



欢迎参加 浙江省执业药师继续教育 网上培训

/有效

浙江省执业药师协会直接进行网上学分登记,学习完成即可查询使用。

/经济

培训费用每学分17元(非会员每学分20元),为企业和学员节省了交通、住宿等费用。

/方便

必修、选修课程全年开放,继续教育网上培训的报名、选课、学习、考试、学分登记实行一条龙服务,不受工作时间、地点的限制,极其方便。

时间: 全年开通培训课程,随时可以网上报名

网址: www.zjda.com(浙江药师网)

咨询电话: 0571-85785579 85785575 传真: 85785597

WWW.ZJDA.COM

2017·6

总第87期 2017年12月
内部资料 免费交流
浙内准字第 0174 号

浙江药师

ZHEJIANG PHARMACIST

本期导读:

- 省药学会志愿服务团积极参加安全用药月宣传活动/5
- 中共中央办公厅国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》/8
- 《中华人民共和国药品管理法》修正案(草案征求意见稿)有关情况的说明/13
- 《国家食品药品监督管理总局关于调整进口药品注册管理有关事项的决定》/15
- 浙江省食品药品监督管理局关于明确药品经营企业电子传递药品质量档案有关要求的通知/19



浙江省执业药师协会



浙江药师
微信公众号

协会活动略影



10月25日，省执业药师协会同湖州办事处在湖州市场监管局举办学术报告讲座。



10月18日~19日，新、甘、渝、滇、豫、苏、鄂、浙、闽、粤、湘省(市、区)执业药师协会第七次协作会议在长沙召开。协会派员参加十一省(市、区)执业药师协会第七次协作会议。



11月6日~9日，浙江省社会组织联合会在金华举办第3期社会组织负责人研修班，来自省市县三级各类社会组织的120余名骨干人员参加培训。



省食品药品监督管理局于11月15日至17日在杭州萧山举办全省执业药师注册工作培训班，协会作为执业药师注册工作中执业药师继续教育学分管理机构参与了本次培训。



10月23日至24日，省药学会志愿服务团组织在杭的药师志愿者分别赴衢州市开化县齐溪镇和池淮镇走访慰问敬老院和失独失能高龄老人，共度重阳佳节。

药师志愿者风采



1. 9月16日、24日、29日和10月5日，宁波大队北仑中队先后组织志愿者26人次走进梅山公交站、北仑公交西站、凤凰山公交站、长江路公交站开展安全用药宣传活动；10月21日，宁波大队北仑中队8名志愿者再次来到梅山敬老院开展服务活动。
2. 10月22日上午，宁波大队北仑中队10名志愿者参加了宁波市医学会疼痛分会和宁波市医学会麻醉分会共同组织大型义诊活动。
3. 10月25日，开化中队携手卫计系统政协委员20余人到福利院开展义诊及药志志愿服务。
4. 10月27日上午，浙江省药学会志愿服务团台州市大队在椒江区凤凰广场举行安全用药宣传活动。
5. 近日，绍兴市食药检院分队计划开展为期3个月的食物药品安全知识宣传“二下三送”主题系列活动：下乡进镇、下村到居，对人民群众送知识、送技术、送服务。

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

主 编：董作军

副 主 编：孙国君

编 辑：刘明菊 石建雄 富学仁 符双双

钟元华 张 琰

地址：杭州市莫干山路188-200号

之江饭店北楼4楼

电话：0571-85785579 85785575 85785537

传真：0571-85785597

网址：www.zjda.com

目录

1 毕井泉局长部署两办《意见》实施工作

声音数字

2 声 音

2 数 字

协会动态

3 协会在湖州地区举办学术报告会议

3 协会派员参加十一省(市、区)执业药师协会第七次协作会议

4 协会派员参加第3期社会组织负责人研修班

4 协会参加省局组织召开的全省食药监系统执业药师注册培训班

5 敬老孝老 共度重阳

5 省药学会志愿服务团积极参加安全用药月宣传活动

5 欢迎加入浙江省执业药师协会

6 《浙江药师》杂志约稿

政策法规

8 中共中央办公厅国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》

13 《中华人民共和国药品管理法》修正案(草案征求意见稿)有关情况的说明

15 《国家食品药品监督管理总局关于调整进口药品注册管理有关事项的决定》

16 《药物临床试验机构管理规定》(征求意见稿)

- 19 浙江省食品药品监督管理局关于明确药品经营企业电子传递药品质量档案有关要求的通知

志愿者之歌

- 20 宁波大队北仑中队参加大型义诊活动
20 迎重阳药学志愿服务队走进福利院
20 绍兴市食药检院分队开展“二下三送”系列活动
21 平湖局开展“安全用药月”科普宣传活动
21 台州大队开展安全用药宣传活动
21 宁波大队北仑中队志愿者多次进公交站和梅山敬老院开展服务活动

药物警戒

- 22 复方甘草口服溶液说明书修订要求
23 注射用硫酸普拉睾酮钠说明书修订要求
23 全身用氟喹诺酮类药品说明书修订要求
26 美国警示奥贝胆酸增加严重肝损害的风险
26 日本禁止儿童使用含可待因、双氢可待因和曲马多的药品
27 欧盟药物警戒风险评估委员会建议暂停上市对乙酰氨基酚缓释剂
28 欧盟药物警戒风险评估委员会证实凝血因子VIII类药物产生抗体的风险
29 加拿大评估非典型抗精神病药与梦游和失眠相关饮食失调症的潜在风险

新药快讯

- 30 首个重组埃博拉病毒病疫苗获得新药注册批准
31 人福医药阿片类镇痛药物 M6G 获批临床

- 31 国内首个阿立哌唑长效肌肉注射剂获CFDA临床批件

- 32 阿尔茨海默病药物 ALZ-801 获FDA快速通道认定

- 33 化疗止吐剂 VARUBI IV 获FDA批准通过

- 33 四合一 HIV 新药 Symtuza 在欧盟批准上市

- 34 欧盟批准首个HAE急性发作的皮下注射药物 Firazyr

名家专栏

- 36 浅谈药物治疗管理服务

产业观察

- 39 中药配方颗粒发展存在问题及对策建议
42 医药流通行业升级各方观点

药学服务

- 45 阿司匹林
48 人体为什么会发热
48 如何判断发热
49 发热时可选服哪些药

药学文摘

- 50 门诊中药房调剂差错原因分析及预防对策
52 临床药师参与神经外科颅脑术后特殊癫痫患者用药管理的探讨
59 食品理化检测中的质量控制探讨

加油站

- 61 2017年第五期会刊内容测试题

毕井泉局长部署 两办《意见》实施工作

10月1日,中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字[2017]42号)(以下简称《意见》),10月8日向社会全文公布。10月10日,毕井泉局长召开电话会议,对贯彻落实《意见》作出部署。

为落实《意见》提出的6个方面36项改革措施,毕井泉局长主要强调了十项重点任务。一是扩充临床试验资源,通过增加临床资源、调动医务人员参与临床试验的积极性、提高伦理审查效率、保证临床试验质量,解决临床试验的瓶颈问题。二是接受企业在境外取得的临床试验数据,这是加快药物在中国上市的需要,也是与国际接轨,同时培养境外检查员成为一项艰巨而紧迫的任务。三是优化药品医疗器械上市流程,提高药品医疗器械审评效率。四是强化知识产权保护,通过数据保护、探索建立药品专利链接制度、开展药品专利期限补偿制度试点、建立专利强制许可药品优先审评制度、建立上市药品目录集措施进行保护。五是加快推进仿制药质量和疗效一致性评价。六是建立药品医疗器械品种档案,这是药品监管的一项十分重要的基础性工作。七是落实上市许可持有人法律责任,上市许可持有人对药品医疗器械全生命周期承担法律责任。八是明确国家和地方的监管责任,确保全国执法尺度的统一。九是强化改革的制度保障和能力建设,在修订《药品管理法》时,把改革的经验做法以法律法规的形式固定下来,同时加快建立职业化检查员队伍建设。十是切实防范利益冲突,保守企业秘密、工作秘密、不能与企业有利益关系,保证监管的权威性。

毕井泉局长强调,深化改革鼓励创新,是落实习近平总书记关于食品药品监管战略思想、保障药品质量安全的迫切需要;是满足公众用得上、用得起新药好药的迫切需要;是推动制药业供给侧结构性改革、实现创新驱动发展国家战略的需要。深化改革鼓励创新既十分必要,也完全可能。

董作军

声音数字

声音

全面取消以药养医,健全药品供应保障制度。

——习近平总书记在中国共产党第十九次全国代表大会上的报告

抓好《意见》的贯彻落实,激发药品医疗器械产业创新发展活力,促进药品医疗器械产业供给侧结构性改革,促进药品医疗器械产业发展质量的提高和国际竞争力的增强,就能够更好地满足公众用药需要。

——毕井泉在全国深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新工作电视电话会议上表示

通过围绕临床试验药品的全过程检查,不仅没有降低临床试验机构准入的标准,而且强化了临床试验机构监管的效率,同时,也进一步保证了临床试验的质量,更有利于净化药物临床试验的环境,接下来国家食品

药品监督管理局还将进一步细化方案。

——国家食品药品监督管理总局药品化妆品注册管理司司长王立丰表示

在三医联动新形势下,医保基金将更大发挥牛鼻子的重要作用,医疗机构在药品采购、使用、评价中的主体地位将更加突出,同步调整医疗服务价格、建立公立医院补偿新机制极其关键。

——国家卫生计生委药政司药物政策处处长韩会学在“新形势下药物政策发展走向”报告中指出

执业药师如果是药学服务价值的创造者,那就不会存在被替代的风险,反之,如果仅仅是传递价值,当有一个更先进的物流、更先进的方法时,药师的地位便会有些尴尬。

——中国医药商业协会药学服务分会专家指出

数字

397093人:截至2017年9月30日,全国执业药师注册人数为397093人,环比上月增加7559人。目前,平均每万人口执业药师人数为2.9人。

379亿元:2006~2013年,我国CRO行业市场规模从30亿增长到220亿元,年复合增长率超过30%。2015年CRO行业市场规模379亿元,其中临床前CRO市场164亿元,临

床CRO市场215亿元。受一致性评价影响,CRO行业未来还将迎来更大的市场空间。

15个:10月13日,国家食药监总局发布通告,包括吡拉西坦胶囊、人参合剂、小儿风热清口服液等在内的15个药品的药品注册批准证明文件被注销,且是企业自动申请注销。

(下转第7页)

协会动态

协会在湖州地区举办学术报告会议

10月25日,省执业药师协会会同湖州办事处在湖州市场监管局举办学术报告讲座。来自全市的医疗机构、科研机构、药品经营企业的120多名药学专业人员及市场监管局部分工作人员参加了本次学术活动。

会议由湖州市场监督管理局相关领导毛叙兴主持,协会副会长鲍三南就全省执业药师队伍的发展状态、继续教育的开展、多层次学术活动等有关情况进行交流分享。

学术报告会请浙江大学附属邵逸夫医院主任药师楼伟建就临床安全用药、药事管

理基本知识和特殊药品管理作专题讲座。楼主任不但专业知识扎实,而且临床用药经验丰富,同时还把三个课题知识内容有机联系并举例说明,深受大家的欢迎,会场交流气氛热烈。

此次学术讲座,为湖州地区药学专业技术人员提供了学习交流平台,拓宽了视野,提高了药学专业人员业务技术水平。就如参会药师所说“执业药师除了常规的继续教育,很有必要增加些日常药学服务的经验,把这些知识和经验融入到日常药学服务工作中去,为广大民众提供优质的服务”。

(协会秘书处供稿)

协会派员参加十一省(市、区)执业药师协会第七次协作会议

10月18日~19日,新、甘、渝、滇、豫、苏、鄂、浙、闽、粤、湘省(市、区)执业药师协会第七次协作会议在长沙召开。浙江省执业药师协会鲍三南副会长率省部分地市办事处联络站负责人和协会工作人员参加会议,赵光云老会长作为特邀嘉宾出席会议。

会议由湖南省执业药师协会李建飞会长主持。会上组织安排全体与会人员观看中国共产党第十九次全国代表大会开幕仪式,听取了习近平总书记报告。各协会代表

交流了药师继续教育工作开展情况;探讨协会与行政机关脱钩后的相关政策,及脱钩后的形势和工作思路。鲍三南副会长作了题为“认真履职全力做好继续教育工作的发言”。

与会人员纷纷表示,本次协作会议交流了各协会继续教育工作的新经验,探讨了协会脱钩改革工作的新情况,进一步扩展了协会间的横向交流协作途径。

(协会秘书处供稿)

协会派员参加第3期社会组织负责人研修班

11月6日~9日,浙江省社会组织联合会在金华举办第3期社会组织负责人研修班,来自省市县三级各类社会组织的120余名骨干人员参加培训。协会作为常务理事单位派员参加培训。

开班仪式由浙江省社会组织联合会秘书长高志涛主持,金华市民政局副局长、党组副书记徐峰致欢迎辞,浙江省社会组织联合会常务副会长蔡国华到会讲话。蔡会长指出深入学习宣传贯彻党的十九大精神,是广大社会组织当前首要的政治任务,整个培训工作要以党的十九大精神为指导,以训促学,学以致用。

本次培训是本年度的最后一期负责人研修班。在为期四天的培训中,浙江省绿色科技文化促进会副会长兼秘书长忻皓、上海

交通大学中国公益发展研究院院长徐家良、浙江理工大学法政学院公共管理系副教授刘国翰、杭州市促进社会组织发展指导团成员叶绍聪、浙江工商大学公共管理学院副院长徐越倩、浙江省委党校马克思主义研究院副院长胡文本先后以《如何打造社会组织核心竞争力》、《推动社会组织健康有序发展》、《社会组织筹款》、《社会组织能力建设与项目管理》、《社会组织能力提升与社会创新》、《我国社会组织发展与党的建设》为课题,为学员们作了精彩授课。

此次培训气氛热烈,反响良好。通过这次培训,学员们普遍感到在政策理论水平、党建意识、规范社会组织管理以及拓宽发展思路等方面得到了强化和提高。

(协会秘书处供稿)

协会参加省局组织召开的 全省食药监系统执业药师注册培训班

省食品药品监督管理局于11月15日至17日在杭州萧山举办全省执业药师注册工作培训班,来自各市、县(市、区)局170余名执业药师注册负责人及相关工作人员参加培训。协会作为执业药师注册工作中执业药师继续教育学分管理机构参与了本次培训。

开班动员由省局人事处副处长邓丽主持,省局人事处副处长(主持工作)王嘉薇到会致辞并讲话。王处长对这几年来执业药师注册所做的工作给予充分肯定,并结合当前执业药师注册工作现状部署下一步执业药师注册的相关工作。我会副会长兼秘书

长陈良月就执业药师继续教育学分管理的有关问题做了介绍。

在为期三天的培训中,省局人事处副调研员陈淑利、省局受理大厅副主任药师赵爱桔、省执业药师协会工作人员陈明明、北京海协智康科技有限公司工程师陈家俊先后以《“八统一”梳理讲解》、《政策解读及注册中常见问题》、《执业药师教育学分管理操作讲解》、《执业药师注册系统操作讲解》为课题,为各市、县(市、区)局执业药师注册工作人员作了全面讲解。

(协会秘书处供稿)

敬老孝老 共度重阳

在中国传统节日——重阳节到来之际,为弘扬中华民族敬老、爱老、助老的传统美德,关注老年人的身心健康,省药学志愿服务团组织在杭的药师志愿者4人,参加由省民政厅下属华都孝老慈善基金会组织的“2017·重阳节”孝老助老公益服务活动。主题活动于10月23至24日,分别赴衢州市开化县齐溪镇和池淮镇走访慰问敬老院和失独失能高龄老人,和老人们齐聚一堂,共度重阳佳节。

参加这次公益服务活动的志愿者们兵分两路,一队由周培强药师带领,以“银龄互助”为主题,给老人们讲解安全用药知识,同时分发《饮食用药安全知识科普读本》;另一队由孔瑛团长带领走访慰问两个敬老院(马金敬老院、池淮镇敬老院)和4名(户)失独失能老人,送上慰问品。老人们感谢有这么多人关心和帮助,场面非常感人。

(协会秘书处供稿)

省药学志愿服务团积极参加安全用药月宣传活动

9月1日至10月31日是“全国安全用药月”。为进一步做好药品安全科普宣传工作,10月26日上午,省药学志愿服务团参与由下城区市场监督管理局、杭州市食品药品检验研究院、华东医药股份有限公司共同举办的“安全用药,健康生活”主题活动。

当天正逢中国传统节日——重阳节,宣传活动偏重于老年群体。药检所专家讲解野山参、冬虫夏草真伪鉴别知识;药师志愿者周培强为老年人宣讲用药安全知识。现

场还进行中药香文化表演和DIY香牌制作,中药免费打粉、切片,阿胶免费加工,免费量血压、测血糖,过期药品回收等现场志愿者活动。

此次“安全用药月”主题宣传活动,内容丰富,形式多样。向群众普及药品安全相关知识,了解正确选用药品及识假辨假方法,对促进公众建立科学的药品消费理念、安全观念和行为习惯起到了很好的作用。

(协会秘书处供稿)

欢迎加入浙江省执业药师协会

浙江省执业药师协会是由在浙江的执业药师和从事药品生产、经营、使用、教育、科研、管理等相关单位及个人自愿结成的专业性、非营利性社会团体。现有会员二万多名。是浙江省五A级社会组织和省社会组织联合会常务理事单位,列入全省性社会组织承接政府转移职能和购买服务推荐性目录。

协会吸收个人会员和单位会员。个人会员须是已取得执业药师资格、从业药师资格、中高级药学专业技术职称或从事执业药师相关工作的人员,单位会员须是从事药品生产、经营、使用、教育、科研的企事业单位及相关团体。

协会的宗旨是:致力于加强执业药师

队伍建设与自律管理,规范执业药师执业行为,维护执业药师的合法权益,增强执业药师的法律、道德和专业素质,促进药学技术繁荣发展;保证药品质量和药学服务质量,保证公众用药安全、有效、经济、合理,为医药卫生事业发展和人民群众健康服务。

协会的任务是:普法、自律、维权、教育、协调、服务。

1. 学习宣传药品监督管理的法律法规,贯彻执行执业药师资格制度,推进执业药师培养、使用和管理工作的;

2. 开展执业药师建设的调研和探索,为政府制定执业药师管理和药品质量管理的政策法规提供建设性意见;

3. 接受相关法律法规授权或政府药品监管部门的委托,参与或承担执业药师队伍建设、药学学术发展、药品合理使用等方面的任务及项目;

4. 组织开展执业药师继续教育、专业培训和学术交流,提高执业药师的执业能力;

5. 维护执业药师的合法权益,反映执业药师的意见和诉求,为执业药师提供相关服务;

6. 加强执业药师职业道德建设和自律管理,规范执业药师执业行为,表彰奖励在推动合理用药、保证药品质量中作出突出贡献的执业药师及相关人员;

7. 开展国内外相关药师协会和药学学术方面的交流与合作,提高药学服务质量,促进药学事业发展;

8. 开办药师网站,编辑协会会刊和药学科普资料,开展合理用药宣传和咨询活动,向药学人员及公众提供药学信息和健康知识服务。

根据政府职能调整,协会承担全省执业药师继续教育管理职责。负责组织实施执业药师和药学专业技术人员继续教育以及执业药师资格考前辅导,负责执业药师、从业药师、初中高级药学技术人员继续教育学分管理,实施执业药师诚信档案管理。

热忱欢迎符合入会条件的个人和单位加入浙江省执业药师协会,共谋药学事业的发展,共享“药师之家”的温暖!

入会方法如下:

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

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

账户名:浙江省执业药师协会

账 号:1202051309900009954

开户行:中国工商银行杭州广电支行

联系电话:0571-85785579,85785575,85785537;

传真:0571-85785597

联系人:倪晓宇

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

《浙江药师》杂志约稿

1. 征稿范围

《浙江药师》是由浙江执业药师协会主

办,服务于广大执业药师、从业药师和药学技术人员的药学类刊物。主要内容涉及对

执业药师及药学工作者有实际指导意义的管理实践、药学服务、药物疗效观察、国内外最新药学动态、医药企业及药房管理、药物不良反应、计算机在药学领域的应用、实验研究、政策研究和国内外药学信息前沿等内容,欢迎广大药师和其他药学工作者踊跃投稿。

2. 来稿要求

2.1 本刊接受纸质投稿,欢迎电子邮件投稿。

2.2 来稿应有科学性、先进性、逻辑性和实用性。

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

2.3 文稿务求论点明确,论据可靠,数字准确,文字精炼,层次清晰,引用文献请给出出处。文稿需附中文摘要及2~5个关键词。

2.4 文稿格式:文题要求明确、具体,重点突出,简明确切地反映本文的特定内容,一般不用副标题。作者姓名、单位地址及邮政编码务必写清楚。全部作者均按排名顺序排列并用逗号分开,在姓名右上角注明角码1,2,3等,单位接排于作者后。单位后以“,”分开,接排省名和城市名及邮政编码。各单位间用“;”分开,全部单位均在同一个括号内,单位前注明与作者姓名序号相同的数字。文末参考文献序号应与文中角

码一致,文中角码用小方括号放在被说明内容的右上角。作者在3人或以下的须列出全部作者姓名,4人以上者列出前3人姓名,后加“等”(中文)、“et al”(英文)。根据GB3469规定,以单字母式标识以下各种参考文献类型。常用标识为:专著[M];期刊[J];报纸[N];学位[D];标准[S];专利[P]。

2.4 来稿一式两份,最好计算机A4纸小4号通栏打印,为Word文档。以电子邮件投稿的,请将稿件用Word文档以附件方式发送过来。所有稿件一律不予退稿。

2.5 文稿中摘编或引用他人作品,请按《著作权法》有关规定指明原作者姓名、作品名及来源,在文献中列出,否则责任由撰稿人自负。参考文献以近年阅读的书刊为限。

2.6 对于执业药师、从业药师的投稿,一经本刊采用,可授予继续教育自修项目5学分。其他人员来稿一经刊用本刊将支付稿酬。优秀的来稿将列为浙江省执业药师协会学术年会报告或书面交流论文。特别优秀的来稿将推荐给《中国执业药师》杂志。

