

浙江药师

ZHEJIANG PHARMACIST

2025·3

双月·6期/年
总第132期 2025年6月
内部资料 免费交流

本期导读：

- 国家医疗保障局办公室关于开展智能监管改革试点的通知/4
- 国家卫生健康委办公厅关于印发老年医学科建设与管理指南(2025年版)的通知/16
- 澳大利亚加强对孟鲁司特神经精神反应的警告/19
- 加拿大卫生部评估口服抗凝药物脾破裂的潜在风险/20



浙江省执业药师协会



浙江药师
微信公众号

协会党支部组织学习贯彻 中央八项规定精神专题党课

为扎实开展深入贯彻中央八项规定精神学习教育，推动全面从严治党向纵深发展，5月29日，协会党支部书记、会长鲍三南为全体人员讲授了一场深刻且具教育意义的党课。

党课上，通过理论阐述、案例分析等方式，从历史意义与时代价值、核心内涵与实践要求等方面深刻阐述了中央八项规定的精神实质，总结了党的作风建设取得的历史性成就。用“身边事”警醒“身边人”，要求大家从思想上正本清源、固本培元，自觉做到心有敬畏、言有所戒、行有所止。同时提出具体要求：一要把为人民服务 and 为会员服务有机结合。二要把对党负责和对协会负责有机结合。三是要把扎实落实当前工作和协会长期发展相结合。

此次党课主题鲜明、内容丰富。让大家更深刻领会中央八项规定精神，严格遵守各项纪律规定，把学习教育成果融入到为执业药师及会员办实事中，以全新的工作作风和精神风貌为协会高质量发展注入新的活力。



目录 MULU



双月·6期/年
2025年第3期
(总第132期)
2025年6月30日
内部资料 免费交流



主 办：浙江省执业药师协会

编印指导委员会：

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
程静雯 王丽颖 吴雅萍 陈建桦

编印单位：浙江省执业药师协会
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：2025年6月30日
印刷份数：150

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 守正创新,以质图强
——开启中医药高质量发展新篇章

声音数字

- 2 声 音
- 3 数 字

政策法规

- 4 国家医疗保障局办公室关于开展智能监管改革试点的通知

- 6 国家卫生健康委办公厅关于印发老年医学科建设与管理指南(2025年版)的通知
- 9 国务院办公厅关于提升中药质量促进中医药产业高质量发展的意见

药物警戒

- 13 国家药监局关于修订炎琥宁注射剂说明书的公告
- 14 国家药监局关于修订人血白蛋白注射剂说明书的公告

- 15 国家药监局关于修订盐酸雷尼替丁注射制剂说明书的公告
- 16 美国警告醋酸格拉替雷引起的罕见严重过敏反应
- 17 英国警示 GLP-1 受体激动剂和 GIP/GLP-1 双受体激动剂可能导致全身麻醉或深度镇静期间出现肺吸入的风险
- 19 澳大利亚加强对孟鲁司特神经精神反应的警告
- 20 加拿大卫生部评估口服抗凝药物脾破裂的潜在风险
- 21 澳大利亚加强氟喹诺酮类抗生素严重副作用的警示
- 22 日本修订含酒石酸溴莫尼定制剂药品说明书增加严重角膜混浊的风险
- 23 英国采取措施降低丙戊酸钠的生殖风险
- 24 欧洲经评估认为目前可用的证据不支持多西环素与自杀风险的相关性
- 24 加拿大评估达沙替尼致儿童发育迟缓的潜在风险
- 25 美国警告长期服用西替利嗪或左西替利嗪停药后罕见的重度瘙痒

新药快讯

- 26 翰森制药广谱抗真菌药艾瑞芬净在中国获批上市
- 26 康方生物 IL-12/IL-23 单抗依若奇单抗在中国获批上市
- 28 阿斯利康 AKT 抑制剂 Capivasertib 在中国获批上市
- 29 阿斯利康重症肌无力抗体新药瑞利珠单抗在中国获批上市

- 30 诺华白血病新药阿思尼布片在中国获批上市
- 31 轩竹生物 CDK4/6 抑制剂吡洛西利在中国获批上市
- 32 北海康成戈谢病 1 类创新药维拉苷酶 β 在中国获批上市
- 33 海思科 1 类镇痛新药安瑞克芬在中国获批上市
- 34 康方生物 PD-1 派安普利单抗在美国获批上市
- 36 再生元 BCMA \times CD3 双抗在欧盟获批上市
- 37 艾伯维 c-Met ADC Teliso-V 在美国获批上市

产业观察

- 38 规范引领,共筑医疗器械网络销售新生态

名家专栏

- 41 美国英国日本药物治疗路径研究进展

药学服务

- 45 每期一药:紫杉醇
- 50 药学基础理论:高尿酸血症、痛风

药学文摘

- 52 新时代国家药物警戒管理体系建设思考
- 59 灶心黄土、干姜、诃子治疗虚寒泻痢——全小林三味小方撷萃

加油站

- 62 2025 年第二期会刊内容测试题

守正创新 以质图强 ——开启中医药高质量发展新篇章

2025年3月20日,国务院办公厅发布《关于提升中药质量促进中医药产业高质量发展的意见》。这一纲领性文件的出台,既是国家对中医药传承创新的高度重视,更是对人民群众健康需求的深切回应。中医药是中华民族的瑰宝,承载着千年的智慧与实践。近年来,随着健康中国战略的深入推进,中医药的独特价值和产业潜力日益凸显。

《意见》的出台促进了医药行业的发展,给中药行业带来了新的机遇的同时也对行业提出了几点要求。一、总体要求,这份文件以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导,深入贯彻党的二十大和二十届二中、三中全会精神,从中药资源保护利用到产业升级,从科技创新到质量监管,从开放发展到人才培养,全方位、多层次地勾勒出中医药产业高质量发展的宏伟蓝图。二、守护资源根基,筑牢发展之基。中药资源,是中医药事业发展的物质基础。文件提出加大中药资源保护力度,编制保护规划,修订《野生药材资源保护管理条例》,建立珍稀资源调查机制,开展繁育替代技术攻关。一系列举措为中医药的可持续发展奠定了基础。三、升级产业链条,激活发展动能。产业兴,则中医药兴。从发展现代种业到推进生态种植,从加强流通储备到优化产业布局,文件为中药材产业的每一个环节都注入了创新的活力。建设高质量良种繁育基地,推广订单生产、定制药园模式,发展“中药+”产业延链。四、聚焦科技创新,点亮发展明灯。科技创新,是中医药发展的核心驱动力。文件强调提升科技创新能力,加强产学研用协同,加大对中药作用机理、质量控制、创新药研发等关键技术的攻关力度。建设国家医学中心、重点实验室,构建临床试验网络。五、强化质量监管,坚守发展底线,质量,是中医药的生命线。文件提出完善中药标准体系,健全监管体系,加强全生命周期监管,实施中成药批准文号退出机制。六、扩大开放合作,展现发展胸怀。开放发展,是中医药走向世界的必由之路。文件提出完善中医药国际合作机制,推动中药“走出去”,参与国际标准制定,加强粤港澳大湾区产业合作。七、夯实保障体系,凝聚发展合力。中医药产业的发展,离不开坚实的保障体系。加强统筹领导,完善人才培养体系,加大资金支持力度。文件从各个层面为中医药产业的发展提供了有力支撑。

推动中医药高质量发展,需凝聚多方合力。唯有同心同行,方能将中医药打造成为中国式现代化建设的健康名片,为全球卫生治理贡献“中国方案”。守正创新、以质图强。中医药的发展与每个人的健康紧密相连,这份文件的出台,一系列实实在在的举措,为解决中药产业发展中的实际问题,让中药质量提升、产业发展壮大,为我们的健康提供更有力的保障。

董作军

声音数字

声 音

1. 2024年全国药械妆不良反应/事件报告数量质量稳步增长,监测评价数据得到有效利用,风险防控处置卓有成效,监测体系能力进一步提高,“一体两翼”格局持续完善,监测评价工作基础进一步夯实,创新能力持续提升,切实保障了人民群众用药安全。

——国家药监局党组成员、副局长杨胜出席全国药品不良反应监测评价工作会议时发言

2. 生物医药产业是关系国计民生和国家安全的战略性新兴产业,要加强基础研究和科技创新能力建设,把生物医药产业发展的命脉牢牢掌握在我们自己手中。近年来,党中央、国务院先后出台关于深化审评审批制度改革、改革完善疫苗管理体制、加强药品监管能力建设等重大改革措施,推动加快已在境外上市新药审批,部署实施医药工业、医疗装备产业高质量行动计划,鼓励和引导龙头医药企业发展壮大,提高产业集中度和市场竞争力。

——习近平总书记强调

3. 2024年药品监管政策法规工作成效显著。推动出台《国务院办公厅关于全面深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高质量发展的意见》,起草完成医疗器械管理

法草案,加快推进药品管理法实施条例、中药品种保护条例审查修改,10余部配套规章规范性文件出台,药品监管法律制度体系更加完备。持续规范行政执法行为和权力运行,充分发挥复议诉讼监督作用。出台药品监督管理行政处罚裁量适用规则,进一步完善行刑衔接制度机制,为基层监管执法提供有力支撑。围绕《中华人民共和国药品管理法》颁布40周年深入开展普法宣传,强化对行政相对人的法治宣传教育,努力提升全社会药品安全法治意识。

——国家药监局党组成员、副局长徐景和出席2025年全国药品监管政策法规工作会议并讲话

4. 近年来,促进中医药传承创新发展的政策频出,中医药事业和产业发展迎来了好时候。整合医疗机构、高校、科研院所等各地方力量助推中医药创新发展,需要从国家层面健全完善协调机制和资源调配机制,形成协同创新的强大合力,只有这样才能持续推动中医药事业和产业高质量发展。

——全国政协委员、首都医科大学附属北京中医医院院长刘清泉提出

5. 在AI技术不断渗透到医药产业的过程中,医药工业要抓住机遇,利用AI技术从

系统布局、科技支撑、转化应用等方面全面促进医药工业高质量发展。制定未来5~10年的医药工业智能化发展战略规划,组建“医药AI产业促进联合工作组”,积极商讨

解决AI技术在医药产业应用中的政策衔接、标准统一、监管协同等问题。

——全国人大代表、中国工程院院士、中国中医科学院名誉院长张伯礼建议

数字

850323人:截至2025年4月底,全国拥有执业药师850323人,环比增加152人,平均每万人口拥有执业药师6.0人。具体分布如下:药品零售企业773787人,占91.0%;药品批发企业42842人;药品生产企业5600人;医疗机构27820人;其他领域274人。

1993.76亿美元:据中国海关统计数,2024年,我国医药产品进出口贸易额达1993.76亿美元。其中,出口额1079.64亿美元,同比增长5.9%;进口额914.1亿美元,同比下降2%。贸易顺差达165.53亿美元。

1266亿元:2024年中国城市实体药店终端中成药的销售额回落至1266亿元,仅4个大类有正增长。187个中成药品牌卖过亿,华润三九的感冒灵颗粒和东阿阿胶的阿胶大卖超过20亿元,太极集团的藿香正气口服液、漳州片仔癀药业的片仔癀等12个

品牌也卖出了10亿元以上;75个过亿品牌呈正增长,天士力的牛黄清心丸(局方)大涨超过564%。

700亿元:2024年中国网上药店中成药+化学药+生物药(不含药品组合)的合计销售额首次突破700亿元。中成药13个大类均有正增长,太极集团首次登上TOP5集团之位,以岭、健民、益佰等11个独家中成药挺进TOP20产品榜单。

6385种:2025年版《中国药典》新鲜出炉,收录品种数总计6385种创新高,中药占比高居首位。据不完全统计,2024年以来,国家药典委员会(ChPC)公示的中成药国家药品标准品种数(157个,按产品名统计,下同)与2022-2023年的数量总和持平。其中,独家品种(含剂型独家,下同)成主力,占比超过58%;一级集团层面上看,神威、远大、达仁堂、华润等领跑,均有3个及以上品种在列。

政策法规

国家医疗保障局办公室 关于开展智能监管改革试点的通知

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团医疗保障局：

为推进智能监管在各统筹地区和定点医药机构落地应用，提炼典型经验和做法，做好技术总结推广，提高智能监管工作质效，根据《国家医疗保障局关于进一步深入推进医疗保障基金智能审核和监控工作的通知》（医保发〔2023〕25号），面向统筹地区和定点医药机构开展智能监管改革试点，现就相关工作安排通知如下：

一、工作意义

通过智能监管改革试点赋能定点医药机构、赋能医保基金监管工作。一方面，推动国家局公布公开的“两库”在定点医药机构自建事前提醒系统中落地应用，将参加试点的定点医药机构建设成为国家医保局“两库”开发建设、公布公开的“试验田”，以及自查自纠的“标杆”。另一方面，推动全国医保系统智能监管子系统应用成效提升，实现监管关口前移，从源头上减少使用医保基金违法违规行为发生，推动定点医药机构在事中审核、飞行检查等事中事后监管工作中发现问题明显减少，使“两库”公开、智能监管成为定点医药机构主动合规的有效途径。

二、申报条件

一是地方党委政府高度重视医保基金监管工作，为智能监管工作提供必要支持。统筹地区智能监管应用成效较好。

二是定点医疗机构、定点零售药店接入医保部门智能监管子系统事前提醒或自建事前提醒系统，应用成效较好。

三、试点方式

以智能监管改革试点为抓手，带动智能监管事前提醒、事中审核、事后监管全流程工作质效提升。国家医保局加强对试点地区、试点单位的实地调研、跟踪指导、经验总结，并推广全国。

四、试点目标

（一）试点地区

1. “两库”建设

（1）“两库”细化。省平台全面落地应用国家1.0版“两库”框架体系及其增补“两库”；统筹地区细化本地化、特色化的规则和知识；合理区分事前提醒、事中审核、事后监管“三道防线”，事前、事中、事后选用规则形成梯次。

（2）“两库”维护更新。定期维护、动态更新“两库”。

2. 事前提醒

（3）事前提醒接入机构数量。事前提醒接入二级以上定点医疗机构数超过50%，并逐年提高。

（4）事前提醒遵从率。合理应用事前提醒规则，事前提醒在定点医药机构端遵从

率保持在合理水平;不断提升提醒的有效性,避免事前提醒给临床行为造成不必要的干扰。

3. 事中审核

(5) 可疑单据检出数量。配置充分的审核和监督检查力量,检出疑点问题“阳性率”保持在50%以上。

(6) “明确违规”拒付。对检出“明确违规”的医保基金结算清单相关医保费用直接拒付。

(7) 审核流程完整。建立健全线上初审、复核、申诉、复审、反馈、处理等全审核流程的管理机制,合理设置各环节审核重点、办理时限,对检出“可疑”的医保基金结算清单相关医保费用按照业务流程形成完整闭环,审核过程和审核结果可追溯,规范自由裁量,堵塞审核漏洞。

4. 事后监管

(8) 定期开展事后数据筛查。完成国家局下发疑点数据和线索核实工作;选用适宜规则,定期自主开展数据筛查;积极探索开展大数据监管应用。

(9) 事后监管流程完整。线下发现的线索疑点,对于可查实到结算清单等单据的,查实到具体结算单据,追回基金并在结算清单上作出标识,形成业务闭环。

5. 场景监控

(10) 重点领域、重点人员、重点行为场景监控。搭建场景监控模块,通过接入定点医药机构端硬件设备抓取生物特征、人脸识别,并与定点医疗机构就医结算信息、定点药店购药信息等进行比对分析,发现“假病人、假病情、假票据”等欺诈骗保行为疑点信息。实现血液透析、康复理疗、精神病院等重点场景的全覆盖,在不影响患者正常就

医、不干预正常诊疗活动、不增加医务人员额外负担情况下,实现远程实时监控。

6. 数据应用和归集

(11) 数据应用。按照《关于进一步明确市县级医保部门数据应用模式的通知》(医保网信办〔2022〕12号)要求,选择适合本地实际情况的数据应用模式,为基金监管工作需要,提供实时全面使用、分析本地区医保结算数据的数据应用保障。

(12) 数据归集。将医疗保障智能监管子系统事前、事中、事后业务数据及时、完整、准确归集到国家医疗保障信息平台。事前提醒归集提醒金额、人次、遵从金额、遵从率等数据;事中审核完整归集疑点数据明细及申诉、复核相关流程节点数据;事后追回归集追回金额、结算单据明细,并在结算清单上作出标识,避免二次追回。

7. 工作机制

(13) 业务人员培养。统筹地区至少培育2~3名智能审核和监控业务骨干。

(14) 工作机制协调顺畅。行政监管、信息化建设、经办机构等相关协同工作机制顺畅。

(二) 试点单位

定点医药机构可以通过接入医保部门智能监管子系统、自建事前提醒系统等两种方式开展事前提醒,两种方式也可以并存。

1. 积极开展事前提醒

(1) 接入医保部门系统方式。通过改造3101、3103两个接口实现与医保部门智能监管子系统的对接,对医药服务行为进行实时提醒,并在向经办机构上传医保基金结算单据前进行预审、预警。

(2) 自建事前提醒系统方式。定期维护更新“两库”,投入一定的人员力量,收集

“两库”信息并实时动态更新,将国家、省级医保部门公布公开的“两库”维护到自建系统;活跃使用的规则数量、质量保持在较高水平。

2. 事前提醒工作流程清晰

引导一线医务人员遵从符合临床工作实际的提醒;对特殊情况下不能遵从的,简单说明情况后顺利进入后续流程,避免影响正常诊疗行为。

3. 配合医保部门工作

收到医保部门疑点数据和线索后,实事求是反馈、申诉,配合医保部门开展审核、核查等工作;用好“两库”开展自查自纠。

4. 积极反馈

及时将事前提醒和事中审核工作中的问题、需改进的规则反馈医保部门,向医保部门提出优化“两库”及工作流程的合理化建议。

5. 取得较好工作成效

事前提醒起到了帮助定点医药机构、医

务人员熟悉掌握医保监管规则,从源头上减少使用医保基金违法违规行为发生的作用,在事中审核、飞行检查等事中事后监管工作中发现问题明显减少,医务人员对事前提醒普遍认可;能及时统计并向医保部门反馈自建事前提醒系统取得的应用效果,尤其是触发规则和遵从金额等情况。

6. 遵纪守法

未因欺诈骗保受到处罚。

五、工作要求

请各省级医保局对照“试点目标”,统一向国家医保局报送改革试点地区3个、试点单位10家(其中定点医疗机构8家、定点零售药店2家)。在开展试点单位推选工作中,请广泛向定点医药机构开展动员宣传,由定点医药机构自愿报名。请各省级医保局申报时综合考虑定点医药机构级别、类型、中西医、综合专科等因素。

国家医疗保障局办公室

2025年4月23日

国家卫生健康委办公厅关于印发老年医学科建设与管理指南(2025年版)的通知

国卫办医政发〔2025〕8号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委:

按照党中央、国务院决策部署,为指导规范老年医学科建设与管理,推动完善老年人健康支撑体系,提升老年医学医疗服务能力,满足老年人医疗服务需求,我委于2019年制定印发《老年医学科建设与管理指南

(试行)》。在总结老年医学科建设管理经验基础上,我们修订形成《老年医学科建设与管理指南(2025年版)》。现印发给你们,请遵照执行。

国家卫生健康委办公厅

2025年4月23日

老年医学科建设与管理指南(2025年版)

第一章 总 则

第一条 为规范老年医学科建设与管理,推动完善老年人健康支撑体系,提升老年医学医疗服务能力,保证医疗质量和医疗安全,根据《中华人民共和国医师法》《医疗机构管理条例》和《护士条例》等法律法规,制定本指南。

第二条 综合医院老年医学科按照本指南进行建设与管理,其他医疗机构设置老年医学科参照本指南执行。

第三条 设置老年医学科的医疗机构应当依法依规取得相应的诊疗科目资质,科室名称为老年医学科。有条件的二级及以上综合医院要开设老年医学科。

第四条 老年医学科主要收治罹患老年综合征、共病以及其他急、慢性疾病的老年患者。

第五条 各级卫生健康行政部门应当加强对老年医学科的指导和监督,设置老年医学科的医疗机构应当加强老年医学科的建设与管理,提升老年医学医疗服务能力,保证医疗质量和医疗安全。

第二章 设置运行

第六条 老年医学科应当具备与医疗机构级别、功能和任务相适应的场所、设施、设备、药品和技术力量。

第七条 老年医学科应当设置门诊诊室、病房、综合评估室。三级综合医院老年医学科住院床位数应 ≥ 20 张,二级综合医院老年医学科住院床位数应 ≥ 10 张。每床净

使用面积、床间距、卫生间面积、病房设置标准符合国家有关规定。

老年医学科门诊、病区及相关公用场所应当执行国家无障碍环境建设有关法律法规,进行适老化改造,符合老年患者活动场所及坐卧设施安全要求。

第八条 设置老年医学科的综合医院应当具备与老年医学科相关的科室设置,包括急诊科、内科、外科、妇科、眼科、耳鼻咽喉科、口腔科、麻醉科、药剂科、检验科、医学影像科、输血科(室)等。鼓励设置老年医学科的综合医院设置肿瘤科、重症医学科、精神心理科、康复科(或理疗科)、中医科、营养科(部)等。

第九条 老年医学科应当具备的基本设备:轮椅、转运床(或医用平车)、站立及行走辅助器、坐式体重计,报警系统、供氧装置、负压吸引装置、输液泵、注射泵等。同时,应当配置基本抢救设备,包括气管插管设备、简易呼吸器、心电监护仪、心脏除颤仪等,以及其他与开展老年医学科诊疗业务相应的设备。鼓励医院设置辅助洗浴设备、电动护理床、自主转运装置、肠内营养液输注泵、康复训练设备等。

第十条 老年医学科应当以老年患者为中心,强化老年人群重点疾病的早期筛查与早诊早治,在做好各种疾病诊疗的同时,规范开展老年综合评估,强化老年综合征管理与共病处理,加强安全用药指导,关注老年人心理健康,最大限度维持或改善老年人功能状态、提高其独立生活能力和生活质量。

第十一条 老年医学科要逐步建立多学科团队工作模式,根据临床工作需要,主动吸纳内科、肿瘤、中医、康复、精神心理、护理、药学、营养等各专科医护人员,开展多学科联合诊疗、共病诊疗特色服务,积极应用中医学适宜技术和中西医结合诊疗方案,推动老年医疗服务从单病种诊疗模式向多病共治模式转变。

第十二条 鼓励老年医学科积极参与其他临床科室老年患者管理,通过多学科联合门诊、围手术期管理、会诊等形式,协助其他科室开展老年患者衰弱、营养不良、肌少症、跌倒、血栓、误吸、坠床、抑郁、焦虑、谵妄和认知障碍等高风险因素筛查,强化老年综合征的早期识别与预警,协助制定综合诊疗方案,维持老年患者功能状态。

第十三条 三级综合医院老年医学科要加强对区域内下级医院老年医学科医疗服务指导,加强老年危急重症诊治能力建设,二级综合医院老年医学科要加强对基层医疗卫生机构、养老服务机构、康复医院、护理院和安宁疗护机构等机构合作指导,带动基层老年健康服务能力提升。完善首诊负责及转诊机制,畅通上下转诊绿色通道,为老年人提供疾病预防、个体化治疗、康复护理和安宁疗护等连续性、系统性服务。

第十四条 床单元设施与配置,按照相应级别综合医院标准执行。

第三章 人员配备

第十五条 老年医学科医师是依法取得医师资格并注册,从事老年医学专业医疗服务的医师。老年医学科护士是经过卫生健康行政部门注册的护士。

第十六条 老年医学科每张病床应当

配备医师 ≥ 0.3 名,配备护士 ≥ 0.6 名。老年医学科医师配置应当确保落实三级查房制度。鼓励医院配备康复治疗师、营养师、心理治疗师、临床药师等人员。

第十七条 三级综合医院老年医学科主任应当具有副主任医师及以上专业技术资格,且具有连续5年以上老年医学科相关工作经历。二级综合医院老年医学科主任应当具有主治医师及以上专业技术资格,且具有连续3年以上老年医学科相关工作经历。

