



主 办：浙江省执业药师协会

编审委员会：

主 任：张小平
副 主 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
顾 问：康 震
编 者：董作军
副 主 编：孙国君
编 辑：刘明菊 石建雄 富学仁 林杨婷
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 药品不良反应监测管理待升级

声音数字

- 2 声 音
- 2 数 字
- 3 欢迎加入浙江省执业药师协会
- 4 《浙江药师》杂志约稿

政策法规

- 5 国务院办公厅关于印发医疗卫生领域中央与地方财政事权和支出责任划分改革方案的通知

- 10 国家药品监督管理局发布《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》
- 12 国家药品监督管理局 国家卫生健康委员会关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告
- 14 国家药品监督管理局关于进一步加强机构改革期间药品医疗器械化妆品监管工作的通知
- 17 国家药品监督管理局发布 2017 年医疗器械不良事件监测年度报告
- 18 商务部发布《2017 年药品流通行业运行统计分析分析报告》
- 19 国家卫生健康委员会办公厅、国家中医药管理局办公室、中央军委后勤保障部办公厅关于印发医疗机构处方审核规范的通知

药物警戒

- 23 国家药品监督管理局关于修订柴胡注射液说明书的公告
- 24 国家药品监督管理局关于修订天麻素注射剂说明书的公告
- 25 国家药品监督管理局关于修订清开灵注射剂和注射用益气复脉(冻干)说明书的公告
- 27 美国警告拉莫三嗪严重的免疫系统反应风险
- 28 欧盟评估证实达利珠单抗的风险大于获益
- 29 澳大利亚警告多替拉韦可能存在致出生缺陷风险
- 30 加拿大评估异烟肼潜在的胰腺炎风险

新药快讯

- 31 正大天晴重磅创新药盐酸安罗替尼胶囊获批上市
- 32 恒瑞重磅品种“硫培非格司亭注射液”获批上市
- 34 永展医药作用于神经元的首创癌性镇痛药NB001获批临床
- 35 国产肺动脉高压新药GMA301完成I期研究有望进入FDA快速通道
- 36 大冢首个治疗多囊肾病药托伐普坦二次申请终获FDA批准
- 37 全球首例卫材胆汁酸转运抑制剂便秘药物GOOFICE在日本上市

名家专栏

- 39 药学监护中的药物治疗问题

产业观察

- 45 美国药改路线分析

药学服务

- 47 每期一药:盐酸二甲双胍
- 51 腰椎间盘突出症及其临床表现
- 52 对腰椎间盘突出症有哪些药可治疗
- 52 哪些人禁用、慎用和不宜服用布洛芬

药学文摘

- 53 中成药不良反应发生原因及预防措施
- 56 PDCA循环法在改善药房管理质量及降低药品应用差错率方面的应用
- 58 我国药品流通商业模式创新研究——基于欧盟药品流通监管制度

加油站

- 62 2018年第三期会刊内容测试题

药品不良反应监测管理待升级

国家药品监督管理局、国家卫健委5月23日联合发布《关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告》(2018年第23号),对防治严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病及罕见病药品,国家药品审评中心将建立与申请人之间的沟通交流机制,加强药品研发指导,对纳入优先审评审批范围的注册申请,审评、检查、审批等各环节优先配置资源。

深化落实药品优先审评审批工作机制,为临床急需、显著临床优势、严重危及生命、罕见病等未被满足的临床需求提供了高效的药物优先审评路径,有助于全行业优化创新资源。一方面,科学审评加速审批成果显现;另一方面,临床急需创新药物加速上市,对药物安全的上市后监控必将带来全新考验,建立完善的药品不良反应(ADR)监测体系并进行高效管理势在必行。

目前绝大多数企业将ADR管理纳入GMP管理,制定的内部程序和规程基本涵盖监管要求,与此同时,有任务、无标准的问题普遍存在,各项标准操作规程(SOP)流于形式,缺乏操作规程和可参考的执行标准,落地缺少时限、衔接、质控等关键内容,直接影响个例报告、上市药品定期安全性更新报告(PSUR)等工作的时效与质量。

早在2011年,《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号)中就增加了“药品重点监测的要求”,对生产企业主动开展监测工作提出了更高标准,其中第六十三条中明确了药品重点监测的定义,“进一步了解药品的临床使用和不良反应发生情况,研究不良反应的发生特征、严重程度、发生率等,开展的药品安全性监测活动。”去年10月“两办”印发的“三十六条”,也明确包括罕见病治疗药品和器械的创新鼓励政策,如可附带条件批准上市等,同时强调应建立药品上市许可持有人直接报告不良反应和不良事件制度。

新的政策环境下,临床急需药物上市快车道逐步构建,创新药企业完善药品不良反应监测管理体系,针对重点品种开展主动监测势在必行。因此,一方面需要不断完善涵盖ADR监测全过程的法律法规体系,明确ADR监测技术体系建设标准,以此提高ADR监测报告的质量。另一方面,可开发便捷的网络报送系统,并搭建重点监测研究平台。利用该监测平台,要求生产企业一旦发现不良反应必须及时上报,以推动不良反应监测体系的升级管理。

董作军

声音数字

声 音

我们鼓励国内创新药做临床研发,同时我们对国际上发达国家已经上市的药物,也是尽快地把它引进到中国来,解决我们的用药需求。

——国家药监局药品审评中心首席审评员王涛如是说

所有处方均应当经审核通过后方可进入划价收费和调配环节,未经审核通过的处方不得收费和调配,药师是处方审核工作的第一责任人。

——7月10日,国家卫健委印发《医疗机构处方审核规范》中规定

执业药师挂证与使用不当、没有专业形象或服务没有收益有很大的关系,医保购买药师服务应该是推动执业药师发展的关键因素,让执业药师回归本源,真正为百姓提

供服务而不是销售药品。

——执业药师资格认证中心专家顾问康震对“挂证”药店药师出路提出看法

零售药店行业集中度在不断提升,上市公司具有资本和规模优势,未来三年各地区的并购事件会频繁出现,马太效应凸显,龙头公司强者恒强。

——国信证券分析师谢长雁对药品零售业并购合作提出的看法

DTP模式可以极大地满足患者、厂商、医院、流通企业四者的共同利益,但向DTP药房转型是一个体系变革,要真正发挥效果,必须融入未来医药产业的生态型价值链。

——阿康健康董事长王李珏对零售药店转型分析指出

数 字

430058人:截至2018年6月底,全国执业药师注册人数为430058人,环比上月增加4423人。目前,平均每万人口执业药师人数为3.1人。

2.6亿:数据显示,我国确诊慢性病患者达2.6亿,疾病负担约占医疗总费用的70%,是广大人民群众因病致贫、返贫的重要原因。

1亿:过敏性鼻炎是鼻科最常见的慢性难治性疾病,且近年来患病率明显上升。流行病学数据显示,过去6年,我国过敏性鼻

炎患病率从11.1%升高到17.6%,患病人数增加了1亿。

76个:近十年来,在美国、欧盟、日本上市的新药有415个,其中,仅有76个在我国上市,有201个处于我国的临床试验和申报阶段。

50%:世界卫生组织最新估算数据显示,在所有开出的药物中50%以上都存在配药或销售不当的情况,而且有半数患者存在不合理用药。

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;

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(不要办理现金存款凭证,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。

2.4 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。

2.5 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]。

2.6 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。

2.7 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22页)

政策法规

国务院办公厅关于印发医疗卫生领域中央
与地方财政事权和支出责任划分改革方案的通知

国办发〔2018〕67号

各省、自治区、直辖市人民政府，国务院各部委、各直属机构：

《医疗卫生领域中央与地方财政事权和支出责任划分改革方案》已经党中央、国务

院同意，现印发给你们，请结合实际认真贯彻落实。

国务院办公厅
2018年7月19日

医疗卫生领域中央与地方财政事权
和支出责任划分改革方案

为全面贯彻落实党的十九大精神，推动实施健康中国战略，按照党中央、国务院关于推进中央与地方财政事权和支出责任划分改革的决策部署，现就医疗卫生领域中央与地方财政事权和支出责任划分改革制定如下方案：

一、总体要求

（一）改革的必要性

人民健康是民族昌盛和国家富强的标志，医疗卫生是保障人民健康的重要民生事业。按照我国医疗卫生体制，医疗卫生领域财政事权主要包括公共卫生、医疗保障、计划生育、能力建设等四个方面。目前，我国医疗卫生领域中央与地方财政事权和支出责任划分的体系框架初步形成，但也存

在一些问题，主要是划分体系不够完整，缺乏系统的制度规范；部分事项财政事权划分不明确，地方执行缺乏依据；部分事项财政事权划分不科学，职责交叉重叠；存在多种中央和地方分担比例，支出责任划分不尽合理；部分项目分散、多头管理，财政资金使用效益不高等，需要通过财政事权和支出责任划分改革加以解决。

（二）指导思想

全面贯彻党的十九大和十九届二中、三中全会精神，以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，坚持稳中求进工作总基调，坚持新发展理念，紧扣我国社会主要矛盾变化，按照高质量发展的要求，统筹推进“五位一体”总体布局和协调推进“四个全

面”战略布局,充分发挥中央统一领导、地方组织落实的制度优势,按照加快建立现代财政制度,建立权责清晰、财力协调、区域均衡的中央和地方财政关系的要求,坚持把人民健康放在优先发展的战略地位,大力支持实施健康中国战略,深化医药卫生体制改革,促进生育政策和相关经济社会政策配套衔接,努力为群众提供全方位全周期健康服务,推动建立医疗卫生领域可持续的投入保障长效机制并平稳运行。通过改革,形成中央领导、权责清晰、依法规范、运转高效的医疗卫生领域中央与地方财政事权和支出责任划分模式,提高基本医疗卫生服务的供给效率和水平。

(三) 基本原则

——坚持政府主导,促进人人公平享有。科学界定政府、社会和个人投入责任,坚持政府在提供基本医疗卫生服务中的主导地位,加大政府卫生投入,大力支持深化医药卫生体制改革,促进完善生育政策,加大对贫困地区和贫困人口的支持力度,推动实现人人享有基本医疗卫生服务。坚持政府主导与发挥市场机制作用相结合,完善财政投入机制,鼓励通过政府购买服务等方式提高医疗卫生领域投入效益。

——坚持遵循规律,适度强化中央权责。遵循财政事权和支出责任划分的一般规律,科学合理划分医疗卫生领域中央与地方财政事权和支出责任。以全国性或跨区域的公共卫生服务为重点,适度强化中央财政事权和支出责任。属于中央与地方共同财政事权的,由中央统一制定国家基础标准或提出原则要求。

——坚持问题导向,统筹兼顾突出重点。聚焦当前划分体系存在的主要问题,坚

持医疗卫生领域全覆盖,提高划分体系的完整性;深入分析各项基本医疗卫生服务的性质和特点,提高划分体系的科学性;合理确定中央与地方支出责任分担方式,提高划分体系的规范性;统筹推进项目优化整合,提高财政资金的使用效益。

——坚持积极稳妥,分类施策扎实推进。在保持现有财政事权和支出责任框架总体稳定的基础上,兼顾当前和长远,分类推进改革。对现行划分较为科学合理且行之有效的,予以确认;对现行划分不尽合理且改革条件成熟的事项,进行改革调整;对尚不具备改革条件的事项,暂时延续现行划分格局,并根据相关领域体制机制改革进展情况及时作相应调整。

二、主要内容

根据《国务院关于推进中央与地方财政事权和支出责任划分改革的指导意见》(国发〔2016〕49号),按照实施《“健康中国2030”规划纲要》、深化医药卫生体制改革的总体要求,分别划分公共卫生、医疗保障、计划生育、能力建设四个方面的财政事权和支出责任。

(一) 公共卫生方面

主要包括基本公共卫生服务和重大公共卫生服务,划分为中央财政事权、中央与地方共同财政事权两类。

1. 基本公共卫生服务。基本公共卫生服务包括健康教育、预防接种、重点人群健康管理等原基本公共卫生服务内容,以及从原重大公共卫生服务和计划生育项目中划入的妇幼卫生、老年健康服务、医养结合、卫生应急、孕前检查等内容。其中,原基本公共卫生服务项目内容、资金、使用主体等保持相对独立和稳定,按照相应的服务规范组

织实施;新划入基本公共卫生服务的项目由各省份结合地方实际自主安排,资金不限于基层医疗卫生机构使用。基本公共卫生服务内容根据经济社会发展、公共卫生服务需要和财政承受能力等因素适时调整。

基本公共卫生服务明确为中央与地方共同财政事权,由中央财政和地方财政共同承担支出责任。中央制定基本公共卫生服务人均经费国家基础标准,并根据经济社会发展情况逐步提高。基本公共卫生服务支出责任实行中央分档分担办法:第一档包括内蒙古、广西、重庆、四川、贵州、云南、西藏、陕西、甘肃、青海、宁夏、新疆12个省(自治区、直辖市),中央分担80%;第二档包括河北、山西、吉林、黑龙江、安徽、江西、河南、湖北、湖南、海南10个省,中央分担60%;第三档包括辽宁、福建、山东3个省,中央分担50%;第四档包括天津、江苏、浙江、广东4个省(直辖市)和大连、宁波、厦门、青岛、深圳5个计划单列市,中央分担30%;第五档包括北京、上海2个直辖市,中央分担10%。

2. 重大公共卫生服务。全国性或跨区域的重大传染病防控等重大公共卫生服务,主要包括纳入国家免疫规划的常规免疫及国家确定的群体性预防接种和重点人群应急接种所需疫苗和注射器购置,艾滋病、结核病、血吸虫病、包虫病防控,精神心理疾病综合管理,重大慢性病防控管理模式和适宜技术探索等内容,上划为中央财政事权,由中央财政承担支出责任。将原重大公共卫生服务中的中医药事业传承与发展划入能力建设方面。除上述项目之外的原重大公共卫生服务项目,纳入基本公共卫生服务统筹安排。

(二) 医疗保障方面

主要包括城乡居民基本医疗保险补助和医疗救助,明确为中央与地方共同财政事权,由中央财政和地方财政共同承担支出责任。

1. 城乡居民基本医疗保险补助。中央财政和地方财政按规定对城乡居民基本医疗保险予以缴费补助。中央财政按照一定补助标准,参照上述基本公共卫生服务支出责任中央分档分担办法安排补助资金。

2. 医疗救助。医疗救助主要包括城乡医疗救助和疾病应急救助。中央财政根据救助需求、工作开展情况、地方财力状况等因素分配对地方转移支付资金。

(三) 计划生育方面

主要包括农村部分计划生育家庭奖励扶助、计划生育家庭特别扶助、计划生育“少生快富”补助3个计划生育扶助保障项目,明确为中央与地方共同财政事权,由中央财政和地方财政共同承担支出责任。除上述3个项目之外的原计划生育项目,纳入基本公共卫生服务统筹安排。

中央制定计划生育扶助保障补助国家基础标准,并根据经济社会发展情况逐步提高。中央财政参照上述基本公共卫生服务支出责任中央分档分担办法安排补助资金。

(四) 能力建设方面

主要包括医疗卫生机构改革和发展建设、卫生健康能力提升、卫生健康管理事务、医疗保障能力建设、中医药事业传承与发展。

1. 医疗卫生机构改革和发展建设。国家对医疗卫生机构改革和发展建设的补助,按照隶属关系分别明确为中央财政事权或地方财政事权,由同级财政承担支出责任。

符合区域卫生规划的中央所属医疗卫生机构改革和发展建设明确为中央财政事权,由中央财政承担支出责任;中央所属医疗卫生机构承担地方政府委托的公共卫生、紧急救治、援外、支农、支边等任务的,由地方财政给予合理补助。符合区域卫生规划的地方所属医疗卫生机构改革和发展建设明确为地方财政事权,由地方财政承担支出责任;地方所属医疗卫生机构承担中央财政事权任务的,由中央财政给予合理补助。在深化医药卫生体制改革期间,中央财政对地方推进公立医院综合改革、实施国家基本药物制度、提升困难地区服务能力等按规定给予补助。加大对社会力量办医的支持力度,中央财政和地方财政按照规定落实对社会力量办医的补助政策。

2. 卫生健康能力提升。卫生健康能力提升主要包括卫生健康人才队伍建设、重点学科发展等。国家根据战略规划统一组织实施的卫生健康人才队伍建设、重点学科发展等项目明确为中央与地方共同财政事权,由中央财政和地方财政共同承担支出责任,中央财政根据工作任务量、补助标准、绩效考核情况等因素分配对地方转移支付资金。地方自主实施的能力提升项目明确为地方财政事权,由地方财政承担支出责任。

3. 卫生健康管理事务。卫生健康管理事务主要包括战略规划、综合监管、宣传引导、健康促进、基本药物和短缺药品监测、重大健康危害因素和重大疾病监测、妇幼卫生监测等,按照承担职责的相关职能部门隶属关系分别明确为中央财政事权或地方财政事权,由同级财政承担支出责任。

4. 医疗保障能力建设。医疗保障能力

建设主要包括战略规划、综合监管、宣传引导、经办服务能力提升、信息化建设、人才队伍建设等,按照承担职责的相关职能部门及其所属机构隶属关系分别明确为中央财政事权或地方财政事权,由同级财政承担支出责任。在深化医药卫生体制改革期间,中央财政对地方医疗保障能力建设按规定给予补助。

5. 中医药事业传承与发展。中医药事业传承与发展主要包括中医药临床优势培育、中医药传承与创新、中医药传统知识保护与挖掘、中医药“治未病”技术规范与推广等,明确为中央与地方共同财政事权,由中央财政和地方财政共同承担支出责任,中央财政根据工作任务量、绩效考核情况、地方财力状况等因素分配对地方转移支付资金。

医疗卫生领域其他未列事项,按照改革的总体要求和事项特点具体确定财政事权和支出责任。党中央、国务院明确规定比照享受相关区域政策的地区继续按相关规定执行。中央基本建设支出按国家有关规定执行。军队、国有和集体企事业单位等举办的医疗卫生机构按照现行体制和相关领域改革要求落实经费保障责任。中央与新疆生产建设兵团财政事权和支出责任划分,参照中央与地方划分原则执行;财政支持政策原则上参照新疆维吾尔自治区执行,并适当考虑兵团的特殊因素。

明确为中央财政事权且确需委托地方行使的事项,受委托地方在委托范围内,以委托单位名义行使职权,承担相应的法律责任,并接受委托单位监督。明确为中央与地方共同财政事权的事项中,基本公共卫生服务、计划生育扶助保障等中央制定国家基础标准的事项,地方政府可以在确保国家基础

标准全部落实到位的前提下,在国家基础标准之上合理增加保障内容或提高保障标准,增支部分由地方财政负担。对于医疗救助、卫生健康人才队伍建设、重点学科发展等不易或暂不具备条件统一制定国家基础标准的事项,中央提出原则要求并设立绩效目标,地方据此自主制定本地区标准,中央财政给予适当补助。地方政府制定出台地区标准要充分考虑区域间基本医疗卫生服务的公平性、当地经济社会发展水平和财政承受能力,确保财政可持续。地区标准高于国家基础标准的,需事先按程序报上级备案后执行;地方政府出台涉及重大政策调整等事项的,需事先按程序报中央有关部门备案后执行。

按照保持现有中央与地方财力格局总体稳定的原则,上述改革涉及的中央与地方支出基数划转,按预算管理有关规定办理。

三、配套措施

医疗卫生领域财政事权和支出责任划分是中央与地方财政事权和支出责任划分改革的重要内容,各地区、各部门要高度重视,加强组织领导,密切协调配合,结合实际细化政策措施,精心组织实施,确保改革顺利推进。

(一) 协同推进相关改革

将中央与地方财政事权和支出责任划分改革同深化医药卫生体制改革紧密结合、统筹推进,着重健全城乡居民基本医疗保险稳定可持续的筹资和报销比例调整机制,合理确定政府与个人分担比例,推进公立医院体制机制改革,强化区域卫生规划约束力等,形成两项改革良性互动、协同促进的局面。

(二) 完善省以下分担机制

省级政府要参照本方案的要求,结合省

以下财政体制,合理划分医疗卫生领域省以下各级政府的财政事权和支出责任。要明确省级政府在推进区域内基本公共服务均等化方面的职责,加大对区域内困难地区的转移支付力度。要将适宜由更高一级政府承担的基本医疗卫生服务支出责任上移,避免过多增加基层政府支出压力。

(三) 强化支出责任落实

中央财政和地方财政要按照确定的支出责任合理安排预算,根据“谁使用、谁负责”的原则全面实施绩效管理,保障基本医疗卫生服务的有效提供。对地方政府合理制定保障标准、落实支出责任存在的收支缺口,除符合区域卫生规划的医疗卫生机构基本建设等资本性支出可通过依法发行地方政府债券方式安排外,主要通过上级政府给予的一般性转移支付弥补。中央财政加大对困难地区的均衡性转移支付力度,促进基本公共服务均等化。

(四) 修订完善规章制度

财政部、卫生健康委、医保局、中医药局等部门要根据本方案,在全面系统梳理的基础上,抓紧修订完善具体项目管理办法和转移支付资金管理办法等规章制度,并在今后制修订相关法律、行政法规时,体现医疗卫生领域中央与地方财政事权和支出责任划分有关内容。各地区相关部门要及时推动将地方各级政府间的财政事权和支出责任划分相关制度以地方性法规、政府规章的形式规定,加强法治化、规范化建设,确保行政权力在法律和制度的框架内运行。

