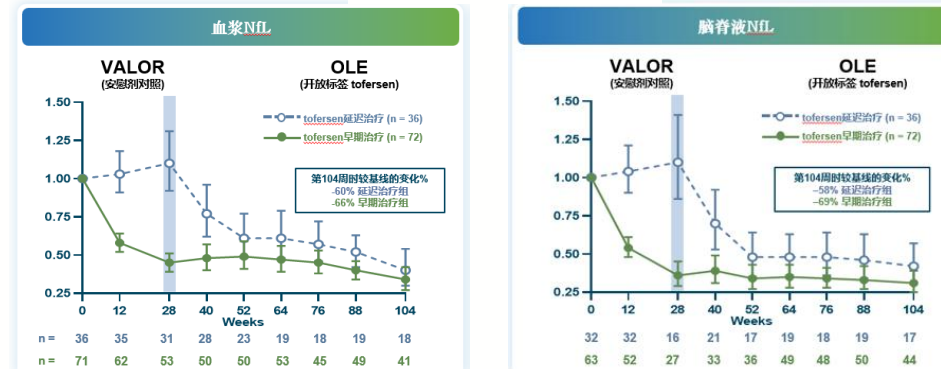
FDA approved Qalsody (tofersen) to treat patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) associated with a mutation in the superoxide dismutase 1 (SOD1) gene (SOD1-ALS). Qalsody is an antisense oligonucleotide that targets SOD1 mRNA to reduce the synthesis of SOD1 protein. The approval was based on a reduction in plasma neurofilament light (NfL), a blood-based biomarker of axonal (nerve) injury and neurodegeneration.



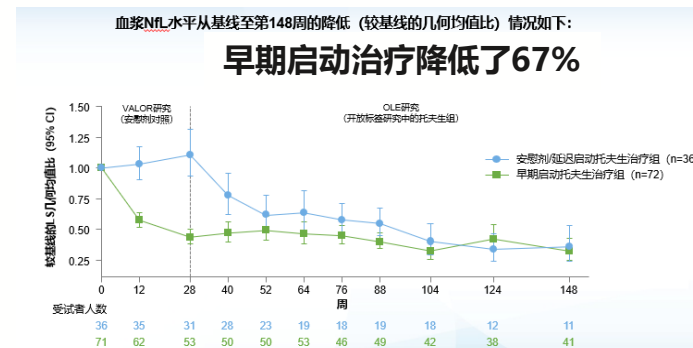
托夫生治疗28周可显著降低血浆和脑脊液NfL水平近60%⁷，后续趋于稳定（下图）

提示神经元轴索损伤和神经退行性病变减缓

104周中期分析⁷



148周终期结果⁸



CSF=脑脊液；GMR=几何均值比；NfL=神经丝轻链；OLE=开放性扩展根据ANCOVA模型并结合多重插补处理缺失数据，相对于基线的GMR。

1. Miller T, et al. N Engl J Med. 2020;383(2):109-119. 2. Miller TM, et al. N Engl J Med. 2022;387(12):1099-1110 3. Alirezaei Z, et al. Molecular Neurobiology Volume 57, pages 469-491, (2020). 4. Lv Y, et al. Neural Regeneration Research. Vol 20 No. 9 September 2025. 5. Shahim P, et al. Genes 2024, 15, 496. 6. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-amyotrophic-lateral-sclerosis-associated-mutation-sod1-gene>. 7. Two-Year Results From the Open-Label Extension of VALOR: Tofersen in Adults With SOD1-ALS, NEALS 2023 8. Final Results from the Phase 3 VALOR Trial and Open-Label Extension Evaluating Efficacy and Safety of Tofersen in Adults with SOD1-ALS

