

# 目录 MULU



主 办：浙江省执业药师协会

编审委员会：

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

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

## 目录

### 1 论执业药师在疫情中的重要性

#### 声音数字

- 2 声 音
- 3 数 字
- 3 欢迎加入浙江省执业药师协会
- 5 《浙江药师》杂志约稿
- 6 浙江省执业药师协会2019年大事记

#### 政策法规

- 8 关于印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见的通知
- 12 《关于印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见的通知》政策解读
- 13 疫苗信息化追溯体系建设常见问题
- 19 市场监管总局国家药监局国家知识产权局支持复工复产十条

**药物警戒**

- 21 关于修订银杏叶片等口服制剂说明书的公告
- 22 关于修订含吡哌酸药品说明书的公告
- 23 加拿大警示阿仑单抗的自身免疫性肝炎、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症及严重心血管反应相关风险
- 25 美国警告减肥药氯卡色林可能增加患癌风险
- 25 英国警示多潘立酮治疗恶心和呕吐不再用于12岁以下儿童
- 26 EMA 总结2019年发布的药品安全重要新建议

**新药快讯**

- 28 国家药监局持续应急审批新型冠状病毒检测产品
- 29 江苏恒瑞卡瑞利珠单抗获批
- 30 正大天晴西格列汀片获批
- 31 人福医药阿芬太尼注射液获批上市
- 31 长春百克鼻喷冻干流感减毒活疫苗获批上市
- 32 美国FDA批准礼来Trulicity(度拉糖肽)新适应症
- 33 美国FDA批准阿斯利康Imfinzi组合疗法
- 34 美国FDA批准丹麦灵北Vyepiti上市

- 35 美国FDA批准Acacia Pharma公司Barhemsys上市
- 35 日本厚生劳动省批准百时美施贵宝Opdivo上市

**名家专栏**

- 37 生物制药领域并购呈高活跃度趋势

**产业观察**

- 40 2020年全球医药市场预测及分析

**药学服务**

- 43 每期一药:地高辛
- 50 药学基础理论:肝功能检查

**药学文摘**

- 52 3种治疗高血压药物的成本-效果分析
- 55 基于大数据技术的药品生产流通全环节实时动态智慧监管启示
- 59 新型冠状病毒肺炎疫情防控下的医院药事管理和药学服务

**加油站**

- 61 2020年第1期会刊内容测试题

# 论执业药师在疫情中的重要性

2020年,新型冠状病毒来袭。在疫情面前,我们看到了全国人民团结一心,众志成城齐抗疫。在抗疫的人群中,我们看到了执业药师的身影,他们挺身而出,坚守在岗位,为抗击疫情做出了重要的贡献。

在疫情最关键的时刻,执业药师们舍弃了自己宝贵的休息时间,冒着被感染的风险坚守在岗位上,引导居民正确使用口罩,为大众科普新型冠状病毒的预防方式,稳定了大众的情绪。此外,他们还尽全力保障着疫情相关物资及其他药品的供应,引导群众有序排队,安抚群众紧张情绪,解答群众咨询问题,有时还要告诉年轻员工药品摆放位置。

通过以下几点,执业药师发挥了自己的专业优势,科学抗疫、合理抗疫。

第一,指导群众积极预防。在抗击疫情的特殊时期,执业药师们劝告群众不要轻易出门。积极普及新型冠状病毒的科普知识,让群众积极预防,坚定信心。

第二,指导群众科学防疫。执业药师们耐心地指导群众配制与使用消毒液,做好科学防疫工作。指导群众如何正确佩戴口罩,树立群众防疫意识。及时告知群众佩戴口罩是疫情防控中的有效措施,乘坐公共交通工具和就医时,应佩戴口罩。

第三,及时进行信息上报,衔接有关部门信息沟通。执业药师每天都认真仔细向上级部门汇报药店的日常经营情况,做好数据统计,有效分担了上级部门和医护人员的工作。

在抗疫期间,执业药师在处置突发公共卫生事件中起到了很大的作用,他们为群众提供药学服务,指导患者合理用药。我们可以预见,在未来执业药师行业会迎来大变革。一是研究完善执业药师管理和配备使用政策,结合实际,进一步探索完善执业药师差异化配备政策。二是加强执业药师能力培养,提升执业药师药学服务整体水平与职业责任感。三是加大宣传力度,提升公众对执业药师认可度,提升执业药师自身荣誉感。

危中有机,执业药师在未来具有巨大的发展前景,一名优秀的执业药师可以为我国的医药事业做出不可估量的贡献。

董作军

## 声音数字

## 声音

医疗机构要依据安全、有效、经济的用药原则和本机构疾病治疗特点,及时优化本机构用药目录。国家要以临床用药需求为导向,动态调整国家基本药物目录。各地要加大力度促进基本药物优先配备使用,推动各级医疗机构形成以基本药物为主导的“1+X”用药模式。“1”为国家基本药物目录;“X”为非基本药物,应当经过医疗机构药事管理与药物治疗学委员会充分评估论证,并优先选择国家组织集中采购和使用药品及国家医保目录药品。鼓励城市医疗集团、县域医疗共同体等建立药品联动管理机制,规范各级医疗机构用药目录。

——国务院对《关于印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见的通知》提出的意见

医疗机构应当建立覆盖药品采购、贮存、发放、调配、使用等全过程的监测系统,加强药品使用情况动态监测分析,对药品使用数量进行科学预估,并实现药品来源、去向可追溯。按照药品贮存相关规定,配备与药品贮存条件相一致的场所和设施设备,定期对库存药品进行养护与质量检查。遵循近效期先出的原则,避免出现过期药品。严格规范特殊管理药品和高警示药品的管理,防止流入非法渠道。

——赛柏蓝对《关于印发加强医疗机构

药事管理促进合理用药的意见的通知》提出的看法

建设疫苗信息化追溯体系,是党中央、国务院做出的重大决策部署,疫苗追溯标准规范是疫苗信息化追溯体系建设的重要组成部分,是强化追溯信息互通共享的重要支撑。统一追溯码编码要求,规范追溯系统基本技术要求,提出追溯过程中需要企业记录信息的内容和格式,以及数据交换要求等,能够指导相关方共同建设疫苗信息化追溯体系。

——国家药品监督管理局对疫苗信息化追溯体系建设常见问题的解答

远程审方政策是为了解决执业药师短缺问题而产生的,随着“互联网+药品流通”政策进入了实质性的企业业务流程。但是该项政策受执业药师配备政策的影响,时而火热,时而冷淡。从法理上来说,远程审方政策的执行缺少行政许可的法律依据,替代执业药师配备政策的可能性不大。因此,零售药店如果因为远程审方政策的存在放弃执业药师队伍建设,将难以应对未来执业药师配备政策的变化以及行业内的竞争,因为未来的零售药店竞争是执业药师专业服务能力的竞争。

——山东大学卫生管理与政策研究中心、国家卫生健康委员会卫生经济与政策研

究重点实验室副教授左根永对远程审方的看法

科学监督检查,严格问题查处。有关部门可对各环节进行科学风险评估,有针对性地采取有效措施,依法加强对辖区内委托方和药品第三方物流企业药品质量、

购销渠道、储运条件以及遵守药品GSP等情况的监督检查,切实保障流通环节药品质量安全,对检查中发现的药品第三方物流企业存在违反有关规定的问题要严格查处。

——北京市药品认证管理中心张晓佳对第三方医药物流统一监管体系的建议

## 数字

**516003人:**截至2019年12月底,全国执业药师注册人数为516003人,环比增加3053人。每万人口执业药师人数为3.7人。注册于药品零售企业的执业药师465236人,占注册总数的90.2%。注册于药品批发企业、药品生产企业、医疗机构和其他领域的执业药师分别为33987、3664、12816、300人。

**1000万户:**作为最早响应疫情的互联网企业之一,医药流通B2B平台药师帮的抗疫行动已经持续了一个月。近日,药师帮发布了抗疫“满月”的工作汇报,报告指出,平台在疫情爆发以来累计处理订单158万单,完成了超过15.6万家药店、诊所的药品交付,保障了1000万户家庭的疫期药品需求。

**97.44%:**2020年1月17日,在业界的紧张期盼下,第二批国家带量采购正式在上海拉开序幕,32个品种拟中标价格出炉。与

2019年全国最低中标/挂网价相比,平均降幅68.25%,最高降幅97.44%。

**4000亿:**2019年1~3季度,国内重点省市公立医院四大慢病药市场口规模达839.50亿元,较上年同期增长7.88%。在新药和高端药品拉动下,按照同期增长率测算,2020年中国公立医疗机构终端四大慢病药品市场规模将向4000亿元迈进。

**96个:**在系列政策下,研发创新与国际化已成为药企发展的主方向,米内网数据显示,2019年有29家药企在美国斩获96个ANDA申请号(以药品名+剂型+企业计,共94个品种),同比去年略有下滑。“主力军”东阳光药、人福医药、华海药业出现“掉档”,复星、南通联亚表现亮眼。94个品种中有17个已在国内上市,6个品种已过评,10个品种以共线生产纳入优先审评,56个品种待转报国内。

## 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理学学

术方面的交流与合作,提高药学服务质量,促进药学事业发展;

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

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

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

入会方法如下:

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

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

账户名:浙江省执业药师协会

账 号:1202051309900009954

开户行:中国工商银行杭州广电支行

联系电话:0571-85785579,85785575,85785537;

传真:0571-85785597

联系人:倪晓宇

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

## 《浙江药师》杂志约稿

### 1 征稿范围

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

### 2 来稿要求

2.1 本刊接受纸质投稿,欢迎电子邮件投稿。

2.2 来稿应有科学性、先进性、逻辑性和实用性。

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

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

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

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

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

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

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

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

## 浙江省执业药师协会2019年大事记

1. 一月五日,协会协助完成由浙江省药品监督管理局人事处组织实施的2018年执业药师考后资格审查工作。

2. 一月十五日,协会在杭州召开2019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2018年执业药师继续教育及考前培训工作情况,陈良月副会长兼秘书长主持会议并对2019年执业药师继续教育提出了三点要求:一要在教学内容设计上更切合实际,重视日常的教学质量管理;二要在服务学员方面提高保障能力,为执业药师营造良好的学习环境;三是为进一步提高执业药师继续教育质量,建议在适当时候召开教学研讨会,设计规范、有序、循环的专家组织架构。

3. 三月十四日,协会与浙江省药品监督管理局团委、马市街社区党委,以大力弘扬“奉献、友爱、互助、进步”的雷锋精神为主题,联合开展社区志愿服务活动。

4. 三月十五日至十七日,协会派员赴湖南参加首届中南药学发展论坛暨第二届湖南省药师大会。

5. 三月二十七日,与广药白云山在杭州共同开展“2019年3.13家庭过期药品回收公益活动”。协会有关领导和省药学会志愿服务团志愿者参加项目启动仪式。

6. 四月三十日,协会第三届理事会第四次会议在杭州召开。陈良月副会长兼秘书长代表协会报告了2018年工作情况和2019年工作安排,通报表彰了2018年度各市办事处工作考核先进个人,并邀请三位最美药师代表作大会交流发言,会议还通

过了15家医药企业成为协会单位会员的提议。鲍三南副会长作总结讲话,对怎样履行三个服务职能,提出“三个围绕”:一是要围绕国家和我省关于药品安全的法律法规和决策部署,在学习和执行上作表率;二是要围绕我省人民对药品安全的关注和需求,在树立药品安全理念,普及药品安全知识,推进药品安全项目等问题上下功夫;三是要围绕广大执业药师知识更新的需要,在提升专业水平、学历层次、服务能力等问题上出实招。

7. 六月十一日至十三日,协会在宁波召开我省2020年度执业药师继续教育教材立项研讨会。会议回顾了近五年执业药师继续教育必修教材立项情况以及学员的反馈意见,就围绕遴选专家、确定项目、继续教育教学模式、教学内容创新,建立专家库等方面进行了研讨并布置了具体任务。

8. 六月二十五日,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全省执业药师注册工作培训班,并在会上以《执业药师继续教育学分管理的有关规定》为题,为来自全省各市、县(市、区)局的执业药师注册负责人及相关工作人员作了全面系统地讲解。

9. 七月十三日,协会全体工作人员在鲍三南副会长、陈良月副会长兼秘书长的带领下会同浙江大学附属第二医院一起走进建德市钦堂乡葛塘村,开展“走进新农村,送医送药送健康”活动。

10. 七月二十四日,浙江省民政厅公布2019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293家全省性社会组织中我协会名列其中。

11. 八月七日,协会会同绍兴市市场监管局在绍兴举办学术报告会。浙大医学院附属第二医院主任药师周权就《慢病患者的药物治疗管理(以糖尿病患者为例)》作专题讲座。来自全市的药品经营企业、科研机构的80多名执业药师及市场监管局部分工作人员参加了本次学术活动。

12. 八月二十四日,协会携手广药集团杭州九洲大药房、省工业医药公司以及茅廊巷社区联合举办“助力垃圾分类、升级药品回收”活动。鲍三南副会长亲临活动现场并作讲话。

13. 九月九日至十二日,协会派员赴湖州参加浙江省社会组织总会举办的2019年第三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160余名负责人及业务骨干参加培训。

14. 九月十七日,协会派员赴北京参加中国药师协会召开的执业药师继续教育整改工作会。

15. 九月十七日,协会在杭州召开2020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。

16. 十月二十四日,协会会同金华市市场监管局在金华举办学术报告会。浙江大学医学院附属第二医院主任药师周权就《零售药店药品管理、服务提升与发展》作专题讲座。来自金华市药品经营企业、医

疗机构的200余名执业药师、药学技术人员及市场监管局部分工作人员参加了本次学术活动。

17. 十一月二日,协会派员赴山东参加由中国药师协会、国家卫生计生委合理用药专家委员会主办,以“凝心聚力、重构价值”为主题的第十届中国药师大会。

18. 十一月十九日至二十一日,协会理论读书会暨2019年工作思路研讨会在德清召开。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党的十九届四中全会精神,研讨协会2020年工作思路,并开展了一次“不忘初心、牢记使命”主题教育党日活动。

19. 十一月二十七日至二十八日,部分省(市、区)(执业)药师协会第八次协作会议在广州召开。来自全国11个省(市、区)的(执业)药师协会会长、秘书长参加会议,我会由陈良月副会长兼秘书长带队参加。

20. 六月至十二月,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”、“党建同心,绿色同行”、宣传安全用药暨“送清凉”系列活动、“健康用药咨询指导”、“安全用药月”等药学服务活动,共十一次。

21. 十二月十二日,2018~2019年度“寻找身边最美药师”活动表彰大会在北京召开,协会鲍三南副会长参加会议。

22. 十二月十二日,协会作为常务理事单位参加浙江省社会组织联合会第三届理事会第二次全体会议。

## 政策法规

## 关于印发加强医疗机构药事管理 促进合理用药的意见的通知

国卫医发〔2020〕2号

各省、自治区、直辖市人民政府，新疆生产建设兵团：

经国务院同意，现将《关于加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见》印发给你

们，请认真贯彻执行。

国家卫生健康委教育部国家药监局  
财政部人力资源社会保障部国家医保局

2020年2月21日

### 关于加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见

加强医疗机构药事管理，是建立健全现代医院管理制度的重要内容，是加强医疗卫生服务综合监管的重要举措。近年来，我国药事管理不断加强，合理用药水平逐步提升。同时，积极推进药品集中采购和使用改革，完善药品价格形成机制，规范药品生产流通秩序。为进一步加强医疗机构药事管理和药学服务，加大药品使用改革力度，全链条推进药品领域改革，提升医疗机构管理水平，促进合理用药，更好地保障人民健康，经国务院同意，现提出以下意见。

#### 一、加强医疗机构药品配备管理

（一）规范医疗机构用药目录。医疗机构要依据安全、有效、经济的用药原则和本机构疾病治疗特点，及时优化本机构用药目录。国家以临床用药需求为导向，动态调整国家基本药物目录。各地要加大力度促进基本药物优先配备使用，推动各级医疗机构

形成以基本药物为主导的“1+X”用药模式。“1”为国家基本药物目录；“X”为非基本药物，应当经过医疗机构药事管理与药物治疗学委员会充分评估论证，并优先选择国家组织集中采购和使用药品及国家医保目录药品。鼓励城市医疗集团、县域医疗共同体等建立药品联动管理机制，规范各级医疗机构用药目录。各级卫生健康行政部门要加强医疗机构药品使用监测，定期分析辖区内医疗机构药品配备使用情况，指导督促公立医疗机构不断优化用药目录，形成科学合理的用药结构。

（二）完善医疗机构药品采购供应制度。医疗机构药事管理与药物治疗学委员会要按照集体决策、程序公开、阳光采购的要求，根据省级药品集中采购结果，确定药品生产企业或药品上市许可持有人，由生产企业或药品上市许可持有人确定配送企

业。医疗机构药学部门负责本机构药品统一采购,严格执行药品购入检查、验收等制度。医疗机构应当坚持以临床需求为导向,坚持合理用药,严格执行通用名处方规定。公立医疗机构应当认真落实国家和省级药品集中采购要求,切实做好药品集中采购和使用相关工作;依托省级药品集中采购平台,积极参与建设全国统一开放的药品公共采购市场。鼓励医疗联合体探索药品统一采购。研究医疗联合体内临床急需的医疗机构制剂调剂和使用管理制度,合理促进在医疗联合体内共享使用。

(三) 完善药事管理与药物治疗学委员会制度。地市级以上卫生健康行政部门组建药师专家库。医疗机构药事管理与药物治疗学委员会在确定采购目录和采购工作中,应当在卫生健康行政部门指导下,从药师专家库中随机抽取一定数量的药学专家参加,并加大药学专家意见的权重。卫生健康行政部门成立国家级、省级、地市级药事管理与药物治疗学委员会,分别为全国和本地区药事管理和药学服务提供技术支持。鼓励有条件的地区试点建立总药师制度,并将总药师纳入药师专家库管理。

## 二、强化药品合理使用

(四) 加强医疗机构药品安全管理。医疗机构应当建立覆盖药品采购、贮存、发放、调配、使用等全过程的监测系统,加强药品使用情况动态监测分析,对药品使用数量进行科学预估,并实现药品来源、去向可追溯。按照药品贮存相关规定,配备与药品贮存条件相一致的场所和设施设备,定期对库存药品进行养护与质量检查。遵循近效期先出的原则,避免出现过期药品。严格规范特殊管理药品和高警示药品的管理,防止流

入非法渠道。

(五) 提高医师临床合理用药水平。医师要遵循合理用药原则,能口服不肌注,能肌注不输液,依据相关疾病诊疗规范、用药指南和临床路径合理开具处方,优先选用国家基本药物、国家组织集中采购和使用药品及国家医保目录药品。充分发挥各级药事质量控制中心作用,加强对药品不良反应、用药错误和药害事件的监测,按规定及时上报,提高应急处置能力,保证用药安全。医疗联合体内上级医疗机构要加强对下级医疗机构的指导,推动提高基层药学服务水平和医疗服务质量。各级卫生健康行政部门要将药品合理使用培训作为继续教育重要内容,将药物临床应用指南、处方集纳入继续医学教育项目,重点加强对基本药物临床合理使用的培训,实现医疗机构医师药师培训全覆盖。

(六) 强化药师或其他药学技术人员对处方的审核。加大培养培训力度,完善管理制度,提高药师或其他药学技术人员参与药物治疗管理的能力。药师或其他药学技术人员负责处方的审核、调剂等药学服务,所有处方均应当经审核通过后方可进入划价收费和调配环节。要加大处方审核和点评力度,重点对处方的合法性、规范性、适宜性进行审核,对于不规范处方、用药不适宜处方及超常处方等,应当及时与处方医师沟通并督促修改,确保实现安全、有效、经济、适宜用药。

(七) 加强合理用药管理和绩效考核。卫生健康行政部门要将医疗机构药物合理使用等相关指标纳入医疗机构及医务人员绩效考核体系,并细化实化基本药物采购和使用等相关考核指标及内容。药师或其他

药学技术人员发现不合理处方应当及时按有关规定进行处置。医保部门发现可能会对医疗保障基金支出造成影响或损失的处方,应当及时按有关规定和协议进行处理,并做好和医疗机构的沟通。

### 三、拓展药学服务范围

(八) 加强医疗机构药学服务。医疗机构要根据功能定位加大药学人员配备和培训力度。要强化临床药师配备,围绕患者需求和临床治疗特点开展专科药学服务。临床药师要积极参与临床治疗,为住院患者提供用药医嘱审核、参与治疗方案制订、用药监测与评估以及用药教育等服务。在疑难复杂疾病多学科诊疗过程中,必须要有临床药师参与,指导精准用药。探索实行临床药师院际会诊制度。鼓励医疗机构开设药学门诊,为患者提供用药咨询和指导。

(九) 发展居家社区药学服务。在家庭医生签约服务等基层医疗卫生服务中,积极开展用药咨询、药物治疗管理、重点人群用药监护、家庭药箱管理、合理用药科普等服务。鼓励医疗联合体内将二级以上医疗机构药师纳入家庭医生签约服务团队,有条件的地区可探索为行动不便的老年人、孕产妇、儿童等重点人群开展上门的居家药学服务。大力开展全科医生、社区护士的合理用药知识培训,采取进修学习、对口支援、远程教育等方式,帮助基层提高药学服务水平。

(十) 规范“互联网+药学服务”。在开展互联网诊疗或远程医疗服务过程中,要以实体医疗机构内的药师为主体,积极提供在线药学咨询、指导患者合理用药、用药知识宣教等“互联网+药学服务”。规范电子处方在互联网流转过程中的关键环节的管理,

电子处方审核、调配、核对人员必须采取电子签名或信息系统留痕的方式,确保信息可追溯。探索医疗卫生机构处方信息与药品零售消费信息互联互通。强化电子处方线上线下一体化监管,不断完善监管措施。鼓励有条件的地方探索建立区域药事管理或处方审核平台,提升处方调配事中事后监管水平。

### 四、加强药学人才队伍建设

(十一) 加强药学人才培养。鼓励有条件的高校举办临床药学本科专业教育。引导高校根据药学服务需求,合理确定药学相关专业招生规模及结构,适度扩大临床药学相关专业研究生招生规模。强化药学相关学科建设,加强学生药物治疗相关专业知识和临床实践能力培养。加强药学类、药品制造类专业职业教育,为医疗机构培养药学、制剂生产等领域技术技能人才,优化药学部门人才结构。