第十八条 综合医院应当保障老年医学科可持续发展,形成稳定的老年医学科医护团队,明确岗位职责,为老年患者提供安全、有效的医疗服务。

第十九条 综合医院应当科学制订老年医学科人才培养目标以及岗位培训计划,定期开展老年医学相关专业培训,使医护人员熟练掌握老年医学服务理念和技能。

第四章 科室管理

第二十条 老年医学科应当建立健全并严格执行相应的规章制度、岗位职责、临床诊疗规范、技术操作规程和行业标准,持续提升医疗服务质效,保障医疗质量与医疗安全。

第二十一条 老年医学科要规范开展老年综合评估。要制定老年患者安宁疗护技术方案以及跌倒、坠床、压力性损伤、误吸预防与治疗方案并实施。要按照医疗机构患者活动场所及坐卧设施安全要求等行业标准,实施符合老年特点的患者安全保障措施。

第二十二条 老年医学科要加强与医院内其他科室合作,建立老年患者院内会诊、转诊机制,为老年患者提供适宜诊疗服

务。

第二十三条 老年医学科应当遵循《中华人民共和国传染病防治法》《医院感染管理办法》等法律法规规章要求,加强医院感染管理。严格执行临床用血安全管理相关制度。

第五章 质量监管

第二十四条 省级卫生健康行政部门应当根据实际工作需要,成立省级老年医学专业医疗质量控制体系,逐步完善市、县级老年医学专业医疗质量控制体系,按照《医疗质量管理办法》相关要求,开展老年医学专业医疗质量控制工作。

第二十五条 医疗机构应当积极参与并配合卫生健康行政部门、老年医学专业医疗质量控制中心指导和质控工作,加强内部管理,提供真实有效数据和材料,持续改进工作。

第六章 附 则

第二十六条 本指南由国家卫生健康委负责解释。

第二十七条 本指南自发布之日起施行。2019年11月26日发布的《国家卫生健康委办公厅关于印发老年医学科建设与管理指南(试行)的通知》(国卫办医函〔2019〕855号)同时废止。

国务院办公厅关于提升中药质量 促进中医药产业高质量发展的意见

国办发〔2025〕11号

各省、自治区、直辖市人民政府,国务院各部委、各直属机构:

为加快提升中药质量、促进中医药产业高质量发展,经国务院同意,现提出以下意见:

一、总体要求

以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导,全面贯彻党的二十大和二十届二中、三中全会精神,以提升中药质量为基础,以科技创新为支撑,以体制机制改革为保障,实现常用中药材规范种植和稳定供给,加快构建现代化产业体系,形成传承创新并重、布局结构合理、装备制造先进、质量安全

可靠、竞争能力强的中医药产业高质量发展格局,更好增进人民健康福祉和服务中国式现代化。

二、加强中药资源保护利用

(一) 加大中药资源保护力度。编制中药资源保护和发展规划。研究修订《野生药材资源保护管理条例》,完善分级保护制度。加强药用野生动植物物种就地和迁地保护。

(二) 规范珍稀中药资源开发利用。严格依照法律法规保护野生动植物。建立珍稀中药资源调查机制。开展关键技术攻关,突破一批珍稀中药资源的繁育、仿生、替代技术。编制资源受限类矿物药合理使用清单。

(三) 推进中药资源统计监测。加强中药资源数据库建设,促进数据共享。完善中药材生产相关统计,开展常用中药材种植养殖、流通等信息统计。加强中医药、农业农村、林草、工业和信息化等部门数据互通共享,强化信息分析、应用和预警。

三、提升中药材产业发展水平

(四) 发展中药材现代种业。研究制定中药材种子管理办法。加强中药材种质资源保护和利用,鼓励开展中药材育种攻关,完善中药材种业基地布局,结合实施现代种业提升工程等,建设高质量良种繁育基地,推广应用优质种子种苗。

(五) 推进中药材生态种植养殖。持续推行《中药材生产质量管理规范》,推动常用中药材规范化种植,推行订单生产、定制药园等模式。因地制宜发展林草中药材,依托符合条件的林场发展生态种植、野生抚育、仿野生栽培,健全中药材生态产品价值实现机制、拓宽实现路径。推进用于药用作物的农药登记,推行病虫害绿色防控和安全用药。加强中药材种植技术集成创新,鼓励研发推广适用于中药材生产的农机装备。鼓励中药材种植养殖基地获得国际通行的质量管理体系认证。

(六) 加强中药材流通和储备体系建设。指导建设一批产地加工基地,推广建设产地仓,有效缩减产区向生产、流通企业以及大型终端用户供应的中间环节。加强中药材市场管理,明确责任主体,规范中药材流通秩序,开展“丰储欠补”稳定市场供应。支持第三方检测平台建设,加大对线上线下销售中药材的质量监管力度,坚决查处掺杂掺假、以假充真等违规违法行为。完善中药材价格监管机制,严厉打击哄抬价格等违法

行为。提升中药材储备和供应保障能力,指导企业在大宗中药材产地建设一批储备库。

四、加快推进中药产业转型升级

(七) 优化产业结构布局。持续更新中药产业链图谱,促进中药产业链强链补链,培育壮大“链主”和“链长”企业,发展优势产业集群。打造民族药特色产业高地。专注创新和特色化发展,深耕细分领域,培育发展一批中药领域专精特新中小企业。鼓励战略性并购重组和资源整合,培优扶强龙头企业。以“中药+”促进产业延链发展,丰富保健食品、食药物质等产品高质量供给。研究制定推动中药工业企业全产业链布局的政策。

(八) 提升中药制造品质。推进中药工业数字化智能化发展,运用数智技术、绿色技术赋能全产业链,建设高水平数字化车间和智能工厂、绿色工厂。支持中药企业向中药材产地延伸产业链,健全全产业链追溯体系,提升中药生产全过程质量控制水平。统筹实施产业基础再造工程和重大技术装备攻关工程,围绕中药制造业领域数字化绿色化转型典型场景编制攻关清单,突破一批关键技术、产品和装备。

(九) 培育名优中药品种。加强中药炮制技术传承创新,依法依规对特殊饮片实施批准文号管理。支持中药大品种创新改良,运用新技术、新工艺等进行二次开发。推进古代经典名方中药复方制剂上市工作,强化上市后临床研究,推动精准用药和产品创新。

(十) 打造知名中药品牌。推动中药老字号企业加强文化遗产和品牌建设。实施中药商标品牌战略,培育中国知名中药商标品牌,鼓励各地打造优势区域品牌。加强商标品牌价值评估和知识产权融资,推动中药

品牌价值提升。

五、推进中药药品价值评估和配备使用

(十一) 强化临床价值评估。依托专业机构,遵循中医药规律和特点,利用循证医学等手段,开发中医药临床疗效评价大模型,促进人用经验向临床证据转化。构建中成药临床综合评价指标体系和评价路径,健全临床应用指南规范,有序推动评价结果与国家基本药物目录、国家医保目录调整协调联动。鼓励开展已上市中成药评价研究,提升临床价值证据等级。

(十二) 加强中药配备使用。强化基本药物临床应用指南、处方集的临床指导作用。加强中医、中西医结合临床诊疗规范和指南的运用。优化中药集中采购、招标采购政策,实现优质优价。推动实施中成药全过程赋码监测,并探索应用于中药饮片管理,促进道地药材、中药创新药、中药改良型新药和古代经典名方中药复方制剂的配备使用。支持特色优势医疗机构中药制剂依法调剂使用。鼓励建设基层共享中药房。

六、推进中药科技创新

(十三) 提升科技创新能力。强化有组织科研,推进多学科、多部门联合攻关,加强中医药基础研究,发展中药监管科学,加大产学研用协同创新和科技成果转化力度。加强中医类国家医学中心和中药领域国家重点实验室、国家技术创新中心、国家制造业创新中心建设。构建中医药临床试验网络和资源库,完善临床资源信息化平台,推进跨区域临床资源协商调配。强化中药企业科技创新主体地位,研究探索企业主导的中药重大科研选题机制,提升技术攻关、中试验证和产业化能力,加快推进绿色智能制造和关键装备研发应用。

(十四) 加强中药创新研发。加大国家科技计划对中药的支持力度,深化中药作用机理和质量控制研究,推进中药材种质资源创新和生态栽培、中药资源循环利用以及中药科学监管、临床价值提升等关键技术攻关。聚焦重大慢病、重大疑难疾病、新发突发传染病、特殊环境疾病等,推出一批临床疗效突出、竞争优势显著的中药创新药。加强对医疗机构中药制剂、名医验方等的挖掘和转化。鼓励儿童药品研发申报。提升民族药开发利用水平。

七、强化中药质量监管

(十五) 完善中药标准体系。持续实施中药标准化行动。完善国家中药材质量规范、种子种苗标准。修订完善《国家中药饮片炮制规范》。优化中药药用辅料、包装材料质量标准。加强中药国家标准、地方标准以及中医药行业标准统筹管理。完善中药国家标准动态数据库,加快中药数字化标准推广。

(十六) 健全中药监管体系。加强中药产品生产流通使用全生命周期监管。持续优化审评审批流程,进一步加快中药新药上市。针对病证结合类中药,加快建设突出临床价值的技术审评标准体系。优化中药生产工艺变更管理。加强中成药说明书管理。理顺中药品种保护审评管理体制。逐步完善中成药批准文号退出机制,指导改良一批,依法淘汰一批。进一步优化和规范医疗机构中药制剂注册管理。

八、推动中药开放发展

(十七) 促进更高水平开放。完善中医药国际合作机制,发展中医药服务贸易,推动中医药开放创新发展。高质量推进中医药“走出去”,推动中药产品国际注册和市场

开拓。深化与国际组织合作,积极参与国际草药典、中药监管国际规则制修订,推动中药国际化体系建设。加强粤港澳大湾区中医药研发、检测、交易等产业平台建设,加大对香港特区政府中药检测中心的技术支持。

(十八) 维护产业发展安全。综合运用专利、商标、地理标志、植物新品种权、科技秘密定密、商业秘密、中药品种保护、传统知识保护等方式,完善中药领域保护体系。加强中药资源、核心技术工艺保护力度。结合中药行业管理,建立健全产业安全风险评估机制。

九、提高综合治理能力和保障水平

(十九) 加强统筹领导。强化中药管理和产业发展重大战略、规划、政策的顶层设计和系统集成。指导各地结合实际健全推动中医药产业高质量发展的工作机制,提供便捷服务,推广产业发展典型经验,弘扬中医药文化,营造良好的中医药发展环境。加强对中医药行业社会组织的领导和监督,发挥行业社会组织的纽带和行业自律作用,加

强对中药企业的指导服务与合规提醒。

(二十) 推进人才队伍建设。完善中药产业人才培养体系,加大人才培养、培训、选拔力度,扩大岗位供给。推动教育科技人才一体发展,推进中药相关专业教育教学改革,支持中药学一流学科、一流专业和博士点布局建设,培养更多复合型人才。完善高校、科研院所与中药企业的人员柔性流动机制。建设一批老药工传承工作室。培养一批中药领域科技创新领军人才和卓越工程师,培育造就一批中药领域大国工匠、能工巧匠、高技能人才。

(二十一) 加强资金支持。统筹多渠道资金支持中药产业发展,加强相关产业政策集成。鼓励银行业金融机构结合中药产业特点创新金融服务,丰富信贷产品供给,优化贷款审批流程,提高金融服务质效。积极支持符合条件的中药企业通过发行债券等方式融资。加大对中药材种植、新药研发等重点环节保险保障力度。

国务院办公厅

2025年3月15日

(上接第51页)

适宜剂量。本药适于尿酸生成过多,对排尿酸药过敏或无效,以及不适宜使用排尿酸药的患者。

5.5 急性肾衰竭

尿酸性肾病所致者,在静脉滴注1.25%NaHCO₃及补充足够水分的同时,静陈注射呋塞米40~100mg。立即使用别嘌醇,开始剂量为8mg/(kg·d)3~4日后减至100~300mg/d。血尿素氮、肌酐显著增高,可予血液透析。如为肾盂或输尿管尿酸结石

引起者,除碱化尿液、使用别嘌醇外,可先行经皮肾造口术。

本病是因嘌呤代谢紊乱所致,治疗上关键在早期,一旦出现急性痛风关节类,可先用秋水仙碱对症处理,同时辩证予中药,慢性痛风关节炎多伴高尿酸血症及痛风结节,病变关节肿痛,可服别嘌醇,配合扶正祛邪、活血通络之中药。

(摘自《连锁药店执业药师基础训练手册》)

国家药监局关于修订 炎琥宁注射剂说明书的公告

2025年第23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,国家药监局决定对炎琥宁注射剂(包括注射用炎琥宁、炎琥宁注射液、炎琥宁氯化钠注射液)说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下:

炎琥宁注射剂说明书修订要求

一、增加警示语(增加黑框)

接受本品治疗的患者有发生严重过敏反应的风险,包括过敏性休克,严重者可导致死亡。6岁及以下儿童禁用本品。

二、【不良反应】项下修订为以下内容

上市后监测发现本品有以下不良反应(发生率未知):

皮肤及皮下组织:瘙痒、皮疹(包括斑丘疹、红斑、水疱、皮肤红肿等)、荨麻疹、过敏性皮炎、过敏性紫癜、多形性红斑。

胃肠系统:恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀、腹部不适、口干、口苦、口唇麻木、消化不良。

全身及给药部位反应:寒战、发热、水肿(包括面部水肿、眼部水肿、口咽水肿、全身水肿等)、注射部位反应(包括疼痛、瘙痒、皮疹、肿胀等)。

免疫系统:过敏反应、类过敏反应、过敏性休克。

呼吸系统:呼吸困难、胸部不适、呼吸急促、咳嗽、窒息感、喉部不适、喉水肿、口咽疼痛。

神经及精神:头晕、头痛、震颤、抽搐、嗜睡、烦躁不安、意识模糊、晕厥。

心血管系统:心悸、心动过速、潮红、紫绀、静脉炎、血压下降。

眼部:视觉损害、视物模糊。

血液系统:血小板减少、白细胞减少、粒细胞减少。

其他:肝功能异常、肌痛、关节痛、耳鸣、排尿困难。

三、【禁忌】项下应包括以下内容

1. 对本品及所含成分过敏者禁用。
2. 孕妇禁用。
3. 6岁及以下儿童禁用。

四、【注意事项】项下应包括以下内容

1. 本品有发生严重过敏反应的风险,包括过敏性休克,严重者可导致死亡。建议在有抢救条件的医疗机构使用,用药前应仔细询问患者情况、用药史和过敏史。在给药期间应对患者密切观察,一旦发生严重过敏反应如出现呼吸困难、血压下降、意识丧失

等症状和体征,应立即停药,并采取适当的紧急救治措施。

2. 本品应单独使用,不宜与其他药品配伍使用。与其他药品序贯使用时应更换输液器。

3. 本品有与10%葡萄糖注射液配伍后出现混浊的报告,避免配伍使用。

五、【儿童用药】项下应包括以下内容
6岁及以下儿童禁用。

(注:如原批准说明书的安全性内容较本修订要求内容更全面或更严格的,应当保留原批准内容。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。)

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

国家药监局关于修订人血白蛋白注射剂说明书的公告

2025年第5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,国家药监局决定对人血白蛋白注射剂说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下:

人血白蛋白注射剂说明书修订要求

【不良反应】项下应包括以下内容:

上市后监测到人血白蛋白注射剂的下列不良反应/事件:

全身性疾病及给药部位各种反应:发热、寒战、胸部不适、畏寒、虚弱、水肿、疼痛、胸痛、注射部位皮疹、注射部位肿胀、注射部位痛;

皮肤及皮下组织:皮疹、荨麻疹、斑丘疹、丘疹、红斑、水疱、瘙痒、多汗、皮肤肿胀、紫癜、血管性水肿;

呼吸系统、胸及纵隔:呼吸困难、呼吸急促、血氧饱和度降低、咳嗽、喉水肿、哮喘、肺水肿;

胃肠系统:恶心、呕吐、腹泻、腹痛、腹

胀、腹部不适、口腔感觉异常、消化道出血;

免疫系统:超敏反应、类过敏反应、速发严重过敏反应、过敏性休克;

心脏器官:心悸、心动过速、心律失常、房颤、心动过缓、心力衰竭、心肌梗死;

神经系统:头晕、头痛、震颤、感觉减退、味觉障碍、嗜睡、昏迷、晕厥、意识丧失;

血管与淋巴管:潮红、发绀、苍白、四肢发冷、低血压、高血压、静脉炎;

精神类:烦躁不安、抽搐、精神障碍、意识模糊状态、失眠、激越;

肝胆系统:肝功能异常;

肾脏及泌尿系统:血尿、少尿、尿失禁、肾功能损害;

血液及淋巴系统:溶血症。

(注:如原批准说明书的【不良反应】项内容较本修订要求内容更全面或更严格的,应当保留原批准内容。)

(摘自国家药品监督管理局网站)

国家药监局关于修订盐酸雷尼替丁 注射制剂说明书的公告

2025年第49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,国家药监局决定对盐酸雷尼替丁注射制剂(包括:盐酸雷尼替丁注射液、注射用盐酸雷尼替丁、盐酸雷尼替丁氯化钠注射液)说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下:

盐酸雷尼替丁注射制剂说明书修订要求

本次修订包括以下药品通用名:盐酸雷尼替丁注射液、注射用盐酸雷尼替丁、盐酸雷尼替丁氯化钠注射液。

一、【不良反应】项下应包含以下内容

上市后监测到盐酸雷尼替丁注射制剂的下列不良反应,(这些不良反应来自于无法确定样本量的自发报告,难以准确估计其发生频率):

皮肤及皮下组织:瘙痒、潮红、多汗、红斑、荨麻疹、斑丘疹、发绀、冷汗、皮肤发热、皮肤肿胀、皮肤变色、苍白、过敏性皮炎、静脉炎、多形性红斑、脱发。

胃肠系统:呕吐、腹痛、腹部不适、腹胀、口唇麻木、口干、干呕、急性胰腺炎。

全身性疾病及给药部位反应:胸部不适、寒战、畏寒、发热、乏力、胸痛、注射部位疼痛、注射部位瘙痒、注射部位肿胀。

神经系统:头晕、肢体麻木、震颤、烧灼感、头部不适、嗜睡、非自主运动障碍。

呼吸系统、胸及纵隔:呼吸困难、呼吸急

促、咳嗽、喉部不适、喷嚏、鼻塞、发声困难、喉水肿、支气管痉挛。

心脏器官:心悸、心动过速、心动过缓、房室传导阻滞、心脏停搏。

免疫系统:过敏性休克(有导致死亡的病例报告)、超敏反应、类过敏反应。

精神病:烦躁不安、精神障碍、失眠、幻觉、激动、抑郁。

肌肉骨骼及结缔组织:肌肉抽搐、肌痛、关节痛、背痛。

肝胆系统:肝脏生化指标异常、肝损害。

血液及淋巴系统:白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、全血细胞减少症。

生殖系统及乳腺:男性勃起功能障碍、男性乳腺发育、溢乳。

其他:血压降低、血压升高、眼睑水肿、视物模糊、视觉损害、血肌酐升高、国外文献有急性间质性肾炎的报道。

二、【注意事项】项下应包含以下内容

1. 上市后监测到本品有过敏性休克的病例报告,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,一旦出现皮疹、瘙痒、呼吸困难、血压下降等症状和体征,应当立即停药并及时治疗。

2. 本品主要由肾脏排泄,肾功能不全者应当调整剂量。本品在肝脏代谢,肝功能不全者应当谨慎使用。

3. 快速静脉给药可引起心动过缓、心

脏停搏,通常见于有心律失常倾向因素者。对此类患者给药速度不能超过推荐用法。

4. 有急性卟啉症病史的患者应当避免使用。

三、【药物相互作用】项下应包含以下内容

1. 有报道,与香豆素抗凝剂(例如华法林)联用改变了凝血酶原时间。由于治疗指数较窄,建议在雷尼替丁联合治疗期间注意监测凝血酶原时间。

2. 雷尼替丁作为肾脏有机阳离子转运系统的底物,可能影响其他通过该途径消除

的其他药物的清除。高剂量雷尼替丁可能会减少普鲁卡因胺和N-乙酰普鲁卡因胺的肾排泄,导致这些药物的血浆水平升高。

3. 雷尼替丁影响胃内pH值,从而可能导致药物的吸收增加(例如三唑仑、咪达唑仑、格列吡嗪)或者吸收减少(例如酮康唑、阿扎那韦、地拉夫定、吉非替尼)。

(注:如原批准说明书的安全性内容较本修订要求内容更全面或者更严格的,应当保留原批准内容。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。)

(摘自国家药品不良反应监测中心网站)

美国警告醋酸格拉替雷引起的 罕见严重过敏反应

2025年1月,美国食品药品监督管理局(FDA)发布警告称,使用醋酸格拉替雷的患者有发生罕见且严重过敏反应的风险。

醋酸格拉替雷用于治疗多发性硬化症,可减轻免疫系统对大脑神经和脊髓的异常攻击,有助于减少多发性硬化的复发次数。醋酸格拉替雷是一种皮下注射剂,根据剂量的不同,每天使用或每周使用三次。第一个醋酸格拉替雷产品于1996年获得批准。2023年,美国估计开具了24万张醋酸格拉替雷处方,估计有3.2万名患者从美国门诊零售和邮购渠道获得了处方。

美国FDA确认了1996年12月至2024年5月期间全球发生的82例与醋酸格拉替雷相关的严重过敏反应(anaphylaxis)病例,其中包括19例在开始用药一年多后报告过敏反应的病例。这82例病例仅包括提交给美国FDA的病例报告和医学文献中发现

的病例,因此可能还有其他不知道的病例。虽然与药品的使用频率相比,这些病例中的过敏反应似乎很少见,但这82名患者报告了严重的结果,需要急诊或住院治疗,其中6人死亡。82名患者中的大多数在用药后一小时内出现过敏反应。

给医务人员的信息:

(1) 美国FDA警告称,多发性硬化症治疗药醋酸格拉替雷已报告危及生命的过敏反应病例,导致住院和死亡。这种反应可能发生在第一次给药后或注射后的任何时间内,甚至是首次注射后几年内再次注射时发生。在大多数报告的病例中,过敏反应发生在给药后一小时内。

(2) FDA正在将过敏反应的风险和对患者及医务人员的建议添加到说明书新的黑框警告中,这是说明书中最突出的警告,也是醋酸格拉替雷处方信息中警告和注意

事项部分的内容。

(3) 应注意,过敏反应初始症状可能与注射反应(注射后立即发生的反应)重叠,这可能会导致过敏反应的识别和治疗延迟。

(4) 告知患者注射反应的体征和症状,这些反应通常在注射后几分钟内发生,可能包括潮红、胸痛、心悸、焦虑、呼吸急促、皮疹或荨麻疹等症状。这些症状通常是短暂的,在30分钟内无需特定治疗即可缓解。指导患者出现这些症状应联系医生,并停止用药,直到医生同意重新开始用

药。

(5) 解释严重过敏反应的体征和症状,包括喘息或呼吸困难,面部、嘴唇或喉咙肿胀,荨麻疹,重度皮疹,并指导患者如果出现这些症状,停止使用醋酸格拉替雷,立即前往急诊室或寻求医疗救助。

(6) 除非明确了其他原因,否则不要对出现严重过敏反应的患者再次用药。

(7) 鼓励患者阅读处方附带的患者用药指南,因为可能有关于药品的新的或重要的附加信息。

(摘自美国FDA网站)