2.7 来稿请寄:浙江省执业药师协会,杭州市莫干山路188~200号之江饭店北楼4楼,邮编:310005。电话:0571-85785579,85785575,85785537;传真:0571-85785597,欢迎发电子邮件(zhejiangyaoshi@126.com)投稿。

~~~~~

(上接第2页)

**116家:**截止到2017年8月,今年共有116家药企上市,按此计算平均每个月有15家药企进入资本市场。其中,仅8月份就有26家药企上市。

**21家:**据中国制造企业协会发布的

2017年《中国制造企业500强》统计,医药行业共有21家企业榜上有名,其中医药企业前三甲分别是中国医药集团总公司、上海医药集团股份有限公司和广州医药集团有限公司。

## 政策法规

## 中共中央办公厅国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》

10月1日,中共中央办公厅、国务院办公厅印发了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,10月8日对外公布,并发出通知,要求各地区各部门结合实际认真贯彻落实。

《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》全文如下。

当前,我国药品医疗器械产业快速发展,创新创业方兴未艾,审评审批制度改革持续推进。但总体上看,我国药品医疗器械科技创新支撑不够,上市产品质量与国际先进水平存在差距。为促进药品医疗器械产业结构调整和技术创新,提高产业竞争力,满足公众临床需要,现就深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新提出以下意见。

### 一、改革临床试验管理

(一) 临床试验机构资格认定实行备案管理。具备临床试验条件的机构在食品药品监管部门指定网站登记备案后,可接受药品医疗器械注册申请人委托开展临床试验。临床试验主要研究者应具有高级职称,参加过3个以上临床试验。注册申请人可聘请第三方对临床试验机构是否具备条件进行评估认证。鼓励社会力量投资设立临床试验机构。临床试验机构管理规定由食品药品监管总局会同国家卫生计生委制定。

(二) 支持临床试验机构和人员开展临床试验。支持医疗机构、医学研究机构、医药高等学校开展临床试验,将临床试验条件和能力评价纳入医疗机构等级评审。对开展临床试验的医疗机构建立单独评价考核体系,仅用于临床试验的病床不计入医疗机构总病床,不规定病床效益、周转率、使用率等考评指标。鼓励医疗机构设立专职临床试验部门,配备职业化的临床试验研究者。完善单位绩效工资分配激励机制,保障临床试验研究者收入水平。鼓励临床医生参与药品医疗器械技术创新活动,对临床试验研究者在职务提升、职称晋升等方面与临床医生一视同仁。允许境外企业和科研机构在我国依法同步开展新药临床试验。

(三) 完善伦理委员会机制。临床试验应符合伦理道德标准,保证受试者在自愿参与前被告知足够的试验信息,理解并签署知情同意书,保护受试者的安全、健康和权益。临床试验机构应成立伦理委员会,负责审查本机构临床试验方案,审核和监督临床试验研究者的资质,监督临床试验开展情况并接受监管部门检查。各地可根据需要设立区域伦理委员会,指导临床试验机构伦理审查工作,可接受不具备伦理审查条件的机构或注册申请人委托对临床试验方案进行伦理审



查,并监督临床试验开展情况。卫生计生、中医药管理、食品药品监管等部门要加强对伦理委员会工作的管理指导和业务监督。

(四) 提高伦理审查效率。注册申请人提出临床试验申请前,应先将临床试验方案提交临床试验机构伦理委员会审查批准。在我国境内开展多中心临床试验的,经临床试验组长单位伦理审查后,其他成员单位应认可组长单位的审查结论,不再重复审查。国家临床医学研究中心及承担国家科技重大专项和国家重点研发计划支持项目的临床试验机构,应整合资源建立统一的伦理审查平台,逐步推进伦理审查互认。

(五) 优化临床试验审批程序。建立完善注册申请人与审评机构的沟通交流机制。受理药物临床试验和需审批的医疗器械临床试验申请前,审评机构应与注册申请人进行会议沟通,提出意见建议。受理临床试验申请后一定期限内,食品药品监管部门未给出否定或质疑意见即视为同意,注册申请人可按照提交的方案开展临床试验。临床试验期间,发生临床试验方案变更、重大药学变更或非临床研究安全性问题的,注册申请人应及时将变更情况报送审评机构;发现存在安全性及其他风险的,应及时修改临床试验方案、暂停或终止临床试验。药品注册申请人可自行或委托检验机构对临床试验样品出具检验报告,连同样品一并报送药品审评机构,并确保临床试验实际使用的样品与提交的样品一致。优化临床试验中涉及国际合作的人类遗传资源活动审批程序,加快临床试验进程。

(六) 接受境外临床试验数据。在境外多中心取得的临床试验数据,符合中国药品医疗器械注册相关要求的,可用于在中国申

报注册申请。对在中国首次申请上市的药品医疗器械,注册申请人应提供是否存在人种差异的临床试验数据。

(七) 支持拓展性临床试验。对正在开展临床试验的用于治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病的药品医疗器械,经初步观察可能获益,符合伦理要求的,经知情同意后可在开展临床试验的机构内用于其他患者,其安全性数据可用于注册申请。

(八) 严肃查处数据造假行为。临床试验委托协议签署人和临床试验研究者是临床试验数据的第一责任人,须对临床试验数据可靠性承担法律责任。建立基于风险和审评需要的检查模式,加强对非临床研究、临床试验的现场检查和有因检查,检查结果向社会公开。未通过检查的,相关数据不被接受;存在真实性问题的,应及时立案调查,依法追究相关非临床研究机构 and 临床试验机构责任人、虚假报告提供责任人、注册申请人及合同研究组织责任人的责任;拒绝、逃避、阻碍检查的,依法从重处罚。注册申请人主动发现问题并及时报告的,可酌情减免处罚。

## 二、加快上市审评审批

(九) 加快临床急需药品医疗器械审评审批。对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病以及公共卫生方面等急需的药品医疗器械,临床试验早期、中期指标显示疗效并可预测其临床价值的,可附带条件批准上市,企业应制定风险管控计划,按要求开展研究。鼓励新药和创新医疗器械研发,对国家科技重大专项和国家重点研发计划支持以及由国家临床医学研究中心开展临床试验并经中心管理部门认可的新药和创新医疗器械,给予优先审评审批。

(十) 支持罕见病治疗药品医疗器械研发。国家卫生计生委或由其委托有关行业协会(学)会公布罕见病目录,建立罕见病患者登记制度。罕见病治疗药品医疗器械注册申请人可提出减免临床试验的申请。对境外已批准上市的罕见病治疗药品医疗器械,可附带条件批准上市,企业应制定风险管控计划,按要求开展研究。

(十一) 严格药品注射剂审评审批。严格控制口服制剂改注射制剂,口服制剂能够满足临床需求的,不批准注射制剂上市。严格控制肌肉注射制剂改静脉注射制剂,肌肉注射制剂能够满足临床需求的,不批准静脉注射制剂上市。大容量注射剂、小容量注射剂、注射用无菌粉针之间互改剂型的申请,无明显临床优势的不予批准。

(十二) 实行药品与药用原辅料和包装材料关联审批。原料药、药用辅料和包装材料在审批药品注册申请时一并审评审批,不再发放原料药批准文号,经关联审评审批的原料药、药用辅料和包装材料及其质量标准在指定平台公示,供相关企业选择。药品上市许可持有人对生产制剂所选用的原料药、药用辅料和包装材料的质量负责。

(十三) 支持中药传承和创新。建立完善符合中药特点的注册管理制度和技术评价体系,处理好保持中药传统优势与现代药品研发要求的关系。中药创新药,应突出疗效新的特点;中药改良型新药,应体现临床应用优势;经典名方类中药,按照简化标准审评审批;天然药物,按照现代医学标准审评审批。提高中药临床研究能力,中药注册申请需提交上市价值和资源评估材料,突出以临床价值为导向,促进资源可持续利用。鼓励运用现代科学技术研究开发传统中成

药,鼓励发挥中药传统剂型优势研制中药新药,加强中药质量控制。

(十四) 建立专利强制许可药品优先审评审批制度。在公共健康受到重大威胁情况下,对取得实施强制许可的药品注册申请,予以优先审评审批。公共健康受到重大威胁的情形和启动强制许可的程序,由国家卫生计生委会同有关部门规定。

### 三、促进药品创新和仿制药发展

(十五) 建立上市药品目录集。新批准上市或通过仿制药质量和疗效一致性评价的药品,载入中国上市药品目录集,注明创新药、改良型新药及与原研药品质量和疗效一致的仿制药等属性,以及有效成份、剂型、规格、上市许可持有人、取得的专利权、试验数据保护期等信息。

(十六) 探索建立药品专利链接制度。为保护专利权人合法权益,降低仿制药专利侵权风险,鼓励仿制药发展,探索建立药品审评审批与药品专利链接制度。药品注册申请人提交注册申请时,应说明涉及的相关专利及其权属状态,并在规定期限内告知相关药品专利权人。专利权存在纠纷的,当事人可以向法院起诉,期间不停止药品技术审评。对通过技术审评的药品,食品药品监管部门根据法院生效判决、裁定或调解书作出是否批准上市的决定;超过一定期限未取得生效判决、裁定或调解书的,食品药品监管部门可批准上市。

(十七) 开展药品专利期限补偿制度试点。选择部分新药开展试点,对因临床试验和审评审批延误上市的时间,给予适当专利期限补偿。

(十八) 完善和落实药品试验数据保护制度。药品注册申请人在提交注册申请时,

可同时提交试验数据保护申请。对创新药、罕见病治疗药品、儿童专用药、创新治疗用生物制品以及挑战专利成功药品注册申请人提交的自行取得且未披露的试验数据和其他数据,给予一定的数据保护期。数据保护期自药品批准上市之日起计算。数据保护期内,不批准其他申请人同品种上市申请,申请人自行取得的数据或获得上市许可的申请人同意的除外。

(十九) 促进药品仿制生产。坚持鼓励创新与促进药品仿制生产、降低用药负担并重,定期发布专利权到期、终止、无效且尚无仿制申请的药品清单,引导仿制药研发生产,提高公众用药可及性。完善相关研究和评价技术指导原则,支持生物类似药、具有临床价值的药械组合产品的仿制。加快推进仿制药质量和疗效一致性评价。

(二十) 发挥企业的创新主体作用。鼓励药品医疗器械企业增加研发投入,加强新产品研发和已上市产品的继续研究,持续完善生产工艺。允许科研机构和科研人员在承担相关法律责任的前提下申报临床试验。使用国家财政拨款开展新药和创新医疗器械研发及相关技术研究并作为职务科技成果转化的,单位可以规定或与科研人员约定奖励和报酬的方式、数额和时限,调动科研人员参与的积极性,促进科技成果转移转化。

(二十一) 支持新药临床应用。完善医疗保险药品目录动态调整机制,探索建立医疗保险药品支付标准谈判机制,及时按规定将新药纳入基本医疗保险支付范围,支持新药研发。各地可根据疾病防治需要,及时将新药纳入公立医院药品集中采购范围。鼓励医疗机构优先采购和使用疗效明确、价格合理的新药。

#### 四、加强药品医疗器械全生命周期管理

(二十二) 推动上市许可持有人制度全面实施。及时总结药品上市许可持有人制度试点经验,推动修订药品管理法,力争早日在全国推开。允许医疗器械研发机构和科研人员申请医疗器械上市许可。

(二十三) 落实上市许可持有人法律责任。药品上市许可持有人须对药品临床前研究、临床试验、生产制造、销售配送、不良反应报告等承担全部法律责任,确保提交的研究资料和临床试验数据真实、完整、可追溯,确保生产工艺与批准工艺一致且生产过程持续合规,确保销售的各批次药品与申报样品质量一致,确保对上市药品进行持续研究,及时报告发生的不良反应,评估风险情况,并提出改进措施。

医疗器械上市许可持有人须对医疗器械设计开发、临床试验、生产制造、销售配送、不良事件报告等承担全部法律责任,确保提交的研究资料和临床试验数据真实、完整、可追溯,确保对上市医疗器械进行持续研究,及时报告发生的不良事件,评估风险情况,并提出改进措施。

受药品医疗器械上市许可持有人委托进行研发、临床试验、生产制造、销售配送的企业、机构和个人,须承担法律法规规定的责任和协议约定的责任。

(二十四) 建立上市许可持有人直接报告不良反应和不良事件制度。上市许可持有人承担不良反应和不良事件报告的主体责任,隐瞒不报或逾期报告的,依法从严惩处。食品药品监管部门应对报告的不良反应和不良事件进行调查分析,视情责令上市许可持有人采取暂停销售、召回、完善质量

控制等措施。

(二十五) 开展药品注射剂再评价。根据药品科学进步情况,对已上市药品注射剂进行再评价,力争用5至10年左右时间基本完成。上市许可持有人须将批准上市时的研究情况、上市后持续研究情况等进行分析,开展产品成份、作用机理和临床疗效研究,评估其安全性、有效性和质量可控性。通过再评价的,享受仿制药质量和疗效一致性评价的相关鼓励政策。

(二十六) 完善医疗器械再评价制度。上市许可持有人须根据科学进步情况和不良事件评估结果,主动对已上市医疗器械开展再评价。再评价发现产品不能保证安全、有效的,上市许可持有人应及时申请注销上市许可;隐匿再评价结果、应提出注销申请而未提出的,撤销上市许可并依法查处。

(二十七) 规范药品学术推广行为。药品上市许可持有人须将医药代表名单在食品药品监管部门指定的网站备案,向社会公开。医药代表负责药品学术推广,向医务人员介绍药品知识,听取临床使用的意见建议。医药代表的学术推广活动应公开进行,在医疗机构指定部门备案。禁止医药代表承担药品销售任务,禁止向医药代表或相关企业人员提供医生个人开具的药品处方数量。医药代表误导医生使用药品或隐匿药品不良反应的,应严肃查处;以医药代表名义进行药品经营活动的,按非法经营药品查处。

## 五、提升技术支撑能力

(二十八) 完善技术审评制度。建立审评为主导、检查检验为支撑的技术审评体系,完善审评项目管理人制度、审评机构与注册申请人会议沟通制度、专家咨询委员会制度,加强内部管理,规范审评流程。组建

以临床医学专业人员为主,药学、药理毒理学、统计学等专业人员组成的药品审评团队,负责新药审评。组建由临床医学、临床诊断、机械、电子、材料、生物学工程等专业人员组成的医疗器械审评团队,负责创新医疗器械审评。除生产工艺等技术秘密外,审评结论及依据全部公开,接受社会监督。统一第二类医疗器械审评标准,逐步实现国家统一审评。

(二十九) 落实相关工作人员保密责任。参与药品医疗器械受理审查、审评审批、检查检验等监管工作的人员,对注册申请人提交的技术秘密和试验数据负有保密义务。违反保密义务的,依法依规追究责任,处理结果向社会公开;涉嫌犯罪的,移交司法机关追究刑事责任。完善对注册申请材料的管理,确保查阅、复制情况可追溯。

(三十) 加强审评检查能力建设。将药品医疗器械审评纳入政府购买服务范围,提供规范高效审评服务。加快药品医疗器械审评审批信息化建设,制定注册申请电子提交技术要求,完善电子通用技术文档系统,逐步实现各类注册申请的电子提交和审评审批。建立上市药品医疗器械品种档案。

(三十一) 落实全过程检查责任。药品医疗器械研发过程和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执行情况,由国家食品药品监管部门组织检查。药品医疗器械生产过程和生产质量管理规范执行情况,由省级以上食品药品监管部门负责检查。药品医疗器械经营过程和经营质量管理规范执行情况,由市县两级食品药品监管部门负责检查。检查发现问题的,应依法依规查处并及时采取风险控制措施;涉嫌犯罪的,移交司

法机关追究刑事责任。推动违法行为处罚到人,检查和处罚结果向社会公开。

(三十二) 建设职业化检查员队伍。依托现有资源加快检查员队伍建设,形成以专职检查员为主体、兼职检查员为补充的职业化检查员队伍。实施检查员分级管理制度,强化检查员培训,加强检查装备配备,提升检查能力和水平。

(三十三) 加强国际合作。深化多双边药品医疗器械监管政策与技术交流,积极参与国际规则和标准的制定修订,推动逐步实现审评、检查、检验标准和结果国际共享。

#### 六、加强组织实施

(三十四) 加强组织领导。各地区各有关部门要充分认识深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的重要意义,高度重视药品医疗器械审评审批改革和创新工作,将其作为建设创新型国家、促进高科技产业发展的重要内容予以支持,加强统筹协调,细化实施方案,健全工作机制,切实抓好任务落实。坚持运用法治思维和法治方式推进改革,不断完善相关法律法规和制度体系,改革措施涉及法律修改或需要取得相应授权的,按程序提请修改法律或由立法机关授权后实施。

(三十五) 强化协作配合。充分发挥药品医疗器械审评审批制度改革部际联席会

议制度的作用,及时研究解决改革中遇到的矛盾和问题。国家食品药品监管部门要发挥好牵头作用,抓好改革具体实施,协调推进任务落实。各相关部门要依法履职,分工协作,形成改革合力。发展改革部门要支持医药高科技产品的发展,将临床试验机构建设纳入医疗机构建设发展的重要内容。科技部门要加强医药科技发展规划和指导,抓好新药和创新医疗器械研发相关科技计划(专项、基金)的实施。工业和信息化部门要加强医药产业发展规划和指导,强化临床用药生产保障。财政部门要做好药品医疗器械审评审批、检查检验所需经费保障。人力资源社会保障部门要做好医疗保险政策支持新药发展相关工作。卫生计生部门要加强对临床试验机构建设的指导,加强伦理委员会管理和临床试验研究者培训。知识产权部门要做好与专利有关的药品医疗器械知识产权保护工作。中医药管理部门要做好中医药创新工作。

(三十六) 做好宣传解释。正面宣传鼓励药品医疗器械创新的重要意义,加强审评审批制度改革重要政策、重大措施解读,及时解答社会各界关注的热点问题,主动回应社会关切,合理引导各方预期,营造改革实施的良好舆论氛围。

(摘自国务院网站)

## 《中华人民共和国药品管理法》修正案 (草案征求意见稿)有关情况的说明

10月1日,中央办办公厅、国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(以下简称《创新意

见》),提出36项重要改革措施。为保障有关改革措施落实于法有据,食品药品监管总局就目前急需修改《药品管理法》的内容进

行认真研究,形成《中华人民共和国药品管理法修正案》(草案征求意见稿),现就有关情况说明如下:

### 一、修改的总体思路

法律的修改有两种形式:一是法律修正,即对法律部分条款进行修改;二是法律修订,即对法律进行全面修改。《药品管理法》修订被列为十二届全国人大常委会五年立法规划。2013年12月,总局正式启动《药品管理法》修订工作。目前,已经形成《药品管理法》修订草案第四稿,将按程序尽快向社会公开征求意见。

2016年,总局开始着手《创新意见》起草,并就《创新意见》中涉及法律修改或者需要取得相应授权的改革措施同步开展研究。

本次《药品管理法》的修改,采取修正案方式,紧紧围绕《创新意见》,根据实践基础,结合实际需要,对《创新意见》提出的改革措施进行梳理,坚持“能不改则不改、能少改则少改”的总体思路,确保《创新意见》各项改革措施尽快顺利实施。

为落实国务院“放管服”要求,食品药品监管总局已按程序报请取消药物临床试验机构资格认定、药品生产质量管理规范认证和药品经营质量管理规范认证3项行政审批事项。为避免《药品管理法》在短时期内两次修改,本次修改时将上述内容一并进行。

### 二、修改的主要内容

修正案草案征求意见稿对现行《药品管理法》增加6条,修改9条,删去2条。主要修改内容包括:

(一)全面实施药品上市许可持有人制度。草案征求意见稿总结了药品上市许可持有人制度试点经验,全面落实药品上市许可持有人制度。一是在总则中增加一条,明

确国家实行药品上市许可持有人制度,药品上市许可持有人对药品安全、有效和质量可控承担法律责任(第五条)。二是在第五章“药品管理”中增加药品上市许可持有人的相关内容,明确取得药品批准文号的申请人为药品上市许可持有人(第三十一条),药品上市许可持有人可以自行生产经营药品也可以委托他人生产经营。药品上市许可持有人对药品临床前研究、临床试验、生产经营、不良反应报告等承担全部法律责任,境外药品上市许可持有人还应当指定代理人共同承担法律责任(第三十二条);药品上市许可持有人为药品再评价的责任主体(第三十四条)。三是在相关法律义务和法律责任条款中相应增加药品上市许可持有人(第三十四条、第五十二条、第五十四条、第七十条、第七十一条、第七十九条),或者将药品生产企业改成药品上市许可持有人(第五十五条、第五十六条、第五十八条、第八十九条、第九十条、第九十二条),与现行《药品管理法》条款相衔接。

(二)落实行政审批制度改革要求。将临床试验机构由认证改为备案,药物临床试验审批由明示许可改为默示许可,生物等效性试验实行备案管理(第二十九条)。取消药品生产质量管理规范认证、药品经营质量管理规范认证制度(第十条、第十六条)。将原料药和辅料修改为与药品一并审批(第三十一条)。

(三)增加建立职业化药品检查员制度。在第八章“药品监督”中增加一条,规定国家建立药品职业化检查员制度,检查员应当具备药品法律法规和专业知识,考核合格后方可从事检查工作;国务院药品监督管理部门对药品职业化检查员实施分级管理,建

立考核、薪酬、晋升等激励约束机制(第六十四条)。

(四) 落实处罚到人要求。在根据义务条款修改相应完善药物非临床安全性评价研究机构、药物临床试验机构、合同研究组织、药品上市许可持有人法律责任(第七十九条、第九十四条)的同时,增加处罚到人的具体条款。对存在资料和数据造假和被吊销许可证的单位及其直接负责的主管人员和其他直接责任人员,十年内行业禁入;因药品安全犯罪被判处有期徒刑以上刑罚的人员,终身不得从事药品的研制、生产、经营、进出口活动(第九十四条)。药品上市许可持有人、研制单位、生产企业、经营企业、医疗机构故意实施违法行为或存在重大过失,或者违法行为情节严重、性质恶劣或造

