

目录 MULU



2021年第5期
(总第110期)
2021年10月30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

编印单位：浙江省执业药师会
发送对象：协会会员
印刷单位：杭州创嘉文化印刷有限公司
印刷日期：2021年8月30日
印刷份数：16855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 华北制药集采断供事件带来的警示

声音数字

2 声 音

3 数 字

3 《浙江药师》杂志约稿

政策法规

4 国家医保局 国家卫生健康委 国家发展改革委 财政部 人力资源社会保障部 市场监管总局 国家中医药局 国家药监局 关于印发《深化医疗服务价格改革试点方案》的通知

药物警戒

- 9 关于修订甘草酸二铵制剂说明书的公告
- 10 关于修订奥沙利铂制剂说明书的公告
- 11 关于修订丙硫氧嘧啶制剂说明书的公告
- 16 美国删除他汀类药物孕妇禁用的警示信息
但仍建议妊娠期停用他汀类药物
- 18 加拿大提示妊娠20周以上使用非甾体抗炎
药或可致未出生婴儿肾脏损害风险

新药快讯

- 19 华海药业盐酸美金刚片获批上市
- 19 石药集团奥司他韦胶囊获批上市
- 20 豪森药业恩扎卢胺软胶囊获批上市
- 20 华东医药 Ellansé 伊妍仕获批上市
- 22 信达生物苏立信获批上市
- 23 正大天晴索磷布韦片获批上市
- 23 百济神州达妥昔单抗 β 获批上市
- 24 罗欣药业酸氨溴索喷雾剂获批上市
- 26 博瑞制药奥司他韦胶囊获批上市
- 27 美国FDA批准杨森公司 Invega Hafyera 上市
- 27 美国FDA批准默沙东 Keytruda 上市
- 28 美国FDA批准 Poseida 制药公司 P-BCMA-
ALLO1 上市
- 28 日本厚生劳动省批准阿斯利康 Forxiga 上市

- 29 美国FDA批准维昇药业 SKYTROFA 上市
- 30 美国FDA批准了 BioNTech 公司 COMIRNATY
上市
- 31 欧盟委员会批准优时比 Bimzelx 上市
- 33 美国FDA批准 Incyte 公司 Opzelura 上市

名家专栏

- 35 健康理念转变的理论基础和政策实践

产业观察

- 39 医疗器械新规促进医疗器械产业健康
发展

药学服务

- 42 每期一药:沙利度胺
- 48 药学基础理论:颈椎病

药学文摘

- 50 黄芪在慢性萎缩性胃炎中的应用
- 54 BRAF 抑制剂及其联合疗法在晚期黑色素瘤
治疗中的临床研究进展
- 59 新时代药品监管科学分析

加油站

- 61 2021 年第四期会刊内容测试题

华北制药集采断供事件带来的警示

2021年8月20日,上海阳光医药采购网发布公告称,第三批国采品种布洛芬缓释胶囊的中选企业华北制药在山东省未能按协议供应约定采购量,经相关部门多次约谈协商仍未改善,根据有关规定,决定将华北制药列入违规名单。同时,华北制药也被取消了2021年8月11日至2022年5月10日参与国家组织药品集中采购活动的申报资格。

这则公告是自药品集采以来,国家组织药品联合采购部门对断供企业开出的最严厉罚单。事实上,华北制药虽然是首个因为供应问题被国采列入违规名单的公司,但这不是国内集采制度实施以后的首例出现供应问题的企业。此前,在地方集采中,已经出现过断供问题。例如,今年4月14日,浙江通报东瑞制药集采中选注射用头孢美唑钠产品后拒绝供货。2019年6月,百时美施贵宝的福辛普利钠片在河北省出现供货不足等。中标企业在集采中一旦出现断供,会对企业造成极大的影响。此次华北制药受到的严厉惩罚,也向其他参与集采的企业敲响了警钟,不能一味追求“低价获量”,要评估可能存在的原材料涨价、产能不足等风险因素,更应该重视中标产品的供应能力和品质保证。

华北制药集采断供事件也能给药企带来不少经验启发:企业在参与集采报价时,应该充分考虑药品研发、企业自主创新、流通配送、未来建设各个环节所必要的资本投入,比如人力成本、水电物耗成本、研发与创新成本、物流仓配成本、原材料价格变动成本等。做好价格评估谨慎报价,不能为了抢占市场而盲目进行低价竞争;充分考虑未来市场环境变化可能会给企业带来的各类不确定性影响,同时还应该充分考虑企业自身生产及物流保障能力,对于国家和地方政策调整以及建厂扩产需要提前做好的应对准备,充分评估市场风险因素,让企业有能力应对市场环境的各类变化;作为医药企业要意识到集采是一项长期的系统性工程,企业要有应对长期变化的意识,同时还要有应对物流市场变化的预判能力。用一时的低价杀入市场,所换来的可能是更加艰难的运营困境。

董作军

声音数字

声音

肿瘤临床研究领域的热门靶点过于集中,新药创新扎堆的情况让常见瘤种的临床试验出现了排队现象;以患者为中心,体现新药研发临床价值,这是十分明确的研发立题和临床试验设计指导思想。

——中山大学肿瘤防治中心临床研究部副主任曹烨对《关于公开征求〈以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则〉意见的通知》的看法

长处方的落地将加快带来院内院外一体化的营销发展,工业企业在营销战略上需要更加重视长处方产品的院外渠道拓展,院内院外的良性互动,有志于长远布局的企业应更早建设独立的院外体系(独立组织架构、考核等),以应对和把握这个医药市场大变局趋势下的新增量机会。药店要形成专业、健康、积极的生态,以慢性病为主线拉长服务链,提高慢性病服务的附加值。

——广州汉光药业股份有限公司副总经理黄潮江对国家医保局发表的《长期处方管理规范(试行)》的看法

当前数字化改革已经进入到了打造最佳应用、比拼“三大成果”的新阶段。浙江省数字化改革到10月底的阶段性目标是:打造形成一批管用实用、老百姓满意的最佳应用,上线运行一批多跨场景;五大系统和11个设区市都要聚焦重大应用,加快形成实践

成果、理论成果和制度成果,进一步放大数字化改革牵一发动全身的撬动和裂变效应。

——浙江省委书记、省人大常委会主任袁家军在全省数字化改革工作推进会中对于药品安全智慧监管“黑匣子”应用的讲话

未在中国上市药品专利信息登记平台登记相关专利信息的,不适用本办法;专利权人或者利害关系人未在规定期限内提起诉讼或者请求行政裁决的,不设置等待期。对此类未能早期解决专利纠纷的,相关药品获批上市后,如专利权人认为相关药品侵犯其相应专利权,引起纠纷的,依据《中华人民共和国专利法》等法律法规的规定解决。已经依法批准的药品上市许可决定不予撤销,不影响其效力。

——国家药品监督管理局对于《药品专利纠纷早期解决机制实施办法(试行)》的解读

《办法》对生产场地变更管理进行了调整,将生产场地变更申请改为仅向省级药品监管机构提出药品生产许可证变更申请,简化了申报与审批程序,提高了生产场地变更效率,助力药品上市许可持有人委托生产顺利开展。

——国家药品监督管理局研究会药品治理体系研究专委会委员张昊对《药品上市后变更管理办法(试行)》的看法

数 字

631741人:截至2021年7月底,全国执业药师累计在有效期内注册人数为631741人,环比增加1830人,每万人口执业药师人数为4.5人。注册于药品零售企业的执业药师576877人,占注册总数的91.3%。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35004、4093、15647、120人。

1593亿:2020年中国网上药店销售规模为1593亿元,同比增长59.0%,是近四年增长的高点,网上药店高速发展,积累健康流量、技术和配送资源,预计2021年的规模将突破2000亿,从几大平台的情况来看,天猫医药2020年平台交易额高达1232亿元,京东也超过500亿元。

3100亿:据《中国医美市场趋势洞察报告》显示,2015年~2019年,中国医美市场规

模从648亿元一路攀升至1769亿元,年复合增长率达28.7%。据预测,市场未来三年仍将保持15%以上的增速,2023年中国医美市场规模将超过3100亿元。

56%:第五批集采中整体平均降价幅度为56%,注射剂占半数,涉及金额约占此次集采总金额的70%;降幅超90%的品规中,有26个为注射剂。其中,由于竞争激烈,抗生素类注射剂价格降幅明显,常用的头孢类注射剂最高降幅超过90%。

24149亿:7月30日,商务部发布《2020年药品流通行业运行统计分析报告》。《报告》显示,2020年全国七大类医药商品销售总额24149亿元,扣除不可比因素同比增长2.4%,增速同比放慢6.2个百分点。其中,药品零售市场规模达5119亿元,扣除不可比因素同比增长10.1%,增速同比加快0.2个百分点。

《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个~5个关键词。

2.5 文稿格式:文题要求明确、具体,
(下转第34页)

政策法规

国家医保局 国家卫生健康委
国家发展改革委 财政部 人力资源社会保障部
市场监管总局 国家中医药局 国家药监局
关于印发《深化医疗服务价格改革试点方案》的通知

(医保发〔2021〕41号)

各省、自治区、直辖市人民政府,新疆生产建设兵团,国务院有关部委、有关直属机构:

《深化医疗服务价格改革试点方案》已经中央全面深化改革委员会第十九次会议审议通过。经国务院同意,现印发你们,请

结合实际认真组织实施。

国家医保局 国家卫生健康委
国家发展改革委 财政部
人力资源社会保障部 市场监管总局
国家中医药局 国家药监局
2021年8月25日

深化医疗服务价格改革试点方案

深化医疗服务价格改革是推进医疗保障和医疗服务高质量协同发展的重要举措。按照党中央、国务院关于深化医疗保障制度改革任务部署,为加快建立科学确定、动态调整的医疗服务价格形成机制,持续优化医疗服务价格结构,现制定本方案。

一、总体要求

(一) 指导思想。以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导,深入贯彻党的十九大和十九届二中、三中、四中全会精神,坚持以人民健康为中心、以临床价值为导向、以医疗事业发展规律为遵循,

建立健全适应经济社会发展、更好发挥政府作用、医疗机构充分参与、体现技术劳务价值的医疗服务价格形成机制,坚持公立医疗机构公益属性,建立合理补偿机制,调动医务人员积极性,促进医疗服务创新发展,提高医疗卫生为人民服务的质量和水平,控制人民群众医药费用负担,保障人民群众获得高质量、有效率、能负担的医疗卫生服务。

(二) 总体思路。规范管理医疗服务价格项目,建立符合价格规律的计价单元体系。统筹兼顾医疗事业发展需要和各方承

受能力,调控医疗服务价格总体水平。探索政府指导和公立医疗机构参与相结合的价格形成机制,充分发挥公立医疗机构专业优势,合理确定医疗服务价格。建立灵敏有度的价格动态调整机制,明确调价的启动条件和约束条件,发挥价格合理补偿功能,稳定调价预期、理顺比价关系,确保群众负担总体稳定、医保基金可承受、公立医疗机构健康发展可持续。强化大数据和信息化支撑作用,加强公立医疗机构价格监测评估考核,确保价格机制稳定运行。坚持系统观念,统筹推进公立医院补偿机制、分级诊疗、医疗控费、医保支付等相关改革,完善激励约束机制,增强改革的系统性、整体性、协同性,形成综合效应。

(三) 改革目标。通过3至5年的试点,探索形成可复制可推广的医疗服务价格改革经验。到2025年,深化医疗服务价格改革试点经验向全国推广,分类管理、医院参与、科学确定、动态调整的医疗服务价格机制成熟定型,价格杠杆功能得到充分发挥。

二、建立目标导向的价格项目管理机制

(四) 制定价格项目编制规范。按照服务产出为导向、医疗人力资源消耗为基础、技术劳务与物耗分开的原则,制定国家价格项目编制规范。明确医疗技术或医疗活动转化为价格项目的立项条件和管理规则,厘清价格项目与临床诊疗技术规范、医疗机构成本要素、不同应用场景加收标准等的政策边界。构建内涵边界清晰、适应临床诊疗、便于评价监管的价格项目体系。

(五) 完善全国价格项目规范。在充分听取临床专家等意见基础上,分类整合现行

价格项目,完善全国医疗服务价格项目规范,统一价格项目编码,逐步消除地区间差异。实现价格项目与操作步骤、诊疗部位等技术细节脱钩,增强现行价格项目对医疗技术和医疗活动改良创新的兼容性,合理压减项目数量。医用耗材从价格项目中逐步分离,发挥市场机制作用,实行集中采购、“零差率”销售。

(六) 优化新增价格项目管理。简化新增价格项目申报流程,加快受理审核进度,促进医疗技术创新发展和临床应用。对资源消耗大、价格预期高的新增价格项目,开展创新性、经济性评价。对优化重大疾病诊疗方案或填补诊疗空白的重大创新项目,开辟绿色通道,保障患者及时获得更具有临床价值和成本效益的医疗服务。

三、建立更可持续的价格管理总量调控机制

(七) 加强医疗服务价格宏观管理。根据经济发展水平、医疗技术进步和各方承受能力,对公立医疗机构医疗服务价格调整总量实行宏观管理,控制医药费用过快增长,提升价格管理的社会效益。在价格调整总量范围内突出重点、有升有降调整医疗服务价格,发挥价格工具的杠杆作用。

(八) 合理确定价格调整总量。建立健全价格调整总量的确定规则和指标体系。以区域内公立医疗机构医疗服务总费用为基数,综合考虑地区经济发展水平、医药总费用规模和结构、医保基金筹资运行、公立医疗机构运行成本和管理绩效、患者跨区域流动、新业态发展等因素,确定一定时期内公立医疗机构医疗服务价格调整的总金额。

(九) 统筹平衡总量分配。地区间价格

调整总量增速要快慢结合,促进增加医疗资源有效供给,提高均等化水平。医疗费用增速过快的地区要严格控制增长。公立医疗机构间价格调整总量有保有压,体现合理回报、激励先进,反映各级各类公立医疗机构功能定位、服务特点,支持薄弱学科、基层医疗机构和中医医疗服务发展,促进分级诊疗。

四、建立规范有序的价格分类形成机制

(十) 通用型医疗服务的政府指导价围绕统一基准浮动。医疗机构普遍开展、服务均质化程度高的诊察、护理、床位、部分中医服务等列入通用型医疗服务目录清单。基于服务要素成本大数据分析,结合宏观指数和服务层级等因素,制定通用型医疗服务政府指导价的统一基准,不同区域、不同层级的公立医疗机构可在一定范围内浮动实施,促进通用型医疗服务规范化标准化和成本回收率均等化。

(十一) 复杂型医疗服务的政府指导价引入公立医疗机构参与形成。未列入通用型医疗服务目录清单的复杂型医疗服务,构建政府主导、医院参与的价格形成机制,尊重医院和医生的专业性意见建议。公立医疗机构在成本核算基础上按规则提出价格建议。各地集中受理,在价格调整总量和规则范围内形成价格,严格控制偏离合理价格区间的过高价格,统一公布政府指导价。建立薄弱学科的调查监测和政策指引机制,允许历史价格偏低、医疗供给不足的薄弱学科项目价格优先调整,推动理顺比价关系。充分考虑中医医疗服务特点,支持中医传承创新发展。支持技术难度大、风险程度高、确有必要开展的医疗服务适当体现价格差

异。引导公立医疗机构加强成本管理和精算平衡、统筹把握调价项目数量和幅度,指导公立医疗机构采取下调偏高价格等方式扩大价格调整总量。

(十二) 特需服务和试行期内新增项目实行市场调节价。公立医疗机构确定特需服务和试行期内新增项目(试行期1至2年)的价格,并报医疗服务价格主管部门备案。定价要遵守政府制定的价格规则,与医院等级、专业地位、功能定位相匹配,定价增加的医疗服务费用占用价格调整总量。严格控制公立医疗机构实行市场调节价的收费项目和费用所占比例,不超过全部医疗服务的10%。新增项目试行期满后,按通用型或复杂型项目进行管理。

五、建立灵敏有度的价格动态调整机制

(十三) 通用型医疗服务项目价格参照收入和价格指数动态调整。通用型医疗服务项目基准价格参照城镇单位就业人员平均工资、居民消费价格指数变化进行定期评估、动态调整。城镇单位就业人员平均工资累计增幅达到触发标准、居民消费价格指数低于一定水平的,按规则调整基准价格。

(十四) 复杂型医疗服务项目价格经评估达标定期调整。建立健全调价综合评估指标体系,将医药卫生费用增长、医疗服务收入结构、要素成本变化、药品和医用耗材费用占比、大型设备收入占比、医务人员平均薪酬水平、医保基金收支结余、患者自付水平、居民消费价格指数等指标列入评估范围,明确动态调整的触发标准和限制标准。定期开展调价评估,符合标准时集中启动和受理公立医疗机构提出的价格建

议。

(十五) 建立医疗服务价格专项调整制度。为落实药品和医用耗材集中带量采购等重大改革任务、应对突发重大公共卫生事件、疏导医疗服务价格突出矛盾、缓解重点专科医疗供给失衡等,根据实际需要启动医疗服务价格专项调整工作,灵活选择调价窗口期,根据公立医疗机构收入、成本等因素科学测算、合理确定价格调整总量和项目范围,有升有降调整价格。

六、建立严密高效的价格监测考核机制

(十六) 加强公立医疗机构价格和成本监测。监测公立医疗机构重要项目价格变化。实行医疗服务价格公示、披露制度,编制并定期发布医疗服务价格指数。对监测发现医疗服务价格异常、新增项目定价偏高的,必要时组织开展成本调查或监审、成本回收率评价、卫生技术评估或价格听证,防止项目价格畸高畸低。

(十七) 做好医疗服务价格改革评估。密切跟踪医疗服务价格项目管理机制改革进展,定期评估新增项目执行效果。全面掌握医疗服务价格总量调控和动态调整执行情况,定期评估调价对公立医疗机构运行、患者和医保基金负担等的影响。密切跟踪价格分类形成机制落实情况,定期评估区域间、学科间比价关系。科学运用评估成果,与制定和调整医疗服务价格挂钩,支撑医疗服务价格新机制稳定高效运行。

(十八) 实行公立医疗机构价格责任考核制度。制定公立医疗机构医疗服务价格主体责任考核办法。稽查公立医疗机构内部价格管理和定价的真实性、合规性,检查

公立医疗机构医疗服务价格执行情况,考核公立医疗机构落实改革任务、遵守价格政策、加强经营管理、优化收入结构、规范服务行为等情况。稽查、检查和考核结果与公立医疗机构价格挂钩。

七、完善价格管理的支撑体系

(十九) 优化医疗服务价格管理权限配置。医疗服务价格项目实行国家和省两级管理。医疗服务价格水平以设区的市属地化管理为基础,国家和省级医疗保障部门可根据功能定位、成本结构、医疗技术复杂程度等,对部分医疗服务的价格进行政策指导。

(二十) 完善制定和调整医疗服务价格的规则程序。周密设计各类医疗服务价格制定和调整的规则,减少和规范行政部门自由裁量权,确保医疗服务价格形成程序规范、科学合理。建立调价公示制度。加强事前的调价影响分析和社会风险评估,重点关注特殊困难群体,主动防范和控制风险。依法依规改革完善优化医疗服务定调价程序,采取多种形式听取意见。

(二十一) 加强医疗服务价格管理能力建设。健全联动反应和应急处置机制,加强上下衔接、区域联动、信息共享。畅通信息报送渠道,为价格调整提供良好信息支撑。提升医疗服务价格管理信息化水平,加强医疗服务价格管理队伍建设。

八、统筹推进配套改革

(二十二) 深化公立医院综合改革。完善区域公立医院医疗设备配置管理,引导合理配置,严控超常超量配备。加强公立医疗机构内部专业化、精细化管理。规范公立医疗机构和医务人员诊疗行为。合理确定公立医院薪酬水平,改革完善考核评价机制,

实现医务人员薪酬阳光透明,严禁下达创收指标,不得将医务人员薪酬与科室、个人业务收入直接挂钩。

(二十三) 改进医疗行业综合监管。加强医疗机构医疗服务价格监督检查,以及部门间信息共享、配合执法。研究制定医疗服务价格行为指南。依法严肃查处不执行政府指导价、不按规定明码标价等各类价格违法行为,以及违规使用医保资金行为。

(二十四) 完善公立医疗机构政府投入机制。落实对符合区域卫生规划的公立医疗机构基本建设和设备购置、重点学科发展等政府投入。落实对中医(民族医)医院和传染病、精神病、职业病防治、妇产和儿童等专科医疗机构的投入倾斜政策。

(二十五) 规范非公立医疗机构价格。非公立医疗机构提供的医疗服务,落实市场调节价政策,按照公平合法、诚实信用、质价相符的原则合理定价,纳入医保基金支付的按医保协议管理。加强非公立医疗机构价格事中事后监管,做好价格监测和信息披露,必要时采取价格调查、函询约谈、公开曝光等措施,维护良好价格秩序。

(二十六) 衔接医疗保障制度改革。做好医疗服务价格和支付政策协同,价格管理总量调控和医保总额预算管理、区域点数法协同。探索制定医保支付标准。建立健全医保医用耗材目录管理制度。深化以按病种、按疾病诊断相关分组付费为主的多元复合式医保支付方式改革。探索对紧密型医疗联合体实行医保总额付费,加强监督,在考核基础上结余留用、合理超支分担。推进医用耗材全部挂网采购,扩大高值医用耗材集中带量采购范围。强化公立医疗机构定点协议管理。

九、组织开展试点

(二十七) 加强组织领导。开展试点的地区要充分认识深化医疗服务价格改革的重要性、复杂性和艰巨性,把改革试点作为深化医疗保障制度改革的重要工作任务,把党的领导贯彻到试点全过程,建立试点工作领导机构,健全工作机制,加强组织领导,严格按照统一部署开展试点工作。

(二十八) 稳妥有序试点。国家医保局会同相关部门,初期在科学评估基础上遴选5个城市,重点围绕总量调控、价格分类形成和动态调整、监测考核等机制开展试点,并加强直接联系指导。有条件的省(自治区、直辖市)可组织设区的市参与试点。试点城市要因地制宜制定试点实施方案,稳妥有序推进,形成可复制、可推广的改革经验。

(二十九) 精心组织实施。试点实施方案要聚焦突出问题和关键环节,深入探索体制机制创新,力求有所突破,取得实效。试点实施方案由省级人民政府审核后组织实施,并报国家医保局备案。试点中遇到重大情况,及时向国家医保局和省级人民政府报告。非试点地区要按照国家医保局等4部门印发的《关于做好当前医疗服务价格动态调整工作的意见》(医保发〔2019〕79号)要求,做好相关工作,持续理顺医疗服务比价关系。

(三十) 做好宣传引导。各地区、各有关部门要主动做好深化医疗服务价格改革政策解读,及时回应群众关切,合理引导社会预期。充分调动各方支持配合改革的积极性和主动性,广泛听取意见,凝聚社会共识,提前做好风险评估,努力营造良好改革氛围。

药物警戒

关于修订甘草酸二铵制剂说明书的公告

(2021年第107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甘草酸二铵制剂(包括注射用甘草酸二铵、甘草酸二铵注射液、甘草酸二铵氯化钠注射液、甘草酸二铵葡萄糖注射液、甘草酸二铵胶囊、甘草酸二铵肠溶胶囊和甘草酸二铵肠溶片)说明书的内容进行统一修订。现将有关事项公告如下:

甘草酸二铵口服制剂说明书修订要求

一、[不良反应]项下应包括以下内容

上市后监测到甘草酸二铵口服制剂以下不良反应(发生率未知):

1. 胃肠系统:腹泻、腹痛、腹部不适。
2. 皮肤及皮下组织:皮疹、瘙痒。
3. 全身及给药部位反应:胸部不适、水肿(外周水肿、面部水肿、全身性水肿)、乏力。
4. 代谢及营养:低钾血症。
5. 肌肉骨骼及结缔组织:肌痛、肌肉抽搐、肌无力。