四、实施时间

本方案自2019年1月1日起实施。

(摘自国务院网站)

国家药品监督管理局发布 《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》

为贯彻落实中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，加强对接受药品境外临床试验数据工作的指导和规范，国家药品监督管理局组织制定了《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》（以下简称《指导原则》）。7月10日，该指导原则正式对外发布。《指导原则》对接受境外临床试验数据的适用范围、基本原则、完整性要求、数据提交的技术要求以及接受程度均给予明确。

确保数据真实、完整、准确、可溯源

《指导原则》所涉及的境外临床试验数据，包括但不限于申请人通过药品的境内外同步研发在境外获得的创新药临床试验数据。在境外开展仿制药研发，具备完整可评价的生物等效性数据的，也可用于在中国的药品注册申报。

《指导原则》要求，申请人应确保境外临床试验数据真实、完整、准确和可溯源，这是基本原则。其数据的产生过程，应符合国际人用药品注册技术协调会（ICH）药物临床试验质量管理规范（GCP）的相关要求。申请人应确保境外临床试验设计科学，临床试验质量管理体系符合要求，数据统计分析准确、完整。

鉴于临床试验数据的完整性是接受注册申请的基本要求，《指导原则》明确在中国申请注册的产品，应提供境外所有临床试验

数据，不得选择性提供临床试验数据。

数据提交有规矩

《指导原则》对于不同种类数据提交的要求进行了说明。在提交药品注册申请时，应按照《药品注册管理办法》的申报资料要求整理汇总境内外各类临床试验，形成完整的临床试验数据包。提交的数据应该包括生物药剂学、临床药理学、有效性和安全性资料数据。鼓励采用通用技术文件格式（CTD）提交。

数据质量决定接受程度

《指导原则》依据临床试验数据的质量，将接受临床试验数据分为完全接受、部分接受与不接受三种情况。

完全接受的条件包括境外临床试验数据真实可靠，符合ICH GCP和药品注册检查要求；境外临床研究数据支持目标适应症的有效性和安全性评价；不存在影响有效性和安全性的种族敏感性因素。

若数据存在影响有效性和/或安全性的种族敏感性因素，数据外推至中国人群的有效性和安全性评价存在较大的不确定性，则为部分接受。若数据存在重大问题，不能充分支持目标适应症的有效性和安全性评价的，则属于不接受的范围。另外，对于用于危重疾病、罕见病、儿科且缺乏有效治疗手段的药品注册申请，属于“部分接受”情形的，可有条件接受。

接受药品境外临床试验数据的技术指导原则

一、范围

本指导原则适用于指导药品在中华人民共和国境内申报注册时,接受申请人采用境外临床试验数据作为临床评价资料的工作。

本指导原则所涉及的境外临床试验数据,包括但不限于申请人通过创新药的境内外同步研发在境外获得的临床试验数据。在境外开展仿制药研发,具备完整可评价的生物等效性数据的,也可用于注册申请。

二、接受境外临床试验数据的基本原则

申请人应确保境外临床试验数据真实性、完整性、准确性和可溯源性。

境外临床试验数据的产生过程,应符合人用药品注册技术国际协调会议(ICH)临床试验质量管理规范(GCP)的相关要求。

申请人应确保境外临床试验设计科学,临床试验质量管理体系符合要求,数据分析准确、完整。

为确保临床试验设计和数据统计分析科学合理,对于境内外同步研发的且将在中国开展临床试验的药物,申请人在实施关键临床试验之前,可与国家食品药品监督管理局药品审评中心(以下简称药审中心)进行沟通,确保关键临床试验的设计符合中国药品注册的基本技术要求。

三、接受境外临床试验数据的完整性要求

境外临床试验用于中国药品注册申

请的,应提供境外所有临床试验数据,不得选择性提供临床试验数据。保证临床试验数据的完整性是接受注册申请的基本要求。

对于已有境外早期临床试验,后续在境内进行临床研发的,药品注册申请人应对早期临床试验数据评价,具备完整临床试验数据的,经与药审中心沟通交流后,可用于支持后续临床试验。

对于所有临床试验已在境外完成尚未上市的,应提供完整的境外临床试验数据包;已上市的,还应提供安全性、有效性更新数据,方可用于在中国的注册申请。

四、境外临床试验数据的提交情况及基本技术要求

对于境内外同步临床研发的,提交药品注册申请时,应按照《药品注册管理办法》的申报资料要求整理汇总境内外各类临床试验,形成完整的临床试验数据包,方可用于在中国的药品注册申请。

提交境外临床试验数据用于中国药品注册申请的资料,应包括生物药剂学、临床药理学、有效性和安全性资料数据。鼓励药品注册申请人采用通用技术文件格式(CTD)提交。

生物药剂学数据,应提供生物利用度和生物等效性相关的重要体外或体内数据和结果,为剂型确定和临床研发过程中制剂工艺优化提供支持依据和数据衔接。

临床药理学数据,主要包括药代动力学和药效学研究数据。药品注册申请人应从区域和人种等多角度进行种族敏感性分析,

为境外临床试验数据适用于中国人群,及其有效性和安全性评价提供支持。

有效性数据,主要包括境外关键临床试验数据和在中国开展的临床试验数据,既要整体上确证研究药物的有效性,还要分析中国亚组与总体人群的一致性。

安全性数据,包括境内外所有的用于安全性评价的数据,既要分析总体安全性,还要分析中国亚组与总体人群的一致性。

境外临床试验数据应支持有效性和安全性评价,药品注册申请人应考虑符合中国药品注册管理要求,在对完整临床试验数据包分析的基础上,对关键临床试验数据进行评价,以确证研究药物的有效性;遵循ICH关于接受国外临床资料的种族影响因素(E5)要求,分析中国亚组与总体人群的一致性,以支持境外临床试验结果外推至中国人群。

五、境外临床试验数据的可接受性

依据临床试验数据的质量,对临床试验数据接受分为完全接受、部分接受与不接受。

完全接受。境外临床试验数据真实可靠,符合ICH GCP和药品注册检查要求;境外临床研究数据支持目标适应症的有效性

和安全性评价;不存在影响有效性和安全性的种族敏感性因素。

部分接受。境外临床试验数据真实可靠,符合ICH GCP和药品注册检查要求;境外临床研究数据支持目标适应症的有效性和安全性评价,但存在影响有效性和/或安全性的种族敏感性因素。境外临床试验数据外推至中国人群的有效性和安全性评价存在较大的不确定性。药品注册申请人应根据影响因素分析情况,与药审中心进行沟通交流后,有针对性地开展相应临床试验。

不接受。境外临床试验数据在真实性、完整性、准确性和可溯源性方面存在重大问题,境外临床试验数据不能充分支持目标适应症的有效性和安全性评价,药品注册申请人应按照创新药研发思路,在中国开展系统临床试验,以支持在中国的药品注册申请。

对于用于危重疾病、罕见病、儿科且缺乏有效治疗手段的药品注册申请,经评估其境外临床试验数据属于“部分接受”情形的,可采用有条件接受临床试验数据方式,在药品上市后收集进一步的有效性和安全性数据用于评价。

国家药品监督管理局 国家卫生健康委员会 关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告

(2018年第23号)

为贯彻落实《中共中央办公厅国务院办公厅关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字[2017]42号)、

《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44号),提高创新药上市审批效率,科学简化审批程序,现将有

关事宜公告如下：

一、进一步落实药品优先审评审批工作机制，对防治严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病以及罕见病药品，国家食品药品监督管理总局药品审评中心（以下简称药审中心）建立与申请人之间的沟通交流机制，加强对药品研发的指导，对纳入优先审评审批范围的注册申请，审评、检查、审批等各环节优先配置资源，加快审评审批。

二、对于境外已上市的防治严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病以及罕见病药品，进口药品注册申请人经研究认为不存在人种差异的，可以提交境外取得的临床试验数据直接申报药品上市注册申请。对于本公告发布前已受理并提出减免临床试验的上述进口药品临床试验申请，符合《药品注册管理办法》及相关文件要求的，可以直接批准进口。

三、基于产品安全性风险控制需要开展药品检验工作。药品临床试验申请受理后，药审中心经评估认为需要检验的，提出检验要求，通知申请人在规定时间内自行或委托检验机构对临床试验样品出具检验报告；药审中心经评估认为无需检验的，不再通知开展检验工作。2017年12月1日前受理的药品临床试验申请，药审中心经评估认

附件：

为无需检验的，通知相关检验机构终止检验并继续审评审批工作。检验机构已作出不符合规定的检验结论的，药审中心不批准其临床试验申请。

四、取消进口药品再注册核档程序，进口药品再注册申请受理后，全部资料转交药审中心审评审批。对于本公告发布前已受理的进口药品再注册申请，包括进口再注册核档意见为无需质量标准复核的注册申请，统一转入药审中心进行审评审批。将目前由国家药品监督管理局作出的各类临时进口行政审批决定，调整为由药审中心以国家药品监督管理局名义作出。

五、对《进口药品注册证》和《医药产品注册证》实施新的编号规则，进口药品再注册及补充申请获得批准后，不再重新编号（具体编号规则见附件）。

六、本公告自发布之日起实施。本公告中未涉及的事项，仍按照现有规定执行。

特此公告。

附件：进口药品批准证明文件编号规则

国家药品监督管理局
国家卫生健康委员会
2018年5月17日

进口药品批准证明文件编号规则

一、进口药品再注册批准后，原注册证收回注销，核发新的《进口药品注册证》或《医药产品注册证》（以下简称核发新证）。其注册证号保持原注册证号，不再

重新编号，如原注册证仍在有效期内的，新注册证有效期自原注册证有效期截止之日起5年有效；如原注册证已到期，新注册证有效期为自批准之日起5年有效。每

个注册证仅刊载1个规格,可刊载多个包装规格。

二、进口药品分包装用大包装再注册批准后,原注册证收回注销,核发新证。其注册证号保持原注册证号,不再重新编号,注册证有效期与小包装规格的注册证有效期相同。并在备注项注明专供国内药品生产企业分包装用的内容。

三、改变生产厂地址(生产厂实际生产地址变更)的补充申请批准后,原注册证收回注销,核发新证。其注册证号保持原注册证号,不再重新编号,如原注册证仍在有效期内的,新注册证有效期自原注册证有效期截止之日起5年有效;如原注册证已到期,新注册证有效期为自批准之日起5年有效。

四、对于增加规格的补充申请批准后,核发新证。其注册证号按批准时所在年份的顺序重新编号,注册证有效期与原规格的注册证有效期相同。

五、分包装用大包装规格的补充申请批准后,核发新证。其注册证号按批准时所在年份的顺序重新编号,注册证有效期限仍为原包装规格注册证的有效期限。在备注项注明专供国内药品生产企业分包装用的内容。

六、变更公司和生产厂名称、地址名称(生产厂实际生产地址不变)、变更(包括增加或减少)包装规格以及变更药品名称等的补充申请批准后,原注册证收回注销,核发新证。其注册证号保持原注册证号,不再重新编号,注册证有效期限仍为原注册证的有效期限。

七、其他由国家药品监督管理局审批的补充申请事项,一律以《药品补充申请批件》的形式批准,不核发新证。

八、进口药品在中国国内分包装的补充申请(非首次申请)批准后,以《药品补充申请批件》的形式批准,药品批准文号保持原药品批准文号。

国家药品监督管理局关于进一步加强机构改革期间药品医疗器械化妆品监管工作的通知

国药监[2018]19号

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:

按照党中央、国务院有关机构改革的部署要求,国家药品监督管理局已组建,地方机构改革即将开始。为确保机构改革期间药品、医疗器械和化妆品监管工作平稳有序,切实保障人民群众健康权益,现将有关要求通知如下:

一、深刻认识机构改革的重要意义,全力保证药品、医疗器械和化妆品监管工作连续稳定

深化党和国家机构改革,是深入贯彻落实党的十九大精神的重大举措,是推进国家治理体系和治理能力现代化的重要任务。各级药品监管部门要从政治和全局的高度,充分认识机构改革的必要性和重要性,切实

把思想认识统一到党中央的决策部署上来,自觉增强“四个意识”,坚定“四个自信”,坚决维护以习近平同志为核心的党中央权威和集中统一领导,不折不扣贯彻落实党中央决策部署。机构改革期间,各级药品监管部门要切实做到思想不乱、队伍不散、工作不断、干劲不减,按照各级党委政府的统一部署安排,平稳有序落实好药品、医疗器械和化妆品监管职能,理顺职责关系,保障工作正常运转。

二、继续依法、有序做好各项行政许可工作

机构职能调整到位前,凡涉及药品、医疗器械和化妆品的行政许可、监督检查、检验检测、稽查执法、投诉举报、信息公开等工作,在新规定出台前继续按照原规定执行办理。现行药品、医疗器械和化妆品行政许可的申请、受理、核查、审批等流程,以及证书格式、文书格式、业务印章等暂不改变。行政许可工作要严格按程序、标准和工作时限进行,确保工作质量,严把准入关,同时维护和保障好相对人合法权益。

三、持续深化药品医疗器械审评审批制度改革

各级药品监管部门要继续深入贯彻落实《中共中央办公厅国务院办公厅关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字[2017]42号),将改革进行到底。各地要按照年初既定的工作部署,不断完善改革配套政策措施,进一步鼓励企业研发创新,进一步提高审评审批质量和效率,满足公众的健康需求。加快建立现代化的审评检查体系,推进建立药品医疗器械品种档案、仿制药质量和疗效一致性评价等各项改革重点任务落实,兼顾效

率和质量,推动药品医疗器械产业高质量发展。

进一步规范国产第二类医疗器械审评审批工作,对本行政区域第一类医疗器械备案工作加强指导,严格按照要求完成医疗器械注册体系现场核查工作。坚持风险管理理念,强化强制性标准执行,严格执行医疗器械分类规则和命名规则,做好新分类目录的实施工作。

四、加强药品、医疗器械和化妆品生产、流通和使用环节监管

各级药品监管部门要按照“四个最严”要求,坚持问题导向,强化日常监管,重点检查企业责任落实情况、生产经营质量管理规范的实施情况,落实企业主体责任。

(一) 加强风险排查及时消除隐患。各地要统筹药品、医疗器械和化妆品检查力量,扩大检查覆盖面,督促企业生产经营持续合规。要提高抽检的针对性,按要求及时对不合格药品、医疗器械和化妆品采取相应的风险控制措施,对涉事企业或单位组织依法查处。继续做好药品、医疗器械和化妆品不良反应(事件)监测、调查、核实和评价等工作,组织对药品、医疗器械和化妆品生产企业不良反应(事件)监测开展情况进行检查,对出现聚集性不良反应信号,提示可能存在质量问题的,要及时采取有效措施控制风险。

(二) 紧盯药品、医疗器械生产环节突出问题,切实加强高风险药品监管。重点打击药品、医疗器械和化妆品生产环节不按照规定组织生产、擅自降低生产标准和条件、非法添加等行为。重点强化中药饮片生产环节质量监管和特殊药品、疫苗、血液制品生产经营环节监管,对疫苗、血液制品生产

企业要进行全覆盖检查。开展中药饮片生产经营环节专项整治,继续保持药品流通环节专项整治工作的连续性。加强无菌和植入性医疗器械生产、流通和使用环节监督检查,切实加强高风险重点产品监管。对批签发、国家抽验、不良反应(事件)监测和投诉举报等收集到的质量安全风险信号,要立即组织飞行检查,及时发现问题,排除隐患,控制风险,严守安全底线。

要严格按照有关规定和技术指导原则进行药品说明书备案。同时,各级药品监管部门要加强对药品生产企业药品说明书的检查,对违反有关规定的,及时予以纠正。

(三) 加强对药品、医疗器械流通环节秩序的日常监管。严格按照药品、医疗器械经营质量管理规范对药品、医疗器械经营企业进行检查,尤其要对药品、医疗器械无证经营、非法渠道进货、不按照规定条件储存运输药品、货账票证款不一致、记录作假的行为和采购销售使用不合格中药饮片行为进行重点检查。要对零售药店违规促销、药师不在岗销售处方药的行为进行严肃整治。

(四) 强化薄弱环节和高风险区域日常监管。要加强对中药材和中药饮片销售单位相对集中的区域、城乡相结合部和农村地区、化妆品专业批发市场等监管薄弱环节和区域的药品、医疗器械、化妆品质量的监督检查,切实做好药品、医疗器械网络销售和交易监测信息的处置工作,规范药品、医疗器械网络销售行为。

(五) 对药品、医疗器械和化妆品违法案件严格查处,震慑不法。要以查办大案要案为重点,始终保持严惩重处的高压态势。

药品领域重点打击药品经营企业从非法途径购进药品,药品生产企业不按批准的处方工艺生产药品等违法行为。化妆品领域重点打击化妆品非法添加药物成分、生产未经批准特殊用途化妆品等违法行为;医疗器械领域重点打击流通环节违法经营注射用透明质酸钠、避孕套、隐形眼镜等违法行为。将企业的广告宣传推销行为纳入日常监管,进一步加强对生产企业的监督检查力度,探索建立信用机制,对不良信用记录的,纳入联合惩戒名单,联合相关部门实施联合惩戒措施。

要高度重视投诉举报工作,及时核查投诉举报线索,对发现的违法违规行及时查处,涉刑线索及时通报公安机关。

五、密切关注和正确引导药品、医疗器械和化妆品质量安全舆情

机构改革期间,各级药品监管部门要强化舆情监测和研判,积极回应社会关切,妥善处置热点问题和舆情事件。加大政务信息公开力度,及时公开监管执法信息,及时曝光违法行为,不断提高监管透明度。

六、恪尽职守,履职尽责,保障机构改革顺利进行

各级药品监管部门要加强组织领导,强化统筹协调,将职责调整与日常工作无缝衔接,切实依法行政、履职尽责,确保人民群众健康权益。要支持各级地方人民政府切实履行药品、医疗器械和化妆品安全管理责任,遇到重大问题及时上报。确保机构改革期间各地药品、医疗器械和化妆品不发生系统性、区域性安全事件,为机构改革创造良好环境。

国家药品监督管理局

2018年6月1日

国家药品监督管理局发布2017年医疗器械不良事件监测年度报告

近日,国家药品监督管理局发布了2017年医疗器械不良事件监测年度报告,报告包括医疗器械不良事件监测工作进展、医疗器械不良事件报告总体情况、医疗器械不良事件报告统计分析、2017年重点监测工作开展情况、医疗器械警戒快讯发布情况和报告质量评估工作等内容。报告比较全面地反映了2017年我国医疗器械不良事件监测工作情况。

总体来说,2017年全国医疗器械不良事件报告工作呈良好发展态势,报告数量持续增长,已超过37万份,平均百万人口报告数已达282份。其中,使用单位上报326,622份,占总报告数的86.83%;生产企业上报8655份,占总报告数的2.30%;经营企业上报40,754份,占总报告数的10.83%;还有120

份报告来自于个人,占总报告数的0.03%。涉及Ⅲ类医疗器械的报告154,192份,占总报告数的40.99%;涉及Ⅱ类医疗器械的报告181,175份,占总报告数的48.16%;涉及Ⅰ类医疗器械的报告25,555份,占总报告数的6.79%;部分报告涉及的器械管理类别不详,共15,235份,占总报告数的4.05%。

2017年,全国共设立重点监测哨点1431家,开展各种形式的调研990次,组织培训会议143次,召开专家咨询会97次,主动收集监测数据229万余条。此外,国家药品不良反应监测中心共发布6期《医疗器械警戒快讯》,包括生物可吸收性血管支架系统、植入式心脏复律除颤器等32条产品安全性信息。

医疗器械不良事件监测小贴士

1. 医疗器械:是指直接或者间接用于人体的仪器、设备、器具、体外诊断试剂及校准物、材料以及其他类似或者相关的物品,包括所需要的计算机软件;其效用主要通过物理等方式获得,不是通过药理学、免疫学或者代谢的方式获得,或者虽然有这些方式参与但是只起辅助作用;其目的是:

- (1) 疾病的诊断、预防、监护、治疗或者缓解;
- (2) 损伤的诊断、监护、治疗、缓解或者功能补偿;
- (3) 生理结构或者生理过程的检验、替

代、调节或者支持;

- (4) 生命的支持或者维持;
- (5) 妊娠控制;
- (6) 通过对来自人体的样本进行检查,为医疗或者诊断目的提供信息。

2. 医疗器械不良事件:指获准注册或已备案、质量合格的医疗器械,在正常使用情况下发生的,导致或可能导致人体伤害的各种有害事件。

根据医疗器械不良事件的危害程度和发生的原因,医疗器械生产企业必要时应当采取警示、检查、修理、重新标签、修改说明

书、软件升级、替换、收回、销毁等控制措施。

目前,我国医疗器械不良事件监测按照“可疑即报”原则收集报告,即为可疑医疗器械不良事件报告。

3. 医疗器械不良事件监测:是指对医疗器械不良事件的发现、报告、调查、评价和控制的过程。

4. 严重医疗器械不良事件:指有下列情况之一者:

(1) 导致死亡;

(2) 危及生命;

(3) 导致机体功能的永久性伤害或者机体结构的永久性损伤;

(4) 必须采取医疗措施才能避免上述永久性伤害或者损伤;

(5) 由于医疗器械故障、可用性问题可能导致上述所列情况的。

5. 死亡可疑不良事件报告:指患者最终结果为死亡的可疑医疗器械不良事件报告。不表示患者的死亡与使用医疗器械有明确的关联性。

6. 医疗器械不良事件与质量事故、医疗事故的区别

(1) 医疗器械不良事件主要是由于产品的设计缺陷、已经注册审核的使用说明书不准确或不充分等原因造成的,但其产品的质量是合格的。

(2) 医疗器械质量事故主要是指其质量不符合产品技术要求等规定造成的事故。

(3) 医疗事故是指医疗机构及其医务人员在医疗活动中,违反医疗卫生管理法律、行政法规、部门规章和诊疗护理规范、常规,过失造成患者人身损害的事故(摘自原卫生部《医疗事故处理条例》)。

商务部发布《2017年药品流通行业运行统计分析报告》

6月21日,商务部发布《2017年药品流通行业运行统计分析报告》(以下简称《报告》),对我国药品流通行业整体规模、企业销售、所有制结构、物流配送、医药电商运营、企业上市等情况以及行业运行特点进行了分析,对发展趋势进行了预测。

《报告》显示,随着医药卫生体制改革的不断深入,药品流通行业积极顺应政策导向,呈现增长平稳、结构优化、质量升级的发展态势。2017年全国七大类医药商品销售总额20016亿元,扣除不可比因素同比增长8.4%,增速同比下降2.0个百分点。其中,药品零售市场4003亿元,扣除不可比因素同比增长9.0%,增速同比下降0.5

个百分点。

《报告》指出,2017年药品批发企业销售增长有所放缓,药品零售企业连锁率进一步提高,医药电商开启资源整合的平台化发展之路,医药物流市场竞争明显加剧。

《报告》预测,2018年药品流通市场销售规模将保持稳步增长,行业结构将加速调整分化,资本将成为改变行业格局的重要力量。同时,医药电商发展模式日新月异,智慧供应链服务水平不断提升,专业化服务成为药品零售企业核心竞争力,药品流通行业和企业软实力日益增强。

今年是商务部连续第8年发布年度药品流通行业运行统计分析报告。

国家卫生健康委员会办公厅、国家中医药管理局 办公室、中央军委后勤保障部办公厅关于印发 医疗机构处方审核规范的通知

(国卫办医发〔2018〕14号)

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团
卫生计生委、中医药管理局,解放军各大单
位后勤部门:

为规范医疗机构处方审核工作,促进临
床合理用药,保障患者用药安全,国家卫生
健康委员会等3部门联合制定了《医疗机构

处方审核规范》。现印发你们,请遵照执行。

国家卫生健康委员会办公厅
国家中医药管理局办公室
中央军委后勤保障部办公厅
2018年6月29日

附件:

医疗机构处方审核规范

第一章 总 则

第一条 为规范医疗机构处方审核工作,促进合理用药,保障患者用药安全,根据《中华人民共和国药品管理法》《医疗机构药事管理规定》《处方管理办法》《医院处方点评管理规范(试行)》等有关法律法规、规章制度,制定本规范。

第二条 处方审核是指药学专业技术人员运用专业知识与实践技能,根据相关法律法规、规章制度与技术规范等,对医师在诊疗活动中为患者开具的处方,进行合法性、规范性和适宜性审核,并作出是否同意调配发药决定的药学技术服务。

审核的处方包括纸质处方、电子处方和

医疗机构病区用药医嘱单。

第三条 二级以上医院、妇幼保健院和专科疾病防治机构应当按照本规范执行,其他医疗机构参照执行。

第二章 基本要求

第四条 所有处方均应当经审核通过后方可进入划价收费和调配环节,未经审核通过的处方不得收费和调配。

第五条 从事处方审核的药学专业技术人员(以下简称药师)应当满足以下条件:

(一) 取得药师及以上药学专业技术职务任职资格。

(二) 具有3年及以上门急诊或病区处方调剂工作经验,接受过处方审核相应岗位

的专业知识培训并考核合格。

第六条 药师是处方审核工作的第一责任人。药师应当对处方各项内容进行逐一审核。医疗机构可以通过相关信息系统辅助药师开展处方审核。对信息系统筛选出的不合理处方及信息系统不能审核的部分,应当由药师进行人工审核。

第七条 经药师审核后,认为存在用药不适宜时,应当告知处方医师,建议其修改或者重新开具处方;药师发现不合理用药,处方医师不同意修改时,药师应当作好记录并纳入处方点评;药师发现严重不合理用药或者用药错误时,应当拒绝调配,及时告知处方医师并记录,按照有关规定报告。

第八条 医疗机构应当积极推进处方审核信息化,通过信息系统为处方审核提供必要的信息,如电子处方,以及医学相关检查、检验学资料、现病史、既往史、用药史、过敏史等电子病历信息。信息系统内置审方规则应当由医疗机构制定或经医疗机构审核确认,并有明确的临床用药依据来源。

第九条 医疗机构应当制定信息系统相关的安全保密制度,防止药品、患者用药等信息泄露,做好相应的信息系统故障应急预案。

第三章 审核依据和流程

第十条 处方审核常用临床用药依据:国家药品管理相关法律法规和规范性文件,临床诊疗规范、指南,临床路径,药品说明书,国家处方集等。

第十一条 医疗机构可以结合实际,由药事管理与药物治疗学委员会充分考虑

患者用药安全性、有效性、经济性、依从性等综合因素,参考专业学(协)会及临床专家认可的临床规范、指南等,制订适合本机构的临床用药规范、指南,为处方审核提供依据。

第十二条 处方审核流程:

(一) 药师接收待审核处方,对处方进行合法性、规范性、适宜性审核。

(二) 若经审核判定为合理处方,药师在纸质处方上手写签名(或加盖专用印章)、在电子处方上进行电子签名,处方经药师签名后进入收费和调配环节。

(三) 若经审核判定为不合理处方,由药师负责联系处方医师,请其确认或重新开具处方,并再次进入处方审核流程。

第四章 审核内容

第十三条 合法性审核。

(一) 处方开具人是否根据《执业医师法》取得医师资格,并执业注册。

(二) 处方开具时,处方医师是否根据《处方管理办法》在执业地点取得处方权。

(三) 麻醉药品、第一类精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、抗菌药物等药品处方,是否由具有相应处方权的医师开具。

第十四条 规范性审核。

(一) 处方是否符合规定的标准和格式,处方医师签名或加盖的专用签章有无备案,电子处方是否有处方医师的电子签名。

(二) 处方前记、正文和后记是否符合《处方管理办法》等有关规定,文字是否正确、清晰、完整。

(三) 条目是否规范。

1. 年龄应当为实足年龄,新生儿、婴幼

儿应当写日、月龄,必要时注明体重;

2. 中药饮片、中药注射剂要单独开具处方;

3. 开具西药、中成药处方,每一种药品应当另起一行,每张处方不得超过5种药品;

4. 药品名称应当使用经药品监督管理部门批准并公布的药品通用名称、新活性化合物的专利药品名称和复方制剂药品名称,或使用由原卫生部公布的药品习惯名称;医院制剂应当使用药品监督管理部门正式批准的名称;

5. 药品剂量、规格、用法、用量准确清楚,符合《处方管理办法》规定,不得使用“遵医嘱”“自用”等含糊不清字句;

6. 普通药品处方量及处方效期符合《处方管理办法》的规定,抗菌药物、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、易制毒化学品等的使用符合相关管理规定;

7. 中药饮片、中成药的处方书写应当符合《中药处方格式及书写规范》。

第十五条 适宜性审核。

(一) 西药及中成药处方,应当审核以下项目:

1. 处方用药与诊断是否相符;
2. 规定必须做皮试的药品,是否注明过敏试验及结果的判定;
3. 处方剂量、用法是否正确,单次处方总量是否符合规定;
4. 选用剂型与给药途径是否适宜;
5. 是否有重复给药和相互作用情况,包括西药、中成药、中成药与西药、中成药与中药饮片之间是否存在重复给药和有临床意义的相互作用;

6. 是否存在配伍禁忌;

7. 是否有用药禁忌:儿童、老年人、孕妇及哺乳期妇女、脏器功能不全患者用药是否有禁忌使用的药物,患者用药是否有食物及药物过敏史禁忌证、诊断禁忌证、疾病史禁忌证与性别禁忌证;

8. 溶媒的选择、用法用量是否适宜,静脉输注的药品给药速度是否适宜;

9. 是否存在其他用药不适宜情况。

(二) 中药饮片处方,应当审核以下项目:

1. 中药饮片处方用药与中医诊断(病名和证型)是否相符;
2. 饮片的名称、炮制品选用是否正确,煎法、用法、脚注等是否完整、准确;
3. 毒麻贵细饮片是否按规定开方;
4. 特殊人群如儿童、老年人、孕妇及哺乳期妇女、脏器功能不全患者用药是否有禁忌使用的药物;
5. 是否存在其他用药不适宜情况。

第五章 审核质量管理

第十六条 处方审核质量管理以自我监测评价为主,以行政部门干预评价为辅。

医疗机构应当在医院药事管理与药物治疗学委员会(组)和医疗质量管理委员会领导下设立处方审核质量管理小组或指定专(兼)职人员,定期对机构内处方审核质量开展监测与评价,包括对信息系统审核的处方进行抽查,发现问题及时改进。

县级以上卫生健康行政部门(含中医药主管部门)可以组织或委托第三方对其核发《医疗机构执业许可证》的医疗机构处方审核质量进行检查评价。

第十七条 开展处方审核应当满足以下必备条件:

- (一) 配备适宜的处方审核人员;
- (二) 处方审核人员符合本规范第五条要求;
- (三) 具备处方审核场所;
- (四) 配备相应的处方审核工具,鼓励医疗机构建立处方审核信息系统;
- (五) 制订本机构的处方审核规范与制度。

第十八条 建立并实施处方审核全过程质量管理机制。

(一) 审核过程追溯机制:医疗机构应当保证处方审核的全过程可以追溯,特别是针对关键流程的处理应当保存相应的记录。

(二) 审核反馈机制:建立不合理处方的反馈机制,并有相应的记录。

(三) 审核质量改进机制:针对处方审核,建立质量改进机制,并有相应的措施与记录。

第十九条 建立处方审核质量监测指标体系,对处方审核的数量、质量、效率和效果等进行评价。至少包括处方审核率、处方干预率、处方合理率等。

第六章 培 训

第二十条 医疗机构应当组织对从事处方审核的药师进行定期培训和考核。培训内容应当包括:

(一) 相关法律、法规、政策,职业道德,工作制度和岗位职责,本岗位的特殊要求及操作规程等;

(二) 药学基本理论、基本知识和基本技能;从事中药处方审核的药师,还应当培训中医药基本理论、基本知识和基本技能;

(三) 其他培训,如参与临床药物治疗、查房、会诊、疑难危重病例、死亡病例讨论以及临床疾病诊疗知识培训,参加院内、外举办的相关会议、学术论坛及培训班等。

第二十一条 负责处方审核的药师应当接受继续教育,不断更新、补充、拓展知识和能力,提高处方审核水平。

第七章 附 则

第二十二条 不合理处方包括不规范处方、用药不适宜处方及超常处方。

第二十三条 本规范自印发之日起施行。

(上接第4页)

2.8 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。

2.9 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。

国家药品监督管理局 关于修订柴胡注射液说明书的公告

(2018年第26号)

根据药品不良反应监测和安全性评价结果,为进一步保障公众用药安全,国家药品监督管理局决定对柴胡注射液说明书增加警示语,并对[不良反应][禁忌][注意事项]等项进行修订。

一、应增加警示语,内容应包括:

本品不良反应包括过敏性休克,应在有抢救条件的医疗机构使用,使用者应接受过过敏性休克抢救培训,用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。

二、[不良反应]项应增加以下内容:

过敏反应:皮肤潮红或苍白、皮疹、瘙痒、呼吸困难、心悸、紫绀、血压下降、过敏性休克、过敏样反应等。

全身性反应:畏寒、寒战、发热、疼痛、乏力等。

皮肤及其附件:可表现多种皮疹,以荨麻疹、皮炎伴瘙痒为主。

呼吸系统:憋气、呼吸急促、呼吸困难等。

心血管系统:心悸、胸闷、紫绀、血压下降等。

神经精神系统:头晕、头痛、麻木、眩晕、晕厥、抽搐、意识模糊等。

消化系统:口干、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。

用药部位:疼痛、皮疹、瘙痒、局部红肿硬结等。

三、[禁忌]项应当包括:

1. 对本品或含有柴胡制剂及成份中所列辅料过敏或有严重不良反应病史者禁用。

2. 儿童禁用。

四、[注意事项]项应当包括:

1. 本品不良反应包括过敏性休克,应在有抢救条件的医疗机构使用,使用者应接受过过敏性休克抢救培训,用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。

2. 严格按照药品说明书规定的功能主治使用,禁止超功能主治用药。

3. 本品为退热解表药,无发热者不宜。

4. 严格按照药品说明书推荐的用法用量使用,尤其注意不超剂量、不长期连续用药。

5. 用药前应仔细询问患者情况、用药史和过敏史。有药物过敏史或过敏体质者慎用。

6. 有家族过敏史者慎用。

7. 本品保存不当可能会影响药品质

量,用药前应认真检查本品,发现药液出现浑浊、沉淀、变色、结晶等药物性状改变以及瓶身有漏气、裂纹等现象时,均不得使用。

8. 严禁混合配伍,谨慎联合用药。本品应单独使用,禁忌与其他药品混合配伍使用。

9. 对老人、孕妇、肝肾功能异常患者等

特殊人群和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用,加强监测。

10. 加强用药监护。用药过程中,应密切观察用药反应,特别是开始30分钟。发现异常,立即停药,采用积极救治措施,救治患者。

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

国家药品监督管理局 关于修订天麻素注射剂说明书的公告

(2018年第35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,国家药品监督管理局决定对天麻素注射剂(包括天麻素注射液、注射用天麻素)说明书[不良反应]、[注意事项]和[儿童用药]项进行修订。

一、[不良反应]项应当包括:

消化系统损害:恶心、呕吐、口干、胃不适、反酸、腹痛、腹泻、腹胀、胃肠功能紊乱、肝功能异常、肝酶升高、便秘。

皮肤及其附件损害:皮疹、荨麻疹、斑丘疹、皮炎、瘙痒、多汗。

神经系统损害:头晕、头痛、头昏、麻木、抽搐、震颤、四肢抖动。

精神障碍:嗜睡、失眠、烦躁、精神障碍、食欲不振。

全身性损害:寒战、胸闷、发热、高热、畏寒、乏力、苍白、水肿。

心血管系统损害:心悸、心动过速、高血压、低血压、心律失常、紫绀。

血管损害和出凝血障碍:潮红、静脉炎、血小板减少、非特异性出血。

免疫功能紊乱和感染:过敏反应、过敏样反应、输液反应、过敏性休克、面部水肿。

呼吸系统损害:呼吸困难、呼吸急促、咳嗽、鼻干、咽喉不适。

用药部位损害:注射部位疼痛、注射部位皮疹、注射部位瘙痒、注射部位反应、注射部位静脉炎。

视觉损害:视力异常、眼异常、眼痛、眼不适。

其他:耳鸣、肌痛、腰痛、排尿困难、白细胞减少。

二、[注意事项]项应当包括:

1. 严格掌握用法用量,按照药品说明书要求的给药途径给药。

2. 用药前应仔细询问患者用药史和过敏史,过敏体质患者慎用。

3. 本品不良反应包括过敏性休克,应在有抢救条件的医疗机构使用,用药后出现过敏反应或其他严重不良反应应立即停药并及时救治。

4. 使用本品期间,如出现任何不良事

件和/或不良反应,请咨询医生。如同时使用其他药品,请告知医生。

5. 当药品性状发生改变时禁止使用。

三、[儿童用药]项修订为:

未进行儿童用药有效性和安全性研究,

儿童慎用。

(注:说明书其他内容如与上述修订要求不一致的,应当一并进行修订。)

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

国家药品监督管理局关于修订清开灵注射剂和注射用益气复脉(冻干)说明书的公告

(2018年第42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,国家药品监督管理局决定对清开灵注射剂〔清开灵注射液、注射用清开灵(冻干)〕和注射用益气复脉(冻干)说明书增加警示语,并对[不良反应]、[禁忌]和[注意事项]项进行修订。

清开灵注射剂说明书修订要求

一、应增加警示语,内容包括:

本品不良反应包括过敏性休克,应在有抢救条件的医疗机构使用,使用者应接受过过敏性休克抢救培训,用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。

二、[不良反应]项应当包括:

过敏反应:皮肤潮红或苍白、皮疹、瘙痒、呼吸困难、心悸、紫绀、血压下降、喉头水肿、过敏性休克等。

全身性反应:畏寒、寒战、发热、高热、疼痛、乏力、多汗、水肿、颤抖等。

呼吸系统:鼻塞、喷嚏、流涕、咽喉不适、咳嗽、喘憋、呼吸急促、呼吸困难等。

心血管系统:心悸、胸闷、胸痛、紫绀、血压下降或升高、心律失常等。

消化系统:恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻等。

神经精神系统:眩晕、头痛、烦躁、抽搐、惊厥、晕厥、震颤、意识模糊、昏迷、口舌或(及)肢体麻木、嗜睡、失眠等。

皮肤及其附件:皮肤发红、瘙痒、皮疹、斑丘疹、红斑疹、荨麻疹、局部肿胀等。

血管损害和出凝血障碍:黏膜充血、紫癜、静脉炎等。

用药部位:疼痛、红肿、皮疹、瘙痒等。

其他:面部不适、耳鸣、流泪异常、视觉异常、眼充血、肌痛、肢体疼痛、疱疹、低血钾症、血尿等。

三、[禁忌]项应当包括:

1. 对本品或胆酸、珍珠母(粉)、猪去氧胆酸、栀子、水牛角(粉)、板蓝根、黄芩苷、金银花制剂及成份中所列辅料过敏或有严重不良反应病史者禁用。

2. 新生儿、婴幼儿、孕妇禁用。

3. 过敏体质者禁用。

4. 有家族过敏史者禁用。

5. 有低钾血症包括与低钾血相关的周期性麻痹病史者禁用。

四、[注意事项]项应当包括：

1. 本品不良反应包括过敏性休克，应在有抢救条件的医疗机构使用，使用者应接受过过敏性休克抢救培训，用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。

2. 严格按照药品说明书规定的功能主治使用，禁止超功能主治用药。

3. 严格按照药品说明书推荐用法用量使用，尤其注意不超剂量、过快滴注和长期连续用药。

4. 本品保存不当可能会影响药品质量，用药前和配制后及使用过程中应认真检查本品及滴注液，发现药液出现浑浊、沉淀、变色、结晶等药物性状改变以及瓶身有漏气、裂纹等现象时，均不得使用。

5. 严禁混合配伍，谨慎联合用药。本品应单独使用，禁忌与其他药品混合配伍使用。如确需要联合使用其他药品时，应谨慎考虑与本品的间隔时间以及药物相互作用等问题，输注两种药物之间须以适量稀释液对输液管道进行冲洗。

6. 用药前应仔细询问患者用药史和过敏史。虚寒体质者、使用洋地黄治疗者、严重心脏疾患者、肝肾功能异常者、老人、哺乳期妇女等特殊人群以及初次使用中药注射剂的患者应慎重使用并加强监测。

7. 加强用药监护。用药过程中，应密切观察用药反应，特别是开始30分钟。发现异常，立即停药，采用积极救治措施，救治患者。

注射用益气复脉(冻干)说明书修订要求

一、应增加警示语，内容应包括：

本品不良反应包括过敏性休克，应在有抢救条件的医疗机构使用，使用者应接受过

过敏性休克抢救培训，用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。

二、[不良反应]项应当：

删除原说明书[不良反应]项下“3。”相关内容，并增加以下内容：

3. 上市后监测数据显示本品可见以下不良反应：

过敏反应：皮肤潮红、皮疹、瘙痒、呼吸困难、心悸、紫绀、血压下降、过敏样反应、过敏性休克等。

全身性反应：寒战、发热、畏寒、发冷、颤抖等。

呼吸系统：呼吸急促、憋气等。

心血管系统：心悸、胸闷、血压升高、心动过速等。

消化系统：恶心、呕吐、口干等。

神经精神系统：头晕、头痛、震颤、烦躁、局部麻木等。

皮肤反应：皮疹、瘙痒、多汗、局部反应等。

用药部位：疼痛、注射部位反应、静脉炎等。

其他：疼痛、乏力、视力异常、月经紊乱等。

三、[禁忌]项应增加以下内容：

对本品或含有红参、麦冬、五味子制剂及成份中所列辅料过敏或有严重不良反应病史者禁用。

四、[注意事项]项应当：

删除原说明书[注意事项]项下“3。”相关内容，并增加以下内容：

1. 本品不良反应包括过敏性休克，应在有抢救条件的医疗机构使用，使用者应接受过过敏性休克抢救培训，用药后出现过敏

反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。

2. 严格按照药品说明书规定的功能主治使用,禁止超功能主治用药。

3. 严格按照药品说明书用法用量使用,尤其注意不超剂量、过快滴注和长期连续用药。

4. 严禁混合配伍,谨慎联合用药。本品应单独使用,禁忌与其他药品混合配伍使用。如确需要联合使用其他药品时,应谨慎考虑与本品的间隔时间以及药物相互作用等问题,输注两种药物之间须以适量稀释液对输液管道进行冲洗。

