**广东省静脉用5-HT3受体拮抗剂临床快速**

**综合评价专家共识**

（广东省药学会2023年1月10日发布）

**一、药品评价与遴选的背景**

2022年5月20日国务院办公厅《关于印发“十四五”国民健康规划的通知》强调以临床需求为导向，推进药品临床综合评价体系建设[1]。随着我国医药卫生体制改革政策的不断深入与完善，大量创新药、仿制药上市，国家卫生行政部门加强了对药品临床综合评价工作的重点部署，引导和推动相关主体规范开展药物临床综合评价[2-4]，通过多维度评价遴选用药目录，促进医疗机构优化用药结构，做好上下级目录衔接，促进科学、合理、安全用药。

恶心呕吐是抗肿瘤药物治疗和手术后最常见的不良事件，据统计，90%以上接受高致吐化疗（highly emetogenic chemotherapy，HEC）的患者会有呕吐发作，而在普通外科患者术后恶心呕吐（Postoperative Nausea and Vomiting，PONV）的发生率为30%，在高危人群高达80%[5,6]。呕吐发作可能导致脱水、代谢失衡、自理能力退化、营养缺乏、行为和精神状态下降、伤口裂开、食管黏膜撕裂等[5,7]，将显著影响患者的生活质量，降低后续抗肿瘤治疗的依从性、增加术后并发症和治疗费用。呕吐是由大脑控制的多步骤反射通路刺激的结果，参与呕吐反应的主要神经受体包括5-羟色胺（5-hydroxytryptamine,5-HT）3、多巴胺、皮质类固醇、阿片和神经激肽-1（NK1）受体等，其中5-HT3受体通过外周通路与急性呕吐相关[8]。5-HT3受体拮抗剂主要通过阻断5-HT与5-HT3受体结合而抑制呕吐，是预防CINV（chemotherapy induced nausea and vomiting，化疗所致的恶心呕吐）和PONV的重要药物。

目前国内上市的昂丹司琼、格拉司琼、雷莫司琼、多拉司琼、阿扎司琼和托烷司琼为第一代5-HT3受体拮抗剂，帕洛诺司琼为第二代5-HT3受体拮抗剂[9]，此类药物品种较多，且有静脉、口服、皮下注射、透皮贴剂等多种剂型，其中广州药品集团采购平台的5-HT3受体拮抗剂注射剂型有100余个品规，尽管作用机制相似，但在药学特性、有效性、安全性、经济性及其他属性方面均存在差异。因此，医疗机构亟需对其开展药品综合评价，为医疗机构药品遴选提供参考。为此，广东省药学会组织药学及临床专家针对5-HT3受体拮抗剂的静脉制剂特制定本专家共识，以帮助临床全面评价该类药物的特点。

**二、药品临床快速综合评价的方法与目的**

本专家共识参考2020 年《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》（以下简称“快速指南”）[10]，采用百分制量化评估，通过对5-HT3受体拮抗剂注射剂型的药学特性、有效性、安全性、经济性和其他属性等五个维度进行评价，旨在为医疗机构遴选药品与促进临床合理用药提供参考依据。

**三、药品评价与遴选指标和细则**

1.药学特性（20分）,主要从药品的适应证（3分）、药理作用（3分）、体内过程（3分）、药剂学与使用方法（6分）、一致性评价（5分）共5个方面考察待遴选药品药学特性。

资料来源：药品说明书，国家药品监督管理局网站（National Medical Products Administration, NMPA），药品注册资料，广州药品集团采购平台，中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology , CSCO）[9]、美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network , NCCN）[5]、美国肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology , ASCO）[11]、欧洲肿瘤学会（European Society for Medical Oncology , ESMO）[12]等权威组织发布的最新化疗CINV指南及中国药学会团体标准[13]、国家卫健委胃癌诊疗指南[14]，中英文数据库（Pubmed、Micromedex、DRUGS、Up to date、CNKI、万方等）等。

2.有效性（20分）,重点考察待遴选药品的临床使用效果,考察其在诊疗规范、临床指南、专家共识等相关权威专业资料中给出的推荐级别及临床科室使用的实际治疗效果。

资料来源：CSCO[9]、NCCN[5]、ASCO [11]、ESMO[12]等权威组织发布的最新化疗CINV指南及中国药学会团体标准[13]、国家卫健委胃癌诊疗指南[14]、CINV中国专家共识[15]、第四版PONV共识[16]。

3.安全性（20分）,重点考察待遴选药品在临床应用的安全属性,主要从药品的不良反应分级或不良事件通用术语标准-中文（CTCAE-V5.0）分级（7分）；特殊人群（7分）；药物相互作用（3分）和其他（3分）共４个方面进行考察。

资料来源：药品说明书，NMPA、美国食品药品监督管理局（U.S. Food and Drug Administration，FDA）、英国药品和保健产品管理局（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA）等政府网站发布的安全性信息和临床指南，中英文数据库（Pubmed、Micromedex、Up to date、CNKI、万方等）等。

4.经济性（20分）,本共识主要选择在广州药品集团采购平台、且生产企业在世界销量前50制药企业或在国家工业和信息化部医药工业百强榜排名最靠前的品种作为评价对象，考察待遴选药品与同通用名药物及主要适应证可替代药品的日均治疗费用差异。

资料来源：广州药品集团采购平台，药品价格查询日期为2022年11月15日。

5.其他属性（20分）,考察待遴选药品国家医保、国家基本药物目录的收录情况、贮藏条件、药品效期、全球使用情况和生产企业状况共6个方面的属性。

资料来源：药品说明书、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021年)》[17]、《国家基本药物目录(2018年版)》[18]、美国食品药品监督管理局网站（FDA）、欧洲药品管理局网站（EMA）、日本药品医疗器械管理局（PMDA）网站、2021年全球TOP50制药企业排行榜[19]和工信部2020年度中国医药工业百强榜[20]。

