



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药物说明书安全性信息撰写技术指导原则》的通告（2024年第3号）

发布日期：20240116

为鼓励抗肿瘤新药研发，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《抗肿瘤药物说明书安全性信息撰写技术指导原则》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：抗肿瘤药物说明书安全性信息撰写技术指导原则

国家药监局药审中心

2024年1月12日

相关附件

序号

附件名称

1 《抗肿瘤药物说明书安全性信息撰写技术指导原则》.pdf

抗肿瘤药物说明书安全性信息撰写 技术指导原则

2024 年 01 月

目录

一、概述.....	1
二、警示语.....	2
（一）警示目的	2
（二）需要警示的情形	2
（三）撰写要求	4
三、不良反应.....	5
（一）临床试验经验	6
（二）上市后经验	9
四、禁忌.....	10
五、注意事项.....	11
（一）撰写原则	11
（二）撰写要求	13
六、其他项下的安全性信息	13
参考文献.....	20

一、概述

国内目前尚无针对肿瘤药物说明书安全性信息（包括警示语、不良反应、禁忌和注意事项，以及其他项下与安全性信息相关的内容）的撰写指导原则，对说明书中安全性相关信息缺少统一要求，创新药在起草说明书时缺乏基本的框架引导和撰写依据。境外已上市产品在境内递交上市注册申请时通常以原产国/境外批准的说明书作为撰写中文说明书的依据，但各国监管机构对说明书安全性信息的撰写要求存在很大的差异。在此背景下，审评部门核准说明书时缺乏统一的审核原则，不同抗肿瘤药物中文说明书中安全性信息的呈现结构、撰写方式和涵盖内容无法标准化，即使同适应症同机制的药物中文说明书也不能遵循相同的撰写原则，易造成阅读者产生困惑和误解。

本技术指导原则以原国家食品药品监督管理局 2006 年 3 月 15 日发布的《药品说明书和标签管理规定（局令第 24 号）》，2006 年 5 月 10 日印发的《化学药品和生物制品说明书规范细则》为基准，按照药品审评中心 2022 年 5 月 20 日发布的《化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南》的要求，结合抗肿瘤药物获益风险评价过程中的具体考虑，为抗肿瘤药物说明书中【警示语】、【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】的撰写原则、呈现结构、表述方式和数据来源提供标准和指导，并对说明书中其他项下可能涉及的安全性信息

提出撰写建议。

本技术指导原则适用于以抗肿瘤为治疗目的的化学药品和治疗用生物制品（不包括细胞治疗和基因治疗产品）。本技术指导原则中的观点和建议仅代表药品审评机构现阶段的考虑，供药物研发的申请人和研究者参考，不具有强制性的法律约束力。应用本技术指导原则时，还请同时参考国际人用药品注册技术协调会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相关技术指导原则。

二、警示语

（一）警示目的

对药物的严重不良反应或极其重要的治疗风险进行特别强调，确保临床医生在处方前或用药过程中知悉并给予特殊关注，尽可能避免风险的发生或尽早干预以降低风险程度。

（二）需要警示的情形

若存在对确保药物获益风险平衡至关重要的安全性信息，或者医护人员、药师和患者在用药前必须充分知晓方可做出正确治疗决策的重要风险，应予以警示。原则上，警示语强调的安全性问题应在临床试验和/或上市后经验中已经观察到，且有充分证据表明与药物具有明确相关性。特殊情况下，根据机制分析和动物研究结果预测药物用于某类患者

时将发生严重风险，或同机制/同靶点药物用药经验中表现出机制相关的严重安全性问题，且无充分证据表明本药物在临床应用中可避免相应治疗风险的发生，即使尚未在临床用药过程中观察到相关事件，也可考虑予以警示。

引发下述结局的不良反应，且缺乏有效的预防和管理手段，或预防和管理手段有限且实施难度较大时，应将相应的安全性信息写入“警示语”部分：

1、导致死亡、永久残疾或者失能、出生缺陷这类严重结局的不良反应。

2、未造成上述严重结局，但对患者生命造成严重威胁（例如导致患者急性心肌梗死，虽经抢救存活但致死风险高）或对生活质带来持久性严重影响（例如存在引起重度慢性疼痛的风险），对药物的获益风险比带来实质性负面影响的不良反应。