二、[注意事项]项下应包括以下内容

本品为甘草提取物,用药后有出现假性醛固酮增多症表现的可能,包括低钾血症、血压升高、水钠潴留、乏力等症状,治疗过程中需定期监测血压和血清钾,如发现异常,

应及时处理。

三、[老年用药]项下应包括以下内容

老年患者发生低钾血症的风险较高,应密切观察,慎重给药。

四、[相互作用]项下应包括以下内容

与排钾利尿剂(如呋塞米、氢氯噻嗪等)合用时,可增加低钾血症的风险,应注意监测血清钾。

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

甘草酸二铵注射制剂说明书修订要求

一、[不良反应]项下应包括以下内容

上市后监测到甘草酸二铵注射制剂有以下不良反应(发生率未知):

1. 胃肠系统:恶心、呕吐、口干、腹胀、腹泻、腹痛、腹部不适。
2. 皮肤及皮下组织:瘙痒、皮疹、荨麻疹。
3. 全身及给药部位反应:胸部不适、畏寒、寒战、发热、乏力、水肿(外周水肿、面部水肿、全身性水肿),注射部位瘙痒、疼痛、皮疹、肿胀。

4. 神经系统:头晕、头痛。
5. 心脏器官:心悸、血压升高。
6. 呼吸系统、胸及纵隔:呼吸困难、呼吸急促、喉水肿。
7. 代谢及营养:食欲减退、低钾血症、水钠潴留。
8. 血管与淋巴管:潮红、苍白、静脉炎。
9. 肌肉骨骼及结缔组织:肌肉抽搐、背痛、肌痛、肌无力。
10. 免疫系统:过敏反应、过敏性休克。

二、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 本品为甘草提取物,用药后有出现假性醛固酮增多症表现的可能,包括低钾血症、血压升高、水钠潴留、乏力等症状,治疗过程中需定期监测血压和血清钾,如发现异常,应及时处理。

2. 上市后监测到有过敏性休克的报告,多数发生在用药第1天,但也有连续用药数天时出现的病例,建议用药前应仔细询问患者用药史和过敏史,用药过程中注意观察,一旦出现应立即停药并及时救治。

三、[老年用药]项下应包括以下内容

老年患者发生低钾血症的风险较高,应密切观察,慎重给药。

四、[相互作用]项下应包括以下内容

与排钾利尿剂(如呋塞米、氢氯噻嗪等)合用时,可增加低钾血症的风险,应注意监测血清钾。

(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)

关于修订奥沙利铂制剂说明书的公告

(2021年第102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奥沙利铂制剂(包括注射用奥沙利铂、奥沙利铂注射液、奥沙利铂甘露醇注射液)说明书的内容进行统一修订。现将有关事项公告如下:

奥沙利铂制剂说明书修订要求

一、统一增加黑框警告

奥沙利铂在任何给药周期都可能发生过敏反应,包括速发过敏反应,给药期间应密切观察,过敏反应严重者可致死。一旦发生过敏反应需立即停药并做相应的治疗。发生过敏反应的患者禁止再次使用奥沙利

铂。详见[不良反应]和[注意事项]。

二、[不良反应]项下应包括以下内容

过敏反应:奥沙利铂在任何给药周期都可能发生过敏反应,包括速发过敏反应,给药期间应密切观察,过敏反应严重者可致死,发生过敏反应的患者禁止再次使用奥沙利铂。既往有其他药物或食物过敏史的患者可能增加过敏反应风险。一旦发生过敏反应需立即停药并做相应的治疗,可选择肾上腺素、糖皮质激素和抗组胺药等药物进行治疗。临床试验中,所有级别过敏反应的发生率为9%~12%,结肠癌患者中观察到的3/4级过敏反应的发生率为2%~3%。过敏反应可包括皮疹、荨麻疹、瘙痒、出汗、面部潮

红、腹泻(伴随奥沙利铂给药发生)、呼吸短促、支气管痉挛、胸痛、低血压、定向力障碍和晕厥等。奥沙利铂上市后已收到过敏性休克导致死亡的报告。

肝毒性:奥沙利铂上市后已收到静脉闭塞性肝病(又称肝窦梗阻综合征、肝窦阻塞综合征)的报告,临床可表现为门静脉高压、脾脏肿大合并血小板减少。

三、[注意事项]项下应包括以下内容

给药过程中应严密监测过敏反应相关症状。奥沙利铂在任何给药周期都可能发生过敏反应,包括速发过敏反应。一旦发生过敏反应需立即停药并做相应的治疗。发

生过敏反应的患者禁止再次使用奥沙利铂。

在应用奥沙利铂治疗的过程中,如果出现肝功能检查结果异常并有门静脉高压、脾脏肿大不能用肝转移进行解释,应考虑肝血管异常的可能。肝脏活组织检查的变化包括:紫癜、结节性再生性增生或窦状隙变化、窦周纤维化和静脉闭塞性损伤,在治疗前和治疗过程中,以及临床必要时,应注意监测患者的相关指标。

(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)

关于修订丙硫氧嘧啶制剂说明书的公告

(2021年第103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丙硫氧嘧啶制剂(包括丙硫氧嘧啶片、丙硫氧嘧啶肠溶片、丙硫氧嘧啶肠溶胶囊)说明书的内容进行统一修订。现将有关事项公告如下:

丙硫氧嘧啶制剂说明书修订要求

一、黑框警告应包括以下内容

接受丙硫氧嘧啶治疗的患者中报告过重度肝损伤和急性肝衰竭,以及一些死亡病例。这些肝脏反应病例报告包括成人和儿童患者中需要肝移植的病例。

对于不能耐受甲巯咪唑以及不适合放射性碘治疗或手术治疗的甲状腺功能亢进症患者,可保留丙硫氧嘧啶治疗。

如在早期妊娠或之前使用抗甲状腺药

物治疗,可选择丙硫氧嘧啶。

尽管在日常的血常规监测中,粒细胞缺乏症极为罕见,但属严重不良反应,能在很短时间内发生。其临床表现为发热,起初常有颤抖,疲倦和严重不适的生病感,扁桃腺痛,口腔黏膜发炎。如果这些症状发生,特别是在治疗开始的几周,应立即停止服用丙硫氧嘧啶片,并立即就医。开始治疗后数周或数月出现的症状,一般可自行减退。

甲状腺肿大和气管受压的患者,应尽可能接受短期的丙硫氧嘧啶治疗,因为长期服用本品治疗,可导致甲状腺增长,并有一定压迫气管的风险。如必须使用本品治疗,需进行谨慎的监测。

二、[不良反应]项下应包括以下内容

据文献报道下列不良反应在丙硫氧嘧啶治疗时已有报告。由于这些事件一般是

由数量不确定的人群自愿报告的,因此并不能可靠地估计发生率或者建立与药物暴露相关的因果关系。

1. 血液和淋巴系统疾病

中性粒细胞减少症通常没有明显的临床症状。偶发的严重不良反应是粒细胞减少症、粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血和血小板减少症。服用丙硫氧嘧啶后最多有0.6%的患者发生粒细胞缺乏症,也可能在治疗开始后数周至数月内出现,建议患者立即停止服药,大多数情况下可自行减退(参见禁忌)。淋巴结病和血小板减少症很少发生。在个别情况下,观察到红细胞生成障碍(再生障碍性贫血),溶血(溶血性贫血)和库姆试验阳性。

2. 胃肠道疾病

个别情况下会出现胃肠道不适(恶心,呕吐)。

3. 皮肤和皮下组织疾病

偶尔会出现发痒的皮疹或荨麻疹,其他还报告有偶发的剥脱性皮炎、结节性红斑、皮肤色素沉着、瘙痒。

4. 骨骼肌和结缔组织疾病

偶尔会观察到关节痛,通常在治疗数月后逐渐发展,没有客观炎症迹象。在个别情况下,已观察到神经肌肉疾病和多发性关节炎。如果有肌痛迹象,应检查肌酸磷酸激酶水平。

很少发生的不良反应,尤其是高剂量的不良反应是:

5. 免疫系统疾病

包括过敏反应和药物热。在使用丙硫氧嘧啶治疗的患者中,罕见报告有严重超敏反应(例如,史蒂文斯—约翰逊综合征和中毒性表皮坏死松解症)。

6. 免疫系统疾病对其他器官系统(骨骼肌,血管,肾脏,呼吸道)的影响

患有 Graves 病的患者接受丙硫氧嘧啶治疗可能会出现抗髓过氧化物酶(MPO-ANCA)的抗中性粒细胞胞浆抗体,与风湿性疾病(肌痛、关节痛)有关,在个别情况下,与血管炎(参见注意事项)、肾炎、肾小球肾炎或肺泡出血有关。

还报告有红斑狼疮样综合征(包括脾肿大和血管炎)、动脉周围炎、低凝血酶原血症。

7. 肝胆疾病

极少发生肝损害,表现为肝炎、肝衰竭导致的需要肝移植或死亡(参见注意事项)。

8. 神经系统疾病

在个别情况下,观察到以下情况:味觉和嗅觉障碍,感觉异常,神经炎和多发性神经病。

在其他个例报告中,还观察到急性唾液腺肿胀,头晕,头痛,嗜睡,间质性肺炎,上腹窘迫,外周水肿,结节性动脉炎,淋巴结肿大,脱发和胰岛素自身免疫综合征(血糖水平急剧下降)。

三、[禁忌]项下应包括以下内容

1. 丙硫氧嘧啶禁用于已知对丙硫氧嘧啶或本品任何其他成分有超敏反应的患者。

2. 严重肝功能损害、白细胞严重缺乏、对硫脲类药物过敏者禁用。

四、[注意事项]项下应包括以下内容警告:

1. 肝毒性:在使用丙硫氧嘧啶治疗的成人和儿童患者中,已报告有肝损伤导致的肝衰竭、肝移植或死亡。儿童患者使用甲硫咪唑治疗时,尚未报告肝衰竭的病例。因

此,不建议儿童患者使用丙硫氧嘧啶,除非无法耐受甲巯咪唑,且不适合手术或放射性碘治疗。

由于重度肝损伤发病快且无法预测,因此肝功能(胆红素、碱性磷酸酶)和肝细胞完整性(ALT、AST)等生化监控无法降低重度肝损伤发生的风险。应告知患者肝衰竭的风险。应指导患者报告任何肝功能异常症状(厌食、瘙痒、右上腹疼痛等),尤其是治疗的前六个月期间。出现这些症状时,应立即停用丙硫氧嘧啶,并检查肝功能(ALT和AST水平)。

肝功能异常患者慎用。

2. 粒细胞缺乏症:粒细胞缺乏症的发生率约0.2%~0.5%,是丙硫氧嘧啶治疗时产生的一种可能危及生命的不良反应,故用药期间应定期检查血常规。外周血白细胞偏低者慎用,当白细胞数低于 $4 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞低于 $1.5 \times 10^9/L$ 时,应按医嘱停用或调整用药。粒细胞缺乏症通常发生在治疗的前3个月内。应指导患者立即报告任何提示粒细胞缺乏症的症状,如发热或咽喉痛。白细胞减少症、血小板减少症和再生障碍性贫血(全血细胞减少症)也有发生的可能。如有疑似粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血(全血细胞减少症),应停用丙硫氧嘧啶,并监测患者的骨髓指标。

3. 血管炎:据报告,在接受丙硫氧嘧啶治疗的患者中,报告过因血管炎导致严重并发症和死亡的病例。血管炎病例包括:肾小球性肾炎、白细胞破碎性皮肤血管炎、肺泡/肺出血、脑血管炎和缺血性结肠炎。大多数病例与抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)阳性血管炎相关。在某些病例中,血管炎经停药后得到缓解/改善;但是,较严重病例需要采

取额外的治疗措施,包括皮质类固醇激素、免疫抑制剂治疗和血浆置换术。如果怀疑有血管炎,应停止治疗,并启用适当的干预治疗。

4. 甲状腺功能减退症:丙硫氧嘧啶可引起甲状腺功能减退,需要定期监测TSH和游离T4水平,并调整剂量以维持甲状腺功能正常状态。孕妇使用丙硫氧嘧啶后,由于药物容易穿过胎盘膜,因此能引起胎儿甲状腺肿和克汀病(参见注意事项,孕妇用药)。

一般事项:

1. 监测报告:应指导患者报告任何肝功能异常症状(厌食、瘙痒、黄疸、浅色粪便、暗色尿、右上腹疼痛等),尤其是在治疗的前六个月期间。出现这些症状时,应监测肝功能(胆红素、碱性磷酸酶)和肝细胞完整性(ALT/AST水平)。

对接受丙硫氧嘧啶治疗的患者应严密监管,并应告知他们立即报告任何疾病迹象的必要性,尤其是咽喉痛、皮疹、发烧、头痛或全身不适。在这种情况下,应检查白细胞计数和分类计数,以确诊是否已发生粒细胞缺乏症。如果患者合用了与粒细胞缺乏症有明确相关的药物,应特别注意。

2. 患者须知:应告知患者,如果她们在抗甲状腺药物治疗期间怀孕或计划怀孕,应立即就其疗法联系医师。

患者应立即报告任何疾病迹象,尤其是喉痛、皮疹、发热、头痛或全身不适。还应报告提示肝功能不全的症状(厌食、瘙痒、右上腹疼痛等)。

应告知患者,在丙硫氧嘧啶治疗期曾发生血管炎导致的严重并发症和死亡。告知患者及时报告可能与血管炎相关的症状,包

括新发皮疹、血尿或尿量减少、呼吸困难或咯血(参见警告和不良反应)。

3. 实验室检查:因丙硫氧嘧啶可引起低凝血酶原血症和出血,因此在药物治疗期间应考虑监测凝血酶原时间,尤其是在外科手术之前。

在治疗期间应定期检查甲状腺功能。一旦甲状腺功能亢进症的临床症状得到缓解,检测到血清TSH水平升高时则表明应该使用较低维持剂量的丙硫氧嘧啶。

对诊断的干扰:可使凝血酶原时间延长,AST、ALT、ALP、Bil升高。

4. 嘧啶给药超过1年的实验动物显示出甲状腺增生和癌形成。当使用足够剂量的各种抗甲状腺药物,以及在缺碘饮食、甲状腺大部分切除术和植入自主促甲状腺激素分泌性垂体肿瘤等条件下,可以观察到此类动物试验结果,并伴有持续的甲状腺功能抑制。垂体腺瘤亦有记述。

5. 儿童用药:在儿童人群中,上市后有严重肝损伤病例报告,包括因肝衰竭需要肝移植或导致死亡的报告(参见警告)。甲巯咪唑治疗时未观察到此类报告。因此,不建议儿童患者使用丙硫氧嘧啶,除非无法耐受甲巯咪唑,且不适合手术或放射性碘治疗。

用于儿童时,应告知父母和患者有肝衰竭的风险。服用丙硫氧嘧啶的患者如果出现疲倦、恶心、厌食、发热、咽炎或不适,应立即停用丙硫氧嘧啶,并联系医生,检查白细胞计数、肝功能和转氨酶水平。

五、[孕妇及哺乳期妇女用药]项下应包括以下内容

孕妇用药:

在未经治疗或治疗不充分的Graves病孕妇中,母亲心力衰竭、自然流产、早产、死

产和胎儿或新生儿甲状腺功能亢进的不良事件风险会增加。

在妊娠期间接受丙硫氧嘧啶治疗的女性中,已报告有肝损伤的病例,包括肝衰竭和死亡。已有两例宫内暴露伴肝衰竭和新生儿死亡的报告。

如果在怀孕期间使用丙硫氧嘧啶,或在使用丙硫氧嘧啶时怀孕,应警示患者,丙硫氧嘧啶对母亲和胎儿有造成肝损伤的潜在危害,尽管很罕见。

由于丙硫氧嘧啶可透过胎盘膜,并可诱导发育中的胎儿出现甲状腺肿和克汀病,因此重要的是,在怀孕期间应给予足够的治疗剂量但不可过量。许多孕妇的甲状腺功能障碍会随着妊娠期延续而降低,因此可以减少剂量。在某些情况下,抗甲状腺治疗可在分娩前数周或数月停止。

由于甲巯咪唑可能与罕见的胎儿畸形相关,因此丙硫氧嘧啶可能是妊娠早期的首选药物。

哺乳期妇女用药:

哺乳期用药,婴儿可能会受到影响,需对其进行特别观察。在哺乳期间,如必须用抗甲状腺药物,可选择应用本品治疗。哺乳期可服用丙硫氧嘧啶片,因为母乳中药物浓度最多只有母体内血清药物浓度的1/10。但因个别病例有甲状腺功能减退的报道,故应对婴儿进行特别监视。

六、[儿童用药]项下应包括以下内容

除非出现没有其他合适替代疗法的罕见情况,一般不建议儿童患者群体使用丙硫氧嘧啶治疗,儿童及青少年用法用量参见[用法用量]项。据国外文献报道,剂量低至50mg/日虽然也有重度肝损伤的病例发生,但大多数病例发生在300mg/日以上的剂

量。详见[注意事项]。

七、[老年用药]项下应包括以下内容

在丙硫氧嘧啶的临床研究中并未入组足够数量的65岁以上老年人,以确定他们的应答是否不同于年轻受试者。其他报告的临床试验中,并未观察到老年人和年轻患者间存在应答差异。

通常,选择老年患者的服药剂量时应谨慎,应考虑到老年人中肝、肾、心脏功能下降的机率更大,且合并疾病或其他药物治疗的机率也更大。老年人尤其肾功能减退者,用药量应减少。如发现甲状腺功能减低时,应调整治疗方案。

八、[药物相互作用]项下应包括以下内容

1. 抗凝血剂(口服):因丙硫氧嘧啶可抑制维生素K的活性,因而口服抗凝剂(如华法林)的活性可能会增强;应考虑额外监测PT/INR,尤其在外科手术前。

2. β -肾上腺素能阻滞剂:甲状腺功能亢进可能会导致 β 受体阻滞剂的清除率增加,并伴高提取率。甲状腺功能亢进患者转变为甲状腺功能正常时,可能需要减少 β -肾上腺素能阻滞剂的剂量。

3. 磺胺类、对氨基水杨酸、保泰松、巴比妥类、酚妥拉明、妥拉唑林、维生素B12、磺酰脲类等都有抑制甲状腺功能和致甲状腺肿大的作用,故合用本品需注意。

4. 洋地黄糖苷:当接受稳定洋地黄糖苷治疗方案的甲状腺功能亢进患者转变为甲状腺功能正常时,血清洋地黄水平可能会增加;可能需要减少洋地黄糖苷的剂量。

5. 茶碱:当接受稳定茶碱治疗方案的甲状腺功能亢进患者转变为甲状腺功能正常时,茶碱清除率可能降低;可能需要减少

茶碱的剂量。

6. 碘剂:高碘食物或药物的摄入可使甲亢病情加重,使抗甲状腺药需要量增加或用药时间延长,故在服用本品前应避免服用碘剂。

7. 本品可能会改变血液中心得安和香豆素衍生物的有效量。

九、[药物过量]项下应包括以下内容 体征和症状:

恶心、呕吐、上腹部不适、头痛、发热、关节痛、瘙痒、水肿和全血细胞减少症。粒细胞缺乏症是最严重的药物作用。罕见情况下,可能会发生剥脱性皮炎、肝炎、神经病或中枢神经系统刺激或抑郁。

目前尚无以下项目的信息:LD50;生物流体中与毒性和/或死亡相关的丙硫氧嘧啶浓度;通常与药物过量症状相关的单剂量药物量;或可能会危及生命的单剂量丙硫氧嘧啶用量。

治疗:

在管理药物过量时,应考虑多种药物过量的可能性,药物之间的相互作用以及患者中非正常的药物动力学特征。

如果发生药物过量,应根据患者的医疗状况指示启用适当的支持性治疗。慢性过量用药,会导致甲状腺肿和甲状腺功能减退及伴随症状,这种情况下要停止用药。如果甲状腺功能减退程度严重或甲状腺肿明显,必须补充甲状腺素。一般情况,停药后,甲状腺功能会自行恢复。

(注:1. 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;2. 丙硫氧嘧啶制剂包括丙硫氧嘧啶片、丙硫氧嘧啶肠溶片、丙硫氧嘧啶肠溶胶囊)

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

美国删除他汀类药物孕妇禁用的警示信息 但仍建议妊娠期停用他汀类药物

2021年7月26日,美国食品和药物管理局(FDA)要求取消对怀孕期间使用他汀类降脂药的最高级别警告;尽管发生了变化,但大多数患者在得知怀孕后仍应停止服用他汀类药物。FDA对所有可用数据进行了全面审查,并要求他汀类药物制造商对药品处方信息进行更新,包括更新所有处方药说明书中的怀孕和母乳喂养信息。

患者服用他汀类药物时不应哺乳,因为药物可能会进入乳汁并对婴儿构成风险。大多数人可以暂时停用他汀类药物,直到母乳喂养结束。然而需要持续使用他汀类药物的患者,不应进行母乳喂养,可以使用婴儿配方奶粉或其他替代品。

FDA要求修改整个他汀类药物处方信息中有关妊娠期使用的信息,这些修改包括取消在所有怀孕患者中使用这类药物的禁忌。禁忌项是FDA最高级别的警告,只有在该药物风险明显超过了任何可能的获益不允许使用时才会添加。因为在一小群非常高风险的孕妇中他汀类药物的获益包括可以预防严重或可能致命的事件,所以在所有孕妇中禁用这些药物是不合适的。

FDA预计取消禁忌症将使医务人员和患者能够就药品获益和风险做出个人决定,特别是对于那些心脏病发作或中风风险非常高的人,包括患有纯合性家族性高胆固醇血症的患者和以前曾有过心脏病发作或中

风的患者。他汀类药物可安全用于未怀孕但可能怀孕的患者。

FDA批准的在美国上市的他汀类药物包括阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀和辛伐他汀。

FDA审查了过去数十年来在孕妇中使用他汀类药物的病例系列和前瞻性、回顾性观察队列研究数据。多项大型、设计良好的对照观察性研究并未发现妊娠期使用他汀类药物与主要出生缺陷增加相关。最近的2015年医疗补助队列关联研究将1152名暴露于他汀类药物的孕妇与886996名对照进行了对比,在对潜在混杂因素进行调整后,未发现在妊娠前三个月使用他汀类药物有显著的致畸作用。这项研究使用基于倾向评分的方法来控制产妇的年龄、糖尿病、高血压、肥胖症以及酒精和烟草使用情况,在控制混杂因素后,尤其是存在既往糖尿病的情况下,在怀孕前3个月使用他汀类药物组和未使用他汀类药物组之间先天性畸形的相对风险为1.07(95%置信区间CI 0.85至1.37)。在考虑混杂因素后,经评估任何器官特异性畸形都没有统计学上的显著增加。在大多数怀孕情况中,他汀类药物治疗是在怀孕前就开始的,并在确定怀孕前三个月的某个时间点停止。该研究的局限性包括依赖医生编码来定义是否存在畸形、缺乏对某些混杂因素(如体重指数)的控制、使用处方配药来验证是否使用他汀类药物,以及