(十二) 合理体现药学服务价值。药学服务是医疗服务的组成部分。各地要完善药学服务标准,推进药学服务规范化建设,提升药学服务水平。在医疗服务价格中统筹考虑药学服务的成本和价值,支持药学服务发展,激励药学人员在促进合理用药、减少资源浪费等方面发挥积极作用。医疗机构应当强化药师对方剂的审核,规范和引导医师用药行为,并在药师薪酬中体现其技术劳务价值。医保部门将药师审核处方情况纳入医保定点医疗机构绩效考核体系。

(十三) 保障药师合理薪酬待遇。落实“两个允许”要求,将药师与医师、护士等其他卫生专业技术人员统筹考虑,充分体现药师的岗位特点,保障药师合理的收入水平,增强药师职业吸引力。结合药师不同岗位

特点,建立完善以临床需求为导向的人才评聘机制,克服唯论文、唯职称、唯学历、唯奖项倾向。改善医疗机构药师的工作条件,为开展药学服务提供必要的设备设施。

### 五、完善行业监管

(十四) 开展药品使用监测和临床综合评价。建立覆盖各级公立医疗卫生机构的国家、省、地市、县药品使用监测信息网络,推广应用统一的药品编码。建立健全药品使用监测与临床综合评价工作机制和标准规范,突出药品临床价值,提升药品供应保障能力。各级医疗机构要充分利用药品使用监测数据,对药品临床使用的安全性、有效性、经济性等开展综合评价,加强评价结果的分析应用,作为医疗机构用药目录遴选、药品临床合理使用、提供药学服务、控制不合理药品费用支出等的重要依据。

(十五) 加强合理用药监管。国家卫生健康委制定合理用药监测指标体系并组织实施,充分利用现代信息手段,提高监管效率和水平。国家卫生健康委会同相关部门建立抽查机制,每年组织对各省(区、市)处方有关情况按一定比例进行抽查,各地也要相应加大抽查和公布力度。

(十六) 规范药品推广和公立医疗机构药房管理。医疗机构要加强对参加涉及药品耗材推广的学术活动的管理,由企业举办或赞助的学术会议、培训项目等邀请由医疗机构统筹安排,并公示、备案备查。坚持公立医疗机构药房的公益性,公立医疗机构不得承包、出租药房,不得向营利性企业托管药房,不得以任何形式开设营利性药店。公立医疗机构与企业合作开展物流延伸服务的,应当按企业所提供的服务向企业支付相关费用,企业不得以任何形式参与医疗机构

的药事管理工作。

### 六、强化组织实施

(十七) 加强组织领导。各地要高度重视加强医疗机构药事管理工作,切实加强组织领导和统筹协调,结合实际制定务实管用、明确部门责任,确保各项任务落实到位。要按照深化医改总体要求,把医疗机构药事管理作为医改近期重点任务进行部署,加强相关政策衔接配套。要充分发挥行业组织的专业作用,认真听取公立医疗机构、非公立医疗机构等各方面意见,增强各项措施的执行力,不断完善相关政策。

(十八) 强化部门协作。卫生健康行政部门要制定国家药品处方集和药事质量控制指标,加强医疗机构药师的培养培训,开展药物合理使用监管考核工作,制定药学服务项目相关技术标准、服务规范。教育部门要加大药学专业学位特别是临床药专业学生的培养力度,提高教育质量。财政部门要按规定落实投入责任。人力资源社会保障部门要会同有关部门加快推进公立医院薪酬制度和职称评定改革,完善药学人员岗位设置。医疗保障部门要指导地方统筹推进医疗服务价格改革,总结推广地方体现药学服务价值的做法,积极推广有益经验。国家中医药局根据中医药特点,会同相关部门另行制定加强中药药事管理的相关文件并组织实施。

(十九) 加强督促指导。国家卫生健康委要会同相关部门建立医疗机构药事管理重点工作跟踪和通报制度,加强各地工作进展的监测和定期通报,对进展滞后或管理不力的地区,要向省级人民政府通报并采取对地方相关部门约谈等方式督促及时整改。要强化政策指导,允许和鼓励地方结合实际

创造性开展工作,提高医疗机构药事管理水平,及时总结和推广基层探索创新的好经验好做法。

(二十) 加强宣传引导。各地各有关部门要积极宣传加强医疗机构药事管理、促进合理用药的重大意义,提高全社会对药事管

理重要性和紧迫性的认识,引导医疗机构和医务人员理解、支持和参与改革。加强政策解读,合理引导社会预期,妥善回应社会关切,营造良好社会氛围。大力宣传药学服务先进典型,增强药学人员职业荣誉感,发挥示范引领作用。

## 《关于印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见的通知》政策解读

### 一、文件制定背景

药品支出是群众医疗支出的重要组成部分,保障药品供应和促进临床规范合理用药,是药品供应保障全链条中的重要环节,也是解决看病贵问题的重点。目前,药品集中采购和使用改革持续深化,为在药品供应保障层面解决看病贵问题提供了有力保障。加强医疗机构药事管理,实现医疗机构药品品种遴选、采购、供应、储存、临床使用等全流程规范管理,保障医疗质量和安全,促进合理用药,成为当前工作的重点。近年来,我国合理用药水平逐步提升,但一些地方医疗机构不合理用药制约机制仍需健全,药学服务尚不能满足临床需求。

为贯彻落实党中央、国务院决策部署,按照深化医改重点任务安排,国家卫生健康委同教育部、财政部、人力资源社会保障部、国家医保局、国家药监局6部门制定了《关于加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见》(以下简称《意见》)并经国务院同意,近日印发各省、自治区、直辖市人民政府和新疆生产建设兵团实施。

### 二、文件主要内容

《意见》共有6部分。

一是加强医疗机构药品配备管理。包括规范医疗机构用药目录、完善医疗机构药品采购供应制度、完善药事管理与药物治疗学委员会制度3方面措施。提出推动各级医疗机构形成以基本药物为主导的“1+X”用药模式,“1”为国家基本药物目录;“X”为非基本药物。强化医疗机构药事管理与药物治疗学委员会作用,成立国家级、省级、地市级药事管理与药物治疗学委员会,提供相应技术支持。

二是强化药品合理使用。包括加强医疗机构药品安全管理、提高医师临床合理用药水平、强化药师或其他药学技术人员对处方的审核、加强合理用药管理和绩效考核4方面措施。提出优先选用国家基本药物、国家组织集中采购和使用药品及国家医保目录药品。合理用药相关指标纳入医疗机构及医务人员绩效考核体系

三是拓展药学服务范围。包括加强医疗机构药学服务、发展居家社区药学服务、规范“互联网+药学服务”3方面措施。要强化临床药师配备,鼓励医疗机构开设药学门诊。规范电子处方在互联网流转过程中的关键环节的管理,电子处方审核、调配、核对

人员必须采取电子签名或信息系统留痕的方式,确保信息可追溯。

四是加强药学人才队伍建设。包括加强药学人才培养、合理体现药学服务价值、保障药师合理薪酬待遇3方面措施。提出在医疗服务价格中统筹考虑药学服务的成本和价值,激励药学人员在促进合理用药、减少资源浪费等方面发挥积极作用。医疗机构应在药师薪酬中体现其技术劳务价值。医保部门将药师审核处方情况纳入医保定点医疗机构绩效考核体系。

五是完善行业监管。包括开展药品使用监测和临床综合评价、加强合理用药监

管、规范药品推广和公立医疗机构药房管理3方面措施。国家卫生健康委同相关部门建立抽查机制,每年组织对各省(区、市)处方有关情况按一定比例进行抽查,各地也要相应加大抽查和公布力度。医疗机构要加强对参加涉及药品耗材推广的学术活动的管理。

六是强化组织实施。从加强组织领导、强化部门协作、加强督促指导、加强宣传引导4个方面提出了工作要求。提出中药药事管理要根据中医药特点,明确由国家中医药局会同相关部门另行制定实施。

(摘自医政医管局网站)

## 疫苗信息化追溯体系建设常见问题

### 一、疫苗信息化追溯体系建设总体思路

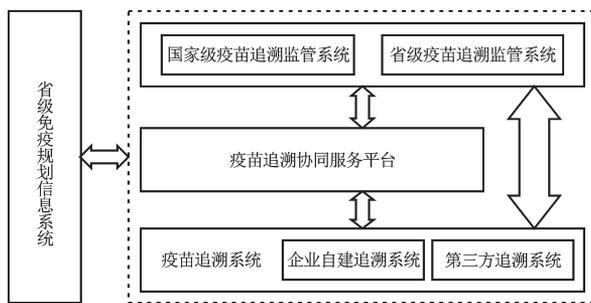
#### 1. 什么是疫苗信息化追溯体系?

为贯彻落实药品追溯相关法规,国家药监局规划实施药品信息化追溯体系,按照药品剂型、类别分步推进。根据《中华人民共和国疫苗管理法》中关于国家实行疫苗全程电子追溯制度的要求,疫苗作为重点产品应率先建立疫苗信息化追溯体系。疫苗信息化追溯体系是药品信息化追溯体系的重要组成部分,是指疫苗上市许可持有人/生产企业、配送单位、疾病预防控制机构、接种单位、监管部门等疫苗追溯参与方,通过信息化手段,对疫苗生产、流通、使用等各环节的信息进行追踪、溯源的有机整体。

2. 疫苗信息化追溯体系的总体框架是什么?

如下图所示,疫苗信息化追溯体系的总体框架主要由4部分组成,分别是疫苗追溯

监管系统(包含国家级和省级)、疫苗追溯协同服务平台(以下简称“协同平台”)、疫苗追溯系统(包含企业自建追溯系统和第三方追溯系统)、省级免疫规划信息系统。



疫苗信息化追溯体系总体框架

其中,协同平台由国家药监局负责建设,国家级和省级疫苗追溯监管系统分别由国家药监局和各省级药品监管部门负责建设,省级免疫规划信息系统由各省级卫生健康部门负责建设,疫苗追溯系统由疫苗上市许可持有人通过自建或第三方技术机构建设。

3. 各省应如何建立疫苗信息化追溯体系工作机制?

各省级药品监管部门、卫生健康部门应建立沟通协调机制,成立联合工作小组,统一规划本省内的疫苗信息化追溯体系建设工作,形成统一的工作方案(包含时间表、路线图),并在2020年1月31日前报给国家药监局(邮箱:ymzs@nmpaic.org.cn)和国家卫生健康委(邮箱:caols@chinacdc.cn)疫苗信息化追溯体系建设工作组,以便统筹安排与各省数据对接等工作。

4. 各省在推进疫苗信息化追溯体系建设过程中遇到问题应如何联系?

各省在推进疫苗信息化追溯体系建设过程中,遇到重大问题应请示或报告国家药监局或国家卫生健康委,具体问题要及时沟通。涉及疫苗追溯业务管理等有关问题,请联系国家药监局药品监管司;涉及疫苗追溯技术指导等有关问题请联系国家药监局信息中心。

## 二、协同平台建设

5. 协同平台目前的建设进展如何?

疫苗信息化追溯体系建设时间紧、任务重,为尽快完成疫苗信息化追溯体系建设,国家药监局决定,在落实建设资金之前,先利用中国健康传媒集团资源,进行协同平台建设,国家药监局信息中心负责需求分析、系统设计、组织协调等工作,并全程指导项目建设,中国健康传媒集团负责项目具体实施。

目前,已完成协同平台全部开发工作,实现了上线试运行,并和部分疫苗追溯系统完成了对接,可为省级药品监管部门和省级疾病预防控制机构进行企业和疫苗基础数据的分发。待与省级免疫规划信息系统对接并完成相关基础数据采集后,即可按疫苗

追溯标准规范与省级免疫规划信息系统进行疫苗追溯信息交换。

6. 协同平台主要提供哪些服务?

协同平台作为疫苗信息化追溯体系的“桥梁”和“枢纽”,主要提供以下几种服务:一是提供基础信息的采集与分发服务,保障各系统中基础信息的一致性;二是提供疫苗追溯码编码规则的备案服务,保障追溯码的唯一性;三是提供地址解析服务,准确定位每个追溯码所在的疫苗追溯系统;四是提供公众查询服务,提供统一的疫苗追溯信息的查询入口。

7. 协同平台如何为公众提供查询服务?

在国家药监局政府网站的疫苗监管网页、协同平台及中国药品监管APP上(即将上线),均设有公众查询入口,公众可通过输入或扫描药品追溯码的方式,查询疫苗追溯信息,查询结果由药品追溯码对应的疫苗追溯系统提供。

8. 省级免疫规划信息系统、疫苗追溯系统如何接入协同平台?

(1) 申请成为开发者

开发者提出接入申请,发送邮件至ymzs@nmpaic.org.cn,抄送邮件至caols@chinacdc.cn;

邮件主题:xxx系统申请接入疫苗追溯协同服务平台;

邮件内容:申请单位+对接人姓名+对接人联系方式,并需注明使用此系统的单位名称。

申请人将收到回复,回复内容包含:测试环境地址、账户以及开发者协议文档。

(2) 接入测试环境

开发者根据协议文档进行开发。开发过程中遇到疑问,请发送邮件至ymzs@nmpaic.

org.cn,抄送邮件至caols@chinacdc.cn。

接入方(省级免疫规划信息系统、疫苗追溯系统)对接协同平台测试环境操作步骤:

① 根据协同提供的客户端和双向安全认证步骤完成接入方调用协同平台的联通性测试(调通上传协同接口);

② 接入方比对《疫苗追溯基本数据集》,反馈不能提供的字段;

③ 完成协同调用接入方服务端的联通性测试;

④ 接入方模拟数据上传协同平台,完成模拟数据联调测试,协同平台核对数据质量。

接口调试通过后,请发送邮件至ymzs@nmpaic.org.cn,抄送邮件至caols@chinacdc.cn;开发者将会收到正式环境地址、账户。

### (3) 接入正式环境

开发者将测试环境地址、账户替换成正式环境地址、账户后,完成正式接入。

## 三、省级免疫规划信息系统建设

9. 如何建设省级免疫规划信息系统,如何与协同平台对接?

各省级卫生健康部门负责建立符合疫苗追溯标准规范的省级免疫规划信息系统,督促完成行政区域内预防接种单位信息系统的改造,并按照《协同平台与疾病预防控制中心接口协议》与协同平台对接。通过省级免疫规划信息系统扫码验证本省内疫苗采购入库信息,依法如实记录本省疫苗流通、库存、预防接种等追溯信息,并按疫苗追溯标准规范向协同平台提供追溯信息。

10. 省级免疫规划信息系统接入协同平台后需要做什么?

省级免疫规划信息系统与协同平台对

接联通后,省级卫生健康部门要将本省内各级疾病预防控制机构、接种点和配送单位的基础信息按照疫苗追溯标准规范要求上传给协同平台,协同平台将企业和疫苗基础信息下发给省级免疫规划信息系统,待基础数据交互完成后,协同平台会将上市许可持有人疫苗追溯信息交换给省级免疫规划信息系统,省级免疫规划信息系统要将疫苗流通和预防接种信息通过协同平台交换给相应疫苗追溯系统。

11. 省级免疫规划信息系统接入协同平台的时限为多少?

参与试点的省份,需在2019年12月31日前,完成省级免疫规划信息系统和协同平台的对接,并按疫苗追溯标准规范向协同平台上传本省内各级疾病预防控制机构、接种点、配送单位的基础信息,在2020年1月31日前,按疫苗追溯标准规范向协同平台上传本省内疫苗的流通和预防接种信息。不参与试点的省份,需在2020年3月31日前,完成省级免疫规划信息系统和协同平台的对接,并按疫苗追溯标准规范向协同平台上传本省内各级疾病预防控制机构、接种点、配送单位的基础信息及本省内疫苗的流通和使用信息。

12. 省级免疫规划信息系统通过何种路径实现与协同平台数据对接?

省级免疫规划信息系统可通过以下两种路径之一与协同平台交换数据:

一是各省级免疫规划信息系统与协同平台交换数据,从协同平台获取疫苗生产和流通信息,按照疫苗追溯标准规范要求向协同平台上传疫苗的流通和预防接种信息。

二是在省级卫生健康部门和省级药品监管部门协商确定的前提下,省级免疫规划

系统可通过省级疫苗追溯监管系统与协同平台进行数据交换,从协同平台获取疫苗生产和流通信息,并将疫苗流通和预防接种信息上传至协同平台。

13. 省级免疫规划信息系统与协同平台进行数据交换时需重点关注的事项?

各省卫生健康部门需严格按照疫苗追溯标准规范要求,通过省级免疫规划系统进行数据的采集、存储并与协同平台交换追溯数据,保证追溯数据的完整性和规范性,避免由于数据质量问题(如基础信息中疾病预防控制中心和接种点名称为简写、疾病预防控制中心缺少统一社会信用代码等)造成校验不通过、上传失败等结果。

#### 四、省级疫苗追溯监管系统建设

14. 省级药品监管部门是否建设疫苗追溯监管系统?

根据《关于做好疫苗信息化追溯体系建设工作的通知》要求,国家药监局和各级药品监管部门分别建设国家和省级疫苗追溯监管系统,根据监管需求采集数据,监控疫苗流向,充分发挥追溯信息在日常监管、风险控制、产品召回、应急处置等监管工作中的作用。国家疫苗追溯监管系统可为省级药品监督管理部门提供疫苗批次级生产、流向查询功能。省级药品监督管理部门根据监管需要自建疫苗追溯监管系统,省级疫苗追溯监管系统无需在2020年3月31日前完成建设。

15. 省级药品监管部门目前需重点关注的事项?

目前,各省级药品监管部门需重点关注两个问题。一是各省级药品监督管理部门要督促行政区域内的疫苗上市许可持有人、配送单位尽快向协同平台上传企业和疫苗基础信息;二是督促疫苗上市许可持有人严

格按照疫苗追溯标准规范要求,通过疫苗追溯系统进行数据采集、存储并与协同平台交换追溯数据,保证追溯数据的完整性和规范性,避免由于数据质量问题(如疫苗上市许可持有人在发货时选择的收货单位名称不规范)造成疾病预防控制机构无法收货等结果。

#### 五、疫苗追溯系统建设

16. 疫苗上市许可持有人应如何建设疫苗追溯系统?

疫苗上市许可持有人按照疫苗追溯标准规范,自建也可通过第三方技术机构建立疫苗追溯系统。在2019年12月31日前完成与协同平台的对接,将企业及疫苗基础信息上报协同平台;要对所生产疫苗进行赋码,在2020年1月31日前向协同平台提供疫苗各级包装单元生产、流通追溯数据,实现疫苗追溯信息可查询。

17. 疫苗上市许可持有人如何获取疫苗的流通和预防接种信息?

省级免疫规划信息系统通过协同平台,将疫苗流通和预防接种数据交换给相应疫苗追溯系统,以便于疫苗追溯系统完成疫苗生产、流通和预防接种全过程追溯信息的整合,实现疫苗最小包装单位可追溯。

18. 进口疫苗上市许可持有人如何履行追溯责任?

进口疫苗上市许可持有人可委托国内进口疫苗代理企业履行追溯责任,并在2019年12月31日前完成疫苗追溯系统与协同平台对接,并向协同平台上报企业和疫苗基础信息,在2020年1月31日前向协同平台上报疫苗各级包装单元生产、流通追溯数据。

19. 疫苗配送单位如何履行追溯责任?

疫苗配送单位应当按照疫苗储存、运输管理相关要求,在完成疫苗配送业务的同

时,根据合同约定向委托方提供相关追溯数据,并配合委托方在2019年12月31日前将数据通过疫苗追溯系统上传到协同平台中。

## 六、疫苗追溯标准规范

### 20. 为什么要制定疫苗追溯标准规范?

建设疫苗信息化追溯体系,是党中央、国务院做出的重大决策部署,疫苗追溯标准规范是疫苗信息化追溯体系建设的重要组成部分,是强化追溯信息互通共享的重要支撑。为贯彻《中华人民共和国疫苗管理法》和追溯有关政策要求,国家药监局会同国家卫生健康委制定疫苗追溯标准规范,明确信息化追溯体系建设总体要求,统一追溯码编码要求,规范追溯系统基本技术要求,提出追溯过程中需要企业记录信息的内容和格式,以及数据交换要求等,指导相关方共同建设疫苗信息化追溯体系。

21. 制定疫苗追溯标准规范的依据有哪些?

标准的编制严格依据《中华人民共和国疫苗管理法》《关于加快推进重要产品追溯体系建设的意见》(国办发〔2015〕95号文)《关于推动食品药品生产经营者完善追溯体系的意见》(食药监科〔2016〕122号)《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)等法规文件,遵循追溯相关国家标准和行业标准,紧密结合当前药品疫苗追溯系统的建设和使用情况以及各追溯参与方工作现状和实际需求。

### 22. 标准编制经历哪些过程?

国家药监局会同国家卫生健康委开展追溯标准的编制,经历了广泛调研、专题研究、整理起草、征求意见、专家评审、报批发布等多个阶段。在标准编制过程中,公开征求疫苗上市许可持有人/生产企业、配送单

位、疾病预防控制机构、接种单位、监管部门、第三方技术机构等追溯参与方的意见和建议,通过专题座谈、网络、媒体等多种渠道充分吸纳各方意见,多次组织召开专家研讨会逐字逐句进行研讨,根据相关意见数易其稿,最终完成了标准的编制。

### 23. 疫苗追溯标准规范包含哪些?

国家药监局分两次印发了与疫苗追溯相关的5项标准:2019年4月印发了《药品信息化追溯体系建设导则》《药品追溯码编码要求》2项标准,2019年8月印发了《疫苗追溯基本数据集》《疫苗追溯数据交换基本技术要求》和《药品疫苗追溯系统基本技术要求》3项标准。这5项标准将指导各方共同开展疫苗信息化追溯体系建设。

24. 疫苗追溯标准规范的适用范围是什么?

