

目录



2022年第1期
(总第112期)
2022年2月28日
内部资料 免费交流



主 办：浙江省执业药师协会
编辑出版：浙江工业大学

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

主 编：董作军

副 主 编：孙国君

编 辑：刘明菊 石建雄 富学仁 林杨婷
徐 兰 吴应祺 胡志超 周晓莺

编印单位：浙江省执业药师会

发送对象：协会会员

印刷单位：杭州创嘉文化印刷有限公司

印刷日期：2022年2月28日

印刷份数：24785

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 中医药行业发展或将迎来春天

声音数字

2 声 音

3 数 字

4 “寻找身边的最美药师”——浙江吴晓敏：长 长公益路，浓浓药师情

6 《浙江药师》杂志约稿

政策法规

7 “十四五”国家药品安全及促进高质量发展 规划

药物警戒

20 国家药监局关于修订小柴胡制剂药品说明 书的公告

- 21 国家药监局关于修订丁桂儿脐贴药品说明书的公告
- 21 国家药监局关于修订甘油果糖氯化钠注射液说明书的公告
- 22 国家药监局关于修订氯膦酸二钠制剂说明书的公告
- 23 欧盟修订厄他培南说明书警示肾损害患者的中毒性脑病风险
- 24 欧盟修改仑伐替尼产品说明增加结肠炎不良反应
- 24 欧盟发布信息提示拉贝洛尔的乳痛和抑制泌乳的风险
- 25 欧盟评估认为伊布替尼合并使用血管紧张素转化酶抑制剂与猝死或心源性死亡风险之间不存在关联性

新药快讯

- 26 恒瑞医药羟乙磺酸达尔西利片获批上市
- 26 四川思路康瑞药业恩沃利单抗注射液获批上市
- 28 广州顺健生物医药奥雷巴替尼片获批上市
- 29 康缘药业银翘清热片获批上市
- 29 基石药业舒格利单抗注射液获批上市
- 30 诺华奥法妥木单抗获批上市
- 31 美国FDA批准Argenx公司Vyvgart上市
- 33 美国FDA批准阿斯利康/安进工公司Tezspire上市

- 35 美国FDA批准On Target Laboratories公司CYTALUX上市
- 36 美国FDA批准武田制药Livtencity上市

名家专栏

- 38 全球药物经济学研究2022新趋势新挑战

产业观察

- 40 新形势下我国原料药产业的布局与发展

药学服务

- 43 每期一药:顺铂
- 48 药学基础理论:脂肪肝

药学文摘

- 51 临床药师参与自控硬膜外麻醉分娩镇痛管理的实践与分析
- 56 基于“药性”的中药“毒-效”认知与药物警戒思考

加油站

- 61 2021年第六期会刊内容测试题

中医药行业发展或将迎来春天

2021年对于中医药行业来说,是硕果累累的一年。2021年中药新药申报注册数达58个,相较于2020年,增幅达114.81%;而从获批的角度看,2021年国家药监局共计批准11款中药新药上市,这其中包括清肺排毒颗粒、化湿败毒颗粒、宣肺败毒颗粒3款抗新冠病毒中药新药。其数量为近五年来获批中药新药之最,超过前四年之和(2017~2020年度共计获批8款)。

中药行业发展迅猛,一改近年来中药市场长期萎靡的颓势。助推中药行业乘势而起,政策支持是关键。近年来,国家对中医药振兴发展的支持力度不断提升,在2021年政府工作报告特别强调实施中医药振兴发展工程。加快中医药行业的发展,主要从四个维度出发:其一是夯实中医药人才基础,人才是第一资源,要提高中医药教育整体水平,依靠人才实现中医药行业的长远发展;其二是提高中药产业发展活力,优化审评审批和注册管理制度;其三是增强中医药发展动力,保障落实政府及各方投入,加强融资渠道支持;其四是完善中西医结合制度,坚持中西医并重,促进中医药和西医药相互补充、协调发展。鼓励政策的落实以及标准的明确,使得中医药的审批更加规范,中药创新按下了加速键。

除却政策鼓励外,中医药企业自身开拓创新、锐意进取也为中药行业发展注入生机。2021年前三季度部分中成药企业不断加大研发投入,以桂林三金和康缘药业两家企业为例,其研发投入分别为1.7亿、3.37亿元,占营收比均超过13%。可以看出,在整个中医药大环境日趋有利,行业发展高歌猛进的背景下,中医药企业也在不断加大创新投入,力求抓住时代赋予的发展契机。

中医药是中华历史文化的瑰宝,“守正创新、传承发展”是中医药行业未来发展的风向标。面对新时代发展浪潮,中医药企业应当充分把握发展机遇,响应政策鼓励,加强自身优势,立足于中医药特色,提高核心竞争力,实现高质量发展。

董作军

声音数字

声音

各级药品监管部门、医疗器械网络交易服务第三方平台和销售企业要认真贯彻落实习近平总书记有关网络强国的重要思想,进一步提升强化医疗器械网络销售监管的政治自觉;要坚持法治思维和法治方式,进一步强化网络第三方平台和网络销售企业的责任落实;要强化现代科技支撑,进一步加强网络监测和线索推送处置;要坚持利剑高悬,进一步加大医疗器械网络销售监管和案件查办力度。各级药品监管部门要深入贯彻落实《医疗器械监督管理条例》,坚持问题导向,创新方式方法,强化责任落实,全力保障网售医疗器械质量安全。

——国家药监局党组成员、副局长徐景和在国家药监局召开的医疗器械网络销售监管工作交流会上指出

在药品审评环节,有效性较为容易证实,但安全性问题很难证实。很多药物使用了很多年,才慢慢暴露出了安全问题,所以并不是说药品经过注册上市就一定是安全的,而是要持续做好上市后研究和上市后评价,及时发现问题。这就凸显了药物警戒在保障公众用药安全中的重要性。

——原国家药监局政策法规司一级巡视员李国庆对《药物警戒质量管理规范》的看法

医疗保障是重要的民生制度,在历次药品目录调整中,国家医保局始终牢牢把握基本医保“保基本”的功能定位,重点将临床价值高、价格合理、更好满足基本医疗需求的药品纳入目录,让患者更快地用上新药、好药。

——国家医保局医药服务管理司司长黄华波对于第四轮医保“国谈”公开表示

“十四五”全民医保规划提出的15个指标中的第8个就是要求到2025年按DRG/DIP付费的住院费用占全部住院费用的70%,三年行动计划是对医保“十四五”规划的具体工作部署。三年行动计划提出了统筹地区和医疗机构的全覆盖,但对病种覆盖提出的要求是原则上达到90%,基金覆盖率是70%,因为实践中病种是不可能实现100%全覆盖的,有些比如住院天数小于2天和大于60天不符合DRG/DIP适用范围的病例,以及那些按人头付费、按床日付费项目,还有中医、日间手术、复杂疾病等按单病种结算项目。同时,医保还必须保留一定的按项目付费空间。对那些由于医疗机构技术创新、危急重症救治而导致费用大幅超出DRG/DIP基准价格的病例,医保应该留用按项目付费空间,以鼓励临床创新和诊治危急重病。比如浙江省允许医疗机构采用申请制,对达芬奇机器人手

术治疗、TAVI、飞秒、TOMO 等创新技术进行除外按项目付费,以鼓励技术创新;佛山在年末清算时,对每家医疗机构的病例费用进行排名,排名前5‰的极高费用病例,结合CMI值(技术难度水平),进行豁免按项目付费,鼓励医疗机构接诊疑难重危症。同时,三年行动计划对DRG/DIP如何更好地在地方落地提出了要求,医保要重视工作机制建设,包括支付政策机制、权重调整机制、绩效管理机制、大数据监测机制、特病单议机制、协商沟通机制等,目的在于保证分组的科学性、病组权重的公平性、基金分配的合理性、基金支付的有效性、医疗行为规范和医保政策平稳。同时,也要加强对专业能力、信息系统、标准规范和示范点等四项基础建设,还要与医疗机

构一起协同推进编码管理、信息传输、病案质控、内部运营机制建设等四方面改革。

——中国政法大学政治与公共管理学院副教授廖藏宜对《DRG/DIP支付方式改革三年行动计划》的解读

随着“双通道”定点药店网络布局的不断扩张,数字化和电子化系统的不断完善和发展,未来药企也会将原有的销售渠道集中归拢到具有专业优势的定点药店,不再像以前那样分散投放。专业药房以产品为纽带,联动其他连锁药店,以获取厂家更多更好的品种资源和政策,从而形成自己的品种优势。

——农工党广药集团基层委员会副主委程震对医保目录大调整的看法

数 字

637553人:截至2021年11月底,全国执业药师累计在有效期内注册人数为637553人,环比增加1309人。每万人口执业药师人数为4.5人。注册于药品零售企业的执业药师582287人,占注册总数的91.4%。注册于药品批发企业、药品生产企业、医疗机构和其他领域的执业药师分别为35087、4008、16051、120人。

74%:11月26日,备受瞩目的第六批集采(胰岛素专项)在上海如期开标,拟中选结果下午便出炉。本次胰岛素集采最高降幅74%,国产三代胰岛素龙头甘李药业“大杀价”,6个竞品全部拟中选,最高降幅72%;二代胰岛素龙头通化东宝以价格换市场,5个竞品全部拟中选,平均降幅41%。

1300亿:2021年前三季度重点城市公立医院化学药销售额已超过1300亿元,同比增长超过10%。从城市格局来看,北上广依然稳居前三。TOP10厂家中,仅有江苏恒瑞医药、齐鲁制药、扬子江药业3家国内药企,外资药企虽然占据7个席位,但市场份额均有不同程度的下滑。

3.7%:2021年10月,国家第五批集中采购药品落地执行,零售药店端也将持续参与集采品种扩容。自2019年3月“4+7”带量采购全面落地执行以来,实体零售药店药品销售规模稳步增长,但增速逐渐放缓,根据中国医药工业信息中心R-PDB零售数据显示,2019Q1至2021Q2复合季度增长率为3.7%。长期来看,国家集中采购

推动了公立医院处方外流的进程,将给零售药店带来了巨大的市场空间和客流引入。

13342例:2020年(2020年1月1日零时至12月31日24时),全国(不含港澳台,

下同)报告接种疫苗5.53亿剂次,报告预防接种异常反应13342例,总报告发生率为2.41/10万剂次。与世界卫生组织发布的疫苗异常反应预期发生率相比,我国异常反应报告发生率在其预期范围内。

“寻找身边的最美药师” ——浙江吴晓敏:长长公益路,浓浓药师情

吴晓敏,现任台州市老百姓好心情医药连锁有限公司副总经理。从上学起,吴晓敏就喜欢上了药学,学成之后又回馈家乡,至今从事药学工作累计25年。

发挥专业特长 执着公益服务

吴晓敏作为仙居县民生药事志愿服务队副队长、仙居县阳光义工协会副会长、仙居城东企业志愿服务队成员,从2013年起,便与她的团队发挥药学专业特长,积极参加志愿服务活动,先后组织参与了“药师在身边”“助力抗疫,我们在一起”“人在异乡,送爱回家”“药师助力疫苗接种”“以爱之名守护成长”“孝善敬老志愿行”“多背一公斤”“孟溪护绿守护”“一杯水温暖一座城”等多项志愿服务活动。

在义工队伍中,吴晓敏和药师志愿者们主要是提供专业的药学服务,在她的带领下团队组织开展了“孝善敬老志愿行”活动,定期到敬老院慰问孤寡老人,为老人测量血糖、血压,提供健康监测服务,解答他们所关心的健康和用药等专业问题,并为

他们提供常备药品,以实际行动关爱孤寡老人,让老人们切身感受社会大家庭的温暖和执业药师的美德。

在关爱老人的同时,吴晓敏还注意到仙居县有不少留守儿童,便带领团队组织开展了“以爱之名守护成长”活动,联合了牙科、眼镜、理发、餐饮相关活动,为孩子们检查牙齿、测量视力、义务理发、捐赠午餐,在这过程中吴晓敏还发挥所长,为孩子们讲解药品科普知识,并向学校捐赠了爱心药箱和一些应急药品。

仙居地处山区,不少乡村地处偏远,就医买药不易,吴晓敏和她的团队针对这一情况,组织了“多背一公斤”和“药师在身边”活动,对于车辆不能到达的地区,她和她的同伴们持续8年通过肩挑背扛的方式,徒步为偏远山区的群众送上药品、物资、理发、义诊等。

与此同时,吴晓敏还发现由于山区空气湿度过大,群众家中的药品受潮霉变情况很普遍,吴晓敏向所在公司作了汇报,公司立即向山区群众捐赠了200个家用药箱,及时解决了药品防潮的问题,药箱虽小,但份量并不轻。

践行初心使命 助力疫情防控

2020年1月,新冠肺炎疫情暴发,吴晓敏主动放弃了休假,带领员工一起坚守在第一线,组织开展“助力抗疫,我们在一起”活动。在防疫物资紧缺的情况下,向红十字会捐赠一万五千只医用口罩,并组织团队送餐到各个抗疫卡点,为台州第四批援鄂白衣天使送去慰问物资。

疫情期间,吴晓敏为城区部分老人提供免费送药上门服务,同时针对因物流不畅导致的慢性病药品短缺问题,联系供货渠道,保障慢性病药品供应。同时,她和同事还投入抗疫活动,用他们的实际行动书写着防疫志愿者“隔离病毒不隔爱”的温情故事,为仙居县疫情防控作出了积极贡献。

自全县启动大规模疫苗接种以来,吴晓敏和她的团队分批轮流来到市民广场新冠病毒疫苗方舱式接种点开展志愿活动,现场秩序维护、引导和帮助群众填写疫苗接种登记表,利用专业知识耐心细致地向居民宣传疫苗禁忌、不良反应及现场留观注意事项,积极配合做好接种工作。

牢记责任担当 做好利民实事

在参与公益活动期间,吴晓敏及其团队时刻关注群众需要,先后开展“一杯水温暖一座城”“爱心冰柜暖心清凉”公益项目,积极发动全县相关企业参与“爱心驿站”众筹工作,为环卫工人、执勤交警、快递人员、外卖小哥等户外工作人员提供力所能及的志愿服务。从2013年主城区8

家“爱心驿站”,到现在全市各地有94家商家已认筹建立“爱心驿站”,15家企业已认筹建立“爱心冰柜”,免费为弱势群体提供饮用水、常用药、爱心餐、休息椅等服务,让这座城市的一线服务者感受到一股暖心的清凉。

此外,“孟溪守护者”也是吴晓敏坚持了6年的公益项目,作为一名“河小二”,6年来吴晓敏风雨无阻地定期到孟溪巡查,劝阻、曝光发生在孟溪两岸各种不文明的行为,收集周边居民关于孟溪的热点民生问题,向市民分发关于生态保护与低碳出行的宣传单页和手册,普及“五水共治”的基本知识,向社会大力宣传“绿水青山就是金山银山”的生态环保理念,为建设人与自然和谐共生的绿色园区凝聚共识、汇聚力量。

截至2021年6月,吴晓敏和她的团队被评为“浙江微感动2013年度十大人物(团队)”“浙江省社会工作与志愿服务协会会员单位”“台州市义工协会优秀义工组织”“2015年度台州市最美消费维权义工组织”“仙居县慈善义工工作先进集体”“仙居县志愿者工作先进团队”等,吴晓敏个人也荣获“阳光义工第二届先进个人”“第五届先进优秀个人”。截至目前,吴晓敏和她的团队捐赠的药品物资等价值累计三十余万元。

在浙江仙居县民生药事志愿服务队、阳光义工协会、城东企业志愿服务队办公室的墙上挂满了锦旗和荣誉,这面“荣誉墙”见证了执业药师吴晓敏和她的团队服务民生的专业和真心,也承载了群众的认可和感激。

来源:中国食品药品网

《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个~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。

政策法规

“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划

为保障药品安全,促进药品高质量发展,推进药品监管体系和监管能力现代化,保护和促进公众健康,根据《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要》,制定本规划。

一、现状和形势

(一) 取得的成绩

“十三五”时期,我国药品安全监管体制机制逐步完善,药品质量和品种数量稳步提升,创新能力和服务水平持续增强,《“十三五”国家药品安全规划》发展目标和各项任务顺利完成。

公众用药需求得到更好满足。现有药品1.8万个品种、15.5万个批准文号;医疗器械一类备案凭证12.4万张,二、三类注册证12.1万张;基本满足临床使用需求。强化了短缺药品监测预警,建立了中央和地方两级常态短缺药品储备。国产疫苗约占全国实际接种量的95%以上,能够依靠自身能力解决全部免疫规划疫苗。

全生命周期监管不断强化。建立完善药品上市许可持有人、医疗器械注册人等制度,督促企业严格落实各环节的药品安全主体责任。改革和完善疫苗管理体制,加强全流程、全生命周期监管。加强临床试验规范管理,建立临床试验机构备案管理平台。全面强化现场检查 and 监督抽检,深入开展中药饮片专项整治,医疗器械“清

网”、化妆品“线上净网线下清源”等专项行动。完善药品不良反应和医疗器械不良事件报告机制。

审评审批制度改革持续深化。建立完善药品加快上市注册程序,不断健全适应症团队审评、项目管理人、技术争议解决、审评信息公开等制度。审评通过674件新药上市申请,其中含51个创新药;审评通过39个临床急需药品上市申请。扎实推进仿制药质量和疗效一致性评价工作,公布参比制剂目录3963个品规,通过一致性评价申请964件278个品种。实施创新医疗器械特别审查程序,批准109个创新医疗器械、35个临床急需医疗器械上市。进口普通化妆品由审批管理调整为备案管理,化妆品新原料由统一注册管理改为仅对具有较高风险的新原料实行注册管理,特殊化妆品行政许可延续实施承诺制审批,审评审批时限由115个工作日压缩为15个工作日。

法规标准制度体系不断完善。进一步健全覆盖研制、生产、经营、使用全过程的药品管理法律制度。全面修订药品管理法,出台世界首部疫苗管理法,修订《医疗器械监督管理条例》,制定出台《化妆品监督管理条例》。发布2020年版《中华人民共和国药典》,发布《医疗器械标准管理办法》。发布药品技术指导原则125个,医疗器械注册指导原则399项。发布医疗器械标准710项,

现行有效医疗器械标准与国际标准一致度超过90%。发布《已使用化妆品原料目录》，收录已使用化妆品原料8972个条目，更新《化妆品禁用原料目录》，收录1393个禁用原料。

药品监管能力得到全面提升。加强专业人才培养，专兼结合、素质优良的药品检查员队伍加快建成。实施中国药品监管科学行动计划，首批认定45家国家药监局重点实验室。建成疫苗信息化追溯体系，“药监云”正式上线运行，实施医疗器械注册电子申报、试点启用医疗器械电子注册证，医疗器械生产监管平台和网络交易监测系统投入使用，化妆品注册备案实现全程网上办理，监管信息化水平进一步提高。药品监管国际化水平显著提升，成功当选国际人用药品注册技术协调会管委会成员，作为国际医疗器械监管机构论坛主席国成功举办两次管理委员会会议，全面参与国际化妆品监管联盟工作。

服务保障疫情防控成效显著。新型冠状病毒肺炎疫情发生后，超常规建立研审联动工作机制，全力做好新型冠状病毒检测试剂、医用防护服、医用口罩、治疗药物等的应急审批和质量监管，推动我国疫情防控取得阶段性战略成果。严格按照法律法规和国际认可的技术标准附条件批准新冠病毒疫苗上市，积极支持疫苗生产企业增线扩产，不断提高疫苗批签发质量和效率，为开展新冠病毒疫苗大规模接种提供了强有力的支撑。

（二）问题和形势

在肯定成绩的同时，必须清醒认识到我国医药产业发展不平衡不充分，药品安全性、有效性、可及性仍需进一步提高，全

生命周期监管工作仍需完善。现代生物医药新技术、新方法、新商业模式日新月异，对传统监管模式和监管能力形成挑战。药品监管信息化水平需进一步提高，技术支撑体系建设有待加强。药品监管队伍力量与监管任务不匹配、监管人员专业能力不强的问题仍然较突出。新型冠状病毒肺炎疫情的暴发反映出人类面临的新型疾病风险越来越大，对药品研发、安全和疗效提出了新的需求。

当前，党中央、国务院对药品安全提出了新的更高要求，围绕加快临床急需药品上市、改革完善疫苗管理体制、中医药传承创新发展等作出一系列重大部署。人民群众对药品质量和安全有更高期盼，对药品的品种、数量和质量需求保持快速上升趋势。医药行业对公平、有序、可预期的监管环境有强烈诉求，迫切需要监管部门进一步完善优化审评审批机制，提升服务水平和监管效能，进一步提高审评过程透明度，通过强有力的监管支持医药产业实现高质量发展。

二、总体原则与发展目标

（一）指导思想

高举中国特色社会主义伟大旗帜，深入贯彻党的十九大和十九届历次全会精神，坚持以马克思列宁主义、毛泽东思想、邓小平理论、“三个代表”重要思想、科学发展观、习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，全面贯彻党的基本理论、基本路线、基本方略，统筹推进“五位一体”总体布局、协调推进“四个全面”战略布局，认真落实习近平总书记“四个最严”要求，立足新发展阶段、贯彻新发展理念、构建新发展格局，坚持人民至上、生命至上，坚持稳中求进工作总基调，

坚持科学化、法治化、国际化、现代化方向,坚定不移保安全守底线、促发展追高线,持续深化监管改革,强化检查执法,创新监管方式,提升监管能力,加快推动我国从制药大国向制药强国跨越,更好满足人民群众的健康需求。

(二) 总体原则

坚持党的全面领导。把党的领导贯穿到药品监管工作全过程、各环节,坚持党政同责,做到守土有责、守土尽责,为保障药品安全、实现高质量发展提供根本保证。

坚持改革创新。创新药品监管理念,深化监管体制机制改革,多渠道发展监管科学和监管技术,发挥监管引导和推动作用,激发医药产业活力和创造力,促进医药产业转型升级。

坚持科学监管。正确把握保障药品安全与促进产业发展的关系,营造有利于高质量发展的监管环境,突出源头严防、过程严管、风险严控的药品全生命周期监管,牢牢守住药品安全底线。

坚持依法监管。建立健全严谨完备的药品监管法律制度和标准体系,强化执法监督,严格规范执法,严厉查处违法行为,营造公平正义的法治环境。

坚持社会共治。严格落实药品安全企业主体责任、部门监管责任和地方政府属地管理责任,鼓励行业协会和社会公众参与药品安全治理,推动形成政府监管、企业主责、行业自律、社会协同的药品安全共治格局。

(三) 2035年远景目标

展望2035年,我国科学、高效、权威的药品监管体系更加完善,药品监管能力达到国际先进水平。药品安全风险管理能力明

显提升,覆盖药品全生命周期的法规、标准、制度体系全面形成。药品审评审批效率进一步提升,药品监管技术支撑能力达到国际先进水平。药品安全性、有效性、可及性明显提高,有效促进重大传染病预防和难治疾病、罕见病治疗。医药产业高质量发展取得明显进展,产业层次显著提高,药品创新研发能力达到国际先进水平,优秀龙头产业集群基本形成,中药传承创新发展进入新阶段,基本实现从制药大国向制药强国跨越。