医疗机构药品评价与遴选量化记录表见表1。

表1. 医疗机构药品评价与遴选量化记录表

|  |  |
| --- | --- |
| **指标体系及权重系数** | **细则（指标信息和数据来源）** |
| 一、药学特性（20） |  |
| 适应证（3） | 3 临床必需，首选 |
| 2 临床需要，次选 |
| 1 可选药品较多 |
| 药理作用（3） | 3 临床疗效确切，作用机制明确 |
| 2 临床疗效确切，作用机制尚不十分明确 |
| 1 临床疗效一般，作用机制不明确 |
| 体内过程（3） | 3 体内过程明确，药动学参数完整 |
| 2 体内过程基本明确，药动学参数不完整 |
| 1 体内过程尚不明确，无药动学相关研究 |
| 药剂学和使用方法（6）  （可多选） | 1 主要成分及辅料明确 |
| 2 剂型适宜 |
| 1 给药剂量便于掌握 |
| 1 给药频次适宜 |
| 1 使用方便 |
| 一致性评价（5） | 5 原研药品/参比药品 |
| 3 通过一致性评价的仿制药品 |
| 1 非原研或未通过一致性评价药品 |
| 二、有效性（20） |  |
| 20 诊疗规范推荐(国家卫生行政部门） |
| 18 指南Ｉ级推荐（A级证据18，B级证据17，C级证据16，其他15） |
| 14 指南Ⅱ级及以下推荐（A级证据14，B级证据13，C级证据12，其他11） |
| 10 专家共识推荐 |
| 6 以上均无推荐 |
| 三、安全性（20） |  |
| 不良反应分级或CTCAE分级（7） | 7 症状轻微，无需治疗或CTC1级 |
| 6 症状较轻，需要干预或CTC2级 |
| 5 症状明显，需要干预或CTC3级 |
| 4 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率<0.1% |
| 3 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率（0.1%-1%） |
| 2 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率（>1%-10%） |
| 1 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率>10% |
| 特殊人群（7）  （可多选） | 2 儿童可用 |
| 1 老人可用 |
| 1 孕妇可用 |
| 1 哺乳期妇女可用 |
| 1肝功能异常可用 |
| 1肾功能异常可用 |
| 药物相互作用所致不良反应（3） | 3 轻中度：一般无需调整用药剂量 |
| 2 重度：需要调整剂量 |
| 1 禁忌：禁止在同一时段使用 |
| 其他（3）  （可多选） | 1 不良反应均为可逆性 |
| 1 无致畸、致癌 |
| 1 无特别用药警示 |
| 四、经济性（20） |  |
| 同通用名药品（5） | 5日均治疗费用最低 |
| 4日均治疗费用低于中位数 |
| 3日均治疗费用居中 |
| 2日均治疗费用高于中位数 |
| 1日均治疗费用最高 |
| 主要适应证可替代药品 | 15日均治疗费用最低 |
| （15） | 13日均治疗费用低于中位数 |
|  | 11日均治疗费用居中 |
|  | 9日均治疗费用高于中位数 |
|  | 7日均治疗费用最高 |
| 五、其他属性（20） |  |
| 国家医保（5） | 5 国家医保甲类,且没有支付限制条件 |
| 4 国家医保甲类,有支付限制条件 |
| 3 国家医保乙类/国家谈判药品,且没有支付限制条件 |
| 2 国家医保乙类/国家谈判药品,有支付限制条件 |
| 1 不在国家医保目录 |
| 基本药物（3） | 3 在《国家基本药物目录》,没有△要求 |
| 2 在《国家基本药物目录》,有△要求 |
| 1 不在《国家基本药物目录》 |
| 贮藏条件（3） | 3 常温贮藏 |
| 2.5常温贮藏,避光或遮光 |
| 2 阴凉贮藏 |
| 1.5 阴凉贮藏,避光或遮光 |
| 1 冷藏/冷冻贮藏 |
| 药品有效期（3） | 3 >36个月 |
| 2 24-36个月 |
| 1 <24个月 |
| 全球使用情况（3） | 3 美国、欧洲、日本均已上市 |
| 2 美国或欧洲或日本上市 |
| 1 美国、欧洲、日本均未上市 |
| 生产企业状况（3） | 3 生产企业为世界销量前50制药企业（美国制药经理人） |
| 2 生产企业在国家工业和信息化部医药工业百强榜 |
| 1 其他企业 |

“△”号表示药品应在具备相应处方资质的医师或在专科医师指导下使用，并加强使用监测和评价。

**四、5-HT3受体拮抗剂的评价和遴选**

评价范围：本共识评价的药品是已在中国上市的5-HT3受体拮抗剂静脉制剂，目前在国内广泛上市的有昂丹司琼、格拉司琼、雷莫司琼、多拉司琼、阿扎司琼、托烷司琼、帕洛诺司琼。考虑到本共识主要用于医院药品遴选参考，而广州药品集团采购平台无该类药物的原研/参比制剂，本次评价主要选择同通用名药品的生产企业为世界销量前50制药企业或在国家工业和信息化部医药工业百强榜排名最靠前的品种作为评价对象。具体情况详见表2。

表2.待评价的5-HT3受体拮抗剂静脉制剂基本信息

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 中文商品名 | 中文通用名 | 英文通用名 | 规格 | 生产厂家 |
| 欧贝 | 盐酸昂丹司琼注射液 | Ondansetron | 4ml:8mg | 齐鲁制药有限公司 |
| 感苏 | 盐酸阿扎司琼氯化钠注射液 | Azasetron | 50ml:10mg | 扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司 |
| 立必复 | 甲磺酸多拉司琼注射液 | Dolasetron | 5ml:100mg | 辽宁海思科制药有限公司 |
| / | 盐酸格拉司琼注射液 | Granisetron | 3ml:3mg | 齐鲁制药有限公司 |
| / | 盐酸雷莫司琼注射液 | Ramosetron | 2ml:0.3mg | 华北制药股份有限公司 |
| 维瑞特 | 盐酸托烷司琼注射液 | Tropisetron | 5ml:5mg | 江苏恒瑞医药股份有限公司 |
| / | 盐酸帕洛诺司琼注射液 | Palonosetron | 5ml:0.25mg | 江苏恒瑞医药股份有限公司 |

**1、药学特性评分**

1.1适应证评分：昂丹司琼、多拉司琼、格拉司琼、托烷司琼、帕洛诺司琼具有预防CINV和PONV两个适应证，其中昂丹司琼、格拉司琼、帕洛诺司琼在NCCN指南[5]、中国药学会团体标准[13]、ASCO指南[11]、CSCO指南[9]、ESMO指南[12]及国家卫健委胃癌诊疗指南[14]中均有推荐，高、中致吐风险化疗预防CINV的方案中不包含NK-1受体拮抗剂时，优先选择帕洛诺司琼，得3分，昂丹司琼和格拉司琼各得2.5分；托烷司琼除NCCN指南未提及外其他指南均有推荐，为次选得2分；阿扎司琼和雷莫司琼说明书均无PONV适应证，赋1分，甲磺酸多拉司琼注射液在多个指南中明确不再被推荐用于PONV防治，赋1分。

1.2药理作用评分：7种5-HT3受体拮抗剂临床疗效确切，作用机制明确，各种5-HT3受体拮抗剂具有不同的化学结构和受体结合亲和力。有研究显示，帕洛诺司琼与5-HT3的亲和力是第一代5-HT3受体拮抗剂的30-100倍[21-23]，且半衰期也明显更长（40小时），对化疗引起的急性和延迟性恶心呕吐疗效更确切[24-28]，赋3分，其他5-HT3受体拮抗剂各得2.5分。

1.3体内过程评分：昂丹司琼、多拉司琼、格拉司琼、雷莫司琼、托烷司琼和帕洛诺司琼体内过程明确，药动学参数完整为3分；阿扎司琼说明书未能完整描述体内过程，药动学参数不完整得2分。

1.4药剂学与使用方法评分：据药品说明书相关信息，昂丹司琼、阿扎司琼、多拉司琼、格拉司琼、托烷司琼和帕洛诺司琼的主要成分及原辅料明确得1分，雷莫司琼辅料不明确得0.8分；均为静脉制剂，昂丹司琼注射液可肌内注射或静脉注射，得1.5分，其他5-HT3受体拮抗剂注射剂仅能静脉给药，各得1分；多拉司琼剂量需根据体重调整，得0.5分，昂丹司琼、阿扎司琼、格拉司琼和雷莫司琼的当日剂量需根据疗效、患者反应情况调整追加，得0.8分，托烷司琼和帕洛诺司琼剂量均明确、宜掌握，各得1分；给药频次方面，多拉司琼和帕洛诺司琼均1次/日，得1分，昂丹司琼和格拉司琼根据情况1-3次/日，得0.5分，阿扎司琼、雷莫司琼和托烷司琼根据情况1-2次/日，得0.8分；本次评价的七种5-HT3受体拮抗剂均为注射剂型，使用方便方面各得1分。

1.5一致性评价评分：本共识纳入评价的昂丹司琼、格拉司琼和帕洛诺司琼均通过一致性评价，各得3分；但其他5-HT3受体拮抗剂均为非原研、未经过一致性评价的药品，各得1分。具体打分情况详见表3。

