



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  
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  
程佳慧 黄心恺 严波波 侯梦利

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 快递物流企业并购药品零售企业的新趋势

### 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 国家药品监督管理局办公室 人力资源社会保障部办公厅关于征求执业药师职业资格制度规定和资格考试实施办法两个征求意见稿意见的通知

- 9 国务院办公厅关于完善国家基本药物制度的意见

- 12 国家药品监督管理局关于印发中药饮片质量集中整治工作方案的通知

- 15 国家药品监督管理局职能配置、内设机构和人员编制规定

- 18 国家医疗保障局职能配置、内设机构和人员编制规定

### 药物警戒

- 20 国家药品监督管理局关于修订呋喃唑酮片说明书的公告
- 20 国家药品监督管理局关于修订重组人白介素-11 注射剂说明书的公告

- 21 国家药品监督管理局关于修订血塞通注射剂和血栓通注射剂说明书的公告
- 22 美国要求修改全身用氟喹诺酮类药品说明书警示低血糖和精神异常副作用
- 23 英国警示狄诺塞麦增加新发原发性恶性肿瘤风险
- 23 英国警示狄诺塞麦停药后高钙血症风险
- 24 欧盟决定保留羟乙基淀粉注射液上市许可
- 25 澳大利亚对孟鲁司特采取新的风险管理措施
- 27 加拿大评估伊布替尼的室性心动过速潜在风险

### 新药快讯

- 28 临床急需的罕见病和儿童用药依库珠单抗获批上市
- 28 转移性结直肠癌治疗药物呋喹替尼胶囊获批上市
- 29 治疗复发或转移性乳腺癌新药马来酸吡咯替尼片获批上市
- 29 国内首个ITP口服TPO-RA药物瑞弗兰上市
- 30 国内首个新一代TORC1/2双靶点抑制剂ATG-008获批临床
- 31 中国首个本土原研抗丙肝创新药获批上市
- 32 治疗阿尔兹海默症首个中国仿制药卡巴拉汀获批上市
- 33 首个环孢霉素A结合纳米胶束技术干眼症药物获美国FDA批准
- 34 罗氏一线治疗肝癌免疫疗法再获突破性疗法认定
- 35 默沙东Keytruda获美国FDA批准 成首个治疗宫颈癌PD-1免疫疗法
- 36 首个治疗流涎症的神经毒素Xeomin获FDA批准

- 37 艾伯维10年来首个子宫内膜异位症疼痛口服新药Orilissa获批

### 名家专栏

- 38 患者药物治疗的评估

### 产业观察

- 43 《杭州市人民政府办公厅关于促进杭州市生物医药产业创新发展实施意见》的解读

### 药学服务

- 46 每期一药:乙琥胺
- 49 何谓带状疱疹
- 49 如何治疗带状疱疹
- 50 荨麻疹由哪些因素引起
- 50 荨麻疹的类型
- 51 患荨麻疹可选服哪些药

### 药学文摘

- 52 中成药说明书中药物使用禁忌及相互作用
- 54 开展药学服务对药品费用控制效果的研究进展评述
- 58 药品上市许可持有人制度下药品再评价责任体系研究

### 加油站

- 62 2018年第四期会刊内容测试题

# 快递物流企业并购 药品零售企业的新趋势

日前,某快递巨头企业传出欲收购上海或华东地区药品零售企业的消息。

快递物流企业并购药品零售企业,是在传统物流业竞争激烈的环境下,企业为了寻求自身发展而进行的业务拓展。对快递物流企业而言,医药行业是一个很好的切入点,国家政策对此也是鼓励和支持的。如2016年3月11日,国务院办公厅发布关于《促进医药产业健康发展的指导意见》,指出要充分发挥邮政企业、快递企业的寄递网络优势,提高基层和边远地区药品供应保障能力。可以说,并购药品零售企业,既发挥了快递物流企业的寄递优势,又拓宽了其经营的业务。

就药品零售企业自身而言,近年来随着行业监管政策不断完善,执法力度不断加强,竞争格局的不断深化,药品零售企业面临着投入增加、成本增大、毛利下降的局面。通过快递物流企业对其并购,一方面借助了快递物流企业的资本优势,另一方面通过发挥快递物流企业的配送优势,可降低药品流通费用,提高药品零售企业的利润空间。

药品零售和快递寄送是两个截然不同的行业,药品零售的核心竞争力在于不断提升的药学服务水平。快递物流企业作为跨界者,如何更好地提供专业化的产品和服务,这些都是将面临的挑战。药品配送过程中药品的验收、存储、养护、配送管理服务都要符合GSP要求,这些都增加了快递物流企业的平均成本。其次,在药店运营管理方面,随着药品零售行业竞争日趋激烈,要求药品零售企业能够提供更加专业的服务。专业化的服务离不开执业药师和专业的药品质量管理团队,这对快递物流企业提出更高要求。

目前,国内药品零售行业集中度相对较低,快递物流企业并购可以提升行业集中度,有利于行业健康发展。在发挥快递物流企业资本优势的同时,不能忽视药品零售行业以药学服务为核心的内在要求,这是此跨界并购应当加以重视的。

董作军

## 声音数字

## 声音

确保药品安全是各级党委和政府义不容辞之责,要始终把人民群众的身心健康放在首位,以猛药去疴、刮骨疗毒的决心,完善我国疫苗管理体制,坚决守住安全底线,全力保障群众切身利益和社会安全稳定大局。

——国家主席习近平对疫苗案件作出重要指示时指出

抓紧完善相关法律法规,健全最严格的药品监管体系,完善疫苗全链条监管和电子追溯等制度,堵塞监管漏洞,推动国产疫苗技术升级,切实保障人民群众用药安全。

——国务院总理李克强在国务院常务会议上表示

完善国家基本药物制度,是深化医改、强化医疗卫生基本公共服务的重要举措,有利于满足群众基本用药需求,基本药物目录调整,要重点聚焦影响群众健康的重大

疾病。

——国务院总理李克强在国务院常务会议上表示

谈判药品的落地,需要地方配套具体管理办法,将国家政策和地方办法有效地对接。此外,药店供应谈判药品的方式,对于大部分地方而言,也是一个全新的课题,需要各地进一步探索实践。

——人社部社保中心处长刘娟对谈判药品地方落实提出的看法

在很长时间内,医院仍然还是处方药销售的最大市场,而第二大市场,以前是零售连锁药店,将来很有可能是互联网医院。药店承接处方药销售,药店将会出现更多使用处方药的慢病患者,他们需要来自于医生和药师两方面的指导。这就需要双方都准备好,互联网平台要做好医师服务,零售连锁则需准备好药师服务。

——七乐康副总裁彭沛对网售处方药提出的看法

## 数字

**449972人:**截至2018年8月底,全国执业药师注册人数为449972人,环比上月增加9958人。目前,平均每万人口执业药师人数为3.2人。

**百亿美元:**PD-1/L1抗体药物上市短短几年,迅速进入百亿美元时代。其已成为肿

瘤免疫治疗最主流的药物,目前全球共有5个产品上市。

**5年:**2018年8月22日,国家药品监督管理局对执业药师管理发布两个征求意见稿,征求意见稿中将《执业药师注册证》有效

(下转第42页)

## 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19页)

## 政策法规

# 国家药品监督管理局办公室 人力资源社会保障部 办公厅关于征求执业药师职业资格制度规定和资格 考试实施办法两个征求意见稿意见的通知

药监办函[2018]165号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团  
食品药品监督管理局、人力资源社会保障厅  
(局):

为完善执业药师职业资格管理制度,加  
快执业药师队伍建设,现将《执业药师职业  
资格制度规定(征求意见稿)》和《执业药师职业  
资格考试实施办法(征求意见稿)》印送你们  
征求意见。请各省级食品药品监督管理部门  
组织辖区内执业药师代表、药品生产、经营、  
使用单位及其他需要药学服务的单位代表,  
召开座谈会,广泛征集相关意见。请各省级  
食品药品监督管理部门和人力资源社会保障  
部门,于9月14日前,分别将书面意见反馈至

国家药品监督管理局人事司和人力资源社会  
保障部专业技术人员管理司。

附件:

1. 执业药师职业资格制度规定(征求  
意见稿)
2. 执业药师资格考试实施办法  
(征求意见稿)
3. 修订说明

国家药品监督管理局办公室  
人力资源社会保障部办公厅  
2018年8月13日

附件1

## 执业药师职业资格制度规定(征求意见稿)

### 第一章 总 则

**第一条** 为了加强对药学技术人员的  
职业准入控制,发挥执业药师指导合理用药  
与加强药品质量管理的作用,保障公众用药

的安全有效,根据《中华人民共和国药品管理  
法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》  
及职业资格制度的有关内容,制定本规定。

**第二条** 国家实行执业药师职业资格  
制度,纳入全国专业技术人员职业资格制度

统一规划。

**第三条** 执业药师是指经全国统一考试合格,取得《中华人民共和国执业药师职业资格证书》(以下简称《执业药师职业资格证书》)并经注册,在药品生产、经营、使用和其他需要提供药学服务的单位中执业的药学技术人员。

执业药师英文译为:Licensed Pharmacist。

**第四条** 凡从事药品生产、经营、使用的单位均应配备相应的执业药师,国家药品监督管理局负责对需由执业药师担任的岗位作出明确规定。

**第五条** 执业药师应按国家有关规定参加继续教育。国家药品监督管理局负责对全国执业药师继续教育工作进行指导和监督,执业药师行业协会承担具体工作。国家鼓励执业药师参加实训培养。

**第六条** 人力资源社会保障部与国家药品监督管理局共同负责全国执业药师资格制度的政策制定,并按照职责分工对该制度的实施进行指导、监督和检查。

各省、自治区、直辖市人力资源社会保障行政主管部门和药品监督管理部门,按照职责分工负责本行政区域内执业药师资格制度的实施与监督管理。

## 第二章 考试

**第七条** 执业药师职业资格实行全国统一大纲、统一命题、统一组织的考试制度。原则上每年举行一次。

**第八条** 国家药品监督管理局负责组织拟定考试科目和考试大纲、建立试题库、组织命审题工作,提出考试合格标准建议。

**第九条** 人力资源社会保障部负责组

织审定考试科目、考试大纲,会同国家药品监督管理局对考试工作进行监督、指导并确定合格标准。

**第十条** 凡中华人民共和国公民和获准在我国境内就业的其他国籍的人员具备以下条件之一者,均可申请参加执业药师职业资格考试:

(一) 具有普通高等院校药学类、中药学类大学本科及以上学历;具有药学类、中药学类相关专业大学本科及以上学历,在药学或中药学岗位工作满一年;

(二) 具有药学类、中药学类及相关专业大专学历,在药学或中药学岗位工作满二年。

**第十一条** 执业药师职业资格考试合格者,由各省、自治区、直辖市人力资源社会保障部门颁发统一印制,人力资源社会保障部与国家药品监督管理局用印的《执业药师职业资格证书》。该证书在全国范围内有效。

## 第三章 注册

**第十二条** 执业药师实行注册制度。国家药品监督管理局负责执业药师注册的政策制定和组织实施,指导全国执业药师注册管理工作。各省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责本行政区域内的执业药师注册管理工作。

**第十三条** 取得《执业药师职业资格证书》者,应当通过全国执业药师注册管理信息系统向所在地注册管理机构申请注册。经执业注册后,方可从事相应的执业活动。未经执业注册者,不得以执业药师身份执业。

**第十四条** 申请注册者,必须同时具备下列条件:

(一) 取得《执业药师职业资格证书》;

(二) 遵纪守法,遵守执业药师职业道德



德；

(三) 身体健康,能坚持在执业药师岗位工作。

**第十五条** 经批准注册者,由各省、自治区、直辖市药品监督管理部门发给国家药品监督管理局统一样式的《执业药师注册证》。

**第十六条** 执业药师只能在一个省、自治区、直辖市注册。执业药师变更执业单位、执业范围应当及时办理变更注册手续。

**第十七条** 执业药师注册有效期为五年,需要延续的,应当在有效期届满三十日前,到注册管理机构提出延续注册申请。延续注册者,除须符合第十四条的规定外,还应当按规定修满继续教育学分。

#### 第四章 职责

**第十八条** 执业药师应该遵守执业标准和业务规范,以对药品质量负责、保证公众用药安全有效为基本准则。

**第十九条** 执业药师必须严格执行《中华人民共和国药品管理法》及国家有关药品研究、生产、经营、使用的各项法规及政策。执业药师对违反《中华人民共和国药品管理法》及有关法规、规章的行为或决定,有责任提出劝告、制止、拒绝执行。对违法行为,向当地药品监督管理部门报告。

**第二十条** 执业药师在执业范围内负责对药品质量的监督和管理,参与制定、实施药品全面质量管理及对本单位违反规定的处理。

**第二十一条** 执业药师负责处方的审核及调配,提供用药咨询与信息,指导合理用药,开展治疗药物监测及药品疗效评价等临床药学工作。

**第二十二条** 药品经营企业应当在醒目位置公示《执业药师注册证》,并对在岗执业的执业药师挂牌明示。经营处方药的药品零售企业,执业药师不在岗时,应当以醒目方式公示,并暂停销售处方药。

执业药师执业时应当按照有关规定佩戴工作牌。

#### 第五章 监督管理

**第二十三条** 药品监督管理部门按照有关法律、法规和规章的规定,对执业药师配备情况及其执业活动实施监督检查。

监督检查时应当查验《执业药师注册证》、处方审核记录、执业药师挂牌明示、执业药师在岗服务等事项。

用人单位和执业药师应当对药品监督管理部门的监督检查予以协助、配合,不得拒绝、阻挠。

**第二十四条** 有下列情形之一的,县级以上人力资源和社会保障部门与药品监督管理部门按规定对其给予表彰和奖励:

(一) 在执业活动中,职业道德高尚,事迹突出的;

(二) 对药学工作做出显著贡献的;

(三) 向患者提供药学服务表现突出的;

(四) 长期在边远贫困地区基层单位工作且表现突出的。

**第二十五条** 执业药师的违法违规行、接受表彰奖励及处分等信息,应由药品监督管理部门及时记入全国执业药师注册管理信息系统中;执业药师的继续教育学分,应由继续教育机构及时记入全国执业药师注册管理信息系统。

**第二十六条** 对未按规定配备执业药师的单位,由所在地县级以上药品监督管理

部门责令限期配备。

**第二十七条** 对以不正当手段取得《执业药师职业资格证书》的,由证书签发机关宣布其证书无效,按照国家专业技术人员资格考试违纪违规行为规定处理;构成犯罪的,依法追究刑事责任。

**第二十八条** 以欺骗、贿赂等不正当手段取得《执业药师注册证》的,由发证部门撤销《执业药师注册证》,三年内不予执业药师注册;构成犯罪的,依法追究刑事责任。

出租出借《执业药师注册证》的,由发证部门宣布证书无效,责令收回或者予以没收,三年内不予执业药师注册,涉及违规执业药师和违规企业,按照相关法律法规给予处罚。

**第二十九条** 执业药师违反本规定有关条款的,所在单位应当如实上报,由药品监督管理部门根据情况予以处理。

**第三十条** 执业药师在执业期间违反《药品管理法》及其他法律法规构成犯罪的,由司法机关依法追究刑事责任。

## 第六章 附 则

**第三十一条** 通过全国统一考试取得

《执业药师职业资格证书》的人员,且符合职称评审相应条件的,视为具备主管药师或主管中药师职称。

**第三十二条** 本办法中的“相关专业”由国家药品监督管理局与人力资源社会保障部另行确定。

**第三十三条** 人力资源社会保障部、国家药品监督管理局会同相关部门逐步推进民族药执业药师管理相关工作。

**第三十四条** 香港、澳门、台湾地区居民申请国家执业药师资格考试、注册、继续教育、执业等活动,遵照本规定办理。

**第三十五条** 按照《人事部 国家药品监督管理局关于修订印发〈执业药师资格制度暂行规定〉和〈执业药师资格考试实施办法〉的通知》(人发[1999]34号)取得的《执业药师资格证书》与按照本规定取得的《中华人民共和国执业药师职业资格证书》效用等同。

**第三十六条** 人力资源社会保障部与国家药品监督管理局按照职责分工,对本规定进行解释。

**第三十七条** 本办法自 年 月 日起施行。

附件2

# 执业药师职业资格考试实施办法(征求意见稿)

**第一条** 人力资源社会保障部与国家药品监督管理局共同负责执业药师职业资格考试工作,日常管理工作委托国家药品监督管理局执业药师资格认证中心负责,考务工作委托人力资源社会保障部人事考试中心负责。

各省、自治区、直辖市人力资源社会保障行政主管部门会同药品监督管理部门负责本地区的考试工作,具体职责分工由各地协商确定。

**第二条** 执业药师资格考试日期定为每年10月。

**第三条** 执业药师资格考试分为药学、中药学两个专业类别。

药学类考试科目为：药学专业知识(一)、药学专业知识(二)、药事管理与法规、药学综合知识与技能四个科目。

中药学类考试科目为：中药学专业知识(一)、中药学专业知识(二)、药事管理与法规、中药学综合知识与技能四个科目。

考试分四个半天进行，每个科目考试时间为两个半小时。

**第四条** 按照国家有关规定取得药学、中药学或医学、中医学高级职称的，可免试药学(或中药学)专业知识(一)、药学(或中药学)专业知识(二)两个科目，只参加药事管理与法规、综合知识与技能两个科目的考试。

**第五条** 考试以四年为一个周期，参加全部科目考试的人员必须在连续四个考试年度内通过全部科目的考试。

免试部分科目的人员须在两个考试年度内通过应试科目。

**第六条** 符合执业药师职业资格报考条件的报考人员，按照当地人事考试机构规

定的程序和要求完成报名，携带相关证件和材料到指定地点进行报名资格审查。审查合格后，核发准考证。参加考试人员凭准考证和有效证件在指定的日期、时间和地点参加考试。

中央和国务院各部门及所属单位、中央管理的企业的人员，按属地原则报名参加考试。

**第七条** 考点原则上设在地级以上城市的大、中专院校或者高考定点学校。

**第八条** 坚持考试与培训分开的原则。凡参与考试工作(包括命题、审题与组织管理等)的人员，不得参加考试，也不得参加或者举办与考试内容相关的培训工作。应考人员参加培训坚持自愿原则。

**第九条** 考试实施机构及其工作人员，应当严格执行国家人事考试工作人员纪律规定和考试工作的各项规章制度，遵守考试工作纪律，切实做好试卷命制、印刷、发送和保管等各环节的安全保密工作，严防泄密。

**第十条** 对违反考试工作纪律和有关规定的人员，按照国家专业技术人员资格考试违纪违规行为处理规定处理。

## 国务院办公厅关于完善国家基本药物制度的意见

国办发〔2018〕88号

各省、自治区、直辖市人民政府，国务院各部委、各直属机构：

国家基本药物制度是药品供应保障体系的基础，是医疗卫生领域基本公共服务的重要内容。新一轮医改以来，国家基本药物制度的建立和实施，对健全药品供应保障体系、保障群众基本用药、减轻患者用药负担

发挥了重要作用。同时，也还存在不完全适应临床基本用药需求、缺乏使用激励机制、仿制品种与原研品种质量疗效存在差距、保障供应机制不健全等问题。为贯彻落实全国卫生与健康大会、《“健康中国2030”规划纲要》和深化医药卫生体制改革的部署要求，进一步完善国家基本药物制度，经国务

院同意,现提出以下意见。

### 一、总体要求

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,坚持以人民健康为中心,强化基本药物“突出基本、防治必需、保障供应、优先使用、保证质量、降低负担”的功能定位,从基本药物的遴选、生产、流通、使用、支付、监测等环节完善政策,全面带动药品供应保障体系建设,着力保障药品安全有效、价格合理、供应充分,缓解“看病贵”问题。促进上下级医疗机构用药衔接,助力分级诊疗制度建设,推动医药产业转型升级和供给侧结构性改革。

### 二、动态调整优化目录

(一) 适应基本医疗卫生需求。以满足疾病防治基本用药需求为导向,根据我国疾病谱和用药特点,充分考虑现阶段基本国情和保障能力,坚持科学、公开、公平、公正的原则,以诊疗规范、临床诊疗指南和专家共识为依据,中西药并重,遴选适当数量的基本药物品种,满足常见病、慢性病、应急抢救等主要临床需求,兼顾儿童等特殊人群和公共卫生防治用药需求。强化循证决策,突出药品临床价值;规范剂型规格,能口服不肌注,能肌注不输液。支持中医药事业发展,鼓励医药行业研发创新。

(二) 完善目录调整管理机制。优化基本药物目录遴选调整程序,综合药品临床应用实践、药品标准变化、药品新上市情况等因素,对基本药物目录定期评估、动态调整,调整周期原则上不超过3年。对新审批上市、疗效较已上市药品有显著改善且价格合理的药品,可适时启动调入程序。坚持调入和调出并重,优先调入有效性和安全性证据

明确、成本效益比显著的药品品种;重点调出已退市的,发生严重不良反应较多、经评估不宜再作为基本药物的,以及有风险效益比或成本效益比更优的品种替代的药品。原则上各地不增补药品,少数民族地区可增补少量民族药。

### 三、切实保障生产供应

(三) 提高有效供给能力。把实施基本药物制度作为完善医药产业政策和行业发展规划的重要内容,鼓励企业技术进步和技术改造,推动优势企业建设与国际先进水平接轨的生产质量体系,增强基本药物生产供应能力。开展生产企业现状调查,对于临床必需、用量小或交易价格偏低、企业生产动力不足等因素造成市场供应易短缺的基本药物,可由政府搭建平台,通过市场撮合确定合理采购价格、定点生产、统一配送、纳入储备等措施保证供应。