(四) “十四五”时期主要发展目标

“十四五”期末,药品监管能力整体接近国际先进水平,药品安全保障水平持续提升,人民群众对药品质量和安全更加满意、更加放心。

支持产业高质量发展的监管环境更加优化。审评审批制度改革持续深化,批准一批临床急需的创新药,加快有临床价值的创新药上市,促进公众健康。创新产品评价能力明显提升,在中国申请的全球创新药、创新医疗器械尽快在境内上市。制修订药品医疗器械化妆品标准2650项(个),新增指导原则480个。

疫苗监管达到国际先进水平。通过世界卫生组织疫苗国家监管体系评估。积极推进疫苗生产企业所在省级药品检验机构具备辖区内生产疫苗主要品种批签发能力。

中药传承创新发展迈出新步伐。中医学理论、人用经验和临床试验相结合的审评证据体系初步建立。逐步探索建立符合中药特点的安全性评价方法和标准体系。中药现代监管体系更加健全。

专业队伍建设取得较大进展。培

养一批具备国际先进水平的高层次审评员、检查员和检验检测领域专业素质过硬的学科带头人。药品监管队伍专业素质明显提升,队伍专业化建设取得积极成效。

技术支撑能力明显增强。全生命周期药物警戒体系初步建成。中国药品监管科学行动计划取得积极成果,推出一批监管新工具、新标准、新方法。药品检验检测机构能力明显提升。

三、主要任务

(一) 实施药品安全全过程监管

1. 严格研制环节监管。严格监督执行药物非临床研究质量管理规范、药物临床试验质量管理规范、医疗器械临床试验质量管理规范,重点加强临床试验核查,确保数据真实可靠。完善药品注册管理工作体系和制度。

2. 严格生产环节监管。严格监督执行药品、医疗器械、化妆品生产质量管理规范,对疫苗、血液制品重点生产企业开展检查和巡查,持续开展境外检查。坚持以问题为导向制定实施抽检计划,重点加强对国家组织集中采购中选品种、通过仿制药质量和疗效一致性评价品种、无菌和植入性医疗器械、儿童化妆品的检查和抽检。

3. 严格经营使用环节监管。地方各级负责药品监管的部门依职责进一步强化监督检查,督促经营企业严格执行药品经营质量管理规范、医疗器械经营质量管理规范等,督促药品使用单位持续合法合规,稳步提升药品经营使用环节规范化水平。研究医疗联合体内临床急需的医疗机构制剂调剂和使用管理制度,合理促进在医疗联合体内共享使用。加强药品批发、零售连锁总部、网络销售第三方平台的监管,加大对药

品零售和使用单位、医疗器械经营企业等的监督执法力度,持续开展风险隐患排查,督促及时报告药品不良反应和医疗器械不良事件,进一步提升基层药品和医疗器械质量保障水平。

4. 严格网络销售行为监管。完善网络销售监管制度,研究适应新技术、新业态、新商业模式的监管新机制。加强对药品、医疗器械、化妆品网络销售行为的监督管理,完善药品医疗器械网络交易违法违规行为监测平台,及时排查处置网络销售药品、医疗器械、化妆品风险,提升监管针对性和实效性。

5. 严格监督执法。强化国家和地方各级负责药品监管的部门的执法职责,依托现有机构编制资源加强稽查执法力量,理顺工作关系,完善稽查办案机制,强化检查稽查协同和执法联动,提高监管执法效能。将办案情况作为对地方各级负责药品监管的部门考核的重要指标,切实加大稽查执法力度,严肃查处违法违规行为。深化行政执法与刑事司法衔接,严厉打击各类违法犯罪行为。加强监督执法信息公开。

专栏一 药品安全风险排查行动计划

1. 药品安全风险排查。国家药品抽检每年遴选 130 至 150 个品种,在完成检验任务基础上,对重点品种开展有针对性的探索性研究。地方药品抽检每年完成对本行政区域内药品上市许可持有人(药品生产企业)生产的国家组织药品集中采购中选品种、国家基本药物制剂品种、通过仿制药质量和疗效一致性评价品种的生产环节全覆盖抽检,加大对医保目录产品、进口化学药品、儿童用药、

中药饮片等品种的抽检力度。每年对疫苗、血液制品生产企业开展全覆盖巡查检查。

2. 医疗器械安全风险排查。国家每年选取安全风险高、日常消费量大、社会关注度高的约50个品种开展抽检。地方抽检注重体现对重点监管产品、本地特色产品的覆盖。每年至少组织1次对辖区无菌、植入性医疗器械生产企业生产质量管理规范全项目检查。加大对国家组织集中采购中选医疗器械高值耗材的监督检查力度。

3. 化妆品安全风险排查。国家化妆品监督抽检每年的抽样数量达到注册备案总量的1%~2%(1.6万~3.2万批次),对祛斑美白、儿童化妆品等高风险品种持续开展风险监测(每年监测不少于2000批次)。省级药品监管部门每年对辖区儿童化妆品生产企业、化妆品电子商务平台经营者监督检查全覆盖。

(二) 支持产业升级发展

1. 持续推进标准体系建设。继续开展国家药品标准提高行动计划。编制2025年版《中华人民共和国药典》。加强标准的国际协调,牵头中药国际标准制定,化学药品标准达到国际先进水平,生物制品标准与国际水平保持同步,药用辅料和药包材标准紧跟国际标准。加强药品标准技术支撑体系建设,提升药品标准研究能力。优化医疗器械标准体系,鼓励新兴技术领域推荐性标准制定,加快与国际标准同步立项,提升国内外标准一致性。完善化妆品标准技术支撑体系,健全标准制修订工作机制。

专栏二 国家药品标准提高行动计划

1. 药品标准提高行动计划。制修订国家药品标准2000个、通用技术要求100个。建立数字化的《中华人民共和国药典》和动态更新的国家药品标准数据平台。

2. 医疗器械标准提高行动计划。制修订医疗器械标准500项,重点加强医疗器械基础通用、涉及人身健康与生命安全的强制性标准以及促进产业高质量发展的推荐性标准的研究制定。

3. 化妆品标准提高行动计划。建立6000种化妆品原料已使用信息基础数据库,制修订化妆品标准150项,重点加强风险较高产品和原料技术标准等的研究制定。整合现行化妆品国家标准和技术规范,形成统一的化妆品国家标准体系。

2. 开展促进高质量发展监管政策试点。深化“放管服”改革,选取产业优势区域、创新模式或特色品种开展试点,探索优化监管政策和制度创新。支持京津冀、粤港澳大湾区、长三角、长江经济带、成渝双城经济圈等区域药品制造业集群发展,打造药品产业创新平台和新增长极。支持药品、医疗器械、疫苗等领域的创新发展,推动关键核心技术攻关,促推解决产业创新发展的“卡脖子”问题,提升产业整体水平。鼓励医药流通企业、药品现代物流企业建设医药物流中心,完善药品冷库网络化布局及配套冷链设施设备功能,提升药品冷链全过程信息化管理水平。推动医药流通企业按《药品经营质量管理规范》要求配备冷藏冷冻设施设备,支持疾控中心、医院、乡镇卫生院等医疗

网点提高医药冷链物流和使用环节的质量保障水平。鼓励化妆品生产经营者采用先进技术和先进管理规范,提高化妆品质量安全水平。

3. 进一步加快重点产品审批上市。鼓励新药境内外同步研发申报。将符合药品加快上市注册程序的药物,纳入突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批等程序加快审批。鼓励具有临床价值的新药和临床急需仿制药研发上市,对具有明显临床价值的创新药,防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病、罕见病等疾病的临床急需药品以及儿童用药,符合条件的予以优先审评审批。加大对新型冠状病毒肺炎治疗药物研发的指导,及时跟进创新研发进展,对符合标准要求的药物第一时间纳入应急审批通道。对具有核心技术发明专利、技术水平先进、尚无同类产品在中国上市的医疗器械,纳入创新医疗器械特别审批程序。对临床急需医疗器械依程序进行优先审批。

(三) 完善药品安全治理体系

1. 健全法律法规制度。全面贯彻落实药品管理法、中医药法、疫苗管理法和医疗器械监督管理条例、化妆品监督管理条例等,加快配套法规规章制修订,及时清理完善规范性文件,构建更加系统完备的药品监管法律法规制度体系。加快国际人用药品注册技术协调会指导原则落地实施。

2. 健全各级药品监管体制机制。省级药品监管部门要适应新监管事权,鼓励根据产业分布特点强化重点区域监管力量配置,确保监管有效覆盖。市县级市场监管部门要加强药品监管能力建设,在综合执法队伍中切实加强药品监管执法力量配备,确保履

职到位。鼓励省级药品监管部门建立跨区域药品监管协同机制,共享监管资源,推进数据对接,探索互派检查、监管互认,提升监管效能。

3. 严格落实药品上市许可持有人和医疗器械注册人(备案人)主体责任。全面实施医疗器械注册人制度。加强行业自律,推动行业诚信体系建设,引导和督促企业严格依法依规开展生产经营等活动,督促指导药品上市许可持有人定期开展上市后评价。大力开展法规政策宣讲和专业技术培训,推动从业人员和企业负责人高度重视质量管理体系建设,提升企业落实主体责任的能力。

4. 强化市场监管和药品监管协同。强化国家、省、市、县四级负责药品监管的部门在药品全生命周期的监管协同,完善各级市场监管与药品监管部门之间在信息报送、人员调派、教育培训、应急处置等方面的工作机制,形成药品监管工作全国一盘棋格局。加强省级药品监管部门对市县级市场监管部门药品监管工作的指导,完善省、市、县药品安全风险会商机制。

5. 强化多部门治理协同。加快推进“三医联动”改革。药品监管、公安、工信、卫生健康、医保、发展改革、财政、科技等部门加强资源共享和政策协调,建立药品安全治理多部门协同政策工具箱。发挥药学科社团组织、新闻媒体作用,加大科普宣传力度,举办全国安全用药月和医疗器械、化妆品安全科普宣传周等品牌活动,提升全民安全用药用械用妆科学素养。进一步完善有奖举报制度,畅通投诉举报渠道,充分发挥12315热线和全国12315平台作用。将药品安全信用状况依法记入企业和个人信用记

录,纳入全国信用信息共享平台,将严重违法失信企业和个人列入市场监督管理严重违法失信名单,依法依规实施跨行业、跨领域、跨部门失信联合惩戒。

专栏三 药品安全治理多部门协同 政策工具箱

1. “三医联动”政策协同。支持创新产品、通过仿制药质量和疗效一致性评价产品以及信用良好企业的产品按规定开展医药集中采购。将医保目录和集中采购中选产品及企业列入重点监管对象。支持医疗、医药、医保领域信息化数据共享,推动建立“三医联动”大数据。

2. 药品安全与产业扶持政策协同。依法依规促进疫苗、创新药、高端医疗器械等的创新。加强医药产业布局与监管布局的统筹,各地建设重点产业园、示范基地及重点创新项目等,要同步部署相适应的监管能力。

(四) 持续深化审评审批制度改革

1. 进一步完善审评工作体系。落实国家重大战略,优化中药和生物制品(疫苗)等审评检查机构设置,进一步完善国家审评中心与分中心的工作职责和流程。健全省级审评机构,充实技术力量,提高审评能力,形成以国家审评中心为龙头、分中心为补充,与地方审评机构密切协作的科学高效的审评工作体系。

2. 进一步加大创新研发支持力度。建立国家药品医疗器械创新协作机制,加强对创新药研发的指导。进一步健全伦理审查机制,保障受试者权益,提高伦理审查效率。优化专家咨询委员会制度,紧盯国际前

沿技术发展,提高创新产品审评技术能力。完善审评交流机制,拓展沟通交流方式和渠道,强化对申请人的技术指导和服务。及时分析、评价医疗器械风险变化,完善医疗器械分类动态调整机制,建立完善医疗器械命名数据库。

专栏四 加快审评审批体系建设

1. 探索创新药品、医疗器械产品和化妆品注册技术指导原则制修订与产品研发同步,提高指导原则对创新产品的覆盖比例,新制修订药品指导原则300个、医疗器械指导原则180个、化妆品指导原则50个。

2. 实现化妆品审评独立内审,建立并完善化妆品技术审评质量管理体系。加强化妆品安全性评价基础研究,制订新原料安全评价技术指南,初步建立我国化妆品安全评价数据库,实现电子化申报审评。

3. 加强创新产品审评能力,能够同步审评审批全球创新药物和医疗器械,支持境外新药和医疗器械在境内同步上市,让人民群众逐步实现同步享受全球医药创新成果。

3. 继续推进仿制药质量和疗效一致性评价。持续推进化学药品仿制药口服固体制剂一致性评价,稳步推进化学药品仿制药注射剂一致性评价。健全一致性评价政策和技术标准,更新完善参比制剂目录,推动仿制药质量提升。持续跟踪监督通过一致性评价后的仿制药质量。加强生物类似药审评法规和技术标准体系建设,促进生物类似药高质量发展。

（五）严格疫苗监管

1. 实施疫苗全生命周期管理。强化疫苗管理部际联席会议统筹协调机制。加强国家疫苗检查能力建设,完善疫苗巡查检查制度。严格实施疫苗企业驻厂监管。加强疫苗冷链储存运输全过程规范化管理。加强疑似预防接种异常反应监测与评价,提升监测能力。

2. 加强创新疫苗评价技术能力建设。提升创新疫苗的评价能力水平。完善多联多价疫苗评价技术体系,鼓励发展多联多价疫苗。全方位提升复杂情况下对新佐剂疫苗、新技术疫苗或应对重大突发公共卫生事件急需疫苗的安全性、有效性和质量可控性的综合评价能力水平。

3. 全面提升疫苗监管水平。通过世界卫生组织疫苗国家监管体系评估。督促企业落实疫苗质量主体责任,鼓励疫苗生产企业积极申请世界卫生组织疫苗预认证。

（六）促进中药传承创新发展

1. 健全符合中药特点的审评审批体系。科学把握中医药理论特殊性,探索构建以临床价值为导向,以中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药特色审评证据体系,强化循证医学应用,探索发挥真实世界证据的作用,加快完善基于古代经典名方、名老中医方、医疗机构制剂等具有人用经验的中药新药审评技术要求。持续完善中药新药全过程质量控制研究的技术指导原则体系。探索将具有独特炮制方法的中药饮片纳入中药品种保护范围。

2. 加强中药监管技术支撑。建立国家级中药民族药数字化基础数据库,建立完善已上市中成药品种档案。建立天然药数据

国际交流平台,推动世界卫生组织传统药(中药)质量标准、标准物质相关指导原则以及《国际草药典》编制。制订全国中药饮片炮制规范。

3. 强化中药质量安全监管。修订中药材生产质量管理规范,制订中药材生产质量管理规范实施指南,引导促进中药材规范化发展。鼓励中药饮片生产企业将质量保障体系向中药材种植、采收、加工等环节延伸,从源头加强中药饮片质量控制,探索中药饮片生产经营全过程追溯体系建设。加强中药生产经营等全过程质量监管,严厉打击违法违规行。引导药品上市许可持有人主动开展已上市中成药研究与评价,优化和完善中药说明书和标签,提升说明书临床使用指导效果。

4. 改革创新中药监管政策。在中药产业优势地区开展中药监管政策试点,推动监管理念、制度、机制创新。加强对医疗机构制剂的规范管理,发挥医疗机构中药制剂传承创新发展“孵化器”作用,鼓励医疗机构中药制剂向中药新药转化。加强中药药效基础、作用机理等基础性科学研究,鼓励运用现代化科学技术和传统中药研究方法开展中药研发,支持多种方式开展中药新药研制,鼓励中药二次开发。

（七）加强技术支撑能力建设

1. 加强药品审评能力建设。持续推进以审评为主导,检验、核查、监测与评价等为支撑的药品注册管理体系建设,优化药品审评机构设置,充实专业技术审评力量。优化应急和创新药品医疗器械研审联动工作机制,鼓励新技术应用和新产品研发。继续开展药品审评流程导向科学管理体系建设工作,推动审评体系和审评能力

现代化。

2. 加强检查能力建设。进一步加强国家和省两级药品检查机构建设。在药品产业集中区域增加国家级审核查验力量配置。完善检查工作协调机制,高效衔接稽查执法、注册审评,形成权责明确、协作顺畅、覆盖全面的药品监督检查工作体系。构建有效满足各级药品监管工作需求的检查员队伍体系,建立检查力量统一调派机制,统筹利用各级检查力量。鼓励市县从事药品检验检测等人员取得药品检查员资格,参与药品检查工作。

3. 建立健全药物警戒体系。健全国家药物警戒制度,落实药品上市许可持有人警戒主体责任。开展医疗器械警戒研究,探索医疗器械警戒制度。提升各级不良反应监测评价能力,探索市县药品不良反应监测机构由省级药品监管部门统一管理,构建以不良反应监测体系为基础的统一药物警戒体系和医疗器械不良事件监测体系。贯彻落实药物警戒质量管理规范,推进建设药品不良反应、医疗器械不良事件监测哨点,加强对药品不良反应聚集性事件的分析、研判、处置,持续推进上市后药品安全监测评价技术的研究与应用。积极探索开展主动监测工作。

4. 提升化妆品风险监测能力。整合化妆品审评审批、监督抽检、现场检查、不良反应监测、投诉举报、舆情监测、执法稽查等风险信息,构建统一完善的风险监测体系。加强化妆品安全风险物质高通量筛查平台、快检技术、网络监测等能力建设,推进国家化妆品不良反应监测评价基地建设。逐步实现化妆品安全风险的及时监测、准确研判、科学预警和有效处置。

专栏五 完善国家药品不良反应监测系统

1. 在国家药品不良反应监测系统基础上,建立方便报告、易用兼容的国家药物、医疗器械警戒信息系统。

2. 推进国家化妆品不良反应监测信息系统建设,提升监测信息系统的报告收集、信息检索、统计分析等功能,构建统一完善的风险监测体系。

3. 依托“药监云”强化基础支撑环境,转化实施国际人用药品注册技术协调会个例安全性报告电子传输数据标准,建立在线报告、网关传输等多种报告途径,探索应用大数据、人工智能等技术和方法,实现数据共享与反馈、风险预警与识别等功能。

5. 加强检验检测体系建设。加强药品、医疗器械检验检测关键技术和平台建设。以中国食品药品检定研究院为龙头、国家药监局重点实验室为骨干、省级检验检测机构为依托,完善科学权威的药品、医疗器械和化妆品检验检测体系。国家级检测机构着重瞄准国际技术前沿,强化重点专业领域检验能力建设。地方各级检测机构针对日常和应急检验需求,补齐能力短板,力争具备应对突发公共卫生事件“应检尽检”能力。围绕药品关联审评审批及监管需要,推动建立布局合理、重点突出的药用辅料和药包材检验检测体系。

专栏六 检验检测能力提升工程

1. 疫苗检验检测能力提升。中国食品药品检定研究院对标国际前沿技术,具备对全部疫苗品种的批签发能力。加快建设药品监管相关国家重点实验室,

开展创新疫苗及生物技术产品等药品评价与检定方面的研究。推动将疫苗生产企业所在省份及部分疫苗使用大省的省级药品检验机构建成为国家疫苗批签发机构。

2. 中药民族药检验能力提升。建立中药民族药分子生物学基因库、国家中药标本数字化平台。分地域建设1个国家级、8—10个区域性中药外源性污染物检测与安全性评价技术平台,构建中药外源性有害残留物监测体系。进一步提升藏药、蒙药、维药等民族药检测能力。

3. 检验检测机构能力提升。省级药品监管部门督促相关机构按照药品、医疗器械和化妆品检验检测机构能力建设指导原则,开展能力提升建设。省级检验检测机构要加强对市县级检验检测机构的业务指导。

6. 深入实施中国药品监管科学行动计划。统筹推进监管科学研究基地和重点实验室建设,开展监管科学等研究。将药品监管科学研究纳入国家相关科技计划,重点支持中药、疫苗、基因药物、细胞药物、人工智能医疗器械、医疗器械新材料、化妆品新原料等领域的监管科学研究,加快新产品研发上市。支持国家审评、检验、评价、核查等机构参与国家相关科技项目,鼓励开展药品快速检测新技术、药品研发生产及质量控制等研究,开展数字诊疗装备、个体化诊疗产品、生物医用材料的质量评价、检测技术及检测规范等研究,开展化学药品、疫苗、新型药物和特殊药物剂型等安全性、有效性评价技术以及创新医疗器械标准体系研究。鼓励运用现代科学技术,结合我国传

统优势项目和特色植物资源,加强化妆品新原料研究。

专栏七 推进监管科学重点实验室建设

1. 在中药、化学药品、生物制品、辅料包材等领域布局开展药品监管科学重点实验室建设。

2. 支持药品创新发展,在创新药品、特殊药品以及仿制药质量和疗效一致性评价等领域布局开展药品监管科学重点实验室建设。

3. 紧跟国际医疗器械科技前沿,在人工智能、生物材料以及体外诊断试剂等领域布局开展医疗器械监管科学重点实验室建设。

4. 在检验检测技术、安全性评价以及风险监测与预警等领域布局开展化妆品监管科学重点实验室建设。

5. 提高应对新型冠状病毒肺炎疫情等重大新发突发公共卫生事件中的药品、医疗器械审评保障能力,在创新产品、5G等新技术领域布局开展创新性多领域监管科学重点实验室建设。

(八) 加强专业队伍建设

1. 建设高水平审评员队伍。参考制药强国审评人才配比,科学配置审评职能的技术机构人员力量,加强审评专业队伍建设。探索创新人才引进渠道,引进具有国际监管经验、熟悉中国产业实际的高级专业人才。补充紧缺专业审评人才,不断优化审评队伍的年龄、专业结构。加大审评员培养力度,持续开展审评员继续教育,探索与地方药监部门、高等院校、科研院所联合培养等新模式,加强高层次药品审评员培养。强化化妆

品审评及备案工作人员队伍建设,提高审评员的技术审评能力,形成权责明确、协作顺畅、覆盖全面的化妆品审评与备案管理体系。

2. 建设职业化专业化检查员队伍。加快建立职业化专业化检查员配套制度体系,创新人才选用方式,多渠道充实人员,有针对性地引进、培养具有国际视野的高层次检查人才。加快构建满足监管要求的国家和省两级职业化专业化药品检查员队伍。省级药品监管部门具备与本省产业基础相适应的检查员队伍。鼓励中药产业发达省份大力培养中药专业检查员。

3. 建设强有力的检验检测队伍。加强国家和地方各级药品检验检测机构专业队伍人才队伍建设,有序组织开展检验检测机构专业技术人员继续教育和培训,分专业领域培养一批专业素质过硬的学科带头人。

4. 建设业务精湛的监测评价队伍。加强国家和地方各级药品不良反应监测机构专业队伍人才队伍建设,加大专业技术人员培养力度,有序组织开展监测机构专业技术人员业务培训。

5. 全面提升监管队伍专业素质。实施专业素质提升工程,大力开展专业能力教育培训,有计划地开展各级负责药品监管的部门负责人领导能力培训。加强全国药品监管队伍专业化建设,严把入口关,稳步提升监管队伍专业化水平。

专栏八 专业素质提升工程

1. 加强专业教育培训能力建设。以国家药监局高级研修学院为依托,加强专业教育培训体系建设。充分利用互联网技术,整合现有资源,进一步拓宽教育培

训的可及性。

2. 加大教育培训力度。监管人员专业化培训时间不低于40学时/年。新入职人员规范化培训时间不低于90学时。对地方各级政府分管负责人进行分级培训。各级专兼职检查员均按教学大纲完成岗前资格培训并通过考核。