需考虑是否将以下安全性信息写入抗肿瘤药物“警示语”部分：

1、必须采取非常规措施以降低导致严重结局的不良反应的发生率或其严重程度，方能确保药物的获益大于风险。例如：伴发特殊疾病或具有特殊基因突变的患者接受药物治疗后会发生严重结局，需在用药前排除特殊疾病或进行基因筛查；需要为患者配备非常规药物或设施以预防或治疗严重不良反应；等。

2、临床试验数据证明药物用于已批准或拟批准适应症以外的某一类患者或某一种情形时，预期个体接受该药物治疗的风险极可能大于获益，因此必须对医生和患者提供明确的信息以绝对避免这类超适应症使用，可考虑在警示语中加以强调。

不同类型或不同阶段的恶性肿瘤对患者预期生存时间、生活质量的影响差异很大，因此某一类治疗风险对整体获益风险评价结论的影响也不尽相同。对于绝大多数不良反应而言，不能直接依据不良反应的类型判断是否需写入“警示语”（例如：在缺少其他背景信息的情况下，讨论“间质性肺病”或“严重感染”是否应该被写入“警示语”中是无法得出结论的），必须综合考虑不良反应的严重程度、严重事件的发生比例、事件转归、肿瘤的疾病特征和预期的治疗获益大小。

（三）撰写要求

警示语是对符合上述情形的药物严重不良反应和/或极其重要的治疗风险进行摘要和警告。撰写格式应符合《化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南》的要求，标题部分可加粗以区别于正文，文字表述上应该尽量简洁。

标题：罗列需警示的风险名称。

正文：按风险名称设小标题，小标题后根据已有的研究数据简述导致严重结局的相关事件及其发生率，高风险因素，预防和/或处理措施。若为根据机制分析、动物研究和/或同类

产品用药经验提出的风险警示，在篇幅允许的情况下可简述风险机制。若获批多个适应症且不同适应症需警示内容不完全一致，可在陈述完共有警示内容后再按适应症分述其特有的警示内容。可与说明书中详述相关风险的其他章节进行交叉引用。

附 1 提供了一则警示语的示例。

三、不良反应

应在【不良反应】项下科学全面地呈现药物在临床试验和上市后用药经验中的安全性特征，关注不良反应的发生类型、频率和严重程度，突出高发生率、严重、临床上需要特别关注或其他重要的不良反应。【不良反应】部分应该提供以下信息：药物安全性数据的来源，药物整体安全性特征，最常发生的不良反应（按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 [CTCAE] 评定的所有级别及 ≥ 3 级不良反应）、严重不良反应、临床上需要特别关注或其他重要的不良反应及其发生率（发生事件人数在总暴露人数中的实际占比）或发生频率（根据发生率进行分类表述，例如常见、罕见等）。原则上，【不良反应】项下应该呈现无法排除与药物存在因果关系的药物不良反应，特殊情况下也可能基于审评人员的考虑或申请人的建议呈现不良事件的发生情况。不良事件与研究药物相关性的判定原则不在本指导原则内容涵盖范围内。

【不良反应】项通常分两部分撰写。

（一）临床试验经验

1、暴露情况

应概述临床试验中的整体暴露情况。关注接受药物治疗的整体受试者人数，可根据实际情况对其中获批适应症受试者人数、按照推荐剂量接受治疗的受试者人数、接受单药/联合方案治疗的受试者人数进行额外说明。关注暴露时间和剂量强度，必要时，可对按照推荐方案接受治疗的受试者的暴露周期数/时长进行总结（按固定周期给药时说明按计划接受所有周期治疗数的受试者人数或比例；需要持续给药时提供暴露时间超过一定时长 [例如 6/12/24 个月] 的受试者人数或比例）。