英国警示 GLP-1 受体激动剂和 GIP/GLP-1 双受体激动剂可能导致全身麻醉或深度镇静期间出现肺吸入的风险

英国药品和健康产品管理局(MHRA)近期发布消息提醒医务人员,使用胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)和 GLP-1 双受体激动剂的患者在接受需全身麻醉或深度镇静的手术或操作时,可能存在肺吸入风险。GLP-1 受体激动剂或 GIP/GLP-1 双受体激动剂会引起胃排空延迟,这可能会增加术前禁食后残留胃内容物的风险。

风险回顾

GLP-1 受体激动剂或 GIP/GLP-1 双受体激动剂是一类用于治疗2型糖尿病和/或肥胖症的药品。在英国可用的 GLP-1 受体激动剂包括度拉糖肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽和司美格鲁肽,GIP/GLP-1 双受体

激动剂为替尔泊肽。司美格鲁肽还获批适用于降低伴有心血管疾病的2型糖尿病成人患者的主要心血管不良事件风险。

残留胃内容物是接受需全身麻醉或深度镇静的手术或操作的患者出现肺吸入的风险因素之一。所有 GLP-1 受体激动剂或 GIP/GLP-1 双受体激动剂均会延缓胃排空,因此使用此类药物的患者因胃内容物滞留而发生肺吸入风险的可能性更高。这有可能导致严重的并发症,如吸入性肺炎。文献和黄卡报告中都有相关个例报道。

欧洲近期对 GLP-1 受体激动剂和 GIP/GLP-1 双受体激动剂的现有证据进行审查后认为,因为这些药物会导致胃排空延迟,数据支持 GLP-1 受体激动剂和 GIP/

GLP-1 双受体激动剂与全身麻醉或深度镇静期间肺吸入的潜在风险之间存在关联。英国人用药品委员会的药物警戒专家咨询组 (Pharmacovigilance Expert Advisory Group, PEAG) 评议了该审查结果, 并认同其中的建议。GLP-1 受体激动剂和 GIP/GLP-1 双受体激动剂已更新产品信息用以提示全身麻醉或深度镇静期间肺吸入的潜在风险。

PEAG 建议 MHRA 提醒医务人员和患者, 使用 GLP-1 受体激动剂或 GIP/GLP-1 双受体激动剂的患者在接受需全身麻醉或深度镇静的手术或操作时可能存在肺吸入的风险。

欧洲的评估也考虑了是否可以建议一个在麻醉前暂停使用 GLP-1 受体激动剂或 GIP/GLP-1 双受体激动剂的特定时间, 以及建议新的禁食指南或适当的医疗操作以确认胃排空。但因为支持进一步提出建议的证据有限, 现有结论认为麻醉医师应保持灵活性, 提供个性化评估。

产品信息更新

产品特性概要 (SmPC) 和患者信息手册中增加了新的警示信息, 旨在提高医务人员和患者对肺吸入风险的认识。麻醉医师应注意, 使用 GLP-1 受体激动剂或 GIP/GLP-1 双受体激动剂的患者按照常规建议禁食, 但仍可能残留胃内容物。术前风险评估时应考虑到这一点, 并采取后续管理措施预防或降低风险。

英国黄卡报告

截至 2024 年 12 月 12 日, MHRA 已收到极少量的与 GLP-1 受体激动剂或 GIP/GLP-

1 双受体激动剂有关的手术过程中发生肺吸入的报告, 其中一例导致了吸入性肺炎。

给医务人员的建议:

(1) GLP-1 受体激动剂、GIP/GLP-1 双受体激动剂 (如替尔泊肽) 会延缓胃排空, 这是此类药物的已知不良反应。

(2) 应考虑使用这些药物的患者在接受需全身麻醉或深度镇静的手术或操作前虽已禁食, 仍可能残留胃内容物。

(3) 麻醉医师应在风险评估中考虑接受 GLP-1 受体激动剂或 GIP/GLP-1 双受体激动剂治疗的患者的潜在肺吸入风险, 并依据常规麻醉实践进行管理。

(4) 麻醉医师应结合以下方面对肺吸入风险开展个性化评估:

使用 GLP-1 受体激动剂或 GIP/GLP-1 双受体激动剂合并糖尿病性胃轻瘫、肥胖、胃食管反流病或存在胃排空延迟症状 (如恶心、呕吐、腹痛) 的患者肺吸入风险更高。

应主动询问患者是否使用 GLP-1 受体激动剂或 GIP/GLP-1 双受体激动剂。需考虑到患者可能购买此类药物用于以审美为目的的减重, 并可能在未被直接问询时不主动透露相关信息。应意识到私人处方信息并不总是包含在患者的医疗记录或用药史中。

(5) 医务人员应在手术前尽可能早地识别到肺吸入风险增加, 尤其是在术前评估中。

(6) 提醒患者, 如使用 GLP-1 受体激动剂或 GIP/GLP-1 双受体激动剂, 应告知医疗团队和麻醉医师。

(7) 向黄卡计划报告疑似药品不良反应。

医务人员给患者的建议：

(1) 如您正在使用GLP-1受体激动剂或GIP/GLP-1双受体激动剂,请务必在接受手术操作前告知您的医疗团队(包括麻醉医师)该信息。

(2) 该药品会延缓胃排空,从而增加需

全身麻醉或深度镇静的手术或操作过程中胃内容物(如饮食)进入气道和肺的可能。这意味着可能需要调整术前准备及麻醉方案。

(3) 在未和医生讨论确认前请勿停止治疗,应照常用药。

(摘自英国MHRA网站)

澳大利亚加强对孟鲁司特神经精神反应的警告

澳大利亚治疗产品管理局(TGA)于2025年1月26日发布安全性更新(Safety Updates),要求澳大利亚所有孟鲁司特制剂产品信息(PI)中进一步增强对精神反应的警告。

孟鲁司特是一种处方药,用于预防和治疗成人及2岁以上儿童慢性哮喘以及症状性季节性过敏性鼻炎(花粉症)。

2018年7月,TGA发布了一项关于孟鲁司特和神经精神不良事件的审查。该审查评价了医学文献,并纳入了与国际监管机构的磋商和药品咨询委员会(ACM)的专家建议。

2024年TGA开展的安全性调查显示,截至2024年12月18日,澳大利亚不良事件数据库(DAEN)中识别出356例涉及孟鲁司特与精神疾病的病例。最常见报告的症状为攻击性(100例)、焦虑(87例)、自杀想法(72例)、抑郁(71例)、失眠(52例)和梦魇(50例)。有91例报告提到自杀行为。其中10例报告了死亡结局。

ACM专家得出结论,最新信息并未发现任何新的神经精神风险,孟鲁司特与神经精神风险间关联性的现有证据仍不确定。专家组建议在澳大利亚PI中增加黑框警告,

与国际监管机构保持一致。

本安全性更新要求澳大利亚所有孟鲁司特制剂PI和消费者药品信息(CMI)增加额外的安全性信息,以加强并突出严重神经精神事件的现有警告。这些包括行为改变、抑郁和自杀想法和行为。安全性信息包括:

(1) 新的黑框警告;

(2) 为处方医师和患者提供如何处理严重神经精神事件方面的额外指导。

TGA提醒医务人员注意孟鲁司特可能产生的神经精神效应。在服用孟鲁司特的各年龄组中均报告了这些效应,一般为轻度,可能偶然发生。然而,若不停止治疗,症状可能严重且持续。在罕见病例中,服用孟鲁司特的患者因出现自杀行为而死亡。医务人员应警惕服用孟鲁司特患者的神经精神反应,若出现新的或恶化症状,应停止治疗。

建议患者及其护理人员对行为改变或新的神经精神症状保持警惕,一旦发生应立即寻求医疗建议。考虑提供CMI提醒患者这些效应。

(摘自澳大利亚TGA网站)

加拿大卫生部评估口服抗凝药物 脾破裂的潜在风险

加拿大卫生部对使用口服抗凝药物导致脾破裂(脾脏表面撕裂,可导致危及生命的内出血)的潜在风险进行了评估。此次安全性评估源自服用利伐沙班出现这种风险的国际病例报告,且这些报告中未发现创伤或其他风险因素。

口服抗凝药物在加拿大的使用情况

口服抗凝药物是处方药,也被称为血液稀释剂,在加拿大获批上市用于:膝盖或髋关节置换手术后预防血栓形成;降低患有心房颤动(心律失常)的患者出现中风(因脑部部分血液供应中断造成的损伤)或全身性栓塞(血栓突然堵塞血管)的风险;治疗深静脉血栓(腿部静脉中的血栓)和肺栓塞(肺部血管中的血栓),并降低其复发的风险。

目前在加拿大有5种口服抗凝药物(阿哌沙班、达比加群、依度沙班、利伐沙班和华法林),各有不同的商品名和仿制药。华法林在加拿大上市已超过65年,而其他药物在2008年至2017年间进入加拿大市场。口服抗凝药物处方使用广泛,2020年至2023年期间加拿大零售药店每年大约开具1200万份相关处方。

安全性评估结果

加拿大卫生部检索了加拿大药品不良反应监测数据库和科学文献中的现有信息。

加拿大卫生部审查了42例服用口服抗凝药物脾破裂病例(3例加拿大病例和39例国际病例),其中39例来自于已发表文献。42例病例中,1例与使用口服抗凝药物很可能有关,21例(1例加拿大病例)可能存在关联,16例可能无关,4例(2例加拿大病例)因信息缺失无法评估。21例与口服抗凝药物可能存在关联的病例中,有9例除服用过口服抗凝药物外,未报告脾破裂的其他可能原因(如外伤或既往疾病状况),虽然非创伤性脾破裂偶尔也会发生。鉴于已知的抗凝药物会增加出血风险,服用这些药物的患者脾脏内出血的风险也会增加,这可能导致脾包膜(脾脏周围的外层组织)破裂。加拿大卫生部还评估了一项研究的结果,该研究调查了27000余份与口服抗凝药物相关的疑似药物不良反应国际报告。结果显示,这些药物引发的脾破裂事件报告数量高于预期,从而支持两者之间存在关联。

结论与措施

加拿大卫生部对现有信息的评估发现,口服抗凝药物与非创伤性脾破裂风险之间可能存在关联。

加拿大卫生部正在与制造商合作,更新所有口服抗凝药物的加拿大产品专论(CPM),增加非创伤性脾破裂风险的相关内容。

(摘自加拿大卫生部网站)

澳大利亚加强氟喹诺酮类抗生素 严重副作用的警示

2025年3月7日,澳大利亚治疗产品管理局(TGA)网站发布信息,加强了氟喹诺酮类抗生素严重副作用的警示。氟喹诺酮类药物所有口服制剂和注射剂(全身用)的产品信息(PI)和患者用药信息(CMI)中都增加了更突出的警告,以加强对目前所列严重副作用的警示。这些措施包括:

(1) 中枢神经系统刺激导致的一过性震颤、躁动、头晕、意识模糊,以及罕见的幻觉或癫痫发作;

(2) 肌腱炎和肌腱断裂;

(3) 精神反应。

这些副作用虽然罕见,但可能是致残的和潜在不可逆的,可以发生在不存在风险因素的任何年龄的患者中,并且可在同一患者中同时发生。首次用药后可出现神经系统反应和精神反应。上述更新的警告不适用于氟喹诺酮滴眼液或滴耳液。

给医务人员的信息:

(1) 应注意这些潜在的严重副作用,并根据澳大利亚抗生素处方指南谨慎地使用氟喹诺酮类药物;

(2) 警告患者在接受氟喹诺酮类药物治疗后要警惕任何异常症状,并咨询医务人员;

(3) 如果出现不良反应,应立即停止使用氟喹诺酮类药物,并考虑使用替代治疗方案。

审查背景

英国人用药品和健康产品监管局

(MHRA)2023年对氟喹诺酮类药物相关的严重副作用的审查发现,MHRA在2019年采取的限制使用的监管措施似乎并没有降低氟喹诺酮类药物处方率。这些监管措施包括氟喹诺酮不应用于非严重或自限性疾病,或非细菌性疾病,如非细菌性前列腺炎。因此,MHRA经过审查,已建议对安全信息进行多次更新,以强调这些副作用的风险,同时还建议更新的风险信息应直接传达到医务人员。

TGA对相关安全性问题也开展了调查,目前正在要求在澳大利亚PI和CMI中增加“黑框警告”,以提高对这些严重副作用的认识,以与其他监管机构的警告保持一致。PI和CMI的首页上可包含黑框警告,以强调重大的药品安全性风险。

不良反应报告情况

2024年12月20日,在TGA的不良事件数据库(DAEN)中搜索在澳大利亚上市的氟喹诺酮类产品,包括环丙沙星、诺氟沙星和莫西沙星。共检索到128份涉及肌肉骨骼系统的严重不良事件报告,报告来源包括全科医生诊疗、入院治疗或医院急诊就诊。最常见的事件包括肌腱炎症(肌腱炎)、关节疼痛(关节痛)和肌肉疼痛(肌痛)。

环丙沙星、诺氟沙星和莫西沙星涉及的神经系统的不良事件报告中,报告者认为严重的有152例。最常见的事件包括手脚无力、麻木或疼痛(周围神经病变)、头痛和针刺感(感觉异常)。

环丙沙星、诺氟沙星和莫西沙星涉及的精神不良事件报告中,报告者认为严重的有59例。最常见的事件有意识模糊状态、焦虑和抑郁。

值得注意的是,纳入DAEN数据库并不意味着报告事件的信息已得到证实,也不意味着该事件已确定与药物相关。

产品信息包含的警告

澳大利亚环丙沙星、诺氟沙星和莫西沙星的口服制剂和注射剂的PI中将包含黑框警告,并索引到第4.4节“特殊警告和注意事项”中的现有信息。

由于第4.4节中的具体描述因产品不同而略有差异,医务人员应参考相关产品的PI

以获取更详细的信息。

黑框警告的信息如下(以环丙沙星为例):

警告

严重致残和可能不可逆的不良反应

氟喹诺酮类药物,包括环丙沙星,与同一患者同时发生涉及不同器官系统的致残性和潜在不可逆的严重不良反应有关。任何年龄或不存在风险因素的患者都发生过这些不良反应,包括但不限于涉及神经系统的严重不良反应(见第4.4节对中枢神经系统的影响)、肌肉骨骼系统(见第4.4-节肌腱炎和肌腱断裂)和精神反应(见第4.4.节精神反应)。

(摘自澳大利亚TGA网站)

日本修订含酒石酸溴莫尼定制剂药品说明书 增加严重角膜混浊的风险

日本厚生劳动省(MHLW)和药品与医疗器械管理局(PMDA)已发布通知,责令上市许可持有人对含酒石酸溴莫尼定制剂药品说明书中“注意事项”部分进行修订,纳入严重角膜混浊的风险信息。

含酒石酸溴莫尼定的制剂包括酒石酸溴莫尼定、酒石酸溴莫尼定/马来酸噻吗洛尔、酒石酸溴莫尼定/布林佐胺、盐酸瑞巴派特/酒石酸溴莫尼定水合物,用于治疗对其他抗青光眼药物反应欠佳的青光眼患者和高眼压症患者。

MHLW和PMDA共收到了19例相关病例报告,其中11例已确认含酒石酸溴莫尼定的制剂与不良事件之间存在合理的因果

关联。

此外,在严重角膜混浊的病例中尤其是那些从角膜周边呈扇形向角膜中央(瞳孔区域)扩散的病例,已知的是即便停用相关制剂,混浊部位仍会形成瘢痕,进而导致视力预后不良。若观察到角膜浸润或角膜新生血管化等前驱症状,此时及时停用该制剂并给予类固醇眼药水治疗至关重要。因此,眼科医生必须通过定期的医学检查,监测是否存在角膜浸润或角膜新生血管化等症状表现。一旦观察到任何前驱症状或角膜混浊的迹象,建议眼科医生采取适当的处理措施。

(摘自世界卫生组织药物通讯)

英国采取措施降低丙戊酸钠的生殖风险

2025年2月13日,英国人用药品和健康产品管理局(MHRA)网站发布了丙戊酸钠的安全性信息。

丙戊酸钠被批准用于治疗癫痫和双相情感障碍。已知母亲在怀孕期间服用丙戊酸钠可能会导致孩子出现严重的先天性畸形或神经发育障碍。与其他抗癫痫药物相比,使用丙戊酸钠的父亲所生的孩子患神经发育障碍的风险近期也已被报道。

研究表明,母亲怀孕期间使用丙戊酸钠与约九分之一的婴儿出生缺陷风险和约十分之三到十分之四的婴儿神经发育障碍风险有关。父亲在受孕前3个月使用丙戊酸钠,神经发育障碍的潜在风险要低得多,每100名婴儿中约有5名。丙戊酸钠对男性患者的其他生殖风险还包括人类不育症和在动物中发现的睾丸毒性证据。

2022年MHRA人用药品委员会(CHM)评估了丙戊酸钠生殖风险的最新数据,并在2022年12月发布的《药物安全更新》(Drug Safety Update)中提出建议措施。2023年11月28日的《国家患者安全警报》(National Patient Safety Alert)和2024年1月的《药物安全更新》为这些措施的实施提供了进一步的建议。这些新措施首先适用于所有55岁以下的新患者和已经接受专业人员评估的育龄女性。对于55岁以下开始服用丙戊酸钠的患者,须有两名专业人员评估的措施仍然有效,但CHM建议,目前正在服用丙戊酸钠的男性不需要进行评估。

CHM提醒医务人员:

对于首次开始服用丙戊酸钠的55岁以下患者:

(1) 除非两名专业人员独立评估并证明没有其他有效或可耐受的治疗方法,或者有令人信服的理由表明不存在生殖风险,否则55岁以下的新患者(男性或女性)不得开始服用丙戊酸钠。对于许多患者来说,均有其他有效的方法可用于治疗双相情感障碍或癫痫。

(2) 可以从临床指南(clinical guidance)中查找关于生殖风险可能不适用于患者的原因。

对于目前正在服用丙戊酸钠的育龄女性:

在下一年度专业人员评估中,接受丙戊酸钠治疗的育龄女性应使用修订后的年度风险确认表对其治疗进行评估。在该次评估中,如果患者在开始或年度评估时从未接受过两名专业人员的审查,患者要继续服用丙戊酸钠时则需要第二名专业人员签字。育龄女性不需要被叫回来进行额外评估。一旦患者接受了两名专业人员的评估,随后的年度评估只需要一名专业人员即可。

目前正在服用丙戊酸钠的男性:

(1) 作为预防措施,建议男性患者及其女性伴侣在整个丙戊酸钠治疗期间和停止丙戊酸钠后的3个月内使用有效的避孕措施(避孕套加上女性伴侣使用的有效避孕措施),从而做到一个完整的精子周期内不接触丙戊酸钠。

(2) 在下次定期治疗评估中,与正在口服丙戊酸钠的男性患者讨论他们是否计划明年生孩子,如果是,则咨询一名专业人员确定最合适的治疗方案。

(3) 建议男性在丙戊酸钠治疗期间和

停止丙戊酸钠后3个月内不要捐献精子。

(4) 如果女性报告自己怀孕或计划与使用丙戊酸钠的男性孕育子女,请她们进行产前咨询。

(摘自英国MHRA网站)

欧洲经评估认为目前可用的证据不支持多西环素与自杀风险的相关性

2024年11月29日,欧洲药品管理局(EMA)网站发布消息,药物警戒风险评估委员会(PRAC)得出结论认为,目前可用的证据不足以确定抗生素多西环素的使用与自杀风险之间存在因果关系。

多西环素是一种广谱抗生素,广泛用于治疗由细菌引起的各种感染,如痤疮、尿路和下呼吸道感染、牙科感染和皮肤感染,还用于预防某些感染的发展,如疟疾。

根据向芬兰国家主管当局报告的病例,以及向欧洲可疑不良反应报告数据库(Eu-dra Vigilance)报告的其他病例和医学文献,提出了关于多西环素自杀风险、自杀念头或行为的安全性信号。

PRAC于2023年11月开始审查,并要求多西环素上市许可持有人对所有相关来

源的数据进行累积审查。

PRAC还要求通过“欧盟数据分析和真实世界查询网络项目”(Data Analysis and Real-World Interrogation Network, DARWIN)(DARWIN EU)进行一项基于真实世界证据的研究,其中包括来自电子健康记录和疾病登记处的数据,以促进对信号的评估。在审查了自发报告、文献、关于可能机制的讨论以及通过DARWIN EU进行的研究的所有可用证据后,PRAC认为证据不足以建立因果关系,因此没有必要更新多西环素的产品信息。

将密切监测与多西环素相关的自杀事件,并在定期安全更新报告(PSUR)中讨论任何新证据。

(摘自欧洲药监局EMA网站)

加拿大评估达沙替尼致儿童发育迟缓的潜在风险

2024年12月,加拿大卫生部发布达沙替尼的安全性评估摘要,认为达沙替尼与18岁以下儿童发育迟缓的风险之间可能存在因果关联性。

达沙替尼为处方药,属于BCR-ABL酪

氨酸激酶抑制剂类药物,在加拿大获批用于治疗患有某些类型白血病(血液和骨髓中的肿瘤)的成人,未批准用于儿科患者。达沙替尼自2007年以来在加拿大以口服片剂(商品名Sprycel)上市销售,同时有仿制药上

市。自2018年以来,加拿大已开具约93,000份达沙替尼处方,其中约600份用于儿童,数据表明已对儿科患者超说明书开具处方。BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂类药物中的另外两种药物,伊马替尼和尼洛替尼在加拿大获批用于治疗儿童某些类型的白血病,其加拿大产品专论(CPM)包括发育迟缓的风险。Sprycel在美国和欧洲获批用于儿科患者。

加拿大卫生部开展以上评估,是因为欧洲药品管理局更新了Sprycel标签。

加拿大卫生部评估了持有人提供的信息、加拿大警戒数据库、国际数据库以及科学文献。加拿大卫生部评价了19例(1例加拿大和18例国际病例)服用达沙替尼的儿科患者发育迟缓报告,其中6例(1例为加拿大)为文献报告;尽管存在混杂因素(可能导

致发育迟缓发生的其他因素),但评估证据表明达沙替尼治疗可能会导致发育迟缓。加拿大卫生部还评估了持有人提交的2份临床研究报告和4篇科学文献,这些研究结果表明达沙替尼治疗可能会导致儿科患者的发育迟缓;以上研究同样存在局限性:包括存在混杂因素,以及在一些研究中样本量小。虽然所评价的病例报告和研究存在许多不足,但总体而言,所评估的证据足以支持使用达沙替尼与儿童发育迟缓的风险之间存在可能的关联性。

加拿大卫生部经评估认为,达沙替尼与儿童发育迟缓的风险之间存在可能关联性,其将与持有人共同将包括儿童发育迟缓风险等安全性信息纳入到达沙替尼的药品专论(CPM)中。

(摘自加拿大卫生部网站)

美国警告长期服用西替利嗪或左西替利嗪停药后罕见的重度瘙痒

美国食品药品监督管理局(FDA)于2025年5月16日发布药品安全性通报,警告前期无瘙痒症状的患者在持续数月或数年每天服用西替利嗪或左西替利嗪,停药后可能出现瘙痒。这些病例报告罕见,但有时为严重报告,可能出现需要医学干预的大面积、剧烈瘙痒。

美国口服西替利嗪于1995年12月获批,并于2007年11月作为非处方药管理;口服左西替利嗪于2007年5月获批,并于2017年1月作为非处方药管理。二者均为抗组胺药,可阻断人体过敏反应过程中释放的一种名为组胺的分子。这两种药物均获批用于治疗成人和2岁及以上儿童的季节性过