3. 加强执业药师队伍建设。完善执业药师职业资格制度,规范继续教育,持续实施执业药师能力与学历提升工程。完善全国执业药师管理信息系统。

(九) 加强智慧监管体系和能力建设

1. 建立健全药品信息化追溯体系。落实药品上市许可持有人追溯主体责任。完善药品信息化追溯体系,构建国家药品追溯协同服务和监管体系,推进药品追溯信息互通共享,实现重点类别药品全过程来源可溯、去向可追。逐步实施医疗器械唯一标识,完善医疗器械唯一标识数据库,加强在上市后监管、医疗管理、医保管理等领域的应用。

2. 推进药品全生命周期数字化管理。加强国家药品、医疗器械、化妆品品种档案建设与应用。加强国家药品监管大数据的汇集、分析、应用及评估。加强政府部门和行业组织、医药企业、第三方平台等有关数据的开发利用,研究探索基于大数据的关键共性技术与应用,服务监管办案、推进政务公开、保障基层执法、防控药品风险,促进监管和产业数字化升级。

3. 建立健全药品监管信息化标准体系。完善药品监管信息化标准体系框架。加快药品监管信息化标准编制,重点开展电子证照、药品品种档案、医疗器械监管和化

妆品监管等信息化标准制修订,促进药品监管信息共享和业务协同。

4. 提升“互联网+药品监管”应用服务水平。推动工业互联网在疫苗、血液制品、特殊药品等监管领域的融合应用。建立健全药品注册电子通用技术文档系统和医疗器械注册电子申报信息化系统,推进审评审批和证照管理数字化、网络化。加快推进化妆品监管领域移动互联应用,提升办事效率与服务水平。推进各层级、各单位监管业务系统互联互通,共享共用监管信息,逐步实现“一网通办”“跨省通办”。

专栏九 智慧监管工程

1. 加强国家药品监管大数据应用。整合卫生健康、医保、药品监管等部门,以及行业组织、医药企业、电商平台等数据资源,提升药品全生命周期数据汇集、关联融通、风险研判、信息共享能力。

2. 加强国家药品追溯协同服务及监管。在督促和指导企业完成药品追溯系统建设的基础上,优先进行疫苗、麻醉药品、精神药品、血液制品、国家组织药品集中采购中选品种追溯码编码规则备案和追溯信息采集,逐步实现上市后全过程可追溯。

3. 健全药品、医疗器械和化妆品基础数据库。省级药品监管部门建立健全行政区域内药品、医疗器械生产、经营等监管对象和化妆品注册人(备案人)、生产企业的基础数据库并动态更新,建立行政区域内药品上市许可持有人、医疗器械注册人(备案人)和生产企业信用记录。

(十) 加强应急体系和能力建设

1. 持续做好新型冠状病毒肺炎疫情常

态化防控。加强对防控所需药品医疗器械应急研发、检验检测、体系核查、审评审批、监测评价等工作的统一指挥与协调,完善协助药品医疗器械紧急研发攻关机制,对防控所需疫苗、治疗药物、医疗器械设立专门绿色通道,随报随审。加强防控所需药品医疗器械质量安全监督检查,有关部门做好储备和供应。

2. 健全应急管理制度机制。完善药品安全事件应急预案,健全应急审评审批、检验检测、监督检查机制,完善药品储备和供应制度。加强药品检验评价通用技术和关键技术研究,提升紧急情况下快速建立对新型药品、医疗器械产品,特别是重大传染病体外诊断试剂、疫苗、抗体药物等检验评价技术能力。

3. 培养提升应急处置能力。加强国家药品安全应急能力建设,强化“全员应急”意识,将应急管理作为药品监管干部教育培训的重点内容。建立药品安全应急演练案例库,加强各级应急能力培训和实战演练,提高应急处置能力。

专栏十 应急能力提升项目

1. 强化先进检测设备和科研攻关能力储备,重点强化新型药品、医疗器械产品和化妆品的评价技术方法和危害控制方法科技攻关能力、重大传染病体外诊断试剂检验检测和质量评价能力、重点产品及风险杂质所需国际标准物质和国家标准物质研制能力。

2. 加强国家药品安全应急能力建设,开展常态化药品安全应急演练。国家、省、市、县各级负责药品监管的部门至少每3年进行1次应急演练,并组织演练评估。

四、保障措施

(一) 加强对药品安全工作的统筹协调领导

完善领导干部药品安全责任制度。地方各级政府对本地区药品安全工作负总责,主要负责人是本地区药品安全工作第一责任人,明确地方政府班子成员药品安全领导责任。完善地方药品安全工作考核评估体系,将药品安全工作纳入地方党政领导干部考核内容。将药品安全及相关的检验检测、审评审批、检查核查、监测评价等技术支撑体系作为重要内容纳入公共卫生体系统筹规划建设。各省级人民政府要建立药品安全协调机制,统筹药品安全和社会经济发展,省级各相关部门要加强协调配合,推动有关工作落实。各有关部门要按照职责,细化分解目标和任务。国家药监局负责组织对本规划执行情况进行终期评估。需要对本规划调整时,按程序商有关部门调整。

(二) 创新完善支持保障机制

完善药品监管经费保障机制。建立药品审评审批企业收费动态调整制度。逐步将审评、检查、检验、监测评价、标准管理等技术支撑服务纳入政府购买服务范围。继续支持药品安全监管基础设施建设和装备配备。创新完善人力资源政策,在公开招聘、岗位设置、职称评聘、薪酬待遇保障等方面优化强化政策支持力度,破除人才职业发展瓶颈。合理核定相关技术支撑机构的绩效工资总量,鼓励各地在绩效工资分配时向疫苗驻厂监管等高风险监管岗位人员倾斜。

(三) 积极参与全球药品安全治理

深入参与国际监管协调,全面参与药品监管领域国际合作交流,积极做好对外宣传,提升国际社会对我国药品监管的认知度。积极参与国际规则制定,形成与国际规范相适应的监测与评价体系。加强与主要贸易国和地区、“一带一路”重点国家和地区药品监管的交流合作。积极推进加入药品检查合作计划,建设一支具有国际视野的高水平检查员队伍。加强与国际化妆品监管联盟交流合作。加强国际传统药监管的交流与合作,促进中药“走出去”。创新完善药品领域国际交流合作方式,提升国际交流合作水平,共建人类卫生健康共同体。

(四) 激励药品监管干部队伍履职尽责担当作为

加强药品监管队伍思想政治建设,增强“四个意识”,坚定“四个自信”,做到“两个维护”,忠实履行药品监管政治责任。坚持把监督贯穿药品监管工作全过程,进一步完善权力运行和监督制约机制,严肃追究监管失职渎职责任。建立依法履职免责、容错纠错制度。加强人文关怀,努力解决监管人员工作和生活后顾之忧。加快优化人才成长途径,健全人才评价激励机制,激发监管队伍的活力和创造力。对作出突出贡献的单位和个人,按照国家有关规定给予表彰奖励,推动形成团结奋进、积极作为、昂扬向上的良好风尚。

国家药品监督管理局

2021年12月30日

药物警戒

国家药监局关于修订小柴胡制剂
药品说明书的公告

(2021年第146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小柴胡制剂〔包括小柴胡颗粒、小柴胡胶囊、小柴胡汤丸、小柴胡汤丸(浓缩丸)、小柴胡片、小柴胡泡腾片〕说明书中的[不良反应]、[禁忌]和[注意事项]项进行统一修订。现将有关事项公告如下:

小柴胡制剂非处方药说明书修订要求**一、[不良反应]项下应包括以下内容**

监测数据显示,本品可见以下不良反应:恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹部不适、腹泻、皮疹、瘙痒、潮红、多汗、头晕、嗜睡、胸部不适、过敏反应、心悸等。

二、[禁忌]项下应包括以下内容

对本品及所含成份过敏者禁用。

三、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 忌烟、酒及辛辣、生冷、油腻食物。
2. 不宜在服药期间同时服用滋补性中药。
3. 风寒表证者不宜使用。
4. 高血压、心脏病、肝病、糖尿病、肾病等患者应在医师指导下服用。
5. 孕妇、哺乳期妇女、年老体弱者应在

医师指导下服用。

6. 发热体温超过38.5℃的患者,应去医院就诊。

7. 服药3天症状无缓解,应去医院就诊。

8. 过敏体质者慎用。

9. 本品性状发生改变时禁止使用。

10. 请将本品放在儿童不能接触的地方。

11. 如正在使用其他药品,使用本品前请咨询医师或药师。

小柴胡制剂处方药说明书修订要求**一、[不良反应]项下应包括以下内容**

监测数据显示,本品可见以下不良反应:恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹部不适、腹泻、皮疹、瘙痒、潮红、多汗、头晕、嗜睡、胸部不适、过敏反应、心悸等。

二、[禁忌]项下应包括以下内容

对本品及所含成份过敏者禁用。

三、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 风寒表证者不宜使用。
 2. 过敏体质者慎用。
- (注:说明书其他内容如与上述修订要求不一致的,应当一并进行修订。)

国家药监局关于修订丁桂儿脐贴药品说明书的公告

(2021年第145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丁桂儿脐贴说明书[不良反应]、[禁忌]和[注意事项]项进行统一修订。现将有关事项公告如下:

丁桂儿脐贴非处方药说明书修订要求

一、[不良反应]项下应包括以下内容

监测数据显示,本品可见以下不良反应:皮疹、瘙痒、红斑、过敏反应、皮肤红肿、局部肿胀、皮炎、斑丘疹、水泡疹等,有皮肤溃疡个案报告。

二、[禁忌]项下应包括以下内容

1. 对本品及所含成份过敏者禁用。
2. 脐部疾患者禁用。
3. 皮肤破溃或感染处禁用。

三、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 本品为外用药,禁止内服。
2. 用药期间忌食生冷、油腻及不易消化食物。
3. 婴儿应在医师指导下使用。

4. 感染性腹泻,如肠炎、痢疾等,或出现发热、烦闹、泻下急迫、大便次数明显增多等症状,应去医院就诊。

5. 器质性疾病所致腹泻,如甲状腺功能亢进症等,应去医院就诊。

6. 高血压、心脏病、肝病、糖尿病、肾病等患儿应在医师指导下使用。

7. 用药后如出现皮疹、瘙痒等情况,应停止使用,症状严重者应去医院就诊。

8. 用药2~3天症状无缓解,应去医院就诊。

9. 过敏体质者慎用。

10. 本品性状发生改变时禁止使用。

11. 儿童必须在成人监护下使用。

12. 请将本品放在儿童不能接触的地方。

13. 如正在使用其他药品,使用本品前请咨询医师或药师。

(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。)

国家药监局关于修订甘油果糖氯化钠注射液说明书的公告

(2021年第142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

决定对甘油果糖氯化钠注射液说明书的内容进行统一修订。现将有关事项公告如下:

甘油果糖氯化钠注射液说明书修订要求

一、[不良反应]项下应包括以下内容

药品上市后监测数据显示本品可见以下不良反应/事件:

1. 全身性反应:寒战,发热,畏寒,高热,口渴;
2. 皮肤系统:皮疹,瘙痒,红斑,荨麻疹,多汗;
3. 胃肠系统:恶心,呕吐,腹痛,腹部不适;
4. 神经系统:头痛,头晕,感觉减退,震颤;
5. 呼吸系统:胸部不适,胸痛,呼吸困难,呼吸急促;
6. 免疫功能紊乱和感染:过敏反应,类速发严重过敏反应,过敏性休克;
7. 用药部位:注射部位疼痛、瘙痒、红肿,静脉炎;
8. 其他:心悸、溶血、血尿、低钾血症。

二、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 严重循环系统机能障碍、肾脏功能障碍、尿崩症、糖尿病和溶血性贫血患者慎用。
2. 活动性颅内出血患者无手术条件时慎用,应先处理出血源或确认不再有出血后方可应用本品。

方可应用本品。

3. 本品含 0.9%氯化钠,用药时须注意患者食盐摄入量。

4. 本品滴注过快可发生溶血,如患者出现血红蛋白尿(酱油色尿),立即停止滴注。

5. 在伴有严重肾功能不全的患者,因排泄减少使本品在体内蓄积,可因其血容量明显增加,加重心脏负荷,诱发或加重心力衰竭。

6. 长期使用要注意防止水、电解质紊乱。

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

8. 对于患有果糖-1,6-二磷酸酶(FB-Pase)缺乏症(又称遗传性果糖不耐受症)的患者,不建议使用该药物。

9. II型瓜氨酸血症为反复发作的高氨血症及其相关神经精神症状,包括抽搐、行为异常、记忆障碍、定向力障碍或意识障碍等。有报道成年II型瓜氨酸血症患者使用该药物治疗脑水肿后出现病情恶化而死亡。成年II型瓜氨酸血症患者禁止使用。

(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。)

国家药监局关于修订氯膦酸二钠制剂说明书的公告

(2021年第135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

定对氯膦酸二钠制剂说明书的内容进行统一修订。现将有关事项公告如下:

氯膦酸二钠胶囊(片)

一、[不良反应]项下应包括以下内容

上市后监测到氯膦酸二钠制剂的下列不良反应/事件:

1. 消化系统:恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻。
2. 全身性反应:发热、寒战、胸部不适、疼痛、乏力。
3. 皮肤及皮下组织:皮疹、瘙痒。
4. 神经系统:头晕、感觉减退。
5. 呼吸系统:呼吸困难、窒息感。
6. 肌肉骨骼及结缔组织:肌痛、骨痛、背痛,长期大量使用后非常罕见颌骨坏死、非典型股骨骨折。
7. 代谢和营养:低钙血症。

二、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 氯膦酸盐治疗期间必须保持足量的液体摄入,高钙血症或肾功能受损患者使用氯膦酸盐治疗时,这一点尤其重要。

肾功能衰竭患者应用氯膦酸盐时需谨慎,中度及重度肾功能衰竭患者建议降低氯膦酸盐的日使用剂量。

2. 在接受静脉或口服双膦酸盐治疗方

案的癌症患者中,已有颌骨坏死报告,通常与口腔治疗操作和/或局部感染(包括骨髓炎)有关。这些患者中很多还接受化疗和皮质类固醇治疗。

在伴有危险因素(如癌症、化疗、放疗、皮质类固醇治疗、牙齿卫生状况较差)的患者中使用双膦酸盐治疗前应进行预防性牙科检查,在这些患者中进行双膦酸盐治疗时应避免有创性牙科操作。

三、[药物相互作用]项下应包括以下内容

1. 禁止与其他双膦酸盐同时使用。
2. 氯膦酸盐与二价阳离子可形成难溶复合物。因此,本品不应与含有钙或其他二价阳离子的食物或药物(如抗酸剂或铁制剂)同时服用。
3. 氯膦酸盐与非甾体类抗炎药(NSAIDs)合用,最常见的是双氯芬酸,有引起肾功能不全的报告。
4. 由于发生低钙血症的风险增加,氯膦酸盐与氨基糖苷类同时使用时应特别谨慎。

(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。)

欧盟修订厄他培南说明书警示肾损害患者的中毒性脑病风险

欧洲药品管理局(EMA)药物警戒风险评估委员会(PRAC)近期根据对EudraVigilance数据库以及文献中可用证据的评估,认为厄他培南(Ertapenem)与相关的脑病事件存在合理的因果关系,肾功能损害患者的恢复期可能会延长。PRAC建议厄他

培南相关上市许可持有人应在PRAC建议发布后2个月内提交一份变更,修订产品特征摘要(SPC)。由于包装标签已经有脑病相关的症状描述,因此包装标签无需进行修订。

PRAC要求厄他培南产品特征摘要进行

以下内容的修订:

1. 第4.4节“特殊警告和注意事项”项下增加以下内容:

脑 病

已有使用厄他培南导致脑病的相关报道(见第4.8节)。如果怀疑出现厄他培南诱发的脑病(如肌阵挛、癫痫发作、精神状态改

变、意识水平低下),应考虑停用厄他培南。肾功能损害患者发生厄他培南诱发脑病的风险较高,其缓解时间可能延长。

2. 第4.8节“不良反应”表格中,将“脑病”作为18岁及以上成人、发生频率未知的不良反应增加到神经系统损害项下。

(转摘自欧洲药品管理局EMA网站)

欧盟修改仑伐替尼产品说明 增加结肠炎不良反应

欧洲药品管理局(EMA)网站近期发布了药物警戒风险评估委员会(PRAC)10月25日~28日会议的信号评估结果。通过会议讨论,PRAC采纳了有关修改仑伐替尼(Lenvatinib)产品说明的建议。

在评估了EudraVigilance的数据和来自文献的证据后,PRAC同意所有含仑伐替尼产品的上市许可持有人均应对产品说明进行修改,增加结肠炎不良反应的提示。

此次仑伐替尼产品说明的修改内容如下:

产品特征概要

(Summary of Product Characteristics)

4.8 不良反应(Undesirable effects)

胃肠道异常

频率“不常见”:结肠炎

包装标签(Package Leaflet)

4. 可能的副作用(Possible side effects)

其他可能的副作用:

不常见(每100人中约1人发生):

结肠炎症(结肠炎)

仑伐替尼在欧盟是集中审批上市的药品(CAPs)。对于CAPs,PRAC的产品说明修改建议需提交给人用药品委员会(CHMP)批准。CHMP已经在11月8日~11日的会议上批准了PRAC的此次建议。持有人应自本建议发布之日起2个月内递交变更申请。

(转摘自欧洲药品管理局EMA网站)

欧盟发布信息提示拉贝洛尔的 乳痛和抑制泌乳的风险

2021年11月,欧盟药物警戒风险评估委员会(PRAC)发布最新一期的信号评估结果,警示拉贝洛尔的乳痛和抑制泌乳的风险,

并建议修订拉贝洛尔的产品特征概要(SmPC)和包装说明书。拉贝洛尔在欧盟通过国家审批程序批准(Nationally Autho-

raised Products NAs),目前主要在英国、法国、比利时、卢森堡等国家上市,剂型涉及片剂和注射剂。

欧盟对拉贝洛尔的产品特征概要修改如下:

4.6 育龄期、怀孕和哺乳期妇女

母乳喂养

① 已报告乳头疼痛和乳头雷诺氏现象病例(见第4.8节)。

4.8 不良反应

生殖系统和乳腺疾病

频率未知:乳头疼痛、乳头雷诺氏现象

对产品包装说明书的修改如下:

2. 您在服用[产品名称]之前需要了解的内容

怀孕、哺乳期和育龄期妇女

① 已报告乳头疼痛和乳头雷诺氏现象病例(见第4节)。

4. 可能的副作用

未知(无法从现有数据中计算)

① 乳头疼痛

② 乳头血流间歇性减少,可能导致乳头麻木、苍白和疼痛(雷诺氏现象)

(转摘自欧洲药品管理局EMA网站)

欧盟评估认为伊布替尼合并使用血管紧张素转化酶抑制剂与猝死或心源性死亡风险之间不存在关联性

欧洲药品管理局(EMA)药物警戒风险评估委员会(PRAC)近期发布了伊布替尼(ibrutinib,商品名:Imbruvica/亿珂)与血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)合并使用的猝死或心源性死亡(sudden or cardiac death)风险评估结果,结论为伊布替尼合并使用ACEI与猝死或心源性死亡风险之间不存在关联性。

伊布替尼是一种用于治疗血液肿瘤的药物,包括套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)和华氏巨球蛋白血症(也称为淋巴浆细胞淋巴瘤)。

一项临床试验的中期分析结果显示,与随机分配到氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗组的患者相比,随机分配到伊布替尼和利妥昔单抗组的患者,在进入研究时使用ACEI者的猝死或心源性死亡的风险可能有所增

加。在进一步审查了包括其他临床试验在内的不同来源的证据后,PRAC得出如下结论:目前不能认为伊布替尼合并使用ACEI与猝死或心脏死亡风险之间存在合理的潜在关联性。

在上市许可持有人资助的临床试验的入组患者中,ACEI联合伊布替尼组与ACEI联合对照药组之间,猝死或心源性死亡事件的差异无统计学显著性。PRAC由此认为:虽然心脏不良反应是伊布替尼的已知风险,但有必要就其严重心脏事件开展进一步的分析,以明确这些事件是否与伊布替尼单独使用有关;并更好地描述伊布替尼的心脏毒性特征,无论是否与ACEI联合使用。进一步的评估将依据其他监管程序开展,因此本次信号评估流程关闭。

(转摘自欧洲药品管理局EMA网站)

新药快讯

恒瑞医药羟乙磺酸达尔西利片获批上市

达尔西利是我国首个原研CDK4/6抑制剂,本次获批适应证为联合氟维司群用于激素受体(HR)阳性,人表皮生长因子受体2(HER2)阴性的经内分泌治疗后进展的复发或转移性乳腺癌的治疗。该上市申请于2021年4月被国家药监局按突破性治疗品种纳入优先审评审批程序。

在全球范围内,乳腺癌是发病率最高的恶性肿瘤。HR+/HER2-则是乳腺癌的主要亚型,占有病例的近70%。《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南(2021版)》、《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020版)》、《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021版)》和《美国国立综合癌症网络(NCCN)临床实践指南:乳腺癌(2021版)》等国内外多部权威指南,均将CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗的证据级别提升为I级,推荐其在HR+/HER2-晚期乳腺癌的临床应用。

此次达尔西利获批,主要是基于DAWNA-1研究:一项多中心、随机、对照、双盲Ⅲ期临床研究,旨在对比达尔西利与安慰剂加氟维司群治疗既往经内分泌治疗复发或进展的HR+/HER2-晚期乳腺癌患者。该研究成果已于2021年6月在2021年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会中以口头报告的形式亮相,并于2021年11月在国际学术期刊《自然医学》(Nature Medicine,影响因子53.44)全文发表。

值得注意的是,DAWNA-1研究入组的361例患者100%为中国患者,更贴近中国患者诊疗现状。与欧美国家相比,我国CDK4/6抑制剂的临床应用相对滞后。作为中国首个自主原研CDK4/6抑制剂,达尔西利的上市将有力推动CDK4/6抑制剂的应用可及性,令更多HR+/HER2-乳腺癌患者能够从规范治疗中获益。

(转摘自搜狐网)

四川思路康瑞药业恩沃利单抗注射液获批上市

恩沃利单抗是康宁杰瑞研发的抗PD-L1单域抗体Fc融合蛋白注射液。根据早前达成的合作,该产品的肿瘤适应证临床开发由思路迪医药负责,其在中国大陆的商业化推广由先声药业负责,是目前全球首个获批的皮下注射给药的PD-(L)1抗体。恩沃利单抗的获批,标志着全球肿瘤免疫治疗进入从“数量”向“质量”转型的2.0时代,也标志着

中国免疫治疗从欧美跟随者转变为创新者。

目前国内外其他已上市的十余种PD-(L)1抗体全部为静脉注射剂型,平均给药时间在1~2小时并需住院。作为全球首个皮下注射PD-L1,恩沃利单抗可在30秒内完成给药,能大幅节约了医患时间与医疗资源,未来有望在社区医院进行推广。

