



北京市海淀医院 (北京大学第三医院海淀院区)

Drug Information of Beijing Haidian Hospital
Haidian Section of Peking University Third Hospital

药 讯



2019年 第6期

主办单位 北京市海淀医院药事管理与药物治疗学委员会
北京市海淀医院药剂科

目 录

药学文摘.....	- 1 -
肿瘤靶向药物的分类与研究进展	- 1 -
2018 年美国食品药品监督管理局新批准的抗肿瘤靶向药物及其作用机制研究进展.....	- 10 -
全球单克隆抗体药物研发现状及发展趋势	- 16 -
不良反应.....	- 29 -
抗肿瘤靶向药相关的皮肤不良反应.....	- 29 -
药物警戒.....	- 31 -
药物警戒快讯第 6 期（总第 194 期）	- 31 -
加拿大警告芬太尼与中枢神经抑制剂联合使用的风险.....	- 31 -
加拿大修订阿哌沙班的产品信息	- 33 -
加拿大警告托珠单抗的肝毒性风险.....	- 34 -
英国建议托法替布禁用于有肺栓塞高风险的患者	- 34 -
新西兰警告列汀类降糖药的大疱性类天疱疮风险	- 35 -
日本警告奥司他韦的出血风险.....	- 36 -
日本警告纳武利尤单抗的严重血液系统异常风险	- 37 -
日本警告帕博利珠单抗的噬血细胞综合征和粒细胞缺乏风险	- 37 -
药事管理.....	- 38 -
关于做好疫苗信息化追溯体系建设工作的通知.....	- 38 -
学习园地.....	- 41 -
新型抗肿瘤药物临床应用指导原则	- 41 -
痛风急性发作，也许与 PPI 相关	- 48 -
科室文化.....	- 51 -
休闲益智.....	- 55 -
药名填空（从本院正在使用的药品中选择）	- 55 -
杂志征文.....	- 58 -

药学文摘

肿瘤靶向药物的分类与研究进展

——摘自《药学进展》2018 年第 5 期

叶佳丹, 余克富, 朱斌, 司延斌, 赵志刚

[摘要] 随着分子生物学的发展, 肿瘤靶向药物逐渐成为肿瘤治疗的研究热点, 越来越多的靶向药物进入临床。肿瘤靶向药物主要分为单克隆抗体以及单或多靶点小分子抑制剂两大类。综述肺癌、乳腺癌及结直肠癌等常见肿瘤中各类靶向药物的分类及其特点, 以探讨抗肿瘤药物的研究进展, 并比较中国和美国靶向药物的批准情况和适应证差异。

传统的肿瘤治疗包括手术、放射治疗和细胞毒性药物治疗, 但治疗效果并不尽如人意。近年来, 随着肿瘤生物学及相关学科的发展, 有观点认为细胞癌变原因之一是细胞信号转导通路的失调, 从而导致细胞的无限增殖。这导致了抗肿瘤药物研发理念的转变: 抗肿瘤药物研发焦点正在从传统的细胞毒性药物转向可对肿瘤细胞内异常信号系统靶点发挥作用的特异性的抗肿瘤药物, 即肿瘤靶向药物。1997 年美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准了第 1 个靶向肿瘤药物利妥昔单抗 (Rituxan), 肿瘤治疗从此开启了崭新的时代。截至 2017 年底, FDA 共批准了近 80 种靶向药物。靶向药物因其针对的靶点在肿瘤细胞上高表达和特异性表达, 而在正常组织细胞低表达或不表达, 因此相对于传统的细胞毒性药物, 其不良反应相对较少, 抗肿瘤疗效相对较高。本文总结了肿瘤靶向药物的特点及研究进展, 比较中国和美国靶向药物的批准情况和适应证差异。

1 靶向药物

在细胞分子水平上, 以已经明确的致癌位点 (该位点是肿瘤细胞内部的一个蛋白分子或一个基因片段) 为靶点来设计相应的药物, 药物进入人体后特异地选择致癌位点结合而后发生作用, 造成肿瘤细胞的特异性死亡, 但不影响肿瘤周围的正常组织细胞, 这种药物即为靶向药物。不同于传统抗癌药物——细胞毒性药物, 分子靶向药物以肿瘤细胞的特性改变为作用靶点, 不仅可发挥更强的抗肿瘤活性, 同时还可减少对正常细胞的毒副作用。靶向药物不

不良反应小、疗效显著，大大改善了患者生存质量，也创造了巨大的市场机会。

靶向药物分为抗体药物（大分子）和激酶抑制剂（小分子）。靶向药物的抗肿瘤机制主要表现在 2 个方面：1）阻止信号分子和受体的结合；2）抑制激酶的催化过程。单抗类就是针对前者，而小分子类作用的即为后者。因此，小分子靶向药均称为激酶抑制剂。从相对分子质量上来说，抗体是一种蛋白质，而小分子药物是一种有机小分子。二者体积和相对分子质量上有差别。有的小分子药物和抗体类药物针对的是同一个靶点，但它们的作用机制不同。比如吉非替尼和爱必妥单抗均是抑制癌细胞的表皮生长因子受体（epithelial growth factor receptor, EGFR）。EGFR 与很多受体一样，均是由细胞外和细胞内的两部分组成，中间被一段跨膜蛋白连接起来，细胞外部分是和表皮生长因子（epidermal growth factor, EGF）结合的部位；细胞内是一个激酶，当细胞外部位和 EGF 结合之后，激酶就进行催化加磷酸反应，激活相应的细胞代谢过程，对于 EGFR 来说就是刺激细胞分裂。同时小分子靶向药物相对分子质量小，可口服给药，生产成本低廉，但是半衰期短，需每天服用；而大分子药物对肿瘤位点的靶向性强，半衰期长，一般 1-4 周给药 1 次。

2 针对不同肿瘤的靶向药物分类

2.1 肺癌

原发性支气管癌（primary bronchogenic carcinoma）简称肺癌，是起源于支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤。我国 2015 年的流行病学调查显示，肺癌已经是发病率最高的癌症且是导致癌症死亡的主要原因，并且由于很多患者确诊时已经是中晚期，导致肺癌预后极差。靶向药物的出现为肺癌的临床治疗提供了新思路。肺癌的治疗靶点主要有 2 类：一是 EGFR，以吉非替尼、厄洛替尼为代表；另一类是间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK），如克唑替尼、色瑞替尼等。其中艾乐替尼和奥希替尼是 2015 年于美国上市的新品种。目前，在我国上市的品种有原研进口的吉非替尼、厄洛替尼和奥希替尼，及我国自主研发的埃克替尼。其中奥希替尼是肺癌靶向的第 3 代靶向制剂，能透过血-脑脊液屏障，同时也能解决前面几代药物的耐药问题。FDA 授予奥希替尼用于一线治疗转移性 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌患者“突破性疗法”称号。肺癌常见靶向药物如表 1 所示。

表 1 肺癌常用靶向药物、靶点及其在中国的上市情况

Table 1 Commonly used targeted drugs for lung cancer, their targets and listing in China

通用名/代号	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
吉非替尼	gefitinib	EGFR (HER1/ERBB1)	是	阿斯利康
厄洛替尼	erlotinib	EGFR (HER1/ERBB1)	是	罗氏
奥希替尼	osimertinib	EGFR (HER1/ERBB1)	是	阿斯利康
耐昔妥单抗	necitumumab	EGFR (HER1/ERBB1)	否	礼来
阿法替尼	afatinib	EGFR (HER1/ERBB1), HER2	否	勃林格殷格翰
赛立替尼	ceritinib	ALK	否	诺华
艾乐替尼	alectinib	ALK	否	罗氏
克唑替尼	crizotinib	ALK, MET, ROS1	是	辉瑞
纳武单抗	nivolumab	PD-1	否	百时美施贵宝
派姆单抗	pembrolizumab	PD-1	否	默沙东
雷莫芦单抗	ramucirumab	VEGFR2	否	礼来

2.2 乳腺癌

乳腺癌 (breast cancer, BC) 主要发生自乳腺上皮或导管上皮, 北美、北欧属于高发地区, 目前其发病率越来越趋于年轻化。我国京津沪及其他沿海城市为乳腺癌高发区, 主要发生于女性, 男性约占 1%。目前, 用于乳腺癌分子靶向治疗的药物包括以人表皮生长因子受体 2 (HER2) 为靶点的拉帕替尼、以雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 为靶点的依维莫司, 以及 2015 年上市的全球首个 CDK4/6 激酶抑制剂帕博西林。前 2 个药物已在国内进口上市, 后者尚未在国内上市。目前, 乳腺癌常用靶向药物如表 2 所示。

表 2 乳腺癌常用靶向药物、靶点及其在中国的上市情况

Table 2 Commonly used targeted drugs for breast cancer, their targets and listing in China

通用名/代号	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
贝伐珠单抗	bevacizumab	VEGF	是	罗氏
帕博西林	palbociclib	CDK4, CDK6	否	辉瑞
T-DM1	ado-trastuzumab emtansine	HER2 (EFBB2/neu)	否	罗氏
帕妥珠单抗	pertuzumab	HER2 (EFBB2/neu)	否	罗氏
曲妥珠单抗	trastuzumab	HER2 (EFBB2/neu)	是	罗氏
拉帕替尼	lapatinib	HER2 (EFBB2/neu), EGFR (HER1/ERBB1)	是	葛兰素史克
依维莫司	everolimus	mTOR	是	诺华

2.3 结直肠癌

结直肠癌 (colorectal cancer) 是胃肠道常见的恶性肿瘤, 分为结肠癌 (colon cancer) 和直肠癌 (rectal cancer), 发病率高; 癌变部位包括盲肠、结肠各部、直肠等; 多见于中老年人, 30-70 岁占绝大多数, 男性多于女性。治疗结直肠癌的分子靶向药物的靶点比较多, 如 EGFR、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、KIT 基因等, 而目前在中国上市的结直肠癌靶向药物只有西妥昔单抗和贝伐珠单抗, 西妥昔单抗主要的适应证就是结直肠癌。目前, 结直肠癌常用靶向药物如表 3 所示。

表 3 结直肠癌常用靶向药物、靶点及其在中国的上市情况
Table 3 Commonly used targeted drugs for colorectal cancer, their targets and listing in China

通用名	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
西妥昔单抗	cetuximab	EGFR (Her1/ErbB1)	是	默克
帕尼单抗	panitumumab	EGFR (Her1/ErbB1)	否	安进
瑞格非尼	regorafenib	KIT, PDGFR β , RAF, RET, VEGFR1/2/3	否	拜耳
阿柏西普	ziv-aflibercept	VEGFA/B, PlGF	否	赛诺菲
雷莫芦单抗	ramucirumab	VEGFR2	否	礼来
贝伐珠单抗	bevacizumab	VEGFR2	是	罗氏

2.4 白血病

白血病 (leukemia) 是造血系统的恶性肿瘤, 表现为白血病细胞在骨髓或其他造血组织中的恶性增生, 可能浸润体内各个器官和组织, 损伤各个脏器的功能, 常有贫血、发热、感染、出血以及肝、脾、淋巴结不同程度肿大等症状和体征。其靶向药物的靶点主要有 ABL、CD20 (一种 B 细胞分化抗原)、BCL2。目前在中国上市的药物较少, 有伊马替尼、尼洛替尼等。白血病常用靶向药物如表 4 所示。

表 4 白血病常用靶向药物、靶点及其在中国的上市情况
Table 4 Commonly used targeted drugs for leukemia, their targets and listing in China

通用名/代号	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
伊马替尼	imatinib	KIT, PDGFR, ABL	是	诺华
尼洛替尼	nilotinib	ABL	是	诺华
达沙替尼	dasatinib	ABL	是	百时美施贵宝
博舒替尼	bosutinib	ABL	否	惠氏
普纳替尼	ponatinib	ABL, FGFR1-3, FLT3, VEGFR2	否	大家制药
依鲁替尼	ibrutinib	BTK	是	Pharmacylics
奥滨尤妥珠单抗	obinutuzumab	CD20	否	罗氏
奥法木单抗	ofatumumab	CD20	否	阿斯利康
利妥昔单抗	rituximab	CD20	是	罗氏
阿仑单抗	alemtuzumab	CD52	否	赛诺菲
口服激酶抑制剂	idelalisib	PI3K δ	否	吉利德科学
双特异性抗体	blinatumomab	CD19, CD3	否	安进
ABT-199	venetoclax	BCL2	否	艾伯维

2.5 淋巴瘤

淋巴瘤 (lymphoma) 分为霍奇金淋巴瘤 (HL) 和非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 两大类, 主要表现为无痛性的淋巴结肿大, 可伴有肝脾肿大、发热、盗汗等, 全身各组织器官均可受累。其靶向药物大多以单抗类药物为主, 但大部分未在中国上市, 依鲁替尼在 2017 年 8 月被国家食品药品监督管理局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 批准在中国上市, 其靶点为 Bruton 酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK)。淋巴瘤常用靶向药物如表 5 所示。

表 5 淋巴瘤常用靶向药物、位点及其在中国的上市情况
Table 5 Commonly used targeted drugs for lymphoma, their targets and listing in China

通用名	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
依布替尼	ibrutinib	BTk	是	Pharmacyclics
替伊莫单抗	ibritumomab tiuxetan	CD20	否	光谱
利妥昔单抗	rituximab	CD20	是	罗氏
托西莫单抗	tositumomab	CD20	否	葛兰素史克
奥滨尤妥单抗	obinutuzumab	CD20	否	罗氏
本妥昔单抗	brentuximab vedotin	CD30	否	武田制药
贝利司他	belinostat	HDAC	否	光谱
罗米地辛	romidepsin	HDAC	否	Gloucester
伏立诺他	vorinostat	HDAC	否	默克
口服激酶抑制剂	idelalisib	PI3K δ	否	吉利德科学
纳武单抗	nivolumab	PD-1	否	百时美施贵宝
硼替佐米	bortezomib	Proteasome	是	强生

2.6 黑色素瘤

恶性黑色素瘤（malignant melanoma, MM）是来源于黑色素细胞的一类恶性肿瘤，常见于皮肤，亦可发生在黏膜等部位[7]，是发病率增长最快的肿瘤之一。黑色素瘤的靶向药物不是太多，且大多未在中国上市，其中维罗非尼在 2017 年被 CFDA 批准上市，其靶点为 BRAF（v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1）。常见的黑色素瘤的靶向药物如表 6 所示。

表 6 黑色素瘤常用靶向药物、位点及其在中国的上市情况
Table 6 Commonly used targeted drugs for malignant melanoma, their targets and listing in China

通用名	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
纳武单抗	nivolumab	PD-1	否	百时美施贵宝
派姆单抗	pembrolizumab	PD-1	否	默沙东
伊普利姆玛	ipilimumab	CTLA-4	否	百时美施贵宝
维罗非尼	vemurafenib	BRAF	是	罗氏
达拉非尼	dabrafenib	BRAF	否	葛兰素史克
曲美替尼	trametinib	MEK	否	葛兰素史克
卡比替尼	cobimetinib	MEK	否	罗氏

2.7 肾癌

肾细胞癌（renal cell carcinoma, RCC）简称肾癌，是最常见的肾实质恶性肿瘤，约占成人恶性肿瘤的 2%-3%。RCC 早期症状不明显，患者常在体检或其他疾病检查时发现。肾癌起源于肾小管上皮细胞，病理分型为肾透明细胞癌（80% - 90%）、乳头状肾细胞癌或称为嗜色细胞癌（10% - 15%）、嫌色细胞癌（4% - 5%）、Bellini 集合管癌、肾髓质癌、Xp11.2 易位性癌、神经母细胞瘤相关性肾细胞癌、黏液性小管状及梭形肾细胞癌和未分类肾细胞癌。索拉非尼是 FDA 批准的第 1 个用于治疗肾癌的分子靶向药物，此后 FDA 又陆续批准了其品种。帕唑帕尼除了可以治疗肾癌，还可以用于进展期软组织肉瘤的治疗。目前，在中国

获批进口的有索拉非尼、舒尼替尼、依维莫司和阿昔替尼。肾癌常用靶向药物如表 7 所示。

表 7 肾癌常用靶向药物、位点及其在中国的上市情况
Table 7 Commonly used targeted drugs for renal cell carcinoma, their targets and listing in China

通用名	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
纳武单抗	nivolumab	PD-1	否	百时美施贵宝
乐伐替尼	lenvatinib	VEGFR2	否	卫材
替西罗莫司	temsirolimus	mTOR	否	辉瑞
帕唑帕尼	pazopanib	VEGFR, PDGFR, KIT	否	葛兰素史克
索拉非尼	sorafenib	KIT, PDGFR, RAF, VEGFR	是	拜耳
舒尼替尼	sunitinib	PDGFR α/β , VEGFR1/2/3, KIT, FLT3, RET	是	辉瑞
阿昔替尼	axitinib	KIT, PDGFR β , VEGFR1/2/3	是	辉瑞
依维莫司	everolimus	mTOR	是	诺华
卡博替尼	cabozantinib	FLT3, KIT, MET, RET, VEGFR2	否	益普生

2.8 胃癌和胃肠道间质瘤

胃癌（gastric cancer）是全球常见的一种胃肠道恶性肿瘤，预后较差，我国胃癌的发病率和病死率分别占全球 183 个国家中的第 5 位和第 6 位。全国男性胃癌发病率位于所有恶性肿瘤的第 2 位，女性位于第 4 位。胃肠道间质瘤（gastrointestinal stromal tumors）可发生在消化道的任何部位，多见于胃和小肠。多数胃肠道间质瘤患者有进食后腹胀、腹部不适、便血等消化道症状。伊马替尼除了是白血病的一线用药，也可以治疗胃肠道间质瘤；而舒尼替尼和瑞戈非尼属于多靶点药物。目前，舒尼替尼和伊马替尼已在中国上市，胃癌靶向药物如表 8 所示。

