

浙江药师

ZHEJIANG PHARMACIST

2024·6

双月·6期/年
总第129期 2024年12月
内部资料 免费交流

本期导读：

- 国家药监局关于修订小儿清热止咳制剂说明书的公告 / 16
- 渤健渐冻症新药托夫生注射液在中国获批上市 / 24
- 罗氏PI3K α 抑制剂Inavolisib在美国获批上市 / 30
- 基因治疗药物监管模式的国际经验与中国探索 / 53



浙江省执业药师协会



浙江药师
微信公众号

协会召开2025年度执业药师继续教育必修教材项目评审暨编写工作会议

9月24日，省执业药师协会在杭州召开2025年度执业药师继续教育必修教材项目评审暨编写工作会议。各施教机构推荐的编写专家、省科学技术出版社及协会相关工作人员共21人参加会议。

会议由协会代秘书长徐能铭主持。协会刘明菊老师介绍了2025年度各施教机构推荐的必修教材课题情况。通过专家评审、协会审核把关，最终确定29个课题，为2025年度执业药师继续教育必修教材内容。省科学技术出版社刘丹主任对必修教材定稿提出了要求，并明确了交稿时间节点。在场参与教材编写资深专家向大家分享多年参与教材编写工作经验。



目录 MULU



双月·6期/年
2024年第6期
(总第129期)
2024年12月31日
内部资料 免费交流



主 办：浙江省执业药师协会

编 审 委 员 会：

主 任：张小平

副 主 任：马 珂 吴一梅 张国钧 陆 军

陈厥祥 林剑秋 周 权 项志秋

章招娣 鲍三南 陈良月 张海军

董作军

编 委：王正利 卢晓阳 卢 敏 叶亚菊

兰梅珍 华惠萍 杨明华 邹晓华

陈月华 陈淑利 项传卫 胡永洲

翁 琳 楼鼎鼎 管金发 潘建春

赵 林 姜舜尧 邓 丽 孙国君

顾 问：康 震

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：2024年12月31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 生物制品分段生产试点带来的机遇和挑战

声音数字

2 声 音

3 数 字

政策法规

4 关于印发医疗卫生机构开展研究者发起的 临床研究管理暂行办法的通知

10 国家药监局关于印发生物制品分段生产试 点工作方案的通知

13 国家医保局办公室 财政部办公厅 关于 做好医保基金预付工作的通知

药物警戒

16 国家药监局关于修订小儿清热止咳制剂说 明书的公告

17 国家药监局关于修订葡醛酸钠注射制剂说 明书的公告

- 18 国家药监局关于修订阿魏酸哌嗪口服制剂说明书的公告
- 19 国家药监局关于修订肤痒制剂说明书的公告
- 19 国家药监局关于修订通便灵胶囊说明书的公告
- 20 加拿大发布钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂与糖尿病酮症酸中毒风险的新安全性信息
- 22 英国认为现有证据暂不支持胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂与自杀、自我伤害意念和行为之间存在因果关系
- 23 欧盟发布肾功能不全患者使用5-氟尿嘧啶的新安全信息

新药快讯

- 24 渤健渐冻症新药托夫生注射液在中国获批上市
- 25 强生PARP复方片剂尼拉帕利醋酸阿比特龙片在中国获批上市
- 25 葛蓝新通抗乙肝新药普雷福韦在中国获批上市
- 26 礼来非共价BTK抑制剂匹妥布替尼片在中国获批上市
- 27 正大天晴KRAS G12C抑制剂格索雷塞在中国获批上市
- 28 辉瑞PARP抑制剂他拉唑帕利在中国获批上市
- 29 科笛集团痤疮新药盐酸米诺环素泡沫剂在中国获批上市
- 30 罗氏PI3K α 抑制剂Inavolisib在美国获批上市

- 30 辉瑞血友病A/B新药Hypnavzi在美国获批上市
- 31 艾伯维帕金森新药Vyalev在美国获批上市
- 32 Lindis Biotech卡妥索单抗CD3 x EpCAM在欧盟获批上市
- 33 基石药业PD-L1单抗舒格利在英国获批上市

产业观察

- 34 药品监管信息化建设中的问题及对策建议

名家专栏

- 39 我国执业药师注册制度实施现状及存在问题的研究

药学服务

- 45 每期一药：盐酸美沙酮
- 51 药学基础理论：腹泻

药学文摘

- 53 基因治疗药物监管模式的国际经验与中国探索
- 59 新生儿益生菌的使用

加油站

- 62 2024年第五期会刊内容测试题

生物制品分段生产试点带来的 机遇和挑战

10月21日,国家药品监督管理局发布了《关于印发生物制品分段生产试点工作方案的通知》,在满足一定要求的省级行政区内,具备自主研发、质量管理、风险防控和责任赔偿能力的试点品种持有人能够申请对创新生物制品、临床急需生物制品或者国家药监局规定的其他生物制品进行分段生产。

在生物医药产业发展新形势下,开展生物制品分段生产改革试点,无疑是扩大医药领域对外开放合作,推动医药产业高质量发展的重要改革举措。这一场改革表明了我国对于生物医药产业高质量发展的重视,其不仅带来了一系列的有利影响,同时也伴随着新的挑战。

有利影响主要体现在以下几个方面,首先,生物制品分段生产能够通过将生产过程划分为多个阶段,每个阶段由不同的场地或团队负责,实现了生产流程的优化。这种生产模式允许企业根据自身的资源和优势,选择最佳的生产场地和合作伙伴,从而优化资源配置,降低生产成本,提高生产效率。其次,分段生产模式要求每个生产阶段都进行严格的质量控制,确保产品质量的一致性和稳定性。这种分阶段的质量控制有助于早期发现潜在问题,降低整个生产过程的风险。最后,分段生产模式为生物医药产业提供了更多的合作机会,促进了国内外企业间的技术交流和合作。这种模式不仅有助于国内企业引入国际先进技术,还有助于中国生物医药企业有序融入全球医药创新链产业链供应链。

同时,改革也会带来新的挑战,随着生物制品分段生产模式的推广,不同地区之间的监管标准和流程可能存在差异,跨区域监管将会比较棘手。并且,跨省监管的协调和监管资源差异可能导致监管效率下降。为了应对这一挑战,政府需要建立统一的监管标准和流程,加强不同地区之间的沟通与协作,确保监管的一致性和有效性。

总而言之,生物制品分段生产是一种新兴的生产模式,它有助于提高效率、降低生产成本,并推动产业的国际化发展。然而,它也带来了监管和技术上的挑战,需要政策制定者、生产企业和监管部门共同努力,确保分段生产的顺利实施和产品质量安全。我们相信,通过各方的共同努力,我国生物医药产业一定能够实现高质量发展。

董作军

声音数字

声音

1. 在坚持保基本的前提下,国家医保局建立覆盖企业申报、评审、测算、谈判等全流程的创新药倾斜支持政策。近年来,很多创新药当年获批、当年纳入医保。通过快速进入医保,短时间内推向市场、走进临床,企业得到了合理的创新回报,形成了再投入、再研发的良性循环,医保也发挥了赋能医药领域新质生产力发展的重要作用。下一步,将进一步完善药品目录调整机制,在始终坚持保基本的原则下,努力将更多更好更新的药品纳入医保目录,同时将着力研究完善具有中国特色的多层次医疗保障制度,拓宽更多创新药支付渠道。

——国家医疗保障局副局长李滔在2024国家医保谈判前召开的发布会上表示

2. 《公告》坚持守正创新,推动解决珍稀濒危中药材使用面临的现实问题。珍稀濒危中药材在部分经典中成药中配方使用,其替代品研制对于保证中医药临床用药需求和制药企业合法合规生产经营具有实际意义。珍稀濒危中药材替代品研制和使用,是以问题为导向,需要产学研多方合作,针对重点品种,解决紧迫问题。《公告》对此给予了科学指导和规范管理,行业要意识到替代研制技术环节的复杂性和替代研究成本的高投入,从实际需要出发,理性选择,合规操作。

——中国中药协会副秘书长赵润怀针

对国家药监局、国家中医药局联合发布的《关于支持珍稀濒危中药材替代品研制有关事项的公告》介绍

3. 近年来药品智慧监管工作顶层设计更加科学完善,智慧监管能力稳步提升,数据要素价值充分激发,政务服务水平显著提高。要牢牢把握药品监管与数字技术深层次融合的历史机遇期,坚持创新驱动,增强发展动能;深化融合应用,拓展业务场景;强化协同合作,凝聚各方合力;加强技术保障,共筑行业生态。

——国家药监局党组成员、副局长雷平出席2024药品数智发展会议并致辞

4. 党中央、国务院高度重视生物医药产业高质量发展,开展生物制品分段生产改革试点是药品监管部门贯彻落实党的二十届三中全会精神,在医药领域扩大对外开放合作,推动医药产业高质量发展的重要改革举措。试点工作基于我国生物医药产业发展现状和监管实际,积极回应产业发展需求,以委托生产方式探索部分创新、临床急需等生物制品的分阶段生产,有利于进一步激发企业研发创新活力,促进药品研发生产专业化分工,提升创新和临床急需生物制品的供应保障能力,更好满足广大群众用药需求。

——国家药监局党组书记、局长李利主持在会议上表示



5. 调整设立特殊药品检查中心是国家药监局贯彻落实习近平总书记关于推进京津冀协同发展的重要指示精神,保障药品质量安全,服务支持当地医药产业高质量发展的重要举措。国家药监局将认真落实习近平总书记“四个最严”要求,与河北省同向发力、问题共答,深入落实共建合作协议,使特殊药品检查中心尽快高效运转、发挥应有作用。特殊药品检查中心要以迁址

落户石家庄高新区为契机,坚持高起点规划、高标准建设、高水平管理,更好统筹发展和安全、统筹检查和服务,扎实推进职业化专业化药品检查员队伍建设,完善技术检查工作体系,以高效能检查助推医药产业高质量发展。

——国家药监局党组书记、局长李利在国家药监局特殊药品检查中心新址揭牌仪式上发言

数 字

807728人:

截至2024年10月底,全国拥有执业药师807728人,环比增加3513人,平均每万人口拥有执业药师5.7人。具体分布如下:药品零售企业734349人,占90.9%;药品批发企业42293人;药品生产企业5449人;医疗机构25386人;其他领域251人。

1363亿元:

2024上半年中国公立医疗机构终端中成药的销售额为1363亿元,同比微降2.86%,8个大类有正增长。299个中成药品牌卖过亿,超10亿品牌有12个,江西青峰药业的喜炎平注射液稳坐“销冠”;164个过亿品牌呈现正增长,最高涨幅达853190%。从集团来看,步长制药和华润三九数量上并列第一梯队,扬子江药业以7个过亿品牌占领TOP3集团,天士力、康缘药业、鲁南制药等明星药企也有多个畅销产品霸屏。

62个:

近日,第十批集采正式启动报量,拟纳入的62个品种涵盖10个治疗大类,其中10个品种为消化系统及代谢药物,扬子江、科伦、倍特等均有多个产品涉及。近年来消化

系统及代谢化药市场跌跌不休,TOP20产品持续洗牌。目前190个消化系统及代谢药物已有企业过评,齐鲁领跑过评榜。

898亿元:

2024上半年中国城市实体药店终端西药(化学药+生物药)的销售规模继续保持正增长,达898亿元,8个大类呈现正增长。177个西药品牌卖过亿,青岛双鲸药业的维生素D滴剂重回TOP1宝座,“流感神药”宜昌东阳光长江药业的磷酸奥司他韦颗粒则大跌52%;10个过亿品牌增长率超过100%,正大天晴南京顺欣制药的利妥昔单抗注射液暴涨6428%。

123个:

近年来,国家持续加大力度推动中医药标准化建设,为中医药传承与创新奠定坚实的基础。据不完全统计,2024年1—9月,国家药典委员会(ChPC)公示的中成药国家药品标准品种数(123个,按产品名统计,下同)已超过2023年全年水平(103个)。其中,独家品种(含剂型独家,下同)霸屏,占比超过59%;一级集团层面上看,神威、远大、达仁堂、三金等亮眼,均有3个及以上品种在列。

政策法规

关于印发医疗卫生机构开展研究者发起的 临床研究管理办法的通知

国卫科教发〔2024〕32号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委、中医药局、疾控局：

为规范临床研究管理，提高临床研究质量，我们研究制定了《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法》。现印发给你们，请结合工作实际，认真组织实施。

国家卫生健康委

国家中医药局

国家疾控局

2024年9月18日

医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法

第一章 总 则

第一条 为规范临床研究管理，提高临床研究质量，促进临床研究健康发展，提升医疗卫生机构诊断治疗、预防控制疾病的能力，根据《基本医疗卫生与健康促进法》《科学技术进步法》《医师法》《药品管理法》《医疗机构管理条例》《医疗器械监督管理条例》《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》等法律法规规定，制定本办法。

第二条 医疗卫生机构开展的研究者

发起的临床研究（以下简称临床研究）是指医疗卫生机构开展的，以人（个体或群体）为研究对象（以下称研究参与者），不以药品、医疗器械（含体外诊断试剂）等产品注册为目的，研究疾病的病因、诊断、治疗、康复、预后、预防、控制及健康维护等的活动。

第三条 医疗卫生机构开展临床研究是为了探索医学科学规律、积累医学知识，不得以临床研究为名开展超范围的临床诊疗或群体性疾病预防控制活动。

临床研究过程中，医疗卫生机构及其研究者要充分尊重研究参与者的知情权与自



主选择权。

第四条 医疗卫生机构及其研究者开展临床研究应当具备相应的能力和必要的资金保障。

第五条 医疗卫生机构是临床研究实施的责任主体,开展临床研究应当遵守有关法律法规、部门规章及有关规范性文件和技术准则、伦理规范的要求,制定切实有效的临床研究管理实施细则,建立健全保障科学、规范、有序开展临床研究的组织体系、质量体系、利益冲突防范机制和研究参与者权益保护机制,加强对临床研究的质量保证和全过程管理。积极支持和组织开展临床研究学术交流和培训。

医疗卫生机构应当结合自身实际,合理判断临床研究的风险,结合研究类型、干预措施等对临床研究实行分类管理。

第六条 临床研究的主要研究者对临床研究的科学性、伦理合规性负责,应当加强对其他研究者的培训和管理,对研究参与者履行恰当的关注义务并在必要时给予妥善处置。

临床研究的主要研究者和其他研究者应当遵守科研诚信。根据有关法律法规、部门规章、有关规范性文件、技术准则、伦理规范及医疗卫生机构制定的规章制度要求,加强对临床研究过程的自查,及时如实报告有关事项。

第七条 省级及以上卫生健康行政部门应当设立专家委员会或遴选有关专业机构,全面掌握并定期梳理本行政区域内医疗卫生机构开展临床研究情况,通过专业学术指导、伦理审查监督、研究资金支持等方式,加强对临床研究的监督管理和统筹协调,支持和组织开展临床研究学术交流和培训,促

进临床研究的质量提升和效能提高。

第八条 在突发公共卫生事件应急响应期间,根据突发公共卫生事件应急响应范围,省级及以上卫生健康行政部门或其确定的专业机构,可以在科学论证的基础上,牵头组织省域范围内或全国范围内的临床研究。

医疗卫生机构自主开展的临床研究与上述研究发生冲突时,医疗卫生机构应当优先保障完成上述研究,同时暂停医疗卫生机构自主开展的临床研究受试者新入组。

第二章 基本分类及原则性要求

第九条 根据研究者是否基于研究目的施加某种干预措施(以下简称研究性干预措施),临床研究可以分为观察性研究和干预性研究。

第十条 开展观察性研究,不得对研究参与者施加研究性干预措施,不得使研究参与者承担超出常规诊疗或疾病防控需要的额外健康(疾病)风险或经济负担。

除另有规定外,观察性研究应当通过伦理审查。

研究参与者因参加观察性研究接受超出常规诊疗或疾病防控需要的额外检查、检验、诊断等措施,可能造成的风险超出最小风险的,按照干预性研究管理。

第十一条 开展干预性研究,研究性干预措施应符合医学的基本理论和伦理规范、具有扎实的前期研究基础、制定科学规范的研究方案和风险预案、通过科学性审查和伦理审查。

医疗卫生机构和研究者应当对干预性研究可能出现的风险进行评估,具备与风险相适应的处置能力,妥善保护干预性研究的研究参与者(以下简称受试者)的健康权益,

不得违反临床研究管理规定向受试者收取与研究相关的费用,对于受试者在受试过程中支出的合理费用还应当给予适当补偿。

干预性研究一般由三级医疗机构、设区的市级及以上卫生机构牵头开展,其他医疗卫生机构可以参与干预性研究。

研究性干预措施为临床干预措施的,应当建立多学科研究团队,成员必须包括具备相应执业资格的医师,研究过程中涉及的医学判断、临床决策应当由其作出,原则上主要研究者须具备相应的医师执业资格。

第十二条 以手术和操作、物理治疗、心理治疗、行为干预、临床诊疗方案、群体性健康措施、生物医学技术等为干预措施的临床研究,应当使用已经批准上市的药品、医疗器械等产品并在产品批准的适用范围内或在符合产品临床应用指导原则的前提下开展。

第十三条 以上市后药品、医疗器械等产品为研究性干预措施的临床研究,一般在遵循产品临床应用指导原则、临床诊疗指南和说明书的前提下开展。

当同时满足下列条件时,对上市后药品、医疗器械等产品可以超出产品临床应用指导原则、临床诊疗指南和说明书开展干预性研究。

(一) 由临床研究管理体系完备的三级甲等医院或与之具有相同医疗技术水平和医疗保障能力的医院牵头开展。

(二) 针对严重危害人的生命健康或者严重影响生存质量且目前无确切有效干预措施的疾病,或者虽有确切有效的干预措施但不可获取或者研究性干预措施具有显著的卫生经济学效益。

(三) 有体外实验手段、动物模型的,相关实验研究结果应当支持开展临床研究;或

者观察性研究结果提示确有必要开展干预性研究。

(四) 使用方法不超过现有说明书的用法用量,预期人体内药物浓度(或生物效应)可以达到有效浓度(或有效水平);或者使用方法虽超过现有说明书用法用量但有充分证据证明其安全性、耐受性良好,或者具有明确的风险获益评估证据且具有良好风险控制措施。

第十四条 对已经得到充分验证的干预措施,不得开展无意义的重复性临床研究。

第三章 组织管理

第十五条 开展临床研究的医疗卫生机构应当设有临床研究管理委员会,并明确专门部门(以下称临床研究管理部门)负责临床研究管理。

医疗卫生机构应当明确临床研究管理人员,配备必要的条件保障。

第十六条 临床研究管理委员会由医疗卫生机构相关负责人、相关职能部门负责人和临床研究专家代表组成,负责医疗卫生机构临床研究的协调、服务、管理和监督。

第十七条 临床研究管理部门在临床研究管理委员会指导下,负责临床研究的立项审查、过程管理、质量管理、合同管理、结项管理和档案管理工作,并协调科学性审查和伦理审查。

第十八条 医疗卫生机构应当制定临床研究科学性审查管理制度、细则和工作程序,对干预性临床研究组织开展科学性审查。

第十九条 医疗卫生机构应当按照《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》要



求,建立医疗卫生机构伦理(审查)委员会,健全工作制度,提供工作条件,保障伦理(审查)委员会独立开展伦理审查。

第四章 立项管理

第二十条 临床研究实行医疗卫生机构立项制度,未经医疗卫生机构批准立项的临床研究不得实施。

根据法律法规要求,临床研究涉及行政审批、备案等法定事项但未依法办理的,医疗卫生机构不得批准研究者开展临床研究。

第二十一条 主要研究者应当制定临床研究方案,并按照要求向医疗卫生机构临床研究管理部门提交临床研究方案和相关资料,接受全程管理。

第二十二条 医疗卫生机构应当按照科学性审查制度、细则和工作程序,独立开展科学性审查。

科学性审查的内容应当包括研究的合理性、必要性、可行性,以及研究目的、研究假设、研究方法、干预措施、研究终点、研究安全性、样本量等。

科学性审查的专家应覆盖临床研究所属专业领域和研究方法学领域。干预性研究的科学性审查一般应当有医疗卫生机构外专家参加。

第二十三条 医疗卫生机构伦理(审查)委员会按照工作制度,对临床研究独立开展伦理审查,确保临床研究符合伦理规范。

第二十四条 临床研究管理部门应当对提交的材料进行审核。有以下情形之一的,不予立项:

(一) 不符合法律、法规、规章及规范性文件要求的;

(二) 干预性研究未通过科学性审查的;

(三) 伦理审查不符合要求的;

(四) 违背科研诚信规范的;

(五) 研究前期准备不足,临床研究时机尚不成熟的;

(六) 临床研究经费不足以完成临床研究的;

(七) 药品、器械等产品不符合使用规范的;

