

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 任：马 珂 吴一梅 张国钧 陆 军
陈厥祥 林剑秋 周 权 项志秋
章招娣 鲍三南 陈良月 张海军
董作军
编 委：王正利 卢晓阳 卢 敏 叶亚菊
兰梅珍 华惠萍 杨明华 邹晓华
陈月华 陈淑利 项传卫 胡永洲
翁 琳 楼鼎鼎 管金发 潘建春
赵 林 姜舜尧 邓 丽 孙国君
顾 问：康 震
编 者：董作军
副 主 编：孙国君
编 辑：刘明菊 石建雄 富学仁 林杨婷
程佳慧 黄心恺 严波波 侯梦利

地址：杭州市莫干山路 188-200 号
之江饭店北楼 4 楼
电话：0571-85785579 85785575 85785537
传真：0571-85785597
网址：www.zjda.com

目录

1 从 FDA 的 2019 年预算看未来药品监管方向

声音数字

- 2 声 音
- 2 数 字
- 3 欢迎加入浙江省执业药师协会
- 4 《浙江药师》杂志约稿
- 5 浙江省执业药师协会 2018 年大事记

政策法规

- 8 国家药监局综合司关于印发医疗器械临床试验检查要点及判定原则的通知

- 12 市场监管总局关于修改《药品广告审查办法》等三部规章的决定

- 13 国家药监局关于加强药品集中采购和使用试点期间药品监管工作的通知

- 15 《关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告》政策解读

- 17 关于加快药学服务高质量发展的意见

- 20 《关于加快药学服务高质量发展的意见》政策解读

药物警戒

- 21 关于修订祖师麻注射液说明书的公告

- 22 关于修订盐酸溴己新注射剂说明书的公告
- 23 盐酸溴己新葡萄糖注射液说明书修订要求
- 24 英国警示利伐沙班增加经导管主动脉瓣置换术后患者死亡、血栓和出血事故风险
- 25 加拿大警示聚苯乙烯磺酸钠/聚苯乙烯磺酸钙降低其他口服制剂疗效风险
- 26 加拿大警示血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂动脉血管壁结构异常改变风险
- 27 美国警示芬戈莫德停药后多发性硬化症严重恶化风险
- 29 英国限制利多卡因口服制剂用于婴儿出牙期治疗

新药快讯

- 30 普利制药注射用伏立康唑(200mg)通过FDA的上市批准
- 30 吉利德HIV复方新药达可挥获中国批准
- 32 人福医药麦角钙化醇软胶囊在美获批生产销售
- 32 我国首个自主研发PD-1单抗特瑞普利单抗获批上市
- 33 全球首创肾性贫血新药罗沙司他在中国率先获批
- 34 拜耳子宫内膜异位症新药Visanne获中国批准
- 35 信达生物信迪利单抗注射液正式被国家药品监督管理局批准上市
- 36 印度百康和迈兰曲妥珠单抗生物仿制药Ogivir获得欧盟批准
- 36 欧洲药品管理局授予默克M7824治疗胆管癌的孤儿药资格
- 37 阿斯利康Lynparza一线维持治疗适应症获

FDA批准

- 38 百健与Alkermes向美国FDA提交了BIIB 098的新药申请
- 39 首个新一类多发性骨髓瘤疗法海洋来源抗癌药Aplidin获批
- 40 缓解术后疼痛眼科药物Dextenza获FDA批准
- 40 FDA批准阿斯泰来新药Xospata上市

名家专栏

- 42 患者用药疗效的随访评估

产业观察

- 48 “4+7”带量采购谈判后的九个关键问题

药学服务

- 51 每期一药:酮康唑
- 53 何谓消化性溃疡病
- 54 消化性溃疡有哪些表现
- 54 消化性溃疡的常规治疗药有哪些

药学文摘

- 56 乌梅丸临床应用研究进展
- 58 药品上市许可持有人与流通企业的质量职责

加油站

- 62 2018年第六期会刊内容测试题

从FDA的2019年预算 看未来药品监管方向

2019年伊始,美国FDA公布了全年预算计划。从预算计划可以发现,FDA将预算增加的部分用于把资源集中在促进创新和竞争以及美国家庭的健康和安全上,并由此帮助美国产业界新近的科技突破。为此,FDA建议在人用药领域开展六个特殊项目,由药品审评与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)和地区办公室负责实施。其中,这六个项目中有四个都是关于使用先进科学技术来提高药品开发和审评效率,可见FDA对科技的重视。

首先,推进药品和生物制品的制造技术。FDA将开发明确的科学标准、指南和政策,提高对先进制造技术审评的效用和效率。其次,创建一个新的医学数据库,使用临床和医保数据改进人类和动物健康。FDA将完善现有数据库,使得新的数据库更有助于FDA对上市药品的有效性和安全性进行智能监管,从而节约监管人力资源更多地用于产品的开发、审评和批准上。

然后,构建药品创新平台知识管理系统,应用于药品开发与审评。FDA必须拥有与科学高速发展相匹配的科学标准、评估工具和知识管理系统,方便对从前所有的申报资料、研发数据、审评和监管意见和决定等做出快速、有效的分析。最后,加强现代化仿制药的开发和审评。该项目将提升现有的仿制药审评平台,使其从基于非结构性的文字的平台提升到结构性的、列表性的平台。新平台也是结构化知识评估平台,将有助于知识管理,提高仿制药申报和审评的效率。

从FDA所实施的项目中可以发现FDA以后将致力于开展智能化监管工作,这是今后药品监管的趋势,也是正确的方向。近年来,随着我国科技的发展取得巨大的进步,NMPA应及时更新药品监管所必需的技术,使科研成果更快地用于病人,同时降低企业注册成本,更快获取产品收益。

一方面,NMPA应当借鉴FDA的经验,建立专门的监管科学办公室支持监管科学探索领域的研究,推动新兴技术在健康领域的应用。另一方面,NMPA应当积极与产业界、学术界寻求共同发展,借鉴FDA与斯坦福大学签订谅解备忘录的合作方式,以加强对科学人员的交叉培训,并开发能更精确地评估新型医药技术安全性的监管方法与技术,从而提高药品监管效率。

董作军

声音数字

声音

2019年中国医药经济运行将呈现四大特征:一是医药经济下行的压力加大,且上下游仍然背离;二是控费和招采新政策改变着市场格局和模式;三是创新和合规是行业发展新主流;四是业外资本进入改变竞争格局。

——国家药品监督管理局南方医药经济研究所所长林建宁预测2019年医药经济运行特征

零售药店分级分类管理若能落地,将有利于引导执业药师向高素质方向发展,也有利引导零售药店分阶段、分品种、分能力配备使用执业药师,提高执业药师队伍的药学服务总体水平,最终为实现真正意义上的“医院看病、药店取药”的“医药分业”模式作出贡献。

——山东大学左根永对零售药店分级分类管理的看法

随着新一轮药品带量采购流程的逐步规范,国家级别的降价诉求在药品采购领域正式进入实际操作阶段,下一阶段医保控费之风或将吹向医院系统。联系到不久前发布的《医疗技术临床应用管理办法》,其或将在相当长的时间内通过“价值医疗”的原则

深度改造医疗系统新的生态环境。

——美国伊利诺伊大学芝加哥分校药物经济学研究者周吉芳预测医改方向

我国医保部门具备大数据应用的优势和基础,特别是下沉在各个地方医疗保险信息系统中的数据,具备非常大的社会应用价值。如果数据能够充分挖掘并发挥作用,在当下中国医改的攻坚阶段,一定能够提升包括医疗保险在内整个社会治理的水平,促使医疗保险对医疗资源配置真正起到引领作用。

——沈阳药科大学张方对于医疗大数据的看法

基药在执行过程中是有很大折扣的。在东部经济发达省份会好很多,而经济欠发达、医保基金亏空较大的省份,执行效果很差,所以地区之间执行的差异较大。原来目录数量可能不能满足各地用药的习惯差别,确实难以全国统一执行。这次目录放大后,相信执行效果会比之前好,不过要想全国一盘棋,恐怕还需要一个过程。

——贵阳德昌祥药业总经理罗战彪对启动新版基药目录的看法

数字

463670人:截至2018年12月底,全国执业药师注册人数为468019人,环比上月

增加4349人。目前,平均每万人口执业药师人数为3.4人。

22个:2018版基药目录专门整理出了儿科用药这个大类,其中,中成药儿科用药17个,化学药品和生物制品儿科用药3个,再加上维生素、矿物质类药中的小儿复方氨基酸注射液(18AA-I)以及小儿复方氨基酸注射液(18AA-II),新基药目录合共有22个儿童药可供选择。

7432个:据MED中国药品审评数据库2.0统计,2018年12月CDE共承办药品注册申请738个,全年合计7432个(去掉重复受理号)。从申请类型看,12月新增新药申请为34个,同比有所回落,仿制申请和进口申请同比均有所上升,补充申请(一致性评价)

并喷,突破100个。

75%:据统计显示,截至12月19日,A股共有87家医药企业公布了2018年业绩预告,其中,65家报喜(预增、略增、续盈、扭亏),占比近75%,预计净利润超10亿元的有新和成、信立泰、科伦药业、瑞康医药、丽珠集团等8家;而预计亏损的企业有5家,恒康医疗和上海莱士亏损或超10亿元。

25个:12月17日,“4+7”带量采购最终结果在上海阳光医药采购网公布:25个品种中标,6个品种流标,总体采购额约18.95亿元,华海药业以6个品种(7个品规)遥遥领先其他企业。

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化学术方面的交流与合作,提高药学服务质量,促进药化学业发展;

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

2. 来稿要求

2.1 本刊接受纸质投稿,欢迎电子邮件投稿。

2.2 来稿应有科学性、先进性、逻辑性

和实用性。

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

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

2.5 文稿格式:文题要求明确、具体,重点突出,简明确切地反映本文的特定内容,一般不用副标题。作者姓名、单位地址及邮政编码务必写清楚。全部作者均按排名顺序排列并用逗号分开,在姓名右上角注明角码1,2,3等,单位接排于作者后。单位后以“,”分开,接排省名和城市名及邮政编

码。各单位间用“;”分开,全部单位均在同一个括号内,单位前注明与作者姓名序号相同的数字。文末参考文献序号应与文中角码一致,文中角码用小方括号放在被说明内容的右上角。作者在3人或以下的须列出全部作者姓名,4人以上者列出前3人姓名,后加“等”(中文)、“et al”(英文)。根据GB3469规定,以单字母式标识以下各种参考文献类型。常用标识为:专著[M];期刊[J];报纸[N];学位[D];标准[S];专利[P]。

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

2.7 文稿中摘编或引用他人作品,请按

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

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

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

浙江省执业药师协会2018年大事记

1. 一月十七日,协会召开2018年度全省执业药师继续教育及考前培训工作会议,分析总结2017年执业药师继续教育及考前培训工作情况,研究部署新一年的工作任务。陈良月副会长兼秘书长充分肯定了去年各施教机构付出的努力和取得的工作成绩,对2018年执业药师继续教育提出了更高要求:一要增强专项检查,提升规范服务水平;二要在专业内容设置上要更切合实际,重视日常教学质量的把控;三要切实提高服务保障能力,为执业药师营造良好的学习环境。

2. 二月六日至八日,协会协助完成由浙江省食品药品监督管理局人事处组织实施的2017年执业药师考后资格审查工作。

3. 二月二十七日,协会在2017年全省性社会组织评估中荣获最高等级5A级社会组织,荣获奖牌和荣誉证书。

4. 三月二日,省药学会志愿服务团参与了省志愿者工作委员会、省志愿者协会开展的“小手拉大手 垃圾分类齐参与”志愿服务启动仪式,团省委书记朱林森、省政协副主席周国辉、杭州市政协副主席胡伟等相关领导出席启动仪式作讲话并现场视察指导。药学志愿者还接受了浙江卫视、浙江凤凰网记者的现场采访。活动现场省市相关领导视察了药学志愿服务的展示台,观看了资料书册并详细了解过期药品回收后的处置过程等情况,鼓励药师志愿者们继续发挥作用,为广大市民灌输科学、安全、合理的用药理念,树立志愿者的良好形象。

5. 三月十五日,浙江省民政厅公布2017年度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,在最终确定的350家全省性社会组织中我协会名列其中。

6. 三月二十三日,协会与广药白云山共同开展“加强垃圾分类建设美丽中国”为主题的家庭药品回收公益活动,我会有关领导和省药学会志愿服务团志愿者参与此次活动。

7. 四月十三日,协会第三届理事会第三次会议在杭州召开。陈良月副会长兼秘书长代表协会秘书处作执业药师办事处2017年工作总结和2018年重点工作安排,张国钧副会长宣读了2017年度各市办事处工作和先进个人考核结果,张小平会长作了协会第三届理事会第三次会议工作报告,提出新时代省执业药师协会“服务监管”、“服务民众”、“服务会员”的三个服务理念。会议通过了14家医药企业成为协会单位会员,宁波办事处、嘉兴办事处、华东医药股份有限公司代表作了大会交流发言,分享各自在执业药师工作领域对执业药师管理和服务的举措。

8. 四月十七至十九日,协会派员赴郑州参加河南省执业药师协会组织的“脱钩”后执业药师继续教育工作会议。

9. 四月二十一日,协会派员赴北京参加国家执业药师资格认证中心考试工作交流会,研究讨论关于执业药师考试资格审核相关细则。

10. 四月底至五月,省药学会志愿服务团参与申报由省志愿者工作委员会、共青团省委、省志愿者协会组织的2018年浙江省志愿服务项目大赛,荣获优秀奖。

11. 五月十四日,湖北省执业药师协会一行来我协会围绕继续教育工作会议,交流取经。

12. 六月二十日,协会会同嘉兴执业药师办事处在嘉兴举办学术报告会。浙江大学附属邵逸夫医院主任药师楼伟建就常用口服抗凝和抗血小板药物的合理使用作了专题学

术报告。来自全市的医疗机构、科研机构、药品经营企业的130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。

13. 六月二十七日至二十九日,协会在舟山召开我省2019年度执业药师继续教育教材立项研讨会。会议深入研讨了目前我省执业药师继续教育新情况,明确了2019年教材编写工作的任务和要求,具体布置了专家遴选、项目确定等内容。

14. 七月二十二日,协会派员赴太原参加由中国药师协会主办、山西省药师协会承办的“2018年度省际间执业药师工作交流会”。来自全国25个省(市)的(执业)药师协会会长、秘书长参加会议,我会由鲍三南副会长带队参加。

15. 八月二十一至二十二日,协会派员赴呼和浩特参加国家资格认证中心召开的执业药师注册管理及继续教育学分平台应用培训会。全国31个省(自治区、直辖市)执业药师注册管理机构、继续教育机构负责人共计70人参加会议。

16. 八月三十日,上海市执业药师协会一行在彭建忠会长带领下来我协会进行座谈交流。双方围绕执业药师队伍建设,着重就执业药师人才推荐、储备方面进行深入探讨。

17. 九月五日,协会在杭州召开了第七届学术年会。本届年会以“推进健康中国、提升药学服务”为主题,征集到来自我省药品生产、经营、使用、科教和管理领域的论文65篇,评出优秀论文30篇。大会特别邀请上海交通大学医学院附属仁济医院胸痛中心副主任沈珑,作了《抗高血压药物治疗策略的选择》的专题报告。协会理事、办事处、施教机构、论文作者及各大零售连锁药店执业药师代表300余人参加。

18. 九月八日,协会派员赴沈阳参加中国药师协会、国家卫生计生委合理用药专家委员会主办,以“新时代、新机遇、新挑战”为主题的第十届中国药师大会。

19. 九月十二至十五日,协会派员赴衢州参加浙江省社会组织联合会举办的2018年第二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150余名骨干人员参加培训。

20. 九月二十九日,协会联合省食品药品监督管理局团委参加在杭州拱墅区运河广场举办的“质量提升,青春助力”大型志愿服务活动。

21. 九月三十日,协会在杭州召开2019年执业药师继续教育必修教材项目评审暨编写专家工作会议。各施教机构的编写专家、省科学技术出版社及协会相关工作人员近20人参加会议。

22. 十月十五至十六日,协会协同浙江华都孝老慈善基金会、浙江省医学会、浙江省医联医疗扶持和救助公益基金会,赴我省缙云县举办孝老敬老慈善公益活动。先后奔赴鸿福养老院、方川敬老院和缙云笕川、兆案村以及东渡镇特困家庭看望、慰问老人并举行义诊活动。

23. 十月二十至二十一日,协会联合省民政厅、省华都孝老慈善基金会、省医学会组成的医药专家团队,在衢州开化县福利院、池淮镇和芹阳街道等地,送课到基层,普及药学知识。

24. 十月三十日,协会会同义乌执业药师办事处在义乌市市场监管局举办2018年学术报告会。省药品认证检查中心主任科员王赛群就《药品流通环节质量管理工作方法》作专题讲座。来自义乌市的执业药师及药学中、高级专业技术人员和市场监管局网

格干部230余名人员参加。

25. 六月至十月,药学志愿服务团直属大队先后进工地、敬老院、社区,组织开展“爱在端午,与爱同行”、“情暖聚中秋”、“关爱农民工,志愿工地行”、“进工地,送清凉”等系列活动,共八次。

26. 十月三十一日和十一月十三日,协会联合省医药包装药用辅料行业协会和广州白云山和记黄埔中药有限公司,分别来到古墩路圣苑小区和政苑小区开展“安全用药,健康你我”系列宣传活动。

27. 十一月十六至十八日,协会派员赴广州参加广东省执业药师协会主办,中国药店管理学院和《21世纪药店》报协办,以“专业智汇·匠心传承”为主题的首届岭南药学论坛暨2018广东药师大会。来自全国大部分省、自治区、直辖市药师协会领导代表及全国医药企事业及零售单位执业药师、药学专业技术人员600余人参加盛会。

28. 十一月二十四日,协会联合省健康产业研究会走进淳安威坪镇茶合村居家养老照料中心,参与杭州市工商联组织的“百千万”送医送药送健康活动。

29. 十一月二十八日,协会作为浙江省社会组织总会的常务理事单位,派员参加在杭州召开的第一次会员代表大会暨脱贫攻坚三年行动推进会。来自全省各地的360余名会员单位代表出席大会。

30. 十二月三至五日,协会理论读书会暨2019年工作思路研讨会在长兴召开。本次会议组织第三届理事会领导机构成员、办事处(工作处)和施教机构负责人、秘书处全体工作人员认真学习习近平总书记关于社团组织建设和发展的重要讲话精神,研讨协会2019年工作思路。

政策法规

国家药监局综合司关于印发 医疗器械临床试验检查要点及判定原则的通知

药监综械注〔2018〕45号

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局），核查中心：

为加强医疗器械临床试验过程的监督管理，指导监管部门开展医疗器械临床试验监督检查工作，根据《医疗器械注册管理办法》和《医疗器械临床试验质量管理规范》要

求，国家药品监督管理局组织制定了《医疗器械临床试验检查要点及判定原则》，现予以发布。

国家药监局综合司
2018年11月19日

医疗器械临床试验检查要点及判定原则

根据《医疗器械注册管理办法》和《医疗器械临床试验质量管理规范》等要求制定本

检查要点及判定原则，用于指导医疗器械临床试验现场检查工作。

一、检查要点

序号	现场检查要点	检查内容
1	临床试验前准备	
1.1	临床试验机构应具有开展相关医疗器械产品临床试验的资质	检查药物临床试验机构资格证明或医疗器械临床试验机构备案证明
1.2	需要进行临床试验审批的第三类医疗器械应获得批准	检查医疗器械临床试验批件，且批件日期不晚于临床试验开始日期
1.3	临床试验项目按相关规定备案	检查省局出具的《医疗器械临床试验备案表》，备案日期不晚于临床试验开始日期
1.4	临床试验应获得临床试验机构伦理委员会批准	检查伦理审查批件，批准日期不晚于临床试验开始入组日期
1.5	试验用医疗器械研制符合适用的医疗器械质量管理体系相关要求	检查试验用医疗器械的研制符合适用的医疗器械质量管理体系相关要求的声明
1.6	试验用医疗器械有自检报告和具有资质的检验机构出具的一年内的产品注册检验合格报告	检查相应检验报告
1.7	临床试验机构设施和条件与临床试验项目相适应	检查试验方案中涉及的主要仪器设备及设施条件
1.8	临床试验机构具有医学或实验室操作的质控证明（若有）	临床检验室开展临床检验室内质量控制，检查有效的临床检验室间质量评价合格证书

序号	现场检查要点	检查内容
1.9	试验相关仪器和设备应定期维护和校准	检查试验相关仪器和设备维护、校准记录
1.10	研究者应具有执业资格、临床试验的专业特长、资格和能力	检查研究者的执业资格、职称证书、履历等。负责临床试验的研究者应当在该临床试验机构中具有副高以上相关专业技术职称和资质
1.11	研究者经过临床试验方案和试验用医疗器械使用和培训的培训	检查研究者临床试验方案和试验用医疗器械使用和培训的培训记录,培训日期不晚于临床试验开始日期
1.12	临床试验签署临床试验协议/合同	检查申办者/代理人与临床试验机构签订的协议/合同,规定了各自职责
1.13	协议/合同内容与试验用医疗器械信息相符	检查协议/合同与临床试验方案,相关信息一致
2	受试者权益保障	
2.1	伦理审查	
2.1.1	伦理委员会委员经过培训	检查伦理委员会委员培训记录或培训证书
2.1.2	伦理审查内容符合相关规范、指导原则和SOP要求	检查伦理审查内容应当符合《医疗器械临床试验质量管理规范》(以下简称医疗器械GCP)第17、33条,相关指导原则和医院伦理SOP的要求
2.1.3	伦理审查记录应完整	检查伦理委员会保存的资料的完整性,应当具有审查材料、审查表格、签到表、表决票、会议记录、审查批件等SOP中规定的文件
2.1.4	伦理委员会表决符合相关规范、指导原则和SOP要求	检查伦理审查意见、伦理委员会成员组成、表决记录,应当符合医疗器械GCP第30、32、35条,指导原则和SOP的要求
2.1.5	临床试验方案、知情同意书等文件的修订、请求偏离、恢复已暂停临床试验,应获得伦理委员会的书面批准	检查相关情况的伦理委员会批准文件
2.1.6	伦理委员会对已批准的临床试验进行跟踪监督	检查临床试验的跟踪记录
2.2	知情同意	
2.2.1	知情同意书内容符合相关规范、指导原则和SOP要求	检查知情同意书内容,应当符合医疗器械GCP第22条、指导原则和SOP的要求
2.2.2	临床试验前受试者或者其监护人和研究者均在知情同意书上签署姓名和日期,符合相关规范、指导原则和SOP要求	检查受试者筛选表和签名的知情同意书,人数应当一致,应当由受试者本人或者其监护人/见证人和研究者在参与临床试验前签署
2.2.3	已签署的知情同意书版本与伦理审查通过的版本一致	检查知情同意书版本和内容,签署的知情同意书应当与伦理审查通过的版本和内容应一致
2.2.4	知情同意书内容更新,应再次获得临床试验中受影响的受试者或者其监护人知情同意	检查知情同意书更新版本,更新后,试验中受影响的受试者或者其监护人应当重新签署新版本的知情同意书
3	临床试验方案	
3.1	临床试验方案有所有中心研究者和申办者确认	检查临床试验方案中研究者的确认情况,临床试验方案应当获得所有中心研究者和申办者签字,加盖临床试验机构公章
3.2	执行的临床试验方案内容与伦理审查的临床试验方案内容一致	检查临床试验方案与伦理委员会保存的临床试验方案,版本和内容应当一致
3.3	多中心临床试验各中心执行的试验方案为同一版本	检查各临床试验中心保存并执行的临床试验方案版本,应当为同一版本
3.4	注册申请提交的临床试验方案内容应与临床试验机构保存的临床试验方案内容一致	检查注册申请提交的临床试验方案和临床试验机构保存的临床试验方案,版本和内容应一致
4	临床试验过程	
4.1	临床试验相关人员应获得主要研究者授权和相关培训	检查分工授权表和研究者培训记录、签名