表 8 胃癌和胃肠道间质瘤常用靶向药物，位点及其在中国的上市情况
Table 8 Commonly used targeted drugs for gastric and gastrointestinal stromal tumors, their targets and listing in China

通用名	英文名	靶点	是否已在中国上市	开发公司
雷莫芦单抗	ramucirumab	VEGFR2	否	礼来
瑞格非尼	regorafenib	KIT, PDGFR β , RAF, RET, VEGFR1/2/3	否	拜耳
舒尼替尼	sunitinib	PDGFR α/β , KIT, FLT3, VEGFR1/2/3, RET	是	辉瑞
伊马替尼	imatinib	KIT, PDGFR	是	诺华

2.9 肝癌

我国是一个肝癌（liver cancer）大国，这与我国肝炎病毒感染率高有极大联系。目前，原发性肝癌发病率和病死率分列我国癌症的第 4 位和第 3 位。索拉非尼（sorafenib，拜耳公司）是第 1 个亦是唯一的被多个国家批准可以用于治疗原发性肝癌的分子靶向药物，靶点主要为 VEGFR、PDGFR、KIT 和 RAF。目前，索拉非尼国内已有上市。

3 肿瘤靶向药物常见的不良反应

分子靶向药物作用于肿瘤细胞特定的靶点，因此相对于传统的细胞毒性药物，其不良反应少且较轻，但是靶向药物的靶点在正常组织也会表达，所以靶向药物也会有一定的不良反应，最常见的不良反应是全身反应，即乏力、虚弱、发热寒战和关节肌肉痛。

3.1 胃肠道反应

胃肠道不良反应主要为腹泻，大多为轻中度。呕吐常见，常为轻中度，患者常伴食欲不振、口腔溃疡。严重者可出现脱水、恶心。腹泻原因主要为以下 3 种：EGFR 在正常胃肠道黏膜过度表达，可抑制氯分泌，而 EGFR 抑制剂可能增加氯的分泌，从而引起分泌性腹泻；同时，药物可直接损伤正常肠黏膜，减少水分、电解质和其他物质的吸收而引起腹泻；另外，用药引起肠道菌群的变化同样可能导致腹泻。

3.2 皮肤毒性

皮疹、皮肤瘙痒为靶向药物常见的皮肤毒性，还可能表现为红斑、干燥等；中度皮肤反应可见脓疱性皮疹、多形性红斑等，偶见荨麻疹外周水肿、手足综合征等。

相关研究认为，皮肤毒性与抑制 EGFR 有关。EGFR 主要在表皮角质细胞中表达，对表皮维持正常发育和生理功能起着重要的作用。EGFR 抑制剂通过增加转录激活因子的表达和信号转换，引起基底角质细胞过早成熟分化和生长停滞的同时，往往伴有中性粒细胞的释放。中性粒细胞释放的酶引起角质细胞凋亡，已凋亡的细胞聚集在真皮下引起皮肤进一步损伤，最终导致触痛、丘疹脓疱和甲沟炎等皮肤毒性。与此同时，凋亡细胞的存在为细菌过度繁殖提供了条件，加重了炎症反应。因此，建议靶向治疗患者用清水洗脸，不用肥皂等碱性物品清洁皮肤，减少刺激。

3.3 肝肾毒性

厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、舒尼替尼等多数靶向药物是通过细胞色素通路在肝脏代谢，因此均有一定的肝脏毒性，主要表现为转氨酶升高、胆汁淤积和肝衰竭等，具体机制尚不明确。

3.4 心血管毒性

靶向药物可能导致高血压、心动过速、心肌缺血、充血性心力衰竭等不良反应。其中，

高血压是 VEGF/VEGFR 单克隆抗体最常见的不良反应,尤其是贝伐珠单抗,但多为中轻度。可能是由于 VEGF 信号通路受到抑制所引起。VEGF 可诱导 NO 释放,这与血管扩张有关。抑制 VEGF 通路还可能与降低毛细血管密度有关,引起外周循环阻力增大,最终导致高血压。

曲妥珠单抗诱导的心脏毒性可能与抑制 HER2 有关。HER2 对于维持正常心功能及正常心肌细胞的发育起着重要的作用。曲妥珠单抗可通过激活蛋白介导的线粒体凋亡途径来抑制线粒体功能,而心肌细胞需要大量的腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)来维持其收缩功能,线粒体功能受损,导致 ATP 合成不足而引起心肌细胞收缩功能障碍。

3.5 凝血功能异常

凝血功能异常可能会导致出血、动静脉血栓、脑卒中等。研究认为,凝血功能异常与靶向药物抑制 VEGFR 有关。由于 VEGF 能维持血管内皮的完整性,其被抑制后可引起内皮细胞的凋亡,或导致促凝物质的暴露,促发凝血反应,进而导致血栓。同时,VEGF 被抑制后,打破了抗凝平衡,血管内皮不能自主更新修复,血小板功能受到抑制,机体易于出血。

4 CFDA 批准的抗肿瘤靶向药物

截至 2017 年 11 月,CFDA 共批准 23 种靶向药物,其中埃克替尼、阿帕替尼、西达本胺以及尼妥珠单抗为我国自主研发的一类新药,目前未在美国上市。埃克替尼又被称为“国产易瑞沙”,主要适应证为晚期非小细胞肺癌;阿帕替尼是口服的小分子抗血管生成靶向药物,主要用于晚期胃癌的治疗;西达本胺用于复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤的治疗,除了淋巴瘤外,目前临床上正在开展其他肿瘤如乳腺癌的治疗,其临床结果也令人鼓舞;尼妥珠单抗的靶点为 EGFR,主要用于鼻咽癌的治疗。进口药物中,伊马替尼用于治疗慢性期、加速期或急变期的费城染色体阳性的慢性髓性白血病(Ph+CML);尼洛替尼主要用于对既往治疗(包括伊马替尼)耐药或不耐受的 Ph+CML 慢性期或加速期成人患者;达沙替尼的适用人群为对甲磺酸伊马替尼耐药,或不耐受的 Ph+CML 慢性期、加速期和急变期(急粒变和急淋变)成年患者;拉帕替尼用于联合卡培他滨治疗 HER2 过度表达的晚期或转移性乳腺癌;硼替佐米用于接受过治疗的多发性骨髓瘤患者;阿昔替尼用于既往接受过一种酪氨酸激酶抑制剂或细胞因子治疗失败的进展期 RCC 成人患者;索拉非尼常用于治疗不能手术或远处转移的肝细胞癌;克唑替尼可用于 ALK 阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的治疗;西妥昔单抗和贝伐珠单抗主要用于结直肠癌的治疗;舒尼替尼可用于伊马替尼治疗

失败或不能耐受的胃肠道间质瘤，也可用于治疗不能手术的晚期 RCC 和不可切除的胰腺神经内分泌瘤；利妥昔单抗主要适应证为淋巴瘤；依维莫司是一种激酶抑制剂，可用于室管膜下的巨细胞性星形细胞瘤，舒尼替尼和索拉非尼治疗失败的晚期肾细胞癌的治疗；吉非替尼和厄洛替尼用于有化疗经验的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者；曲妥珠单抗可用于治疗转移性乳腺癌和转移性胃癌；维莫非尼适应证为黑色素瘤；依鲁替尼用于治疗有化疗经验的套细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病患者；奥希替尼的适应证则为转移性 EGFR 突变阳性非小细胞肺癌（见表 9）。

表 9 截至 2017 年 CFDA 批准的抗肿瘤靶向药物
Table 9 Targeted tumor drugs approved by CFDA up to 2017

药物	CFDA 批准	FDA 批准	开发公司
尼洛替尼	批准	批准	诺华
拉帕替尼	批准	批准	葛兰素史克
达沙替尼	批准	批准	百时美施贵宝
埃克替尼	批准	未批准	贝达
硼替佐米	批准	批准	强生
阿昔替尼	批准	批准	辉瑞
索拉非尼	批准	批准	拜耳
克唑替尼	批准	批准	辉瑞
西达本胺	批准	未批准	微芯
西妥昔单抗	批准	批准	默克
贝伐珠单抗	批准	批准	罗氏
阿帕替尼	批准	未批准	恒瑞
舒尼替尼	批准	批准	辉瑞
利妥昔单抗	批准	批准	罗氏
尼妥珠单抗	批准	未批准	百泰
依维莫司	批准	批准	诺华
吉非替尼	批准	批准	阿斯利康
厄洛替尼	批准	批准	诺华
伊马替尼	批准	批准	诺华
曲妥珠单抗	批准	批准	罗氏
维莫非尼	批准	批准	罗氏
依鲁替尼	批准	批准	Pharmacylics
奥希替尼	批准	批准	阿斯利康

5 CFDA 与 FDA 批准的适应症不同的靶向药物

虽然 CFDA 批准了国外研发的靶向药物，但其适应证却有所不同（见表 10）。国内部分靶向药的适应证与 FDA 批准的适应证不一样，如果超出了 CFDA 批准的说明书用法，则属于超说明书用药。此时，临床医生和药师应权衡利弊，根据病情需要超说明书使用靶向药物，必须告知患者，并签署知情同意书。

表 10 CFDA 与 FDA 批准的适应证不同的靶向药物
Table 10 Targeted drugs with different indications respectively approved by CFDA and FDA

药名	靶点	CFDA 批准的适应证	FDA 批准的适应证
厄洛替尼	野生型EGFR、19外显子缺失或21外显子(L858R)突变的EGFR	至少一个化疗方案失败后的局部晚期或转移的非小细胞肺癌	EGFR基因第19外显子缺失或L858R突变的转移性非小细胞肺癌；局部晚期、无法手术切除或转移性胰腺癌
利妥昔单抗	CD20	复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤/B细胞非霍奇金淋巴瘤	非霍奇金淋巴瘤；慢性淋巴细胞白血病；类风湿性关节炎；成人多血管炎性肉芽肿和显微镜下多血管炎
舒尼替尼	VEGF、PDGF、KIT、FLT3、CSF-1R和RET	甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠间质瘤；不能手术的晚期肾细胞癌	胃肠道间质瘤；晚期肾细胞癌；不能切除局部晚期或转移、进展、分化良好的胰腺神经内分泌瘤
贝伐珠单抗	VEGF	转移性结直肠癌；晚期、转移性或复发非小细胞肺癌	转移性结直肠癌；不可切除、局部晚期、复发或转移的非鳞状非小细胞肺癌；顽固、复发或转移性宫颈癌；既往治疗后进展的胶质母细胞瘤；铂类耐药、复发的上皮性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌；转移性肾细胞癌
索拉非尼	VEGF、PDGF、KIT、FLT-3、BRAF	无法手术或远处转移的肝细胞癌；不能手术的晚期肾细胞癌	不能手术切除的肝细胞癌；晚期肾细胞癌；局部复发或转移、进展、放射性碘治疗难治的分化甲状腺癌

6 结语

随着传统化疗药治疗效果进入了平台期，靶向药物的出现为抗肿瘤提供了一个乐观的前景。目前，通过 CFDA 审批的靶向药远少于通过 FDA 批准的，但已经有越来越多的靶向药物通过了 CFDA 的审批，也有越来越多的靶向药进入国家医保。到 2017 年底，已经有 19 种药物进入国家医保目录，仅 2017 年就将有 15 种药物从医保谈判药品变更为医保药品。靶向药获批及进入医保的速度越来越快，我国自主研发的靶向药也在临床获得了较好的疗效。未来一定会有更多的靶向药物进入中国市场，为癌症患者提供一种崭新的治疗选择。然而，必须了解到靶向信号通路抑制剂只有在该信号通路高度激活的肿瘤上才会产生更好的疗效，同时靶向药物的不良反应和耐药性也不容忽视，因此合理的临床设计是体现其疗效的必要前提。同时靶向药物的临床应用也需要临床药师的参与，特别是有超说明书用法的靶向药物和靶向药物的不良反应监测，这对确保合理用药和用药安全十分重要。

2018 年美国食品药品监督管理局新批准的抗肿瘤靶向药物及其作用
机制研究进展

——摘自《肿瘤基础与临床》2018 年第 6 期

梅叶玲，都玉蓉，吴昀紫，刘钰，王雅轩，孟轲，余军林，张腾飞，马望

[摘要] 抗肿瘤靶向药物，例如小分子激酶抑制剂和单克隆抗体，构成抗肿瘤治疗的重要组成部分。与常规（细胞毒性）化疗药物不同，靶向治疗药物靶向肿瘤发展和进展所必需的

特定生物学位点,相较于传统化疗,其具有最小化治疗负担的优点。但由于分子靶向药物研发更新迅速,国内外及医院内外药物种类繁多且相关信息不够全面,使得临床医生和肿瘤患者对分子靶向药物的了解具有一定的局限性。该文旨在就 2018 年美国食品药品监督管理局(FDA)新批准的分子靶向药物的相关信息进行整理分析,为治疗恶性肿瘤患者的专业人员提供有用的总结和指导。

抗肿瘤靶向药物以过度表达的细胞分子为靶点,抑制肿瘤细胞的过度增殖、浸润和远处转移,具有良好的特异性,对正常细胞损伤轻微。研究表明分子靶向治疗相对于传统的放、化疗具有延长患者生存时间,改善患者生活质量,减少住院时间等优点,且表现出较少的骨髓抑制、胃肠道反应、脱发、皮疹等不良反应。不同于传统的抗肿瘤细胞毒性药物,抗肿瘤靶向药物以肿瘤细胞的特性改变为作用靶点,不仅可发挥更强的抗肿瘤活性,同时还可减少对正常细胞的损伤。我们总结了 15 种 2018 年美国食品药品监督管理局(FDA)新批准的抗肿瘤靶向药物,治疗范围涵盖肺癌、乳腺癌、淋巴瘤、白血病、前列腺癌、皮肤癌等 10 余种恶性肿瘤类型。具体抗肿瘤靶向药物信息见表 1。

表 1 2018 年美国 FDA 批准的抗癌靶向药

商品名	通用名	中文名	靶点	适应症	研发公司
Lorbrena	Lorlatinib	罗拉替尼	ALK, ROS1	非小细胞肺癌	美国 Pfizer 公司
Vizimpro	Dacomitinib	达克替尼	HER2, HER4, EGFR	非小细胞肺癌	美国 Pfizer 公司
Imfinzi	Durvalumab	德武单抗	PD-L1	非小细胞肺癌	英国 AstraZeneca 公司
Talzenna	Talazoparib	—	PARP1/2	乳腺癌	美国 Pfizer 公司
Lynparza	Olaparib	奥拉帕尼	BRCA, PARP, ATM 或 CHEK2	乳腺癌	英国 AstraZeneca 公司
Erleada	Apalutamide	阿帕他胺	AR	前列腺癌	美国 Johnson 公司
Braftovi	Encorafenib	安可罗非尼	BRAF	黑色素瘤	美国 Array BioPharma 公司
Libtayo	Cemiplimab	—	PD-1	皮肤鳞状细胞癌	法国 Sanofi 公司
Mektovi	Binimetinib	贝美替尼	MEK1/2	黑色素瘤	美国 Array BioPharma 公司
Copiktra	Duvelisib	—	PI3K δ , PI3K γ	滤泡性淋巴瘤	美国 Verastem 公司
Lumoxiti	Moxetumomab pasudotox	—	CD22	毛细胞白血病	英国 AstraZeneca 公司
Daurismo	Glasdegib	—	SMO	急性髓系白血病	美国 Pfizer 公司
Xospata	Gilteritinib	吉特替尼	FLT3/AXL	急性髓系白血病	日本 Astellas 公司
Tibsovo	Ivosidenib	—	IDH1	急性髓系白血病	美国 Agios 公司
Vitakvi	Larotrectinib	拉罗替尼	NTRK3/TRKA/NTRK2/NTRK	多种实体瘤	德国 Bayer 公司

1 肺癌

2018 年,肺癌依旧是我国发病率(11.6%)和死亡率(18.4%)居第 1 位的恶性肿瘤。随着基因检测技术和分子靶向药的研究进展,虽然非鳞非小细胞肺癌的治疗进入了靶向药物时代,患者的总生存时间得到了显著提高,但肺鳞癌的驱动基因突变率不及 5%,在过去 20 年中其治疗几乎没有取得突破性进展。Lorbrena 是一种口服给药的间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)小分子抑制剂。在 2018 年,美国 FDA 批准了 Lorbrena 用于 ALK

阳性转移性非小细胞肺癌的二线或三线治疗。Dacomitinib 是一种具有人表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 家族酪氨酸激酶的选择性和不可逆的小分子抑制剂。其通过与受体催化结构域中的半胱氨酸残基的共价结合实现不可逆的抑制。ErbB 或表皮生长因子 (epithelial growth factor, EGF) 家族通过激酶驱动羧基末端磷酸化的酪氨酸激活下游信号转导通路, 在肿瘤生长、转移和治疗抵抗中发挥作用。2018 年 9 月美国 FDA 批准 Dacomitinib 作为 EGFR 基因外显子 19 缺失或外显子 21L858R 置换突变的转移性非小细胞肺癌患者的一线疗法。Durvalumab 是一种人免疫球蛋白 G1κ (IgG1κ) 单克隆抗体, 可阻断程序性细胞死亡配体 1 (programmed death-ligands 1, PD-L1) 与程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed death 1, PD-1) 和 CD80 分子的相互作用。PD-1 信号通路在生理上限制了 T 细胞的活性和体内的自身免疫或炎症反应, 但其可能是肿瘤细胞免疫抵抗的机制。阻断配体介导的 PD-1 通路可进一步增强 T 细胞活化、效应器 T 细胞增殖、自然杀伤 (NK) 细胞活性和细胞因子生成, 以减少局部进展或转移实体肿瘤的生长。2018 年 2 月, 美国 FDA 批准 Durvalumab 用于治疗放疗或铂类化疗后疾病无明显改善的不可切除的局部晚期非小细胞肺癌患者。