在肿瘤成为慢病的趋势下,患者对生存

质量有了更高期待,这也对未来上市的新药提出了新的要求:要么在现有基础上疗效更佳,或是在精准性、安全性或治疗体验上有所提升,未来才有可能在市场上占据一席之地。

国家药监局药品审评中心今年7月发布的《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则(征求意见稿)》也强调了这一核心思想。虽然PD-(L)1药物数量众多,但肿瘤患者仍然存在着很多未满足的治疗需求。例如PD-(L)1的不良反应问题在临床实践中越来越受到关注,其发生的来源既包括药物本身引发的免疫相关毒性,如较为常见的皮肤毒性、内分泌疾病、肝脏毒性、胃肠道毒性、肺炎等;也包括因给药方式,如静脉输液造成的输注相关不良反应。据统计,PD-(L)1使用时,轻度输注反应的发生率可达25%,重度或危及生命输注相关反应的发生率<2%。不良反应的发生可导致减药或停药,影响患者生活质量和整体获益,也增加了额外的医疗成本。

据国家药监局2020年药品不良反应年度监测报告显示,所有监测到的药品不良反应/事件中,注射给药占56.7%,其中,静脉注射给药又占91.5%。报告建议,临床上遵循“能口服给药不选用注射给药,能肌肉注射给药的不选用静脉注射或滴注给药”的原则,合理选择用药途径。

针对这些痛点,皮下注射制剂作为成熟静脉注射品种的升级2.0版,成为抗癌药物开发的一种必然趋势。这一次,在免疫检查点抑制剂领域,我国本土药企通过自主创新在了世界前列,让中国患者在全世界率先可以通过皮下注射接受免疫治疗。

值得关注的是,皮下注射的优势不仅在于便利性,在纳入的103例MSI-H/dMMR晚

期癌症患者的II期关键注册临床研究中,免疫相关肺炎、结肠炎、肾炎、血小板减少、神经系统毒性以及静脉治疗常见的输注反应均无一例发生,成为恩沃利单抗的一大亮点。

除了安全性上的优势,在疗效数据上,恩沃利单抗同样表现不俗。其II期临床研究针对的是MSI-H/dMMR晚期实体瘤,也成为国内首个获批的不限瘤种,而依靠特定生物标志物的免疫检查点抑制剂。最新披露的数据显示,在晚期结肠癌(n=65)、晚期胃癌(n=18)、其他实体瘤(n=20)和所有人群(n=103)中,设盲独立评审委员会(BIRC)评估的客观缓解率(ORR)分别达到43.1%、44.4%、40.0%和42.7%。其中,共12例(11.7%)患者达到完全缓解,且目前均在持续缓解中。中位无进展生存期(PFS)为11.1个月,1年总生存率为74.6%,即74.6%的晚期患者生存时间超过一年。值得一提的是,恩沃利单抗还被美国FDA授予了晚期胆道癌和软组织肉瘤两项孤儿药资格。

该研究中的疗效数据与此前帕博利珠单抗和纳武利尤单抗治疗转移性dMMR/MSI-H的结直肠癌患者相似(注:非头对头研究数据)。但皮下注射或许能为患者带来更好的治疗体验,有助于提高患者的整体获益。对于老年患者、一般状况不佳、肝肺功能差,或者因为各种原因无法接受常规静脉输液等特殊患者人群来说,恩沃利单抗不失为一种新的选择。

从整个市场格局来看,目前已有10款PD-(L)1药物在国内获批上市,激烈的竞争让国内PD-(L)1的年治疗费用远低于欧美,大大增加了中国肿瘤患者对免疫治疗用药的可及性。而美国单抗类药物使用成本分析结果表明:相较于静脉给药,利用皮下给药

的方式,每位患者可节省8000美元/年的输液费,可有效减轻患者的家庭经济负担。

因此,恩沃利单抗皮下注射的高性价比,将让免疫治疗更加可及,也有助于进一步减少医保负担,降低患者家庭和整个社会的直接和间接医疗成本。综上所述,恩沃利单抗疗效不输此前上市的PD-(L)1抗体,而在给药方式、便利性、安全性等方面又具有自身的独特差异化优势,它的上市将为患者带来切实的获益。未来,一方面恩沃利单抗还可以通过联合化疗、靶向药物等治疗继续提升

疗效,拓展适应证。继MSI-H/dMMR晚期实体瘤后,目前已经看到恩沃利单抗同步开启了几项其他研究,其中就包括与先声口服靶向药物仑伐替尼的联用方案,二者均用药便捷,有拓展到社区给药甚至居家给药的潜力。另一方面,作为国内获批的首款依靠生物标志物的精准免疫治疗药物,恩沃利单抗可以细化选择治疗优势人群,使用分子标志物提升治疗的精确性,引领中国肿瘤免疫治疗朝精准治疗时代继续迈进。

(转摘自医药魔方)

广州顺健生物医药奥雷巴替尼片获批上市

广州顺健生物医药科技有限公司的原创1类新药奥雷巴替尼片(商品名:耐立克)正式获得国家药品监督管理局(NMPA)的上市批准,用于治疗任何酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐药,并采用经充分验证的检测方法诊断为伴有T315I突变的慢性髓细胞白血病(CML)慢性期(CP)或加速期(AP)的成年患者。

耐立克是亚盛医药研发的潜在同类最佳(Best-in-class)新药,为国家“重大新药创制”专项支持品种。该品种将由亚盛医药与信达生物制药共同在我国开展商业化推广,以惠及更多患者及其家庭。作为我国首个三代BCRABL靶向耐药CML治疗药物,耐立克的获批将打破我国携T315I突变耐药患者的治疗瓶颈,解决无药可医的困境。其获批也标志着亚盛医药正式步入商业化阶段。

耐立克获批主要基于两项关键性注册II期临床研究数据,分别为HQP1351CC201研究、HQP1351CC202研究。临床数据显示耐立克在伴有T315I突变的TKI耐药的CML-CP及CML-AP患者中均具有良好的疗效及

耐受性,且随着治疗时间的延长,缓解率和缓解深度会进一步增加。

CML是一种与白细胞有关的恶性肿瘤。随着靶向BCR-ABL的TKI药物上市,针对CML的治疗方式得以革新,但获得性耐药一直是CML治疗的主要挑战。BCRABL激酶区突变是获得性耐药的重要机制之一,其中T315I突变是常见的耐药突变类型之一,在耐药CML中的发生率高达25%左右。伴有T315I突变的CML患者对目前所有一代、二代BCR-ABL抑制剂均耐药,因此在过去一直面临无药可医的窘境。

根据2021年7月14日亚盛医药公司与信达生物制药集团达成的合作及授权协议,亚盛医药公司将与信达生物共同负责耐立克在中国市场的商业化推广。双方将基于各自在临床开发、市场覆盖、渠道拓展等领域的优势资源,合力打造有经验及专注于血液肿瘤的商业团队,助力耐立克上市后快速完成在各级医院和药房的多层次覆盖,尽早造福更多的患者。

(转摘自新浪医药)

康缘药业银翘清热片获批上市

2021年11月10日,江苏康缘药业股份有限公司收到国家药品监督管理局核准签发的《药品注册证书》,批准公司申报的1.1类新药银翘清热片上市,用于外感风热型普通感冒的治疗,这是自2020年7月1日新的中药注册分类实施以来,首个获批上市的1.1类中药新药。

银翘清热片处方是中国工程院院士王永炎教授,在温病学派的代表人物、清末名医沈汉卿的《温热经解》中的方剂银翘败毒汤基础上加减化裁而来,考虑临床常用祛风清热方透表解肌之力不强,以至于方药起效较慢,易大寒之石膏为知母,取知母性苦微咸,清肺肾蕴热并可“坚阴”卫气出下焦而实上焦司开合的作用,为本方创新之处;同时去原方中特别针对温痧的马勃(清热止血)和僵蚕(祛风止痒),加入轻清宣透的薄荷和解表升浮的升麻,加强透表解肌之力。全方既具有祛风清热,发表解肌,又具有清泻肺热,利咽止痛,泻火解毒,止咳化痰的功效,治疗外感风热型普通感冒效专力强。

康缘药业将该方研制成中药1.1类新药银翘清热片,药效学研究结果显示,银翘清热片具有抗病毒作用(甲、乙型流感病毒)、抑菌作用、解热作用、抗炎作用;由北京中医药大学东直门医院作为临床负责单位组织开展的多中心、随机、双盲、安慰剂/阳性药平行对照Ⅲ期临床试验结果显示,治疗3天后,银翘清热片组主症(发热、咽痛、恶风、鼻塞、流涕)消失率为62.12%、银翘解毒片阳性药组为27.50%、安慰剂组为14.29%;银翘清热片组与安慰剂组主症消失率差值为47.83%, $P < 0.0001$;银翘清热片组与银翘解毒片阳性药组主症消失率差值为34.62%, $P < 0.0001$,治疗外感风热型普通感冒具有较好的临床疗效。

此次康缘药业银翘清热片的上市,将为外感风热型普通感冒患者提供一种新的治疗选择,康缘药业也将在产业化过程中采用拥有自主知识产权的智能化制药技术实施精细化制造,持续提升产品质量品质,为广大患者提供更加安全、有效、质优的药品而不断努力。

(转摘自新浪医药)

基石药业舒格利单抗注射液获批上市

12月21日,基石药业PD-L1单抗舒格利单抗上市申请获国家药品监督管理局(NMPA)批准,用于联合化疗一线治疗晚期(IV期)鳞状和非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)患者,这是国内获批的第2款国产PD-L1单抗。

2021年9月2日,基石药业在国内递交了舒格利单抗的第2项上市申请。用于同步

或序贯放化疗后未发生疾病进展的不可切除的Ⅲ期NSCLC患者巩固治疗。舒格利单抗有望成为全球首个获批覆盖局部晚期/不可切除(Ⅲ期)和转移性(Ⅳ期)非小细胞肺癌的PD-1或PD-L1单抗。

舒格利单抗是基石药业基于从美国Ligand公司授权引进的一站式产生全人源抗体的OmniRat转基因动物平台开发的PD-L1

单克隆抗体。作为一种全人源全长PD-L1单克隆抗体,舒格利单抗是一种最接近人体的天然G型免疫球蛋白4(IgG4)单抗药物。最大限度地减少抗药抗体(ADA)的产生;保留抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP)活性以提高疗效。

代号为CS1001-302的III期临床研究评估了舒格利单抗联合化疗在未经一线治疗的、IV期NSCLC患者中的有效性和安全性。该项临床试验在计划的期中分析中,经独立数据监查委员会(iDMC)评估达到了预设的主要研究终点,即与安慰剂联合化疗相比,舒格利单抗联合化疗显著延长了无进展生存期(PFS),将疾病进展或死亡风险降低50%。

亚组分析显示,鳞状与非鳞状NSCLC的患者、PD-L1表达 $\geq 1\%$ 与PD-L1表达 $< 1\%$ 的患者均显示出临床获益。总生存期(OS)数据尚未成熟,但可观察到获益趋势(mOS:未达到 vs 14.75月,HR=0.66[95% CI:0.44, 0.97])。舒格利单抗联合化疗的安全性良好,未发现新的安全性信号。

2021年7月,GEMSTONE-302研究的PFS最终分析结果显示,舒格利单抗联合化疗进一步增强了主要疗效终点无进展生存期获益,患者疾病进展或死亡风险降低52%,

并显示出总生存期明显获益的趋势,2年生存率为47.1%。

目前,舒格利单抗已进行多项注册性临床试验,包括一项针对淋巴瘤的II期注册临床试验(CS1001-201),以及四项分别在III期、IV期非小细胞肺癌、胃癌和食管癌的III期注册临床试验。舒格利单抗曾被美国FDA授予治疗T细胞淋巴瘤的孤儿药资格(ODD)和用于治疗成人R/R ENKTL(结外NK/T细胞淋巴瘤)的突破性疗法认定(BTD),该项适应症也被NMPA纳入“突破性治疗药物”。

2020年9月30日,基石药业与辉瑞达成战略合作,其中包括舒格利单抗在中国大陆地区的开发和商业化,以及关于将更多肿瘤产品引进大中华地区的合作框架。2020年11月2日,基石药业与美国EQRx公司达成战略合作,独家授权EQRx在大中华区以外地区开发及商业化舒格利单抗和CS1003(抗PD-1单抗)两款处于后期研发阶段的肿瘤免疫治疗药物。基石药业将与EQRx紧密合作在美国等多个国家递交NDA,预计在2022年提交美国BLA。

(转摘自医药魔方)

诺华奥法妥木单抗获批上市

2021年12月21日,国家药品监督管理局批准全欣达(奥法妥木单抗)作为一种皮下给药的剂型,用于治疗成人复发型多发性硬化(RMS),包括临床孤立综合征、复发缓解型多发性硬化和活动性继发进展型多发性硬化。

全欣达是一种靶向、精准剂量和给药的

B细胞疗法。研究显示,奥法妥木单抗可显著减少复发率和总体残疾进展风险,并具有良好的安全性,被认为有望成为治疗RMS的首选方式。值得一提的是,它也是目前全球首个且唯一患者可每月一次自行管理的B细胞疗法,为患者治疗提供便利。

诺华制药(中国)总裁张颖女士表示:

“诺华始终致力为患者带来突破性的创新治疗方案。近年来,诺华在多发性硬化治疗领域不断发力,三年内接连在中国引入三款创新药物,对多发性硬化实现全人群、全病程覆盖和管理。多发性硬化大多发病于20~40岁,这个年纪正是人生中最美好的年华。全欣达不仅在有效性和安全性上实现卓越平衡,便捷的给药方式更适合患者长期使用。未来,我们会继续与各方通力合作,推动创新药物可及性,让患者能尽早获益。”

多发性硬化(MS)是一种以中枢神经系统炎性脱髓鞘病变为主要特点的免疫介导性疾病,多项研究数据表明,B细胞及其产生的自身抗体在MS的发病过程中起到更为重要的作用。全欣达(奥法妥木单抗)通过与表达CD20的B细胞上的两个独特表位结合发挥作用,诱导致病性B细胞溶解和消除,在实现精准治疗的同时,保留B细胞的重建功能和浆细胞的免疫监视功能。

奥法妥木单抗的获批是基于ASCLEPIOS I和ASCLEPIOS II两项III期临床试验结果。研究共计纳入1800多名患者,其结果显示与活性对照组相比,奥法妥木单抗减少Gd+T1病灶98%。在奥法妥木单抗治疗第2年,近90%患者达到无复发,无核磁病灶新增或扩大、无残疾进展的复合治疗目标。从疾病长期控制角度来看,ASCLEPIOS研究显示,奥法妥木单抗组年复发率为0.11,相当于

每10年仅复发一次。

在安全性方面,奥法妥木单抗在研发上经历18年不懈探索,在原有静脉大剂量剂型的抗CD20单抗基础上,通过“全人源、小剂量等效和皮下给药”三大创新机制,尽可能为MS患者提供一款兼顾安全性与高效性的疾病修正治疗(DMT)药物,其3.5年扩展研究数据显示,奥法妥木单抗能长期维持IgG水平,耐受性良好,严重不良事件发生率低。此外,相较传统口服DMT药物,单抗类药物无肝肾毒性,安全性更高。

首都医科大学附属北京天坛医院院长、国家神经系统疾病临床医学研究中心副主任、中华医学会神经病学分会主任委员王拥军教授表示:“RMS的治疗目标是保护神经功能以延缓残疾进展,尽管目前针对RMS已经有几种疾病修正治疗药物,从核磁影像上显示,部分患者仍继续经历疾病活动,患者需要更为高效和安全的药物控制疾病进展。奥法妥木单抗的获批让我国MS治疗进入精准靶向时代,给患者带来新的希望。每月一次患者自行注射的给药方式,与传统口服药物、静脉输注等治疗方式相比,大大增加了患者治疗的依从性和自由度。随着MS治疗药物的不断丰富,相信会极大改善患者的健康和生活质量,真正实现与疾病‘长期和平共存’”。

(转摘自生物谷)

美国FDA批准Argenx公司Vyvgart上市

2021年12月17日,美国食品和药物管理局(FDA)已批准Vyvgart(efgartigimod alfa-fcab)上市,该药是一种新生儿Fc受体(FcRn)拮抗剂,用于治疗抗乙酰胆碱受体抗

体阳性(AChR Ab+)的全身型重症肌无力(gMG)成人患者。目前,Vyvgart也正在接受日本和欧盟监管机构的审查。

值得一提的是,Vyvgart是第一个也是唯

——一个获监管批准的 FcRn 拮抗剂,将为 gMG 患者带来一种首创的靶向疗法。来自关键 III 期 ADAPT 试验的结果显示, Vyvgart 治疗可显著改善 gMG 患者的力量和生活质量。特别是,大多数接受 Vyvgart 治疗的患者,在给药的头 2 周就观察到有临床意义的改善。这些结果对 MG 社区具有重要意义。

重症肌无力(MG)是一种由致病性 IgG 介导、严重影响生活质量的神经肌肉疾病,疾病症状以及当前疗法的副作用都可能对患者的生命造成重大损害。MG 会对患者的生活和独立性产生毁灭性的影响,可能会影响患者吞咽、说话、行走甚至呼吸的能力。此外,每个患者经历 MG 的过程都不同,这会使疾病管理变得不可预测。

此次批准,基于关键 III 期 ADAPT 试验的结果。相关数据已于今年 6 月发表于《柳叶刀-神经病学》(The Lancet Neurology)。文章标题为: Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial。

结果显示, ADAPT 试验达到了主要终点:在 AChR Ab+gMG 成人患者中,根据重症肌无力日常生活活动(MG-ADL)评分,在第一个治疗周期,与安慰剂组相比, efgartigimod 治疗组有更高比例的患者为应答者(67.7% vs 29.7%; $P < 0.0001$)。应答者被定义为在 MG-ADL 评分上连续 4 周或更长时间至少有 2 分的改善。此外, efgartigimod 治疗组有 40% 的患者实现了最小症状表达(定义为 MG-ADL 评分为 0[无症状]或 1),而安慰剂组实现这一目标的患者比例仅为

11.1%。在 AChR-Ab+应答者中, 84.1% 的患者在治疗的头 2 周内 MG-ADL 评分有临床意义的改善。该研究中, efgartigimod 的安全性与安慰剂相当。

完成 ADAPT 试验后, 90% 的患者进入 ADAPT plus 试验,这是一项持续 3 年的开放标签扩展研究,旨在评估 efgartigimod 的长期安全性和耐受性。在 ADAPT 和 ADAPT plus 中,至少有 118 例患者接受了 12 个月或更长时间的 efgartigimod 治疗。

Vyvgart 的活性药物成分为 efgartigimod,这是一款抗体片段,旨在减少致病性免疫球蛋白 G(IgG)抗体并阻断 IgG 循环。efgartigimod 可与 FcRn 结合, FcRn 在全身中都有广泛表达,在阻止 IgG 抗体的降解过程中起着核心作用。阻断 FcRn 可降低 IgG 抗体表达水平,可治疗已知由致病 IgG 抗体驱动导致的自身免疫性疾病,包括:重症肌无力(MG),一种导致肌肉无力的慢性病;寻常性天疱疮(PV),一种以皮肤严重起泡为特征的慢性皮肤疾病;免疫性血小板减少症(ITP),一种表现为瘀斑和出血的慢性疾病;慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP),一种神经系统受损导致运动障碍的疾病。

2021 年 1 月 6 日,再鼎医药与 argenx 达成独家授权合作,再鼎医药将负责推进 efgartigimod 在大中华区(包括中国内地、香港、台湾和澳门地区)的开发和商业化工作。

再鼎医药自身免疫及抗感染领域首席医学官任海睿博士此前表示:中国目前有大约 20 万名重症肌无力患者,现有治疗方案非常有限,存在巨大的未满足临床需求。基于 efgartigimod 的现有数据,这一产品在获批后将有望改变全身型重症肌无力及其他严重

的自身免疫类疾病的治疗现状。

根据协议条款,再鼎医药将获得在大中华区独家开发和商业化 efgartigimod 的权利。再鼎医药将负责 efgartigimod 多个适应症在中国的全球注册临床研究开发工作。

此外,再鼎医药也将在大中华区负责启动多个新适应症的 II 期验证性研究,以在全球范围内加速开发 efgartigimod 的更多自身免疫类适应症。

(转摘自生物谷)

美国FDA批准阿斯利康/安进工公司Tezspire上市

阿斯利康(AstraZeneca)与安进(Amgen)近日联合宣布,美国食品和药物管理局(FDA)已批准 Tezspire(tezepelumab-ekko),作为一种附加维持疗法,用于治疗年龄≥12岁的严重哮喘儿科患者和成人患者。Tezspire 是治疗严重哮喘的一款首创(first-in-class)生物制剂,通过阻断胸腺间质淋巴细胞生成素(TSLP),在炎症级联反应的顶端发挥作用。TSLP是一种上皮细胞因子,在哮喘炎症中起关键作用。

值得一提的是,在治疗严重哮喘方面,Tezspire 是唯一一个没有表型(如嗜酸性粒细胞或过敏)或生物标志物限制的生物制剂。Tezspire 通过优先审查程序获得批准。在2018年9月,美国FDA授予了 tezepelumab 治疗无嗜酸性粒细胞表型严重哮喘的突破性药物资格(BTD)。

这是第一次,许多严重哮喘患者有机会接受治疗,而不论其疾病的炎症原因是什么。临床数据显示,无论关键生物标志物(包括:嗜酸性粒细胞计数、过敏状态、呼出气一氧化氮[FeNO])如何,Tezspire 都能显著减少哮喘恶化,该药有潜力变革广大严重哮喘患者的治疗。

由于严重哮喘的复杂性和异质性,尽管近年来取得了一些进展,但许多患者仍然经常出现病情恶化,住院风险增加,生活质量显

著降低。Tezspire 的批准上市,将为许多服务不足且继续与严重不受控哮喘搏斗的患者提供一种急需的新疗法。

Tezspire 是第一个也是唯一一个在 II 期和 III 期临床试验中针对广泛严重哮喘患者群体能够持续显著减少哮喘加重(asthma exacerbation)的生物制剂。在关键 III 期 NAVIGATOR 试验中,与安慰剂相比,Tezspire 在每个主要和关键次要终点方面均显示出优越性。

阿斯利康生物制药研发部执行副总裁 Mene Pangalos 表示:“今天的批准,标志着 FDA 首次批准了一种无表型限制、无论生物标志物水平如何的哮喘生物制剂。Tezspire 的批准上市,将使医生能够提供一种重要的新疗法,有潜力改变对广大严重哮喘患者的护理。”

此次批准,基于 PATHFINDER 临床项目的阳性数据,包括关键性 III 期 NAVIGATOR 试验的阳性结果。该试验表明:在广泛的严重不受控哮喘患者中,与安慰剂相比,tezepelumab 在全部主要终点和关键次要终点方面均显示出优越性。

NAVIGATOR 试验是第一个 III 期试验,显示通过靶向 TSLP 对严重哮喘有治疗益处。数据显示:在整个患者群体中,与安慰剂+标准护理(SoC)相比,tezepelumab+SoC

治疗在52周期间将哮喘年加重率(AAER)显著降低56%、差异具有统计学意义和临床意义(AAER: 0.93 vs 2.10; RR=0.44; $P < 0.001$)。无论血嗜酸性粒细胞计数、过敏状态或FeNO水平如何,与安慰剂相比,接受tezepelumab治疗的患者AAER均显著降低。该试验中,SoC是中剂量或高剂量吸入性皮质类固醇(ICS)加上一种额外的控制药物,有或没有口服皮质类固醇(OCS)。

