

# 醋酸地非法林注射液

## 全球**First-in-Class**高选择性 外周 $\kappa$ 阿片受体激动剂(KORA)

### 全球指南推荐、一线治疗选择

**显著改善**接受血液透析的成人中重度慢性肾脏病患者相关的瘙痒 (CKD-aP)

# 目录



## 药品基本信息

全球First-in-Class的外周KORA，显著改善成人血液透析的CKD-aP，改善健康相关生活质量，透析环路给药，减轻透析患者片剂负担



## 安全性

高选择性外周KORA，不通过血脑屏障，无中枢抑制作用，无滥用风险，耐受性良好，与其他药品相互作用少



## 有效性

起效迅速、持续显著改善瘙痒，长期疗效稳定，提高健康相关生活质量；由纳呋拉啡转为地非法林后瘙痒显著改善



## 创新性

全球First-in-Class的外周KORA，创新的亲水性“小分子肽结构”，具有更高选择性，更高安全性，神经-免疫双重止痒的优势



## 公平性

为中国中重度CKD-aP患者提供一种新型的外周KORA，填补了中国血透患者中重度CKD-aP外周KORA治疗空白

# 地非法林是全球First-in-Class获批的外周KORA，填补了医保目录内中国血透患者中重度CKD-aP外周KORA治疗空白

## 药品通用名：醋酸地非法林注射液

规格：1ml: 0.05mg

## 说明书适应症：

➢ 本品用于治疗接受血液透析的成人慢性肾病患者相关的中度至重度瘙痒

## 用法用量：

➢ 每周3次；在血液透析治疗结束时由医疗专业人士通过**静脉推注至透析环路的静脉管路中**，回冲期间或回冲后皆可。

➢ 地非法林的推荐剂量为0.5 μg/kg干体重(即透析后目标体重)。**100kg内患者，每次使用1支 (0.05mg)**

• 中国大陆首次上市时间：2026年4月

• 目前大陆地区同通用名药品的上市情况：无

• 全球首个上市国家/地区及上市时间：美国，2021年8月

• 是否为OTC药品：否

• 是否独家：是

## 参照药品建议



盐酸纳呋拉啡片(乙类医保)

## 参照药品选择理由

- **医保目录内，主要适应症相似，靶点同属于KORA**；国家医保目录内仅纳呋拉啡作为KORA靶点用于CKD-aP治疗，但其为**中枢性KORA药物、口服制剂**
- **地非法林的机制靶点、给药途径与安瑞克芬相似**，均为**外周性KORA药物、注射制剂**（透析环路给药），均具有**血透中重度CKD-aP患者适应症**，建议**安瑞克芬为补充参照药品**

## 较参照药品优势

### 疗效确切，全球公认

- **42个国家获批**，循证证据充分，被国际共识推荐为临床**一线治疗**
- 纳呋拉啡治疗患者经过2周洗脱期转换为地非法林治疗后，**瘙痒显著改善**
- 欧洲药品管理局认为纳呋拉啡主要疗效研究未能证明优于安慰剂，未批准其上市，其中国3期研究2.5μg（1片）组未能证明优于安慰剂，仅5μg（2片）组证明

### 安全性良好，使用便捷

- **安全性更好**：作用于外周KOR，不透过血脑屏障，中枢不良反应发生率极低；对κ阿片受体选择性更高，几乎不激活μ阿片受体和δ阿片受体，无相应不良反应
- **非精神管控类药品，处方规范，无滥用风险**
- **药物相互作用少**，适用于用药复杂的血透患者
- **透析环路给药，减轻透析患者片剂负担**