2 乳腺癌

乳腺癌是我国女性发病率 (46.3%) 和死亡率 (13.0%) 最高的疾病, 占女性恶性肿瘤发病人数的 16.5%。随着曲妥珠单抗及氟维司群等靶向药物纳入医保, 越来越多的中国乳腺癌患者可以在经济承受能力范围内延长其生存时间, 但是依旧无法规避乳腺癌极易复发和转移的宿命, 死亡率仍居高不下。Talazoparib 作为聚 ADP 核糖聚合酶 (poly ADP ribose polymerase, PARP) 的抑制剂, 有助于单链 DNA 修复。由于 DNA 损伤的累积, 具有乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene, BRCA) 1/2 突变的细胞易受 PARP 抑制剂的细胞毒性作用的影响。Talazoparib 理论上具有比 Olaparib 更高的效力, 因为额外的作用机制称为 PARP 诱捕。PARP 诱捕是 PARP 分子被捕获在 DNA 上的作用机制, 其干扰细胞复制的能力。Talazoparib 在 PARP 诱捕中的效率比 Olaparib 高约 100 倍。然而, 这种增加的效力可能不会直接转化为临床有效性, 因为必须考虑许多其他因素。FDA 于 2018 年 10 月批准 Talazoparib 用于种系 BRCA 突变 (gBRCAm), 人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者。Olaparib 是一种聚 PARP (包括 PARP1、PARP2 和 PARP3) 抑制剂, PARP 是一种参与 DNA 修复的酶。BRCA1/2 突变可能在遗传上倾向于某些形式的恶性肿瘤的发展, 并且可能对其他形式的恶性肿瘤治疗具

有抗性。然而，这些恶性肿瘤有时具有独特的脆弱性，因为肿瘤细胞越来越依赖 PARP 来修复它们的 DNA 并使它们能够继续分裂。这意味着如果恶性肿瘤对这种治疗敏感，选择性抑制 PARP 的药物可能是有益的，导致 DNA 损伤和癌细胞死亡。2018 年 1 月，Olaparib 成为第 1 个获 FDA 批准用于 gBRCAm 转移性乳腺癌的 PARP 抑制剂。

3 白血病

白血病是发生于造血系统的恶性非实体肿瘤，表现为白血病细胞在骨髓或其他造血组织中的恶性增生，可能浸润体内各个器官和组织，损伤各个脏器的功能，常有贫血、发热、感染、出血以及肝、脾、淋巴结不同程度肿大等症状和体征。其靶向药物的靶点主要有 ABL、CD20(一种 B 细胞分化抗原)、B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, BCL-2)。

Moxetumomab pasudotox 是一种抗 CD22 免疫毒素，用于治疗恶性肿瘤。CD22 是一种 B 淋巴细胞受限的跨膜蛋白，与正常 B 细胞相比，毛细胞性白血病(hairy cell leukemia, HCL)细胞密度较高。在与 CD22 结合后，Moxetumomab pasudotox 被内化和加工，从而释放被修饰的毒素。这种毒素抑制蛋白质翻译，从而诱导高 CD22 表达肿瘤细胞的凋亡状态。在 2018 年 9 月，美国 FDA 批准其用于复发或难治性 HCL。Glasdegib 是一种通过与 Smoothened 蛋白(SMO)受体结合起作用有效的选择性 Hedgehog 信号通路的抑制剂。SMO 可以作为致癌基因发挥作用。激活 SMO 突变可导致 Hedgehog 途径的不受调节的激活，并且可用作恶性肿瘤的驱动突变，例如成神经管细胞瘤、基底细胞癌、胰腺癌和前列腺癌。因此，直接靶向 SMO 的 Glasdegib 是一种有吸引力的抗肿瘤靶向药。2018 年 11 月，美国 FDA 批准 Glasdegib 用于治疗联用低剂量阿糖胞苷治疗无法接收高强度化疗的急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML)。Gilteritinib 是一种对 FLT3 FMS 样的酪氨酸激酶 3(FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3)受体的突变、内部串联重复(internal tandem duplication, ITD)和酪氨酸激酶域(tyrosine kinase domain, TKD)的有效选择性抑制剂。同样，Gilteritinib 也抑制 AXL 和 ALK 酪氨酸激酶。FLT3 和 AXL 是参与肿瘤细胞生长的分子。Gilteritinib 的激活使得 FLT3 及其下游靶点受抑制，如信号传导及转录激活因子 5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5)和 AKT 的磷酸化。2018 年 11 月，美国 FDA 批准吉特替尼用于治疗患有 FLT3 突变的复发或难治性 AML 的成人患者，并被美国、欧洲和日本授予孤儿药地位。Ivosidenib 是异柠檬酸脱氢酶 1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)的可逆性小分子抑制剂，其对于辅因子还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)是非竞争性的。IDH1 突变可导致正常酶功能的丧失和 2-羟基戊二酸

(2-HG) 的异常产生。2-HG 抑制许多 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶的酶功能, 包括组蛋白和 DNA 去甲基化酶, 引起组蛋白和 DNA 甲基化的广泛变化并可能促进肿瘤发生。Ivosidenib 于 2018 年 7 月获得 FDA 批准用于 IDH1 突变的复发或难治性 AML。

4 淋巴瘤

淋巴瘤是起源于淋巴造血系统的恶性非实体肿瘤, 根据瘤细胞可分为霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma, HL) 和非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 2 大类, 主要表现为无痛性的淋巴结肿大, 可伴有肝脾肿大、发热、盗汗等, 全身各组织器官均可受累。

Duvelisib 是一种磷酸肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI-3K) 抑制剂, 特别是 PI-3K 的 δ 和 γ 同种型, 用于治疗恶性血液病以及广泛的炎症。PI-3K 参与细胞增殖和分化, 在血液学领域和炎症性疾病治疗中具有较大的潜力。Duvelisib 的作用是阻止 PI-3K 在细胞外转导信号转化为参与细胞周期调控、细胞凋亡、DNA 修复、衰老、血管生成和细胞代谢的各种细胞内途径。据报道, PI-3K 的失活对肿瘤发生有显著的抵抗作用。抑制 PI-3K 可以促进肿瘤细胞的识别和清除。2018 年 9 月, 美国 FDA 批准 Duvelisib 用于治疗接受过至少 2 次既往治疗后复发或难治性慢性淋巴细胞白血病和小淋巴细胞淋巴瘤成年患者。同时, 美国 FDA 通过加速审批, 批准 Duvelisib 治疗接受过至少 2 次既往治疗后复发或难治性滤泡性淋巴瘤成年患者。

5 前列腺癌

前列腺癌是发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤。大多数前列腺癌生长缓慢; 然而, 有些增长相对较快。肿瘤细胞可能从前列腺扩散到身体的其他部位, 特别是骨骼和淋巴结。持续性雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号传导是去势抵抗性前列腺癌的共同特征, 归因于 AR 基因扩增、AR 基因突变、AR 表达增加或前列腺肿瘤中雄激素生物合成增加。

Apalutamide 是 AR 的拮抗剂, 其位点是结构域中受体-配体。Apalutamide 会破坏 AR 信号, 抑制 DNA 结合, 并阻碍 AR 介导的基因转录。Apalutamide 损害 AR 从细胞质到细胞核的易位, 从而降低可与雄激素反应元件相互作用的 AR 浓度。Apalutamide 于 2007 年首次被描述, 并于 2018 年 2 月被美国 FDA 批准用于治疗非转移性去势抵抗性前列腺癌患者。

6 皮肤癌

黑色素瘤是一种从黑色素细胞发展而来的恶性肿瘤，是皮肤癌中恶性程度最高的类型。与西方国家不同，我国的黑色素瘤多分布于四肢末端，另外黏膜型也占到了 20%，恶性程度更高，预后更差。

Encorafenib 作为 ATP 竞争性 RAF 激酶抑制剂，降低 ERK 磷酸化和 CyclinD1 的下调。这使细胞周期停滞在 G1 期，诱导衰老而不发生细胞凋亡。因此，其仅对具有 BRAF 突变的黑素瘤有效，其占有黑素瘤的 50%。Binimetinib 是有丝分裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen activated protein kinase kinase, MAPK) 的口服抑制剂。MAPK 是 RAS 信号转导通路的一部分，参与细胞增殖和存活。MAPK 在许多形式的恶性肿瘤中上调。Binimetinib 与 ATP 非竞争性地结合并抑制 MAPK1/2 激酶的活性，调节几种关键细胞活性，包括增殖，存活和血管生成。MAPK1/2 的抑制阻止了 MAPK1/2 依赖性效应蛋白和转录因子的活化，这可能导致生长因子介导的细胞信号传导的抑制。这可能导致抑制肿瘤细胞增殖和抑制多种炎症细胞因子的产生。2018 年 6 月，美国 FDA 批准 Encorafenib 与 Binimetinib 联合治疗由 BRAF 突变(V600E 或 V600K) 引起的、不可切除或转移性黑色素瘤患者。Cemilimab 是一种重组人免疫球蛋白 G4(IgG4) 单克隆抗体，与 PD-1 受体结合，阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 配体的相互作用，导致 PD-1 通路介导的免疫反应抑制，包括抗肿瘤免疫反应。在 2018 年 9 月，Cemilimab 被美国 FDA 批准用于治疗转移性皮肤鳞癌或不能接受治愈性手术或放疗的局部晚期鳞癌。

7 其它

Larotrectinib 是原肌球蛋白受体激酶(Tropomyosin receptor kinase, TRK) 的抑制剂。在体外和体内肿瘤模型中，Larotrectinib 在具有由基因融合引起的 TRK 蛋白组成性激活、蛋白调节域缺失或 TRK 蛋白过度表达的细胞中表现出抗肿瘤活性。虽然 TRKA 基因融合在所有恶性肿瘤中的发生频率不足 2 /1 000，但在某些罕见恶性肿瘤中发生较高，如婴儿纤维肉瘤、乳腺分泌型癌中 TRKA 基因融合发生率达 90% 以上，为罕见肿瘤患者带来了新的可能。2018 年 11 月，美国 FDA 批准首个口服 TRK 抑制剂 Larotrectinib，用于治疗 TRKA 基因融合并无已知的获得性抗性突变的转移性或无法手术切除的实体瘤患者。

8 结语

目前已经有越来越多的分子靶向药物通过了美国 FDA 的审批,正在进行临床试验的国内外研发的靶向药物也有望为患者提供更加精确的靶向治疗。靶向药物治疗在保证明显的治疗优势的同时,伴随而来的是高昂的费用,这是新药上市后面临的普遍问题,因此早日完成临床试验实现大范围应用也是新药推广的重要目标。随着该领域的迅速发展,肿瘤学家及临床医生必须随时了解恶性肿瘤最新发展和药物获批情况,才能及时发现新靶点,评估新药疗效及相关不良反应,为中国肿瘤治疗提供新的方案。

全球单克隆抗体药物研发现状及发展趋势

——摘自《中国生物工程杂志》2019 年第 3 期

高倩, 江洪, 叶茂, 郭文娟

摘要: 单克隆抗体药物以其独特的作用机制及高效性,在恶性肿瘤和自身免疫疾病的治疗中发挥了不可估量的重要作用,成为全球的研发热点。基于科睿唯安旗下的 Cortellis 数据库,采用定量分析和专家智慧相结合的方法,从总体研发和商业化现状、主要国家/地区、技术和种类、靶点及作用机制、市场份额、产品交易多个维度展现出全球单克隆抗体药物的研发和商业化全景。分析结果显示: 全球已上市的单克隆抗体药物有 133 个,其中已上市的人源化单克隆抗体药物占已上市的单克隆抗体药物总数的 37.6%。作用靶点主要集中在 HER、TNF、CD20、PD-1 /L1、VEGF 以及 CD3,其中作为 HER2 酪氨酸激酶受体抑制剂的药物数量最多。美国在单克隆抗体药物研发和商业化方面遥遥领先,中国在研和上市的单抗隆抗体药物总数排名第二,但中国上市的单抗隆抗体药物数量仅 8 个。2017 年销售额高于 10 亿美元的单克隆抗体药物有 22 个。全球单克隆抗体药物的交易数量共有 1 408 次,药物开发与商业化许可是最主要的交易方式。未来,单克隆抗体药物的发展趋势将朝着新靶点、新适应症和新用药方案的方向发展,将会产生更多“重磅炸弹药物”。

单克隆抗体是由单个 B 淋巴细胞克隆所分泌的抗体,由于 B 淋巴细胞只能产生一种专有的、针对一种抗原决定簇的抗体,所以具有理化性质高度专一、生物活性单一、与抗原结合特异性强等特点。经过 30 多年的研究和发展,单克隆抗体药物在肿瘤和自身免疫疾病治

疗领域取得了巨大进展，同时也是医药领域增长速度最快、最有前景的发展方向。因此，本文将单克隆抗体药物作为研究对象，分析全球单克隆抗体药物的研发和商业化现状、市场发展情况，以期对我国单克隆抗体产业的发展起到支撑作用。

1 研究方法

采用科睿唯安(Clarivate Analytics, 原汤森路透知识产权与科技事业部) 的 Cortellis 数据库作为检索对象, 检索时间是 2018 年 10 月 19 日, 其中研发和商业化阶段、药物种类、作用靶点、主要国家/地区分布、产品市场份额、药物交易分别从 “Drugs”和“Deals”两个入口进行检索, 检索词均采用“技术(technologies) ”分类中“单克隆抗体(monoclonal antibody) ”。分析方法采用定量分析、定性调研和专家智慧相结合的方法。分析工具借助于 Cortellis 数据库的分析平台以及 Excel 等数据处理工具。

2 研究结果

2.1 研发和商业化阶段总体分布

药物从探索发现到商业化上市需要经历多个阶段, 从 Cortellis 的数据来看, 除去终止、撤回、无报道的药物外, 全球至今共记录有 2 423 个处于研发和商业化阶段的单克隆抗体药物(研发和商业化阶段包含已上市、注册、预注册、临床 3 期、临床 2 期、临床 1 期、临床前、发现和暂停, 下同) 。其中研发状态处于发现阶段的药物有 1 843 个, 处于临床阶段(含临床 1 期、临床 2 期、临床 3 期) 的药物有 1 123 个, 处于上市阶段的药物有 133 个(图 1) 。(由于一种单克隆抗体药物在不同国家或针对不同适应症时可能处于不同的研发和商业化阶段, 因此, 处于每个阶段的药物数量总和大于全部药物数量 2 423 个) 。

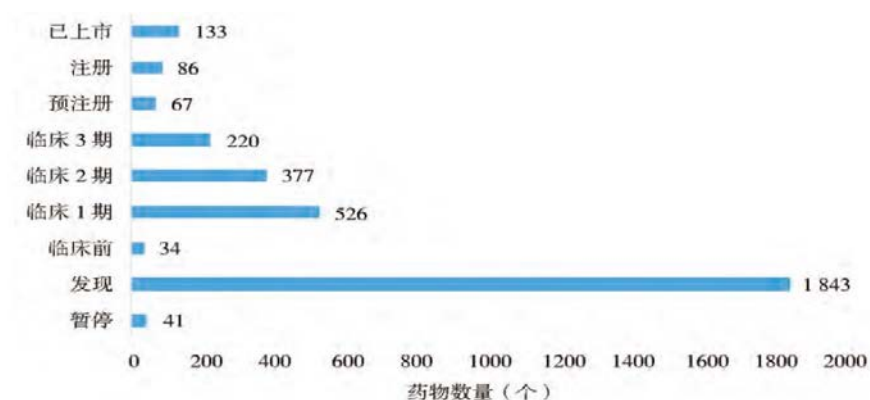


图 1 全球单克隆抗体药物处于研发和商业化各阶段的数量分布

2.2 主要国家/地区

单克隆抗体药物作为生物药的新兴细分品种，迎来全球各国的研发和竞争热潮。目前共有上百个国家/地区竞逐单克隆抗体药物市场，其中药物研发和商业化数量排名前十的国家/地区(仅统计企业总部所在国家/地区)见图 2。受益于良好的创新药研发环境，总部位于美国的企业在单克隆抗体药物研发和商业化方面遥遥领先，单克隆抗体药物数量高达 761 个，其中已上市的药物有 64 个；总部位于中国(不含台湾)的企业单克隆抗体药物数量排名第二，但是已上市的药物仅有 8 个，这说明加快单克隆抗体药物在我国的上市进程是一个亟待解决的问题。

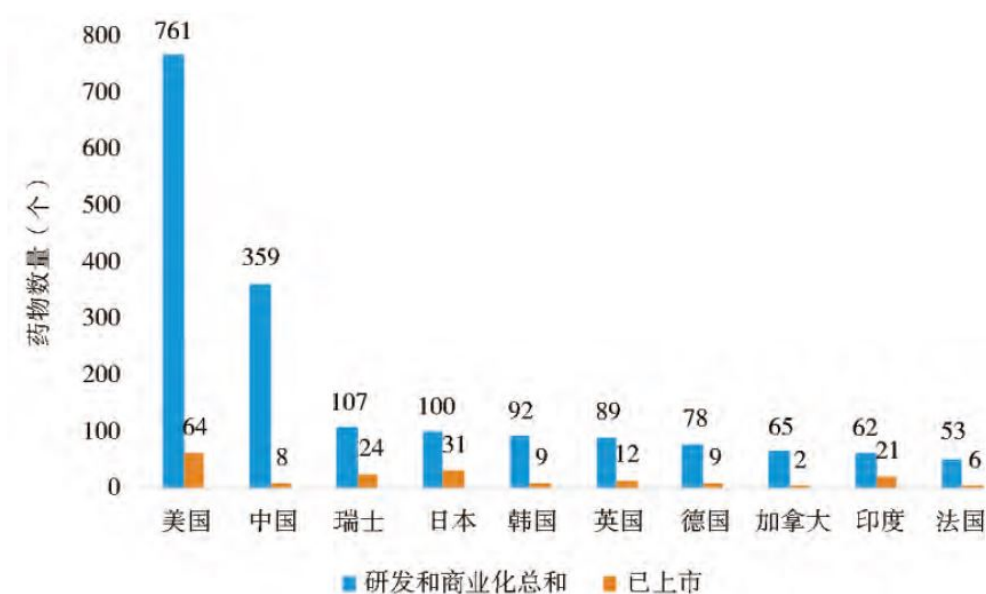


图 2 单克隆抗体药物数量 TOP10 的国家/地区

2.3 技术和种类

基因工程抗体技术主要包括人源化技术、抗体库技术和转基因小鼠技术等，在这些技术的推动下，单克隆抗体人源化程度不断提高，并不断往小型化、功能化等方向拓展。根据结构可分为：单克隆抗体(鼠源单抗、嵌合单抗、人源化单抗、全人源单抗)和抗体偶联药物、多特异性抗体、抗体融合蛋白、小分子抗体(Fab、ScFv、VHHS)等新型单克隆抗体。其中人源化单克隆抗体药物的上市数量最多，占单克隆抗体药物上市总数的 37.6%；新型单

