

# 目录 MULU



2020年第4期  
(总第103期)  
2020年8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

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：10140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 药师法出台对于执业药师的机遇与挑战

#### 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 化妆品监督管理条例

### 18 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

#### 药物警戒

- 30 关于修订多烯磷脂酰胆碱注射液说明书的公告
- 31 关于修订多库酯钠丹蒾醌胶囊说明书的公告
- 32 关于修订维生素B<sub>2</sub>注射剂说明书的公告
- 33 美国警示羟氯喹或氯喹用于COVID-19可能存在心律失常的风险

34 加拿大提示卡非佐米增加乙肝病毒感染复发和进行性多灶性白质脑病风险

35 英国发布冠状病毒流行期间丙戊酸钠妊娠预防方案管理的临时建议

36 日本警示奥美沙坦酯的间质性肺炎风险

### 新药快讯

37 恒瑞甲苯磺酸瑞马唑仑新适应症获批上市

37 恒瑞/司太立碘海醇注射液获批上市

38 重庆莱美药业注射用甲泼尼龙琥珀酸钠获批上市

39 协和发酵麒麟达依泊汀 $\alpha$ 注射液获批上市

39 安进中国普罗力(地舒单抗)获批

40 美国FDA批准默沙东公司Keytruda扩大适应症

41 美国FDA批准默沙东Gardasil 9扩大适应症

42 美国FDA批准Zogenix公司Fintepla口服液上市

42 美国FDA批准Axsome Therapeutics AXS-05突破性疗法

43 美国FDA批准百时美Opdivo新适应症

### 名家专栏

44 国产创新药医保支付解析

### 产业观察

48 医药流通行业加速整合

### 药学服务

50 每期一药:丹曲林钠

52 急性上呼吸道感染、流行性感冒

### 药学文摘

55 当归补血汤临床应用研究进展

57 大数据时代下的临床药学服务

60 老年患者联合用药的特点及临床药学服务模式探讨

### 加油站

61 2020年第三期会刊内容测试题

# 药师法出台对于执业药师的机遇与挑战

近日,国家卫健委办公厅对于《中华人民共和国药师法(草案)第二次征求意见稿》的公开征求建议,获得了药师们的广泛关注,“药师法”的出台有了阶段性进展。

“药师法”中的六章内容对执业药师们来说至关重要,其中涉及的重大政策的变化主要为以下几点:报考条件的整体提高,报考执业药师的门槛提升至本科学历,助理药师学历门槛也相应调整为专科/中职;执业注册,卫健委、药监局共同负责;开办个体药店需注册后执业满五年,并且助理药师不得开办个体药店;

双向流动,药店药师可流动到医院。

首先,药师报考门槛的限制,不仅提高了执业药师的整体综合素质,而且对于执业药师的整体社会地位提升也有一定正面推动。执业药师的定位已经从过去简单的向患者售卖药品逐渐向为患者提供专业的药学知识服务转变,因此对药师的专业知识水平和整体素质都有了更高的要求,从而更好地服务于广大人民群众。其次,国家药师注册制度的推行,卫健委、药监局共同负责,明确了卫生健康、药监等部门,以及医疗卫生机构、社会药店等单位在药师管理工作中的各自职责,从而实现药师从准入到使用和监管的全程管理,建立起比较完整的管理制度。开办个体药店门槛的逐步提高,促进未来药店将逐步向规范化专业化转变,连锁药店将会得到更大的发展。市场份额向头部企业集中,不仅提升了药店在老百姓心目中的地位,同样提升了药店从业人员的综合素质,从而更好地实现药店为民生服务的使命。最后,原本医院药师与药店药师之前有明显的分界线,沟通互动较少,分工明确,不存在流动情况,在新规定中,医院药师和药店药师可以实现双向流动,打通了两者之间流通的路径,从而药店药师的地位得到提升,同时也吸引学历较高的优质的医院药师去往药店工作,提升药房整体定位。

综上所述,可以很明显的看出,执业药师的报考门槛、药师的综合素质和药店的地位在不断提升,药师的社会价值在“药师法”中得到了充分体现,整个医药行业将在“药师法”出台后朝着更好的未来迈进,药师工作的开展也将迈上新台阶。

董作军

## 声音数字

## 声音

现行《化妆品卫生监督条例》制定于1989年,相关监管方式比较粗放,没有体现风险管理、精准管理、全程管理的理念。最新版《化妆品监督管理条例》完善了以下监管措施,着力提高监管的科学性、有效性、规范性:一是建立化妆品风险监测和评价制度,为科学监管提供依据。二是加强执法规范化建设,规范执法措施和程序。三是丰富监管手段,规定抽样检验、责任约谈、紧急控制、举报奖励等监管措施,授权国务院药品监管部门制定补充检验项目和检验方法。四是加强信息公开和信用惩戒,及时公布监管信息,建立信用档案,对有严重不良信用记录的生产经营者实施联合惩戒。

——司法部、市场监管总局、国家药监局负责人对《化妆品监督管理条例》的解读

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。

——国家药监局负责人对《药物临床试验质量管理规范》的解读

新修订的《药品生产监督管理办法》明确,药品注册现场核查与上市前药品生产质量管理规范符合性检查可同步进行,通过一

次检查解决多项许可问题。作为修订的参与者和实践者,在国家药监局指导下,江苏省药监局对“二合一”检查已有探索,实践证明,开展“二合一”检查不仅为新药上市节约了大量时间和成本,更有利于加强监管队伍对于药物研究新技术和应用的了解,实现从药品注册到上市后日常监管的有效衔接。

——江苏省药品监督管理局局长王越对《药品生产监督管理办法》的解读

上市许可持有人制度的实施对施行药品全生命周期管理及整合优化产业资源,真正释放生产力,鼓励创新,具有重要推动作用。目前,企业仍有不少困惑,如药物警戒制度如何在新规下实施、境外生产的药品其上市许可人如何指定等。

——辉瑞(中国)注册部高级总监李洁对《药品注册管理办法》的解读

要继续按照“统一指挥、早期介入、随到随评、科学审评”和安全、有效、质量可控的要求,加强对注册申请人的沟通指导,全力推动快速检测试剂和设备上市供应,满足常态化精准防控需要。要统筹做好应急审评和日常审评工作,深化医疗器械审评审批制度改革,建立科学、规范、高效的审评管理体系,提高审评信息化、便利化水平,服务支持医疗器械高质量发展。

——国家药品监督管理局党组书记李利到医疗器械技术审评中心调研党的建设、应急审评和内部疫情防控工作时强调

## 数 字

**533286人：**截至2020年5月底，全国执业药师注册人数为533286人，环比增加4676人。每万人口执业药师人数为3.8人。注册于药品零售企业的执业药师482499人，占注册总数的90.5%。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33881、3742、12930、234人。

**560亿：**截止6月24日，上海国采办召开会议，针对国采第三批集采征求部分企业意见。据悉，第三批国家集采品种目录大扩容，56个通用名药品（涉及64个品种，86个品规）拟纳入，降价及替代效应汹涌而至。米内网数据显示，56个通用名药品在2019年中国公立医疗机构终端合计销售额超过560亿元，其中有23个药品销售额超过10亿元，缙沙坦、二甲双胍、卡培他滨等大品种悉数上榜。14个通用名药品可参与竞争的企业数达5家及以上；辉瑞、默沙东、阿斯利康、诺华等跨国药企多个重磅品种在列；中国生物制药、上药集团、扬子江药业集团等头部药企过评品种领跑，值得关注的是，齐鲁制药有4个品种将与豪森药业、恒瑞医药、石药集团竞争市场。

**404个：**2019年中国城市零售药店终端

过亿品牌达404个，比2018年多了27个。其中化学药占242个，比2018年多了27个；中成药有162个，数量与2018年持平。从大类情况来看，化学药抗肿瘤和免疫调节剂过亿品牌比2018年多了16个，其中10个品牌2019年增速超过100%。随着近几年处方外流、优先审评加快新药上市，一些抗肿瘤新药在DTP药房销售火爆，带动了零售药店市场再攀新高。

**300亿：**2019年呼吸系统疾病内服中成药的市场规模首次突破300亿元，增长率为3.93%，高于呼吸系统疾病中成药增速0.63%的水平。

**53家：**312家A股医药企业已披露了2019年业绩情况，40家营收超百亿元，26家净利润超10亿元，39家毛利率超80%。此外，2020年一季度成绩单也已出炉，恒瑞医药、迈瑞医疗、华东医药等6家净利润超10亿元，我武生物、贝达药业、奥赛康等8家毛利率超90%，上海医药、九州通等4家则是营收百亿大户。值得一提的是，受新冠肺炎疫情影响，一季度超过50%的企业业绩（营收、净利润）双跌；53家药企净利润亏损，而去年同期净利润亏损仅有16家。

## 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;

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

## 化妆品监督管理条例

(中华人民共和国国务院令 第727号)

《化妆品监督管理条例》已经2020年1月3日国务院第77次常务会议通过,现予公布,自2021年1月1日起施行。

总理 李克强

2020年6月16日

## 化妆品监督管理条例

## 第一章 总 则

**第一条** 为了规范化妆品生产经营活动,加强化妆品监督管理,保证化妆品质量安全,保障消费者健康,促进化妆品产业健康发展,制定本条例。

**第二条** 在中华人民共和国境内从事化妆品生产经营活动及其监督管理,应当遵守本条例。

**第三条** 本条例所称化妆品,是指以涂擦、喷洒或者其他类似方法,施用于皮肤、毛发、指甲、口唇等人体表面,以清洁、保护、美化、修饰为目的的日用化学工业产品。

**第四条** 国家按照风险程度对化妆品、化妆品原料实行分类管理。

化妆品分为特殊化妆品和普通化妆品。国家对特殊化妆品实行注册管理,对普通化妆品实行备案管理。

化妆品原料分为新原料和已使用的原料。国家对风险程度较高的化妆品新原料

实行注册管理,对其他化妆品新原料实行备案管理。

**第五条** 国务院药品监督管理部门负责全国化妆品监督管理工作。国务院有关部门在各自职责范围内负责与化妆品有关的监督管理工作。

县级以上地方人民政府负责药品监督管理的部门负责本行政区域的化妆品监督管理工作。县级以上地方人民政府有关部门在各自职责范围内负责与化妆品有关的监督管理工作。

**第六条** 化妆品注册人、备案人对化妆品的质量安全和功效宣称负责。

化妆品生产经营者应当依照法律、法规、强制性国家标准、技术规范从事生产经营活动,加强管理,诚信自律,保证化妆品质量安全。

**第七条** 化妆品行业协会应当加强行业自律,督促引导化妆品生产经营者依法从事生产经营活动,推动行业诚信建设。



**第八条** 消费者协会和其他消费者组织对违反本条例规定损害消费者合法权益的行为,依法进行社会监督。

**第九条** 国家鼓励和支持开展化妆品研究、创新,满足消费者需求,推进化妆品品牌建设,发挥品牌引领作用。国家保护单位和个人开展化妆品研究、创新的合法权益。

国家鼓励和支持化妆品生产经营者采用先进技术和先进管理规范,提高化妆品质量安全水平;鼓励和支持运用现代科学技术,结合我国传统优势项目和特色植物资源研究开发化妆品。

**第十条** 国家加强化妆品监督管理信息化建设,提高在线政务服务水平,为办理化妆品行政许可、备案提供便利,推进监督管理信息共享。

## 第二章 原料与产品

**第十一条** 在我国境内首次使用于化妆品的天然或者人工原料为化妆品新原料。具有防腐、防晒、着色、染发、祛斑美白功能的化妆品新原料,经国务院药品监督管理部门注册后方可使用;其他化妆品新原料应当在使用前向国务院药品监督管理部门备案。国务院药品监督管理部门可以根据科学研究的发展,调整实行注册管理的化妆品新原料的范围,经国务院批准后实施。

**第十二条** 申请化妆品新原料注册或者进行化妆品新原料备案,应当提交下列资料:

- (一) 注册申请人、备案人的名称、地址、联系方式;
- (二) 新原料研制报告;
- (三) 新原料的制备工艺、稳定性及其

质量控制标准等研究资料;

- (四) 新原料安全评估资料。

注册申请人、备案人应当对所提交资料的真实性、科学性负责。

**第十三条** 国务院药品监督管理部门应当自受理化妆品新原料注册申请之日起3个工作日内将申请资料转交技术审评机构。技术审评机构应当自收到申请资料之日起90个工作日内完成技术审评,向国务院药品监督管理部门提交审评意见。国务院药品监督管理部门应当自收到审评意见之日起20个工作日内作出决定。对符合要求的,准予注册并发给化妆品新原料注册证;对不符合要求的,不予注册并书面说明理由。

化妆品新原料备案人通过国务院药品监督管理部门在线政务服务平台提交本条例规定的备案资料后即完成备案。

国务院药品监督管理部门应当自化妆品新原料准予注册之日起、备案人提交备案资料之日起5个工作日内向社会公布注册、备案有关信息。

**第十四条** 经注册、备案的化妆品新原料投入使用后3年内,新原料注册人、备案人应当每年向国务院药品监督管理部门报告新原料的使用和安全情况。对存在安全问题的化妆品新原料,由国务院药品监督管理部门撤销注册或者取消备案。3年期满未发生安全问题的化妆品新原料,纳入国务院药品监督管理部门制定的已使用的化妆品原料目录。

经注册、备案的化妆品新原料纳入已使用的化妆品原料目录前,仍然按照化妆品新原料进行管理。

**第十五条** 禁止用于化妆品生产的原

料目录由国务院药品监督管理部门制定、公布。

**第十六条** 用于染发、烫发、祛斑美白、防晒、防脱发的化妆品以及宣称新功效的化妆品为特殊化妆品。特殊化妆品以外的化妆品为普通化妆品。

国务院药品监督管理部门根据化妆品的功效宣称、作用部位、产品剂型、使用人群等因素,制定、公布化妆品分类规则和分类目录。

**第十七条** 特殊化妆品经国务院药品监督管理部门注册后方可生产、进口。国产普通化妆品应当在上市销售前向备案人所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门备案。进口普通化妆品应当在进口前向国务院药品监督管理部门备案。

**第十八条** 化妆品注册申请人、备案人应当具备下列条件:

(一) 是依法设立的企业或者其他组织;

(二) 有与申请注册、进行备案的产品相适应的质量管理体系;

(三) 有化妆品不良反应监测与评价能力。

**第十九条** 申请特殊化妆品注册或者进行普通化妆品备案,应当提交下列资料:

(一) 注册申请人、备案人的名称、地址、联系方式;

(二) 生产企业的名称、地址、联系方式;

(三) 产品名称;

(四) 产品配方或者产品全成分;

(五) 产品执行的标准;

(六) 产品标签样稿;

(七) 产品检验报告;

(八) 产品安全评估资料。

注册申请人首次申请特殊化妆品注册或者备案人首次进行普通化妆品备案的,应当提交其符合本条例第十八条规定条件的证明资料。申请进口特殊化妆品注册或者进行进口普通化妆品备案的,应当同时提交产品在生产国(地区)已经上市销售的证明文件以及境外生产企业符合化妆品生产质量管理规范的证明资料;专为向我国出口生产、无法提交产品在生产国(地区)已经上市销售的证明文件的,应当提交面向我国消费者开展的相关研究和试验的资料。

注册申请人、备案人应当对所提交资料的真实性、科学性负责。

**第二十条** 国务院药品监督管理部门依照本条例第十三条第一款规定的化妆品新原料注册审查程序对特殊化妆品注册申请进行审查。对符合要求的,准予注册并发给特殊化妆品注册证;对不符合要求的,不予注册并书面说明理由。已经注册的特殊化妆品在生产工艺、功效宣称等方面发生实质性变化的,注册人应当向原注册部门申请变更注册。

普通化妆品备案人通过国务院药品监督管理部门在线政务服务平台提交本条例规定的备案资料后即完成备案。

省级以上人民政府药品监督管理部门应当自特殊化妆品准予注册之日起、普通化妆品备案人提交备案资料之日起5个工作日内向社会公布注册、备案有关信息。

**第二十一条** 化妆品新原料和化妆品注册、备案前,注册申请人、备案人应当自行或者委托专业机构开展安全评估。

从事安全评估的人员应当具备化妆品质量安全相关专业专业知识,并具有5年以上相

关专业从业经历。

**第二十二条** 化妆品的功效宣称应当有充分的科学依据。化妆品注册人、备案人应当在国务院药品监督管理部门规定的专门网站公布功效宣称所依据的文献资料、研究数据或者产品功效评价资料的摘要,接受社会监督。

**第二十三条** 境外化妆品注册人、备案人应当指定我国境内的企业法人办理化妆品注册、备案,协助开展化妆品不良反应监测、实施产品召回。

**第二十四条** 特殊化妆品注册证有效期为5年。有效期届满需要延续注册的,应当在有效期届满30个工作日前提出延续注册的申请。除有本条第二款规定情形外,国务院药品监督管理部门应当在特殊化妆品注册证有效期届满前作出准予延续的决定;在规定期限内未作决定的,视为准予延续。

有下列情形之一的,不予延续注册:

(一) 注册人未在规定期限内提出延续注册申请;

(二) 强制性国家标准、技术规范已经修订,申请延续注册的化妆品不能达到修订后标准、技术规范的要求。

**第二十五条** 国务院药品监督管理部门负责化妆品强制性国家标准的项目提出、组织起草、征求意见和技术审查。国务院标准化行政主管部门负责化妆品强制性国家标准的立项、编号和对外通报。

化妆品国家标准文本应当免费向社会公开。

化妆品应当符合强制性国家标准。鼓励企业制定严于强制性国家标准的企业标准。

### 第三章 生产经营

**第二十六条** 从事化妆品生产活动,应当具备下列条件:

(一) 是依法设立的企业;

(二) 有与生产的化妆品相适应的生产场地、环境条件、生产设施设备;

(三) 有与生产的化妆品相适应的技术人员;

(四) 有能对生产的化妆品进行检验的检验人员和检验设备;

(五) 有保证化妆品质量安全的管理制度。

**第二十七条** 从事化妆品生产活动,应当向所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门提出申请,提交其符合本条例第二十六条规定条件的证明资料,并对资料的真实性负责。

省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门应当对申请资料进行审核,对申请人的生产场所进行现场核查,并自受理化妆品生产许可申请之日起30个工作日内作出决定。对符合规定条件的,准予许可并发给化妆品生产许可证;对不符合规定条件的,不予许可并书面说明理由。

化妆品生产许可证有效期为5年。有效期届满需要延续的,依照《中华人民共和国行政许可法》的规定办理。

**第二十八条** 化妆品注册人、备案人可以自行生产化妆品,也可以委托其他企业生产化妆品。

委托生产化妆品的,化妆品注册人、备案人应当委托取得相应化妆品生产许可的企业,并对受委托企业(以下称受托生产企业)的生产活动进行监督,保证其按照法定

要求进行生产。受托生产企业应当依照法律、法规、强制性国家标准、技术规范以及合同约定进行生产,对生产活动负责,并接受化妆品注册人、备案人的监督。

**第二十九条** 化妆品注册人、备案人、受托生产企业应当按照国务院药品监督管理部门制定的化妆品生产质量管理规范的要求组织生产化妆品,建立化妆品生产质量管理体系,建立并执行供应商遴选、原料验收、生产过程及质量控制、设备管理、产品检验及留样等管理制度。

化妆品注册人、备案人、受托生产企业应当按照化妆品注册或者备案资料载明的技术要求生产化妆品。

**第三十条** 化妆品原料、直接接触化妆品的包装材料应当符合强制性国家标准、技术规范。

不得使用超过使用期限、废弃、回收的化妆品或者化妆品原料生产化妆品。

**第三十一条** 化妆品注册人、备案人、受托生产企业应当建立并执行原料以及直接接触化妆品的包装材料进货查验记录制度、产品销售记录制度。进货查验记录和产品销售记录应当真实、完整,保证可追溯,保存期限不得少于产品使用期限届满后1年;产品使用期限不足1年的,记录保存期限不得少于2年。

化妆品经出厂检验合格后方可上市销售。

**第三十二条** 化妆品注册人、备案人、受托生产企业应当设质量安全负责人,承担相应的产品质量安全管理和产品放行职责。

质量安全负责人应当具备化妆品质量安全相关专业知识,并具有5年以上化妆品生产或者质量安全管理经验。

**第三十三条** 化妆品注册人、备案人、受托生产企业应当建立并执行从业人员健康管理制度。患有国务院卫生主管部门规定的有碍化妆品质量安全疾病的人员不得从事化妆品生产活动。

**第三十四条** 化妆品注册人、备案人、受托生产企业应当定期对化妆品生产质量管理规范的执行情况进行自查;生产条件发生变化,不再符合化妆品生产质量管理规范要求的,应当立即采取整改措施;可能影响化妆品质量安全的,应当立即停止生产并向所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门报告。

**第三十五条** 化妆品的最小销售单元应当有标签。标签应当符合相关法律、行政法规、强制性国家标准,内容真实、完整、准确。

进口化妆品可以直接使用中文标签,也可以加贴中文标签;加贴中文标签的,中文标签内容应当与原标签内容一致。

**第三十六条** 化妆品标签应当标注下列内容:

- (一) 产品名称、特殊化妆品注册证编号;
- (二) 注册人、备案人、受托生产企业的名称、地址;
- (三) 化妆品生产许可证编号;
- (四) 产品执行的标准编号;
- (五) 全成分;
- (六) 净含量;
- (七) 使用期限、使用方法以及必要的安全警示;
- (八) 法律、行政法规和强制性国家标准规定应当标注的其他内容。

**第三十七条** 化妆品标签禁止标注下

列内容:

- (一) 明示或者暗示具有医疗作用的内容;
- (二) 虚假或者引人误解的内容;
- (三) 违反社会公序良俗的内容;
- (四) 法律、行政法规禁止标注的其他内容。

