



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



2023年 第 1 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 -
肿瘤靶向药物研究进展	- 1 -
不良反应	- 9 -
肿瘤靶向药物不良反应的药学服务关注点	- 9 -
药物警戒	- 13 -
药物警戒快讯 2023 年第 1 期（总第 237 期）	- 13 -
加拿大修改含氢氯噻嗪说明书提示急性呼吸窘迫综合征风险	- 13 -
伐昔洛韦产品专论提示嗜酸性粒细胞增多症等风险	- 14 -
欧洲药品管理局建议从欧盟市场上撤出含福尔可定的药品	- 14 -
英国警示度普利尤单抗的眼部不良反应风险并建议及时管理	- 15 -
日本在甲磺酸伊马替尼产品说明中增加血栓性微血管病提示	- 17 -
关于丙戊酸类药物预防怀孕方案的要求	- 17 -
药事管理	- 20 -
《关于进一步加强复方地芬诺酯片等药品管理》的通知	- 20 -
交流探索	- 22 -
探讨维生素 K2 于新冠病毒感染期间的意义	- 22 -
学习园地	- 26 -
嵌合抗原受体 T 细胞治疗产品的上市后临床研究	- 26 -
休闲益智	- 32 -
药名填空	- 32 -
杂志征文	- 35 -

药学文摘

肿瘤靶向药物研究进展

李雁铭 赵志刚

——摘自《中国药业》2021 年第 21 期

摘要：目的促进临床肿瘤靶向药物的合理使用。方法统计肿瘤靶向药物的分类、作用靶点、特点、临床应用及纳入国家医保目录的药物，并比较其在中国和美国的上市情况和适应证差异。结果肿瘤靶向药物可分为单克隆抗体和小分子抑制剂两类，具有疗效好、副作用小等特点，其作用靶点包括 B 淋巴细胞抗原 CD20、人表皮生长因子受体 2、血管内皮细胞生长因子、表皮生长因子受体等，可用于治疗白血病、淋巴瘤、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、胃癌、结直肠癌、多发性骨髓瘤等。截至 2020 年底，共有 47 种肿瘤靶向药物纳入国家医保目录，包括伊尼妥单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、氟马替尼、阿美替尼等；美国食品药品监督管理局获批上市的抗肿瘤靶向药物超过 100 种，其中 27 种为单克隆抗体；我国国家药品监督管理局共批准 49 种肿瘤靶向药物上市，包括 14 种国产原研药物；部分药物在中、美两国获批的适应证不同，包括厄洛替尼、利妥昔单抗、舒尼替尼、贝伐珠单抗等。结论临床应用应在遵循指南的基础上，评估使用肿瘤靶向药物的可能性，并结合个体因素制订个体化方案，最大限度地延长患者的生存期。

靶向治疗通过相应靶点选择性干预肿瘤细胞的过度增殖、浸润和转移，具有疗效高、副作用小的特点，人们可基于肿瘤的分子学特征进行药物靶向治疗。自 20 世纪 90 年代首个单克隆抗体利妥昔单抗入市以来，美国食品药品监督管理局（FDA）已批准上市了超过 100 种分子靶向药物。近年来，随着国家鼓励抗肿瘤药物进口政策的推进及多个本土创新靶向药物的上市，靶向药物在我国获批数量迅速增长。为此，中国和美国上市的肿瘤靶向药物的分类、作用靶点、特点、临床应用、纳入国家医保目录的药物等方面进行综述，并比较其在中美两国的上市情况和适应证差异，为临床治疗方案的选择提供参考。

1 药物分类、作用靶点与特点

1. 1 分类与作用靶点

肿瘤靶向药物只对肿瘤细胞起作用，其作用机制是以肿瘤分子病理过程的关键调控分子为靶点阻止肿瘤细胞生长和转移。根据药物的作用靶点和性质，可将靶向药物分为单克隆抗体和小分子抑制剂。单克隆抗体药物能特异性识别肿瘤相关抗原，介导抗体和补体依赖的细胞毒性作用，杀死肿瘤细胞，游离于血液中的生长因子或细胞外受体酪氨酸激酶通常是单克隆抗体的靶点。常见靶点有 B 淋巴细胞抗原 CD20、人表皮生长因子受体 2 (HER2)、血管内皮细胞生长因子 (VEGF)、表皮生长因子受体 (EGFR) 等，代表药物有利妥昔单抗、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、帕妥珠单抗等。

小分子靶向药物是以细胞信号转导通路中关键激酶为靶点的药物，主要分为酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 和丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂。常见小分子抑制剂靶点有 EGFR、血管内皮细胞生长因子受体 (VEGFR)、BCR-ABL 融合基因、间变性淋巴瘤激酶 (ALK)、迅速加速纤维肉瘤 (RAF)、丝裂素活化蛋白激酶 (MEK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 等，代表药物有吉非替尼、索拉非尼、伊马替尼、曲美替尼、依维莫司等。

1. 2 特点

肿瘤靶向药物以靶点为给药指征，不同基因型的患者使用相同靶向药物的疗效大不相同。如曲妥珠单抗只适用于 HER2 阳性的乳腺癌和胃癌患者，吉非替尼只适用于 EGFR 基因敏感突变的患者。对于有明确靶点的药物，须经过靶点检测方可使用。肿瘤靶向药物的给药剂型根据药物性质通常分为注射剂和口服制剂。单克隆抗体能识别细胞外靶点，则以注射剂为主；小分子抑制剂的相对分子质量较小，临床常以口服给药。

多数肿瘤靶向药物使用一段时间后会出耐药，其发生机制非常复杂。小分子 TKI 的耐药机制是通过导致 EGFR 突变，降低药物结合亲和力，进而降低疗效。1 项 IRIS 研究中，经过 5 年的随访，大约 17% 的慢性髓系白血病患者对伊马替尼产生了抗药性。第 1 代小分子 TKI 耐药后，可换成第 2 代或第 3 代治疗。

2 临床应用

2. 1 白血病

白血病是一类造血干细胞的恶性克隆性疾病，根据肿瘤病程及分化程度可分为急性和慢性，根据肿瘤细胞类型可分为淋巴细胞或髓细胞型等。目前以伊马替尼为代表的 TKI 已取代造血干细胞移植，成为慢性髓性白血病 (CML) 患者的首选一线方案。TKI 主要通过抑制 BCR-ABL 融合蛋白发挥抗白血病作用。目前，伊马替尼、尼洛替尼及我国自主研发的氟马替

尼均获得国家药品监督管理局(NMPA)批准用于慢性期患者的一线治疗；博舒替尼和普纳替尼为未在我国上市但 FDA 批准用于治疗 CML 的药物。JIANG 等进行的最新临床试验结果显示，第 3 代 TKI 在耐药患者中活性显著。对于无 del(17p) / TP53 基因突变的慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤，一线治疗方案推荐利妥昔单抗联合化学治疗（简称化疗）；对于有以上基因突变的一线治疗建议使用伊布替尼。此外，急性髓系白血病的靶向治疗已进入美国国立综合癌症网络（NCCN）指南，亟待有更多肿瘤靶向药物在我国上市。

2. 2 淋巴瘤

淋巴瘤是源于淋巴系统的恶性肿瘤，可分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。化疗和放射治疗（简称放疗）是淋巴瘤最主要的治疗方案。国内上市的淋巴瘤靶向药物有硼替佐米、来那度胺、伊布替尼、纳武单抗、西罗莫司、帕博利珠单抗和利妥昔单抗。目前，靶向药物一般与化疗药物联合治疗复发 / 难治性淋巴瘤。程序性死亡受体 1（PD-1）抗体单药及联合治疗在复发 / 难治性霍奇金淋巴瘤中显示出良好的耐受性和治疗效果。1 项来那度胺联合利妥昔单抗治疗滤过性淋巴瘤的 III 期临床试验结果提示，单用靶向疗法疗效较好。此外，新型靶向药物如西达本胺和罗米地辛等均显示一定疗效。

2. 3 乳腺癌

乳腺癌为女性常见癌症，靶向疗法是治疗乳腺癌的常见手段。目前，针对乳腺癌的治疗靶点主要包括 HER2，VEGF，EGFR，PARP，mTOR 等。20%~30%的乳腺癌患者 HER2 过表达。抗 HER2 靶向药物主要包括单克隆抗体（如曲妥珠单抗）、小分子 TKI（如拉帕替尼）和单抗与化疗药物的偶联体。曲妥珠单抗是首个获批的乳腺癌靶向药物，在辅助治疗及转移性治疗方面占主导地位。2019 年底，FDA 批准抗体偶联体 Enhertu 用于接受过 2 种及其以上抗 HER2 疗法的转移性乳腺癌。2020 年 1 月，偶联体恩美曲妥珠单抗在国内获批用于接受紫杉烷类联合曲妥珠单抗后仍残存侵袭性病灶的 HER2 阳性早期乳腺癌。此外，依维莫司通过抑制 mTOR，逆转内分泌治疗耐药，联合依西美坦治疗激素受体阳性且 HER2 阴性的晚期乳腺癌疗效良好，已被 FDA 批准上市。

2. 4 前列腺癌

前列腺癌为发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤，好发于 60 岁以上男性群体。前列腺癌的非手术疗法包括内分泌疗法、放疗、化疗、靶向和免疫疗法。靶向疗法常用于治疗去势抵抗

性前列腺癌（CRPC）。我国最早获批治疗前列腺癌的靶向药物为阿比特龙，通过靶向细胞色素（CYP）P450 C17 抑制睾丸、肾上腺、前列腺癌组织中雄激素的合成，进而抑制癌细胞增殖。最近的 1 项临床 III 期试验 PROfound 结果显示，PARP 抑制剂奥拉帕利用于同源重组修复基因突变的 CRPC 时，较新型内分泌疗法疗效更好。此外，FDA 批准舒单抗用于治疗前列腺癌内分泌导致的骨量流失。

2. 5 肺癌

肺癌是下呼吸系统表皮细胞产生的恶性肿瘤，按细胞形态可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌（NSCLC）。靶向治疗多用于 NSCLC，分子靶点主要包括 EGFR，ALK，ROS1 等，常用靶向药物包括吉非替尼、厄洛替尼、奥希替尼、纳武利尤单抗、阿法替尼、帕博利珠单抗等。第 1 代 TKI 用于 EGFR 敏感的 NSCLC，出现耐药后可使用奥希替尼或阿来替尼等第 3 代 TKI 替换。帕博利珠单抗联合化疗用于 EGFR 阴性和 ALK 阴性的转移性非鳞状 NSCLC 的一线治疗。KRAS 抑制剂 AMG 510 治疗 NSCLC 的 I 期临床试验显示，34 例患者的疾病控制率高达 96%，总体反应率高达 48%。2020 年 2 月，国内上市了第 1 个用于小细胞肺癌的靶向药物阿替利珠单抗，联合化疗用于一线治疗。

2. 6 肾癌

肾细胞癌为起源于肾实质泌尿小管上皮系统的恶性肿瘤，又称肾癌，占肾脏恶性肿瘤的 80% ~ 90%。其中，肾透明细胞癌占肾癌发病率的 60% ~ 85%。截至 2019 年底，FDA 已先后批准 12 种靶向药物用于晚期肾癌，分别为厄洛替尼、舒尼替尼、索拉非尼、培唑替尼、西罗莫司、依维莫司、贝伐珠单抗、阿昔替尼、卡博替尼、仑伐替尼、纳武单抗、Aldesleukin。主要治疗靶点为 VEGF、血小板衍生生长因子（PDGF）、转化生长因子 α （TGF- α ）。国内首先考虑 TKI 用于不能手术的晚期肾癌。此外，FDA 还批准帕博利珠单抗联合阿昔替尼用于晚期肾透明细胞癌的一线治疗。

2. 7 胃癌

胃癌的初期症状较轻微，故不少胃癌患者确诊时已为中晚期。目前获批用于晚期胃癌靶向治疗的药物有曲妥珠单抗、雷莫芦单抗、帕博利珠单抗和阿帕替尼。曲妥珠单抗联合化疗为 HER2 阳性胃癌患者的一线疗法，雷莫芦单抗和帕博利珠单抗被 FDA 批准用于晚期胃癌的二线治疗，阿帕替尼和纳武利尤单抗在我国主要用于胃癌的三线姑息治疗。