此外,在基线嗜酸性粒细胞计数 < 300 个细胞/微升的亚组患者中,该试验也达到了主要终点:与安慰剂+SoC相比,tezepelumab+SoC治疗使AAER在统计学上显著和临床意义的降低。在基线嗜酸性粒细胞计数 < 150 个细胞/微升的亚组患者中,观察到相似的AAER降低。该研究中,tezepelumab在严重哮喘患者表现出良好的耐受性,tezepelumab组和安慰剂组的安全性结果没有临床意义的差异。

治疗严重哮喘是一项极大的挑战,因为多种炎症途径往往导致患者疾病的复杂性。这些结果,强调了tezepelumab对广泛严重哮喘患者(无论其炎症类型如何)治疗的变革性潜力。

TSLP是一种针对促炎性刺激(例如肺内过敏原、病毒及其他病原体)产生的上皮细胞因子,在气道炎症的发生和持续中起着关键作用。TSLP驱动下游T2细胞因子的释放,包括IL-4、IL-5和IL-13,导致炎症和哮喘症状。TSLP也能激活参与非T2驱动炎症的多种类型细胞。因此,TSLP在炎症级联反应的早期上游活动已被确定为在广泛哮喘患者群体中的一个潜在靶点。阻断TSLP可阻止免疫细胞释放促炎细胞因子,从而预防哮喘恶化、改善哮喘控制。

Tezspire的活性药物成分为tezepelumab,这是一种首创的(first-in-class)抗TSLP单克隆抗体药物,能特异性地结合人TSLP并阻断其与受体复合物的相互作用,由此阻止由TSLP靶向的免疫细胞释放促炎性细胞因子,从而防止哮喘发作并改善哮喘控制。由于作用于炎症级联反应的早期上游,tezepelumab可能适用于广泛的重度不受控哮喘患者,不论患者表型或T2生物标志物状态。

严重哮喘是一种使人衰弱的疾病,全世界约有3400万人受到影响。由于严重哮喘的复杂性,尽管接受了标准护理吸入药物、目前可用的生物疗法以及口服皮质类固醇(OCS),许多严重哮喘患者仍会继续经历症状和频繁的恶化。

Tezspire的作用与其他任何哮喘生物药物不同,它的作用靶点是多种炎症途径,这些炎症途径会导致哮喘症状和病情加重。Tezspire有潜力改变目前服务不足的广大严重哮喘患者群体的护理,包括那些没有嗜酸性粒细胞表型的患者。

目前,Tezspire正由阿斯利康与安进联合开发。业界认为,Tezspire的批准上市,将在哮喘治疗领域掀起一场腥风血雨,其治疗人群将远大于目前已上市的生物疗法,包括葛兰素史克(GSK)的Nucala(mepolizumab,靶向IL-5),梯瓦的Cinqair(reslizumab,靶向IL-5),以及目前正在开发治疗哮喘的生物疗法,例如阿斯利康自己的benralizumab(靶向IL-5受体 α 亚基[IL-5R α])以及赛诺菲的Dupixent(靶向IL-4/IL-13),所有这4种疗法仅靶向于驱动哮喘炎症的特定炎性分子,只适合某些类型的重症哮喘患者,即亚组患者,如嗜酸性粒细胞性哮喘。

(转摘自生物谷)

美国FDA批准 On Target Laboratories 公司 CYTALUX 上市

On Target Laboratories 公司 11 月 29 日宣布,美国食品和药物管理局(FDA)已批准将 CYTALUX 用于成年卵巢癌患者,作为术中识别恶性病变的辅助药物。CYTALUX 是第一种在术中照亮卵巢癌的靶向荧光显像剂,能够检测出更多要切除的癌症。CYTALUX 在术前一小时内通过标准 IV 给药,与在大多数上皮性卵巢癌中过表达的叶酸受体结合,并在术中近红外光照射下发光。

“卵巢癌手术的目标是完全切除所有恶性组织,但识别所有病变可能具有挑战性,” II 期和 III 期研究的研究者 Dr. Janos L. Tanyi 说。“在 III 期研究中,27% 的患者检测到了其他癌症,这表明 CYTALUX 在帮助外科医生识别手术期间可能遗漏的恶性病变方面的能力大有希望。”

卵巢癌是美国妇科癌症死亡的第一大原因。细胞减灭术是一种行之有效的卵巢癌治疗方法,然而,一项研究表明,在接受过最佳细胞减灭术的患者中,40% 的患者在术后 30 天的影像学检查中发现有可测量的疾病。CYTALUX 可作为外科医生的辅助工具,用于识别标准目视检查和触诊可能遗漏的其他恶性卵巢癌病变,从而增加手术过程中对更多癌症的检测。

施用 CYTALUX 期间报告的不良反应包括恶心、呕吐、腹痛、潮红、消化不良、胸部不适和瘙痒。

CYTALUX 获得了 FDA 的优先审查以及快速通道和孤儿药指定。此外,CYTALUX

正在一项指定为快速通道的 III 期试验中进行肺癌研究。

关于荧光引导手术

迄今为止,外科医生在手术时自信地评估癌组织的位置和完整程度的方法有限。On Target Laboratories 的靶向荧光成像剂由近红外染料和靶向分子或配体组成,该分子或配体与癌细胞上过度表达的受体结合。显像剂照亮癌变组织,这可能使外科医生能够检测到更多原本可能被遗留下来的癌症。

On Target 的第一种新型化合物 CYTALUX,针对于许多癌症(例如卵巢癌)中常见的叶酸受体。在手术前通过静脉输注单剂量给药,以帮助外科医生在手术期间使用近红外成像系统识别其他恶性组织。

关于 CYTALUX III 期(006 研究) 临床研究结果

FDA 对 CYTALUX 的批准是基于 III 期注册试验的数据,该试验表明,在 27% 的患者中,CYTALUX 发现了可能会留下的额外病变($N=134, 95\% \text{ CI}[0.196, 0.352]$)。在对化疗后接受手术(称为间隔减瘤手术)的确诊卵巢癌患者进行的亚组分析中,发生率为 40% ($N=58, 95\% \text{ CI}[0.270, 0.534]$)。该亚组分析使用了比主要终点更小的分析集,并且没有针对误差进行调整,因此结果可能被夸大了,应谨慎解读。

近红外荧光 CYTALUX 检测中心病理证实的卵巢癌病变的患者水平假阳性率为

20.2%, 置信区间为 95% (13.7%, 28.0%)。

(转摘自医伴旅)

美国FDA批准武田制药Livtencity上市

2021年11月23日,美国食品和药物管理局(FDA)已批准抗病毒药物 Livtencity (maribavir, TAK-620), 用于移植受者治疗对常规抗病毒疗法难治的(有或无基因型耐药)移植后巨细胞病毒(CMV)感染。Livtencity 具体适用于:接受实体器官移植(SOT)或造血干细胞移植(HSCT)的成人和儿科患者(年龄 ≥ 12 岁, 体重 ≥ 35 公斤), 治疗对更昔洛韦[ganciclovir]、缬更昔洛韦[valganciclovir]、膦甲酸[foscarnet]、西多福韦[cidofovir]难治的(有或无基因型耐药)移植后 CMV 感染。Livtencity 通过抑制 CMV 蛋白激酶 pUL97 的活性, 阻断病毒复制。

值得一提的是, Livtencity 是美国 FDA 批准的第一种也是唯一一种用于治疗对常规抗病毒疗法难治(有或无基因型耐药性)的移植后 CMV 感染的药物。Livtencity 通过优先审查程序获得批准, 之前已被 FDA 授予孤儿药资格(ODD)和突破性药物资格(BTD)。目前, Livtencity 也正处于 III 期临床试验中, 作为 HSCT 移植受者 CMV 感染的一线治疗药物。CMV 是 β 疱疹病毒亚科的 DNA 病毒, 具有高度的种属特异性, 人类是人巨细胞病毒(HCMV)的唯一宿主。CMV 是一种常见的病毒, 可感染所有年龄段的人群。到 40 岁时, 超过一半的成年人已经感染 CMV, 大多数没有相关症状和体征。然而, 在免疫力低下(包括器官或干细胞移植受者)的人群中, CMV 感染是一种严重的临床并发症。

CMV 是最常见和最严重的移植后感染之一, 在实体器官移植受者中发生率约为 16~56%、在造血干细胞移植受者中约为 30%~70%。CMV 可在移植后获得或重新激活, 会对移植受者产生重大负面影响, 并导致严重后果, 包括移植器官破坏和移植失败。面临 CMV 感染的移植受者, 发生并发症和死亡的风险要高得多。现有的抗病毒疗法可用于治疗 CMV, 但这些疗法可能因副作用和/或耐药性而应用受限。耐药或对现有药物无反应的 CMV 感染更令人担忧。此次批准, 将为这一患者群体提供了一种治疗选择, 有助于满足该领域存在的未满足的重大医疗需求。

Livtencity 的活性药物成分为 maribavir, 这是一种口服生物可利用的抗巨细胞病毒(CMV)化合物, 是唯一一种靶向和抑制 pUL97 蛋白激酶及其天然底物的 CMV 抗病毒药物。目前的 CMV 管理与艰难的权衡有关, 包括毒性和病毒血症清除的管理。Livtencity 有潜力重新定义移植后难治性 CMV 的治疗方法, 不管有无耐药性。

此次批准, 基于关键 III 期 TAK-620-303(SOLSTICE, NCT02931539)试验, 其主要结果于今年 2 月在 2021 年移植与细胞治疗(TCT)会议上公布, 亚组分析结果于今年 3 月在 2021 年欧洲血液和骨髓移植学会(EBMT)第 47 届年会上公布。主要结果显示, maribavir 与常规抗病毒治疗(IAT)相比疗效具有优越性, 达到了研究的主要终点和关键次要终点。此外, maribavir 与常规抗病毒治疗相比,

治疗相关毒性更低。亚组分析结果,支持了在整个随机人群中的疗效结果。

武田制药美国业务部门和全球投资组合商业化主席 Ramona Sequeira 表示:“今天的批准,将重新定义移植后 CMV 的管理。Livtency 是第一个也是唯一一个用于移植受者治疗有或无耐药性的移植后 CMV 感染的药物。接受移植的患者有一个漫长而复杂的医疗旅程;随着此次批准,我们很荣幸为这些患者提供一种新的口服抗病毒药物来对抗 CMV 感染和疾病。我们感谢参与我们临床试验的患者和临床医生以及我们科学家和研究人员对的贡献。”

TAK-620-303 研究在难治性、有或无耐药性(R/R)的巨细胞病毒(CMV)感染/疾病的移植受者中开展,将在研抗病毒药物 TAK-620(maribavir)与常规抗病毒药物(研究人员指定的治疗[IAT],以下一种或多种药物的组合:更昔洛韦[ganciclovir]、缙更昔洛韦[valganciclovir]、膦甲酸[foscarnet]、西多福韦[cidofovir])进行了对比。该研究的主要终点是治疗第8周(治疗期结束)确认的 CMV 病毒血症清除率,关键次要终点是 CMV 清除率和症状控制维持至第16周。

来自整个试验人群的研究结果表明:maribavir 在研究第8周时在 CMV 病毒血症清除率方面优于常规抗病毒疗法。具体而言:在研究第8周,接受抗病毒治疗、有或无耐药性(R/R)、CMV 疾病/感染的移植受者中,实现确认的 CMV 病毒血症清除的患者比例方面,maribavir 治疗组(55.7%, n=131/235)是常规治疗组(23.9%, n=28/117)的2倍以上(调整后的差异[95%CI]:32.8%[22.8-42.7]; $P < 0.001$)。

亚组分析的数据显示:在基线检查时确

认为基因型耐药 CMV 感染的移植受者中,研究第8周时(治疗期结束时)实现确认的 CMV 病毒血症清除的患者比例,maribavir 治疗组(62.8%, 76/121)是 IAT 治疗组(20.3%, 14/69)的3倍以上(调整后的差异[95%CI]:44.1%[31.3,56.9])。

该研究中,接受 maribavir 治疗的移植受者表现出较低的治疗相关毒性发生率,而这些毒性在常规抗病毒治疗中很常见。具体而言,接受 maribavir 治疗的移植受者,与缙更昔洛韦/更昔洛韦治疗的移植受者相比治疗相关中性粒细胞减少症的发生率更低(1.7%[4/234] vs 25%[14/56])、与膦甲酸治疗的移植受者相比治疗相关急性肾损伤的发生率更低(1.7%[4/234] vs 19.1%[9/47])。maribavir 组和常规治疗组中任何级别治疗期间出现的不良事件(TEAE)发生率分别为 97.4%(228/234)和 91.4%(106/116)。maribavir 组最常见的 TEAE 为味觉障碍(35.9%, 84/234)、恶心(8.5%, 20/234)和呕吐(7.7%),maribavir 组和常规治疗组导致研究药物停药 TEAE 发生率分别为 13.2%(31/234)和 31.9%(37/116)。发生 2 例治疗相关严重 TEAE 导致的死亡(每个治疗组 1 例)。

巨细胞病毒(CMV)是一种 β 疱疹病毒,通常感染人类;40%~100%的成年人中有先前感染的血清学证据。CMV 通常在体内潜伏且无症状,但在免疫抑制期间可能重新激活。免疫系统受损的个体可能会发生严重疾病,其中包括接受与造血细胞移植(HCT)或实体器官移植(SOT)等各种移植相关的免疫抑制剂的患者。在每年估计的 20 万例成人移植中,CMV 是移植受者最常见的病毒感染之一,估计 SOT 移植受者中的发生

(下转第 50 页)

名家专栏

全球药物经济学研究2022新趋势新挑战

新兴的科学前沿和机遇正在推动 HTA (卫生技术评估) 和 HEOR (卫生经济与结果研究) 的发展, 广泛应用真实世界研究的方法将形成潮流。科学知识的溢价 (scientific knowledge spillovers, SKS) 将推动信息共享、合作研究、创新技术的发展。新冠疫情成为 HTA 和 HEOR 发展的一个重要变量。

1 罕见病、基因疗法成为研究前沿

2021 年 11 月欧洲召开了 2021 年全球药物经济学与结果研究协会 (ISPOR) 年会, 以《新兴的前沿和机遇: 特殊人群和技术》作为大会的主题, 展现了药物经济学研究的新趋势、新发展和新方法。近年来, 随着全球对罕见病治疗药物研发愈发重视, 数字化医疗和个性化医疗得到广泛推广, 细胞和基因疗法兴起, 这些领域也成为卫生经济与结果研究 (HEOR) 的前沿。对于这些特殊人群的治疗药物以及创新技术方法, 从法规、审批、临床决策以及如何公平可及、定价和医保补偿等方面, 都面临巨大挑战。

2 HEOR 优先重点研究十个问题

最近, ISPOR 对未来全球 HEOR 趋势开展了专家咨询调查。调查涉及 67 个亚洲、非洲、中东欧洲、南美地区 ISPOR 分会组织, 101 个意见领袖参与调查, 最终共提出 160 条建议, 并归集出优先重点问题。

前 10 位的重点主要包括: 经济学评价/HEOR 方法学; 卫生系统管理、筹资和改革;

卫生技术评估; 真实世界数据/证据; 药品的价格和补偿问题; 价值为基础的卫生保健; 不同利益集团的参与; 数字健康; 全球健康覆盖; 精准和个性化医疗。

3 不同区域 HTA 发展的重点不同

全球不同地区 HTA 发展的优先重点是不同的, 亚太地区专家关心的是真实世界数据、数字医疗和精准医疗, 拉丁美洲地区关心的是以价值为基础的卫生保健 (VBHC) 和全球健康覆盖 (UHC), 而欧洲、中东和非洲地区更关心的是不同利益相关集团决策分析, 以及患者组织的介入。

4 HEOR 研究方法需要适应新核心

在 COVID-19 大流行和搅局式创新 (disruptive technological innovation) 的情况下, HEOR 核心方法需要以适应真实世界研究为未来的重要方向。此外, 对儿童和其他特殊人群的生活质量和健康效用的估计、ICER 阈值的探讨、参照药品的选择、机会成本和对社会和个人的意愿支付、发展和修订本国药物经济学指南等, 已成为未来研究的重点。

经济学评价和 HEOR 方法学将发生变化: 除了 COVID-19 相关研究 (包括大流行中 HEOR 的作用、治疗成本效果分析), 研究重点将在机会成本和意愿支付 (社会和个人)、儿童的生活质量和效用权重的估计, 以及药物学评价指南的发展。

5 卫生技术评估面临新挑战

当前卫生技术评估面临的新挑战主要包括以下方面:

一是如何进行 COVID-19 治疗相关的卫生技术评估以及在缺乏充分临床或成本效果资料情况下如何快速评估(尤其是单臂试验)。二是如何发展以医院为基础的卫生技术评估(hospital-based HTA)以及如何对各种医疗技术项目进行 HTA。三是如何保证 HTA 评价过程的透明化以及如何建立地区性 HTA 报告资料库,从而实现资源共享。四是在降低卫生费用方面,HTA 如何发挥更大作用。五是如何开展医疗设备(medical devices)的卫生技术评估和多维度决策分析(MDCA)。

6 真实世界数据/证据面对的五个难点

一是患者数据的利用问题。涉及电子病历(EMRs)、基因库资料、疾病登记,以及采用病例资料的相关性和质量的评估框架(use-case specific relevance and quality assessment framework,简称 UReQA)。二是数据的可获得性。三是 HTA 和经济学评价的大数据利用和机器学习方法。四是国家级真实世界证据指南的建立。五是以真实世界证据为立法和补偿决策服务。

其中,UReQA 是美国用于评价真实世界研究商业数据库质量的一种工具,关注回顾性结果研究数据的质量(quality)和关联度(relevance)两个维度的评价。该框架包含 5 个步骤:预评估、数据标准化、确定研究队列、患者资料的验证和基准要求。

以肿瘤为例,预评估涉及肿瘤类型、地理和时间的覆盖情况、患者隐私保护、以及是否满足应用分析。数据标准化涉及资料

成分的标准化、真实世界资料评价的标准变量、质量检查等。确定研究队列要看不同队列人口年龄的组成是否不同,以及 EMR 数据库可能对研究结果带来的影响。基准要求要看真实世界的基准是否满足分析要求。

7 定价和补偿问题五个主要挑战

定价和补偿问题面临的主要挑战包括:基本药物的定价;药品价格的透明度;COVID-19 大流行时代的定价政策;疫苗的定价;提高患者对创新/高昂价格技术可及性的新方法。

8 COVID-19 带来的新机遇与挑战

COVID-19 对健康、经济和社会经济的影响,需要进行全面的研究和评价,包括价值框架、预防干预措施、创新疫苗、治疗方法的比较。其带来的新机遇与挑战主要涉及以下 4 个方面:

速度 VS 质量方面。涉及 COVID-19 诊断和治疗的卫生技术补偿问题,诊断的精确度和治疗的有效性。需要尽快提供以证据为基础的政策建议,特别是超快评估(ultra-rapid reviews)以及对疫苗的滚动式评估(rolling reviews)。

对经济的影响方面。COVID-19 的流行造成各国经济的衰退,如封城、企业关闭、经济刺激政策、抗疫所需物资造成的财政负担。

技术审批方面。加速卫生技术的审批程序,包括诊断试剂、治疗药品、疫苗和突破技术的有条件审批。

疫苗定价方面。各种疫苗针对不同变异毒株的疗效和保护率值得研究。需要鼓励研究第二代和第三代的 COVID-19 疫苗。提议考虑效益为基础的预先市场承诺

(下转第 42 页)

产业观察

新形势下我国原料药产业的布局与发展

原料药是医药产业链中的重要组成部分,同时也是产业链中的基础环节。近日,国家发改委、工信部发布《关于推动原料药产业高质量发展实施方案的通知》(以下简称《实施方案》),旨在加快新形势下原料药产业高质量发展步伐,推动提升医药产业核心竞争力。

我国作为制药工业大国,十八大以来,原料药产业生产技术不断提高,质量水平稳步提升,产业规模持续扩大,已成为全球最大的原料药生产与出口国。但同时,我国原料药产业也存在产业结构不尽合理、产业布局不尽完善、绿色生产水平不高等问题,影响我国原料药产业的可持续性发展。

1 我国原料药产业发展不足

1.1 产品附加值不高,供应格局有待完善

原料药产业主要包括大宗原料药和特色原料药两个子行业。大宗原料药产品附加值低,生产技术要求较低。特色原料药产品附加值高,但批次多、种类多、规模小、开发难度大。据中国医药保健品进出口商会数据显示,2016年,我国特色原料药出口额为35.3亿美元,仅占原料药总出口比重的13.8%;2019年,我国原料药出口量超千万吨,主要出口产品仍为低价传统原料药。由此可见,我国大宗原料药产业市场化程度较高,生产工艺成熟、产品种类齐全、产能充

足,与之相比,特色原料药生产水平则相对较低,呈现原料药产业发展不平衡的现状。

1.2 绿色生产水平不高,生产技术水平有待提升

原料药生产过程中产生的“三废”量较大,废物成分复杂,污染危害严重,虽然近几年国家对企业的环保要求不断提升,大宗原料药生产过程的产品能耗和排放水平仍然较高。此外,目前我国原料药设备生产和新技术应用与国际高端水平仍存在一定差距,制药工业的自动化和信息化基础薄弱,产业发展瓶颈凸显。

1.3 产业集中度不高,产业竞争能力有待加强

数据显示2019年,我国共有12462家企业经营原料药出口业务,出口额达224.34亿美元,前十强企业累计出口额为29.52亿美元,仅占总出口额的8.76%。这反映了目前我国原料药生产企业多、乱、小的特点。目前,我国出口部分主要以大宗原料药为主,产品价格受供需影响具有比较明显的波动性,主要凭借规模和成本优势参与国际竞争,在当前环保要求、质量门槛越来越高的发展趋势下,价格优势变得越来越弱,再加上领头企业市场份额不高,整体原料药生产产业反竞争能力不高。

2 原料药市场分析

虽然我国原料药产业存在诸多不足,且

竞争加剧,但发展机会也应运而生。

从政策导向看,随着仿制药带量采购的全面推行,国家对重点仿制药品种进行“包销包售”,制剂企业的销售优势将在仿制药领域被彻底移除,产业链利润向前端转移,优质原料药企业将会脱颖而出,并占据较高的市场地位。

从需求端看,近年来,专利到期的专利药品品种数量不断增多,仿制药的品种与数量也迅速上升。随着全国带量采购品种的不断扩充,越来越多的仿制药将会完成大幅降价,根据微观经济学的供需理论,对于药品行业来说,在其他因素不变的情况下,仿制药价格下降,会带来药品需求的上升,用药渗透率随之大幅提升,由此可见,未来特色原料药需求将会有明显提高,市场前景广阔。

从供给端看,随着生产成本、环保压力增加和新冠肺炎疫情的影响,欧美、印度等原料药生产大国原料药产量呈下降趋势,而我国原料药生产企业工艺技术、生产质量及药政市场注册认证能力正不断提升,使得原料药企业大量加速向我国转移,我国原料药行业迎来了较好的发展机遇。