缺乏死胎的信息。

已发表的孕妇使用他汀类药物的前瞻性和回顾性观察性队列研究数据显示,没有充分的证据证明存在与药物相关的流产风险。许多较早的研究没有报告或讨论流产率;然而,有三项研究在其分析中纳入了流产,并且在混杂因素进行调整后并未发现风险增加。2009年,McGrogan等人报告了调整后的终止妊娠风险比为2.48(95% CI 1.65~3.73)。然而,这项研究没有区分选择性终止妊娠和流产,并且在一项针对怀孕期间接触禁忌药物孕妇的研究中,预计选择性终止妊娠的比率会增加。在一项针对孕妇服用他汀类药物的六项小型观察性研究的荟萃分析中,Zarek等人报告流产的风险比为1.35(95% CI 1.04~1.75)。然而,分析中包含的许多研究(包括McGrogan 2009年的研究)都较早,也没有控制那些已知的会增加流产风险的多个混杂因素。2017年,McGrogan等人发表了一项回顾性队列研究,专门将胎儿流产作为主要研究结局,作者比较了281名服用他汀类药物的孕妇与2643名对照组,队列匹配了母亲的年龄、糖尿病、高血压和体重指数,并使用自由文本来帮助识别流产类型(即流产与选择性终止),他们发现他汀类药物暴露组的流产率为25%,而对照组为21%,调整后的风险比为1.64(95% CI 1.1~2.46)。尽管试图控制糖尿病的存在,但作者承认可能仍然存在一些混淆因素,因为该研究没有控制糖尿病的类型或严重程度,这会影响流产率。他们还认识到基于怀孕期间改变的行为模式,对吸烟和饮酒的遗留错误分类也可能存在。

FDA还重新审查了他汀类药物开发项

目的非临床数据。全部数据表明他汀类药物导致畸形或胚胎胎儿致死的可能性有限,并且在人类胚胎胎儿发育期间及产前和产后期间影响神经系统发育的可能性有限。

对患者的建议:

1. FDA已要求他汀类降脂药制造商在当前的处方信息中删除最高级别的警示信息,即妊娠期患者不应使用他汀类药物。但大多数患者在得知自己怀孕后仍应停用他汀类药物。

2. 在服用他汀类药物时怀孕或疑似怀孕,请联系医务人员。医务人员会建议是否应该停止服用该药。

3. 如果没有怀孕但可能怀孕,此时使用他汀类药物是安全的。在知道自己怀孕之前服用他汀类药物,一般不太可能伤害到胎儿。

4. 正在哺乳或计划哺乳,请联系医务人员。不建议服用他汀类药物的患者进行母乳喂养。医务人员可以帮助确认母乳喂养还是需要继续服用药物将更有获益。如果需要持续他汀类药物治疗,可以使用婴儿配方奶粉和其他替代品。

5. 对于怀孕期间或哺乳期间使用的所有药物,请咨询医务人员。

对医务人员的建议:

1. FDA要求他汀类降脂药造商删除当前处方信息中包含的禁忌症,即删除他汀类药物不得用于妊娠期患者的信息。

2. 医务人员应停止对大多数怀孕患者他汀类药物的治疗,或者应考虑个体患者的持续治疗需求,尤其是妊娠期心血管事件风险非常高的患者,例如纯合性家族性高胆固醇血症患者或已确诊的心血管疾病患者。

3. 未怀孕但可能怀孕的患者使用他汀类药物是安全的。告知怀孕早期意外暴露他汀类药物的患者,这种情况不太可能对发育中的胎儿造成伤害。

4. 妊娠期一般不需要治疗高脂血症。动脉粥样硬化是一个慢性过程,妊娠期暂时停用降脂药物对大多数原发性高脂血症患者长期治疗的结局影响不大。

5. 目前没有确切的证据证明他汀类药物会导致流产。

6. 观察性研究未发现在调整潜在混杂因素后,妊娠期间使用他汀类药物会导致相关的出生缺陷增加。动物数据表明他汀类药物导致畸形的可能性有限,影响发育中的

神经系统或导致胚胎胎儿死亡的可能性有限。然而,他汀类药物会减少胆固醇以及可能合成胆固醇的其他生物活性物质,因此,给孕妇服用他汀类药物可能会对胎儿造成伤害。请告知孕妇这种潜在风险。

7. 一些他汀类药物已被证明会经乳汁分泌,并且基于作用机制可能会对母乳喂养的婴儿造成伤害。

8. 建议可能怀孕的患者及时将已知或疑似怀孕的情况告知医务人员;如果患者正在母乳喂养或计划母乳喂养,要跟患者讨论是否需要暂停他汀类药物治疗。

(转摘自美国食品和药物管理局 FDA 网站)

加拿大提示妊娠20周以上使用非甾体抗炎药或可致未出生婴儿肾脏损害风险

2021年6月8日,加拿大卫生部(Health Canada)发布信息称,孕妇从怀孕大约20周或以后开始使用非甾体抗炎药(NSAIDs),可能会导致未出生婴儿罕见但严重的肾脏问题,并可能导致羊水过少和其他可能的并发症。

加拿大卫生部已经完成了一项安全审查,确认从怀孕约20周或之后开始使用非甾体抗炎药,如乙酰水杨酸(阿司匹林)、布洛芬、萘普生、双氯芬酸和塞来昔布,可能会导致未出生婴儿罕见但严重的肾脏问题,并可能导致羊水过少和其他可能的并发症,例如在新生儿中引发肺发育受损和关节运动功能丧失(肢体挛缩)。

根据上述研究发现,加拿大卫生部建议孕妇在怀孕大约20周~28周期间不要使用

非甾体抗炎药,除非主管她们的医务人员建议这样做。非甾体抗炎药的处方和非处方产品说明书标签将更新上述信息。

对消费者的建议:

1. 在怀孕20周~28周时不要使用非甾体抗炎药,除非主管医务人员建议这样做。

2. 在怀孕最后3个月(即超过28周至妊娠结束),使用非甾体抗炎药仍是禁忌(不得使用)。

3. 如果怀孕并使用过非甾体抗炎药,并且有健康问题,请咨询主管医务人员。

4. 向加拿大卫生部报告任何健康产品的副作用或投诉。

(转摘自加拿大卫生部 Health Canada 网站)

新药快讯

华海药业盐酸美金刚片获批上市

8月31日,华海药业发布公告称,公司于近日收到国家药品监督管理局核准签发的盐酸美金刚片的《药品注册证书》,用于治疗中重度至重度阿尔茨海默型痴呆。

2019年11月,公司向国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称“国家药监局审评中心”)递交的盐酸美金刚片药品注册申请获得受理(受理号:CYHS1900807国)。近日,公司收到国家药监局核准签发的盐酸美金刚片《药品注册证书》。

盐酸美金刚片主要用于治疗中重度至重度阿尔茨海默型痴呆。盐酸美金刚片最早于2002年在欧盟被批准上市,持证商为H.LundbeckA/S。全球主要生产厂商有H.

LundbeckA/S、Allergan、第一三共株式会社等,国内生产厂商主要有珠海联邦制药、石药集团欧意药业、扬子江药业、白云山制药等。据统计,2020年4月至2021年3月,盐酸美金刚制剂产品全球市场销售额约9.89亿美元(数据来源于Newport数据库);2020年盐酸美金刚片国内销售额约人民币6.2亿元。

截止目前,公司在盐酸美金刚片研发项目上已投入研发费用约人民币331.82万元。

根据国家相关政策,公司盐酸美金刚片按化学药品4类批准生产可视同通过一致性评价。

(转摘自新浪医药)

石药集团奥司他韦胶囊获批上市

奥司他韦仿制药大军已经来了。7月30日,博瑞制药的奥司他韦胶囊首仿刚刚获批,一个月之内的今天,石药集团第2款奥司他韦胶囊仿制药也获批上市,另有15家仿制药紧随其后,已提交上市申请。

奥司他韦(Oseltamivir)是一种作用于神经氨酸酶的特异性抑制剂,可以抑制成熟的流感病毒脱离宿主细胞,从而抑制流感病毒在人体内的传播以起到治疗流行性感冒的作用。

奥司他韦的原研厂家是罗氏,商品名为达菲,2001年奥司他韦胶囊在国内获批。

2005年和2006年罗氏将奥司他韦先后授权给上海中西三维药业、东阳光药业生产,分别以商品名奥尔菲和可威上市销售。而中西三维药业生产的奥司他韦作为政府采购药,并不在市场上流通,因此目前国内奥司他韦市场东阳光一家独大。

目前,据Insight数据库显示,东阳光已有奥司他韦胶囊和颗粒两种剂型,还递交了奥司他韦干混悬剂上市申请,目前正在审评审批中;同时还申报了缓释片剂型,目前已经获批临床。4种剂型的奥司他韦有利于加强东阳光对这部分市场份额的掌控力。

东阳光药2020年财报显示,可威颗粒及胶囊销售额共计20.68亿元,占东阳光药制药板块营收的88.1%。受疫情影响,2020年较2019年下降65.13%,2021年度随着疫情平复有望恢复,不过仿制药的上市必然会对东阳光药的奥司他韦胶囊造成一定影响。

不过,目前颗粒剂型是东阳光的独家剂型,仅东阳光一家获得生产批文,专利保护期至2026年。扬子江在2020年7月和2021年4月分别启动两项奥司他韦颗粒的BE试验,其中一项目前已经完成。

(转摘自insight数据库)

豪森药业恩扎卢胺软胶囊获批上市

8月30日,NMPA官网显示,豪森药业的恩扎卢胺软胶囊获批上市,成为国产首家。

恩扎卢胺由安斯泰来和辉瑞共同研发。该药最早于2012年8月获得FDA批准,用于治疗晚期去势抵抗前列腺癌(CRPC),商品名为Xtandi。2020年恩扎卢胺全球销售额达到43.9亿美元,位居全球药品销售榜单Top20之列,是目前前列腺癌市场上当之无愧的超级重磅炸弹。

2019年11月25日,原研产品获得NMPA批准,用于雄激素剥夺治疗(ADT)失败后无症状或有轻微症状且未接受化疗的转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)成年患

者;2020年11月,恩扎卢胺又在国内获批新适应症,用于非转移性去势抵抗性前列腺癌(CRPC)成年男性患者。2020年恩扎卢胺通过谈判降价78%进入医保乙类目录,挂网价为69.6元(40mg)。

Insight数据库显示,此前国内尚未有恩扎卢胺仿制药获批。豪森、齐鲁、科伦和沈阳红旗制药4家递交了上市申请,豪森为首家报产,仅在原研进口半年后即提交上市申请,如今也成为首家获批。人福药业今年6月也启动了BE试验,另外还有7家企业获批临床而尚未启动试验。

(转摘自insight数据库)

华东医药Ellansé伊妍仕获批上市

日前,华东医药全资子公司Sinclair欣可丽美学新品Ellansé伊妍仕(市场称为“少女针”)正式登陆中国大陆市场,据悉上市后首发医院达100家,预计明年将逐步扩大到300家~500家医院。

Ellansé伊妍仕是华东医药以15亿元收购英国医美企业Sinclair所得,俗称“少女针”,也被称为“童颜针二代”,和童颜针都属于胶原蛋白增生剂,都可用于改善皱纹、增加弹性、紧致、提升,不过两者的主要成分不

同,童颜针是聚左旋乳酸,少女针则由30%聚己内酯微球(PCL)和70%羧甲基纤维素(CMC)组成。据悉,Ellansé伊妍仕主要用于皮下层植入,以纠正中到重度鼻唇沟皱纹,注射后CMC首先发挥功效,类似于玻尿酸起填充皱纹作用;3~6个月后,PCL开始起作用,在它的刺激下注射部位的皮下胶原蛋白开始新生;12个月后,PCL和CMC会被人体自然代谢。

临床研究显示,经全球审美改善标准

GAIS评估,使用Ellansé伊妍仕12个月后的有效率为90%,24个月的有效率为78%,94%的求美者表示效果非常自然。目前Ellansé伊妍仕已在全球60多个国家和地区安全使用了12年。今年4月,Ellansé伊妍仕获得国家药品监督管理局(NMPA)上市批准与《医疗器械注册证》,成为首款获得NMPA III类医疗器械认证的进口再生型填充剂。

为了Ellansé伊妍仕上市之后的发展,华东医药也做了一系列准备,包括设立全资子公司欣可丽美学(上海)医疗科技有限公司负责产品的销售推广;配备了专职品牌经理、组建独立直销团队,并且品牌和市场传播、首发医美机构及医生的培训教育等相关准备工作也在按计划开展。

据悉,Ellansé伊妍仕上市后首发医院达100家,主要为A级医院和部分B级医院,明年将逐步扩大到300家~500家医院。此外,据北青网报道,该款产品在大陆医美机构售价约为18800元。

近年来,基于人均消费水平提高和对外貌重视程度的增强等,医美行业逐渐步入公众视野。2013年,华东医药通过代理LG的玻尿酸(伊婉)切入医美行业,随后通过2018年收购Sinclair、2019年入股美国公司R2、2020年与瑞士医美企业Kylane Laboratoires合作、2020年与韩国企业Jetema合作、2021年收购西班牙能量源型医美器械公司High Tech等方式全面布局医美产品,目前在研在售的医美产品包括玻尿酸、少女针、肉毒素、埋线、光电医美等品种。

华东医药的三大业务分别是医药工业、医药商业和医美,从营收上看,医药商业仍是贡献最大的板块,而医美则是其发展最迅

速的板块,其2021年半年报显示,医美业务实现收入5.65亿元,同比增加46.25%,其中国际医美业务收入2.76亿元,同比增长111.28%。具体来看,上半年国内伊婉代理业务收入2.9亿元,同比增加13%;Sinclair上半年收入(含合并新收购西班牙High Tech公司)2.8亿元,同比增长111.28%,其中Sinclair自身营收增长74%。

不过,医美业务倍增的同时,华东医药上半年净利润下滑。半年度报显示,总营收171.79亿元,同比增加3.11%;归母净利润13.00亿,同比下滑24.89%。下滑的原因,华东医药表示主要有两点:一是中美华东部分产品因国家集采及医保谈判原因降价导致收入及毛利同比有所下降,二是部分非经常性损益。

事实上在此之前,华东医药业绩增长已显疲态,其2018年~2020年的营收分别为306.6亿元、354.5亿元、336.8亿元,增长率分别为10.17%、15.60%、-4.97%;归母净利润分别为22.67亿元、28.13亿元、28.20亿元,增长率分别为27.41%、24.08%、0.24%。

“增不动”之下,华东医药把目光投向了火热的医美市场,2018年起华东医药开始频繁的收购或合作医美企业,布局相关的医美产品。此前,多家券商研究机构认为Ellansé伊妍仕的上市将有望带动华东医药的医美业务迎来新的增长,医谷认为,鉴于目前华东医药医美业务营收在整体营收中占比仅在3%左右,因此即使“少女针”上市后大卖,其对华东医药总营收和净利润的贡献也很难有较大幅度的提升,总体还有待市场验证。

此外值得一提的是,目前华东医药接连发出多则通告,包括公司董事、总经理李闯东辞职,以及公司及控股子公司华东宁波收

到民事起诉状,合计持有华东宁波49%股权的20名自然人股东请求法院判令解散华东宁波。华东医药认为,双方的矛盾在于自然人股东要求华东医药收购其持有的华东宁波49%股权,实现“套现退出”,但双方一直因转让对价和业绩承诺未能达成一致,而华东宁波方面否认双方矛盾是因为管理层为

了“套现退出”,并称华东医药一直在其医美业务“去华东宁波化”,认为华东医药从来没有将华东宁波当作“亲儿子”看待。目前该事件已受到浙江证监局监管问询,要求详细说明华东宁波的历史沿革、经营情况、此次解散事宜相关争议的具体情况。

(转摘自新浪医药)

信达生物苏立信获批上市

8月23日,信达生物宣布,其阿达木单抗注射液(商品名:苏立信)预充针剂型正式获得中国国家药品监督管理局(NMPA)的上市批准。据悉,预充针剂型是将注射药品直接灌装在注射器中,使注射器与药品包装容器合二为一,可直接注射使用,便于患者用药。

苏立信是信达生物开发的一款重组人抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)单克隆抗体药物,为阿达木单抗注射液的生物类似药。TNF是一种主要由活化的巨噬细胞、自然杀伤细胞及T淋巴细胞产生的促炎细胞因子,参与炎症反应和免疫反应。

2020年9月,苏立信首次获得NMPA批准上市,用于治疗类风湿关节炎、强直性脊柱炎和银屑病。此后,苏立信又有3项新适应症陆续获批,分别为:用于治疗多关节型幼年特发性关节炎;用于治疗儿童斑块状银屑病;用于治疗对糖皮质激素应答不充分、需要节制使用糖皮质激素、或不适合进行糖皮质激素治疗的成年非感染性中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和全葡萄膜炎。

据悉,此次苏立信获批的预充针剂型,具有多方面的优势:

与西林瓶相比,其活性药物成分及含量

不变,疗效与安全性不变,提高患者使用便捷性的同时,价格仍与西林瓶保持一致。

在使用体验上,这种新剂型具更好的稳定性和便捷性,预灌封注射器采用BD Hypak生物制药专属特有的5切面29G薄壁针头的预充式注射器,可减少皮下注射时的穿刺力,减轻疼痛感知,减少注射部位出血率的发生;

预充针剂型采用组氨酸缓冲体系,更进一步降低给药时患者的疼痛痛感,集便捷、安全和高效率于一体,全方位提升患者的治疗体验。

公开数据显示,中国有近2000万类风湿关节炎、强直性脊柱炎和银屑病患者。这类自身免疫性疾病给患者带来巨大疼痛和生理畸变,严重影响着患者的生活质量。苏立信预充针剂型的推出,可以优化传统的给药方式,改善患者的治疗体验,为患者带来了新的治疗选择。

信达生物制药集团高级副总裁周凯松博士表示:“科学让生命更加美好,以患者为中心,开发出老百姓用得起的高质量生物药一直是信达的理想和目标。针对患者需求,信达生物不断从产品开发和工艺开发上追求突破,与西林瓶相比,苏立信预充针剂型

的活性药物成分及含量不变,疗效与安全性不变,提高患者使用便捷性的同时,价格仍与西林瓶保持一致,真正做到让患者受益。

我们也将用始终如一的品质和精益求精的追求为更多患者带来福音。”

(转摘自药明康德)

正大天晴索磷布韦片获批上市

8月19日,NMPA发布最新批件,南京正大天晴的4类仿制药索磷布韦片获批上市并视同通过一致性评价,用于丙肝。这是国产第2款获批上市的索磷布韦。

索磷布韦片原研药即所谓的吉一代,是吉利德开发的一款直接抗病毒药物(DAA),通过抑制丙型肝炎病毒(HCV)复制过程中的关键酶NS5B聚合酶来阻断病毒的复制。2013年12月,索磷布韦在美国获批,商品名为Sovaldi。自上市后,该药凭借超过95%的综合治愈率、治疗周期仅3个月等优势很快成为全球范围内最主流的治疗方案。

2017年9月,索磷布韦在国内被批准联合其他药物用于治疗成人泛基因型及12岁~18岁青少年基因2型和3型HCV患者,商

品名为索华迪。索华迪一盒(28片,400mg)的价格约19600元,治疗费用高昂,亟需国产索磷布韦片来满足国内HCV患者的需求。

2020年3月,北京凯因格领生物3类仿制药索磷布韦片(商品名赛波唯)获批上市,成为首款国产索磷布韦片。

我国是全球丙肝感染人数最多的国家,然而我国丙肝治疗进展相对缓慢,直到2017年,我国丙肝治疗才从干扰素治疗时代进入直接抗病毒治疗时代。根据Insight数据库,包括南京正大天晴在内,目前还有石药集团、四环制药等5家企业的索磷布韦仿制药正在上市申请中。

(转摘自Insight数据库)

百济神州达妥昔单抗 β 获批上市

8月16日,NMPA官网显示,百济神州的达妥昔单抗 β 获批上市,用于神经母细胞瘤。

达妥昔单抗 β (Dinutuximab beta)是一款单克隆抗体,可与神经母细胞瘤细胞上过度表达的一个GD2的特定靶点结合。它于2017年获得欧盟委员会批准,治疗1岁以上的接受过诱导化疗并达到部分缓解的高危神经母细胞瘤患者,随后进行清髓性治疗和干细胞移植,或者复发或难治性神经母细胞瘤的患者。值得一提的是,达妥昔单抗 β 是

欧洲药品管理局(EMA)唯一批准的用于治疗高危神经母细胞瘤的靶向肿瘤免疫疗法。

2020年1月13日,EUSA Pharma(以下简称EUSA)与百济神州宣布双方就孤儿生物制剂药物SYLVANT(司妥昔单抗)及QA-RZIBA(dinutuximab beta)在大中华地区达成独家开发和商业化协议。同年11月,百济递交了达妥昔单抗 β 上市申请并被纳入优先审评;次年1月,百济又递交了司妥昔单抗上市申请被纳入优先审评。

神经母细胞瘤是一种交感神经系统的

恶性肿瘤,是儿童最常见和最致命的颅外肿瘤,占儿童恶性肿瘤的8%~10%;确诊时的中位年龄为17~18个月,半数患者确诊时已发生远处转移。高危神经母细胞瘤患儿的预后较差,长期生存率不足50%。

目前除了手术、放疗外,用于治疗神经母细胞瘤的药物包括化疗药物和免疫治疗药物两种,治疗方案有限。尤其在国内,针对高危神经母细胞瘤的免疫治疗药物如今还尚未获批,患者对该类疗法的需求还远远未能满足。

根据Insight数据库,在全球范围内靶向GD2治疗神经母细胞瘤的单抗产品也仅有3

款获批,前两款均是来自EUSA Pharma的产品,Dinutuximab和Dinutuximab beta(氨基酸序列一致,细胞系不同),它们的获批使长期缺乏有效疗法的儿童高危神经母细胞瘤领域获得了首款免疫疗法。2020年11月25日,FDA通过加速批准途径批准了Y-mabs的那昔妥单抗(Naxitamab),赛生药业引进了那昔妥单抗,并于7月初在国内递交上市申请。

同靶点在研产品中,除了这三款单抗,另外还有四个项目,均为早期临床阶段的CAR-T产品。

(转摘自Insight数据库)

罗欣药业酸氨溴索喷雾剂获批上市

2021年8月2日,罗欣药业集团股份有限公司(以下简称“罗欣药业”或“公司”)宣布,其下属子公司山东裕欣药业有限公司(以下简称“山东裕欣”)于近日收到国家药品监督管理局(NMPA)核准签发的盐酸氨溴索喷雾剂《药品注册证书》,中国首个盐酸氨溴索喷雾剂罗润畅(通用名:盐酸氨溴索喷雾剂)正式获得国家药品监督管理局批准。此产品为2.4类新药,属于儿童专用药,为儿童呼吸系统疾病用药带来新的治疗选择。

保障儿童基本用药需求,促进儿童用药安全科学合理使用,对于防治儿童疾病、提升儿童健康水平具有重要意义。当前,我国儿童用药适宜品种少、适宜剂型和规格缺乏,使儿童患者用药处方选择不合理问题仍比较突出。近年来,国家政府部门出台一系列政策,鼓励儿童用药的研发和生产。在政策鼓励和创新型企业的努力下,2021年儿童

药研发和审评审批出现了明显增快的势头。药品研发政策支持之外,基本药物目录调整和2021版医保目录调整中,都重点将儿童用药优先纳入调整范围。

罗欣药业积极响应国家号召,以儿科临床需求为导向,历经近10年的研发和临床试验历程,推出2.4类新药盐酸氨溴索喷雾剂,产品适用于2岁~6岁儿童的痰液粘稠及排痰困难。“创新剂型+经典祛痰成分”的强强联合,使用方便、给药方式精准、疗效确切,让这款产品从临床试验阶段引起临床专家的关注,诞生之日起引起广大医药界关注。

伴随流行性感感冒等疾病的发生,引起儿童咳嗽有痰的症状平均在2次/年,但临床上尚无2岁~6岁儿童的祛痰专用药物。此外,儿童抗病能力弱、往往用药困难,依从性差,为疾病治疗带来挑战。为了更好地适用于儿童用药,产品进行了改良和优化,并设计

了更适合于2岁~6岁儿童使用的喷杆长度,安全性好;本品采用定量阀喷雾给药,实现精准定量给药,有效解决儿童使用片剂、口服溶液等剂型容易出现剂量误差的问题;药液浓缩度高,每次两喷即可达到治疗需求量,操作简单,解决了患儿吞咽困难、家长难以喂药的痛点。此外,喷雾剂使用便捷,在饭中或者饭后使用,效果更佳。