克隆抗体中小分子抗体的上市数量最多，占单克隆抗体药物上市总数的 9.8% (图 3) 。

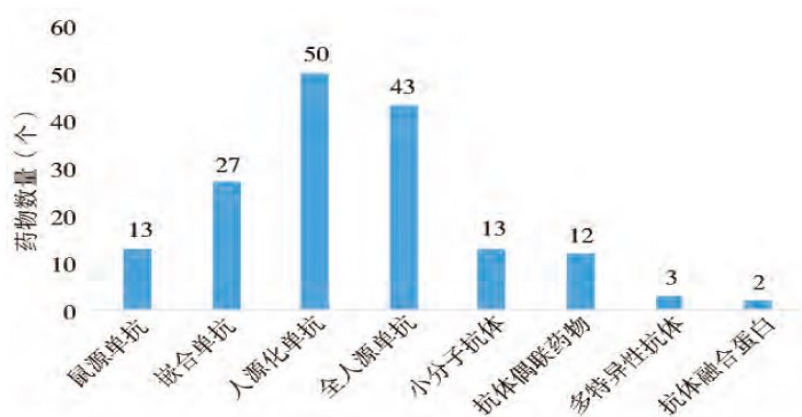


图 3 各细分种类已上市单克隆抗体药物的数量分布

2.4 靶点及作用机制

迄今为止，单克隆抗体药物的生物学功能主要体现在抑制肿瘤生存的关键分子、激活针对肿瘤的免疫固有性和适应性、抗体偶联细胞毒药物三个方面。单克隆抗体药物的靶点主要集中在 HER、TNF、CD20、PD-1 /L1、VEGF 以及 CD3，其中靶向 HER2 的单克隆抗体药物数量最多，作用机制是下调 HER2 表达水平并抑制肿瘤生长 (表 1) 。靶向 TNF- α 的单克隆抗体药物数量排名第二，作用机制是中和血液中游离型 TNF- α 和免疫细胞表面跨膜型 TNF- α 活性，阻断 TNF- α 与 I 型 TNF- α 受体 p55 及 II 型 TNF- α 受体 p75 的亚基结合。

表 1 药物主要靶向作用数量 TOP10
Table 1 TOP10 target-based actions of monoclonal antibodies

排名	主要靶向作用	数量 (个)
1	HER2 酪氨酸激酶受体抑制剂	111
2	TNF- α 配体抑制剂	109
3	TNF 结合剂	90
4	B 淋巴细胞 CD20 抗原抑制剂	80
5	程序性细胞死亡蛋白-1 抑制剂	77
6	VEGF 配体抑制剂	75
7	程序性细胞死亡蛋白-1 配体抑制剂	68
8	表皮生长因子受体拮抗剂	56
9	HER2 酪氨酸激酶受体调节剂	40
10	CD3 调节剂	38

2.5 已经上市产品市场份额

2017 年,全球已上市的单克隆抗体药物中销售额高于 10 亿美元的有 22 个(表 2),销售额排名前十的单克隆抗体药物的介绍如下:

(1) Adalimumab (Humira) 阿达木单抗。

Adalimumab 最初是由 BASF Knoll 和 Cambridge Antibody Technology(CAT) 合作研发的 TNF- α 全人源单克隆抗体,通用名为阿达木单抗。2001 年,Abbott 公司收购 BASF Knoll,并将该抗体市场化。Adalimumab 于 2002 年获得美国食品药品监督管理局(FDA) 批准,并于 2003 年获得欧洲药品管理局(EMEA) 批准。2013 年,Abbott 公司因业务发展需要将 Abb Vie 独立拆分出来,Abb Vie 负责 Adalimumab 后期的生产开发和销售。

此前,Abbott 公司与 Eisai 公司达成协议,将 Adalimumab 用于治疗类风湿关节炎的日本、韩国及台湾市场授权给 Eisai 公司。截至目前,Adalimumab 在全球已经获批类风湿样关节炎、幼年特发性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩氏病等 15 个适应症。在中国,Adalimumab 已经获批三个适应症:2010 年获批类风湿关节炎适应症,2013 年获批强直性脊柱炎适应症,2017 年获批中重度斑块型银屑病适应症。

(2) Infliximab (Remicade) 英夫利西单抗。

Infliximab 是由 Johnson & Johnson、Merck、Mitsubishi Tanabe Pharma 共同研发的人/鼠 IgG1k 同型链上的嵌合单克隆抗体,主要用于治疗克罗恩病、溃疡性结肠炎、类风湿样关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、斑块性银屑病等疾病,通用名为英夫利西单抗。Infliximab 于 1998 年获得 FDA 批准,在美国、欧洲、日本和中国共同销售。注射用 Infliximab 于 2006 年进入中国,并于 2017 年进入国家医保药品目录。

(3) Rituximab (Rituxan; MabThera) 利妥昔单抗。

Rituximab 是由 Roche 生产的抗 CD20 人鼠嵌合型单克隆抗体,该药是第一个被批准用于肿瘤治疗的单克隆抗体,是肿瘤内科治疗史上一个重要的里程碑,通用名为利妥昔单抗。1997 年,Rituximab 获得美国 FDA 批准,用于治疗复发难治性滤泡淋巴瘤,随后又获准用于治疗其他 B 细胞非霍奇金淋巴瘤;1999 年,中国食品药品监督管理局(CFDA) 批准 Rituximab 进口,用于治疗滤泡淋巴瘤和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。Rituximab (375mg /m² 标

准剂量) 联合化疗, 显著提高了 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的治愈率, 它不仅能使患者获得临床缓解, 而且能显著延长患者的无进展生存和 5 年总生存率, 从而为治愈更多的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤提供了可能。

(4) Trastuzumab (Herceptin) 曲妥珠单抗。

Trastuzumab 由 Genentech 公司开发, 而后除日本与美国以外地区的开发与销售权被转让给 Roche, 该药是全球首个获准用于治疗 HER2-阳性的人源化单克隆抗体, 也是首个治疗 HER2-阳性早期乳腺癌的靶向药物, 通用名为曲妥珠单抗。Trastuzumab 最先于 1998 年在美国上市, 临床上联合紫杉醇用于 HER2-过度表达的乳腺癌的一线治疗, 或单独给药用于上述疾病的二线与三线治疗, 2010 年又获批用于 HER2-阳性转移性胃癌的治疗。

Trastuzumab 于 2003 年进入中国市场。随着临床研究的深入, Trastuzumab 应用于乳腺癌、卵巢癌、胃癌、肺癌和肾癌等多种肿瘤的治疗, 其安全性与有效性在国内外长期的临床实践中得到了广泛验证。

(5) Bevacizumab (Avastin) 贝伐珠单抗。

Bevacizumab 是 Roche 旗下 Genentech 开发的全球首个可广泛用于多种肿瘤的抗血管生成药物, 通用名为贝伐珠单抗。Bevacizumab 于 2004 年首次获得 FDA 批准用于治疗转移性结直肠癌, 目前已拓展到结直肠癌、非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、肾细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌等多个实体瘤适应症。Bevacizumab 于 2005 年在欧洲获批, 2010 年在中国上市用于治疗转移性结直肠癌, 2015 年又被 CFDA 批准用于治疗非小细胞肺癌。与单独给药相比, Bevacizumab 的精确作用方式使其能够与化疗药物有效结合, 并提高肿瘤的治疗效果。

(6) Nivoluma (Opdivo) 纳武利尤单抗。

Nivolumab 是由 Bristol-Myers Squibb(BMS) 和 Ono Pharmaceutical 联合开发的一种抗 PD-1 完全人源化的 IgG4 型单克隆抗体, 该药是 FDA 批准的首个抗 PD-1 靶向药物, 用于其他疗法难治性晚期黑色素瘤, 通用名为纳武利尤单抗。BMS 的 Nivolumab 于 2014 年获得日本医药品与医疗器械局(PMDA) 、美国 FDA 的批准, 2015 年获得欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA) 批准, 并由 Ono Pharmaceutical 和 BMS 在美国、欧洲

和日本共同销售。2018 年 6 月，CFDA 批准 Nivolumab 单抗注射液进口注册申请，这是我国批准注册的首个以 PD-1 为靶点的单克隆抗体药物，用于治疗表皮生长因子受体(EGFR) 基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶(ALK) 阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC) 成人患者。

自上市以来，Nivolumab 已相继获批 11 个适应症，分别是：黑色素瘤(一线和二线)、非小细胞肺癌(二线)、肾细胞癌、经典霍奇金淋巴瘤、结直肠癌、头颈癌、膀胱癌、肝癌、转移性 Merkel 细胞癌、晚期胃癌、胃癌(日本)，随着 Nivolumab 适应症的不断增多，Nivolumab 市场份额随之不断攀升。

(7) Ustekinumab (Stelara) 优特克单抗。

Ustekinumab 是 Johnson & Johnson 研发的一种高亲和力、全人源化 IgG1k 单克隆抗体，其靶点为 IL-12 /IL-23 的 p40 亚基。Ustekinumab 于 2008 年在加拿大上市，随后于 2009 年获得美国 FDA 批准上市，2011 年获得日本 PMDA 批准上市，该药批准的适应症为中度至重度斑块状银屑病、活跃的银屑病性关节炎和克罗恩氏病。Ustekinumab 由 Johnson & Johnson 在欧洲、美国和日本市场销售。

(8) Denosumab (Pralia) 地诺单抗。

Denosumab 是由 Amgen 研发的首个靶向核因子 KB 受体活化因子(RANK) 配体的全人源单克隆抗体，通用名为地诺单抗。2007 年，Daiichi Sankyo 从 Amgen 获得 Denosumab 在日本的开发及销售权利，并于 2012 年 4 月以商品名 RANMARK(皮下注射，120mg) 在日本市场推出，用于治疗多发性骨髓瘤所致的骨骼并发症以及由实体瘤所致的骨转移。

Denosumab 于 2013 年通过快速通道获得 FDA 批准，用于骨质疏松(绝经后骨质疏松)、延缓骨转移癌患者骨相关并发症(病理性骨折、脊髓压迫等) 的发生、恶性肿瘤患者高钙血症、芳香化酶和雄激素缺乏所诱导的骨质丢失以及骨巨细胞瘤患者的临床治疗。截止目前，Denosumab 已经在全球 80 多个国家上市。

(9) Pembrolizumab (Keytruda) 帕博利珠单抗。

Pembrolizumab 是由 Merck 研发的一种与 PD-1 受体结合的人源化单克隆抗体，可以阻

断 PD-1 与 PD-L1 和 PD-L2 的结合，通用名为帕博利珠单抗。Pembrolizumab 是美国 FDA 批准的首个不依据肿瘤来源，而依据生物标记物进行区分的抗肿瘤疗法，可谓广谱抗癌药。Pembrolizumab 于 2014 年获得美国 FDA 批准，2015 年获得欧洲 EMA 批准，2016 年获得日本 PMDA 批准，并由 Merck 在美国、欧洲和日本市场销售。2018 年 7 月，Pembrolizumab 的中国获得 CFDA 批准，成为继 BMS 的 Nivoluma 之后第 2 个正式在中国上市的 PD-1/PD-L1 单抗类药物，适用于晚期恶性黑色素瘤。

自上市以来，Pembrolizumab 相继获批以下适应症：黑色素瘤（一线和二线）、非小细胞肺癌（一线和二线）、经典霍奇金淋巴瘤、头颈癌、晚期胃癌。值得一提的是，2016 年 10 月，Pembrolizumab 获批非小细胞肺癌一线治疗适应症，而 Nivolumab 则在此重要适应症上惨遭失败，以至于在 2017 年第四季度，销售额遥遥领先的 Nivolumab 面临被 Pembrolizumab 赶超的尴尬境地。随着 Pembrolizumab 适应症的不断增多，特别是一线非小细胞肺癌治疗适应症，Pembrolizumab 的市场份额将快速扩大。

（10）Ranibizumab（Lucentis）雷珠单抗。

Ranibizumab 是由 Roche 旗下 Genentech 和 Novartis 合作开发的第二代人源化抗血管内皮生长因子（VEGF）重组鼠单克隆抗体片段，由 Bevacizumab 的部分抗体片段衍生加工而成。Roche 拥有该药在美国的商业化权利，Novartis 则拥有该药在美国以外国家和地区的独家权利。Ranibizumab 于 2006 年获得 FDA 批准，用于年龄相关性黄斑变性（AMD）的临床治疗。

随后，Ranibizumab 分别于 2010 年、2012 年及 2015 年被批准用于视网膜静脉阻塞（RVO）导致的黄斑水肿、糖尿病性黄斑水肿（DME）及糖尿病视网膜病变（DR）的治疗。2012 年，Ranibizumab 被 CFDA 批准上市，用于湿性年龄相关性黄斑变性（wAMD）的治疗。

表 2 2017 年销售额 10 亿美元以上的单克隆抗体药物汇总

Table 2 The monoclonal antibodies of annual sales over \$ 1 billion in 2017

排名	药品名称 (商品名)	公司	2017 年销售额 (亿美元)				
			总额	美国 (US)	欧洲 (EU)	日本 (JP)	亚洲 (ASI) 其他国家 / 地区
1	Adalimumab (Humira)	AbbVie Inc Eisai Co Ltd	187.67	123.61		3.4	60.66
2	Infliximab (Remicade)	Johnson & Johnson Merck & Co Inc Mitsubishi Tanabe Pharma Corp	77.55	50.88	8.37	6.03	12.27
3	Rituximab (Rituxan; MabThera)	Roche Holding AG	75.04	41.98	17.16	2.97	12.92
4	Trastuzumab (Herceptin)	Roche Holding AG	71.24	27.39	21.56	2.99	19.28
5	Bevacizumab (Avastin)	Roche Holding AG	67.93	29.39	18.03	8.29	12.19
6	Nivolumab (Opdivo)	Ono Pharmaceutical Co Ltd Bristol-Myers Squibb Co	58.86	31.02		9.38	18.46
7	Ustekinumab (Stelara)	Johnson & Johnson	40.11	27.67			12.44
8	Denosumab (Pralia)	Amgen Inc Daiichi Sankyo Co Ltd	38.31	24.29		2.88	11.14
9	Pembrolizumab (Keytruda)	Merck & Co Inc	38.09	23.09			15
10	Ranibizumab (Lucentis)	Roche Holding AG Novartis AG	33.24	14.36			18.88
11	Eculizumab (Soliris)	Alexion Pharmaceuticals Inc	31.44	12.35	9.86		3.28 5.95
12	Golimumab (Simponi)	Johnson & Johnson Merck & Co Inc Mitsubishi Tanabe Pharma Corp	28.76	9.54	8.19	2.24	8.79
13	Omalizumab (Xolair)	Roche Holding AG Novartis AG	26.89	17.69			9.2
14	Pertuzumab (Perjeta)	Roche Holding AG	22.3	10.28	7.79	1.21	3
15	Secukinumab (Cosentyx)	Novartis AG	20.71	12.75			7.96
16	Natalizumab (Tysabri)	Biogen Inc	19.73	11.13			8.59
17	Tocilizumab (Actemra)	Roche Holding AG	19.56	7.67	3.08	6.4	
18	Vedolizumab (Entyvio)	Takeda Pharmaceutical Co Ltd	18.52	12.29	5.53		0.69
19	Certolizumab pegol (Cimzia)	Astellas Pharma Inc UCB SA	16.77	10.36	4.17	0.69	1.53
20	Cetuximab (Erbix)	Eli Lilly & Co Merck KGaA	16.09	6.45	5.04		4.58
21	Ipilimumab (Yervoy)	Bristol-Myers Squibb Co	12.44	9.08			3.36
22	Daratumumab (Darzalex)	Johnson & Johnson	12.42	8.84			3.58

2.6 产品交易现状

截止目前, 单克隆抗体药物的交易数量共有 1408 次, 交易类型主要有药物开发与商业化许可、药物资助、早期药物研发合作三种, 这三种交易类型占有所有交易的比例分别为 29%、15% 和 14%。2017 年单克隆抗体药物商业化交易金额排名前十的情况见表 3。

表 3 2017 年单克隆抗体药物商业化交易金额 TOP10
Table 3 2017 commercial deals of monoclonal antibodies TOP10