5. 用药前应仔细询问过敏史,对过敏体质者禁用。

6. 高龄老人和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用,加强监测。

7. 加强用药监护。用药过程中,应密切观察用药反应,特别是开始30分钟。发现异常,立即停药,采用积极救治措施,救治患者。

8. 本品有血压升高反应,使用本品时需关注血压变化。

9. 本品不宜与藜芦、五灵脂及其制剂同用。

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

美国警告拉莫三嗪严重的免疫系统反应风险

美国食品和药物管理局(FDA)2018年4月25日发布消息,警告用于治疗癫痫和双相情感障碍的拉莫三嗪可引起罕见但是非常严重的免疫系统反应,即噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)。该反应可过度激活人体的抗感染免疫系统并引起整个机体的炎症,如果该反应没有被及时诊断和治疗,可导致患者住院治疗和死亡。因此,FDA正要求生产企业将关于该风险的一项新警告加入到拉莫三嗪的药品标签处方信息中。

拉莫三嗪被用于单独或与其他药物联合使用治疗2岁及以上患者的癫痫,也可用于双相情感障碍患者的维持治疗,以帮助延迟例如抑郁、轻度躁狂或躁狂等情感性疾患的发生。在未向处方医生咨询就停止使用拉莫三嗪可导致不受控制的癫痫发作,引起新的或加重的心理健康问题。拉莫三嗪

在美国市场已被批准上市24年,目前以仿制药在上市,商品名为“Lamictal”。噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)是由免疫系统引起的不受控制的反应,其典型的临床表现为持续发热,通常高于38.3℃,并可导致血细胞和全身器官例如肝、肾和肺的严重问题。

医务人员应了解快速的鉴别和早期治疗对改善HLH的预后和降低死亡非常重要。HLH诊断是非常复杂的,因为早期的症状和体征例如发热和皮疹是非特异性的,HLH也可与其他严重的免疫相关不良反应例如嗜酸性粒细胞增多症及全身症状的药物反应(DRESS)相混淆。

医生应对有快速发热或皮疹的患者进行评估,如果怀疑为HLH或其他严重的免疫相关不良反应,且这些症状和体征是其他病因无法确认引起的,应中止拉莫三嗪的治

疗。如果患者在拉莫三嗪的治疗过程中,出现了HLH的症状和体征,建议其尽快就诊。如果患者有下述8个症状或体征中的至少5个:发热和皮疹、脾肿大、血细胞减少、甘油三酯水平升高和血内纤维蛋白原水平降低、血铁蛋白的高水平、通过骨髓、脾或淋巴结活检确认的噬血细胞现象、自然杀伤细胞活性降低或缺失、血内CD25的水平增高(显示了持续的免疫细胞激活)等,可以确认HLH的诊断。

如果患者在服用拉莫三嗪后出现了HLH的任何症状或体征,本人或其护理人员应立即联系其主管医务人员。HLH可以在拉莫三嗪开始治疗后的数天到数周内发

生。体格检查、特殊的实验室血细胞检查或其他的评估可用来诊断HLH,HLH的症状和体征包括但不限于:发热;肝肿大,在右上腹肝脏区域包括疼痛、隐痛或不寻常的肿痛等症状;淋巴结肿大;皮肤皮疹;皮肤或眼睛黄染;异常出血;神经系统疾患,包括癫痫,行走困难,视物困难或其他视觉障碍。

每当拿到拉莫三嗪一个新的处方,患者应阅读本药品的用药指南,因为这本册子解释了拉莫三嗪持续更新的获益和风险。在和你的主管医生进行咨询前,不应自行停止服用拉莫三嗪,否则会引起严重的后果。

(转摘自FDA网站)

欧盟评估证实达利珠单抗的风险大于获益

2018年5月18日,欧洲药品管理局(EMA)药物警戒风险评估委员会(PRAC)发布多发性硬化症治疗药物达利珠单抗(Zinbryta)的评估结果,确认其可能会对脑部、肝脏和其他器官造成严重且可能致命的免疫反应。Zinbryta是2016年获准用于治疗复发型多发性硬化症的药物。迄今为止,全世界已有超过10000名患者接受了Zinbryta治疗。大多数欧盟患者在德国进行治疗。

根据法规(EC)第726/2004号第20条,基于欧洲委员会的要求,一项关于Zinbryta评估于2018年2月26日启动。该评估认为,从使用达利珠单抗治疗开始到治疗停止数月后,患者都有可能处于危险中,并且无法预测哪些患者会受到影响。因此,PRAC证实了其先前的结论,即Zinbryta的风险超过其对多发性硬化患者的益处。根据2018

年3月发布的建议,医务人员应继续监测已接受Zinbryta治疗的患者。2018年3月6日,EMA的药物警戒风险评估委员会(PRAC)建议暂停Zinbryta的上市许可并召回产品。欧洲委员会于2018年3月8日发布了一项具有法律约束力的决定,暂停Zinbryta的上市许可。2018年3月27日,欧洲委员会应上市许可持有人Biogen Idec Ltd.的请求撤销了该产品的上市许可,并停止在欧盟范围内的医院和药店销售。EMA将很快发布关于Zinbryta审查的完整评估报告。

PRAC现已结束Zinbryta现有证据的审查,评估报告将发送给EMA人用药品委员会(CHMP)。鉴于该药已不在欧盟上市,欧洲委员会将不会采取进一步行动。

(转摘自EMA网站)

澳大利亚警告多替拉韦可能存在致出生缺陷风险

2018年5月31日,澳大利亚治疗产品管理局(TGA)发布公告称,一项新的研究提示多替拉韦可能存在致出生缺陷风险。该研究初步结果提示孕期妇女使用多替拉韦治疗后出生的婴儿可能有发生出生缺陷的风险,TGA获知后一直密切监测多替拉韦的安全性,同时警示有怀孕计划的妇女不应使用多替拉韦。

多替拉韦在澳大利亚批准用于治疗成人及12岁以上儿童人免疫缺陷病毒(HIV)感染,商品名为特威凯(Tivicay)。多替拉韦不能治愈HIV感染或获得性免疫缺陷综合征,但是该药可以阻止AIDS的免疫系统损伤以及相关感染和疾病的进展。

在波斯瓦纳开展的Tsepamo研究的初步结果发现了多替拉韦一个潜在的风险,在怀孕时暴露于含多替拉韦治疗方案的孕妇所生婴儿中发现了神经管缺陷。Tsepamo研究观察了11558名HIV感染女性所生婴儿,研究结果显示0.9%的婴儿(426例中的4例)发生了神经管缺陷,如脊柱裂,其母亲在怀孕期间使用了多替拉韦;相比而言,使用其他HIV治疗药物的母亲所生婴儿仅0.1%(11173例中的11例)发生了神经管缺陷。在孕期后期开始服用多替拉韦的女性所生婴儿未见神经管缺陷的报告。这项研究的最终结果预期将在1年后获得。

当该项风险正在审查期间,有怀孕计划的女性不应使用多替拉韦,能够怀孕的女性在使用期间应采取有效的避孕措施。已经处方多替拉韦的女性在咨询医生前不要擅

自停药。

给消费者的建议

使用多替拉韦的女性请了解此项致出生缺陷风险。有怀孕可能的女性在用药期间应采用有效的避孕措施。有怀孕计划的女性请咨询医生并评估治疗方案。已经怀孕并正在使用多替拉韦的女性请咨询医生,在咨询医生前不要擅自停药,可能会伤害患者和未出生的婴儿。正在怀孕、可能已经怀孕或正在计划怀孕的女性一定要告知医生,以便主管医生对治疗方案进行评估。

给医务人员的建议

多替拉韦的生产企业已经发致医生信告知该风险的更多信息。需注意的是,多替拉韦已经进行了生殖毒理学研究的一套完整测试,包括胚胎发育的研究,未发现相关的风险。同样的,在孕期妇女中的使用经验也比较有限,针对所有来源数据的其他数据分析,包括抗逆转录病毒怀孕登记、临床试验和上市后使用,均未发现神经管缺陷的风险。使用多替拉韦对女性患者进行治疗的医生,请在她们下次就医时讨论这个风险。

作为预防:

不要给有生育能力且有计划怀孕的女性处方多替拉韦。

开始多替拉韦治疗时对有生育能力的女性进行受孕排除。

建议有生育能力的女性使用多替拉韦期间采取有效的避孕措施。

如果使用多替拉韦的女性确认为孕早期,除非无其他合适治疗,应调整为其他替代药物治疗。

TGA 将与制药企业一起更新产品说明书的安全信息,如有更新信息将适时发布。

(转摘自 TGA 网站)

加拿大评估异烟肼潜在的胰腺炎风险

2018年5月10日,加拿大卫生部发布了使用异烟肼后导致胰腺炎潜在风险的评估结果。该安全性评估是在美国将该风险更新进异烟肼的产品安全性信息后启动的。胰腺炎是胰腺的一种炎症性疾病,通常由胆结石和饮酒引起,但也可以由药物反应(药物性胰腺炎)引起。

异烟肼是一种用于治疗结核病的处方药,结核病主要是由一种感染肺部的细菌引起的,该细菌也可以感染身体其他器官或部位。异烟肼可单独使用用来预防或联合其他抗结核药物用来治疗结核病。异烟肼在加拿大上市时间是1997年,商品名为PDP异烟肼。

在评估期间,加拿大卫生部收到3例使用异烟肼后发生胰腺炎的境内病例报告。在这些报告中,异烟肼的使用时间和胰腺炎的发生之间关系并不明确或者与药物性胰腺炎的诊断不符合。因此,加拿大卫生部没

有将该3个病例报告纳入进一步评估中。

加拿大卫生部同时评估了14例使用异烟肼后发生胰腺炎的境外病例报告,其中3例报告认为很可能与异烟肼的使用有关,9例为可能相关,1例为不可能相关,其余报告因为信息不足无法评估。同时,已发表的科学文献表明,异烟肼的使用与发生胰腺炎的潜在风险之间存在关联,尽管在一些病例中可能有其他因素在发挥作用。

美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局均在异烟肼产品安全信息中列出了胰腺炎的风险。

加拿大卫生部评估认为,使用异烟肼存在导致胰腺炎的罕见的潜在风险。加拿大卫生部正在督促生产企业更新异烟肼的产品安全性信息,以告知该风险。加拿大卫生部将继续监测异烟肼产品的相关安全信息,如有新风险被确认将及时采取适当监管措施。

(转摘自加拿大卫生部网站)

(上接第61页)

亟待转型升级,合同销售组织、第三方医药物流等新兴主体不断出现。为促进药品流通行业健康发展,应及时修订法律法规,消除监管盲区,为行业参与者指明正确的方向。借鉴欧盟经验,将合同销售组织(或代理商)等主体纳入监管范围,尽快完善合同

销售组织(或代理商)注册、审批、监管等配套制度,出台注册标准、发证机构的职权范围,批准或不批准的程序,中止、信息变更、除名的程序,违法行为及处罚细则。

(摘自《卫生经济研究》2018年第7期,有删减)

新药快讯

正大天晴重磅创新药盐酸安罗替尼胶囊获批上市

5月9日,正大天晴药业集团自主研发的1.1类新药盐酸安罗替尼胶囊(福可维)获得国家药品监督管理局批准的注册批件。这标志着备受关注的中国肿瘤领域的原研创新药——安罗替尼正式上市。正大天晴药业集团总裁王善春表示:“我们期待这一民族新药上市后,可以惠及更多中国患者、乃至全球患者。”

安罗替尼 剑指晚期非小细胞肺癌

正大天晴研发团队历经10余年的努力,终于在肿瘤药物的开发上有了突破,1.1类新药盐酸安罗替尼胶囊获批上市。这一产品是新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂,能有效抑制VEGFR、PDGFR、FGFR、c-Kit等激酶,具有抗肿瘤血管生成和抑制肿瘤生长的双重功效。经临床试验证实,福可维是目前晚期非小细胞肺癌抗血管生成靶向药物中仅有的单药有效的口服制剂,而且不良反应较轻,患者耐受性良好。业内专家分析,安罗替尼有望成为晚期非小细胞肺癌患者三线治疗的标准用药。

“安罗替尼的上市,还得益于眼下国家药监局正在进行的药品审评审批改革举措。由于临床研究显示安罗替尼相比现有的治疗手段有明显的临床优势,申报后即被药品审评中心纳入优先审评序列,正是由于药品审评部门的重视,审评专家加班加点,

使得安罗替尼在很短的时间内完成了上市审评并获得批准,这样才使得广大患者能够尽快用上安全、有效的抗肿瘤创新药。”王善春认为,该药审评期间,恰逢国家药品审评审批政策改革期,国家鼓励研发创新的导向越来越明显,像安罗替尼这类临床价值突出的创新药的审批,得到了保障和激励。药审中心通过优先审评程序,为满足临床用药需求、降低用药费用、促进公众健康提供了有效保障。

临床研究结果显示,福可维不仅对非小细胞肺癌,而且对软组织肉瘤、卵巢癌等多个癌种均有很好的治疗效果,正大天晴正在积极开展包括美国在内的多中心临床研究。安罗替尼治疗软组织肉瘤2b期临床研究结果在今年ASCO获得口头报告,治疗非小细胞肺癌3期临床研究病理亚组结果在今年ASCO获得壁报展示,并被写入《2018版CSCO肺癌指南》。

中国现在每年新发肿瘤患者有400余万人,平均每天有超过一万人被确诊为新发病人,且发病率呈逐年上升趋势。尤其是肺癌,在男性中的发病率和死亡率均排在第一位,在女性中发病率第二位、死亡率也排在第一位。肿瘤患者的五年生存期,远低于发达国家平均水平。

作为一个普通民众,一旦被确诊为患有恶性肿瘤疾病,不仅患者本人将遭受身体和

精神的双重折磨,失去生存的希望,丧失生命的尊严,而且一个家庭可能因此被击垮,并从此背负上沉重的、难以承受的精神和经济包袱。作为一个有社会良知的企业,正大天晴也在竭力努力着,期望有一天能通过科技创新来征服恶性肿瘤这个顽疾。

近年来,随着传统化疗的发展,靶向治疗和免疫治疗陆续进入一线、二线治疗,晚期非小细胞肺癌的治疗获得了很大改善。然而,对于一线、二线治疗失败的中国患者,现有的三线治疗手段较为缺乏且选择混乱,患者往往处于无药可用的困境。在这种情况下,正大天晴自主研发的新型小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂安罗替尼终于获得了成功,为中国晚期非小细胞肺癌患者三线治疗提供了一种有效的全新治疗手段。

正大天晴 抗肿瘤领域产品线丰富

安罗替尼的上市,可以说是正大天晴发展史上一个里程碑式的事件。该药是正大天晴第一个按照国际研发流程和标准进行的创新小分子药,也是该公司迄今为止研发

投入最多的抗癌药。安罗替尼的成功上市,标志着正大天晴从“仿创结合”向“创仿结合”战略转型迈出坚实一步,也是企业在“聚焦肝病”战略基础上,向肿瘤领域进军取得重大突破。

正大天晴药业集团是集科研、生产和销售为一体的创新型医药集团企业,是国内知名的肝健康药物研发和生产基地,为国家重点高新技术企业、国家火炬计划连云港新医药产业基地重点骨干企业,位列中国医药工业百强企业榜第16位。正大天晴药业目前每年研发投入超过销售收入的10%,拥有研发人员1000余名,在研品种180余个,其中创新药超过40个,生物药20余个。

据悉,除强势肝病领域,正大天晴抗肿瘤领域也形成了独特的产品线,血液肿瘤产品地西他滨、伊马替尼、达沙替尼为国内首仿上市。未来三年,正大天晴肿瘤领域将上市更多的产品,如硼替佐米、苯达莫司汀、来那度胺、阿扎胞苷等,为肿瘤患者提高药品可及性和生命质量。

(摘自新浪医药)

恒瑞重磅品种“硫培非格司亭注射液”获批上市

5月8日,国家药品监督管理局网站信息显示,恒瑞重磅品种硫培非格司亭注射液(聚乙二醇重组人粒细胞刺激因子注射液,19K)上市申请(CXSS1700005)的审批状态已经变更为“审批完毕-待制证”。据知情人透露,该品种已获得批准上市。

药品注册进度查询结果

受理号: CXSS1700005 苏

企业名称: 江苏恒瑞医药股份有限公司

办理状态: 审批完毕—待制证

状态开始时间: 2018-5-8 18:15:51

通知时间: 无

标准品回执收到日: 不需要

收费情况: 已交

费用收到日: 2017-2-20 15:06:42

体检报告收到日: 未提交

药品批准文号:

通知内容:无

粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是国内外临床指南首推的用于放化疗相关中性粒细胞减少症治疗药物,包括短效和长效两种类型。短效G-CSF在每个化疗周期内需要每日给药1~2次,长效G-CSF主要通过聚乙二醇修饰来制备,在一个化疗周期中往往只需给药1次。

Amgen在1991年2月20日推出了全球首个重组人粒细胞集落刺激因子Neupogen(非格司亭),迅速被临床广泛接受,近20年销售额一直稳定在10亿美元以上;2002年1月31日,Amgen又推出了全球首个长效G-CSF药物Neulasta(聚乙二醇非格司亭),第2

年便成为重磅炸弹,市场份额一路攀升,2015年达到47.15亿美元的峰值,并且在全球几乎垄断了长效G-CSF的销售

恒瑞19K在国内的上市之路可谓曲折,从2008年申报临床,到2013年报产,之后先后经历了临床自查撤回、按新通用名重新报产、被公示纳入优先审评又被取消,直到今天获批上市,这个被分析师预测销售峰值可达20亿元的重磅品种的每一步的动态都倍受关注。

国内目前已经有近20家企业生产短效G-CSF药物,但上市的长效G-CSF药物仅有百克生物的津优力和齐鲁制药的新瑞白这两家。

国内上市的短效G-CSF

商品名	生产厂家	批准日期
金磊赛强	长春金赛药业有限责任公司	2010-9-2
惠尔血	协和发酵麒麟(中国)制药有限公司	2010-9-15
里亚金	哈药集团生物工程有限公司	2010-10-19
吉粒芬	杭州九源基因工程有限公司	2010-12-8
瑞白	齐鲁制药有限公司	2012-3-27
泉升	山东泉港药业有限公司	2015-2-4
白特喜	山东科兴生物制品有限公司	2015-2-4
津恤力	石药集团百客(山东)生物制药有限公司	2015-2-4
瑞白	齐鲁制药有限公司	2015-2-4
保力津	成都生物制品研究所有限责任公司	2015-5-4
瑞血新	深圳新鹏生物工程有限公司	2015-6-1
赛格力	上海三维生物技术有限公司	2015-6-29
金磊赛强	长春金赛药业有限责任公司	2015-8-18
吉赛欣	华北制药金坦生物技术股份有限公司	2015-9-01
瑞血新	深圳新鹏生物工程有限公司	2015-9-08
欣粒生	北京四环生物制药有限公司	2015-9-17
立生素	北京双鹭药业股份有限公司	2015-9-24
特尔津	厦门特宝生物工程股份有限公司	2015-9-24
洁欣	江苏吴中医药集团有限公司苏州中凯生物制药厂	2015-9-28

(摘自医药魔方)

永展医药作用于神经元的首创癌性镇痛药 NB001 获批临床

5月27日,浙江永展医药科技有限公司收到了国家食品药品监督管理局核准签发的《药物临床试验批件》,批准其拥有独立知识产权、自主研发的化学药1类新药NB001\NB001片进入临床试验(批件号:2018L02376,2018L02377)。

什么是癌性疼痛?

癌性疼痛一般是指由肿瘤直接引起的疼痛,是肿瘤患者最常见却又最难控制的症状之一。肿瘤侵犯或压迫神经根、神经干、神经丛或神经;侵犯脑和脊髓;侵犯骨膜或骨骼;侵犯实质性脏器及空腔性脏器;侵犯或堵塞脉管系统;肿瘤引起局部坏死、溃疡、炎症等;在上述情况下均可导致严重的疼痛。在肿瘤治疗过程中所引起的疼痛,也被认为是癌性疼痛。

癌性疼痛是癌症中晚期患者最主要的症状之一,发生率高达70%~95%,极大地增加了患者的身心痛苦,影响其生存质量。癌性疼痛的治疗可分为药物治疗和外科治疗,但以药物治疗为主。

癌性疼痛治疗现状怎样?