# 中国血透患者CKD-aP患病率高、疾病负担重、治疗率低，亟需选择性更高、安全性更好的外周KORA填补医保目录内中国血透患者中重度CKD-aP治疗空白

## 中国血透患者中重度CKD-aP疾病负担重

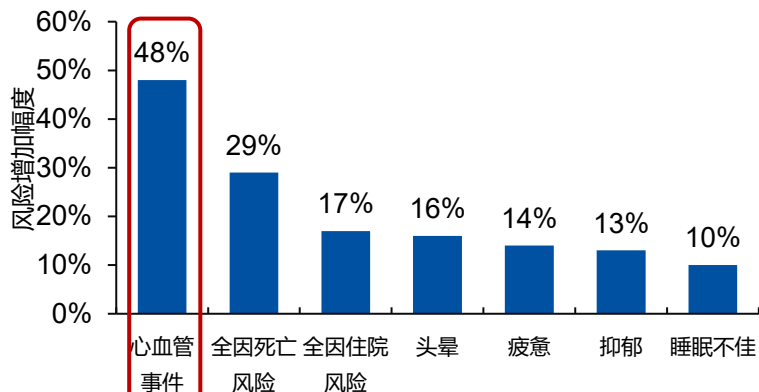


中国血透患者数逐年上升，截至2025年12月底高达113.7万<sup>1</sup>，年增长率11%<sup>2</sup>



中国血透患者CKD-aP患病率52%-61.6%，其中，中重度为20.1%-30%<sup>3-4</sup>

CKD-aP明显降低健康相关生活质量<sup>5</sup>，远期预后增加心血管、死亡、住院风险<sup>5</sup>



CKD, 慢性肾脏病; CKD-aP, 慢性肾脏病相关性瘙痒; KORA,  $\kappa$ 阿片受体激动剂

## 目前诊断清晰，未治疗率高，未满足的临床需求巨大

- **诊断清晰**：目前临床上并用瘙痒数字评分量表(WI-NRS)和自我评估疾病严重程度(SADS)，能规范化清晰诊断出轻度，中度，重度的CKD-aP患者
- CKD-aP诊断率低至20%<sup>6</sup>，未治疗率为68%<sup>5</sup>
- 临床治疗药物选择有限，仅有中枢性KORA，中枢副反应大<sup>7</sup>，二类精神管控药品<sup>8</sup>
- 纳味拉啡疗效未被全球公认，EMA因其疗效不佳拒绝批准<sup>9</sup>
- 纳味拉啡对KOR的选择性低，对 $\mu$ 受体和 $\delta$ 受体有选择性结合<sup>10</sup>，导致相应的副作用

	纳味拉啡 <sup>10</sup>	地非法林 <sup>11</sup>
KORA类型	中枢性	外周性
$\kappa$ : $\mu$ : $\delta$ 比	低 1 : 9 : 1980	高 1 : >31000 : >31000

## 地非法林可充分弥补临床需求



地非法林对KOR**选择性更高，安全性更好**，填补了中国血透患者中重度CKD-aP**外周KORA治疗空白**，全球上市5年无新的安全性信号。在真实世界研究中，地非法林可明显改善患者健康相关生活质量（如失眠）<sup>12,13</sup>



与纳味拉啡相比：**减轻透析患者片剂负担，处方规范，无滥用风险**，转换为地非法林后，瘙痒和生活质量均明显改善<sup>14</sup>，适用用药复杂的血透患者



与安瑞克芬相比：**机制靶点最接近，无脱靶效应；疗效全球公认**，被国际共识推荐为**临床一线治疗**<sup>15</sup>

地非法林在多项注册研究及真实世界研究中证据充分，国内外指南共识一致推荐，被列为欧美共识一线治疗

1. 陈香美-中华医学会肾脏病学分会第二十届重症肾脏病与血液净化大会 (CCBPC)  
2. 陈香美-中华医学会肾脏病学分会2025年第十九届重症肾脏病与血液净化大会  
3. Li M, et al. BMC Nephrol. 2025 May 29;26(1):266  
4. Xi Yao, et al. WCN26-AB-4696  
5. Sukul N, et al. Am J Kidney Dis. 2023 Dec;82(6):666-676.  
6. Liostatou A, et al. J Ren Care. 2025 Jun;51(2):e70018

7. Zhang Ping, et al. Renal Fail. 2023 Jan;45(1):2175590  
8. 国家药监局, 公安部, 国家卫生健康委关于调整精神药品目录的公告[2024年第54号]  
[https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202405/content\\_6951026.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202405/content_6951026.htm)  
9. Assessment report winfuran-European Medicines Agency  
10. 纳味拉啡说明书  
11. Albert-Vartanian A, et al. J Clin Pharm Ther. 2016 Aug;41(4):371-82.

12. Filippo Aucella Clin Kidney J. 2025 Feb 18;18(9):sfaf050.  
13. Joerg Latus et al. Clin Kidney J. 2025 Sep 24;18(10):sfaf297.  
14. Zuo L, et al. Clin Kidney J. 2026 Feb 6;19(4):sfag031.  
15. Latus J, et al. Clin Kidney J. 2025;18(5):sfaf096.

# 与纳哌拉啡相比，地非法林对外周KOR具有超高选择性、无脱靶效应、亲水性强、对CYP450酶等无抑制作用、与其他药品相互作用少

## 地非法林对KOR具有超高选择性，未发现脱靶效应

### 地非法林对不同阿片受体的选择性<sup>1</sup>

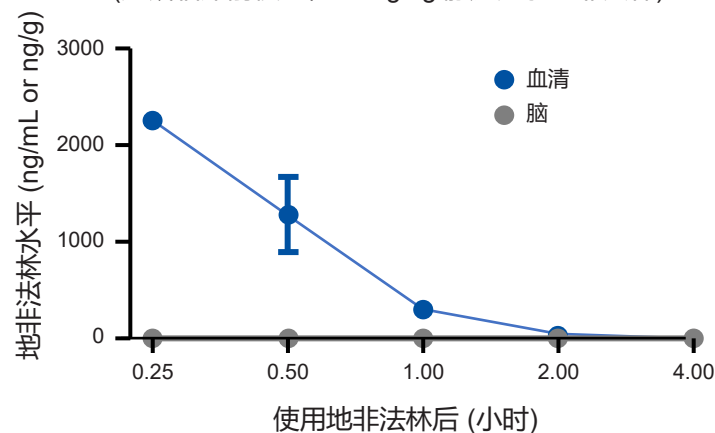
受体	抑制常数 $K_i$ (nM)
 κ阿片受体 (KOR)	0.32
 μ阿片受体 (MOR)	>10,000
 δ阿片受体 (DOR)	>10,000