2. 8 结直肠癌

大多数结直肠癌开始时只表现为结肠壁上的微小、良性增生，若息肉未得到及时治疗，可转变成癌。晚期结直肠癌患者可通过靶向药物辅助治疗，以延长生存时间。可实现治疗的靶点有 VEGF, VEGFR, EGFR, PD-1, BRAF 等[。截至 2020 年 4 月，国内外已获批的靶向药物有西妥昔单抗、帕尼单抗、瑞戈非尼、呋喹替尼、阿柏西普、雷莫芦单抗、贝伐珠单抗、纳武利尤单抗、康奈非尼、伊匹单抗等。FUKUOKA 等研究显示，33% 的结直肠癌患者取得了客观缓解。因此，瑞戈非尼联合 PD-1 单抗的治疗方案受到了广泛关注，瑞戈非尼联合纳武利尤单抗治疗转移性结直肠癌的 III 期临床试验亦随之启动。

2. 9 多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤为骨髓浆细胞恶性增殖性疾病，可破坏骨骼和肾脏及机体的造血功能。活动性骨髓瘤的首选治疗方案为药物联合治疗，一线治疗靶向药物为硼替佐米和来那度胺。有研究显示，埃罗妥珠单抗、来那度胺和地塞米松联合治疗能提高患者的反应性和延长其无病生存期。

3 纳入国家医保目录的肿瘤靶向药物

近年来，越来越多的靶向药物经过谈判降价，按乙类支付进入我国医保。截至 2020 年底，共有 47 种肿瘤靶向药物纳入国家医保（见表 1），较 2017 年多了 28 种。其中，2020 年较 2019 年新增肿瘤靶向药物 10 种，分别为伊尼妥单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、卡瑞利珠单抗、氟马替尼、阿美替尼、泽布替尼、达拉非尼、曲美替尼、仑伐替尼。

表 1 进入我国医保目录的 47 种肿瘤靶向药物 (截至 2020 年底)
Tab.1 The 47 anti-tumor-targeted drugs listed in China's NRDL (as of 2020)

药品名称	分子靶点	适应症	药品名称	分子靶点	适应症
利妥昔单抗	CD20	复发或耐药的滤泡性中央型淋巴瘤, III/IV 期滤泡性非霍奇金淋巴瘤, 弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤	克唑替尼	ALK, MET, ROS1	局部晚期或转移性 NSCLC, ROS1 阳性的晚期 NSCLC
埃克替尼	EGFR	EGFR 基因敏感突变的晚期 NSCLC	安罗替尼	VEGFR, PDGFR, Kit	进展或复发的局部晚期或转移性 NSCLC
吉非替尼	EGFR	晚期 NSCLC	伊沙佐米	蛋白酶体	多发性骨髓瘤
伊马替尼	ABL, PDGFR, Kit	慢性髓性或急性淋巴细胞白血病, 胃肠间质瘤	维莫非尼	BRAF	不可切除或转移性黑色素瘤
达沙替尼	ABL, Src, Kit	对伊马替尼耐药或不耐受的慢性髓细胞白血病	西达本胺	HDAC	复发或难治性外用 T 细胞淋巴瘤
舒尼替尼	PDGFR, VEGFR, Kit	晚期肾细胞癌, 胃肠间质瘤, 转移性高分化进展期胰腺神经内分泌瘤	伊布替尼	BTk	套细胞淋巴瘤, 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
硼替佐米	蛋白酶体	多发性骨髓瘤, 复发或难治性套细胞淋巴瘤	尼洛替尼	ABL, Kit	费城染色体阳性的慢性髓性白血病慢性期或加速期
西妥昔单抗	EGFR	转移性结直肠癌	瑞戈非尼	VEGFR, PDGFR, Kit	肝癌, 转移性结直肠癌, 胃肠间质瘤
贝伐珠单抗	VEGF	晚期转移性结直肠癌或晚期非鳞状 NSCLC	培唑替尼	VEGFR, PDGFR, Kit	晚期肾癌
尼妥珠单抗	EGFR, HER2	与放射治疗联合治疗 EGFR 表达阳性的 III/IV 期鼻咽癌	索拉非尼	BRAF, VEGFR, FLT-3, PDGFR	肾癌, 肝癌, 局部复发或转移性分化型甲状腺癌
曲妥珠单抗	HER2	转移性乳腺癌或转移性胃癌	阿昔替尼	VEGFR	进展期肾癌
伊尼妥单抗	HER2	HER2 阳性的转移性乳腺癌	阿帕替尼	VEGFR	进展或复发的晚期胃癌或胃-食管结合部腺癌
帕妥珠单抗	HER2	局部晚期、复发或早期乳腺癌患者的新辅助治疗	塞瑞替尼	ALK	局部晚期或转移性 NSCLC
信迪利单抗	PD-1	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	阿来替尼	ALK	局部晚期或转移性 NSCLC
替雷利珠单抗	PD-1	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤, 局部晚期或转移性尿路上皮癌, 局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC, 肝癌	吡咯替尼	VEGFR	转移性结直肠癌
特瑞普利单抗	PD-1	不可切除或转移性黑色素瘤	吡咯替尼	HER2	复发或转移性乳腺癌
卡瑞利珠单抗	PD-1	复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤, 晚期肝癌, EGFR 基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶阴性的、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状 NSCLC, 局部晚期或转移性食管癌	芦可替尼	JAK	原发性骨髓纤维化
厄洛替尼	EGFR	晚期 NSCLC	泽布替尼	BTk	成人套细胞淋巴瘤, 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
氟马替尼	ABL	费城染色体阳性的 CML	达拉非尼	BRAF V600	不可切除或转移性黑色素瘤
阿美替尼	EGFR	EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性 NSCLC	曲美替尼	BRAF V600	不可切除或转移性黑色素瘤
阿法替尼	EGFR, HER2/4	局部晚期或转移性 NSCLC	仑伐替尼	VEGFR, FGF, PDGFR	肝癌
奥希替尼	EGFR	局部晚期或转移性 NSCLC	奥拉帕利	PARP	铂敏感的复发性上皮性卵巢癌, 输卵管癌或原发性腹膜癌
			依维莫司	mTOR	晚期肾细胞癌, 进展期胰腺神经内分泌瘤, 非功能性胃肠间质瘤或肺神经内分泌肿瘤, 肾血管平滑肌脂肪瘤, 结节性硬化症相关的室管膜下巨细胞型室管膜瘤
			阿比特龙	CYP17A1	转移性 CRPC, 高危转移性内分泌治疗敏感性前列腺癌
			来那度胺	CRBN	多发性骨髓瘤

注: PDGFR 为血小板衍生生长因子受体, HDAC 为组蛋白去乙酰化酶, BTk 为布鲁顿氏酪氨酸激酶, FLT3 为 FMS 样酪氨酸激酶 3, JAK 为两面神激酶。

Note: PDGFR = platelet-derived growth factor receptor, HDAC = histone deacetylase, BTk = Bruton's tyrosine kinase, FLT3 = FMS like tyrosine kinase 3, JAK = Janus Kinase.

4 中美两国抗肿瘤靶向药物上市情况及适应症比较

截至 2020 年底, FDA 获批上市的靶向药物超过 100 种 (见表 2)。其中, 只有 27 种属单克隆抗体, 其余均为小分子靶向药物; 我国 NMPA 共批准了 49 种抗肿瘤靶向药物, 较 2017 年底增加了 26 种, 新上市的靶向药物覆盖肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤等 10 余种肿瘤适应症。自 2008 年第 1 个国产肿瘤靶向药物尼妥珠单抗上市以来, 目前已有 14 种国产原研靶向药物获批上市, 分别为埃克替尼、阿帕替尼、西达本胺、安罗替尼、吡咯替尼、吡咯替尼、特瑞普利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、氟马替尼、尼拉帕利、阿美替尼等。

表 2 中国与美国上市的肿瘤靶向药物(截至 2020 年)

Tab.2 Anti-tumor-targeted drugs approved for marketing by NMPA and FDA(as of 2020)

中文通用名	FDA 批准年份	英文通用名	肿瘤类型	中文通用名	FDA 批准年份	英文通用名	肿瘤类型
利妥昔单抗	1997	rituximab	非霍奇金淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病	恩美曲妥珠单抗	2013	ado-trastuzumab emtansine	转移性乳腺癌
曲妥珠单抗	1998	trastuzumab	乳腺癌,胃或胃食管交界腺癌	阿伦单抗	2013	alemtuzumab	复发型多发性硬化症
伊马替尼	2001	imatinib	CML,急性淋巴细胞白血病,慢性嗜酸性粒细胞性白血病,隆起性皮肤纤维肉瘤,胃肠道间质瘤	奥滨尤单抗	2013	obinutuzumab	慢性淋巴细胞白血病,滤泡性淋巴瘤
替伊莫单抗	2002	ibrutinomab tiuxetan	非霍奇金淋巴瘤	达拉非尼	2013	dabrafenib	黑色素瘤,NSCLC
硼替佐米	2003	bortezomib	多发性骨髓瘤,套细胞淋巴瘤	曲美替尼	2013	trametinib	黑色素瘤,NSCLC
托西莫单抗	2003	tositumomab	非霍奇金淋巴瘤	依鲁替尼	2013	ibrutinib	套细胞淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤
吉非替尼	2003	gefitinib	NSCLC	泊马度胺	2013	pomalidomide	多发性骨髓瘤
贝伐珠单抗	2004	bevacizumab	结肠直肠癌,非鳞状 NSCLC,成胶质细胞瘤,肾细胞癌,宫颈癌,皮性卵巢癌,输卵管癌或原发性腹膜癌	阿法替尼	2013	afatinib	鳞状 NSCLC
尼妥珠单抗	2004	nimotuzumab	胶质瘤	阿柏西普	2014	ziv-allibercept	转移性结肠直肠癌
厄洛替尼	2005	erlotinib	NSCLC,胰腺癌	艾乐替尼	2014	alectinib	NSCLC
索拉非尼	2005	sorafenib	肝细胞癌,肾细胞癌,甲状腺癌	贝利司他	2014	belinostat	外周 T 细胞淋巴瘤
达沙替尼	2006	dasatinib	慢性粒细胞白血病,急性淋巴细胞白血病	伊德利塞	2014	idelalisib	慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤
伏立诺他	2006	vorinostat	皮肤 T 细胞淋巴瘤	雷莫芦单抗	2014	ramucirumab	胃癌或胃食管交界性腺癌,NSCLC,结肠直肠癌
帕妥珠单抗	2006	pertuzumab	乳腺癌	塞瑞替尼	2014	ceritinib	NSCLC
舒尼替尼	2006	sunitinib	胃肠道间质瘤,肾细胞癌,胰腺神经内分泌瘤	贝林妥单抗	2014	blinatumomab	急性淋巴细胞白血病
帕尼单抗	2006	panitumumab	结直肠癌	奥拉帕利	2014	olaparib	上皮性卵巢癌,输卵管癌或腹膜癌,乳腺癌
尼洛替尼	2007	nilotinib	慢性粒细胞白血病	拉米卡单抗	2014	ramucirumab	NSCLC
替西罗莫司	2007	temsirdimus	肾癌	纳武单抗	2014	nivolumab	黑色素瘤
拉帕替尼	2007	lapatinib	乳腺癌	帕博利珠单抗	2014	pembrolizumab	黑色素瘤,肺癌,头颈癌,霍奇金淋巴瘤,胃癌
罗米地辛	2009	romidepsin	皮肤 T 细胞淋巴瘤,外周 T 细胞淋巴瘤	维奈克拉	2015	venetoclax	急性髓系白血病,慢性淋巴细胞白血病,小淋巴细胞白血病
帕唑帕尼	2009	pazopanib	肾细胞癌软组织肉瘤	卡比替尼	2015	cobimetinib	黑色素瘤
西妥昔单抗	2009	cetuximab	头部和颈部鳞状细胞癌,结直肠癌	仑伐替尼	2015	lenvatinib	甲状腺癌,肾癌
依维莫司	2009	everdumus	肾癌	纳昔安单抗	2015	necitumumab	鳞状 NSCLC
奥法木单抗	2009	ofatumumab	慢性淋巴细胞白血病	依洛珠单抗	2015	elotuzumab	多发性骨髓瘤
地舒单抗	2010	denosumab	多发性骨髓瘤,骨巨细胞瘤	达雷安单抗	2015	daratumumab	多发性骨髓瘤
本妥昔单抗	2011	brentuximab vedotin	经典霍奇金淋巴瘤,系统间变性大细胞淋巴瘤,原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤	帕比司他	2015	panobinostat	多发性骨髓瘤
克唑替尼	2011	crizotinib	NSCLC	奥希替尼	2015	osimertinib	NSCLC
维罗非尼	2011	vemurafenib	黑色素瘤,脂肪肉芽肿病	咪柏西利	2015	palbociclib	乳腺癌
伊普利姆玛	2011	ipilimumab	黑色素瘤	阿来替尼	2015	alectinib	肺癌
阿比特龙	2011	abiraterone	前列腺癌	伊沙佐米	2015	ixazomib	多发性骨髓瘤
凡德他尼	2011	vandetanib	甲状腺癌	索尼德吉	2015	sonidegib	基底细胞癌
艾日布林	2011	eribulin mesylate	乳腺癌	阿替利珠单抗	2016	atezolizumab	膀胱癌
阿昔替尼	2012	axitinib	晚期肾细胞癌	鲁卡帕利	2016	rucaparib	卵巢癌,前列腺癌
博舒替尼	2012	bosutinib	Ph ⁺ 慢性粒细胞白血病	奥拉木单抗	2016	olaratumab	软组织肉瘤
普纳替尼	2012	ponatinib	慢性粒细胞白血病,急性淋巴细胞白血病	来罗唑	2017	ribociclib	乳腺癌
卡非佐米	2012	carfilzomib	多发性骨髓瘤	阿维鲁单抗	2017	avelumab	梅克尔细胞癌
维莫地吉	2012	vismodegib	基底细胞癌	尼拉帕利	2017	niraparib	卵巢癌,输卵管癌,原发性腹膜癌
奥瑞他辛	2012	omacetaxine mepesuccinate	慢性粒细胞白血病	布加替尼	2017	brigatinib	NSCLC
瑞戈非尼	2012	regorafenib	结直肠癌,胃肠道间质瘤,肝细胞癌	度伐利尤单抗	2017	durvalumab	尿路上皮癌,小细胞肺癌
卡博替尼	2012	cabozantinib	甲状腺癌	伊那尼布	2017	enasiderib	急性髓系白血病