表3. 5-HT3受体拮抗剂注射剂的药学特性评分

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **药学特性（20分）** | | | **评分标准** | **昂丹司琼** | **阿扎司琼** | **多拉司琼** | **格拉司琼** | **雷莫司琼** | **托烷司琼** | **帕洛诺司琼** |
| 适应症 | 临床必需，首选 | | 3 | 2.5 |  |  | 2.5 |  |  | 3 |
| 临床需要，次选 | | 2 |  |  |  |  |  | 2 |  |
| 可选药品较多 | | 1 |  | 1 | 1 |  | 1 |  |  |
| 药理作用 | 临床疗效确切，作用机制明确 | | 3 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 3 |
| 临床疗效确切，作用机制尚不十分明确 | | 2 |  |  |  |  |  |  |  |
| 临床疗效一般，作用机制不明确 | | 1 |  |  |  |  |  |  |  |
| 体内过程 | 体内过程明确，药动学参数完整 | | 3 | 3 |  | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 体内过程基本明确，药动学参数不完整 | | 2 |  | 2 |  |  |  |  |  |
| 体内过程尚不明确，无药动学相关研究 | | 1 |  |  |  |  |  |  |  |
| 药剂学和使用方法  （可多选） | 主要成分及辅料明确 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0.8 | 1 | 1 |
| 剂型适宜 | | 2 | 1.5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 给药剂量便于掌握 | | 1 | 0.8 | 0.8 | 0.5 | 0.8 | 0.8 | 1 | 1 |
| 给药频次适宜 | | 1 | 0.5 | 0.8 | 1 | 0.5 | 0.8 | 0.8 | 1 |
| 使用方便 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 一致性评价 | 原研药品/参比药品 | | 5 |  |  |  |  |  |  |  |
| 通过一致性评价的仿制药品 | | 3 | 3 |  |  | 3 |  |  | 3 |
| 非原研或未通过一致性评价药品 | | 1 |  | 1 | 1 |  | 1 | 1 |  |
| 药学特性评分 | |  |  | 15.8 | 11.1 | 12.0 | 15.3 | 11.9 | 13.3 | 17.0 |

**2、 有效性评分**

静脉用5-HT3受体拮抗剂在各指南和共识中的推荐如表4。2019CSCO指南[9]对中、高致吐化疗方案推荐5-HT3受体拮抗剂预防CINV（I级推荐，1A类证据），除多拉司琼注射液外均可选择；2021中国药学会团体标准[13]也进行了同样的推荐（A类推荐，1b级证据）；2022NCCN指南[5]对于高度致吐化疗方案推荐以下任一种5-HT3受体拮抗剂防治CINV：昂丹司琼、格拉司琼、帕洛诺司琼（I类证据）；2022国家卫健委胃癌诊疗指南[14]推荐术后预防恶心呕吐可选择昂丹司琼、多拉司琼、格拉司琼、托烷司琼、帕洛诺司琼等5-HT3受体拮抗剂。昂丹司琼、格拉司琼和帕洛诺司琼在8个指南/共识中均有推荐，予18分；托烷司琼有7个指南/共识推荐，予17分；雷莫司琼有5个指南/共识推荐，予16分；阿扎司琼有3个指南/共识推荐，予15分。多拉司琼注射液在各指南中[5,9,11-13]均不推荐用于CINV，但是CINV中国专家共识[15]中有推荐，得10分。具体打分情况见表5.

表4.静脉用5-HT3受体拮抗剂在各指南和共识中的推荐情况

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **指南/共识** | **昂丹司琼** | **阿扎司琼** | **多拉司琼** | **格拉司琼** | **雷莫司琼** | **托烷司琼** | **帕洛诺司琼** |
| NCCN2022.V2[5] | **√** | - | **×** | **√** | - | - | **√** |
| 国家卫健委胃癌诊疗指南（2022）[14] | **√** | - | **√** | **√** | - | **√** | **√** |
| 中国药学会团体标准（2021）[13] | **√** | **√** | **×** | **√** | **√** | **√** | **√** |
| ASCO指南（2020）[11] | **√** | - | **×** | **√** | **√** | **√** | **√** |
| CSCO指南（2019）[9] | **√** | **√** | **×** | **√** | **√** | **√** | **√** |
| MASCC/ESMO指南（2016）[12] | **√** | - | **×** | **√** | - | **√** | **√** |
| CINV中国专家共识（2019）[15] | **√** | **√** | **√** | **√** | **√** | **√** | **√** |
| 第4版PONV共识（2020）[16] | **√** | - | **√** | **√** | **√** | **√** | **√** |

注：“**√**”表示有推荐**；“×”**表示不推荐**；“**-”表示未提及。

表5.静脉用5-HT3受体拮抗剂的有效性评分

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **有效性（20分）** | **评分**  **标准** | **昂丹**  **司琼** | **阿扎**  **司琼** | **多拉**  **司琼** | **格拉**  **司琼** | **雷莫**  **司琼** | **托烷**  **司琼** | **帕洛诺司琼** |
| 诊疗规范推荐(国家卫生行政部门） | 20 |  |  |  |  |  |  |  |
| 指南I级推荐（A级证据18，B级证据17，C级证据16，其他15） | 18 | 18 | 15 |  | 18 | 16 | 17 | 18 |
| 指南II级及以下推荐（A级证据14， B级证据13，C级证据12，其他11） | 14 |  |  |  |  |  |  |  |
| 专家共识推荐 | 10 |  |  | 10 |  |  |  |  |
| 以上均无推荐 | 6 |  |  |  |  |  |  |  |
| 有效性评分 |  | 18 | 15 | 10 | 18 | 16 | 17 | 18 |

**3、 安全性评分**

3.1不良反应分级或CTCAE分级评分：此类药品通常耐受良好，常见不良反应为轻度头痛，发生率为2%~20%，无力和便秘的发生率为1%~11%，头晕发生率约为10%[29-31]。心电图间期改变是第一代5-HT3受体拮抗剂的类效应，大多轻微且没有临床意义[32-34]。但多拉司琼注射液有引起致命性恶性心律失常（尖端扭转型室性心动过速）的报道[35,36]，症状严重，危及生命，发生率<0.1%[15]，得4分；多拉司琼注射液以外的6种5-HT3受体拮抗剂的不良反应症状较轻，属于不良反应事件评价标准（CTCAE）２级，或需要临床干预，其中,有研究显示帕洛诺司琼与第一代5-HT3受体拮抗剂相比安全性较高[15,37]，得分为６分，其他5-HT3受体拮抗剂得分5.5分。

