

# 目录 MULU



主 办：浙江省执业药师协会

编审委员会：

主 任：张小平  
 副 任：马 珂 吴一梅 张国钧 陆 军  
 陈厥祥 林剑秋 周 权 项志秋  
 章招娣 鲍三南 陈良月 张海军  
 董作军  
 编 委：王正利 卢晓阳 卢 敏 叶亚菊  
 兰梅珍 华惠萍 杨明华 邹晓华  
 陈月华 陈淑利 项传卫 胡永洲  
 翁 琳 楼鼎鼎 管金发 潘建春  
 赵 林 姜舜尧 邓 丽 孙国君  
 主 编：董作军  
 副 主 编：孙国君  
 编 辑：刘明菊 符双双 严晓洁 钟元华  
 张 琰

地址：杭州市莫干山路188-200号  
之江饭店北楼4楼

电话：0571-85785579 85785575 85785537

传真：0571-85785597

网址：www.zjda.com

## 目录

### 1 解析回扣事件 推进医药分开

#### 声音数字

- 2 声 音
- 2 数 字

#### 协会动态

- 3 浙江省执业药师协会2016年大事记
- 6 协会召开2017年全省执业药师继续教育及考前培训工作会议
- 7 省直属大队志愿服务活动——12.5国际志愿者日
- 7 南湖区开展冬令进补健康大讲堂
- 7 浙江省执业药师协会地址变更公告
- 8 欢迎加入浙江省执业药师协会
- 9 《浙江药师》杂志约稿

#### 药监信息

- 10 关于在公立医疗机构药品采购中推行“两票制”的实施意见(试行)
- 12 总局关于修订印发《药品经营质量管理规范现场检查指导原则》有关事宜的通知
- 13 总局关于修改与《药品经营质量管理规范》相关的冷藏、冷冻药品的储存与运输管理等5个附录文件的公告(2016年第197号)
- 14 总局关于修订含可待因药品说明书的公告(2016年第199号)
- 14 总局关于仙灵骨葆胶囊、仙灵骨葆片转换为处方药的公告(2017年第3号)
- 15 总局提醒公众注意仙灵骨葆口服制剂引起的肝损伤风险
- 16 总局提醒公众注意睾酮药品引起的心血管风险

- 17 《执业药师业务规范》正式发布  
18 舟山市局迅速部署执业药师虚挂兼职行为  
核查工作  
18 嘉兴市南湖区开展“双节”期间食品药品安  
全专项行动

### 志愿者之歌

- 19 宁海志愿者分队送冬季养生服务到车河  
社区  
19 宁波药学服务志愿者大队鄞州医院分队开  
展下乡服务活动  
19 嘉兴开展“安全用药月暨世界传统医药日”  
社区服务活动  
20 志愿活动传真情 药学服务我先行  
20 洪合所开展“药学服务进幼儿园”  
21 志愿者送温暖

### 药师交流

- 22 药品经营企业GSP立体培训研究  
29 浙江省药品批发企业计算机系统使用现状  
调研报告

### 一案一议

- 35 浙江杭州破获宫某等人非法制售假药盐酸  
曲马多案

### 药学文摘

- 37 环糊精在上市医药产品中的应用研究进展  
42 口服中药的安全性分析及预防中药所致不  
良反应的方法

- 44 他汀类药物不良反应与临床合理应用  
46 经皮给药系统产业化开发的关键问题探讨

### 药学前沿

- 51 美国FDA批准15年来首个非类固醇类湿疹  
药物Eucrisa  
51 富马酸贝达喹啉片获得CFDA的批准  
52 艾伯维白血病药物venetoclax获欧盟批准  
53 默沙东PD-1免疫疗法Keytruda终获NICE  
批准  
54 FDA批准近10年来首个慢性乙肝新药  
54 英国率先批准Opdivo用于部分血液肿瘤  
患者  
55 美国FDA警告麻醉可能伤害幼儿大脑  
56 FDA修改丙肝药物说明书 警示HBV复  
燃风险  
56 加拿大评估非典型抗精神病药物导致的尿  
潴留风险  
57 加拿大提示氟维司群因雌二醇水平假性升  
高导致不必要治疗的风险  
58 英国调整依托考昔的使用剂量

### 药师问答

- 59 人为什么有时会眩晕?  
59 眩晕时宜选用哪些药?  
60 为什么服用抗眩晕药后要稍事休息?  
60 何为神经性脱发?  
60 神经性脱发如何选药?

### 加油站

- 61 2016年第六期会刊内容测试题

## 卷首语

# 解析回扣事件 推进医药分开

2016年年末,央视播报了部分医生收取回扣的新闻调查报告,将药品回扣再次引入大众视野,在医药行业内掀起讨论的热潮。药品回扣根源何在?怎样避免?这些问题被众人深思。

其实,药品回扣是一个一直存在的问题,大多数医药人对它讳莫如深。从政策方面来说,在计划经济体制向社会主义市场经济改革过程中,政府补贴不足,进而允许医院通过药品加成维持正常运营;随着改革的推进,药品加成制度的弊端逐渐显露出来,因医院自负盈亏,对药品加成依赖度更深,逐渐形成医院与药厂的利益同盟。在医疗服务价格低的情况下,医生通过开具大处方,为医院做“贡献”,收取回扣则成为对医生的一种默认“补偿”。而药企在竞争中推高药价,给药品回扣留出空间,但对于患者来说,无疑是加重了医疗负担。

药品回扣是以药养医模式的产物,破除以药养医模式是消除回扣的必然之举。从根本上讲,还是要推行医药分开,其最终结果是,医院门诊药房从医院剥离,患者凭处方到社会药房取药,让医院的价值归医院,药品的价值归药品。但医药分开不能简单地一刀切,需要合理联动的改革策略,才能减少“后遗症”的出现。若要实现医药彻底分离,对于医院来说,该如何保障其运行?在取消药品加成后,只有政府财政补贴和医疗服务收费这两大渠道。由此可见,政府应增加资金投入力度,调整医疗服务价格,使医院和医生均有合理的收入渠道,回归医疗服务价值规律。对于药品来说,药品改革也是不容小觑的一环。药价虚高和处方药外流则是改革的重点。“两票制”的出台和落地,正是针对当前面临的突出问题,压缩了药品流通中间环节,保证了流通过程的透明度,是治理药价虚高的一剂良方。而药品处方的逐步外流,则是医药逐步分开的节点,对于社会药房和执业药师的要求将会是一利好政策,也要求广大药师应做好相应的知识、技术的储备。

正如央视所识,药品回扣表象在药,根源在医,医药分开是必行之策。这是一个牵一发而动全身的变革,需要有壮士断腕的勇气,需要各种政策、措施多管其下,需要循序渐进地推进,才能解决当前问题,使医疗事业在造福人类的道路上不断前进。

董作军

## 声音数字

## 声音

2016年国家发布的中医药发展政策既有高屋建瓴的顶层设计,又有针对当前中医药实际发展情况的指导方针,兼顾了中医药发展的远、中、近期利益,表明国家对中医药发展的重视达到了前所未有的高度。

——《医药经济报》特邀撰稿人李旭对我国中药发展提出的看法

仿制药不是原研药的山寨产品,而是原研药的复制品,与原研药在规格、剂型、用法、用量、质量可控性和疗效方面一模一样,可以完全替代原研药。世界各国都鼓励和发展仿制药,通过有效、安全、廉价的仿制药,降低药品价格,提高药物可及性。

——国家食品药品监督管理总局副局长吴浈在东盟药品合作发展高峰论坛上如是说

国家药品抽验和医疗器械抽验的核心,就是让检验、检测结果变为监管的信号与企业产品质量改进的信号。若抽验信息数据能实现转化、共享、利用以及公开,将有助企

业技术水平提升,进而提升产品质量。

——中国食品药品检定研究院院长李波在2016年中国药品质量安全年会上如是说

现代对中医药在传承方面还有很多不足,如传统的缺失、产品重金属超标、掺杂等。现在中医药越来越受到国家的重视,这是一个非常好的发展时机,我们必须抓产品质量,从源头开始,要有战略性的发展思维。

——九芝堂董事长李振国在第28届全国医药经济信息发布会接受记者采访时表示

医药代表要更多地思考如何收集药品不良反应等信息,促进产品转型升级,获得更大的市场竞争力,以及如何协助临床医生更好地为患者提供临床药学服务。医药代表群体转型的当务之急是综合利用广泛的社会资源回归营销本质,最终创造出对医生和患者的价值。

——上海真固生物科技有限公司总经理王强在“新形势下医药营销服务转型创新”研讨会上表示

## 数字

**342019人:**截至2016年12月31日,全国执业药师注册人数为342109人,2016年共增加84476人。在社会药店和医疗机构中注册的执业药师有303329名,平均每万

人口为2.2人。

**40个:**中国制造的仿制药正在逐渐步入国际主流医药市场,目前已有超过40个  
(下转第21页)

## 协会动态

## 浙江省执业药师协会2016年大事记

1. 一月三十日,协会在杭州召开全省执业药师继续教育及考前培训工作会议。学习贯彻国家和省执业药师继续教育管理办法及举措,回顾总结和研究部署工作任务。赵光云会长指出,今年是“十三五”开局之年,执业药师继续教育进入新体制新机制运作,我们要用新的理念和思路来做好工作。要以提高药学服务能力为主旨,统盘考虑执业药师教育培训工作,把考前培训、继续教育、学历和能力提升工作有机结合起来抓,为我省执业药师队伍的不断壮大和整体素质尽快提高提供切实有效的服务。

2. 二月二十六日,省药学会志愿服务团直属大队召开座谈会,研究贯彻全省药学会志愿服务团队建设推进会精神,座谈讨论加强团队建设、优化药学服务、深化志愿活动等工作思路。

3. 三月五日,省局团委和省药学会志愿服务团直属大队的药师志愿者参加了由杭州市文明办组织的以“全民学雷锋,服务G20”为主题的吴山广场大型志愿服务活动。直属大队组织10余人参与本次志愿服务活动,给市民提供了名贵中草药鉴别、血压测量、安全用药咨询和食品药品安全知识宣传等多个服务项目。

4. 三月七日,国家食品药品监督管理总局在广西南宁召开执业药师注册管理信息系统升级试运行培训会,协会派员参会。

5. 三月二十六日,省药学会志愿服务团协助参与了以“回收升级快乐奔跑”为主题的广药白云山“家庭过期药品回收”公益活动暨《快乐奔跑》微电影发布仪式,孔瑛团长带领药师志愿者们积极参与此次活动,周培强药师还特地携带血压计为老人们测量血压,并根据每位测量的情况给予合理的用药指导和注意事项。同时给公众分发药品安全知识手册。浙江卫视记者就此次活动专题采访孔瑛团长,对活动给予充分肯定。

6. 三月三十日,协会召开《浙江药师网》和《浙江药师》会刊建设座谈会。协会秘书处与协作方省局信息中心和浙江工业大学药学院的相关人员一起座谈研讨,共商进一步提升“一网一刊”质量和功能的计策。希望大家再接再厉,加强协作,使协会“一网一刊”越办越好,真正成为广大执业药师和会员的良师益友。

7. 四月九日,协会第二届理事会第八次扩大会议在杭州召开。协会理事、监事参加会议,部分办事处负责人和省执业药师继续教育工作委员会成员列席会议,商讨并审议通过《协会第三次会员代表大会筹备工作方案》。赵光云会长作《围绕健康浙江建设推进协会创新发展》的讲话。

8. 四月二十一日,国家食品药品监督管理总局执业药师资格认证中心在北京召开《执业药师认证注册与继续教育衔接标准



(讨论稿)》讨论会,协会派员参会。

9. 五月六日,协会在杭州召开各市办事处工作会议,总结部署年度重点工作,讨论研究协会第三次会员代表大会及换届筹备工作有关事项。

10. 五月二十四日,协会副秘书长孔瑛带队部分地市办事处负责人和协会工作人员参加江苏、湖南、甘肃、福建等8个省市执业药师协会工作座谈会。我会着重围绕药志愿服务活动的开展、继续教育管理职责及协会自身建设谈了意见看法。

11. 五月二十六日,国家食品药品监督管理总局执业药师资格认证中心在江苏南京召开2016年度“执业药师能力与学历提升计划”项目实施推进工作会,协会副会长兼秘书长章招娣等人参会。

12. 六月二日,协会在杭州之江饭店召开第六届学术年会论文专家评审会,协会召集7位专家组织评审优秀论文。

13. 六月八日,省药志愿服务团直属大队联合杭州市志愿者协会敬老大队到杭州市松龄苑老人公寓开展慰问活动。

14. 六月十四日,浙江省社会组织联合会卫生与健康委员会成立,协会受邀出任成员。协会章招娣秘书长参加工作会议。

15. 七月一日,浙江省社会组织联合会召开第二届常务理事会第二次全体会议,协会赵光云会长参加会议。

16. 七月十六日,协会在杭州召开协会第二届理事会会长办公扩大会议。听取协会第三次会员代表大会筹备工作领导小组关于大会材料准备和人事协商安排情况的汇报,研究商定了第三次会员代表大会议程安排。讨论研究《协会财务管理办法》、《协会劳务费支出管理规定》和《协会奖金发放

管理办法》三个内部会计控制制度,会议同意印发实施并严格执行。

17. 七月十六日,协会在杭州召开我省2017年度执业药师继续教育教材编写工作会议。协会各施教机构的负责人和秘书处相关人员参加会议。会议根据《全国执业药师继续教育指导纲要》、《执业药师继续教育“十三五”发展规划》和《浙江省执业药师继续教育管理办法》要求,以及学员的反馈意见,讨论了明年执业药师继续教育教材编写工作。就教材内容遴选、课题立项等方面作了布置。

18. 七月,药志愿服务团三人获省级荣誉称号。浙江省志愿者协会作出表彰,省药志愿服务团省直属大队杨明华、温州大队章效通被授予“浙江省优秀志愿者”荣誉称号;药志愿服务团副团长、省局团委书记余晓芬被授予“浙江省志愿服务先进工作者”荣誉称号。我省药志愿服务团是省局团委和省执业药师协会倾情打造的社会公益活动和特色品牌项目,药志愿服务团已整体加入浙江省志愿者协会,成为常务理事单位,使药志愿服务进入社会志愿工作的主流行列。

19. 七月三十日,协会第三次会员代表大会在杭州隆重召开。中国药师协会张耀华会长,国家总局执业药师资格认证中心周福成主任,省局卢永福副局长,省社会组织管理局周龙副局长出席大会并致辞;甘肃、重庆等省市执业药师协会发来贺信贺词。大会审议通过第二届理事会工作报告、财务报告和协会《章程》修订稿,选举产生了第三届理事会、监事会。在随后召开的第三届理事会第一次会议和第三届监事会第一次会议上,选举产生了理事会常务理事及会长、

副会长、秘书长和监事会监事长。

20. 七月三十日,协会在杭州召开第六届学术年会。论文作者、参加第三次会员代表大会的有关人员以及杭州市部分执业药师,计250人参加了年会。本届年会以“完善执业药师制度加强执业药师队伍建设”为主题,征集来自我省药品生产、经营、使用、科教和管理领域的论文55篇,评出优秀论文30篇,其中一等奖5篇、二等奖10篇、三等奖15篇。

21. 九月,开展协会成立培训部调研工作。以继续教育培训工作做实做精为目标,逐步形成相对独立性、实体化的组织架构。成立培训部及组建筹备工作小组,由协会秘书长负责,刘明菊具体牵头相关工作,到相关院校培训部门进行调研,了解培训项目及运作模式,围绕学历教育与专题,针对性开展调研,形成《关于协会成立执业药师继续教育培训部试行方案》。

22. 九月,浙江药师会刊调整部分编委会委员。由会长张小平担任编委会主任,增加副会长兼秘书长陈良月担任副主任,主编由赵光云调整为董作军,孙国君担任副主编。

23. 九月二十三日,协会派员参加在福建泰宁召开的浙、湘、渝、甘、苏、豫、闽八省(市、区)执业药师协会第五次协作会议。我会陈良月副会长兼秘书长着重围绕我省协会自身建设、继续教育管理、药学服务,谈了意见和看法。

24. 九月二十四日,协会在杭州之江饭店召开执业药师继续教育必修教材立项评审及编写工作专家会议。各施教机构的专家教授和省科技出版社相关编审人员及协会工作人员近30人参加会议。确定必修教

材内容共28个项目。

25. 九月二十七日,省药志愿服务团配合参与了以“关爱老人让爱回家”为主题的广药白云山8.13家庭过期药品回收公益活动。

26. 九月二十九日,省药志愿服务团直属大队进工地送服务活动热力开展。为杭城六大工地送上服务、安全合理用药知识等,这已是直属大队坚持开展进工地送服务活动的第七个年头。向大家主讲安全用药小知识,强调要养成健康良好的生活习惯,通过“现场咨询你问我答”环节解答民工的咨询,提高他们的安全用药知识,维护身体健康。

27. 十月九日,省药志愿服务团直属大队参加由省民政厅下属华都孝老慈善基金会组织的“爱的搀扶——重阳送礼、健康有你”敬老孝老公益活动,赴兰溪市社会福利院,和老人们欢聚一堂,共度重阳佳节。

28. 十月二十七日,协会章招娣副会长等4名同志参加以“医改、药师、责任”为主题的第八届中国药师大会。

29. 十一月,召开与省医药经济发展中心合作培训相关工作协调座谈会,形成共识,一致同意。以省医药经济发展中心为主,协会辅助发展中心开展相关项目的宣传,组织生源等前期准备工作,配合发展中心完成培训项目的开展、落实,制定《执业药师协会与医药经济发展中心合作开展培训项目试行方案》。

30. 十二月四日,由国家食品药品监督管理总局执业药师资格认证中心等单位指导举办的“2016年中国执业药师发展论坛”在杭州萧山隆重举行,协会陈良月副会长兼秘书长带队参会并受邀主持会议。论坛以

“加强药学队伍建设,提升执业药师服务能力”为主题,来自中国大陆以及香港、台湾地区的十一位专家学者做了关于政策研究、药师教育、药房实践等方面的报告。重点就执业药师制度发展、执业药师能力提升、连锁药店专业化发展、我国社会药店慢病管理模式探索以及慢性疾病管理等专题展开广泛交流。

31. 十二月二十六日,为进一步加强协会内部管理,规范和完善协会工作人员年度考核机制,增强工作责任和办事效率,根据有关规定结合协会工作实际,协会研究出台《协会内部考勤管理制度(试行)》、《协会工作人员考核办法(试行)》和《协会会议制度

(试行)》三个内部管理制度。从二〇一七年一月一日起执行。

32. 十二月二十七日,协会召开协会秘书处第一次年度工作总结会议,协会领导及工作人员总计12人参加会议。会议围绕年度工作重点展开总结和探讨分析。协会领导充分肯定了大家这一年的积极努力,以及在工作中取得的明显成效。今后的工作任务仍十分繁重和艰巨,希望大家振奋精神,再接再厉,切实完成协会部署的年度各项工作。

33. 十二月二十八日,浙江省社会组织联合会在杭州召开第二届理事会第三次全体会议,协会陈良月副会长兼秘书长参加会议。

(浙江省执业药师协会供稿)

## 协会召开2017年全省执业药师继续教育及考前培训工作会议

2017年1月20日,省执业药师协会在杭州召开2017年执业药师继续教育和考前培训工作会议,分析总结2016年工作情况,研究部署新一年工作任务。各市执业药师办事处、施教机构负责人和协会秘书处相关人员计23人参加会议。

章招娣副会长通报了2016年协会执业药师继续教育与考前培训工作情况。协会刘明菊老师部署了新一年执业药师继续教育及考前培训工作的具体安排。协会符双双对执业药师继续教育质量跟踪检查、学分登记管理及办事处相关事宜作了说明。各市办事处、施教机构负责人结合本单位工作实际,就如何确保继续教育质量、提高执业药师参培率以及加强组织实施中的配合协作等进行了讨论交流,对落实新一年工作任

务提出了不少意见建议。

张小平会长主持会议并讲话。首先,对我省去年执业药师的参培率和考前合格率等工作成绩表示充分肯定。指出我省扎实的继续教育和考前培训,对助推药学技术人员报考执业药师资格的积极性和合格率起到了重要作用。同时,对2017年继续教育和培训强调了“三重视”:一是重视教育提升和增加;二是重视工作任务实施安排;三是重视探索办事处工作新思路、新方法。要以提高药学服务能力为主旨,统盘考虑执业药师教育培训工作,把考前培训、继续教育、学历和能力提升工作有机结合起来抓,为我省执业药师队伍的不断壮大和整体素质尽快提高提供切实有效的服务。

(浙江省执业药师协会供稿)

## 省直属大队志愿服务活动——12.5国际志愿者日

在第31个国际志愿者日即将到来之际,省药学志愿服务团直属大队及省医械检验院分队进白杨街道为广大市民宣传安全用药知识,提倡科学、安全、合理的用药理念。

2016年12月2日早上,药师志愿者们就早早地到达集合地,与其他10余支各行各业的志愿者队伍一起,为广大市民提供现场便民服务活动。药师志愿者的服务项目包括:用药与健康咨询、过期药品回收、免费

量血压等。有个大妈还特意拿着平时吃的药前来咨询,药师志愿者运用专业知识,用通俗易懂的语言耐心地解答,最后还不忘送上宣传册。

整个上午,药学志愿服务可谓成效显著。本次活动有12名药师志愿者参加,发放宣传册500份,共发放口罩、毛巾等小礼品300份,取得了较好的宣传效果。

(直属大队供稿)

## 南湖区开展冬令进补健康大讲堂

冬季是一个寒冷的季节,在这个季节进补与平衡阴阳、疏通经络、调和气血有密切关系,老年人由于机体功能减退,在冬季更适宜进行食补,哪些人群需要补?是吃些保健品进补还是合理调整饮食?2016年12月29日下午,南湖区市场监管局联合区药械行业协会在湘都社区居民带来了一场生动的冬令进补中医养生讲座。

嘉兴月河门诊的名中医从冬令进补的起源、进补的对象、进补的方法、食养注意的事项等来给居民介绍冬令进补通过这次讲座,社区居民对冬令进补中医养生有了更深的了解,避免了很多进补误区。大家纷纷表示,希望居委以后多举办这样的健康类讲座。健康是老年人的头等大事,需要社会的广泛关注。

(嘉兴市南湖区供稿)

## 浙江省执业药师协会地址变更公告

浙江省执业药师协会将于2017年2月20日起在新址办公。

新办公地址:浙江省杭州市莫干山路188-200号之江饭店北楼4楼。

新联系电话:0571-85785579、0571-85785575和0571-85785537。

原办公地址:杭州市西湖区益乐路39号蓝海时代国际大厦1号楼6层,停止办公。

特此公告,请相互转告。

浙江省执业药师协会

2017年1月22日



## 欢迎加入浙江省执业药师协会

浙江省执业药师协会是由在浙江的执业药师和从事药品生产、经营、使用、教育、科研、管理等相关单位及个人自愿结成的专业性、非营利性社会团体。现有会员二万多名。是浙江省五A级社会组织和省社会组织联合会常务理事单位,列入全省性社会组织承接政府转移职能和购买服务推荐性目录。

协会吸收个人会员和单位会员。个人会员须是已取得执业药师资格、执业药师资格、中高级药学专业技术职称或从事执业药师相关工作的人员,单位会员须是从事药品生产、经营、使用、教育、科研的企事业单位及相关团体。

协会的宗旨是:致力于加强执业药师队伍建设与自律管理,规范执业药师执业行为,维护执业药师的合法权益,增强执业药师的法律、道德和专业素质,促进药学技术繁荣发展;保证药品质量和药学服务质量,保证公众用药安全、有效、经济、合理,为医药卫生事业发展和人民群众健康服务。

协会的任务是:普法、自律、维权、教育、协调、服务。

1. 学习宣传药品监督管理的法律法规,贯彻执行执业药师资格制度,推进执业药师培养、使用和管理工作的;

2. 开展执业药师建设的调研和探索,为政府制定执业药师管理和药品质量管理的政策法规提供建设性意见;

3. 接受相关法律法规授权或政府药品监管部门的委托,参与或承担执业药师队伍建设、药学学术发展、药品合理使用等方面的任务及项目;

4. 组织开展执业药师继续教育、专业培训和学术交流,提高执业药师的执业能力;

5. 维护执业药师的合法权益,反映执业药师的意见和诉求,为执业药师提供相关服务;

6. 加强执业药师职业道德建设和自律管理,规范执业药师执业行为,表彰奖励在推动合理用药、保证药品质量中作出突出贡献的执业药师及相关人员;

7. 开展国内外相关药师协会和药理学学术方面的交流与合作,提高药学服务质量,促进药学事业发展;

8. 开办药师网站,编辑协会会刊和药学科普资料,开展合理用药宣传和咨询活动,向药学人员及公众提供药学信息和健康知识服务。

根据政府职能调整,协会承担全省执业药师继续教育管理职责。负责组织实施执业药师和药学专业技术人员继续教育以及执业药师资格考前辅导,负责执业药师、执业药师、初中高级药学技术人员继续教育学分管理,实施执业药师诚信档案管理。

热忱欢迎符合入会条件的个人和单位加入浙江省执业药师协会,共谋药学事业的发展,共享“药师之家”的温暖!