目前,癌性疼痛治疗药物主要可分为四类:①非甾体类镇痛药:阿司匹林、对乙酰氨基酚和布洛芬;②弱阿片类药物:可待因;③强阿片类药物:吗啡,羟考酮、氢吗啡酮等;④辅助药物:包括抗癫痫药和抗惊厥药。

癌性疼痛的治疗一般会采用“三阶梯治疗”:①轻度疼痛:选用非阿片类加辅助镇痛药物;②中度疼痛:选用弱阿片类加解热镇痛药和辅助镇痛药;③重度疼痛:使用强阿片类药物,并酌情添加解热镇痛药和辅助镇痛药。

但是,目前常用癌性疼痛治疗药物仍存在着诸多不足:①非甾体类镇痛药:化疗药物与对乙酰氨基酚产生相互作用,致肝脏毒性。易致肾功能不全、肝损害、胃肠溃疡、血小板聚集受抑制;②阿片类药物:如丁丙诺啡等药物具有天花板效应、剂量增大会引起心脏的QT间期延长;阿片类药物普遍存在过度镇静、呼吸抑制、便秘等不良反应;③耐受性:对于重度癌性痛患者,在癌症晚期,药物镇痛作用产生耐受,镇痛效应下降,患者忍受巨大痛苦,甚至引发自杀。

绝大部分癌性疼痛患者由于对现有治疗药物耐受性、不良反应甚至成瘾性等方面的担心,未得到标准化、及时性的治疗。

NB001有何优势?

NB001是全球首个作用于神经元、非阿片类的镇痛新药,旨在替代市场上麻醉性镇痛药物和中枢镇疼药。

目前市场上大多数治疗神经痛的药物或候选药物主要是通过影响神经和痛觉传递发挥作用的,但对痛觉可塑性没有影响。NB001基于加拿大皇家院士卓敏院士对痛觉表达的中枢系统突触分子机制的研究成

果进行研发,浙江永展拥有该药物开发、生产、销售的全球授权。

该药物的作用靶点为信号蛋白激酶(AC1)。靶点 AC1 几乎只在神经元表达,从而避免许多非神经组织的副作用,如心、肝、肾等;其镇痛作用强大,安全范围大,无阿片

类镇痛药常见的药物耐受、呼吸抑制和药物成瘾等不良反应。因此,它填补了中枢性镇痛药无成瘾性的药物空白。

据了解,NB001 化合物有关合成路线、制剂处方等拥有多项国际专利。

(摘自新浪医药)

国产肺动脉高压新药GMA301完成I期研究 有望进入FDA快速通道

5月11日,鸿运华宁宣布其自主研发的肺动脉高压新药GMA301注射液(吉他格株单抗注射液)完成在澳大利亚32例健康受试者中开展的Ia期、剂量爬坡、药代和安全性探索临床研究。结果显示:GMA301注射液给药后,半衰期可达21天,而且安全性良好,大部分受试者未出现任何不良反应。

GMA301是鸿运华宁基于自身GPCR抗体平台开发的靶向内皮素受体ETa的单克隆抗体新药,拟开发用于WHO Group 1型肺动脉高压(PAH),2017年1月获得美国FDA的孤儿药资格认定,2017年5月入选国家“十三五”重大新药创制专项课题,2017年12月15日,正式在澳大利亚启动I期研究受试者招募。

因为获得了FDA的孤儿药资格认定,鸿运华宁在后续开发GMA301的过程中可以得到FDA更多的指导和支持,有机会与FDA进行广泛的沟通。GMA301未来还有望进入FDA快速通道,减免部分临床试验,并被FDA有条件批准上市。孤儿药在美国还可享有7年市场独占权及最多可达研发费用50%的税务减免。

此外,GM301是开发用于临床需求远未

得到满足的罕见病,而且得到国家重大新药专项课题资助,完全符合CFDA在2017年12月10日印发的《总局关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》优先审评审批的范围,后续在国内的注册申报也可以获得加速。

GMA301:具有国际竞争力的国产肺动脉高压新药

肺动脉高压指肺动脉压力升高超过一定阈值的一种血流动力学和病理生理状态,可导致右心衰竭。肺动脉高压是一种慢性、进展性、威胁生命的罕见性疾病,目前无法治愈,全球患病人数大约2500万人,中国患者大约有100~200万人,而且国内每年新增肺动脉高压患者数十万人。

当前市场上主流的肺动脉高压药物是以波生坦、马西替坦为主的内皮素受体拮抗剂。全球肺动脉高压药物市场到2017年已经突破50亿美元。与已上市的小分子肺动脉高压药物相比,GMA301是全球首个靶向内皮素受体ETaR的单克隆抗体药物,具有靶向性好、安全性高的优点,避免了小分子ETa拮抗剂肝毒性大的缺点,而且半衰期长

达21天,有望实现每月只需注射1次,具有给药方面的极大便利。

据了解,鸿运华宁计划近期即向中、美药监机构同步提交GMA301注射液的IND申请,并正在积极筹备后续的国际多中心临床试验。GMA301在食蟹猴动物模型试验中显著疗效,在健康受试者中完成的Ia期研究也显示了良好的安全性,这款国产肺动脉高压抗体新药很有可能在全世界范围内首次将一种致死的心血管疾病变成一种慢性病。

事实上,以肺动脉高压为代表的孤儿药领域的新药开发越来越受到全球制药公司和投资人的重视。仅从投资并购角度看,专

注于肺动脉高压药物开发的Actelion在2017年6月被强生以300亿美元收购。今年5月8日,另一家孤儿药巨头Shire被Takeda以460亿英镑(约621亿美元)收购,成为2000年以来全球制药行业最大的一笔并购。5月9日,与鸿运华宁同样聚焦GPCR孤儿药开发的初创公司Escient Pharmaceuticals在产品还处于早期发现阶段的情况下就获得了4000万美元A轮融资。

GMA301这款由鸿运华宁开发的肺动脉高压新药具备国际竞争力和广阔的市场前景,其后续开发和临床数据值得大家密切关注。

(摘自医药魔方)

大冢首个治疗多囊肾病药托伐普坦 二次申请终获FDA批准

日本药企大冢制药(Otsuka Pharma)近日宣布,Jynarque(tolvaptan,托伐普坦)已获美国FDA已批准,用于存在病情快速进展风险的常染色体显性多囊肾病(ADPKD)成人患者,以延缓肾功能的下降。

Tolvaptan是全球获批的首个ADPKD治疗药物,之前已相继获得欧盟、加拿大、日本、韩国等国家批准。但在美国监管方面tolvaptan却并不顺利。事实上,早在2013年,大冢便提交了上市申请,但却遭到了FDA拒绝。根据要求,大冢开展了额外的III期研究,才解除了FDA的疑问,使得tolvaptan顺利通过审查。

Jynarque的获批是基于2个关键性安慰剂对照III期临床研究(REPRISE, TEMPO3:4)的数据。REPRISE研究为期一年,共入组

1370例患者,主要终点是估算的肾小球滤过率(eGFR,反映肾功能损害程度)从治疗前的基线水平至治疗后评估的变化。数据显示,治疗12个月后,tolvaptan治疗组eGFR相对基线的降低幅度显著小于安慰剂组(-2.3毫升/分钟/1.73平方米/年 v.s.-3.6毫升/分钟/1.73平方米/年,差异:1.27毫升/分钟/1.73平方米/年, $P < 0.001$),达到了主要终点。TEMPO3:4研究为期3年,共入组1495例患者,数据显示,在较早期阶段的ADPKD患者中,与安慰剂相比,Jynarque使eGFR的下降速率降低了1.0毫升/分钟/1.73平方米/年(95% CI:0.6-1.4);在为期2年的扩展期研究中,2个治疗组均给予Jynarque治疗,数据显示,Jynarque在对照期第3年所获得的eGFR差异在接下来2年(第4、第5年)均得以维持。

需要指出的是,TEMPO3:4研究的主要终点并非eGFR,而是按百分比归一化的组间肾脏总体积(TKV)变化率差异。数据显示,治疗3年后,Jynarque治疗组TKV增加率明显低于安慰剂治疗组,数据具有统计学显著差异(2.8% vs 5.5%, $P < 0.0001$)。2个治疗组之间的TKV差异大部分在第一年显现,在第2、3年这种差异没有进一步扩大。在扩展期研究中,2个治疗组均给予Jynarque治疗,组间TKV差异没有得到维持。

Tolvaptan是一种血管加压素V2受体拮抗剂,每日口服2次,该药具有一种独特的作用机制,仅仅促进水的排泄而不会影响其他电解质如钠离子的排泄。血管加压素是一种激素,正常情况下通过刺激肾脏的水重吸收来维持机体水分平衡。在ADPKD患者

中,血管加压素水平高于正常人群。高水平的血管加压素能促进囊肿的生长,从而使肾脏肿胀体积增大。tolvaptan通过阻断血管加压素的作用,减缓肾囊肿的生长速度。

ADPKD是最常见的多囊肾病类型,也是导致终末期肾病(肾衰竭)的第四大原因,其特征是随时间推移肾脏内出现大量的充满液体的囊肿,逐渐撑大肾脏体积,损害肾脏正常功能,导致大多数患者发生肾功能衰竭。ADPKD可显著影响患者生活质量,并与可能致死的心血管并发症相关。在美国,大约有14万例ADPKD患者,该病具有遗传异质性和延迟显性。到57岁时,超过一半的ADPKD患者将不可逆转地进入终末期肾病,需要进行透析或肾移植。

(摘自新浪医药)

全球首例卫材胆汁酸转运抑制剂便秘药物 GOOFICE在日本上市

日前,日本制药名企卫材公司旗下胃肠疾病子公司EA药业和Mochida制药股份有限公司宣布,全球首款胆汁酸转运抑制剂于2018年4月19日正式在日本上市。

该药物商品名为GOOFICE(通用名elobixibat hydrate),剂型为片剂,药物含量为5mg/片,药品的开发编号AJG533。EA药业是通过向Albireo AB(瑞典)获得了该药物的许可。GOOFICE片剂是一种每日一次、口服可用的便秘治疗药物,该药物新颖的作用机制备受业内的关注。该药物可以通过抑制调节胆汁酸重吸收的胆汁酸转运,从而增加患者体内胆汁酸流向结肠,进而促进肠道分泌更多的水分、促进排便,双管齐下,达

到自然而然地改善患者自然排便通畅的效果。GOOFICE是全球首款获得国家 and 地区批准上市的胆汁酸转运抑制药物。

便秘是一种世界性的常见病和慢性病,年轻女性、老年男性和女性患病率都很高。在日本,患有便秘的患者人数估计约为450万。在便秘中,除了排便次数减少外,还会出现排便困难、粪便干结等感觉症状。当这些症状转为慢性时,许多患者的生活质量将严重下降。

在日本进行的一项安慰剂对照的双盲3期临床研究中(该试验作为药物上市批准的基础),患者在服用了胆汁酸转运蛋白抑制剂GOOFICE后,研究人员观察到便秘患者

发生了自发性肠运动,达到了试验主要终点,此外还观察到了次级终点完全自主排便的现象。另外,患者接受治疗后,首次自然排便时间、大便性状和稠度等方面,GOOF-ICE片剂治疗组与安慰剂组相比也取得了较大的改善,而且没有观察服药后发生严重的不良反应等副作用事件。

GOOFICE是由EA制药和Mochida联合开发研究的。EA制药和Mochida将分别以相同的品牌名称各自分销该产品。此前,EA制药和日本卫材已经签署了一项合作推广协议,并将共同公布正确使用该产品的具体信息。作为全球第一款上市胆汁酸转运抑制剂,GOOFICE的推出为全球的便秘领域提供新的作用机制和研究方向,EA制药、日本卫材和Mochida将进一步努力扩大慢

性便秘患者的治疗选择,为改善患者的生活质量做出更多的贡献。

此外,卫材在抗癌药领域也拥有具有商业潜力的商品,并获得了默沙东的支持。2018年3月,默沙东和卫材签署战略合作协议,双方合作开发和商业化Lenvima,包括单药治疗及其与默沙东的Keytruda联用,协议的总金额可能高达57.6亿美元。当然,卫材最终能“捞金”多少还要视乎Lenvima的开发及商业化情况。根据协议,默沙东将向卫材提供3亿美元的预付款,帮助卫材偿还4.5亿美元的研发费用,并在2020年前支付高达6.5亿美元的特定期权。但是,其余的3.85亿美元和39.7亿美元则分别取决于卫材能否达到临床检测里程碑和销售里程碑。

(摘自新浪医药)

(上接第46页)

织(OECD)国家的卫生系统,指出在1980年美国开始与其他国家分道扬镳。卫生开支的快速上扬并没有转化为民众健康水平的提高,恰恰相反,普通美国人的预期寿命、婴幼儿和孕产妇存活率、国民营养等指标屡创新低。

这些问题的根源在于高度市场化的体制鼓励推广高售价的医疗服务和医疗产品,但高标价并不一定意味着高价值。在类似肿瘤的治疗领域高花费的另一面是基本医疗的薄弱和社会救助体系不断弱化。美国的福利开支与欧洲的差距,不能不说有各种高价药品、过度和无效治疗的“功劳”。

四、结语

健康的定义不是没有疾病,而是人在身

体、心理和社会功能方面处于完美状态。就这个角度而言,社会福利体系包括预防为主的公共卫生体系、优良的公立教育、不那么贫富悬殊的社会环境和完善的弱势群体保护制度,在促进人群健康上能够发挥比大多数医学技术突破更大的效用。即使我们能够治愈一切的肿瘤,总体人均预期寿命也不过延长两年;但是花费不到化疗千万分之一的母婴保健项目和预防性免疫接种,很可能拯救更多的有价值生命。不论是中国还是美国的卫生领域的决策者们需要把有限的医疗资源尽可能地花费有价值的医疗项目,尽最大可能提高国民的健康水平。

(文章内容部分摘编自《医药经济报》,有改动)

药学监护中的药物治疗问题

中国药科大学国家执业药师发展研究中心副主任 康 震

药物治疗问题是指患者在药物治疗过程中出现的,确定或可能与药物有关的,与预期获得的治疗结果相悖的,需要专业判断解决的不良事件。确认药物治疗问题是患者药物治疗评估的核心,体现了医疗执业者在患者监护过程中做出的关键决策。尽管药物治疗问题的确认,从技术层面来看是评估过程中的一个步骤,但这是呈现药学监护执业者独特价值的部分。药物治疗问题是患者对药物治疗相关需求未得到满足的一个结果,也是药学监护需要解决的核心问题。如果药物治疗问题不能得到及时解决,将会导致临床上的不良后果。与疾病治疗类似,药物治疗问题需要专业人员的临床判断来解决。每位执业者有责任用一定水平的专业技能确认、解决和预防患者的药物治疗问题。

确认药物治疗问题属于药学监护的工作范畴,等同于医学诊断属于医疗监护的工作范畴,这是药师可以做出的最重要贡献。确认药物治疗问题可以体现出药学监护执业者的主要责任。同时需要强调药学监护执业者的最重要任务是“防止”药物治疗问题的发生,这也是执业者向其患者提供的最有价值的服务。

一、药物治疗问题的构成

为了更好地确认、解决和预防药物治疗

问题,执业者必须理解患者存在药物治疗问题的临床表现。患者的药物治疗问题通常有三个主要组成部分:

(1) 患者遭受的不良(不想要)事件或其事件的风险。不良事件可能以患者主诉、体征、症状、诊断、疾病、不适、损伤、残疾、异常化验结果或综合症状的形式出现。可能会是生理、心理、社会文化或经济方面等问题导致的后果。

(2) 与问题相关的药物治疗[药品和(或)剂量方案]。

(3) 患者遭受的不良事件与药物治疗之间存在(或可能存在)的关系。

①可能是药物治疗的结果,提示直接或因果相关或因果关系。

②需要增加或调整药物治疗方案来解决或避免不良事件的出现。

对于药物治疗是否存在问题,实际上并没有“正确答案”。仅仅是执业者根据理论依据和临床判断做出的决策。这也是药学监护对患者监护的作用具有独特价值的原因。其他执业者均不能像药学监护者一样,常规并全面地确认和解决药物治疗问题。

因此,具备一套针对药物治疗问题的标准定义和分类方法有助于管理执业者的专业责任。1990年,由明尼苏达大学药学监护彼得斯研究所的研究小组首次定义、描述药

物治疗问题的分类。他们审查和讨论了药物治疗问题的七种类别。此七种类别适合于在各种环境、文化和语言背景下的执业应用。所有患者涉及的药物治疗问题可分为七种类别。具体描述为:

药物治疗问题1:不必要的药物治疗

由于患者此时没有临床适应证,因此不必要进行药物治疗。以下列出了患者不必要的药物治疗的常见原因,按执业中发生的频率顺序列出:

- 只需单一药物治疗,却在使用多种药物治疗。
- 目前尚无充分的临床用药指征。
- 更适宜采用非药物治疗,而不是药物治疗。
- 由吸毒(药物滥用)、酗酒或吸烟引起。
- 正在服用药物治疗因另一药物引起的本可避免的不良反应。

使用药物治疗评估方法(Pharmacotherapy Workup)可指导执业者全面考虑患者是否使用了超出治疗需要的药物。

药物治疗问题2:需要增加药物治疗

需要增加药物治疗以治疗或预防一种疾病或正在产生的疾病。不用药的患者也会存在药物治疗问题,慢性疾病的预防是药学监护实践的主要目标之一。以下列出了患者需要增加药物治疗的常见原因:

- 需要给予预防性药物治疗,以减少产生新疾病的风险。
- 一种疾病需要开始药物治疗。
- 一种疾病需要增加药物治疗以获得协同作用或加和作用。

全面的药物治疗管理需要执业者主动为患者提供监护服务,而不是简单的调配处

方,改变医嘱,或回答患者或其他监护服务者的问题。不仅是以患者为中心,确认药物治疗问题的方法会促进预防保健的发展,而且患者依然是所有询问和监护的重点。这充分体现了药学监护与基于处方审查的传统方法在合理确认和解决药物治疗问题方面的主要区别,传统方法通常称为药物评估(Drug Review),甚至称为用药重整(Medication Reconciliation)。如果执业者要确认风险因素或问题,就必须建立并维持以患者为中心的服务体系,尤其是对那些尚未处方或建议药物治疗的患者。如果执业者仅局限于简单审查患者已经处方或现有的药物清单,就很难确认患者可能处于高风险且即将发展成潜在的药物治疗问题,当然也无法预防。

药物治疗问题3:无效药物

药物无效,未达到预期的疗效(治疗结局)。以下列出了患者服用了无效药物后产生药物治疗问题的常见原因:

- 使用的药物不是治疗疾病最有效的药物。
- 病情对药物有耐受性(抗药性)。
- 药品剂型不适合。
- 存在禁忌证。
- 药物对目前的临床症状无效。

为个体患者选择最有效的治疗方案需要一些重要的临床决策。为患者选择一种可能有效的药品需要全面掌握患者疾病的病理生理以及考虑选择的药品的作用机制。只有为患者选择合适的药物和给予足够产生预期疗效的剂量,才能实现药物的有效性。实施药学监护的执业者必须密切关注新药品的上市和原始文献的信息更新,从而确保为个体患者做出最好的选择。首选

药物的概念是临床药理学和药物治疗学原理的一种概念的简单理解。由于新药的不断开发以及一些比先前更为有效的药品上市,因此,疾病治疗的整体方案也会随着时间的变化而改变。

药物治疗问题4:给药剂量过低

给药剂量过低,未达到预期疗效(治疗结局)。以下列出了患者给药剂量不足,未产生预期疗效的常见原因:

- 给药剂量过低,无法产生预期的疗效。
- 需要增加监测以确定给药剂量是否过低。
- 给药间隔太长,难以产生预想的疗效。
- 药物给药方法不正确。
- 药物相互作用减少了可利用的活性药物量。
- 药品储存方法不正确。
- 药物疗程过短,难以获得预期效果。

没有给足患者用药剂量而无法产生预想的药效是最常见的药物治疗问题,即有效性缺失的问题。一种给药方案包括药品、给药剂量、给药间隔和用药疗程等多个要素。这些要素都必须适合患者的治疗,从而获得预想的疗效。这种情形常常发生,认为给予患者的药品都是有效的,而实际给药剂量却无法使患者个体获得有效治疗。确保患者服用足量的药物从而获得预想疗效是执业者的一种责任。一种剂量规格不会适合于所有患者的治疗,所以一种剂量也不会对所有患者有效。执业者要理解出版或发布的治疗指南仅可作为药物治疗的最初指导参考。不同的患者需要不同的给药剂量才能获得预期的药理学疗效。

给药剂量过低所导致的药物治疗问题是在药学监护中遇到的第二大常见问题。

患者持续用不足的给药剂量进行治疗,最终会导致发病率或死亡率的增高。执业者需要应用一种全面合理的有效方法,以确保每位患者在可产生预期疗效的给药剂量下得到药物的有效治疗。

药物治疗问题5:药物不良反应

以下列出了此类药物治疗问题(指患者服用了不安全的药品所产生的问题)的常见原因:

- 药物产生与剂量无关的不良(不想要的)反应。
- 由于存在治疗风险,需要选择更为安全的药品。
- 药物相互作用引起的与剂量无关的不良反应。
- 药品的给药途径不正确。
- 药品引起过敏反应。
- 给药过快或调整给药剂量过快。
- 由于存在风险,禁用的药品。