续表 2 中国与美国上市的肿瘤靶向药物(截至 2020 年)

Continued Tab. 2 Anti-tumor-targeted drugs approved for marketing by NMPA and FDA (as of 2020)

中文通用名	FDA 批准年份	英文通用名	肿瘤类型	中文通用名	FDA 批准年份	英文通用名	肿瘤类型
吉姆单抗	2017	gemtuzumab ozogamicin	急性髓系白血病	泊洛安单抗	2019	polatuzumab vedotin-piiq	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
依托珠单抗	2017	inotuzumab ozoamicin	急性淋巴细胞白血病	塞利尼索	2019	selinexor	多发性骨髓瘤
阿卡替尼	2017	acalabrutinib	套细胞淋巴瘤	多拉米胺	2019	darolutamide	前列腺癌
-	2017	abemaciclib	乳腺癌	吡昔替尼	2019	pesidartinib	髓鞘巨细胞瘤
-	2017	copanlisib	滤泡性淋巴瘤	恩南替尼	2019	entrectinib	NSCLC
ELZONRIS	2018	tagraxofusp-erzs	浆细胞样树突状细胞肿瘤	泽布替尼	2019	zanubrutinib	成年套细胞淋巴瘤
阿帕他胺	2018	apalutamide	非转移性前列腺癌	-	2019	fam-trastuzumab deruxtecan-rxki	转移性乳腺癌
-	2018	cemiplimab-rwlc	皮肤鳞状细胞癌	-	2019	enfortumab vedotin-efv	难治性膀胱癌
恩考芬尼	2018	encorafenib	黑色素瘤	-	2019	alpelisib	乳腺癌
度维利司	2018	duvelisib	慢性淋巴细胞白血病, 小淋巴细胞淋巴瘤, 滤泡性淋巴瘤	瑞昔替尼	2020	ripretinib	胃癌间质瘤
格拉德吉	2018	glasdegib	急性髓系白血病	色普卡替尼	2020	selpercatinib	肺癌, 甲状腺癌
劳拉替尼	2018	lorlatinib	NSCLC	-	2020	capmatinib	NSCLC
帕西妥莫单抗	2018	movetumumab-pasudotox-tdfk	毛细胞性白血病	陪米替尼	2020	sacituzumab govitecan-hzty	乳腺癌
贝美替尼	2018	binimetinib	黑色素瘤	图卡替尼	2020	pemigatinib	胆管癌
甲苯磺他拉唑帕利	2018	talazoparib	乳腺癌	司美替尼	2020	tucatinib	乳腺癌
艾伏尼布	2018	ivosidenib	急性髓系白血病	-	2020	selumetinib	神经纤维瘤病
吉瑞替尼	2018	gilteritinib	急性髓系白血病	他泽司他	2020	Isatuximab-irfc	多发性骨髓瘤
拉罗替尼	2018	larotrectinib	实体瘤	阿维替替尼	2020	taeemetostat	软组织肿瘤(上皮样肉瘤)
达可替尼	2018	dacomitinib	NSCLC	-	2020	avapritinib	胃肠道间质瘤
厄达替尼	2018	erdafitinib	膀胱癌	-	2020	pralsetinib	NSCLC, 甲状腺癌
阿培利司	2019	alpelisib	乳腺癌	-	2020	belantamab mafodotin-bimf	多发性骨髓瘤
				-	2020	talasitamab-coxv	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤
				-	2020	margetuximab-cnkb	乳腺癌

注: 为已在中国上市, - 为该药品暂时没有中文名称。

Note: * indicates that the drug has been on the market in China, and - indicates that the drug has no Chinese name yet.

部分在中国上市的进口靶向药物获批的适应证与 FDA 不同(见表 3)。当国内上市的抗肿瘤药物不能满足患者的用药需求, 或无更好治疗手段等特殊情况下, 在一定条件下经过医师和药师的指导可超说明书用药, 或采购其他国家或地区的药物进行治疗。

表 3 NMPA 与 FDA 批准用于不同病种的靶向药物

Tab. 3 Anti-tumor-targeted drugs with different indications approved by NMPA and FDA

药品名称	NMPA	FDA
厄洛替尼	NSCLC	NSCLC, 腺癌
利妥昔单抗	非霍奇金淋巴瘤, 慢性淋巴细胞白血病	非霍奇金淋巴瘤, 慢性淋巴细胞白血病, 风湿性关节炎, 成人多血管炎性肉芽肿, 显微镜下多血管炎
舒尼替尼	胃肠道间质瘤, 肾细胞癌, 髓样神经内分泌瘤	胃肠道间质瘤, 肾细胞癌, 髓样神经内分泌瘤
贝伐珠单抗	转移性结肠癌, NSCLC, 复发性胶质母细胞瘤, 肝癌	转移性结肠癌, NSCLC, 宫颈癌, 胶质母细胞瘤, 上皮性卵巢癌, 输卵管癌, 原发性腹膜癌, 转移性肾细胞癌
索拉非尼	肝癌, 肾癌, 甲状腺癌	肝癌, 肾癌, 甲状腺癌
帕博利珠单抗	黑色素瘤, NSCLC, 食管癌	黑色素瘤, NSCLC, 头颈癌, 经典霍奇金淋巴瘤, 原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤, 尿路上皮癌, 高频率微卫星不稳定性腺癌(MSI-H), 胃癌, 宫颈癌, 肝癌, 默克尔细胞癌, 结直肠癌, 皮肤鳞状细胞癌
纳武利尤单抗	NSCLC, 头颈部鳞状细胞癌, 胃癌和胃食管连接部腺癌	黑色素瘤, NSCLC, 肾癌, 经典霍奇金淋巴瘤, 头颈部复发或转移性鳞状细胞癌, 局部晚期或转移性尿路上皮癌, MSI-H 或失配修复不足(dMMR)转移性结直肠癌, 肝癌, 食管癌
仑伐替尼	肝癌	甲状腺癌, 肾癌, 肝癌
地舒单抗	骨巨细胞瘤	骨质疏松, 前列腺癌, 乳腺癌
度伐利尤单抗	NSCLC	泌尿上皮癌, NSCLC, 小细胞肺癌
阿替利珠单抗	广泛期小细胞肺癌, 肾细胞癌, NSCLC	泌尿上皮癌, NSCLC, 黑色素瘤

注: NMPA 为国家药品监督管理局, FDA 为美国食品药品监督管理局。

Note: NMPA = National Medical Products Administration, and FDA = Food and Drug Administration.

5 小结

随着癌症治疗临床实践的快速发展,肿瘤医学正向个体化、精准治疗的方向转变。靶向药物得通过检测基因靶点制订个体化治疗方案,较传统化疗疗效好、安全性高,已成为近年来肿瘤医学的研究热点。近年来,在国家政策的推进下,国内批准上市的肿瘤靶向药物数量越来越多,纳入国家医保目录的靶向药物数量亦大幅提升。然而,目前上市的抗肿瘤药物仍不能完全满足肿瘤患者的用药需求。同时,大量新药和新适应证的获批,使得合理用药(安全性、有效性、经济性、适宜性)也面临挑战。因此,组建多学科团队,依据循证医学证据,精准用药,以实现疗效最大和不良反应最低。

不良反应

肿瘤靶向药物不良反应的药学服务关注点

刘红农

——摘自《中外医疗》2020 年第 9 期

[摘要] 肿瘤是指机体在各种致癌因子作用下,局部组织细胞增生所形成的新生物。严重程度主要与肿瘤发生部位有关,严重者可危及生命。因此,该研究以肿瘤靶向药物患者作为对象,分析肿瘤靶向药物不良反应的药学服务关注点,为肿瘤靶向药物不良反应的药学服务关注点提供依据、参考。

目前已有多种分子靶向抗肿瘤药物在我国上市,靶向治疗药物以其显著的疗效和良好的耐受性在临床上得到了广泛的应用,很多恶性肿瘤患者已从中获益。早期快速诊断并采取有效干预措施是改善肿瘤患者预后的重要手段,对改善患者生活质量和提高靶向治疗效果也尤为重要。该文对近年来分子靶向抗肿瘤药物的相关文献进行分析归纳,从皮肤系统、消化系统、循环系统、血液系统等多方面对分子靶向药物的不良反应及其处理对策进行了综述,旨在为国内临床医药人员的实际工作提供参考借鉴,以期制定良好的治疗方案并减少药物的不良反应。因此,该研究以肿瘤靶向药物患者作为对象,分析肿瘤靶向药物不良反应的药学服务关注点,综述如下。

1 肿瘤的发病因素及检查

1.1 肿瘤的发病因素

肿瘤的病因尚未完全明确，可能与下列因素有关：①生活习惯。多种生活方式与肿瘤发生风险相关，如吸烟、饮酒、肥胖、不良饮食习惯等。②遗传因素。遗传因素在大多数肿瘤发生中的作用是增加了机体发生肿瘤的倾向性和对致癌因子的易感性。③内分泌因素。体内激素水平异常是肿瘤诱发因素之一，如雌激素和催乳素与乳腺癌有关，生长激素可以刺激癌的发展。④环境污染与职业。环境有关的致癌性物质包括：砷、石棉、联苯胺、放射性氡气、煤焦油、矿物油等。⑤医源性因素。如电离辐射、X 线、放射与性核素可引起皮肤癌等；细胞毒药物、激素、免疫抑制剂等均有致癌的可能性。