排名	药物名称	委托人	合伙人	交易类型	交易金额 (亿美元)	已付金额 (百万美元)	适应症	交易开始 时间	交易时最高 研发状态
1	VIS-FLX; VIS-RSV; VIS-410; VIS-FNG	Visterra Inc	Vir Biotechnology Inc	药物-早期研究/开发	10	-	曲霉菌感染;念珠菌感染;隐球菌感染;真菌感染;流感病毒感染;呼吸道合胞病毒感染	2017/10/18	发现
2	MGA-012	MacroGenics	Inc Inocyte Corp	药物-开发/商业化许可	9	1.5	实体瘤;血液肿瘤	2017/10/24	临床 I 期
3	anti-CD40L antagonists (antibodies, autoimmune disorder/graft rejection), Sanofi	ImmuNext Inc	Sanofi	药物-开发/商业化许可	5	-	自身免疫性疾病;多发性硬化症;系统性红斑狼疮	2017/1/9	发现
4	PD-1 checkpoint inhibitor + A2aR checkpoint inhibitor (cancer), Domain Therapeutics/Merck KGaA	Domain Therapeutics	Merck KGaA	药物-发现/设计	2,5673	-	癌症	2017/1/23	发现
5	anti-CD123 CAR NK-cell therapy (acute myeloid leukemia), Celularity; anti-CD20 CAR T-cell therapy (non-Hodgkin's lymphoma), Celularity; anti-CD19 CAR T-cell therapy (acute lymphoblastic leukemia), Celularity; T4007, TNK Therapeutics/Celularity; anti-CD20 CAR NK-cell therapy (glioblastoma multiforme), Celularity; anti-CD16 CAR NK-cell therapy (multiple myeloma) + monoclonal antibody, Celularity; anti-CD38 CAR NK-cell therapy (acute myeloid leukemia), Celularity	TNK Therapeutics Inc	Celularity Inc	专利-独占许可	2	-	癌症;急性淋巴细胞白血病;急性髓性白血病;胶质母细胞瘤;多发性骨髓瘤;非霍奇金淋巴瘤	2017/6/12	发现
6	-	AbCellera Biologics Inc	Pfizer Inc	药物-发现/设计	0.9	-	-	2017/1/5	发现
7	HL-036;HL-461	HanAll Biopharma Co Ltd	Harbour BioMed	药物-开发/商业化许可	0.81	0.81	自身免疫性疾病;炎症性疾病;结膜干燥	2017/9/12	HL-036:临床 I 期 HL-461:发现
8	monoclonal antibodies (viral hemorrhagic fever), Mapp/ Emergent	Emergent BioSolutions Inc	US Government	药物-资助	0.305	-	病毒性出血热	2017/2/13	发现
9	KPL-404	Primatope Therapeutics	Kiniksa Pharmaceuticals Ltd	药物-开发/商业化许可	0.213	0.0075	自身免疫性疾病	2017/9/30	发现
10	monoclonal antibody targeting Acinetobacter baumannii (neonatal sepsis), Achaogen	Achaogen Inc	Bill & Melinda Gates Foundation	药物-资助	0.205	0.132	革兰氏阴性菌感染;脓血症	2017/5/4	发现

(1) Vir 与 Visterra 就 VIS-FLX、VIS-RSV、VIS-FNG 等药物达成 10 亿美元的早期药物研发合作协议。2017 年 10 月 18 日, Vir 与 Visterra 达成协议, 共同推动和商业化基于后者 Hierotope 平台技术的针对传染病的 VISFLX、VIS-RSV、VIS-FNG 等研发计划。按照计划双方将推动 Visterra 针对特定疾病靶标的抗体药物设计和制作技术与 Vir 在传染病领域的专业能力相结合, 合作范围包括 VIS-FLX、VIS-RSV、VIS-FNG 以及另外两个研发项目。此项合作交易的总金额达到 10 亿美元。

(2) Incyte 与 MacroGenics 就 PD-1 单克隆抗体药物 MGA012 达成 9 亿美元的药物开发与商业化许可协议。2017 年 10 月 24 日， Incyte 和 MacroGenics 正式开展 PD-1 蛋白单克隆抗体药物 MGA012 的全球合作。根据合作协议， Incyte 将获得 MGA012 所有适应症的全球独家开发和商业化的权利，而 MacroGenics 将继续保留开发渠道以及 MGA012 的所有权。Incyte 向 MacroGenics 支付一笔 1.5 亿美元的首付款以获得 MGA012 的全球开发和商业化授权。如果 MGA012 最终被批准并商业化，MacroGenics 将有权利从 Incyte 获得 15%到 24% 的销售版税。

(3) ImmuNext 与 Sanofi 就免疫调节分子 CD40L 达成 5 亿美元的药物开发与商业化许可协议。2017 年 1 月 9 日， ImmuNext 与 Sanofi 达成一份合作协议，主要针对自身免疫失调领域的创新蛋白药物的开发研究。靶向 CD40L 的单克隆抗体候选药物 INX-201 正处在临床前研发阶段，对红斑狼疮和多发性硬化症之类的多种自身免疫疾病均具有良好的治疗潜力，未来两家公司合作将共同推进该药物的临床开发。根据协议，ImmuNext 在该项合作的里程碑款项将达到 5 亿美元，同时还有两位数的销售提成收入。

(4) Merck 与 Domain 就腺苷受体药物达成 2.57 亿美元的研究合作协议。2017 年 1 月 23 日， Merck 与 Domain 达成合作，Merck 支付 2.57 亿美元的里程碑款和版权费支持 Domain 公司的 G 蛋白偶联受体(GPCR)等技术应用于靶向腺苷受体药物的开发和测试，而 Merck 将获得研发产生的相关资产的全球权利作为回报。对于 Merck 而言，新一代腺苷受体拮抗剂将是 Merck 免疫肿瘤产品渠道的重要补充，研究腺苷受体拮抗剂并开发新的相关化合物，以便更好地发展创新的癌症组合免疫疗法。

(5) Celularity 以 2 亿美元与 TNK Therapeutics 达成嵌合抗原受体(CAR) 的专利独占许可权。2017 年 6 月 12 日， Celularity 与 TNK Therapeutics (Sorrento Therapeutics 的全资子公司) 签订了与 CAR 构建相关的专利独占许可协议，包括抗 CD38、抗 CD20、抗 CD123、抗 CD16、抗 CD19 的 CAR-T 细胞疗法。根据协议，Celularity 将先支付协议金额 2 亿美元的 50%作为预付款，并获得抗 CD38 CAR 的结构以及胎盘驱动细胞和或脐带血衍生细胞或成体细胞。

(6) AbCellera Biologics 与 Pfizer 就新的治疗性抗体达成 0.9 亿美元的研究合作协议。2017

年 1 月 5 日, AbCellera Biologics 与 Pfizer 达成合作, 共同开发新的治疗性抗体。AbCellera 将应用其专有的单克隆抗体筛选平台, 试图发现针对未公开的膜蛋白靶标的功能调节抗体。根据协议条款, AbCellera Biologics 将获得 0.9 亿美元的商业里程碑费和研究支持。

(7) HanAll Biopharma 和 Harbour BioMed 就 HL161 和 HL036 抗体达成 0.81 亿美元的药物治疗与商业化许可协议。2017 年 9 月 12 日, 韩国药企大熊制药集团旗下的 HanAll Biopharma 与中国 Harbour BioMed(和铂医药) 达成战略合作, 共同签署在大中华地区开发创新型生物大分子药物免疫产品线的授权协议。基于此协议, 和铂医药获得独家授权, 在大中华区(包括香港, 澳门和台湾) 开展研发、生产和销售抗 FcRn 的全人源单克隆抗体 HL161 和创新型抗肿瘤坏死因子(TNF) 滴眼液 HL036, 其中 HL161 用于治疗重症肌无力、视神经脊髓炎、免疫性血小板减少性紫癜、天疱疮等一系列病理性 IgG 介导的严重免疫性疾病; HL036 用于治疗炎症性眼科疾病, 例如糖尿病视网膜病变, 湿性老年黄斑病变, 干眼症、非感染性葡萄膜炎以及其他 TNF 介导的免疫性疾病。HanAll Biopharma 将获得高达 0.81 亿美元的商业里程碑款, 以及获得上市后的销售阶梯分成。Hanall Biopharm 将保留这两个药物在大中华区以外的权利。

(8) 美国政府资助 Emergent BioSolutions 公司 0.305 亿美元开发治疗病毒性出血热单克隆抗体药物。2017 年 2 月 13 日, Emergent BioSolutions 公司与美国生物医学高级研究与开发局(BARDA) 达成资助协议, 用于开发治疗病毒性出血热的单克隆抗体药物。该协议包括一个 36 个月的基本业绩期, 基本任务订单价值约为 740 万美元。如果行使所有期权, 订单总额将高达 0.305 亿美元。Emergent BioSolutions 将充分利用先进开发与制造创新中心(CIADM) 的设施完成此项任务。

(9) Kiniksa Pharmaceuticals 与 Primatope Therapeutics 就 KPL-404 抗体达成 0.213 亿美元的药物治疗与商业化许可协议。2017 年 9 月 30 日, Kiniksa Pharmaceuticals 与 Primatope Therapeutics 签订合作协议, 并获得了研究, 开发和生产 KPL-404 抗体的许可。KPL-404 是 CD40 /CD40L 相互作用的单克隆抗体抑制剂, 正处于临床前研究阶段。

(10) Bill & Melinda Gates Foundation 资助 Achaogen 公司 0.205 亿美元开发抗革兰氏阴性细菌(包括新生儿败血症) 的单克隆抗体药物。2017 年 5 月 4 日, Achaogen 公司与 Bill &

Melinda Gates Foundation(盖茨基金) 达成资助协议，双方将共同在发展中国家新生儿败血症的预防领域做出努力，主要方向是 Achaogen 将会开发一款针对革兰氏阴性菌治疗的单克隆抗体药物。根据协议，Achaogen 将会获得盖茨基金 1050 万美元的资金资助，并获得 1000 万美元的股权投资。

3 总结展望

自 1986 年 FDA 批准第一个治疗性单克隆抗体药物以来，单克隆抗体药物从靶点开发到技术改进，从临床研究到商业化策略，各个方面均日趋成熟，已经成为医药领域的主流新秀。

全球单克隆抗体药物市场规模约千亿美元，近 10 年来仍保持 10%以上的增速，高于医药行业 5% - 6%的平均增速水平，美国是全球最大的单克隆抗体药物研发基地。PD-1/L1 药物、抗体 Fc 融合蛋白药物等有广阔的市场前景，多特异性抗体、抗体偶联药物正逐步进入全新的发展阶段。未来，单克隆抗体的研发趋势将集中在新靶点、新适应症、新用药方案，具体如下：

(1) 开拓新靶点。PD-1 /PD-L1 的发现使肿瘤类单克隆抗体药物市场迅速壮大，伴随着人类后基因组学及代谢组学的发展，越来越多的单克隆抗体药物新靶点将被发现和研究，单克隆抗体药物的种类将会继续增多。

(2) 拓展新适应症。单一适应症针对的患者群体有限，随着基础研究的深入、临床试验的突破等，单克隆抗体药物对恶性肿瘤和自身免疫疾病以外其他领域的渗透会越来越多，药物的竞争力和市场空间将会进一步扩大。

(3) 开发新用药方案。临床上部分药物联合使用表现的疗效显著强于单一药物，通过开发新的用药方案，可以显著提高药物使用频率和适用范围。

不良反应

抗肿瘤靶向药相关的皮肤不良反应

——摘自《皮肤病与性病》2018 年第 5 期

马印尼, 夏汝山

抗肿瘤靶向药物作用于肿瘤细胞,对肿瘤细胞的杀伤选择性强,对正常细胞的影响较少,因此成为肿瘤药物治疗的热点。尽管患者对靶向药物的耐受性较传统化疗药物要好,但是引起的皮肤表现并不少见。靶向药物引起的皮肤表现因独特的分子和病理机制而表现出很大差异,如皮疹、斑秃、手足皮肤反应、指甲变化和毛发改变,这些不良反应轻者影响患者的生活质量,重者危及生命,包括 Stevens-Johnson 综合征(SJS)、中毒性表皮坏死松解症(TEN)、伴嗜酸细胞增多和系统症状的药疹(DRESS)等。因此,皮肤科医生需了解此类药物的相关皮肤不良反应,及时防治。抗肿瘤靶向药物根据作用靶点不同,其皮肤表现各有差异。

1 表皮生长因子受体(EGFR) 抑制剂

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂阻止肿瘤细胞的增殖、迁移和血管生成,但因 EGFR 在表皮基底层、皮脂腺细胞和内皮细胞中表达,皮肤反应很常见,包括丘疹脓疱疹、甲沟炎、毛发改变、瘙痒、干燥症。丘疹脓疱疹是最常见的皮肤表现之一,发生于 45%-100% 的病人,塞妥西单抗和巴尼妥单抗治疗中最常见,其发生比例分别为 88%-90% 和 100%。大多数病例是轻、中度,不到 5%-18% 的患者为重度。在使用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂时,有 43%-54% 的格菲替尼和 75% 的埃洛替尼使用者出现皮疹。在使用拉帕替尼治疗期间,有 13% - 47% 的患者报告有丘疹脓疱疹。丘疹或脓疱疹临床表现类似于寻常痤疮,但不伴粉刺、结节或囊肿。皮损的形成呈剂量依赖性,其严重程度与治疗反应呈正相关,皮损可以作为治疗疗效的标志。近 30% 的患者在开始治疗后约(1-3)个月皮肤干燥、瘙痒,其发生是药物改变了角质形成细胞的分化过程,并与皮脂腺功能异常有关,导致表皮屏障的改变和经表皮水分流失,会引起四肢末端皮肤裂隙和疼痛。在抗肿瘤治疗过程中,患者的毛发变硬、卷曲,难以梳理,也可出现多毛症和雄激素性脱发。睫毛可能会生长和弯曲,会出现倒睫和角膜溃疡。甲沟炎是一种发生时间较晚的现象,在经过几周甚

至几个月的治疗后，有 10%-20% 的患者会出现这种症状。除了指甲皱褶的红斑和水肿外，还会出现化脓性肉芽肿。建议穿舒适的鞋子以避免外伤以及局部抗生素外用。

2 RAS/BRAF/MEK/ERK 信号通路抑制剂

皮肤表现与 EGFR 抑制剂类似，包括痤疮样皮疹、皮肤干燥、甲沟炎和毛发营养不良。BRAF 和 MEK 都是 EGFR 信号通路下游的主要介导因子，在 EGFR 水平或 MEK 水平上，抑制角质形成细胞的丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路，导致角质形成细胞死亡、细胞迁移减少和炎症，从而引起皮肤毒性。通过抑制 EGFR 信号和破坏皮肤屏障，可以产生细菌机会性感染。BRAF 抑制剂主要包括维罗非尼和达拉非尼。使用维罗非尼的患者 15%-18% 出现丘疹脓疱疹，使用达拉非尼的患者则为 27%。这种表现可以用类似于那些由于使用 EGFR 抑制剂而出现的表现进行处理。使用维罗非尼的患者 12% 会出现角化性皮损，使用达帕非尼的患者则为 8%。这些患者可能会发展为鳞状细胞癌和角化棘皮瘤；其他包括脱发、掌跖角化过度和结节性红斑。MEK 抑制剂主要包括卡比替尼和曲美替尼。这些抑制剂的使用可能会引起丘疹脓疱疹或痤疮样疹、皮肤干燥、瘙痒、裂隙、毛细血管扩张、色素沉着、斑秃、口角炎和甲沟炎，也有继发性金黄色葡萄球菌感染的报告。这些反应的处理与使用抗 EGFR 药物所致的副作用类似。

3 MTOR 抑制剂

主要包括依维莫司和西罗莫司脂化物，可引起丘疹、痤疮样疹、甲病变（甲剥离）、寻常痤疮、瘙痒、干燥、接触性皮炎[5]。处理与 EGFR/HER 抑制剂相关的不良反应类似。

4 VEGF 抑制剂

血管内皮生长因子（VEGF）抑制剂用于血管异常增生肿瘤的抗血管生成作用。尽管靶向 VEGF 通路，但这组的某些成分干扰其他通路，阻断血小板衍生生长因子受体和其他一些酪氨酸激酶，从而可以导致皮肤毒性，其中手足综合征是最常见的皮肤表现之一，皮肤和头发变色也是 VEGF 抑制剂常见的副作用。其它包括皸裂、干燥、皮疹、鱼鳞病和伤口延迟愈合。这些皮肤副作用可能是 VEGFR 和血小板源性生长因子（PDGFR）抑制或药物本身对血管的损伤所致，与剂量有关，可以通过减少剂量或在一定时期内停用逆转。

5 免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors）

主要针对 T 细胞表面表达的受体，此类药物包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4,CTLA-4) 抑制剂和程序性死亡受体 1 (programmed death 1,PD-1) 抑制剂，通过活化免疫系统，促进癌细胞清除。常见的皮损是斑丘疹，有或无瘙痒，发生在手臂和躯干。此外，脱发、皮肤苔癣样疹，银屑病皮疹的恶化、Sweet 综合征、大疱性类天疱疮、中毒性表皮坏死溶解(TEN) 和白癜风样皮损也可能出现[11]。PD1/PD-L1 抑制剂：主要包括纳武单抗、pembrolizumab 和 atezolizumab。使用选择性 PD-1 抑制剂治疗期间多达 25% 的患者发生白癜风病变，可能与临床疗效有关，白癜风皮损可能是 CD8T 细胞的过表达和异常的免疫反应，导致 CXCR3/CD8T 细胞浸润伴有 CXCL10 血清水平的增加和 IFN- γ 、TNF- α 等炎症介质对抗正常和病理黑色素细胞，产生色素减退。CTLA4 抑制剂主要包括伊匹单抗、纳武单抗等。伊匹单抗的色素改变(白癜风样病变) 似乎是 CTLA-4 抑制和随后的免疫系统激活的直接结果，包括针对黑素细胞致色素脱色，并可作为抗癌治疗反应的替代标志。研究表明，抗肿瘤靶向药物的皮肤不良反应与许多分子靶向治疗有关，多数皮肤不良反应呈药物剂量依赖性和可逆性，与临床疗效相关，因此，需要正确认识和处理靶向药物的皮肤不良反应。