敏症(季节性过敏性鼻炎)。此外,还获批用于治疗6个月及以上患者的全年性过敏症(常年性过敏性鼻炎)和慢性荨麻疹(慢性特发性荨麻疹)。

2017年4月25日至2023年7月6日,全球共有209例(美国197例)服用西替利嗪(n=180)、左西替利嗪(n=27)或两者(n=2)停药后出现瘙痒的病例报告至FDA。该数据仅包含提交至FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库的报告,因此可能尚有其他未知病例。这209例病例中,停药与瘙痒间存在时间关系,发生时间中位数为2天,范

(下转第61页)

新药快讯

翰森制药广谱抗真菌药艾瑞芬净在中国获批上市

4月8日,国家药品监督管理局(NMPA)官网最新公示,由翰森制药申报的枸橼酸艾瑞芬净片的新药上市申请已获得批准。艾瑞芬净是一种全新作用机制的抗真菌类药物,本次获批用于成年和初潮后女性外阴阴道念珠菌病(VVC)的治疗。

VVC是育龄女性的常见病和多发病,大约75%的女性一生中都会患一次VVC,40%~50%会再次复发。该病临床表现为外阴瘙痒、白带增多、灼痛、尿痛、性交痛等等。VVC反复发作且难以根治,严重影响患者的生活质量。

艾瑞芬净(ibrexafungerp, HS-10366)是一款全新三萜类结构的糖原合成酶抑制剂,是一种全新作用机制的抗真菌类药物。体内和体外试验已显示出该产品具有广谱的抗真菌活性,可以用于唑类和棘白菌素类等多种药物耐药菌株引起的感染。此外,该产品具有口服和注射两种剂型方便使用,有望在住院和门诊环境中得到广泛使用。

艾瑞芬净最初由SCYNEXIS公司开发。

2021年2月,翰森制药与SCYNEXIS签订授权协议,负责艾瑞芬净在中国的开发、监管批准及商业化。目前,艾瑞芬净已获美国食品和药物管理局(FDA)批准两项适应症,分别用于治疗VVC及降低复发性外阴阴道念珠菌病的发生率(RVVC)。

此次枸橼酸艾瑞芬净片在中国申报上市是基于一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照III期临床试验,该试验在中国成年外阴阴道念珠菌病患者中评估了HS-10366的疗效和安全性。在主要和关键次要研究终点上,该试验达到方案预设的优效标准,取得了统计学上显著优于安慰剂的优势。

艾瑞芬净获FDA批准治疗VVC是基于两项III期临床研究的积极结果,试验表明,每日口服一次该药在VVC患者中表现出显著的疗效和良好的耐受性。治疗10天后,63.3%患者达到了“临床治愈”的主要终点,58.5%的患者达到了真菌学根除的次要终点,72.3%的患者获得了临床改善。

(转摘自医药观澜,经NMPA网站查证)

康方生物IL-12/IL-23单抗依若奇单抗在中国获批上市

4月18日,国家药品监督管理局(NMPA)官网显示,康方生物自主研发的依若奇单抗(商品名:爱达罗)获批上市,用于治疗

对环孢素、甲氨蝶呤(MTX)等其他系统性治疗或PUVA(补骨脂素和紫外线A)不应答、有禁忌或无法耐受的中度至重度斑块状银

屑病的成人患者。作为中国首个且唯一获批上市的国产 IL-12/IL-23“双靶向”单克隆抗体,依若奇单抗的上市不仅丰富了国内银屑病治疗的药物选择,也为数百万银屑病患者带来了新的希望。

IL-12 和 IL-23 是两种关键的细胞因子,它们在炎症反应和免疫调节中发挥重要作用。IL-12 主要诱导 Th1 细胞增殖并释放干扰素和 TNF- α (肿瘤坏死因子 α),而 IL-23 则诱导 Th17 细胞发育并释放 IL-17(白介素-17)等细胞因子。这些细胞因子在银屑病的病理过程中起到关键作用,导致皮肤角质形成细胞的异常增殖和炎症反应。

传统药物治疗银屑病的效果有限,且可能伴有较多不良反应,患者耐受性差。例如,甲氨蝶呤等传统治疗药物虽然在一定程度上能够缓解症状,但其副作用如肝毒性、骨髓抑制等限制了长期使用。生物制剂的出现为银屑病治疗带来了新的希望,但目前市场上多数生物制剂靶点单一,治疗效果和安全性仍有待提高。因此,开发一种高效、安全、便捷的治疗方案,对于改善银屑病患者的预后和生活质量具有重要意义。

依若奇单抗是康方生物自主研发的创新药物,它是一种新型人源化 IL-12/IL-23 单克隆抗体,通过阻断细胞因子 IL-12 和 IL-23 的生物学活性,达到治疗银屑病的效果。IL-12 和 IL-23 是炎症反应及免疫反应中自然产生的细胞因子,它们在银屑病的发病机制中起到关键作用。依若奇单抗通过靶向 IL-12 和 IL-23 的 p40 亚基并与之结合,抑制它们与细胞表面受体的相互作用,从而减少 T 细胞对于干扰素、TNF- α 、IL-17 等相关细胞因子的释放,阻断各自介导的细胞免疫反应。这种作用机制使得依若奇

单抗能够精准地调节免疫反应,从而有效控制银屑病的病情发展。

与传统治疗药物相比,依若奇单抗具有独特的优势。首先,其双靶向作用机制能够同时阻断 IL-12 和 IL-23 的信号传导,从而更全面地抑制炎症反应。其次,依若奇单抗是一种人源化单克隆抗体,具有较高的安全性和耐受性,减少了免疫原性反应的风险。此外,依若奇单抗的给药频次少,每年仅需 4 次皮下注射,显著提高了患者的用药依从性。

康方生物针对依若奇单抗治疗中重度斑块状银屑病共开展了 5 项临床研究,其中包括 2 项关键 III 期临床研究。这些研究提供了依若奇单抗在中重度斑块状银屑病患者中 16 周和 52 周的有效性和安全性数据。在关键 III 期临床研究 AK101-302 中,患者接受依若奇单抗注射液 135mg 第 0、4 周 2 针注射后,第 16 周的 PASI 75 应答率达到 79.4%。这一结果表明,依若奇单抗在短期内能够显著改善银屑病患者皮损情况。在另一项关键 III 期临床研究 AK101-303 中,患者接受依若奇单抗注射液 135mg 每周 1 次(Q12W)维持治疗。研究结果显示,在第 52 周时,PASI 75 应答率仍高达 77.9%。这表明依若奇单抗的疗效能够长期稳定维持。

依若奇单抗不仅在改善皮损方面表现出色,还显著提高了患者的生活质量。治疗 16 周后,因皮肤疾病困扰对患者生活质量的影响程度下降超过 55%,而在治疗第 52 周时,这一数值进一步下降至超过 65%。依若奇单抗的安全性表现优异,治疗组患者的不良事件发生率较低,且数值低于安慰剂组。长期治疗期间,未发现新的安全信号,整体

安全性良好。

银屑病是一种慢性疾病,患者需要长期甚至终身治疗。依若奇单抗的获批为中重度银屑病患者提供了一种新的治疗选择,其突出的临床疗效和优异的安全性有望满足这一庞大的市场需求。

依若奇单抗的给药频次少,每年仅需4次皮下注射,这种便捷的给药方式有助于提高患者的用药依从性。长期稳定的治疗效

果和生活质量的显著改善,使得依若奇单抗在银屑病治疗市场中具有较强的竞争力。

康方生物依若奇单抗(爱达罗)的获批上市,由于其IL-12/IL-23“双靶向”机制的创新、显著的临床疗效和优异的安全性,为银屑病患者带来了新的希望。随着依若奇单抗的广泛应用,相信将为更多患者带来长期稳定的治疗效果和生活质量的显著提升。

(转摘自药渡,经NMPA官网查证)

阿斯利康 AKT 抑制剂 Capivasertib 在中国获批上市

4月18日,国家药品监督管理局(NMPA)官网显示,阿斯利康 AKT 抑制剂卡匹色替片(Capivasertib)在国内获批上市,联合氟维司群用于转移性阶段至少接受过一种内分泌治疗后疾病进展,或在辅助治疗期间或完成辅助治疗后12个月内复发的激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体2(HER2)阴性且伴有的一种或多种PIK3CA/AKT1/PTEN改变的局部晚期或转移性乳腺癌成人患者。值得一提的是,Capivasertib是国内首个获批上市的AKT抑制剂。

Capivasertib是一种强效、选择性泛AKT抑制剂,于2023年11月首次在美国获批上市,用于治疗HR阳性、HER2阴性乳腺癌。2024年3月和6月,该药又先后在日本和欧盟获批。

2022年SABCS大会上,阿斯利康公布了一项全球多中心、双盲、随机的III期临床试验CAPItello-291结果。该试验旨在评估capivasertib联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群治疗局部晚期(不可手术)或转移性HR阳性、HER2阴性乳腺癌的安全性和

有效性。该研究共纳入708名受试者,41%的受试者患有PIK3CA、AKT1或PTEN突变。研究结果显示:在所有受试者中,Capivasertib+氟维司群和安慰剂组+氟维司群mPFS分别为7.2和3.6个月,与安慰剂组+氟维司群相比,Capivasertib+氟维司群组疾病进展或死亡风险降低40%。ORR为22.9%(vs 12.2%);在PIK3CA/AKT1/PTEN信号通路变异亚组中,Capivasertib+氟维司群和安慰剂组+氟维司群mPFS分别为7.3和3.1个月,与安慰剂组+氟维司群相比,Capivasertib+氟维司群组疾病进展或死亡风险降低50%。ORR为28.8%(vs 9.7%);在安全性方面,Capivasertib+氟维司群组最常见的任何级别的不良事件(AEs)是腹泻、恶心、皮疹(包括皮疹、斑疹、斑丘疹和瘙痒性皮疹)、疲劳和呕吐。5%及以上的患者最常发生的3级或以上的AE是腹泻和皮疹。

除了乳腺癌,Capivasertib还在拓展不同的适应症,包括前列腺癌(III期)、非小细胞肺癌(II期)和血液肿瘤(I期)。

(转摘自Insight数据库,经NMPA网站查证)

阿斯利康重症肌无力抗体新药瑞利珠单抗 在中国获批上市

4月22日,阿斯利康宣布,其长效C5补体抑制剂伟立瑞(瑞利珠单抗注射液)正式获得国家药品监督管理局(NMPA)批准,用于与常规治疗药物联合治疗抗乙酰胆碱受体(AChR)抗体阳性的成人全身型重症肌无力(gMG)患者,这一里程碑式的进展为gMG患者群体带来了新的治疗希望。

瑞利珠单抗是一种长效C5补体抑制剂,通过靶向抑制补体系统中末端补体C5的激活来发挥作用。补体系统是先天免疫系统的一部分,当其异常激活时,会导致机体攻击自身健康细胞,引发多种免疫疾病。瑞利珠单抗通过高亲和力与C5结合,抑制C5分解为C5a和C5b,从而阻断补体终末通路,减少对神经肌肉接点的攻击和损伤。作为一款长效C5单克隆抗体,瑞利珠单抗在设计上具有独特优势,其半衰期比第一代C5补体抑制剂(如依库珠单抗)更长。成人患者接受初始诱导剂量后,后续仅需每8周静脉注射一次,极大地减轻了患者的治疗负担,提高了治疗的便利性和依从性。瑞利珠单抗此次在中国获批,是基于CHAMPION-MG III期研究的积极成果。该研究结果显示,瑞利珠单抗在关键疗效终点——第26周重症肌无力日常生活活动(MG-ADL)评分较基线改善方面,显著优于安慰剂。

gMG是一种罕见的、致残性的慢性自身免疫性神经肌肉疾病。该病症以肌肉功能丧失和严重衰弱为特征,在中国约有113,000名确诊患者。大约80%的gMG患者为

乙酰胆碱受体(AChR)抗体阳性,这些患者体内的抗体会结合到神经肌肉接点的信号受体,激活补体系统,进而引发免疫系统对神经肌肉接点的攻击,导致炎症反应并破坏大脑与肌肉之间的正常通信。gMG可在任何年龄段发病,但女性多在40岁前发病,男性则多在60岁后发病。患者初期可能出现言语模糊、复视、眼睑下垂和平衡缺失等症状,随着疾病进展,这些症状可能加剧为吞咽障碍、窒息、极度疲劳甚至呼吸衰竭,严重影响患者的日常生活和工作能力。

CHAMPION-MG III期研究是一项为期26周的随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床试验,旨在评估瑞利珠单抗在治疗成人gMG患者中的安全性和有效性。研究共纳入175例患者,覆盖北美、欧洲、亚太地区和日本。所有受试者在筛选访视前至少六个月被确诊为重症肌无力,血清学检测为抗AChR抗体阳性, MG-ADL评分至少为6分,且符合美国重症肌无力基金会临床分型II至IV型。在随机对照期间,患者可继续接受稳定剂量的标准药物治疗。

研究中,患者按1:1的比例随机分配至瑞利珠单抗组或安慰剂组,接受26周的治疗。患者在第1天接受基于体重的单次诱导剂量,随后从第15天开始每8周接受一次基于体重的维持剂量给药。研究的主要终点为第26周MG-ADL评分较基线的变化,次要终点则包括多个疾病相关指标和生活质量指标的改善。结果显示,瑞利珠单抗组

在MG-ADL评分改善方面显著优于安慰剂组,表明其能有效提升患者的日常活动能力。此外,开放标签扩展研究证实,瑞利珠单抗的疗效可持续至60周。美国神经病学学会(AAN)公布并发表于《欧洲神经学杂志》的CHAMPION-MG III期试验最终研究结果进一步证实,瑞利珠单抗对重症肌无力(MG)症状的改善可维持长达164周,为患者的长期治疗提供了有力支持。更值得关注的是,与安慰剂相比,瑞利珠单抗治疗使每百名患者每年的疾病加重发生率大幅降低了71.1%。

在CHAMPION-MG研究中,瑞利珠单抗展现出与安慰剂相当的安全性。长期观察结果与III期研究数据保持一致,接受瑞利珠单抗治疗的患者中常见的不良反应包括恶心、头痛和腹泻,这些反应大多为轻至中度,且在治疗过程中可有效管理。

瑞利珠单抗的获批为gMG患者带来了全新的治疗选择。传统的gMG治疗方法虽能在一定程度上缓解症状,但存在诸多局限性。而瑞利珠单抗凭借其独特的C5补体抑制机制长效发挥作用,能更有效地控制病

情,减少疾病加重的风险,为患者提供更稳定、更长期的治疗效果。每8周一次的给药方式不仅提高了治疗的便捷性,还有助于改善患者的治疗依从性,从而进一步提升治疗效果,改善患者的生活质量。

瑞利珠单抗的成功研发和获批上市,体现了生物医药技术在罕见病治疗领域的创新突破。作为一款长效C5补体抑制剂,它为补体介导疾病的治疗提供了新的思路和方法。其研发过程中所采用的先进技术和独特设计,如延长半衰期的优化,为未来开发更多长效、高效的生物制品提供了宝贵经验,推动了整个行业在罕见病治疗药物研发方面的发展。

瑞利珠单抗在国内获批用于治疗成人gMG患者,是阿斯利康在中国罕见病领域发展的重要里程碑。展望未来,阿斯利康有望继续加大在罕见病治疗领域的研发投入,推动更多创新药物的上市。同时,随着瑞利珠单抗在临床应用中的不断推广,其在gMG治疗中的价值将得到更充分的验证和肯定,有望进一步提升其在市场中的份额和影响力。

(转摘自药渡,经NMPA官网查证)

诺华白血病新药阿思尼布片在中国获批上市

5月14日,诺华(Novartis)宣布盐酸阿思尼布片(asciminib)的上市申请已获得国家药品监督管理局(NMPA)批准,用于治疗新诊断的费城染色体阳性的慢性髓细胞白血病(Ph+CML)慢性期(CP)成人患者。阿思尼布是一款基于ABL肉豆蔻酰口袋(STAMP)创新机制的靶向药物,可实现深度缓解率翻倍和不良事件相关停药风险减半,延缓疾病进展,为CML患者提供了全新治疗选择。

阿思尼布(ABL001)是针对BCR-ABL1激酶的新型变构抑制剂,采用了与传统TKIs不同的作用机制,结合于靶蛋白的肉豆蔻酰口袋(STAMP)——一种变构位点,通过改变蛋白构象以实现对其抑制。得益于这种独特的机制,阿思尼布表现出更高的选择性,大幅降低脱靶效应,从而减少不良反应,提高患者的耐受性。

在美国,阿思尼布已经被加速批准用于

治疗新诊断的 Ph+CML-CP 成人患者,也被批准用于治疗之前接受过治疗的 Ph+CML-CP 成人患者。在美国之外,包括欧盟在内的超过 75 个国家已批准阿思尼布用于治疗曾接受过两种或两种以上 TKIs 治疗的 Ph+CML-CP 患者。在包括美国在内的一些国家,阿思尼布还被批准用于治疗具有 T315I 突变的 Ph+CML-CP 患者。

此次阿思尼布的获批是基于关键性 III 期 ASC4FIRST 试验数据,阿思尼布在疗效、安全性和耐受性方面均展现出优异表现。研究结果显示,在新诊断患者中,与研究者选择的第一代或第二代 TKIs 治疗方案相比,接受阿思尼布治疗的患者在第 96 周达到 MMR (即 BCR::ABL1 融合基因水平 \leq

0.1%) 的人数比例较对照组显著提升 (74.1% vs 52.0%)。缓解速率方面,接受阿思尼布治疗的患者达到 MMR 的中位时间仅 24 周,比对照组缩短 12~24 周。同时,DMR 实现率达到对照组的 2 倍,充分验证了阿思尼布实现更快、更深缓解的疗效。

在此项研究中,阿思尼布也表现出了良好的安全性。与第一代和第二代 TKIs 相比,阿思尼布大于 3 级不良事件的发生率更低,因不良事件导致的治疗终止风险减少一半以上。得益于更好的耐受性,在 96 周的观察期内,接受阿思尼布治疗的患者有近 80% 仍持续在一线获益,而对照组只有 60% 持续在一线治疗。

(转摘自医药观澜,经 NMPA 网站查证)

轩竹生物 CDK4/6 抑制剂吡洛西利在中国获批上市

5 月 15 日,国家药品监督管理局(NM-PA)官网显示,四环医药旗下轩竹生物自主研发的 CDK4/6 抑制剂吡洛西利获批用于激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性晚期或转移性乳腺癌成人患者:与氟维司群联合用于既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的患者;单药用于既往转移性阶段接受过两种及以上内分泌治疗和一种化疗后出现疾病进展的患者。

吡洛西利是轩竹生物自主研发的一款口服小分子 CDK4/6 抑制剂,基于创新的技术设计,吡洛西利具有较好的对于 CDK4 以及 CDK6 的酶学抑制活性,对于 CDK4 具有更高的选择性,同时对 CDK2 具有较好的抑制效果。此外,这也是轩竹生物首个获批上市的抗肿瘤创新药。

BRIGHT-2 是中国医学科学院肿瘤医院徐兵河院士作为牵头人的一项多中心、随机、对照、双盲、III 期临床研究,旨在评估吡洛西利联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群治疗既往内分泌治疗后疾病进展的 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌的疗效与安全性。研究的主要终点是 PFS。此前 BRIGHT-2 (NCT05077449) 中期分析显示,吡洛西利联合氟维司群作为 HR+/HER2- 晚期乳腺癌患者的二线治疗,显著改善了 PFS,且安全性良好。在 2025 年 AACR 大会上,BRIGHT-2 试验 11 个月额外随访后的最终分析结果被公布。截至 2024 年 2 月 22 日,中位随访时间为 18.99 个月,研究者评估的吡洛西利联合氟维司群组中位 PFS 为 14.69 个月(vs 对照组 7.33 个月),经 BICR 评

估的吡洛西利联合氟维司群组中位PFS为17.51个月(vs 对照组7.29个月)。在亚组人群中,吡洛西利联合氟维司群治疗后对于PFS的改善在所有预设亚组中均一致。仅骨转移患者的HR为0.184。对于未接受化疗的晚期患者,吡洛西利联合氟维司群组和对照组的中位PFS分别为17.28个月和7.69个月(HR,0.559;95% CI,0.387-0.807)。总生存期数据尚不成熟,吡洛西利联合氟维司群组有生存获益趋势(HR,0.762;95% CI,0.476-1.218;p =0.5221)。在安全性方面,最常见的治疗中出现的不良事件(TEAE)是血液学毒性和腹泻,与既往报道的相似。未观察到新的安全性信号。吡洛西利组有86例(42.2%)患者因TEAE而减少剂量。接受或未接受吡洛西利剂量减少的患者中位PFS分别为14.52个月和14.75个月。

吡洛西利单药后线治疗研究(BRIGHT-1)成果发表于Cancer Communications。这

是一项II期研究,旨在评估吡洛西利单药治疗复发难治性HR+/HER2-转移性乳腺癌的有效性和安全性。研究结果显示吡洛西利单药治疗疗效显著,独立评审委员会(IRC)评估的ORR为29.8%,临床获益率(CBR)为42.0%,疾病控制率(DCR)为73.3%,中位PFS为11.0个月,中位OS达29.0个月。最常见的治疗期间不良事件(TEAE)为腹泻、中性粒细胞降低、白细胞计数降低、呕吐等。大多数患者的TEAE在暂停给药或降低剂量后可恢复,整体安全性和耐受性良好,与同类药物相比未发现新的安全性信号。

目前在全球上市的CDK4/6抑制剂中仅阿贝西利通过MONARCH-1研究在美国获批单药后线治疗适应症。吡洛西利本次获批后成为国内首个获批单药治疗HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的CDK4/6抑制剂。

(转载自Insight数据库,经NMPA网站查证)

北海康成戈谢病I类创新药维拉昔酶 β 在中国获批上市

5月15日,国家药品监督管理局(NMPA)官网显示,北海康成申报的注射用维拉昔酶 β (商品名:戈芮宁)的上市申请已获得批准,适用于12岁及以上青少年和成人I型和III型戈谢病患者的长期酶替代治疗。

戈谢病是由葡萄糖脑苷脂酶(酸性 β -葡萄糖苷酶)缺乏引起的,这种酶有助于分解溶酶体内一种被称作葡萄糖脑苷脂的细胞膜鞘脂。葡萄糖脑苷脂主要积聚在某些器官内的单核巨噬细胞系细胞中(Gaucher细胞),导致脾肿大,肝肿大,贫血,血小板减少症,骨痛和骨折。临床上戈谢病包括围产期致死型、I型

(非神经病变型)、II型(急性神经病变型)和III型(慢性神经病变型),大多数戈谢病患者为I型和III型,患者多能活到成年。

注射用维拉昔酶 β (CAN103)是一款用于治疗I型和III型戈谢病患者的重组人源脑苷脂酶替代疗法。它通过静脉输注特异性地补充戈谢病患者体内溶酶体中缺乏的葡萄糖脑苷脂酶,减少葡萄糖脑苷脂在体内的贮积,从而发挥治疗作用。

CAN103的关键性临床试验于2024年8月取得积极顶线数据,是一项随机、双盲、剂量比较研究,旨在评估静脉滴注CAN103每

2周一次在初治戈谢病患者中的有效性、安全性和药代动力学,并设有开放标签的扩展期。结果表明,该研究在60U/kg剂量组($P < 0.0001$)和较低的30U/kg剂量组($P < 0.001$)都成功达到了其主要疗效终点,即治疗9个月后受试者脾脏体积较基线的平均缩小百分比。该研究方案主要终点的设定已获得CDE认可。

所有关键次要疗效终点,即在60U/kg剂量组,与基线相比,肝脏体积的缩小、血红蛋白水平的升高和血小板计数的升高也都达到了统计学显著性改善。在30U/kg剂量组,肝脏体积的缩小和血红蛋白水平的升高都达到了统计学显著性改善,血小板计数也较基线有所升高。较高剂量的改善效果比较低剂量更显著。

