

罗沙司他治疗肾性贫血安全性的研究进展[△]

徐巧玲^{1*}, 朱翊², 何笑荣², 张田², 金鹏飞^{2#} (1. 中国人民解放军第305医院药局, 北京 100034; 2. 北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)06-0761-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.06.028

摘要 针对罗沙司他治疗肾性贫血的安全性问题, 检索相关国内外文献, 从作用机制、药动学、药效学和国内外用药安全性研究等方面进行分析。发现罗沙司他在发挥升高血红蛋白作用的同时, 可能引发心血管事件、血管通路血栓形成、深静脉血栓形成、癫痫发作和严重感染等不良反应, 与安慰剂或对照药相比, 其存在安全性风险升高的趋势。表明罗沙司他可有效改善患者的肾性贫血症状, 但仍需重点关注其引发的安全性问题。

关键词 罗沙司他; 肾性贫血; 安全性; 不良反应

Progress of Safety of Roxadustat in the Treatment of Renal Anemia[△]

XU Qiaoling¹, ZHU Yi², HE Xiaorong², ZHANG Tian², JIN Pengfei² (1. Dept. of Pharmacy, the PLA 305 Hospital, Beijing 100034, China; 2. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China)

ABSTRACT In view of the safety of roxadustat in the treatment of renal anemia, relevant domestic and foreign literature were searched and analyzed from the aspects of mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug safety research at home and abroad. It is found that while increasing hemoglobin, roxadustat may cause adverse drug reactions such as cardiovascular events, vascular access thrombosis, deep vein thrombosis, seizures and severe infections, and there is a tendency of higher safety risk compared with placebo or control drugs. It is suggested that roxadustat can effectively improve the symptoms of renal anemia in patients, yet the safety of roxadustat should be paid more attention.

KEYWORDS Roxadustat; Renal anemia; Safety; Adverse reaction

肾性贫血指各种肾脏疾病导致红细胞生成素(EPO)绝对或相对生成不足, 以及尿毒症毒素影响红细胞生成及其寿命而发生的贫血^[1]。贫血影响肾脏疾病患者的生活质量, 增加肾脏疾病进展、终末期肾脏病、心血管事件及死亡的风险^[2-3]。基于我国临床试验数据, 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者贫血患病率显著高于普通人群。2009年上海市浦东新区的抽样调查结果显示, 3 326例>18岁社区居民中贫血患病率为1.7%, 其中532例CKD患者的贫血患病率为3.0%^[4]; 非透析依赖性慢性肾脏病(non-dialysis dependent chronic kidney disease, NDD-CKD)患者总体贫血患病率为28.5%~72.0%, 并随着CKD进展而升高, 透析依赖性慢性肾

病(dialysis dependent chronic kidney disease, DD-CKD)患者贫血患病率更是高达91.6%~98.2%^[5-8]。据估计, 50%的未接受过透析的4—5期CKD患者伴随肾性贫血, 90%的已接受透析的CKD患者亦会伴随肾性贫血。导致肾性贫血的因素很多, 包括EPO缺乏、吸收铁的能力受损(缺铁)、不能利用储存的铁(慢性疾病)、失血或红细胞存活率缩短等。目前, 治疗肾性贫血的常用药物包括红细胞生成刺激剂(erythropoiesis-stimulating agent, ESA)、铁剂和低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂(hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)^[5]。

罗沙司他胶囊于2018年在我国率先上市, 是全球首个口服小分子HIF-PHI类治疗肾性贫血的药物, 为新型EPO类药物, 用于治疗DD-CKD以及NDD-CKD贫血^[9]。多项研究结果证明, 罗沙司他胶囊在NDD-CKD和DD-CKD患者中均可有效提高血红蛋白(Hb)水平, 疗效与ESA相当, 但其升高Hb水平

△ 基金项目: 国家重点研发计划项目(No. 2020YFC2008300)

* 主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: xuqiaoling305@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学、药物分析。E-mail: j790101@126.com

的速度快于ESA,也引发了对其血栓等血管方面安全性的担忧。同时,低氧诱导因子(HIF)靶基因众多,目前确定的有100多种基因可以调控促红细胞生成、能量代谢、葡萄糖利用、糖酵解、血管生成以及细胞增殖等^[10]。本文检索相关的国内外文献,从作用机制、药动学、药效学和国内外用药安全性研究等方面进行系统综述,探讨罗沙司他治疗肾性贫血的安全性。