(八) 临床研究的安全风险超出实施医疗卫生机构和研究者可控范围的;

(九) 可能存在商业贿赂或其他不当利益关系的。

研究者应当签署利益冲突声明并与研究方案等一并提交医疗卫生机构审查。

第二十五条 医疗卫生机构受其他机构委托、资助开展临床研究或者参与多中心临床研究的,应当与委托、资助机构或多中心临床研究牵头机构签订临床研究协议,明确各方权利、义务及责任分担等。

牵头机构对临床研究负主体责任,参与机构对本机构参与的临床研究内容负责。

参与机构应当根据自身情况对多中心研究中是否采用牵头机构科学性审查、伦理审查意见进行规定。

第二十六条 在医疗卫生机构立项审核通过时,临床研究的有关信息应当在国家医学研究登记备案信息系统(以下简称系统)按要求完成上传。鼓励医疗卫生机构和研究者在临床研究提出、科学性审查、伦理审查、立项审核等环节,实时在系统上传临床研究有关信息。

研究者应当如实、准确、完整填写临床研究信息,临床研究管理部门、伦理(审查)

委员会等应当分别在系统填写并上传科学性审查、伦理审查和医疗卫生机构立项审核意见。

医疗卫生机构应当对临床研究信息的真实性、准确性、完整性等进行审核,并对相关内容负责,医疗卫生机构审核后完成信息上传。

在系统填写临床研究信息,应当使用规范汉字,涉及专业术语的应当符合学术规范。

完成信息上传的临床研究由系统统一编号。在临床研究结果总结、结项报告、论文发表时应当注明系统统一编号。

第二十七条 多中心研究由牵头医疗卫生机构的研究者在系统填写,牵头机构和参与机构的临床研究管理部门、伦理(审查)委员会根据要求在系统上确认或上传有关补充材料、提交审核意见,并分别对有关信息的真实性、准确性、完整性负责。

第二十八条 完成信息上传的临床研究有关信息,通过系统或国家卫生健康委明确的平台向社会公开,接受同行和社会监督。

第五章 财务管理

第二十九条 医疗卫生机构应当根据国家法律法规规定和文件要求,建立临床研究经费管理制度,对批准立项的临床研究经费纳入单位收支进行统一管理,专款专用。

医疗卫生机构内设科室、部门和个人不得私自收受临床研究经费及物品。

第三十条 研究者应当严格执行本医疗卫生机构规章制度,合理使用研究经费,不得擅自调整或挪作他用。

第三十一条 医疗卫生机构或研究者严禁违规向研究参与者收取与研究相关的

费用。

第六章 实施管理

第三十二条 研究者应当严格按照批准的方案开展临床研究,稳慎、积极推动临床研究开展,如实记录临床研究过程和结果并妥善保存,配合医疗卫生机构及卫生健康行政部门完成对临床研究的监督检查。

第三十三条 在研究过程中,研究者需要对已立项的临床研究项目进行变更的,应当向医疗卫生机构临床研究管理部门报告。

临床研究管理部门应当按照科学性审查和伦理审查制度组织评估,对涉及研究目的、研究方法、主要研究终点、统计方法以及研究参与者等实质修改的,应当重新进行科学性和伦理审查。

对需要重新审查的,应当及时启动审查。

第三十四条 研究者可以申请暂停或终止临床研究。

申请暂停或终止临床研究的,应当向临床研究管理部门报告并说明原因。医疗卫生机构应当按照临床研究全过程管理制度,作出是否同意暂停或终止的决定。

暂停或终止的干预性临床研究,已经有受试者入组的,医疗卫生机构及研究者应当制定方案,妥善保障已经入组受试者的权益。

第三十五条 医疗卫生机构应当对临床研究给予必要的人力、财力和其他资源方面的支持;同时对临床研究实施全过程监管,定期组织开展核查。主要研究者应当对负责的临床研究定期自查,确保临床研究的顺利进行。

第三十六条 医疗卫生机构应当加强



临床研究的安全性评价,制定并落实不良事件记录、报告和处理相关的规章制度和标准,根据不良事件的性质和严重程度及时作出继续、暂停或者终止已经批准的临床研究的决定,并妥善保障已经入组受试者的权益。

第三十七条 医疗卫生机构应当建立受试者争议和投诉的处理机制,科学判定是否有损害及其产生的原因,合理划分责任,按照约定或有关管理规定,对受到损害的受试者进行合理的补偿或赔偿。

医疗卫生机构应当建立受试者和研究参与者损害风险预防、控制及财务保障机制。

第三十八条 临床研究过程中出现如下情形之一的,在充分考虑受试者安全的前提下,医疗卫生机构应当暂停或者终止研究。

- (一) 存在违反法律法规、规章的行为;
- (二) 存在违背伦理原则或科研诚信原则的行为;
- (三) 研究过程中发现相关药品、医疗器械可能存在严重质量缺陷;
- (四) 发现临床研究存在严重安全风险;
- (五) 存在商业贿赂或其他不当利益关系;
- (六) 违规使用研究经费的行为。

第三十九条 医疗卫生机构应当建立临床研究源数据的管理体系,鼓励集中统一存储,保障临床研究数据在收集、记录、修改、存储、传输、使用和销毁等全生命周期的真实性、准确性、完整性、规范性、保密性,确保数据可查询、可溯源。

第四十条 医疗卫生机构应当加强临

床研究档案管理,如实记录并妥善保管相关档案。自研究结束之日起,档案保存年限不少于10年。在确保安全的前提下,可以实行电子归档。

第四十一条 临床研究发生启动、方案调整、暂停、终止、完成等情形时,医疗卫生机构和研究者应当在系统及时更新临床研究信息。

第四十二条 临床研究实行结项报告制度。临床研究终止或完成时,研究者应当及时分析研究结果,形成全面、客观、准确的研究报告,并如实声明利益冲突情况。

临床研究管理部门应当对研究报告进行审核,并对该临床研究结项。

结项后的研究报告应当在系统上传,并向同行公开,加强学术交流。

第七章 监督管理

第四十三条 省级卫生健康行政部门应当依托系统加强辖区内临床研究的监测、评估、分析,实施监督管理。跨省域开展的临床研究的监督管理,由牵头医疗卫生机构所在地省级卫生健康行政部门牵头实施,参与医疗卫生机构所在地省级卫生健康行政部门配合实施。

省级卫生健康行政部门发现医疗卫生机构违反本办法规定,应当要求其立即改正,停止违规开展的研究、妥善保护研究参与者权益;发现医疗卫生机构临床研究管理体系及临床研究过程管理存在系统性、结构性问题,应当要求医疗卫生机构暂停所有临床研究,进行整改;并按照相关法律法规给予行政处罚及处分。有关监督检查情况,应当定期通报。

被要求停止的临床研究,由省级卫生健

康行政部门在系统更新该临床研究有关行政监管信息并予以公布。

第四十四条 省级及以上卫生健康行政部门设立的专家委员会或其遴选的专业机构,应当依托系统对辖区内医疗卫生机构开展的临床研究进行技术核查,对科学性不强、伦理不合规、研究过程管理不规范以及违反本办法有关规定的,应当及时建议其所在医疗卫生机构暂停或终止相关研究、妥善保护有关受试者的合法权益;发现医疗卫生机构临床研究技术管理体系及临床研究技术管理存在系统性、结构性问题,应当建议医疗卫生机构暂停所有临床研究,进行整改。

有关技术核查情况,应向有关卫生健康行政部门反馈并提出处理建议,定期向辖区医疗卫生机构通报。

第四十五条 医疗卫生机构应当加强本机构开展临床研究情况的监督检查,发现研究者擅自开展临床研究、实质性调整研究方案未经医疗卫生机构批准或者违规

收受临床研究经费等,应当按照有关规定处理。

第四十六条 未经医疗卫生机构批准,研究者擅自开展临床研究、调整已批准研究方案或者违规收受临床研究经费的,省级卫生健康行政部门和医疗卫生机构应当按照相关规定予以相应处理;医疗卫生机构未履行监督管理职责的,由相关卫生健康行政部门依法处理。构成犯罪的,移交司法机关依法处理。

第八章 附 则

第四十七条 干细胞临床研究按照《干细胞临床研究管理办法(试行)》管理。研究者发起的体细胞临床研究等参照《干细胞临床研究管理办法(试行)》管理。

第四十八条 中医临床研究的管理办法由国家中医药管理局另行制定。

第四十九条 本办法自2024年10月1日起施行,此前发布的有关规定,与本办法不一致的,以本办法为准。

国家药监局关于印发生物制品分段生产试点工作方案的通知

国药监药管〔2024〕24号

各省、自治区、直辖市和新疆建设兵团药品监督管理局:

为深入贯彻党的二十大和二十届二中、三中全会精神,落实党中央、国务院支持生物医药产业高质量发展决策部署,国家药监局研究制定了《生物制品分段生产试点工作方案》,现予印发,请认真组织实施。

国家药监局

2024年10月21日



生物制品分段生产试点工作方案

为深入贯彻党的二十大和二十届二中、三中全会精神,落实党中央、国务院关于支持生物医药产业高质量发展决策部署,适应生物医药产业发展新形势,进一步深化药品监管制度改革,培育生物医药领域新质生产力,制定本方案。

一、工作目标

基于我国生物医药产业发展现状和监管实际,强化药品上市许可持有人(以下简称持有人)药品质量安全主体责任和地方药品监管部门属地监管责任,提升持有人对生物制品分段生产的质量管理和风险防控能力,确保产品质量安全。针对生物制品分段生产的审评审批、企业质量管理、上市后监管等环节,探索建立科学、高效的全过程管理制度体系,推动生物医药产业优化资源配置,有序融入国际产业链,实现产业高质量发展。

二、纳入试点工作的有关要求

(一) 试点区域

试点地区包括党中央、国务院区域协调发展战略提出探索生物制品分段生产任务的省级行政区域,以及生物医药产业聚集、确有项目需求且生物制品监管能力较强的省级行政区域。

(二) 试点企业

试点品种的持有人应当具备试点品种的自主研发、质量管理、风险防控和责任赔偿能力,持有人及分段生产的相关受托生产企业应当执行统一的质量管理体系。

参加试点工作的受托生产企业应当具

备完善的药品质量保证体系,具有三年以上生物制品商业化生产经验。

(三) 试点品种

试点品种原则上应当为创新生物制品、临床急需生物制品或者国家药监局规定的其他生物制品,包括多联多价疫苗、抗体类生物制品、抗体偶联类生物制品、胰高血糖素样肽-1类生物制品以及胰岛素类生物制品等。

