

尚没有证据显示吡美莫司有致癌的倾向
【药理毒理】
药理作用
吡美莫司用于特异性皮炎的作用机制尚不明确，虽然有观察到以下结果，但这些结果在特异性皮炎中的临床意义尚不明确。吡美莫司可能通过抑制早期细胞因子产生抑制细胞增殖，尤其是抑制可能在纳摩尔级浓度下抑制T细胞内白介素-2、干扰素 γ (Th1型)和白介素-4、白介素-10 (Th2型)细胞因子合成。此外，吡美莫司可能抑制体外肥大细胞经抗原/IgE刺激后释放炎症细胞因子和介质。
毒理研究

遗传毒性
Ames试验、小鼠淋巴瘤L5178Y试验、中国仓鼠V79细胞染色体畸变试验和 μ 染色体核试验均未见吡美莫司有致突变或致裂变的潜力。

生殖毒性
大鼠经口给药生育力和早期胚胎发育毒性试验中，在45 mg/kg/天剂量下，[按AUC计，相当于人最大推荐剂量 (MRHD) 的38倍]，可见发情周期紊乱、着床后丢失和胚胎吸收增加。在10 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的9.7倍)，未见对雌性大鼠生育力有不良影响。在该试验最高剂量45 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的23倍)，未见对雄性大鼠生育力有明显影响。

第二项大鼠经口给药生育力和早期胚胎发育毒性试验中，在4.5 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，雄性和雌性大鼠生育力均未见明显影响)，未见对雌性大鼠生育力有不良影响。在10 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的9.7倍)，未见对雌性大鼠生育力有明显影响。在20 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的19.4倍)，未见对雌性大鼠生育力有明显影响。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠、免于器官发生期 (大鼠于妊娠期第6~21天、免于妊娠期第6~20天) 局部经皮给予1%吡美莫司乳膏6小时/天。在最高剂量20 mg/kg/天剂量下 (在大鼠中按体表面积计，相当于MRHD的0.14倍)；在免中按AUC计，相当于MRHD的0.6倍)；未见明显母体毒性或胎仔毒性。

第三项大鼠经口给药生育力和早期胚胎发育毒性试验中，在大鼠于妊娠期第6~17天经皮给予吡美莫司乳膏2、6、10、20 mg/kg/天 (0.2%、0.6%和1%吡美莫司乳膏) 16小时/天。在最高剂量20 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的9.7倍)；未见与吡美莫司相关的母体、生殖或胎仔毒性。所有剂量的母体均未见致畸性。

在大鼠中开展了经口给药的生育力和胚胎-胎仔发育毒性组合试验，性别特异性于孕5/6至孕16天-胎仔发育毒性组合试验。大鼠、免于器官发生期 (大鼠于交配前2周至妊娠期第16天，免于妊娠期第6~18天) 给予吡美莫司剂量分别为45 mg/kg/天、20 mg/kg/天。在大鼠试验中未见母体毒性，在45 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的38倍)，可见胚胎-胎仔毒性 (着床后丢失和窝仔数减少)，未见胎仔畸形；在免试验最高剂量20 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的3.9倍)，未见母体毒性、胚胎毒性或致畸性。

在大鼠中开展了第二项经口给药胚胎-胎仔发育毒性试验，大鼠于妊娠期第6~17天经皮给予吡美莫司2、10和45 mg/kg/天，在45 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的27.1倍)，可见母体毒性、胚胎致死性和胎仔毒性，还可见骨骺发育异常增加，表现为骨骺骨化延迟。在20 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的9.7倍)，未见母体毒性、胚胎致死性或胎仔毒性。该试验任何剂量下均未见致畸性。

在免中开展了第二项经口给药胚胎-胎仔发育毒性试验。免于器官发生期 (妊娠期第7~20天) 经口给予吡美莫司2、6和10 mg/kg/天，在10 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的12倍)，可见母体毒性、胚胎致死性和胎仔毒性，还可观察到骨骺发育异常增加。在20 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的38倍)；未见母体毒性、胚胎致死性或胎仔毒性。该试验任何剂量下均未见致畸性。

在大鼠中开展了经口给药围产期毒性试验。大鼠于妊娠期第22天至哺乳期第22天经皮给予吡美莫司剂量为40 mg/kg/天，在最高剂量40 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的27.1倍)；在免试验最高剂量20 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的3.9倍)；未见母体毒性、围产期毒性或胎仔毒性。在免试验中，未见母体毒性、围产期毒性或胎仔毒性。该试验任何剂量下均未见致畸性。

