

目录 MULU



2020年第3期
(总第102期)
2020年6月28日
内部资料 免费交流



主 办：浙江省执业药师协会
编辑出版：浙江工业大学

编审委员会：

主 任：张小平
副 主任：马 珂 吴一梅 张国钧 陆 军
陈厥祥 林剑秋 周 权 项志秋
章招娣 鲍三南 陈良月 张海军
董作军
编 委：王正利 卢晓阳 卢 敏 叶亚菊
兰梅珍 华惠萍 杨明华 邹晓华
陈月华 陈淑利 项传卫 胡永洲
翁 琳 楼鼎鼎 管金发 潘建春
赵 林 姜舜尧 邓 丽 孙国君

顾 问：康 震
主 编：董作军
副 主 编：孙国君
编 辑：刘明菊 石建雄 富学仁 林杨婷
徐 兰 吴应祺 胡志超

承印单位：杭州创嘉文化印刷有限公司
印刷份数：6030份

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 新时代背景下零售药店的发展

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

政策法规

6 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药

物临床试验质量管理规范的公告

16 《药物临床试验质量管理规范》解读

18 有关药品追溯标准规范的解读

药物警戒

21 关于修订复方丹参丸等制剂说明书的公告

21 关于修订氢化可的松注射液、注射用氢化可的松琥珀酸钠说明书的公告

23 关于修订脑心通制剂说明书的公告

23 美国加强警告精神分裂症药物氯氮平引起

的未经治疗的便秘可能导致严重的肠道问题

24 加拿大警示直接抗丙肝病毒药物的血糖异常的潜在风险

25 EMA 确认高强度雌二醇乳膏的使用时间不超过四周

27 日本警示阿替利珠单抗的嗜血细胞综合征风险

新药快讯

28 齐鲁制药阿立哌唑口崩片获批

28 诺华制药司库奇尤单抗获批

29 博尔诚PCR荧光探针法获批上市

30 智飞生物1类新药重组结核杆菌融合蛋白获批上市

30 复星医药阿伐曲泊帕片获批上市

31 罗氏恩美曲妥珠单抗获批上市

32 美国FDA批准美敦力血液透析系统销售许可

33 美国FDA批准葛兰素史克Zejula单药上市

34 美国FDA批准Neurocrine Biosciences公司Ongentys上市

35 美国FDA批准博士康抗真菌药Jublia用于≥

6岁儿童

36 美国FDA批准LFB创新疗法Sevenfact上市

名家专栏

37 2020年影响卫生经济学和结果研究的十大趋势

产业观察

42 跟进4+7后 零售药店发展新趋势

药学服务

44 每期一药:利培酮

48 肾功能检查

药学文摘

51 人参的临床应用及其用量探究

53 3种钙离子拮抗剂治疗老年高血压患者的药物经济学研究

55 真实世界中注射用矛头蝮蛇血凝酶在外科应用的药物经济学

加油站

61 2020年第2期会刊内容测试题

新时代背景下零售药店的发展

2020年,随着国家医改政策的深入,中国零售药店行业将会迎来大洗牌,执业药师们提供高质量的药学服务是未来零售药店发展的大势所趋。作为零售药店,可以从以下几点去提升核心竞争力,在激烈的商业竞争中获取一席之地。

一是要大力提升执业药师的数量和质量。社会药房以提供药学服务为发展基石,相关企业要不断引入和培养执业药师,补充人才缺口,这样才能满足公众不断提升的服务需求,让零售行业焕发生机和活力。在国家医改变局中,社会药房将会承接更多的处方外流,专业药房建设或成为行业竞争的焦点。

二是不断填补基层市场,激发市场活力。在省会级、地市级、县级、乡镇级四个类型的市场均可以布局门店,形成立体化门店格局。在下沉市场变得越来越重要的今天,注重挖掘基层市场或许或成为下一步药房业发展的重点。基层市场人口基数大,但消费能力偏低,这就需要参与者更加注重行业创新,不断降低经营成本、提升服务质量。

三是积极开创O2O业务(线上+线下)。疫情期间的业态变化,显示出线上业务的重要性,如何实现基于大数据的线上线下融合,将成为企业的核心竞争力。2020年也是5G元年,新技术带来的新体验会给药学服务本身带来新的变化。但人们追求健康和服务的高质量、便利性的需求不会改变,如何以用户为核心,以新技术为契机不断提高药学服务的质量和便捷性是所有企业都需要考虑的。

四是打造智能化物流系统。医药物流关系到药品质量,先进的智能化物流配送体系是保证药品质量和提高经营效率基础。随着“网订店取”相关政策的实行,平台化、智能化的物流配送体系,以区域为中心向周边的辐射能力建设,都将成为企业竞争力的重要体现。

从现在的发展趋势看,药品零售行业将随着医改深入承接更多的终端功能,分销渠道、终端体验、药学服务的融合发展会成为企业核心竞争力提升的发展方向,这些方面的持续改善将成为推动业绩持续增长的原动力。

董作军

声音数字

声音

《药品注册管理办法》和《药品生产监督管理办法》是落实“四个最严”的“升级版”和“新标尺”。随着时代发展和科技进步,“四个最严”标准是不断提升和发展变化的,而不是一成不变的。“法与时转则治,治与世宜则有功。”《药品注册管理办法》增加药品品种档案和药物研究机构、药物非临床研究机构的监管以及药品安全信用档案等相关内容;《药品生产监督管理办法》专设“法律责任”一章,全面加大对严重违反药品生产质量管理规范等情形的行政处罚力度,提高罚款额度,兑现处罚到人。这些新的监管手段,让落实“四个最严”要求更高,标准更严,目标更精准,严得更科学。

——中国医药报评论员对《药品注册管理办法》和《药品生产监督管理办法》的解读

2004年版《药品生产监督管理办法》(后称《办法》)侧重于对生产许可证的管理,而此次新修订的《办法》则注重对企业生产活动的管理,体现了从“重审批”到“重监管”的理念转变。《办法》取消GMP认证,但并未取消GMP,在简政放权的同时,也对生产企业提出更高的要求,需要企业在生产过程中持续合规。此外《办法》还减少一些不必要的变更流程,加快了产品上市,大大节约了企业成本。智慧监管、风险管控、落实四个“最严”也是《办法》突出的亮点。

——江苏省药品监督管理局稽查处副处长王敦岚对《药品生产监督管理办法》进行解读

“药品上市许可”的概念本身就包括了对药品本身质量的许可和对药品生产行为的许可。对药品上市许可持有人,包括委托他人生产的上市许可持有人核发《药品生产许可证》才能够和目前药品监管体系有效衔接,否则不利于监管部门对药品生产进行监管。《药品生产监督管理办法》要求药品上市许可持有人具备质量管理能力、风险防控能力和责任赔偿能力,颁发《药品生产许可证》正是监管部门对这些能力的评估。

——广东省药品监督管理局审评认证中心首席专家毕军围绕《药品生产监督管理办法》中药品上市许可持有人需要取得《药品生产许可证》提出的看法

“2003年版GCP是把‘受试者的权益保障’单独列为一章,又把伦理委员会的相关内容列入该章节,容易让人产生保护受试者权益只是伦理委员会的职责’这样的误读。新版GCP取消了这一章节,但是补充和调整了很多受试者权益和安全的保护条款,这些内容分散到临床试验各相关方——伦理委员会、研究者和申办者的章节中去了,其具体要求有更详细的描述,责任主体更明确,可操作性更好。”这些调整、完善就是要强调,试验各方均有责任保护受试者的权益和安全。

——中山大学肿瘤防治中心GCP中心主任洪明晃对《药物临床试验质量管理规范》表示

《关于促进中医药传承创新发展的意见》提出实施“互联网+中医药健康服务”行动,其中,中医电子病历、电子处方等为重点的基础数据库,依托医疗机构的互联网中医医院,中医智能辅助诊疗系统,线上线下一体化服务和远程医疗服务,乃至综合

监管信息系统,国家和省级中医药数据中心,都将得到重点建设和应用。随着数据系统的完善,中医药也将实现精准高效监管。

——中国医疗器械有限公司马艳红指出中医药传承创新发展中的器械机遇

数 字

523204人:截至2020年3月底,全国执业药师注册人数为523204人,环比增加743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472455人,占注册总数的90.3%。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33923、3717、12843、286人。

151.4万份:2020年4月14日,国家药品不良反应监测中心发布了《国家药品不良反应监测年度报告(2019年)》。报告指出,2019年全国药品不良反应监测网络收到《药品不良反应/事件报告表》151.4万份;收到新的严重药品不良反应/事件报告47.7万份;新的严重药品不良反应/事件报告占同期报告总数的31.5%。

39.6万份:2020年4月29日,国家药品不良反应监测中心发布了《国家医疗器械不良事件监测年度报告(2019年)》。报告指出,2019年,国家医疗器械不良事件监测信

息系统共收到可疑医疗器械不良事件报告396345份,每百万人口平均报告数为297份,全国96.70%的区县报告了医疗器械不良事件,系统基层注册用户达到31万余家,其中医疗器械注册人达19662家。

17955亿元:据米内网数据统计,2019年我国三大终端六大市场药品销售额实现17955亿元,同比增长4.8%。从实现药品销售的三大终端的销售额分布来看,公立医院终端市场份额最大,2019年占比为66.6%,零售药店终端市场份额2019年占比为23.4%,公立基层医疗终端市场份额近年有所上升,2019年占比为10.0%。

341亿:米内网最近更新的数据显示,2019年重点城市公立医院终端中成药市场呈现平稳态势,在2018年销售额下滑2.53%后,去年同比增长0.33%,达341亿元。从剂型来看,胶囊剂、注射剂两大市场继续出现下滑态势,2019年双双跌破百亿,注射剂的暴跌态势有所缓解。

欢迎加入浙江省执业药师协会

浙江省执业药师协会是由在浙江的执业药师和从事药品生产、经营、使用、教育、科研、管理等相关单位及个人自愿结成的

专业性、非营利性社会团体。现有会员二万多名,是浙江省五A级社会组织和省社会组织联合会常务理事单位,列入全省性社

会组织承接政府转移职能和购买服务推荐性目录。

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

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

协会的任务是:普法、自律、维权、教育、协调、服务。

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

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

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

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

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

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

献的执业药师及相关人员;

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

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

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

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

入会方法如下:

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

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

账户名:浙江省执业药师协会

账 号:1202051309900009954

开户行:中国工商银行杭州广电支行

联系电话:0571-85785579,85785575,85785537;

传真:0571-85785597

联系人:倪晓宇

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

《浙江药师》杂志约稿

1 征稿范围

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

2 来稿要求

2.1 本刊接受纸质投稿,欢迎电子邮件投稿。

2.2 来稿应有科学性、先进性、逻辑性和实用性。

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

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

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

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

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

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

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

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

政策法规

国家药监局 国家卫生健康委 关于发布药物临床试验质量管理规范的公告

(2020年第57号)

为深化药品审评审批制度改革,鼓励创新,进一步推动我国药物临床试验规范研究和提升质量,国家药品监督管理局会同国家卫生健康委员会组织修订了《药物临床试验质量管理规范》,现予发布,自2020年7月1日起施行。

特此公告。

附件:药物临床试验质量管理规范

国家药监局 国家卫生健康委
2020年4月23日

附件:

药物临床试验质量管理规范

第一章 总 则

第一条 为保证药物临床试验过程规范,数据和结果的科学、真实、可靠,保护受试者的权益和安全,根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》,制定本规范。本规范适用于为申请药品注册而进行的药物临床试验。药物临床试验的相关活动应当遵守本规范。

第二条 药物临床试验质量管理规范是药物临床试验全过程的质量标准,包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析、总结和报告。

第三条 药物临床试验应当符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》原则及相关伦理要求,受试者的权益和安全是考虑的首要因素,优先于对科学和社会的获益。伦理审查与知情同意是保障受试者权益的重要措施。

第四条 药物临床试验应当有充分的科学依据。临床试验应当权衡受试者和社会的预期风险和获益,只有当预期的获益大于风险时,方可实施或者继续临床试验。

第五条 试验方案应当清晰、详细、可操作。试验方案在获得伦理委员会同意后,方可执行。

第六条 研究者在临床试验过程中应当遵守试验方案,凡涉及医学判断或临床决

策应当由临床医生做出。参加临床试验实施的研究人员,应当具有能够承担临床试验工作相应的教育、培训和经验。

第七条 所有临床试验的纸质或电子资料应当被妥善地记录、处理和保存,能够准确地报告、解释和确认。应当保护受试者的隐私和其相关信息的保密性。

第八条 试验药物的制备应符合临床试验用药品生产质量管理相关要求。试验药物的使用应符合试验方案。

第九条 临床试验的质量管理体系应当覆盖临床试验的全过程,重点是受试者保护、试验结果可靠,以及遵守相关法律法规。

第十条 临床试验的实施应当遵守利益冲突回避原则。

第二章 术语及其定义

第十一条 本规范下列用语的含义是:

(一) 临床试验,指以人体(患者或健康受试者)为对象的试验,意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、不良反应,或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄,以确定药物的疗效与安全性的系统性试验。

(二) 临床试验的依从性,指临床试验参与各方遵守与临床试验有关要求、本规范和相关法律法规。

(三) 非临床研究,指不在人体上进行的生物医学研究。

(四) 独立的数据监查委员会(数据和安监委员会,监查委员会,数据监查委员会),指由申办者设立的独立的数据监查委员会,定期对临床试验的进展、安全性数据和重要的有效性终点进行评估,并向申办者建议是否继续、调整或者停止试验。

(五) 伦理委员会,指由医学、药学及其他背景人员组成的委员会,其职责是通过独立地审查、同意、跟踪审查试验方案及相关文件、获得和记录受试者知情同意所用的方法和材料等,确保受试者的权益、安全受到保护。

(六) 研究者,指实施临床试验并对临床试验质量及受试者权益和安全负责的试验现场的负责人。

(七) 申办者,指负责临床试验的发起、管理和提供临床试验经费的个人、组织或者机构。

(八) 合同研究组织,指通过签订合同授权,执行申办者或者研究者在临床试验中的某些职责和任务的单位。

(九) 受试者,指参加一项临床试验,并作为试验用药品的接受者,包括患者、健康受试者。

(十) 弱势受试者,指维护自身意愿和权利的能力不足或者丧失的受试者,其自愿参加临床试验的意愿,有可能被试验的预期获益或者拒绝参加可能被报复而受到不正当影响。包括:研究者的学生和下级、申办者的员工、军人、犯人、无药可救疾病的患者、处于危急状况的患者,入住福利院的人、流浪者、未成年人和无能力知情同意的人等。

(十一) 知情同意,指受试者被告知可影响其做出参加临床试验决定的各方面情况后,确认同意自愿参加临床试验的过程。该过程应当以书面的、签署姓名和日期的知情同意书作为文件证明。

(十二) 公正见证人,指与临床试验无关,不受临床试验相关人员不公正影响的个人,在受试者或者其监护人无阅读能力时,

作为公正的见证人,阅读知情同意书和其他书面资料,并见证知情同意。

(十三) 监查,指监督临床试验的进展,并保证临床试验按照试验方案、标准操作规程和相关法律法规要求实施、记录和报告的行动。

(十四) 监查计划,指描述监查策略、方法、职责和要求的文件。

(十五) 监查报告,指监查员根据申办者的标准操作规程规定,在每次进行现场访视或者其他临床试验相关的沟通后,向申办者提交的书面报告。

(十六) 稽查,指对临床试验相关活动和文件进行系统的、独立的检查,以评估确定临床试验相关活动的实施、试验数据的记录、分析和报告是否符合试验方案、标准操作规程和相关法律法规的要求。

(十七) 稽查报告,指由申办者委派的稽查员撰写的,关于稽查结果的书面评估报告。

(十八) 检查,指药品监督管理部门对临床试验的有关文件、设施、记录和其他方面进行审核检查的行为,检查可以在试验现场、申办者或者合同研究组织所在地,以及药品监督管理部门认为必要的其他场所进行。

(十九) 直接查阅,指对评估药物临床试验重要的记录和报告直接进行检查、分析、核实或者复制等。直接查阅的任何一方应当按照相关法律法规,采取合理的措施保护受试者隐私以及避免泄露申办者的权属信息和其他需要保密的信息。

(二十) 试验方案,指说明临床试验目的、设计、方法学、统计学考虑和组织实施的文件。试验方案通常还应当包括临床试验

的背景和理论基础,该内容也可以在其他参考文件中给出。试验方案包括方案及其修订版。

(二十一) 研究者手册,指与开展临床试验相关的试验用药品的临床和非临床研究资料汇编。

(二十二) 病例报告表,指按照试验方案要求设计,向申办者报告的记录受试者相关信息的纸质或者电子文件。

(二十三) 标准操作规程,指为保证某项特定操作的一致性而制定的详细的书面要求。

(二十四) 试验用药品,指用于临床试验的试验药物、对照药品。

(二十五) 对照药品,指临床试验中用于与试验药物参比对照的其他研究药物、已上市药品或者安慰剂。

(二十六) 不良事件,指受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学事件,可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常,但不一定与试验用药品有因果关系。

(二十七) 严重不良事件,指受试者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间,以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件。

(二十八) 药物不良反应,指临床试验中发生的任何与试验用药品可能有关的对人体有害或者非期望的反应。试验用药品与不良事件之间的因果关系至少有一个合理的可能性,即不能排除相关性。

(二十九) 可疑且非预期严重不良反应,指临床表现的性质和严重程度超出了试验药物研究者手册、已上市药品的说明书或者产品特性摘要等已有资料信息的可疑并

且非预期的严重不良反应。

(三十) 受试者鉴认代码,指临床试验中分配给受试者以辨识其身份的唯一代码。研究者在报告受试者出现的不良事件和其他与试验有关的数据时,用该代码代替受试者姓名以保护其隐私。

(三十一) 源文件,指临床试验中产生的原始记录、文件和数据,如医院病历、医学图像、实验室记录、备忘录、受试者日记或者评估表、发药记录、仪器自动记录的数据、缩微胶片、照相底片、磁介质、X光片、受试者文件、药房、实验室和医技部门保存的临床试验相关的文件和记录,包括核证副本等。源文件包括了源数据,可以以纸质或者电子等形式的载体存在。

(三十二) 源数据,指临床试验中的原始记录或者核证副本上记载的所有信息,包括临床发现、观测结果以及用于重建和评价临床试验所需要的其他相关活动记录。

(三十三) 必备文件,指能够单独或者汇集后用于评价临床试验的实施过程和试验数据质量的文件。

(三十四) 核证副本,指经过审核验证,确认与原件的内容和结构等均相同的复制件,该复制件是经审核人签署姓名和日期,或者是由已验证过的系统直接生成,可以以纸质或者电子等形式的载体存在。

(三十五) 质量保证,指在临床试验中建立的有计划的系统性措施,以保证临床试验的实施和数据的生成、记录和报告均遵守试验方案和相关法律法规。

(三十六) 质量控制,指在临床试验质量保证系统中,为确证临床试验所有相关活动是否符合质量要求而实施的技术和活动。

(三十七) 试验现场,指实施临床试验

相关活动的场所。

(三十八) 设盲,指临床试验中使一方或者多方不知道受试者治疗分配的程序。单盲一般指受试者不知道,双盲一般指受试者、研究者、监查员以及数据分析人员均不知道治疗分配。

(三十九) 计算机化系统验证,指为建立和记录计算机化系统从设计到停止使用,或者转换至其他系统的全生命周期均能够符合特定要求的过程。验证方案应当基于考虑系统的预计用途、系统对受试者保护和临床试验结果可靠性的潜在影响等因素的风险评估而制定。

(四十) 稽查轨迹,指能够追溯还原事件发生过程的记录。

第三章 伦理委员会

第十二条 伦理委员会的职责是保护受试者的权益和安全,应当特别关注弱势受试者。

(一) 伦理委员会应当审查的文件包括:试验方案和试验方案修订版;知情同意书及其更新件;招募受试者的方式和信息;提供给受试者的其他书面资料;研究者手册;现有的安全性资料;包含受试者补偿信息的文件;研究者资格的证明文件;伦理委员会履行其职责所需要的其他文件。

(二) 伦理委员会应当对临床试验的科学性和伦理性进行审查。

(三) 伦理委员会应当对研究者的资格进行审查。

(四) 为了更好地判断在临床试验中能否确保受试者的权益和安全以及基本医疗,伦理委员会可以要求提供知情同意书内容以外的资料和信息。

(五) 实施非治疗性临床试验(即对受试者没有预期的直接临床获益的试验)时,若受试者的知情同意是由其监护人替代实施,伦理委员会应当特别关注试验方案中是否充分考虑了相应的伦理学问题以及法律法规。

(六) 若试验方案中明确说明紧急情况下受试者或者其监护人无法在试验前签署知情同意书,伦理委员会应当审查试验方案中是否充分考虑了相应的伦理学问题以及法律法规。

(七) 伦理委员会应当审查是否存在受试者被强迫、利诱等不正当的影响而参加临床试验。伦理委员会应当审查知情同意书中不能采用使受试者或者其监护人放弃其合法权益的内容,也不能含有为研究者和临床试验机构、申办者及其代理机构免除其应当负责的内容。

(八) 伦理委员会应当确保知情同意书、提供给受试者的其他书面资料说明了给受试者补偿的信息,包括补偿方式、数额和计划。

(九) 伦理委员会应当在合理的时限内完成临床试验相关资料的审查或者备案流程,并给出明确的书面审查意见。审查意见应当包括审查的临床试验名称、文件(含版本号)和日期。

(十) 伦理委员会的审查意见有:同意;必要的修改后同意;不同意;终止或者暂停已同意的研究。审查意见应当说明要求修改的内容,或者否定的理由。

(十一) 伦理委员会应当关注并要求研究者及时报告:临床试验实施中为消除对受试者紧急危害的试验方案的偏离或者修改;增加受试者风险或者显著影响临床试

验实施的改变;所有可疑且非预期严重不良反应;可能对受试者的安全或者临床试验的实施产生不利影响的新信息。

(十二) 伦理委员会有权暂停、终止未按照相关要求实施,或者受试者出现非预期严重损害的临床试验。

(十三) 伦理委员会应当对正在实施的临床试验定期跟踪审查,审查的频率应当根据受试者的风险程度而定,但至少一年审查一次。

(十四) 伦理委员会应当受理并妥善处理受试者的相关诉求。

第十三条 伦理委员会的组成和运行应当符合以下要求:

(一) 伦理委员会的委员组成、备案管理应当符合卫生健康主管部门的要求。

(二) 伦理委员会的委员均应当接受伦理审查的培训,能够审查临床试验相关的伦理学和科学等方面的问题。

(三) 伦理委员会应当按照其制度和标准操作规程履行工作职责,审查应当有书面记录,并注明会议时间及讨论内容。

(四) 伦理委员会会议审查意见的投票委员应当参与会议的审查和讨论,包括了各类别委员,具有不同性别组成,并满足其规定的人数。会议审查意见应当形成书面文件。

(五) 投票或者提出审查意见的委员应当独立于被审查临床试验项目。

(六) 伦理委员会应当有其委员的详细信息,并保证其委员具备伦理审查的资格。

(七) 伦理委员会应当要求研究者提供伦理审查所需的各类资料,并回答伦理委员会提出的问题。

(八) 伦理委员会可以根据需要邀请委

员以外的相关专家参与审查,但不能参与投票。

第十四条 伦理委员会应当建立以下书面文件并执行:

(一) 伦理委员会的组成、组建和备案的规定。

(二) 伦理委员会会议日程安排、会议通知和会议审查的程序。

(三) 伦理委员会初始审查和跟踪审查的程序。

(四) 对伦理委员会同意的试验方案的较小修正,采用快速审查并同意的程序。

(五) 向研究者及时通知审查意见的程序。

(六) 对伦理审查意见有不同意见的复审程序。

第十五条 伦理委员会应当保留伦理审查的全部记录,包括伦理审查的书面记录、委员信息、递交的文件、会议记录和相关往来记录等。所有记录应当至少保存至临床试验结束后5年。研究者、申办者或者药品监督管理部门可以要求伦理委员会提供其标准操作规程和伦理审查委员名单。

第四章 研究者

第十六条 研究者和临床试验机构应当具备的资格和要求包括:

(一) 具有在临床试验机构的执业资格;具备临床试验所需的专业知识、培训经历和能力;能够根据申办者、伦理委员会和药品监督管理部门的要求提供最新的工作履历和相关资格文件。

(二) 熟悉申办者提供的试验方案、研究者手册、试验药物相关资料信息。

(三) 熟悉并遵守本规范和临床试验相

关的法律法规。

(四) 保存一份由研究者签署的职责分工授权表。

(五) 研究者和临床试验机构应当接受申办者组织的监查和稽查,以及药品监督管理部门的检查。

(六) 研究者和临床试验机构授权个人或者单位承担临床试验相关的职责和功能,应当确保其具备相应资质,应当建立完整的程序以确保其执行临床试验相关职责和功能,产生可靠的数据。研究者和临床试验机构授权临床试验机构以外的单位承担试验相关的职责和功能应当获得申办者同意。

第十七条 研究者和临床试验机构应当具有完成临床试验所需的必要条件:

(一) 研究者在临床试验约定的期限内按照试验方案入组足够数量受试者的能力。

(二) 研究者在临床试验约定的期限内足够的时间实施和完成临床试验。

(三) 研究者在临床试验期间有权支配参与临床试验的人员,具有使用临床试验所需医疗设施的权限,正确、安全地实施临床试验。

(四) 研究者在临床试验期间确保所有参加临床试验的人员充分了解试验方案及试验用药品,明确各自在试验中的分工和职责,确保临床试验数据的真实、完整和准确。

(五) 研究者监管所有研究人员执行试验方案,并采取措施实施临床试验的质量管理。

(六) 临床试验机构应当设立相应的内部管理部门,承担临床试验的管理工作。

第十八条 研究者应当给予受试者适合的医疗处理:

(一) 研究者为临床医生或者授权临床医生需要承担所有与临床试验有关的医学决策责任。

(二) 在临床试验和随访期间,对于受试者出现与试验相关的不良事件,包括有临床意义的实验室异常时,研究者和临床试验机构应当保证受试者得到妥善的医疗处理,并将相关情况如实告知受试者。研究者意识到受试者存在合并疾病需要治疗时,应当告知受试者,并关注可能干扰临床试验结果或者受试者安全的合并用药。

(三) 在受试者同意的情况下,研究者可以将受试者参加试验的情况告知相关的临床医生。

(四) 受试者可以无理由退出临床试验。研究者在尊重受试者个人权利的同时,应当尽量了解其退出理由。

第十九条 研究者与伦理委员会的沟通包括:

(一) 临床试验实施前,研究者应当获得伦理委员会的书面同意;未获得伦理委员会书面同意前,不能筛选受试者。

(二) 临床试验实施前和临床试验过程中,研究者应当向伦理委员会提供伦理审查需要的所有文件。

第二十条 研究者应当遵守试验方案。

(一) 研究者应当按照伦理委员会同意的试验方案实施临床试验。

(二) 未经申办者和伦理委员会的同意,研究者不得修改或者偏离试验方案,但不包括为了及时消除对受试者的紧急危害或者更换监查员、电话号码等仅涉及临床试验管理方面的改动。

(三) 研究者或者其指定的研究人员应当对偏离试验方案予以记录和解释。

(四) 为了消除对受试者的紧急危害,在未获得伦理委员会同意的情况下,研究者修改或者偏离试验方案,应当及时向伦理委员会、申办者报告,并说明理由,必要时报告药品监督管理部门。

(五) 研究者应当采取措施,避免使用试验方案禁用的合并用药。

第二十一条 研究者和临床试验机构对申办者提供的试验用药品有管理责任。

(一) 研究者和临床试验机构应当指派有资格的药师或者其他人员管理试验用药品。

(二) 试验用药品在临床试验机构的接收、贮存、分发、回收、退还及未使用的处置等管理应当遵守相应的规定并保存记录。

试验用药品管理的记录应当包括日期、数量、批号/序列号、有效期、分配编码、签名等。研究者应当保存每位受试者使用试验用药品数量和剂量的记录。试验用药品使用数量和剩余数量应当与申办者提供的数量一致。

(三) 试验用药品的贮存应当符合相应的贮存条件。

(四) 研究者应当确保试验用药品按照试验方案使用,应当向受试者说明试验用药品的正确使用方法。

(五) 研究者应当对生物等效性试验的临床试验用药品进行随机抽取留样。临床试验机构至少保存留样至药品上市后2年。临床试验机构可将留存样品委托具备条件的独立的第三方保存,但不得返还申办者或者与其利益相关的第三方。

第二十二条 研究者应当遵守临床试验的随机化程序。

盲法试验应当按照试验方案的要求实

施揭盲。若意外破盲或者因严重不良事件等情况紧急揭盲时,研究者应当向申办者书面说明原因。

第二十三条 研究者实施知情同意,应当遵守赫尔辛基宣言的伦理原则,并符合以下要求:

(一) 研究者应当使用经伦理委员会同意的最新版的知情同意书和其他提供给受试者的信息。如有必要,临床试验过程中的受试者应当再次签署知情同意书。

(二) 研究者获得可能影响受试者继续参加试验的新信息时,应当及时告知受试者或者其监护人,并作相应记录。

(三) 研究人员不得采用强迫、利诱等不正当的方式影响受试者参加或者继续临床试验。

(四) 研究者或者指定研究人员应当充分告知受试者有关临床试验的所有相关事宜,包括书面信息和伦理委员会的同意意见。

(五) 知情同意书等提供给受试者的口头和书面资料均应当采用通俗易懂的语言和表达方式,使受试者或者其监护人、见证人易于理解。

(六) 签署知情同意书之前,研究者或者指定研究人员应当给予受试者或者其监护人充分的时间和机会了解临床试验的详细信息,并详尽回答受试者或者其监护人提出的与临床试验相关的问题。

(七) 受试者或者其监护人,以及执行知情同意的研究者应当在知情同意书上分别签名并注明日期,如非受试者本人签署,应当注明关系。

(八) 若受试者或者其监护人缺乏阅读能力,应当有一位公正的见证人见证整个知情同意过程。研究者应当向受试者或者其

监护人、见证人详细说明知情同意书和其他文字资料的内容。如受试者或者其监护人口头同意参加试验,在有能力情况下应当尽量签署知情同意书,见证人还应当在知情同意书上签字并注明日期,以证明受试者或者其监护人就知情同意书和其他文字资料得到了研究者准确地解释,并理解了相关内容,同意参加临床试验。

(九) 受试者或者其监护人应当得到已签署姓名和日期的知情同意书原件或者副本和其他提供给受试者的书面资料,包括更新版知情同意书原件或者副本,和其他提供给受试者的书面资料的修订文本。

(十) 受试者为无民事行为能力的,应当取得其监护人的书面知情同意;受试者为限制民事行为能力的人的,应当取得本人及其监护人的书面知情同意。当监护人代表受试者知情同意时,应当在受试者可理解的范围内告知受试者临床试验的相关信息,并尽量让受试者亲自签署知情同意书和注明日期。

(十一) 紧急情况下,参加临床试验前不能获得受试者的知情同意时,其监护人可以代表受试者知情同意,若其监护人也不在场时,受试者的入选方式应当在试验方案以及其他文件中清楚表述,并获得伦理委员会的书面同意;同时应当尽快得到受试者或者其监护人可以继续参加临床试验的知情同意。

(十二) 当受试者参加非治疗性临床试验,应当由受试者本人在知情同意书上签字同意和注明日期。

只有符合下列条件,非治疗临床试验可由监护人代表受试者知情同意:临床试验只能在无知情同意能力的受试者中实施;受试

者的预期风险低;受试者健康的负面影响已减至最低,且法律法规不禁止该类临床试验的实施;该类受试者的人选已经得到伦理委员会审查同意。该类临床试验原则上只能在患有试验药物适用的疾病或者状况的患者中实施。在临床试验中应当严密观察受试者,若受试者出现过度痛苦或者不适的表现,应当让其退出试验,还应当给以必要的处置以保证受试者的安全。

(十三) 病史记录中应当记录受试者知情同意的具体时间和人员。

(十四) 儿童作为受试者,应当征得其监护人的知情同意并签署知情同意书。当儿童有能力做出同意参加临床试验的决定时,还应当征得其本人同意,如果儿童受试者本人不同意参加临床试验或者中途决定退出临床试验时,即使监护人已经同意参加或者愿意继续参加,也应当以儿童受试者本人的决定为准,除非在严重或者危及生命疾病的治疗性临床试验中,研究者、其监护人认为儿童受试者若不参加研究其生命会受到危害,这时其监护人的同意即可使患者继续参与研究。在临床试验过程中,儿童受试者达到了签署知情同意的条件,则需要由本人签署知情同意之后方可继续实施。

第二十四条 知情同意书和提供给受试者的其他资料应当包括:

(一) 临床试验概况。

(二) 试验目的。

(三) 试验治疗和随机分配至各组的可能性。

(四) 受试者需要遵守的试验步骤,包括创伤性医疗操作。

(五) 受试者的义务。

(六) 临床试验所涉及试验性的内容。

(七) 试验可能致受试者的风险或者不便,尤其是存在影响胚胎、胎儿或者哺乳婴儿的风险时。

(八) 试验预期的获益,以及不能获益的可能性。

(九) 其他可选的药物和治疗方法,及其重要的潜在获益和风险。

(十) 受试者发生与试验相关的损害时,可获得补偿以及治疗。

(十一) 受试者参加临床试验可能获得的补偿。

(十二) 受试者参加临床试验预期的花费。

(十三) 受试者参加试验是自愿的,可以拒绝参加或者有权在试验任何阶段随时退出试验而不会遭到歧视或者报复,其医疗待遇与权益不会受到影响。

(十四) 在不违反保密原则和相关法规的情况下,监查员、稽查员、伦理委员会和药品监督管理部门检查人员可以查阅受试者的原始医学记录,以核实临床试验的过程和数据。

(十五) 受试者相关身份鉴别记录的保密事宜,不公开使用。如果发布临床试验结果,受试者的身份信息仍保密。

(十六) 有新的可能影响受试者继续参加试验的信息时,将及时告知受试者或者其监护人。

(十七) 当存在有关试验信息和受试者权益的问题,以及发生试验相关损害时,受试者可联系的研究者和伦理委员会及其联系方式。

(十八) 受试者可能被终止试验的情况以及理由。

(十九) 受试者参加试验的预期持续时

间。

(二十) 参加该试验的预计受试者人数。

第二十五条 试验的记录和报告应当符合以下要求:

(一) 研究者应当监督试验现场的数据采集、各研究人员履行其工作职责的情况。

(二) 研究者应当确保所有临床试验数据是从临床试验的源文件和试验记录中获得的,是准确、完整、可读和及时的。源数据应当具有可归因性、易读性、同时性、原始性、准确性、完整性、一致性和持久性。源数据的修改应当留痕,不能掩盖初始数据,并记录修改的理由。以患者为受试者的临床试验,相关的医疗记录应当载入门诊或者住院病历系统。临床试验机构的信息化系统具备建立临床试验电子病历条件时,研究者应当首选使用,相应的计算机化系统应当具有完善的权限管理和稽查轨迹,可以追溯至记录的创建者或者修改者,保障所采集的源数据可以溯源。

(三) 研究者应当按照申办者提供的指导说明填写和修改病例报告表,确保各类病例报告表及其他报告中的数据准确、完整、清晰和及时。病例报告表中数据应当与源文件一致,若存在不一致应当做出合理的解释。病例报告表中数据的修改,应当使初始记录清晰可辨,保留修改轨迹,必要时解释理由,修改者签名并注明日期。

申办者应当有书面程序确保其对病例报告表的改动是必要的、被记录的,并得到研究者的同意。研究者应当保留修改和更正的相关记录。

(四) 研究者和临床试验机构应当按“临床试验必备文件”和药品监督管理部门

的相关要求,妥善保存试验文档。

(五) 在临床试验的信息和受试者信息处理过程中应当注意避免信息的非法或者未授权的查阅、公开、散播、修改、损毁、丢失。临床试验数据的记录、处理和保存应当确保记录和受试者信息的保密性。

(六) 申办者应当与研究者和临床试验机构就必备文件保存时间、费用和到期后的处理在合同中予以明确。

(七) 根据监查员、稽查员、伦理委员会或者药品监督管理部门的要求,研究者和临床试验机构应当配合并提供所需的与试验有关的记录。

第二十六条 研究者的安全性报告应当符合以下要求:

除试验方案或者其他文件(如研究者手册)中规定不需立即报告的严重不良事件外,研究者应当立即向申办者书面报告所有严重不良事件,随后应当及时提供详尽、书面的随访报告。严重不良事件报告和随访报告应当注明受试者在临床试验中的鉴认代码,而不是受试者的真实姓名、公民身份号码和住址等身份信息。试验方案中规定的、对安全性评价重要的不良事件和实验室异常值,应当按照试验方案的要求和时限向申办者报告。

涉及死亡事件的报告,研究者应当向申办者和伦理委员会提供其他所需要的资料,如尸检报告和最终医学报告。

研究者收到申办者提供的临床试验的相关安全性信息后应当及时签收阅读,并考虑受试者的治疗,是否进行相应调整,必要时尽早与受试者沟通,并应当向伦理委员会报告由申办方提供的可疑且非预期严重不良反应。

第二十七条 提前终止或者暂停临床试验时,研究者应当及时通知受试者,并给予受试者适当的治疗和随访。此外:

(一) 研究者未与申办者商议而终止或者暂停临床试验,研究者应当立即向临床试验机构、申办者和伦理委员会报告,并提供详细的书面说明。

(二) 申办者终止或者暂停临床试验,研究者应当立即向临床试验机构、伦理委员会报告,并提供详细书面说明。

(三) 伦理委员会终止或者暂停已经同意的临床试验,研究者应当立即向临床试验机构、申办者报告,并提供详细书面说明。

第二十八条 研究者应当提供试验进展报告。

(一) 研究者应当向伦理委员会提交临床试验的年度报告,或者应当按照伦理委员会的要求提供进展报告。

(二) 出现可能显著影响临床试验的实施或者增加受试者风险的情况,研究者应当尽快向申办者、伦理委员会和临床试验机构书面报告。

(三) 临床试验完成后,研究者应当向临床试验机构报告;研究者应当向伦理委员会提供临床试验结果的摘要,向申办者提供药品监督管理部门所需要的临床试验相关报告。

(注:由于篇幅原因,《药物临床试验质量管理规范》第五章至第九章于下期刊登。)

《药物临床试验质量管理规范》解读

一、《规范》修订的背景

新修订的《药物临床试验质量管理规范》(2020年第57号)已于2020年4月23日印发,自7月1日起施行。2003年,国家食品药品监督管理局发布施行《药物临床试验质量管理规范》(原局令第3号,以下简称《规范》),对推动我国临床试验规范研究和提升质量起到了积极作用。

随着我国药品研发的快速发展和药品审评审批制度改革的深化,《规范》中一些规定内容已经不再适用,药物临床试验领域新概念的产生和新技术的应用,如基于风险的质量管理、电子数据等,尚未纳入《规范》中;近年来,药物临床试验数据核查中发现比较集中的问题,如申办者、研究者、伦理委员会等各方的责任理解不清晰,试验操作不规范,对于受试者的权益、安全保障不足,需要

在《规范》中明确和细化要求;国家药品监管部门加入人用药品注册技术管理国际协调会(ICH)并成为管委会成员,应当遵循和实施相关指导原则,《规范》与ICH GCP指导原则在体例上存在较大差异,需要对《规范》做出相应的修改和增补,以适应药品监管工作的需要。

二、《规范》修订的主要思路

《规范》是药物临床试验全过程的技术要求,也是药品监管部门、卫生健康主管部门对药物临床试验监督管理的主要依据。《规范》的修订贯彻落实了中办、国办《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)。根据新修订的《药品管理法》,参照国际通行做法,突出以问题为导向,细化明确药物临床试验各方职责要求,并与ICH技术指导原则基本要

求相一致。

三、《规范》适用的范围

《规范》适用于为申请药品注册而进行的药物临床试验。药物临床试验的相关活动应当遵守本规范。

四、《规范》修订的主要内容

《规范》修订从原 9000 余字增加到 24000 余字,从原 13 章 70 条调整为 9 章 83 条。《规范》修订保留了总则、研究者、申办者、试验方案、附则 5 个章节;增加了术语及其定义、伦理委员会、研究者手册、必备文件管理等 4 个章节;删除了临床试验前的准备与必要条件、受试者的权益保障、监查员的职责、记录与报告、数据管理与统计分析、试验用药品的管理、质量保证、多中心试验 8 个章节,将其章节涉及内容按照责任主体和试验环节调整到相应的章节;《世界医学大会赫尔辛基宣言》作为总的原则性要求纳入“总则”中,不再附全文;临床试验保存文件作为指导原则单独另行发布。

(一) 细化明确参与方责任。伦理委员会作为单独章节,明确其组成和运行、伦理审查、程序文件等要求。突出申办者主体责任,明确申办者是临床试验数据质量和可靠性的最终责任人,加强对外包工作的监管。合同研究组织应当实施质量保证和质量控制。研究者具有临床试验分工授权及监督职责。临床试验机构应当设立相应的内部管理部门,承担临床试验相应的管理工作。

(二) 强化受试者保护。伦理委员会应当特别关注弱势受试者,审查受试者是否受到不正当影响,受理并处理受试者的相关诉求。申办者制定方案时明确保护受试者的关键环节和数据,制定监查计划应强调保护受试者权益。研究者应当关注受试者的其他疾

病及合并用药,收到申办者提供的安全性信息后应考虑受试者的治疗是否需要调整等。

(三) 建立质量管理体系。申办者应当建立临床试验的质量管理体系,基于风险进行质量管理,加强质量保证和质量控制,可以建立独立数据监查委员会,开展基于风险评估的监查。研究者应当监管所有研究人员执行试验方案,并实施临床试验质量管理,确保源数据真实可靠。

(四) 优化安全性信息报告。明确了研究者、申办者在临床试验期间安全性信息报告的标准、路径以及要求。研究者向申办者报告所有严重不良事件。伦理委员会要求研究者及时报告所有可疑且非预期严重不良反应。申办者对收集到的各类安全性信息进行分析评估,将可疑且非预期严重不良反应快速报告给所有参加临床试验的相关方。

(五) 规范新技术的应用。电子数据管理系统应当通过可靠的系统验证,保证试验数据的完整、准确、可靠。临床试验机构的信息化系统具备建立临床试验电子病历条件时,研究者应首选使用,相应的计算机化系统应当具有完善的权限管理和稽查轨迹。

(六) 参考国际临床监管经验。临床试验的实施应当遵守利益冲突回避原则;生物等效性试验的临床试验用药品应当进行抽样、保存等;病史记录中应该记录受试者知情同意的具体时间和人员;若违反试验方案或《规范》的问题严重时,申办者可追究相关人员的责任,并报告药品监督管理部门。

(七) 体现卫生健康主管部门医疗管理的要求。伦理委员会的组成、备案管理应当符合卫生健康主管部门的要求;申办者应当向药品监管部门和卫生健康主管部门报告可疑且非预期严重不良反应。

有关药品追溯标准规范的解读

一、标准的编制背景和依据

1. 为什么要制定药品追溯标准规范?

建设药品信息化追溯体系是党中央、国务院做出的重大决策部署,药品追溯标准规范是药品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基础。新制定的《中华人民共和国疫苗管理法》明确提出“国务院药品监督管理部门会同国务院卫生健康主管部门制定统一的疫苗追溯标准和规范”,新修订的《中华人民共和国药品管理法》明确要求“国务院药品监督管理部门应当制定统一的药品追溯标准和规范”。

通过制定药品追溯标准规范,明确药品信息化追溯体系建设总体要求,统一药品追溯码编码要求,规范药品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药品信息化追溯体系。统一的药品追溯标准规范有助于打通各环节、企业独立系统之间的壁垒,有利于构建药品追溯数据链条,有利于实现全品种、全过程药品追溯。

为此,根据急用先行的原则,国家药监局组织编制了《药品信息化追溯体系建设导则》等10个药品追溯标准规范,现已全部发布实施。

2. 制定药品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》《中华人民共和国药品管理法》《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。

3. 标准编制经历的过程?