作为国内第一款也是唯一一款儿童专属祛痰药喷雾剂,盐酸氨溴索喷雾剂的获批,有望解决现有剂型无法满足临床需求的难题,让高质量创新药物更好地服务于中国儿童用药领域。

盐酸氨溴索是临床实践中十分经典和常用的祛痰药,自从1978年首次在德国上市以来,迄今已经有超过40年的应用历史。即便是在中国,原研上市应用至今已超过20年。氨溴索属于黏痰溶解剂,有良好的黏痰溶解作用及润滑呼吸道作用,可促进肺表面活性物质的分泌、呼吸液的分泌和纤毛运动等。适用于痰液粘稠不易咳出者,能够显著促进排痰,改善呼吸状况。

作为经典用药,盐酸氨溴索不但在呼吸内科广泛应用,在儿科中也应用广泛,同类别药品中属霸主地位,占据整个祛痰药市场的3/4左右。剂型也非常多样,最主流的剂型是注射液、片剂、口服溶液、分散片剂等,但尚无儿童专属喷雾剂型。

根据IQVIA及米内网数据,盐酸氨溴索2020年度在全球的销售金额为5.87亿美元(以出厂价计算),在我国境内销售金额为24.61亿人民币(以招标价计算)。祛痰类产品2020年度在全球的销售金额为43.1亿美元(以出厂价计算),在我国境内销售金额为70.8亿人民币(以招标价计算)。

呼吸系统疾病领域是罗欣药业核心疾病领域之一。在中国呼吸类药物市场份额中,罗欣药业的盐酸氨溴索片、盐酸氨溴索注射液、罗红霉素盐酸氨溴索片等多个产品均名列前茅。同时,公司拥有居于行业前列的盐酸氨溴索原料药产能,拥有前沿工艺的明显优势,获得了多个制剂厂家的一致认可。不仅如此,呼吸疾病领域的创新药国际合作也在不断加速,罗欣药业与法国YSLAB正全面合作引进呼吸领域的先进产品,与印度前五大制药公司之一印度阿拉宾度制药有限公司在中国合资设立罗欣安若维他药业(成都)有限公司,从事呼吸领域产品的研发、生产及销售。罗欣通过与阿拉宾度的合作引进其13个雾化吸入产品和稀缺行业优势技术平台(BFS生产线),产品将注册并供往中、欧、美市场。

公司表示,盐酸氨溴索喷雾剂是其在呼吸系统疾病领域中的又一重磅产品,开拓了儿童用药市场,有利于进一步提升市场竞争力,扩大市场份额。

罗欣药业董事长兼CEO刘振腾表示:“我们很高兴看到盐酸氨溴索喷雾剂获得批准,这是罗欣药业聚焦呼吸疾病领域、坚持创新所取得的重要成果之一,为儿童呼吸系统疾病用药带来新的治疗选择。以此次产品获批为契机,未来,罗欣药业将依托于自身在呼吸疾病领域的积累和沉淀,关注儿童用药领域未满足的临床需求,提供更有价值的创新药物,让中国儿童患者真正获益。”

罗润畅(通用名:盐酸氨溴索喷雾剂)是首个在国内上市的盐酸氨溴索喷雾剂剂型产品,适用于2岁~6岁儿童的痰液粘稠及排痰困难。罗欣药业下属子公司山东裕欣于2016年2月29日获得盐酸氨溴索喷雾剂的

临床试验批件,2018年4月完成临床试验,于2018年11月向国家药品监督管理局药品审评中心按照化学药品新注册分类进行申报并获得受理,2021年8月2日正式获批。

罗欣药业集团股份有限公司(以下简称“罗欣药业”)是集药品研发、生产、贸易及医疗健康服务为一体的大型医药企业集团。罗欣药业自2006年开始连续进入中国制药工业百强企业,自2011年连续被评为中国医药研发产品线最佳工业企业,是国家重点高新技术企业、国家技术创新示范企业、全国工业质量标杆企业。

罗欣药业专注于自主创新,已有200余

项产品技术获国家发明专利证书;多次获得国家科学技术进步二等奖、省科学技术进步一等奖等国家和省部级荣誉;多个产品被列入“国家重点新产品计划”、“国家火炬计划”、“重大新药创制”等科技重大专项。在中国山东、上海、成都等地均建有生产研发基地,现有员工6000余名。

罗欣药业坚持诚信为本、开拓创新的指导思想 and “回报员工、回报客户、回报股东、回报社会、固强企业”的价值观,不断为患者创造最大的所需价值空间,坚持以优质的产品、优惠的价格、优良的服务回馈社会。

(转摘自新浪医药)

博瑞制药奥司他韦胶囊获批上市

7月30日,NMPA官网发布批件,博瑞医药的磷酸奥司他韦胶囊获批上市,成为国内首款获批的仿制药。

奥司他韦(Oseltamivir)是一种作用于神经氨酸酶的特异性抑制剂,可以抑制成熟的流感病毒脱离宿主细胞,从而抑制流感病毒在人体内的传播以起到治疗流行性感冒的作用。

奥司他韦的原研厂家是罗氏,商品名为达菲,2001年奥司他韦胶囊在国内获批。2005年和2006年罗氏将奥司他韦先后授权给上海中西三维药业、东阳光药业生产,分别以商品名奥尔菲和可威上市销售。而中西三维药业生产的奥司他韦作为政府采购药,并不在市场上流通,因此目前国内奥司他韦市场东阳光一家独大。

目前,据Insight数据库显示,东阳光已有奥司他韦胶囊和颗粒两种剂型,还递交了奥司他韦干混悬剂上市申请,目前正在

审评审批中;同时还申报了缓释片剂型,目前已经获批临床。4种剂型的奥司他韦有利于加强东阳光对这部分市场份额的掌控力。

东阳光药2020年财报显示,可威颗粒及胶囊销售额共计20.68亿元,占东阳光药制药板块营收的88.1%。受疫情影响,2020年较2019年下降65.13%,2021年度随着疫情平复有望恢复,不过仿制药的上市必然会对东阳光的奥司他韦胶囊造成一定影响。根据Insight数据库,除了率先获批的博瑞制药之外,目前国内另有15家企业递交奥司他韦胶囊的上市申请。

不过,目前颗粒剂型是东阳光的独家剂型,仅东阳光一家获得生产批文,专利保护期至2026年。扬子江在2020年7月和2021年4月分别启动两项奥司他韦颗粒的BE试验,其中一项目前已经完成。

(转摘自Insight数据库)

美国FDA批准杨森公司Invega Hafyera上市

2021年9月1日,强生(Johnson & Johnson)旗下杨森公司(Janssen)宣布,美国FDA已批准其长效非典型抗精神病药物 Invega Hafyera(6月一次给药的棕榈酸帕利哌酮)上市,用于治疗成人精神分裂症(schizophrenia)。

本次批准是基于为一项为期12个月、随机双盲的Ⅲ期临床试验结果,该试验共入组702例精神分裂症成人患者(年龄18岁~70岁)。试验结果表明,治疗12个月期间,与活性对照组相比,Invega Hafyera在首次疾病复发所需时间的主要终点上达到非劣效性标准。具体而言,92.5%的 Invega Hafyera 组患者,和95%活性对照组患者在12个月中无复发。

安全性上,试验中观察到的安全性特征与 Invega Sustenna(1个月一次给药的棕榈酸帕利哌酮)和活性对照组的既往研究一

致,未出现新的安全性信号。最常见的不良反应($\geq 5\%$)是上呼吸道感染(12%)、注射部位反应(11%)、体重增加(9%)、头痛(7%)和类帕金森病症状(5%)。

需要注意的是,在转而使用 Invega Hafyera之前,患者必须接受 Invega Sustenna 治疗至少4个月,或接受 Invega Trinza(3个月一次给药的棕榈酸帕利哌酮)治疗至少3个月。

精神分裂症是一种复杂的慢性大脑疾病,其症状和复发的可能性可影响一个人日常生活的许多方面。平均而言,一位患有精神分裂症的成年人在不到6年内会经历9次复发,通常是由于漏服药物。因此,患有精神分裂症的成年人及其亲人面临着持续的功能、情感和经济负担。

(转摘自新浪医药)

美国FDA批准默沙东Keytruda上市

默沙东(MSD)今天宣布,美国FDA批准了抗PD-1疗法 Keytruda 一线治疗晚期尿路上皮癌(膀胱癌)的标签更新。美国FDA已将该适应症从加速批准转为完全批准。此外,将该适应症修订为用于治疗不适合接受任何含铂化疗方案的局部晚期或转移性尿路上皮癌(mUC)患者。

此前,Keytruda 适应症为治疗不适合接受含顺铂化疗且肿瘤表达PD-L1($[CPS] \geq 10$)的局部晚期或mUC患者,或不适合接受任何含铂化疗(无论PD-L1状态如何)的患者。基于肿瘤缓解率和缓解持续时间,该适应症获得了加速批准。

随后的3期试验KEYNOTE-361,评估了Keytruda作为单药疗法,获与化疗联用一线治疗适合接受含铂化疗的晚期或mUC患者的效果。与标准化疗相比,Keytruda并没有达到预先规定的总生存期或无进展生存期的双重主要终点。

此次标签更新是在今年早些时候举行的美国FDA肿瘤药物咨询委员会(ODAC)会议之后进行的,该会议是对全行业未满足上市后要求的加速批准评估的一部分。成员投票(5-3)赞成维持Keytruda 一线膀胱适应症的加速批准。

(转摘自药明康德)

美国FDA批准Poseida制药公司 P-BCMA-ALLO1上市

日前, Poseida 制药宣布美国食品和药物管理局(FDA)已批准针对 BCMA 靶点 P-BCMA-ALLO1 的新药(IND)申请, 这是该公司首个用于复发/难治性多发性骨髓瘤患者的同种异体 CAR-T 候选药物。

Poseida 制药是一家临床阶段的生物制药公司, 主要利用专有基因工程平台技术创造具有治愈能力的细胞和基因疗法。Poseida 将 P-BCMA-ALLO1 设计为完全同种异体, 并通过基因编辑技术消除或减少了其同种异体反应。2019年4月, 诺华公司曾以 7500 万美元的股权投资来支持该公司的 C 轮融资。

对于此次 P-BCMA-ALLO1 获得批准, 该公司首席执行官、医学博士 Eric Ostertag 表示, Poseida 认为由高占比的干细胞记忆 T 细胞(Tscm)组成的完全同种异体 CAR-T 候选疗法, 是肿瘤学细胞治疗领域新的突破。Ostertag 称, 由于 P-BCMA-ALLO1 具有非常高比例的 Tscm 细胞, 而且与自体 CAR-T 疗法 P-BCMA-101 的安全性保持一致, 允许完全通过门诊给药。除了便利性提高之外, Tscm 细胞数量的增加和改进的结合物技术, 使得 P-BCMA-ALLO1 有希望获得更好

的疗效。

临床证据显示, Tscm 细胞具有长寿、随人体内环境自我分化等功能, 具有重构 T 细胞亚群的能力。在临床试验中, Tscm 细胞已被证明在植入人体后存活数年, 这就解决了传统人工 T 细胞寿命短的问题。相较于现有的 CAR-T 疗法, Poseida 设计的高活性 Tscm 细胞有能力对更多的癌细胞进行供给, 同时因为在该过程中, Tscm 细胞诱导了更少的炎症细胞因子反应, 还有望改善以往 CAR-T 候选药物的耐受性。

此外, P-BCMA-ALLO1 在成本收益方面也展现出了优势。值得注意的是, Ostertag 指出 Poseida 专有的助推器分子技术, 能够在一次制造过程中生产多达数百剂 P-BCMA-ALLO1, 从而显著降低成本, 并进一步提高急需更好和更安全细胞疗法患者对于治疗的可及性。

P-BCMA-ALLO1 新药申请获得 FDA 批准以后, 该公司表示目前正积极致力于开设临床站点, 预计将在今年晚些时候开始进行药品供给。

(转摘自新浪医药)

日本厚生劳动省批准阿斯利康Forxiga上市

日前, 阿斯利康宣布, 日本厚生劳动省已批准 Forxiga(dapagliflozin)用于治疗伴或不伴 2 型糖尿病(T2D)的慢性肾病(CKD)成人患者。今年早些时候, 该药物曾获得厚生劳动省授予的优先审查称号。

阿斯利康指出, Forxiga 是日本首个获批用于治疗该疾病的药物。就在 8 月初, Forxiga 还被欧盟委员会(EC)批准用于治疗伴或不伴 2 型糖尿病(T2D)的新发或恶化慢性肾病(CKD)成人患者, 该药也成为了欧盟批准

治疗慢性肾病的第一款SGLT2抑制剂。

慢性肾病是一种严重的、进行性的疾病,患者肾功能会逐渐下降,还可能导致心脏病或中风的风险增加。值得注意的是,慢性肾病的诊断率仍然很低,高达90%的患者并不知道自已患病。Forxiga的活性药物成分为dapagliflozin,该药物主要通过抑制表达于肾脏SGLT2,可减少肾脏对葡萄糖的重吸收,增加尿液中葡萄糖的排泄,从而达到降低血糖水平的效果,并且该药物的降糖效果不会受到 β 细胞功能和胰岛素抵抗的影响。

此次该药获得日本批准主要基于III期DAPA-CKD试验的积极结果。这是一项多中心、随机、双盲的晚期试验,共招募了来自21个国家、386个中心的CKD 2至4期的4304名受试者。试验目的是评估10mg剂量Forxiga与安慰剂,分别联合标准疗法对慢性肾病患者(伴或不伴2型糖尿病)肾脏预后和心血管死亡的影响。

试验结果显示,在使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂进行标准治疗的基础上,Forxiga能够进一步降低了患者肾功能恶化、终末期肾病发作的相对风险。与安慰剂相比,在CKD 2至4期和尿白蛋白排泄升高的患者中,Forxiga治疗可使患者心血管或肾脏死亡的风险降低39%,绝对风险降低为5.3%。

此外,该试验还达到了全部次要终点,

与安慰剂相比,Forxiga能显著改善患者31%的全因死亡相对风险。试验中,Forxiga的安全性和耐受性与该药物此前公认的安全性保持一致。研究中,与安慰剂组相比,Forxiga组发生的严重不良事件较少(分别为29.5%和33.9%)。根据该试验的积极结果,Forxiga是第一个在伴和不伴2型糖尿病的CKD患者肾脏预后试验中显著延长生存的药物。

2013年,阿斯利康日本子公司 Astra-Zeneca KK与小野制药就Forxiga达成合作协议。根据该协议显示,小野制药将负责Forxiga在日本的分销和营销工作。此前,该药物在日本还被批准治疗1型糖尿病(T1D)适应症。根据在日本患者中开展的III期DEPICT临床项目的数据显示,在第24周,与安慰剂相比,2种剂量Forxiga(5mg和10mg)可以使患者糖化血红蛋白(HbA1c)、体重和每日胰岛素总用量发生具有统计学和临床意义上的改善。

该药物在美国的商品名为Farxiga,2020年5月,美国食品和药物管理局(FDA)宣布批准Farxiga口服片剂用于治疗射血分数降低的心力衰竭成人患者,帮助降低心血管死亡和因心力衰竭住院的风险。2017年,该药物(达格列净)在中国获批用于改善和控制2型糖尿病成人患者的血糖,也成为了中国上市的首个SGLT-2i降糖药。

(转摘自药明康德)

美国FDA批准维昇药业SKYTROFA上市

每周给药一次注射用隆培促生长素(当地商品名:SKYTROFA,国内商品名正在注册中)于美国当地时间8月25日宣布获得美

国食品和药物管理局(FDA)批准,用于治疗一岁以上,体重至少11.5kg,因内源性生长激素(endogenous growth hormone)分泌不

足而导致生长障碍的儿童患者。隆培促生长素是首个美国FDA批准的通过一次注射,可于一周内持续释放,递送生长激素的产品。维昇药业(VISEN Pharmaceuticals)为隆培促生长素在大中华区的独家授权研发、销售及生产企业,目前正在开展该药的国内III期临床试验。

此次获批的还包括隆培促生长素新的自动注射器和药筒,该装置可以使药物在首次从冰箱取出后,在室温下储存的时间长达六个月。与每天注射相比,每周注射的患者每年可以减少86%的注射天数。

美国FDA的批准是基于国际III期临床试验heiGHt的结果,该试验是一项随机、开放标签、阳性对照试验,在161例生长激素缺乏症初治儿童中比较了每周一次隆培促生长素与每日一次生长激素治疗的效果。在本试验中,隆培促生长素达到了非劣效性的主要终点,并且在52周时显示了相较于每日生长激素更高的年化生长速率(隆培促生长素为11.2cm/年,每日生长激素为10.3cm/年,组间差异为0.9cm/年),且安全性

相似。

中华医学会儿科学分会副主任委员、华中科技大学同济医院儿科学系主任罗小平教授介绍,儿童生长激素缺乏症是一种因腺垂体无法产生足够生长激素而引发的疾患,通常表现为比例正常的身材矮小、无法达成理想终身高。患者体脂增加且分布比例异常、血脂异常、骨密度下降,甚至伴有社会心理障碍、认知缺陷和总体生活质量下降等。相关统计显示,儿童生长激素缺乏症患病率约为1/5000。

儿童生长激素缺乏症患者生长激素治疗的主要目的是加快生长速度,促进儿童时期的生长和身材正常化,达到符合儿童遗传潜能的正常成年身高。

隆培促生长素利用“暂时性连接”技术,以可控方式释放未经修饰的人生长激素,保持人生长激素原有的药理作用。早在2019年10月及2020年4月,隆培促生长素就分别获得欧盟委员会(EC)和美国FDA的孤儿药认定。

(转摘自新浪医药)

美国FDA批准了BioNTech公司COMIRNATY上市

2021年8月23日,复星医药的全球研发合作伙伴BioNTech SE宣布,美国食品和药物管理局(FDA)批准了COMIRNATY(mRNA新冠疫苗)的生物制品许可证申请(BLA),用于在16岁及以上的人群中使用以预防新型冠状病毒感染。

这是首款获得FDA正式批准的新冠疫苗,也是全球首个正式获批的拥有完整三期数据的新冠疫苗。

自2020年12月11日在美国获得紧急

使用授权以来,BioNTech表示已向全球120多个国家或地区提供了逾12亿剂该新冠疫苗。

据介绍,美国FDA做出该重要批准决定是基于辉瑞和BioNTech递交的全面数据资料(包括第二针后六个月的疗效和安全性数据)。为了获得FDA完全批准,辉瑞和BioNTech递交了一份综合数据包,其中包括III期试验的长期随访数据,该数据显示完整接种两剂BNT162b2 mRNA疫苗后6个月

内观察到了良好的疗效和安全性。BLA递交包还包括许可所需的生产和设备数据。辉瑞和BioNTech于2021年5月完成了BLA的递交,并于2021年7月被授予BLA优先审评权。

BioNTech首席执行官兼联合创始人Ugur Sahin医学博士表示:“FDA今日对该疫苗的全面批准再次凸显了其高效性和安全性。我们已经向全世界输送了超过10亿剂疫苗,也将继续不懈努力,将疫苗带给更广泛的地区与人群,并为应对可能出现的逃逸变种做好准备。”

辉瑞和BioNTech在8月16日宣布计划通过补充BLA获取16岁及以上的个人接种第三针或加强针的许可。他们还打算在获得第二剂疫苗6个月随访数据后提交一份补充BLA,以获取FDA对12至15岁人群使用的全面批准。同时,根据美国FDA于2021年5月10日授予的紧急使用授权(EUA),12至15岁的儿童仍可使用该疫苗。8月12日,美国FDA对EUA进行修订后,准许12岁及以上接受过器官移植,或其他特定免疫功能受损的人群,接种第三剂疫苗。

BioNTech是美国、欧盟和英国的上市

许可持有人,也是美国(与辉瑞公司联合)、加拿大和其他国家的紧急使用授权或同等授权持有人。目前有计划在以上国家提交申请以寻求监管批准。

据此前公开报道,该款疫苗在中国大陆及港澳台地区权益为复星医药独家所有。2020年3月16日,复星医药和BioNTech共同宣布达成战略合作协议,复星医药获BioNTech授权,在中国大陆及港澳台地区独家开发、商业化基于其专有的mRNA技术平台研发的、针对新型冠状病毒的疫苗产品。2021年上半年,该疫苗已获得中国香港紧急使用认可和中国澳门的特别许可进口批准,并已投入中国香港和澳门地区的政府接种计划。

根据复星医药8月23日披露的2021年半年报,该疫苗截至8月20日于中国香港及中国澳门分别累计接种431.4万剂、8.7万剂。此外,复星医药拟向中国台湾地区供应1,500万剂mRNA新冠疫苗,该疫苗将被捐赠予中国台湾地区疾病管制机构用于当地接种。与此同时,mRNA新冠疫苗BNT 162b2于中国境内(不包括港澳台)II期临床试验等工作亦在有序推进中。

(转摘自新浪医药)

欧盟委员会批准优时比Bimzelx上市

优时比(UCB)近日宣布,欧盟委员会(EC)已批准新型抗炎药Bimzelx(bimekizumab),该药是一款IL-17A/IL-17F抑制剂,用于治疗适合系统治疗的中度至重度斑块型银屑病成人患者。值得一提的是,Bimzelx是欧盟批准的第一个旨在同时选择性抑制IL-17A和IL-17F的斑块型银屑病治

疗药物。

在治疗中重度斑块型银屑病的3期临床研究中,Bimzelx疗效已被证实优于艾伯维Humira(修美乐,阿达木单抗,adalimumab,TNF抑制剂)、强生Stelara(喜达诺,乌司奴单抗,ustekinumab,IL-12/IL-23抑制剂)、诺华Cosentyx(可善挺,司库奇尤单抗,

secukinumab, IL-17A 抑制剂), 显示出更高水平的皮损清除。在这些研究中, Bimzelx 治疗的患者中约 60% 在第 16 周达到了皮损完全清除且反应持续一年, 并且总体耐受性良好。

此次欧盟批准, 也代表着 UCB 这款新型银屑病药物 Bimzelx 在全球范围内的首次批准, 该药将提供一个受欢迎的新治疗选择, 帮助更多中重度斑块型银屑病患者实现治疗目标。用药方面, Bimzelx 推荐剂量为 320mg (皮下注射 2 针), 每 4 周一次至第 16 周, 此后每 8 周一次。对于一些体重 $\geq 60\text{kg}$ 且在第 16 周末达到完全皮损清除的患者, 第 16 周后给予每 4 周一次 320mg 可进一步改善治疗反应。

Bimzelx 的活性药物成分 bimekizumab 是一种具有双重作用机制的独特分子, 这是一种新型人源化单克隆 IgG1 抗体, 能强效、选择性地中和 IL-17A 和 IL-17F, 这是驱动炎症过程的 2 种关键细胞因子。IL-17A 和 IL-17F 具有相似的促炎功能, 并独立地与其他炎症介质合作, 在多个组织中驱动慢性炎症和损害。

bimekizumab 独特的 IL-17A/IL-17F 双重抑制可能为治疗免疫介导的炎症性疾病提供一种新的靶向疗法。在疾病相关细胞中的临床前研究显示, 在抑制 IL-17A 的同时抑制 IL-17F 能够减少皮肤和关节炎症以及病理性骨形成, 其程度大于单独抑制 IL-17A 的程度。目前, bimekizumab 正处于 III 期临床开发, 用于治疗多种炎症性疾病, 包括斑块型银屑病、银屑病关节炎、中轴型脊柱关节炎、化脓性汗腺炎。

