

# 目录 MULU



主 办：浙江省执业药师协会

编审委员会：

主 任：张小平  
副 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：董作军  
副 主 编：孙国君  
编 辑：刘明菊 石建雄 富学仁 林杨婷  
侯梦利 徐 越 徐 兰 吴应祺  
陈风扬

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 加强药师在线审核处方管理

#### 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

- 6 国家药监局人力资源社会保障部关于印发执业药师职业资格制度规定和执业药师职业资格考试实施办法的通知

- 10 国家药监局综合司关于开展药品零售企业执业药师“挂证”行为整治工作的通知
- 12 国家医疗保障局关于国家组织药品集中采购和使用试点医保配套措施的意见
- 13 国家医疗保障局关于公布《2019年国家医保药品目录调整工作方案》的公告
- 17 《2019年国家医保药品目录调整工作方案》政策解读

#### 药物警戒

- 20 关于修订伤科接骨片、稳心制剂和牛黄解毒制剂说明书的公告

- 21 关于修订蟾酥注射液说明书的公告
- 22 关于修订通关藤注射液(消癌平注射液)说明书的公告
- 24 英国警示卡比马唑引发先天性畸形风险和急性胰腺炎风险
- 25 美国警告非布司他引发心血管和全因死亡风险
- 26 欧盟和美国不建议软组织肉瘤新患者启用奥拉单抗治疗
- 27 日本警示冻干水痘减毒活疫苗的无菌性脑膜炎风险
- 27 加拿大警示去铁酮对儿童大脑和神经系统失调具有潜在风险

#### 新药快讯

- 28 华海依非韦伦片正式进入上市药目录集
- 28 豪森奥美替尼提交上市申请
- 30 百洋仿制药奈达销往美国
- 31 豪森DDP-4抑制剂维格列汀获批上市
- 32 罗氏抗癌药Kadcyla在国内上市
- 33 夏尔公司单抗类药物在国内上市
- 34 美国FDA批准新款缬沙坦仿制药上市
- 35 美国FDA批准Samsung Bioepis公司生物仿制药Eticovo上市
- 35 美国FDA批准艾伯维银屑病新药risankizumab上市
- 36 美国FDA批准Espero BioPharma公司罕见病新药tecarfarin孤儿药资格
- 37 欧洲EMA批准赛诺菲公司SGLT-1/2双抑制剂上市

- 38 Tessa与默沙东合作开展细胞疗法+PD1治疗宫颈癌研究
- 39 俄罗斯公共卫生部批准生物仿制药Soliris上市

#### 名家专栏

- 40 芬兰全民医保对我国的启示

#### 产业观察

- 43 工业大麻行业发展观察

#### 药学服务

- 47 每期一药:别嘌醇
- 53 何谓沙眼
- 53 治疗沙眼如何选药
- 54 中医如何治疗沙眼

#### 药学文摘

- 55 经方中角药理论与配伍应用
- 57 PDCA循环在中心药房优化工作流程中的应用
- 60 临床药师指导心血管内科用药的体会

#### 加油站

- 62 2019年第二期会刊内容测试题

## 卷首语

# 加强药师在线审核处方管理

近期,根据《“十三五”国家药品安全规划》、国务院办公厅《关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见》,各省相继颁布了关于药品零售连锁企业开展远程审方工作的管理措施,在加强监管的情况下,鼓励药品零售连锁企业开展在线远程审方。

对社会药房药师在线远程审方是一直存在争议的。药师在线审核处方,可缓解社会药房药师供应不足的问题和降低药店人力资源成本,有利于推动药店的连锁化、规模化发展。但若是管理不到位,在线远程审方也会存在各种风险。尽管如此,“互联网+”的兴起和执业药师数量的相对紧缺,单单靠“一刀切”的禁令已不合时宜,加强部门协同,不断规范在线处方审核才是可取之道。

在线远程审方的首要问题是社会药房与和医疗机构处方信息共享,以确保处方真实、可溯源,并按照有关要求进行处方审核调剂,对已审核的处方进行电子登记,这样才能大大加强网上审方的规范性和可监管性。其次,药品零售连锁企业作为药学服务的第一责任人,应建立涵盖远程在线审方管理系统及相关工作制度、流程以及岗位操作规程,记录药师处方审核相关工作并定期保存,不断完善药师在线审方的管理。最后,随着人工智能技术的发展和“互联网+”战略的持续深入,将会为在线审方开拓更为广阔的发展前景。例如,可通过人工智能技术对患者的用药数据进行智能化管理,提供患者的合理用药建议。

现阶段,药师在线审方虽然缓解了执业药师分布不平衡的问题,但这只是“互联网+”药学服务的开端。在“互联网+”和人工智能技术不断发展的背景下,对药师审方等具有探索性的新型药学服务形式,应采取包容审慎的管理态度,不断探索完善开拓药学服务发展的新模式。

董作军

## 声音数字

### 声 音

十三届全国人大常委会第十次会议4月19日审议《药品管理法(修订草案)》。为了进一步规范网络销售药品行为,草案增加规定,药品网络销售第三方平台提供者应当备案,履行资质审查、制止和报告违法行为、停止提供网络销售平台服务等义务,并明确不得通过药品网络销售第三方平台直接销售处方药。

——十三届全国人大常委会审议《药品管理法(修订草案)》

第二批带量采购一定会执行,评估的方式方法也一定会做微调。主要是结合医保支付制度改革,从按项目分配到按病种、按人头付费进行一系列机制转换,以及如何对结余留用进行合理规定并有效分配。

——药品招标采购资深专家耿鸿武对第二批带量采购的看法

DTP药房必须实现三方信息共享,即与医保和医院分别接轨,《零售药店经营特殊疾病药品服务规范》设定的标准中就包括三方信息共享,只有这样,才能让更多的自费患者受益。比如刚上市的药品不可能进入

基本药物目录,也不可能进入医保目录,需要一个过渡期,新药、特药、疑难杂症药品要到专业药房购买。

——中国医药商业协会执行会长付明仲认为DTP药房必须实现三方共享

进一步扩大试点也不是一蹴而就、急功近利的事。正如短缺药所面临的问题,如果价格过低,对企业来说,没有积极性,就造成短缺;如果价格不能合理地体现竞争,就产生虚高,对老百姓就产生费用负担。

——国家医疗保障局副局长陈金甫在国务院政策例行会上介绍带量采购最新进展

中药产业目前来说相对落后,整体呈现“多小散乱”的局面。企业数量多但规模普遍比较小,质量意识淡薄、产品质量参差不齐。消费者很难分辨产品好坏,常常将劣药当良药。生产端的盲目扩张必将在行业洗牌中逐渐退出舞台,中药企业推动质量溯源体系建立、经典名方制剂开发以提升产品质量和核心竞争是大势所趋。

——九州通集团九信中药有限公司总经理朱志国对目前中药产业的看法

### 数 字

**475073人:**截至2019年2月底,全国执业药师注册人数为475073人,比上月增加

4200人。目前,平均每万人口执业药师人数为3.4人。

**1365亿**:2018年重点城市公立医院终端(北京、长沙、成都、广州、哈尔滨、杭州、济南、南京、上海、沈阳、石家庄、天津、武汉、西安、郑州、重庆)化学药年度销售额为1365亿元,同比上年增长2.84%。在重点城市公立医院化学药大类格局中,抗肿瘤和免疫调节剂、全身用抗感染药物、消化系统及代谢药是三大主要用药类别。其中抗肿瘤药以20.44%的市场份额遥遥领先。

**40亿**:上市公司2018年医药企业年报披露已经落下帷幕。2018年净利润超过10亿企业有27家,其中恒瑞医药、上海医药、白云山、云南白药、新和成等5家企业净利润均超过30亿,恒瑞净利润超过40亿。在今年TOP10新增了新和成、华东医药、步长

医药、济川药业等4个成员。

**908个**:4月国家药监局药审中心受理总量为527个(不计复审),其中25个化药1类新品种获CDE受理,新增52个按仿制药质量和疗效一致性评价品种申报的受理号。本月药品注册申请受理总量相比3月减少14.45%,其中化药减少46个,中药减少41个,生物制品减少70个。

**2倍**:2018年全球孤儿药销售额为1310亿美元,在未来6年(2019~2024年),该市场将以12.3%的年度复合增长率快速增长,增速是同时期非孤儿药市场增速(6%)的2倍,到2024年将达到2420亿美元(约合人民币16297.49亿元),其在处方药市场中的占比将首次突破20%,达到20.3%。

## 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。

热烈欢迎符合入会条件的个人和单位

加入浙江省执业药师协会,共谋药学事业的发展,共享“药师之家”的温暖!

入会方法如下:

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

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

账户名:浙江省执业药师协会

账 号:1202051309900009954

开户行:中国工商银行杭州广电支行

联系电话:0571-85785579,85785575,85785537;

传真:0571-85785597

联系人:倪晓宇

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

## 《浙江药师》杂志约稿

### 1. 征稿范围

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

### 2. 来稿要求

2.1 本刊接受纸质投稿,欢迎电子邮件投稿。

2.2 来稿应有科学性、先进性、逻辑性和实用性。

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

2.4 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。

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。

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。

(上接第27页)

难、运动失调)潜在风险。此次评估是由2例文献中报告引发的,这2篇报告报道了儿童服用去铁酮的这一风险。目前去铁酮的产品安全性信息已警示发现2例儿童在使用2.5倍推荐剂量的去铁酮治疗时出现类似的神经系统失调。

在评估过程中,加拿大卫生部尚未收到与儿童使用去铁酮相关的神经系统失调的加拿大病例。安全性评估发现2例儿童使用推荐剂量去铁酮神经系统失调的全球病例:1例病例使用去铁酮与神经系统失调存在相关性。另1例病例使用去铁酮可能与神经系统失调相关,但存在其他影响因素,如治疗情况、其他神经性或药物情况,这些因素也

可能导致神经系统失调。2017年欧洲药品管理局(EMA)得出结论,儿童暴露在推荐剂量去铁酮时,存在神经系统失调风险,并将此风险纳入去铁酮的产品安全性信息中,但此风险未纳入美国的产品说明书中。

加拿大卫生部评估后认为,儿童使用去铁酮,不仅如产品安全性信息中提示的在高剂量下存在神经系统失调风险,在推荐剂量下也可能与神经系统失调存在关联。加拿大卫生部将通知生产企业更新去铁酮安全性信息中的警示语,用以警示使用推荐剂量去铁酮也监测到儿童神经系统失调病例。

(转摘自加拿大Health Canada网站)

## 政策法规

## 国家药监局人力资源社会保障部 关于印发执业药师职业资格制度规定和 执业药师资格考试实施办法的通知

国药监人[2019]12号

各省、自治区、直辖市药品监督管理局、人力资源社会保障厅(局),新疆生产建设兵团市场监督管理局、人力资源社会保障局:

为加强对药学技术人员的职业准入管理,进一步规范执业药师的管理权责,促进执业药师队伍建设和发展,根据《中华人民共和国药品管理法》《国家职业资格目录》等有关规定,国家药监局、人力资源社会保障部在原执业药师资格制度基础上,制定了《执业药师职业资格制度规定》和《执业药师资格考试实施办法》,现印发给你们,请遵照执行。为保证制度平稳过渡,现将有关事项通知如下:

### 一、参加2018年度执业药师资格考

试,报考全部科目且部分科目合格的大专及以上学历(学位)的应试人员,其2018年合格科目考试成绩继续有效,并按照四年一个周期顺延至2021年。

二、符合原人事部、原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,以下简称原规定)要求的中专学历人员(含免试部分科目的中药学徒人员),2020年12月31日前可报名参加考试,考试成绩有效期按原规定执行,各科目成绩有效期最迟截至2020年12月31日。

国家药监局人力资源社会保障部  
2019年3月5日

## 执业药师职业资格制度规定

### 一、总则

**第一条** 为加强对药学技术人员的职业准入管理,发挥执业药师指导合理用药与加强药品质量管理的作用,保障和促进公众用药安全有效,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》及国家职业资格制度有关规定,制定本规定。

**第二条** 国家设置执业药师准入类职业资格制度,纳入国家职业资格目录。

**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** 从事药品生产、经营、使用和其他需要提供药学服务的单位,应当按规定配备相应的执业药师。国家药监局负责对需由执业药师担任的岗位作出明确规定。

**第五条** 国家药监局与人力资源社会保障部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、直辖市负责药品监督管理的部门和人力资源社会保障行政主管部门,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。

## 二、考试

**第六条** 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。

**第七条** 国家药监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。

**第八条** 人力资源社会保障部负责组织审定考试科目、考试大纲,会同国家药监局对考试工作进行监督、指导并确定合格标准。

**第九条** 凡中华人民共和国公民和获准在我国境内就业的外籍人员,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) 取得药学类、中药学类专业大专以上学历,在药学或中药学岗位工作满5年;
- (二) 取得药学类、中药学类专业大学

本科学历或学士学位,在药学或中药学岗位工作满3年;

- (三) 取得药学类、中药学类专业第二学士学位、研究生班毕业或硕士学位,在药学或中药学岗位工作满1年;

- (四) 取得药学类、中药学类专业博士学位;

- (五) 取得药学类、中药学类相关专业相应学历或学位的人员,在药学或中药学岗位工作的年限相应增加1年。

**第十条** 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《执业药师职业资格证书》。该证书由人力资源社会保障部统一印制,国家药监局与人力资源社会保障部用印,在全国范围内有效。

## 三、注册

**第十一条** 执业药师实行注册制度。国家药监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。

**第十二条** 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。经注册后,方可从事相应的执业活动。未经注册者,不得以执业药师身份执业。

**第十三条** 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,无不良信息记录;
- (三) 身体健康,能坚持在执业药师岗位工作;

(四) 经所在单位考核同意。

**第十四条** 经批准注册者,由执业药师注册管理机构核发国家药监局统一样式的《执业药师注册证》。

**第十五条** 执业药师变更执业单位、执业范围等应当及时办理变更注册手续。

**第十六条** 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,向所在地注册管理机构提出延续注册申请。

#### 四、职责

**第十七条** 执业药师应当遵守执业标准和业务规范,以保障和促进公众用药安全有效为基本准则。

**第十八条** 执业药师必须严格遵守《中华人民共和国药品管理法》及国家有关药品研制、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,并向当地负责药品监督管理的部门报告。

**第十九条** 执业药师在执业范围内负责对药品质量的监督和管理,参与制定和实施药品全面质量管理制度,参与单位对内部违反规定行为的处理工作。

**第二十条** 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。

**第二十一条** 药品零售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。执业药师不在岗时,应当以醒目方式公示,并停止销售处方药和甲类非处方药。

执业药师执业时应当按照有关规定佩

戴工作牌。

**第二十二条** 执业药师应当按照国家专业技术人员继续教育的有关规定接受继续教育,更新专业知识,提高业务水平。国家鼓励执业药师参加实训培养。

#### 五、监督管理

**第二十三条** 负责药品监督管理的部门按照有关法律、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。

执业单位和执业药师应当对负责药品监督管理的部门的监督检查予以协助、配合,不得拒绝、阻挠。

**第二十四条** 执业药师有下列情形之一的,县级以上人力资源社会保障部门与负责药品监督管理的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** 建立执业药师个人诚信记录,对其执业活动实行信用管理。执业药师的违法违规行为、接受表彰奖励及处分等,作为个人诚信信息由负责药品监督管理的部门及时记入全国执业药师注册管理信息系统;执业药师的继续教育学分,由继续教育管理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,由所在地县级以上负责药品监督

管理的部门责令限期配备,并按照相关法律法规给予处罚。

**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,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;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。

严禁《执业药师注册证》挂靠,持证人注册单位与实际工作单位不符的,由发证部门撤销《执业药师注册证》,并作为个人不良信息由负责药品监督管理的部门记入全国执业药师注册管理信息系统。买卖、租借《执业药师注册证》的单位,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,由负责药品监督管理的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《中华人民共和国药品管理法》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。

## 六、附则

**第三十一条** 专业技术人员取得执业药师职业资格,可认定其具备主管药师或主管中药师职称,并可作为申报高一级职称的条件。单位根据工作需要择优聘任。

**第三十二条** 本办法中的相关专业由国家药监局、人力资源社会保障部另行确定。

**第三十三条** 国家药监局、人力资源社会保障部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,参照本规定办理。

**第三十五条** 本规定自印发之日起施行。原人事部、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)同时废止。根据该文件取得的《执业药师资格证书》与本规定中《执业药师职业资格证书》效用等同。

## 执业药师职业资格考试实施办法

**第一条** 国家药监局与人力资源社会保障部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监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** 执业药师职业资格考试日期

原则上为每年10月。

**第三条** 执业药师职业资格考试分为药学、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。

**第四条** 符合《执业药师职业资格制度

规定》报考条件,按照国家有关规定取得药学或医学专业高级职称并在药学岗位工作的,可免试药学专业知识(一)、药学专业知识(二),只参加药事管理与法规、药学综合知识与技能两个科目的考试;取得中药学或中医学专业高级职称并在中药学岗位工作的,可免试中药学专业知识(一)、中药学专业知识(二),只参加药事管理与法规、中药学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连续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考试报考条件的人员,按照当地人事考试机构规定的程序和要求完成报名。参加考试人员凭准考证和有效身份证件在指定的日期、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。

**第十一条** 本办法自印发之日起施行。

## 国家药监局综合司关于开展药品零售企业执业药师“挂证”行为整治工作的通知

药监综药管[2019]22号

各省、自治区、直辖市药品监督管理局,新疆建设兵团市场监督管理局:

3月15日晚,中央广播电视总台曝光了重庆市部分药品零售企业执业药师“挂证”、不凭处方销售处方药等问题,造成了恶劣社会影响。为全面落实药品监管“四个最严”要求,严厉打击执业药师“挂证”行为,现决定在全国范围内开展为期6个月的药品零售企业执业药师“挂证”行为整治。现将有

关工作要求通知如下:

### 一、整治目标

通过整治,查处并曝光一批违法违规的药品零售企业和从业人员,有效遏制“挂证”行为,形成严查重处的高压态势和强大威慑,进一步规范药品经营秩序和执业药师执业行为,切实保障人民群众用药安全有效。

### 二、整治内容

在2017年部署开展的城乡接合部和农

村地区药店诊所药品质量安全集中整治基础上,各地要进行“回头看”,并按照《国家药监局关于加强2019年药品上市后监管工作的通知》(国药监药管〔2019〕7号)要求,组织对药品零售企业开展监督检查,重点查处执业药师“挂证”等违法违规经营行为。要将药品零售企业“挂证”整治与规范进货渠道、严格票据管理等日常监督检查内容相结合,督促药品零售企业提高质量管理和药学服务水平。

### 三、工作安排

#### (一) 自查整改阶段

所有药品零售企业对照《药品流通监督管理办法》《药品经营质量管理规范》要求开展自查,对执业药师配备不到位、不凭处方销售处方药等问题,采取切实有效措施主动进行整改。企业自查整改情况应于2019年4月30日前报属地市(或县)级负责药品监管的部门。

所有注册执业在药品零售企业的执业药师亦须一并开展自查,凡是存在“挂证”行为、不能在岗服务的执业药师,应立即改正或于2019年4月30日前主动申请注销《执业药师注册证》。

#### (二) 监督检查阶段

自2019年5月1日起,各省级局组织对行政区域内的药品零售企业开展监督检查,并按照以下要求处理:

1. 凡检查发现药品零售企业存在“挂证”执业药师的,按严重违反《药品经营质量管理规范》情形,撤销其《药品经营质量管理规范认证证书》。

2. 凡检查发现药品零售企业未按规定配备执业药师的,按照《中华人民共和国药品管理法》第七十八条规定依法查处;同时,将该企业列入年度重点检查对象,进行跟踪

检查或飞行检查。

3. 凡检查发现药品零售企业未按规定销售处方药的,依据《药品流通监督管理办法》第三十八条规定予以处罚。

4. 凡检查发现存在“挂证”行为的执业药师,撤销其《执业药师注册证》,在全国执业药师注册管理信息系统进行记录,并予以公示;在上述不良信息记录撤销前,不能再次注册执业。

### 四、有关要求

#### (一) 广泛宣传引导

各省级局要借助媒体曝光的契机,积极开展社会宣传,为整治工作营造良好舆论氛围。要提升全行业对执业药师配备政策要求的认识,主动开展自查整改;要提升全社会对执业药师在保障用药安全、提升质量管理方面重要性的认识,强化社会监督。

#### (二) 严格监督检查

各省级局要督促行政区域内各级监管部门高度重视,加强属地药品经营企业日常监管,严厉查处药品零售企业执业药师“挂证”等行为。市(或县)级负责药品监管的部门要对新开办药品零售企业严格审核把关,不具备条件的,不得核发《药品经营许可证》。

#### (三) 推动社会共治

各市(或县)级负责药品监管的部门要结合全国执业药师注册管理信息系统的执业注册信息,提高监督检查针对性和实效性。对于查实药品零售企业存在执业药师“挂证”的,应通报当地医保管理等部门,取消其医保定点资格,形成部门联合惩戒机制。对于查实的“挂证”执业药师,撤销其《执业药师注册证》,并对外公示。要将“挂证”执业药师纳入信用管理“黑名单”,积极探索多部门联合惩戒、共同打击的长效机制。

#### （四）落实监管责任

各省级局对整治工作进行督查督办,落实属地监管责任,一级抓一级,层层抓落实。要强化调查研究,有针对性地加强指导、督促和检查,确保整治工作取得实效。对工作推动不力、整治效果不佳的地区,予以通报批评。

各省级局于2019年9月30日前,对行政区域内执业药师“挂证”整治工作进行总结,报国家药监局药品监管司。

联系人:郭威威、邓东芳

电话:010-88331034

国家药监局综合司

2019年3月17日

## 国家医疗保障局关于国家组织药品集中采购和使用试点医保配套措施的意见

医保发〔2019〕18号

北京市、天津市、辽宁省、上海市、福建省、广东省、重庆市、四川省、陕西省医疗保障局:

为贯彻落实《国务院办公厅关于印发国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知》(国办发〔2019〕2号)精神,做好医疗保障部门落实国家组织药品集中采购和使用试点工作,规范相关配套措施,提出以下指导意见:

### 一、落实医保基金预付政策

试点地区医保部门根据集中采购中选药品的采购价格、各医疗机构与企业约定的采购品种及采购数量测算带量采购药费金额。在医保基金预算中明确国家组织药品集中采购和使用试点药品专项采购预算。医保经办机构在试点工作正式启动前,按照不低于专项采购预算的30%提前预付医疗机构,并要求医疗机构按合同规定与企业及时结算,降低企业财务成本。鼓励医保经办或采购机构与企业直接结算或预付药款。

### 二、做好医保支付标准与采购价的协同

各试点地区要妥善做好集中采购药品医保支付标准与采购价的协同,并统一试点

地区内统筹基金支付的各级各类定点医疗机构同一药品的支付标准。对同一通用名下的原研药、参比制剂、通过一致性评价的仿制药,原则上以集中采购中选价作为该通用名药品的支付标准,医保基金按相同的支付标准进行结算。患者使用价格高于支付标准的药品,超出支付标准的部分由患者自付,支付标准以内部分由患者和医保按比例分担。对部分价格与中选药品价格差异较大的药品,试点地区可按照“循序渐进、分类指导”的原则,渐进调整支付标准,在2~3年内调整到位,原则上按如下规则调整:

(一) 非中选药品2018年底价格为中选价格2倍以上的,2019年按原价格下调不低于30%为支付标准,并在2020年或2021年调整到以中选药品价格为支付标准。鼓励非中选企业主动降价,向支付标准趋同。各试点城市也可在综合考虑本地实际的基础上探索通过调整个人自付比例等方式,引导患者使用中选品种。

(二) 非中选药品2018年底价格在中

选价格和中选价格2倍以内(含2倍)的,原则上以中选价格为支付标准。

(三) 低于中选价格的,以实际价格为支付标准。

同一通用名下未通过一致性评价的仿制药,不设置过渡期,2019年支付标准不高于中选药品价格。

### 三、完善医保支付方式,鼓励使用集中采购药品

各试点地区要结合推进医保支付方式改革,完善“结余留用、超支合理分担”的激励约束机制和风险分担机制,鼓励医疗机构使用中选药品。医保部门制定2019年年度医保基金总额控制指标时,对合理使用中选品种、履行购销合同、完成集中采购药品用量的定点医疗机构,不因集中采购品种药品费用下降而降低总额控制指标。继续推进按病种、按疾病诊断相关分组、按床日等定额付费,对使用集中采购药品的治疗,不因药品费用下降而降低2019年定额支付标准。各试点地区要按照“总量控制、结构调整”的原则,引导公立医院优化费用结构,促进公立医院改革。

### 四、建立医院集中采购考核机制

试点地区公立医疗机构应按购销合同完成中选药品采购量。采购量完成后,仍应优先使用中选品种,原则上在试点采购周期内采购中选药品使用量不低于非中选药品采购量。各试点城市药品采购机构要加大对药品线上采购的监控力度,杜绝线下采购等不规范采购现象。

各试点地区医保部门按照“按月监测、年度考核”的方式,监测定点医疗机构执行国家试点药品集中采购的情况,并将其纳入医保定点医疗机构协议管理和医保费用考核,从严管理。对采购结果执行周期内未正常完成中选品种采购量的医疗机构,相应扣减下一年度医保费用额度。对中选品种处方量下降明显的医生,应进行专项约谈。

各试点地区医保部门要充分认识国家组织药品集中采购和使用试点的重要意义,加强组织领导,层层压实责任,认真落实各项医保配套措施,分解细化完善具体举措。试点城市所在省份医保部门要充分支持试点地区医保工作。如遇重大问题,及时向国家医疗保障局报告。

国家医疗保障局

2019年2月28日

## 国家医疗保障局关于公布《2019年国家医保药品目录调整工作方案》的公告

《2019年国家医保药品目录调整工作方案(征求意见稿)》于2019年3月13日~26日期间向社会公开征求意见。截至2019年3月26日24时,共收到意见4438条。我局对各方意见建议进行了认真研究,现将修改后的《2019年国家医保药品目录调整工

作方案》予以公布。

附件:2019年国家医保药品目录调整工作方案

国家医疗保障局

2019年4月17日

附件:

## 2019年国家医保药品目录调整工作方案

为贯彻落实党中央、国务院决策部署,进一步提高参保人员用药保障水平,规范医保用药管理,根据《中华人民共和国社会保险法》及相关文件,现制定2019年国家基本医疗保险(含工伤保险和生育保险)药品目录(以下简称药品目录)调整工作方案。

### 一、目标任务

以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导,全面贯彻党的十九大和十九届二中、三中全会以及中央经济工作会议精神,坚持以人民健康为中心的发展思想,着眼于建立健全更加公平可持续的医疗保障制度,根据基金支付能力适当调整目录范围,努力实现药品结构更加优化,管理更加规范,进一步提高医保基金使用效益,提升医保药品保障水平,有效缓解用药难用药贵。

### 二、基本原则

(一) 坚持以维护参保人健康为根本出发点

在基金可负担的基础上,突出临床价值,补齐保障短板,提升保障效果,适当调整目录范围,更好满足参保人员基本的临床用药需求,切实维护广大参保人的健康权益。

(二) 坚持保基本的定位

立足我国经济社会发展水平,综合考虑医保基金承受能力、参保人负担水平和临床用药需求,坚持基本医保定位,既尽力而为,又量力而行,合理确定用药范围和水平,实现保障范围与保障能力相匹配。

(三) 坚持公开、公平、公正的专家评审制

药品目录由专家按程序科学规范评审确定,行政部门不干涉专家评审结果。调整方案广泛听取各方面的意见建议。规范并公开评审程序,严肃纪律,主动接受纪检监察、社会等各方监督,确保公开、公平、公正。

(四) 坚持统筹兼顾

充分发挥西药和中医药优势,根据各自的基本理论,建立完善有针对性的评价办法,统筹考虑西药和中成药结构、数量和增幅。综合考虑临床用药基本理论和基本规范、医疗保险基本规律和管理要求,以及药品监管、卫生健康、中医药等部门的规定。

### 三、调整内容

药品目录调整涉及西药、中成药、中药饮片三个方面,具体包括药品调入和药品调出两项内容。以国家药监局批准上市的药品信息为基础,不接受企业申报或推荐,不收取评审费和其他各种费用。

调入的西药和中成药应当是2018年12月31日(含)以前经国家药监局注册上市的药品。优先考虑国家基本药物、癌症及罕见病等重大疾病治疗用药、慢性病用药、儿童用药、急救抢救用药等。根据药品治疗领域、药理作用、功能主治等进行分类,组织专家按类别评审。对同类药品按照药物经济学原则进行比较,优先选择有充分证据证明其临床必需、安全有效、价格合理的品种。调入分为常规准入和谈判准入两种方式,在

满足有效性、安全性等前提下,价格(费用)与药品目录内现有品种相当或较低的,可以通过常规方式纳入目录;价格较高或对医保基金影响较大的专利独家药品应当通过谈判方式准入(独家药品的认定时间以遴选投票日的前一天为准)。

中药饮片采用准入法管理,国家层面调整的对象仅限按国家药品标准炮制的中药饮片。

药品目录内原有的药品,如已被国家药品监管部门禁止生产、销售和使用的,应予调出;经专家评审认为存在其他不符合医保用药要求和条件的,按程序调出。

同步调整完善药品目录凡例、使用管理办法,规范药品名称剂型,适当调整药品甲乙类别、目录分类结构、备注等内容。在甲乙类别调整过程中,优先考虑基本药物。

#### 四、组织形式

##### (一) 成立工作组

药品目录调整工作由国家医保局牵头,会同工业和信息化部、财政部、人力资源社会保障部、国家卫生健康委、国家药监局、国家中医药局研究制定工作方案,研究确定目录调整的原则、程序,协调政策问题。在国家医保局设立工作组,承担日常工作。

##### (二) 确定专家

分为咨询专家、遴选专家、测算专家、谈判专家,主要由临床医学、药学专家为主,包括一定数量的医疗保险专家、药物经济学专家,分别负责药品咨询、遴选等具体评审工作以及谈判药品测算等。咨询专家与遴选专家互不交叉。

咨询专家:约300人左右。由相关学术团体和行业协会推荐作风正、业务强、熟悉并热心医疗保障事业、自愿参与目录评审的

专家学者组成。分西药、中药两大组,并分别下设综合组与若干专业组。主要任务是对药品分类与数据分析提供咨询、论证药品评审技术要点、论证提出备选药品范围意见等。

遴选专家:约25000人左右。由各省(自治区、直辖市)医疗保障部门组织地方相关学术团体和行业协会推荐产生,包括不同地区、不同级别医疗机构、不同科室和专业的临床医学、药学以及医保管理专家,并保证一定数量的基层医疗卫生机构专家。从中分别随机抽取一定数量的专家进行咨询调查以及对备选药品名单进行投票遴选。

测算专家:约30人左右。由地方医保部门和相关学术团体推荐的医保管理、药物经济学等方面的专家组成。专家分为基金测算组和药物经济学组,分别从医保基金影响分析和药物经济性两方面针对谈判药品提出评估意见。

谈判专家:由国家医保经办机构、地方医保部门代表以及相关专家组成,负责与谈判药品企业进行现场谈判。

##### (三) 成立谈判组

由国家医保经办机构、地方医保部门代表以及相关专家组成谈判组,与谈判药品企业进行现场谈判。谈判达成一致的药品纳入药品目录范围,并确定全国统一的医保支付标准及管理政策。

##### (四) 成立监督组

设在国家医保局直属机关纪委,负责对调整工作进行全程监督,并接受社会投诉举报。

#### 五、工作程序

药品目录调整分为准备、评审、发布常规准入目录、谈判、发布谈判准入目录5个阶段:

### （一）准备阶段（2019年1~3月）

1. 拟定工作方案并征求工业和信息化部、财政部、人力资源社会保障部、国家卫生健康委、国家药监局、国家中医药局等相关部门及社会的意见。

2. 组建工作机构、组建评审专家库、建立评审基础数据库、制订廉政保密规定等。

### （二）评审阶段（2019年4~7月）

1. 医保用药咨询调查。从遴选专家库中,随机抽取一定数量的专家,对所有品种(剂型)进行投票,了解全国范围内的医保用药需求。投票地区不少于全国2/3的省份;投票专家中来自二级及以下医疗机构的不少于30%;每个药品组别的专家原则上不少于50人。

2. 确定备选名单。咨询专家论证确定药品评审技术要点,并根据要点和医保用药咨询调查结果分专业组进行评审,确定调入(含谈判)和调出的备选药品名单。对于2018年国家基本药物目录中的医保目录外药品,提请咨询专家予以重点考虑。

3. 遴选专家投票。从遴选专家库中,按照专家所在地区、医疗机构类别和级别、专业科室与所报药品评审分类组别的不同,分层分级随机抽取参与遴选的专家。参与遴选的地区不少于全国2/3的省份;参与遴选的专家中来自二级及以下医疗机构的不少于30%;每个药品组别的遴选专家原则上不少于50人。

4. 确定调入调出药品名单。咨询专家根据遴选专家投票结果以及拟纳入的品种数量,确定调入调出(含谈判)药品名单,并对部分需要加强管理的药品进行讨论,研究提出相应管理措施。

5. 就谈判药品名单征求相关企业意

见,确认谈判意向。

### （三）常规目录发布阶段（2019年7月）

1. 拟定关于印发药品目录以及公布谈判药品名单的通知。

2. 就通知稿征求相关部门意见并通报目录调整情况。

3. 印发新版药品目录,公布拟谈判药品名单。

### （四）谈判阶段（2019年8~9月）

1. 组织企业按规定的格式和时限提供谈判材料。

2. 组织测算专家通过医保大数据分析以及药物经济学等方法开展评估,并提出评估意见。

3. 谈判专家根据评估意见与企业开展谈判,确定全国统一的医保支付标准和管理政策。

### （五）发布谈判准入目录（2019年9~10月）

国家医保局发文将谈判成功的药品纳入药品目录,同步明确管理和落实要求。

## 六、监督机制

### （一）主动接受各方监督

国家医保局直属机关纪委成立监督组,安排专人全程参与目录调整工作。工作方案、工作程序广泛征求相关部门、全社会意见建议。

### （二）完善内控机制

明确工作岗位和人员责任,完善信息保密、利益回避、责任追究等制度措施,确保目录调整工作公正、安全、有序。

### （三）强化专家监督

建立专家负责、利益回避、责任追究等制度,所有评审、遴选工作全程留痕,确保专家独立、公正提出评审意见。

## 《2019年国家医保药品目录调整工作方案》政策解读

为让社会各界进一步了解医保药品目录调整的程序和规则,强化工作监督,国家医保局对《2019年国家医保药品目录调整工作方案》(以下简称《方案》)进行了解读。

### 一、现行的国家医保药品目录基本情况是怎样的?

现行的国家医保药品目录是2017年版,包括2017年、2018年两次医保准入谈判的药品在内,西药和中成药共计2588种。医保药品目录分为凡例、西药、中成药、中药饮片四部分。凡例是对目录编排格式、名称剂型规范、限定支付范围等内容的解释和说明;西药部分包括了化学药和生物制品,主要按ATC分类编排,药品使用通用名,剂型单列;中成药部分包括了中成药和民族药,采用功能主治分类,药品使用通用名;中药饮片部分采用排除法,规定了基金不予支付费用的饮片范围。西药部分和中成药部分分为甲乙两类,甲类一般是同类药品中可供临床首选、价格较低的药品,乙类一般是同类药品中可供临床选择、价格相对较高的药品。参保人发生符合规定的甲类药品费用,全额纳入报销范围,按规定比例报销;乙类药品费用先扣除一定的个人自付部分后,再按规定比例报销。

### 二、国家医保药品目录内的西药和中成药是如何按通用名进行管理的?

根据我国药品上市情况和管理的需要,医保药品目录西药部分和中成药部分采用药品通用名进行表述,不涉及具体企业,同一通用名(含剂型)下,无论是哪个规格、哪

个企业生产的品种,均纳入报销范围。以目录中的枸橼酸铋钾颗粒剂为例,初步统计,国内有40余家企业生产,无论商品名是什么,都属于医保药品目录范围。

本次目录调整,我们仍坚持按通用名管理,不针对具体企业。

### 三、2019年国家医保药品目录调整的总体思路是什么?

本次目录调整是国家医保局成立之后对医保药品目录进行的首次全面调整,是落实党中央、国务院机构改革要求,认真履行国家医保局职责的一项重要举措。本次调整我们将以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导,全面贯彻党的十九大和十九届二中、三中全会以及中央经济工作会议精神,坚持以人民健康为中心,坚持“千方百计保基本、始终做到可持续”,坚持尽力而为、量力而行,在确保基金可承受的前提下,适当调整目录范围,努力实现药品结构更加优化,管理更加规范,进一步提高医保基金使用效益,提升医保药品保障水平的目标,有效缓解参保人员用药难用药贵的问题。

### 四、此次国家医保药品目录调整的范围和重点有哪些,什么样的药品不在考虑范围?是否需要企业提交药品基础材料?

根据《方案》,此次医保药品目录调入的西药和中成药应当是2018年12月31日(含)以前经国家药监局注册上市的药品。符合条件的都会被纳入本次目录调整考虑的基础范围。有关基础数据以国家药监局批准上市的药品信息为基础,针对药品进行

评审,不接受企业申报或推荐,不收取评审费和其他各种费用。对于纳入谈判的品种,需要企业按要求报送材料。本次目录调整将优先考虑国家基本药物中的非医保品种、癌症及罕见病等重大疾病治疗用药、高血压和糖尿病等慢性病治疗用药、儿童用药以及急救抢救用药等。

根据医疗保障制度保障功能定位及医保用药的基本原则,一些药品是不能纳入目录范围的:比如主要起滋补作用的药品,含国家濒危野生动植物药材的药品,预防性的疫苗和避孕药品等公共卫生用药,用于减肥、美容、戒烟等的药品。这些有的是改善生活品质的,有的是起预防作用的,有的属于公共卫生保障范围,均不纳入目录调整的范围。对于非处方药品(OTC),国际上普遍不予报销,此次调整原则上不再新增。

#### 五、谈判准入的药品需要满足什么条件?

谈判准入是近年来医保药品目录准入方式方面的一个重大创新,2017年和2018年,医保部门通过谈判方式在医保药品目录中分别纳入了36个和17个药品,包括了利拉鲁肽、曲妥珠单抗、来那度胺、奥西替尼等,对于提高参保人员用药保障水平、保证基金平稳运行起到了非常重要的作用。本次目录调整我们在总结前期经验的基础上对谈判准入的方法做了进一步完善。对于那些临床价值高但价格昂贵或对基金影响较大的专利独家药品,应当通过专家评审和投票遴选之后,由谈判专家与企业谈判形成双方认可的全国统一的支付标准后才可以纳入目录范围,以确保基金安全。另外,考虑到部分专利独家药品的仿制药可能会在目录调整期间上市,在此次调整中规定对独家药品的认定时间以遴选投票日的前一天为准。

#### 六、医保药品目录调整的具体程序是怎样的?

根据《方案》,目录调整主要有以下程序:一是国家医保局成立工作组,起草工作方案并征求相关部门、地方医保部门、有关学(协)会、医疗机构、医务人员、药品生产流通企业代表以及社会各界的意见;二是按程序组建专家库、建立评审基础数据库,并制定相关廉政保密规则等;三是开展医保用药咨询调查。从遴选专家库中,随机抽取一定数量的专家,对所有药品进行投票,提出意见建议;四是咨询专家确定评审技术要点,根据技术要点分专业进行评审,确定调入调出的备选药品名单;五是分地区分科室随机抽取遴选专家对备选药品进行投票;六是根据投票结果以及拟纳入的品种数量,确定调入调出药品名单,根据药品的情况分为常规准入和谈判准入,并对需要加强管理的药品提出相应管理措施;七是公布常规准入目录和谈判药品名单;八是征求拟谈判药品企业意愿,组织企业按要求提供材料后,由专家进行药物经济学和基金承受能力评估,根据专家评估意见与企业谈判确定全国统一的医保支付标准和管理政策;九是医保局发文将谈判成功的药品纳入目录,同步规定管理和落实要求。预计在今年10月前完成全部工作。

#### 七、与上一轮调整相比,本轮调整评审程序增加了“医保用药咨询调查”环节,有何考虑?

开展医保用药咨询调查,一是为了更好地了解临床用药需求,使医保药品目录更好与患者临床需求相契合。二是在评审前期更大范围地了解各地专家对医保用药品种方面的意见建议,使此次目录调整的基础更广泛、更科学、更扎实。三是为了提高目录

调整的公平性,确保医保目录调整工作公开、公正、透明。

八、媒体此前报道,国家医保局将建立医保药品目录的退出机制,今年对药品调出有什么考虑呢?

对于调出的品种范围,我们有所考虑,比如药品监管部门已经撤销通用名下所有批准文号或吊销《进口药品注册证》的,药品监管部门禁止生产、销售和使用的等将直接调出目录;其他一些药品的调出,均需要经过严格的专家评审程序,例如专家评审后认为临床价值不高、已经被完全替代的品种,可能会被调出目录。

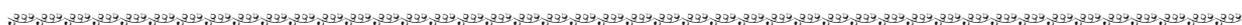
九、国家医保局采取了哪些措施加强监督,保证医保药品目录调整的公平公正?