2、不良反应的具体呈现

《抗肿瘤药物说明书不良反应数据汇总指导原则》详细阐明了针对不良反应数据汇总原则的观点，并且明确抗肿瘤药物说明书中【不良反应】项下的安全性数据“可按每项临床试验单独总结，也可根据多项临床试验数据汇总进行估算”，申请人/上市许可持有人可以根据药物累积的安全性数据量和药物的安全性特征选择适宜的呈现方式，避免不必要的数据堆砌。适用时，可在呈现数据细节前对药物的安全性特征进行简要总结，例如：在临床试验中观察到的最常发生的药物不良反应（应说明发生率定义，例如发生率 $\geq 10\%$ ）有白细胞计数降低、中性粒细胞减少症、转氨酶升高、血小板计数

降低和贫血；最常见的严重不良反应为肺部感染和间质性肺病；导致剂量暂停、剂量下调和永久停药的最主要的不良反应为肺部感染和间质性肺病。必要时，可以基于审评人员的考虑或申请人的建议，提供临床试验中的实验室检查结果异常事件列表作为不良反应的补充。蛋白质类治疗用生物制品应该提供“免疫原性”相关信息，包括抗药抗体（ADA）和中和性抗体（EA）的发生情况，以及 ADA 对药物药代动力学、药效学、安全性和有效性的影响。需要持续使用至疾病进展或不能耐受的抗肿瘤药物，应关注不良反应的发生率和严重程度与治疗时长之间的相关性。

①如采用对每项临床试验单独总结的呈现方式：通常仅对关键性注册研究的安全性数据进行单独总结。在安排临床研究的撰写顺序时应考虑各项临床试验所支持适应症之间的相关性。为便于理解，建议简要说明每项临床试验的设计原则和受试者的一般情况。采用适宜的呈现方式（文字、列表或两者相结合），对药品的高发生率不良反应、高发生率 CTCAE ≥ 3 级不良反应、严重不良反应、导致死亡的不良反应、导致剂量调整/暂停/永久停药的不良反应及其发生率进行陈述。随机对照研究应同时提供试验组和对照组的不良反应数据便于比较。不同药物的说明书可根据药物的安全性特征和目标人群对不良反应的耐受程度，采用不同的不良反应发生率对“高发生率”进行定义，可将接受试验药物的受试者

中不良反应发生率高于基于医学判断的某一数值作为呈现的依据，也可将试验组相比对照组不良反应发生率升高的程度作为呈现的依据。

②如采用多项临床试验数据汇总的呈现方式：原则上，应将安全性数据截止日期前所有可提供安全性数据的临床试验（正在开展的双盲研究属于不可提供安全性数据的临床试验）中接受至少一次药物治疗的受试者均纳入分析范围，可根据临床试验实际纳入人群及给药方案与已批准/拟批准适应症及用法用量的关系，确定不良反应汇总分析的数据来源。可按照不良反应的发生频率进行分类表述，建议采用国际医学科学组织委员会（CIOMS）推荐的分类方式，即：十分常见（ $\geq 10\%$ ），常见（ $1\% \sim 10\%$ ，含 1% ），偶见（ $0.1\% \sim 1\%$ ，含 0.1% ），罕见（ $0.01\% \sim 0.1\%$ ，含 0.01% ），十分罕见（ $< 0.01\%$ ）。也可提供汇总后发生率高于某一数值的各项不良反应及其具体发生率。建议按照 MedDRA 系统器官分类（SOC）和首选术语（PT）（少数情况下也可能使用较低级别或特殊的术语）列表呈现，提供 CTCAE 所有级别和 ≥ 3 级不良反应的相关信息，对导致死亡结局的不良反应进行特殊标注。推荐采用列表呈现，附 2 样表可供参考。

3、特别关注或其他重要的不良反应

可根据药物的作用机制和预期治疗风险，确定需“特别关注的不良反应”进行重点叙述。例如以 CD3 为靶点之一的双

特异抗体，将“细胞因子释放综合征（CRS）”和“免疫效应细胞相关性神经毒性综合征（ICANS）”列为“特别关注的不良反应”，并提供临床试验期间观察到的不良反应发生率和严重程度等相关信息。