药物警戒

药物警戒快讯第 6 期（总第 194 期）

2019 年 12 月 09 日 发布

加拿大警告芬太尼与中枢神经抑制剂联合使用的风险

加拿大卫生部 2019 年 5 月发布信息，警告芬太尼与中枢神经抑制剂联合使用引起的呼吸抑制、昏迷和死亡风险。

芬太尼（枸橼酸芬太尼，口/舌下泡腾片）仅用于治疗 18 岁及以上的癌症患者的突破性

疼痛，这些患者已经接受了持续的阿片类药物治疗，并且对持续的基线癌症疼痛耐受。该药自 2014 年 5 月起在加拿大上市。

为了确保安全、有效地使用药物，加拿大卫生部回顾了由制造商开展的加拿大芬太尼处方的两项调查。这些调查表明一些处方医师并未充分了解当芬太尼与中枢神经抑制药物如苯二氮?类联合使用时的呼吸抑制、昏迷和死亡风险。加拿大卫生部希望提醒医务人员与芬太尼产品专论中的呼吸抑制、昏迷和死亡风险有关的重要安全性和使用信息。

芬太尼治疗应该只在 18 岁及以上对阿片类药物耐受性强的患者中使用，而且仅用于治疗突破性癌痛。芬太尼不能用于阿片类药物不耐受的患者，包括根据需要间歇使用阿片类药物的患者，因为对于非长期服用阿片类药物的患者任何剂量都可能导致危及生命的呼吸抑制和死亡。阿片类药物耐受性患者包括：每天至少口服 60 毫克的吗啡；或至少使用 25 微克/小时的芬太尼贴剂；或每天至少口服 30 毫克的羟考酮；或每天至少口服 8 毫克的氢吗啡酮；或每天至少口服 25 毫克的羟吗啡酮 (oxymorphone)；或每日服用另一种等镇痛剂量的阿片类药物，持续一周或更长时间。

芬太尼与包括苯二氮?类在内的中枢神经抑制剂或细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4)抑制剂合用可能导致呼吸抑制、低血压、深度镇静、昏迷和死亡。

芬太尼应谨慎使用，在与中枢神经抑制剂并用时应减少剂量，如苯二氮?类、其他阿片类镇痛药、全麻药、吩噻嗪类等镇静剂、镇静催眠药、抗抑郁药、抗精神病药、抗组胺药、中枢活性止吐药等中枢神经抑制剂（包括酒精和违禁药物）。

同时使用芬太尼与 CYP3A4 抑制剂可能会增加血浆中芬太尼的浓度，从而增加抑制剂的效果。如果需要同时使用，考虑减少芬太尼的剂量，直到达到稳定的药物效果。应及时监测病人的呼吸抑制和镇静情况。CYP3A4 抑制剂可能包括：茚地那韦、奈非那韦、利托那韦、克拉霉素、伊曲康唑、酮康唑、奈法佐酮、沙奎那韦、特利霉素、阿瑞匹坦、地尔硫卓、红霉素、氟康唑、葡萄柚汁、维拉帕米或西咪替丁。同样重要的是，患者不应该在没有咨询医生前就停止服用芬太尼，突然停药后可能出现戒断症状。如果不再需要该药，接受长期治疗的患者应逐渐停药。

加拿大卫生部将继续监测有关芬太尼的安全信息，以确定和评估潜在的危害。医务人员应该知道，加拿大产品专论是根据需要定期更新的，并可从制造商或加拿大卫生部的药品数据库中获取。也鼓励医务人员向加拿大卫生部报告任何怀疑与使用芬太尼有关的不良反应。

(加拿大卫生部网站)

加拿大修订阿哌沙班的产品信息

加拿大卫生部在 2019 年 5 月发布的《Health Product InfoWatch》中提醒医务人员阿哌沙班的产品信息已经修订。

与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)和 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SSRIs)同时使用的出血风险已包括在阿哌沙班(apixaban, 商品名 Eliquis)产品专论的警告和注意事项、药物相互作用和消费者信息部分。此外,“用法用量”部分根据适应症和肾功能更新了用法用量表,还增加了针对严重肾损害的房颤患者中风预防的新剂量建议。

加拿大卫生部提醒医务人员: Eliquis 与影响止血功能的药物(如 SSRIs 和 SNRIs)同时使用必须小心。

根据肾功能调整的剂量信息: 房颤患者的中风预防: 轻度或中度肾损害患者或肌酐清除率估算值(eCrCl)为 25-30 ml/min 的患者无需进行剂量调整, 除非满足以下条件中的至少 2 个, 患者则应减少 Eliquis 的剂量至 2.5 毫克每天两次: ①年龄≥80 岁; ②体重≤60 kg; ③患者血清肌酐高于 133μmol/L (1.5 mg/dL)。表 1 和表 2 列出了肾损害患者不同适应症中使用 Eliquis 的剂量。

表 1: 根据适应症和肾功能调整的用法用量

适应症 [Ⓐ]	肾功能损害(eCrCl) [Ⓐ]				
	正常 [Ⓐ]	轻度 [Ⓐ]	中度 [Ⓐ]	重度 [Ⓐ]	
	>80 ml/min [Ⓐ]	>50 - ≤80 ml/min [Ⓐ]	≥30 - ≤50 ml/min [Ⓐ]	≥15 - <30 ml/min [Ⓐ]	<15 ml/min 或透析患者 [Ⓐ]
成人膝关节或髋关节择期 置换术后 VTE 的预防 [Ⓐ]	2.5 mg bid [Ⓐ]			2.5 mg bid* [Ⓐ]	不推荐使用 <u>Eliquis</u> [Ⓐ]
VET 治疗(DVT, PE) [Ⓐ]	10 mg bid 7 天, 随后 5 mg bid [Ⓐ]			10mg bid 7 天, 随后 5mg bid* [Ⓐ]	
复发性 DVT 和 PE 的预防† [Ⓐ]	2.5 mg bid [Ⓐ]			2.5 mg bid* [Ⓐ]	
注: bid=每天两次, DVT=深静脉血栓形成, PE=肺栓塞, VTE=静脉血栓栓塞事件 [Ⓐ]					
*由于潜在较高的出血风险, 必须小心使用。 [Ⓐ]					
†经过至少 6 个月的 DVT 或 PE 治疗后。 [Ⓐ]					

表 2 根据适应症和肾功能调整的用法用量

适应症 [Ⓔ]	肾功能损害(eCrCl) [Ⓔ]				
	正常 [Ⓔ]	轻度 [Ⓔ]	中度 [Ⓔ]	重度 [Ⓔ]	
	>80 ml/min [Ⓔ]	>50 - ≤80 ml/min [Ⓔ]	≥30 - ≤50 ml/min [Ⓔ]	≥15 - ≤24 mL/min [Ⓔ]	<15 ml/min 或 透析患者 [Ⓔ]
房颤患者卒中和系统性栓塞的预防 [Ⓔ]	5 mg bid [Ⓔ] 剂量调整至 2.5 mg bid, 如果满足以下条件中的至少两个 ⁺⁺ : Ⓔ 年龄≥80 岁 [Ⓔ] 体重≤60kg [Ⓔ] 血清肌酐超 133 μmol/l(1.5 mg/dl) [Ⓔ]			由于临床数据非常有限, 无给药建议 [Ⓔ]	不推荐使用 Eliquis [Ⓔ]
++已确定这些患者有较高的出血风险。 [Ⓔ]					

(加拿大卫生部)

加拿大警告托珠单抗的肝毒性风险

2019 年 5 月 21 日, 加拿大卫生部发布信息, 患者使用托珠单抗 (tocilizumab, 商品名: 雅美罗) 治疗过程中报道了严重的药物性肝损伤, 在某些情况下导致需要移植的急性肝衰竭。

目前建议医务人员: 不推荐雅美罗治疗存在肝病或肝功能损害的患者; 对于肝酶水平升高超过正常上限 3 倍的患者, 不要使用雅美罗治疗; 对肝酶水平超过正常上限 5 倍的患者停止雅美罗治疗; 肝酶水平高于正常上限 1.5 倍的患者考虑雅美罗治疗时要谨慎; 类风湿性关节炎和巨细胞动脉炎患者在治疗前 6 个月内每 4 至 8 周需要检查肝功能, 之后每 12 周检查一次; 第二次雅美罗治疗开始前, 以及用药每 2 至 4 周之后需要检查多关节型幼年特发性关节炎和全身型幼年特发性关节炎患者的肝功能; 请参阅获批的加拿大产品专论查找有关肝酶升高患者用药推荐剂量的调整指导信息 (减少、中断或停药); 如果患者出现肝脏损伤迹象, 如食欲不振、恶心和呕吐、疲劳、瘙痒、尿色深、皮肤和眼睛发黄、腹部肿胀和/或右上腹部疼痛, 建议患者联系医务人员。

加拿大卫生部正在与药品生产企业合作, 将这一新的安全性信息纳入加拿大产品专论。

(加拿大卫生部网站)

英国建议托法替布禁用于有肺栓塞高风险的患者

2019 年 5 月 17 日, 英国药品和健康产品管理局 (MHRA) 发布信息称, 基于一项对托法替布 (Tofacitinib) 临床研究的观察结果, 针对该药的安全性评估已启动, 建议增加新的

禁忌症，即托法替布禁用于有肺栓塞高风险的患者。

基于正在开展的托法替布在 50 岁及以上且至少有一种心血管风险因素的类风湿患者中的研究（A3921133 研究），欧洲启动了对该药的评估工作。研究发现，与一种肿瘤坏死因子（TNF）抑制剂相比，当患者给予托法替布每日 2 次、每次 10mg 的用法（为类风湿关节炎患者建议剂量的 2 倍）时，患者肺栓塞风险和总死亡率增加。

鉴于每日 2 次、每次 10mg 的用法已被建议用于溃疡性结肠炎的初始治疗（疗程最长达 16 周），直至该项评估结束，有肺栓塞高风险的溃疡性结肠炎患者不应使用托法替布进行初始治疗。已经以每日 2 次、每次 10mg 用法治疗且有肺栓塞高风险的患者应替换为其他药物进行治疗。

上述风险正在深入评估中，这期间，托法替布每日 2 次、每次 10mg 用法禁用于有下述一项或多项肺栓塞风险因素的患者：使用复合激素避孕或激素替代治疗患者；心衰患者；既往静脉血栓栓塞患者，如深静脉血栓或肺栓塞；遗传性凝血障碍患者；恶性肿瘤患者；接受大手术的患者。

此外，在以每日 2 次、每次 10mg 处方托法替布时，关于肺栓塞的其他风险因素应考虑，包括年龄、肥胖（BMI>30kg/m²）、吸烟和骨固定手术史。接受托法替布治疗的患者，无论是何适应症，应监测肺栓塞的症状和体征，如患者出现相关症状和体征，应立刻就医。

（英国 MHRA 网站）

新西兰警告列汀类降糖药的大疱性类天疱疮风险

2019 年 5 月 7 日，新西兰药品和医疗器械安全管理局（Medsafe）发布信息，警告列汀类抗糖尿病药引起的大疱性类天疱疮风险。

最近，有文献显示用于治疗 2 型糖尿病的二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂（也称为“列汀类”）与大疱性类天疱疮相关。

大疱性类天疱疮是一种自身免疫性疾病，会导致表皮下水疱。自身抗体和活化的 T 淋巴细胞以表皮基底膜中的蛋白质为靶标，触发炎症进程，导致水疱形成。大多数大疱性类天疱疮的病例发生于 60 岁以上个体，其通常表现为重度瘙痒和充满液体的大水疱（1-3 厘米），称为大疱。大疱最终破裂，留下湿润的糜烂皮损，结痂后痊愈而无瘢痕形成，也可能累及黏膜。大疱性类天疱疮通常是一种自限性疾病，其临床病程可持续数月至数年。然而，它也可能是一种严重且潜在致死性疾病，尤其是当皮损分布广泛或治疗耐药时。

大疱性类天疱疮的风险升高与下列因素有关：高龄；HLA 关联提示遗传易感性；暴露于某些药物；合并神经系统疾病（例如卒中、痴呆、帕金森病）、银屑病、癌症、皮肤感染等。

药物性大疱性类天疱疮的病例报告中最常见涉及青霉胺和咪塞米。在国际上也已报告了与卡托普利、青霉素及其衍生物、柳氮磺胺吡啶和局部用氟尿嘧啶相关的病例。病例对照研究发现大疱性类天疱疮与神经安定药、髓袢利尿药和螺内酯存在显著相关性。

最近，有文献显示 DPP-4 抑制剂与大疱性类天疱疮相关。该关联性的证据最初基于病例报告和国家药物警戒数据库分析，且现已包含了对照性观察性研究。尚未充分了解 DPP-4 抑制剂与大疱性类天疱疮间关联性的病理机制。

在新西兰获批的 DPP-4 抑制剂有维格列汀、西格列汀和沙格列汀。在维格列汀和西格列汀的数据表中，大疱性类天疱疮被列为源自上市后经验的不良事件。1965 年至 2018 年间，新西兰不良反应监测中心收到 20 例怀疑是由药物引起类天疱疮的不良反应报告。其中 1 例报告与 D-青霉胺有关，3 例与青霉素衍生物有关，1 例与咪塞米有关。尚无涉及与 DPP-4 抑制剂相关的类天疱疮反应方面的报告。

若怀疑某种药物可引起大疱性类天疱疮，请停药并考虑转诊至皮肤科专科医师。大疱性类天疱疮的一线治疗通常涉及局部或全身用皮质类固醇和支持性治疗，但也可能需要免疫抑制剂治疗。

（新西兰 Medsafe 网站）

日本警告奥司他韦的出血风险

2019 年 3 月，日本厚生劳动省（MHLW）和药械管理局（PMDA）宣布，奥司他韦（商品名为达菲）的说明书应进行修订，以包含不良反应出血以及与华法林合并使用的注意事项。奥司他韦批准用于 A 型和 B 型流感病毒的预防和治疗。在既往 3 个财政年度期间，日本共报告了 30 例使用奥司他韦治疗的患者发生出血的病例，其中的 3 例病例与产品的因果关系不能排除。至今未报告患者死亡的病例。此外，在奥司他韦和华法林联用的患者中未报告有出血的病例。MHLW 和 PMDA 得出结论认为，基于目前对可获得证据审查的结果，有必要对产品说明书进行修订。

（WHO Newsletter）

日本警告纳武利尤单抗的严重血液系统异常风险

日本厚生劳动省（MHLW）及药品和医疗器械管理局（PMDA）近期宣布，纳武利尤单抗（nivolumab，商品名：欧狄沃）的产品说明书应做修改，在不良反应项下增加噬血细胞综合征、溶血性贫血以及粒细胞缺乏症。

纳武利尤单抗在日本用于治疗多种癌症，如恶性黑色素瘤、不可切除的晚期或复发性非小细胞肺癌、复发或难治的经典霍奇金淋巴瘤。在此前的三个财政年度中，日本共报告 10 例发生噬血细胞综合征的病例，其中 3 例无法排除与用药的因果关联性；共报告 15 例发生溶血性贫血、且无法排除与用药的因果关联性的病例；有 1 例死亡报告。共报告 33 例发生中性粒细胞减少症（包括粒细胞缺乏症）的病例，其中 12 例无法排除和用药的因果关联性。

基于对当前已有证据的评估结果，MHLW 及 PMDA 认为有必要修改纳武利尤单抗的产品说明书。

(WHO Pharmaceuticals Newsletter)

日本警告帕博利珠单抗的噬血细胞综合征和粒细胞缺乏风险

日本厚生劳动省（MHLW）及药品和医疗器械管理局（PMDA）近期宣布，帕博利珠单抗（Pembrolizumab，商品名：可瑞达）的产品说明书应做修改，在不良反应项下增加噬血细胞综合征以及粒细胞缺乏症。

帕博利珠单抗在日本用于治疗恶性黑色素瘤、不可切除的晚期或复发性非小细胞肺癌、以及复发或难治的经典霍奇金淋巴瘤。在此前的三个财政年度中，日本共报告 9 例发生噬血细胞综合征、7 例发生粒细胞缺乏症的接受帕博利珠单抗治疗的病例。在 9 例发生噬血细胞综合征的病例中，其中 7 例无法排除与用药的因果关联性，有 1 例死亡报告，该例患者与用药的因果关联性不成立。在 7 例发生粒细胞缺乏症的病例中，有 4 例无法排除与用药的因果关联性。

基于对当前已有证据的评估结果，MHLW 及 PMDA 认为有必要修改帕博利珠单抗的产品说明书。

(WHO Pharmaceuticals Newsletter)

药事管理



国家药品监督管理局
National Medical Products Administration

中国药品监管 中国药闻 中国药监 化妆品监管 邮箱 政务信息报送
请输入关键字

国家药监局综合司 国家卫生健康委办公厅关于做好疫苗信息化追溯体系建设工作的通知

药监综药管〔2019〕103号



2019年12月12日 发布

关于做好疫苗信息化追溯体系建设工作的通知

药监综药管〔2019〕103号

2019年12月12日 发布

各省、自治区、直辖市药品监督管理局、卫生健康委，新疆生产建设兵团药品监督管理局、卫生健康委，各有关单位：

为贯彻落实《中华人民共和国疫苗管理法》（以下简称《疫苗管理法》）和《国务院办公厅关于加快推进重要产品追溯体系建设的意见》（国办发〔2015〕95号），切实保护公众健康，现就做好疫苗信息化追溯体系建设有关工作通知如下：

一、总体要求

贯彻落实《疫苗管理法》以及党中央、国务院关于建立疫苗全程电子追溯制度的决策部署，积极推动建立覆盖疫苗生产、流通和预防接种全过程的信息化追溯体系，实现全部疫苗全过程可追溯，做到来源可查、去向可追、责任可究，提高疫苗监管工作水平和效率，切实保障疫苗质量安全。