国家医保局始终高度重视加强医保药品目录调整中监督机制的建设:一是主动接受各方监督。国家医保局直属机关纪委专门成立监督组,安排专人全程参与目录调整

工作,并接受社会各界的投诉举报。二是完善内控机制。明确工作岗位和人员责任,完善信息保密、利益回避、责任追究等制度措施,确保目录调整工作公正、安全、有序。三是强化专家监督。建立专家负责、利益回避、责任追究等制度,所有评审、遴选工作全程留痕,确保专家独立、公正提出评审意见。四是所有工作人员和专家都签订保密和廉政协议,专家还要签署无利益冲突声明。

对于社会上个别组织或个人自称有“路子”能够让某个药“包进目录”的行为,国家医保局郑重声明:任何声称能“包进”、“帮助进入”的说法和宣传,都是虚假的,请广大公众和企业保持警惕。遇有相关情况,请及时向我局或公安机关反映。我们的联系地址是北京市西城区月坛北小街2号-9国家医疗保障局医药服务管理司,邮编是100830,电子邮箱是gjypmltz2019@nhsa.gov.cn。

(摘自国家医疗保障局网站)



(上接第39页)

Soliris 新增约7亿美元的销售额。

除了不断扩大Soliris适应症之外,Alexion 公司也正在开发升级版产品 Ultomiris,该药已于2018年12月获得美国FDA批准PNH适应症。Ultomiris是首种也是唯一一种每8周给药一次的长效C5补体抑制剂,在临床研究中,Ultomiris每2个月(8周)输注一次与Soliris每2周输注一次在全部11个终点方面均达到了非劣效性。

业界预测,Ultomiris将成为PNH临床治疗的新标准。基于强劲的临床数据和差异化特征,Ultomiris上市后将占据PNH市场绝大部分份额,包括PNH初治患者以及由

Soliris 转向 Ultomiris 治疗的经治PNH患者,这2个药物在2022年的合计销售额预计将达到50亿美元。

今年1月底,Ultomiris 一线治疗补体抑制剂初治 aHUS 患者的 III 期临床获得成功。Alexion 公司已计划在今年上半年向美国 FDA 提交新适应症申请。业界对 Ultomiris 的商业前景非常看好,医药市场调研机构 EvaluatePharma 此前预测,Ultomiris 在2024年的销售额将有望达到34.3亿美元,成为美国 FDA 在2018年批准的59个新药中最具商业潜力的产品。

(摘自新浪医药)

## 药物警戒

关于修订伤科接骨片、稳心制剂和  
牛黄解毒制剂说明书的公告

(2019年第15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伤科接骨片和牛黄解毒制剂(片剂、丸剂、胶囊剂、软胶囊剂)和稳心制剂(颗粒剂、胶囊剂、片剂)药品说明书[不良反应]、[禁忌]、[注意事项]等项进行修订,并对伤科接骨片和牛黄解毒制剂(片剂、丸剂、胶囊剂、软胶囊剂)增加[警示语]。

## 伤科接骨片说明书修订要求

## 一、增加[警示语]

1. 运动员慎用。
2. 本品含马钱子粉、朱砂,不可超剂量和长期服用。

## 二、在[不良反应]项下增加以下内容

消化系统:恶心、呕吐、厌食、腹痛、腹泻、肝生化指标异常等。

皮肤及其附件:皮疹、瘙痒、红斑疹、斑丘疹、荨麻疹等。

全身性损害:过敏反应、发热、乏力、寒战和个例过敏性休克等。

精神及神经系统:头晕、头痛、抽搐、失眠等;

呼吸系统:胸闷、憋气等;

其他:心悸、血压升高、潮红、血尿、月经过多、阴道出血、紫癜、关节痛、耳鸣等。

## 三、在[禁忌]项下增加以下内容

1. 孕妇、哺乳期妇女禁用。
2. 十岁以下儿童禁用。
3. 肝肾功能不全者禁用。
4. 对本品及所含成份过敏者禁用。

## 四、在[注意事项]项下增加以下内容

1. 脾胃虚弱、大便溏薄者慎用。
2. 本品含马钱子粉、朱砂,不可超剂量和长期服用。
3. 运动员慎用。
4. 骨折患者应先行复位固定后再用药物治疗,请辨证且不可长期服用。
5. 用药后如出现不良反应,应及时停药,去医院就诊。

## 五、在[儿童用药]项下增加以下内容

儿童用药尚无安全性研究资料。十岁以下儿童禁用。

## 六、在[药物相互作用]项下增加以下内容

本品不宜与含马钱子、朱砂等成份的其他药品同时服用。

## 稳心制剂说明书修订要求

## 一、在[不良反应]项下增加以下内容

上市后不良反应监测数据显示本品可见以下不良反应:

恶心、呕吐、腹部不适、腹胀、腹痛、腹泻、头晕、头痛、皮疹、瘙痒、胸闷等。

**二、在[禁忌]项下增加以下内容**

对本品及所含成份过敏者禁用。

**三、在[注意事项]项下增加以下内容**

1. 忌烟酒、浓茶。
2. 危重病人应采取综合治疗方法。
3. 本品含党参,不宜与藜芦同用。

**牛黄解毒制剂说明书修订要求**

**一、增加[警示语]**

本品含雄黄,不可超剂量或长期服用。

**二、[不良反应]项应包括**

上市后不良反应监测数据及文献报道显示本品可见以下不良反应:

消化系统:腹泻、腹痛、恶心、呕吐、口干、胃不适等;有肝生化指标异常、消化道出血的个案报告。

皮肤及其附件:皮疹、瘙痒、面部水肿等,有重症药疹的个案报告(如 Stevens-Johnson 综合征、大疱性表皮坏死松解型药疹)。过量或长期使用可能出现皮肤粗糙、增厚、色素沉着等砷中毒表现。

精神神经系统:头晕、头痛、嗜睡、失眠等。

免疫系统:过敏样反应、过敏性休克等。

心血管系统:心悸等。

呼吸系统:呼吸困难、胸闷等。

泌尿系统:有血尿、急性肾损伤等个案报告。

此外,有长期使用导致砷中毒的个案报告。

**三、在[禁忌]项下增加以下内容**

1. 孕妇、哺乳期妇女禁用。
2. 婴幼儿禁用。
3. 对本品及所含成份过敏者禁用。

**四、在[注意事项]项下增加以下内容**

1. 平素脾胃虚弱、大便溏薄者慎用。
2. 本品含雄黄,不可超剂量或长期服用。有连续用药半年以上出现砷中毒的报告。
3. 本品不宜与含雄黄的其他药品同时服用。

4. 严重肝损害患者慎用;急、慢性肾脏病患者慎用。

5. 儿童用药尚无安全性研究资料。婴幼儿禁用。

6. 用药后如出现不良反应,应及时停药,去医院就诊。

(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)

## 关于修订蟾酥注射液说明书的公告

(2019年第18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蟾酥注射液说明书[不良反应]、[禁忌]、[注意事项]等项进行修订,并增加[警示语]。

**蟾酥注射液说明书修订要求**

**一、增加[警示语]**

本品有严重过敏反应病例报告,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、在[不良反应]项下增加以下内容

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

2. 用药部位:疼痛、皮疹。

3. 心血管系统:心悸、心律失常等。

4. 其他:恶心、呕吐、寒战、发热等。

## 三、在[禁忌]项下增加以下内容

新生儿、婴幼儿禁用。

## 四、在[注意事项]项下增加以下内容

1. 本品有严重过敏反应病例报告,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。

3. 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. 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,应以适量稀释液对输液管道进行冲洗,避免螯酥注射液与其他药液在管道内混合的风险。

5. 用药前应仔细询问患者情况、用药史和过敏史。对老年人等特殊人群和初次使用本品的患者应慎重使用,加强临床用药监护。

6. 本品无儿童安全性、有效性研究证据,不建议儿童使用。

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,瓶身有漏气、裂纹等现象时,禁止使用。

(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)

# 关于修订通关藤注射液(消癌平注射液) 说明书的公告

(2019年第20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通关藤注射液(消癌平注射液)说明书[不良反应]、[禁忌]、[注意事项]等项进行修订,并增加[警示语]。

通关藤注射液(消癌平注射液)每支装20ml  
(静脉注射)说明书修订要求

## 一、增加[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、在[不良反应]项下增加以下内容**

过敏反应:全身皮肤潮红、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。

肌肉骨骼:游走性肌肉痛、关节疼痛等。

全身性反应:发热、寒战、疼痛、乏力等。

皮肤及附件:皮疹、瘙痒、多汗等。

消化系统:恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。

呼吸系统:呼吸困难、咳嗽等。

心血管系统:胸闷、心悸、血压升高或下降等。

神经系统:头晕、头痛等。

其他:注射部位疼痛、静脉炎等。

**三、在[禁忌]项下增加以下内容**

1. 孕妇禁用。

2. 对本品或含通关藤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、在[注意事项]项下增加以下内容**

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。

3. 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,不得使用静脉推注的方法给药。

4. 本品应单独使用,禁忌与其他药品混合配伍使用,谨慎联合用药。如确需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。输注本品

前后,应用适量稀释液对输液管道进行冲洗,避免输液前后两种药物在管道内混合,引起不良反应。

5. 用药前应仔细询问患者用药史和过敏史。对过敏体质、肝肾功能异常者等特殊人群应慎重使用,加强监测。

6. 本品在儿童中使用的安全性和有效性尚不明确,不建议使用。

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。

8. 本品保存不当可能影响药品质量。本品滴注前需新鲜配制。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。

**通关藤注射液(消癌平注射液)每支装2ml  
(肌肉注射)说明书修订要求**

**一、增加[警示语]**

本品有严重过敏反应报告,应在有抢救条件的医疗机构使用。

**二、在[不良反应]项下增加以下内容**

发热、寒战、游走性肌肉痛、关节疼痛、皮疹、多汗、乏力、呼吸困难等。

**三、在[禁忌]项下增加以下内容**

1. 孕妇禁用。

2. 对本品或含通关藤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、在[注意事项]项下增加以下内容**

1. 严格按照药品说明书规定的功能主治使用。

2. 严格掌握用法用量;按照药品说明书推荐剂量用药;不得使用静脉滴注或静脉

推注的方法给药。

3. 用药前应仔细询问患者用药史和过敏史。对过敏体质、肝肾功能异常者等特殊人群应慎重使用,加强监测。

4. 本品在儿童中使用的安全性和有效性尚不明确,不建议使用。

5. 加强用药监护。用药过程中,应密切观察用药反应,发现异常,立即停药,采用

积极救治措施。

6. 本品保存不当可能影响药品质量。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。

(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)

## 英国警示卡比马唑引发先天性畸形风险和急性胰腺炎风险

2019年2月18日,英国药品和健康产品管理局(MHRA)发布信息,警示与使用卡比马唑相关的先天性畸形风险,并提醒育龄患者严格避孕;同时警示患者如果在使用卡比马唑治疗期间发生急性胰腺炎,应立即永久停止该药的治疗。

卡比马唑用于治疗甲状腺功能亢进,包括甲状腺切除术的准备和放射性碘治疗前后的辅助治疗。在英国,通过英国国家医疗服务体系的全科医生开具的卡比马唑处方量每月约有4.5~5万个。卡比马唑是一种前药,能迅速代谢为活性代谢物甲硫咪唑,甲硫咪唑通过阻止甲状腺激素产生而发挥抗甲状腺作用。甲硫咪唑未在英国上市。

### 先天性畸形风险

孕妇采用适当的甲状腺功能亢进治疗可以预防严重的母婴并发症。卡比马唑可以透过胎盘屏障,对胎儿造成伤害。欧盟对流行病学研究和病例报告的审查得出结论,有证据表明卡比马唑与先天性畸形的风险增加有关,尤其是在妊娠头三个月和高剂量用药

时(每天服用卡比咪唑15毫克及以上)。报告的畸形包括先天性皮肤发育不全(部分皮肤缺失,通常局限于头部)、颅面畸形(后鼻孔闭锁、面部畸形)、腹壁和胃肠道缺陷(脐疝、食道闭锁、脐肠系膜导管异常)和室间隔缺损。

MHRA建议,育龄妇女在使用卡比马唑治疗期间应使用有效的避孕方法。药品说明书要求患者在认为自己可能怀孕或计划怀孕时,立即通知医生。怀孕期间卡比马唑只能在临床上有指征的情况下使用,患者必须经过严格的获益和风险评估,并且只能在最低有效剂量下使用,无需额外服用甲状腺激素。卡比马唑在以下情况下可以在孕期使用:在怀孕前不能对潜在疾病进行针对性治疗(如甲状腺切除术或放射性碘治疗),以及怀孕期间新发疾病或疾病复发的情况。如果怀孕期间使用卡比马唑,建议密切监测产妇、胎儿和新生儿。

### 急性胰腺炎风险

欧盟的一项评估发现与使用含卡比马唑和甲硫咪唑产品相关的急性胰腺炎的上

市后报告。在英国,55年来没有收到与卡比马唑治疗相关的急性胰腺炎黄卡报告,但是在其他国家收到了少量报告。虽然目前对急性胰腺炎的发病机制并不十分了解,但患者再次暴露于卡比马唑后会导致急性胰腺炎复发,且发病时间缩短,表明了该药导致急性胰腺炎可能是一种免疫机制。

MHRA 建议,患者治疗期间发生急性胰

腺炎必须立即停用卡比马唑,并在评估患者获益和风险的基础上选择替代疗法。对于以前使用过卡比马唑或甲硫咪唑并发生急性胰腺炎的患者,必须避免再次暴露于卡比马唑,因为再次使用该药可能导致危及生命的急性胰腺炎复发,且发病时间缩短。含有卡比马唑的产品信息正在更新,以包括急性胰腺炎的风险。

(转摘自英国MHRA网站)

## 美国警告非布司他引发心血管和全因死亡风险

2019年2月21日,美国食品药品监督管理局(FDA)发布信息,警告抗痛风药非布司他可能增加患者死亡的风险,并要求限制非布司他的使用。

FDA得出结论认为,与另一种痛风药别嘌醇相比,使用非布司他会增加死亡风险。这一结论是基于FDA对一项安全性临床试验结果的深入评估,该试验发现使用非布司他与心脏相关死亡以及全因死亡的风险增加有关。FDA已于2017年11月发布了安全性警示信息,此次是对该信息的更新。FDA正在更新药品说明书信息,要求增加黑框警告和新的患者用药指南;同时FDA还将限制非布司他的使用,即仅用于使用别嘌醇治疗无效或发生严重不良反应的患者。

FDA于2009年批准非布司他(商品名Uloric)用于成人痛风的治疗。痛风的发生是体内尿酸积聚,并导致一个或多个关节出现急性红肿和疼痛。非布司他通过降低血液中的尿酸水平而发挥作用。痛风是一种慢性疾病,在美国约有830万成年人受到该疾病影响。治疗痛风的药物数量有限,对这种疾病的治疗需求尚未满足。

在2009年批准非布司他上市时,FDA就要求在处方信息中包括了一个关于非布司他治疗患者可能发生心血管事件的警告和注意事项,并要求制造商武田制药公司进行一项大规模的上市后安全性临床试验。非布司他和别嘌醇在痛风和心血管疾病患者中的心血管安全性试验(CARES)是一项多中心、随机、双盲且以心血管事件为终点的试验,在6190名使用非布司他或别嘌醇治疗的痛风患者中进行。该临床试验在美国、加拿大和墨西哥开展,于2010年4月开始,2017年7月结束。主要终点是心血管不良事件(MACE)的复合终点:心血管死亡、非致命性心肌梗死、非致命性卒中和不稳定心绞痛伴紧急血运重建。次要终点包括MACE复合终点中的单因素心血管不良事件死亡和全因死亡。研究设计为非劣效性试验,非劣效性界值为1.3。结果表明,尽管研究符合预先规定的非劣效性界值,但心血管死亡显著增加(见下表)。此外,总体死亡率显著增加,主要是受心血管死亡率增加的影响。

FDA提醒患者,如果有心脏病或中风病

N(%)	非布司他(N=3,098)	别嘌醇(N=3,092)	HR(95% CI)
复合终点	335(10.8)	321(10.4)	1.03(0.89, 1.21)
心血管死亡	134(4.3)	100(3.2)	1.34(1.03, 1.73)
非致命性心肌梗死	111(3.6)	118(3.8)	0.93(0.72, 1.21)
非致命性卒中	71(2.3)	70(2.3)	1.01(0.73, 1.41)
不稳定心绞痛伴紧急血运重建	49(1.6)	56(1.8)	0.86(0.59, 1.26)
	其他终点		
全因死亡	243(7.8)	199(6.4)	1.22(1.01, 1.47)

史,应告知医生权衡使用非布司他获益与风险。在服用非布司他期间出现胸痛、呼吸急促、心跳过快或不规则、身体一侧麻木或虚弱、头晕、说话困难、突发性剧烈头痛等症状,应立即就医。未咨询医生前不要擅自停

药,以免痛风症状恶化。FDA提醒医务人员,非布司他仅用于别嘌醇治疗失败或不耐受的患者,应告知患者注意其心血管风险,出现上述症状立即就医。

(转摘自美国FDA网站)

## 欧盟和美国不建议软组织肉瘤新患者 启用奥拉单抗治疗

2019年1月23日和24日,欧洲药品管理局(EMA)和美国食品药品监督管理局(FDA)网站先后发布信息,不建议软组织肉瘤(STS)新患者启用奥拉单抗(Olaratumab,商品名Lartruvo)治疗。

EMA和FDA网站信息指出,Ⅲ期临床试验(ANNOUNCE研究)的初步结果显示,奥拉单抗不能有效延长STS患者的总生存期(OS),奥拉单抗的临床获益未得到确证,因此不建议新患者启用奥拉单抗治疗。对于目前正在使用奥拉单抗的患者,EMA建议如果患者从当前治疗中有所获益,医生可以考虑继续现有治疗;美国FDA则建议患者就是否继续使用奥拉单抗咨询医生。

2016年10月19日,美国FDA通过加速审评,批准奥拉单抗与多柔比星联合用于不能通过放射治疗和手术治愈、但组织学分型适宜使用蒽环类药物STS。同年11月9日,EMA有条件批准奥拉单抗与多柔比星联合

用于不能手术切除和放射治疗、既往未接受过多柔比星治疗的晚期STS。上述审评结论的主要支持性证据是一项纳入133名患者的随机、阳性对照Ⅱ期临床试验。在这项试验中,奥拉单抗与多柔比星联合用药组的中位OS为26.5个月(95% CI: 20.9, 31.7),多柔比星单独用药组的中位OS为14.7个月(95% CI: 9.2, 17.1),组间差异有统计学显著性。Ⅱ期临床试验样本量有限,美国FDA和欧盟EMA均要求企业开展更大规模的随机对照临床试验,以确证和进一步澄清奥拉单抗与多柔比星联合疗法对STS的临床获益。

ANNOUNCE研究是奥拉单抗生产企业(美国礼来)为进一步确证该药品的有效性和安全性而开展的Ⅲ期临床试验。该项研究已于近期完成,生产企业尚未披露全部结果。根据目前公布的初步数据,ANNOUNCE研究在总研究人群(HR: 1.05;奥拉单抗+多柔比星组中位OS 20.4个月、安慰剂+多柔比

星组中位 OS 19.7 个月)和平滑肌肉瘤亚组 (HR:0.95; 奥拉单抗+多柔比星组中位 OS 21.6 个月、安慰剂+多柔比星组中位 OS 21.9 个月)中均未达到 OS 的主要终点。此外,在总研究人群中,奥拉单抗与多柔比星联合用药组未显示出无进展生存期(PFS)的获益 (HR:1.23; 奥拉单抗+多柔比星组中位 PFS 5.4 个月,安慰剂+多柔比星组中位 PFS 6.8 个月),PFS 是 ANNOUNCE 研究的次要终点之一。

EMA 指出,ANNOUNCE 研究没有发现新的奥拉单抗安全性问题,两组的安全性可

比。美国 FDA 信息显示,II 期临床试验期间发现的最常见( $\geq 20\%$ )的不良反应包括:恶心、疲劳、中性粒细胞减少、肌肉骨骼疼痛、粘膜炎、脱发、呕吐、腹泻、食欲减退、腹痛、神经病变以及头痛,13%接受奥拉单抗治疗的患者出现了输液相关反应。

欧盟范围内约有 1000 余名患者正在接受奥拉单抗治疗,EMA 将向可能处方奥拉单抗的医务人员发送信函,告知当前研究结果和治疗建议。美国 FDA 正在评估数据,并与生产企业共同研究适宜的后续措施。

(转摘自欧盟 EMA 网站、美国 FDA 网站)

## 日本警示冻干水痘减毒活疫苗的无菌性脑膜炎风险

日本厚生劳动省(MHLW)药品和医疗器械管理局(PMDA)宣布修改冻干水痘减毒活疫苗的说明书,在不良反应项下增加无菌性脑膜炎。

冻干水痘减毒活疫苗(商品名 Biken)用于预防 50 岁及以上者的水痘和带状疱疹感染。

日本在前 3 个财政年度中共收到 2 例冻干水痘减毒活疫苗接种者中的无菌性脑膜

炎病例,其中 1 例无法排除与疫苗的因果关联性。

MHLW/PMDA 认为基于对现有可获得信息的调查结果,冻干水痘减毒活疫苗的产品说明书有必要进行修改,将无菌性脑膜炎列入不良反应项下的临床重要不良反应。

(转摘自世界卫生组织 Pharmaceuticals Newsletter)

## 加拿大警示去铁酮对儿童大脑和神经系统失调具有潜在风险

2019 年 2 月 25 日,加拿大卫生部发布信息,警示儿童使用去铁酮存在潜在的大脑和神经系统失调风险。

去铁酮(商品名:奥贝安可)在加拿大批准用于去除机体内多余铁离子的处方药,这些铁离子是治疗地中海贫血综合症(一种造血系统的遗传学疾病)时由血液进入机体中

的。去铁酮推荐用于其他去除铁离子治疗效果不充分时。去铁酮 2016 年 7 月在加拿大上市,仅可通过名为 Ferriprox Assist 的限制分发项目获得。

加拿大卫生部评估了儿童使用推荐剂量去铁酮的大脑和神经系统失调(如行走困

(下转第 5 页)

## 新药快讯

### 华海依非韦伦片正式进入上市药目录集

4月26日,华海药业发布公告称,该公司生产的依非韦伦片通过了仿制药一致性评价,正式进入中国上市药品目录集。

依非韦伦片是由默克研发的,与其他抗病毒药物联合,适用于成人、青少年及儿童HIV-1感染的治疗。依非韦伦片最早是于1999年5月份在欧盟上市,在中国上市的年份是2005年。

2013年默克将依非韦伦片(商品名:施多宁STOCRIN)转让给华海药业,2016年5月华海药业开始启动依非韦伦片的一致性评价工作,并在2016年12月由浙江省医药行业协会向仿制药一致性评价办公室提交参比制剂推荐申请,于2018年12月29日获得国家药监局审核通过。

在华海药业发布的公告中显示,2018年12月29日,国家药监局发布《仿制药参比制剂目录(第十九批)的通告(2018年第135号)》,华海药业生产的依非韦伦片(规格:50mg,200mg,600mg)因与“原研技术转移”列入其中,近日依非韦伦片正式进入中国上市药品目录集,标志着依非韦伦片通过了仿制药一致性评价。根据国家药监局的数据

显示,国内依非韦伦片目前一共有6个批文,除了华海药业外,上海迪赛诺生物医药有限公司也在其中。

据统计,截止到9月份,华海药业依非韦伦片2018年的销售收入约为10221.08万元,浙江华海药业股份有限公司、上海迪赛诺生物医药有限公司为主要生产厂家。依非韦伦片属于国家定点定量采购品种,相关数据库尚未查询到该产品可靠的国内市场销售数据。截至目前,公司依非韦伦片项目国内研发申报费用约1092万元。