银屑病会对患者的身体和心理产生相

当大的影响, 并损害患者的生活质量, 可能影响工作、娱乐、人际关系, 家庭和社会生活。一项横向患者调查显示, 至少 90% 的中度至重度斑块状银屑病患者高度重视提供皮损清除、持续反应和快速起效的治疗。此外, 一项现实世界研究表明, 获得完全清洁的皮肤可以显著改善银屑病对患者健康相关生活质量的影响。

欧盟批准 Bimzelx, 基于 3 项 III 期临床研究 (BE VIVID、BE READY、BE SURE) 的结果支持。这些研究评估了 bimekizumab 治疗中重度斑块型银屑病成人的疗效和安全性。所有研究均达到了共同主要终点和次要终点。与接受阿达木单抗 (adalimumab)、安慰剂、乌司他单抗 (ustekinumab) 治疗的患者相比, 接受 bimekizumab 治疗的患者在第 16 周实现了更优的皮损清除 (PASI 90 和 IGA 0/1)。在所有研究中, bimekizumab 在第 16 周达到的临床反应维持了一年, bimekizumab 治疗患者中最常报告的治疗期不良事件为鼻咽炎、口腔念珠菌病和上呼吸道感染。

目前, bimekizumab 治疗中重度斑块型银屑病成人患者的上市申请也正在接受美国 FDA 的审查。此外, bimekizumab 在日本、澳大利亚、加拿大的监管审查也正在进行中。目前, 优时比也正在 III 期临床试验中, 评估 bimekizumab 治疗银屑病关节炎 (PsA)、强直性脊柱炎 (AS)、非放射学中轴型脊柱关节炎 (nr-axSpA)、化脓性汗腺炎的疗效和安全性。

此前, 医药市场调研机构 Evaluate Vantage 发布报告预测, bimekizumab 上市后, 2026 年的全球销售额将达到 26 亿美元。

(转摘自生物谷)

美国FDA批准Incyte公司Opzelura上市

日前,Incyte宣布美国食品和药品监督管理局(FDA)已批准Opzelura(鲁索替尼)乳膏用于短期和非持续慢性治疗12岁及以上的非免疫功能低下、疾病无法通过局部处方疗法充分控制或者其他疗法不适合的轻度至中度特应性皮炎(AD)患者。

值得注意的是,Opzelura是美国FDA批准的第一个也是唯一一款JAK抑制剂的局部外用制剂。Opzelura乳膏是Incyte公司选择性Janus激酶1和Janus激酶2(JAK1/JAK2)抑制剂ruxolitinib的专利配方制剂,专为局部应用而设计。JAKs属于细胞质酪氨酸激酶家族,其功能是转导细胞因子(如干扰素)介导的信号。它可以调节与特应性皮炎病理相关的炎症性因子的活性,并且可能直接调节瘙痒。

然而,大量研究表明,JAK-STAT通路的失调会导致特应性皮炎患者出现的相应的症状,包括瘙痒、炎症和皮肤屏障功能障碍。该药物在安全性方面也面临了与其他JAK抑制剂一样的阻碍。

试验结果显示,接受Opzelura治疗的患者最常见($\geq 1\%$)的不良反应是鼻咽炎、腹泻、支气管炎、耳部感染、嗜酸性粒细胞计数增加、荨麻疹、毛囊炎、扁桃体炎和鼻漏。此外,该药物还注明了黑框警告,提醒患者使用JAK抑制剂治疗炎症可能发生严重感染、死亡率、恶性肿瘤、主要不良心血管事件和血栓形成。

Incyte炎症和自身免疫业务部门负责人Todd Edwards在周三的电话会议上告诉投资者,尽管受到黑框警告的影响,但Incyte

预计Opzelura的峰值销售额仍可能会达到至少15亿美元。该数字是按照患者每年将使用大约三到四管60毫克Opzelura乳膏,每单位批发采购成本为1950美元计算得来。

华尔街也预计Opzelura乳膏到2030年的销售额将达到15亿美元,但SVB Leerink分析师Andrew Berens认为这个数字过于乐观,他认为该药物到2030年的销售额仅为6亿美元。

Evercore ISI分析师日前指出,Opzelura被广泛认为是Incyte公司为了弥补其口服药物Jakafi于2027年面临专利权丧失而研发的一项关键资产。根据最新财报显示,Jakafi的收入为5.29亿美元,占Incyte第二季度总收入的76%。除了特应性皮炎,Opzelura最近在白斑病的两项3期试验中也达到了试验重点,Opzelura目前还适用于短期和非连续慢性治疗湿疹。该药物未来的销售表现是否会受到黑框警告等安全性因素的影响,还有待观察。

总的来说,分析师很难对Opzelura乳膏未来的表现给出明确的答案。一方面,黑框警告牌可能是一个严重的打击;RBC进行的医生调查显示,Opzelura的黑框警告将可能导致该乳膏在临床上的处方采用率降低33%。RBC团队认为,处方减少将主要影响轻度特应性皮炎患者群体。Incyte最近的一项调查表明,在出现黑框警告的情况下,皮肤科医生将减少Opzelura乳膏15%的临床使用量。

但另一方面,鉴于Opzelura的强大功效和缺乏局部选择,医生们似乎又会对该乳膏

名家专栏

健康理念转变的理论基础和政策实践

近年来,国际国内的健康理念发生了很大的变化。主要体现在对健康的概念有了更深入的理解,而且在对全球医药卫生体制的改革和发展、疾病的控制和卫生工作方针的制订上均带来了深刻的影响。本文结合我国实际,从基础理论和政策实践进行探讨,以期对卫生与健康论述的科学思维有更深刻的理解,从人民健康的根本出发,全方位、全生命周期地满足人民群众日益增长的医疗卫生需求提供创新理论的指导。

1 健康的定义

1948年世界卫生组织(WHO)成立时提出了健康的定义,它是指“身体上、精神和社会幸福的完美状态,而不仅仅是没有疾病或虚弱”。所以,健康(Health)不仅指没有疾病,而且要包括躯体的健康、心理的健康和社会福祉的全面良好的状态。健康的测量呈金字塔形:底层是由6个影响因素组成,即临床、心理、身体、精神、信仰和社会;第二层是由这几方面的信息收集在一起,组合形成的一种个人或群体的健康状况(Health Status);顶部则是由此得出的一个反映健康有关的生活质量的指数(Health Status Index)。

健康状况可以定义为人的功能能力、生理和心理基础状态或幸福感(Well-being)。世界卫生组织还将健康状况定义为:

“按公认标准衡量的个人、群体或人口的健康状况。这些标准将包括对特定年龄和医疗条件的个人的健康预期”。

健康状况也可以说是一个人的幸福状态。个人的幸福取决于他们的居住条件、饮食、教育、收入、家庭状况、职业、人格、精神信仰、宗教信仰、个人安全、社区卫生、更广泛的环境因素(如相对清洁的空气、缺乏噪音、污染、医疗保健设施)。值得注意的是医疗保健(Health Care)只是影响人们健康状况的因素之一。反映一个国家人民的健康水平通常可用出生时期望寿命、婴儿死亡率、孕产妇死亡率和小于5岁以下儿童的死亡率来表示。

人的健康状况与其生活质量(Quality of Life)是密切相关的。目前对生活质量还没有确切的定义,一种说法是“生活质量是指个人对其在生活中所处的文化和价值体系中的地位的看法,以及与其目标、期望、标准和关切的关系。它是一个广泛的概念,受到当代人的体质健康、心理状态、独立程度、社会管理及其与环境显著特征的关系的复杂影响”。第二种说法是“生活质量是关于一个人完成生活目标的程度”。第三种说法认为“生活质量是关于一个人的禀赋以及家庭和社会为自己所做的努力”。

生活质量是医疗保健需求的重要驱动

力,它取决于一个人自身的条件,但也可能受到他人条件的感知的影响。因此,它是绝对因素和相对因素的混合物。决定于人的生活质量有很多因素,如就业、环境、家庭幸福、健康保健、教育、环境卫生、住房、收入、看法、前景、娱乐、安全感、保障、精神信仰、实践、食物消费、交通等。由此可见,健康、健康状况、生活质量三者的概念是具有内在联系的,再一次说明卫生保健服务在改变和维持人的生活质量中只起到了很有限的作用,个人的很多因素可以影响健康,而个人才是健康的第一责任人。提高健康素质、心理素质、养成良好的卫生习惯才是维系个人和群体健康的国策。

“生活质量”或称为“生命质量”可以用很多量表来测量,有通用的量表,也有与不同疾病有关的专用量表。在健康经济学评价中常用的,前者如 HRQOL、SF-36、EQ-5D、SF12 等,后者有测定肿瘤患者的 EORTC QLQ-C30、测定癫痫的 QOLIE-89、测定哮喘的 AQLQ 和测定精神状态的 MMSE 量表等。

2 健康理念的变化

综上所述,健康是一个复杂而广泛的概念。国内提得较多的是需要强化大卫生、大健康的理念(Holistic Health),说明卫生和健康是整体的,受到各方面因素的影响。尽管卫生保健服务只是维护健康的一个因素,但还是需要强调提供全方位和全生命周期的卫生保健服务。一个国家的医疗保健体系有三重价值目标:人群健康、人均医疗费用、患者就诊的体验和获得感。“看病贵、看病难”反映了人均医疗费用太高,患者就医体验太差,需要医疗卫生体制的改革。过去在防治一个具体的慢性病(如高

血压、糖尿病等)时,提出要“以疾病为中心”做好“疾病管理”(Disease Management),现在应该转变成做好“以健康为中心”的“健康管理”(Health Management)。也就是不仅要做好治疗,更重要的要以预防为主,做好一级的病因预防、二级的预防(包括早发现、早诊断、早治疗),甚至三级预防(预防各种并发症的发生)。同样,过去在组建整合性医疗卫生服务时,不同等级的公立医疗卫生机构之间组建成“医疗联合体”,现在随着健康观念的变化,应该改为“健康联合体”。要将治疗和预防融合在一起,为辖区人口做好全方位、全生命周期的医疗卫生服务。

随着健康观念认识的不断深入,近几年来国际上又提出了一个新的名词——“全健康”(One Health)。什么是“全健康”的概念呢?那就是应该将人的健康和动物的健康与环境结合起来考虑。最明显的例子就是禽流感和其他人畜共患的疾病。2007年荷兰曾发生人畜共患的Q热,造成动物与人之间的交叉感染,由此提出了“全健康”的概念。从控制细菌耐药性来讲就需要通过卫生、农业和环境卫生部门加强合作,协同开展研究,共享资源和信息。在中国通过抗菌药物临床应用和医院感染防控与监测网络的“两网”的监测报告,发现随着头孢菌素的广泛使用,细菌耐药率明显上升。近年来随着抗菌素的严格控制虽然不合理的应用已有明显的下降,但在农业部门的家禽和鱼虾类饲养中仍然大量使用抗菌素。在中国城市人口密集的地方,环境、地表水和沉淀物中抗菌素的检出率很高,很多研究已证明环境中的抗菌素浓度与人口密度相关。

“全健康”的概念是强调人、动物与环境卫生之间的生态关系。通过DNA技术的检测,了解人、动物和环境中的微生物组学(Microbiomes)可研究病原体通过动物、环境对人类健康的影响。城市化会加速环境的变化,如果处理不当会导致广谱 β 内酰胺酶耐药菌株的出现,增加人类疾病的发生。从全健康观念出发,需要对医生、患者以及农民加强正确使用抗菌素的宣传,提高意识是非常重要的。

3 健康中国的理念

“健康中国2030”(Healthy China 2030)规划纲要中将健康提到非常的高度。“健康是促进人的全面发展的必然要求,是经济社会发展的基础条件,是实现国民健康长寿、国家富强、民族振兴的重要标志,也是全国各族人民的共同愿望”。健康关系到我国全面建成小康社会、全面提升中华民族的健康素质、实现人民健康与经济社会协调发展的国家战略。

“健康中国”国家战略,坚持将人民生命安全和身体健康放在第一位。党的十八大以来,习近平总书记着眼于实现中华民族伟大复兴的中国梦,围绕坚持和发展中国特色的卫生与健康事业,提出一系列关于卫生与健康的重要论述,突出为人民健康服务的核心理念。在2020年全球新冠病毒(COVID-19)大流行的时机,强调“人民至上、生命至上”的理念。坚持人民至上,必须做到生命至上;坚持生命至上,才能真正做到人民至上。为保护人民生命安全和身体健康可以不惜一切代价。因为生命安全是人民最基本的权利,身体健康是人民幸福最基本的保障。对每一个新冠感染患者做到应收尽收,从初生婴儿到90岁以上的老人患者,无一

不进行抢救。为控制集聚性发病,做到接触者应检尽检。将我国研制的新冠疫苗作为全球公共产品,支援50多个发展中国家,打造全球命运共同体。国内疫苗和接种费用由医保基金负担,财政对医保基金给予适当补助,居民个人免费接种。医保基金主要通过动用历年的结余来负担,不影响群众当期的看病就医待遇。新冠疫苗的免费接种提示我国的“医疗保险制度”原来主要是用于医疗费用的补偿,现在已开始起步试探走向“健康保险制度”,医疗保险制度的健康观念开始有了转变,充分彰显了我国新时代卫生与健康事业的公益性、公平性和可及性。

4 我国卫生工作方针的变化

卫生工作方针是国家指导卫生事业发展的重要指导原则和基本思想,是基本卫生政策的总概括,是指导国家各项卫生工作和制定具体卫生政策的依据。我国的卫生工作方针是在总结不同时期中国卫生工作实践经验并随着政治、经济、文化和医学科学的发展而不断地完善和提高的。我国的卫生工作方针发展历程从新中国成立后提出的“四大方针”,发展到改革开放时期的“五大方针”,再到上世纪90年代的“七大方针”,以及到2016年全国卫生工作会议后提出的新时期“六个方面”的卫生工作方针。

早在1942年,毛泽东同志发表《延安文艺座谈会上的讲话》,为确立卫生工作面向工农兵奠定了基础。上世纪新中国成立伊始,我国烈性、急性传染病广泛流行,人民健康水平极其低下,卫生资源极度匮乏,国家制定了“面向工农兵、预防为主、团结中西医”的卫生工作三大方针。1952年,第二

届全国卫生会议上又增加了“卫生工作与群众运动相结合”这一重要方针,成为卫生工作的四大方针(面向工农兵、预防为主、团结中西医、卫生工作与群众运动相结合),指导我国卫生工作取得了举世瞩目的成就。

1978年改革开放后,我国的经济体制由社会主义计划经济体制过渡为社会主义市场经济体制,为卫生事业发展创造了有利的经济基础。20世纪50年代形成的卫生工作四大方针,已不能完全适应新时期卫生工作发展的形势。1991年我国改革开放后,第七届全国人民代表大会第四次会议通过《国民经济和社会发展规划和第八个五年规划纲要》,将卫生工作基本方针修改为:“贯彻预防为主,依靠科技进步,动员全社会参与,中西医并重,为人民健康服务”的五大方针。1996年,全国卫生工作会议根据卫生改革的经验,对新时期的卫生工作方针又做出了修改和充实,形成了新时期的卫生工作方针。1997年,《中共中央、国务院关于卫生改革与发展的决定》提出,新时期中国卫生工作方针是“以农村为重点,预防为主,中西医并重,依靠科技和教育,动员全社会参与,为人民健康服务,为社会主义现代化建设服务”的七大方针。

迈入21世纪,随着我国经济飞速发展,医学技术和人民健康保障水平得到前所未有的提高。2016年8月在全国卫生健康大会上,习近平总书记发表了重要讲话。他指

出,要把人民健康放在优先发展的战略地位,以普及健康生活、优化健康服务、完善健康保障、建设健康环境、发展健康产业为重点,加快推进健康中国建设,努力全方位全周期保障人民健康。并提出了“以基层为重点,以改革创新为动力,预防为主,中西医并重,将健康融入所有政策,人民共建共享”这38个字包含了6个方面的新时期中国卫生健康工作方针。

新时期的中国卫生健康工作方针反映了“健康中国”的战略思想。这一最新的卫生工作方针总结10年来医药卫生体制综合改革的成就,强调了以基层为重点,以改革创新为动力。在卫生工作内容方面仍然强调预防为主和中西医并重。特别提出要将健康融入所有政策、人民共建共享的伟大思想。随着健康观念的转变,健康不是仅仅通过卫生政策来保障,更重要的是需要政府各个部门的协同发展,将健康融入所有政策(Health in All Policies, HiAP)。在各个部门出台的政策中均要贯彻促进和维护健康的观念。卫生健康体制的改革和发展不仅需要医疗、医保、医药三个方面的“三医联动”,而且需要各部门和全社会的共同参与。要认真贯彻新时期卫生健康工作方针,为实现中华民族伟大复兴的中国梦打下坚实的健康基础做出更大的贡献。

(整理自胡善联——《卫生软科学》2021年7月第35卷,第7期)

产业观察

医疗器械新规促进医疗器械产业健康发展

8月31日,国家市场监督管理总局2021年第11次局务会议审议通过《医疗器械注册与备案管理办法》《体外诊断试剂注册与备案管理办法》(以下简称两个《办法》),自2021年10月1日起施行。

医疗器械关系人民群众身体健康和生命安全。2021年2月9日,国务院总理李克强签署第739号国务院令,公布新修订《医疗器械监督管理条例》(以下简称《条例》)。为贯彻实施《条例》,落实医疗器械审评审批制度改革要求,建立更加科学的医疗器械监督管理制度,加强医疗器械注册管理,国家药监局组织对原《医疗器械注册管理办法》《体外诊断试剂注册管理办法》进行修订。

1 修订的重点内容

1.1 落实党中央、国务院决策部署和审评审批制度改革要求

将医疗器械注册人制度、临床试验默示许可、拓展性临床试验、附条件批准制度等党中央、国务院文件部署的改革成果吸收固化。总结近年来鼓励医疗器械创新、促进临床急需医疗器械产品上市的经验,增设特殊注册程序专章,规定创新产品注册程序、优先注册程序;总结近年来特别是新冠肺炎疫情防控工作中开展医疗器械应急审批工作的经验,规定应急注册程序,明确了各程序的纳入范围、支持政策等。

1.2 落实“四个最严”要求

明确国家药监局、技术机构、省级药监局的职责,落实各级监管部门的监管责任。明确延伸检查要求,完善临床试验风险控制以及临床试验现场检查相关规定,建立责任约谈制度。同时,强化医疗器械注册人、备案人主体责任落实,要求加强医疗器械全生命周期质量管理,对研制、生产、经营、使用全过程中的医疗器械安全性、有效性和质量可控性依法承担责任。

1.3 落实“放管服”改革要求

简化境外上市证明文件、检验报告等注册备案资料要求,对于未在境外上市的创新医疗器械,不再需要提交境外上市证明文件,鼓励创新产品尽快在我国上市;调整第二类、第三类医疗器械检验报告要求,明确注册申请人可以提交自检报告。

1.4 优化科学高效的审评审批程序

调整了医疗器械临床评价的相关要求,明确免于提交临床评价资料的情形以及临床试验审批默示许可的要求。落实医疗器械注册备案管理各环节责任,强化医疗器械注册受理、审评、体系核查等各环节的衔接,着力提高医疗器械注册备案工作效率。

2 《办法》的修订提升医疗器械法制化水平

新修订的两个《办法》从以下几个方面在源头上提升医疗器械法制化水平:

2.1 压实注册人、备案人主体责任

两个办法贯彻落实《条例》立法精神,从全面落实医疗器械注册人、备案人制度,鼓励医疗器械创新发展,完善相关技术要求,加大对违法行为处罚力度等方面,对医疗器械注册备案管理制度进行了完善和细化。《条例》实施后,医疗器械注册人、备案人制度作为医疗器械监管核心制度在全国范围内落地。

两个办法全面落实医疗器械注册人、备案人制度,明确医疗器械注册人、备案人应当加强医疗器械全生命周期质量管理,对研制、生产、经营、使用全过程中的医疗器械安全性、有效性和质量可控性依法承担责任。

产品研制是医疗器械产品注册前的关键环节,直接关系到医疗器械产品安全性、有效性和质量可控性。因此,两个办法新增“产品研制”相关内容,明确了风险管理原则、非临床研究等内容,规定研制应当遵循风险管理原则,考虑现有公认技术水平,确保产品所有已知和可预见的风险以及非预期影响最小化并可接受,保证产品在正常使用中受益大于风险。此外,《医疗器械注册与备案管理办法》还指出,应当根据产品适用范围和技术特征开展医疗器械非临床研究。《体外诊断试剂注册与备案管理办法》规定,体外诊断试剂研制应当根据产品预期用途和技术特征开展体外诊断试剂非临床研究,同一注册申请包括不同包装规格时,可以只进行一种包装规格产品的检验。

2.2 明确监管职责和要求

两个办法落实“四个最严”要求,明确国家药监局、国家药监局技术机构、省级药监局的职责,充分发挥各级监管部门力量,加强医疗器械监管,明确延伸检查、临床试验

机构信用档案、责任约谈等监管措施。

《医疗器械注册与备案管理办法》规定,药品监管部门应当加强对医疗器械研制活动的监督检查,必要时可以对为医疗器械研制提供产品或者服务的单位和个人进行延伸检查。不仅如此,药品监管部门认为有必要的,可以对临床试验的真实性、准确性、完整性、规范性和可追溯性进行现场检查。

《医疗器械注册与备案管理办法》还明确了省级药监部门开展质量管理体系核查的相关要求和重点内容,并提出了注册质量管理体系核查应避免重复检查的要求,为企业减负。

值得关注的是,《医疗器械注册与备案管理办法》取消了对不予注册批准结论的复审程序,将不予注册意见的异议提前至审评环节——医疗器械注册申请审评期间,对于审评结论为不通过的,技术审评机构应当告知申请人不通过的理由,申请人可以在15日内向技术审评机构提出异议,异议内容仅限于原申请事项和原申请资料。这进一步完善了医疗器械注册制度,优化了流程管理。

3 《办法》修订促进医疗器械产业发展

此次《办法》的修订不仅促进了医疗器械产业法制化水平的提高,也更加有利于医疗器械产业的发展:

3.1 注册审批程序得到优化

创新是引领医疗器械产业发展的第一动力,两个办法进一步落实《条例》鼓励医疗器械创新的立法精神。如《医疗器械注册与备案管理办法》明确,对临床急需医疗器械实行优先审批,对创新医疗器械实行特别审批,鼓励医疗器械的研究与创新,推动医疗器械产业高质量发展。同时指出,对于未在

境外上市的创新医疗器械,不再需提交境外上市证明文件,以此推动“全球新”产品尽快在我国上市。

与此同时,两个办法总结近年来医疗器械审评审批制度改革成果。如《医疗器械注册与备案管理办法》增设特殊注册程序专章,将近年来实施的创新产品注册程序、优先注册程序、应急注册程序等特殊注册程序纳入其中,并明确了各通道的纳入范围、程序、支持政策等。

对于新冠肺炎疫情防控工作中开展医疗器械应急审批工作的经验,两个办法也进行了相应总结。如《医疗器械注册与备案管理办法》规定了医疗器械应急注册程序,明确国家药监局可以依法对突发公共卫生事件应急所需且在我国境内尚无同类产品上市,或者虽在我国境内已有同类产品上市但产品供应不能满足突发公共卫生事件应急处理需要的医疗器械实施应急注册。

3.2 临床评价科学性得到提升

医疗器械注册过程是对拟上市产品的安全性、有效性以及质量可控性进行审查的过程,临床评价是审查的重要内容。《医疗器械注册与备案管理办法》调整了医疗器械临床评价相关要求,规定开展医疗器械临床评价,可以根据产品特征、临床风险、已有临床数据等情形,通过开展临床试验,或者通过