此外,经60U/kg和30U/kg治疗后,戈谢病生物血浆标志物Lyso-GL-1水平较基线

的下降都达到了统计学显著性意义,并且60U/kg剂量组显示出下降得更快,进一步支持临床疗效的评估。对两个剂量组的安全性分析结果显示CAN103的耐受性良好,没有报告药物相关的严重不良事件。大多数不良事件都属于轻度、与药物无关而且是一过性的。少于10%的受试者发生了超敏反应,但是都继续完成了CAN103的治疗;少于10%的受试者在研究中观察到出现了一个时间点以上的抗CAN103抗体。

公开资料显示,注射用维拉昔酶 β 是我国首个通过生物制品分段生产检查的创新生物药。在国家局统筹协调和精心组织下,两地药监部门跨省协作,一体推进,打破地域界限,提高了罕见病创新药物的开发进度和申报质量,将助力首个国产酶替代疗法落地上海。

(转摘自医药观澜,经NMPA网站查证)

海思科1类镇痛新药安瑞克芬在中国获批上市

5月15日,国家药品监督管理局(NMPA)官网显示,海思科1类创新药安瑞克芬注射液的上市申请已获得批准,该药适用于治疗腹部手术后的轻、中度疼痛。公开资料显示,安瑞克芬(HSK21542)是一款外周kappa阿片受体选择性激动剂。

在2024年美国麻醉医师协会(ASA)年会上,海思科公布了安瑞克芬(研发代号:HSK21542)用于术后疼痛的II期临床结果(NCT04424251)。

该研究为一项随机、双盲、多中心II期临床试验,在中国16家中心分两阶段开展,研究纳入接受择期腹腔镜手术的患者。

在第一阶段,纳入60例患者,按4:1随机分配至HSK21542组(48例)和安慰剂组(12例);在第二阶段,纳入60例患者,按1:1:1随机分配至HSK21542-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组(20例)、HSK21542-1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组(20例)和安慰剂组(20例)。主要疗效终点是第12小时和24小时内的静息疼痛累计强度差(SPID)。

结果显示,在第一阶段,所有剂量组的SPID_{0-12h}和SPID_{0-24h}均低于安慰剂组,且高剂量组疗效优于低剂量组;在第二阶段,0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组的疗效终点均优于安慰剂组。

汇总分析显示,0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组和1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$

组相比安慰剂组的疼痛强度及补救性吗啡用量均有下降,其中1.0 μ g/kg组患者0~24小时内接受吗啡补救的比例由安慰剂组的43.8%大幅下降至18.8%。

安全性方面,两阶段的结果均显示HSK21542组不良事件发生率及严重程度与安慰剂组相当,且恶心呕吐的发生率相比于安慰剂组更低。

2024年12月,HSK21542用于特殊人群术后镇痛的重磅数据发布于JATM(*Journal of Anesthesia and Translational Medicine*)杂志。该研究为一项多中心、随机、双盲、安慰剂/阳性对照的III期HSK521542-303临床研究,纳入387例18~70岁择期全身麻醉下行腹部手术(包括腹腔镜手术)的受试者,按照1:1:1比例随机分配至HSK21542组(1 μ g/kg)、曲马多组(50mg)和安慰剂组三个组别,每集约129例。特别对46名65~70岁的老年患者、158名轻中度肾脏损伤患者和83名轻度肝脏损伤患者进行了亚组分析。主要终点为SPID0-24h。

数据显示,在65~70岁的老年患者中,HSK21542组镇痛效果(SPID0~24h和SPID0~12h)显著优于安慰剂组($P<0.05$)。

在轻度至中度肾损伤患者中,与安慰剂

组相比,HSK21542组的SPID0~24h和SPID0~12h显著减少($P<0.01$)。

在作用机制上,安瑞克芬通过抑制背根神经节和外周末梢感觉神经的兴奋性,来减少炎性因子和神经递质的释放,从而起到镇痛和抑制瘙痒的作用。

术后疼痛通常采用镇痛药物来控制。控制疼痛并最大程度减少副作用,对于患者术后的舒适度和康复都很重要。目前临床上常用的止痛药包括阿片类药物、非甾体抗炎药、其他非阿片类止痛药,以及一些精神活性药物等。其中,阿片类药物是术后疼痛管理的重要药物。这类药物副作用包括恶心、呕吐、便秘、尿潴留、困倦、思维能力受损和呼吸功能不良等。

安瑞克芬注射液的临床研究结果表明,其整体安全性耐受性良好,无呼吸抑制、眩晕、便秘等不良反应;与对照药物相比可明显减少术后止吐药物使用量;与安慰剂相比起效快且持续时间长,可减少术后补救镇痛药物的使用量和比例。

除了注射液剂型,海思科也在开发HSK21542的口服制剂,目前正在开展临床研究。

(转摘自医药观澜,经NMPA网站查证)

康方生物PD-1派安普利单抗在美国获批上市

4月25日,康方生物宣布其自主研发的PD-1单抗药物派安普利单抗注射液(商品名:安尼可)获美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,用于治疗复发或转移性鼻咽癌(NPC)的一线治疗和以铂类为基础的至少一线化疗治疗进展后的2项适应症。

这标志着派安普利单抗成为康方生物首个在美国获批上市的创新生物药,也代表着中国药企全过程独立主导的创新药首次获得FDA批准,具有重要的里程碑意义。

派安普利单抗是由康方生物自主研发、并由康方生物与中国生物旗下正大天晴药

业集团合资的正大天晴康方负责后续开发和商业化。此前,派安普利单抗已在中国获批上市,用于晚期鼻咽癌一线和二线后线治疗。此次美国获批,进一步拓展了其市场空间,为全球鼻咽癌患者提供了新的治疗选择。

派安普利单抗是全球首个采用 IgG1 亚型并进行 Fc 段改造的 PD-1 单抗。其 Fc 段改造通过消除与 Fc γ R 的结合,避免了抗体依赖性细胞吞噬 (ADCP) 和细胞因子释放 (ADCR),减少效应 T 细胞的非特异性耗竭,从而提升抗肿瘤活性并降低全身免疫毒性。临床研究显示,其作用机制包括:(1)阻断 PD-1/PD-L1 通路:特异性结合 PD-1 受体,恢复 T 细胞对肿瘤的杀伤功能;(2)优化免疫微环境:通过 Fc 段沉默减少 IL-6/IL-8 释放,降低免疫相关不良反应 (irAEs);(3)高效低毒:3 级及以上 irAEs 发生率仅 4.3%~8.5%,显著优于传统 PD-1 单抗。

鼻咽癌 (NPC) 是一种具有显著地域分布特征的罕见肿瘤,在中国南方和东南亚地区发病率较高。据世界卫生组织 2020 年统计,全球每年新发鼻咽癌病例超 13.3 万,70% 以上患者初诊时已为局部晚期。复发或转移性鼻咽癌的治疗选择有限,铂类化疗是标准一线治疗方案,但对于化疗失败后的患者,治疗手段更为有限。派安普利单抗的获批为这些患者带来了新的希望。

鼻咽癌的治疗需求因地域而异。在高发地区,如中国南方,鼻咽癌的早期筛查和诊断相对成熟,但仍面临复发和转移的挑战。而在低发地区,由于对该疾病的认识不足,患者往往在晚期才被确诊,导致治疗难度加大。派安普利单抗的两项适应症覆盖了从一线到后线的治疗场景,为患者提供了全程管理方案。

此外,派安普利单抗在临床试验中展现出的良好耐受性和安全性,使其在实际应用中能够更好地满足不同患者的需求,尤其是在亚太地区,鼻咽癌的高发病率使得该药物的临床应用前景更为广阔。

派安普利单抗此次获批基于两项关键研究:AK105-304 和 AK105-202。AK105-304 是一项随机、双盲、国际多中心 III 期临床试验,共纳入 291 例复发或转移性鼻咽癌患者。患者按 1:1 比例随机分配至派安普利单抗联合化疗组或安慰剂联合化疗组。研究主要终点为无进展生存期 (PFS),关键次要终点为总生存期 (OS)。结果显示:派安普利单抗组中位 PFS 为 9.6 个月,安慰剂组为 7.0 个月 (HR=0.45, 95% CI: 0.33, 0.62, $p < 0.0001$)。12 个月时,派安普利单抗组 31% 的患者无进展生存,安慰剂组为 11%。总生存期 (OS) 数据尚未成熟,但未观察到有害趋势。AK105-202 则是一项开放标签、多中心、单臂 II 期临床试验,纳入 125 例铂类化疗失败的转移性非角化性鼻咽癌患者。研究主要终点为客观缓解率 (ORR) 和缓解持续时间 (DOR)。结果显示:ORR 为 28% (95% CI: 20, 37),中位 DOR 未达到 (95% CI: 9.2, 不可估计)。安全性方面,派安普利单抗治疗期间发生的免疫介导不良反应包括肺炎、结肠炎、肝炎、内分泌疾病、伴有肾功能障碍的肾炎以及皮肤不良反应。

鼻咽癌是一种相对罕见但具有显著地域分布特征的肿瘤。全球每年新发病例超 13.3 万,其中中国南方和东南亚地区占比较高。派安普利单抗的两项适应症覆盖了从一线到后线的治疗场景,为患者提供了全程管理方案。目前,全球范围内针对鼻咽癌的

PD-1/PD-L1 单抗药物市场尚处于发展阶段,派安普利单抗的获批有望迅速占领市场份额。

目前,全球已有多款 PD-1/PD-L1 单抗药物获批用于鼻咽癌治疗,包括替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗等。派安普利单抗凭借其独特的 Fc 段改造和临床试验中的优异数据,在竞争中具有差异化优势。

派安普利单抗的成功不仅为鼻咽癌患

者带来了新的治疗选择,也标志着中国创新药企在国际市场上的竞争力和影响力迈上了新的台阶。派安普利单抗的获批是中国创新药企的一个重要里程碑。它表明中国药企具备独立研发和生产符合国际高标准的创新药的能力。这对提升中国生物医药产业的国际竞争力、加速创新药出海进程具有积极的示范效应。

(转摘自药渡,经 FDA 官网查证)

再生元 BCMA×CD3 双抗在欧盟获批上市

4月28日,再生元(Regeneron Pharmaceuticals)公司宣布,欧盟委员会(EC)已有条件批准 Lynsojlytic (linvoseltamab)上市,用于治疗既往至少接受过三类治疗(包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗 CD38 单抗),且在最后一种治疗后出现疾病进展的复发/难治性多发性骨髓瘤(MM)成人患者。Lynsojlytic 是一种双特异性抗体,通过将 MM 细胞表面的 B 细胞成熟抗原(BCMA)与 T 细胞表面的 CD3 连接,促进 T 细胞激活并杀伤肿瘤细胞。

欧盟委员会的批准基于关键性临床试验 LINKER-MM1 的积极结果,该研究显示复发/难治性 MM 患者获得了强劲且持久的缓解。数据显示客观缓解率(ORR)为 71%,其中 50% 的患者达到了完全缓解(CR)或更优的结果。经独立评审委员会评估,达到 CR 或严格 CR 的患者中,微小残留病(MRD)阴性比例为 41%(95% CI: 29, 55)。中位缓解持续时间(DOR)为 29 个月(95% CI: 19 个月-无法估算)。

最常见不良事件包括肌肉骨骼疼痛

(52%)、细胞因子释放综合征(CRS, 46%)、中性粒细胞减少症(43%)、咳嗽(42%)、腹泻(39%)、贫血(38%)、乏力(36%)、肺炎(32%)和上呼吸道感染(30%)。CRS 病例主要为 1 级(35%)或 2 级(10%),有 1 例 3 级 CRS(0.9%),且未见 ≥4 级 CRS。

新闻稿指出,linvoseltamab 是首个获批可根据患者应答调整给药方案的 BCMA/CD3 双抗疗法。至少完成 24 周治疗后,患者若达到非常良好部分缓解(VGPR)或更好水平的应答,可选择使用每 4 周一次的给药方案。

Lynsojlytic 是一种旨在将多发性骨髓瘤细胞上的 BCMA 与 T 细胞表面表达的 CD3 连接,以促进 T 细胞活化和癌细胞杀伤的双特异性抗体。再生元的 lynsojlytic 全球项目负责人 Karen Rodriguez-Lorenc 博士此前在接受行业媒体 Fierce Biotech 采访时表示,在可比药物中,linvoseltamab 所展现的 CRS 发生率处于较低范围。由于 lynsojlytic 是通过静脉注射,CRS 病例发生在治疗后更早的时间点,因此更便于监测和护理。此外,该药物的应答率在同类药物中处

于较高的范围,因此linvoseltamab有潜力成为“best-in-class”靶向BCMA与CD3的双特

异性抗体。

(转载自药明康德,经EMA官网查证)

艾伯维c-Met ADC Teliso-V在美国获批上市

5月14日,艾伯维宣布靶向c-Met的抗体偶联药物(ADC)Telisotuzumab Vedotin(Teliso-V)已获得美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,用于先前治疗过的局部晚期或转移性表皮生长因子受体(EGFR)野生型、c-Met蛋白高表达的非鳞状非小细胞肺癌(NSCLC)成年患者。

Teliso-V是全球首款获批的c-Met ADC,也是首款获批的专门针对c-Met高表达NSCLC患者的first-in-class疗法。

肺癌是常见的一种恶性肿瘤,其中NSCLC占有所有肺癌的85%左右,且大部分患者就诊时就已是晚期,通常预后较差。c-Met是一种受体酪氨酸激酶,在包括NSCLC在内的许多实体肿瘤中过度表达。

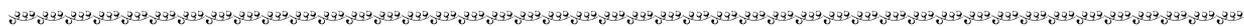
Teliso-V是一款靶向c-Met的潜在first-in-class ADC,此前已被FDA授予突破性疗法认定,并被CDE纳入突破性治疗品种名单。此次该产品在美国获批得到了II期LUMINOSITY试验(M14-239)数据的支持,该试验旨在评估Teliso-V在c-Met高表达

NSCLC人群中的安全性和有效性。

2024年美国临床肿瘤学会(ASCO)大会上公布的数据显示:在总人群、c-Met高表达人群和中等表达人群中,Teliso-V的客观缓解率(ORR)分别为28.6%、34.6%和22.9%,疾病控制率(DCR)分别为59.0%、60.3%和57.8%;中位缓解持续时间(mDOR)分别为8.3个月、9.0个月和7.2个月;中位无进展生存期(mPFS)分别为5.7个月、5.5个月和6.0个月;中位总生存期(mOS)分别为14.5个月、14.6个月和14.2个月。在安全性方面,研究中任意级别治疗相关不良事件(TRAEs)的发生率为81.4%,≥3级TRAE发生率为27.9%。最常见的TRAEs是周围感觉神经病变(30.2%)、外周水肿(16.3%)和疲劳(14%)等。

目前,艾伯维还在III期TeliMET NSCLC-01研究中进一步探索Teliso-V对于c-MET高表达、EGFR野生型、既往经治的局晚期/转移性非鳞状NSCLC患者的疗效。

(转载自Insight数据库,经FDA网站查证)



(上接第44页)

国、英国和日本在药物治疗路径的发展模式上各具特色,但都将其整合进临床路径,这也是其未来的发展方向。目前我国药物治疗路径仍处在少数三级医院自行摸索阶段,路径开发缺少标准规范指导。我国应借鉴

他国经验,由政府部门牵头制订、试点和推广药物治疗路径,发挥药学力量推动医疗同质化建设,进一步保障患者的用药安全。

(整理自司成,凌俐,李丹莹等——《医药导报》)

产业观察

规范引领,共筑医疗器械网络销售新生态

在当今数字化时代,互联网的迅猛发展深刻改变了人们的生活方式,医疗器械网络销售也应运而生并迅速崛起。然而,网络销售的虚拟性也使得消费者在购买过程中面临诸多风险。与传统线下销售不同,网络销售无法直接接触产品,消费者难以直观地了解产品的质量、性能和适用性。一些不法商家利用网络的隐蔽性,虚假宣传、销售假冒伪劣产品,严重损害了消费者的合法权益。此外,网络销售还涉及物流运输、售后服务等多个环节,任何一个环节出现问题,都可能影响医疗器械的质量和安全性。因此,加强对医疗器械网络销售的质量管理,建立健全相关规范,是保障公众用械安全的迫切需要。为了有效规范医疗器械网络销售行为,保障公众用械安全,国家药品监督管理局于2025年4月28日发布了《医疗器械网络销售质量管理规范》(以下简称《规范》),并于2025年10月1日起正式施行。这一文件的出台,标志着我国医疗器械网络销售监管进入了一个新的阶段,为行业的健康发展提供了坚实的法治保障。

1 网络销售经营者的质量管理责任与实践路径

医疗器械网络销售经营者作为产品质量的第一责任人,必须切实履行质量管理责任。首先,经营者需要建立健全质量管理体系,从人员培训、制度建设到设施设备配备等方面,

都要符合规范要求。例如,企业应配备专业的质量管理人员,负责医疗器械的质量审核和管理;同时,还需建立完善的质量管理制度,涵盖采购、验收、储存、销售等各个环节。

在采购环节,经营者必须严格审核供应商资质,确保采购的医疗器械来源合法、质量可靠。具体来说,经营者需要对供应商的营业执照、医疗器械生产许可证或经营许可证、产品注册证等资质文件进行审核,并留存复印件备查。此外,经营者还应与供应商签订质量保证协议,明确双方的质量责任和义务。

验收环节是质量控制的关键。经营者需按照规范要求,对每批次医疗器械进行严格验收。验收人员应核对产品的名称、规格型号、生产日期、有效期、注册证号等信息,检查产品的包装是否完好,标签是否清晰,说明书是否齐全。对于需要冷链运输的医疗器械,还需检查运输过程中的温度记录,确保产品在运输过程中未发生温度异常。只有符合标准的产品才能入库销售。

在储存和运输环节,经营者要根据医疗器械的特性,配备合适的设施设备。例如,对于需要冷藏或冷冻的医疗器械,经营者需配备符合要求的冷藏箱、冷冻箱或冷库,并定期进行温度监测和记录。对于普通医疗器械,也需确保储存环境干燥、通风、避光,避免产品受潮、变质或损坏。在运输过程中,经营者应选择合适的运输方式和包装材

料,确保产品在运输过程中不受损坏。

此外,网络销售经营者还需加强售后服务管理。建立完善的客户投诉处理机制,及时处理消费者的投诉和反馈,对质量问题产品及时召回,保障消费者的合法权益。具体措施包括设立专门的客服热线和在线客服,及时解答消费者的疑问;建立投诉处理台账,记录投诉内容、处理过程和结果;对于质量问题产品,及时启动召回程序,通知消费者停止使用,并按照规定向监管部门报告。

同时,经营者还应积极开展质量培训,提高员工的质量意识和业务能力,确保质量管理措施的有效落实。培训内容应包括医疗器械相关法律法规、质量管理体系、产品知识、操作技能等方面。通过定期培训和考核,确保员工熟悉并掌握质量管理要求,能够在日常工作中严格执行。

2 电商平台的管理责任与协同监管机制

电商平台作为医疗器械网络销售的重要平台,承担着重要的管理责任。首先,电商平台需要对入驻商家进行严格的资质审核,确保其具备合法的医疗器械经营资质。平台应要求入驻商家提供营业执照、医疗器械经营许可证或备案凭证、产品注册证或备案凭证等资质文件,并进行严格审核。对于资质不全或不符合要求的商家,平台应拒绝其入驻申请。

同时,平台还需对商家的产品信息进行审核,防止虚假宣传和假冒伪劣产品进入市场。平台应要求商家如实展示医疗器械的产品注册证、说明书、标签等内容,并对信息的真实性进行审核。对于虚假宣传或信息不完整的产品,平台应及时要求商家整改,情节严重的应下架产品并取消其入驻资格。

在日常管理中,电商平台应建立完善的

监测机制,对商家的销售行为进行实时监控。平台可通过技术手段,对商家的销售页面、产品信息、交易记录等进行监测,及时发现违法违规行。例如,平台可以通过关键词过滤、图片识别等技术手段,监测商家是否存在虚假宣传、销售未经注册的产品等行为。一旦发现违法违规行为,平台需及时采取措施,如暂停销售、下架产品等,并向监管部门报告。

此外,电商平台还应加强与监管部门的协同合作,积极配合监管部门的监督检查,共同维护网络销售市场的秩序。平台应建立与监管部门的信息共享机制,及时向监管部门提供商家的资质信息、产品信息、交易记录等数据。同时,平台还应积极配合监管部门的执法工作,对监管部门要求协助调查的事项,提供必要的支持和配合。

监管部门在医疗器械网络销售监管中发挥着关键作用。一方面,监管部门需加强对网络销售经营者的监督检查,定期开展专项检查 and 飞行检查,严厉打击违法违规行为。监管部门可以通过网络监测、现场检查、抽样检验等多种方式,对网络销售经营者进行监督检查。对于发现的违法违规行为,监管部门应依法进行查处,情节严重的应吊销其经营许可证或备案凭证。

另一方面,监管部门还需加强对电商平台的监管,督促平台履行管理责任。监管部门应定期对电商平台进行检查,重点检查平台的资质审核、信息审核、监测机制等是否符合要求。对于未履行管理责任的电商平台,监管部门应依法进行处罚,并要求其限期整改。

3 《规范》的实施对行业影响

《规范》的实施,对医疗器械行业产生了深远影响。首先,《规范》的实施提高了行业的准入门槛,促使企业更加重视质量管理,

提升自身的竞争力。对于那些不规范的小企业来说,可能会面临被淘汰的风险;而对于大型企业来说,则是一个提升品牌形象、拓展市场份额的机遇。

其次,《规范》的实施有助于提升行业的整体质量水平。通过严格的质量管理要求,从源头上保障了医疗器械的质量安全,减少了质量问题的发生。这不仅有利于消费者,也有利于行业的健康发展。例如,《规范》要求网络销售经营者建立完善的质量管理体系,对采购、验收、储存、运输等环节进行严格管理,确保产品质量符合标准。这一要求促使企业加强内部管理,提升质量控制水平,从而提高整个行业的质量管理水平。

此外,《规范》的实施还推动了行业信息化建设。为了满足《规范》中对购销记录、质量追溯等要求,企业需要建立信息化管理系统,实现数据的自动化采集和管理。这不仅提高了企业的管理效率,也为监管部门的监管提供了便利。例如,企业可以通过信息化管理系统,实时记录医疗器械的采购、销售、库存等信息,并实现数据的快速查询和追溯。监管部门可以通过网络监测平台,对企业的购销记录进行实时监控,及时发现和处理质量问题。

4 未来展望

尽管《规范》为医疗器械网络销售提供了明确的管理要求,但在实际执行过程中,仍可能面临一些挑战。例如,网络销售的跨地域性可能导致监管难度增加;一些新兴的网络销售模式可能给监管带来新的问题。因此,监管部门和企业都需要不断探索和创新,持续改进管理措施。

未来,监管部门应进一步加强信息化监管手段的应用,利用大数据、人工智能等技

术,提升监管效率和精准度。例如,监管部门可以通过大数据分析,对网络销售经营者的交易数据进行监测和分析,及时发现异常交易行为和潜在的质量风险。同时,监管部门还可以利用人工智能技术,对商家的产品信息进行自动审核,提高审核效率和准确性。

此外,监管部门还需加强国际合作,借鉴国际先进经验,不断完善我国的医疗器械网络销售监管体系。随着全球化的加速,医疗器械网络销售的国际化趋势日益明显。加强国际合作,不仅可以提升我国的监管水平,还可以促进我国医疗器械行业的国际化发展。