1.2 肿瘤的主要表现

典型症状是局部有肿块和阻塞，早期症状多不明显。但是大部分的常见症状有良性肿瘤生长缓慢，不转移，除了有局部压迫症状，一般无全身症状。而恶性肿瘤症状较复杂，根据原发部位与侵犯部位不同，症状也不同，比如食管癌常出现吞咽困难，肺癌有咳嗽、咯血等症状，恶性肿瘤的特点是易发生转移，晚期常常有全身症状，如发热、食欲差、消瘦、贫血等症状。肿瘤标志物，虽然肿瘤标志物缺乏特异性，但在辅助诊断和判断预后等方面仍有一定价值。基因检测，可确定是否有肿瘤或癌变的特定基因存在，从而做出诊断。内镜检查，应用腔镜和内镜技术直接观察空腔脏器和体腔内的肿瘤或其他病变，并可以通过内镜取组织或细胞进行组织病理学诊断。主要治疗是手术治疗。其他治疗有：靶向治疗，如治疗 EGFR 敏感突变的非小细胞肺癌，疗效显著，但耐药基因的出现是目前阻碍进一步提高疗效的主要障碍。免疫疗法，利用人体内的免疫机制来对抗肿瘤细胞，目前较有进展的就是癌症疫苗疗法和单克隆抗体疗法。中医中药治疗，配合手术、放化疗可以减轻放化疗的毒副作用，促进患者恢复，增强对放化疗的耐受力。基因治疗，通过外源基因导入人体以纠正基因缺陷的方法，最终达到直接或间接抑制或杀伤肿瘤细胞的目的。内分泌治疗，比如性激素可以用于乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌的姑息治疗。大多数的预后情况为良性肿瘤预后良好，恶性肿瘤如能早期诊断，可防止病情恶化，提高生存质量，减轻痛苦，延长生命。

2 肿瘤靶向药物不良反应的药学服务关注点

2.1 常见的药物分类

常见药物有：EGFR 抑制剂、多靶点酪氨酸激酶抑制剂、Anti-HER2、VEGF 抑制剂、多靶点酪氨酸激酶抑制剂、EGFR 抑制剂、ALK 抑制剂、VEGF 抑制剂、多靶点酪氨酸激酶抑制剂、VEGF 抑制剂、抑制剂。肝毒性；血液学毒性——蛋白尿；神经系统毒性；呼吸系统毒性；酪氨酸激酶抑制剂、EGFR 抑制剂、抗 CD20 单克隆抗体、多靶点酪氨酸激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、VEGF 抑制剂、多靶点酪氨酸激酶抑制剂、VEGF 抑制剂抗 CD20 单克隆抗体抑制剂、蛋白酶体抑制剂、抑制剂。

2.2 常见的不良反应

皮疹：一般在治疗开始后 7~10 d 发生，可以自愈和再现，属可逆的，随治疗中止而消失。在出现皮疹期间建议大家洗澡的时候用一些对皮肤刺激比较小的肥皂，避免阳光下暴晒。对于皮疹一般可以用一些软膏对症处理，比如对于中度到重度的皮疹可以外涂氯霉素、洁霉素、百多邦，5~6 h/次，两者交替使用。大多数患者可以坚持用药，如果坚持下去，绝大多数皮疹可以转好。如果对症处理后不见缓解可以靶药考虑减量。临床上可口服四环素类药物 50 mg，2 次/d，局部应用皮质激素类软膏，2 次/d。无论皮疹消失与否，要继续治疗。皮疹重时可同时应用润肤剂，乳酸，抗组胺药物。皮疹的出现及程度一般预示着较好的疗效。皮疹的严重程度同特罗凯疗效正相关。皮疹患者的生存期显著优于未出现皮疹的患者。

腹泻：一般比较轻，如果症状严重可以用些止泻药对症处理。多数患者可用洛哌丁胺(易蒙停)控制。一般首剂用 4 mg，以后每 2~4 小时用 2 mg，一直用到腹泻停止，在严重腹泻患者(洛哌丁胺治疗无效)，特罗凯等靶药应减量或停药。如果确实无法忍受特罗凯所致的腹泻，脱水或皮肤不良反应的患者，可暂停药 14 d，然后再恢复给药。

消化道症状口腔黏膜炎：可以使用康复新液（3 次/d，10 mL/次）漱口治疗。康复新液冷藏后使用效果更佳。口腔溃疡：桂林西瓜霜散喷涂患处，维生素 B2 冲水喝，Bayer sm-33 GEL 口腔舒缓凝胶、复方甘菊利多卡因凝胶（甘美达）。打嗝反酸: 1: 5 苏打水酸时喝几口。可以吃一个奇异果，可以止住 1~2 h，如果无效可以吃巴氯芬。

厌食：吃宜利治（醋酸甲地孕酮分散片），甲地孕酮属于激素类药，最好连续 7 d。160 mg/d，1~2 周，不可长期服用。

食欲下降：助消化药物（酵母片、多酶片、健胃消食片等），地塞米松，后者不良反应较大。

皮肤毒性：包括左心功能衰竭、高血压和 QT 间期（QTc）延长。药物诱导左心功能衰竭机制各有不同，分子靶向药物如曲妥珠单抗则产生 II 型心脏损伤。血管生成抑制剂和 MEK 抑制剂会诱发高血压。QTc 间期延长是组蛋白去乙酰化酶抑制剂、ABL 抑制剂、MET 抑制剂和多靶点酪氨酸激酶抑制剂的副反应。在使用具有心脏损伤的药物时要对心功能进行监测对比，尤其是既往有心脏疾病史者。部分剂量依赖性需要控制总体使用剂量，必要时减量甚至停用。

肺毒性：包括急性和亚急性肺炎、肺泡出血、咯血、胸膜渗出、肺动脉高压（PAH）和肺栓塞。如①吉非替尼，发生率 1%，30% 致死性。风险因素包括高龄、PS 评分差、吸烟、诊断癌症时间较短、CT 显示正常肺容积减少、以往间质性肺疾病史、并发的的心脏疾病。②厄洛替尼，发生率 0~6%，30% 致死性。③mTOR 抑制剂：发生率 11%，3~4 级肺炎 3%，通常无症状，致死率低。

治疗包括停药、支持治疗、皮质激素用于重症患者。停药后再次使用吉非替尼和厄洛替尼，可减量使用，也可同时使用糖皮质激素，肺炎可能再次出现。皮肤毒性多见于靶向作用在表皮生长因子受体（EGFR）的临床药物，包括主要用于晚期非小细胞肺癌的小分子酪氨酸激酶抑制剂、吉非替尼、厄洛替尼，及主要用于转移性结直肠癌的人工合成的单克隆抗体如西妥昔单抗、尼莫珠单抗等。该类药物对皮肤、毛发和指甲具有特殊的毒副反应，最常见的包括痤疮样皮疹、皮肤瘙痒、手足综合征、脱发和色素沉着等，其中最突出的是类似痤疮的皮疹，一般在用药后两周内出现，多见于头皮、面部、颈部、胸背部等部位，对于轻度皮疹可局部涂抹皮肤外用药，同时保持身体清洁及皮肤湿润，通常可明显缓解。

心血管毒性：心血管不良反应主要包括高血压、心肌缺血/梗死、左心室射血分数下降及 Q-T 间隔延长等，可发生于多种靶向药物。单克隆抗体曲妥珠单抗主要应用于人表皮生长因子受体 2（HER2）过度表达的乳腺癌患者，心脏毒性为该药最常见的不良反应，其主要症状包括心悸、气促、心律失常等。因此，在使用该药前，应对患者的心功能状况进行评估，了解患者是否存在心脏疾病，在治疗期间应监测左心室功能，当曲妥珠单抗与化疗药物同时使用时，心衰发生率显著升高，因此应避免同时使用紫杉醇或蒽环类药物。

3 结语

随着分子生物学技术的发展,越来越多的靶向药物被成功研发并上市。靶向药物具有靶向性强、不良反应相对较低等优点,能够对肿瘤细胞内异常的信号通路靶点特异性杀伤,进而抑制肿瘤的发生发展。但靶向药物的不良反应仍是无法回避的问题。同时,该类药品往往价格昂贵,如何合理使用,使其发挥应有的作用是药师应关注的问题。

综上所述, 该文对肿瘤靶向药物不良反应的药学服务关注点从几个方面详述了靶向药物的分类和总结了靶向药物常见的不良反应和防范,以期对靶向药物的药学监护提供客观依据。

药物警戒

药物警戒快讯 2023 年第 1 期 (总第 237 期)

发布日期: 2023-02-17

加拿大修改含氢氯噻嗪说明书提示急性呼吸窘迫综合征风险

2022 年 12 月, 加拿大卫生部 (Health Canada) 发布第 12 期 InfoWatch, 称近期将对含有氢氯噻嗪的药品修订加拿大产品专论 (Canadian product monographs), 提示患者使用氢氯噻嗪有急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的风险, 更新内容涉及说明书的警告和注意事项、不良反应项和患者用药信息项。

给医务人员的信息:

在服用氢氯噻嗪的患者中, 有非常罕见但严重急性呼吸毒性的病例报告, 包括急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)。肺水肿通常在摄入氢氯噻嗪后数分钟至数小时内发生。发病时, 症状包括呼吸困难、发热、肺功能恶化和低血压;

摄入氢氯噻嗪后曾经出现 ARDS 的患者不应再服用氢氯噻嗪;

如果诊断为疑似 ARDS, 应停用氢氯噻嗪并给予适当治疗。

(加拿大卫生部 Health Canada 网站)

伐昔洛韦产品专论提示嗜酸性粒细胞增多症等风险

加拿大更新伐昔洛韦产品专论提示嗜酸性粒细胞增多症及全身症状的药物反应 (DRESS) 的风险

2022 年 12 月,加拿大卫生部网站发布信息称,加拿大更新了伐昔洛韦(商品名 Valtrex)产品专论的警告和注意事项、不良反应(上市后不良反应)以及患者用药信息,提示嗜酸性粒细胞增多症及全身症状的药物反应 (DRESS) 的风险。

针对医务人员的关键信息包括:

据报道, DRESS 与伐昔洛韦治疗相关。DRESS 是一种严重的皮肤反应,可能影响一个或多个器官,并能危及生命或导致死亡。

应密切监测患者的皮肤反应,并告知患者 DRESS 的症状和体征,包括发热、严重皮疹、皮肤剥落、面部水肿、淋巴结病、流感样感觉、黄疸、呼吸困难、干咳、胸痛或不适、脱水和嗜酸性粒细胞增多。

如果出现提示 DRESS 的体征和症状,应立即停用伐昔洛韦,并酌情考虑替代治疗方案。

如果患者使用伐昔洛韦治疗出现了 DRESS,则在任何时间都不得对该患者重新启用伐洛韦的治疗。

(加拿大 Health Canada 网站)

欧洲药品管理局建议从欧盟市场上撤出含福尔可定的药品

2022 年 12 月 1 日,欧盟药品管理局 (EMA) 的药品安全委员会 (PRAC) 结束了对含有福尔可定的药物的审查,并建议欧盟撤销对这些药物的上市许可。福尔可定用于成人和儿童的干咳治疗,并与其他活性物质一起用于治疗感冒和流感症状。

在审查期间, PRAC 评估了所有可获得的证据,包括 ALPHO 研究的最终结果、上市后安全数据和第三方(如医疗专业人员)提交的信息。现有数据表明,在使用神经肌肉阻滞剂 (NMBA) 进行全身麻醉前 12 个月内使用过福尔可定,是导致 NMBA 严重过敏反应的危险

因素。

由于无法确定有效的措施来最大限度地降低这种风险，也无法确定福尔可定的获益大于风险的患者群体，因此，含有福尔可定的处方药和非处方药正在从欧盟市场退出。

医务人员应考虑适当的治疗方案，并建议患者停止服用含福尔可定的药物。医务人员还应检查计划接受 NMBA 全身麻醉的患者在过去 12 个月内是否使用过福尔可定，并使他们了解发生过敏反应的风险。

PRAC 的建议已发送至相互承认和非集中程序协调小组 (CMDh)，该小组于 2022 年 12 月 14 日批准了这些建议并采纳了其立场。由于 CMDh 以多数票通过，现在将提交给欧盟委员会，该委员会将发布适用于所有欧盟成员国的具有法律约束力的最终决定。

(EMA 网站)

