

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 石建雄 富学仁 符双双
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 执业药师与慢病管理

声音数字

- 2 声 音
- 2 数 字

协会动态

- 3 协会召开2018年度执业药师继续教育必修教材项目评审暨编写专家工作会议
- 3 省药学会志愿服务团开展送清凉进工地服务活动之二、三
- 4 省药学会志愿服务团开展送清凉进工地服务活动之四
- 4 省药学会志愿服务团开展送清凉进工地服务

活动之五

- 5 省药学会志愿服务团开展送清凉进工地服务活动之六
- 5 省药学会志愿服务团配合参与广药白云山活动之六
- 6 欢迎加入浙江省执业药师协会
- 7 《浙江药师》杂志约稿

药监信息

- 8 总局关于推进药品上市许可持有人制度试点工作有关事项的通知
- 10 关于印发遏制细菌耐药国家行动计划(2016~2020年)的通知
- 14 总局关于成立第十一届药典委员会的公告
- 15 浙江省出台《浙江省药品生产质量风险管理

办法》

- 15 省食药监局组织开展中药提取物专项检查工作
- 16 全省药品研制现场核查质量研究核查研讨会在湖州举办
- 16 绍兴市成立药品认证检查中心

志愿者之歌

- 18 宁波大队北仑中队到湖塘灵岩社区、小港公交站开展药学服务
- 18 宁波大队北仑中队走进白峰敬老院、梅山敬老院开展药学服务
- 19 宁波大队奉化中队送药送服务到萧王庙敬老院
- 19 温州大队关爱老人服务活动
- 19 秀洲中队的药学志愿者赴油车港开展药学服务宣传活动
- 20 绍兴市食药检院分队开展学生食药安全宣传活动

药师交流

- 21 美国MAH制度下委托生产双方质量协议研究及启示
- 27 药房托管该如何走下去

一案一议

- 31 崔某团伙涉嫌非法经营回收药品案

药学文摘

- 32 中药喷雾剂的研究进展及在产品开发中的应用

37 试论玉屏风散在临床各科的运用规律

- 38 临床药师参与1例哌拉西林钠舒巴坦钠致药物热诊治的药学实践
- 41 不同用药方案治疗支原体肺炎合并细菌感染的成本效果分析
- 44 大数据在医药流通企业的应用分析

药学前沿

- 48 全球首个治疗哮喘的靶向药茁乐在华上市
- 49 6个国产新药,获得了美国和欧盟的孤儿药资格认定
- 50 抗癌药物Doxophos获俄罗斯批准上市
- 51 LEO银屑病药物Kyntheum获得欧盟批准
- 51 FDA批准首个基因疗法药物
- 53 FDA批准艾伯维(Abbvie)的Mavyret用于治疗全基因型丙肝
- 54 欧盟限制线型含钆对比剂的使用
- 55 英国警示达利珠单抗重度肝损伤风险
- 56 加拿大评估列汀类降糖药的心力衰竭风险
- 57 日本警示卡泊芬净的严重皮肤反应风险
- 57 WHO关注列净类降糖药与生殖器瘙痒风险

药师问答

- 59 失眠的原因有哪些?
- 59 失眠者如何选用催眠药
- 60 更年期抑郁症有哪些症状?
- 60 治疗更年期抑郁症可选哪些药?

加油站

- 61 2017年第四期会刊内容测试题

执业药师与慢病管理

日前,国务院办公厅发布了《中国防治慢性病中长期规划(2017年~2025年)》(以下简称规划)。该规划旨在加强慢性病防治工作,降低疾病负担,提高居民健康期望寿命,全方位、全周期保障人民健康。

慢病管理是指通过组织慢性病专业医生、药师、营养师和护士等作为一个医疗团队,为慢性病患者提供全面、连续、主动的管理,达到促进健康、延缓疾病进程和降低伤残率,降低医药费用效果的一种科学管理模式。执业药师作为专业药学人员,可以通过提供药学服务参与到慢病管理之中。例如,许多慢病患者进行自我药疗而到社会药房购药,在回家服药期间常出现药物治疗问题,却得不到专业的用药管理和监护。这正是执业药师向患者提供慢病管理的切入点,尤其是零售药店执业药师,在开展慢病管理上有着天然优势。一方面,零售药店靠近社区,便于患者到药店寻求面对面地用药指导;另一方面,执业药师长期在药店工作,积累了丰富的相关实践经验,可以向患者提供具体个性化的用药指导;同时,执业药师可以参与到社区健康教育活动和疾病预防工作中。慢病之所以没有得到有效的控制,很大程度上是患者没有意识到疾病的严重性或没有实施有效的控制措施。因此,在整个慢病的防治过程中,执业药师可以成为参与慢病管理的重要人员。

尽管如此,当前仍有一些因素制约着执业药师发挥作用。首先,在执业药师收入方面,国家缺乏相应配套的、切实可行的激励性措施。执业药师无法在药学服务和医保控费中获益,他们的收入无法体现执业药师服务患者的价值。其次,我国对于执业药师的准入和培训更多偏向于理论知识学习,而忽略对执业药师实践能力的培养。执业药师的专业药学服务水平没有实质性的提高,导致其不能更好地服务慢病患者。最后,在这些因素的影响下,使得大部分执业药师在民众心中与药店营业员无异,甚至有些消费者认为执业药师是药物推销员,社会对执业药师的认可程度较低。

总之,这些问题如果能很好地得到解决,将有助于执业药师在慢病管理中更好地发挥作用,为慢性病防治工作贡献自己的一份力量。最终也能帮助执业药师本身的社会地位的提升,执业药师的专业价值也将得到切实体现。

董作军

声音数字

声 音

推进健康中国建设,是造福13多亿人口的伟大事业。我们要紧密团结在以习近平总书记为核心的党中央周围,齐心协力、奋力进取,推进健康中国建设,为实现“两个一百年”奋斗目标和中华民族伟大复兴的中国梦筑牢健康根基,以优异的成绩迎接党的十九大胜利召开。

——中央政治局委员,国务院副总理刘延东对中国卫生健康事业提出的要求

近年来,全球医疗器械创新蓬勃发展,成为引领医学模式转变、推进医学诊疗技术进步的重要力量。食品药品监管总局将继续深化改革,加强医疗器械全生命周期管理,落实企业对设计开发、临床试验、生产销售、产品召回、不良事件报告等全过程全生命周期的法律责任,切实保障医疗器械安全。

——国家食品药品监督管理总局副局长焦红出席第八届中国医疗器械监管国际会议时表示

随着国家加大“药占比”管控、扩大“两票制”实施范围,药品招标基本唯低价者取,中药饮片不受各种政策管控,越来越多的药企

涉足中药饮片,导致其整体发展良莠不齐。

——国家药典委员会三届委员、南京海昌中药集团董事长蔡宝昌提及“中药饮片行业发展良莠不齐”问题时表示

日前,国家食药监局网站正式发布公告,批准葛兰素史克(GSK)公司的预防用生物制品宫颈癌疫苗“希瑞适”的进口注册申请。当前我国也正在进行HPV疫苗的基础研发,已经有一两种在临床试验之中,未来有更多种疫苗被批准进入市场,通过市场竞争,HPV疫苗的价格会降下来,届时有可能会被纳入医保。

——中国医学科学院肿瘤医院肿瘤流行病学室副主任赵方辉表示

以研发中心为例,需要设立QA围绕研究信息溯源系统开展工作,包括梳理制定整个研发工作的管理制度(SOP),如物料来源、采购管理等。把所有的数据都通过搭建专门的服务器和软件系统,纳入到溯源体系进行监控,这样才能够保证试验数据真实、完整和可溯源,满足监管和注册申报要求。

——平光制药研发总监王康林对如何做好临床数据提出的看法

数 字

384310人:截至2017年7月31日,全国执业药师注册人数为384310人,环比上

月增加5630人。目前,平均每万人口执业
(下转第17页)

协会动态

协会召开2018年度执业药师继续教育必修教材项目评审暨编写专家工作会议

为进一步落实2018年度执业药师继续教育教材的编写工作,省执业药师协会于9月19日在杭州之江饭店召开执业药师继续教育必修教材项目评审暨编写专家工作会议。各施教机构的编写专家、省科学技术出版社及协会相关工作人员共20多人参加会议。

会议由协会会长张小平主持。协会刘明菊老师介绍了2018年度执业药师继续教育必修教材项目推荐情况,通过对项目归纳分类,并与2017年度必修教材项目进行比较,指出推荐项目内容向临床诊疗用药转变的良好趋势。通过与会专家的评审、并经协会审核,29个项目被确定为2018年度执业药师继续教育必修教材内容。省科学技术出版社主任刘丹就继续教育必修教材的章节安排、格式规范及定稿时间等事项作了详

细说明。与会专家还对2018年度执业药师继续教育必修教材编写工作提出了积极有效的建设性意见,大家一致认为,在章节正文前增加掌握、熟悉、了解的提要并在正文后增加重点复习思考题,有利于学员更快更好的掌握知识要点。

张小平会长作了总结讲话,她强调,高质量的继续教育必修教材是提升执业药师水平的关键,并充分肯定了近几年我省执业药师继续教育教材编写出版工作取得的成绩。今年推荐项目数量比往年有所增加,并有许多新的专家参与,为教材编写工作注入新的活力。最后张小平会长希望各位专家和出版社编审人员加强沟通协调,把握教材编写质量和出版进度,为我省广大执业药师和药学技术人员的继续教育提供保障。

(浙江省执业药师协会供稿)

省药学志愿服务团开展 送清凉进工地服务活动之二、三

根据年度工作安排,8月8日和8月10日晚,省药学志愿服务团组织在杭的志愿者分别来到浙江大学医学院附属第一医院余杭院区和大关单GS0501-06地块(原大关单元长乐区块R22-C01地块)36班九年一贯

制学校以及社会停车场项目的民工学校,开展了别开生面的慰问服务活动。

药师志愿者杨明华和项传卫分别为民工兄弟主讲了安全合理用药知识讲座,夏季中暑防治等知识。讲座中使用的PPT图片

为主并配以文字,清晰地向民工兄弟展示了合理用药的常识和注意事项。现场还开设互动交流环节,民工兄弟们积极响应,有咨询尿素含量偏高平时要怎么注意饮食用药的,有问人参的使用方法的,还有问高血压

如何用药饮食的,等等问题,药师志愿者们都一一给予解答。

药师志愿者们还为民工兄弟送上毛巾、香皂、风油精、牙膏和牙刷等生活用品。

(浙江省执业药师协会供稿)

省药学志愿服务团开展送清凉进工地服务活动之四

“老师,如果我们中暑了要怎么做?”

——发现自己和其他人有先兆中暑和轻症中暑表现时,首先要迅速撤离引起中暑的高温环境,选择阴凉通风的地方休息,并多饮用一些含盐分的清凉饮料,还可以在额部、颞部涂抹清凉油、风油精等,或服用人丹、十滴水、藿香正气水等中药。如果出现血压降低、虚脱时应立即平卧,及时上医院静脉滴注盐水。对于重症中暑者,还应该迅速将其送至医院,同时采取综合措施进行救治。

“老师,我们经常要高空作业,哪些药品不能吃的?”

——镇静催眠类药、抗过敏类药、感冒类药、抗偏头痛类药和治胃反酸类药等都会引起嗜睡或犯困,所以在高空作业下要谨慎服药,在购药时要听从药师指导。

这是省药学志愿服务团联合浙江省医

药包装行业协会的志愿者于8月15日晚走进通达集团有限公司工地活动时的场景。一听说药师志愿者要来做安全用药知识宣传,指导合理用药,民工兄弟们就准备了这样那样的问题前来。志愿者周培强药师对于这些问题耐心解答,专门为民工兄弟上了一堂安全用药知识课。讲课贴近生活和用药安全,以通俗的语言和你问我答的方式进行讲解,特别是对民工兄弟自我药疗的一些注意事项等方面进行了宣讲。该活动有效地向民工兄弟普及合理用药知识,增强自我保护意识和能力。

项目负责人伍经理由衷地对药学志愿者说:难得有这样的专家为民工兄弟讲课,内容浅显易懂、贴近生活,要为药师志愿者们点个“赞”!活动结束后,我们送上解暑日用品。

(浙江省执业药师协会供稿)

省药学志愿服务团开展送清凉进工地服务活动之五

省药学志愿服务团2017年“夏日进工地送药学服务”系列活动第五场于8月25日来到蒋村中宙建工集团有限公司。

虽然是第五场,但是志愿者们还是认真组织,精心准备了安全合理用药知识手册以

及生活用品,来更好地为民工兄弟们服务。活动当天虽然突下雷雨,依然动摇不了我们志愿者的热情。直属大队杨明华队长亲自为民工兄弟系统地讲解安全合理用药知识和一些常见的注意事项。民工兄弟们听课非常认

真,认为药师讲课简单易懂,非常实用。讲课结束后,还进行了一对一用药咨询。通过现场讲解和咨询,农民工兄弟们对安全合理用药知

识有了更深的了解,个个脸上都洋溢着笑容,活动结束后还特意留下来单独咨询问题。

(浙江省执业药师协会供稿)

省药学志愿服务团开展送清凉进工地服务活动之六

9月1日,省药学志愿服务团联合浙江省医药包装行业协会组织在杭的药师志愿者们来到了中天建设——杭政储出[2014]19号地块商业商务用房兼社会停车场工地。省药学志愿服务团欣然接受杭州市建筑企业管理站的安排,为民工兄弟送上一堂安全用药知识宣讲课。

首先,由浙江省医药包装行业协会的李惠兰会长给民工兄弟们讲解多种塑料袋的使用和包装材料对药品的影响等知识。“有谁知道喝藿香正气水需要注意什么?”药师志愿者周培强向大家问道,民工兄弟们你看看我,我看看你,终于有人答道:不能再吃头孢了。“对!”得到周药师的肯定后,大家学习的热情更高了。周药师继续提问,民工兄弟们一边翻阅着安全合理用药手册,一边纷纷

举手抢答。周药师还带着大家一起认识了OTC、保健药品、质量安全的标志,讲解了三高和痛风等用药注意事项,还有人提问将保健食品打开后放在太阳下结块了是否还能食用等问题,周药师都耐心详细地解答。讲课结束后,志愿者们为民工兄弟送上毛巾、牙膏等用品近80份,以表达对辛勤劳动的民工兄弟的慰问。

今年的“夏日进工地送服务”系列活动,在杭州市建管站的大力支持与配合下,在药师志愿者的辛勤努力下,圆满完成了走进杭城六大工地的计划。这项活动省药学志愿服务团已坚持开展了八年之久,以后还将一如既往宣传好安全用药知识,指导公众合理用药,做好百姓的“健康卫士”!

(浙江省执业药师协会供稿)

省药学志愿服务团配合参与广药白云山活动之六

8月26日,省药学志愿服务团配合参与了以“开展旧药回收推进垃圾分类”为主题的2017年广药白云山8.13家庭过期药品回收公益活动。这是我们参与这项活动的第三个年头,我们始终在坚持。

过期药品对于市民的身体健​​康以及生态环境有着严重危害,过期药品的回收是保障市民用药安全中的重要环节,对倡导群众

安全用药、树立健康环保意识起到很好的作用。省药学志愿服务团志愿者们积极参与此次活动,在宣传过期药品回收同时,还给大家分发药品科普知识手册,宣传、普及药品安全知识,为人民大众的身体健​​康保驾护航。此次活动完美落幕,得到到场公众的一致好评。

(浙江省执业药师协会供稿)

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、从业药师资格、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、从业药师、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。通过银行将60元/年·人的会费汇至浙江省执业药师协会。

银行汇款:①网上银行转账;②ATM机转账;③柜台办理个人业务凭证(不要办现金存款凭证,如已办理请将凭证邮寄给协会)。

账户名:浙江省执业药师协会

账号:1202051309900009954

开户行:中国工商银行杭州广电支行

联系电话:0571-85785579,85785575,85785537;

传真:0571-85785597

联系人:倪晓宇

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。

(下转第58页)

药监信息

总局关于推进药品上市许可持有人制度 试点工作有关事项的通知

食药监药化管〔2017〕68号

北京、天津、河北、上海、江苏、浙江、福建、山东、广东、四川省(市)食品药品监督管理局:

根据全国人大常委会《关于授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点和有关问题的决定》、《国务院办公厅关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知》(国办发〔2016〕41号),食品药品监管总局组织开展药品上市许可持有人(以下简称持有人)制度试点。试点工作开展以来,各试点省(市)陆续出台实施方案,积极开展工作并取得阶段性成效,但总体工作进度与实际要求还有差距。为加快推进持有人制度试点工作,进一步探索持有人的权利义务和法律责任、委托生产中的质量管理体系和生产销售全链条的责任体系、跨区域药品监管机构监管衔接、职责划分以及责任落地等事宜,现就试点中有关事项通知如下:

一、落实持有人法律责任

持有人负责药品生产销售全链条和药品全生命周期管理,对药品临床前研究、临床试验、生产制造、经销配送、不良反应监测等承担全部法律责任。药品生产企业、药品研发机构及科研人员可以作为持有人。不持有药品批准文号但有药品生产许可证的药品生产加工企业可以受托生产加工药品。

受持有人委托进行研发、临床试验、生产制造、销售配送的单位和个人,承担法律法规规定的责任和协议约定的责任。持有人负责产品的上市放行,对上市销售的药品质量负全部责任,受托生产企业负责按协议约定的工艺和质量标准生产,负责产品的生产放行,对持有人负相应质量责任。委托方与受托方应签订具体委托协议,明确双方委托生产中技术要求、质量保证、责任划分等权利义务。

二、整合技术资源,促进专业化规模化生产

药品生产企业集团公司可以将各控股子公司的药品批准文号集中到集团公司持有,成为持有人。集团公司按各控股子公司生产加工能力将产品进行调配整合,使各子公司成为有特点、有优势、有规模的生产基地,集团公司对各子公司实行统一的质量管理体系,集团公司对所有上市的产品质量负全部责任。集中到集团公司持有的药品批准文号,由转入方所在地的省级食品药品监管部门审核,报食品药品监管总局批准,产品转出方所在地的食品药品监管部门要给予支持。

药品生产加工场地异地搬迁或者车间异地搬迁的,可以将药品批准文号留在原企业持有,生产管理、技术标准、产品质量与原

生产企业一致,由新建的生产加工企业或者生产车间生产。整体搬迁或者被兼并后整体搬迁,原企业成为持有人,由持有人向生产企业所在地的省级食品药品监管部门提出受理、技术审评、现场检查、样品检验等申请,并由所在地的省级食品药品监管部门审批后报食品药品监管总局备案(生物制品须报食品药品监管总局开展技术审评和行政审批)。试点品种的注册生产现场检查与《药品生产质量管理规范》(药品GMP)认证现场检查合并开展。

药品研发机构所属的生产企业可以将药品批准文号转移至药品研发机构持有,药品研发机构作为持有人进行委托生产。

在申报上述调整事项时,企业应按照食品药品监管部门的相关规定向食品药品监管总局如实报送药品处方、生产工艺、原辅料包材和质量标准等全套产品档案的登记工作。

三、允许持有人多点委托生产

持有人需建立药品质量管理体系。在保证药品质量和疗效一致的前提下,允许持有人申请委托多个企业生产加工。持有人在获批首家生产后,可以再委托其他生产企业生产加工。委托加工的药品,必须处方、工艺、质量一致,由持有人承担全部法律责任。对于批准多点生产的试点品种,在药品批准证明文件中核发1个药品批准文号,分别列明相关受托生产企业名称、生产地址,在药品标签、说明书中注明具体生产企业名称和生产地址等信息。药品生产加工企业必须严格执行药品GMP相关规定,并接受监管部门的检查监督。

四、允许持有人自行或委托销售药品

药品研发机构、科研人员作为持有人

的,可以自行销售药品,但应具备药品管理法规定的药品经营的能力和条件。也可以委托代其生产的药品生产企业或者具有药品经营许可证的药品经营企业销售药品。委托销售药品的,应当签订委托合同,明确各自的权利、义务和责任,遵守有关法律法规,并落实药品追溯和质量管理责任。持有人要掌握药品流通过程中的质量信息、不良反应,在发生质量问题时召回药品,及时控制。所有药品经营企业,必须严格执行《药品经营质量管理规范》(药品GSP)的有关要求,完善流通环节的质量管理体系和风险控制体系。

五、加快试点企业有关申报注册品种的审评审批

对于本通知要求的各省遴选的拟开展委托生产的试点品种上市申请,符合《食品药品监管总局关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》(食药监药化管〔2016〕19号)的,申请人可以提出申请,国家食品药品监督管理总局药品审评中心纳入优先审评审批的,其研制现场核查、临床试验数据核查、生产现场检查、样品检验以及药品GMP认证等一予以优先办理。

在仿制药质量和疗效一致性评价工作中,药品批准文号持有人在报送通过一致性评价申请时,可以一并申请成为持有人。食品药品监管总局在批准通过一致性评价的同时明确持有人。

六、持有人应开展药物警戒和年度报告

持有人应建立药物警戒体系。持有人应当按照《药品不良反应报告和监测管理办法》的有关要求,开展药品不良反应监测,持续考察上市后药品的安全性和有效性,对已识别风险的药品及时采取风险控制措施,直接向食品药品监管部门报告临床中的不良

反应和处置措施。持有人可与相关第三方开展合作,委托其开展试点品种的药物警戒,但不免除持有人应当履行的义务与责任。

持有人每年度结束后的20个工作日内,向食品药品监管总局报告药品生产、销售、处方、工艺、药物警戒、质量控制措施等情况。

七、试点区域内药品生产企业可参照试点内容管理

持有药品批准文号的药品生产企业,可申请参加持有人委托生产的试点,经省级食品药品监管部门同意后参照持有人的有关规定执行。所开展的药品委托生产的试行效果可纳入上市许可持有人工作总结。

八、完善两地药品监管责任

跨区域委托生产的两地食品药品监管机构要做好监管衔接。上市许可持有人所在地的省级食品药品监管部门要对受托生产的行为、持有人对上市后产品的管理等进行监管。受托生产所在地食品药品监管机构对生产过程和产品质量进行监管,在发生产品质量问题或严重不良反应时,两地监管机构协调一致,合力查处。

九、积极探索试点模式

各试点省(市)食品药品监管部门要在

《药品上市许可持有人制度试点方案》(国办发〔2016〕41号)以及本通知要求的基础上,结合本地药品生产企业和药品研发机构、科研人员实际情况,积极探索符合本省(市)实际的试点模式。各试点省(市)食品药品监管部门遴选若干个申报主体作为各自试点对象,探索新药、一致性评价、整体搬迁、委托生产(不包括持有人自行生产)等多种模式的试点工作,并在2017年8月30日以前将试点对象遴选情况报告食品药品监管总局。

十、及时总结试点经验

试点的目标是建立完善的持有人与受托人的委托生产权利义务和保证质量的责任体系,建立完善跨区域监管的监督检查责任体系和质量保障体系,形成完善的上市许可持有人制度。各试点省(市)食品药品监管部门要按此要求抓紧开展试点工作,2017年12月份报送试点工作中期总结。食品药品监管总局将加强对试点工作的指导,督促检查试点工作进度,对于试点工作中取得的经验及时推广,对开展工作不力的,食品药品监管总局将视情况予以通报。