**第三十八条** 化妆品经营者应当建立并执行进货查验记录制度,查验供货者的市场主体登记证明、化妆品注册或者备案情况、产品出厂检验合格证明,如实记录并保存相关凭证。记录和凭证保存期限应当符合本条例第三十一条第一款的规定。

化妆品经营者不得自行配制化妆品。

**第三十九条** 化妆品生产经营者应当依照有关法律、法规的规定和化妆品标签标示的要求贮存、运输化妆品,定期检查并及时处理变质或者超过使用期限的化妆品。

**第四十条** 化妆品集中交易市场开办者、展销会举办者应当审查入场化妆品经营者的市场主体登记证明,承担入场化妆品经营者管理责任,定期对入场化妆品经营者进行检查;发现入场化妆品经营者有违反本条例规定行为的,应当及时制止并报告所在地县级人民政府负责药品监督管理的部门。

**第四十一条** 电子商务平台经营者应当对平台内化妆品经营者进行实名登记,承担平台内化妆品经营者管理责任,发现平台内化妆品经营者有违反本条例规定行为的,应当及时制止并报告电子商务平台经营者所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门;发现严重违法行为的,应当立即停止向违法的化妆品经营者提供电子商务平台服务。

平台内化妆品经营者应当全面、真实、

准确、及时披露所经营化妆品的信息。

**第四十二条** 美容美发机构、宾馆等在经营中使用化妆品或者为消费者提供化妆品的,应当履行本条例规定的化妆品经营者义务。

**第四十三条** 化妆品广告的内容应当真实、合法。

化妆品广告不得明示或者暗示产品具有医疗作用,不得含有虚假或者引人误解的内容,不得欺骗、误导消费者。

**第四十四条** 化妆品注册人、备案人发现化妆品存在质量缺陷或者其他问题,可能危害人体健康的,应当立即停止生产,召回已经上市销售的化妆品,通知相关化妆品经营者和消费者停止经营、使用,并记录召回和通知情况。化妆品注册人、备案人应当对召回的化妆品采取补救、无害化处理、销毁等措施,并将化妆品召回和处理情况向所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门报告。

受托生产企业、化妆品经营者发现其生产、经营的化妆品有前款规定情形的,应当立即停止生产、经营,通知相关化妆品注册人、备案人。化妆品注册人、备案人应当立即实施召回。

负责药品监督管理的部门在监督检查中发现化妆品有本条第一款规定情形的,应当通知化妆品注册人、备案人实施召回,通知受托生产企业、化妆品经营者停止生产、经营。

化妆品注册人、备案人实施召回的,受托生产企业、化妆品经营者应当予以配合。

化妆品注册人、备案人、受托生产企业、经营者未依照本条规定实施召回或者停止生产、经营的,负责药品监督管理的部门责

令其实施召回或者停止生产、经营。

**第四十五条** 出入境检验检疫机构依照《中华人民共和国进出口商品检验法》的规定对进口的化妆品实施检验;检验不合格的,不得进口。

进口商应当对拟进口的化妆品是否已经注册或者备案以及是否符合本条例和强制性国家标准、技术规范进行审核;审核不合格的,不得进口。进口商应当如实记录进口化妆品的信息,记录保存期限应当符合本条例第三十一条第一款的规定。

出口的化妆品应当符合进口国(地区)的标准或者合同要求。

## 第四章 监督管理

**第四十六条** 负责药品监督管理的部门对化妆品生产经营进行监督检查时,有权采取下列措施:

(一) 进入生产经营场所实施现场检查;

(二) 对生产经营的化妆品进行抽样检验;

(三) 查阅、复制有关合同、票据、账簿以及其他有关资料;

(四) 查封、扣押不符合强制性国家标准、技术规范或者有证据证明可能危害人体健康的化妆品及其原料、直接接触化妆品的包装材料,以及有证据证明用于违法生产经营的工具、设备;

(五) 查封违法从事生产经营活动的场所。

**第四十七条** 负责药品监督管理的部门对化妆品生产经营进行监督检查时,监督检查人员不得少于2人,并应当出示执法证件。监督检查人员对监督检查中知悉的被

检查单位的商业秘密,应当依法予以保密。被检查单位对监督检查应当予以配合,不得隐瞒有关情况。

负责药品监督管理的部门应当对监督检查情况和处理结果予以记录,由监督检查人员和被检查单位负责人签字;被检查单位负责人拒绝签字的,应当予以注明。

**第四十八条** 省级以上人民政府药品监督管理部门应当组织对化妆品进行抽样检验;对举报反映或者日常监督检查中发现问题较多的化妆品,负责药品监督管理的部门可以进行专项抽样检验。

进行抽样检验,应当支付抽取样品的费用,所需费用纳入本级政府预算。

负责药品监督管理的部门应当按照规定及时公布化妆品抽样检验结果。

**第四十九条** 化妆品检验机构按照国家有关认证认可的规定取得资质认定后,方可从事化妆品检验活动。化妆品检验机构的资质认定条件由国务院药品监督管理部门、国务院市场监督管理部门制定。

化妆品检验规范以及化妆品检验相关标准品管理规定,由国务院药品监督管理部门制定。

**第五十条** 对可能掺杂掺假或者使用禁止用于化妆品生产的原料生产的化妆品,按照化妆品国家标准规定的检验项目和检验方法无法检验的,国务院药品监督管理部门可以制定补充检验项目和检验方法,用于对化妆品的抽样检验、化妆品质量安全案件调查处理和不良反应调查处置。

**第五十一条** 对依照本条例规定实施的检验结论有异议的,化妆品生产经营者可以自收到检验结论之日起7个工作日内向实施抽样检验的部门或者其上一级负责药

品监督管理的部门提出复检申请,由受理复检申请的部门在复检机构名录中随机确定复检机构进行复检。复检机构出具的复检结论为最终检验结论。复检机构与初检机构不得为同一机构。复检机构名录由国务院药品监督管理部门公布。

**第五十二条** 国家建立化妆品不良反应监测制度。化妆品注册人、备案人应当监测其上市销售化妆品的不良反应,及时开展评价,按照国务院药品监督管理部门的规定向化妆品不良反应监测机构报告。受托生产企业、化妆品经营者和医疗机构发现可能与使用化妆品有关的不良反应的,应当报告化妆品不良反应监测机构。鼓励其他单位和个人向化妆品不良反应监测机构或者负责药品监督管理的部门报告可能与使用化妆品有关的不良反应。

化妆品不良反应监测机构负责化妆品不良反应信息的收集、分析和评价,并向负责药品监督管理的部门提出处理建议。

化妆品生产经营者应当配合化妆品不良反应监测机构、负责药品监督管理的部门开展化妆品不良反应调查。

化妆品不良反应是指正常使用化妆品所引起的皮肤及其附属器官的病变,以及人体局部或者全身性的损害。

**第五十三条** 国家建立化妆品安全风险监测和评价制度,对影响化妆品质量安全的风险因素进行监测和评价,为制定化妆品质量安全风险控制措施和标准、开展化妆品抽样检验提供科学依据。

国家化妆品安全风险监测计划由国务院药品监督管理部门制定、发布并组织实施。国家化妆品安全风险监测计划应当明确重点监测的品种、项目和地域等。

国务院药品监督管理部门建立化妆品质量安全风险信息交流机制,组织化妆品生产经营者、检验机构、行业协会、消费者协会以及新闻媒体等就化妆品质量安全风险信息进行交流沟通。

**第五十四条** 对造成人体伤害或者有证据证明可能危害人体健康的化妆品,负责药品监督管理的部门可以采取责令暂停生产、经营的紧急控制措施,并发布安全警示信息;属于进口化妆品的,国家出入境检验检疫部门可以暂停进口。

**第五十五条** 根据科学研究的发展,对化妆品、化妆品原料的安全性有认识上的改变的,或者有证据表明化妆品、化妆品原料可能存在缺陷的,省级以上人民政府药品监督管理部门可以责令化妆品、化妆品新原料的注册人、备案人开展安全再评估或者直接组织开展安全再评估。再评估结果表明化妆品、化妆品原料不能保证安全的,由原注册部门撤销注册、备案部门取消备案,由国务院药品监督管理部门将该化妆品原料纳入禁止用于化妆品生产的原料目录,并向社会公布。

**第五十六条** 负责药品监督管理的部门应当依法及时公布化妆品行政许可、备案、日常监督检查结果、违法行为查处等监督管理信息。公布监督管理信息时,应当保守当事人的商业秘密。

负责药品监督管理的部门应当建立化妆品生产经营者信用档案。对有不良信用记录的化妆品生产经营者,增加监督检查频次;对有严重不良信用记录的生产经营者,按照规定实施联合惩戒。

**第五十七条** 化妆品生产经营过程中存在安全隐患,未及时采取措施消除的,负责药品监督管理的部门可以对化妆品生产

经营者的法定代表人或者主要负责人进行责任约谈。化妆品生产经营者应当立即采取措施,进行整改,消除隐患。责任约谈情况和整改情况应当纳入化妆品生产经营者信用档案。

**第五十八条** 负责药品监督管理的部门应当公布本部门的网站地址、电子邮件地址或者电话,接受咨询、投诉、举报,并及时答复或者处理。对查证属实的举报,按照国家有关规定给予举报人奖励。

## 第五章 法律责任

**第五十九条** 有下列情形之一的,由负责药品监督管理的部门没收违法所得、违法生产经营的化妆品和专门用于违法生产经营的原料、包装材料、工具、设备等物品;违法生产经营的化妆品货值金额不足1万元的,并处5万元以上15万元以下罚款;货值金额1万元以上的,并处货值金额15倍以上30倍以下罚款;情节严重的,责令停产停业、由备案部门取消备案或者由原发证部门吊销化妆品许可证件,10年内不予办理其提出的化妆品备案或者受理其提出的化妆品行政许可申请,对违法单位的法定代表人或者主要负责人、直接负责的主管人员和其他直接责任人员处以其上一年度从本单位取得收入的3倍以上5倍以下罚款,终身禁止其从事化妆品生产经营活动;构成犯罪的,依法追究刑事责任:

(一) 未经许可从事化妆品生产活动,或者化妆品注册人、备案人委托未取得相应化妆品生产许可的企业生产化妆品;

(二) 生产经营或者进口未经注册的特殊化妆品;

(三) 使用禁止用于化妆品生产的原

料、应当注册但未经注册的新原料生产化妆品,在化妆品中非法添加可能危害人体健康的物质,或者使用超过使用期限、废弃、回收的化妆品或者原料生产化妆品。

**第六十条** 有下列情形之一的,由负责药品监督管理的部门没收违法所得、违法生产经营的化妆品和专门用于违法生产经营的原料、包装材料、工具、设备等物品;违法生产经营的化妆品货值金额不足1万元的,并处1万元以上5万元以下罚款;货值金额1万元以上的,并处货值金额5倍以上20倍以下罚款;情节严重的,责令停产停业、由备案部门取消备案或者由原发证部门吊销化妆品许可证件,对违法单位的法定代表人或者主要负责人、直接负责的主管人员和其他直接责任人员处以其上一年度从本单位取得收入的1倍以上3倍以下罚款,10年内禁止其从事化妆品生产经营活动;构成犯罪的,依法追究刑事责任:

(一) 使用不符合强制性国家标准、技术规范的原料、直接接触化妆品的包装材料,应当备案但未备案的新原料生产化妆品,或者不按照强制性国家标准或者技术规范使用原料;

(二) 生产经营不符合强制性国家标准、技术规范或者不符合化妆品注册、备案资料载明的技术要求的化妆品;

(三) 未按照化妆品生产质量管理规范的要求组织生产;

(四) 更改化妆品使用期限;

(五) 化妆品经营者擅自配制化妆品,或者经营变质、超过使用期限的化妆品;

(六) 在负责药品监督管理的部门责令其实施召回后拒不召回,或者在负责药品监督管理的部门责令停止或者暂停生产、经营



后拒不停止或者暂停生产、经营。

**第六十一条** 有下列情形之一的,由负责药品监督管理的部门没收违法所得、违法生产经营的化妆品,并可以没收专门用于违法生产经营的原料、包装材料、工具、设备等物品;违法生产经营的化妆品货值金额不足1万元的,并处1万元以上3万元以下罚款;货值金额1万元以上的,并处货值金额3倍以上10倍以下罚款;情节严重的,责令停产停业、由备案部门取消备案或者由原发证部门吊销化妆品许可证件,对违法单位的法定代表人或者主要负责人、直接负责的主管人员和其他直接责任人员处以其上一年度从本单位取得收入的1倍以上2倍以下罚款,5年内禁止其从事化妆品生产经营活动:

(一) 上市销售、经营或者进口未备案的普通化妆品;

(二) 未依照本条例规定设质量安全负责人;

(三) 化妆品注册人、备案人未对受托生产企业的生产活动进行监督;

(四) 未依照本条例规定建立并执行从业人员健康管理制度;

(五) 生产经营标签不符合本条例规定的化妆品。

生产经营的化妆品的标签存在瑕疵但不影响质量安全且不会对消费者造成误导的,由负责药品监督管理的部门责令改正;拒不改正的,处2000元以下罚款。

**第六十二条** 有下列情形之一的,由负责药品监督管理的部门责令改正,给予警告,并处1万元以上3万元以下罚款;情节严重的,责令停产停业,并处3万元以上5万元以下罚款,对违法单位的法定代表人或者主要负责人、直接负责的主管人员和其他直接

责任人员处1万元以上3万元以下罚款:

(一) 未依照本条例规定公布化妆品功效宣称依据的摘要;

(二) 未依照本条例规定建立并执行进货查验记录制度、产品销售记录制度;

(三) 未依照本条例规定对化妆品生产质量管理规范的执行情况进行自查;

(四) 未依照本条例规定贮存、运输化妆品;

(五) 未依照本条例规定监测、报告化妆品不良反应,或者对化妆品不良反应监测机构、负责药品监督管理的部门开展的化妆品不良反应调查不予配合。

进口商未依照本条例规定记录、保存进口化妆品信息的,由出入境检验检疫机构依照前款规定给予处罚。

**第六十三条** 化妆品新原料注册人、备案人未依照本条例规定报告化妆品新原料使用和安全情况的,由国务院药品监督管理部门责令改正,处5万元以上20万元以下罚款;情节严重的,吊销化妆品新原料注册证或者取消化妆品新原料备案,并处20万元以上50万元以下罚款。

**第六十四条** 在申请化妆品行政许可时提供虚假资料或者采取其他欺骗手段的,不予行政许可,已经取得行政许可的,由作出行政许可决定的部门撤销行政许可,5年内不受理其提出的化妆品相关许可申请,没收违法所得和已经生产、进口的化妆品;已经生产、进口的化妆品货值金额不足1万元的,并处5万元以上15万元以下罚款;货值金额1万元以上的,并处货值金额15倍以上30倍以下罚款;对违法单位的法定代表人或者主要负责人、直接负责的主管人员和其他直接责任人员处以其上一年度从本单位取

得收入的3倍以上5倍以下罚款,终身禁止其从事化妆品生产经营活动。

伪造、变造、出租、出借或者转让化妆品许可证件的,由负责药品监督管理的部门或者原发证部门予以收缴或者吊销,没收违法所得;违法所得不足1万元的,并处5万元以上10万元以下罚款;违法所得1万元以上的,并处违法所得10倍以上20倍以下罚款;构成违反治安管理行为的,由公安机关依法给予治安管理处罚;构成犯罪的,依法追究刑事责任。

**第六十五条** 备案时提供虚假资料的,由备案部门取消备案,3年内不予办理其提出的该项备案,没收违法所得和已经生产、进口的化妆品;已经生产、进口的化妆品货值金额不足1万元的,并处1万元以上3万元以下罚款;货值金额1万元以上的,并处货值金额3倍以上10倍以下罚款;情节严重的,责令停产停业直至由原发证部门吊销化妆品生产许可证,对违法单位的法定代表人或者主要负责人、直接负责的主管人员和其他直接责任人员处以其上一年度从本单位取得收入的1倍以上2倍以下罚款,5年内禁止其从事化妆品生产经营活动。

已经备案的资料不符合要求的,由备案部门责令限期改正,其中,与化妆品、化妆品新原料安全性有关的备案资料不符合要求的,备案部门可以同时责令暂停销售、使用;在规定期限内不改正的,由备案部门取消备案。

备案部门取消备案后,仍然使用该化妆品新原料生产化妆品或者仍然上市销售、进口该普通化妆品的,分别依照本条例第六十条、第六十一条的规定给予处罚。

**第六十六条** 化妆品集中交易市场开办者、展销会举办者未依照本条例规定履行

审查、检查、制止、报告等管理义务的,由负责药品监督管理的部门处2万元以上10万元以下罚款;情节严重的,责令停业,并处10万元以上50万元以下罚款。

**第六十七条** 电子商务平台经营者未依照本条例规定履行实名登记、制止、报告、停止提供电子商务平台服务等管理义务的,由省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门依照《中华人民共和国电子商务法》的规定给予处罚。

**第六十八条** 化妆品经营者履行了本条例规定的进货查验记录等义务,有证据证明其不知道所采购的化妆品是不符合强制性国家标准、技术规范或者不符合化妆品注册、备案资料载明的技术要求的,收缴其经营的不符合强制性国家标准、技术规范或者不符合化妆品注册、备案资料载明的技术要求的化妆品,可以免除行政处罚。

**第六十九条** 化妆品广告违反本条例规定的,依照《中华人民共和国广告法》的规定给予处罚;采用其他方式对化妆品作虚假或者引人误解的宣传的,依照有关法律的规定给予处罚;构成犯罪的,依法追究刑事责任。

**第七十条** 境外化妆品注册人、备案人指定的在我国境内的企业法人未协助开展化妆品不良反应监测、实施产品召回的,由省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门责令改正,给予警告,并处2万元以上10万元以下罚款;情节严重的,处10万元以上50万元以下罚款,5年内禁止其法定代表人或者主要负责人、直接负责的主管人员和其他直接责任人员从事化妆品生产经营活动。

境外化妆品注册人、备案人拒不履行依据本条例作出的行政处罚决定的,10年内禁

止其化妆品进口。

**第七十一条** 化妆品检验机构出具虚假检验报告的,由认证认可监督管理部门吊销检验机构资质证书,10年内不受理其资质认定申请,没收所收取的检验费用,并处5万元以上10万元以下罚款;对其法定代表人或者主要负责人、直接负责的主管人员和其他直接责任人员处以其上一年度从本单位取得收入的1倍以上3倍以下罚款,依法给予或者责令给予降低岗位等级、撤职或者开除的处分,受到开除处分的,10年内禁止其从事化妆品检验工作;构成犯罪的,依法追究刑事责任。

**第七十二条** 化妆品技术审评机构、化妆品不良反应监测机构和负责化妆品安全风险监测的机构未依照本条例规定履行职责,致使技术审评、不良反应监测、安全风险监测工作出现重大失误的,由负责药品监督管理的部门责令改正,给予警告,通报批评;造成严重后果的,对其法定代表人或者主要负责人、直接负责的主管人员和其他直接责任人员,依法给予或者责令给予降低岗位等级、撤职或者开除的处分。

**第七十三条** 化妆品生产经营者、检验机构招用、聘用不得从事化妆品生产经营活动的人员或者不得从事化妆品检验工作的人员从事化妆品生产经营或者检验的,由负责药品监督管理的部门或者其他有关部门责令改正,给予警告;拒不改正的,责令停产停业直至吊销化妆品许可证件、检验机构资质证书。

**第七十四条** 有下列情形之一,构成违反治安管理行为的,由公安机关依法给予治安管理处罚;构成犯罪的,依法追究刑事责任:

(一)阻碍负责药品监督管理的部门工作人员依法执行职务;

(二)伪造、销毁、隐匿证据或者隐藏、转移、变卖、损毁依法查封、扣押的物品。

**第七十五条** 负责药品监督管理的部门工作人员违反本条例规定,滥用职权、玩忽职守、徇私舞弊的,依法给予警告、记过或者记大过的处分;造成严重后果的,依法给予降级、撤职或者开除的处分;构成犯罪的,依法追究刑事责任。

**第七十六条** 违反本条例规定,造成人身、财产或者其他损害的,依法承担赔偿责任。

## 第六章 附 则

**第七十七条** 牙膏参照本条例有关普通化妆品的规定进行管理。牙膏备案人按照国家标准、行业标准进行功效评价后,可以宣称牙膏具有防龋、抑牙菌斑、抗牙本质敏感、减轻牙龈问题等功效。牙膏的具体管理办法由国务院药品监督管理部门拟订,报国务院市场监督管理部门审核、发布。

香皂不适用本条例,但是宣称具有特殊化妆品功效的适用本条例。

**第七十八条** 对本条例施行前已经注册的用于育发、脱毛、美乳、健美、除臭的化妆品自本条例施行之日起设置5年的过渡期,过渡期内可以继续生产、进口、销售,过渡期满后不得生产、进口、销售该化妆品。

**第七十九条** 本条例所称技术规范,是指尚未制定强制性国家标准、国务院药品监督管理部门结合监督管理工作需要制定的化妆品质量安全补充技术要求。

**第八十条** 本条例自2021年1月1日起施行。《化妆品卫生监督条例》同时废止。

# 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)

(接上期)

## 第五章 申办者

**第二十九条** 申办者应当把保护受试者的权益和安全以及临床试验结果的真实、可靠作为临床试验的基本考虑。

**第三十条** 申办者应当建立临床试验的质量管理体系。

申办者的临床试验的质量管理体系应当涵盖临床试验的全过程,包括临床试验的设计、实施、记录、评估、结果报告和文件归档。质量管理包括有效的试验方案设计、收集数据的方法及流程、对于临床试验中做出决策所必须的信息采集。

临床试验质量保证和质量控制的方法应当与临床试验内在的风险和所采集信息的重要性相符。申办者应当保证临床试验各个环节的可操作性,试验流程和数据采集避免过于复杂。试验方案、病例报告表及其他相关文件应当清晰、简洁和前后一致。