华海药业表示,根据国家相关政策,通过一致性评价的药品品种,在医保支付方面予以适当支持,医疗机构应优先采购并在临床中优先选用。同品种药品通过一致性评价的生产企业达到3家以上的,在药品集中采购等方面不再选用未通过一致性评价的品种。因此公司依非韦伦片通过一致性评价,能提高产品的市场竞争力,对扩大产品的市场有帮助,同时为公司后续产品开展仿制药一致性评价工作积累了宝贵的经验,对公司的经营业绩产生积极的影响。

(摘自新浪医药新闻)

### 豪森奥美替尼提交上市申请

4月18日,CDE公开信息显示,江苏豪森研发的1类新药“奥美替尼”上市申请已经获得CDE承办,受理号为CXHS1900011。

本次申报上市的甲磺酸奥美替尼(研发代号:HS-10296),是第三代EGFR-TKI,主要针对EGFR T790M耐药突变,用于治疗局部

晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者。

GFR-TKI就是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,是治疗NSCLC最常用的靶向药物,目前已经研发至第三代。第三代EGFR-TKIs可用于一、二代TKIs耐药的EGFR T790M突变NSCLC的治疗,能给晚期肺癌患者带来更多的生存获益。

### EGFR-TKI靶点是什么

EGFR-TKI的靶点是肿瘤细胞上发生突变的EGFR。

EGFR即表皮生长因子受体,是一种跨膜糖蛋白,属于受体型酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)。EGFR内源性酪氨酸蛋白激酶的活化引起下游一系列细胞信号传导分子的级联激活,从而激活多条信号传导通路,诱导上皮细胞的正常分裂。

EGFR的高比例表达或异常表达,与肿瘤的发生、发展密切相关。有研究显示,51.4%的亚裔晚期肺腺癌患者伴有EGFR敏感突变,在不吸烟腺癌患者中更是高达60%。

抑制异常表达的EGFR,可有效控制一些非小细胞肺癌患者的病情发展。为此,

一、二代EGFR-TKIs应运而生。但几乎所有患者在接受一、二代EGFR-TKIs治疗有效之后一段时间都会产生获得性耐药。

### EGFR-TKI获得性耐药

EGFR突变最常见的突变类型是19外显子缺失突变(19del)和21外显子L858R点突变,占有EGFR突变人群的90%,一代TKIs的主要靶点也是针对这种突变。获得性耐药的主要原因是发生了一种新的突变——T790M突变。

这种突变发生在EGFR20外显子第790位点上,导致合成EGFR的苏氨酸被蛋氨酸取代,从而改变了EGFR的空间结构,导致一、二代EGFR-TKI不能有效阻断信号通路而产生耐药。第三代EGFR-TKIs对应新的结合位点,用于一、二代TKIs耐药EGFR T790M突变NSCLC的治疗,给晚期肺癌患者带来更多的生存获益。

### 已上市的EGFR靶向药

目前国内外上市的EGFR靶向药物有以下几种:

靶点	靶向药物	国内上市情况	研发公司	商品名
EGFR	Erlotinib(厄洛替尼)	是	罗氏	特罗凯 Tarceva
EGFR	Gefitinib(吉非替尼)	是	阿斯利康	易瑞沙 IRESSA
EGFR	Necitumumab(Portrazza)	否	礼来	
EGFR	Osimertinib(奥希替尼)	是	阿斯利康	泰瑞 TAGRISSO
EGFR	Icotinib(埃克替尼)	是	贝达药业	凯美纳
EGFR/HER2	Dacomitinib(达克替尼)	否	辉瑞	
EGFR/HER2	Afatinib(阿法替尼)	是	勃林格殷格翰	吉泰瑞 GIOTRIF

### 第一代EGFR-TKI

吉非替尼(gefitinib)也称易瑞沙,属于可逆性EGFR-TKI,是第一个被FDA批准用于治疗晚期NSCLC的EGFR-TKI。2009年

被批准用于具有EGFR活化突变的NSCLC患者的一线治疗。与传统化疗相比,能够显著提高NSCLC患者的无进展生存期。

厄洛替尼(erlotinib)也称特罗凯,与吉非替尼结构相类似。在无进展生存期方面,

厄洛替尼治疗组相对于传统化学治疗组均具有明显优势。

埃克替尼(icotinib)是我国自主研发的一种EGFR-TKI药物,研究证明埃克替尼治疗组的中位PFS并不差于吉非替尼治疗组。

### 第二代EGFR-TKI

阿法替尼(afatinib)是口服不可逆EGFR-TKI药物,2013年被FDA批准用于具有EGFR突变的NSCLC患者的一线治疗。与化疗相比,阿法替尼治疗组的PFS显著优越于化学治疗组,治疗反应率高达56%。

达克替尼(dacomitinib)是在模拟吉非替尼结构的基础上加入了迈克尔受体。对于具有EGFR L585R/T790M双突变的非吸烟NSCLC患者而言,4个月的PFS率高达96%,1年的PFS率达到77%,中位PFS为17

个月,而且74%的患者经过埃克替尼治疗后达到了部分缓解水平。

### 第三代EGFR-TKI

第三代EGFR-TKI为不可逆的选择性EGFR-TKI药物,主要药物有奥希替尼osimertinib(AZD9291)、olmutinib(HM61713)以及在临床阶段的EGF816、ASP8273等。

### 国产第三代EGFR-TKI

目前,国产第三代EGFR-TKI的研发企业中,浙江艾森药业领先,其申报的1类新药于2018年6月14日报上市,并于2018年8月17日纳入优先审评,目前CDE已经发送通知;江苏豪森为国产第二家报产的企业,有望纳入优先审批。

(摘自新浪医药新闻)

## 百洋仿制药奈达销往美国

3月18日,青岛百洋制药有限公司宣布,渗透泵型二甲双胍缓释片(奈达R)正式向美国发货。这意味着中国制药企业已凭借渗透泵这一高端制剂技术走向国际市场。

“中国药物制剂技术走向国际很难,奈达在美国上市,其技术突破为中国高端仿制药的发展起到了示范作用,有助于推动中国医药行业健康发展。”青岛市即墨区副区长李黎表示。

目前,糖尿病在全球范围内呈高发态势,美国亦是糖尿病的重灾区。为有效控制血糖水平,多个指南推荐二甲双胍作为2型糖尿病的一线治疗药物。就二甲双胍剂型而言,缓控释剂型由于在疗效、安全性等方面更具优势,在美国市场占据高达94%的份额。在美

国二甲双胍TOP10品牌中,渗透泵制剂仅有3个,占美国市场30%的份额。此外,美国二甲双胍缓控释片原研产品零售价格较高。

作为一款高端仿制药,奈达采用了渗透泵控释技术,使得药物在人体内匀速释放,血药浓度更平稳,在降低胃肠道刺激及毒副作用的同时,也减少了糖尿病患者的服药次数,患者只需每天服用一次,就能维持血糖平稳。同时,奈达在活性成分、给药途径、剂型剂量、使用条件和生物等效性上都和原研药一致。

然而,因国产仿制药质量标准不一,制约了其走出国门。“身为制药企业,我们有责任改变这一现状,而解决的根本之策在于技术创新,这也是企业的核心使命,但自主创

新之路并不平坦。渗透泵控释技术的口服制剂有一定技术壁垒,对于制剂工艺、制剂设备、质量控制和操作人员的要求较高,尤其是工业化大规模生产中,保证批内和批间的一致性有一定难度,生产成本也大,过去仅有极少数制药企业能够掌握这一制剂技术。而且,美国作为国际高端制剂的最大市场很难突破,百洋制药历经两年专利诉讼,最终实现了突破。如今,随着首批奈达产品向美国发货,中国药品也将站上国际舞台,未来还将发往欧洲、日本、韩国等国家和地区,用切实可靠的质量接受市场的检验。”百洋医药集团董事长付钢表示。

近年来,为了确保仿制药在质量和疗效上真正达到与原研药一致,我国正在加快推进仿制药质量和疗效一致性评价工作。政策层面,有关部门先后印发《关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告》《关于加快落实仿制药供应保障及使用政策工作方案》等文件,激发中国制药企业的创新活力。

“为培育壮大医药产业,更好地满足群众多样化、个性化的消费需求,即墨区委区政府聚焦药物研发、销售集群化发展,不断加大扶

持力度,强化医药产业项目服务。”李黎说。

付钢表示,奈达重大创新成果的实现,是各级政府部门支持和多方因素协同的结果。百洋医药集团一定会在新旧动能转换的浪潮中,研发出更多的新技术、新产品。

据百洋制药有限公司董事长朱晓卫介绍,目前除奈达以外,百洋制药还有10多个在研产品。“作为百洋医药集团金融服务生态圈孵化的创新企业,未来我们还将致力于加速驱动中国药物制剂技术国际化,以技术和质量为驱动,围绕技术、人才发力,在高端仿制药制剂上取得突破,把品质卓越、疗效确切、安全可靠、质优价廉的好药提供给全球的患者。”朱晓卫说。

在政策红利下,百洋制药已在仿制药创新研发之路上迈出了重要一步。作为承担国家“十三五”重大课题的制药企业之一,百洋制药一直聚焦于高端仿制药的研发。目前,公司口服固体高端制剂国际化研究产品已入选5个。除了此次在美国上市的奈达以外,还包括盐酸度洛西汀肠溶胶囊、格列吡嗪控释片、硝苯地平控释片及卡马西平控释片。

(摘自中国医药信息网)

## 豪森 DPP-4 抑制剂维格列汀获批上市

3月25日,江苏豪森的首仿药「维格列汀片」获批上市,受理号为CYHS1790009,批准文号为国药准字H20193060。

### 第二个国产 DPP-4 抑制剂药物

DPP-4,即二肽基肽酶4抑制剂,可竞争性结合其活性部位,选择性抑制 DPP-4 酶,减少 GLP-1 的降解。

DPP-4 抑制剂是一类口服降糖药,作用

机制是通过抑制 DPP-4,阻断了 DPP-4 对 GLP-1 的降解,因此增加了体内内源性 GLP-1 水平和活性,从而促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,发挥降低空腹血糖、餐后血糖以及降低 HbA1c 的作用。

维格列汀片是由诺华研发的一种 DPP-4 抑制剂药物,是继江苏奥赛康沙格列汀之后第二个国产 DPP-4 抑制剂药物。

2011年8月,维格列汀在我国获批在二

甲双胍作为单药治疗血糖控制不佳时与二甲双胍联合使用,2015年4月29日国家食品药品监督管理局(CFDA)已正式批准维格列汀在中国T2DM患者中的单药适应证。

### 维格列汀市场竞争情况

目前,已上市的DPP-4抑制剂药物主要有以下几种:西格列汀(sitagliptin)(第一个上市的DPP-4抑制剂)、维格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)。其中,西格列汀占据样本医院市场份额最高。

Insight数据库显示,国产DDP-4抑制

剂药物研发竞争激烈,尤其是单药的研发,每个品种研发的企业均超过10家。但是,国产DDP-4抑制剂获批上市的目前只有豪森的「维格列汀片」和江苏奥赛康的「沙格列汀片」,而沙格列汀化合物专利2021年到期。

据浙商证券研究,维格列汀在2017年样本医院销售额达到2400万元。

中国专利局显示,维格列汀化合物专利(CN1329593A)将于2019年12月9日到期,随着化合物专利的到期,豪森首仿药维格列汀将会以低于原研的价格为2型糖尿病患者带来新的用药选择。

(摘自新浪医药)

## 罗氏抗癌药Kadcyla在国内上市

3月27日,罗氏靶向抗癌药Kadcyla(trastuzumab emtansine,恩美曲妥珠单抗)在中国的上市申请获得CDE承办,受理号为JXSS1900013。

Kadcyla是一种HER2靶向疗法,于2013年获批上市,是首个也是唯一一个获批作为单一制剂用于治疗既往已接受赫赛汀和紫杉烷化疗(单独或联合治疗)的HER2阳性转移性乳腺癌患者的抗体药物偶联物(ADC)。该药由曲妥珠单抗(trastuzumab,赫赛汀活性药物成分)与ImmunoGen公司细胞毒制剂DM1通过一种稳定的链接子二联而成,将DM1递送至HER2阳性乳腺癌细胞。

### 开发难度大,ADC研究不明朗

抗体偶联药物(Antibody-drug conjugates,ADC)是通过一个化学链接将具有生物活性的小分子药物连接到单抗上,单抗作为载体将小分子药物靶向运输到目标细胞中。

虽然ADC的发现将抗体的特异性和小分子的高杀伤性结合在一起,旨在摆脱高杀伤力小分子药物严重的副作用,但是由于ADC药物结构复杂,且不同ADC药物设计之间存在较大差异,即使同一靶点的不同药物,由于识别位点、连接位点、连接子及所连接小分子的不同,其毒性的差异显而易见。

2000年,全球首个抗体偶联药物Mylotarg被FDA批准用于治疗急性粒细胞白血病,该药由辉瑞开发。但由于偶联技术、靶向性、有效性等受限,完整的抗体偶联药物在血液不稳定,导致致死性毒性的产生,被迫于2010年撤市。

Mylotarg的撤市为本就不明朗的ADC药物研究更蒙上了一层阴影。不过,Mylo-targ撤市期间,又有3款ADC药物先后获得FDA批准上市:

2011年,武田/Seattle Genetics联合开发的Adcetris(brentuximab vedotin)获得

FDA 批准用于治疗霍奇金淋巴瘤；

2013 年，罗氏的 Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine) 获得 FDA 批准用于治疗 HER2 + 乳腺癌；

2017 年 8 月，惠氏/辉瑞的 Besponsa (inotuzumab ozogamicin) 获得 FDA 批准用于单药治疗复发或难治性的 CD22 + 成人 B 细胞前驱急性淋巴细胞白血病。

2017 年 9 月，Mylotarg 再度获得 FDA 批准用于治疗新确诊的 CD33 + 成人急性髓性白血病，以及对初始治疗无应答的 2 岁以上儿童的难治性 CD33 + 成人急性髓性白血病。Mylotarg 重获新生也让目前市场上的 ADC 药物达到了 4 个，辉瑞也是同时拥有 2 款 ADC 药物的企业。

自 2000 年首个 ADC 药物上市至今，仅有 4 款 ADC 药物上市，其开发难度可想而知，试验失败的消息更是时有传出。就在本月初，ImmunoGen 宣布其在研 ADC 新药 Mirvetuximab Soravtansin 治疗 III 期临床试验未能抵达主要终点。继 Eisai 和 Merck & Endocyte 后，Immunogen 不幸成为第三家在靶点叶酸受体  $\alpha$  上栽跟头的公司。

上药&复旦张江领衔国内 ADC 研究

目前国内在 ADC 药物的研究方面进展较快的企业是上海医药和复旦张江共同开发的注射用重组抗 HER2 人源化单克隆抗体-MCC-DM1 偶联剂(B003)。

B003 由上海医药全资子公司上海交联药物研发有限公司联合开发，于 2014 年 7 月启动立项，2017 年 4 月完成临床前研究，向国家药监局提交临床试验申请。2017 年 6 月 30 日，该药物临床试验申请获得国家药监局正式受理，并于 2018 年 4 月收到药物临床试验批件。

2019 年 3 月 21 日，上海医药首次公示恩美曲妥珠单抗(B003)临床试验方案，登记号 CTR20190405，该 I 期临床计划在 HER2 阳性的乳腺癌患者中展开。主要研究目的为评估 B003 在 HER2 阳性的转移或复发性乳腺癌患者中的剂量限制性毒性(DLT)和最大耐受剂量(MTD)；评估 B003 在 HER2 阳性的转移或复发性乳腺癌患者中的安全性和耐受性。次要研究目的为评估 B003 在 HER2 阳性的转移或复发性乳腺癌患者中的药代动力学特征，免疫原性，初步疗效，确定 B003 在后期研究中的推荐剂量。

(摘自新浪医药新闻)

## 夏尔公司单抗类药物在国内上市

新浪医药经国家药审中心(CDE)官网查询获悉，首个治疗遗传性血管性水肿(HAE)的单抗类药物——拉那芦人单抗注射液(lanadelumab, 美国商品名 Takhzyro)于 3 月 29 日申请在国内上市，受理号 JXSS1900011。

拉那芦人单抗注射液是目前唯一一种可特异性结合并抑制血浆激肽释放酶的单克隆抗体药物，其作为一种预防性治疗药物，已于

2018 年 8 月 23 日获得美国 FDA 批准用于 12 岁及以上 HAE 患者，预防血管性水肿发作。该药在 HAE 患者体内的半衰期为 14 天，通过皮下注射自我给药。在临床研究中，大多数患者可在 1 分钟或更短时间内完成注射。

HAE 是一种罕见、严重的常染色体显性遗传病，在全球范围内的发病率为 1/10000 至 1/50000。在临床上，HAE 患者会出现可

累及多个解剖学部位(包括胃肠道、面部组织、声带和喉头、口咽、泌尿生殖区域和/或双臂和双腿)的软组织水肿复发性急性发作。喉部发作可因窒息之风险而危及生命。目前尚无有效治疗手段。

2018年Takhzyro在美国获批,是基于4项临床研究的数据,其中包括一项关键性III期临床研究HELP,该研究是迄今为止在HAE领域开展的最大规模的预防性研究,共入组了125例年龄在12岁及以上的I/II型HAE患者。研究结果显示,与安慰剂相比,每2周一次、300mg剂量拉那芦人单抗治疗使HAE每月发作次数显著降低了87%;每4周一次、300mg剂量拉那芦人单抗质量使HAE每月发作次数显著降低了73%。

因此在用药方面,美国Takhzyro的推荐起始剂量为每2周300mg。每4周300mg剂量间隔也是有效的,如果患者病情良好控制(例如无发作)超过6个月,则可以考虑该剂量间隔。

据了解,此次申请上市的拉那芦人单抗注射液来自武田制药旗下罕见病药物制造商夏尔(Shire)公司,申报公司DyaxCorp。由Shire于2016年完成收购。Dyax公司的主要资产ecallantide(艾卡拉肽,美国商品名KALBITOR®)也是一款HAE治疗药物,该药于2009年首次在美国上市,2018年已纳入我国第一批临床急需境外新药名单,但目前尚未在我国申请上市。

(摘自新浪医药)

## 美国FDA批准新款缬沙坦仿制药上市

3月12日,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了一款缬沙坦的新型仿制药Di-ovan。据悉,该药物由印度制药公司Alkem Laboratories Limited生产。

缬沙坦是一种血管紧张素II受体阻滞剂(ARB),可治疗高血压和心力衰竭。由于2018年发现某些缬沙坦和其他ARB药物含有致癌物亚硝胺杂质,导致多次召回,并使公民用药安全受到威胁。因此,此次FDA优先考虑对该药物申请的审查,以帮助缓解近期美国民众对这种关键药物的需求发生短缺的状况。

“我们了解到进行中的药品召回是为了防止某些杂质危害服用缬沙坦患者的健康,但这也同时导致了重要药物发生短缺”,即将离任的FDA局长Scott Gottlieb医学博士表示,“因此,要解决这些问题的公共卫生后果,

在药品短缺方面,我们优先考虑对缬沙坦产品的仿制药申请进行审查。当面临药物短缺情况时,FDA采用了许多策略来帮助缓解其对患者的影响。作为该工作的一部分,我们将研究可以在哪些方面对短缺药物或类似产品的申请进行优先审查。希望今天批准这种新的仿制药有助于减少缬沙坦的短缺。”

自2018年夏天以来,FDA已经对药品杂质进行了一项重大调查,同时与多家公司合作,迅速采取行动,从美国市场上下架并清除任何含杂质的产品,并继续对其他ARB产品进行检测,以确保它们不含杂质。FDA科学家在了解这些杂质可能是在制造过程中形成的方式等方面取得了重大进展。为此,FDA正在与国际药品监管机构合作制定新的检测方法,同时与药物制造商合作,帮助促进制造工艺的转化,以确保ARB在制造过程中

不会产生高于检测水平的亚硝酸胺杂质。

FDA 表示,将继续调查含有亚硝酸胺杂质且不符合该机构质量标准的 ARB 药物,并继续更新 FDA 网站上关于召回的缬沙坦、氯沙坦和厄贝沙坦产品的清单。

对于此次新仿制药的批准,FDA 评估了

Alkem Laboratories 公司的制造工艺,确保其使用适当的测试方法来证明缬沙坦产品 Diovan 不含 NDMA 或 NDEA。FDA 评估确定,制造过程中没有已知的形成其他亚硝酸胺杂质的风险。

(摘自新浪医药)

## 美国 FDA 批准 Samsung Bioepis 公司生物仿制药 Eticovo 上市

4月28日,Samsung Bioepis 公司宣布,其开发的生物仿制药 Eticovo (etanercept-ykro, 依那西普) 获得美国 FDA 批准。

该药是安进和辉瑞品牌药 Enbrel (恩利,通用名: etanercept, 依那西普) 的生物仿制药,通过皮下注射给药,用于治疗多种自身免疫性疾病,包括: 类风湿性关节炎 (RA)、多关节幼年特发性关节炎 (JIA, 2岁及以上)、银屑病关节炎 (PsA)、强直性脊柱炎 (AS)、斑块型银屑病 (PsO, 4岁及以上)。

Eticovo 是美国 FDA 批准的第 19 个生物仿制药,也是第 2 个 Enbrel 生物仿制药。诺华旗下山德士生物仿制药 Erelzi (Etanercept-szss, 依那西普) 于 2016 年 8 月获得美国 FDA 批准,是该机构批准的首个 Enbrel 生物仿制药。

目前,Erelzi 尚未在美国市场销售,山德

士正与安进就何时可以在美国市场上市 Erelzi 进行法律诉讼。有分析师预测,该产品在美国上市时间可能在 2021~2029 年任何时间。但在欧洲市场,山德士和百健/Samsung Bioepis 都成功推出了其各自的 Enbrel 生物仿制药。

Enbrel (依那西普) 是安进的超级重磅 TNF 抑制剂,北美地区销售由辉瑞负责。近年来,受生物仿制药冲击,该药销售已连续第二年下跌,2018 年全球销售额为 71.26 亿美元,较 2017 年下降 9.63%。