食品药品监管总局

2017年8月15日

关于印发遏制细菌耐药国家行动计划 (2016~2020年)的通知

国卫医发〔2016〕43号

为加强抗菌药物管理,遏制细菌耐药,维护人民群众健康,促进经济社会协调发展,制定本行动计划。

一、前言

我国是抗菌药物的生产和使用大国。抗菌药物广泛应用于医疗卫生、农业养殖领

域,在治疗感染性疾病挽救患者生命、防治动物疫病提高养殖效益以及保障公共卫生安全中,发挥了重要作用。但是,由于新型抗菌药物研发能力不足、药店无处方销售抗菌药物、医疗和养殖领域不合理应用抗菌药物、制药企业废弃物排放不达标、群众合理用药意识不高等多种因素,细菌耐药问题日益突出。细菌耐药最终影响人类健康,但造成细菌耐药的因素及其后果却超越了卫生领域,给人类社会带来了生物安全威胁加大、环境污染加剧、经济发展制约等不利影响,迫切需要加强多部门多领域协同谋划、共同应对。

二、工作目标

从国家层面实施综合治理策略和措施,对抗菌药物的研发、生产、流通、应用、环境保护等各个环节加强监管,加强宣传教育和国际交流合作,应对细菌耐药带来的风险挑战。到2020年:

(一) 争取研发上市全新抗菌药物1~2个,新型诊断仪器设备和试剂5~10项。

(二) 零售药店凭处方销售抗菌药物的比例基本达到全覆盖。省(区、市)凭兽医处方销售抗菌药物的比例达到50%。

(三) 健全医疗机构、动物源抗菌药物应用和细菌耐药监测网络;建设细菌耐药参比实验室和菌种中心;建立医疗、养殖领域的抗菌药物应用和细菌耐药控制评价体系。

(四) 全国二级以上医院基本建立抗菌药物临床应用管理机制;医疗机构主要耐药菌增长率得到有效控制。

(五) 人兽共用抗菌药物或易产生交叉耐药性的抗菌药物作为动物促生长应用逐步退出;动物源主要耐药菌增长率得到有效控制。

(六) 对全国医务人员、养殖一线兽医和养殖业从业人员完成抗菌药物合理应用培训;全面实施中小学抗菌药物合理应用科普教育;开展抗菌药物合理应用宣传周。

三、主要措施

(一) 发挥联防联控优势,履行部门职责。

发展改革部门促进抗菌药物研发和产业化;科技部门通过相关科技计划(专项、基金等)统筹支持抗菌药物和细菌耐药研究;财政部门安排细菌耐药控制相关经费,加强资金管理和监督;食品药品监管部门加强抗菌药物的审批、生产、流通管理,重点加强零售药店凭处方销售抗菌药物管理;工业和信息化部门完善医药产业政策,促进抗菌药物绿色生产和相关成果的产业化;卫生计生部门负责加强抗菌药物临床应用管理,做好遏制细菌耐药工作的组织协调和督促落实,中医药管理部门、军队卫生部门分别做好中医医疗机构、军队医疗机构的抗菌药物临床应用管理;农业部门加强兽用抗菌药物生产、经营、使用环节监管,减少动物源细菌耐药;国土资源部门加强土壤环境抗菌药物监测能力建设;环境保护部门加强抗菌药物环境污染防治工作,加强抗菌药物环境执法和环境监测能力建设,加快抗菌药物污染物指标评价体系建设;教育部门将抗菌药物合理应用相关知识纳入中小学健康教育内容并落实;文化部门、新闻出版广电部门通过广播、电视等主要媒体向公众广泛宣传抗菌药物合理应用知识。

(二) 加大抗菌药物相关研发力度。

1. 鼓励开展细菌耐药分子流行病学和耐药机制研究。及时掌握我国不同地区、人群、医疗机构、动物等细菌耐药发展趋势、传

播与差别,加大基础研究力度,阐释细菌致病和耐药机制,为制订耐药控制策略与研究开发新药物新技术提供科学数据。

2. 支持新型抗感染药物、仪器设备和疫苗的研发。加强细菌耐药防控科技部署,支持新型抗感染药物研发,特别是具有不同作用机制与分子结构的创新药物研发;支持耐药菌感染快速诊断技术的研发,特别是快速鉴别细菌感染与非细菌感染的技术设备、耐药菌快速检测仪器设备以及基层医疗机构应用微生物检测仪器设备的研发;支持相关疫苗研发。推动动物专用抗菌药物和可替代抗菌药物的动物疾病预防与促生长产品研究与开发。

3. 支持耐药菌感染诊断、治疗与控制研究。包括新的治疗方案、优化剂量、耐药菌感染治疗策略以及临床少用抗菌药物的再评价等,提高临床治疗感染性疾病的能力水平。

4. 开展抗菌药物环境污染控制研究,进行抗菌药物污染治理技术、抗菌药物在水环境和土壤中的去除以及修复技术等研究。

(三) 加强抗菌药物供应保障管理。

1. 完善抗菌药物注册管理制度。按照药品审评审批制度改革要求,严格抗菌药物的上市审批。依据政策对用于耐药菌感染相关创新药物、仪器设备以及疫苗加快审评审批。研究建立抗菌药物环境危害性评估制度,在医药、兽药、肥料注册登记环节,开展药物的环境危害性评估。

2. 加强抗菌药物生产流通管理。加大对生产流通领域抗菌药物的监管力度,严格落实零售药店凭处方销售抗菌药物,禁止抗菌药物网络销售,打击假冒伪劣抗菌药物销售。零售药店须做好处方存留备查工作,对以各种形式规避凭处方销售抗菌药物的行

为,加大处罚力度。

3. 推进抗菌药物产业升级。完善医药产业政策,引导企业发展新型抗菌药物,支持抗菌药物新品种产业化。推动抗菌药物生产企业兼并重组,鼓励其采用新技术、新设备进行技术改造,促进抗菌药物绿色生产。

(四) 加强抗菌药物应用和耐药控制体系建设。

1. 规范抗菌药物临床应用管理。严格落实《药品管理法》、《医疗机构管理条例》、《处方管理办法》、《医疗机构药事管理规定》、《抗菌药物临床应用管理办法》、《医院处方点评管理规范(试行)》、《抗菌药物临床应用指导原则》等有关规定。鼓励建立多学科合作机制,由临床科室、感染性疾病、临床微生物、药学、医院感染管理等多学科组成工作团队,提升专业化管理水平。继续开展抗菌药物临床应用、细菌耐药监测工作,适时发布监测报告,提高监测结果利用水平。加强医务人员抗菌药物合理应用能力建设,重点加强基层医务人员知识培训。改善医疗机构基础环境,加强医院感染管理。大力加强医疗机构信息化建设,将抗菌药物管理要求通过信息化手段予以体现,逐步实现科学、高效管理,形成可持续发展的耐药控制机制。

2. 加强兽用抗菌药物监督管理。制订兽用抗菌药物安全使用指导原则和管理办法,及时修订药物饲料添加剂使用规范、禁用药清单。实施兽药分类管理制度,推行凭兽医处方销售使用兽用抗菌药物管理。严格管理抗菌药物原料药的各种销售渠道。实施动物健康养殖方式,加强养殖场所卫生管理,改善养殖环境、加强饲养管理,维持动物健康状况。加强药物饲料添加剂管理,减少亚治疗浓度的预防性用药,禁止人用重要抗菌药物

在养殖业中应用。加大兽用抗菌药物安全风险评估力度,加快淘汰高风险品种。制订人用、兽用抗菌药物分类表,区分人用与兽用抗菌药物种类,并依据药物的重要性、交叉耐药和临床应用品种等情况确定应用级别。

(五) 完善抗菌药物应用和细菌耐药监测体系。

1. 完善抗菌药物临床应用和细菌耐药监测网络。在依托现有机构基础上,设立全国抗菌药物临床应用和细菌耐药监测中心,负责医疗机构抗菌药物与耐药监测,制订监测标准和监测方案,组织实施监测工作。进一步完善抗菌药物临床应用监测网和细菌耐药监测网,开展普遍监测、主动监测和目标监测工作。监测面覆盖三级、二级医院和基层医疗机构,监测对象涵盖住院和门诊患者,获得全面细菌耐药流行病学数据。

2. 建立健全养殖领域抗菌药物应用和细菌耐药监测网络。在依托现有机构基础上,设立全国兽用抗菌药物应用和动物源细菌耐药监测中心,负责养殖领域抗菌药物与耐药监测,制订监测标准和监测方案,组织实施监测工作。建立完善兽用抗菌药物应用监测网和动物源细菌耐药监测网,开展普遍监测、主动监测和目标监测工作。监测面覆盖不同领域、不同养殖方式、不同品种的养殖场(户)和有代表性的动物源性食品流通市场,获得动物源细菌耐药流行病学数据。

3. 建立医疗与养殖领域抗菌药物合理应用和细菌耐药监测网络的联通机制,实现两个领域的监测结果相互借鉴参考。建立科学、合理的评价指标体系,为医疗与养殖领域加强抗菌药物应用管理提供依据。

4. 建立细菌耐药参比实验室和生物标本库。实验室负责耐药菌的鉴别工作,建立

标准耐药研究与监测技术体系,收集保存分离到的各种耐药细菌,提供临床与研究所需标准菌株。

(六) 提高专业人员细菌耐药防控能力。

1. 加强医药专业学生培养。鼓励有条件的高等医学院校在临床医学专业、药学专业开设合理用药课程。鼓励有条件的高等农林院校在动物医学专业开设动物感染性疾病治疗相关课程。

2. 加强相关专业医务人员培养。大力培养抗菌药物合理应用与耐药控制人才,重点培养感染性疾病、临床药学、临床微生物等专业人才,并保证培养的数量满足医疗机构需求。加强医务人员抗菌药物合理应用与耐药控制继续教育,医务人员每年要完成一定课时的继续教育培训并考核通过。

3. 加强养殖业与兽医从业人员教育。培养壮大兽医队伍,加强兽医和养殖业从业人员抗菌药物合理应用教育培训。通过开展定期或不定期培训,促进相关制度规范的落实,提高兽用抗菌药物合理应用水平。

(七) 加强抗菌药物环境污染防治。

从规划及规划环评角度严格抗菌制药企业选址,同时新、改、扩建抗菌制药项目必须严格执行环境影响评价制度。加快抗菌药物污染物指标评价体系建设,就抗菌药物环境污染问题有针对性地加强环境执法以及水、土壤、固体废物等抗菌药物监测技术方法和规范等能力建设。开展抗菌药物可能的生态环境影响相关科研工作,研究抗菌药物环境污染的防治措施,推动抗菌药物废弃物减量化。

(八) 加大公众宣传教育力度。

充分利用广播、电视等传统媒体和互联网、微博、微信等新媒体,广泛宣传抗菌药物

合理应用知识,提高公众对细菌耐药危机的认识。将合理应用抗菌药物与社会主义新农村建设和文化、科技、卫生“三下乡”等支农惠农活动相结合,在基层文化活动中增加抗菌药物内容,减少不必要抗菌药物应用。开展中小学抗菌药物合理应用与细菌耐药科普教育与宣传活动,从小树立抗菌药物合理应用观念。医疗机构加强对患者合理应用抗菌药物的教育指导,纠正自我抗菌药物治疗行为。定期开展抗菌药物合理应用宣传周,每年与世界卫生组织同步开展宣传活动。

(九) 广泛开展国际交流与合作。

积极参与世界卫生组织、世界动物卫生组织、联合国粮食及农业组织等国际组织开展的相关工作,包括防控策略与技术标准制订、抗菌药物应用和细菌耐药监测、人员培训、专题研讨等。与其他国家和地区开展耐药监测协作,控制耐药菌跨地区跨国界传播。与国际社会分享相关耐药监测结果与研究成果,共同制订具有国际危害耐药菌的控制策略。与国际社会开展新型耐药控制技术与产品的研究与开发。积极支持需要帮助的国家 and 地区开展耐药控制活动。

四、保障措施

(一) 加大保障力度。根据政府卫生投入政策、经济社会发展水平和细菌耐药趋势,加大对遏制细菌耐药工作的投入,用于建设耐药控制相关设施、设备及人员培训等,并将遏制细菌耐药任务完成情况和绩效考核结果与财政补助挂钩。

(二) 发挥专家力量。国家成立遏制细菌耐药咨询专家委员会。咨询专家委员会由医学(基础与临床医学、中医学)、兽医学(兽药)、微生物学、药学、生物制药、卫生管理、环境保护、流通管理、流行病学、生物统计、经济学、教育、传媒、信息化建设等专家组成,对抗菌药物管理与耐药控制工作提供咨询意见和政策建议。各地可以参照成立本地区的遏制细菌耐药咨询专家委员会。

(三) 加强督导检查。各地要根据本行动计划要求,将工作目标和任务措施分解到具体部门,落实工作责任。各地有关部门要对地区年度工作情况进行检查,重点是医疗卫生和农业养殖应用抗菌药物、零售药店凭处方销售等情况进行检查,发现问题依法处罚,确保行动计划有效落实。

总局关于成立第十一届药典委员会的公告

(2017年第101号)

根据《中华人民共和国药品管理法》的规定,为做好《中华人民共和国药典》2020年版编制及其他国家药品标准的制定和修订工作,决定成立第十一届药典委员会。本届药典委员会由405名委员组成,设执行委员会和26个专业委员会。现将第十一届药典

委员会组成人员予以公告。

附件:第十一届药典委员会组成人员名单(略)

食品药品监管总局
2017年8月28日

浙江省出台《浙江省药品生产质量风险管理办法》

为进一步加强浙江省药品生产质量风险管理,有效控制和及时消除药品生产质量风险,确保药品生产质量安全有效,省食品药品监督管理局结合近几年来开展风险会商情况,通过充分征求各相关处室和各地市意见,出台了《浙江省药品生产质量风险管理办法》(以下简称《办法》),保证药品生产质量风险管理实施过程中的风险信息采集、分析会商、处置和关闭更加科学规范。

《办法》明确了药品生产质量风险和药品生产质量风险管理的定义,药品生产质量风险分类、主要来源、防控措施及各级食品药品监督管理局的职责分工。

《办法》规定省局通过药品生产质量风险会商制度,实施全省药品生产质量风险管理。从五个方面对风险会商程序提出具体要求,并明确省局风险会商牵头处室,根据会商确定的意见,以会议纪要或风险通报的形式,通报各市局及相关单位,提出工

作要求,开展督查检查,落实风险防控措施。

《办法》要求各市局负责辖区内风险处置工作,明确各信息采集单位应针对各级风险,在本单位职责范围内,对风险采取有效控制处置措施。对风险较高的、发生概率较大的、影响范围较广的、经采取必要防控措施后风险持续存在的,或需要与其他部门协同处置的,应当提出相应防控措施建议,提交风险会商会议进行研判。涉及多地区、系统性等高等级风险信息的,应立即报送省局。省局组织相关市局、相关单位进行风险处置工作,必要时,启动应急机制。

《办法》自2017年8月15日起施行,《浙江省药品生产质量风险管理办法(试行)》(浙食药监办〔2013〕39号)同时废止。

(摘自浙江省食品药品监督管理局网站)

省食药监局组织开展中药提取物专项检查工作

为进一步强化中药提取物监管,规范中药提取和提取物管理,保证中药质量安全,省局转发了国家食品药品监督管理总局办公厅《关于开展中药提取物专项检查的通知》(食药监办药化监〔2017〕109号),明确从2017年8月至10月,开展为期两个月的中药提取物专项检查工作。

此次专项检查分企业自查整改、监督检

查、分析总结三个阶段。

专项检查重点:一是中药提取物生产企业提取物生产备案情况;是否按照药品GMP要求组织生产情况;是否存在外购中药提取物进行贴牌生产行为。二是中药生产企业提取物使用备案情况;对提取物的质量评估和供应商审计情况;生产过程中是否物料平衡;是否存在使用非法提取物的行为。三是

集团内共用、异地设立提取车间的药品生产企业省局审核批准情况;提取物生产和质量管理情况;在提取物贮存、包装、运输等方面的质量控制措施是否充分。重点关注中药注射剂等高风险制剂品种;药材价格涨幅大、产品成本高、招标采购中价格明显偏低的品种;市场竞争大、可能存在价格倒挂的品种。

《通知》要求各地要充分认识持续强化中药提取物监督管理工作的重要意义,加强

组织领导,明确检查责任,根据省局梳理提供的企业名单,结合近几年中药提取物专项整治、银杏叶提取物专项整治工作,强化监督检查针对性和有效性。对监督检查中发现的问题,必须要求相关企业限期整改到位;对检查中发现的违法违规行为要坚决依法严肃查处,对违法行为始终保持高压态势;对不符合药品GMP要求的,上报省局收回药品GMP证书。

(摘自浙江省食品药品监督管理局网站)

全省药品研制现场核查质量研究核查 研讨会在湖州举办

为规范和提升我省药品研制现场核查工作,近日,省药品化妆品审评中心在湖州举办2017年度全省药品研制现场核查质量研究核查研讨会,来自全省的20余位核查组长、湖州市食品药品检验研究院专家和浙江佐力药业等部分企业代表、省药品化妆品审评中心相关工作人员共40余人参加了本次研讨。

本次研讨主要围绕“药品研发过程中质量管控”和“药品注册核查相关法规及检查方法”两项内容开展,省药品化妆品审评中心邀请了浙江海正药业的质量副总裁李晓明博士和省药检院的杨伟峰老师作学术报

告,分别从药品质量管控面临的挑战、质量与管控、药品注册核查的基础和核查相关法规依据、指导原则及技术要求等方面进行深入讲解。会上,还就去年底以来的工作情况进行了小结和经验交流,省中心还对药品现场核查报告的规范填写要点作了详细解读。

本次研讨会的举办,对我省相关技术人员对药品研发、审评“质量源于设计,设计基于科学,科学重于应用”这一理念有了新的认识,进一步确保了我省药品研制现场核查工作有序、规范、高效地开展,以促进我省药品研发工作的转型升级。

(摘自浙江省食品药品监督管理局网站)

绍兴市成立药品认证检查中心

9月11日上午,浙江省药品认证检查中心绍兴分中心、绍兴市药品认证检查中心的

授牌仪式在绍兴市局举行。省局副局长邵元昌,绍兴市人民政府副秘书长施新民出席仪式

并授牌。

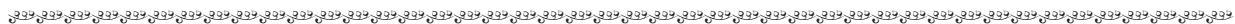
绍兴市是医药大市,现已形成原料药、医药中间体、空心胶囊等为特色的医药制造产业体系,市委、市政府把医药产业作为四大重点发展产业之一。绍兴市局在建立以食品药品安全检查联动、案件查处联动、问题整改联动、新闻发布联动、投诉处置联动、行政诉讼联动和市级传统媒体广告监测为内容的“六联动一监测”监管机制基础上,成立药品认证检查中心,有助于深化药品监管体系改革,推动药品监管专业化,促进地方产业健康发展和保障群众用药安全。

邵元昌对绍兴市成立中心表示祝贺,同时提出三点要求:一是要坚持标准,配强配专检查人员。要根据中心职责任务和国家总局对检查员队伍建设的要求,组建熟悉法律、精通技术的专业化队伍;二是统一要求,

融入全省检查体系。要严格按照省中心的统一标准进行运行,建立起省市有机组合的检查体系;三是提升能力,推动产业健康发展。要通过不断加强检查能力建设,提升检查水平,来为医药产业的转型升级创造良好的发展环境。

绍兴市局局长王永明强调,食药安全是生命线,市场监管是幸福线。药品认证检查中心今后的工作把握三个要点:一是加强中心建设。用制度管工作,用培训强技能,用标准明责任;二是发挥职能作用。切实承担起药械合规性检查的职能,做好全市药品、医疗器械认证检查的业务指导工作;三是完善市县联动。整合局内资源、市县资源,坚持专业监管、职能集中、对口联动等原则,探索监管联动机制。

(绍兴办事处供稿)



(上接第2页)

药师人数为2.8人。

7.8%:2017年上半年我国药品终端市场销售额实现8037亿元,同比增长7.8%。从实现药品销售的三大终端的销售额分布来看,公立医院终端份额占比68.1%,零售药店终端份额占比22.5%,公立基层医疗终端市场份额近年有所上升,占比为9.4%。

5年:2017年8月14日,最高人民法院、最高人民检察院发布《关于办理药品、医疗器械注册申请材料造假刑事案件适用法律若干问题的解释》,旨在依法惩治药品、医疗器械注册申请材料造假的犯罪行为,维护人民群众生命健康权益。其中,故意提供虚假

的药物非临床研究报告、药物临床试验报告及相关材料者,最高可判5年。

800亿:近年来,随着我国高血压教育和用药水平的提高,多数老年人的高血压管理有了一定改善,客观上推动了我国高血压治疗市场的平稳增长。但是高血压年轻化的发展趋势,导致我国高血压患病率明显上升,高血压用药市场规模超800亿。

50%:截至2016年底,CFDA批准的互联网药品交易服务资格证书(C证)共619张,我国网上药店达619家,销售额同比增长50%,中国网上药店药品销售规模达到48亿。

志愿者之歌

宁波大队北仑中队到湖塘灵岩社区、 小港公交站开展药学服务

7月20日上午,宁波大队北仑中队志愿者一行6人走进湖塘灵岩社区,进行安全用药宣传服务活动。期间开展了测量血压、过期药品回收、健康知识宣传、有奖问答等活动中。在2个小时的活动中,回收过期药品10种36盒(瓶、片),发放宣传资料160多份。

活动设立有奖问答环节,公众在正确回答问题之后,都获得了一定的奖品。此次活动,志愿者尽力帮助更多社区群众学习健康知识和安全有效的用药方法。

8月26日,宁波大队北仑中队志愿者一行7人走进小港公交站开展安全用药宣传,活动期间志愿者们开展了测量血压、发放宣传资料、回收过期药品、提供药品咨询等活动,得到了群众和公交车站司机的热烈欢迎。

在两个小时的活动中,共发放宣传资料60多份,回收过期报废药品6种21盒(瓶、片)。

(宁波大队北仑中队供稿)

宁波大队北仑中队走进白峰敬老院、 梅山敬老院开展药学服务

8月20日,宁波大队北仑中队志愿者一行15人和10名在暑假中的中小学学生来到白峰敬老院,进行安全用药宣传,服务老人活动。活动以测量血压、指导正确有效用药、检查过期药品、洗头、洗脚、剪脚趾甲、理发、擦玻璃等形式开展,活动持续2.5个小时。志愿者以热情、细致、周到的服务,给老人们带来愉悦,展示了一番老幼同乐的景象。

9月3日,宁波大队北仑中队志愿者一

行8人和9名中小学学生来到梅山敬老院与老人相聚。北仑梅山作为海岛,地理位置偏僻,交通不便,问医用药条件相对比较落后。志愿者们以指导正确安全用药、检查清理过期药品、洗头、洗脚、剪脚趾甲、理发等形式,向老人们宣传有关药品知识和正确安全用药知识。

志愿者们以热情细致的服务,赢得了老人们的欢迎。

(宁波大队北仑中队供稿)

宁波大队奉化中队送药送服务到萧王庙敬老院

8月20日,宁波大队奉化分队和奉化885爱心志愿者们,第三次看望住在比较偏僻的宁波市奉化区萧王庙敬老院的老人们,送去了日常用品和夏令药品,并为他们量血压、测血糖,和他们一起聊聊夏天健康保健方面的注意事项。

宁波大队奉化中队从2015年开始每年一次带上药品和爱心服务看望萧王庙敬老

院的老人们,每次去那边总是让人感觉心里特别温暖。和别的敬老院的老人不同,这里的老人没有儿女,他们把我们当成儿子女儿一样看待,特别亲切。真心希望他们都健康长寿,也希望全社会多关心失独老人,让他们有一个美好的晚年。志愿者们表示,今后会尽量抽出时间多去陪陪那些老人们。

(宁波大队奉化中队供稿)

温州大队关爱老人服务活动

8月24日上午,省药学服务团温州大队的志愿者队员们走进鹿城区洪殿敬老院,为老人们量血压、讲解用药知识。另外,志愿者

还到一些行动不便的老人房里,耐心地讲解用药常识,赢得敬老院老人们的一致赞赏。

(温州大队供稿)

秀洲中队的药学志愿者赴油车港 开展药学服务宣传活动

9月5日上午,秀洲中队的药学志愿者来到油车港麟湖社区居家养老服务照料中心,参加由秀洲区市场监管局油车港所党支部和油车港镇马厍村党委联合开展的“党建联盟,共治共享,食品药品安全宣传进社区”为主题的党日活动,为社区居民送上药学宣传服务。

活动中,药学志愿者向到场居民宣讲了《家庭用药常识》,从药品质量安全、安全合理用药等方面进行了深入浅出的讲解,并针对老年人群常遇到的体验类营销模式提出

了消费警示。随后,志愿者们向到场居民提供了免费量血压、测血糖、家庭过期药品回收和安全用药知识现场咨询服务,并开展了药学知识有奖问答。

药学志愿服务活动现场反响十分热烈,参加活动的居民共80余人,测量血压、血糖达100余人次,回收过期药品42盒(瓶)。居民们纷纷表示学到了很多有用的药学安全知识,希望以后能开展更多的类似活动。

(嘉兴市秀洲区联络站供稿)

绍兴市食药检院分队 开展学生食药安全宣传活动

新学期伊始,绍兴市食药检院分队为袍江中学学生开展学生食药安全宣传活动。在市食药检院食品药品宣传教育基地,志愿者带领学生们参观了食品安全知识展示区、药品安全警示区、真假食药鉴别实验区、多媒体影院及互动趣味问答区,并为学生们做了细致、专业的讲解。绍兴市食药检院分队积极创设情境和载体,通过喜闻乐见的宣传

教育、现场指导和实操互动等多种形式,不断提高广大学生食品药品安全知识的知晓率,增强学生对假冒伪劣食品药品的鉴别能力,并通过学生带动其整个家庭关注食品药品安全,提高鉴别和防范能力,获得学校师生及家长一致好评。

(绍兴办事处供稿)

.....