成严重后果以及其他严重不良社会影响的,对单位直接负责的主管人员和其他直接责任人员处以其上一年度从本单位取得的收入百分之三十以上一倍以下罚款(第九十六条)。

为确保《创新意见》相关改革措施尽快实施,此次《药品管理法》只是局部修改,对法律篇章结构调整、药品定义和分类、药品全链条和全生命周期管理、监管措施细化等暂未涉及;专利链接、专利期补偿等探索和试点工作暂不列入,将按程序报请全国人大常委会授权。下一步,食品药品监管总局将加快《药品管理法》全面修订工作进程,上述内容将在修订草案中予以充分体现,力争年底前将修订草案报送国务院法制办。

(摘自国家食品药品监督管理总局网站)

## 《国家食品药品监督管理总局关于调整进口药品注册管理有关事项的决定》

国家食品药品监督管理总局令 第35号

《国家食品药品监督管理总局关于调整进口药品注册管理有关事项的决定》已于2017年6月20日经国家食品药品监督管理总局局务会议审议通过,现予公布,自公布之日起施行。

根据《全国人民代表大会常务委员会关于授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点和有关问题的决定》《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44号)要求,为鼓励新药上市,满足临床需求,经国家食品药品监督管理总局局务会议研究决定,对进口药品

注册管理有关事项作如下调整:

一、在中国进行国际多中心药物临床试验,允许同步开展I期临床试验,取消临床试验用药物应当已在境外注册,或者已进入II期或III期临床试验的要求,预防用生物制品除外。

二、在中国进行的国际多中心药物临床试验完成后,申请人可以直接提出药品上市注册申请。提出上市注册申请时,应当执行《药品注册管理办法》及相关文件的要求。

三、对于提出进口药品临床试验申请、进口药品上市申请的化学药品新药以及治

疗用生物制品创新药,取消应当获得境外制药厂商所在生产国家或者地区的上市许可的要求。

四、对于本决定发布前已受理、以国际多中心临床试验数据提出免做进口药品临

床试验的注册申请,符合《药品注册管理办法》及相关文件要求的,可以直接批准进口。

本决定自发布之日起实施。药品监管相关规章中有关规定与本决定不一致的,按照本决定执行。

## 《药物临床试验机构管理规定》(征求意见稿)

### 第一章 总 则

**第一条** 为加强药物临床试验机构的监督管理,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》《医疗机构管理条例》,以及中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,制定本规定。

**第二条** 药物临床试验机构是指符合《药物临床试验质量管理规范》(GCP)和相关技术指导原则等要求,具有承担药物临床试验能力的机构。

**第三条** 在中华人民共和国境内开展以注册为目的的药物临床试验,以及开展药物质量和疗效一致性评价的生物等效性试验,应当在药物临床试验机构中进行。药物临床试验机构实行备案管理。凡符合条件的医疗机构、医学研究机构和医药高等学校及社会力量投资设立的临床试验机构均可备案,仅开展药物临床试验相关的生物样本等分析,不实行备案管理。国家食品药品监督管理总局负责建立“药物临床试验机构备案管理信息平台”(以下简称备案平台,网址:\*\*\*)。

**第四条** 食品药品监管部门、卫生计生行政部门根据各自部门职责负责药物临床

试验机构的监督管理工作。

### 第二章 药物临床试验机构条件

**第五条** 药物临床试验机构应当具备的基本条件包括:

(一) 具有医疗机构执业许可证,开展药物临床试验的项目应当与医疗机构执业许可的诊疗科目相一致;

(二) 具有与开展药物临床试验相适应的诊疗技术能力;

(三) 具有与药物临床试验相适应的独立的工作场所、临床试验用药房、资料室,以及必要的设备设施;

(四) 具有掌握药物临床试验技术与相关法规,能承担药物临床试验的研究人员,主要研究者具有高级职称,参与过3个以上药物临床试验;

(五) 开展药物临床试验的专业具有与承担药物临床试验相适应的床位数和/或门急诊量;

(六) 具有急危重症抢救的设施设备、人员与处置能力;

(七) 具有承担药物临床试验的组织管理机构;

(八) 具有与开展药物临床试验相适应的医技科室;

(九) 具有药物临床试验伦理委员会;

(十) 具有药物临床试验管理制度和标准操作规程;

(十一) 具有防范和处理药物临床试验中突发事件的管理机制与措施;

(十二) 具有药物临床试验相关信息与数据管理系统,能确保试验数据形成和处理过程完整、可溯源;

(十三) 创新药物首次在人体进行的试验,或者临床风险较高的临床试验,如窄治疗窗药物的试验、可能引起心血管意外、感染等比较严重药物相关不良事件后果的试验,以及导致低血糖、低血压、眩晕等需要临床密切监测的试验,应在三级医疗机构开展;

(十四) 国家食品药品监督管理总局、国家卫生和计划生育委员会规定的其他条件。

### 第三章 备案与运行管理

**第六条** 药物临床试验机构应当自行或者聘请第三方对其药物临床试验技术水平、设施条件及专业特点进行评估,形成评估报告。

**第七条** 药物临床试验机构对于在备案平台所填写信息的真实性和准确性承担全部法律责任。备案的基本信息将向社会公开,接受公众的查阅、监督。

**第八条** 药物临床试验机构按照备案平台要求注册机构用户,完成基本信息表填写,提交医疗机构执业许可证等备案条件的资质证明文件,经备案平台审核通过后激活账号,填写组织管理架构、设备设施、研究人员、临床试验专业、伦理委员会、标准操作规程等备案信息,按备案平台要求上传附件和评估报告,备案平台将生成备案号。

**第九条** 已备案的药物临床试验机构

应当按照相关法律法规和GCP要求在备案的专业开展药物临床试验,确保研究的科学性、符合伦理及研究资料真实性、准确性、完整性,研究过程可追溯性。

**第十条** 药物临床试验管理机构对药物临床试验进行管理,统筹药物临床试验的立项管理、试验用药品管理、资料管理、临床研究协调员管理等运行管理相关工作,持续提高药物临床试验质量。

**第十一条** 伦理委员会负责审查药物临床试验方案,审核和监督药物临床试验研究者的资质,监督药物临床试验开展情况并接受监管部门检查。

**第十二条** 主要研究者应当监督药物临床试验实施及各研究人员履行其工作职责的情况,并采取措施实施药物临床试验的质量管理,确保数据的可靠、准确。

**第十三条** 备案的药物临床试验机构应于每年1月31日前通过备案平台填报上一年度药物临床试验(含伦理审查)整体情况。

**第十四条** 当备案信息发生变化时,药物临床试验机构应当于5个工作日内在备案平台中按要求填写并提交变更情况。

**第十五条** 注册申请人应当委托备案的药物临床试验机构开展药物临床试验,食品药品监管部门不接受在非备案机构参与研究的药品注册申报资料。注册申请人可自行或者聘请第三方对备案的药物临床试验机构进行评估。

**第十六条** 备案的药物临床试验机构在与注册申请人签署药物临床试验合同后,应当在开展药物临床试验第1例受试者入组前将项目信息录入备案平台。

**第十七条** 备案的药物临床试验机构

接到境外药品监管部门检查药物临床试验要求的,应在接受检查前将相关信息录入备案平台,并在接到检查结果后3个工作日内将检查结果信息按备案平台要求录入。

#### 第四章 监督检查

**第十八条** 省级食品药品监管部门会同省级卫生计生行政部门根据备案的药物临床试验机构自我评估情况、研究者的资质经验、开展药物临床试验情况、监督检查情况等对备案的药物临床试验机构开展不同频率的监督检查。

**第十九条** 国家食品药品监督管理总局对备案的药物临床试验机构GCP执行情况进行检查。

**第二十条** 食品药品监管部门通过监督检查备案的药物临床试验机构所开展的药物临床试验,发现其未按照规定实施GCP的,给予警告,责令限期改正;逾期不改正的,责令药物临床试验机构或专业整改并处罚款,整改期间不得再承接药物临床试验,已承接的药物临床试验不得入组新病例。药物临床试验机构或专业整改完成后,通过备案平台提出申请,经省级食品药品监管部门现场检查和评估,审核通过后方可继续开展药物临床试验。

**第二十一条** 药物临床试验机构未按照本规定备案,国家食品药品监督管理总局不接受其完成药物临床试验数据用于药品上市许可,以及已上市药品开展的质量和疗效一致性评价。

**第二十二条** 违反本规定,备案时隐瞒真实情况、存在重大遗漏、提供误导性或虚假信息的或者采取其他欺骗手段取得备案的,取消其备案。

**第二十三条** 备案的药物临床试验机构存在资料造假,涉嫌犯罪的,依法移送公安机关。

**第二十四条** 食品药品监管部门对备案的药物临床试验机构监督检查及处理情况,应当及时录入备案平台并向社会公布。

**第二十五条** 对备案的药物临床试验机构开展监督检查的各级管理部门不履职尽责的负责人及工作人员,按照相关法律法规给予处理。

#### 第五章 附 则

**第二十六条** 药物临床试验机构备案号格式为:药临床机构备字+4位年代号+6位顺序编号。

**第二十七条** 中央军委后勤保障部卫生局、中国人民武装警察部队后勤部卫生局负责军队、武警所属备案的药物临床试验机构的监督检查工作。

**第二十八条** 对疫苗、戒毒等特殊药物需在疾病预防控制机构、戒毒机构等特定机构开展药物临床试验的,参照本规定管理。

**第二十九条** 食品药品监管部门对于药物临床试验机构备案和监督检查,不收取费用。

**第三十条** 本规定自xxxx年x月x日起施行,由国家食品药品监督管理总局负责解释。《药物临床试验机构资格认定办法(试行)》(国食药监安[2004]44号)、《关于开展药物临床试验机构资格认定复核检查工作的通知》(国食药监注[2009]203号)和《关于印发一次性疫苗临床试验机构资格认定管理规定的通知》(食药监药化管[2013]248号)同时废止。

(摘自国家食品药品监督管理总局网站)



# 浙江省食品药品监督管理局关于明确药品经营企业 电子传递药品质量档案有关要求的通知

浙食药监规〔2017〕10号

各市市场监督管理局(食品药品监督管理局):

根据国务院办公厅关于推进“互联网+药品流通”改革的决策部署,为引“互联网+药品流通”规范发展,积极发挥“互联网+药品流通”在减少交易成本、提高流通效率、信息公开、打破垄断等方面的优势和作用,结合我省实际,在总结评估前期试点基础上,现将药品流通企业以电子形式传递药品质量档案相关要求明确如下:

## 一、总体原则

为进一步深化药品生产流通领域体制改革,推进药品电子商务发展,鼓励“互联网+药品流通”规范发展,鼓励药品经营质量信用良好的省内药品批发企业在确保药品质量安全、可追溯前提下,选择电子形式传递(仅限传递)药品质量档案,提高药品流通效率。

## 二、管理要求

省内药品批发企业在与省内零售药店、使用单位或者同一集团药品批发企业(以上简称“相关业务单位”)发生药品(不包括特殊管理药品)业务时,双方可商定使用电子形式传递药品质量档案。

(一)药品批发企业质量管理机构和体系必须健全,计算机管理系统(包括药品质量档案电子传递系统)应符合GSP要求,实现药品可追溯。

(二)企业药品质量档案电子传递系统正式启用或变更前,应公开告知相关业务单位。且该系统须验证符合药品GSP要求,相关验证方案、数据应归档可查。

(三)药品批发企业和相关业务单位质量管理部门应按GSP要求,结合业务关系,对电子形式上传或使用的药品质量档案独立审核。

(四)药品质量档案电子形式传递,应当有效、准确表现所载内容,且自形成时从上传至被使用的传递全过程,内容必须保持完整、未被更改。

(五)药品质量档案电子形式传递(上传、使用)过程,应与其发生的业务保持唯一对应,且上传、使用数据随时可查。

(六)相关业务单位有权约定使用或不使用“电子形式传递药品质量档案”。使用电子形式药品质量档案的,应及时打印或者下载保存,确保档案完整、可追溯。

## 三、其他事项

(一)各级食品药品监督管理局在日常监管及飞行检查中,涉及企业质量档案形式传递,可参照GSP有关要求进行检查。存在重大问题的,组织检查的监管部门可采取责令改正、停止使用等措施。

(二)本通知2017年9月10日起施行。由省食品药品监督管理局负责解释。

## 志愿者之歌

## 宁波大队北仑中队参加大型义诊活动

10月22日上午,宁波市医学会疼痛分会和麻醉学分会共同组织了以“同心聚力,爱心惠民”为主题,庆祝十九大召开暨“中国镇痛周”大型义诊活动,宁波大队北仑中队10名志愿者参与其中。药学服务志愿者们通过测量血压、过期药品回收、健康知识宣传、有奖问答等多种形式开展活动。志

愿者们为公众测量血压50余人;回收过期药品20种56盒(瓶、片);发放健康知识宣传材料200多份;发放有奖问答奖品100多份。志愿者们通过宣传让更多人了解疾病疼痛产生的原因、预防与正确用药的科普知识。

(宁波大队北仑中队供稿)

## 迎重阳药学志愿服务队走进福利院

10月25日,开化中队携手卫计系统政协委员20余人到福利院开展义诊及药学志愿服务活动。

活动现场,卫计系统医务人员细致地为福利院老人量血压、测血糖,询问病史、提供健康咨询等,药学志愿者耐心指导老年人常见病服药注意事项、合理用药、理性消费保健食品,并现场发放药品安全知识读本、保健食品防欺诈警示案例等宣传资料200余份。此次活动受到了福利院老人的称赞。

自2011年开始,国家食品药品监督管

理总局在每年10月举办全国安全用药月活动。此次药学志愿服务队走进福利院是开化县2017年度“全国安全用药月”宣传活动内容之一,开化县局不久还将组织药学志愿服务队前往各社区、乡镇(街道)开展药学服务活动,旨在动员全社会关心、支持和参与药品安全监管工作,进一步普及安全用药知识,不断增强生产经营者守法经营责任意识和公众的安全用药意识,提高安全用药水平。

(衢州大队开化中队供稿)

## 绍兴市食药检院分队开展“二下三送”系列活动

为进一步提高公众饮食用药安全意识和自我保护能力,绍兴市食药检院分队计划开展为期3个月食品药品安全知识宣传“二下三送”主题系列活动:下乡进镇、下村

到居,对人民群众送知识、送技术、送服务。近期,该分队一行赴诸暨开展食品药品安全宣传咨询活动,拉开主题活动的序幕。

绍兴市食药检院分队与诸暨市局一起,



分别在华东国际珠宝城、雄风新世界以及第一百货三处设点宣传。现场分发宣传资料300份,展示人参、红花、冬虫夏草、铁皮石斛等一些名贵中药材及滋补品的真伪品,鉴定群众带来的食品、药品、中药材滋补品的真伪优劣以及解答群众在食药方面的各种疑

惑。通过多种形式提升群众对食品药品的认识水平,增强群众的自我保护意识和维权意识,得到市民的赞扬与肯定,取得了良好的社会效果。

(绍兴大队食药检院分队供稿)

## 平湖局开展“安全用药月”科普宣传活动

为营造良好的药品安全环境,提高公众安全用药意识和自我保护能力,11月2日上午,平湖局在食品药品检测中心开展“安全用药月”科普宣传活动。

本次活动首先邀请老人观看了“老年人用药安全”、“科学看待药品不良反应”等科普知识小视频,随后药械科丁佳杰作了《警惕用药误区》的专题讲座,重点对不合理的自我用药、过度使用抗生素、混淆保健食品和药品等常见误区进行了详细讲解。最后,

组织老人前往展厅体验,介绍宣传家庭过期药品回收工作,带领老人参观了假劣药品陈列柜和药品安全知识展板。

活动现场气氛热烈,来自当湖街道各个社区的70余位老人积极参与。共发放宣传资料200余份,安全用药宣传小礼品140余份,接受群众咨询20余人次,受到了老人们的好评。

(平湖市联络站供稿)

## 台州大队开展安全用药宣传活动

10月27日上午,浙江省药学志愿服务团台州大队在椒江区凤凰广场举行安全用药宣传活动。活动现场采取宣传板形式向公众宣传药品不良反应、假劣药品辨别等知

识,同时还发放了安全用药宣传资料,并提供免费测血压、测血糖、回收家庭过期药品等服务,吸引了众多群众参与。

(台州大队供稿)

## 宁波大队北仑中队志愿者多次进公交站和梅山敬老院开展服务活动

9月16、24、29日和10月5日,宁波大队北仑中队先后组织志愿者26人次走进梅山公交站、北仑公交西站、凤凰山公交站、长江路公交站开展安全用药宣传活动。活动期

间,志愿者们为公交司机和部分候车的乘客测量血压90多次;发放宣传资料300多份;回收过期药品16种80多盒(瓶、片、粒);

(下转第35页)

## 药物警戒

## 复方甘草口服溶液说明书修订要求

根据药品不良反应评估结果,为进一步保障公众用药安全,国家食品药品监督管理局决定对复方甘草口服溶液说明书【成份】、【不良反应】、【禁忌】、【注意事项】等项进行修订。有关事项公告(略)

**一、【成份】项**

在“\*\*ml 复方樟脑酊”后增加“(樟脑\*\*mg、阿片酊\*\*ml、八角茴香油\*\*ml、苯甲酸\*\*mg)”的具体标识。具体含量由企业根据各自产品情况修订。

**二、【不良反应】项修订为**

胃肠系统:口干、恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻等;

皮肤及其附件:多汗、瘙痒、皮疹等;

心血管系统:潮红、心悸、血压升高等;

呼吸系统:胸闷、气促、呼吸困难等;

中枢及外周神经系统:头晕、头痛、嗜睡、抽搐、颤抖、失眠、精神异常等;

泌尿系统:尿潴留、面部水肿等;

全身性损害:过敏样反应、过敏性休克、潮热等。

**三、【禁忌】项应包含**

1. 孕妇及哺乳期妇女禁用。
2. 对本品及其成分过敏者禁用。
3. 对乙醇(酒精)过敏者禁用。

**四、【注意事项】项应包含以下内容**

1. 支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)者、呼吸抑制者慎用。

2. 胃炎及消化性溃疡患者慎用。

3. 如服用过量或发生严重不良反应时应立即就医。

4. 运动员慎用。

5. 因本品含有乙醇(酒精),服用本品后不得操作机械及驾驶车辆;并应避免同时应用头孢类或易产生双硫仑反应的药物。

6. 高血压患者服用本品期间应注意监测血压。

**五、【孕妇及哺乳期妇女用药】项修订为禁用。**

**六、【老年用药】项修订为**

老年人器官代谢缓慢,对此类药物耐受较差,使用本品务必严格遵照医嘱。

**七、【药物相互作用】项修订为**

1. 服用本品时注意避免同时服用强力镇咳药。

2. 如正在服用其他药品,使用本品前请咨询医师或药师。

3. 本品含乙醇,与头孢类药物或易产生双硫仑反应的药物合用可使血中乙酰醛浓度上升,出现双硫仑反应(面部潮红、头痛、眩晕、腹痛、胃痛、恶心、呕吐、气促、心率加快、血压降低及嗜睡、幻觉等)。

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,有改动)

## 注射用硫酸普拉睾酮钠说明书修订要求

根据药品不良反应评估结果,为进一步保障公众用药安全,国家食品药品监督管理局决定对注射用硫酸普拉睾酮钠说明书增加警示语,并对【不良反应】、【注意事项】等项进行修订。有关事项公告(略)。

### 一、添加警示语

使用本品可能引起胎儿心动过缓或胎儿宫内窘迫,且已有胎儿死亡病例报告。在使用该药品期间应对孕妇和胎儿进行密切观察,如有任何异常情况,应采取适当的措施应对。

### 二、【不良反应】修订为

使用该药可引起眩晕、耳鸣、恶心、呕

吐、口干、皮疹、手肿、手指麻木、行走乏力、注射部位血管痛、阴道分泌物多等,偶见过敏性休克、畏寒等。使用该药还可能引起胎儿心动过缓或胎儿窘迫,且已有死亡病例的报告。

### 三、添加【注意事项】

在使用该药物期间应对孕妇和胎儿进行密切观察,如有任何异常情况,应采取适当的措施应对。

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,有改动)

## 全身用氟喹诺酮类药品说明书修订要求

根据药品不良反应评估结果,为进一步保障公众用药安全,国家食品药品监督管理局决定对全身用氟喹诺酮类药品说明书增加黑框警告,并对【适应症】、【不良反应】、【注意事项】等项进行修订。有关事项公告(略)。

### 一、说明书修订总体要求

1. 本次说明书修订只针对全身用氟喹诺酮类药品(口服制剂和注射制剂)进行,具体修订意见适用于全身用氟喹诺酮类药品下的每一个具体品种。

2. 本次全身用氟喹诺酮类药品(口服制剂和注射制剂)说明书修订主要针对【黑框警告】、【不良反应】、【注意事项】三部分内容,应遵循以下原则:如本次修订内容较国家食品药品监督管理局已批准的相关内容更严格、全面的,说明书应按本次修订意

见修改。国家食品药品监督管理局已批准的相关内容原则上不得删减,如原批准内容较本次修订意见更全面或更严格的,应保留原批准内容。

### 二、增加黑框警告

应至少包括以下内容:

警告:严重不良反应,包括肌腱炎和肌腱断裂,周围神经病变,中枢神经系统的影响和重症肌无力加剧。

1. 使用氟喹诺酮类药品(包括XXXX),已有报告同时发生致残和潜在的不可逆转的严重不良反应(参见【注意事项】),包括:

(1) 肌腱炎和肌腱断裂(参见【注意事项】)

(2) 周围神经病变(参见【注意事项】)

(3) 中枢神经系统的影响(参见【注意事项】)

当发生这些严重不良反应(参见【注意事项】),应立即停用XXXX并避免使用氟喹诺酮类药品。

2. 氟喹诺酮类药品可能会加剧重症肌无力患者的肌无力症状。已知有重症肌无力病史的患者应避免使用XXXX(参见【注意事项】)。