标准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,公开征求药品上市许可持有人、生产企业、经营企业、使用单位、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。

二、标准的主要内容

1. 已发布药品追溯标准规范分类。

已发布的10个药品追溯标准可分为药品追溯基础通用标准、疫苗追溯数据及交换标准、药品(不含疫苗)追溯数据及交换标准三大类(见图1)。三大类标准既相互协调,又各有侧重。

第一类,基础通用标准,从药品追溯统筹指导、夯实基础角度出发,提出了药品信息化追溯体系建设总体要求、药品追溯码编码要求和药品追溯系统基本技术要求,包括《药品信息化追溯体系建设导则》《药品追溯码编码要求》《药品追溯系统基本技术要求》等3个标准;

第二类,疫苗追溯数据及交换标准,考

考虑到疫苗单独立法的情况及其管理的特殊性,从疫苗生产、流通到接种等环节,提出了追溯数据采集、存储及交换的具体要求,包括《疫苗追溯基本数据集》《疫苗追溯数据交换基本技术要求》等2个标准;

第三类,药品(不含疫苗)追溯数据及交换标准,从药品(不含疫苗)生产、经营、使用

和消费者查询等环节,提出了追溯数据采集、存储和交换的具体要求,包括《药品上市许可持有人和生产企业追溯基本数据集》《药品经营企业追溯基本数据集》《药品使用单位追溯基本数据集》《药品追溯消费者查询基本数据集》《药品追溯数据交换基本技术要求》等5个标准。

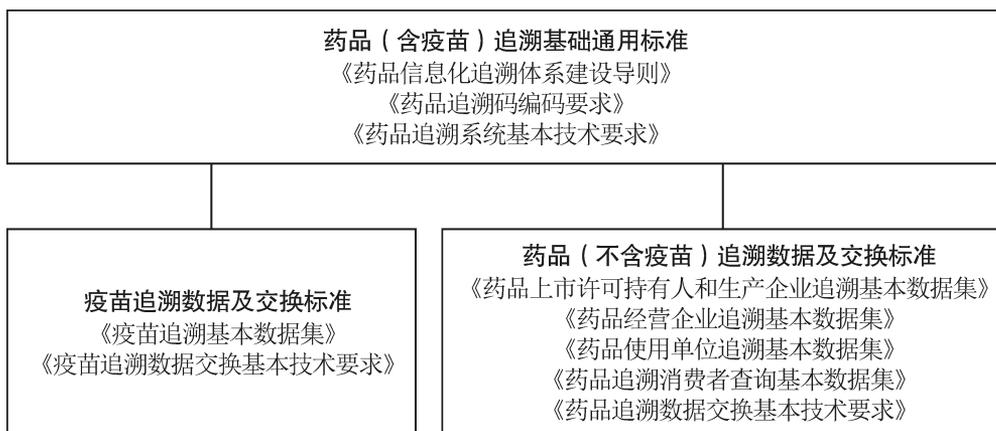


图1 已发布10个药品追溯标准规范分类

2. 已发布药品追溯标准规范的主要内容。

《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建设基本要求和药品信息化追溯体系各参与方基本要求。适用于追溯体系参与方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术语和定义、编码原则、编码对象、基本要求、构成要求、载体基本要求、发码机构基本要求以及药品上市许可持有人、生产企业基本要求。适用于追溯体系参与方,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》规定了药品追溯系统的通用要求、功能要求、存储要求、安全要求和运维要求等内容。适用于追溯体系参与方建设和使用药品追溯系统。

《疫苗追溯基本数据集》规定了与疫苗信息化追溯体系建设相关的疫苗追溯基本数据集分类、数据集与疫苗追溯数据产生方关系及数据集内容。适用于规范追溯数据产生方采集和存储满足相关要求的追溯数据。

《疫苗追溯数据交换基本技术要求》规定了疫苗信息化追溯体系中疫苗追溯数据交换的方式、数据格式、数据内容和安全要求。适用于规范相关数据交换方之间进行疫苗追溯数据的交换。

《药品上市许可持有人和生产企业追溯基本数据集》规定了药品上市许可持有人和生产企业应采集、储存及向药品追溯系统提供的基本数据集分类和内容。适用于规范药品追溯系统中药品上市许可持有人和生产企业相关的药品(不含疫苗)追溯数据。

《药品经营企业追溯基本数据集》规定

了药品经营企业应采集、储存及向药品追溯系统提供的基本数据集分类和内容。适用于规范药品追溯系统中药品经营企业的药品(不含疫苗)追溯数据。

《药品使用单位追溯基本数据集》规定了药品使用单位应采集、储存及向药品追溯系统提供的基本数据集的分类和内容。适用于规范药品追溯系统中药品使用单位相关的药品(不含疫苗)追溯数据。

《药品追溯消费者查询基本数据集》规定了消费者通过药品追溯系统可查询到的药品追溯基本信息。适用于规范药品追溯系统应提供给消费者的药品(不含疫苗)追溯信息。

《药品追溯数据交换基本技术要求》规定了药品信息化追溯体系中药品追溯数据

的交换方式、数据格式、数据内容和安全要求。适用于规范相关数据交换方之间进行药品(不含疫苗)追溯数据的交换。

三、重点概念解释

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基本构成包含药品追溯系统、药品追溯协同服务平台和药品追溯监管系统(见图2),由药品信息化追溯体系参与方分别负责,共同建设。

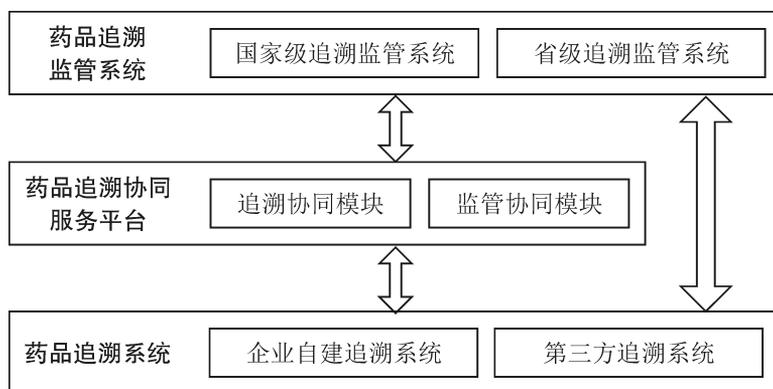


图2 药品信息化追溯体系基本构成

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,采集和存储药品生产、流通及使用等全过程的追溯信息的信息系统,用于实现追溯信息采集、存储、和交换。

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,包括国家和省级药品追溯监管系统,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,可辅助相关部门开展日常检查、协同监管等

(下转第27页)

药物警戒

关于修订复方丹参丸等制剂说明书的公告

(2020年第33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复方丹参丸等制剂(包括复方丹参丸、复方丹参片、复方丹参胶囊、复方丹参软胶囊、复方丹参肠溶胶囊、复方丹参喷雾剂[复方丹参气雾剂]、复方丹参颗粒、复方丹参滴丸、复方丹参口服液)说明书[不良反应]、[禁忌]和[注意事项]等项进行统一修订。

复方丹参丸等制剂说明书修订要求

一、在[不良反应]项下增加以下内容

1. 上市后不良反应监测数据显示复方丹参丸等制剂可见以下不良反应:
2. 胃肠系统:恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻、腹部不适等。
3. 皮肤及其附件:皮疹、瘙痒等。
4. 神经系统:头晕、头痛等。

5. 心血管系统:心悸、胸闷等。
6. 其他:乏力、口干、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. 孕妇慎用。
2. 过敏体质者慎用。
3. 脾胃虚寒患者慎用。
4. 对于有出血倾向或使用抗凝、抗血小板治疗的患者,应在医生指导下使用本品,并注意监测。
5. 当使用本品出现不良反应时,应及时就医。

(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)

关于修订氢化可的松注射液、注射用氢化可的松琥珀酸钠说明书的公告

(2020年第35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氢化可的松注射液、注射用氢化可的松

琥珀酸钠说明书[不良反应]、[注意事项]等项进行统一修订。

氢化可的松注射液、注射用氢化可的松琥珀酸钠说明书修订要求

一、在[不良反应]项下增加以下内容

1. 上市后不良反应监测数据显示本品可见以下不良反应/事件:

2. 心血管损害:潮红、心悸、心律失常、静脉炎、血压降低等;

3. 皮肤及其附件损害:皮疹、瘙痒、皮肤发红、局部皮肤反应、多汗、红斑疹、荨麻疹等;

4. 全身性损害:胸闷、发热、乏力、疼痛、寒战等;

5. 消化系统损害:恶心、呕吐、腹痛等;

6. 呼吸系统损害:呼吸困难、呼吸急促、憋气、哮喘、哮喘加重等;

7. 免疫功能紊乱:过敏反应、过敏样反应、过敏性休克等;

8. 神经系统损害:头晕、头痛、抽搐等;

9. 精神障碍:失眠、烦躁、兴奋、焦急不安、幻觉、谵妄等;

10. 其他:双硫仑样反应、药物-酒精相互作用等。

二、在[禁忌]项下增加以下内容

1. 本品禁用于已明确对本品及其他甾体激素过敏的患者。

2. 本品禁用于已明确对乙醇过敏的患者。

三、在[注意事项]项下增加以下内容

1. 用药前应仔细阅读药品说明书,并仔细询问患者情况、用药史和既往过敏史。

2. 因本品中含有50%乙醇,故必须充分稀释至0.2mg/ml后供静脉滴注,需用大剂量时应改用不含乙醇的氢化可的松琥珀酸钠。

3. 本品作为糖皮质激素药物,具有抗炎、抗过敏和抑制免疫等多种药理作用。但

据上市后监测数据和报道,本品会诱发潮红、皮疹、心悸、胸闷、恶心、呕吐、瘙痒、呼吸困难、头晕、过敏反应、过敏样反应等不良反应。已明确对本品及其他甾体激素过敏者禁用本品(参见[禁忌])。

对使用本品治疗过敏性疾病的患者,应加强监测。若症状恶化或出现新的过敏症状,应立即停药,必要时采取恰当的干预措施。

4. 本品辅料中包含乙醇,据报道,对乙醇过敏的患者在使用本品治疗过敏性疾病时曾发生严重的变态反应。已明确对乙醇过敏患者禁用本品(参见[禁忌]),有中枢神经系统抑制或肝功能不全者应慎用本品。

5. 本品辅料中包含乙醇,据报道,与硝基咪唑类药物如甲硝唑、具有甲硫四氮唑侧链结构的药物如头孢哌酮、具有甲硫三嗪侧链结构的药物如头孢曲松等抑制乙醛脱氢酶活性的药物联用会引起双硫仑样反应,如潮红、皮疹、胸闷、气短、恶心、呕吐、呼吸困难、血压下降等。应避免本品与抑制乙醛脱氢酶活性的药物联用。

用药后不得驾驶机动车、车、船、从事高空作业、机械作业及操作精密仪器。

四、在[药物相互作用]项下增加以下内容

本品辅料中包含乙醇,据报道,与硝基咪唑类药物如甲硝唑、具有甲硫四氮唑侧链结构的药物如头孢哌酮、具有甲硫三嗪侧链结构的药物如头孢曲松等抑制乙醛脱氢酶活性的药物联用会引起双硫仑样反应,如潮红、皮疹、胸闷、气短、恶心、呕吐、呼吸困难、血压下降等。应避免本品与抑制乙醛脱氢酶活性的药物联用。

(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)

关于修订脑心通制剂说明书的公告

(2020年第51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脑心通制剂(包括片剂、胶囊剂、丸剂)说明书[不良反应]、[禁忌]和[注意事项]等项进行统一修订。

脑心通制剂说明书修订要求

一、在[不良反应]项下增加以下内容

监测数据显示,脑心通制剂可见以下不良反应:恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻、腹部不适、便秘、口干、头晕、头痛、皮疹、瘙痒、心悸、呼吸困难、潮红、过敏反应等。

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. 本品建议饭后服用。

2. 有出血倾向、行经期妇女或使用抗凝、抗血小板治疗的患者慎用。

3. 脾胃虚弱者及过敏体质者慎用。

4. 不宜与藜芦同用。

(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)

美国加强警告精神分裂症药物氯氮平引起的 未经治疗的便秘可能导致严重的肠道问题

2020年1月,美国食品药品监督管理局(FDA)发布消息称正在加强一项现有的警告,即精神分裂症药物氯氮平引起的便秘可能罕见地发展为严重的肠道并发症。如果便秘没有得到及时的诊断和治疗,可能会导致住院治疗甚至死亡。便秘是氯氮平常见和已知的副作用,但严重和致命的事件也有报道。

氯氮平影响大多数患者的肠道功能。它产生的影响范围从常见的便秘(排便困难)到严重但不常见的肠道问题(包括肠道完全堵塞)。我们发现,由于氯氮平的作用方式,氯氮平比同类药物中其他精神分裂症药物的风险更大。当氯氮平与一种叫做抗

胆碱能的药物(它能减缓肠道内的运动)和其他引起便秘的药物(包括阿片类药物)合用时,服用高剂量的氯氮平会进一步增加患病风险。许多不同类型的药物都有这种抗胆碱能作用。

美国食品药品监督管理局(FDA)要求在所有氯氮平产品的处方信息中增加关于这一风险的新警告和更新。

给患者及监护人的建议:

1. 患者可能感觉不到或意识不到便秘症状。然而,如果排便频率低于正常,特别是如果一周排便少于三次、大便硬或干或者排尿困难,应该联系医务人员。如果有严重

的肠道问题的症状,如恶心、呕吐、腹胀或腹痛,应该马上联系医务人员。

2. 为了防止便秘,应该多吃水果、蔬菜和高纤维的谷物;喝大量的水和其他液体并得到足够的锻炼。有时还要服适宜的泻药,不应该在没有和医务人员商议之前就停止服用氯氮平,因为停止治疗会导致精神分裂症症状复发或恶化。

给医务人员的建议:

1. 医务人员在给病人使用氯氮平之前应评估肠道功能,并避免将氯氮平与其他抗胆碱能药物合用,因为这可能导致胃肠动力低下。经常提醒患者便秘的重大风险和危及生命的肠道问题,并需要保持水分,以防止便秘。

2. 询问病人在整个治疗过程中排便的频率和质量。建议患者如排便困难或每周排便少于三次或无法排尿,应立即与医务人员联络。监测患者的症状,如恶心、腹胀或疼痛、呕吐等与胃肠动力低下有关的潜在并发症。当有便秘或肠梗阻史的患者开始使用氯氮平时,应考虑预防性通便治疗。

美国食品药品监督管理局(FDA)回顾了2006年至2016年期间收到的和医学文献中发现的病例,确定了10例报告描述了便秘进展为严重的肠道问题:导致住院、手术或死亡。这些疾病包括肠壁坏死(坏死性结肠炎)、肠缺血(肠缺血)、部分肠坏死(肠坏死)、腹胀导致肠梗阻(肠扭转)。

(转摘自美国食品药品监督管理局FDA网站)

加拿大警示直接抗丙肝病毒药物的 血糖异常的潜在风险

2020年2月27日,加拿大卫生部发布消息称,加拿大卫生部审查了使用直接抗丙肝病毒药物(DAA)时血糖异常的潜在风险,包括血糖水平升高(高血糖)和血糖水平下降(低血糖),经过评估得出结论认为,DAA与血糖异常之间存在关联性,并有证据支持糖尿病患者中DAA与低血糖有关。加拿大卫生部将更新DAA的产品信息以包括有关糖尿病患者使用这些产品的警告,包括建议密切监测血糖水平和更换患者的糖尿病药物,以防止低血糖。

丙型肝炎病毒感染可能会降低肝脏发挥其不同作用的能力,其中之一就是控制血糖。丙型肝炎病毒感染患者的一个潜在并发症是血糖控制的丧失和血液中糖分的升

高,进而导致2型糖尿病(T2DM)。慢性丙型肝炎患者患2型糖尿病的几率是未感染者的3.8倍。DAA是加拿大批准用于治疗慢性丙型肝炎感染的处方药。慢性丙型肝炎病毒感染是一种严重的疾病,可导致肝功能下降、肝硬化或肝癌。

在审查时,Daklinza(达拉他韦)在加拿大的产品信息已经包括了糖尿病患者血糖异常的风险。此外,加拿大的索磷布韦产品安全信息建议密切监测糖尿病患者的血糖水平,并建议在治疗期间可能需要调整糖尿病药物的剂量。

截至2019年2月20日,加拿大卫生部共收到564例使用DAA导致低血糖、高血糖和/或新发糖尿病的病例报告。在这些报告

中,538份报告主要因缺乏信息或是重复报告被排除在外,保留了26例。加拿大卫生部还检索了科学文献,发现了另外10个全球病例。在上述评估的36份病例报告中,其中24例与高血糖/新发糖尿病有关,8例报告与低血糖/糖尿病改善有关,4例报告为其他(1例报告血糖异常,2例报告血糖控制丧失,1例报告既报告高血糖也报告了低血糖)。1例高血糖患者报告死亡。

对36例报告进行评价(有2例报告评价了2次,其中1例为在不同时间使用了2种DAA,另1例高血糖死亡患者对高血糖和死亡分别进行了关联评价),27例(包括死亡病例)发现可能与使用DAA有关,3例与DAA可能不相关,8例因信息不足无法评价。

检索世界卫生组织药品不良反应数据库(VigiBase)发现,在接受DAA治疗的患者中,有735例与血糖异常有关。鉴于慢性丙型肝炎病毒本身可能与葡萄糖紊乱有关,且VigiBase病例报告包含的信息有限,因此这些数据不能用于确认或排除DAA的使用与血糖异常相关事件之间的关联性。

此次安全性评估还审查了科学文献中26项已发表的研究。在所审查的研究中,有少量的低血糖事件报告;没有与高血糖相关的事件报告。糖尿病患者更易发生低血糖的不良反应。总之,文献审查支持DAA治疗与改善葡萄糖代谢相关的发现。建议在治疗期间监测血糖水平。可能需要减少剂量或糖尿病药物的使用,以防止出现低血糖症状或体征。文献审查发现了DAA如何导致糖尿病患者低血糖的生物学机制,尚未有清晰流程来解释DAA如何促进高血糖或新发糖尿病的发生。

加拿大卫生部经过审查得出结论认为,使用DAA与血糖异常风险有关。有接受DAA治疗的患者出现高血糖/新发糖尿病的病例报告,但是有更有力的证据支持糖尿病患者使用DAA治疗后出现低血糖,这些患者胰岛素敏感性高,对糖尿病药物的需求减少。加拿大卫生部正在与制药企业合作,更新关于DAA的加拿大产品安全信息,以告知糖尿病患者血糖异常的风险。

(转摘自加拿大卫生部网站)

EMA 确认高强度雌二醇乳膏的使用时间不超过四周

2020年1月17日,欧洲药品管理局(EMA)网站发布信息,欧洲药品管理局(EMA)的药物警戒风险评估委员会(PRAC)已经确认了高强度雌二醇乳膏的相关建议,限制使用含有100微克/克(0.01%)雌二醇的高强度乳霜,单次疗程不超过4周。此前,应一家销售高强度雌二醇乳膏的公司的要求,PRAC对2019年10月提出的这一建议进行了重新审核。

PRAC审查了关于高强度雌二醇乳膏

用于治疗绝经期妇女阴道萎缩症状的安全性和有效性的现有数据。这些数据表明,绝经后妇女使用这些乳膏后,血液中的雌二醇水平高于正常绝经后的水平。PRAC的结论是,雌二醇在血液中的吸收值得关注,可能导致与激素替代疗法(HRT)相似的副作用,口服或经皮肤(作为贴片)使用HRT的副作用包括静脉血栓栓塞(静脉血栓形成)、中风、子宫内膜癌和乳腺癌。此外,关于长期使用高强度雌二醇乳膏的安全性数据有

限。基于这些原因,PRAC 建议这些乳膏一个疗程最多只能使用4周。

PRAC 建议,新的建议应该更新到这些乳膏的处方信息中,在产品的外包装和内包装上增加该药物一个疗程最多只能使用4周的警告,每管的大小将限制在25克,以防止使用超过建议的时间。

PRAC 的建议将被发送到人用药品互认和非集中审评程序协调组(CMDh),以就其是否实施做出决定。CMDh 是一个代表欧盟成员国以及冰岛、列支敦士登和挪威的机构。

给患者的信息:

1. 在阴道内使用的高强度雌二醇乳膏(100微克/克)一个疗程最多只能使用4周。这是因为这些乳膏中的激素雌二醇可以被吸收到血液中,并可能增加副作用的风险。

2. 如果你已经在服用另一种HRT(激素替代疗法)药物,不要使用高强度雌二醇乳膏。

3. 如果对治疗有任何疑问,请咨询医生或药剂师。

给医务人员的信息:

1. 因为与系统暴露于雌二醇有关的风险,高强度雌二醇乳膏(100微克/克)一个疗程的处方时间不应超过4周。

2. 阴道内使用的高强度雌二醇乳膏的药代动力学数据显示系统暴露于雌二醇,其水平高于正常绝经后范围,最多超过正常绝经后雌二醇血清水平(10~20pg/ml)上限的5倍。

3. 系统暴露于雌二醇可能与类似口服和经皮HRT产品的副作用相关,如子宫内膜增生/癌、乳腺癌、卵巢癌以及血栓栓塞事件。

4. 高强度雌二醇乳膏不应与其他激素替代疗法药物一起使用。

关于药品的进一步信息:

本文所述的雌二醇乳膏每克含有100微克雌二醇,是一种局部激素替代疗法,它含有女性激素雌二醇,用于取代天然雌二醇,后者在绝经后会下降。这些高强度的雌二醇乳膏已在欧盟上市多年,用于治疗绝经后妇女阴道萎缩的症状。它们分别在奥地利、保加利亚、克罗地亚、捷克共和国、爱沙尼亚、德国、匈牙利、拉脱维亚、立陶宛和斯洛伐克销售。

关于评估程序的进一步信息:

应欧盟委员会要求,根据指令2001/83/EC第31条,于2019年4月11日开始对高强度雌二醇乳膏(0.01%)进行审查。

2014年,EMA完成了一项关于高强度雌二醇乳膏全身吸收风险的评估,并推荐了一些措施来将其最小化,包括将乳膏的使用时间限制在4周以内。然而,在2019年3月,欧盟法院基于程序理由撤销了部分审查结论。虽然法院没有对科学结论提出质疑,但部分撤销意味着,为将风险降至最低而采取的一些措施是无效的。

目前的审查是由负责评估人类药物安全问题的药物警戒风险评估委员会(PRAC)进行的,该委员会提出了一系列建议。在一名销售许可持有人要求重新审查后,PRAC随后确认了其关于高强度雌二醇乳膏的结论。

由于这些药物都是在国家一级批准的,因此,PRAC 的建议现在将被提交给人用药品互认和非集中审评程序协调组(CMDh),以对它们的实施做出决定。CMDh 是一个代表欧盟成员国以及冰岛、列支敦士登和挪威的机构,它负责确保通过欧盟国家程序批准药品统一安全标准。