(上接第31页)

如不是执法人员细致入微,此类违法行为很难被发现。

【启示建议】

1. 注重案情细节,突破关键证据。该案的查处从一张小小的药品回收名片开始,追查出一个影响较大的案件,主要原因是执法人员对案件细节的仔细推敲分析。同时现场检查充分有效,摸排当事人多处非法经营回收药品线索,对该案当事人违法行为的定性、非法经营额的计算及上下家违法人员的追查起到了关键性的作用。

2. 部门协同配合,打击违法经营行为。该案件是一起跨省非法经营药品大案,被省食药监局、省公安厅挂牌督办,被公安部列为“2016年第B35号协查工作”案件。公安部门的介入,为案件的成功查办提供了基础,有效地打击了违法经营药品的行为。

3. 宣传非法经营药品危害,鼓励群众监督举报。本案当事人崔某通过非法渠道

回收药品并从事非法经营药品活动,牟取暴利,骗取社保基金,损害了广大人民群众的利益。执法人员应当多渠道宣传非法买卖药品的危害,使群众有守法意识,积极向监管部门举报违法线索。当事人违法行为隐蔽,仅靠执法人员的力量远远不够,更需要群众明白非法经营药品行为的危害,并进行监督举报,共同维护药品质量的安全。

4. 多环节共同治理,重塑市场环境。当前,社会上非法收购药品、非法套取医保资金的情况时有发生,并可能形成了一条地下非法产业链。社保、卫生、市场(食品药品)等部门应建立互通协作机制,发挥各自职能优势,加大对各类医疗机构、药店及使用市民卡(社保卡)购药人员和药品的日常监督管理,及时发现违法违规行为,依据各自职责依法处理,并相互通报,多个环节合力打击非法经营药品违法犯罪行为,还市场一个稳定的环境。

美国 MAH 制度下委托生产双方 质量协议研究及启示

中国药科大学国际医药商学院硕士研究生 黄晓娟
中国药科大学教授 胡廷熹

摘要:我国实施药品上市许可(MAH)制度后,委托生产的委托方范围及受托范围均扩大,委托生产更易出现。我国现有的委托生产规定与MAH实施方案中虽然都提及要签订并履行质量协议,但是对于质量协议是什么、主要框架及内容、协议关键点等内容都没有细化规定,实际生产中也较少见到质量协议,这可能导致委托双方在出现质量相关问题时相互推诿。本文对美国的《药品委托生产安排:质量协议指南》进行翻译分析,总结出质量协议应明确生产活动、双方责任、争议解决条款、协议内容变更程序及双方沟通程序等,其中最主要是双方责任划分和协议变更控制程序。质量协议还应特别明确产品放行权、建立沟通计划、明确协议内容的变更及验证程序。建议监管部门尽快制定委托生产质量协议签订及履行相关规定,指导委托双方约定责任义务,最终保证生产出的药品符合GMP和上市许可的要求。

2015年11月4日,十二届全国人大常委会第十七次会议通过了《关于授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点和有关问题的决定》,决定授权国务院在北京、天津、河北、上海、江苏、浙江、福建、山东、广东、四川十省市开展药品上市许可持有人(Marketing Authorization Holder, MAH)制度试点,推进我国药品产业转型升级。MAH制度的核心内容是药品批准文号和生产许可脱离,允许试点的药品研发机构和科研人员取得药品的批准文号,并且对药品质量承担相应责任。MAH制度体现了我

国药品监管制度的创新和显著进步,该制度一旦实施,对于鼓励药品创新、提升药品质量具有重要意义,将有效利用药品生产领域的资源,促进药品各环节资源的合理配置。

2016年5月26日,国务院公布《药品上市许可持有人制度试点方案》(以下简称《方案》),对MAH制度在十省市的试点工作做出具体指示。为确保委托生产药品的质量安全,明确委托双方的权利、义务与责任,《方案》的第五部分“申请人和持有人的义务与责任”提出“持有人应当与受托生产企业签订书面合同以及质量协议,约定双方的权

利、义务与责任”,但《方案》并未提及质量协议具体应当包括哪些组成要素。十个试点省市后续发布实施细则中,只有《北京市开展药品上市许可持有人制度试点工作实施方案(征求意见稿)》提及质量协议及其主要内容,但是协议的具体组成要素并未说明。在同样实施 MAH 制度的美国,FDA 建议委托双方签订质量协议,详细描述委托生产活动内容或产品规格,明确各自的义务和责任,建立沟通机制和协议条款变更程序。为使委托生产双方能够清晰划分各自责任并最终按照 GMP 要求生产及上市药品,本文研究分析 FDA 关于质量协议起草及签订指南,以供我国监管部门制定委托生产协议规定、为委托双方提供协议模板借鉴。

1 我国药品委托生产双方责任规定现状

我国对药品委托生产双方责任义务的规定主要分布在《药品生产质量管理规范》(2010年版 GMP)中的第二百六十八、二百七十八条,以及《药品委托生产监督管理规定》第七、九条。为确保委托生产产品质量的准确性和可靠性,GMP 和《药品委托生产监督管理规定》规定,委托生产药品的双方应当签订书面合同和质量协议,明确双方权利与义务,并具体规定双方在药品委托生产管理、质量控制等方面的质量责任及相关技术事项。委托生产双方责任义务的详细规定见 GMP 第二百七十九至二百八十六条及《药品委托生产监督管理规定》第八条。总体来看,委托方主要负责考核受托方的生产条件、技术水平和质量管理情况,使之符合要求;提供所有必要的资料并告之受托方产品或操作对环境、厂房、设备、人员及其他物料或产品可能的危害;对生产过程进行监督

和指导;负责对委托产品的放行。而受托方则主要负责执行质量协议,确保药品及其生产符合注册和 GMP 要求;确保委托方提供的物料、中间产品和待包装产品用于预定用途;保证不从事对委托产品质量产生不利影响的活动。

根据 GMP 和《药品委托生产监督管理规定》,质量协议是委托生产双方所签订合同的一部分,然而质量协议框架应该包含哪些内容在这两个文件中并未说明。我国 MAH 制度试点方案和十个试点省市后续发布的实施细则中,只有《北京市开展药品上市许可持有人制度试点工作实施方案(征求意见稿)》提及质量协议的内容:“质量协议包括但不限于物料采购与管理、药品 GMP 管理、生产工艺等变更管理、产品质量控制与放行管理、不合格产品处理、追溯与召回、消费者投诉与处理等内容。”从北京市的实施细则可以看到,质量协议涉及药品从原料药采购到成品售后管理的方方面面,范围很广但是对药品质量要求的具体内容并没有体现,甚至于质量协议到底是什么、从理论上而言该质量协议应该具体包含哪些组成要素也没有说明。

2 美国对药品质量协议的规定和建议

2.1 FDA 建议委托双方签订质量协议

美国 FDA 建议委托生产双方签订质量协议(Quality Agreements),该质量协议并不包括在药品的上市许可申请材料中,同时 FDA 虽不干涉药品委托生产双方之间的约定,但仍依照相关法律及 GMP 的要求去追究质量责任。FDA 在其 2013 年 5 月发布的《药品委托生产安排:质最协议指南(草案)》(Contract Manufacturing Arrangements for Drugs:Quality Agreements)中建议委托生产

双方签订质量协议,以书面形式约定双方的质量责任,界定和明确委托生产双方应该如何 在药品生产活动中符合美国现行《药品生产质量管理规范》(current Good Manufacturing Practice, cGMP)的要求,以确保能够持续生产出安全有效、质量可控的药品。2016年11月25日, FDA 发布该质量协议指南的终稿(以下简称《指南》)。2013年5月发布的指南草案与最终指南文件的区别在于需要澄清的领域。FDA 在联邦公报(Federal Register)中表示,指南终稿和2013年发布的指南草案的主要区别在于,终稿对指南的范围和适用性以及部分关键术语进行了特别声明。关于范围和适用性, FDA 已澄清。尽管《指南》所阐述的原则可能有助于为其他类型的活动(如临床研究、开发或销售)达成质量协议,但是该《指南》仅限于商业生产活动所用。《指南》可适用于以下产品的委托生产活动:人用药、兽用药、部分药械组合产品、生物制品和生物技术药品、制剂、原料药、药物组分、中间产品以及药械组合产品中的药物成分。

FDA 对生产企业进行检查时,可能会审核质量协议。根据《指南》,质量协议由委托生产双方各自的质量控制部门和其他利益相关者按照 cGMP 的要求起草,协议的内容应覆盖《联邦食品、药品和化妆品法案》(FDCA)第 501(a)(2)(B)部分所述的规定, FDCA 第 210、211、600~680、820 和 1272 部分的规定(如适用),以及其他所有适用的法律法规。需要注意的是,质量协议不应覆盖通用商业条款和条件,例如保密条款、定价和成本问题、运输条款、责任限制和损坏等,且应与委托生产合同(例如主服务协议或供应协议)分开。FDA 建议质量协议应详细描述委

托生产活动的内容或产品规格,明确委托双方的权利、义务和责任,要求明确并细化各方质量控制部门(quality units)的具体义务和责任,同时建立沟通机制、争议解决条款和协议内容变更程序,并明确双方沟通交流的关键点。虽然《指南》中并没有限定争议解决条款的内容,委托生产双方可以自由制定相应条款,但最终解决纠纷时仍需遵照 cGMP 的要求。除了上述内容以外,质量协议中还应该包括沟通计划,明确受托方应如何向 MAH 报告生产活动中出现的偏差,以及如何按照 cGMP 的要求去调查、记录和解决这些偏差。

在药品委托生产中,委托方应负责放行最终投放市场的药品,并确保这些药品不掺杂且准确标识;受托方必须确保其生产、检验或其他操作符合要求,且能够及时评估和解决生产问题或质量问题。此外,受托方的质量控制部门应负责对经其操作后的半成品或产品等做出处理决定,例如放行和拒绝放行。需要强调的是,质量协议是对委托双方在生产活动中责任与义务的约定,委托方不能通过质量协议将药品最终的放行权委托给受托方。

2.2 质量协议框架

一份规范的质量协议会使用简洁凝练的语言,清楚界定 MAH 和受托方之间的职责和在 cGMP 规定下的生产活动,其有关责任与义务约定的内容应符合 cGMP 的要求。具体而言,质量协议的框架主要包括以下几个部分:①目的或范围:包括要提供的委托生产服务信息,明确受托方应为 MAH 生产何种产品或完成何种操作;②相关定义:包括协议涉及术语的精确含义,目的是确保 MAH 和受托方对质量协议中涉及术语

含义能准确理解,在定义术语时,MAH可采取受托方所使用的术语,以降低实际生产过程中因对术语含义产生异议而出现差错的可能性;③争议解决条款:解释各方要如何解决大于产品质量方面的分歧和其他问题,《指南》并未限定该部分具体内容但是要求委托双方按照cGMP的要求去解决纠纷;④生产活动:记录质量部门和其他与生产工艺和生产工艺变更控制相关的活动,明确在生产中委托双方的具体责任(含沟通途径和联系人);以及⑤生效和终止日期,以及协议内容相关事项。MAH可以考虑将受托方已建立的流程和程序作为质量协议的部分,例如可以通过将某些标准操作规程(SOP)以引用方式补充加入,以降低生产中的误解或犯错风险。

从cGMP的角度来说,“生产活动”是质量协议中最重要的要素,即为确保药品质量,生产活动中双方的责任义务划分,以及与生产活动相关的各项变更。

2.2.1 委托生产责任划分

质量协议应覆盖确保cGMP合规性的所有活动,可以以不同格式(图表、矩阵、叙述或这几种方式的组合)清楚记录各方与协议中约定服务和操作相关的cGMP责任,任何一方均不可通过质量协议或其他方式将其cGMP合规要求的职责委托给另一方。具体而言,协议应明确以下内容:

2.2.1.1 质量控制部门(Quality unit activities)的责任

协议应详细规定双方质量部门的具体活动以及如何确保药品按照cGMP的要求生产与各自责任。除此之外,委托生产各方还必须承担cGMP中未被纳入质量协议的其他责任。质量协议应特别明确产品放行

责任,受托方的质量控制部门负责放行其进行操作后的产品,MAH负责批准和拒收由受托方生产的药品,并必须负责制剂最终向市场放行。在委托生产过程中,双方需及时沟通联系,以便MAH准确掌握药品生产的情况。因此,在质量协议中还应包括一份沟通计划,进一步明确各方在沟通交流方面的责任,说明委托双方应与何人联系、何时联系、可采用何种联系沟通方式以及具体就哪些信息进行沟通交流。根据质量协议,受托方有义务接受MAH的审计,包括进行常规质量审计和有因审计,以确保受托方的操作符合cGMP要求。除此之外,质量协议还应明确受托方有责任向MAH报告FDA的检查结果,包括批准前检查、日常检查或有因检查等。鉴于受托方可能经常同时或连续为多个MAH提供药品生产服务,因此,不论受托方接受哪一产品的审计或检查,都应将发现的不良情况报告给相应的MAH。

2.2.1.2 设施和设备(Facilities and equipment)相关责任

该部分应明确生产场所名称、地址及其提供的具体服务,以及负责工艺验证、检测和维修设备或设备系统(如信息技术和自动化控制系统、环境监控和空间分级、公共设施及其他开展委托生产业务所需的设备和设施)的责任方。此外,如果受托方同时为多个MAH生产药品,质量协议中还应说明委托各方将如何进行沟通,以防止交叉污染、维护药品的可追溯信息。

2.2.1.3 物料管理(Materials management)相关责任

协议的该部分应明确药物组分质量标准的制定责任方,并指明负责评估、现场审计、监督原辅料供应商、取样与检验的责任

方。此外,协议还需描述各方如何确保适当的库存管理,包括建立印刷标签及贴标签程序、复核程序、产品识别程序,以及隔离和预防混淆及交叉污染程序等。最后,协议应明确各方负责按照标签所述条件储存与运输物料,直到物料由受托方交予 MAH 或另一受托方以进行进一步操作。

2.2.1.4 产品相关说明条款(Product-specific considerations)

一份全面的质量协议应有对产品或成分的规格以及生产操作过程的清楚描述,MAH 和受托方可以选择将此信息放在附录中,或直接放在质量协议的正文中。不管以何种方式呈现,如果该部分出现了药品/组分质量标准、既定生产操作过程(包括批编号流程)、有效期或复验期、储存和运输、批处理、工艺验证(包括设计、确认、验证及监测)等内容,那么上述内容应视为一方对另一方的要求。除此以外,质量协议还应明确 MAH 应如何将产品信息、工艺开发信息等传授给受托方,以确保受托方能够按照 cGMP 的要求生产出既定的、质量有保证的产品,而受托方也应及时向 MAH 反馈其在生产过程中获得的各类质量信息。总而言之,MAH 应根据已批准的上市许可,明确规定生产药品的规格等,并及时与受托方共享相关信息,使药品及生产活动符合 cGMP 及 FDCA 的要求。

2.2.1.5 实验室控制(Laboratory controls)相关责任

委托生产双方均应具备足够的实验室设施,用于检验和放行药品。质量协议应明确建立取样和检验样品程序、沟通检验结果程序的责任方,并确保检验方法已经过验证;确保有常规审计程序,以使受托方的实

验室按照要求确认、校正、维护和处于受控状态。如果受托方负责储存、进行常规稳定性检验、留样等事项,那么质量协议应明确检验和及时沟通检验结果的频率,并明确负责检验结果偏差和不合格结果调查的责任人。

2.2.1.6 文件记录(Documentation)责任

质量协议应清楚界定 MAH 与受托方之间,记录、审核、批准、存储以及快速获取文件的程序如何符合 cGMP 的要求。协议还应明确如 SOP、生产记录、质量标准、实验室记录、验证文件、调查记录、年度报告及其他与产品相关的文件或记录变更和变更批准的程序。若任何一方使用电子记录系统,则质量协议应说明记录应以电子形式保存,且在法规要求的记录保存时间内保持可追溯性、可靠性和完整性。

2.2.2 协议变更控制

MAH 和受托方均可变更生产工艺、设备、检验方法、质量标准和其他合同约定要求,但双方应在质量协议中讨论和明确可能会引起变更的情况及变更程序,包括对生产偏差和不合规情况进行调查、新增或修订产品要求、稳定性研究、工艺改进、现场警报报告(field alert reports, FAR)或生物制品偏差报告、客户投诉、召回或不良事件报告等。MAH 应根据风险级别划分变更类型,并依据不同类型采取相应的程序,或需 MAH 批准后实施、或仅通知 MAH 变更而无需其他审核即可实施等,同时明确在变更实施之前所需验证活动的责任分配。另外,双方还应了解需要在增补和年报中呈交给 FDA 的变更。委托双方应了解需要在增补和年报中呈交给 FDA 的变更,并根据风险级别划分,仔细考虑变更所述的类型。《指南》

列举了一些仅需要通知 MAH 便可实施的变更,包括原辅料及其供应商、起始物料及其供应商、生产场所、生产工艺、生产线或设施新增其他产品生产、检验程序、主要生产设备及运输方式、批号编制计划、容器密封系统及关键人员等变更。最后,为避免变更影响药品质量,委托双方还应该就变更验证程序进行讨论,并将具体程序写入质量协议。

2.3 药品委托生产质量协议的关键点

质量协议的本质是约定为确保药品生产符合 GMP 以及相关法规规定,委托生产双方的责任义务。通过对《指南》中质量协议进行剖析,总结出质量协议的基本框架应包括:委托生产的目的和范围、相关术语界定、争议解决条款、委托生产责任划分和协议变更控制、协议生效日期和终止日期等。与此同时,为保证药品质量、减少双方质量责任纠纷,在制定质量协议时,还应特别明确以下关键点。

2.3.1 质量协议应特别明确产品放行权

质量协议应特别明确产品的放行权,并有完整的放行程序,以便于追究药品质量责任。协议的质量控制部门责任规定中,特别规定受托方应负责放行经其操作后的产品;而 MAH 作为药品的主要责任人,负责药品全生命周期的质量安全,负责全程监督药品生产过程与产品最终向市场的销售放行,最终放行权归 MAH 实际是其承担责任的确证,不得委托于受托方。

2.3.2 质量协议应建立详细的沟通计划

在委托生产过程中,为保证 MAH 能全面监督生产过程、受托方按照既定的操作标准进行生产,双方应建立详细的沟通程序,并在质量协议中说明具体沟通计划,明确沟通联系人信息及联系方式,以及沟通范围、

沟通方式与争议、偏差出现时如何调查并解决等内容。

2.3.3 明确协议内容的变更及验证程序

由于实际生产操作的复杂性,生产偏差、投诉、产品召回、不良事件报告、主标签变更、现场警示报告和生物制品偏差报告等意外事件的觉察或出现,均需要对质量协议中既定工艺、操作程序、责任划分等内容进行调整与变更。变更要求可由 MAH 或受托方提出,同时双方应在质量协议中根据变更的风险大小划分变更类型,明确哪些变更需 MAH 批准才可实施、哪些仅需通知 MAH 即可实施、哪些不需要批准或通知即可直接实施。另外,为保证变更不影响最终药品的质量,质量协议还应建立变更后验证程序。

3 美国 MAH 制度下委托生产质量协议对我国的启示

药品委托生产能有效整合医药企业产能,合理配置行业资源,促进企业的健康发展。MAH 制度试点方案推行更是将药品委托的范围进一步扩大,让生产企业、科研机构、组织及个人等均有机会成为 MAH。如此,在药品生产过程参与者众多,如何保证生产出的药品符合上市许可和 GMP 要求非常重要。无论是一般情况下的还是 MAH 制度下的药品委托生产,委托生产合同作为双方合作的基础和准则,在维护各方利益、保障药品生产质量中起到关键作用。我国药品委托生产合同虽受 GMP、《合同法》、《专利法》等相关法律法规的约束,并提供一个更具操作性、信息涵盖更全面的合同样本,但仅对委托双方的权利、义务责任做了简单要求。而作为委托生产合同必不可少的配备文件,质量协议虽然在药品委托生产相关的文件中多次提及,但是对其框架与主要内容