临床试验中观察到部分不良反应发生率较低而未被列为“高发生率/常见不良反应”，但申请人/上市许可持有人或审评部门认为有必要在说明书中提供相关信息，则可作为“其他重要的不良反应”加以叙述。例如在伊布替尼说明书的【不良反应】项下，将“心律失常类疾病”列为“其他重要的不良反应”进行特别说明。

（二）上市后经验

药物获批上市后的临床应用过程中，可能报告临床试验中未曾发现/报告且具有临床意义的不良反应，应该在“上市后经验”中如实反映。自发报告是收集上市后经验中的不良反应最常见的报告途径，因此通常不能对上市后收集到的不良反应发生率进行准确地估算，对严重程度和相关性的评估也存在局限性。若在药物上市后明确观察到不良反应的严重程度或发生频率显著高于临床试验数据，也应在“上市后经验”中进行提示。

撰写“上市后经验”部分时可根据内容多少采用适宜的呈现形式，例如清单、列表、文字描述或上述形式相结合的方式。如果不能准确提供上市后报告不良反应的发生率，应说

明其发生率/发生频率为“未知（无法通过已有数据进行估算）”。

四、禁忌

当有充分的证据表明，药物用于某一人群/情形时，风险必然超过获益，应该将这类人群/情形列为禁忌。充分的证据可以来自临床试验数据的获益风险评价结论，也可以是基于动物研究和同类药物临床研究数据的可靠推测。不确定的风险信号或临床研究中的缺失信息不应成为提出禁忌的依据。

在撰写【禁忌】项时，可以从以下维度进行梳理：特殊人群（肝功能、肾功能、年龄、妊娠、哺乳期等），合并症，过敏原，合并用药，特殊的生物标志物等。

对于超敏反应，建议只有在临床试验中观察到了符合临床定义的严重超敏反应，或可通过同类药物或含相同辅料药物的临床应用经验进行合理推测，且判断存在过敏风险的患者接受药物治疗的风险将超过预期获益时，才将“已知对本品或辅料过敏的患者”列为禁忌。应同时在【注意事项】项下对“过敏反应”相关信息进行描述。

【禁忌】部分按禁用人群/情形逐条陈述。应采用简洁的语言对禁用人群的特征和禁用情形进行清晰描述，应直接使用“禁用”表述，不使用“不应用于”、“不推荐用于”或“慎用”等可能引发歧义的表述。不应在【禁忌】项下提供详细的安全性信息或对禁用原因进行说明，而应该在说明书中其他项下

提供禁用人群和禁用情形的具体依据，【禁忌】部分应与相关章节（例如【注意事项】、【药物相互作用】、【孕妇及哺乳期妇女用药】等）进行交叉引用。若尚无证据表明药物存在禁忌人群/情形，应注明“无”。

五、注意事项

【注意事项】中呈现的内容由药物安全性信息提炼而来，对严重的或具有临床意义的治疗风险进行强调，引起医护人员及患者关注，并向其提供有效的管理和处理建议，以达到降低治疗风险和/或增加治疗获益的目的。与【不良反应】部分相比，【注意事项】部分更加强调为医护人员提供有助于对治疗风险进行监测、预防和干预的信息。

（一）撰写原则

【注意事项】项下呈现的内容可以是一种不良反应（例如发热性中性粒细胞减少症、QT 间期延长、胰腺炎），可以是按照合理原则将相关不良反应进行合并后的一类治疗毒性（例如神经系统毒性、骨髓抑制、心律失常），也可以是提醒医护人员关注的特殊问题（例如继发恶性肿瘤、对驾驶和使用机械能力的影响、对免疫接种的影响、对实验室检查的结果准确性产生影响）。一般而言，【注意事项】中呈现的治疗风险应该与药物具有合理的相关性，但必要时，潜在的重要风险也可以列为注意事项。

由于需要医护人员或患者充分知晓，必要时还需采取常

规临床诊疗之外的临床干预，以下安全性信息（包括但不限于）可被列为注意事项：

①严重不良反应：导致死亡或危及生命、永久残疾或者失能、出生缺陷等严重结局的不良反应。

②对患者生活质量、社会功能造成持久性严重影响，或给患者带来严重负担的不良反应。例如停药后不能恢复的长期失眠、慢性疼痛、高血压、糖尿病等。

③常见且具有临床意义和/或需要临床干预的非严重性不良反应。例如，随着对治疗用生物制品输液相关反应或CRS管理能力的不断提高，新药临床试验中相关严重不良反应的发生逐渐得到控制，但这类事件的发生情况和管理建议仍然应该被保留在说明书的【注意事项】中。