对同品种医疗器械临床文献资料、临床数据进行分析评价,证明医疗器械的安全性、有效性。同时明确了免于提交临床评价资料的两种情形。

由于体外诊断试剂的特殊性,《体外诊断试剂注册与备案管理办法》对体外诊断试剂的临床评价定义、临床评价和临床试验的路径、免于进行临床试验的情形、临床评价资料的要求等提出了特殊规定。如《体外诊断试剂注册与备案管理办法》规定,开展体外诊断试剂临床评价,应当进行临床试验证明体外诊断试剂的安全性、有效性;免于进行临床试验的体外诊断试剂,申请人应当通过对符合预期用途的临床样本进行同品种方法学比对的方式证明产品的安全性、有效性。

为落实《条例》中对临床试验审批“默示许可”的要求,《医疗器械注册与备案管理办法》提出,对临床试验申请应当自受理申请之日60日内作出是否同意的决定,并通过国家药监局医疗器械技术审评中心网站通知申请人;在规定期限内未通知的,视为同意。

(整理自2021年9月1日《中国医药报》——市场监管总局发布《医疗器械注册与备案管理办法》《体外诊断试剂注册与备案管理办法》)

(上接第61页)

有重要的作用。在新的时代背景下,通过加强政府的引导和统筹作用、健全和完善药品相关的制度、加大监督与管理的力度、简化流通环节等措施来解决现阶段我国药品监管工作中存在的问题,不仅能够促进我国在

药品行业科学技术水平的提高,还能够保证药品市场的正常有序流通,提高我国药品行业在国际市场上的竞争力。

(整理自《保健文汇》2021年第10期,有删减)

药学服务

◎马丁代尔药物大典◎

每一期一药：沙利度胺

1 简介

Pharmacopoeias. In US。

USP 33(Thalidomide)本品为白色至米色粉末,略溶于水、无水乙醇、丙酮、丁酸乙酯、乙酸乙酯、冰醋酸和甲醇;几乎不溶于氯仿、乙醚和苯;极易溶于二甲基酰胺、二恶烷、嘧啶。贮藏于密闭容器中。

2 不良反应和注意事项

沙利度胺在20世纪60年代早期曾作为镇静催眠药使用,后因发现在妊娠早期应用可致胎儿畸形而被停用。本品单剂量使用后即可产生致畸作用,主要表现为四肢畸形和耳、眼及内脏器官的缺陷,在出生时死亡或在出生后短期内死亡也很常见,在其后的发育过程中还有可能出现其他异常情况,包括对中枢神经系统的致畸作用等。

自1998年开始,沙利度胺作为免疫调节药而被恢复使用,但因其严重的致畸作用,沙利度胺不能用于有潜在怀孕可能的妇女,如果必须使用,则必须采用严格的避孕措施,在使用沙利度胺治疗期间及治疗开始前4周和停药后的4周内,均要同时采用两种可靠的避孕方式进行避孕。在开始前服药的24h内必须进行妊娠反应测试,在服药期间也必须进行常规妊娠反应测试。若在本品治疗期间发生怀孕,应立即终止服药,

并对患者用药的危险性进行评估和判断。因沙利度胺可分泌到精液中,因此如性伴侣为生殖年龄的女性,则服用沙利度胺的男性患者即使成功实施了输精管结扎术,也应使用适当的屏障方法进行避孕。使用沙利度胺治疗期间,患者不能捐献血液或精子。

沙利度胺另外一个主要不良反应为外周神经病变,病变可能会较为严重且不可逆转,此时应考虑调整剂量。如果没有功能丧失(1级),可密切观察患者状态,如症状恶化可降低剂量;如出现功能受损但对日常生活获得没有影响(2级),应降低剂量或终端治疗并密切观察;如受损状况没有改善则应停止治疗,入肾经病变的症状缓解则可重新开始治疗。如神经病变影响日常生活(3级)或造成残疾(4级)时,则必须停止治疗。

大量多发性骨髓瘤的患者采用沙利度胺治疗时又发生静脉血栓栓塞的报道,特别是那些同时服用化疗药物的患者,包括地塞米松。

其他常见不良反应包括便秘、头晕和直立性低血压,困倦或嗜睡也比较常见,如有发生,患者应避免开车和操作机器。服用本品可导致超敏反应,在用药2天~10天后可出现红色斑疹。Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症也曾有报道。因此,若出

现皮疹应及时停药,只有在进行适当临床评价后才能重新开始服用本品。如皮疹为表皮剥脱性、紫癜性 or 大疱性,或怀疑有可能发生 Stevens-Johnson 综合征或中毒性表皮坏死松解症,则不能再服用沙利度胺。另有报道服用本品后可出现心动过缓、中性粒细胞减少症和 HIV 感染患者的病毒载量增加。因此沙利度胺不能用于中性粒细胞缺乏的患者。

虽然缺乏人类哺乳期使用沙利度胺的数据,但鉴于本品对婴儿有潜在的严重不良反应,现有的注册药品信息建议哺乳期避免使用。

对血液的影响 多发性骨髓瘤患者使用沙利度胺治疗时发生血小板减少症。

对心血管系统的影响 使用沙利度胺治疗恶性肿瘤,可增加患者发生深静脉血栓的危险性。自 1998 年 7 月以来,在沙利度胺重返美国市场的最初 18 个月里,出现了 27 例血栓性不良事件的自发性报道,其中 26 例为恶性肿瘤患者。一项有关沙利度胺导致血栓性不良事件的回顾性研究显示,从 1998 年 10 月~2001 年 6 月间,在 FDA 收集的 2075 例不良事件报道中有 67 例为沙利度胺相关性血栓性不良事件,另外在临床试验的数据中又找到 29 例类似报道,在上述所有病例中,有 48 例患者发生深静脉血栓,25 例患者发生肺栓塞,其他 23 例患者同时发生深静脉血栓和肺栓塞。上述患者最常见的原发病诊断为多发性骨髓瘤和肾细胞癌。但应注意的是,癌症本身也是静脉栓塞的高危因素,且某些化疗方案可进一步增加该不良事件发生的危险性。沙利度胺是否可导致血栓,仍需要通过临床对照试验对其进行更完善的研究和评价。对沙利度胺引起静脉血栓栓塞的研究报告进行回顾性分析后

显示,当患多发性骨髓瘤的患者同时服用沙利度胺和化疗药物,如地塞米松、美法仑和多柔比星时,静脉栓塞的发生率有所增加。

研究显示,预防性使用低分子肝素(依诺肝素)、阿司匹林或华法林可降低那些同时服用沙利度胺和化疗药物的多发性骨髓瘤患者的深静脉血栓的发生。

某些患者使用沙利度胺后可发生心动过缓。降低剂量可减轻心脏症状。

对内分泌系统的影响 有报道妇女在使用沙利度胺治疗严重皮肤病期间,可出现闭经,但在停药 2~3 个月后经可恢复正常。

多发性骨髓瘤的患者在使用沙利度胺治疗期间可出现甲状腺功能减退症,故推测沙利度胺所引起的某些不良反应,如心动过缓、便秘等,可能是甲状腺功能减退的临床表现。

有报道称,一名 70 岁男性多发性骨髓瘤患者,在开始服用沙利度胺 4 周后出现严重高血糖。血浆葡萄糖浓度在使用胰岛素和口服降糖药后恢复正常,并继续使用沙利度胺进行治疗。

对胃肠道的影响 有报道 3 名多发性骨髓瘤患者服用沙利度胺后发生肠穿孔并需手术治疗。第 4 名患者也有急性腹部疼痛并疑似肠穿孔,但该患者在手术前突发心脏病死亡。

对肝脏的影响 一名 58 岁女性患者,患终末期浆细胞白血病,服用沙利度胺后出现肝炎。另一名 76 岁女性多发性骨髓瘤患者,同时服用沙利度胺和地塞米松,出现肝毒性,包括黄疸和急性肝酶升高,停用沙利度胺后恢复正常。一名 64 岁女性多发骨髓瘤患者服用沙利度胺后,出现致死性暴发性肝衰竭及脑病,推测与沙利度胺相关。

对肺的影响 有患多发性骨髓瘤的患者在服用沙利度胺后出现间质性肺炎。另有报道患卵巢癌的妇女服用本品后出现呼吸困难,停药后症状消失。某些患者可在减量后重新给药,继续维持沙利度胺的治疗。

对心理功能的影响 1例多发性骨髓瘤的患者服用沙利度胺约2个月后出现痴呆症状,但于停药48h后完全缓解。

对神经系统的影响 外周神经病变是沙利度胺一项主要的不良反应,尽管其致病机制、危险因素和最佳处置尚不明确。一项前瞻性研究显示,有皮肤红斑狼疮和系统性红斑狼疮患者中,沙利度胺的累积剂量于外周性神经病变的发生率无关,但一项回顾性研究的结果表明,在系统性红斑狼疮和多发性骨髓瘤患者中,神经毒性发生的危险性和症状严重程度与累积剂量有相关性。后者对一定的剂量范围进行了研究后发现,在累积剂量超过20g时,其相关性最明显,但在低剂量时相关性则较模糊或者没有。这也许可以解释为什么以不同剂量作为研究对象时,所得到的研究结果呈现明显差异。有两项针对多发性骨髓瘤患者的进一步研究显示,当疗程超过6个月到1年时,神经毒性与治疗疗程之间比与用药剂量及总累积剂量之间更具相关性。但有其他研究呈现相反结果,同样是多发性骨髓瘤患者,对周围神经病变的电生理证据表明,早在治疗开始后的第4个月,就有2/3的患者发病,到第7个月时,全部患者均发病,很多患者同时还有临床症状。中枢神经系统毒性也有报道,1名多发性骨髓瘤患者采用沙利度胺单药治疗21个月后出现脑病症状。

对性功能的影响 2例男性患者服用沙利度胺后出现剂量相关的性功能障碍,包括

性欲消失、勃起障碍和早泄等。有6例患者在开始沙利度胺治疗的4周内,出现勃起障碍。

对皮肤的影响 1例患恶性胶质瘤的62岁女性在开始服用沙利度胺治疗5周后出现中毒性表皮坏死松解症,虽然该患者同时还服用其他若干药物,如地塞米松等,但沙利度胺被认为是与该不良反应最具时间相关性的药物。另有1例64岁骨髓瘤患者,在开始使用沙利度胺和地塞米松治疗24天后,出现中毒性表皮坏死松解症。有观点认为该不良反应可能是沙利度胺与地塞米松相互作用所致。有研究曾将沙利度胺用于治疗中毒性表皮坏死松解症。但该试验因沙利度胺组患者死亡率明显增加而被提前终止。造成死亡的原因多为疾病本身引起。沙利度胺曾被作为一种试验药物,因为它是肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的强抑制剂,而上述疾病的发病机制涉及肿瘤坏死因子。但研究者发现在沙利度胺治疗开始后,与安慰剂组相比,沙利度胺治疗组的血浆肿瘤坏死因子浓度有增加的趋势,因此推断沙利度胺可能会自相矛盾地增加上述患者体内TNF- α 的产生。2例银屑病患者服用沙利度胺后病情恶化,也可能与TNF- α 生成增加有关,在一项包括了87名多发性骨髓瘤患者的开放性研究中,比较了沙利度胺单药治疗与沙利度胺联用地塞米松的两组患者,在每组中均有45%的患者出现了轻度和中度的皮疹,包括麻疹样皮炎、脂溢性皮炎、斑丘疹样皮炎和非典型皮炎。3名同时服用了沙利度胺和地塞米松的患者出现了严重的皮肤反应(剥脱性红皮病、多形性红斑、中毒性表皮坏死松解症),因而停止治疗。

偏头痛 1例36岁男性患者在使用沙利度胺期间有偏头痛发作。

致突变性 3例有关父母于孕期使用沙利度胺后导致婴儿畸形的报道激起了人们对沙利度胺可能是致突变药物的恐慌。但是,上述婴儿出现的肢体畸形并非典型的突变反应,而沙利度胺的致畸作用似乎是影响胎儿血管生成而非致突变性。对1998年之前的证据进行回顾研究显示,将沙利度胺定义为致突变药物缺乏相应的科学依据,服用沙利度胺的父母娩出畸形婴儿的发生率与整体人群相比没有明显差异。在2002年时。另有在瑞典的一项进一步回顾性研究支持上述观点,在这项研究中,有34名沙利度胺胚胎病的父母所生育的64名儿童中,并未发现因沙利度胺胚胎病所导致的畸形和功能异常。

3 药物相互作用

沙利度胺可增加巴比妥类药物、乙醇、氯丙嗪和利舍平的镇静作用。本品与其他可能造成外周神经病变的药物合用时,须格外谨慎。

抗肿瘤药 本品与多柔比星合用可增加发生深静脉血栓的危险性。

皮质激素类 本品与地塞米松可能存在药物相互作用。

激素类避孕药 沙利度胺不影响炔雌醇和炔诺酮的代谢,因此理论上沙利度胺不应影响口服避孕药的疗效。但在使用沙利度胺治疗期间,任何情况下均应同时采用两种可靠的避孕方式。应当始终牢记的是,除沙利度胺外,如同时服用其他药物有可能破坏激素类避孕药的可靠性。

干扰素 在一项沙利度胺与干扰素 α -2a联合用于治疗肾细胞癌的II期临床试验中,13名患者中有4人出现了神经毒性症状。因上述两种药物均具有破坏膜稳定性的

作用,因此推测该严重毒性反应为两药共同作用的结果,因其中任何一种药物单独作用的危害均不能达到目前的严重程度。另有第5名患者出现了Stevens-Johnson反应,同样源于上述两种药物的联合使用。该临床试验也因出现上述严重不良反应而被终止。

另有1名患者同时服用沙利度胺和聚乙二醇干扰素 α -2b后出现严重骨髓抑制。推断同样是两药联合使用所致。

4 药动学

沙利度胺在胃肠道缓慢吸收,口服后3h~6h血液浓度达峰值,本品可通过胎盘,并能分布到精液中。沙利度胺确切的代谢途径和方式目前尚不清楚,但似乎在血浆中以非酶方式水解。本品的消除半衰期为5h~7h。

5 用途和用法

沙利度胺有免疫调节作用。鉴于本品有致畸危险性和其他潜在不良反应,一定要在严密的监测和控制下使用。

沙利度胺用于治疗中度至重度2型(结节性红斑麻风病)麻风反应的急性皮肤症状。但如果治疗中出现中度到重度神经炎。则不应再单独使用本品进行治疗,而应当加用糖皮质激素类药物直至神经炎症得到缓解。沙利度胺还可作为预防和抑制复发的2型麻风反应皮肤症状的维持治疗。本品对1型麻风反应无效。常用剂量为口服每日1次,每次100mg~300mg。病情严重者每日剂量可增至400mg。在药物治疗收到满意效果后,剂量可按每2周~4周减少50mg的速度逐步递减。另有替代治疗方案,可采用开始100mg,每日1次。如症状得不到控制,可每隔1周增加每日剂量100mg直到最大剂量每日1次,400mg。

沙利度胺还可用于常规治疗无效的多

发性骨髓瘤。起始剂量为每日 200mg。其后根据患者对药物的耐受性,可按每周增加 100mg 的速度,将剂量增至每日最大剂量 800mg。沙利度胺可与美法仑和泼尼松联合用于治疗初次诊断为多发性骨髓瘤的 65 岁以上的患者以及那些无法耐受大剂量化疗的患者。沙利度胺可每日给药 200mg,每 6 周最多 12 个疗程。沙利度胺也可与地塞米松一起联合治疗初次诊断为多发性骨髓瘤的患者,沙利度胺每日给药 200mg,地塞米松在 28 天的疗程中,分别在第 1 天~4 天,第 9 天~12 天,第 17 天~20 天,每日服用 40mg。

沙利度胺最好在每日睡前或晚饭后至少 1h 服药。

沙利度胺可用于与免疫系统相关的其他若干疾病的治疗,如预防和治疗移植物抗宿主病;预防和治疗终末期严重免疫缺陷患者的复发性口疮性口炎;治疗结核和非结核性分枝杆菌感染的临床症状,治疗骨髓增生异常综合征、HIV 相关性消耗综合征、卡波西肉瘤和克罗恩病;还用于治疗原发性脑瘤。沙利度胺用于其他癌症治疗的研究正在进行中。

作用 沙利度胺的作用机制尚未完全明确,虽然某些研究显示其具有抗炎和免疫调节作用,其中包括抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的合成。但该抑制作用不完全且具有选择性。另外在某些患者中,本品会导致血浆中 TNF- α 浓度增加。其他抗炎和免疫调节作用包括抑制白细胞向炎性部位的趋化性,降低多型核白细胞的吞噬作用。沙利度胺还可调节白介素,但研究结果发现,沙利度胺针对某种特定白介素和干扰素- γ 的作用是模糊不定的。同时沙利度胺对 CD4⁺ 细胞和对其他细胞内反应介质的多种

作用也是有关联的。沙利度胺还可抑制血管生成,而血管生成可能与实体肿瘤和其他疾病有关联。

Behcet 综合征 一项有 96 名患 Behcet 综合征的男性患者参加的随机双盲安慰剂对照研究显示,沙利度胺对口腔和生殖器溃疡或滤泡损伤有治疗作用。研究同时发现沙利度胺还可预防新的口腔和生殖器溃疡的发生。但停药后可能复发。另有报道显示,沙利度胺用于患 Behcet 综合征的儿童患者,可治疗经其他治疗无效的严重的口腔和生殖器溃疡。本品对 1 例患有复发性穿孔性肠道溃疡的 Behcet 综合征的女性患者的症状有改善作用。

恶病质 沙利度胺用于治疗 HIV 相关性消瘦。

移植物抗宿主病 针对有关沙利度胺用于治疗慢性移植物抗宿主病研究的回顾性分析显示,沙利度胺虽然对一些经其他治疗无效的患者有一定治疗作用,但当剂量超过每日 200mg 时,大多数患者的耐受性很差。预防性使用沙利度胺,可导致生活质量很差,能否改善取决于患者对药物耐受程度的变化。对于初次诊断的患者使用沙利度胺治疗无效。

HIV 相关并发症 由于沙利度胺具有抑制肿瘤坏死因子(TNF)- α 的特性,可用于解释其抗 HIV 的作用。但在 HIV 感染的患者中,沙利度胺对肿瘤坏死因子的作用可有升高、降低和无变化等多种矛盾的结果存在。尽管如此,本品在治疗某些艾滋病相关性疾病时仍显示出一定的治疗前景。在 HIV 感染的患者中,沙利度胺是治疗严重口腔溃疡、咽喉溃疡和食管溃疡的有效药物。值得注意的是,某些患者的血浆中 HIV RNA 水

平中度升高,这可能与TNF- α 的升高有关。沙利度胺尝试用于HIV感染患者合并结节性痒疹、斑秃和肥厚性生殖器疱疹的治疗,取得了部分成功。同样对HIV相关性消瘦也有效,本品在大剂量用药时,可用于治疗艾滋病相关性卡波西肉瘤。沙利度胺对3例严重特发性HIV相关性结肠炎同样有效。

炎性肠病 小规模开放性临床研究显示,沙利度胺对难治性克罗恩病有效。有许多已经开始服用皮质激素类药物的患者,在服用本品后,激素剂量可以减少,某些患者甚至可以完全停用。沙利度胺可降低TNF- α 和白介素-12,因此可能对克罗恩病有临床治疗意义。另有报道,沙利度胺同样对儿童及青年难治性肠病有效。

红斑狼疮 沙利度胺对红斑狼疮有一定疗效,主要包括慢性盘状红斑狼疮、深部红斑狼疮、系统性红斑狼疮和皮肤红斑狼疮。

沙利度胺对皮肤红斑狼疮的作用可能部分来源于对抗紫外线引起的皮肤炎症,从而起到保护作用。

恶性肿瘤 沙利度胺对复发的晚期多发性骨髓瘤有效,且对首次诊断出该病的患者也有积极效果,当与地塞米松合用时,疗效提高。对复发的难治性多发性骨髓瘤或初次诊断的多发性骨髓瘤患者,沙利度胺与多柔比星脂质体,长春新碱联用可提高治疗效果,并减少地塞米松的给药次数。同样在初次诊断的老年患者中,沙利度胺和美法仑及泼尼松合用可提高治疗效果。

对于初次诊断并行骨髓干细胞移植及强化化疗后的患者,沙利度胺可用作维持治疗,在上述两项研究中,沙利度胺可提高治疗的反应率及无事故存活率,但其中一项研究显示对整体的存活率没有改善。

沙利度胺还曾尝试用于某些非浆细胞性恶性肿瘤,治疗效果各异。沙利度胺对复发的高级神经胶质瘤显示出一定的治疗前景。本品用于治疗非HIV相关性卡波西肉瘤、转移性黑色素瘤、骨髓纤维化伴骨髓化生和非雄激素依赖型前列腺癌的研究正在进行中。

一项临床研究显示沙利度胺对胰腺癌患者的肿瘤相关性恶病质有治疗作用。

食管溃疡 沙利度胺对艾滋病患者的特发性食管溃疡有效。另有报道显示,1例免疫力正常的患者及1例肝移植后免疫缺陷的患者,患食管溃疡但对其他治疗无效,使用沙利度胺后溃疡愈合。

风湿病 有报道显示沙利度胺对难治性风湿性关节炎和成人Still病有效。用于2例全身起病的幼年型风湿性关节炎的患儿后可改善症状,该患者对其他治疗无效,包括依那西普。沙利度胺用于另外11例难治性风湿病的患儿时,可降低泼尼松的剂量。

肉状瘤病 有报道显示沙利度胺可能对肉状瘤病有治疗作用。

皮肤病 沙利度胺对多种经传统治疗无效的严重皮肤病有效。一项有关沙利度胺用于治疗2型(麻风结节性红斑)麻风反应的回顾性研究显示,本品可作为激素治疗的有效替代药物。同时针对其他严重皮肤病的研究也显示,本品对多形红斑、尿毒症引起的瘙痒、朗格罕细胞组织细胞增生症、大疱性表皮松解及其变种、结节性痒疹、坏疽性脓皮症和Sehnitzler综合征也有治疗效果。有报道,患Whipple病的患者,在开始抗菌治疗后会出现免疫重建炎性综合征(immune reconstitution inflammatory syndrome),该病可引起结节性红斑样损害,使用沙利度胺治疗有效。

◎药学基础理论◎

颈 椎 病

1 定义

颈椎病又称颈椎综合征,是颈椎性骨关节炎、增生性颈椎炎、颈神经根综合征、颈椎间盘突出征的总称,是一种以退行性病理改变为基础的疾患。颈椎病可分为神经根型颈椎病、脊髓型颈椎病、交感神经型颈椎病、椎动脉型颈椎病、食管压迫型颈椎病、颈型颈椎病。

据颈椎流行病学统计,目前一致认为颈椎病是中年人以上的一种多发病,40岁~60岁为高发年龄。近年来青年颈椎病有增多趋势。患病率女性高于男性;高枕睡眠5年以上颈椎病患者率明显高于其他类型。

2 病因

①颈椎退行性改变是颈椎病发病的主要原因,其中椎间盘的退变尤为重要,是颈椎诸结构退变的首发因素。②发育性颈椎椎管狭窄。③慢性劳损。④颈椎的先天性畸形。

3 临床表现

3.1 神经根型颈椎病

最为多见,占颈椎病的50%~60%。开始多为颈肩痛,短期内加重并向上肢放射,皮肤可有麻木、过敏等感觉。当头部或上肢姿势不当或突然牵撞患肢可发生剧烈闪电样锐痛。

3.2 脊髓型颈椎病

占颈椎病的10%~15%。颈痛不明显,以四肢乏力、行走持物不稳为最先出现的症状,随着病情加重发生自上而下的运动神经

元性瘫痪。

3.3 交感神经型颈椎病

可发生一系列交感神经症状,如头痛、恶心、呕吐、视物模糊、心跳加快、心律不齐等。

3.4 椎动脉型颈椎病

①眩晕:为本病的主要症状,可表现为旋转性、浮动性或摇晃性眩晕,头部活动时可诱发或加重。②头痛:主要表现为枕部、顶部疼痛。③视觉障碍:多为突发性弱视或失明、复视,短期内自动恢复。④猝倒:多在头部突然转动或屈伸时发生。