1 药理特性

1.1 作用机制

罗沙司他是一种口服、小分子HIF-PHI,能可逆地结合并抑制HIF-脯氨酸羟化酶,这些酶在正常氧条件下负责HIF家族转录因子的降解,抑制这些酶可减少HIF的分解并促进HIF的活性,导致内源性EPO的产生增加,从而增强红细胞生成^[11]。罗沙司他还能降低肽激素肝素的表达,促进红细胞生成和铁代谢基因的表达,提高铁的可用性,提高Hb水平^[12]。

1.2 药动学研究

罗沙司他属于4-羟基异喹啉类衍生物,化学名为N-(4-羟基-1-甲基-苯氧基异喹啉-3-羰基)甘氨酸,结构式为C₁₉H₁₆N₂O₅(见图1),相对分子质量为352.340^[13]。口服给药,1周2~3次。口服给药后迅速吸收,2h内达到最高血浆浓度,与白蛋白高度结合,健康受试者单剂量后的末端消除半衰期(*t*_{1/2})约为12h。主要的消除途径在肝内进行,I相代谢为氧化反应;II相代谢为偶联反应,即通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶的葡萄糖醛酸化和葡糖苷化。在中度肝损害患者中,罗沙司他的曲线下面积(AUC_∞)增加23%,药峰浓度(C_{max})降低16%,*t*_{1/2}延长(从12.8h延长至17.7h)^[14]。因此,最新版罗沙司他的药品说明书“注意事项”中提示,对于中度肝损害患者,需仔细评估风险/获益后进行用药,在剂量调整期间应对患者严密监测,并适当减少起始剂量。

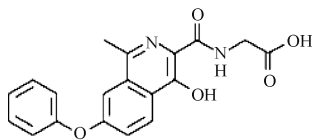


图1 罗沙司他化学结构式

Fig 1 Chemical structural formula of Roxadustat capsules

1.3 药效学研究

1.3.1 罗沙司他药效学相关研究: Provenzano等^[15]在DD-CKD患者中进行了Ib期研究,17例已接受ESA维持治疗且Hb水平稳定(≥ 10 g/dL)的患者,第3日停止使用ESA,随机分为罗沙司他组和安慰剂组。患者在血液透析后第1日和第8日透析前2h分别接受罗沙司他(1mg/kg组或2mg/kg组)或安慰剂。第1日,安慰剂组、罗沙司他1mg/kg组、罗沙司他2mg/kg组患者内源性EPO的中位C_{max}分别为11.9、96.0和268.0mIU/mL。安慰剂组患者的内源性EPO水平在正常生理变异范围内,罗沙司他1mg/kg组和罗沙司他2mg/kg组患者内源性EPO反应的中位达峰时间(*t*_{max})分别为8.00和

9.99h。第8日,各组患者的内源性EPO反应几乎与第1日相当。与基线值相比,给药5.5h后,罗沙司他1mg/kg组患者内源性EPO的中位C_{max}变化值为40.20mIU/mL,罗沙司他2mg/kg组患者内源性EPO的中位C_{max}变化值为125.20mIU/mL,安慰剂组患者内源性EPO的中位C_{max}变化值为-3.6mIU/mL。在任何治疗组中,铁代谢生物标志物(包括Hb、铁蛋白、肝蛋白和转铁蛋白饱和度)水平与基线相比均未见显著变化。

1.3.2 罗沙司他有效性的相关研究:Tang等^[16]的荟萃分析共纳入10189例CKD患者(包括4810例DD-CKD患者和5379例NDD-CKD患者)。结果显示,无论在DD-CKD患者或NDD-CKD患者中,罗沙司他均可有效提升Hb、转铁蛋白和血清总铁结合力(TIBC)水平,降低铁调素水平,提示与ESA/安慰剂相比,罗沙司他可明显提升Hb水平(加权平均差为0.82g/dL,95%CI=0.43~1.21)。在DD-CKD患者中,与安慰剂相比,罗沙司他显著改善了Hb反应率,差异有统计学意义(OR=30.29,95%CI=11.55~79.42,P<0.00001);但与ESA相比,两组方案Hb反应率的差异无统计学意义(OR=1.27,95%CI=0.86~1.87,P=0.22);此外,在DD-CKD、NDD-CKD患者中,罗沙司他治疗后转铁蛋白和TIBC水平均显著升高,表明罗沙司他可通过提高Hb水平和调节铁代谢来发挥对DD-CKD和NDD-CKD患者的贫血治疗作用。

