

注射用甲磺酸萘莫司他

扶渡[®]

江苏杜瑞制药有限公司

2022.07

目录

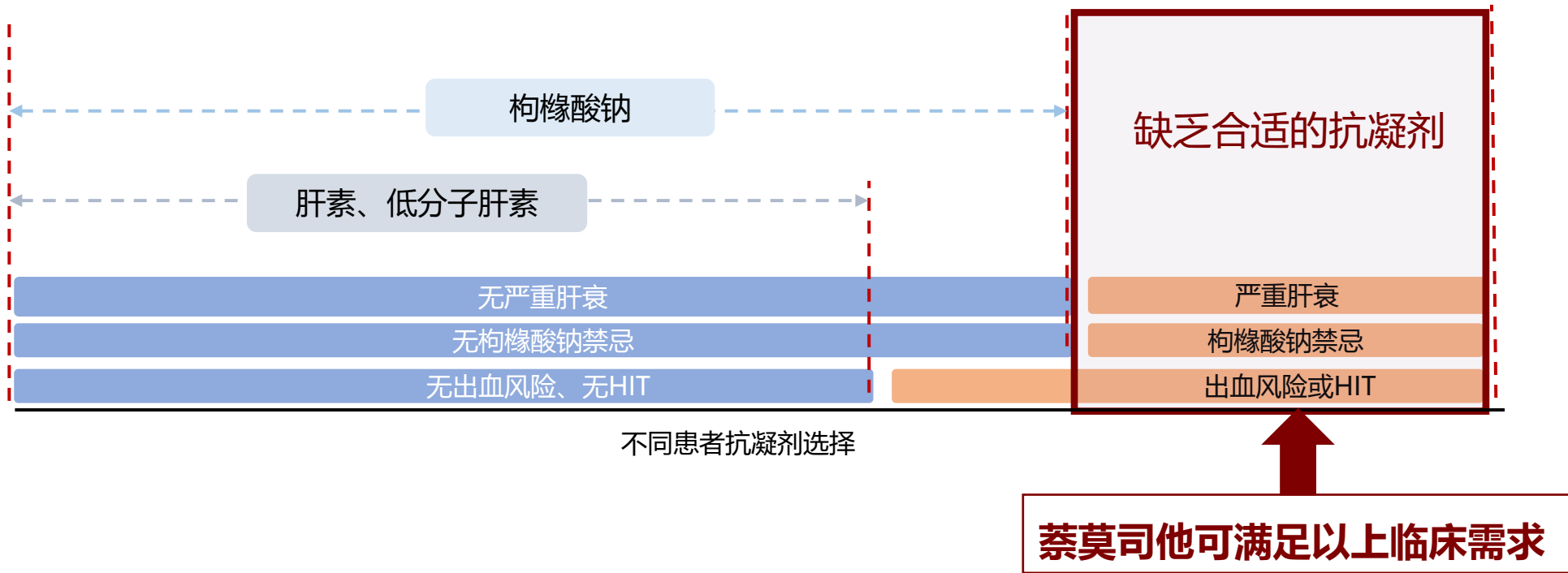
- 01 药品基本信息
- 02 安全性
- 03 有效性
- 04 创新性
- 05 公平性



药品基本信息

通用名	注射用甲磺酸萘莫司他	注册规格	10mg、50mg
适应症	用于预防血液体外循环时灌流血液凝固（血液透析及血浆置换）		
用法用量	<p>在体外循环开始前，将甲磺酸萘莫司他20mg溶解（见溶解方法）后注入0.9%氯化钠注射液500ml中，预充血液体外循环回路。体外循环开始后，将甲磺酸萘莫司他溶解后以每小时20~50mg的速度，通过抗凝剂注入管持续注入。溶解方法：用5%葡萄糖注射液溶解本品，取不少于1ml，加到规格10mg的药瓶中；或取不少于5ml，加到规格50mg的药瓶中，使其完全溶解。</p>		
全球首个上市国家/时间	日本，1986年		
是否为OTC药品	否	参照药品建议	肝素/低分子肝素 /枸橼酸钠
中国大陆首次上市时间	2020年9月	国内同通用名上市情况	仅1家
所治疗疾病基本情况	<p>当前血液净化治疗已从肾脏替代发展到多脏器支持的转变。据报道在大陆地区：肾脏替代治疗（CRRT）2018年120万例次，预计到2030年达240万例次，复合增长率6%¹；体外膜肺氧合（ECMO）2018年1.1万例次，预计到2030年增至6.1万例次，复合增长率15%^{1, 2}。</p>		

■ 未满足的临床需求:



- 我国现行《血液净化标准操作规程（2021版）》¹推荐抗凝剂：肝素/低分子肝素、枸橼酸；
- 肝素类药物禁忌症：肝素诱导的血小板减少症（HIT）、出血或出血风险、使用系统性抗凝剂及围手术期患者不可使用；
- 枸橼酸钠禁忌症：肝功能衰竭、休克、乳酸酸中毒患者，不适用于无置换液（HP/CPFA）、血流速度快（ECMO/ECCO₂R）血流速度快的等治疗模式；
- 除非对现有抗凝剂均存在使用禁忌，否则不推荐使用无抗凝剂方案。

2.1 国内外不良反应发生情况

- **日本 (IF) 研究报告：** 预防具有出血性病变或者出血倾向的患者的血液体外循环时凝血，不良反应发生率1.18% (48 /4053例) ,主要症状为恶心、呕吐等消化道症状41例 (1.01%)，过敏反应 9例(0.22%)。
- **药品不良反应报告：** Naohide(2020)¹研究表明在连续性肾脏替代治疗的患者中，甲磺酸萘莫司他可能会抑制利奈唑胺代谢，两种药物同时使用，会产生高浓度利奈唑胺的不良事件。

2.2 药品说明书收载安全性信息²

- **国内临床试验：** 体温升高、嗜酸性粒细胞计数升高、血小板计数降低、血甘油三酯升高、透析器动脉压升高、透析器静脉压升高。
- **国外文献报道：** 恶心、呕吐等消化道症状 (1.01%)，过敏症状 (0.22%)。
- **禁忌症：** 对本品中过任何成分过敏者禁用。

2.3与现有抗凝方案的比较¹

2.3.1 蔡莫司他vs. 肝素

Makino等研究发现，蔡莫司他相比于肝素**出血风险显著降低** (3.3% vs. 27% ; P=0.04);

对有出血倾向的重症或术后患者，蔡莫司他相比于肝素**出血性并发症的发生率显著降低** (4% vs. 64%) 。

2.3.2 蔡莫司他vs. 枸橼酸钠

Miyaji等研究发现，在使用CRRT的儿童患者中，蔡莫司他组和枸橼酸钠组相比，出血事件发生率**无显著差异**。

2.3.2 蔡莫司他vs. 无抗凝剂方案

2项系统评价、2项随机对照实验、2项回顾性队列研究比较了蔡莫司他与无抗凝剂方案的安全性，评价指标主要为出血发生率、不良事件发生率。结果均显示，蔡莫司他与无抗凝剂方案相比**安全性相当**。

有效性

3.1 日本 (IF) 临床研究: 在以具有出血性病变或者出血倾向的患者为对象的对照性临床试验中, 有效率: 血液透析 95.7% (176/184例)、血浆置换100% (31/31例), 合计96.3% (207/215例)。

3.2 国内上市临床研究¹: 萘莫司他组 (109例) 与肝素组 (110例) 有效率相当 (97.2% vs. 98.2%)。

3.3与现有抗凝方案的比较优势²

3.3.1 萘莫司他 VS. 肝素

2项回顾性研究结果: 萘莫司他组与肝素组相比**滤器寿命显著延长** ($24.3 \pm 17.8\text{h}$ vs. $17.5 \pm 15.8\text{h}$; $p < 0.001$); 萘莫司他组相比肝素组**平均滤器寿命显著延长**($P = 0.018$)。

Kamijo等研究发现, 萘莫司他组与肝素组相比, **脓毒症患者的住院死亡率显著降低** ($P = 0.009$)。

3.3.2 萘莫司他 VS. 无抗凝剂方案

2项系统评价结果均显示: 萘莫司他组与无抗凝剂组的死亡率无显著性差异, **滤器平均使用寿命显著延长** (52.5h vs. 10.2h , $P < 0.001$)。

3.4 国外临床指南/诊疗规范推荐

1. 日本《AKI（急性肾损伤）诊疗指南》2016年版¹：在高出血风险的情况下，推荐萘莫司他可以用作急性肾损伤血液净化疗法中的抗凝剂。
2. 日本《血液净化疗法手册第2版》2013年版²：对围手术期及有出血倾向时，萘莫司他为体外循环抗凝剂的第一选择。
3. 日本《2021年脑卒中诊疗指南》³：慢性肾病和终末期肾病相关的脑出血患者血液透析治疗，萘莫司他可作为抗凝剂，与肝素相比，半衰期更短，出血并发症风险更低。
4. 韩国《2021年血液透析治疗临床实践指南》⁴：对于出血风险较高的血液透析患者，建议使用甲磺酸萘莫司他代替肝素抗凝。