3.5 食管压迫型颈椎病

颈椎椎体前鸟嘴样增生压迫食管引起吞咽困难。

3.6 颈型颈椎病

颈型颈椎病又称局部型颈椎病,具有头、肩、颈、臂的疼痛及相应的压痛点。

颈椎病并发症有以下几方面:吞咽障碍、视力障碍、颈心综合征、高血压颈椎病、下肢瘫痪、猝倒。

4 鉴别诊断

4.1 神经根型颈椎病

需与下列疾病鉴别:颈肋和前斜角肌综合征、椎管内髓外硬脊膜下肿瘤、椎间孔及其外周的神经纤维瘤、肺尖附近的肿瘤均可引起上肢疼痛、神经痛性肌萎缩、心绞痛、风湿性多肌痛。

4.2 脊髓型颈椎病

应与下列疾病鉴别:肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、椎管内肿瘤、脊髓空洞。

4.3 椎动脉型颈椎病

应与下列疾病鉴别:需与其他原因引起的椎基底动脉供血不足鉴别,如椎动脉粥样硬化和发育异常等。椎动脉造影是最可靠的鉴别方法。

4.4 交感神经型颈椎病

应与下列疾病鉴别:冠状动脉供血不足、神经功能症、更年期综合征、其他原因所致的眩晕。

4.5 食管压迫型颈椎病

应与下列疾病鉴别:食管炎、食管癌引起的吞咽困难。

4.6 颈型颈椎病

应与慢性颈部软组织损伤鉴别:因长期低头工作,头经常处于前屈的姿势,使颈椎前盘前方受压,髓核后移,刺激纤维环及后纵韧带,从而产生不适症状。

5 治疗

“牵引”在过去是治疗颈椎病的首选方法之一,但近年来发现,许多颈椎病患者在使用“牵引”之后,特别是那种长时间使用“牵引”的患者,颈椎病不但没有减轻,反而加重。牵引不但不能促进颈椎生理曲度的恢复,相反拉直了颈椎,反而弱化颈椎生理曲度,故颈椎病应慎用牵引法。颈椎病的治疗应在运动治疗法和物理治疗法的同时服用药物。

5.1 非甾体消炎药

这类药物主要针对神经根受到刺激引起的损伤性炎症,起到消炎镇痛作用。这类药物有阿司匹林、吲哚美辛、布洛芬、双氯芬酸钠等。

5.2 具有活血化瘀、行气通络、除湿止痛功效的中成药

代表药有颈复康、根痛平、芪葛颗粒、颈

康胶囊等。

5.3 神经营养药

这类药物对于任何一种类型的颈椎病都有治疗作用,常用的有B族维生素、复合维生素、甲钴胺等。

5.4 肌肉松弛药

这类药使肌肉的痉挛得到缓解,解除了对脊髓、神经、血管的刺激,代表药有盐酸乙哌立松。

5.5 外用贴剂或涂剂

如消炎镇痛膏、骨痛贴膏、骨痛灵酊等。

6 预防

(1) 加强颈肩部肌肉的锻炼,在工作之余做头及双上肢的前屈、后伸及旋转运动,即可缓解疲劳,又能使肌肉发达、韧度增加,从而有利于颈段脊柱的稳定性,增强颈间顺应颈部突然变化的能力。

(2) 避免高枕睡眠的不良习惯,高枕使头部前屈,增大下位颈椎应力,有加速颈椎退变的可能。

(3) 改变不良姿势减少劳损,每低头或仰头1h~2h,需要做颈部活动,以减轻肌肉紧张度。

(4) 防风寒、潮湿,避免午夜、凌晨洗澡或受风寒,吹袭风寒使局部血管收缩,血流减少,有碍组织的代谢和废物清除,潮湿阻碍皮肤蒸发。这些都是颈椎病患者应该避免的。

(5) 中医学认为核桃仁、山茱萸、生地黄、黑芝麻等具有补脊髓之功,合理地少量服用可起到强壮筋骨,推迟肾与关节退变的作用。

(摘自《连锁药店执业药师基础训练手册》)

药 学 文 摘

黄芪在慢性萎缩性胃炎中的应用

慢性萎缩性胃炎是因胃黏膜上皮受损导致固有腺体减少,伴或不伴肠化和假幽门腺化生的消化系统多发疾病,幽门螺杆菌感染、饮食不节、自身免疫及胆汁反流等因素是CAG的主要病因。我国CAG的患病率较高,CAG迁延不愈,可引起胃部出血、溃疡等病变,严重者甚至会导致胃癌。近年来,随着内镜技术的飞速发展,CAG的诊断和治疗均取得了显著成果,但是因其缺乏特异性临床表现、部分患者无法耐受侵入性操作等原因,仍没有能彻底逆转萎缩及改善CAG所有症状的特效药物。中医药在CAG的临床治疗和萎缩黏膜的逆转上成效显著,成为近年来的研究热点。

1 中医理论研究

CAG属于中医“胃痞”“胃痛”“痞满”“嘈杂”等范畴,临床主要表现为胃脘满闷不舒、隐痛不适、纳差呕恶、神疲乏力等。中医治疗CAG的经验认为:脾胃虚弱是CAG发病的本源,外邪侵袭、药食所伤、情志失调等因素作用于机体产生各种病理产物,导致疾病的产生发展,治疗上多以健脾益气、活血化瘀为主,辅以益气养阴、清热祛湿等。分析显示,中西医结合治疗CAG疗效优于单纯西医治疗,黄芪是治疗CAG使用的最高频中药之一。

黄芪首载于马王堆汉墓出土的帛书《五十二病方》中,其药用历史距今已有2000多

年。《神农本草经》将其列为上品:“黄芪,味甘,微温。主痈疽久败疮,排脓止痛,大风癰疾,五痔鼠瘻。补虚,小儿百病。”黄芪为“补气诸药之最”,能补中益气,温养脾胃,营养全身,增强抗病能力;黄芪“通调血脉,流行经络,可无碍于壅滞”,能行滞通痹,托毒排脓,以促进病理产物消亡;能生肌敛疮以促进黏膜修复,甚至逆转萎缩。

单味中药治疗临床疾病的研究较少,黄芪主要以复方的形式应用于CAG“脾胃虚弱证”“脾胃虚寒证”的治疗。“黄芪建中汤”温中缓急,健脾益气,在治疗CAG的若干临床试验中,黄芪作为君药发挥健脾益气的作用,并与桂枝、白芍配伍,共奏温阳化气、益气和营之效。有分析显示,黄芪建中汤类方与西医对照组相比,在改善患者的中医证候方面,效果更好。“升阳益胃汤”中黄芪与人参、白术、陈皮、半夏等合用,发挥益气健脾、燥湿和胃的功效,又能配合羌活、独活、柴胡、防风等风药升举清阳,调畅气机,治疗CAG脾胃虚弱证的效果较好。另外,研究者按经验自拟的黄芪类复方,在临床研究上也取得了很多进展,如曹志群教授自拟的“芪莲舒痞汤”,在改善CAG中医证候、改善胃黏膜状况、提升HP转阴率等方面效果肯定。可见,黄芪类复方治疗CAG效果良好。

2 现代药理研究

黄芪是豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪

的干燥根,主要活性成分有黄芪多糖、三萜皂苷、黄酮类化合物及氨基酸等。当前研究认为,黄芪治疗CAG的药理作用主要集中在黏膜保护、免疫调节、促胃肠动力和预防癌变等方面。

2.1 黏膜保护

黄芪化学成分中发挥黏膜保护功能的主要是黄芪多糖和黄芪总苷,黄芪甲苷是AST的重要活性成分,也是黄芪的质量评价指标。近年来,随着黄芪治疗慢性萎缩性胃炎研究的不断开展,黄芪的胃黏膜保护机制也逐渐明确:黄芪可以通过增强胃黏膜防御因子、抵抗炎症反应、改善氧化应激状态等途径发挥保护胃黏膜的作用。

2.1.1 增强胃黏膜防御因子

胃黏膜防御因子能保护胃黏膜不受有害物质侵袭,包含黏膜屏障、黏液与碳酸氢盐屏障、胃肠激素、前列腺素等,黄芪通过调控细胞增殖凋亡、调节胃肠激素、调整黏膜血流量等途径,增强相关胃黏膜防御因子,达到保护胃黏膜的目的。

胃黏膜上皮细胞增殖抑制而凋亡过度,造成黏膜屏障功能缺失,是造成胃黏膜损伤的重要原因。黄芪能调节胃黏膜上皮细胞的增殖和凋亡,使之达到动态平衡,从而改善镜下黏膜表现,其效果与叶酸相当。黄可儿等认为,AST是黄芪发挥这种效用的主要成分。AST通过调控B细胞淋巴瘤因子-2和B细胞淋巴瘤因子-2相关X蛋白这一对正负凋亡调节基因,影响增殖细胞核抗原的表达,参与DNA修复和复制过程,可抑制胃黏膜细胞凋亡,并促进其增殖,达到保护胃黏膜的目的。研究发现,以上成分发挥作用时,存在明显量效关系,大剂量AST胃黏膜保护效用已接近西咪替丁的水平。APS通

过调控增殖细胞核抗原的表达,也可产生调节消化道黏膜细胞增殖和凋亡的作用,SONG J等将这种调节机制应用于胃癌的研究中,发现APS可显著降低胃癌细胞存活率,并呈时间和剂量依赖性地促进胃癌细胞凋亡。

胃肠激素是消化道分泌的一类多肽物质,对消化功能起到重要调节作用,CAG患者激素水平表现为低胃泌素、低生长抑素和高胃动素。黄芪通过联合黄芪当归汤,可显著下调血清MTL、上调P物质水平,故认为黄芪可以通过调节胃肠激素改善胃肠运动。ZHUX等用APS干预CAG模型大鼠,发现干预后大鼠胃形态明显改善,体内Gas及SS水平显著升高,认为APS通过调节胃肠激素实现胃黏膜保护功能。脾虚证大鼠表现为胃窦黏膜G细胞减少,血清Gas水平降低,AST可通过增加脾虚大鼠胃壁细胞Gas受体的结合位点数,改善大鼠脾虚症状,刺激胃黏膜再生,且这种刺激作用呈现一定程度的剂量依赖性。由此推测,促进胃泌素与其受体结合是黄芪益气健脾功效的机制之一。

现代药理研究普遍认为,黄芪能改善血液流变学和动力学,在促进伤口愈合方面有重要作用,这与中医黄芪能“补气活血”的理论相吻合。体外实验表明,黄芪提取物能促进人皮肤成纤维细胞增殖,加速细胞周期进程,其机制可能与抑制炎症、促进细胞周期和促进修复因子的分泌有关,表明黄芪具有较高的伤口愈合潜力。张厚等研究了AST对CAG胃黏膜损伤的抑制作用,用AST灌胃的CAG大鼠胃黏膜血流量明显改善,症状减轻,黏膜病损好转,推测AST可以通过调整胃黏膜微循环血液灌注,为上皮细胞的再生修复创造条件,增强胃黏膜防御能力,

具体机制可能与提高机体免疫力和抑制脂质过氧化有关。

2.1.2 抗感染和抗氧化应激

当细胞代谢产生的自由基高于细胞的抗氧化能力时,氧化还原状态失衡,即诱发氧化应激反应。氧化应激损伤胃黏膜是CAG重要的发病机制,黄芪可以通过抑制活性氧的产生、清除活性氧以及增强抗氧化防御能力保护胃黏膜。血管内皮因子中一氧化氮参与了胃肠道黏膜的防御和损伤,是一种反应性很强的自由基。在李祎群等的实验中,CAG模型大鼠较造模前体内NO浓度显著提升,用AST-IV干预后,血清中的NO和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的含量明显降低,同时超氧化物歧化酶活力提高、抑制率下降,胃黏膜病理组织炎症出现好转,认为AST-IV能促进机体清除氧自由基,改善机体抗感染及氧化应激能力,从而发挥黏膜保护作用。有实验表明,AST-IV通过增加线粒体内抗氧化剂谷胱甘肽活力,减少丙二醛的含量,减轻线粒体氧化应激的状态。对于抗氧化作用的信号分子机制,大量的体外实验和分子实验研究认为,黄芪的抗氧化能力与APS激活NRF2/ARE、AMPK等信号通路,抑制核因子(nuclear factor, NF)- κ B、caspase-3等信号通路关系密切。

黄芪可从多环节、多种炎症介质影响炎症反应,其发挥抗炎活性的成分主要是AST。ZHANG W J等研究发现,AST-IV的抗炎作用是通过抑制炎症反应调节蛋白NF- κ B的表达,增加抗炎症因子的分泌释放,减少促炎症因子的分泌释放实现的。贺一新等认为,信号转导与转录激活因子1、NF- κ B等均是AST-IV抵抗炎症反应的信号

通路,当这些信号通路被激活时,炎症因子水平被降低。秦书敏进一步探究了其对胃组织炎症反应的影响,AST-IV通过减少髓过氧化物酶活力,抑制了NF- κ B p65蛋白的表达,降低了炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)- 1β 水平,达到下调炎症反应、减轻胃黏膜损伤的目的。

2.2 增强免疫功能

免疫功能低下普遍存在于CAG患者群体中,是CAG迁延不愈的重要病因。黄芪提取物在体内和体外均表现出免疫调节、免疫修复作用,抗肿瘤及部分黏膜修复作用。黄芪对机体的非特异性免疫和特异性免疫均有重要作用。

非特异性免疫对整个免疫系统意义重大,是特异性免疫的基础。黄芪可通过保护生理屏障、增强吞噬细胞活性、影响固有免疫分子等途径调节机体的非特异性免疫。通过调控相关基因表达,黄芪能维持细胞增殖和凋亡的平衡状态,从而达到保护胃黏膜上皮细胞完整性、保护生理屏障的目的。APS能激活免疫抑制小鼠腹腔巨噬细胞活性,显著增强吞噬能力。ZHU J等研究认为,APS能刺激巨噬细胞分泌IL- 1β , IL-6, TNF- α 和一氧化氮,并提高这些细胞因子的表达,从而激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路,诱导巨噬细胞活化。在体内试验中,APS通过影响固有免疫分子生长因子的表达并联合其他分子机制,明显改善了CAG的症状及病理表现,说明黄芪调节非特异性免疫的疗效确切。

特异性免疫是机体受到抗原刺激后与该抗原发生的特异性反应,黄芪可从体液免疫和细胞免疫两方面调节特异性免疫,主要

表现在促进淋巴的增殖活化、调节细胞因子表达和提高浆细胞分泌等方面。黄芪的多种药理成分均能对特异性免疫起到调节作用:APS 能从促进淋巴细胞增殖分化,提高浆细胞的分泌,增加血清抗体浓度等方面调节细胞免疫;黄芪总黄酮能调控 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等的生成,发挥抗感染和免疫双向调节作用;AST-IV 能诱导 T 细胞活化、调节效应/调节性 T 细胞平衡、增强 CD45 磷酸酶活性等。此外,有研究表明,APS 能明显改善胸腺和脾脏的质量指数,恢复受损的胸腺和脾脏组织的结构,并能显著促进小鼠脾淋巴细胞增殖,说明黄芪可保护受损的免疫器官,从而促进免疫细胞增殖和免疫应答。自身免疫失常与一部分 CAG 的发生关系密切。除增强免疫功能外,黄芪还能起到调节自身免疫的作用。结合相关研究推测,黄芪可以通过抑制相关细胞因子和酶的过度表达,减轻自身免疫反应,但目前相关研究较少,有待进一步探讨。

2.3 促胃肠动力

胃肠动力紊乱导致胃排空延迟,甚至胆汁或十二指肠液反流,造成胃黏膜损伤,是 CAG 的发病机制之一。多项研究表明,注射或口服黄芪制剂能够加速胃排空,提高十二指肠收缩力量,促进小肠运动,最终改善消化能力。体内试验结果表明,黄芪提取物灌胃后的 CAG 大鼠胃黏膜及黏膜下层充血减轻,胃窦平滑肌细胞及腺体细胞排列整齐,平滑肌病变改善,胃排空加快,同时胃动素、胃泌素水平不同程度升高,表明其改善胃肠动力的能力可能与调节胃肠兴奋性激素有关。有研究认为,APS 是黄芪改善胃肠动力的主要成分,大剂量 APS 促进厌食大鼠胃排空及小肠推进的效用超过了西药多潘立酮

和中成药对照组,黄芪增加胃肠动力的能力较强。

2.4 预防癌变

CAG 是胃癌重要的癌前病变。统计学数据显示,CAG 的综合病因治疗可明显降低此类患者患胃癌的风险和发病率,根治 CAG 以预防胃癌尤为关键。黄芪是临床广泛应用的抗肿瘤中药,其作用机制包括调节细胞增殖和凋亡、增强机体免疫功能、提高化疗疗效、抗肿瘤血管生成、干预细胞代谢等。黄芪通过调节细胞的增殖和凋亡,在预防 CAG 进一步癌变的过程中发挥了重要作用,这种作用表现为对癌细胞的增殖抑制和凋亡诱导。APS 能抑制人胃癌 MGC-803 细胞增殖,并以浓度和时间依赖的方式促进线粒体凋亡,细胞周期分析显示,其抑制癌细胞增殖主要是将细胞阻滞于 G0/G1 期,潜在的机制涉及 APS 诱导细胞内活性氧的积累和进一步促进细胞凋亡。蔡甜甜等研究 AST-IV 对胃黏膜细胞凋亡的信号分子调控机制发现:AST-IV 干预使凋亡受抑的黏膜上皮细胞组织学形态明显改善,同时 Kras、p53 蛋白表达相应上调。认为 AST-IV 通过 Kras/p53 信号通路调控自噬与凋亡的发生,可能对将会发生的癌变起到逆转作用。

3 结语

黄芪能“补五脏诸虚”,被历代医家广泛应用于脾胃系统疾病的治疗,黄芪类复方在中医治疗 CAG 的临床活动中占据重要地位。综述所知,黄芪的多种化学成分均具有保护胃黏膜、调节机体免疫、促进胃肠动力及预防癌变等作用,其具体的分子机制研究也较为深入,且尚无黄芪及其复方对肝肾产生毒性的报道,相比于西药在改善症状、逆转黏膜萎缩和安全性上有很大优势。但由

于中药成分具有多样性,其治疗作用表现为多途径、多靶点,当前的研究尚不能完全解释黄芪治疗CAG的具体机制;另外目前,临床多应用中药复方制剂,如何阐释单味中药化学组分在临床应用中作用机制,是面临的科研难题。在今后的研究中,可以进行大样本、多中心的随机对照试验,探究黄芪及复方对CAG的治疗效用,以循证医学证据来丰富中医临床理论依据。对于CAG的特殊

表现型自身免疫性萎缩性胃炎,应根据前期科研成果合理地开展实验,寻求中医治疗的新方法。另外,可以深化黄芪及其复方治疗CAG特定证型的定量研究,探究合理的中药配比,从而为临床组方用药及CAG的新药研发奠定理论基础。

(整理自《河南中医》2021年5月,第41卷第五期,有删减)

BRAF抑制剂及其联合疗法在 晚期黑色素瘤治疗中的临床研究进展

黑色素瘤是一种来自黑色素细胞的恶性肿瘤,多发生于皮肤和黏膜,恶性程度高,晚期患者预后极差,且一直缺少较好的治疗方法。近年来,黑色素瘤的病死率逐年升高,患者死亡率居高不下。据报道,全世界每年约有20万例黑色素瘤新发病例;而我国每年新发黑色素瘤病例高达2万例,且发病率以6%~7%的年增长率增加,同时其发病有年轻化的趋势。目前,临床治疗黑色素瘤的基本原则是广泛性的局部手术切除,但黑色素瘤的突出特点是发病早期即容易发生远处转移,且对传统放化疗的敏感性很低,易发生耐药,现有方案疗效差,患者的5年生存率不足10%。尽管免疫治疗在黑色素瘤的治疗中取得了一定的成效,但仍存在起效慢、副作用明显和耐药等情况。随着黑色素瘤肿瘤信号通路相关研究获得了巨大进展,针对癌变过程中的关键受体和信号转导激酶的分子靶向药物也得到了开发与应用,为晚期黑色素瘤患者的治疗带来了新的希望。

研究表明,多种基因参与了黑色素瘤的发生,其中最受关注的是BRAF基因。鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1(BRAF)是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的关键信号转导激酶之一,研究还表明,约50%的黑色素瘤患者存在BRAF基因突变,这些突变使得BRAF蛋白活性显著增强,导致MAPK信号通路被异常激活,进而诱发黑色素瘤。因此,BRAF突变成为了晚期黑色素瘤治疗的关键靶点,故针对BRAF突变的抑制剂逐步得到了开发应用。目前,美国FDA已经批准上市的BRAF抑制剂有威罗菲尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib)和康奈非尼(encorafenib)等。多项临床研究显示,BRAF抑制剂的单用或联用使得晚期黑色素瘤的疗效得到了明显改善,患者的生存期显著延长。但BRAF抑制剂也存在着耐药的问题,虽有研究表明联合用药是进一步提高疗效并延缓耐药的有效方法,但仍然不能从根本上解决耐药问题。为了解BRAF抑制剂治疗黑色素瘤的进展情况,笔

者在中国知网、维普网、万方数据、Web of Science、PubMed等数据库中组合检索2010年1月~2020年12月发表的相关研究文献,对BRAF抑制剂及其联合疗法治疗黑色素瘤的临床应用及耐药情况进行归纳总结,以期为该药在晚期黑色素瘤治疗中的应用和后续研究的开展提供参考依据。

1 BRAF基因在黑色素瘤发生中的意义

黑色素瘤的发生发展是一个极其复杂的病理过程,主要发生机制之一是癌基因激活和抑癌基因失活所导致的多种信号通路异常,最终导致黑色素细胞失控性增殖和转移。这些信号通路包括转化生长因子 β (TGF- β)、MAPK信号通路等,尤以MAPK信号通路的作用最为关键。参与经典MAPK信号级联反应的成员有Ras蛋白、Raf激酶、MAPK激酶(MEK)和细胞外信号调控激酶(ERK)等,共同组成了Ras/Raf/MEK/ERK通路。在正常生理情况下,该信号通路在受到外界信号刺激后可发挥调控细胞生长、增殖、凋亡等功能。BRAF是Raf家族最重要的亚型,其编码基因是黑色素瘤患者最常见的突变基因。BRAF突变主要是第600位氨基酸的点突变,突变类型以缬氨酸突变为谷丙氨酸(V600E)最为常见,以突变为赖氨酸(V600K)次之。一项针对高加索人群的研究结果显示,其转移性黑色素瘤患者中BRAF基因突变率超过50%;一项涉及我国432例黑色素瘤患者的研究发现,BRAF基因的突变率高达25.2%。这些突变使BRAF蛋白活性持续异常增强,进而导致MAPK信号通路过度激活,黑色素细胞异常增殖和迁移。可见,BRAF基因在黑色素瘤的发生和侵袭中扮演关键角色。因此,针对BRAF V600E和V600K突变的选择性抑制剂的研

发应用是靶向BRAF突变治疗晚期黑色素瘤的关键。

2 BRAF抑制剂及其联合疗法在晚期黑色素瘤治疗中的临床应用进展

美国FDA分别于2011、2013、2018年批准了威罗菲尼、达拉非尼、康奈非尼上市,用于临床治疗BRAF突变的晚期黑色素瘤患者;其中,威罗菲尼和达拉非尼分别在2017年和2019年获得我国药品监督管理部门的上市批准。