3. 由于使用氟喹诺酮类药品(包括XXXX)已有报道发生严重不良反应(参见【注意事项】),对于属于下列适应症的患者,应在没有其他药品治疗时方可使用XXXX:

(1) 急性细菌性鼻窦炎(参见【适应症】和【用法用量】)

(2) 慢性支气管炎急性发作(参见【适应症】和【用法用量】)

(3) 单纯性尿路感染(参见【适应症】和【用法用量】)

(4) 急性非复杂性膀胱炎(参见【适应症】和【用法用量】)

注:①对于上述的适应症,根据药品说明书仅列出批准的相关适应症。②“XX XX”为对应药品通用名称,下同。

### 三、【适应症】项增加内容

如已批准药品说明书【适应症】含“急性细菌性鼻窦炎”、“慢性支气管炎急性发作”“单纯性尿路感染”“急性非复杂性膀胱炎”,需在相应的适应症后分别增加限制使用的提示,具体内容为:“由于使用氟喹诺酮类药物(包括XXXX)已有报道发生严重不良反应,且对于一些患者,急性细菌性鼻窦炎/慢

性支气管炎急性发作/单纯性尿路感染/急性非复杂性膀胱炎有自限性,应在没有其他药物治疗时方可使用XXXX。”

### 四、【不良反应】项应增加以下内容

严重和其他重要的不良反应:

(1) 致残和潜在的不可逆转的严重不良反应,包括肌腱炎和肌腱断裂,周围神经病变,中枢神经系统的影响;

(2) 肌腱病和肌腱断裂;

(3) QT间期延长;

(4) 过敏反应;

(5) 其他严重并且有时致命的反应;

(6) 中枢神经系统的影响;

(7) 艰难梭菌相关性腹泻;

(8) 周围神经病变;

(9) 对血糖的干扰;

(10) 光敏感性/光毒性。

在【注意事项】下对以上不良反应进行了详细说明。

### 五、【注意事项】增加以下内容

1. 致残和潜在的不可逆转的严重不良反应,包括肌腱炎和肌腱断裂,周围神经病变,中枢神经系统的影响。

#### 2. 肌腱病和肌腱断裂

氟喹诺酮类药品,会使所有年龄段患者的肌腱炎和肌腱断裂的风险增加。这种不良反应最常发生在跟腱,跟腱断裂可能需要手术修复。也有报告在肩、手部、肱二头肌、拇指和其他肌腱点出现肌腱炎和肌腱断裂。肌腱炎和肌腱断裂可发生在开始使用XXXX后数小时或数天,或结束治疗后几个月。有肌腱疾病病史或发生过肌腱炎和肌腱断裂的患者应避免使用氟喹诺酮类药品。

#### 3. 重症肌无力加重

氟喹诺酮类药品,有神经肌肉阻断活

性,可能加剧重症肌无力患者的肌无力症状。患有重症肌无力的患者应避免使用XXXX。

#### 4. QT间期延长

某些氟喹诺酮类药品可以使心电图的QT间期延长,少数患者可以出现心律失常。已知QT间期延长的患者、未纠正的低血钾患者及使用IA类(奎尼丁、普鲁卡因胺)和Ⅲ类(胺碘酮、索他洛尔)抗心律失常药品的患者应避免使用XXXX。老年患者更容易受药品相关的QT间期的影响。

#### 5. 过敏反应

使用氟喹诺酮类药品,已报告发生严重的过敏反应。一些患者在第一次给药后即发生,有些反应可伴随有心血管系统衰竭、丧失意识、刺痛、咽或面部水肿、呼吸困难、荨麻疹、瘙痒等。严重的过敏反应需要肾上腺素紧急治疗。

#### 6. 其他严重并且可能致命的反应

使用氟喹诺酮类药品,已有出现其他严重并且可能致命的事件报告。这些事件中有些是由于过敏,有些则病因不明。这些事件可能是重度的,通常发生在多剂量给药后。临床表现可包括以下的一个或多个症状,应在第一次出现皮疹、黄疸或任何其他过敏表现时立即停药并且采取措施。

#### 7. 中枢神经系统的影响

使用氟喹诺酮类药品,包括XXXX,已有报告会使得中枢神经系统不良反应增加的风险,包括惊厥和颅内压增高(含假性脑瘤)以及中毒引起的精神病。使用氟喹诺酮类药品可能会导致中枢神经系统反应。这些反应可能发生在首次用药后。如果这些反应发生在患者使用XXXX时,应停止给药并采取适当的措施。

#### 8. 周围神经病变

已有报告患者使用氟喹诺酮类药品,产生罕见的感觉或感觉运动性轴索神经病,影响小和/或大的轴索,致皮肤感觉异常、感觉迟钝、触物痛感和衰弱。对于某些患者,症状可能在XXXX用药后很快发生并且可能是不可逆的。如果患者出现外周神经病变症状,应立即停药。有周围神经病变病史的患者应避免使用氟喹诺酮类抗生素。

#### 9. 艰难梭菌相关性腹泻

几乎所有的抗菌药品均出现过艰难梭菌相关性腹泻(CDAD)的报告,包括XXXX,严重程度从轻度腹泻至严重结肠炎。抗菌药品治疗使结肠的正常菌群改变,从而导致艰难梭菌过度生长。

艰难梭菌产生的毒素A和B,是艰难梭菌相关性腹泻的原因。如果怀疑或证实艰难梭菌相关性腹泻,可能需要停止目前使用的不针对艰难梭菌的抗生素。应适当补充液体和电解质,补充蛋白质,采用针对艰难梭菌的抗生素治疗,出现临床指征时应进行手术评价。

#### 10. 对血糖的干扰

曾有氟喹诺酮类抗生素引起血糖紊乱(如症状性高血糖和低血糖)的报道,这种情况多发生于同时口服降糖药(如优降糖/格列本脲)或使用胰岛素的糖尿病患者。因此对于此类患者,建议应密切监测其血糖变化情况。如果患者在接受XXXX治疗时出现低血糖反应,应立即停药并采取适当的治疗措施。

#### 11. 光敏感性/光毒性

在使用氟喹诺酮类抗生素后暴露于阳光或紫外线照射下,会发生中度至严重的光敏性/光毒性反应,后者可能表现过度的晒伤反应,常出现在暴露于光的部位。因此,

应该避免过度暴露于光源下。发生光毒性反应时应停药。

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,有改动)

## 美国警示奥贝胆酸增加严重肝损害的风险

美国食品药品监督管理局(FDA)警告称奥贝胆酸正在被一些中、重度肝功能损伤的患者以错误的剂量使用,导致出现严重肝功能损伤甚至死亡的风险增高。一些患者接受了过量的药物、尤其是超说明书给药次数的要求用药。有小部分患者因轻微的肝脏疾病使用了正常剂量的奥贝胆酸也出现了肝功能损伤。在现行的药品说明书上已经明确了奥贝胆酸的推荐使用剂量以及应对病人进行监测的措施。FDA正在和厂商沟通,将公布这些安全性问题。

奥贝胆酸用于治疗一种罕见的慢性肝脏疾病,这种病被称作原发性胆汁性胆管炎(PBC),PBC可以导致肝内胆道炎症、损伤以及被破坏,这直接导致了肝脏内部胆汁的增多,而这种增多会导致肝脏的慢性损伤,最终可导致肝脏丧失功能。奥贝胆酸可抑制胆汁酸的生成,从而改善疾病。

### 医务人员须知:

在给患者使用奥贝胆酸前应检测患者的肝功能基线水平。

中度至重度肝功能损害的患者应按每周5毫克的剂量计划开始,而不是其他PBC

患者每天5毫克的剂量,如果需要的话,可以提高到最大批准剂量每周两次共10毫克。

医务人员应定期监测患者的疾病进程,当患者出现中、重度肝损害的倾向时,应降低给药频率到一周1次或2次。

服用奥贝胆酸的患者,应定期监测肝脏损伤程度(如恶化的肝脏血液检测,出现与病人疾病程度不一致的与肝脏有关的不良反应),如果怀疑肝损害,应停止使用奥贝胆酸,在患者病情稳定后,权衡患者的获益风险之后再考虑是否继续用药。

对患者进行潜在肝损害症状的教育。

### 患者须知:

如果在使用奥贝胆酸有问题或有顾虑请及时与医生联系。

如果出现了皮肤瘙痒或皮肤瘙痒严重,请及时告知医生。

如果出现了疲劳、腹泻、体重减轻、腹痛、腹胀、食欲减退、恶心呕吐、行为改变或混淆、一些不明原因的焦虑或不安、眼睛或皮肤黄染、血便或黑便等,患者应立即报告给医生。

(摘自FDA网站)

## 日本禁止儿童使用含可待因、双氢可待因和曲马多的药品

日本厚生劳动省(MHLW)及药品和医疗器械管理局(PMDA)发布信息,更新含有

可待因、双氢可待因和曲马多活性成分的药品说明书,添加“禁用于12岁以下儿童以及

患有肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征或严重肺部疾病的12至18岁青少年”的警示信息。上述警示信息更新是基于日本收到1例使用可待因后发生呼吸抑制的严重病例,该病例为12岁青少年,且是CYP2D6超快速代谢型(UM)患者。此外,“可待因禁用于小于18岁的扁桃体切除术后或腺样体切除术的患者”的警示信息也考虑适当添加。

尽管与美国或欧洲人群相比,遗传多态性导致的超快速代谢型(UM)在日本人群的发生率较低,但考虑到日本有关于此类不良反应的报道,因此在药品说明书中添加了以上警示信息。

曲马多也有导致呼吸抑制的风险,但在日本没有含曲马多且用于儿科的药品。

(摘自WHO Pharmaceuticals Newsletter)

## 欧盟药物警戒风险评估委员会建议 暂停上市对乙酰氨基酚缓释剂

9月1日,欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)的药品安全专家经过评估后,建议暂停销售对乙酰氨基酚缓释剂(该剂型中对乙酰氨基酚释放速度缓慢、释放时间长于常规速释剂型),其主要原因对乙酰氨基酚的体内释放方式复杂,一旦发生用药过量可能给患者带来风险。

该项由EMA药物警戒风险评估委员会(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)负责的评估是应瑞典医疗产品管理局的请求而发起,瑞典医疗产品管理局自该类产品上市以来,陆续发现用药过量后处理过程中存在诸多问题。PRAC对有关该类药品用药过量的已发表研究和报告进行了评价,咨询了中毒治疗领域专家,并评估了欧盟及世界其它地区对对乙酰氨基酚用药过量的处理措施。现有资料显示,由于缓释剂与速释剂在体内释放对乙酰氨基酚的方式不同,当发生缓释剂用药过量(尤其是大剂量)时,速释剂用药过量的常规处理方式并不适用。如果医生不知道患者使用的是缓释剂,并因此影响到了解毒剂给药时间和给药时长

的治疗方案,则有可能造成严重肝损伤乃至死亡。对于同时含有对乙酰氨基酚和镇痛药曲马多的复方缓释制剂,由于还涉及曲马多过量的问题,处理起来将更为复杂。

由于多数情况下难以知晓用药过量的患者使用的是缓释还是速释制剂,因此难以确定应采用何种治疗方式进行处理。PRAC尚未确认使患者风险最小化的方法,也尚未形成具有可操作性的标准化方式去规范欧盟范围内对乙酰氨基酚缓释剂用药过量处理办法。PRAC在评估结论中指出,此类药品过量使用所带来的风险,大于此类药品可延长药物作用时间所带来的获益,因此建议暂停上市。对乙酰氨基酚速释剂不受此次评估影响,将继续上市销售。

鉴于涉及品种均为欧盟各成员国自行审批上市,PRAC将向人用药品互认和分散程序协调小组(CMDh)提交上述建议并等待审批。

在正常用法用量下,对乙酰氨基酚的获益大于风险。凡使用任何含有对乙酰氨基酚药品的患者,当发生或怀疑自己的使用剂

量超过了推荐剂量时,应尽快就医。对于使用药品有任何其它疑问,患者也应咨询医务人员。

本药品概况:

对乙酰氨基酚是一种上市多年的解热镇痛药,在成人和儿童中均有广泛应用。含对乙酰氨基酚的速释剂在欧盟各成员国均已上市,但不受本次评估影响。此次评估的对乙酰氨基酚缓释剂为作用时间较长的口服剂型,在比利时、丹麦、芬兰、卢森堡、葡萄牙、罗马尼亚以及瑞典有售,不同国家的产

品名不同,包括:Alvedon 665 mg、Panadol Artro、Panadol Extend、Panadol Retard 8 hours、Panodil 665 mg、Paratabs Retard 以及 Pinex Retard。同时含有对乙酰氨基酚和曲马多的复方缓释剂名为 Diliban Retard 或 Doreta SR,在保加利亚、捷克共和国、爱沙尼亚、匈牙利、冰岛、拉脱维亚、立陶宛、波兰、葡萄牙、罗马尼亚、斯洛伐克、斯洛文尼亚以及西班牙有售,此类产品也包含在本次评估范围之内。

(摘自 EMA 网站)

## 欧盟药物警戒风险评估委员会证实 凝血因子 VIII 类药物产生抗体的风险

9月1日,欧洲药品管理局(EMA)药物警戒风险评估委员会(PRAC)经重新审查后确认了其在2017年5月的评估结论,评估认为目前没有明确一致的证据表明来自血浆提取和由重组DNA技术制备的凝血因子VIII产生抗体的几率有差异。

凝血因子VIII是血液正常凝固所需蛋白,其在A型血友病患者中是缺乏的。凝血因子VIII药物能够代替缺失的因子VIII并帮助控制和预防出血。然而,人体对这些药品产生反应后可能会形成抗体,特别是在首次使用因子VIII治疗的患者中。这将阻断药物的作用,并导致无法控制出血。

鉴于来自血浆提取和重组DNA技术制备的凝血因子VIII这两类产品的不同特点,PRAC重申应单独评估这两类中每种药品产生抗体的风险。随着可获得的证据越来越多,每个产品的风险将继续被评估。为了反映目前已有证据情况,PRAC确认了应更

新处方信息的建议,以恰当反映抗体产生是从未接受过凝血因子VIII治疗患者的很常见的副作用,是已接受该药物治疗患者的罕见副作用。PRAC同时建议修改关于抗体产生的警告,以强调低滴度抗体导致严重出血风险低于高滴度抗体导致的风险。PRAC的最终建议将发送给EMA的人用药品委员会(CHMP)以听取EMA的意见。到时将公布关于患者和医务人员的更多细节和信息。

本评估涵盖了在欧盟范围内授权上市的所有含有人源凝血因子VIII的药物。凝血因子VIII是凝血蛋白,这些药品用于暂时增加A型血友病患者凝血蛋白的水平,以达到预防和控制出血的目的。人血浆来源凝血因子VIII类药物是从血浆中提取的,而重组凝血因子VIII是利用重组DNA技术方法,通过细胞表达方式生产的,在这些细胞中插入了一段能够表达凝血因子VIII的基因。凝血因子VIII类药物包括成员国审批

和欧盟集中审批上市的产品,活性成分包括人凝血因子 VIII、莫罗凝血素 $\alpha$ 、辛凝血素 $\alpha$

和妥罗凝血素 $\alpha$ 等。

(摘自 EMA 网站)

## 加拿大评估非典型抗精神病药与梦游和失眠相关饮食失调症的潜在风险

加拿大卫生部在一篇描述一名经齐拉西酮治疗的患者发生了梦游和失眠相关饮食失调症的个例报道发表后,对使用非典型抗精神病药的潜在梦游和失眠相关饮食失调症风险进行了评估。梦游是一种可致患者在睡眠时起身行走或做其他复杂行为的睡眠障碍。失眠相关饮食失调症是梦游的一种变异形式,表现为患者在睡眠时频繁起身饮食和喝水。因此,患者可能在睡眠状态中有烹饪食物等危险行为,而这些行为可能导致患者受到伤害。

非典型抗精神病药在加拿大用于治疗精神分裂症、双相障碍和抑郁等精神障碍。自 1991 年以来,在加拿大有 9 种不同的非典型抗精神病药上市:阿立哌唑、阿塞那平、氯氮平、鲁拉西酮、奥氮平、帕潘立酮、奎硫平、利培酮和齐拉西酮。上述部分药品在加拿大有仿制药上市。梦游在阿立哌唑、鲁拉西酮、帕潘立酮、奎硫平和利培酮的产品安全性信息中已经纳入。失眠相关饮食失调症只在鲁拉西酮、帕潘立酮、奎硫平和利培酮的产品安全性信息中纳入。

在此次评估期间,加拿大卫生部共收到了 13 例本国境内的疑似非典型抗精神病药使用相关的梦游和失眠相关饮食失调症的个例报告。对这 13 例报告的评估提示,其中 2 例睡眠障碍很可能与非典型抗精神病药的使用相关。这些患者在停止给药治疗

后好转。13 例报告中的 6 例,发现存在可能的关联性。其他风险因素例如共患疾病,睡眠障碍的既往发病史,其他治疗药物的使用,都可能导致梦游和失眠相关饮食失调症的发生;但是非典型抗精神病药使用与梦游和失眠相关饮食失调症间的因果关联性无法排除。其余 5 份报告因没有足够的信息而无法评估。

本次安全性评估也查阅了 413 份国际上与非典型抗精神病药使用相关的梦游和失眠相关饮食失调症的个例报告,但这些报告只提供了有限的额外信息。此外,加拿大卫生部查找到 23 篇已发表的与非典型抗精神病药使用相关的梦游和失眠相关饮食失调症的个例报告。其中,多数个例报告描述了当患者停止给药治疗,其症状得到缓解。在部分病例中,当患者重新使用该类药物时,这些症状又重新出现。以更高剂量服用本类药物比服用推荐剂量发生梦游和失眠相关饮食失调症的频率更高。总之,对这些个例报告的评估提示非典型抗精神病药使用与梦游和失眠相关饮食失调症存在关联性。

加拿大卫生部建议更新所有非典型抗精神病药的产品安全性信息。将继续监测非典型抗精神病药相关的安全性信息以识别和评估其潜在风险,并在任何新的健康风险被确认时采取及时和适当的风险控制措施。

(摘自加拿大卫生部网站)

## 新药快讯

## 首个重组埃博拉病毒病疫苗获得新药注册批准

10月19日,国家食品药品监督管理总局批准“重组埃博拉病毒病疫苗(腺病毒载体)”的新药注册申请。该疫苗是由我国独立研发、具有完全自主知识产权的创新性重组疫苗产品,由军事医学科学院生物工程研究所和康希诺生物股份公司联合研发。

2014年,西非地区暴发了有史以来最严重的埃博拉疫情,造成至少1.13万人丧生,世界卫生组织将其列为对人类危害最严重的疾病之一。我国此次批准的埃博拉病毒病疫苗采用了国际先进的复制缺陷型病毒载体技术和无血清高密度悬浮培养技术,可同时激发人体细胞免疫和体液免疫,在保证安全性的同时,还具备良好的免疫原性。此外,该疫苗还突破了病毒载体疫苗冻干制剂的技术瓶颈。在此之前,全球仅有美国和俄罗斯两个国家具有可供使用的埃博拉病毒病疫苗。与国外的液体剂型埃博拉疫苗相比,我国的冻干剂型埃博拉病毒病疫苗具备更为优良的稳定性,特别是在非洲等高温地区进行运输和使用时,具备更加突出的优势。

在国家深化药品审评审批制度改革、积极鼓励药品创新的大背景下,食品药品监管总局对中国埃博拉病毒病疫苗的研发和注册申报给予高度关注和大力支持。自2015年1月受理本品临床试验申请后,食品药品监管总局立即启动了特别审批程序,成立专门工作小组,同步进行现场核查、技术审评

和样品检验,同年2月13日即批准了本品的临床试验。世界卫生组织多次邀请我国药品监督管理部门及研发团队赴日内瓦参加埃博拉疫情防控的专题讨论,并将该疫苗列入了世界卫生组织关于埃博拉病毒病疫苗质量、安全性和有效性指南。2017年4月该品种正式申报生产注册,食品药品监管总局随即将该申请纳入优先审评程序,在技术审评过程中组织召开多次沟通交流会和专家会,针对申报注册过程中的问题与申请人进行充分的交流,为产品研发注册的顺利开展提供保证。2017年10月19日,食品药品监管总局正式批准该品种的注册申请,同时发给新药证书和药品批准文号。

两年来,食品药品监管总局认真落实国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》和中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,制定了一系列鼓励药品创新的改革政策,审评审批标准和透明度不断提高,研发注册生态环境有效净化,一批创新药和医疗器械优先获准上市,重组埃博拉病毒病疫苗的顺利获批就是落实有关政策的具体体现,是国家深化药品审评审批制度改革、鼓励药品创新的一次重要实践。它的获批不仅为国家对涉及重大公共卫生事件的防控提供了有力保障,还将对我国重大传染病疫苗的研发起到推动和引领作用,有

利于积极推动国家公共卫生体系建设。它展示了我国生物医药领域科技创新的实力跃升,对国家生物安全具有重要的战略意义,也为我国在全球性公共卫生事件爆发时能够有效控制疫情提供了新的手段,彰显了我国主动承担国际责任的大国形象。

今后,为进一步促进药品产业结构调整

和技术创新,让更多的新药好药早日上市,更好地满足公众医疗需要,让13亿人民享受到健康中国的深厚福祉,食品药品监管总局还将会同有关部门进一步深化改革,推动完善法律法规,制定细化配套文件,加强制度衔接,强化效果监测,确保改革扎实有序推进。

(摘自国家食品药品监督管理总局网站)

## 人福医药阿片类镇痛药物M6G获批临床

10月26日,国家食品药品监督管理总局核准签发了人福医药集团股份有限公司(以下简称“公司”或“人福医药”)控股子公司宜昌人福药业有限责任公司(以下简称“宜昌人福”)吗啡-6-葡萄糖苷酸注射液(以下简称“M6G”)的《药物临床试验批件》。

临床试验批件的主要内容:

药物名称:吗啡-6-葡萄糖苷酸注射液

批件号:2017L04787、2017L04788

剂型:注射剂

规格:1ml:30mg、2ml:60mg

申请事项:国产药品注册

注册分类:化学药品第1类

申请人:宜昌人福药业有限责任公司

审批结论:经审查,本品符合药品注册的有关要求,批准本品进行临床试验。

M6G是吗啡在体内的活性代谢物,属于阿片类镇痛药物,可用于中度到重度疼痛的

治疗。与吗啡制剂相比,M6G注射液镇痛活性更强,维持时间更长,耐受性更好,可有效改善恶心、呕吐、呼吸抑制等不良反应。

M6G在国内外均未上市,根据国家食品药品监督管理总局网站显示,国内江苏恒瑞医药股份有限公司正在进行该药品的I期临床试验;根据cortellis数据库显示,德国PAION AG公司正在进行该药品的III期临床试验。根据Newport Premium数据库显示,M6G的同类产品吗啡制剂2016年3月至2017年3月的全球总销售额约为10亿美元。

宜昌人福的该研发项目于2017年1月获得药品注册申请受理。根据我国药品注册相关的法律法规要求,宜昌人福在收到上述药物临床试验批件后,将着手启动药物的临床研究相关工作。

(摘自新浪医药)

## 国内首个阿立哌唑长效肌肉注射剂获CFDA临床批件

10月23日,国家食品药品监督管理总局(简称“CFDA”)核准签发了四川科伦药业股份有限公司(简称“科伦药业”)公司控股子公司湖南科伦制药有限公司开发的一月

给药一次微晶产品阿立哌唑长效肌肉注射剂获的《药物临床试验批件》。

药品名称:阿立哌唑长效肌肉注射剂

剂型:注射剂

规格: 300mg/5ml (粉针+稀释剂)、  
400mg/5ml (粉针+稀释剂)

注册分类: 化学药品3类

申报阶段: 临床

申请人: 湖南科伦制药有限公司

审评结论: 根据《中华人民共和国药品管理法》及有关规定, 经审查, 本品符合药品注册的有关要求, 批准本品进行临床试验。

科伦药业控股子公司湖南科伦制药有限公司于2016年11月向CFDA提交阿立哌唑长效肌肉注射剂的临床试验申请并获受理。