3.2特殊人群评分：说明书中有明确提及儿童使用情况的有昂丹司琼、多拉司琼、格拉司琼、托烷司琼、帕洛诺司琼，帕洛诺司琼1个月以上均可用，得2分，昂丹司琼6个月以上可用，得1.8分,多拉司琼、格拉司琼和托烷司琼2岁以上可用，得1.5分，阿扎司琼、雷莫司琼尚不明确为0分；均可在老年人群中使用，但阿扎司琼和雷莫司琼可能需根据患者实际状况调整剂量，得0.5分，其他5-HT3受体拮抗剂无需调整均得1分；对于孕妇，阿扎司琼和雷莫司琼资料不完整，昂丹司琼、多拉司琼、格拉司琼、帕洛诺司琼、托烷司琼的FDA妊娠分级均为B级，说明书均提示：非临床需要时不宜使用，2016SOGC指南[38]提出：尽管妊娠期使用昂丹司琼存在安全隐患，但当其他止吐药物无效时，昂丹司琼可作为妊娠期严重恶心和呕吐的辅助治疗（II-1C），2018ACOG指南[39]也做出了类似推荐，所以昂丹司琼得0.5分，考虑到其他5-HT3受体拮抗剂用于妊娠期的依据不足，且2022中国药学会团体标准[13]均明确禁用或不宜使用，所以均得0分；对于哺乳期妇女，昂丹司琼为L2级，多拉司琼、格拉司琼、托烷司琼、帕洛诺司琼均为L3级，鉴于说明书及指南[13,39]均建议接受5-HT3受体拮抗剂期间停止哺乳，均予0分；肝功能异常时，阿扎司琼、多拉司琼、格拉司琼、帕洛诺司琼无需调整剂量得1分，昂丹司琼、托烷司琼在肝功能中重度损害时需调整剂量得0.5分，雷莫司琼在肝功能异常时尚不明确得0分；肾功能异常时，昂丹司琼、多拉司琼、格拉司琼、帕洛诺司琼无需调整剂量得1分，阿扎司琼和托烷司琼应调整剂量得0.5分，雷莫司琼尚不明确得0分。

3.3药物相互作用所致不良反应评分：根据药品说明书和Micromedex相关信息，5-HT3受体拮抗剂与盐酸阿扑吗啡合用，可能会出现严重的低血压和意识丧失，应禁止合用；禁忌与胺碘酮、索他洛尔联合应用，可能增加QT间期延长及心律失常风险；联合应用其他5-HT类药物时5-羟色胺综合征风险增加。7种5-HT3受体拮抗剂均有禁忌，各得1分。

3.4其他评分：7种5-HT3受体拮抗剂不良反应均部分可逆，各得0.5分。临床上虽无5-HT3受体拮抗剂致畸、致癌等相关报道，但药品说明书中的动物毒理学研究显示多拉司琼、格拉司琼、托烷司琼和帕洛诺司琼均有大剂量使用增加肿瘤风险的可能，各得0.5分，其他5-HT3受体拮抗剂的毒理学研究显示未出现致畸、致癌，得1分；参考国家药监局不良反应中心向外公布的药物警戒信息中，昂丹司琼有4条安全警示[40-43]，多拉司琼有1条安全警示[44]，另外MHRA警示静脉注射用昂丹司琼有剂量依赖性QT间期延长的风险[45]，FDA警示多拉司琼注射液可能增加心律失常的风险[44]，Health Canada警示多拉司琼等5-HT阻断剂有导致5-羟色胺综合征的风险[46]，各得0分，其他5-HT3受体拮抗剂均无特别用药警示，但说明书提示也有以上风险，各得0.5分。具体打分情况详见表6。

表6.静脉用5-HT3受体拮抗剂的安全性评分

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **安全性**  **（20分）** |  | **评分标准** | **昂丹**  **司琼** | **阿扎**  **司琼** | **多拉**  **司琼** | **格拉司琼** | **雷莫司琼** | **托烷司琼** | **帕洛诺司琼** |
| 不良反应分级或CTCAE分级 | 症状轻微，无需治疗或CTC1级 | 7 |  |  |  |  |  |  |  |
| 症状较轻，需要干预或CTC2级 | 6 | 5.5 | 5.5 |  | 5.5 | 5.5 | 5.5 | 6 |
| 症状明显，需要干预或CTC3级 | 5 |  |  |  |  |  |  |  |
| 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率＜0.1% | 4 |  |  | 4 |  |  |  |  |
| 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率0.1%-1% | 3 |  |  |  |  |  |  |  |
| 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率＞1%-10% | 2 |  |  |  |  |  |  |  |
| 症状严重，危及生命或CTC4-5级，发生率＞10% | 1 |  |  |  |  |  |  |  |
| 特殊人群  （可多选） | 儿童可用 | 2 | 1.8 | 0 | 1.5 | 1.5 | 0 | 1.5 | 2 |
| 老人可用 | 1 | 1 | 0.5 | 1 | 1 | 0.5 | 1 | 1 |
| 孕妇可用 | 1 | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 哺乳期妇女可用 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝功能异常可用 | 1 | 0.5 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0.5 | 1 |
| 肾功能异常可用 | 1 | 1 | 0.5 | 1 | 1 | 0 | 0.5 | 1 |
| 药物相互作用所致不良反应 | 轻中度：一般无需调整用药剂量 | 3 |  |  |  |  |  |  |  |
| 重度：需要调整剂量 | 2 |  |  |  |  |  |  |  |
| 禁忌：禁止在同一时段使用 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 其他  （可多选） | 不良反应均为可逆性 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 无致畸、致癌 | 1 | 1 | 1 | 0.5 | 0.5 | 1 | 0.5 | 0.5 |
| 无特别用药警示 | 1 | 0 | 0.5 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 安全性评分 | |  | 12.8 | 10.5 | 10.5 | 12.5 | 9 | 11.5 | 13.5 |

**4、 经济性评分**

4.1同通用名药品间日均治疗费用的比较

因各种5-HT3受体拮抗剂在防治CINV和PONV时的剂量不同，且CINV防治剂量均高于PONV剂量，故以WHO的ATC/DDD体系对应限定日剂量（Defined Daily Dose，DDD）及说明书日均治疗剂量、止吐药指南推荐为参考，标定防治CINV约同等药效的药物日均使用量，7种5-HT3受体拮抗剂标定后治疗量分别为：昂丹司琼16mg，阿扎司琼10mg，多拉司琼100mg，格拉司琼3mg，雷莫司琼0.3mg，托烷司琼5mg，帕洛诺司琼0.25mg。日均费用均以广州药品集团采购平台的价格计算（药品价格查询日期为2022年11月15日），取值保留小数点后两位，昂丹司琼为62.56元/日，阿扎司琼为45.50元/日，多拉司琼为66.82元/日，格拉司琼为85.00元/日，雷莫司琼为29.90元/日，托烷司琼为18.49元/日，帕洛诺司琼为45.04元/日。将广州药品集团采购平台中同通用名的药品按价格高低排序并以中位数为参照值进行等比例赋分，其中昂丹司琼、格拉司琼和雷莫司琼的日均治疗费用均高于中位数，各得2分，阿扎司琼接近中位数，得3分，帕洛诺司琼和托烷司琼高于中位数，根据排序情况分别得4分、4.5分；多拉司琼为独家品种，得5分。

4.2主要适应证可替代药品日均治疗费用的比较

计算广州药品集团采购平台的所有5-HT3受体拮抗剂注射剂的日均治疗费用中位数，为49.36元/日。价格由低到高排序，并以中位数为参照值进行等比例差值赋分，昂丹司琼、多拉司琼、格拉司琼均高于中位数，分别得10.2分、9.9分、9.2分；阿扎司琼、雷莫司琼、托烷司琼和帕洛诺司琼均低于中位数，分别得11.3分、12.4分、13.8分、11.4分。经济性评分具体打分情况详见表7。