2.1 威罗菲尼

2010年,一项在高加索人群中开展的威罗菲尼I期临床试验结果显示,其治疗BRAF V600E突变晚期黑色素瘤的推荐剂量为960mg,bid,进一步增加剂量可能会加重皮疹、关节痛等不良反应;在上述治疗剂量下,所有32例患者中,有24例对治疗产生部分药物反应,2例产生完全药物反应,并且所有患者中位无进展生存期均超过了7个月。此后,另一项有关威罗菲尼的I期临床试验进一步明确了该药的药动学特点,结果显示,960mg威罗菲尼剂量组患者的最大血药浓度以及药时曲线下面积分别是240mg剂量组的3.3和3.8倍,提示最大血药浓度以及药-时曲线下面积与给药剂量存在相关性;同时,血药浓度较为稳定,生物半衰期均为31.5h~38.4h。2018年发表的一项在国内开展的开放性、多中心I期临床试验表明,威罗菲尼对我国晚期黑色素瘤患者的疗效、药动学特点及安全性与高加索人群相当,总体反应率高达52.2%。

2011年,一项多中心随机对照III期临床试验首次揭示了威罗菲尼与达卡巴嗪对初治的晚期黑色素瘤患者的疗效和安全性比较结果。该研究共纳入了675例来自美国、

德国和澳大利亚的BRAF V600E突变患者,其中337例接受威罗菲尼治疗(960mg,bid,口服)、338例接受达卡巴嗪治疗(1000mg,静脉注射,每3周1次)。结果显示,威罗菲尼显著提高了患者的总生存率(84%vs64%),延长了患者的中位无进展生存期(6.9个月vs1.6个月)和总生存期(13.6个月vs. 9.7个月),威罗菲尼的总体反应率高达48%,而达卡巴嗪的总体反应率仅为5%;安全性方面,威罗菲尼并未引发严重的不良反应,仅有少量患者出现疲劳、关节痛和皮肤光敏性增加等症状。此后,多项临床研究进一步延长了威罗菲尼的用药周期,并证实了长期单药治疗可以显著延长黑色素瘤患者的中位生存期(达26个月),并且患者对长期使用威罗菲尼的耐受良好,未出现特殊的不良反应。此外,有Ⅱ期临床试验显示,威罗菲尼对非BRAF V600E突变患者的疗效与突变者相似,前者的总体反应率可达23%。

Ribas等报道了威罗菲尼与MEK抑制剂考比替尼(cobimetinib)联合治疗黑色素瘤的Ⅰb期临床试验结果,指出在推荐最大剂量下联用威罗菲尼(960mg,bid)和考比替尼(80mg,qd)并不会明显加重患者的不良反应,受试的129例患者中仅有4例因为出现比较严重的疲劳、Q-T间期延长、关节痛等不良反应而需要调整用药量;并且,之前从未接受过BRAF抑制剂治疗的患者对联合用药的反应率高达87%,前期接受过威罗菲尼治疗的患者的药物反应率也有15%。该团队对患者长达5年的随访结果也显示,联合用药使得初治的晚期黑色素瘤患者的中位生存期达到31.8个月,4年~5年生存率达到39.2%,而在威罗菲尼治疗出现疾病进展后开始联合用药的患者的中位生存期也达

到了8.5个月,3年生存率为14.0%。一项纳入了495例初治晚期黑色素瘤患者的Ⅲ期临床试验结果显示,联合用药组患者的中位无进展生存期明显长于威罗菲尼单药治疗组(9.9个月vs. 6.2个月, $P<0.001$),9个月生存率也显著高于单药治疗组(81%vs. 73%, $P=0.046$),不良反应发生率则与单药治疗组无显著性差异($P>0.05$)。2016年,该团队进一步报道了这项临床试验更长期的随访结果,指出联合用药组患者的中位总生存期显著长于威罗菲尼单药治疗组(22.3个月vs. 17.3个月),并且联合用药组患者不良反应的增加总体上是可耐受和可应对的,该研究结果推荐将威罗菲尼联合考比替尼作为一线治疗方案。美国FDA也于2015年批准了将威罗菲尼联合考比替尼用于治疗BRAF突变型不可切除或转移性晚期黑色素瘤。2020年,一项纳入了来自全球20个国家、514例晚期黑色素瘤患者的随机双盲Ⅲ期临床试验比较了威罗菲尼、考比替尼和程序性细胞死亡配体1抑制剂阿特朱单抗三联疗法与威罗菲尼和考比替尼二联疗法的疗效,结果发现,三联疗法组患者的无进展生存期显著长于二联疗法组(15.1月vs. 10.6个月),同时三联疗法并不会增加治疗相关的严重不良反应的发生率,仅稍有增加发热、关节痛和血清碱性磷酸酶升高的发生率,该结果提示在威罗菲尼和考比替尼二联疗法的基础上进一步联用阿特朱单抗是安全可耐受的,此三联疗法能进一步改善晚期黑色素瘤的治疗效果。

2.2 达拉非尼

继威罗菲尼后,2013年美国FDA又批准了另一个BRAF抑制剂达拉非尼的上市申请,批准其用于晚期黑色素瘤患者的治

疗。2012年报道的一项纳入184例患者(156例晚期黑色素瘤、28例其他实体肿瘤患者)的Ⅰ期临床试验研究了达拉非尼的安全性和疗效,结果显示,达拉非尼单药(150mg,bid)治疗BRAF突变黑色素瘤患者的应答率达到50%,且脑转移病灶也有所缩小,主要不良反应(Ⅱ级及以上)为皮肤鳞癌、疲劳和发热,发生率分别是11%、8%和6%;另外,达拉非尼对其他实体肿瘤如胃癌也有一定的治疗作用。

一项有关达拉非尼的Ⅱ临床试验结果显示,该药治疗BRAF V600E突变晚期黑色素瘤患者的应答率高达59%,其无进展生存期为6.3个月,中位生存期为13.1个月;而治疗BRAF V600K突变黑色素瘤患者的应答率则为13%,其无进展生存期为4.5个月,中位生存期为12.9个月,提示达拉非尼对BRAF V600E/K突变的晚期黑色素瘤患者均有较好的疗效。一项纳入了250例BRAF V600E突变晚期黑色素瘤患者的Ⅲ期临床试验比较了达拉非尼和达卡巴嗪的疗效,结果发现,达拉非尼治疗组患者的中位无进展生存期(5.1个月 vs 2.7个月)和中位总生存期(18.2个月 vs 15.6个月)均显著长于达卡巴嗪治疗组,两组患者均较少出现Ⅲ~Ⅳ级严重的不良反应,提示相比于达卡巴嗪,达拉非尼能显著延长患者的生存时间,且两药的安全性相当。延期观察结果还显示,接受达拉非尼治疗的患者的5年无进展生存率和总生存率分别达到11%和20%,提示达拉非尼治疗能使部分患者长期获益。

一项开放性的Ⅱa期临床研究观察了在东亚人群中达拉非尼联合MEK抑制剂曲美替尼(trametinib,2mg,qd)治疗BRAF突变晚期黑色素瘤的疗效,结果显示,纳入的77例

患者(其中61例来自中国)对该联合疗法的药物应答率达到61%,无进展生存期达到7.9个月,且仅有少量患者因为出现较严重的不良反应而调整用药剂量。2020年报道的一项Ⅲ期临床研究对870例已经接受手术切除的BRAF突变晚期黑色素瘤患者进行了达拉非尼联合曲美替尼治疗(疗程1年),并进行了长达5年的观察随访,结果显示,患者的5年无复发生存率达到52%,无远端转移的生存患者占比达到65%,提示达拉非尼联合曲美替尼能延长患者的无复发和远端转移生存时间。另一项临床研究通过健康相关生活质量(HRQoL)问卷比较了达拉非尼联合曲美替尼及威罗菲尼单药治疗两种用药方案的治疗效果,结果发现,达拉非尼联合曲美替尼的疗效显著优于威罗菲尼单药治疗。上述研究进一步支持了将联合用药作为该类患者的标准治疗方案,美国FDA也于2014年批准了达拉非尼联合曲美替尼用于治疗BRAF突变的不可切除或转移性晚期黑色素瘤。

此外,有研究还比较了达拉非尼+曲美替尼+程序性死亡蛋白1(PD-1)阻滞剂派姆单抗(pembrolizumab)三联疗法和达拉非尼+曲美替尼二联疗法对BRAF突变晚期黑色素瘤患者的疗效,结果发现,三联疗法组患者的无进展生存期显著长于二联疗法组(16.0个月 vs 10.3个月),药物应答期超过18个月的患者比例也显著高于二联疗法组(59.8% vs. 27.8%);但是,三联疗法组患者Ⅲ级以上严重不良反应的发生率高于二联疗法组(58.3% vs. 26.7%),主要为发热、转氨酶升高、皮疹等,提示三联疗法虽能显著延长患者的无进展生存期和药物应答期,但可能伴随有严重不良反应发生率的升高。

Dummer等发表的一项Ⅲ期临床研究进一步评估了达拉非尼(150mg, bid)+曲美替尼(2mg, qd)+PD-1阻滞剂斯巴达珠单抗(spartalizumab, 每4周400mg)三联疗法对BRAF突变晚期黑色素瘤的疗效和安全性,发现该三联疗法进一步将药物应答率提高到了78%,且完全应答率高达44%,但Ⅲ级以上严重不良反应的发生率高达72%,因此所有患者均进行了药物剂量调整。

2.3 康奈非尼

康奈非尼是一种选择性BRAF抑制剂,由美国Array公司研发,于2018年获得美国FDA批准上市,并被推荐联合比美替尼用于治疗BRAF突变晚期黑色素瘤患者。I期临床试验结果显示,对于初治的BRAF突变晚期黑色素瘤患者,康奈非尼治疗者的中位无进展生存期为12.4个月,药物应答率为60%;而对于既往接受过BRAF抑制剂治疗后出现疾病进展的患者,康奈非尼治疗者的中位无进展生存期为1.9个月,药物应答率为22%;主要不良反应为恶心(66%)、肌痛(63%)和手足疼痛红血球综合征(54%)等,其严重程度基本在Ⅲ级以下。2018年,Dummer等报道了一项Ⅲ期临床试验,该研究比较了康奈非尼联合MEK抑制剂比美替尼与威罗菲尼单药治疗BRAF突变晚期黑色素瘤的疗效,结果发现,康奈非尼(300mg, qd)联合比美替尼组患者的无进展生存期(14.9个月 vs. 7.3个月)和中位生存期(33.6个月 vs. 16.9个月)均显著长于威罗菲尼单药治疗组。

3 BRAF抑制剂治疗黑色素瘤的耐药情况

尽管BRAF抑制剂治疗黑色素瘤疗效确切,极大地延长了晚期黑色素瘤患者的无

进展生存期和总生存期,但临床研究发现,大约有10%~15%的患者对威罗菲尼等BRAF抑制剂治疗没有初始反应,提示这部分患者对BRAF抑制剂存在固有耐药;同时,有证据显示,在使用BRAF抑制剂治疗约5~8个月后,约有一半的患者出现获得性耐药,导致其病情再次恶化。通常,肿瘤靶向治疗药物的主要耐药机制包括激酶本身的继发性激活突变、其他相关基因突变重新激活靶向的信号通路、其他促肿瘤信号通路激活等。大量的基础研究对威罗菲尼的耐药机制进行了深入研究:Trunzer等对威罗菲尼治疗初期、中期和出现疾病进展后的黑色素瘤病变组织进行了活检,发现疾病进展期病变组织中MAPK信号通路相关蛋白NRAS、MEK和ERK的磷酸化水平显著升高,且伴随着细胞增殖标志物细胞周期蛋白D1和Ki67的升高以及细胞凋亡水平的下降,提示其耐药主要与MAPK信号通路的重新激活有关;同时,该研究还发现,获得性耐药或者固有耐药患者的黑色素瘤细胞存在NRAS和MEK基因突变,说明MAPK信号通路的重新激活可能与这两个基因突变有关。此外,有研究指出,威罗菲尼耐药患者MAPK信号通路的重新激活还与磷脂酶和张力蛋白同源物(PTEN)编码基因的抑制性突变以及磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)和蛋白激酶B(Akt)编码基因突变导致的MAPK通路旁路信号激活有关。近年来研究还显示,MAPK信号通路的重新激活可能与COT蛋白表达激增、从而持续激活MEK和ERK有关。随着研究的深入,血小板衍生生长因子受体 β (PDGFR β)、原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(CRAF)等表达增加在MAPK通路再激活中的作用也得到了确认。这些研

究结果揭示了解决 BRAF 抑制剂耐药的可能方案,即多靶点联合用药以重新抑制 MAPK 信号通路的激活。但联合用药仅仅延缓了耐药的发生,从根本上解决耐药问题还有待于更多深入的基础和临床研究。

4 结语

黑色素瘤的恶性程度极高,容易发生早期转移,且致死率高、治疗难度大,过去一直没有有效的治疗药物。BRAF 抑制剂是近年来开发的治疗晚期黑色素瘤的新型靶向药物,其上市开启了黑色素瘤分子靶向治疗的新时代,为 BRAF 突变晚期黑色素瘤患者的治疗带来了希望。但当前 BRAF 抑制剂治疗黑色素瘤仍然有很多问题需要解决和改善:①大部分患者接受 BRAF 抑制剂单药治疗一段时间后出现耐药,虽然联合用药可以

延缓耐药、延长患者的无进展生存期,但不能从根本上解决耐药问题,耐药相关研究仍有待持续深入;②当前针对我国及亚洲人群的临床研究数据还较少,不利于研究制定符合我国患者的用药方案;③目前我国虽然批准了维莫非尼、达拉非尼和曲美替尼的上市申请并将其纳入医保范围,但患者可选择的药物仍较少,且价格高昂。相信随着研究的深入,越来越多的 BRAF 抑制剂将得以开发并上市,患者用药可及性的问题将得到有效解决。同时,随着国内生物医药公司研发能力的提升,国产 BRAF 抑制剂若能成功开发,则原研药价格高昂的问题可在一定程度上得以缓解。

(整理自《中国药房》2021 年第 32 卷第 12 期,有删减)

新时代药品监管科学分析

随着经济和科技的发展,我国市场中的药品种类逐渐增多,但药品的质量参差不齐。近年来,媒体相继曝光和披露了一些药品的质量安全问题,这些药品不仅会严重危害到人们的身体健康,还会扰乱原本正常的市场秩序,也使得人们对于药品的质量安全也有了更多的关注。在新的时代背景下,要想做好药品的监督管理工作,需要政府部门、企业以及社会民众的共同努力。

1 药品监管存在的问题

1.1 监管效果不佳

监管效果不佳是我国药品的监督管理工作存在的最主要问题,这主要是由于药品的监管工作从药品的研制到流通到消费者手中会涉及和牵扯到各方的利益,因而药品的监管工作存在一定难度。我国的药品监

管工作主要由国家药品监督管理局负责,对药品的监督管理工作主要以分环节的方式进行。将药品监管工作细分了药品注册、药品生产、药品流通、不良反应监测等多个方面和环节,每个部门都负责一个具体的环节。然而在实际的药品监管工作中,由于各个部门之间缺少相应的沟通和交流,导致药品的各个监管环节之间不能相互衔接,就会造成药品监管的效果不佳问题。

1.2 缺乏明确的药品管理标准

我国的药品监督管理工作不仅需要对药品的生产和市场流通等进行监管,还要负责药品研发的场所核查、药品的临床效果核查和各种专项检查等。这些方面的检查与药品的研发和生产之间的监管标准并不统一,也缺乏明确的规定,因而就会缺少相应的药

品监督管理标准。在这种环境下研制和生产出来的药品由于配料和环境等因素的差异,会导致药品的质量和临床效果也有很大的差别。而这种质量参差不齐的药品流入市场,就会存在一定的潜在风险,会损害人民健康。

1.3 监管人员专业能力参差不齐

监管人员的专业能力参差不齐也是我国药品监管存在的主要问题之一。我国的药品监管工作主要是由国家药品监督管理局进行掌控,各级地方药品监管部门负责具体的监管工作。一方面,按照我国的相关规定,地方药品监管部门的人员不能超过地区总人数的0.004%,这就会造成我国的监管部门人员稀少,进而导致药品监管工作力不从心。另一方面,地方对药品监管部门的工作不够重视,对于在基层负责监管工作人员专业能力和素养要求都比较低,这样就会造成监管人员的专业能力参差不齐,进而影响药品监管工作的开展。

1.4 企业的不正当竞争行为扰乱市场

在我国的药品监管工作中,还会存在因企业的不正当竞争行为而扰乱市场的问题。随着市场经济的发展,我国的药品行业也呈现出蓬勃发展的势头,在市场经济体制下,我国的药品行业逐渐兴起了许多中小企业。这些中小企业在使得药品市场的竞争进一步加剧的同时,也会引起一些不法商家在市场竞争中以廉价的材料制作药品混入其中,这些药品混入市场后被消费者以低廉的价格买走。这种不正当的竞争行为不仅容易导致药品市场的秩序混乱,还会影响人们的身体健康。

2 新时代下药品监管的优化分析

2.1 药品监管的作用

药品的质量安全关系着人们的身体健

康和生命安全,对药品进行监督管理,不仅有利于保障公众的身体健康,还能够规范药品市场的行为,促进我国药品行业技术水平的提高。近年来,药品行业的安全质量问题频发,人们生活质量水平的提高使得其越来越注重对于药品的安全问题。对药品进行监督管理工作,有利于保障公众的身体健康,维护社会的和谐稳定。

随着经济与科技的快速发展,药品行业的种类和数量也在不断增加,我国药品的监督管理工作也相应提高了药品的质量与安全检测的标准。加强对药品的监督管理工作,不仅能够保证在市场上流通的药品质量,规范药品市场的行为,还能够营造良好的市场竞争环境,促进药品行业内部之间的良性竞争,进而促进药品研发和生产等技術水平的提高。

2.2 新时代下做好药品监管的措施

2.2.1 加强政府的引导和统筹作用

经济与科技的快速发展使我国逐渐步入了现代化的社会。在这种新的时代背景下,要想做好药品的监督管理工作,就要顺应时代发展的趋势,在医药行业快速发展和监管制度改革的大环境下,加强政府对药品行业的引导和统筹作用。通过颁布政策来加强政府的引导和统筹作用,是我国在新时代下做好药品监管工作的最根本措施。

近年来,我国已经认识到药品的质量安全对公众和社会发展的重要性。从2015年开始,我国相继出台了一系列有关药品的政策和指导意见,这些文件的颁布不仅为我国的药品监管工作提供了依据,同时也使药品的监督管理更加科学。政府在我国各个行业发展和市场调控中都起着引导和统筹

的作用,对药品的监管工作也是如此。政府在药品的市场中,要扮演好引导者的角色,保障药品行业的发展方向。政府要通过政策的制定和实施来建立更为科学有效的药品监管体系,做好药品的监管工作。

2.2.2 健全和完善药品相关的制度

在新时代下做好药品的监管工作,还要健全和完善药品相关的制度。现阶段,医药行业的发展和监管制度改革的大环境使得我国的药品监管制度也要进行改革。对药品的监管制度改革,一方面是出于保障药品的质量安全要求,另一方面是出于鼓励药品行业的创新发展要求。在健全和完善药品相关的制度时,除了要依靠政策的出台和制定,还要充分考虑到企业在药品的生产和经营环节中容易出现的问题。通过健全和完善与药品相关的制度,不仅能够强化政府的引导和监督管理作用,还能够促进药品行业和药品市场的科学合理。

在新的时代背景下,我国的各个行业和领域想要在市场竞争中生存和发展,都要注入新的活力,而这种新的活力都来源于创新。创新是每个行业长久发展的动力源泉。健全和完善药品相关的制度,能够在规范药品市场行为的同时,促使企业进行良性的竞争,而这种良性的竞争就需要创新来为企业的发展注入新的活力。不仅如此,这种措施还能够间接促进我国药品研发的科技水平的提升。

2.2.3 加大监督与管理的力度

加大监督与管理的力度也是新时代下做好药品监管工作的重要措施之一。我国对药品的监督管理工作一直颇为重视。除了出台相关的政策来保障药品的质量安全和药品市场的正常流通之外,还与各大科研

机构和高新技术相结合,加大对药品相关项目的研究。通过对药品领域的研究和创新,不仅能够提高药品监督管理的质量标准,加大对药品监督的力度,还有利于形成科学的药品监管体系。

除此之外,为了适应国际药品行业发展的新形势,我国相继设立了45家重点实验室。这些重点实验室能够对药品行业所涉及的一系列问题和难点进行攻克,以便我国的药品市场能够适应国际的大环境,并在科研和研究的过程中制定能够更加适应我国药品市场的监管制度和监管标准,以此来加大对药品的监督和管理力度,进而做好新时代下药品的监督管理工作。

2.2.4 简化流通环节

要想在新的时代背景下做好药品的监管工作,不仅要依靠政府,还要依靠企业和广大民众的共同努力。就现阶段我国的药品市场而言,一方面由于药品从生产到流通的环节太过繁琐,导致药品的流通会牵扯到多方的利益,医院与药房之间还容易存在一些不正当的利益关系。另一方面,由于药品的生产流通环节太过繁琐,一些药品生产企业为了节约成本,通常会通过缩减药品原料用量的方式来达到降低成本的目的。药品的质量达不到标准,就会导致劣质药品或假药流入市场,进而危害人们的身体健康。因此,为了防止这种情况的发生,政府部门就需要简化药品的生产流通环节,维护药品市场的正常秩序,让企业能够将经营活动的重心放在药品的生产质量上。

3 结论

综上所述,做好药品监管工作对于促进我国药品行业发展和保障人们身体健康具

(下转第41页)

加油站

2021年第四期会刊内容测试题

单项选择题

1. 一项关于氯琥珀胆碱20mg/ml的水溶液的研究说明超过40℃比25℃的分解速度更快,未缓冲的溶液最稳定的pH范围是()。

- A. 3.25~3.75 B. 3.75~4.50
C. 3.75~4.75 D. 4.50~7.00

2. 被胆碱酯酶水解并可竞争性增强氯琥珀胆碱神经肌肉阻滞活性的是()。

- A. 卡马西平 B. 环磷酰胺
C. 普鲁卡因 D. 曲他胺

3. 缺铁性贫血体内铁的储存不能满足正常红细胞生成的需要而发生的疾病,产生这种疾病最多见、最重要的原因是()。

- A. 铁的需要量增加
B. 铁的摄入量不足
C. 铁的吸收不良
D. 失血

4. 甲氧氯普胺的不良反应不包括()。

- A. 咽痛
B. 烦躁不安、躁动
C. 锥体外系反应
D. 腹痛

5. 大黄味苦性寒,入脾、胃、大肠、肝、心包经,具有攻下积滞、泻火凉血、活血化瘀、利胆退黄的功效。大黄不同炮制品性能各有偏重,熟大黄主要用于()。

- A. 泻下 B. 活血祛瘀
C. 清上焦血分热毒 D. 凉血、止血

多项选择题

6. 使用琥珀胆碱后会产生不良反应的是下列的()。

- A. 眼内压升高
B. 肌束震颤和术后肌痛
C. 血钾浓度下降 D. 皮疹、荨麻疹

7. 贫血的临床表现是()。

- A. 乏力 B. 头昏
C. 耳鸣 D. 心率加快

8. 执业药师注册申请时有下列情形之一的,药品监督管理部门不予注册()。

- A. 受到刑事处罚,自刑罚执行完毕之日起到申请注册之日不满三年的
B. 未按规定完成继续教育学习的
C. 甲类、乙类传染病传染期、精神疾病发病期等健康状况不适宜或者不能胜任相应业务工作的
D. 近五年有新增不良信息记录的

9. 贝伐珠单抗注射液是抗肿瘤血管生成的代表性药物,其原研药在全球范围内获批用于治疗()。

- A. 非小细胞肺癌 B. 肝癌
C. 宫颈癌 D. 结直肠癌

10. 银丹心脑通软胶囊是以苗医理论为依据研制的中成药,临床上应用于气滞血瘀引起的胸痹,症见()。

- A. 胸痛 B. 气短
C. 心悸 D. 腹痛