地非法林对KOR的选择性是MOR和DOR的**30,000倍**以上<sup>1</sup>，未发现对>94种其他受体、通道或转运体有脱靶活性<sup>1</sup>

## 地非法林具有高亲水性，仅作用外周KOR

### 血液和大脑中地非法林的含量<sup>4</sup> (大鼠临床前模型；1 mg/kg 静脉注射地非法林)



地非法林水溶性高(>200 mg/ml)<sup>2</sup>，具有**亲水性**，膜渗透性低，**限制其对中枢神经系统的渗透**<sup>3, 4</sup>

## 地非法林不抑制CYP450酶，与其他药品相互作用少

CYP1A2

CYP2C8

CYP2B6

CYP2C19

CYP2C9

CYP3A4



地非法林不抑制CYP450酶，不是葡萄糖醛酸化酶的抑制剂和人类转运蛋白的底物或抑制剂。因此，与其他药品相互作用少<sup>5</sup>

CYP<sub>450</sub>：细胞色素P450酶

1. Gardell LR, et al. IASP 2008; Abstract PW-231 and poster presentation  
2. O' Connor SJ, et al. IASP 2010; Abstract PT-371 and poster presentation  
3. Spencer RH, et al. IASP 2010; Abstract PH-251 and poster presentation

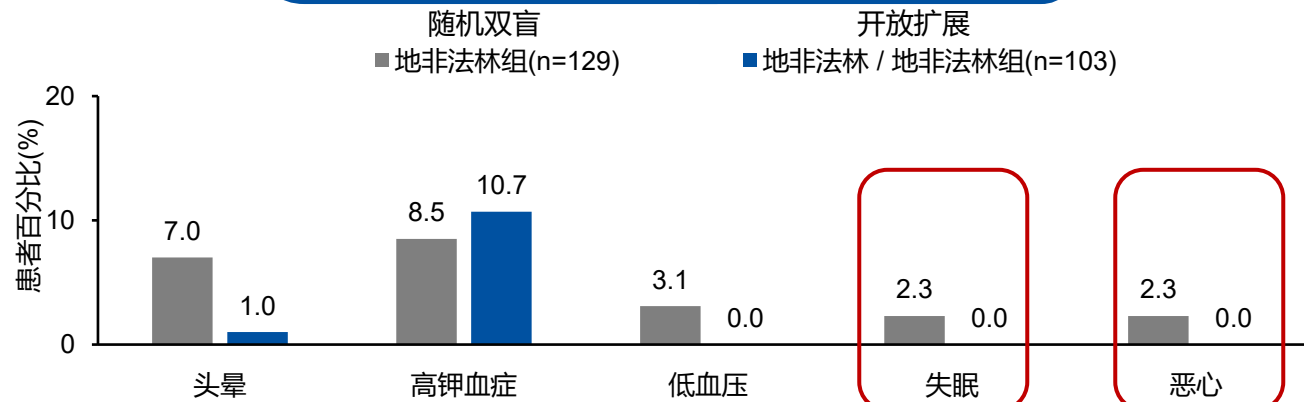
4. Cara Therapeutics Request for Breakthrough Therapy Designation Document  
5. 地非法林说明书