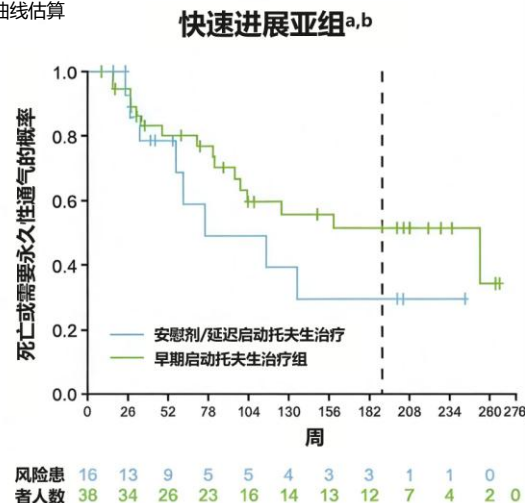
3.2 关键研究有效性

无事件生存期延长3.4年；治疗2年可能降低88%的死亡风险

148周终期结果

无事件生存：快速进展者*早期启动治疗相比延迟启动，无事件生存期延长3.4年¹

根据KM存活率曲线估算



至死亡或PV的时间	早期启动治疗组 (n=38)	安慰剂/延迟启动治疗组 (n=16)
中位时间 (95% CI) (周)	253.6 (95.1, NE)	76.0 (33.9, NE)
HR (95% CI)	0.47 (0.19, 1.18)	

在OLE研究结束时，所有入组VALOR研究的受试者均有机会接受 ≥ 3.5年的随访 (中位随访时间为4.8年；范围：3.5至5.3年)

104周中期分析

无事件生存：托夫生治疗与安慰剂相比，治疗2年可能降低88%的死亡风险^{2,3}

事件定义	早期启动治疗 Vs. 延迟启动治疗		托夫生治疗 Vs. 安慰剂 经过RPSFTM分析 (未重新删失without recensoring)	
	HR From Cox (95%CI)	P值 (Cox) p值 (Log-Rank)	HR (95% CI)	p值 (Cox) p值 (Log-Rank)
至死亡或永久通气时间	0.47 (0.196–1.108)	p=0.0842 p=0.1685	0.22 (↓ 78%) (0.082–0.610)	p=0.0035 p=0.0027
至死亡时间	0.36 (↓ 64%) (0.131–1.017)	p=0.0538 p=0.1224	0.12 (↓ 88%) (0.033–0.433)	p=0.0012 p=0.0012
至死亡、永久通气或因疾病进展而退出时间	0.50 (0.248–0.992)	p=0.0475 p=0.0866	0.25 (↓ 75%) (0.112–0.560)	p=0.0008 p=0.0005

- RPSFTM秩保持结果失效时间模型（等级保存结构失效时间模型）是一种用于临床试验中转组效应校正的统计方法，特别适用于生存时间分析中对照组患者转至试验组的情况。该模型通过调整生存时间数据，减少转组带来的偏倚，从而更准确地估计治疗效果
- 2006年Lancet曾发表类似使用RPSFTM秩保持结果失效时间模型的文章，且最终英国权威的卫生技术评估机构NICE接受了数据指标并对相关药物进行了推荐⁴

HR=风险比

1. Final Results from the Phase 3 VALOR Trial and Open-Label Extension Evaluating Efficacy and Safety of Tofersen in Adults with SOD1-ALS. 2. Opie-Martin S, et al. Nat Commun.2022;13(1):6901. 3. Two-Year Results From the Open-Label Extension of VALOR: Tofersen in Adults With SOD1-ALS.22nd Annual NEALS Meeting | 4–6 October 2023. 4. Demetri GD et al. Lancet 2006;368(9544):1329-1338

* 根据极限血浆NfL水平分组。KM = Kaplan-Meier曲线。CI=置信区间；NE=不可估计；EFS=无事件生存期，事件指发生死亡或需要永久性通气（指连续21天及以上，每天接受22小时及以上的机械通气[有创或无创]）。