(四) 试点期限

试点工作自本方案印发之日起实施,至2026年12月31日结束。

三、试点工作安排

(一) 方案审核

拟参加试点工作的药品注册申请人(含境外申请人指定的办理相关药品注册事项的中国境内企业法人,以下简称注册申请人)、持有人(含境外持有人指定的履行持有人义务的中国境内企业法人),应当于2025年12月31日前向所在地省级药品监督管理局(以下简称省级药监局)提出试点申请。省级药监局依申请初步遴选试点企业和试点品种,结合本地区实际研究制定本省生物制品分段生产试点方案和质量监管方案,按照“一品一策”原则经所在地省级人民政府审核同意后,报送国家药监局。分段生产委托双方不在同一个省(自治区、直辖市)的,由注册申请人、持有人所在地省级药监局会同受托生产企业所在地省级药监局共同研究分段生产试点方案和质量监管方案,经注册申请人、持有人所在地省级人民政府审核

同意后,报送国家药监局。

国家药监局对省级药监局报送的试点方案、质量监管方案进行审核,综合评估省级药监局的监管能力、试点企业和试点品种符合性等。

(二) 试点实施

经综合评估确认符合试点要求的,由注册申请人、持有人以及受托生产企业按照我国药品生产监督管理相关法律法规等要求履行《药品生产许可证》申请或者变更程序,并按照我国药品审评审批相关法律法规等要求履行相应的药品上市许可或者上市后变更申报程序。省级药监局指导委托双方企业做好药品生产许可证明文件核发或者变更药品生产范围等申请事宜,依职责做好试点相关生产许可工作,试点品种及其持有人、受托生产企业的日常监管工作。

(三) 试点总结

试点工作结束前,试点区域省级药监局应当组织试点企业开展评估,并综合企业评估情况和省级药监局监督管理情况等,系统梳理试点工作成效,全面评估生物制品分段生产风险及风险控制措施有效性,深入分析试点过程中存在的困难问题和应对举措,归纳可复制、可推广的监管经验做法,形成试点工作总结,并报送国家药监局。

四、试点企业的责任与义务

(一) 参加试点工作的持有人及受托生产企业应当严格落实《国家药监局关于发布〈药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定〉的公告》(2022年第126号)、《国家药监局关于加强药品上市许可持有人委托生产监督管理工作的公告》(2023年第132号)要求,健全质量管理和生产管理组织机构,配备与产品规模相适应的

质量管理和生产管理相关工作人员,建立覆盖试点品种研发、生产、检验、追溯、上市后监测与评价全过程的药品质量管理体系,确保试点品种质量安全。

(二) 参加试点工作的持有人应当建立完善的药品质量管理体系,每个试点品种在产期间选派两名以上熟悉产品生产工艺和药品GMP管理要求的技术人员至受托生产企业驻厂指导和监督,确保委托双方质量管理体系标准统一、有效衔接。相关持有人应当建立责任赔偿的相关管理制度和程序,具备与试点品种的风险程度、市场规模和人身损害赔偿标准等因素相匹配的责任赔偿能力。开展疫苗分段委托生产的,还应当符合《中华人民共和国疫苗管理法》以及《疫苗生产流通管理规定》等要求。

五、监督管理

(一) 试点品种研发及审评审批管理要求

试点品种申请人应当按照《药品注册管理办法》等关于申报上市许可、上市后变更补充申请的相关要求提交证明性文件。其中,申请人《药品生产许可证》应载明原液及制剂生产地址,原液和(或者)制剂受托生产企业《药品生产许可证》应载明原液和(或者)制剂生产地址;核发的《药品注册证书》《制造及检定规程》的“生产企业”及“生产地址”项下均应明确原液和制剂相应信息。

(二) 试点品种上市后监管要求

省级药监局应当严格落实属地监管责任,加强对试点企业和试点品种的监管力度,对试点品种实施年度全覆盖检查和抽检,积极接受企业的委托检验,督促试点企业全面落实产品质量安全主体责任,保障分段生产药品安全、有效、质量可控。省级药



监局应当将试点相关企业和品种纳入重点监管范围,对试点品种开展每年不少于一次的全体系GMP符合性检查。必要时,持有B类药品生产许可证的持有人所在地省级药监局可成立工作小组,围绕建立健全质量管理体系对企业加强监管和指导。

六、保障措施

(一) 加强组织协调

国家药监局统筹推进试点工作,组织研究重大事项。各试点区域省级药监局成立工作专班,细化任务分工,协调推进试点各

项工作。

(二) 强化业务指导

国家药监局审评、检查、检验等专业技术机构对试点品种的审评审批、监督检查、药品检验等给予指导和支持。国家药监局相关司局做好对试点省级药监局的业务指导工作。

(三) 严守工作纪律

各单位开展试点工作,应当严格遵守国家药监局关于防范利益冲突和廉政风险等相关要求,确保试点工作公平公正、平稳高效。

国家医保局办公室 财政部办公厅 关于做好医保基金预付工作的通知

(医保办函〔2024〕101号)

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团医疗保障局、财政厅(局):

为贯彻落实《中共中央国务院关于深化医疗保障制度改革的意见》精神,依据《医疗机构医疗保障定点管理暂行办法》相关规定,支持有条件的地区进一步完善预付金管理办法,通过预付部分医保基金的方式帮助定点医疗机构缓解医疗费用垫支压力,促进医疗、医保、医药协同发展和治理,激励定点医疗机构更好地为参保人员提供医疗保障服务,现就做好医保基金预付工作通知如下。

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,深入贯彻落实党的二十大精神,坚持以人民健康为中心,建立健全政策更加优化集成、管理更加规范统一、业务更加协

同联动、服务更加高效便捷的基本医疗保险基金预付制度,充分调动定点医疗机构积极性,更好满足人民群众高品质的医疗卫生服务需求。

二、建立预付金制度

基本医疗保险基金预付金(以下简称“预付金”),是为帮助定点医疗机构缓解医疗费用垫支压力、提高医疗服务能力、增强参保人员就医获得感设置的周转资金,用于药品和医用耗材采购等医疗费用周转支出,不得用于医疗机构基础建设投入、日常运行、偿还债务等非医疗费用支出。药品和医用耗材集中带量采购医保基金专项预付按原规定执行。

各省级医保部门要指导统筹地区组织开展医保基金预付工作。各统筹地区医保部门根据基本医疗保险基金结余情况,商同

级财政部门研究建立相关预付金制度,原则上该统筹地区职工医保统筹基金累计结余可支付月数不低于12个月可实施职工医保统筹基金预付,居民医保基金累计结余可支付月数不低于6个月可实施居民医保基金预付。上年已出现当期赤字或者按照12个月滚动测算的方法预计本年赤字的统筹地区,不能预付。

三、规范预付金流程管理

(一) 申请条件

定点医疗机构于每年度1月上旬自愿向统筹地区医保部门申请预付金。申请预付金的定点医疗机构应符合以下基本条件:

1. 严格履行基本医疗保险定点医疗机构服务协议相关约定,基本医疗保险正常结算满一个自然年度以上,且医保绩效考核结果为合格以上。

2. 财务管理制度健全,经营状况正常,具有偿还能力,且医疗机构承诺无财产被保全、未履行完毕生效法律文书确认的债务、作为被执行人尚未执行终结等情形。

3. 积极配合医保部门落实各项医保重点工作,开展支付方式改革、集中带量采购、国家谈判药品落地等医保重点任务;药品耗材追溯码信息要“应扫尽扫、应传尽传”。

4. 积极配合医保部门开展基金监管日常检查、专项检查、飞行检查等工作任务,12个月内无被医保行政部门处罚或因欺诈骗保涉嫌犯罪被移送司法机关的情形。

其他申请条件可由各统筹地区医保部门结合实际情况制定。

(二) 核定标准

明确实施预付金的地区,原则上以前一至三年相关医疗保险基金月平均支出额为基数,合理确定预付金的基础规模,并结合

定点医疗机构年度综合评价、信用评价等情况进行调整,预付规模应在1个月左右。

如突发重大公共卫生事件等特殊情形,经医保部门和财政部门会商后可适度调整预付金规模。

(三) 拨付流程

符合预付条件的定点医疗机构可向所属地医保部门递交预付金申请,医保部门审核后商财政部门确定预付医疗机构范围及预付金规模,原则上于每年第一季度结束前按规定向定点医疗机构拨付预付金。

(四) 清算流程

预付金实行按年度核定,年底前医保部门要与定点医疗机构做好对账核算工作,通过交回支出户或冲抵结算金额的方式予以收回。

四、做好预付金会计核算

医保部门应做好预付金拨付、清算的会计核算工作,做好与定点医疗机构对账等工作。在社会保险基金会计报表的“暂付款”科目下设置“医保预付金”明细科目进行核算,并按拨付对象设置预付金明细账管理。拨付预付金时,借记“暂付款-医保预付金”,贷记“支出户存款”或“财政专户存款”;收回预付金时,按照交回支出户或冲抵结算的金额,借记“支出户存款”“财政专户存款”“社会保险待遇支出”等科目,贷记“暂付款-医保预付金”;“暂付款-医保预付金”借方余额反映预付给定点医疗机构资金额。如无法收回预付金,医保部门应按规定履行报批程序后凭法院出具的法律文书进行核销,借记“其他支出”,贷记“暂付款-医保预付金”。

定点医疗机构应当单独设置台账管理,严格资金使用审批、支出程序,严禁借出或

挪作他用。定点医疗机构应当在有关科目下设置“医保预付金”明细科目,单独核算。

五、强化预付金监督

医保部门加强对预付金工作的指导,会同财政部门做好预付金使用管理情况的监督,严格遵守相关法律法规和财务制度规定,将预付金纳入服务协议,细化相关条款,落实预付金管理工作。医保部门、财政部门按规定做好预付金的审核和拨付工作。定点医疗机构及其工作人员造成预付金损失的,依法追责任。

定点医疗机构有下列情形之一的,医保部门应及时收回预付金。

- (一) 被中止或解除医保协议;
- (二) 分立或合并;
- (三) 发生产权交易、所有制形式变化或发生其他情况导致注销;
- (四) 有财产被保全;
- (五) 有未履行完毕生效法律文书确认的运营债务;
- (六) 隐瞒事实、弄虚作假等获得拨付资格的;
- (七) 违反预付金使用、管理和核算相关规定;
- (八) 公立医疗机构未按规定在省级集中采购平台采购全部所需药品耗材;
- (九) 医保服务协议约定应当收回预付金的其他情形。