如果患者对一种药物发生负面反应,则被认为是一种药物不良反应。解决方法是停用该药,并找出一种对该患者有效且更为安全的药物。我们需要对这类药物治疗问题与那些因过高给药剂量所致的不良反应进行比较。在那些情况下,最常用的补救方法是降低给药剂量。重要的是,对于实施药学监护的执业者需要区分剂量相关和剂量无关的不良事件。药物通常会在身体的多个不同部位或在数个器官系统以及酶通道中同时发挥其药理活性。其中一些已知的药理活性被认为有益于患者的特定适应证。而其他可预测的不良药理作用则被认为是副作用。因此,对于实施药学监护的执业者而言,广泛和深入理解其患者所服用药物的药理作用是很重要的。大多数的副作

用是可预测的,并常可以预防不良事件的发生。

药物治疗问题6:给药剂量过高

给药剂量过高,导致出现不良的毒性作用。以下列出了此类药物治疗问题(指患者遭受给药剂量过高所致的无法接受的治疗风险或伤害)的常见原因:

- 给药剂量过高。
- 需要增加监测以确定给药剂量是否过高。
- 给药频率过短。
- 药物治疗的疗程过长。
- 因发生药物相互作用而导致药品产生毒性反应。

给药剂量过高所致的药物治疗问题较为常见,且会使大量的患者感到不适并增加医疗费用。这些药物治疗问题与药物不良反应有很大差异,因为所致原因不同,解决方法也不同。对患者而言,因给药剂量过高所致的药物治疗问题最常见的解决办法是降低给药剂量或减少给药频率。另一方面,如果药物治疗问题的药物不良反应类型与药物剂量无关,通常只需要停止服用有害的药物,并选择一种不同药理作用的药物替代。区分剂量相关反应和药物不良反应之间的差别是很重要的,药物不良反应是不能通过降低剂量来解决的。

药物治疗问题7:患者依从性(顺应性差)

患者无法或不愿按医嘱接受药物治疗。以下为患者不完全遵从药物治疗指导的常见原因:

- 患者没有理解药物说明书。
- 患者负担不起药品费用。
- 患者不愿意服药。

- 患者忘记服药。
- 患者无法获得药品。
- 患者无法正确吞咽或自己服药。

患者不依从的定义是指患者不能或不遵从药物治疗方案,而执业者从临床判断认为该药物的适应证是正确的和有效的、能够产生预期结果且不存在任何严重不良反应。当执业者确认患者的药物治疗问题属于依从性问题时,其必须确认患者的药物治疗方案是已经被判定为安全、有效的对症治疗。患者必须先理解用药说明才能很好地遵循用药指导,因为执业者经常会使用一些患者不明白或不理解的语言和专业术语。有时,患者对术语的理解存在差异,而这些差异会导致误解、疑惑和不顺应性。患者会决定如何遵从给药方案。因为患者会倾向于不服用他们不了解的药物。他们通常不会接受那些他们认为无效的药物治疗方案。如果担忧该药的安全性时,患者也同样不会服用该药。最为重要的是他们有着自己的医疗观点、药物概念。当患者不按医嘱服药时自然有他们自己的理由不接受建议和不遵从处方的指导。执业者必须把在评估过程中发现患者对治疗的认知和其健康信念作为监护工作的一个重要部分,因为这是主要驱动力,最终影响患者是否会寻求监护以及遵从指导和建议所做出的决策。患者的服药行为对药物治疗的疗效有着重大的影响。药物治疗问题的最后一个类别描述了患者不遵从或不能遵从用药指导时表现出的行为。

药物相互作用:

同样也应该检查因药物相互作用导致药物治疗问题的最常见药物。请注意药物相互作用可导致的几种药物治疗问题。药

物相互作用可造成药物疗效的降低、药物毒性的增加和(或)造成药物不良反应。

这七类问题中,前两种药物治疗问题是与适应证相关的。第三、四种药物治疗问题是与有效性相关的。第五、六种药物治疗问题与安全性相关。最后一种考虑患者的依从性。按照适应证、有效性、安全性和依从性的顺序评估药物治疗问题是有意义的,因为其描述了药物治疗评估工作的合理决策流程。前六种问题是指患者在药物治疗中经历的临床问题,这与最后一个问题有一个独特且重要的差异。最后一个问题是患者的依从性或顺应性,取决于患者按医嘱用药的意愿或能力做出的行为。上述问题类别适用于所有患者、执业者和医疗机构。所有实施药学监护的执业者必须有能力确认、解决或预防既定患者的七大类药物治疗问题。当执业者发现药物治疗问题时,如有必要,执业者有义务与其他医疗执业者一起解决相应问题。

二、如何陈述药物治疗问题

当确认和描述患者存在药物治疗问题时,需要在患者病例中加进独有的最新信息。执业者如何描述药物治疗问题具有最重要的意义。因此,描述患者存在的药物治疗问题需要做到简洁和准确、信息有意义,这才是最重要的。陈述患者存在的药物治疗问题包含三个方面的内容:①患者疾病或临床状态的描述。②涉及的药物治疗(导致或解决问题)。③药物治疗和患者疾病之间的实际关联性。

对于个体患者来说,执业者的责任就是确认他们是否存在药物治疗问题。这不仅需要确定需要采用的解决方案,而且还要向患者说明监护计划中的具体内容,包括需要评

估的临床指标和化验结果以及随访就诊的日程安排。

如何陈述、叙述和记录药物治疗问题对患者的监护会有很大的影响。简单地陈述在患者药物治疗中出现的“毒性”,其价值不大。了解药物毒性的类型(即肾毒性、白细胞减少、血小板减少、伪膜性肠炎、腹泻和出血)以及发生不良事件相关的特定药物是有必要的。同样,应当识别患者是否遭受剂量相关或剂量无关的不良反应来作为判断患者是否存在药物治疗问题的叙述内容。

经验丰富的执业者会考虑到使用一种有利于正式表达药物治疗问题的格式,这种格式让执业者进行干预时,可以陈述患者病情表现的正确特征。像“她正在服用的降眼固醇药物未能起效”这样的药物治疗问题的描述价值并不大。患者存在的药物治疗问题的所有详细描述更有价值。“她在过去3个月一直在服用阿托伐他汀进行降脂治疗,但每日80mg较高的剂量仅降低她总胆固醇的5%。”叙述一种药物治疗问题所使用的术语也会极大影响患者或其他医疗执业者认识和解决问题的思路。

三、排列药物治疗问题优先解决的顺序

当确认患者存在药物治疗问题后,需要按紧急程度排列解决问题的优先顺序。这种解决顺序的排列取决于每个治疗问题可能对患者造成潜在危害的程度、患者对潜在危害的认知,以及危害的发生率。如果有多个药物治疗问题需按优先级别来处理的话,患者应当按照每一药物治疗问题优先级别顺序参与治疗的决策。

确认复杂患者的药物治疗问题、按优先顺序排列来解决问题,都是依据智能信息系统的逻辑进行的,也是解决问题的最佳方

法。对于存在多种药物治疗问题的患者,我们发现的一些属于优先级别较低的问题,需要等到那些优先级别较高的药物治疗问题解决后才会得到解决。但仍有必要记录那些被认为重要性偏低的药物治疗问题,只有这样这些问题才会被关注,而不会被遗忘。

根据药物治疗问题对患者的风险级别排序后,列出审核问题清单,并搞清楚以下问题:

① 必须立即解决(或预防)哪些问题?哪些可以稍后解决?

② 执业者和患者可以直接解决哪些问题?

③ 哪些问题需要其他人(可能是一位家庭成员、医师、护士、看护者或一些其他专业人士)干预?

患者可以帮助排列药物治疗问题的优先顺序,他们还可帮助发现初期的药物治疗问题。当一名患者确认或至少感觉到发现了一个药物治疗问题时,必须引起临床人员的特别关注。许多老年患者,如果他们认为自己未从药物获益时,他们会在未得到医疗专业人员的建议前停用处方药。这可能被认为是“合理的不顺应性”。当患者自我识别了一种药物治疗问题时,执业者必须将其优先处理。在以患者为中心的实践中我们要问:“谁能比患者更好地发现药物治疗问题呢?”

四、如何记录药物治疗问题

记录患者药物治疗问题的标准是把确认的每一个药物治疗问题添加到患者的药历记录之中,内容包括病情、疾病或主诉、药物治疗以及药物治疗问题可能的原因。应在每种疾病的监护计划中有效地记录药物

治疗问题。解决药物治疗问题的干预措施也与监护计划有关,采取的措施(增加给药剂量、停止药物治疗、预防性增加药物)也需要记录下来。有时记录各种个体(患者、家人、医师、护士)参与解决药物治疗问题也是很有帮助的。在提供药学监护时,记录确认和解决药物治疗问题的经济价值有助于为药物治疗管理服务的经济研究提供依据。

五、小结

实施药学监护的执业者的责任就是确认、解决和预防药物治疗问题,这也是所有药物治疗管理服务的核心价值。药物治疗问题是临床问题,因为它们影响患者个体的疾病治疗并需要专业判断力来解决。合理评估患者的药物相关需求需要遵循药物的适应证、有效性、安全性和依从性的逻辑规律。药物治疗问题对药学监护实践的重要性怎么强调都不为过。提供药学监护的执业者掌握每种药物治疗问题以及其常见原因是非常必要的。药学监护实践中需要训练有素的思维来指导,执业者首先需要确定患者药物治疗的适应证是否适宜且不存在非必需的药物治疗。然后,执业者可以合理地考虑产品的选择和(或)剂量的调整,以使药物的有效性达到最大化。执业者必须确定尽可能使患者得到安全的药物治疗。再次强调,只有在完全说清这三大首要的药物治疗原则后,然后再考虑依从性和费用问题。确认、解决和预防药物治疗问题的责任就像一个“指南针”,把执业者的临床工作聚焦到众多遇到复杂治疗困境的患者病例上。持续将药物治疗问题归类成七大类才能保证统一提供合理和全面的药物治疗管理服务,最终才能为最复杂的患者制订有效的监护计划。

美国药改路线分析

浙江省执业药师协会 敬言

2018年5月11日,特朗普发表了降低药品价格的演讲,推出了一项旨在解决美国高药价问题的“美国病人优先”战略。特朗普宣称,将通过增加医药公司之间的竞争、降低药品监管强度、消除流通领域中间环节等举措延缓药品价格过快上涨。一直以来,我国在医改过程中也面临着同样的问题——医药费用的上涨之势依然强劲,部分药品价格依然高企。

一、美国药改新政起缘

美国是全球最大的医药市场,尽管美国医疗费用中的药占比低于15%,但人均药费开支已经超过1000美元,与之对应的英国人均药费仅为497美元,而且美国的药品花费正以每年10%的速度上涨,国民健康水平却在发达国家中居于末位。

特朗普公开表示过对美国高药价的不满。从竞选伊始,他就在不同场合抨击医药公司和保险集团巨头合谋推高药价,把普通民众的健康和钱袋置于危险的境地。2018年1月底特朗普与全球几大药企巨头会见,当时,特朗普最主要的诉求是让他们“降低药品价格”,但会面后,特朗普不仅提出了降低药价的诉求,且明确表示计划通过降税、防止国外的低价竞争和加快监管部门新药审批等举措进一步保障医药集团的核心利益。

之后一系列举措也显示出特朗普对工业界和私营领域的“友善”。FDA新政大幅度弱化药品的安全性和有效性标准,强调使用更加可能引入偏倚的观察性回顾性数据分析策略,加强病人和患者权益倡导组织的话语权以及加速审批创新型药物和仿制药。在这些举措的组合拳下,美国FDA的新药审批速度在2017年突破记录:当年批准的新小分子药物和生物药共57个,61%的新药使用了一种以上的加速审批通道,平均审批时间小于12个月。如果这种宽松的政策继续保持下去,预计在2018年我们会看到更多新药上市。

不仅如此,制药业巨头礼来公司前总裁艾扎(Alex Azar)接替了前任卫生与公共服务部长普莱斯(Tom Price)成为新任部长,他曾经是制药业游说集团“生物技术创新组织”的资深董事。艾扎将负责监管大型医保项目、医疗研究、食品和药品安全以及公共健康。与Scott Gottlieb局长一样,各方都质疑他们与医药集团的历史性密切联系以及利益冲突很难保证他们在监管这些医药巨头时维持恪守中立和不偏不倚的原则。

二、美国药改新政措施分析

回看此次药品改革的具体路线图,剖析这五十多条改革议案,主要议题在于继续加速新药审批;减少药品流通中间环节,要求

制药公司在广告中公开药品价格;扩大非处方药范围和与其他国家协议重新制定药品价格等。

然而,药品价格的确定是医保支付方、流通和生产企业以及监管机构多方博弈的结果。奉行市场化竞争的共和党政治家们在强调“看不见的手”时,忽视了医药流通领域的特殊性。

首先,医疗市场并不总是符合微观经济学中的市场模型。经典的市场模型往往要求存在相当数量的卖家和买家,并且交易成本可以忽略,这样才能在市场机制的调节下产生公允的价格。医疗领域具有地域上的专一性和交易过程的排他性,一般情况下病人的药品购买渠道有限,而且需要通过医务工作者的处方才能够获得,所以大多数处方药品的市场定价机制往往是失灵的。

其次,无论是药品流通领域、药品生产领域还是卫生服务领域,都面临越来越频繁的行业整合。美国制药行业经过几十年的重组,只剩下十几家跨国药企;商业保险领域只剩下五家大型的医疗保险集团,药品流通领域只剩下三家大的渠道分销商;在医院经营方面,每个地区往往也只剩下屈指可数的几个医院集团。在这种接近寡头垄断的情况下,如果没有强有力的监管介入,很容易出现价格共谋,把病人和政府医疗保险当作取款机,不断抬高药品和服务的价格。

再者,增加药品价格的透明度完全不可能激励诱导消费者转向选择更加廉价的药品。大部分病人需要特定的治疗方法,本身无法随意更改药物疗法。即使存在多种药物能够互相替代,医疗保险的存在也会使消费者失去价格敏感性。即使消费者能够理性地客观评价药物的安全有效性,治疗指南

也会因为个体层面的诸多差异导致医疗过程中的不确定性大大增加。况且非处方药品和仿制药,他们本来就不是助推药品价格大幅上涨的元凶,也不是制药公司的主要利润来源,对这些次要目标大动干戈不可能遏制药价继续增长。至于强迫外国提高药品的价格更是笑话,诺华公司的总部在瑞士,有大量的产品销往法国和英国市场,美国政府不可能影响跨国公司在第三国的产品定价。

或许共和党政府的真正意图是把联邦医疗保险计划私有化。目前联邦医疗保险B计划覆盖了大量的专科治疗项目,有许多肿瘤门诊医生通过联邦保险计划为病人提供服务。因为美国的法律禁止联邦政府与制药公司协商获得优惠价格,法律更是规定联邦保险必须支付任何一个被FDA批准的药物,因此药品价格才会居高不下。

另一方面,联邦保险允许医生们获得门诊静脉注射药品售价106%的报销额度,因此,在这种美国式以药养医体制的激励下,医生们有动力选择更加昂贵的药品。特朗普政府希望通过对联保计划进行私有化改革,让这些部分的药品像目前的联邦保险D计划那样允许私人保险公司谈判获得更好的价格,理论上可能会下降少许的价格,继而使销量上升或是让使用者转向其他药物。所以,提案尽管很有力度,但是会遭到现有既得利益集团或明或暗的抵制,实际成效也会大打折扣。

三、结构性医疗矛盾被忽视

美国医疗体系的病根在四十年前已经埋下。最近发表在《纽约时报》上的一篇文章通过比较美国与其他经济合作与发展组

(下转第38页)

药学服务

◎马丁代尔药物大典◎

每一期一药：盐酸二甲双胍

1 简介

Ph.Eur6.8: 白色或类白色结晶。易溶于水;微溶于乙醇;几乎不溶于丙酮和二氯甲烷。

USP33: 一种白色结晶粉末。易溶于水;微溶于乙醇;几乎不溶于丙酮和二氯甲烷。

2 用途和用法

盐酸二甲双胍是一种双胍类抗糖尿病药。它经口给药,用于2型糖尿病的治疗,并且是超重患者的首选药物。初始剂量是500mg,每日2次或3次,或者850mg,每日1次或2次,餐中或餐后服用,如果有必要至少间隔1周逐渐增加剂量至每日2~3g;每日3g的剂量与胃肠道不良反应发生率增加相关。胃肠道发药常见于初始治疗时,BNF59推荐开始治疗时早餐给予500mg至少1周,然后增加至500mg,每日2次,与早饭及晚饭同服,至少1周,然后加量至500mg,每日3次;常规最大剂量为每日2g,分次给药。一种缓释剂型已经应用于成人的治疗,它的初始剂量是每日500mg,间隔至少1周可以增加500mg,直到最大剂量2g,每次晚餐时1次给予。如果血糖控制不充分,药物剂量可以分为1g,每日2次进餐时给予。如果需要的剂量超过2g,应该给予标准制剂。二甲双胍也可制成氯苯氧乙酸盐和双羟萘酸盐。

作用:二甲双胍增加胰岛素敏感性、促进细胞对葡萄糖的摄取和抑制肝糖原输出的机制仍不明确。一篇关于二甲双胍的综述认为,二甲双胍主要作用于细胞膜水平。在胰岛素抵抗的细胞中,二甲双胍被认为可以纠正胰岛素信号转导中的缺陷,使葡萄糖转运和糖原合成正常化。在高血糖情况下,有报道认为二甲双胍可以提高膜内镶嵌的葡萄糖转运子的活性。已有一些证据表明二甲双胍能够抑制糖基化终产物的生成,而这些终产物与糖尿病并发症的发生相关。

儿童用法:在10岁及以上儿童2型糖尿病患者中,口服盐酸二甲双胍的起始剂量可为500mg或850mg,每日1次,或者500mg,每日2次,餐时或餐后服用。如有必要可缓慢增加剂量,间隔至少1周,直到最大剂量每日2g,分2次或3次给予。在治疗起始阶段,胃肠道不良反应较为常见,BNFC2010/11建议起始剂量为500mg,每日1次;对于8~10岁的儿童建议起始剂量为200mg,每日1次,尽管该种用法在英国未获得许可。缓释剂型在儿童中的使用均未获得许可。儿童和青少年中2型糖尿病较为罕见,但在各国,尤其是西方国家由于肥胖的流行,其发病率也呈上升趋势。一项在10~17岁2型糖尿病患者中进行的小型安慰剂对照研究发

现二甲双胍可改善血糖控制,其不良反应与成人类似。在131名平均年龄为13.8岁的儿童中进行的与格列美脲的对照研究中,二甲双胍也被证实安全有效。在具有2型糖尿病风险的高胰岛素血症的儿童和青少年中进行的二甲双胍的小型研究也显示二甲双胍的使用可改善机体成分和空腹胰岛素浓度。

1型糖尿病的青少年在青春期可发生胰岛素抵抗和代谢紊乱。因此,此类患者中在胰岛素治疗的基础上加用二甲双胍可否获益也是研究人员的一个关注点,部分小型研究曾报道二甲双胍的使用可改善血糖控制并减少胰岛素用量。

在小队列多囊卵巢综合征的青少年中进行的研究报道了使用二甲双胍后睾酮水平降低和月经周期规律性改善,以及高胰岛素血症患者胰岛素敏感性的增加。部分但并非全部研究也报道了在改善体重指数和多毛症方面的获益。

糖尿病:英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)的结果显示,采用二甲双胍严格控制血糖可以降低2型糖尿病超重患者糖尿病并发症和死亡的风险。这项研究还产生出用二甲双胍加上一种磺脲类药物进行强化治疗的观点,但进一步的分析并不支持这一观点,而这种联合治疗方案在2型糖尿病治疗中已被人们广泛采用。在需要联合或强化治疗的患者中,二甲双胍还可与噻唑烷二酮类或胰岛素合用。一项系统性综述发现仅有少数对照研究比较了二甲双胍和另一种口服抗糖尿病药或胰岛素的不同应用组合之间的疗效,其结论为没有特定的组合可提供更有效的血糖控制。

二甲双胍用于高危患者预防2型糖尿

病的发生尚处于研究阶段。尽管在糖耐量受损的患者中进行的一项研究表明,虽然平均2.8年的二甲双胍治疗可降低2型糖尿病发生率达31%,强化生活方式的改变事实上更加有效(降低58%的发病率)。相比二甲双胍,生活方式的改变在减少心血管危险因子和代谢综合征发生方面同样更为有效。这些效应的持续性尚不可知,但该研究的随访目前正在进行中。一项荟萃分析同样发现:二甲双胍可改善体重、脂质谱和胰岛素抵抗,减少高危患者2型糖尿病的发生,但饮食和运动仍然是糖尿病预防的基础。

人们对于把口服二甲双胍作为接受胰岛素治疗的1型糖尿病患者的辅助治疗产生了一些兴趣,尤其是超重或血糖控制不佳的患者。研究一致认为服用二甲双胍的患者其每日胰岛素总需要量是减少的。尽管小型短期研究的结果表明二甲双胍可改善血糖控制,持续6个月和12个月的较大规模的研究未发现其在改善糖化血红蛋白(HbA_{1c})方面有显著差异。体重和体重指数的降低仅在服用二甲双胍1年以上那组可见显著差异。大体上,加用二甲双胍不增加低血糖事件的发生,但一项研究的结果表明,主要事件的严重程度可能增加。对二甲双胍在患有1型糖尿病和青春期胰岛素抵抗的青少年中的应用,也曾有研究报道。