疫苗追溯相关的5项标准既相互协调,又各有侧重。《药品信息化追溯体系建设导则》《药品追溯码编码要求》《药品疫苗追溯系统基本技术要求》是3项基础通用标准。《疫苗追溯基本数据集》《疫苗追溯数据交换基本技术要求》2项标准是根据疫苗管理的特殊性,为疫苗追溯量身定制的。

《药品信息化追溯体系建设导则》规定了药品信息化追溯体系的基本构成及功能要求,以及各参与方的具体任务。适用于药品上市许可持有人/生产企业、经营企业、使用单位、监管部门和社会参与方等协同建设药品信息化追溯体系。

《药品追溯码编码要求》规定了药品追溯码的具体要求,包括编码原则、编码对象和构成要求。适用于药品上市许可持有人/生产企业、经营企业、使用单位、监管部门和社会参与方等,针对在中国境内销售和使用的药品选

择或使用符合本标准的药品追溯码。

《药品追溯系统基本技术要求》对企业自建或者第三方建设的药品疫苗追溯系统提出了系统功能、数据存储和安全运维等具体要求。适用于药品上市许可持有人/生产企业、经营企业、使用单位、监管部门和社会参与方等建设和使用药品追溯系统。

《疫苗追溯基本数据集》对疫苗信息化追溯体系参与方提出了追溯信息采集和存储的具体要求。适用于疫苗上市许可持有人/生产企业、配送单位、疾病预防控制机构和接种单位采集和储存相应追溯数据。

《疫苗追溯数据交换基本技术要求》对疫苗信息化追溯体系参与方提出了追溯数据传输和交换的具体技术要求。适用于疫苗上市许可持有人/生产企业、配送单位、疾病预防控制机构和接种单位传输和交换追溯数据。

### 七、重点概念解释

以下重点概念适用于药品,包含疫苗。

药品追溯是指通过记录和标识,正向追踪和逆向溯源药品的生产、流通和使用情况,获取药品全生命周期追溯信息的活动。

药品信息化追溯体系是指药品上市许可持有人/生产企业、经营企业、使用单位、监管部门和社会参与方等,通过信息化手段,对药品生产、流通、使用等各环节的信息进行追踪、溯源的有机整体。

药品信息化追溯体系参与方主要包括药品上市许可持有人/生产企业、经营企业、使用单位、监管部门和社会参与方等。各参与方应按照有关法规和标准,履行共建药品信息化追溯体系的责任和义务。

药品追溯系统是用于药品信息化追溯体系参与方按照质量管理规范要求,记录和

储存药品生产、流通及使用等全过程的追溯信息的信息系统,用于实现追溯信息存储、交换、互联互通。

药品追溯协同服务平台是药品信息化追溯体系中的“桥梁”和“枢纽”,通过提供不同药品疫苗追溯系统的访问地址解析、药品追溯码编码规则的备案和管理,以及药品、企业基础数据分发等服务,辅助实现药品追溯相关信息系统的数据共享和业务协同。

药品追溯监管系统是药品监督管理部门根据自身的药品追溯监管需求而建设的信息系统,可分为国家和省级药品追溯监管系统,应具有追溯数据获取、数据统计、数据分析、智能预警、召回管理、信息发布等功能,辅助相关部门开展日常检查、协同监管等工作,加强风险研判和预测预警。

药品追溯码是建立药品与其对应追溯数据的钥匙,是实现“一物一码,物码同追”的必要前提和重要基础。药品追溯码是由一系列数字、字母和(或)符号组成的代码,包含药品标识代码段和生产标识代码段,用于唯一标识药品销售包装单元,通过一定的载体(如一维码、二维码、电子标签等)附着在药品产品上,应可被扫码设备和人眼识别。药品标识为识别药品上市许可持有人/生产企业、药品名称、剂型、制剂规格和包装规格的唯一代码;生产标识由药品生产过程相关信息的代码组成,根据“一物一码,物码同追”的要求,应至少包含药品单品序列号,根据监管和实际应用需求,还可包含药品生产批次号、生产日期、有效期等。

国家药品标识码是用于唯一标识与药品上市许可持有人、生产企业、药品通用名、剂型、制剂规格和包装规格对应药品的代码,由药品上市许可持有人/生产企业向药

品追溯协同服务平台备案药品包装规格相关信息后产生,将在药品追溯协同服务平台上公开,供业界使用。

基本数据集是在系统建设中定义的具有主题的、可标识的、能被计算机处理的最小数据集,收纳最基础、最核心的数据项,

用于规范药品追溯过程中各参与方需要采集、储存、提供的基本数据集分类和内容,标准使用方根据标准开展实际应用和交换时,可在基本数据集基础上根据实际需求补充或扩展相关数据项。

(摘自国家药品监督管理局网站)

## 市场监管总局国家药监局国家知识产权局 支持复工复产十条

各省、自治区、直辖市及计划单列市、副省级城市、新疆生产建设兵团市场监管局(厅、委)、药监局、知识产权局:

为贯彻落实习近平总书记重要讲话和指示批示精神,按照党中央、国务院关于切实加强疫情科学防控、有序做好企业复工复产工作的部署,现就充分发挥职能作用,解决企业复工复产中面临的实际问题,提出十条政策措施。

### 一、登记网上办理

充分依托“网上办、掌上办、寄递办、预约办”等有效手段,进一步压减登记注册环节、时间和成本,对生产防疫用品的企业登记注册实行特事特办。对于疫情期间出现的新产业新业态,及时调整经营范围标准。

### 二、实行告知承诺

对凡涉及生产许可证、强制性认证的复产转产企业产品,快捷办理,压缩审批时限。对具备生产条件但因办理耗时长、暂不能提交相应材料的企业实行告知承诺制,由企业承诺在相应时限内补充提交相关材料后当场给予办结。

在保障食品安全的前提下,简化食品生产、经营许可流程,推进网上办理,推广食品

经营许可电子证书的发放。对于申请许可的新办企业、申请许可变更的企业,需要现场核查的,由省级市场监管部门依据本地区食品安全风险分级情况,对低风险食品试点开展告知承诺,对符合条件的实施“先证后查”。

检验检测机构资质认定,全面实行网上办理、邮寄办理,采取延期评审、告知承诺、远程监控评审、专家文审等方式进行。

便利企业并购交易,经营者集中反垄断审查实行网上申报,提高简易案件审查效率,保障企业并购交易顺利进行。优化经营者集中反垄断审查工作机制,加强企业竞争合规指导和服务。

### 三、建立行政许可应急绿色通道

对生产企业转产生产口罩、防护服等应急物资的,简化生产资质审批程序,合并产品注册及生产许可证检查流程,启动加急检验检测程序,同时认可企业的部分自检报告。对符合许可条件的企业现场确认,立即办理产品注册和发给生产许可证。对于转产生产医疗器械的企业,实行应急审批,依法办理医疗器械注册证和生产许可证。

对疫情防控所需药品的注册申请,在确保安全性和有效性的基础上,加快审评审

批。对疫情防控所需的药品,各省级药品监管部门要指导企业合理安排生产,充分释放产能,全力保障临床供应。对医用口罩、防护服等医疗器械产品注册、生产许可和检验检测等实施特别措施,合并审批流程。

对涉及防治新冠肺炎的专利申请、商标注册,依请求予以优先审查办理。支持企业开展知识产权质押融资,建立知识产权质押登记绿色通道,支持企业快速融资和续贷,缓解资金困难。

#### 四、延长行政许可期限

对在疫情防控期间营业执照登记事项发生变化又不能及时办理变更登记的,延期至疫情解除之后一个月内办理。

对因疫情影响未能按时办理工业产品生产许可证换证导致许可证书过期的生产企业,可办理许可证延期,待疫情解除后再行提交延期申请。

对食品生产、经营许可证到期的,有效期可顺延至当地疫情解除。

对因疫情影响不能按时完成换证的特种设备生产单位及检验检测机构,可办理许可证延期。鼓励符合条件的特种设备生产单位,采用自我声明承诺的方式免评审换证。

对受疫情影响无法按期申请办理检验检测机构复查换证的,可以延期至疫情解除后办理,证书有效期延长至疫情解除后三个月。

对复工复产企业办理专利、商标、集成电路布图设计等事务,因受疫情影响超出相关期限的,依法给予期限中止、顺延,以及请求恢复权利等便利化救济政策措施。

#### 五、加快标准转换应用

支持外贸出口企业复产,加快国际标准与国内标准的转换,推动出口产品依据标准和国内标准的衔接。对依据国际标准生产,

且相关国际标准主要技术指标达到强制性国家标准安全要求的,允许在国内生产销售。鼓励社会团体组织制定相关团体标准,增加企业复工复产所需标准的有效供给。对于生产国外标准口罩用于出口、有能力生产国内标准口罩未取得相关资质的企业,加快办理。

#### 六、审慎异常名录管理

对生产、经营疫情防控相关物资的企业,已被列入经营异常名录的,经企业申请,可以简化流程、尽快移出。对因受疫情影响暂时失联的企业,可以暂不列入经营异常名录。

#### 七、严查乱收费乱涨价

加强价格监管,严查各类涉及企业的乱收费行为,减轻企业复工复产负担。支持企业增加产能,严厉打击口罩等防控物资生产领域哄抬价格等违法行为,维护防控物资生产所需机器设备、原辅材料市场价格秩序稳定。

#### 八、加强质量技术服务帮扶

实行计量型式评价专人受理,缩短试验时间。对到期的有关计量标准器具,经所在单位自行核查满足相关技术要求,可适当延长有效期。

鼓励标准化技术组织和机构,围绕企业复工复产提供标准化咨询等标准技术服务。帮助企业尽快建立可操作的防疫质量控制流程和规范,实现防疫控制与企业复工的精细化管理。启动物品编码业务24小时快速响应机制。

引导认证机构加强对复工复产企业的技术服务,开辟线上咨询、受理、评价等综合服务通道,采取线上认证申请受理、延期现场审核检查、优先安排3C认证等方式进行

(下转第36页)

## 关于修订银杏叶片等口服制剂说明书的公告

(2020年第1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银杏叶片、银杏叶胶囊、银杏叶软胶囊、银杏叶颗粒、银杏叶丸、银杏叶分散片、银杏叶滴丸、银杏茶颗粒8个银杏叶口服固体制剂,银杏叶酊、银杏叶滴剂、银杏叶口服液3个液体制剂,银杏酮酯分散片、银杏酮酯滴丸、银杏酮酯胶囊、银杏酮酯片、银杏酮酯颗粒、杏灵分散片、杏灵滴丸7个银杏酮酯口服制剂药品说明书[不良反应]、[禁忌]和[注意事项]等项进行统一修订。

**银杏叶片、银杏叶胶囊、银杏叶软胶囊、银杏叶颗粒、银杏叶丸、银杏叶分散片、银杏叶滴丸、银杏茶颗粒8个银杏叶口服固体制剂说明书修订要求**

### 一、在[不良反应]项下增加以下内容

1. 胃肠系统:恶心、呕吐、口干、腹胀、腹痛、腹部不适、胃酸过多等,有消化道出血病例报告。
2. 神经系统:头晕、头痛等,有局部麻木病例报告。
3. 皮肤及其附件:皮疹、瘙痒等。
4. 心血管系统:胸闷、心悸等,有血压升高或降低病例报告。

5. 其他:乏力、过敏或过敏样反应等,有牙龈出血、鼻出血等病例报告。

### 二、在[禁忌]项下增加以下内容

对本品及所含成份过敏者禁用。

### 三、在[注意事项]项下增加以下内容

1. 心力衰竭者、孕妇及过敏体质者慎用。
2. 严格按照说明书用法用量使用,需要长期用药者,应在医生指导下使用。
3. 对于有出血倾向或使用抗凝血、抗血小板治疗的患者,应在医生指导下使用本品。
4. 含有银杏叶的制剂可能会增加出血的风险,围手术期时应由医生评估后使用。

**银杏叶酊、银杏叶滴剂、银杏叶口服液3个液体制剂说明书修订要求**

### 一、在[不良反应]项下增加以下内容

1. 胃肠系统:恶心、呕吐、口干、腹胀、腹痛、腹部不适、胃酸过多等,有消化道出血病例报告。
2. 神经系统:头晕、头痛等,有局部麻木病例报告。
3. 皮肤及其附件:皮疹、瘙痒等。
4. 心血管系统:胸闷、心悸等,有血压

升高或降低病例报告。

5. 其他:乏力、过敏或过敏样反应等,有牙龈出血、鼻出血等病例报告。

## 二、在[禁忌]项下增加以下内容

对本品及所含成份过敏者禁用。

## 三、在[注意事项]项下增加以下内容

1. 心力衰竭者、孕妇及过敏体质者慎用。

2. 严格按照说明书用法用量使用,需要长期用药者,应在医生指导下使用。

3. 对于有出血倾向或使用抗凝血、抗血小板治疗的患者,应在医生指导下使用本品。

4. 含有银杏叶的制剂可能会增加出血的风险,围手术期时应由医生评估后使用。

5. 本品含有酒精,对酒精相关的危险疾病或个体(如肝病患者、酒精性心肌病、驾驶员、高空作业者等)应禁用或慎用。

6. 应注意本品与以下药物的相互作用:双硫仑、头孢孟多、头孢哌酮、拉氧头孢、氯霉素、氯磺丙脲、格列本脲、格列吡嗪、甲苯磺丁脲、灰黄霉素、5-硝基咪唑、酮康唑、丙卡巴肼、中枢神经系统抑制剂等。

## 银杏酮酯分散片、银杏酮酯滴丸、银杏酮酯胶囊、银杏酮酯片、银杏酮酯颗粒、杏灵分散片、杏灵滴丸7个银杏酮酯口服制剂说明书修订要求

### 一、在[不良反应]项下增加以下内容

1. 胃肠系统:恶心、呕吐、口干、腹胀、腹痛、腹部不适、胃酸过多等。

2. 神经系统:头晕、头痛等。

3. 皮肤及其附件:皮疹、瘙痒等。

4. 心血管系统:胸闷、心悸等。

5. 其他:乏力、过敏或过敏样反应等。

### 二、在[禁忌]项下增加以下内容

对本品及所含成份过敏者禁用。

### 三、在[注意事项]项下增加以下内容

1. 心力衰竭者、孕妇及过敏体质者慎用。

2. 严格按照说明书用法用量使用,需要长期用药者,应在医生指导下使用。

3. 对于有出血倾向或使用抗凝血、抗血小板治疗的患者,应在医生指导下使用本品。

4. 含有银杏叶的制剂可能会增加出血的风险,围手术期时应由医生评估后使用。

(注:说明书其他内容如与上述修订要求不一致的,应当一并进行修订。)

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

# 关于修订含吡哌酸药品说明书的公告

(2020年第2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含吡哌酸药品(包括吡哌酸片、吡哌酸胶囊和吡哌酸颗粒)说明书增加警示语,并对其[不良反应]、[禁忌]等项进行修订。

## 含吡哌酸药品说明书修订要求

### 一、增加[警示语]

本品有发生严重过敏反应的风险,包括过敏性休克和严重皮肤过敏反应,一旦出现

皮疹、瘙痒、寒战、呼吸困难、血压下降等状况,应立即停药并采取适当的处置措施;严重皮肤反应包括多形性渗出性红斑、史蒂文-约翰逊(Stevens-Johnson)综合征、中毒性表皮坏死松解症(Lyell综合征)。

**二、在[不良反应]项下修订为以下内容**

1. 胃肠损害:恶心、呕吐、嗝气、胃部不适、消化不良、胃痛、腹痛、腹胀、便秘、腹泻、口干、口腔炎。

2. 皮肤及其附件:皮疹、瘙痒、荨麻疹、斑丘疹、红斑疹、水疱疹、多形性渗出性红斑、史蒂文-约翰逊(Stevens-Johnson)综合征、中毒性表皮坏死松解症。

3. 精神和神经系统:头痛、头晕、眩晕、感觉减退、厌食、食欲减退、嗜睡、失眠、癫痫样发作、痉挛。

4. 全身性损害:寒战、发热、过敏反应、过敏性休克、面部水肿、乏力、胸痛、血管神经性水肿。

5. 呼吸系统:呼吸困难、喉头水肿。

6. 心血管系统:心悸、紫绀、潮红、血压下降、过敏性紫癜。

7. 泌尿系统:血尿、尿频、BUN、肌酐升高。

8. 肝胆损害:肝功能异常、AST(GOT)、

ALT(GPT)升高、Al-P升高。

9. 血液系统:白细胞减少、血小板减少、粒细胞减少。

10. 骨骼和肌肉系统:关节痛、肌腱炎。

**三、在[禁忌]项下增加以下内容**

1. 孕妇及哺乳期妇女禁用。

2. 18岁以下儿童禁用。

**四、在[孕妇及哺乳期妇女用药]项下修订为以下内容**

动物实验显示本品可抑制幼龄动物软骨发育,孕妇禁用。本品可进入母乳,哺乳期妇女禁用。

**五、在[儿童用药]项下修订为以下内容**

本品在婴幼儿及18岁以下青少年的安全性尚未确立。但本品用于数种幼龄动物时,可引起关节病变,18岁以下儿童禁用。

**六、在[老年用药]项下修订为以下内容**

因本品主要经肾排出,老年患者常有肾功能减退,需减量应用。

(注:说明书其他内容如与上述修订要求不一致的,应当一并进行修订。)

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

## 加拿大警示阿仑单抗的自身免疫性肝炎、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症及严重心血管反应相关风险

2019年10月,加拿大卫生部发布公告称,基于多发性硬化治疗药物阿仑单抗上市后临床使用中已报道的新的安全性信息,包括致死报告、给药后不久发生的心血管不良事件以及免疫介导的不良反应,阿仑单抗的加拿大产品说明书已更新,纳入了修改后的

适应症和安全性信息。

阿仑单抗修改后的适应症用于治疗方案中已有至少2种疾病调修药,或其他疾病调修药是禁忌或不能使用的情况下,临床或影像学特征被确认为成人高度活跃的复发缓解型多发性硬化患者;此前,阿仑单抗适

应症为对干扰素 $\beta$ 或其他疾病调修药的反应不充分,且临床或影像学特征被确认为成人高度活跃的复发缓解型多发性硬化患者。修改后的适应症是基于阿仑单抗上市后临床使用中发现的新的安全信息而实施修订的,包括接受阿仑单抗治疗的复发缓解型多发性硬化患者中危及生命和致死报告。这些报告包括自身免疫性肝炎病例(AIH)和噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH),以及与时间相关的严重心血管反应。

#### 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)

HLH是以过度全身性炎症为特征和表现的病理性免疫系统激活且危及生命的综合征,包括发热、淋巴结肿胀、瘀伤或皮疹。如未早期诊断和治疗,该综合征会导致高死亡率。HLH被报道在阿仑单抗治疗开始后数月至4年内发生。

##### 给患者的建议:

免疫系统、心脏和肝脏相关的新的副作用在阿仑单抗的使用中被报道。这些副作用是严重的,危及生命的或致死的。接受阿仑单抗的患者如果遇到或出现下列情况和相关症状应立即就医:

1. 肝脏炎症:比平时更易发生的恶心、呕吐、腹痛、疲劳、食欲不振、皮肤或眼球黄染、深色尿、出血或瘀伤。
2. 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的炎症状态:发热、腺体肿胀、瘀伤和皮疹。
3. 心脏疾患:呼吸困难和胸痛。
4. 中风,颈动脉夹层(头颈部动脉的撕裂):面部部分下垂、肢体单侧无力、说话困难、突发的严重头痛和颈痛。
5. 肺出血:呼吸困难和咳血。

##### 给医务人员建议:

##### 免疫相关反应:

接受阿仑单抗治疗的患者中,可发生由免疫介导的不良反应的严重报告,包括AIH和HLH。对医务人员的建议:

1. 开始治疗前和最后1次阿仑单抗给药后48个月内,定期评估血清转氨酶(ALT和AST)和总胆红素水平。
2. 如患者出现了肝功能损害的临床表现,包括无法解释的肝酶升高或肝功能损害的症状,例如无法解释的恶心、呕吐、腹痛、疲劳、厌食,或黄疸和/或褐色尿,应中断或停止阿仑单抗的治疗,并迅速检测ALT、AST和总胆红素的水平。
3. 如患者出现了病理性免疫系统激活的临床表现,应立刻对病人进行评估,并考虑HLH的诊断。

##### 心血管反应:

阿仑单抗给药过程中可发生严重心血管反应(例如,心肌梗死,中风,头颈部动脉夹层、肺泡出血等)。给医务人员建议:

1. 在阿仑单抗给药前和过程中监测重要生命体征,包括血压。如果观察到显著的临床指征变化,应中止治疗,并进行包括心电图在内的额外监测,并考虑合适的治疗干预。
2. 告知患者这些与严重心血管反应相关的症状和体征,并建议患者如果在输液过程中出现了这些症状应立即就医。

##### 采取的监管措施:

加拿大卫生部已与生产企业共同合作更新阿仑单抗的加拿大产品说明书,以纳入修改后的新适应症和更新的安全性信息。

(转摘自加拿大卫生部Health Canada网站)

## 美国警告减肥药氯卡色林可能增加患癌风险

2020年1月14日,美国食品药品监督管理局(FDA)警告公众,一项评估减肥药氯卡色林(商品名 Belviq)安全性的临床试验结果表明,服用该药品患癌症的风险可能增加。目前,癌症的病因尚不确定,因此不能断定氯卡色林增加了癌症风险。FDA 希望公众意识到这一潜在风险。FDA 将继续评估临床试验结果,在完成评估后发布最终结论和建议。

医务人员在决定是否给患者开药或者继续治疗时,需要考虑服用该药品的获益是否可能超过潜在风险。正在服用该药品的患者需要与医务人员沟通氯卡色林所引起的潜在癌症升高风险,以便对自身治疗做出最佳决定。

氯卡色林是FDA在2012年批准的处方药,通过与低热量饮食和增加运动相结合,帮助那些肥胖或超重并有与体重相关医学问题的成年患者减轻体重。该药物通过增强饱腹感的作用来减少食物的摄入。氯卡色林供有片剂(Belviq)和缓释片(Belviq XR)。

在FDA批准氯卡色林时,他们要求制造商(Eisai.nc.)进行了一项随机、双盲、安慰剂对照临床试验,以评估与心脏相关疾病的风险。在对大约12000名参与者进行了超过5年的试验研究发现,与服用安慰剂的患者相比,更多的服用氯卡色林的患者诊断出患有癌症。目前,FDA正在进一步研究和评估氯卡色林与癌症之间的可能联系。

(转摘自美国食品药品监督管理局FDA网站)

## 英国警示多潘立酮治疗恶心和呕吐 不再用于12岁以下儿童

英国药品和健康产品管理局(MHRA)1月发布信息称,多潘立酮不再获准用于年龄小于12岁或体重不足35kg的儿童。一项针对12岁以下儿童急性胃肠炎的安慰剂对照研究的结果显示,与安慰剂相比,在缓解恶心和呕吐方面多潘立酮的疗效没有任何差异。