如发生无法收回预付金情形,医保部门应停止向定点医疗机构拨付医保结算费用,并向定点医疗机构所在地区法院依法申请强制执行,根据法院出具的法律文书,确认预付金损失金额,由统筹地区医疗保障部门和财政部门报人民政府批准后予以核销。核销的预付金应在备查簿中保留登记。

六、工作要求

(一) 加强组织领导

各地要充分认识做好医保基金预付工作的重要意义,进一步统一思想,健全工作机制,严格按照要求推进落实。要把基金预付作为医保基金支付管理的重要任务,加强工作指导和监督,建立跟踪反馈机制,确保各项要求落地落实。

(二) 强化分工协同

医保部门加强对定点医疗机构履行协议的监管。医保部门和财政部门按照职责分工,落实好预付金管理工作,动态监测医保基金预算执行情况,建立工作协调机制,形成工作合力。医保部门会同财政部门对预付金实际用途、财务账目管理等进行监督。

(三) 建立信息化支撑

依托全国统一的医保信息平台,优化完善预付金应用模块,实现业务流、资金流和信息流一体化运行和管理。在预付金应用模块中实行预付金计算、支付、收回、监管等全流程工作。

(四) 注重宣传引导

切实做好医保基金预付政策宣传和解读,每年年底主动向社会公布预付金拨付情况和计算方法,自觉接受监督,及时回应各方关切,合理引导预期,凝聚社会共识,切实营造良好的工作氛围。

本通知自发文之日起执行。各地要根据通知要求,结合实际情况制定、修改和完善本地区的预付金管理办法和实施细则。在实施过程中如遇重大问题,及时向国家医保局和财政部报告。

国家医保局办公室
财政部办公厅
2024年11月1日

药物警戒

国家药监局关于修订小儿清热止咳制剂
说明书的公告

2024年第112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小儿清热止咳制剂说明书中的[警示语][不良反应][禁忌]和[注意事项]进行统一修订。现将有关事项公告如下:

小儿清热止咳制剂非处方药
说明书修订要求

一、[警示语]项下应包括以下内容

本品含麻黄,运动员慎用。

二、[不良反应]项下应包括以下内容

监测数据显示,小儿清热止咳制剂可见以下不良反应报告:恶心、呕吐、口干、腹泻、腹痛、腹胀、腹部不适、皮疹、瘙痒、潮红、荨麻疹、红斑、头晕、嗜睡、过敏反应等,有过敏性休克个例报告。

三、[禁忌]项下应包括以下内容

对本品及所含成份过敏者禁用。

四、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 忌辛辣、生冷、油腻食物。
2. 不宜在服药期间同时服用滋补性中药。
3. 风寒感冒者不适用,表现为发热畏冷、肢凉、流清涕,咽不红者等。
4. 1岁以下婴儿慎用,且应当在医师指

导下服用。

5. 高血压、心脏病患儿慎用,且应当在医师指导下服用。

6. 本品含蔗糖和(或者)蜂蜜,糖尿病患者慎用,且应当在医师指导下服用。

7. 脾虚易腹泻者应当在医师指导下服用。

8. 发热体温超过38.5℃的患者,应当去医院就诊。

9. 咳嗽加重应当及时去医院就诊。

10. 服药3天症状无缓解,应当去医院就诊。

11. 本品含麻黄,运动员慎用。

12. 过敏体质者慎用。

13. 本品性状发生改变时禁止使用。

14. 儿童必须在成人监护下使用。

15. 请将本品放在儿童不能接触到的地方。

16. 如正在使用其他药品,使用本品前请咨询医师或者药师。

(注:如现行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。)

小儿清热止咳制剂处方药说明书修订要求

一、[警示语]项下应包括以下内容

本品含麻黄,运动员慎用。

二、[不良反应]项下应包括以下内容

监测数据显示,小儿清热止咳制剂可见以下不良反应报告:恶心、呕吐、口干、腹泻、腹痛、腹胀、腹部不适、皮疹、瘙痒、潮红、荨麻疹、红斑、头晕、嗜睡、过敏反应等,有过敏性休克个例报告。

三、[禁忌]项下应包括以下内容

对本品及所含成份过敏者禁用。

四、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 忌辛辣、生冷、油腻食物。
2. 不宜在服药期间同时服用滋补性中药。
3. 风寒感冒者不适用,表现为发热畏冷、肢凉、流清涕,咽不红者等。
4. 1岁以下婴儿慎用,高血压、心脏病

患儿慎用。

5. 本品含蔗糖和(或者)蜂蜜,糖尿病患者慎用。

6. 本品含麻黄,运动员慎用。

7. 过敏体质者慎用。

8. 本品性状发生改变时禁止使用。

9. 儿童必须在成人监护下使用。

10. 请将本品放在儿童不能接触到的地方。

小儿清热止咳丸说明书还应增加以下内容:

11. 服用前应当除去蜡皮、塑料球壳。

12. 本品不可整丸吞服。

(注:如现行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)

国家药监局关于修订葡醛酸钠注射制剂说明书的公告

2024年第121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,国家药监局决定对葡醛酸钠注射制剂(包括葡醛酸钠注射液、注射用葡醛酸钠、葡醛酸钠氯化钠注射液)说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下:

葡醛酸钠注射制剂说明书修订要求

一、[不良反应]项下

(一) 删除以下内容

“尚未发现不良反应的报道”。

(二) 应包括以下内容

上市后监测到葡醛酸钠注射制剂(包括葡醛酸钠注射液、注射用葡醛酸钠、葡醛酸钠氯化钠注射液)以下不良反应/事件报告(这些不良反应/事件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):

全身性及给药部位反应:寒战、发热、高热、注射部位疼痛。

皮肤及附件：皮疹、瘙痒、红斑、荨麻疹、多汗。

胃肠系统：恶心、呕吐、腹痛、胃肠道反应。

呼吸系统：呼吸急促、呼吸困难、胸闷、咳嗽。

免疫系统：过敏反应、类过敏反应。

其他：头晕、心悸、潮红、发绀。

二、[禁忌]项下应包括以下内容

对本品任何组成成份过敏者。

（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阿魏酸哌嗪口服制剂说明书的公告

2024年第125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，国家药监局决定对阿魏酸哌嗪口服制剂（包括阿魏酸哌嗪片、阿魏酸哌嗪分散片和阿魏酸哌嗪胶囊）说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下：

阿魏酸哌嗪片、阿魏酸哌嗪分散片和阿魏酸哌嗪胶囊说明书修订要求

一、[不良反应]项下应包括以下内容

上市后监测数据显示本品可见以下不良反应/事件（源自自发报告系统无法估算发生率）：

出血：牙龈出血、鼻衄、皮下出血、结膜出血、月经出血过多等。

胃肠系统：恶心、呕吐、腹泻、腹部不适、腹胀、腹痛、口干等。

皮肤及皮下组织：皮疹、瘙痒、丘疹、荨麻疹等。

神经系统：头晕、头痛等。

全身反应：乏力、水肿等。

其他：心悸、潮红、过敏性休克、低血压、肝功能异常等。

（删除原内容“尚不明确”或“尚未发现有关报道”。）

二、[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. 本品禁与阿苯达唑类和双羟萘酸噻嘧啶类药物合用。

三、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 本品与可能增加出血风险的溶栓药、抗凝药、抗血小板及活血化瘀药合用时应谨慎；有出血倾向及有凝血功能障碍患者应避免使用本品。

2. 与降压药物合用时，应注意血压变化，防止低血压的发生。

四、[孕妇及哺乳期妇女用药]项下应包括以下内容

尚无孕妇及哺乳期妇女用药的安全性数据。

五、[儿童用药]项下修改为以下内容
未进行该项实验且无可靠参考文献。

六、[老年用药]项下修改为以下内容
未进行该项实验且无可靠参考文献。

(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肤痒制剂说明书的公告

2024年第126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
定对肤痒制剂,包括颗粒剂和胶囊剂(硬胶
囊)说明书中的[不良反应][禁忌]和[注意
事项]进行统一修订。现将有关事项公告
如下:

肤痒制剂说明书修订要求

一、[不良反应]项下应包括以下内容

监测数据显示,本品可见以下不良反应
报告:

胃肠系统:恶心、呕吐、口干、腹泻、腹
痛、腹胀、便秘、腹部不适、胃灼热、返酸等。

皮肤及皮下组织:皮疹、丘疹、水疱、红
斑、皮肤肿胀等。

其他:口周麻木、头晕、头痛、乏力、心

悸、胸闷、失眠、嗜睡、潮红、过敏反应等。

二、[禁忌]项下应包括以下内容

1. 孕妇禁服。
2. 对本品及所含成份过敏者禁用。

三、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 消化道溃疡者慎用。
2. 月经期妇女及有出血倾向者不宜服用。
3. 服药期间如出现口唇发麻应当立即停药。如皮肤出现红斑、丘疹、水疱等其他皮疹时,应当去医院就诊。

(注:如现行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)

国家药监局关于修订通便灵胶囊说明书的公告

2024年第127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

理局决定对通便灵胶囊说明书中的[警
示语]、[不良反应]、[禁忌]和[注意事

项]进行统一修订。现将有关事项公告如下:

通便灵胶囊非处方药说明书修订要求

一、[警示语]项下应包括以下内容

本品含番泻叶,不宜超量或者长期服用。

二、[不良反应]项下应包括以下内容

监测数据显示,本品可见以下不良反应报告:腹痛、腹泻、腹胀、腹部不适、腹鸣、恶心、呕吐、口干、反酸、烧心、食欲减退、皮疹、瘙痒、头晕、头痛、嗜睡、乏力、心悸。

监测数据及文献有长期服用本品致结肠黑变病的报告。

三、[禁忌]项下应包括以下内容

1. 孕妇禁用。
2. 对本品及所含成份过敏者禁用。

四、[注意事项]项下修订为以下内容

1. 本品含番泻叶,症状改善后可酌情减量或者停药,如出现水样便应当及时停药。

2. 本品不宜超量或者长期服用,不宜与番泻叶及其他含番泻叶制剂同时使用。文献报道长期服用含蒽醌类成份中药(番泻

叶等)或者制剂可引起结肠黑变病。

3. 服药期间忌食生冷、辛辣油腻及不易消化食物。

4. 服药后症状无改善,或者症状加重,或者出现新的症状者,应当立即停药,必要时到医院就诊。

5. 年老体弱者应当在医师指导下服用。

6. 儿童慎用,确需使用应当在医师指导下服用。

7. 脾胃虚寒者慎用。

8. 过敏体质者慎用。

9. 本品性状发生改变时禁止使用。

10. 儿童必须在成人监护下使用。

11. 请将本品放在儿童不能接触的地方。

12. 如正在使用其他药品,使用本品前请咨询医师或者药师。

(注:如现行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)