(四) 完善采购配送机制。充分考虑药品的特殊商品属性,发挥政府和市场两方面作用,坚持集中采购方向,落实药品分类采购,引导形成合理价格。做好上下级医疗机构用药衔接,推进市(县)域内公立医疗机构集中带量采购,推动降药价,规范基本药物采购的品种、剂型、规格,满足群众需求。鼓励肿瘤等专科医院开展跨区域联合采购。生产企业作为保障基本药物供应配送的第一责任人,应当切实履行合同,尤其要保障偏远、交通不便地区的药品配送。因企业原因造成用药短缺,企业应当承担违约责任,并由相关部门和单位及时列入失信记录。医保经办机构应当按照协议约定及时向医疗机构拨付医保资金。医疗机构应当严格按照合同约定及时结算货款;对拖延货款的,要给予通报批评,并责令限期整改。

(五) 加强短缺预警应对。建立健全全国短缺药品监测预警系统,加强药品研发、生产、流通、使用等多源信息采集,加快实现各级医疗机构短缺药品信息网络直报,跟踪监测原料药货源、企业库存和市场交易行为等情况,综合研判潜在短缺因素和趋势,尽早发现短缺风险,针对不同短缺原因分类应对。对垄断原料市场和推高药价导致药品短缺,涉嫌构成垄断协议和滥用市场支配地位行为的,依法开展反垄断调查,加大惩处力度。将军队所需短缺药品纳入国家短缺药品应急保障体系,通过军民融合的方式,建立短缺急需药品军地协调联动机制,保障部队急需短缺和应急作战储备药材供应。

#### 四、全面配备优先使用

(六) 加强配备使用管理。坚持基本药物主导地位,强化医疗机构基本药物使用管理,以省为单位明确公立医疗机构基本药物使用比例,不断提高医疗机构基本药物使用量。公立医疗机构根据功能定位和诊疗范围,合理配备基本药物,保障临床基本用药需求。药品集中采购平台和医疗机构信息系统应对基本药物进行标注,提示医疗机构优先采购、医生优先使用。将基本药物使用情况作为处方点评的重点内容,对无正当理由不首选基本药物的予以通报。对医师、药师和管理人员加大基本药物制度和基本药物临床应用指南、处方集培训力度,提高基本药物合理使用和管理水平。鼓励其他医疗机构配备使用基本药物。

(七) 建立优先使用激励机制。医疗机构科学设置临床科室基本药物使用指标,并纳入考核。将基本药物使用情况与基层实施基本药物制度补助资金的拨付挂钩。深化医保支付方式改革,建立健全医保经办机

构与医疗机构间“结余留用、合理超支分担”的激励和风险分担机制。通过制定药品医保支付标准等方式,引导医疗机构和医务人员合理诊疗、合理用药。

(八) 实施临床使用监测。依托现有资源建立健全国家、省两级药品使用监测平台以及国家、省、地市、县四级监测网络体系,重点监测医疗机构基本药物的配备品种、使用数量、采购价格、供应配送等信息,以及处方用药是否符合诊疗规范。开展以基本药物为重点的药品临床综合评价,指导临床安全合理用药。加强部门间信息互联互通,对基本药物从原料供应到生产、流通、使用、价格、报销等实行全过程动态监测。

#### 五、降低群众药费负担

(九) 逐步提高实际保障水平。完善医保支付政策,对于基本药物目录内的治疗性药品,医保部门在调整医保目录时,按程序将符合条件的优先纳入目录范围或调整甲乙分类。对于国家免疫规划疫苗和抗艾滋病、结核病、寄生虫病等重大公共卫生防治的基本药物,加大政府投入,降低群众用药负担。

(十) 探索降低患者负担的有效方式。鼓励地方将基本药物制度与分级诊疗、家庭医生签约服务、慢性病健康管理等有机结合,在高血压、糖尿病、严重精神障碍等慢性病管理中,在保证药效前提下优先使用基本药物,最大程度减少患者药费支出,增强群众获得感。

#### 六、提升质量安全水平

(十一) 强化质量安全监管。对基本药物实施全品种覆盖抽检,向社会及时公布抽检结果。鼓励企业开展药品上市后再评价。加强基本药物不良反应监测,强化药品安全预警和应急处置机制。加强对基本药

物生产环节的监督检查,督促企业依法合规生产,保证质量。

(十二) 推进仿制药质量和疗效一致性评价。对通过一致性评价的药品品种,按程序优先纳入基本药物目录。对已纳入基本药物目录的仿制药,鼓励企业开展一致性评价,未通过一致性评价的基本药物品种,逐步调出目录。鼓励医疗机构优先采购和使用通过一致性评价、价格适宜的基本药物。

### 七、强化组织保障

(十三) 加强组织领导。实施国家基本药物制度是党中央、国务院在卫生健康领域作出的重要部署,各级政府要落实领导责任、保障责任、管理责任、监督责任,将国家基本药物制度实施情况纳入政府绩效考核体系,确保取得实效。各相关部门要细化政

策措施,健全长效机制,加强协作配合,形成工作合力。

(十四) 加强督导评估。建立健全基本药物制度实施督导评估制度,充分发挥第三方评估作用,强化结果运用,根据督导评估结果及时完善基本药物制度相关政策。鼓励地方结合实际,重点围绕保障基本药物供应和优先使用、降低群众负担等方面,探索有效做法和模式,及时总结推广。

(十五) 加强宣传引导。通过电视、广播、报刊、网络新媒体等多种渠道,充分宣传基本药物制度的目标定位、重要意义和政策措施。坚持正确舆论导向,加强政策解读,妥善回应社会关切,合理引导社会预期,营造基本药物制度实施的良好社会氛围。

(摘自国务院网站)

## 国家药品监督管理局关于印发 中药饮片质量集中整治工作方案的通知

国药监[2018]28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:

为进一步加强中药饮片监督管理,提高中药饮片质量,国家药品监督管理局制定了《中药饮片质量集中整治工作方案》。现印发给你们,请认真组织实施。

各省级药品监督管理部门要组织将本通知精神及时通知至行政区域内中药饮片生产经营使用单位。

国家药品监督管理局  
2018年8月28日

### 中药饮片质量集中整治工作方案

中药饮片是中药的重要组成部分,既可以用于中医临床配方使用,也可以用于中成药生产,其质量关乎人民群众用药安全有

效。近年来,各级药品监管部门持续加大对中药饮片监督检查和抽检力度,依法查处和曝光违法违规企业和不合格产品,中药饮片

总体质量状况有所好转,但存在的问题仍不容乐观。为进一步加强中药饮片监督管理,提高中药饮片质量,国家药品监督管理局决定在全国范围内开展为期一年的中药饮片质量集中整治,具体方案如下:

### 一、总体目标

以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导,认真贯彻落实党的十九大精神和习近平总书记有关药品安全“四个最严”的要求,坚持问题导向、标本兼治的原则,着力解决当前中药饮片存在的突出问题,深入排查系统性、区域性风险隐患,严厉查处违法违规行为,加快建立完善符合中药饮片特点的长效机制,提升监管能力和水平,提高中药饮片质量,保障公众用药安全有效。

### 二、重点工作

#### (一) 严厉查处中药饮片违法违规行为

1. 严厉查处中药饮片生产环节违法违规行为。加强对中药饮片生产环节的监督检查,重点查处中药材进厂把关不严,使用掺杂使假、染色增重、霉烂变质的中药材生产中药饮片;超范围生产中药饮片;产能与销售数量不匹配,编造生产销售记录,不按规定进行进出厂检验,检验记录不真实;购买非法中药饮片改换包装出售;出租出借证照,将中药饮片生产转包给不法分子等违法违规行为。

2. 严厉查处中药饮片流通使用环节违法违规行为。加强对中药饮片流通使用环节的监督检查,重点查处为他人违法经营中药饮片提供场所、资质证明文件、票据等条件;对供货方资质审查不严格,或从非法渠道购进中药饮片并销售(或使用);非法分装、加工或贴签销售外购中药饮片;超范围

经营毒性中药饮片等违法违规行为。

3. 严厉查处不合格中药饮片。加大中药饮片抽检力度,提高对市场上中药饮片抽检覆盖率和针对性,重点抽检中药饮片掺杂使假、染色增重、霉烂变质、硫熏、农药残留等项目。各地应当结合行政区域内监管实际情况,制定抽检计划,针对重点区域和重点品种加大抽检频次。

4. 严厉查处非法生产经营中药饮片的行为。坚决取缔无证生产经营中药饮片的非法窝点,严厉打击私切滥制等非法加工、变相生产中药饮片的行为,严厉打击不法分子无证经营中药饮片的行为。

#### (二) 加快完善符合中药饮片特点的技术管理体系

1. 严格中药饮片生产企业准入标准,严格核定中药饮片企业炮制范围;按照国家局发布的《省级中药饮片炮制规范修订的技术指导原则》修订省级中药饮片炮制规范。

2. 推进全国中药饮片炮制规范的制定;强化中药新药注册管理,制定《中药材质量控制研究指导原则》,修订完善中药新药注册《中药原料前处理技术指导原则》;及时制修订完善《中国药典》中药饮片质量标准,增强中药饮片标准的科学性和适用性;保障中药标准物质的供应,加强中药标准物质信息化管理,开展中药标准物质数字化替代研究;研究探索中药饮片品种管理制度。

3. 修订发布中药材生产质量管理规范(GAP),研究推进实施GAP备案管理;研究制定鼓励和引导中药饮片企业使用GAP基地或固定产地中药材生产的措施;结合中药饮片特点和当前生产实际,修订完善GMP中药饮片附录,增强适用性,促进中药饮片企业规范化、专业化、规模化生产。

### 三、进度安排

#### (一) 动员部署阶段(2018年8~9月)

各省级药品监管部门要根据本工作方案的要求,统一思想,协同行动,结合本地实际,制定具体整治工作实施方案,并于2018年10月12日前报送国家局。

#### (二) 组织实施阶段(2018年10月~2019年9月)

各省级药品监管部门要按照本工作方案和具体实施方案组织开展中药饮片质量整治。突出重点问题,督促企业落实主体责任,对违法违规行为坚决查处;完善工作机制和相关管理制度,修订地方中药饮片炮制规范。

各省级药品监管部门须在2019年10月底前完成整治工作的总结,向国家局报送,工作总结应当包括检查和抽检情况、发现问题及处理情况、取得成效和工作建议等。

#### (三) 督查总结阶段(2019年9~10月)

国家局以抽查方式组织督导检查,对工作扎实、成绩突出,查处重大案件的单位和个人,给予表扬和奖励;对监管不到位、责任不落实或重大案件处理不到位的,要给予批评并责令改正。各地要认真梳理中药饮片整治工作情况,分析问题成因,研究解决对策,总结经验做法,巩固行动成果,形成中药饮片监管的长效工作机制。

### 四、工作要求

#### (一) 加强组织领导

各省级药品监管部门要高度重视中药饮片整治行动,在具体整治工作实施方案中明确工作重点和目标。其他各级负责药品监管的部门应当积极配合省级药品监管部门开展相关工作,在机构改革期间切实加强组织领导,精心组织实施,加强经费保障,统一组织精干力量,有针对性地开展整治工

作。国家局将对专项整治工作跟踪研判,指导监督,统一法规政策执行,统一检查办案程序和标准。

#### (二) 严格履行职责

各级药品监管部门要提高整治工作的针对性和实效性,务求发现问题、消除隐患、防范风险,对于发现的线索追根溯源、一查到底。在监督执法中要做到公平、公正、公开,坚决防止地方保护,坚决杜绝有案不查、重案轻办、以罚代管、以罚代刑的问题。对于在执法办案中为企业说情、干扰办案的一律记录在案,并依法依规处理。

#### (三) 加大查处力度

各级药品监管部门发现中药饮片生产经营中不符合GMP、GSP要求的,坚决采取责令整改、收回或撤销质量管理规范认证证书等处理措施,对存在严重违法违规行为的,坚决依法责令企业停止生产经营并立案查处,直至吊销《药品生产许可证》或《药品经营许可证》,涉嫌犯罪的,移送公安机关追究其刑事责任。凡是检验不合格的中药饮片,对其产品来源坚决一查到底。对于违法违规行为和检验不合格的产品,检查检验结果依法依规公开曝光。既要曝光违法违规的中药饮片生产经营企业,也要曝光不合格中药饮片的使用单位。对违法案件的处理,既要处罚违法的生产经营使用单位,也要依法追究单位直接负责的主管人员和其他直接责任人员的责任。

#### (四) 加强协调配合

在整治行动中,要与有关部门加强协作配合,形成监管合力;充分发挥行业协会和专家学者的作用,引导行业自律和企业诚信;加强宣传,接受公众和舆论监督,营造整治工作良好氛围。



## 国家药品监督管理局职能配置、 内设机构和人员编制规定

**第一条** 根据党的十九届三中全会审议通过的《中共中央关于深化党和国家机构改革的决定》、《深化党和国家机构改革方案》和第十三届全国人民代表大会第一次会议批准的《国务院机构改革方案》，制定本规定。

**第二条** 国家药品监督管理局是国家市场监督管理总局管理的国家局，为副部级。

**第三条** 国家药品监督管理局贯彻落实党中央关于药品监督管理工作的方针政策和决策部署，在履行职责过程中坚持和加强党对药品监督管理工作的集中统一领导。主要职责是：

（一）负责药品（含中药、民族药，下同）、医疗器械和化妆品安全监督管理。拟订监督管理政策规划，组织起草法律法规草案，拟订部门规章，并监督实施。研究拟订鼓励药品、医疗器械和化妆品新技术新产品的管理与服务政策。

（二）负责药品、医疗器械和化妆品标准管理。组织制定、公布国家药典等药品、医疗器械标准，组织拟订化妆品标准，组织制定分类管理制度，并监督实施。参与制定国家基本药物目录，配合实施国家基本药物制度。

（三）负责药品、医疗器械和化妆品注册管理。制定注册管理制度，严格上市审评审批，完善审评审批服务便利化措施，并组织实施。

（四）负责药品、医疗器械和化妆品质量管理。制定研制质量管理规范并监督实

施。制定生产质量管理规范并依职责监督实施。制定经营、使用质量管理规范并指导实施。

（五）负责药品、医疗器械和化妆品上市后风险管理。组织开展药品不良反应、医疗器械不良事件和化妆品不良反应的监测、评价和处置工作。依法承担药品、医疗器械和化妆品安全应急管理工作。

（六）负责执业药师资格准入管理。制定执业药师资格准入制度，指导监督执业药师注册工作。

（七）负责组织指导药品、医疗器械和化妆品监督检查。制定检查制度，依法查处药品、医疗器械和化妆品注册环节的违法行为，依职责组织指导查处生产环节的违法行为。

（八）负责药品、医疗器械和化妆品监督管理领域对外交流与合作，参与相关国际监管规则和标准的制定。

（九）负责指导省、自治区、直辖市药品监督管理部门工作。

（十）完成党中央、国务院交办的其他任务。

（十一）职能转变。

1. 深入推进简政放权。减少具体行政审批事项，逐步将药品和医疗器械广告、药物临床试验机构、进口非特殊用途化妆品等审批事项取消或者改为备案。对化妆品新原料实行分类管理，高风险的实行许可管理，低风险的实施备案管理。

2. 强化事中事后监管。完善药品、医疗器械全生命周期管理制度,强化全过程质量安全风险管理,创新监管方式,加强信用监管,全面落实“双随机、一公开”和“互联网+监管”,提高监管效能,满足新时代公众用药用械需求。

3. 有效提升服务水平。加快创新药品、医疗器械审评审批,建立上市许可持有人制度,推进电子化审评审批,优化流程、提高效率,营造激励创新、保护合法权益环境。及时发布药品注册申请信息,引导申请人有序研发和申报。

4. 全面落实监管责任。按照“最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责”要求,完善药品、医疗器械和化妆品审评、检查、检验、监测等体系,提升监管队伍职业化水平。加快仿制药质量和疗效一致性评价,推进追溯体系建设,落实企业主体责任,防范系统性、区域性风险,保障药品、医疗器械安全有效。

#### (十二) 有关职责分工。

1. 与国家市场监督管理总局的有关职责分工。国家药品监督管理局负责制定药品、医疗器械和化妆品监管制度,并负责药品、医疗器械和化妆品研制环节的许可、检查和处罚。省级药品监督管理部门负责药品、医疗器械和化妆品生产环节的许可、检查和处罚,以及药品批发许可、零售连锁总部许可、互联网销售第三方平台备案及检查和处罚。市县两级市场监管部门负责药品零售、医疗器械经营的许可、检查和处罚,以及化妆品经营和药品、医疗器械使用环节质量的检查和处罚。

2. 与国家卫生健康委员会的有关职责分工。国家药品监督管理局会同国家卫生

健康委员会组织国家药典委员会并制定国家药典,建立重大药品不良反应和医疗器械不良事件相互通报机制和联合处置机制。

3. 与商务部的有关职责分工。商务部负责拟订药品流通发展规划和政策,国家药品监督管理局在药品监督管理工作中,配合执行药品流通发展规划和政策。商务部发放药品类易制毒化学品进口许可前,应当征得国家药品监督管理局同意。

4. 与公安部的有关职责分工。公安部负责组织指导药品、医疗器械和化妆品犯罪案件侦查工作。国家药品监督管理局与公安部建立行政执法和刑事司法工作衔接机制。药品监督管理部门发现违法行为涉嫌犯罪的,按照有关规定及时移送公安机关,公安机关应当迅速进行审查,并依法作出立案或者不予立案的决定。公安机关依法提请药品监督管理部门作出检验、鉴定、认定等协助的,药品监督管理部门应当予以协助。

**第四条** 国家药品监督管理局设下列内设机构(副司局级):

(一) 综合和规划财务司。负责机关日常运转,承担信息、安全、保密、信访、政务公开、信息化、新闻宣传等工作。拟订并组织实施发展规划和专项建设规划,推动监督管理体系建设。承担机关和直属单位预决算、财务、国有资产管理及内部审计工作。组织起草综合性文稿和重要会议文件。

(二) 政策法规司。研究药品、医疗器械和化妆品监督管理重大政策。组织起草法律法规及部门规章草案,承担规范性文件的合法性审查工作。承担执法监督、行政复议、行政应诉工作。承担行政执法与刑事司法衔接管理工作。承担普法宣传工作。

(三) 药品注册管理司(中药民族药监

督管理司)。组织拟订并监督实施国家药典等药品标准、技术指导原则,拟订并实施药品注册管理制度。监督实施药物非临床研究和临床试验质量管理规范、中药饮片炮制规范,实施中药品种保护制度。承担组织实施分类管理制度、检查研制现场、查处相关违法行为工作。参与制定国家基本药物目录,配合实施国家基本药物制度。

(四) 药品监督管理局。组织拟订并依职责监督实施药品生产质量管理规范,组织拟订并指导实施经营、使用质量管理规范。承担组织指导生产现场检查、组织查处重大违法行为工作。组织质量抽查检验,定期发布质量公告。组织开展不良反应监测并依法处置。承担放射性药品、麻醉药品、毒性药品及精神药品、药品类易制毒化学品监督管理工作。

(五) 医疗器械注册管理司。组织拟订并监督实施医疗器械标准、分类规则、命名规则和编码规则,拟订并实施医疗器械注册管理制度。拟订并监督实施医疗器械临床试验质量管理规范、技术指导原则。承担组织检查研制现场、查处违法行为工作。

(六) 医疗器械监督管理局。组织拟订并依职责监督实施医疗器械生产质量管理规范,组织拟订并指导实施经营、使用质量管理规范。承担组织指导生产现场检查、组织查处重大违法行为工作。组织质量抽查检验,定期发布质量公告。组织开展不良事件监测并依法处置。

(七) 化妆品监督管理局。组织实施化妆品注册备案工作。组织拟订并监督实施化妆品标准、分类规则、技术指导原则。承担拟订化妆品检查制度、检查研制现场、依职责组织指导生产现场检查、查处重大违法行为工

作。组织质量抽查检验,定期发布质量公告。组织开展不良反应监测并依法处置。

(八) 科技和国际合作司(港澳台办公室)。组织研究实施药品、医疗器械和化妆品审评、检查、检验的科学工具和方法,研究拟订鼓励新技术新产品的管理与服务政策。拟订并监督实施实验室建设标准和管理规范、检验检测机构资质认定条件和检验规范。组织实施重大科技项目。组织开展国际交流与合作,以及与港澳台地区的交流与合作。协调参与国际监管规则和标准的制定。

(九) 人事司。承担机关和直属单位的干部人事、机构编制、劳动工资和教育工作,指导相关人才队伍建设工作。承担执业药师资格管理工作。

机关党委。负责机关和在京直属单位的党群工作。

离退休干部局。负责机关离退休干部工作,指导直属单位离退休干部工作。

**第五条** 国家药品监督管理局机关行政编制216名(含两委人员编制2名、援派机动编制2名、离退休干部工作人员编制20名)。设局长1名,副局长4名,药品安全总监1名,药品稽查专员6名,正副司长职数32名(含机关党委专职副书记1名),离退休干部局领导职数2名。

**第六条** 国家药品监督管理局所属事业单位的设置、职责和编制事项另行规定。

**第七条** 本规定由中央机构编制委员会办公室负责解释,其调整由中央机构编制委员会办公室按规定程序办理。

**第八条** 本规定自2018年7月29日起施行。

(摘自中国机构编制网)