(转摘自欧洲药品管理局EMA网站)

日本警示阿替利珠单抗的嗜血细胞综合征风险

日本厚生劳动省(MHLW)及药品和医疗器械管理局(PMDA)近期宣布修订阿替利珠单抗(atezolizumab, 商品名: Tecentri, 泰圣奇)产品说明书,在“具有临床意义的不良反应”项下增加嗜血细胞综合征(haemophagocytic syndrome)的有关提示。

阿替利珠单抗在日本的获批适应症为:①PD-L1 阳性,激素受体阴性以及HER2 阴性,无法手术的或转移性的乳腺癌;②不可切除的晚期或复发的非小细胞肺癌,以及处于广泛期的小细胞肺癌。阿替利珠单抗于2018年4月在日本上市,2018年4月至2019

年9月期间,日本共收到6例无法排除与使用阿替利珠单抗存在关联性的嗜血细胞综合征报告,其中1例死亡。据上市许可持有人估计,上一年阿替利珠单抗在日本的用药人数约为4000人。

根据PMDA网站发布的信息,阿替利珠单抗产品说明书增加的内容如下:

在“具有临床意义的不良反应”项下增加:“嗜血细胞综合征:可能发生嗜血细胞综合征。应仔细监测患者情况,一旦发生任何异常,应停药并采取适宜措施。”

(转摘自日本药品和医疗器械管理局PMDA网站)

(上接第20页)

工作,加强风险研判和预测预警。

药品追溯码如同药品的电子身份证号码,是解锁药品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、包装规格和或包装级别的唯一代码;生产标识由药品生产过程相关信息的代码组成,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合,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)

新药快讯

齐鲁制药阿立哌唑口崩片获批

4月28日,齐鲁制药按新3类申报的阿立哌唑口崩片获得国家药监局批准上市,视同通过一致性评价,为国内第2家。

阿立哌唑是新型非典型抗精神病一线用药,主要通过作用于多巴胺受体和5-羟色胺受体而产生疗效,是首个用于临床的多巴胺部分受体激动剂,临床上主要用于精神分

裂症的治疗。与其他精神类治疗药物相比,阿立哌唑具有副作用小、疗效显著、复发率低等优点,被美国《专家用药指南》推荐为与利培酮相并列的、治疗首发或复发性精神分裂症的首选药物。

目前,齐鲁制药已有28个产品通过一致性评价。见下表。

序号	药品名称	序号	药品名称
1	吉非替尼片	15	阿托伐他汀钙片
2	富马酸替诺福韦二吡呋酯片	16	氨磺必利片
3	盐酸特比萘芬片	17	利培酮口崩片
4	奥氮平片	18	华法林钠片
5	琥珀酸索利那新片	19	依托考昔片
6	奥氮平口崩片	20	枸橼酸托法替布片
7	盐酸左西替利嗪片	21	他达拉非片
8	盐酸昂丹司琼片	22	注射用紫杉醇(白蛋白结合型)
9	利培酮片	23	卡培他滨片
10	维格列汀片	24	注射用比伐芦定
11	盐酸曲美他嗪缓释片	25	普瑞巴林胶囊
12	替吉奥胶囊	26	孟鲁司特钠咀嚼片
13	阿德福韦酯片	27	盐酸阿比特龙片
14	来那度胺胶囊	28	阿立哌唑口崩片

(转摘自医药魔方)

诺华制药司库奇尤单抗获批

4月28日,诺华制药(中国)宣布,可善挺(司库奇尤单抗)获国家药监局批准,用于治疗常规治疗疗效欠佳的强制性脊柱炎的成年患者。这是目前国内首个且唯一被批准用于治疗强制性脊柱炎的白介素类抑制

剂。

MEASURE 2研究结果显示,可善挺可快速缓解背痛、晨僵和疲乏症状;可抑制新骨形成,阻止结构损伤。患者随机接受150mg可善挺或安慰剂治疗至第4周,治疗

组背痛较基线改善 39%，而安慰剂组为 15%；治疗组晨僵较基线改善 34.4%，而安慰剂组为 14.8%；治疗组疲劳较基线改善 28%，而安慰剂组为 8%。临床结果发现，经可善挺治疗，80%患者 2 年内无新生骨赘，近 80% 患者脊柱损伤 4 年内未出现恶化。研究结果显现良好的整体安全性和耐受性，经可善挺治疗的患者，尚无结核易感性增加的报告，尚未见乙肝再激活的相关报道，且 5 年抗药抗体发生率小于 1%。

强直性脊柱炎是一种发生于患者脊柱位路的慢性炎症，病程长，病情恶化后患者会丧失大部分行动能力。易感基因和家族病史是强直性脊柱炎的主要致病因素，因此中国强直性脊柱炎患者的数量相对稳定。根据弗若斯特沙利文报告，从 2014 年到 2018 年，中国强直性脊柱炎患者的数量由 376.0 万增加至 385.0 万，期间年复合增长率为 0.6%。预计到 2023 年中国强直性脊柱炎患者人数将达到 395.5 万，期间年复合增长率为 0.5%，后续患者人数将以 0.4% 的年复合增长率持续增长，并于 2030 年达到 405.4 万人。

司库奇尤单抗 (Secukinumab, 商品名: Cosentyx/可善挺, 俗称“苏金单抗”) 是诺华研制的一款靶向 IL-17A 的全人源 IgG1 κ 单

克隆抗体，于 2015 年获 FDA 批准上市，目前已在包括欧盟国家和美国在内的 80 多个国家和地区上市，适应症包括：银屑病关节炎 (PsA)、斑块型银屑病 (PsO)、强直性脊柱炎 (AS)。

IL-17A 是参与银屑病、关节病型银屑病和强直性脊柱炎炎症产生及疾病进展的核心致病因子。IL-17A 可以由 IL-23 依赖性和 IL-23 非依赖性两种途径产生，由先天免疫系统和适应性免疫系统的多种细胞产生。通过直接作用于不同来源的 IL-17A，司库奇尤单抗在银屑病的各个领域 (包括甲、头皮、掌跖以及关节) 显示出持久的疗效和安全性。

司库奇尤单抗是国内第一批临床急需境外新药之一，已在 2019 年 3 月获 NMPA 批准用于治疗符合系统治疗或光疗指征的中度至重度斑块状银屑病的成年患者，并于同年 5 月正式在中国上市。用于强直性脊柱炎的新适应症 (受理号: JXSS1900025) 于 2019 年 5 月申报上市，并于 8 月纳入优先审批。

银屑病、强直性脊柱炎领域的突出表现，让司库奇尤单抗成为诺华 2019 年最畅销药物，2019 年全球销售额达到 35.5 亿美元，同比增长 25%。

(转摘自生物谷)

博尔诚 PCR 荧光探针法获批上市

4 月 29 日，国家药品监督管理局经审查，批准了博尔诚 (北京) 科技有限公司生产的创新产品“RNF180/Septin9 基因甲基化检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)”的注册。

该产品基于 PCR 荧光探针检测原理，用于体外定性检测人血浆中甲基化的 RNF180

及 Septin9 基因，是首款通过荧光定量 PCR 法检测 RNF180 和 Septin9 基因甲基化这一创新型肿瘤标准物的胃癌辅助诊断产品。

该产品适用于经临床医师诊断建议胃镜检查同时由于患者个人原因拒绝进行胃镜检查的患者。该产品不用于普通人群的

肿瘤筛查。基于现有研究,仅限于有胃癌家族史者或40岁以上胃癌高风险人群检测,患者最终诊断应依据胃镜检查结果。

药品监督管理部门将加强该产品上市后监管,保护患者用械安全。

(转摘自国家药品监督管理局)

智飞生物1类新药重组结核杆菌融合蛋白获批上市

4月24日,安徽智飞龙科马生物制药有限公司研发的重组结核杆菌融合蛋白(EC)获得国家药监局批准上市。

智飞生物官网显示,该产品将用于:①结核杆菌感染筛查;②联合结核菌素纯蛋白衍生物(PPD),主要用于鉴别卡介苗接种与结核杆菌感染;③区分卡介苗接种后阴转或未感染结核杆菌、卡介苗接种后维持阳性、结核杆菌感染这三类人群,以便给不同类型人群分别接种不同类型疫苗;④结核病的临床辅助诊断。结核病是全球十大死因疾病之一。

据估计,2018年全球新增结核病例大约为1000万人,死亡病例约为145万人。其中,我国新发病例大约为87万人,居全球第二位(仅次于印度),占全球新发病例总数的

9%,死亡病例约4.3万人。

结核杆菌潜伏感染者的筛查与预防是控制结核病疫情的重要手段,世界卫生组织2014及2017版《潜伏结核感染管理指南》建议使用 γ -干扰素释放试验(IGRA)或结核菌素皮试(TST)检测结核潜伏感染,而前者操作复杂、价格昂贵,不适合大规模人群筛查和贫困地区使用,后者难以鉴别卡介苗接种与结核杆菌感染特异性差异,重组结核杆菌蛋白(EC)以卡介苗丢失的蛋白制成的结核鉴别用变态反应原皮试方法,既有IGRA特异性又有TST适合大规模筛查的简便性,是极具潜力与市场前景的新一代结核潜伏感染与结核病辅助诊断的诊断试剂。国盛医药预计该药峰值销售额将达到10亿元。

(转摘自雪球网)

复星医药阿伐曲泊帕片获批上市

4月15日,国家药监局官网显示,复星医药引进的新药「阿伐曲泊帕片」在国内获批(受理号:JXHS1900045),适应症为择期行诊断性操作或者手术的成年慢性肝病患者相关的血小板减少症(CLDT)。

2018年3月,复星医药产业获AkaRx, Inc. 关于avatrombopag(商品名:Doptelet[®])在中国大陆及香港的独家销售代理权(包括为实现销售享有的独家注册、开发权)的许可,AkaRx仍为该新药在区域内的权利人。

该新药主要用于肿瘤化疗引起的血小板减少症(CIT)(注册分类:化学药品2.4类)、择期行诊断性操作或者手术的成年慢性肝病患者相关的血小板减少症(CLDT)(注册分类:化学药品5.1类)。本次注册分类为5.1类的获批上市,另一适应症肿瘤化疗引起的血小板减少症(CIT)目前正在开展3期临床(登记号:CTR20192192)阿伐曲泊帕片是第二代、每日一次的口服首个血小板生成素(TPO)受体激动剂,可刺激骨髓祖细胞中

巨核细胞的增殖和分化,从而增加血小板的产生。2018年5月23日,获FDA批准上市,适应症是治疗血小板计数降低(血小板减少症),适用于拟进行医疗或牙科手术的慢性肝病成年患者。目前,全球上市的阿伐曲泊帕片仅为AkaRx的Doptelet[®],于中国境内尚无具有自主知识产权,且与该新药同类产品上市。2018年,Doptelet[®]于全球销售额约为127万美元。Insight数据库显示,目前全球已获批的TPO-R类药物共有5款,芦曲泊帕、艾曲泊帕、罗米司亭、阿

伐曲泊帕以及血小板生成素;其中只有诺华的艾曲泊帕乙醇胺片在2017年国内获批进口(商品名:瑞弗兰),目前国内最新中标价为5968.00元/盒/28片。诺华财报显示,2019年艾曲泊帕全球销售额为14.16亿美元,同比增长21%。

目前,国内多家企业布局相关品种,其中江苏奥赛康的4类仿制药艾曲泊帕乙醇胺片已经在今年1月报上市;恒瑞的海曲泊帕乙醇胺片也处在3期临床中。

(转摘自Insight数据库)

罗氏恩美曲妥珠单抗获批上市

继帕妥珠单抗之后,罗氏又一重磅HER2阳性乳腺癌创新靶向药物恩美曲妥珠单抗4月21日正式上市。作为首个登陆中国的抗体偶联物(ADC)类里程碑式的靶向抗癌药物,恩美曲妥珠单抗新的作用机制将使新辅助治疗后仍残存病灶的HER2阳性早期乳腺癌患者复发或死亡风险降低50%。恩美曲妥珠单抗的上市,为高危复发风险HER2阳性早期乳腺癌患者带来全新的治疗选择,也标志着继曲妥珠单抗、帕妥珠单抗后,罗氏抗HER2阳性乳腺癌治疗的三姐妹花全部来到中国,体现了中国加速创新药上市脚步的决心与作为。

里程碑式证据为优化治疗开辟新思路

HER2阳性乳腺癌整体预后是较差的,但由于曲妥珠单抗的应用,使得HER2阳性乳腺癌患者的生存达到与HER2阴性乳腺癌患者相近的水平。因此对于HER2阳性乳腺癌,抗HER2治疗至关重要。

HER2阳性早期乳腺癌患者辅助治疗

使用曲妥珠单抗,10年后仍有部分HER2阳性早期乳腺癌患者会复发转移。而新辅助治疗使用曲妥珠单抗+帕妥珠单抗双靶治疗后,也仍有约40%~60%的患者未达到pCR(病理完全缓解),而这些新辅助治疗后未达到pCR的患者5年内复发风险高于pCR的患者,少数风险甚至接近80%。

巧妙设计形成“生物导弹”

恩美曲妥珠单抗在治疗中能有如此惊艳的表现,与其创新的作用机制不无关系。乳腺癌领域一直在不断前进,恩美曲妥珠单抗是全球首个获批的单药治疗实体瘤的抗体药物偶联物(ADC),也是中国第一个HER2靶向ADC产品。对新辅助治疗手术后仍有残存病灶的HER2阳性乳腺癌患者,在使用恩美曲妥珠单抗治疗后,能进一步降低疾病复发及死亡风险,填补了我国新辅助治疗后non-pCR HER2阳性乳腺癌患者的治疗空白。

复旦大学附属肿瘤医院护理部副主任

裘佳佳表示:恩美曲妥珠单抗的使用将大大增强患者对于治疗和康复的信心,这一创新产品在临床上的应用将让更多的患者和家庭看到治愈希望,也让医护人员对乳腺癌的治疗和康复充满期待。

恩美曲妥珠单抗成为了抗HER2乳腺癌治疗的转折点,通过巧妙的设计,将经典的抗HER2靶向药物曲妥珠单抗与抑制微管聚集的化疗药物美登素通过硫醚连接子连接成的稳定的抗体偶联药物,具有靶向肿瘤细胞的杀伤特点,也被称为“生物导弹”,可向HER2阳性癌细胞直接递送强效化疗药物,充分发挥靶向药物的作用,又能进行化疗杀伤作用,并可同时限制健康组织免受其害。这将为non-pCR的患者,带来全新希望。

新药加速上市,让患者全程获益

随着恩美曲妥珠单抗的上市,罗氏三大乳腺癌药物:赫赛汀(曲妥珠单抗)、帕捷特(帕妥珠单抗)、赫赛莱(恩美曲妥珠单抗),已建立起从最初的新辅助治疗、术后的辅助

治疗、以及晚期一线治疗全程的抗HER2治疗体系。

除了HER2阳性乳腺癌,罗氏制药也在目前最为凶险的乳腺癌分类之一——三阴性乳腺癌治疗领域取得进展,其抗PD-L1肿瘤免疫治疗药物阿替利珠单抗,作为全球首个治疗三阴性乳腺癌的肿瘤免疫疗法药物已获得美国药监局批准。

罗氏制药中国总裁周虹表示:自1998年赫赛汀上市以来,罗氏在乳腺癌诊疗领域取得了巨大的突破和进展,未来将继续秉承“先患者之需而行”的理念,将更多创新产品更快引进中国,帮助中国乳腺癌患者实现从早期到晚期的全程全覆盖。

据悉,恩美曲妥珠单抗于今年1月20日获得国家药品监督管理局批准,用于紫杉烷类联合曲妥珠单抗为基础的新辅助治疗后仍残存侵袭性病灶的HER2阳性早期乳腺癌患者。获批短短三个月后,赫赛莱即投入中国临床治疗,步步加速的背后,是为了让患者早一天用上创新药。

(转摘自医药谷)

美国FDA批准美敦力血液透析系统销售许可

美国时间4月29日,美国FDA宣布授予美敦力血液透析或血液滤过疗法设备CARPEDIEM销售许可,允许该设备为体重在2.5~10kg(或5.5~22磅)之间的重症儿科患者提供连续的血液透析或血液滤过。

连续性血液透析或血液滤过疗法也称为连续性肾脏替代疗法(CRRT),患者在治疗过程中需要使用透析机和特殊的过滤器或透析器,花费较长时间不间断地连续清洁患者的血液,比每周治疗三次的传统方法要

方便许多。CRRT通常在重症监护室(ICU)进行使用。CARPEDIEM是美国批准的首款用于体重较轻的儿科患者群体的CRRT设备,该类患者会因肾脏功能不正常(流体超负荷),而导致突然发生或暂时性丧失肾功能(急性肾损伤)或体内水过度。CARPEDIEM系统是专为体外血液处理而设计的一种净化设备,净化后的血液将返回患者体内。

FDA设备与放射健康中心主任Jeff

Shuren 博士表示：“当孩子的肾脏不能正常工作时，就需要进行连续性肾脏替代治疗，以去除血液中的有害物质，缓解由于肾脏不能正常工作而引起的一系列问题。需要这种疗法的儿童患者病情通常很重，需要应用透析疗法才能生存。在 CARPEDIEM 系统获批之前，市面上还没有针对儿科患者的连续性肾脏替代治疗设备。CARPEDIEM 的上市将促进肾脏健康，成为美国首款可供此类患者选择的治疗方法，并满足需要继续进行肾脏替代治疗才能生存的重症患者的临床需求。”

在美国，大约有 10,000 名儿童发生急性肾损伤，这些儿童通常在 ICU 中接受治疗，存活率仅为 38% 到 43%，需要透析才能生存。但是，美国市场上现有的 CRRT 设备主要用于体重超过 20 公斤的患者。

此次 CARPEDIEM 的批准，主要是基于 CARPEDIEM 来自欧洲注册机构的数据，并将结果与美国前瞻性儿科 CRRT 注册机构

的患者数据进行了比较。数据显示，体重小于 10 千克的儿童患者使用 CARPEDIEM 治疗后，CRRT 终止后生存率达到 97%，而目前使用成人用 CRRT 设备的仅为 48%。CARPEDIEM 系统治疗的患者从 ICU 出院时的存活率为 55%，而其他 CRRT 设备的为 43%。此外，接受 CARPEDIEM 系统治疗的儿科患者的体液超负荷(FO)百分比也发生了显著下降，研究已证实 FO 与接受 CRRT 的儿童死亡率相关性非常高。患者开始时的 FO 为 20%，接受 CARPEDIEM 治疗后最终他们的 FO 已降至 5%。

作为销售授权的一部分，美敦力将保留一项批准后研究，以记录该设备在美国的实际治疗情况。该研究将收集 CRRT 停用后以及 ICU 出院时间后患者生存率的数据，根据这些临床数据，美敦力可以更新适应症标签，以确保更广泛的、更安全有效的使用这一设备。

(转摘自新浪医药)

美国 FDA 批准葛兰素史克 Zejula 单药上市

美国时间 4 月 29 日，葛兰素史克(GSK)宣布美国 FDA 批准了 Zejula(niraparib, 尼拉帕利)的补充新药申请(sNDA), 将其作为无论生物标志物状态如何、对一线铂类化学疗法有完全或部分反应的晚期上皮性卵巢癌、输卵管或原发性腹膜癌女性患者的单一药物维持治疗。此前，在一线维持治疗中，只有 20% 携带 BRCA 突变的卵巢癌女性患者有资格接受 PARP 抑制剂单药治疗。

这项批准是基于双盲、安慰剂对照 3 期临床研究 PRIMA (ENGOT- OV26/GOG-3012) 的数据结果，该研究招募了 733 例新

确诊晚期卵巢癌患者，无论其生物标志物的状态如何，对铂类化学疗法都有完全或部分反应，同时具有较高疾病发展风险。主要终点是无进展生存期(PFS)，依次分析同源重组缺陷(HRD)人群以及总人群，并根据 RECIST 1.1 由单盲的独立中心评估确定。HRd 定义为存在肿瘤乳腺癌易感基因(tBRCA)突变或基因组不稳定性评分(GIS)≥42。无需使用 FDA 批准的伴随诊断剂即可开始使用 Zejula 进行治疗。

结果表明，与安慰剂相比，尼拉帕利治疗组患者的 PFS 具有统计学意义的改善。

在HRD人群中,尼拉帕利治疗组的PFS中位数为21.9个月,安慰剂组为10.4个月(HR 0.43;95%CI:0.31,0.59;p)。

此外,与安慰剂相比,在HRD人群中,尼拉帕利使卵巢癌进展或死亡风险降低了57%(HR 0.43;95%CI,0.31至0.59;p)。

此外,观察到的安全性与以往临床试验一致。最常见的不良反应是血小板减少症(39%)、贫血(31%)、中性粒细胞减少症(21%)、恶心、疲劳、便秘、肌肉骨骼疼痛、白

细胞减少症、头痛、失眠、呕吐、呼吸困难、食欲下降、头晕、咳嗽、高血压等。

亚利桑那大学医学院、凤凰城克里夫顿大学医学院、美国肿瘤学会PRIMA研究者Bradley Monk博士指出:“PRIMA的设计针对具有高度未满足需求的卵巢癌患者,研究中观察到的阳性数据令人鼓舞,并表明受益人群超越了BRCA突变的限制。此次适应症批准是卵巢癌治疗的重要一步。”

(转摘自新浪医药)

美国FDA批准Neurocrine Biosciences公司 Ongentys上市

4月30日,Neurocrine Biosciences公司宣布,美国FDA已批准其口服药物Ongentys(opicapone)作为左旋多巴/卡比多巴的辅助疗法,治疗经历“关闭”期(“off”episodes)的帕金森病患者。随着疾病的进展,服用左旋多巴/卡比多巴的患者可能开始出现“关闭”期,在此期间患者的震颤、运动减慢和行走困难的发生率会增加。新闻稿指出,Ongentys是唯一一款获批的可减少“关闭”期时间且不会引起运动障碍的儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)抑制剂。

帕金森病是一种慢性神经退行性疾病,在全球约有600万名患者。帕金森病目前还没有治愈的方法,患者通常需要使用左旋多巴治疗,替代丢失的多巴胺。长期使用这种药物会导致严重的运动能力波动。这种波动分为两个阶段——在“开启”期,患者的运动能力正常;而在“关闭”期,患者的运动能力明显下降,通常表现为运动缓慢、僵硬、行走障碍、震颤和姿势不稳定,极大地影响