3 我国原料药产业发展趋势

随着外部环境的变化以及国际标准的不断提升,我国原料药产业仅仅依靠既有的规模和成本优势已无法满足新形势下企业创新发展的需要,与之相对应的是,欧盟、美国等在工艺、技术、质量、注册、准入等多个方面都对原料药进口提出了更高的要求,这恰恰是我国许多原料药企业所缺失的。如何推动原料药产品、企业及产业的转型升级,是一道现实难题。

随着近几年国家相关政策的陆续出台,我国原料药产业正经历着一场“供给侧”改

革,发展思路也逐步清晰。具体可体现在以下三个方面:

3.1 环保要求不断提高

2016年12月,国家“十三五”规划中也明确提出健全清洁生产评价指标体系,实施医药化工园区挥发性有机物的综合整治,原料药制造业推进行业达标排放改造。2018年1月,环境保护税法正式实施,将环保费改为环保税,并对原料药企业征税,在环保监管政策与标准的制定与实施过程中,行业的生产得以规范,重污染及落后产能不断整改及关停,原料药行业整体供给将有所收缩,产能过剩现象将有所缓解。

3.2 质量要求不断提高

2016年3月,原国家食品药品监督管理总局发布了《关于落实〈国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见〉的有关事项(征求意见稿)》,标志着我国仿制药一致性评价工作全面铺开。从一致性评价质量要求来看,进一步对标FDA的审评标准,尤其是对于国内企业涉及口服固体制剂、注射剂的原料药都提出了更高要求,达不到要求的企业被淘汰出局,直接推动了整个原料药行业产品质量的提升。

3.3 审评要求不断提高

2016年8月10日,原国家食品药品监督管理总局发布了《总局关于药包材药用辅料与药品关联审评审批有关事项的公告》,正式宣布了我原辅包的注册从单独审评审批正式改革为以备案管理为手段的原辅包与药品关联审评审批的管理模式,这就意味着原料药企业和制剂生产企业在产品质量管理方面将不再是割裂的状态,而是紧密相连,相互之间在生产和质量管理理念上的融合进一步加深,制剂企业对原料药企业的

管理责任也进一步增大。原料药企业“一证走天下”的局面将不复存在,制剂企业挑选上游原料药企业的范围也将从具有原料药批准文号的全部企业转向少量与自己产品进行关联审评的企业,部分高质量原料药企业将做大做强,稳定的供应商体系也会随之建立起来。

4 《实施方案》指导下我国原料药产业发展方向

本次《实施方案》的出台在基于对原料药产业的发展的深刻分析下,明确指出了接下来原料药产业的具体发展任务,对原料药产业的发展具有鲜明的导向性,分析概括后主要包括以下三个方面:

4.1 推动产业结构优化调整

大力发展特色原料药和创新原料药,提高新产品、高附加值产品比重,推动原料药生产规模化、集约化发展,鼓励优势企业做大做强,提升产业集中度。通过从严执行《产业结构调整指导目录》等政策,严格落实环保、能耗、安全等标准,加快淘汰落后产品、技术和装备。

4.2 推动产业技术创新升级、绿色转型升级和标准体系建设

加快先进生产技术和生产设备的开发与应用,加快高能耗和高污染工艺的改造升级,提高产业链自主配套水平和固体废弃物、高盐废水及有机废液等综合处置水平;

完善原料药清洁生产评价指标体系,研究提升原料药生产高能耗装置能效标准,健全完善行业碳排放测算、评价等机制;推动骨干企业开展数字化、智能化改造升级,提升生产效率和质量控制水平。

4.3 推动产业集中集聚发展

优化现有原料药企业布局,建设世界一流的产业集聚区和生产基地,进一步提升“三废”处置园区专业化集中处置水平;推动医药中间体、原料药和制剂企业加强业务协同,加强生物工程、精细化工、危废处置、制药装备等企业与原料药企业融通协作,提升产业链现代化水平;鼓励原料药制剂一体化发展。

原料药处于医药产业链的上游,是影响药品质量、制约产能的首要 and 主要环节,控制好原料药的质量、提升原料药整体生产能力和生产水平,就是在源头上促进医药行业的发展。本次《实施方案》的出台为原料药产业发展指明了方向,相信在系列文件的规划和指引下,我国原料药产业将会加快实现转型升级,原料药行业发展将呈现低端产能加速出清、生产水平快速提升、供应格局进一步优化、行业集中度不断提高、国际竞争力持续增强的态势,助推我国成为原料药生产强国。