英国警示度普利尤单抗的眼部不良反应风险并建议及时管理

近期，英国药品和健康产品管理局发布信息提示开具度普利尤单抗处方的医务人员应警惕眼部不良反应的风险。对新发或加重的眼部症状，应及时检查并酌情转介眼科检查。

背景情况

度普利尤单抗 (Dupilumab, 商品名: 达必妥/Dupixent) 是一种重组人 IgG4 单克隆抗体，可抑制白细胞介素-4 和白细胞介素-13 信号传导，用于成人和 12 岁及以上青少年的中度至重度特应性皮炎。2017 年 9 月首次在英国获批上市。度普利尤单抗在英国还获批用于 6 岁及以上患有严重特应性皮炎或严重哮喘的儿童，以及患有严重哮喘的成人。

根据度普利尤单抗开发过程中研究的所有适应症的综合数据，其产品信息列出了常见的结膜炎和过敏性结膜炎 (影响多达 1/10 的患者)；不常见的干眼症、睑缘炎、眼部瘙痒症和角膜炎 (影响多达 1/100 人)；罕见的溃疡性角膜炎 (影响多达 1/1000 的患者)。根据对特应性皮炎患者的研究，该组患者出现眼部瘙痒、干眼症和眼睑炎的频率很常见，而溃疡性角膜炎则不常见。截至 2022 年 9 月 7 日，英国 MHRA 共收集 479 例度普利尤单抗相关的疑似眼部不良反应报告，具体报告不良反应的术语、报告数参见原文。

英国近期审查了干眼症的风险以及度普利尤单抗相关的严重眼部不良反应，征求了人类药物委员会胃肠病学、风湿病学、免疫学和皮肤病学专家咨询小组以及眼科专家的独立建议。

审查建议更新度普利尤单抗的产品信息，应包含“干眼症”的药物不良反应，并强调需要对任何潜在的眼部反应进行及时、适当的管理。

目前无法预测本品罕见和最严重的眼部不良反应的发生，如溃疡性角膜炎。因此，为防止或尽量减少对眼睛的伤害，及时给有眼部反应的患者提供相应的护理和适当的治疗是十分重要的。

给医务人员的建议

度普利尤单抗通常与结膜炎和过敏性结膜炎、眼部瘙痒、睑缘炎和干眼症病例相关，并且与罕见的角膜炎和溃疡性角膜炎病例相关，特别是在特应性皮炎患者中；

警惕眼部反应的风险，及时检查新发或恶化的眼部症状，酌情进行眼科检查；

视力突然改变或严重的眼部疼痛无法缓解时需要紧急检查；

与患者或护理人员讨论使用度普利尤单抗时眼部不良反应的可能性和症状，包括结膜炎和干眼症（也可能包括反常的流泪）、角膜炎和溃疡性角膜炎的症状；

建议患者及时向医务人员报告新发或加重眼部症状，以便开始适当的治疗——建议患者不要自行干预眼部症状；

当结膜炎或干眼症的患者在初始治疗后无法缓解或出现角膜炎迹象和症状（尤其是眼痛和视力改变）时，酌情进行眼科检查；

基于英国专家共识，目前相关国家专业组织正在制定关于度普利尤单抗有关眼表疾病患者管理的指南；

英国提醒医务人员，近期在英国获批用于治疗特应性皮炎的另一种白细胞介素-13 抑制剂 **tralokinumab**（商品名：**Adtralza**▼）也与常见的结膜炎和过敏性结膜炎以及罕见的角膜炎病例有关，使用其治疗的患者如果在标准治疗后出现结膜炎而无法缓解，应进行眼科检查；报告任何与度普利尤单抗或 **tralokinumab** 相关的可疑药物不良反应。

医务人员给患者或父母或护理人员提供的建议

度普利尤单抗与影响眼睛的不良反应有关，特别是在特应性湿疹（特应性皮炎）患者中；

大多数眼部不良反应是轻微的，但如果处理不当，可能会变得很严重。不要试图自我干预新的或加重眼部问题——寻求医疗帮助；

如果您有任何新的或加重眼部问题，例如流泪、发痒、发红、肿胀、眼睛干涩、眼睛有砂砾感或眼内有异物感，请立即与您的医生或其他医务人员联系；

如果您感到剧烈的眼痛且无法缓解，或者视力发生变化，请务必及时就医。

（信息来源：英国药品和健康产品管理局网站）

日本在甲磺酸伊马替尼产品说明中增加血栓性微血管病提示

近期，日本药品和医疗器械管理局（PMDA）在《药物及医疗器械安全性信息》的“重要安全性信息”栏目中，刊登了甲磺酸伊马替尼（Imatinib mesilate）产品说明新增的血栓性微血管病（thrombotic microangiopathy）提示。

日本上市的甲磺酸伊马替尼包括 100mg 片剂（商品名：格列卫 Glivec）等。获批适应症包括：慢性髓性白血病，Kit（CD117）阳性的胃肠间质瘤，费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病，以及 FIP1L1-PDGFR α 融合激酶阳性的嗜酸细胞增多综合征、慢性嗜酸粒细胞白血病。甲磺酸伊马替尼在日本的批准上市时间为 2005 年 7 月，据上市许可持有人估计，过去 1 年内的用药人数约 5300 人。

PMDA 最近 3 年内未收到可能与使用甲磺酸伊马替尼有关的心血管病病例报告。2022 年 12 月，PMDA 要求在甲磺酸伊马替尼产品说明的【不良反应】项增加如下提示（带下划线的为本次新增内容）：

具有临床意义的不良反应（Clinically Significant Adverse Reactions）

血栓性微血管病

可能发生血栓性微血管病。如果观察到伴有裂红细胞、血小板减少症、肾功能损害等的贫血，应停止给药并采取适当的措施。

日本的甲磺酸伊马替尼产品说明有新、老两种格式，以上为老格式的新增内容。新格式的新增内容除不含“可能发生血栓性微血管病。”外，其余同老格式伊马替尼产品说明的新增内容。

（日本药品和医疗器械管理局 PMDA 网站）

关于丙戊酸类药物预防怀孕方案的要求

英国医药和健康管理局提醒关于丙戊酸类药物预防怀孕方案的要求并将对丙戊酸类药物采取新安全措施

概要: 本文提醒医疗保健专业人员注意患者使用丙戊酸钠过程中的怀孕风险和当前的预防怀孕方案的要求, 并在审查最新安全数据后提供其他患者使用丙戊酸类药物的潜在风险。根据人类药物委员会 (CHM) 的建议, 将在未来几个月内对丙戊酸类药物实施新的安全措施。

CHM 已经成立了一个由多个卫生部门成员组成的工作小组, 以将新措施安全引入临床实践。目前不需要患者采取任何行动。

必须建议目前已服用丙戊酸类药物的患者不要擅自停止用药, 除非专家建议停药。任何认为自己在服用丙戊酸类药物期间怀孕的患者都应立即与专家联系。

在对 55 岁以下的患者处方丙戊酸类药物之前, 医疗保健专业人员应考虑有无其他更合适的治疗方案

对医疗保健专业人员的建议

继续遵循现有的严格预防措施: 包括除非其他治疗无效或不耐受, 否则不应向女童或有生育潜力的女性开具丙戊酸类药物处方; 无法使用其他药物治疗的有生育潜力女性, 如使用丙戊酸类药物, 需符合预防怀孕方案的要求。

考虑到当前安全使用丙戊酸类药物的监管要求没有得到一致遵守, CHM 建议应该对丙戊酸类药物的处方方式进行更严格的审查, 并需要采取进一步的风险最小化措施, 尤其是需要两名专家独立判断并记录 55 岁以下患者没有其他有效或耐受的治疗方法。

在 55 岁以下的患者新处方丙戊酸类药物之前, 应考虑有无其他合适的治疗方案。

这些新措施将在未来几个月内实施。与此同时, 全科医生和药师应继续提供丙戊酸类药物的处方, 配药员应继续确保患者收到患者卡、患者信息传单和带有怀孕警告的包装。必须建议目前服用丙戊酸钠的患者不要停止服用, 除非专家建议他们这样做。当前因丙戊酸钠妊娠暴露风险采取的安全措施

丙戊酸类药物被批准用于癫痫和双相情感障碍。也有用于批准适应症之外的其他情况。丙戊酸具有很高的致畸性。怀孕期间服用丙戊酸, 会造成胎儿先天畸形 (11%) 和神经发育障碍 (30-40%) 风险, 可能导致胎儿永久性残疾。

由于妊娠期间使用丙戊酸会对未出生婴儿造成严重危害, 现有建议是, 除非其他治疗无效或不耐受, 否则女童和有生育潜力的女性不应使用丙戊酸。为了强化这一要求, 2018 年 4 月, 我们引入了丙戊酸预防怀孕方案 (PPP), 作为对有生育潜力患者使用丙戊酸的要求。

丙戊酸类药物相关数据的安全性审查

2022 年，CHM 审议了与丙戊酸相关的安全性数据审查综述。这项综述包括处方数据，显示了女性患者持续使用、怀孕期间使用以及男性患者使用丙戊酸的潜在风险信息。CHM 还考虑了患者和其他利益相关者的丙戊酸当前使用情况以及当前如何对丙戊酸使用风险进行管理。

尽管自 2018 年推出预防怀孕方案以来，女性患者丙戊酸使用率有所下降，但最近这一下降已趋于平稳，没有进一步下降的趋势。此外，尽管自 2018 年以来，服用丙戊酸的孕妇人数有所下降，但最新报告指出，在 2021 年 10 月至 2022 年 3 月期间，17 名女性患者在怀孕的一个月内使用丙戊酸钠。

审查还考虑了其他潜在风险的数据，包括如当前产品信息所示，丙戊酸可能会损害男性生育能力，有证据表明，停药后这种情况是可逆的。此外，还考虑了幼年大鼠、成年大鼠和狗的研究数据，这些研究报告了丙戊酸钠对雄性生殖系统的不良影响，以及丙戊酸钠潜在遗传效应和转基因风险的非临床研究。目前在人类研究方面，这些风险的可用数据有限，计划进行进一步研究。

CHM 建议的新措施

根据以上情况，CHM 建议采取多项监管措施，进一步加强丙戊酸的安全管理。这些措施将根据优先顺序在未来几个月内实施。一旦 CHM 的实施小组完成计划并与利益相关者充分接触，将提出具体的实施时间。目前患者不需要采取任何行动（除非有生育潜力的妇女没有执行预防怀孕方案）。

CHM 建议，55 岁以下的患者（男性或女性）不应服用丙戊酸类药物，如需使用，需要 2 名专家独立考虑并证明没有其他有效或耐受的治疗方法。对于目前接受丙戊酸治疗的 55 岁以下患者，2 名专家应独立考虑并记录没有其他有效或耐受治疗方法或没有风险表明目前该药不适用。CHM 建议，这些措施适用于 55 岁以下的人群，因为这是怀孕期间服用丙戊酸最可能受到影响的年龄组，也是男性生育能力可能受到影响的年龄组。

CHM 建议的其他措施包括在产品信息中进一步警告、改进患者教育材料以及更好地监测医疗保健专业人员对新措施的遵守情况。

必须继续遵守预防怀孕方案的要求

必须继续充分遵守丙戊酸预防怀孕方案，包括需要进行年度审查和签署风险确认表。所有服用丙戊酸期间认为自己怀孕的患者应立即与专家联系。必须建议目前服用丙戊酸的患者不要停止服用，除非专家建议他们停止服用。

（英国英国药品和健康产品管理局 MHRA 网站）

药事管理

《关于进一步加强复方地芬诺酯片等药品管理》的通知

国家药监局综合司 公安部办公厅 国家邮政局办公室

药监综药管〔2023〕13 号

发布时间：2023-02-13

各省、自治区、直辖市药品监督管理局、公安厅、邮政管理局，新疆生产建设兵团药品监督管理局、公安局：

近期，我国部分地区出现复方地芬诺酯片、复方曲马多片、氨酚曲马多片以及右美沙芬口服单方制剂、依托咪酯注射剂的滥用问题，且滥用人群以青少年为主，严重危害公众特别是青少年的身心健康和生命安全。为进一步强化监管，严厉打击违法违规行为，有效遏制上述药品滥用和流入非法渠道，保障公众用药安全，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国禁毒法》《麻醉药品和精神药品管理条例》等法律法规，现将有关事宜通知如下：