2 安全性研究

2.1 国外NDD-CKD人群用药安全性研究

ALPS研究^[17]为罗沙司他治疗NDD-CKD患者的随机对照试验(RCT),罗沙司他组患者391例,安慰剂组患者203例,观察时间为52~104周。罗沙司他组体重45~70kg者给予70mg,体重70~160kg者给予100mg,1周3次。通过监测治疗相关不良事件(TEAE)的发生情况来评估罗沙司他的安全性。结果显示,两组患者常见的不良反应包括终末期肾病、高血压、外周水肿和肾小球滤过率降低,但罗沙司他治疗组患者出现严重TEAE的发生率和事件数较高,分别为61.6%和241例,安慰剂组为56.7%和115例。

ANDES研究^[18]为罗沙司他治疗NDD-CKD患者的RCT研究,罗沙司他组患者616例,安慰剂组患者306例,观察时间为52周。罗沙司他组体重45~70kg者给予70mg,体重>70kg者给予100mg,1周3次。记录TEAE,评估罗沙司他的安全性。结果显示,92.3%的罗沙司他组和89.5%的安慰剂组患者报告了TEAE,两组患者最常见的TEAE为高钾血症、便秘、上呼吸道感染和高血压。经过52周的治疗,罗沙司他组患者TEAE发生率为87.6%,安慰剂组为85.9%。

OLYMPUS研究^[19]也是一项罗沙司他治疗NDD-CKD患者的RCT研究,罗沙司他组患者1393例,安慰剂组患者1388例,观察时间为52周。罗沙司他用量为70mg,1周3次,间隔至少2d,但不超过4d。根据两组患者TEAE的发生情况评估罗沙司他用药的安全性。结果显示,罗沙司他组发生TEAE患者所占比例(89.8%)略高于安慰剂组(88.3%)。罗沙

司他组、安慰剂组患者 TEAE 发生率分别为 6.8/100 患者年、4.2/100 患者年,罗沙司他组为安慰剂组的 1.6 倍。两组患者最常见的不良事件为终末期肾病、尿路感染、肺炎和高血压。

美国食品药品监督管理局(FDA)基于上述 3 项 III 期 RCT 研究荟萃分析了心血管不良事件(MACE)风险,包括心肌梗死、脑卒中和全因死亡^[20]。全研究分析与观察窗+7(OT+7)敏感性分析的估计风险比(HR)之间存在显著差异,其 HR(95%CI)分别为 1.10(0.96~1.27)与 1.38(1.11~1.70),表明 MACE 结果具有时间敏感性。观察窗+7 的 HR 的 95%CI 下限>1.0,具有统计学意义,提示罗沙司他组较安慰剂组风险增加 38%。亚组分析结果显示,血栓事件在高体重指数、低基线 Hb 水平和低估肾小球滤过率(eGFR)亚组中有更高的风险趋势,癫痫在年龄较轻亚组中有更高的风险趋势,脓毒血症在年龄较大、较低基线 Hb 水平、较低基线 eGFR、有心血管或糖尿病病史亚组中有更高的风险趋势。

DOLOMITES 研究^[21]是一项罗沙司他治疗 NDD-CKD 患者的 RCT 研究,罗沙司他组患者 323 例,达泊汀 α(DA)组患者 293 例,观察时间为 104 周。罗沙司他的初始剂量分别为 70、100 和 150 mg,维持剂量为 70 和 100 mg,最大剂量为 3.0~3.5 mg/kg,给药频率为 1 周 3 次、1 周 2 次或 1 周 1 次。根据 TEAE 的发生情况评估用药的安全性。结果显示,罗沙司他组患者 TEAE 发生率为 91.6%,DA 组为 92.5%;罗沙司他组导致停止治疗的 TEAE 发生率为 7.7%,而 DA 组为 3.9%。另外,2021 年 7 月 16 日美国 FDA 拒绝该产品上市申请的评审报告中,对该研究的分析提示罗沙司他组患者 Hb 水平升高的速度快于对照组(DA 组),这可能是引发安全性担忧的因素^[20]。在该研究的总体研究中,罗沙司他组、DA 组分别有 29 例(占 9.0%)和 22 例(占 7.5%)患者死亡。罗沙司他组发生率>5%且相对 DA 组的相对风险(RR)>1.3 的严重不良事件中,严重血栓事件和感染事件的信号明显,因为 DA 本身就on 容易引起血栓事件,这里发现的血栓事件差异就显得尤为重要。