在大鼠、免经口给药围产期毒性试验中吡美莫司可透过胎盘。

致癌性
为期2年的大鼠经皮给药致癌性试验中，相比溶媒和生理盐水对照组，1%吡美莫司乳膏在低、中和高剂量下可见雄性大鼠甲状腺滤泡细胞癌发生率有统计学意义的升高。甲状腺滤泡细胞癌性试验中在最低剂量2 mg/kg/天剂量下 (0.2%吡美莫司乳膏，按AUC计，相当于MRHD的1.5倍)，可见甲状腺滤泡细胞腺瘤。大鼠经口给药致癌性试验中，剂量达10 mg/kg/天 (按AUC计，相当于MRHD的6.6倍)，未见雄性大鼠甲状腺滤泡细胞腺瘤发生率升高。但是，经口给药试验可能不能反应经皮给药途径的持续暴露或相同代谢特征。吡美莫司乙醇溶液小鼠经皮给药致癌性试验中，在剂量达4 mg/kg/天 (按AUC计，相当于MRHD的3.0倍)；未见母体毒性、围产期毒性或胎仔毒性。在20 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的9.7倍)，可见淋巴瘤增生性变化 (包括淋巴瘤)，在10 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的3.0倍)，未见淋巴瘤增生性变化。在免试验中，未见母体毒性、围产期毒性或胎仔毒性。在20 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的2.17倍)，淋巴瘤形成的潜伏期缩短至8周。

小鼠经口给药致癌性试验中，在剂量达4 mg/kg/天 (按AUC计，相当于MRHD的3.0倍)；未见母体毒性、围产期毒性或胎仔毒性。在45 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的258~340倍)可见淋巴瘤。在15 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的60~133倍)未见药物相关的肿瘤。

大鼠经口给药致癌性试验中，相比溶媒和生理盐水对照组，1%吡美莫司乳膏在低、中和高剂量下可见雄性大鼠甲状腺滤泡细胞癌发生率有统计学意义的升高。另外，在另一项大鼠经口给药致癌性试验中，相比溶媒对照组，吡美莫司在5 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的1.1倍) 雌性大鼠甲状腺滤泡细胞癌发生率升高。在10 mg/kg/天剂量下 (按AUC计，相当于MRHD的2.1倍) 均未见药物相关的肿瘤。

52周度皮肤光致癌性试验中，在长期局部给予吡美莫司乳膏同时暴露于紫外线照射后 (给药期40周后观察12周)，无小鼠皮肤肿瘤形成的中位发病时间减少。相比空白对照，添加活性成分吡美莫司后，未见对肿瘤发展的额外作用。

猴连续39周经口给予吡美莫司15、45和135 mg/kg/天毒性试验中，可见与造血细胞毒性和人类EB病毒相关的猴病毒株。相关病毒免疫抑制剂抑制造血细胞增殖，(IRL) 前若若生导致免疫抑制增加。猴IRL反映了移植患者在经长期全身免疫抑制治疗、移植后淋巴瘤性免疫抑制 (PTLD) 经长期全身免疫抑制治疗后的情况。IRL和PTLD都可以发展为淋巴瘤，这取决于全身免疫抑制治疗的剂量和持续时间。在该项试验中还可观察到免疫抑制 (全身免疫抑制的信号) 呈剂量依赖性增加，未确定IRL和机会性感染的无明显不良反应水平 (NOAEL)。在该项试验中，最低剂量15 mg/kg/天持续给药39周 (按AUC计，相当于1%吡美莫司乳膏MRHD的3.1倍) 未见母体毒性、围产期毒性或胎仔毒性。

【药代动力学】
动物试验资料
在小型猪单次皮肤给药 (半封包22小时) 后，吡美莫司经皮吸收程度为100%。在给药部位，放射性物质标记的药物活性成份相关物质的量，持续10天没有明显改变。

人体研究资料
成人的吸收情况
对12名患有特异性皮炎的成人患者进行了吡美莫司系统吸收情况的研究。患者每日使用吡美莫司乳膏两次，为期3周。受累皮肤面积 (BSA) 范围为15~59%。结果显示77.5%的吡美莫司血液浓度低于0.5 ng/ml (可检测到的最低值LoQ)，99.8%的吡美莫司血液浓度低于1.0 ng/ml。仅在一名患者测得吡美莫司的最高血液浓度为1.4 ng/ml。