(整理自《中国医药报》、《未来智库》、《中国经济导报》、《关于推动原料药产业高质量发展实施方案的通知》)

~~~~~

(上接第39页)

(benefit-based advance market commitment, BBAMC), 通过 HTA 决定价值为基础的疫苗价格。贫困国家考虑仅需支付打折的低价 (tail-price)。通过低价或无价的技

术转让、保护知识产权、鼓励竞争,确保所有人群有公平的接种机会。

(整理自胡善联——《医药经济报》2021年12月30日第100期第A04版)



## 药学服务

◎马丁代尔药物大典◎

## 每期一药：顺铂

## 1 简介

Pharmacopoeias. In Chin., Eur: (see p. vii), Int., Jpn, and US.

Ph. Eur. 6.8(Cisplatin)黄色粉末,或黄色或橙黄色结晶。微溶于水;几乎不溶于乙醇;略溶于二甲基甲酰胺。用0.9%的氯化钠溶液配制浓度为0.1%的顺铂溶液、配制完立即测定、pH值为4.5~6.0。贮藏于密闭容器中。避光。

USP 33(Cisplatin)贮藏于密闭容器中。避光。

## 2 配伍禁忌

顺铂在重亚硫酸盐或偏亚硫酸氢盐存在时迅速降解。所以,本药与含重亚硫酸盐或偏亚硫酸氢盐作为防腐剂的制剂混合可能导致活性丧失。碳酸氢钠也会降低溶液中顺铂活性,有时会产生沉淀。有报道称,顺铂与氟尿嘧啶混合时,稳定性下降,1.2~1.5h降解10%。当甘露醇和氯化钾存在时,依托泊苷和顺铂的0.9%氯化钠注射液混合有沉淀析出;但是,当稀释液是5%葡萄糖和0.45%氯化钠时,则不发生沉淀。有报道称,0.1%的顺铂和塞替派的5%葡萄糖注射液混合,4h内出现浑浊。随着紫杉醇的浓度和温度不同,顺铂与紫杉醇的不相容性也随之改变。顺铂能和金属铝反应,从而导致效能下

降和沉淀形成。含有金属铝的注射针头、注射器、输液管或给药装置等都不应用于配制和注射顺铂。

## 3 稳定性

顺铂在水溶液中的分解主要由于水中对氯离子可逆的置换作用,氯化钠溶液中顺铂的稳定性提高,是由于氯化钠溶液中存在过量的氯离子。有报道称,顺铂0.9%的氯化钠注射液1h内药物损失3%,此后即达平衡并在室温稳定24h。强光下稳定性降低,一般光线下影响较小。推荐顺铂与甘露醇和硫酸镁的混合糖盐溶液(5%葡萄糖和0.45%氯化钠注射液中)存储于PVC袋中,室温下应48h内使用,4℃冷藏可贮藏4天,或冷冻-15℃最多可贮藏达30天。然而溶液中含有600μg/ml或更高浓度的顺铂在冷冻时,会有沉淀析出、复溶缓慢。

## 4 不良反应和处置

使用顺铂期间,大多数患者出现严重的恶心和呕吐,且恶心可持续达一周。

有报道,给予单剂量顺铂时,有近三分之一患者出现严重肾脏毒性、骨髓抑制和耳毒性;这些不良反应常为剂量相关的和累积的。

一次给药的第二周会出现明显的肾小管损伤、必须使肾功能恢复正常方可进一步

用药。充分的水化和使用渗透性利尿药,如甘露醇,增加尿量,降低尿液铂的浓度,可以降低肾毒性的发生率。会出现电解质紊乱,主要是低镁血症和低钙血症,可能由于肾小管损伤引起;也可见高尿酸血症。

顺铂剂量较高时可能出现严重的骨髓抑制。血小板和白细胞计数的最低值出现在第18~23天,并且大部分患者在39天时可恢复。常见贫血,可能与肾损伤后的促红细胞生成素减少相关。

儿童患者耳毒性可能更严重。耳鸣、高频范围听力丧失、偶见耳聋或前庭毒性。其他神经毒性的报道包括外周神经病变、味觉丧失和癫痫发作。眼毒性包括视神经炎、视盘水肿和大脑性盲(cerebral blindness)。

过敏样反应和心脏异常也有发生。可能发生注射部位反应,包括局部水肿、疼痛、红斑、皮肤溃疡和静脉炎。外渗可导致组织蜂窝织炎、纤维化和坏死。

铂类衍生物可致畸、致突变,有证据显示本药可能与继发性白血病的发生相关。

**对血液的影响** 顺铂诱导的贫血和对其他血细胞的影响不成比例,这与肾小管功能障碍有关。因此,贫血可能由于顺铂诱导的肾小管损伤导致了促红细胞生成素缺乏而引起。也有溶血的报道。

**对耳的影响** 耳毒性是顺铂的一个明确的不良反应。可能是由于生成的活性氧导致耳蜗毛细胞凋亡,引起听力损失,尤其在高频范围。危险因素包括低龄、较大的累积剂量,之前存在的听力损失或肾脏疾病,头部或颅底放射。动物研究已证实包括巯基、氨磷汀、依布硒、别嘌醇和水杨酸的多种物质对顺铂导致的神经毒性有保护作用,尽管已看到一些有希望的结果,但在大的临床

研究中才能看到益处,也有人担心会带来顺铂抗肿瘤作用降低的风险。一项小型试验性研究,比较顺铂联用或不联用硫代硫酸钠的化放疗,认为硫代硫酸盐对听力损失确实有保护作用。另一项对髓母细胞瘤中度风险的年轻患者的研究发现在顺铂输注前或输注过程中给予氨磷汀可以显著降低其严重耳毒性的风险。有人注意到该研究中所用的顺铂剂量和治疗方案与其他儿童恶性肿瘤常规用法用量不同,所以氨磷汀在其他情况时不一定有保护作用。

**对电解质的影响** 顺铂治疗能导致肾镁的消耗,明显症状的低镁血症不常见。建议水化前后补充镁。同时存在低钙血症时,可导致手足抽搐,但只需补充电解质输注,而不必中止化疗。顺铂的治疗也可见显著的低钾血症和低钠血症。

**对肾脏的影响** 肾毒性是顺铂的一个明确的不良反应,可能是剂量限制性,表现为急性或慢性肾衰竭、多尿症或慢性低镁血症。可能的机制主要包括顺铂对近端肾小管的损害;选择性镁丢失可能由于特定的细胞膜或转运系统异常造成的。顺铂毒性中巯基的代谢和氧化应激起了重要作用,因此已经尝试采取治疗措施降低谷胱甘肽缺乏症和清除细胞内的氧自由基,来改善肾毒性。然而,最基本的降低肾损伤的方法是利用含氯离子溶液和使用甘露醇进行积极水化。也有观点认为顺铂可能使铅在骨内蓄积,导致暂时性的肾脏蓄积和相关毒性,但这个观点存在较大争议。

**预防** 顺铂给药前用1~2L溶液水化,输注时再加2L含渗透利尿药(如甘露醇)的输液以减少肾毒性,但是毒性不会完全清除。维持足够的水化治疗和治疗后一定的

排尿量同样重要。推荐顺铂一个剂量治疗后的2~3天排尿量应保持在每日3~4L。输注顺铂6~8h而不是1~2h也会降低肾毒性。

含硫的亲核基团能使顺铂灭活,因此人们对它们的化学保护作用进行了研究。氨磷汀是一种前药,被正常组织选择性激活,从而保护正常组织(主要是肾脏)以降低顺铂的细胞毒性,但并不影响顺铂的抗肿瘤活性。谷胱甘肽是一种相似的药物,能被肾脏和神经组织选择性摄取。硫代硫酸钠则没有选择性活化和吸收,因此其用途仅限于顺铂局部(如腹膜内给药)或直接给药(如动脉给药)的情况。

**对神经系统的影响** 顺铂诱导的周围神经病变主要是对感觉神经的损害,表现为麻木、麻刺感、振动感觉和深部肌腱反射减弱,严重者可发展为感觉性共济失调。毒性呈剂量依赖性,虽然患者个体的敏感性有差异,但症状通常出现在接受累积剂量达300~600mg/m<sup>2</sup>的患者中。神经病变常常可逆,但是可能需要一年或更长时间才能恢复。病理生理还不清楚。周围神经病变可能是顺铂的一个剂量限制性毒性,人们已经对一些的药物,如Org-2766(一种促肾上腺皮质激素类似物)和氨磷汀的保护周围神经的活性进行了研究。有报道称,维生素E对降低周围神经毒性有效。谷胱甘肽对神经毒性的预防作用也正在研究中。然而,一篇系统性综述认为,大部分试图降低顺铂神经毒性的干预措施的证据不足,不足以证实其益处。一些使用含有顺铂方案治疗的患者出现了自主神经病变,一些病例中导致了直立性低血压。除了耳毒性以外,尚有中枢神经毒性的报道,包括局部脑病、癫痫发作、失语、意识模糊、精神激动和皮质性盲。有人

认为局部脑病的机制可能是血管性病变,但并不确定。

**超敏反应** 静脉使用顺铂的过敏反应,常在给药后几分钟内出现,表现为面部水肿、喘鸣、心动过速和低血压。膀胱癌患者膀胱内灌注给药后也会见到过敏反应的高发。尽管腹膜内给药曾经出现过过敏反应,但腹膜内或胸膜内给药似乎不会增加超敏反应的风险。一名患者在接受第二周期顺铂为主的化疗时,出现了过敏反应症状和双手的局部缺血伴随严重的剥脱性皮炎;她在更早接受卡铂治疗时曾出现过剥脱性皮炎。然而,尚不清楚铂类化合物之间存在何种程度的交叉过敏。对奥沙利铂发生超敏反应者可以成功使用顺铂。

**过量** 顺铂静脉给药640mg 4天以上,750mg 1天以上发生致死病例。已报道,180~480mg/m<sup>2</sup>的剂量过量,尽管出现预期的严重的毒性,但没有致死。在第1h或第1天的速发性毒性作用包括恶心、呕吐及罕见腹泻。随后可出现急性肾衰竭、电解质紊乱、肝毒性、罕见胰腺炎、呼吸衰竭和惊厥。数天或数周后发生的迟发性不良反应包括慢性肾衰竭、骨髓抑制、耳毒性、周围神经病变和视网膜病。对顺铂用药过量的关键治疗措施包括肾脏保护和加快药物排泄。每日至少3~6L的积极的静脉水化对减少肾毒性非常必要。使用有渗透利尿作用的甘露醇(25~50g 静脉给药,稀释于250~500ml合适的注射液中,给药时间大于60min)可能达到每小时1~3ml/kg 排尿量,持续6~24h。尽管还没确定最佳剂量,仍可考虑使用硫代硫酸钠,尤其是在最初2h。有人认为其结合游离铂从而限制肾小管坏死,并防止肾脏镁丢失。一些病例中成功使用了血浆置换术,血



液透析尽管对急性肾功能衰竭有效,却无法清除循环中的顺铂。研究性治疗包括氨磷汀、二硫卡钠、乙酰半胱氨酸、磷霉素和考来替泊。

## 5 注意事项

顺铂一般禁用于肾脏或听力受损的患者,或者骨髓抑制患者。治疗期间应监测肾功能、神经系统功能和听力;定期检查血细胞计数。开始治疗前和后续每一个疗程开始前应检查电解质水平。给药之前和给药后24h必须维持充足的水化和足够的尿量。

治疗期间,建议患者采取适合的避孕措施,并直至停止治疗后6个月。

**哺乳** 1例接受顺铂治疗的患者乳汁中铂的浓度为900ng/ml,血浆中的浓度为800ng/ml。虽然乳汁中的铂大部分以蛋白结合形式存在,但作者建议母亲在接受顺铂化疗期间不应哺乳。但是,在另一篇报道中,乳汁中未检测到顺铂,American Academy of Pediatrics认为使用顺铂可以哺乳。

**管理和处置** 有资料介绍了酸性条件下锌粉还原的方法或与二硫卡钠反应的方法来处置顺铂废弃物。这两种方法产生的顺铂降解的残余物体外试验显示没有致突变性。

应穿着防护衣处理患者给予一次顺铂治疗后直至7天中的尿液。

**妊娠** 一位孕妇在妊娠26周时使用顺铂、依托泊苷和博来霉素治疗原发不明癌,当妊娠27周时,出现重度中性粒细胞减少症,接着出现了败血症和早产。婴儿出生第3天出现重度白细胞减少症和中性粒细胞减少症,是由于分娩前6天的化疗造成的。婴儿使用了庆大霉素在内的预防性抗菌药。婴儿10天时出现脱发,可能是依托泊苷导

致的。1岁时出现了中度的双耳感觉神经性听力丧失,可能是由于胎儿在子宫中暴露于顺铂或应用庆大霉素所致。然而其他的一些报道中,在妊娠的第2个或第3个月中应用顺铂,婴儿没有出现明显的不良反应。其中大多数情况下,顺铂和环磷酰胺联合使用,但仅有一例报道联合使用紫杉醇。还有一篇报道,由于顺铂诱导的产妇的耳毒性,导致2个疗程后被卡铂取代。

**放疗** 有报道称,患者接受顺铂治疗同时接受颅内照射,耳毒性增加。

## 6 药物相互作用

与其他骨髓抑制、肾毒性和耳毒性药物联合应用会加重顺铂的不良反应。顺铂对肾脏功能的影响也可能影响其他经肾排泄的药物的药动学。

**抗菌药** 顺铂与其他肾毒性或耳毒性药物联合应用时应十分谨慎,但有证据显示,如有适当的支持性治疗时,接受顺铂治疗的患者也可应用氨基糖苷类抗生素。

**抗肿瘤药** 有报道异环磷酰胺可增加顺铂的耳毒性,异环磷酰胺单独使用没有耳毒性,但却有肾脏毒性,同时使用两种药物的患者肾脏毒性增加就不奇怪了。

依托泊苷与顺铂联合使用会增加毒性。顺铂会导致紫杉醇清除率降低。

**心血管药** 1例患者应用顺铂单药对肾脏功能没有影响,联合应用呋塞米、胍屈嗪、二氮嗪和普萘洛尔治疗高血压后,出现肾毒性。之前动物试验结果显示,呋塞米会加重顺铂肾毒性,同时其他抗高血压药可能导致肾血流量的暂时性下降,结果增加肾小管中顺铂浓度。

**胃肠药** 一篇显示昂丹司琼联合应用高剂量顺铂使得顺铂药时曲线下面积减小。



## 7 药动学

有报道,静脉给药后,顺铂血浆消除呈双相,总铂的半衰期分别为25~49min和3~4天。一次给药2~4h内,90%以上的铂与蛋白结合;但仅游离部分有明显的抗肿瘤活性。顺铂在肝脏、肾脏和大肠、小肠中聚集,不易渗透中枢神经系统。主要经尿排泄,但不完全且缓慢,有报道,一次给药5天后大约有50%从尿排泄,此后几个月组织中仍能检测出铂。游离部分可能经肾小管主动分泌,清除迅速。顺铂腹膜内给药吸收良好。顺铂能分布到乳汁中。

## 8 用途和用法

顺铂是一种含铂化合物,作用机制可能与烷化剂相似。抗肿瘤活性具有细胞周期非特异性,只有顺式构型有抗肿瘤作用。顺铂体内水解生成有活性的水解产物。尽管顺铂引起免疫抑制,但是它可刺激宿主对肿瘤的免疫应答也起到抗肿瘤作用。

顺铂在睾丸肿瘤的治疗中具有很高价值,常作为联合化疗方案的主要组分,尤其是与博来霉素和依托泊苷(BEP)联合使用,或与博来霉素和长春碱类联合方案。用于转移性卵巢肿瘤、宫颈肿瘤、肺癌、晚期膀胱癌和头颈部鳞状细胞癌。对其他多种实体肿瘤有广泛的活性。

顺铂溶于0.9%氯化钠或氯化钠和葡萄糖混合溶液静脉输注给药。单药化疗,通常单剂量50~120mg/m<sup>2</sup>,每3~4周1次。或者每日15~20mg/m<sup>2</sup>,连用5天,每3~4周重复。联合化疗方案剂量一般低于单药化疗的剂量,20mg/m<sup>2</sup>或更高,每3~4周1次。睾丸肿瘤联合化疗方案中,顺铂每日20mg/m<sup>2</sup>,连用5天,3~4周1次。

注册药品信息推荐,顺铂溶于2L含氯

离子的溶液中输注。实际上,专科治疗中心也使用不到2L的体积。顺铂的输注应在1~2h以上,但是注册药品信息常推荐6~8h更长时间输注,以减少肾脏和胃肠道毒性。

为了帮助利尿和保护肾脏,常在输液中加入37.5g的甘露醇(如375ml 10%的甘露醇)或在顺铂之前即刻输注甘露醇。患者接受顺铂治疗几个小时前,常使用1~2L适合的溶液水化治疗以便于利尿。维持足够的水化直至给药后24h。治疗期间应监测肾脏、血液、听力和神经系统功能,并相应调整剂量。

顺铂可经动脉、腹腔和膀胱滴注给药。顺铂的脂质体剂型和含有顺铂和肾上腺素的胶原基质的可注射型凝胶剂型(MPI-5010)正在研究中,用以局部集中定位顺铂的作用。顺铂的口服给药剂型也正在研究当中。现已开发和研究了各种顺铂的类似物,包括那些不良反应较小的药物如卡铂、奈达铂、抗瘤谱改变的药物奥沙利铂或口服有活性的药物沙铂。

**用法** 为了提高疗效同时降低毒性,对顺铂给药方法进行了各种调整。

顺铂给药前后进行水化,同时应用甘露醇以提高利尿作用,现已成为标准给药方法。较高剂量的顺铂(每治疗周期高达200mg/m<sup>2</sup>)已成功溶于高张氯化钠溶液中输注,同时进行密集地水化。使用了3%的氯化钠输液。这种给药方法虽然限制了肾脏毒性,但是对其他毒性反应,如周围神经病变,没有预防作用。如果总剂量分为2次而不是分成5天以上,骨髓抑制可能更轻。高剂量的顺铂每周1次,这种方案血液学毒性可能是剂量限制性毒性。

有报道顺铂持续动脉内或静脉内输注

时,毒性降低。也有人建议晚上使用顺铂而不是早上,对肾功能的损伤降低,可能是因为人体尿生成的昼夜节律性的变化。然而另一项研究发现在早上而不是晚上顺铂对肾的损伤更低。作者注意到了和以前研究的不一致性,得出结论使用水化方案延长和伴随呋塞米可能影响了结果。有人也发现早上的剂量比晚上更易导致呕吐,尽管在使用顺铂前预防使用昂丹司琼降低表观昼夜节律对呕吐的影响。

有人建议的另一个方法增加铂的剂量同时不产生致残性毒性是由于联合顺铂和卡铂。

人们进行了多种药物的研究用以降低顺铂毒性,包括氨磷汀、谷胱甘肽和硫代硫酸盐,见上文对耳的影响、对肾的影响和对神经系统的影响。

一项膀胱癌患者的回顾性分析发现使用数学公式计算的肌酐清除率(CC)对决定肾功能是否适合顺铂治疗时不准确,尤其对65岁以上患者。基于测定的CC而使用顺铂治疗的患者中,如果使用数学计算得到的

CC,有高达44%的患者不适用顺铂治疗。

**老年人用法** 尽管与相应的年轻患者相比,老年患者接受了较少的化疗,选定的老年患者已显示从顺铂为基础的辅助化疗中获益,研究证明不应根据年龄停止化疗。一篇综述认为在选定的老年患者中顺铂是一个可行的治疗选择,然而应考虑到肾功能和年龄相关的听力下降。作者推荐使用较低的剂量范围,最好降低输注速率(如大于24h)以避免老年人的过度毒性。应监测水化以防止液体过量,避免同时使用肾毒性药物。

使用数学公式计算的肌酐清除率(CC)对决定肾功能是否适合顺铂治疗时不准确,尤其对65岁以上患者。见上文用法。

**恶性肿瘤** 顺铂用于许多恶性实体瘤的治疗,特别是膀胱、宫颈、肺、卵巢和睾丸的肿瘤。顺铂可能有效的其他恶性肿瘤在本章的总论中已有详述,包括非霍奇金淋巴瘤、脑、子宫内膜、食管、胃和肛门、头颈部、胸腺的肿瘤、神经母细胞瘤、骨和软组织肉瘤。

## ◎药学基础理论◎

# 脂肪肝

## 1 定义

脂肪肝是指由于各种原因引起的肝细胞内脂肪堆积过多的病变

## 2 分类

### 2.1 肥胖性脂肪肝

据统计,30%~50%的肥胖症合并脂肪肝,重度肥胖者脂肪肝病变率高达61%~

94%。这类脂肪肝的治疗应以调整饮食为主,基本原则为“一适两低”,即适量蛋白质、低糖和低脂肪,注意饮食清淡,多吃新鲜蔬菜瓜果,加强锻炼、积极减肥,只要体重下降,肝内脂肪浸润就会明显好转。

### 2.2 酒精性脂肪肝

研究表明,若长期饮酒者肝穿刺活检,

75%~95%会有脂肪肝浸润。每日饮酒超过80~160g,则酒精性脂肪肝的发病率会增加5~25倍。治疗也要从限制酒精摄入开始。轻度患者只要戒烟酒4~6周,转氨酶就有可能降低到正常水平。

### 2.3 营养不良性脂肪肝

营养不良导致蛋白质缺乏是引起脂肪肝的重要原因,多见于摄食不足或消化障碍,一般在给予高蛋白质饮食后,或输入氨基酸后,随着蛋白质合成恢复正常,脂肪肝迅速消除。

### 2.4 糖尿病脂肪肝

一般的糖尿病患者可能发生脂肪肝。他们发生脂肪肝即与肥胖程度有关,又与进食脂肪或糖过多有关。这类患者一方面要积极治疗糖尿病,另一方面要注意选择低糖、低脂肪、低热量及高蛋白质饮食。

### 2.5 药物性脂肪肝

某些药物或化学毒物会抑制蛋白质的合成,从而导致脂肪肝。一些西药如生长激素、肾上腺皮质激素、降血脂药也可通过干扰脂蛋白的代谢而引起脂肪肝。此类脂肪肝因治疗某种疾病的需要又不能立即停用该药,必要时可饮用一些中药茶来辅助调理肝脏的脂肪代谢,直至脂肪肝消失为止。

### 2.6 其他疾病引起的脂肪肝

结核、细菌性肺炎及败血症等感染时也可发生脂肪肝。

## 3 病因

脂肪肝多发于以下几种人:肥胖者、过量饮酒、高脂饮食者、少动者、慢性肝病患者及中老年内分泌疾病患者。肥胖、过量饮酒、糖尿病是脂肪肝的三大主要病因。

### 3.1 大脂滴性脂肪肝的病因

(1) 营养性:儿童恶性营养不良症、胃

肠道疾病、胰腺疾病、肥胖、肠道旁路术和长期胃肠外营养等。

(2) 代谢性:糖尿病、半乳糖血症、糖原贮积症、果糖不耐受症、肝豆状核变性、酪氨酸血症、高脂血症、无 $\beta$ 脂蛋白血症、酸性脂酶缺乏症(Wolman病)、脂膜炎等。

(3) 药物性:包括乙醇中毒、长期应用肾上腺皮质激素或肝毒类药物。

(4) 病毒感染性:包括丙型和戊型病毒性肝炎和其他全身性病毒感染性疾病。

(5) 隐匿性:在上述病因中尤以糖尿病、肥胖与酒精性脂肪肝最多见。糖尿病与肥胖患者肝穿刺病理学检查60%~90%可发现不同程度的脂肪肝。

### 3.2 小脂滴性脂肪肝的病因

急性妊娠脂肪肝、Reye综合征、四环素性脂肪肝、牙买加呕吐病、丙戊酸中毒、先天性尿素循环酶缺陷、乙醇中毒和胆固醇脂沉积病等,其中尤以妊娠脂肪肝、四环素性脂肪肝及Reye综合征最常见。

### 3.3 脂肪肝形成的常见病因

(1) 酒是祸首,长期饮酒,导致酒精中毒,致使肝内脂肪氧化减少,慢性嗜酒者近60%发生脂肪肝、20%~30%最终将发展为肝硬化。

(2) 长期摄入高脂饮食或长期大量吃糖、淀粉等碳水化合物,使肝脏脂肪合成过多。

(3) 肥胖,缺乏运动,使肝内脂肪输入过多。

(4) 糖尿病。

(5) 肝炎。

(6) 某些药物引起的急性或慢性肝损害。





## 药学文摘

临床药师参与自控硬膜外麻醉  
分娩镇痛管理的实践与分析

分娩镇痛的常用方法,除可缓解疼痛外,还能降低非产科指征的剖宫产率,改善新生儿结局,降低新生儿酸中毒、新生儿窘迫的发生率及出生后7d新生儿死亡率。与持续硬膜外用药相比,自控硬膜外麻醉(patient-controlled epidural anesthesia, PCEA)因可由产妇自主调控而被广泛应用。但在执行中,椎管内分娩镇痛的时机、给药技术、影响因素及安全性等问题尚存有争议。临床药师参与分娩镇痛的管理中,从药物角度为PCEA应用于产妇的安全性和有效性提供保障。

为提高医疗质量,促进分娩镇痛工作的开展,2018年11月国家卫健委发布了分娩镇痛技术管理的执行标准和试点医院名单。本院作为国家第一批分娩镇痛试点单位,产科、麻醉科和药学部按照标准开展了PCEA的推广和规范应用工作。本研究以我院临床药师参与PCEA分娩镇痛管理的产妇为研究对象,分析PCEA分娩镇痛异常情况、疼痛程度及镇痛满意度等,探讨临床药师参与PCEA分娩镇痛管理的必要性及意义,促进产妇分娩镇痛管理的完善。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究采用简单随机抽样法,选取2019年6月至2020年6月拟在本院阴道分

娩并接受PCEA分娩镇痛的产妇391例,均为单胎妊娠。排除:①患有严重精神疾病或脏器疾病者;②合并分娩镇痛禁忌证者;③镇痛后因各种原因转为剖宫产者。采集产妇和/或新生儿的一般信息,包括年龄、体质量、孕周、分娩方式、孕期合并症及母儿结局等数据。

### 1.2 PCEA分娩镇痛方法

产妇侧卧位,于L2~3间隙进行硬膜外穿刺,并向头侧置管,首剂给予0.125%罗哌卡因与0.4mg·L<sup>-1</sup>舒芬太尼混合镇痛液10mL。首剂应用10min后未发生不良反应者,可连接PCEA分娩镇痛泵,泵内药物配方为0.08%罗哌卡因与0.4mg·L<sup>-1</sup>舒芬太尼混合液。设置背景剂量为1mL·h<sup>-1</sup>,自控量为8mL,锁定时间为30min。

### 1.3 临床药师参与PCEA分娩镇痛的管理

见图1。

(1)针对所有产妇的常规药学服务一孕妇入院后,首先临床药师开展药学问诊,以确定过敏史和用药史;随后,开展产前、产后常规的药学服务,包括:医嘱审核与干预、药学监护、在院用药指导、药学会诊、不良反应上报和药学咨询等。产妇出院时,做好宣教、随访工作。

(2)仅针对PCEA分娩镇痛产妇的药

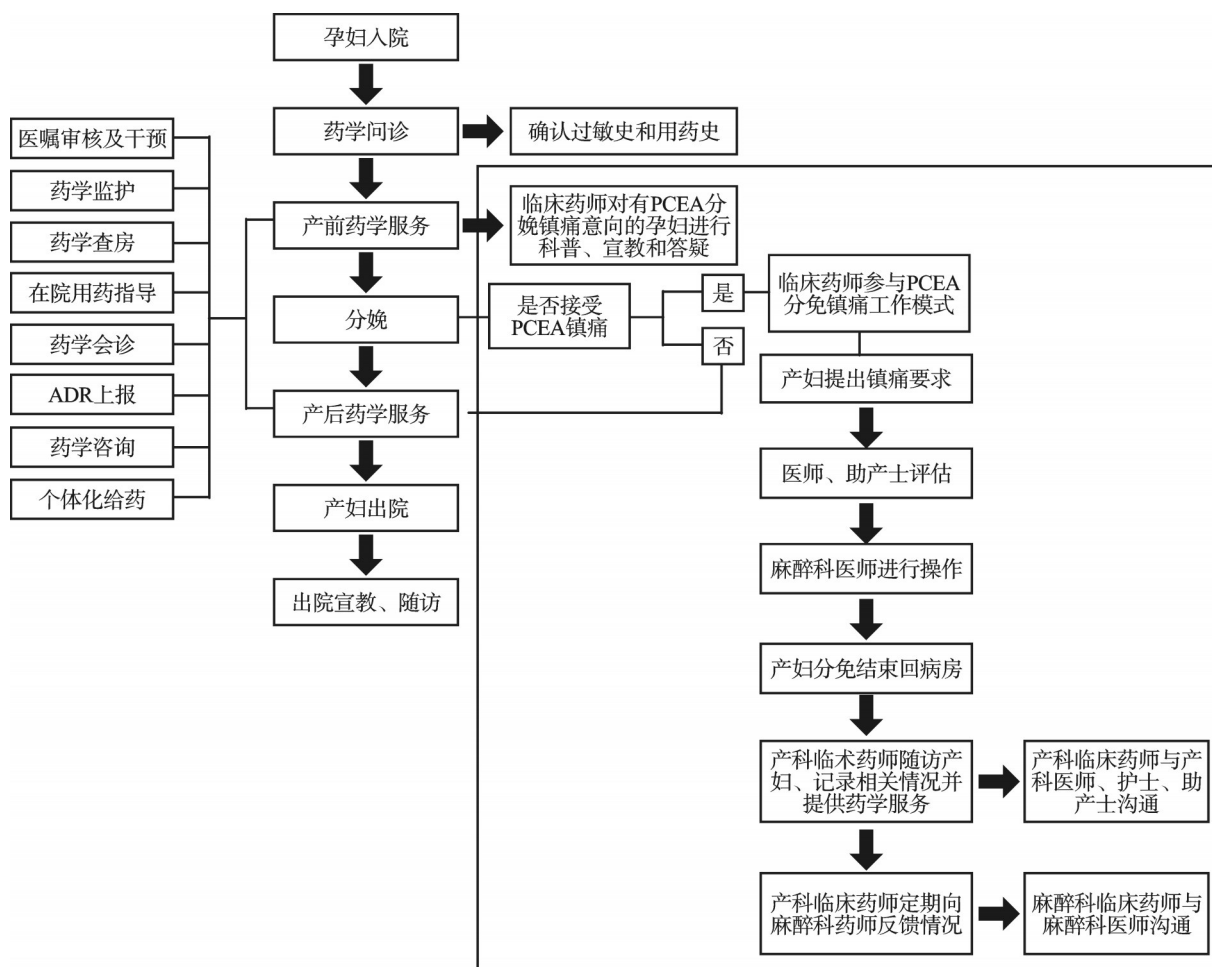


图1 临床药师参与分娩镇痛管理的实践流程

学服务。在分娩前,临床药师对有PCEA分娩镇痛意向的产妇进行相关科普、宣教和答疑。在分娩结束回病房后,临床药师对产妇进行随访,询问相关情况,关注产妇是否发生发热、恶心呕吐、肌无力等异常情况,并评估镇痛前、PCEA分娩镇痛30min后和宫口开全这3个时间点的疼痛程度[采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)法]和调研分娩镇痛的满意度(采用满意度评分表,0~10分,其中评分 $\geq 6$ 分视为满意)。对于在参与PCEA分娩镇痛工作中发现的问题,产科临床药师积极与产科医师、护士、助产士反馈沟通,并定期与麻醉科临床药师交

流,由麻醉科临床药师向操作实施PCEA分娩镇痛的麻醉医师反馈相关情况。

#### 1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件对数据进行处理与分析。

### 2 结果

#### 2.1 患者基本情况

临床药师参与PCEA分娩镇痛管理的产妇391例中,初产妇374例(占95.65%),经产妇17例(占4.35%);绝大多数为陪伴分娩(347例,占88.75%)。年龄以26~30岁为主(257例,占65.73%),其次为31~35岁(79例,占20.2%),而 $\leq 25$ 岁(45例,占11.51%)

和>40岁(3例,0.77%)较为少见。体质量以50~70kg为主,有237例(占60.61%);其次为70~90kg,有140例,占35.81%;而≤50kg和>90kg的产妇均较为少见,分别有5例(占1.28%)和9例(占2.30%)。孕周以37周以上为主,其中37~40周有189例(占48.34%);>40周有195例(占49.87%);仅7例(占1.79%)的孕周<37周。妊娠合并症方面,妊娠期糖尿病25例(占6.39%),妊娠期高血压病34例(占8.70%),妊娠期肝内胆汁淤积症3例(占0.77%),妊娠期甲状腺疾病99例(占25.32%),妊娠合并B族链球菌感染10例(占2.56%)。

## 2.2 PCEA分娩镇痛异常情况

临床药师参与PCEA分娩镇痛管理的产妇中,93例(占23.79%)产后诉穿刺点酸疼,72例(18.41%)出现产时发热,这两项异常情况所占比例位居第1、2位。出现胸闷、低血压、乏力和高血压症状的例数较少,总计占2.31%。见表1。

### 2.3 分娩镇痛前后的疼痛评估

镇痛前,57.03%的产妇VAS值达到7~10;给予PCEA分娩镇痛30min后,VAS值为

表1 PCEA分娩镇痛异常情况

| 并发症   | 例数 | 占比/%  |
|-------|----|-------|
| 产时发热  | 72 | 18.41 |
| 产后发热  | 11 | 2.81  |
| 皮疹、瘙痒 | 12 | 3.07  |
| 低血压   | 2  | 0.51  |
| 高血压   | 3  | 0.77  |
| 头晕    | 4  | 1.02  |
| 呕吐    | 5  | 1.28  |
| 肌肉震颤  | 6  | 1.53  |
| 乏力    | 3  | 0.77  |
| 胸闷    | 1  | 0.26  |
| 腰疼    | 3  | 0.77  |
| 穿刺点酸疼 | 93 | 23.79 |

7~10的比例降至5.12%;宫口开全进入第二产程时,该比例有所增加。各时间点的VAS值见表2。

## 2.4 满意度评分

391例产妇中,249例(63.68%)对PCEA分娩镇痛效果表示非常满意,满意度评分为9~10分;115例(29.41%)表示满意,满意度评分为6~8分;19例(4.86%)表示镇痛效果欠佳,满意度评分为3~5分;8例(2.05%)认为镇痛效果不佳,评价较低,满意度评分仅为0~2分。

将391例产妇根据PCEA分娩镇痛时机进行分布,见表3。可见,宫口在2~4cm时,接受PCEA分娩镇痛的产妇给出9~10分满意度的比例最高,占66.98%。

## 2.5 母儿结局

(1) 产程。临床药师参与 PCEA 分娩镇痛管理的 391 例产妇中, 57.03% 第一产程时长在 5~10h 之间, 53.96% 第二产程在 1h 内, 大部分产妇 (95.65%) 第三产程  $< 20\text{min}$ 。

(2) 羊水性状一不同时间的羊水性状  
见表4。

表2 PCEA分娩镇痛各时间点VAS评分统计

| 时间点      | VAS分值         |                |                |                |
|----------|---------------|----------------|----------------|----------------|