加拿大发布钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂与糖尿病酮症酸中毒风险的新安全性信息

2024年8月21日,加拿大卫生部(Health Canada)发布使用钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(SGLT2)的2型糖尿病成人患者中停止治疗后仍发生延长性或偶然性糖尿病酮症酸中毒(DKA)潜在风险方面的安全性评价摘要,提醒SGLT2与DKA风险

间的新认识,并发布相关通讯,更新相关产品说明书。

SGLT2(卡格列净、达格列净、恩格列净)是一类在加拿大获批售的处方药,用于配合饮食和运动降低2型糖尿病成人的血糖水平。一些SGLT2抑制剂还获批用于治

疗伴或不伴有糖尿病的心力衰竭或慢性肾病。

2016年,加拿大卫生部审查了使用SGLT2抑制剂患者中发生DKA的潜在风险,并得出结论,该类药物可能使DKA风险升高。当时,该类药物所有产品的加拿大产品专论(CPM)均进行了更新,纳入了这一风险以及与DKA相关的症状和患者出现这些症状时该如何处理的建议。采用标准管理(包括停药)后,DKA一般会在48小时内消退。

2023年,在生产企业要求更新含卡格列净产品的标签以纳入尽管停止治疗(作为标准DKA管理的一部分)但仍出现延长性DKA的风险后,加拿大卫生部对这一潜在风险开展评价,以确定是否需变更SGLT2抑制剂类药物的标签。加拿大卫生部还评价了手术前暂时停用SGLT2抑制剂治疗后发生偶然性DKA的潜在风险,以确定在择期手术前停止使用这些药物的最佳时间。

在该项评价中,若DKA在使用SGLT2抑制剂治疗期间开始出现,且停止治疗(作为标准管理的一部分)后持续 ≥ 3 天,则视为DKA延长。在计划手术前停止SGLT2抑制剂治疗后,患者术后恢复期间出现了偶然性DKA。患者通常需要在手术或其他介入操作前禁食,这也可能使2型糖尿病患者中DKA风险升高。

一、停止SGLT2抑制剂治疗(作为标准DKA管理的一部分)后出现延长性DKA

加拿大卫生部审查了167例(144例加拿大病例和23例国际病例)服用SGLT2抑制剂的2型糖尿病成人患者中的DKA病例,在这些病例中,怀疑或确诊DKA时已停止治疗(服用恩格列净的患者67例、服用达格

列净的患者31例、服用卡格列净的患者69例)。167例病例中有26例(3例加拿大病例)来源于已发表文献。

尽管停止了SGLT2抑制剂治疗,但仍有超过半数加拿大病例的糖尿病酮症酸中毒延长。

在1例服用达格列净的加拿大患者中,糖尿病酮症酸中毒持续18天。在服用卡格列净的患者中,有6例加拿大病例DKA持续超过10天,其中1例病例DKA持续21天。在服用恩格列净的患者中,未见DKA持续超过10天的病例。

加拿大卫生部的评价无法确证使用SGLT2抑制剂与停止治疗后由于其他因素出现延长性DKA间存在肯定的关联,因为其他因素如原患肝脏或肾脏疾病、限制食物摄入、手术压力、脱水和其他药物也可能与DKA延长有关,但不能排除存在关联的可能性。

二、择期手术前停止治疗后出现偶然性DKA

加拿大卫生部从已发表文献中审查了44例服用SGLT2抑制剂的2型糖尿病成人患者中术后DKA病例(10例加拿大病例和34例国际病例),这些病例在术前已暂时停止治疗(服用恩格列净的患者22例、服用达格列净的患者7例、服用卡格列净的患者15例)。在审查44例病例中,41例患者在手术前 ≤ 2 天停止使用SGLT2抑制剂治疗(22例服用恩格列净的患者中的20例、7例服用达格列净的患者中的6例以及所有服用卡格列净的患者)。

未发现术前停止SGLT2抑制剂治疗的天数与DKA发生率间存在关系。

加拿大卫生部还审查了5项流行病学

研究,这些研究表明,在术前较长时间暂时停止使用SGLT2抑制剂治疗可使术后发生DKA的风险降低30~50%。然而,这些研究均未考察术前暂时停止SGLT2抑制剂治疗的最佳时间,且存在研究局限性。

三、结论和措施

加拿大卫生部的评价无法确证使用SGLT2抑制剂与停止治疗后出现延长性DKA间存在肯定的关联,但不能排除存在关联的可能性。

对于停止使用SGLT2抑制剂治疗(作为2型糖尿病成年患者标准治疗的一部分)后仍可能导致延长性DKA的风险,虽然无法确证存在肯定关联,但加拿大卫生部对现有

信息的审查不能排除其可能是一种药物类效应。

为降低偶然性DKA的潜在风险,加拿大卫生部建议在手术或其他需要延长禁食的介入操作前停止SGLT2抑制剂治疗至少3天。即使SGLT2抑制剂治疗已暂停或停止,也建议对术后患者进行DKA监测。在考虑重新开始SGLT2抑制剂治疗之前,确保酮症酸中毒的风险因素已消除。

加拿大卫生部正在与生产企业合作,更新并调整SGLT2抑制剂的CPM,还将通过“健康产品信息监测”通讯向医务人员通报这些更新信息。

(摘自加拿大卫生部网站)

英国认为现有证据暂不支持胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)受体激动剂与自杀、自我伤害意念和行为之间存在因果关系

英国药品和健康产品管理局(MHRA)经过全面审查后得出结论,现有证据尚不能证明胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂与自杀行为、自杀意念、自我伤害和抑郁之间存在因果关系。

2023年7月,在对上市后报告进行初步审查后发现GLP-1受体激动剂艾塞那肽、利司那肽、利拉鲁肽、度拉糖肽和司美格鲁肽存在导致自杀念头和自伤的新的潜在安全风险。

在收到相关副作用报告后,为保障患者安全,MHRA要求上述产品的药品上市许可持有人进行了安全性审查以评估潜在风险,

同时还研究了导致抑郁的风险。

MHRA对英国上市后数据的评估结果与欧洲监管结论一致。欧洲监管结论基于多个来源的数据,包括上市后数据、临床试验数据、流行病学研究和科学文献。

MHRA认为现有数据不支持GLP-1受体激动剂与自杀、自杀意念、自我伤害和抑郁之间存在因果关系,因此目前无需更新产品信息。

MHRA将继续密切关注与这些受体激动剂相关的严重精神反应风险,并将在获得新数据时对其进行评估。

(摘自英国MHRA网站)

欧盟发布肾功能不全患者使用5-氟尿嘧啶的新安全信息

2024 年 9 月 6 日，欧洲药品管理局(EMA)药物警戒风险评估委员会(PRAC)发布致医务人员的关于5-氟尿嘧啶(5-FU)的新安全信息。

给医务人员的信息：

含5-氟尿嘧啶的化疗药物：对于中度或重度肾功能不全患者，通过测量血中尿嘧啶浓度来确定二氢嘧啶脱氢酶(DPD)缺乏症的表型时应谨慎。

结直肠癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌和头颈癌等多种癌症的标准治疗中都包括含5-FU的化疗药物。

DPD 是一种由肝脏产生的酶，可帮助人体分解胸腺嘧啶和尿嘧啶。DPD 酶功能受损的患者在接受 5-FU 或其某一种前药治疗时发生严重或危及生命毒性的风险会增加。

为了识别这些患者，虽然最佳检查方法

存在不确定性，仍建议在治疗前对 DPD 缺乏症进行检查。DPD 完全缺乏的患者发生危及生命或致命毒性的风险很高，此类患者不得使用 5-FU 或其他同类药物(氟嘧啶类)进行治疗。DPD 部分缺乏的患者发生严重且可能危及生命毒性的风险会增加，为了降低严重毒性的风险，应考虑减少起始剂量，若没有出现严重毒性则可以增加后续剂量，因为减少剂量的疗效目前尚未确定。

PRAC 已同意发布致医务人员的函，告知医务人员若使用测量血中尿嘧啶水平来确定 DPD 表型时，必须谨慎解释说明中度或重度肾功能不全患者的表型结果，因为肾功能不全会导致血中尿嘧啶水平升高，这可能造成对 DPD 缺乏症的错误诊断，从而导致这些患者 5-FU 或其他氟嘧啶类药物使用剂量不足。

(摘自欧盟 EMA 网站)

(上接第 38 页)

合防控体系，落实信息安全等级保护制度，定期开展安全漏洞检测及风险评估、等级保护定级备案、等级测评、商用密码应用安全性评估等工作，切实提升主动防御能力。要加强信息化前沿技术跟踪和研究，及时储备更新安全保障技术手段，全面保障监管信息化应用系统业务安全与信息安全。

信息化时代为我们提供了前所未有的

发展机遇和挑战。我们要紧紧抓住这一历史机遇，强化顶层设计、突出规划引领、加快系统建设、守住安全底线，以信息化为引领，推动药品安全治理体系和治理能力现代化迈上新台阶。让我们携手共进，为人民群众用药安全保驾护航，为强国建设、民族复兴贡献力量！

(整理自中国医药报、知网、新浪医药等)

新药快讯

渤健渐冻症新药托夫生注射液在中国获批上市

10月8日,国家药品监督管理局(NMPA)官网显示,渤健的托夫生注射液(Tofersen)在国内获批上市。Tofersen由渤健与Ionis共同开发,是一种用于治疗SOD1-ALS的反义寡核苷酸药物。Tofersen可与编码SOD1的mRNA结合,使其被核糖核酸酶降解,从而减少SOD1蛋白的产生。该药是首款针对ALS的基因靶向疗法,在2023年4月已获FDA加速批准上市,治疗超氧化物歧化酶1(SOD1)突变所致的肌萎缩侧索硬化(ALS)患者。

ALS是一种进行性神经退行性疾病,影响大脑和脊髓中的神经细胞,也被称为“渐冻症”。这种疾病的患者大脑和脊柱的运动神经元会不断死亡,导致患者的肌肉无力和瘫痪,从无法行走到无法说话、吞咽、呼吸。ALS患者在确诊后平均寿命小于5年。目前,许多基因被认为与此疾病有关联,其中具有超氧化物歧化酶1(SOD1)突变的患者(SOD1-ALS)约占了2%,这是一种具有致死性,且超罕见的遗传性ALS。这些患者中大部分疾病进展迅速,发病后甚至无法活过1年。