阿立哌唑是全球首个上市的多巴胺(DA)-5羟色胺(5-HT)系统稳定剂, 用于精神分裂症的治疗, 在显著改善精神分裂症状的同时, 无其他抗精神病药常见的体重增加和非自主性肌肉活动等副作用, 为国内外精神分裂症权威指南推荐的一线用药。阿立哌唑已上市剂型包括口服制剂、短效注射液

和长效肌肉注射剂。

此次获批产品为阿立哌唑长效肌肉注射剂, 一个月给药一次, 原研由日本大冢和丹麦灵北制药公司联合开发, 美国FDA于2013年批准其用于精神分裂症的治疗, 商品名为Abilify Maintena, 规格为300mg/瓶和400mg/瓶, 目前已在美国、欧盟和日本等地区上市。

相对于口服制剂、短效注射液, 阿立哌唑长效肌肉注射剂可有效规避患者漏服、藏药和拒绝服药问题, 可通过臀肌或手臂三角肌注射, 显著改善患者依从性并降低疾病复发率。

目前国内暂无阿立哌唑长效肌肉注射剂上市, 原研已在国内提交进口临床注册申请, 科伦药业为国内首家获得临床批件的公司。按照国家食药监总局《药物临床试验批件》的要求, 科伦药业将组织实施阿立哌唑长效肌肉注射剂的临床试验。

(摘自生物谷)

## 阿尔茨海默病药物ALZ-801获FDA快速通道认定

10月24日, Alzheon公司主要的临床候选药物ALZ-801获得了美国FDA快速通道地位的认定, 该药物拟用于阿尔茨海默病的治疗。

Alzheon公司正依据精准医学的理念, 基于遗传标记物和疾病的分期, 进行ALZ-801用于阿尔茨海默病的疗效评估。ALZ-801最初的关键性临床Ⅲ期试验主要关注该疗法用于基因定义的载脂蛋白E/ε4等位基因纯合子(人载脂蛋白E4/4纯合子)的轻度阿尔茨海默病高风险患者人群的治疗效果。未来计划在阿尔茨海默病其他患者人群中进行临床研究工作。到目前为止, 阿尔茨海默病领域还没有可以靶向病理学基础

的获批药物, 以达到减缓阿尔茨海默病患者认知能力的衰退及功能下降的目的。

ALZ-801是一款新颖的、口服用抗淀粉样蛋白候选药物, 属于tramiprosate最优化后的前药, 临床研究数据已经显示该药物治疗阿尔茨海默病可喜的治疗效果。ALZ-801的作用机制属于阻断与阿尔茨海默病发病及进展相关的有毒淀粉样蛋白寡聚体的形成。ALZ-801的临床数据以及它的活性代谢物质tramiprosate均显示出了对含有APOE4基因阿尔茨海默病患者长期的疗效, 同时也表现出了良好的药物安全性。ALZ-801最开始的关键Ⅲ期试验主要集中在APOE4/4纯合子基因型阿尔茨海默病轻度

患者的治疗,之后还会在其他患者群中开展临床研究工作。

载脂蛋白E,即APOE,可以为阿尔茨海默病患者预后提供一个预测窗口。在患者大脑内,载脂蛋白E可帮助胆固醇向神经元移动,以保证它们的正常功能。APOE基因有3种等位基因,分别是 $\epsilon 2$ , $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 。 $\epsilon 4$ 已被发现与阿尔茨海默病的高风险及早期发病具有关联性。据估计全美国阿尔茨海默

病患者中有超过65%的人群至少有一种APOE4等位基因负载,10~15%的病患或约有560000名患者属于APOE4/4纯合子型。APOE4负载以及APOE4/4纯合子型都会导致疾病早期或痴呆阶段认知功能衰退的加快,另外,APOE4负载相较于APOE4非负载的患者,还会导致包含可溶性淀粉样蛋白低聚物在内的淀粉样病变更快的加剧。

(摘自生物谷)

## 化疗止吐剂VARUBI IV获FDA批准通过

近日,TSRO (TESARO,Inc.)开发的VARUBI IV获得FDA批准,用于联合其他止吐剂治疗癌症化疗出现的呕吐症状。在化疗后的第25到120个小时,延迟恶心和呕吐随时可能发生,而且往往会使人非常虚弱。

VARUBI IV能够特异竞争性结合P/neurokinin 1(NK-1)受体,该受体在化疗后延迟性恶心和呕吐(CINV)的发生起着重要的作用。单一剂量VARUBI IV在血浆中的半衰期为7天,接受单一剂量VARUBI IV治疗后能够显著提高CINV的完全缓释率。VARUBI IV的临床III期试验结果表明,在接受VARUBI IV治疗后,化疗后的第25到120个小时中,病人发生呕吐或使用抢救药物的次数显著减少。此外,接受VARUBI IV治疗的患者表示,他们的恶心程度减轻。

生物等效性试验结果显示IV型与原始版本的VARUBI有效性相当。

VARUBI IV不需要冷藏或混合,是即食型药物,给治疗带来了极大的便利。VARUBI IV可与5-HT3受体拮抗剂和地塞米松联合治疗,在化疗前两小时服用。地塞米松是CYP3A4底物,而VARUBI IV是FDA批准的首个不含聚山梨酯80的受体拮抗剂。

TSRO 总裁兼COO Mary Lynne Hedley博士说:“VARUBI IV的批准是TSRO的一个重要的里程碑。大多数NK-1受体拮抗剂是静脉注射药物,随着VARUBI IV的批准,能够为医生和患者提供更为便利的治疗方案。我们将继续努力开发VARUBI IV,争取在下个月上市。”

(摘自生物谷)

## 四合一HIV新药Symtuza在欧盟批准上市

近日,在意大利城市米兰举行的第16届欧洲艾滋病临床协会大会上,强生(JNJ)公布了四合一HIV药物Symtuza (D/C/F/TAF, 800mg/150mg/200mg/10mg)一线治疗

HIV-1成人感染者的关键性III期临床研究AMBER的积极数据。

该研究是一项为期48周的随机、双盲、主动控制、国际性、多中心、非劣效性研究,

在初治 HIV-1 成人感染者中开展,评估了 Symtuza(n=362)相对于 D/C+F/TDF 方案(n=363)的疗效和安全性,主要终点是治疗第 48 周实现病毒学抑制(病毒载量 < 50 个拷贝/毫升)的患者比例(最大允许差异为 10%)。在临床上,达到病毒学抑制是 HIV 患者治疗的一个关键目标。

此次公布的数据显示,在治疗第 48 周时,与 D/C+F/TDF 对照组相比,Symtuza 治疗组在实现病毒学抑制的患者比例方面达到了非劣效性主要终点(HIV RNA < 50c/mL: 91.4% vs 88.4%, 差异: 2.7%; 95% CI: -1.6% - 7.1%),同时也具有较低的病毒学失败率(VL 大于等于 50c/mL: 4.4% [16/362] vs 4.4% [12/363])。在治疗 48 周期间,未观察到针对 D 或 TAF/TDF 的耐药相关突变。

研究中,与对照相比,Symtuza 表现出更有利的骨骼和肾脏安全参数,骨密度(BMD)从基线至第 48 周的平均变化方面观察到了具有统计学意义的显著差异(脊柱: -0.7% vs -2.4%,  $p=0.004$ ; 髋关节: 0.2% vs -2.7%,  $p<0.0001$ )。此外,在第 48 周,Symtuza 治疗组在肾脏实验室指标的多项测试中也观察到了有利的差异,包括尿蛋白定量检测的多个指标:总尿蛋白/尿肌酐比值(D/C/F/TAF-22.4mg/g; versus contro-10.34mg/g;  $p=0.003$ )、白蛋白/尿肌酐比值(-2.45mg/g versus -0.58mg/g;  $p=0.003$ )、视黄醇结合蛋白/尿肌酐比值(16.84 $\mu$ g/g versus 401.12 $\mu$ g/g;  $p<0.0001$ )、 $\beta_2$  微球蛋白/尿肌酐比值(-

100.58 $\mu$ g/g versus 837.63 $\mu$ g/g;  $p<0.0001$ )。

此外,在整个 48 周期间,与对照组相比,Symtuza 治疗组在因不良事件导致的停药率(AEs: -1.9% vs 4.4%)、3-4 级 AE (5.2% vs 6.1%)和严重 AE 发生率(4.7% vs 5.8%)方面也表现出有利的结果。研究中,最常见的研究药物相关 AE 为腹泻(9% vs 11%)、皮疹(6% vs 4%)、恶心(6% vs 10%)。

Symtuza: 集高疗效、高耐药屏障、高肾脏&骨骼安全性于一体的单一片剂方案。

Symtuza 是一种新的基于 darunavir 的每日一次单一片剂方案(STR),结合了蛋白酶抑制剂 darunavir(地瑞那韦,D)、药代动力学增效剂 cobicistat(可比司他,C)、核苷类逆转录酶抑制剂 emtricitabine(恩曲他滨,F)及替诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamide, TAF)。

监管方面,美国 FDA 于今年 9 月下旬受理了 D/C/F/TAF 治疗 12 周岁及以上青少年和成人 HIV-1 感染者的新药申请(NDA)。在欧洲,D/C/F/TAF 于今年 9 月底获欧盟委员会(EC)批准以品牌名 Symtuza 上市,作为一种完整治疗方案,用于年龄在 12 周岁及以上且体重至少 40 公斤的青少年和成人 HIV-1 感染者的治疗。此次批准使 Symtuza 成为唯一一款将 darunavir 已被证明的疗效持久性及对耐药的高度基因屏障以及 TAF 改善肾功能和骨矿物密度的特性集中于同一片药物内的单一片剂方案(STR)。

(摘自生物谷)

## 欧盟批准首个 HAE 急性发作的皮下注射药物 Firazyr

英国制药公司 Shire 开发的 Firazyr(icatibant, 艾替班特注射液)获得欧盟委员会

(EC)批准,用于 2 岁及以上儿童及青少年患者治疗因 C1 酯酶抑制剂(C1-INH)缺乏导

例儿童和 11 例青少年患者。主要终点是基于研究者评估的复合治疗后症状评分所确定的症状开始缓解时间(TOSR), 定义为治疗后复合症状评分实现 20%或以上改善且任何单一组分评分无恶化的最早时间。

总体而言, Firazyr 治疗的中位 TOSR 为 1.0 小时, 儿童和青少年之间无差异。超过 70% 的患者在 1.1 小时经历症状缓解, 超过 90% 的患者在治疗后 2 小时经历症状缓解。安全性方面, 接受皮下注射 Firazyr 治疗的大多数儿科患者发生注射部位反应, 包括红斑、肿胀、灼热感、皮肤疼痛和瘙痒, 这些症状多为轻度至中度, 并于成人患者中已报道的治疗反应一致。研究中, Firazyr 的耐受性良好, 在 HAE 发作时皮下注射一剂 Firazyr 就能快速缓解病情。

鉴于HAE发作的不可预知性和致衰性,Firazyr将为儿科患者提供一种新的治疗选择,通过皮下注射就能针对HAE急性发作提供迅速的症状缓解。Shire表示,Firazyr将在今年第四季度在欧盟上市用于儿科患者的治疗。

(摘自新浪医药)

理发等形式展示了志愿者们真心、爱心、诚心。药学服务队志愿者们一边熟练地进行着各自的服务,一边和老人话家常,2个多小时的活动,在不知不觉中飞逝。分别时,老人们热情招手相送,并欢迎志愿者再次前来。

(宁波大队北仑中队供稿)

## 名家专栏

## 浅谈药物治疗管理服务

中国药科大学国家执业药师发展研究中心副主任 康震

在党的第十九次全国代表大会上,习近平在报告中指出:“深化医药卫生体制改革,全面建立中国特色基本医疗卫生制度、医疗保障制度和优质高效的医疗卫生服务体系,健全现代医院管理制度。加强基层医疗卫生服务体系和全科医生队伍建设。全面取消以药养医,健全药品供应保障制度。”

长久以来,我国的药师分布于医院、药店和药企之中,由于公众对药师的认知度不高,药师职业长期以发药和卖药形象出现在公众之中,且药师自身体制不完善等诸多原因导致药师的社会地位一直不高。而且目前我国的药师传统服务只针对患者用药答疑,提供咨询和用药交代,提示注意事项等,且药师服务没有统一的操作流程与标准,也不承担相应责任,更无任何费用。这些间接因素也使得药师职业非常尴尬。

随着我国医疗卫生体制的深化改革,以药养医的局面消失,对药师制度的改革也将成为整个医改大环境下非常重要的一环,药师的重要性也将逐步凸显出来。届时药师队伍的工作重点也将从满足药品供应转变到提供药学服务的模式上。因此,建立一套标准化的药学服务体系是我国药师改革的内在需求。借鉴美国经验,在我国引入药物治疗管理服务模式,既可以肯定药师的劳动成果,又可以提高药师的服务积极性,培养

和锻炼我国药师人才队伍的同时又能规范患者用药行为,促进患者合理用药,减少患者的不良反应,最终降低人民群众的用药负担。

### 一、何为药物治疗管理服务

早在2006年,美国联邦政府在老人医疗保险中为老年人推行了一项新的药品福利计划,作为该项药品福利计划的一项配套措施,要求医疗保险提供一项服务,以帮助患者管理那些可报销的福利药品,这项新的服务被称为药物治疗管理。

药物治疗管理服务是需要具备监护标准的一项专业活动,以确保药师逐个评估每位患者使用的药物(处方药、非处方药、替代药物、传统植物药、维生素或营养补充剂),来确认每种药物是否适用于病情,是否有效并达到治疗目标,是否存在合并症及患者正在服用其他药物的情况下是否安全,患者是否有能力或愿意按医嘱服药。这项药物治疗评估需要做到系统、全面并符合逻辑。

除了全面评估患者药物相关需求外,药物治疗管理服务还包括患者的个性化监护计划,即充分利用患者的用药体验和偏好,与患者确定期望的治疗目标,以及进行适当的随访,以评估监护计划给患者带来的实际结局。所有这些均需要患者的理解、认同、积极参与,这样监护计划才能执行,才能使

每位患者获得较好的用药体验和临床结局。药物治疗管理服务必须以一种可以给患者监护带来独特价值且容易与医疗团队的监护工作融为一体的方式提供给患者并做好记录。这些药学干预服务必须以药学监护的执业理念和道德准则为基础,并根据患者监护流程的执业标准才能向患者提供。

简单来说药物治疗管理服务就是指药师在其执业实践中承担患者用药管理职责的专业活动。因此,药物治疗管理服务对于患者来说是提供一系列的医疗服务,对于支付者是一项物有所值的服务,而对于行政管理者而言,抓好药物治疗管理是疾病治疗获得成功的必要途径。药物治疗管理服务是可标准化、可量化、可评估和可复制的一项专业实践的医疗服务,因此才会产生对这些服务的问责和报酬。从本质上讲,药物治疗管理服务就是消费者认为专业人员监护患者而产生费用和问责的工作内容。

然而,这些服务包含一些决策,这些决策既可能挽救生命也可能威胁生命,若没有定义清晰的专业授权和决策行为的伦理框架,则无法进行。这种专业授权需要运用循证医学知识,由承担决策责任的合格执业者实施。因此,只有提供这些服务的执业者以专业实践进行执业时,才能保证提供药物治疗管理服务。建立在伦理基础上,提供高品质药物治疗管理服务的这种专业实践行为就是药学监护实践。简单地说,药学监护是执业者在医疗体系内为患者提供药物治疗管理服务的专业实践行为。

在执业中有两种药物治疗管理服务方式,第一种是以处方为重心的方式,是指那些为患者调剂药品时的执业活动。这些执业活动包括仿制药替换、处方集调整、药物

信息服务、围绕药品涉及的疾病教育、药品应用的临床规范和个别药物的监测。这些干预活动都发生在处方调剂的地方取调剂的时候,或者按照处方数据分析的结果进行干预。第二种是以患者为中心的方式。这种药物治疗管理服务的方式与处方调剂完全分开。这种方式的执业者需要经过特别的训练,通常他们是工作在诊所、患者家里、零售药房里与处方调剂区分开的独立区域、心理健康机构等地方的药师,或作为医疗小组或老人和残疾人起居护理机构的咨询药师。当然这种方式也包括患者本人。执业者的服务通常需要预约,面对面或通过电话与患者沟通,系统性地提供统一的服务,按照特定的监护标准服务于每位患者。这种方式是基于药学监护实践行为的一种垂直型的专业深度服务。

## 二、为何要开展药物治疗管理服务

首先,药品按照常规使用,其药物治疗本身已经发生了很大的变化。这些变化包括药物本身的专一性和复杂性增加,以及这些药物的监测方式发生了变化;拥有处方权的执业者类型和数量增加,书面处方数量也在增加;新药成本增加;针对药物选择、给药和监测用药状况的系统的结构化决策流程持续缺失。所有这些因素共同促成了建立一种更多地以循证为基础和以患者为中心的方法来管理患者的用药问题。其次,与用药相关的药物治疗问题所引发的发病和死亡。尽管医疗改革的工作正在步入正轨,但与药物相关的发病率和死亡率一直在增长。因药物不良反应和其他药物相关的问题使医疗卫生的成本一直增加。

总体来说,如今药物越来越复杂,药物使用越来越多,开药成本越来越高,这三个

重要因素告诉我们药物治疗管理服务的必要性。另一重要的因素是一直缺乏一种全面而系统的合理决策流程,这一流程用于药品的选择、给药方案的设计和治疗药物的监测,其应既可用于医药院校教学,又可在临床实践中应用。药物治疗管理服务已经被证明可以降低医疗成本,改善临床治疗结局并对临床使用药物的适宜性、有效性、安全性以及依从性有非常重要的影响。为患者带来临床价值,为医疗体系带来经济价值。

### 三、提供药物治疗管理服务的执业环境

1. 综合医疗门诊开展 MTM 服务——在美国,药师在综合医疗门诊为患者提供监护服务并不新鲜。实际上这是最接近为患者提供药物治疗管理的临床服务。临床药师一直受聘于家庭医疗诊所并得到医疗服务提供者的充分协作,不仅帮助患者更好地管理其药物治疗,还教授医师如何更好地选择药物、计算给药剂量以及监测药物使用的情况。

2. 家庭化医疗和责任制医疗组织开展 MTM 服务——20 世纪 60 年代,美国就出现了家庭化医疗(Medical Home)的概念。然而,用“家庭化医疗”来形容在大范围内的基层医疗环境中对患者医疗需求整合的全面管理,这种认识是美国最近才出现的。而另一形式的责任制医疗组织(Accountable Care Organization, ACO)更是一项全新的医疗服务概念。这两种模式都是以整合患者需求的形式向每位患者提供急慢性和可预防的一揽子家庭化医疗服务,其中都包含了药物治疗管理服务。

3. 社区药房开展 MTM 服务——美国

的一些连锁药店已经为提供“以患者为中心”的药物治疗管理服务的药师建立了独立管理的“方向”。一旦开展此项业务,药师将被指派到一家特定药房,每周至少一天。患者需要的话,可以预约当天的药师,该项服务与处方调剂流程完全分开。一周内一位药师可以在多达四家不同药房提供服务。除非患者的预约量超过了这个时间表的安排,这时药师可在这个药房再延长工作一天,否则原计划不变。(即多点执业)

4. 住院病房开展 MTM 服务——尽管几十年来美国的药师一直在住院病房(Inpatient setting)对接受医疗服务的患者提供临床药学服务,但是几乎没有按直接监护患者的模式来提供全面的药物治疗管理服务。大多数临床药学服务是一种具体临床支持工作(如地高辛、氨基糖苷类和抗凝血药的个体化给药或肠外营养)或服务于整个医疗团队所执行的活动(查房、药物信息服务等),但很少见到指定药师来监护个体患者以及全面管理患者住院期间所有的治疗药物。如果药师能被委派到各个住院医疗团队,并承担患者住院期间的用药监护工作的责任,那此项服务就容易开展了。

5. 长期护理机构、起居护理机构、心理健康机构和康复机构开展服务——尽管从 1983 年以来美国通过法律要求药师在长期护理机构为患者提供 30 天的患者用药评估,但没有明确的证据说明这些机构是否大范围地提供药物治疗管理服务。而且,联邦政府正在建议出台规范,要求获得 Medical ID 项计划药物报销的患者可以在他们居住的家庭护理机构接受药物治疗管理服务。

上述情况表明,未来的个体药师提供药

(下转第 49 页)

## 产业观察

## 中药配方颗粒发展存在问题及对策建议

浙江省执业药师协会 歆 言

弘扬和发展中医药是我国医药事业发展的基本国策,为促进中医药事业发展,全国人大常委会于2016年12月25日颁布了《中华人民共和国中医药法》,自2017年7月1日起实施。《中医药法》规定,“发展中医药事业应当遵循中医药发展规律,坚持继承和创新相结合,保持和发挥中医药特色和优势,运用现代科学技术,促进中医药理论和实践的发展。”此后,中共中央办公厅、国务院办公厅在今年10月8日,印发了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,表示应当支持中药传承和创新,鼓励发挥中药传统剂型优势研制中药新药,并加强中药质量控制。在中医药的继承和创新方面,中药配方颗粒可认为是当前正在进行的新探索。自2001年7月国家药品监督管理局颁布《中药配方颗粒管理暂行规定》(国药监注[2001]325号)以来,经过十六年的探索,中药配方颗粒产业取得了较大的发展,目前全国各地都在积极探索本地区的中药配方颗粒发展之路。回顾中药配方颗粒发展历程,既可以看到产业的飞速发展,也暴露出监管上的短板与不足。

### 一、中药配方颗粒概述

#### (一) 定义

目前,在药品法规层面尚无对中药配方颗粒进行规范的解释说明。国家食品药品

监督管理局2015年发布的《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》(2015年第283号)总则第三条规定:“中药配方颗粒是由单味中药饮片经水提、浓缩、干燥、制粒而成,在中医临床配方后,供患者冲服使用。中药配方颗粒是对传统中药饮片的补充。”由此可见,在监管部门看来,中药配方颗粒是作为中药饮片补充而存在的。

#### (二) 优点

中药配方颗粒作为一种新型的中药饮片,具有如下优点:第一,便于储存、携带。中药配方颗粒一般采用复合铝朔包装,可以隔绝各种潮湿的环境,安全、卫生,可以避免在贮藏、运输、保管过程中带来的虫蛀、霉变等情况。单位药物重量轻、体积小、节省空间,方便携带。第二,方便患者服用,节约调配时间。患者可以直接加水溶解中药配方颗粒后服用,避免了传统汤剂煎煮耗时耗力等问题。