3.5 中国临床指南/诊疗规范推荐

1. 《重症血液净化学》2015年版（浙江大学出版社）：甲磺酸萘莫司他半衰期短，能达到单纯的体外抗凝效应，适用于具有出血倾向和手术后的血液净化患者。
2. 《连续性肾脏替代疗法专家共识》（2022年内待发布）：甲磺酸萘莫司他作为抗凝剂，可应用于出血高危患者。
3. 《抗凝技术在危重症肾替代疗法治疗中应用的中国专家共识》（2022年内待发布）：重度出血风险及活动性出血患者，推荐枸橼酸，建议使用甲磺酸萘莫司他等半衰期短且易被透析清除的抗凝剂。

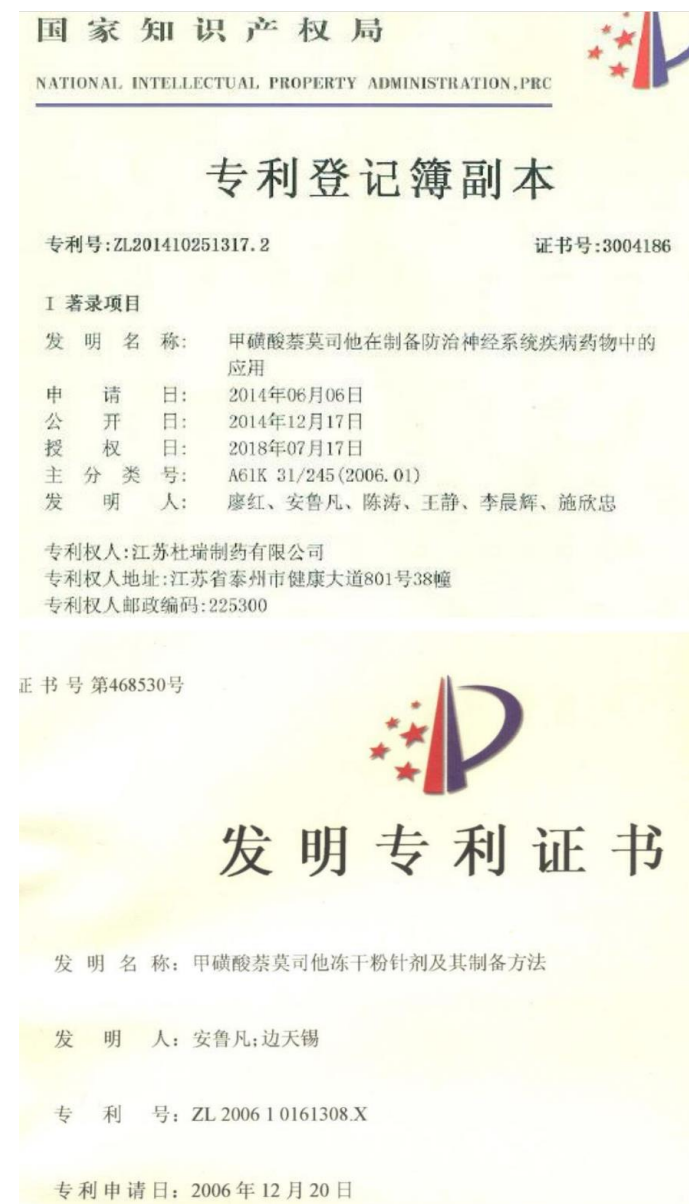
- 国内首个用于血液体外循环抗凝的丝氨酸蛋白酶抑制剂

 - ✓ 作用机制与现有抗凝剂均不同：对凝血纤溶系统、激肽释放酶-激肽系统、补体系统及胰酶、磷脂酶A2等具有很强的抑制作用，不依赖内源抗凝血酶III即可发挥抗凝作用。
 - ✓ 药代动力学独特，半衰期8min，仅在体外循环回路中抗凝，40%药物在滤器中消除，血液、肝脏双通道代谢，代谢产物无活性，出血风险低

- 《丝氨酸蛋白酶抑制剂甲磺酸萘莫司他的研发与产业化》

(BA2013045) ， 获2013年江苏省科学技术厅 “科技成果转化奖”

- 发明专利2项



□ 弥补药品目录短板：

现行目录中体外循环抗凝剂仅有肝素类药物，其不适用于有出血风险、肝素诱导的血小板减少症、围手术期患者使用。蔡莫司他可用于上述患者的治疗，满足该部分患者的临床需求，弥补目录短板。

□ 临床管理难度：

蔡莫司他为冻干粉针剂，有效期36个月。仅在医院内重症医学科（CRRT/ECMO）、肾内科（CRRT）用于血液体外循环抗凝，无滥用风险。