恶性肿瘤:部分证据表明服用二甲双胍的患者其恶性肿瘤的患病率或死亡率是降低的,因此,人们对于二甲双胍可否作为恶性肿瘤的预防药物或者治疗的辅助药物产生了兴趣。

多囊卵巢综合征:已有研究表明,高胰岛素血症可能在患有多囊卵巢综合征(PCOS)妇女中所观察到的刺激卵巢产生异

常雄激素的病理生理机制中发挥重要作用。关于PCOS采用二甲双胍的绝大多数早期研究是小规模的、观察性的,并且是短期的、具有混合结果的研究。尽管有报道胰岛素水平有下降,胰岛素敏感性增加以及雄激素浓度得到改善,但是其他研究并没有证实这些作用。此后的随机研究也是小规模的,但有一些是更长期的研究。这些研究报道了肥胖患者的体重下降,胰岛素水平降低并且敏感性增加,雄激素和其他激素水平得到改善,月经模式也得以改善,但是同样的,这些结果并不一致。研究也报道了二甲双胍可减少多囊卵巢综合征妇女的多毛症,但其作用仅为中度作用,与激素类避孕药类似,不及抗雄激素治疗有效。

二甲双胍对于多囊卵巢综合征患者不育症的作用也曾进行研究。早期小规模研究表明二甲双胍单独使用或与枸橼酸氯米芬联用可促进排卵;联用时妊娠率亦有提高。然而,后来的2项大型的安慰剂对照研究发现二甲双胍单独使用或与氯米芬联用并不能改善患有多囊卵巢综合征妇女的排卵、妊娠和活产率。一项包含上述2项大型研究的荟萃分析的结论认为,二甲双胍单用或与氯米芬联用在未使用过氯米芬的妇女中并不能提高活产率,但有证据表明在对氯米芬抵抗的妇女加用二甲双胍可提高活产率。基于有限证据的结论表明,在腹腔镜卵巢钻孔或应用卵泡刺激素的情况下加用二甲双胍并无明显获益。在对使用辅助生殖技术(体外授精或单精子胞浆内注射)的研究进行的一项系统性综述发现,加用二甲双胍并不改善活产率、临床妊娠率或流产率。二甲双胍与卵巢过度刺激综合征发生率的降低相关,但可能的机制仍不明晰。

患有多囊卵巢综合征的妇女发生糖耐量受损、2型糖尿病以及代谢综合征其他特征的风险增高。在美国,所有患有多囊卵巢综合征的妇女均推荐考虑使用二甲双胍,特别是超重或肥胖的妇女。尽管二甲双胍可能对这些心血管疾病危险因素有改善作用,目前尚缺乏长期前瞻性的研究证据。

3 药动学

盐酸二甲双胍从胃肠道缓慢的并且不完全吸收;500mg单一剂量的绝对生物利用度是50%~60%,如果与食物一起服用时会稍有下降。血浆中的蛋白结合可忽略不计;二甲双胍以原形经尿液排泄。血浆消除半衰期是2~6h。二甲双胍可通过胎盘并且会有少量分布于乳汁中。

4 药物相互作用

双胍类药物与其他降糖药合用会增加低血糖发生的危险,而使用升血糖药物则可以降低双胍类药物的疗效。

关于双胍类药物相互作用的报道通常比磺脲类药物要少。乙醇可以增加乳酸性酸中毒和低血糖发生的危险。如果双胍类药物与可能损害肾功能的药物合用时,需要特别小心。

抗凝血药:二甲双胍对苯丙香豆素活性的影响。

抗病毒药:有报道1名患者同时服用二甲双胍、去羟肌苷、司他夫定和替诺福韦后发生了致死性的乳酸性酸中毒。

西咪替丁:在7名健康者中,西咪替丁可以增加血浆二甲双胍浓度。肾对二甲双胍的清除率下降;原因是在近端肾小管分泌中相互竞争。同时服用二甲双胍和西咪替丁的患者可能需要减少二甲双胍的药物剂量,目的是降低乳酸性酸中毒发生的危

险。

造影剂:由于存在发生乳酸性酸中毒的风险,对服用双胍类药物的患者需谨慎使用碘造影剂。部分造影剂的注册药品信息中指出需要在造影剂检查前48h停用双胍类药物,并且在检查后停药直至确认肾功能正常为止。然而,部分指南并不支持对血清肌酐水平正常和(或)肾小球滤过率大于60ml/min的服用双胍类药物的患者也采用同样的限制措施。

酮替芬:10名接受双胍类药物治疗的患者(有3名患者显著)在同时服用酮替芬时,血小板计数有降低。在结束酮替芬治疗后几天,计数又恢复正常。然而,研究者们不认为这种作用有临床意义。

奥利司他:一项在正常人中进行的研究未发现奥利司他和二甲双胍间明显的相互作用。然而,曾有1名糖尿病妇女在服用二甲双胍、奥利司他以及西咪替丁之后出现了乳酸性酸中毒。作者推测奥利司他诱发的腹泻可能导致肾损伤,从而导致二甲双胍的排泄障碍。另一种可能的解释为,奥利司他促进了二甲双胍的吸收或者肠道里二甲双胍介导的葡萄糖向乳酸的转化。西咪替丁可能促进了上述这些药物间的相互作用,而且还降低了肾对二甲双胍的清除。

磺脲类:二甲双胍联合磺脲类药物强化治疗方案可以增加死亡率。

5 不良反应与注意事项

哺乳:基于动物研究,英国和美国的注册药品信息警示二甲双胍可能会分布于母乳中,如果妇女希望在哺乳的同时接受药物治疗,则必须考虑药物对婴儿的可能影响。然而,一项包括7名在进行哺乳的同时每天平均服用1.5g二甲双胍的妇女的研

究发现,乳汁中的浓度大约是母亲血浆浓度的三分之一,因此婴儿每天预计接受的平均剂量是40 μ g/kg。获取4名婴儿血样:二甲双胍浓度在2名婴儿体内未被检出,而在其他婴儿体内则非常低(是母亲检测值的10%~15%)。依据这些结果,作者认为接受二甲双胍治疗的妇女不需要对哺乳产生顾虑。从其他3项包括13名妇女的研究中获得的类似结果进一步表明,二甲双胍分布于乳汁中,其浓度低于母亲血浆浓度,母乳喂养的婴儿所经受的剂量只占母体内剂量非常小的比例。6名母乳喂养的婴儿没有出现二甲双胍相关的不良反应。一项前瞻性研究收集了为治疗多囊卵巢综合征而服用二甲双胍(每日1.5~2.55g)的妇女产下婴儿的数据,包括体重、身高和运动社交能力的发育,随访6个月以上,未发现61名母乳喂养的婴儿和50名配方奶喂养的婴儿间存在差异。

禁食:斋月期间禁食的穆斯林患者服用二甲双胍所发生的低血糖的风险非常低,建议他们调整服药的时间。

妊娠:妊娠期间的糖尿病治疗通常倾向于使用胰岛素。然而,仅有少量证据证明对糖尿病妊娠妇女二甲双胍不增加先天畸形的风险且对妊娠结局无不良影响。对于妊娠期糖尿病,一项在超过700名妇女中进行的对照研究发现,二甲双胍单用或与胰岛素联用相比单用胰岛素治疗并不增加母亲及新生儿的并发症。尽管二甲双胍组早产(37周之前)的发生率较高,未发现该组其他并发症的增高。

为改善排卵,二甲双胍的使用在多囊卵巢综合征的治疗中正逐步增多。越来越多的证据表明,在这些妇女妊娠前及妊娠过程

中使用二甲双胍并不增加先天畸形的风险,且可降低在多囊卵巢综合征妇女中较为常见的妊娠头3个月自发流产的发生率。该药亦可能降低此类妇女妊娠期糖尿病的发生率。

肾损伤:由于存在乳酸性酸中毒的风险,通常避免在肾损伤的患者中使用双胍类药物。美国的注册的药品信息警示建议对于血肌酐浓度超过年龄对应的正常上限或

存在任何肾损伤证据的患者不应使用二甲双胍。英国的注册药品信息警示建议肌酐清除率低于60ml/min的患者不宜使用二甲双胍。NICE指南建议,对于血肌酐超过130 $\mu\text{mol/L}$ 或估算的肾小球滤过率低于45ml/(min \cdot 1.73m²)的患者二甲双胍的剂量需重新进行评估,血肌酐超过150 $\mu\text{mol/L}$ 或估算的肾小球滤过率低于30ml/(min \cdot 1.73m²)的患者则需停用二甲双胍。

◎疾病用药知识◎

腰椎间盘突出症及其临床表现

腰椎间盘突出症亦可称髓核突出(脱出)或腰椎间盘突出纤维环破裂症,是常见的腰部疾患之一。顾名思义,主要是腰椎间盘突出各部分(髓核、纤维环及软骨板)尤其是髓核,有不同程度的退行性变化后,在外界因素的作用下,椎间盘的纤维环破裂,髓核组织从破裂处突出(脱出)于后方或椎管内,导致相邻的组织,如脊神经根、脊髓受到刺激或压迫,从而发生腰痛、一侧下肢或双侧下肢麻木等症状。

腰椎间盘突出症的病因有内在因素和外在因素。内在因素主要是腰椎间盘突出本身的退变,腰椎的退变表现为含水量的降低,并因失水引起椎节失稳、松动等病理改变;纤维环的退变主要表现为坚韧程度的降低。外在因素是外伤、劳损、寒冷、潮湿、用力不当、用力过度、姿势或体位的不正确等。如驾驶员长期处于坐位和颠簸状态,长期而反复的外力造成的轻微损害,都日积月累地作用于椎间盘,加重了退变的程度。

寒冷或潮湿引起了小血管收缩、肌肉痉挛,使椎间盘的压力增大,也可能造成退变得椎间盘破裂。

腰椎间盘突出后,可继发地产生脊柱生理前凸变直或侧凸、脊神经根受损、椎间隙变窄、椎体边缘骨质增生、椎间关节退变和椎管狭窄等一系列改变,而致许多患者的症状迁延和反复。患者可因髓核突出的部位、大小、病程长短以及个体差异的不同而表现出各种各样的症状。

(1) 腰痛表现在下腰部及腰骶部,常见持续性的钝痛,平卧位时可减轻,久站后加剧。另有一种疼痛发生急骤,呈痉挛样剧痛,造成腰部活动受限,此种疼痛往往是由于髓核大部分突出,突然压迫神经根,使根部血管同时受压而造成缺血。

(2) 下肢放射痛疼痛沿臀、大腿及小腿后侧至足跟或足背,呈放射性刺痛,严重者呈电击样疼痛。

(3) 下肢麻木一般与下肢反射痛相伴

出现,麻木的区域与受累的神经根相对应。下肢的感觉异常主要有发凉及发冷,患肢温度降低,尤以脚趾末端最为明显。

(4) 肌力减弱在腰椎间盘突出压迫神经根严重时,可产生神经麻痹而致肌肉力量

减弱甚至瘫痪,表现为足下垂。

(5) 间歇性跛行患者在行走时,可随着行走的距离增加而加重腰、腿的症状,并在坐位或卧位一段时间后才可缓解。

对腰椎间盘突出症有哪些药可治疗

不同的腰椎间盘突出症者的病程、突出部位和严重程度不同,因此,治疗方法也不尽相同。治疗方法分为手术和非手术疗法,后者包括药物、推拿、按摩、封闭、休息、髓核溶解、高压氧、牵引、手法、支架和体育治疗等。此外,经皮关节镜下注射药物、摘除突出髓核、削刨赘生物等方法也在临床应用之中,无疑给腰椎间盘突出症者带来了希望。

目前,药物治疗一般仅作为缓解症状的辅助性治疗。对疼痛难以忍受、不能平卧和入睡的人可适当给予抗炎镇痛药,如地塞米

松(氟美松)一次0.75mg,一日1次;布洛芬一次200mg,一日3次以缓解疼痛。

在腰椎间盘突出症急性期,脊神经根轴处水肿较明显,是引起剧痛的原因,为消除局部水肿,可服氢氯噻嗪(双氢克尿塞)等利尿药,或静脉滴注甘露醇等脱水剂。

对退行性改变基础上发生的腰椎间盘突出症者,特别是老年人,可服用硫酸软骨素A(康得灵)一次600mg,一日3次,连续30日。如若腰椎间盘突出症后已有不同程度的肌肉萎缩,可选服维生素E,100mg,一日1次。

哪些人禁用、慎用和不宜服用布洛芬

布洛芬可有效地使前列腺素合成减少,同时也抑制体内炎症刺激物质——白细胞和溶酶体的释放,使人体局部组织的痛觉冲动减少,具有较强的抗炎、抗风湿及解热镇痛作用。其镇痛作用较阿司匹林大16~32倍;退热作用与阿司匹林相似但更持久。

不良反应发生率甚低,是各种解热镇痛药中耐受性最好的一种。常见恶心、呕吐、腹泻、便秘、烧心、腹痛;偶见有头晕、头昏、头痛、红斑、麻疹性皮炎及瘙痒;罕见视力减低和辨色困难,但停药后症状可消失。

①对阿司匹林或其他解热镇痛药过敏者禁用,因可能发生交叉过敏。②妊娠及哺乳期妇女禁用。③有消化道溃疡病史和有出血倾向者慎用。④饮酒或与其他解热镇痛药同用,会增加胃肠的刺激或有引起胃溃疡的危险。⑤与阿司匹林或其他水杨酸类药同用时不能增加疗效,而对胃肠道的刺激及出血倾向的发生率增大。⑥用药期间如出现胃肠出血、肝肾功能损害、视力障碍、血象异常及过敏反应等,应立即停药。

(摘自药师咨询常见问题解答)

药学文摘

中成药不良反应发生原因及预防措施

药品不良反应(ADR)是指合格药品在正常用法、用量情况下出现的与用药目的无关或意外的有害反应。近年来,我国ADR监测系统报告显示,中成药ADR事件呈逐年增长趋势。中成药ADR事件应引起高度重视,完善中成药ADR报告制度。监测ADR是强化药物管理与提升药物使用质量的主要方式之一,也是保障药物安全的重要环节。中成药ADR事件造成的影响给临床中成药的使用带来不利的影响。预防中成药ADR事件发生应加强对药物用法、品种、剂型、用量、配伍禁忌、使用疗程、联合用药等的监控管理,以减少中成药ADR,进一步规范临床合理用药。本研究旨在探讨中成药ADR发生原因及预防措施,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集安平县人民医院2015~2016年中成药ADR报告295份,报告来源:药师122例,医师136例,护士37例。

1.2 方法

①统计分析中成药ADR报告中患者性别、年龄分布、药物品种、剂型及给药途径、发生部位与临床表现、严重程度。②ADR判定标准:以国家相关检测标准和药物因果关系为判定标准,将ADR药物的相关性分为可能、很可能、肯定相关、可能无关、待定、无

法判定。ADR发生率=ADR例数/总数×100%。③参照国家《药物不良反应报告和检测管理办法》中的有关标准将ADR分为严重、一般。

2 结果

2.1 性别构成

295份中成药ADR报告中男132例,占44.74%;女163例,占55.25%。女性中成药ADR发生率高于男性。

2.2 年龄分布

ADR报告中患者年龄8个月~86岁,其中年龄>60岁患者发生ADR占38.98%,见表1。

表1 295份ADR报告中患者年龄分布

年龄	例数	构成比(%)
≤20岁	45	15.27
21~40岁	44	14.91
41~60岁	91	30.84
>60岁	115	38.98
合计	295	100

2.3 药物品种

295份ADR报告中注射剂占比最高,为77.28%,见表2。其中应用两种中成药92例(31.8%),应用3种中成药59例(20.00%),应用4种以上中成药32例(10.84%)。

2.4 发生时间

用药2~5d发生中成药ADR时间占比最高,为51.18%,见表3。

表2 295份ADR报告中药物品种分布

类型	剂型	例数	百分比(%)
丹参酮II A磺酸钠	注射剂	19	6.44
参附注射液	注射剂	15	5.08
参麦注射液	注射剂	17	5.76
舒血宁注射液	注射剂	16	5.43
注射用丹参多酚酸盐	注射剂	18	6.10
喜炎平注射液	注射剂	17	5.76
热毒宁注射液	注射剂	19	6.44
清开灵注射液	注射剂	22	7.45
苦碟子注射液	注射剂	16	5.45
丹参川芎嗪注射液	注射剂	20	6.78
银杏达莫注射液	注射剂	15	5.08
黄芪注射液	注射剂	12	4.06
天麻素注射液	注射剂	22	7.45
跌打生骨片	片剂	7	2.37
大活络胶囊	胶囊	3	1.01
胆宁片	片剂	6	2.03
急支糖浆	糖浆	3	1.01
气滞胃痛颗粒	颗粒剂	6	2.03
黄葵胶囊	胶囊	7	2.37
双料喉风散	散剂	3	1.01
乳核散结片	片剂	6	2.03
秦皮接骨胶囊	胶囊	3	1.01
麝香保心丸	丸剂	6	2.03
血塞通胶丸	胶丸剂	6	2.03
壮骨关节丸	丸剂	4	1.35
麝香追骨膏	膏剂	7	2.37

表3 ADR发生时间

发生时间	例数	百分比(%)
首次使用后	70	23.72
用药2~5d	151	51.18
用药6~10d	65	22.03
停药后2d	9	3.50

2.5 给药途径

静脉给药 228 例(77.28%),口服 56 例(18.98%),外用 7 例(2.37%)。

2.6 发生部位

与临床表现 ADR 发生部位以皮肤系统最多,占 47.45%,其次是全身性损害,达 17.28%。见表 4。

3 讨论

3.1 性别、年龄对中成药 ADR 的影响

本研究结果显示,老年人发生中成药 ADR 较多,年龄 > 60 岁的患者发生 ADR 占 38.98%,是因为老年人各器官功能退化,对药物的代谢排泄功能降低,易发生药物蓄积体内而发生 ADR。老年人患病率高,且病情较重,可能同时患有多种疾病或用药品种多,用药时间较长,多以静脉应用,且老年人药物代谢能力低和各器官功能逐渐减退等原因,造成老年人中成药 ADR 多发。女性中成药 ADR 发生率高于男性,295 份中成药 ADR 报

表4 ADR发生系统、部位、临床表现

发生部位	临床表现	例数	百分比(%)
皮肤系统	皮疹、红肿、瘙痒、注射部位或外用药物处疼痛、硬结、静脉炎等、眼睑红肿	140	47.45
神经系统	头痛、头晕、失眠、四肢麻木等	24	8.13
全身性损害	寒战、发热、汗出、过敏性休克等	51	17.28
心血管系统	心悸、气短、心律失常等	19	6.44
消化系统	恶心、呕吐、腹泻、腹痛、黄疸等	44	14.91
泌尿系统	蛋白质、血尿等	5	1.69
血液系统	血细胞减少等	3	1.02
五官	视觉异常、耳鸣等	9	3.50

告中男性占44.74%,女性占55.25%。月经期和妊娠期女性对药物敏感性高,也是女性易诱发中成药ADR的原因。

3.2 药物品种、给药途径、发生部位、严重程度对中成药ADR的影响

本研究结果显示,中成药ADR注射剂占比最高为77.28%。中成药注射剂临床应用较广泛。适应证、使用指征不明确;用药时间长、用量大、更换频繁;患者肝、肾功能不全及过敏史等不认真筛查;不注重辨证应用中成药;联合应用多种中药注射剂,药物相互作用等均可能造成中成药ADR。静脉应用中成药注射剂ADR发生率高于口服制剂。由于中成药注射剂成分复杂,与其他药物配伍易发生ADR,表现为皮疹、皮肤瘙痒、发热寒战等,部分ADR可产生严重后果,如心律失常,呼吸困难,肝、肾功能损害,休克甚至死亡。表4中显示,皮肤系统发生ADR居第一位,达47.45%,其次是全身性损害,达17.28%,皮肤损害易于早期发现和诊断。皮肤过敏引起的各种药疹主要为变态反应所致。

3.3 中成药滥用对中成药ADR的影响

中成药疗效确切、使用方便,临床应用广泛。但临床滥用情况突出,导致疗效降低、无效或严重ADR。临床应用存在以下问题:①辨证不足。临床使用中成药时应依据中医理论辨证选药,或辨病辨证结合选药。据统计,本院中成药75%由西医开具,部分临床医生对中成药药物组成、中医辨证应用中成药的重要意义不了解,不掌握中医病证,药物寒热、温凉、虚实,对功用主治一知半解,用纯西医的观点使用中成药,盲目扩大用药范围。中医用药讲究辨证施治,临床用药应遵循中医辨证原则,不能将中药主治功能直接运用于西医诊治和病症表现上,否

则将会导致药物不合理应用。②用法与用量不当。因用药时间越长,用量越大,ADR越多,所以用量应遵循药物特性、患者病情及个体因素,当用则用,适时减量,病去即止,尤其是含有毒性或ADR较大成分的药物,不可随意加大剂量,避免产生严重的不良后果。