序号	现场检查要点	检查内容
4.2	临床试验相关的医疗决定应由研究者负责	检查人员履历和人员分工表,分工表中人员授权应当合理,原始文件中的医疗决定由研究者签字
4.3	具有病例筛选入选记录	检查病例筛选入选记录,筛选入选记录中受试者筛选失败应当明确记录其原因,研究者可提供受试者鉴认文件
4.4	受试者鉴认文件或筛选入选、体检等原始记录涵盖受试者身份鉴别信息	检查受试者鉴认文件或筛选入选、体检等原始记录,记录包含受试者身份证号、姓名等身份鉴别信息
4.5	研究者应遵守临床试验的随机化程序(如适用)	检查受试者入选号、随机号的分配,应当符合临床试验方案
4.6	受试者体检和实验室等辅助检查项目应与试验方案一致	检查原始病历中的体检和实验室等辅助检查项目,应当与临床试验方案要求一致,偏离方案的检查应当进行记录
4.7	实验室等辅助检查是否在方案规定的时间范围内	检查实验室等辅助检查时间,应当在临床试验方案规定的时间范围内,偏离时间范围的应当进行记录
4.8	受试者入组符合试验方案的入选与排除标准	检查原始病历中的病史、用药史、实验室检查、诊断等,受试者应当符合临床试验方案中的全部入选与排除标准
4.9	试验用医疗器械使用有原始记录	检查原始病历、器械使用记录、受试者日记卡,应当记录试验用医疗器械使用情况
4.10	试验用医疗器械产品名称、规格型号、使用方法(如日期、时间、状态等)与临床试验方案和研究者手册、说明书一致	检查原始病历、器械使用记录、受试者日记卡中记录的试验用医疗器械产品名称、规格型号、使用方法(如日期、时间、状态等),应当与临床试验方案和研究者手册、说明书一致
4.11	观察随访点与方案一致,应如实记录未能做到的随访、未进行的试验、未做的检查	检查原始病历中的随访记录,与病例报告表(以下简称CRF)中的数据一致,偏离方案的应当进行记录
4.12	紧急情况下偏离方案,应以书面形式报告	检查紧急情况下偏离方案的情况,应当有记录,并检查提交给申办者、伦理委员会和临床试验机构的医疗器械临床试验管理部门的报告情况
4.13	受试者任何原因退出与失访应记录并详细说明	检查筛选入选表、原始病历、CRF或分中心临床试验小结中受试者完成试验情况,退出与失访应当记录并详细说明
4.14	安全性、有效性评价应符合试验方案要求	检查原始病历中的安全性、有效性评价方法应当按照临床试验方案要求执行,原始数据与CRF一致
4.15	研究者应对显著偏离临床试验方案或者在临床可接受范围以外的数据进行核实	检查检验报告单,研究者对其中的异常值应当进行判定
4.16	合并使用药品、医疗器械情况应按照试验方案记录,不应有违反试验方案要求的合并用药品、医疗器械(如适用)	检查原始病历、医院HIS系统,研究者对合并使用药品、医疗器械情况应当进行记录,并与CRF、临床试验统计数据库中数据一致
4.17	不良事件、并发症和器械缺陷应记录	检查原始病历、医院HIS系统,研究者对不良事件、并发症和器械缺陷应当进行记录,并与CRF和临床试验统计数据库中数据一致
4.18	及时治疗和处理严重不良事件/不良事件(SAE/AE),跟踪随访	检查原始病历或严重不良事件/不良事件报告表,严重不良事件/不良事件处理应当及时,并进行跟踪随访
4.19	严重不良事件(SAE)和可能导致严重不良事件的器械缺陷在规定时间内报告给规定部门	检查严重不良事件报告表,记录应当完整,证明研究者在24小时内书面报告相应的伦理委员会以及临床试验机构所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门和卫生计生主管部门。检查器械缺陷报告情况,证明器械缺陷已经临床试验机构医疗器械临床试验管理部门报伦理委员会审查
4.20	暂停或者终止临床试验时,受试者应得到适当治疗和随访	检查原始病历,受试者有适当治疗和随访
4.21	盲法试验按照试验方案的要求进行揭盲(若有)	检查揭盲记录,核实揭盲符合方案规定
4.22	申办方对临床试验实施监查	检查监查员的监查记录,研究者对监查发现的问题应当及时采取改正措施

序号	现场检查要点	检查内容
5	记录与报告	
5.1	临床试验记录	
5.1.1	临床试验记录的填写准确、完整、清晰、及时	检查原始病历、CRF,记录应当准确、完整、清晰、及时
5.1.2	对错误、遗漏做出纠正	检查原始病历中的修改记录、数据质疑表及应答记录,对错误、遗漏应当做出纠正
5.1.3	临床试验记录的修改应说明理由,修改者签名并注明日期,保持原始记录清晰可辨	检查原始病历修改记录,修改应当符合要求,并记录修改理由
5.1.4	检验科、影像科、心电图室、内镜室等检查检验结果可溯源	检查医院 LIS、PACS 等系统,相关辅助检查数据应当可在系统中溯源
5.1.5	CRF 中的数据与原始病历一致	检查 CRF 和原始病历,数据应当一致
5.1.6	电子临床数据库或者远程电子临床数据系统,应确保临床数据的受控、真实,并有完整的验证文件(如适用)	检查电子临床数据库或者远程电子临床数据系统,应当有培训记录、独立账号、使用权限、数据审核、验证文件,有审计追踪功能
5.2	临床试验报告	
5.2.1	多中心临床试验结束后,各分中心有临床试验小结或临床试验报告	检查各分中心临床试验小结或临床试验报告,应当保存完整
5.2.2	临床试验小结或临床试验报告有研究者签名、注明日期,有临床试验机构审核意见、注明日期并加盖临床试验机构印章	检查临床试验小结或临床试验报告,应当有研究者签名、注明日期,有临床试验机构审核意见、注明日期并加盖临床试验机构印章
5.2.3	用于统计的数据库数据或分中心临床试验小结数据与 CRF 一致	抽查 CRF 临床试验统计与数据库中的数据,数据应当一致
5.2.4	临床试验报告或统计分析报告与用于统计的数据库数据或分中心临床试验小结数据一致	检查临床试验报告或统计分析报告与临床试验统计数据库或分中心临床试验小结数据,数据应当一致
5.2.5	注册申请提交的临床试验报告内容与临床试验机构保存的临床试验报告内容一致	检查注册申请提交的临床试验报告和临床试验机构保存的临床试验报告,版本、内容应当一致
6	试验用医疗器械管理	
6.1	保存信息包括名称、型号、规格、接收日期、生产日期、产品批号或者序列号等	检查试验用医疗器械交接单或其他相关记录,应当有名称、型号、规格、接收日期、生产日期、产品批号或者序列号、数量等信息
6.2	与检测报告、临床试验报告中的产品名称、规格型号一致	检查临床实际使用、检测报告、临床试验报告中试验用医疗器械的规格型号,信息应当一致
6.3	运输、接收、储存、分发、回收与处理等记录应完整	检查运输、接收、储存、分发、回收与处理等记录,内容应当完整,数量不一致的记录原因
6.4	运输条件、储存条件、储存时间、有效期等是否符合要求	检查运输、接收、储存记录,运输条件、储存条件、储存时间、有效期等应当符合要求
6.5	所使用的、废弃的或者返还的数量与申办者提供的数量一致	检查接收、使用、废弃、回收记录,数量应当与申办者提供的数据一致
6.6	特殊医疗器械保存和使用情况与总结报告内容一致	检查有特殊场地保存要求的医疗器械(如需放射防护、需低温冷藏等),保存条件和使用情况应当与总结报告内容一致

二、判定原则

根据检查发现的问题,检查结果按以下原则判定:

(一) 有以下情形之一的,判定为存在真实性问题:

1. 编造受试者信息、主要试验过程记

录、研究数据、检测数据等临床试验数据,影响医疗器械安全性、有效性评价结果的;

2. 临床试验数据,如入选排除标准、主要疗效指标、重要的安全性指标等不能溯源的;

3. 试验用医疗器械不真实,如以对照

用医疗器械替代试验用医疗器械、以试验用医疗器械替代对照用医疗器械,以及以其他方式使用虚假试验用医疗器械的;

4. 瞒报与临床试验用医疗器械相关的严重不良事件和可能导致严重不良事件的医疗器械缺陷、使用方案禁用的合并用药或医疗器械的;

5. 注册申请的临床试验报告中数据与临床试验机构保存的临床试验报告中的数据不一致,影响医疗器械安全性、有效性评价结果的;

6. 注册申请的临床试验统计分析报告中的数据与临床试验统计数据库中数据或分中心临床试验小结中数据不一致,影响医疗器械安全性、有效性评价结果的;

7. 其他故意破坏医疗器械临床试验数据真实性的情形。

(二) 未发现真实性问题的,但临床试验过程不符合医疗器械临床试验相关规定的,判定为存在合规性问题。

(三) 未发现上述问题的,判定为符合要求。

市场监管总局关于修改《药品广告审查办法》等三部规章的决定

国家市场监督管理总局令 第4号

《市场监管总局关于修改〈药品广告审查办法〉等三部规章的决定》已经国家市场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。

局长 张茅

2018年12月21日

市场监管总局关于修改《药品广告审查办法》等三部规章的决定

为贯彻落实《国务院关于进一步加快推进全国一体化在线政务服务平台建设的指导意见》(国发〔2018〕27号)、《国务院关于进一步在全国推开“证照分离”改革的通知》(国发〔2018〕35号)、《国务院办公厅关于进一步加快推进与政务服务“一网通办”不相适应的法规规章修订等工作的通知》(国办函〔2018〕69号)等文件精神,市场监管总局决定对下列规章作出修改:

一、对《药品广告审查办法》作出修改

(一) 将第八条第一款中的“申请药品广告批准文号,应当提交《药品广告审查表》,

并附与发布内容相一致的样稿(样片、样带)和药品广告申请的电子文件,同时提交以下真实、合法、有效的证明文件”修改为“申请药品广告批准文号,应当提交《药品广告审查表》、与发布内容相一致的样稿(样片、样带),以及以下真实、合法、有效的证明文件”。

删除第二款。

(二) 将第十四条修改为“对按照本办法第十二条、第十三条规定提出的异地发布药品广告备案申请,药品广告审查机关应当制作告知承诺书,向申请人提供示范文本,一次

性告知备案条件和所需材料。对申请人承诺符合条件并提交材料的,当场予以备案。”

二、对《医疗器械广告审查办法》作出修改

(一) 将第八条第一款中的“申请医疗器械广告批准文号,应当填写《医疗器械广告审查表》,并附与发布内容相一致的样稿(样片、样带)和医疗器械广告电子文件,同时提交以下真实、合法、有效的证明文件”修改为“申请医疗器械广告批准文号,应当提交《医疗器械广告审查表》、与发布内容相一致的样稿(样片、样带),以及以下真实、合

法、有效的证明文件”。

删除第二款。

(二) 将第十一条第一款中的“20个工作日”修改为“10个工作日”。

三、对《计量标准考核办法》作出修改

(一) 将第八条第一款第一项修改为“计量标准考核(复查)申请书和计量标准技术报告”。

(二) 将第九条第一款第一项修改为“计量标准考核(复查)申请书和计量标准技术报告”。

本决定自公布之日起实施。

国家药监局关于加强药品集中采购和使用试点期间药品监管工作的通知

国药监药管〔2018〕57号

各省、自治区、直辖市药品监督管理局,新疆生产建设兵团市场监督管理局:

党中央、国务院高度重视人民健康福祉,为全面落实党中央、国务院重要决策部署和《国家组织药品集中采购试点方案》各项工作要求,切实保证药品集中采购和使用试点期间中标药品的质量,保障人民群众用药安全,现将有关要求通知如下:

一、深刻认识试点工作重要意义

国家组织药品集中采购和使用试点工作是党中央、国务院重要决策部署,各地要从政治和全局的高度,充分认识本次试点工作的重要性,切实把思想认识统一到党中央的决策部署上来,自觉增强“四个意识”,要以人民利益为中心,全力配合医改大局,全面落实药品监管“四个最严”要求,以监督检

查和产品抽检为抓手,推动企业落实主体责任,切实保障药品质量安全。

二、加强药品生产监管

各省级药品监管部门要坚持问题导向,强化日常监管,督促企业落实主体责任。要加大对通过仿制药一致性评价品种特别是中标药品生产企业的现场检查力度,重点检查企业风险隐患排查责任落实情况、生产质量管理规范实施情况、数据真实可靠情况,严格落实原辅料质量控制,严控源头质量风险情况,严格按照批准的处方工艺组织生产情况,涉及委托生产的,落实委托生产质量管理情况。要对照国家药品监管部门公告的通过仿制药一致性评价的品种建立台账,对通过日常监管发现应整改项目要逐项整改、逐一销账,确保通过仿制药一致性评价的品种

质量安全。要督促企业落实产品供应保障责任,严格执行药品停产报告工作要求,实事求是做好产能预估和各地投标工作。对存在质量安全隐患的药品,应当按规定及时召回。

三、加强药品流通使用监管

各市、县负责药品监管的部门要切实加强对流通、使用环节监管工作,督促中标药品的配送单位严格执行药品经营质量管理规范要求,督促医疗机构持续合规,确保中标药品在流通使用环节的质量安全。要积极推进中标品种生产企业按照《国家药监局关于药品信息化追溯体系建设的指导意见》(国药监药管〔2018〕35号)要求,加快信息化追溯体系建设,确保在2020年底前实现中标品种全过程可追溯。

四、加强药品抽检和不良反应监测

各省级药品监管部门要科学合理制定本省药品抽检计划,对行政区域内通过仿制药一致性评价品种以及中标药品生产环节开展全品种覆盖抽检。各市县负责药品监管的部门对流通和使用环节可能存在问题的产品要及时组织抽检,对抽检不合格药品要依法严肃查处。要加强对通过仿制药一致性评价品种特别是中标药品的不良反应监测力度,对监测中发现的异常风险信号、聚集性信号及时组织处置。中标企业要按照国家药监局《关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告》(2018第66号)要求,做好不良反应监测、报告和分析评价工作,全面落实企业药品安全主体责任。

五、加快推进一致性评价工作

进一步加大服务指导力度。建立绿色通道,对一致性评价申请随到随审,加快审评进度。企业在研究过程中遇到重大技术问题的,可以按照《药物研发与技术审评沟通交

流管理办法》的有关规定,与药品审评机构进行沟通交流。严格一致性评价审评审批工作,坚持仿制药与原研药质量和疗效一致的审评原则,坚持标准不降低,按照现已发布的相关药物研发技术指导原则开展技术审评。

六、实施创新驱动发展战略,助推药品高质量发展

各省级药品监管部门要紧紧围绕药品高质量发展目标,加快推进中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字〔2017〕42号)政策,加快落实仿制药一致性评价等政策,鼓励以临床价值为导向的药品创新,支持创新型企业创新能力建设。鼓励医药产业高质量发展,支持药品生产企业兼并重组、联合发展,逐步培育一批具备国际竞争力的现代药品企业集团。鼓励药品生产企业延伸产业链,促进药品产业规模化集约化发展。鼓励具备药品现代物流条件的企业整合药品仓储和运输资源。

七、工作要求

(一) 全面落实属地管理责任。各级地方人民政府要切实履行药品安全管理责任,加强组织领导,强化统筹协调,完善体制机制保障,坚守集中采购试点的药品质量安全底线。各省级药品监管部门和市县负责药品监管的部门要依法行政、履职尽责,加强日常监管工作,加强对中标品种生产、流通、使用全周期的质量监管,加大违法违规企业的处罚力度,要督促中标生产企业建立企业库存和停产报告制度,通过协议规范配送行为,保证药品供应。

(二) 全面加强部门协调和信息沟通。各省级药品监管部门要建立健全药品质量问题应急处置工作机制,妥善处置热点问题,

加强政策宣传和解读,及时回应社会关切。要加强与试点工作有关部门信息沟通,及时通报药品监管工作信息情况,保证试点工作平稳有序推进。要积极推进中标品种生产企业按照国药监药管〔2018〕35号文件要求,加快信息化追溯体系建设,确保在2020年底实现中标品种全过程可追溯;积极推动药品追溯信息与医疗、医保等相关机构互联互通,形成多部门齐抓共管的工作格局。对药品生产企业停产、产品质量问题等信息要及时向当地政府报告。要加大政务信息公开力度,及时公开监管执法信息,及时曝光违法行为,不断提高监管透明度。要畅通投诉举报渠道,鼓励投诉举报,形成共治合力。

(三) 全面严惩药品违法行为。试点工

作期间,各级地方药品监管部门要强化突出问题整治,严厉打击制售假劣药品行为,查处违反药品管理法及药品质量管理规范的行为,对问题企业和药品依法采取责令停止生产经营、召回等措施,要依法落实行政处罚到人各项要求,涉嫌犯罪的依法移送公安机关追究刑事责任。要对违法违规行为追根溯源,一查到底,形成有力震慑。

试点期间遇到的问题和意见建议及时向国家药监局报告。国家药监局适时会同国家药品集中采购试点工作小组成员单位,对各省落实试点期间药品监管工作进行督导检查。

国家药监局

2018年12月25日

《关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告》政策解读

一、为什么要坚持推进一致性评价工作?

答:随着医药科技不断进步,药品审评标准在不断提高,过去的药品审评标准没有强制要求仿制药与原研药质量和疗效一致,所以有些药品在疗效上与原研药存在一定差距,需要改进提高。开展仿制药一致性评价,保障仿制药在质量和疗效上与原研药一致,在临床上实现与原研药相互替代,不仅可以节约医疗费用,也有助于提升我国仿制药质量和制药行业的整体发展水平,保证公众用药安全有效。

二、一致性评价工作的进展如何?

答:截至2018年11月底,已完成112个品种的评价,其中属于《国家基本药物目录

(2012年版)》289个基药相关品种的有90个。这些品种包括审评通过一致性评价品种,原研地产化列为参比制剂品种,改规格、改剂型、改盐基品种中原型已通过一致性评价品种等情形。

三、如何进一步推进基本药物品种的评价?

答:国家鼓励企业积极开展基本药物品种的评价工作。药监部门将根据基本药物品种的具体情况,继续发布可豁免或简化人体生物等效性试验品种目录、存在特殊情形品种评价要求等,进一步加大服务指导力度,对重点品种、重点企业组织现场调研和沟通,帮助企业解决难点问题,对一致性评价申请建立绿色通道、随到随审。企业在研究

过程中遇到重大技术问题的,可以按照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的有关规定,与药品审评机构进行沟通交流。

四、如何保障一致性评价审评标准不降低?

答:国家药监局将坚持按照与原研药质量和疗效一致的原则开展审评审批,按照现已发布的相关药物研发技术指导原则开展技术审评,督促企业持续提高药学研究及人体生物等效性研究质量。

五、如何加强通过一致性评价品种的监管,避免一致性评价成为“一次性评价”?

答:药品监管部门对通过一致性评价的品种加强监管,已经通过一致性评价的药品将纳入下一年度国家药品抽检计划,对相关企业加大监督检查力度。

国家药监局正在组织制定有关规定,规范药品制剂原料药、药用辅料、药包材的变更管理。

六、目前一致性评价不能按照《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》(国办发〔2016〕8号)规定时限完成,国家药监局对工作时限进行调整的原因是什么?

答:一是对基本药物品种的一致性评价工作与基本药物目录动态调整工作联动推进。《国家基本药物目录(2018年版)》已于2018年11月1日施行,对旧版目录品种作了较大调整,基本药物目录已建立动态调整机制,通过一致性评价的品种优先纳入目录,未通过一致性评价的品种将逐步调出目录。

二是 consistency 评价工作在我国全面推进过程中,面临着提升科学认知,以及参比制剂选择、评价方法确定、临床试验资源不足等诸多挑战。其中所发现的技术问题需要

加以科学评估,逐步研究解决。基本药物是一致性评价工作的重点,对于保障公众用药具有重要意义。在基药品种中,约有180余个品种为低价药,例如氨苯砞片、地塞米松片、疏嘌呤片等,其中部分品种为临床必需、市场短缺用药。保障基本药物可及性,事关公众临床用药基本需求,需要一致性评价政策的积极配合,并作出相应调整。

监管部门进行了认真研究,充分听取和征求了医药企业、行业协会、医学药学专家,以及工业和信息化部、国家卫生健康委、国家医保局等部门的意见。各界一致认为,要坚定不移科学推进一致性评价,从实际出发,对一致性评价工作的要求作适当调整和进一步明确。

七、基本药物品种的评价时限如何调整?

答:《国家基本药物目录(2018年版)》已建立动态调整机制,通过一致性评价的品种优先纳入目录,未通过一致性评价的品种将逐步调出目录。基本药物品种的一致性评价工作已经与基本药物目录动态调整工作联动推进,因此不再对基本药物品种单独设置评价时限要求。

八、仿制药评价时限如何调整?

答:化学药品新注册分类实施前批准上市的含基本药物品种在内的仿制药,自首家品种通过一致性评价后,其他药品生产企业的相同品种原则上应在3年内完成评价。

考虑到药品临床需求存在地域性和时效性等特点,为确保市场供应和人民群众用药可及性,企业未能按上述要求完成评价的,经评估认为属于临床必需、市场短缺的品种,可向所在地省级药监部门提出延期评价申请,说明理由并提供评估报告,省级药监部门会同卫生行政部门组织研究论证,经研究认定为临床必需、市场短缺品种的,可

适当予以延期,原则上不超过5年。同时,对同意延期的品种,省级药监部门会同相关部门要继续指导、监督并支持企业开展评价工作。届时仍未完成的,药监部门不予批准其药品再注册申请。

九、化学药品新注册分类实施前批准上市的含基本药物品种在内的仿制药包括哪些?