申办者应当履行管理职责。根据临床试验需要可建立临床试验的研究和管理团队,以指导、监督临床试验实施。研究和管理团队内部的工作应当及时沟通。在药品监督管理部门检查时,研究和管理团队均应当派员参加。

**第三十一条** 申办者基于风险进行质量管理。

(一) 试验方案制定时应当明确保护受试者权益和安全以及保证临床试验结果可靠的关键环节和数据。

(二) 应当识别影响到临床试验关键环节和数据的风险。该风险应当从两个层面考虑:系统层面,如设施设备、标准操作规程、计算机化系统、人员、供应商;临床试验层面,如试验药物、试验设计、数据收集和记录、知情同意过程。

(三) 风险评估应当考虑在现有风险控制下发生差错的可能性;该差错对保护受试者权益和安全,以及数据可靠性的影响;该差错被监测到的程度。

(四) 应当识别可减少或者可被接受的风险。减少风险的控制措施应当体现在试验方案的设计和实施、监查计划、各方职责明确的合同、标准操作规程的依从性,以及各类培训。

预先设定质量风险的容忍度时,应当考虑变量的医学和统计学特点及统计设计,以鉴别影响受试者安全和数据可靠的系统性问题。出现超出质量风险的容忍度的情况时,应当评估是否需要采取进一步的措施。

(五) 临床试验期间,质量管理应当有记录,并及时与相关各方沟通,促使风险评估和质量持续改进。

(六) 申办者应当结合临床试验期间的

新知识和经验,定期评估风险控制措施,以确保现行的质量管理的有效性和适用性。

(七) 申办者应当在临床试验报告中说明所采用的质量管理方法,并概述严重偏离质量风险的容忍度的事件和补救措施。

**第三十二条** 申办者的质量保证和质量控制应当符合以下要求:

(一) 申办者负责制定、实施和及时更新有关临床试验质量保证和质量控制系统的标准操作规程,确保临床试验的实施、数据的产生、记录和报告均遵守试验方案、本规范和相关法律法规的要求。

(二) 临床试验和实验室检测的全过程均需严格按照质量管理标准操作规程进行。数据处理的每个阶段均有质量控制,以保证所有数据是可靠的,数据处理过程是正确的。

(三) 申办者应当与研究者和临床试验机构等所有参加临床试验的相关单位签订合同,明确各方职责。

(四) 申办者与各相关单位签订的合同中应当注明申办者的监查和稽查、药品监督管理部门的检查可直接去到试验现场,查阅源数据、源文件和报告。

**第三十三条** 申办者委托合同研究组织应当符合以下要求:

(一) 申办者可以将其临床试验的部分或者全部工作和任务委托给合同研究组织,但申办者仍然是临床试验数据质量和可靠性的最终责任人,应当监督合同研究组织承担的各项工作。合同研究组织应当实施质量保证和质量控制。

(二) 申办者委托给合同研究组织的工作应当签订合同。合同中应当明确以下内容:委托的具体工作以及相应的标准操作规

程;申办者有权确认被委托工作执行标准操作规程的情况;对被委托方的书面要求;被委托方需要提交给申办者的报告要求;与受试者的损害赔偿措施相关的事项;其他与委托工作有关的事项。合同研究组织如存在任务转包,应当获得申办者的书面批准。

(三) 未明确委托给合同研究组织的工作和任务,其职责仍由申办者负责。

(四) 本规范中对申办者的要求,适用于承担申办者相关工作和任务的合同研究组织。

**第三十四条** 申办者应当指定有能力的医学专家及时对临床试验的相关医学问题进行咨询。

**第三十五条** 申办者应当选用有资质的生物统计学家、临床药理学家和临床医生等参与试验,包括设计试验方案和病例报告表、制定统计分析计划、分析数据、撰写中期和最终的试验总结报告。

**第三十六条** 申办者在试验管理、数据处理与记录保存中应当符合以下要求:

(一) 申办者应当选用有资质的人员监督临床试验的实施、数据处理、数据核对、统计分析和试验总结报告的撰写。

(二) 申办者可以建立独立的数据监查委员会,以定期评价临床试验的进展情况,包括安全性数据和重要的有效性终点数据。独立的数据监查委员会可以建议申办者是否可以继续实施、修改或者停止正在实施的临床试验。独立的数据监查委员会应当有书面的工作流程,应当保存所有相关会议记录。

(三) 申办者使用的电子数据管理系统,应当通过可靠的系统验证,符合预先设置的技术性能,以保证试验数据的完整、准

确、可靠,并保证在整个试验过程中系统始终处于验证有效的状态。

(四) 电子数据管理系统应当具有完整的使用标准操作规程,覆盖电子数据管理的设置、安装和使用;标准操作规程应当说明该系统的验证、功能测试、数据采集和处理、系统维护、系统安全性测试、变更控制、数据备份、恢复、系统的应急预案和软件报废;标准操作规程应当明确使用计算机化系统时,申办者、研究者和临床试验机构的职责。所有使用计算机化系统的人员应当经过培训。

(五) 计算机化系统数据修改的方式应当预先规定,其修改过程应当完整记录,原数据(如保留电子数据稽查轨迹、数据轨迹和编辑轨迹)应当保留;电子数据的整合、内容和结构应当有明确规定,以确保电子数据的完整性;当计算机化系统出现变更时,如软件升级或者数据转移等,确保电子数据的完整性更为重要。

若数据处理过程中发生数据转换,确保转换后的数据与原数据一致,和该数据转化过程的可见性。

(六) 保证电子数据管理系统的安全性,未经授权的人员不能访问;保存被授权修改数据人员的名单;电子数据应当及时备份;盲法设计的临床试验,应当始终保持盲法状态,包括数据录入和处理。

(七) 申办者应当使用受试者鉴认代码,鉴别每一位受试者所有临床试验数据。盲法试验揭盲以后,申办者应当及时把受试者的试验药品情况书面告知研究者。

(八) 申办者应当保存与申办者相关的临床试验数据,有些参加临床试验的相关单位获得的其他数据,也应当作为申办者的特定数据保留在临床试验必备文件内。

(九) 申办者暂停或者提前终止实施中的临床试验,应当通知所有相关的研究者和临床试验机构和药品监督管理部门。

(十) 试验数据所有权的转移,需符合相关法律法规的要求。

(十一) 申办者应当书面告知研究者和临床试验机构对试验记录保存的要求;当试验相关记录不再需要时,申办者也应当书面告知研究者和临床试验机构。

**第三十七条** 申办者选择研究者应当符合以下要求:

(一) 申办者负责选择研究者和临床试验机构。研究者均应当经过临床试验的培训、有临床试验的经验,有足够的医疗资源完成临床试验。多个临床试验机构参加的临床试验,如需选择组长单位由申办者负责。

(二) 涉及医学判断的样本检测实验室,应当符合相关规定并具备相应资质。临床试验中采集标本的管理、检测、运输和储存应当保证质量。禁止实施与伦理委员会同意的试验方案无关的生物样本检测(如基因等)。临床试验结束后,剩余标本的继续保存或者将来可能被使用等情况,应当由受试者签署知情同意书,并说明保存的时间和数据的保密性问题,以及在何种情况下数据和样本可以和其他研究者共享等。

(三) 申办者应当向研究者和临床试验机构提供试验方案和最新的研究者手册,并提供足够的时间让研究者和临床试验机构审议试验方案和相关资料。

**第三十八条** 临床试验各方参与临床试验前,申办者应当明确其职责,并在签订的合同中注明。

**第三十九条** 申办者应当采取适当方

式保证可以给予受试者和研究者补偿或者赔偿。

(一) 申办者应当向研究者和临床试验机构提供与临床试验相关的法律上、经济上的保险或者保证,并与临床试验的风险性质和风险程度相适应。但不包括研究者和临床试验机构自身的过失所致的损害。

(二) 申办者应当承担受试者与临床试验相关的损害或者死亡的诊疗费用,以及相应的补偿。申办者和研究者应当及时兑付给予受试者的补偿或者赔偿。

(三) 申办者提供给受试者补偿的方式方法,应当符合相关的法律法规。

(四) 申办者应当免费向受试者提供试验用药品,支付与临床试验相关的医学检测费用。

**第四十条** 申办者与研究者和临床试验机构签订的合同,应当明确试验各方的责任、权利和利益,以及各方应当避免的、可能的利益冲突。合同的试验经费应当合理,符合市场规律。申办者、研究者和临床试验机构应当在合同上签字确认。

合同中应当包括:临床试验的实施过程中遵守本规范及相关的临床试验的法律法规;执行经过申办者和研究者协商确定的、伦理委员会同意的试验方案;遵守数据记录和报告程序;同意监查、稽查和检查;临床试验相关必备文件的保存及其期限;发表文章、知识产权等的约定。

**第四十一条** 临床试验开始前,申办者应当向药品监督管理部门提交相关的临床试验资料,并获得临床试验的许可或者完成备案。递交的文件资料应当注明版本号及版本日期。

**第四十二条** 申办者应当从研究者和

临床试验机构获取伦理委员会的名称和地址、参与项目审查的伦理委员会委员名单、符合本规范及相关法律法规的审查声明,以及伦理委员会审查同意的文件和其他相关资料。

**第四十三条** 申办者在拟定临床试验方案时,应当有足够的安全性和有效性数据支持其给药途径、给药剂量和持续用药时间。当获得重要的新信息时,申办者应当及时更新研究者手册。

**第四十四条** 试验用药品的制备、包装、标签和编码应当符合以下要求:

(一) 试验药物制备应当符合临床试验用药品生产质量管理相关要求;试验用药品的包装标签上应当标明仅用于临床试验、临床试验信息和临床试验用药品信息;在盲法试验中能够保持盲态。

(二) 申办者应当明确规定试验用药品的贮存温度、运输条件(是否需要避光)、贮存时限、药物溶液的配制方法和过程,及药物输注的装置要求等。试验用药品的使用方法应当告知试验的所有相关人员,包括监查员、研究者、药剂师、药物保管人员等。

(三) 试验用药品的包装,应当能确保药物在运输和贮存期间不被污染或者变质。

(四) 在盲法试验中,试验用药品的编码系统应当包括紧急揭盲程序,以便在紧急医学状态时能够迅速识别何种试验用药品,而不破坏临床试验的盲态。

**第四十五条** 试验用药品的供给和管理应当符合以下要求:

(一) 申办者负责向研究者和临床试验机构提供试验用药品。

(二) 申办者在临床试验获得伦理委员会同意和药品监督管理部门许可或者备案

之前,不得向研究者和临床试验机构提供试验用药品。

(三) 申办者应当向研究者和临床试验机构提供试验用药品的书面说明,说明应当明确试验用药品的使用、贮存和相关记录。申办者制定试验用药品的供给和管理规程,包括试验用药品的接收、贮存、分发、使用及回收等。从受试者处回收以及研究人员未使用试验用药品应当返还申办者,或者经申办者授权后由临床试验机构进行销毁。

(四) 申办者应当确保试验用药品及时送达研究者和临床试验机构,保证受试者及时使用;保存试验用药品的运输、接收、分发、回收和销毁记录;建立试验用药品回收管理制度,保证缺陷产品的召回、试验结束后的回收、过期后回收;建立未使用试验用药品的销毁制度。所有试验用药品的管理过程应当有书面记录,全过程计数准确。

(五) 申办者应当采取措施确保试验期间试验用药品的稳定性。试验用药品的留存样品保存期限,在试验用药品贮存时限内,应当保存至临床试验数据分析结束或者相关法规要求的时限,两者不一致时取其中较长的时限。

**第四十六条** 申办者应当明确试验记录的查阅权限。

(一) 申办者应当在试验方案或者合同中明确研究者和临床试验机构允许监查员、稽查员、伦理委员会的审查者及药品监督管理部门的检查人员,能够直接查阅临床试验相关的源数据和源文件。

(二) 申办者应当确认每位受试者均以书面形式同意监查员、稽查员、伦理委员会的审查者及药品监督管理部门的检查人员直接查阅其与临床试验有关的原始医学记

录。

**第四十七条** 申办者负责药物试验期间试验用药品的安全性评估。申办者应当将临床试验中发现的可能影响受试者安全、可能影响临床试验实施、可能改变伦理委员会同意意见的问题,及时通知研究者和临床试验机构、药品监督管理部门。

**第四十八条** 申办者应当按照要求和时限报告药物不良反应。

(一) 申办者收到任何来源的安全性相关信息后,均应当立即分析评估,包括严重性、与试验药物的相关性以及是否为预期事件等。申办者应当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研究者及临床试验机构、伦理委员会;申办者应当向药品监督管理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。

(二) 申办者提供的药物研发期间安全性更新报告应当包括临床试验风险与获益的评估,有关信息通报给所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会。

**第四十九条** 临床试验的监查应当符合以下要求:

(一) 监查的目的是为了保证临床试验中受试者的权益,保证试验记录与报告的数据准确、完整,保证试验遵守已同意的方案、本规范和相关法规。

(二) 申办者委派的监查员应当受过相应的培训,具备医学、药学等临床试验监查所需的知识,能够有效履行监查职责。

(三) 申办者应当建立系统的、有优先顺序的、基于风险评估的方法,对临床试验实施监查。监查的范围和性质可具有灵活性,允许采用不同的监查方法以提高监查的



效率和有效性。申办者应当将选择监查策略的理由写在监查计划中。

(四) 申办者制定监查计划。监查计划应当特别强调保护受试者的权益,保证数据的真实性,保证应对临床试验中的各类风险。监查计划应当描述监查的策略、对试验各方的监查职责、监查的方法,以及应用不同监查方法的原因。监查计划应当强调对关键数据和流程的监查。监查计划应当遵守相关法律法规。

(五) 申办者应当制定监查标准操作规程,监查员在监查工作中应当执行标准操作规程。

(六) 申办者应当实施临床试验监查,监查的范围和性质取决于临床试验的目的、设计、复杂性、盲法、样本大小和临床试验终点等。

(七) 现场监查和中心化监查应当基于临床试验的风险结合进行。现场监查是在临床试验现场进行监查,通常应当在临床试验开始前、实施中和结束后进行。中心化监查是及时的对正在实施的临床试验进行远程评估,以及汇总不同的临床试验机构采集的数据进行远程评估。中心化监查的过程有助于提高临床试验的监查效果,是对现场监查的补充。

中心化监查中应用统计分析可确定数据的趋势,包括不同的临床试验机构内部和临床试验机构间的数据范围及一致性,并能分析数据的特点和质量,有助于选择监查现场和监查程序。

(八) 特殊情况下,申办者可以将监查与其他的试验工作结合进行,如研究人员培训和会议。监查时,可采用统计学抽样调查的方法核对数据。

#### 第五十条 监查员的职责包括:

(一) 监查员应当熟悉试验用药品的相关知识,熟悉试验方案、知情同意书及其他提供给受试者的书面资料的内容,熟悉临床试验标准操作规程和本规范等相关法规。

(二) 监查员应当按照申办者的要求认真履行监查职责,确保临床试验按照试验方案正确地实施和记录。

(三) 监查员是申办者和研究者之间的主要联系人。在临床试验前确认研究者具备足够的资质和资源来完成试验,临床试验机构具备完成试验的适当条件,包括人员配备与培训情况,实验室设备齐全、运转良好,具备各种与试验有关的检查条件。

(四) 监查员应当核实临床试验过程中试验用药品在有效期内、保存条件可接受、供应充足;试验用药品是按照试验方案规定的剂量只提供给合适的受试者;受试者收到正确使用、处理、贮存和归还试验用药品的说明;临床试验机构接收、使用和返还试验用药品有适当的管控和记录;临床试验机构对未使用的试验用药品的处置符合相关法律法规和申办者的要求。

(五) 监查员核实研究者在临床试验实施中对试验方案的执行情况;确认在试验前所有受试者或者其监护人均签署了知情同意书;确保研究者收到最新版的研究者手册、所有试验相关文件、试验必须用品,并按照相关法律法规的要求实施;保证研究人员对临床试验有充分的了解。

(六) 监查员核实研究人员履行试验方案和合同中规定的职责,以及这些职责是否委派给未经授权的人员;确认入选的受试者合格并汇报入组率及临床试验的进展情况;确认数据的记录与报告正确完整,试验记录

和文件实时更新、保存完好；核实研究者提供的医学报告、记录和文件都是可溯源的、清晰的、同步记录的、原始的、准确的和完整的、注明日期和试验编号的。

（七）监查员核对病例报告表录入的准确性和完整性，并与源文件比对。监查员应当注意核对试验方案规定的的数据在病例报告表中有准确记录，并与源文件一致；确认受试者的剂量改变、治疗变更、不良事件、合并用药、并发症、失访、检查遗漏等在病例报告表中均有记录；确认研究者未能做到的随访、未实施的试验、未做的检查，以及是否对错误、遗漏做出纠正等在病例报告表中均有记录；核实入选受试者的退出与失访已在病例报告表中均有记录并说明。

（八）监查员对病例报告表的填写错误、遗漏或者字迹不清楚应当通知研究者；监查员应当确保所作的更正、添加或者删除是由研究者或者被授权人操作，并且有修改人签名、注明日期，必要时说明修改理由。

（九）监查员确认不良事件按照相关法律法规、试验方案、伦理委员会、申办者的要求，在规定的期限内进行了报告。

（十）监查员确认研究者是否按照本规范保存了必备文件。

（十一）监查员对偏离试验方案、标准操作规程、相关法律法规要求的情况，应当及时与研究者的沟通，并采取适当措施防止再次发生。

**第五十一条** 监查员在每次监查后，应当及时书面报告申办者；报告应当包括监查日期、地点、监查员姓名、监查员接触的研究者和其他人员的姓名等；报告应当包括监查工作的摘要、发现临床试验中问题和事实陈述、与试验方案的偏离和缺陷，以及监查结

论；报告应当说明对监查中发现的问题已采取的或者拟采取的纠正措施，为确保试验遵守试验方案实施的建议；报告应该提供足够的细节，以便审核是否符合监查计划。中心化监查报告可以与现场监查报告分别提交。申办者应当对监查报告中的问题审核和跟进，并形成文件保存。

**第五十二条** 临床试验的稽查应当符合以下要求：

（一）申办者为评估临床试验的实施和对法律法规的依从性，可以在常规监查之外开展稽查。

（二）申办者选定独立于临床试验的人员担任稽查员，不能是监查人员兼任。稽查员应当经过相应的培训和具有稽查经验，能够有效履行稽查职责。

（三）申办者应当制定临床试验和试验质量管理体系的稽查规程，确保临床试验中稽查规程的实施。该规程应当拟定稽查目的、稽查方法、稽查次数和稽查报告的格式内容。稽查员在稽查过程中观察和发现的问题均应当有书面记录。

（四）申办者制定稽查计划和规程，应当依据向药品监督管理部门提交的资料内容、临床试验中受试者的例数、临床试验的类型和复杂程度、影响受试者的风险水平和其他已知的相关问题。

（五）药品监督管理部门根据工作需要，可以要求申办者提供稽查报告。

（六）必要时申办者应当提供稽查证明。

**第五十三条** 申办者应当保证临床试验的依从性。

（一）发现研究者、临床试验机构、申办者的人员在临床试验中不遵守试验方案、标

准操作规程、本规范、相关法律法规时,申办者应当立即采取措施予以纠正,保证临床试验的良好依从性。

(二) 发现重要的依从性问题时,可能对受试者安全和权益,或者对临床试验数据可靠性产生重大影响的,申办者应当及时进行根本原因分析,采取适当的纠正和预防措施。若违反试验方案或者本规范的问题严重时,申办者可追究相关人员的责任,并报告药品监督管理部门。

(三) 发现研究者、临床试验机构有严重的或者劝阻不改的不依从问题时,申办者应当终止该研究者、临床试验机构继续参加临床试验,并及时书面报告药品监督管理部门。同时,申办者和研究者应当采取相应的紧急安全性措施,以保护受试者的安全和权益。