## 国家医疗保障局职能配置、内设机构和人员编制规定

**第一条** 根据党的十九届三中全会审议通过的《中共中央关于深化党和国家机构改革的决定》、《深化党和国家机构改革方案》和第十三届全国人民代表大会第一次会议批准的《国务院机构改革方案》，制定本规定。

**第二条** 国家医疗保障局是国务院直属机构，为副部级。

**第三条** 国家医疗保障局贯彻落实党中央关于医疗保障工作的方针政策和决策部署，在履行职责过程中坚持和加强党对医疗保障工作的集中统一领导。主要职责是：

（一）拟订医疗保险、生育保险、医疗救助等医疗保障制度的法律法规草案、政策、规划和标准，制定部门规章并组织实施。

（二）组织制定并实施医疗保障基金监督管理办法，建立健全医疗保障基金安全防控机制，推进医疗保障基金支付方式改革。

（三）组织制定医疗保障筹资和待遇政策，完善动态调整和区域调剂平衡机制，统筹城乡医疗保障待遇标准，建立健全与筹资水平相适应的待遇调整机制。组织拟订并实施长期护理保险制度改革方案。

（四）组织制定城乡统一的药品、医用耗材、医疗服务项目、医疗服务设施等医保目录和支付标准，建立动态调整机制，制定医保目录准入谈判规则并组织实施。

（五）组织制定药品、医用耗材价格和医疗服务项目、医疗服务设施收费等政策，建立医保支付医药服务价格合理确定和动态调整机制，推动建立市场主导的社会医药服务价格形成机制，建立价格信息监测和信

息发布制度。

（六）制定药品、医用耗材的招标采购政策并监督实施，指导药品、医用耗材招标采购平台建设。

（七）制定定点医药机构协议和支付管理办法并组织实施，建立健全医疗保障信用评价体系和信息披露制度，监督管理纳入医保范围内的医疗服务行为和医疗费用，依法查处医疗保障领域违法违规行为。

（八）负责医疗保障经办管理、公共服务体系和信息化建设。组织制定和完善异地就医管理和费用结算政策。建立健全医疗保障关系转移接续制度。开展医疗保障领域国际合作交流。

（九）完成党中央、国务院交办的其他任务。

（十）职能转变。国家医疗保障局应完善统一的城乡居民基本医疗保险制度和大病保险制度，建立健全覆盖全民、城乡统筹的多层次医疗保障体系，不断提高医疗保障水平，确保医保资金合理使用、安全可控，推进医疗、医保、医药“三医联动”改革，更好保障人民群众就医需求、减轻医药费用负担。

（十一）与国家卫生健康委员会的有关职责分工。国家卫生健康委员会、国家医疗保障局等部门在医疗、医保、医药等方面加强制度、政策衔接，建立沟通协商机制，协同推进改革，提高医疗资源使用效率和医疗保障水平。

**第四条** 国家医疗保障局设下列内设机构（副司局级）：

(一) 办公室。负责机关日常运转,承担安全、保密、信访、政务公开和国际合作交流等工作。

(二) 规划财务和法规司。组织拟订医疗保障工作规划。承担机关和直属单位预决算、机关财务、资产管理、内部审计工作,推进医疗保障信息化建设。组织起草法律法规草案、规章和标准,承担规范性文件的合法性审查工作,承担行政复议、行政应诉等工作。

(三) 待遇保障司。拟订医疗保障筹资和待遇政策,统筹城乡医疗保障待遇标准。统筹推进多层次医疗保障体系建设。建立健全医疗保障关系转移接续制度。组织拟订长期护理保险制度改革方案并组织实施。

(四) 医药服务管理司。拟订医保目录和支付标准,建立动态调整机制,制定医保目录准入谈判规则并组织实施。拟订定点医药机构医保协议和支付管理、异地就医管理方法和结算政策。组织推进医保支付方式改革。组织开展药品、医用耗材、医疗技术的经济性评价。

(五) 医药价格和招标采购司。拟订药品、医用耗材价格和医疗服务项目、医疗服务设施收费等政策并组织实施,建立价格信

息监测和信息发布制度。拟订药品、医用耗材的招标采购、配送及结算管理政策并监督实施,推进招标采购平台建设。

(六) 基金监管司。拟订医疗保障基金监督管理办法并组织实施。建立健全医疗保障基金安全防控机制,建立健全医疗保障信用评价体系和信息披露制度。监督管理纳入医保支付范围的医疗服务行为和医疗费用,规范医保经办业务,依法查处医疗保障领域违法违规行为。