答:上述仿制药是指已上市化学药品中未按照与原研药品质量和疗效一致原则审评审批的仿制药。

十、如药品生产企业未能按公告要求按期完成一致性评价工作,如何申请延期?

答:申请人应自行评价是否属于临床必需、市场短缺品种,向所在地省局提交自评估报告,所在地省级药监部门会同卫生行政

部门组织专家60日内完成认定,将认定结果告知申请人,并抄报国家药监局。

十一、未按期完成一致性评价且未申请延期的包括基本药物在内的仿制药,后续如何处理?

答:对此类品种,不予再注册,批准文号将予注销。

十二、通过一致性评价工作的品种,是否继续享受相关政策支持?

答:通过一致性评价的品种,药品监管部门允许其在说明书和标签上予以标注,并将其纳入《中国上市药品目录集》。相关部门也将按照《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》(国办发〔2016〕8号)的要求给予政策支持。

(摘自国家药品监督管理局网站)

关于加快药学服务高质量发展的意见

国卫医发〔2018〕45号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委(卫生计生委)、中医药管理局:

为深入贯彻落实习近平新时代中国特色社会主义思想 and 党的十九大精神,推进实施健康中国战略,进一步转变药学服务模式,提高药学服务水平,满足人民群众日益增长的医疗卫生健康需要,现就加快药学服务高质量发展提出以下意见:

一、进一步提高对药学服务重要性的认识

药学服务是医疗机构诊疗活动的重要内容,是促进合理用药、提高医疗质量、保证

患者用药安全的重要环节。药师是提供药学服务的重要医务人员,是参与临床药物治疗、实现安全有效经济用药目标不可替代的专业队伍。药师为人民群众提供高质量的药学服务,是卫生健康系统提供全方位、全周期健康服务的组成部分,也是全面建立优质高效医疗卫生服务体系的必然要求。各级卫生健康行政部门(含中医药主管部门,下同)和各级各类医疗机构必须高度重视药学服务,适应新形势新要求,加快药学服务模式转变,加强药师队伍建设,探索构建适应人民群众需求的药学服务体系,促进新时期药学服务高质量发展。

二、推进分级诊疗建设,构建上下贯通的药学服务体系

(一) 统筹分级诊疗整体推进。各级卫生健康行政部门和各级各类医疗机构在构建医疗联合体、推进分级诊疗工作中,要将药学服务统筹考虑,纳入整体工作安排。加强医疗联合体内药学服务体系建设,确定不同医疗机构药学服务定位,加强培训和指导,提高医疗联合体药学服务整体能力和水平。

(二) 加强药品供应目录衔接。以推动分级诊疗制度建设和强基层为重点,加强医疗联合体内各医疗机构用药衔接,逐步实现区域内药品资源共享,保障基层诊疗、双向转诊用药需求,方便群众就近取药。鼓励城市医疗集团和县域医疗共同体建立药品联动管理机制,做好基本药物供应保障工作,以全面配备和优先使用基本药物为基础,推进实行统一的药品供应目录,实施统一采购、统一配送。

(三) 促进药学服务向基层下沉。探索建立医疗联合体内的药学服务标准或规范,构建统一供应药品的知识库、处方审核的规则库,实现医疗联合体内药学服务、药品信息的标准化。牵头医疗机构要加强对基层医疗机构的指导,通过进修培训、对口支援、远程会诊等方式提高其合理用药水平,尤其是为签约服务的慢性病患者提供用药指导的能力和水平,实现医疗联合体内药学服务连续化、同质化。

(四) 探索慢性病长期处方管理。鼓励各级卫生健康行政部门商医保部门制订出台慢性病长期处方管理政策,明确可开具长期处方的慢性病目录、用药范围、管理制度、安全告知等要求,对评估后符合要求的慢性

病患者,一次可开具12周以内相关药品。首次长期处方必须在实体医疗机构开具。药品调配时随药品同时发放“慢性病长期处方患者教育单”,告知患者关于药品储存、用药指导、病情监测、不适随诊等用药安全信息。鼓励药师参与家庭医生团队签约服务,为长期处方患者提供定期随访、用药指导等服务。

三、加快药学服务转型,提供高质量药学服务

(五) 转变药学服务模式。落实深化医药卫生体制改革的部署要求,进一步实行药学服务模式的“两个转变”,即从“以药品为中心”转变为“以病人为中心”,从“以保障药品供应为中心”转变为“在保障药品供应的基础上,以重点加强药学专业技术服务、参与临床用药为中心”。通过转变模式,进一步履行药师职责,提升服务能力,促进药学服务贴近患者、贴近临床、贴近社会。

(六) 加强药学部门建设。各级卫生健康行政部门要加强医疗机构药学部门建设管理,落实《二、三级综合医院药学部门基本标准(试行)》和《医院中药房基本标准》。坚持公立医院药房的公益性,公立医院不得承包、出租药房,不得向营利性企业托管药房。医疗机构要加强药品库存管理,建立短缺药品储备制度,对易发生短缺的药品应当保证2~3个月药量。按照要求做好短缺药品监测预警和信息报告,保证临床用药需求。

(七) 促进临床合理用药。加强处方审核和处方点评,鼓励各级卫生健康行政部门依托药事质控中心等组织,开展本区域内、跨医疗机构的处方点评,将点评结果纳入对医疗机构的绩效考核指标中,并与医师处方权授予、职称评定、医师定期考核和药师审

核处方质量评价挂钩。加强临床用药监测、评价和超常预警,对药物临床使用安全性、有效性和经济性进行监测、分析、评估。对用药不合理、问题集中或突出的药品品种,依法依规及时采取措施。鼓励使用通过质量和疗效一致性评价的仿制药。

四、加强药师队伍建设,充分调动药师队伍积极性

(八) 加强药学人员配备培养。各医疗机构要根据本机构的功能定位、诊疗服务量等因素,科学设置药学岗位,加大药学人员配备力度,使得人员数量能够满足药学服务需要。各级卫生健康行政部门、医疗机构要持续开展药学服务培训,使得所有药学人员均掌握药学服务基本技能,提升服务能力。加强临床药学学科带头人、骨干青年药师等药学人才的培养;支持医疗机构与高校、行业学协会等合作,开展具有针对性、前瞻性的高层次临床药学人才培养。

(九) 充分发挥临床药师作用。各医疗机构要深入落实临床药师制,按照规定配备临床药师。要逐步实现药学服务全覆盖,临床药师为门诊和住院患者提供个性化的合理用药指导。针对疑难感染性疾病、恶性肿瘤等疑难复杂疾病,要有临床药师参与药物治疗和会诊,提供多学科诊疗服务。探索实行药师院际会诊,为疑难复杂患者解决药物治疗问题。鼓励医疗机构开设合理用药咨询或药物治疗管理门诊,重点面向患有多种疾病、使用多种药品的患者。

(十) 完善绩效考核管理机制。建立以临床需求为导向、符合药事服务特点的绩效考核制度,并与药师的薪酬发放、岗位聘用、职称晋升等挂钩,提高药师待遇水平,稳定和壮大药师队伍。坚持多劳多得、优绩优酬,收

入分配要向工作任务重、工作质量高的人员倾斜。改变唯论文倾向,更加激发药师服务于患者、服务于临床的积极性。鼓励各地在深化医疗服务价格改革中有效体现药事服务价值,合理设置药学人员服务收费项目,采取多种方式补偿药学服务必需成本。

五、积极推进“互联网+药学服务”健康发展

(十一) 加强电子处方规范管理。落实《处方管理办法》《医疗机构药事管理规定》《医疗机构处方审核规范》《互联网诊疗管理办法(试行)》等规章、规范性文件规定,加强电子处方管理。加强电子处方在互联网流转过程中关键环节监管,处方审核、调配、核对人员必须采取电子签名或信息系统留痕的方式,确保处方可追溯,实行线上线下统一监管。

(十二) 探索提供互联网和远程药学服务。根据《互联网医院管理办法(试行)》和《远程医疗服务管理规范(试行)》规定,有资质的互联网医院可探索开设专科化的在线药学咨询门诊,指导患者科学合理用药,提供用药知识宣教,解决患者药物使用中遇到的问题。鼓励借助人工智能等技术手段,面向基层提供远程药学服务。有条件的可以探索建立区域性处方审核中心,并加强处方调配事中事后监管。

(十三) 加快药学服务信息互联互通。继续加强医疗机构电子病历建设,逐步实现医疗联合体内处方实时查阅、互认共享。鼓励将药学服务纳入区域健康信息平台建设,逐步实现药学服务与医疗服务、医疗保障、药品供应等数据对接联通,畅通部门、区域、行业之间的数据共享通道,促进药学服务信息共享应用。

(十四)探索推进医院“智慧药房”。充分利用信息化手段,实现处方系统与药房配药系统无缝对接,缩短患者取药等候时间。通过开设微信公众号、患者客户端等,方便患者查询处方信息、药品用法用量、注意事项等。探索开展对慢性病患者的定时提醒、用药随访、药物重整等工作,重点是同时患有多重慢性病的老年患者,以保障用药安全。

各级卫生健康行政部门和各级各类医

疗机构要认真落实本意见的工作部署,全面提高药学服务水平,促进药学服务高质量发展。国家卫生健康委和国家中医药局将加强工作指导和督导检查,对不履行药事管理职责,或违反有关规定的医疗机构进行通报批评、追踪整改,问题严重的,将追查有关单位和人员责任。

国家卫生健康委 国家中医药管理局

2018年11月21日

《关于加快药学服务高质量发展的意见》政策解读

一、制定《意见》的背景是什么?

党的十九大报告指出,要实施健康中国战略,提供全方位、全周期的健康服务,健全药品供应保障制度。国务院办公厅印发的《深化医药卫生体制改革2018年下半年重点工作任务》明确要求,建立优质高效的医疗卫生服务体系,实施新一轮改善医疗服务行动计划,促进“互联网+医疗健康”发展等。为适应我国社会主要矛盾的变化,落实相关要求,我委印发了《关于坚持以人民健康为中心推动医疗服务高质量发展的意见》,要求将药学服务延伸至基层医疗卫生机构等。药学服务作为医疗机构诊疗活动的重要内容,在保证患者用药安全、促进合理用药、维护人民群众健康中,发挥着重要作用,迫切需要适应新形势,加快高质量发展。

为进一步明确新时期药学服务发展方向,不断满足人民群众的健康需求,近日,国家卫生健康委和国家中医药管理局联合印发了《关于加快药学服务高质量发展的意见》。

二、《意见》有哪些主要内容?

针对当前存在的问题,《意见》从5个方

面提出了14项要求,促进药学服务的高质量发展。

一是进一步提高对药学服务重要性的认识。强调药学服务和药师队伍的重要性,要求各级卫生健康行政部门(含中医药主管部门)和各级各类医疗机构必须高度重视药学服务,适应新形势新要求,加快药学服务模式转变,加强药师队伍建设,探索构建适应人民群众需求的药学服务体系。

二是推进分级诊疗建设,构建上下贯通的药学服务体系。要求各地在构建医疗联合体、推进分级诊疗工作中,要将药学服务统筹考虑,纳入整体工作安排;加强医疗联合体内各医疗机构用药衔接,以基本药物为基础,实施统一采购、统一配送;促进药学服务向基层下沉,实现医疗联合体内药学服务连续化、同质化;探索慢性病长期处方管理。

三是加快药学服务转型,提供高质量药学服务。转变药学服务模式,进一步履行药师职责,提升服务能力;加强药学部门建设,重点强调公立医院不得承包、出租药房,不

(下转第61页)

药物警戒

关于修订祖师麻注射液说明书的公告

(2018年第85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祖师麻注射液说明书[不良反应]、[禁忌]、[注意事项]等项进行修订,并增加[警示语]。

祖师麻注射液说明书修订要求

一、增加[警示语]

本品有严重过敏反应病例报告,应在有抢救条件的医疗机构使用,用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。

二、在[不良反应]项下增加以下内容

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

呼吸系统:胸闷、呼吸急促、呼吸困难等。

皮肤:皮疹、瘙痒、皮肤潮红等。

全身:寒战、畏寒、发热、疼痛、四肢发冷等。

用药部位:疼痛、红肿、屈伸不利等。

其他:头晕、恶心、呕吐、心悸、多汗等。

三、在[禁忌]项下增加以下内容

1. 对本品或含有黄瑞香根皮和荜皮制剂及成份中所列辅料过敏或有严重不良反应病史者禁用。

2. 本品含苯甲醇,禁止用于儿童肌肉注射。

四、在[注意事项]项下增加以下内容

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

2. 严格按照药品说明书规定的功能主治使用,禁止超功能主治用药。

3. 严格按照药品说明书推荐的用法用量使用,不超剂量、不长期连续用药,禁止静脉给药等。

4. 用药前应仔细询问过敏史,对过敏体质者应慎用。

5. 本品保存不当可能会影响药品质量,用药前应认真检查本品,发现药液出现浑浊、沉淀、变色、结晶等药物性状改变以及瓶身有漏气、裂纹等现象时,均不得使用。

6. 本品应单独使用,严禁与其他药品混合配伍使用。

7. 对老年人、肝肾功能异常患者等特殊人群和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用,加强监测。

8. 加强用药监测。发现异常,立即停药,采用积极救治措施,救治患者。

(注:说明书其他内容如与上述修订要求不一致的,应当一并进行修订。)

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

关于修订盐酸溴己新注射剂说明书的公告

(2018年第89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盐酸溴己新注册剂(包括注射用盐酸溴己新、盐酸溴己新注射液、盐酸溴己新葡萄糖注射液)说明书[适应症]、[用法用量]、[不良反应]、[注意事项]、[孕妇及哺乳期妇女用药]、[儿童用药]、[老年用药]等项进行修订,并增加[警示语]。

注射用盐酸溴己新和盐酸溴己新注射液说明书修订要求

一、增加[警示语]

1. 本品溶液显酸性,临床使用应单独给药,避免与碱性药品配伍使用;需合并使用其他药物时,应单独溶解稀释,单独滴注,如与本品共用同一输液通道,两组药物之间需5%葡萄糖注射液充分冲管或更换输液管。

2. 本品不推荐婴幼儿使用。

二、在[适应症]项修订为

用于在口服给药困难的情况下,慢性支气管炎及其他呼吸道疾病如哮喘、支气管扩张、矽肺等有粘痰不易咳出的患者。

三、在[用法用量]项修订为

静脉滴注时用5%葡萄糖注射液稀释后使用。

四、在[不良反应]项下增加以下内容

震颤,休克,类过敏症状休克,过敏性症状(皮疹、血管神经性水肿、支气管痉挛、呼吸困难、瘙痒等)。

其他上市后监测中发现的不良反

应事件包括:

皮肤及其附件:斑丘疹、荨麻疹、红斑疹、多汗。

消化系统:恶心、呕吐、胃不适、腹痛、腹泻、腹部不适、腹胀、口干、肝功能异常、转氨酶升高。

全身性损害:胸闷、寒战、发热(高热)、乏力、苍白、水肿。

神经系统:头晕、头痛、局部麻木、抽搐、眩晕。

心血管系统:心悸、紫绀、血压升高、血压降低,心动过速、潮红。

呼吸系统:呼吸急促、咳嗽。

用药部位损害:静脉炎、注射部位疼痛、注射部位皮疹、注射部位瘙痒、注射部位红肿。

其他:烦躁、视力异常、遗尿、白细胞减少。

五、在[注意事项]项下增加以下内容

1. 肌肉注射时,如发生注射部位疼痛的情况下,应改为静脉滴注,并尽可能缓慢静滴。为避免肌肉注射对组织和神经等的影响,应避开神经分布的部位,小心注射,重复注射时,可变换注射部位。此外,不推荐婴幼儿使用。

2. 本品溶液显酸性,与多种碱性药物有配伍反应,临床使用应单独给药;需合并使用其他药物时,应单独溶解稀释,单独滴注,如与本品共用同一输液通道,两组药物之间需5%葡萄糖注射液充分冲管或更换输液管。

3. 如发现药液混浊切勿使用。

4. 研究显示,在特定环境条件下,三层共挤输液用袋与聚丙烯输液瓶对盐酸溴己新均有不同程度的吸附作用,配液时首选玻璃输液瓶装葡萄糖注射液溶解本品。

5. 研究显示,乳胶管、聚氨酯类热塑性弹性体输液器(TPU)、聚氯乙烯输液器(PVC)对盐酸溴己新有较强的吸附作用;因接触层材料为低密度聚乙烯(PE)的输液器具对本品吸附作用较小,建议临床使用时应首选接触层材料为PE的输液器具。

六、在[孕妇及哺乳期妇女用药]项修订为

对于怀孕妇女或可能怀孕妇女,只有当获益被判定超过风险时,才可以给药。怀孕期间的用药安全性尚未确定。

七、在[儿童用药]项修订为

未进行该项试验。儿童慎用,尤其不推荐婴幼儿使用。

八、在[老年用药]项修订为

老年人的各项生理功能下降,注意减少用量。

盐酸溴己新葡萄糖注射液说明书修订要求

一、增加[警示语]

1. 本品溶液显酸性,临床使用应单独给药,避免与碱性药品配伍使用;需合并使用其他药物时,应单独滴注,如与本品共用同一输液通道,两组药物之间需5%葡萄糖注射液充分冲管或更换输液管。

2. 本品不推荐婴幼儿使用。

二、在[适应症]项修订为

用于在口服给药困难的情况下,慢性支气管炎及其他呼吸道疾病如哮喘、支气管扩张、矽肺等有粘痰不易咳出的患者。

三、在[不良反应]项下增加以下内容

震颤,休克,类过敏症状休克,过敏性症状(皮疹、血管神经性水肿、支气管痉挛、呼吸困难、瘙痒等)。

其他上市后监测中发现的不良反应/事件包括:

皮肤及其附件:斑丘疹、荨麻疹、红斑疹、多汗。

消化系统:恶心、呕吐、胃不适、腹痛、腹

泻、腹部不适、腹胀、口干、肝功能异常、转氨酶升高。

全身性损害:胸闷、寒战、发热(高热)、乏力、苍白、水肿。

神经系统:头晕、头痛、局部麻木、抽搐、眩晕。

心血管系统:心悸、紫绀、血压升高、血压降低,心动过速、潮红。

呼吸系统:呼吸急促、咳嗽。

用药部位损害:静脉炎、注射部位疼痛、注射部位皮疹、注射部位瘙痒、注射部位红肿。

其他:烦躁、视力异常、遗尿、白细胞减少。

四、在[注意事项]项下增加以下内容

1. 本品溶液显酸性,与多种碱性药物有配伍反应,临床使用应单独给药;需合并使用其他药物时,应单独滴注,如与本品共用同一输液通道,两组药物之间需5%葡萄糖注射液充分冲管或更换输液管。

2. 如发现药液混浊切勿使用。

3. 研究显示,乳胶管、聚氨酯类热塑性弹性体输液器(TPU)、聚氯乙烯输液器(PVC)对盐酸溴己新有较强的吸附作用;因接触层材料为低密度聚乙烯(PE)的输液器具对本品吸附作用较小,建议临床使用时应首选接触层材料为PE的输液器具。

五、在[孕妇及哺乳期妇女用药]项修订为

对于怀孕妇女或可能怀孕妇女,只有当获益被判定超过风险时,才可以给药。怀孕

期间的用药安全性尚未确定。

六、在[儿童用药]项修订为

未进行该项试验。儿童慎用,尤其不推荐婴幼儿使用。

七、在[老年用药]项修订为

老年人的各项生理功能下降,注意减少用量。

(注:说明书其他内容如与上述修订要求不一致的,应当一并进行修订。)

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

英国警示利伐沙班增加经导管主动脉瓣置换术后患者死亡、血栓和出血事故风险

2018年11月11日,英国药品和健康医疗产品管理局(MHRA)发布信息称,Ⅲ期临床试验初步分析提示,利伐沙班增加经导管主动脉瓣置换术后患者的死亡、血栓和出血事件风险,这些患者应停止使用利伐沙班并转换成标准治疗。

利伐沙班(商品名:拜瑞妥),是直接抑制凝血因子Xa的药物,欧盟批准的适应症包括:

1. 与阿司匹林联合使用,或与阿司匹林、氯吡格雷或噻氯匹定联合使用预防成人伴有心脏生物标志物升高的急性冠脉综合征(ACS)后的动脉粥样化血栓事件(2.5mg)。

2. 与阿司匹林联合使用预防成人冠状动脉疾病(CDA)或处于高风险缺血事件中有症状的外周动脉疾病(PDA)的动脉粥样化血栓事件(2.5mg)。

3. 预防成人髋关节或膝关节置换术中的静脉血栓形成(VTE)(10mg)。

4. 预防具有一种或多种危险因素(如充血性心力衰竭、高血压、≥75岁、糖尿病、卒中和短暂性脑缺血发作病史)的成人非瓣膜性房颤的卒中和全身性栓塞(15mg和20mg)。

5. 治疗成人深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞(PE),预防成人DVT和PE的复发。

GALILEO研究设计和发现

研究17938(即GALILEO研究)是多中心开放随机活性对照Ⅲ期临床试验,该试验将经导管主动脉瓣置换术后的患者随机分为2组,即利伐沙班抗凝组和抗血小板组,用于评估这两组的临床效果。

抗凝组:利伐沙班10mg和阿司匹林75~100mg每天顿服,连续服用90天,然后利伐沙班10mg顿服维持。抗血小板组:氯吡格雷75mg和阿司匹林75~100mg每天顿服,连续服用90天,然后单独服用阿司匹林维持。

初步疗效终点包括任何原因的死亡、卒中、全身性栓塞、心肌梗死、肺栓塞、深静脉血栓形成和症状性瓣膜血栓形成。初步安全性终点包括威胁生命或致残(BARC 出血分类标准 5 型和 3b/3c 型)和主要的出血事件(BARC 出血分类标准 3a 型)。有房颤的患者排除。

可用数据初步分析发现:任何原因的死亡、血栓和出血事件在两组间存在差别(详见表 1)。在独立数据安全监测委员会的建议下,此项试验已在 2018 年 8 月停止。

表 1 研究 17938 的初步分析

事件	利伐沙班组 (n=826)	抗血小板组 (n=818)
死亡或首次血栓事件	117(11%)	87(9%)
任何原因的死亡	56(7%)	27(3%)
初级出血事件	36(4%)	21(2%)

以上结果是初步的,数据尚未完全收集。一旦获得最终研究数据,MHRA 将尽快评估,并及时与医务人员沟通。

给医护人员的建议:

1. III 期临床试验的初步分析提示:经导管主动脉瓣置换术后的患者使用利伐沙班抗凝治疗的任何原因的死亡、出血风险大

约是使用氯吡格雷和阿司匹林的 2 倍。

2. 利伐沙班未被批准用于心脏瓣膜置换术后,包括经导管主动脉瓣置换术(TAVR)后患者的血栓预防,不应将该药用于这类患者。

3. 使用利伐沙班治疗的经导管主动脉瓣置换术后患者应该停止使用利伐沙班并转换成标准治疗。

4. 直接作用的口服抗凝药阿哌沙班和依度沙班未开展心脏瓣膜置换术后患者的研究,不推荐这些患者使用这些药品。达比加群酯禁忌于心脏瓣膜置换术后患者的抗凝治疗。

5. 通过黄卡报告任何可疑的利伐沙班药品不良反应。

MHRA 提示,利伐沙班未批准用于人工心脏瓣膜置换术后,包括经导管主动脉瓣置换术后的血栓预防。不应将该药用于这类患者。利伐沙班在欧盟为黑三角标记药物,报告任何怀疑和该药相关的不良反应,并尽可能提供包括用药史、合并用药、不良反应发生时间、治疗时间、产品的商品名、产品批号等相关信息。

(转摘自英国 MHRA 网站)

加拿大警示聚苯乙烯磺酸钠/聚苯乙烯磺酸钙降低其他口服制剂疗效风险

加拿大卫生部 2018 年 11 月 28 日发布信息,警示聚苯乙烯磺酸钠/聚苯乙烯磺酸钙可降低其他口服制剂疗效,并已将该风险添加到上述产品说明书的警告和注意事项,药物相互作用,剂量和给药(成人,包括老年人)和消费者信息部分。

给医护人员的建议:

1. 当口服给药时,应关注聚苯乙烯磺酸钠/聚苯乙烯磺酸钙可能与其他口服制剂品结合,降低其胃肠道吸收和功效。

2. 提示患者避免将聚苯乙烯磺酸钠/聚苯乙烯磺酸钙与其他口服制剂同时服用。

3. 聚苯乙烯磺酸钠/聚苯乙烯磺酸钙与其他口服制剂的服用间隔至少为3小时。对

于胃瘫患者,建议将服药间隔延长至6小时。
(转摘自加拿大Health Canada网站)

加拿大警示血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 动脉血管壁结构异常改变风险

加拿大卫生部2018年12月3日发布消息,警示血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(VEGFR TKIs)的动脉血管壁异常结构改变潜在风险(动脉夹层和动脉瘤,包括破裂)。

关键信息

1. VEGFR TKIs在加拿大是用于治疗多种恶性肿瘤的处方药,包括肾癌、肝癌以及软组织恶性肿瘤。

2. 加拿大卫生部评估了使用VEGFR TKI类药品发生两类动脉血管壁异常结构改变(动脉夹层和动脉瘤)的潜在风险。启动这次评估的原因是文献报道1例加拿大患者使用VEGFR TKI类药品索坦(舒尼替尼)发生动脉夹层。

3. 加拿大卫生部基于现有信息评估认为,VEGFR TKI类药品的使用与动脉夹层和动脉瘤(包括破裂)的发生可能有关,无论患者血压是否增高(高血压)。

4. 加拿大卫生部正与生产企业合作,更新所有VEGFR TKI类药品的产品安全信息,以将此风险告知加拿大公众和医务人员。

概述

卫生部获知1例加拿大患者使用VEGFR TKI类药品舒尼替尼(商品名Sutent,索坦)发生动脉夹层,随即启动了VEGFR TKI

类药品与动脉夹层和动脉瘤潜在风险的评估。

动脉是将氧气运送到人体各组织的血管。动脉夹层为动脉内膜发生撕裂,动脉瘤为动脉壁上的气球样膨出,动脉瘤破裂可导致出血甚至死亡。

血管壁异常在人体最大的动脉(主动脉)较为多见,其他动脉也可发生。血压升高(高血压)以及动脉内斑块积聚(动脉粥样硬化)是动脉夹层/动脉瘤的主要风险因素。高血压是VEGFR TKI类药品的已知不良反应。

加拿大使用情况

1. 加拿大目前已上市8种VEGFR TKI类药品,均为片剂或胶囊剂,包括:舒尼替尼(商品名Sutent,索坦)、索拉非尼(商品名Nexavar,多吉美)、阿昔替尼(商品名Inlyta,英立达)、培唑帕尼(商品名Votrient,维全特)、帕纳替尼(商品名Iclusig)、瑞戈非尼(商品名Stivarga,拜万戈)、凡德他尼(商品名Caprelsa)、仑伐替尼(商品名Lenvima,乐卫玛)。这些药品获批用于治疗多种晚期/转移癌症,包括:肾癌(肾细胞癌)、肝癌(肝细胞癌)、甲状腺癌、软组织癌(肉瘤),以及特定的血液肿瘤(白血病和淋巴瘤)。

2. 索坦(舒尼替尼)和多吉美(索拉非尼)获批于2006年,是加拿大批准的首批2个VEGFR TKI类药品。

3. 2017年,加拿大共分发了超过120万片/粒VEGFR TKI类药品,占据处方量前三位的依次为:维全特(约428000片)、索坦(约284000粒)、多吉美(约212000片)。

安全评估发现

1. 截至评估时,加拿大卫生部共收到发生在加拿大的、疑似与舒尼替尼(商品名Sutent,索坦)使用有关的动脉夹层、动脉瘤报告各1例。加拿大卫生部同时还分析了208例疑似与VEGFR TKI类药品使用有关的动脉夹层/动脉瘤国际病例。

2. 210例报告(2例加拿大报告、208例国际报告)中,80例(43例动脉夹层、37例动脉瘤)含有评估的必须信息,对这80例开展了进一步评价。

3. 43例动脉夹层报告中,20例显示VEGFR TKI类药品使用与动脉夹层可能有关,其中2例不伴有高血压。其余23例中,3例的夹层发生可能与其他医疗情况有关,20例信息不全无法评价。

4. 37例动脉瘤报告中,仅3例有记录显示在使用VEGFR TKI类药品前没有动脉瘤,对这3例开展进一步评价显示:1例VEGFR TKI类药品使用与动脉瘤可能有关,另2例的动脉瘤或者与其他情况有关、

或者因信息不全而无法评价。分析发现其余34例患者病情恶化,多数患者(23/34)在使用VEGFR TKI类药品期间发生了动脉瘤破裂。

5. 在46例深入评价了VEGFR TKI类药品使用是否为动脉夹层/动脉瘤发生原因的报告中,有10例死亡(9例动脉夹层、1例动脉瘤)。在这些死亡病例中,3例可能与VEGFR TKI类药品使用有关,1例可能由其他原因导致,6例因信息不全无法进行评价。

6. 加拿大、美国和欧盟地区上市的所有VEGFR TKI类药品(乐卫玛除外)的产品安全信息均不含有与动脉夹层和/或动脉瘤有关的专门信息。

结论与措施

1. 加拿大卫生部评估认为,VEGFR TKI类药品使用与动脉夹层/动脉瘤可能有关。

2. 加拿大卫生部正与生产企业合作,更新所有VEGFR TKI类药品的产品安全信息,以告知此项风险。

3. 加拿大卫生部将继续监测与VEGFR TKI类药品有关的安全性信息,识别和评估潜在风险,一旦发现新的健康风险,将及时采取适宜措施。

(转摘自加拿大Health Canada网站)

美国警示芬戈莫德停药后多发性硬化症严重恶化风险

美国食品和药物管理局(FDA)2018年11月20日发布信息,警告多发性硬化症(MS)治疗药芬戈莫德(商品名:Gilenya)停用后,病情相比用药前或用药期间会变得更加严重。MS病情恶化比较罕见但是能导致

永久性残疾。因此,FDA在Gilenya的药品说明书和患者用药指南中针对此风险增加了一个新的警告。

Gilenya是批准用于治疗复发性多发性硬化症的多个药品中的一个,在MS症状加

重期间使用,于2010年在美国获得批准。

医务人员应在开始治疗前告知患者停用Gilenya后显著升高的潜在致残风险。当Gilenya停药后,应仔细观察患者发生MS恶化的证据并进行恰当治疗。医务人员应建议患者如果在停用Gilenya后发生了新的或恶化的MS症状应立即就医。

患者在停止Gilenya治疗后如果发生了新的或恶化的MS症状应立即联系经治医生。这些症状是多种多样的,包括新发生的或更加重的虚弱、四肢灵活度降低或思维、视力或身体平衡的变化。Gilenya出现以下情况时应停止使用:如发生药品不良反应、计划怀孕或意外怀孕或者药物无效。然而,患者在咨询处方医生前不应擅自停药,因为停药会导致MS症状的恶化。

自2010年9月Gilenya批准以来的8年间,FDA确认了35例Gilenya停药2~24周后发生严重残疾的病例,这些病例的磁共振成像(MRI)可观察到多个新的病灶。大多数患者是在停药后最初的12周内发生恶化的。此次分析仅包含了提交给FDA以及医学文献中的报告,因此可能还有其他FDA不知道的病例报告。这些患者的严重残疾比典型的MS复发更严重,一些已知残疾基本情况的病例显示出与患者之前的疾病状态无关。几名患者在停用Gilenya前能够独立行走,之后进展为需要轮椅或完全卧床。在停用Gilenya后发生严重残疾的患者恢复情况各有不同,17名患者部分恢复,8名患者发生了永久性残疾或没有恢复,6名患者最后恢复到了Gilenya治疗前或治疗期间的残疾水平。相关详细病例信息如下

FDA确认的35例停用芬戈莫德后发生严重残疾伴随多个新发MRI钆增强性病变

的病例来自FDA不良事件报告系统(FAERS)以及2010年9月至2018年2月期间的医学文献。29个病例停用Gilenya后12周内报告了严重残疾的症状,6个病例是在停用Gilenya 12~24周出现了症状。诊断是基于MRI发现多个超出基线的脑部钆增强性病变,严重神经系统症状是基于临床诊断或根据扩展残疾状态量表(EDSS)对恶化程度进行评分。

这些患者停用Gilenya之前的用药时间为7个月至96个月不等。停用Gilenya最常见的原因为患者计划怀孕或已经怀孕。其他停药原因包括缺乏疗效、淋巴细胞减少、感染或癌症。

在停用Gilenya后发生严重残疾的患者恢复情况各有不同,具有不良反应结果记录的31名患者中,6名患者完全恢复(回到了Gilenya治疗时的EDSS评分水平或“完全恢复”),17名患者部分恢复,8名患者发生了永久性残疾或没有恢复。18名患者有使用Gilenya或刚停药以及停药后发生残疾症状最严重时的EDSS评分数据,EDSS评分变化值范围为1.0~8.5(均值为2.5),18名患者中的5名在停药后发生残疾症状最严重时的EDSS评分 ≥ 8.0 ,这意味着患者一天的大多数时间基本都只能卧床或坐轮椅。

严重残疾的治疗多种多样,但是所有35名患者治疗初期均使用了糖皮质激素,其中6名完全恢复的患者中,3名仅静脉给予甲基强的松龙,其他3名接受了血浆置换、鞘内注射曲安奈德或者重新使用Gilenya,其他患者也接受了血浆置换、那他珠单抗、Gilenya、环磷酰胺、利妥昔单抗、富马酸二甲酯、格拉替雷、甲氨蝶呤的治疗。FDA未确定停止治疗的最佳策略或发生严重残疾的

最佳治疗方案。

FDA 之前在 2015 年 8 月、2013 年 8 月(罕见脑感染)、2012 年 5 月(修订了心血管监测建议)以及 2011 年 12 月(死亡报告的安全性评价)也发布了 Gilenya 的安全性信息沟通。

Gilenya 是批准用于治疗复发性 MS 的多个药品中的一个,为 0.5mg 胶囊,每日一

次口服给药,常见副作用包括咳嗽、头痛、背痛和腹泻。除了上述 Gilenya 停药后能发生严重残疾外, Gilenya 能引起其他一些严重的不良反应并已在说明书中描述:包括心动过缓或缓慢性心律失常与房室传导阻滞;感染包括脑感染(进行性多灶性白质脑病);眼部水肿(黄斑水肿),这可导致视觉损害。

(转摘自美国 FDA 网站)

英国限制利多卡因口服制剂用于婴儿出牙期治疗

英国药品和健康产品管理局(MHRA)12 月 13 日发布信息,限制含利多卡因口服制剂用于婴儿出牙期的治疗,仅可在药剂师的监督下获得,以使父母和监护人能够得到如何应对婴儿出牙期症状的指导。非医疗的方式(如牙齿咬环或者按摩牙龈)应当作为缓解婴儿出牙期症状的首要选择,利多卡因应当仅在这些措施不能缓解症状的情况下使用。

出牙期通常于 6 个月大时开始。国家卫生与临床优化研究所(NICE)推荐第一步应使用简易的自我护理方法来缓解相应的不适,包括用干净的手指轻柔按摩牙床以及让儿童咬住一个干净、凉爽的物品。药剂师应当建议父母和监护人仅在非医疗手段不能提供必要的缓解时,才使用含利多卡因的口服制剂。无糖的对乙酰氨基酚或布洛芬混悬液根据其适应症和剂量(按照体重和年龄给出)亦被考虑用来缓解出牙期症状。

针对如何增进儿童出牙期安全使用含利多卡因的药品, MHRA 人用药品委员会给出了建议。在一项针对此类药品获益和风险的深度评估中,人用药品委员会发现了数例通过黄卡系统报告的用药错误。虽

然大多数报告不包含相关不良事件且不被认为造成了伤害,但是委员会建议改进用药指导并统一标准,以确保父母和监护人能够得到针对此类药品在婴儿中安全使用的统一建议。人用药品委员会认为药剂师最适合向父母和监护人提供有关如何应对出牙期症状的建议,包括症状较为严重并需要就医。

MHRA 规定,新生产的治疗婴儿出牙期症状的含利多卡因药品,其法定销售方式由普通销售变更为药房销售。这个变化意味着此类利多卡因只能在药房销售,药房的药剂师可以给出建议。新的药品说明书正在更新,包括用法和安全警告项。MHRA 建议父母和监护人,如果患儿的情况没有好转需就医,且不要同时使用一种以上含利多卡因的药品。MHRA 已制作了父母和监护人信息页,以帮助他们理解这些新建议。

被批准用于成人和其他疾病(如口腔溃疡)的利多卡因口服制剂仍然保持普通销售状态,但是不可被用于婴儿出牙期治疗,因为它们有不同的使用剂量。适应症中不含

(下转第 41 页)

新药快讯

普利制药注射用伏立康唑(200mg)通过FDA的上市批准

2018年12月3日,海南普利制药股份有限公司(以下简称“普利制药”或“公司”)收到美国食品和药物管理局(以下简称“FDA”)签发的注射用伏立康唑 ANDA 的批准通知,现将相关情况公告如下:

一、药品基本情况

- (一) 药品名称:注射用伏立康唑
- (二) 剂型:注射剂
- (三) 规格:200mg
- (四) 申请人:海南普利制药股份有限公司
- (五) ANDA 号:211661
- (六) 审批结论:该批准通知基于你公司于2018年递交的注射用伏立康唑 200mg/瓶,单剂量包装的 ANDA 注册申请。FDA 已完成对此 ANDA 的审核,结论是所提供的信息能充分说明根据递交的标签上推荐的使用方法,产品是安全有效的。因此,FDA 批准此 ANDA,并自本通知签发之日起生效。生物等效办公室已认定你公司的注射用伏立康唑 200mg 与 FDA 数据库中被列参比制剂的 PFPrismC.V.(辉瑞公司)的注射用伏立

康唑 200mg 具备生物等效和治疗等效。

二、药品的其他相关情况

伏立康唑是一种广谱的三唑类抗真菌药,治疗侵袭性曲霉病,非中性粒细胞减少患者中的念珠菌血症,对氟康唑耐药的念珠菌引起的严重侵袭性感染(包括克柔念珠菌),由足放线病菌属和镰刀菌属引起的严重感染,主要用于进展性可能威胁生命的真菌感染患者的治疗,预防接受异基因造血干细胞移植(HSCT)的高危患者中的侵袭性真菌感染。该药最早由辉瑞公司研制开发。

注射用伏立康唑由美国辉瑞公司原研,于2002年3月获欧洲药物管理局(EMA)批准上市,于2002年5月获美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,商品名为VFEND(威凡)。

普利制药的注射用伏立康唑 200mg 是公司研发后分别递交美国、欧盟和中国仿制药上市申请的品种,近日公司取得的美国 FDA 的批准通知,标志着普利制药具备了在美国销售注射用伏立康唑的资格,将对公司拓展美国市场带来积极的影响。

(摘自药智网)

吉利德 HIV 复方新药达可挥获中国批准

美国制药公司吉利德(Gilead)2018年12月10日宣布,中国国家药品监督管理局

(NMPA)已批准 HIV 复方新药 Descovy(达可挥, F/TAF, 恩曲他滨/丙酚替诺福韦, 200/

10mg 和 200/25mg), 联合其他抗逆转录病毒药物, 用于治疗成人和青少年(年龄 \geq 12岁, 体重 \geq 35kg)的 HIV-1 感染。

在美国和欧盟, Descovy 于 2016 年获批。需要指出的是, 在美国市场, FDA 仅批准了 Descovy (200mg/25mg) 片剂, 而且其药品标签中含有一则黑框警告, 提示治疗后乙肝急性加重的风险。

Descovy(达可挥)是由固定剂量的恩曲他滨(F)和富马酸丙酚替诺福韦(TAF)组成的复方片剂。TAF 是一种新型核苷类逆转录酶抑制剂(NRTI), 是吉利德已上市药物 Viread(富马酸替诺福韦二吡呋酯, TDF)的升级版。在临床试验中, TAF 已被证明在 TDF 十分之一剂量时, 就具有非常高的抗病毒疗效, 同时表现出更好的安全性, 具有改善的肾功能和骨骼安全参数。

艾滋病是一种慢性病毒性疾病, 需要长期的治疗。此次 Descovy 在中国获批, 将为中国的艾滋病患者群体提供一种安全性大幅改善的治疗方案, 将促进艾滋病的长期护理。

北京协和医院李太生教授表示, “HIV 治疗领域的进步已改变了医生对长期护理的看法。随着 HIV 感染者老龄化以及数量的不断增加, 提供新的药物以满足不断变化的医疗需求是非常重要的。作为一种有效的 HIV 骨干疗法, Descovy 具有改善的肾脏和骨骼安全性, 将帮助满足适合该药的 HIV 感染者中存在的长期治疗需求”。

2017 年, 中国新确诊 134512 例 HIV 感染者。近年来, HIV 感染者确诊数量显著增加, 部分原因是扩大了筛查范围。同时, 接受抗逆转录病毒药物治疗的 HIV 感染者数量也在稳步增加。自 2003 年, 中国

政府开始“四免一关怀政策”为所有 HIV 感染者提供免费的抗逆转录病毒药物治疗。

值得一提的是, 今年 8 月 6 日, 吉利德四合一 HIV 新药 Genvoya(捷扶康, 艾考恩丙替片, E/C/F/TAF) 获得中国国家药品监督管理局批准, 作为一种完整治疗方案, 用于成人及青少年(年龄 \geq 12岁, 体重 \geq 35kg)的 HIV-1 感染。此次批准, 使 Genvoya 成为中国批准的基于 TAF/FTC 用于治疗 HIV 的首个单一片剂方案(STR)。

Descovy(达可挥)的获批, 是基于 2 个关键 III 期研究(Study 104, Study 111)的 144 周数据。这 2 项研究在 HIV-1 初治成人患者中开展, 将基于 F/TAF 的四合一 HIV 新药 Genvoya(捷扶康, E/C/F/TAF) 与基于 F/TDF 的四合一 HIV 药物 Stribild(E/C/F/TDF) 进行了对比, 数据表明, Genvoya(E/C/F/TAF) 疗效非劣效于 Stribild(E/C/F/TDF), 并且显著改善了肾功能和骨骼参数。

另外, Descovy(达可挥)的获批, 也得到了另一项 III 期临床研究(Study 109)以及在伴有轻度至中度肾功能损害的 HIV 成人感染者和青少年感染者中开展的评估基于 F/TAF 方案(以 Genvoya 给药)的其他研究。Study 109 是一项方案转换(F/TDF 至 F/TAF) III 期研究, 评估了已实现病毒学抑制的 HIV-1 成人感染者由 F/TDF 方案转向 F/TAF 方案(200/10mg, 200/25mg)的疗效和安全性。研究结果显示, 与 F/TDF 方案相比, F/TAF 方案达到了统计学意义的非劣效性。此外, 研究还证明, F/TAF 方案组患者在肾脏功能和骨骼实验室参数方面具有统计学意义的显著改善。

(摘自生物谷)

人福医药麦角钙化醇软胶囊在美获批生产销售

2018年12月12日,人福医药集团股份有限公司(简称:人福医药)控股子公司 Puracap Pharmaceutical LLC(简称“美国普克”,公司持有其72%的股权)收到FDA关于麦角钙化醇软胶囊的批准文号。

药品相关信息:

药品名称:Ergocalciferol Capsules USP (麦角钙化醇胶囊)

申请事项:ANDA(美国新药简略申请,即美国仿制药申请。ANDA获得美国FDA审评批准意味着申请者可以生产并在美国市场销售该产品)

ANDA批件号:204276

剂型:软胶囊

规格:1.25mg(50,000 IU Vitamin D)

药品类型:处方药

麦角钙化醇是维生素D₂的化学名称,麦角钙化醇软胶囊用于治疗甲状旁腺机能

减退、顽固性佝偻病(或称为抗维生素D性佝偻病)以及家族性低磷血症。美国普克于2012年提交麦角钙化醇软胶囊的ANDA申请,累计研发投入约为100万美元。

据数据显示,2017年在中国城市公立医院、县级公立医院、城市社区中心及乡镇卫生院(简称中国公立医疗机构)终端维生素D₂销售额约1.7亿元。主要生产厂商包括江西赣南海欣药业股份有限公司、河北凯威制药有限责任公司、华润双鹤药业股份有限公司等。

人福医药表示,本次麦角钙化醇软胶囊获得美国FDA批准文号,标志着美国普克具备了在美国市场销售该产品的资格,将对公司拓展美国仿制药市场带来积极的影响,公司后续将积极推进该产品在美国市场的上市准备工作。

(摘自新浪医药)

我国首个自主研发PD-1单抗特瑞普利单抗获批上市

2018年12月17日,我国首个自主研发的肿瘤免疫治疗药物PD-1单抗,君实生物的特瑞普利单抗注射液获国家药品监督管理局(NMPA)批准上市销售,用于既往接受全身系统治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。

黑色素瘤是一种恶化程度极高的皮肤肿瘤,进展快,易转移,严重威胁患者的生命健康。近四成患者初诊时,已为Ⅲ期或Ⅳ

期。长期以来,我国在晚期黑色素瘤治疗领域一直难有突破,化疗是主要的治疗方式但有效率较低。最重要的是,患者在化疗、靶向治疗等全身性治疗失败后,在PD-1单抗出现之前,我国没有有效手段显著延长患者生命。