表7.5-HT3受体拮抗剂注射剂型用于CINV的经济性评分

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **经济性（20分）** | | **评分标准** | **昂丹**  **司琼** | **阿扎司琼** | **多拉**  **司琼** | **格拉司琼** | **雷莫**  **司琼** | **托烷司琼** | **帕洛诺司琼** |
| 日均剂量 | CINV（mg） |  | 8-32 | 10-20 | 100 | 3-9 | 0.3-0.6 | 5 | 0.25 |
| PONV（mg） |  | 4 | / | 12.5 | 0.35-3 | 0.3 | 2 | 0.075 |
| DDD（mg） |  | 16 | 10 | 100 | 3 | 0.3 | 5 | 0.25 |
| 同通用名药品日均费用 | 日均治疗费用最低 | 5 |  |  | 5 |  |  |  |  |
| 日均治疗费用低于中位数 | 4 |  |  |  |  |  | 4.5 | 4.0 |
| 日均治疗费用居中 | 3 |  | 3 |  |  |  |  |  |
| 日均治疗费用高于中位数 | 2 | 2 |  |  | 2 | 2 |  |  |
| 日均治疗费用最高 | 1 |  |  |  |  |  |  |  |
| 主要适应证可替代药品日均费用 | 日均治疗费用最低 | 15 |  |  |  |  |  |  |  |
| 日均治疗费用低于中位数 | 13 |  | 11.3 |  |  | 12.4 | 13.8 | 11.4 |
| 日均治疗费用居中 | 11 |  |  |  |  |  |  |  |
| 日均治疗费用高于中位数 | 9 | 10.2 |  | 9.9 | 9.2 |  |  |  |
| 日均治疗费用最高 | 7 |  |  |  |  |  |  |  |
| 经济性评分 | |  | 12.2 | 14.3 | 14.9 | 11.2 | 14.4 | 18.3 | 15.4 |

**5、其他属性评分**

5.1国家医保评分：昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼和帕洛诺司琼注射剂均为乙类医保，有支付限制条件，得2分；甲磺酸多拉司琼注射液为2021协议期内谈判药品，有支付限制条件，得2分；阿扎司琼和雷莫司琼均不在医保目录[17]，得1分。

5.2基本药物评分：5-HT3受体拮抗剂注射剂均不在《国家基本药物目录》[18]，得1分。

5.3贮藏条件评分：昂丹司琼、多拉司琼、格拉司琼、雷莫司琼、托烷司琼和帕洛诺司琼注射剂为30℃以下避光或遮光密闭保存，得2.5分；阿扎司琼注射剂为遮光，密闭、阴凉处保存，得1.5分。

5.4药品有效期评分：昂丹司琼、多拉司琼、格拉司琼、雷莫司琼、托烷司琼和帕洛诺司琼的药品有效期均为24个月，故得分均为2分；阿扎司琼注射剂有效期为18个月，得1分。

5.5全球使用情况评分：昂丹司琼、格拉司琼、帕洛诺司琼注射剂在美国、欧洲和日本均已上市；托烷司琼在欧洲上市，阿扎司琼和雷莫司琼均在日本上市；多拉司琼曾在美国上市，但目前已撤市。考虑到本次纳入评价的5-HT3受体拮抗剂均为国产仿制药品，均未在美国、欧洲和日本上市，各得1分。

5.6生产企业状况评分：托烷司琼和帕洛诺司琼的生产企业为世界销量前50制药企业（美国制药经理人）第32名，得2.4分；阿扎司琼的生产企业在工信部医保工业百强榜第2名，得2分，昂丹司琼和格拉司琼的生产企业在第9名，得2分，雷莫司琼的生产企业排名27，得1.8分，多拉司琼的生产企业排名80，得1.3分。其他属性具体打分情况详见表8。

表8.静脉用5-HT3受体拮抗剂的其他属性评分

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 其他属性 |  | 评分标准 | 昂丹司琼 | 阿扎司琼 | 多拉司琼 | 格拉司琼 | 雷莫司琼 | 托烷司琼 | 帕洛诺司琼 |
| 国家医保 | 国家医保甲类，且没有支付限制条件 | 5 |  |  |  |  |  |  |  |
| 国家医保甲类，有支付限制条件 | 4 |  |  |  |  |  |  |  |
| 国家医保乙类/国家谈判药品，且没有支付限制条件 | 3 |  |  |  |  |  |  |  |
| 国家医保乙类/国家谈判药品，有支付限制条件 | 2 | 2 |  | 2 | 2 |  | 2 | 2 |
| 不在国家医保目录 | 1 |  | 1 |  |  | 1 |  |  |
| 基本药物 | 在《国家基本药物目录》，没有△要求 | 3 |  |  |  |  |  |  |  |
| 在《国家基本药物目录》，有△要求 | 2 |  |  |  |  |  |  |  |
| 不在《国家基本药物目录》 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 贮藏条件 | 常温贮藏 | 3 |  |  |  |  |  |  |  |
| 常温贮藏，避光或遮光 | 2.5 | 2.5 |  | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| 阴凉贮藏 | 2 |  |  |  |  |  |  |  |
| 阴凉贮藏，避光或遮光 | 1.5 |  | 1.5 |  |  |  |  |  |
| 冷藏/冷冻贮藏 | 1 |  |  |  |  |  |  |  |
| 药品有效期 | ＞36个月 | 3 |  |  |  |  |  |  |  |
| 24~36个月 | 2 | 2 |  | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| ＜24个月 | 1 |  | 1 |  |  |  |  |  |
| 全球使用情况 | 美国、欧洲、日本均已上市 | 3 |  |  |  |  |  |  |  |
| 美国或欧洲或日本上市 | 2 |  |  |  |  |  |  |  |
| 美国、欧洲、日本均未上市 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 生产企业状况 | 生产企业为世界销量前50制药企业（美国制药经理人） | 3 |  |  |  |  |  | 2.4 | 2.4 |
| 生产企业在国家工业和信息化部医药工业百强榜 | 2 | 2 | 2 | 1.3 | 2 | 1.8 |  |  |
| 其他企业 | 1 |  |  |  |  |  |  |  |
| 其他属性得分 |  | 20 | 10.5 | 7.5 | 9.8 | 10.5 | 9.3 | 10.9 | 10.9 |

**五、静脉用5-HT3受体拮抗剂五维度总体评分结果总结**

对七种5-HT3受体拮抗剂静脉制剂各维度评分进行汇总（见表9），并制作雷达图（见图1），结果表明：在药学特性方面，经过一致性评价的帕洛诺司琼、昂丹司琼和格拉司琼注射液占有优势，评分由高到低排序为：帕洛诺司琼>昂丹司琼>格拉司琼>托烷司琼>多拉司琼>雷莫司琼>阿扎司琼；有效性方面，根据目前指南和共识推荐情况，帕洛诺司琼~昂丹司琼~格拉司琼>托烷司琼>雷莫司琼>阿扎司琼>多拉司琼；安全性方面，帕洛诺司琼优于第一代5-HT3受体拮抗剂，评分由高到低排序为：帕洛诺司琼>昂丹司琼>格拉司琼>托烷司琼>阿扎司琼~多拉司琼>雷莫司琼；经济性方面，据广州GPO平台价格，托烷司琼注射液在日均治疗费用方面占有优势；其他属性方面，医保目录内的昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼、帕洛诺司琼具有一定优势。

从综合得分来看，帕洛诺司琼注射液总得分74.8，在7种5-HT3受体拮抗剂中得分最高，得益于帕洛诺司琼在药学特性、有效性、安全性、其他属性等方面的突出优势。其余排名依次为托烷司琼、昂丹司琼、格拉司琼、雷莫司琼、阿扎司琼和多拉司琼。值得注意的是，帕洛诺司琼由于消除半衰期较长（40小时），通常单次使用后可满足3日化疗方案预防CINV的需求，而其他5-HT3受体拮抗剂消除半衰期较短，必要时需在化疗结束后2天继续使用。若按3日疗程费用计算，帕洛诺司琼的经济性得分也优于第一代5-HT3受体拮抗剂。

新药引进时，可根据评价结果，确定是否引进；在调整药品时，如医疗机构5-HT3受体拮抗剂较多（≥3种）时，可根据得分排名，并结合药物特点及临床使用场景进行药物遴选，得分较低的药品，建议暂时保留或调出。