入会方法如下:

1. 个人会员请直接登陆“浙江药师网”,点击“申请加入协会”,阅读“协会章程”,填写“入会申请表”并提交。通过邮局将60元/年·人的会费寄至浙江省执业药师协会。

协会地址:杭州市莫干山路188-200号之江饭店北楼4楼;邮编:310005。

联系电话:0571-85785579,85785575,85785537;传真:0571-85785597

联系人:严晓洁

2. 企事业单位申请加入协会,请与各地协会办事处(工作处)、联络站联系,也可直接与协会秘书处联系。单位会员免收会费。

## 《浙江药师》杂志约稿

### 1. 征稿范围

《浙江药师》是由浙江执业药师协会主办,服务于广大执业药师、从业药师和药学技术人员的药学类刊物。主要内容涉及对执业药师及药学工作者有实际指导意义的管理实践、药学服务、药物疗效观察、国内外最新药学动态、医药企业及药房管理、药物不良反应、计算机在药学领域的应用、实验研究、政策研究和国内外药学信息前沿等内容,欢迎广大药师和其他药学工作者踊跃投稿。

### 2. 来稿要求

2.1 本刊接受纸质投稿,欢迎电子邮件投稿。

2.2 来稿应有科学性、先进性、逻辑性和实用性。

2.3 来稿须附作者单位介绍信或来稿上加盖单位公章。稿件须注明联系人详细通讯地址。

2.3 文稿务求论点明确,论据可靠,数字准确,文字精炼,层次清晰,引用文献请给予出处。文稿需附中文摘要及2~5个关键词。

2.4 文稿格式:文题要求明确、具体,重点突出,简明确切地反映本文的特定内容,一般不用副标题。作者姓名、单位地址及邮政编码务必写清楚。全部作者均按排名顺序排列并用逗号分开,在姓名右上角注明角码1,2,3等,单位接排于作者后。单位后以“,”分开,接排省名和城市名及邮政编码。各单位间用“;”分开,全部单位均在

同一个括号内,单位前注明与作者姓名序号相同的数字。文末参考文献序号应与文中角码一致,文中角码用小方括号放在被说明内容的右上角。作者在3人或以下的须列出全部作者姓名,4人以上者列出前3人姓名,后加“等”(中文)、“et al”(英文)。根据GB3469规定,以单字母式标识以下各种参考文献类型。常用标识为:专著[M];期刊[J];报纸[N];学位[D];标准[S];专利[P]。

2.4 来稿一式两份,最好计算机A4纸小4号通栏打印,为Word文档。以电子邮件投稿的,请将稿件用Word文档以附件方式发送过来。所有稿件一律不予退稿。

2.5 文稿中摘编或引用他人作品,请按《著作权法》有关规定指明原作者姓名、作品名及来源,在文献中列出,否则责任由撰稿人自负。参考文献以近年阅读的书刊为限。

2.6 对于执业药师、从业药师的投稿,一经本刊采用,可授予继续教育自修项目5学分。其他人员来稿一经刊用本刊将支付稿酬。优秀的来稿将列为浙江省执业药师协会学术年会报告或书面交流论文。特别优秀的来稿将推荐给《中国执业药师》杂志。

2.7 来稿请寄:浙江省执业药师协会,杭州市莫干山路188-200号之江饭店北楼4楼,邮编:310005。电话:0571-85785579,85785575,85785537;传真:0571-85785597,欢迎发电子邮件(zhejiangyaoshi@126.com)投稿。

## 药监信息

## 关于在公立医疗机构药品采购中推行“两票制”的实施意见(试行)

为贯彻落实《中共中央办公厅 国务院办公厅转发〈国务院深化医药卫生体制改革领导小组关于进一步推广深化医药卫生体制改革经验的若干意见〉的通知(厅字〔2016〕36号)》和《国务院办公厅关于印发深化医药卫生体制改革2016年重点工作任务的通知》(国办发〔2016〕26号)精神,推动在公立医疗机构药品采购中落实“两票制”,制定本实施意见。〈国务院深化医药卫生体制改革领导小组关于进一步推广深化医药卫生体制改革经验的若干意见〉〈国务院深化医药卫生体制改革领导小组关于进一步推广深化医药卫生体制改革经验的若干意见〉〈国务院深化医药卫生体制改革领导小组关于进一步推广深化医药卫生体制改革经验的若干意见〉

### 一、充分认识推行“两票制”重要意义

在公立医疗机构药品采购中推行“两票制”是深化医药卫生体制改革、促进医药产业健康发展的重大举措,是规范药品流通秩序、压缩流通环节、降低虚高药价的重要抓手,是净化流通环境、打击“过票洗钱”、强化医药市场监督管理的有效手段,是保障城乡居民用药安全、维护人民健康的必然要求。各地区、各部门要站在维护国家和人民群众根本利益的高度,从有利于促进医药产业转

型升级发展的大局出发,把思想和行动统一到中央决策上来,按照职责分工,主动作为,敢于担当,密切配合,切实推动“两票制”落地见效。

### 二、“两票制”的界定

“两票制”是指药品生产企业到流通企业开一次发票,流通企业到医疗机构开一次发票。药品生产企业或科工贸一体化的集团型企业设立的仅销售本企业(集团)药品的全资或控股商业公司(全国仅限1家商业公司)、境外药品国内总代理(全国仅限1家国内总代理)可视同生产企业。药品流通集团型企业内部向全资(控股)子公司或全资(控股)子公司之间调拨药品可不视为一票,但最多允许开一次发票。药品生产、流通企业要按照公平、合法和诚实信用原则合理确定加价水平。鼓励公立医疗机构与药品生产企业直接结算药品货款、药品生产企业与流通企业结算配送费用。

为应对自然灾害、重大疫情、重大突发事件和病人急(抢)救等特殊情况,紧急采购药品或国家医药储备药品,可特殊处理。

麻醉药品和第一类精神药品的流通经营仍按国家现行规定执行。

### 三、“两票制”实施范围

公立医疗机构药品采购中逐步推行“两

票制”,鼓励其他医疗机构药品采购中推行“两票制”。综合医改试点省(区、市)和公立医院改革试点城市要率先推行“两票制”,鼓励其他地区执行“两票制”,争取到2018年在全国全面推开。

### 四、严格执行药品购销票据管理规定

药品生产、流通企业销售药品,应当按照发票管理有关规定开具增值税专用发票或者增值税普通发票(以下统称“发票”),项目要填写齐全。所销售药品还应当按照药品经营质量管理规范(药品GSP)要求附符合规定的随货同行单,发票(以及清单,下同)的购、销方名称应当与随货同行单、付款流向一致、金额一致。

药品流通企业购进药品,应主动向药品生产企业索要发票,发票必须由药品生产企业开具。到货验收时,应验明发票、供货方随货同行单与实际购进药品的品种、规格、数量等,核对一致并建立购进药品验收记录,做到票、货、账相符。对发票和随货同行单不符合国家有关规定要求,或者发票、随货同行单和购进药品之间内容不相符的,不得验收入库。药品购销中发生的发票及相关票据,应当按照有关规定保存。

在公立医疗机构药品采购中推行“两票制”的地区,集中采购机构编制采购文件时,要将执行“两票制”作为必备条件。对于招标采购的药品,要验明药品生产企业的资质,由药品生产企业直接投标。参与药品集中采购的药品企业要在标书中作出执行“两票制”的承诺,否则投标无效;实行其他采购方式采购药品,也必须在采购合同中明确“两票制”的有关要求。

公立医疗机构在药品验收入库时,必须验明票、货、账三者一致方可入库、使用,不

仅要向配送药品的流通企业索要、验证发票,还应当要求流通企业出具加盖公章的由生产企业提供的进货发票复印件,两张发票的药品流通企业名称、药品批号等相关内容互相印证,且作为公立医疗机构支付药品货款凭证,纳入财务档案管理。每个药品品种的进货发票复印件至少提供一次。鼓励有条件的地区使用电子发票,通过信息化手段验证“两票制”。

### 五、创造条件支持“两票制”的落实

各地、各有关部门要积极为“两票制”落地创造有利条件。要打破利益藩篱,破除地方保护,加快清理和废止在企业开办登记、药品采购、跨区域经营、配送商选择、连锁经营等方面存在的阻碍药品流通行业健康发展的不合理政策和规定。地方政府要支持网络体系全、质量信誉好、配送能力强的大型药品流通企业到当地开展药品配送工作。支持建设全国性、区域性的药品物流园区和配送中心,推进药品流通企业仓储资源和运输资源有效整合,多仓协同配送,允许药品流通企业异地建仓,在省域内跨地区使用本企业符合条件的药品仓库。按照远近结合、城乡联动的原则,鼓励支持区域药品配送城乡一体化,打通乡村药品配送“最后一公里”。为特别偏远、交通不便的乡(镇)、村医疗卫生机构配送药品,允许药品流通企业在“两票制”基础上再开一次药品购销发票,以保障基层药品的有效供应。

### 六、切实加强“两票制”落实情况的监督检查

各省(区、市)药品集中采购机构要加强药品集中采购工作监督管理,对不按规定执行“两票制”要求的药品生产企业、流通企业,取消投标、中标和配送资格,并列入药品



采购不良记录。

卫生计生、中医药行政部门要加强对公立医疗机构执行“两票制”的监督检查,对索票(证)不严、“两票制”落实不到位、拖欠货款、有令不行的医疗机构要通报批评,直到追究相关人员责任。

食品药品监督管理部门对药品生产、流通企业进行监督检查时,除检查企业落实《药品流通监督管理办法》和《药品经营质量管理规范》等有关规定外,还应当将企业实施“两票制”情况纳入检查范围。对企业违反“两票制”要求的情况,食品药品监管部门应当及时通报所在省份药品集中采购机构。涉嫌犯罪的,依法移送公安机关。税务部门要加强对药品生产、流通企业和医疗机构的发票管理,依法加大对偷逃税行为的稽查力度。

各相关部门要充分利用信息化手段,加强“两票制”执行情况的监督检查,建立健全跨部门、跨区域监管联动响应和协作机制,推动药品集中采购平台(公共资源交易平台)、药品追溯体系和诚信体系建设平台等互联互通、数据共享,实现违法线索互联、监管标准互通、处理结果互认。推进和加强信息公开、公示,广泛接受社会监督。国家相关部门将适时组织开展“两票制”落实情况的专项监督检查。

#### 七、加强政策宣传

各地要加强政策解读、宣传和引导,采取通俗易懂、生动形象的方式,广泛宣传推行“两票制”的目的、做法和意义,积极回应社会关切,为推行“两票制”营造良好舆论氛围。

(摘自国家总局网站)

## 总局关于修订印发《药品经营质量管理规范现场检查指导原则》有关事宜的通知

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局,新疆生产建设兵团食品药品监督管理局:

近期,总局发布了《关于修改〈药品经营质量管理规范〉的决定》(国家食品药品监督管理总局令第28号),对《药品经营质量管理规范》中药品电子监管、疫苗等有关内容进行了修改。据此,总局组织对《食品药品监管总局关于印发药品经营质量管理规范现场检查指导原则的通知》(食药监药化监〔2014〕20号)所附《药品经营质量管理规范现场检查指导原则》进行了修订,修改完善了第一部分《药品批发企业》和第二部分《药品零售企业》有关条款,新增了第三部分《体

外诊断试剂(药品)经营企业》的内容。现将修订后的《药品经营质量管理规范现场检查指导原则》印发你们。

各级食品药品监管部门要认真做好新修订《药品经营质量管理规范现场检查指导原则》的实施工作。深入贯彻落实总局《关于贯彻实施新修订〈药品经营质量管理规范〉的通知》(食药监药化监〔2013〕32号)、《药品医疗器械飞行检查办法》(国家食品药品监督管理总局令第14号)和《关于严格执行〈药品经营质量管理规范〉加强药品批发企业监督检查工作的通知》(食药监药化监〔2015〕85号)要求,落实属地日常监管责任,

积极采用飞行检查等形式,组织对药品经营企业实施监督检查,公开检查结果,依法查处违法违规经营行为,督促企业持续符合《药品经营质量管理规范》要求。

总局办公厅公开征求仿制药质量和疗效一致性评价研究现场核查等指导原则的意见

为落实《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》(国办发〔2016〕8号)、《关于落实〈国务院办公厅关于

开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见〉有关事项的公告》(国家食品药品监督管理总局公告2016年第106号)的有关要求,国家食品药品监督管理总局组织起草了《仿制药质量和疗效一致性评价研究现场核查指导原则(征求意见稿)》等4个指导原则,现向社会公开征求意见。请将修改意见于2017年1月20日前通过电子邮件反馈至国家食品药品监督管理总局。

(摘自国家总局网站)

## 总局关于修改与《药品经营质量管理规范》相关的冷藏、冷冻药品的储存与运输管理等5个附录文件的公告(2016年第197号)

根据《国家食品药品监督管理总局关于修改〈药品经营质量管理规范〉的决定》(国家食品药品监督管理总局令第28号),现对《关于发布〈药品经营质量管理规范〉冷藏、冷冻药品的储存与运输管理等5个附录的公告》(2013年第38号)做出如下修改:

一、将“附录2 药品经营企业计算机系统”第一条修改为:“药品经营企业应当建立与经营范围和经营规模相适应的计算机系统(以下简称系统),能够实时控制并记录药品经营各环节和质量管理全过程,并符合药品追溯的实施条件。”

二、将“附录3 温湿度自动监测”第三条修改为:“系统温湿度数据的测定值应当按照《规范》第八十三条的有关规定设定。

系统应当自动生成温湿度监测记录,内容包括温度值、湿度值、日期、时间、测点位置、库区或运输工具类别等。”

三、将“附录4 药品收货与验收”第七条修改为:“药品待验区域及验收药品的设施设备,应当符合以下要求:

(一)待验区域有明显标识,并与其他区域有效隔离;

(二)待验区域符合待验药品的储存温度要求;

(三)设置特殊管理的药品专用待验区域,并符合安全控制要求;

(四)保持验收设施设备清洁,不得污染药品。”

四、删除“附录4 药品收货与验收”第十八条。

五、将“附录4 药品收货与验收”第十九条修改为:“企业按照《规范》的相关规定,进行药品直调的,可委托购货单位进行药品验收。购货单位应当严格按照《规范》的要求验收药品,建立专门的直调药品验收记



录。验收当日应当将验收记录相关信息传递给直调企业。”

本公告自公布之日起施行。现对冷藏、冷冻药品的储存与运输管理,药品经营企业

计算机系统,温湿度自动监测,药品收货与验收,验证管理等5个附录文件根据本公告作相应修改,重新公布。

(摘自国家总局网站)

## 总局关于修订含可待因药品说明书的公告 (2016年第199号)

根据药品不良反应评估结果,为进一步保障公众用药安全,国家食品药品监督管理总局决定对含可待因药品说明书【不良反应】、【禁忌】、【儿童用药】、【孕妇及哺乳期妇女用药】等项进行修订。现将有关事项公告如下:

一、所有含可待因药品生产企业均应依据《药品注册管理办法》等有关规定,按照含可待因药品说明书修订要求(见附件),提出修订说明书的补充申请,于2017年2月28日前报省级食品药品监管部门备案。

修订内容涉及药品标签的,应当一并进行修订;说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在补充申请备案后6个月内

对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

各含可待因药品生产企业应当对新增不良反应发生机制开展深入研究,采取有效措施做好使用和安全性问题的宣传培训,指导医师合理用药。

二、临床医师应当仔细阅读含可待因药品说明书的修订内容,在选择用药时,应当根据新修订说明书进行充分的效益/风险分析。

三、含可待因药品为处方药,患者应严格遵医嘱用药,用药前应当仔细阅读说明书。

特此公告。

(摘自国家总局网站)

## 总局关于仙灵骨葆胶囊、仙灵骨葆片转换为 处方药的公告 (2017年第3号)

为保障公众用药安全,根据《处方药与非处方药分类管理办法(试行)》(国家食品药品监督管理局令第10号)的规定,经国家食品药品监督管理总局组织论证和审定,将仙灵骨葆胶囊和仙灵骨葆片调出非处方药目录,按处方药管理,同时对仙灵骨葆口服制剂说明书【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】项进

行修订。现将有关事项公告如下:

一、所有仙灵骨葆口服制剂生产企业均应依据《药品注册管理办法》等有关规定,按照仙灵骨葆口服制剂说明书修订要求(见附件),提出修订说明书的补充申请,于2017年2月17日前报省级食品药品监管部门备案。

修订内容涉及药品标签的,应当一并进行修订;说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在补充申请备案后6个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

各仙灵骨葆口服制剂生产企业应当对新增不良反应发生机制开展深入研究,采取有效措施做好仙灵骨葆口服制剂使用和安全性问题的宣传培训,指导医师合理用药。

二、临床医师应当仔细阅读仙灵骨葆口服制剂说明书的修订内容,在选择用药时,应当根据新修订说明书进行充分的效

益/风险分析。

三、仙灵骨葆胶囊和仙灵骨葆片已被调出非处方药目录,按处方药管理。自本公告发布之日起,药品零售企业应凭处方销售仙灵骨葆胶囊和仙灵骨葆片。患者应严格遵医嘱用药,用药前应仔细阅读药品说明书。

四、各地要加强监督检查,对发现的违法违规行为依法严厉查处,涉嫌犯罪的,移交公安机关追究刑事责任。

特此公告。

(摘自国家总局网站)

## 总局提醒公众注意仙灵骨葆口服制剂 引起的肝损伤风险

国家食品药品监督管理总局日前发布了第七十二期《药品不良反应信息通报》,提示关注仙灵骨葆口服制剂引起的肝损伤不良反应。

仙灵骨葆口服制剂是一类补肾壮骨药,具有滋补肝肾、接骨续筋、强身健骨的功效,临床上用于骨质疏松和骨质疏松症、骨折、骨关节炎、骨无菌性坏死等。

国家药品不良反应监测数据分析结果显示,仙灵骨葆口服制剂可能导致肝损伤风险,临床表现包括乏力、食欲不振、厌油、恶心、上腹胀痛、尿黄、目黄、皮肤黄染等,并伴有谷丙转氨酶、谷草转氨酶、胆红素等升高,严重者可出现肝衰竭,长期连续用药、老年患者用药等可能会增加这种风险。

国家食品药品监督管理总局建议内容如下:

(一) 医务人员在使用仙灵骨葆口服制剂前应详细了解患者疾病史及用药史,避免

同时使用其他可导致肝损伤的药品,对有肝病史或肝生化指标异常的患者,应避免使用仙灵骨葆口服制剂。

(二) 患者用药期间应定期监测肝生化指标;若出现肝生化指标异常或全身乏力、食欲不振、厌油、恶心、上腹胀痛、尿黄、目黄、皮肤黄染等可能与肝损伤有关的临床表现时,应立即停药并到医院就诊。

(三) 药品生产企业应当加强药品不良反应监测,及时修订仙灵骨葆口服制剂的药品说明书,更新相关的用药风险信息如不良反应、禁忌、注意事项等,以有效的方式将仙灵骨葆口服制剂的用药风险告知医务人员和患者,加大合理用药宣传,最大程度保障患者的用药安全。

配发问答:

1. 仙灵骨葆口服制剂的主要成份是什么? 主要用于治疗什么疾病?

仙灵骨葆口服制剂的成份包括淫羊藿、

续断、丹参、知母、补骨脂、地黄。

该品种具有滋补肝肾,接骨续筋,强身健骨的功效,临床上用于治疗骨质疏松和骨质疏松症,骨折,骨关节炎,骨无菌性坏死等。

2. 仙灵骨葆口服制剂导致的肝损伤有哪些风险因素?