企业则需不断提升自身的质量管理水平,积极适应规范要求。通过技术创新和管理创新,提高产品质量和服务水平,增强市场竞争力。例如,企业可以引入先进的质量管理体系,如ISO 13485等,提升质量管理的科学性和规范性。同时,企业还可以利用互联网技术,优化销售流程,提升客户体验。

同时,企业还应加强与监管部门的沟通与合作,共同推动行业的健康发展。企业应主动向监管部门报告质量管理情况,积极配合监管部门的监督检查。对于监管部门提出的问题和建设,企业应及时整改落实,确保质量管理措施的有效执行。

总之,《医疗器械网络销售质量管理规范》的发布和实施,是我国医疗器械监管领域的一项重要举措。它不仅为医疗器械网络销售提供了明确的管理依据,也为保障公众用械安全、促进医疗器械行业健康发展奠定了坚实基础。在未来的实践中,监管部门、企业和消费者需共同努力,确保规范的有效实施,推动医疗器械网络销售行业迈向更加规范、有序、健康的发展道路。

(整理自中国医药报、医药经济报)

美国英国日本药物治疗路径研究进展

药物治疗路径是临床路径的重要组成部分,其核心在于通过明确、规范的药物治疗步骤,提升医疗服务的效率与质量,优化医疗资源配置,增强患者的治疗依从性,降低医疗差错率,并最终改善患者的治疗效果。药物治疗路径的研究内容主要包括路径的模式、制订依据、方法、应用与管理,以及推广等方面。作为临床药学的研究新兴领域,药物治疗路径正逐渐受到国内部分医疗机构药学人员的关注。然而,目前该领域尚未形成统一的政策指导,其称谓也尚未统一,例如“药物治疗路径”“临床药径”“药物治疗临床路径”“药学版临床路径”等表述均有出现。此外,其模式、制订依据、方法、应用以及管理模式等关键要素仍处于探索阶段,需要进一步明确和规范。尽管美国、英国和日本尚未明确提出“药物治疗路径”这一概念,但其临床路径中关于药物治疗的部分已发展到较高水平,对我国的药物治疗路径发展具有重要的借鉴意义。本文旨在介绍美国、英国和日本在药物治疗路径领域的进展,并为我国的药物治疗路径发展提供参考。

1 美国药物治疗路径发展现状

1.1 药物治疗路径模式

临床路径(clinical pathway)是以循证医学证据和指南为依据,针对某一疾病建立一套标准化治疗模式。美国是临床路径的诞生地,这一概念的诞生可以追溯到1985

年。当时在美国波士顿的新英格兰医学中心,Karen Zander和Kathleen Bower首次提出了临床路径,其核心目标是在确保医疗质量的同时,缩短患者住院时间并降低医疗成本。在美国,临床路径特别强调多学科医疗团队的合作。这些团队通常包括医生、药师、护士、物理治疗师、营养师等不同领域的专业人员。这种协作模式确保了患者在整个治疗过程中能够获得全面的照顾。每位成员在其专业领域内发挥作用,共同制订和实施临床路径。

1.2 药师在药物治疗路径制订、管理中的主导作用

在临床路径开发过程中,药师扮演着关键角色,他们通过收集诊断测试、治疗措施和其他资源使用情况以及患者住院时间等数据来进行药物使用评估。例如,在肯塔基大学附属医院,药师利用所掌握的药理学、药动学专业知识,基于循证证据,对微创减重手术临床路径中血糖控制、静脉血栓预防和疼痛缓解等方面的药物治疗方案进行优化,加强患者围术期管理。此外,美国临床药师学院(American College of Clinical Pharmacy, ACCP)和美国药师协会(American Society of Health-System Pharmacists, ASHP)等药学学术团体也在积极推动药师在临床路径制订中的作用。2004年,ASHP发布了《药师在临床路径开发、实施和评估

中的作用指南》，以指南的形式明确了药师在临床路径制订、实施和评价中发挥的重要作用。例如在由临床指南向单病种临床路径的转化阶段，需要多学科团队通过评估现有循证医学证据对单病种临床路径进行撰写或更新。为确保编写工作的全面性，临床药师的参与不可或缺。根据 ASHP《关于药师在临床路径开发、实施和评估中的作用指南》，在临床路径的执行过程中，医疗团队需实时监测患者反应和病情变化。若患者情况出现变化，医疗团队应及时调整路径的执行计划，确保患者获得最佳治疗效果。例如，在美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)2022年发布的专家共识《动脉粥样硬化心血管疾病(Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD)风险管理中降低LDL-C的非他汀类药物治疗决策路径》中，规定了在患者接受最大耐受剂量他汀治疗仍无法达到预期LDL-C降低目标时，临床药师在药学监护和药物选择方面的工作内容。

1.3 药物治疗路径的推广

美国药师通过发表研究、提供培训等形式，推动临床路径在更广泛范围内的应用。创刊于1995年的《美国卫生系统药学杂志》(American Society of Health-System Pharmacists, AJHP)是发表美国药物治疗路径研究成果的主要期刊。AJHP是一本由美国卫生系统药师协会主办的同行评审期刊，主要登载医院药学领域实践创新的科学论文。AJHP设有多个栏目，包括临床评论、治疗进展、临床建议、病例报告、药物使用技术等，也会介绍其他国家药房发展相关内容。早在创刊之初，AJHP就发表了一组6篇有关临床路径的系列文章，其中展示了6家医院药学部门在制订和实施临床路径中的工作方法及实

践经验。例如，在爱荷华大学医院，药师通过使用预印处方来提高医护人员对临床路径的遵循度。而在 Cedars-Sinai 医疗中心，药师致力于将注射用抗生素转换为口服形式，以降低用药风险。近年来，AJHP持续关注临床路径中药物治疗方案的优化，例如，2024年AJHP曾报道耶鲁大学医学院研究人员利用卫生系统范围内的影像资料和专科药房数据，对转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病临床路径进行优化。另外，美国药师还对医师、护士、康复师等医务人员开展定期培训，以确保他们充分理解路径的内容和目标。培训内容通常涵盖临床路径的使用方法、各步骤的责任分配，以及预期的患者结果等。堪萨斯大学癌症中心的药师通过对多学科造血干细胞移植团队成员开展药物管理培训，优化造血干细胞移植相关血栓性微血管病患者的识别、诊断、管理和监测，从而改善患者预后。在美国药师的推广下，临床路径在美国的普及情况近年来有了显著提升，特别是在一些特定的医疗领域和大型医疗机构中。例如宾夕法尼亚州立医院目前已在宾夕法尼亚大学医学院的支持下建成了一个包含近400种临床路径的庞大数据库，截至2022年4月，该临床路径使用率已达74%。

2 英国药物治疗路径发展现状

2.1 药物治疗路径模式

英国临床路径的制订主要由英国国家医疗服务体系(National Health Service, NHS)负责，英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)以及NHS的地方机构共同参与。NICE路径是一个面向医疗保健和其他专业人员的实用在线资源，包含NICE所有的临床建议，以及与这些主题直接相关

的其他NICE指南。NICE路径由由医务人员及医学专家组成的委员会制订,该委员会定期召开咨询委员会会议、技术评估上诉听证会、公开董事会会议等,向公众和媒体介绍工作成果,并通过网络平台向利益相关人员征集对发布的临床路径的意见。药师是委员会的重要成员,他们利用其专业知识,对临床路径中涉及的药物治疗内容提出专业建议。此外,药师还作为外部专家,不定期地受NICE委托对临床路径草案进行同行评审。截至2024年12月,NICE已就25大类疾病推出了334项相关的诊疗建议,其中在药物管理和抗菌药物管理两个板块分别推出了75项和68项临床路径。在其官网的“NICE临床路径——提供卫生和社会护理”板块中,NICE设置了相应的专题网页。该网页不仅针对药物管理涉及的药物选择、诊断技术、检验技术分别列出相应的临床路径,还列出了临床路径制订过程中参考的循证证据摘要及医疗技术简报,供医务人员参考,并为正在制订的临床路径设置专栏收集各方意见。例如,NICE在抗菌药物管理专栏登载了“疑似脓毒症:识别、诊断和早期管理”临床路径的开发计划,该临床路径草案将在2025年2月28日至2025年4月11日向公众征集意见,并预计在2025年8月13日发布。NHS临床路径资源中心是专为各地医疗保健团队设计的重要工具,旨在确保患者在正确的时间和地点获得恰当的诊疗。例如,NHS伯明翰和索利哈尔地区中心的临床路径由参与诊疗的医疗保健专业人员与医学专家共同开发。药师参与的专业开发团队通过协作,确保每条路径都能反映该地综合护理系统(integrated care system,ICS)中大多数医疗保健专业人员的共识。NHS

地方中心会定期更新信息,使医疗保健团队能够准确应对复杂的临床场景。通过使用这些资源,医疗团队可以帮助确保患者在首次就诊时被引导至最合适的服务,从而改善诊疗结果和效率。

2.2 药师在药物治疗路径制订、管理中的主导作用

NHS地方中心鼓励医疗保健专业人员对临床路径提出建议和更新,以增强患者诊疗效率。在此过程中,药师作为临床路径药物优化团队的核心成员,向NHS反馈临床路径中药物治疗部分的执行情况,推动临床路径不断完善,实现安全有效的用药目标。此外,NHS临床路径还配备了药品处方集,由NHS地方中心的综合药物优化委员会(Integrated Medicines Optimisation Committee, IMOC)负责开发。该委员会通常由来自该地区的NHS代表组成,包括全科诊所、当地医院、心理健康中心和社区服务中心的医务人员。NHS地方处方集中包含的药物由医疗保健专业人员和药学专家共同评估其是否适合当地使用,同时考虑NICE指南的推荐程度、安全性、有效性、成本和患者等因素。所有医务人员在开具处方时都应考虑他们打算开的药物是否在处方集上。处方集中包含的药物被分别标记为绿灯、黄灯、红灯、灰灯、黑灯等不同状态,以区分处方开具权限以及是否需要开展药物治疗监测。

2.3 英国药物治疗路径的推广

NICE为各级医疗机构设立了共享学习板块,旨在展示他们在临床实践中如何执行NICE的临床路径。该板块发布的应用实例不仅展示了医疗机构的实践经验,还为NICE临床路径的制订和修改提供了宝贵的资料和证据。例如,在NICE证据专栏

中, 登载了 Idarucizumab(首个在英国获批用于逆转非维生素 K 拮抗剂口服抗凝剂抗凝作用的药物)对 NOAC 达比加群酯具有特异性逆转作用。达比加群酯被成人非瓣性房颤患者的卒中等多种临床路径选用于预防和治疗血栓栓塞。达比加群酯最常见的不良反应是出血风险且目前还没有特效解救药物。在一项正在进行的 III 期、非对照、队列研究(RE-VERSE AD; n=90)的中期分析中, 使用 5g 剂量的 idarucizumab 完全逆转了达比加群酯对严重出血或需要紧急手术的成人的抗凝作用。在英国药师的努力下, 2022~2023 年度, NICE 临床路径的药物治疗部分更新速度提升 17%, 意味着数千名患者能够更早地获得最新药物治疗方案。

3 日本药物治疗路径发展现状

3.1 药物治疗路径模式

日本的临床路径管理由日本临床路径学会负责。学会将临床路径定义为一种标准治疗计划, 涵盖患者病情、医疗实践目标、评估和记录, 以及通过分析患者个体情况来提高医疗质量的方法。此外, 临床路径可以通过整合进医院信息系统实现其电子化。药师在日本临床路径学会的业务活动中被赋予了重要角色, 包括参与日本临床路径学会组织的学术会议、研究报告、讲座等的策划与管理, 提供临床路径管理方面的建议和咨询, 参与临床路径的研究、调查和教育, 以及与国内外相关学术团体进行交流、合作和协调。

3.2 药师在药物治疗路径制订、管理中的主导作用

日本临床路径学会定期举办教育研讨会, 邀请医院药师分享在临床实践中如何深入参与路径的推广、执行、评估和修改的每一个阶段。例如, 在 2003 年于札幌举办的

第 6 届日本临床路径学会教育研讨会上, 4 位临床药师围绕“药剂业务所需的临床路径和医疗标准化”这一主题进行了讨论。在路径的具体执行中, 药师作为医疗团队的一员, 与医生一同担负着为患者选择治疗药物的责任。以日本医科大学附属医院所执行的心肌梗死临床路径为例, 临床路径图明确指出, 凡涉及对患者进行药物治疗的医疗环节, 都需要医师和药师共同确定, 以实现精准用药的目标。

3.3 药物治疗路径的推广

日本在 1998—2004 年间, 有 10 所国立医院采用急性期住院医疗定额支付方式, 包括 183 种疾病分类的按诊断相关分组预付费(diagnosis related groups prospective payment system, DRG-PPS)。随后, 分类数量扩大至 532 种, 诊断-程序组合在此基础上形成。日本的临床路径实践广泛且系统化。经过日本临床路径学会的不懈努力, 据日本厚生劳动省报道, 截至 2011 年 12 月, 98% 的日本医疗机构都在使用临床路径, 其中半数以上已投入使用超过 50 种临床路径。临床路径在医疗机构中的推广推动了医疗的标准化。日本药师积极在日本临床路径学会的官方刊物《日本临床路径学会杂志》(Journal of the Japan Society for Clinical Paths)中发布参与临床路径执行的实践成果, 为临床路径的进一步完善提供参考。

4 讨论

药物治疗路径是将患者住院期间的药物治疗过程进行路径化和标准化管理的重要手段, 是药师参与临床路径的重要途径。有助于药师在临床诊疗中发挥积极作用, 实现药学专业价值在医疗团队中的流动。美

(下转第 37 页)

药学服务

◎马丁代尔药物大典◎

每期一药:紫杉醇

1 简介

Pharmacopoeias. In Eur. (see p. vii) and US.

Ph. Eur. 6.8 (Paclitaxel)由天然物中分离,也可由发酵或经半合成生产。白色或类白色,结晶粉末。几乎不溶于水;易溶于二氯甲烷;溶于甲醇。贮藏于密闭容器中。避光。

USP 33 (Paclitaxel)白色至类白色粉末。不溶于水,溶于乙醇。20~25℃贮藏于密闭容器中。避光。

配伍禁忌:有人发现传统紫杉醇注射剂的溶酶,包含乙醇和蓖麻油,可以使一些塑料的输液装置中的增塑剂二乙基己基邻苯二甲酸酯浸出。因此,注册药品信息推荐使用非PVC容器和输液器。

紫杉醇可以和多柔比星配伍至少24h,但是3~5天时出现紫杉醇微晶体的沉淀。

2 不良反应、处置和注意事项

紫杉醇产生严重的剂量限制性骨髓抑制,一次剂量给药后白细胞计数最低值通常出现在大约11天之后,15~21天恢复。输注3h比输注24h骨髓抑制发生率和严重性低。

周围神经病变也可能是严重的,有时也是剂量限制性的。可能发生超敏反应,包括

潮红、皮疹、呼吸困难、低血压、胸痛和血管性水肿,所有患者应采取皮质激素、抗组胺药和组胺H₂受体拮抗药的预先给药。其他不良反应包括脱发、关节痛和肌痛、胃肠道功能紊乱、黏膜炎、心动过缓和ECG改变、甲营养不良和肝酶升高。常见感染,注射部位反应也常见,外渗可以导致组织损伤。

少见的不良反应包括高血压、严重的血栓性事件、心肌梗死、心力衰竭、严重的心脏传导异常、癫痫发作、神经性脑病、麻痹性肠梗阻、视神经紊乱、严重的皮肤反应、肝坏死和肝性脑病。少见间质性肺炎和其他肺部疾病的报道。

紫杉醇不推荐用于严重的肝损伤患者。药物制剂处方中有蓖麻油,对此过敏的患者应避免使用。制剂处方中还含有乙醇,应考虑对中枢神经系统的影响。定期监测血细胞计数。以往有明显心脏传导异常的患者在接受紫杉醇治疗时应进行连续的心脏监测。酒精中毒在高剂量紫杉醇输注中有导致急性酒精中毒的报道,据计算使用的剂量(348mg/m²)能提供50ml乙醇,或相当于3杯(半瓶酒)。

对眼的影响:紫杉醇治疗会发生视神经炎。有报道1名患者出现青光眼,可能与使

用多西他赛和紫杉醇有关,这名患者还接受了皮质激素治疗。

对心脏的影响:紫杉醇的输注可能导致窦性心动过缓、房性心律失常、室性心动过速、心脏传导阻滞、心肌梗死以及猝死。有心衰症状的报道。另一个报道中紫杉醇治疗7天后患者发生猝死,因此提出了这样一个问题,即紫杉醇是否有延迟作用。在1名紫杉醇导致的心脏症状的患者中有一些心肌细胞损伤的证据。注册药品信息注意到使用紫杉醇治疗的非小细胞肺癌患者比乳腺癌或卵巢癌患者发生严重心血管事件更频繁。

对肌肉骨骼系统的影响:有报道加巴喷丁在处理紫杉烷诱导关节痛和肌痛有益。

对神经系统的影响:神经毒性,通常表现为累积性感觉周围神经病,是应用紫杉醇时最重要的非血液学毒性,特别是采用每周密集给药方案,这种毒性常是剂量限制性的(见下文用法)。老年患者、糖尿病患者和同时存在酗酒的患者风险似乎更大。运动神经病比感觉神经病症状少见得多,后者可能包括麻木、感觉异常、手脚对称部位的灼烧感,常首先出现在下肢。有报道直立性低血压、心律失常和肠梗阻可能是发生自主神经病的征兆。虽然轻度感觉神经病一般在数月内可逆,但严重的病例可能会持续很长时间。目前缺乏治疗方法密切监测患者,避免严重症状的发生是很重要的。

在输注紫杉醇后5h至16日期间出现的急性脑病少有报道。症状包括定向力障碍、情绪障碍、语言障碍、谵妄、幻觉和昏迷。

对呼吸系统的影响:虽然事先给予皮质激素和抗组胺药,在接受紫杉醇治疗的患者中有很少量急性两侧间质性肺炎的报道。

使用注射用皮质激素缓解症状。

对皮肤、头发和指甲的影响:指甲改变,以甲床色素沉着或褪色为明显症状。甲松离(指甲从甲床上分离)也有报道。在多西他赛使用后也有发生褪色和甲松离的报告,指甲下角化过度 and 出血也有报道。

有报道使用紫杉烷后出现局限性水肿,演变皮肤硬化症和mimicking系统性硬化症。多数患者硬化主要发生于四肢,特别是下肢。可发生关节挛缩。紫杉烷总累积剂量可能与发病有关。

有报道乳腺癌患者使用多西他赛或紫杉醇后出现严重且不可逆的脱发。

超敏反应:尽管预先使用皮质激素、抗组胺药和H₂受体拮抗药,在使用紫杉醇的患者中仍经常发生超敏反应,高达40%左右的患者可能发生轻度反应,大约2%患者有严重反应。有死亡事件的报道。紫杉醇迟发型超敏反应少见,没有外渗迹象时也有坏死性溃疡的报道。有人认为这些是由于紫杉醇使用了蓖麻油作稀释剂,建议使用多西他赛作为另一个选择。然而多西他赛也有超敏反应的发生,紫杉烷有交叉过敏的报道。虽然两药的生产厂商认为严重反应后禁止进一步使用两药,但仍有描述连续性治疗和脱敏的策略。

紫杉醇洗脱支架导致的超敏反应也有报道。但是,发生率较低,有人认为支架的聚合物涂层可能是导致超敏反应的原因。

妊娠:在动物实验中紫杉醇显示出对胎儿毒性,但是尽管在妊娠期间一般应避免使用致畸性药物,对母亲不充分治疗的风险可能要超过对胎儿存在的任何致畸的风险。紫杉醇被用于治疗1例卵巢癌患者,她已有27周的妊娠。患者接受细胞减数外科手术

(cytoreductivesurgery)后,接着进行了含有紫杉醇和顺铂、每3周1次、共3个周期的辅助化疗。第37周一个健康的婴儿通过剖腹产降生,并一直到30个月显示出正常的生长和发育。

无羊水与曲妥珠单抗和紫杉醇使用有关。

3 药物相互作用

先使用顺铂降低紫杉醇的清除率,导致毒性增加,当两种药物联合使用时,应先使用紫杉醇。

紫杉醇由细胞色素P450同工酶CYP2C8和CYP3A4代谢。紫杉醇与CYP2C8的其他底物之间没有预期的有临床意义的相互作用。与酮康唑(CYP3A4的强抑制药)合用不影响紫杉醇的消除,与CYP3A4其他的抑制药或诱导药合用的数据有限,与这些药物合用时需谨慎。

抗肿瘤药:紫杉醇联合使用多柔比星时心脏毒性加强。紫杉醇和吉西他滨联合使用时药动学改变。

有报道先使用氟尿嘧啶抑制紫杉醇细胞毒作用,可能通过阻止细胞进入细胞周期G₂-M期。在两药同时给予时也发生这种反应,提示联合治疗可能是不合适的。

伐司朴达抑制P-糖蛋白,一项药动学研究发现它降低紫杉醇的清除率,延长终末半衰期,增加紫杉醇的暴露和骨髓抑制作用。作者建议紫杉醇的剂量需要降低大约60%。

抗病毒药:HIV-蛋白酶抑制药在1名患者在接受紫杉醇治疗卡波西肉瘤的疗程中使用多种抗逆转录病毒药,紫杉醇药代参数和以往对照(historicalcontrols)相比没有明显的不同。第1个疗程联合紫杉醇和拉米

夫定、司他夫定和HIV-蛋白酶抑制药利托那韦和沙奎那韦。在后来的疗程中,紫杉醇联合使用奈韦拉平,最后的疗程包括紫杉醇和利托那韦和茚地那韦。然而紫杉醇注册药品信息指出,研究提示在那非那韦和利托那韦存在时紫杉醇的全身清除率显著降低,但茚地那韦不影响紫杉醇的全身清除率,在接受HIV-蛋白酶抑制药治疗的患者使用紫杉醇应谨慎。HIV-蛋白酶抑制药通过细胞色素P450同工酶CYP3A4代谢,但也有抑制CYP3A活性的报道。这可能导致同时使用紫杉烷类时不良反应增加,有报道紫杉醇联合地拉夫定和沙奎那韦可导致严重黏膜炎、严重肌痛、脱发和白细胞减少。

免疫抑制药:环孢素增加紫杉醇的口服吸收,可能通过抑制胃肠道多药转运蛋白P-糖蛋白。

4 药动学

静脉使用紫杉醇显示出血药浓度双相下降,平均终末半衰期为3~50h。药动学呈非线性。据报道稳态分布容积为200~700L/m²,提示有广泛的血管外分布,或组织结合或两者都有。体外紫杉醇有89%或更多与血浆蛋白结合。紫杉醇的清除机制未被完全阐明,报道只有1%~12%的剂量以原形从尿中排出,显示出广泛的非肾清除。紫杉醇在肝中代谢,主要的代谢途径似乎是由细胞色素P450同工酶CYP2C8介导,尽管CYP3A4可能起了次要作用。代谢物经胆汁由粪便排出,初级代谢产物是6 α -羟基紫杉醇。

5 用途和用法

紫杉醇是一种紫杉烷最初从太平洋紫杉短叶紫杉属(红豆杉科)Taxus brevifolia树皮中提取,现在从欧洲紫杉Taxus baccata的针叶中提取的紫杉烷前体通过半合成得

到。紫杉醇的抗肿瘤作用是通过诱导微管生成和稳定微管,继而使细胞周期G₂和M期正常的细胞分裂中断。

紫杉醇联合顺铂或卡铂用于晚期卵巢癌的初次治疗及标准含铂方案治疗失败后的二线治疗。对于淋巴结阳性乳腺癌,紫杉醇用于含蒽环类化疗后的辅助治疗。在局部晚期或转移乳腺癌中,紫杉醇和蒽环类用于一线治疗,或单药用于二线治疗,通常在蒽环类为主的治疗失败后使用。在HER2(人表皮生长因子受体2)过表达的转移性患者中,紫杉醇可以和曲妥珠单抗联合用于初始治疗。紫杉醇联合顺铂或卡铂用于不适合根治性手术和(或)放疗的非小细胞肺癌患者的初次治疗。可以用于AIDS相关的卡波西肉瘤的二线治疗,被试用于其他肿瘤的治疗包括头颈肿瘤和复发生殖细胞肿瘤。