^a虚线对应第192周，即未例入组受试者完成研究的时间点。^b基于NfL的亚组划分取决于基线NfL的中位数（即，缓慢进展亚组<75.6 pg/mL；快速进展亚组≥75.6 pg/mL）。



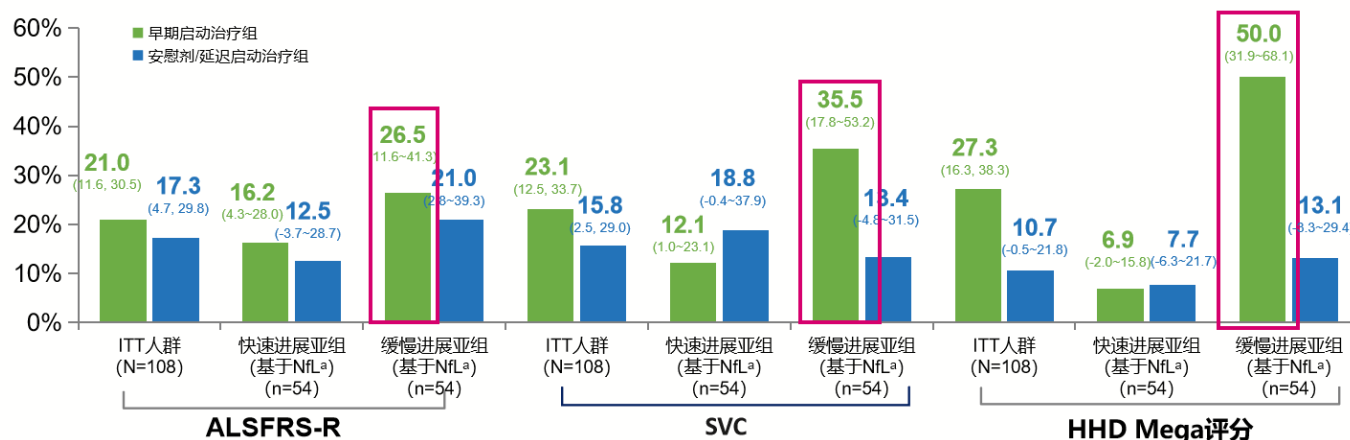
凯盛迪™
托夫生 15ml:100mg
注射液

3.3 有效性及指南推荐

欧洲指南唯一强烈推荐的SOD1-ALS一线治疗药物

慢进展患者*中，50%观察到肌力的改善，35.5%观察到呼吸功能的改善¹

第148周时ALSFRS-R总分、SVC预测值百分比和HHD Mega评分相对于VALOR基线出现改善的受试者^a比例



ALSFRS-R=肌萎缩侧索硬化功能评定量表-修订版；CI=置信区间；HHD=手持测力计；ITT=意向性治疗；NfL=神经丝轻链；SVC=慢肺活量。

* 根据极限血浆NfL水平分组。a基于NfL的亚组划分取决于基线NfL的中位数（即，缓慢进展亚组<75.6 pg/mL；快速进展亚组≥75.6 pg/mL）。

多项真实世界研究也进一步验证了托夫生治疗SOD1-ALS患者的临床效果

德国

- 德国10家中心参与，纳入24例SOD1-ALS患者²
- 随访期12个月：2022年3月至2023年4月²
- 观察到血清NfL水平和CSF pNfH水平显著降低²

意大利

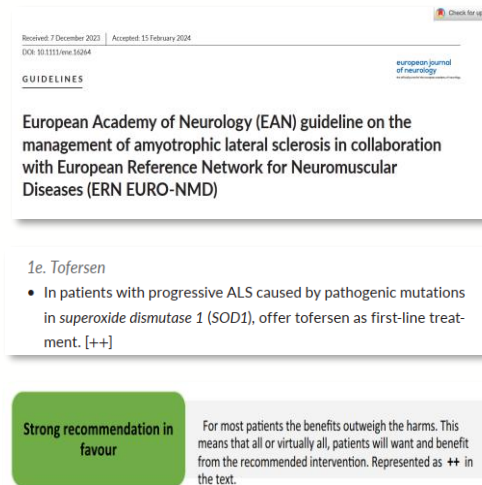
- 意大利5家中心参与，纳入17例使用托夫生的SOD1-ALS患者³
- 随访时间至少达48周以上，详细分析了患者用药后疾病进展和NfL水平的综合变化³
- 与治疗前相比，ALSFRS-R和MRC进展率显著减缓³