并无进一步的细化规定。由于国内医药企业对质量协议还没有形成足够的认识和操作惯例,在不少药品委托生产案例中甚至很少见到质量协议。不仅是单独的质量协议文本不多见,规定在药品委托生产合同中的质量标准、管理和控制条款、争议解决条款等内容也比较简单,这极易导致日后发生争议时双方相互指责或推诿。

实际上,从美国的MAH制度实施经验来看,药品委托生产合同与质量协议两份文件可分开签署,亦可将质量协议作为合同的附件。然而,二者之间的区别仍是很明确。委托生产合同主要解决合作生产方式、双方权利、义务与责任、产品生产计划、包装和运输、生产转移、合同终止条件等过程性事项;

而质量协议则主要约定产品质量安全的责任与义务、生产工艺变更管理、质量控制与放行以及产品缺陷导致的损害赔偿责任和方式等质量控制和管理等指标性事项。两者类似于GMP里面的操作规程和工艺规程,相辅相成,缺一不可。根据美国的《药品委托生产安排:质量协议指南》,药品质量协议作为双方委托生产合同的重要组成部分,应明确在生产过程中为确保符合要求双方的权利、责任与义务,特别应该明确产品放行权、建立详细的沟通计划并明确协议内容的变更及验证程序。因此,这启示我国的监管机构有必要尽快制定质量协议起草与签订的相关规定,为委托双方提供质量协议模板,指导委托双方清晰地约定责任、义务。

药房托管该如何走下去

浙江省执业药师协会 敬 言

近期,一则新闻引起行业内人士对药房托管的深思。据《中国消费者报》2017年7月14日报道,河南省洛阳市世鸿公司与孟津县公疗医院的药房托管协议,不但涉嫌违反《反不正当竞争法》,还涉嫌行贿;而孟津县公疗医院亦涉嫌受贿。2014年也曾出现类似的受贿案例。随着这些事件的出现,药房托管被质疑之声不乏有之。部分意见认为医院药房托管模式产生了新型贿赂关系,不利于药品供应和药品质量的保障,应该叫停。

本文从药房托管的政策背景出发,阐述药房托管模式的衍变和成效,分析利弊,为药房托管继续实施提供可行的建议。

1 药房托管的政策背景

药房托管是指医疗机构通过契约形式,在医疗机构药房所有权不发生变化的情况下,将药房交由具有较强经营管理能力、并能够承担相应风险的医药商业企业进行有偿经营和管理。

药房托管最早起源于医药分开的尝试。大致可分为两个阶段:

1.1 首轮医改—医药分开初期阶段

1997年国务院在《关于卫生改革与发展的决定》中提出的“实行医药经济分开核算,分别管理。”2000年国务院颁布的《关于城镇医药卫生体制改革的指导意见》中也提出了“试行医药分开”,解决存在的“以药养

医”问题。国务院八部委联合下文的目的是要把医院的门诊药房改组为社会企业药房,独立核算,切断医院与药品销售之间的经济联系,规范医疗机构医疗服务价格。2007年胡锦涛同志在中国共产党第十七次全国代表大会报告中指出“要坚持公共医疗卫生的公益性质,实行政事分开、管办分开、医药分开、营利性和非营利性分开,强化政府责任和投入,完善国民健康政策。”第一次把医药分开在党的代表大会提出。

1.2 新一轮医改—医药分开具体措施阶段

2009年国务院发布《中共中央国务院关于深化医药卫生体制改革的意见》,意见中明确指出推进医药分开,积极探索多种有效分管理方式,以期解决“以药补医”问题。2011年,在所有政府办的基层公立医疗机构取消了药品加成;2015年,在县级公立医院全部取消了药品加成;2016年,200个公立医院综合改革试点城市全部取消了药品加成;2017的任务已经很明显,全面推开公立医院改革,全部取消药品加成;2017年2月9日国务院办公厅印发《关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见》提出,推行药品购销“两票制”。“取消药品加成”、“药品零差率”、“两票制”政策接连出台,医院药房将成为监管重点之一。

2 药房托管的模式衍变

药房托管存在五种模式。“柳州模式”“南京模式”“苏州模式”多数是由政府引导,医院配合的药房托管模式;“湖北模式”“康美模式”多数是由市场引导,医院自发的药房托管模式。

2.1 “柳州模式”

2001年6月,三九药业集团与广西柳州

市中医院等7家医院订立药房托管契约。这是我国药企与医院合作的首次尝试,形成了药房托管的“柳州模式”。

医院保留药房所有权、药房行政权和人事权;三九药业集团负担药房经营、员工考核及薪金发放等管理工作,同时按照托管协议把经营利润按约定比例返还给医院,保障医院来源于药品经营收入的水平不变。这一模式政府未参与其中。

该模式运行3年,迈出了我国“医药分开”的第一步,取得了一定经验,但由于托管方资金链出现问题而未能推进。

2.2 “南京模式”

2003年8月,南京市开启医院药房托管试点工作,以“两权分离”(所有权与经营权分离)和“三个不变”(药房的产权不变、职能不变、人员身份不变)为特色。经过1年多的实践,这种以政府为主导的托管模式在全国部分地区得到推广,逐步形成了医院药房托管的“南京模式”。

虽然取得了一定成效,但由于托管企业不但要保障医院药品的销售利润和药房工作人员的薪酬福利,还要承担药房的日常管理费用,因此企业负担明显增加,最终因成本问题,该合作模式也走向末端。

2.3 “苏州模式”

2004年3月,苏州市4家卫生院改革试点拉开了苏州市药房托管的帷幕,2005年发展到1家区医院和所有县级医院,到2010年药房托管已颇具规模,市级医院全部托管。此外,数家民营医院也加入到托管行列。

“苏州模式”成为针对中小医疗机构而形成的一种尝试,医疗机构拥有药库所有权,将药房部分经营权(供应权、采购权)交

付给托管企业。市政府成立药房托管管理部门,制订政策,试点推行,协调部门关系,保障药房托管的顺利进行。医院为获得最大利益,在政府部门监督下,根据自身需求从众多招标企业中选择托管公司。出台《药房托管用药基本目录》,约束医生用药和药品采购,规范药品价格,维护竞争秩序。

2.4 “湖北模式”

2014年11月,湖北省卫计委、湖北省工商局、湖北省物价局等6部门联合出台了《关于加强全省公立医院药房托管工作管理的指导意见(试行)》。但该规定遭到了湖北省医药商业协会和89家医药经营企业的联名反对,反对方认为,这种协议使医院利润仍然变相来自药品的经营收入,明显与医改破除“以药养医”的初衷相悖,破坏了公平、公正的市场竞争秩序。2015年1月,湖北省药房托管项目宣布停止。

2.5 “康美模式”

2014年初,康美药业股份有限公司公告称,公司已取得广东、吉林、辽宁3省共81家医院的药房托管权。截至2016年底,康美药业在全国托管药房已经超过100家。

医院药房由康美药业统一经营和管理,医院提供用药目录,所用药品由康美药业统一供应、集中配送;药房的所有权、职工身份职能、绩效及薪金发放方式均不变。

3 分析与展望

3.1 药房托管存在的理由

3.1.1 政策推动

“以药养医”是特殊时期医院生存与发展的一种常见手段,在新医改的背景下,医药分开是必然趋势。而将医和药简单的一刀切并非当下的明智之选。其原因在于,将

药房简单剥离后,除了医院运行成本负担加重,药房人员的安置问题也难以调和。因此,在医药分开的大政策背景下,“取消药品加成”“药品零差率”“两票制”助推中,药房托管不失为渐进性变革可选之策。

3.1.2 满足托管各方利益需求

3.1.2.1 医疗机构

近年来,各地逐渐实行医院药品零差率,加上各省(区、市)集中招标、基药目录的实施,患者享受到了药品价格降低的红利,医院药房也从效益中心转变为成本中心。采用了药房托管模式,由医药经营公司承担药品供应、储存、发放、运送等物流成本,以及药学技术人员成本,降低了医院的成本负担。

3.1.2.2 药品经营企业

利用自身管理优势,承担药房经营管理,有利于做大供应链延伸服务,拓展网络布局,提高市场份额,从而达到最大利润。

3.1.2.3 政府部门

通过药房托管,政府可以压缩流通环节的灰色利益,降低药价,从而减轻医保的负担,保障人民的利益。另外,能够最大限度避免医改中人员安置问题,有利于改革顺利推进。

3.2 困局与展望

3.2.1 医药行业集中度有待提高

我国处于医药产业小、散、乱的生态,对于药房托管很难大规模存在,规模优势不足。美国的药品流通环境经过长期的竞争和淘汰,已经形成了高度集中和规范的产业格局。流通企业行业寡头的形成,成本控制与高效运行是产业高度集约化的结果。

中国药房托管企业发展,高效成本控制

必不可少。而在小规模或者试点医院药房托管下,例如“柳州模式”“南京模式”等,最终因成本高,资金链大的问题,而不幸瓦解。流通行业在市场竞争机制下,留下来的托管企业在管理模式和成本控制方面必然是优中选优,才更有能力做好托管工作。例如,美国的药品流通市场主要集中于三大企业公司,即麦肯森、美源伯根以及卡迪那。

在药品零差率和两票制的推行下,药品流通行业重构必将加速进行,医药行业集中度逐步提高,必将形成一批具有先进管理经验和强大运营实力的行业巨头,药房托管的集约式发展才能成为可能。

3.2.2 医保支付方式变革是前提

在“药品零加成”的政策背景下,将医院药房进行托管,一定程度上降低了医院的运行成本,缓解了医院运行的压力。但是,在药占比收入极高的情况下,医院的收益大幅消减,而医院和托管企业的利益紧密相连,可能导致医院与托管企业间发生更加隐蔽的利益输送。

在这种情况下,部分意见认为应提高医疗服务价格,抵消医院药房托管后带来的有关损失。但是,仅仅改变医疗服务价格,看病贵问题依旧存在,在医保覆盖率不断提高的情况下,通过医保支付方式的变革,加强医保支付力度和费用控制,则是最根本的解决方式。

3.2.3 药房管理优化是趋势

在美国,医疗机构采购的药品和设备中,有72%是委托药品集中采购组织(GPOs)来进行的,GPOs一般情况下都属于医疗机构,只是在规模和采购范围上有所不同,它们是通过接受多家医疗机构的委托形成较大的药品采购订单后,代替其所属的医

疗机构会员同药品生产商或批发商谈判,从而获得比医疗机构分散采购更低的价格,同时也把医疗机构从繁琐的采购事务中解放出来,降低了医疗机构的运行成本。

药房的自动化设备也是批发商的主打产品。原因在于,药品批发商向药房提供有效服务而使用的自动化设备和信息系统技术,极大地改善了药品采购和库存管理的效率。

通过与药品批发商建立战略伙伴关系,药房使用批发商先进的管理技术,条形码和射频技术,能够追踪和确定准确的产品存货和账单。由于批发商拥有自动化发药技术和兼容的接口能力,可以与药房自动化发药软件、电子处方系统、收费系统等连接,能有效克服自动化采购和发药中的障碍,从而最大限度的提高效率,降低成本。

中国的药房自动化水平还处于初级阶段,大部分人力物力被占据在单纯地发药取药上。若能发挥托管优势,引进先进的自动化设备,配合智能化医嘱录入系统,则能不断提升医疗服务质量与医院药房运行效率。

3.2.4 药学服务能力提升是必然

自动化设备进入医院后,一部分人员被解放出来。此时,托管企业可利用其管理优势,对这些人员培训,从单纯的发药取药人员向质量管理体系式药师转化,对人才重新利用。

药房托管作为医药卫生体制改革的一种有益尝试,历经曲折过程,尽管产生了一些新的需要解决和优化的问题,但这些宝贵的经验有助于托管模式的发展。因此,在医改不断深化、医药行业集中度不断提高、医保支付方式深入改革的前提下,药房托管也必将开拓出新的局面。

崔某团伙涉嫌非法经营回收药品案

2015年底,温州市市场监管局执法人员发现市区一些居民小区信箱及医院附近有人发放药品回收小名片,随即开展排摸,并联系当地公安机关成立联合专案组展开调查。2016年3月2日,专案组在温州市区一出租房抓获当事人崔某、张某夫妇,现场查扣药品8箱。随后专案组根据线索抓获该团伙崔某等6人,抓获崔某的销售下家陈某、孙某等9人,并查获大量回收药品。经调查,2010年起,崔某团伙在温州等地从患者手中回收药品,并通过陈某、孙某等下家进行销售,回收药品多为医保药品。该案现场共查扣涉案回收药品44箱,已抓获犯罪嫌疑人25人,涉案金额580万元以上。

【查办结果】

当事人崔某为获取非法利润,在未取得《药品经营许可证》的情况下擅自经营药品,属违反《药品管理法》第十四条规定的非法经营药品的违法行为。同时根据《最高人民法院、公安部关于公安机关管辖的刑事案件立案追诉标准的规定(二)》第七十九条第(八)项“个人非法经营数额在五万元以上,或者违法所得数额在一万元以上的”的规定,温州市市场监管局将本案移交当地公安部门处理。

目前,该案已查获涉案对象25人,逮捕8人,刑拘1人,取保候审16人,涉案金额达580余万元。根据二手药品买卖QQ群内的信息,

执法人员还摸排非法经营回收药品线索36条,涉及浙江、天津、山东等全国11个省市。

【案件特点】

1. 涉案人员多。据调查,崔某等人通过建立“全国医药串货群”、“温州医药群”等QQ群,互相买卖、调剂非法回收的药品,并将回收药品加价销售给药店,最终使得非法回收的药品重新进入药店等合法渠道。本案通过互联网交易,涉案人员多,违法网络更是涉及全国11个省市,是一起跨省非法经营药品大案。

2. 社会危害性大。该案涉案的药品大部分属医保药品,部分药品为病患人员通过医保购买,再销售给回收人员。部分病患购买这些医保用药,完全是出于牟利的目的,参保人员骗保获得药品的行为对国家社保医保资金造成了巨大的损失,社会影响恶劣。这类违法行为不仅严重损害国家利益,同时给售假者提供了便利,给药品质量安全造成很大隐患。

3. 违法行为较为隐蔽、证据锁定难。该案当事人通过发放小广告,在时间、地点上故意躲藏和逃避执法部门的日常监管,无固定的经营地点,将涉案物品放置在自己住所内,并通过互联网进行买卖,采用快递寄送的方式发货至外地,其违法行为十分隐蔽,给案件的发现、侦破造成了极大的障碍,

(下转第20页)

药学文摘

中药喷雾剂的研究进展及在产品开发中的应用

喷雾剂是指将药物或与适宜辅料置于密闭器内,使用时借动手动泵等方式将内容物呈雾状物释出,用于肺部吸入或喷至腔道黏膜及皮肤等部位的药物制剂。喷雾剂具有独特的剂型优势。首先,可避免肝脏首关效应,起效迅速;其次,具有靶向给药的特点,一些小分子药物通过鼻腔给药可透过血脑屏障,用于神经系统性疾病的治疗;同时,喷雾剂还具有给药方便、毒副作用小、方便携带等优势;与气雾剂相比,喷雾剂不含有抛射剂,也不需要特殊的耐压容器,生产技术和成本要求低。

中药喷雾剂是以中药为原料,在祖国传统医药学的指导下,经现代中药提取纯化工艺及制剂技术加工而成。中药喷雾剂在临床中应用广泛,具有广阔的发展潜力,但从整体而言,目前中药喷雾剂的研究开发仍处于薄弱环节,技术水平较低,处方配比、质量评价等方面存在诸多问题。本文从喷雾剂的产品开发、制备工艺、质量评价等方面结合中药喷雾剂的应用进行综述,以更好地提高中药喷雾剂的研究水平,促进中药喷雾剂新产品的开发。

1 中药喷雾剂产品开发现状

近年来,随着喷雾剂制备技术和工艺的不断进步、新的药用辅料的运用以及产品质量控制水平的提升,更多的中药喷雾剂上市销售,中药喷雾剂在临床应用中显现出独特

的作用和优势。从国家食品药品监督管理局(CFDA)相关数据库查询,截至目前,全国共有40余种中药喷雾剂产品上市销售,其中舒咽清喷雾剂和滴通鼻炎水喷雾剂为中药保护品种。从产品类型分布来看,种类涵盖范围广,治疗的适应证多,以治疗口腔、鼻腔、咽喉疾病较多,外用喷雾剂多用于治疗水火烫伤、风湿骨痛、跌打损伤及皮肤病等,此外还用于治疗感冒、妇科疾病、痔疮等,急救的喷雾剂品种多用于治疗心血管疾病。

2 制备工艺

根据喷雾剂内容物的不同可分为溶液型喷雾剂、乳液型喷雾剂、混悬型喷雾剂。喷雾剂的制备需根据药物本身的溶解性能、毒副作用及其他理化性质选择合适的类型及制备工艺。易溶性药物可直接与基质辅料混匀,而难溶性药物需通过使用增溶剂、制备微乳等增溶技术进行增溶。中药喷雾剂的研究首先需解决其原料药的提取和纯化等问题,根据主药性质选择适宜辅料,本文列举了部分中药喷雾剂的制备实例。

2.1 溶液型喷雾剂的制备

溶液型喷雾剂药物以分子状态分散在溶剂中形成澄明溶液。此类喷雾剂多以水或不同浓度乙醇溶液为溶媒,增强难溶性药物的溶解性能成为此类型制剂研究的关键。生物药剂学分类系统(Biopharmaceutics Classification System,BCS)将具有低溶

解度、高渗透特性的药物归为II类药物,高溶解度、低渗透性的药物归为III类药物,大多数药物包括天然药物的活性成分多属于此两类,可根据药物溶解性能和渗透性能的优劣,选择适宜的增溶方法。

如为解决栀子苷低渗透性的问题,药学研究员采用醇质体技术制备了栀子苷醇质体喷雾剂,采用星点设计-效应面法优选处方方案,以包封率为评价指标优选乙醇、大豆卵磷脂、胆固醇的用量,确定最佳用量为胆固醇0.27g、无水乙醇32.55mL、大豆磷脂2.28g,包封率为(65.80±2.53)%,载药量为(5.25±0.15)%;采用透射电镜、Zeta电位仪测定粒径为(173.40±71.02)nm,Zeta电位为

(-42.50±8.27)mV;同时采用离体猪鼻黏膜为模型,进行体外透鼻黏膜渗透试验,结果表明栀子苷醇质体经鼻黏膜单位面积渗透量是其脂质体的2.17倍、水溶液的11.03倍。此外,一些常规的增溶、助溶辅料如聚山梨酯-80、丙二醇等也常用于溶液型喷雾剂的制备,通过优选考察此类辅料的用量来增加难溶性药物的溶解度。以通过使用增溶剂、助溶剂的方式,采用正交实验设计优化紫草喷雾剂的处方工艺,结果紫草喷雾剂的最佳处方工艺为2%乙醇、20%丙二醇、5%聚乙二醇600,同时筛选确定聚山梨酯-80为增溶剂,所制得的喷雾剂制备工艺简单,适宜工业化生产。

中药喷雾剂制备实例

中药形式	喷雾剂	原料制备工艺	主要辅料	用药部位	功效
有效部位	辛夷挥发油醇质体	水蒸气蒸馏法	大豆卵磷脂、胆固醇、无水乙醇、蒸馏水	鼻腔	治疗鼻炎
	川芎挥发油	水蒸气蒸馏法	聚山梨酯-80、枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液、羟丙甲基纤维素、苯扎溴铵、氯化钠、氢氧化钠	鼻腔	治疗缺血性脑血管疾病
	藤己微乳	加热回流法、有机溶剂萃取	聚山梨酯-80、异丙醇、油酸	外用	主治风湿痹痛、风湿麻木
	芎归鼻用	超临界CO ₂ 萃取	聚乙二醇400、Pemulen®TR-1、黄原胶、乙二胺四乙酸	鼻腔	治疗脑动脉硬化等症
提取物	双柏喷雾剂	水提醇沉法	薄荷脑、三氯叔丁醇、甘油、聚乙烯吡咯烷酮	外用	消肿止痛
	辛芷鼻用	水蒸气蒸馏法、渗漉法、大孔吸附树脂纯化法	聚山梨酯-80、山梨酸、氯化钠	鼻腔	治疗鼻塞
	复方玄参	乙醇溶解	乙醇、单糖浆、薄荷脑、水	口腔	主治急、慢性咽喉炎,口腔溃疡和咽喉肿痛治疗咽喉肿痛
	金山咽速康	超声提取法、加热回流法	纯化水	口腔	治疗咽喉肿痛
	利咽康	水提醇沉法	蒸馏水	口腔	治疗咽喉肿痛、口腔溃疡等症
	山银花	加热回流法	聚山梨酯-80、薄荷脑、蛋白糖	口腔	清热解毒、抗菌消炎
	咽喉消炎	水提醇沉法、水蒸气蒸馏法	苯甲酸钠、蒸馏水	咽喉	清热利咽、滋阴润燥

2.2 混悬液型喷雾剂的制备

混悬液型喷雾剂是将难溶性药物以微粒状态分散于分散介质中,属于热力学不稳定分散体系。助悬剂、润湿剂是制备混悬液常用的辅料,通过加入适量的助悬剂、润湿剂等辅料,使难溶性药物颗粒在溶液中形成均匀的分散体系。常用的助悬剂包括合成或半合成的高分子材料如微晶纤维素、羟甲基纤维素钠、卡波姆等;润湿剂常用的有非离子型表面活性剂如聚山梨酯类、泊洛沙姆等。

在制备过程中,药物粒径、药液黏度以及助悬剂、润湿剂等辅料的筛选都会对混悬液型喷雾剂的物理稳定性产生重要影响。药学研究员以微晶纤维素-羟甲基纤维素钠为助悬剂,采用静剪切力法对混悬基质的触变行为进行初步研究,采用正交试验设计考察溶胀时间、剪切搅拌速度、搅拌时间对混悬基质触变程度的影响,确定最佳工艺为溶胀 30min、剪切速率为 5000r/min、搅拌 30min,所制得的混悬基质能够满足喷雾剂制剂要求。药学研究员重点考察了药物微粒工艺对制备混悬液型喷雾剂的影响,优化高压均质工艺对丙酸氟替卡松进行微粒化处理,优选微粒化工艺为均质压力 50MPa、循环 6 次、混悬液药物质量分数 10%,丙酸氟替卡松粒径为 $(2.964 \pm 0.165) \mu\text{m}$;采用喷雾粒径测定仪、激光图像系统进行喷雾特性的研究,结果表明其雾滴粒径、喷射模式及喷雾几何学均符合美国药典的要求。

2.3 乳液型喷雾剂的制备

乳液型喷雾剂为 2 种或 2 种以上的不相混溶的液体混合后形成的非均匀的液体分散体系。根据形成的乳液滴粒径大小的不

同,又可分为普通乳、亚微乳、微乳。乳剂作为优良的药物载体,在喷雾剂中应用广泛,其中以微乳型喷雾剂较为常见,微乳不仅可以增强药物的溶解性、渗透性而且具有靶向作用,提高药物的生物利用度。