二、主要任务

（一）建立统一的追溯标准和规范。《疫苗管理法》要求，国家药监局会同国家卫生健康委

制定统一的疫苗追溯标准和规范。目前,疫苗信息化追溯体系建设所需标准已全部发布实施,包括《药品信息化追溯体系建设导则》《药品追溯码编码要求》《药品追溯系统基本技术要求》《疫苗追溯基本数据集》《疫苗追溯数据交换基本技术要求》5 个标准。其中,《药品信息化追溯体系建设导则》《药品追溯码编码要求》《药品追溯系统基本技术要求》是 3 个基础通用标准,《疫苗追溯基本数据集》《疫苗追溯数据交换基本技术要求》2 个标准对疫苗追溯参与方提出了追溯信息采集、存储、传输和交换的具体技术要求。

(二)建立疫苗追溯协同服务平台和监管系统。国家药监局负责建设疫苗追溯协同服务平台(以下简称协同平台),在疫苗信息化追溯体系中发挥“桥梁”和“枢纽”作用,连接免疫规划信息系统和疫苗信息化追溯系统,整合疫苗生产、流通和预防接种全过程追溯信息;为疫苗信息化追溯系统提供地址解析服务,实现疫苗全程可追溯。

国家药监局和各省级药品监管部门分别建设国家和省级疫苗信息化追溯监管系统,根据监管需求采集数据,监控疫苗流向,充分发挥追溯信息在日常监管、风险防控、产品召回、应急处置等监管工作中的作用。

(三)建立省级免疫规划信息系统。各省级卫生健康部门负责建立符合疫苗信息化追溯标准的省级免疫规划信息系统,并与协同平台相衔接。督促完成行政区域内预防接种单位信息系统的改造。通过该系统验证本省内疫苗采购入库信息,依法如实记录本省疫苗流通、库存、预防接种等追溯信息,并按标准向协同平台提供追溯信息。

(四)建立疫苗信息化追溯系统。上市许可持有人承担疫苗信息化追溯系统建设的主要责任,按照“一物一码、物码同追”的原则建立疫苗信息化追溯系统,并与协同平台相衔接;要对所生产疫苗进行赋码,提供疫苗各级包装单元生产、流通追溯数据,实现疫苗追溯信息可查询。上市许可持有人可以自建也可通过第三方技术机构建立疫苗信息化追溯系统。疫苗信息化追溯系统应当满足有关标准规范,满足公众查询需求。

进口疫苗上市许可持有人可委托进口疫苗代理企业履行上述责任。疫苗配送单位应当按照疫苗储存、运输管理相关要求,在完成疫苗配送业务的同时,根据合同约定向委托方提供相关追溯数据。

(五)社会参与方提供技术服务。信息技术企业、行业组织等单位可作为第三方技术机构,

提供疫苗信息化追溯专业服务。相关发码机构应有明确的编码规则，并协助药品上市许可持有人将其基本信息、编码规则、药品标识等相关信息向协同平台备案，确保药品追溯码的唯一性和准确性。

三、保障措施

（一）高度重视，抓紧落实。各相关部门、单位接到本通知后，要高度重视、立即行动、抓紧部署，按照各自责任加快推进疫苗信息化追溯体系建设。各省级药监部门、卫生健康部门要依法依职责加强对本辖区上市许可持有人、进口疫苗代理企业、配送单位、疾病预防控制机构和接种单位的监督检查，督促落实追溯体系建设要求和追溯责任，要将追溯体系建设情况、追溯信息提供情况纳入日常监督检查项目；要建立沟通协调机制，成立联合工作小组，保障疫苗信息化追溯体系建设工作顺利开展。

（二）先行先试，按时完成。北京、天津、内蒙古、上海、江苏、海南、重庆先行试点，率先完成疫苗信息化追溯体系建设，并于 2019 年 12 月 31 日前完成与协同平台的衔接，2020 年 1 月 31 日前按规定向协同平台提供本省（区、市）内疫苗生产、流通和预防接种全过程追溯信息，达到疫苗追溯要求。鼓励其他有条件的地区参与试点。未参与试点的地区，应当按照本通知要求加快推进追溯体系建设。2020 年 3 月 31 日前，全国各地应当建成疫苗信息化追溯体系，实现所有上市疫苗全过程可追溯，确保疫苗最小包装单位可追溯、可核查。

（三）加强考核，落实责任。疫苗信息化追溯体系建设工作情况纳入年度药品安全和卫生健康考核项目。对于没有按照要求建立疫苗信息化追溯体系、疫苗信息化追溯体系不能有效运行的，要依照《疫苗管理法》等相关法律法规要求严肃处理。

国家药监局综合司

国家卫生健康委办公厅

2019 年 12 月 6 日

学习园地

新型抗肿瘤药物临床应用指导原则

为规范新型抗肿瘤药物临床应用，提高肿瘤合理用药水平，保障医疗质量和医疗安全，维护肿瘤患者健康权益，特制定新型抗肿瘤药物临床应用指导原则。本指导原则涉及的新型抗肿瘤药物是指小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物。

临床应用的基本原则

抗肿瘤药物的应用涉及临床多个学科，合理应用抗肿瘤药物是提高疗效、降低不良反应发生率以及合理利用卫生资源的关键。抗肿瘤药物临床应用需考虑药物可及性和患者治疗价值两大要素。抗肿瘤药物临床应用是否合理，基于以下两方面：有无抗肿瘤药物应用指征；选用的品种及给药方案是否适宜。

一、病理组织学确诊后方可使用

只有经组织或细胞学病理确诊、或特殊分子病理诊断成立的恶性肿瘤，才有指征使用抗肿瘤药物。单纯依据患者的临床症状、体征和影像学结果得出临床诊断的肿瘤患者，没有抗肿瘤药物治疗的指征。但是，对于某些难以获取病理诊断的肿瘤，如胰腺癌，其确诊可参照国家相关指南或规范执行。

二、靶点检测后方可使用

现代抗肿瘤药物的一个显著特征，是出现一批针对分子异常特征的药物——即靶向药物。最具代表性的药物是针对表皮生长因子信号通路异常的酪氨酸激酶抑制剂。目前，根据是否需要做靶点检测，可以将常用的小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物分为两大类（表 1）。具体的检测靶点详见各章节。

表 1 常用的小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物

病种	需要检测靶点的药物	不需要检测靶点的药物
----	-----------	------------

肺癌	吉非替尼 厄洛替尼 埃克替尼 阿法替尼 达可替尼 奥希替尼 克唑替尼 阿来替尼 塞瑞替尼	贝伐珠单抗 重组人血管内皮抑制素 安罗替尼 纳武利尤单抗 帕博利珠单抗 依维莫司
肝癌		索拉非尼 瑞戈非尼 仑伐替尼
胃癌	曲妥珠单抗	阿帕替尼
胃肠间质瘤	伊马替尼	瑞戈非尼 舒尼替尼
胰腺神经内分泌瘤		舒尼替尼 依维莫司
结直肠癌	西妥昔单抗	贝伐珠单抗 瑞戈非尼 呋喹替尼
白血病	伊马替尼 达沙替尼 尼洛替尼	伊布替尼
淋巴瘤	利妥昔单抗	西达本胺 伊布替尼 硼替佐米 信迪利单抗 卡瑞利珠单抗
多发性骨髓瘤		硼替佐米

		来那度胺 沙利度胺 伊沙佐米
骨髓增殖性疾病		芦可替尼
肾癌		依维莫司 索拉非尼 舒尼替尼 阿昔替尼 培唑帕尼 帕博丽珠单抗 纳武利尤单抗
乳腺癌	曲妥珠单抗 拉帕替尼 吡咯替尼 帕妥珠单抗	哌柏西利
黑色素瘤	伊马替尼 维莫非尼	帕博利珠单抗 特瑞普利单抗
结节性硬化症相关的室管 膜下巨细胞星形细胞瘤		依维莫司
结节性硬化症相关的肾血 管平滑肌脂肪瘤		依维莫司
鼻咽癌	尼妥珠单抗	
甲状腺癌		索拉非尼
卵巢癌		奥拉帕利

对于有明确靶点的药物，须遵循靶点检测后方可使用的原则。检测所用的仪器设备、诊断试剂和检测方法应当经过国家药品监督管理部门批准，特别是经过伴随诊断验证的方法。不得在未做相关检查的情况下盲目用药。

三、严格遵循适应证用药

抗肿瘤药物的药品说明书是抗肿瘤药物临床应用的法定依据，其规定的适应证经过了国

家药品监督管理部门批准。抗肿瘤药物临床应用须遵循药品说明书, 不能随意超适应证使用。相关药品的生产厂商, 在拥有新的高级别循证医学证据的情况下, 应当主动向国家药品监督管理部门申报, 及时更新相应药品说明书, 保证药品说明书的科学性、权威性, 有效指导临床用药。特别是有条件快速批准上市的药品, 更应当保证药品说明书的时效性。

四、体现患者治疗价值

现代临床肿瘤学高度重视恶性肿瘤患者的治疗价值。其核心思想是, 在相同治疗成本前提下, 使患者获得更长的生存时间和更好的生活质量。在抗肿瘤药物临床应用中, 应当充分考虑抗肿瘤药物的效价比, 优先选择有药物经济学评价和效价比高的药品。

根据药物适应证、药物可及性和肿瘤治疗价值, 将抗肿瘤药物分成两级。

1. 普通使用级: 有明确的临床使用适应证、已列入《国家基本药物目录》《国家基本医疗保险药品目录》和国家谈判药品的抗肿瘤药物品种。

2. 限制使用级: 有明确的临床使用适应证、未列入《国家基本药物目录》或《国家基本医疗保险药品目录》或国家谈判药品的抗肿瘤药物品种。

五、特殊情况下的药物合理使用

随着癌症治疗临床实践的快速发展, 目前上市的抗肿瘤药物尚不能完全满足肿瘤患者的用药需求, 药品说明书也往往滞后于临床实践, 一些具有高级别循证医学证据的用法未能及时在药品说明书中明确规定。在尚无更好治疗手段等特殊情况下, 医疗机构应当制定相应管理制度、技术规范, 对药品说明书中未明确、但具有循证医学证据的药品用法进行严格管理。特殊情况下抗肿瘤药物的使用应当仅限于三级医院授权的具有高级专业技术职称的医师, 充分遵循患者知情同意原则, 并且应当做好用药监测和跟踪观察。

特殊情况下抗肿瘤药物使用采纳根据, 依次是: 其他国家或地区药品说明书中已注明的用法, 国际权威学协会或组织发布的诊疗规范、指南, 国家级学协会发布的经国家卫生健康委员会认可的诊疗规范、指南。

六、重视药物相关性不良反应

抗肿瘤药物的相关性毒副作用发生率较高, 也容易产生罕见的毒副作用, 因此抗肿瘤药物不良反应报告尤为重要。医疗机构应当建立药品不良反应、药品损害事件监测报告制度, 并按照国家有关规定向相关部门报告。医疗机构应当将抗肿瘤药物不良反应报告纳入医疗质量考核体系, 定期分析和报告抗肿瘤药物不良反应的动态和趋势。临床医师和临床药师应当密切随访患者的用药相关毒性, 并及时上报不良反应, 尤其是严重的和新发现的不良反应。

临床应用管理

抗肿瘤药物临床应用管理的宗旨，是通过科学化、规范化、常态化的管理，促进抗肿瘤药物合理使用，达到安全、有效、经济治疗肿瘤疾病的目的。

一、医疗机构建立抗肿瘤药物临床应用管理体系

各级医疗机构应当建立抗肿瘤药物临床应用管理体系，制定符合本机构实际情况的抗肿瘤药物临床应用管理制度，明确医疗机构负责人和各职能部门、临床科室负责人在抗肿瘤药物临床应用管理中的责任，并将其纳入医院评审评价、科室管理和医疗质量评估的考核指标，确保抗肿瘤药物临床应用管理得到有效实施。

（一）设立抗肿瘤药物管理工作组。

医疗机构应当在药事管理与药物治疗学委员会下设立抗肿瘤药物管理工作组，工作组成员包括医务、药学、临床科室、病理、信息管理、护理等负责人，共同管理本机构的抗肿瘤药物临床应用。

（二）组建抗肿瘤药物临床应用管理专业技术团队。

医疗机构应当组建包括肿瘤内科、肿瘤外科、放射治疗、病理学、临床药学、影像学、检验、护理、质控等相关专业人员组成的专业技术团队，定期召开抗肿瘤药物使用 MDT 会议，评价分析并通报某类或某癌种抗肿瘤药物使用的合理性，为抗肿瘤药物临床应用管理提供专业技术支持，对临床科室抗肿瘤药物临床应用进行技术指导和咨询，为医务人员和下级医疗机构提供抗肿瘤药物临床应用相关专业培训。应开展抗肿瘤药物使用和不良反应处理的患者教育项目。不具备条件的医疗机构应当与上级医院合作，通过聘请兼职肿瘤专业医师，共享病理组织诊断、分子病理诊断平台等措施，以弥补抗肿瘤药物临床应用管理专业技术力量的不足。

（三）制定抗肿瘤药物供应目录和处方集。

医疗机构应当按照本指导原则的要求，确定抗肿瘤药物供应目录的品种、品规数量。抗肿瘤药物购用品种遴选应当以确保临床合理需要为目标，优先选择《国家基本药物目录》、国家谈判品种、高级别循证医学证据多以及权威指南推荐的品种。应当对抗肿瘤药物供应目录定期评估，及时清退存在安全隐患、性价比差和违规使用情况频发的品种或品规。临时采购抗肿瘤药物供应目录之外品种应有充分理由，并按相关制度和程序备案。

（四）抗肿瘤药物临床应用监测。

医疗机构应当定期对抗肿瘤药物临床应用基本情况监测。院、科两级定期进行监测

的项目包括：(1) 住院患者抗肿瘤药物使用率和限制使用级抗肿瘤药物使用率。(2) 抗肿瘤药物不良反应报告率。(3) 抗肿瘤药物品种、剂型、规格、使用量、使用金额，抗肿瘤药物占药品总费用的比例。(4) 分级管理制度的执行情况。(5) 临床医师和临床药师抗肿瘤药物使用合理性评价。

(五) 信息化管理。

医疗机构应当充分利用信息化管理手段, 通过信息技术对抗肿瘤药物临床应用进行科学化管理, 具体体现在以下几方面。

- 1.抗肿瘤药物管理制度、临床诊疗指南、监测数据等相关信息的发布。
- 2.抗肿瘤药物合理应用与管理的网络培训与考核。
- 3.实行医师抗肿瘤药物处方权限和药师抗肿瘤药物处方调剂资格管理。
- 4.对处方医师提供科学的实时更新的药品信息。

5.通过实施电子处方系统, 整合患者病史、病理组织学和分子病理学结果报告、实验室辅助检查结果、药物处方信息和临床诊治指南等形成电子化抗肿瘤药物处方系统, 按照《处方管理办法》和《医疗机构处方审核规范》加强对处方、医嘱的审核, 促进临床合理用药。

6.加强医嘱管理, 实现抗肿瘤药物临床应用全过程控制和监测, 做到抗肿瘤药物处方开具和执行的动态监测。

7.实现院、科两级抗肿瘤药物使用率、使用情况、不良反应报告率等指标信息化手段实时统计、分析、评估和预警。

二、抗肿瘤药物临床应用实行分级管理

抗肿瘤药物临床应用的分级管理是抗肿瘤药物管理的核心策略, 有助于减少抗肿瘤药物过度使用或使用不足。医疗机构应当建立健全抗肿瘤药物临床应用分级管理制度, 按照“普通使用级”和“限制使用级”的分级原则, 明确各级抗肿瘤药物临床应用的指征, 落实各级医师应用抗肿瘤药物的处方权限。

(一) 抗肿瘤药物分级原则。

根据药物适应证、药物可及性和肿瘤治疗价值, 将抗肿瘤药物分为两级, 即普通使用级和限制使用级。各医疗机构应当将抗肿瘤药物分级管理纳入医疗质量考核体系中。

(二) 处方权限与临床应用。

1.根据本指导原则, 二级以上医院按年度对医师和药师进行抗肿瘤药物临床应用知识和规范化管理的培训, 按专业技术职称授予医师相应处方权和药师肿瘤药物处方调剂资格。如, 初级和中级职称的医师具有普通使用级抗肿瘤药物的处方权, 副高及以上职称的医师具有有限

制使用级抗肿瘤药物的处方权。

2.限制使用级抗肿瘤药物的临床应用应当加以控制。临床应用限制使用级抗肿瘤药物应当严格掌握用药指征,由具有相应处方权医师开具处方,同时,由具有抗肿瘤药物临床应用经验、具备高级专业技术职称任职资格的抗肿瘤药物临床合理应用专家组审核后使用,抗肿瘤药物临床合理应用专家组可由肿瘤专科医师、抗肿瘤专业临床药师、病理医师等组成。如特殊情况下越级使用了限制使用级抗肿瘤药物,需在 24 小时内进行补办手续,并由具备高级专业技术职称任职资格的医师审核。

三、细胞或组织病理学诊断

在没有获得细胞或组织病理学诊断之前,医师不能开具抗肿瘤药物进行治疗,应当根据细胞或组织病理学结果合理选用抗肿瘤药物。因此,需要重视加强病理科和相关科室建设,提高细胞或组织病理学诊断能力、效率和准确性,促进目标治疗、减少经验治疗,以达到肿瘤精准治疗的目的。从事病理组织学和分子病理学诊断的科室,应当具备以下条件:(1)检测项目涵盖病理形态学诊断、免疫组化(IHC)、RT-PCR、FISH等,有条件的可开展高通量基因测序。(2)配备相应设备及专业技术人员。(3)制定细胞或组织病理学诊断各环节的质量控制流程规范。(4)使用国家药品监督管理局批准的仪器设备和诊断试剂。(5)加强临床实验室室内质量控制,定期参加国家或省级临床检验中心组织的室间质量评价。