### 二、产业发展现状

#### (一) 试点生产企业概况

目前,我国中药配方颗粒尚处于试点生产阶段,经过国家药监局批准的中药配方颗粒试点生产企业只有六家,分别是江阴天江药业股份有限公司、华润集团下属的华润三九医药股份有限公司、红日药业下属的北京康仁堂药业有限公司,香港培力集团下属的培力(南宁)药业有限公司、广东一方制药有

限公司(现江阴天江药业全资子公司)、四川新绿色药业科技发展股份有限公司。

## (二) 产业发展情况

经过十几年的发展,现在已有中药配方颗粒品种 700 多种,占比中药饮片品种 50%。据不完全统计,2010~2016 年复合增速达 40%,远高于同期中药饮片 27.6% 的增速。2016 年销售额约 107 亿元。在试点企业中,如华润三九药业的中药配方颗粒,自 2010 年以来,年销售额增长在 30% 以上,2016 销售近 20 亿元。江阴天江及广东一方也不断地探索中药配方颗粒的发展。目前两家企业已在 1740 家医院安装了 3072 台智能配药机,平均每家医院 1.8 台。配药机在已开发的三级医院的覆盖率为 93.6%,平均每家医院达 2.3 台,在二级医院的覆盖率为 69.4%,平均每家医院 1.6 台。

总体来说,我国中药配方颗粒产业呈现出很好的发展趋势,虽然目前的中药配方颗粒行业规模尚不能与中药饮片相提并论,但增长速度远高于整个行业。随着人们对快速生活节奏的需求和各级医保政策的支持,中药配方颗粒行业将迎来一个长时期的快速增长阶段。

## 三、监管现状

### (一) 国家层面

2001 年 7 月,国家药监局出台《中药配方颗粒管理暂行规定》(国药监注[2001]325 号),规定中药配方颗粒从 2001 年 12 月 1 日起纳入中药饮片管理范畴,实行批准文号管理。在启动实施批准文号管理前仍属于科学研究阶段,只能在试点企业研究、生产,在试点临床医院使用。具体管理方法是,在品种使用范围方面,规定申报企业应将过去进入科研用药范围内的临床科研单位名单上

报,不得再另行增加临床医院;在使用上要求中药配方颗粒供配方遵医嘱使用。试点生产企业经确认后,应将使用中药配方颗粒临床医院名单报医院所在地省药品监督管理局备案。同时,《中药配方颗粒管理暂行规定》还规定了中药配方颗粒质量标准研究的技术要求,包括药品名称、来源、炮制、制法、性状、鉴别、检查、浸出物、含量测定、功能与主治、用法与用量、注意、规格、贮藏等项目。

2015 年 12 月 24 日,在国家食品药品监督管理总局发布的《中药配方颗粒管理办法(征求意见稿)》(2015 年第 283 号)(以下简称《征求意见稿》)中,规定了中药配方颗粒只能供临床“冲服使用”(口服用药),属于处方药,在临床中只是传统中药饮片的补充,并不能完全替代传统中药饮片。并且该《征求意见稿》取消了试点医院使用的限制,但对中药配方颗粒生产企业及医院如何生产和使用中药配方颗粒进行了规范。

### (二) 各地区进行探索

在国家药监局出台《中药配方颗粒管理暂行规定》后,随着产业规模的不断增长,各地都看到了产业发展的巨大前景,并开始进行积极的探索。广东省先后在 2013 年 1 月 1 日和 2015 年 11 月 3 日分别发布了《广东省中药配方颗粒标准》(第一卷)、《广东省中药配方颗粒标准》(第二卷),这两册共收录 203 个中药配方颗粒质量标准。天津市市场监督委于 2012 年至 2015 年先后颁布实施了六册《天津市中药配方颗粒质量标准》(暂行),并及时对 6 册 303 个品种的质量标准进行了修订,修订后的《天津市中药配方颗粒质量标准》自 2017 年 7 月 1 日起施行。甘肃省在 2017 年 8 月 29 日,发布了《甘肃省中药配方颗粒质量标准(试行)》,其中包括 193 个品

种的质量标准。安徽省在转发了国家食品药品监督管理局的相关文件后,于2012年7月9日发布相关文件,规定中药配方颗粒的临床试点使用的医疗机构,为县级以上中医医院和县级以上含中医科的综合性医院,扩大了中药配方颗粒试点医院的范围。

部分原先没有参与试点的省份为了扶持本省企业发展中药配方颗粒,也纷纷出台了一些政策措施。如浙江省2017年3月27日发布浙江省中药配方颗粒临床试用备案的规定,要求外省中药配方颗粒企业只允许在三级及二级甲等中医院的医疗机构中使用。河北省明确将本省企业的中药配方颗粒纳入医保报销范围之内,而原先的6家配方颗粒试点企业的产品则未纳入。

#### 四、我国中药配方颗粒存在的问题

##### (一) 临床应用

中药配方颗粒在临床中存在的主要问题是中药配方颗粒和传统汤剂的等效性方面。中医用药讲究药性配伍,这种配伍对于某些复方来讲并不是简单的“药性勾兑”,更不是现代药学对单味中药解读后的简单“药理药效的勾兑”,而是群药共煎过程中所发生的各种氧化、还原反应等的结果。传统饮片在疾病的疗效上已经经过时间的证明,而中药配方颗粒是否能具有传统饮片一样的疗效还有待时间的检验。中药配方颗粒混合与饮片合煎两者所含化学成分并非完全一致。在很多文献中也表明这二者的不一致。如:郭明星在其《中药配方颗粒和中药汤剂等效性研究进展中》中认为,企业间同品种的质量标准不统一,临床等效剂量不一致。目前也并没有报道过是否有一整套科学的临床标准来检验中药配方颗粒与传统汤剂的等效性。

##### (二) 监管方面

##### 1. 缺少统一的国家标准

中药配方颗粒作为中药饮片的补充,其质量关系着公众的生命健康安全,同其他药品一样,其生产、销售、流通、使用的各个阶段,必须受到国家的严格监管。中药配方颗粒虽是中药饮片的补充,但毕竟是经过中药饮片加工而来,其生产过程具有药品生产的特性。由于中药配方颗粒的标准还在探索之中,其国家药品标准并未成形,中药配方颗粒在国家统一标准方面还属于空白。没有统一的国家标准,各地的标准也不能保证完全相同,在保证患者的用药安全方面存在缺陷。

##### 2. 法规体系有待完善

中药配方颗粒由中药饮片加工而成,使用上参照饮片管理,但其存在生产上的药品类似性,因而不能完全参照中药饮片管理的法规体系。加强中药配方颗粒的管理,应当从产地、收购加工、生产、流通和使用等方面进行系统的管理,构建涵盖各个环节的法规体系。2001年出台的《中药配方颗粒管理暂行规定》法规层级较低,当前急需出台更高层级法律规范性文件来系统管理中药配方颗粒的发展。

#### 五、建议

##### (一) 加强等效性研究

中药配方颗粒是要发挥药品作用的,如果不能证明各配方颗粒合并使用可以等同于饮片合煎的,则失去了作为治病救人产品存在的意义,违背了《中医药法》“应当遵循中医药发展规律,坚持继承和创新相结合,保持和发挥中医药特色和优势,运用现代科学技术,促进中医药理论和实践的发展”总要求。在化学药品方面,我们正在进行药品一致性评价,这本质上是在补确证临床疗效

的课。应出台各种措施鼓励中药配方颗粒生产的企业与相关研究机构开展临床研究,证明中药配方颗粒的临床效果,筛选出临床有效的基础方或者单位中药配方颗粒,为中药配方颗粒代替饮片煎煮或者中成药的合理性提供实验数据支撑。

## (二) 加强标准的制定

### 1. 建立统一的质量标准

监管部门应组织中药配方颗粒统一药品标准的制定,确定科学合理的统一标准。在建立中药配方颗粒标准时,要确定全过程质量控制的关键措施、关键节点、以及控制指标,充分考虑其与中药饮片标准煎煮汤剂一致性,建议对每味中药饮片及配方颗粒进行多成分甚至全成分指纹图谱分析。

### 2. 加强立法

国家层面应该建立完善的法规体系,涵盖种植、炮制、生产、使用各个环节。从公平性的角度看,监管部门也应尽快考虑统一的法规体系建设问题,明确中药配方颗粒的生产企业准入要求,改变当前仅有六家企业进行试点生产的局面,尽快避免各地各自为政的局面。

中药配方颗粒作为中药产业的积极探索,是解决了传统饮片、汤剂使用不便的问题,更加符合人们的生活需要,但作为治病救人的产品,在安全、有效性等方面的底线是决不能破的,应当按照习总书记“四个最严”的要求,不断加强监督管理。安全有效问题解决了,中药配方颗粒产业的发展才有了基石,才能得到长远的发展,才能既保证公众用药安全,又能使中医药得到传承和创新。

## 医药流通行业升级各方观点

为加快供应链创新与应用,促进产业组织方式、商业模式和政府治理方式创新,推进供给侧结构性改革,10月中旬,国务院办公厅下发《关于积极推进供应链创新与应用的指导意见》(国办发〔2017〕84号)(下称《指导意见》)。

本文是对《指导意见》下发后,关于供应链创新和医药流通行业升级各方观点的汇总。供应链创新的观点源于对《指导意见》的专家解读,医药流通行业升级的观点源于《医药经济报》中相关内容整合,现将各方观点整理如下。

### 一、供应链创新

(一) 供应链的创新和发展,是供给侧结构性改革的一个重要抓手

中国物流与采购联合会副会长蔡进指

出,供给侧改革推进的过程中,一个非常重要的任务是降成本,特别是降物流成本。近五年来,中国物流业在降成本方面卓有成效,但横向比较,相对于欧美发达国家还是比较高的。我国未来降物流成本的空间还非常大,通过降成本来推动整个中国经济转型升级的空间也非常巨大。从供应链的角度来看,有三条途径能够降低整个经济运行的成本,特别是物流成本。第一个是经济结构调整,我们做过测算,服务业占GDP的比率每增加一个百分点,物流成本就相应下降约0.56个百分点。结构调整对于降成本作用非常大。第二个途径是政府有所作为,通过减税、减费、营造比较好的物流运行环境来降低物流成本,或者是制度性成本。第三个途径是,物流组织模式的创新,特别是供

供应链的创新。通过供应链的整合、优化、协同能力,能够使得整个经济运行更加高效、便利、有序、协同,从而显著地下降成本,提升效率。供应链的创新和实践既是降低成本的结果,更是降低成本的根本途径。

(二) 高效的供应链,提升统筹全球市场资源能力

商务部国际贸易经济合作研究院副院长张威表示,供应链的高效与否直接决定了老百姓的生活水平,一个高效的供应链带来的是成本的降低,生活的便利,各个方面的安全等等。在经济全球化的背景下,一个国家供应链的水平决定了它在全球范围内资源配置的能力、协同能力和服务支撑能力是否到位,这是一个国家竞争力的重要标志。中国从来没有像今天这样深入地融入到全球经济生活中,中国对于世界的影响力也在逐渐加深,在推动“一带一路”建设的过程中,我国必然要通过全球供应链的建设来提升在全球范围内统筹两个市场、两个资源的能力。在这个时候出台《指导意见》,时机非常重要,意义也非常重要。

## 二、医药流通行业升级

(一) 医药供应链管理呈扁平化趋势

国药控股天津有限公司健康事业部负责人孙健伟表示,国家在新医改“十三五”规划中明确了基于“三医联动”协同推进的公立医院改革指导思想,医药流通行业作为药品供应链承上启下的重要环节,已置身于着力破除“以药补医”经营机制的公立医院改革目标进程之中。

围绕医院在新医改要求下必须面对的药品经营模式变革,医院的经营管理体系和核心竞争力衡量标准体系也将随之发生根本改变,医药流通企业作为医院传统的药品

流通配送商,通过推动配送服务创新转型,提升药品供应链服务水平,不仅非常必要,而且大有可为。

当前,中国的大型医药流通企业致力于基于现代物联网技术应用的医院药品院内物流延伸服务,并成方兴未艾之势,实现了企业和医院药品供给信息的共享,推动了医院药品信息化管理的进程,迈出了整合药品供应链资源的决定性一步。

如果区域内的龙头医药流通企业在不断地向更多区域主流医院输出院内药品供应链智能化物流延伸服务解决方案的基础上,能够构建由区域内多家医院药品采销存信息系统互联互通的医药供应链智能化区域信息集成服务平台,无疑将在更高程度上推动医药供应链管理的扁平化,提升配送效率,提高药品流通企业响应医院药品订单的供应链协同能力。

而医药流通企业通过市场化导向,通过集成区域医院药品需求规模优势降低药品采购成本,在此基础上,流通企业基于区域信息服务平台的数据资源,进行供应渠道资源以及覆盖更为广阔的基层医疗终端渠道药品需求分析,就可推进企业医药电子商务物流的发展,实现构建供应链协同平台向供应链服务企业转型的目标。

此外,在医保管理方面,依托医药供应链智能化区域信息集成服务平台,医保管理部门能够准确、实时获得医院药品处方的信息数据,促进医保管理机构对过度用药、不合理用药以及过度医疗行为的跟踪和及时干预,不仅保证了患者用药更加安全,减轻患者医疗费用支出,促使医院降低药品销售总额,也为推动医保支付方式改革、医保总额预付控制提供了可靠的监管工具。

总体上,药品流通供应链服务创新与应用,将促进流通行业本身实现转型,推动行业经营模式变革,并推动医药分开、聚焦诊疗核心能力回归的公立医院改革实践。

## (二) 有效组织各经济环节

浙江省浙商研究院高级研究员郭泰鸿指出,商品从研发到生产流通到消费,各个环节已经有了很多的创新和极大的提升,今后还必将继续发展。而根据科学发展的一般规律,门类科学发展到一定程度必然出现边缘科学,即处于原有学科之间的新型学科,经济领域也一样。

供应链,就是把各个经济环节有效地组织起来,串珠成链,从而适用创新成果,节约成本,提高效率,完成新的飞跃。所以,供应链的组织者和参与者的主要工作内容应是各个经济环节的连接融合,资源和要素的综合利用,产业集成和协调水平的优化提高,经济效益、社会效益和环境效益的统筹兼顾等方面。

具体到药品供应链的建设,除了研发、生产、流通之外,当前的重点可以考虑基地建设,网店布局,政策争取,服务拓展,质量的有效保证,实时控制和可追溯,药联体的建设和药联体与医联体的合作,冷链物流与定时物流,联采分销,智能应用,各种平台建设和大健康“治未病”的理念应用等。

## (三) “技术+金融+供应链”融合创新

北京市和君创业咨询集团公司合伙人史万奎认为,《指导意见》是政府部门最新安装的有关中国产业升级和经济发展的又一重装助推器,着力引导产业界对供应链有更深入的认识。

纵向上,从传统的供应链体系着眼,打开从新技术尤其是信息化智能化新技术在供应链各环节的应用,启发对需求端的价值塑造,

提升供应链各维度市场化应用价值。横向上,用文字布景全球视野,既要注重供应链市场的延展,又要积极与国际供应链的融合。

在创新路径上,可以发展技术与供应链融合,也可以实施金融与供应链融合以及供应链新技术应用与金融融合,三者相互融合或关于融合的创新设计等。任何一个维度,都有机会提升供应链各节点或以不同节点为专业定位的医药产业位势。

那么,医药产业如何实践《指导意见》,使之转化为生产力、竞争力和发展力?根本在思维。基于思维能力的“技术、金融、供应链”三者融合创新,将颠覆企业的战略位势。

## (四) 让违法经营行为无处藏身

全国医药技术市场协会副秘书长张凌辉指出,《指导意见》重点提及针对“中药材等食用农产品,婴幼儿配方食品等,将供应链上下游企业全部纳入追溯体系,构建来源可查、去向可追、责任可究的全链条可追溯体系”;强调“加强供应链信用和监管服务体系建设”“完善全国信用信息共享平台”,药监部门还是基于供应链的重要产品质量安全追溯机制以及供应链信用与监管服务体系建设主体负责单位之一。

这份以国务院办公厅名义下发的文件内容涉及医药领域,要求建立追溯体系并落实信用责任与监管机制,其中特别提到中药材领域。此前,部分从业者抱着侥幸的心态从事不正当的医药经营,归根结底是完善的基于全社会、多部门的监管与信用体系尚未建立。要求多部门联动实现物流全环节的信用数据共享,进而实现供应链体系全过程的监管,可有效发现违规、违法经营者并将之驱出市场。这是大快人心、有利于从根本上净化行业之举。

## 药学服务

◎马丁代尔药物大典◎

## 阿司匹林

## 一、简介

(一) 名称“阿司匹林”的应用是受限的。在一些国家它是一个商标

阿司匹林是一种水杨酸盐类NSAID,具有许多非阿司匹林NSAIDs的共同特性。阿司匹林和其他水杨酸盐具有镇痛、抗炎、解热的特性,它们以环氧酶抑制剂起作用,导致对来自花生四烯酸的血栓素和前列腺素生物合成的直接抑制。阿司匹林也可抑制血小板聚集,非乙酰化的水杨酸盐则不能。

## (二) 制剂

阿司匹林的复方制剂可以下述名称表示。

Co-codaprin(BAN)——阿司匹林和可待因(50:1)(质量分数)。

Co-codaprin(PEN)——阿司匹林和磷酸可待因。

## 二、用途和用法

## (一) 用途

阿司匹林用于缓解轻度至中度疼痛,如头痛、痛经、肌痛和牙痛。也用于急性和慢性风湿性疾病疼痛和炎症的治疗,如类风湿关节炎、青少年特发性关节炎、骨关节炎和强直性脊柱炎。在轻微发热状况的治疗中,如感冒或流感,阿司匹林可降低温度并缓解头痛、关节痛和肌肉痛。

阿司匹林其抗血小板活性也用于心血管疾病的早期治疗,如心绞痛和心肌梗死,以及预防离危患者的心血管事件。其他这样的作用包括脑血管疾病的治疗和预防,如卒中。

## (二) 用法

阿司匹林通常口服给药,饭后给药可减少胃刺激。可用各种剂型,包括普通非包衣片、缓释片、分散片、肠溶衣片和控释片。在某些情况下,阿司匹林可以栓剂直肠给药。通常作为镇痛和解热药的阿司匹林口服剂量为300~900mg,根据临床需要每4~6h重复给药,直到每日4g的最大剂量。用作栓剂的剂量是每4h 600~900mg,最大剂量为每日3.6g。

理想的抗炎活性需要150~300 $\mu$ g/ml的血浆水杨酸盐浓度。需要个别地调整剂量以达到理想浓度,通常每日为4~8g,分次给药用于急性风湿性疾病,如类风湿关节炎或骨关节炎。慢性症状中分次给药达到每日5.4g就足够了。

阿司匹林在儿童中治疗的适应证由于Reye综合征而非常受限。包括川崎病、青少年特发性关节炎和Still病。

阿司匹林钠也用于疼痛和发热的治疗。

## 三、药动学

阿司匹林及其他水杨酸盐口服给药后从胃肠道迅速吸收,直肠给药吸收的可靠性

则较差。阿司匹林及其他水杨酸盐也可透皮吸收。

口服给药后,在胃和肠出现非离子型阿司匹林的吸收,部分阿司匹林在肠壁中水解为水杨酸盐。一旦被吸收,阿司匹林即迅速转化为水杨酸盐,但是单剂量口服给药后最初的20min内,阿司匹林是血浆中占主导地位的药物形式。80%~90%的阿司匹林与血浆蛋白结合,并且阿司匹林分布广泛,据报道,阿司匹林在成人中的分布容积是170ml/kg。随着血浆药物浓度的升高,蛋白结合位点达到饱和,分布容积增大。阿司匹林和水杨酸盐都具有药理学活性,但只有阿司匹林有抗血小板作用。水杨酸盐大量结合于血浆蛋白,而且迅速分布于身体的各个部位。水杨酸盐可出现于乳汁中并可以通过胎盘。

水杨酸盐主要通过肝代谢消除,代谢产物包括水杨尿酸、水杨基酚葡萄糖苷酸、龙胆酸和龙胆尿酸。主要代谢产物水杨尿酸和水杨基酚葡萄糖苷酸的形成是易于饱和的,遵循Michaelis-Menten动力学,其代谢途径是一级过程。稳态血浆水杨酸盐浓度的增加与剂量不成比例。单次给予325mg阿司匹林后,消除是一级过程。血浆水杨酸盐半衰期为2~3h,高剂量阿司匹林的半衰期增加到15~30h。水杨酸盐也以原形在尿中排泄,通过这种途径排泄的总量随剂量增大而增加,也依赖于尿的pH值,2%的剂量在酸性尿中排泄,约30%的剂量可在碱性尿中排泄。水杨酸盐通过血液透析消除。

#### 四、药物相互作用

阿司匹林与其他非阿司匹林NSAIDs有许多共同的特性。乙醇增加阿司匹林对胃肠道的一些影响。阿司匹林与金化合物合用可以加剧阿司匹林引起的肝损伤。

阿司匹林与双嘧达莫合用可能导致血浆水杨酸盐浓度增加。对于偏头痛的患者,有些药物如甲氧氯普胺会使阿司匹林吸收更早,且血浆水杨酸盐峰浓度更高。美托洛尔可以提高血浆水杨酸盐峰值浓度。在高剂量水杨酸盐治疗方案和使用碳酸酐酶抑制药的患者中出现了水杨酸中毒。

皮质激素可降低血浆水杨酸盐浓度。在长期接受高剂量水杨酸盐治疗的患者中,这种相互作用可能是重要的。反之,停用皮质激素则有可能出现水杨酸毒性。当与皮质激素合用时,与阿司匹林相关的胃肠出血和溃疡的危险性也会增加。抗酸药可能会增加阿司匹林在碱性尿中的排泄。

阿司匹林可增加香豆素抗凝血药、磺胺类降糖药、扎鲁司特、甲氨蝶呤、苯妥英和丙戊酸盐的活性。阿司匹林减少促尿酸排除药的作用,如丙磺舒和磺吡酮。米非司酮的厂商提出一个理论上的危险,即阿司匹林或NSAIDs抑制前列腺素合成可能改变米非司酮的有效性。

由于不良反应的危险增加,应当避免阿司匹林与其他NSAIDs合用,布洛芬可消除阿司匹林的心脏保护作用。阿司匹林可增加一些其他NSAIDs的血浆浓度。如芬布芬、吲哚美辛和吡罗昔康。

#### 五、不良反应和处置

阿司匹林与非阿司匹林的非甾体抗炎药(NSAIDs)有很多相同的性质。

对胃肠道影响:治疗剂量的阿司匹林最常见的不良反应是胃肠道紊乱,如恶心、消化不良和呕吐。阿司匹林与食物同服可以使胃肠道症状降到最低。可出现伴有腐蚀性的对胃粘膜的刺激、溃疡、呕血和黑粪。组胺H<sub>2</sub>拮抗药、质子泵抑制药和前列腺素类

似物如米索前列醇可用于治疗NSAIDs(包括阿司匹林)引起的溃疡。约有70%的患者可能发生无症状轻微出血,通常没有临床意义,但在长期治疗的少数患者中可能引起缺铁症。与食物同服阿司匹林并不会影响这种隐蔽性失血,但是应用肠溶或其他控释片剂、H<sub>2</sub>组胺拮抗药或高剂量抗酸药可以减少这种失血。很少发生严重的上消化道出血。

**超敏反应:**有些患者,特别是哮喘、慢性荨麻疹或慢性鼻炎的患者具有对阿司匹林的明显超敏反应,可引起反应包括荨麻疹和其他皮疹、血管性水肿、鼻炎、严重的甚至可致命的阵发性支气管痉挛和呼吸困难。对阿司匹林敏感的患者往往对其他NSAIDs有交叉敏感性。

**对血液的影响:**阿司匹林延长出血时间。降低血小板的黏附性,且大剂量时可能会引发低凝血酶原血症(hypoprothrombinaemia)。它可能引起其他血液疾病包括血小板减少症。

**对肝的影响:**阿司匹林和其他水杨酸盐可能会引发肝毒性,特别是在青少年特发性关节炎和其他结缔组织疾病的患者中。在儿童中,使用阿司匹林已经与一些Reye综合征的病例有关。导致在儿童中阿司匹林治疗适应证的严格限制。

阿司匹林直肠给药可引起局部刺激,已有肛门直肠狭窄的报道。