多潘立酮是一种具有止吐作用的多巴胺拮抗剂。在持续报告心脏副作用后,2014年欧洲对多潘立酮的安全性审查进行了新的评估。当时,支持儿科用药缓解恶心和呕吐症状的数据有限,欧盟要求进行研究提供

更多数据以支持疗效。

一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照平行组的前瞻性研究,评估了多潘立酮治疗292例6个月至12岁(中位年龄7岁)的急性胃肠炎患儿的安全性和有效性。除口服补液治疗(ORT)外,患者还被随机分配接受0.25mg/kg多潘立酮口服混悬液(每天最多30mg多潘立酮)或安慰剂,每天3次,最多7天。该研究未显示多潘立酮混悬液联合ORT首次给药治疗后48小时内减少呕吐发作方面比安慰剂联合ORT更有效。该研

究也未发现任何新的安全性问题。欧洲的一项审查对这一新证据进行了评估,结果表明,多潘立酮在该人群中的疗效不如之前认为的那样有效。因此,英国已更新了多潘立酮的产品信息,删除了12岁以下儿童的适应症。

在英国,多潘立酮除用于恶心和呕吐治疗以外,也用于儿童的促胃动力作用,超出了其授权的适应症。如果专科医生根据他们的专业判断和现有医疗证据,认为多潘立酮在12岁以下的儿童中用于任何情况都是合理的,则应充分告知患者或其家长/监护人不同选择的潜在获益和风险。

2014年欧洲安全性审查证实了与多潘立酮相关的严重心脏药物不良反应的风险,包括QTc间期延长、尖端扭转型室性心动过速、严重室性心律失常和心源性猝死。审查得出的结论认为,需要采取额外的风险最小化措施,以改善获益和风险之间的平衡,并降低严重心脏不良事件的风险。最近在包括英国在内的几个欧洲国家进行的监管研究显示,一部分医生仍不了解2014年引入的适应症和禁忌症的变化。因此,提醒所有医务人员应遵守含多潘立酮产品的安全使用注意事项。

#### 给医务人员的建议:

适应症的变化:

1. 目前,多潘立酮仅被授权用于缓解

成人和 $\geq 12$ 岁且体重 $\geq 35$ kg的青少年的恶心和呕吐症状;

2. 对于需要缓解恶心和呕吐症状的12岁以下儿童,考虑使用多潘立酮替代治疗。

禁忌症提醒:

多潘立酮禁用于:

1. 中重度肝损伤患者;
2. 已知心脏传导间期延长(特别是QTc延长)的患者;
3. 基础心脏疾病如充血性心力衰竭的患者;
4. 严重电解质紊乱的患者;
5. 与延长QT间期的药物联用期间;
6. 与强效CYP3A4抑制剂联合给药期间(无论其QT延长效果如何);
7. 对多潘立酮过敏者;
8. 催乳素释放型垂体瘤患者;
9. 刺激胃动力可能有害的患者(例如,胃肠道出血,机械性梗阻或穿孔的患者)。

剂量和治疗持续时间的建议提示:

1. 对于年龄 $\geq 12$ 岁且体重 $\geq 35$ kg的成人和青少年,24小时内推荐的最大剂量为30mg(给药间隔:10mg每日最多3次);
2. 应以最低有效剂量使用多潘立酮,给药时间尽可能短,最长治疗持续时间通常不应超过1周。

(转摘自英国药品和健康产品管理局MHRA网站)

## EMA 总结2019年发布的药品安全重要新建议

2020年1月9日,欧洲药品监督管理局(EMA)网站发布了《2019年人用药品简报》(Human medicines highlights 2019)。报告

中提及:药品一旦获准上市,EMA和欧盟各成员国即持续监测产品质量及其在上市后真实使用中的获益-风险平衡;这一举措旨

在优化用药方式、实现患者获益最大化,并保护患者、使其免于发生可避免的不良反应;为此采取的一系列监管措施包括修改产品信息、暂停使用/销售、召回部分批次,直至产品撤市。

该份报告总结了8条2019年发布的药品安全重要新建议,分别如下:

1. 甲氨蝶呤:建议采取新措施,以避免甲氨蝶呤用于治疗类风湿性关节炎、银屑病、克罗恩病等炎性疾病时,发生严重且可能致命的剂量错误;

2. 含芬司匹利药品:评估确认含芬司匹利(fenspiride)镇咳药可引发心律异常,建议撤销其上市许可;

3. 阿仑单抗:由于出现罕见但严重、包括死亡的不良反应报告,建议限制多发性硬化症治疗药物阿仑单抗(alemtuzumab,商品名 Lemtrada)的使用;

4. 托法替布:评估认为托法替布(tofacitinib,商品名 Xeljanz)可增加具有高危因素患者的肺血栓和深静脉血栓发生风险,建议采取新的风险最小化措施;

5. 芬戈莫德:评估确认多发性硬化症

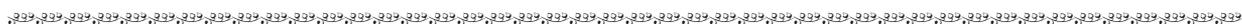
治疗药物芬戈莫德(fingolimod,商品名 Gilenya)可伤害胎儿,建议限制其在孕妇中的使用,以及在具有生育能力、且未采取有效避孕措施的女性中的使用;

6. 暴露于光的静脉营养剂:警示医务人员,暴露在光线下的含氨基酸和/或脂质的静脉营养剂可能对早产新生儿造成严重不良反应。该产品(容器及给药装置)均应避光保存;

7. 阿哌沙班/达比加群酯/艾多沙班/利伐沙班:诊断为抗磷脂综合征的既往有血栓病史的患者不应使用直接口服抗凝剂(DOACs),包括:阿哌沙班(apixaban,商品名 Eliquis)、达比加群酯(dabigatran etexilate,商品名 Pradaxa)、艾多沙班(edoxaban,商品名 Lixiana、Roteas)以及利伐沙班(rivaroxaban,商品名 Xarelto)。否则可导致血栓风险增加;

8. 利伐沙班:建议近期接受了经导管主动脉瓣置换术的患者不要使用利伐沙班(rivaroxaban,商品名 Xarelto)来预防血栓形成。

(转摘自欧洲药品监督管理局EMA网站)



(上接第39页)

综合看,对我国制药领域而言,全球近几年医药并购浪潮的涌现,促使我国医药行业加速升温,带动医药领域内的投融资规模不断上升,行业整体整合趋势日益明显,并购逐渐成为一种提高自身实力的手段之一。受国际大环境的影响,对于国内企业来讲,买国外的公司和项目不会消失,但是不会像以往那么火爆,除非项目在各方面都特

别有优势。其次,紧随着一系列医药政策的联合发布,在此过程中,又为生物制药的进步提供新的动力。

基于以上讨论,在2020年,我们对生物医药领域并购抱以谨慎乐观的态度,会更利于整个行业的健康发展。

(根据火石创造和《医药经济报》融媒体中心整理)

## 新药快讯

# 国家药监局持续应急审批新型冠状病毒检测产品

3月1日,国家药品监督管理局应急审批通过3家企业4个新型冠状病毒检测产品,包括2个化学发光法抗体检测试剂、2个荧光PCR法核酸检测试剂,进一步丰富了新型冠状病毒的检测方法,扩大了检测试剂的

供应,全力服务疫情防控需要。截至目前,共批准新冠病毒核酸检测试剂10个,抗体检测试剂4个。

国家药监局将根据疫情发展情况,继续做好相应产品应急审批工作。

已批准新冠病毒检测试剂清单

序号	产品名称	注册人	注册证号
1	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒(荧光PCR法)	上海之江生物科技股份有限公司	国械注准 20203400057
2	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒(荧光PCR法)	上海捷诺生物科技有限公司	国械注准 20203400058
3	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒(联合探针锚定聚合测序法)	华大生物科技(武汉)有限公司	国械注准 20203400059
4	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒(荧光PCR法)	华大生物科技(武汉)有限公司	国械注准 20203400060
5	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒(荧光PCR法)	中山大学达安基因股份有限公司	国械注准 20203400063
6	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒(荧光PCR法)	圣湘生物科技股份有限公司	国械注准 20203400064
7	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒(荧光PCR法)	上海伯杰医疗科技有限公司	国械注准 20203400065
8	新型冠状病毒(2019-nCoV)抗体检测试剂盒(胶体金法)	广州万孚生物技术股份有限公司	国械注准 20203400176
9	新型冠状病毒(2019-nCoV)抗体检测试剂盒(胶体金法)	英诺特(唐山)生物技术有限公司	国械注准 20203400177
10	六项呼吸道病毒核酸检测试剂盒(恒温扩增芯片法)	成都博奥晶芯生物科技有限公司	国械注准 20203400178
11	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒(荧光PCR法)	北京卓诚惠生生物科技股份有限公司	国械注准 20203400179
12	新型冠状病毒(2019-nCoV)IgM抗体检测试剂盒(磁微粒化学发光法)	博奥赛斯(重庆)生物科技有限公司	国械注准 20203400182
13	新型冠状病毒(2019-nCoV)IgG抗体检测试剂盒(磁微粒化学发光法)	博奥赛斯(重庆)生物科技有限公司	国械注准 20203400183
14	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒(荧光PCR法)	迈克生物科技股份有限公司	国械注准 20203400184

(转摘自国家药监局)

## 江苏恒瑞卡瑞利珠单抗获批

3月4日,江苏恒瑞医药股份有限公司宣布其自主研发的PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗(艾瑞卡®)正式获得国家药品监督管理局(NMPA)批准用于肝癌领域的治疗,这是中国首个获批肝癌适应症的PD-1抑制剂。获批适应症为接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗。

卡瑞利珠单抗是我国自主原研的PD-1单抗,于2019年5月29日获得NMPA批准用于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患者的治疗。卡瑞利珠单抗自问世起便备受行业关注并多次登上国际舞台,获得国内外肿瘤领域广泛认可。本次肝癌适应症的获批,实现了免疫检查点抑制剂在中国肝癌领域的首次突破,标志着我国肝癌免疫治疗时代的到来,未来肝癌的治疗将迈入新的时代。

肝癌是最具有“中国特色”的恶性肿瘤之一。据统计,中国每年超过30万人死于肝癌,占全球肝癌死亡人数的一半左右。不同于欧美国家,我国肝癌的发生与慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染密切相关,且多数患者初诊时即为中晚期。因此,基于我国患者的肝癌临床研究显得尤为重要。为广大中国肝癌患者提供新的更有效的治疗手段,是临床最为迫切的需求,也是民族制药企业的责任。

卡瑞利珠单抗肝癌适应症的获批,主要基于一项卡瑞利珠单抗治疗既往系统性治疗失败的中国晚期肝细胞癌的全国多中心II期临床研究结果。这也是截至目前,全球

首个且规模最大的针对中国肝癌患者的免疫检查点抑制剂临床研究。该研究由解放军东部战区总医院秦叔逵教授和复旦大学附属中山医院任正刚教授共同牵头。研究共入组220例患者,其中HBV感染比例达83%,主要研究终点为客观缓解率(ORR)及6个月总生存(OS)率。

卡瑞利珠单抗无论在两周方案(q2w)组还是三周方案(q3w)组均体现了较高的有效率,能给患者带来长期生存获益:

所有患者的ORR为14.7%;

中位OS期为13.8个月,所有患者的6个月和12个月OS率分别为74.4%和55.9%;

研究发现,疾病进展后继续使用卡瑞利珠单抗的患者仍可获益。

卡瑞利珠单抗具有较好的安全性:

3~4级不良事件发生率为22%,与同类免疫药物相当,低于当前肝癌靶向药物(约45%)和化疗药物不良事件的发生率(约55%);

除反应性皮肤毛细血管增生症(RCCEP),整体免疫相关性不良事件发生率极低;

RCCEP大多数为1~2级,轻度、可逆、可预期,仅发生于皮肤和黏膜,且RCCEP的发生与疗效有较强的正相关性。

该研究结果先后登陆2018年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)口头报告专场和2019年中国临床肿瘤学会(CSCO)创新药物临床研究数据专场;2018年5月原国家药品审评中心(CDE)将其纳入优先审评名单;研究结果于2020年2月26日在《柳叶刀·肿瘤学》

(The Lancet Oncology)全文在线发表,这也是中国首个登顶柳叶刀的肝癌免疫研究。这些来自国内外的认可是卡瑞利珠单抗出色疗效的最好证明。

这项由中国学者携手中国原研药物开展的具有中国特色的临床研究,用出色的研

究数据实现了我国肝癌免疫治疗的突破。卡瑞利珠单抗肝癌适应症的获批将开启中国肝癌免疫治疗的大门,有望引领中国肝癌免疫治疗的发展,为更多肝癌患者带来生存希望。

(转摘自新浪医药)

## 正大天晴西格列汀片获批

2月27日,国家药监局官网显示,正大天晴4类仿制药[磷酸西格列汀片](受理号:CYHS1700378)获国家药监局批准,顺利拿下西格列汀片国内首仿并视同通过一致性评价。

西格列汀(Sitagliptin)是全球第一个上市的口服DPP-4抑制剂,由美国默沙东研制,于2006年10月获得美国FDA批准用于单药或与二甲双胍、噻唑烷二酮类药物联合使用用于改善II型糖尿病+病的血糖控制,2007年4月,西格列汀与二甲双胍的复方制剂在美国获批上市。

西格列汀上市次年,销售额即成功破亿(2007年销售额6.68亿美元),上市第三年即成功突破10亿美元(2008年销售额近14亿美元),自2012年以后销售额均稳定在40亿美元左右。默沙东2019年财报显示,西格列汀实现全球销售额34.82亿美元,同比去年略有下滑(2108年全球销售额36.86亿美元)。

2009年9月CFDA批准西格列汀进入国内市场,成为国内市场上首个用于治疗2型糖尿病的DPP-4抑制剂。2012年7月CFDA又批准了其复方制剂在中国注册,商品名为捷诺达,2017年进入国家医保(乙类)。2017年在中国公立医疗机构终端和中

国城市零售药店终端合计销售额为4.85亿元。

DPP-4国内市场竞争白热化:

在全球糖尿病市场上,虽然胰岛素仍然占大头,但近年来,新型糖尿病药品开始崛起,优势渐显,特别是DPP-4、GLP-1、SGLT-2这3个热门靶点药物。

2017年,全球糖尿病药物市场格局中,胰岛素市场份额占了约54%,DPP-4抑制剂市场规模为110.07亿美元,占总体市场的26%,虽然GLP-1抑制剂处于快速增长阶段,但是在口服降糖药市场上DPP-4抑制剂的地位一时还难以撼动。正是因为DPP-4巨大的市场潜力,国产DDP-4抑制剂药物研发竞争十分激烈。

Insight全球新药库显示,国外目前已经有12种DPP-4酶抑制剂上市,其中已经有5款DPP-4酶抑制剂单药获批上市,分别是西格列汀、沙格列汀、维格列汀、阿格列汀和利格列汀。

目前国内已经有3个DPP-4抑制剂仿制药品种获批上市,分别为江苏奥赛康的沙格列汀、豪森和齐鲁的维格列汀、亚宝药业的阿格列他,正大天晴本次获批后将成功拿下西格列汀国内首仿,且成为第4个国产DPP-4抑制剂药物。

值得注意的是,Insight 数据库显示,目前国内已有 8 家企业的西格列汀按照仿制药 3 类或 4 类申报上市,另有 7 家企业已获

批临床,6 家企业正在开展临床试验,后续整体竞争将更加激烈。

(转摘自 Insight 数据库)

## 人福医药阿芬太尼注射液获批上市

3 月 3 日,人福医药发布公告称,其控股子公司宜昌人福于近日收到国家药监局核准签发的盐酸阿芬太尼注射液的《药品注册批件》。

盐酸阿芬太尼注射液作为麻醉性镇痛剂用于全身麻醉诱导和维持,是一种芬太尼的类似物,主要作用于  $\mu$  阿片受体,为麻醉性镇痛剂用于全身麻醉诱导和维持,1983 年在荷兰首次上市,1987 年被引入美国市场,目前尚未在我国上市。

中国医药工业信息中心新药研发监测数据库(CPM)显示,宜昌人福于 2017 年 10 月按照化学药品新注册分类的要求提交了盐酸阿芬太尼注射液的注册申请,截至目前该项目累计研发投入约为 2000 万元人民币。另外,除人福外开展阿芬太尼注射液上市申报的还有江苏恩华。

5 月 1 日起,我国对芬太尼类物质实施整类列管。资料显示,此前纳入列管的 25 种芬太尼类物质中,芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、阿芬太尼四个品种为药品。

目前,芬太尼、舒芬太尼和瑞芬太尼三个品种已在我国上市。此次宜昌人福的盐酸阿芬太尼注射液获批上市,使其成为首家占领国内阿芬太尼市场的企业。

药物综合数据库(PDB)显示,2018 年盐酸阿芬太尼注射液全球销售额约 1420 万美元,同比增长 4.41%。

此次宜昌人福的盐酸阿芬太尼注射液获批上市,使其成为首家占领国内阿芬太尼市场的企业,也推动了宜昌人福实现“大医药布局”(麻醉镇痛+镇静),期待麻药业务提速。

(转摘自雪球网)

## 长春百克鼻喷冻干流感减毒活疫苗获批上市

2 月 26 日,长春百克的鼻喷冻干流感减毒活疫苗获得国家药监局批准上市,这是国内获批的首个采用鼻腔喷雾给药方式接种的流感疫苗。

流行性感冒是严重危害人类健康的急性呼吸道感染疾病。据世界卫生组织(WHO)估计,在爆发性流行时,它可在全世界迅速传播,影响总人口的 10%~20%。即使在非爆发性流行的年份,流感每年也造成

300 万~500 万严重病例和 25 万~50 万例死亡。

流感疫苗接种是防治流感疾病发生和流行最有效的一种手段。国际上流感疫苗分灭活疫苗和减毒活疫苗两大类。目前,国内疫苗厂商供应的流感疫苗均为灭活疫苗,一般采用肌肉注射方式。

长春百克的流感减毒活疫苗是基于基因重组技术,通过冷适应(ca)流感病毒

供体株与野生型(wt)流感病毒重组制备的,经鼻喷雾给药。与传统的灭活疫苗相比,减毒活病毒疫苗具有模拟天然感染的优点,可诱导局部中和抗体、细胞免疫应

答和更持久的保护作用,而且采用鼻腔喷雾给药方式接种,使用方便,易于大规模免疫。

(转摘自医药魔方)

## 美国FDA批准礼来Trulicity(度拉糖肽)新适应症

2月21日,FDA批准礼来Trulicity(度拉糖肽)新适应症,用于降低伴有心血管疾病或具有多重心血管风险因子的成人2型糖尿病患者的主要心血管事件风险。此项批准使得Trulicity成为唯一一个可以用于2型糖尿病患者一级预防和二级预防以降低主要心血管事件风险的降糖药。

此项批准主要基于多中心、随机、双盲、安慰剂对照REWIND研究的数据。REWIND研究在24个国家入组9901例患者(基线HbA1c为7.3%,其中68.5%无确诊的心血管疾病),主要评估在常规标准护理基础上添加使用度拉糖肽1.5mg(每周1次)和安慰剂对2型糖尿病患者主要不良心血管事件的影响。主要复合终点是首次发生MACE(心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中),次要终点包括微血管并发症、因心绞痛住院、全因死亡率、因心衰住院等。随访6.5年。

结果显示,与安慰剂治疗组相比,度拉糖肽治疗组的主要心血管复合终点事件发生风险降低12%(HR 0.88,95%CI 0.79-0.99,P=0.026),非致死性脑卒中风险显著降低24%(HR 0.76,95%CI:0.62-0.94,P=0.017),心血管相关死亡风险降低但无显著性差异(HR 0.91;95%CI:0.78-1.06,P=0.21),全因死亡风险降低,但无显著性差异(HR 0.90,95%CI:0.80-1.01),治疗组的微

血管复合结果发生风险降低13%(HR 0.87,95%CI:0.79-0.95)。

REWIND研究负责人、麦克马斯特大学人类健康研究所和汉密尔顿健康科学研究所副主任Hertzel Gerstein表示:“REWIND研究在更能代表实际情况的广泛人群中评估了度拉糖肽能否保护2型糖尿病患者免于出现首次心血管事件,以及预防既往患有心血管疾病患者出现进一步心血管事件,发现度拉糖肽能减少MACE发生,令人震撼!全球有大约4.15亿2型糖尿病患者,糖尿病本身就是心血管风险因素,有1/3的糖尿病患者同时伴有心血管疾病,因此对于还没有心血管疾病的糖尿病患者,使用Trulicity的价值无疑意义重大。”

礼来医学事务负责人Sherry Martin表示:“无论一个2型糖尿病患者有没有心血管疾病,医疗护理人员都可以处方Trulicity以降低其心血管事件风险,这在糖尿病临床实践上尚属首次。每周注射1次Trulicity,不仅可以帮助糖尿病患者实现血糖控制目标,还可以降低心血管风险,这是非常简单的一个治疗选择。”

Trulicity是长效GLP-1受体激动剂,也是当前最畅销的GLP-1类药物。在度拉糖肽之前,已经有恩格列净、利拉鲁肽、卡格列净、达格列净、索马鲁肽先后被药监机构获批可用于降低2型糖尿病患者的心血管事

件风险,不过均是针对伴有心血管疾病的2型糖尿病患者,度拉糖肽是首个也是唯一一个获批降低不伴有心血管疾病2型糖尿病

患者心血管事件风险的降糖药。2019年Trulicity的全球销售额是41.28亿美元。

(转摘自医药魔方)

## 美国FDA批准阿斯利康Imfinzi组合疗法

1月20日,阿斯利康发布公告,Imfinzi(durvalumab,度伐利尤单抗)和tremelimumab联合疗法已被美国FDA授予治疗肝细胞癌(HCC)的孤儿药资格。目前,Imfinzi尚未在任何国家中获批准单独或与tremelimumab联合治疗HCC。

对于肝癌患者来说,存在一个关键的未满足需求。那就是在症状首次出现时,一半以上的患者被诊断已处于疾病晚期。对于无法切除或晚期肝癌的患者,只有13%的在确诊后五年还生存。

阿斯利康肿瘤研究与开发负责人José Baselga表示,“肝癌患者迫切需要新的、有效的、可耐受的治疗方法。我们渴望为这些患者带来新的选择,同时期待在今年晚些时候拿到正在进行的III期临床HIMALAYA的结果。”