机关党委(人事司)。负责机关和在京直属单位的党群工作。承担机关和直属单位的人事管理、机构编制、教育培训、队伍建设等工作。

**第五条** 国家医疗保障局机关行政编制80名。设局长1名,副局长4名,正副司长职数21名(含机关党委专职副书记1名)。

**第六条** 国家医疗保障局所属事业单位的设置、职责和编制事项另行规定。

**第七条** 本规定由中央机构编制委员会办公室负责解释,其调整由中央机构编制委员会办公室按规定程序办理。

**第八条** 本规定自2018年7月30日起施行。

(摘自中国机构编制网)

~~~~~  
(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。

## 药物警戒

## 国家药品监督管理局 关于修订呋喃唑酮片说明书的公告

(2018年第43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呋喃唑酮片说明书【适应症】、【禁忌】、【儿童用药】、【注意事项】等项进行修订,并增加【警示语】。

呋喃唑酮片说明书修订要求:

### 一、增加【警示语】

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏性患者使用本品容易发生溶血性贫血,禁用于该人群。随着用药时间延长和用药剂量的增加,容易发生不可逆的神经炎;呋喃唑酮可发生严重的皮肤反应,如血清病样荨麻疹等。

### 二、【适应症】项修改为

本品仅用于难以根除的幽门螺旋杆菌

感染。

### 三、在【禁忌】项下增加以下内容

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6PD)缺乏者

禁用。

### 四、在【儿童用药】项下增加以下内容

14岁以下儿童禁用。

### 五、在【注意事项】项下增加以下内容

动物实验显示呋喃唑酮对动物有致癌风险,但临床至今未有对人类致癌的病例报道,建议使用时权衡利弊。

(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重组 人白介素-11注射剂说明书的公告

(2018年第44号)

根据药品不良反应监测和安全性评估结果,为进一步保障公众用药安全,国家药品监督管理局决定对重组人白介素-11注射剂〔包括注射用重组人白介素-11、注射用

重组人白细胞介素-11、注射用重组人白介素-11(I)〕说明书【不良反应】和【禁忌】项进行修订。

重组人白介素-11注射剂说明书修订要求:

一、【不良反应】项下第一段增加以下内容:

上市后监测已收集到本品引起的过敏反应报告,临床使用过程中应警惕可能发生的过敏反应,应告知患者出现过敏症状后需及时报告医务人员。已报道的过敏反应相关体征和症状包括面部、舌头或喉部水肿,呼吸急促,喘息,胸痛,低血压(包括休克),

发音困难,意识丧失,精神状态改变,皮疹,荨麻疹,潮红和发热等。过敏反应在本品首次给药或多次给药后均可能发生,一旦发生过敏反应,应永久停用。

二、【禁忌】项下修改以下内容:

将“同类产品国外曾发生严重过敏反应”修改为“本品有严重过敏反应风险”。

患者应严格遵医嘱用药,用药前应当仔细阅读重组人白介素-11注射剂说明书。

(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血塞通注射剂和血栓通注射剂说明书的公告

(2018年第46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血塞通注射剂〔血塞通注射液、注射用血塞通(冻干)〕和血栓通注射剂〔血栓通注射液和注射用血栓通(冻干)〕增加警示语,并对【禁忌】和【注意事项】项进行修订。

血塞通注射剂和血栓通注射剂说明书修订要求:

一、应增加警示语,内容如下:

警示语: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、【禁忌】项应增加:

儿童禁用。

三、【注意事项】项应增加:

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。

替换原说明书相关内容:“本品可能引起过敏性休克,用药后一旦出现过敏反应或其他严重不良反应,应立即停药并给予适当的治疗”。

2. 严格按照药品说明书规定的功能主治使用,禁止超功能主治范围用药。

3. 根据原说明书【用法用量】描述不同,分别进行修订:

(1) 原说明书【用法用量】项无疗程描述的:

严格掌握用法用量。按照药品说明书推荐剂量、调配要求用药,不得超剂量、过快滴注或长期连续用药。

(2) 原说明书【用法用量】项有疗程描

述的:

严格掌握用法用量及疗程。按照药品说明书推荐剂量、调配要求用药,不得超剂量、过快滴注或长期连续用药。

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

救治患者。

5. 本品保存不当可能影响药品质量。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。

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

## 美国要求修改全身用氟喹诺酮类药品说明书 警示低血糖和精神异常副作用

2018年7月10日,美国食品和药物管理局(FDA)网站发布公告,要求修改全身用氟喹诺酮类抗生素的药品说明书,以强化警示信息,警告该类药品可能导致血糖显著降低以及精神异常副作用。

氟喹诺酮类抗生素批准用于治疗部分严重的细菌感染,已有超过30年的使用历史。该类药品通过杀菌或阻止细菌生长发挥作用,某些感染若不治疗可扩散并导致严重的健康问题。

绝大多数氟喹诺酮类抗生素的说明书已经包含了血糖异常(包括高血糖和低血糖)的警告。根据氟喹诺酮类抗生素的种类,说明书的警告和注意事项部分在中枢神经系统作用项下已经描述了一系列精神异常副作用,但不同的药品之间存在差异。

FDA审查了提交给FDA的报告以及文献报道的病例,看似健康的患者在使用全身用氟喹诺酮药品后发生严重的情绪、行为以及血糖水平的改变。FDA要求将低血糖水平(也称为低血糖症)可导致昏迷增加进此类药品说明书,在说明书中更加突出精神异常副作用并统一描述。所有氟喹诺酮类抗

生素都需要增加或更新的精神异常副作用包括:注意力障碍、定向障碍、激动、神经质、记忆减退、谵妄。

### 对患者的建议

在医生考虑处方抗生素时,如果正在使用抗糖尿病药物,应告知医生,如果使用氟喹诺酮时出现低血糖或相关症状也应告知医生。对于糖尿病患者,医生可能会要求加大血糖检查的频率。低血糖的早期症状和体征包括:意识模糊、心跳加速、眩晕、皮肤苍白、虚弱、出汗、异常饥饿感、颤抖、头痛、无力、烦躁、焦虑。

### 对医务人员的建议

应认识到低血糖可导致昏迷的风险,老年人和正在口服降糖药或使用胰岛素治疗的糖尿病患者尤其容易发生。

- 提醒患者关于低血糖的有关症状,仔细监测患者血糖水平,如果患者有低血糖症状应与患者讨论如何治疗。

- 告知患者关于精神异常不良反应的风险,有时可能用药一次即可发生。



- 如果患者报告了任何中枢神经系统副作用,包括精神异常不良反应,或者血糖异常,应立即停用氟喹诺酮,如可能应改用其他非氟喹诺酮类抗生素。

- 如果患者报告了涉及肌腱、肌肉、关节或神经的严重副作用,应立即停用氟喹诺酮,改用其他非氟喹诺酮类抗生素完成治

疗。

对于有其他治疗选择的以下患者,医务人员不应处方氟喹诺酮类药品:急性细菌性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作、非复杂性尿路感染,在这些患者中使用氟喹诺酮的风险大于获益。

(转摘自FDA网站)

## 英国警示狄诺塞麦增加新发原发性恶性肿瘤风险

英国药品和健康产品管理局(MHRA)6月22日发布警示信息,当用于预防成人累及骨骼的晚期恶性肿瘤相关事件时,与唑来膦酸治疗组(0.6%)相比较,狄诺塞麦(1年累积发生率1.1%)增加患者新发原发性恶性肿瘤的发生率。该风险已更新至产品说明书中,同时,致医生信也已经发送给医务人员。

狄诺塞麦 120mg(商品名 Xgeva)用于预防成人累及骨骼的晚期恶性肿瘤相关事件(病理性骨折,骨辐射,脊髓压迫或者骨手术)的发生,也用于成人和骨骼成熟的青少年无法手术或手术切除会导致严重残疾的骨巨细胞瘤。狄诺塞麦 60mg(商品名 Prolia)用于治疗绝经期后的骨质疏松。

本次评估汇总了4个III期临床试验,受试人群为累及骨骼的晚期恶性肿瘤患者。在这些双盲研究的初级阶段,与唑来膦酸治疗组(4mg,一月一次)相比,狄诺塞麦治疗组(120mg,一月一次)新发原发性恶性肿瘤的发生率更高。狄诺塞麦治疗组(中期暴露时间13.8个月;暴露范围1.0~51.7个月)新发原发性恶性肿瘤发生率为1.5%(54/3691),唑来膦酸治疗(中期暴露时间12.9个月;暴露范围1.0~50.8个月)新发原发性恶性肿瘤发生率为0.9%(33/3688)。1年内的累积发生率,狄诺塞麦治疗组为1.1%,唑来膦酸治疗组为0.6%。个例癌症或癌症组的治疗模式没有显著差异。

(转摘自英国MHRA网站)

## 英国警示狄诺塞麦停药后高钙血症风险

英国药品和健康产品管理局(MHRA)6月22日发布狄诺塞麦停药后高钙血症风险信息。

狄诺塞麦 120mg(商品名 Xgeva)用于成人和骨骼成熟的青少年无法手术或手术

切除会导致严重残疾的骨巨细胞瘤,也用于预防累及骨骼的晚期恶性肿瘤骨骼相关事件。狄诺塞麦也与治疗前几个星期及以后的低钙血症风险相关。狄诺塞麦 60mg(商品名 Prolia)用于治疗绝经期后的骨质

疏松。

在成人和骨骼成熟的青少年骨巨细胞瘤治疗的临床试验中,已有关于显著高钙血症患者需要住院治疗以及并发急性肾损伤的报道。也有停止狄诺塞麦治疗骨巨细胞瘤后9个月反弹性高钙血症病例的报道。尽管英国黄卡没有收到可疑相关病例,但建议继续监测。

停止治疗骨巨细胞瘤后发生高钙血症的风险已经更新在狄诺塞麦(商品名Xgeva)的产品特征总结中。这种不良事件发生罕见,发生率估计小于1%。高钙血症的症状包括极度口渴、疲劳、嗜睡、混乱、注意力不集中、抑郁、恶心、呕吐、便秘、骨骼和/或肌肉疼痛。

#### 对医务人员的建议

1. 已有狄诺塞麦治疗骨巨细胞瘤停药9个月后出现的临床显著高钙血症病例(反弹性高钙血症)报道。
2. 停药后应监测患者高钙血症相关的症状和体征,考虑定期评估血清钙,重新评估患者对钙和维生素D的要求。
3. 提醒患者及时报告高钙血症相关体征。
4. 狄诺塞麦不推荐用于骨骼生长期的患者。
5. 报告狄诺塞麦或其他药物相关的可疑不良反应。

(转摘自英国MHRA网站)

## 欧盟决定保留羟乙基淀粉注射液上市许可

欧洲药品管理局(EMA)6月29日发布信息,经欧盟成员国协商采取新的措施以有效减少羟乙基淀粉(HES)注射液风险的可行性后,人用药品相互认可和分散评审程序协调组(CMDh)决定保留羟乙基淀粉(HES)注射液的上市许可,但需结合新的措施来保护患者。

HES注射液曾用于单独使用晶体液无法纠正的急性失血的血浆替代品。2018年1月,EMA药物警戒风险评估委员会(PRAC)建议暂停这类产品的上市许可,原因是HES注射液仍然使用于重症患者和脓毒血症患者,而为减少这类患者的肾损害和死亡风险,2013年已将这类患者列入禁忌人群。CMDh认可PRAC对于HES注射液增加重症患者和脓毒血症患者严重风险的评估结

果,但是考虑到一些国家的临床需求,CMDh认为此前的风险最小化措施有一些效果,但还要增加新的风险最小化措施来更有效地确保HES注射液不被使用于禁忌人群。

#### 新的措施包括

1. 上市许可持有人要完成登记项目以确保只有认可的医院才能提供HES注射液。医院只有在医务人员接受HES注射液安全使用的培训后才能被认可。更多关于培训的详细情况和登记项目将在规定时间内提供给医务人员。
2. 药品说明书顶端的警告部分提醒医务人员,该产品不能用于脓毒血症、肾功能不全或重症患者。
3. 书面告知医务人员,以确保其充分

了解该类产品的使用条件和由于会增加肾脏损伤和死亡风险而不能使用该产品的患者人群。

CMDh 同时要求上市许可持有人开展研究来确认该类药品仅在目标人群使用。这是对正在开展的创伤患者和择期手术患者使用 HES 注射液风险效益评估研究的新增要求。

**给患者的信息**

1. HES 注射液用于急性失血后的液体替代。
2. 鉴于存在肾损害和死亡风险, HES 注射液不应用于存在血液感染、肾脏问题的患者或重症患者。
3. 如正在使用 HES 注射液, 医生将监测肾功能以确保使用安全。
4. 患者如有疑问应向医生咨询。

**给医务人员的信息**

1. 由于存在肾损伤和死亡风险, HES 注射液禁止使用于脓毒症或重症患者。
2. HES 注射液应用于单独使用晶体溶液不能纠正的急性失血性低血容量症, 不得用于液体维持。
3. HES 注射液仅应用于液体复苏的起始阶段, 最大持续时间为 24 小时, 治疗应在持续的血流动力学监测下开展, 以便在低血

容量纠正后及时停止使用。

4. 正在开展创伤患者和择期手术患者使用 HES 溶液的研究, 用于观察 HES 注射液推荐剂量(最大剂量 30ml/kg, 最长使用时间 24 小时)使用的长期安全性。

5. 由于长期安全性的不确定性, 因充分权衡使用的利弊。

6. 临床有其他治疗方法可以选择时应参考相关的临床指南。

7. HES 注射液禁用于肾功能不全或肾移植治疗的患者。一旦出现肾损伤症状即应停药, 已有给药 90 天导致肾移植风险增高的报道。在 HES 注射液治疗后应监测患者的肾功能。

8. HES 注射液禁用于严重的凝血功能障碍。一旦出现凝血功能障碍的症状即应停药。延长用药时凝血参数应密切监测。

9. HES 注射液禁用于脱水、液体超负荷、颅内出血、烧伤、严重高钾血症、高钠血症、高氯血症、充血性心力衰竭、器官移植和肝功能损伤患者。

新的审核结果和风险最小化措施应书面告知医务人员, 其中包含要求培训相关医务人员安全使用该产品的登记项目。这个项目将由上市许可持有人来完成。更多关于培训和登记项目的信息将按时提供给医院和医务人员。

(转摘自 EMA 网站)

## 澳大利亚对孟鲁司特采取新的风险管理措施

2018 年 7 月 12 日, 澳大利亚治疗产品管理局(TGA)网站发布信息, 告知在进行了新的安全性评估后, 计划对孟鲁司特采取额

外的风险管理措施。TGA 分析了 2013 年(上一次评估的时间)以来发表的有关文献, 咨询了国际监管机构, 并征求了药品咨询委

员会(ACM)专家的建议。上述举措得到了澳大利亚皇家全科医学院和澳大利亚医学协会的支持。

孟鲁司特在澳大利亚用于成人和两岁以上儿童慢性哮喘的预防和治疗,也可以用于季节性花粉症的对症治疗。该药品1997年在澳大利亚注册上市,在药品福利计划(Pharmaceutical Benefits Scheme)里被列为治疗2至14岁儿童/青少年的轻度持续性或频繁的间歇性哮喘的单一预防用药,同时也被列为针对6至14岁儿童/青少年的运动性哮喘的预防用药。

孟鲁司特与神经精神系统事件(如兴奋、睡眠障碍和抑郁症)之间有已知的关联性,在罕见的情况下还包括自杀意念和行为。孟鲁司特说明书中包含了针对该风险的预防措施。

#### 专家建议和TGA措施

1. ACM于2018年4月5日进行评估后给出以下建议:

(1) 在目前的临床实践中,对于小范围的特定人群,孟鲁司特是轻度或中度哮喘的有效一线治疗用药;

(2) 建议TGA协调有关指南制定单位,在医生和哮喘护理人员使用的相关指南文件中加入以上风险的有关内容,具体可参考澳大利亚哮喘协会(Asthma Australia)制作的仅一页篇幅的患者友好须知。同时建议与提供哮喘管理计划模板的机构取得联系,在模板中加入关于潜在神经精神系统事件咨询的提示。此外,建议将以上风险提示加入到药品包装的患者用药信息(CMI)中,并鼓励在分发药品时主动向父母或监护人提

供CMI和有关咨询;

(3) 与澳大利亚儿科监测机构(APSU)建立联系,APSU可能会提供孟鲁司特和神经精神系统事件之间关联性的补充信息。

2. 响应ACM的建议和安全性评估的结果,TGA采取了如下措施:

(1) 致函国家、地区卫生部门以及NPS MedicineWise、Health Direct和Therapeutic Guidelines等相关机构,正式要求在有关临床指南和教育活动中加入关于孟鲁司特和神经精神事件之间关联性的建议;

(2) 致函所有孟鲁司特生产企业,要求在CMI中加入以上信息;

(3) 联系APSU,在每月的临床医生调查中包含以上内容。

#### 患者须知

若正在服用孟鲁司特,要注意神经精神事件(如兴奋、睡眠障碍和抑郁)与该药品的可能相关性。

若发生行为改变,请及时就医。如果患者是儿童或青少年,或症状严重(如有自杀意念或行为),须紧急就医。

#### 医务人员须知

孟鲁司特与神经精神事件之间有已知的关联性,特别是在开始治疗或增加剂量时。用于儿童患者时尤其需要注意。

要进一步咨询并了解潜在的神经精神系统不良事件;若发生此类事件,应评估继续该药治疗的风险获益比。

儿童使用孟鲁司特时,需告知其监护人上述不良反应/事件的可能影响。

(转摘自TGA网站)

## 加拿大评估伊布替尼的室性心动过速潜在风险

2018年7月26日,加拿大卫生部(Health Canada)网站发布信息,通报了对伊布替尼(Ibrutinib)导致严重且危及生命的心律失常(室性心动过速)风险的评估结果。

### 1. 背景

伊布替尼属于蛋白激酶抑制剂类的抗肿瘤药,在加拿大用于治疗成年人的慢性淋巴细胞白血病,或其他影响白细胞的血液系肿瘤如套细胞淋巴瘤(Mantle cell lymphoma)和华氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)。此外也用于治疗来自供体的移植术后发生的难治性、慢性移植物抗宿主病。室性心动过速是一种严重的、危及生命的心律失常,可导致头晕目眩、心悸、胸痛甚至猝死。

### 2. 在加拿大的使用情况

伊布替尼于2014年在加拿大获批上市,商品名为Imbruvica,剂型为口服胶囊剂。自2014年以来,其在加拿大的处方量为22917份。

### 3. 风险评估结果

截至本次评估,加拿大卫生部共收到5例发生在境内的怀疑与使用伊布替尼有关的室性心动过速报告,其中1例经进一步评估被认为达到本次审查标准,该例报告显示室性心动过速很可能与伊布替尼相关。本次评估涉及的加拿大病例可通过加拿大警戒在线数据库(Canada Vigilance Online

Database)进行查询。

本次评估还纳入了150例发生在加拿大以外的怀疑与使用伊布替尼有关的室性心动过速报告,其中23例经进一步评估被认为达到本次审查标准。23例中有3例的关联性评价结果为很可能(likely link),其余20例(含1例死亡)为可能(possible link)。

24例(1例加拿大病例,23例加拿大以外病例)与伊布替尼可能有关的室性心动过速患者中,9例存在其他可能影响室性心动过速发生的医学情况或使用了其他可能导致室性心动过速的并用药物。

美国、欧洲、新西兰已将室性心动过速加入到更新后的伊布替尼产品安全信息中。此外,英国还发布了伊布替尼可能导致室性心动过速的安全信息。

### 4. 评估结论及措施

加拿大卫生部基于现有信息评估认为,伊布替尼与室性心动过速之间存在可能的关联。加拿大卫生部正与生产企业合作,更新伊布替尼的产品安全信息,以将室性心动过速包括在内。加拿大卫生部将通过InfoWatch告知医务人员和患者此风险。加拿大卫生部将继续监测伊布替尼的安全性情况,如果发现新的健康风险将及时采取适宜措施。

(转载自加拿大卫生部网站)

## 新药快讯

## 临床急需的罕见病和儿童用药 依库珠单抗获批上市

近日,国家药品监督管理局批准依库珠单抗注射液(英文名:Eculizumab Injection)进口注册申请,用于治疗成人和儿童阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)和非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)。

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)是一种血细胞表面内源性补体抑制物的获得性造血干细胞克隆性疾病;非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)与遗传性或获得性的补体途径失调相关。PNH和aHUS属于全球罕见疾病,依库珠单抗注射液通过抑制补体途径免疫反应控制上述两种疾病的病情。

该产品由瑞士 Alexion 公司研发,由杭州泰格医药科技股份有限公司代理申报进口注册。基于该产品属于临床急需品种,国家药监局药品审评中心将其纳入优先审评程序进行审评。同时组织召开专家咨询会讨论是否豁免注册临床。专家评估认为该

产品已在海外获批上市,临床疗效明确,风险可控,同意豁免本品注册临床试验;同时考虑到增加儿童适应症将给儿童人群带来的获益大于风险,建议一并批准。但同时要求申请人应补充本品上市后的有效性和安全性信息,按计划继续开展临床试验,并动态修订风险管理计划。国家药监局按照优先审评程序加快完成对本品的技术审评,于2018年9月4日有条件批准本品进口注册。

今年以来,国务院常务会议两次专题研究加快已在境外上市新药进口问题,提出对治疗罕见病的药品和防治严重危及生命的一部分药品简化上市要求。国家药监局认真贯彻落实党中央、国务院会议要求,加快研究出台简化境外上市新药审批的政策措施。依库珠单抗的加快上市,可以更好地满足临床需求,为患者治疗提供更多选择。

(9月5日发布,摘自国家药品监督管理局)

## 转移性结直肠癌治疗药物呋喹替尼胶囊获批上市

近日,国家药品监督管理局批准转移性结直肠癌治疗药物呋喹替尼胶囊(爱优特)上市。呋喹替尼胶囊为境内外均未上市的创新药,通过优先审评审批程序获准上市。

呋喹替尼胶囊单药适用于既往接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗,以及既往接受过或不适合接受抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗、抗表皮生长因子受体(EGFR)治疗(RAS野生型)的转移性

结直肠癌患者。呋喹替尼是一个喹唑啉类小分子血管生成抑制剂,主要作用靶点是VEGFR激酶家族(VEGFR1、2和3)。通过抑制血管内皮细胞表面的VEGFR磷酸化及下游信号转导,抑制血管内皮细胞的增殖、

迁移和管腔形成,从而抑制肿瘤新生血管的形成,最终发挥肿瘤生长抑制效应。呋喹替尼胶囊为转移性结直肠癌患者提供了新的治疗途径。

(9月5日发布,摘自国家药品监督管理局)

## 治疗复发或转移性乳腺癌新药 马来酸吡咯替尼片获批上市

近日,国家药品监督管理局有条件批准治疗复发或转移性乳腺癌新药马来酸吡咯替尼片(艾瑞妮)上市。马来酸吡咯替尼片属于我国自主研发的创新药,通过优先审评审批程序获准上市。

马来酸吡咯替尼是不可逆性人表皮生长因子受体2(HER2)、表皮生长因子受体(EGFR)双靶点的酪氨酸激酶抑制剂,其作用机理为与细胞内HER2和EGFR激酶区的三磷酸腺苷(ATP)结合位点共价结合,阻止肿瘤细胞内HER2和EGFR的同质和异质二聚体形成,抑制其自身的磷酸化,阻断下游信号通路的激活,从而抑制肿瘤细胞生长。

本品经核准的适应症为:联合卡培他滨,适用于治疗表皮生长因子受体2(HER2)阳性、既往未接受或接受过曲妥珠单抗的复发或转移性乳腺癌患者。使用本品前患者应接受过蒽环类或紫杉类化疗。

乳腺癌是全球女性癌症中发病率较高的恶性肿瘤。HER2分子是乳腺癌预后较差的独立预测因子,在靶向HER2的药物问世以前,HER2阳性患者的生存期仅为HER2阴性患者的一半。马来酸吡咯替尼片为复发或转移性乳腺癌患者提供了新的治疗手段。

(8月16日发布,摘自国家药品监督管理局)