以挥发油为代表的脂溶性较强的中药活性成分,其水溶性较差,将其制备成乳液型喷雾剂有利于增加药物溶解性,提高药物的物理稳定性,充分发挥药物疗效。为提高挥发油类成分在麝冰菖喷雾剂中的稳定性,选取聚山梨酯-80 作为表面活性剂,无水乙醇为助表面活性剂,采用伪三元相图的研究方法,确定表面活性剂、助表面活性剂比例为 3:1 时可使石菖蒲挥发油成分形成稳定的微乳系统,提高了挥发油类成分在溶液中的溶解度。将灵丹草中的挥发油类成分制备成 O/W 型微乳喷雾剂,通过实验确定处方为 5% 聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯、2% 聚山梨酯-80、2% 乙醇,与灵丹草挥发油的比例为 9:1,制得的微乳型喷雾剂性质稳定。为增加药物的溶解度,提高制剂稳定性,将亲脂性药物希波酚制备微乳型喷雾剂,采用伪三元相图的研究方法确定油相油酸聚乙二醇甘油酯(Labrafil M1944)、表面活性剂丙二醇双癸酸脂(Labrafac PG)、助表面活性剂乙二醇单乙基醚(Transcutol)、水相丙二醇或聚乙二醇 200 的用量分别为 19.33%、36.15%、36.15%、5%,通过对样品进行流变学、稳定性考察,结果表明在 25℃ 和 4℃ 环境的 2 个月样品保持良好的物理稳定性,黏度适宜,外观性状清晰、透明、均匀。

2.4 其他类型喷雾剂的制备

除了以上类型喷雾剂外,原位凝胶喷雾剂也在研究中不断发展,根据凝胶性质可分

为温敏型、pH敏感型、离子敏感型等。原位凝胶喷雾剂结合了溶液剂和凝胶剂的特点,含药物的高分子材料以溶液形态给药后,在外部环境刺激下发生相变形成半固体凝胶状物质,可长时间黏附于用药部位。常用的温敏型凝胶材料以泊洛沙姆为主,其中泊洛沙姆407较为常用,具有生物相容性好、刺激性低、毒性小等特点;pH敏感型凝胶材料包括卡波姆、壳聚糖及其衍生物等;常用的离子敏感型凝胶材料有去乙酰结冷胶、海藻酸盐等。

在原位凝胶喷雾剂的制备中,原位凝胶所使用的高分子材料的类型及用量、凝胶的黏度、温度以及凝胶时间等都会影响到制剂最终的质量。选用温敏型高分子材料泊洛沙姆作为基质,制备了氨来咕诺鼻用温敏凝胶喷雾剂,处方重点考察泊洛沙姆407和泊洛沙姆188的用量,通过测定凝胶温度以及成胶前的黏度优选处方,确定两者最佳配比为17.0%和0.9%,结果表明该处方设计和制备工艺切实可行。以卡波姆作为凝胶基质,通过加入羟丙甲基纤维素作为增稠剂,改善卡波姆的凝胶能力和凝胶整体的黏度,制备了柴胡鼻用pH敏感型喷雾剂,通过与柴胡鼻用溶液剂的药效学评价实验作对比,结果表明原味凝胶在家兔高热模型中的持续退热效果更好。

3 质量控制研究

中药喷雾剂的质量控制一方面需结合中药自身的特点,根据原料及制剂的制备工艺对药液本身的性质进行全面综合的评价;另一方面需重视对喷雾剂包括喷射角、粒径分布、雾流流速、喷射模式等性质的考察,兼顾专属性和一般性检查,保证制剂质量的均一、稳定。

3.1 药液性质的影响

药物吸收与制剂的稳定与药物自身的理化性质密不可分,如药物的溶解性、渗透性、分子大小、pH值、粒径大小、晶型、电离度等,这些物理化学性质也直接影响着喷雾剂的处方设计和相关的技术研究。针对不同类型、不同给药部位的喷雾剂,对药液的质控标准也有相应的侧重和差异。

在口腔、舌下给药的喷雾剂中口感问题较为突出。为解决喷雾剂主要存在口感较苦的问题,常加入不同类型的矫味剂、芳香剂等,常用的包括有阿斯巴甜、甘露醇、糖精钠、薄荷脑等。在聚维酮碘口腔喷雾剂的制备中加入薄荷脑、苹果香精作为矫味剂,口感清凉,有香味,患者易于接受。采用HP- β -CD包合技术解决了马来酸伊索拉定水溶性差,味道苦的问题,制备了性能良好的口腔喷雾剂。

药物的透皮吸收问题在局部外用及经黏膜吸收的喷雾剂中较为突出,成为影响质量的关键。药物相对分子质量、油水分分配系数、解离度等对透皮吸收影响较大,此外适量添加促渗剂,可显著增加药物的透皮吸收。研究盐酸青藤碱的外用喷雾剂,在处方前研究中考察药物的物理化学性质,测定盐酸青藤碱的pKa为 7.98 ± 0.04 ;油水分配系数(logP值)为 22.22 ± 0.36 ;水中的饱和溶解度为 $(118.8\pm 4.2)\text{mg/mL}$,在体外渗透研究中发现加入促渗剂氮酮对药物的积累渗透量有明显的改善作用,最终确定处方中加入1%的氮酮。采用Franz扩散池和离体裸鼠皮肤进行体外透皮实验,考察不同浓度的氮酮对跌打活络微乳喷雾剂中蛇床子素和水杨酸甲酯体外透皮吸收的影响,结果表明制剂中含有的薄荷油、冰片、

丙二醇具有促渗作用,氮酮在该制剂中的促渗作用并不突出。

3.2 喷雾装置的影响

喷雾装置作为喷雾剂的重要组成部分,不仅决定着药液的喷量、喷雾次数,而且对雾滴形态、喷雾模式等喷雾特性产生直接影响。药液经喷雾装置喷射后的粒度大小影响着药物在黏膜的均匀分布,在鼻用喷雾剂中雾滴的均匀分布还容易受到鼻腔内纤毛及鼻黏膜的滤过和清除作用的影响。

近年来关于喷雾剂喷雾性能的评价技术手段发展较快,采用伽马成像技术,研究喷雾装置对药物在腔道内沉积情况的影响,成像结果表明由于喷雾装置的不同,造成药物在肺部出现部分沉积影响了药物的吸收。采用锥形束CT扫描造影技术(CBCT),研究了鼻用喷雾剂和滴鼻液在鼻腔内的沉积模式,为研究鼻用喷雾剂在鼻腔内的分布模式提供了新的技术支持。对三七总皂苷鼻用喷雾剂的质量控制进行研究,采用激光粒度仪测定雾滴粒度及分布,采用SprayVIEW激光图像技术测定该制剂的喷雾几何学及喷射模式,结果表明该喷雾剂具有良好的喷雾特性。此外,粒子图像测速技术、高速摄像技术以及激光相位多普勒测速技术等新的研究技术的运用,为全面评价喷雾装置的性能提供了技术支持。

4 安全性及刺激性研究

喷雾剂给药部位主要在皮肤、口腔以及鼻腔黏膜等部位,药物对黏膜的刺激性、毒副作用直接关系到喷雾剂的用药安全。采用动物实验对复方芩苍鼻喷雾剂的药效及安全性进行评价,选取豚鼠、新西兰兔分别

进行药效学实验和急性毒性反应及局部刺激性反应实验,药效学实验结果显示,给药组豚鼠鼻痒、喷嚏、流涕、呼吸等症状评分明显低于模型组($P < 0.01$);所有动物未发生全身性反应及死亡,给药组与空白对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),表明该制剂具有较高的安全性。对香卿止痛喷雾剂皮肤给药的刺激性、过敏性进行研究,通过动物实验,验证了该制剂无刺激性和致敏作用。采用小鼠sc给药的方式进行祖师麻止痛喷雾剂的急性毒性实验,结果表明该制剂 LD_{50} 为9.78~10.48mL/kg,在临床中可作为皮肤外用制剂,通过动物皮肤刺激及过敏实验,也验证了该制剂的安全性。将柴胡鼻腔喷雾剂的人体耐受性试验,采用随机、开放的单中心临床研究,选择56名健康志愿者随机分组,进行单次、连续给药的耐受性试验,结果表明所有受试者未出现严重不良反应,确定每日用量在1.2mL(18g/d)之内,在7d内耐受性较好。

喷雾剂通过定量或非定量阀门控制,在病变部位直接给药,使用方便,在临床中应用广泛。中药喷雾剂在近年来发展迅速,但仍有许多研究工作需要进一步开展,中药喷雾剂需进一步提高制剂的研究水平,将制剂新工艺、新技术充分运用到中药喷雾剂的研究开发中。与此同时中药喷雾剂需建立更加完善的质量控制体系,加强对喷雾装置的性能,如雾滴大小、喷雾模式等的研究。随着制剂新技术的发展和质量控制水平的提高,中药喷雾剂可充分发挥传统中医药的特色,促进中药的二次开发,为现代社会创造更大的社会效益和经济效益。

(摘自《中草药》2017年第48卷第5期,有删减)

试论玉屏风散在临床各科的运用规律

玉屏风散出自元·朱丹溪的《丹溪心法》，由北黄芪、白术、防风三味药组成，为益气固表的代表方，主治肺脾气虚，表卫不固证。本文主要总结归纳玉屏风散在临床各科的应用规律，为临床应用提供依据。

1 玉屏风散临床各科运用规律

1.1 儿科

小儿脏腑娇嫩，五脏发育未全，故易感受外邪，多用玉屏风散或加味治疗各类疾病。如张宪军用玉屏风散加白茯苓、鸡内金、五味子，共研细末，治疗反复上呼吸道感染53例，总有效率为94.3%，优于左旋咪唑组($P < 0.05$)。崔延福用玉屏风散加茯苓，广木香，苍术治疗脾虚型小儿慢性腹泻总有效率为98.1%。樊遂明用玉屏风加党参，五味子，麦冬，大枣治疗小儿多汗症。陈莉等用玉屏风散治疗单纯性肾病综合征儿童继发性免疫功能低下。可见儿科应用玉屏风多配伍健脾胃药使用，顾护肺卫与顾护脾胃兼顾。脾胃为后天之本，气血生化之源，顾护脾胃之气，才可促进肺卫之气的生发，正所谓“培土生金”。

1.2 皮肤科

肺主皮毛，皮肤疾病可归咎于肺，从肺论治。如李莉等用玉屏风加荆芥，当归，甘草治疗慢性湿疹患者取得不错疗效；邓优胜用玉屏风加桔梗、荆芥、枸杞、当归、甘草治疗因血虚生风所致皮肤瘙痒，并随症加减疗效确切；赵宇用玉屏风加鸡血藤、桂枝、蝉蜕、僵蚕、生姜、甘草、大枣治疗渗出性多形红斑，疗效显著。风为百病之长，湿性粘滞缠绵，肺卫之气不足或病久体弱，常易风、寒、湿或风、湿、热

合而为病，故皮肤科应用玉屏风多配伍风药使用，既有解表祛风之品，又有祛风胜湿之剂，顾护肺卫与祛除邪气共用。

1.3 五官科

肺开窍于鼻，与外界相通，可治疗五官疾病。叶万全用玉屏风散加板蓝根，柴胡，蝉蜕治疗单纯疱疹性角膜炎比单纯西医抗病毒疗效显著；闫锡联用玉屏风加党参，辛夷花，细辛，苍耳子，路路通，菟丝子，五味子，诃子治疗变应性鼻炎患者115例，总有效率为94.78%；柏雪坤等用加味玉屏风散汤剂治疗慢性副鼻窦炎患者80例，治愈率和总有效率分别为47.5%和93.8%。五官科应用玉屏风多配伍走官窍的清热疏风之品，眼科配伍归肝经药，耳鼻喉科配伍通鼻窍、利咽喉中药，顾护肺卫与改善局部症状相使。

1.4 妇科

肺卫之气可抗邪外出，增强机体免疫。弭超用玉屏风加熟地黄，当归，菟丝子，土茯苓，白花蛇舌草，虎杖，覆盆子，败酱草，甘草治疗女性免疫性不孕症144例，总有效率达92.41%；何军强等用玉屏风加茯苓、桑白皮、葶苈子治疗产后水肿疗效显著；冯冬兰用玉屏风散联合程氏蠲痹汤治疗76例产后身痛患者，总有效率为94.7%，且61例停药3个月后不再复发。妇科应用玉屏风多配伍补肝肾和利湿热中药，缘于妇科病多虚实夹杂，肝肾亏虚与下焦湿热并存，玉屏风加味是顾护肺卫与滋补肝肾、清利下焦并施，取杂合以治之义。

2 讨论

玉屏风散能够治疗临床各科疾病，其脏

腑与免疫有着一定联系,尤以肺脾与免疫关系更为密切。叶平提出肺与免疫主要体现在卫气温养脏腑肌表皮毛,调节汗孔开合,卫护肌表,抵御外邪的作用,相当于现代免疫学所说的抗感染免疫功能,卫气作为一种精微物质就是人体内的免疫细胞;脾为后天之本,是气血生化之源,人体正气的强弱,虽一定程度上取决于先天,但后天水谷之精的充养是生命活动的重要保证,所以脾气的强弱,决定着人体正气的盛衰和抗御疾病的能力;而肾与免疫细胞的生成有密切关系;肝主疏泄,肝具有疏泄、升发、抗邪解毒、保护机体免受邪气侵害,促进内外环境稳定和功能协调统一;心与免疫包括现代医学脑的部分功能,涉及神经、心血管、内分泌系统的功能。

凡是辨证准确,皆可灵活化裁此方使之达到对症治疗的效果,尤其对于一些较特殊疾病的治疗往往能取效,如陈银星等用黄芪生脉饮合玉屏风散治疗骨科围手术期出汗取得较好疗效,马佳铭用逍遥散合玉屏风散治疗中晚期原发性肝癌,通过辨证论治后能够达到有效抑制抗肿瘤组织生长的作用,对患者预后有很大帮助。石传科用口服复方

“玉屏风散合芍药甘草汤加味”治疗气虚质下肢静脉曲张患者疗效甚好,而且对缩小静脉曲张有着一定作用。

玉屏风散治疗有关免疫功能紊乱疾病有显著疗效,但单用玉屏风散对于治疗某些疾病也存在着一定的局限性,不仅需要结合疾病本身特点辨证论治,有时需要加用其他方药甚至是西药联合使用,才能使其发挥最大疗效,如袁定贵等用玉屏风散加咪唑斯汀治疗原发性获得性寒冷性荨麻疹(PACU)患者。关霖静单用玉屏风散治疗肾性血尿有效率仅为53.57%,而用加味玉屏风散总有效率高达92.85%;冯东兰用程氏蠲痹汤合玉屏风散加减治疗产后身痛76例,总有效率为94.7%。因此临床使用玉屏风散不必拘泥,应灵活运用。

玉屏风散的运用需在中医的理论指导下深入层次的探析,解决一些尚存疑惑的问题,并扩大运用范围,提升用方价值,以提高中医临床疗效。因此深入研究玉屏风散在各科的主治病症,对提高临床运用水平有重要意义。

(摘自《成都中医药大学学报》2017年第40卷第1期,有删减)

临床药师参与1例哌拉西林钠舒巴坦钠致药物热诊治的药学实践

药物热是临床常见的药物不良反应,是指由于使用药物直接或间接引起的发热反应。据统计,美国住院患者中,药物不良反应的发生率约为10%~15%,其中药物热的发生率约为3%~5%。事实上,这一数据并不是一个完全符合实际的数据,因为还有很多的药物热是被误诊了或者是未被报道。

在我国,药物热的发生率也在不断增加。文献报道,在不明原因发热的病例中药物热占23.8%。哌拉西林复合制剂因其广谱抗菌活性在临床上广泛应用,而其所致药物热在 β -内酰胺类抗菌药物中较为常见,其中尤以哌拉西林钠他唑巴坦钠最为常见,而哌拉西林钠舒巴坦钠所致药物热的报道较少见。本

研究总结分析临床药师参与1例哌拉西林钠舒巴坦钠致药物热诊治的药学实践,以期作为临床药物热的诊治提供参考。

1 病例资料

患者,女,53岁,体质量65kg,因“头痛、间歇性发热18d,加重伴呕吐1d”入院。①现病史:患者于2016年11月11日在家中休息时出现头痛、发热、心慌、全身乏力症状,自测体温 38.5°C ,平卧休息后上述症状未见明显缓解,遂被家人送往当地医院诊治,经诊断为病毒性脑炎,给予药物输液治疗(具体不详)3d后,患者体温正常,但仍感头痛,继续治疗10d后出院。于2016年11月28日患者再次出现头痛、发热,自测体温为 39°C ,同时伴有寒战、出冷汗、呕吐、全身酸软无力、视物模糊症状,先后呕吐8次,呕吐非喷射性,呕吐物为胃内容物。服用安乃近片等药物治疗后,症状未缓解。为求进一步诊治于2016年11月29日收住兰州军区兰州总医院安宁分院。②既往史:1976年因“黄疸型肝炎”在当地医院治疗;2011年因“急性阑尾炎”在当地医院手术治疗;否认高血压、糖尿病、冠心病等病史,否认结核、疟疾等传染病史;否认药物及食物过敏史。

入院查体:体温 38.3°C ,脉搏每分钟122次,呼吸每分钟20次,血压108/68mmHg。患者神志清楚,精神差,下颌、颈下、锁骨上淋巴结肿大。胸片示:双肺纹理增多,右肺下野见模糊影,多考虑为炎性病变。头颅CT示:颅底及颅内平扫未见确切异常。入院诊断:脑炎?肺部感染。

2 治疗经过及分析

2.1 治疗经过

患者入院后完善相关检查,经验性给予注射用哌拉西林钠舒巴坦钠5gq12h抗感染

治疗。急查血常规提示:白细胞(WBC) $8.51 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,嗜酸性粒细胞计数(EOS) $1.07 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,C反应蛋白(CRP) $98.6 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$;肝功能指标未见明显异常;痰一般细菌涂片提示找到G杆菌;痰真菌涂片及抗酸染色结果阴性;脑脊液常规正常;胸部CT显示:两侧胸腔少量积液,两侧胸膜增厚;腹部彩超示:脾肿大;心电图示:窦性心动过速,大致正常心电图。12月3日,患者仍有发热,最高体温 38.2°C ,脉搏每分钟104次,下颌、颈下、锁骨上淋巴结无肿大,心电图示:窦性心动过速,大致正常心电图。呼吸道金标3项结果提示肺炎支原体抗体及肺炎衣原体抗体弱阳性,临床加用注射用阿奇霉素 0.5gqd 抗感染治疗。12月5日,患者体温正常,脉搏每分钟92次,头痛较前好转。12月7日,患者白天无发热,头痛较前好转。黑热病rK39层析试条检测结果提示阳性,故转入感染科治疗。感染科修正诊断为黑热病(淋巴结型)鼻窦炎及肺部感染,继续目前抗感染治疗方案治疗,但患者夜间再次出现发热,体温最高达 39.3°C ,伴头痛、头晕、乏力、全身皮肤瘙痒感,经给予对症处理后体温恢复正常。12月9日,患者仍反复发热,最高体温达 39.8°C ,发热时出现右上肢内侧、前胸处红色小丘疹,伴瘙痒,热退后红色丘疹消退,但仍有瘙痒,对症给予地氯雷他定治疗。骨髓涂片检查结果示未见利杜体。复查血常规提示:WBC $4.21 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,EOS $0.43 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,CRP $17.8 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$;降钙素原(PCT) $0.16 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$;12月11日,患者仍有反复发热,体温最高达 39.8°C ,复查血常规提示:WBC $4.27 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,EOS $1.28 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,CRP $9.92 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$;PCT $0.13 \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,红细胞沉降率(ESR) $14 \text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$;药师参与后考虑存在哌拉西林钠舒巴坦钠

引起药物热的可能,且患者无继续联合使用抗菌药物指征,建议停用此药,临床单用阿奇霉素抗感染治疗。停药后当日患者无发热。12月15日,患者连续4d无发热,头痛、头晕、乏力等不适症状较前明显好转,全身再未出现红色丘疹,但感全身瘙痒。复查黑热病 rK39 免疫层析试验仍为阳性,但患者无流行病学史,临床考虑 rK39 免疫层析试验为假阳性。12月18日,患者连续6d无发热,皮肤无发痒,无其他不适症状。查体:生命体征平稳,心肺腹未见明显特殊阳性体征。患者及家属要求出院,准予出院。

2.2 诊治分析

药物热的诊断比较困难,目前尚无特异性标准,主要采取排除性诊断来判断用药与发热两者之间的关联性。文献报道,相对缓脉是药物热的一种临床特征表现,但须排除药物因素和窦房结病。哌拉西林复合制剂引起药物热发生高峰期约在用药后7~14d;发生药物热时约18%~29%的患者会出现皮肤反应;单位累积用量(以哌拉西林摄入量计算)多在 $1.3\sim 2.7\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 之间, $<1.3\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 者占7.7%;EOS升高、PCT正常或偏低、CRP和ESR正常或轻度升高;停用该药或改用其他抗菌药物后,患者体温均在24~48h内降至正常。

临床药师参与本例患者的诊治后,综合分析患者的临床特征及实验室辅助检查结果,考虑哌拉西林钠舒巴坦钠引起药物热的可能性大,依据为:①患者经抗感染治疗6d后体温恢复正常,2天半后,于治疗第9天夜间再次出现发热,在此期间治疗药物未做调整;②排除其他引起体温升高的病理因素;③患者使用哌拉西林钠舒巴坦钠9d后发热,单位累积用量(以哌拉西林摄入量计算)

$1.11\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$;④患者发热时出现右上肢内侧、前胸处红色小丘疹,伴瘙痒,热退后红色丘疹消退,但仍有瘙痒;⑤患者再次出现发热后WBC、PCT及ESR均正常,CRP由偏高降至正常,EOS由正常而后升高;⑥患者停用哌拉西林钠舒巴坦钠后的当日再无发热,连续监测6d无发热,对症给予地氯雷他定治疗后皮肤无发痒,患者体温变化与用药关系见图1;⑦虽然相对缓脉是药物热的一种临床特征表现,但须排除药物因素和窦房结病,该患者入院后2次心电图结果均提示窦性心动过速。因此,对于该患者不能用相对缓脉的临床特征来作为药物热诊断的参考,其脉搏变化与体温关系见图1。