而特瑞普利单抗注射液的获批为这些患者提供了处于国际前沿的肿瘤免疫疗法新选择。也就是说,晚期黑色素瘤患者接受系统性治疗失败后,特瑞普利单抗注射液治

疗仍可以给患者带来临床获益。

特瑞普利单抗注射液(产品代号:JS001)的获批基于一项开放、单臂、多中心的Ⅱ期临床研究,共纳入128例Ⅲ期或Ⅳ期黑色素瘤患者,均为既往全身系统治疗失败后的不可手术或转移性黑色素瘤患者。

程序性死亡因子1(Programmed Death-1,PD-1)及其作用机制的发现,是人类抗癌史上的里程碑事件,今年的诺贝尔生理学或医学奖就“花落”这一研究领域。基于此研发的PD-1单抗,改变了肿瘤疾病的治疗模式。PD-1单抗通过激活人体自身的免疫系统来对抗肿瘤细胞——阻断肿瘤细胞诱导人体免疫细胞T细胞“休眠”的通路,从而部分恢复T细胞杀伤肿瘤细胞的功能,达到长期控制或消除肿瘤的效果,为“治愈癌症”带来曙光。

同时,它还适用于多种肿瘤治疗。罹患晚期黑色素瘤且扩散到肝和脑的美国前总统卡特,就是通过PD-1单抗治疗实现癌细胞完全“消失”(磁共振成像显示查不到癌细胞)。

作为新型重组人源化PD-1单抗,特瑞普利单抗注射液在开发阶段即经历重重筛选。其与治疗靶点的亲和力和结合稳定性均达到国际先进水平,在体外和临床实验中展现了卓越的抗肿瘤疗效。临床数据显示其疗效可靠,安全性良好。

黑色素瘤是特瑞普利单抗注射液在国内获批的第一个适应症,鼻咽癌、尿路上皮癌、非小细胞肺癌、胃癌、食管癌、肝癌等适应症未来也会陆续申请上市。目前,这些适应症正处于临床研究阶段。

(摘自生物谷)

全球首创肾性贫血新药罗沙司他在中国率先获批

2018年12月18日,阿斯利康中国宣布,由阿斯利康和珐博进合作开发的国家1类创新药、全球首个口服低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂(HIF-PHI)——罗沙司他已获得国家药品监督管理局(NMPA)的上市批准。罗沙司他的获批成功实现了三“首”的创新突破,成为首个采用全球创新机制HIF(低氧诱导因子)、首个中国本土孵化、首个率先在中国获批的全球首创原研药。

罗沙司他被批准用于慢性肾脏病(CKD)透析患者的贫血治疗,包括血液透析和腹膜透析患者。

罗沙司他是珐博进中国和阿斯利康中国在国内合作开发的一款国产1类原创新药,获得国家十三五“重大新药创制”科技

专项支持。珐博进中国负责开展罗沙司他在中国的临床试验和药品注册申报,并持有国家药监局核发的全部注册批件。在获批上市后,珐博进中国负责罗沙司他的生产管理、医学事务和药品配送事宜,阿斯利康中国负责罗沙司他的市场投放和商业化活动。据阿斯利康与珐博进的预期,罗沙司他有望于2019年下半年在中国正式上市。

中国CKD患者数已超1.2亿,肾性贫血是慢性肾脏病常见并发症之一,据相关研究,其在透析患者发病率高达98.2%,但透析患者的贫血治疗达标率(Hb \geq 11g/dL)仅为21.3%。肾性贫血控制不佳增加透析患者心血管事件与死亡风险,不仅影响患者身

心健康与社会功能,还为其家庭乃至社会带来沉重疾病负担。根据中国临床试验结果,罗沙司他可有效纠正和维持透析肾性贫血患者血红蛋白水平。

中国工程院院士、解放军肾脏病研究所所长陈香美教授指出,“肾性贫血领域长久以来未出现过新机制的创新药,罗沙司他的出现改变了这一局面,将有望帮助中国CKD患者提高贫血治疗达标率,并显著改善患者的生活质量。”

罗沙司他中国III期临床牵头研究者、上海交通大学医学院附属瑞金医院陈楠教授介绍,“得益于中国医药创新环境的改善,中国研究者有更好的机会与国际同行同台,推动国际首创全新作用机制原研药的全球同步研发、中国的率先孵化,不仅在临床研究进度上领先国际同行,研究质量也是精益求精,达到国际标准,彰显了我国医疗卫生行业的科研实力。”

(摘自新浪医药)

拜耳子宫内位症新药Visanne获中国批准

德国制药公司拜耳(Bayer)2018年12月24日宣布,妇科新药Visanne(dienogest)已获中国监管部门批准用于治疗子宫内膜异位症(EMs)。Visanne是每日一次的口服片剂,含有2mg地诺孕素(dienogest),专门用于治疗EMs这种慢性妇科疾病。

Visanne是一款新型选择性孕激素受体激动剂,能抑制卵巢机能及子宫内膜细胞的增殖,从而减轻EMs伴随的疼痛并使病灶缩小、萎缩。许多国际临床研究数据显示,Visanne能够有效缓解EMs疼痛、减少子宫内膜异位症病变,并具有良好的安全性和耐受性。除了中国之外,Visanne已获全球70多个国家批准。

拜耳制药部门执行委员会成员、研发部主任Joerg Moeller博士表示,“有了这项批准,我们将能够为中国女性患者提供一种治疗方案,从而减轻EMs的巨大负担。目前,女性患者经常需要使用可用治疗方案的不同组合,这些治疗方案未经批准用于长期使用,或者在某些情况下甚至重复进行外科手

术。Visanne有潜力帮助患有这种慢性病的妇女,因为它在临床研究中已经被证明适合长期使用。”

对于拜耳来说,Visanne是该公司在过去一年里在中国获得批准的第5个产品。之前的批准包括:①今年7月,血友病新药Kovaltry(注射用重组人凝血因子VIII)获得批准,用于A型血友病成人和儿童患者的治疗(常规预防、按需治疗、围手术期出血的管理);②今年5月,眼科药物Eylea(阿柏西普眼内注射溶液)获得批准,用于治疗成人新生血管(湿性)年龄相关性黄斑变性(nAMD);③今年2月,Eylea(艾力雅)获得批准,治疗成人糖尿病性黄斑水肿(DME);④去年12月,靶向抗癌药Stivarga(瑞戈非尼)获得批准,用于治疗既往接受过索拉非尼治疗的肝细胞癌(HCC)患者,该批准标志着中国过去10年肝癌治疗领域的新突破。

子宫内膜异位症(EMs)是指内膜细胞种植在不正常的位置而形成的一种女性常见妇科疾病。内膜细胞本该生长在子宫腔

内,但由于子宫腔通过输卵管与卵巢、盆腔相通,因此使得内膜细胞可经由输卵管进入卵巢、盆腔及子宫邻近区域异位生长。EMs是育龄期女性较为常见的临床良性疾病,其发生率达10.0%,且呈明显上升趋势。该病的症状包括严重的月经痉挛、性交疼痛、排尿或排便疼痛、下背部或腹部疼痛,对女性患者的情绪和整体生活质量造成严重损害。

据估计,在全球范围内,多达1.76亿女性遭受EMs困扰。目前,尚无任何药物能够治愈EMs。在临床上,主要通过口服避孕药、非甾体类抗炎药、阿片类药物、促性腺激素释放激素(GnRH)拮抗剂进行管理。当这些药物治疗失败后,常常采用手术干预(例如,剖腹手术或腹腔镜手术),但这些措施仍

然无法治愈EMs。

值得一提的是,今年7月,艾伯维的妇科新药Orilissa(elagolix)获得美国FDA批准,用于治疗与EMs相关的中度至重度疼痛。此次批准,使Orilissa成为首个也是唯一一个获准专门治疗EMs相关中重度疼痛的口服促性腺激素释放激素(GnRH)受体拮抗剂,同时也是过去10多年来FDA批准治疗EMs相关中重度疼痛的首个口服药物。Orilissa是一种口服GnRH拮抗剂,通过抑制脑垂体促性腺释放激素受体,最终降低循环中性腺激素水平。目前,艾伯维正在调查Orilissa治疗一些由性激素介导的疾病,如子宫肌瘤和EMs。

(摘自生物谷)

信达生物信迪利单抗注射液 正式被国家药品监督管理局批准上市

2018年12月28日,信达生物的PD-1单克隆抗体信迪利单抗注射液正式被国家药品监督管理局批准上市,用于治疗至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤,这也是用于霍奇金淋巴瘤适应症的首个PD-1单抗药物。

据了解,此次批准基于一项名为ORIENT-1的研究,这是一项评估信迪利单抗在复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤(r/r cHL)中的疗效和安全性的多中心、II期注册研究,共入组96例复发或难治性cHL患者,是迄今为止中国入组人数最多的复发或难治性cHL研究。

经IRRC评估,96例患者24周的分析结果显示:客观缓解率(ORR)为79.2%,疾病控

制率(DCR)为97.9%,达到预设的统计学目标;根据不同标准划分的分析人群均显示出相似的客观缓解率;中位缓解持续时间尚未达到,绝大部分患者依然处于持续疾病缓解;研究过程中未发现非预期的安全性问题,无死亡事件发生,安全性特征与同类产品相似。

另外,信迪利单抗注射液还在推进其他适应症的研发,临床试验超过20项,具体包括一线非鳞非小细胞肺癌、一线肺鳞癌、二线肺鳞癌、EGFR TKI治疗失败的EGFR突变阳性的非小细胞肺癌、一线胃癌、一线肝癌、一线食管癌、二线食管癌等,已有超过1000名中外肿瘤患者参加了信迪利单抗注射液相关的临床试验。

(摘自药品咨询网)

印度百康和迈兰曲妥珠单抗生物仿制药 Ogivir 获得欧盟批准

2018年12月27日,由印度生物技术公司百康(Biocon)与迈兰(Mylan)联合开发的曲妥珠单抗生物仿制药Ogivir在欧盟获得批准。欧盟委员会(EC)已授予迈兰Ogivir的上市许可,Ogivir适用于HER2阳性早期乳腺癌(EBC)、转移性乳腺癌(MBC)和转移性胃癌(MGC)的治疗,该药可作为单药疗法,也可与其他药物联用。

之前,欧洲药品管理局(EMA)人用医药产品委员会(CHMP)曾于2018年10月18日发布一项积极意见,建议批准Ogivir作为罗氏品牌药赫赛汀(Herceptin,通用名:曲妥珠单抗,trastuzumab)的生物仿制药。

Herceptin是罗氏的一款超重磅产品,在2017年的全球销售额高达70亿美元。截至目前,在欧洲已有5个、美国已有2个赫赛汀生物仿制药获得批准。

在欧洲,欧盟委员会在2017年11月批准了来自默沙东和三星Bioepis的生物仿制药Ontruzant,该药是欧盟批准的首个曲妥珠单

抗生物仿制药;在2018年,欧盟委员会还批准了3款曲妥珠单抗生物仿制药,包括Celltrion公司和梯瓦的Herzuma、安进的Kanjinti、辉瑞的Trazimera,以及迈兰和百康的Ogivir。

在美国,迈兰和百康的Ogivir于2017年12月初获得FDA批准,成为美国市场批准的首个曲妥珠单抗生物仿制药,同时也是该市场批准的首个个体化生物仿制药。12月中旬,Celltrion公司和梯瓦的Herzuma获得FDA批准,成为美国市场第2个曲妥珠单抗生物仿制药。

根据罗氏发布的2018Q3财报,由于曲妥珠单抗生物仿制药的竞争,在欧洲市场,Herceptin在今年前9个月的销售额下降10%;但在美国市场,目前尚无曲妥珠单抗生物仿制药上市,在该市场Herceptin今年前9个月销售增长了12%。不过,罗氏目前正在积极准备,以应对美国市场将在2019年到来的曲妥珠单抗生物仿制药竞争。

(摘自生物谷)

欧洲药品管理局授予默克M7824治疗 胆管癌的孤儿药资格

2018年12月24日,德国制药公司默克(Merck KGaA)宣布,欧洲药品管理局(EMA)已授予M7824治疗胆管癌(BTC)的孤儿药资格。

就在2周前,美国食品和药物管理局

(FDA)也已授予M7824治疗BTC的孤儿药资格。

关于M7824

M7824是一种实验性双功能免疫疗法,

将一种转化生长因子-β(TGF-β)陷阱和抗PF-L1机制结合在一个融合蛋白中,旨在结合2种免疫抑制途径的共同局部阻断,同时靶向这2种途径旨在通过潜在地恢复和增强抗肿瘤反应来控制肿瘤生长。

在今年10月份在ESMO大会上公布的M7824治疗BTC的首批临床数据显示,M7824在含铂化疗一线治疗后病情进展的亚洲BTC患者中具有临床活性,根据IRC评估,在接受治疗的总共30例患者中,总缓解率(ORR)为20%,并且在各种PD-L1水平患者中均观察到了缓解,缓解持续时间范围为8.3个月~13.9个月以上。10例患者(33.3%)出现3级或以上级别的治疗相关不良事件(TRAЕ),最常见的TRAЕ为皮疹(10%)和脂肪酶升高(10%)。

M7824是默克寻求利用免疫系统的能力并解决难治性肿瘤极其复杂性质的新型组合方法的重要组成部分。迄今为止,已有超过670例各种实体瘤患者接受了M7824治疗。除了BTC,M7824还在实体瘤适应症中进行了研究,包括非小细胞肺癌、HPV相关肿瘤、胃肠道癌(如胃癌、食管鳞状细胞癌和食管腺癌)。

目前,M7824治疗实体瘤正处于I期临床,默克也正在开展一项多中心随机开放标签对照研究,评估M7824与默沙东PD-1肿瘤免疫Keytruda(可瑞达,通用名:pembrolizumab,帕博利珠单抗)作为单药疗法一线治疗晚期PD-L1阳性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的疗效和安全性。

(摘自生物谷)

阿斯利康Lynparza一线维持治疗适应症获FDA批准

2018年12月20日,英国制药公司阿斯利康(AstraZeneca)与合作伙伴默沙东(Merck & Co)联合宣布,美国食品和药物管理局(FDA)已批准Lynparza(通用名:olaparib,奥拉帕利片剂),作为一种维持疗法,用于接受一线含铂化疗病情处于完全缓解或部分缓解的BRCA突变(BRCAm)晚期卵巢癌患者,具体为:仅FDA批准的一款伴随诊断试剂盒检测证实携带有害或疑似有害生殖系或体细胞BRCA突变(gBRCAm或sBRCAm)的晚期上皮卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者。

此次批准,使Lynparza成为一线维持治疗BRCAm晚期卵巢癌的首个PARP抑制剂,该适应症也是Lynparza在美国市场批准的第4个适应症。根据与默沙东之间的合

作协议,此次Lynparza获批,阿斯利康将获得一笔7000万美元的外化收入(Externalisation Revenue)。

此次批准基于关键性III期临床研究SOLO-1的结果。该研究结果显示,与安慰剂相比,Lynparza使无进展生存期(PFS)实现统计学显著和临床意义的改善、疾病进展或死亡风险降低70%(HR=0.30[95% CI=0.23-0.41],P<0.001)。随访41个月,Lynparza治疗组中位PFS尚未达到,安慰剂组为13.8个月。Lynparza治疗组有60%的患者在治疗36个月内病情没有进展,安慰剂组为27%。该研究中,Lynparza的安全特征与之前的研究一致。

阿斯利康肿瘤业务部门负责人兼执行副

总裁 Dave Fredrickson 表示,“卵巢癌患者往往在首次诊断时就被确诊为晚期疾病,这与糟糕的预后相关。在 SOLO-1 研究中, Lynparza 一线维持治疗将 BRCAm 晚期卵巢癌患者疾病进展或死亡风险显著降低了 70%。今天的批准是一个关键性的进步,使我们更接近于帮助这些患者实现长期缓解的目标。”

默沙东全球临床开发负责人、高级副总裁兼默沙东研究实验室首席医疗官 Roy Baynes 表示,“根据 SOLO-1 的研究结果, Lynparza 有可能改变临床实践,同时加强了了解患者 BRCA 诊断状态的重要性。我们将继续与阿斯利康合作,实现改善患者预后的总体目标。”

SOLO-1 研究的共同首席研究员、美国俄克拉荷马大学斯蒂芬森癌症中心临床研究副主任 Kathleen Moore 表示,“SOLO-1 在妇科癌症方面是一个具有里程碑意义的临床研究。此次批准,可能会改变我们治疗 BRCAm 晚期卵巢癌的治疗方法,向符合条件的患者提供这种重要的一线维持治疗方案,减缓甚至停止疾病进展的自然进程。”

目前,阿斯利康和默沙东正在推进晚期乳腺癌的其他临床研究,包括正在进行的 GINECO/ENGOTov25 III 期研究 PAOLA-1。该研究正在测试 Lynparza 联合罗氏安维汀(通用名: bevacizumab, 贝伐单抗)作为新诊晚期卵巢癌患者的维持治疗,无论其 BRCA 状态如何,研究结果预计在 2019 年下

半年公布。

Lynparza 是一种首创、口服 PARP 抑制剂,利用 DNA 修复途径的缺陷优先杀死癌细胞,这种作用模式赋予了 Lynparza 具有治疗存在 DNA 修复缺陷的广泛类型肿瘤的潜力。PARP 与广泛的肿瘤类型相关,尤其是乳腺癌和卵巢癌。

Lynparza 是全球上市的首个 PARP 抑制剂,于 2014 年 12 月首次获美国 FDA 批准用于携带有害或疑似有害种系 BRCA 突变 (gBRCAm) 的晚期卵巢癌患者。截至目前,该药也已获全球 60 多个国家批准用于铂敏感复发性卵巢癌(不论 BRCA 状态如何);此外,该药也已获美国、加拿大、日本、澳大利亚批准,用于存在种系 BRCA 突变的 HER2 阴性转移性乳腺癌。

阿斯利康与默沙东于 2017 年 7 月达成肿瘤学全球战略合作,共同开发和商业化 Lynparza 及另一种 MEK 抑制剂 selumetinib 治疗多种类型肿瘤。目前,双方正开展多个临床研究,调查 Lynparza 用于广泛类型肿瘤潜力,包括乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌。

在中国市场, Lynparza (利普卓) 于今年 8 月 23 日获得中国国家药品监督管理局 (CND) 批准,用于铂敏感复发性卵巢癌的维持治疗。此次批准,使 Lynparza 成为中国市场首个获批治疗卵巢癌的靶向药物,标志着中国卵巢癌治疗进入 PARP 抑制剂时代。

(摘自生物谷)

百健与 Alkermes 向美国 FDA 提交了 BIIB098 的新药申请

2018 年 12 月 19 日,百健 (Biogen) 与合作伙伴 Alkermes 联合宣布,双方已向美国食

品和药物管理局提交了 diroximel fumarate (BIIB098) 的新药申请 (NDA)。

关于BIIB098

BIIB098是一种新型口服富马酸药物,开发用于复发型多发性硬化症(RMS)的治疗。

BIIB098由Alkermes研制,已授权给百健,该药属于免疫抑制剂,每日口服2次,属于控释剂型的富马酸单甲酯(MMF)前药,可在体内快速转化为MMF。

BIIB098是Tecfidera的升级版,具有改善的胃肠道耐受性。

目前,Alkermes公司正寻求通过505(b)(2)监管途径使BIIB098获得批准。该药NDA中纳入了关键性III期临床研究EVOLVE-1的数据,该研究在复发缓解型多发性硬化症(RRMS)患者中开展,评估了BI-

IB098的长期安全性,该研究中大约700例患者接受了BIIB098的治疗。

如果获批,BIIB098将以品牌名Vumerity上市,由百健负责销售,该名称已获FDA有条件接受,并在批准时得到确认。

BIIB098的临床开发项目包括关键组成部分包括EVOLVE-MS-1研究,这是一项在RRMS患者中开展的为期2年的安全性研究,以及比较BIIB098与Tecfidera的药物动力学桥接研究。

此外,Alkermes公司正在进行EVOLVE-MS-2研究,这是一项为期5周的头对头胃肠道(GI)耐受性研究,旨在比较BIIB098与Tecfidera的耐受性。

(摘自生物谷)

首个新一类多发性骨髓瘤疗法海洋来源 抗癌药Aplidin获批

PharmaMar总部位于西班牙马德里,在发现和开发创新型海洋衍生抗癌药方面是领先的生物制药公司,拥有一条重要的候选药物管线和强大的肿瘤学研发项目。2018年12月12日,该公司宣布,澳大利亚药品管理局(TGA)已批准药物Aplidin(plitidepsin),联合地塞米松用于对其他疗法治疗失败或有抵抗的复发性或难治性多发性骨髓瘤(MM)患者的治疗。

此次批准,也是Aplidin在全球范围内的首个监管批准。具体而言,Aplidin适用于:1)接受三线疗法(包括蛋白酶体抑制剂或免疫调节剂)后病情复发的MM患者;2)作为三线疗法,用于已接受二线方案失败且对蛋白酶体抑制剂或免疫调节剂难治或不

耐受的MM患者。

据估计在澳大利亚,每年大约确诊1800例MM新病例,每年大约死亡1000例,患者确诊MM后的5年存活率不到50%。MM约占所有血液学恶性肿瘤的10%~15%,主要是在老年人中,中位诊断年龄为65~70岁。该病通常引起骨溶解增加,导致病理性骨折、肾衰竭、高钙血症、免疫抑制、感染风险增加和骨髓衰竭。尽管在一线、维持、支持性治疗方案方面取得了重大进展,但MM仍然无法治愈,所有患者最终都出现难治性复发。

plitidepsin是一种海洋来源的首创(first-in-class)抗癌药物,最初是从一种原索动物——地中海海鞘(Aplidium albicans)中获得的,能够特异性地与真核翻译延长因

子1A2(eEF1A2)结合,并靶向该蛋白的非典型作用,通过细胞凋亡(程序性死亡)导致肿瘤细胞死亡。目前,该药物正处于临床开发用于多种血液学肿瘤的治疗,包括治疗复发性或难治性MM的组合研究,以及治疗复发性或难治性血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤的II期研究。在美国和欧盟,plitidepsin均被授予了孤儿药资格。

PharmaMar已在欧洲市场推出了首个海洋来源的抗肿瘤药Yondelis(trabectedin,注射用曲贝替定)。除了plitidepsin之外,该

公司还有3个临床阶段的项目(PM1183、PM184、PM14)正开发用于多种类型的实体瘤和血液癌症。

值得一提的是,2001年强生从PharmaMar旗下公司Zeltia获得了Yondelis在美国市场的独家授权,在先后经历3次、持续6年的审批马拉松之后,强生终于在2015年赢得了美国FDA对Yondelis的批准,用于不可切除性或化疗耐药型脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤患者的治疗。

(摘自新浪医药)