# 与纳味拉啡相比：地非法林安全性良好，无需进行药物管控，中枢性不良反应发生率低，上市5年未发现新的安全性信号

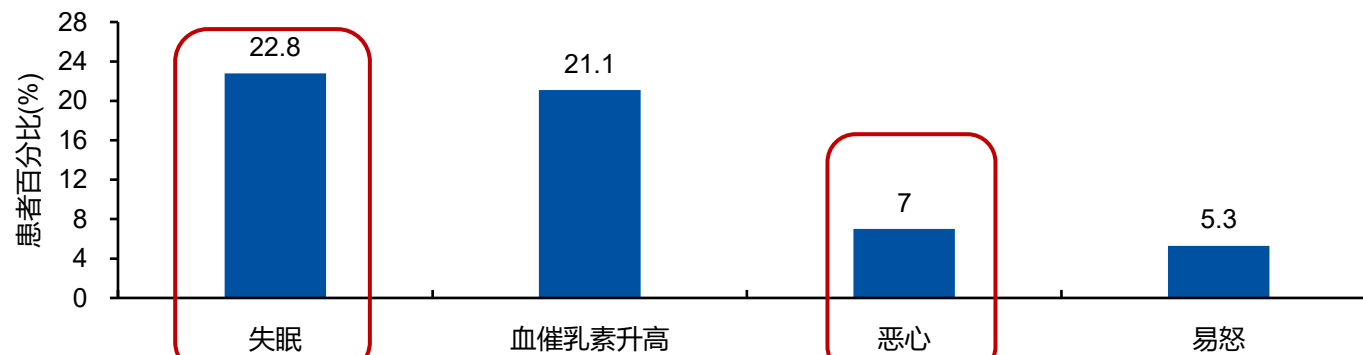
## 地非法林及纳味拉啡关键安全性信息

安全性	地非法林	纳味拉啡
<b>说明书<sup>1,2</sup></b>		
<b>发生率≥5%的不良反应</b>	无	失眠、便秘、血催乳素升高
<b>严重程度</b>	不良反应无严重事件	可能会出现伴有AST、ALT、ALP、γ-GTP显著升高等的肝功能异常、黄疸
<b>药监部门信息<sup>3</sup></b>		
<b>安全性监测</b>	<b>非精神管控药品</b> 在已上市国家地区未收到相关药监部门发布的安全性警告、黑框警告、撤市信息	<b>二类精神管控药品</b> 在已上市国家地区未收到相关药监部门发布的安全性警告、黑框警告、撤市信息

## 中国3期：地非法林相关不良事件<sup>4</sup>



## 中国3期：纳味拉啡相关不良事件(5μg组≥5%)<sup>5</sup>



AEs, 不良事件; SAEs, 严重不良事件; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; ALP, 碱性磷酸酶; γ-GTP, γ-谷氨酰转肽酶

1. 地非法林说明书

2. 纳味拉啡说明书

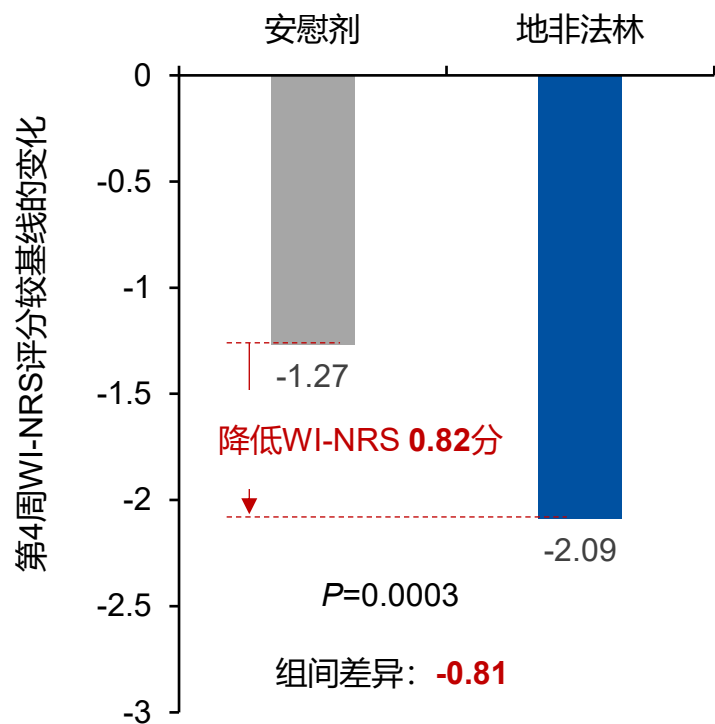
3. 国家药监局 公安部 国家卫生健康委 [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202405/content\\_6951026.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202405/content_6951026.htm)

4. Zuo L, et al. Clin Kidney J. 2026 Feb 6;19(4):sfag031.

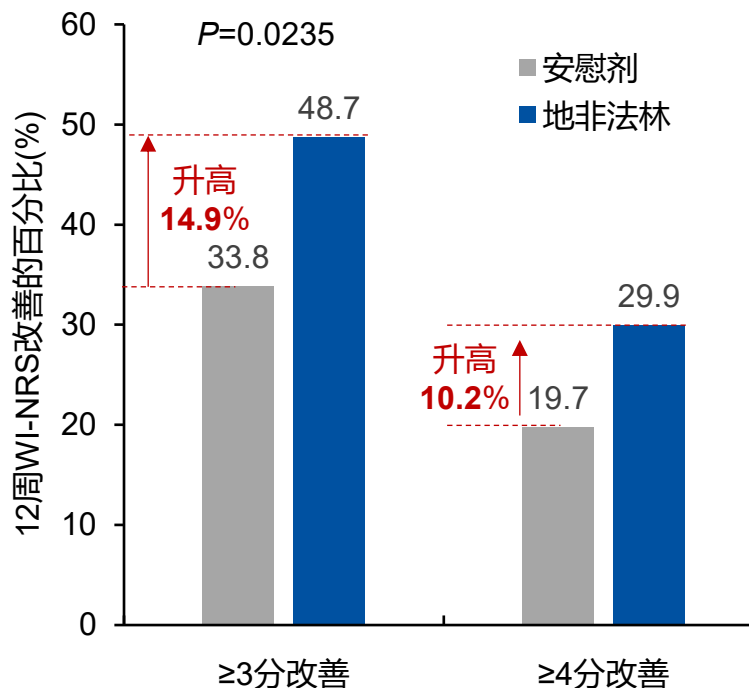
5. Zhang Ping, et al. Renal Fail. 2023 Jan;45(1):2175590