40名成人患者使用吡美莫司乳膏进行为期3周经皮给药试验。在经皮给药面积为14~62%、98%的患者吡美莫司血液浓度均低于1.0 ng/ml。在58名患者中，血液浓度均低于0.8 ng/ml。在29名患者于治疗第6周的两名患者。在12个月的治疗中，患者的血液浓度均未升高。在8名成人特异性皮炎患者中每日至少三次测定AUC水平，AUC_{0-24h}的值为2.5~11.4 ng·h/ml。

婴儿、儿童患者接受口服给药情况
在58名年龄为3个月至14岁的儿科患者中进行了吡美莫司的系统吸收情况的研究，患者受累皮肤面积为10~92%，每日两次使用吡美莫司乳膏，为期3周，58名患者中的5名患者 (8.6%)

、(包括2名3~6个月的患儿和3名6~12个月的患儿) 治疗期间使用总计4年。在此组患者中，吡美莫司血液浓度持续较低，且与皮疹的面积或治疗时间无关。血液浓度变化范围与成人患者相似。

大约67%的患者血液浓度低于0.5 ng/ml，98%低于1.0 ng/ml (LoQ)。在2名患者血液浓度中观察到最高血液浓度为4.14 ng/ml。在经皮给药期间观察到最高血液浓度为2.6 ng/ml。在6~12个月年龄组，66%的血液样本中吡美莫司血液浓度低于0.5 ng/ml，90%低于2.0 ng/ml。仅在一名患者样本中观察到最高的血液浓度为2.6 ng/ml。

在12~24个月年龄组，80%的血液样本中吡美莫司血液浓度低于0.5 ng/ml，97%低于2.0 ng/ml。仅在一名患者样本中观察到最高的血液浓度为2.0 ng/ml。

在经皮治疗期间长达1年的儿童中 (2名3~6个月以及3名6~12个月的患儿)，血液浓度持续较低。最高的血液浓度为2.194 ng/ml，仅见于一名3~6个月的患儿。在12个月的治疗期间，所有患者的血液浓度均未升高。

在儿科患者中观察到最高的血液浓度为2.6 ng/ml，99%低于2.0 ng/ml，在一名患者样本中观察到最高的血液浓度为2.0 ng/ml。在2名年龄为2~14岁的患者样本中观察到最高的血液浓度为2.194 ng/ml。在2名年龄为5~14岁的患者样本中观察到最高的血液浓度为2.194 ng/ml。AUC_{0-24h}变化范围在受累面积为10~92%的患者中最高为11.4 ng·h/ml。

在临床药理学研究中，治疗的受累皮肤体表面积为98%。在经皮给药期间观察到最高的血液浓度为2.6 ng/ml，99%低于2.0 ng/ml。在一名患者样本中观察到最高的血液浓度为2.0 ng/ml。在2名年龄为2~14岁的患者样本中观察到最高的血液浓度为2.194 ng/ml。在2名年龄为5~14岁的患者样本中观察到最高的血液浓度为2.194 ng/ml。AUC_{0-24h}变化范围在受累面积为10~92%的患者中最高为11.4 ng·h/ml。

在临床药理学研究中，治疗的受累皮肤体表面积为98%。在经皮给药期间观察到最高的血液浓度为2.6 ng/ml，99%低于2.0 ng/ml。在一名患者样本中观察到最高的血液浓度为2.0 ng/ml。在2名年龄为2~14岁的患者样本中观察到最高的血液浓度为2.194 ng/ml。在2名年龄为5~14岁的患者样本中观察到最高的血液浓度为2.194 ng/ml。AUC_{0-24h}变化范围在受累面积为10~92%的患者中最高为11.4 ng·h/ml。

在临床药理学研究中，治疗的受累皮肤体表面积为98%。在经皮给药期间观察到最高的血液浓度为2.6 ng/ml，99%低于2.0 ng/ml。在一名患者样本中观察到最高的血液浓度为2.0 ng/ml。在2名年龄为2~14岁的患者样本中观察到最高的血液浓度为2.194 ng/ml。在2名年龄为5~14岁的患者样本中观察到最高的血液浓度为2.194 ng/ml。AUC_{0-24h}变化范围在受累面积为10~92%的患者中最高为11.4 ng·h/ml。

与皮肤选择性作用机理一致，吡美莫司外用后血液浓度极低。因此，局部用药后无法测定吡美莫司的代谢。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。

在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。在体外经皮给药试验中，吡美莫司在皮肤中的渗透率与吡美莫司在皮肤中的渗透率相当。