缓解术后疼痛眼科药物Dextenza获FDA批准

致力于眼科疾病创新治疗的生物医药公司Ocular Therapeutix 2018年12月4日宣布,其用于治疗眼科手术后眼部疼痛的药物Dextenza(地塞米松缓释泪点塞)获得美国FDA批准。

Dextenza是一种不含防腐剂的泪小管内插物,于眼科手术后插入下泪点进入泪小管,释放皮质类固醇地塞米松用于缓解疼痛,剂量为0.4毫克,给药时间长达30天。由于是可吸收材料制成,一次性放置,无需拆除。

也是首个获得FDA批准的用于给药的小管内插物。这种给药方式为患者和医生

提供了具有革新意义的新产品。眼科手术后频繁滴加眼药对于患者来说既繁琐又困难,而Dextenza的获批可以让医生通过在术后一次性放置插入物来提供类固醇治疗,提高患者术后用药的治疗体验。

FDA对Dextenza的批准是基于有效性和安全性的审查。在两项随机、载体对照的3期试验中,白内障手术后8天时接受Dextenza治疗患者中未感受到疼痛的患者比例显著高于对照组。而在这两项3期试验和另一项随机、对照2期试验中,Dextenza的安全性也得到了证明。

(摘自新浪医药)

FDA批准阿斯泰来新药Xospata上市

2018年11月29日,美国FDA宣布,批准阿斯泰来(Astellas Pharma)公司的Xospata(gilteritinib)上市,用于治疗携带FLT3

基因突变的复发/难治性急性骨髓性白血病(AML)成人患者(约占患者总数的三分之一)。这些患者的基因突变需要被FDA批准

的伴随诊断确认。值得注意的是,这是美国FDA今年批准的第54款新药,打破了FDA年度批准新药数目的历史纪录。

AML是一种疾病进展迅速的血液癌症,癌变细胞不断的增殖和积累,会导致正常细胞的生成受阻,患者需要持续接受输血。大约25~30%的AML患者在FLT3基因上携带突变,这些基因突变通常与侵袭性更强的肿瘤相关,患者癌症复发的风险更大。据美国国家癌症研究所(NCI)统计,在2018年大约有19520名新确诊的AML患者,大约10670名AML患者会因此去世。

Xospata是安斯泰来公司开发的的FLT3酪氨酸激酶抑制剂,它能够对携带FLT3-ITD基因变异和FLT3酪氨酸激酶蛋白域基因变异的FLT3产生抑制作用。这两种常见的FLT3基因变异出现在大约三分之一的AML患者中。而且,Xospata还能够在

AML细胞系中抑制AXL受体的活性。FDA曾授予该药物快速通道、孤儿药和优先审评资格。

Xospata的批准是基于该药物在了一项包含138名患者的临床试验中的表现。在这些确认携带FLT3基因突变的AML患者中,21%接受治疗的患者达到完全缓解或者完全缓解加血液学部分恢复。在接受Xospata治疗前,106名患者需要接受输入红细胞或者血小板,接受治疗后,这些患者中31%至少56天内不再需要输血。

“这一批准将为高危AML患者带来一款高度有效且耐受性良好的治疗选择。这些患者在今天之前除了化疗以外,没有有针对性的疗法。”该药物临床试验负责人,宾夕法尼亚大学血液学-肿瘤学教授Alexander Perl博士说。

(摘自医药地理)



(上接第29页)

出牙期症状的利多卡因类口服制剂的说明书和包装也正在做相应更新。更新信息的利多卡因口服制剂将自2019年起在药房销售,旧版包装的产品不会再被继续生产。药剂师应当给父母和提供最新的指导,包括过渡期间仍然通过普通方式销售的产品。

给医务人员的建议:

1. 所有适应症含婴儿出牙期的利多卡因口服制剂,正在由普通销售变更为药房销售;更新说明书的新上市药品将仅可在药房购得,药房会提供关于药品正确使用方式和婴儿健康的建议。
2. 药剂师应仅在非医疗治疗方式(如牙齿咬环和按摩牙床)不能有效缓解症状的

情况下使用此类药品。

3. 如果使用含利多卡因口服制剂,应提醒父母和监护人仔细阅读说明书上的建议,尤其是用法用量,若患儿情况无好转应就医。
 4. 告诉家长和监护人不要使用其他已成人用利多卡因口服制剂或治疗其他疾病(如口腔溃疡)的药来治疗婴儿出牙期疼痛。
 5. 无糖的对乙酰氨基酚或布洛芬混悬液根据其适应症和剂量(按照体重和年龄给出)亦被考虑用来缓解出牙期症状。
 6. 通过黄卡系统报告利多卡因的任何怀疑的不良反应。
- (转摘自英国MHRA网站)

名家专栏

患者用药疗效的随访评估

中国药科大学国家执业药师发展研究中心副主任 康震

随访评估是患者监护过程中的一个必要环节,是通过观察、评估和记录药物治疗的实际结局来确认前期治疗计划成效的重要步骤。虽然大多数随访就诊与初期评估相比,花费的时间不多。但是,随访评估却是药师获得新的临床经验和知识的重要一步。患者用药疗效的随访评估凝聚着药师对患者治疗的承诺,也进一步强化了药师与患者之间的治疗关系,并向患者表达了他们之间合作达到期望治疗目标的意愿。每一次随访评估都是为了确认患者药物治疗和

监护计划达成的临床结局,因此,需要药师确保每次随访都要对用药的有效性和安全性指标进行评估。随访评估是整个药学监护中非常重要的一个步骤,药师要做到“及早随访并经常随访”。

一、随访评估的目的、具体工作内容和责任

随访评估的目的是确定患者经药物治疗获得的治疗结局,并将这些结果与患者的治疗目标进行比较。随访评估的具体工作内容和责任如下表:

具体工作内容	责任
得到实际的临床指标和(或)化验数值,并把这些指标与治疗的预期目标进行比较	评估患者药物治疗的有效性
收集不良反应或中毒反应的临床指标和(或)化验指标,以确定药物治疗的安全性	评估患者药物治疗的安全性
记录临床状况和所需药物治疗的变化情况	对于正在进行药物治疗病症的临床状况作出临床判断
评估患者的新问题	评估患者的依从性,确认是否出现了新的药物治疗问题
安排下一次随访评估	提供持续的监护

药师向患者提供合理的药物治疗建议和用法并不一定总能带来积极的实际疗效。要了解患者药物治疗是否有效和(或)安全,以及拟定的患者监护计划是否达成治疗预期目标,唯一的途径就是进行患者疗效的随访评估。观察从临床决策中得到的结

果就形成了临床经验,在药物治疗评估和拟订监护计划的整个过程中,药师一直在评估患者药物相关的需求,一直在思考解决患者存在的药物治疗问题,并且一直在执行自己认为最有可能让患者达到的治疗目标的干预措施。这种合理的临床思维产生了实际

的(真正的)结果(结局)。在药物治疗实践中收获有效性或安全性结果正是临床经验的有效定义。而且,每次随访评估后都可以获得新的知识。因此,随访评估是药师有效获得药物应用、有效给药方案和药物不良反应经验的最佳时机。

随访评估的具体工作就是药师对患者的监护行为。这一过程既丰富了患者的用药体验,更丰富了药师对药物治疗应用的经验。只有药师完成随访评估后,才会得知药物治疗、治疗决策、药品信息、转诊和其他干预措施的最终结局。药师的临床决策、药物治疗和合理建议可以产生以下三种结局:预期的有效临床结果、一个无效的临床结果和无明显改变。

在每次随访评估时,药师都会寻找有效的结局、无效的结局以及新的问题。一般来说,有效的结局表现为疾病及病痛相关的症状、体征或化验指标的改善。无效的结局表现为药物治疗的副作用和有害毒性的效果。新的问题即发现新的疾病或在上次随访评估后新出现的药物治疗问题。无论临床结果是否有效,在随访评估中观察到的信息将会不断丰富药师的临床数据库。

二、如何评估药物治疗有效性

在随访评估期间,药师和患者将治疗目标与患者治疗结局进行比较。用于评估治疗结局的最常用参数是临床参数和化验参数,而这些参数体现出药物治疗的结局。

1. 临床参数:患者症状和体征的改善

临床参数的改变常用来评定药物治疗的有效性。有效的治疗结局常常与患者出现的体征或症状的消失或减轻相关联。疾病或病症的临床参数通常包括临床表现,如

疼痛、焦虑、情绪变化和炎症程度,或者咳嗽、癫痫发作、出血、睡眠障碍、震颤以及呼吸急促的严重程度和发生频率等。在随访评估时通过询问患者,或让患者主诉来确定这些参数的变化情况,药师将初始评估或近期同患者面谈时观察和记录的状况,与患者的反馈进行对比。

药师在随访评估期间使用的临床观察和问诊技巧与评估面谈使用的技巧相类似。药师必须具备临床知识以及收集患者相关信息的能力,这样才能做好患者药物治疗临床疗效的评估工作。

2. 化验参数:结果的改善情况

治疗结局的评估经常依赖于化验结果。因为在某些疾病或者症状中,很少或几乎没有出现什么临床表现,所以临床结局的判断主要是依据化验结果。高脂血症是一个常见的例子,患者很少表现出与高脂血症相关的临床症状,患者的血脂化验值[胆固醇、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)和甘油三酯]可以作为判断药物疗效的参数。所以,药物疗效的评估经常依据化验的结果。

为了确认药物治疗的有效性,药师必须理解药物治疗对实际化验结果产生的影响。采集化验样品的时间是一个重要的临床决策点。举例来说,大多数HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类)可在几天之内(5~14天)开始改善血脂监测结果,但是一般需要几周(3~6周)才能得到血清中脂质水平的全面改变。开始服用降脂药物治疗后仅1~2周,测量血清脂质的变化就可以确认选定的药物治疗是否对患者血脂水平产生影响。而要得到患者从治疗方案中获得益处程度的信息则可能要6周或更久。在第一种情

况中,化验结果用于评估是否有效,而在第二种情况中,化验结果用于确定患者从药物治疗中得到益处的程度。

对急性病患者的随访评估可以评估患者的最终治疗结局,而对慢性病患者的随访评估还需要确定药物治疗一定时间后的患者现状。慢性病患者需要纵向、连续的随访(即最初设计的),以确保药物治疗实际产生的预期效果(效力),随后安排低频次的评价来确保患者病情保持稳定状态以及药物治疗持续控制患者病情。通常情况下,随访评估在初期应安排得比较频繁,直到治疗目标达成(预期血压、胆固醇或疼痛程度),然后再安排频率较低的随访,以确定所维持的药物治疗可以持续有效地控制患者的病情。

三、如何评估药物治疗安全性

随访评估需要药师积极主动参与。也就是说,药师应积极履行职责,接触患者并提供监护服务。经验丰富的药学监护药师明白,自己的责任是确保药物治疗对患者安全有效,对此,最好方法是确定患者是否在遭受不良反应。

切莫让“患者在药物治疗中出现副作用后再联系你”的情况发生。这种被动的做法有悖于药学监护实践的核心价值。为了实行全面充分的随访评估,需要与每位患者积极沟通并反馈有关的一切问题。这些反馈可确认监护计划的有效性,也可质疑监护计划的正确性,从而进一步完善患者的用药体验。

药品因为具有一定的药理作用而被生产和使用。大多数药物表现出几种相关的药理作用,有正向的,也有负面的,其利弊取决于治疗适应证(也就是我们使用药物的原

因)。但是,当使用药物达到一定剂量以表现其某些药理作用时,其他部分或全部药理作用就可能都会显示出来。其中,预期的作用是可以帮助达到治疗目的,而出现的治疗目的以外的药理作用则通常被称为不良反应或副作用。

1. 临床参数:患者症状和体征作为药品安全性问题的证据

在现代医学中使用的药物绝大多数都是口服制剂。因此,胃肠道刺激是一种常见的药物问题。药物对胃肠黏膜的直接作用往往会引起恶心、呕吐和腹泻。类似的,许多药物的不良作用表现为皮肤出疹或皮疹。药物表现出的一些中枢神经系统的药理活性则可引起患者昏昏欲睡、无精打采、头晕、烦躁或困惑。

不良作用的两个主要类别是产品自身相关的不可预知的不良反应和药物剂量相关的反应。不可预知的反应包括过敏反应、超敏反应或特异体质不良事件。实质上更常见的药物不良反应都是药物治疗方案和给药剂量相关的可预测的药理作用。一般情况下,药物治疗的不良作用表现为临床症状、体征和(或)化验结果的改变。为了确定患者药物治疗的安全性,药师在每次随访评估时需要评估临床参数和(或)化验参数。

2. 化验参数:异常化验结果作为药品安全性问题的证据

通常要求把具体的化验检测作为一次随访评估的项目,来确定患者药物治疗的安全性。通过定期评估患者的化验监测参数可以判断是否存在药物中毒现象,从而避免严重的或永久性的伤害。例如:几种常用于治疗高脂血症的药物可引起肝脏损伤,包括阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀和洛伐他

汀。建议对使用这些药物降低胆固醇和其他脂类的患者,在随访评估时,将丙氨酸氨基转氨酶(ALT)和天冬氨酸氨基转氨酶(AST)作为化验检测的基本项目,每隔12周监测一次,来确定是否存在肝损伤以及损伤的程度。如果这些肝损伤检测的结果比正常值高两到三倍时,药物治疗可能需要停止,需要使用不同的治疗方案来治疗患者的高脂血症。另一情况是使用化验检测结果来评估药物治疗风险。如:接受地高辛治疗的患者需要测量血清钾。地高辛的心脏毒性主要表现出低血钾、低血镁和高血钙等。如果在随访时评估血清电解质浓度并将其维持在理想的正常范围内,则地高辛的中毒风险就会降低。

药师掌握监测药物毒性最有用的化验参数,并在随访评估时适当地安排这些化验项目是非常重要的。在患者监护过程的随访评估中,主要的工作包括收集、说明和评估临床和化验参数以判断患者药物治疗的有效性和安全性。

3. 患者数据:临床结局

评估药物治疗的临床结局,要求全面记录相关药物、化验值和既往临床症状和体征的改变情况。在服务管理系统中,药师可以通过记录参数的变化来评估药物治疗对每位患者现有疾病的影响,举例来讲,评估糖尿病患者药物治疗的临床结局(实际疗效),需要评估血糖控制的情况(血糖和HbA_{1c})、血压(<130/80mmHg)和血脂(LDL<100mg/dL,2.6mmol/L)控制的情况。为了全面评估糖尿病患者与药物治疗有关的结局,必须全程监测、评估和记录所有这些化验数值(如果患者还患有其他合并症,还需要其他化验值)。使用服务管理系统时,药师为糖

尿病患者提供监护服务可以全程跟踪这些化验监测的改善状况。这使得药师可以很容易地评估患者的药物治疗方案对各种治疗终点阈值(指标)的影响,并对药物的选择和给药剂量进行必要的调整以达到预期的目标。

四、如何确定临床结局状态

在药学监护实践中,药师需要对患者药物治疗的结局负责。为了履行这种基本的专业责任,药师必须对患者的治疗结局做出临床判断。每次随访评估都包含药师对患者的监护计划、药物治疗效果的临床判断。根据随访评估时收集到的信息,药师和患者都可以及时评估治疗结局。

在全面的药物治疗管理服务中,每次随访问谈患者时,都需要评估患者用药治疗后的状况。这也反映出了患者药物治疗效果的情况。对于患急性疾病的患者,随访评估往往可以确定最终的治疗结局。更常见的是对于患有慢性疾病的患者,既往持续或连续的随访评估,就是为了确定患者在同样的时间窗内经过药物治疗后的疾病状况是改善还是继续恶化。

在实际服务中,很多患者罹患多种疾病,需要同时进行药物治疗来控制急性和慢性疾病。因此,药师需要一套执业行为术语,用于有效描述和记录患者用药治疗后的结局状态。用于描述药物治疗后的临床结局状态的标准术语应是精确的,并表现出药师和患者做出的决策和行动。标准的结局术语描述患者药物治疗的两个特点:①随访评估时,患者治疗的理想目标达成的进度状况,或进度没有改变。②必要时,调整患者药物治疗的措施。结局状态术语和释义的总结如下:

药物治疗的结局状态	释义
治愈(Resolved)	治疗目标已经达到。药物治疗已经完成并且从现在起可以终止治疗。通常与急性疾病治疗相关
稳定(Stable)	药物治疗已经完成。相同的药物治疗不用更改,继续进行。通常与慢性疾病治疗相关
改善(Improved)	此时治疗进展良好。相同的药物治疗方案不用更改,继续进行
部分改善(Partially Improved)	可以预见接近理想治疗目标的进展情况,但需要调整药物治疗以更好达到治疗目标。通常需要调整剂量或者增加药物即联合用药治疗
未改善(Unimproved)	此时尚未达到或仅稍微接近治疗目标,仍需更多时间来评估药物方案的整体效果。此时继续进行相同的药物治疗方案
恶化(Worsened)	在接受现有药物治疗后,患者的健康状况出现了下滑。需要对药物治疗方案(产品和/或剂量)进行调整
失败(Failure)	尽管应用了足够的剂量和疗程,但治疗目标尚未达到。需要终止目前的药物治疗并重新开始其他的药物治疗
死亡(Expired)	患者在接受药物治疗时死亡

五、新出现的药物治疗问题评估

随访评估的另一个目的是确定是否存在需要药物治疗的新病症或确定是否产生了新的药物治疗问题。这就要求整个药学监护过程的评估应基于统一的标准与方法。随访评估时,出现的无效结局应考虑为新的药物治疗问题,一定要优先并尽可能迅速地解决。在药学监护实践中,患者的无效治疗结局可视为另一个患者的药物治疗问题来处理。

例如,如果患者的抑郁症状在建议的12周抗抑郁药治疗后还没有得到改善的话,就意味着患者的治疗没有产生积极的治疗结局。如果临床决策认为这一临床终点的结局是失败的话,那么就按“患者正在接受对抑郁无效的药物治疗”表达,描述这一新出现的药物治疗问题。为了改善患者的用药体验,你现在负责确定需要何种干预方法。有时,尽管你已尽最大努力,但仍需要采取纠正措施。你需要停止失败的药物治疗,并制订新的药物治疗方案来控制该患者的抑郁症状。

六、制订持续的疗效随访评估的时间表

一次完整的随访评估的最后一项工作

是制订随访的时间表,并做好后续的评估计划。建立良好的治疗关系是持续监护患者和不断完善患者药物治疗管理的基础。连续的患者监护是一个积极的过程,药师需要承诺在整个治疗过程与每位患者保持接触。

七、如何记录疗效随访评估的内容

需要建立随访评估的记录文档。每次随访评估后记录发现的问题时,其主要目的是建立患者的适应证与药物治疗和实际结局之间的关联,尤其重要的是,要记录患者的治疗效果和患者药物治疗后结局状态的临床评估结果。

使用结局的标准术语:治愈、稳定、改善、部分改善、未改善、恶化或者失败来记录结局状态。这些术语代表了你的临床判断。评判的依据包括临床和(或)化验指标的改善情况。这些指标需要与药物副作用的证据(或缺乏证据)平衡或相比较,而药物副作用的证据即是所记录的药物治疗造成的临床和(或)化验指标的不良改变。

随访评估时,要记录药物治疗的更改建议,并且修改监护计划,以反映新的药物治疗方案。产品、单次剂量、治疗间隔、疗程和

(或)用药说明的改变,这些都需要让患者清楚和完全理解。必须记录下次的随访评估时间表。药师应该在评估记录上签字。到此,才算完成了一个监护周期。

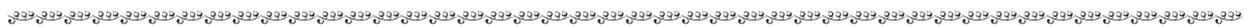
八、小结

随访评估支持并维护一种积极的治疗关系。这是现有的用来确定患者治疗结局最好的方法。结局是患者经历具体的药物治疗及相关药品建议和其他干预措施的结果。随访评估是确定患者监护计划和相关药物治疗有效性和安全性,并且做出进一步调整药物治疗决策的关键点。

药师为了做好随访评估需要若干重要的工作和技能。随访评估时,需要观察和记录患者的治疗结局,评估满足治疗目标的进展情况,评估药物治疗的疗效和安全性,以及患者自上次就诊后是否出现新的药物治疗问题。药师通过随访评估建立关联性:①

患者的病症;②用于控制病情的药物;③评估时的临床结局;④药师对结局状态的临床判断;⑤为改善患者用药体验必须做的药物治疗调整。在临床实践中,患者的治疗结局并不总是可预测的和有效的。药师必须主动参与批判和评估,反省自己所做的全部临床决策。药物治疗是生物学的一个典型例子,当一个外源的化学品(药物)被引入一个复杂的生物系统(患者),其结果(治疗结局)既不会是一致的,也不是普遍可预测的。药学监护的实践需要药师和患者在不确定的领域做出决策。

患者用药疗效的随访评估为药师的成长提供了一个理想的实践情景。优秀的药师都是在不断的探索和实践之中获得成长的。这意味着,每位药师可以从每次随访评估中获益,通过对失败或错误的认识,不断完善自我,终能获得成功的信心。



(上接第 50 页)

品牌影响力,对公司的未来经营业绩产生积极的影响。

信立泰:本次中标硫酸氢氯吡格雷片。本次中选将进一步提升中选产品在试点地区的销售量,加速市场替代,提升公司的品牌影响力,对公司未来的业绩提升和长远发展将产生积极的影响。

九、带量采购后的化学制药行业投资策略

从中长期看,带量采购的实施或许将是中国化学制药工业公司商业模式的一个重大转折点,原有的品种策略、销售体系都将面临较大的调整压力。从投资维度,或许相当部分化学制剂工业公司将面临利润增速

重估和估值体系重构。

在化学仿制药公司重构估值体系和盈利预测清晰前,资本市场可能采取观望态度。未来可以关注:产品线长且持续具备创新能力,并有能力做增量的公司。创新毫无疑问是未来非常确定的方向,并且从每一个产品的生命周期来看,需要企业具备持续创新的能力。当前面的成熟产品进入到生命周期的下降阶段时,有新产品跟进,部分规避带量采购相关的化学仿制药品种。比如部分专科产品或者偏消费的产品。由于其产品不在医保目录,又是生物制剂,属于典型的规避政策影响、独立成长的品种。

(根据国泰君安观点整理)

产业观察

“4+7”带量采购谈判后的九个关键问题

浙江省执业药师协会 敬言

一、带量采购竞价现场流程与原方案的差异

整体流程与方案相同,但有两点与市场预期有差异:从竞价现场来看,即使是 ≥ 3 家的品种,也需要与谈判组进行价格确认,而在价格确认过程中,部分 ≥ 3 家的品种,谈判组依然给出了进一步降价的要求。据现场了解的情况,部分品种价格谈判时的实际降幅并未按照3家平均降幅作为基准。