# 中国3期研究:与安慰剂组相比,地非法林显著改善瘙痒评分,提高患者健康相关生活质量

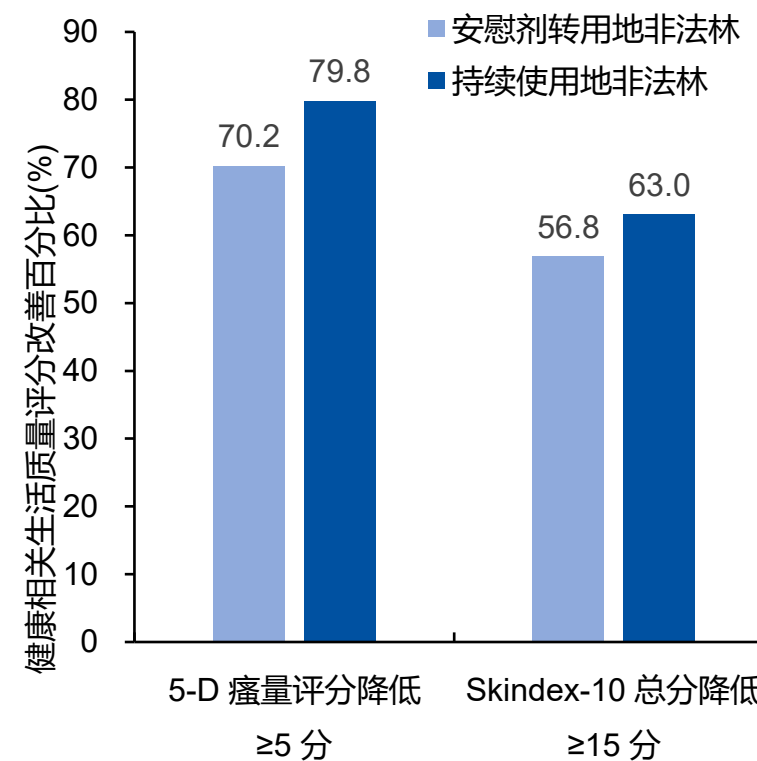
## 主要终点: 第4周瘙痒评分改善



## 次要终点: 第12周瘙痒评分WI-NRS≥3分或≥4分改善



## 次要终点: 健康相关生活质量评分改善



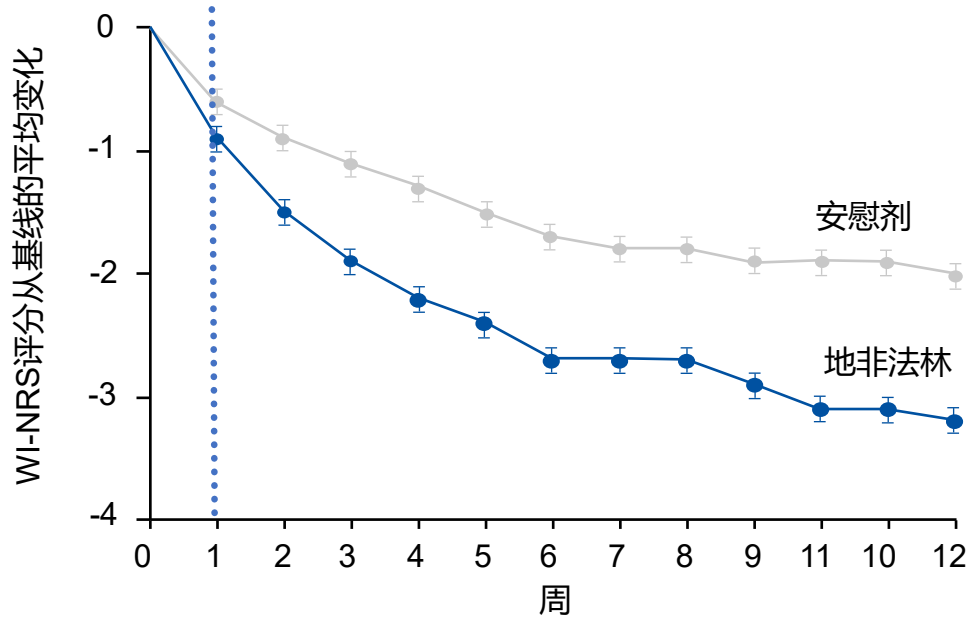
WI-NRS, 最剧烈瘙痒强度数字评分量表

# 美国3期研究显示地非法林起效迅速(1周); 日本3期长期研究显示地非法林疗效持久, 可达58周

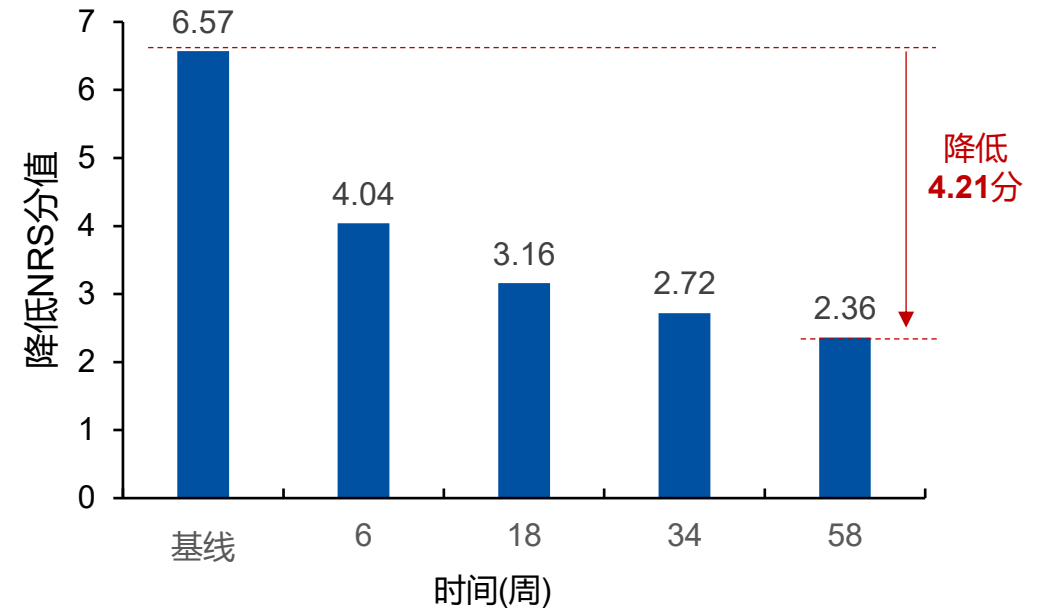