④基于机制分析、动物研究数据和/或同类产品已确定的重要风险进行合理推测，判断药物具有的潜在重要风险。因为各种原因，例如临床试验整体暴露样本量低、临床试验排除了具有高风险因素的人群，在临床试验中未报告相关严重不良反应，也需积极评估将该风险列为注意事项的必要性。

⑤在已批准适应症以外的人群中观察到的重要风险。当这类重要风险的披露可以避免药物被超适应症应用于高风险患者时，应该在【注意事项】中包含相关信息。例如某药物未被批准用于治疗骨髓增生异常综合征（MDS），但临床研究数据表明相比对照治疗，MDS患者接受试验治疗期间进展

为急性髓细胞白血病的风险明显增高。

⑥影响临床决策和风险管理的其他问题：重要的缺失信息、其他已上市的同机制/同类别产品临床经验中未观察到的重要治疗风险、药物对实验室检查结果产生干扰、药物相互作用导致合并用药风险增加、特殊人群风险增加等。

（二）撰写要求

以风险名称作为小标题，并按照风险的严重程度和对临床影响的大小进行排序。

建议按照以下结构对各项风险进行具体描述：①说明该风险被写入【注意事项】的原因。例如有致死/致残事件发生， ≥ 3 级或严重事件发生率高。某些事件本身即构成写入【注意事项】的理由，例如治疗相关的尖端扭转型室性心动过速、继发恶性肿瘤、诱发内源性功能性蛋白质的EA等；②最常见的相关临床事件（首选术语或医学概念）及其发生规律；③对治疗的影响；④发生机制（如适用）；⑤具有高风险因素的人群；⑥预防/监测/诊疗建议。附3提供了【注意事项】的示例。

六、其他项下的安全性信息

1、特殊人群用药：应该在【孕妇及哺乳期妇女用药】、【儿童用药】、【老年用药】项下对临床试验中已经观察到的相应人群的安全性信息加以总结，说明这些特殊人群接受药物治疗是否存在额外风险。例如：在本品的临床试验中， ≥ 65

岁的患者占 32.5%，≥75 岁的患者占 16.7%，老年患者接受本品治疗的安全性特征与年轻患者相似，但老年患者接受治疗期间心律失常和心源性猝死的发生率较高，可能与老年患者合并服用抗心律失常药物比例更高有关，故用于老年患者时应询问合并用药情况并在治疗期间严密监测。若尚未针对特殊人群开展临床研究或有计划地收集临床数据，则在相应项下说明尚无/缺乏充足的人体研究数据，例如：针对“孕妇”说明“尚无妊娠女性使用本品的数据”；【儿童用药】项下说明“尚未确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和有效性”。

2、药物过量：对临床试验和上市后经验中超出推荐剂量的用药经验进行总结，适用时对最大的用药剂量和是否发生严重的安全性问题进行陈述。若无药物过量的临床经验，则说明“人体临床试验中尚无用药过量的经验”。提供药物过量时的处理建议，例如：需重点观察的症状体征和实验室检查项目，是否有药物过量时的专用解毒剂，是否可进行血液透析等。

在撰写肿瘤药物说明书的安全性信息时，“治疗风险”的重要性、“重要的不良反应”的确定、需特别提醒医护人员和患者关注的安全性问题，都需要基于目标适应症的特征和治疗获益的大小综合判定，应在说明书的撰写和修订过程中具体问题具体分析。在药物上市后，随着医护人员和患者对药物的了解越来越深入，肿瘤药物说明书中的安全性信息极有

可能发生变更：风险信号可能上升为确定的重要风险，上市初期被判定为“对确保药物呈现正向的获益风险比至关重要的安全性信息”也可能被认为无需继续警示。应在药物的全生命周期中对其获益风险进行持续评价，维护说明书安全性信息的准确性和可靠性。