一、严格控制药品生产量。药品监管部门审批生产复方地芬诺酯片、复方曲马多片、氨酚曲马多片所需盐酸地芬诺酯原料药、盐酸曲马多原料药需用计划时，应当认真审核申请单位资质证明文件，严格控制计划量，原则上相关企业本年度盐酸地芬诺酯原料药、盐酸曲马多原料药需用计划量不得高于上一年度。对在非法渠道查获数量较大的复方地芬诺酯片、复方曲马多片和氨酚曲马多片的生产企业，适度削减其相应品种需用计划。涉案药品生产企业被公安机关立案侦查的，侦查期间暂停执行该企业相应品种的需用计划。

二、加强药品生产环节监管。药品监管部门要督促药品上市许可持有人、药品生产企业严格按照经核准的药品注册标准和生产工艺进行生产，保证药品生产全过程持续符合法定要求。要加强复方地芬诺酯片、复方曲马多片、氨酚曲马多片生产所需原料药使用和储存的管理，严防流入非法渠道。复方地芬诺酯片、复方曲马多片、氨酚曲马多片等含麻醉药品复方制剂和含精神药品复方制剂不得委托生产。

三、强化药品经营环节监管。药品监管部门要督促药品上市许可持有人、药品批发企业切实落实主体责任，严格审核购买方资质，不得将药品销售至不具备相应资质的企业、机构或个人，严格药品出入库的复核和查验工作，严防发生伪造资质骗购、套购药品行为。要将药品储存、运输过程纳入经营管理范围，保证全过程符合药品经营质量管理规范有关要求。督促药品零售企业严格执行凭处方销售处方药的规定。复方地芬诺酯片、复方曲马多片、氨酚曲马多片、右美沙芬口服单方制剂、依托咪酯注射剂不得在网络上销售。

四、加强寄递渠道查验。邮政管理部门要督促寄递企业严格遵守国家法律法规规定，严格落实“实名收寄、收寄验视、过机安检”制度。对个人交寄的要认真查验药品处方，对单位交寄的要查验药品生产许可证、药品经营许可证、医疗机构执业许可证等证明文件，严防非正当用途的复方地芬诺酯片、复方曲马多片、氨酚曲马多片、右美沙芬口服单方制剂、依托咪酯注射剂等药品通过寄递渠道流通扩散。督促寄递企业加强从业人员的培训和教育，增强责任意识 and 安全意识。

五、严厉打击违法违规行为。药品监管部门、邮政管理部门要加强药品生产、经营、寄递等环节的监督检查，对监督检查中发现的违反《中华人民共和国药品管理法》《麻醉药品和精神药品管理条例》等法律法规，导致药品流入非法渠道，引发药物滥用或造成危害的，要依法从严从重处理；构成犯罪的，要及时移交公安机关。公安机关对此类案件要始终保持严打高压态势，对属于公安机关管辖的违法线索和涉嫌犯罪案件，要认真开展调查，并及时向相关部门通报涉案企业和药品信息。

国家药监局综合司 公安部办公厅

国家邮政局办公室

2023 年 2 月 3 日

交流探索

探讨维生素 K2 于新冠病毒感染期间的意义

海淀医院药剂科 闪洁琳

2023 年《Food Science & Nutrition》中发表了一篇长达 23 页的“维生素 K2 生物学反应的全面综述”。作者们引用大量文献，指出：维生素 K2 具有多种生物学保健功能，包括防治骨质疏松症、预防血管钙化、防治癌症、缓解更年期症状、预防老年期疾病、增强细胞线粒体能量释放、保护肝脏和神经；以及可能用于治疗新冠病毒感染[1]。

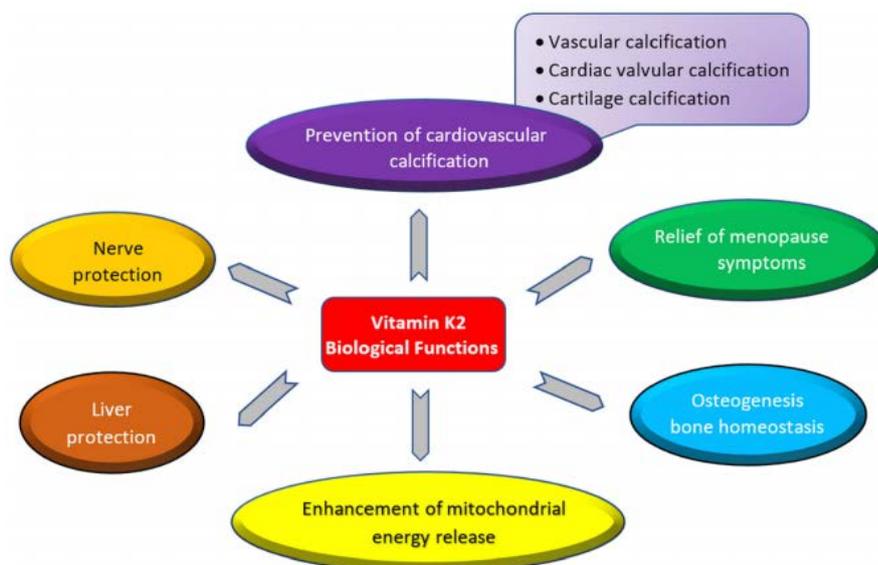


图 1 维生素 K2 具有多种生物学保健功能

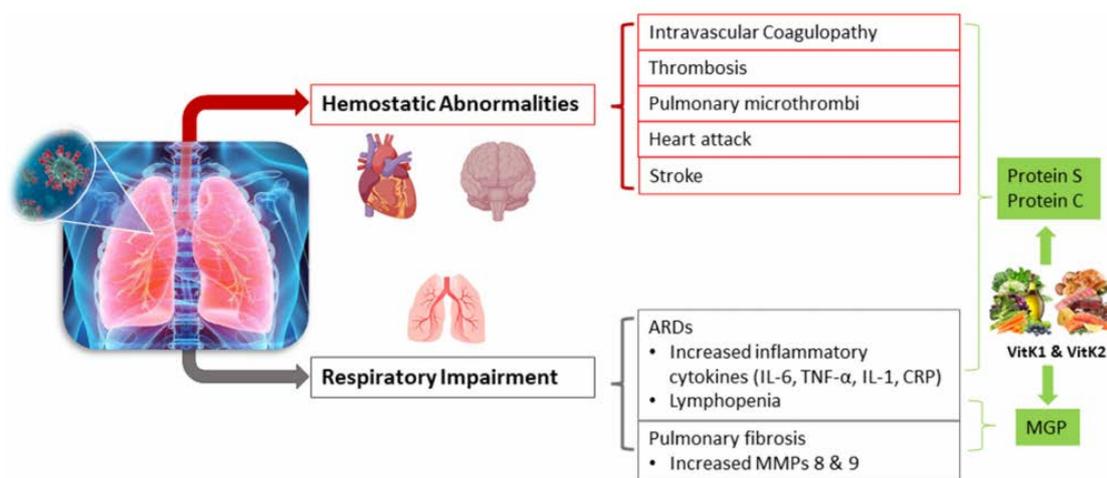


图 2 维生素 K2 在与新冠病毒感染发病机制相关的血栓栓塞和呼吸障碍中潜在调节作用

新冠病毒进入肺泡细胞后，可引起肺上皮细胞和内皮细胞感染，从而导致呼吸道损害。与①促炎细胞因子的产生【即，白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 (TNF- α)、IL-1 和 C 反应蛋白 (CRP)】引起急性呼吸窘迫综合症；以及②金属蛋白酶 (MMPs) 8 和 9 水平升高，导致肺纤维化 (灰色途径)，影响正常的凝血过程，导致止血异常，包括血管内凝血障碍，血栓形成，肺微血栓，心脏病发作和中风 (红色途径)。这种发病机制与基质 Gla 蛋白 (MGP)，蛋白 S 和蛋白 C 的羧化不足，因此，维生素 K2 能够起调节作用 (绿色途径)。

文中引证：一项对 138 名新冠病毒感染 (COVID-19) 患者和 138 名对照组的临床研究证实，在调整性别和年龄因素后，发现 DP-ucMGP 水平升高与患者死亡率相关。可能新冠病毒感染患者的肺炎引起的肝外维生素 K2 消耗，导致弹性纤维降解加速和血栓形成。通过对 100 名新冠病毒感染患者和 50 名对照组的前瞻性观察临床研究证实，使用 DP-ucMGP 水平作为生物标记物发现，新冠病毒感染的严重程度与维生素 K2 缺乏症和维生素 D 缺乏症均呈正相关关系。

作者建议：每天服用维生素 K2 补充剂，可以作为新冠病毒感染治疗策略的一部分，以对抗新冠病毒感染和减少并发症，从而达到维生素 K2 最佳循环水平，增强治疗潜力和维持健康。

查阅近年新冠病毒发生期间相关研究：

2022 年 6 月奥地利和德国科学家 Mangge 等在 Antioxidants 杂志上发表了“新冠肺炎患者维生素 K2 (MK-7) 水平显著降低”。

研究方法：测定健康对照组(104 例)、非新冠肺炎组(77 例)和可能导致死亡的住院新冠肺炎组(135 例)的血清维生素 K1、MK-4、MK-7 和 VK 环氧化物水平。

结果：新型冠状病毒肺炎组患者的维生素 K2(MK-7)水平显著低于非新冠肺炎组患者和健康对照组的健康人。

结论：新冠肺炎患者 MK-7 水平最低表明，新冠肺炎内在效应导致 MK-7 的消耗，这最可能是炎症和氧化应激因子消耗 MK-7。

研究者提出：补充维生素 K2(MK-7)可能是一种廉价的且有效预防严重新冠肺炎的方法。

2021 年 Dofferhoff 等发表了一篇研究，预示维生素 K2 水平降低可能是新冠肺炎患者预后改变的危险因素。

研究方法：对新冠肺炎组(135 例)和对照组(184 例)测量去磷酸非羧化基质 Gla 蛋白(dp-ucMGP)和弹性蛋白降解速率。

结果：①与对照组相比，新冠肺炎组的 Dp-ucMGP 水平 1476pmol/L(95%CI, 1341-1625)显著高于对照组 471pmol/L(95%CI, 434-511; $p < 0.001$)。②与病情较轻的患者 1157 pmol/L(95%CI, 1022-1312)相比，预后较差新冠肺炎患者的 Dp-ucMGP 水平 1988 pmol/L(95%CI, 1737-2296)显著升高($p < 0.001$)。③dp-ucMGP 水平和结蛋白水平显著相关($r=0.65$; $p < 0.001$)。

结论：新冠肺炎患者维生素 K2 水平降低与其不良预后有关。严重新冠肺炎患者维生素 K2 缺乏诱导肺炎弹性纤维损伤和血栓形成加速的机制是由于 MGP 和内皮蛋白 S 的激活受损。低维生素 K2 水平似乎与加速弹性蛋白降解有关。一项干预试验可评估补充维生素 K2 是否可改善新冠肺炎患者的预后。

2022 年 1 月 Visser 等在《Frontiers in Nutrition》杂志发表了“维生素 D 和 K 对新冠肺炎患者白细胞介素-6 的影响”。

研究方法：测量 135 例住院的新冠肺炎患者循环 25-羟基维生素 D(25(OH)D)和去磷酸非羧化基质 Gla 蛋白(dp-ucMGP)来评估维生素 D 和肝外维生素 K(维生素 K2)的状态，以及与炎症反应、弹性纤维降解和临床结果的相关性。

结果:①比较新冠肺炎患者的疾病转归, 维生素 D 水平无显著差异。然而, 预后不良的患者 IL-6 水平 153.0 pg/mL 显著高于预后良好的患者 30.3 pg/mL ($p < 0.0001$)。②Dp-ucMGP 水平(作为维生素 K2 状态)与 IL-6 水平显著相关 ($r = 0.35 \text{ } p < 0.0001$), 相比之下, $25(\text{OH})\text{D}$ 水平在统计学上仅为临界值与 IL-6 显著相关 ($r = -0.14; p < 0.05$)。③IL-6 水平与弹性纤维降解之间也存在显著相关。而维生素 D 水平与弹性纤维降解无米

结论: Dp-ucMGP 水平(维生素 K2 水平)与 IL-6 相关, IL-6 是新冠肺炎破坏性炎症过程的核心成分。一项干预试验可以提供深入的信息: 无论维生素 K2 是否与维生素 D 联合应用, 都能改善新冠肺炎的临床结局。

骨质流失增加骨折的危险性。生活中可能有人认为, 骨质疏松症是老年人的专利, 距离还很遥远, 因此并不是很重视。实际上, 骨质疏松症已经越来越年轻化, 而且由于儿童和青少年时期是骨骼成长的重要阶段, 大约有 50% 的骨量是在青春期累积的, 当骨量积累到一定峰值之后就会慢慢进入减少期。因此, 阳康后, 不论是老人、中年人还是青少年以及儿童都应注意预防骨质流失。新冠肺炎患者维生素 K2(MK-7)水平降低, 与新冠肺炎的不良预后有关。补充维生素 K2(MK-7)可能是一种有效预防严重新冠肺炎的方法。

[1] Yan QX, et al. The biological responses of vitamin K2: A comprehensive review. *Food Science & Nutrition*, 2023,00:1-23.