需要注意的是，本次评价的静脉用5-HT3受体拮抗剂均为国产仿制药品，除帕洛诺司琼、昂丹司琼和格拉司琼注射液外，其他四种5-HT3受体拮抗剂均未经过一致性评价（目前尚无经过一致性评价的品种，见附表），而对有效性和安全性的评价依据多来源于原研药品，故在药学特性方面对是否为原研药或一致性评价进行了区分，后续可根据更多的临床研究结果动态调整评价结果；国产仿制药与原研药相比价格方面占有优势，考虑到全国各地区采购平台的药品中标价格可能不同，可参考此评价标准动态调整。此外，对于5-HT3受体拮抗剂的新药、其他仿制药，建议参考此评价标准完善说明书资料及各类属性的证据，以供后续医疗结构进行更科学、客观、真实的药品快速综合评价和遴选。

表9.七种5-HT3受体拮抗剂注射剂的评价得分结果

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 评价维度 | 昂丹  司琼 | 阿扎  司琼 | 多拉  司琼 | 格拉  司琼 | 雷莫  司琼 | 托烷  司琼 | 帕洛诺司琼 |
| 药学特性 | 15.8 | 11.1 | 12 | 15.3 | 11.9 | 13.3 | 17 |
| 有效性 | 18 | 15 | 10 | 18 | 16 | 17 | 18 |
| 安全性 | 12.8 | 10.5 | 10.5 | 12.5 | 9 | 11.5 | 13.5 |
| 经济性 | 12.2 | 14.3 | 14.9 | 11.2 | 14.4 | 18.3 | 15.4 |
| 其他属性 | 10.5 | 7.5 | 9.8 | 10.5 | 9.3 | 10.9 | 10.9 |
| 总分 | 69.3 | 58.4 | 57.2 | 67.5 | 60.6 | 71 | 74.8 |

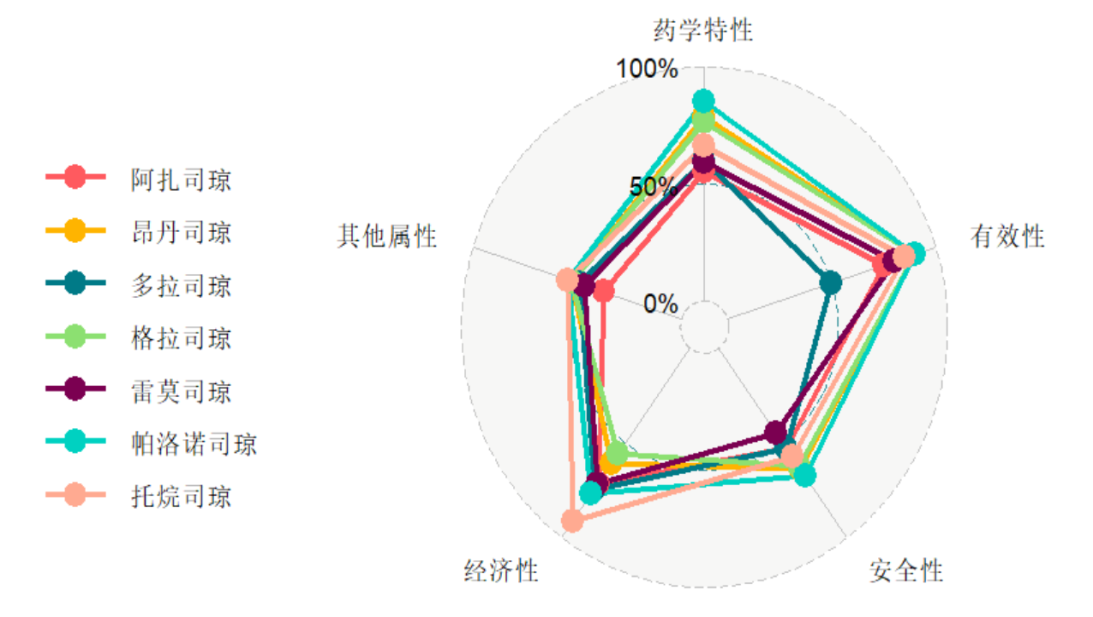


图1. 七种5-HT3受体拮抗剂注射剂的各维度评分雷达图

**参考文献**

[1] 国务院办公厅, 关于印发“十四五”国民健康规划的通知[EB/OL].国办发〔2022〕11号.（2022年5月20日）. http://www.gov.cn/zhengce/content/2022-05/20/content\_5691424.htm

[2]国家卫生健康委, 关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知[EB/OL]. 国卫药政函〔2019〕80号.（2019年4月3日）. http://www.nhc.gov.cn/yaozs/pqt/201904/31149bb1845e4c019a04f30c0d69c2c9.shtml

[3] 国家卫生健康委办公厅,关于规范开展药品临床综合评价工作的通知[EB/OL].国卫办药政发〔2021〕16号.（2021-07-29）. http://wsjkw.hebei.gov.cn/zcfg2/380991.jhtml.

[4]广东省卫生健康委办公室.关于印发《广东省药品临床综合评价实施方案（试行）》的通知[EB].粤卫办药政函〔2021〕15号.（2021-12-14）.

[5] National Comprehensive Cancer Network(NCCN).NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.Antiemesis(Version2.2022)[EB/OL].[2022-3-23]. <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf>

[6]Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers[J]. Anesthesiology, 1999,91(3):693-700

[7] Richardson JL, Marks G, Levine A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy[J]. J Clin Oncol, 1988,6(11):1746-1752

[8] Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting[J]. N Engl J Med, 2016,374(14):1356-1367.

[9]中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会（CSCO）抗肿瘤治疗相关恶心呕吐预防和治疗指南（2019.V1.0）[M].北京：人民卫生出版社，2019:39-43

[10] 赵志刚,董占军,刘建平.中国医疗机构药品评价与遴选快速指南[J].医药导报,2020,39(11): 1457-1465.

[11]Antiemetics: ASCO Guideline Update[J]. J Clin Oncol, 2020,38(24):2782-2797

[12] Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients[J]. Ann Oncol, 2016,27(suppl 5):v119-v133.

[13] 中国药学会医院药学专业委员会.中国药学会团体标准（T/CPHARMA006-2021）-化疗所致恶心呕吐的药物防治指南[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(05):457-473

[14] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发肿瘤和血液病相关病种诊疗指南（2022年版）的通知[EB/OL]. 国卫办医函〔2022〕104号.(2022-04-11).http://www.nhc.gov.cn /yzygj/s7659/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml.附件：胃癌诊疗指南(2022年版)

[15] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会，中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会.肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(11):16-26

[16]Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting[J]. Anesth Analg, 2020,131(2):411-448.

[17]关于印发国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020 年)的通知[EB/OL].医保发〔2020〕53号.(2020-12-28) http://www.nhsa.gov.cn/art/2020/12/28/art\_37\_4220.html.

[18]关于印发国家基本药物目录（ 2018 年版）的通知[EB/OL].国卫药政发〔2018〕31号. (2018-10-25).

<http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>.

[19] 美国制药经理人.2021年全球TOP50制药企业排行榜 [EB/OL]( 2022-05-20). http://www.zgyhys.org/bencandy.php?fid=75&id=4673#\_bdtz\_.

[20] 中国医药工业信息中心.工信部2020年度中国医药工业百强榜 [EB/OL]( 2022-05-20). <http://m.cpema.org/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=30&id=7604>.

[21] Navari RM. Palonosetron: a second generation 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009,5(12):1577-1586.