紫杉醇的常规制剂中通常含有蓖麻油和乙醇,常静脉给药。通常用0.9%氯化钠或5%葡萄糖稀释至终浓度0.3~1.2mg/ml,使用非PVC容器并通过在线滤器给药(孔径不大于0.22μm)。虽然有越来越多的证据表明,较小的1周给药间隔可能有优势,但在注册的方案中,一般每3周给药1次(见下文用法)。

推荐卵巢癌的初始治疗推荐剂量135mg/m²输注24h,接着使用顺铂,间隔3周重复1次。另一种选择175mg/m²输注3h,接着使用顺铂,每3周1次。卵巢癌的二线治疗,建议单药剂量135mg/m²或175mg/m²输注3h,每3周1次。

紫杉醇也可腹腔内给药,用于治疗卵巢癌。

治疗乳腺癌,推荐紫杉醇175mg/m²静脉输注3h,每3周1次,用于辅助治疗(4个

疗程)、二线单药化疗以及联合曲妥珠单抗的一线治疗;在使用曲妥珠单抗首剂的第二天给予紫杉醇,或如果耐受性好,后续治疗中在给予曲妥珠单抗后立刻给予紫杉醇。一线治疗联合使用多柔比星时,紫杉醇220mg/m²输注3h,每3周1次,多柔比星使用24h后给予。

目前已有注射用的白蛋白结合型紫杉醇纳米悬浮制剂(Abraxan; Abraxis, UK and USA; ABI007),已经注册用于治疗耐药或复发的乳腺癌。剂量为260mg/m²静脉输注30min,每3周1次。

在非小细胞肺癌中,紫杉醇常规制剂推荐剂量135mg/m²输注24h,或175mg/m²输注3h,随后使用顺铂,间隔3周重复一次。

治疗AIDS-相关的卡波西肉瘤建议使用135mg/m²输注超过3h,每3周1次。或100mg/m²输注3h,每2周1次,尤其对体力状态较差的患者。

定期进行血细胞计数,中性粒细胞和血小板计数未达到合适水平时不能重复用药,AIDS患者中性粒细胞计数应在1000个/mm³以上。遭受严重中性粒细胞减少或周围神经病变的患者,在以后的周期中紫杉醇常规制剂的剂量应减少20%~25%。使用白蛋白结合型紫杉醇纳米颗粒治疗乳腺癌的患者,如出现严重粒细胞减少症或感觉神经病,也建议在后续周期中减量。使用紫杉醇常规制剂时,需要事先给予皮质激素、抗组胺药和组胺H₂受体拮抗药,而使用白蛋白结合型纳米颗粒制剂时不需要给予这些药物。

在肝损伤患者中紫杉醇可能需要减量(见下文)。

已经有不同的制剂处方用来避免使用蓖麻油,提高紫杉醇的有效性和安全性。除

了上文中提到的白蛋白结合型制剂外,处于研究阶段的剂型包括紫杉醇连接在二十二碳六烯酸(DHA-紫杉醇)或生物可降解聚合物(如聚谷紫杉醇,CT-2103)、胶束(micellar)和脂质体制剂以及口服剂型。一种可注射的含缓释紫杉醇胶体剂型正处于研究中,用于直接注射至肿瘤中。

紫杉醇释放支架可以用于降低冠状动脉支架放置后的再狭窄。

用法:尽管许多最初研究使用紫杉醇24h输注方案,后来3h输注方法的使用变得更广泛。一篇系统性综述注意到尽管在不同恶性肿瘤的研究中比较有效性是困难的,然而没有明确的证据显示不同输注时间长度之间的效果有差异;但是在不良反应上有差异,输注时间短时,中性粒细胞减少症没那么明显,但24h输注方案中神经毒性作用降低。

人们对评估使用紫杉醇减量每周方案存在着相当大的兴趣。已经尝试了不同的剂量方案:大多数研究发现给予紫杉醇每周50~100mg/m²,输注通常为1h,而不是常规3h输注,毒性相对较轻。尽管也尝试了更高剂量,但神经毒性和骨髓抑制成问题,有限剂量强度的趋势。一些研究介绍每周使用紫杉醇联合其他抗肿瘤药,例如乳腺癌中联合曲妥珠单抗、前列腺癌中联合雌莫司汀,其他实体瘤如卵巢和肺癌中联合铂类化合物或吉西他滨。一项转移性乳腺癌的随机对照研究,与每3周给予1次紫杉醇相比,无论是否合用曲妥珠单抗,每周给予1次紫杉醇(80mg/m²)时进展时间几乎延长了1倍,由5个月延长至9个月,并且有更好的应答率和总生存率。神经毒性是主要的毒性反应(见上文对神经系统的影响)。

紫杉醇每周方案联合放疗用于治疗肺癌和多形性胶质母细胞瘤的研究正在进行中。

关于P-糖蛋白和CYP3A4(如利托那韦)的抑制药可能可用于提高生物利用度,并可使多西他赛或紫杉醇通过口服给药。

老年人用法:一项综述指出关于年龄对紫杉醇消除的影响存在争议。但是,一些研究指出每周给药和每3周给药的方案都可用于老年患者,不需要只根据年龄降低紫杉醇的剂量。

在肝损伤中的用法:总胆红素是紫杉醇消除能力以及紫杉醇相关骨髓抑制个体敏感性的良好预测指标。英国紫杉醇常规剂型的注册药品信息指出,还没有得到足够数据推荐在轻度至中度肝损伤时调整剂量。不推荐在重度肝损伤患者使用紫杉醇。美国注册药品信息推荐,根据转氨酶和胆红素浓度,可调整肝损伤患者应用某些紫杉醇治疗方案的初始剂量。它建议当转氨酶浓度高于正常值上限(ULN)的10倍,或胆红素高于7.5mg/100ml或正常值上限的5倍时,不应使用常规剂型的紫杉醇。

白蛋白结合型紫杉醇纳米颗粒制剂的美国注册药品信息指出天冬氨酸氨基转移酶(AST/SGOT)<10倍ULN时,需要根据胆红素浓度调整初始剂量:

- 胆红素>1~1.25倍ULN(轻度损伤):260mg/m²(常用的起始剂量);
- 1.26~2倍ULN(中度损伤):200mg/m²;
- 2.01~5倍ULN(重度损伤):130mg/m²。

AST/SGOT>10倍ULN或胆红素>5倍ULN的患者,不推荐使用白蛋白结合型剂型治疗。在后续周期中根据个体耐受程度进一步调整剂量,在严重损伤时,如果初始剂

量可以耐受可考虑增加至200mg/m²。

此剂型的英国注册药品信息指出对于胆红素>2倍ULN的患者,必须减量;对于胆红素>5倍ULN或转氨酶浓度>10倍ULN的患者,由于缺乏数据,不应使用此药治疗。

再灌注和血运重建操作:再狭窄是经皮冠状动脉血运重建操作后的特殊问题,人们试用过各种药物来预防它。紫杉醇洗脱冠状支架有效地减少了再狭窄的发生并已被广泛使用。尽管有研究提示在临床结果和再狭窄发生率上,西罗莫司洗脱支架可能优于紫杉醇洗脱支架。一项研究中相对裸金属支架,紫杉醇释放支架降低再狭窄和重复血运重建操作的风险,随访9个月和1年,由心脏导致的死亡和心肌梗死没有显著降低。

然而在9个月到1年中,紫杉醇释放支架组和对照组相比主要心脏不良反应显著降低。一篇关于不同支架设计的综述得出结论紫杉醇释放支架的安全性不依赖于设计、剂量密度以及是否存在聚合物的载体系统;而那些没有聚合物的载体系统的支架在新生冠状血管损伤患者中没有显示对临床结果的有利影响。在紫杉醇释放支架系统中,支架传输气囊放气失败导致严重损伤和1例死亡,随着药物释放支架的使用,支架血栓的发生风险也在增加,尽管相关证据存在争议,并且在复杂的干预过程中它们的作用还没有被确定。

有报道用紫杉醇包裹血管成形术气囊对再狭窄有效。

◎ 药学基础理论 ◎

高尿酸血症、痛风

1 定义

痛风是长期嘌呤代谢障碍,血尿酸增高引起组织损伤的一组异质性疾病。主要临特征:高尿酸血症,特征性急性关节炎反复发作,痛风石形成造成关节活动障碍和畸形,肾尿酸结石和(或)痛风性肾实质改变。痛风分为原发性和继发性,本病属中医学“白虎历节风”“痹证”“石淋”范畴。

2 病因

由先天性嘌呤代谢紊乱引起,一部分遗传缺陷比较明确,另一部分则多因分子缺陷所致但未能确定。发病主要与肾尿酸排泄减少或尿酸生成增多有关。中医学认为本

病由禀赋薄弱,饮食损伤,感受外邪,痹阻气血经络,痰瘀胶凝筋骨,浊毒留滞血中,肝肾气血不足所致。

3 临床表现

(1) 原发性痛风发病年龄在40岁以上,男性占95%,女性多于更年期后发病,常有家族史。

(2) 无症状期仅有血、尿酸持续性或波动性增高。

(3) 急性关节炎期常在午夜突然发病,每因疼痛而惊醒,初发作时90%侵犯单一关节、以拇趾及第一跖趾关节多见,其次为足弓、踝、跟、膝、腕、指和肘等关节,后期可发展为多关节炎。关节红、肿、热、痛和活动受

限,大关节受累时可有关节腔积液受累关节局部皮肤可出现脱屑和瘙痒。

(4) 慢性关节炎期多关节受累,发作较频,间歇期短,疼痛日渐加剧,在外耳的耳廓、跖趾、指间和掌指等处可见痛风石。关节可因痛风石增大,关节结构及其软组织破坏,纤维组织及骨质增生而导致畸形和活动受限。

(5) 肾结石、痛风患者肾尿酸结石的发病率为25%左右,患者可有肾绞痛、血尿及血尿酸显著增高。尿酸排出增多者,尿酸结晶可在肾小管、肾盂及输尿管沉积,出现少尿、无尿,可迅速发展为肾衰竭,称为尿酸性肾病。

(6) 痛风性肾病,可见间歇性蛋白尿、等张尿、高血压、血尿素氮升高,晚期发展为肾功能不全,部分患者以肾病为最先表现而无关节炎症状。

4 鉴别诊断

主要与类风湿关节炎区分。类风湿关节炎多见于年轻女性,好发于四肢近端小关节,多关节受累,关节肿胀呈梭形,对称,伴明显晨僵,类风湿因子阳性,血尿酸不高,受累关节x线片早期仅有软组织肿胀而关节改变不明显,然后关节面狭窄不平,出现骨侵蚀,晚期有骨性强直等特征。

5 治疗

5.1 一般治疗

(1) 蛋白质摄入量限制在每日每千克理想体重1g。

(2) 糖类占总热量比例<50%~60%。

(3) 果糖宜少摄取,不进食高嘌呤食物(动物心、肝、肾、脑、螯、沙丁鱼、酵母等)。

(4) 严格戒酒,鼓励多饮水,使日尿量在2000mL以上。

5.2 无症状期高尿酸血症处理

血尿酸超出正常范围,饮食控制无效,有明显家族史和(或)每日尿酸排泄超过6.54mmol/L。需用降尿酸药,使血尿酸维持在正常水平。

5.3 急性期处理

(1) 绝对卧床休息,抬高患肢,避免受累关节负重。

(2) 迅速给予秋水仙碱或非甾体消炎药、糖皮质激素。

秋水仙碱:为治疗痛风急性发作的特效药,剂量为0.5mg/h,或1mg/2h口服直至症状缓解或出现腹泻等胃肠道副作用。用至最大剂量6mg,而病情无改善时停用。

非甾体消炎药:吲哚美辛开始剂量为50mg,每6小时1次,症状缓解后按此剂量继续24~72小时;以后逐渐减量至25mg,每日2~3次。

糖皮质激素:只在秋水仙碱、非甾体消炎药治疗无效或有禁忌证时才用。

5.4 发作间歇期和慢性期处理

主要是使用排尿酸或抑制尿酸合成药,以控制高尿酸血症,使尿酸维持在0.36mmol/L或以下。

(1) 排尿酸药:适于血尿酸增高,肾功能尚好,每日尿排出尿酸不多的患者。已有尿酸结石或每日排出尿酸3.57mmol/L以上时,不宜使用。常用药有丙磺舒、磺吡酮和苯溴马隆。本药不宜与抑制尿酸药同时使用,如水杨酸、噻嗪类利尿药等。

(2) 抑制尿酸合成药:主要是别嘌醇。每次100mg,每日2~4次,最大剂量每日可用至600mg。待血尿酸降至0.36mmol/L或以下,则逐渐减至能使血尿酸维持在此水平的最

(下转第12页)

药学文摘

新时代国家药物警戒管理体系建设思考

1961年“反应停事件”是全球药物警戒发展史上的里程碑事件,各国陆续建立和完善药品上市后的安全性监测制度。2002年世界卫生组织(WHO)在《药物警戒的重要性-医药产品安全监测》中明确定义了药物警戒即发现、评估、理解和防止不良事件或者任何药物相关问题的科学和活动。中国、美国等国家关于药物警戒的定义与WHO不完全相同,但均贯穿药品研发、生产、流通、使用全过程,为药品风险管理、科学管理提供技术支撑,是保障公众用药安全的重要手段。

1 从药品不良反应监测向药物警戒发展

我国药物警戒实践历史悠久,几千年前就提出“是药三分毒”的论述,神农尝百草有“一日而遇七十毒”的说法,《尚书》记载“若药不瞑眩,厥疾不瘳”;明代张景岳明确提出“无药无毒”,可见我国先贤历来重视药品不良反应。20世纪50年代,我国建立了青霉素不良反应报告制度,药物警戒工作开始起步;20世纪70年代后期,开始研究建立药品不良反应监测制度;1983年,实行药品毒副反应报告制度(后改为药品不良反应监察报告制度),旨在及时发现和处理药品不良反应;1984年,颁布首部《中华人民共和国药品管理法》(简称“《药品管理法》”),将药品不

良反应监测纳入法律要求,规定药品生产、经营、使用单位要经常考察并组织调查药品的质量、疗效和不良反应;1998年,我国加入WHO药物监测计划,开始在国际药物警戒框架下开展不良反应监测工作;2001年,《药品管理法》修订,明确“国家实行药品不良反应报告制度”,标志着我国药品不良反应监测报告工作上升到新的高度;2004年,原国家食品药品监督管理局发布《药品不良反应报告和监测管理办法》,同年国家药品不良反应监测系统上线运行;2011年,原中华人民共和国卫生部修订发布《药品不良反应报告和监测管理办法》,详细规定了个例药品不良反应、群体不良事件报告与处置、定期性安全更新报告、药品重点监测、评价与控制等内容。

2015年和2017年,随着原食品药品监督管理局先后加入国际药品监管机构联盟(ICMRA)和人用药品技术要求国际协调理事会(ICH),其中的药物警戒相关指导原则陆续在我国转化并实施;2017年,中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,提出建立药品上市许可持有人(简称“持有人”)直接报告不良反应和不良事件制度;2019年,第十三届全国人民代表大会常务委员会第十二次会议审议通过《药品管理

法》,提出“国家建立药物警戒制度”,首次将“药物警戒”写入我国法律;2020年,国家药品监督管理局(简称“国家药监局”)修订《药品注册管理办法》,要求申办者需上报药物临床试验期间出现的可疑且非预期严重不良反应,以及其他潜在的严重安全性风险信息;2021年,我国首部《药物警戒质量管理规范》(GVP)发布,该规范充分体现全过程管理和“以人为本”理念,突出风险管理原则,明确了持有人和申办者的主体责任,并与国际最新发展接轨,对构建药物警戒制度体系、规范药物警戒活动等具有里程碑意义,也为我国企业提升国际竞争力提供了保障;2022年,《药物警戒检查指导原则》发布并实施,用以规范药监部门开展药物警戒检查工作,进一步完善了我国药物警戒制度体系。

随着法律法规、规章、规范性文件以及一系列技术指导类文件的不断修订或发布,我国的药物警戒制度基本建立药物警戒工作进入了新时代。

2 药物警戒不断丰富药品风险管理的手段和内涵

药物警戒制度是药品安全风险管理的制度创新,药物警戒的关键词是对可能用药风险的监测、识别、评估、控制,贯穿药物警戒活动始终,但仍主要以药品不良反应监测工作为基础,紧扣药品监管工作的核心理念,即“风险管理、全程管控、社会共治”,深入推进、不断丰富。

2.1 风险监测持续探索

GVP第五十五条规定,持有人应当对各种途径收集的疑似药品不良反应信息开展信号检测,及时发现新的药品安全风险。当前,风险监测已从以自发报告为主的被动监

测逐渐向被动监测和主动监测并重转变。主动监测是指由主体方(持有人、监测机构、医疗机构、科研院所等)针对某一个(类)药品探索某个(类)安全性问题的性质和(或)程度等,基于适宜的科学方法而开展的相关研究活动,包括数据库分析、临床研究、观察性研究、哨点监测、集中监测、处方事件监测等。如:①医院集中监测指在一定的时间和范围内,根据研究目的详细记录特定药物的使用和药品不良反应的发生情况;②通过风险管理计划随访接受特定药物治疗的患者,详细记录个例药品不良反应。此外,在“十三五”期间,我国进一步探索开展主动监测,推动建设药品不良反应监测哨点,在全国范围内纳入了近400家医疗机构作为药品监测哨点。

2.2 风险识别逐步提高

风险识别主要是针对信号检测发现的风险信号,经过分析研判,确认是否为风险。持有人主要通过监测新的不良反应和聚集性信号识别风险。21世纪初,基于监测信号,我国药品监管部门相继发现并处置了亮甲菌素、甲氨蝶呤事件等药害事件,均呈现聚集性风险的特点,引起公众对聚集性信号早发现、早处置的思考和重视。2020年,国家药监局相继印发《药品不良反应聚集性事件监测处置工作程序》《药品不良反应监测预警信号审核技术规范》等文件,规范处置流程,加强对聚集性信号的监测,以及时发现、调查、处置。近年来,重大药害事件极少发生,主要缘于对异常信号的早发现、早处置,缘于风险识别能力的不断提高。

2.3 风险评估愈加科学

对识别的信号进行风险评估是风险管

理的重要环节之一,其目的在于全面了解风险的特征和影响因素,为后续的风险控制决策提供科学依据。药品上市后安全性研究是持有人开展风险评估的重要手段,主要指以识别定性或定量描述药品安全风险而开展的研究用于描述药品的安全性特征,以及评估风险控制措施实施效果。药品上市后安全性研究大多数是非干预性研究,也可以是干预性研究,一般不涉及非临床研究。相对药品不良反应监测,在药物警戒制度下,更加强调主动开展药品安全性相关研究工作。随着研究的深入,公众逐渐认识到对药品进行安全性研究的同时,还需考虑到用药的获益,因此开展综合获益-风险评估更有意义和价值。2011年,《药品不良反应报告和监测管理办法》首次提出企业应撰写并提交药品定期安全性更新报告(PSUR),并在随后发布《药品定期安全性更新报告撰写规范》,提供进一步指导。2020年,GVP明确持有人也可以提交定期获益-风险评估报告(PBRER)替代PSUR,标志着我国药物警戒工作进一步与国际接轨。

2.4 风险控制更加有效

GVP第六章提到,对于已识别的安全风险,持有人应当综合考虑药品风险特征、药品的可替代性、社会经济因素等,采取适宜的风险控制措施。风险控制是药物警戒的核心,基于对风险的识别和评估,采取有针对性的风险控制措施,最大限度地降低药品安全风险,保护和促进公众健康。常见的风险控制措施,有修订药品说明书、标签、包装,暂停生产、销售、进口、使用,以及申请注销药品注册证书等。修订药品说明书是全球最常采用的风险控制措施,2006年我国

颁布了《药品说明书和标签管理规定》,并配发化学药品、生物制品说明书规范细则等一系列文件,对说明书的格式和要求予以细化。通常风险控制措施有一定的递进过程,如通过修订说明书增加警示用语后,如果相关风险信号仍然没有关闭或降低至可接受的范围内,则需要对风险控制措施予以升级。

3 药物警戒工作成效显著

多年来,我国稳步推进药物警戒体系和能力建设,构建“一体两翼”工作格局。尤其是自2018年以来,国家药监局严格落实“四个最严”工作要求,完善药物警戒制度体系,强化药物警戒管理机制,持续加强信息化建设,我国药物警戒工作科学化、法治化、国际化和现代化水平显著提升。

3.1 确立药物警戒法律地位

《药品管理法》第十二条规定“国家建立药物警戒制度,对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制”,药物警戒制度与持有人制度、追溯制度等,一同成为我国药品管理的基本制度之一。与此同时,《国务院关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》《国家药监局关于进一步加强药品不良反应监测评价体系和能力建设的意见》等多个重要文件,均明确了对药物警戒的相关要求。

3.2 药物警戒制度日趋完善

为落实国家建立药物警戒制度的要求,建立健全我国药物警戒的制度体系,国家药监局发布GVP,并配套《药物警戒检查指导原则》《药物警戒体系主文件撰写指南》《药品上市许可持有人 MedDRA 编码指

南》等一系列技术指导性文件,同时积极推动《药品不良反应报告和监测管理办法》修订工作,以适应新形势、新任务、新要求下的药物警戒工作需要。总体上看,我国的药物警戒制度体系框架逐步建立,并日趋完善。

3.3 药物警戒组织体系更加健全

经过数十年努力,我国已建成国家、省、市、县四级药品安全行政管理体系,全面系统、分层级履行药物警戒工作的管理职责;建立了1个国家级药品不良反应监测评价机构、34个省级药品不良反应监测评价机构、400余个地市级药品不良反应监测评价机构、若干个县级药品不良反应监测评价机构,组成了相对完整和健全的四级组织体系。

3.4 信息化保障水平更加有力

经过多年的持续建设,药物警戒信息系统建设不断完善,基于信息化的发展,信号检测、风险识别能力不断增强,识别风险的手段日益丰富。目前,国家药品不良反应监测系统已实现数据收集、信号预警、统计分析等功能,能支持50余万家医疗机构、持有人、经营企业用户在线实时报告,支持各级监测机构在线汇总统计、分析评价;同时,持有人直报系统基本覆盖了在我国境内上市药品的全部持有人,可将各渠道收集的疑似药品不良反应信息即时反馈给持有人,由持有人进行在线审核评价。

3.5 信息收集能力不断提升

不良反应报告从无到有,报告形式从纸质手工报告发展到电子在线报告,报告主体从试点的几家医院扩展到全国的药品生产、经营企业和医疗机构。1999年以来,药品不良反应报告数量逐年递增,2023年

共收到241.9万份,同比增长3.1%,其中新的和严重的报告83.3万份,占比34.5%,均创历史新高。1999年至今累计报告超2300万份,平均每百万人口报告数超1700份,已接近世界领先水平。监测报告的数量越多、质量越好,则获得的药品安全性信息越全面,对已知或未知的风险更加了解、更好掌控,分析评价更加客观、更有依据,风险控制措施和监管决策更加科学、更为准确。