德国

- 德国三家中心现有数据的二次分析，共纳入纳入24例SOD1-ALS患者⁴
- 随访期18个月：2021年10月至2023年8月⁴
- 观察了患者的临床结局、患者自报结局和治疗满意度及神经丝变化，也显示出积极趋势⁴

NfL:神经丝轻链；CSF:脑脊液；pNfH:磷酸化神经丝重链；ALSFRS-R:肌萎缩侧索硬化功能评定量表-修订版；MRC:肌力评分量表

托夫生是目前唯一获得2024《欧洲神经病学学会ALS管理指南》强烈推荐的SOD1-ALS一线治疗药物¹



中国ALS治疗相关的指南（2012版）和专家共识（2022版）尚未更新^{6,7}

1. Final Results from the Phase 3 VALOR Trial and Open-Label Extension Evaluating Efficacy and Safety of Tofersen in Adults with SOD1-ALS. 2. Wiesenfarth M, et al. eClinicalMedicine. 2024;69:102495. 3. Sabatelli M, et al. J Neurol. 2024;271(8):5177-5186. 4. Thomas Meyer, et al. Muscle Nerve. 2024 Sep;70(3):333-345. 5. Van Damme P, et al. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). Eur J Neurol. 2024;31:e16264. 6. 中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南. 7. 肌萎缩侧索硬化诊断和治疗中国专家共识2022

4. 托夫生安全性耐受性良好

- 说明书无黑框警告，不良反应的严重程度通常为轻度至中度，无治疗限制性，严重不良反应较少见，可通过标准治疗进行控制
- 真实世界研究观察到的不良事件为常见的操作相关的事件，通常不严重且可逆

在研究人群中常见的大部分严重不良反应与ALS合并症或疾病进展相关

- 最常见不良反应为疼痛、疲劳、关节痛、脑脊液白细胞增加和肌痛
- 不良反应（包括腰椎穿刺事件）的严重程度通常为轻度至中度，无治疗限制性
- 严重不良反应（脊髓炎/神经根炎、视神经乳头水肿、无菌性脑膜炎）较少见，可通过标准治疗进行控制

接受托夫生治疗患者发生率≥5%且比安慰剂组发生频率高 > 5%的不良反应¹

不良反应	研究1 C部分	
	托夫生 100 mg (n = 72) %	安慰剂 (n = 36) %
疼痛**	42	22
疲劳	17	6
关节痛	14	6
脑脊液白细胞增加*	14	0
肌痛	14	6
脑脊液蛋白升高	8	3
肌肉骨骼强直	6	0
神经病	6	0

** 疼痛包括首选术语疼痛、背痛和肢体疼痛

* 脑脊液白细胞增加包括首选术语脑脊液白细胞增加和脑脊液细胞增多

安全性和耐受性被关键临床试验和多项真实世界研究所证明

德国真实世界研究观察期间，腰背痛、头痛、下肢放射痛和眩晕为常见的操作相关的不良反应，通常不严重且可逆³

长期随访中未发现新的安全性信号²

- 大多数不良事件与ALS进展或已知的操作相关副作用一致
- 所有严重的神经系统事件均可逆，且很少导致终止托夫生治疗

受试者, n (%) a	VALOR研究和OLE研究 (托夫生 100 mg) (n=104)
任何AE	103 (99.0)
与试验药物相关的AEb	66 (63.5)
与腰椎穿刺相关的AEb	87 (83.7)
严重AE (任何 ≥ 3级的AE)	58 (55.8)
与试验药物相关的严重AEb	10 (9.6)
导致致死性结局的AE	22 (21.2)
导致停药的AE	28 (26.9)
严重的神经系统事件c	9 (8.7)
脊髓炎	4 (3.9)
视神经乳头水肿	3 (2.9)
无菌性脑膜炎	2 (1.9)
神经根炎	1 (1.0)