长期连续用药或老年患者出现肝损伤的风险有所升高。肝功能不全或合并使用其他可能导致肝损伤的药物等也可能增加仙灵骨葆口服制剂的肝损伤风险。

3. 如何降低仙灵骨葆口服制剂的肝损

伤风险?

医务人员在使用仙灵骨葆口服制剂前应详细了解患者疾病史及用药史,避免同时使用其他可导致肝损伤的药品。有肝病史或肝生化指标异常的患者应避免使用仙灵骨葆口服制剂。

患者用药期间应定期监测肝生化指标;若出现肝生化指标异常或全身乏力、食欲不振、厌油、恶心、上腹胀痛、尿黄、目黄、皮肤黄染等可能与肝损伤有关的临床表现时,应立即停药并到医院就诊。

(摘自国家总局网站)

## 总局提醒公众注意睾酮药品引起的心血管风险

国家食品药品监督管理总局日前发布第七十三期《药品不良反应信息通报》,提示关注睾酮药品引起的心血管风险。

睾酮是维持男性生长发育和雄性特征的一种非常重要的激素。在性腺机能减退男性中,睾酮水平异常偏低,影响了正常的性发育。睾酮药品通过弥补体内缺乏的性激素,有助于恢复男性正常的睾酮水平,以确保男性正常的性发育、成熟。

2014年,美国食品药品监督管理局(FDA)、欧洲药品管理局(EMA)、加拿大卫生部等国外监管机构,相继发布了关于睾酮药品的安全性信息,主要涉及到心血管事件风险。国家药品不良反应监测中心对国家药品不良反应监测数据和国内文献开展了分析评价,结果显示国内心血管系统损害病例报告较少,无国外关注的心脏病发作、脑卒中和死亡等病例报告。国家食品药品监督管理总局将继续组织加强对睾酮药品的

不良反应监测。为加强风险沟通与交流,提示关注该药品可能引起的心血管风险,国家食品药品监督管理总局建议:

1. 医务人员应关注睾酮药品的心脏病发作、卒中和死亡等风险,在治疗过程中加强睾酮激素水平的检测,发现相关药品不良反应及时上报。

2. 患者在使用睾酮药品过程中,当出现如胸痛、呼吸急促或呼吸困难、身体部分或一侧虚弱、口齿不清等症状时,请立即就医。

3. 药品生产企业应当加强不良反应监测,并及时将相关安全性信息传达给医务人员和患者。

### 睾酮药品引起的心血管风险的通报问答

#### 一、睾酮主要用于治疗什么疾病?

睾酮是维持男性生长发育和雄性特征的一种非常重要的激素。睾酮药品通过弥

补男性体内缺乏的性激素,有助于恢复正常的睾酮水平,以确保男性正常的性发育、成熟。我国睾酮药品主要用于原发性或继发性男性性功能低下,绝经期后女性晚期乳腺癌的姑息性治疗等。

#### 二、我国上市的睾酮药品包括哪些?

我国上市的睾酮药品主要有甲睾酮片、十一酸睾酮软胶囊、十一酸睾酮胶丸(进口)、十一酸睾酮注射液、丙酸睾酮注射液、睾酮贴剂,其中甲睾酮片、丙酸睾酮注射液是国家基本药物目录品种。

#### 三、睾酮药品有哪些不良反应?

睾酮的不良反应主要累及胃肠损害、皮肤及其附件损害、全身性损害等,表现为恶心、呕吐、腹痛、皮疹、瘙痒、痤疮、头晕、乏

力、头痛、肝功能异常、肝细胞损害等。

此次通报中提到的睾酮药品可以引起心脏病发作、脑卒中和死亡等风险,国内尚无相关病例报告,应密切关注此类心血管事件风险。

#### 四、使用睾酮药品的注意事项是什么?

1. 建议医务人员关注国外相关流行病学研究发现的睾酮药品的心脏病发作、卒中和死亡等风险;在治疗过程中加强睾酮激素水平的检测,如发现相关药品不良反应,请及时上报。

2. 患者在使用睾酮药品过程中,当出现如胸痛、呼吸急促或呼吸困难、身体部分或一侧虚弱、口齿不清等症状时,请立即就医。

(摘自国家总局网站)

## 《执业药师业务规范》正式发布

《执业药师业务规范(试行)》施行近一年来,在行业内产生较好的影响,执业药师相关管理部门、行业专业组织以及部分药品连锁企业积极响应并践行,基本上起到了增强执业药师和执业单位自律意识的作用。在引导社会药店和执业药师向专业服务转型、发挥执业药师作用、促进药学服务开展,尤其是在激励执业药师完善知识结构、佩戴执业药师徽章上岗、展现药学服务技能等方面呈现新气象,形成了正能量。

为更好地贯彻落实中共中央、国务院印发的《“健康中国2030”规划纲要》以及《国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见》提出的“加强药学队伍建设,提升执业药师服务能力,促进安全合理用药”等相关规定,国家食品药品监督管理总局执业药师

资格认证中心立足于“管理、研究、协调、指导”的工作原则,全面推进执业药师制度建设和队伍发展,联合中国药学会、中国医药物资协会、中国非处方药物协会和中国医药商业协会,及时修订并完善《执业药师业务规范》,以满足我国社会管理与公众健康对社会药店和执业药师的需要,推动我国规范有序地开展优良药学服务,支持健康中国建设。

《执业药师业务规范》自2017年1月1日起施行。希望全国医药领域相应的行业专业性组织机构、广大执业药师和所在的执业单位能够及时宣传贯彻落实并自觉践行。

(摘自国家总局执业药师资格认证中心网站)



## 舟山市局迅速部署 执业药师虚挂兼职行为核查工作

12月13日,舟山市局根据省局人事处《关于严厉查处执业药师虚挂兼职行为的通知》(浙食药监办〔2016〕36号)文件精神,迅速作出部署,专题下发了《关于迅速核查执业药师虚挂兼职行为的通知》(舟市监办发〔2016〕41号)文件,要求全市监管系统严查执业药师虚挂兼职行为。

一是明确核的职责分工。按所在地辖区内药品经营企业中登记的执业药师情况,药械监管、许可科密切配合,逐个核查其是否有疑似挂证情况。要求对辖区内所有药品经营企业注册的执业药师全部核查一遍,无论是否属于挂职,均登记上报;对发现虚挂兼职的执业药师,按照省局文件要求认真查处。

二是鉴于各功能区分局无执业药师注

册权限的实际情况,要求无注册权限的功能区市场监管分局,要认真查清本辖区所有药品经营企业注册执业药师底数,主动联系注册地市场监管部门,认真核查,不放过一个疑点;具有执业药师注册权限的市场监管局,要尽量给予配合。

三是进一步明确核查的重点。重点核查注册时在医疗机构以及生产、科研机构工作、以及外市甚至外省的执业药师;重点核查执业药师注册档案资质是否规范齐全,注册时的单位是否属于重点核查范围,继续教育是否按时完成等;发现疑似虚挂的,要及时到注册企业进一步查证。切实通过这次核查,避免和减少虚挂兼职行为的发生。

(舟山办事处供稿)

## 嘉兴市南湖区开展 “双节”期间食品药品安全专项行动

元旦春节将至,为切实做好节日期间的食品药品安全监管工作,防控食品药品安全事故发生,确保人民群众身体健康和生命安全,让广大人民群众过一个祥和、愉快、安全的节日,南湖区市场监管局即日起在全区范围内开展食品药品安全专项监督检查行动。

一是餐饮环节重点检查餐饮服务许可

情况、从业人员健康管理情况及食品安全知识培训、食品原辅料进货查验和索证索票制度及台账记录落实情况和食品存储情况、食品加工过程操作是否规范、餐饮具消毒保洁情况、食品留样制度及食品安全自查报告落实情况,农村集体聚餐、年夜饭承办申报备案和现场指导等措施落实情况。

(下转第36页)

## 志愿者之歌

### 宁海志愿者分队送冬季养生服务到车河社区

2016年12月23号,宁海志愿者分队联合宁海县开心人大药房有限公司、山东福胶集团走进车河社区,为社区居民送上健康养生服务。

活动通过设立咨询宣传台、过期药品回收箱、熬胶台,发放药品安全宣传资料、回收过期药品、针对冬季进补现场向居民讲解阿

胶的真假鉴别方法,认识阿胶的国药批文和食品批文,以及阿胶等胶类的熬制方法和如何贮存的方法。

活动受到了居民的热烈欢迎。当天为居民熬制阿胶10锅,辨别真伪阿胶1盒,量血压60余人次,分发安全用药宣传册80本。

(宁波市大队报送)

### 宁波药学服务志愿者大队鄞州医院分队 开展下乡服务活动

2016年12月24日,宁波药学服务志愿者大队鄞州医院分队志愿者在分队长叶亚菊主任药师带领下,一行15人,来到宁波市海曙区高桥镇高桥村开展第七届药学下乡服务活动。此次活动以“合理用药,药师护航”为主题。活动形式有专家知识讲座、现场合理用药咨询、测量血压、发放安全用药

手册等。

活动中,志愿者以严谨的作风、精湛的技术、周到的服务,赢得参加此次活动的300多位村民的好评和欢迎。活动持续了近3个小时,回答了村民近百个问题,发放宣传手册200多份。

(宁波办事处报送)

### 嘉兴开展“安全用药月暨世界传统医药日” 社区服务活动

2016年10月21日上午,由嘉兴市市场监督管理局主办,市药学会、省执业药师协

会嘉兴办事处、市场监督管理局经开分局、市食品药品检验检测院、市医疗器械行业协

会、小红帽药师志愿者服务大队承办的“安全用药月暨世界传统医药日”社区服务活动在嘉北街道金都社区服务中心开展。市局王海燕副局长参加了服务活动。

本次活动内容丰富、形式多样,受到了社区居民的热烈欢迎。一是在社区讲堂举办“药品安全知识大讲堂”分别由消保委金建德秘书长、市药学会缪华蓉秘书长做了题为“消费维权”、“药,你用对了吗”的宣讲;二是开展安全用药、安全用械科普宣传,发放《药品不良反应》、《如何识别假劣药品》、《家庭使用血糖仪注意事项》等宣传资料100余份;三是现场回收家庭过期药品,同时有小红帽药师志愿者前往居民家中帮助居民清

## 志愿活动传真情

为进一步缓解洞头区偏远海岛农村群众交通出行不便、用药咨询无门等难题,近日,洞头区市场监督管理局携手、浙江省药学会志愿服务团温州大队、浙江省药学会志愿服务团洞头中队深入半屏社区举办了一场“冬日送温暖”公益活动,受到当地村民的热烈欢迎。

一是健康体检,提升村民自身健康认知。志愿者们携带听诊器、血压计、血糖仪为每一位村民进行基本身体状况检测,帮助村民做到“早发现、早诊断、早治疗”;二是用药

## 洪合所开展“药学服务进幼儿园”

近日,在洪合所的组织下,邀请到秀洲区2015年度三星级“药学服务星级药师”即

理家庭小药箱指导合理用药;四是开展真伪中药材鉴别,并对居民带来的冬虫夏草等中药材进行真伪鉴别;五是开展免费血压血糖测量;六是开展有奖知识问答,内容涵盖药品、医疗器械法律法规、安全知识等方面;七是开展药品相关法律咨询。

这次活动以“药品安全知识大讲堂”、现场咨询、有奖问答等形式,向社区居民普及药品安全相关知识,了解正确选用药品及识假辨假方法,消除用药认识和行为上的误区,对促进公众建立科学的药品消费理念、安全观念和行为习惯起到了很好的作用。

(嘉兴办事处报送)

## 药学服务我先行

咨询,指导村民合理安全用药。由资深执业药师、药学工作者组成的咨询团队结合村民体质状况予以细心切身的健康养生指导;三是发放物资,改善村民日常生活质量。志愿者们事先走访调查,精心准备,为村居几十户困难家庭送上棉被、粮油等生活必需品。

此次活动内容丰富,意义显著,大力弘扬了“奉献、友爱、互助、进步”的志愿精神,不仅为村民提供了便利的无偿服务,而且进一步增强了村民的健康意识。

(温州市大队报送)

天润堂执业药师魏晓加走进洪合镇中心幼儿园,开展了以“儿童用药安全常见问题”为

主题的药学服务知识讲座。本次活动旨在针对近年频发的儿童用药安全问题,对家长进行安全用药科普宣教,200多名学生家长及幼儿园教师参加。

在讲座中,魏药师充分利用自身的药学专业知识,从中西医结合的角度,对幼儿家长进行了安全用药宣教,依次谈到小儿感冒、腹泻、发热等儿童常见疾病的起因、症状及用药注意事项、儿童适宜药物剂型的选择和药物的保存方法等常识,向家长们详细介绍了儿童用药安全相关事项,得到了家长们的一致好评。本次讲座历时近2小时,结束

后,魏医师还通过现场提问与交流的方式与在场的家长们进行了热烈互动。

此次药学服务走进幼儿园,正值气候多变、儿童常见病多发之际,为学生家长进一步了解儿童用药安全知识提供了便利,提高了广大家长对于儿童用药安全的重视程度,对于提升洪合的药学服务水平具有十分重要的意义。下阶段,洪合所将继续为各大药店进企业、进社区、进学校开展药学服务提供平台,促进洪合药学服务项目的稳步推进和长久发展。

(嘉兴市秀洲区联络站报送)

## 志愿者送温暖

在齐溪镇敬老院,志愿者们发挥特长,为老人们理发、量血压、打扫卫生、送慰问品,发放小册子宣传药品、食品安全知识,与老人们谈心,关心关爱他们的晚年生活。中午,大家分工协作包起了饺子,切菜、擀皮、剁馅忙得热火朝天。当老人们吃

着热气腾腾的饺子,脸上洋溢着幸福的笑容时,下一步,协会还将继续开展形式多样的志愿服务,为社会奉献爱心,为困难群众送去温暖。

(衢州办事处报送)

(上接第2页)

制剂和300个原料药获准在美国上市销售,17个制剂、25个原料药获得世界卫生组织预认证。

**18家:**2016年,国内已有18家药企因产品质量问题收到FDA的警告信。被警告的主要原因是:公司的方法、设施、生产控制、工艺、包装以及储存等不符合cGMP,被认定为原料药/药品掺假。

**26350.82亿元:**截至2016年12月31

日,A股市场共有3052家上市公司,其中医药制造企业共173家,占比5.66%;A股总市值556800亿元,医药制造行业总市值26350.82亿元,占比4.73%。

**9家:**国家知识产权局发布了《2016年度国家知识产权示范企业和优势企业名单》,医药行业领域共有9家药企入选2016年度国家知识产权示范企业,52家药企入选2016年度国家知识产权优势企业。



## 药师交流

## 药品经营企业GSP立体培训研究

浙江英特集团股份有限公司 夏占强

企业的发展,关键在于人的发展,随着人力资本、终身教育、学习型组织的理论的传播和发展,人力资源是第一资源已成共识。优秀的人才加上优秀的培训发展空间是企业成功的基础,企业要想在竞争日趋激烈的环境中处于不败之地,需要不断提高员工的知识和技能。故企业需要建立全员、全程、全方位以及具有针对性的立体培训平台,创新培训模式,破解人才培养难题,采取各种形式提高员工的素质。

由于医药行业自有特性,GSP质量管理准入门槛逐步抬高,外部监管形势日趋严峻,质量管理新方法新理论不断引入,合规经营称为医药行业近些年的关键词,飞行检查成为督促行业合规化发展的重要手段。为降低商品质量安全风险,为企业合规运营保驾护航,也需要不断提高全体员工的质量管理综合素质。

质量作为企业持续发展的基石,企业应持续强化药学专业人才的配置,并以继续教育、学历深造、专业培训作为能力提升的方法,打造一支高水平的质量管理队伍,促进质量管理能力的稳步提升,并将质量管理能力提升作为质量管理人力资源管理的核心工作。

培训体系要想成为人力资源管理的核

心,必须跳出培训体系自身,把更多的相关要素相结合,如人才配备、人才盘点、制度建设、岗位能力模型等,本文以某医药集团(以下简称集团)GSP质量管理培训实践为例,从质量人员配备盘点和构建培训管理制度体系两个角度展开分析和论述,进行GSP立体培训体系建设探讨。

## 1 质量相关人员盘点与配置

医药行业准入门槛高、专业性强,质量相关人员的配置是搭建GSP质量立体培训的基础,需要重点关注药学相关人员在企业内的配备情况。本文基于GSP质量管理体系中对质量人员的配备从法规符合性和岗位发展规划要求,以集团为参照,对GSP企业关键/重要岗位人员资质、药师配置情况、职称配置比例、药学专业人员年龄分布等方面进行分析和评估,为优化企业质量相关人才配置、推进GSP立体培训体系建设良好运转提供支持。

## 1.1 质量管理人员资质配置情况

在新版药品GSP中对企业负责人、质量管理负责人、质量管理部门负责人、质量管理、采购、验收、养护、销售、储存、销售等岗位人员的资质均有较详细的规定。

新版药品GSP规定企业负责人应当具有大学专科以上学历或者中级以上专业技

术职称,企业质量负责人应当具有大学本科以上学历、执业药师资格和3年以上药品经营质量管理工作经历。

新版药品GSP规定企业应配置符合资格要求的采购、质量管理、验收及养护、储存及销售等岗位人员,其中从事质量管理工作的,应当具有药学中专或者医学、生物、化学等相关专业大学专科以上学历或者具有药学初级以上专业技术职称;从事验收、养护工作的,应当具有药学或者医学、生物、化学等相关专业中专以上学历或者具有药学初级以上专业技术职称;对经营疫苗企业要求配置2名中级职称以上专业技术人员负责质量管理及验收(注新修订《疫苗流通和预防接种管理条例》(国务院令668号)已禁止药品批发企业经营疫苗产品);对中药材、中药饮片验收工作的,应当具有中药学专业中专以上学历或者具有中药学中级以上专业技术职称;从事中药材、中药饮片养护工作的,应当具有中药学专业中专以上学历或者具有中药学初级以上专业技术职称;直接收购地产中药材的,验收人员应当具有中药学中级以上专业技术职称。

通过对集团各经营单元企业各相关岗位在学历、年龄、职称/职业资格方面进行汇总数据分析后可知,集团下属企业关键人员资质均符合要求,但存在部分需要提高的地方,如部分有特别要求的质量管理岗位年龄偏高,需关注有特别要求的岗位后继人才的培养,防止人才梯队断层造成的法规和质量风险。

## 1.2 药学相关人员配置情况

集团药学相关人才与执业药师配置数量见表1。

表1 企业药学相关专业人员配备表

区块	总人数	药学相关人员数量	执业药师数量
药品批发	1777	614	91
药品零售	223	128	28
汇总	2000	742	119

注:数据截止日期2015年12月1日

从表1中可知,集团药学相关专业人员及执业药师的储备充足,其中药学相关人员占总员工数量的37.1%,需关注和引导药学人员向执业药师的转化,提高执业药师在整个药学相关专业人才中的比例,从而提高企业药学服务能力与质量管理水平。

## 1.3 职业资质配置情况

集团初、中、高级药学相关专业职业资质分布(不包含执业药师)如表2。

表2 企业职业资质配备表

区块	专业初级职称	专业中级职称	专业高级职称
药品批发	172	19	1
药品零售	61	1	0
汇总	233	20	1
比例	11.7%	1.00%	0.05%

从表2可知,具有药学相关专业初级以上技术职称人员占总人数的11.7%,由于药学相关专业技术职业资质在部分岗位配备、药学服务能力、质量培训师与课程建设以及质量管理综合素质提升均有明显的关联性,故需加强药学相关专业技术职称申报鼓励力度。

## 1.4 药学相关专业学历分布情况

集团药学相关专业人员学历分布如表3。

从表3学历分布可以看出,集团内药学相关专业大专以上学历人员相对充足,占总员工数量的28.3%,这将给GSP立体培训体系建设带来强有力的支撑。

表3 企业药学相关专业学历分布表

区块	大专以上	本科以上	硕士以上
药品批发	478	217	22
药品零售	88	24	0
汇总	566	241	22
百分比	28.3%	12.1%	1.1%

为了进一步提高人员素质,提升员工学历水平,为公司发展持续提供人才支持。集团分别与中国药科大学、浙江工业大学、浙江医药高等专科学校加强校企合作,签署人才培养战略合作框架,开展校外实践基地活动,实现双方资源共享和优势互补,扩展培训师资与培训内容。

1.5 小结

通过以上几个维度对集团整体的质量相关人才进行盘点,一方面可获知集团现有质量相关人才团队的现状,形成质量管理人才库,并有针对性的对整体质量管理相关人才特征进行人才培养的规划和引导。另一方面可通过人才盘点和配置,对质量管理现状进行动态调整,找出高潜力的质量相关人才,组织质量管理后备力量,并有针对性的制定员工质量管理个人发展计划。

2 搭建企业培训制度体系

为打造好企业的立体培训体系,需搭建好企业GSP培训制度体系并在后继工作中持续优化。培训体系应来源于企业发展战略,立足于员工职业发展规划。培训体系一般包含GSP培训制度管理、GSP培训师资管理、GSP培训评价管理与GSP培训课程管理等部分。以上述基础和支撑建立的GSP培训体系,配合质量相关专业人才、质量风险管理与持续改进等全面质量管理理念,构成企业的GSP立体培训系统工程,进而支撑企业的质量管理人才发展,并与企业战略发展

目标相切合。



图1 质量培训架构图

2.1 确定培训原则

培训架构应首先确定培训原则,对于GSP立体培训架构应遵循以下原则:

(1) 培训上岗原则:接受培训人员应接受相关培训后方可上岗,受训人须对培训结果负责。如未经培训或培训评价不合格的人员,在其上级指派其从事某项工作时,若发生差错或事故,应由该人员的上级负责;若经过培训且评价合格,工作上的差错和事故责任则由本人负责。

(2) 实用实效原则:培训坚持查缺补漏的实用方针,一旦发现员工的知识、技能缺陷,应及时组织有资格的人员对其进行培训提高。同时培训评价应注重实效,并根据评价结果对培训工作进行动态调整。

(3) 分层分级原则:培训内容应通过评估每个受训人员的学历、岗位、工作经历分层分级制定,如整体层级上可分为公司级、部门级与岗位级;各级培训应规定组织、实施、分析评价、归档等各个环节负责部门或负责人。