托夫生注射液(tofersen)是一种反义寡核苷酸药物,正在开发用于治疗SOD1-ALS。该药可以与编码SOD1的mRNA结合,造成其被核糖核酸酶RNase-H降解,进

而减少突变的SOD1蛋白生成。

在VALOR研究的28周时,与安慰剂组相比,接受托夫生注射液治疗的主要分析人群受试者(n=60)ALS功能评分修订量表(ALSFRS-R)相比基线的下降程度更小,尽管结果无统计学意义。在总体意向治疗人群(n=108)中,托夫生注射液治疗组受试者的血浆NfL水平降低了55%,安慰剂组升高了12%。此外,托夫生注射液治疗组患者的CSF SOD1蛋白水平(靶点作用的间接指标)降低了35%,安慰剂组降低了2%。

在完成VALOR研究并参与开放标签扩展(OLE)研究的受试者中,52周中期分析结果显示,先前接受安慰剂并在OLE研究中启用托夫生注射液的受试者NfL水平出现下降,下降幅度类似于在VALOR研究中接受托夫生注射液治疗的受试者。与使用安慰剂/延迟启用托夫生注射液的患者相比,早期启用托夫生注射液与临床功能(ALSFRS-R)、呼吸强度(慢肺活量预测百分比)和肌肉力量(手持式测力评分)等指标呈现的衰退减缓趋势相关,尽管在统计学上并不显著。托夫生注射液还与降低死亡或永久通气风险有关,呈现非统计学显著的趋势。

(转摘自药明康德,经NMPA网站查证)

强生 PARP 复方片剂尼拉帕利醋酸阿比特龙片 在中国获批上市

10月21日,强生宣布尼拉帕利醋酸阿比特龙片(商品名:泽倍珂)正式获得国家药品监督管理局批准,用于联合泼尼松或泼尼松龙一线治疗携带 BRCA1/2 突变的转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)成人患者。

该复方片剂由尼拉帕利和醋酸阿比特龙组合而成。尼拉帕利是 PARP 抑制剂,可抑制 PARP1 和 PARP2。体外研究表明,基于“合成致死(Synthetic Lethality)”原理,尼拉帕利可能通过抑制 PARP 酶活性和促进 PARP-DNA 复合物的形成来发挥细胞毒作用,从而导致肿瘤细胞 DNA 损伤、抑制肿瘤细胞的增殖并促进肿瘤细胞凋亡。醋酸阿比特龙在体内转化成阿比特龙,阿比特龙是一种雄激素生物合成抑制剂,可抑制 17 α -羟化酶/C17,20-裂解酶(CYP17),后者在睾丸、肾上腺和前列腺肿瘤组织中表达并且是雄激素生物合成所必需的。在前

列腺癌小鼠异种移植模型中,尼拉帕尼和醋酸阿比特龙联合使用可增加抗肿瘤活性。

一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期 MAGNITUDE 研究评估了尼拉帕利醋酸阿比特龙联合泼尼松(AAP)对比安慰剂联合 AAP 一线治疗有或无同源重组修复(HRR)基因突变的 mCRPC 患者的疗效和安全性。该研究共纳入 423 例患者(其中 225 例患者携带 BRCA 突变),主要终点为影像学无进展生存期(rPFS)。

第一次期中分析结果显示,HRR 阳性患者的 rPFS 显著延长(16.5 vs 13.7 个月;HR=0.73)。在携带 BRCA1/2 基因突变的患者中,尼拉帕尼联合 AAP 组患者的 rPFS 显著延长(16.6 vs 10.9 个月;HR=0.53)。在第二次期中分析时,携带 BRCA1/2 基因突变患者的 rPFS 已延长至 19.5 个月。

(转摘自医药魔方,经 NMPA 网站查证)

葛蓝新通抗乙肝新药普雷福韦在中国获批上市

10月28日,国家药品监督管理局(NMPA)官网发布公告,批准西安葛蓝新通制药有限公司申报的 1 类创新药甲磺酸普雷福韦片(商品名:新舒沐)上市,该药品适用于治疗成人慢性乙型肝炎。

甲磺酸普雷福韦(Pradefovir Mesylate Tablets,新舒沐)该品种上市为慢性乙型肝炎

炎患者提供了新的治疗选择,器官靶向新机制,强效安全更获益。乙肝病毒感染是全球性重大公共卫生健康问题之一。据 WHO 报道,全球乙肝病毒(HBV)慢性感染者约 2.96 亿人,每年 82 万人死于慢性乙肝导致的肝衰竭、肝硬化和肝细胞癌等相关疾病。卫健委发布的《2019 年全国法定传染病疫情概

况》指出,病毒性肝炎依然是我国传染病报告病例数第一的乙类传染病。《慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)》显示,目前我国一般人群乙肝流行率约为6.1%,慢性乙肝病毒(HBV)感染者约8600万例,其中慢性乙型肝炎患者(CHB)为2000万~3000万例。

据了解,甲磺酸普雷福韦片是利用HepDirect肝靶向技术研发一款新型肝器官靶向药,也是中国原研口服抗乙型肝炎病毒药物。甲磺酸普雷福韦片经口服给药后,在胃肠和血液中很稳定,只有在肝脏中特异性高表达CYP3A4酶的作用下才会代谢为活性成分,使活性成分浓集于肝脏,在血浆和肾脏暴露低,实现活性药物的靶向释放,提高疗效的同时降低了对其他器官及全身的毒副作用,长期治疗强效更安全。临床研究结果显示:与富马酸替诺福韦酯(TDF)相比,甲磺酸普雷福韦片只需大约七分之一的剂量即可获得同样的抗病毒疗效,各项疗效

指标与对照组一致或好于对照组,特别是对高病毒载量病人的应答率治疗组的疗效更为突出。同时,甲磺酸普雷福韦表面抗原的影响远优于TDF,治疗96周后,甲磺酸普雷福韦组表面抗原的下降log值显著优于对照组,因此也展示了肝靶向技术突出优点。安全性方面,甲磺酸普雷福韦优于对照TDF:总体不良事件发生率两组相当,但与药物相关的不良事件甲磺酸普雷福韦组显著好于对照组,严重不良事件发生率低。对核苷类似物较为关注的骨骼、肾脏影响甲磺酸普雷福韦组均显示了突出的优势;对血脂影响轻微,整体血脂升高事件罕见,预测心脑血管发病的潜在风险低。“甲磺酸普雷福韦片不仅为临床医生提供高效、更安全的新治疗选择,也为成人慢性乙型肝炎患者带来长期用药、依从性更佳的新治疗方案。”

(转摘自医药魔方,经NMPA网站查证)

礼来非共价BTK抑制剂匹妥布替尼片 在中国获批上市

10月29日,国家药品监督管理局(NMPA)官网显示,礼来的匹妥布替尼片(pirtobrutinib)的上市申请已获得批准,用于单药治疗既往接受过BTK抑制剂治疗的复发或难治性套细胞淋巴瘤(MCL)成人患者。

匹妥布替尼是礼来研发的first-in-class非共价BTK C481S抑制剂。共价BTK抑制剂包括伊布替尼、泽布替尼、阿可替尼和奥布替尼,都是通过与BTK的C481残基结合,阻断ATP结合口袋,抑制BTK酶的活性从而发挥抗肿瘤作用,但C481突变会引

起耐药,而非共价抑制剂匹妥布替尼不依赖C481也可与BTK高选择性结合,能够克服C481突变导致的耐药。I/II期BRUIN研究显示,匹妥布替尼在接受过共价BTK抑制剂治疗的复发或难治性套细胞淋巴瘤(MCL)患者中,ORR达到了50%,13%的患者完全缓解。

基于此,2023年1月,匹妥布替尼被美国食品和药物管理局FDA加速批准用于既往接受过至少二线系统治疗(包括BTK抑制剂的复发或难治性套细胞淋巴瘤(MCL)

成人患者,该药成为了FDA批准的第一个非共价 BTK 抑制剂。同年 12 月,匹妥布替尼被 FDA 加速批准用于既往接受过至少二线系统治疗(包括 BTK 抑制剂和 BCL-2 抑制剂)的慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞

淋巴瘤(CLL/SLL)成人患者。匹妥布替尼作为全球首款非共价 BTK 抑制剂,将成为共价 BTK 抑制剂 C481 突变耐药患者的治疗新选择。

(转摘自医药魔方,经 NMPA 网站查证)

正大天晴 KRAS G12C 抑制剂格索雷塞 在中国获批上市

11 月 8 日,国家药品监督管理局(NMPA)官网显示,益方生物与正大天晴合作开发的格索雷塞片(曾用名:格舒瑞昔片,商品名:安方宁)获批上市,用于治疗至少接受过一种系统性治疗的 KRAS G12C 突变型晚期 NSCLC 成人患者。

格索雷塞(Garsorasib, D-1553)是益方生物自主研发的一款新型、高效的 KRAS G12C 抑制剂,可选择性、不可逆地结合 KRAS G12C 突变蛋白,使其处于失活状态。2023 年 8 月,益方生物将格索雷塞在中国大陆地区开发、注册、生产和商业化的独家许可权给了正大天晴。此次格索雷塞获批是基于 II 期临床研究(NCT05383898)的积极结果。该研究是一项开放标签、多中心、单臂试验,旨在评估格索雷塞在 KRAS G12C 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中的有效性和安全性。截至 2024 年 5 月 17 日,共有 123 例患者入组并接受了 600mg bid 的格索雷塞治疗,所有患者既往均接受过系统性的抗癌治疗。截至数据截止日,27 例(22%)患者仍在接受治疗,96 例(78%)结束治疗。结果显示,中位随访时间为 12.3 个月,经 IRC 确认的 ORR 为 52.0%,DCR 为

88.6%。mTTR 为 1.4 个月(IQR: 1.4, 1.9), mDOR 为 12.5 个月。mPFS 较之前延长,为 9.1 个月,mOS 为 14.1 个月。

安全性方面,118 例(95.9%)患者报告了治疗相关不良事件(TRAЕ),其中 63 例(51.2%)患者出现了≥3 级不良事件。37 例患者(30.1%)因 TRAЕ 导致剂量减少,51 例患者(41.5%)因 TRAЕ 导致用药暂停。没有患者因 TRAЕ 而永久停药。研究中未发现新的安全性信号,大多数不良事件都得到了很好的控制。上述数据表明,格索雷塞在携带 KRAS G12C 突变的 NSCLC 患者中持续表现出较高的肿瘤缓解率和较长的缓解持续时间,且表现出良好的耐受性和可控性。格索雷塞的获批将为 KRAS G12C 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者的二线及以上治疗提供新选择。除了正大天晴格索雷塞,全球还有三款 KRAS G12C 抑制剂已获批,分别为安进/百济神州的索托拉西布(Sotorasib)、BMS/再鼎医药的阿达格拉西(Adagrasib)和信达生物/劲方医药的氟泽雷塞(GFH925/IBI351)。