[2] Mangge H, Prueller F, Dawczynski C, Curcic P, Sloup Z, Holter M, Herrmann M, Meinitzer A. Dramatic Decrease of Vitamin K2 Subtype Menaquinone-7 in COVID-19 Patients. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Jun 24;11(7):1235. doi:10.3390/antiox11071235.

[3] Dofferhoff ASM, et al. Reduced Vitamin K Status as a Potentially Modifiable Risk Factor of Severe Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*, 2021 Dec 6;73(11):e4039-e4046. doi: 10.1093/cid/ciaa1258.

[4] Visser MPJ, et al. Effects of Vitamin D and K on Interleukin-6 in COVID-19. *Front Nutr*. 2022 Jan 17;8:761191. doi: 10.3389/fnut.2021.761191. eCollection 2021.

学习园地

嵌合抗原受体 T 细胞治疗产品的上市后临床研究

赵晨阳：国家药品监督管理局药品评审中心

——摘自《中国临床药理学杂志》2023 年第 1 期

摘要:近年来,嵌合抗原受体 T 细胞成为药物研发热点之一。目前,已有多个嵌合抗原受体 T 细胞产品经获益/风险评估后获得国内外药品监管当局的批准,主要用于治疗血液系统肿瘤。上市后研究同样属于药物研发的重要部分,已上市的嵌合抗原受体 T 细胞产品均被要求开展上市后研究,主要是针对继发肿瘤等长期安全性的随访。本文主要介绍目前获批上市的嵌合抗原受体 T 细胞产品的上市后临床研究要求和具体情况,为同类产品的研发提供参考。

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)是一种免疫疗法,能够特定识别某种抗原,从而发挥 T 细胞的杀伤作用。在血液系统肿瘤治疗领域显示出较好的临床疗效,在实体瘤和病毒感染治疗中表现出较大治疗潜力。

目前,上市的 CAR-T 细胞治疗产品多定位于末线血液肿瘤患者,由于其具有突出的疗效,用于上市注册临床试验多为单臂、开放的临床试验。此外,由于 CAR-T 细胞治疗产品经过基因修饰,创新性较强,对罕见和远期药物不良反应的数据有待积累。鉴于较小规模的注册研究有限的样本量和随访时间,监管当局要求开展上市后研究,目的是通过更大样本量、更长随访时间的研究数据,来进一步增加对 CAR-T 细胞治疗产品特征的了解。本文主要介绍目前批准上市的 CAR-T 细胞治疗产品的上市后研究,为同类产品的研发计划和上市后研究设计提供参考。

1 国内外 CAR-T 细胞治疗产品的批准情况

截至 2022 年 5 月,经美国 FDA 批准上市的 CAR-T 细胞治疗产品有 6 个,其中 4 个产品靶点为 CD19, 2 个产品靶点为 BCMA,适应症涉及复发或难治性急性前 B 淋巴细胞白血病、复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤、复发或难治性滤泡淋巴瘤、复发或难治性套细胞淋巴瘤、复发或难治性多发性骨髓瘤等,具体见表 1。经我国药品监督管理局批准上市的 CAR-T 产品有

2 个，靶点均为 CD19，适应症均为复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤，具体见表 2。

2 美国 FDA 批准 CAR-T 产品上市后研究具体情况

2.1 KYMRIAH

2017 年 10 月，KYMRIAH 获得 FDA 批准用于治疗难治性、二线或以上治疗后复发的急性前 B 细胞淋巴细胞白血病儿童和年轻成人(年龄≤25 岁) 患者。上市后要求为开展一项观察性研究 B2401，在 5 年内招募 1000 例受试者，主要关注短期毒性、不良事件以及继发性恶性肿瘤的长期随访记录和评估。对于继发肿瘤将获取组织，研究是否与 KYMRIAH 有关。

2018 年 5 月，KYMRIAH 获得 FDA 批准用于治疗难治性、二线或以上系统治疗后复发的大 B 细胞淋巴瘤成人患者，包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤、起源于滤泡淋巴瘤的弥漫大 B 细胞淋巴瘤。鉴于之前已经开展的一项长期随访研究 B2401，以观察继发恶性肿瘤情况，在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者中也有同样类似担忧，上市后要求为修改 B2401 方案，长期研究纳入至少 1500 例患者。

2.2 YESCARTA

2017 年 10 月，YESCARTA 获得 FDA 批准用于治疗难治性、二线或以上系统治疗后复发的大 B 细胞淋巴瘤成人患者，包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤、起源于滤泡淋巴瘤的弥漫大 B 细胞淋巴瘤。上市后要求为采用登记设计，进行一项多中心、前瞻性、观察安全性研究。该研究将包括 1500 例受试者，在接受 YESCARTA 注射后随访 15 年。主要终点将评估继发性恶性肿瘤，包括这些事件相关的组织检查。

2022 年 4 月，YESCARTA 获得 FDA 批准用于治疗一线化疗免疫治疗难治或一线化疗免疫治疗后 12 个月内复发的成人大 B 细胞淋巴瘤患者。鉴于上文中上市后登记入组 1500 例的研究已入组完成，该研究将获得足够的长期随访数据。且本次获批适应症未发现新的安全性信号，无新的上市后要求。

2.3 TECARTUS

2020 年 7 月，TECARTUS 获得 FDA 加速批准用于治疗难治性或复发性套细胞淋巴瘤成人患者。上市后要求有 3 项，其一为进行一项多中心、前瞻性、观察安全性的研究，采用登记设计，包括 500 例受试者，注射 TECARTUS 后将被随访 15 年。研究重点关注短期毒性、不良事件和对继发性恶性肿瘤的长期随访评估，包括这些事件相关的血液和/或组织检查。其

二为对 ZUMA-2 研究队列 1 所有 68 例接受治疗的受试者从首次缓解开始至少 18 个月的额外随访。将根据方案中的评估计划继续收集 ZUMA-2 研究队列 1 受试者数据，直到前 60 例受试者有机会获得自第一次缓解后至少 24 个月的随访，其余 8 例受试者有机会获得自第一次缓解后至少 18 个月的随访。其三是 TECARTUS 治疗未使用 BTK 抑制剂的复发、难治套细胞淋巴瘤患者的研究。将通过在 ZUMA-2 研究中加入一个新的队列，来开展一项单臂研究，入组 86 例未使用 BTK 抑制剂的受试者，在首次疾病客观缓解后至少随访 18 个月。

2021 年 10 月，TECARTUS 获得 FDA 批准用于治疗复发难治前 B 细胞淋巴细胞白血病成人患者。上市后要求是进行一项长期的、前瞻性的、非介入性的登记研究，包括 500 例复发或难治性急性淋巴细胞白血病受试者。

2.4 BREYANZI

2021 年 2 月，BREYANZI 获得 FDA 批准用于治疗难治性、二线或以上系统治疗后复发的大 B 细胞淋巴瘤成人患者，包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤(包括起源于惰性淋巴瘤)、高级别 B 细胞淋巴瘤、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤 3B 级别。上市后要求为进行一项多中心、前瞻性、观察性的研究，以评估 BREYANZI 的长期安全性和继发性恶性肿瘤风险。该研究将采用登记设计，包括 1500 例接受过至少两种系统治疗的复发、难治的大 B 细胞淋巴瘤成年患者，在注射 BREYANZI 后，患者将随访 15 年。该研究主要关注短期毒性、不良事件和继发性恶性肿瘤的长期随访评估，包括这些事件的组织检查。

2.5 ABECMA

2021 年 3 月，ABECMA 获得 FDA 批准用于治疗难治、四线及以上治疗的复发的多发性骨髓瘤成人患者，使用过的治疗药物需包括一种免疫调节剂、一种蛋白酶体抑制剂、一种抗 CD38 单抗。

2.5.1 上市后要求

上市后应进行一项多中心、前瞻性、观察性的安全性研究，以评估 ABECMA 的长期安全性和继发性恶性肿瘤风险。该研究将采用登记设计，包括 1500 例至少接受过 4 种治疗方案，包括免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂和抗 CD38 单克隆抗体的成年多发性骨髓瘤患者，在注射 ABECMA 后患者将随访 15 年。研究重点关注短期毒性、不良事件记录和继发性恶性肿瘤的长期随访评估，包括这些事件相关的血液和/或组织检查。主要终点包括继发性恶性肿

瘤、细胞因子释放综合征、神经毒性(包括 65 岁及以上老年人)、长期的血细胞减少(包括使用挽救性干细胞移植造血重建的,造血重建的结局以及移植后的生存情况)和噬血细胞性淋巴组织细胞增生症/巨噬细胞活化综合征等的发生率及严重程度。申请人需要提交关于上市后需要挽救性干细胞移植的长期细胞减少和继发性恶性肿瘤的年度报告。对继发性恶性肿瘤的评估将包括收集和分析某些恶性肿瘤的血液和/或活检标本,以评估插入突变。

2.5.2 上市后承诺

Celgene 公司承诺提交一份包含 MM-002 和 MM-003 临床试验数据的综合报告,以进一步说明 ABECMA 在非裔美国人/黑人多发性骨髓瘤患者中的安全性和有效性。主要目的是评估 ABECMA 在患有多发性骨髓瘤的非裔美国人/黑人亚组人群与白人亚组人群中的疗效,次要目的是安全性。

2.6 CARVYKTI

2022 年 2 月, CARVYKTI 获得 FDA 常规批准用于治疗难治、四线及以上治疗的复发的多发性骨髓瘤成人患者,使用过的治疗药物需包括一种免疫调节剂、一种蛋白酶体抑制剂、一种抗 CD38 单抗。上市后要求为进行一项多中心、前瞻性、观察性研究,以评估 CARVYKTI 的长期安全性和继发性恶性肿瘤风险。该研究将采用登记设计,包括 1500 例至少接受过 4 种治疗方案(包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗 CD38 单克隆抗体)的成年多发性骨髓瘤患者,患者接受 CARVYKTI 治疗后将随访 15 年。研究重点关注短期毒性,记录不良事件,以及对继发性恶性肿瘤的长期随访评估,以及这些事件相关的血液和/或组织检查。主要终点是长期的安全性和继发性恶性肿瘤的风险。其他重要的终点包括细胞因子释放综合征、神经毒性(包括临床类似于帕金森病的运动和神经认知毒性)以及长期或复发的血细胞减少。

3 我国药监局批准 CAR-T 产品上市后研究具体情况

3.1 阿基仑赛

2021 年 6 月,阿基仑赛获得国家药品监督管理局批准上市用于既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者,包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤非特指型,原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤转化的弥漫大 B 细胞淋巴瘤。持有人在上市后应进行扩大临床研究进一步了解本品的疗效和安全性:一是真实世界非干预性研究方案(方案编号 FK876-2020-001),主要目的是观察本品治疗后的总生存期,次要