**第五十四条** 申办者提前终止或者暂停临床试验,应当立即告知研究者和临床试验机构、药品监督管理部门,并说明理由。

**第五十五条** 临床试验完成或者提前终止,申办者应当按照相关法律法规要求向药品监督管理部门提交临床试验报告。临床试验总结报告应当全面、完整、准确反映临床试验结果,临床试验总结报告安全性、有效性数据应当与临床试验源数据一致。

**第五十六条** 申办者开展多中心试验应当符合以下要求:

(一) 申办者应当确保参加临床试验的各中心均能遵守试验方案。

(二) 申办者应当向各中心提供相同的试验方案。各中心按照方案遵守相同的临床和实验室数据的统一评价标准和病例报告表的填写指导说明。

(三) 各中心应当使用相同的病例报告

表,以记录在临床试验中获得的试验数据。申办者若需要研究者增加收集试验数据,在试验方案中应当表明此内容,申办者向研究者提供附加的病例报告表。

(四) 在临床试验开始前,应当有书面文件明确参加临床试验的各中心研究者的职责。

(五) 申办者应当确保各中心研究者之间的沟通。

## 第六章 试验方案

**第五十七条** 试验方案通常包括基本信息、研究背景资料、试验目的、试验设计、实施方式(方法、内容、步骤)等内容。

**第五十八条** 试验方案中基本信息一般包含:

(一) 试验方案标题、编号、版本号和日期。

(二) 申办者的名称和地址。

(三) 申办者授权签署、修改试验方案的人员姓名、职务和单位。

(四) 申办者的医学专家姓名、职务、所在单位地址和电话。

(五) 研究者姓名、职称、职务,临床试验机构的地址和电话。

(六) 参与临床试验的单位及相关部门名称、地址。

**第五十九条** 试验方案中研究背景资料通常包含:

(一) 试验用药品名称与介绍。

(二) 试验药物在非临床研究和临床研究中与临床试验相关、具有潜在临床意义的发现。

(三) 对受试人群的已知和潜在的风险和获益。

(四) 试验用药品的给药途径、给药剂量、给药方法及治疗时程的描述,并说明理由。

(五) 强调临床试验需要按照试验方案、本规范及相关法律法规实施。

(六) 临床试验的目标人群。

(七) 临床试验相关的研究背景资料、参考文献和数据来源。

**第六十条** 试验方案中应当详细描述临床试验的目的。

**第六十一条** 临床试验的科学性和试验数据的可靠性,主要取决于试验设计,试验设计通常包括:

(一) 明确临床试验的主要终点和次要终点。

(二) 对照组选择的理由和试验设计的描述(如双盲、安慰剂对照、平行组设计),并对研究设计、流程和不同阶段以流程图形式表示。

(三) 减少或者控制偏倚所采取的措施,包括随机化和盲法的方法和过程。采用单盲或者开放性试验需要说明理由和控制偏倚的措施。

(四) 治疗方法、试验用药品的剂量、给药方案;试验用药品的剂型、包装、标签。

(五) 受试者参与临床试验的预期时长和具体安排,包括随访等。

(六) 受试者、部分临床试验及全部临床试验的“暂停试验标准”、“终止试验标准”。

(七) 试验用药品管理流程。

(八) 盲底保存和揭盲的程序。

(九) 明确何种试验数据可作为源数据直接记录在病例报表中。

**第六十二条** 试验方案中通常包括临

床和实验室检查的项目内容。

**第六十三条** 受试者的选择和退出通常包括:

(一) 受试者的入选标准。

(二) 受试者的排除标准。

(三) 受试者退出临床试验的标准和程序。

**第六十四条** 受试者的治疗通常包括:

(一) 受试者在临床试验各组应用的所有试验用药品名称、给药剂量、给药方案、给药途径和治疗时间以及随访期限。

(二) 临床试验前和临床试验中允许的合并用药(包括急救治疗用药)或者治疗,和禁止使用的药物或者治疗。

(三) 评价受试者依从性的方法。

**第六十五条** 制定明确的访视和随访计划,包括临床试验期间、临床试验终点、不良事件评估及试验结束后的随访和医疗处理。

**第六十六条** 有效性评价通常包括:

(一) 详细描述临床试验的有效性指标。

(二) 详细描述有效性指标的评价、记录、分析方法和时间点。

**第六十七条** 安全性评价通常包括:

(一) 详细描述临床试验的安全性指标。

(二) 详细描述安全性指标的评价、记录、分析方法和时间点。

(三) 不良事件和伴随疾病的记录和报告程序。

(四) 不良事件的随访方式与期限。

**第六十八条** 统计通常包括:

(一) 确定受试者样本量,并根据前期试验或者文献数据说明理由。

(二) 显著性水平,如有调整说明考虑。

(三) 说明主要评价指标的统计假设,包括原假设和备择假设,简要描述拟采用的具体统计方法和统计分析软件。若需要进行期中分析,应当说明理由、分析时点及操作规程。

(四) 缺失数据、未用数据和不合逻辑数据的处理方法。

(五) 明确偏离原定统计分析计划的修改程序。

(六) 明确定义用于统计分析的受试者数据集,包括所有参加随机化的受试者、所有服用过试验用药品的受试者、所有符合入选的受试者和可用于临床试验结果评价的受试者。

**第六十九条** 试验方案中应当包括实施临床试验质量控制和质量保证。

**第七十条** 试验方案中通常包括该试验相关的伦理学问题的考虑。

**第七十一条** 试验方案中通常说明试验数据的采集与管理流程、数据管理与采集所使用的系统、数据管理各步骤及任务,以及数据管理的质量保障措施。

**第七十二条** 如果合同或者协议没有规定,试验方案中通常包括临床试验相关的直接查阅源文件、数据处理和记录保存、财务和保险。

## 第七章 研究者手册

**第七十三条** 申办者提供的《研究者手册》是关于试验药物的药学、非临床和临床资料的汇编,其内容包括试验药物的化学、药学、毒理学、药理学和临床的资料和数据。研究者手册目的是帮助研究者和参与试验的其他人员更好地理解和遵守试验方

案,帮助研究者理解试验方案中诸多关键的基本要素,包括临床试验的给药剂量、给药次数、给药间隔时间、给药方式等,主要和次要疗效指标和安全性的观察和监测。

**第七十四条** 已上市药品实施临床试验,研究者已充分了解其药理学等相关知识时,可以简化研究者手册。可应用药品说明书等形式替代研究者手册的部分内容,只需要向研究者提供临床试验相关的、重要的、以及试验药物最近的、综合性的、详细的信息。

**第七十五条** 申办者应当制定研究者手册修订的书面程序。在临床试验期间至少一年审阅研究者手册一次。申办者根据临床试验的研发步骤和临床试验过程中获得的相关药物安全性和有效性的新信息,在研究者手册更新之前,应当先告知研究者,必要时与伦理委员会、药品监督管理部门沟通。申办者负责更新研究者手册并及时送达研究者,研究者负责将更新的手册递交伦理委员会。

**第七十六条** 研究者手册的扉页写明申办者的名称、试验药物的编号或者名称、版本号、发布日期、替换版本号、替换日期。

**第七十七条** 研究者手册应当包括:

(一) 目录条目:保密性说明、签字页、目录、摘要、前言、试验药物的物理学、化学、药学特性和结构式、非临床研究(非临床药理学、动物体内药代动力学、毒理学)、人体内作用(人体内的药代动力学、安全性和有效性、上市使用情况)、数据概要和研究者指南、注意事项、参考资料(已发表文献、报告,在每一章节末列出)。

(二) 摘要:重点说明试验药物研发过程中具重要意义的物理学、化学、药学、药理

学、毒理学、药代动力学和临床等信息内容。

(三) 前言:简要说明试验药物的化学名称或者已批准的通用名称、批准的商品名;试验药物的所有活性成分、药理学分类、及其在同类药品中的预期地位(如优势);试验药物实施临床试验的立题依据;拟定的试验药物用于疾病的预防、诊断和治疗。前言中应当说明评价试验药物的常规方法。

(四) 在研究者手册中应当清楚说明试验用药品的化学式、结构式,简要描述其理化和药学特性。说明试验药物的贮存方法和使用方法。试验药物的制剂信息可能影响临床试验时,应当说明辅料成分及配方理由,以便确保临床试验采取必要的安全性措施。

(五) 若试验药物与其他已知药物的结构相似,应当予以说明。

(六) 非临床研究介绍:简要描述试验药物非临床研究的药理学、毒理学、药代动力学研究发现的相关结果。说明这些非临床研究的方法学、研究结果,讨论这些发现对人体临床治疗意义的提示、对人体可能的不利作用和对人体非预期效应的相关性。

(七) 研究者手册应当提供非临床研究中的信息:试验动物的种属、每组动物的数目和性别、给药剂量单位、给药剂量间隔、给药途径、给药持续时间、系统分布资料、暴露后随访期限。研究结果应当包括试验药物药理效应、毒性效应的特性和频度;药理效应、毒性效应的严重性或者强度;起效时间;药效的可逆性;药物作用持续时间和剂量反应。应当讨论非临床研究中最重要发现,如量效反应、与人体可能的相关性及可能实施人体研究的多方面问题。若同一种属动物的有效剂量、非毒性剂量的结果可以进行

比较研究,则该结果可用于治疗指数的讨论,并说明研究结果与拟定的人用剂量的相关性。比较研究尽可能基于血液或者器官组织水平。

(八) 非临床的药理学研究介绍:应当包括试验药物的药理学方面的摘要,如可能,还应当包括试验药物在动物体内的重要代谢研究。摘要中应当包括评价试验药物潜在治疗活性(如有效性模型,受体结合和特异性)的研究,以及评价试验药物安全性的研究(如不同于评价治疗作用的评价药理学作用的专门研究)。

(九) 动物的药代动力学介绍:应当包括试验药物在所研究种属动物中的药代动力学、生物转化以及分布的摘要。对发现的讨论应当说明试验药物的吸收、局部以及系统的生物利用度及其代谢,以及它们与动物种属药理学和毒理学发现的关系。

(十) 毒理学介绍:在不同动物种属中相关研究所发现的毒理学作用摘要应当包括单剂量给药、重复给药、致癌性、特殊毒理研究(如刺激性和致敏性)、生殖毒性、遗传毒性(致突变性)等方面。

(十一) 人体内作用:应当充分讨论试验药物在人体的已知作用,包括药代动力学、药效学、剂量反应、安全性、有效性和其他药理学领域的信息。应当尽可能提供已完成的所有试验药物临床试验的摘要。还应当提供临床试验以外的试验药物的使用情况,如上市期间的经验。

(十二) 试验药物在人体的药代动力学信息摘要,包括药代动力学(吸收和代谢,血浆蛋白结合,分布和消除);试验药物的一个参考剂型的生物利用度(绝对、相对生物利用度);人群亚组(如性别、年龄和脏器功能

受损);相互作用(如药物-药物相互作用和食物的作用);其他药代动力学数据(如在临床试验期间完成的群体研究结果)。

(十三) 试验药物安全性和有效性:应当提供从前期人体试验中得到的关于试验药物(包括代谢物)的安全性、药效学、有效性和剂量反应信息的摘要并讨论。如果已经完成多项临床试验,应当将多个研究和亚组人群的安全性和有效性数据汇总。可考虑将所有临床试验的药物不良反应(包括所有被研究的适应症)以表格等形式清晰概述。应当讨论适应症或者亚组之间药物不良反应类型及发生率的重要差异。

(十四) 上市使用情况:应当说明试验药物已经上市或者已获批准的主要国家和地区。从上市使用中得到的重要信息(如处方、剂量、给药途径和药物不良反应)应当予以概述。应当说明试验用药品没有获得批准上市或者退出上市的主要国家和地区。

(十五) 数据概要和研究者指南:应当对非临床和临床数据进行全面分析讨论,就各种来源的有关试验药物不同方面的信息进行概述,帮助研究者预见到药物不良反应或者临床试验中的其他问题。

(十六) 研究者手册应当让研究者清楚的理解临床试验可能的风险和不良反应,以及可能需要的特殊检查、观察项目和防范措施;这种理解是基于从研究者手册获得的关于试验药物的物理、化学、药学、药理、毒理和临床资料。根据前期人体应用的经验和试验药物的药理学,也应当向研究者提供可能的过量服药和药物不良反应的识别和处理措施的指导。

(十七) 中药民族药研究者手册的内容

参考以上要求制定。还应当注明组方理论依据、筛选信息、配伍、功能、主治、已有的人用药经验、药材基原和产地等;来源于古代经典名方的中药复方制剂,注明其出处;相关药材及处方等资料。

## 第八章 必备文件管理

**第七十八条** 临床试验必备文件是指评估临床试验实施和数据质量的文件,用于证明研究者、申办者和监查员在临床试验过程中遵守了本规范和相关药物临床试验的法律法规要求。

必备文件是申办者稽查、药品监督管理部门检查临床试验的重要内容,并作为确认临床试验实施的真实性和所收集数据完整性的依据。

**第七十九条** 申办者、研究者和临床试验机构应当确认均有保存临床试验必备文件的场所和条件。保存文件的设备条件应当具备防止光线直接照射、防水、防火等条件,有利于文件的长期保存。应当制定文件管理的标准操作规程。被保存的文件需要易于识别、查找、调阅和归位。用于保存临床试验资料的介质应当确保源数据或者其核证副本在留存期内保存完整和可读取,并定期测试或者检查恢复读取的能力,免于被故意或者无意地更改或者丢失。

临床试验实施中产生的一些文件,如果未列在临床试验必备文件管理目录中,申办者、研究者及临床试验机构也可以根据必要性和关联性将其列入各自的必备文件档案中保存。

**第八十条** 用于申请药品注册的临床试验,必备文件应当至少保存至试验药物被

(下转第36页)

## 药物警戒

## 关于修订多烯磷脂酰胆碱注射液说明书的公告

(2020年第60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多烯磷脂酰胆碱注射液说明书[不良反应]、[禁忌]和[注意事项]等项进行统一修订,并增加[警示语]。

## 多烯磷脂酰胆碱注射液说明书修订要求

## 一、增加[警示语]

1. 严禁使用含电解质的注射液稀释。
2. 本品含苯甲醇,3岁以下儿童禁用,禁止用于儿童肌肉注射。

## 二、在[不良反应]项下修订为以下内容

1. 皮肤及其附件损害:皮疹、瘙痒、荨麻疹、皮肤发红、皮肤肿胀、出汗增加等;
2. 全身性损害:寒战、胸闷、发热、高热、畏寒、乏力、疼痛等;
3. 胃肠系统损害:恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀等;
4. 神经系统损害:头晕、头痛、局部麻木等;
5. 血管损害和出凝血障碍:静脉炎、潮红、静脉痛等;
6. 心血管系统损害:心悸、血压升高、

心律失常等;

7. 呼吸系统损害:呼吸急促、呼吸困难、咳嗽、哮喘等;

8. 免疫功能紊乱和感染:过敏反应、过敏样反应、血管神经性水肿、过敏性休克等;

9. 用药部位损害:输液部位疼痛、红肿、瘙痒等。

## 三、在[禁忌]项下修改为以下内容

1. 3岁以下儿童禁用。
2. 对本品成份及辅料过敏者禁用。
3. 本品含有苯甲醇,禁止用于儿童肌肉注射。

## 四、在[注意事项]项下增加以下内容

1. 本品含有苯甲醇,有早产儿和新生儿(出生不满一个月的婴儿)在静脉给药后喘息综合征致命的报道,症状包括呼吸急促、低血压、心律不齐和循环衰竭等。苯甲醇可能会透过胎盘屏障,不建议孕妇使用。
2. 本品可引起过敏性休克。医生应询问患者药物过敏史,用药过程中要密切监测,如果出现皮疹、瘙痒、呼吸困难、喉头水肿、血压下降等症状和体征,应立即停药并及时治疗。
3. 考虑到缺少母乳喂养女性的相关研



究,不建议在哺乳期间使用。

4. 有文献报道,本品与注射用还原型谷胱甘肽、复方氨基酸注射液、维生素K<sub>1</sub>注射剂、左氧氟沙星注射剂、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸等药品存在配伍禁忌,联合用药时应分别滴注,且需冲管或换管,冲管应使用5%或10%葡萄糖注射液、5%木糖醇注射液等非电解质溶液。

**五、在[孕妇及哺乳期妇女用药]项下增加以下内容**

1. 苯甲醇可能会透过胎盘屏障,不建议孕妇使用。
2. 考虑到缺少母乳喂养女性的相关研究,不建议在哺乳期间使用。

**六、在[药物相互作用]项下增加以下内容**

有文献报道,本品与注射用还原型谷胱甘肽、复方氨基酸注射液、维生素K<sub>1</sub>注射剂、左氧氟沙星注射剂、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸等药品存在配伍禁忌,联合用药时应分别滴注,且需冲管或换管,冲管应使用5%或10%葡萄糖注射液、5%木糖醇注射液等非电解质溶液。

**七、在[儿童用药]项下增加以下内容**

12岁以下儿童慎用。

(注:说明书其他内容如与上述修订要求不一致的,应当一并进行修订。)

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

## 关于修订多库酯钠丹蒽醌胶囊说明书的公告

(2020年第63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多库酯钠丹蒽醌胶囊说明书[不良反应]、[禁忌]和[注意事项]等项进行统一修订。

### 多库酯钠丹蒽醌胶囊说明书修订要求

- 一、在[适应症]项下修改为以下内容**  
用于其他治疗无效的处于危及生命状态患者的便秘。
- 二、在[用法用量]项下修改为以下内容**  
口服。一次1~2粒,一日一次。不建议长期使用,连续服用一般不超过一周。
- 三、在[不良反应]项下修改为以下内容**  
使用本品,可能会出现轻微腹部绞痛。

长期使用或高剂量使用后,可能会出现皮疹、皮肤刺激、皮肤变色和肛周皮肤表面脱皮、水和电解质紊乱、结肠无力、结肠黑色素沉着病(结肠粘膜变色)。观察到的不良反应个例报道还有白细胞减少合并肝损伤、皮肤颜色变为灰蓝、阴道分泌物变为橙色。

**四、在[注意事项]项下增加以下内容**

1. 在实验动物中,丹蒽醌与肠腺癌和肝脏肿瘤有关。临床至今未有对人类致癌的病例报道,不能排除在人体中产生类似作用的理论风险。
2. 丹蒽醌经尿液排泄,其代谢物经粪便排泄。偶尔会在尿液中观察到橙色。有证据表明,这可能会导致尿和/或大便失禁患者出现会阴红斑。因此,建议所有失禁患

者慎用本品。

#### 五、在[孕妇及哺乳期妇女用药]项下修改为以下内容

丹蒾醌经乳汁分泌。本品禁用于孕妇、哺乳期和月经期妇女。

六、在[儿童用药]项下修改为以下内容  
不推荐6岁以下儿童使用。

(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)

## 关于修订维生素B<sub>2</sub>注射剂说明书的公告

(2020年第69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维生素B<sub>2</sub>注射剂说明书[不良反应]、[禁忌]和[注意事项]等项进行统一修订。

#### 维生素B<sub>2</sub>注射液药品说明书修订要求

##### 一、在[不良反应]项下增加以下内容

1. 胃肠系统:恶心、呕吐等;
2. 全身性损害:发热、寒战、胸闷等;
3. 皮肤及其附件:皮疹、瘙痒等;
4. 心血管系统:心悸、潮红等;
5. 神经系统损害:头晕等;
6. 免疫功能紊乱及感染:过敏样反应、过敏性休克等;
7. 其他:尿色异常等。

##### 二、在[禁忌]项下增加以下内容

1. 对本品及所含成份过敏者禁用。
2. 含有苯甲醇的维生素B<sub>2</sub>注射液还应当增加“本品含苯甲醇,禁止用于儿童肌肉注射。”

#### 核黄素磷酸钠注射液药品说明书修订要求

##### 一、在[不良反应]项下增加以下内容

1. 皮肤及其附件:皮疹、瘙痒、多汗等;

2. 全身性损害:发热、高热、胸闷、寒战、畏寒、苍白、乏力等;

3. 胃肠系统:恶心、呕吐、腹痛等;

4. 神经系统:头晕、头痛、震颤、抽搐、麻木等;

5. 心血管系统:潮红、心悸、紫绀、心动过速等;

6. 呼吸系统:呼吸急促、憋气、咳嗽、呼吸困难等;

7. 免疫功能紊乱及感染:过敏反应、过敏样反应、过敏性休克等;

8. 其他:静脉炎、注射部位疼痛、烦躁、视力模糊、腰痛等。

##### 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。

#### 注射用核黄素磷酸钠药品说明书修订要求

##### 一、在[不良反应]项下增加以下内容

1. 皮肤及其附件:皮疹、瘙痒、多汗等;
2. 全身性损害:发热、高热、胸闷、寒战、畏寒、苍白等;
3. 胃肠系统:恶心、呕吐、腹痛等;
4. 神经系统:头晕、头痛、抽搐、麻木等;

5. 心血管系统:潮红、心悸、紫绀等;
6. 呼吸系统:呼吸急促、憋气、咳嗽、呼吸困难等;
7. 免疫功能紊乱及感染:过敏反应、过敏样反应、过敏性休克等;
8. 其他:静脉炎、注射部位疼痛、烦躁、

腰痛等。

## 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。

(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)

## 美国警示羟氯喹或氯喹用于 COVID-19 可能存在心律失常的风险

2020年4月24日,美国食品药品监督管理局(FDA)网站发布消息称,FDA对羟氯喹和氯喹被不适当地用于治疗非住院的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者或预防该疾病感到担忧,因上述药品有多种副作用,包括可能危及生命的严重心律失常问题。FDA通过紧急使用许可(EUA),批准了羟氯喹和氯喹仅用于无法进行临床试验或无法参与临床试验的COVID-19住院患者的临时使用。FDA正在审查在获准使用的住院病人之外使用以上药品的安全性。

羟氯喹和氯喹已被FDA批准用于治疗或预防疟疾。羟氯喹也被FDA批准用于治疗自身免疫性疾病,如慢性盘状红斑狼疮、成人系统性红斑狼疮和类风湿关节炎。

FDA回顾了不良事件报告系统数据库、已发表的医学文献和美国毒物控制中心协会的国家毒物数据系统中,单独使用羟氯喹和氯喹治疗,或与抗生素阿奇霉素或其他可致QT间期延长的药物联合使用治疗COVID-19患者的严重心脏相关不良事件和死亡病例。这些不良事件包括QT间期延长,室性心动过速、室颤及死亡。

FDA正继续调查COVID-19患者的这些安全性风险,并将在获得更多信息时与公众沟通。

### 给患者的建议:

1. 服用羟氯喹或氯喹的患者,用于FDA批准的治疗疟疾或自身免疫性疾病等适应症的,应继续按处方服药。

2. 对于以上适应症,按推荐剂量使用,其获益大于风险。

3. 如果有任何问题或顾虑,不要在未经与主管医务人员交谈的情况下停止服药。

请注意,目前没有已经证明对COVID-19有效的药品和疫苗。如果正在接受羟氯喹或氯喹治疗COVID-19,并出现不规律的心跳、头晕或晕倒,请立即拨打电话就医。

### 给消费者的建议:

1. 不要在医生处方的情况下,从网上药店购买以上药品。

2. 在没有医生处方的情况下,不要服用任何形式的羟氯喹或氯喹。据报道,在误用一种非人用氯喹产品后,发生了消费者严重中毒和死亡的情况。

3. 如果家里有这些药品,把它们放在

儿童接触不到的防儿童开启的药瓶里,以防止意外中毒。

#### 给医务人员的建议:

1. FDA 建议在 EUA 方式下或临床试验中使用羟氯喹或氯喹治疗或预防 COVID-19 时,应对患者进行初步评估和监测。监测指标包括基线心电图、电解质、肾功能和肝脏检查。

#### 2. 注意羟氯喹或氯喹:

- (1) 可引起 QT 间期延长;
- (2) 可使肾功能不全或肾衰竭患者 QT 间期延长的风险增加;
- (3) 可使胰岛素水平增高和胰岛素作

用增强,导致严重低血糖风险增加;