## 国内首个ITP口服TPO-RA药物瑞弗兰上市

7月21日,诺华肿瘤(中国)宣布,首个也是唯一获批的非肽类口服血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)瑞弗兰®(通用名:艾曲泊帕乙醇胺片)在中国上市,将用于治疗经糖皮质激素类药物、免疫球蛋白治疗无效或脾切除术后慢性原发免疫性血小板减少症(ITP)患者的血小板减少。

瑞弗兰®作为ITP二线治疗的优选方

案,不仅可以快速提升血小板数量,而且采用便利的口服方式。它的上市颠覆了过往以注射为主的治疗方式,提升了用药依从性,开创患者舒适治疗新时代。

### 何为ITP——隐藏我们周围的血小板杀手

和白血病相比,大众对ITP的了解相对较少。夏季上火流鼻血或牙龈出血,轻微磕

碰后皮肤出现紫斑,这是生活中最常见出血小问题。然而,如流血不止还伴有明显乏力感,这就要引起大家的重视了——这有可能是ITP的发病症状。

原发免疫性血小板减少症(ITP),既往称特发性血小板减少性紫癜,它的发病原理是由于人体内的“凝血卫士”血小板基于一些获得性自身免疫的原因无法达到正常数量,从而造成患者流血不止,无法凝固。

听上去,这只是出血小毛病,殊不知患上ITP后,生活质量甚至低于癌症病患。日常生活中,患者血小板数量一旦下降,患者就会频繁地出现自发性出血和皮下紫癜,严重时甚至会出现突如其来的内脏、颅内大出血,危及生命。另一方面,ITP患者常年伴有严重的乏力、精神不振,这极大的影响了患者生活质量,甚至无法正常工作和学习。

#### 血小板提升是关键 现有治疗难题多风险大

山东大学齐鲁医院血液科主任侯明教授在解读中国ITP临床指南时指出,帮助患者将血小板数量快速提高到安全水平是关键,然而,从现有治疗方案看,ITP的治疗面临诸多挑战。

现有治疗方式可分为一、二线治疗。一线治疗通常使用糖皮质激素,虽然短期内有效,但治疗副作用多,常伴有骨质疏松、股骨头坏死、高血压、糖尿病、急性胃黏膜病变等

不良反应发生。而青少年长期使用激素的危害更是不言而喻,变成“小胖子”事小,还可能影响生长发育。另外,使用激素治疗后超过一半的患者治疗无效,或者会复发。

因此,二线治疗对于ITP患者长期治疗尤为重要。据调查,约40%的ITP患者会后期转入二线治疗。中国医学科学院血液学研究所血液病医院血栓止血诊疗中心杨仁池教授指出,现有二线治疗方案都不尽完善,各有风险。其中,免疫抑制剂治疗整体有效率不高,感染风险大;而脾切除治疗有效率较高,但患者存在短期和远期并发症的风险。

另外,很多患者在二线治疗效果不佳的情况下,为保证度过血小板偏低危险期,会直接进行血小板输注,这不但在血源安全性方面存风险,在各省市出现地方血源紧张的情况下,更有诸多治疗不便。

#### ITP患者迎来快速升板新时代

那么,有没有一种二线治疗的药物既能迅速提升血小板,降低治疗风险,还能兼顾提高患者生活质量与舒适感呢?

瑞弗兰®(艾曲泊帕)在中国上市,为ITP患者带来了新的治疗选择。作为首个也是唯一获批的口服小分子、非肽类TPO-R激动剂,瑞弗兰®不仅可以快速提升血小板,而且服用方便,大大提升了用药依从性。

(摘自新浪医药新闻)

## 国内首个新一代TORC1/2双靶点抑制剂 ATG-008 获批临床

2018年6月,德琪医药宣布,公司开发的用于治疗晚期肝细胞癌(HCC)的一类新

药ATG-008通过国家药品监督管理局的新药研究申请审评,顺利获得临床批件。



ATG-008是中国首个作用于mTOR通路的新一代TORC1/TORC2激酶双靶点抑制剂,作为“特殊审批程序”重点支持的国家1类新药,此次顺利获批,充分体现了国家对抗肿瘤创新药物的支持。

ATG-008是德琪医药在亚太地区获准进入临床试验阶段的首个创新药物,也是全球同类型在研药品中最先进入晚期肝癌临床试验的药物。目前,德琪医药正在开展以ATG-008作为单药疗法和联合疗法的临床开发,用于治疗多种实体瘤。

此前,ATG-008在美国和欧盟完成了452例受试者的入组,2期临床试验数据表明,ATG-008作为mTOR第二代的双靶点抑制剂,从安全性、耐受性和有效性上均有其独特优势。特别是针对HBV+(乙型肝炎病毒)引发的晚期肝癌受试者,索拉菲尼或化疗失败后,其中位生存期从5.3个月延长到12个月以上,显示了其对于HBV+受试者的明显疗效。肝癌多发在中国,且没有特效药,ATG-008特别针对占中国肝癌患者85%以上的HBV+的肝细胞癌,符合国情,社会

效益显著。

德琪医药已于2018年3月23日顺利取得了中国台湾食品药品监督管理局(TFDA)的新药研究申请审评,从提交申请到获批临床用时不到两个月。同时,预计本月底,ATG-008还将通过韩国食品药品安全部(MFDS)的新药研究申请审评。

解放军全军肿瘤中心主任、中国临床肿瘤学会副理事长秦叔逵教授表示,“肝癌是‘癌中之王’。肝癌严重威胁着中国人的生命健康。全球每年新发肝癌约81万例,其中中国患者就达到46万,中国的肝癌发病率占超过全球55%,死亡人数也占到全球的一半以上。由于肝癌的高度异质性导致很多开发的新药在治疗肝癌的临床试验中失败,至今治疗晚期肝癌的创新药物寥寥无几。ATG-008作为一个全新的TORC1/2双靶点抑制剂将为中国和亚洲肝癌患者带来希望,高质量完成ATG-008的TORCH临床试验,将早日为乙肝阳性的肝癌患者带来新的治疗药物。”

(摘自药渡)

## 中国首个本土原研抗丙肝创新药获批上市

歌礼近日宣布,公司开发的首个抗丙肝1类创新药戈诺卫®(达诺瑞韦,ASC08)获得国家药品监督管理局批准上市。戈诺卫®是首个由中国本土企业开发的直接抗病毒药物(Direct Acting Anti-viralagent,DAA),获十三五国家科技重大专项“重大新药创制”专项立项支持。

戈诺卫®是歌礼开发的具有自主知识产权的新一代NS3/4A蛋白酶抑制剂,在中国

大陆地区完成的III期临床试验结果显示,经过12周治疗,在基因1型非肝硬化患者中治愈率(SVR12)达97%;戈诺卫®在中国台湾、欧美、泰国、韩国等国家和地区完成了多个临床试验。数据显示,基因1型肝硬化患者的治愈率达91%;基因4型非肝硬化患者的治愈率达100%。体外研究显示,戈诺卫®对基因1-6型的NS3/4A蛋白酶表现出强效活性。

国家重大新药创制科技专项技术总师说：“非常高兴中国首个本土原研丙肝创新药戈诺卫®获批上市。这是国家重大新药创制科技专项的一项重大成果，表明了中国医药企业创新能力正在不断加强，并在重大疾病防治领域取得突破。期待歌礼能在中国丙肝防控事业中做出独特、重大的贡献。”

除已获批的戈诺卫®外，歌礼开发的另

一个抗丙肝1类创新药拉维达韦(新一代全基因型NS5A抑制剂)也已完成II/III期临床研究，拉维达韦联合戈诺卫®组成的首个中国原研全口服无干扰素方案，在基因1型非肝硬化患者中治愈率(SVR12)达99%，且针对基线发生NS5A耐药突变的患者，100%实现SVR12。歌礼计划于2018年第三季度递交新药上市申请。

(摘自生物医药)

## 治疗阿尔兹海默症 首个中国仿制药卡巴拉汀获批上市

6月12日，近日，京新药业发布公告称，公司已收到国家食品药品监督管理局批准签发的重酒石酸卡巴拉汀胶囊(规格1.5mg和3.0mg)药品注册批件，这意味着抗阿尔兹海默症药物卡巴拉汀国内首仿药即将正式上市。

截至到目前，欧美等国家推荐AD治疗一线用药只包括4种，分别是乙酰胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏，以及谷氨酸NMDA受体拮抗剂盐酸美金刚。

其中，卡巴拉汀(商品名为艾斯能)是美国FDA批准的用于治疗老年性痴呆的一种假性不可逆性乙酰胆碱酯酶抑制剂，据了解，卡巴拉汀由诺华公司开发研制，是用于治疗轻、中度阿尔茨海默型痴呆的一线药物，已在国内上市多年，与同类药物相比，卡巴拉汀的治疗指数较高，且治疗期间可显著降低抗精神病药物和辅助性安定类药物的使用，临床疗效显著，耐受性好。

在此次京新药业的重酒石酸卡巴拉汀胶囊获批上市之前，卡巴拉汀是国内AD市场的独家品种。

作为卡巴拉汀的国内首仿，重酒石酸卡巴拉汀胶囊具有以下功效：一是高疗效，卡巴拉汀具有独特的双胆碱酯酶抑制作用，可明显延缓痴呆进程，显著改善日常生活能力和精神行为症状，减轻照料者的负担。二是安全性，AD患者是老年人，疾病多、用药多，卡巴拉汀不经肝脏代谢，降低了老年人药物相互作用的风险。三是优选择，一部分AD患者在多奈哌齐、加兰他敏等无效或不耐受时，换用卡巴拉汀治疗效果显著。相对更具竞争优势。

随着人口老龄化的加剧，作为一种多发于中老年群体的慢性神经衰退疾病，老年性痴呆症正在影响着越来越多人的健康，在高收入国家，老年性痴呆症是引发死亡的第五大病症，但是它却是最“昂贵”的疾病，甚至有学者认为，它比癌症更可怕，这种可怕疾病还在以前所未有的速度发病趋势上升，

据全球阿尔兹海默症(简称AD)权威组织 Alzheimer's Disease International 公布的最新数据显示,全球大概每3秒钟就有1例AD患者被确诊,2015年全球AD患者约为4680万,预计到2050年全球AD患病人数将达到1.315亿人,而中国65岁以上老人AD的发病率为4%~6%,目前各类痴呆症患者约为600万,患病人数每20年将翻一番。

庞大的患者群随之带来的是巨大的用药市场,由于治疗药物市场前景巨大,目前包括礼来、默克、Biogen 等公司都在为延缓阿尔兹海默症做出巨大努力,不过这条道路走得并不顺畅,很多临床研究屡屡失败,比如礼来曾下了“大赌注”的用于治疗轻度AD

的III期临床药物 Solanezumab 未达到主要临床终点,最终以失败告终,此外,默克的BACE抑制剂 verubecestat 因未给AD病人带来任何积极的临床效应,也宣告临床试验失败。

但是,药企们并没有因为不断折戟就停止研究的脚步。根据一项2017年1月对所有在 clinicaltrials.gov 注册的临床试验的统计,截止2017年5月1日,共有105种针对阿兹海默病的在研新药处于临床试验阶段,其中处于3期的有28种药物共42项试验,处于2期的有52种药物共68项试验,处于1期的有25种药物共29项试验。

(摘自医药谷)

## 首个环孢霉素A结合纳米胶束技术 干眼症药物获美国FDA批准

印度太阳制药公司(Sun Pharma)近日宣布,其眼科药物 Cequa(环孢霉素眼用溶液,0.09%)已获美国食品和药物管理局(FDA)批准,用于干眼症患者的治疗。Cequa是环孢霉素A浓度为0.09%的新型专利纳米胶束配方,是一种不含防腐剂的清透水溶液,每日2次滴于眼部可增加泪液产生。该药将以单次使用小瓶装上市销售,由太阳制药旗下太阳眼科公司负责产品在美国市场的商业化。

Cequa是首个也是唯一一个结合了环孢霉素A和纳米胶束技术的干眼症治疗药物,可提供获FDA批准的最高浓度的环孢霉素A。这种创新性的纳米胶束配方允许环孢霉素A分子克服溶解度方面的挑战,穿透眼睛的水层,并能防止活性亲脂性分子在渗

透之前释放。

Cequa获批是基于为一项为期12周的多中心、随机、双盲、赋形剂对照III期验证性临床研究的数据。该研究入组了744例干眼症患者,研究中患者随机分配接受Cequa或其赋形剂治疗。数据显示,经过12周的治疗,与赋形剂相比,Cequa在主要终点泪液分泌试验得分(泪液分泌的衡量指标)方面实现了统计学意义的显著改善( $P < 0.01$ )。与其他同类干眼病治疗药物相比,Cequa在12周治疗过程中起效更早。此外,与赋形剂相比,Cequa在多个关键次要终点方面也表现出统计学意义的显著改善,其中有些次要终点(例如,眼部染色评估)甚至更早地(早至治疗1个月时)就表现出改善作用。

安全性方面,该研究中报告的不良事件

大多轻微,Cequa 治疗组最常见的不良反应为滴液部位疼痛(22%)和结膜充血(6%),其他不良反应(1%~5%)包括眼部刺激、睑缘炎、尿路感染、头痛和支气管炎。

干眼症又名角结膜干燥症,是指由任何原因(包括老龄、配戴隐形眼镜、某些药物、眼疾、其他疾病或环境因素等)造成的泪液质、量异常或动力学异常,导致泪膜稳定性下降(泪膜破坏并在角膜上形成干斑),并伴有眼部不适(眼睛干涩、刺痛、灼痛、砂砾感等)和/或眼表组织病变特征的多种疾病的总称,主要治疗方法是使用人工泪液。据估计,在美国有 1600 万成年人被诊断患有干眼症。

环孢霉素 A 是一种免疫调节剂与抗炎药,能抑制促炎症细胞因子的生成与释放水平,并上升抗炎症细胞因子的释放水平,临

床上可有效地改善由长期炎症所致的干眼症状与体征。环孢素 A 能以滴眼液的形式眼部给药,但由于其在水中的溶解度较低,因此常采用亲脂性载体提高药物的穿透力。艾尔建的 Restasis(丽眼达,0.05%环孢霉素 A)是 2003 年在美国上市的一种水包油阴离子型环孢霉素 A 乳剂,用于慢性、中至重度干眼的长期治疗,该药在 2017 年的销售额高达 14.7 亿美元。

Cequa 采用了纳米胶束配方技术,胶束是两亲性(疏水性和亲水性)分子在特定的浓度下形成的胶状团聚体,能以一种澄清溶液的形式递送亲脂性分子环孢霉素 A。同时,纳米胶束的小尺寸有利于进入角膜和结膜细胞,从而能够递送高浓度的环孢霉素 A。

(摘自新浪医药新闻,发布时间 2018.8.17)

## 罗氏一线治疗肝癌免疫疗法 再获突破性疗法认定

7月20日,罗氏集团(Roche Group)旗下基因泰克(Genentech)公司宣布,美国 FDA 已授予 Tecentriq (atezolizumab) 与 Avastin (bevacizumab) 联合疗法突破性疗法认定,用于晚期或转移性肝细胞癌(HCC)患者的一线治疗。值得一提的是,这已经是基因泰克产品所获的第 22 款突破性疗法认定,以及 Tecentriq 的第 3 项突破性疗法认定。

肝癌是致死率第二的癌症,估计全球每年有 75 万人因此死亡,且每年新诊断 78 万个病例。这种疾病的地区差异很大,约 80% 的新病例发生在亚洲地区,包括中国和

日本。HCC 是最常见的肝癌形式,影响了全球 50 万人,以亚洲和非洲地区发病率最高。在美国,确诊的肝癌病例中 HCC 约占 75%,每年有超过 2 万名男性和 5 千多名女性。HCC 主要发生在由于慢性乙型肝炎或丙型肝炎引起的肝硬化患者中,并且通常处于晚期阶段。目前,批准用于 HCC 全身治疗的一线疗法非常有限,还有很大的医疗需求。

Tecentriq 是罗氏的重磅抗 PD-L1 免疫疗法,可以与肿瘤细胞和肿瘤浸润免疫细胞上的 PD-L1 结合,阻断其与 PD-1 和 B7.1 受体的作用,从而重新激活 T 细胞,击杀癌细

胞。它目前已在美国获批治疗尿路上皮癌和非小细胞肺癌。Avastin是针对血管内皮生长因子(VEGF)的抗体,通过直接结合VEGF干扰肿瘤的血液供应,抑制肿瘤生长和扩散。Tecentriq加Avastin的组合疗法可能增强免疫系统对付广泛癌症的潜力。Avastin除了其确定的抗血管生成作用外,还可以通过抑制VEGF相关的免疫抑制,促进T细胞肿瘤浸润,并激活针对肿瘤抗原的T细胞应答,从而进一步增强Tecentriq的效果。不久前,3期临床实验IMpower150曾显示了Tecentriq加Avastin和化疗的组合疗法作为一线治疗,在转移性非鳞状NSCLC患者中显著延长了无进展生存期和总生存期。

这次突破性疗法认定是基于于一项1b期临床研究的数据,该研究评估了Tecentriq和Avastin联合用药的临床活性和安全性。基因泰克曾于今年6月在美国临床肿瘤学会(ASCO)的年会上提交了关于这项1b期研究的数据。结果显示,在中位随访10.3个月后,在23名可有效评估的参与者中,有15名

(65%)出现缓解(由独立审查机构根据RECIST v1.1评定)。所有亚组都有反应,包括根据其病因(乙型肝炎,丙型肝炎和非病毒性),地区(亚洲[日本除外]或日本/美国)、基线甲胎蛋白(AFP)水平(高/低)以及肿瘤是否扩散到肝脏以外等指标分类。由研究者根据RECIST v1.1评定的结果显示缓解率为61%(14/23)。在中位随访10.3个月后,尚未达到中位无进展生存期(PFS),反应持续时间(DoR),进展时间(TTP)和总生存期(OS)。公司表示,当扩展队列的更新数据可用时,将会在未来的医学大会上公布结果。在安全性评估人群中(n=43),28%的参与者(n=12)经历了3~4级治疗相关不良事件(AEs),未观察到与治疗相关的5级AE。除了针对各种药物的既定安全性概况外,未发现新的安全信号。基因泰克根据FDA的要求提供了额外的数据。FDA根据总体数据情况,授予该组合疗法突破性疗法认定。

(摘自药明康德)

## 默沙东Keytruda获美国FDA批准 成首个治疗宫颈癌PD-1免疫疗法

肿瘤免疫治疗巨头默沙东(Merck&Co)PD-1免疫疗法Keytruda(pembrolizumab)近日在美国监管方面传来讯息。美国食品和药物管理局(FDA)已加速批准Keytruda,用于化疗期间或化疗后病情进展且经FDA批准的一款检测试剂盒证实为肿瘤表达PD-L1(综合阳性评分[CPS]≥1)的复发性或转移性宫颈癌患者。此次批准基于肿瘤缓解率和缓解持续时间并通过FDA的加速审批

程序批准,进一步的完全批准,将取决于确证性研究中临床受益的验证和描述。

值得一提的是,此次批准,使Keytruda成为获批治疗晚期宫颈癌的首个PD-1免疫疗法,将为这类患者群体提供一种新的二线治疗选择。同时,此次批准也标志着Keytruda在妇科癌症领域的首个适应症。

此次晚期宫颈癌适应症的获批,是基于多中心、非随机、开放标签、多队列II期临床

研究KEYNOTE-158队列E的数据。队列E入组了98例复发性或转移性宫颈癌患者, 研究中, 患者接受每3周一次200mg剂量Keytruda治疗, 直至病情进展或不可接受的毒性, 在病情无进展的患者中Keytruda治疗可至24个月。在治疗的前12个月, 每9周对肿瘤状态进行一次评估。主要疗效指标是由盲法独立中心审查(BICR)根据RECIST1.1评估的客观缓解率(ORR)以及缓解持续时间(DOR)。

队列E的98例患者中, 77例(79%)患者肿瘤表达PD-L1(CPS $\geq$ 1)并接受了至少一线化疗治疗转移性疾病。PD-L1状态采用PD-L1 IHC 22C3 PharmDx Kit进行测定。这77例患者的基线特征为: 中位年龄45岁(范围: 27~75岁)、白人81%、亚洲人14%、黑人3%; ECOG PS为0(32%)或1(68%); 92%为鳞状细胞癌, 6%为腺癌, 1%为腺鳞状组织学; 95%为M1疾病, 5%为复发性疾病; 35%患者接受过1种、65%患者接受过2种或2种以上方案治疗复发性或转移性疾病。

中位随访11.7个月(范围: 0.6个月~22.7个月)的数据显示, 77例肿瘤表达PD-L1(CPS $\geq$ 1%)的患者中, Keytruda治疗的

ORR为14.3%(11例, 95%CI: 7.4~24.1), 完全缓解率为2.6%, 部分缓解率为11.7%。在这11例对治疗有应答的患者中, 中位DOR尚未达到(范围: 4.1个月至18.6+个月), DOR在6个月或以上的患者比例为91%。在另外21例肿瘤不表达PD-L1(CPS $<$ 1)的患者中, 未观察到治疗反应。

安全性方面, 队列E的98例患者中, 不良反应导致的Keytruda停药率为8%, 39%的患者出现严重不良反应, 最常见的严重不良反应(发生率 $\geq$ 20%)包括: 贫血(7%), 瘘管、出血和感染(尿路感染除外, 均为4.1%)。最常见的不良反应(发生率 $\geq$ 20%)包括: 疲劳(43%)、肌肉骨骼疼痛(27%)、腹泻(23%)、疼痛和腹痛(均为22%)和食欲下降(21%)。

Keytruda是一种人源化单克隆抗体, 靶向阻断PD-1与其配体PD-L1和PD-L2之间的相互作用, 从而激活可能影响肿瘤细胞和健康细胞的T淋巴细胞, 增强免疫系统侦察和对抗肿瘤细胞的能力。目前, 默沙东正在开发行业最大规模的免疫肿瘤学临床项目, 涉及超过750个临床试验, 治疗各种类型肿瘤。

(摘自生物谷)

## 首个治疗流涎症的神经毒素Xeomin获FDA批准

Merz宣布FDA批准了Xeomin(incobotulinumtoxinA)用于治疗成人慢性流涎, 使之成为美国在该适应症中第一个获得授权的神经毒素。Merz美国神经科学负责人Kevin O'Brien说道:“直到现在, 还没有FDA批准的治疗这种使人衰弱症状的药物”, 该种

症状是患有神经系统疾病, 包括帕金森病、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、脑性瘫痪或曾有过中风的患者的常见症状。

FDA在3月份接受了Xeomin治疗流涎的申请, 并指定该申请优先审查作为第四季度的目标行动日期。该提交的依据则是

来自 184 名流涎患者的 III 期临床研究数据,都达到了其主要疗效终点。结果显示,在第 4 周时,采用 Xeomin 与安慰剂的受试者相比,以及与基线预注射相比,未刺激的唾液流率和整体变化量表的变化均显著改善。

Merz 指出,这是 Xeomin 的第四个神经系统适应症,此前 FDA 批准其用于治疗颈部肌张力障碍、眼睑痉挛和上肢痉挛。

XEOMIN 的活性成分是一种称为 inco-botulinumtoxinA 的肉毒杆菌毒素,采用专有的纯化工艺从肉毒杆菌毒素 A 中去除辅助

蛋白质来产生 XEOMIN。

在其他的适应症中,XEOMIN 作为一种乙酰胆碱释放抑制剂和神经肌肉阻断剂,通过抑制从周边胆碱能神经末梢释放乙酰胆碱,阻断在神经肌肉接头处胆碱能传递。这个抑制作用按照以下顺序:神经毒素结合至胆碱能神经末梢,神经毒素的内化进入神经末梢,分子的轻链部分转位入神经末梢的胞液,和 SNAP25 的酶裂解,对释放乙酰胆碱重要的突触前靶蛋白。通过形成新神经末梢重新建立脉冲传递。

(摘自新浪医药新闻,发布时间 2018.7.15)

## 艾伯维 10 年来首个子宫内膜异位症疼痛 口服新药 Orilissa 获批

美国生物技术公司艾伯维(AbbVie)与合作伙伴 Neurocrine Biosciences 7 月 25 日联合宣布,美国食品和药品监督管理局(FDA)已批准 Orilissa (elagolix),用于女性患者子宫内膜异位症相关的中度至重度疼痛的治疗。FDA 通过优先审查程序对 Orilissa 进行了审批,此次批准,使 Orilissa 成为首个也是唯一一个获准专门治疗 EMs 相关中重度疼痛的口服促性腺激素释放激素(GnRH)受体拮抗剂,同时也是过去 10 多年来 FDA 批准治疗 EMs 相关中重度疼痛的首个口服药物。艾伯维与 Neurocrine 已计划于 8 月初将 Orilissa 推向市场。

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指内膜细胞种植在不正常的位置而形成的一种女性常见妇科疾病。它是最常见的妇科疾病之一,也是育龄期女性中较为常见的临床良性疾病,该病影响约 10% 的育龄

期女性,近年来呈明显上升趋势,该病以痛经、盆腔疼痛及不孕不育为主要特征,严重影响女性的生殖健康和生活质量。据估计,在全球范围内,多达 1.76 亿女性受 EMs 困扰。

目前,尚无任何药物能够治愈该病。在临床上,EMs 相关疼痛常通过口服避孕药、非甾体类抗炎药、阿片类药物、激素疗法进行管理,这些方案对某些女性有效,但却很少有专门适用于治疗 EMs 的疗法。在更多的病例中,常常采用手术干预(例如,开腹手术、腹腔镜手术或子宫切除术),但这些措施可能无法治愈所有患者。

Orilissa 的获批是基于迄今为止在 EMs 患者群体中开展的最大规模的前瞻性 III 期临床项目的数据,该项目涉及超过 1700 例患有中度至重度 EMs 相关疼痛的女性患

(下转第 45 页)

## 名家专栏

## 患者药物治疗的评估

中国药科大学国家执业药师发展研究中心副主任 康震

患者药物治疗的评估是确认、解决患者存在的药物治疗问题以及预防可能存在的药物治疗问题。这一步骤也是药物监护中最重要的第一步。