- **1周起效<sup>1</sup>**: 地非法林治疗效果在第1周时已明显显现

- **长期有效<sup>2</sup>**: 地非法林继续治疗组**58周时**WI-NRS评分较基线**持续降低4.21分**

### 地非法林WI-NRS评分的平均变化



### NRS分值变化

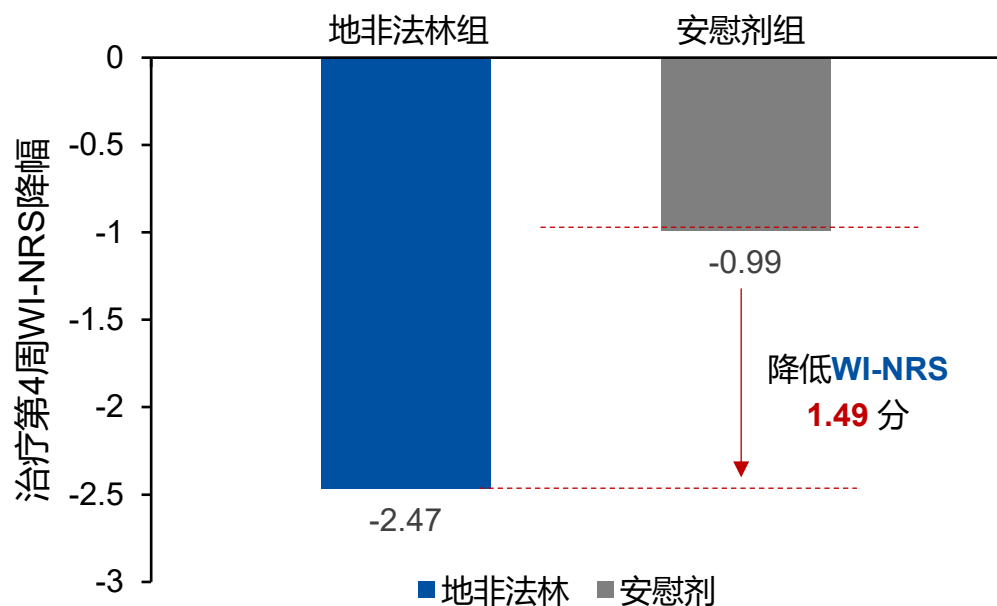


WI-NRS, 最剧烈瘙痒强度数字评分量表

1. Fishbane S, et al. N Engl J Med. 2020 Jan 16;382(3):222-232.  
2. Narita I, et al. Ren Replace Ther. 2024;10(42):1-13.