3.6 风险识别和控制更加科学

通过计算机辅助信号检测和人工信号检测相结合,建立了日监测、周汇总、季分析、年度报告制度。基于对监测数据、预警信号和风险信号等的分析研判,及时开展上市后安全性评价,根据评价结果,依法依规采取针对性的风险控制措施,包括但不限于发布警示信息、修订说明书、开展药物警戒有因检查、责令持有人开展上市后评价、暂停生产销售、召回产品、注销药品注册证书等。2018年以来,监测评价机构平均每年对一万多个预警信号开展分析、研判,根据监测评价结果,妥善处置小败毒膏等多起聚集性事件,发布公示信息70余期,修订说明书公告200余期,根据风险研判情况依法注销二维钙赖氨酸片、莲必治注射液等12个品种的200余个药品注册证书。

3.7 持有人药物警戒体系基本建立

近年来,尤其是2021年GVP发布实施以来,各级药监部门通过开展药物警戒政策宣贯、技术培训、药物警戒检查等一系列措施督促持有人落实全生命周期主体责任,指导持有人完善疑似药品不良反应信息的收集途径,提升药物警戒能力和水平。在GVP

和药物警戒检查的双向因素共同影响下,我国持有人的药物警戒体系建设取得了长足进步,尤其在机构、人员、制度等方面。从数据上看,持有人报告的疑似不良反应数量不断提升,2023年报告8.5万份,同比增长0.8%。

4 擘画新时代国家药物警戒蓝图

经过多年不懈努力,我国药物警戒工作快速发展,取得了显著成绩,但仍存在不少问题和不足,如制度文件系统化建设、组织体系内协同、信息化互通等尚存在不足;此外,基层监测评价机构数量有所减少、专业人才配备不足,数据分析评价不够充分、主动监测能力不足。与此同时,持有人责任意识不强、药物警戒主体责任落实不到位等仍未得到解决。深刻认识我国药物警戒工作存在的困境和挑战,探索构建符合中国国情的药物警戒管理体系势在必行。

4.1 继续完善药物警戒制度

药物警戒制度体系以《药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》等法律为基础,以《药品不良反应报告和监测管理办法》《药物警戒质量管理规范》《药物警戒检查指导原则》等部门规章、规范性文件和指导原则为具体规则,框架已初步形成,但尚未系统化。为适应当前形势下的监管需要,药物警戒制度体系仍需进一步完善,建议尽早修订《药品不良反应报告和监测管理办法》、发布《药物警戒管理办法》及药品上市后研究及上市后评价技术指导原则,有关疑似不良反应报告的审核及应用指南等也有制定必要。

4.2 厘清药物警戒关键定义

随着药品不良反应报告制度向药物警戒制度的逐步过渡,大量相近专业名词不断

涌现。准确定义相关名词,并取得广泛共识至关重要,这不仅仅是定义,而是通过定义体现我国药物警戒制度的理念、药物警戒工作的范畴以及与其他药品监管工作的边际及衔接。如:①药品不良事件是指药物治疗过程中出现的任何有害的医学事件,系一种客观存在,其是否与用药有关,需要专业判断;②药品不良反应是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应,系审核评估后的结论;③疑似不良反应(含疑似预防接种异常反应)则是基于对药品不良事件的科学认识,初步判断应纳入监测范围的一个桥梁概念,包含药品不良反应及其他与用药有关的有害反应,根据GVP等规定,临床试验期间需收集全部的不良事件,药品批准上市后则系收集疑似不良反应;④聚集性信号、聚集性事件、群体不良事件同样是一组递进关系的概念,是风险监测及识别的过程,根据GVP等规定,已经将工作重点前移到聚集性信号、聚集性事件,以更早发现风险、控制风险。

4.3 持有人主体责任和医疗机构主报告渠道并重

在药物警戒“一体两翼”的工作格局中,在我国特定历史发展和现状下,医疗机构仍是疑似不良反应报告的来源主体。以2023年为例,医疗机构报告217.9万份,占报告总数的90.1%。因此,在落实持有人药物警戒主体责任,提升持有人报告数量和比例的同时,仍需巩固好医疗机构的主报告渠道,并在此基础上,大力拓展哨点医院网络,提高医院内部信息系统与不良反应报告系统的衔接,减少重复工作,通过技术手段更加激发报告报送的主动性、积极性、能动性。

与此同时,持有人药物警戒主体责任的落实还任重道远,以2023年为例,在全部疑似不良反应报告中来自持有人报告的仅占3.5%,虽然报告数量有增长,但整体仍处于低位,与药物警戒制度的初衷与目标相去甚远。建议:①加强宣贯,提高持有人对药物警戒的理解,并要让持有人和药物警戒工作者从开展药物警戒工作中得到切实利益;②对违反GVP等规定,尤其是对需开展的工作但没有开展的、对未采取必要风险控制的主要依照《药品管理法》一百二十六条进行处置。

4.4 融合上市前后监测信息

药物警戒贯穿药品全生命周期,但从GVP相关章节及条款来看,药品上市前后的药物警戒工作仍有较大不同。除了前述收集范围不同外,目前我国上市前的监测数据由国家药监局药品审评中心收集,上市后的监测数据由国家药监局药品评价中心管理,两者尚未建立足够的信息关联机制,难以充分汇合信息。本文建议要打通部门间的信息壁垒,将上市前数据与上市后数据融合共享,如本文3.5所述,信息越全面,对风险的认识和控制会更及时、更准确、更科学。

4.5 加强监测数据的临床应用

如前所述,国家药品不良反应监测系统已收集不良反应报告2300万余份,这些数据在落实持有人主体责任、服务药品监管等方面发挥了巨大作用。但作为数据最主要来源的医疗机构,尚未充分利用这些海量数据及其系统化分析评价后的统计数据。药物警戒的最终目的是减少用药风险,保护公众安全,本文建议进一步开放共享,在医疗机构上报疑似不良反应的基础上,也应该将收集的数据以及监测评价机构、持有人的审核评价结果等,向医疗机构开放,供临床医

生、药师更精准用药、诊疗,除了监测数据的收集要“两翼”并重,对监测数据的应用也应“两翼”齐飞。

4.6 继续推进主动监测并探索个人直报

由于药品上市前研究的局限性,一些发生频率低的不良反应,需要较长时间应用才能发现,因被动监测的局限性,导致漏报率较高。而主动监测,通过主动收集药物使用和疑似不良反应并开展关联性分析,可以更准确地监测和挖掘潜在药品安全信号,科学评估药品安全性,以采取更有针对性的风险控制措施。

开展主动监测的主体可以是监测机构、医疗机构、持有人、科研院所等,但被监测的主体只有一个,即患者。因此,探索开放个人直接报告值得深入研究。虽然《药品不良反应报告和监测管理办法》第五条和第二十三条已有相关规定,但实践中个人报告仍有很大现实困难,本文建议在现有系统中开发患者直报模块,将数据推送相关持有人,要求其开展分析、评价。此外,还可在实践中逐步将个人报告与处方开具、药品追溯等关联。

4.7 主动开展药品上市后评价

药品获批上市并不意味着对一个药品研究工作的结束,而是在“真实世界”中上市后研究的开始。《药品管理法》规定,持有人应当主动开展上市后研究、定期开展上市后评价;监管部门可以责令持有人开展上市后评价或者直接组织开展上市后评价。实践中,监管部门开展上市后评价进而采取相应风险措施仍是上市后管理的主要内容,作为上市后研究、上市后评价主体的持有人,在这方面还有较大提升空间。本文建议监管

部门应当强化对持有人上市后研究及评价要求,在年度报告提交、再注册、上市后变更、药物警戒检查等工作中加强对持有人的监督和指导,在提交上市药品定期安全性更新报告(PSUR)或定期获益-风险评估报告(PBRER)时,也要求持有人应该明确所持有品种的上市后评价结论,确保药品获益大于风险。

4.8 提升药物警戒检查实效

2022年《药物警戒检查指导原则》实施以来,药监部门逐渐将药物警戒检查纳入到日常监管中。建议:①进一步完善药物警戒检查有关要求,尤其是检查结果的判定,应与《药品检查管理办法(试行)》中综合评定结论分为“符合要求”“不符合要求”2种情形相统一;②建设专业的药物警戒检查员序列,在委托生产逐渐发展的情况下,药品生产检查和药物警戒检查往往很难有机融合,因此单设药物警戒员序列有必要提上议事日程;③在经历几年检查实践基础上,检查工作的重点应该从督促持有人建立药物警戒体系,转向对药物警戒体系运行能力和实效的方向转变,重点检查持有人是否主动收集疑似不良反应、是否提升了报告数量和质量、是否主动开展上市后研究、是否准确掌握持有品种的风险获益情况、是否主动采取修订说明书等风险控制措施等。

4.9 探索不良反应责任赔偿制度

《药品管理法》第四十条规定持有人应当具备保障药品安全性、有效性和质量可控性的质量管理、风险防控和责任赔偿等能力。责任赔偿能力意味着持有人应当具备一定的经济实力,或通过购买保险、担保等方式以保证在须依法承担侵权伤害责任时,具备对应的赔偿能力。美国、日本等国家建

立了药品不良反应救济制度,如商业保险、救济基金等,以使患者及时得到药害赔偿。《中华人民共和国疫苗管理法》提出,对诊断为异常反应或不能排除的实施补偿制度。建议可在学习借鉴疫苗补偿制度及国外经验基础上,审慎研究探索对严重非预期药品不良反应的赔偿制度。

4.10 构建良好的药物警戒社会共治格局

药物警戒贯穿药品全生命周期和全产业链,涉及药品注册申请人、持有人、药品生产企业、药品经营企业、医疗机构、监管部门、药品专业技术机构,还涉及科研院所、行业协会、患者、公众、媒体等。本文认为,构建法律保障、企业负责、政府监管、行业自律、部门协同、公众参与、社会监督的药物警戒生态体系,才能真正做到对药品风险的早发现、早处置、早排除。如探索药物警戒示范企业、实训基地等,充分发挥行业自律和引领作用,带动更多企业自觉提升药物警戒认识水平和实践能力。

5 结语

当前我国正处于从制药大国向制药强国跨越、从高速增长到高质量发展的关键节点,药物警戒作为药品监管的重要技术手段,既是研究药品安全的一门学科,也是管理药品安全风险的一种活动,药物警戒工作人员应不断探索、实践、总结药物警戒工作,持续强化对已知和未知风险的监测、识别、评估和控制等各项能力,制定更加科学的制度体系、运用更加科学的监管手段,以服务于新形势、新要求下的新时代药品监管大局,切实保障公众用药安全有效。

(整理自杨旭云、孙阳等——《中国药物警戒》2025年第3期)

灶心黄土、干姜、诃子治疗虚寒泻痢 ——全小林三味小方撷萃

泄泻及痢疾均具有大便次数增多、粪便质地稀薄的症状特点,其中泄泻以大便次数增多,粪质稀薄,甚至水样便或完谷不化为主要特征;而痢疾则以腹痛,里急后重,下利赤白脓血为典型症状。全小林认为,虚寒泻痢以中焦为核心,脾胃阳虚,水谷运化失常,寒湿内生,肠道传导失司,发为本病。而寒湿之邪伤阳、黏滞的特性使得本病常常迁延难愈,发展为慢性病程。针对此种“久泻久痢”,全小林临床常用灶心黄土、干姜、诃子三味药作为温中收涩小方治疗久泻久痢,收效良好。

1 中焦虚寒为关键病机

中医针对泄泻、痢疾二病的记载最早可追溯至《黄帝内经》,《内经》中首次以“肠澼”“赤白”“赤沃”等病名描述痢疾,并提出了“泄”这一概念,对后世影响巨大。

全小林认为,虚寒性久泻久痢以素体阳虚、过食生冷、年老体衰、久病伤阳等多因素损伤中焦阳气为始动因素,反复泻痢则损伤肾阳,最终进展为脾肾两虚,中焦虚寒,阴寒内生,脾胃运化腐熟、升清降浊等功能失职,导致水谷不化,清浊不分。水滞成湿,谷留为滞,寒湿相兼,混杂而下,发为泄泻。《伤寒说意》云:“水寒土湿……湿气郁腐,故化为脓。宜桃花汤。”若寒湿下迫肠道,传导失司而见下痢腹痛、里急后重,又因脾阳虚气血不摄,或因寒湿凝滞,肠络脂膜受损腐败,化为脓血,导致血溢脉外,下痢赤白,发为痢疾。随着泻痢的发生,阳气进一步耗伤,且

湿邪黏滞的特性使本病具有缠绵难去、易进展为慢性病程的特点,形成久泻久痢。泻痢日久,肾阳虚衰,难以温养脾胃,泻痢更甚,出现“五更泻”等典型症状,并逐渐进展为脾肾阳虚这一阶段。

对于久泻久痢易于反复发作的原因,全小林提出:黏膜是邪气易伏之地,中阳不足、过食生冷等因素均可导致寒湿停聚中焦,缠绵胃肠黏膜,阻滞气血运行,导致寒湿瘀互结,邪气内伏的情况,形成“脏腑风湿病”,每每复感,引动伏邪,泻痢复发。治以祛寒除湿散瘀并重,兼顾补中益气。临床治疗上,多用附子、干姜等温中散寒;白术、茯苓等健脾燥湿;水蛭、三七等散瘀通络;黄芪、党参等补中益气。若泻痢日久耗伤阳气,甚至损耗肾中元阳,可加吴茱萸、肉苁蓉等药温补肾阳。综上所述,本病以多因素导致的中焦虚寒为本,以水谷不化、湿邪内生为标,以脾肾阳虚为最终转归。

2 态靶结合,温中止泻

虚寒性久泻久痢以“虚、寒”复合态为其常见态势,泻痢频作为其症靶。灶心黄土、干姜、诃子三药性温,均入中焦,是全小林临床常用治疗中焦虚寒之久泻久痢的态靶同调小方,虽然组成不尽相同,但其温中收涩之力暗合治疗虚寒痢的名方桃花汤之方义,且在保留干姜温中散寒的基础上改赤石脂、粳米为灶心黄土及诃子。相较之下,本方的温中、涩肠之力更强,治疗疾病也扩展到虚寒性久泻久痢,不再局限于虚寒痢。本方三

药合用温补中阳整体调态的同时靶向收敛止泻,态靶同调。

灶心黄土又名伏龙肝。性辛温,入脾胃经,功能温中止血,止呕,止泻,多用于治疗虚寒性质的吐血、久泻等。《张氏医通》记载伏龙肝汤丸可治“胎前下痢疾,产后不止,及元气大伤,瘀积小腹结痛,不胜攻击者”。通过对自然界的观察可以发现,土壤可以充分吸收水湿,加速其干燥。应用灶心黄土取“培土制水”之意,以灶心土之燥性制约水湿,以止泻痢,体现思维思维的巧妙应用。综上可见灶心黄土靶向止泻痢的同时具有温中散寒之功,是治疗虚寒泻痢的态靶同调药物。此外,现代药理学研究表明,灶心黄土对脾阳虚泄泻小鼠模型具有一定的止泻效果。

干姜辛热,归脾、胃、肾、心、肺经,有温中散寒,回阳通脉之效,主治脾胃虚寒、食少吐泻,心腹冷痛。为温暖中焦,改善虚寒之要药。《药性论》描述其:“主温中,霍乱不止,腹痛,消胀满冷痢,治血闭。”全小林认为其温中散寒之力独树一帜,他药难以代替,可有效调整虚寒态。此外,有动物实验提示,干姜可以有效改善虚寒泄泻模型小鼠的腹泻情况,降低稀便率以及稀便级数。

诃子味苦酸涩,性温,入肺、胃、大肠经,功能敛肺,涩肠,下气,利咽。治久咳失音,久泻,久痢,便血,崩漏,带下,遗精,尿频。无论是现代研究还是经典古籍均证实了诃子对泻痢的针对性改善作用,是治疗泻痢的有效靶药。《药性论》记载其:“止水道,黑髭发”,萧炳谓其:“止肠游久泄,赤白痢”。同时现代药理学研究指出,诃子的乙酸乙酯提取物可以有效恢复肠道菌群平衡并缓解溃疡性结肠炎小鼠的泻痢症状。

3 量效合参

《中国药典》2020版记载:干姜的临床用量为3~10g,诃子的临床用量为3~10g,无灶心黄土相关记载。在实际应用时,全小林常根据临床实践经验和循证医学证据调整药物用量,药理学研究表明此三药安全应用剂量范围较广,未见明显毒副作用。故灶心黄土常用剂量为30~120g,干姜9~30g,诃子6~15g,剂量较《药典》规定偏大。全小林临床时强调“重剂起沉痾”。对于迁延日久,反复发作的慢性疾病,在掌握患者病情的前提下,用药不必畏惧“超量”。然灶心黄土、干姜性温燥,阴虚明显者、独寒无湿者应慎用;诃子味酸能敛,有表邪未散者慎用,恐酸涩敛邪,此外应嘱患者规律检测肝肾功能等指标,根据症状及指标变化随时调整药物用量。

4 病案举例

李某,女,46岁,2008年3月27日初诊。主诉:持续腹泻1年余。现病史:患者1年前无明显诱因出现腹泻,只能进食发面干粮,进食其余食物后即食即泻,吃生冷食物后腹泻加重。刻下症:食后腹泻,胃部有痞塞感、怕凉,喜热食,恶生、冷、硬、辣食,入睡困难。舌脉:舌淡,苔白,脉沉细弱缓。既往史:浅表性胃炎;胃下垂。西医诊断:腹泻;浅表性胃炎;胃下垂;睡眠障碍。中医诊断:泄泻。中医辨证:脾胃阳虚证。治法:温中散寒,涩肠止泻。处方:灶心黄土60g,干姜30g,诃子肉15g,附子15g,肉桂9g,吴茱萸6g,黄芪60g,枳实9g,炒白术15g,炙甘草15g;红参9g。早晚饭中服用。

2008年4月3日二诊:服上方14剂,泄泻减轻,自觉胃肠蠕动明显,矢气多,眠差同前。加五味子15g,首乌藤30g,炒枣仁30g,

黄连 3g。

2008年5月8日三诊:服上方30剂,泄泻进一步好转,胃下坠感减轻,胃冷消失,胃痞塞感于矢气排便后缓解。效不更方,后续处方以灶心黄土、干姜、诃子三药为核心加减调整,诸症好转。

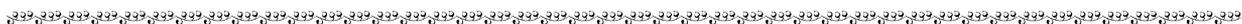
按:本案患者持续腹泻1年余,属于久污范畴。根据患者食后腹泻、胃部有痞塞感、怕凉等症状,以及浅表性胃炎、胃下垂等病史,再结合舌脉:舌淡,苔白,脉沉细弱缓,辨病为泄泻,辨证为脾胃阳虚证。治以温中止泻,健脾除湿。处方以灶心黄土、干姜、诃子三味小方为核心,温中散寒改善虚寒态的同时,针对性涩肠止泻改善腹泻这一主要症靶。患者中焦虚寒,胃部怕凉且长期泄泻损伤阳气,故应用附子、肉桂、吴茱萸三药温补

固涩一身阳气。患者脾胃虚弱,胃部有痞塞感且有胃下垂病史,故以黄芪、枳实、炒白术、甘草健脾升阳,恢复运化功能。患者脉象虚弱,恐久泻损伤元气,故予红参,大补元气复脉固脱。全方以温中散寒止泻为核心,辅以健脾湿、补益阳气,收效良好。

5 小结

中医对久泻久痢的记载源远流长,其中虚寒性的久泻久痢尤为常见。仝小林认为,虚寒性久泻久痢以中焦虚寒为核心病机。常用三味小方——灶心黄土、干姜、诃子,温中散寒以调态、涩肠止泻以打靶。三者临床常用剂量分别为灶心黄土30~120g,干姜9~30g,诃子6~15g。

(整理自杭行,谢鹏飞等——《吉林中医药》2025年第2期)



(上接第25页)

围为1至5天。与药物使用频率相比,罕见停药后出现瘙痒的病例。尚不清楚该风险的潜在机制,但评估支持停用西替利嗪或左西替利嗪与瘙痒之间存在因果关系。许多报告描述了停药后出现需要医学干预的大面积瘙痒,其中大量报告描述了对生活质量和功能有显著且持续影响。大多数停药后出现瘙痒的患者报告使用这些药物超过3个月;然而有些患者在使用不到1个月后即出现了该反应。大多数个体重新开始用药后瘙痒症状缓解,一些尝试这一方法的个体在重新开始用药并逐渐减量后症状缓解。除长期用药外,尚未发现任何导致停药后瘙

痒的明确危险因素。

FDA警告医务人员和患者长期使用西替利嗪或左西替利嗪,停药后数天内可能出现罕见但严重的瘙痒,建议患者出现该情况时应咨询医务人员。目前尚未对这类瘙痒的有效治疗方法开展评价,大多数患者重新开始用药后症状得到缓解,部分患者在重新开始用药后逐渐减量。患者计划长期使用西替利嗪或左西替利嗪,尤其是超过几个月时,应与医务人员商讨风险和获益。FDA正与药品上市许可持有人合作,对相关药品说明书进行修订,增加这一风险方面的警告。

(摘自美国FDA网站)

加油站

2025年第二期内容测试题

单项选择题

- 截至2025年1月底,全国平均每万人口拥有执业药师()人
A. 5.8人 B. 6.2人
C. 5.6人 D. 6.0人
- 以下哪项不属于药学服务的范畴()
A. 处方审核
B. 药品销售
C. 用药指导
D. 药物不良反应监测
- 东阳光丙肝新药索磷布韦的作用靶点是()
A. NS5A抑制剂
B. NS3/4A抑制剂
C. NS5B抑制剂
D. NS4B抑制剂
- 利生奇珠单抗是那种类型的药物()
A. IL-23抑制剂
B. IL-6抑制剂
C. TNF- α 抑制剂
D. PD-1抑制剂
- 药品上市许可持有人制度中,MAH指的是()
A. 药品生产企业
B. 药品经营企业
C. 药品上市许可持有人
D. 药品使用单位

多项选择题

- 国家药监局修订药品说明书时,涉及的内容包括()
A. 警示语
B. 不良反应
C. 禁忌
D. 适应症调整
- 按病种付费的核心要素包括()
A. 系数
B. 药品价格
C. 权重(分值)
D. 费率(点值)
- 以下属于双特异性抗体的药物有()
A. 埃万妥单抗
B. 塔奎妥单抗
C. 菲诺利单抗
D. 斯泰度塔单抗
- 药品价格形成机制改革的措施包括()
A. 优化新上市药品挂网机制
B. 建立多元支付格局
C. 加强药品价格监测
D. 限制仿制药价格
- 药师参与处方审核的内容包括()
A. 处方合法性
B. 用药合理性
C. 配伍禁忌
D. 药品价格

协会派队参加第三届未来药房大会 荣获四项荣誉

2025年6月20日至22日，由中国非处方药物协会、湖南省药师协会联合主办，25个省市药师协会、学会协办的“第三届未来药房发展大会”在湖南长沙举行。协会派出3名人员代表浙江队参赛，共荣获四项荣誉。

大会秉持“服务创造更高价值，药师助力健康中国”的使命，以“智能提速·生态协同”为主题，设置了药师用药指导情景模拟赛、药师科普演讲赛、学术科普海报竞赛三个比赛项目，从不同维度考验药师的专业素养、沟通能力、创新思维和科普能力。协会派出的队伍凭借独具创新的亮点、精湛娴熟的业务技能以及从容出色的临场表现，赢得了评委们的高度认可，在三个比赛项目中均创佳绩，充分展现浙江药师风采。来自湖州市机关事务中心医务室、湖州市食品药品检验研究院的厉芬、林黎获药师用药指导情景模拟赛金奖，同时厉芬还获药师科普演讲赛银奖；来自湖州市吴兴区中西医结合医院的沈斌红获学术科普海报赛银奖；协会获优秀组织单位奖。

本次大会为药师们提供了一个展示自我、交流学习的平台，进一步提升了公众对药师职业的认知和信任，激励着更多的药师不断提升自己的专业技能和服务水平，为健康中国建设贡献力量。





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