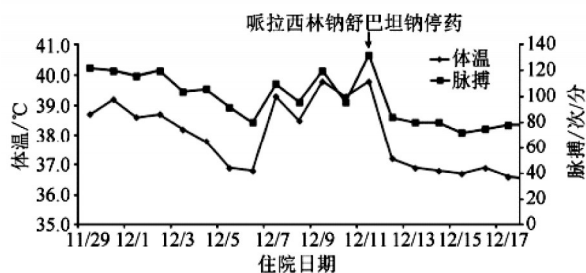


图1 患者住院期间体温及脉搏变化趋势

3 讨论

药物热是临床上常见的药源性疾病,引起药物热的药物种类较多,但以抗感染药物最为常见,尤其是 β -内酰胺类抗菌药物。目前有关药物热的发热机制尚未完全阐明,文献报道有关的机制可能为:改变体温调节机制、药物在制备过程中产生引起发热的杂质、静脉给药引起并发症如静脉炎诱发免疫应答、特异质反应及过敏反应等。 β -内酰胺类抗菌药物引起药物热的机制主要为过敏反应,药物可充当半抗原,与体内的载体物质结合形成“抗原-抗体”复合物后,激发机体免疫系统,产生应答而导致机体发热。

药物热的诊断是一种排除性的诊断,当临床出现以下3种情况时应考虑药物热存在的可能:①如用药后出现发热,但不能用原发疾病(如感染)或其他原因解释;②发热患者体温正常后再次出现发热,但排除其他致热原因;③停用药物后体温下降明显,再次使用相同药物又引起相似症状的发热。

药物热的发生时间在不同药物间有明显差异,常见为给药后7~10d;药物热的发热形式多样,其体温范围在37.2~42.8℃均可出现,一般38.8~40.0℃较为常见;相对缓脉是药物热的一种临床特征表现,但须排除药物因素和窦房结病;发生药物热时约18%~29%的患者会出现皮肤反应,但是没有皮肤反应也不能排除药物热的诊断;尽管发生药物热时患者的很多实验室检查结果会出现较大变化,但任何一项实验室检查结果对药物热的诊断都缺乏决定性意义,仅可作为药物热诊断的参考。

对于药物热的治疗,最有效的方法就是适当停止近期或所有非必需的疑似药物,但

是停药时一定要权衡利弊,因为在某些疾病的治疗中继续用药的获益可能比停药更大,这时可考虑选择另一种药物替代治疗;如果没有可替代药物时,对于症状严重的患者,可对症给予退热药物及抗组胺类药,必要时给予糖皮质激素治疗。

药物热在临床上虽然常见,但容易误诊,难以诊断,对患者危害极大,轻者导致患者住院或延长住院时间,增加患者治疗费用,重者导致患者死亡。临床医师和护理人员应熟悉和重视药物热,连续用药治疗时要密切观察。临床药师作为临床治疗团队中的一员,在参与药物治疗过程中,应充分利用自己所学药学专业知识和分析患者病情变化、实验室检查结果与用药之间的联系,协助临床医师对药物热或药物的其他不良反应做出正确的诊断并及时采取适当的处理措施,以保障患者用药安全,降低患者治疗费用,避免或减少患者药源性疾病的发生。

(摘自《中国现代应用药理学》2017年第6期,有删减)

不同用药方案治疗支原体肺炎合并 细菌感染的成本效果分析

支原体肺炎(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)是由支原体感染引起的、呈间质性肺炎及毛细支气管炎样改变,在社区获得性呼吸道感染中占有重要的病原学地位,是儿童社区获得性肺炎(*community acquired pneumonia*, CAP)的重要病原体之一,也是儿科系统常见的呼吸道感染性疾病。近年来,MP的发病率在世界范围内逐渐增加,儿童的发病率逐年升高,并有低龄化趋势,成为

儿科医师广泛关注的临床问题。在日本进行的一项多中心监测亚洲国家CAP病原体流行率的研究结果显示,25%左右的CAP病原体是非典型病原体,而这些非典型病原体中,又以支原体肺炎最多。儿童肺炎患者中,支原体肺炎的比例高达40%。

一般情况下,大环内酯类药物对支原体肺炎的治疗有效,但有些患者即便使用了大环内酯类药物治疗,临床症状和影像学表现

仍继续加重,出现持续性高热、顽固性剧烈咳嗽,甚至产生一些并发症,导致其他器官功能障碍,称为“难治性肺炎支原体肺炎”(refractory mycoplasma pneumonia pneumonia, RMPP)。有资料显示,混合感染是发生RMPP的重要原因。混合感染使病情变得更加复杂,容易造成反复感染,还可能发生合并肺外多系统并发症,增加治疗的难度,影响患儿的生命质量。患儿年龄越小,发生混合感染的概率就越高。针对这种现象,一些指南和临床研究都强调采用联合用药来防止可能的细菌感染。美国《成人社区获得性肺炎诊疗指南(2007年修订版)》特别强调,在CAP的经验性治疗中,应充分考虑大环内酯类和 β -内酰胺类药物的联合使用。《中国儿童社区获得性肺炎管理指南(2013年修订版)》中也强调了联合用药的益处。李红通过临床疗效观察发现,治疗小儿支原体肺炎, β -内酰胺类药物联合阿奇霉素比单独使用阿奇霉素的治愈率高出25.3%。而且联合用药时,患儿退热的时间、咳嗽及肺部湿啰音等临床症状消失的时间均更短。

自从青霉素问世以来,抗生素快速发展,新型抗生素的抗菌谱越来越广,抗菌能力逐渐增强,单价也越来越高。一方面,联合用药治疗肺炎可以提高有效率;另一方面,联合用药不仅增加治疗成本,也增加了患者个人和医疗保险金的支付负担。因此,优化治疗方案,做到合理用药尤为重要。合理用药不仅

要使抗生素的配伍合理,降低细菌耐药性的发生率,还要在药物的效果和费用上找到平衡点,使药物治疗达到最好的价值效应,这也是临床工作者需要探讨的重要问题。本研究根据医院实际情况,对临床经验性治疗MP中使用最频繁的5种抗菌药物组合进行分析,通过有效率和成本比较,寻找优先的成本效果方案,为临床合理用药及优化临床治疗方案提供参考,以使有限的医疗资源发挥最大的效益,减少或避免卫生资源的浪费。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2015年1月~2016年10月河源市妇幼保健院儿科住院部的病例,根据医嘱记录筛选出诊断为支原体肺炎、应用 β -内酰胺类抗生素和阿奇霉素注射剂的所有病例。再对这些病例进一步筛选,选出最常用的5组给药方案作为研究对象,即头孢哌酮钠、头孢匹胺、头孢噻肟钠舒巴坦钠、头孢哌酮钠舒巴坦钠、哌拉西林钠/他唑巴坦钠分别与阿奇霉素联用,编入A~E组。病例剔除标准:住院期间有外科手术或外伤感染的患者;有心、肝、脑、肾等器官严重功能不全合并症者;对青霉素及头孢菌素类有过敏史者;住院期间联合使用了其他抗菌药物的患者。5组患儿的性别、年龄、用药前临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

1.2 治疗方法

将符合入组标准的173例患儿按用药

表1 5组患儿的一般情况及用药前临床资料

组别	病例数	男/女(例)	平均年龄(岁)	白细胞($\times 10^9/L$)	中性粒细胞(%)	C反应蛋白($\rho B/mg \cdot L^{-1}$)
A	37	21/16	4.96 \pm 2.16	10.91 \pm 2.59	70.96 \pm 13.87	122.06 \pm 68.24
B	17	12 / 5	4.45 \pm 2.66	12.90 \pm 3.40	76.57 \pm 8.21	104.20 \pm 29.63
C	58	41/17	4.36 \pm 2.28	14.25 \pm 3.37	78.77 \pm 6.96	103.30 \pm 45.10
D	23	14/9	3.70 \pm 1.93	14.95 \pm 4.12	81.52 \pm 6.27	118.30 \pm 37.24
E	38	26/12	4.37 \pm 2.39	14.03 \pm 4.49	72.65 \pm 9.68	100.10 \pm 29.72

情况分为5组。A组37例,使用头孢哌酮钠联合阿奇霉素;B组17例,使用头孢匹胺联合阿奇霉素;C组58例,使用头孢噻肟钠舒巴坦钠联合阿奇霉素;D组23例,使用头孢哌酮钠舒巴坦钠联合阿奇霉素;E组38例,使用哌拉西林钠/他唑巴坦钠联合阿奇霉素。各组病例除应用的 β -内酰胺类抗生素品种不同外,其余治疗方案基本相同。

1.3 疗效判断标准

参照统一的国家标准作为患儿临床疗效的判断标准。具体疗效评价标准为:痊愈:患儿恢复至正常体温,临床症状、体征、实验室检查恢复正常;显效:患儿病情明显好转,体温也基本维持在正常范围,主要的临床症状大部分或部分消失,各项临床理化指标接近正常或有所改善;无效:在持续用药72h后,没有明显改善各项主要的临床症状及理化指标,或出现了这一疾病新的症状。疗效评价分别在药物治疗3d后进行,以痊愈和显效统计总有效率。根据医师的诊断,着重观察患者治疗前、后体温和其他临床症状的变化,同时比较白细胞指数、中性粒细胞比例和C反应蛋白(CRP)的变化情况。

1.4 成本确定

药物经济学的成本包括:在实施某一药物治疗方案时所需要投入和消耗的所有资源,包含直接成本、间接成本和隐性成本。直接成本包括疾病的直接医疗成本(住院期间的药费、检查费、检验费、治疗费、护理费

等)和直接非医疗成本(住宿费、伙食费、交通费等);间接成本指患儿由于伤病住院所造成的休学损失及家长误工的工资损失等;隐性成本指患儿因疾病引起的疼痛和精神上的痛苦等生命质量的损失。本研究中的成本只计算直接医疗成本。

1.5 不良反应

通过观察各组患儿的药物不良反应,比较5组用药方案的安全性。

1.6 统计学方法

用SPSS16.0对数据进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗的有效率比较,B组疗效最高,D组疗效最低,但经 χ^2 检验,5组间总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.2 药物不良反应

5组患儿均未发生药物不良反应,治疗前后肝、肾功能也无异常变化。

2.3 成本效果比

成本效果比使用单位效果所花费的成本表示(C/E)。经统计分析,B组的成本(C)和成本效果比(C/E)均最低,且各组间的成本、成本效果比差异均有统计学意义($P < 0.05$),5组治疗方案的成本效果分析结果见表3。

3 讨论

药物经济学中最常用的评价方法是成

表2 5种治疗用药方案的临床疗效比较

组别	用药方案	病例数	有效	无效	总有效率(E, %)
A	头孢哌酮钠 + 阿奇霉素	37	36	1	97.30
B	头孢匹胺 + 阿奇霉素	17	17	0	100.00
C	头孢噻肟钠舒巴坦钠 + 阿奇霉素	58	56	2	96.55
D	头孢哌酮钠舒巴坦钠 + 阿奇霉素	23	22	1	95.65
E	哌拉西林钠 / 他唑巴坦钠 + 阿奇霉素	38	37	1	97.37

表3 5种治疗方案的成本及成本效果比

组别	药品成本(元)	成本(C,元)	总有效率(E,%)	成本效果比(C/E)
A	1091.75±641.01	2831.13±910.16	97.30	29.10±9.36
B	1114.93±345.93	2816.31±127.11	100.00	28.16±5.24
C	1507.61±467.02	3453.29±645.89	96.55	35.77±6.69
D	1989.75±838.14	4382.42±1484.26	95.65	38.04±7.90
E	1559.40±518.60	3703.39±124.86	97.37	35.26±10.10

本效果分析法,主要通过分析对比不同的药物治疗方案在设计达到相似的疗效时,选出费用最低的治疗方案。药敏结果出来之前,临床医师一般都需要经验性用药。因此,深入研究药物经济学,增强医生的成本效果意识,可以确保其在临床决策过程中选择最合理的用药方案,提高经济效益。

本研究对5种给药方案在治疗MP合并细菌感染时进行了药物经济学比较,所涉及的抗生素都是β-内酰胺类药物。其中,头孢哌酮钠、头孢匹胺、头孢噻肟钠舒巴坦钠、头孢哌酮钠舒巴坦钠均为第三代头孢菌素,而头孢噻肟钠舒巴坦钠、头孢哌酮钠舒巴坦钠、哌拉西林钠/他唑巴坦钠均属复合制剂,其中,舒巴坦为广谱酶抑制剂,对金黄色葡萄球菌及大部分G⁻菌产生的β-内酰胺酶具有强大的不可逆的抑制作用。这5种药物对多种G⁺菌、G⁻菌、厌氧菌都有抗菌活性,对呼吸道感染常见致病菌肺炎链球菌(SP)、流感嗜血杆菌(HI)、卡他莫拉菌(MC)和金黄色葡萄球菌(SA)都有较强的抗菌活性,覆盖了CAP常见的致病菌。

本研究首先对治疗过程中各组的疗效和成本进行计算,然后采用成本效果分析法

对5种给药方案进行经济学分析。结果显示,5种方案的总有效率依次为B>E>A>C>D,成本及成本效果比依次为D>E>C>A>B。5种给药方案在总有效率无显著性差异的情况下,成本最小的是B组,即头孢匹胺联合阿奇霉素;成本最大的是D组,即头孢哌酮钠舒巴坦钠联合阿奇霉素。头孢匹胺联合阿奇霉素在保证临床疗效的同时,降低了总的医疗费用,从药物经济学的角度考虑,它是治疗MP合并细菌感染的一种更为有效和经济的给药方案。

本研究仅局限于河源市妇幼保健院,在其他地区或医院因耐药菌不同,也许结果会有所不同,如果纳入更多地区、更多医院进行研究,结论会更具有代表性。而且,纳入本研究的病例数只有173例,统计周期仅20个月,未必能充分反映真实的结果。另外,本研究设计为回顾性队列研究,由于间接成本、隐性成本等难以计算,故使用直接医疗成本代表所有成本。然而,真实临床环境产生的间接成本、隐性成本都不可忽视。因此,忽略某些要素可能导致成本偏倚。

(摘自《药学实践杂志》2017年第35卷第4期,有删减)

大数据在医药流通企业的应用分析

据研究报告表明,信息化时代使各行业信息数据量呈现指数上升,中国的数据

量将会在2020年超过8ZB(相当于800亿GB)。医药流通行业数据信息的高速增长

不容忽视,未来10年将呈高爆发式增长,其增长来源于新模式、新业态带来的信息量增长和积累。例如互联网+医药发展下,电子商务平台系统的用户行为数据;贯穿上下游供应链的业务合作数据;新型医药健康产业的医疗健康数据等。随着国家各种政策的扶持和开放,更多新形态的管理和服务数据涌入医药流通领域,这种大量高速增长的数据必将带来难以估量的价值。在医药流通行业信息化建设过程中,如何掌握对大数据的挖掘处理能力,在医药流通行业的信息化发展上保持领先地位,如何把握好大数据带来的潜在机遇,来应对医药流通行业的变革和巨大的挑战,特别是实现在大数据时代下的转型升级,很大程度上将成为企业屹立医药流通行业前列的决定性竞争力。

1 大数据的定义与发展

1.1 定义

近几年“大数据”成为各大媒体各大行业,甚至是政府部门都经常挂在嘴上的词语,但到底什么是大数据呢?“大数据”(Big data)研究机构Gartner给出了这样的定义,“大数据”是需要新处理模式才能具有更强的决策力、洞察发现力和流程优化能力来适应海量、高增长率和多样化的信息资产。

麦肯锡全球研究所给出的定义是:一种规模大到在获取、存储、管理、分析方面大大超出了传统数据库软件工具能力范围的数据集合,具有海量的数据规模、快速的数据流转、多样的数据类型和价值密度低四大特征。大数据技术的战略意义不在于掌握庞大的数据信息,而在于对这些含有意义的数据进行专业化处理。换言之,

如果把大数据当作是企业的一种产品,那么这种产品实现盈利的管局,在于对数据的“加工”,通过加工的精细度,决定数据的增值力度。

1.2 大数据的发展现状

2013年,发改委与中科院启动了“基础研究大数据服务平台应用示范项目”;2015年,第十二届全国人民代表大会提出“互联网+”,使“大数据”真正进入我国技术潮流的浪尖,推动技术的发展,至此各行各业大数据的春天悄然而至,医疗行业也不例外。2015年3月,国家明确提出要积极推进健康医疗大数据应用示范,推动健康医疗大数据有序安全开放,这表明医药流通行业新的竞争浪潮已经到来,而大数据技术在医药流通行业的发展还有无法预估的空间。

2 大数据在医药流通行业的应用现状

目前,我国医药流通行业的信息化建设水平参差不齐,近年来,随着IT技术的飞速发展以及两化融合的引领下,医药流通企业对于信息管理技术逐步重视,也有一定的进步。但是,从目前的情况来看,医药流通企业在其信息系统中留存越来越多的数据,它们也开始明白数据对于企业发展的重要性,开始采用ERP系统或者内部信息技术初步进行数据抓取分析,部分走在技术前端的企业,也会利用入门级的BI系统进行简单的数据分析,多以报表的形式体现。在与上下游合作的过程中,也会利用IT工具进行数据交互。

但是,目前医疗机构自身的信息化能力,包括其与市场终端、流通渠道和制造业的整体信息流的融合能力,仍然存在很大欠

缺。目前医药产业上下游板块的运转大多数是自成一派,没有融合成为共享的信息化平台,从而很难达到步调一致,导致数据的价值没有发挥到最大,企业的运营成本难以精准降低。

3 大数据给医药流通企业带来的机遇

3.1 树立大数据集聚融通理念,驱动价值消费

“大数据”不仅仅是指一家企业的全部数据,更应当是一个行业的全部数据,在我国几乎每个企业每家医院都拥有自己的数据库,但如果数据不能共享,那么其所收集的数据就谈不上大数据,更谈不上大数据的应用。随着互联网的跨界融合,药品流通企业将以大数据作为提升药品流通治理能力的重要手段,利用互联网思维,借助信息技术和互联网工具,向综合服务提供商转型升级,与供应商、医疗机构、批发分销和零售药店建立更深入的服务关系和分工协作模式,创造独特的增量价值。

3.2 深挖大数据“潜规则”,实现智慧服务

医药流通企业可以通过加强数据挖掘,向大健康产业延伸,向智慧型现代医药服务商转型。通过充分利用自身信息建设基础优势,获取药品流向、用户健康等关键信息,凝聚医药健康的大数据。通过对大数据的深层挖掘、精准分析,实现系统智能化引导满足顾客准确选药、合理用药、健康保健的多元化服务需求。与消费者建立良性互动,为消费者提供个性化精准营销服务,同时依据客户需求调整策略,用有限的资源向顾客提供满意的服务,为企业获得最大限度的回报。

3.3 利用大数据洞察变化,实现降本增效

医药流通企业信息应用系统目前已逐渐迈入集团化、集约化、智能化时代,在信息化建设过程中产生了巨大的数据量。对系统模型和数据规范进行统一和整合,将信息应用系统推动到智能化的阶段,会给企业带来革命性的影响。通过对大数据的分析和挖掘,可以优化企业自身的信息管理流程,逐渐变成精细化、数据驱动型的管理。企业传统的管理和运营模式会被改变,大数据将成为企业的决策中心,并提高企业对市场的反应能力和降低企业管理成本,同时大幅提升供应链效率,为服务转型提供“加速剂”的效果。

4 大数据在医药流通企业的应用建议

4.1 占领智慧高地,建立企业数据中心,引领行业大数据发展

随着“互联网+”、大数据技术的深化发展,医药流通企业业务逐渐变得复杂繁琐,不少企业原有的决策分析系统虽然完成业务数据统一采集和整合,但在数据更新频率以及统计方法上,均难以适应企业在“互联网+”大数据的高速发展。同时,随着企业新产业、新业态、新模式的发展,企业数据的内涵和特征在持续不断发生着变化,人才的快速流动也使企业的数据分析技术和既往的数据分析经验得不到良好的积累和传承,迫切需要对企业进行精细化管理。为此,建议医药流通企业建立起基于业界通用的数据仓库和商务智能理论,密切联系业务经营的数据中心,完善管理者的决策支持,实现集团运营数据的标准化和可视化,数据查询个性化,以及数据处理经验的有效传承。公司数据的标准化和可视化。数据中心要能够

从采购、销售、仓存、财务、人力、成本等多角度收集数据,实现数据采集的信息化与自动化,统一主要指标与分析报表的数据来源与统计方法,同时满足数据分析的定制化及个性化,管理者及时对问题进行处置和分析,从而提高决策分析能力,加强数据开发利用职能,为医药流通供应链创新服务提供数据分析支持。

4.2 利用信息技术手段与工具推动大数据共享,实现供应链互联互通

医药流通大数据分析也已经逐渐成为行业研究的热点,其中在医药界备受关注的“电子药监码”大数据正在以多种方式创造着巨大的价值。“药品电子监管码”现行的管理模式,对于医药生产、流通及零售企业来说需要巨大的硬件、软件及人力资源投入,在一定程度上给企业带来成本及工作量的增加,但从长远来看,其具有更多的积极意义。

医药流通企业通过建立药品供应链管理平台和医院HIS系统、药店零售系统的数据对接、使用物联网技术和投入自动化设备等一系列信息化技术手段,对药品在院内、店内的供应、验收及各流通环节的进行管理监控,优化物流作业流程、提高工作效率、完善药品管理模式和提升对下游客户的药品药事服务,增强信息数据沟通简化流程环节提高采购效率,实现快速响应。同时利用RFID和无线网络等信息化技术,建立快速验收和出库系统,与下游客户系统直接对接,做到数据直连免去繁琐的录入操作,实现电子化和智能化。

4.3 深化大数据应用,助力医药流通智慧运营,实现智能管理仓储布局

结合数据挖掘体系,引入一种科学的

分析方法,建立一套可量化的业务标准,使得在企业基础数据的支撑下,公司库存布局能有据可依,合理决策。从之前的经验式管理过渡到现在的量化管理与经验式管理相结合的管理模式,真正实现二八定律:80%的常规业务工作由大数据应用系统辅助业务人员完成,20%的突发业务情况由业务人员处理,同时通过建立上下游客户评级、货品评级、采购销售预测、仓库定位等模型相关的指标,实现智能管理仓储布局。

5 结语

“数据就是财富。”正如著名未来学家阿尔文·托夫勒在《第三次浪潮》中的预言,随着大数据时代大幕拉开,第三次浪潮的华彩乐章开始奏响。当前,医药工业的发展趋势趋缓,药品招标在各省实施原则使药品降价已成常态;药品使用终端由于“二个总量控制”与“药占比的规定”导致同比增速下降;尤其是“互联网+”的新模式在处方一旦放开后的发展态势及快递业强势介入配送等原因,将导致整个产业链中的流通环节生存环境严峻与商业模式出现颠覆性的变化。今后,“大数据”所需的高速运转和精准响应,将决定企业大数据发展进程是否成功的关键,也将成为医药流通行业的决定性竞争力之一。数据挖掘工具越强大,汇合的挖掘算法也越多,更能够快速实现算法的自动选择和服务参数的自动调优,数据挖掘各类算法的巨大潜力便会得到充分发挥,基于医药大数据平台的医药消费解析也将把个性化购药推向一个前所未有的空间。

(摘自《中国信息化》2017年第7期,有删减)

全球首个治疗哮喘的靶向药茁乐在华上市

近日,由诺华(Novartis)研发的哮喘治疗靶向药物茁乐正式获得CFDA批准,用于12岁以上经吸入激素合并长效 β_2 -肾上腺素受体激动剂治疗控制不佳的中重度过敏性哮喘患者,这也是目前在我国获批上市的治疗哮喘的唯一一款单克隆抗体新药,预计最快将于2018年初在我国上市销售。