HCC约占所有原发性肝癌的80%。2018年,全球约有70万人被诊断出患有HCC。在所有HCC患者中,80%~90%患有慢性肝病,主要是由乙型或丙型肝炎病毒感染引起的。随着时间流逝,慢性肝病相关的炎症会导致免疫抑制以及HCC的发展。独特的肝癌免疫环境为研究利用免疫系统治疗HCC的药物提供了基础。

阿斯利康正在开展HIMALAYA研究是一项随机、开放标签、多中心、全球性III期临床,主要针对Imfinzi单药以及Imfinzi + tremelimumab与标准治疗药物Nexavar

(sorafenib,索拉非尼)对比,用于尚未接受过全身治疗以及不适合局部治疗的无法切除的晚期HCC患者。该研究正在全球16个国家/地区的189个中心进行,主要终点是总体生存率,关键的次要终点包括客观缓解率和无进展生存期。HIMALAYA是测试双重免疫检查点抑制剂一线治疗晚期HCC的第一项试验。

Imfinzi是一种人类单克隆抗体,可与PD-L1结合并阻断PD-L1与PD-1和CD80的相互作用,从而对抗肿瘤的免疫逃避并释放对免疫应答的抑制。该药已获批用于治疗不可切除的III期非小细胞肺癌,以及先前接受过治疗的晚期膀胱癌。2019年12月9日,Imfinzi在中国获批上市,成为中国内地获批的首款PD-L1药物。目前Imfinzi结合化疗用于先前未经治疗的广泛期小细胞肺癌患者的上市申请正在接受FDA的优先审查,结果最晚于2020年第一季度公布。

Tremelimumab也是一种人类单克隆抗体,是针对细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)活性的潜在新药。该药阻断CTLA-4的活性,促进T细胞活化,引发针对癌症的免疫反应并促进癌细胞死亡。

Tremelimumab与Imfinzi联合疗法正在进行用于治疗非小细胞肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、头颈癌和肝癌的测试。2019年8月,阿斯利康宣布全球III期试验NEPTUNE

的结果,在以往未经治疗的IV期(转移性)非小细胞肺癌患者中,Imfinzi联合tremelimumab与化疗相比,并未达到提高总体生存率的主要终点。但两个月后,该组合在

POSEIDON试验中取得了胜利,使得未经治疗的IV期非小细胞肺癌患者的无进展生存期取得阳性结果。

(转摘自新浪医药)

## 美国FDA批准丹麦灵北Vyepti上市

2月24日,丹麦灵北(Lundbeck)宣布,Vyepti(eptinezumab-jjmr)获得美国FDA批准用于成人偏头痛的预防性治疗。建议剂量为每3个月100毫克;一些患者可能会受益于300毫克的剂量。Vyepti是FDA批准的首个用于预防偏头痛的静脉注射(IV)药物。

偏头痛是一种常见的慢性疾病。根据世界卫生组织(WHO)统计,世界上每十个人中就有一人饱受偏头痛的折磨,其中女性患者是男性的三倍。患者经常会出现疾病发作,症状包括头痛,畏光,怕声、幻觉以及恶心。目前,急性治疗偏头痛的常见药物为曲坦类药物。然而,这类药物具有导致血管收缩的副作用,因此携带心血管疾病风险的患者无法使用这类药物。

去年9月,Lundbeck宣布19.5亿美元(约130亿丹麦克朗)收购Alder,获得eptinezumab。Eptinezumab是一种预防偏头痛的单克隆抗体(mAb),能够高特异性和强效抑制降钙素基因相关肽(CGRP),一种调节和引发偏头痛的重要神经肽。

Vyepti的有效性和安全性已经在两个3期临床试验(PROMISE-1治疗发作性偏头痛和PROMISE-2治疗慢性偏头痛)中得到证实。在这两项临床研究中,Vyepti均达到了其主要终点:1~3个月的平均每月偏头痛天数(MMD)减少。最早在输注后第1天就

观察到两种剂量的Vyepti均比安慰剂有治疗益处,并且在前7天的大部分时间里,发生偏头痛的Vyepti患者的百分比均低于安慰剂。

在两项研究中,患者在接受第二剂Vyepti治疗后均显示MMD持续降低。对2076名接受至少一剂Vyepti治疗的偏头痛患者中进行的安全性评估显示,在偏头痛预防性治疗的临床试验中,最常见的不良反应( $\geq 2\%$ 且至少比安慰剂高2%或以上)是鼻咽炎和超敏反应。

Lundbeck公司总裁兼首席执行官Deborah Dunsire博士评论道:“很高兴Vyepti获得批准,能够提供一种新的静脉注射疗法,这种疗法实现了随着时间的推移预防偏头痛的关键治疗目标,同时也满足了早期发作疗效的需要。Vyepti临床试验首次证明了这种早期疗效。”

来自伦敦国王学院和加利福尼亚大学旧金山分校的神经学教授Peter Goadsby博士说:“PROMISE-2数据显示,许多患者的偏头痛天数可以减少至少75%,并在6个月内持续改善偏头痛,这对医生和患者都具有临床意义。Vyepti对于治疗偏头痛是一种宝贵的补充,可以帮助减轻这种严重疾病的负担。”

(转摘自即刻药闻)

## 美国FDA批准Acacia Pharma公司 Barhemsys上市

2月28日,Acacia Pharma公司宣布,美国FDA已批准其Barhemsys(amisulpride注射剂,APD421)上市,作为单药或与其他疗法联用,治疗和预防患者术后的恶心和呕吐症状(PONV)。新闻稿指出,Barhemsys是首款,也是唯一一款被批准用于对先前预防失败患者进行补救治疗的止吐药物。

PONV是外科手术的常见并发症,大约30%的外科手术患者和80%的高危患者会发生这一病症。它与麻醉气体和阿片类止痛药的使用有关。在妇科、腹部、乳房、眼睛和耳朵的手术后,尤其是在持续一个小时或更长时间的手术后尤为常见。根据新闻稿中的统计信息,尽管接受了预防性治疗,在美国每年估计有1600万手术患者患有PONV。

Acacia Pharma公司开发的Barhemsys是选择性多巴胺D2和D3受体拮抗剂amisulpride的静脉注射剂。它的批准是基于4项积极的3期临床研究结果,其中包含了3300多名手术患者和健康患者群体的数据,

涵盖单独使用或与其他止吐药物联合使用,对已接受和未接受止吐预防的PONV患者的评估。

在其中一项针对常用止吐疗法预防失败的患者群体的试验中,Barhemsys治疗组中患者的疗效显著优于安慰剂组,疗效比分别为42%和29%( $p=0.003$ )。在一项高风险PONV患者群体的试验中,与安慰剂联合另一款止吐药的治疗组相比,Barhemsys与这款止吐药的联合治疗显著改善患者的病情,疗效比分别为58%和47%( $p<0.001$ )。该公司预计将在今年下半年将Barhemsys推向市场。

“我们很高兴Barhemsys可以获得美国FDA的批准,”Acacia Pharma首席医学官Gabriel Fox博士说:“Barhemsys在四项关键性试验中证明了其在PONV治疗和预防方面的显著优势。我们感谢所有的临床研究人员,医院的工作人员,最重要的是感谢参与我们的临床开发计划的患者。”

(转摘自药明康德)

## 日本厚生劳动省批准百时美施贵宝Opdivo上市

2月22日,百时美施贵宝(BMS)公司宣布,日本厚生劳动省(MHLW)已批准其PD-1抑制剂Opdivo(nivolumab)治疗无法切除的晚期/复发性食管癌患者,这些患者在化疗后疾病依然进展。这是Opdivo首次获批用于治疗晚期食管癌患者,也是首款在日本

被批准治疗食管癌患者的癌症免疫疗法。

食管癌的治疗难度大,其肿瘤细胞起源于食管内层并且向外扩张,主要有两种类型:鳞状细胞癌和腺癌。在全球范围内,食管癌是第七大高发癌症,也是第六大最常见死因,晚期患者的五年存活率仅为8%。在



## 生物制药领域并购呈高活跃度趋势

回顾2019年,全球生物医药行业并购依然火热,业内认为今年将是创纪录的一年。Dealogic数据显示,2019年到目前为止,全球范围内的并购交易总数已达1276笔,总价值4110亿美元。其中,美国医药行业并购交易价值已达3420亿美元,并购交易数量高达484笔,无论是交易数量还是并购交易的规模都创了历史新高,该年可以说是生物医药领域的并购大年。本文主要梳理了2019年规模最大的十笔生物医药行业并购,并就此对未来该领域的并购进行展望。

2019年1月3日,抗肿瘤巨头BMS(百时美施贵宝)宣布拟斥资740亿美元合并新基,为生物医药领域的M&A市场迎来了首个开门红,同时创下生物医药领域迄今为止金额最大的一笔交易。到收购完成后,新基将成为百时美施贵宝的全资子公司,百时美施贵宝也将获得新基在肿瘤、免疫、炎症领域多个具有重大潜力的管线资产,包括新基近年来最畅销的抗癌药Revlimid。合并后的百时美施贵宝将拥有9种药品,且每种药品的年销售额均超过10亿美元,还将拥有更加广泛的药物开发管线,可能在未来一到两年推出6款药物。

1月7日,礼来(Eli Lilly)同Loxo Oncology宣布双方达成并购协议,礼来以每股235美元、总计约80亿美元的现金收购

Loxo Oncology所有流通股份。Loxo Oncology产品管线包括首个TRK抑制剂Vitrakvi(Larotrectinib,拉罗替),有望在2020年上市的首个RET抑制剂LOXO-292和处于临床1/2期的口服BTK抑制剂LOXO-305等在研药物。此次交易,将礼来的投资组合扩大到精准药物和针对由特定基因异常引起的癌症领域,将加速礼来抗癌药物的开发,从而提高其在顶级精准肿瘤学领域的地位。

1月8日,武田制药宣布完成对夏尔公司(Shire)620亿美元的收购,双方将携手共同致力于打造一家总部位于日本、以价值为基础、以研发为驱动的全球领先生物制药公司。至此,这项日本企业史上规模最大的一次海外收购终于尘埃落定。收购夏尔将加强武田制药在肿瘤学、胃肠道和神经科学等核心领域的发展。同时,合并后的武田制药,凭借肿瘤、消化、神经科学、罕见疾病以及血源制品(PDT)等核心业务,预计年总收入将超过300亿美元。

1月23日,葛兰素史克(GSK)宣布已经完成对Tesarco公司的收购,交易价格为51亿美元,收购完成后,将大大加强GSK的制药业务,加快GSK在肿瘤学领域的管线建设和商业能力。Tesarco的产品管线包括一款已经获批用于卵巢癌治疗的口服小分子的多聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂Zejula(niraparib,尼拉帕利),该药有多项临床研究

正在推进,以进一步探索其作为单药疗法和联合疗法治疗卵巢癌的潜力。此外,Tesaro还拥有一款PD-1抗体 dostarlimab 和针对TIM-3和LAG-3靶标的抗体。

2月25日,“并购巨头”丹纳赫(Danaher)宣布与通用电气公司(GE)达成了一项最终协议,前者将以214亿美元的价格,收购后者旗下GELife Sciences的GE Biopharma业务。此次收购是丹纳赫史上规模最大的一次并购交易,不仅为丹纳赫生命科学部门添加了行业领先的产品系列,还为其生物制剂生产流程的解决方案提供了极好的补充。

3月29日,阿斯利康(AstraZeneca)与日本药企第一三共(Daiichi Sankyo)达成一项价值69亿美元的合作,双方签订全球开发和商业化合作协议,共同开发靶向HER2的抗体偶联药物trastuzumab deruxtecan(DS-8201),双方将共同负责DS-8201在全球(日本除外)的开发和商业化,第一三共保留在日本的市场专有权并全权负责生产和供应。此次交易是阿斯利康继2007年137.9亿美元收购MedImmune以来,第二大交易,旨在最大限度发挥trastuzumab deruxtecan价值,并快速发展其全球肿瘤业务。

6月17日,辉瑞(Pfizer)和Array BioPharma共同宣布,双方已达成最终协议,交易总额约114亿美元。交易完成后,Array BioPharma的员工将加入辉瑞,Array BioPharma位于博尔德的研发团队将加入辉瑞的研发部门。Array BioPharma的产品组合包括2018年6月获得FDA批准用于治疗BRAFV600E或BRAFV600K突变的不可切除或转移性黑色素瘤组合疗法,此外Array BioPharma的管线中还有很多处于后期阶段

的潜力靶向药物。此次收购旨在扩大辉瑞肿瘤学业务和销售渠道。

6月25日,艾伯维(AbbVie)与艾尔建(Allergan)共同宣布已签订最终交易协议,艾伯维将以现金和股票交易方式收购艾尔建,交易价格约为630亿美元。合并后的公司将在特拉华州注册,并在芝加哥设立运营机构。对于此次并购,艾伯维全球首席执行官Richard Gonzalez认为,该笔交易将有助于两家公司实现转型,尤其是艾尔建多元化的上市产品组合与艾伯维的研发技术、商业化能力和国际化市场相结合,未来将打造一家拥有约480亿美元年收入的全球领先的生物制药公司。

8月26日,安进(Amgen)宣布与新基(Celgene)达成协议,以134亿美元现金的价格收购新基用于治疗银屑病的新药Otezla(apremilast,阿普斯特)的全球权益。Otezla是新基的一款重磅药物,于2014年获FDA批准上市,在美国已获批斑块型银屑病、银屑病关节炎和成人白塞氏病3个适应症,在包括德国、法国等欧洲国家以及日本等54个国家获批上市。安进董事长兼首席执行官Robert A. Bradway先生认为该药与安进的产品组合完全契合,并与Enbrel和Amgevita产品相辅相成。

11月24日,诺华(Novartis)宣布与The Medicines Company达成收购协议及兼并计划,以总价约97亿美元现金收购The Medicines Company。此次收购将使诺华继续深化在关键治疗领域的研发管线,将其心血管产品线增添一款可能成为同类首创的、以PCSK9为靶点的siRNA抑制剂inclisiran。此外,由于The Medicines Company计划在2019年第四季度和2020年第一季度分别在

美国和欧洲提交新药审批, inclisiran 可能在近期上市且有望从 2021 年开始为集团增加销售额, 心血管产品线的扩大将使诺华更好发挥核心业务能力。

通过对 2019 年规模较大的医药并购案的梳理, 可以看到, 跨国巨头在生物医药领域的并购仍然集中在抗肿瘤和基因疗法等热门领域, 与此同时多家企业继续剥离非核心业务, 更加专注于核心产品竞争力的打造。以前, 跨国企业总是追求扩大化、多元化, 而现在, 这些企业纷纷开始向核心业务回归, 并且越来越聚焦创新药。尤其是这几年, 跨国药企剥离非核心业务的动作区域频繁。

对于并购的活跃趋势, 综合起来看可归结为以下原因:

1. 重新关注增长。经过多年的成本削减和重组, 许多生物制药公司都在寻求扩大规模, 因为其竞争对手和客户还在不断增加。

2. 需要补偿新药专利到期带来的收入。许多生物制药公司的产品投资组合已失去了专利权, 现在他们正在按确定的目标进行交易。

3. 需要参与正在进行的细分市场合并。越来越多的公司意识到, 应更多发挥优势, 避开薄弱领域的紧迫性。

4. 高额账内收购货币和相对便宜的融资。大公司正利用其大量现金储备和股价上涨来进行收购。

5. 高成长公司的估值溢价。即使估值飙升, 投资者们继续看好和支持设计高增长公司的交易。

6. 金融工程。大公司通过将总部迁至另一个国家和地区, 获得巨大的税收优惠,

推动了一些交易的进行。

同时, 有专家也表示尽管 2019 年生物制药领域并购呈现出较高的活跃度, 但是在未来我们应对此保持谨慎乐观的态度。

未来生物医药行业的并购肯定还会继续, 这是毋庸置疑的, 因为这是行业发展和洗牌整合的必要途径, 但是整体规模可能不会再这么大。毕马威会计师事务所最近一项调查显示, 进入 2020 年, 美国生命科学公司的 CEO 们仍对并购有着浓厚的兴趣, 但是企业会倾向于和一些规模较小的以及在自己擅长领域内的公司进行合作和收购。主要是因为资金不再充裕以及大型制药企业的股价增长缓慢甚至下降, 而生物技术公司整体表现却慢慢赶超, 所以大企业会将眼光放至于它们, 以期获得潜在的重磅研发线, 实现高回报。

随着整个趋势的发展, 在 2020 年, 大药厂要做更多更大的收购, 会受价格、资金及收购对象稀缺等多重影响, 谈判颇具挑战, 进而使并购行为受到一定限制。这对大药厂来说, 要继续做大型并购, 互补性、可行性及可选性都不是很大, 所以可能收购的企业, 在不排斥有大型并购的同时, 主要会偏向做百亿美元以下的收购——这类收购可能性大, 风险和资金规模相对小, 更容易执行。

另外, 因为受到各种因素的影响, 未来的并购会侧重在基因治疗、细胞治疗及大公司相对劣势的新兴领域如罕见病和特色领域, 同时会选择并购那些期待有重大利好消息或产品研发接近临床晚期和批准阶段, 尤其会特别关注已经获准上市、有销售和利润的公司。

(下转第 27 页)

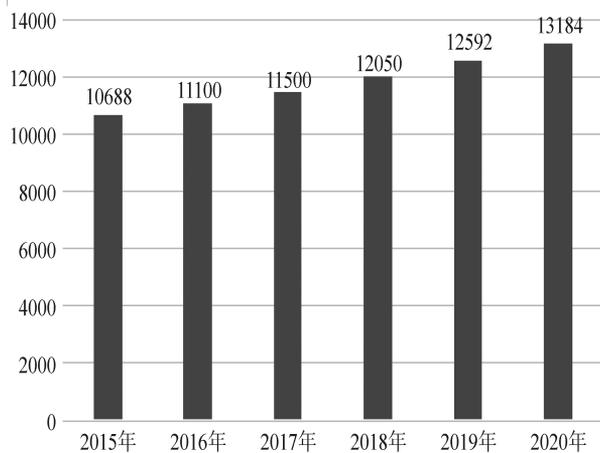
## 产业观察

## 2020年全球医药市场预测及分析

医药行业是一个多学科先进技术和手段深度融合的高科技产业群体,作为国民经济的重要组成部分,涉及了国民健康、社会稳定和经济发展。随着世界人口总量的增长、社会老龄化程度的提高、人们保健意识的增强以及疾病谱的改变,使得人们对生命健康事业愈发重视。同时,全球城市化进程的加快和各国医疗保障体制的不断完善等因素均推动了全球医药行业的发展,带动了全球药品市场的发展。

## 1 2020年全球医药市场规模预测

从2012年到2018年,全球医药市场的年均复合增长率约为3.2%,2018年全球医药市场规模超过1.20万亿美元,预计未来几年医药市场的年均复合增长率在4%~5%之间,据此推测到2020年全球医药市场规模



2015~2020年全球医药市场规模统计及预测  
(亿美元)

将达到1.32万亿美元,至2023年全球药品的市场销售额将超过1.5万亿美元。与此同时,笔者推测,东南亚和东亚、拉丁美洲、非洲、南亚等新兴市场年均复合增长率预计将超过10%,成为全球医药行业的主要驱动力。

## 2 全球医药市场发展驱动因素

## 2.1 仿制药市场扩容

专利药集中到期带来的仿制药市场扩容,是全球医药支出增长尤其是新兴医药市场增长的主要驱动因素之一。

仿制药与原研药具有相同的活性成分、剂型、给药途径和治疗作用,但仿制药的价格相对较低,具有降低医疗支出、提高药品可及性、提升医疗服务水平等重要经济和社会效益。1984年,美国通过了《药品价格竞争和专利期修正案》,规范仿制药的申请程序,成为仿制药发展的转折点,开启了美国乃至全球仿制药蓬勃发展的历程,随后世界各国也纷纷通过立法等形式支持仿制药行业的发展和简化仿制药的审批过程。自2000年以来,全球仿制药市场的增长速度已赶上并超过整个医药市场的增速,且未来数年内,仿制药市场的增速将继续保持较高水平。

## 2.2 新兴国家的资金投入

随着中国及其他新兴国家的经济增长、政府对医疗健康领域资金投入的增加以及

医疗保险覆盖率的提高,新兴国家已成为全球医药市场发展的主要推动力之一,市场份额逐年增加。比如我国的医药工业总产值从1978年的79亿元增长到2015年的2.87万亿元,增长超过了250倍。2011~2015年我国医药工业总产值从15623.67亿元增至28713.01亿元,进五年来的年复合增长率为16.43%。

### 2.3 生物医药技术的不断发展

现阶段全球研制中的生物技术药物超过2200种,其中1700余种进入临床试验。生物技术药品数量的迅速增加表明:21世纪世界医药的产业化正逐步进入投资收获期,全球生物医药产业快速增长。生物医药产业正快速由最具发展潜力的高技术产业向高技术支柱产业发展。因此随着生物医药技术的不断发展,预计未来将有大量生物制剂、新型制剂等专利药品上市销售,以满足民众个性化的药品需求。

### 2.4 全球运营商业策略的改变

随着市场继续全球化,全球客户需求的不断增加,各药企将会改变全球运营商业策略,将采取整体运营策略,来满足制药行业严格的质量要求,同时为患者提供持续的服务,在制造、采购、供应链、流程优化和先进的制造工程上这些运营支柱上进行协作。

## 3 全球医药市场热门领域

### 3.1 抗肿瘤药将成为医药行业增长点

这些年,随着环境污染的加剧、生活压力的加大,全球肿瘤发病率不断上升。据2018年全球癌症年报统计数据显示,2018年全球预计有1810万癌症新发病例,全球死亡病例高达960万。因此,从流行病学的角度来说,肿瘤诊断及治疗药物的需求将非

常旺盛,而未来10年抗肿瘤药物的市场空间也将非常可观。

据Evaluate预测,2020年,全球销售规模Top10的抗肿瘤药前8个药物将增加10亿美元的新增销售额,或者比这个数字更多,而得益于此,抗肿瘤药也将继续主导医药行业的增长。

### 3.2 细胞和基因疗法将引众多药企加码

基因和细胞疗法目前为许多传统的不治之症提供治疗方法。这些临床成功可能还只是冰山一角——该领域的完整前景还尚未充分开发。因此制药公司正大力投入新产品研发,而投入早期开发的基因和细胞治疗剂也正在激增。截至2019年3月在中国已经就有超过130家公司正在开发细胞和基因疗法,涵盖CAR-T/T细胞受体疗法(TCR-T)等。事实上,FDA预计截至2020年该领域每年将出现200多项研究性新药申请,截至2025年每年新批准10~20项。