药品不良反应监测情况⁴

渤健建立了完善的全球化的药物警戒系统，旨在确保收集、记录和整理来自全球的关于产品的安全和获益-风险信息。上市后，全球范围内监管机构（如FDA, EMEA等）**未发布与已上市托夫生安全性相关的举措**（包括发布的安全性警告，黑框警告，撤市信息）

托夫生的定期安全性更新报告（汇总2024年10月24日至2025年4月24日报告期间收到的安全性和效率信息：根据上市数据，全球患者暴露量估计值为67.79患者治疗年，自上市以来累计暴露量约为159.13患者年）**评估托夫生的获益-风险评估仍为积极的**：基于对长期临床研究（长达360周）和上市后数据的分析，报告期内未发现新的安全性风险，耐受性良好，在本报告期间内，未因安全性原因采取任何措施，未对安全性问题汇总进行变更，也未对托夫生的风险特征提出新的建议

5. 公平性：托夫生可填补临床和多层次保障空白

“世界渐冻人日”、10年“冰桶挑战”让公众对ALS有更广泛的认知

满足公众健康需求

- 肌萎缩侧索硬化（ALS）是一种进行性、致死性神经退行性疾病，导致患者逐渐丧失运动功能，最终因呼吸衰竭死亡，给患者、家庭及社会带来巨大经济和身心负担。SOD1-ALS作为其亚型（约占2-3%），此前缺乏对因靶向治疗手段
- 托夫生作为首个靶向SOD1基因突变的药物，**可减缓疾病进展，有望延长生存期和改善生存质量，使患者及其家庭多方获益**，体现了对罕见病患者生命权益的保障和对提升国民健康福祉的积极贡献

符合商保创新药目录准入重点

- 托夫生创新程度高、临床价值大、患者获益显著，符合商保创新药目录准入重点
- SOD1是我国ALS人群最常见的致病基因**，托夫生可填补临床和多层次保障空白
- 2025年政府工作报告首次提出“制定创新药目录，支持创新药发展”，**托夫生的上市符合国家《支持创新药高质量发展的若干措施》政策指导方向，助力实现“真支持创新、支持真创新、支持差异化创新”目标**

填补多层次保障目录的空白

- 医保目录中治疗ALS的药物为非特异性治疗，并不能针对SOD1-ALS的特定遗传病因
- 托夫生的纳入，将有效填补我国多层次保障目录在SOD1-ALS这一超罕疾病治疗领域的空白**，为患者提供了精准治疗新选择，满足了迫切的治疗需求

临床使用和基金管理可控

- 托夫生的使用严格限定于经基因检测确诊的SOD1基因突变型ALS成人患者，欧洲指南明确推荐SOD1-ALS，不适用于其他类型ALS，**可避免超范围使用**
- 托夫生的使用集中在部分具备相应临床条件的ALS治疗中心，**需在有经验的神经内科医师指导下进行鞘注**
- 使用托夫生治疗期间需要定期随访，密切监测药物不良反应与治疗获益，具备相应成熟的临床观察指标

公众认知度高

- 6月21日是“世界渐冻人日”，26年历程提升公众对ALS的认知
- 10年“冰桶挑战”进一步加深中国公众对ALS的广泛认知
- 商保创新药目录的纳入助力促成深化多层次医疗保障格局的深化，进一步提升公众对多层次保障及公平性的认同感和增加参保的吸引力

始于“冰桶挑战”，共赴“融冰之旅”！