我国作为哮喘致死率最高的国家之一,目前患病率为1.24%,约有2000万哮喘患者,且近年来患病率呈增长趋势。相关数据显示,我国哮喘患者达到控制标准的仅有40.5%,患者一年中由于哮喘发作导致急诊及住院发生率达到27%及23%,哮喘控制不佳将严重影响患者的生活质量及工作效率。

哮喘发病与免疫球E蛋白(IgE)密切相关,血清中IgE水平的增高是引起支气管哮喘发病的重要环节,而茁乐作为一种人源化抗IgE单抗,可阻断IgE介导的过敏级联反应,减少炎症因子释放,从而有效控制哮喘的症状和发作。

作为全球首个治疗哮喘的创新性靶向药物,茁乐在全球进行了多项上市前及上市后临床研究,共入组超过2万例过敏性哮喘患者。临床研究结果显示,茁乐治疗中重度过敏性哮喘患者可明显降低患者的重度急性发作达50%,减少急诊就诊率达44%,降低住院率达67%,使80%患者的日间哮喘症

状消失,使86%患者不再夜间觉醒,降低48%的患者口服激素的使用量,并改善生活质量达49%。茁乐在中国38个研究中心完成了临床注册试验,结果证明在中国患者人群中茁乐的疗效和安全性数据均与全球结果一致。

茁乐自2002年被澳大利亚首次批准上市以来,至今已在全球超过90个国家批准上市,有超过494,400患者年的累积应用。在美国,茁乐被批准用于治疗儿童(≥ 6 岁)、青少年和成人中至重度持续性过敏性哮喘。奥马珠单抗中国注册研究结果证明在中国患者人群中奥马珠单抗的疗效和安全性数据均与全球结果一致。

中国工程院院士、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心主任钟南山表示,“临床上有一些中重度哮喘患者经吸入型糖皮质激素和长效吸入型 β_2 -肾上腺素受体激动剂治疗后,仍不能有效控制症状,生活质量较差。奥马珠单抗是哮喘领域首个精准治疗药物,它的创新机制和良好的临床疗效让医生和患者看到了希望。由广州呼吸疾病研究所牵头完成的奥马珠单抗临床注册研究在中国38个研究中心纳入了600多例患者,其结果显示了奥马珠单抗在中国中重度过敏性哮喘患者中对于疾病控制的积极作用。”

(摘自新浪医药新闻)

6个国产新药,获得了美国和欧盟的孤儿药资格认定

罕见病的定义在各国不尽相同,在美国是指患病人群小于20万的疾病。而在欧洲,则定义为患病率低于1/2000的危及生命或慢性渐进性疾病,这一比例在日本则被划定为1/2500。我们国家暂时还没有罕见病的官方定义。

罕见病患者群体小加之高昂的研发投入,使得药企开发治疗新药难以获得相应回报,由此催生了各国政府对孤儿药的激励政策。在美国,一个新药一旦获得FDA孤儿药身份,将享有税收减免、免申请费、研发资助、加快审批以及上市后7年的市场独占权,甚至还可能获得一张宝贵的优先审评券;欧盟的激励同样包括了费用减免和研发激励,上市后的市场独占权更是长达10年,并可酌情再度延长两年,在这段时间内其他竞争类似产品不予批准上市。

从新药研发的角度看,以孤儿药身份进入市场,享受市场独占期后再扩大适应症,也不失为一种好的策略;另一方面,对于来到美国市场的他国企业,因为FDA批准的药物相对比较容易进入本国市场,加之罕见病的发病率差异,若选对了适应症,通过美国孤儿药政策迂回获得国内注册的先机,更是一举两得的绝佳选择。中国创新药研发企业近年来在勇闯海外市场的步履中一直屡有战绩,自然在孤儿药领域也有所部署。在此列举几个获得过FDA和欧盟孤儿药资格认定的国产创新药物,难免有遗漏,欢迎留言补充。

1 李氏大药厂:anfibatide

2016年的3月24日,李氏大药厂的首

创一类新药anfibatide获得FDA的孤儿药资格认定,用于治疗血栓性血小板减少性紫癜(TTP)。TTP是一种严重的弥散性血栓性微血管病,多数患者起病急骤,病情凶险,如果不予治疗,死亡率高达90%。目前比较有效的治疗手段多为血浆置换。国外报道的发病率仅有百万分之一,近年来发病率呈上升状况。

2 百济神州:BGB-3111

BGB-3111属于BTK抑制剂,相比全球第一个上市的重磅BTK抑制剂伊布替尼而言,有更好的安全性、耐受性、生物利用度,更持久的疾病源抑制能力,有望成为best in class。BGB-3111也是百济神州所有在研新药中推进速度最快的产品,有望率先上市。2016年的6月23日,6月29日,7月20日,BGB-3111陆续获得FDA的3项孤儿药资格认定,分别用于治疗套细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症和慢性淋巴细胞白血病。以上三种疾病都属于与B细胞有关的恶性疾病。BGB-3111一举获得3项孤儿药资格认定是FDA对其临床价值的巨大肯定。

3 依生生物:YS-ON-001

2016年10月24日,FDA已经正式授予依生生物制药有限公司主打产品YS-ON-001治疗肝癌的孤儿药资质。肝癌在国内是较为常见的癌症,但在美国却归类于罕见病,背后除了环境和人种差异,主要还源自于我国肝炎病毒感染者基数的庞大导致肝癌发病率居高不下。YS-ON-001是依生生物独立开发的具有生物免疫调节功能的大分子药物,具有促进Th-1型免疫应答、诱导

树突细胞(DC)、B细胞和自然杀伤细胞(NK)的活化和增殖、调节肿瘤相关巨噬细胞由M2型向M1型极化以及下调调节性T细胞等功能,实现在打破免疫抑制状态的同时,提升免疫系统对肿瘤细胞的杀伤功能。在多个肿瘤模型动物试验中YS-ON-001均展现出了非常好的疗效,比如乳腺癌、肺癌、肝癌及其他恶性实体瘤。根据依生生物公司网站的信息,YS-ON-001已率先在新加坡进入临床实验。但在CDE的药物临床试验等级与信息公示平台上,暂时没有查到YS-ON-001的临床登记。

4 LSK BioPharma:阿帕替尼

2017年3月1日,LSK BioPharma公司的阿帕替尼被欧盟授予治疗胃癌的孤儿药资格。阿帕替尼是胃癌领域首个获得成功的小分子抗血管生成抑制剂。2014年10月以晚期胃癌的适应证,获得国家食品药品监督管理局(CFDA)批准上市,在今年7月份刚公布的国家谈判成功纳入的药品名单中,阿帕替尼位列其中。

5 同力生物:(R)-praziquantel

2017年6月27日,苏州同力生物医药的(R)-praziquantel(左旋吡喹酮)获得FDA孤儿药资格认定,用于治疗血吸虫病。全球大约有2.5亿血吸虫感染患者。吡喹酮是人工合成的吡嗪异喹啉衍生物,又名环吡嗪

酮,是世界公认的高效广谱抗寄生虫药物,是寄生虫病化疗史上的一项重大突破,是目前市场上治疗多种寄生虫病的首选药物。吡喹酮是由左旋和右旋吡喹酮共同组成的外消旋化合物,科研人员从合成吡喹酮中拆分获得左旋吡喹酮和右旋吡喹酮光学异构体,并通过临床前和初期临床试验发现:左旋吡喹酮是吡喹酮的有效杀虫成分,而右旋吡喹酮是无效甚至有害成分;相同剂量下,左旋吡喹酮临床疗效比吡喹酮更好,右旋吡喹酮则几乎无疗效,味苦,而且是药物副作用的主要产生来源。

6 东阳光药业:伊非尼酮

2017年8月10日,东阳光药业的1类新药伊非尼酮(yinfenidone, HEC585)获得了FDA的孤儿药资格认定,用于治疗特发性肺纤维化(IPF)。伊非尼酮今年2月22日获得FDA许可开展临床试验。5月2日,伊非尼酮在科文斯(美国)I期临床试验中心成功完成2例受试者的首次给药。IPF是纤维化疾病最常见和最严重的形式,但发病机制并不明确,3年死亡率高达50%,比癌症还可怕。美国的IPF患者大约有13万例,属于市场相对较大的一种罕见病,但目前获批的有效治疗药物仅有吡非尼酮和勃林格殷格翰的Ofev(尼达尼布),临床需求远未得到满足。

(摘自医药魔方)

抗癌药物Doxophos获俄罗斯批准上市

近日,Oasmia公司抗癌药物Doxophos获得俄罗斯上市批准。这是Oasmia公司的一个里程碑事件。

目前,Doxophos已经被批准用于治疗急性淋巴细胞白血病,急性髓细胞的白血

病,慢性白血病、何杰金氏病和非霍奇金淋巴瘤,多发性骨髓瘤,骨肉瘤,尤文氏肉瘤,软组织肉瘤,神经母细胞瘤,横纹肌肉瘤,霍奇金病的肿瘤、乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌,生殖细胞肿瘤,前列腺癌,肺癌,胃癌,头

部和颈部癌症和甲状腺癌。

Doxophos 是一种与新型纳米颗粒结合的阿霉素(最常用的抗癌物质之一)药物。阿霉素在治疗肺癌、乳腺癌和前列腺癌等方面得到了广泛的认可。阿霉素是著名抗癌药物 Adriamycin 和 Doxil 的活性物质,2015 年这两

个药物销售额共计 8 亿美元,到 2024 年这两个药物销售额预计将会到 14 亿美元。

与 Paclical 药物一样,Oasmia 也将 Doxophos 在俄罗斯的市场化和销售工作交予 Hetero Group 负责。

(摘自生物谷)

LEO 银屑病药物 Kyntheum 获得欧盟批准

2017 年 8 月 7 日,欧洲监管机构已经为 LEO 制药的 Kyntheum (brodalumab) 提供了上市许可,批准用于治疗适合全身治疗的成人患者的中度至重度斑块性银屑病。

Kyntheum 是第一个也是唯一针对 IL-17 受体的生物制剂。索尔福德皇家 NHS 信托基金顾问,皮肤科 Warren 教授表示,“欧盟委员会今天的决定是一个重要的里程碑,尽管这类疾病疗法取得了最新进展,仍有一些患者无法达到所需的完全持续的皮肤清除率。”

Warren 指出,英国有近 200 万银屑病患者,其中四分之一将会有或可能发展为中度或重度的疾病。斑块性银屑病是最常见的银屑病类型,影响高达 97% 的患者,这些患者发展其他病症如心脏病和代谢综合征的风险在增加。

曼彻斯特大学皮肤科基金会主席 Griffiths 表示,“银屑病对患者人群的日常生活会产生重大的身体和情感影响,也可能与其他几种病症相关联。新的生物疗法如

brodalumab 意味着中度至重度银屑病患者也可能实现完全健康的皮肤。”

欧盟委员会的决定是基于 LEO 的 AMAGINE 试验,其中 37%~44% 的斑块性银屑病患者在第 12 周达到完全的皮肤清除率,而强生公司的 Stelara (ustekinumab) 为 19%~22%。此外,在所有三项试验中,经过 12 周的治疗 56%~61% 的患者报告皮肤状况不再损害他们的健康以及生活质量。

LEO 制药公司医学主任 Kolli 博士表示,“半个多世纪以来 LEO 制药公司在皮肤病学领域拥有广泛的传统,我们很荣幸能在显着未满足需求的领域为该地区的医生和患者带来新的选择。”

在 Kyntheum 获得批准不久前,Valeant 公司的银屑病药物 brodalumab 在美国获得批准用于相同的适应证,商品名为 Siliq,但该药物标签上已经有一个警告,使用该药物治疗与产生自杀想法相关。

(摘自丁香园)

FDA 批准首个基因疗法药物

8 月 30 日,美国食品和药物管理局批准首个基因疗法可用,这一历史性的举措将“迎来治疗癌症和其他危及生命的重病的新

方式”。

美国食品和药物管理局批准了 Kymriah (tisagenlecleucel) 用来治疗 25 岁以下青少

年难治或二次复发 ALL。

FDA 局长 Scott Gottlieb 博士说：“我们有能力通过重组患者自身细胞来对抗致命的癌细胞，医疗创新的全新领域已被打开。新技术例如基因和细胞疗法，具有改变医学的潜力，并且为我们在治疗甚至治愈许多难治性疾病的能力方面创造一个拐点。我们致力于帮助和加快对有潜力挽救生命的突破性治疗方法的开发和审查。”

Kymriah 是基于细胞的基因疗法，在美国被批准用于治疗 25 岁以下的患有前体 B 淋巴细胞白血病的患者。前体 B 淋巴细胞白血病很难治愈，或在第二次以后会复发。

Kymriah 是一种使用患者自身免疫细胞—T 细胞的定制疗法。患者的 T 细胞被收集并送到制造中心，对患者的 T 细胞进行基因改造，引入含有特异性蛋白质（嵌合抗原受体或 CAR）的新基因，然后再重新输入患者体内。改造过的 T 细胞表面将携带一种特殊抗原，从而具备能直接靶向并杀伤白血病细胞的能力。

急性淋巴细胞性白血病是一种骨髓和血液癌症，疾病发展很快，是美国最常见的儿童癌症。美国国家癌症研究所估计，每年约有 3100 名年龄在 20 岁及以下的患者被诊断患有急性淋巴细胞性白血病。Kymriah 被批准用于患有 B 细胞急性淋巴细胞白血病的儿童和年轻患者，适用于在初始治疗后癌症尚未治愈或复发的患者，估计有 15%~20% 的患者发生。

FDA 生物制品评估与研究中心 (CBER) 主任 Marks 博士说“Kymriah 是首个基因疗法，该方法实现了患有这种严重疾病的儿童和年轻人的未达到的治疗需求。Kymriah 不仅为这些患者在非常有限的选择中，提供了

一种新的治疗选择，而且是一种在临床试验中能缓解和提高存活率的治疗方案”。

Kymriah 进行一项多中心的临床试验，有 63 例复发性或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病患者参与，三个月内的治疗总体缓解率为 83%，Kymriah 的安全性和有效性得到证实。

Kymriah 治疗有潜在的严重副作用。Kymriah 可能引发细胞因子释放综合征和神经系统活动而被标有黑框警告，这种综合征是对 CAR-T 细胞激活和增殖的系统反应，从而引起高热和流感样症状。细胞因子风暴 (CRS) 和神经系统活动都可能危及生命。Kymriah 的其他严重副作用包括严重感染，低血压，急性肾损伤，发热和缺氧。在注入 Kymriah 后的 1~20 天内，大多数症状出现。因为 CD19 抗原也存在于正常的 B 细胞上，而 Kymriah 也会破坏产生抗体的正常 B 细胞，可能会增加长时间感染的风险。

雅美罗（托西珠单抗）获 FDA 批准，以治疗在 2 岁及以上的患者中 CAR-T 细胞诱导的严重或危及生命的细胞因子释放综合征。在用 CAR-T 细胞治疗的患者的临床试验中，69% 的患者在使用一个或两个剂量的雅美罗之后两周内完全消除细胞因子释放综合征。

由于细胞因子释放综合征和神经系统疾病的风险，Kymriah 正在获得风险评估和缓解策略 (REMS) 的批准，这其中包括确保安全使用的因素 (ETASU)。美国食品和药物管理局要求医院及其相关诊所分发的 Kymriah 得到专门的认证。作为该认证的一部分，参与到 Kymriah 的配方、分配或管理的工作人员需要接受培训，以识别和管理细胞因子释放综合征和神经系统事件。另外，认证的医疗机构要求制定协议，以确保在证

实托立珠单抗可用于立即给药之后,只能提
供给患者 Kymriah。REMS 方案规定,输注
后的细胞因子释放综合征以及神经系统毒
性事件告知患者,以及如果在接受 Kymriah
治疗后产生发热或其他不良反应,及时返回
治疗现场的重要性。

为了进一步评估长期安全性,诺华也有
必要进行上市后的涉及用 Kymriah 治疗的
患者的观察研究。

FDA 授予 Kymerah 优先审查和突破治
疗名称。使用跨机构的协调的方式审查了
Kymriah 申请。临床评估由 FDA 肿瘤学卓
越中心协作,同时 CBER 进行所有其他方面
的审查,并作出最终批准产品决定。

FDA 把 Kymriah 批准准予了诺华制药
公司。FDA 也扩展了罗氏 IL6 抗体(Actem-
ra)标签用于控制 CRS。

(摘自 FDA 网站)

FDA 批准艾伯维(Abbvie)的 Mavyret 用于治疗全基因型丙肝

8月3日,FDA 批准艾伯维(Abbvie)的
Mavyret(glecaprevir 和 pibrentasvir)用于治疗
没有肝硬化(肝脏疾病)或有轻度肝硬化的慢
性丙型肝炎病毒(HCV)基因 1~6 型成年患
者,包括了中重度肾病的患者及透析患者。
Mavyret 也被批准用于治疗患有丙肝病毒基
因型 1 的患者,这些患者先前是用含一种
NS5A 抑制剂或一种 NS3/4A 蛋白酶抑制剂的
方案治疗过(但两种药物不是同时使用)。“对
于以前未治疗的无肝硬化成年患者来说,Ma-
vyret 是获批用于所有 HCV 基因 1~6 型的首
个治疗时间为 8 周的药物。之前的标准治疗
时间为 12 周或更长时间。这次的批准为许
多患者提供了一个更短的治疗时间,也为某
些基因 1 型感染患者提供了一种治疗选择,基
因 1 型是美国最常见的 HCV 基因型,这些患
者以往使用其他直接起作用的抗病毒药物没
得到成功的治疗。”FDA 药物评价与研究中心
抗微生物产品办公室主任、医学博士 Cox 称。

丙型肝炎是一种病毒性疾病,引起导致
肝功能减弱或肝衰竭的肝脏炎症。根据美

国疾病控制与预防中心的数据,美国估计有
270 万至 390 万人患有慢性 HCV。多年以
后,一些患有慢性 HCV 感染的患者可能出
现黄疸(眼睛或皮肤发黄)与并发症,如出
血、腹部积液、感染、肝癌和死亡。

至少有 6 种不同的 HCV 基因型(或病毒
株),它们在基因上属于不同的病毒组。弄
清病毒株可帮助告知治疗建议。大约 75%
的美国感染者的 HCV 属于第 1 种基因型;
20%~25%的患者属于第 2 或 3 基因型;少量
患者感染有第 4、5 或 6 基因型。

Mavyret 的安全性及有效性在临床试
验期间得到评价,试验的受试者为大约 2300
名无肝硬化或有轻微肝硬化的感染基因型
1、2、3、5 或 6 丙型肝炎病毒的成年患者。
试验结果证明,92%~100%治疗 8 周、12 周
或 16 周的患者,在完成治疗后的 12 周内其
血液中已检测不到病毒,这表明患者的感染
已得到治愈。

Mavyret 的治疗时间因治疗史、病毒基
因型及肝硬化程度而不同。

服用 Mavyret 的患者最常见的不良反应是头疼,疲劳,恶心。

不建议用于有中度肝硬化的患者,并且禁用于严重肝硬化患者。服用阿扎那韦与利福平的患者禁用 Mavyret。

HCV/HBV 合并感染的正在进行或已完成 HCV 直接作用的抗病毒药的治疗且未接受 HBV 抗病毒治疗的患者中,有乙型肝炎病毒(HBV)再活化报道。在以直接作用的

抗病毒药物治疗的患者中,HBV 再活化可导致某些患者严重的肝脏问题或死亡。医疗保健专业人员在用 Mavyret 开始治疗前,基于目前或先前 HBV 感染的证据,应对所有患者进行筛查。

FDA 授予了这款药物的上市申请优先审评资格与突破性疗法资格。

FDA 将 Mavyret 的批准授予了艾伯维。

(摘自丁香园)

欧盟限制线型含钆对比剂的使用

2017 年 7 月 21 日,欧洲药品管理局(EMA)已经完成对含钆对比剂(GBCA)的评估,确认在磁共振成像扫描中限制使用某些线型 GBCA,并暂停其他线型 GBCA 的上市许可。EMA 人用药品委员会在评估后发现,使用 GBCA 后可造成钆在脑组织中的沉积,因此提出以上建议。

目前尚无证据表明脑部钆沉积会对患者造成任何伤害,但是 EMA 已建议限制使用某些静脉用线型 GBCA,以防止可能与脑部钆沉积相关的任何风险。

3 种线型 GBCA 仍可上市使用。钆塞酸(Gadoxetic acid)和钆贝酸(Gadobenic acid)可继续用于肝脏扫描,因为其被肝脏吸收并满足重要的诊断需求。另一个是直接注射到关节部位的钆喷酸(Gadopentetic acid),其钆浓度极低,可继续用于关节扫描。同时,建议暂停其他静脉用线型 GBCA(钆双胺、钆喷酸和钆弗塞胺)在欧盟上市。

另一类称为环型的 GBCA(钆布醇、钆特酸和钆特醇),比线型 GBCA 更稳定且释放钆的倾向较低。这些产品可以继续用于当前适应症,但应使用获得清晰图像的最低剂

量,且仅在非增强扫描不适用时才能使用。

EMA 称,若相关企业可提供证据,表明在某些特定患者中使用线型 GBCA 的获益远高于脑沉积风险,或者能够完善产品,使其不会显著释放钆或在身体组织中引起钆沉积,则可以解除线型 GBCA 的暂停或限制使用措施。

患者须知:①GBCA 可帮助在人体扫描时向患者提供清晰的体内图像。②使用 GBCA 扫描后,少量钆可在脑部沉积,但目前尚无证据表明这些少量钆可引起任何伤害。③作为预防措施,医生将停止使用部分静脉内使用的 GBCA,某些其他 GBCA 也仅在其他制剂不适用时使用,例如在肝脏扫描时。④GBCA 对于诊断危及生命和致残性疾病至关重要。⑤如果扫描需要使用 GBCA,医生将使用获得清晰图像的最低剂量。

医务人员须知:①脑部钆沉积已通过质谱分析以及在脑组织中信号增强得到证实。②可靠的数据以及体外和非临床研究已表明,线型 GBCA 从配体分子释放钆的程度远大于环型 GBCA。③目前,尚未发现任何 GBCA 脑部钆沉积引起的神经系统不良反应,如认知或运动障碍。④静脉使用的线

型药物钆双胺和钆弗塞胺,以及线型药物的静脉内制剂钆喷酸的上市许可已在欧盟暂停。⑤两种静脉使用的线型药物(钆塞酸和钆贝酸)仍可继续可用,因为这些药物经肝脏吸收,可用于成像较差的肝血管病变,尤其在延迟相成像中。其他试剂还没有在此方面进行充分研究。⑥线型药物钆喷酸的关节内制剂仍可继续使用,因为此类扫描所

需的钆剂量非常低。⑦所有环型 GBCA——钆布醇、钆特酸和钆特醇均可继续使用。⑧医务人员只有在非增强扫描不适用的情况下才能使用 GBCA。⑨医务人员应始终使用能提供充分诊断的增强扫描的最低剂量。⑩欧盟市场上保留的 GBCA 的产品信息将进行相应更新。