**水杨酸中毒及处置:**

轻度慢性水杨酸盐中毒或水杨酸中毒通常只在反复使用大剂量后出现。局部过量的水杨酸盐使用后可出现水杨酸中毒。症状包括眩晕、耳鸣、耳聋、出汗、恶心和呕吐、头痛和意识错乱。可通过减少剂量来控制。在最适抗炎活性需要的150~

300μg/ml的血浆浓度时会出现耳鸣。在浓度高于300μg/ml时出现更严重的不良反应。过量用药后更多严重中毒或急性中毒症状包括过度换气、发热、烦躁、酮症、呼吸性碱中毒和代谢性酸中毒。CNS抑制可导致昏迷,心血管虚脱和呼吸衰竭也可出现。儿童通常出现困倦和代谢性酸中毒,低血糖可能是严重的。

对于急性口服水杨酸盐过量。英国National Poisons Information Service (NPIS)推荐,如果怀疑患者摄入大于125mg/kg水杨酸盐或任意量水杨酸甲酯。可在1h以内反复口服给予活性炭。活性炭不仅阻止任何残存于胃中的水杨酸盐的吸收,也有助于已吸收的任何水杨酸盐的清除。对于摄入水杨酸盐的量大于500mg/kg的患者应考虑1h以内洗胃。

在摄入大于125mg/kg水杨酸盐或任意量水杨酸甲酯或水杨酸胺的患者中应当测定血浆水杨酸盐浓度。虽然单从血浆浓度上不能估计中毒的严重程度。阿司匹林的吸收可通过减少胃排空、在胃中形成凝结物或通过摄入肠溶制剂来延迟。结果,血浆浓度至少应在摄入后2h(具有症状的患者)或4h(无症状的患者)检测,并在2h后重复检测。血浆水杨酸盐浓度继续上升的患者或者摄入包有肠溶衣制剂的患者可二次给予活性炭。如果需要。每3h应当重复检测,直到血浆水杨酸盐浓度下降。

液体和电解质治疗对于纠正酸中毒、高热、低血钾和脱水是必需的。如果血浆水杨酸盐浓度超过500μg/ml(儿童为350μg/ml),可静脉内使用碳酸氢钠以增加尿中水杨酸的排泄。血液透析或血液输注也是从血浆中清除水杨酸盐的有效方法。脆弱的患者如儿童(小于10岁)或老年人(大于70岁)在早期可能需要透析。

## ◎疾病用药知识◎

## 人体为什么会发热

正常人的体温为 $37^{\circ}\text{C}$ ( $98.6^{\circ}\text{F}$ )左右,但各个部位的温度不尽相同,其中内脏的温度最高,头部次之,而皮肤和四肢末端最低。如直肠温度平均为 $37.5^{\circ}\text{C}$ ,口腔温度比直肠低 $0.3\sim 0.5^{\circ}\text{C}$ ,而腋下又比口腔低 $0.3\sim 0.5^{\circ}\text{C}$ 。体温在一日内也会发生一定的波动,如在清晨2~6时体温最低,7~9时逐渐上升,下午4~7时最高,继而下降,昼夜的温差不会超过 $1^{\circ}\text{C}$ 。体温在性别、年龄上也略有不同,如女性略高于男性;新生儿略高于儿童;青年人略高于老年人,以老年人的体温最低。此外,体温也受到活动、气候、精神、进食等因素的影响。在生命活动中,人体不断地进行着氧化代谢,不断地产热;同时体热也通过散热途径(皮肤、血管、汗腺)散发到外界环境中,产热和散热平衡使体温在1天内保持相对恒定。

发热是指人体体温升高超过正常范围。当直肠温度超过 $37.6^{\circ}\text{C}$ 、口腔温度超过 $37.3^{\circ}\text{C}$ 、腋下温度超过 $37.0^{\circ}\text{C}$ ,昼夜间波动超过 $1^{\circ}\text{C}$ 时即为发热,超过 $39^{\circ}\text{C}$ 时即为高热。

发热是人体对致病因子的一种全身性防御反应,其机制为感染、细菌内毒素与其他外源性致热原进入人体后,与粒细胞、单核细胞等相互作用产生内源性致热原,导致下丘脑体温中枢前列腺素的合成与释放,引起人体发热。其原因是感染(细菌、结核分支杆菌、病毒和寄生虫感染;或感冒、肺炎、伤寒、麻疹、蜂窝织炎等传染性疾病)所伴发症状,也可以是非感染(组织损伤、炎症、过敏、血液病、结缔组织病、肿瘤、移植排斥反应、恶性病或其他疾病)的继发后果。有时女性在经期或排卵期也会发热;另外,服药也可能引起发热,一般则称为“药物热”。

## 如何判断发热

发热的主要表现是体温升高、脉搏加快、头痛,突发热常为 $0.5\sim 1$ 天,持续热为 $3\sim 6$ 天,无名热(发热待查)可持续1周~2个月。

(1) 头痛、咽喉痛、畏寒、乏力、鼻塞或咳嗽,可能伴有感冒。

(2) 血常规检查白细胞计数高于正常值,白细胞计数高可能有细菌感染;白细胞计数正常或低于正常值,可能有病毒感染。

(3) 儿童伴有咳嗽、流涕、眼结膜充血、麻疹黏膜斑及全身斑丘疹,可能是麻疹。儿

童或青少年伴有耳垂为中心的腮腺肿大,多为流行性腮腺炎。2~10岁儿童有轻度发热、全身不适、食欲减退等前驱症状,1~2天后出现皮疹,发热与发疹可同时发生,或发热略早于发疹可能是患水痘。5~15岁儿童发热、第2天皮肤出现无痛性粟粒样红色丘疹、皮肤弥漫性潮红、口周苍白、颌下淋巴结肿大,可疑为猩红热。

(4) 发热有间歇期,表现有间歇发作的寒战—高热—继之大汗,可能是化脓性感染

或疟疾。

(5) 持续性和波动性高热,如 24 小时内波动持续在 39~40℃,居高不下,伴随寒战、胸痛、咳嗽、咳铁锈痰,可能伴有肺炎。

(6) 起病缓慢,持续发稽留热,无寒战、脉缓、玫瑰疹、肝脾肿大,可能伴有伤寒;如为长期找不出的低热,一般为功能性发热,应认真治疗。

## 发热时可选服哪些药

发热基本上为对症治疗,服药将体温降至正常并缓解疼痛。常用的解热镇痛药有对乙酰氨基酚、布洛芬、阿司匹林、贝诺酯、双氯芬酸、安乃近等。

(1) 对乙酰氨基酚(扑热息痛、泰诺、必理通、百服宁)。解热作用强,镇痛作用较弱,但作用缓和而持久,对胃肠道刺激小,正常剂量下对肝脏无损害,可作为退热药的首选,尤其适宜老年人和儿童服用。成人一次 0.3~0.6g,每隔 4 小时给予 1 次,或一日 4 次,一日量不宜超过 2g;儿童一次 10~15mg/kg 或按体表面积一日 1.5g/m<sup>2</sup>,分 4~6 次服用。

(2) 阿司匹林。服后吸收迅速而完全,解热镇痛作用较强,作用于下丘脑体温中枢引起外周血管扩张、皮肤血流增加、出汗,使散热增强而起到解热作用。能降低发热者的体温,对正常体温几乎无影响。成人一次 0.3~0.6g,一日 3 次;儿童一日 30~60mg/kg,分 4~6 次服用或一次 5~10mg/kg;婴幼儿发

热可选用阿苯片(每片含阿司匹林 100mg、苯巴比妥 10mg);3 岁以下儿童一次 1~2 片,3 岁以上儿童酌增剂量。

(3) 布洛芬的镇痛作用较强,比阿司匹林强 16~32 倍;抗炎作用较弱,退热作用与阿司匹林相似但较之持久。对胃肠道的不良反应较轻,易于耐受,为此类药物中对胃肠刺激性最低的。成人一次 0.2~0.4g,一日 3~4 次,但 14 岁以下儿童禁用。

(4) 贝诺酯为对乙酰氨基酚与阿司匹林的酯化物,通过抑制前列腺素的合成而产生镇痛、抗炎和解热作用。对胃肠道的刺激性小于阿司匹林,作用时间较阿司匹林及对乙酰氨基酚长。口服一次 0.5~1.0g,一日 3 次,老年人用药一日不超过 2.5g。

(5) 对 5 岁以下儿童高热时紧急退热,可应用 20% 安乃近溶液滴鼻,婴儿每侧鼻孔 1~2 滴,2 岁以上儿童每侧鼻孔 2~3 滴。

(摘自药师咨询常见问题解答)

(上接第 38 页)

物治疗管理服务必须依靠一个团队共同努力,将药物治疗管理服务融入患者接受的医疗服务之中。

目前在美国药物治疗管理服务已经获得了认可和接受,保证患者按照医嘱服药以达到适合、有效、安全和足够便利是很有必要的。尽管药物治疗管理服务对于医疗卫

生体系来说相对较新,但药学监护已经实施,并在过去的 20 年间一直在发展之中。这些服务是非常有必要的,也被证实是有价值的,目前在各种执业环境中都在开展这些服务。因此,我们有必要更好地理解药学的专业实践行为,它是以患者为中心的药物治疗管理服务的核心。

## 药学文摘

## 门诊中药房调剂差错原因分析及预防对策

处方是提供临床用药的主要依据,中药调剂是依照医师中药处方要求,对相关制剂、饮片进行正确合理调配的操作过程。中药调剂中准确把握审方、调配、复核、发药等环节规范化操作,才能使得中医药、法、理、方获得一致。医院中药房作为医院分销中药的科室,承担了中药调剂的工作,调剂工作的优质与否与药物的安全性、有效性有着密切的联系。因此,我院对以往中药调剂存在的一些问题进行分析探讨,并探讨有效的相关措施,具体报告如下。

### 1 对象与方法

#### 1.1 研究对象

选取2014年10月~2016年6月江苏省苏州市某医院中药房调剂差错的记录作为研究对象,一共有60例,差错所对应的患者中男性患者29例,女性患者31例,年龄最小28岁,最大84岁,平均年龄为 $(57.23 \pm 8.44)$ 岁。

#### 1.2 方法

对所收集到的患者用药资料相关情况进行整理,根据《处方管理条例》仔细核对所抽取的中药饮片处方,并将其中存在的差错整理出来,按照差错类型实施分类整理,分析导致差错的因素,并探讨预防对策。

### 2 结果

通过整理结果显示共有60张处方调剂

出现漏配、错配、用法用量错、多配、脚注错误、发药错误等。导致调剂差错的因素分别为临床医师因素10例(16.67%,10/60)、中药饮片质量问题10例(16.67%,10/60)、中药房因素40例(66.66%,40/60)。

### 3 结论

#### 3.1 影响中药调剂质量相关因素

中药调剂是中药药事体系中极为重要的一部分,同时也是临床合理用药的质控关键点,因此中药房工作人员应对中药调剂管理要求有良好的掌握,认真分析中药调剂工作中出现的质量问题,并做好相应的防范与控制措施。

##### 3.1.1 临床医师处方不合格

第一,医师的处方书写笔画潦草,中药的处方用名有的只有一字之差,比如山茱萸与吴茱萸,桑螵蛸与海螵蛸,制首乌与制川乌,赤芍与白芍,胡黄连与黄连等,这一字之差的药材却有着明显不同的功效,临床医师如果笔画潦草,就可能发生错配、误配饮片事故,还有中药名不规范(别名、简写)、药物用量、饮片剂量标识不清等因素。第二,医师书写的处方无脚注,药物用法、目的、规格未标注。这些问题均严重影响了中药饮片的治疗效果。此外,有些医师习惯性地按照生活中的计量单位来填写处方,如“蜈蚣2条”“大枣3粒”等,也成为出现调剂差错的原因之一。

### 3.1.2 中药饮片质量问题

中药饮片不能正确保管,常会出现泛油、虫蛀、变质、霉变等。一些药材供不应求,而医院又缺少对药材商家的了解,商家为了自身的利益将过期、劣质药材进行加工,导致医院购入劣质药物,影响中药饮片质量。

### 3.1.3 中药房因素

①中药学博大精深,药物药名、药性繁杂,部分药师常因专业水平的限制而出现调剂差错,如中药“麦冬”又叫“麦门冬”,但有的药师对此不了解,从而导致调剂差错;处方药品的合写,又如中药“草乌”和“川乌”常在处方中简写为“二乌”,“知母”和“黄柏”常在处方中简写为“知柏”,对此不够了解的药师将其当成一味中药,进而出现调剂错误。②中药调剂要求药房工作人员对医师书写的处方进行准确、有效的配药工作,但在整个过程中常会有一些的误差,有的调配时不仔细审方,看错药名;遇到处方有疑问不明之处,盲目猜测,估读估认;由于中药材种类繁多,正名、别名较为复杂,中药房的工作人员在配置药物时常会将药品名看错,导致配置发生错误,另外医院在存放药物时位置错误也会导致误差;而同一张处方如由两人甚至多人同时调配,由于相互之间协调不好,易重复称取或遗漏药味。调剂人员在调配“一方多剂”时往往采取一次称量,再凭视觉分量的方法,更有甚者采用“徒手抓药”,造成误差较大。③药房规章制度不完善。医院的部分规章制度有漏洞、不明确的地方:定期检查药品质量可以保证在检查日期内药材的安全性,但仍会存在如未能定期检查、特殊药材不能正确保管等,严重影响到了药物的安全性;药品

管理内部制度不完善,比如运输过程中特殊药材与普通药材混合运输,某些中药饮片不能及时放置于冰箱内储存,严重影响了药物的有效性。

## 3.2 解决中药调剂工作存在问题的方法

### 3.2.1 加强处方书写规范

医师在书写处方时应严格按照《中国药典》及相关规范中的药材正名进行书写;书写字体应工整,清晰明了;医院可建设信息化系统,将电子处方传输给中药房,增加信息化设备,建设优质的网络管理系统共享医学资源,保证药物信息传输的完整性、快捷性、高效性。

### 3.2.2 加强药材质量管理

医院市场监管部门应对药材厂商给予严格的筛查,对于提供过期、劣质药材的不法厂商应进行及时的举报,避免劣质药材进入药方,威胁患者的生命健康;同时请求当地工商管理部门给予一定的协助,加强市场监管力度,比如对加工过期、劣质药材的非法人员进行法律责任追究等。

### 3.2.3 完善中药房制度

①提高中药调剂工作人员的综合素质。开展不定期的药材药性、药理等知识讲座,组织中药房调剂人员定期参与培训学习,强化调剂人员专业素养,明确工作规章制度,并要求其严格遵循相关法规。使用的戥秤应经检验合格,对一方多剂的处方按等量递减、逐剂复戥的原则将称取的饮片倒在包装纸上,不可凭主观臆测任意估量分剂或抓配;同时按处方药味所列的顺序调配,间隔平放,不可混放一堆,以便核对。如遇处方中有需要特殊处理的药品,如先煎、后下、包煎、冲服、烊化、另煎等

要单包成小包并注明用法。②控制中药调剂误差,完善规章制度。规范摆放药品,对于包装、外形或者大小相近的药品应分开摆放,做好标记并张贴在药品摆放的位置,以便于核对。特殊、贵重药材应进行专门的贮存。根据医院实际情况,制定特殊药品管理、过期药管理、药品购入贮存、药品调配等规章制度,保证制度的规范性、约束性。③全面培养药剂师的职业道德素养。调剂工作人员应提高自身工作责任意识,强化使命感以及工作责任感,对处方内容进行细致核对;同时调剂人员也应及时与医师交流沟通,咨询处方中不理解之处,并

提示处方错误,以免出现调剂差错。④规范调剂工作各部流程。调剂工作过程中应始终保持严谨认真的态度,遵从调配管理制度,高效、细致、准确地开展调剂工作,应准确配置药材剂量,均匀分配并做好复核工作。发药时应认真复核患者信息,防止药物错发、漏发等问题,同时应告知患者药物用法以及用药注意事项,对患者疑问应耐心做出解答。一旦出现差错应立即上报,早期做出补救措施,将可能造成的损失降至最低程度。

(摘自《中医临床研究》2017年第9卷第17期,有删减)

## 临床药师参与神经外科颅脑术后 特殊癫痫患者用药管理的探讨

神经外科主治脑部、脊髓等神经系统疾病,以手术为主要治疗手段,其中常见颅脑疾病如颅脑外伤、高血压脑出血、动脉瘤、胶质瘤、脑膜瘤、海绵状血管瘤、脑血管畸形、难治性癫痫等,颅脑疾病常伴随的症状是癫痫发作,在颅脑疾病手术后,3%~40%的患者出现癫痫发作。癫痫发作原因复杂,它是由多种病因引起大脑功能失调的疾病,是脑部神经元过度放电所致的突然、反复、短暂、刻板的中枢神经系统功能失常,威胁患者身心健康,影响生活质量。癫痫人群中包含育龄期女性、儿童、老年人、肝肾功异常患者等特殊群体,这些群体除应遵循抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)治疗原则外,还应考虑相关影响因素。目前,国内外均有关于临床药师为癫痫患者实施临床药学服务的文献报道,对癫痫治疗效果产生了

积极影响,但较少见到关于临床药师参与神经外科颅脑术后特殊癫痫患者管理的相关报道。本研究通过临床药师对颅脑术后特殊癫痫患者管理切入点的探讨,结合典型案例进行分析,更好地为特殊癫痫患者实施药学服务。

### 1 临床药师参与颅脑术后特殊癫痫患者管理的切入点

神经外科颅脑术后特殊癫痫患者临床药学服务模式与既往报道癫痫患者临床药学服务模式一致,开展药师问诊、参与制定给药方案、用药指导与健康教育、药师随访4个阶段的药学服务。参与颅脑术后癫痫患者不同之处在于:①这一特殊群体因其特殊生理、病理因素,在选药上需慎之又慎。临床医师因专业背景的原因,缺乏生物药剂、体内药物代谢动力学等方面的专业知识,无

法将药物治疗做得更加细致,而颅脑术后特殊癫痫患者选药上需结合上述相关药学知识,这也是临床药师参与颅脑术后特殊癫痫患者药物治疗的切入点。这就要求临床药师应用自身的专业特长,对患者用药进行综合分析,优化药物治疗方案。②大部分医院临床医师、护士均对患者进行用药指导,但临床医师尤其是神经外科医师因工作性质的原因,而护士因工作负担重且药学知识相对薄弱,对特殊癫痫患者的用药指导与健康教育无侧重偏倚,这正是临床药师参与临床药物治疗团队的切入点,药师工作恰好可以与医师、护士的工作形成互补,提高药物治疗的安全性及有效性,更好地协助临床控制患者癫痫发作。

### 1.1 颅脑术后特殊癫痫患者个体化选用 AEDs

神经外科颅脑术后癫痫患者中常见儿童、育龄期女性、老年、肝肾功异常患者,这些群体或处于发育生长阶段、或承担繁衍后代、或处于脏器衰减或多脏器疾病的阶段,在 AEDs 选用上需考虑到相关影响因素,临床药师发挥自身的专业特长,将患者的生理、病理特点与 AEDs 在体内的药物代谢动力学特点相结合,为临床医师制定个体化给药方案提供参考,保证患者用药安全、合理、有效,更好地提高患者的生活及生存质量。

儿童处于生长发育及学习阶段,在选择 AEDs 时,应充分考虑到药物对患儿认知功能的影响。临床上,患儿因长期服用苯妥因、苯巴比妥后经 MRI 等相关检查发现小脑萎缩屡见不鲜。因此患儿在选药上尽量避免选用巴比妥类和苯二氮卓类对认知功能有明显损害的药物。根据患儿癫痫发

作类型,可选用丙戊酸钠、卡马西平等传统 AEDs 或新型 AEDs 对认知的影响相对较小。

育龄期女性(15~49 周岁)患者特殊的生理特点,药物治疗上应充分考虑到生殖、妊娠及分娩等多方面因素。临床上不少育龄期女性患者长期服用丙戊酸钠后出现体重增加、月经紊乱、不育、性功能减退、多囊卵巢综合征等,且丙戊酸钠妊娠期服用易致畸,药量越大,致畸率越高。因此育龄期女性患者尽量避免选用丙戊酸类药物,结合患者癫痫发作类型可选用拉莫三嗪、左乙拉西坦等危害相对较小的药物。

老年患者由于特殊的生理或病理特点,影响 AEDs 的药动学和药效学,导致老年患者对 AEDs 较敏感,易致不良反应,因此针对老年患者应用 AEDs 应尽可能缓慢加量、维持较低的有效治疗剂量,同时行 AEDs 血浓度监测;且老年癫痫患者常合并慢性疾病,应综合考虑非 AEDs 与 AEDs 间的相互作用及多种 AEDs 联合用药间的相互作用。老年患者除癫痫外无合并其他慢性病者首选用药为拉莫三嗪与奥卡西平,伴随其他系统慢性病者可选择药物间相互作用较少的新型 AEDs,首选用药为拉莫三嗪与左乙拉西坦。

肝功能异常患者选用 AEDs 时尽可能避免选择经肝代谢药物、应选择对肝功影响较小的药物,结合患者癫痫发作类型,可考虑选用拉莫三嗪、托吡酯、左乙拉西坦等。而对于肾功能异常患者,肾功能异常可改变 AEDs 药动学特性如吸收、蛋白结合、肝脏与肾脏的清除。药物经肾清除的程度取决于药物的水溶性,脂溶性药物受肾小球滤过率的影响小。可选用丙戊酸钠、拉莫三嗪和左乙拉

西坦等对肾功影响较小的药物。

## 1.2 针对不同癫痫人群个体化用药指导与健康教育

临床药师针对不同患者的用药特点,进行个体化细致化的用药指导与健康教育,提高术后癫痫的治疗效果。

### 1.2.1 颅脑术后特殊癫痫患者个体化用药指导

对于颅脑术后需较长时间服用 AEDs 的特殊人群,正确服用药物对癫痫控制至关重要。临床药师配合医师对儿童、育龄期女性、老年、肝肾功异常患者进行个体化用药指导,以期达到癫痫长期不发作为目的。患者个体化用药指导主要包括以下几个方面:

首先,针对不同人群选择适宜的药品服用方法。小儿、或插鼻饲管的患儿、或吞咽功能差的高龄患者等服用药片时,家长或家属通常将药片研粉后溶于水中吞服或鼻饲给药。大多数 AEDs 可研粉但也有部分存在特殊制备工艺,如托吡酯片不能研碎;丙戊酸钠缓释片可对半掰开服用但不能研碎或咀嚼。药师在对这类人群进行用药教育时需重点关注患者是否使用特殊制备工艺的片剂及重点强调这类药片的服用方法。如服用丙戊酸钠缓释片的这类人群无法整片吞服,药师可与医师讨论后换用丙戊酸钠口服液。

其次,提高特殊癫痫患者服药依从性。临床上常见患儿服药依从性差、育龄期女性患者自行减停药、老年患者漏服药、肝肾功异常患者因指标异常停药等现象。患儿服药依从性差,家长需做好监管工作,药师应与患儿及其家长重点强调因服药依从性差致癫痫控制不佳造成的后果:记忆、智力不

断下降,对以后的学习、生活、工作造成严重影响。育龄期女性患者面临生育问题,不少女性患者在计划怀孕前自行停药。药师应告知患者保证至少最近半年无癫痫发作才可考虑妊娠。且女性癫痫患者妊娠期间,绝大多数需继续服用 AEDs,以避免因癫痫发作给妊娠及胎儿带来不良影响,切不可自行减停药。老年患者因记忆力差,常漏服药,临床药师制定《癫痫用药日记》通过记录患者每日服药次数提高患者依从性。而肝肾功异常患者常因实验室检测肝功或肾功异常自行停药,为避免患者自行停药,药师通过与患者间建立信息通道,告知患者相关检查结果可通过微信或电话与药师联系,药师根据检测结果再进一步与医师沟通讨论治疗方案,保证患者安全合理用药。

最后,密切监控可能的不良反应。①儿童、老年患者对 AEDs 较敏感,不良反应发生率也较高。如卡马西平、奥卡西平加量过程中易出现头晕、嗜睡等不良反应,临床药师告知患者如出现头晕、嗜睡,先维持原剂量,待症状减轻再继续加量,患者切不可自行减停药,因突然撤药可诱发惊厥或癫痫持续状态或增加癫痫发作频率。②患者在服用 AEDs 尤其含苯环的 AEDs 如苯巴比妥、苯妥英、卡马西平、拉莫三嗪等皮疹发生率较高,严重可致 Stevens-johnson 综合症,药师详细描述皮疹表现:分布广泛,出现红斑、水疱和脓疱,并伴有黏膜损害及可能出现严重的全身症状,预后差,严重者可引起死亡。超敏反应大多发生在治疗开始的 2~8 周内。因此初期应注意观察有无皮疹,尤其患儿家长及老年患者家属应做好监护工作。药师应交代患者及家属一旦发现皮疹,立即停药及