(4) 可导致葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 缺乏患者出现溶血;

(5) 可由于羟氯喹或氯喹的半衰期长约 30~60 天,即使停止使用,也可能与其他导致 QT 间期延长的药物发生相互作用。

如果医务人员正在考虑使用羟氯喹或氯喹治疗或预防 COVID-19,建议查阅相关网站 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)),并考虑将患者纳入研究,以进行适当的临床试验。考虑使用可获得的资源来评估患者 QT 间期延长和死亡的风险。

(转摘自美国食品药品监督管理局 FDA 网站)

## 加拿大提示卡非佐米增加乙肝病毒感染复发和进行性多灶性白质脑病风险

2020 年 3 月,加拿大卫生部 (Health Canada) 发布信息称,对卡非佐米 (商品名 Kyprolis) 产品说明书的安全性信息进行更新,增加了有关乙肝病毒感染复发和进行性多灶性白质脑病 (PML) 的风险提示。

卡非佐米在加拿大的获批适应症为:与来那度胺和地塞米松联合使用、或单独与地塞米松联合使用,治疗复发性多发性骨髓瘤患者。此次在产品说明书的“警告和注意事项”、“不良反应(上市后药品不良反应)”以及“患者用药信息”中,增加了有关乙肝病毒感染复发和进行性多灶性白质脑病的风险提示。

#### 致医务人员的关键信息:

#### 乙肝病毒感染复发:

1. 在卡非佐米用药患者中,已有乙肝病毒感染复发报告。

2. 在开始卡非佐米治疗前,应检测患者的乙肝病毒感染状态。对于携带乙肝病毒的患者,在用药前、用药期间、用药结束后 6 个月内,应考虑给予抗病毒药进行预防。

3. 对于需使用卡非佐米的乙肝病毒携带者,用药期间和用药结束后应密切监测活动性乙肝病毒感染的症状和体征 (黄疸、腹痛、关节痛、无力和疲乏、恶心、呕吐)。

4. 乙肝病毒感染复发得到充分控制后,恢复卡非佐米治疗的安全性尚不明确。因此,在这种情况下,医生应权衡恢复卡非佐米治疗的风险和获益。

#### 进行性多灶性白质脑病:

1. 在曾接受过免疫抑制治疗,或正在接受免疫抑制治疗的卡非佐米用药患者中,已有进行性多灶性白质脑病 (视物模糊或复

视、失明、失语、肌无力、协调和步态困难、持续性麻木、感觉缺乏、认知功能障碍)的病例报告。

2. 作为中枢神经系统疾病鉴别诊断的一部分,应密切监测卡非佐米用药患者是否出现任何新的或恶化的神经、认知、行为症状和体征,这些症状和体征可能提示进行性

多灶性白质脑病。如果怀疑可能为进行性多灶性白质脑病,应立即将患者转诊至专科医生处,并应进行诊断性检测。如果确诊为进行性多灶性白质脑病,应停止使用卡非佐米。

(转摘自加拿大卫生部 Health Canada 网站)

## 英国发布冠状病毒流行期间丙戊酸钠妊娠预防方案管理的临时建议

2020年5月6日,英国药品和健康产品管理局(MHRA)发布冠状病毒流行期间丙戊酸钠预防怀孕计划(Pregnancy Prevention Programme, PPP)管理的临时建议,对专科医生在女性患者中处方丙戊酸钠、进行年度评估和妊娠测试以指导,以支持在大流行病期间遵守PPP的要求。

怀孕期间使用丙戊酸钠是有害的。在子宫内暴露于丙戊酸钠的儿童发生先天性畸形(10%的风险)和神经发育障碍(30~40%的风险)的风险很高。因此,除非满足PPP的条件,否则丙戊酸类药物(任何适应症)都禁止用于有生育潜力的女孩和妇女。

在冠状病毒(COVID-19)大流行期间,为了支持可能服用丙戊酸钠的任意年龄的女孩和育龄妇女遵守PPP的要求,MHRA意识到可能需要改变PPP的正常运作方式,特别是对因其他健康状况而正在被隔离的患者。

MHRA已向专家顾问寻求建议,包括管理丙戊酸钠患者的医务人员,以及在怀孕期间受到丙戊酸钠危害影响的患者代表。

MHRA发出以下临时意见,以确保能安全地满足PPP的规定。一旦MHRA认为这些临时建议不再必要,将发布最新信息。

### 开始使用丙戊酸钠:

在有生育潜力的任意年龄的女孩和妇女中开始使用丙戊酸钠需要面对面的咨询(保持一定的社交距离),除非患者因其他健康状况而被隔离。当患者被隔离时,在由临床主治医师开展的个体风险评估的基础上,可考虑远程会诊。需要记录风险评估情况。

### 现有患者的年度评估:

根据丙戊酸钠药品的使用规定,经历初潮的患者每年必须经处方专家进行最少一次审查,以重新评估丙戊酸钠治疗的必要性及考虑其他治疗方案。

不应因疾病大流行而推迟年度审查。

在和医生商量之前,任何妇女或女孩都不应该停止服用丙戊酸钠。

应该考虑到需要一个“负责人”来支持讨论。这里是指父母/法定监护人或能够代表患者表示同意或承认治疗符合患者最佳利益的人,他们代表了未成年人或那些没有

能力作出知情决定的人。

#### 年度评估的安排:

对于使用丙戊酸钠的有生育潜力的女孩(任何年龄)和妇女,处方的医师应按照流程优先与患者进行视频模拟会诊或电话咨询。

#### 妊娠检查:

如果不能进行面对面的咨询,但又需要进行妊娠检查,在听取临床医生的建议下,可接受居家妊娠检查,但须符合以下最低标准:

提供足够的指导和支持。验孕测试应由诊所发给患者,其中应包括至少一个备份,以防需要确认结果或一项测试被损坏或误用。在特殊情况下,医务人员应向患者提供认可的可以购买到的检测试剂盒清单。

妊娠测试符合最低要求的灵敏度(25mIU/mL)。

妊娠测试结果由处方医师确认。

(转摘自英国药品和健康产品管理局 MHRA 网站)

## 日本警示奥美沙坦酯的间质性肺炎风险

日本厚生劳动省(MHLW)及药品和医疗器械管理局(PMDA)近期宣布修改含奥美沙坦酯产品(商品名为 Olmetec<sup>®</sup> 和 Rezaltas<sup>®</sup>)说明书,以纳入间质性肺炎作为一种新的药品不良反应。

奥美沙坦酯在日本被批准用于治疗高血压。过去3年里,在日本共计有7例使用

奥美沙坦酯治疗导致间质性肺炎的患者病例报告,但并没有发现死亡病例。MHLW 及 PMDA 认为对奥美沙坦酯的说明书进行修订是必要的。

(转摘自日本药品和医疗器械管理局 PMDA 网站)

(上接第 29 页)

批准上市后5年;未用于申请药品注册的临床试验,必备文件应当至少保存至临床试验终止后5年。

**第八十一条** 申办者应当确保研究者始终可以查阅和在试验过程中可以录入、更正报告给申办者的病例报告表中的数据,该数据不应该只由申办者控制。

申办者应当确保研究者能保留已递交给申办者的病例报告表数据。用作源文件的复印件应当满足核证副本的要求。

**第八十二条** 临床试验开始时,研究者

及临床试验机构、申办者双方均应当建立必备文件的档案管理。临床试验结束时,监查员应当审核确认研究者及临床试验机构、申办者的必备文件,这些文件应当被妥善地保存在各自的临床试验档案卷宗内。

## 第九章 附 则

**第八十三条** 本规范自2020年7月1日起施行。

(由于篇幅原因,《药物临床试验质量管理规范》第一章至第四章已于上期刊登。)

## 新药快讯

### 恒瑞甲苯磺酸瑞马唑仑新适应症获批上市

6月24日,恒瑞医药1类新药注射用甲苯磺酸瑞马唑仑的第二个适应症获批上市,用于结肠镜诊疗镇静。

瑞马唑仑是由GSK公司设计、Paion AG公司开发的一种短效GABA<sub>A</sub>受体激动剂,其起效快、失效迅速,对于呼吸系统以及心血管几乎无抑制,同时通过组织酯酶代谢,代谢产物无活性,且可被氟马西尼拮抗,相比传统使用的咪达唑仑和丙泊酚具有更明显的优势。

由于瑞马唑仑的游离碱不稳定,Paion公司将其开发为瑞马唑仑的苯磺酸盐。2012年,人福药业与Paion公司达成合作,获得瑞马唑仑在中国的开发权利。截止2019年7月,全球共8个国家和地区加入Paion公司的苯磺酸瑞马唑仑全球开发,其安全性和有效性等得到了国际一致认可。

而甲苯磺酸瑞马唑仑是恒瑞医药在盐型筛选的过程中,在已有文献报道基础上充分考虑安全性,选择毒性更低甲苯磺酸成盐。该盐型具有更好的光学纯度和安全性,而且在水中可得到稳定的I晶型,降低成品中有机溶剂残留的风险,恒瑞医药也因上述

特性获得了专利授权。

2018年3月,甲苯磺酸瑞马唑仑用于胃镜检查镇静的适应症上市申请被CDE受理,随后以“与现有治疗手段相比具有明显治疗优势”为由被纳入优先审评范围。2019年12月,甲苯磺酸瑞马唑仑用于胃镜检查镇静的适应症被NMPA正式批准,商品名瑞倍宁。

除了上述提及的适应症,甲苯磺酸瑞马唑仑还被开发用于支气管镜诊疗镇静、全身麻醉。

值得一提的是,恒瑞医药甲苯磺酸瑞马唑仑预计今年有望迎来其另外一款竞品——人福药业的注射用苯磺酸瑞马唑仑。该药品的上市申请已于2018年12月被CDE受理,据其在国内登记的临床试验,猜测申报的适应症是结肠镜诊疗时的镇静。据Insight数据库该上市申请的审评时光轴,预计今年下半年就可以获批。

此外,人福的苯磺酸瑞马唑仑同样布局了胃镜检查、支气管诊疗的镇静以及全身麻醉等适应症,预计未来势必会和恒瑞的甲苯磺酸瑞马唑仑同台竞争。

(转摘自Insight数据库)

### 恒瑞/司太立碘海醇注射液获批上市

6月28日,恒瑞发布公告,其新引进的造影剂——碘海醇注射液获批上市,按照新注册分类4类获批视同通过一致性评价。

5月12日,恒瑞发布公告,与浙江司太立、上海司太立(合称司太立)就碘海醇注射液及碘帕醇注射液签署合作协议,对两款产

品的生产、供应及商业化运营开展合作。

碘海醇由奈科明阿莫仙(Nycomed Amersham pic)公司开发,属于第二代非离子型单体造影剂,安全性高、造影所得的图片质量优良,成为医学界评估各种X射线造影剂的“金标准”。碘海醇于1982年首次在挪威和瑞典上市,商品名为欧乃派克(Omnipaque)。同类品种包括碘帕醇、碘克沙醇、碘普罗胺、碘美普尔等。

### 造影剂龙头如虎添翼

2019年恒瑞造影剂实现营收32.3亿元,同比增长近39%,目前稳坐国内造影剂市占率第一的宝座;其主要产品有碘克沙醇、碘佛醇、罂粟乙碘油注射液、钆特酸葡胺注射液等,其中前两个贡献主要营收。

恒瑞通过合作再获碘海醇及碘帕醇,无疑更加巩固其造影剂的国内市场地位。公开数据显示,2018年,碘海醇全球市场规模为12.37亿美元,同比增长5.82%。其中,美国为全球最大的单体市场,规模约为4.73亿美元,占比38.24%;欧洲的市场规模为2.52亿美元;包括中国在内的其他地区2018年市场规

模为5.12亿美元。2019年国内的碘海醇市场规模为27.09亿人民币,同比增长7.54%。

Insight数据库显示,目前国内已获批上市且文号在使用的碘海醇注射液共有57条,涉及宁波天衡制药、通用电气药业、湖南金健药业、上海旭东海普药业、华仁药业、湖南汉森制药、辰欣药业、贵州百灵企业集团制药、北京北陆药业、扬子江药业、浙江天瑞药业等11家企业;其中,只有6家企业获得原料药批准文号,分别是浙江司太立制药、浙江台州海神制药、浙江海昌药业、北京北陆药业、浙江昂利康制药股、贵州景峰注射剂有限公司。

近年国内医院市场碘海醇份额占比较高的为扬子江药业集团有限公司、GE Healthcare AS和北京北陆药业股份有限公司。目前只有通用电气药业和司太立的碘海醇注射液视同通过一致性评价。

恒瑞此项合作选择了原料药和制剂均有优势的司太立,可谓明智之举。借助恒瑞的造影剂龙头地位,加上国内销售推广实力,双方合作可谓共赢之策。

(转载自Insight数据库)

## 重庆莱美药业注射用甲泼尼龙琥珀酸钠获批上市

6月23日,重庆莱美药业发布公告称,近日收到了国家药监局核准签发的注射用甲泼尼龙琥珀酸钠《药品注册批件》,米内网数据显示,在中国公立医疗机构终端甲泼尼龙是全身用皮质激素类TOP1产品,其中注射剂在2019年销售额接近24亿元。

据悉,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠是一种人工合成的糖皮质激素,由现隶属于辉瑞制药的法玛西亚普强公司(PHARMACIA

AND UPJOHN)研发,于1959年在美国首次上市,商品名为甲强龙(SOLU-MEDROL)。该产品主要用于抗炎治疗(如风湿性疾病、胶原疾病、皮肤疾病等)、免疫抑制治疗(器官移植)、血液疾病(获得性溶血性贫血、成人自发性血小板减少性紫癜、成人继发型血小板减少等)、肿瘤(成人白血病和淋巴瘤、儿童急性白血病的姑息治疗)、休克治疗、内分泌失调。甲泼尼龙琥珀酸钠极易溶于水,



供静脉或肌肉注射用,在血浆中迅速水解,以游离甲泼尼龙的形式发挥药理作用。与泼尼松龙相比,除了具有糖皮质激素的药理作用外,有更强的抗炎作用和较弱的水、钠潴留作用。

米内网数据显示,在中国城市公立医

院、县级公立医院、城市社区中心及乡镇卫生院(简称中国公立医疗机构)终端注射用甲泼尼龙琥珀酸钠2018年的销售额已经突破20亿元,2019年上涨至23.7亿元,最近几年的增速均在10%以上。

(转摘自新浪医药网站)

## 协和发酵麒麟达依泊汀 $\alpha$ 注射液获批上市

6月19日,协和发酵麒麟达依泊汀 $\alpha$ 注射液在中国获批上市,用于治疗慢性肾功能衰竭血液透析患者贫血。

促红细胞生成素(EPO)是一类经典的贫血治疗药物,按照给药周期分为一代短效制品和二代长效制品。国际EPO市场主要由达依泊汀 $\alpha$ 占据,该药由安进/协和发酵麒麟共同开发,于2001年9月获得FDA批准上市,商品名为Aranesp。Aranesp的峰值销售额出现在2006年,为41.2亿美元。此后

由于受到FDA对EPO产品类的使用限制,Aranesp销售额逐渐下降,2019年为17.29亿美元。国内目前上市的EPO产品主要为一代短效制品,其中三生制药的重组人促红素产品益比奥和赛博尔2019年的市场份额占到41.6%。国内目前尚无国产长效EPO制剂获批,三生制药的二代重组人促红素产品NuPIAO和聚乙二醇长效促红细胞生成素RD001目前正处于临床阶段。

(转摘自医药魔方)

## 安进中国普罗力(地舒单抗)获批

6月19日,安进中国宣布普罗力<sup>®</sup>(英文名:Prolia<sup>®</sup>;通用名:地舒单抗,denosumab)已获得国家药品监督管理局批准,每6个月皮下注射1次,用于骨折高风险的绝经后妇女的骨质疏松症治疗。普罗力<sup>®</sup>是中国首个,也是目前唯一一个用于骨质疏松症治疗的抗RANKL单抗类药物,可帮助绝经后妇女显著降低椎体、非椎体及髌部骨折的发生风险,为中国患者的骨健康管理与生活质量管理改善带来创新机遇。

骨质疏松症是一种由骨质过度流失而引发的疾病。过去10年间,中国50岁以上人群中,骨质疏松症的患病人数几乎翻了一

番。当前,每3名50岁以上中国女性就有1人患病。骨质疏松症素有“沉默的杀手”之称,其与骨折之间的联系尚未得到大众的广泛认识。事实上,许多女性往往在发生腕部、椎体、髌部等部位的骨质疏松性骨折后才意识到已经罹患骨质疏松症,而她们1年内再次骨折的概率是常人的5倍。

“骨质疏松性骨折的影响可能持续终身,是老年患者致残、致死的主要原因之一,例如在发生髌部骨折后1年内,20%患者会死于各种并发症。”中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会主任委员、上海交通大学附属第六人民医院骨质疏松和骨病科主任章

振林教授介绍,“应对骨质疏松症需要科学的疾病管理,日常的规律运动和营养摄入还远远不够。我们呼吁患者进行规范的药物治疗,以帮助减缓骨量流失,增加骨密度,降低骨折的发生率。”

研究显示,普罗力®能使绝经后骨质疏松症患者 在 10 年内骨密度持续增加:在一项纳入 7808 名绝经后骨质疏松症患者的关键性 III 期临床试验中,普罗力®展现出了卓越的长期用药疗效与安全性。受试者在为期 3 年的试验期及后续长达 7 年中持续使用普罗力®,腰椎和全髌的骨密度与基准线相比平均增加 21.7% 和 9.2%,有效降低了椎体、非椎体和髌部骨折的风险。

Prolia®是全球首个获批的特异性靶向抗 RANKL 疗法,目前已在全球 80 多个国家和地区获批上市。Prolia 是临床上治疗骨质疏松的主流用药,销售收入持续攀升,2019 年 Amgen 的全球销售额达到了 26.72 亿美

元。

安进研发执行副总裁 David M. Reese 博士表示:“随着人口老龄化趋势加剧,骨质疏松症正给中国社会带来愈加沉重的疾病负担。普罗力®的获批对中国数百万名患有骨质疏松症的妇女而言具有里程碑式的意义。同时,这也是安进迈出的重要一步。未来,我们将继续积极引进创新的治疗方案,惠及更多中国患者。”

安进副总裁兼中国总经理柯美玲女士表示:“势不可挡的老龄化进程给中国社会带来了前所未有的公共卫生挑战。在中国,安进致力于在慢性疾病领域探索有效的治疗方案,以推动实现健康老龄化,助力‘健康中国 2030’建设。我们将不遗余力地加快普罗力®的上市步伐,并与中国政府保持紧密合作,不断满足中国骨质疏松症患者的医疗需求。”

(转摘自医药魔方)

## 美国 FDA 批准默沙东公司 Keytruda 扩大适应症

近日,美国 FDA 宣布,批准默沙东公司 (MSD) 的 PD-1 抑制剂 Keytruda (pembrolizumab) 扩大适应症,用于治疗不能通过手术或放疗治愈的复发/转移性皮肤鳞状细胞癌 (cSCC) 患者。

cSCC 是排在黑色素瘤之后的第二常见皮肤癌,在美国占有所有皮肤癌的 20%,每年有约 70 万名新病例。cSCC 通常在暴露在阳光或紫外线照射下的皮肤中发生。虽然大多数 cSCC 患者可以通过手术切除来治愈,但是少数患者的癌症会进入晚期,它们不再对局部疗法产生反应。晚期 cSCC 会导致出血和感染的并发症,而且它们可以转移到局

部淋巴结或身体的其它组织和器官中,可能危及生命。

Keytruda 是默沙东开发的人源化抗 PD-1 单抗疗法。它通过阻断 PD-1 受体与 PD-L1 和 PD-L2 的结合,提高身体免疫系统发现和杀伤癌细胞的能力。自 2014 年首度获批治疗晚期黑色素瘤以来,已经获批治疗肺癌、头颈癌、胃癌、肝细胞癌等 20 多项适应症。

这一批准是基于名为 KEYNOTE-629 的多中心、多队列、非随机、开放标签试验,主要疗效结果指标为客观缓解率 (ORR) 和缓解持续时间。参加试验的 cSCC 患者未曾接受过免疫检查点抑制剂治疗。根据独立

数据审评中心的评估,患者的 ORR 为 34% (95%CI:24,44),中位缓解持续时间尚未达到(2.7,13.1+个月)。

Keytruda 目前在上千个临床试验中接

受检验,治疗不同早期和晚期癌症患者。我们期待这款重磅 PD-1 疗法能够为更多癌症患者造福。

(转摘自药明康德)

## 美国 FDA 批准默沙东 Gardasil 9 扩大适应症

默沙东(Merck & Co)近日宣布,美国食品药品监督管理局(FDA)已批准 HPV 疫苗 Gardasil 9(加卫苗,9 价)扩大适应症,用于预防 7 种高危型 HPV(16、18、31、33、45、52、58)引起的口咽癌和其他头颈癌症。此次口咽癌和头颈癌适应症是基于 Gardasil 9 在预防 HPV 相关肛门生殖器疾病中的有效性而加速批准。针对该适应症的持续批准,可能取决于验证性试验中对临床益处的验证和描述,目前这项验证性试验正在进行中。

默沙东研究实验室临床研究主任 Alain Luxembourg 博士表示:“在默沙东,20 多年来,致力于帮助预防某些与 HPV 相关的癌症一直是一个优先事项。今天,预防与 HPV 相关的口咽癌和其他头颈癌的批准,代表着默沙东在帮助减少受某些 HPV 相关癌症影响的男性和女性人数使命方面的一个重大进步。”

Gardasil 9 是一种人乳头瘤病毒(HPV)疫苗,适用于 9~45 岁女性:①用于预防 7 种高危型 HPV(16、18、31、33、45、52、58)引起的宫颈、外阴、阴道、肛门、口咽和其他头颈癌症;②用于预防 9 种 HPV(6、11、16、18、31、33、45、52、58)引起的宫颈、外阴、阴道、肛门癌前病变或异常增生病变;③用于预防 2 种低危型 HPV(6、11)引起的生殖器疣。