药学监护流程的三个步骤:①评估患者用药情况;②拟定患者监护计划;③随访进行用药评估。为了完成评估任务,药师首先需要采集、分析、研究并解释有关患者个人、患者的病情和药物治疗的信息。因此,要求药师与患者之间紧密配合,同时,需要设定标准的问题提供给药师在评估患者中思考和分析。患者的评估面谈是药师鼓励患者参与药学监护流程的手段。评估面谈影响到患者药学监护流程的其他各个环节,甚至影响到双方的沟通交流、信息的准确性、临床的决策、伦理判断、患者依从性、患者满意度、药师满意度和临床结局。

为了进行成效的患者评估,每个药师必须掌握一些必要的临床技能,包括问诊、聆听和临床观察技能。药师必须保证持续的自学和自教能力,掌握评估患者药物相关问题的技能。药师是否起到应有的作用以及患者能否从药师的工作中获得最大收益,患者评估的完整性和结构性具有决定性作用。所有的后续工作、临床决策、监护计划、干预决策和评价工作,都取决于药师是否能够充分评估患者的药物相关问题和确认药

物治疗问题的能力。同时患者评估需要遵循标准规范,以便药师在评估过程中做到系统、全面和合乎情理。

每次评估过程中,药师必须搜集信息,通过临床评估和询问技能及药物治疗评估方法的应用,并考虑到患者个人信息、用药体验、免疫接种史、过敏史和不良反应史、用药史、当前病情和药物治疗的相关信息而做出临床决策。药物治疗评估方法通过有逻辑的决策过程指导药师的工作,对每个患者用药的适宜性、有效性和安全性进行评估,确定患者接受药物治疗的能力和意愿。

患者评估和询问工作是通过两组提问完成的。一组是结构化固定提问,药师必须学会向患者询问实际情况、罹患的疾病、药物治疗以及彼此关联的状况。另一组提问是有意识地直接询问患者,得到患者的药物相关需求和适当评估所需要的所有信息。学会直接从患者那里有效地采集信息是很重要的。一些基本技能将有助于开展这项最重要的临床工作。药师应具备合理应用询问患者评估的问题以及分析患者、疾病和用药数据的能力。

如果患者存在的药物治疗问题已经在药学监护过程中得到了解决和清晰说明,那么整个医疗团队就可以一起解决这些问



题。明确患者的个体化治疗目标并达成共识,那么监护团队每个成员的付出都将有助于这些目标的达成。详细记录患者的药物治疗结局,以便每个成员可以了解到最有效和最安全的结局。

### 一、与患者面谈

患者和药师之间互动的首要责任是建立有效的治疗关系,药师才能搜集、分析和使用个体患者的相关信息,了解患者的情况、欲望和需求。面见和问候患者是建立双方治疗关系的重要步骤。描绘出患者所有的药物相关需求,确认药物治疗问题,制订监护计划,解决问题并达成治疗目标,确保患者每次用药都获得最佳疗效。要实现这一切,重要的是让每个患者得到良好的体验。治疗关系从第一次面见患者的那一刻就开始了。

评估面谈是针对患者个人的,涉及患者敏感信息的交流。药师的工作环境反映出药师本人以及作为一名药师的品味。必须为患者提供一个全私密或半私密的空間来评估患者的药物相关需求。评估期间,通常需要做些笔记。有时可能想要逐字记录患者叙述的用药体验。患者的用药记录是药师必须做到的基本监护规范,记录应真实反映患者用药的实际变化情况。应向患者保证做的所有记录均为保密。只有做好记录才能作出正确的决策和提供合理的建议。如果信息错误或不全,即使周密的决策也可以变成错误的决策。

因此,作为药师,必须考虑系统评估的每个细节,以免出现遗漏错误。只有用这样的专业要求和细节的认真态度,患者才能相信他们所有的药物相关需求可以得到解决。

### 二、药物治疗评估工作

既然从药理学的角度对患者已经有了一定的了解,也就具备了对患者个体进行临床决策的背景条件。药物治疗决策的个体化、条理化和系统化体现了药师对患者监护的专业价值。这种独特价值,正是确认、解决和预防他们的药物治疗问题的关键。因为药物治疗问题干扰了患者达成治疗的目标,为了能给患者的健康和幸福带来积极影响,掌握确认、解决和预防药物治疗问题的假设与演绎的推理技能和知识,是至关重要的。

如果患者的药物相关需求没有被满足,那么就存在药物治疗问题。发现药物治疗问题需要专业的判断能力、严谨的专业操守、以患者为中心的执业理念,掌握药物和疾病知识、沟通技巧和系统化的患者监护流程方法。实证问题和患者对问题的看法成为药师推断的焦点。药物治疗评估方法展现了在药学监护中涉及的认知工作。在药物治疗评估过程中,需要系统地反复考虑解决药物的适应证、有效性、安全性和患者依从性相关的问题。这种评估患者——疾病——药物之间结果的标准化方式是制订有效决策的核心,以达到对任何临床病情的最优药物治疗。承担帮助管理患者用药责任的所有医疗人员都需要掌握药物治疗的评估方法。

管理药物治疗首先要做的是评估患者药物治疗适应证的适宜性。在药学监护实践中,每种药物的每个适应证都应被评估,从而确定在此刻,药物对于患者的这种病症是否恰当。药物的预期用途是判别药物治疗问题的起始点。首先必须建立适应证(病症)、药品、给药方案和治疗结局之间的相互联系,这也是有效管理患者用药所需要的最少信息。对于患者的每种药物,需要考虑存

在的一种病症是否需要药物治疗,用什么药物可以控制这个病症,实际需要服用多大剂量,患者的反应效果是什么,如果没有需要药物治疗的临床指征(适应证),那么药物治疗就没有必要。如果存在需要治疗的适应证但目前还没有得到治疗,患者就可能需要增加药物治疗。在药物治疗评估方法的这个步骤中,药师要不断地确认患者的问题是否由药物治疗引起的,或者患者的问题是否可以得到药物治疗解决(或预防)。确定患者具有药物的临床适应证至关重要。如果药师不能确定患者药物治疗的适应证,提供有价值的个性化合理建议事实上是不可能的。仅从了解药品本身来设定适应证是危险的,往往引起误导性和令人困惑的决定。如果药师不知道应该达成的治疗目标,就无法优化药物治疗。在使用非处方药品的情况下,患者(或患者的家庭成员或看护者)在脑子里都会有一个适应证。收集此类信息的最佳方法是直接询问患者使用该产品的目的和想要达到什么目标。

在需要处方药物开始治疗的情况下,最有意义的是去教导患者问开立处方的医师为什么使用这种药物治疗。如果患者不确定药物的临床意图,药师的责任就是确定处方者的意图。可以通过直接与处方者沟通,或指导患者在下次就诊时询问处方者。处方者在服用说明中写下适应证对于患者是很有帮助的。

如果患者所用的每种药物都有相应的适应证,且患者的每个疾病都在使用药物治疗或预防,那就可以开始评估患者用药的有效性了。

有效性和安全性是药物治疗效果的两个主要决定因素。无论何时使用一种药物,

其结果可以通过判断患者体验到的有效性和安全性来显示。要负责地去管理患者的药物治疗和获得药物治疗期望的结局,评估患者所有药物治疗的有效性及其安全性并做出临床判断。如果药物治疗能实现预期的目标,它就是有效的。有效性取决于评估患者对治疗每个适应证的预期目标的反应。在当前的医疗卫生体系中,通常没有明确阐述这些治疗目标。为了评估有效性,必须明确治疗目标。治疗目标是基于:①患者感受到的症状和体征;②潜在疾病相关的异常化验值;③综合体征、症状和化验。通过比较预期的目标与此刻实际的患者状况,就可以判断药物治疗是否有效。

患者的药物治疗无效时,药师会考虑两个最常见的原因,这个药品对患者的病症是否是错误用药或是给药剂量太低,而无法产生预期的效果。同时,药师要再确认这个问题是否由(无效的)药物所致,还是需要(更多)药物治疗解决的问题。

下一个目标是要确定患者是否正在遭受药物治疗继发的安全问题。

药品和剂量方案可以导致患者的药物不良反应和(或)毒性。药物不良反应是对药品的已知药理作用产生的有害的或意外的反应,或患者遭遇的特发性反应。毒性是给药剂量太高的结果。在药物治疗评估方法中,药师必须进行临床判断非预期的反应是否与剂量有关。如果患者的药物治疗问题与药物的剂量相关,解决方法就是继续使用相同的药物,但要减量服用。给患者服用较低的剂量,或指导患者降低服药频率。由服用过多正确药物引起的多数治疗问题是可预测的,因为这是药品已知药理作用的延伸。一般情况下,与剂量相关的问题可通过

降低剂量来解决,而与所用药物剂量无关的反应,则通过更换另一种药品来解决。患者药物治疗的安全性是通过评估临床指标(症状和体征)或化验结果,确定是否与药物治疗的副作用有关。

药物治疗评估方法的标准思考流程是:药师需要在评估患者依从性之前,做出适应证、有效性和安全性方面的临床判断。如果根据临床判断,患者的药物治疗是有效和安全的,那就可以开始评估患者对给药方案的依从性。

在药学监护实践中,不顺应的患者是指一个人不能够或不愿意按医嘱服用有效、安全的合适药物。患者出于个人原因做出是否服用药物的决定。药师的责任是发现这一问题的原因,并更好的理解患者的用药体验。不顺应性代表了一个独特的类别,因为它描述的是患者的行动,而非药物治疗的效果或作用。有效的药物治疗是要求按照特定的剂量、特定的频率在特定的时间段服用药物。因此,表现出药物治疗不顺应性问题的患者需要得到关注才能改变他们的用药行为。确认和解决顺应性问题是每个药师的重要责任。

在评估患者药物相关需求过程中,药师可能会发现一些情况不太正常。比如患者正在服用一种药物,却没有明确的临床适应证。或许患者没有从自己服用的药物中受益。患者也许正因一种或多种药物治疗而遭受到副作用。每次发生药物治疗问题时,治疗目标就会受到影响而不能达成。因此,有效的药物治疗管理,就是在期待获得正向结局之前解决这些药物治疗问题。这就是为什么确认、解决和预防药物治疗问题是药师最重要的责任。

### 三、记录对患者药物治疗的评估情况

记录每个患者的每次就诊和每次面谈至关重要。在医疗执业中,“如果没有记录,就等于没有做过这项工作”。药师的行动、干预、建议、警告和药物治疗都会影响另一个人。药师在执业中有义务记录下监护患者的情况。这项任务看起来耗时耗力且单调,但起始记录花费的所有时间和精力会对所有就诊随访的评估带来巨大贡献。

最好是在见到患者时或稍后就记录下评估中发现的问题。等待更方便的时间才记录必要的患者信息、临床结果和决定,可能会导致文档遗漏或混乱。大多数医疗人员的期待是在药师见到或监护患者的同一天完成文档记录。对于最常见的沟通方式,包括固定电话、移动电话和电子邮件,会发现记录患者的姓名、地址和联系信息,是很有用的。正确拼写患者的姓名是重要的,也显示尊重。很明显,患者的名字是一个个人特征,无论是和患者谈话、以书面形式沟通或是出于记录目的都要重视。患者的个人信息通常不会改变太多,所以只需要在第一次面谈时记录。年龄最好使用出生日期进行记录,以便所有医疗人员将来随时都可以确定患者的正确年龄。要注意体重的变化,因为一些药物的指导剂量是基于体重计算,通常以千克为单位。有必要记录妊娠状态,因为对于妊娠期和哺乳期的患者,药物安全性已成为最重要的问题。患者就诊的主要原因应该在评估记录中属于非常重要的信息。每次就诊可能有不同的原因,因此可能需要采集新的或附加的信息。有关患者用药体验的描述记录最好采用患者自己的话。这样可避免夸大或淡化患者对于用药管理健康的个人意见或担忧。在患者讲述

他的用药体验时,注意患者表达的个体或独特需求是很有帮助的。当患者在当时需要接种任何疫苗,免疫接种的情况可以简单记录。药物过敏必须要记录有关过敏成分、反应时间窗、后遗症和采取的治疗等详细信息。一些记录系统会用明亮的颜色将药物过敏的文档标出并且放在最前面,以通知所有医疗人员这个重要的危险因素。

记录患者当前的疾病和相关药物治疗是患者评估信息记录的核心。通常,这将是第一次,也是唯一一次采集和整理患者的疾病、药品与所用给药剂量等所有信息的机会。对于每个疾病,需要记录五部分内容:适应证、药品、给药剂量、疗程和效应。需记录患者实际的服药剂量。如果它不同于处方,要标示出差异。这对于基于患者实际的服药剂量用于制订医疗决策来说是很重要的。记录患者出现的反应,包括有效的结果和患者遭受的副作用。根据病症整理并分组药物治疗。记录烟草、酒精和其他社交性药物使用的量和频率。在可能影响药物治疗决策的情况下,药学监护的记录还应该记录有关既往医疗事件,包括手术、疾病、事故和特殊饮食需要/限制。需要记录所有系统评估中相关的发现。简单记录阳性或相关的阴性结果。这里也应该记录没有出现副作用或没有达到预期药物作用的情况。做

一份全面的记录,包括患者的用药体验、疾病、相关的药物疗法、实际给药剂量和截至目前就诊(复诊)的结果以及药物治疗问题,有助于持续改善患者的身体状况。

#### 四、小结

患者药学监护需要时间、承诺、知识、技能和同理心。当管理患者的药物治疗时,评估步骤将需要大量的时间和精力。评估是药学监护流程中最重要的一步,因为它确定了药师与患者的治疗关系、患者监护的方向、疾病处置的紧迫程度和需要的资源,以使药师能去满足患者的药物相关需求。

了解患者的用药体验取决于药师和患者之间建立治疗关系的质量。患者的用药体验是患者从个人角度谈论自己所做的药物治疗决策。仅通过药物治疗评估方法就能制订临床药物治疗决策,但是对患者既往的用药体验、偏好和顾虑了解越多,就越有可能积极地影响药物治疗的长期疗效。

作为一名药师,需要将新的知识和技能用于监护患者的工作之中。药师可以添加记录并逐一验证每种药物适应证的适宜性、有效性及安全性以及患者依从性等情况。药师在确认患者的药物治疗问题方面也有独特的价值。直接管理药物治疗的方法可使得患者的药物治疗变得更加合理,大大增加取得有效结局的可能性。

(上接第2页)

期由“3年”修改为“5年”。

**187种:**李克强总理8月30日主持召开国务院常务会议决定,将有效性和安全性明确、成本效益比显著的187种中西药调入国家基本药物目录。

**690亿美元:**2017年全球七大药品市场数据显示,糖尿病治疗药物及胰岛素销售额已达到473.68亿美元,同比上一年增长7.26%,全球降糖总体市场已达到690亿美元规模。

## 产业观察

## 《杭州市人民政府办公厅关于促进杭州市生物医药产业创新发展实施意见》的解读

浙江省执业药师协会 敬言

## 一、《实施意见》出台的背景

今年5月21日,杭州市政府召开新闻发布会,正式对外发布《促进杭州市生物医药产业创新发展的实施意见》(以下简称《实施意见》),大力发展杭州市生物医药产业。

生物医药产业作为大健康产业的重要支撑产业,被誉为新一轮技术革命(以新能源、新医药、智能制造和新一代信息技术为代表的第四次工业技术革命)“皇冠上的宝石”。全球医药市场快速发展、医药研发保持持续增长、医疗器械市场持续增长、技术融合促进生物医药跨界创新,生物药物将成为新药创制领域的新宠。自2015年7月以来,为了促进生物医药产业的创新发展,中共中央办公厅、国务院办公厅及国务院多个部委纷纷出台了多个重磅文件。特别是随着CFDA于2017年6月成为ICH正式成员,同年10月8日中共中央办公厅、国务院办公厅联合发布《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》(下称“两办发文”),对生物医药产业创新发展提出了多项前瞻性的、根本性的改革意见,仿制药疗效和质量的一致性评价、药品上市许可人制度和医疗保障制度改革的深入实施,生物医药产业迎来了新的发展契机。

因此,为促进杭州市生物医药产业创新发展,根据《国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见》(国办发[2016]11号)和《浙江省人民政府办公厅关于加快推进医药产业创新发展的实施意见》(浙政办发[2017]64号)精神,特制定《杭州市人民政府办公厅关于促进杭州市生物医药产业创新发展实施意见》。

## 二、构建产业发展新布局

该《实施意见》的主要目标是以打造生物医药产业创新研发中心、生产(制造)中心、外包与服务中心等全链式创新平台为引领,招引一批全球一流的研发、生产、管理、销售团队,实施一批代表未来生物医药产业发展方向的重大项目,培育一批龙头骨干企业,完善生物医药全产业链体系。到2022年,初步建成国内领先的生物医药研发及产业化高地,主营业务收入达到1000亿元以上,将杭州打造成为具有全球影响力的生物医药创新城市。

此外,该《实施意见》从总体要求、重点领域、主要任务保障措施等四个方面提出构建杭州市生物医药产业创新发展。该《实施意见》提出,优先发展生物制药、提升发展医疗器械、创新发展化学制药、传承发展中药

产业的发展布局。

首先,优先发展生物制药。根据工信部公布的2016年医药工业主要经济数据显示,2016年医药工业规模以上企业实现主营业务收入29635.86亿元,同比增长9.92%;医药工业增加值同比增长10.6%,高于全国工业整体增速4.6个百分点,位居工业全行业前列,再度拿下全国工业最漂亮成绩单。各子行业中,生物药品制造比重超过了10%,发展势头强劲。

其次,提升发展医疗器械。目前信息技术、现代材料技术、前沿生物技术达到革命性进展且交叉融合,大数据、云计算、增材制造(3D打印)、微纳制造、石墨烯和材料组学等新一代信息制造和材料技术驱动医疗器械向智能化、远程化、移动化、个性化、智慧化方向发展;再生医学、基因治疗、分子影像、精确诊断、精准治疗方向的新型医疗器械研发也得到快速发展。医疗器械领域呈现“融合式、多主体、一体化”发展态势,创新创业高度活跃,新产品、新业态不断涌现。再次,创新发展化学制药。化学制造产业一直是杭州市生物医药产业中规模比重最大的子产业,是持续发展和扶持对象。依托贝达药业、艾森生物(杭州)、中美华东、民生药业等企业,积极推动和泽医药、泰格医药等企业和原创企业合作,加快药物临床试验进程,大力发展化学新药、化学仿制药、高端制剂等。

最后,传承发展中药产业。中药制造产业是杭州市生物医药产业传统产业,一直以来重点依托正大青春宝、胡庆余堂等中药优势企业,加强中成药研究与开发,开展疗效确切的传统验方、医院制剂等为基础的中药新药研发。鼓励名优中成药大品种的二次

开发和生产全过程质控体系建设,提高药效、降低副反应,扩大适应症。加强特色道地药材规范种植关键技术研究,推进铁皮石斛等大宗药材生产全过程绿色生态高效种植技术研究和集成。

### 三、打造“一核三园多点”产业基地新亮点

在生物医药产业空间布局方面,该《实施意见》明确,将围绕“一核三园多点”打造高端生物医药产业基地。“一核”是指以杭州经济开发区为核心,完善“政产学研用”协同创新体系,加快补齐新药研发、公共服务平台服务等薄弱环节,打造生物医药高端产品研发集聚区。“三园”则是包括余杭区、高新开发区(滨江)、大江东产业集聚区。倾力打造余杭医疗器械产业园、高新区智慧医疗产业园、大江东高端医疗器械、生物制药、创新药物产业化基地。“多点”则是指加快建设中国智慧健康谷(萧山)、富阳药谷小镇、桐庐富春山健康城、建德高新技术产业园、临安天目医药港、淳安县文昌健康食品小镇等一批生物医药产业特色基地。

通过“一核三园多点”产业布局,科学规划产业发展空间,突出市区两级协同发力,共同打造杭州生物医药产业发展的重点区域、重点平台和重点领域。

### 四、七大保障措施促发展

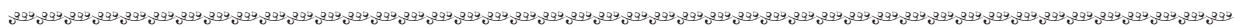
自2000年杭州市提出“新药港”发展战略以来,杭州市生物医药产业主要存在以下问题:一是政策更新不及时,专项扶持政策少,产业发展速度受限;二是环保政策、配套处理能力制约产业发展;三是产业发展空间、土地供应受限;四是金融支持生物医药科技创新制度体系不完善;五是人才政策引进政策不精准,影响项目

落地,抬高创新成本;六是创新生态链的关键节点资源不足,限制生物医药创新;七是创新资源的信息共享和便利性影响创新能力。

因此为解决以上问题,此次的《实施意见》主要从以下几个方面为生物医药产业创新发展提供保障措施:一是加强组织领导和专业指导,成立由市长任组长,分管副市长任副组长,市级相关部门负责人为成员统筹协调生物医药产业发展中的重大问题。二是合理布局发展空间。通过科学规划、盘活存量、“腾笼换鸟”等多种方式,进一步拓展生物医药产业发展空间。三是加大招商引资力度。大力引进领军型企业,对全球医药50强、央企、主板上市生物医药企业来杭州给予重点支持。四是支持创新产品应用。积极支持创新药、创新医疗器械的应用,协

调推动创新药、通过质量和疗效一致性评价的仿制药及创新医疗器械纳入医保支付报销范围。五是加快人才队伍建设。深入实施人才优先发展战略,加快招才引智。六是强化财政金融支持。重点支持产业链平台建设,鼓励企业开展仿制药质量和疗效一致性评价等。七是强化政府产业基金引导。加大政府产业基金对生物医药产业项目的支持,推动社会资本、金融资本共同参与生物医药产投基金。

到目前为止生物医药产业已在江苏、广东等地形成聚集发展效应,成为推动区域经济的发展优势。杭州市政府也在积极出台《实施意见》相关政策,且各部门也已经在认真落实中。后续应加强政策的定期评估并及时修订完善相关政策,促进杭州市生物医药产业蓬勃发展。



(上接第37页)

者。数据显示,与安慰剂相比,Orilissa在减轻3种类型子宫内膜异位症相关疼痛方面表现出优越性,包括:经期盆腔疼痛(DMPP)、非经期盆腔疼痛(NMPP)、性交痛(dyspareunia)。

用药方面,Orilissa推荐的剂量和治疗持续时间为:每日一次150mg剂量最多治疗24个月,每日2次200mg剂量最多治疗6个月,这是因为该药会引起骨矿物密度(BMD)呈剂量依赖性的下降。BMD下降随Orilissa使用时间的延长而增加,并且在停止治疗后可能不完全可逆。对于存在中度肝损伤患者,Orilissa的推荐剂量为每日一次150mg剂量,治疗6个月。Orilissa建议在每天大约

同一时间口服,与或不与食物同服。

作为10多年来首个治疗EMs相关疼痛的口服新药,业界对elagolix的商业前景非常看好,预测该药将成为全球最畅销的EMs药物。elagolix与另2款抗炎药risankizumab(抗IL-23单抗)和upadacitinib(JAK1抑制剂)也被认为是艾伯维后期管线中最重要的3大资产。医药市场调研机构EvaluatePharma今年6月发布报告,预测这3款药物在2024年的销售额将分别达到12亿、21.1亿、25.7亿美元。这3大资产的持续成功,将能够有效地缓解生物仿制药对其旗舰产品修美乐(阿达木单抗)的冲击。

(摘自新浪医药)

## 药学服务

◎马丁代尔药物大典◎

### 每一期一药：乙琥胺

#### 1 简介

Ph.Eur.6.8 白色或类白色的粉末或蜡状固体,具有多晶型。易溶于水;极易溶于乙醇和二氯甲烷。避光。

USP33 白色或灰白色结晶性粉末或蜡状固体,有特殊的气味。易溶于水和氯仿;极易溶于乙醇和乙醚;极微溶于石油醚。贮藏于密闭容器中。

#### 2 用途和用法

乙琥胺是2,5-吡咯烷二酮类抗癫痫药,用于治疗失神发作,也用于治疗肌阵挛发作,乙琥胺对于强直-阵挛发作无效,单独给予混合型癫痫者乙琥胺可识别是否为强直-阵挛发作。然而偶尔它对强直-阵挛发作也有效。

乙琥胺的血药浓度一般需达到40~100 $\mu\text{g/ml}$ (300~700 $\mu\text{mol/L}$ )。初始口服剂量是每日500mg,根据患者的反应可逐渐增加剂量,通常每4~7日增加250mg。通常每日的剂量为1~1.5g时就能控制癫痫发作,但有些患者可能需要2g;当剂量超过1.5g时必须进行严密监测。高剂量每日应分2次给药。

与其他抗癫痫药一样,停用乙琥胺的治疗或换用其他药物都需要逐渐进行,以免增加发作频率。

儿童用法:乙琥胺可用于婴儿和儿童的

失神发作(癫痫小发作)和肌阵挛发作。在英国,根据年龄推荐的口服剂量如下:6岁以下:初始剂量是每日250mg,每隔几天按照常用的每日20mg/kg的剂量逐渐增加;某药物(Eameside; chemidex, UK)的注册信息建议剂最不要超过1g(在美国,3~6岁儿童的推荐剂量与此相似)。BNFC2010/11建议,每日剂量分2次服用,必要时可分成3次服用。6岁及6岁以上:成人常用剂量。

癫痫:乙琥胺用于失神发作,它也用于治疗阵挛性、张力缺乏和强直性发作,但对于其他类型的癫痫无效。乙琥胺可与其他抗癫痫药合用治疗包括失神在内的混合型癫痫。有人认为乙琥胺可以诱发强直-阵挛发作,但并没有大量的证据证明这一点。早期的一项报告中,85名接受乙琥胺、甲琥胺和三甲双酮治疗的失神发作患者有22人发展成了强直-阵挛发作,另外一个类似报告报道了7名接受乙琥胺治疗的患者混合型癫痫恶化,然而,因失神发作患者强直-阵挛发作的发生率较高,因此很难区分这类发作是否是由于乙琥胺的作用造成的。此外,因乙琥胺对强直-阵挛发作无效,它有可能被用来识别患有混合型癫痫患者的非失神因素。一项失神发作患者的回顾性对比不能说明乙琥胺比丙戊酸的全身性强-直阵挛发