### 3.3 单抗市场将更加大众化

自1986年全球首个鼠源性单抗药物Muromonab OKT3问世,全球已近有80个单抗药物上市。迄今为止,单抗药物已经发展到了第四代。

目前来看,单抗药物已经成为生物医药的重要组成部分,在医药治疗上也具有广阔的应用前景,已经被成功用于治疗肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病和移植排斥反应等多种疾病。未来,随着医药技术的发展,和肿瘤免疫疗法的可瑞达以及欧狄沃不断崛起,抗体总数将显著增加,而传统生物技术领域的单抗类药物也将持续大众化。

### 3.4 孤儿药市场将大幅增长

罕见病又称为“孤儿病”，是指仅在极少数人身上发生的稀罕病症，世界卫生组织（WHO）将罕见病定义为患病人数占总人口的0.65‰~1‰的疾病。目前，已经明确的罕见病有7000多种，全球预计有超过3亿名罕见病患者，占全球人口的1/15，其中，约一半罕见病患者为儿童，大约有30%患有罕见病的儿童在5岁之前便死亡。在中国，就有超过1680万的罕见病患者。

现阶段，药物治疗已经成为罕见病患者的主要治疗方式。业内预计，未来五年，孤儿药或成为拉动医药市场增长的一个不可小觑的因素，统计显示，未来五年孤儿药市场将会以11.1%的复合年增长率快速增长，并于2022年达到2090亿美金，占世界医药市场的21.4%。其中新基、shire、阿斯利康、abbvie、强生将会成为孤儿药市场中发展强劲的巨头，而revlimid、opdivo将会成为非常闪亮的销售单品。

## 4 全球医药市场区域分布

全球医药市场地区发展不平衡，以美国、日本、欧洲等为代表的发达国家和地区其药品消费支出占比较大。数据显示，美国

为目前全球大的药品消费市场，2018年其药品消费支出达到4849亿美元，其规模占全球市场总规模约40%左右。医药新兴市场国家（人均收入低于3万美元，五年内国家药品增长增加10亿美元）的2018年药品消费支出2859亿美元，占全球药品消费支出的23.7%。

在经济强劲复苏、新药研制推广、到期专利药数量减少等背景下，美国将成为发达国家市场的主要增长点；日本市场在老龄化程度加重、新药研制推广等因素的作用下，也将以相对较快的速度增长；而欧洲市场由于经济下滑、高额公共债务、低人口增长率等原因，未来总体药品市场消费增长缓慢，甚至有可能出现负增长。与发达国家或地区医药市场相比，目前新兴市场在全球医药市场规模中占比较小。但随着医疗可及性的提高、国民收入水平增加、人口数量的增长、发达国家市场专利保护纷纷到期等情况，未来新兴市场将迎来良好的发展机遇。2018年至2022年医药新兴市场药品消费的增速将维持在6%~9%之间，其中中国市场将成为医药新兴市场的发展主力。

（根据同花顺财经网站资料整理）

（上接第62页）

- C. 用于麻痹性肠梗阻的处置。  
D. 用于眼内压较低青光眼的治疗。
9. 咳嗽病症有哪几类中成药可选( )。
- A. 散寒止咳类  
B. 清肺止咳类  
C. 燥湿化痰止咳类  
D. 镇咳祛痰类

10. 2019首届全球生物医药前沿技术与政策法规大会，专家对中国未来新药发展提出了那几方面建议( )。
- A. 基础研究  
B. 临床研究  
C. 低水平重复研发  
D. 监管政策

## 药学服务

◎马丁代尔药物大典◎

### 每期一药:地高辛

#### 1 简介

USP33 从毛花洋地黄(玄参科)中提取的强心苷。无色至白色,无臭晶体或白色无臭结晶性粉末。几乎不溶于水和乙醚;微溶于稀乙醇和氯仿;易溶于吡啶。贮藏于密闭容器中。

#### 2 用途和用法

地高辛是强心苷类药物,用于室上性心律失常,特别是心房颤动和心力衰竭的治疗。

地高辛的主要功能为增强心肌收缩力(正性肌力作用)和降低心脏传导性,尤其是房室结(AV)的传导性。地高辛也有直接的血管平滑肌作用和主要由自主神经系统,特别是增加迷走神经张力的间接效应。由于其对循环的作用,在自主神经活性上也有反射性变化。总体来说,这些功能造成正性肌力效应,负性频率效应,而且降低房室节的传导性。

**心律失常** 在房性心律失常中,地高辛引起房室结传导速率减慢并延长有效不应期,以减少心室率。除此之外还有心肌不应期的缩短和一定程度上因迷走神经活性所导致的窦房结抑制。

因此地高辛用于减慢心房颤动所致的心室率过高,治疗通常是长期性的,尽管可

能优先使用其他的药物。在 Wolff-Parkinson-White 综合征和心房颤动患者中,地高辛可以引发快速心室率,可能为心室纤颤,应该被避免。在心房扑动中,通常以地高辛控制心室率更为困难,优先考虑疗法为直流心脏电复律,药物治疗不是最佳方法但是地高辛的处理可能回复窦性节律,或它可能将扑动转化为纤颤,继而撤去地高辛,诱导回复窦性节律。它可缓解阵发性室上性心动过速发作症状,亦用于防止进一步的发作。

**心力衰竭** 地高辛和其他强心苷直接抑制心肌细胞内主动运输钠离子所需的钠-钾 ATP 酶活性,导致细胞内钠离子浓度逐渐升高、细胞内钾离子浓度逐渐降低。细胞内升高的钠离子浓度通过激活钠钙交换使细胞内钙离子浓度升高,从而使机械收缩活性加强,产生正性肌力作用。

地高辛用于心力衰竭时心肌收缩力增强,使心排量增加,收缩末期容积变小,心脏容积减小,舒张末期压力和容积减小。肾血流量增加引起利尿,使水肿减轻、血容量降低。肺静脉压降低使呼吸困难和端坐呼吸减轻。地高辛可改善心力衰竭患者的症状,主要用于辅助治疗。

**剂量** 地高辛口服时,约 2h 内起效,6h 达到最大效应。对需洋地黄化的患者起初

应给予负荷量,但在轻度心力衰竭患者中没有必要。

剂量应根据患者个体差异仔细调整。须考虑的因素包括患者的年龄、去脂肪体重、肾功能、甲状腺功能、电解质平衡、组织氧合作用程度、原有心脏或肺部疾病等。牢记上述因素,稳态血浆地高辛浓度(至少在用药6h后取样)在0.5~2ng/ml是普遍认为可以接受的,虽然下限浓度对于心衰患者更适用。

如果需要快速洋地黄化,给予负荷量时应考虑分布容积大的因素。在最初24h内应口服给予750~1500g负荷量,可以作为单次剂量一次给予,当不是很紧急或毒性风险较大时可间隔6h分次给予。一些患者,如轻度心力衰竭患者,不需要给予负荷量,洋地黄化可一天1次或2次250 $\mu$ g缓慢达到;在肾功能正常的患者中约7天可达到稳态血药浓度。地高辛的维持量通常为每日口服125~250 $\mu$ g,但也可在每日62.5~500 $\mu$ g波动。老年患者和肾功能不良患者可以给予浓度下限。稳态血药浓度主要根据患者的肾功能状况,在1~3周出现。通常口服维持剂量为每日125~250 $\mu$ g,但可在62.5~500 $\mu$ g波动。

在紧急病例中,假如患者在前2周内没有使用强心苷,首次给予地高辛可静脉给予。静脉内给药剂量为500~1000 $\mu$ g,一般约10min可产生可靠的肝脏作用,约2h达到最大效应。静脉输注给药,一次给药2h或更长,分次给药每次10~20min。维持治疗一般口服给药。地高辛也可肌内给药,但一般不推荐这种途径,因为肌内注射痛,也有组织损伤的报道。因可出现强烈的局部刺激作用,地高辛应避免皮下给药。

儿童用法 地高辛可以治疗新生儿、婴

儿和儿童的室上性心动过速,如房颤。它也可用于利尿药和ACEI不能治疗的心衰。

与成人相比,新生儿肾功能尚未发育成熟,需要较低的剂量,且与体重呈正比。而婴儿和年纪小的儿童需要相对高的剂量。10岁以下儿童的日维持剂量应分开计算,10岁以上儿童可给予成人剂量。

根据年龄和体重确定口服剂量,如下:

① 新生儿体重小于1.5kg:初始剂量25 $\mu$ g/kg,24h内分3次服用,随后每日4~6 $\mu$ g/kg;

② 新生儿体重1.5~2.5kg:初始剂量30 $\mu$ g/kg,24h内分3次服用,随后每日4~6 $\mu$ g/kg;

③ 新生儿体重大于2.5kg:初始剂量45 $\mu$ g/kg,24h内分3次服用,随后每日10 $\mu$ g/kg;

④ 1个月~2岁的儿童:初始剂量45 $\mu$ g/kg,24h内分3次服用,随后每日10 $\mu$ g/kg;

⑤ 2~5岁的儿童:初始剂量35 $\mu$ g/kg,24h内分3次服用,随后每日10 $\mu$ g/kg;

⑥ 5~10岁的儿童:初始剂量25 $\mu$ g/kg(最多750 $\mu$ g),24h内分3次服用,随后每日6 $\mu$ g/kg(最多250 $\mu$ g)。

BNFC2009的建议剂量与上述剂量基本相同,可以适当减少某些年龄组的剂量,也可以通过静脉滴注给药。

当不需要快速地高辛化时,BNFC2009建议10岁以上儿童可以口服给药,每日250~500 $\mu$ g(最高剂量需分次给药),持续5~7天,随后按常规维持剂量给药(与成人相同)。

老年人用法 随年龄增长,地高辛的分布容积变大,消除半衰期延长。因此用药2周才达到稳态血药浓度,老年人患者使用地

高辛存在一些问题。对毒性的恐惧使一些医生使用固定的“老人的”剂量,即每日 $62.5\mu\text{g}$ 。但这一剂量产生的浓度低于治疗浓度。在老年人中低剂量地高辛的常规用法是不合适的,使用剂量应适应个体需要。

在肾损伤中的用法 已有关于强心苷在伴有肾损伤的患者中的药动学的综述。肾损伤时,地高辛的吸收率降低,但这可能没有临床意义。血浆蛋白结合也降低,但由于地高辛结合率低且表观分布容积大,这也不太可能有意义。表观分布容积减少 $1/3\sim 1/2$ ,因此地高辛负荷量应相应减少;建议口服负荷量为 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 。地高辛非肾清除率不受影响或仅轻微降低,但肾清除率降低,其程度与肌酐清除率密切相关。地高辛消除半衰期延长,因此达到稳态的时间和毒性消退的时间延长。由于地高辛肾清除率降低,维持量应与肾功能一致,需要减少。应监测血清地高辛浓度,虽然洋地黄样免疫物质的存在使结果很难解释。此外,伴有肾损伤的患者出现高钾血症使对地高辛效应的敏感性降低。

由于地高辛的分布容积大,腹膜透析及血液透析等操作从体内除去的量很小,不需要额外补充剂量。

治疗药物监测 地高辛的治疗窗窄,一般认为有效血浆地高辛浓度应在 $0.5\sim 2.0\text{ng}/\text{ml}$ ,但一些研究已说明浓度为 $0.5\sim 0.9\text{ng}/\text{ml}$ 就足以治疗心力衰竭;浓度在这一范围的上限会伴随有更严重的后果。将 $\text{ng}/\text{ml}$ 转化为 $\text{nmol}/\text{L}$ 的因子是1.28。

在不复杂的病例中,地高辛的用量可通过考虑患者的体重、肾功能及临床状态进行计算。认为对于常规剂量治疗有满意的临床反应、没有毒性体征或症状的患者没有必

要进行治疗药物监测。如果怀疑顺应性差、反应差、没有明确原因的反应恶化、肾功能波动、不清楚先前是否使用过强心苷、在药物相互作用期间及证实临床毒性时,血浆地高辛浓度的测定是有益的。在做临床决定时,不应该单独考虑一次血浆浓度,还应考虑其他患者的数据。这在诊断地高辛毒性时格外重要,因为毒性的体征和症状难以与潜在疾病相区别,而且可能在通常的治疗范围内出现。

许多因素影响地高辛的反应和地高辛测定结果的解释。这些因素包括肾损伤、年龄限制、甲状腺疾病、患者顺应性、药物相互作用、电解质紊乱。不同地高辛制剂的生物利用度不同也导致问题产生。肾损伤和低血钾是两种影响地高辛剂量最重要的因素,任何时候分析血浆地高辛浓度都要监测肾功能和血浆钾离子浓度。已提出一个与心衰患者肾功能以及身高和(或)理想体重相关剂量的量表:对大多数中度或重度肾损伤患者(肌酐清除率低于 $60\text{ml}/\text{min}$ ),隔日口服 $125\mu\text{g}$ 足够了。对伴有肾损伤或肝损伤的患者、孕妇及新生儿,洋地黄样免疫物质的存在使地高辛测定的解释更加混乱。考虑到地高辛的分布,地高辛测定的血样应至少在用药后6h采取。另外,对同一样品的检测值可能会由于实验室之间的不同和临床管理的不同而发生较大变化。

在儿童中诊断地高辛中毒时,还不清楚为什么血浆地高辛浓度不起作用。对于12个月以上的儿童可能适用成年人的指导方针,对于更小的儿童血浆地高辛浓度升高时出现毒性的风险增加的趋势是成立的,但出现毒性的阈值可能更高,尤其是小于3个月的儿童。

### 3 药动学

地高辛在胃肠道的吸收因所用剂型而异。遵从BP或USP规格的地高辛制剂的吸收度,片剂大约为70%,酏剂为80%,液体软胶囊剂超过90%。通常接受的有效血浆浓度范围为0.5~2.0ng/ml,但是有相当大的个体差异。地高辛分布容积较大,广泛地分布于组织,包括心、脑、红细胞和骨骼肌。心肌肌层中的地高辛浓度较大程度地超过血浆中的浓度。20%~30%与血浆蛋白结合。地高辛在脑脊液和乳汁中被检出,它也能穿过胎盘屏障。消除半衰期为1.5~2天。

地高辛主要经肾小球过滤和肾小管分泌以原形经尿排泄,也有重吸收。少数患者中报道有广泛代谢。地高辛的排泄与肾小球滤过率成正比。静脉注射后剂量的50%~70%以原形排泄。地高辛不可以通过透析从体内消除,通过换血疗法和心肺转流术只有小剂量可被消除。

**吸收** 一项对6名健康受试者的研究发现进食能减缓地高辛的吸收速率,但不影响其吸收程度。

**生物利用度** 地高辛固体剂型在含量、崩解时限和溶出度上的巨大差异导致了不同专利制剂在血浆浓度上的巨大差异。其他影响其生物利用度的因素包括制剂配方、成品规格(胶囊、溶液或片剂)、颗粒大小和生物学因素。1972年在英国曾发生严重问题,1975年以色列随着地高辛(Lanoxin)制造工艺的变革带来了生物利用度的翻倍。

**分布与蛋白结合情况** 据报道,地高辛50%~60%结合于血浆蛋白,部分取决于测量方法,但一般在20%左右。接受血液透析的患者其血浆结合率有所降低,报道平均降低8%~10%,注射肝素能起到相似的效果。

地高辛广泛分布于组织。据报道,血浆地高辛浓度因与骨骼肌等组织结合程度的变化而变化,在静息期增高,运动时降低。

**老年人** 地高辛在老年人中药动学的变化,参见用途和用法项下内容。

**婴儿与新生儿** 地高辛广泛用于新生儿与婴儿心脏疾病的治疗,其在这一年龄组中药动学已有评述。足月新生儿或婴儿中,地高辛液体剂型口服剂量的80%~90%被吸收,峰浓度出现在30~120min。吸收速率在早产儿和低体重出生儿中可能相对缓慢,血浆峰浓度在90~180min出现,吸收可因严重心力衰竭和吸收不良综合征而显著减少。地高辛静脉给药后有快速分布相,半衰期为20~40min,继而血浆浓度指数型下降。在足月新生儿中,地高辛表观分布容积为6~10L/kg,低体重出生儿分布容积为4.3~5.7L/kg,稍大婴儿这一容积可能为10~22L/kg,为报道的成人值的1.5~2倍。这一在足月新生儿和婴儿中的大分布容积被认为归因于高度的组织结合率,更大的细胞外液体积(比例)和较低的血浆蛋白结合率。

在健康和患病新生儿中的血浆半衰期都非常长,足月新生儿可为20~70h不等,早产儿为40~180h。地高辛在婴儿中的清除速率明显快于新生儿,并且与肾成熟程度相关,在出生后第2~3个月清除速率有显著增长。地高辛在心肌和红细胞中的大分布容积、更高的清除率和浓度可以验证婴儿能较成人更好耐受地高辛以及婴儿因此需要更高剂量这一传统假定。然而,研究发现在婴儿中,与在成人中一样,当地高辛浓度高于3ng/ml时毒性症状表现明显,治疗浓度范围可在1.5~2ng/ml。

**代谢和排泄** 虽然报道地高辛主要以

原形经尿排出,有证据表明,有时可以发生广泛的代谢。尿中检测到的代谢产物包括异羟洋地黄毒苷元(地高辛)、二氢异羟洋地黄毒苷元(dihydrodigoxin)、异羟洋地黄毒苷元的单双洋地黄毒素或双洋地黄毒素糖化物以及二氢二醇。异羟洋地黄毒苷元的单双洋地黄毒素或双洋地黄毒素糖化物被认为有心脏作用,而异羟基洋地黄毒苷活性可能远弱于地高辛。

约10%的患者无心脏活性代谢物为异羟洋地黄毒苷元,剂量的40%或更多以异羟洋地黄毒苷元经尿排出。胃肠道菌群表现对此代谢有作用,抗菌药物可减少这一过程。口服高生物利用度的地高辛制剂主要在胃和小肠上部吸收,到肠下部由于细菌降解为二氢异羟洋地黄毒苷元,少有地高辛。

认为地高辛的排泄经由流出泵和P糖蛋白介导,后者将其作用底物转运至细胞外。这可能是迄今为止了解的仅有的一些药物相互作用的基础,尽管这一学说遭到过质疑。

**肾损伤** 地高辛在肾功能缺陷患者中的药动学变化参见用途和用法项下内容。

#### 4 药物相互作用

地高辛和能改变它吸收,干扰它的排泄或对心肌膜有累加效应的药物之间可能存在相互作用。引起电解质紊乱的药品能增加强心苷毒性的危险。噻嗪类利尿药和髓祥利尿药引起低钾血症以及低镁血症,可能导致心律失常。其他能引起低钾血症的因素包括使用皮质激素、 $\beta_2$ 受体激动剂(如沙丁胺醇)、两性霉素B、聚磺苯乙烯、甘珀酸和透析。血钙过高也可能增加毒性,接受强心苷的患者最好避免使用静脉注射的钙盐。血清地高辛浓度可被奎尼定、胺碘酮、

决奈达隆和普罗帕酮大大增加,因此使用这些药物时可能需要减少地高辛的剂量。其他对心肌层有累加作用的抗心律失常药物可能增加不良反应的发生; $\beta$ 受体阻滞剂能增强地高辛带来的心动过缓。钙通道阻滞剂可能增加地高辛浓度。

地高辛是P糖蛋白的一种底物,因此它会与作用于P糖蛋白的药物发生相互作用。

**ACEI** 虽然有报道称严重的慢性心力衰竭患者使用卡托普利后血清地高辛的浓度增加了,但其他的研究没能证实这一点。对其他各种ACEI的研究也没能表现出它们对血清地高辛有显著影响。然而,ACEI可能引起肾功能的衰退,而这可能因地高辛排泄受损而带来血清地高辛浓度增加。

**$\alpha$ 受体阻滞剂** 有报道称哌唑嗪能提高接受维持剂量地高辛患者的血清地高辛平均浓度。

**血管紧张素II受体拮抗药** 一项对健康受试者的研究表明,替米沙坦能增加血清地高辛峰浓度,但是谷浓度未受影响,因而提示不大可能有临床重要性。地高辛与氯沙坦或依普沙坦同用于健康受试者未见相互作用。

**抗抑郁药** 在一项对健康受试者的研究中,地高辛与一种圣约翰草的提取物为期10天的联合应用造成了血浆地高辛浓度的明显下降。有提示其相互作用可能是由于对P-糖蛋白转运体的诱导。一项对健康男性受试者的研究中,奈法唑酮增加了稳态血浆地高辛的浓度大约30%,但是并没有不良反应或临床效应发生。然而,由于地高辛的有效药物浓度范围较窄,建议同时使用奈法唑酮的患者应监测血药浓度。对曲唑酮也有同样的建议。

1名使用地高辛的患者在开始服用帕罗西汀不久就出现地高辛中毒现象,表现为血清地高辛浓度升高。因此帕罗西汀与地高辛的作用遭到了质疑。

**抗糖尿病药** 亚治疗浓度的血浆地高辛见于1例接受阿卡波糖和地高辛的糖尿病女性。当停止阿卡波糖时地高辛的血浆浓度增加到了治疗浓度。在健康受试者中的一项研究表明相互作用基于阿卡波糖对地高辛吸收的抑制作用。

**抗癫痫药** 6名使用地高辛和醋地高辛的健康受试者同时服用苯妥英,7天后引起了血清地高辛稳态浓度的显著降低,地高辛总清除率平均增加了27%,清除半衰期平均减少了30%。这一个相互作用可能对洋地黄毒苷更为明显,因为洋地黄毒苷更多依赖于肝的消除。

一项对12名受试者的开放研究的简短报道指出,当同时使用托吡酯后地高辛生物利用度有一个轻度但有意义的下降,虽然地高辛的半衰期和肾清除率似乎没有被影响。

**抗真菌药** 2名接受地高辛的男性被给予伊曲康唑时,出现了地高辛中毒的症状和体征,血清地高辛的浓度升高。进一步的病例报道提示相互作用是由于给予地高辛后的肾清除率的降低。

当两性霉素B与地高辛同时给药时,可产生低钾血症引起的不良反应。

**抗疟药** 在6名给予硫酸奎宁的受试者中,地高辛静脉注射后的总体清除率降低了26%,主要通过降低非肾途径的清除率。地高辛经尿排泄的增加与其非肾清除的减少相一致,可能归因于地高辛代谢或胆汁分泌的变化。奎宁将地高辛的平均消除半衰期从34.2h增加到51.8h,但是并不一致地改