Gardasil 9 适用于 9~45 岁男性:①用于预防 7 种高危型 HPV(16、18、31、33、45、52、

58)引起的肛门、口咽和其他头颈癌症;②用于预防 9 种 HPV(6、11、16、18、31、33、45、52、58)引起的肛门癌前病变或异常增生病变;③用于预防 2 种低危型 HPV(6、11)引起的生殖器疣。

在 2019 年,默沙东加卫苗(Gardasil/Gardasil 9)在全球范围内的销售额达到了 37.37 亿美元,较上一年增长 19%。

男性和女性都有可能患上 HPV 引起的口咽癌;然而,这种癌症对男性的影响是女性的五倍。对大多数人来说,HPV 会自行清除。但是,对于那些未能清除病毒的人来说,它会导致某些癌症。口咽癌可能是由口咽部 HPV 感染引起的,口咽部包括软腭、喉部的侧壁和后壁、扁桃体和舌头的后三分之一。

根据美国疾病控制和预防中心(CDC)最近公布的一个模型,HPV 引起的口咽癌已经超过了宫颈癌,成为美国最普遍的 HPV 相关癌症。

细胞株的开发一直是上游技术开发的关键,如何快速高效的开发出稳定高产的细胞株也一直是工业界的难题,新的 CHO-GS 表达平台可以帮助客户快速拿到高产克隆,缩短药物开发周期。随着近年来法规要求的提高,宿主细胞的可追溯性,文件合规性等,变得越来越重要。我们将讨论如何判断一个符合法规要求的宿主细胞及其文件结构。

(转摘自生物谷)

## 美国FDA批准Zogenix公司Fintepla口服液上市

Zogenix 公司宣布,美国 FDA 已批准 Fintepla (fenfluramine, 芬氟拉明) 口服溶液上市, 治疗 2 岁及以上患者与 Dravet 综合征相关的癫痫发作。芬氟拉明早在上世纪 60 年代被开发作为抑制食欲的减肥药, 并且在 1973 年在美国获批上市。然而, 后续研究发现, 这一药物与少数患者中出现的原发性肺动脉高压, 以及心脏瓣膜病相关。因此, 这款药物在 1997 年从美国市场撤市。批准让这款“老药”完成“起死回生”的路程。

Dravet 综合征是一种罕见的儿童期发作的癫痫, 其特征为频繁和严重的难治性癫痫发作、相关的住院和医学急症、显著的发育和运动障碍以及非预期猝死风险增加。Zogenix 公司开发的 Fintepla 是一种液体形态的低剂量芬氟拉明。它可以通过调节血清素机制和 sigma-1 受体活性来减少癫痫发作的频率。它曾经获得美国和欧盟授予的孤儿药资格, 也获得了美国 FDA 授予的突破性疗法认定。

FDA 的批准是基于两项随机双盲、含安慰剂对照的 3 期临床试验的数据, 这些数据发表在《柳叶刀》和 JAMA Neurology 上。安全性数据来自一项开放标签扩展试验, 许多患者接受 Fintepla 治疗长达 3 年。在使用一种或多种抗癫痫药物未能充分控制癫痫发作的患者中, 与安慰剂相比, Fintepla 显著降低了每月癫痫发作频率。

今年 4 月公布的长期开放标签扩展试验数据表明, 超过 37% 的患者在中位治疗时间达到 445 天时, 癫痫发作频率降低了 75% 以上。此外, 长期安全性研究没有发现患者出现原发性肺动脉高压和心脏瓣膜病。

Zogenix 公司的总裁兼首席执行官 Stephen J. Farr 博士说: “FDA 批准 Fintepla 上市是一个重要的里程碑, 我们很自豪能与 Dravet 综合征患者和家属一起庆祝。芬氟拉明与所有其他抗惊厥剂相比, 具有不同的药理学。我们衷心感谢患者、家属和所有支持 Fintepla 严格研发计划的人们。”

(转摘自药明康德)

## 美国FDA批准Axsome Therapeutics AXS-05 突破性疗法

6 月 27 日, Axsome Therapeutics 宣布, 美国 FDA 已经授予该公司开发的在研疗法 AXS-05 突破性疗法认定, 适应症为阿尔茨海默病 (AD) 患者的躁动症状 (agitation)。AXS-05 是一种新型口服 NMDA 受体拮抗剂, 具有多种作用机制。这是 AXS-05 获得

的第二个突破性疗法认定, 有望潜在加快这一创新疗法开发和审评的进程。

阿尔茨海默病是最常见的痴呆症类型, 而且高达 70% 的 AD 患者出现躁动症状, 表现为情绪困扰、攻击行为、破坏性躁动和情绪不受抑制。AD 患者的躁动与护理者负担

增加、患者功能下降、认知功能下降加速、以及更早进入疗养院和死亡率增加相关。目前还没有被FDA批准用于治疗AD患者躁动症状的疗法。

AXS-05是一种新型口服NMDA受体拮抗剂。它由右美沙芬(dextromethorphan)和安非他酮(bupropion)构成,并且使用了Axsome公司的代谢抑制技术。右美沙芬是一种非竞争性NMDA受体拮抗剂,它同时也是sigma-1受体激动剂,烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂,和5-羟色胺和去甲肾上腺素转运蛋白的抑制剂。安非他酮能够提高右美沙芬的生物利用度,同时也是去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂,和烟碱型乙酰胆碱受体拮抗剂。此前,AXS-05已获得美国FDA授予治疗抑郁症的突破性疗法认定,以及治疗“治疗抵抗性抑郁症”和阿尔茨海默病患者的快速通道资格。

这一认定的授予是基于一项名为ADVANCE-1的随机双盲、含对照组的多中心试验,共有366例阿尔茨海默病患者接受了

AXS-05、安非他酮或安慰剂治疗。在这一试验中,与安慰剂相比,AXS-05治疗使躁动症状到了快速、实质性和统计学显著性改善。在主要终点上,第5周时,与安慰剂相比,使用评估躁动症状的CMAI评分,AXS-05组平均总分降低15.4分,安慰剂组平均降低11.5分( $p=0.010$ )。AXS-05在CMAI总分上也优于安非他酮单药疗法( $p<0.001$ )。同时AXS-05耐受性良好,与认知障碍或镇静无关。

“获得FDA突破性疗法认定是AXS-05开发用于治疗阿尔茨海默病躁动症的一个重要里程碑。阿尔茨海默病躁动症是一种严重、普遍、使人虚弱的疾病,目前尚无获批的疗法,”Axsome公司首席执行官Herriot Tabuteau博士说:“这显示了AXS-05在解决多种难治性中枢神经系统疾病中未满足医疗需求方面的潜力。我们期待在未来几个月内与FDA合作,推进治疗阿尔茨海默病躁动症的AXS-05开发。”

(转摘自药明康德)

## 美国FDA批准百时美Opdivo新适应症

百时美施贵宝(BMS)近日宣布,美国食品药品监督管理局(FDA)已批准抗PD-1疗法Opdivo(欧狄沃,通用名:nivolumab,纳武利尤单抗)一个新的适应症,用于治疗先前接受以氟嘧啶和铂为基础的化疗后病情进展的不可切除性、晚期、复发或转移性食管鳞状细胞癌(ESCC)患者。

食道癌是世界上第七大常见癌症,也是第六大癌症死亡原因。诊断为转移性疾病的患者的五年相对生存率为8%或更低。

据估计,每年有57.2万例新病例被确

诊,大约50万人死于食管癌。大多数病例确诊时已是晚期疾病,应影响患者的日常生活,包括饮食能力。亚洲食管癌患病率最高,每年确诊44.4万例,占全世界食管癌病例的80%。

特别值得一提的是,Opdivo是被批准用于上述ESCC患者群体,无论PD-L1表达水平如何的第一个肿瘤免疫疗法。该适应症申请之前被FDA授予了优先审查资格。临床数据显示,与化疗相比,Opdivo延长了总

(下转第47页)

## 名家专栏

## 国产创新药医保支付解析

2020年全国“两会”正在如火如荼进行中,在医药卫生界人大代表、政协委员座谈会上,有代表委员对医保如何平衡医疗控费和国产创新药发展提出了一些建议。

有代表委员提出国产创新药面临三大问题:一是医保谈判创新药之间超常降幅不利于国产创新药初期发展;二是医保谈判底价更多是依靠基金预算影响而设定较低支付标准,容易导致一些创新药谈判失败;三是商业保险对创新药仍缺少单独支付风险分担的模式。对此提议积极探索适合国情的创新药品风险分担支付协商谈判机制,通过试点,引入真实世界数据助力医保决策,平衡医保控费和国产创新药发展需要,特别提出可否在我国应用国际医保创新支付协议,如CED支付协议。

## 解读 CED

## 1 什么是 CED?

CED是指基于证据的有条件支付(Coverage with Evidence Development,简称CED)。为了建立对药品和医疗设备以价值为基础的定价,2005年美国医疗保险和医疗补助服务中心(Center for Medicare and Medicaid services,简称CMS)率先提出了这一医保补偿报销新政,作为解决创新产品效果和支付不确定性的一种选项。

具体的做法是对一些有希望的创新药物、生物制剂、设备、诊断方法和诊疗程序提

供临床疗效资料上市后,先给予临时补偿,但要求药企进一步在真实世界应用中收集和提交附加的卫生经济学资料,如果确实具有成本效果,可以获得最后的全额报销。因此,CED是一种政策工具,也可以认为是一种赋予暂时有条件的医保报销。之后很多欧洲国家相继效仿,采用了CED政策,如英国、瑞典、比利时、荷兰。

## 2 实行 CED 意义何在?

随着新的生物技术,包括诊断、药品和器械的不断涌现,需要通过科学的方法来评估其成本、疗效、效益和风险。在美国,这些新技术即使得到FDA的批准,依然尚无足够的证据来满足作出国家报销的决定。

众所周知,长期以来,美国并不倡导将成本效果分析或QALY阈值用于药物经济学评估,甚至将其作为主要的确定因素,而是偏重于技术的创新。困扰美国Medicare老年联邦保险的问题是,如何强调并及时提供和公正覆盖这些新技术,既鼓励新技术的发展又能确定其是否有改善健康的结果。在这样的情况下,2000年CMS提出了NCD的主要决定因素,包括新技术的安全性、有效性、适应性以及是否改善保险人群的健康结果。由此出现了上述先批准,然后要求患者参加前瞻性临床研究登记,开展有条件的随机双盲对照RCT试验,收集科学和医学的证据,然后再做出是否支付报销和覆盖的决策。但也有不少学者认为如此操作会带来

不少伦理问题。

### 3 CED支付协议需要哪些条件?

CED支付协议一般分为两类:一类针对患者水平(Patient-level),另一类针对人群水平(Population-level)。

针对患者水平的CED支付协议是指鼓励患者个人使用创新药物,医疗保险方给予暂时的报销,也就是说这些患者需要加入临床试验,为评价这一新药的临床治疗效果,根据最后的结果确定将来这一药物是否纳入报销或者是否需要对其价格进行调整。如2018年韩国曾对氯法拉滨(Clofarabine,商品名Evoltra)治疗儿童淋巴性细胞白血病的药物采用患者水平的CED协议,招募患者进行临床试验,2018年12月时完成了临床试验,结果证明该药具有临床效果,从而获得了韩国医疗保险的支付。

另一类则是针对人群水平的CED支付协议。它是指对所有符合临床治疗标准的患者均可进行暂时的报销补偿,然后对其临床治疗结果进行评价,根据最后的临床结果确定是否将该药纳入报销或者是否需要对其价格进行调整。这方面典型的例子是英国对B细胞淋巴瘤患者采用目前全球第二个抗CD19嵌合抗原受体的CAR-T细胞药物Axicabtagene ciloliucel(商品名Yescarta)进行治疗,根据治疗效果决定是否可以用肿瘤药物专项基金(Cancer Drugs Fund, CDF)来支付,最后对该药的总生存期进行临床效果的判断,减少了治疗效果的不确定性。

### CED的探索

未来我国药品价格谈判可否开展CED支付协议试点?

上述可见,对凡是具有风险的创新药物,期望被医疗保险报销的,均可采用CED支付协议的方式,统称为风险共担合同(Risk-sharing agreements, RSA),这也是管理药品准入医保的一种合同(Managed entry agreements, MEA)。2019年在我国医保价格谈判中由于条件尚不成熟,在风险共担合同方面只采取了价格保密的方式,其他有关以财务风险为基础的合同(Financial-based agreement)或以绩效为基础的合同(Performance-based agreement)尚未正式试点。这些均是今后可以探索的方向。无论是以财务风险为基础的合同模式或是以绩效为基础的合同模式,均可从患者个体水平或从群体水平来分类。

#### 1 以财务风险为基础的合同方式

(1) 价格保密方式或称为折扣保密计划(Confidential discounts schemes)。好处是由于药品价格下降会影响到成本效果分析的结果,满足阈值要求,但不影响药品企业对外公开的价格(List price),维护了厂商的利益。2010年以前,全球范围内平均应用价格保密方式的比例只有8%,2016~2019年平均应用率增加到62%,特别是肿瘤药物的价格保密方式的应用率更可高达70%。尽管不同国家对价格保密方式采用不同的名称,有的将其归为患者可及计划(Patient access schemes, PAS),有的纳入商业可及合同(Commercial access agreements, CAA),但实质都是政府或医保部门通过与药企谈判签订保密协议,采用预付折扣(Up-front discount)降低药价,或事后回扣(Ex-post rebate)返还部分药费。

(2) 建立患者费用或使用药品数量(用量)的封顶。这种方式可应用于一些创新药

物,在一定限额范围内由医保支付,超过部分则由药企或患者支付。2014年起英国曾对治疗骨髓瘤新药来那度胺(lenalidomide)支付26个月的治疗周期,之后患者如何存活,则由药企免费提供,所以药费支出能够做到封顶。

(3) 患者层面的起始免费治疗(Free initial treatment)。由药企提供免费药物,到一定剂量以后转由医疗保险支付统一的价格。英国从2016年起对应用赛妥珠单抗(Certolizumab pegol)治疗类风湿性关节炎的患者,对治疗前12周内的药费免费。这样可节约第一年头三个月的药费2502英镑,使第一年的总治疗药费为6793英镑,以后每年9295英镑。

(4) 全体人群水平的药品费用封顶。即如果市场销售超出某个限额,药企就要免费提供。例如,澳大利亚从2015年起每年确定一个年度预算定额购买直接抗丙肝病毒的药物,药企给予回扣。可见,药品费用的封顶具有多种形式,可以是一种群体(全社会)药品预算的封顶,也可以是对每一个患者治疗费用的封顶。

(5) 量价挂钩合同(price-volume agreement)。量价挂钩合同是目前我国医保部门常用的一种方式,药品价格将根据采购药品的数量进行梯度定价(Tiered prices)。使用量越高、对医保基金影响越大的创新药品需要降价更多。

## 2 以绩效为基础的合同方式

这类是以绩效为基础的合同,所谓“绩效”就是治疗的效果。治疗达到预期效果,医保部门就要支付和报销,但如何来证明病人具有疗效则需要有充分的信息保障和临床效果判断的标准。同样,以绩效为基础的同

也可以从患者个体和社会人群的群体角度考虑。从个体水平来看可以有以下五种方式。

(1) 患者水平的CED支付协议。同意参加临床试验性治疗的患者其治疗药费由医疗保险临时支付。根据治疗的结果来确定新药是否被覆盖或不报销,甚至对价格进行调整。

(2) 按治疗的结果来支付(Payment by results或Pay for performance,P4P)。如在爱沙尼亚用阿糖苷酶 $\alpha$ (Alglucosidase alpha)治疗晚发性庞贝氏症,需要由4名专科医生组成的专家组确认具有积极作用后,该药品才能准予报销。

(3) 有条件的连续性治疗方式(conditional treatment continuation),即需要达到一定的临床治疗的标准。如2007年意大利曾对几种老年痴呆症的药物进行过这类支付方式,先由药企提供最初3个月的免费药品治疗,并进行短期效果评估,如果3个月达到预期治疗目标,再由国家卫生服务(SSN)支付,治疗最多可持续2年。

(4) 群体水平的CED支付模式。可对符合临床适应症的患者群体试验性治疗。

(5) 群体水平的按绩效或结果支付(PbR)。2002年,在英格兰和威尔士用 $\beta$ 干扰素和醋酸格拉替雷治疗多发性硬化症,最初药品的价格由药企制定,基于10年的队列研究结果,使用扩展残疾状况量表(EDSS)估计残疾情况,以后价格每2年调整一次,最后达到满足成本效用的阈值每QALY为36000英镑。

在药物经济学评价和价格谈判中,应特别注意创新药物的成本效果(效用)分析,明确该药是否物有所值,再就是创新药纳入



医疗保险报销后对医保的预算基金带来的影响有多大。因此,这两种分析方法是用在医保药品价格谈判中最主要的药物经济学评价方法,也正好是风险分担合同要考虑的两个主要因素。当然不可否认的是,以绩效为基础的合同中也包含了以财务为基础的内容,因为最后还是需要用医保基金去支付。

### 风险分担合同全球趋势

根据2018年ISPOR的报告,全球范围内药品风险分担的方案中74%是以财务为基础的合同,而以绩效为基础的合同只占17%,另有不足10%的合同情况不详。其中,英国采用风险分担的方法占了67%,其次是美国和澳洲各占10%,其他还有意大利、波兰等国。以抗肿瘤药物和罕见病的孤儿药采用风险分担的合同占大部分。

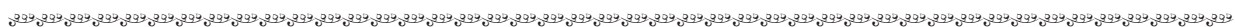
至于我国能否为鼓励和支持国产创新药物,在医疗保险报销方面创新支付方式,采用暂时医保基金支付的方式支持新药上市后的进一步临床研究或对新药实行报销,

还有待于进一步研究。

笔者认为,当前最重要的是要先完善医保准入谈判制度,采用各种风险分担的方式是今后值得探索的方向。这对降低创新药品价格,提高临床实际应用和公平可及的水平是有帮助的。但新药的研究费用在我国的国情下,主要应该由科技行政部门为主的国家重点科技研发项目支持和药企自身的投入。因为药品的专利和定价中应该包含研究和开发的费用。

我国医疗保障的基本原则是依法覆盖全民的基本医疗保障,实事求是地确定保障范围和支付标准,推进标准化和信息化的建设为今后开展各种风险分担方式创造绩效评价的基础。今后将完善医保目录动态调整机制,加快速度将创新药物纳入医保支付范围。当前应主要做好各项临床试验和真实世界数据的收集,争取以优异的药物经济学评价结果,充分的循证依据,在疗效、价格方面争取一步达到进入医疗保险目录的要求。

(整理自胡善联——医药经济报)



(上接第43页)

生存期,且该益处不依赖于PD-L1表达状态。晚期食管鳞状细胞癌患者预后很差,治疗选择非常有限。此次批准,将为ESCC患者提供一个重要的二线治疗选择,延长生存期的同时提高生活质量。

百时美施贵宝肿瘤学、免疫学、心血管美国总经理兼主管 Adam Lenkowsky 表示:“许多食管癌病例是在晚期被诊断出来的,此时该病可能对患者的健康产生重大影

响。一旦晚期食管鳞状细胞癌患者病情恶化,治疗方案非常有限。此次Opdivo批准,将为先前治疗过的晚期食管鳞状细胞癌患者提供一个新的治疗方案,无论PD-L1表达水平如何。这体现了我们致力于提供新的选择,以满足患者中存在的未满足医疗需求,并使我们更进一步了解免疫疗法治疗胃肠道肿瘤的全部潜力。”

(转摘自生物谷)

## 产业观察

## 医药流通行业加速整合

近期发布的药品流通行业运行统计分析报告显示,2019年,我国药品流通直报企业收入2.3万亿元,扣除不可比因素同比增长8.6%。这个数字2016年是10.4%,2017年下降到8.4%,2018年进一步下降到7.7%,2019年的反弹让行业看到了新的曙光。

药品流通行业运行统计报告2018年以来从公开发布改为非公开发布,包含医药商业、医药零售以及医药电商三部分内容。从医药商业板块来看,2019年医药市场发展正在加速,行业整合也在加速。医药流通行业总的来说呈现以下几个特点:

### 1 代理模式受限

2019年药品商业直报企业主营业务收入17515亿元,同比增长9.6%,增速上升1个百分点,这也是药品商业市场近4年来的首次增速提升。

总的来说,随着我国人口老龄化、慢性病增加以及人民对健康投资的日益重视,我国医疗卫生相关的费用支出持续呈现高于GDP的增长水平,我国医药流通行业市场增速基本与卫生开支增速保持一致。不过2018年我国卫生总支出增速提升到12.4%,但流通行业增速仅为8.6%,比上年下降0.4个百分点,这与2018年我国开始全面推广医药“两票制”有关。

我国传统医药流通模式下,制药厂家通过多级代理和医药配送商将药品配送到医院。对大型医药商业公司来说,业务模式主

要分为纯销和分销调拨。纯销就是商业公司直接供货给医疗机构。而调拨业务则是指商业公司将药品销售给其他流通商和代理商。

“两票制”后,多级代理模式行不通了,只允许生产企业直接开票给商业公司,商业公司再开票给医院。相应带来的业务模式转变是,商业公司无法再通过其他流通商和代理商乃至医药自然人来完成销售。尽管各类商业公司采取诸如收编医药自然人、收购其他代理商后分子公司化、绕开上级商业公司直接和制药企业对接等多种措施来应对“两票制”。但短期来看,生意损失是必然的,整个流通市场的业务发展受到影响,导致发展降速。

### 2 利好龙头商业

“两票制”对行业的影响只是阵痛,从2019年的数据来看,整个医药商业市场已经恢复,增速提升。进一步从医药商业市场结构来看,“两票制”对正规的、有雄厚经营实力的商业公司利好,对非正规、以走票挂票为核心价值的商业公司是利空。“两票制”挤压了非正规商业公司的市场空间,空出来的市场自然流向规模化商业公司,从国控、上药、华润三家商业公司近年来分销业务增速可以窥出端倪。