2.2 国外 DD-CKD 人群用药安全性研究

HIMALAYAS 研究^[22]是评估罗沙司他与 ESA 治疗 DD-CKD 患者的 RCT 研究。分组前患者透析 2 周至 4 个月,平均 Hb≤10.0 g/dL,罗沙司他组、ESA 组病例数分别为 522、521 例,观察时间为 28~52 周。罗沙司他起始剂量为 70 mg(体重≤70 kg)或 100 mg(体重>70~160 kg),1 周 3 次;ESA 按照药品说明书使用。监测研究期间 TEAE 发生情况,罗沙司他组和 ESA 组中>85%的患者在治疗期间至少经历了 1 次 TEAE。罗沙司他组、ESA 组患者严重 TEAE 的发生率分别为 44.8%、42.2%;罗沙司他组有 63 例(占 12.1%)患者发生致死性 TEAE,ESA 组有 59 例(占 11.3%)。

SIERRAS 研究^[23]是罗沙司他治疗 DD-CKD 患者的 RCT 研究,分组前患者透析 2 周至 4 个月,罗沙司他组、ESA 组病例数分别为 370、371 例,观察时间为 28~52 周。罗沙司他起始剂量为 70、100、150 和 200 mg,ESA 按照药品说明书使用。罗沙司他组和 ESA 组分别有 91.6%和 91.4%的患者至少经历了 1 次 TEAE。罗沙司他组患者最常见的 TEAE 为恶心(发生率

为 17.0%),其次为高血压(发生率为 16.8%),而 ESA 组患者恶心和高血压的发生率分别为 16.2%和 12.7%。罗沙司他组患者死亡事件发生率为 16.8%,略高于 ESA 组(15.7%)。

PYRENEES 研究^[24]为罗沙司他治疗 DD-CKD 患者的 RCT 研究,研究对象为血液透析治疗至少 4 个月的患者,患者从 ESA 治疗转至口服罗沙司他治疗或继续 ESA 治疗,罗沙司他组患者 415 例,ESA 组患者 421 例,观察时间为 52~104 周。罗沙司他用量分别为 20、50 和 100 mg,给药次数按照药品说明书使用;ESA 的初始剂量和频率由研究者自行决定。对治疗期间的 TEAE 进行评估。罗沙司组、ESA 组中,报告 TEAE 的患者所占比例分别为 86.7%、86.0%;因 TEAE 而停用研究药物的患者所占比例分别为 8.5%、3.8%;分别有 18.8%、14.0%的患者在第 1 次研究给药后因任何原因死亡;死亡患者所占比例分别为 16.2%、13.1%。两组中,心脏疾病都是最常见的导致死亡的 TEAE。

美国 FDA 评审报告中对 PYRENEES 研究数据进行了再分析^[20]。结果显示,在观察窗+28(OT+28)的敏感性分析中,罗沙司他组和 ESA 组分别有 64 例(9.7/100 患者年)和 51 例(6.8/100 患者年)全因死亡,评估 HR 为 1.588(95%CI=1.096~2.300,P=0.015),风险差异为 2.9/100 患者年。在全研究分析中,罗沙司他组和 ESA 组分别有 78 例(10.6/100 患者年)和 59 例(7.4/100 患者年)死亡,评估 HR 为 1.562(95%CI=1.112~2.195,P=0.010),风险差异为 3.2/100 患者年,两组分析的 HR 均具有统计学意义。罗沙司他组中发生率>5%且相对 ESA 组的 RR>1.3 的严重不良事件中,血管通路血栓形成和充血性心力衰竭的风险信号非常突出(RR 均为 2),表明罗沙司他的风险高于 ESA。此外,与 ESA 相比,罗沙司他的严重细菌感染风险信号也较为突出(RR 为 1.5),这一风险信号也在针对 NDD-CKD 人群研究的罗沙司他与安慰剂比较中出现。