GSP质量管理培训包含医药法规、质量管理、药学知识、药学服务、操作规范等多个方面,且医药法规和药学知识、药学服务培训占较大比重。在企业规模扩大、分工细

化、层级加深的情况下,所有人不可能同时参加同一培训课程,这时就需要多级培训管理。多级培训是在企业内部部分级别、分目标实施的逐级专递的培训,其优点是针对性强、灵活性高、成本低,有利于巩固质量培训效果,降低质量培训成本;其缺点是易导致培训效果递减、培训内容缺失或发生偏移。

(4) 全员无缺失原则:培训应保证需要参加的每个人员都接受了相关培训。缺席人员应于事后接受培训和考核。考核不合格人员应再次进行培训和考核或采取其他有效措施。

2.2 建立系统性GSP培训制度管理

建立系统性的GSP培训制度管理体系,即将培训管理制度化、流程化、系统化。通过规范培训行为,组织各类人员参加GSP质量管理相关专业培训,提升员工整体素质,确保全体员工都能接受足够的培训,从而提高质量意识,辨识质量风险,安全有效的开展各项工作。

建立完善的、可操作的培训相关管理制度,如培训管理制度、培训流程与过程管理制度、培训考核与激励制度、不同培训形式的管理办法以及内、外部培训师的管理制度等。从而使培训相关管理制度涵盖立体培训所有基本流程,如:①培训需求调查;②培

训项目分析;③培训计划制定;④培训计划组织实施;⑤培训效果追踪与评价;⑥培训记录归档与档案管理。

2.3 打造GSP培训师资质体系

企业的培训师资质体系应由内部和外部师资组成。对于培训师资质认定应有制度进行规定,如对内部培训师应规定哪些人员需要批准后方可成为内部培训师,哪些人员可不经过培训成为公司的内部培训师,或者可规定公司任命的主管及以上职位的管理人员、HSE、HR、装备、消防、医生等专业人员均具备本专业领域内部培训师资格,不需办理任何手续。

2.3.1 内部培训师资质要求

对于内部培训师,其选拔管理是重点,而其具备的能力要求,则是其中的核心,内部培训师有义务承担公司和部门的授课任务。应重视培训师如下方面的能力要求:

(1) 要有医药行业相关的经历或专业知识。企业内部培训师应具备企业的管理相关知识和专业知识,熟悉企业基本业务流程。集团要求质量管理内部培训师应具有一定的工作经验、GSP知识,口才良好,学习能力传授能力强。

(2) 要有质量管理相关专业专业知识。培训师必须要在所授课程的领域有资深的专

表4 内部培训师资格认定审批表

姓名		性别		年龄	
学历		学校			
专业		职务		职称	
拟授内容			授课对象		
相关经历					
部门意见					
质量意见					
HR意见					



业知识和实际经验,对要培训的课程应有相关的经验。企业质量管理培训不能是泛泛而谈,没有实际经验对于具体质量管理内容常常会缺乏实质性或常识性的知识,所以在选择培训师时有相关的经验是必要的。

(3) 应有授课的经验和技巧。讲师应该有良好的表达和沟通技巧,便于调动学员学习积极性和现场学习氛围,从而使学员快速进入状态。

2.3.2 外部培训师要求

GSP质量管理外部培训师主要以行业内资深专家为主,主要聘请大专院校专业讲师和教授、省市药监部门资深GSP专家、省市药检院所专业较高学历职称等,同时适当考虑行业内标杆企业专业管理人员。

对于外部培训资源,培训授课题目应和质量管理培训计划相符,并应对培训内容的适宜性、新颖性、合规性进行评估。同时聘任外部师资时要考虑到企业质量发展的前景,尽可能让外部师资起到培训和咨询的双重作用。

2.4 建立系统性培训课程管理

GSP培训是指对各级员工进行的药品、

器械经营质量管理培训,主要包括各国(地区)或国际组织颁发的GDP/GSP等药事法规、政策指南;药学知识与药事服务;世界各国GDP/GSP发展动态;本公司的质量方针政策;经营质量管理SOP;内外审中所发现的问题分析与整改;日常工作中所出现的质量差错、投诉等情况的分析与整改等。

GSP质量管理合规性要求高、政策更迭快,若要为员工职业生涯规划提供充足的课程资源,企业需要进行细致的课程规划和设计,前期可进行培训需求调研,调研内容如表5(供参考)。

企业根据国家法规要求、岗位要求,结合风险管理工具,针对岗位特点制定培训清单,并规定培训应掌握的程度(如了解、熟悉、掌握等)。培训的重点也应根据培训组织者的不同而有差异,如公司级培训、部门级培训、岗位级培训。培训形式可多样化,如外部培训、内部培训、外请专家培训、外出参观考察、网络培训、学历教育等形式。

培训课程可结合员工岗位、工作经验、学历背景等制订个性化课程,风险管理工具可多样化,以FMEA(Failure Mode and Ef-

表5 培训需求调研表

序号	培训课程	培训对象	培训方式	培训讲师	实施日期	费用预算

表6 人员培训风险评估表

序号	培训对象	学历专业描述	职称	岗位描述	工作经验	潜在失效影响	严重性(S)	风险等级	采取措施
1	***	大专药学	药师	质管员		1、…… 2、…… 3、……	中 高 低	中 高 低	需参加培训课程: 课程1 课程2 课程3

fect Analysis失效模式与影响分析)工具为例,如表6。

通过培训需求调研与风险管理,系统分析后可针对每个岗位或每个个体制定培训清单,以表7为例(供参考)。

如涉及大量的课程规划和实施,需设置矩阵式培训课程体系,满足不同岗位和不同层次员工的质量管理学习与发展需求。培训课程的设计和形式应遵循易学性、有效性、合规性、相关性、前瞻性原则。

随着网络技术的发展,网络培训尤其是移动网络培训成为非常热门的一种培训方式。网络培训是指以计算机网络为基础实施的教学活动。网络培训有培训方式灵活、

不受人员和时间限制、成本低、培训内容无偏移等优点。集团已通过深化关键移动学习平台,引入慕课学习、微信群培训等模式助推GSP质量培训管理。

2.5 完善GSP培训效果评价体系

培训效果需通过培训考核与激励进行引导和评价,为做好培训工作,企业应建立与培训相关的考核与激励措施,从而避免培训流于形式。

培训应配备有签名表(如表8所示)供培训人员签名留档,控制参与培训人员,保证培训出勤率,各项签名和考试试卷中的笔迹应和入职时档案中的签名留档表中的字迹相一致,严禁出现代签代答等虚假、欺骗

表7 培训课程清单

岗位	培训内容	培训方式	培训掌握程度
质管员	质量方针		掌握
	质量目标		掌握
	EHS知识		熟悉
	GSP基础知识		掌握
	最新药事法规		掌握
	部门职责		掌握
	岗位职责		掌握
	药品验收程序		掌握
	不良反应报告程序		了解
	……		……
……	……		……

表8 培训签名表

培训人员		日期			
培训主题		地点			
		课时			
		培训类别: <input type="checkbox"/> 企业级培训 <input type="checkbox"/> 部门级培训 <input type="checkbox"/> 岗位级培训			
序号	姓名	部门	序号	姓名	部门
缺席人员及缺席原因:					

行为。

为实施好考核与激励措施,确定各岗位“应知应会”的具体内容,需要将岗位培训目标标准化,从而制定各岗位培训标准(如表9所示),其作用是:确定岗位关键SOP的具体内容,当有新进员工或转岗员工时需要根据岗位培训标准进行培训,或为制定再培训计划提供具体的内容。

培训结束后均需进行效果评价,评价方式可灵活多样,包括现场提问、书面测试、现场操作等。为了保证培训效果,一天或一次培训内容不宜安排太多,以便于员工消化与吸收。对于工作复杂岗位培训,培训可分三步来进行:

第一步:对SOP的内容进行阅读和理解;

第二步:观察培训讲师或有经验同事的示范;

第三步:在培训讲师和有经验同事的直

接监督下进行程序操作;

培训结束后应有效果跟踪,跟踪结果应纳入绩效管理,和薪酬制度挂钩。对于上岗、转岗培训及定期再培训可制定培训评估表进行评估,如表10所示。

培训结论:该员工培训评估合格,可以独立上岗操作;该员工培训评估不合格,不能独立上岗操作。

应跟踪多级培训效果,防止或减少多级培训传递导致的信息偏离和信息丢失,多级培训效果可从以下方面获得保证:培训讲师的资质;培训课件、培训试卷有效性;培训效果抽查等。

### 3 培训体系建设总结

GSP质量管理的立体培训体系是涵盖多种要素的动态管理形式,随企业发展、人才结构变化及监管形式发展和要求等多种原因而出现不同的管理需求。因此,GSP质量管理培训体系需要不断结合行业和企业

表9 岗位培训标准

部门	岗位	培训方式	评价方式
序号	培训效果标准		
公司级培训标准			
部门级培训标准			
岗位级培训标准			

表10 员工上岗/转岗评估表

员工姓名	部门/单元	岗位			
类型: 新上岗( ) 跨部门转岗( ) 部门内转岗( ) 再培训( )					
简述(学历、任职情况等)					
培训内容		培训日期	培训人	课时	考核结论
培训标题	文件号/版本				

发展,结合企业战略发展目标和人才结构现状,与职业生涯规划与发展相配合,与人力资源管理的其它模块有效衔接,在不断对培训体系的内容进行丰富、完善和调整的同时,为企业发展服务,为员工发展服务。

通过研究可知,集团下属GSP经营企业

质量管理人员资质情况符合法规要求和GSP立体培训建设要求,药学相关专业人员及执业药师的储备充足,培训体系架构完善,各项培训管理制度能够有效执行。集团的GSP质量培训体系能够支持企业的质量管理人才发展及监管。

## 浙江省药品批发企业计算机系统使用现状调研报告

浙江省药品认证检查中心

《药品经营质量管理规范》(卫生部第90号令)于2013年1月22日发布,并于2015年7月1日经国家食品药品监督管理总局重新发布(总局令第13号)。《药品经营质量管理规范》(以下简称新修订药品GSP)是规范药品经营质量管理的基本准则,对提高药品经营企业素质,规范药品经营行为,保障药品质量安全起到了十分重要的作用。

新修订药品GSP全面推行计算机信息化管理,对计算机系统在药品流通领域的使用提供了更详细、明确的规范准则,对计算机系统的设置、功能和检查标准要求进行了细化。为深入了解我省药品批发企业计算机使用情况及存在的实际问题,进一步规范企业计算机系统,提高药品质量管理和追溯能力,浙江省药品认证检查中心(以下简称省中心)根据年初制定的重点工作安排,于2015年6月至10月通过发放调查问卷、召开企业座谈、与检查员讨论等多种形式开展了计算机系统专题调研。现将调研情况总结如下。

省中心向全省416家药品批发企业发

放了416份调查问卷,每家药企一份。截止2015年7月底共收回问卷250份,回收率为60.10%。在250家企业中,非专营企业199家,中药材中药饮片专营企业34家,生物制品(含疫苗)专营企业8家,体外诊断试剂专营企业9家。收回调查问卷的企业主要分布在杭州市,其次为宁波市和温州市,以上三市总共达到158家,占回收问卷企业数的63.20%。2015年10月底省中心从上述250家药品批发企业中邀请了29家企业参加在杭州召开的计算机系统专题研讨会。

### 1 计算机系统基本情况

#### 1.1 计算机系统来源

从调查统计情况看,我省药品批发企业计算机系统主要有直接购买、自主研发与合作研发三种来源,其中直接购买系统的企业为183家,自主研发与合作研发系统的企业为67家。小型企业和专营企业以直接购买方式为主,软件公司直接将成品软件安装到药品批发企业服务器和终端电脑上,经过权限设置、流程设置等细微调整后即可投入使用,成本相对较低,软件调试时间较短,对药



品批发企业计算机技术人员要求较低。药品批发企业自主研发或合作研发计算机系统以集团公司和大中型企业为主,要求企业具备软件专业人员,前期人力、资金、时间投入较大,但后期能结合企业自身操作流程和监管法律法规要求对系统进行及时变更。由于研发期间充分融合了质管、财务、业务、信息等部门的意见,自主研发或合作研发的计算机系统往往具有较高的企业适用性,有利于企业充分挖掘系统功能,并降低企业培训成本(图1)。

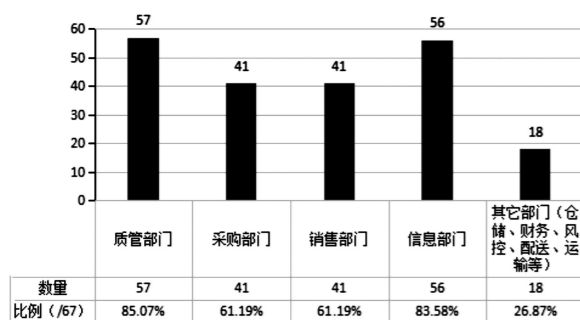


图1 参与自主研发(合作研发)的企业部门及数量

### 1.2 计算机系统结构组成

收回问卷企业中,49家采用的是结构单一的计算机系统,占19.60%,另外201家采用的是分段系统,由业务管理(ERP)、仓储管理(WMS)、运输管理(TMS)等若干部分组成。分段系统有利于企业系统管理人员之间加强分工合作,有利于对系统维护、修改和升级,尤其有利于企业对部分业务环节进行细化和拓展。

### 1.3 无线手持终端的应用

收回问卷企业中有145家企业明确配备了无线手持终端等现代仓储物流设施设备,占58%。配备现代仓储物流设施设备的企业中,相关设施设备的功能应用不尽相同,在药品入库和药品发货(拣货)环节应用

最多,验收和养护环节其次。部分企业已将无线手持终端等现代仓储物流设施设备应用于药品运输环节,已能完整反映药品经营全过程。

### 1.4 计算机系统对药品经营过程控制

调查结果显示,绝大多数企业的计算机系统都已实现对药品质量管理关键功能(环节)进行控制(审核或确认),如:首营企业审批、往来单位数据变更、首营品种审批、品种数据变更、药品购进退货、质量有疑问药品确认、品种状态管理、药品销售退回、不合格药品管理、权限设置、修改和删除数据等,部分企业计算机系统还对品种限进限销、近效拒收等功能(环节)进行控制,占收回问卷企业的7.20%。

绝大多数企业计算机系统都实现了对关键功能(环节)的警示或拦截,如企业品种资料过期、往来单位资料过期、销售数量超过规定、特殊药品销售时现金交易、超范围销售、销售不合格药品、修改和删除数据、冷链药品运输超时等,部分企业还设置了药品滞销预警、超范围采购、复方制剂回单提醒等警示功能,占收回问卷企业的5.60%。

### 1.5 系统数据维护和备份

数据维护方面,有12家企业明确不得修改或删除经营业务数据,其余企业允许修改或删除经营业务数据,但要求相关操作符合法律法规和企业制度且必须经过相关岗位人员审批。负责对该项操作进行审批的岗位人员包括质量负责人、质管机构负责人、质管员、业务部门负责人等。其中118家企业要求修改或删除经营业务数据时经质量负责人审批,103家企业要求质管机构负责人审批,29家企业要求质管员审批。有11家企业要求相关业务部门负责人参与审批。

数据备份方面,250家企业都已做到将数据和记录保存5年以上,且确保每天至少备份一次。4.40%的企业数据备份周期为半天,2.40%的企业数据备份周期在1小时以下甚至实时备份。备份方式分为手动备份和自动备份两种,31家企业(占12.40%)采取单一手动备份,180家企业(占72.00%)采取单一自动备份,39家企业(占15.60%)同步采取两种方式备份。

大部分药品批发企业的服务器由企业自己保管,有37家企业委托其他单位(含集团其它成员)保管其系统服务器,占比为14.80%。

### 1.6 系统管理人员及管理制度

系统管理人员分为专职人员和兼职人员。收回问卷企业均配备了专职计算机系统管理员,平均配备人数为每家1.59人,配备系统管理员最多的企业达到26人。有50家企业在配备专职系统管理员的基础上还配备了兼职系统管理员。

### 2 计算机系统更新情况

#### 2.1 计算机系统更新方式

调查结果显示,为满足新修订药品GSP中对计算机系统的刚性要求,166家药品批发企业对原有系统进行了升级(占66.40%),84家企业购进了新计算机系统(占33.60%)。集团公司更倾向于由母公司向各分子公司提供计算机系统技术支持和系统维护。

#### 2.2 计算机系统更新的费用和时间

企业在计算机系统更新升级过程中花

费相差较大,最高为200万元,最低为0.1万元,平均为16.60万元。新修订药品GSP规范出台初期许多企业《药品经营许可证》在有效期内,为兼顾企业日常经营、申报前准备和换证认证备查,大多数企业选择在2014年至2015年上半年完成系统更新升级并提出换证认证申请。这与中心收到的换证认证申请情况相符。

### 2.3 计算机系统硬件升级情况

与2000版GSP相比,新修订药品GSP中对设施设备的要求明显提高。为满足新修订药品GSP中对计算机系统硬件的要求,满足企业未来业务发展需要,收回问卷企业中有238家对计算机硬件设备也进行了更新,占95.20%,具体更新情况如表1。

### 3 发现的问题

我省药品批发企业计算机系统主要存在以下问题和难点。

#### 3.1 计算机系统维护、更新、升级费用高

计算机系统的维护、更新和升级技术性较强。除了一些大型药品批发企业和集团成员企业外,中小型药品批发企业通常不具备相应条件,需要从第三方软件公司购买系统及后续服务。虽然比自主研发经济实惠了许多,但对于小型药品批发企业来说仍然是一笔不小的支出。许多企业出于成本考虑,不舍得淘汰落后陈旧的计算机系统,仅以修修补补的方式消极应对各类检查,计算机系统功能只能勉强满足日常业务需要。由于软件公司不会为药品专营企业单独开发简化版本的计算机系统,在某种程度上导

表1 企业计算机硬件设备更新情况

更新内容	服务器	应急电源	数据备份设备	手持移动终端	条码扫描设备	网络安全设备
企业数量	190	186	189	111	97	148

致资源浪费。

3.2 计算机系统个性化难度大

药品批发企业从软件公司购买到的通常为通用版本,必须结合企业自身管理制度、操作流程和法律法规变化对系统进行个性化设置。由于不熟悉计算机软件业务知识,不了解软件结构和功能原理,导致药品批发企业培训和模拟操作时间长,系统功能发掘深度不足,在与软件公司沟通过程中比较被动。部分药品批发企业具备一定的软件维护人员,但软件公司通常不对外开放软件二次开发功能。从软件公司的角度看,由于药品批发企业工作流程不尽相同,通用方案与企业实际不一定匹配。从不同软件公司采购更新系统时,部分系统不具备相应对接能力,对原计算机系统中的数据承接能力不足。

3.3 特殊业务系统设置不同

由于医疗机构的诊疗范围中科目类别与药品的品种类别之间没有直接的对口归类方法,在给医疗机构设定销售范围时,存在超范围销售隐患。药品进出口经营过程中,国外企业资质、批准文号、剂型与规格、结算货币、定价机制等与国内存在明显区别,国内通行的计算机管理系统无法满足进出口业务需要,药品批发企业只能结合实际情况自主开发辅助系统,经相关部分认证后才能使用。

3.4 部分企业计算机系统功能有待进一步完善

少数经营冷藏药品的企业计算机系统中未设置冷链运输时限功能,或冷链运输时限以天为单位,不具有实际监控作用。部分企业计算机系统中未涵盖药品召回、报损报溢、药品养护自动提示功能,还是以纸质方

式完成相关操作。对因质量公告或其他原因停止经营的药品不能准确锁定品种和批号,遇到相同批号仍可购进验收。从药品生产企业购进药品时,部分品种剂型GMP证书过期(其余品种剂型GMP证书未过期)时,系统默认将该企业所有产品锁定。

3.5 药品批发企业在软件制作和试用过程中缺乏参与和沟通

部分药品批发企业相关部门及岗位人员未积极参与计算机系统设计制作和试用,未发表系统修改意见,导致系统某些功能无法完全体现出企业自身制度和流程安排,无法体现出企业自身经营管理特色和风险管控重点。部分药品批发企业与软件公司缺乏沟通,未将企业自身制度、流程安排和法律法规最新要求准确告知软件公司,导致计算机系统某些功能设置实用性不高或存在安全隐患。检查中曾发现某企业计算机系统中可通过设置药品品种状态来屏蔽检索。

4 认证和飞行检查中计算机系统相关缺陷汇总

自新修订药品GSP认证以来,截止2015年11月15日,全省现场检查共发现缺陷2649条,其中严重缺陷1条,主要缺陷413条,一般缺陷2235条。计算机系统发现缺陷共计95条,其中主要缺陷33条,一般缺陷59条。

4.1 高频主要缺陷

(1) 企业计算机系统对部分经营过程的质量控制功能模块欠缺,未实现经营全过程管控,涉及规范第57条(条款\*05701)。如对含特殊药品复方制剂的销售数量和销售客户未进行控制;质量基础数据信息不全时无法锁定与该数据相关的业务功能;未涵

盖不合格药品处理、近效期药品预警等功能。

(2) 计算机系统数据不完整,涉及规范第59条(条款\*05901)。如计算机数据未经质管部门审核即可修改,数据修改或删除后无法查询原始记录,不能保证数据真实可追溯。

(3) 计算机系统数据未按日备份并安全储存,涉及规范第60条(条款\*06001)。

4.2 高频一般缺陷:

(1) 未采用VPN、安装防火墙等方式保证网络安全,涉及规范第58条(条款05802)。

(2) 计算机系统无备用服务器,终端机不能满足使用需求,涉及规范第58条(条款05801)。

2015年6月至10月,药品流通监管处联合省药品认证检查中心组织对全省27家存在一定风险隐患的药品批发企业开展了新修订药品GSP执行情况专项飞行检查。经检查,27家企业现场检查均未发现严重缺陷,存在主要缺陷的有23家,有4家仅存在一般缺陷。飞行检查中发现的计算机系统相关缺陷详见表2。

5 启示和建议

新修订药品GSP实施以来,我省绝大多

数药品批发企业计算机系统达到了新修订药品GSP相关标准,有效保障了我省药品批发企业药品质量。通过新修订药品GSP认证的企业均实现了计算机系统对药品经营的过程和质量控制,具备了药品电子监管实施条件,部分企业在《规范》要求基础上进一步拓展延伸了现代物流设施设备的应用、特殊功能(环节)的控制或警示、数据备份的周期和期限等功能,药品质量管控能力、问题追溯能力和市场竞争力得到了有效提升。

针对我省药品批发企业的计算机系统使用情况和存在的问题,省中心经过总结和思考,提出以下几点启示和建议:

5.1 明确标准把握,规范计算机系统功能控制

在国家规范和附录中对药品批发企业计算机系统要求的基础上,省局结合认证实际制定下发了《浙江省药品批发企业新修订药品GSP检查标准实施把握原则》(修改意见稿),明确了岗位权限设置、计算机标准操作规程、计算机系统覆盖范围、应急处理等要求。中心及时收集整理认证和飞行检查中发现的企业计算机系统方面存在的问题,向省局反馈并研究探讨解决方案,省局于第一时间掌握企业存在的问题,不断充实

表2 2015年飞行检查发现计算机系统相关缺陷汇总

涉及条款	缺陷描述
*05701	企业未建立能够符合经营全过程管理及质量控制要求的计算机系统,未能实现药品质量可追溯。
05801	药品养护员与保管员共用一台电脑终端。
05802	计算机系统未配备防火墙,机房未配备不间断电源。
05803	企业计算机系统未按规定实行有效对接、传输。
*05901	计算机系统各类数据的操作不符合授权范围、操作规程和管理制度的要求。
	企业对计算机系统各类数据的录入、修改、保存等操作不符合授权范围、操作规程和管理制度的要求。
*01710	质量管理部门未审定计算机操作系统的操作权限。



和完善标准把握,进一步规范和指导企业相关工作。

5.2 搭建交流平台,提高检查员业务水平

结合企业新修订药品GSP检查中发现的计算机系统缺陷,我们在检查组长例会和检查员会议中进行了情况通报,对存在的突出问题进行了系统分析,同时在现场检查方案重点核实问题中增加相关内容,提示检查员重点关注。在关注企业计算机系统日常功能和操作流程的基础上,重点查看企业销售退回、购进退出、不合格药品销毁等特殊流程的科学性和规范性。通过检查员继续教育、检查组长例会、中心认证杂志等平台推广最新把握原则,确保我省药品批发企业计算机系统检查标准的一致性。

5.3 畅通宣传渠道,积极开展企业帮扶指导

通过不定期召开企业座谈会,了解药品

批发企业实际情况,普及计算机系统检查案例和检查标准,帮助企业更快更好地完善系统功能,提高药品质量管控能力。通过网站信息、通知公告等渠道,公开企业在计算机系统方面的常见问题、检查缺陷汇总和注意事项提醒。

5.4 树立风险意识,强化企业主体责任  
按照国家总局工作要求,2015年12月31日前,所有药品经营企业必须达到新修订药品GSP的要求。作为我省药品批发企业,应主动学习最新药品监管法律法规,及时调整计算机系统流程、权限、功能等设置,收集整理药品质量信息。企业负责人和质量负责人应牢固树立风险意识和责任意识,加强企业内审和员工培训,排查计算机系统中功能缺陷和药品质量风险。企业遇到股权变更、计算机系统更新升级等情况时,应确保企业计算机系统数据的完整性和可追溯性。

长,注册申请积压严重,也无疑影响到企业成果转化。近年来,随着国家政策的支持如“重大新药创制”的实施和海外高端人才的引进,包括TDDS在内的创新药物研发迎来新的契机。针对药品审评审批中存在的问题,2015年8月,国务院发布《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》,旨在提高审评审批质量、解决注册申请积压、提高仿制药质量、鼓励研究和创制新药等。

(上接第50页)

历经多年发展,在药物制剂领域,TDDS已逐渐开始替代其他给药系统。随着TDDS技术日渐成熟与不断拓展以及新产品和新

技术应用的涌现,使得皮肤在医疗保健领域起着越来越重要的作用。基于国内TDDS技术及其产业化发展现状,亟需创新并通过跨学科的合作实现TDDS的跨越式发展。国内制药行业提高相关研发水平、创新意识和战略性,转变目前以仿制药为主的研发模式,寻求与国外先进机构、企业的合作,抓住当前生物信息学、生命科学、新材料、微电子、机械自动化等学科高速发展的机遇,将新技术、新理念引入TDDS的研究与产品开发中。

(摘自《药学进展》2016年第7期,有删减)

## 一案一议

### 浙江杭州破获宫某等人非法制售假药盐酸曲马多案

杭州市市场监督管理局

2015年2月至7月,杭州市市场监督管理局(以下简称杭州市局)根据网络监测所获得的线索,联合杭州市公安局逐步深挖,一举破获了宫某等人非法制售盐酸曲马多案。目前已抓捕嫌犯4人,捣毁生产窝点2个、销售窝点27个,缴获毒品盐酸曲马多95千克,货值约200万元,总涉案金额800万元。已查明本案销售下家超过500人,涉及北京、福建、广东、吉林等16个省市。

#### 【查办结果】

本案查获的上述盐酸曲马多片/胶囊,未取得经国务院食品药品监督管理总局批准的药品批准文号,根据《中华人民共和国药品管理法》第四十八条第三款第(二)项的规定,应按假药论处。

2015年6月16日,杭州市公安局治安支队将该案移送禁毒支队办理,禁毒支队对宫某等人以涉嫌贩卖毒品罪立案调查。目前宫某等犯罪嫌疑人已移交检察院提起公诉。

#### 【案件特点】

一、涉案产品性质特殊,社会危害较

大。“盐酸曲马多”属于二类精神药品,滥用会导致身体各机能改变并可致幻,严重者会产生轻生和暴力倾向。近年来,不法分子将其作为新型毒品进行非法交易,社会危害不容小觑。

二、依托网络快递交易,作案手法隐蔽。该案是一起典型的利用网络和快递销售毒品案件,涉案人员通过淘宝集市下单交易,通过快递运输毒品,且使用虚假身份信息,加上网络特有的匿名性、移动性,因此此类案件隐蔽性较强,很难被发现。

三、销售对象涉及面广,涉案数量巨大。此案涉及北京、福建、广东、吉林、辽宁、上海、广西等16个省(市、区),涉案人员超过500人,交易金额超过600万元,已查扣假药货值约200万元。

#### 【启示建议】

一、加强部门协作,形成监管合力是关键。首先是加强部门协作。食品药品监管部门力量有限,需要加强与公安等部门的协作。其次是加强政企联动。杭州市局与阿里巴巴集团通过建立完善食品药品预警制、绿色便捷协查、进驻沟通互动等三大机制,

在食品药品安全管控和案件查办方面取得了明显成效。再者是加强跨区域协作。网上销售假药一般为跨地域作案,该案的成功破获也离不开当地药监、公安机关的大力支持和配合。

二、开拓案源,更新能力是基础。随着互联网和物流业的快速发展,犯罪日益隐蔽化、组织化、智能化,犯罪手段花样不断翻新,犯罪嫌疑人反侦查能力日趋增强。因此,被动等待线索已经不能满足网络犯罪侦查的需要,构建主动发现机制成为一种必然选择。其次,要提高技能深挖线索。执法部门要增加获取线索的途径,加强与公安机关协作,借助网络平台大数据等工具,着力提高对利用互联网销售假药等违法犯罪的发现、研判、查控能力,严厉打击网上销售假药

违法犯罪活动。

三、明晰思路,专案经营是保证。杭州市成立了由杭州市市场监管局稽查支队、杭州市公安局治安支队和禁毒支队组成的联合专案组,下设金融组、网侦组、信息查询组、信息分析组。联合专案组明确围绕“三流”(资金流、信息流、物流)、“五定”(定人、定位、定案、定责、定证)的工作思路,历经近半年的专案经营,最终使得案件成功告破。

四、注重宣教,综合治理是根本。在制毒贩毒犯罪手段日趋复杂化、隐蔽化的情况下,需要全社会的共同参与,从宣传到教育、从防范到打击、从惩治到矫正,需要家庭、学校、社区、政府相关部门和媒体舆论的共同努力,为有效遏制贩卖、吸食新型毒品案件打一场人民战争。

(上接第18页)

二是食品生产流通环节要严厉查处无证无照生产经营食品行为和销售假冒伪劣、过期变质以及非法添加、滥用抗生素等不符合安全标准食品的违法行为,同时对近两年来开展的食品质量抽检中发现的不合格率较高的食品,要进行全面的分析和筛查;对消费者投诉、群众举报较为集中的食品,要高度重视,认真开展调查处理;对媒体曝光、社会关切的食品,要追根寻源,彻底检查清理。

三是药品生产环节抓企业源头监管,以高风险品种、信用等级低、有举报投诉情况的药品生产企业列入重点检查对象,以生产全过程监管为中心,确保全覆盖、无遗漏。药品流通环节以平安药店创建为中

心,严查执业药师是否在岗履职;处方药销售是否规范;是否从非法渠道购进药品;票、帐、货、款是否相符;是否擅自改变企业注册地址、经营方式、经营范围等;中药饮片是否存在非法外购、分包装、改换标签等行为。

南湖区历来把重要节假日期间食品药品安全监管作为工作的重中之重。通过专项行动,切实落实监管责任,进一步增强政治意识、责任意识和大局意识,进一步强化落实主体责任意识,增强食品药品生产经营者的安全意识,规范食品药品生产经营行为,消除食品药品安全隐患,严防食品药品安全事故发生。

(嘉兴办事处供稿)

## 药学文摘

# 环糊精在上市医药产品中的应用研究进展

### 1 环糊精在药物传递系统中的作用

药物载体材料的发展是推进药物制剂进步的重要环节,尽管许多新材料被不断设计合成、开发利用,但仍有一些传统的药用高分子材料在医药产品中发挥着独特的作用,天然的寡聚多糖环糊精(cyclodextrin, CD)便是其中之一。根据聚合单元数目的不同,可将CD分为 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -CD。其立体结构为两亲性中空“截顶圆锥”状,可通过疏水相互作用、范德华力等分子间力使药物或聚合物包载于疏水内腔中,形成主客体结构,以提高药物溶解度、增强药物稳定性、改善药物生物利用度及掩盖药物本体气味等。

然而,天然CD在某些方面具有一定局限性,如水溶性低、毒性大、不利于使用等,利用化学改性等手段通过对结构中游离羟基的烷基化、羟烷基化或酯化,可合成水溶性好、无定形、物理稳定性高、生理毒性低的CD衍生物,以提高其应用性能和应用范围。目前常用的有羟丙基CD、甲基CD和磺丁基CD等。

#### 1.1 药物增溶

溶解度是药物本身的重要参数之一,CD类高分子材料可以与某些难溶性药物形成包合物,大幅度提高其溶解度,一些典型溶解度曲线如图1所示。其中A型溶解度曲线表明药物经CD包合后,溶解度可有效提升:AL表示药物溶解度与CD浓度呈正比;

AP表示高浓度CD更有效;AN表示CD能够与药物形成有效复合物,但如CD浓度过高,效果下降。药物在一些水溶性较好的CD材料(如甲基CD或磺丁基CD)中,通常具有A型溶解度曲线。B型溶解度曲线则表明CD对药物无法起到有效的增溶作用,对于一些水溶性较低天然CD材料如 $\beta$ -CD,当其加至溶解度低的药物溶液时,有时会产生药物-CD复合物沉淀,反而降低药物溶解度,故用于提高药物溶解度的CD材料多为改性后水溶性较好的CD分子。

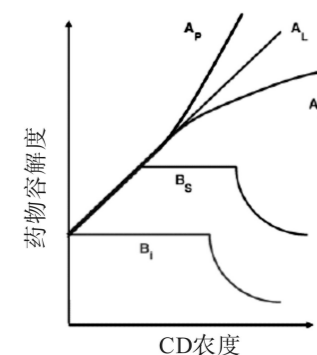


图1 药物-CD包合物体系中CD浓度对药物溶解度的影响

此外,当药物分子电性与CD分子电性相反时,增溶效果亦可大幅度提高,然而当两者电性相同时,增溶效果下降。例如,DY-9760e结构中咪唑环、哌嗪环的pKa分别为5.38、7.00,当pH降低时,DY-9760e结构中的哌嗪环、咪唑环先后质子化而带正电,与SBE- $\beta$ -CD中的磺酸基团通过静电作



用增强了分子间力,提高了磺丁基- $\beta$ -CD (SBE- $\beta$ -CD)对DY-9760e的增溶及稳定化作用。

### 1.2 提高药物稳定性

药物-CD包合物可认为是在药物分子周围构建了一层高分子材料的“保护衣”,阻隔了不稳定的药物分子受到周围敏感环境的影响,防止药物水解、氧化、酶解、异构重排等,对药物稳定性的提高程度取决于嵌入CD内腔的药物基团对于整体药物分子稳定性的影响,并且与形成的药物-CD包合物的稳定性密切相关,例如,当CD浓度较低时(质量分数为1%),将不再发挥稳定药物的作用。

### 1.3 改善药物生物利用度

CD改善药物的生物利用度主要基于对难溶性药物溶解性及溶出度的提高,促进其胃肠道的有效吸收。Carrier等已详细综述并分析了药物-CD包合物对药物本身生物利用度提高的机制及影响因素,如制备方法、制剂种类、给药途径、药物电性、药物-CD包合物稳定系数等,在此不详细论述。

### 1.4 其他作用

药物-CD包合物由于可以提高药物的吸收和生物利用度,故在一定程度上可降低药物的给药剂量,进而减少药物的毒副作用;在某些情况下,CD可抑制药物结晶,降低由药物结晶所引起的组织毒性;CD还可通过阻隔药物分子与血管壁上皮细胞的直接接触而减轻药物对血管的损害。此外,通过与药物形成包合物,CD亦可掩盖药物本体的气味、抑制药物挥发等。

## 2 环糊精在已上市医药产品中的应用

### 2.1 天然环糊精

CD在上市制剂中的作用各异,主要有

增溶、稳定、促进溶出、掩盖物料本体气味等。例如,E类前列腺素(如PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>)化学稳定性差,在一定环境下,极易发生水解、脱水或异构化而失去生理活性,经CD包合后,化学稳定性提高。盐酸头孢替安酯片剂遇水后形成凝胶状结构,减弱了药物的溶出;与 $\alpha$ -CD形成包合物后, $\alpha$ -CD可有效抑制凝胶的形成、加速药物溶出。一些固体易升华药品如碘、尼古丁等,与CD形成包合物后可显著提高药物本身的稳定性。

值得强调的是,未修饰的天然CD,尤其是 $\alpha$ -CD、 $\beta$ -CD,注射给药时肾毒性较大,故大部分用于口服和外用制剂,几乎不用做非肠道给药的制剂辅料。迄今为止,唯一一种以 $\alpha$ -CD为稳定剂的药物制剂PGE<sub>1</sub>- $\alpha$ -CD被批准用于海绵体内注射,其原因可能在于在其处方中, $\alpha$ -CD使用量较小不会导致严重的毒副作用。

研究认为天然CD的肾毒性与其低溶解度密切相关。 $\alpha$ -CD、 $\beta$ -CD注射给药后,通过肾小球的滤过作用进行排泄,肾脏近端小管上皮细胞出现顶端液泡和巨型溶酶体,在溶酶体中可观察到针状结晶,且该结晶与注射的CD呈剂量依赖,被认为是环糊精本身或与体内脂质物质的复合物。 $\gamma$ -CD的溶解度高于 $\alpha$ -CD和 $\beta$ -CD,因此其肾毒性相对较轻。此外,天然CD注射给药亦可引起红细胞溶血、脂膜结构破坏等,推测可能是由于疏水性较强的CD会与膜类结构发生相互作用,萃取了其结构中的胆固醇、磷脂等成分。而在口服给药途径,CD的毒性十分轻微,由于本身结构体积大且疏水性强,肠道系统难以对CD进行吸收;另一方面, $\alpha$ -CD、 $\beta$ -CD难以被唾液淀粉酶、胰淀粉酶水解,对胃酸稳定,仅在结肠部位可以被内部的细菌

进行一定的降解,最终大于90%的环糊精以原形被代谢排出。

在上述几种天然CD材料中, $\beta$ -CD的疏水内腔大于 $\alpha$ -CD,可以与更多的药物分子形成有效的主客体结构;相比而言,尽管 $\gamma$ -CD的疏水内腔大于 $\beta$ -CD,但由于 $\gamma$ -CD价格远高于 $\beta$ -CD,因此, $\beta$ -CD仍是口服给药途径中使用最为广泛的一种天然CD辅料。

### 2.2 改性环糊精

改性CD种类繁多,目前市场上常用的有甲基化- $\beta$ -CD(RM- $\beta$ -CD)、羟丙基- $\beta$ -CD(HP- $\beta$ -CD)、SBE- $\beta$ -CD、羟丙基- $\gamma$ -CD(HP- $\gamma$ -CD)等。其主要合成方法均是以CD葡萄糖单体中的C2-OH和C3-OH为修饰位点,进行改性。

与天然CD相比,上述几种CD衍生物的水溶性均大幅度提高,即使是以疏水性更强的烷基(如甲基)修饰的CD衍生物,其质量分数依然大于50%,原因在于修饰后的甲基利用支化效应破坏了CD疏水内核中的氢键作用,降低了材料的结晶性。尽管CD母核

的甲基化在某些方面可以提高与药物的相互作用、得到更为稳定的药物-CD包合物,但往往也会导致更为严重的毒副作用,推测可能与甲基化CD易与细胞膜发生相互作用有关,故甲基化CD仍不能用于注射制剂。而人们也越来越迫切需要一种既能提高与药物相互作用的程度、本身又具有较低毒性的CD材料,此时HP- $\beta$ -CD、SBE- $\beta$ -CD的成功制备成为这一领域发展的重要推动力。

HP- $\beta$ -CD和SBE- $\beta$ -CD是目前FDA批准仅有的2种可注射型CD辅料。与 $\beta$ -CD相比,HP- $\beta$ -CD安全性高,水溶性强,但对于药物的包合能力随之下降,且羟丙基的取代度越高,包合能力越弱,故对于此种材料,可认为是一种在“有效性”与“安全性”之间的权宜之策;SBE- $\beta$ -CD则不同,其结构中具有羧基,故与药物间的相互作用既可通过疏水作用,亦可借助药物与材料间的静电相互作用,且本身由于带电而水溶性大幅度提高,故在适宜pH条件下(需调节药物分子带正电),采用SBE- $\beta$ -CD包合难溶性药物,可

表1 HP- $\beta$ -CD、SBE- $\beta$ -CD、RM- $\beta$ -CD性质特点

性质/理化参数	CD种类		
	HP- $\beta$ -CD	SBE- $\beta$ -CD	RM- $\beta$ -CD
取代度	0.65	0.9	1.8
相对分子质量	1 400	2 163	1 312
质量分数/%	> 50	> 50	> 50
t <sub>1/2</sub> (iv,大鼠)/h	0.4	0.3	0.3
本体肾脏排除率/%	~90	> 90	~95
吸收率/%	< 3	1.6	0.5~12
LD <sub>50</sub> /(g·kg <sup>-1</sup> )	10(大鼠,iv) > 2(大鼠,po)	> 15(大鼠,iv) > 10(大鼠,po)	1.5~2.1(大鼠,iv) > 8(大鼠,po)
市售药物制剂中最大使用剂量/g·d <sup>-1</sup>	16(iv) 8(po)	6~14(iv)	
FDA非活性成分数据库	肌肉注射、静脉注射、 口服、局部	肌肉注射 静脉注射	不用于注射给药
每千克参考价格/美元	300		350

同时提高有效性和安全性。

几种改性CD的性质特点、理化参数及生物安全性等数据见表1。

迄今为止,以改性CD作为辅料上市的制剂已达10余种,如表2所示,且数量不断增加,尤其在注射剂方面,由于改性后的HP- $\beta$ -CD和SBE- $\beta$ -CD等的卓越性能,已有多种注射剂、输液剂被批准进入临床。此外,陆续也有一些其他剂型的药物制剂用于市场,新的剂型提高了药物的溶解性、溶出率及生物利用度,在一定程度上也降低了药物的毒副作用。

例如,伊曲康唑(itraconazole)是一种三唑类抗真菌药物,理化性质复杂,pKa为4,LogP大于5,生理条件和胃酸条件下(pH1)溶解度仅分别为 $1\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $4\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。伊曲康唑最早的剂型为胶囊剂,系将伊曲康唑与辅料羟丙基甲基纤维素(HPMC)共溶后喷

涂在糖球表面,形成固体分散体,干燥后的颗粒封装在胶囊壳中制成,在胃酸条件下释放药物。然而,对于某些特定人群,其胃部环境各异,如艾滋病患者胃酸匮乏、有些人无法服用固体物质等,因此无法保证伊曲康唑的口服生物利用度及使用范围。为避免此类问题,Janssen公司开发了一种以HP- $\beta$ -CD为辅料的伊曲康唑液体制剂Sporanox。目前Sporanox有口服和静脉输液2种剂型,分别于1997年和1999年获得美国FDA批准。HP- $\beta$ -CD对伊曲康唑的增溶能力随着介质pH的不同而情况各异,使用质量分数为35%的HP- $\beta$ -CD时,伊曲康唑在pH2、pH4、pH7介质中的溶解度分别为4、2.21和 $1.45\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,pH越低,药物溶解度越高。其中市售伊曲康唑口服液的pH为2,伊曲康唑注射剂的pH则为4.5。此外,值得一提的是,尽管HP- $\beta$ -CD的生物安全性相对

表2 以CD衍生物为辅料的国外上市药物制剂

CD种类	药物	商品名	开发公司	剂型	给药途径	CD的作用
HP- $\beta$ -CD	西沙比利	Propulsid	Janssen	栓剂	腔道给药	增溶剂
	吡哌美辛	Indocid	Chauvin	滴眼剂	眼部外用	增溶剂
	伊曲康唑	Sporanox	Janssen	口服液 注射剂	口服 静脉输液	增溶剂
	丝裂霉素	MitoExtra, Mitozytrex	Novartis	注射剂	静脉输液	提高溶解度、降低毒副作用
SBE- $\beta$ -CD	阿立哌唑	Abilify	Bristol-Myers Squibb	注射剂	肌肉注射	增溶剂
SBE- $\beta$ -CD	伏立康唑	Vfend	Pfizer	冻干粉	静脉输液	增溶剂
	甲磺酸齐拉西酮	Geodon, Zeldox	Pfizer	注射剂	肌肉注射	增溶剂
RM- $\beta$ -CD	17 $\beta$ -雌二醇	Aerodiol	Servier	鼻腔喷雾剂	局部	提高溶解性、生物利用度
	氯霉素	Chlorocil	Oftalder	滴眼剂	眼部外用	增溶剂
HP- $\gamma$ -CD	双氯芬酸	Voltaren	Novartis	滴眼剂	眼部外用	增溶剂
	Tc-99 teboroxime	CardioTec	Bracco	注射剂	静脉注射	