依那西普的整个欧洲市场包括:安进的 Enbrel 占 55%,三星的 Benepali 占 38%,山德士的 Elerzi 占 7%。据 3 月份的报告称,Benepali 在英国、斯堪的纳维亚、德国的市场占有率分别为 72%、53% 和 45%。

(摘自生物谷)

## 美国 FDA 批准艾伯维银屑病新药 risankizumab 上市

4月23日,艾伯维宣布 FDA 批准其 IL-23 抑制剂 Skyrizi 用于治疗符合系统治疗或光疗指征的中重度斑块状银屑病患者。

银屑病俗称牛皮癣,是一种慢性炎症性

皮肤病,病程较长,易复发。由于免疫系统的过度激活和广泛的炎症而导致皮肤瘙痒、疼痛,对患者的身体健康和精神状况影响较大。IL-23 是一种参与炎症过程的细胞因

子,被认为与许多慢性免疫介导的疾病有关,包括牛皮癣。

Skyrizi 是艾伯维和勃林格殷格翰共同开发的一款 IL-23 抑制剂,可以通过与其 p19 亚基结合而选择性地阻断 IL-23。2019 年 3 月 27 日, Skyrizi 在日本首次获批上市用于治疗银屑病。除了治疗银屑病以外, Skyrizi 在治疗克罗恩病方面正处于 III 期临床阶段。

FDA 此次批准是基于代号为 ultIMMa-1 和 ultIMMa-2 的 III 期临床试验,结果显示:

在 ultIMMa-1 试验中,第 16 周时,达到 PASI 90 的 Skyrizi 治疗组和安慰剂组的患者比例分别为 75% 和 5%; 达到 PASI 100 的 Skyrizi 治疗组和安慰剂组的患者比例分别为 36% 和 0。第 52 周时,达到 PASI 90 和 PASI 100 的患者比例分别为 82% 和 56%。

在 ultIMMa-2 试验中,第 16 周时,达到 PASI 90 的 Skyrizi 治疗组和安慰剂组的患者比例分别为 75% 和 2%; 达到 PASI 100 的 Skyrizi 治疗组和安慰剂组的患者比例分别为 51% 和 2%。第 52 周时,达到 PASI 90 和 PASI 100 的患者比例分别 81% 和 60%。

综合分析,在接受 Skyrizi 治疗 16 周后,达到 PASI 90 和 PASI100 的患者中大部分能够维持症状缓解(分别为 88% 和 80%)。

AbbVie 副主席兼总裁 Michael Severino 表示:“Skyrizi 的批准是治疗中重度银屑病患者的一项重要进展, Skyrizi 延续了 AbbVie 在免疫学方面的传统,扩展了我们的产品组合,以帮助满足不断变化的银屑病疾病需求,体现了我们不断追求创新疗法,改善免疫疾病患者生活的宗旨。”

(摘自医药魔方)

## 美国 FDA 批准 Espero BioPharma 公司 罕见病新药 tecarfarin 孤儿药资格

Espero BioPharma 是一家专注于开发创新疗法用于满足血栓形成和心率控制领域医疗需求的生物制药公司。3 月 15 日,该公司宣布,美国食品和药物管理局(FDA)已授予 tecarfarin 预防同时患有终末期肾病(ESRD)和心房颤动(AFib)患者心源性系统性血栓栓塞的孤儿药资格。

孤儿药是指用于预防、治疗、诊断罕见病的药品,而罕见病是一类发病率极低的疾病的总称,又称“孤儿病”。在美国,罕见病是指患病人群少于 20 万的疾病类型。开发罕见病药物的制药公司将获得相关激励措施,包括各种临床开发激励措施,如临床试

验费用相关的税收抵免、FDA 用户费减免、临床试验设计中 FDA 的协助,以及药物获批上市后为期 7 年的市场独占期。

tecarfarin 是一种已进入 III 期临床阶段的维生素 K 拮抗剂,开发作为每日一次的口服抗凝剂,如华法林。tecarfarin 的设计采用了一种逆代谢药物设计过程,靶向一种不同于最常用抗凝剂的代谢通路。这使 tecarfarin 具有更好的安全性,并在保持或提高疗效的同时潜在地消除特定的副作用。

慢性肾脏病(CKD)或 AFib 的存在,会增加严重血栓栓塞不良临床结局的风险,如中风和死亡。抗血栓治疗通常被推荐用来降

低 AFib 患者的这种风险,但是对于同时患有 ESRD 和 AFib 的患者而言还没有批准的治疗方法。ESRD 和 AFib 患者通常被排除在临床试验之外,因为已批准的 AFib 疗法具有的代谢特征可能增加药物暴露,从而增加管理这些患者中存在的已知风险和挑战。

Espero Biopharma 公司董事长兼首席执

行官 Quang Pham 表示,“孤儿药资格强调了 tecarfarin 作为治疗 ESRD 和 AFib 患者的一种潜在新疗法的重要性,这 2 类患者的医疗需求一直未得到满足。我们很高兴此次资格认定将促进 tecarfarin 的临床开发,并有可能使我们更快地将这种研究性治疗带给患者。”

(摘自生物谷)

## 欧洲 EMA 批准赛诺菲公司 SGLT-1/2 双抑制剂上市

4 月 26 日,欧盟委员会批准赛诺菲/Lexicon 公司开发的 Zynquista (sotagliflozin) 上市,每日 1 次 200mg, 400mg 作为胰岛素的辅助疗法,用于单用最优剂量胰岛素控制血糖不佳的 1 型糖尿病患者 (BMI ≥ 27)。

一个月前的 3 月 26 日,EMA 刚刚批准了阿斯利康的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂 Forxiga (达格列净) 同样的适应症,是 EMA 首次批准一款口服药物作为胰岛素的辅助疗法用于 1 型糖尿病患者 (见: SGLT-2 抑制剂首次获批用于治疗 1 型糖尿病)。

SGLT 是在小肠黏膜和肾脏近曲小管中发现的转运基因家族,包括 SGLT-1 和 SGLT-2 两种亚型。SGLT-1 主要分布在小肠和肾脏近曲小管较远的 S3 段,少量表达于心脏和气管,主要参与葡萄糖在胃肠道的吸收; SGLT-2 主要分布在肾脏近曲小管 S1 段,主要参与葡萄糖在肾脏的重吸收。SGLT 抑制剂提供了一种完全不同于胰岛素依赖途径的降糖疗法, sotagliflozin 是 SGLT-1/2 的双重抑制剂,这种对葡萄糖吸收的双重抑制作用可以为 1 型糖尿病患者提供重要的治疗益处。

欧盟批准 sotagliflozin 主要基于 inTan-

dem 临床项目的证据。inTandem 项目包含 3 项 III 期临床试验,共入组了大约 3000 例血糖水平控制不佳的 1 型糖尿病患者。结果显示, sotagliflozin 200mg, 400mg 作为胰岛素的口服辅助疗法,在治疗 24 周后可使患者 HbA1c 水平、体重、收缩压较基线水平的改善程度与单用胰岛素治疗有明显改善,而且严重低血糖事件没有明显增高。

尽管 EMA 为 sotagliflozin 的上市放行,但是 FDA 却持有不同态度。3 月 23 日,赛诺菲/Lexicon 曾宣布 FDA 拒绝了 sotagliflozin 治疗成人 1 型糖尿病的上市申请,但未透露具体原因。今年 1 月的专家咨询委员会上, FDA 专家组以 8:8 的投票结果对 sotagliflozin 的获益-风险比表示犹疑,主要是 sotagliflozin 在代号为 inTandem 1 的 III 期临床试验中,作为胰岛素的辅助疗法治疗 52 周后,有 7.6% 的患者疑似或确认发生糖尿病酮症酸中毒 (DKA) 事件。

DKA 是糖尿病的急性并发症,也是内科常见急症之一。通常情况下,1 型糖尿病患者有发生 DKA 的倾向,风险比 2 型糖尿病患者风险更高。糖尿病学会以及多数临床专家认为, SGLT 抑制剂相关的 DKA 风险可以通过患者筛选、患者教育以及实时的酮酸

检测来管控。另外,与其他SGLT-2抑制剂类似,sotagliflozin在临床研究中也显示出了生殖系统感染增高的风险。

赛诺菲在2015年与Lexicon达成合作,以3亿美元首付款和14亿美元研发、注册、销售里程碑的代价获得sotagliflozin的开发

及商业权益。sotagliflozin还在开展针对2型糖尿病患者的临床研究,当前有11项临床研究正在进行,包括2项针对合并肾损伤的2型糖尿病患者的研究以及2项大型的心血管结局研究。

(摘自医药魔方)

## Tessa与默沙东合作开展细胞疗法+PD1治疗宫颈癌研究

新加坡生物医药公司Tessa于4月15日宣布与默沙东达成了一项合作协议,将通过一个附属机构来评估该公司的人乳头瘤病毒的病毒特异性T细胞(HPVST)疗法(项目代号:TT12)与Keytruda(pembrolizumab)联合治疗复发或转移性HPV16/18阳性宫颈癌的效果。

TT12是一种由HPVST组成的自体细胞治疗产品,可以靶向HPV16/18抗原并通过诱导TGF- $\beta$ 受体进行基因修饰,以克服抑制性的肿瘤微环境。TT12目前正在进行由美国贝勒医学院的研究者发起的I期临床试验,初步结果显示该产品与另一种PD-1药物联合使用,具有预期的疗效和出色的安全性(包括良好的耐受性和低毒性)。

根据协议,Tessa将进行该组合疗法的多中心I b/II期试验,以评估组合疗法的安全性和有效性。Tessa计划在美国,新加坡和韩国三地启动临床试验。

病毒特异性T细胞(VST)技术是Tessa的核心技术平台。该技术可以特异性识别肿瘤细胞表面的病毒抗原并与之结合,进而发挥诱导肿瘤细胞死亡的毒性作用。与普通CAR-T相比,VST对实体肿瘤有着显著的治疗效果,研究人员不需要提取T细胞并对其重新设计以追捕和杀死癌细胞,而是通过扩

增病毒特异性T细胞来靶向病毒相关的肿瘤。

关于此项合作,Tessa首席执行官兼联合创始人Andrew Khoo表示,“默沙东Keytruda与Tessa的VST细胞疗法进行联合,足以说明这种疗法的潜力。”

在Khoo看来,宫颈癌是妇女死亡的主要原因之一,尤其是转移性宫颈癌患者目前的预后和治疗选择较差。Tessa进一步开发这种新型治疗方法,旨在为宫颈癌患者提供更有效的治疗选择。

Tessa研发总裁Ivan D.Horak博士补充道:“Tessa的TT12的I期研究已经显示出令人鼓舞的结果,该试验支持该疗法在HPV阳性肿瘤患者继续开展有效性研究,以及与PD-1药物联合使用消除可能阻碍HPVST杀伤肿瘤活性的潜在免疫抑制作用。Tessa将这种疗法纳入I b/II期临床并将试验中心扩展到亚洲,反映了我们希望惠及全球更多癌症患者的愿景。我们坚信这种疗法可以改善HPV阳性晚期肿瘤患者的生存质量。”

根据世界卫生组织资料,宫颈癌是全球女性中第四大常见癌症,在欠发达地区是第二大常见癌症。宫颈癌是由某些类型的人乳头瘤病毒(HPV)感染引起的,其中两种HPV类型(16和18)占宫颈癌和癌前宫颈病变的70%。

已有研究报道了转移性宫颈癌患者的

预后不良。与局部宫颈癌91.5%的5年生存率相比,转移性宫颈癌目前的中位生存时间仅为8~13个月,5年生存率为16.5%。与早期宫颈癌和局部晚期宫颈癌且能够接受常

规治疗(包括手术,化学疗法或放射疗法)的患者相比,患有转移性宫颈癌的患者因其异质性而尚未有标准治疗方法。

(摘自医药魔方)

## 俄罗斯公共卫生部批准生物仿制药Soliris上市

4月13日,瑞士生物技术公司Selexis SA与俄罗斯生物制药公司Generium联合宣布,来自Selexis公司SURE技术平台生产的生物产品已获批在俄罗斯上市。最新批准的产品是单克隆抗体药物Soliris(eculizumab)的一种生物仿制药,用于治疗阵发性夜间血红蛋白尿症(PNH)和非典型溶血性尿毒症综合征(aHUS)。Generium是全球第一家开发和销售eculizumab生物仿制药的制药公司。

PNH是一种罕见的、危及生命的血液疾病,其特征是补体系统(机体先天免疫系统的一部分)破坏红细胞。在PNH患者中,eculizumab可减少红细胞的破坏以及输血需求。

aHUS是一种极为罕见的、危及生命的进行性疾病,常有遗传原因。在大多数情况下,该病是由补体系统的慢性、不受控制的激活引起的。其特点是在全身的小血管中形成血栓,可导致中风、心脏病发作、肾衰竭和死亡,eculizumab可显著改善aHUS患者的肾功能。

Selexis公司首席执行官Igor Fisch博士表示,“这种生物制品在俄罗斯的上市批准代表了Selexis公司的另一个重大里程碑。目前有超过115个临床项目使用了SURE技术平台,其中包括9个III期项目。Selexis产生的研究细胞库正在不断地应用于临床项目。此次eculizumab生物仿制药批准,也是基于SURE技术平台并获得监管批准的第5

个产品,这些产品验证了我们正在进行的科学创新。我们致力于通过更快、更安全和更具成本效益地开发复杂的蛋白质疗法来帮助我们的合作伙伴解决复杂和难治性疾病。”

Generium公司首席执行官Dmitriy Kudlay表示,“俄罗斯、美国和瑞士科学家的共同努力,使得在开发治疗PNH和aHUS等罕见疾病的高科技药物方面取得了重大进展,并将从俄罗斯当地生产中获得经济效益。我们相信与Selexis的合作可以提高产品的质量,很自豪能够在帮助俄罗斯临床界对抗罕见疾病方面迈出新的一步。”

Soliris由美国罕见病生物制药公司Alexion研制,该药是一种首创(first-in-class)的补体抑制剂,通过抑制补体级联反应终端部分的C5蛋白发挥作用。补体级联反应是免疫系统的一部分,其不受控激活在严重的罕见病和超级罕见病中发挥了重要作用,包括:PNH、aHUS、抗乙酰胆碱受体(AchR)抗体阳性的重症肌无力(MG)、视神经脊髓炎谱系障碍(NMOSD)等等。

Soliris于2007年首次上市,截至目前已获批3种超级罕见病:PNH、aHUS、抗AchR抗体阳性gMG。该药是全球最畅销的孤儿药之一,2018年销售额高达35.63亿美元。今年2月,Soliris治疗NMOSD适应症获美国FDA优先审查,如果获批,该适应症有望

(下转第19页)

## 名家专栏

## 芬兰全民医保对我国的启示

今年3月初,芬兰政府突然宣布集体辞职,对此部分媒体将此归结为实行社会主义医疗制度,认为全民医保制度导致“大锅饭”及平均主义,效率低下,直接造成资源浪费,给医疗社会福利制度带来极大负担,而芬兰政府的此次辞职也象征着全民医疗保险的破灭。

仔细分析可知,此届芬兰政府辞职根本的原因在于北欧国家的老龄化困境,而不是医疗福利与行政改革(SOTE)失败。尽管医改失败是本次政府辞职的导火索,但是芬兰的老龄化危机必将在未来很长时间严重制约经济发展。

## 福利下潜藏老龄化问题

芬兰总人口约为520万,其医疗体制在国际享有盛誉:2016年芬兰医保支出占GDP的9.5%,政府把医疗开支限制在每人3500美元左右,在欧洲排名第九位,不仅低于法国、德国等国,也低于瑞典、挪威和丹麦等北欧国家。2018年一项联合国报告显示,芬兰人的幸福水平全球最高。芬兰在发达国家中医疗开支相对医疗水平性价比极高,因此,芬兰的医疗体制及其社会福利保障制度受到了世界赞扬。

然而,在该医保体系下,芬兰亦潜藏着老龄化问题。芬兰生育率从上世纪初完成工业化以后就开始不断下滑,1969年降到2.0的自然更替极限后再没有恢复到2.0以

上。2018年最新的生育率是,每一对芬兰夫妇平均仅生育1.4个孩子。芬兰的生育率在全球仅高于日本,而且芬兰政府在接受移民问题上也远不如瑞典那么积极。在本国人口生育率长期低下、外来人口流入不足的双重打击下,全国人口自2016年出现下降。更为严重的是,芬兰如今平均寿命已经达到81岁,65岁以上人口占21.51%,预计到2030年,这个比例会达到26%,接近老龄化最严重国家日本的水平。

由此可见,随着年轻人群萎缩,芬兰老年人的养老和医疗负担会在未来进一步加重,建立了几十年的社会保险制度,极有可能在老龄化社会中全面崩溃。

## 福利体制改革阻力重重

据了解,芬兰总理西比莱的改革旨在不涉及延迟退休和增税的情况下解决芬兰人口老龄化问题。核心政策是成立地区性行政机关、整合地方医疗资源。具体来说,是重新规划现有的200个管理机构,统一由18个地区性机构管辖。此外,允许公共医疗体系向私人医疗机构开放,并在地方层面扩大私营保险公司的参与度,增加市场竞争性。计划到2029年,芬兰政府公共支出将累计从213亿欧元降至183亿欧元。这个计划反映了芬兰中央政府重组、精简医疗与福利服务系统,以及改组地区各级政府的决心。

然而,反对派纷纷指出政府的医疗福利改革方案承诺的公共开支节约只会停留在字面上,向私人机构开放医疗领域只是政府“卸包袱”的手段而已。当私人医疗机构把相对健康的老年人资源瓜分殆尽,政府依旧需要承担私人机构不愿意接收、或者无法负担私人照护老年人群体的兜底责任。另一方面,重新规划现有的管理计划从理论上可能能够提高效率,缩减成本,但是首都赫尔辛基附近郊区的居民担心管理机构权限上收之后会影响当地医疗机构的预算,因此地方议员倾向于否决此项法律。在各方压力下,荷兰政府辞职。

### 芬兰困境的启示

芬兰政府的老龄化困局发展到今天,已非朝夕之功。在整体社会生产力下行的情况下,经济保持平稳运行的难度增大。众所周知,市场经济运行存在内部的波动性和周期性,当经济下行,之前积累的矛盾很容易通过政治危机的形式爆发出来。而芬兰政府的危机也给我们带来一些启示。

启示一:经济下行背景下的医疗改革如何推行

以芬兰、瑞典、挪威和丹麦为代表的北欧国家长期在联合国发展指数上位居各国前列。这些国家不但具有极强的市场经济与工业化实力,在文化上也强调集体主义和衷共济的精神。这与这些国家的历史存在较大关系。北欧地处欧洲文明的边缘,冬季漫长,生存环境恶劣,这样的环境下个人必须依赖于集体才能够生存下去。工业革命以后,社会民主党长期奉行高税收、高福利、高工资的政策,执政党也愿意站在劳方立场扩大工人的权利,因此北欧的劳动者享受让其他国家居

民羡慕的休假、教育和养老失业补助等福利。

如果出现经济危机,社会福利制度是保证稳定,维持公民尊严的最后一层保障。欧洲国家出现经济危机时,由于较强的劳动者保护,年轻人往往面临最大的失业风险。高福利制度能够建立代际间的重新分配制度,许多老年人会用退休金接济他们的孩子。此外,完善的失业保险和再就业制度可以帮助失业者尽快获取新的劳动技能。健康权也是基本人权的观念日渐深入人心,平等医疗保障系统被众多决策者看作是社会基本公平正义的体现。如果贫者只能忍受病痛折磨,特权阶级和富人却可以享受最好的医疗服务,那么必定动摇人们对社会正义的信心,肯定有人会质问不合理的制度。

启示二:与传统的把医疗作为社会运行成本的观点不同,现代经济学普遍认为医疗福利在一定程度上可以促进经济增长

以芬兰为代表的医疗体系中政府公共开支占据了总体医疗开支的很大份额。医疗服务领域吸引了众多的就业人口,政府对医疗行业的补助能够稳定医务人员队伍,避免出现整体的行业危机。医生护士的培训时间很长,医疗队伍的稳定能够保证居民在需要的时候及时获得合适的医疗。

美国的医疗系统几乎处在北欧国家的对立面。奉行个人主义和小政府理念的国家中,私营领域才是医疗的主导者。而强调消费者权利的美国普通患者却遭遇了系统性的信息不透明。个人无法与保险集团、巨型药企和跨地区联合的医疗机构谈博弈,因此普通美国人只有把收入的相当一部分购买医疗保险才能够享受基本医疗服务。经济水平低下人群在等待医疗的过程中逐渐丧失了工作能力,具有一定经济实力的人群

也会因为担心失去健康保险而避免创业或者更换工作。这些都会损害经济的活力。

启示三:预算可问责制度是医疗筹资体系系统稳定的护身符

目前大部分的经济体都或多或少有一些债务危机,一旦政府出现债务危机,严酷的财政紧缩政策主张减少各种福利开支,促进经济恢复的背景下推出减税政策会让政府财政短期内进一步吃紧。医疗也是社会福利的重要组成部分,必定严重影响医疗服务的可及性和医疗质量。

公立医院系统的不断扩张,尽管客观上缓解了就医难的问题,也带来了巨额长期负债和诱导消费的新问题。这些医疗机构在经济不景气的时期会面临来自支付方和监管者更加严格的绩效考核。除非它们能够在多元的医疗筹资体系中找到新的财源,否则一大批医院需要为前期的扩张买单。

经济新常态需要更加提高资金使用管

理的科学性和规范性,这才是从源头上避免财政资金的重复投入和低效使用的根本办法。医疗卫生项目需要结合科学的预算绩效管理优化整合完善覆盖预算编制、执行全过程的绩效管理机制,将绩效评价结果与项目资金分配挂钩。这些来自监管的措施有助于形成透明的医疗消费预期和负责任的预算控制,保证医保的稳定运行。