3.4 预防措施

①密切观察临床用药情况,采取必要措施减少诱发因素,及早发现ADR,及时处理,减少严重ADR发生。②选择适应证,根据患者病情及剂型特点,选择适宜剂型、剂量,不超剂量使用,能口服的不注射,能肌肉注射给药的不选静脉给药。特殊人群如孕妇、儿童、老年人等更要控制用法用量,保证用药安全。③中西药联合应用,有一定的优越性,可提高临床疗效,减少并发症,而不合理的中西药联合应用,则会降低或抵消疗效,引发ADR,甚至死亡。④对中成药注射剂严格配液操作。如有溶液浑浊、包装不严、过期、瓶口松动等严禁使用。禁止两种以上中成药在一瓶液体中配伍。一般选用5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠溶液进行稀释,浓度不能过高,给药速度不可过快。患者采用中成药注射剂时应遵循辨证施治原则,注意药物使用剂量、小时量、过敏史、配液时长等方面,以便临床医师加强干预和预防患者药物ADR发生率。

在全球范围内每年约有1/3的患者不是死于自然疾病,而是死于不合理用药,中成药ADR事件应引起高度重视。中药化学成分复杂,中成药多由多味中药组方而成,化学成分更加复杂,且在生产过程中存在诸多不稳定因素,质量控制难度大,其毒副成分与有效成分相互作用,进入人体后,由于人体病理、生理情况不同,可能会对机体造成

伤害,引发ADR。本研究结果显示,发生严重ADR24例(8.13%),所以中成药并非安全无副作用,可长期、盲目大量使用的药物。许多中成药有效成分及其药理作用、配伍后相互作用等还有待进一步研究证实,临床工作中应合理应用中成药,正确引导患者用药,加强中成药管理与中成药ADR的药理和临床研究。加强对中成药安全用药的科

普宣传,减少中成药滥用和ADR事件的发生,引起全社会,特别是医务界的重视;并完善逐级申报系统,掌握中成药的适应证和禁忌证,慎用证;正确对待ADR,提高用药水平,减少ADR的发生,推进临床合理安全用药。

(摘自《临床合理用药》2017年6月第10卷第6C期,有删减)

PDCA循环法在改善药房管理质量及降低药品应用差错率方面的应用

PDCA循环法作为质量管理体系,具有全面性、科学性以及系统性等优点,共分为四个步骤:P(计划)、D(实践)、C(检查)、A(处理),药房是医院的重要部分,其管理质量的高低对医院整体服务质量有直接影响。药房管理质量低下而导致发生药品发配不及时、药物发配错误等情况,不仅降低医院整体服务水平,同时也不能对患者健康提供足够保障,可引发医患纠纷。鉴于所在医院对药房管理用PDCA循环法理念进行干预,在自2016年后实施PDCA循环法管理模式情况。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本院自2016年始在药房管理中应用PDCA循环法管理模式,以前后1年为限将其分为常规组、循环组,药剂师共50名。其中男22名,女28名;年龄21~39岁,平均年龄(32.14±6.12)岁;工作年限2~13年,平均工作年限(7.11±2.00)年。纳入对象职称如下:24名为高级,16名为中级,10名为低级。所有药剂师2015年至今均于本院工

作,未出现调离岗位情况。

1.2 管理方法

1.2.1 常规组 在2015年期间药房接受常规传统模式管理,药剂师接受相关知识培训,重视对药品登记制度的执行力度,对失效药物及时登记和处理。

1.2.2 循环组 在2016年期间药房接受PDCA循环法模式干预。制定管理模式时充分考虑本院药房管理实际情况,对药房管理目标进行制定和调整。

P(计划阶段):对本院药房常见差错进行整理和归纳,对于出现几率较高的诸如医嘱差错、处方差错、调配差错等重点分析,对导致差错出现的主、客观原因探究并进行责任制处理,让药房所有工作人员对引发差错的因素有全面的认识,提高其责任意识,并树立严格按照制度执行的观念;重视药品入库管理。医院药房的药品有多个不同种类,根据药材的属性选择对应的管理原则。所有药物均需通过正规渠道进入,记录药品入库情况,以登记信息为依据进行药品的归纳和存放;提高药房工作人员素质。药房药剂

师均需要持有国家认证的相关证书,工作人员绩效直接与薪酬、年度考核挂钩,激励药剂师有更加专注和专业的工作态度,落实对药品的评估、审核、发放等工作。

D(实施阶段):对药房的质量控制主要通过各项计划、措施来达到预期效果,可由医院成立针对性质量监控团队,团队可设立2个,通过共同约束的手段监管以及控制日常运行状况,对各个程序如处方调配、药品匹配以及药品发放等均严格规范,确保药房发配药物准确以及患者用药安全,降低出现药品差错的几率。

C(检查阶段):建立质量监控团队,定期或者不定期对药房管理情况进行抽查,审核药房中相关药物的所有清单并进行记录,一旦发现存在药品配伍不合理或者药品质量不合格等可引发药房差错事故情况,对工作人员进行相应处理,公开批评,提高工作人员对药房工作相关细节的重视程度。

A(处理阶段):对于药房管理计划制定、具体方案实施以及检查过程中存在的隐患和问题进行归纳,整理后由药房工作人员对问题出现的诱因进行讨论,了解问题相关情况集思广益,制定针对性的处理手段,在下个月药房管理中实行,每个月尾都需要进入A阶段,对该月存在的问题归纳后制定解决手段,进入循环状态,在实践和探索的过程中逐渐将存在于药房管理中的问题解决,

最终达到预期的药房药品管理质量效果。

1.3 观察指标及评定标准

1.3.1 药房质量评估 对两组药房质量进行评估,评估项目包括:药房环境管理、工作舒适程度、药物归纳分类、药物保存方式,各项分数在0~20分,分数越高表示质量也好。

1.3.2 差错事件评估 对两组药品发生差错事件情况进行记录,内容包括:药品库存、缺货情况以及药物批号管理失误情况,本次药品基数为2006种。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件对数据进行处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

两组药房管理质量评分比较管理后,循环组药房环境管理、工作舒适程度、药物归纳分类、药物保存方式评分均优于常规组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

两组药房出现差错事件情况比较管理后,循环组药品库存、缺货情况及药物批号管理失误发生情况优于常规组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

3 讨论

药房管理是药学服务的重要组成部分,当前对其质量的要求正在逐渐提高,患者取

表1 两组药房管理质量评分比较[$\bar{x} \pm s$,%(种),n=50]

组别	药房环境管理	工作舒适程度	药物归类分类	药物保存方式
常规组	12.3±2.3	14.4±3.6	13.7±3.6	13.1±2.7
循环组	19.5±2.3 ^a	17.8±2.8 ^a	18.9±2.0 ^a	18.8±1.9 ^a
t	15.996	5.271	8.928	12.208
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与常规组比较,^a $P < 0.05$

表2 两组药房出现差错事件情况比较[$\bar{x} \pm s, \%(种), n=50$]

组别	药品库存(d)	缺货情况(次)	药物批号管理失误率
常规组	10.8±1.2	23.2±6.6	11.6(232/2006)
循环组	19.5±2.3 ^a	17.8±2.8 ^a	3.4(68/2006) ^a
t/X ²	25.725	10.372	96.899
P	<0.05	<0.05	<0.05

注:与常规组比较,^aP<0.05

药候时过长、发药出现差错、管理混乱等都是药房管理常见问题,药房管理内容复杂,药物的配伍、保存等都有严格的流程,任何环节出现失误都可能对患者病情甚至生命造成威胁,引发纠纷事件。

本文通过对照实施PDCA循环法前后各项数据,了解该管理模式对药房质量的影响,从数据可知应用PDCA循环法管理后药房管理质量以及药品差错事件等均出现显著改善。

PDCA循环管理模式由4个环节构成,同时自身也是一个循环系统,在管理干预的过程中逐渐发现和解决问题,最终达到高效管理的效果,通过系统管理让药房流程得到

规范,也树立了药品入库应该遵循的标准,让药房工作人员责任心提高,从上到下改善了管理的相关流程,结合数据,提示了PDCA循环管理模式有效控制和改善了药房常见隐患因素,优化管理流程,彻底解决各种问题,提高医院服务的整体质量。

综上所述,对药房进行管理中选PDCA循环法模式干预,可有效提高管理质量,减少药品应用过程中可能出现差错的情况,最大程度保障患者的医疗质量,降低医患纠纷发生率,对患者与医院而言均有重要价值,值得推广。

(摘自《中国现代药物应用》2018年第12卷第9期,有删减)

我国药品流通商业模式创新研究 ——基于欧盟药品流通监管制度

近年来,作为国家医疗卫生事业和健康产业的重要组成部分,我国药品流通行业规模持续平稳增长,行业集中度逐步提高,现代化水平不断提升,社会作用不断加强。然而不可否认的是,在高速发展的同时,由于长期以来以药养医、公立医院垄断药品购销等体制问题,加之价格管理、市场监管、招标采购和医保支付制度不完善,药品流通行业在计划分配体制转向市场化经营体制的过程中,

历经了长期无序、混乱的发展。因此,现阶段我国药品流通行业仍呈现“多、小、散、乱”局面,存在流通秩序混乱、流通环节利益链扭曲、市场集中度低、业态水平低等一系列问题。

2016年4月,国务院办公厅印发《关于深化医药卫生体制改革2016年重点工作任务的通知》,初步提出实施药品流通“两票制”政策。之后,各省市纷纷出台相关文件,药品流

通领域改革成为医疗卫生体制改革的重点与难点,传统的药品流通商业模式逐步瓦解,变革势不可挡。截至目前,我国31个省、直辖市、自治区(港、澳、台除外)均已出台了药品流通“两票制”方案或征求意见稿,福建、安徽、重庆等16个省份进入正式实施阶段。

1 药品流通的传统商业模式

药品流通“两票制”政策实施前,药品流通的传统商业模式主要有两类,直营办事处模式和招商代理模式。

直营办事处模式是指药品生产企业自己布局销售网络进行市场开发、产品宣传,组建医药代表队伍进行学术推广,经销商负责物流和分销服务。该模式优点在于:企业主动贴近终端市场,对市场需求变化的敏感度高;销售渠道成熟,渠道掌控能力强,供应链稳定;拥有自己的销售网络和销售队伍,注重临床学术推广,有利于建立良好的企业品牌形象。劣势在于:终端投入大、企业销售成本和人力成本高,经销商主要提供物流分销服务,利润微薄,缺乏积极性。

据统计,“两票制”出台前,我国4800多家制药企业中仅600多家有自己的营销队伍,大多没有人力和财力自建营销渠道,只能依托具备营销网络和推广能力的代理商代为销售药品。在招商代理模式下,制药企业以底价将药品卖给代理商,代理商负责完成药品的整个流通过程。该模式具有资金回笼快、迅速打开市场、市场覆盖范围广等优点。但由于渠道营销、市场推广、公关事务等需要大量的营销费用,代理商常通过多次转手层层加价,甚至通过挂靠走票等行为伪造购销链条获取资金,渠道可控性较弱,药品出现质量问题的风险也较大。药品以何种流通模式进入市场,主要取决于制药企

业经营状况、定价能力、运营情况及销售市场垄断能力。理论上,直营办事处模式适用于大型制药企业生产的品牌药和原研药,代理模式适用于小型制药企业的仿制药。在复杂的市场环境中,更常见的是混合模式,制药企业将部分非重点品种或者部分市场交由代理商运营,自己把控重点品种和重要市场的流通活动。

2 “两票制”对药品流通行业的影响

“两票制”是指在药品流通中,从药品生产企业到流通企业开一次发票,从流通企业到医疗机构开一次发票。“两票制”政策的实施对出厂价高开的直营办事处模式影响不大,主要影响出厂价低开的代理模式。总体上看,“两票制”最显著的意义在于压缩药品流通环节,规范流通秩序,禁止药品多次转手,严格核查购销过程的货、票信息,彻底杜绝流通企业的“走票”行为,使流通过程趋于简洁、透明,有利于药品质量、价格的可追溯及监管。

2.1 “两票制”对药品生产企业的影响

对多数中小型制药企业来说,由于资金、人员、渠道、公共关系、医院资源不能短期内到位,很难从“底价招商代理模式”一步跨入“直营办事处模式”。“两票制”的实施,对厂商的财务处理能力、营销模式、经销商合作都是大考验,一旦代理商消失,生产企业将和下游分散的批发商直接合作,需要更多人员从事营销、供应链、账务处理等工作,生产企业运营成本进一步增大。同时,缺少了代理商的垫资,受公立医疗机构等流通链其他机构回款能力的限制,呆账坏账的几率增加。销售成本的增加与资金压力将共同削弱位于供应链上游的生产企业的竞争力与创新力四。

2.2 “两票制”对药品流通企业的影响

在监管新政下,大型药品流通企业将在

政策的推动下做大做强,以过票为生的企业将彻底退出历史舞台,而中小型药品流通企业面临兼并、重组、转型、退市等挑战。以配送为主营业务的企业可能会被大型流通企业兼并,或发展成第三方物流;长期从事推广工作,手中握有终端资源的企业可能采取集中化策略,向合同销售组织转型到。合同销售组织是指接受生产企业管理的产品销售服务外包公司,专注于销售的外部服务,为客户提供整体营销的专业服务,如市场调研、产品策划、市场推广、产品宣传、渠道设计等。

3 欧盟药品流通监管制度

欧盟药品流通监管制度由法律、指令、指南三个层级组成。

法律层级主要是 Regulation (EC) No.726/2004,规定了欧洲药品局(EMA)为欧盟境内药品监督管理机构,对药品流通负监管责任,欧盟境内开展的药品流通活动必须遵守其规定。

指令层级主要是 Directive 2001/83/EC,是目前欧盟最全面的人用药指令,欧盟各成员国需根据该指令制定本国的人用药监管法律。该指令对欧盟境内人用药的批发和代理行为进行监管,对药品批发商和代理商的资格和责任提出了要求,对各成员国对本国境内药品批发和代理的监管作出了指导性规定。

指南层级主要是《药品流通质量管理规范指南》(GDP),对药物流通中的质量管理、人员资质、文件管理、外包活动等作出了细致的规定,是药品流通商和代理商必须遵守的基本原则。

3.1 代理及代理商的内涵

在欧盟的药品流通监管体系中,代理商的地位与批发分销商处于同一级别。Direc-

tive2001/83/EC指出,“批发分销”是指除直接向公众提供医药产品以外,由药品采购、储存、供应、出口等组成的所有活动;活动实施者包括药品制造商、仓储商、进口商、批发分销商、药剂师以及获得授权可以向公众提供药品的个人。“药品代理”是指除批发分销外所有与销售或购买药品有关的活动,不涉及实物的处理,但具有代表其他法人或自然人独立谈判的资格。“代理商”是指具有独立谈判资格,可以代表另一法人或自然人参与除药品分销以外的药品购销活动的主体,不涉及实物处理。

3.2 代理商的特殊规定

Directive2001/83/EC对代理商提出了具体的规定。

第一,药品代理商应确保所代理的药品是根据欧盟委员会第726/2004号法规或各成员国根据本指令准予上市许可的产品。代理商在欧盟应有永久的地址和联系方式,以确保主管当局可以准确识别、定位、交流和监督代理商的活动。

第二,代理商必须向永久地址所在成员国主管当局登记注册信息后才可代理药品,注册时需提交其姓名、公司名称和永久地址,主管当局需公开信息供公众查询,一旦信息有变更,代理商需立即通知主管当局。

第三,代理商注册所在地的成员国主管当局负责实施监督和制裁责任,如果发现代理商违反相关要求,则将代理商除名。

3.3 代理商注册、变更流程

以英国为例,英国境内的公司若想申请成为代理商,需向英国药品及健康产品管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)提出注册申请,即使是具有批发分销许可证的批发分销商想拓展

代理业务,也需另外申请成为代理商。MHRA在收到申请的90天内,对申请人及员工进行资格审查、面试、现场GDP检查并作出批准或不批准的结论,将批准的代理商信息向公众公布。获批后,代理商可以在欧洲经济区范围内开展代理活动。代理商如需变更信息,向MHRA提出变更申请,变更程序需30天,如果变更类型涉及现场检查,则需90天。代理商注册需付费,缴纳的费用取决于申请人提交注册申请时涉及的场地数量。

4 启示和建议

4.1 厘清代理商与经销商的概念,允许合法代理行为的存在

代理商与经销商是两个完全不同的概念(见表1)。以一般商品的流通为例,经销商指通过买卖行为赚取差价利润的独立经营机构;代理商指接受他人委托,为他人促成或缔结交易,赚取企业代理佣金或服务费的机构或自然人。欧盟药品流通法律有效区分了代理商和批发分销商(经销商),而我国由于法律没有清晰的界定,代理商一词被滥用,传统“底价招商”模式的“代理商”不是真正意义的代理商,其收入来源于巨额的进销差价,而不是从委托企业处赚取的佣金,因此,众多企业假借“代理商”之名行“经销

商”之实。换句话说,业内俗称的“代理商”其实是非法经销商,目前热议的“合同销售组织”等同于真正意义上的“代理商”。无论是什么名称,代理活动本身并没有问题,代理商与经销商概念混淆、代理和经销行为相互重叠才是造成我国药品流通行业混乱的原因,不能因为部分企业的非法经销行为全盘否定药品代理行为。

4.2 中小流通企业转型合同销售组织需摒弃投机想法,合规经营

由于专业化和规模化的优势,全球范围的医药外包产业呈现迅猛增势。据医药经济报报道,2009~2015年,全球药品销售外包市场从27亿美元增长至56亿美元。在国外,越来越多的药企与合同销售组织(CSO)签约合作。企业不要将CSO模式当做规避“两票制”和“营改增”的手段,切勿想方设法变相洗钱、追求票据的表面合规;而应稳扎稳打,合规经营,努力提升服务水平,坚持协议合法、交付物合约、票据合格、费用合理等,杜绝偷税漏税、商业贿赂等违法行为。

4.3 完善药品管理法,将合同销售组织等新兴流通主体纳入监管范围

随着上市许可持有人制度的推行,专业化分工不断加深,我国传统的药品流通模式

表1 代理商与经销商的区别

区别	代理商	经销商
性质	不一定是独立机构	独立的经营机构
商品的所有权	不发生所有权转移	拥有商品的所有权
经营风险	不负盈亏	自负盈亏
主要收入来源	赚取佣金(提成)	进销差价+增值服务
与供应商的联系	经营活动受供货商指导和限制	经营活动自主性较强
经营品种	一般不经营竞品	多品种经营
关系	委托代销	买卖关系
行为责任	授权范围内以委托人的名义行事	不能代表供应商

(下转第30页)

加油站

2018年第三期会刊内容测试题

单项选择题

1. 一般来说,药师门诊主要分为三大类:药师医师联合门诊、药师综合门诊、药师专科门诊。其中不属于药师综合门诊服务方向的是()。

- A. 孕期、哺乳期、婴儿及儿童用药安全
B. 慢性病长期用药安全
C. 保健用药咨询
D. 抗凝、高血压病用药安全

2. 按照可接种人数及10%的市场渗透率计算,我国宫颈癌疫苗潜在市场空间达()亿元。

- A. 340 B. 350 C. 360 D. 370

3. 4月28日,国家药品监督管理局有条件批准用于预防宫颈癌的()人乳头状瘤病毒疫苗上市。

- A. 二价 B. 四价 C. 六价 D. 九价

4. 根据进口药品最惠国暂定税率调整表数据分析,本次列出的一共有28个品规。其中,最惠国税率为6%的为()。

- A. 氨苄青霉素制剂
B. 含有重组人胰岛素的药品
C. 含肾上腺皮混合或非混合皮质激素的药品
D. 含有青蒿素及其衍生物的中成药

5. 3月27日,南京正大天晴准10亿重磅降压药()通过一致性评价。

- A. 依伦平 B. 奥比帕利
C. 达塞布韦 D. QHRD107

6. FDA授予创新药物()治疗慢加急性肝衰竭孤儿药地位。

- A. Spinraza B. Livantra
C. SRK-015 D. APL-130277

7. 安非他酮是一种氯苯丙酮类(),它是一种弱的神经元5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂;它还抑制神经元多巴胺的再摄取。

- A. 抗组胺药 B. 抗肿瘤药
C. 抗抑郁药 D. 抗帕金森药

多项选择题

8. 长春胺缓释胶囊说明书修订中,[禁忌]项修订要求,()禁用本品。

- A. 对长春胺过敏者
B. 罕见遗传性疾病的患者
C. 颅内肿瘤患者
D. 脑血管意外出血期患者

9. 慢性鼻炎是一种常见的鼻黏膜和黏膜下的慢性炎症,常由反复发作的急性鼻炎、鼻窦炎或因高温、干燥、寒冷、烟、粉尘和化学气体的长期刺激所致可分为()。

- A. 单纯性鼻炎 B. 复杂性鼻炎
C. 肥厚性鼻炎 D. 萎缩性鼻炎

10. 在老年人临床用药研究中,老年人合理用药,需做到()。

- A. 避免医源性疾病
B. 根据身体状况用药
C. 防止长期用药
D. 注意药物间的相互作用