# 从纳味拉啡转换为地非法林后，患者瘙痒明显减轻，WI-NRS评分显著下降，失眠消失，治疗满意度明显提升

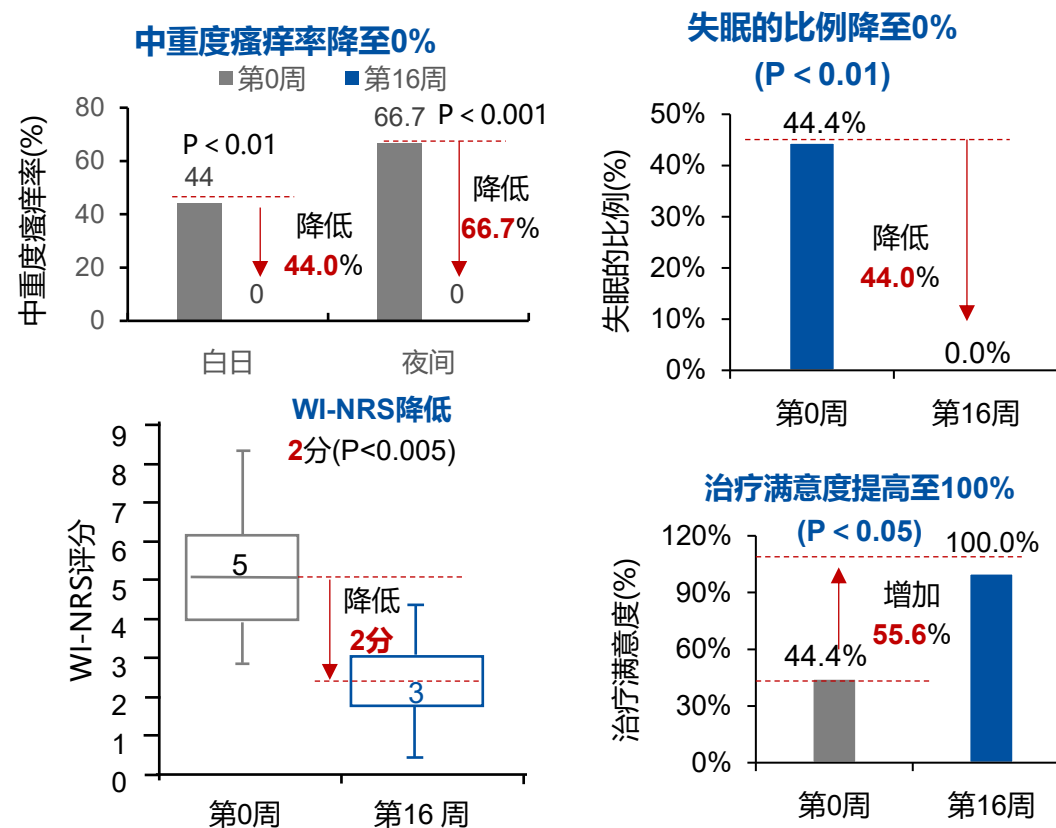
日本III期MR13A9-5研究：既往应用过纳味拉啡的患者地非法林治疗第4周WI-NRS降幅可达1.49分<sup>1</sup>



既往应用过纳味拉啡治疗的患者，经过2周的洗脱期后入组日本III期研究，采取随机双盲设计，随机分入地非法林组和安慰剂组治疗

WI-NRS，最剧烈瘙痒强度数字评分量表 NRS：数字评分量表

日本转换研究：纳味拉啡转换至地非法林治疗16周，瘙痒消失，WI-NRS评分下降，失眠消失，满意度提升<sup>2</sup>



1. Narita I, et al. NEJM Evid. 2023;2(11):EVIDoa2300094  
 2. Naoko Takahashi, et al. Effectiveness of difelikefalin in a new treatment algorithm for hemodialysis-associated pruritus: a prospective interventional study

# 2025年国内外指南共识一致推荐地非法林治疗CKD-aP，列为欧美共识一线治疗

## 中国围透析期慢性肾脏病管理临床实践指南 (2025)<sup>1</sup>



➤ 建议使用新型CKD-aP治疗药物，如醋酸地非法林等(2D)

## 欧洲S2K指南 (2025版)<sup>2</sup>



➤ 推荐对慢性CKD-aP患者使用κ-阿片受体激动剂地非法林治疗

## 欧美CKD-aP临床诊疗路径 (2025版)<sup>3</sup>



➤ 地非法林为中重度肾性瘙痒优选一线治疗

## 日本慢性皮肤瘙痒诊断与治疗实用指南 (2025版)<sup>4</sup>



➤ 地非法林可降低血液透析患者的瘙痒严重程度

CKD，慢性肾脏病；CKD-aP，慢性肾脏病相关性瘙痒

1. 中国非公立医疗机构协会肾脏病透析专委会《中国围透析期慢性肾脏病管理临床实践指南(2025年版)》工作组. 中华肾脏病杂志, 2025, 41(10): 788-810.  
2. Weisshaar E, et al. Acta Derm Venereol. 2025 Aug 22;105:adv44220.  
3. Latus J, et al. Clin Kidney J. 2025;18(5):sfaf096.  
4. Hashimoto T, et al. J Dermatol. 2025;52(2):204-220.