|          | 0             | 1~3            | 4~6            | 7~10           |
| 镇痛前      | 0<br>(0.00)   | 28<br>(7.16)   | 140<br>(35.81) | 223<br>(57.03) |
| 镇痛 30min | 80<br>(20.46) | 232<br>(59.34) | 59<br>(15.09)  | 20<br>(5.12)   |
| 第二产程开始时  | 20<br>(5.12)  | 60<br>8(15.35) | 101<br>(25.83) | 210<br>(53.71) |

表3 不同PCEA分娩镇痛时机的满意度

| 宫口/cm | 人数  | 满意度9~10分例数 | 占比/%  |
|-------|-----|------------|-------|
| ≤2    | 256 | 163        | 63.67 |
| >2且≤4 | 106 | 71         | 66.98 |
| >4且≤6 | 25  | 12         | 48.00 |
| >6    | 4   | 3          | 75.00 |

表4 不同时间的羊水性状

| 时间   | 羊水性状           |              |              |               |             |
|------|----------------|--------------|--------------|---------------|-------------|
|      | 清              | I度           | II度          | III度          | 血性          |
| 破膜时  | 363<br>(92.84) | 16<br>(4.09) | 10<br>(2.56) | 2<br>(0.51)   | 0<br>(0)    |
| 胎儿娩出 | 310<br>(79.28) | 20<br>(5.12) | 16<br>(4.09) | 42<br>(10.74) | 3<br>(0.77) |
| 吸出   | 322<br>(82.35) | 22<br>(5.63) | 17<br>(4.35) | 28<br>(7.16)  | 2<br>(0.51) |

表5 新生儿各时间点Apgar评分

| 时间/min | Apgar评分[n(%)] |         |            |            |
|--------|---------------|---------|------------|------------|
|        | 7             | 8       | 9          | 10         |
| 1      | 2(0.51)       | 9(2.30) | 380(97.19) | 0(0)       |
| 5      | 0(0)          | 0(0)    | 10(2.56)   | 381(97.44) |
| 10     | 0(0)          | 0(0)    | 1(0.26)    | 390(99.74) |

(3) 胎盘娩出方式。391例产妇中自然娩出胎盘的有355例,占90.79%;实施手取胎盘的为36例,占9.21%。

(4) 新生儿Apgar评分及体质量。新生儿Apgar各时间点评分9~10的比例均在97%以上。见表5。新生儿体质量以3~4kg为主,有315例,占80.56%;其次为2~3kg,有57例(占14.58%);4~5kg为18例,占4.60%;仅1例新生儿的体质量>5kg。

## 2.6 产科临床药师与麻醉科临床药师的沟通

本研究中,产科临床药师与麻醉科临床药师沟通的内容包括:①产妇提出镇痛需求后麻醉医师对其做评估和处理的及时性;②开始PCEA分娩镇痛后需对产妇进行镇痛泵自控操作方法的教育;③需关注镇痛后的发热症状,及时关闭镇痛泵;④无异常情况下关闭镇痛泵的时机值得商榷。通过及时的沟通和反馈,临床药师、产科医师、助产士、麻醉科医师之间形成多方、紧密的合作关系,为产妇提供安全有效的PCEA分娩镇痛。

## 3 讨论

### 3.1 硬膜外相关产时发热

本研究结果表明,产妇接受PCEA分娩镇痛后出现发热症状的频率较高,且为一过性,在停止给药后自行缓解。硬膜外相关产时发热(epidural-related maternal fever, ERMF)指产妇接受硬膜外分娩镇痛后出现体温升高的现象,为产妇分娩过程特有。ERMF一方面会影响产妇分娩过程的临床管理,难以与宫内感染所致的发热相鉴别,导致抗菌药物应用率、剖宫产率和器械助产率的增加;另一方面也会对新生儿产生不良影响,增加低氧、辅助通气、新生儿低评分、惊厥、新生儿脑病、败血症的发生率。

ERMF发生机制的推论有多种:①镇痛后产妇减少了过度通气,减少了热量丧失;②产妇温度调节功能改变;③阿片类药物的影响;④无菌性炎症机制。目前研究相对广泛的是无菌性炎症机制。妊娠和分娩类似于无菌性炎症的免疫应答。在产程发动时,无宫内感染的产妇也会发生胎膜及蜕膜处白细胞、促炎因子和相关免疫调节因子失衡。这些炎性特征参与ERMF的发生发展。麻醉药物很有可能是在此基础上进一步加剧了产妇体内炎症因子、免疫因子的失衡。但麻醉药物是如何对相关介质产生调节作用,目前尚未明确,需进一步深入阐述。

### 3.2 镇痛泵的关闭时机

很多产妇诉进入第二产程时疼痛加剧,产科临床药师经过调研后发现助产士在大部分产妇宫口开全、进入第二产程时即将镇痛泵关闭,原因是担忧镇痛药物的神经阻滞作用影响第二产程中产妇的宫缩感受,进而影响产程进展。目前不同关泵时机对于分娩过程和母婴结局的影响存在争议。有研



究表明,全产程用药进行分娩镇痛可减少产后出血量,但会增加缩宫素的使用率。对于诊断有妊娠期高血压的产妇,全产程镇痛有利于维持血压稳定。总体来说,大部分研究对于全产程镇痛持肯定态度,产程中不同时机停止镇痛的利弊有待于进一步探讨。

### 3.3 产妇对PCEA镇痛效果不满意的原因

本研究中产妇对分娩镇痛满意度9~10分的占比为63.68%,说明PCEA很大程度上缓解了产妇疼痛和恐惧的体验。不满意的主要原因为:①镇痛效果未达到预期;②镇痛过程中发生了发热、皮疹等异常情况;③对医务人员的处理不满意。分娩后的创伤应激受产时主观感受影响,分娩镇痛的满意度与产后抑郁的发生发展密切相关。有文献提出,应用疼痛改善的百分比对产妇的镇痛体验作评估时,越高的疼痛改善程度伴随着的产后抑郁风险越低。产程早期开指过程中的宫缩痛与焦虑存在互相促进的机制,这个过程中给予分娩镇痛可有效安抚产妇情绪,有利于产程进展和医务人员的管理。有Meta分析表明分娩镇痛可显著降低产后抑郁的发生率。本研究中产科临床药师随访了产妇对分娩镇痛的满意度情况,PCEA分娩镇痛对产后抑郁发生率的影响后期可进一步深入研究。

### 3.4 产科临床药师参与PCEA分娩镇痛的临床意义和可改进之处

随着临床药学学科的日益发展,临床药师参与患者的诊疗活动是医疗模式发展的必然趋势。PCEA分娩镇痛的有效性、安全性关乎产妇和新生儿的安全,临床药师参与其中,一方面关注PCEA分娩镇痛在用药后各时间点的效果,了解产妇体验和满意度;

另一方面随访产妇镇痛后是否出现异常情况,确保产妇得到及时处理。另外,PCEA分娩镇痛的给药时机、关泵时机、ERMF影响因素等问题尚存有争议。

临床药师在为接受PCEA分娩镇痛产妇提供药学服务的日常工作中所积累的大量病例资料可用于科学研究,为临床PCEA分娩镇痛有效性、安全性的提高提供数据支撑和理论依据。临床药师参与到PCEA分娩镇痛管理中的工作模式可有所改进。多学科诊疗模式(multidisciplinary treatment, MDT)是以患者为中心,由多学科组成的医务人员协作团队,可以弥补单一专科的缺陷。根据患者病情制定有针对性、个体化的诊疗方案,从而提高医疗服务水平。随着临床药师队伍的日益壮大,临床药师在MDT工作中的参与感已有显著提高,将来可尝试采用MDT模式开展PCEA分娩镇痛管理,临床药师作为MDT团队的一员,与产科、麻醉科的医护紧密协作,建立积极、有效的沟通机制,运用药学专业知识在MDT模式中让接受PCEA分娩镇痛的产妇得到个体化的医疗服务,可充分体现临床药学学科的专业价值。后期可进一步观察MDT模式对于PCEA分娩镇痛管理的质量改进作用和成效。

综上,药学服务是医师医疗服务的延伸和补充,临床药师在医疗团队中为诊疗发挥着不可或缺的作用。临床药师积极参与PCEA分娩镇痛的管理,不同专科临床药师间及时反馈,并与临床科室积极沟通、协作,从源头上发现并解决问题,可以提升PCEA分娩镇痛的管理质量,使产妇得到安全、有效的药物治疗。

(整理自《中国临床药学杂志》2021年,第30卷第6期,有删减)

## 基于“药性”的中药“毒-效”认知 与药物警戒思考

1974年,药物警戒的概念由法国科学家首次提出,为“监视、守卫、时刻准备应付可能来自药物的危害”。2002年,世界卫生组织(WHO)将药物警戒正式定义为“与发现、评价、理解和预防不良反应或其他任何可能与药物有关问题的科学研究与活动”。经过40余年的发展与完善,药物警戒被越来越多的国家接受和应用。中药作为我国独特的卫生资源,用药历史悠久、临床应用广泛,近年来中药安全事件引起社会广泛关注,中药药物警戒也日益引起重视。

中药药物警戒与化学药和生物药药物警戒最终目的一致,均是防范药物安全问题,减少不良反应,从而保证临床疗效。但因用药理论不同,临床表征有区别,药物的认知模式也存在差异,所以中药药物警戒不宜照搬化学药和生物药的药物警戒模式。中药的临床表征与认知模式较为复杂,如服用附子后出现唇舌、肢体麻木及眩晕等现象,是药物的毒性反应还是“药不瞑眩,厥疾弗瘳”的药效反应?对此,临床实际认识存在差异。中药药物警戒要遵循中药的思维模式,体现中药的认知特色,“药性”是指导中药辨、采、制、用全过程的核心理论,贯穿中药药物警戒始终,直接决定“毒-效”。本文从中药独有的“药性”切入,探讨中药“毒-效”认知与药物警戒,为中药药物警戒的理论与实践提供参考。

### 1 “药性”—中药药物警戒的本源

在中医药理论体系中,“药性”是反映药

物作用或性能的概念,包括四气、五味、归经、升降浮沉、有毒无毒等。药性不仅是中药的本质特征,也是中医临床用药的核心依据,还是连接中医药理论与临床实践的桥梁。中药的药性具有复杂性,其表达涉及药物、机体及生物学效应3个环节,影响因素较多,从药材的生长环境、采收时间、炮制加工等,到机体的体质、证候、药物代谢等,每个因素均可以影响药性实际表达,从而改变药性表达结果,这是中药药物警戒的认知与实践所必须考虑的,因而“药性”是中药药物警戒的本源。

中药药性理论来源于临床实践,是中医临床用药的基础。在中国药学史上具有里程碑式意义的6部代表性巨著,无一不是以“药性”为基础阐释药物的临床特征。现存最早的中药学专著《神农本草经》提出四气五味、有毒无毒、七情配伍、君臣佐使等一系列药性理论与药物运用原则,为中药药性理论的奠基之作。《本草经集注》《新修本草》《证类本草》阐述了大量关于药性理论的见解,丰富了药性理论内容。《本草纲目》系统归纳前代本草药性理论,深化了对药性的认识。《中华本草》参考诸家本草,综合分析药性。部分药物的“药论”项下还有对药性的专门论述。

本课题组依托国家重点基础研究发展计划(973计划)等项目,从临床出发,针对如何科学认识药性理论这一关键问题,提出“药性是药物成分作为始动因素的在特定机

体状态下发生的复杂、多层次生物学正-负效应的综合表达”的科学认识,即药性表征了药物的临床治疗作用与不良反应。药物、机体状态和生物学效应构成了中药药性认知过程的3个要素:①药物由具体的化学成分构成,化学成分是药物作用的物质基础,中药的药性与其固有的化学成分密切相关;②机体状态是药物发挥作用的载体,是药物治疗的对象,是功效产出的依托,药性的表达不能脱离机体状态;③生物学效应是药物作用于机体后的综合表现,是概括药性功效的生物信息源,也是药性体内作用机制的外在表达。

## 2 “毒-效”——中药药物警戒的主要依据

中药的“毒”主要有4方面含义:①药物的总称,如《周礼·天官》“聚毒药以供医事”;②药物的偏性,如《类经》“所谓毒者,以气味之有偏也”;③药物的峻烈程度,如《类经》“毒药,谓药之峻利者”;④药物对人体造成的伤害,如《诸病源候论》“凡药物云有毒及有大毒者,皆能变乱,于人为害,亦能杀人”。传统药物警戒思想的萌生、发展与实践一直是围绕“毒”展开。

临床上的“效”包括:①获得预期的治疗效果;②防范安全问题,拓展临床治疗范围;③减少不良反应,保护患者,确保治疗效果。中药的“效”主要指功效,中药功效是在中医药理论指导下对中药治疗、保健等作用的概括和总结,是中药防治疾病作用的具体表现。由于中药“毒效一体”的复杂性,抛开“效”孤立看“毒”不符合中医临床实际。

从古至今,中医药临床实践均认识到“毒-效”在药物安全中的重要作用。《本草害利》是一部浓缩了传统药物警戒思想精华的著作,在阐发每味药物的临床特征时,“害

利”并行,“毒-效”共述。现代的药物警戒工作中,药品效益-风险评价是重点内容,以“毒”为代表的药物风险和以“效”为核心的临床获益是药品的两重性,应同样被关注。由此可见,以“毒-效”为主要依据开展中药药物警戒不仅契合古今认识,同时符合中药特点。

## 3 基于“药性”的中药“毒-效”认知

基于药性认知特点,中药的“毒”与“效”是药性表达的两个方面,药物、机体状态、生物学效应等多重环节均会影响药物“毒-效”的发生及“毒-效”的程度(图1)。



图1 基于“药性”的中药“毒-效”认知

### 3.1 “药性”是“效”的基础

在用药过程中,“效”是与目的相符、期盼获得的机体状态改变,药性是药物在机体内产生“效”的基础,“效”是药性作用于机体的正向表达。

以“药性”阐释“效”是传统中医药文献的共性认知,如《类经》“气味之偏者,药饵之属是也,所以去人之邪气”。现代研究通过生物学、信息学等多种手段阐释中药“效”的发生与“药性”的关系。本课题组研究发现对氢化可的松诱导的虚寒证大鼠模型,辛热药附子、肉桂、仙茅均表现出治疗调节作用,虚寒证的主要病理反应得到缓解,主要表现在对动物生长情况、内分泌功能、免疫功能



及部分物质代谢水平方面的影响。以苦寒药黄芩干预干酵母诱导的大鼠热证模型,借助代谢组学方法发现其可改善热病证候的异常代谢,其机制可能与脯氨酸-苯丙氨酸的代谢通路有关。有研究探讨活血化瘀中药的性效关系,得出性温、味辛、归肝经的活血化瘀药通过参与脂质代谢、血液凝固、血小板活化、血红素氧化、血小板脱粒、细胞凋亡、炎症反应等达到抗肿瘤、抗血栓、抗心肌缺血和抗炎等药理作用,从而发挥活血行气的功效。

### 3.2 “药性”是“毒”的基础

广义的“毒”是“药性”的组成部分,狭义的“毒”是用药过程中发生的与目的无关的有害反应,药性亦是药物毒性作用的基础,毒性是药性作用于机体的负向表达。

现代研究在一定程度上揭示了“毒”的发生与“药性”的关联关系。本课题组以苦寒药栀子、黄柏干预虚寒状态大鼠模型,结果表明其可加重内分泌、免疫功能紊乱。也有研究发现,寒凉药更易导致消化系统不良反应和皮肤过敏症状,温热药则更易导致呼吸系统和五官损害。就药物本身而言,“药性”的影响因素可导致“毒”表达的差异,如川乌与附子同来源于毛茛科植物乌头,川乌为母根,附子为子根,一般认为母根烈性更强,毒性也更大。再如评价不同产地黑顺片的毒性,结果显示云南产地的黑顺片毒性最大,道地产区四川江油的黑顺片毒性作用最温和。

### 3.3 “毒”与“效”的转化

“毒”与“效”之间可发生转化,“药性”是内在基础,所谓“药以治病,因毒为能”,“药性”的改变可导致“毒-效”的直接转化;合理用药是外在条件,所谓“投之而当,硝黄即是补药;投而不当,参术皆为毒药”,则是间接

转化。临床上常可以见到这样的转化,如柏子仁味甘质润,养心安神又润肠通便,用于大便正常或溏稀的失眠患者可引起或加重便溏症状,压油制霜改变润性,消除通便的副作用,属于直接转化;而对于虚烦失眠兼肠燥便秘者则正适合,副作用转化为治疗作用,则属于间接转化。

在“药性”基础上,“效”在不合理用药的情况下可转化为“毒”,如甘草味甘性平,功可补脾益气、和中缓急,方剂中常用来调和诸药。然而,甘草的效在于甘,毒也在于甘,“甘能助湿”“味过于甘,若多服单服,则中气喘满,令人呕吐”,现代临床也证实超剂量或长期服用甘草可能引起水肿、血压升高、呕吐等不良反应。相反,“毒”在合理用药的情况下也可转化为“效”,如乌头有大毒,古人用其制作毒箭猎杀禽兽,同时也通过炮制、配伍、久煎等化“毒”为“效”,临床用于止痛疗效可靠。现代研究也表明,在不同的机体状态下,中药的毒性成分与药效成分可发生转换,如香加皮在治疗风湿性疾病时,杠柳毒苷等强心苷类成分是引起心脏毒性的物质基础,而在治疗心衰时又转化为主要有效成分。

## 4 基于“药性”的中药药物警戒

“药性”与“毒-效”的认知体现了中药药物警戒的丰富内涵,为中药药物警戒提供了“识-用-防-解”全流程的理论依据。中药药物警戒围绕中药特点开展,“药性”是重要的抓手,基于“药性”认识药物特点、促进“毒”转为“效”、防范“效”转为“毒”、解除药物毒性是具体的警戒措施,药物自身因素、患者机体因素与临床用药因素分别作为源头、终端与过程,是药物警戒的具体切入点(图2)。



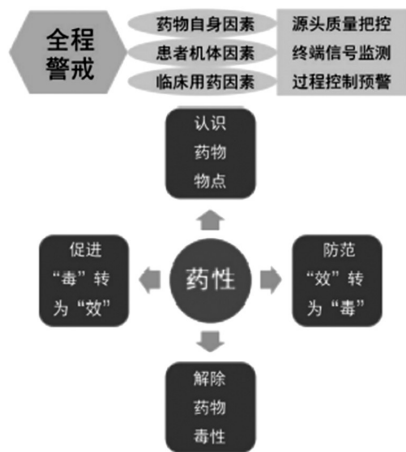


图2 基于“药性”的中药药物警戒

#### 4.1 基于“药性”认识药物特点

中药“药性”是“毒-效”表达的基础,基于此认识药物特点是中药药物警戒实践的前提。中药“毒-效”的表达受多方面因素的复杂影响,可概括为药物、患者机体及临床用药3方面。

#### 4.1.1 药物自身因素—源头把控“毒-效”质量

要把控中药的“毒-效”质量,必须保证从生长环境、培育、采收到炮制加工、制剂等系列处理过程的规范与明确。首先,产地、基原、采收时间等均可影响药性,进而引起“毒-效”表达不同。其次,炮制可显著改变药性与“毒-效”的表达,如生地黄清热凉血,养阴生津,蒸制后药性由寒转温,功效由清转补,但具滋腻之性,有碍脾运。再者,制剂过程中提取、精制、浓缩、干燥、成型、包装等可变因素众多,对“毒-效”质量的影响也不容忽视。药物是药性作用的主体,药物自身因素在“毒-效”的表达中发挥源头作用,从源头把控质量是全程化药物警戒的开端。

#### 4.1.2 患者机体因素—终端监测“毒-效”信号

机体作为药物效能的生物学载体,是药

物输入与药性输出的终端,因此机体效应的信号监测是药物警戒的关口。患者机体状态不同,药性表达存在差异,可表现为“毒-效”的改变。中医药理论很早就认识到机体状态对“毒-效”表达的选择性,提出“有故无殒,亦无殒也”。现代研究关注的机体因素主要包括年龄、性别、个体差异、精神因素、病理因素、遗传因素等,并形成了研究机体影响药物“毒-效”的药物代谢动力学。机体状态始终为中药“毒-效”研究所关注,如本课题组分析仙茅作用于不同状态大鼠的血药浓度变化,发现虚寒证大鼠体内有效成分浓度高于正常大鼠,且长时间处于高水平状态,证实了仙茅对虚寒证的选择性治疗作用。

#### 4.1.3 临床用药因素—过程控制“毒-效”预警

临床用药因素是调适中药“毒-效”关系平衡的关键因素,临床用药过程中通过控制剂量、疗程、配伍、煎服方法等预警药物“毒-效”。以剂量为例,本课题组挖掘医药古籍中含乌头类中药内治方的剂量规律,结果显示剂量随适应证、剂型、用药人群等的不同而改变,治疗伤寒、时疫、水肿痰饮、痹证等疾病时用量偏大,在汤剂、酒剂中用量明显高于丸散剂,老人、小儿等特殊人群用量较轻。在合理剂量条件下,可保证药效,超出此剂量则不良反应增加。

#### 4.2 基于“药性”促进“毒”转为“效”

对证用药、炮制与配伍减毒是促进“毒”转为“效”的重要措施：①基于药性理论，根据临床需要准确选药，如性烈大毒的川草乌可用于形寒痼冷的顽固性关节疼痛，而辛热有毒的附子则更宜用于心肾阳虚，既可体现临床疗效，又较少发生毒副反应。②炮制与配伍可以改变药性，达到减毒增效目的，如

胆汁制天南星将药性由温转凉,同时降低毒性,缓和燥烈之性,功效也由温化寒痰变为清化热痰;乌头类中药与甘草、干姜、人参等配伍减毒与影响毒性成分双酯型生物碱溶出量有关,还可能与CYP450酶系及P-gp活性的改变有关。

#### 4.3 基于“药性”防范“效”转为“毒”。

在临床用药中,证候禁忌、特殊人群用药禁忌、剂量与疗程的控制等是防范“效”转为“毒”的基本保障。证候禁忌主要关注药性特点与机体状态,如《神农本草经疏》根据药性特点列出诸病应忌药总例,再分述各种病证情况下禁忌的药物。妊娠禁忌是关注特殊人群用药的典型体现,妊娠禁忌药主要包括有大毒、药性峻猛的药物,药性虽未至峻猛,但具破血、破气、滑利、沉降或辛热之性的药物,考虑到孕妇特殊的机体状态,临床用药应避免具有以上药性特点的药物。剂量与疗程的控制是防范安全问题的有效手段,《神农本草经》就有提出“若用毒药疗病,先起如黍粟,病去即止,不去倍之,不去十之,取去为度”,如大剂量黄芪用治气虚血瘀之中风效果甚佳,但也可能引起血压升高、四肢疼痛震颤,因此临床宜慎重,建议从小剂量开始逐渐加至最佳治疗剂量。

#### 4.4 基于“药性”解除药物毒性

部分药物的毒性是药性固有的组成部分,难以避免,可借助某些药物的药性对应解毒,如猪血“性寒而能解毒制阳”,能“压丹石,解诸毒”;升麻“为阳明本经药,而性又上升”,是“解毒、吐蛊毒要药”;蛇角“解诸毒蛊毒”是利用其毒性“以毒攻毒”。再如甘味能缓能和,甘草是典型的甘味解毒药,《本草正义》认为“解毒者,甘为土之正味,凡毒得土则化,故大甘之味可以解毒”,现代研究发现

甘草的解毒作用与和毒物的化学反应、肾上腺皮质激素样作用、对肝脏CYP450酶系的调节、对P-gp表达和功能的诱导及对抗或缓解中毒症状的药理作用等有关。另有诸多传统认知尚缺乏科学依据,有待今后研究论证。

### 5 思考

在中药安全性日益引起关注的背景下,中药药物警戒理论体系的构建,是现代药物警戒理念与传统中药安全用药思想相互融合的产物。本课题组前期依托国家“十一五”科技支撑计划等课题,率先界定中药药物警戒的理论内涵,系统挖掘传统药物警戒思想,提炼中药药物警戒理论框架,示范中药药物警戒理论与研究。结合本文基于“药性”对中药“毒-效”的认知与药物警戒的思考,中药药物警戒的特色可归纳为:①将中药特有的药性理论作为核心依据,与中华民族数千年的安全用药思想一脉相承,具有丰富的理论底蕴与鲜明的实践特色;②基于“药性”指导临床合理用药实践,与中药临床的“毒”与“效”直接相关;③药物监测重视“毒”与“效”的辩证关系,关注“毒”与“效”的相互转化;④注重药物、机体与临床用药,源头质控、终端监测、过程预警,强调全程警戒。

“药性”是中药药物警戒的特色,基于药性的认知,认识“性”“毒”“效”的相互关系,构建以“药性”为核心的中药药物警戒模式,遵循中医思维,符合临床实际,彰显中药特色,可使药性理论更好地为临床合理用药服务,为中药药物警戒实践的开展提供新思路,有利于整体、全面、科学地认识与评价中药的有效性与安全性。

(整理自《中国药物警戒》2021年,第18卷第5期,有删减)

## 2021年第六期会刊内容测试题

## 单项选择题

1. 以下哪项不属于小儿咽扁颗粒不含蔗糖处方的不良反应?( )

- A. 腹泻
- B. 水肿
- C. 头晕
- D. 皮疹

2. 隐匿性抑郁症,一般情绪低下和忧郁症状并不明显,常常表现为各种躯体不适症状,不包括( )。

- A. 心悸
- B. 呕吐
- C. 胸闷
- D. 出汗

3. 以下关于注射用阿洛西林钠的注意事项说法有误的是( )。

- A. 肾功能减退患者应适当降低用量
- B. 用药前须做青霉素皮肤试验,阳性者禁用
- C. 现配现用,不宜放置,在配置或使用过程中如发现药液浑浊,应丢弃或停止使用
- D. 阿洛西林钠与重金属,特别是铜、锌和汞呈配伍禁忌,因后者可破坏其氧化噻吩环

4. 以下关于乙酰唑胺药物相互作用的说法有误的是( )。

- A. 碳酸氢钠治疗可减少口服乙酰唑胺

患者肾结石危险性

B. 与苯妥英等其他抗癫痫药同服乙酰唑胺导致严重骨软化,乙酰唑胺可增加卡马西平的血清浓度

C. 由口服乙酰唑胺造成患者尿碱化,可提高甲氨蝶呤尿中溶解度,增加排出,可用于降低甲氨蝶呤的肾毒性

D. 水杨酸盐可从血浆蛋白结合点置换乙酰胺,同时降低其肾脏清除率,导致血浆中浓度增高

5. 2021年10月NMPA公示显示,赛诺菲申报的化学药5.1类新药“氯吡格雷阿司匹林片”上市申请获得批准。根据资料,以下关于“氯吡格雷阿司匹林片”说法有误的是( )。

A. 适用于预防已同时服用氯吡格雷和阿司匹林的急性冠状动脉综合征成年患者的动脉粥样硬化血栓形成事件

B. 治疗急性脑梗患者的治疗效果显著,用药后可有效抑制血小板的聚集情况,防止出现血栓

C. 联合疗法还可降低不良反应发生率,缓解患者的痛苦,缩短患者治疗时间,降低药物对患者身体的损伤,尤其是对肝肾的损伤,减少对肝肾的刺激

D. 多项临床研究结果显示,氯吡格雷/阿司匹林单片复方制剂的抗血小板效果不劣于单药联合治疗,且耐受性相当

## 多项选择题

6. 纳武利尤单抗在日本的当前获批适应症包括( )。

- A. 恶性黑色素瘤
- B. 不可切除的晚期或复发性非小细胞肺癌
- C. 发热性中性粒细胞减少症(febrile neutropenia)
- D. 复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤

7. 以下哪些是抑郁障碍代表药物?( )

- A. 选择性5-HT再摄取抑制药,如氟西汀
- B. 择性5-HT及NE再摄取抑制药,如文拉法辛
- C. NE及特异性5-HT能抗抑郁药,如米氮平
- D. 可逆性单胺氧化酶抑制药,如吗氯贝胺

8. 近年来,在药物审评审批中,越来越多申报材料是基于单臂试验的数据。在我国医保药品目录申报中,单臂临床试验的身影也越来越多。非RCT试验包括哪些方面?( )

- A. 单臂试验(single-arm trial,简称SAT)
- B. 多臂非对照研究(multi arm-uncontrolled studies)
- C. 转换研究(switchover studies)
- D. 网状荟萃分析和真实世界研究(real-world studies)

9. 以下关于乙酰唑胺钠的不良反应说法正确的是( )。

- A. 乙酰唑胺的常见不良反应有不适、疲劳、沮丧、兴奋、头痛、体重下降和胃肠道反应
- B. 红斑痤疮的严重恶化发生在口服乙酰唑胺治疗青光眼患者,停药时红斑消失,再次使用时红斑不会再出现
- C. 血液异常较少发生,主要包括再生障碍性贫血、粒细胞减少症、白细胞减少症、血小板减少症、血小板减少性紫癜
- D. 治疗中可产生酸中毒,一般较轻,但严重的代谢性酸中毒偶有报道,特别发生于老年人、糖尿病患者和肾损害患者

10. 以下关于阿洛西林钠的药物相互作用说法正确的是( )。

- A. 阿洛西林钠可加速头孢噻肟及环丙沙星自体内清除,故合用时应增加后两者的剂量
- B. 丙磺舒、阿司匹林、吲哚美辛、保泰松、磺胺药可减少阿洛西林钠自肾脏排泄,因此与阿洛西林钠合用时使其血药浓度增高,排泄时间延长,毒性也可能增加
- C. 氯霉素、红霉素、四环素类等抗生素和磺胺药等抑菌剂可干扰阿洛西林钠的杀菌活性,不宜与阿洛西林钠合用,尤其是在治疗脑膜炎或急需杀菌剂的严重感染时
- D. 由于阿洛西林可使氨基糖苷类药物在体外失活,因此建议阿洛西林钠与氨基糖苷类药物分开给药。当需要与氨基糖苷类药物一起联合使用时,和氨基糖苷类药物应分开复溶、稀释和给药