附 1：警示语举例（举例信息并非来自同一药物）：

警示语

胚胎-胎儿毒性、间质性肺病、造血干细胞移植后死亡风险增加

- **胚胎-胎儿毒性**

妊娠期间请勿使用本品。XXXX 是沙利度胺的类似物，在猴发育研究中本品可引起四肢畸形。已知沙利度胺具有人体致畸性，会导致严重的威胁生命的胎儿出生缺陷。如果在妊娠期间使用 XXXX，可能会导致胎儿的出生缺陷或胚胎-胎儿死亡。具有生育力的女性在开始本品治疗前应按要求进行妊娠检测并确保均为阴性结果，在治疗期间和治疗结束后 4 周内，均须使用两种避孕方法进行避孕或始终不与异性发生性关系。（详见【注意事项】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）

- **间质性肺病**

临床试验中接受本品治疗的患者中 4% 发生了严重和/或致死性间质性肺病。监测肺部症状和肺间质浸润情况，可根据情况适时暂停服用本品。（详见【用法用量】和【注意事项】）

- **造血干细胞移植后死亡风险增加**（注：适应症中仅包含非造血干细胞移植候选患者）

临床试验数据证明接受本品治疗可导致造血干细胞移植后 100 天内非疾病进展性死亡风险增加。（详见【注意事项】）

附 2：采用多项临床试验数据汇总的方式呈现不良反应的样表

表 1 接受 xxxxx 单药治疗的恶性血液疾病患者（n=xxxx）的药物不良反应*

MedDRA 系统器官 分类首选术语	总发生频率（发生率） （所有 CTCAE 等级）	CTCAE≥3 级事件 的发生率 [†]
感染及侵染类疾病		
上呼吸道感染	十分常见（31.2%）	0.8%
感染性肺炎 [§]	常见（9.5%）	5.1%
尿路感染	常见（8.5%）	1.5%
各种曲霉菌感染 [†]	偶见（0.9%）	0.9%
乙型肝炎再激活	偶见（0.1%）	0.1%
良性、恶性及性质不明的肿瘤		
第二种原发恶性肿瘤 [†]	十分常见（15.2%）	4.3%
血液及淋巴系统疾病		
中性粒细胞减少症 [†]	十分常见（19.7%）	16.4%
贫血 [†]	十分常见（15.8%）	8.6%
血小板减少症 [†]	常见（7.8%）	5.8%
淋巴细胞增多症	偶见（0.5%）	0.3%
代谢及营养类疾病		
肿瘤溶解综合征	偶见（0.6%）	0.5%
各类神经系统疾病		
头痛	十分常见（29.8%）	1.5%
心脏器官疾病		
房颤/房扑 [†]	常见（5.4%）	1.6%
血管与淋巴管类疾病		

MedDRA 系统器官 分类首选术语	总发生频率（发生率） （所有 CTCAE 等级）	CTCAE≥3 级事件 的发生率 [†]
出血/血肿 [†]	十分常见（15.6%）	2.0%
胃肠出血	常见（3.3%）	0.6%
颅内出血	常见（2.0%）	0.6%
鼻衄	常见（8.0%）	0.4%
胃肠系统疾病		
腹泻	十分常见（38.7%）	3.6%
恶心	十分常见（23.9%）	1.3%
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
非感染性肺炎 ^{†§}	常见（9.5%）	
间质性肺病 [§]	常见（6.0%）	4.2%
非感染性肺部炎症	常见（2.2%）	1.0%
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 [†]	十分常见（25.3%）	0.9%
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
骨骼肌肉疼痛 [†]	十分常见（35.2%）	2.7%
关节痛	十分常见（18.5%）	0.7%
全身性疾病及给药部位各种反应		
疲乏	十分常见（25.3%）	3.2%
各类检查（基于检查结果）		
血红蛋白降低	十分常见（44.8%）	10.5%
中性粒细胞绝对计数降低	十分常见（31.8%）	19.2%
血小板减少	十分常见（21.1%）	6.9%
*按照美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE 5.0 版）。 [†] 合并多个药物不良反应首选术语（注：实际情形中应具体说明）。 [§] 包括结局为死亡的事件。		