目的包括评价阿基仑赛注射液治疗 r/r NHL 的其他临床疗效指标以及安全性指标。二是上市后重点监测方案(方案编号 FK876-2020-002),主要目的是观察阿基仑赛注射液上市后在真实世界中使用的安全性,包括所有药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)的发生率、已知 ADR 的发生率、新的 ADR 发生情况、严重 ADR 发生率、严重程度和风险因素等。

3.2 瑞基奥仑赛

2021 年 9 月,瑞基奥仑赛获得国家药品监督管理局附条件批准上市用于治疗经过二线或以上全身性治疗后成人患者的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤,包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤非特指型、滤泡性淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、3b 级滤泡性淋巴瘤、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL-6 重排(双打击/三打击淋巴瘤)。持有人应在本品获得附条件批准上市之日起 3 年内完成附条件批准上市后的临床研究(JWCAR029-004),以充分评估本品的安全有效性。同时,上市后应继续开展真实世界研究进一步了解本品的疗效和安全性:一是真实世界非干预性研究(方案编号 JWCAR029-008),主要目的是评价上市后真实世界中瑞基奥仑赛注射液治疗复发性/难治性大 B 细胞淋巴瘤成年患者的疗效和安全性。二是长期安全性随访研究(方案编号 JWCAR029-009),主要目的是评价接受瑞基奥仑赛注射液治疗的患者的长期安全性。

4 讨论

FDA 的上市后研究分为上市后要求(post-marketing requirements, PMRs)和上市后承诺(post-marketing commitments, PMCs),上市后要求是根据法律法规,申办方在药品批准后需要进行的研究或临床试验。上市后承诺是申办方同意在药品获准注册后进行的研究或临床试验,但法律法规没有强制要求。

我国《药品管理法》《药品注册管理办法》中也对上市后研究做出规定,持有人应当、持续主动开展药品上市后研究,对药品的安全性、有效性和质量可控性进行进一步确证。《药物临床试验的一般考虑指导原则》中将上市后研究分为两类①监管部门要求:用以描述所有依据法规等提出上市后研究的要求,包括必须进行的上市后安全性研究和注册批件中要求完成的研究内容;②自主实施:除监管部门要求以外,申请人或第三方承诺或自行实施的研究。《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》中上市后研究或监测部分指出上市后通过收集真实世界数据,有助于进一步观察产品的长期疗效,或暴露罕见的 ADR 等。

上市后研究同样属于药物研发的一环,尤其对于以 CAR-T 细胞治疗产品为代表的创新性治疗药物,由于受上市前注册临床试验样本量和数据收集时间的限制,对于罕见的 ADR

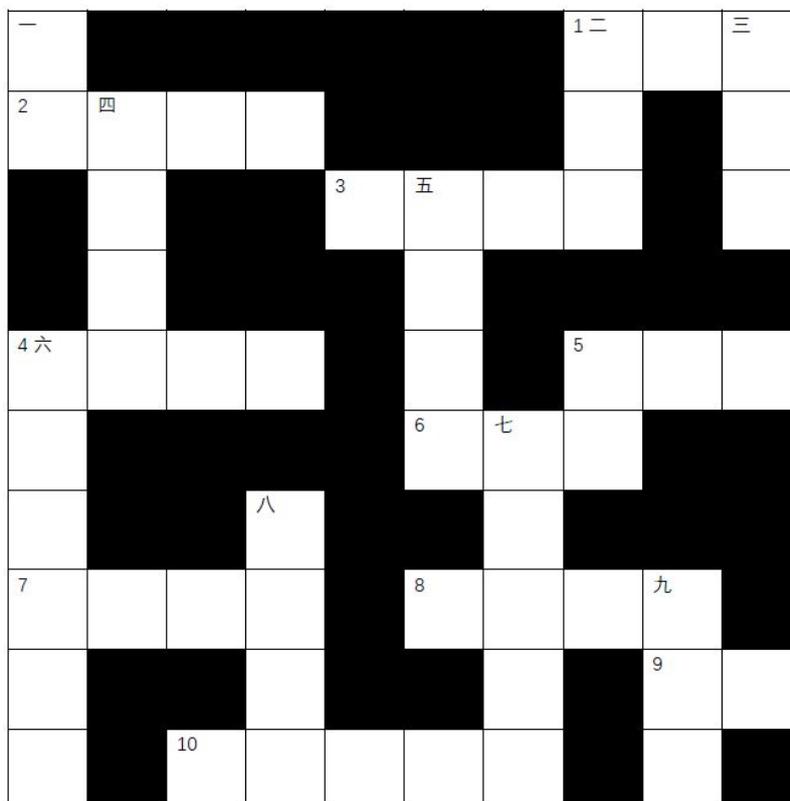
以及长期的安全性特征，尤其是继发恶性肿瘤的情况缺乏数据，此外也有可能针对注册临床试验中的发现的相关问题，开展进一步的研究。

在 FDA 法规框架下，CAR-T 产品几乎都包含上市后研究，尤其是在扩大的样本量中开展长达 15 年的安全性随访的上市后要求。对于加速批准上市的产品，还应完成确证性研究，如因注册研究中未使用 BTK 抑制剂的复发、难治套细胞淋巴瘤患者太少，但并未表现出获益的差异，因此，在 TECARTUS 获批上市的基础上，还应上市后在此人群中开展临床试验。上市后承诺研究案例较少，ABECMA 的上市后承诺是一个典型案例，为验证亚组人群的疗效和安全性。因多发性骨髓瘤在非洲裔美国人的发病率是白人的 2~3 倍，与疾病相关的死亡率也更高。在 ABECMA 上市注册 MM-001 研究中，非裔美国人仅占 6%。为了解决研究非裔美国人代表性不足的问题，上市后承诺研究将进一步确定 ABECMA 在非裔美国人/黑人人群中的疗效和安全性。

我国目前批准上市的两款 CAR-T 产品均被要求开展较大规模的上市后研究，主要收集真实世界中产品的疗效和安全性，长期安全性数据等。

休闲益智

药名填空



药名填空

横向：

1、药物通用名：本品为第三代硝基咪唑类衍生物，其发挥抗微生物作用的机理可能是：通过其分子中的硝基，在无氧环境中还原成氨基或通过自由基的形成，与细胞成分相互作用，从而导致微生物死亡。

2、药物通用名：本品在人体内抗抑郁的确切作用机制尚不明确，但被认为与通过抑制 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)的再摄取而增强中枢神经系统的 5-HT、NE 效应有关。非临床研究显示，本品及其活性代谢物是选择性 5-HT、NE 再摄取的强抑制剂，是多巴胺的弱抑制剂。

3、药物通用名：本品主要通过奥卡西平的代谢物单羟基衍生物(MHD)发挥药理学作用。其与 MHD 的作用机制被认为主要是通过阻断电压敏感的钠通道，从而稳定了过度兴奋的神经元细胞膜，抑制了神经元的重复放电，减少突触冲动的传播。此外，通过增加钾的传导性和调节高电压激活钙通道同样起到了抗惊厥的效果。未发现对脑神经递质和调节性受体部分有作用。

4、药物通用名：在以高血压及血压控制良好的病人作为对象进行的试验中，证实本药有 α 及 β 受体阻断作用，其作用比值约为 1: 8。通过 β 受体阻断作用抑制亢进的心功能、减少心肌耗氧量、纠正心肌的氧气供需不均状态。

5、药物商品名：本品是左旋多巴和苄丝肼组成的复方制剂。

6、药物通用名：可刺激颈动脉窦和主动脉体化学感受器(均为 N1 受体)，反射性地兴奋呼吸中枢而使呼吸加快，但对呼吸中枢并无直接兴奋作用。对迷走神经中枢和血管运动中枢也同时有反射性的兴奋作用，对植物神经节先兴奋而后阻断。

7、药物通用名：免疫抑制剂，钙调神经磷酸酶抑制剂，在分子水平，本品作用是由细胞质内与之结合的蛋白 FKBP12 介导的，FKBP12 使得他克莫司进入细胞内并与其形成复合物。该复合物竞争性地与钙调神经磷酸酶特异性结合并抑制该酶，导致 T 细胞内一钙依赖型信号转导通道被抑制，从而阻止一系列淋巴因子基因转录。

8、药物通用名：本品是一种磺脲类口服治疗糖尿病药物，结构中含有氮杂环，因而具有不同于其它磺脲类药物的特点。

9、药物商品名：本品为阿片受体拮抗药，本身几乎无药理活性，但能竞争性拮抗各类阿片受体，对 μ 受体有很强的亲和力。

10、药物通用名：对骨吸收部位特别是破骨细胞作用的部位有亲嗜性。正常情况下，破骨细胞粘附于骨表面但边缘并不粗糙，而粗糙的边缘则是骨吸收活跃的标志。本品不影响破骨细

胞的聚集或粘附，但它确实能抑制破骨细胞的活性。

纵向：

一、药物商品名：本品是一种口服有效的特异性血管紧张素(AT) II 受体拮抗剂，它选择性作用于 AT₁ 受体亚型，产生对血管平滑肌和肾上腺等的药理作用。AT₂受体亚型与心血管效应无关。本品对 AT₁受体没有任何部分激动剂的活性。它与 AT₁ 受体的亲和力比 AT₂ 受体强 20000 倍。

二、药物通用名：本品与其它治疗精神分裂症的药物一样，作用机制尚不清楚。但是，其治疗精神分裂症的作用可能是通过对多巴胺和 5-羟色胺 2(5-HT₂)的拮抗作用。奥氮平治疗与 I 型双相情感障碍有关的急性躁狂或混合发作的机理尚不清楚。

三、药物通用名：是一种与苯二氮卓类有关的咪唑吡啶类催眠药物，其药效学活性本质上类似于其它同类化合物的作用：肌肉松弛、抗焦虑、镇静、催眠、抗惊厥、引起遗忘。口服唑吡坦的生物利用度约为 70%，血浆药物浓度达峰时间为 0.5~3 小时之间。

四、药物通用名：本品为具有 α₁ 受体和非选择性 β 受体拮抗作用，两种作用均有降压效应，口服时两种作用之比约为 1:3，大剂量时具有膜稳定作用，内源拟交感活性甚微。本品降压强度与剂量有关，不伴反射性心动过速和心动过缓，立位血压下降较卧位明显。

五、药物通用名：本品在治疗剂量范围内，兼有 α₁ 和非选择性 β 受体阻滞作用，无内在拟交感活性。本品阻滞突触后膜 α₁ 受体，从而扩张血管、降低外周血管阻力；阻滞 β 受体，抑制肾脏分泌肾素，阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统，产生降压作用。本品降压迅速，可长时间维持降压作用。对左室射血分数、心功能、肾功能、肾血流灌注、外周血流量、血浆电解质和血脂水平没有影响、不影响心率或使其稍微减慢，极少产生水钠潴留。

六、药物通用名：本品是 HMG-CoA 还原酶的一选择性、竞争性抑制剂，口服后吸收迅速；1~2 小时内血浆浓度达峰(C_{max})。吸收程度随阿托伐他汀钙的剂量成正比例增加。

七、药物通用名：与前列环素一样，本药通过血小板和血管平滑肌的前列环素受体，激活腺

昔酸环化酶、使细胞内 cAMP 浓度升高，抑制 Ca^{2+} 流入及血栓素 A₂ 生成等，从而有抗血小板和扩张血管的作用。

八、药物通用名：本品为苯二氮类抗焦虑药。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。口服吸收较快，口服后 3 小时血药浓度达峰值，2~3 天血药浓度达稳态。T_{1/2} 为 10~24 小时，血浆蛋白结合率约为 93%。经肝脏代谢，经肾排泄，排泄较慢。

九、药物商品名：作用于亨利氏袢升支粗段，抑制 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 转运系统。增加了钠、氯和水在尿中的排泄量，但不会显著改变肾小球滤过率、肾血流量及酸碱平衡。

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室（北楼一层 1042）

电话：82693179

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》

2023年 第1期
主 编：贾桂胜
审 校：李 静

责任编辑：刘 芳

地 址：北京市海淀区中关村大街29号
邮 编：100080
电 话：010-82693179