2.3 国内 NDD-CKD 人群用药安全性研究

Chen 等^[25]对罗沙司他治疗 NDD-CKD 患者进行了 RCT 研究,罗沙司他组患者 102 例,安慰剂组患者 52 例,观察时间为 8 周。罗沙司他起始剂量为 70 mg(体重 40~60 kg)或 100 mg(体重>60 kg),给药次数按照药品说明书使用。在治疗阶段,罗沙司他组 101 例患者中有 69 例(占 68%)、安慰剂组 51 例患者中有 38 例(占 75%)报告了至少 1 次 TEAE。罗沙司他组患者高钾血症和代谢性酸中毒的发生率高于安慰剂组。根据在第 1 周(基线)、第 5 周和第 9 周中心实验室获得的测量结果,罗沙司他组基线时钾水平升高的患者所占比例为 19%,9 周时为 20%;安慰剂组基线时钾水平升高的患者所占比例为 12%,9 周时为 11%。罗沙司他组 9 例患者和安慰剂组 6 例患者出现了严重不良事件。罗沙司他组 2 例患者和安慰剂组 1 例患者出现丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST)水平升高。罗沙司他组 2 例 ALT 或 AST 水平升高的患者中,1 例患者 ALT 或 AST 水平自行恢复正常,治疗方案未作更改;另 1 例患者在最后 1 次接受罗沙司他治疗后第 2 日已接受针对 ALT 或 AST 水平升高的相关药物治疗。

2.4 国内 DD-CKD 人群用药安全性研究

Hou 等^[26]进行了罗沙司他治疗我国 DD-CKD 患者的 RCT 研究,分为罗沙司他组($n=86$)和 ESA 组($n=43$),观察时间为 24 周。罗沙司他初始剂量为 100 mg(体重 45~60 kg)和 120 mg(体重>60 kg)。安全性评估为治疗后 TEAE 的发生情况。治疗期间,罗沙司他组 2 例患者(占 2%)、ESA 组 1 例患者(占 2%)报告了严重不良事件。罗沙司他组 1 例 66 岁的高血压患者随访期间在重症监护室中死亡(死亡原因:急性心力衰竭);ESA 组 1 例 61 岁的糖尿病患者于第 84 日死于心力衰竭。罗沙司他组 86 例患者中有 38 例(占 44%)、ESA 组 43 例患者中有 15 例(占 35%)在治疗期间至少发生了 1 次 TEAE,罗沙司他组 TEAE 发生率比 ESA 组高 9%。该研究中,高钾血症在罗沙司他组中比 ESA 组更常见。罗沙司他组有 2 例患者 ALT 水平升高,治疗后恢复正常;1 例中度腹膜炎,经抗菌药物治疗缓解;5 例出现失眠症状,其中 2 例因该 TEAE 而停药,3 例在调整用药时间后得到缓解;1 例因头痛而停止治疗。该研究中涉及的 TEAE 趋势与美国 FDA 关于 DD-CKD 患者的 TEAE 分析结果存在一致性。

Zhu 等^[27]纳入 DD-CKD 患者 31 例,采用前后自身对照设计,回顾性分析 EPO 和罗沙司他的治疗效果。接受 EPO 1 周 10 000 IU 治疗的患者,停药 1 周,给予罗沙司他纠正贫血;接受 EPO 1 周 3 000 IU 治疗的患者,停药 3 d,给予罗沙司他纠正贫血。观察时间为 28 周。罗沙司他初始剂量为 100 mg(体重<60 kg,1 周 3 次)和 120 mg(体重 \geq 60 kg,1 周 3 次),每 4 周调整 1 次剂量。分析 TEAE 的发生情况。1 例患者出现咳嗽、流鼻涕和上呼吸道感染,并自行消退;2 例患者表现为腹膜透析相关性腹膜炎,1 例患者表现为外隧道感染,认为是手术不当所致,经腹膜灌注抗菌药物和强化敷料更换后治愈;1 例糖尿病肾病患者表现为血糖异常升高和代谢性酸中毒伴恶心、呕吐,经降血糖治疗后恢复;1 例患者表现为面部瘫痪,经全身神经系统治疗后恢复。患者使用 EPO 期间血清钾离子浓度为(4.25 \pm 1.07)mmol/L,使用罗沙司他期间为(4.26 \pm 1.11)mmol/L,平均增幅为(0.006 \pm 0.04)mmol/L。此外,在接受罗沙司他治疗的受试者中观察到血小板水平略有升高,这与其他研究相反,这种差异被认为与 HIF 靶基因血小板源性生长因子有关。