[22] Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT3 receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy[J]. Drugs, 1998,55(2):173-189.

[23] Hothersall JD, Moffat C, Connolly CN. Prolonged inhibition of 5-HT₃ receptors by palonosetron results from surface receptor inhibition rather than inducing receptor internalization[J]. Br J Pharmacol, 2013,169(6):1252-1262.

[24] 张田, 李超, 倪倩,等. 5-HT3受体拮抗剂预防高度化疗所致急性恶心呕吐的网状Meta分析[J]. 中国药学杂志,2019,54(14):1194-1202.

[25] Tang DH, Malone DC. A network meta-analysis on the efficacy of serotonin type 3 receptor antagonists used in adults during the first 24 hours for postoperative nausea and vomiting prophylaxis[J]. Clin Ther, 2012,34(2):282-294.

[26] Botrel TE, Clark OA, Clark L, et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT3R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis[J]. Support Care Cancer, 2011,19(6):823-832.

[27] Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1):CD006272.

[28] Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT3-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis[J]. Support Care Cancer, 2007,15(9):1023-1033.

[29] Perez EA, Hesketh P, Sandbach J, et al. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, double-blind, randomized parallel study[J]. J Clin Oncol, 1998,16(2):754-760

[30] Longstreth GF, Hesketh MJ. Characteristics of antiemetic drugs[DB/OL]. UptoDate[2021-7-19]

[31] Navari RM. 5-HT3 receptors as important mediators of nausea and vomiting due to chemotherapy[J]. Biochim Biophys Acta, 2015,1848(10 Pt B):2738-2746.

[32] Navari RM, Koeller JM. Electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine3 receptor antagonists[J]. Ann Pharmacother, 2003,37(9):1276-1286.

[33] Pinarli FG, Elli M, Dagdemir A, et al. Electrocardiographic findings after 5-HT3 receptor antagonists and chemotherapy in children with cancer[J]. Pediatr Blood Cancer, 2006,47(5):567-571.

[34] Keller GA, Ponte ML, Di Girolamo G. Other drugs acting on nervous system associated with QT-interval prolongation[J]. Curr Drug Saf, 2010,5(1):105-111.

[35] Turner S, Mathews L, Pandharipande P, et al. Dolasetron-induced torsades de pointes[J]. J Clin Anesth, 2007,19(8):622-625.

[36] US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with use of Anzemet (dolasetron mesylate) [EB/OL]. [https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-abnormal-heart-rhythms-associated-use-anzemet-dolasetron-mesylate[2010-12-17](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-abnormal-heart-rhythms-associated-use-anzemet-dolasetron-mesylate%5b2010-12-17)]

[37]Popovic M, Warr DG, Deangelis C, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Support Care Cancer, 2014,22(6):1685-1697.

[38] Campbell K, Rowe H, Azzam H, et al. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2016,38(12):1127-1137.

[39] Erick M, Cox JT, Mogensen KM. ACOG Practice Bulletin 189: Nausea and Vomiting of Pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2018,131(5):935.

[40]国家药品监督管理局. 英国警示在怀孕的前12周使用昂丹司琼会增加胎儿的少量唇腭裂风险[EB/OL]. 药物警戒快讯第2期（总第202期），发布日期：2020-04-16. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20200416142801810.html>

[41] 国家药品监督管理局.美国FDA更新昂丹司琼可引起心律异常的安全性信息[EB/OL]. 药物警戒快讯 2011年第11期（总第103期）,发布日期：2011-12-12. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20111212120001790.html>

[42] 国家药品监督管理局.美国发布昂丹司琼引起QT间期延长的警示信息[EB/OL]. 药物警戒快讯 2012年第8期（总第112期）,发布日期：2012-08-10. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20120810120001305.html>

[43] 国家药品监督管理局. 美国将撤市32mg静注剂量的昂丹司琼[EB/OL]. 药物警戒快讯 2013年第1期（总第117期）,发布日期：2013-01-23. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20130123120001981.html>

[44] 国家药品监督管理局. 美国FDA警告多拉司琼注射剂的心律失常风险[EB/OL]. 药物警戒快讯 2011年第1期（总第93期）,发布日期：2011-01-30. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ywjjkx/20110130120001890.html>

[45] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Ondansetron for intravenous use: dose-dependent QT interval prolongation[EB/OL].（2014-12-11）. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ondansetron-for-intravenous-use-dose-dependent-qt-interval-prolongation>

[46] Health Canada. Summary Safety Review - Serotonin blocking drugs (serotonin antagonists) ALOXI® (palonosetron), ANZEMET® (dolasetron), KYTRIL® (granisetron) and generics, and ZOFRAN® (ondansetron) and generics - Serotonin Syndrome[EB/OL].（2014-05-14）.https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00059

附表：5-HT3受体拮抗剂的原研药/参比制剂、一致性评价情况

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 中文通用名 | 英文通用名 | 中文商品名 | 英文商品名 | 规格 | 参比制剂/原研药 | 来源 | 通过一致性评价的厂家 |
| 盐酸昂丹司琼片（1992，FDA） | Ondansetron Hydrochloride Tablets | 枢复宁 | Zofran | 4mg；8mg | Novartis Pharmaceuticals Corp（国内未上市） | 参比制剂目录第七批、第四十一批 | 齐鲁制药有限公司 |
| 盐酸昂丹司琼注射液（1991，FDA） | Ondansetron Hydrochloride Injection | 枢复宁 | Zofran | 2ml:4mg；4ml:8mg | Novartis Pharma Schweiz Ag；GlaxoSmithKline（国内上市原研） | 第二十一批征求意见稿 | 齐鲁制药有限公司；福安药业集团宁波天衡；北京世桥生物制药优先公司；哈尔滨三联药业 |
| 昂丹司琼口溶膜（2010，FDA） | Ondansetron Oral Soluble Film |  | Zuplenz | 4mg；8mg | Midatech Pharma Us Inc（国内未进口原研） | 参比制剂目录第二十一批 | 江苏恒瑞 |
| 盐酸阿扎司琼注射（1995，日本） | azasetron hydrochloride Injection | 苏罗同 | Serotone | 2ml:10mg | Welfide Corp（国内未上市） | 国内无仿制药参比制剂 | 无 |
| 甲磺酸多拉司琼片（1997,欧盟，FDA） | DOLASETRON MESYLATE TABLET |  | ANZEMET | 50mg | VALIDUS PHARMS（国内未上市） | 美国橙皮书 | 无 |
| 甲磺酸多拉司琼注射液（1997,欧盟，FDA） | DOLASETRON MESYLATE INJECTION |  | ANZEMET | 100mg/5ml；12.5mg/0.625ml | VALIDUS PHARMS（已退市） | 美国橙皮书 | 无 |
| 盐酸格拉司琼注射液（1993，FDA） | Granisetron Hydrochloride injection | 凯特瑞 | KYTRIL | 1mg/ml | Roche/Atnahs Pharma Netherlands B.V.（未进口原研） | 参比制剂目录第二十六批 | 齐鲁制药；成都倍特得诺药业 |
| 盐酸格拉司琼片（1995，FDA） | Granisetron Hydrochloride Tablets | 凯特瑞 | KYTRIL | 1mg | Atnahs Pharma Netherlands B.V.（国内未进口原研） | 参比制剂目录第三十二批 | 无 |
| 格拉司琼透皮贴片（2008，FDA） | Granisetron Transdermal Patches |  |  | 34.3mg/52cm2（释药量3.1mg/24h） | ProStrakan(国内上市原研) | 参比制剂目录第四十二批 | 无 |
| 盐酸雷莫司琼注射液（1996，日本） | Ramosetron Hydrochloride Injection | 奈西雅 | Nasea | 2ml：0.3mg | LTL ファーマ株式会社（未进口原研）；安斯泰来制药（中国）有限公司 | 参比制剂目录第二十三批 | 无（重庆莱美药业2022-04-13申报） |
| 盐酸托烷司琼注射液（1993，德国；1997，欧盟） | Tropisetron Hydrochloride Injection | 欧必亭 | Novaban | 1mg/ml | ALKOPHARMA Sàrl（未进口原研）；Novartis Pharma Schweiz AG（国内上市原研，但目前全球退市） | 第二十三批\_征求意见稿 | 无（西南药业、山东齐都药业2019申报 |
| 盐酸托烷司琼胶囊（1993，德国） | Tropisetron Hydrochloride capsule |  | Novaban | 5mg | PRIMIUS LAB；NOVARTIS PHARMA AG（国内未上市原研） |  | 无 |
| 盐酸帕洛诺司琼注射液（2005，欧盟；2008，FDA） | Palonosetron Hydrochloride Injection | 阿洛西 | Aloxi | 5mL: 0.25mg | Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd；  Lee’s Pharmaceutical（HK）Ltd（国内上市原研） | 参比制剂目录第二十三批，第二十六批 | 江苏奥赛康；上海华源；重庆华邦；齐鲁制药；正大天晴；杭州九源；江苏恒瑞；扬子江药业集团四川海蓉；辽宁海思科；四川科伦；浙江优胜美特中药；成都苑东；成都欣捷；瑞阳制药；四川汇宇；四川海汇 |
| 盐酸帕洛诺司琼软胶囊（2008，FDA） | Palonosetron Hydrochloride Soft Capsules | 阿洛西 | Aloxi | 0.5mg | Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.（未进口原研） | 参比制剂目录第四十五批 | 无 |