二、本次带量采购所涉及的品种、数量、降价幅度

31个试点通用名药品有25个集中采购拟中选,成功率81%。其中:通过一致性评价的仿制药22个,占88%,原研药3个,占12%。与试点城市2017年同种药品最低采购价相比,拟中选价平均降幅52%,最高降幅96%。原研药吉非替尼片降价76%,福辛普利钠片降价68%。

4+7城市药品集中采购拟中选结果

序号	药品通用名	规格包装	生产企业	拟中选价格(元)	2017年试点区域最低中标价相比降幅
1	阿托伐他汀钙片	20mg×7片	北京嘉林药业股份有限公司	6.60	83.28%
2	瑞舒伐他汀钙片	10mg×28片	浙江京新药业股份有限公司	21.80	76.26%
3	硫酸氢氯吡格雷片	75mg×7片	深圳信立泰药业股份有限公司	22.26	63.11%
4	厄贝沙坦片	75mg×7片/板×4板	浙江华海药业股份有限公司	5.66	62.01%
5	苯磺酸氨氯地平片	5mg×28片	浙江京新药业股份有限公司	4.16	38.46%
6	恩替卡韦分散片	0.5mg×14片/板×2板	正大天晴药业集团股份有限公司	17.36	91.86%
7	草酸艾司西酞普兰片	10mg×7片	四川科伦药业股份有限公司	30.94	27.18%
8	盐酸帕罗西汀片	20mg×10片/板×2板	浙江华海药业股份有限公司	33.40	47.65%
9	奥氮平片	10mg×7片	江苏豪森药业集团有限公司	67.51	27.21%
10	头孢呋辛酯片	0.25g×6片/板×2板	成都倍特药业有限公司	6.16	11.49%
11	利培酮片	1mg×10片/板×6板	浙江华海药业股份有限公司	10.02	57.18%
12	吉非替尼片	250mg×10片	AstraZeneca AB(Kagamiishi Plant, Nipro Pharma Corporation)(阿斯利康制药有限公司分包装)	547.00	76%
13	福辛普利钠片	10mg×14片	中美上海施贵宝制药有限公司	11.80	69.13%

序号	药品通用名	规格包装	生产企业	拟中选价格(元)	2017年试点区域最低中标价相比降幅
14	厄贝沙坦氢氯噻嗪片	(150mg/12.5mg)×7片/板×2板	浙江华海药业股份有限公司	15.26	
15	赖诺普利片	10mg×28片	浙江华海药业股份有限公司	6.45	80.14%
16	富马酸替诺福韦二吡呋酯片	300mg×10片/板×3板	成都倍特药业有限公司	17.72	96.25%
17	氯沙坦钾片	50mg×7片/板×2板	浙江华海药业股份有限公司	14.70	98.30%
18	马来酸依那普利片	10mg×16片	扬子江药业集团江苏制药股份有限公司	8.93	42.39%
19	左乙拉西坦片	250mg×30片	浙江京新药业股份有限公司	72.00	21.13%
20	甲磺酸伊马替尼片	100mg×12片/板×1板/袋×5袋	江苏豪森药业集团有限公司	623.82	35.45%
21	孟鲁司特钠片	10mg×5片	上海安必生制药技术有限公司(杭州民生滨江制药有限公司受委托生产)	19.38	
22	蒙脱石散	3g×15袋	海南先声药业有限公司	10.20	15.00%
23	注射用培美曲塞二钠	100mg/支	四川汇宇制药有限公司	2776.97	71.07%
	注射用培美曲塞二钠	500mg/支	四川汇宇制药有限公司	810.00	71.07%
24	氟比洛芬酯注射液	5ml:50mg×5支	北京泰德制药股份有限公司	109.75	64.72%
25	盐酸右美托咪定注射液	2ml:0.2mg×4支	扬子江药业集团有限公司	532.00	

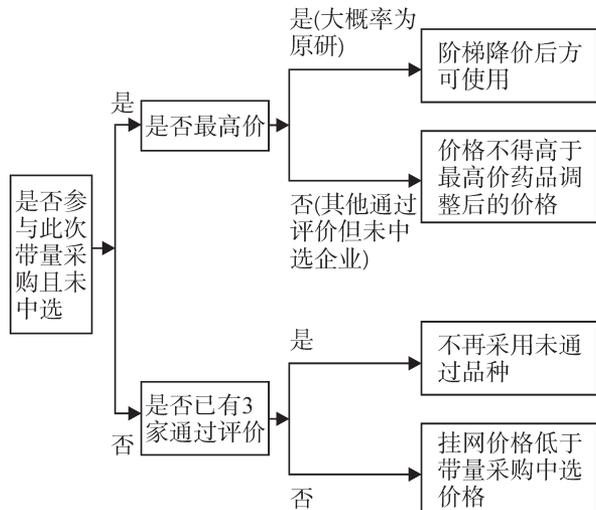
三、带量采购中未中标品种的后续处理

根据带量采购的文件,若不参加或不接受议价谈判的,该品种作流标处理,且将影响该企业在试点地区所涉药品的集中采购。根据目前公示的结果,31个品种中,合计有6个品种流标,分别是阿莫西林胶囊、阿奇霉素片、曲马多片、卡托普利片、阿法骨化醇片、注射用阿奇霉素。我们预计很快会有处理流标品种的配套政策出台。

目前仅有上海发布对于未中标品种的补充文件,预计其他区域可能采取上海模式。上海地区配套文件对未中选品种的处理方式(右图)。

四、带量采购中标结果出炉后值得关注的问题

价格是否联动:无论是国家带量采购试点方案,还是上海补充文件,均未明确价格是否联动。但根据了解的信息,价格联动的



概率是比较大的,但是时间节奏上还需要观察。而且考虑到有的品种的价格降幅确实较大,不排除联动的速度可能比较快。

品种的实际采购量:从4+7城市报量情况来看,除上海报量相对比较真实以外,其他所有区域的量均打折扣。根据统计,上海报量平均占整个4+7量的30%,北京占比是

19%，但是从整体规模考虑，北京和上海差异不应如此大。上海补充文件明确中标品种用量至少超过50%。目前其他城市还无任何类似官方文件，预计后续也将出台相关配套政策。

五、带量采购后可能的品种竞争格局演化趋势

从上海三批带量采购的经验来看，此次报量为底线量，是一定要完成的。后续使用量如果超过，按照规则可以继续使用，使用价格参照中标价格。

比如京新药业的瑞舒伐他汀，2018Q2上海地区市场份额约为21.3%，2018Q3市场份额已提高至36%。并且上海带量采购只执行9月一个月，可以预期，此品种在2018Q4可能会达到更高的市场占比。

六、未来医保部门确保带量采购执行的配套措施

以上海第三次带量采购为例，其监控方式是监控到医生。每一个医生的用量，如果出现大幅的波动便会引起注意。尤其考虑到本次带量采购中，相当一部分的品种是临床非常常见的品种，除非特别有说服力的理由，否则用量出现大幅波动无法解释。

从上海的草根调研来看，部分医院采取相对比较激进的策略，即带量采购中标产品，采购后并没有发现太多的问题，在使用完约定的量之后，便继续采购，可能不再采购其他产品。

七、带量采购中标品种利润

以单盒产品为例，销售模式为代理为主，假设终端价格下降70%，假设制造部分成本绝对额不变，假设学术推广和经销商费用下降到0，区间费用下降5个百分点，则企业实际单盒净利润不会发生变化。

但是需要特别说明的是，此为推广费和经销商费用假设或仅针对带量采购区域，且量需严格执行，因而实际的利润影响需要结合量的执行情况具体分析。

八、相关中标企业对此次带量采购的看法

京新药业：本次中标瑞舒伐他汀钙片、左乙拉西坦片、苯磺酸氨氯地平片三个品种。本次集采是国家组织的药品集中采购试点，在执行上要求4+7城市医疗机构优先使用集中采购中选品种，并确保完成约定采购量，若公司能够顺利中标并签订采购合同和实施，有利于扩大相关产品的市场覆盖和销售，提升公司品牌影响力。

德展健康：本次中标阿托伐他汀钙片。降低药费支出，让百姓用上高质量、低价药品是本次带量采购的基本指导思想之一。公司用实际行动积极参与和支持国家组织的带量采购工作，愿意为大众提供高品质、平价药做出努力。本次带量采购降价和带量是相辅相成的，从企业角度，以价换量是可行的选择，整体上看，降价换来的市场空间预期较大，有可能给阿乐带来倍数增量市场空间，预计增量市场能保障公司继续保持良性的发展势头。

华海药业：本次中标厄贝沙坦片、厄贝沙坦氢氯噻嗪片、赖诺普利片、利培酮片、氯沙坦钾片、盐酸帕罗西汀片六个品种。本次药品集中采购是国家组织的药品集中采购试点，在执行上要求4+7城市医疗机构优先使用集中采购中标品种，并确保完成约定采购量。公司后续签订采购合同并实施后，将有利于扩大相关产品的销售，提高市场占有率，促进公司国内市场的开拓，提升公司的

(下转第47页)

药学服务

◎马丁代尔药物大典◎

每一期一药：酮康唑

1 简介

Ph.Eur.6.8 白色或类白色粉末。几乎不溶于水；略溶于乙醇；易溶于二氯甲烷；溶于甲醇。避光。

2 用途和用法

酮康唑是咪唑类抗真菌药，用药方式主要是局部或口服用药。口服给药主要治疗慢性黏膜皮肤或阴道念珠菌病、胃肠道真菌感染、局部用药无效的的皮肤和指(趾)甲的皮肤癣菌感染以及全身性感染包括芽生菌病、念珠菌病、球孢子菌病、组织胞浆菌病和副球孢子病。通常还可用于预防免疫缺陷患者的真菌感染，但是，选用最好选用氟康唑或伊曲康唑。由于酮康唑的吸收变异性大，而且起效慢，因此不推荐用于治疗包括真菌性脑膜炎在内的危及生命的感染，以及免疫缺陷患者的严重感染。又由于酮康唑的肝毒性，因此酮康唑只用于治疗对其他药物耐药的非全身性感染。

酮康唑也用于治疗包括棘阿米巴性感染和利什曼病在内的原虫感染，还可用于治疗急性呼吸窘迫综合征、高钙血症以及一些内分泌紊乱和恶性肿瘤。

酮康唑口服治疗和预防真菌感染的给药剂量通常是每日 200mg，进食时服用。如果疗效不显著，剂量可以调整到每日

400mg；治疗某些感染时可以给更大剂量。治疗通常须持续 2 周，并且须持续到症状消失，真菌培养阴性后 1 周。有些感染的疗程长达数月，增加了肝损伤的危险性。

儿童用法：酮康唑局部用药治疗婴儿和儿童皮肤真菌感染的用法与成人相似。也可口服给药用于局部治疗无效的儿童皮肤真菌感染、指甲感染和慢性皮肤黏膜念珠菌病。口服用法应严格控制，只在其他抗真菌药发生耐药或不耐受时使用。

棘阿米巴感染：尽管目前还没有治疗肉芽肿性阿米巴脑炎的方法，但是酮康唑对棘阿米巴原虫有一定活性，目前已被局部用于治疗皮肤病损。口服酮康唑并且局部使用咪康唑可以治疗棘阿米巴角膜炎。

急性呼吸窘迫综合征：在两项小型双盲对照研究中，两组有呼吸窘迫综合征(ARDS)高危因素的患者，一组给酮康唑，另一组给安慰剂。结果发现前者呼吸窘迫综合征的发生率和死亡率低于后者。一篇评论中指出，酮康唑必须达到足够的血药浓度，其作用机制是抑制了白三烯和血栓素的合成。但是，在另一项对 234 例患者的研究中发现，在 ARDS 病程的早期给予酮康唑治疗，并没有降低死亡率或者改善预后。一些

中心已经出台了关于酮康唑预防 ARDS 的使用指南。

着色芽生菌病:作为唑类药物治疗着色芽生菌病,由于不良反应的发生率高,疗效较差,酮康唑已被伊曲康唑取代,但是酮康唑可以作为其替代药物每日给 400~800mg。

内分泌失调和恶性肿瘤:酮康唑可以阻碍类固醇激素的合成,阻断可的松对肾上腺皮质激素(ACTH)的反应,因此用于治疗一些内分泌失调的疾病。

3 药动学

酮康唑在胃肠道中的吸收差异性很大,而且随着胃中 pH 的降低而增加。口服酮康唑 200mg, 2h 后即可达到峰值血药浓度 3.5 μ g/ml。健康受试者对局部或阴道内用药的吸收很少。酮康唑的血浆蛋白结合率达 90%以上,主要结合白蛋白。酮康唑在体内分布广泛,母乳中也有分布,很少进入脑脊液。酮康唑的消除呈二相性,最初的半衰期是 2h,最终半衰期则是 8h。酮康唑在肝脏内被代谢为无活性的代谢产物。其代谢产物和原形药物主要通过粪便排泄,部分通过尿液排泄。

4 药物相互作用

能够降低胃酸的药物如抗毒覃碱药、抗酸药、H₂受体拮抗药和质子泵抑制药都可能减少酮康唑的吸收。硫糖铝也降低酮康唑的吸收。酶诱导剂如利福平、异烟肼、依法韦仑、奈韦拉平或苯妥英能够降低酮康唑的血药浓度。同样的,酮康唑可以降低异烟肼和利福平的血药浓度。

酮康唑可以抑制肝脏氧化酶,尤其是细胞色素同工酶 CYP_{3A4},作用方式与伊曲康唑相似。由于这些有相互作用的药物可以协

同增加血药浓度,在应用时应避免发生不良反应。

饮酒后服用酮康唑可能发生戒酒硫样反应。酮康唑可能降低口服避孕药效果。

抗菌作用:酮康唑是咪唑类抗真菌药,干扰麦角固醇的合成从而改变敏感真菌细胞膜的渗透性。临床用药可以达到抑菌浓度。酮康唑的抗真菌谱很广,对如下真菌有活性:皮炎芽生菌、念珠菌、粗球孢子菌、絮状麦皮癣菌、荚膜组织胞浆菌、马拉色菌、犬小孢子菌、巴西副球孢子菌、须毛癣菌和红色发癣菌。对一些曲霉菌、新型隐球菌和申克孢子丝菌的一些菌株也有活性。

酮康唑对一些革兰阳性菌有抗菌活性,还有一定的抗利什曼原虫的活性,白色念珠菌很少对酮康唑获得性耐药。

与其他抗微生物药物的相互作用:尽管唑类药物与两性霉素 B 的协同作用偶有报道,但多数报道集中在两者的拮抗作用上。体外研究表明,唑类药物(阻碍麦角固醇的合成)可以拮抗两性霉素 B 的活性(结合在真菌细胞膜的麦角固醇上)。动物实验已经证实了两性霉素 B 和酮康唑的拮抗作用。临床证据表明,酮康唑和两性霉素 B 同时使用或作为两性霉素 B 的后续治疗方案对严重感染有效,虽然部分患者可能因为使用两性霉素 B 而降低了酮康唑的血药浓度。

耐药:酮康唑是三唑类抗真菌药,它能够抑制敏感真菌的细胞色素 P450 依赖的酶系统,从而阻止了真菌细胞膜麦角固醇的合成。对如下真菌有抗菌活性:皮炎芽生菌、念珠菌、粗球孢子菌、新型隐球菌、表皮

癣菌、荚膜组织胞浆菌、小孢子菌和发癣菌。

5 不良反应与注意事项

口服酮康唑后,最常见的不良反应是胃肠道功能紊乱;3%患者出现恶心和呕吐,患者出现腹痛。这些不良反应与用药剂量有关,进食时用药可以减少这些不良反应的发生。10%患者出现短暂的无症状性的肝酶升高;有患者用药后出现肝炎;如果疗程超过2周,那么导致肝炎的危险性增加;停药后通常可以逆转,但也曾有过死亡病例。酮康唑可以干扰类固醇的生物合成,尤其大剂量给药时产生不良的内分泌效应,包括男子乳腺发育、少精液症、月经紊乱和肾上腺皮质的抑制。

包括过敏反应在内的其他不良反应,如荨麻疹、血管性水肿和少数病例接受首剂量后出现的过敏反应都有报道。瘙痒、皮疹、脱发、头痛、眩晕、阳痿和嗜睡也可能出现。极少出现血小板减少、感觉异常、颅内压升高、畏光和光敏反应。

局部使用酮康唑可能出现局部刺激症状、皮炎或烧灼感。

对血液的影响:1例23岁女性患者治疗

阴道溢液时,接受了4天的口服酮康唑治疗后出现致命的再生障碍性贫血。

对内分泌功能的影响:口服酮康唑阻碍了睾酮的合成,阻断了肾上腺对促肾上腺皮质激素的反应,导致了精子缺乏和少精液症、男子乳腺发育、阳痿和性欲低下,以及肾上腺功能不全。作为抑制类固醇生成的药物,酮康唑用于控制和治疗皮质醇增多症,内分泌功能紊乱和前列腺癌。

对肝脏的影响:口服酮康唑对肝脏的影响是很明确的。10%患者出现轻微的肝酶升高,而没有肝病的任何体征或症状,发生于治疗过程的任何时期。尽管这一反应在临床上没有重要意义,但是这可能是肝脏进一步损伤的开始,因此需要密切监测肝功能。很少有患者(不到0.1%)出现有症状的肝脏反应,但是很可能致命;通常有肝细胞结构的破坏和胆汁淤积。有肝病病史、年龄大于50岁尤其女性以及长期治疗是导致肝脏损伤的危险因素,因此在治疗过程中监测肝功能以及缩短疗程非常重要。如果肝酶持续升高或出现黄疸或肝炎,那么需要立即停药;有些患者在出现肝脏损伤的症状后继续用药导致了死亡。

◎疾病用药知识◎

何谓消化性溃疡病

消化性溃疡病包括胃溃疡和十二指肠溃疡,病程多有慢性且反复发作的特点,发病常在秋冬及冬春季之交,发病率约占人口总数10%。

人体的胃部可分泌胃酸和胃蛋白酶等物质,以帮助消化食物,但胃酸和胃蛋白酶

(称为攻击因子)会损害胃和肠内的黏膜而形成溃疡,即胃肠黏膜发生糜烂,严重时发生穿孔,出血等并发症。正常情况下,胃黏膜具有屏障作用(防御因子),保护其免受胃酸和胃蛋白酶的侵蚀,这个平衡均势对维持一个健康的消化系统是十分重要的。但这

个平衡的均势却很容易被打破,或者胃酸分泌过多,或者胃黏膜保护功能削弱,让胃酸入侵而刺激黏膜层下的细胞组织,当其一或两者同时发生时,溃疡便会形成。另外,胃窦部幽门螺杆菌感染也是诱发溃疡的重要原因。胃是幽门螺杆菌定植的主要部位,大约90%的十二指肠溃疡和80%的胃溃疡均由幽门螺杆菌感染所致,促成消化性溃疡病的外部因素如下。

1. 遗传因素:在部分消化性溃疡患者(特别是20岁前起病的十二指肠溃疡患者)的发病中发现遗传因素有重要意义。

2. 地理区域、环境因素。

3. 精神因素:强烈的精神刺激、恐吓,工作压力,生活节奏紧张,常引起本病发生及加重。

4. 饮食因素:饮食不当、过冷过热、暴饮暴食及不规则进食等。

5. 药物刺激:很多药与胃黏膜接触后,都可以破坏胃粘膜,使胃酸氢离子由胃腔进入黏膜层,并引起组胺的释放,进一步加重胃黏膜层损伤,产生胃黏膜肿胀、出血等症,如服用非甾体抗炎药。

6. 吸烟:吸烟促进胃酸分泌、减少十二指肠碳酸氢盐分泌,影响胃十二指肠协调运动,增加粘膜损害性自由基等。

消化性溃疡有哪些表现

消化性溃疡是一个慢性过程,发作具有反复性,其缓解期和发作期交替。

1. 发作时疼痛有规律性,上腹痛可为隐痛、钝痛、饥饿样痛、胀痛、烧灼样痛,长期反复发作。疼痛多在精神紧张,饮食不当,秋冬季气候变化等情况下发作。疼痛多有规律性,与饮食关系密切,如溃疡病常在餐后0.5~1小时疼痛,持续1~2小时渐消失;如胃溃疡常在餐后2~3小时开始疼痛,持续至下次进餐才消失,或夜晚睡前疼痛。进食或服碱性药物可使疼痛缓解。

2. 可伴有恶心、呕吐、反酸、暖气、上腹部饱胀感、消化不良、贫血等消瘦等。

3. 发作期间上腹部常有局限性压痛,但无肌紧张。

4. 胃液分析可见十二指肠溃疡酸度增高,胃溃疡酸度可高可低,但多数正常;溃疡病活动阶段,粪隐血(潜血)试验多为阳性。

5. 胃镜检查在病变处可见壁龛,黏膜纹向溃疡集中。十二指肠球部溃疡大多表现为球部畸形,少数可见到点状龛影及周围黏膜纹向龛影集中。Hp感染的诊断可通过胃镜取胃黏膜组织作组织学染色(银染法)13C尿素酶呼气试验、大便多肽检测法等,后两种方法可免做胃镜。

消化性溃疡的常规治疗药有哪些

对消化性溃疡治疗的目的是:①缓解或消除症状;②治愈和加速创面愈合;③防止严重并发症(如胃和十二指肠出血、穿孔或

梗阻)的出现;④防止溃疡复发。

1 解除平滑肌痉挛和镇痛

口服溴丙胺太林(普鲁本辛)一次15~

30mg,一日三次;或马来酸曲美布汀(舒丽启能)一次100mg,一日三次。

2 口服抗酸药

服用后可中和或吸附胃酸,解除胃酸对胃及十二指肠黏膜的刺激,减轻疼痛,有利于溃疡面的愈合。主要用于胃、十二指肠溃疡及胃酸增多症的辅助治疗。包括碳酸氢钠、碳酸钙、氢氧化铝、三硅酸镁、碳酸镁、铝碳酸镁、氧化镁及复方制剂。

3 口服抑酸药

(1) 组胺H2受体拮抗药:西咪替丁(泰胃美)具有明显缓解溃疡疼痛和促进溃疡愈合的功效,剂量为一次0.4g,一日2次或每餐前0.2g,一日3次,睡前另加0.3~0.4g。雷尼替丁(善胃得)抑制胃酸分泌作用比西咪替丁强,常用剂量为0.15g,一日2次,或睡前顿服0.3g,疗程为4~6周。(法莫替丁、法信丁)一次20mg,一日2次;用于活动性胃及十二指肠溃疡,一次40mg,睡前服,连续4~6周为1个疗程,待溃疡愈合后,使用维持量,剂量减半。

(2) 胃泌素受体拮抗药:丙谷胺可抑制胃酸和胃蛋白酶的分泌,对胃黏膜具有保护作用,剂量为一次0.4g,一日3~4次,于餐前15分钟给药。

(3) 胆碱受体拮抗药:哌仑西平(必舒胃)有高度的选择性,抑制胃酸分泌强,一次50~75mg,一日2次,于早、晚餐前1.5小时服用。

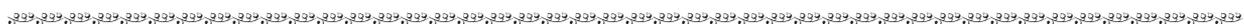
(4) 质子泵抑制药:可降低胃酸分泌,抑制胃酸形成的最后步骤。抑酸完全、作用强、抑酸的时间久。可用的药物有兰索拉唑、奥美拉唑、泮妥拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑。