了患者的日常生活。

Ongentys是一种口服、选择性儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)抑制剂,它有助于阻断分解左旋多巴的COMT酶。Ongentys通过减少左旋多巴在血液中的分解,使更多的左旋多巴到达大脑,延长其临床效果,帮助患者实现运动症状控制。这款药最初由BI-AL Pharmaceuticals公司开发并在2016年在欧盟获批上市。2018年1月,复星医药以1800万美元从BI-AL公司获得了opicapone在中国市场的独家权利。2019年3月,复星医药在中国递交了opicapone的新药临床申请并获得CDE受理。

Ongentys的批准是基于38项临床研究数据的支持,其中包括2项3期临床研究(BIPARK-1和BIPARK-2),有超过1000名帕金森病患者接受Ongentys的治疗。两项研究均包括1年开放标签扩展期。试验数据显示,与安慰剂相比,50mg Ongentys显著缩短了较基线时的“关闭”期时间,且患

者运动能力正常的“开启”期时间也显著增长。

“美国FDA批准 Ongentys 上市,为帕金森病患者提供了一种重要的新治疗选择。Ongentys 可以减少‘关闭’期的发作和增加‘开启’期的时间来帮助控制不可预测的运

动波动。”Neurocrine Biosciences 公司首席执行官 Kevin C. Gorman 博士说,“在 Neurocrine Biosciences,我们的使命是减轻患者的痛苦。我们期待与帕金森病组织合作,在今年晚些时候将这种新疗法提供给患者。

(转摘自药明康德)

美国FDA批准博士康抗真菌药 Jublia 用于≥6岁儿童

加拿大制药巨头博士康 (Bausch Health Companies Inc) 及旗下皮肤科公司 Ortho Dermatologics 4月30日宣布,美国FDA已批准抗真菌药 Jublia 一份补充新药申请 (sNDA),将产品标签中的年龄范围扩大至6岁及以上儿童。

Jublia 是首个外用三唑类 (trazole) 抗真菌药物,用于治疗甲真菌病 (onychomycosis, 俗称“灰趾(指)甲”)。在美国,Jublia 于2014年6月首次获FDA批准,用于18岁及以上成人。

Jublia 治疗6~16岁患者的安全性、药代动力学、疗效,在一项多中心、开放标签、单臂4期研究中进行了评估。该研究共涉及62例轻至重度甲真菌病患者,主要目的是评估 Jublia 在研究的52周内对至少有轻度趾甲甲真菌病儿童患者的,以及 Jublia 在12~16岁有中度至重度趾甲甲真菌病儿童患者中治疗4周的药代动力学。疗效评估包括真菌学治愈(无真菌)、完全治愈(指甲完全透明和无真菌)和临床疗效(趾甲受累 < 10%)。

在这项研究中,Jublia 在儿科人群中表现出良好的耐受性。最常见的与治疗相关的副作用是嵌甲 (ingrown nails)。在这一儿童群体中,Jublia 的系统暴露情况与之前报道的成人情况相当。疗效评估显示,到第52

周,65%的患者实现了真菌学治愈,早在第12周就观察到36.7%的真菌学治愈率。到第52周,共有40%的患者完全治愈,根据研究结论,半数患者达到临床疗效。

美国天普大学医学院微生物学系副教授、足病医学系临床教授 Tracey Vlahovic 表示:“甲真菌病除了是导致趾甲变色的原因外,还可能导致患者在穿鞋和进行一般活动时出现指甲不适。在某些人群中,它也可能导致继发感染。Jublia 的扩展标签进一步证明了这一治疗方案的安全性和有效性,我期待着在我的儿科患者治疗方案中加入这种药物。”

甲真菌病 (onychomycosis) 是一种慢性真菌性甲感染,主要由皮肤真菌引起,通常发生在趾甲下,尽管指甲也可能受到影响。该病通常始于趾(指)甲下面的一个小白点或黄点,导致趾(指)甲变色、增厚和/或变形、疼痛、甲板从甲床上脱落和不规则的表面变化。一旦甲真菌病开始,它可能无限期持续,如果不治疗,可能造成永久性趾(指)甲损伤。

甲真菌病治疗不足,很大程度上是由于现有治疗药物的局限性。目前,非处方或处方外用药物提供的疗效十分有限,在用药的同时往往需要频繁清创,或刮、切割或去除指甲。处方口服药则由于药物相互作用和严

重的安全性问题而应用十分有限。

Jublia(efinaconazole, 10%外用溶液)是首个外用三唑类抗真菌药,开发用于局部远端侧位甲下甲真菌(DLSO)的治疗,这是一种最为常见的甲真菌病,致病菌先侵入远端甲下甲床,甲床下角质增生、增厚,甲板可变为白色、棕色至灰褐色,表面凹凸不平,失去

光泽,甲板缺失、松脆。

Jublia是一种外用溶液,通过一种独特的内置用量控制型指甲刷进行涂敷,该药能很快干燥,无需出去过量的药物,同时无需顾虑系统性副作用,如药物相互作用或急性肝损伤。

(转摘自生物谷)

美国FDA批准LFB创新疗法Sevenfact上市

4月2日,美国FDA批准由法国公司LFB Biotechnology开发的Sevenfact上市,用于治疗和控制成人及12岁以上青少年A型或B型血友病患者的出血事件。这些患者体内含有凝血因子VIII或IX抑制因子(中和抗体)。Sevenfact是一种人类凝血因子VIIa类似物。它生产方式非常独特,是从通过基因工程改造的兔子的乳液中获得。Sevenfact禁用于已知对兔或兔蛋白过敏的患者。

A型和B型血友病分别是凝血因子VIII或IX功能障碍或缺乏所致的先天性出血性疾病。血友病患者在受伤或手术后,出血时间可能比其他入长。他们的肌肉,关节和器官也可能会出现自发出血,这可能会危及生命。体内产生抑制因子的患者可能对因子VIII或IX的替代疗法没有响应。在这些情况下,给予Sevenfact等产品,可绕过凝血因子VIII和凝血因子IX介导的凝血过程,促进血液凝集并控制出血。

Sevenfact的活性成分是人类凝血因子VII的重组类似物,在基因工程改造的兔子的乳腺中表达,并分泌到兔的乳汁中。乳汁纯化和加工过程中,因子VII转化为活化的因子VIIa。用于生产Sevenfact的基因工程兔中的重组DNA构建体获得了FDA兽医医

学中心(Center for Veterinary Medicine)的批准。

FDA兽医医学中心主任Steven M. Solomon先生说:“基于对科学证据的综合分析,FDA确定插入兔子基因组的重组DNA对动物和处理兔子的人是安全的,并能有效地导致人凝血因子VII蛋白在兔子乳汁中表达。FDA还根据《国家环境政策法案》认定,批准申请不会对环境产生重大影响。”

Sevenfact的安全性和有效性获得一项临床研究的数据支持,该研究评估了27位携带凝血因子抑制因子的A型或B型血友病患者。试验结果表明,对于轻度或中度出血事件,采用较低剂量(75 μ g/kg)和较高剂量(225 μ g/kg)Sevenfact治疗成功的比例约为86%。

FDA生物制品评估和研究中心主任Peter Marks博士说:“今天的批准为控制体内已出现凝血因子抑制因子的成人和青少年血友病患者提供了另一种治疗选择。Sevenfact是首个从基因工程改造的兔子中获得凝血活性蛋白的血友病疗法。这一批准是我们努力推进安全的生物技术创新,支持患者健康的重要范例。”

(转摘自药明康德)

2020年影响卫生经济学和结果研究的十大趋势

国际药物经济学和结果研究学会作为全球领先的医疗卫生经济学和结果研究专业的学会,他们致力于提高用于改善健康的医疗资源的效率、有效性和公平性。在前段时间,协会确定了会在不久的将来重塑该行业的10大医疗卫生经济学和结果研究趋势,其中一些趋势在2018年和2019年的趋势报告中已有所概述,但这些主要趋势随着时间的推移已有所变化。2020年的10大趋势概述了这些变异,并将一些新趋势加入了榜单。他们认为2020年的这10大趋势对患者、医疗机构和医保机构都具有相当重要意义。

在发布的2020年的趋势列表中,真实世界证据的影响上升到榜首位置,新上榜的还有创新治疗的可负担性、整体医疗卫生支出、基于价值的治疗替代支付模式以及数字技术在医疗服务提供和结果评估中的作用。其他5个主题在2019年也已经提出,包括药品定价、全民医疗保健、医疗产品和服务的价格透明度、老龄化人群的医疗保健以及个性化/精准医疗。聚焦今年的10大趋势我们可以发现,有5个集中在医疗保健的财务问题。

1 现实世界证据:提升RWE在医疗决策中的作用

真实世界(RWE)作为2019年HEOR的大趋势之一,由于一些趋同因素,在今年的

趋势排行榜上升至第一位。监管机构,如美国食品药品监督管理局、英国国家健康和保健卓越研究所和欧洲药品管理局,正在探索如何收集和分析数据,以增加在监管决策中支持使用真实数据和真实证据。此外,医疗保健提供者和付款人希望确定如何使用RWE建立比较和成本效益。这些因素进一步增加了RWE的重要性及其在全球医疗决策中的作用。

美国食品药品监督管理局在2019年5月发布了一份指南草案,“向食品药品监督管理局提交使用真实世界数据和真实世界证据的文件,以指导制药和生物制品行业”,使用RWE和提交RWE可以采用不同的形式。根据美国临床药理学和治疗学学会杂志2019年4月发表的一份分析报告,“从欧洲的角度看,利用真实世界面临可操作性和技术性的挑战,以及方法上的挑战。”

因此,我们可以发现要将真实世界证据很好地运用于医疗决策中还需进行不断的探索。

2 药品定价:降低药价压力加大

在2019年的趋势报告中,药品定价被作为医疗保健支出的一部分进行了讨论,但到2020年,制药企业面临的压力越来越大,尤其是在美国。以其胰岛素定价为例,胰岛素是美国药品定价问题的“标杆”,但所有药品的定价都受到了批评者的抨击。2019年

4月,美国众议院举行听证会就如何制定药物价格(围绕救命药定价:获取胰岛素成本上升的答案)询问了制药商和PBM代表。为此,特朗普政府提议在2018年对医疗保险B部分药品采用参考定价制度,其中药品将与国际价格挂钩。2019年9月,美国众议院议长南希·佩洛西提出《降低药品成本法案》,该法案提议赋予医疗保险直接与制药公司谈判的权力,并将为所有美国人提供私人保险,使他们能够获得相同的谈判药价。

西方健康和盖洛普公司在2019年发布的一项民调“美国医疗保健费用危机”的结果显示,在过去一年里,有5800万美国人报告说无力支付所需药品的费用。即使是在具有全民医保的国家医疗保健的国家,药物费用可能也是一个问题。

尽管存在争议,但由于定价问题加剧了人们对损害创新的担忧,在改变现行制度方面并没有取得多大进展。人们担心,如果《降低药品成本法案》获得通过,将耗尽初创企业起步所需的风险资本。因此目前,平衡病人、医疗系统、药物创新者和投资者的需求我们面临着极大的困难。

3 创新的治疗方法:可承受性影响患者获得治疗

2019年美国FDA批准了数种新药,截至2019年11月,已有21种新药被记录在案。这些新的治疗方法包括:Zolgensma治疗儿童脊髓性肌萎缩症,Xenleta治疗成人社区获得性细菌性肺炎等等。虽然这些药物中的许多代表着在治疗某些疾病上取得了长足的进步,但他们的定价可能会使许多患者望尘莫及,从而支付者不得限制获得这些药物。然而,很多情况下,这些药物涉

及非常少的群体。如,Zolgensma是一种针对2岁以下患有脊髓性肌萎缩症患者的基因疗法,而在美国,出生时患有该病的婴儿不到1000名,Zolgensma的治疗费用为212.5万美元一次所需的输液。

事实上,有研究对比了美国以外的国家如何评估和评价罕见病药物,其结论认为,在评估治疗罕见疾病的药物的临床疗效、经济影响和价值的证据方面,没有神奇的解决方案。因此,前进的道路将需要国际上各种方法的联合,以确定对哪些少见的情况需要采取特别的行动的,确定需要对传统的卫生技术评估进行哪些调整,需要考虑的特殊定价和准入因素的类型,以及美国主要决策者的意愿能完全接受这些方法。

4 总医保支出:HEOR控费作用显现

世界卫生组织在其报告《卫生的公共支出:总揽观察全球趋势》中发现,2016年,世界卫生支出为7.5万亿美元,占全球国内生产总值的近10%。此外,卫生费用的增长速度快于国内生产总值,中低收入国家(平均接近6%)的增长速度快于高收入国家(4%)。

但是,花费数十亿美元的医疗保健,我们能得到什么呢?《美国医学会杂志》2019年10月的一篇文章《美国医疗保健系统中的浪费:估计成本和节约潜力》计算了6个“浪费领域”(医疗服务提供失败;医疗协调失败;过度治疗或低值医疗;定价失败;欺诈和滥用;管理复杂性),浪费的年度总费用为7600亿至9350亿美元,通过干预,可节省1910亿~2820亿美元。经济合作与发展组织(OECD)的34个国家也在医疗保健支出中挣扎。经合组织报告称,2017年经合组织国家的医疗支出中,相当一部分是无效的,认

为有高达五分之一的医疗支出可有更好的用途。

报告称,经合组织(OECD)的医疗系统支出占GDP的9%,其中四分之三由政府支付,这种浪费破坏了医疗系统的财务可持续性,并建议采取措施遏制浪费,比如停止不必要的手术和临床程序的支出,鼓励使用仿制药,为护士在慢性病患者管理方面发挥作用,或确保不需要医院护理的思者在诸如初级护理等资源消耗较少的环境中得到治疗。

对于这些问题,HEOR可以发挥重要作用,可以提供可比较的证据,在那些推动医疗支出的产品和服务中,找出那些改善患者健康结果、提供最大价值并减少浪费的产品和服务。这些证据对于确定如何更好地部署医疗预算以造福患者至关重要。

5 全民医保:医保的覆盖、可及和公平

2020年,全民医疗保健依然是医疗领域的一个重要问题,且药品和医疗程序的费用和医疗保障的缺失仍然严重。

世界卫生组织估计,世界上至少一半的人口仍然没有基本医疗服务全覆盖,由于个人医疗支出问题,约1亿人口陷入赤贫(定义为每天生活费不超过1.90美元),此外,超过8亿人(几乎占世界人口的12%)花费至少10%的家庭预算来支付医疗保健。

世卫组织同时指出,全民医保并不意味着免费医疗,不仅需要卫生筹资,还包括卫生系统的所有组成部分,如:卫生服务提供系统、卫生人力、卫生设施和通信网络、卫生技术、信息系统、质量保证机制,以及治理和立法。

作为可持续发展目标的一部分,联合国所有会员国都同意努力在2030年实现全民

健康保健。世卫组织和世界银行已经制定了一个框架来跟踪全民健康保健的进展情况。这一监测将侧重于能够获得基本优质保健服务的入口比例以及大量家庭收入用于保健的入口比例。

在未来一段时间内,全民医疗保健仍将是一个重要问题,因为许多国家仍在寻求为本国公民提供医疗保健。

6 基于价值的替代支付模式,确定创新疗法真正价值

治疗的真正价值是什么?应如何定价?新疗法给患者带来了更大的益处,但相应地也付出了更多的代价,无论是公众还是支付者均试图在不使医疗体系破产的情况下解决如何支付治疗费用的问题。

尽管卫生技术评估机构能够区分可提供良好价值的治疗和可提供较差价值的治疗,但往往缺乏新的治疗证据。如果患者正在等待一种新的治疗方案,该方案有望带来巨大的益处,支付方通常会批准该治疗方案,并在产生证据时重新评估。对于那些已经证明对病人有价值的疗法,但由于价格高昂,并非所有患者都能从中受益,支付方已开始寻找其他支付模式

其中,备受关注的基于付费的模式,其通常被称为“Netflix模式”。这一模式由美国路易斯安那州率先创立,被批准用于丙型肝炎治疗付费。根据这项计划,路易斯安那州就Medicaid医疗保险、患者进行了附加回扣协议的谈判,将总支出限制在一个固定的数额,同时保留抗病毒丙型肝炎治疗的无限使用权。澳大利亚和美国华盛顿州目前也在使用基于付费的支付模式进行丙型肝炎治疗。

2014年美国麻省理工学院经济学家和

哈佛大学肿瘤学家提出了一种分期付款模式,在这种模式下,患者可以获得医疗贷款(Health Care Loans, HCL)。HCL允许多层次和单一支付市场的患者获得更广泛的治疗方法,包括昂贵的短期治疗。HCL还将支付与临床效益联系起来,有助于降低每名患者的治疗成本,同时激励转化疗法的发展。

基于绩效的风险分担也被称为基于结果或基于价值的支付模式,是一种替代支付模式,它将支付与药物或其他健康干预的实际绩效或健康结果联系起来,ISPOR基于绩效的风险分担安排工作组的良好实践,在其2013年的报告中概述了基于绩效的风险分担的安排设计、实施和评估的实践,以及在考虑、使用时如何开发和应用最先进的方法,或审查基于绩效的风险分担安排。

7 医保产品和服务价格透明度,价格不明确影响医疗预算

医保争论最激烈的领域之一是成本。例如,药品、设备或程序的实际成本是多少?在欧盟,价格因国家而异,在美国,价格因医疗保健提供者而异。

美国在2019年6月发布了一项行政命令,“提高美国医疗保健的价格和质量透明度,将病人放在第一位”。该命令指示卫生和公共服务部长发布一项规定,要求医院以易于理解的方式公开公布服务成本格式并征求对这项提案的意见,该提案要求保险公司和供应商在患者接受治疗前提供有关自付费用的信息。

美国独有的是价格透明度和药品回扣与药房经济管理者(Pharmacy Benefit Manager, PBMs)之间的联系。药品价格回扣制度有利于PBMs的财务底线,同时也引发了

人们对回扣导致药品价格上涨的担忧。要求加强监管的呼声正迫使PBMs提高价格透明度。

欧盟每个成员国都为药品和医疗程序制定自己的价格,欧洲联盟的定价透明度措施旨在确保透明度。欧盟已经研究了医疗服务竞争的前景,自2011年起允许患者寻求跨境医疗并由该医疗机构报销。但欧洲审计法院(ECA)在2019年6月发布的一份报告中认为,迄今为止,很少有病人要求报销获得的治疗费用。ECA的报告指出,只有少数病人意识到他们有权在国外寻求医疗保健,但令人沮丧的是,病人必须预先支付服务费用,且只能得到其本国定价治疗价格的补偿。

8 数字技术:数字化影响涉及医保多个领域

2020年HERO趋势列表的新主题是,数字技术开始颠覆医疗保健。数字化的影响是深远的,几乎涉及疗保健系统的每个领域:可穿戴设备、诊断和治疗等数字应用程序、医疗设备、电子病历、远程医疗和大数据等。

一些大型科技巨头以广阔的视野进入医疗领域。谷歌寻求将其人工智能功能应用于医疗保健领域,而谷歌的verly则致力于生命科学,Alphabet的Google Ventures则大量投资于医疗保健领域。苹果专注于以消费者为中心的健康技术,包括疾病追踪和预防。亚马逊正从多个方面进入医疗领域。微软正在探索人工智能如何改变医疗保健、基因组学、远程健康、云计算和网络安全,以及其他健康计划。很明显,数字技术将以我们可能还没有开始想象的方式改变医疗保健。

9 人口老龄化:对医疗服务和成本影响深远

全球人口老龄化趋势表明,在未来一段时间内,人口老龄化问题仍将对医疗服务和成本产生长期影响。

随着人口老龄化,医疗费用也随之增加。在日本,28%的人口已经超过60岁,政府在2018年花费了1380亿美元(占其总支出的15%)用于医疗和护理。作为全球“超级老龄化”(被确定为至少21%的公民年龄在65岁或65岁以上的国家)的领导者,日本在解决人口老龄化的创新方法方面一直处于领先地位。数字医疗被认为是满足这一人群需求新的解决方案的关键驱动力。为了控制成本,日本正在鼓励数字初创企业为老年人提供医疗咨询途径,并利用机器人、传感器和高端信息和通信技术服务,创建病人监测系统,以尽量减轻人和财务负担。此外,将纸质记录传输到数字系统旨在通过人工智能分析工具,实现更好、更具成本效益的护理。

10 精准医学:不断增长的数据领域

精准药物市场正在增长,预计到2028年将达到2170亿美元,这是由对个性化治疗、技术创新和进步(包括基于生物标记物

的检测/试剂盒、下一个基因测序和精确成像)以及政府支持和法规需求不断增加所致。

就精准药物对医疗保健的影响而言,根据个性化药物联盟(PMC)的数据,2018年,25种个性化药物批准占FDA所有新药批准的42%。个性化治疗相关的新趋势包括:基于生物标记物,加速审查癌症适应症;小干扰核糖核酸治疗的出现;个性化药物生物类似物的出现等。根据PMC的报告,生物标记物重要性的增长将对整个医疗保健领域所有关键利益相关者产生重大影响,包括支付者,他们将实现生物标记物测试的广泛覆盖。

综上,尽管2020年影响卫生经济学和结果研究的趋势又有了进一步的变化,这给我们在医药领域带来了新的思考方向和机遇,但是不难发现这些趋势的演变在不断向民生靠拢,更加注重医疗、技术与现实的结合,同时这也反映出在未来很长一段时间,我们在医药及保健领域面临着严峻的挑战。这也充分显示未来,HEOR利用其卫生技术评估能力,对医疗领域提供重要决策信息将起到很大作用。