3 结论

罗沙司他作为一种 HIF-PHI,已在我国获批上市,但 2021 年

美国 FDA 拒绝其上市申请并发布其提交的研究数据再分析报告,引发了对 HIF-PHI 类药物安全性的关注。但美国 FDA 报告中涉及的针对 NDD-CKD 人群的 3 项 RCT 研究的总体完成率分别为 62%(罗沙司他组)和 41%(安慰剂组),这种完成率的差异使许多安全性分析变得混乱,特别是 MACE 结果具有时间敏感性。在针对 DD-CKD 人群的 3 项 RCT 研究的汇总分析中,罗沙司他组全研究分析和观察窗+7(OT+7)分析中相对于 DA 组首次发生 MACE 事件的估计 HR(95%CI)分别为 1.14(1.00~1.30)和 1.02(0.88~1.20),有升高趋势。美国 FDA 评审报告对 PYRENEES 研究数据进行的敏感性分析结果亦显示,罗沙司他较 ESA 全因死亡风险显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。目前,我国更新了罗沙司他药品说明书的英文版,增加了包括心血管事件、血管通路血栓形成、深静脉血栓形成、癫痫发作和严重感染的安全性信息注意事项;日本的药品说明书英文版有一个方框警告提示严重血栓栓塞,包括脑梗死、心肌梗死和肺栓塞的风险,日本的药品说明书中其他显著的不良反应为血栓栓塞,包括分流闭塞和癫痫发作。

综上所述,罗沙司他对 CKD 患者的 Hb 水平有一定的改善作用,是一个有效的透析和非透析 CKD 贫血患者的替代疗法。但是由于随访时间短,缺乏关键数据等因素,仍需要更长时间、更大样本量的研究来证明罗沙司他的长期安全性。

参考文献

- [1] 刘静,何鹏,王汉民,等. 肾性贫血和铁代谢的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(1): 483-489.
- [2] 杨国敏,刘璐娜. 慢性肾脏病患者营养不良及其生活质量相关性研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(15): 238-239.
- [3] 汪杨,魏日胞. 慢性肾脏病肾性贫血的基础与临床研究现状及进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(5): 452-455.
- [4] 齐慧,周弋,王丹,等. 上海市浦东新区成人慢性肾脏病流行现状及与贫血的相关性[J]. 上海预防医学, 2011, 23(11): 529-531, 535.
- [5] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(20): 1463-1502.
- [6] 保红云,荣冬靖,邱敏,等. 慢性肾脏病患者贫血发病情况分析[J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(4): 95-98.

(下转第 768 页)

(上接第 760 页)

- [9] 易秋莎,王志宏. 当超说明书用药遇上药品短缺[J]. 中国卫生, 2022(3): 75-77.
- [10] 许宇彪,韦尊,陈盛越,等. 超说明书用药的法律障碍及应对策略[J]. 法制与经济, 2020(10): 108-110.
- [11] 刘婧琳,吴春暖,宋晓坤. 抗肿瘤药物临床超常用药分析[J]. 中国药房, 2020, 31(7): 873-878.
- [12] 李亚县,蔡静,贾蔓菁,等. 新疆某三甲医院抗肿瘤药物超说明书用药情况及临床药理学干预分析[J]. 临床合理用药杂志,

2021, 14(25): 1-4.

- [13] 宁婷婷,廖靖萍,于西全,等. 本院新型抗肿瘤药物的超说明书用药分析[J]. 中南药学, 2020, 18(2): 306-310.
- [14] 广东省药学会. 超药品说明书用药目录(2017 年版)[J]. 今日药学, 2017, 27(9): 577-594.
- [15] 李灵琦,陈雨丹. 静脉输注抗肿瘤药药品说明书浅析[J]. 海峡药学, 2021, 33(4): 185-188.
- [16] 胡莉荣,刘莉娟. 门诊处方抗肿瘤药物超说明书用药调查[J]. 江西医药, 2016, 51(5): 448-449.

(收稿日期:2022-02-19 修回日期:2022-04-09)