4 胃黏膜保护药

硫糖铝除中和胃酸外,尚具有黏膜保护作用,且价廉和不良反应少,口服一次0.1g,一日3~4次,餐前1小时服用。较新的黏膜保护药如前列腺素类似物(米索前列醇、恩前列素等)、替音瑞酮、瑞巴派特等,均具有增强黏膜抗损伤能力和加速溃疡愈合的作用。铋剂(铝酸铋、碱式碳酸铋、枸橼酸铋钾、胶体果胶铋)能与溃疡基底膜坏死组织上的蛋白或氨基酸结合,形成蛋白质-铋复合物,覆盖于溃疡表面起到黏膜保护作用。

目前治疗上已不满足单一抑酸药治疗消化性溃疡,通常是多种抑酸药和黏膜保护药组成复方药物,以互相取长补短,同时与胃酸分泌抑制药、H₂受体拮抗药、质子泵抑制药合用,治疗效果更好。

(摘自药师咨询常见问题解答)



(上接第62页)

9. 对于进口抗癌药零关税和药品价格谈判双重政策主要利益相关者有哪些()。

- A. 社保部门
- B. 癌症患者
- C. 医疗机构
- D. 抗癌药品流通、生产企业

10. 国家药品监督管理局关于修订万通筋骨片说明书在[注意事项]项下增加()内容。

- A. 本品含制川乌、制草乌、制马钱子,

当使用本品出现不良反应时,应停药并及时就医。

- B. 应按照药品说明书规定的适应症及用法用量使用,不宜长期用药。
- C. 哺乳期妇女、肝肾功能不全者慎用。脾胃虚弱者慎用。
- D. 尚无儿童使用本品的安全性、有效性研究证据。

药学文摘

乌梅丸临床应用研究进展

乌梅丸始见于《伤寒杂病论》，由乌梅、黄连、黄柏、桂枝、附子、川椒等10味药组成，具有缓肝调中、清上温下作用，原方主要用于蛔厥、久痢。现代对乌梅丸的病机有不同认识，对其临床运用有了新发展。本文就近年来对乌梅丸的病机认识及临床应用进行综述。

1 对乌梅丸病机的认识

《伤寒论》记载：“伤寒，脉微而厥，至七八日肤冷……蛔厥者，乌梅丸主之，又主久利”“蛔厥者，乌梅丸主之。”乌梅丸治疗蛔虫扰动、阴阳气不相顺接而致四肢厥逆的蛔厥症，为厥阴病篇之主方，可治脏厥。病机特征是“潜藏于内，变动不居”。脏厥本质为脏寒，独阴无阳；蛔厥亦为脏寒，故病机相侔，都用乌梅丸治之。历代医家对于乌梅丸的病机有不同认识：①多数医家认为，其病机为寒热错杂，又以上热下寒为主。《四圣心源》曰：“凡物湿而得温，覆盖不发……温气中郁，下寒上热，故仲景乌梅丸方，连、柏与姜、附并用，所以清子气之上热，温母气之下寒也”。《伤寒缙论》云：“乌梅丸主胃气虚而寒热错杂之邪积于胸中，故蛔不安而时时上攻。故仍用寒热错杂之味治之。”《医宗金鉴》认为乌梅丸“解寒热错杂，阳明混淆之邪”。刘渡舟运用乌梅丸治疗厥阴病之寒热错杂证，以调理肝胃之不和。②根据《黄帝内经》三阴三阳开合枢理论，分析认为乌梅丸的病机是“肝气亏虚，厥阴不合，阳气外越，虚寒内生”。③李士懋推

崇其病机为肝阳虚，认为乌梅丸是治肝阳虚致火郁的方剂，厥阴病的本质为肝阳虚致寒热错杂证。由上可知，乌梅丸的病机主要为寒热错杂、肝气虚、肝阳虚。在临床运用中，后世医家根据乌梅丸的病机特点，广泛用于各科疾病。

2 临床应用

2.1 溃疡性结肠炎

王金明将溃疡性结肠炎患者90例随机分为观察组、对照组各45例，对照组给予柳氮磺吡啶，观察组给予乌梅丸，均治疗8周后，治疗组总有效率为93.3%、对照组为84.4%。魏文先等将68例溃疡性结肠炎患者分为对照组（泼尼松口服）与治疗组（对照组基础上加乌梅丸加减）各34例进行比较，均连续给药28d后，治疗组可提高溃疡性结肠炎的疗效。李兰芳将55例溃疡性结肠炎患者随机分为治疗组33例、对照组22例，对照组给予诺氟沙星联合黄连素治疗，治疗组给予乌梅丸加减方，治疗15d，治疗组总有效率为91%，对照组为79%。

2.2 慢性萎缩性胃炎

覃优将慢性萎缩性胃炎患者随机分为对比组与联合组各49例，对比组甲硝唑、奥美拉唑、阿莫西林、莫沙比利对照联合服用，联合组运用艾灸联合乌梅丸治疗，均治疗90d，联合组有效率为95.92%，对比组为75.51%。马银平等将符合入选标准的113例

慢性萎缩性胃炎患者按随机数字表法分为对照组56例、治疗组57例。对照组给予三联疗法(奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素)治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用乌梅丸。2组均连续治疗3个月。结果,治疗组总有效率为94.7%(54/57),对照组为82.1%(46/56),2组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.401$, $P=0.036$);治疗组的H.pylori转阴率为88.2%(45/51),对照组为48.0%(24/50),2组比较差异有统计学意义($\chi^2=18.883$, $P<0.001$)。提示,乌梅丸联合三联疗法有较强的抗炎作用,可增强患者免疫功能,提高临床疗效。

2.3 胃食管反流病

李丹丹等研究认为,乌梅丸水煎剂可减轻非糜烂性胃食管反流病患者的胸痛、泛酸、反胃症状。周燕等将160例非糜烂性胃食管反流病患者随机分为对照组(服用雷贝拉唑)、观察组(服用雷贝拉唑联合乌梅丸汤剂)各80例,用药8周后,观察组可有效改善非糜烂性胃食管反流病患者的症状,提高下食管括约肌张力、增强食管体部远端廓清能力。

2.4 肠易激综合征

陈雅菲将腹泻型肠易激综合征患者随机分为2组,对照组44例以蒙脱石散治疗,观察组43例采用乌梅丸联合蒙脱石散治疗。结果,观察组总有效率为93.02%,对照组为70.45%。叶涛和陶夏平对46例寒热错杂型肠易激综合征患者采用乌梅丸治疗。结果,治疗后1、2、4周时患者总有效率分别为58.70%(27/46)、84.78%(39/46)、97.83%(45/46),提示乌梅丸可有效治疗寒热错杂型肠易激综合征。

2.5 糖尿病及其并发症

谢更钟等运用乌梅丸治疗2型糖尿病患者,

西医组在常规治疗基础上,加乌梅丸治疗取得了较好疗效。刘晓瑞等从乌梅丸上热下寒证的病机出发,探析乌梅丸治疗糖尿病下肢大血管病变,认为乌梅丸体现了上下同治、标本兼治的思想。杨月花等通过随机对照临床研究认为,乌梅丸治疗糖尿病胃轻瘫的临床疗效优于西药西沙比利。

2.6 心率失常

伍建光和赖俊宇将80例冠心病室性早搏患者分为服用盐酸胺碘酮片的对照组与服用盐酸胺碘酮片联合乌梅丸的观察组进行比较,连续治疗4周,乌梅丸加减可减少冠心病室性早搏数,减轻临床症状。彭健运用乌梅丸治疗阿斯综合症患者,取得良好疗效。李雯等通过总结验案认为,乌梅丸治疗缓慢心率失常患者有效。

2.7 哮喘

唐鸽研究认为,乌梅丸联合西药疗效优于单纯西药治疗,可有效改善支气管哮喘患者的临床症状。李小军临床观察认为,乌梅丸治疗支气管哮喘有较好效果。刘谦将夜间哮喘患者40例随机分为对照组和治疗组各20例,对照组予以沙美特罗替卡松气雾剂,治疗组给予乌梅丸,均用药2周后,治疗组总有效率为95%,对照组为65%。

2.8 失眠

王爱华和李国焕研究认为,乌梅丸用于慢性乙肝失眠取得良好效果。杜津莉等将165例围绝经期失眠患者分为A、B、C三组,分别予以艾司唑仑、靳三针、靳三针联合乌梅丸组治疗。结果,靳三针联合乌梅丸治疗围绝经期失眠患者疗效优于艾司唑仑组、靳三针组。

2.9 抑郁症

徐志男将54例围绝经期抑郁患者分为

对照组24例、治疗组30例,对照组采用黛力新,治疗组予加味乌梅丸方。结果,治疗组总有效率为96.67%,对照组为75%。

2.10 过敏性鼻炎

何显文将65例过敏性鼻炎患者分为对照组30例和中医组35例,对照组服用氯雷他定,中医组服用乌梅丸,结果,对照组有效率83.33%,中医组为97.14%。

3 小结

目前,乌梅丸广泛用于临床,治疗多系

统、多部位疾病,发挥了中医整体观的治病优势。但根据文献总结看出,乌梅丸在内科的应用报导较多,五官科、皮肤科等报道较少,且在五官科、皮肤科等应用方面主要以个案报道多见,今后是否在以个案报道为主基础上,加强其试验论证,分析其治疗眼科、皮肤科等疾病的作用,扩大经方的应用范围,尚待进一步探讨。

(摘自《国际中医中药杂志》2018年第40卷第10期,有删减)

药品上市许可持有人与流通企业的质量职责

药品上市许可持有人制度是国际上通行的制度,在我国的落地实施也代表着与国际先进制度接轨的趋势。药品上市许可持有人的核心质量职责在于需要承担(保证)药品整个生命周期的质量安全。药品的生产企业受药品上市许可持有人的委托进行药品生产,法律的责任要由上市许可持有人来承担。目前出台的法律法规及指南中,对“持有人”和“受托生产企业”的责任和义务有明确的指南,而对“持有人”和“受托流通企业”的责任和义务没有详细的探索,而药品流通作为药品供应链重要的环节,“持有人”与“受托流通企业”的责任和义务也同样需要清晰的界定。本文将重点探讨这两者间的责任与义务的制定。

1 许可持有人与流通企业在不同商业模式下质量职责不同

国务院医改办的《关于在公立医疗机构药品采购中推行“两票制”的实施意见(试行)》中没有涉及对药品上市许可持有人的规定,但在《安徽省公立医疗机构药品采购推行

“两票制”实施意见》中规定:药品上市许可持有人委托药品生产企业或经营企业代为销售药品,可视同生产企业。因此对于上市持有人在两票制中的角色有待商榷。

药品流通企业在经营中有三种身份:一是受持有人委托的药品流通企业,相当于是总代理商;二是持有人委托生产企业总代理,流通企业只是分销商;三是受持有人委托进行第三方物流配送。这三种身份的质量职责和义务是不同的。

1.1 作为持有人总经销商的药品流通企业

该种模式下,药品流通企业的质量管理体系应与持有人、受托生产企业的质量管理体系形成有效对接和管控,加强对持有人上市药品的售后服务管理。提供试点品种药品生产及质量管理所有必须的信息和文件,建立不良反应监测制度、产品质量追溯制度、应急处置制度、档案管理制度等一整套能够保证质量主体责任有效落实的管理制度。作为药物警戒的主动参与者,积极接受、处置投诉

和不良反应报告,有产品投诉和召回标准程序,可以启动药品的召回;收集市场反馈信息提供给受托生产企业和持有人按照年度产品质量回顾分析报告制度进行再评价。

1.2 作为持有人一般分销商的药品流通企业

可以与持有人、受托生产企业的质量管理体系建立联系,也可以仅仅与受托生产企业的质量管理体系建立联系,其所承担的责任与履行的义务与现在经营一般品种相同。

1.3 作为持有人第三方物流配送的物流配送商

可以与持有人签订第三方委托物流协议和质量保障协议,规定双方作为委托方和被委(受)托方在药品仓储、配送中的责任和义务,建立可追溯的信息系统,供持有人追溯药品的流向。

2 持有人提供给药品流通企业的证明文件不同

持有人根据经济性质不同提供给流通企业的资质文件和现行生产企业不同,这是注册权和生产权分离的产物。如果持有人不负责药品生产,提供给流通企业的资质文件包括药品的注册文件、委托生产文件、药品的说明书等;如果持有人同时负责药品的生产,提供给流通企业的文件与现行的生产企业一致。与现有的模式本质不同的是,持有人对药品全生命周期的质量负责。

需要特别提出的是:持有人为个人及科研单位,某个品种委托多家企业生产,且委托药品流通企业代为销售的,目前出台的两票制各地政策中并没有对这种新型生产关系给出确切的定义,有待政府部门的政策完善这种模式。笔者认为持有人制度既然是

对现有药品注册、生产制度的探索,这种模式下持有人为个人及科研单位的,原材料、辅料都是由持有人采购,被委(受)托生产的企业只是收取加工费,他们之间可以用加工费进行结算。而药品流通企业作为这类持有人的全国销售总代理,持有人和总代理之间免票,他们之间以服务费进行结算,双方的责任与义务通过商业合同和质量保障协议进行明确。

对于这样的持有人,可颁发《药品经营许可证》,在经营范围中规定仅限于持有人所试点药品的销售。与现有的药品经营企业财务报表不同的是:这样的药品经营企业具有采购原辅料、销售制剂成品的类似加工过程(即:购入原辅料,销售制剂成品,其中需有财务科目体现这两者转换加工过程)的科目。因此需允许持有人以制剂成品的名称(制剂成品的名称与药品注册证上名称一致)开具销售发票,这样的创新不仅仅是药监部门的许可创新,还有财政部、税务局的监管创新,充分体现了政府部门对这种新型生产关系的有效扶持和有力护航。

3 持有人与流通企业药品溯源责任不同

持有人与药品流通企业需在质量保证协议中对药品追溯的责任进行约定,作为药品追溯的主体,持有人负责药品全生命周期的追溯体系的建立,督促药品流通企业负责流通环节药品的追溯,通过信息化手段对药品追溯的有效性提供数据支持。

4 持有人负责在互联网公开许可批准信息、药品说明书等信息

持有人负责在互联网平台公开药品的许可批准信息、药品说明书等信息。如果此类信息变更,持有人需在互联网及时告知,流

通企业负责定期收集和更新持有人在互联网上披露有关产品的信息,负责收集流通过程中发生药品不良反应及时反馈给持有人。

5 持有人与流通企业损害赔偿 responsibility 不同

持有人制度最大的挑战之一来自于持有人需对药品全生命周期的质量负责,需具备保障消费者权益的能力,包括经济能力、风险承担能力和完善的质量体系保障能力。

各试点省市局在试点方案中都给出了保障体系的方案,如:《上海市开展药品上市许可持有人制度试点工作实施方案》中指出:设立风险救济资金,对注册在张江高科技园区核心区内的上市许可持有人和受托生产企业,提供风险救济保障,并为企业购买商业责任险提供保费补贴;《江苏省药品上市许可持有人制度试点方案》中提出:完善药品委托生产、药品质量安全责任承诺、商业保险和担保等配套制度,探索在药品上市许可持有人制度下的药品监管制度改革。

除了政府部门的政策倾向,商业保险公司也在积极探索,例如太平洋保险的“太有责·药安心”是首个为“药品上市许可持有人制度”度身定做的保险产品,包含“药物临床试验责任”、“药品质量安全责任”两大产品保障,同步首推“附加药物召回费用保险”。从适用法律、保障对象、适用药品及保险责任四个方面全面贴合试点方案。尤其亮眼之处在于是首款将持有人、受托生产企业、受托销售企业等多个药品供应链责任主体通过“被保险人”与“共同被保险人”的关联纳入同一张保单的产品,使得整个药品供应链形成一个保障的整体,全方位提供保障。这是依托社会资源对供给侧改革的积极探索,对于持有人制度这个新兴事物的落地提供了有力的保

障。

6 持有人与流通企业在行政处罚中职责不同

在药品流通日常监管中,持有人与药品流通企业虽然能根据协议将职责分清,根据对消费者造成的伤害性质应适用不同的法条。而药品流通企业虽然可以根据免责条款进行申诉,依然存在名誉受损的问题。

6.1 市场抽样的行政处罚

药品流通企业作为市场抽样检验的主体,若不合格,行政处罚通知书是给被抽样单位的。药品流通企业可通过《中华人民共和国药品管理法实施条例》第七十五条免责条款进行申述。

而持有人按照《中华人民共和国药品管理法》第七十四条的规定将被处违法生产、销售药品货值金额1倍以上3倍以下的罚款,如果按照生产的货值金额3倍计算,且一个批号数量较大,则罚款不是小数目。

持有人可通过购买保险,对药品可能对人体造成的伤害为被保险人依法应承担的经济赔偿责任进行风险分担,但是保险是不能分担行政处罚款的。与此同时,被抽样单位的名誉损失无法补偿,有的地方将是否经营过劣药、受到行政处罚作为招标采购的一项限制性条件,这对企业损失重大,无法用金钱估计。

6.2 根据对患者的伤害的性质不同,又适用于不同的行政处罚

(1) 前期小样本下无法发现的不良反应所致的伤害。对于持有人和流通企业来说这种在研发阶段未发现的可能对人体造成的伤害引起的行政处罚和经济赔偿是高风险,也是需要在《中华人民共和国药品管理法》中进行责任进一步明确的。根据《药品不良反应

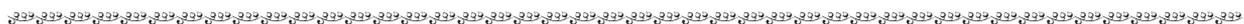
报告和监测管理办法》中对不良反应的定义：是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。在这种情况下，立法机构是否可根据不良反应的定义制定适用于持有人的免责条款。

(2) 药品不合格作为劣药所造成的伤害。这种伤害程度适用最高人民法院的司法解释。伤害的严重程度根据中华人民共和国最高人民法院和中华人民共和国最高人民检察院在《两高关于办理危害药品安全刑事案件若干问题的解释全文》中对“人体健康造成严重危害”、“其他严重情节”、“其他特别严重情节”的定义来量刑。

综上所述，药品上市许可持有人制度的执行有利于鼓励研发的创新，优化生产结构调整，将对委托生产的集中度和专业度有深

远的影响，是供给侧改革的有力试点。从另外一个角度说，这也是对传统供应链分工模式的挑战。随着药品注册权和生产权的进一步分离，持有人与流通企业的质量职责与目前生产企业与流通企业清晰的职权定位还有差距。这种新的业态的出现，亟需各方协调资源，促进相关法规的新增和修订，更需要社会资源的积极介入，整个药品供应链的质量保障体系将重新规划。持有人作为药品全生命周期质量安全的第一责任人，与流通企业的质量职责界定、质量保障体系建立，都是新的课题和使命，更是目前立法的空缺，需各方重视在试点结束前亟需出台相关政策指导。

(摘自《上海医药》2017年第38卷第5期，有删减)



(上接第20页)

得向营利性企业托管药房；通过多种有力举措，促进临床合理用药。

四是加强药师队伍建设，充分调动药师队伍积极性。加强药学人员配备培养，使药学人员的数量和能力水平满足药学服务需要；深入落实临床药师制，进一步发挥临床药师作用；完善多种绩效考核管理机制，激发药师服务于患者、服务于临床的积极性。

五是积极推进“互联网+药学服务”健康发展。落实国务院办公厅关于“互联网+医疗健康”的文件要求，按照互联网诊疗的相关规定，加强电子处方规范管理，实行线上线下统一监管；探索提供互联网和远程药学服务；加快药学服务信息互联互通；探索推进医院“智慧药房”等。

三、如何保证《意见》有效落实？

贯彻落实《意见》，需要各级卫生健康行政部门、各级各类医疗机构统一思想，以高度负责任的态度做好相关工作。卫生健康行政部门将加强工作指导和督导检查，继续开展药事管理和药学培训，提高服务水平；对不履行药事管理职责，或违反有关规定的医疗机构采取通报批评、追踪整改等措施促进工作落实。医疗机构也要按照国家统一部署，结合实际情况，对各项任务要求认真组织实施。同时，也需要广大医务人员和卫生行业学协会的积极参与，团结协作，共同促进药学服务发展。

(摘自中华人民共和国国家卫生健康委员会网站)

加油站

2018年第六期会刊内容测试题

单项选择题

- 在疫苗流通方面,《征求意见稿》要求不得向()供应疫苗,须由疫苗上市许可持有人负责将疫苗配送至省级疾病预防控制机构,省级疾病预防控制机构负责将疫苗配送至接种单位。
 - 个人
 - 药店
 - 医院
 - 学校
- 治疗目标拟定时需要包含一些属性,包括可实现、能观察、可测量以及可描述性。同时,治疗目标还必须与目标应达成的()相关联。
 - 治疗手段
 - 治疗成本
 - 实际环境
 - 时间区间
- 《证候类中药新药临床研究技术指导原则》的适用》适用于以()为目的的证候类中药新药临床试验的开展和有效性、安全性评价。
 - 新药申请
 - 药品注册
 - 中药研究
 - 中药注册
- Intercept 拥有让人感兴趣的产品研发线,并且其已获批的一只产品销售收入也在稳步上升。该产品就是(),其与熊去氧胆酸(UDCA)结合在一起,用于原发性胆汁性胆管炎(PBC)的治疗。
 - NKTR-214
 - 奥贝胆酸(Ocaliva)
 - 左旋多巴吸入粉
 - C型利钠肽(CNP)类似物
- 10月25日,《国家基本药物目录(2018年版)》正式印发,共计收录品种()个,其中西药417种、中成药268种(含民族药)。相较2012年版“520”基药目录,共调入药品()种,调出()种,自2018年11月1日起施行。
 - 684,187,23
 - 685,187,23
 - 683,188,22
 - 685,187,22
- 作为新一代的狂犬病疫苗,皮卡狂犬病疫苗采用全新的免疫调节激活技术,通过激活()等通路,快速诱导强烈的细胞免疫和体液免疫,保护机体免受狂犬病毒感染,极大提高疫苗的保护率。
 - TLR-2
 - TLR-4
 - TLR-3
 - TLR-1
- 正大天晴曲氟尿苷替匹嘧啶片3.2类新药由细胞毒素()和胸苷磷酸化酶抑制剂替匹嘧啶组成。
 - 三氟尿苷(FTD)
 - TPI
 - 三氟乙酐
 - 葡萄球菌溶血素

多项选择题

- 瘰疬可用哪些中成药()。
 - 维胺酯(维甲灵)胶囊
 - 当归苦参丸
 - 清热暗疮丸
 - 金花消痤丸

(下转第55页)