时就诊。③对于肝、肾功能异常患者,服药期间应密切监测肝、肾功能以避免AEDs致肝、肾功能损伤加重。

在对特殊癫痫患者进行上述个体化用药指导外,药师同时结合不同患者选用不同AEDs的特点:交代患者如何保证合理的服药时间间隔、指导患者如何缓慢进行AEDs加减药、如何提高AEDs血药浓度监测结果的可靠性等。通过细致的用药教育以保证患者用药安全、有效。

### 1.2.2 颅脑术后特殊癫痫患者生活健康教育

颅脑术后特殊癫痫患者癫痫控制除了药物治疗外,日常生活中很多诱因均可能导致癫痫发作。临床上患者在规律服药前提下仍出现每月1~2次癫痫发作,在药师问诊后,大多是由于生气、吵架、熬夜或是食用一些可导致兴奋的食物后出现痫样发作。因此,对于特殊群体,生活健康管理更为重要,这就要求临床药师做好生活健康宣教。

首先,保持规律的生活习惯。患儿因剧烈运动、沉迷游戏熬夜,育龄女性上夜班、通宵加班,老年患者爱打牌、打麻将等这些做法均可能是癫痫发作的诱因。药师强调:避免熬夜,保证充足的睡眠时间,因熬夜可诱发癫痫发作。同时避免剧烈运动,每日可坚持散步。不可长时间从事高强度的工作,平时尽量少打牌、打麻将等,疲劳或过度兴奋均可能成为癫痫发作的诱因。对于儿童,家长需起到监管的作用。

其次,学会管理自己的情绪。患儿、育龄女性、老年、肝、肾功能异常患者生活中不可避免遇到不顺心的事情,药师强调:尽量保持积极乐观的情绪,避免生气、情绪激

动,同时作为家长或家属应多包容。患者家人应与患者多沟通、多鼓励,尽量多陪伴患者,尤其是患儿。育龄女性患者癫痫若得到较好地控制,可从事一些轻松、不上夜班的工作,注意力转移,情绪上也可得到较好的调整。

最后,饮食管理也很关键。患儿爱喝可乐、雪碧,老年患者服用滋补保健品等。对这类人群药师应重点强调:避免食用可导致兴奋的食物或饮品诱发癫痫发作,如狗肉、韭菜、辣椒、茶、可乐、雪碧等,同时避免服用人参、补脑保健品及抗癫痫中药等。日常生活中注意观察有无同样食物连续食用数次均出现癫痫发作现象,需警惕,下次避免食用。尤其癫痫患儿,饮食上完全没有自制力,家长应做好监管工作。药师通过对患儿及其家长进行细致的生活健康教育,更好地控制术后癫痫发作。

## 2 典型案例分析

### 2.1 颅脑术后育龄期女性患者

案例1:女,16岁,体质量47kg,于2016年9月18日以“发作性幻觉2年,发呆1年”为主诉入住神经外科。头颅MRI:①左颞叶病变,考虑海绵状血管瘤伴出血。②左额叶、右额、颞、顶叶多发异常信号结节,考虑多发海绵状血管瘤;DWI上病灶显示更多。头颅MRA示:①左侧大脑前动脉A1段缺失,A2段有右侧大脑前动脉经前交通动脉发出,考虑Willis环变异。②左侧颞叶病变考虑海绵状血管瘤可能。脑电图示:异常脑电图(双侧额极、额、前中后颞区大量散发棘波及棘慢复合波)。于2016年9月21日全麻下行“皮层脑电图监测下左颞开颅左颞大脑病损切除术(左颞叶海绵状血管瘤伴出血)”,术后予丙戊酸0.5gq12h抗癫痫治疗。

临床考虑患者为育龄期女性,咨询药师:对于该患者,将丙戊酸钠替换成奥卡西平是否合适?

药师分析:①患者为多发海绵状血管瘤,手术已切除左颞叶病灶,但仍存在其他小的致痫灶,且手术皮质残余痫样放电、手术创伤也可能形成新的致痫灶,癫痫发生的高峰期常见于颅脑手术后6~12个月,60%~83%的术后癫痫发生于该时间段内。患者存在可能的多种诱发因素,术后需长期服用抗癫痫药。②患者为育龄期女性,癫痫发作易对激素水平造成影响,而不合理使用AEDs对育龄期女性的危害也非常大,尤其还未生育的女性患者。AEDs中丙戊酸钠抗痫谱宽,控制术后癫痫疗效佳,但长期使用可能增加诱发高雄激素血症致月经失调、闭经、多囊卵巢综合征、不孕的风险。根据共识结果显示,针对育龄期女性,症状性部分性发作的一线用药是拉莫三嗪、奥卡西平、左乙拉西坦等。虽拉莫三嗪致畸性较低,但其癫痫发作的危险性较高。而奥卡西平药物间相互作用小,不良反应亦较轻,耐受性好,对癫痫患者的认知功能、青少年体质量、血糖、皮质醇等都没有明显不良影响。

药师建议:患者为多发海绵状血管瘤,术后仍存在可能的多种诱发因素,建议先予奥卡西平联合丙戊酸钠抗癫痫治疗,期间定期监测血常规、肝肾功、电解质及血药浓度,考虑患者为育龄期女性,为避免丙戊酸钠可能导致的危害,待术后12个月未再出现癫痫发作且复查脑电图未见明显异常,可考虑丙戊酸钠渐减量至停药。

结果:临床医师予以采纳。药师同时对患者及其家属进行细致用药指导及生活

健康宣教:重点强调患者不可自行停药。患者术后予奥卡西平联合丙戊酸钠抗癫痫治疗,期间未出现癫痫发作,一个月后复查血常规、肝肾功、电解质无异常,奥卡西平、丙戊酸钠血药浓度均在治疗窗内,继续联合治疗至术后12个月再考虑减停丙戊酸钠。

## 2.2 颅脑术后儿童患者

案例2:男,5岁,体质量16.5kg,于2016年11月8日以“反复抽搐5年余”为主诉入住神经外科。诊断:①难治性癫痫;②精神发育迟缓;③右颞蛛网膜囊肿。抗癫痫治疗方案为左乙拉西坦0.25g(早)0.5g(晚)+卡马西平0.1g(早)0.1g(午)0.2g(晚)+托吡酯25mg(早)50mg(晚),血药浓度:卡马西平7.5mg/L(4~12mg/L),托吡酯8mg/L(5~20mg/L),左乙拉西坦9.8mg/L(6~20mg/L)。18F-FDG 颅脑断层显像:右额叶局灶性FDG代谢增高。24h动态视频脑电图:中度异常脑电图。2016年11月15日PET-CT(头部):①右侧部分颞、顶叶及右额叶广泛皮层、左侧海马区及左侧颞极代谢减低;②右侧基底节、丘脑、大脑脚及双侧小脑半球代谢减低,考虑为继发性改变;③右颞部低密度灶,代谢不高,考虑蛛网膜囊肿可能;④腺样体增生;右侧上颌窦及左侧筛窦炎症。1.5T磁共振颅脑平扫+MRS:①双侧海马形态尚对称,右侧脑室较对侧仍稍增宽,单体素MRS提示双侧海马NAA/Cho+Cr减低,考虑海马硬化可能。②脑发育不全可能。于2016年11月16日全麻下行“皮层脑电图监测下右额开颅大脑病损切除术(右额癫痫灶切除)+脑胼胝体切开+脑脊液切口瘘修补术+颅骨修补术”,术后临床医师咨询药师:对于该患者,术后如何调整抗癫痫治疗

方案?

药师分析:①根据临床诊疗指南—癫痫病分册,对于儿童的“跌倒发作”(包括强直、肌阵挛、失张力等发作形式)和严重影响患儿生长和智力发育的频繁的全面型发作(灾难性癫痫),可行胼胝体切开治疗,阻断癫痫样放电的传导,达到减少发作频率和减轻发作程度,并减轻患儿因频繁发作导致的运动、语言、智力发育迟缓。患儿右侧为非功能区,对于存在非功能区的局灶性病变,一并切除可提高治疗效果。结合检查结果,患儿行姑息性外科手术—皮层脑电图监测下右额开颅大脑病损切除术(右额癫痫灶切除+脑胼胝体切开+脑脊液切口瘘修补术+颅骨修补术),患儿术后仍存在发作的高危因素:弥漫性或多灶性病变,仍有发作易感性的EEG异常且术后仍有发作,不适合减药且考虑长期用药。②儿童期是人一生中认知发展的关键时期,AEDs在降低致病神经元兴奋性的同时也影响了正常神经元的兴奋性,可能损伤认知功能,因此患儿应尽量避免使用对认知功能有明显损害的药物。患儿目前予左乙拉西坦+卡马西平+托吡酯,对认知影响较轻。

药师建议:患儿行姑息性外科手术,术后仍存在发作的高危因素,建议患儿继续术前给药方案,结合AEDs血药浓度监测结果,维持原剂量:左乙拉西坦0.25g(早)0.5g(晚)+卡马西平0.1g(早)0.1g(午)0.2g(晚)+托吡酯25mg(早)50mg(晚)。

结果:临床医师接受。药师同时对患儿及其家属进行细致用药指导及生活健康宣教:上述药片非特殊制备工艺,均可研粉后溶于水吞服。患儿术后继续术前抗癫痫治疗

方案,发作较前减少。

### 2.3 颅脑术后老年患者

案例3:女,66岁,体质量55kg,于2016年9月23日以“右侧肢体不主抖动1月余,右侧肢体无力1周”为主诉入住神经外科。既往行风湿性心脏病瓣膜置换术,术后长期服用华法林3.75mg, qn。诊断:症状性癫痫。查颅脑MRI①双额叶、左丘脑、左海马异常强化影,考虑肿瘤性病变,胶质瘤②双额叶及左侧基底节区小缺血灶。行“左额顶开颅大脑病损切除术+人工硬脑膜补片修补术+颅骨修补术”,术后继续术前抗癫痫方案:左乙拉西坦0.5g q12h+奥卡西平0.3g bid。患者右侧肢体抽搐频次较前增多,持续时间延长,考虑患者癫痫症状加重,临床医师予加用卡马西平0.2gtid替代奥卡西平。临床医师咨询药师:如何更好地优化方案以减少患者癫痫发作?

药师分析:①患者为癫痫易发者,需长期服用抗癫痫药。②老年患者认知功能处于衰减阶段,癫痫发作及AEDs均可能影响其认知功能。选药上避免选用苯巴比妥、扑米酮等对认知影响较大的药物。患者目前予卡马西平+左乙拉西坦,对认知影响相对较小。③老年患者对AEDs较敏感,卡马西平宜缓慢加量,如果初始给予较大剂量、加量过快,会引起明显头晕、嗜睡等不良反应,使患者出现不能耐受现象。同时奥卡西平宜缓慢减量,因卡马西平尚未达到有效治疗浓度,突然撤药可诱发惊厥或癫痫持续状态或增加癫痫发作频率。期间密切观察患者癫痫发作情况。④老年患者存在共病状态,需考虑药物间的相互作用。卡马西平是CYP3A4强效诱导剂,可能加速华法林的代谢。⑤卡马西平具酶诱导作用,使维

生素D的分解代谢加速,减少钙的吸收,引起继发性甲状旁腺机能亢进,增加骨质的流失。

药师建议:①卡马西平、奥卡西平加、减量宜缓慢。②需密切监测INR(控制INR:2~3),根据INR调整华法林的剂量。③建议补充维生素D减少骨质疏松的风险。

结果:临床医师接受药师建议。药师同时对患者及其家属进行细致用药指导及生活健康宣教:临床药师告知患者如出现头晕、嗜睡,先维持原剂量,待症状减轻再继续加量。患者术后予卡马西平+左乙拉西坦抗癫痫治疗后,发作较前明显减少。

### 3 讨论

神经外科颅脑术后特殊癫痫患者是需要临床药师重点关注的群体,特殊性主要体现在:①选药上:选药需综合考虑患者与药物两方面的因素,患者因素主要指患者特殊的生理、病理改变影响AEDs的药动学和药效学;药物因素主要指AEDs对儿童、老年人认知功能的损伤,育龄期女性先天性畸形风险,肝肾功能异常患者尽可能避免AEDs致肝、肾损害,老年患者共病状态致多种药物间的相互作用等。临床药师通过针对不同患者的生理病理特点结合药物因素协助医师优化治疗方案,达到控制患者癫痫发作为目的。②AEDs敏感性高:因患者特殊病理、生理特点,对AEDs敏感程度高,同时不良反应发生风险增加,因此上述人群为治疗药物监测的重点人群。对于儿童、老年、育龄女性(孕妇)或肝、肾功能异常患者术后癫痫仍未控制,在没有违反生活禁忌且规律服药的前提下,无法判断体内药量有无加量空间,可结合AEDs血浓度监

测,根据监测结果提出个体化给药建议,为临床AEDs加、减量提供参考,避免经验性加量致不良反应发生。③依从性差:儿童、老年人自制力、记忆力差,育龄期女性尤其孕妇对药物存在抵触心理,肝、肾功能异常患者因惧怕AEDs可能加重肝、肾损伤自行减停药且常见老年患者共患病,这一特殊群体需临床药师进行重点细致教育,提高患者服药依从性。

临床药师通过协助医师对颅脑术后特殊癫痫患者制定个体化给药方案、对患者进行细致用药指导及健康宣教等,促进临床合理用药。但临床药师不具处方权,在合理用药方面,只能通过建议改变医师及患者的用药习惯,不具时效性。且临床药师不具行政干预权力,只能通过技术层面反馈。总之,临床药学工作的发展还处在一个摸索阶段。但在临床实践深刻体会到,临床药师只有不断提高自身的专业水平,才能更好地为临床、为患者提供药学服务。

### 4 结语

临床药师需掌握必要的医学、药学理论知识和良好的沟通技巧。在临床上综合患者及药物因素,通过协助医师为颅脑术后特殊癫痫患者优化治疗方案,同时对患者进行深入细致的用药指导及健康宣教,以此为切入点术后特殊癫痫患者开展药学服务,将药学服务贯穿于术后癫痫治疗的每个环节,不仅达到控制颅脑术后癫痫发作为目的,而且肯定了临床药师在临床中的自我价值,推进临床药学服务工作做得更好。

(摘自《中国现代应用药学》2017年第34卷第7期,有删减)

# 食品理化检测中的质量控制探讨

金华市食品药品检测研究院 肖金阳

**摘 要:**食品理化检测是一项十分细致和认真的工作,实验室环境、操作过程、结果计算、仪器设备、试剂、样品等多种因素都会对检测分析的结果产生影响,因此要在检测全过程之中实施质量控制。检验人员应该秉持认真负责的态度,严格按照质量管理体系规定的要求操作,努力提高检测质量,即检测结果的准确性,有效保障食品安全。本文结合工作实践拟对食品理化检测中的相关质量控制进行探讨。

**关键词:**食品理化检测;质量控制;探讨

## 1 食品理化检测的意义

所谓食品理化检测,就是利用化学、物理等方面的原理,借助相关设备或者仪器开展食品安全方面的检测。检测的具体内容包括分析食品的一般组成成分、有害成分、添加剂等含量的检测以及一些物理常数的测定等。通过对常规实验或仪器设备得出的数据,进行详细、具体的分析,按照分析的结果对食品的可食用性进行判断,进而对食品安全提供保证。除此之外,借助于食品理化检验技术,还可促进食品自身的卫生状况的改善提升,避免食品资源出现浪费等。理化检测在现阶段仍是特别重要的食品检测方法,因此对其质量控制的探讨具有现实意义。

## 2 食品理化检测分析方法的来源

在进行食品理化检测的过程中,检测方法的选择直接关系到食品质量能否得到正确的控制。针对食品中某一项指标的检测,相应的检测方法可能存在多种,但只有使用经过权威认可的方法所得出的实验结果,才可作为判定该项指标是否符合相关规定的

依据。食品理化检验方法的制定来源大致如下:

(1) 标准起草者借助于相关研究建立的相关方法;

(2) 国际组织方面的相关标准,例如IDF(国际乳业联合会)、ISO(国际标准化组织)等;

(3) 国际上公认的方法(非政府组织),例如AOAC(美国公职化学家协会)等;

(4) 除了我国以外的国家标准,例如日本公定书、美国FDA标准、欧盟标准等。

## 3 食品理化检测质量控制探索——以白酒中氰化物的检测为例

白酒检测在食品检测中程序较全、要求较高,因此具有较强的代表性。下面根据国家标准分析方法GB5009.36-2016中的第一法分光光度法对白酒样品进行检测,从基础质量控制、操作质量控制、分析质量控制三个方面进行探索。

### 3.1 基础质量控制

本文所指的基础质量控制仅限于实验室内部范畴,主要有三个方面:

### 3.1.1 实验环境

实验室要按照质量控制图的要求进行合理布局,避免测试项目不同而出现交叉污染现象。检验主要设备分光光度计应该根据说明书要在适合的环境或者检验场所之中放置;实验台周围以及室内要保持干净整洁,实验室内的温度、湿度以及洁净度均应符合实验需要。

### 3.1.2 仪器设备

检验过程之中使用的设备应符合分析需要。电子天平、恒温水浴锅、分光光度计等设备应定期交由计量检定部门进行检定,以保证设备运行的稳定以及得出数据的准确性。

实验中需要用到的玻璃量器,如容量瓶、比色管、刻度吸管、移液管等也应按照国家有关规定及规程进行检定校正。对样品直接进行处理和储存的烧杯、移液管、容量瓶等所有玻璃量器和玻璃器皿应严格根据相关要求进行处理和清洗,以防其洁净程度或材质本身的问题可能会对样品造成污染,进而影响检验分析的结果。

### 3.1.3 实验试剂、用水

实验试剂和用水的纯净度会对空白值的测定以及检测结果造成影响,需要按照分析结果、分析方法、实验条件的准确性进行判断,对试剂和水进行合理的选择,所有实验试剂和用水均应满足检验分析的标准。本实验的用水应符合为GB/T6682中规定的三级水,所用试剂为分析纯,水中氰成分分析标准物质( $50\mu\text{g/mL}$ )编号为GBW(E)080115。

## 3.2 操作过程中的质量控制

分光光度法测定白酒中的氰化物实验中需要注意的细节较多,且以往在对国标

GB5009.48-2003的实践中本身存在一些问题,如有的样品在加入异烟酸-吡唑啉酮溶液的时候会产生不同程度的白色浑浊,对吸光度的测定产生严重的干扰,以及调节PH可使用的溶液总量只有0.8ml,使用原先的两种试剂十分容易过量等,这些问题在新标准中得到了一定的改善。因此我们要按照新标准<sup>[1]</sup>的要求做好以下几项工作:

### 3.2.1 样品的前处理

若是白酒样品有色或者浑浊应根据新标准对其蒸馏脱色,在具塞比色管(10ml)之中放入馏出液(2ml),加入2g/l的氢氧化钠至5ml,并静置十分钟。若是白酒样品正常,则直接进行吸取即可(1ml样品),其余步骤相同。

### 3.2.2 制作氰化物标准样管

借助于移液枪将样品(1ml)吸取至容量瓶之中(50ml),加入氢氧化钠溶液(2g/l)直到100ml,使其混匀。接着分别吸取0.5、1.0、1.5、2.0、2.5ml的溶液至比色管之中(10ml),随后加入氢氧化钠(2g/l)直到5ml,保证混匀。

### 3.2.3 溶液PH值的调节

在标准管和样品管之中各滴入酚酞指示剂(2滴),接着加入1+6乙酸到红色消失,随后用20g/l氢氧化钠溶液调节至红色出现(国标之中规定的氢氧化钠溶液为2g/l,本文做法更容易满足对溶液体积限定在10ml的规定)。

### 3.2.4 显色与测定

接入磷酸盐缓冲溶液(2ml),通过移液枪移入氯胺T溶液(0.2ml, 10g/l),充分摇匀之后静置3分钟,再加入异烟酸-吡唑啉酮溶液,若是出现白色浑浊现象,可以使用一

(下转第62页)

## 2017年第五期会刊内容测试题

## 单项选择题

1. 2017年8月14日,最高人民法院、最高人民检察院发布《关于办理药品、医疗器械注册申请材料造假刑事案件适用法律若干问题的解释》,其中故意提供虚假的药物非临床研究报告、药物临床试验报告及相关材料者,最高可判( )年。
  - A. 1
  - B. 3
  - C. 5
  - D. 7
2. 近日,浙江省出台《浙江省药品生产质量风险管理办法》(以下简称《办法》),保证药品生产质量风险管理实施过程中的风险信息采集、分析会商、处置和关闭更加科学规范。办法自( )起施行。
  - A. 2017年2月22日
  - B. 2017年4月23日
  - C. 2017年6月19日
  - D. 2017年8月15日
3. 药物热是临床上常见的药源性疾病,引起药物热的药物种类较多,但以抗感染药物最为常见,尤其是( )抗菌药物。
  - A.  $\beta$ -内酰胺类
  - B. 大环内酯类
  - C. 氨基糖苷类
  - D. 利福霉素类
4. BGB-3111属于BTK抑制剂,相比全球第一个上市的重磅BTK抑制剂( )而言,有更好的安全性、耐受性、生物利用度,更持久的疾病源抑制能力,有望成为 best in class。
  - A. 伊布替尼
  - B. 伊马替尼
  - C. 阿奇霉素
  - D. 消哌拉西林钠
5. 2017年8月7日,欧洲监管机构已经为LEO制药的( )提供了上市许可,批准用于治疗适合全身治疗的成人患者的中度至重度斑块性银屑病。
  - A. Daclizumab
  - B. Kyntheum
  - C. Mavyret
  - D. Stevens
6. 失眠是常见的症状或习惯,对老年失眠者,( )仍不失为一种安全、有效的药,其起效快,无蓄积作用,醒后无明显的宿醉现象,惟对胃肠黏膜的刺激性偏大。
  - A. 氟西洋
  - B. 10%水合氯醛液
  - C. 阿米替林
  - D. 异丙嗪
7. 为改善起始睡眠(难以入睡)和维持睡眠质量(夜间觉醒或早间觉醒过早)可选服( )。

- A. 唑吡坦
- B. 氯美扎酮
- C. 氟西泮
- D. 硝西泮

### 多项选择题

8. 我国对药品委托生产双方责任义务的规定主要分布在《药品生产质量管理规范》(2010年版GMP)中的( )。

- A. 第七条
- B. 第九条
- C. 第二百六十八条
- D. 第二百七十八条

9. 混悬液型喷雾剂是将难溶性药物以微粒状态分散于分散介质中,属于热力学不稳定

分散体系。在制备过程中,( )的筛选都会对混悬液型喷雾剂的物理稳定性产生重要影响。

- A. 药物粒径
- B. 助悬剂
- C. 药液黏度
- D. 润湿剂

10. 失眠是常见的症状或习惯,约有20%~40%的成年人不同程度地感到睡眠有障碍,导致失眠的原因多种多样。以下是失眠原因的有( )。

- A. 应急状态或环境改变
- B. 人体患有精神性疾病
- C. 人体患有躯体性疾病
- D. 不适当的药物影响(成瘾)

(上接第60页)

次性针筒注射器(5ml)和相关过滤器(13mm孔径,0.22 $\mu$ m)进行过滤,用水将其稀释直到刻度线位置,再次摇匀,静置30分钟于25摄氏度-30摄氏度的环境之中,取出之后借助于石英比色皿(1cm)对空白试样进行调节,使其归零,然后在638nm波长的位置对空白溶液和上述不同浓度的溶液绝对吸光度进行测试。仪器会自动给出标准曲线。随后对样品之中含有的氰化物量进行测量。

### 3.3 分析过程之中的质量控制

为了减少测定过程中的随机误差,可以增加同一样品的测定次数;平行样品的测定结果之差用相对相差进行衡量,当相对相差符合标准方法规定范畴时,测定结果就取其平均值。在实践中为了对标准曲线进行检验,可以对白酒样品进行加标回

收实验。即在市场之中购买白酒样品(随机),将0.9ml的溶液吸取至具塞比色管(10ml)之中,借助于移液枪进行0.1ml氰化物标准样的加入。根据加标回收实验就可以对实验所做标准曲线进行检验,测定其准确性程度的高低。

### 参考文献:

- [1] GB5009.36-2016 食品安全国家标准食品中氰化物的测定[S]. 2004.
- [2] 李岩. 食品理化检验质量控制与微量元素检验方法[J]. 中国卫生产业,2017(9):44-45.
- [3] 王慧,张静,武瑾瑜,等. 白酒中氰化物测定方法的改进[J]. 酿酒科技,2013(9):59-60.