注：表 1 中第 2 列中的“总发生频率（发生率）”可仅保留总发生频率。

附 3: 【注意事项】举例

出血

①在接受本品单药治疗的血液系统恶性肿瘤患者中，曾发生严重出血和致死性出血事件。5.0%的患者发生严重出血事件，包括硬膜下出血和上消化道出血（各 1.2%）。7.0%的患者发生 3 级或更高级别的出血事件，其中包括血尿（1.5%）、硬膜下出血（1.5%）、胃肠出血（1.2%）和胸腔积血（0.3%）。

②超过一半的患者发生了不同级别的出血事件，最常见的事件是鼻衄、牙龈出血、血尿（均 > 10%）。③分别有 1.3%、6.1%和 2.5%的患者因出血事件降低本品剂量、暂停给药和终止治疗。④出血事件的发生机制尚不清楚。

⑤+⑥正在接受抗血小板或抗凝治疗的患者同时接受本品治疗出血风险高，应监测患者的出血迹象。需接受手术的患者，应根据手术类型和出血的风险，进行风险获益评估，考虑在术前和术后暂停本品 3-7 天。如发生与治疗有关的 3 级或 3 级以上的出血或任何级别的颅内出血时，应永久终止本品治疗。

心律失常

①同类产品的临床试验和上市后观察中均报道过房颤、房扑及室性心动过速等严重心律失常。②+③在接受本品的 487 例受试者中，有 5 例（1.0%）受试者发生房颤的严重不良反应，8 例（1.6%）导致暂时停药。至首次发生房颤的中位时间为 105 天（范围：18-268 天），房颤的中位持续时间为

11 天（范围：8-166 天）。⑤存在心脏风险因素、患有高血压和急性感染的患者发生心律失常的风险可能会增加。

⑥在接受本品治疗期间，应定期监测患者是否发生心律失常，对出现心律失常症状（如心悸、昏厥、胸部不适或新发呼吸困难）的患者进行临床评价，根据指征要求患者接受心电图（ECG）检查。出现心律失常时应及时调整治疗。

间质性肺病

①接受本品治疗的患者中 4%发生了严重的间质性肺病，包括致死性事件（1%）。②将肺部炎症、间质性肺炎、肺纤维化事件汇总为间质性肺病。任何等级间质性肺病的中位发病时间为 6.5 个月（范围：4-12 个月）。③分别有 11%和 5%的患者因间质性肺病暂停给药和终止治疗。

⑥在用药过程中定期检查肺部影像，如影像提示有新发的间质性改变，排除感染因素后，不管是否有临床症状，可暂停本品，必要时给予糖皮质激素等积极治疗，恢复后减量服用本品。治疗过程中需观察临床症状体征，若患者表现为新发或进展性肺部体征和症状，如咳嗽、呼吸困难、缺氧、影像学检查显示的间质浸润，或氧饱和度下降超过 5%并进行病因学评估时需暂停服用本品。对于中度间质性肺病（2 级），可使用全身性类固醇激素治疗，并在恢复后减量服用本品。若间质性肺病复发或类固醇激素治疗无效，则终止本品治疗。对于重度或危及生命的间质性肺病，应终止本品治疗。

并使用全身性类固醇激素治疗。

注：文字中的编号“① - ⑥”对应技术指导原则正文“五、注意事项”章节“（二）撰写要求”中相关建议中的编号。

参考文献

1.国家药品监督管理局药品审评中心. 抗肿瘤药物说明书不良反应数据汇总指导原则[EB/OL]. (2022-04-21) [2023-06-03].

<https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ba1a3e96f3ab0dc18a18416be7345f2f>.

2. U.S. Food and Drug Administration. Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products — Content and Format [EB/OL].(2020-05-05) [2023-06-03].<https://www.fda.gov/media/71866/download>.

3. European Medicines Agency. A guideline on summary of product characteristics (SmPC) [EB/OL].(2008-10-20) [2023-06-03].https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/smpc_guideline_rev2_en_0.pdf.