作的危险性更高。乙琥胺也可尝试性地用来治疗失神性癫痫持续状态。

### 3 药动学

乙琥胺易于从胃肠道吸收,在肝脏大部分被羟基化生成无活性的代谢产物,乙琥胺主要以其游离型或结合型代谢物的形式从肾脏排泄,但也有12%~20%是以原形排泄。

乙琥胺广泛分布在全身,与血浆蛋白无显著的结合。在成人,乙琥胺的半衰期为40~60h;儿童则较短,约30h。

监测血药浓度有助于评价癫痫控制情况,乙琥胺的治疗浓度范围通常是40~100 $\mu\text{g/ml}$ (300~700 $\mu\text{mol/L}$ ),也可以测定唾液和泪液中的浓度。

乙琥胺能够透过胎盘屏障,并能分泌到乳汁中。

乙琥胺的药动学可受到同服的其他抗癫痫药影响。

### 4 药物相互作用

抗癫痫药之间有复杂的相互作用,毒性可能增强而抗癫痫效果并不增强。有些相互作用是难以预料的,因此联合用药时建议应经常进行血药浓度监测。

**抗菌药:**异烟肼增高乙琥胺的血药浓度,也就增加了中毒的危险性。有报道用乙琥胺和丙戊酸钠稳定控制症状的患者服用乙琥胺后出现了精神病行为,直到停用乙琥胺和异烟肼时,血浆乙琥胺浓度有大幅度的升高。

**抗抑郁药:**与大多数抗癫痫药一样,抗抑郁药通过降低惊厥阈值而拮抗乙琥胺的抗癫痫作用。

**抗癫痫药:**因乙琥胺的抗癫痫作用谱有限,患有混合型癫痫的患者需要加用其他抗癫痫药,卡马西平、苯巴比妥和苯妥英都能

增加乙琥胺的清除率从而降低其血药浓度。这一相互作用有临床意义,因此有必要给予高剂量乙琥胺以达到治疗水平。丙戊酸对乙琥胺浓度的影响还不清楚。一项研究表明一旦加用丙戊酸进行联合治疗,乙琥胺的血清浓度显著增加:健康受试者服用丙戊酸也观察到乙琥胺浓度的增加,相反,其他研究表明合用丙戊酸时乙琥胺的血药浓度降低或无显著变化。

### 5 不良反应与注意事项

乙琥胺十分常见的胃肠道不良反应包括恶心、呕吐、腹泻、食欲减退、胃部不适和腹痛;可能发生的反应还包括头痛、疲劳、瞌睡、困倦、头晕、共济失调、呃逆和轻微的欣快感。

罕见运动障碍、个性改变、抑郁、精神病、包括惊梦在内的睡眠障碍、皮疹、多形性红斑或Stevens Johnson综合征、系统性红斑狼疮、畏光、牙龈增生、舌肿大、近视、性欲增强和阴道出血均有报道。血液系统疾病的报道有嗜酸性粒细胞增多症、白细胞减少症、粒细胞缺乏症,血小板减少症和再生障碍性贫血等。意外死亡也有报道。

也有引起肝肾指标异常的报道。

抗癫痫治疗对认知能力和精神状态的影响(包括存在自杀倾向的危险)。

乙琥胺应慎用于有肝肾损伤的患者。虽然监测的实际价值受到质疑,注册药品信息还是建议乙琥胺治疗期间应定期进行肝肾功能检查(有些还建议检测血细胞计数)。应告知患者或其监护人如何识别血液毒性,一旦发现咽喉痛、口腔溃疡、瘀斑和出血等血液中毒迹象时应立即就医。

停止乙琥胺的治疗应谨慎。

**哺乳:**乙琥胺分布到乳汁中的量相当可

观,有引起婴儿兴奋性过高和不吮乳的报道,虽然注册药品信息建议避免哺乳,但 American Academy of Pediatrics 认为乙琥胺不影响哺乳。抗癫痫药可进入母乳之中(许多初次生育的患者对此并不知晓),绝大多数传统抗癫痫药在母乳中的含量比母体血浆浓度低,所以正常用量时哺乳是安全的, American Academy of Pediatrics 认为,绝大部分的传统抗癫痫药,尤其是卡马西平、乙琥胺、苯妥英和丙戊酸盐等通常可适于哺乳期使用;而苯巴比妥和扑米酮则应谨慎用药,因为在乳儿中可产生明显的不良反应。苯二氮卓类和巴比妥类药物(包括扑米酮)会在新生儿中产生镇静的不良反应。乙琥胺在乳汁中的浓度很高,会导致婴儿兴奋性增高和吸吮困难。有关新一代抗癫痫药对哺乳的影响文献很少(生产商和英国 Drugs in Lactation Advisory Servicel 建议服药期间应避免哺乳)。拉莫三嗪可能在喂哺的婴儿体内蓄积,因为新生儿体内拉莫三嗪的代谢途径尚未发育完全, American Academy of Pediatrics 认为,服用拉莫三嗪哺乳可能会有隐患。加巴喷丁、左乙拉西坦和托吡酯也可大量进入乳汁,但在喂哺婴儿的血浆中浓度很低。 American Academy of Neurology and American Epilepsy Society 尽管注意到加巴喷丁、拉莫三嗪、左乙拉西坦和托吡酯比卡马西平、苯巴比妥、苯妥英和丙戊酸盐转移到乳汁更多(如扑米酮那样),但认为抗癫痫药经乳汁直接暴露的临床影响还没有被充分研究。

**驾驶:**癫痫患者的驾驶行为普遍受到限制,只有癫痫发作充分控制的患者才被允许继续驾驶机动车。而且,抗癫痫药可以引起

中枢神经系统(CNS)不良反应,包括眩晕、困倦等,会影响患者驾驶机动车或操纵机械装置的能力,在刚开始药物治疗的患者中尤其容易出现。

**卟啉病:**乙琥胺引发急性卟啉病,因此认为卟啉病患者用此药是不安全的。

**妊娠:**癫痫的复杂性决定了很难将药物治疗的副作用与疾病本身带来的危害截然分开。癫痫妇女的后代中发生严重畸形的比率增加,这些畸形包括先天性心脏病、神经管缺陷、泌尿生殖系缺陷、口面裂畸形等。还有证据显示,妊娠期服用抗癫痫药的妇女生下小孩后,出现上述畸形的比率是普通人群的2~3倍;同时服用多种药物或在妊娠头3个月服药的孕妇,子女出现畸形的危险性更高。

尽管如此,药物与畸形特异相关性联系的报道还是很有限而且经常不清楚。丙戊酸盐与先天严重畸形的量效相关性已有很多明确报道。卡马西平、苯巴比妥和扑米酮也有致畸危险。苯妥英导致严重畸形的作用的比例似乎不比普通人群高,但却有引起胎儿抗癫痫药综合征(fetal antiepileptic syndrome, FAS)的作用,这一点与其他抗癫痫药相似,包括三甲双酮。尽管早期曾报道过与药物相关的综合征,如胎儿乙内酰胺综合征(苯妥英)、胎儿丙戊酸盐综合征,但 these 综合征的报道之间有明显的重叠,因而近期综述将这些情况统称为FAS。不同药物引起的表象差异可能很小,随着小儿的成长差异会更趋消失。

新型抗癫痫药对胎儿影响的资料更少。奥卡西平是否会增加畸形的风险还不清楚,有限的资料也没能证实拉莫三嗪和左乙拉西坦具有高致畸率。

有研究提示托吡酯有致畸风险,连同左乙拉西坦和普加巴林在内的这三种药物,由于缺乏人类试验证据,注册药品信息根据动物研究结果建议不要在妊娠期使用。噻加

宾和氮己烯酸也应该谨慎用药。非尔氨番或加巴喷丁致畸性的动物研究资料还很少,但加巴喷丁妊娠期用药已有导致畸形的报道。

◎疾病用药知识◎

## 何谓带状疱疹

带状疱疹俗称“串腰龙”,即意味着病变围绕者胸、股、腰腹等部位而发,是由疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒所致的急性、炎性和充满液体成簇小疱皮肤病。初次或原发感染表现为水痘,见于儿童,以后病毒进入皮肤的感觉神经末梢,逐渐沿神经纤维向中心移动,最后长期潜伏在脊髓后根的神经节中,一旦机体的抵抗力下降或细胞免疫功能减弱,病毒可被再次激活,使受侵犯的神经节发炎及坏死,产生神经痛,再次或继发感染即为带状疱疹,主要见于50岁以上的成人。本病病程自限,感染后即获得终生免疫。

(1) 带状疱疹常发于春、秋季,出现前3~4天一些患者会出现全身不适、畏寒、发

热、恶心、呕吐、腹泻、排尿困难,或在皮肤的某一区域有蚁行感和瘙痒。

(2) 好发于侧胸、股、腰腹、颜面及四肢等处,常为单侧性,不超过体表正中线。沿三叉神经眼支发病则较严重,可引起角膜溃疡、全眼球炎,甚至失明。

(3) 局部先有感觉过敏、灼热感和神经痛,约3~4天后出现簇集成群的粟粒大丘疱疹,迅速即成水泡,疱壁紧张发亮,周围红晕。沿神经分布,排列成带状。发疹3~4天后疱液由透明变混浊,随后干燥结痂,脱后不留瘢痕。病变处对任何刺激均十分敏感,如轻微触摸可引起剧烈疼痛,局部淋巴结也有肿痛。

## 如何治疗带状疱疹

带状疱疹的治疗基本为抗病毒、止痛、消炎、防止继发感染和缩短病程。

### 1 局部治疗

① 干扰素原液(1万~1.5万U/ml)外搽,一日3~5次。②应用40%疱疹净溶液外搽,一日2~3次;或应用0.5%酞丁安的50%~60%二甲基亚砷溶液外用于带状疱疹涂敷,一日2~4次,起效时间为2~4天,治愈时间为5~12天,平均7天。眼部的带

状疱疹可涂敷红霉素、碘苷眼膏。③局部涂敷2%龙胆紫液或炉甘石洗剂,2%甲紫溶液。

### 2 全身治疗

对严重病例,特别是年老体弱者,应注意休息;口服或肌内注射维生素B<sub>1</sub>及维生素B<sub>12</sub>。同时服用阿昔洛韦(疗维舒)或泛昔洛韦对带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒、水痘疱疹病毒有较强的抑制作用。对原发感染者

一次200mg,一日5次,连续7天。泛昔洛韦用于带状疱疹,一次500mg,一日3次,连续7天,应在发疹48小时内服药。

为缓解疼痛,可局部应用灯烘烤,一次20分钟;或口服对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬等解热镇痛药,必要时用0.5%普鲁卡

因注射液局部封闭。脑垂体后叶素一次5~10IU肌内注射,一日或隔日1次,有缩短病程和止痛的作用,可尝试应用。

中医认为带状疱疹系肝火妄动、湿热内蕴,宜清肝火、利湿热,可选用龙胆泻肝丸、二妙丸、双黄连口服液、柴胡口服液。

## 荨麻疹由哪些因素引起

荨麻疹俗称“风疹块”或“风团”、“风疙瘩”,常表现在皮肤或黏膜上,为一种以过敏性、局限性、暂时性或瘙痒性的潮红斑和风团为特征的皮肤病。

荨麻疹大多与变态(过敏)反应有关,多数属于I型(速发型)变态反应,少数属于II型(细胞毒性)、III型(免疫复合物型)反应,但通常所说的荨麻疹为I型过敏反应。荨麻疹可由接触多种物质引起,包括异种血清(如破伤风抗毒素)、动物蛋白(蛋、肉、虾、蟹

等)、细菌、病毒、寄生虫、毛皮、羽毛、空气中的植物花粉及尘螨以及油漆、染料、塑料、化学纤维和用药(阿司匹林、阿托品、青霉素、吗啡、磺胺、维生素B<sub>1</sub>等)等。此外,物理因素(冷、热、光)、病灶(龋齿、扁桃体炎)、胃肠功能障碍、内分泌失调以及精神紧张也可引发。依据荨麻疹发生的频率及时间,分为急性和慢性荨麻疹。凡连续15天以内者为急性,超过2周以上者为慢性,有些病例尚可超过1个月。

## 荨麻疹的类型

急性荨麻疹多突然发作,一般在1~5分钟内出现,少数可在几天内。症状多持续2周。先有皮肤瘙痒或灼热感,迅速出现红斑,继而形成淡红色风团,略高出皮肤表面,大小和形态不一,有时可融合成大片。发生在四肢末端有肿胀感觉,发生在眼睑则引起局部高度水肿。慢性荨麻疹多持续2~3周,长而又消,多伴发失眠。除了急、慢性荨麻疹外,尚可有以下类型。

### 1. 热性荨麻疹

多见于青年女性,好发于躯干及上肢,偶见延及面部。皮肤受热(43℃)或发汗后,数分钟出现风团,直径在0.5cm以下,肿胀

发红,色泽较淡,有瘙痒、疼痛或灼热感,瞳孔略小,心率减慢。

### 2. 冷性荨麻疹

十分常见,多从婴儿时期起发病,可持续终生。在暴露于冷空气和接触冷水时,手或面部出现水肿及痛性风团,持续30分钟至数小时可消退,并伴发热、头痛、哮喘、关节痛和白细胞计数升高。如将冰块置于前臂曲侧,历时3~5分钟,局部发生水肿和风团。

### 3 巨大荨麻疹(血管性水肿)

好发于眼睑、口唇、外生殖器,也可发生于口腔、舌、喉头黏膜等部,多为一侧单发,

偶见有发生两处以上者。自觉轻度瘙痒及紧绷感,如发生于喉头黏膜可引起窒息。另皮损多在夜间出现,为一种局限性、水肿斑块,无指压性凹陷,边缘不清,呈肤色、淡红色或苍白色,一般于数小时后消退,但可复

发。

#### 4 人工荨麻疹(皮肤划痕症)

采用锐器或指甲划过皮肤后,沿着划痕发生条状淡红色隆起,伴有瘙痒。常伴随荨麻疹并发。

## 患荨麻疹可选服哪些药

### 1 口服抗过敏药

盐酸异丙嗪(非那根)可降低血管的通透性,对治疗皮肤黏膜的变态反应效果良好,其中对荨麻疹较好,口服一次 6.25~12.5mg,一日 1~3 次。氯苯那敏(扑尔敏)对抗过敏作用超过异丙嗪(非那根)和苯海拉明,且对中枢神经系统的抑制作用较弱,口服一次 4~8mg,一日 3 次;同时宜合并口服维生素 C 及乳酸钙、葡萄糖酸钙片等。对伴随血管性水肿的荨麻疹,可选用赛庚啶(普力阿可定),成人口服一次 2~4mg,6 岁以下儿童一次 1mg,6 岁以上儿童一次 2mg,一日 2~3 次。对病情严重者推荐口服西替利嗪(仙特敏、赛特赞)、阿司咪唑(息斯敏)、咪唑斯汀(皿治林、尼乐)、氯雷他定(克敏灵)或地氯雷他定(地恒赛、信敏汀、美必叮、思理思)。对急性者或伴有胃肠道症状时,酌情

口服泼尼松等。

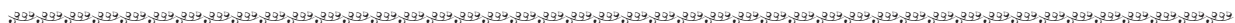
### 2 局部用药

选择具止痒和收敛作用的洗剂,如薄荷酚洗剂(含薄荷、酚、氧化锌、乙醇)或炉甘石洗剂涂敷,一日 3 次。

### 3 中成药

中医将过敏症分为风寒、风热、胃肠实热、气血两虚等证型。在治疗上多采用疏风散寒、疏风清热、疏风解表、调补气血、通腑泄热、清热解毒等方法,可选服防风通圣丸、二妙丸、皮痒冲剂。防风通圣丸可以解表通里、清热解毒,常应用于外寒内热表里具实的湿疹、荨麻疹;二妙丸可燥湿、清热、解毒,多在荨麻疹、湿疹或皮肤和全身瘙痒时应用;皮痒冲剂能祛风活血、除湿止痒,可用于各种原因所致的瘙痒。

(摘自药师咨询常见问题解答)



(上接第 62 页)

9. 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。下列属于其病因的有( )。

- A. 劳损
- B. 用力不当
- C. 椎间盘本身的退变
- D. 姿势或体位的不正确

10. 中成药不良反应的预防措施包括( )。

- A. 中西药联合应用
- B. 对中成药注射剂严格配液操作
- C. 密切观察临床用药情况,采取必要措施减少诱发因素
- D. 选择适应证,根据患者病情及剂型特点选择适宜剂型、剂量

## 药学文摘

# 中成药说明书中药物使用禁忌及相互作用

药品说明书是药品的重要信息,是医生和患者选用药品的依据。根据《药品说明书和标签管理规定》,中成药说明书必须具有以下几项内容:药品名称、性状、主要成分、功能主治、适应症、规格、用法用量、贮藏、有效期、不良反应、禁忌、注意事项、包装、批准文号、药物相互作用、药理毒理和生产企业。

中成药是以中草药为原料进行加工制成的,其组方大多是古方,因相关研究较少,所以造成中成药的药品说明书存在着许多问题。中成药说明书在功能与药理作用、主治与适应症这2组概念上因未能合理分辨,导致说明书中西医学学术语混用、表述不清。张冰等的研究显示缺项严重的是特殊人群用药、警示语、药理作用、药物相互作用、不良反应、禁忌、注意事项等。说明书中药物使用禁忌以及相互作用内容的缺失,严重影响了患者自主用药的安全性。作为具有法律效力的技术性文件,这些均给合理用药带来了一定的隐患。本研究主要对宣城市人民医院中成药说明书进行统计与分析,为安全合理使用中成药提供相关依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料收集

收集宣城市人民医院现阶段使用的中成药说明书180份。

### 1.2 方法

对说明书的禁忌或注意事项及药物相互作用进行调查。并统计含有毒或有禁忌作用

中药材,统计各个说明书中是否对禁忌以及药物相互作用有明确的描述并进行分析讨论。

## 2 结果与分析

### 2.1 标注情况

从结果可以看到,现阶段的中成药说明书有很大缺陷,一是禁忌不明确,二是药物相互作用明显缺失。在药物使用禁忌方面,仅有97份包含有禁忌内容,占总数的53.89%;中成药说明书中禁忌的不明确,一定程度上将临床使用中的不良事件的责任推到了医生一侧。医生需要更加谨慎的判断药物的作用效果和禁忌,这无疑加大了医生的工作强度,同时对于非处方药,增大了患者自主购买药物的危险性。药物的相互作用是指病人同时或在一定时间内先后服用2种或以上药物后产生作用增强、作用减弱或者产生新的药效。对于药物相互作用,中成药说明书里少有提及,统计显示,180份中成药说明书中只有6份说明书中对药物相互作用做出了说明,占总数的3.45%。具体情况见表1。

### 2.2 妊娠禁忌

药物的使用禁忌须根据药物性质并结合孕妇、儿童、老年人等特殊人群以及某些特殊疾病人群临床应用的相关资料和文献进行科学分析,明确哪些人群应慎用或禁用,以指导临床合理用药,减少或避免药品不良反应的发生。在统计中,有82份说明书标写的禁忌为“尚不明确”,另有1份说明书未有禁忌说明,其中28份含有毒性中药

**表 1 标注频率统计**

| 项目名称           | 标注内容                               | 标注次数 | 频率/%  |
|----------------|------------------------------------|------|-------|
| 禁忌             | 明确标注                               | 97   | 53.89 |
|                | 尚不明确                               | 82   | 45.56 |
|                | 缺项                                 | 1    | 0.56  |
| 药物相互作用<br>相关内容 | 明确标注                               | 6    | 3.33  |
|                | 标注如与其他药物同时使用可能会发生药物相互作用,详情请咨询医师或药师 | 57   | 31.67 |
|                | 缺项                                 | 117  | 65.00 |

**表 2 妊娠禁忌统计**

| 成分       | 统计/份   | 标注为禁忌/份 | 未标注/份 | 应标禁用而标注为慎用/份 | 应标慎用而未标注的/份 |
|----------|--------|---------|-------|--------------|-------------|
| 含有妊娠禁忌成分 | 83     | 58      | 6     | 5            | 14          |
| 占比       | 46.11% | 69.88%  | 7.23% | 6.02%        | 16.87%      |

**表 3 十八反、十九畏统计**

| 成分        | 统计/份   | 标注为禁忌/份 | 未标注/份  |
|-----------|--------|---------|--------|
| 含有十八反、十九畏 | 124    | 2       | 122    |
| 占比        | 68.89% | 1.61%   | 98.39% |

材。所有药物说明书中含妊娠禁忌组分的共有 83 份,具体情况见表 2。

### 2.3 十八反、十九畏

说明书中 124 种中成药含有十八反或十九畏中的成分,在其说明书中未提及注意。如果患者在服用这些中成药的同时服用了其相反作用的中药,那么就有出现不良反应的隐患。大部分说明书用“尚不明确”或尚无本品与其他药物相互作用的信息或如与其他药物同时使用可能会发生药物相互作用,详情请咨询医师或药师。一笔带过甚至这一项都缺失。具体标注情况见表 3。

中药成分中,有很多成分的毒性或药理作用、不良反应已经比较明确,比如朱砂、红花等。而在中成药说明书中,理论上比较常

见的有用药禁忌的药材,其禁忌内容并未标注。朱砂为无机汞化合物,汞与人体蛋白质中巯基有特别的亲和力,高浓度时,可抑制多种酶的活性,使代谢发生障碍,直接损害中枢神经系统,该类物质在有其他药物可替代情况下应尽量少用或慎用。且服药期间,应避免与含甲基结构的药物(如茶碱、普奈洛尔等)以及含碘的物质(如溴化物、碘化物、溴合剂、三溴合剂、海藻、昆布等)同服。安宫牛黄丸、安脑丸中含有朱砂,但其毒性并未标注。临床实践资料还显示,含蟾酥的中成药麝香保心丸与强心药地高辛可诱发心律失常及洋地黄中毒;含雄黄的中成药安宫牛黄丸、牛黄解毒片不宜与含硫酸盐、硝酸盐的药物同服,否则会生成剧毒物质三氧化二砷,但在其说明书中未提及。红花功效活血通经,祛瘀止痛,临床上红花应用不当会有中毒反应,现代研究表明,红花有明显的抗早孕作用,因此孕妇应慎用。在步长脑心通胶囊、丹红注射液,其成分标注有红花,禁忌明确标有孕妇及哺乳期妇女忌用;但同样含有红花成分的利脑心胶囊,脑安颗粒,血府逐瘀口服液,乳癖消片并没有标注。

除此之外,也有较少的中药说明书,主治功能不清,无中医辨证治则,只有现代医学的说法,如地榆生白片。而 2010 年 10 月 20 日,国家中医药管理局发布的《中药处方格式及书写规范》中要求中药处方应当包含中医诊断。对于上述说明书中出现的问题,究其原因,随着制药工业及医疗保健事业的发展,现阶段中成药的品种和数量越来越多,多种基础疾病的共存导致联合用药普遍化,合用药物种数的增多以及病人由多个医生诊治等原因,如果要对药物做详细的相互作用测试,需要大量的人力物力资源。而事

实上,药品生产企业为了降低成本,追求销量,刻意忽视对此方面的研究以及标注,这无疑增加了不良反应的发生率。

### 3 讨论

中药配伍中有单行、相须、相使、相畏、相恶、相反和相杀“七情配伍”总纲。中华民族在长期的临床用药实践中总结形成了以“十八反”“十九畏”等为代表的中药配伍禁忌经验轮廓,是在中药“七情配伍”总纲上的发展,它体现了中药配伍禁忌的基本特征。从2015版《中国药典》第一部药材和饮片的“注意”项下,其“不宜同用”的品种主要就是十八反、十九畏范围。其中比较典型的不宜配伍,如人参不宜与五灵脂、藜芦同用;丹参、赤芍不宜与藜芦同用;郁金不宜与丁香同用等。在含人参的中成药制剂中,除参附注射液、参苓白术丸在说明书中有标注外,其他如参麦注射液、参芪降糖颗粒、参松养心胶囊、大活络胶囊、脑安颗粒等皆未注明。丹参不宜与藜芦同用,在丹参制剂中皆未注明。如丹红注射液、复方丹参片、胶囊等。特别是利脑心胶囊,其中含不宜同用的丹参与藜芦、赤芍与藜芦、郁金与丁香,而说明书中一概未提及。说明书不规范、不完善或者不准确将会严重影响临床用药安全。

中医素有“十八反”“十九畏”、妊娠禁忌的医理,这是中药处方的基础,也是中药汤剂的禁忌以及药物相互作用的参考。中成

药说明书可以由此借鉴,一方面可以更加完善说明书,给患者提供更好的用药安全性保障,另一方面也只需进行针对性实验,节约大量人力物力。根据以上研究,现对中成药说明书的改进提出以下3点建议:

#### 3.1 单味药注意事项

对于单味药的研究已经比较成熟,中成药可以通过分析所含药材的妊娠禁忌分类来判断,含有相应药材的中成药,也就相应被视为妊娠禁用、忌用或慎用药。如果因为作用成分的问题,经过临床证明没有禁忌的,也必须加以说明。

#### 3.2 添加单味药之间作用关联

中药配伍中的十八反、十九畏联合使用的毒性及药理研究较多,凡成分中含有配伍禁忌十八反、十九畏的药物,需加以警示。如心通口服液组方中含海藻,就要标明不宜与含甘草的组方同用,含人参成分的中成药,需在药物相互作用中标明不宜与含藜芦、五灵脂成分的中成药同用,这样可以提供有效的信息,并且也不会增大工作量。

#### 3.3 加入单味药功能信息

适当在中成药说明书中增加对含毒性中药材成分的说明,可以使患者用药更加清楚,一方面可以消除患者的疑虑,另一方面也可以增加患者用药的安全性。

(摘自《中成药》2018年第40卷第5期,有删减)

## 开展药学服务对药品费用控制效果的研究进展评述

随医疗技术进步和人口老龄化问题加剧,如何控制医疗卫生费用尤其是药品费用

增长成为世界难题,也成为我国新医改工作关注的焦点。而药学服务(Pharmaceutical