(摘自 EMA 网站)

英国警示达利珠单抗重度肝损伤风险

2017年7月20日,英国药品和医疗产品管理局(MAHR),正在紧急评估欧洲范围内有关达利珠单抗(Daclizumab)的肝脏安全性,以及评估接受治疗的患者情况,并要求达利珠单抗仅用于治疗选择有限的患者,同时密切监测肝功能。

达利珠单抗 150mg 注射液于 2016 年 7 月在欧盟获准上市,用于治疗成人复发性多发性硬化症,目前在英国主要用于临床试验。英国国家健康和保健医学研究所(NICE)与苏格兰医疗联合体于 2017 年 4 月发布了达利珠单抗的使用建议。

建议医务人员对患者进行评估。医务人员应尽快评估目前正在接受达利珠单抗治疗的所有患者,以确定他们是否适合继续使用该药品,包括与患者讨论风险。如果患者不在限制的适应症范围内或未达到预期疗效,则考虑停止治疗。患者在接受达利珠单抗治疗期间以及末次给药后 4 个月内,医生应经常关注临床表现和监测肝功能(血清转氨酶和胆红素水平),至少每月一次。密切观察患者肝损伤的体征和症状。如果有肝损伤证据(临床或实验室检查),应停止治疗并立即转诊至肝病专家。

达利珠单抗仅限于在以下患者中使用:

①对至少一种疾病修饰疗法失败的高度活动性复发性多发性硬化症。②不适合与其他疾病修饰疗法联合治疗的重度复发性多发性硬化症。

目前,达利珠单抗对已有肝脏疾病或肝损伤的患者禁用,对丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶为正常值上限两倍或以上的患者不推荐使用。

有自身免疫性疾病(多发性硬化症除外)病史的患者不推荐使用。同时服用具有潜在肝毒性药品时应谨慎使用该药,包括非处方药和草药补充剂。

欧洲范围内对达利珠单抗启动的紧急评估源于一项正在开展的观察性研究,在这项研究中发生 1 例肝损伤死亡病例(暴发性肝衰竭)以及 4 例严重肝损伤病例。在欧盟批准达利珠单抗上市时肝损害为已知风险。尽管已采取多项措施控制该风险,包括要求定期监测肝功能,以及向医务人员和患者提供关于肝损害风险的教育材料。然而,尽管治疗前和治疗期间肝功能监测结果均在正常范围内,仍出现了死亡病例。

关于肝损害风险现有的建议包括:与患

者讨论肝损害风险,并向其提供患者卡;告知患者如果发生任何肝损害症状,如不明原因的恶心、呕吐、腹痛、疲劳、食欲减退、皮肤和眼睛发黄以及深色尿,应立即联系医生;在转氨酶或总胆红素升高的情况下,可能需要中断或中止治疗(见达利珠单抗产品特征

概要,具体如表1所示)。

MHRA将公开发布信函告知医务人员:迅速评估目前正在接受治疗的患者情况,仅用于治疗选择有限的多发性硬化患者,以及密切监测肝功能的必要性。该评估一旦完成,MHRA将提供进一步信息。

表1 肝功能检查结果对应措施汇总

检查结果	对应措施
证实 ALT 或 AST > 5×ULN 或证实 ALT 或 AST > 3×ULN 以及胆红素 > 2×ULN	治疗中止*
ALT 或 AST > 3×ULN	治疗中断和密切监测。当 ALT 或 AST < 2×ULN, 恢复治疗

*如果发现其他病因,数值恢复正常,或者恢复治疗对患者的获益超过风险,则可考虑重新启动治疗。ALT:丙氨酸氨基转移酶。AST:天冬氨酸氨基转移酶。ULN:正常值上限。

(摘自英国 MHRA 网站)

加拿大评估列汀类降糖药的心力衰竭风险

2017年6月15日,加拿大卫生部对DPP-4抑制剂的心力衰竭风险进行了审查。这项审查是对美国食品和药物管理局(FDA)发布的一项风险通报的跟进,FDA称沙格列汀和阿格列汀可能增加心力衰竭的风险,尤其是对于已经存在其他心力衰竭风险因素的患者。

DPP-4抑制剂又称列汀类药物,是授权在加拿大销售的治疗2型糖尿病的处方药。这些药物与适当的饮食疗法和运动疗法一并使用以控制血糖,也可与其他2型糖尿病治疗药联合使用。目前,加拿大市场上有4种列汀类药物:西他列汀、沙格列汀、利格列汀和阿格列汀。西格列汀是2008年在加拿大首次销售的列汀类药物。2015年DPP-4抑制剂处方约有480万。

截至评估期间,加拿大卫生部共收到9例使用DPP-4抑制剂后出现心力衰竭的本

地报告,其中8例报告中DPP-4抑制剂与心力衰竭之间可能存在关联性,5例涉及西格列汀、2例涉及沙格列汀、1例涉及利格列汀。但是,这8例报告包括了可能导致心力衰竭的其他因素,因此难以确认DPP-4抑制剂在这些心力衰竭报告中的作用,尤其是在糖尿病患者心力衰竭发生率高于非糖尿病患者情况下。

2008年,美国FDA要求所有降糖药(包括DPP-4抑制剂)制造商开展更多的安全性研究,以评估心血管事件风险。3种DPP-4抑制剂(西格列汀、沙格列汀和阿格列汀)的研究已完成,加拿大卫生部已经进行了审查,而利格列汀的研究将于2019年完成。对于DPP-4抑制剂是否会使患者因心力衰竭而住院的风险升高,3项已完成研究的结果并不一致,一些研究发现了相关性,而其他研究未发现。这3项研究结果已被添加至西格列

汀(2016年10月)、沙格列汀(2016年8月)和阿格列汀(2016年4月)的产品说明书中。

加拿大卫生部还审查了7篇已发表的文献,这些文献对有关DPP-4抑制剂与心力衰竭风险增高的研究结果进行了荟萃分析。有些研究发现了相关性,而有些未发现。大多数临床试验没有或不能区分不同DPP-4抑制剂间相关的风险,因此无法判断不同

DPP-4抑制剂之间的风险是否存在差异。

在加拿大卫生部进行审查的同时,DPP-4抑制剂的制造商更新了产品说明书,以纳入关于心力衰竭的风险信息。加拿大卫生部对此评估后认为,最近更新的DPP-4抑制剂产品说明书已经准确描述了心力衰竭的潜在风险。

(摘自加拿大卫生部网站)

日本警示卡泊芬净的严重皮肤反应风险

2017年4月20日,日本卫生部、劳工和福利部(MHLW)以及药品和医疗器械管理局(PMDA)宣布更新卡泊芬净的药品说明书,将中毒性表皮坏死松解症(TEN)和眼-粘膜-皮肤综合征(Stevens-Johnson综合征)作为临床显著不良反应纳入产品说明书中。卡泊芬净主要用于治疗疑似由真菌感染引起的发热性中性粒细胞减少以及治疗

念珠菌或曲霉菌引起的真菌感染。此次更新是继收到来自日本和其他国家接受卡泊芬净治疗的患者发生TEN或Stevens-Johnson综合征的病例,以及公司修订了核心数据表(CCDS)且美国和欧洲修订了药品说明书之后进行的。

(摘自世界卫生组织药物通讯2017年第3期)

WHO关注列净类降糖药与生殖器瘙痒风险

《世界卫生组织药物通讯》2017年第3期对钠葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂与生殖器瘙痒的风险信号进行了关注。

SGLT-2抑制剂是一类相对较新的口服降糖药(即列净类降糖药),用于单独治疗或与其他药物联合治疗2型糖尿病。目前已上市的这类药物有三种:达格列净、卡格列净和恩格列净。生殖器部位发生瘙痒是此类药物的常见的一般不良反应,在药品批准上市时便已经确认。WHO药品不良反应监测中心(UMC)与荷兰药物警戒中心(Lareb)2016年10月进行的联合信号检测发现,VigiBase(WHO个例安全性报告全球数据库)报告显

示患者经常因该不良反应停用列净类药物。

一名患有2型糖尿病和高血压的71岁女性患者在接受恩格列净治疗后约1个月出现了膀胱炎,此外,这名患者还发生了鹅口疮,出现泌尿生殖区灼热、发红、水疱,以及发生低血糖等非严重事件,患者5天内瘙痒加剧至无法耐受。膀胱炎的治疗使用了抗生素和抗真菌软膏;泌尿生殖区症状的治疗使用了某种软膏但效果不佳,又使用了含有少量可的松的软膏轻度缓解了症状。患者停止了恩格列净的使用。另一名60岁女性患者在接受达格列净治疗时发生重度瘙痒、疼痛、生殖区发红且无法坐立。患者被

诊断为念珠菌感染,并接受了抗真菌软膏治疗。抗真菌软膏未改善症状,患者对事件的应对措施是“自行”停用达格列净。

SLGT-2抑制剂通过抑制肾脏葡萄糖重吸收从而促进葡萄糖从尿中排泄而发挥作用。研究表明SGLT-2抑制剂对降低血糖水平有良好作用,还能降低血压并减轻体重。由于药物的作用与胰岛素分泌和胰岛素作用无关,因此其另一个益处是低血糖的风险较低。然而也正是因为该作用机制,SLGT-2抑制剂的主要安全性问题之一是尿液中高水平葡萄糖导致生殖器感染风险增加。该安全性问题非常常见,在临床试验中已观察到并对其特征进行了充分描述。生殖器感染大部分为真菌感染,表现为女性霉菌性阴道炎和男性霉菌性龟头炎。估计此类感染影响5~10%使用SGLT-2抑制剂的患者,更常见于绝经前女性、有生殖器感染病史的患者和肥胖患者。无证据表明生殖器感染发生率与临床试验中观察到的糖尿量之间存在相关性。此外,在治疗的前几个月感染发生率最高。

截至2016年11月6日,VigiBase中检索到达格列净、卡格列净和恩格列净总计99个个例安全性报告,包括MedDRA首选术语“生殖器瘙痒”。收到的达格列净、卡格列净和恩

格列净相关生殖器瘙痒报告分别为48例(48.5%)、31例(31.3%)和20例(20.2%)。患者67.7%为女性,28.3%为男性。40.4%的报告来自美洲,36.4%来自欧洲,23.2%来自亚洲。报告最常见的MedDRA首选术语为生殖器灼热感(9.1%)、尿频(7.1%)和排尿困难(5.1%)。23例报告来自消费者或非医疗保健专业人员,其中8例归类为“严重”;25例报告来自医生,均未归类为“严重”。此外,54例(54.5%)报告记录列净类药物于发生不良反应后被停用。

列净类产品特征概要指出,大多数生殖器感染为轻度至中度,仅极少导致停药。患者用药须知中指出,生殖器感染为常见至非常常见,表现为刺激感、瘙痒、异常分泌物或异味,未提供患者需因感染就诊的指导信息。

关于该信号的目的是强调某些事件在临床试验背景中可能被描述为非严重,但可能在上市后期间表现为严重事件,对患者生活质量的影响程度大到使患者必须停药。建议药品生产企业有必要对如何处置这些事件提供更多指导,以确保那些用药获益的患者能够保持其依从性。

(摘自世界卫生组织药物通讯2017年第3期)

(上接第7页)

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。

药师问答

失眠的原因有哪些?

失眠是常见的症状或习惯,约有20%~40%的成年人不同程度地感到睡眠有障碍,其中女性多于男性。失眠可能由精神障碍、情绪激动、性格脾气、吸毒饮酒、呼吸障碍造成,也可能与睡眠有关的肌痉挛、下肢不宁综合征或药物和环境造成。导致失眠的原因多种多样,但归纳起来大致可分成3类。

1. 应急状态或环境改变(环境、工作、饮食、家庭),破坏了人的正常生活或生物学

规律。

2. 人体患有精神性或躯体性疾病。
3. 不适当的药物影响(成瘾)。

失眠一般分为短暂性、短期或长期失眠。短暂性失眠多与突发状态有关,如遇到突然的打击或刺激,或外出和旅游改变生活环境;短期失眠与外界环境引起的紧张状态(工作、学习、考试)有关,一般持续2~3周;长期失眠多由精神障碍所致,如严重的抑郁症、精神分裂症或药物成瘾,持续时间较长。

失眠者如何选用催眠药

1. 对入睡困难者常选用艾司唑仑,其起效快,作用时间长,保持近似生理睡眠,醒后无不适感;硝西洋作用也较迅速,2小时后在血浆中达峰值。地西洋虽较安全,但肌肉松弛的作用明显,醒后有时感觉下肢无力,容易跌倒。

2. 对焦虑型、夜间醒来次数较多或早醒者可选用氟西洋,起效快,作用时间长,近似生理睡眠,醒后没有不适感;或选用夸西洋、三唑仑。

3. 对由精神紧张、情绪恐惧或肌肉疼痛所致的失眠,可选氯美扎酮,在睡前服0.2g;对由于自主神经功能紊乱,内分泌平衡障碍及精神神经失调所致的失眠,可选用谷维素,一次20mg,一日3次,但需连续服用

数日至数月。

4. 对忧郁型的早醒失眠者,在服用常用安眠药无效时,可配合抗抑郁药阿米替林和多塞平。

5. 对老年失眠者,10%水合氯醛液仍不失为一种安全、有效的药,其起效快,无蓄积作用,醒后无明显的宿醉现象,惟对胃肠黏膜的刺激性偏大。

6. 对服用常用安眠药无效者,选用抗过敏药苯海拉明、异丙嗪亦可奏效。

7. 为改善起始睡眠(难以入睡)和维持睡眠质量(夜间觉醒或早间觉醒过早)可选服唑吡坦、左旋佐匹克隆。这两种药物作为新型催眠药,不良反应少,尤其无镇静和宿醉现象,优势已超越前几类药。

更年期抑郁症有哪些症状？

更年期抑郁症起病可缓可急,以缓慢者居多。病程初始有头昏、头痛、失眠、全身乏力、食欲减退或工作能力下降,后渐发展为明显忧郁、焦虑、猜疑等症状。抑郁的症状如忧郁、焦虑、猜疑等症状常表现为晨重晚轻。

1. 忧郁 情绪低落、精神萎靡、悲观绝望、幻觉妄想、有明显自责感,常把过去的琐事重提,认为自己错误严重、罪孽深重,不思饮食或拒食,拔头发或割皮肤,甚至跳楼或自杀。

2. 焦虑 在情绪低落的同时,患者焦虑不安、紧张恐惧、坐立不安。此为更年期抑郁症与其他抑郁症的显著差别之一。患

者表现为瞻前顾后、心神不宁、犹如大祸临头、惶惶不可终日,稍有惊动便不知所措。

3. 猜疑 敏感多疑,发病后常把生活中所遇到的事件联系起来,在自罪自责的基础上,认为别人会讨厌或陷害自己,严重者形成明显的被迫害妄想;或疑病,把身体的不适和听到的病情结合而夸大,形成疑病妄想。

4. 自主神经紊乱 有些人可出现早醒、厌食、消瘦;女性患者可有月经失调、闭经;男性患者可有阳痿、性欲减退。

5. 躯体症状 多数人有心率加快或减慢、四肢麻木、肢端发冷、出汗、头晕、头痛、乏力、食欲减退、关节痛、便秘、腹泻等。

治疗更年期抑郁症可选哪些药？

1. 三环类抗抑郁药。阿米替林对内因性抑郁和更年期的抑郁症的疗效好,对反应性抑郁症及神经官能症的抑郁状态亦有效,一次25~50mg,一日3次,最大剂量一日150~300mg;多塞平常用于治疗焦虑性抑郁和神经性抑郁,也可镇静和助眠,一日150~300mg;马普替林奏效快,不良反应少,用药后对环境的适应力及自制力均可改善;常用剂量一日75~150mg,分2次服用,最大剂量一日150~225mg。

2. 5-羟色胺再摄取抑制药。氟西汀适合于治疗伴有焦虑症的抑郁者,不良反应轻,老年人初始一日10mg,需要时增至一日20~60mg;帕罗西汀适合治疗伴有焦虑症的抑郁者,作用比三环类抗抑郁药快,远期疗效比丙咪嗪好,初始一日20mg,就餐时服,连续用药3周,以后依据临床反应增减剂

量,一日最大剂量为40mg;舍曲林口服易吸收,副作用比三环类抗抑郁药少,适合治疗抑郁症或预防发作,一日50~200mg,与食物同服,数周后可增加50mg。

3. 对糖尿病周围神经病所引起疼痛者可选用度洛西汀,是唯一可缓解糖尿病周围神经病所引起疼痛的药物。可用于抑郁症、神经痛、糖尿病性神经痛、焦虑症、腹部紧张性或压力性尿失禁,口服一日40~60mg。

4. 内分泌调节治疗。对多数为自主神经功能失调者,可服谷维素一次10~20mg,一日3次。对性功能显著减退者,女性患者可服己烯雌酚一次0.25~0.5mg,每晚1次,最大剂量不超过1mg;男性可服甲睾素一次5mg,一日1~2次。

(摘自药师咨询常见问题解答)

2017年第四期会刊内容测试题

单项选择题

1. 根据中国药师协会第三届常务理事会扩大会议讨论通过中国药师协会印发的药师药学服务胜任力评价标准(试行),其中涉及的一级评价指标中的个人素养所占权重为()。
- A. 10% B. 12% C. 22% D. 30%
2. 按照“补缺、选优、支持创新、鼓励竞争”的指导思想,人力资源社会保障部关于印发制定印发了《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2017年版)》。相比于2009年版目录增加了()个药品。
- A. 259 B. 301 C. 339 D. 350
3. 总局办公厅关于开展城乡接合部和农村地区药店诊所药品质量安全集中整治的通知,此次整治的重点范围是城乡接合部和农村地区药店、诊所。其中诊所整治重点()。
- A. 购进、销售假劣药品
B. 购进药品未索取发票
C. 未严格按照药品的贮藏要求储存、陈列药品。
D. 从非法渠道购进药品并使用
4. 国家食品药品监管总局公布了2017年第15期国家医疗器械质量公告,其中被抽检项目不符合标准规定的医疗器械产品,涉及()家医疗器械生产企业的9个批次。
- A. 5 B. 7 C. 13 D. 34
5. 最新的全球疾病负担调查显示,按照疾病所致伤残引起的健康寿命损失年(YLD)来计算疾病负担的话,()造成的健康寿命损失年为7640万年,占总的疾病负担的10.3%。
- A. 冠心病 B. 抑郁症
C. 类风湿性关节炎 D. 高血压
6. 由贯叶金丝桃和刺五加组成的中药复方制剂(),为国家食品药品监督管理局于2008年批准的第一个用于临床治疗轻中度抑郁症的中药。
- A. 舒肝解郁胶囊 B. 莉芙敏片
C. 巴戟天寡糖 D. 舒眠胶囊
7. 欧美发达国家于上世纪70~80年代开始发展和应用医药经济学评价的技术,我国大约在上世纪90年代开始引入该学科技术,最初用于()的筛选和应用工作,后来逐渐扩展后扩展到对各种卫生技术的评价和准入决策。
- A. 化妆品 B. 医疗器械
C. 基本药物 D. 保健食品
8. 2017年7月8日,美国FDA宣布批准了L-谷氨酰胺口服粉剂用于治疗(),该款Emmaus Medical公司的新药适用于五岁及以上患者。
- A. 类风湿性关节炎 B. 白血病
C. 阿尔兹海默症 D. 镰状细胞病
9. 2017年4月27日,加拿大卫生部发布信息,公布对()药品关节疼痛风险的评估结果。
- A. 酰胺类似物抑制剂
B. DPP-4抑制剂类
C. ATE抑制剂类
D. TKI抑制剂类
10. FDA通过回顾发现,治疗肠易激综合征的药物()可导致无(切除)胆囊的患者

发生胰腺炎、引起患者入院甚至死亡。

- A. Prilosec B. Nexium
C. Viberzi D. Edistride

11. 质子泵抑制剂是目前治疗()最先进的一类药物,它通过高效快速抑制胃酸分泌和清除幽门螺旋杆菌,达到快速治愈溃疡的目的,目前该药物也是美国最常用类药物之一。

- A. 慢性胃炎 B. 肠胃炎
C. 急性单纯性胃炎 D. 消化性溃疡

12. 7月6日,世界卫生组织(WHO)传统医药合作中心在()揭牌。未来4年,将与WHO在起草制订中药(草药)及其相关制品的质量控制标准及技术指南等方面进行合作。

- A. 中国食品药品检验研究院
B. 国家食品药品监督管理总局
C. 中国食品药品国际交流中心
D. 中国标准化研究院

13. 血栓在血管中形成,是血液在流动中发生凝聚后所形成的有特殊结构的血块,其形成并非“一日之功”,整个过程可分为4个阶段。其中动脉血管壁上开始有脂质斑块沉积、脂肪、胆固醇的沉积等症状的属于()阶段。

- A. 形成前期 B. 形成初期
C. 形成期 D. 形成后期

14. 形成血栓的因素很多,()为血栓形成第一危险因素,其均可促使血小板活化和聚集,促进凝血因子活跃和纤维蛋白原转化,因此,必须保持血管的平滑性。

- A. 胰岛素抵抗 B. 血黏度增高
C. 用药 D. 血管壁内膜改变

15. 对糖尿病合并肾病者可首选(),其不影响肾功能,发生低血糖反应的几率小,由肾脏排泄率不及5%,适用于糖尿病合并轻、中度肾功能不全者。

- A. 赖诺普利 B. 格列齐特
C. 格列喹酮 D. 吡格列酮

多项选择题

16. 2017年7月卫计委发布《关于加强药事管理转变药学服务模式的通知》,要求提高对药事工作重要性的认识,具体包括()。

- A. 高度重视药事管理
B. 转变药学服务模式
C. 加强药学部门建设
D. 建立药师激励机制

17. 抑郁症是一种危害严重的心境障碍,目前国内上市抗抑郁西药按照不同作用机制主要分为三环类药物、单胺氧化酶抑制类药物。以下属于三环类药物的是()。

- A. 苯乙肼 B. 丙咪嗪
C. 氟西汀 D. 阿米替林

18. 非甾体消炎药属于临床抗炎以及镇痛治疗的有效药物,临床使用期间可能会出现()不良反应。

- A. 肾脏损害 B. 肝脏损害
C. 心血管损害 D. 胃肠道反应

19. 对医药产品进行全面的经济学评价,是一项艰苦而复杂的工作。医药产品在诊疗活动中的成本并不仅仅是该产品本身的成本,而是其所代表的诊疗方案所带来的各种相关成本,通常包括()且经常需要推测长期(经济学评价通常要观察到长期终点事件的发生)的累积成本。

- A. 直接医疗成本 B. 直接非医疗成本
C. 间接成本 D. 隐性成本

20. 英国药品和医疗产品管理局(MAHR)发布信息,警示有基础性心脏病的患者使用丁溴东莨菪碱注射液有严重的不良反应发生。以下不属于基础性心脏病的是()。

- A. 高血压 B. 心力衰竭
C. 冠心病 D. 心律失常