表3 以CD及其衍生物为辅料的国内产品研究情况

药物	CD种类	开发公司	剂型	给药途径	CD的作用	研究情况
利马前列素	$\alpha$ -CD	恒瑞、重庆药友	片剂	口服	稳定剂	批准临床
盐酸贝茶克酯	$\beta$ -CD	北京润德康	胶囊	口服	增溶剂	验证性临床
美洛昔康	$\beta$ -CD	上海信谊	微丸胶囊	口服	增溶剂	批准临床
甲磺酸齐拉西酮	SBE- $\beta$ -CD	重庆圣华曦,江苏恩华	注射剂	肌注	增溶剂	国内上市
丁苯酞	HP- $\beta$ -CD	石药集团	注射剂	静注	增溶剂	国内上市

于天然CD已大幅度提高,但其毒性依然不容忽视,在某些情况下可出现严重的肝、肾毒性,故伊曲康唑注射液被建议仅用于重症情况,如广泛性的系统感染,且给药过程需密切观察。

另一个代表性的制剂为辉瑞公司开发的三唑类抗真菌药物伏立康唑粉针剂,商品名Vfend,于2002年被FDA批准上市。伏立康唑有口服制剂和注射剂2种剂型。对于一般情况的真菌感染,采用伏立康唑口服制剂,但对于某些急症或不能口服给药的患者,伏立康唑注射剂药效更为显著。但伏立康唑溶解度低,pH3时仅为 $0.2\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,且水溶液中不稳定。目前市售Vfend中以SBE- $\beta$ -CD为增溶剂,与主药伏立康唑共溶后冻干,制成粉针剂,使用前复溶,很好地解决了伏立康唑注射剂开发中存在的问题。

### 3 环糊精在我国上市制剂中的使用现状

国家食品药品监督管理总局(CFDA)网站公布了5种CD辅料,分别为 $\alpha$ -CD、 $\beta$ -CD、HP- $\beta$ -CD、SBE- $\beta$ -CD及甲基CD,其中 $\beta$ -CD和HP- $\beta$ -CD已收载于2015版药典中。国内使用CD的部分药物制剂研发情况汇总整理见表3。

从国内研发现状看,采用CD的研发品种还比较少,给药途径和给药剂型均较为单

一;大多数品种是利用CD良好的增溶能力,其他用途较少。针对HP- $\beta$ -CD和SBE- $\beta$ -CD的注射给药,尤其是静脉注射,监管部门仍较为慎重,仅批准在一些急重症情况下使用。例如,前述辉瑞的伏立康唑采用SBE- $\beta$ -CD增溶,而国产伏立康唑注射液则以丙二醇和乙醇混合液进行增溶。再如丝裂霉素,国外采用HP- $\beta$ -CD以提高药物溶解度、降低其毒副作用,但国内丝裂霉素冻干粉剂的辅料中并无CD。和国外相比,我国在CD的研究和应用方面还存在一定的差距,这可能与国内CD辅料的发展水平有一定的关系。

### 4 结论与展望

CD及其衍生物具有独特的优良性能,可以提高药物溶解性、稳定性,改善其生物利用度、降低毒副作用,在数十种上市制剂中已有应用;但其本身溶解性、肾毒性等问题依然在某些方面限制了此类材料的进一步应用,尤其在注射剂领域,CD类辅料的安全性仍然需要密切关注,故对于此类材料的修饰改性、共混复合以提高水溶性、降低毒性仍为研究的重点。总之,在某些情况下,CD具有众多优势,且可替代毒性较大的有机溶剂和表面活性剂,具有广泛的应用前景。

(摘自《药学进展》2016年第7期,有删减)



## 口服中药的安全性分析及预防中药所致不良反应的方法

近年来随着社会的进步和人们健康观念的改变,中药因其疗效显著,且毒副作用小,越来越受到人们的喜爱。中药药性平和,药材取自天然,临床资料证实,中药毒副作用较小,但在临床使用中,也会导致患者出现不良反应,对患者存在安全隐患。本研究为探究口服中药的安全性和预防措施,选择我院84例因口服中药导致出现不良反应者的临床资料进行分析。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

随机选取我院2013年7月~2015年7月治疗的因口服中药而出现不良反应的患者84例,其中男44例,女40例;年龄16~68岁,平均为59.4±3.8岁。

#### 1.2 方法

84例患者的临床资料包括患者性别、年龄、用药途径、不良反应表现和累及的系统等资料,分析其不良反应原因,并对其数据资料采用Excel进行统计。

### 2 结果

#### 2.1 口服中药致不良反应患者的基本资料

将患者年龄分成4个年龄段,分别统计可知,3例患者年龄为0~20岁,占3.57%;17例患者年龄为21~39岁,占20.24%;27例患者年龄为40~59岁,占32.14%;37例患者年龄为≥60岁,占44.05%。对比可知,60岁以上患者的不良反应例数有37例明显多于其他年龄段,且随着年龄的,其不良反应患者

人数随之增加。见表1。

表1 中药致不良反应患者的基本资料

年龄(岁)	男女比例	合计(例)	构成比例(%)
0~20	2:1	3	3.57
21~39	8:9	17	20.24
40~59	13:12	27	32.14
≥60	19:18	37	44.05

#### 2.2 不良反应累及系统及其主要表现

口服中药后皮肤系统不良反应发生率最高,占29.76%(25例),主要临床表现为药疹、皮肤红肿、皮炎、斑丘疹等。消化系统不良反应发生率占24.43%(18例),患者临床表现为呕吐、腹泻、腹痛及肝功能指标异常等。心血管不良反应发生率占20.24%(17例),患者临床表现为心悸、心律不齐、血压高等。神经系统不良反应发生率为16.67%(14/84),患者临床表现为肢体麻木、失眠、抽搐、头痛、眩晕等。呼吸系统不良反应发生率为7.14%(6/84),患者临床表现为胸闷、气短、咽喉肿痛等。血液系统不良反应发生率为4.76%(4/84),患者临床表现为肌肉酸痛、血小板指标上升等。

#### 2.3 导致不良反应的原因

所选84例患者中,有29例为中药或中成药联用导致不良反应,占34.52%;有28例患者因未实施中药辨证论治而导致患者出现不良反应,占33.33%;有17例患者因中药单味药出错或剂量过多导致患者出现不良反应,占20.23%;有8例患者因自身因素导致与药物产生不良病症占9.52%;其余2例

为其他原因所致不良反应占2.38%。

### 3 讨论

#### 3.1 口服中药的用法与用量错误及其措施

西药的用法与用量往往直观可见,已详细在包装说明书上写明。中药治疗具有较高的灵活性,其用法用量是经历长期的临床实践摸索出来的,且往往根据患者病情体质的不同,用药和用法也有所不同。用药方法不当,会降低其治疗效果,甚至会导致患者出现不良反应。如人参被人们称为是补药之王,对治疗免疫力低下、气虚血虚有很好的功效,但若使用不当会导致不良反应。在本研究中,有1例患者食用萝卜后,口服含有人参的中药,导致出现皮肤过敏反应。红花又称刺红花或草红花,有较好的止痛祛瘀、通经活血功效,临床多用于治疗痛经、闭经、关节疼痛等病症,且效果显著。在本研究中,有1例患者因用量过大,导致出现月经量增多的不良症状。预防措施:加强临床医师的业务技能业务水平,并实施监督考核制度,提高工作人员的学习积极性,使其从根本上认识到中医工作的重要性,提高其责任感。定期对医师进行会谈,探讨同病症用法与用量及其可能产生的不良反应,以加强临床用药的安全性。医师开立处方后应详细向患者讲解中药的用法与用量。

#### 3.2 口服中药煎煮或炮制不当

中药材取自自然界的植物、矿物等,多种中药材可以直接熬制入药,但有一部分中药材本身具有一定的毒性,需特殊加工炮制后方可入药,否则不仅无法用于治疗疾病,还会产生毒性,引发不良反应。如蜈蚣又称天龙、百足,有通络止痛、攻毒散结的功效,但其本身具有一定的毒性,若未经炮制而直

接熬制入药使用,会产生毒性。在研究中,有1例患者为节省时间,将两副中药并为一副同时熬制,导致出现不良反应。药剂师应详细向患者及其家属讲解药物的煎煮或炮制,并告知食物禁忌,可将使用方法书写防止患者忘记而致使使用不当。

#### 3.3 患者自身因素导致口服后出现不良反应及其措施

患者的体质、年龄、性别、病症均有所差异,同一味中药并不适用所有患者,其治疗效果、不良反应均会有所不同。如男性患者使用麝香后不会出现明显不良反应,女性患者使用麝香后可能会导致流产甚至血崩等症状。在本研究中,有1例患者口服含有麝香成分的中药,而未见明显不良反应症状。并且在本研究中,通过表1分析可知,60岁以上患者的不良反应例数有37例明显多于其他年龄段,且随着年龄的增加,其不良反应患者人数随之增加,分析其原因可能是由于老年患者的身体系统功能下降,肝肾功能在一定程度上出现衰竭,血液中的蛋白含量下降,导致口服中药进入患者体内后其代谢排泄速率明显降低。老年患者随着身体各系统功能的衰弱,其病情较为复杂,临床用药多采用药物联用或长期用药治疗,因此导致其不良反应发生率增加。措施:临床应通过口诉或家属转诉等沟通方法,详细了解患者的基本状况,包括患者性别、年龄、体征状况、过敏反应、禁忌药物史、疾病史等,根据患者病情的不同,实施辨证治疗,采用中药加减法调剂,医师开立处方后药师应予以审核,并告知患者药物使用方法及其注意事项,告知禁忌食物等。

#### 3.4 配伍使用致不良反应及其措施

在中药的临床应用中,有“十九畏、十八

反”的配伍禁忌。中西药联合配伍治疗时,应注意其配伍禁忌,应用得当能互补提高治疗效果,促进患者康复,配伍不当,不仅不能提高治疗效果还会导致患者出现不良反应。宋海波和孙雪冬指出,麦芽与抗生素不能同时使用,抗生素会影响麦芽中的消化酶、酵母菌,使其失去应有的功效,从而影响临床疗效。在本研究中,有1例患者因同时口服牛黄解毒丸和西药硫酸镁、硫酸亚铁,导致患者出现轻微中毒症状。措施:中医工作人员应加强药理药性学习,掌握常用中西药物的配伍以及中药使用禁忌,提高中医工作人员的中医安全用药意识,应加强中药各个环节的监管力度,以确保临床用药的安全性,并通过宣传手册等方式普及患者的中药使用方法、禁忌和注意事项。

同时应加强职业教育,提高中医人员的业务水平,使其从根本上认识到中医工作的重要性,认识到口服中药致不良反应的严重性,提高其责任感和上进心,通过学习来提高自己的专业技能,提高自身业务水平,以

## 他汀类药物不良反应与临床合理应用

近年来,他汀类药物用于防治心血管疾病的临床研究成果显著,为该类物质在血脂相关性疾病治疗中奠定了地位。其次,他汀类药物对抗血栓、改善内皮功能等较多方面均有良好效果。故随着血脂相关性疾病患病率不断增高,他汀类药物的临床应用也日益广泛,中国血脂异常调查研究(DYSIS-China)结果显示,在中国近九成的血脂异常患者在接受他汀类药物治疗,但由于任何药物有其药物不良反应,大剂量用药患者的胆固醇达标率并不高于中、低剂量患者,临床

更好为社会服务。建立不良反应监测系统,以便于相关部门及时记录和统计了解药物使用过程中出现的不良反应及其原因,实现系统资源共享,并及时探讨制定应对措施。寻找新型监测手段,寻找可从药物外观、活性成分等区分中药的方法,以便于临床调剂和学习。中医人员应加强药理学习,了解常用中药的药性、性状、药理及其毒性,并掌握中药禁忌以及配伍禁忌,避免中药或与西药配伍使用导致患者出现不良症状。同时,可通过常用宣传视频或小册子等方法让患者了解中药常识以及常用中药使用方法、注意事项、禁忌等,纠正患者“中药无毒副、无病保健”等错误的思想理念。

综上所述,在中药使用过程中,中药用量用法错误、未经辨证实施论治、中西配伍使用、患者自身原因、其他原因均会导致患者出现不良反应,临床应加强中药监管力度,制定预防措施,提高中医用药安全性。

(摘自《中国处方药》2016年第10期,有删减)

上还有他汀类药物的“6规则”,使用他汀类药物剂量增加1倍,则低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低6%,可见他汀类药物临床应用的安全性问题应予以重视。笔者整理近年他汀类药物不良反应的相关资料,就如何减少他汀类药物不良反应及如何合理应用进行分析与总结。现报道如下。

### 1 他汀类药物不良反应

#### 1.1 不良反应类型和表现

虽然目前他汀类药物是治疗血脂类疾病最为有效的常用药,但其使用过程中仍存

在不良反应发生风险。见表1。

#### 1.2 适应证与用药禁忌

他汀类药物适用于高胆固醇血症及高三酰甘油血症患者,对冠心病、急性冠脉综合征、糖尿病、缺血性脑卒中等疾病均为适用(除外纯合子家族性高胆固醇血症,治疗效果并不理想)。肝肾功能异常、患有免疫性疾病患者及对他汀类药物过敏的血脂相关性疾病患者均禁忌使用。

### 2 临床合理用药

#### 2.1 药物剂量的调整

他汀类药物属冠心病一级预防和二级预防首选药物,同时也是治疗胆固醇升高的最佳药物,故增加他汀类药物剂量在对心血管疾病进行有效防治时,对肝脏系统的损伤和横纹肌溶解等不良反应发生率也随之提升。在临床应用中已证实存在“他汀6规则”,也体现了他汀类不良反应发生率会随用药剂量有所提升,故治疗时使用他汀类药物应尽可能以较少的剂量达到治疗效果最大化。确认患者无不良反应发生方可适量增加用药剂量。临床医师和临床药师还应掌握相关用药指证、禁忌、注意事项、用药监测事项等用药知识,告知患者,以防止不良

反应发生。

#### 2.2 结合患者情况

他汀类药物使用剂量应根据患者实际情况进行调整,如老年人肝肾功能均较差,是他汀类药物不良反应发生的高危人群,故在其服用他汀类药物后应密切随访,并对高龄患者肝肾功能应作定期检查,如有异常须及时停药。此外,应密切留意患者是否有上腹部不适,全身乏力等症状,积极做好预防工作。

#### 2.3 正确选用他汀药物

在选择他汀类药物时,应选取适用的,如瑞舒伐他汀类药物大概也有10%经药物代谢酶CYP2C9及2C19代谢,几乎不经3A4代谢,故产生代谢相互作用的几率与其他他汀类药物相比几率比较小,故较为安全。同时也是目前为止最为有效的降低LDL-C药物,与相同剂量的辛伐他汀等相比,作用更明显。

#### 2.4 联合用药

研究证实,他汀类药物单独用药存在局限性,联合用药则能减少用药剂量,又可有效降低他汀类药物不良反应。此外还可与其他降脂类药物联用。联合用药时,须以防

表1 他汀类药物不良反应类别及临床表现

不良反应分类	临床体现
肝毒性	急性肝功能衰竭或无症状性(AST)与(ALT)指数升高
肌肉毒性	肌肉酸痛、发炎以及横纹肌溶解
神经毒性	感觉或运动障碍、肌肉酸痛、麻木等
精神症状	注意力容易分散不集中、失眠、头疼、抑郁
消化系统	胃绞痛、产生恶心、消化不良及腹痛等
四肢类	关节疼痛、行动不便、肿胀、下身酸麻
眼科类	双眼沉重,精神不适
泌尿系统类	男性勃起障碍、排尿较多且有较轻的蛋白尿状况
其他	黏膜血泡并渗血



止不良反应发生为第一准则,尽量选取较少和无相互作用的同类代谢途径药物。但应注意的是,高龄患者使用他汀类药物易产生不良反应,应视为高危群体。

### 3 讨论

他汀类药物不良反应的发生除与用药剂量相关,还与是否同时服用与他汀类药物代谢途径相近的药物有关,故在必须联合用药时,联用药物使用前一定严格检测、核实方能使用,且他汀类药物剂量应适当减少,并严格监测不良反应发生情况。高龄患者用药更应严格谨慎,并遵循个体化原则。此

外,他汀类药物给药应从小剂量开始,密切观察患者情况后逐渐适度增量,以降低不良反应发生风险。他汀类药物的使用,首先要从药物特性及安全等问题进行综合性考虑,尽可能做到合理使用,达到安全和效果双向统一的标准。

综上所述,他汀类药物治疗血脂相关性疾病效果显著,但亦存在不良反应发生风险。临床医师应高度重视,做到合理用药。

(摘自《临床合理用药》2016年第8期,有删减)

## 经皮给药系统产业化开发的关键问题探讨

1979年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了首个经皮给药系统(TDDS)产品——东莨菪碱透皮贴剂(TransdermScop)上市。经过几十年的发展,经皮给药领域取得了重大进展,已有许多新技术、新剂型应用于该领域,剂型从初期的透皮贴剂发展到涵盖凝胶剂、喷雾剂、微针等不同剂型。TDDS受到了广大医生和患者的青睐,国际上各大制药企业竞相研发生产TDDS产品。目前国外上市的产品已有40余种,其销售额逐年增长,市场前景十分广阔。

近年国内TDDS发展较为迅速,但以仿制国外品种为主,自主研发的创新产品较少。与国外存在的差距主要体现在:缺乏规范、标准的评价体系,产品研发缺少科学、合理的指导和控制,导致研发效率低、产品内在质量差;TDDS的新剂型、新技术开发力度不够,除了被动释药的透皮贴剂,国外已有多种相关新剂型、新技术的TDDS产品上市,如盐酸奥昔布宁透皮凝胶

(Gelnique)、雌二醇透皮喷雾(Evamist)、舒马曲坦离子渗透经皮给药系统(Zecuity)、胰岛素微泵透皮控释贴剂(Solo<sup>®</sup> MicroPump Insulin Delivery System),而国内新型TDDS依旧处于空白阶段;产业化程度不够,国内透皮贴剂的生产设备主要依靠国外的技术支持,由于国内制药机械行业科研力量薄弱,创新能力不强,资源、政策支持不足,自主研发的设备存在自动化程度不高、重现性差等缺陷,这些都限制了TDDS的发展。因此本文就TDDS研发和产业化中的关键问题进行探讨,为我国TDDS的发展提供新思路。

### 1 经皮给药系统研究中的动物模型

TDDS体内吸收研究是处方设计和后期评价中的重要环节。最可靠的数据来自人体皮肤的实验,但出于安全、伦理道德、个体差异(性别、年龄、种族、用药部位、皮肤条件等)及经济等因素的考虑,直接在人体进行药动学的研究不太现实。因此,在筛选新

药和开发新制剂时,国内研发更多的实验是采用各种动物模型来代替人体。选择合适的动物模型,对于经皮制剂的药动学研究尤为重要。已用于TDDS药动学研究的动物模型有小鼠、大鼠、豚鼠、家兔、狗、猴子及猪等。

小鼠分有毛小鼠和裸小鼠,后者由于基因突变被毛缺失,在实验前避免了脱毛可能引起的皮肤损伤。虽然其角质层较薄,皮肤通透性远大于人皮,但其来源丰富、处理方便且结构与人皮相似,常用于透皮吸收研究中,尤其是初期的处方筛选。

大鼠是TDDS药动学研究中应用较广泛的动物模型。由于其使用方便、价格相对便宜以及与人皮较为相近等优势使得大鼠在经皮吸收研究中发挥重要作用。通常选择大鼠的腹部或背部皮肤给药。如Sun等在研制和评价S-氨基地平游离碱骨架型透皮贴剂时,首先通过大鼠离体皮肤的体外实验优化处方,然后在Wistar大鼠体内进行药动学研究。结果表明,给药后血药浓度能维持72h,绝对生物利用度可达88.8%,且用体外透皮实验数据模拟所得的稳态浓度与所测得的体内稳态血药浓度接近,表明具有良好的体内外相关性。同样,Ren等在开发吲达帕胺的透皮贴剂时也采取了相似的方法。

家兔也常被用于TDDS的药动学评价。如Zhao等在评价硝酸异山梨酯和比索洛尔复方贴剂时就采用家兔考察了其体内的透皮吸收。Creasey等发现以水作为渗透分子时,家兔体内外渗透数据具有良好的一致性。但由于家兔皮肤约为人皮厚度的一半,多数研究表明实验动物中家兔的渗透性最大,很难作为经皮吸收预测模型,而正是

由于吸收快的性质,家兔常被用来测试皮肤毒性。

灵长类动物如恒河猴的皮肤虽然与人皮接近,具有较高利用价值,但此类动物饲养、实验成本较高,一般实验室条件难以满足要求,限制了其应用。

猪由于其在解剖学、生理学、代谢等方面与人类相似,被广泛应用于生物医学领域。大量文献表明,猪的皮肤组成、渗透性及体内代谢与人体极为相似。用于经皮研究的品种有Gottingen小型猪、Yucatan小型猪(墨西哥无毛猪)、Yorkshire猪、Landrace猪及巴马香猪等。如Xing等用阉割的雄性Yucatan小型猪作为性腺功能减退的动物模型,考察了睾酮贴剂Androderm的药动学,并与文献报道的人体临床数据进行比较。虽然睾酮在小型猪体内的消除速率是在人体的2.8倍,导致C<sub>max</sub>和C<sub>avg</sub>较低,但阉割小型猪用药后的睾酮药时曲线表现出与人体用药后相似的趋势,说明睾酮在二者的透皮吸收机制相似,阉割小型猪可作为睾酮人体药动学研究合适的动物模型。Patel等在开发琥珀酸舒马曲坦的离子电渗透透皮给药系统时,用雌性Yorkshire猪进行体内药动学研究。数据表明舒马曲坦通过离子电渗透透皮给药具有可行性,且血药水平与口服、鼻腔或直肠给药后相当。同样,Schroeder等用热分离的人体表皮模型筛选了炔雌醇的成膜聚合溶液处方后,以上市避孕贴EVRA做参比,用雌性Landrace猪评价了优选处方的渗透性。