### 结 语

芬兰的危机根源在于老龄化和经济活力衰退,除非采取大幅度削减福利、延迟退休等釜底抽薪的手段,否则指望零敲碎打的边缘机构改革或者不负责任的借贷恐怕难以解决问题。综上,芬兰全民医保对我国目前经济下行背景下医药改革如何推行,如何提高资金使用管理的科学性和规范性有一定的借鉴意义。

(整理自医药经济报周吉芳专栏)

(上接第 62 页)

(IBI-303)之后,公司第三个获得药监局受理的新药上市申请。

- A. 继达伯舒
- B. IBI-305
- C. 利那洛肽
- D. 贝伐珠单抗注射液

#### 多项选择题

8. 药品集中采购的具体措施有( )。

- A. 带量采购,以量换价
- B. 招采合一,保证使用
- C. 确保质量,保障供应
- D. 保证回款,降低交易成本

9. 旨在确保药师有能力提供 ACCP 实践标准中所涉及的 CMM 服务,以下哪些能力是临床药师需要具备的( )。

- A. 直接的患者治疗服务
- B. 扎实的药物治疗学知识
- C. 持续的专业培养
- D. 职业精神及沟通

10. 美国大型仿制企业的竞争策略有( )。

- A. 并购:存量竞争下的和纵连横之路
- B. 升级:开发高难度仿制药/创新药
- C. 创新
- D. 抢跑:挑战专利争取首仿

## 工业大麻行业发展观察

浙江省执业药师协会 敬言

### 1 工业大麻定义及主要用途

大麻,为桑科大麻属植物,是一年生雄雌异株的直立草本植物。全球大麻属植物主要有栽培大麻、印度大麻和野生大麻三种,但在长期的生物进化过程中又产生出了许多大麻变种和亚种。国际上按照致幻成分四氢大麻酚(THC)含量多少,将大麻分为药用型(THC>5g/kg)、中间型(3g/kg<THC<5g/kg)和纤维型(THC<3g/kg)三种。纤维型大麻又称工业大麻,属于低毒大麻,所含THC含量非常低,不具备毒品利用价值。

从上世纪90年代开始,以欧美为代表的发达国家和地区致力于开发和利用低毒工业大麻。我国也培育出了具有自主知识产权的低毒大麻品种“云麻1号”、“云麻6号”等,并在国家禁毒委、地方禁毒部门和合法大麻专营单位的统一监管下,在黑龙江、云南等省份进行种植、开发和利用。药店通常售卖的中药火麻仁,就是工业大麻干燥成熟的种子,其具有润肠通便之功效,是居家旅行的必备良药。

工业大麻目前应用领域主要集中在纤维产品与医疗用品。在细分领域中,工业大麻可用于日用品的化妆品和保健品;在材料方面,可用于纺织品、建筑材料、隔热/绝缘

材料、汽车/航天材料、医疗器械、护理用品、建筑材料、超细粉体、木质陶瓷、粘胶纤维、纤维增强复合材料;在能源方面,主要用于燃料、电池正负材料;此外,也可为癫痫、抑郁、帕金森症、癌症等多种疾病提供粗制药原料。

特别值得关注的是,大麻中含有的大麻二酚(CBD),对抑郁症、癫痫、帕金森病、皮肤病、精神疾病等多种疑难杂症具有良好的疗效。大麻产业“火”起来,其实是国际资本对CBD医疗价值的追捧。虽然大麻的部分市场应用成本较高,以目前的技术水平、消费能力还不足以完全释放大麻的优势,但是随着科技的进步,研究的深入,大麻的应用将不断得到拓展。

### 2 国际工业大麻发展布局概述

#### 2.1 发展现状

根据 Arcview Group 统计,2017年北美工业大麻销售额达92亿美元,在2018年达到100亿美元;2018年美国的工业大麻市场迎来持续的增长,预计2019年将增长38%,达到169亿美元,到2027年将超过470亿美元。

根据 Euromonitor International 统计,2018年世界大麻市场规模达到1500亿美元,其中合法化国家的大麻规模达到120亿美

元;预计到2025年世界范围内大麻规模将达到214亿美元,其中合法化国家的大麻市场规模将达到166亿美元,增速将达到43%。

从海外各国大麻合法化的进程来看,目前全球范围内有34个国家医用大麻已实现全面合法化。从美国来看,目前已实现33个州医用大麻合法化,10个州娱乐大麻合法化。2018年12月20日美国总统特朗普在2018年《农业法案》上签字,全美范围内工业大麻和大麻二酚均实现全面合法化。加拿大、韩国、泰国、澳大利亚等国家也对医用大麻合法化。从产业链布局角度来看,星座集团、摩森康胜、喜力、帝国烟草均从饮料及啤酒领域进行大麻添加等相应布局。

## 2.2 主要企业

### (1) 大麻饮料——Constellation Brands 星座集团

星座集团创立于1945年,最早经营散装葡萄酒与烈酒,随后开始投资葡萄酒业务,成为全球酒业巨头之一。如今,星座集团迫切希望在“大麻饮料”领域抢占先机,2017年11月星座集团宣布以约1.9亿美元收购加拿大大麻公司Canopy Growth的9.9%的股份。2018年8月15日,加拿大政府批准星座集团对CanopyGrowth的增资协议,投资40亿美元收购Canopy Growth公司38%的股份。此次协议签订之后,星座集团有望推出一种不含酒精的大麻饮料。

### (2) 大麻啤酒——Molson Coors Brewing 摩森康胜

Molson Coors公司已经与加拿大的数家大麻公司讨论投资入股,开发注入大麻的新型饮料,以期打破啤酒市场的销售跌势。在过去6个月,这间啤酒巨头已经和四家大麻公司商谈了入市的问题,包括Aphria

Inc.和Aurora Cannabis Inc。

两家大麻公司。最终,于2018年上Molson Coors决定与加拿大大麻生产商The Hydropothecary Corporation(HEXO)合作成立独立的创业公司,以便“在合法化后为加拿大市场开发非酒精大麻饮料。”

### (3) 大麻饮品——Heineken NV 喜力

1996年,加州成为美国第一个将大麻用于医疗用途合法化的州,2018年1月,加州再次率先将娱乐用大麻合法化。来自加州的全球四大啤酒品牌喜力(Heineken NV)自然不甘落后,旗下美国精酿啤酒公司Lagunitas在2018年推出一款含大麻元素的气泡水Hi-FiHops——这是首次有大啤酒商在含THC饮料领域中推出代表产品。Lagunitas表示:“这款新饮料气泡水Hi-FiHops是Lagunitas与加州大麻制造商旗下品牌absolutextract合作推出,是Lagunitas在大麻元素和精酿啤酒跨界领域创新的成功案例。这标志着一家大型啤酒厂商第一次成功且合法的在含THC的饮料领域获得授权。”

### (4) Imperial Brands 帝国烟草

全球第四大烟草制造商Imperial Brands帝国烟草在今年6月份发布的上半年报告中指出,预计今年全球烟草销量将下降3.5%。2018年7月帝国烟草宣布已与种子投资公司Casa Verde合作,投资英国医用大麻研究公司Oxford Cannabinoid Technologies。帝国烟草在一份声明中表示,“大麻素产品具有巨大的潜力,我们的投资使帝国烟草公司能够支持Oxford的重要研究,同时加深对医用大麻市场的了解”。

## 3 我国工业大麻发展布局概述

### 3.1 产业政策

目前云南省和黑龙江省是中国至今仅

有的两个出台地方性法规将工业大麻合法化的省份。2003年3月,云南省政府颁布施行《云南省工业大麻管理暂行规定》,自此开始云南省成为中国第一个允许合法种植、加工工业大麻的省份。云南省现行工业大麻的专门规定为2010年1月1日实施的《云南省工业大麻种植加工许可规定》。该规定对工业大麻定义、工业大麻种植、工业大麻加工、申请和许可程序、监督管理等进行了系统性的规定。黑龙江省于2017年实施的《黑龙江省禁毒条例》将“工业用大麻管理”单列一章,规定了工业用大麻的定义、品种选育、种植、销售、加工和监管,标志着黑龙江省成为继云南省后第二个将工业大麻合法化的省份。

吉林省有望成为中国第三个将工业大麻合法化的省份。根据吉林省公安厅网站2018年8月24日公布的《省公安厅关于省政协十二届一次会议联名提案的办理情况——关于对建议吉林省汉麻(工业大麻)合法化种植的委员提案答复摘要》,2018年3月吉林省政府已将《吉林省禁毒条例》列入地方性法规立法项目,《吉林省禁毒条例》拟将“工业大麻管理”作为单独章节,对工业大麻的定义、性质以及育种、种植、加工、销售等环节作出规定,吉林省将参照云南省做法,以省政府令形式出台工业大麻具体管理规定。

2019年3月,国家禁毒委员会办公室发布“关于加强工业大麻管控工作的通知”。通知提出,《经1972年议定书修正的1961年麻醉品单一公约》(以下简称《1961公约》)规定,工业用大麻限于纤维和种子,其他用途的种植排除在外,我国作为《1961公约》缔约国,应遵守公约规定。通知要求各省市自治

区直辖市禁毒部门要严把工业大麻许可审批关;各地要对落实公约情况进行审核自查,如有违反公约精神的要采取措施纠正,停止许可审批工作;要对过往审批许可进行重新审定,如发现超出公约范围的,要建议企业暂停相关产业活动,并警示法律和经济风险。通知声明,我国目前从未批准工业大麻用于医用和食品添加,各地要严格遵守规定。

### 3.2 主要企业

#### (1) 顺瀚股份

2019年1月,顺瀚股份发布了《关于全资子公司收到工业大麻种植许可证的公告》,称公司的全资子公司云南绿新生物药业有限公司取得加工大麻花叶项目申请批复,并收到工业大麻种植许可证;同时,云南绿新也已经马上增加了经营范围,完成工商变更登记手续,并取得了换发的《营业执照》。从此,顺瀚股份持正规牌照来种植工业大麻。

近年来,顺瀚股份也积极筹划多元化发展,开拓了云印刷业务,进军生物有机肥、土壤修复治理、现代生态农业等新业务,如今揽入工业大麻种植的牌照,也相当于新增工业大麻业务,成为A股上市公司中第三家涉足工业大麻种植的企业。区别于一般的违禁毒品大麻,工业大麻是指四氢大麻酚(THC)含量低于0.3%的大麻,目前主要应用于纺织、农业种植、饲料等方面,应用范围比较广泛,也为公司打开了更多的业绩提升空间。

#### (2) 康恩贝集团

2019年1月12日,康恩贝集团公司下属子公司云南希康生物科技有限公司与中麻立方科技有限公司举行签约合作仪式,

共同探索与推动工业大麻的产品市场开发和产业发展。今年4月,为及时把握工业大麻这一新兴产业发展机遇,更好发挥各方优势,加快推进康恩贝集团包括上市公司的工业大麻全产业链布局建设与发展,由集团公司下属云南希康生物科技有限公司与康恩贝上市公司及自然人张鸿书三方共同投资设立康麻生物公司,注册资本1亿元,三方出资比例各占60%、30%和10%。

康恩贝集团云南工业大麻种植基地分别位于曲靖沾益区、文山新街乡、红河泸西县。2019年2月,希康生物公司下属三大基地所在地的云南希美康农业开发有限公司、云南希诺康生物科技有限公司、泸西希康银杏发展有限公司均取得了《云南省工业大麻种植许可证》,并获得公安机关审批许可种植工业大麻面积累计达2.4万亩。截至4月23日,希康生物公司下属三大基地合计完成种植面积4000余亩的种植,已出苗的地块出苗率达90%以上。今年5月,成立不到一个月的云南康麻生物科技有限公司(简称:康麻生物)完成了对云南希康生物制品有限公司(简称:希康制品)的收购,希康制品成为康麻生物的全资子公司,这标志着康麻生物作为康恩贝工业大麻产业的专业化平台,已着手进行工业大麻全产业链布局的建设与整合。

### (3) 汉麻集团

汉麻投资集团有限公司(简称“汉麻集团”)是目前中国境内唯一一家合法的以工业大麻全产业链布局为基础、以生物制药为方向的投资集团。在育种和种植领域,投资设立了云南素麻生物科技有限公司,黑龙江

汉正火麻科技有限公司,并取得了公安部门颁发的《工业大麻种植许可证》。汉麻集团携手中国农业科学院麻类研究所、黑龙江省科学院等科研单位在云南省和黑龙江省设立了医用大麻和纤维大麻育种示范基地,积极倡导建设“国家大麻种质基因库”,采集大麻类植物及其近缘野生植物种质资源,为培育符合中国行业管理政策和产业标准的大麻品种并推广其应用奠定基础。目前纤维用途大麻品种“火麻一号”已经取得了黑龙江省农作物品种登记证书,耕种面积已经突破十万亩,医用大麻二酚高含量品种“汉麻一号”已经进入了繁种阶段。

### (4) 银河生物

上市公司银河生物(000806)于2017年5月8日发布公告称,公司与汉麻集团签署《合作意向书》,公司拟通过股权受让和增资的方式实现对汉素生物的投资。银河生物表示,通过增资收购汉素生物,将推动公司参与工业大麻产业链投资,有助于公司掌握最先进的工业大麻生物萃取分离技术,加快公司在工业大麻的医疗健康等领域应用的研发、生产进程,拓宽公司未来发展空间。

## 4 结语

2018年全球关于大麻合法化的呼声进一步加强,目前全球已有30多个国家将工业大麻合法化,大麻产业在一波接一波的利好消息中,吸引全球资本不断涌入。可见,大麻作为附加价值很高的经济作物,存在巨大的市场潜力。但是,各企业在投资工业大麻的布局中,首先应考虑其合法性问题。未来大麻行业如何布局,如何与全球市场接轨,都值得思考。

## 药学服务

◎马丁代尔药物大典◎

### 每期一药：别嘌醇

#### 1 简介

USP33 松散白色至近白色粉末,仅有微臭。极微溶于水和乙醇;几乎不溶于氯仿和乙醚;溶于氢氧化钾和氢氧化钠溶液。

#### 2 用途和用法

别嘌醇用于治疗与慢性痛风相关的高尿酸血症、急性尿酸肾病、复发性尿酸石形成、某些酶病症或癌症。它不用于无症状的高尿酸血症。别嘌醇也用于草酸钙沉积(存在高尿酸尿)和2,8-二羟腺嘌呤尿症引起的肾结石的治疗。别嘌醇有潜在的通过阻断自由基产生而减少氧化应激的能力,也是肾存液的一种成分。另外,别嘌醇有抗原虫药活性并已被用于利什曼病和美洲锥虫病。

别嘌醇用于痛风和高尿酸血症以阻断黄嘌呤氧化酶,从而阻断次黄嘌呤氧化为黄嘌呤及黄嘌呤氧化为尿酸。尿的嘌呤负荷,正常的几乎完全是尿酸,因而被划分为次黄嘌呤、黄嘌呤和尿酸,每一个都有其独立的溶解度。这导致血浆和尿中尿酸盐和尿酸浓度减少到一个理想程度。低浓度时别嘌醇作为黄嘌呤氧化酶的竞争性抑制剂起作用,高浓度时作为非竞争性抑制剂。然而,它的大部分活性归因于代谢产物黄嘌呤氧化酶的非竞争性抑制剂奥昔嘌醇。

别嘌醇用于慢性痛风,纠正高尿酸血症,降低急性发作的可能性,预防慢性痛风的后遗症。首先,它能够通过溶解沉积物增加尿酸盐和尿酸血浆浓度。这可促发或加剧慢性痛风急性发作,因此在急性发作完全消退以前不应启用别嘌醇,并且治疗应当以低剂量开始,而后逐渐增加;在纠正高尿酸血症以后,应该给予一种NSAID(不是阿司匹林或水杨酸盐)或秋水仙碱至少1个月。可能需要几个月充分耗尽尿酸水平以控制急性发作。

建议别嘌醇的起始剂量为每日口服100mg,每周以100mg的量逐渐增加,直至血浆尿酸盐浓度降低至0.36mmol/L(6mg/dl)或更少。每日100~300mg的剂量范围对于轻度痛风患者就足够了,对于中度、严重痛风石性痛风患者可达到600mg。在美国每日最大推荐剂量是800mg,在英国是900mg。使用的单次每日剂量可达300mg;更大的量应分次服用以减少胃刺激的危险性。饭后服用别嘌醇也将使胃刺激降到最小。患者应当维持足量的液体摄入以阻止肾黄嘌呤沉积。

肾损伤的患者应当降低别嘌醇的剂量。当用于阻止尿酸性肾病伴随癌症治疗时,在开始癌症治疗前2或3天使用,每日通

常 600~800mg。高液体摄入是必需的。对癌症或癌症化学治疗继发性的高尿酸血症,别嘌醇的维持剂量与用于痛风的剂量相似,并根据反应给药。

不能口服别嘌醇的患者(通常为癌症患者),可将别嘌醇钠溶于0.9%氯化钠或5%葡萄糖内静脉输注。成人推荐剂量相当于每日200~400mg/m<sup>2</sup>的别嘌醇,最大达到每日600mg。别嘌醇钠116.2mg相当于100mg别嘌醇。

为了控制高尿酸尿患者再发性草酸钙肾结石,推荐别嘌醇的口服剂量是每日200~300mg,并在随后24h尿内尿酸盐排泄的基础上进行调节。

**儿童用法** 别嘌醇对儿童的主要用途是伴随癌症或癌症化学治疗或酶病的高尿酸血症。使用剂量有不同:在英国,15岁以下儿童建议每日10~20mg/kg的剂量,最大到每日400mg;而在美国,6岁以下儿童剂量为每日150mg,6~10岁儿童每日300mg,如果需要,48h后调整。

**在肝损伤中的用法** 英国注册药品信息推荐降低肝损伤患者的别嘌醇口服剂量,并在治疗早期阶段定期进行肝功能监测。

**在肾损伤中的用法** 别嘌醇及其活性代谢产物奥昔嘌醇的排泄主要通过肾,因此肾损伤时应根据肌酐消除率(CC)降低剂量。

在美国建议以下述剂量用于口服和静脉内的使用。

①CC10~20ml/min:每日200mg;②CC<10ml/min:每日不超过100mg;③CC<3ml/min:也可考虑更长的给药间隔。

在英国,推荐有肾损伤的患者每日口服最大起始剂量为100mg,只有效果不充分

时才增加剂量。建议严重肾功能不全的患者剂量每日小于100mg或剂量100mg但给药间隔超过1天。由于低肌酐消除率值的不精确,建议如果有用于监测的设备,应当调节别嘌醇剂量使血浆奥昔嘌醇浓度维持在100μmol/L(15.2μg/ml)。建议对于每周需要透析2次或3次的患者,替代剂量为仅在每次透析后立即使用300~400mg别嘌醇。

新西兰一项包括227例用别嘌醇治疗患者的研究表明,在这样的患者中维持适当剂量存在困难。采用的指导方针建议基于CC的维持剂量如下:

①低于10ml/min:每3天100mg;②10ml/min:每2天100mg;③20ml/min:每日100mg;④40ml/min:每日150mg;⑤60ml/min:每日200mg。

但是,大部分采用推荐剂量或低于推荐剂量。在214个病例中,他们的血清尿酸浓度是可获得的,只有48个达到或低于0.36mmol/L。给予高于推荐剂量的患者中,达到可接受的血清尿酸浓度的患者的比例(38%)高于指导方针推荐剂量患者的比例(19%)。

**心绞痛** 别嘌醇对心绞痛的明显抗缺血作用已被证实。一项有60例慢性稳定性心绞痛患者参与的随机研究发现,与安慰剂相比高剂量别嘌醇能明显改善运动的耐受性。其机制是促进了心肌氧和ATP的平衡,并可能改善冠状管血流和降低左心室后负荷。

**诊断和测试** 鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏可导致严重的中枢神经系统异常,甚至死亡,妇女成为这种遗传性酶缺陷携带者的危险性的鉴定已被记述。酶缺陷引起可刺

激乳清酸核苷合成的氨甲酰磷酸聚集。测试依赖别嘌醇的单剂量给药,别嘌醇可大大增加携带者乳清酸核苷的尿排泄。然而,目前突变分析更普遍用于确立诊断。

**肌营养不良** 使用别嘌醇试图增加 Duchenne 肌营养不良的肌肉 ATP 的对照研究从治疗上没有显示任何益处。

**癫痫** 对一些有严重或顽固性癫痫的患者,当在抗癫痫的治疗中加用别嘌醇时,癫痫发作频率的减少已被记述。虽然作用方式未知,但已注意到患者不是高尿酸血症,并且别嘌醇也不影响已存在的抗癫痫药的血浆浓度。但其他未见到益处。

**高血压** 高血压可能与高尿酸血症相关。在一个双盲交叉的研究中,30个轻微高血压、血清尿酸浓度为 6mg/100ml 或更高、没有进行任何抗高血压治疗的青少年随机每日 2 次口服别嘌醇 200mg 或安慰剂 4 周,别嘌醇治疗与明显降低收缩期和舒张期血压相关。

**器官和组织移植** 在肾移植的免疫抑制治疗中已采用隔天加用别嘌醇 25mg,报道称可减少急性排斥反应的频率。这种效应可能的解释是别嘌醇抑制自由基生成的能力(见下文的氧化应激)。应当注意别嘌醇与硫唑嘌呤(见药物相互作用项下免疫抑制药)和环孢素之间有相互作用。