变分布容积。

因为类风湿关节炎,在2名接受地高辛长期治疗的女性加用羟氯喹,观察到血浆地高辛浓度的增加,但未见中毒症状。

**抗肿瘤药** 一项对接受抗肿瘤药治疗的患者的研究发现,地高辛片剂的吸收平均减少了46.5%,而地高辛液体胶囊的吸收无明显改变。另外一项对相似患者的研究发现给予醋地高辛后,地高辛的稳态浓度降低了,但洋地黄毒苷浓度可以保持不变。一般认为相互作用是因为胃肠黏膜的损坏减少了毛地黄苷的吸收,故对这些患者偏向选择液体胶囊剂或洋地黄毒苷。

来那度胺的注册药品信息称其可增加地高辛的血浆暴露,推荐监测地高辛浓度。

**抗甲状腺药** 10名健康受试者口服单一剂量卡比马唑后有9人的血清地高辛峰浓度降低了,然而第10名受试者,相应的浓度反有所升高。与抗甲状腺药物合用同样需要谨慎,因为甲状腺功能的变化便可独立地影响机体对地高辛的敏感度。

**抗病毒药** 1名对地高辛稳定且耐受拉米夫定和抗HIV感染药印地那韦与司他夫定的女性,在治疗中加入利托那韦3天后发生了地高辛中毒症状,有建议认为相互作用可能归因于利托那韦对P糖蛋白转运系统的抑制作用。

**苯二氮卓类** 在同时使用了地西洋和阿普唑仑的患者中同样有血清地高辛浓度升高的报道。这些苯二氮卓类降低了地高辛的清除率。

**$\beta$ 受体阻滞剂**  $\beta$ 受体阻滞剂可增加地高辛的心脏传导阻滞和心律失常的风险。此外,据报道卡维地洛能增加地高辛的血浆浓度,虽然效应小且在临床上并不重要。然

而,一项对8名儿童(年龄从2周~7.8岁)的研究发现地高辛的清除率几乎被卡维地洛减半,有2名儿童发生了地高辛中毒。有报道称他林洛尔可增加地高辛的生物利用度。

**钙通道阻滞剂** 对地高辛和钙通道阻滞剂相互作用的研究似乎表明维拉帕米能使血浆地高辛浓度升高70%。硝苯地平的效应尚不明确。尽管有报道称它能使血浆地高辛的浓度升高45%,其他的研究报道表明没有增加或增加极少,相互作用对大部分患者来说没有临床意义。与地高辛或甲地高辛和地尔硫卓相互作用的研究也产生了一致的结果。有报道称血浆地高辛浓度升高20%和59%,且甲地高辛的浓度升高达51%。然而,其他的研究没有显示地尔硫卓诱导地高辛药动学或血浆浓度变化。据报道苜蓿地尔、戈洛帕米、尼索地平和尼群地平均能提高血浆地高辛浓度。苜蓿地尔使血药浓度升高34%,建议应将使用此药的患者置于严密监视下。报道非洛地平和伊拉地平均能增加血清地高辛的峰浓度,但是稳态地高辛浓度不受影响,此相互作用似乎没有临床意义。

**钙通道阻滞剂与地高辛相互作用的机制**尚未完全理解,但可能与地高辛的肾性和非肾清除有关。钙通道阻滞剂与地高辛的药效学作用可能也是附加因素。

**利尿药** 对6名健康受试者注射单次剂量的阿来洛利后,增加了地高辛的肾清除率并降低了其肾外清除率。阿米洛利同样抑制地高辛诱导的正性肌力作用,但这一点对心脏病患者的临床意义未知。一项进一步的研究没有证实这个效应。

据报道螺内酯及其代谢产物可干扰放射免疫分析法和荧光偏振免疫测定法进行

的血清地高辛检测,造成测量结果假性升高。对地高辛含量测定的干扰既非一贯的,也不可预期,假性降低的结果也有报道。地高辛与螺内酯或坎利酸盐合用时其血清浓度的测定结果应该小心解读,尤其是螺内酯,因其能中度降低地高辛清除率26%的报道,可能造成实际血清地高辛浓度的升高。

**氨苯蝶啶联合噻嗪类或袢利尿药的利尿疗法**能增加血清地高辛的平均浓度;这一相互作用被视为无临床意义,肾损伤患者例外。

**人参** 多种参类可能干扰血浆地高辛浓度的测定。

**免疫抑制药** 有使用地高辛的患者加用环孢素后,血清地高辛浓度升高伴随中毒症状的报道。

**血脂调节药** 一些他汀类药物用后有引起血浆地高辛浓度小量升高的报道,尽管其临床重要性还不清楚。80mg剂量的阿托伐他汀显示可升高约20%血浆地高辛浓度,但是10mg剂量下无此效果。这可能归因于阿托伐他汀适当地对肠上皮P糖蛋白介导的地高辛外排的抑制作用。

**神经肌肉阻滞药** 泮库溴铵或氯化琥珀胆碱可能与毛地黄糖苷相互作用,造成心律失常的可能性增加;与泮库溴铵的相互作用更为明显。

**NSAIDs** 血清地高辛浓度的增加在阿司匹林、布洛芬、吲哚美辛、芬布芬和双氯芬酸都有报道。1例接受地高辛的动脉导管未闭的早产儿口服平均总剂量320 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的吲哚美辛后血清地高辛达到了潜在毒性浓度。推荐在给予吲哚美辛的情况下,将地高辛的初始浓度减半。血清地高辛浓度并没有增加的现象在使用阿司匹林或吲哚美辛、酮洛芬、噻洛芬酸、依托考昔和罗非考昔时均有报道,但

这些研究部分是在健康的受试者中进行的,建议当洋地黄化患者启用或停用任何NSAIDs时均应密切监测地高辛的治疗。

血管加压素受体拮抗药 血管加压素受体拮抗药考尼伐坦和托伐普坦可以降低地高辛的清除率,而升高地高辛的浓度。

## ◎ 药学基础理论 ◎

# 肝功能检查

### 1 定义

肝功能检查是通过各种生化试验方法检测与肝脏功能代谢有关的各项指标,以反映肝脏功能基本状况的检查。由于肝脏功能多样,所以肝功能检查方法很多。

肝功能检查是诊断肝胆系统疾病的一种辅助手段,如果要对疾病作出正确诊断,还必须结合患者病史、体格检查及影像学检查等,进行全面综合分析。另外需要指出的是,肝功能检查的项目有很多,但是并不是每一个检查项目都需要做,通常医生会结合患者病史和症状选择一组或其中几项检查。

### 2 基本项目

肝功能检查项目通常包括:肝脏的蛋白质代谢功能、胆红素和胆汁酸代谢功能、酶学指标、脂质代谢功能、肝脏排泄和解毒功能的检测。

#### 2.1 反映肝实质损害的指标

主要包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)等,其中ALT是最常用的敏感指标,1%的肝细胞发生坏死时,血清ALT水平即可升高1倍。AST持续升高,数值超过ALT往往提示肝实质损害严重,是慢性化程度加重的标志。

#### 2.2 反映胆红素代谢及胆汁淤积的指标

主要包括总胆红素(TBil)、直间接胆红

素、尿胆红素、尿胆原、血胆汁酸(TBA)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -GT)及碱性磷酸酶(ALP)等。肝细胞变性坏死,胆红素代谢障碍或者肝内胆汁淤积时,可以出现上述指标升高。溶血性黄疸时,可以出现间接胆红素升高。

#### 2.3 反映肝脏合成功能的指标

主要包括白蛋白、前白蛋白、胆碱脂酶及凝血酶原时间和活动度等,长期白蛋白、胆碱脂酶降低,凝血酶原活动度下降,补充维生素K不能纠正时,说明正常肝细胞逐渐减少,肝细胞合成蛋白、凝血因子功能差,肝脏储备功能减退,预后不良。

#### 2.4 反映肝纤维化的指标

主要包括Ⅲ型前胶原(PⅢP)、Ⅳ型胶原透明质酸(HA)、层连蛋白(LN)等,这些指标可以协助诊断肝纤维化和早期肝硬化。

#### 2.5 肝脏凝血功能的检测指标

肝脏能合成Ⅲ及因子a链以外的全部凝血因子,在维持正常凝血机能中起重要作用。肝病患者的凝血因子合成均减少,临床可出现牙龈、鼻黏膜出血,皮肤淤斑,严重者可出现消化道出血。一般,最早出现、减少最多的是因子Ⅶ,其次是因子Ⅱ和Ⅹ,最后出现,减少最少的是因子Ⅴ。

##### 2.5.1 凝血酶原时间(PT)

正常值为11~15秒,较正常对照延长3秒以上有意义。急性肝炎及轻型慢性肝炎

PT正常,严重肝细胞坏死及肝硬化病人PT明显延长。PT是反映肝细胞损害程度及判断预后较敏感的指标。

#### 2.5.2 凝血酶原活动度(PTA)

正常值为80%~100%,其临床意义同PT。

#### 2.5.3 肝促凝血活酶试验(HPT)

肝促凝血活酶试验是测定肝脏储备功能的方法之一,能敏感而可靠地反映肝损害所造成的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ合成障碍。临床检测表明,急性肝炎、慢性活动型肝炎、肝硬化和亚急性重型肝炎病人在病程的各个阶段,其HPT降低。病情越重,HPT越低。当肝病发展到肝细胞功能衰竭时,其HPT均显著下降,一般多低于0.5,若HPT逐渐依次恢复,则预后良好。

### 2.6 空腹原因

①肝功能检查前不能进食,不能喝水,必须保持空腹,空腹时间一般为8~12个小时。②肝功能检查前一晚不可饮酒,不能吃辛辣食物,不能吃油腻食物,必须以清淡为主。③肝功能检查前一晚不可熬夜,不能服药,否则可能导致转氨酶升高,肝功能检查异常。

肝功能是常规检查项目,所有的肝功能检查都是要求采取空腹抽血的,这是因为正常人血液内含有一定量大分子的 $\beta$ 和 $\gamma$ 球蛋白,可与某些化学试剂结合而沉淀,而小分子的白蛋白和 $\alpha_1$ -球蛋白,便可预防沉淀的产生。当在正常人血清中加入规定的化学试剂后,因为白蛋白的抑制作用,不发生沉淀或轻微沉淀,乙型肝炎患者因为血清中白蛋白减少, $\beta$ 和 $\gamma$ 球蛋白增多,其血清中加入化学试剂以后,发生明显的沉淀。

也就是说在肝功能检查之前进食后,血

清中的成分一定会发生改变,化验检查过程中在所抽取的血液中加入化学试剂后,即使正常人的血清也会发生程度不同的沉淀,特别是在进食高蛋白或者高脂肪的食物后,更容易发生明显的沉淀,这时候检查的结果很容易让医生把正常人误诊为肝炎患者。

### 3 最新项目

近期有关部门新增五项肝功能检查最新项目,具体如下:

#### 3.1 甘胆酸(CG)

当肝细胞受损或胆汁淤滞时,血液中CG含量就明显增高,反映肝细胞的损害比目前临床上常用的ALT等更敏感,能早期发现轻度肝损害,对区别慢性肝炎病情严重程度有帮助。

#### 3.2 铁蛋白(SF)

在肝内合成并储存,肝细胞炎症反应可使SF合成增加,肝细胞变性坏死可使SF释入血中,SF上升程度与肝细胞受损轻重呈平行关系,但在严重低蛋白血症、缺铁性贫血可明显降低。

#### 3.3 前白蛋白(PA)

对早期发现重症肝炎及慢性肝损害有一定意义。病愈重值愈低。

#### 3.4 转铁蛋白(TF)

是肝脏合成的一种糖蛋白,主要功能是运转铁。急性肝炎时TF升高,慢性肝炎、肝硬化则可低。其他多种感染时TF降低,而缺铁性贫血和妊娠末期TF升高。

#### 3.5 胆汁酸(TBA)

是肝排泄的主要有机阴离子,其代谢情况主要受肝脏控制,当肝功能损害时,其升高往往比胆红素早而明显。因此能更敏感地反映肝损害。

(摘自《连锁药店执业药师基础训练手册》)

## 药学文摘

### 3种治疗高血压药物的成本-效果分析

高血压作为心脑血管疾病的第一危险因素,可导致心力衰竭、心肌梗死、脑卒中等疾病。根据《中国高血压防治指南2018年修订版》显示:虽然近年来我国高血压患者的知晓率、治疗率和控制率(粗率)有了明显的提高,但总体仍处于较低的水平,分别为51.6%、45.8%和16.8%。目前,对于高血压的治疗主要以药物为主。因此,合理地选择性价比高的降压药,可实现安全、有效、经济的治疗目的。

现采用回顾性研究方法,对治疗原发性高血压的3种常见药物进行药物经济学评价,采用成本-效果分析法,比较3组治疗方案的疗效和成本-效果比(C/E),寻找最佳治疗方案,从而为高血压患者选择合适的治疗药物提供参考。

#### 1 资料与方法

##### 1.1 病例选择

收集长春中医药大学附属医院2018年1月~2019年1月150例高血压患者作为研究对象。将患者按照随机数字表法分为A、B、C 3组,每组50例,3组患者在性别、年龄、体质量以及基础血压方面比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表1。

##### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:《中国高血压防治指南》原发性I级(轻度)和II级(中度)高血压(即收缩压:140~179mmHg;舒张压:90~109mmHg);采用单一药物治疗,且药物分别是厄贝沙坦片、琥珀酸美托洛尔缓释片、硝苯地平控释片。

排除标准:继发性高血压以及冠心病、糖尿病和肝肾功能障碍患者;哺乳期或妊娠期的患者;治疗期间发生严重并发症以及对上述药物过敏的患者。

##### 1.3 治疗方案

A组:给予厄贝沙坦片(商品名:安来,生产厂家:浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20030016,规格:75mg×28片),1次/d,2片/次。B组:给予琥珀酸美托洛尔缓释片(商品名:倍他乐克,生产厂家:阿斯利康制药有限公司,国药准字J20150044,规格:47.5mg×7片),1次/d,1片/次。C组:给予硝苯地平控释片(商品名:欣然,生产厂家:上海现代制药股份有限公司,国药准字H20000079,规格:30mg×12片),1次/d,1片/次。3组患者治疗前1周停止服用降压药,从第2周开始按方案给药,治疗周期为8

表1 3组患者一般资料

组别	性别(男/女)	平均年龄/岁	m(体质量)/kg	p(收缩压)/mmHg	p(舒张压)/mmHg
A	30/20	55.83±7.25	65.27±12.53	168.14±6.32	98.35±3.94
B	30/20	52.41±8.96	65.89±10.35	166.42±7.86	98.72±3.43
C	30/20	54.38±8.37	66.13±11.27	165.39±8.95	99.85±3.57

周。3组患者每周均门诊1次,记录血压和心率变化情况,每4周检测1次空腹静脉血,记录血糖、血脂、电解质、肝肾功能等变化。

#### 1.4 疗效评价标准

降压药的疗效评价标准参照《心血管系统药物临床研究指导原则》,其中,显效:舒张压下降10mmHg以上并降至正常范围,或未降至正常舒张压范围,但降压超过20mmHg;有效:舒张压下降小于10mmHg但已降至正常范围,或下降幅度在10~19mmHg;无效:没有达到上述标准者。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

#### 1.5 成本确定

药物经济学研究的成本是指实施预防、诊断或治疗等干预项目所耗费的资源或付出的代价,它包括直接成本、间接成本和隐性成本。本研究中,由于间接成本和隐性成本难以统计,故将其忽略,因此只计算直接成本。直接成本主要以直接医疗成本为主,包括药费、诊疗费、检查费等,又由于研究病例均为门诊患者,诊疗费、检查费几乎相同,最终只计算在治疗周期内的药物成本。A组:给予厄贝沙坦片,规格:75mg×28片,价格36.5元,服用8周后患者的治疗成本为146元;B组:给予琥珀酸美托洛尔缓释片,规格:47.5mg×7片,价格16.26元,服用8周后患者的治疗成本为130.08元;C组:给予硝苯地平控释片,规格:30mg×12片,价格31.39元,服用8周后患者的治疗成本为146.49元。

#### 1.6 统计学分析

应用SPSS 24.0进行数据处理与统计学分析,计量资料数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间服从正态分布,比较采用t检验,否则使用Wilcoxon秩和检验确定差异,

计数资料用百分率表示,组间对比采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

A组总有效率为92%,B组总有效率为76%,C组总有效率为90%,通过对3组进行 $\chi^2$ 检验,A,C两组之间的疗效差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),A组、C组分别与B组进行 $\chi^2$ 检验,A,C两组与B组之间的疗效差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.2 不良反应

A组(厄贝沙坦)发生不良反应(ADR)4例,发生率为8%,主要表现为头痛、眩晕、心悸等。B组(琥珀酸美托洛尔)发生不良反应8例,发生率为16%,主要表现为头痛、心动过缓、腹痛、恶心、支气管哮喘等。C组(硝苯地平)发生不良反应5例,发生率为10%,主要表现为头晕、头痛、恶心、面部潮红等。经 $\chi^2$ 检验,3组之间不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表3。

### 2.3 成本-效果分析

成本-效果分析通过对不同的治疗干预措施的成本和效果进行综合评价,从而判断各种干预措施经济性优劣的一种经济性分析方法。成本-效果分析是药物经济学最基

表2 3组治疗方案临床疗效

组别	n	显效	有效	无效	$\eta$ (总有效率)/%
A	50	30	16	4	92.00
B	50	20	18	12	76.00
C	50	35	10	5	90.00

表3 3组治疗方案ADR发生率

组别	n	无效	$\eta$ (ADR发生率)/%
A	50	4	8.00
B	50	8	16.00
C	50	5	10.00

本的评价方法之一,由于这种方法的效果来源于临床的各种指标,比较容易获取,因此得到广泛使用。成本-效果分析采用的经济学评价指标为成本-效果比(C/E),即指每单位效果消耗的成本。当需要对多个方案进行经济学评价时,相应的指标为增量成本-效果比( $\Delta C/\Delta E$ ),即每增加一个单位的效果所增加的成本,一般比值越低,选择该方案的概率就越大。根据3组治疗方案成本-效果分析,A组成本-效果比(C/E)为1.59,B组成本-效果比(C/E)为1.67,C组成本-效果比(C/E)为1.63。由于B组成本最低,将B组作为参照分别与A,C两组进行增量成本-效果比较。见表4。

表4 3组治疗方案的成本-效果分析

组别	成本C /元	效果E /%	成本-效果比 (C/E)	增量成本-效果比 ( $\Delta C/\Delta E$ )
A	146.00	92.00	1.59	1.00
B	130.08	76.00	1.71	-
C	146.49	90.00	1.63	1.17

### 3 讨论

高血压是一种以动脉压升高为特征,可伴有心脏、脑、血管以及肾脏等器官功能性或器质性改变的全身性疾病。目前,高血压的治疗和预防是以药物为主,常用的降压药物种类包括血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、钙通道阻滞剂(CCB)、利尿剂和 $\beta$ 受体阻滞剂5类。降压药厄贝沙坦是属于血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB),其降压机制是通过阻断血管紧张素Ⅱ与受体AT1R结合而发挥降压作用。根据欧美国家大量临床试验结果显示:ARB能够降低高血压患者发生心血管疾病的风险和心血管并发症的发生率,并且能够降低肾病患者或糖尿病患者的蛋

白尿及微量白蛋白尿。美托洛尔是属于 $\beta$ 受体阻滞剂中的选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂,其降压机制是通过抑制过度激活的交感神经活性、抑制心肌收缩力、减慢心率发挥降压作用,用于治疗冠心病、快速性心律失常、慢性心力衰竭、高动力状态的高血压患者,对于长期服用患者突然停用会发生反跳现象(即原有的症状加重或出现新的症状)。根据我国大量临床试验并证实:以二氢吡啶CCB为基础的降压治疗方案可显著降低高血压患者脑卒中风险,用于治疗单纯收缩期高血压、老年高血压、稳定性心绞痛、颈动脉粥样硬化或冠状动脉及周围血管病患者。

本研究结果显示:A组(厄贝沙坦)与C组(硝苯地平)治疗效果比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),A,C两组与B组(美托洛尔)之间的疗效比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),并且两组的治疗效果均高于B组。通过对3组药物治疗方案的成本分析,3组药物治疗成本分别为164元、130.08元、146.49元,虽然B组(美托洛尔)的药品费用最小,但治疗效果不佳,因此不能简单认为药品费用低的治疗方案是最合理的。通过运用药物经济学研究的成本-效果分析法,综合考虑备选方案的成本和效果,从而选择最合理的治疗方案。根据3组治疗方案成本-效果分析,A组成本-效果比(C/E)为1.59,B组成本-效果比(C/E)为1.67,C组成本-效果比(C/E)为1.63。由于B组成本最低,将B组作为参照,分别与A,C两组进行增量成本-效果比较以及敏感度分析,最终A组(厄贝沙坦)是治疗高血压方案中最具有优势的方案。

药物经济学的研究能够为临床合理用药提供科学依据,保证患者用药的安全性、

有效性以及经济性。由于临床上高血压患者存在个体和病情的差异,对患者治疗药物的选择、经济状况、并发症等需要综合考虑,另外本研究存在收集的病例数量较少、治疗时间不长等局限性。因此,在今后研究中需

要加大临床病例样本数量,减少药物经济学研究误差,从而为临床治疗方案选择合适的药物。

(摘自《北华大学学报》(自然科学版) 2020年第21卷第1期,有删减)

## 基于大数据技术的药品生产流通 全环节实时动态智慧监管启示

药品安全性日趋成为威胁人类生命和健康的严重公共卫生问题,监管和预防假药劣药的产生是各国药品监督主管部门的重要职责,是确保药品安全、保障公众健康的主要手段。近年来,一系列的药品生产企业违规违法事件挑动了整个社会公众的神经。公众的各种质疑、忧虑无不把药品监管部门推向风口浪尖。