四、培训、评估和督查

(一) 加强各级人员抗肿瘤药物临床应用和管理培训。

医疗机构应当强化对医师、药师等相关人员的培训,提倡遵循本指导原则和基于循证医学证据的恶性肿瘤诊治指南,严格掌握抗肿瘤药物应用的适应证,减少经验治疗,尽量做到精准治疗以确保抗肿瘤药物应用适应证、品种选择、给药途径、剂量和疗程对患者是适宜的。

(二) 评估抗肿瘤药物使用合理性。

1.根据医疗机构实际情况及各临床科室不同专业特点,科学设定医院和科室的抗肿瘤药物临床应用控制指标,对抗肿瘤药物使用趋势进行分析。

2.重视抗肿瘤药物处方、医嘱的专项点评。抗肿瘤药物管理工作组应组织肿瘤专业、病理学专业和临床药学等相关专业技术人员组成点评小组,结合医院实际情况设定点评目标,重点关注限制使用级抗肿瘤药物的用药、各科室抗肿瘤药物应用情况以及严重和新的不良反应报告情况。

(三) 反馈与干预。

根据点评结果对不合理使用抗肿瘤药物的突出问题在本机构范围内进行通报,对责任人

进行约谈，对问题频发的责任人，按照有关法律法规和相关规定进行处罚。

1.抗肿瘤药物管理工作组应当根据处方点评结果，研究制定具有针对性的临床用药质量管理等药事管理改进措施，并责成相关部门和科室予以落实。

2.抗肿瘤药物管理工作组应当对存在问题的相关科室、个人进行重点监测以跟踪其改进情况，通过“监测-反馈-干预-追踪”模式，促进抗肿瘤药物临床应用的持续改进。

（四）加强督导检查。

卫生健康行政部门应当将医疗机构抗肿瘤药物临床应用情况纳入医疗机构考核指标体系；将抗肿瘤药物临床应用情况作为医疗机构定级、评审、评价的重要指标。各级卫生健康行政部门应当建立抗肿瘤药物临床应用情况公布和诫勉谈话制度，对本行政区域内医疗机构抗肿瘤药物应用情况进行监测，定期向本行政区域进行社会公布，并报上级卫生健康行政部门备案。

卫生健康行政部门可委托专业组织组建“抗肿瘤药物临床应用管理”专家组，由肿瘤内科、肿瘤外科、放射治疗，病理学、临床药学、影像学、检验、护理等相关专业人员进行，协助卫生健康行政部门完成督导检查。

痛风急性发作，也许与 PPI 相关

——海淀医院临床药学室 闪洁琳

质子泵抑制剂（PPI）是治疗上消化道出血、胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎等的常用药物，已为大家熟知。一般临床使用包括奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、艾司奥美拉唑等。一般情况下，此类药物的不良反应发生率较低，安全性良好。

但相继有报道称，PPI 可能会诱发痛风的急性发作，并在伴痛风史患者中，这种风险可能更大。而此类药品的说明书中并无相应描述，因此当临床中（尤其是消化科）遇到有患者发生不明原因痛风急性发作或尿酸水平升高时，应予以注意。

Lancet 杂志曾发表过多个 PPI 可能引发急性痛风发作的不良反应的病例。

病例 1：

55 岁男性，因持续 1 周的上腹疼痛和黑便来院就诊，患者于 2 个月前做过尿酸水平检测，结果显示正常。就诊前 5 天，处方雷尼替丁 300mg，每日 1 次，病情未有好转。随后胃镜检查确诊为十二指肠溃疡，处方奥美拉唑 20mg，每日 1 次，症状有所好转。2 周后，患者出现急性痛风发作，发作部位在脚部，尿酸水平为 625 μ mol/L (149-416 μ mol/L)，遂停用奥美拉唑，处方吲哚美辛 100mg，每日 2 次，3 天后痛风症状消失。2 个月后患者因上腹疼痛，再次服用奥美拉唑，4 天后右膝出现痛风急性发作，经检查存在尿酸结晶。

病例 2:

32 岁男性，既往健康状况良好，2 年前经内窥镜诊断为十二指肠溃疡，上腹疼痛。自此接受间歇性雷尼替丁治疗（300mg，每天 1 次），疼痛症状好转。因持续 1 个月的黑便症状到我院就诊，内窥镜检查证实为十二指肠溃疡复发，随即处方奥美拉唑进行治疗。用药两周后，脚部出现急性痛风症状，患者服用吲哚美辛进行治疗，病情好转，6 个月内未出现痛风复发，最后一次测量，尿酸水平为 476 μ mol/L。

上述两例患者的肾功能均良好且无饮酒史。

无独有偶，我国也陆续出现相关病例报告。国内一项研究对 151 例严重不良反应报告进行了分析，其中有 7 例（5%）确定因使用 PPI 导致痛风或痛风加重。

一项有关 PPI 与痛风相关性的研究提示，有痛风史患者，使用 PPI 导致痛风发作（或加重）的可能性更大。试验组纳入了 37 例上消化道出血且合并原发性痛风患者，对照组纳入了 37 例上消化道出血且无痛风患者，对两组患者在使用 PPI 的前后分别监测尿酸、体温、关节肿痛等指标，并对数据进行统计学分析。结果显示，试验组使用 PPI 后，尿酸水平较前显著升高（ 49.24 ± 111.49 ） μ mol/L；对照组在使用 PPI 后，血尿酸水平同样出现了升高（ 2.89 ± 47.87 ） μ mol/L，且未达到统计学显著差异。此外，试验组中 64.86% 出现非感染性发热，75.68% 出现新发关节疼痛，疼痛评分较用药前明显增加（ $P < 0.001$ ）。本项研究表明，如果上消化道出血患者伴有痛风史，在使用 PPI 时应特别留意尿酸水平的变化。

PPI 通过抑制 H^+-K^+-ATP 酶（质子泵）达到降低胃酸分泌的作用，故名质子泵抑制剂。目前，PPI 诱发痛风急性发作的机制目前尚不十分明确，有相关研究推测，

其对尿酸水平造成影响，可能与 $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶在胃和肾脏中均有表达相关，即 PPI 在抑制胃 $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的同时，也可能对肾 $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶产生抑制，从而影响 Na^+ 、 K^+ 的转运及 H^+ 的分泌，使肾小管酸碱平衡紊乱导致尿酸排泄减少。

一项细胞学研究表明，奥美拉唑能显著抑制家兔肾脏内髓集合管细胞的 H^+/K^+ 交换，而且其抑制效应可能是不可逆的。某些情况下，PPI 可能引起低钾血症和代谢性酸中毒，可能是由于 PPI 对肾脏 H^+ 和 K^+ 代谢的抑制。

简言之，PPI 的使用可能会影响尿酸由肾脏的正常排泄，进而导致体内尿酸水平升高。

如果就诊患者（尤其消化科）出现尿酸水平升高、痛风急性发作或加重，但并没有如饮酒、食用过多高嘌呤饮食等常见诱因，检查患者近期是否有使用 PPI 类药物十分必要。一旦明确，建议及时停药或以 H_2 受体拮抗剂代替，并对痛风症状进行药物干预以及生活方式教育。如患者已有痛风史，在处方 PPI 后需密切关注患者尿酸水平。

[1]Arnoldo Kraus, Luis Felipe Flores-Suarez. Acute gout associated with omeprazole[J]. THE LANCET. 1995 Feb.

[2]何志钧, 梁运啸, 梁列新. 质子泵抑制剂治疗上消化道出血对痛风复发的影响[J]. 医学信息. 2019 年 1 月第 32 卷第 1 期.

[3]吴雄健, 刘洪荣, 谢军. 奥美拉唑致急性痛风 1 例[J]. 中国药学杂志. 2012, 47(04): 315.

[4]杨少松, 林铃, 吴依云等. 质子泵抑制剂致严重不良反应 151 例报告分析[J]. 福建医药杂志 2019 年 2 月第 41 卷第 1 期.

[5]王淑玲, 姜葵, 陈鑫等. 质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析[J]. 世界华人消化杂志. 2017, 25(9): 852-856.

[6]李媛, 高玉强, 姜志, 曲海霞, 张巍巍, 马晓莹, 战淑慧. 质子泵抑制剂致痛风复发 2 例[J]. 中国药物应用与监测. 2016;13: 63-64.

科室文化



老百姓的口碑



杨冰药师在进行运行病历审核



贾桂胜药师在理工大学社区讲解处方点评



刘慧药师在科里进行抗肿瘤药物不良反应培训



贾桂胜药师在社区进行安全用药宣教



支部联合下社区为民送健康活动



门诊健康教育微课堂



徐宇药师在科里进行合理用药培训



刘慧药师在进行文献解读



滕珈瑄药师在进行文献解读



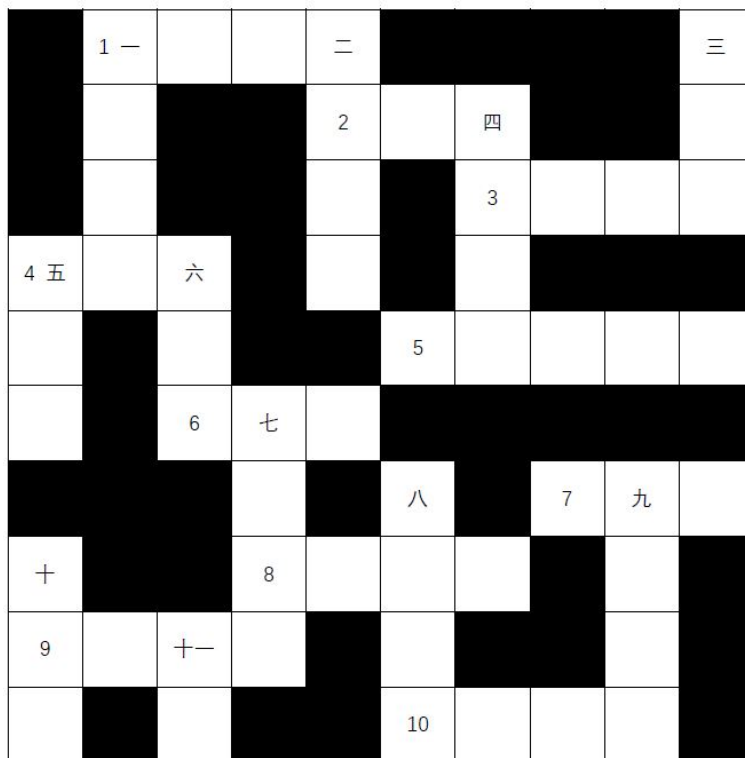
闪洁琳和曾美珍药师在审核运行病历



闪洁琳药师在进行文献解读

休闲益智

药名填空（从本院正在使用的药品中选择）



横向：

1、药物通用名：本品为三唑类衍生物，具有广谱抗真菌活性。大部分药物在血浆中与蛋白结合(99.8%)，主要是与白蛋白结合，羟基代谢产物的蛋白结合率为 99.6%。

2、药物商品名：抗抑郁药，作用机制可能与抑制中枢神经系统神经元对 5-HT 的再摄取，从而增强中枢 5-羟色胺能神经的功能有关。口服吸收完全，不受食物的影响(口服多次给药后平均 4 小时达到血浆峰浓度)，本品的绝对生物利用度约为 80%。

3、药物通用名：抗癫痫药，药理学研究结果提示本品是一种电压门控式钠离子通道的使用依赖性阻滞剂。对培养的神经元细胞产生的持续反复放电，本品能产生一种使用依赖性和电压依赖性阻滞，同时抑制谷氨酸的病理性释放(这种氨基酸对癫痫发作的形成起着关键性的

作用), 也抑制谷氨酸诱发的动作电位的爆发。

4、药物商品名: 本品是一种非甾体抗炎药, 在动物模型中它具有抗炎、镇痛和解热作用。在临床剂量范围之内或更高剂量下, 本品是具有口服活性的、选择性环氧化酶-2 抑制剂。

5、药物通用名: 本品与米非司酮序贯合并使用, 可用于终止停经 49 天内的早期妊娠。也用于治疗十二指肠溃疡和胃溃疡, 还可用于预防使用 NSAID 所引起的溃疡。

6、药物通用名: 用于急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损的改善。与天然的左旋芹菜甲素的结构相同。

7、药物通用名: 本品为长效苯二氮类药, 为中枢神经系统抑制药, 可引起中枢神经系统不同部位的抑制, 随着用量的加大, 临床表现可自轻度的镇静到催眠甚至昏迷。临床用于镇静、催眠、抗癫痫、抗惊厥等。

8、药物通用名: 本品属于非甾体类抗雄激素药物, 没有其它内分泌作用, 它与雄激素受体结合而不激活基因表达, 从而抑制了雄激素的刺激, 导致前列腺肿瘤的萎缩。临床上停用本品可在部份患者中引起抗雄激素撤药性综合症。1)50mg 每日: 与促黄体生成素释放激素(LHRH)类似物或外科睾丸切除术联合应用于晚期前列腺癌的治疗。2)150mg 每日: 用于治疗局部晚期、无远处转移的前列腺癌患者, 这些患者不适宜或不愿接受外科去势术或其他内科治疗。

9、药物商品名: 为喹诺酮类抗菌药物, 左旋体。口服制剂的常用剂量为 250mg 或 500mg 或 750mg, 每 24 小时口服一次。

10、药物通用名: 普遍认为其外周血管的松弛主要是由于突触后 α 肾上腺素受体的竞争拮抗作用引起的。在开始时产生缓慢的降低血压作用, 随后发挥持续抗高血压效应。本品口服给药还适用于良性前列腺增生(BPH)引起的症状治疗。

纵向:

一、药物通用名: 本品是喜树碱的半合成衍生物。喜树碱可特异性地与拓扑异构酶 I 结合, 后者诱导可逆性单链断裂, 从而使 DNA 双链结构解旋。临床用于成人转移性大肠癌的治疗, 对于经含 5-Fu 化疗失败的患者, 本品可作为二线治疗。

二、药物通用名: 双磷酸类药物, 药理作用主要是抑制骨吸收, 其作用机制尚不完全清楚, 可能与多方面作用有关。在体外可抑制破骨细胞活动, 诱导破骨细胞调亡, 还可通过与骨的结合阻断破骨细胞对矿化骨和软骨的吸收。还可以抑制由肿瘤释放的多种刺激因子引起的破骨细胞活动增强和骨钙释放。

三、药物通用名: 本品为速效镇痛药, 镇痛作用为吗啡的 1/3, 但比解热镇痛药强, 为氨基比林的 4~20 倍。对皮肤、黏膜、运动器官(包括关节、肌肉、肌腱等)的疼痛有明显的抑制作用, 对内脏器官疼痛的镇痛效果较差。与吗啡相比, 本品不易成瘾, 但有不同程度的耐受性。须麻醉药品红处方开具。

四、药物通用名: 本品是一种多巴胺受体激动剂, 与多巴胺受体 D2 亚家族结合有高度选择性和特异性, 对其中的 D3 受体有优先亲和力; 并具有完全的内在活性。本品通过兴奋纹状体的多巴胺受体减轻帕金森病患者的运动障碍。本品用于治疗成人特发性帕金森病的体征和症状, 即在整个疾病过程中, 包括疾病后期, 当左旋多巴的疗效逐渐减弱或者出现变化和波动(剂末现象或“开关”波动)时, 都可以单独应用本品(无左旋多巴)或与左旋多巴联用。

五、药物商品名: 本品为微量元素的复方制剂, 可供应铬、铜、铁、锰、钼、硒、锌、氟和碘的正常每日需要量, 用作复方氨基酸注射液和葡萄糖注射液的添加剂, 可发挥各种电解质和微量元素的特有作用以便机体内有关生化反应能正常进行。

六、药物商品名: 本品为组胺 H₂ 受体阻滞药。对胃酸分泌具有明显的抑制作用, 也可抑制胃蛋白酶的分泌, 对动物实验性溃疡有一定保护作用。少数患者可有口干、头晕、失眠、便秘、腹泻, 皮疹、面部潮红, 白细胞减少, 偶有轻度一过性转氨酶增高等。

七、药物通用名：本药为长效巴比妥类镇静催眠药、抗惊厥药。随剂量加大，对中枢的抑制作用表现为镇静、催眠、抗惊厥及抗癫痫。

八、药物通用名：本品是一种能显著改善哮喘炎症指标的强效口服制剂。生物化学和药理学的生物测定显示，本品对 CysLT1 受体有高度的亲和性和选择性，能有效地抑制 LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 与 CysLT1 受体结合所产生的生理效应而无任何受体激动活性。

九、药物通用名：本品为第二代选择性组胺 H₁ 受体拮抗药，无明显的抗胆碱及抗 5-羟色胺作用，中枢抑制作用较小。

十、药物商品名：本品为半胱氨酸衍生物，服用后在十二指肠碱性条件下与蛋白结合形成可溶的物质迅速被肠所吸收，增强骨髓造血系统的功能。

十一、药物商品名：本品是一种脑保护剂，临床研究提示 N-乙酰门冬氨酸(NAA)是特异性的存活神经细胞的标志，脑梗塞发病初期含量急剧减少。临床用于改善急性脑梗塞所致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍。

杂志征文

欢迎投稿，地址：北京市海淀区医院药剂科临床药学 107 室，

电话：82693357

联系人：贾桂胜 邮箱：mudan2888@163.com

声明：本刊所摘录文章，供内部学习参考之用，均注明作者及出处，如涉及版权请电联。



海淀医院门诊、急诊大楼

北京市海淀区医院药讯（双月刊）

《药 讯》
2019 年 第 6 期
主 编：贾桂胜
审 校：李 静

责任编辑：张慧英
地 址：北京市海淀区中关村大街29号
邮 编：100080
电 话：010 - 82693357