(整理自胡善联——医药经济报)

~~~~~  
(上接第62页)

9. 下列关于疫苗追溯体系建设说法正确的是( )。

- A. 是药品信息化追溯体系的重要组成部分
- B. 总体框架有5部分组成
- C. 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

D. 提供公众查询服务

10. 下列属于肝功能检查项目的有( )。

- A. 肝脏的蛋白质代谢功能
- B. 胆红素和胆汁酸代谢功能
- C. 脂质代谢功能
- D. 肝脏排泄和解毒功能的检测

## 产业观察

## 跟进4+7后 零售药店发展新趋势

随着全国范围集采政策的公布,医保带量采购的展开,不仅给药企带来了压力,对一些采购量较小的零售药店也带来了打击。药品的售价大大高出医院,造成了明显的顾客流失,所以为了改善这一现象,部分省份将药店也纳入了带量采购范围。

除试点城市外,其余全国22个省5000+门店将同步执行国家带量采购中标价。就是说,带量采购对医药行业的影响已蔓延到零售端。从2015~2018年米内网中国城市零售药店终端竞争格局数据来看,第一、二轮集采的品种在城市实体药店规模达126.6亿元,占城市药店化学药10.8%的份额,这些药品复合增长率均超过城市药店其他品类增长率。看来,因医院与药店部分药价“倒挂”造成处方倒流的局面或将改变,而价格将不再是竞争的唯一条件。

### 1 同段位比内力

“4+7”后,处方倒流成为业界热议的焦点。起初,有药企明确表示中标品种在其合作的连锁药店同步降价,有些厂家要维价采取断供措施;而不少连锁对未降价的中标品种则采取暂时下架处理,相互在观望政策走向。

但国家以量换价的顶层逻辑坚定且清晰。“只有主动顺应趋势,方能洞见未来。”一连锁药店俱乐部执行秘书长吕智琳表示,国家集采品种是药店顾客引流的基础,只有顾

客到店了才有可能提供更多增值服务。实行药店集中采购可以与医院的价格保持统一,减少价格差,缓解顾客外流到医院的压力。在一定程度上也有利于将难落地的“处方外流”实施开展。但不跟进甚至下架带量采购品种,处方外流很可能变为处方倒流,药店应主动融入国家战略。

这应该是陆续有连锁药店传出跟进中选品种价格的心态。漱玉平民大药房2019年12月起全省1600余家门店统一执行国家集采中标价。怡康医药也发出通知,1300余家门店执行国家集采中标价。可以肯定,接下来还会有越来越多的连锁药店加入,形成新的竞争格局。

也有专家直言,“跟进‘4+7’是响应国家政策,也是做好便民服务,对零售药店业绩带来的影响有限,因为这些品种的利润不足以支撑零售药店的规模化经营,零售药店的利润来源肯定是部分高毛产品。而医保个人账户的取消将大大压缩药品在不同渠道之间的腾挪空间。如果报销没有区分,未来在零售市场的药品销售价格和利润将会进一步压缩。”

从宏观数据来看,药品零售业确实已处在下行通道。尤其是自2015年零售行业从两位数增长滑入个位数增长后,2019年一季度零售终端药品销售额增幅从2018年的7.5%降至4.7%。更值得关注的是,与前两

年高溢价并购、跑马圈地不同的是,2019年零售药店门店数量出现20年来首次负增长,但药店一季度连锁率却达到53.3%。零售终端竞争格局加剧,强者更强,接下来比拼的就是健康管理能力、药事服务能力等综合能力。

## 2 新阶段拼服务

虽然药品零售行业短期内挑战不断,但同样存在机会。仅以带量采购中选品种为例,在国家集采产品中,排名前三的品种分别是阿托伐他汀钙片、苯磺酸氨氯地平片、硫酸氢氯吡格雷片,全国城市零售药店终端总销售额2018年达到55亿元。可见,机会是有的,但不会是雨露共沾。况且,仅仅2年多,高济医疗已在全国收购零售药店超过11600家。而工业端也在争取向零售端渗透,如上半年净利出现上市以来首次两位数下滑的同仁堂科技加强了与大中型连锁及互联网企业合作,深化分销及终端铺市力度。华佗国药董事长李宏良感同身受,“连锁强调专业、放心、平价,工业可提供更为科学的学术支持和店员教育等资源,与零售终端更紧密地合作是当务之急。”

事实上,药品零售行业的“高毛”时代一去不复返,甚至有些负毛利产品即便亏本也得卖,如波立维这类负毛利引流产品不能缺。那么,新时代零供关系会如何发展?

资深专家杨旭昌表示,“当前零售业的矛盾体现在广大消费者的健康需求旺盛与对行业信任的相对缺乏,因而带来巨大的引客成本。未来有四大方向:即发展专业药师、小病医生、慢病专员、养生顾问。具体策略,就是药店规模在1亿元以内的药店可采取‘一店一策’的做法围绕具体门店发力;当规模达到5亿元以内时则以运营为中心,做

大规模效益;若药店规模超过5亿元,就应以采购为中心强调产品利润,从而倒逼药店提高综合服务能力。”

目前国内年平均单店营业额为244万元,如何高效开店成为眼下考题。杨旭昌建议:价格永远比竞争对手低、老店长开新店、让新店店长优先获益,通过人力资源机制给零售药店赋能。

## 3 连锁企业兼并重组

2018年11月23日,《全国零售药店分类分级管理指导意见(征求意见稿)》起草说明指出,目前药品零售行业“小、散、乱”问题仍较突出,行业标准化、信息化、集约化水平整体偏低,药店管理水平和服务能力参差不齐,制约了处方药销售、用药服务管理等作用发挥。部分地区零售药店网点布局不平衡,个别边远地区药品供应不足,存在患者购药不便捷、不经济等问题。在业界看来,实行分级分类管理将有助于升级整个药店行业的管理和服务水平,在优胜劣汰效应下,行业集中度也有望进一步提升。

之后,新疆自治区药品监督管理局于2019年11月出台“1+7”政策,政策特别指出:将支持连锁化经营,允许单体药店特许加盟连锁企业,充分考虑民生问题需要,有原则地放松政策,将通过实在的政策红利,助力新疆药品零售企业健康发展。

此前,2019年8月14日广西药监局发布的《关于印发鼓励药品零售发展的指导意见(试行)》中,也提到“鼓励连锁零售企业进行资源整合、兼并重组。提出推动药品零售企业利用参股、控股、联合、重组、兼并、合资、合作等多种方式,整合其他药品零售企业和单体药店,培育大型药品零售

(下转第61页)

## 药学服务

◎马丁代尔药物大典◎

### 每期一药:利培酮

#### 1 简介

UPS 33 一种白色或类白色的粉末。易溶于水;难溶于乙醇;可溶于二氯甲烷。

#### 2 用途和用法

利培酮是一种苯异噁唑类非典型抗精神病药,对多巴胺D<sub>2</sub>、5-羟色胺(5-HT<sub>2</sub>)、肾上腺素( $\alpha_1$ 和 $\alpha_2$ )和组胺(H<sub>1</sub>)受体有拮抗作用。它通过口服用于治疗精神分裂症和短期治疗双相障碍的急性躁狂发作或混合发作。当非药物治疗无效且患者存在伤害他人或自己的风险时,它也可口服用于短期治疗(不超过6周)中重度阿尔茨海默病持续的攻击行为。深部肌肉注射利培酮可用于对口服制剂耐受的精神分裂症或双相障碍患者的维持治疗。

对于精神分裂症,利培酮的口服常用初始日剂量是2mg,在第二天可增加到4mg,随后,如有需要并根据耐受性,可以每日1~2mg为单位增加,加药间隔不少于24h。每日4~6mg的剂量对大多数患者有效。利培酮的给药可每日1次或每日2次。当剂量超过每日10mg时,发生锥体外系症状的可能性增加,虽然如果采用单次给药的方法,可允许使用更高的剂量,但美国注册药品信息推荐,如果采用每日2次给药的方法,日剂量不应超过6mg。最大推荐剂量是每日

16mg。

对于老年或虚弱精神分裂症患者,推荐起始剂量是500 $\mu$ g,每日2次口服,如有必要,可以500 $\mu$ g,每日2次为单位,缓慢增加到1~2mg,每日2次。当剂量超过1.5mg,每日2次后,药物增加的间隔期应至少是1周。

长效形式的利培酮应通过深部肌肉注射的方式每2周给予。没有利培酮使用史的患者应口服数天的利培酮以评估其耐受性。随后开始治疗,方案有:

① 口服利培酮后未稳定的患者:每2周25mg。

② 口服利培酮的剂量在每日4mg或以下,稳定时间至少持续了2周的患者:每2周25mg。

③ 口服利培酮的剂量在每日4mg以上,稳定时间至少持续了2周的患者:每2周37.5mg。

在第一次注射后的前3周应继续口服利培酮。

在早先剂量调整到每2周50mg的最大值后,再增加12.5mg的剂量应至少间隔4周,调整剂量的临床效应可能需要在改变剂量后至少3周才能看出。

治疗双相障碍的躁狂发作,推荐的起始

剂量是口服2~3mg,每日1次。可间隔至少24h调整每日1mg的剂量,一直到每日最多6mg的总剂量。对于老年或虚弱患者,起始给药方案应像治疗精神分裂症一样需要减量。在美国,长效注射针剂可通过深部肌内注射用于维持治疗,剂量为每2周25mg,一些患者可能需要更高剂量如37.5mg或50mg。

用于治疗阿尔茨海默病持续的攻击行为时,常用起始口服剂量是250 $\mu$ g,每日2次。必要时可进行剂量调整,以250 $\mu$ g,每日2次为单位,调整间隔不应低于2天。大多数患者的最佳剂量为500 $\mu$ g,每日2次,尽管部分患者需要增加至1mg,每日2次。

**作用** 利培酮被归为非典型抗精神病药,虽然它很少引起帕金森综合征,但有报道可引起肌张力障碍和静坐不能。传统的假说认为,抗精神病药通过阻断多巴胺D<sub>2</sub>受体而起作用,并且锥体外系不良反应就是由于阻断了纹状体的D<sub>2</sub>受体而引起的。像氯氮平一样,利培酮对5-HT<sub>2</sub>受体有高亲和性,并且像氟哌啶醇一样,对多巴胺D<sub>2</sub>受体也有高亲和性。利培酮也能和 $\alpha$ -肾上腺素受体和组胺H<sub>1</sub>受体结合。现在还不清楚利培酮的抗精神病效应是由于对多巴胺D<sub>2</sub>受体的作用还是由于对其他受体的作用。但是认为利培酮对其他受体的强作用可能平衡了它对D<sub>2</sub>受体的作用而使它表现出非典型性。

**儿童用法** 在美国,利培酮被批准用于治疗13~17岁青少年精神分裂症,及用于短期治疗10~17岁儿童青少年双相障碍急性躁狂发作或混合发作,也用于治疗5~16岁孤独症患者的易激惹症状。在英国,利培酮被批准短期(不超过6周)治疗5~18岁智能

障碍或精神发育迟滞的儿童青少年行为障碍患者的持续攻击行为,建议治疗期间给予特别监护。

用于治疗精神分裂症或躁狂时,起始口服剂量是500 $\mu$ g,每日1次,早晨或晚上服用。根据耐受性,用于治疗精神分裂症可逐渐增加至每日3mg,用于治疗躁狂可逐渐增加至每日2.5mg,每次增加0.5~1mg,加药间隔不少于24h。对这两种适应证的最大推荐剂量为每日6mg。对于持续嗜睡的患者,每日剂量可分2次给予。或者,BNFC2010/11推荐,治疗急性或慢性精神病,12岁及以上患者使用的口服剂量可参照治疗成人精神分裂症患者的剂量。

BNFC2010/11推荐,对于5岁及以上儿童在密切监护下可以使用利培酮用于短期治疗孤独症的严重攻击行为,使用剂量与美国批准用于治疗孤独症的剂量相似。

治疗行为障碍的持续攻击行为时,体重低于50kg者,常用口服起始剂量为每日1次,每次250 $\mu$ g,随后根据需要调整剂量,每次增加250 $\mu$ g,加药间隔不低于2天。大多数患儿的最佳治疗剂量为每日1次,每次500 $\mu$ g,尽管部分患儿只需要每次250 $\mu$ g,另一部分患儿则需要每次750 $\mu$ g。体重为50kg及以上者,常用口服起始剂量为,每日1次,每次500 $\mu$ g,随后根据需要调整剂量,每次增加500 $\mu$ g,加药间隔不低于2天。大多数患儿的最佳治疗剂量为每日1次,每次1mg,尽管部分患儿只需要每次500 $\mu$ g,另一部分患儿则需要每次1.5mg。

**在肝损伤或肾损伤中的用法** 英国注册药品信息推荐,不考虑禁忌证,对于肝肾损伤患者,口服利培酮的起始剂量和连续使用剂量均应减半。在美国,注册药品信息推

荐利培酮的口服起始剂量是500 $\mu\text{g}$ ,每日2次,如有必要,可在此基础上以每次500 $\mu\text{g}$ ,每日2次为单位缓慢增加剂量,当剂量超过1.5mg,每日2次后,再增加剂量时,间隔期应至少是1周。

对于耐受至少每日2mg口服剂量利培酮的患者,可换用利培酮的长效制剂,推荐的剂量是每两周深部肌肉注射25mg。或者,可给予12.5mg作为起始剂量进行深部肌肉注射。

AIDS在21名患者中,利培酮被成功地用于控制与HIV相关或与AIDS相关的精神病,而这些患者中的一些也有躁狂症状。在治疗期间,没有锥体外系不良反应的报道。然而报道也指出,在有分裂情感性障碍的患者中,利培酮能诱发或加重他们的躁狂症状。关于一名AIDS患者使用利培酮和抗逆转录病毒治疗后。

**焦虑障碍** 虽然有无对照的报道指出,对于传统治疗效果不好的有强迫障碍的患者,加用利培酮治疗后病情能改善,但是也有报道指出,当一名患者在使用利培酮治疗迟发性运动障碍后,他的强迫行为复发。

**双相障碍** 利培酮有益于治疗躁狂,包括双相障碍的患者,并且对于此类患者的治疗,非典型抗精神病药的使用正在增加。然而,也有个别的案例报道利培酮能诱发躁狂。

**行为紊乱** 虽然利培酮被用于治疗老年痴呆患者的行为紊乱,但却会增加死亡风险。此外,尽管有无对照的报道指出利培酮对治疗路易小体(Lewy-body)痴呆患者有效,其他报道则认为这些患者可能是恰好对利培酮和传统抗精神病药一样敏感。不管

怎样,利培酮在英国被批准用于短期治疗非药物治疗无效且可能对患者自身或他人造成伤害的中重度阿尔茨海默病患者的持续攻击行为。

有证据表明,利培酮在减少孤独症患儿的行为紊乱方面可能有效,但是它对其核心症状几乎没有影响。证据同时也指出,利培酮诱发的显著的高泌乳素血症能导致性腺功能减退并对青少年的骨骼起有害作用。一项系统性综述指出,利培酮可能对一些症状(如活动增加、易激惹、重复、社会退缩)有效,尽管需衡量同时存在的不良反应特别是体重增加的风险。作者指出,仅有3项研究进入分析,包括1项在成人中进行的研究,数据可用性受限,进一步的研究已被批准。尽管如此,在一些国家,包括美国,利培酮被批准用于治疗5~16岁儿童青少年孤独症患者的易激惹症状。

利培酮可能对减少智能障碍儿童行为障碍患者的攻击症状有效。

**肌张力障碍** 对于左旋多巴或抗毒草碱治疗无效的原发性肌张力障碍的患者,给予抗精神病药治疗有时有用。但是,与使用传统抗精神病药一样,也可能会有在此肌张力障碍的基础上增加药物诱发锥体外系反应的风险。据报道,少数对氟哌啶醇治疗部分不敏感的原发性节段性肌张力障碍的患者,使用利培酮治疗有效。

**帕金森综合征** 有一些关于利培酮作为一种抗精神病药用于治疗少数帕金森病患者的不一致的报道。在一些患者中,利培酮可改善左旋多巴诱发的幻觉而不恶化锥体外系症状,而在另一些患者中,则报道利培酮引起了症状的严重恶化。

**精神分裂症** 利培酮引起锥体外系反

应的发生率相对较低,且对精神分裂症的阳性和阴性症状均有效。大多数早期的研究将利培酮和氟哌啶醇做了比较,但一些主要的研究因为其方法学上潜在的缺点而被批评,并且很难确定在疗效(包括对阴性症状的影响)上的任何差异。稍后的一篇系统性综述指出,虽然与氟哌啶醇相比,利培酮似乎能降低锥体外系反应的发生风险,而氟哌啶醇引起的此反应的发生率相对较高,但是,利培酮具有的能超过氟哌啶醇或其他传统抗精神病药的优势是微不足道的。此外,利培酮引起的锥体外系反应的发生风险似乎是剂量依赖性的:虽然它与安慰剂相比引起此风险的发生率类似,但在剂量超过10mg时,使用它引起的风险已接近于使用氟哌啶醇。最近的一项双盲随机研究发现,对于最初使用相对小剂量的利培酮(平均3.3mg)或氟哌啶醇(平均2.9mg)治疗有效的首发精神病患者,接受至少两年的治疗后其复发率分别是42%(197名患者中82名复发)和55%(203名患者中111名复发)。至于复发的中位时间,使用利培酮(466天)较使用氟哌啶醇(205天)长。一项最近的综述指出,目前仍缺乏有力的证据能说明利培酮的最佳使用剂量,但根据临床效果及不良反应,每日4~6mg的剂量被认为最合适;较弱的证据认为首发患者,每日2~4mg的剂量有效。在与其他非典型抗精神病药的少数比较研究中发现,利培酮与氯氮平的效力相似。然而,另一篇系统性综述指出,它和氯氮平之间没有表现出这种等效性。关于比较利培酮和奥氮平的系统性综述。没有足够的证据可以表明,利培酮在治疗难治性或敏感性较差的患者时是否有效,但是有一些证据表明,对于利培酮治疗能稳定的

患者,其复发的可能性较小。一篇关于使用利培酮长效注射制剂治疗精神分裂症的系统性综述认为,虽然使用长效制剂可能有更好的依从性,但几乎没有证据表明它优于口服给药。

**口吃** 在包括16名患者的安慰剂对照研究中发现,使用每日0.5~2mg的利培酮有益于口吃的治疗。但是有一个个案报道在利培酮治疗期间患者的口吃复现。

**Tourette 综合征** 当需要使用药物治疗 Tourette 综合征的抽搐和行为紊乱时,常选用氟哌啶醇和匹莫齐特,但也越来越多地尝试使用非典型抗精神病药(特别是利培酮)。

### 3 药动学

利培酮口服易吸收,血浆浓度在1~2h内达到峰值。它在肝中被广泛代谢,通过羟化作用变成它的主要代谢产物9-羟利培酮,而另一种较次要的代谢途径是氧化N-脱烷基作用。羟化作用是由细胞色素P450同工酶CYP2D6介导的,而它也是遗传多态性的作用靶点。排泄主要通过尿液,较少部分通过粪便。利培酮和9-羟利培酮的血浆蛋白结合率分别是90%和77%。它们都可以分布到母乳中。

**代谢** 虽然羟化作用受基因多态性的调控,但是据报道,具有抗精神病作用的活性成分(利培酮加9-羟利培酮)的药动学特点和作用在强或弱代谢型之间几乎没有差异。口服利培酮后活性成分的终末消除半衰期的平均值是19.5h。

### 4 药物相互作用

利培酮可能会增强包括乙醇在内的CNS抑制剂的中枢效应,也可能会增强抗高血压药的效应。当利培酮和其他已知的可

导致QT间期延长的药物合用时,发生QT间期延长的风险可能会增加。利培酮可能会拮抗左旋多巴和其他多巴胺的作用。

卡马西平能降低利培酮中具有抗精神病作用的成分(利培酮加9-羟利培酮)的血浆浓度,其他的酶诱导剂也可能引起类似的效应。氟西汀可通过增加利培酮的浓度而增加具有抗精神病作用成分的血浆浓度。在这些情况下,需要调整利培酮的用药剂量。

有报道称,老年痴呆患者合并使用利培酮和呋塞米后死亡率增加(见上文的老年人)。建议利培酮与呋塞米或其他强效利尿

药合用时需特别注意。

**抗精神病药** 一篇报道指出,利培酮可能会增加氯氮平的血浆浓度。另有一篇报道指出一名患者同时接受喹硫平和利培酮引起了无症状的QT间期延长。

**抗病毒药** 有报道一名接受利培酮治疗的AIDS患者在加用茚地那韦和利托那韦后1周出现了肌张力障碍和震颤的恶化。当停用这3种药并用氯硝西洋治疗后,患者该症状消失。早期暴露于利培酮、茚地那韦和利托那韦时,没有导致任何的锥体外系不良反应。作者认为这是由于在当时患者暴露于利培酮的时间相对较短。

## ◎药学基础理论◎

# 肾功能检查

肾脏是人体最重要的器官之一,其功能主要是分泌和排泄尿液、废物、毒物和药物;调节和维持体液容量和成分(水分和渗透压、电解质、酸碱度);维持机体内环境(血压、内分泌)的平衡。肾脏的工作量极大,每日经肾小球滤过的血浆大约为180L。因此,变态反应、感染、肾血管病变、代谢异常、先天性疾病、全身循环和代谢性疾病、药物、毒素对肾脏的损害,均可影响肾功能,主要表现为肾功能检查指标的异常,在临床诊断和治疗上具有重要的意义。

### 1 血清尿素

#### 1.1 简述

血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)是人体蛋白质的代谢产物,氮在肝脏尿素循环中也合成尿素。血清尿素氮主要经肾小

球滤过而随尿液排出体外,比例约占90%以上。当肾实质受损害时,肾小球滤过率降低,致使血液中血清尿素氮浓度增加,因此通过测定尿素氮,可了解肾小球的滤过功能。

BUN正常参考区间为:成人为3.2~7.1mmol/L,婴儿、儿童为1.8~6.5mmol/L。

#### 1.2 临床意义

##### 1.2.1 血清尿素氮增高

(1) 肾脏疾病:慢性肾炎、严重的肾盂肾炎等。肾功能轻度受损时,尿素氮检测值可无变化。当此值高于正常时,说明有效肾单位的60%~70%已受损害。因此,尿素氮测定不能作为肾病早期肾功能的测定指标,但其对肾衰竭,尤其是氮质血症的诊断有特殊价值。

(2) 泌尿系统疾病:泌尿道结石、肿瘤、

前列腺增生、前列腺疾病使尿路梗阻等引起尿量显著减少或尿闭时,也可造成血清尿素氮检测值增高(肾后性氮质血症)。

(3) 其他:脱水、高蛋白饮食、蛋白质分解代谢增高、水肿、腹水、胆道手术后、上消化道出血、妊娠后期妇女、磷或砷等化学中毒等,心排出量减少或继发于失血或其他原因所致的肾脏灌注下降均会引起BUN升高(肾前性氮质血症)。

### 1.2.2 血清尿素氮降低

急性肝萎缩、中毒性肝炎、类脂质肾病等。

## 2 血肌酐

### 2.1 简述

血肌酐(blood creatinine, Cr)的浓度取决于人体的产生和摄入的肌酐量以及肾脏的排泄能力,血肌酐基本不受饮食、高分子代谢等肾外因素的影响。在外源性肌酐摄入量稳定,体内肌酐生成量恒定的情况下,其浓度取决于肾小球滤过功能。因此,血肌酐浓度可在一定程度上准确反映肾小球滤过功能的损害程度。

人体肾功能正常时,肌酐排出率恒定,当肾实质受到损害时,肾小球的滤过率就会降低。当滤过率降低到一定程度后,血肌酐浓度就会急剧上升。

血肌酐正常参考区间为:全血 Cr 为 88.4~176.8 $\mu\text{mol/L}$ ;血清或血浆 Cr 男性为 53~106 $\mu\text{mol/L}$ ,女性 44~97 $\mu\text{mol/L}$ 。

### 2.2 临床意义

血肌酐增高见于:

(1) 肾脏疾病急、慢性肾小球肾炎及肾硬化、多囊肾、肾移植后的排斥反应等,尤其是慢性肾炎者,Cr越高,预后越差。当上述疾病造成肾小球滤过功能减退时,由于肾的

储备力和代偿力还很强,所以,在早期或轻度损害时,血肌酐浓度可以表现为正常,仅当肾小球滤过功能下降到正常人的 30%~50%时,血肌酐数值才明显上升。血肌酐和尿素氮同时测定更有意义,如两者同时增高,提示肾功能已受到严重的损害。