**起草专家组**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **顾问：** |  |  |
| 郑志华 | 广东省药学会 | 主任药师 |
| 陈孝 | 中山大学附属第一医院 | 主任药师 |
| **执笔：** |  |  |
| 李佳 | 中山大学附属第一医院 | 主管药师 |
| 陈杰 | 中山大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 唐可京 | 中山大学附属第一医院 | 主任医师 |
| **医学专家（以姓氏拼音排序）：** | |  |
| 林颖 | 中山大学附属第一医院甲乳外科 | 主任医师 |
| 龙健婷 | 中山大学附属第一医院肿瘤科 | 副主任医师 |
| 彭建军 | 中山大学附属第一医院胃肠外科 | 副主任医师 |
| 郑冬 | 中山大学附属第一医院血液内科 | 主任医师 |
| **药学专家（以姓氏拼音排序）：** | | |
| 陈吉生 | 广东药科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 陈建华 | 茂名市人民医院 | 主任中药师 |
| 陈攀 | 中山大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 蔡德 | 汕头大学医学院第一附属医院 | 主任药师 |
| 蔡庆群 | 广州中医药大学第一附属医院 | 副主任中药师 |
| 常惠礼 | 清远市人民医院 | 主任药师 |
| 曹伟灵 | 深圳市罗湖人民医院 | 主任药师 |
| 冯昌文 | 肇庆市第一人民医院 | 副主任药师 |
| 傅晓华 | 广州新海医院 | 副主任药师 |
| 郭林 | 惠州市第一人民医院 | 主任药师 |
| 和凡 | 广州市妇女儿童中心 | 主任药师 |
| 金伟军 | 暨南大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 简晓顺 | 广州医科大学附属肿瘤医院 | 主任药师 |
| 江少坤 | 广州市第十二人民医院 | 副主任药师 |
| 江东波 | 广东医科大学附属医院 | 副主任药师 |
| 姜悦 | 阳江市人民医院 | 主任医师 |
| 劳海燕 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 李亦蕾 | 南方医科大学南方医院 | 主任药师 |
| 李雪芹 | 中山市人民医院 | 主任药师 |
| 李玉珍 | 中山大学附属第八医院 | 主任药师 |
| 李咏梅 | 广州医科大学附属第五医院 | 主任药师 |
| 李庆南 | 汕头市中心医院 | 副主任药师 |
| 李湘 | 河源市人民医院 | 副主任药师 |
| 刘世霆 | 南方医科大学南方医院 | 主任药师 |
| 刘韬 | 中山大学肿瘤防治中心 | 主任药师 |
| 刘春霞 | 中山大学孙逸仙纪念医院深汕医院 | 主任药师 |
| 林华 | 广东省中医院 | 主任中药师 |
| 黎小妍 | 中山大学附属第六医院 | 主任药师 |
| 罗文基 | 中山大学附属第五医院 | 副主任药师 |
| 雷凯君 | 佛山市中医院 | 主任药师 |
| 梅清华 | 广东省第二人民医院 | 主任药师 |
| 麦海燕 | 中山大学附属第三医院 | 副主任药师 |
| 莫小兰 | 广州市妇女儿童中心 | 副主任药师 |
| 彭晓青 | 广州市第一人民医院 | 主任药师 |
| 潘绮玲 | 南方医科大学顺德医院 | 副主任药师 |
| 邱凯锋 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 邱雄泉 | 中山市中医院 | 主任中药师 |
| 丘振文 | 广州中医药大学第一附属医院 | 主任中药师 |
| 仇志坤 | 广东药科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 秦又发 | 东莞市松山湖中心医院 | 副主任药师 |
| 唐欲博 | 中山大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 伍俊妍 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 魏理 | 广州医科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 吴建龙 | 深圳市第二人民医院 | 主任药师 |
| 温预关 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任药师 |
| 任斌 | 中山大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 王来友 | 广东省人民医院 | 教授（研究员） |
| 王若伦 | 广州医科大学附属第二医院 | 主任药师 |
| 王立军 | 北京大学深圳医院 | 主任药师 |
| 王勇 | 南方医科大学珠江医院 | 主任药师 |
| 王妍 | 佛山市第一人民医院 | 副主任药师 |
| 王景浩 | 暨南大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 魏理 | 广州医科大学附属第一医院 | 主任药师 |
| 温预关 | 广州医科大学附属脑科医院 | 主任药师 |
| 吴建龙 | 深圳市第二人民医院 | 主任药师 |
| 谢守霞 | 深圳市人民医院 | 主任药师 |
| 谢利霞 | 华中科技大学协和深圳医院 | 主任药师 |
| 薛梅 | 惠州市中心人民医院 | 主任药师 |
| 许静 | 南方医科大学皮肤病医院 | 主任药师 |
| 姚晖 | 佛山市第二人民医院 | 主任药师 |
| 杨西晓 | 南方医科大学深圳医院 | 主任药师 |
| 杨晨 | 中国人民解放军南部战区总医院 | 主任药师 |
| 杨威 | 中山大学附属第一医院 | 副主任药师 |
| 余晓霞 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 副主任药师 |
| 郑锦坤 | 粤北人民医院 | 主任药师 |
| 郑萍 | 南方医科大学南方医院 | 副主任药师 |
| 钟诗龙 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 曾英彤 | 广东省人民医院 | 主任药师 |
| 周本杰 | 中山大学附属第七医院 | 主任药师 |
| 周志凌 | 珠海市人民医院 | 主任药师 |
| 张述耀 | 广州市红十字会医院 | 主任药师 |
| 张诚光 | 广东省第二中医院 | 主任中药师 |
| 曾彩芳 | 广州医科大学附属第二医院番禺院区 | 主任中药师 |