Care, PC)作为医疗卫生体系中的重要组成部分在诸多国家受到推崇,并已在医院和社会药房等各医疗机构形成较为成熟的模式,在控制药品费用方面取得良好效果。2017年2月国务院办公厅发布的《关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见》中第十七条明确要求积极发挥药师合理用药的作用,从政策上认可了药学服务对于药品使用秩序的重要性,开展药学服务对控制药品费用的作用也逐渐引起国内学者的关注,因此本文就国内外开展药学服务对药品费用控制所起效果(以下简称控费效果)的相关研究进行探讨。

### 1 药学服务基本内容

药学服务的概念最早由 Heple 和 Strand 提出,美国卫生系统药师学会(American Society of Health system Pharmacists, ASHP)在此基础上将其定义为以改善患者生命质量达到确切效果为目标,直接、负责任地向患者提供与药物治疗相关的服务。为达成治愈疾病、消除或减轻病症、阻止或延缓病程、预防疾病或症状发生的确切效果,药学服务人员尤其是药师需要预防、识别、解决潜在或已经存在的药物相关的问题,即发现和应施以药物治疗却未治疗、选用药物不当、用药过量或用药不足、因未服用药物而导致健康问题、药物不良反应、药物相互作用(药物交互作用、药物食品相互作用、药物实验室试验反应)、无病症却进行药物治疗等问题。其关键环节在于药物治疗方案的决策完善,在决定是否采用某种治疗方案后,药学服务人员需结合药物经济学综合考量药物选择、剂量、给药方式与途径、药物治疗监测,并向患者提供药物相关信息和咨询服务。由此可见,药学服务具体工作的落脚

点在于促进合理用药。

### 2 药学服务对药品费用控制的作用原理

多重因素共同作用导致药品价格居高不下,因此选择高价药还是平价药、如何进行药物处方组合、药品使用量的多少直接影响着个体终端支付的药品费用。药学服务的核心在于药师干预,即由药师和医师合作制定、实施与监测、调整患者个体化药物治疗方案,在保证甚至提高治疗效果的前提下选择平行替代药物、追求药物处方组合与药品使用量最优,减少资源浪费,严格把控药物的有效性、安全性和经济性。因此,开展药学服务来控制药品费用的直接作用原理是通过促进合理用药从药品价格和药品使用数量的乘积效应双向控制药品费用。临床实践中,开展药学服务一方面优化药物治疗方案改善患者病情,缩减其住院或用药成本,另一方面预防潜在疾病降低其再次入院治疗的几率,避免初次治疗不慎引起的二次成本,间接发挥药学服务在药品费用控制方面的作用。

### 3 药学服务在药品费用控制效果方面的研究

#### 3.1 国外药学服务对药品费用控制效果的研究

目前,国外诸多实践证明良好的药学服务的开展可有效控制药品费用不合理增长,并以多项临床和经济指标衡量药学服务在控制药品费用中所起的作用,作用效果多受药学服务团队尤其是药师专业合作水平、药师干预程度、药学服务人员配比、不同服务项目成本等因素影响。

就具体控费效果而言,药学服务团队合作作为合理用药奠定良好的制度基础。William Boyko Jr发现在以主治医师、临床药师、实习医师、医学生为一体的药学服务团队中

临床药师是控制药品费用的关键成员。De Giorigi I从失效模式影响与危害度风险评估角度计算儿科和新生儿科重症监护病房中注射剂给药的医疗团队护理成本,其中临床药师平均成本效果比为1 quali=0.54 欧元(1quali即关键指数降低1点),是最好的风险控制节点之一,进一步证明了药学服务中药师干预对药品费用控制的重要作用。

在药学服务团队合作基础上,药师干预程度与控费效果密切相关。不同学者对干预程度的划分有不同理解。美国临床药学会(American College of Clinical Pharmacy, ACCP)每五年对临床药学服务进行系统性经济学评价,依据干预批准范围将药师干预程度分为低级(所有干预均需获批准)、中级(药师可自由干预临床药学服务特定领域,其余部分需获批准)、高级(合作执业同意下药师可自由干预),一定程度上药师在药学服务中参与度、干预度越高,节约药品费用越多。C.A.Bond发现药学服务中药师参与药物治疗程度、频率越高,患者死亡率、用药错误率越低,由此引起的住院天数延长、护理人员占用等卫生资源浪费现象可得到有效缓解。MS Alkhalaf研究临床药师干预程度对治疗方案和成本节约的影响,得出药师有效干预(即全面干预)每月可节约76.7%、90%的人类白蛋白、美罗培南药品费用,认为相比部分干预,药师有效干预药物治疗总体控费效果更佳。

此外,药学服务对药品费用控制的效果还与药学服务人员配比设置相关。在一定范围内药学管理人员和临床药师数量越多,节约的医疗卫生费用越多。C.A.Bond研究发现随医院药师行政管理人员和临床药师数量增长,医疗卫生总费用下降,而增加调

配药品的药剂师配比则导致医疗卫生总费用增长,并得出医院内药学服务人员最优配比为每100张床位配备医院药师行政管理人员2.01人,临床药师1.11人以上,药品调配药剂师5.11人以下。Tareq M. Aljbouri也发现优化药学服务人员数量配比可有效降低药品费用。

就其具体项目而言,药学服务在急诊用药、慢病管理等各类医疗项目上呈现出一定的控费效果。C.A.Bond研究发现除全肠外营养的团队参与活动和临床研究导致医疗费用增长外,药物使用评价、药品信息咨询、药物不良反应监测、药物治疗方案管理、药师参与查房和入院用药史检查均有助于降低药品费用,且开展频率与药品费用控制关系尤为密切,临床药师在查阅患者病历、参与查房基础上调整药物治疗方案,可缩短患者住院天数,大幅降低药品费用。Tareq M. Aljbouri发现临床药师在重症监护室参与患者给药方案制定时要求减少药品使用量进而使得药品费用减少。C.A.Bond等研究临床药师干预外科手术患者抗菌预防用药时发现药师干预后患者住院天数减短,用药错误率、不良反应事件发生频率、并发症发生次数均有所降低,有效遏制药品费用和检查费用增长。Swoboda S也发现医院临床药师在病人出院时提供饮食和药物治疗建议后,患者抗菌药支出减少一半。Weant KA等研究临床药师干预神经科病人药物治疗过程后干预组病人平均住院天数缩短1.3天,药房和静脉药物治疗费用减少1594美元。BernhardKlebe等认为虽然英国药学服务操作规程短期内会因发现潜在慢性肾病患者数目增多而导致医疗卫生费用增长,但长期实行药学服务可弥补器官移植与透析等医

疗项目、患者入院和病情恶化等产生的高昂医疗费用,药学服务对药品费用的控制效果面临着短期成本和长期效益的考验。G Brent Hamar认为长期实行药学服务可减少患者入院次数,阻止病情恶化从而缩减由此产生的高额医疗费用。临床上药学服务对药品费用控制的效果多以用药错误次数、不良反应事件报告数、住院时长或费用、具体药物费用等指标来衡量,经济学评价多关注质量调整生命年和增量成本(成本-效果分析,成本-效益分析,成本-效应分析)。有学者研究增量效果比和质量调整生命年的关系,得出实行药学服务每年可延长0.019单位QALY,而每延长一单位QALY增量成本效果比就增长10000英镑。Karnon J等以21万~37万英镑/年为临床药师查房费用,通过决策模型估算得出因避免不良反应事件发生五年后可获近27百万英镑的净收益。同样关注药学服务中不良反应事件的处理,Rychlíčková等以日均住院(不良反应并发症导致住院)费用为单位计算临床药师处理不良反应的费用,得出3:1的效益成本比。安大略卫生技术评估系列以增量成本为关键指标进行系统的经济学评价,发现药学服务能有效控制患者发病率,进而提高药品资源利用率、节约医疗费用。从长远角度来看,开展药学服务有利于减轻患者病情,降低入院频率、减少住院和病情恶化带来的巨额医疗费用,具有较好的成本效益比。

### 3.2 国内开展药学服务对药品费用控制效果的研究

总体来说,国内部分学者研究重心为药师干预的临床产出,控费效果多衍生于临床产出,已初步认识到开展药学服务对药品费用控制具有一定效果,但研究有待深入。唐

胜春等认为除药品价格虚高之外,药品费用上涨的另一根源在于药物的滥用与不合理使用。因此药品使用数量和药物组合利用对药品费用控制尤为重要。石喆、陈浩等指出药学服务中药师考虑疗效同时兼顾成本,结合成本效果比和成本效益比进行评估,选择单位成本效果最佳的治疗方案,通过增加配伍用药、改变给药途径、调整给药次数、监测血药浓度和不良反应事件等与医师合作改进药物治疗方案,保障药物合理使用从而有效控制药品费用。自2011年起,抗菌药使用成为卫生部重点整治的对象之一,国内学者对抗菌药使用的研究随之增多,由此发现药学服务尤其是药师干预明显减少抗菌药使用数量和频率,促进抗菌药合理使用之外达到良好的控费效果。围术期抗菌药使用中,药师干预后抗菌药使用比例大幅下降、平均给药时间明显缩短,抗菌药总费用占总住院费用比例大幅降低,使得药品总费用占住院总费用比显著降低。刘建芳也发现临床药师优化药物治疗方案后抗菌药费用减少约50%,且其中使用频次居前三位的品种均在国家基本用药目录范围内,有利于医疗保险与药学服务的整合统一。谢雯熙,吴小杨也从医疗保险控费角度出发,选取与患者住院费用密切相关的用药指标分析药师提供用药咨询前后药品费用的变化,发现一年后医院药品收入明显下降。除了抗菌药使用,药学服务在其他治疗服务项目方面也取得良好控费效果。祁峰探究临床药师干预不合理联合用药、用法用量、药物选择、用药疗程等对食管癌化疗患者辅助治疗的影响,发现干预组住院天数及频次、各项费用、药品不良反应发生率、意外事件发生率等指标均显著降低。治疗肺结核合并糖尿

病患者时,药学干预后的人均住院费用和药品费用有所下降。在干预方的选择上,相比药师立即干预,药师与医师讨论交流后干预更能提升医师接受度,便于药学服务顺利开展。李雪松等从制度体系出发,建议建立由合理用药软件提示、医院药师审核干预与专家点评、医院行政监管处罚组成的三级监管体系,全程审核监管、即时干预医院医嘱后发现,药品总消耗量、住院人均药品费用均有所下降,医院药品费用的增长得以有效控制,由此可见药学服务要达到理想的控制药品费用效果也需要完善的制度体系和干预方式的支撑。

#### 4 小结

结合国内外药学服务对药品费用控制

作用的实践可以发现,开展药学服务能有效降低药品费用,药学服务尤其是药师干预,通过严格控制药品选择、药品使用数量和药物利用组合促进合理用药,减少和避免无效医疗、过度医疗,保证药品治疗效果的同时有效降低药品费用。国内外相关研究中,对药品费用控制的作用多以临床指标和经济指标衡量,具体效果主要与药学服务团队尤其是药师专业合作水平、人员配比、参与干预程度、项目设置等因素相关,但目前国内关于药学服务对药品费用控制作用效果的研究主要表现为抗菌药合理使用,整体尚未成熟,有待进一步深入研究。

(摘自《中国医院药学杂志》网络首发日期:2018-06-11,有删减)

## 药品上市许可持有人制度下 药品再评价责任体系研究

完整的药品评价体系应主要包括两部分:上市前评价和上市后评价,前者更注重药品的有效性,后者更关注药品的安全性。为促进我国药品再评价体系的完善,本文以药品上市许可持有人制度为背景,基于药品再评价的学术定义,结合相关政策法规的变化趋势,对药品再评价责任主体展开理论探讨研究,以期总结出持有人制度背景下的药品再评价的责任主体及其责任内容。

### 1 药品上市许可持有人制度

药品上市许可持有人(Marketing Authorization Holder, MAH)制度,作为一种将药品上市许可与生产许可分离管理的制度模式,已于2016年6月在北京、天津、河北等10个省或直辖市正式试点。次年的《关于深

化审评审批改革激励药品医疗器械创新的意见》(以下简称《创新意见》)中明确指出,要全面推动MAH制度实施、落实MAH法律责任等。

具体而言,《药品上市许可持有人制度试点方案》(以下简称《试点方案》)将药品上市许可持有人(以下简称持有人或MAH)定义为“拥有药品技术,提出药品上市许可申请并获得药品上市许可批件,承担药品法律责任的单一主体,可以是药品研发机构、科研人员或者药品生产企业”。《创新意见》中也指出,MAH不仅要上市前研究试验、生产销售等过程承担全部法律责任,而且要确保对药品进行持续研究,评估风险,并提出改进措施。不仅如此,MAH应报告不良反

应和不良事件,隐瞒不报或逾期报告的,依法从严惩处;监管部门也应对报告的不良反应和不良事件进行调查分析,并视情况责令MAH采取暂停销售、召回等措施。

不难看出,MAH作为承担与药品相关法律责任的新主体,对药品研究、试验、生产、销售、监管、报告等都承担主要责任。如此,对于药品再评价而言,MAH的出现将起到举足轻重的作用。

## 2 药品再评价的学术定义

### 2.1 检索数据库

中国知网学术期刊网数据库。

### 2.2 检索策略及筛选标准

检索条件为:主题“药品”并含“再评价”、“药物”并含“再评价”。检索时间限制为:2010年至2018年。

阅读摘要及全文,排除重复文献;再筛选出文献中提及药品再评价定义或概念的中文文献。

### 2.3 筛选结果及分析

共检索到588篇文献,再根据筛选标准,最终筛选出37篇文献进行深入研究分析。其中的主要观点如下:

关于“药品再评价”的定义,目前得到广泛认可的是严敏、吴晔等(1999)提出的,以医药学的最新科学水平为标准,从多学科(如药剂学、药理学、临床医学、药物经济学、药物流行病学和药物具体政策等)的角度出发,对已批准上市的药品在社会人群中的治疗效果、用药方案、不良反应、稳定性及可及性等方面是否符合安全性、有效性、经济性的原则进行科学的衡量与评价。然而,在实际应用过程中,该定义的内容还略显抽象。为进一步明确药品再评价的责任主体及内容,有必要对药品再评价进一步细分。

首先,宋民宪(2009)通过对《药品管理法》研究,认为药品再评价的内容除包括不良反应所反映的安全性外,还应该包括药品的质量和疗效所反映的有效性。其次,陈永法、刘平羽、张成绪(2005)研究认为,药品再评价有利于药品上市前研究的完善与补充,有利于国家基本药物目录和非处方药目录的遴选和调整,也有利于激励药品的研究与开发,还有利于促进医师的合理用药。

在国外制度研究方面,向秋静、叶桦(2016)发现,美国主要通过药物监察项目、药品不良事件报告系统、药品治疗错误预防、药品再评价质量管理规范来实现药品再评价;日本的药品上市后监测制度,主要通过不良反应报告制度、再审查制度和再评价制度来实现;而WHO倡导的药品再评价则主要是药物安全有效的监测,通过上市后监测获得的信息,及时采取措施来控制并保证药品的质量、安全性和有效性。高建超(2017)通过比较英国和德国的再评价工作,认为药品再评价应确定合适的再评价策略,不仅要平衡质量和速度的关系,而且要对药品再评价工作进行科学的制度设计,避免出现监管冲突或法律纠纷。

综上所述,根据药品再评价的内容和目的,可分为狭义和广义两种。狭义的主要是通过评价安全性和有效性,来修改药品说明书、完善药品标准、建立药品淘汰机制;而广义的内容则更为全面,不仅包括评价安全性和有效性,而且包括评价可及性和经济性,甚至还涉及临床合理用药、规范医药市场、为监管部门制定修改政策法规等。结合本文的研究背景,以下的探讨分析都将基于广义的药品再评价。

### 3 药品再评价责任主体及其内容分析

2017年10月23日,CFDA公布了《〈中华人民共和国药品管理法〉修正案(草案征求意见稿)》(以下简称“征求意见稿”),其中提及药品上市许可持有人应当主动开展药品再评价:(1)根据科学研究的发展,对药品的安全性、有效性有认识上的改变;(2)发现新的潜在风险或者风险改变的;(3)通过药品不良反应及其他与用药有关的有害反应监测、风险评估等发现药品可能风险大于获益的;持有人未按规定履行再评价义务的,药品监管部门应责令其开展;必要时,药品监管部门可直接组织开展。

可以看出,在MAH制度下,持有人和药品监管部门都是药品再评价的主要责任主体。如是,接下来将从这两个维度分别讨论。

#### 3.1 药品上市许可持有人

“征求意见稿”中规定,MAH自行生产药品的,应当取得药品生产许可;MAH自行经营药品的,应当具备规定的药品具体经营的条件;如委托有资质的生产经营企业生产经营其药品的,应当与受托企业签订委托协议,明确双方权利、义务和责任,保证受托企业的生产经营行为符合本法规定的要求。

如是,针对与持有人相关的药品再评价责任,根据直接或间接履行与否,可以从自行主动履行和督促他人履行两个层次来进行分析。

##### 3.1.1 自行主动履行药品再评价

《试点方案》中规定,MAH履行《药品管理法》以及其他法律法规规定的有关药品注册申请人、药品生产企业的相应义务(如药物研发注册、生产、流通、监测与评价等方面),并且承担相应的法律责任;批准上市药

品造成人身损害的,受害人既可向MAH请求赔偿,也可向受托生产企业、销售者等请求赔偿;属于受托生产企业、销售者责任,MAH赔偿的,MAH有权向受托生产企业、销售者追偿;属于MAH责任,受托生产企业、销售者赔偿的,受托生产企业、销售者有权向MAH追偿。换言之,持有人作为整个药品生命周期的主要责任主体,需要对药品再评价承担主要责任。

具体来看,一方面,基于自身收益最大化和风险最小化,持有人对药品再评价的责任承担往往更具有主动性。另一方面,持有人作为药品销售收入的最大受益人,其具备更多的财力和物力去履行药品再评价。因此,MAH对药品再评价的责任贯穿于整个药品生命周期始终,其应根据再评价的实际需求,主动承担药品再评价责任。

##### 3.1.2 督促他人履行药品再评价

《试点方案》中规定,MAH应当与受托生产企业签订书面合同或质量协议,约定双方的权利、义务与责任。MAH如委托生产企业或经营企业代为销售药品,应当约定销售相关的具体要求,并且督促其遵守相关法律法规规定,进而落实药品溯源管理责任。

对于持有人来说,出于转移风险和降低成本的考虑,其在委托生产或委托经营之时,即可约定由受托生产经营企业来履行部分药品再评价责任。而对于受委托的药品生产企业或经营企业来说,除了履行《药品管理法》以及其他法律法规规定的有关药品生产企业和经营企业的基本责任义务之外,还应履行与持有人依法约定的相关义务,并且承担相应的法律责任,其中最主要的就包括药品再评价的部分责任。如此,原本应有持有人履行的部分责任,根据合同约定,就

转换成了持有人督促生产企业或经营企业履行的药品再评价责任。

### 3.2 药品监督管理部门

《试点方案》中针对“上市后监管”部分明确指出,MAH所在地省级药品监管部门负责对其及批准上市药品的监督管理,同时应联合受托生产企业所在地省级药品监管部门,对不在本行政区域内的受托生产企业进行延伸监管;监管部门发现批准上市药品存在质量风险的,应根据实际情况对MAH及相关企业及时采取风险控制措施(包括但不限于:约谈、发告诫信、限期整改、修订药品说明书、限制使用、监督召回药品、撤销药品批准证明文件以及暂停研制、生产、销售、使用等)。

如此看来,根据主次不同,药品监督管理部门的药品再评价责任主要表现在责令持有人履行和自行组织开展两个方面。

#### 3.2.1 责令持有人履行药品再评价

《药品管理法》规定,国务院药品监管部门应当组织药学、医学及其他相关科学技术人员,对药品注册进行审评,对已批准上市的药品进行再评价,新药审评和药品再评价始终都是我国药品监督管理部门负责的主要两项职能工作。

具体而言,在MAH制度下,法律法规规定的药品注册申请与生产上市相关的法律责任,都应当由持有人(或申请人)承担。MAH作为监管的关键,将药品再评价与药品监管部门密切地连接起来。药品监管部门一旦发现药品在生产经营过程中的任何环节存在风险,即可直接、迅速地找到相对应的持有人,责令其立即履行相关的药品再评价责任。如此,不仅能够提升药品再评价的反应速度,而且能够提升监管部门的工作

效率。

#### 3.2.2 自行组织开展药品再评价

“保证药品质量,保障人体用药安全,维护人民身体健康和用药的合法权益”作为药品监督管理部门追求的终极目标,始终贯穿于药品监督管理工作的全过程。如是,出于公众的健康利益考虑,对于部分怠于履行药品再评价责任且劝诫无果的持有人,监管部门必要时可自行组织开展相应药品再评价工作,并在事后对持有人给予相应的行政处罚。

不难看出,这由监管部门自行组织开展药品再评价工作并非其主要责任,而是次要补充责任。所以,对于药品监督管理部门来说,其药品再评价的主要责任内容是责令持有人履行,次要补充内容是自行组织开展。

## 4 结论

由于人类认知的有限性和科学发展的阶段性,药品上市后所面临的安全性、有效性、可及性和经济性等属性的变化都势必会影响到药品的正常使用,而药品再评价正是监测这一变化的重要途径。因此,药品再评价必然是一个连续且长期的过程,而明确药品再评价的责任主体及其内容则是开展药品再评价工作的基础。

通过本文的研究分析,在即将全面实施的MAH制度下,药品再评价的责任主体包括:持有人和药品监管部门。其中,持有人的再评价责任可细分为自行主动履行和督促他人履行两个层次;而药品监管部门的责任可分为责令持有人履行和自行组织开展两个层次。如此,就形成了MAH制度下的“双维度、四层次”的药品再评价责任体系。

(摘自《现代商贸工业》2018年第22期,有删减)

## 加油站

## 2018年第四期会刊内容测试题

## 单项选择题

1. 2018年是商务部连续第( )年发布年度药品流通行业运行统计分析报告。
- A. 6                      B. 7  
C. 8                      D. 9
2. 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向情感障碍的( )可引起噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症(HLH)。
- A. 拉莫三嗪              B. 丙戊酸钠  
C. 左乙拉西坦          D. 苯巴比妥
3. 异烟肼是一种用于治疗( )的处方药,该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。
- A. 念珠菌病              B. 麻疹  
C. 乙肝                      D. 结核病
4. 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( ),而且不良反应较轻,患者耐受性良好。
- A. 单药有效的口服制剂  
B. 单药无效的注射剂  
C. 单药有效的注射剂  
D. 单药无效的口服制剂
5. 目前,癌性疼痛治疗药物主要有哪几类( )。[①非甾体类镇痛药;②弱阿片类药物;③强阿片类药物;④辅助药物]
- A. ①②③                      B. ②③④  
C. ②③                      D. ①②③④
6. 2018年5月11日,特朗普发表了降低药品价格的演讲,推出了“美国病人优先”战略,以下不属于其延缓药品价格过快上涨的举措的是( )。
- A. 降低药品监管强度  
B. 加强对药品的监管  
C. 增加医药公司间的竞争  
D. 消除流通领域中间环节
7. 盐酸二甲双胍是一种双胍类抗糖尿病药,NICE指南建议,对于( )的患者需停用二甲双胍。
- A. 血肌酐低于 $150\mu\text{mol/L}$   
B. 估算的肾小球滤过率超过 $30\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$   
C. 血肌酐超过 $130\mu\text{mol/L}$ 或估算的肾小球滤过率低于 $45\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$   
D. 血肌酐超过 $150\mu\text{mol/L}$ 或估算的肾小球滤过率低于 $30\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$

## 多项选择题

8. 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,以下属于药物治疗问题的有( )。
- A. 无效药物  
B. 给药剂量过低  
C. 药物不良反应  
D. 不必要的药物治疗

(下转第51页)