(2) 其他休克、心力衰竭、肢端肥大症、巨人症、失血、脱水、剧烈活动。血肌酐检测值增高主要见于急、慢性肾小球肾炎等肾脏疾病。

## 3 内生肌酐清除率

### 3.1 简述

肌酐是肌酸的代谢产物,在成人体内含 Cr 约 100g,其中 98%存在于肌肉内,每天约更新 2%。人体血液中肌酐的生成可有内源性和外源性两种,如在严格控制饮食条件和肌肉活动相对稳定的情况下,血 Cr 的生成量和尿的排出量相对恒定,其含量的变化主要受内源性肌酐的影响,且肌酐大部分从肾小球滤过,不被肾小管重吸收,排泄量很少,故肾脏在单位时间内把若干毫升血液中的内在肌酐全部清除出去,称为内生肌酐清除率(endogenous creatinine clearance rate, Ccr)。

血肌酐计算公式如下。

男性:Ccr(mL/min)=(140-年龄) $\times$ 体重(kg)/72 $\times$ 血肌酐浓度(mg/dL)

女性:Ccr(mL/min)=(140-年龄) $\times$ 体重(kg)/85 $\times$ 血肌酐浓度(mg/dL)

肌酐正常参考区间为:成人 80~120mL/min,老年人随年龄增长,有自然下降趋势。

### 3.2 临床意义

#### 3.2.1 判断肾小球损害程度

当肾小球滤过率(GFR)降低到正常值

的50%, Ccr测定值可低至50mL/min, 但血肌酐、尿素氮测定仍可在正常范围内, 因肾脏强大的储备能力, 故Ccr是较早反映GFR的灵敏指标。

### 3.2.2 评估肾功能

临床常用Cr代替CFR, 根据Ccr一般可将肾功能分为4期: ①衰竭代偿期, Ccr为80~51mL/min; ②肾衰竭失代偿期, Ccr为50~20mL/min; ③肾衰竭期, Ccr为19~10mL/min; ④尿毒症期, Ccr<10mL/min。

### 3.2.3 指导治疗

慢性肾衰竭Ccr 30~40mL/min, 应开始限制蛋白质摄入; Ccr<30mL/min, 应用氢氯噻嗪等利尿药治疗一般无效, 不宜使用; Ccr<10mL/min应结合临床进行透析治疗。此外, 肾衰竭期时对于经肾代谢或排泄的药物可根据Ccr降低的程度来调节用药剂量和决定用药的时间间隔。

## 4 肾小球滤过率

### 4.1 简述

$^{99m}\text{Tc}$ -二乙三胺五醋酸( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA)几乎完全经肾小球滤过而清除, 其最大清除率即为肾小球滤过率(GFR)。GFR受年龄、性别、体重等因素影响, 30岁后每10年GFR下降10mL/(min·1.73m<sup>2</sup>), 男性比女性高约10mL/min。

肾小球滤过率正常参考区间为: 总GFR (100±20)mL/min。

### 4.2 临床意义

#### 4.2.1 GFR降低

常见于急性和慢性肾衰竭、肾小球功能不全、肾动脉硬化、肾盂肾炎(晚期)、糖尿病(晚期)、高血压(晚期)、甲状腺功能减退症(简称甲减)、肾上腺皮质功能不全等。

#### 4.2.2 GFR升高

见于肢端肥大症、巨人症和糖尿病肾病早期。

## 5 血尿酸

### 5.1 简述

尿酸为核蛋白和核酸中嘌呤的代谢产物, 既可来自体内亦可来自食物中嘌呤的分解代谢。肝是尿酸的主要生成场所, 除小部分可在肝脏进行分解或随胆汁排出体外, 剩余均经肾排泄。血尿酸浓度受肾小球滤过功能和肾小管重吸收功能的影响。

尿酸正常参考区间为: 成人酶法血清(浆)尿酸浓度男性150~416μmol/L, 女性89~357μmol/L。

### 5.2 临床意义

#### 5.2.1 尿酸增高

(1) 疾病, 如痛风, 或组织大量破坏、核蛋白分解过度, 如肺炎、子痫等。

(2) 核蛋白代谢增强, 如粒细胞性白血病、骨髓细胞增生不良、溶血性贫血、恶性贫血、红细胞增多症、甲亢、贫血、红细胞增多症、甲亢、一氧化碳中毒、牛皮癣等。

(3) 生理性食用高嘌呤食物、木糖醇摄入过多、剧烈运动、禁食。

(4) 疾病或用药导致肾小管重吸收障碍, 如肝豆状核变性, 或使用促肾上腺皮质激素(ACTH)与肾上腺皮质激素, 此类疾病血尿酸减少, 尿酸增多。

#### 5.2.2 尿酸减少

(1) 疾病, 如肾功能不全、痛风发作前期。

(2) 饮食, 如高糖、高脂肪饮食。

(摘自《连锁药店执业药师基础训练手册》)

## 药学文摘

## 人参的临床应用及其用量探究

人参为五加科植物人参(*Panax ginseng* C. A. Mey.)的干燥根和根茎。人参味平甘,微苦,性微温,归脾、肺、心经。具有大补元气、复脉固脱、补脾益肺,安神益智、生津养血等功效。本文对古籍名方、名老中医、现代医家临床运用人参经验进行了总结,探讨人参临床用量以及配伍规律,以期在一定程度上指导人参的临床应用。

### 1 经典名方用量与配伍

古医籍中常用人参配伍其他中药治疗肾阳虚衰、喘证、伤寒、温病、暑病余热未清、气津两伤、失眠等多种病证。汉·《伤寒论》四逆加人参汤,人参(1两约13.8g)与附子配伍治疗阳虚血脱所致的慢性心力衰竭,老年虚弱等;如汉·《伤寒论》理中丸(蜜和为丸,如鸡子黄许大;以沸汤数合,和一丸,研碎,温服之),人参(3两约41.4g)与白术配伍共奏健脾燥湿、散寒止痛之功,治疗中焦虚寒证;宋·《魏氏家藏方》八物定志丸,人参(1两约41.4g)与远志、茯神配伍安神定志,主治心气不足之证;清·《辨证录》生慧汤,人参(3钱约11.25g)与山茱萸配伍益气养心,心肾兼补,治疗老年健忘,近事多不记忆;虽入述其前事,犹若茫然。

### 2 名老中医人参用量及配伍经验

张珍玉治疗皮肤瘙痒、抽动秽语综合征、头痛、黄疸等,重在治肝,同时注重顾护脾胃,常用人参配伍白术、砂仁等健脾调胃

补益中焦,以达土中泻木之目的,成人常用量为10g,儿童用量为6g。

夏桂成治疗崩漏以止血为主,固本疏肝防止复发为辅,用人参配伍白术、山药、熟地益气摄血,补肾健脾,常用量为6g。常用理中汤治疗有脾肾虚寒的复杂病证,如更年期崩漏、慢性盆腔炎等,理中汤辛温补中,人参用量多为10g。以人参鹿茸丸治疗胎动不安,人参配伍黄芪、鹿角胶温肾助阳益气以升体温,提高黄体功能以维持妊娠,用量多为10g。

朱良春突破古人“中药十九畏”之说,常用人参配伍五灵脂治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病、心绞痛病情缠绵,反复发作者,常呈气虚血瘀或本虚标实之证,以人参6g,五灵脂10g为药对,一益气,一化瘀。以人参与莱菔子同用治疗腹胀痛,儿童常用量为6g。常以生脉饮合自拟“培补肾阳汤”加味治疗席汉氏综合征阴阳两虚、气血亏损型,常用红参、五味子各10g,麦冬30g。治疗肺源性心脏病心力不振,虚气上逆,时时欲脱加人参10g,蛤蚧尾4g或黑锡丹平逆以缓急。

### 3 方药量效研究委员会专家用量与配伍

仝小林自拟仝氏仙附阳光汤治疗老年虚弱、抑郁症,此方由淫羊藿、人参、附子组成,三者合用壮命门之火、大补元气、驱散阴

藿。常用量为制附子 30g(先煎),生晒参 15~30g,淫羊藿 15g。常用升阳益胃汤治疗脾虚加郁火证、凉燥证(津液充盛而阳气不足),人参配伍黄芪补气健脾,常用量为 9~15g,儿童用量为 6g。常用干姜黄芩黄连人参汤治疗脾虚胃热型 2 型糖尿病及胰岛素抵抗患者,人参配伍黄芩、黄连补虚清热,常用量为人参 3~6g,黄连 15~30g,黄芩 30~45g。常用参附汤治疗危重疾病所导致的心肾阳衰欲脱者,人参大补元气,附子大辛大热,温壮元阳,二药相配,共奏回阳固脱之功,以重剂起沉疴,一般人参 15~30g,附子 30~120g,服药可在 1 日内频服。常用人参配伍山茱萸治疗糖尿病合并心力衰竭,神气涣散,元气欲脱者,一般人参 15~30g,山茱萸 30~60g,急煎频服,1 剂 1 日内可分数次服用直到病情缓解。常用白虎加人参汤治疗 2 型糖尿病患者,人参补养气津,配伍石膏、知母等寒凉之药清泄肺胃火盛、生津止渴。人参配伍蛤蚧益肾纳气,治疗老年慢性支气管炎、肺气肿、肺源性心脏病出现的肾不纳气等证,常用量为人参 6~15g,蛤蚧 1 对。

黄煌运用炙甘草汤从“心阴阳两虚,而致脾失健运”论治食道癌,炙甘草合人参、大枣补中气,滋化源,人参用量为 10g。运用乌梅丸治疗重度溃疡性结肠炎,出现食欲不振、恶心呕吐、腹痛剧烈,伴有消瘦、营养不良、四肢厥冷者,人参配伍干姜、附子、桂枝温中回阳,人参 5~10g。运用薯蓣丸治疗多种恶性肿瘤,如肺癌、直肠癌、肾癌术后等,久病后脏腑气血亏虚,此方由十全大补汤、炙甘草汤、小柴胡汤等方合方加减而成,人参与白术、茯苓等合用健脾益气,人参用量为 5~10g。

李赛美运用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗神经及精神方面的疾病,常用炙甘草配人参,

以加强健脾扶正作用;人参用量为 10~30g。运用人参汤方治疗虚渴病,方中人参甘平补气,既能健脾补气,又能生津;黄芪甘温补气,既能升补脾气、益气行水,又能固表止汗,二药合用,既补气行水,又益气生津,对于久病虚损,气虚无力蒸腾津液之渴较佳。

#### 4 现代医者用量与配伍

##### 4.1 配伍黄连、黄芩、干姜

治疗慢性结肠炎,证属脾胃虚弱、上热下寒的寒热错杂,上方清上温下,辛开苦降,人参 15g,干姜 9g,黄芩 9g,黄连 6g。

##### 4.2 配伍麦冬、五味子

治疗病毒性心肌炎恢复期,三者合用益气养阴,人参 20g,五味子 15g,麦冬 20g。治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病所致频发房性早搏,人参 30g,麦冬 15g,五味子 10g。治疗心衰,人参、麦门冬各 15g,五味子 10g。

##### 4.3 配伍附子、干姜

治疗慢性充血性心力衰竭阳虚血瘀证,三者合用益气温阳,人参 15g,熟附子(先煎) 10g,干姜 10g。治疗急性心功能不全,三者合用壮阳固脱,人参 30g,制附子 30g,干姜 15g,配伍使用大补元气,回阳救逆。

##### 4.4 配伍木防己

治疗充血性心力衰竭,两者合用行水化饮,散结消痞,人参常用量多为 10~55.2g,木防己 10~20g。

##### 4.5 单用

可改善透析性低血压,用量为 50g,浓煎 100mL,分 2 次服。朱忠寿报道用独参汤对心源性脑缺氧综合征频繁发作 1 例抢救成功,人参 4 钱(约 14.8g)煎汤 200mL,6h 后终止发作。

#### 5 总结与分析

通过总结古医籍及现代医家临床应用

人参及其用量经验,得出其临床用量多为3~55.2g;根据疾病、证型、症状,选择人参最佳用量与配伍。如人参益气回阳,温补脾肾,可配伍附子、干姜、淫羊藿、山茱萸、木防己,治疗消化系统疾病(脾虚腹胀、久泻久痢、便血)、心脏病(怔忡、惊悸、慢性充血性心力衰竭)、糖尿病、特发性水肿等,为3~30g,最大量可用至55.2g;人参益气健脾,补益中焦,可配伍茯苓、炙甘草、大枣、白术、砂仁、山药,治疗更年期崩漏,慢性盆腔炎,神志病,皮肤瘙痒,抽动秽语综合征,头痛,黄疸,崩漏,为5~41.4g;人参补气养阴,生津止渴,可配伍麦冬,五味子,治疗伤

寒、温病、暑病余热未清,气津两伤证,席汉氏综合征,病毒性心肌炎恢复期,冠状动脉粥样硬化性心脏病频发房性早搏,为10~27.6g。

结合现代药理研究人参具有抗肿瘤、抗心律失常、抗衰老、改善心肌代谢、调节免疫等药理作用。临床运用人参虽安全范围较广,正常剂量下(6~15g)未见明显毒副作用,但应注意其不适用范围(如外感初起,或里热炽盛,或肝阳上亢,以及湿阻、食滞等引起的胸闷腹胀、便溏泄泻)。

(摘自《吉林中医药》,2019年12月第39卷第12期,有删减)

### 3种钙离子拮抗剂治疗老年高血压患者的药物经济学研究

随着生活环境的改变和社会老龄化的加剧,老年高血压患者的比例逐渐增加,有文献统计目前60岁以上居民的高血压发生率已达到50%以上。高血压是导致多种心脑血管疾病发生发展的重要危险因素,由于缺乏根治手段,目前高血压患者只能长期服药进行控制,这给患者的家庭造成一定的经济负担,因此选择一种可靠、经济的治疗药物,是十分必要的。钙离子拮抗剂属于一线降压药物,能够选择性的拮抗钙离子通道,降低细胞内钙离子浓度,从而实现降压的效果,可适用于各类高血压的治疗,具有普遍疗效好、安全性好的特点,但目前临床应用的钙离子拮抗剂类型较多,治疗成本上存在较大差异,本文就临床常用的3种钙离子拮抗剂治疗老年高血压患者的药物经济学特点进行研究,现报道如下。

#### 1 资料与方法

##### 1.1 一般资料

选取睢县中医院2018年4月~2019年6月期间收治的270例老年高血压患者为本文研究对象,数字表随机分组为A、B、C三组,每组各90例。A组包括男性46例,女性44例,年龄60~76岁,平均(68.2±3.5)岁,病程4~13年,平均(7.9±1.5)年;B组包括男性47例,女性43例,年龄60~77岁,平均(68.6±3.6)岁,病程3~13年,平均(7.9±1.4)年;C组包括男性45例,女性45例,年龄60~75岁,平均(68.1±3.5)岁,病程3~12年,平均(7.5±1.4)年。三组患者基本资料可比(P>0.05)。本次研究已通过医院伦理委员会审批通过。

##### 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合高血压诊断标准;②初诊初治,或已停用降压药物至少1个月;

③既往未服用过钙离子拮抗剂;④知情同意。排除标准:①非原发性高血压;②重度高血压;③合并血液疾病、脏器功能不全或恶性肿瘤者;④严重嗜烟嗜酒者;⑤急性心脑血管意外者。

### 1.3 治疗方法

在治疗方案上,A组采用硝苯地平控释片(上海现代制药股份有限公司,国药准字H20000079),B组采用氯沙坦钾片(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字H20143019),C组采用氨氯地平贝那普利片(成都地奥制药集团有限公司,国药准字H20090309)。剂量上三组均为1次/(片·d)。三组患者均连续治疗2个月。

### 1.4 评价方法

对比三组患者的临床疗效、治疗期间的不良反应情况,并计算三组药物的价效比。疗效评价:显效:患者收缩压下降至少20mmHg、舒张压下降至少10mmHg,或血压恢复正常水平;有效:患者收缩压下降10~19mmHg、舒张压下降但不足10mmHg;无效:未达到以上标准。总有效率=显效率+

有效率。价效比计算排除其他医疗费用,单纯考虑降压药物的价格,价效比=总体治疗费用/总有效率。

### 1.5 统计学方法

选用SPSS 22.0进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用F检验,计数资料以n(%)表示,组间比较采用Z检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效对比

疗效评价显示,总有效率A组为91.1%(82/90)、B组为90.0%(81/90)、C组为90.0%(81/90),三组无显著差异( $P > 0.05$ ),见表1。

### 2.2 安全性对比

不良反应A组为2.2%(2/90)、B组为3.3%(3/90)、C组为4.4%(4/90),三组无显著差异( $P > 0.05$ ),见表2。

### 2.3 价效比对比

治疗费用统计显示,A组总体治疗费用为152.4元,B组总体治疗费用为236.3元,C组总体治疗费用为399.5元。故计算价效比 $A < B < C$ ,组间差异显著( $P < 0.05$ ),见表3。

表1 三组患者的疗效对比[n(%)]

| 组别 | 例数 | 显效       | 有效       | 无效      | 总有效率     |
|----|----|----------|----------|---------|----------|
| A组 | 90 | 41(45.5) | 41(45.5) | 8(8.9)  | 82(91.1) |
| B组 | 90 | 39(43.3) | 42(46.7) | 9(10.0) | 81(90.0) |
| C组 | 90 | 41(45.5) | 40(44.5) | 9(10.0) | 81(90.0) |
| Z  | —  | —        | —        | —       | 0.724    |
| P  | —  | —        | —        | —       | >0.05    |

表2 三组患者的不良反应对比[n(%)]

| 组别 | 例数 | 头晕/头疼  | 乏力     | 咳嗽     | 不良反应发生率 |
|----|----|--------|--------|--------|---------|
| A组 | 90 | 2(2.2) | 0(0.0) | 0(0.0) | 2(2.2)  |
| B组 | 90 | 2(2.2) | 1(1.1) | 0(0.0) | 2(3.3)  |
| C组 | 90 | 2(2.2) | 0(0.0) | 2(2.2) | 4(4.4)  |
| Z  | —  | —      | —      | —      | 1.225   |
| P  | —  | —      | —      | —      | >0.05   |

表3 三种药品的价效比对比[n(%)]

| 组别 | 例数 | 治疗费用/元 | 总有效率     | 效价比    |
|----|----|--------|----------|--------|
| A组 | 90 | 152.4  | 82(91.1) | 167.3  |
| B组 | 90 | 236.3  | 81(90.0) | 262.6  |
| C组 | 90 | 399.5  | 81(90.0) | 443.9  |
| Z  | —  | —      | —        | 32.462 |
| P  | —  | —      | —        | <0.05  |

2.4 敏感度对比

将三种药物治疗成本下调10%，敏感度计算结果为A组为150.6，B组为236.3，C组为399.5，三组对比仍存在显著差异(F=29.105, P<0.05)。

3 讨论

高血压是常见的一类慢性疾病，是多种心脑血管疾病发生发展的重要因素，如何实现安全、平稳的降压，是改善患者预后的基础。由于高血压目前尚无根治手段，因此患者需要长期服药来控制血压，这就给患者家庭造成一定的经济负担，无论是从医生角度，还是从患者角度，选择一种经济、可靠的降压药物是十分必要的。钙离子拮抗剂属于一线降压药物，此类药物能够选择性的调节细胞膜的钙离子通道，降低细胞内钙离子浓度，从而实现降压的效果。钙离子拮抗剂在预防卒中上也有一定的作用，普遍安全性较好，因此适合长期使用。本次研究选择三种临床常用的钙离子拮抗剂进行研究对比，以期为临床用药提供参考，且考虑到长期用药的适用对象，本次排除重度高血压患者，

并选择老年患者进行研究。

从本次研究数据来看，总有效率A组为91.1%、B组为90.0%、C组为90.0%，三组无显著差异(P>0.05)，且三组不良反应对比上，A组为2.2%(2/90)、B组为3.3%(3/90)、C组为4.4%(4/90)，三组无显著差异(P>0.05)。这说明三种药物在治疗老年高血压患者上，均有较好的疗效及安全性，因此三种药物的主要差异体现在治疗成本上。从价效比统计来看，A组为167.3，B组为262.6，C组为443.9，组间差异显著(P<0.05)，在敏感度计算上，考虑到药品零售价格等因素的影响，本次假设药品价格下调10%，统计结果仍显示A组价效比最优。这说明硝苯地平控释片的疗效、安全性与其他两种药物相近，但价格更加低廉，更适合长期应用。

综上所述，本次研究的3种钙离子拮抗剂在治疗老年高血压患者上疗效、安全性相近，但硝苯地平控释片的治疗费用最低，价效比最好，是一种可靠、经济的治疗方案。

(摘自《临床研究》，202年05月第28卷第05期，有删减)

## 真实世界中注射用矛头蝮蛇血凝酶 在外科应用的药物经济学

出血及出血性疾病是人类极为常见的疾病之一，目前我国每年需要治疗出血的患

者总数有900多万人以上，主要集中在部分内科科室、急诊室及手术科室。及时有效的

止血是抢救生命的前提,而药物止血是治疗出血性疾病的重要措施之一。

近年来,蛇毒类血凝酶的广泛应用使得国内学者开始关注血凝酶类止血药物的经济学。国内的药物经济学所采用的临床数据主要来源于已发表的临床研究,而研究显示蛇毒类血凝酶在防治各种原因的出血有较好的疗效和安全性,但这些研究的样本量较小(单组小于200例),研究质量偏低。

良好的临床疗效数据,是高质量药物经济学评估的基础。真实世界大数据研究的兴起,使得可基于医疗大数据,进行真实世界的疗效研究,同时收集药物经济学所需的成本数据,具有更好的代表性。特别在当前国家对于医疗费用尤其药物控费越来越严格的背景下,药物经济学证据对于临床决策和医保政策制定具有重要意义。

本研究旨在基于数据库收集注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲亭<sup>®</sup>)和注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵<sup>®</sup>)的疗效和成本,为药物经济学评价提供数据支持,并评估注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲亭<sup>®</sup>)与注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵<sup>®</sup>)的经济学,为临床决策提供证据支持和参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究是一项回顾性数据库研究,数据来源为溯直医疗数据库(SuValue<sup>®</sup>)的全国182家医院数据,数据提取范围为2017年7月1日至2018年6月30日在普外科或泌尿外科使用注射用矛头蝮蛇血凝酶和注射用尖吻蝮蛇血凝酶治疗出血症状的患者数据进行分析。数据提取内容包括患者人口学基本信息、诊断信息、费用信息、实验室检验指标和手术信息。