### 2 经皮给药系统研究中的体内外相关性研究

动物体内模型是评价TDDS生物学特性较为准确的吸收模型,但是仅采用动物模



型筛选处方需要耗费大量的时间及成本,大大降低了产品的开发效率,因此建立 TDDS 的体内外相关性评价体系 (IVIVC) 对于开发产品显得至关重要,用合适的体外模型预测制剂的体内药动学特性,进而达到优化处方与控制质量的目的。TDDS 研究中的体外模型主要是体外透皮与体外释放,其中体外透皮研究最能直观反映制剂的体内透皮吸收行为。体外透皮系采用不同种属动物皮肤、人体皮肤或人工膜等不同离体模型研究制剂的渗透性能,采用适合的数学模型如模型依赖法、统计矩、神经网络模型研究线性或非线性的体内外相关性水平,预测药物的渗透性、定量构效关系 (QSPA) 等。

笔者采用体外大鼠皮肤、猪皮肤与体内大鼠、巴马小香猪等不同的吸收模型,以体外累积过量 (Flux) 与体内 AUC 为指标,进行抗抑郁药 Ag 的体内外相关性研究。体外大鼠皮肤与猪皮肤的 Flux 比值为 3.2:1,大鼠与小香猪的体内 AUC 比为 4.6:1,两者比值较为接近,说明 Ag 的大鼠与小香猪的体内外结果具有一定相关性。

Yang 等制备储库型蟾蜍灵透皮贴片并进行体外透裸鼠皮肤及大鼠体内药动学实验,采用逆卷积法研究其体内外的相关性。结果表明,蟾蜍灵的体外裸鼠皮肤累积透过量与大鼠体内 AUC 具有高度的相关性 (吸收初级阶段  $R^2=0.999$ , 稳态阶段  $R^2=0.972$ )。尽管研究中采用不同种属的体内外模型,但大量的后续试验证实了这 2 种模型对于蟾蜍灵的渗透具有良好的相关性,支持以体外裸鼠皮肤试验进行处方筛选,并可进一步预测临床前和临床的药动学。

Yang 等以上市的雌二醇黏胶分散型贴片 (载药量为 2.0、3.8 和 7.6 mg,透皮速率

分别为 25、50 和 100 $\mu\text{g}/\text{d}$ ) 为考察对象,用 Wagner-Nelson 方程计算。结果表明,体外透人皮百分比与绝经后妇女体内吸收百分比具有相当好的体内外相关性 ( $R^2=1.0$ ),建立了 A 水平体内外相关 (点对点相关)。基于此方程,以另外 2 个上市贴片 (透皮速率为 60 和 100 $\mu\text{g}/\text{d}$ ) 的体外透皮数据所推算的血药浓度与实测值相当,很好地预测了体内的吸收情况。

### 3 经皮给药系统的产业化设备

新药研发的最终目的是实现产品的生产、上市,满足患者需要。目前,已有贴片、凝胶、喷雾等不同剂型的 TDDS 产品实现产业化并成功上市,它们均有各自的生产体系。

贴片的生产工艺包括基质的配制、涂布工艺、干燥工艺 (适用于溶剂型)、复合工艺、切割工艺和包装工艺。随着 TDDS 的不断发展,贴片的生产设备也不断更新发展。HarroHöfliger 公司研发的贴片生产系统采用模块化生产线概念,可以根据不同产品调整、扩展相应的模块以适应新产品的生产需求,可用于胶体储库型贴片、聚合物骨架型贴片、创可贴、电离子导入型贴片等多种产品的生产。以胶体储库型贴片生产线为例,结合 PMT350-A 间歇式贴片生产线与 PMK300-F 连续贴片小包装生产线,通过其往复灌装头实现了有效物质的定量送料;照相检测系统可准确定位有效物质覆盖位置;先进的复合技术可以精确保护药物;将贴片进行内外形状模切,并用机械手将贴片传送至连续式运作的包装线进行包装,最终通过重量仪的检测。BA 16106 系列贴片涂布系统是 Werner Mathis 公司研制的狭缝式涂布设备,其生产步骤将含有药

物、辅料、胶黏剂的中间体输送至防黏材料上,将其传输至 4 段式的干燥设备中除去溶剂,最终以背衬材料进行复合并自动收卷。其滚轮宽度 450mm,最大工作宽度 400mm,卷材速度 0.1~10m/min,干燥温度范围 60~140 $^{\circ}\text{C}$ 。

随着国内制剂工业化的不断发展,国产的贴片生产设备也不断涌现。药物制剂国家工程研究中心自主研发的透皮贴片生产设备有涂布、分切和包装 3 部分,既可独立使用,亦可组成产业化联动线,实现规模化生产。其中骨架型透皮贴片涂布机,由基带送放机构、加料机构、厚度调节机构、干燥机构、防黏层膜复合机构、收卷机构和机架组成,由电脑控制,连续稳定、质量可控,且耗能低。全自动分切包装设备由分切、扩位转移、包装、质量检测 4 部分组成。采用触摸屏作为人机界面,用于数显、控制和在线监测;全程以可编程逻辑控制器 (PLC) 控制,确保分切工位和包装工位同步走位;相机图像监测,自动报警暂停、剔除等功能增加了生产效率;其独特的扩位及转移装置,可提高膜材的利用率。

目前上市的经皮给药的凝胶剂均为水性凝胶,如雌二醇凝胶 (Divigel)、睾酮凝胶 (Androgel)。水性凝胶基质主要有纤维素衍生物、卡波姆和海藻酸盐、明胶等,通过基质在溶剂如水、醇中溶胀形成凝胶。传统的凝胶剂制备通过简单的搅拌、静置而得,工艺效率低下。随着制剂工业技术的革新,凝胶的制备技术也随之发展。Quadro 公司的 HV 系列高速乳化机作为创新性的转子-定子混合装置,将传统的在线搅拌和高压技术相结合,比传统的转子-定转子系统提供多达 30 倍的能量,且耗电量低;可与真空罐体连

接实现循环,也可在单流程中实现颗粒减小,并节省宝贵的工艺时间;相较昂贵的高压均质技术,初期投资及年维修费用仅需原来的 30%~10%;卫生级的高速机械密封设计避免了转子轴周围出现介质滞留区域,有利于在线清洁。该设备可用于凝胶剂、乳膏剂、软膏剂等多种剂型的生产,且可满足不同批量的生产。IKA 公司的 HPH 型高压均质机、Fluko 公司的 Hishear 高剪切分散乳化机系列也均是较为理想的凝胶剂的生产设备,可以满足不同生产批量的需求。国内也有许多厂家生产相关设备,如无锡非肯机械科技有限公司的 FKZRJ 真空乳化机。上述设备与相应的灌装、包装设备连成一体可形成完整的凝胶剂生产线。

随着雌二醇透皮喷雾剂 (Evamist) 的上市,TDDS 中的剂型也逐步丰富。喷雾剂属于液体制剂,主要的工艺过程是将药物、辅料溶解或均匀分散、混悬于液体介质中,再装封于有特制阀门系统的耐压容器。因此,喷雾剂的药液制备在容器中进行搅拌即可得到,对于较难分散的药物,也可采用高速剪切、高压均质等方式进行处理。IKA 公司的标准生产设备 (SPP) 是适用于所有标准过程操作如混合、搅拌、均质和分散的混合设备。针对不同的物料与工艺可选择不同的配置,ULTRA-TURRAX UTL 1000 系列单级均质机可实现高剪切分散,对于更复杂的应用,DBI2000 型两极混合和分散机则更为合适。通过输送泵可与灌装设备形成完整的生产线。

尽管国内的 TDDS 产业化设备发展迅速,但尚不是装备生产强国,仍处于仿制、改进及组合阶段,没有达到创新或超过世界同类产品的水平,市场竞争力低。由于产品创



新能力低、缺乏资金支持、技术创新信息落后、专业技术人才短缺等问题,再加上政府在政策导向和制度建设方面存在不足,阻碍了我国透皮制药装备前进的步伐。针对资金不足的问题,可通过政府财政拨款、银行提供低利率的贷款等方式解决,也可引入风险投资。国家或行业协会还应规范国内药机市场的发展,对符合认证的设备实施准入证或推荐制度,杜绝或限制粗制滥造产品的销售,遏制不正当竞争情况的发生。各制药装备企业要多了解同行信息、共享技术资源,找准与国外同类设备的差距,借鉴国外设备的优点,接近或赶上国际水平,并将产品目光着眼于国际市场。鼓励企业开发适应新剂型、新工艺、新技术并具有自主知识产权的设备,同时健全政策法规体系,营造良好的技术创新环境,保护和推荐自主研发的新产品。

#### 4 经皮给药系统的国内外研发模式

经过多年发展,欧美发达国家在医药市场占据着举足轻重的地位。它们参与新药研发的主体包括制药企业、科研机构、政府、风险投资机构等,其中制药公司是药物研发的主力军,各主体在医药产业巨额回报及政府良好政策的推动下,形成了制药企业的良性循环。国外大型制药企业均具有完整的新药研发体系及科研实力,且来自企业、政府、金融市场的大量资金投入,为新药的开发生提供强有力的保障。企业的自主研发是国外TDDS开发的主要模式,同时企业间的合作也十分重要。Shire公司是多动症治疗领域的主导者,其与Noven公司共同开发哌甲酯贴剂(Daytrana),获得Noven的授权负责该产品的销售,这对Shire公司扩充多动症治疗药物市场的意义重大。医药行业中

收购也已成为常见的一种模式。2013年1月,FDA批准NuPathe公司研制舒马曲坦离子渗透经皮给药系统(Zecuity)上市,用于有或无先兆的成人偏头痛的急性期治疗。2014年1月,Teva公司便耗资1.44亿美元收购NuPathe这款偏头痛贴片。国外相对完善与快捷的药品管理、评价、审核体系促进TDDS的产业化发展。2004年3月,FDA发表《创新/停滞:新医疗产品的关键路径上的挑战与机遇》白皮书,分析了目前医药产品研发及审批过程中存在的问题,探讨了产生这些问题的原因并提出了相应的解决方案,使提高公众健康的研究成果能迅速转化为医疗产品。

相较于国外的研发模式,国内TDDS的开发比较落后,这也与中国总体新药研发水平较低有关。由于国内企业的TDDS研究基础薄弱,主要通过和科研院所、大专院校开展合作的方式实现经皮产品的开发,如华润紫竹药业有限公司的睾酮贴剂是与药物制剂国家工程研究中心合作开发。在科研投入方面,国内企业的资金投入与国外相比存在巨大差距。由于新药研发到最终上市的成功概率低,尤其是创新型药物更是存在风险,使得企业望而却步,这也与政府的财政支持少、金融风投机构对医药企业的投资热情不高息息相关。基于资金的缺乏以及国内TDDS技术的落后,国内的TDDS产品开发以仿制药为主,这也使得其新药研发陷入恶性循环。当国外已有透皮凝胶、透皮喷雾、离子导入贴片等采用新技术、新剂型的TDDS上市时,国内依然处在仿制国外早期透皮产品的阶段,与国外的差距也越来越大。此外,国内药品审评审批速度慢、周期

(下转第34页)

## 药学前沿

### 美国FDA批准15年来首个非类固醇类湿疹药物Eucrisa

美国制药企业辉瑞(Pfizer)在2016年6月收购了一家加州的生物制药公司Anacor。近日,美国FDA批准了该笔交易的核心资产Eucrisa(crisaborole,2%)软膏,作为一种局部外用药物,用于2岁及以上儿童和成人患者轻度至中度特应性皮炎(湿疹,eczema)的治疗。

特应性皮炎是一种常见的复发性慢性炎症性皮肤病,患者通常表现为以炎症和瘙痒为特点的慢性皮疹,好发于皮肤褶皱处,症状通常会持续14天以上。据估计,在美国大约有2500万人受特应性皮炎(湿疹)困扰,其中婴儿和儿童占8%~18%。目前,特应性皮炎缺少有效的治疗药物。

crisaborole是一种非甾体PDE4抑制剂,这是一种含硼的小分子抗炎药,作用机制尚未完全阐明。此次批准,使crisaborole成为美国FDA在过去15年批准治疗特应性

皮炎(湿疹)的首个新分子实体。Eucrisa定位为轻度至中度特应性皮炎(湿疹)的类固醇替代疗法,业界对Eucrisa的商业前景十分看好,预计该药的年销售峰值将突破20亿美元。

Eucrisa的获批是基于2个安慰剂对照III期临床研究的数据,这些研究共入组了1522例年龄2岁至79岁的轻度至中度特应性皮炎(湿疹)患者。数据显示,与安慰剂相比,患者接受Eucrisa治疗28天后病情实现了显著更大程度的缓解,皮疹完全消退或接近完全消退。长期安全性研究表明,Eucrisa间歇性使用12个月以上具有良好的耐受性和安全性。研究中,Eucrisa最常见的副作用是用药部位疼痛,包括烧灼感或刺痛。需要指出的是,Eucrisa不能用于对活性药物成分crisaborole发生过敏反应的患者。

(摘自生物谷)

### 富马酸贝达喹啉片获得CFDA的批准

近日,CFDA批准将富马酸贝达喹啉片作为联合治疗的一部分,用于成人( $\geq 18$ 岁)耐多药肺结核的治疗。作为比利时杨森公司(Janssen Pharmaceutica N.V.)的重要科研成果,富马酸贝达喹啉片是一种具有创新作用机制、治疗结核病的药物,有望显著改善耐多药肺结核的治疗效果,将满足众多患

者的治疗需求。

耐多药结核病是指对结核病治疗一线药物中两个最有效药物——异烟肼和利福平产生耐药的结核病形式。因此,耐多药结核病患者的治疗选择更为有限。贝达喹啉是一种具有全新作用机制的抗生素,能够抑制结核分枝杆菌ATP(5'-三磷酸腺苷)合成

酶,而该酶是结核分枝杆菌能量生成所必需的。

“耐多药结核病的发生是因为患者感染了具有耐药性的结核杆菌菌株,或由于此前失败的治疗方案而引发,”北京胸科医院结核科主任初乃惠教授说,“耐多药结核病对于患者来说是沉重的负担,对于中国而言,是一个更为显著的问题。中国每年新发耐多药结核病患者数量约占全球新发患者数量的15%。贝达喹啉具有创新的作用机制,将为中国的耐多药肺结核患者带来福音。”

结核病,尤其是耐多药结核病,是当今世界最重大的公共卫生问题之一。这一疾病给中国带来沉重的负担和巨大的威胁。据世界卫生组织统计,中国每年新发结核病患者数量多达100万,其中包括70000例耐

多药结核病患者。

仅2015年,全球约有1040万新发结核病患者,其中140万人因罹患这一疾病而失去了生命。预计到2050年,耐多药结核病将给世界各国政府带来高达16万亿美元的经济损失,成为全球公共卫生领域的重大威胁。

当前用于结核病治疗的药物多为20世纪60年代之前获批,针对耐多药结核病的治疗选择则更加有限。贝达喹啉的合理使用对于攻克耐多药结核病至关重要。

与此同时,贝达喹啉标志着“解决细菌对抗生素耐药”这一全球公共卫生重要议题取得了重要的进展。在最近召开的联合国抗生素耐药性高层会议上,各国领导呼吁进行多部门合作以解决这一难题。

(摘自生物谷)

## 艾伯维白血病药物venetoclax获欧盟批准

艾伯维旗下venetoclax药物已经获得了欧盟药品协会的准入,该药物被批准用于慢性淋巴细胞性白血病(CLL),它也是欧盟批准的第一种BCL-2抑制剂。

该药物将以Venclxyto的名称在欧洲销售,同时该药物已被在特定条件下批准用于治疗成年慢性淋巴细胞性白血病的专利。特定的许可条件为患者存在17p缺失或TP53突变,且B细胞受体途径抑制剂不适合或疗效欠佳(如艾伯维和强生公司Imbruvica,ibrutinib或吉利德Zydelig,idelalisib)。

约10%的新诊断慢性淋巴细胞性白血病患者存在17p缺失或TP53突变,其通常会导致疾病难以治疗,造成患者预后不良。

据悉,该药物获批是基于两项2期临床试验的数据支持。试验结果显示该药物在先前治疗的患者中ORR为79%,该药物在之前已经接受依罗替尼或伊德利菌治疗并失败的患者中的ORR为64%。

两家公司有一项名为MURANO的3期研究,用以评估Venclxyta在更广泛的复发性/难治性CLL患者中的疗效,该研究将于明年结束。如果实验结果较为乐观,这可以支持该药物申请扩大治疗范围,以便涵盖所有复发/难治性CLL患者。

Venetoclax于2016年初以Venclxyta商品名在美国首次推出,并在阿根廷、波多黎各和加拿大获得批准。瑞士信贷表示该药物销售在今年将达到11.6亿美元,2020年该

药物将成为该领域的“重磅炸弹”。

分析人士表示,销售额约三分之二将来自CLL,三分之一则来自后续随访患者,如

非霍奇金淋巴瘤(NHL)和急性骨髓性白血病(AML)。

(摘自新浪医药)

## 默沙东PD-1免疫疗法Keytruda终获NICE批准

最近,英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)发布新的指南草案,支持将默沙东PD-1免疫抑制剂Keytruda用于英国国家卫生服务系统(NHS),用于肿瘤PD-L1表达呈阳性且既往接受过至少一种化疗方案的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗以及携带EGFR或ALK阳性肿瘤突变患者的针对性治疗。

该指南还规定,Keytruda(pembrolizumab)治疗应在不间断治疗以及无记录疾病进展两年后停止,NICE表示,默沙东公司需要提供初诊患者接入计划同意的折扣,该药才会被最终批准。在早期指南草案中,NICE评议委员会并没有因为长期利益的不确定性而拒绝Keytruda,之后默沙东公司提供临床试验结果的最新分析并提供了一定的折扣,以期打动英格兰和威尔士监管层。

在英国预计将有1700人有资格接受该药物治疗,治疗方案为每三周注射一次。“NSCLC患者治疗选择性非常有限,Keytruda的获批对于患者来说是一个好消息”,NICE卫生技术评估主管Carole Longson教授说,“如果公司与我们合作,对药物合理定价以及管理任何证据不确定性,那我们可以继续推荐患者使用该治疗。”

2016年8月份,Keytruda刚刚获欧盟批准用于晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗。获批基于KEYNOTE-010和KEYNOTE-001两项临床研究,其中KEYNOTE-010评估总

生存期(OS),KEYNOTE-001评估整体响应率(ORR)。KEYNOTE-010是一项开放标签、随机、关键性II/III期临床研究,在晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者中开展,首次采用基于PD-L1表达状态的前瞻性测定方法,评估了Keytruda相对标准化疗的潜力。

KEYNOTE-010研究涉及1034例表达PD-L1(肿瘤比例得分TPS $\geq$ 1%)的NSCLC患者。研究中,与多西他赛化疗组(n=343)相比,FDA批准的Keytruda剂量组(2mg/kg,每三周一次,n=345)和一种实验性剂量组(10mg/kg,每三周一次,n=346)OS均明显改善了。其中,2mg/kg组OS提高了29%,10mg/kg组提高了39%,中位OS分别为10.4个月和12.7个月,多西他奇对照组为8.5个月。在肿瘤PD-L1高表达患者中,高、低剂量组OS均有了明显提高。与对照组相比,2mg/kg组和10mg/kg组OS分别提高了46%和50%,中位OS分别为14.9个月和17.3个月,多西他奇对照组为8.2个月。

而就在2016年10月份,Keytruda打败老对手Opdivo,获FDA批准用于治疗PD-L1高表达(>50%)的转移性非小细胞肺癌患者,成为目前唯一获批用于一线治疗非小细胞肺癌的抗PD-1免疫疗法。肺癌是全球最常见也是最具挑战性的癌症类型。肺癌主要有两种癌症类型,分别为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌,其中NSCLC约占所有肺癌病例的85%,其中,高度晚期、转移



性(阶段IV)肺癌的预后极差,5年相对生存率预计仅为2%。Keytruda是一款人源化的PD-1抗体,能阻断T细胞表面PD-1受体与其配体的结合,起到激活T细胞,让其对肿瘤展开攻击的作用。

与此同时,美国监管方面也授予Keytruda优先审查,用于难治性或复发性经典霍奇金淋巴瘤(cHL)患者的治疗,预计2017

年3月15日会出审查结果。

此外值得注意的是,2016年9月份Keytruda通过了海南省出入境检验检疫局用药环境验收,入驻海南省肿瘤医院成美国国际医学中心,正式进入中国市场。Keytruda此次希望通过降价获得NICE批准,全球范围内会不会降价暂未可知。

(摘自博华CPhI制药)

## FDA批准近10年来首个慢性乙肝新药

2016年11月11日,Gilead Sciences公司宣布,美国FDA已经批准其新药产品Vemlidy (tenofovir alafenamide, TAF) 25mg,每日一次治疗伴有代偿性肝病的慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染。

Vemlidy是一种创新型、靶向性、tenofovir前药,与Gilead的先前产品300mg的Viread (tenofovir disoproxil fumarate, TDF)相比,只需要少于十分之一的剂量就可达到类同的抗病毒功效。临床数据显示,与Viread相比,Vemlidy具有更大的血浆稳定性而且可更有效地将tenofovir递送到肝细胞,所以可以使用更低的给药剂量,导致血液中富含更少的tenofovir。因为上述原因,与Viread相比,Vemlidy有效改善了针对肾脏和骨骼的安全性参数。

Vemlidy的获批来自两个国际型3期临床试验(研究108和研究110)的长达48周的

数据支持,总共涉及了1298名初治和有过治疗的慢性HBV感染成人患者。研究108使用Vemlidy或Viread随机化治疗了425例HBeAg阴性患者,研究110使用Vemlidy或Viread随机化治疗了873名HBeAg阳性患者。两个研究都达到了它们的主要临床研究终点:在治疗第48周时,基于血浆HBV DNA水平低于29IU/mL的慢性乙型肝炎患者的百分比这一指标,Vemlidy显示出了相对Viread的非劣效性。

在两个研究的综合分析中,与使用Viread治疗的患者相比较,接受Vemlidy治疗的患者在某些骨骼和肾脏的参数方面得到改善。在血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平的正常化速率上,Vemlidy组中的患者的数值也更高。Vemlidy和Viread在两项研究中都耐受性良好。

(摘自药明康德)

## 英国率先批准Opdivo用于部分血液肿瘤患者

一般情况下,某药品经过EMA的集中审评程序获准上市后,即拥有在欧盟28个成员国上市销售的资格。当然,英国NICE

对新药更严格一些,会进行新一轮评估,性价比较高的新药才会被NHS采购支付。

在英国公民投票决定脱欧之后,尽管大

家纷纷预测英国的药品研发及监管存在巨大变数,但基本无人认为NICE会让新药支付环境变得更宽松。不过这一次,英国的确是走在了欧盟前面。

Opdivo目前获批的适应症包括黑色素瘤、NSCLC、肾细胞癌、经典型霍奇金淋巴瘤(cHL),其中cHL尚未获得欧盟批准,意味着英国以及欧盟成员国的cHL患者尚不能使用Opdivo治疗。