如果把全国性龙头商业公司2016~2019年的分销业务增速数据和全国商业流通增速数据叠加在一起,可以看到,除了

2018年上药因为收购康德乐营收超常规增速发展外,几家公司的增速曲线形状几乎一致。全国商业龙头企业分销业务发展与大盘的发展保持一致的增长。2019年,三家商业龙头的增速都高于全国9.6%的增速,表明“两票制”下龙头商业企业的发展好于大盘。

### 3 集采提高市占率

如果换一个角度,从几大商业公司的市场占有率来看,以商务部统计的数据作为市场总盘,包括九州通在内的几家全国性商业龙头企业2019年市场占有率都有所提高。这和“两票制”长期会加剧龙头企业市场规模扩大的判断是一致的。沿着这个趋势,中国很可能在不久的将来出现和美国市场类似的局面。在美国市场,麦克森、康德乐和美元伯根三大商业公司占据了超过90%的医药商业市场份额。

同时,我们不能忽视带量采购对商业公司的影响。我国自2018年12月开始推行“4+7”城市药品集中采购,25个仿制药品种中标。2019年9月,首轮带量采购扩面,25个中标品种在“4+7”试点城市之外进行招标。2019年12月,开始启动第二轮扩面采购,33个仿制药品种中标。2020年6月5日,国家卫健委等九部委联合发文推动非过评药品的带量采购。

由于中标品种产品销量大幅上升,中标药企倾向于选择具有全国业务覆盖能力的商业龙头公司配送,因而龙头企业获益明显。在“两票制”、带量采购等政策推动下,医药商业行业加速整合将是大势所趋。

### 4 “疫情+集采”提高商业集中度

根据国家统计局数据,2020年一季度,

受疫情影响,医药制造业企业的亏损数量增加,比重增加到31%。2019年医药企业数量相比前两年有所下降,亏损企业数量和比例呈现年度周期性,由于2018年带量采购、辅助用药目录等政策相继实施,导致亏损企业数量和比例的平均值在抬升。

疫情期间,医院的主要精力放在防疫和救治。而防疫物资如口罩、防护服、护目镜、呼吸机、额温枪等销售并不完全通过医药商业物流配送,且2020年第一季度医院回款普遍滞后,导致商业现金流减少,有些小型企业难以为继,必将加速医药流通企业集中度。

此外,从上海第一批“4+7”扩围、第二批国采的配套政策和现实情况看,一方面,“一个企业的产品只允许在本地区委托一家商业公司”的要求强化了大型商业公司的渠道优势。另一方面,大企业在政策优化和“配合开发”上具有天然优势,省级排名TOP5以后的商业很难拿到份额,因此,大型商业的开户能力、数量、广度、深度将得到全方位加强。

目前,业内传闻今年7月将启动第三批“国采”,此次“国采”目录很可能扩容,又为医药流通企业的加速整合提供了有利条件。

如果说2019年药品带量采购拔得头筹,那么2020年“耗材带量采+两票制”将快速扩散、广泛执行。带量采购使同样的工作量收益至少减半(国采降幅>50%),日益上升的人力成本为大型流通企业完善网络布局提供了契机。原CFDA安全监管司司长李国庆曾指出:“我国1.3万家批发企业退出1万家,剩下3000家可能是比较理想的状况。”

(整理自《医药流通加速整合》)

## 药学服务

◎马丁代尔药物大典◎

### 每期一药:丹曲林钠

#### 1 简介

USP33 一种纯橙色至黄褐色粉末。微溶于丙酮、二甲酰胺和甘油。贮藏于密闭容器中。避光。

#### 2 用途和用法

丹曲林钠是直接作用于骨骼肌的肌松药。可能通过干扰肌浆网钙的释放使得受刺激的肌肉解收缩。

通常口服对缓解慢性、严重肌强直起重要作用。也常可以静脉注射治疗恶性高热。

用于肌强直的初始每日口服剂量是 25mg, 根据需要逐渐增加, 间隔 7 天给药, 经过大约 7 周达到最大剂量 100mg, 每日 4 次。如果 45 天内没有反应, 应该停止治疗。

治疗恶性高热时, 使用丹曲林钠及支持治疗, 初始剂量 1mg/kg, 迅速静脉注射, 如果需要可以重复, 直至总剂量 10mg/kg。通常平均剂量 2.5mg/kg 是有效的。如果发生反复或复发, 应该使用最后一次有效剂量的丹曲林钠。在美国, 建议在危象后以 1~2mg/kg, 每日口服 4 次, 最多 3 天, 预防复发; 被认为有发生症状的风险者, 手术前给予相同剂量 1~2 天。预防剂量也可静脉给予, 建议 2.5mg/kg, 输注 60min, 在预计麻醉前大约

75min 开始, 麻醉和手术期间如果发生恶性高热的体征可追加剂量。

**儿童用法** 丹曲林钠可以口服, 用于儿童长期、严重痉挛的症状缓解。尽管没有英国的许可, BNFC2010/11 建议年龄 5~12 岁的儿童开始给予每日 500ug/kg, 7 天后增加到 500ug/kg, 每日 3 次; 年龄 12~18 岁者, 开始可给予每日 25mg, 7 天后增加到每日 3 次。对于所有年龄组, 进一步增量应按步骤, 每隔 7 天 500ug/kg, 直至达到满意效果; 最大剂量 2mg/kg, 每日 3~4 次(每日 400mg)。美国注册药品信息已给出相似的剂量。

丹曲林也用于治疗儿童恶性高热, 在英国, BNFC2010/11 建议年龄 1 个月~18 岁患者开始静脉快速注射 2~3mg/kg, 然后根据需要 1mg/kg 重复给予, 直至总量达 10mg/kg。美国注册药品信息建议儿童应给予常规成人剂量, 以预防并治疗恶性高热。

**高热** 丹曲林用于治疗与肌强直和骨骼肌暴发性高代谢相关的高热, 这类高热常发生在神经阻滞剂恶性综合征和恶性高热中。也有无对照的证据表明, 丹曲林对治疗多种药物中毒, 如一氧化碳、MAOIs 和乙基替苯丙胺导致的类似症状有效。然而, 认为其也可能对可卡因中毒有效之后, 厂商提醒医生不应该把丹曲林看成治疗所

有高热类型和伴随中毒的强直的有效治疗。

曾试图使用丹曲林作为热卒中的治疗一部分,但是似乎不会影响最终的治疗结果。

**恶性高热** 恶性高热是与全身麻醉相关的罕见但有潜在致命可能的综合征,表现为肌浆网的钙浓度突然升高引发了一系列的紊乱。该疾病似乎能通过遗传学诊断,并更常见于男性。易感患者可因吸入性麻醉药(主要是卤代烃)、氯琥珀胆碱、麻醉延长、术前锻炼、肌肉创伤、发热或焦虑引发。然而,许多发生于之前全麻安全的患者,该综合征早期体征和症状包括心动过速、不稳定血压、高碳酸血症、体温升高和高通气后的代谢性酸中毒和高钾血症。许多患者发生肌强直,之后可能有肌肉损伤的证据,包括肌酸磷酸激酶和其他酶的血清浓度升高、肌红蛋白血症和肌红蛋白尿症。高热发展相对缓慢。其他晚期并发症可能包括肾衰竭、血管内凝血障碍和肺水肿。

一旦发生症状就应该立即开始治疗,快速静脉注射丹曲林直到症状消失。也必须给予支持治疗,包括立即停止麻醉、给氧、碳酸钠纠正酸中毒、胰岛素控制高钾血症和降温措施。

建议丹曲林作为治疗儿童氟烷和氯琥珀胆碱麻醉诱导相关的和潜在的致死性综合征的二线药物。

**神经阻滞药恶性综合征** 丹曲林被用于(通常单独或与溴隐亭合用)治疗神经阻滞药恶性综合征,虽然一些研究者没有发现有效,也缺乏来自对照试验的证据。报道的丹曲林剂量有很大的不同。对那些不能吞

咽和需要快速控制症状的患者,静脉注射初始剂量 1mg/kg 或更多。可使用每日最高 600mg,分次口服。

**破伤风** 丹曲林有效用于控制破伤风。也被用作神经肌肉阻滞药的辅助用药,是否对避免机械通气有价值,各类报道仍有争议。

### 3 药动学

丹曲林钠口服缓慢而几乎完全由胃肠道吸收。经肝代谢主要变成羟基化代谢产物,且几乎与丹曲林钠有相同的效力,乙酰胺代谢产物只有微弱的肌松活性。经尿液排出,主要以代谢产物的形式,还有一小部分原形的丹曲林钠,一些由胆汁排出。丹曲林钠广泛地与血浆蛋白结合。口服丹曲林钠消除半衰期大约是 9h,虽然有报道静脉使用后半衰期高达 12h。丹曲林可通过胎盘,而且在母乳中被检测到。

### 4 药物相互作用

丹曲林钠的 CNS 作用可被乙醇或其他 CNS 抑制剂所增强。与其他有潜在肝毒性的药物(如雌激素)合用可能会增加肝损伤的风险,应该避免。

**钙通道阻滞药** 对一名同时使用维拉帕米治疗心绞痛的患者静脉使用丹曲林钠预防恶性高热发生了严重的高钾血症和心肌抑制。输注丹曲林钠 2.5h 后血清钾峰浓度是 7.1mmol/L。随后的手术中使用硝苯地平取代维拉帕米,使用丹曲林钠后血钾只有小量增加。在动物实验中可见与高钾血症相关的室颤和心血管虚脱,厂商建议钙通道阻滞药和静脉丹曲林钠不应该同时使用。

有注意到 1 例患者开始输注丹曲林后,服用地尔硫草后出现了严重高血钾。

## ◎ 药学基础理论 ◎

## 急性上呼吸道感染、流行性感冒

### 1 急性上呼吸道感染

#### 1.1 定义

急性上呼吸道感染为外鼻孔至环状软骨下缘包括鼻腔、咽或喉部急性炎症的概称。主要病原体是病毒,少数是细菌。发病不分年龄、性别、职业和地区,免疫功能低下者易感。通常病情较轻、病程短、可自愈,预后良好。但由于发病率高,不仅影响工作和生活、有时还可伴有严重并发症,并具有一定的传染性,应积极防治。值得注意的是,急性上呼吸道感染并不等同于感冒,感冒只是急性上呼吸道感染的一部分而已。

#### 1.2 流行病学

上呼吸道感染是人类最常见的传染病之一,多发于冬春季节,多为散发,且可在气候突变时小规模流行。主要通过患者喷嚏和含有病毒的飞沫经空气传播,或经污染的手和用具接触传播。可引起上呼吸道感染的病原体大多为自然界中广泛存在的多种类型的病毒,同时健康人群亦可携带,且人体对其感染后产生的免疫力较弱、短暂,病毒间也无交叉免疫,故可反复发作。

#### 1.3 临床表现

临床表现有以下类型:

(1) 普通感冒:普通感冒只是上呼吸道感染的一部分而已,两者并不相等。感冒为病毒感染引起,俗称“伤风”,又称急性鼻炎或上呼吸道黏膜炎。起病较急,主要表现为鼻部症状,如打喷嚏、鼻塞、流清水样鼻涕,也可表现为咳嗽、咽干、咽痒或烧灼感甚至

鼻后滴漏感。咽干、咳嗽和鼻后滴漏与病毒诱发的炎症介质导致的上呼吸道传入神经高敏状态有关。2~3日后鼻涕变稠,可伴咽痛、头痛、流泪、味觉迟钝、呼吸不畅、声嘶等,有时由于咽鼓管炎致听力减退。严重者有发热、轻度畏寒和头痛等。体格检查可见鼻腔黏膜充血、水肿、有分泌物,咽部可为轻度充血。一般经5~7日痊愈,伴并发症者可致病程迁延。

(2) 急性病毒性咽炎和喉炎:由鼻病毒、腺病毒、流感病毒、副流感病毒以及肠病毒、呼吸道合胞病毒等引起。临床表现为咽痒和灼热感,咽痛不明显,咳嗽少见。急性喉炎多为流感病毒、副流感病毒及腺病毒等引起,临床表现为明显声嘶、讲话困难,可有发热、咽痛或咳嗽,咳嗽时咽喉疼痛加重。体格检查可见喉部充血、水肿,局部淋巴结轻度肿大和触痛,有时可闻及喉部的喘息声。

(3) 急性疱疹性咽峡炎:多由柯萨奇病毒A引起,表现为明显咽痛、发热,病程约为1周。体格检查可见咽部充血,软腭、腭垂、咽及扁桃体表面有灰白色疱疹及浅表溃疡,周围伴红晕。多发于夏季,多见于儿童,偶见于成人。

(4) 急性咽结膜炎:主要由腺病毒、柯萨奇病毒等引起。表现为发热、咽痛、畏光、流泪、咽喉及结膜明显充血。病程4~6日,多发于夏季,由游泳传播,儿童多见。

(5) 急性咽扁桃体炎:病原体多为乙型溶血性链球菌,其次为流感嗜血杆菌、肺炎

链球菌、葡萄球菌等。起病急,咽痛明显,伴发热、畏寒,体温可达 $39^{\circ}\text{C}$ 以上。体格检查可发现咽部明显充血,扁桃体肿大、充血,表面有黄色脓性分泌物。有时伴有颌下淋巴结肿大、压痛,而肺部查体无异常体征。

#### 1.4 治疗

对于上呼吸道感染,药物治疗并不是必要的,目前尚无特效抗病毒药,因此治疗以对症处理为主,同时戒烟、注意休息、多饮水、保持室内空气流通和防治继发细菌感染。

(1) 对症治疗:对有急性咳嗽、鼻后滴漏和咽干的患者应给予伪麻黄碱治疗以减轻鼻部充血,亦可局部滴鼻应用。必要时适当加用解热镇痛类药,但伪麻黄碱不能多用。

(2) 抗生素治疗:目前已明确普通感冒无须使用抗生素。除非有白细胞升高、咽部脓苔、咳黄痰和流鼻涕等细菌感染证据,可根据当地流行病学史和经验用药,选择口服青霉素、第一代头孢菌素、大环内酯类或喹诺酮类药。极少需要根据病原菌选用敏感的抗生素。

(3) 抗病毒药治疗:由于目前有滥用造成流感病毒耐药现象,所以如无发热,免疫功能正常,发病未超过2日一般无须用药。对于免疫缺陷患者,可早期常规使用。利巴韦林和奥司他韦有较广的抗病毒谱,对流感病毒、副流感病毒和呼吸道合胞病毒等有较强的抑制作用,可缩短病程。

(4) 中药治疗:具有清热解毒和抗病毒作用的中药亦可选用,有助于改善症状、缩短病程。

## 2 流行性感

### 2.1 定义

流行性感冒简称流感,是流感病毒引起

的一种常见的急性呼吸道传染病,以冬春季多见;也是一种传染性强、传播速度快的疾病。其主要通过空气中的飞沫、人与人之间的接触或与被污染物品的接触传播。临床以高热、乏力、头痛、全身酸痛等全身中毒症状重,而呼吸道黏膜炎症状较轻为特征,流感病毒容易发生变异,传染性强,常引起流感的流行。

### 2.2 流行病学

(1) 传染源:流感患者及隐性感染者为主要传染源。发病后1~7日有传染性,病初2~3日传染性最强。猪、牛、马等动物可能传播流感。

(2) 传播途径:以空气飞沫传播为主,流感病毒在空气中大约存活半小时,被污染的日用品也可引起传播。

(3) 易感人群:普遍易感,病后有一定的免疫力。

(4) 流行特征:①流行特点:突然发生,迅速蔓延,2~3周达高峰,发病率高,流行期短,常为6~8周,常沿交通线传播。②一般规律:先城市后农村,先集体单位、后分散居民。③甲型流感:常引起暴发流行,甚至是世界大流行,2~3年发生小流行1次,根据世界上已发生的4次大流行情况分析,一般10~15年发生一次大流行。④乙型和丙型流感:乙型呈暴发或小流行,丙型以散发为主。

(5) 流行季节:四季均可发生,以冬春季为主。南方在夏秋季也可见到流感流行。

### 2.3 分类

(1) 单纯型流感:急性起病,体温 $39^{\circ}\text{C}$ ~ $40^{\circ}\text{C}$ ,畏寒、乏力、头痛、肌肉关节酸痛等全身症状明显,呼吸道症状轻微,可有流涕、鼻塞、干咳等。体格检查:急性病容,咽部充血、无分泌物,肺部可闻及干性啰音。

(2) 肺炎型流感:较少见,多发生于老人、小孩、原有心肺疾病的人群。病因常为原发病病毒性肺炎、继发细菌性肺炎、混合细菌病毒性肺炎。表现为高热持续不退,剧烈咳嗽、咳血痰、呼吸急促、发绀,肺部可闻及湿啰音。胸片提示两肺有散在的絮状阴影。痰培养无致病细菌生长,可分离出流感病毒。患者可因呼吸循环衰竭而死亡,病死率高。

(3) 中毒性流感:以中枢神经系统及心血管系统损害为特征。表现为高热不退、血压下降,及瞻望、惊厥、脑膜刺激征等脑炎脑膜炎症状。

(4) 胃肠炎型:流感少见,以腹泻、腹痛、呕吐为主要临床表现。

#### 2.4 临床表现

典型流感起病急,潜伏期为数小时~4日,一般为1~2日;高热,体温可达39℃~40℃,伴畏寒,一般持续2~3日;全身中毒症状重,如乏力、头痛、头晕、全身酸痛;持续时间长,体温正常后乏力等症状可持续1~2周;呼吸道症状轻微,常有咽痛,少数有鼻塞、流涕等。少数有恶心、呕吐、食欲不振、腹泻、腹痛等。另有少数患者以消化道症状为主要表现。老人、婴幼儿、有心肺疾病者

或接受免疫抑制药治疗者患流感后可发展为肺炎。

#### 2.5 治疗

(1) 对症治疗:卧床休息,多饮水,给予流质或半流质饮食,适宜营养,补充维生素,进食后以温开水或温盐水漱口,保持口鼻清洁,全身症状明显时予抗感染治疗。

#### (2) 抗病毒治疗

可减少病毒的排毒量,抑制病毒复制,减轻临床症状,并防止病毒向下呼吸道蔓延导致肺炎等并发症。

药物:①金刚烷胺为M<sub>2</sub>离子阻滞药,可阻滞病毒吸附于敏感细胞,抑制病毒复制,对甲型流感有效。发病48小时内用药效果好。用量为:成人200mg/d,老人100mg/d,小孩4~5mg/(kg·d);分2次口服,3~4日为1个疗程;常见不良反应有口干、头晕、嗜睡、共济失调等神经系统症状。②甲基金刚烷胺用量为100~200mg/d,分2次口服,其抗病毒活性比金刚烷胺高2~4倍,且神经系统副作用少。

注意事项:孕妇、神经、精神异常、肝肾功能严重受损者禁用,且此两种药物易发生耐药。

(摘自《连锁药店执业药师基础训练手册》)

(上接第61页)

因此,有必要注重老年患者联合用药的教育指导。此外,对于出现的老年患者联合用药不合理、不安全的问题,其原因体现在多个方面,包括:老年患者自身、护理人员、医师、药师等;本次得出了与之较为相似的研究成果。综上所述:在临床中,老年患者联合用药的比重颇高,导致老年患者联合用药的原因包括:医师、药师、护理人员以及患者自身,由

于易出现联合用药配伍禁忌问题,进而影响联合用药的质量及安全性,因此需加强临床药学服务模式干预方案的实施,从而提高患者临床用药的合理性及安全性,进一步提高患者临床治疗疗效。因此,临床药学服务模式干预方案的实施具备可行性及有效性。

(摘自《中国医药指南》,2020年5月第18卷第15期,有删减)



药学文摘

当归补血汤临床应用研究进展

当归补血汤出自李东垣所著《内外伤辨惑论》，由黄芪、当归组成，二药用量之比为5:1，为气血双补方，主治劳损、内伤、气弱血虚，用于血虚阳浮发热证，可治疗妇人经期、产后血虚发热头痛，以及各种贫血、过敏性紫癜等属血虚气弱者或疮疡溃后，久不愈合者。方中黄芪补气健脾，以资气血生化之源，取“有形之血，不能自生，生于无形之气”之意。当归甘温质润，补血活血，养血和营。两药合用，益气生血，益气为主，补血次之，气血双补，气旺而血生。现将近年来当归补血汤临床应用研究综述如下。

1 内科疾病

白细胞减少症。刘玉才等用加味当归补血汤治疗肺癌放疗后白细胞减少35例，结果显效18例、有效15例、无效2例，总有效率94.3%。丁庆刚等用当归补血汤配合雷火灸治疗非小细胞肺癌化疗后白细胞减少30例，结果显效14例、有效12例、无效4例，总有效率86.67%。赵红宇等用当归补血汤加味治疗慢性职业性苯中毒白细胞减少症80例，结果显效60例、有效16例、无效4例，总有效率95%。

贫血。鲁超等用加味当归补血汤治疗半髓关节置换术后贫血31例，结果治愈6例、显效13例、有效10例、无效2例，总有效率93.55%。庞玉智用当归补血汤加味结合EPO治疗慢性肾衰性贫血56例，结果显效19例、有效29例、无效8例，总有效率

85.7%。张莉用加味当归补血汤治疗肿瘤相关性贫血60例，结果基本治愈13例、显效17例、有效24例、无效6例，总有效率90.0%。段学峰等用当归补血汤加减联合常规疗法治疗尿毒症贫血30例，结果显效12例、有效14例、无效4例，总有效率86.7%。唐小刚等用加味当归补血汤联合维铁缓释片治疗缺铁性贫血35例，结果治愈15例、显效10例、有效7例、无效3例，总有效率91.4%。高焕等用当归补血汤联合促红细胞生成素治疗肾性贫血34例，结果显效3例、有效29例、无效2例，总有效率94.1%。穆冠桥等用当归补血汤联合西药治疗腰椎管狭窄术后贫血/低蛋白血症(血虚)取得良好疗效。张鹏飞用加味当归补血汤治疗人工全膝关节置换术后失血性贫血取得良好疗效。魏丽萍等用加味当归补血汤治疗慢性再生障碍性贫血取得良好疗效。