# 地非法林是全球First-in-Class获批的强效高选择性外周KORA，创新的分子结构填补了医保目录内中国血透患者中重度CKD-aP外周KORA治疗空白

地非法林创新的“**四肽母核、哌啶侧链**”结构，使地非法林具有“**更高选择性，更高安全性，神经-免疫双重止痒**”三方面优势

## 哌啶侧链 + 四肽骨架： 对 KOA具有超高选择性

高亲和力 $K_i=0.32\text{ nM}^1$ ，对 $\kappa$ 受体的选择性是 $\mu$ 受体的30,000倍以上，为完全激动剂；经94种靶点筛选证实无脱靶活性<sup>2</sup>

**更高选择性**  
仅作用于 $\kappa$ 受体，不激动 $\mu$ 、 $\delta$ 受体

**无呼吸抑制、成瘾风险等不良反应**

## 亲水性 D-型四肽母核： 只作用于外周KORA

分子量大(680)，由天然亲水氨基酸构成的肽类，几乎不穿透血脑屏障<sup>1</sup>

**更高安全性**  
只作用外周，  
不易透过血脑屏障

**无中枢  $\kappa$  受体相关的焦虑、幻觉、  
烦躁等精神副作用**

## 肽类结构与外周受体结合： “神经-免疫”双重止痒机制

地非法林作用于外周神经元 $\kappa$ 阿片受体，抑制瘙痒信号；还作用于多种免疫细胞表面的 $\kappa$ 阿片受体，抑制免疫细胞释放促炎致痒因子<sup>3</sup>

**“神经-免疫”双重止痒**  
阻断瘙痒-炎症循环

**神经-免疫双重机制发挥止痒抗炎作用**

1. Albert-Vartanian A, et al. J Clin Pharm Ther. 2016 Aug;41(4):371-82. 27245498

2. Spencer RH, et al. IASP 2010; Abstract PH-251;

3. Spencer RH, et al. J Invest Dermatol. 2025 May 21:S0022-202X(25)00492-0.

# 地非法林显著改善血透患者中重度CKD-aP瘙痒症状及健康相关生活质量，填补了医保目录内中国血透患者中重度CKD-aP外周KORA治疗空白



## 对公共健康的影响

- 中国血液透析患者113.7万人<sup>1</sup>，年增长率为11%<sup>2</sup>
- 中国血透患者CKD-aP患病率52%-61.6%，中重度为20.1%-30%<sup>3-4</sup>
- 中重度CKD-aP患者的全因死亡、住院和心血管事件风险增加、生活质量下降<sup>5</sup>



## 弥补目录短板

- 地非法林是全球First-in-Class的外周KORA：更高选择性，更高安全性，神经-免疫双重止痒
- 填补医保目录内中国血透患者中重度CKD-aP外周KORA治疗空白



## 符合“保基本”原则

- 地非法林快速持久改善瘙痒，安全性更高，提高患者健康相关生活<sup>6-7</sup>
- 地非法林可能**减轻与CKD-aP相关的负面健康影响**<sup>7-11</sup>，减少对安眠药、镇静剂和抗抑郁药的需求，**减少总医疗支出**



## 临床管理便利

- 中重度人群精准治疗，**无临床滥用风险；非精神管控药品**，不需要额外管理，**增加可及性**
- 透析环路给药，**减轻透析患者片剂负担**，临床管理难度低

1. 陈香美-中华医学会肾脏病学分会第二十届重症肾脏病与血液净化大会 (CCBPC)  
2. 陈香美-中华医学会肾脏病学分会2025年第十九届重症肾脏病与血液净化大会  
3. Li M, et al. BMC Nephrol. 2025 May 29;26(1):266  
4. Xi Yao, et al. WCN26-AB-4696  
5. Sukul N, et al. Am J Kidney Dis. 2023 Dec;82(6):666-676

6. Narita I, et al. Ren Replace Ther. 2024;10(42):1-13.  
7. Fishbane S, et al. N Engl J Med. 2020 Jan 16;382(3):222-232.  
8. Wooldridge TD, McCafferty K, Schoemig M, et al. Efficacy and safety of difelikefalin for moderate-to-severe CKD-associated pruritus: a global phase 3 study in hemodialysis patients (KALM-2) [abstract]. Presented at: American Society of Nephrology Annual Meeting; Oct 22-25, 2020.

9. Topf J, et al. Kidney Med. 2022 Jun 28;4(8):100512.  
10. Fishbane S, et al. Kidney Med. 2022 Jun 28;4(8):100513.  
11. Weiner DE, et al. Kidney Med. 2022 Aug 24;4(10):100542.

**感谢各位专家**

**Thanks**