但近日,英国药监局(Medicines Healthcare Products and Regulatory Agency, MHRA)依据“早期获得药物计划(Early Access to Medicines Scheme, EAMS)”批准了Opdivo作为单药二线治疗接受过自体干细胞移植和Adcetris (brentuximab vedotin)治疗的成人复发或难治性cHL患者。

欧盟于2016年3月底受理了BMS提交的Opdivo用于cHL的上市申请,目前尚未做

出最终批准。这样以来,英国就先于欧盟让Opdivo覆盖到了本国的cHL患者。

FDA曾基于I期数据中4例(17%)患者完全缓解授予Opdivo治疗cHL突破性药物资格。Lancet Oncology杂志发表的关键II期研究结果显示,Opdivo对既往接受过自体干细胞移植和Adcetris治疗的cHL患者的客观应答率为66.3%。

在此之前,NICE先后以价值与价格不匹配为由拒绝了Opdivo在黑色素瘤、NSCLC、肾细胞患者中的应用。而且在过去几个月,英国NICE先后拒绝了强生Imbruvica(依鲁替尼)、武田Adcetris用于cHL患者,英国此次为Opdivo放行并非NICE放宽标准,而是依据英国EAMS计划,Opdivo的药品费用全部由厂家BMS承担。

(摘自医药魔方)

## 美国FDA警告麻醉可能伤害幼儿大脑

近日,美国FDA警告,孕妇或儿童多次或长时间(超过3个小时)使用全身麻醉或镇静药物,可能会伤害孕妇所怀胎儿或3岁以下儿童的大脑。

美国FDA在综合评估了一系列科学研究后,发布了这一警告。该机构也指出,一次性、时间相对较短的全身麻醉或镇静药物则不太可能给孩子的行为或学习能力带来负面影响。

美国FDA药品评估和研究中心主任珍妮特·伍德科克在一份声明中说,在许多情况下,使用麻醉或镇静药物是必要的,因此使用的潜在危害与不使用的风险必须放在一起认真加以权衡。为了更好地告诉公众

相关风险,该机构将要求在麻醉或镇静药物的标签上增加警告信息。

美国FDA援引的动物研究显示,多次或长时间使用全身麻醉或镇静药物超过3小时会导致大脑损失大量神经细胞,这可能会对行为或学习能力造成长期的不利影响。而一些针对儿童开展的研究也为这一结论提供了支持。

美国FDA从1999年开始调查全身麻醉或镇静药物对儿童大脑发育的不利影响,并与国际麻醉研究协会建立了合作伙伴关系,为这一领域的研究提供资助。

(摘自新华网)

## FDA 修改丙肝药物说明书 警示HBV复燃风险

目前,FDA目前正在修改抗丙肝病毒药物的药品说明书,增加黑框警告,警示HBV复燃的风险,指导医务人员在所有接受DAA治疗的患者中筛选并监测HBV。

不久前,美国食品药品监督管理局(FDA)发布警示信息,警告当前或既往感染乙肝病毒(HBV)并接受某些直接抗丙肝病毒药物(direct-actingantiviral, DAA)治疗丙肝的患者都可能会导致HBV复燃的风险。在少数情况下,接受DAA药物治疗的患者如果发生HBV复燃会造成严重肝脏损害或死亡。HBV复燃通常发生在治疗后4~8周内。直接抗丙肝病毒药物用于治疗慢性丙肝病毒(HCV)感染,这些药物能通过阻止HCV复制达到减少机体内HCV含量的目的,在大多数情况下能治愈HCV。如不给予治疗,HCV可导致严重肝脏损害,包括肝硬化、肝癌和死亡。这些药物包括索非布韦、达卡他韦、西咪匹韦等。

2013年11月22日~2016年7月18日的31个月内,FDA确认了24例报告给FDA以

及文献报道的HBV/HCV共同感染患者接受DAA治疗后发生HBV复燃的病例。这些病例仅包括报告给FDA的病例,因此可能还有其他未报告的病例。在这些报告的病例中,有2例患者死亡,1例患者需要肝移植。在DAA的临床试验中未报告HBV复燃的不良事件,因为临床试验排除了发生HBV共同感染的患者。

FDA目前正在修改DAA药品说明书,增加黑框警告,警示HBV复燃的风险,指导医务人员在所有接受DAA治疗的患者中筛选并监测HBV。建议在开始DAA治疗前,医务人员应从所有患者中筛选当前或既往HBV感染的证据,并在治疗期和治疗后随访,通过血液检查监测患者的HBV突发或复燃情况。患者应告知医务人员在治疗丙肝前是否具有乙肝感染或其他肝脏病史。若出现疲乏、无力、食欲不振、恶心和呕吐、眼睛或皮肤发黄或者淡色大便请立即就医,因为这些表现可能是严重肝脏问题的体征。

(摘自中国制药网)

## 加拿大评估非典型抗精神病药物导致的尿潴留风险

加拿大卫生部近期开展了一项安全性审查,旨在考察非典型抗精神病药物的使用与排尿困难或膀胱排空不完全(尿潴留)的风险,这些症状可能是需要就医的急症。开展此项审查的原因是思瑞康(喹硫平)的生产厂家收到了使用思瑞康的患者发生尿潴

留报告的新的安全性信息。加拿大卫生部也审查了表明此副作用与加拿大其他非典型抗精神病药物有联系的证据。

非典型抗精神病药物用于治疗精神疾病,例如精神分裂症、双相情感障碍和特定情况下的抑郁症。利培酮也用于短期对症

治疗重度阿尔茨海默型痴呆的攻击行为和精神病症状。自1991年开始有9个非典型抗精神病药物在加拿大上市,这9个药物仅可凭处方获取:安立复(阿立哌唑)、Saphris(阿塞那平)、可致律(氯氮平)、Latuda(鲁拉西酮)、再普乐(奥氮平)、芮达(帕利哌酮)、思瑞康(喹硫平)、维思通(利培酮)和卓乐定(齐拉西酮)。其中有些药物以仿制药形式存在。

在开展此项审查时,加拿大卫生部已收到38份关于尿潴留和非典型抗精神病药物(未使用鲁拉西酮)使用的报告。以上报告以及来自发表文献的报告指出,在停用抗精神病药物后,大多数患者治愈或正在好转。在某些情况下,再次用药时尿潴留会复发,进一步支持非典型抗精神病药物与尿潴留

的潜在联系。在开展此项审查时,收到了1254份与非典型抗精神病药物使用相关的尿潴留的国际报告。大多数非典型抗精神病药物的产品安全性信息均会提及尿潴留风险。然而,解释已批准药物奥氮平引起尿潴留风险的措辞与已审查证据不一致。

加拿大卫生部的安全性审查发现,已有证据支持非典型抗精神病药物的使用与尿潴留存在潜在联系。加拿大卫生部正与奥氮平生产商合作更新产品安全性信息,以强化尿潴留潜在风险相关的警告。目前此更新与其他抗精神病药物提供的安全性信息一致,被认为足以提醒患者尿潴留的风险。加拿大卫生部将继续监测非典型抗精神病药物的安全性信息以确定和评估其潜在风险。

(摘自加拿大卫生部网站)

## 加拿大提示氟维司群因雌二醇水平假性升高导致不必要治疗的风险

氟维司群用于治疗经抗雌激素治疗后疾病仍有进展的任何年龄段的绝经后局部晚期或转移性乳腺癌。对激素敏感型乳腺癌而言,雌激素(女性激素)能促进肿瘤生长,氟维司群通过竞争雌激素受体,能降低机体雌激素量,从而抑制乳腺癌肿瘤生长。

乳腺癌患者体内的雌二醇水平可能发生改变,因此在氟维司群治疗期间可以通过血液检测雌二醇水平来确认绝经状态。但由于氟维司群和雌二醇的结构相似,氟维司群可能会干扰以抗体为基础的雌二醇测量,故而造成雌二醇水平假性升高。目前国际上已经收到很少量的雌二醇水平假阳性报

告。雌二醇的假阳性检测结果会误判女性绝经状态,从而导致患者可能面临不必要的手术或内分泌治疗改变的风险。

因此,在对使用氟维司群的患者进行以抗体为基础的雌二醇水平检测时应谨慎,应考虑是否需要既往检查结果进行核对。必要时医务人员应考虑采用其他方法(例如液相色谱-串联质谱法)再次评估氟维司群治疗期间患者的绝经状态。当需要进行包含雌二醇水平在内的血液检查时,应确认患者是否正在使用氟维司群。

目前尚缺乏绝经后女性雌二醇低水平的检测标准,而且不同免疫分析的灵敏度/特异度有较大差别,因此低水平雌二醇的检



测难度较大。研究表明,使用不同生产商的直接免疫分析试剂盒会得到不同结果,因此这些试剂盒不能完全准确检测出接受氟维司群治疗患者的雌二醇水平。

加拿大卫生部已经要求生产企业阿斯

利康加拿大公司对氟维司群的“加拿大产品专论”进行更新,同时对药品说明书进行了更新,增加了新的警示信息,以提示相关风险。

(摘自加拿大卫生部网站)

## 英国调整依托考昔的使用剂量

英国药品和健康产品管理局(MHRA)在2016年10的《Drug Safety Update》上发布信息称,依托考昔处方药信息已经更新,用于治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的推荐给药剂量降为60mg,每天一次。

依托考昔(Etoricoxib)属于选择性环氧酶2(COX-2)抑制剂类药物。使用该药的风险包括:增加冠状动脉和血栓形成事件、心力衰竭、高血压以及水肿(与安慰剂和一些非甾体抗炎药相比)。其他需要考虑的重要风险包括对胃肠摘要的4.4部分对这些风险作了进一步介绍。

根据在2008年开展的全欧盟范围关于依托考昔获益/风险的评估,上市许可持有人需要开展临床试验,以评估依托考昔60mg每天一次治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎的疗效和安全性,其中包括与依托考昔90mg的比较。根据这些试验,有证据表

明60mg剂量对类风湿关节炎和强直性脊柱炎有效。然而,有些患者使用90mg剂量可能更有效,但尚无法预测哪些患者使用更高剂量将获益。

因此,MHRA建议将治疗类风湿关节炎或强直性脊柱炎的推荐起始剂量降至60mg每天一次,必要时可选择增加至最大剂量90mg每天一次。

MHRA对医务人员提出建议:依托考昔的心血管风险和其他重要风险可能随剂量和暴露持续时间增加,因此,应使用最低的有效日剂量,并定期对治疗需求进行再评估;推荐的剂量为60mg每天一次;在症状缓解不充分的患者中,将剂量增加至90mg每天一次可能会提高疗效;一旦患者的临床病情稳定,可以视情况将剂量下调至60mg每天一次;如果没有治疗获益,应考虑其他治疗选择。

(摘自MHRA网站)

(上接第60页)

长并防止继续脱发。

改善精神状态和睡眠质量对脱发者十分重要,对精神不安或紧张的人可选谷维生口服,一日30mg;或睡前服用地西洋(安定)、艾司唑仑(舒乐安定)、氯氮卓(利眠宁)等;对焦虑者可选用氯氮平、氯噻平。

中成药只限于辅助治疗,对精神紧张者宜清神安心,可服用心神宁丸、神应养真丸,一次1丸,一日2次;对头发生长较慢者可服用斑秃丸或美髯丹一次1丸,一日2次;养血生发胶囊一次4粒,一日3次。

(摘自药师咨询常见问题解答)

## 药师问答

### 人为什么有时会眩晕?

眩晕是空间定位错觉引起的人自身或周围物体的一种幻觉。患者会感觉周围景物或自身旋转,称为真性眩晕;若患者只是头昏、头重脚轻,摇晃浮沉感,而无旋转感,则称之为假性眩晕。眩晕常同时伴有恶心、呕吐、面色苍白、心动过缓、血压降低等一系列症状。常见的眩晕可分为4种。

#### 1. 耳源性眩晕

是由车、船、飞机不规则的颠簸,使内耳前庭受到过度刺激而产生的前庭功能紊乱所致。情绪紧张、焦虑或不良气味,也称为诱发因素。在眩晕的同时常发生眼球震颤。每次发作的时间较短,患者常感到物体旋转或自身旋转,行走中可出现偏斜或倾

倒,但神志较为清醒。

#### 2. 中毒性眩晕

在应用了对人耳有毒性药如链霉素、卡那霉素、异烟肼、有机磷、汞、铝、酒精或烟草等,损害了内耳的听神经末梢、前庭器官而引起。

#### 3. 颈性眩晕(椎动脉压迫综合征)

多由颈椎肥大性骨质增生,压迫了椎动脉,造成脑基底动脉供血不足所致。发作常与头颈转动有关,此时应口服脑血流促进药。

#### 4. 小脑肿瘤和小脑后下动脉血栓

大脑疾病,如癫痫发作、偏头痛发作、脑血管硬化和脑瘤的颅内高压等也可导致眩晕。

### 眩晕时宜选用哪些药?

1. 晕动病时可首选茶苯海明(乘晕宁)口服,其兼有抗眩晕、止吐及镇静作用,一次50mg,于乘车、船、飞机前0.5~1小时服,必要时可重复1次。但脑缺血者慎用。另外,也可服氢溴酸东莨菪碱(解痉灵),即能抗眩晕,又有止吐作用,服药后半小时见效;但其副作用较大,前列腺增生及青光眼者禁用。目前多选用东莨菪碱的贴片或贴膜(使保定),使用更方便,成人一次1贴,儿童一次3/4贴,10岁以下儿童一次1/2贴。一般在旅行前5~6小时贴于耳后皮肤上。

2. 苯环壬酯(飞赛乐)有预防晕动病的作用,能抑制腺体分泌,扩大瞳孔和镇吐。成人一次2mg,于旅行前0.5小时服用,必要时在4~5小时后再服用。

3. 弱安定药如地西洋(安定),可辅助达到镇静和稳定情绪的作用,对情绪烦躁者可以一次性服用5~10mg。

4. 对孕期呕吐或眩晕,常选用茶苯海明或异丙嗪(非那根)口服。对脑供血不全引起的眩晕、呕吐、反而要用抗过敏药培他司汀口服。

## 为什么服用抗眩晕药后要稍事休息?

抗眩晕药引起的不良反应最常见的是镇静,如在白天思睡、头晕,多数患者都能在数日内耐受,但如同服其他的中枢神经抑制药(如镇静药、催眠药、抗抑郁药),可使嗜睡

加重。因此,在服用后或到达目的后宜稍事休息。另与抗过敏药一样,服后不宜驾车、操作机械或高空作业。

## 何为神经性脱发?

神经性脱发或称斑秃,俗称“鬼剃头”,是一种突然发生的局限性斑状秃发,有时会突然在一天或一夜间发生。秃发的形状常为圆形或椭圆形,多数人没有自觉症状,常由别人发现。多见于皮脂分泌旺盛的儿童及青年,男女均可发病。是在皮脂过多的基础上发生的,一般有5种表现。

1. 头发突然(常在一夜间)出现圆形或椭圆形的秃发斑,局部皮肤平滑光亮,无炎症,几无症状,往往被别人发现。秃发区边缘的头发松动,很容易拔出。

2. 好发于头皮、眉弓皮脂腺较多的部位。

3. 常伴发脂溢性皮炎,头屑多,损害常从头皮开始,初为毛发周围红色小丘疹,表面有淡黄色油腻性鳞屑或少许黄色结痂,日久头发逐渐枯干而细软。

4. 头皮可有臭味,能反复发作。

5. 多数患者可自愈,初发斑秃病例中,有半数患者在1年内痊愈,75%在5年内痊愈,部分患者边长边脱反复发作而多年不愈。有5%~10%斑秃患者其脱发可逐渐进行或迅速发展,在几天至几月内头发全部脱光而成全秃;严重者可累及眉毛、胡须、腋毛、阴毛,称为普秃。

## 神经性脱发如何选药?

对轻度脱发的人,可口服胱氨酸和维生素B<sub>1</sub>,一次分别50mg和10mg,一日3次;局部涂敷10%辣椒酊或10%樟脑酊。中至重度脱发,局部涂搽二硫化硒香波(潇洒洗剂),症状皆可收敛。严重的脂溢性皮炎(头皮屑过多)者可选用酮康唑洗剂(采乐洗剂),涂敷头发上,停留3~5分钟,一周2次,连续2~4周。上述抗皮脂溢出药的作用一是抑制皮脂分泌和溢出;二是抑制表皮细胞的生长,约80%的病例可收到卓越

效果。

米诺地尔(长压定)能刺激毛发生长,对斑秃和尤其是男性脱发者效果显著,常用1%~5%洗剂涂敷,一日1~2次,连续3个月以上。对全秃或普秃者可口服泼尼松,一次5mg,一日3次,开始长出新发后改为一日2次,3周后减为一日1次,连续3个月。对男性全秃(雄激素脱发者)可口服非那雄胺(保发治)一日1mg,一日1次,其可促进毛发生

(下转第58页)

## 加油站

## 2016年第六期会刊内容测试题

### 单项选择题

1. 《药品不良反应信息通报》是由( )不定期发布的,能够及时反馈收集到某些药品可能存在的安全隐患信息。

- A. 国家食品药品审评中心  
B. 国家药品不良反应监测中心  
C. 国家食品药品监管数据中心  
D. 国家食品药品审核查验中心

2. 2015年是孤儿药大获丰收的一年,共有21种新药被批准用于治疗罕见性疾病,其中首个用于溶酶体酸性脂肪酶(LAL)缺乏症的药物是( )。

- A. 色贝脂酶α B. 达妥昔单抗  
C. 三乙酸尿苷 D. 帕比司他

3. 儿童血脑屏障的通透性较强,一些药物容易透过血脑屏障在脑组织中沉积引起神经系统反应,( )药物引起的中毒是造成我国儿童耳毒性听力损伤的主要因素。

- A. 氨基糖 B. 维生素K注射液  
C. 碘剂 D. 硼酸洗剂

4. 据统计,儿童用药不良反应发生率从高到低的药物依次为( )。

- A. 抗感染类药物、电解质平衡药、化痰止咳药和解热镇痛药  
B. 电解质平衡药、化痰止咳药解热镇痛药和抗感染类药物

C. 化痰止咳药、解热镇痛药、抗感染类药物和电解质平衡药

D. 解热镇痛药、抗感染类药物、电解质平衡药和化痰止咳药

5. 欧盟委员会(EC)近日批准艾尔健(Allergan)药物( )用于腹泻型肠易激综合征( IBS-D)患者的治疗。

- A. Truberzi B. Invokamet XR  
C. YOSPRALA D. KEYTRUDA

6. 近日,英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)发布最终指南,支持将德国制药企业拜耳与( )合作开发的眼科药物Eylea用于所有因视网膜分支静脉阻塞所致视力损害的眼病患。

- A. 再生元 B. 诺华  
C. 默沙东 D. 礼来

7. Intralipid是完整意义上全球首个上市的脂肪乳制剂,( )是首个生产临床上安全可靠脂肪乳制剂和精制蛋黄卵磷脂的企业。

- A. 费森尤斯·卡比公司 B. 华瑞  
C. 贝朗 D. 百特

8. ( )是一种人血小板衍生生长因子受体α拮抗剂,该药是FDA批准治疗STS的首个单克隆抗体药物。

- A. Eylea B. olaratumab  
C. doxorubicin D. Lartruvo

9. 支气管肺炎又称小叶性肺炎,在婴幼儿



中常见,据有关资料统计,其发病率约占肺炎者的( )。

- A. 81%                      B. 89%  
C. 94%                      D. 65%

10. 痛风急性发作期应尽早使用抗炎药,迅速给予秋水仙碱首剂0.5~1mg顿服,以后每隔( )小时给予0.5mg,至疼痛缓解为止。

- A. 8                          B. 2  
C. 3                          D. 5

11. ( )可迅速控制大多数患者的痛风急性发作,其效果并不亚于秋水仙碱。

- A. 糖皮质激素              B. 布洛芬  
C. 吲哚美辛                D. 丙磺舒

12. 2015年美国FDA批准上市新药中,有6种获得了加速批准的资格,其中( )种均用于治疗晚期恶性肿瘤。例如治疗晚期转移性乳腺癌的哌柏西利,治疗多发性骨髓瘤的帕比司他等。

- A. 3                          B. 2  
C. 4                          D. 5

13. 合并使用( )与苯二氮卓类、其他CNS抑制剂或酒精的患者,如果出现少见的头晕或眩晕、极度嗜睡、呼吸减慢、呼吸困难或无反应,应该立即就医。

- A. 阿片类药物              B. 二膦酸盐类  
C. 甲巯咪唑                D. 氟西汀

14. 纵观国外近年来营养型脂肪乳的发展,其主要着眼点是( )的优化。

- A. 乳化剂                    B. 油相结构  
C. 水相                      D. pH调节剂

15. 根据2015FDA批准新药的适应证分布图,其中新药占比最大的适应症是( )。

- A. 抗感染系统              B. 代谢系统  
C. 肿瘤                      D. 抗病毒

### 多项选择题

16. 新复方大青叶片为中西药复方制剂,功能主治为:清瘟,消炎,解热。用于治疗( )。

- A. 伤风感冒                B. 发热头痛  
C. 鼻流清涕                D. 骨节酸痛

17. 近年来,除了标准的审评程序之外,FDA运用了其他的审评方式以加快审批治疗人类严重疾病的新药。这些加快审评方法包括( )。

- A. 快速通道  
B. 优先审评  
C. 突破性治疗认定  
D. 加速批准

18. 以下用于减少儿童用药不良反应发生的对策是( )。

- A. 政府监管及政策鼓励  
B. 规范儿童临床合理用药  
C. 结合儿童用药特点开展药物研发和生产  
D. 强化上市后评价与监测,健全儿童药物不良反应监测体系

19. 双氯芬酸是一种非甾体抗炎药,可以用于( )。

- A. 缓解疼痛                B. 抗炎  
C. 抗癫痫                    D. 骨质疏松症

20. 蛋黄卵磷脂作为脂肪乳剂处方中的关键辅料,对产品的质量影响很大。其包含的成分有( )。

- A. 磷脂酰胆碱  
B. 磷脂酰乙醇胺  
C. 溶血磷脂酰胆碱  
D. 磷脂酰甘油