隐性失血。董辉用当归补血汤治疗老年股骨粗隆间骨折PFNA术后隐性失血取得良好疗效。

白血病。陈苹用当归补血汤治疗白血病24例，结果治愈14例、显效5例、有效3例、无效2例，总有效率91.7%。

骨髓抑制。蒋立峰等用当归补血汤防治肿瘤化疗后骨髓抑制33例，结果显著改善12例、部分改善17例、无效4例，总有效率87.9%。

慢性心衰。房玉涛等用加味当归补血汤

治疗慢性心衰伴贫血 36 例,结果显效 7 例、有效 22 例、无效 5 例、恶化 2 例,总有效率 80.56%。

血管性痴呆。宁金丽用当归补血汤治疗轻中度血管性痴呆(气血亏虚型)54 例,结果痊愈 0 例、显效 25 例、有效 24 例、无效 5 例,总有效率 90.73%。

眩晕。吴冰用参芪四虫汤联合当归补血汤加减治疗椎基底动脉供血不足性眩晕 45 例,结果痊愈 12 例、显效 18 例、有效 13 例、无效 2 例,总有效率 95.6%

血尿。赵献敏等用针刺配合加味当归补血汤治疗急性肾炎血尿 51 例,结果治愈 11 例、临床控制 12 例、显效 10 例、有效 12 例、无效 6 例,总有效率 88.23%

蛋白尿。马丽等用加味当归补血汤治疗慢性肾炎蛋白尿 30 例,结果完全缓解 4 例、基本缓解 13 例、有效 9 例、无效 4 例,总有效率 86.67%。

慢性肾小球肾炎。魏明刚等用加味当归补血汤抑制微炎症与慢性肾小球肾炎取得良好疗效。

IgA 肾病。刘可先等用加味当归补血汤治疗肾虚血瘀型 IgA 肾病 61 例,结果痊愈 19 例、显效 23 例、有效 15 例、无效 4 例,总有效率 93.44%。

糖尿病周围神经病变。余倩颖用当归补血方穴位敷贴联合温针灸治疗糖尿病周围神经病变 36 例,结果显效 19 例、有效 13 例、无效 4 例,总有效率 88.89%

糖尿病视网膜病变。张玉娟用当归补血汤加味方治疗非增殖期糖尿病视网膜病 63 例,结果痊愈 2 例、显效 10 例、有效 36 例、无效 15 例,总有效率 76.19%。

糖尿病肾病。柯振梅等用当归补血汤

联合济生肾气丸治疗糖尿病肾病 36 例,结果显效 21 例、有效 11 例、无效 4 例,总有效率 88.9%。邬明阳用加味当归补血汤治疗气虚血瘀型糖尿病肾病水肿 30 例,结果显效 5 例、有效 14 例、无效 11 例,总有效率 63.33%。

特发性膜性肾病。王元雪用当归补血汤加味治疗特发性膜性肾病取得良好疗效。

慢性肾衰竭。王辞晓用当归补血汤合参苓白术散治疗慢性肾衰竭脾气虚证 25 例,结果痊愈 4 例、显效 12 例、有效 6 例,无效 3 例、总有效率 88.0%。

肝炎肝纤维化。王志新等用当归补血汤加味抗肝炎肝纤维化取得良好疗效。

胃溃疡。王晓平等用当归补血加味汤治疗老年难治性胃溃疡 37 例,结果显效 14 例、有效 20 例、无效 3 例,总有效率 91.89%。

预防不良反应。郝新洁等用加味当归补血汤预防干扰素引起的不良反应取得良好疗效。

## 2 外骨科疾病

骨折及术后并发症。陈焕杰用当归补血汤联合应力刺激治疗下肢骨干粉碎性骨折 55 例,结果优 20 例、良 28 例、中 4 例、差 3 例,优良率 87.27%。郭鹏等将当归补血汤联合康复用于老年股骨粗隆间骨折 PFNA 术后(41 例),结果下肢深静脉血栓形成 1 例、骨折延迟愈合 0 例、切口并发症 1 例、全身并发症 1 例,并发症总发生率 7.3%。杨权宏用五苓散与当归补血汤治疗骨折后四肢肿胀 43 例,结果显效 26 例、有效 15 例、无效 2 例,总有效率 95.35%。

腰椎间盘突出症。曹然用当归补血汤合肾四味加减治疗腰椎间盘突出症肝肾亏虚型 30 例。结果近期疗效中优 3 例、良 13

例、可11例、差3例,总有效率90.00%;远期疗效中优2例、良10例、可14例、差4例,总有效率86.67%。

结直肠术后肠麻痹。周细秋等用当归补血汤加味治疗结直肠术后肠麻痹取得良好疗效。

骨折术后感染。黄晓涛等用五味消毒饮合当归补血汤联合抗生素预防四肢骨折术后感染取得良好疗效。

矫形术后血虚发热。宋仁谦用当归补血汤治疗脊柱矫形术后血虚发热14例,结果痊愈4例、显效6例、有效3例、无效1例,总有效率92.9%。

### 3 妇产科疾病

功能失调性子宫出血。乔艳文用当归补血汤加减治疗功能失调性子宫出血42例,结果速效5例、显效27例、有效7例、无效3例,总有效率93%。

绝经过渡期。C.J.Haines等用当归补血汤治疗绝经过渡期取得良好疗效。

妇科术后发热。刘德佩等用当归补血汤合四物汤加减治疗妇科术后血虚发热取得良好疗效。

先兆流产。汪玉美等自拟当归补血汤治疗先兆流产118例,结果112例足月产正常婴儿,6例难免流产,总有效率95%。

产褥热。周熹等用当归补血汤加味治

疗产褥期内持续性发热60例,结果痊愈55例、好转4例、无效1例,总有效率98.34%。王开兴等用当归补血汤合生化汤加减治疗产褥热睡眠障碍1例取得良好疗效。

流产后康复。孟长荣等用当归补血汤加味促进早期妊娠药物流产后康复取得良好疗效。孟长荣等用当归补血汤加味促进35岁以上人工流产术后康复取得良好疗效。

### 4 男科疾病

少弱精子症。张文等用加味当归补血汤联合左卡尼汀治疗少弱精子症30例,结果治愈6例、显效13例、有效8例、无效3例,总有效率90.0%。

### 5 儿科疾病

早产儿贫血。杨润娜用当归补血汤联合重组人促红细胞生成素防治早产儿贫血取得良好疗效。

儿童缺铁性贫血。廖安军用当归补血汤联合琥珀酸亚铁联合治疗儿童缺铁性贫血取得良好疗效。

### 6 小结

当归补血汤治疗气血两虚证有良好效果。今后须对复方的药效成分、药理作用机理、代谢产物及途径、临床作用机制进行进一步研究,使其更广泛应用于临床。

(摘自《实用中医药杂志》,2019年11月第35卷第11期,有删减)

## 大数据时代下的临床药学服务

目前,“互联网+健康医疗”得到了从国家层面上的战略布局,使医疗大数据再次成为行业热议的话题。2016年6月21日,国务院常务会议审议通过了《关于促进和规范健康医疗大数据应用发展的指导意见》,指导

意见中最重要的任务之一是集成医学大数据资源。大数据在中国的发展具有强大的优势,中国的患者量、用药量和检查量都非常大,各级各类医院也收集了大量有关各种疾病和药品的临床数据,我们可以利用大数

据技术分析和利用这些海量数据。本文重点探究医疗大数据帮助指导临床合理用药,保障患者用药安全,同时促进有限医疗资源的高效利用,减少不必要的治疗费用,进而推动药学服务的转型。

## 1 大数据基本特征

大数据是指数据集,数量庞大且复杂,传统的数据处理软件不足以处理这些数据。大数据带来的难题包括捕获数据、数据存储、数据分析、搜索、共享、传输、可视化、查询、更新、信息隐私以及数据源。

### 1.1 大数据的特点

大数据时代数据的四大特点包括海量性、高速性、多样性、低价值密度。

(1) 海量性:大数据时代大大地提升了生成和存储数据、获取大量信息的能力,大数据是对海量、超大数据以及对处理的数据技术的概括,它所涉及的资料量巨大并且复杂。数据的大小决定了它的价值以及潜在的洞察力。

(2) 高速性:在高速网络时代,越来越多的数据被创建和移动迅速,通过便携式和大量信息感知互联网设备,在这种情况下,数据生成和处理的速度可以满足增长和发展道路上的需求。大数据通常是实时可用的。

(3) 多样性:大数据的内容很繁杂,研究的相关方面、数据的形式以及获得方式多种多样。大数据来自文本、图像、音频、视频。通过数据的融合完成缺失的部分。这些有助于更有效的分析数据。

(4) 低价值密度:获得数据的质量差别很大,严重影响了对数据的精确分析。

### 1.2 临床大数据的特点

临床大数据是指临床收集起来的有关健康或诊疗的信息,主要是在日常诊疗过程

中产生的数据,是一种普查数据,没有任何排出标准,可直接反映临床疗效。特点主要包括6个方面:①以电子健康档案、电子病历、医学影像、检验检查等为主的医院医疗大数据;②基因序列、蛋白质组等生物信息数据;③区域卫生服务平台大数据;④基于大量人群的医学研究或疾病监测大数据;⑤自我量化大数据;⑥网络大数据。

临床大数据符合大数据的标准:①数据量庞大:医院的年门急诊、年住院量、年手术量数据巨大,就诊患者人数多,数据量增长迅速,因此也需要加快数据处理响应速度。②数据多样化:数据来源于文本、图片影像、视频、甚至基因序列数据并存。还有比如常规检查项目、用药记录等,数据量巨大,需综合评估才能得出结论。

## 2 临床药学服务的发展

### 2.1 临床药学的核心是合理用药

我国临床药学与起步较晚,水平与发达国家还有很大差距,快速发展的医药事业对临床药学提出了更高的要求,如何推动面向患者的临床药学服务,已经成为医院药学工作者亟需解决的课题。

合理用药是我国医药卫生体制改革的一个重要方面,临床药学的核心是促进临床合理用药。临床药师作为医院合理用药团队中的主要力量,工作流程从患者就诊入院即开始了解其用药及过敏史,以及在住院期间药物治疗优化过程中给药方案的筛选、最佳药物以及剂量的确定和随访指标的跟踪,到最后达到安全、有效和经济的合理用药目的的全过程。

### 2.2 临床药师在医院的现状

随着医院药品调剂量的逐渐减少,要求相应门诊的药剂师转岗或者经过培养担任

临床药师,为患者提供药学技术服务。目前临床药师的工作主要包括:医院医嘱的审核以及干预临床给药;对患者用药进行指导和教育;研究用药效果等合理用药指标;药物不良反应监测;给患者提供用药合理化建议等。

随着现代化配药设备的引进,如门诊自动化整盒发药系统,住院全自动药品单剂量分包机、全自动针剂摆药机和特殊药品指纹管理机柜,这些设备都大大减少了药剂师的工作量。目前医院药学的发展正从以药品为中心的供应保障转向以患者为中心的临床药学服务,临床药学的开展将促进医院药学改革。

### 3 大数据在临床药学服务中的应用

#### 3.1 建立慢性病患者用药安全管理中心

目前我国糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病等慢性非传染性疾病患者数量日益增多,大部分慢性病患者需长年联合应用不同科室开具的多类别药物。患者缺乏药学专业知识,存在用药误区以及严重的潜在用药风险。为保障用药的安全性和合理性,需为慢性病患者提供专业、精准、个性化的用药干预和指导。

#### 3.2 药品不良反应监测

药物具有两面性,能治疗疾病,也可能伤害机体,甚至导致死亡。为了及时发现药品潜在的固有风险,保护公众的用药安全,国家建立了不良反应报告和监测制度。

从2011~2016年国家ADR监测数据来看,在老年人、儿童、妊娠期和哺乳期妇女等特殊人群中,老年人的用药安全问题尤为突出,仅在2016年65岁以上老年人的ADR报告占到了全部报告的23.5%,而且呈逐年递增的趋势,老年人用药安全问题必须引起重视。

抗感染药物可能产生耐药性,另外抗感染药本身也存在过敏反应、肝肾功能损害等

严重不良反应,甚至危及到患者的生命。在ADR报告数据统计结果可以看出,近几年抗感染药所占比例呈现持续地小幅下降趋势,说明通过大数据监测特别药品,可控制我国对抗感染药的风险。

#### 3.3 用药合理化

应用大数据时代新的思维方式和研究方法,使临床药学服务更具有循证性和科学性成为可能,使个体化治疗更加精确、安全、规范、经济成为可能。

前期对药物使用的大数据研究结果发现,临床药师可总结出某种疾病的常规用药规律、某位医生的用药习惯以及患者预后等临床信息。通过数据的积累、总结分析,以便针对不同患者进行个体化、合理化治疗。

### 4 结语

大数据时代的到来,在商业、经济、医学及其他领域中,决策将日益基于数据和分析而作出,并非基于经验和直觉。医疗大数据在药学领域的应用前景还充满更多、更精彩的可能性,利用大数据技术挖掘国内丰富的循证医学证据保障合理用药,传统的临床用药方法受到大数据的挑战,如何更好地运用这些数据为临床药学服务、提高临床用药合理性,正是当前研究的热点。随着医改的不断深入,临床药学服务理念正在与时俱进,同时临床药师的职能也逐渐被重视起来。大数据被引入到临床药学服务中,降低了患者用药风险、促进了合理用药进程,推广使用临床用药决策支持系统推动药学服务转型,搭建智慧药学平台提升整体药物服务水平将是未来行业发展的重点领域。

(摘自《中国合理用药探索》,2019年11月第16卷第11期,有删减)

## 老年患者联合用药的特点及临床药学服务模式探讨

近年来,在社会经济稳步的发展背景下,我国人民的生活水平越来越高;与此同时,我国人口老龄化趋势也越来越明显。在这样的大环境下,老年患者的发病率便逐年上升。根据临床调查研究报道显示,常见的老年疾病包括:糖尿病、高血压、高血脂、冠心病、消化道溃疡疾病及心肌病等;并且,存在相当多的患者有两种疾病或两种以上疾病合并的情况,在临床治疗过程中,针对多种疾病合并的老年患者,常会采取联合用药的方法。但是,一些联合用药可能出现配伍禁忌问题,进而影响用药的质量及安全性,或者还可能出现其他不合理联合用药情况,进而影响患者的用药疗效。因此,便有必要在了解老年患者联合用药特点的基础上,进一步实施有针对性的临床药学服务模式,从而使老年患者临床用药的质量及安全性得到有效提高。本课题将我院在2017年1月至2018年1月收治的100例老年患者作为研究的对象,其目的是分析老年患者联合用药的特点,评价临床药学服务模式的应用效果,具体研究成果报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

本次纳入研究的老年患者一共100例,入选地点和时间为我院2017年1月至2018年1月,均知情签署相关医治同意书,且均经医院医学伦理委员会审批通过;此外,将非老年患者、不配合此次实验者逐一排除。其中,男性58例、女性42例;年龄61~83岁,平均年龄为(72.9±1.2)岁。

#### 1.2 方法

本次采取回顾性分析法,及时成立老年

患者联合用药分析小组,小组成员包括:临床医师、责任护士以及其他相关医护人员。由小组成员共同讨论分析,首先明确老年患者联合用药者,统计计算其比重,进一步分析联合用药的特点,包括:联合用药的老年患者疾病分布情况、联合用药配伍问题情况以及患者联合用药的原因。最后,针对老年患者联合用药的特点,制定并实施有针对性的临床药学服务模式计划方案,以期提高老年患者联合用药的质量及安全性。

#### 1.3 统计数据处理

本次使用统计学软件SPSS21.0处理数据,本次涉及的计数数据采取百分率(%)表示。

### 2 结果

老年患者联合用药比重及联合用药患者疾病分布情况:①本次人选的100例老年患者,联合用药72例,所占比重为72.00%。②72例联合用药老年患者中,糖尿病16例(22.22%)、高血压10例(13.89%)、高血脂9例(12.50%)、冠心病8例(11.11%)、消化道溃疡疾病7例(9.72%)、心肌病6例(8.33%),2种疾病和2种以上疾病合并16例(22.22%)。见表1。

表1 72例联合用药老年患者疾病分布情况

疾病类型	例数	百分比(%)
糖尿病	16	22.22
高血压	10	13.89
高血脂	9	12.50
冠心病	8	11.11
消化道溃疡疾病	7	9.72
心肌病	6	8.33
2种疾病或2种以上疾病合并	16	22.22
总计	72	100.00

### 3 讨论

#### 3.1 老年患者联合用药相关原因分析

老年患者中,慢性病患者所占比重较多,包括糖尿病、高血压及冠心病等疾病患者;同时,部分患者可能存在合并多种慢性疾病的情况,由于所需治疗的药物类型较多,因此容易出现临床联合用药的情况。根据分析研究发现,老年患者联合用药的主要原因包括:①医师方面的原因。部分老年患者可能出现到不同医院进行诊疗的情况,面对不同的医师,可能开具的药物存在差异,从而出现重复用药的问题;或者出现前一次开具的药物未能使用完,便使用下一次开具的药物,从而引发不经意的联合用药情况,显然这易出现联合用药禁忌问题,不利于患者临床疗效及用药安全性的提升。②药师方面的原因。如果药师缺乏对相关药物不良反应的了解,或者对患者的病情缺乏全面掌握,则易引发联合用药缺乏安全性的问题。与此同时,部分药师在主动意识上较为缺乏,未能加强和患者之间的沟通交流,难以及时为患者提供合理、科学的建议;加之随着计算机网络的进步及发展,随着电子处方的普及,在对电子处方审核期间,存在不够严谨的情况,一味地按照医师开具的电子处方开具药物,则易引发联合用药不合理的问题。③护理人员方面的原因。部分护理人员缺乏护理方面的能力技巧,或者在医护理理论知识方面较为缺乏,容易在医护配合过程中,难以指导患者合理、科学用药,进而易导致联合用药不安全问题的发生。同时,部分护理人员的责任意识不高,未能加强和患者之间的沟通交流,难以指导患者合理、科学用药,从而导致联合用药患者可能出现不科学、不安全用药的问题。

#### 3.2 临床药学服务模式干预方案的具体实施探究

根据上述分析研究,不难发现老年患者联合用药不合理、不安全的相关原因较多,涉及:医师、药师、护理人员以及患者等方面。为了提高老年患者联合用药的合理性及安全性,有必要加强临床药学服务模式干预方案的实施,总结起来具体的实施策略如下:①加强患者临床用药的宣教。上述提到,导致老年患者联合用药不合理的原因可体现在患者自身。因此,有必要加强患者临床用药的宣教工作,由相关医护工作人员积极主动与老年患者进行沟通交流,结合患者的具体疾病类型、病情状态,指导患者合理用药;同时,对于联合用药患者,告知相关药物之间的相互作用及配伍禁忌,提高患者对联合用药的认知水平,进而降低联合用药不合理情况的发生。②加强医师的工作积极性。临床医师需保持认真、负责的工作态度,提高在临床诊疗工作的积极性,结合患者的疾病类型及病情状态,给出具体的用药方案,并加强和临床护理人员及药师之间的沟通交流,确保患者用药的合理性及安全性。③加强临床药师的工作积极性。对于临床药师来说,需结合患者病情,合理开具临床用药,对于联合用药患者,其开具的药方需加强审核,特别是电子处方,需按照电子处方审核规范流程严格审核,确保患者临床联合用药的合理性及安全性。

### 4 结论

近年来,国内有学者经研究表明,老年患者联合用药易出现不合理、不安全的情况,若不及时处理,会影响老年患者用药的疗效,严重情况下会影响老年患者的生命安全。

(下转第54页)

## 加油站

## 2020年第三期会刊内容测试题

## 单项选择题

1. 保证药品质量和提高经营效率基础是( )。  
A. 高素质的从业人员  
B. 不断更新的科技水平  
C. 先进的智能化物流配送体系  
D. 提高经营成本
2. 截止2020年3月底,注册于药品零售企业的执业药师472455人,占注册总数的( )。  
A. 90.3%                      B. 70.3%  
C. 50.3%                      D. 30.3%
3. 以下不属于《药物临床试验质量管理规范》中的内容的是( )。  
A. 强化受试者保护  
B. 优化安全性信息报告  
C. 建立质量管理体系  
D. 打造智能化物流系统
4. 复方丹参丸等制剂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. 全身性损害              B. 神经系统  
C. 呼吸系统                  D. 消化系统
5. 复星医药引进适应症为择期进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的新药是( )。  
A. 阿伐曲泊帕片      B. 司库奇尤单抗  
C. 吉非替尼片              D. 奥氮平口崩片

6. 中国四大上市连锁药店不包括( )。

A. 老百姓                      B. 大参林  
C. 华东医药                  D. 益丰药房

7. 以下不属于影响卫生经济学和结果研究的十大趋势的是( )。

A. 创新的治疗方法          B. 全民医保  
C. 数字技术                      D. 金融危机

## 多项选择题

8. 新时代背景下如何提升零售药店的发展竞争力。( )

A. 大力提升执业药师的数量和质量  
B. 不断填补基层市场  
C. 积极开创O2O业务  
D. 打造智能化物流系统

9. 老年高血压患者的药物经济学研究中使用的三种钙离子拮抗剂分别是( )。

A. 硝苯地平控释片  
B. 氯沙坦钾片  
C. 氨氯地平贝那普利片  
D. 氢氯噻嗪

10. 齐鲁制药已通过一致性评价的产品包括( )。

A. 吉非替尼片  
B. 孟鲁司特钠咀嚼片  
C. 盐酸阿比特龙片  
D. 连花清瘟胶囊