面对频发的药品质量安全事件,传统的监管模式越来越显得力不从心,必须依托技术创新监管方式。2018年7月29日,中共中央办公厅国务院办公厅印发的《国家药品监督管理局职能配置、内设机构和人员编制的规定》中,明确提出要求创新监管方式并将“互联网+监管”的监管模式方法提上日程。2018年11月1日,国家药品监督管理局发布的《国家药监局关于药品信息化追溯体系建设的指导意见》(以下简称《指导意见》)中,明确提出了“依托新技术建立药品信息化追溯体系”。一系列政策性文件的出台必将提升监管部门对药品质量安全违法行为的追责手段和力度。但是,这些监管手段仍然属于事后监管,更加侧重于对药品质量问题的追责,信息化追溯体系难以在药品出现质量缺陷后立即引发监管行为,更不能及时

制止在药品生产和流通过程中及时地发现可能引发药品质量问题的设备和操作管理缺陷。因此,笔者认为上述的监管思路和策略仍然存在着局限和有待完善之处。

### 1 对药品现行监管模式现状及问题的探析

#### 1.1 信息数据碎片化及监管行为滞后性问题

长期以来,我国的药品生产流通监管不具有必要的实时性,这为不法药品生产企业的违规违法行为提供了充分的条件,致使很多药品生产违规违法行为不能被有效查处。正是由于监管不具有必要的实时性,即使药品生产企业的违规违法行为在后续监管中被查处,但是其在案发时造成的社会危害已经十分巨大。

截至2018年底,我国药品原料和制剂生产企业超过4441家。在药品生产的监管过程中,监管人员所依据的信息监管数据是药品生产企业的生产记录、检验记录或物料采购入库记录等,这些信息数据具有滞后性和难以全面溯源的弱点,为药品生产企业相关人员对数据进行二次加工创造了可能性。从国家药品监督管理局(NMPA)发布的“2018年1~8月药品检查缺陷项目汇总”

中可以发现,在被检查的44家药企中存在17项数据真实性问题,而这些真实性问题可能就涉及“药品生产企业进行记录造假”。在药品质量监管中,除生产流通前的规范性检查(如许可检查、认证检查、注册核查)外,其他的药品质量监管方式仍然是基于药品生产流通企业已经开展的生产行为进行检查,其检查方式是对药品生产企业提供的生产记录、检验记录、原辅料采购、流通运输及储藏记录及销售台账等进行溯源。这种监管方式是一种事后监管,由于药品生产流通企业相关人员的能力问题,无法真实完整地记录整个生产流通的检验过程,更严重的是无法避免药品生产流通企业相关人员会基于企业利益或者自身利益的考量对记录材料进行修改和修饰,这就为药品生产流通企业谋取更大利益修改药品生产工艺参数、伪造检验记录和原辅料进货等非法行为,提供了掩盖的手段和条件,在一定程度上纵容和鼓励药品生产流通企业的违规违法行为。

根据目前的药品生产流通监管模式,各级监管机构每年都需要派出大量的监管人员到企业进行各种类型的监督检查。药品生产监管的内容除了日常监督检查外,还有药品许可检查、认证检查、注册现场检查、飞行检查、稽查办案等等。上述部门基于自身职责获取的监管数据,例如药品生产经营监管数据、不良反应监管数据等都具有自身的局限性;同时,各类数据归口于不同的部门,由于不同监管部门的相互独立,致使监管数据无法融合被再利用。

每个监管部门所获得数据都具有局限性,不能从全数据链的角度来分析和发现问题,监管环节不能形成闭环。当药品质量安全问题最终爆发时,往往监管部门的表现显

得被动,处置相应滞后,引发公众对监管部门的能力和决心的怀疑,破坏政府的公众形象。

### 1.2 监管部门之间缺乏有效的协同

纵观历年来查处的药品生产企业的重大违法违规行为,绝大多数都是由国家局开展飞行检查、药品检查计划或者投诉举报等途径发现并查处的。在常规的例行检查中,很难发现药品生产企业存在真实性缺陷的问题,大量的药品质量安全问题都是在发生公共性事件或者被媒体曝光后,才引发了监管部门的专项监管行动,这不仅是因为部分地方监管部门的业务水平问题,也暴露出在药品生产监管的制度设计上可能存在缺陷。

长期以来,药品的研发注册、生产、流通及不良反应的监管分属于不同的层级及部门。在现行的监管制度下,每个部门都基于自身的职责从一个维度对药品质量控制进行监管,所获取的监管数据都具有局限性,无法及时有效地发现药品生产流通过程中出现的问题;同时,由于没有建立有效的协调机制及数据共享机制,致使大量的药品生产流通质量问题被忽视,无法在问题发生的初期被发现。此外,监管部门之间的相对独立性,也为各监管部门之间推脱责任提供了可能。

当前,药品生产的监管责任被分散在不同的管理部门,造成了监管部门之间职能和责任的模糊替代,给药品生产安全治理带来隐患;同时,由于监管数据信息的不完整,部分监管部门基于部门及地方利益的牵绊,存在利用监管数据信息的不及时不完整、部门之间相互推诿、对有苗头的药品质量问题不能及时响应的情况,致使药品质量安全问题缺陷和问题被忽视或掩盖,最终被不断积累

和放大,形成重大药品质量安全事故。

## 2 现代新技术的运用对药品监管创新的启示

### 2.1 实现药品生产流通各环节数据的实时采集和追溯

实现对药品生产流通各环节中监管数据综合分析和及时响应机制,其前提是针对药品生产检验数据、药品流通数据、药品临床使用反馈数据和药品监管数据四个方面数据的实时采集,为监管部门的高效率响应创造必要的条件。

**生产环节:**对于药品原料药及成品药生产企业的的生产数据,包括物料进出库数据、生产数据、检验数据等,都需要实时上传到监管系统。药品监管部门要充分利用国内大量大数据平台已经建立形成的技术和资源优势,积极推动药品原料电子赋码、药品生产过程在线监控、物料及半成品的GPS定位,以及药品生产信息实时传递与反馈等药品生产信息的数字化建设。监管部门能够依托大数据及云计算的支持,全面、实时地监控药品生产企业的药品生产过程,配合药品电子监管码,追踪每一批药品的流向。在整个环节中,各生产环节都有信息的记录而对其身份进行补充,在最后的成品检验环节,要求有专门对药品信息查询、验证和注销的过程才能保证药品生产全过程信息的闭环,实现对每一个生产环节出现的异常现象及时地做出研判。

**流通环节:**在药品销售两票制的大背景下,监管部门已经实现了通过医药管理系统对药品销售和配送进行电子监管码监督,假冒伪劣药品通过流通环节进入临床应用的渠道基本被封堵。针对流通环节的监管数据采集,应当集中在对于储运环境条件数据

的采集和环境控制设备运行状态数据的采集方面,尤其是在需要全冷链的生物制剂领域,应当将环境控制设备与药品的入库、出库和运营的电子监管记录相结合,做到储运环境监测数据和药品流通监管数据并行采集,有效杜绝因为储运环境控制导致的药品质量安全事故。

**使用环节:**例如临床应用和药店直销渠道等流通销售终端,应当依靠对药品的流通点监管,建立起针对药品质量及不良反应的快捷反馈渠道。目前,智能手机等移动终端的技术已经完全成熟,例如开发专门的药品数据查询及质量反馈应用,并在每个独立包装的药品上都可以添加与药品电子监管码对应的药品质量及不良反应反馈二维码等数据链上传模式,患者或医生不仅可以通过手机扫描的便捷方式及时辨别药品真伪及效期,也可以实现临床医师和患者对药品质量及不良反应的实时反馈。

针对建立的大数据实时监管模式,可以以各省药监局为数据监管中心,将辖区内的药品生产数据、药品流通数据、药品临床反馈数据、药品监管数据自动上传到监管中心数据平台,利用大数据云技术对所有的数据进行综合分析,这样所有违规操作、违规生产的行为及所有来路不明的假药交易都将暴露无遗。当有临床终端的质量及不良反应数据报送到数据平台,经过分析运算立即可以查出劣药的所有流向和库存余量,以及药品生产的时间批次,并立即追溯到药品生产具体环节,为针对药品生产企业的监管追溯提供及时准确的信息。结合监管部门对企业的日常监管数据的共享,形成一个药品生产流通及临床应用的全覆盖数据实时采集网络及数据平台。

## 2.2 运用新技术推动药品监管制度创新实现对异常数据研判和监管响应

对生产、流通和临床数据的及时监管响应,不仅需要各类数据的实时采集,更需要建立一套完善的大数据分析研判系统,并建立药品监管部门能基于研判结论采取相应的监管行为的响应机制。

针对药品生产的异常数据研判,其实质就在于对生产企业生产过程的合规性的研判。每一个药品生产批件对应的药品品种的生产工艺规程、原辅料的规格及生产企业等都是确定无误的,按照《药品注册管理办法》、《已上市化学药品变更研究的技术指导原则》、《已上市中药变更研究技术指导原则》的要求,任何变动均需要进行申报审批,因此,药品监管部门实际上掌握着每个企业每个品种的工艺及质量要求。随着大数据视频监控技术和人脸识别技术的发展,技术上已经能够实现通过人脸识别技术对影像资料记载的操作人员及操作行为与生产记录进行技术比对的技术条件,通过人工智能技术对各角度的数据横向综合分析,判断企业上传信息是否真实可行,企业是否存在伪造生产记录的情形等;并依据研判标准和大数据运算规则判断是否做出监管响应。

针对流通企业的异常数据研判,其关键在于对药品储运环境监测数据、温湿控制设备运行状态数据及药品进出库和配送监管数据的研判。通过药品经营流通企业实时上传的药品进出库配送信息与储运设备运行信息的比对,发现药品储运过程中的异常行为,并依据研判标准做出是否监管响应。

在大数据分析技术基础的支撑下,结合前述的药品生产流通使用各环节质量信息实时采集数据平台的建立,依托互联网技术

和大数据云技术的发展,根据药品质量监管的特点建立“互联网+药品生产大数据综合分析预警平台”,实现药品监管部门、药品生产企业和药品临床应用终端之间的联动。根据药品注册、药品生产及药品流通和临床应用中各环节获取的数据,依托大数据平台的综合分析,实现有针对性的监管及不同监管部门之间的信息共享机制和监管行为联动机制。同时,依托“互联网+药品生产大数据综合分析预警平台”对上述不同类型和来源的数据分别进行采集和对大数据进行横向综合分析,通过根据监管部门预先设定的预警机制,智能识别药品生产流通中可能存在的安全风险并发出预警,监管部门根据预警信息制定检查方案,并迅速开展检查。在贯彻药品生产企业是药品质量第一责任人的基本指导思想下,应用现代大数据云技术,将药品质量监管问题及时地暴露出来,并通过多部门数据共享,打破传统的信息壁垒,压缩少数人进行权利寻租的空间,引导药品生产监管制度更加规范和科学。

## 3 结语

随着全社会逐步进入“互联网+”的时代,药品生产流通过程管理的概念数字化与智能化是世界药品生产的趋势。进一步健全药品安全监管机制法规,完善药品安全信用评价体系,构建药品安全信息披露机制,建立药品安全监管社会参与机制,将传统的事前认证事后追溯的监管模式转变为生产与流通过程中的实时全环节监管模式,提高监管的实时性和有效性,杜绝重大药品安全事故的发生,达到提升整个药品行业的质量水平和技术水平的目的。

(摘自《中国药事》2019年第33卷第12期,有删减)

## 新型冠状病毒肺炎疫情防控下的 医院药事管理和药学服务

2019年12月以来,新型冠状病毒感染肺炎(COVID-19)在中国武汉暴发,国家卫健委及国际相关组织高度关注疫情防控进展。当前,COVID-19疫情也已列为国际关注的突发公共卫生事件,疫情防治的形势仍然十分严峻。我院作为浙江省省级COVID-19诊治定点单位,主要集中收治重型及危重型COVID-19患者。截止目前,我院做到患者零死亡、零漏诊、医护零感染,并总结发布COVID-19诊疗浙江经验,供同行参考和借鉴。药物治疗是COVID-19救治的主要手段,能否及时地加强药事管理、保障药品供应和提供药学服务,是控制疫情的关键因素之一。因此,探索COVID-19疫情防控下的医院药事管理和药学服务具有重要意义。

### 1 药学相关工作人员的防护

根据国卫办《医疗机构内新型冠状病毒感染预防与控制技术指南(第一版)》等相关文件,结合当前发展形势与浙江省疑似病例特点,除按国家要求做好医务人员个人防护措施外,所有参加一线工作有可能暴露的药学相关工作人员,都要经过个人防护培训,戴医用外科口罩,配置消毒手巾等防护用品;发热门诊和隔离病房工作人员在日常诊疗活动和查房时,穿工作服、一次性隔离衣、戴工作帽、医用防护口罩和护目镜;戴口罩前和摘口罩后应当进行洗手或手卫生消毒,严格按照规定要求,正确穿脱防护用品。

此外,为了加强院内药品运送感控管

理,隔离病区药品运送应由药学、院感和医务部门共同确认送药路线,由专人送至指定的病房药品接受点,并按上述防护要求,做好送药人员的个人防护工作;为了尽可能降低感染风险,发热门诊及收治COVID-19患者的病房,一律不退药。

### 2 COVID-19疫情防控下的医院药事管理

#### 2.1 疫情期间的药品供应管理

在应对突发公共卫生事件时,保障应急治疗期间药品供应对提高医疗救治能力和支持疫情防控具有重要意义。我省新一轮综合医院等级评审标准中明确要求,医院建立完善的突发事件药事管理应急预案,有医疗救治药品目录对突发事件善后工作及应急能力有明确规定,应急药品储备数量和质量能够满足救治需求。

2020年1月23日,浙江省启动重大公共突发卫生事件一级响应,我省医院药事管理质控中心及时征求汇总相关专家意见,第一时间在线发布我省《关于新型冠状病毒肺炎诊疗相关药事工作建议》。为保障疫情期间的用药需求,要求各相关医疗机构要按照“临床急需即引进”的原则,根据国家卫健委发布的最新版诊疗方案,尽快引进和配备防治COVID-19的相关药品,确保临床药品的供应。

#### 2.2 加强互联网就医,实行长处方模式

在疫情防控形势下,为减少交叉感染,

方便发热患者就医,发挥远程医疗作用,自1月26日起,我院紧急开通互联网医院发热咨询门诊,提供24 h免费在线咨询服务。同时扩大网络就医用药目录覆盖范围,加强线上配送能力,以满足更多患者远程配药的需求。此外,根据疫情防控要求,医院启动疫情期间门诊流量控制的应急预案,合理限制日常门诊流量,防范发生院内交叉感染,确保疫情期间医疗服务平稳有序开展。

推广实行长处方模式。非常时期,为减少门诊患者流动,经与浙江省医疗保障局请示沟通后,1月29日开始我省全面推广实行常见慢病长处方配药模式,允许各医疗机构针对病人实际情况,增加单次处方用药量,减少病人到医疗机构配药次数。

### 2.3 麻醉药品等特殊药品管理

在COVID-19患者尤其是重症、危重症COVID-19患者的治疗中,因重症监护病人气管插管及机械通气时镇静及镇痛需要,吗啡、瑞芬太尼、丙泊酚、咪达唑仑等需要特殊管理的药品用量较大,这些药物的处方开具、使用、保存需要加强管理,保证应急医疗需要,同时防止流弊风险。

隔离病区根据需要可酌情增大特殊药品备用数量。隔离病区开具的麻醉药品处方,经医师签字后拍照,可通过“钉钉”等新型办公方式发送至药房,由药房打印、发放并签字留存;或由系统后台打印,等疫情结束由开方医生签名后归档保存。隔离病区使用的麻醉药品注射液空安瓿由隔离病区护士双人核对后,按COVID-19疫情期间医疗机构医疗废物管理工作的要求,严格执行销毁并专册登记。

### 2.4 临床试验用药品管理与使用

目前在尚无特效救治药物的情况下,国

家鼓励积极开展相关临床试验,为寻求药物治疗方案并战胜疾病提供了更多可能。针对COVID-19相关临床试验,试验涉及药品由主要研究者负责基于医学伦理原则使用,药学部门配合研究者管理临床试验用药品。响应国家要求,在疫情爆发伊始,我院发起了多项临床试验和基础研究,目前已开展法匹拉韦、巴洛沙韦酯、ASC09F片等抗病毒药物临床试验,并且取得了不错的临床治疗效果。

### 2.5 捐赠药品管理与使用

疫情爆发以来,我院陆续接受洛匹那韦/利托那韦、胸腺法新、磷酸氯喹等捐赠药品。捐赠药品系指由相关供应商、生产厂家和其他组织自愿无偿向医疗机构提供的用于COVID-19预防、治疗与保健等相关药品。医疗机构应制订适用于COVID-19疫情防控期间接收社会捐赠药品及相关物资管理的专门政策文件。

药品捐赠方需提供药品生产企业的营业执照、药品生产许可证、药品注册批件、赠送批次的药品检验报告等必备材料。药学部门负责捐赠药品及消毒剂的验收、发放、出入库登记工作。用于临床治疗的药品按医院免费药品管理规定,免费供给病人使用。药品信息录入HIS系统,实行信息化管理。所有捐赠药品使用随时接受医疗机构指定管理部门的监督与审计。未经医院管理部门审批备案,任何临床科室及个人不得私自接受、使用赠药。

### 3 COVID-19诊治中的药学服务

在疫情特殊应急情况下,临床合理用药问题更应值得关注,在此期间临床药师应及时调整工作模式和方法,在疫情期间常规药学服务如果不能正常进行,可采取网络、电

话、视频等形式线上进行。应加强针对疫情的药品用药信息收集和证据检索,注重药物不良反应监测,避免药物相互作用,科学指导,促进合理用药。

### 3.1 加强处方审核和药学监护

疫情期间加强医嘱用药的合理性审核,尤其关注用法用量,提高单次剂量、日剂量、浓度等的自定义警示级别,严格按照既定诊疗方案进行用药审核,问题医嘱实时拦截,并主动与临床沟通,做好详细记录。临床药师应积极参与到 COVID-19 患者的药物治疗。自收治第一例 COVID-19 病人以来,我院两位资深的抗感染及 ICU 专业临床药师每天参加早晚两次的 COVID-19 患者 MDT,讨论治疗方案,开展患者用药疗效观察、安全性监测,关注可能出现的药物相互作用、不良反应和重复用药等风险,及时提供药物治疗方案调整建议。在 COVID-19 患者的用药监护中,尤其需注意儿童、孕妇、老年患者、机械通气患者、肝肾功能不全患者、接受体外膜肺氧合或肾脏替代治疗患者等特殊人群,由于其生理特性及合并用药等情况会改变药物的药代动力学从而影响疗效,因此临床治疗时必须结合患者的特殊生理特点进行个体化的用药治疗。

### 3.2 关注药物不良反应

COVID-19 患者除了会发生典型的呼吸系统症状外,还普遍存在不同程度的肝功能异常或者肝脏损伤现象,更有甚者会引发多脏器衰竭。最新发布的 COVID-19 诊疗方案中,将  $\alpha$ -干扰素雾化吸入、洛匹那韦/利托那韦,利巴韦林、磷酸氯喹、阿比多尔等抗病毒治疗纳入一般治疗方案。在这些药物

中, $\alpha$ -干扰素禁用于未控制的自身免疫性疾病、严重肝功能障碍或失代偿性肝硬化患者;利巴韦林长期使用会造成肝功能异常、血清胆红素升高;洛匹那韦/利托那韦等会导致上呼吸道感染、腹泻、恶心、贫血、中性粒细胞减少、血脂异常、肝酶升高、肌痛等常见不良反应。所以肝细胞膜修复保护剂、解毒类、抗氧化类、利胆类等保肝药物在 COVID-19 治疗中应用非常广泛。部分保肝药物有其他方面不良反应风险,这些药物在用于 COVID-19 治疗时尤应谨慎并注意鉴别,以免误判误诊。

### 3.3 开展患者教育和科普宣教

积极开展就诊患者及其陪同人员的教育,使其了解 COVID-19 的防护知识,指导其正确使用药物,避免过度的预防用药。COVID-19 疫情期间可通过网络、电话等非接触方式积极开展患者教育和用药咨询。同时积极开展对公众 COVID-19 的科普知识宣传,消除公众恐慌情绪。

## 4 小结

保障药品供应、加强药事管理和发挥药学服务,是 COVID-19 疫情联防联控的重要内容。在 COVID-19 疫情防控时期,医院药学人员应做好工作防护,及时调整和实施相应的药事管理对策,重点做好处方审核、药物疗效及不良反应监测,积极参与 COVID-19 诊治过程,提供用药咨询,积极开展科普宣传,保障疫情防控期间用药安全、合理,并及时总结工作经验,为应对类似突发公共卫生事件提供借鉴。

(摘自《中国医院药学杂志》2020年第1卷第6期,有删减)

## 加油站

## 2020年第一期会刊内容测试题

## 单项选择题

1. 2019年3月,执业药师报考准入政策收紧。《执业药师职业资格考试制度规定》和《执业药师职业资格考试实施办法》,将考试准入学历条件提升到( )以上,非药学专业背景工作年限增加,考试周期改为( )。
- A. 中专四年  
B. 大专四年  
C. 大专三年  
D. 本科三年
2. 中医老树发芽的唯一出路是( )。
- A. 守正  
B. 创新  
C. 守正创新  
D. 传承
3. 在《中华人民共和国基本医疗卫生与健康促进法》中表明国家和社会尊重、保护公民的( )。
- A. 人身自由权  
B. 隐私权  
C. 健康权  
D. 名誉权
4. 复方斑蝥胶囊说明书修订要求中对于不良反应增加的内容包括下面的( )。
- A. 全身性反应  
B. 心血管系统  
C. 呼吸系统  
D. 消化系统
5. 齐鲁制药获批上市的贝伐珠单抗注射液主要利用什么技术( )。
- A. 重组DNA  
B. 重组RNA  
C. 基因重组  
D. 病毒
6. 2018年全球销售额排名前10的药品中,有( )个是生物药,仅有( )个是化药。
- A. 28  
B. 82  
C. 73  
D. 37
7. 中山大学药学院新药研究与开发中心常务副主任秦卫华给出的建议是( )。
- A. 重视临床研究  
B. 必须夯实基础研究  
C. 知己知彼,抢先“上车”  
D. 40~50%

## 多项选择题

8. 新斯的明最新的用途是( )。
- A. 用于治疗重症肌无力。  
B. 用于麻醉时逆转竞争性神经肌肉阻滞药产生的神经肌肉阻滞。

(下转第42页)