**氧化应激** 通过对黄嘌呤氧化酶的抑制作用,别嘌醇能阻止缺血后再灌注期间超氧自由基的生成。因此,别嘌醇减少氧化应激的能力已在大量的临床情况下作过研究。

在一项小规模特发性扩张型心肌病患者的研究中,短期冠状动脉内的别嘌醇通过减少左心室收缩的需氧量来改善心肌功

能。

已发现给予别嘌醇的慢性心力衰竭的患者内皮功能障碍的改善。

针对经历心脏手术的新生儿的大量研究中表明,别嘌醇使那些有左心发育不全综合征的新生儿癫痫发作和心脏事件降低。没有发现对不严重形式的先天性心脏病新生儿有益处,认为可使不利的手术结果或再灌注损伤的危险性更低。在大量研究与对照组比较,别嘌醇也不能降低早产儿脑室周围白质软化(被认为代表发展中的脑缺血性梗死形成)的发生率。同样的,别嘌醇不减少急性心肌梗死患者梗死扩散的发生率。

使用别嘌醇的初步研究显示其在自由基生成、脑血容量和严重窒息新生儿脑电活动的有益作用。但是一项包含该研究和另两项研究的关于此类婴儿的系统性综述不能确定别嘌醇是否可以产生重要的临床益处。

**前列腺炎** 虽然已报道在一项小型研究中慢性前列腺炎患者使用别嘌醇有益处,但一篇系统性综述发现没有别的令人满意的有益处的证据,并且认为最初研究结果的临床相关性不清楚。

**原虫感染** 别嘌醇已被广泛用作 Old World 内脏利什曼原虫病治疗的五价锦剂的辅助剂,特别是在单独使用梯剂有可能抗性时,尽管有益程度已被怀疑。曾与其他药物(如喷他咪或唑类抗真菌药)一起用于包括移植患者或 AIDS 患者,或对梯剂在其他方面难以耐受的患者。别嘌醇也曾被单独或与其他药物共同试用于 Old World 和 New World 皮肤或黏膜皮肤利什曼病;结果是不确定的,尤其是后者。对于利什曼病,别嘌

醇通常以每日口服剂量 15~20mg/kg 分 3 次给药,治疗持续约 30 天。

在不确定的慢性查格斯病(美国锥虫病)采用别嘌醇的研究中,在某些情况下但不是全部看到了有益的结果。可能比伊曲康唑的作用差,且不良反应更多。别嘌醇典型剂量是每日口服 8.5mg/kg,持续 60 天;对于慢性疾病更高的剂量(每日 900mg)是无效的。

别嘌醇选择性抗寄生虫的作用归因于它进入原虫而不是哺乳动物的嘌呤再利用途径。因此,一些用别嘌醇核苷而不是别嘌醇做的研究,试图通过避免宿主介导的失活而增强活性。

**肾结石** 联合减少饮食嘌呤摄入、高液体摄入和枸橼酸钾,别嘌醇可用于防止高尿酸血症患者草酸钙肾结石的复发。也主张别嘌醇用于治疗与腺嘌呤磷酸核糖转移酶活性缺失相关的 2,8-二羟腺嘌呤(2,8-DHA)肾结石。

**结节病** 虽然皮质激素仍是结节病的主要治疗药物,其他药物很多是二线药物,但有报道称通过使用别嘌醇在皮肤病上产生益处。

**精神分裂症** 已经假设嘌呤能神经传递在精神分裂症中起作用,作为一个可能的辅助治疗,别嘌醇已经被进行研究,有某些有益的证据,特别是对于具有顽固的阳性症状的患者。

**皮肤病** 反应穿通性胶原病(RPC)是这样一种情况,变化了的胶原通过表皮被清除;可能是遗传的或者是获得的。4 例患者中有 3 例用抗生素和口服及局部使用皮质激素难治疗,用别嘌醇后在降低新损伤、改善存在损伤和减少瘙痒方面有明显的改

善,第 4 例患者在综述前因不相关的原因死亡。

### 3 药动学

高达 90% 的别嘌醇口服剂量快速从胃肠道吸收;它的血浆半衰期为 1~2h。别嘌醇的主要代谢产物是奥昔嘌醇,也是黄嘌呤氧化酶的抑制剂,在正常肾功能的患者中其血浆半衰期约为 15h 或更长时间,且其血浆半衰期可因肾损伤而大大地被延长。别嘌醇和奥昔嘌醇都共轭形成它们各自的核糖核苷。别嘌醇和奥昔嘌醇不与血浆蛋白结合。

主要通过肾排泄,但是排泄缓慢,因为奥昔嘌醇经过肾小管重吸收。约每日剂量的 70% 以奥昔嘌醇通过尿排泄,10% 以别嘌醇排泄;延长使用可改变这些比例,因为别嘌醇抑制其自身代谢。剂量的剩余部分从粪中排泄。在乳汁中也检测到别嘌醇和奥昔嘌醇。

### 4 药物相互作用

能增加尿酸浓度的药物可降低别嘌醇的效果。阿司匹林和水杨酸盐具有这种活性,通常应当避免用于高尿酸血症和痛风。曾报道同时使用别嘌醇和 ACEI 或噻嗪类利尿药的患者超敏反应增加,并可能还会有其他不良反应,尤其是肾损伤的患者。

硫唑嘌呤和巯嘌呤的代谢可被别嘌醇抑制,当任意一个与别嘌醇共同给药时,它们的剂量应当显著降低以避免潜在的有生命威胁的毒性。还有别嘌醇增加其他药物的活性以及可能增加其毒性的报道,包括某些抗微生物药、某些抗凝血药、某些其他的抗肿瘤药、环孢素、某些磺酰脲类抗糖尿病药、茶碱和阿糖腺苷。

ACEI 已报道在一些慢性肾衰患者有

别嘌醇和卡托普利之间显著的相互作用。在引入别嘌醇后发生致命 Stevens-Johnson 综合征的一个病例被认为是由卡托普利的增强作用所致。另一例患者出现以发热、关节痛和肌痛为特征的超敏反应,被认为是由卡托普利或其某个代谢产物引起的,加入别嘌醇可增强反应。如果别嘌醇与卡托普利一起使用时建议要谨慎,尤其对于慢性肾衰患者。

**抗酸药** 3名长期血液透析患者同时给予别嘌醇和氢氧化铝时,别嘌醇不能降低血尿酸浓度。然而,如果别嘌醇在使用氢氧化铝前3h给药,的确可产生预期的尿酸浓度的下降。

**抗菌药** 当别嘌醇与氨苄西林或阿莫西林同时使用时皮疹发生率增加。进一步的详情参见氨苄西林。

**抗凝血药** 别嘌醇对双香豆素、苯丙香豆素和华法林的作用参见华法林。

**抗癫痫药** 别嘌醇可能抑制苯妥英代谢的报道参见抗痛风药。

**抗痛风药** 尿酸排泄药可能增加奥昔嘌醇(别嘌醇的主要活性代谢产物)的肾消除。如与别嘌醇共同使用时,苯溴马隆减低奥昔嘌醇的血浆浓度约40%,尽管别嘌醇自身的血浆浓度不受影响。这种相互作用没有关系,因为在降低尿酸血清浓度方面联合使用比单独使用别嘌醇更有效。药品注册信息建议,当增加尿酸排泄药时的用量应在个体用药的基础上再评价别嘌醇的剂量。

**抗肿瘤药** 别嘌醇抑制巯嘌呤的代谢,如果与别嘌醇同用则需要的巯嘌呤剂量显著降低,为通常剂量的1/4~1/3。也有别嘌醇和其他抗肿瘤药之间相互作用的报

道。

有报道称他莫昔芬使1例男性患者别嘌醇诱导的轻度慢性肝毒性加剧。有叙述称接受别嘌醇和喷司他丁治疗导致一位患者因高敏感性脉管炎而死亡。尽管不能确定这一作用是归咎于单独的其中一种药物还是两种药物的相互作用,仍确信这种联合用药不应采用。

**免疫抑制药** 别嘌醇抑制巯嘌呤的代谢产物巯嘌呤的代谢。如果与别嘌醇联用,巯嘌呤的剂量需要显著下降至常用剂量的1/4~1/3。使用巯嘌呤也需慎用。

## 5 不良反应与注意事项

别嘌醇最普遍的不良反应是皮疹。皮疹通常是斑丘疹或瘙痒,有时是紫癜,更严重超敏反应也可出现,包括剥脱性皮疹、Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症。因此建议,如果皮疹出现应立即停用别嘌醇。超敏反应的进一步症状包括发热和畏寒、淋巴结病、白细胞减少或白细胞增多、嗜曙红细胞增多、关节痛和可导致肾和肝损伤的脉管炎,以及非常罕见的癫痫发作。这些超敏反应可能是严重的,甚至是致命的,对肝肾损伤的患者特别危险。

肝毒性和肝功能改变体征也可在不是高度敏感的患者中发现。血液学反应包括血小板减少、再生障碍性贫血、粒细胞缺乏症和溶血性贫血。

许多其他不良反应罕有记录,包括感觉异常、周围神经病、脱发、男性乳腺发育、高血压、味觉障碍、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、头痛、不适、困倦、眩晕和视觉障碍。痛风患者在用别嘌醇开始治疗时可能有急性发作的增加,虽然发作通常在几个月后消退。

不良反应发生率一项涉及29524例住院

患者的 Boston Collaborative Drug Surveillance Program 发现除了皮肤反应之外,1835 例接受别嘌醇(1.8%)治疗的患者中有 33 例有不良反应。这些反应与剂量相关,最常见的是血液学的不良反应(11 例患者,0.6%),腹泻(5 例患者,0.3%)和药热(5 例患者,0.3%)。肝毒性报道有 3 例患者(0.2%)。2 例患者对别嘌醇可能发生超敏反应。

一项包括 1748 例门诊患者的进一步分析表明获准住院治疗的患者没有急性血液病、皮肤病或超敏反应的病例。虽然发现有肝病,但不认为与别嘌醇相关。只有 2 例患者的肾病可能是由别嘌醇引起的。

**对血液的影响** 除了 Boston Collaborative Drug Surveillance Program 中记录的白细胞减少、血小板减少、溶血性贫血和血液凝固异常等血液学异常情况外,再生障碍性贫血也曾有报道,有时是在有肾损伤的患者中。纯红细胞再生障碍性贫血也有报道。

**对眼的影响** 一些病例报道提示别嘌醇的使用和白内障的形成之间有联系,但是包括使用别嘌醇的 51 例患者的详细眼科调查没有证实这一联系。然而,大量老年患者回顾性病例-对照研究的结论是长期或高剂量别嘌醇治疗的确增加白内障摘出术的危险性。

**对皮肤的影响** 皮肤反应是别嘌醇最常见的不良反应。一项报道统计在超过 16 年期间的 215 例不良反应的记录中有 188 例(87.4%)是与皮肤或黏膜相关的。Boston Collaborative Drug Surveillance Program 对在 1975~1982 年的 15438 例住院患者资料的分析中检测到 784 例用药者中有 6 例由别嘌醇引起的过敏性皮肤反应。在别嘌醇出

现皮肤反应以后,使用了脱敏法和替代药物。

别嘌醇引起严重皮肤反应的发生可能作为一般的超敏反应的一部分。1970~1990 年年底文献综述显示,101 例别嘌醇超敏反应综合征中有 94 例涉及皮肤。皮肤反应包括多形性红斑、Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症或弥散性斑丘疹和剥脱性皮炎;101 例患者中有 27 例死亡。在包括 13 例接受别嘌醇治疗出现这些皮肤反应的患者的病例对照研究中,伴随别嘌醇出现中毒性表皮坏死松解症或 Stevens-Johnson 综合征相对危险性高(经计算为 5.5)。此危险性不是随时间的过去而一成不变的,它在治疗最初两个月时较高。在这两个月中估计的过度危险性为每周每百万使用者中有 1.5 例。在另一个包括 Stevens-Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症的 379 个患者的病例对照研究中发现:别嘌醇是最经常与这些反应相关的药物。这个危险好像再次显示只出现在短期应用时(少于 8 周),且在每日服用 200mg 或更多的患者中更严重。

**超敏反应** 别嘌醇的皮肤反应较常见,可能发生部分超敏反应。以剥脱性皮炎伴有嗜酸性粒细胞增多症、并发肝炎和间质性肾炎为特征的 DRESS 综合征(药疹伴嗜酸性粒细胞增多症和全身症状)已有描述。这个综合征的发病机制还没有完全清楚,但可能与代谢物奥昔嘌呤的蓄积有关。危险因子包括肾损伤和使用噻嗪类利尿药。发生了此综合征的患者已经通过立即停用别嘌醇和使用皮质激素得到成功治疗。

**注意事项** 别嘌醇不应用于治疗痛风的急性发作;另外,在急性发作期不应以任

何目的而开始使用别嘌醇治疗。然而,已经接受别嘌醇治疗的患者出现急性发作时则继续使用,对急性发作分别处理。

如果任何皮肤反应或其他超敏反应体征出现应当立即停止治疗。

有肾或肝损伤的应当减少剂量。建议正接受高血压或心功能不全治疗者要谨慎,

他们可能也有肾损伤。

哺乳 别嘌醇及其代谢产物(奥昔嘌醇),可分泌入乳汁,注册药品信息建议哺乳期妇女应当慎用别嘌醇,虽然母乳喂养的婴儿血浆中可检测到奥昔嘌醇,但6周的别嘌醇母体治疗期间婴儿并没有显示出不良反应。

## ◎疾病用药知识◎

# 何谓沙眼

沙眼由一种病原性沙眼衣原体侵入结膜和角膜所引起的慢性传染性疾病,十分常见,在严重时双眼结膜表面像布满沙粒似的,因此命名为“沙眼”。男女老幼皆可罹患,轻者可无症状,往往在体检时由医生发现;重者在眼内常会感觉摩擦感或有异物感而十分别扭,有时发痒、迎风流泪,畏惧强光,不时在眼边积有少量的分泌物(眼屎)。如翻开眼皮,可发现睑结膜呈弥漫性充血,血管模糊不清楚,结膜上出现乳头(内眼皮上有类似舌头表面的粗糙不平的外观)或滤泡(睑结膜上长出一些隆起、浑浊和大小不一小泡)。沙眼不仅侵犯结膜,进而可危害角膜(黑眼球表面),按病程分为两期。

### 1 第一期(进行期)

上穹窿及睑结膜血管模糊、表面粗糙、肥厚、乳头增生及滤泡形成。角膜上缘可出现新生血管(血管翳),其末梢常有灰色的浸润。

### 2 第二期(退行期)

病变部位逐渐出现灰白色条纹状、网状或小片状瘢痕。等到滤泡和乳头均为瘢痕所代替时,则结膜面变薄、表面光滑、色灰白,血管翳亦退化,其末梢浸润消失。

沙眼如不及时治疗,极易出现并发症,如角膜混浊、角膜溃疡、慢性泪囊炎、内翻倒睫、角膜结膜干燥症、眼球后黏连等,严重者会影响视力。

# 治疗沙眼如何选药

对轻度的沙眼或细菌性结膜炎可滴眼药水或涂敷眼膏,如10%~30%磺胺醋酰钠、0.25%硫酸锌、0.25%氯霉素滴眼剂,每隔1~2小时滴眼1次;睡前在结膜囊内涂敷红霉素、金霉素眼膏。

硫酸锌(锌矾)在低浓度时呈收敛作用,锌离子能沉淀蛋白,可与眼球表面和坏死组织及分泌物中的蛋白质形成极薄的蛋白膜,起到保护作用,高浓度则有杀菌和凝固作用,有利于创面及溃疡的愈合。

酞丁安对沙眼衣原体有强大的抑制作用,尤其对轻度沙眼疗效最好,治愈率可达94%,常用0.1%溶液滴眼,一次1~2滴,一日2~3次,连续1个月。

对较重或治疗较晚的沙眼结膜肥厚显

著者,可用2%硝酸银或硫酸细棒擦脸结膜和穹窿结膜,擦后用0.9%氯化钠溶液(生理盐水)冲洗,一日1次。乳头较多的沙眼,可用海螵蛸磨擦法;滤泡较多的沙眼,可作滤泡刮除法;少数倒睫者可去医院行电解术。

## 中医如何治疗沙眼

中医将沙眼分为肝肾亏损型、气血两亏型和风邪外袭型。肝肾亏损型表现为流泪清稀,视物模糊,伴头痛、耳鸣或腰酸不适;气血两亏型常见流泪,常时间看东西伴有面色不佳,易忘事,疲乏无力,或见于产后妇女;风邪外袭型表现为平时两眼干涩不适,有风时眼泪增多,伴有头痛。对肝肾亏损型

可选用明目地黄丸、杞菊地黄丸等,一次1丸,一日2次;外敷拨云眼膏、风火眼膏、马应龙八宝眼膏等。对气血两亏型可服十全大补丸(煎膏)和人参养荣丸(颗粒、片、煎膏、酒),一次1丸,一日2次。对风邪外袭型可服明目上清片,一次4片,一日2次。

(摘自药师咨询常见问题解答)

\*\*\*\*\*

(上接第61页)

或加重不良反应,特别是增加消化道出血及心血管事件等风险。依托考昔特点为:口服吸收快速完全,起效快,1~2h达到血浆浓度最高峰,半衰期长达22h,可以1天给药1次,临床依从性更高。与塞来昔布比较,依托考昔一方面起效更快,可迅速止痛;另一方面,作用时间更持久。医师接受建议,停用塞来昔布患者双膝疼痛渐渐缓解,同时未发生消化道出血和心血管事件等不良反应。

### 3 对围术期降低出血风险的指导

患者,男,68岁,嗜烟史数十年,家族性冠心病病史。双下肢动脉彩超:所检双下肢动脉内-中膜增厚并多发粥样斑块形成,左侧胫前动脉远段狭窄,部分闭塞。入院后医师行冠脉造影术:三支病变。当时予RCA先行支架植入术。因血管仍然存在栓塞高危因素,故第一次植入支架后仍然维持使用

抗凝药物。择期约1周后再行PCI术在左回旋支和前降支分别植入支架。由于侵入性操作围术期的出血风险,需停用抗凝药物,故在拟手术前一天,临床药师提醒医师术前24小时停用抗凝药物,以防术中术后出血。医师同意,次日手术未出现大出血。

### 4 讨论

在当今医疗发展的新形势下,临床药师作为医、护、药治疗团队中的一员,应积极参与临床治疗,利用循证药学的方法合理指导用药。这要求临床药师掌握丰富的基础知识,在尊重循证药学证据的基础上,客观评价药物的疗效及不良反应,并结合患者的个体情况,设计合理的个体化给药方案,提高临床治疗水平,保障患者用药安全。

(摘自《中国合理用药探索》2018年12月第15卷第12期,有删减)

## 药学文摘

## 经方中角药理论与配伍应用

角药是在中医基础理论指导下,基于中药四气五味、升降浮沉、归经、有毒无毒等药性理论,遵循辨证论治原则,将符合七情配伍关系的3味中药组合使用的配伍形式。角药不是简单的药物堆积,而是介于中药与方剂之间的配伍形式,可更好地发挥协同增效、减毒增效等作用。其理论源于《内经》,形式始见于仲景所著《伤寒杂病论》。基于经方阐释角药概念、理论基础、配伍原则、具体形式及应用,有助于探寻其理论本源,为临床实践及角药的深入研究提供参考。

### 1 角药的理论基础

#### 1.1 哲学理论基础

中医学根植于中国传统文化,深受古代哲学影响。《道德经》云:“道生一,一生二,二生三,三生万物。万物负阴而抱阳,充气以为和。”这表明,“三”具有特殊的含义,万物均可归于“三”。古代哲学认为,万物是不完全对立的,在对立面以外存在着中间状态,即世界由三部分组成。中医学寒、热、虚、实、表、里、阴、阳八纲辨证亦受道家“三”的影响,如寒证、热证以外,尚有寒热错杂证;虚证、实证以外,尚有虚实夹杂证;表证、里证以外,尚有半表半里证;阴、阳以外,尚有阴阳和。因此,临床药物配伍亦受“三”的影响,这也是角药配伍的哲学理论基础。

#### 1.2 中医理论基础

角药配伍的中医理论基础,根源于中药

的药性理论。若将气、味、趋向性、归经、有毒及无毒等药物属性有机配合,可扩大药物的使用范围,充分发挥疗效。经方中基于药性理论运用角药的情况众多,如:干姜-细辛-五味子基于四气五味进行配伍,干姜、细辛辛温散寒,五味子味酸收敛;防己-黄芪-白术基于升降浮沉进行配伍,防己味辛能散以利水消肿,黄芪升发能补以固表止汗、补气升阳,白术味甘性温以健脾补中、燥湿止汗;大黄-枳实-厚朴角药为运用归经进行配伍,三者均归脾、胃、大肠经,大黄泻下攻积,枳实下滞消痞,厚朴行气除满。

### 2 角药的配伍原则

#### 2.1 同类相须

为增强原有药物的功效,可联合使用功效类似的药物,有助于更好地达到治疗目的。运用此配伍原则的角药,如麻黄-桂枝-杏仁是经方麻黄汤、葛根汤、大青龙汤等的核心配伍,麻黄发汗解表、宣肺平喘、利水消肿;桂枝发汗解肌、温经散寒、助阳化气;杏仁止咳平喘、润肠通便。麻黄得桂枝,可增强麻黄解表散寒之功;麻黄得杏仁,可增强麻黄宣降肺气、止咳平喘之效;桂枝得杏仁,可解表散寒、平喘止咳。大黄-桃仁-水蛭是经方抵挡汤、抵挡丸的核心配伍,大黄泻热逐瘀、推陈致新;桃仁活血化瘀以滑利;水蛭破瘀积恶血。诸药相合使活血化瘀之功增强。

## 2.2 异类相使

在性能、功效等方面具有某些共性,或性能、功效虽不相同,但治疗目的相一致的药物,将其联合使用,辅药可提高主药的药效,增强疗效,达到协同增效的目的。如大黄-芒硝桃仁是经方桃核承气汤等的核心配伍,大黄苦寒,清泻热邪、祛瘀生新;芒硝咸寒,软坚散结;桃仁活血化瘀。桂枝-茯苓-甘草是经方茯苓桂枝白术甘草汤、桂苓五味甘草汤、茯苓甘草汤等的核心配伍,桂枝通阳化气、补益心气以制水,兼能平冲降逆;茯苓淡渗利湿以消阴,健脾益气以防水泛,兼能宁心安神而止悸;甘草助桂枝扶心阳而降冲逆,兼能健脾益气。