### 1.2 研究人群和纳入标准与排除标准

巴曲亭组为使用注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲亭<sup>®</sup>)的患者;苏灵组为应用注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵<sup>®</sup>)的患者。

#### 1.2.1 纳入标准

①2017年7月1日至2018年6月30日在普外科或泌尿外科就诊的所有住院患者,性别不限;②患者手术期间只使用以下药物之一:注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲亭<sup>®</sup>)或尖吻蝮蛇血凝酶/注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵<sup>®</sup>)。

#### 1.2.2 排除标准

①患者手术期间使用其他止血药物包括:蛇毒血凝酶注射液(速乐涓<sup>®</sup>)、注射用白眉蝮蛇毒血凝酶(邦亭<sup>®</sup>)、酚磺乙胺注射液(止血敏针<sup>®</sup>)、氨甲环酸、酚磺乙胺;②缺失疗效或安全性评价数据的患者;③红细胞压积(Hct)手术前后记录间隔超过30d;④估计总失血量(estimated total blood loss, eT-BL) < 0。

#### 1.2.3 人群筛选流程

本研究检索数据库2017年7月1日至2018年6月30日在普外科或泌尿外科的所有住院患者(21319例),根据排除标准排除在手术中应用除巴曲亭或苏灵外的止血药物(13023例),得到使用巴曲亭或使用苏灵的患者(8296例),然后结合数据库的实际情况排除疗效或安全性指标缺失、异常的患者(7370例),最后得到有估计失血量指标的患者(726例),对726位患者进行基线匹配后分别得到巴曲亭组和苏灵组。筛选流程见图1。

## 1.3 真实世界研究

### 1.3.1 药物有效性评估

基于与疗效相关的文献和临床研究,结

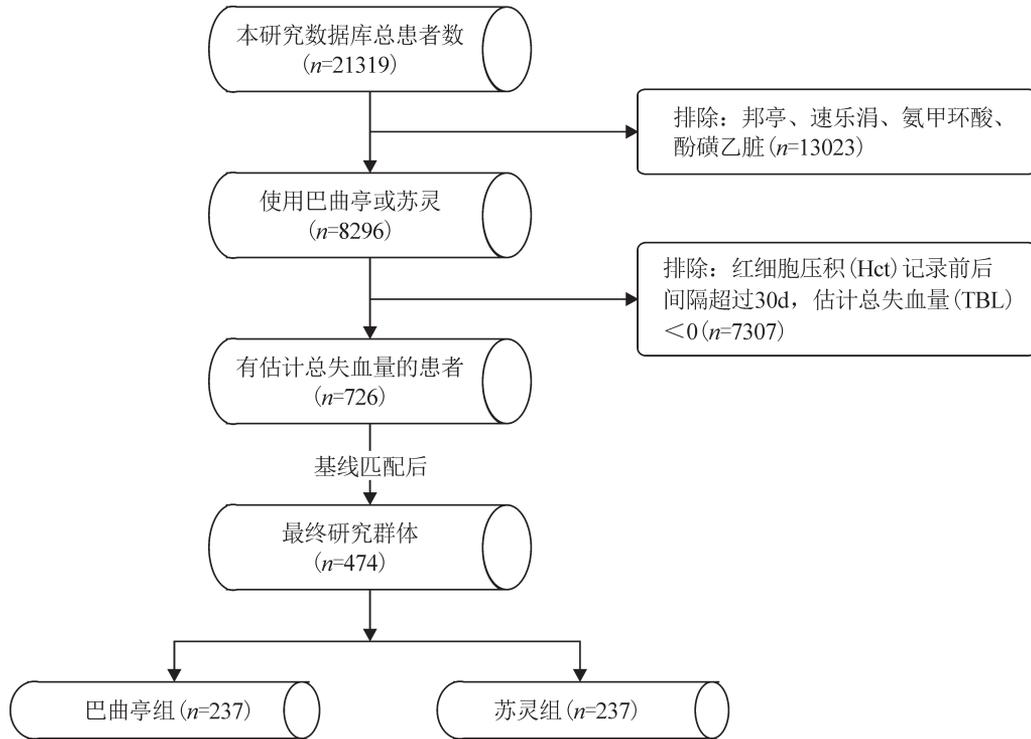


图 1 巴曲亭组与苏灵组人群筛选流程

合数据库的数据可获得性,拟采用以下指标作为疗效评估指标,评估注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲亭®)与注射用尖吻蝮蛇血凝酶(苏灵®)的疗效。

### 1.3.1.1 主要评价指标

①血红蛋白下降值(Hemoglobin drop, Hb drop, g/L):计算公式  $Hb\ drop = Hbpre - Hbpost$ ,其中 Hbpre 为手术前最后一次的 Hb 水平, Hbpost 为术后第 1 天或术后第 3 天水平。②估计总失血量(eTBL, ml):应用患者血容量(patient blood volume, PBV, ml)及红细胞压积(hematocrit, Hct)计算。计算公式  $eTBL = PBV \times (Hctpre - Hctpost) / (Hctpre + Hctpost) \times 2$ 。其中 Hctpre 为手术前最后一次的 Hct 水平, Hctpost 为术后第 1 天或术后第 3 天水平;  $PBV = k1 \times \text{身高} + k2 \times \text{体重} + k3$ (男性:  $k1=0.3669, k2=0.03219, k3=0.6041$ ; 女性:  $k1=0.3561, k2=0.03308, k3=$

0.1833)。③输血率:发生输血的患者占所有患者比例;输血量:输血患者的输血量。

### 1.3.1.2 次要评价指标

本研究选取凝血四项,分别为凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB),对巴曲亭组和苏灵组中有凝血四项检查记录的患者例数进行统计,计算术前和术后各指标变化观察凝血情况,若手术前和手术后的结果在该指标的正常范围,则反映患者的凝血水平正常,反之异常。凝血四项正常范围如下:PT 正常范围为 11~14.3s,待测者的测定值较正常对照值延长超过 3s 有临床意义;APTT 正常范围为 31.5~43.5s,待测者的测定值较正常对照值延长超过 10s 有临床意义;TT 正常范围为 16~18s,若超过正常对照 3s 者为

异常;FIB正常范围为2~4g/L。

### 1.3.2 成本数据收集

研究从患者费用信息中,分别提取应用注射用矛头蝮蛇血凝酶和注射用尖吻蝮蛇血凝酶产生的药物费用,并测算每人均次药费。

### 1.4 经济学评价

药物经济学评估将采用成本—效果分析法或最小成本分析法评价经济学。若巴曲亭组与苏灵组的疗效相当,将考虑采用最小成本法;如果巴曲亭组与苏灵组疗效有差异,将采用成本—效果法。其中,成本—效果比通过计算巴曲亭组与苏灵组比较,每增加一个单位效果,所多花费的成本。若在疗效相当情况下,评估巴曲亭组相对苏灵组的成本大小。

成本测定分为直接医疗成本、间接成本和隐性成本,因为间接成本和隐性成本不能从数据库中获得,本研究不测算这两部分成本,只测算巴曲亭和苏灵在普外科和泌尿外科应用发生的药费成本。

### 1.5 统计学分析

本研究对巴曲亭组和苏灵组的基础值指标以及临床终点指标进行统计分析,并对这些指标进行均衡性分析、描述性统计、单因素分析。采用Rversion 3.5.3统计分析软件进行计算,所有的统计检验均采用双侧检验,P值小于或等于0.05将被认为所检验的差别有统计意义。①均衡性分析:比较患者人口学资料和基础值指标,以判断巴曲亭组与苏灵组的均衡性。若基线的均衡性存在

的统计学差异则采用倾向性匹配分析(Propensity Score Matching,PSM)得到患者基线可比的巴曲亭组与苏灵组,再分别进行有效性、安全性和经济学数据统计分析。②描述性统计:计量资料采用例数、均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )、中位数、四分位距描述;计数资料采用例数和百分数。③单因素分析:对于连续性结局指标,采用t检验、Wilcoxon秩和检验方法;对于分类变量,将采用 $X^2$ 检验、校正 $X^2$ 检验、Fisher精确检验方法。

## 2 结果

### 2.1 主要疗效指标

#### 2.1.1 血红蛋白下降值

巴曲亭组血红蛋白下降均值为11.50 g/L,苏灵组下降均值为3.25 g/L。

#### 2.1.2 输血率与输血量

两组例数分别为34例、31例。其中,苏灵组输血率大于巴曲亭组输血率,巴曲亭组的输血量中位数比苏灵组的输血量中位数少,见表1。

#### 2.1.3 估计总失血量

对有eTBL指标的患者经基线匹配后,巴曲亭组与苏灵组两组均以男性居多,占比超50%,且两组年龄均值在50岁以上,两组患者来源于普通外科的占90.7%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。巴曲亭的eTBL均值为0.28 ml,苏灵组的eTBL均值为0.31ml,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2~3。

### 2.2 次要疗效指标

巴曲亭组和苏灵组患者PT、APTT、

表1 基线匹配前的巴曲亭组和苏灵组患者输血率和输血量

| 组别   | 例数 | 输血率(%) | 输血量(中位数[四分位距],ml) |
|------|----|--------|-------------------|
| 巴曲亭组 | 34 | 0.56   | 900[375,1275]     |
| 苏灵组  | 31 | 1.37   | 1200[800,1200]    |

表2 巴曲亭组和苏灵组患者基线特征

| 组别   | 例数  | 男[例(%)]   | 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 科室[例(%)] |           |
|------|-----|-----------|-------------------------|----------|-----------|
|      |     |           |                         | 泌尿外科     | 普通外科      |
| 巴曲亭组 | 237 | 137(57.8) | 55.02±15.78             | 22(9.3)  | 215(90.7) |
| 苏灵组  | 237 | 139(58.6) | 54.68±14.69             | 22(9.3)  | 215(90.7) |
| P值   |     | 0.926     | 0.810                   | 1.000    | 1.000     |

表3 巴曲亭组和苏灵组血容量和估计总失血量结果( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 例数  | PBV(ml)    | Hct <sub>pre</sub> (%) | Hct <sub>post</sub> (%) | eTBL(ml)  |
|------|-----|------------|------------------------|-------------------------|-----------|
| 巴曲亭组 | 237 | 3.047±0.35 | 0.402±0.05             | 0.367±0.05              | 0.28±0.22 |
| 苏灵组  | 237 | 3.053±0.35 | 0.403±0.05             | 0.366±0.05              | 0.31±0.27 |

TT、FIB凝血四项水平均在正常范围。见表4~7。

### 2.3 经济学评价结果

巴曲亭组的每人均次药费低于苏灵组,巴曲亭组的每人均次药费为155.59元,苏灵组的每人均次药费为336.71元,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表8。

### 3 讨论

蛇毒类血凝酶作为一种新兴的生物技术类止血药,作用机制明确,不良反应少,起效快,药效持久且不引起血管内栓塞等优点,多个学科相关指南和共识推荐使用蛇毒类血凝酶,其中包括在非创伤性出血性疾病、术中和术后出血、创伤性出血,从而减少出血量及输血量,促进伤口愈合。

其中,注射用矛头蝮蛇血凝酶是蛇毒类血凝酶的一种,可加速纤维蛋白原转化成纤维蛋白,在血管破损处促进止血栓形成并加以巩固,尤其对微小血管止血效果好。注射用矛头蝮蛇血凝酶(巴曲亭®)是第一家国产蛇毒血凝酶类止血药,唯一被载入中国药典的血凝酶类止血药和唯一进口原料的血凝酶类止血药物,是从巴西矛头蝮蛇的蛇毒中分离和纯化的血凝酶,不含神经毒素和其他毒素,可用于需减少流血或止血的各种医疗

表4 巴曲亭组和苏灵组患者PT结果( $s, \bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 例数 | 手术前        | 手术后        |
|------|----|------------|------------|
| 巴曲亭组 | 95 | 11.65±1.48 | 12.10±1.73 |
| 苏灵组  | 81 | 12.03±1.31 | 12.24±1.72 |

表5 巴曲亭组和苏灵组患者APTT结果( $s, \bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 例数  | 手术前        | 手术后        |
|------|-----|------------|------------|
| 巴曲亭组 | 150 | 29.86±5.29 | 31.72±9.13 |
| 苏灵组  | 81  | 30.95±7.26 | 32.13±7.20 |

表6 巴曲亭组和苏灵组患者TT结果( $s, \bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 例数  | 手术前        | 手术后        |
|------|-----|------------|------------|
| 巴曲亭组 | 146 | 17.68±2.54 | 17.10±3.64 |
| 苏灵组  | 32  | 16.88±1.91 | 17.07±2.54 |

表7 巴曲亭组和苏灵组患者FIB结果( $g/L, \bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 例数  | 手术前       | 手术后       |
|------|-----|-----------|-----------|
| 巴曲亭组 | 146 | 3.40±1.06 | 3.23±1.07 |
| 苏灵组  | 32  | 3.65±1.53 | 3.30±1.26 |

表8 巴曲亭组和苏灵组的经济学结果(元,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 例数  | 每人均次药费        |
|------|-----|---------------|
| 巴曲亭组 | 237 | 155.59±207.01 |
| 苏灵组  | 237 | 336.71±156.01 |
| P值   |     | <0.001        |

情况。

血凝酶的疗效常以血红蛋白下降值、输血率和输血量、估计总失血量作为疗效评价指标。①在本研究的主要疗效指标分析中,对有血红蛋白下降值指标的患者进行匹配

后,得到巴曲亭组和苏灵组均来源于泌尿外科,由于例数太少(2例),该数据无法确定巴曲亭组和苏灵组的疗效是否有差异,因此该指标不具有参考意义。②对于输血率和输血量指标,研究仅统计基线匹配前两组的输血发生情况,得到两组的输血率较小,考虑到基线匹配后两组的样本量将更少,因此该指标不具有参考意义。③有估计失血量指标的患者达到474例,达到真实世界研究样本量的要求,因此研究考虑eTBL作为主要疗效指标,经过匹配后巴曲亭组与苏灵组两组的eTBL差异无统计学意义,但巴曲亭组的eTBL均值比苏灵组的eTBL均值低,考虑差异无统计学意义是由于样本量小导致。在计算的过程中,由于真实数据库中患者身高、体重缺失较多,本研究拟采用《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》中人群年龄对应平均身高体重代替。此外,考虑手术期间的输血量易对eTBL指标带来混杂,经检验,匹配后的两组患者中只有两例患者在手术过程中进行输血,因此该混杂因素对本研究的影响很小。

在血凝酶的相关研究中,常以凝血水平、肝肾功能指标作为安全评价指标。在本研究的次要疗效指标中凝血四项水平在手术前后均在正常范围,反映巴曲亭组和苏灵组用药安全。此外,本研究不将肝肾功能指标纳入安全性指标。临床上常用丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)评价肝功能,常用血清肌酐、血尿素氮、尿肌酐、尿蛋白评价肾功能,但在数据库的检查报告中发现,肝功能和肾功能仅列举了术前术后均检测了相关指标的个数,因此不纳入本研究的考虑范围。

本研究的经济学评价中,选取估计总失血量作为主要疗效指标,考虑巴曲亭组和苏灵组疗效相等,药物经济学方法选取最小成本法进行分析。成本仅选取药费成本,由经济学结果可得结论,巴曲亭应用于普外科和泌尿外科的经济学优于苏灵。

但研究存在以下局限性,可为将来的研究提供参考思路。

第一,本研究不将不良反应成本纳入测算范围。在成本测算中,除了药费成本,还产生不良反应的成本。其中,不良反应成本需获取人群的不良反应发生率,以及每处理一例不良反应产生的成本。对于蛇毒类血凝酶,其不良反应包括全身性损害、呼吸系统、神经系统、消化系统、心血管系统、皮肤、血液、过敏样反应。在数据库中,发生静脉血栓、深静脉血栓或肺栓塞仅出现1例,未检索到死亡病例。此外,药品说明书以及文献无相应的不良反应发生率。考虑到数据库中不良反应发生的事件数较少,且处理成本不易从数据库获得,因此本研究不进行不良反应成本的测算。

第二,本研究纳入在普外科和泌尿外科进行手术的所有患者,患者的用药止血情况可通过手术时间长短所反映,而手术时间长短与医生操作水平、疾病的严重程度、手术的复杂程度有关。在本研究的结果中,巴曲亭组主要应用在腹腔镜下阑尾切除术、经腹腔镜的阑尾切除术,以及单侧腹股沟疝无张力修补术。苏灵组集中应用在麻醉中监测、椎管内麻醉(腰麻硬膜外联合阻滞)、以及腹腔镜下胆囊切除术,因此,可进一步对特定系列的手术进行亚组分析,对难易程度相同的同一类手术进行药物经济学研究。此外,已有研究发现,注射用矛头蝮蛇血凝酶对神经

外科、骨科,特别是进行全关节置换术的人群有显著的疗效,可进一步考虑纳入神经外科和骨科的患者,探索临床上未满足的需求。

第三,本研究存在真实世界部分数据缺失的局限性。如患者检查记录(血红蛋白下降值)、身高、体重的缺失,使得此部分患者出现脱落的情况。因此,本研究对部分缺失值进行处理,避免浪费大量有价值的数 据,保障了数据的可靠性。另外,考虑到巴曲亭的给药方式不同给真实世界数据带来的混杂因素。巴曲亭不仅可静脉、肌肉注射,亦可进行局部用药。已有研究发现,巴曲亭在肝脏部分切除术中静脉注射联合局部使用的止血效果显著且安全。本研究纳入的泌尿外科患者,如出现巴曲亭局部用药情况,

往往对于需要进行膀胱冲洗术的患者一次应用量较大,花费远比注射用的人群大。下一步可探索对局部用止血药的人群进行亚组分析。

同时,本研究只考虑单药的研究,由于真实世界中可能出现交叉用药,联合应用,或因一种药物不能有效止血而置换另一种药物的情况,比如巴曲亭溶液局部喷洒联合静脉使用在肝部分切除术的术前及术后使用能明显增加止血效果。因此,可探索医师的用药习惯从而分析真实世界中的临床路径,以规范止血的临床操作过程,减轻患者的痛苦和经济负担。

(摘自《中国药物经济学评价》,2020年第15卷第3期,有删减)



(上接第43页)

骨干企业。”

2019年零售药店门店数量出现了20年来的首次负增长,一季度各地药店数量合计468598家,比2018年减少20465家,连锁门店减少5604家,单体药店减少14861家。

与此同时,《2019年度中国医药市场发展蓝皮书》显示,零售药店的店均服务人口数下降了6.87%,店均营业额也增长乏力,不少企业出现销售额下滑的现象。事实上,就连百强连锁平均单店营业额都略微出现下降,中小型门店处境更是艰难。

而行业内的“巨无霸企业”则在当今的 市场中显示出强劲的“头部效应”,四大上市连锁药店(益丰药房、老百姓、一心堂、大参林)财报透露,2019年第一季度其收入和利

润增速均有明显提速,且后续会迎来增值税降税、小规模纳税人转换、并购预期增加以及处方外流等利好政策落地,行业集中度将持续提升。其中,益丰药房的2019年财报透露,截至2019年末,公司在湖南、湖北、上海、江苏、江西、浙江、广东、河北、北京九省市拥有连锁药店4752家(含加盟店386家),净增门店1141家,其中,公司自建门店639家,并购门店381家,新增加盟店217家,关闭门店96家。2018年末门店总数3611家(含加盟店169家)。

总体来看,零售药店实施集采利大于弊,所以实施集采仍然是零售药店未来的发展方向。

( 歆 言)

## 加油站

## 2020年第二期会刊内容测试题

## 单项选择题

1. 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( )个ANDA申请号。

- A. 69
- B. 96
- C. 97
- D. 98

2. 以基本药物为主导的“1+X”用药模式。“1”为( )。

- A. 国家基本药物目录
- B. 非基本药物
- C. 基本药物目录
- D. 基本药物

3. 以下不是有关加强药学人才队伍建设的措施是( )。

- A. 加强药学人才培养
- B. 合理体现药学服务价值
- C. 保障药师合理薪酬待遇
- D. 加强药师专业技能考核

4. 基于多发性硬化治疗药物阿仑单抗上市后临床使用产生的不良反应不包括下面的( )项。

- A. 心血管不良事件
- B. 免疫介导的不良反应
- C. 过敏反应

D. 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症

5. 截止3月份,国家药监局共批准新冠病毒核酸检测试剂( )个。

- A. 5
- B. 4
- C. 10
- D. 8

6. 日本厚生劳动省(MHLW)已批准BMS的PD-1抑制剂Opdivo用来治疗的疾病是( )。

- A. 肺癌
- B. 食道癌
- C. 肠癌
- D. 胰腺癌

7. 2019年,全球最大数额的并购发生的医药企业是( )。

- A. BMS
- B. 武田制药
- C. 礼来
- D. GSK

## 多项选择题

8. 全球医药市场发展的驱动因素有( )。

- A. 仿制药市场扩容
- B. 新兴国家的资金投入
- C. 生物医药技术的不断发展
- D. 全球运营商业策略的改变

(下转第41页)