## 2.3 相反相成

相反相成可见于寒热并用、升降相因、润燥相随、气血配伍、散敛并举、阴阳相合等。寒热并用配伍的角药,如干姜-半夏-黄连是经方半夏泻心汤、甘草泻心汤、黄连汤等的核心配伍,干姜温中散寒、消痞散结;半夏降逆止呕;黄连清热和胃、消痞满。大黄-附子-细辛可独立成方,组成经方大黄附子细辛汤,方中大黄泻下通便,附子、细辛温经散寒止痛,兼能制约大黄苦寒之性,以防耗损机体阳气。升降相因配伍的角药,如麻黄-杏仁-石膏是经方麻杏石甘汤等的核心配伍,在方剂中具有主导作用,麻黄辛温发散,主升发,散寒解表、宣发肺气;杏仁味苦,主沉降,肃降肺气、平喘止咳;石膏清泻肺热、生津止渴。

## 3 角药的具体形式

### 3.1 独立成方

由3味药组成的方剂,其结构形式、配伍特点与角药相一致,是角药的特殊表现形式。如麻黄细辛附子汤、桂枝生姜枳实汤、

茵陈蒿汤、甘麦大枣汤、四逆汤、调胃承气汤、栀子生姜豉汤、小陷胸汤、桃花汤等。麻黄-附子-细辛角药组成的麻黄细辛附子汤,具有温经解表的作用。方中麻黄发汗解表,附子温经扶阳,细辛辛温雄烈,通达内外,外助麻黄解表,内合附子温阳。三药合用主治少阴病寒化兼表之证,临床症见少阴里虚之脉沉,神疲、体虚,伴发热、恶寒、身痛等表证。桂枝-生姜-枳实角药组成的桂枝生姜枳实汤,具温阳化饮、下气降逆之功。方中桂枝温阳化饮、降逆平冲;生姜散寒化饮、开结除痞;枳实开结下气、消痞除满。三药合用主治上焦阳虚、寒饮气逆之心痛,临床症见心胸痞满、心悬痛。大黄-茵陈-栀子角药组成的茵陈蒿汤,具有清热利湿,疏肝利胆退黄的作用。大黄泻热行瘀、通腑利胆退黄;茵陈清热利湿、疏肝利胆退黄;栀子清泄三焦而利小便。三药配伍,主治湿热蕴结、熏蒸肝胆,兼有腑气壅滞之湿热发黄,临床症见身目黄如橘子色、渴欲饮水,小便不利而尿色深黄,腹微满,脉滑数。甘草-小麦-大枣角药组成的甘麦大枣汤,具有补益心脾、宁心安神的作用。方中小麦养心安神,甘草、大枣甘润调中而缓急。三药配伍,主治脏阴不足,虚热躁扰所致脏躁证,临床症见精神失常、无故悲伤欲哭、频作欠伸、神疲乏力、心烦失眠、情绪易波动等。

### 3.2 作为方剂主要部分

此类角药其功效与方剂整体功效相一致,在方中起主导作用。如苓甘五味姜辛汤、小青龙汤等方之干姜-细辛-五味子角药;小柴胡汤之柴胡-黄芩-半夏角药;防己椒目葶苈大黄丸之大黄-防己-椒目角药等。干姜-细辛-五味子组成的角药,是苓甘五味姜辛汤、苓甘五味加姜辛半夏杏仁

汤、小青龙汤等方的核心配伍。干姜、细辛温肺化饮止咳,五味子敛肺止咳。三药合用共奏温肺化饮、止咳平喘之功,是治疗痰饮所致咳喘的主药。柴胡-黄芩-半夏组成的角药,是小柴胡汤等柴胡类方的核心配伍。方中柴胡气质轻清,味苦微寒,疏解少阳。黄芩苦寒,气味较重,清泄邪热,使少阳胆腑邪热内消。柴胡配伍黄芩,外透内泄,疏解少阳半表半里之邪。半夏燥湿和胃、降逆止呕。三药合用,和解少阳、疏利三焦、通达上下、宣通内外、和畅气机,是治疗邪犯少阳,胆火内郁,枢机不利之主药。

大黄-防己-椒目组成的角药,是防己椒目葶苈大黄丸的核心配伍。方中防己苦泄、渗透肠间水气;椒目辛散,除心腹留饮,二者配伍可导水气从小便而出。葶苈子开宣肺气、通利肠道,大黄荡涤肠胃,二者合用逐水从大便而出。诸药相合,前后分消,共奏攻坚逐饮,化气行水之功。本方用于治疗肠间饮聚成实者,临床症见腹满、肠间沥沥有声,口舌干燥,舌淡、苔燥,脉弦滑。

### 3.3 联合应用

为更好治疗复杂疾病,常将2组或2组

以上的角药联合应用,以增强药物疗效。如葛根汤包含桂枝-芍药-甘草和桂枝-麻黄-葛根2组角药;半夏泻心汤包含干姜-半夏-黄连角药和干姜-黄芩-黄连角药;鳖甲煎丸包含大黄-桂枝-芍药角药,大黄-桃仁-麝虫角药及大黄-桃仁-芒硝角药。在经方中蕴含着较为丰富的联合应用之角药,是临床治疗之需。

### 3.4 作为方剂辅助部分

此类角药虽在方剂中仅起辅助主药的作用,但却必不可少,缺少该角药将会影响主药的疗效。该类型角药以人参-甘草-大枣,或人参-炙甘草-大枣为主,其功效多为健脾益胃、扶正祛邪。

## 4 结语

角药是临床中药配伍的特殊形式,在经方中蕴含着丰富的角药理论。基于经方系统研究角药理论及配伍应用,有助于溯本求源,为深入理解与掌握角药相关知识奠定基础,同时有助于创立新的角药,提升临床诊治水平与疗效。

(摘自《国际中医中药杂志》2019年1月第41卷第1期,有删减)

## PDCA循环在中心药房优化工作流程中的应用

药房管理工作是否能够合理人性化,关系到药品养护安全和病人用药安全。一个药师的服务对象不是单一的患者,而是有人有物,既要将工作和医护人员沟通协调,又要将药品合理、合适、安全地用到患者身上,那么如何优化工作流程做好复杂的药房工作,显得格外重要。现将我院中心药房利用PDCA尝试优化工作流程的经验共享,为我

国基层药房管理提供经验。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

通过通话记录统计选取优化流程(2017年6月至2017年12月)我中心药房的工作人员值班岗接电话次数,用工作系统调取打印医嘱频次,用手机运动系统记录药品调剂人员上班时间步行距离和利用

PDCA 优化后(2018年1月至2018年6月)对比。

## 1.2 PDCA 管理方法

### 1.2.1 Plan 阶段

(1) 中心药房管理人员和工作人员梳理药房传统工作流程:①护士审完医嘱直接打电话给中心药房;②中心药房药师接到电话取药核对,发药;③药师与护工交接药品;④护工与护士交接药品;一个发药流程结束。

(2) 在流程中发现问题:①护士一接到医嘱就打电话,造成中心药房电话量超大;②药师接到电话打印医嘱,根据电话内容打印医嘱,医嘱单量多,药师发药负荷繁重差错率增高;③药师与护工频繁交接,增加发药时间;④护工频繁送药,工作量大,无法完成药品供应工作,真正急用药的科室护士常常自己来拿药。

(3) 通过发现问题进行根本原因分析:①药剂科与临床科室间缺乏沟通,没有达成良好的工作程序;②出医嘱就打电话造成发药先后顺序混乱,无法分清楚哪些药品是长期用药,哪些药品是急用药品;③本可以一起打印的医嘱分开打印,造成药房工作人员工作量加倍,不堪重负,疲劳工作容易造成差错量增多,给护士造成负担。

(4) 根据问题形成目标和计划:①护理部及中心药房负责人为主体,全体护士及中心药房员工参与执行;②以病区治疗岗位及中心药房为执行地点。

### 1.2.2 执行 DO 阶段

(1) 2018年1月于护理部召开联席会议,针对出现的问题进行协调和沟通,改变了以往以电话为基准的药品发放模式;

(2) 药师发完药品后,用送药箱密封,不与送药工交接药品,缩短了发药时间;

(3) 科室在上午审核完全部长临医后电话通知中心药房摆药,其他时间不用给药房打电话(如急用或抢救药品可随时打电话通知中心药房发药);中心药房每天10:00、11:00、12:00(全部长医、临医)、16:00、18:00会按时点发长期、临时用药并安排送药工下送。

(4) 送药工、中心药房工作人员及各科室护士要认真履行协作,不得以任何理由耽误科室药品使用;并加强沟通、相互尊重,做到自己负责的工作区域整洁干净。实行6个月后对改进措施及成果分析及成果总结。

## 2 结果

### 2.1 Check 阶段

(1) 按时发药降低了药房人员接电话次数,简化了护士及药师的工作流程,接电话次数降低;

(2) 医嘱统一打印汇总发放,大大降低了药师发药次数,减轻了劳动负荷,差错率降低;

(3) 与护工不交接药品,缩短了护工送药时间,提高了工作效率,降低了护士亲自取药的次数,见表1。

表1 PDCA 管理前后工作数据的对比

工作流程	执行前2017年6月至2017年12月	执行后2018年1月至2018年6月
平均接电话次数	140个/d	40个/d
人均步行	4.5km/d	2.5km/d
差错率	0.0016%	0%
护士亲自取药次数平均(片剂长医院外)	20~30人次/d	1~3人次/3d
医嘱单打印次数平均	682次/d	283次/d

## 2.2 Action 阶段

(1) 继续保持优良的工作状态,及时发现可优化的工作流程;

(2) 加强与护理部各临床科室之间的沟通,更好地服务于病区。

## 3 讨论

(1) 中心药房是服务于整个住院部的药房,不但要满足病人的用药需求,还要配合好病区的各项工作,才能使医院服务良性循环,因此通过查找原因发现中心药房优化流程的同时并不是从自己改动就可以实现的,因此想要达到一个满意的工作流程必须通过加强各科室的工作沟通才能实现,PD-CA 管理模式中的计划让我们清楚查找到工作流程中的弱项,及时和护理部联手,因此责任科室虽然是中心药房,但是护理部也做了大量的配合工作。

(2) 中心药房药师应按照《处方管理办法》对处方进行适宜性审核、调配发药,与配送中心临床科室间应相互协作,共同服务于病人。通过 PDCA 管理,药房管理有了针对性和时效性,在短时间内打破了陈旧的工作习惯和模式,从而将碎片化工作整合在一起,改进工作中我们发现:中心药房存在送药工拒绝送药,药房员工和送药工之间交接药品,送药工送药时间不明确,病区护士不必要的电话多等问题。药房收到问题后立刻采取措施分析原因如下:①送药工责任划分不明确;②完善此项计划耗时耗人,影响发药速度。针对现有问题,我药房首先建立《中心药房医嘱干预登记本》将目前常常出现的问题予以登记,为病人合理用药提供依据。

(3) PDCA 管理要求按照制定的计划

要求去做,以实现质量持续改进的目标。按照既定的计划进行实施。执行过程中没有特殊情况不得改变计划,遇有极特殊情况可考虑审慎、及时修改计划,因此,我药房在执行过程中遇到问题并未修改计划,并坚持了一开始的计划。对照计划要求,检查、验证执行的效果,及时发现改进过程中的问题及经验。我们在执行 1 个月后便评估了结果根据措施计划的要求,检查、验证实际执行的结果,看是否达到了预期的效果。检查效果要对照措施计划中规定的目标进行对比,本着实事求是,不得夸大,也不得缩小的目的,未完全达到目标也没有关系。

## 4 小结

经过实践总结成功的经验和失败的教训,纳入相应的标准、程序、制度,巩固成绩,克服缺点,将有效措施标准化并在科室推广实施根据检查的结果进行总结,把成功的经验和失败的教训都纳入有关标准、规程、制度之中,巩固已经取得的成绩。在涉及更改标准、程序、制度时应慎重,必要时还需要进行多次 PDCA 循环加以验证。将上一循环未解决的问题带入下一循环,根据检查结果提出这一环尚未解决的问题,把它们转到下一次 PDCA 循环的第一步去。对遗留问题进行分析,一方面要充分看到成绩,不要因为遗留问题而打击了对质量改进的积极性;另一方面也不能盲目乐观,对遗留的问题视而不见。质量改进之所以是持续的、不间断的,就在于任何质量改进都可能存在遗留问题,进一步改进质量的可能性总是存在的。

(摘自《世界最新医学信息文摘》2019 年第 19 卷第 29 期,有删减)

## 临床药师指导心血管内科用药的体会

随着我国经济发展和科学技术的进步,人们的生活水平和医疗条件得到了较大改善,我国人群心血管病发病率和死亡率逐年上升,因心血管疾病死亡的人数占全国总死亡人数的40.27%。2014年8月8日于中国心脏大会上,国家心血管病专家委员会主任委员高润霖院士指出:“我国每5个成年人中就有1个心血管病患者,每10秒钟就有1人死于心血管病”。可见,我国心血管病防治工作任重道远。过去传统认为医师负责治疗(包括手术治疗和药物治疗等),药师负责在药房配药。近年来,随着现代医学和药学的不断发展,要求药师特别是临床药师积极参与临床治疗,指导临床用药。治疗心血管疾病的药物研究发展迅速,品种繁多,临床多采用联合用药,导致不良反应、不合理用药等现象频发。临床药师参与药物治疗过程,进行医嘱干预,提出合理化建议,可提高用药的合理性,减少不良反应等的概率。本文介绍心血管临床药师参与临床治疗,提供药物治疗指导的具体案例,现报道如下:

### 1 对优化给药方案的指导

#### 1.1 建议阿司匹林用于心血管疾病一级预防

患者,男,51岁,诊断:高血压;糖尿病。20年吸烟史,烟量约1包/日。医嘱:格列齐特60mg口服,1次/日,吡格列酮30mg口服,1次/日,二甲双胍0.5g口服,3次/日,控制血糖,嘱患者初期清淡饮食控制血压。临床药师审核医嘱,首选的用药均对症治疗,但建议医师补充医嘱予阿司匹林100mg口服,1

次/日,用于心血管一级预防。高血压是冠心病的主要危险因素之一,高血压患者心肌梗死的发病危险是血压正常者的2~3倍。此外,糖尿病是遗传因素和环境因素共同参与及相互作用所致的一种慢性、全身性、代谢性疾病,特别是糖尿病并发症是糖尿病患者残疾和死亡的主要原因,主要包括微血管并发症(糖尿病视网膜病、肾病、神经病变)和大血管并发症(心、脑和周围血管病变)。本例患者男,51岁,诊断:高血压;糖尿病。20年吸烟史,烟量约1包/日。目前血压控制在150/90mmHg以下,预期寿命大于10年,没有增加的出血风险,10年心血管疾病发生风险10%以上,故临床药师根据上述及相关指南和文献,建议医师补充医嘱阿司匹林100mg口服1次/日用于心血管一级预防。医师同意,患者服用后并未出现出血等不良反应的情况。

1.2 建议首选泮托拉唑预防消化道出血患者,女,79岁,入院后行冠状动脉造影予右冠脉主干(RCA)及回旋支(LCX)行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)。术后诊断:冠心病,三支血管病变,右冠-左回旋支-支架植入术术后,再发急性心肌梗塞。术后医嘱维持阿司匹林100mg/d+氯吡格雷75mg/d双重抗血小板聚集治疗方案。临床药师分析如下:考虑患者为老年女性,出血风险高,建议给予口服质子泵抑制剂预防消化道出血。同时,氯吡格雷为无活性的前药,需经细胞色素(CYP)450介导转化为有活性的代谢产物后才会产生抗血小板作用。在

CYP450同功酶中,CYP 2C19是氯吡格雷生物转化的主要代谢酶,氯吡格雷与质子泵抑制剂可竞争同一CYP450的同功酶CYP 2C19而发生相互作用。根据已有的基础和临床研究数据,泮托拉唑对CYP 2C19同功酶的抑制作用在质子泵抑制剂中最弱。因此,对服用氯吡格雷时需合用质子泵抑制剂的患者,建议优先选用泮托拉唑,医师同意。

### 1.3 建议添加小剂量噻嗪类利尿剂加强控制血压

患者,男,53岁,诊断:高血压病3级极高危;测BP:182/100mmHg。入院后初始治疗方案以硝苯地平控释片(拜新同,30mg,qd)+缬沙坦胶囊(代文,80mg,qd)+琥珀酸美托洛尔缓释片(倍他乐克,47.5mg,qd),三联控制血压。再测血压160/100mmHg。临床药师向医师分析:入院后患者血压稳步下降,目前仍处于较高值,建议医师在原来三联降压药基础上增加第四类:利尿剂(双氢克尿塞25mg/d),理由:根据《2010中国高血压防治指南》,利尿剂可通过利钠排水、降低高血容量负荷发挥降压作用。主要包括噻嗪类利尿剂、袢利尿剂、保钾利尿剂与醛固酮受体拮抗剂等几类。用于控制血压的利尿剂主要是噻嗪类利尿剂。在我国,常用的噻嗪类利尿剂主要是氢氯噻嗪和吲达帕胺。小剂量噻嗪类利尿剂(如氢氯噻嗪6.25~25mg)对代谢影响很小,与其他降压药(尤其ACEI或ARB)合用可显著增加后者的降压作用。同时,经了解,患者为自费病人,故选择价格相对便宜的氢氯噻嗪25mg,从药物经济学角度体现以病人为中心的药学服务思想以及个体化治疗的方案。医师同意。四联降压药使用后,测患者血压维持在140/80mmHg左右,控制血压方案可行。

## 2 对不合理用药方案的干预及调整

### 2.1 对二甲双胍禁用于肾功能不全患者的干预

患者男,79岁,诊断:高血压病(3级很高危组);2型糖尿病;脑梗塞后遗症;动脉粥样硬化症。初始给药方案:贝那普利10mg/d,二甲双胍250mg/d,阿司匹林肠溶片100mg/d,阿托伐他汀10mg/d。临床药师查房发现患者肾功检验回报血清肌酐(Cr)高达192.4 $\mu$ mol/L。二甲双胍主要由小肠吸收,不与血浆蛋白结合,以原形从尿排出;当肾功能不全时,二甲双胍无法正常从肾脏排泄,导致体内蓄积,严重时可发生乳酸性酸中毒,甚至引起致命危害。根据《中国2型糖尿病防治指南2013》,双胍类药物禁用于肾功能不全[血肌酐水平:男性>132.6 $\mu$ mol/L,女性>123.8 $\mu$ mol/L或GFR<45mL/min]、肝功能不全、严重感染、缺氧或接受大手术的患者。故临床药师建议停用二甲双胍,医师同意,从而避免可能引起的不良反应。

### 2.2 对重复使用NSAIDs的干预

患者,女,88岁,诊断:冠状动脉粥样硬化;前降支心肌桥;高血压病(2级极高危);骨质疏松症;高胆固醇血症;双膝关节骨性关节炎;腰1椎体陈旧压缩性骨折。患者诉双膝疼痛,医师给药方案给予消炎止痛药。药师查房发现使用两种抗炎药:依托考昔片(安康信)120mg/qd+塞来昔布胶囊(西乐葆)200mg/d,考虑两种药物均为非甾体抗炎药(NSAIDs),为重复用药。临床药师建议停用塞来昔布。托考昔片和塞来昔布均为选择性环氧酶(COX)-2抑制剂,联合应用作用于同一个靶点,产生竞争性拮抗作用,并不能加强抗炎镇痛的效果,反而可能诱发

(下转第54页)

## 加油站

## 2019年第二期会刊内容测试题

## 单项选择题

- 从2018年全国医疗器械舆情信息监测年报中可看出,2018年医疗器械相关舆情整体走势平稳,以下哪项属于( )。
  - 舆情风险与监管发现的风险完全一致
  - 舆情不呈现持续周期变长
  - 新老问题交织,新形势出现新问题
  - 公众情绪往往成为主导舆论走向的主要力量
- 2015年12月29日发布了《关于成立安徽省县级公立医院临床路径管理指导中心的通知》和相关实施方案,方案强调要在临床路径的管理中“加强辅助用药管理”,规定( )种辅助药物不能纳入临床路径表单。
 

A. 20	B. 21
C. 24	D. 25
- $\beta$ -胡萝卜素原料药含量测定一般可用以下哪种方法( )。
  - 紫外-可见分光光度法
  - HPLC法
  - 气相色谱法
  - 激光透色法
- 静注人免疫球蛋白(pH4)和冻干静注人免疫球蛋白(pH4)( )岁以上的患者,一般情况下,不超过推荐剂量,缓慢输注。
 

A. 70	B. 60
C. 55	D. 65
- ( )是一款具有开创性的降胆固醇药物,其可通过抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素/Kexin9型(PCSK9)与低密度脂蛋白(LDL)受体(LDLR)的结合,增加能够清除血液中LDL的LDLR的数目,可显著降低心血管疾病患者LDL-C水平,从而降低心肌梗死和卒中风险。
  - 帕洛诺司琼
  - 依洛尤单抗
  - 欧双静
  - 特瑞普利单抗注射液
- 集中采购形式。根据每种药品入围的生产企业数量分别采取相应的集中采购方式下列哪种方式说法错误( )。
  - 入围生产企业在3家及以上的,采取招标采购的方式
  - 入围生产企业为2家的,采取议价采购的方式
  - 入围生产企业在4家及以上的,采取招标采购的方式
  - 入围生产企业只有1家的,采取谈判采购的方式
- ( )是一款重组抗血管内皮生长因子(VEGF)人源化单克隆抗体注射液,用于治疗非小细胞肺癌和结直肠癌等恶性肿瘤。这信迪利单抗注射于2018年12月24日正式获批上市和阿达木单抗生物类似药
 

(下转第42页)