(转摘自 Insight 数据库,经 NMPA 网站查证)

辉瑞 PARP 抑制剂他拉唑帕利在中国获批上市

11月5日,国家药品监督管理局(NMPA)官网最新公示,辉瑞的甲苯磺酸他拉唑帕利胶囊已在中国获批上市。他拉唑帕利(talazoparib)是一款口服 PARP 抑制剂,本次在中国获批适应症为转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)。

转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)是前列腺癌的一种形式,已扩散至前列腺以外。前列腺癌是全球男性常确诊的恶性肿瘤之一。大多数男性在确诊时患有局部前列腺癌,可通过手术或放疗进行治疗。前列腺癌细胞的生长具有雄激素依赖性,故患者最初对雄激素剥夺治疗(ADT)敏感,而经持续 ADT 后仍然发生疾病进展的患者会发展为 mCRPC。据预估,有 10%~20% 的前列腺癌患者会于确诊后 5~7 年内发展成为 mCRPC。在大约 25% 的 mCRPC 男性肿瘤中可发现同源重组修复(HRR)基因突变,并与侵袭性疾病和不良预后相关。

公开资料显示,PARP 在细胞中的 DNA 修复机制中扮演关键角色。PARP 抑制剂亦已在临床上被证实能够有效治疗带有有害或疑似有害生殖系乳腺癌易感基因(BRCA)突变蛋白之类缺乏 DNA 同源重组修复机制的肿瘤。本次在中国获批的他拉唑帕利正是一款针对 PARP 酶的抑制剂,在 DNA 损伤修复反应中发挥作用。临床前研究表明,该产品可以阻断 PARP 酶活性,并在 DNA 损伤部位捕获 PARP,从而减少癌细胞生长,诱导

癌细胞死亡。他拉唑帕利已于 2018 年获得美国 FDA 批准(商品名为 Talzenna),用于治疗患有 BRCA 突变人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性局部晚期或转移性乳腺癌的成人患者。2023 年 6 月,该产品新适应症再获 FDA 批准,联合恩扎卢胺用于 HRR 基因突变的 mCRPC 患者的治疗。

中国药物临床试验登记与信息公示平台显示,辉瑞已经开展了一项他拉唑帕利与恩扎卢胺联合治疗 DNA 损伤修复(DDR) 基因突变 mCSPC 男性患者的国际多中心(含中国)III 期随机研究。该研究旨在证明,在携带 DDR 缺陷的 mCSPC 受试者中,在延长经研究者评估的放射学无进展生存期(rPFS)方面,他拉唑帕利和恩扎卢胺联合治疗优于安慰剂和恩扎卢胺联合治疗。

此前,他拉唑帕利已在一项针对 mCRPC 患者的 III 期 TALAPRO-2 试验中取得积极结果。这是一项包含两部分的两队列、多中心随机双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究,在美国、加拿大、中国、欧洲等地招募了 1095 名患者。试验中观察到他拉唑帕利组合疗法有利的总生存期(OS)趋势,以及具有统计学意义和临床意义的 rPFS 数据。与安慰剂联合恩扎卢胺相比,他拉唑帕利组合疗法将 mCRPC 患者的疾病进展或死亡风险降低了 55%。

(转摘自医药观澜,经 NMPA 网站查证)

科笛集团痤疮新药盐酸米诺环素泡沫剂 在中国获批上市

11月11日,国家药品监督管理局(NMPA)官网最新公示,科笛集团申报的盐酸米诺环素泡沫剂已在中国获批上市。这是科笛集团引进的一款外用4%米诺环素泡沫剂(CU-10201)。根据国家药监局药品审评中心(CDE)优先审评公示,该药本次获批用于9岁及以上儿童和成人患者的非结节性中度至重度寻常痤疮炎症性病变的局部治疗。

寻常痤疮是一种慢性炎症性皮肤病,特征为开放性或闭合性粉刺及炎症病变(如丘疹、脓疱或结节)。该病往往会导致严重的身心疾病,如永久性疤痕、自我形象不佳、抑郁及焦虑,尤其是在青少年及年轻人中。寻常痤疮有多种病因,包括炎症及感染。毛囊及伴随的皮脂腺阻塞、痤疮角化杆菌的毛囊定植以及多种促炎细胞因子的产生,均可能导致非炎症性及炎症性病变的形成。

公开资料显示,米诺环素是一种用于治疗细菌感染及寻常痤疮的四环素抗生素,它通过阻止胺基酸进入核糖体,从而抑制细菌肽链的形成。米诺环素对多种微生物具有广谱抗菌活性,包括痤疮棒状杆菌及皮肤感染中报告的其他病原体,如金黄色葡萄球菌、链球菌、铜绿假单胞菌及表皮葡萄球菌耐甲氧西林菌株。此外,米诺环素也具有抗炎作用,可通过释放TNF α /INF- γ 帮助缓解寻常痤疮及降低促炎细胞因子的分泌以抑制细胞凋亡。

2020年,科笛集团全资附属公司科笛生物与Foamix公司签订授权协议,获得CU-10201在大中华区(包括中国大陆、台湾、香

港及澳门地区)的权益,用于任何中度至重度寻常痤疮。

根据科笛集团招股书介绍,与其他主要的抗痤疮抗生素相比,外用米诺环素泡沫的副作用更少、耐药性更低及患者配合度更高;米诺环素的高度亲脂性使其能够集中于毛囊与皮脂腺中。此外,现有临床可用的米诺环素产品主要是口服药物。而通过使用外用配方,CU-10201可被输送至痤疮部位,从而显著降低全身性暴露及相关不良事件的发生率。

2023年12月,科笛集团公布了CU-10201的中国III期注册临床试验结果。这是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的试验,评估CU-10201对中国九岁或以上中度至重度寻常痤疮患者的疗效及安全性。该临床试验共入组372名年龄为九岁或以上中度至重度寻常痤疮受试者,受试者连续12周的持续治疗期内每天在痤疮部位局部外用给药一次。

临床试验结果显示,在疗效方面,受试者在治疗12周后,CU-10201组炎性皮损的改善显著优于安慰剂组,差异具有统计学意义,达到主要终点指标。优于安慰剂组的疗效差异在第四周后开始显示,且随着给药时间延长,CU-10201组中显示的疗效逐渐增加。此外,基于研究者整体评估(IGA)评分的成功率,12周治疗后CU-10201组非炎性皮损的改善均显著优于安慰剂组,差异具有统计学意义,达到次要终点指标。

(转摘自医药观澜,经NMPA网站查证)

罗氏PI3K α 抑制剂Inavolisib在美国获批上市

10月10日,美国食品和药物管理局(FDA)官网显示,罗氏PI3K α 抑制剂inavolisib(Itovebi)联合哌柏西利和氟维司群已获批用于治疗在辅助内分泌治疗期间或完成后复发后的内分泌治疗耐药、PIK3CA突变的激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体2(HER2)阴性的局部晚期或转移性乳腺癌成人患者。

此次批准得到了INAVO120研究的数据支持。INAVO120是一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心III期临床研究(n=325),旨在评估inavolisib联合哌柏西利和氟维司群对比安慰剂联合哌柏西利和氟维司群治疗PIK3CA突变型HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌成人患者的疗效和安全性。这些患者在完成辅助内分泌治疗期间或之后的12个月内疾病进展,且既往未接受过局部晚期或转移性疾病的全身治疗。研究的主要终点为无进展生存期(PFS)。结果显示,与安慰剂组相比,inavolisib组患者的中

位PFS有所延长(15.0 vs. 7.3个月,HR=0.43,P<0.0001),数据具有统计学意义和临床意义;两组的ORR分别为58%和25%,中位DOR分别为18.4个月和9.6个月;总生存期(OS)数据尚未成熟,但已观察到明显的积极趋势(NE vs. NE, HR=0.64, P=0.0338),后续将继续随访。

大约40%的HR+转移性乳腺癌患者存在PIK3CA基因突变。该突变可导致PI3K α 蛋白突变,从而导致肿瘤生长不受控制、疾病进展和对内分泌治疗的抵抗。Inavolisib是一款口服、高选择性PI3K α 抑制剂,对PI3K α 的选择性和效力均高于其它亚型(PI3K $\beta/\delta/\gamma$),并且能够特异性触发突变PI3K α 蛋白的降解。凭借这种独特的双重作用机制,inavolisib可能为HR+/HER2-的PI3K α 突变型晚期乳腺癌患者提供耐受性良好、持久的疾病控制效果,并可能改善其预后。

(转摘自医药魔方,经FDA网站查证)

辉瑞血友病A/B新药Hypmavzi在美国获批上市

10月11日,美国食品和药物管理局(FDA)批准辉瑞(Pfizer)药品Hypmavzi(marstacimab)用于常规预防或减少12岁及以上血友病A和血友病B成人和儿童患者的出血,这些患者体内不含凝血因子VIII与IX抑制剂(中和抗体)。辉瑞称,Hypmavzi是美国批准治疗血友病A/B的首个且唯一

一个抗TFPI(组织因子途径抑制剂)产品,也是美国批准的首个且唯一一个患者自我给药的血友病预防制剂。

Marstacimab(马塔西单抗)是一种靶向TFPI的人源IgG1单克隆抗体,通过靶向TFPI的Kunitz-2结构域,重新建立出血和凝血之间的平衡;即使患者体内存在抑制剂,

也能降低出血的发作次数;此外,该药物每周一次皮下注射的便利给药方式,有望提高患者的依从性。这款创新疗法获得美国FDA授予的快速通道资格。在II期临床试验中,它能够将受试者的年出血率降低75%以上。

Hympavzi的批准主要基于一项开放标签、多中心研究,该研究纳入了116名患有严重血友病A或严重血友病B的成人和儿童男性患者,这些患者体内均不含凝血因子抑制剂。在该研究的前六个月,患者按需接受替代因子治疗(33例患者)或预防性替代因子治疗(83例患者)。这些患者随后

接受12个月的Hympavzi预防治疗。Hympavzi疗效的主要衡量标准是患者的年化出血率(ABR)。在研究前六个月接受按需因子替代治疗的患者中,估计年化出血率为38,而Hympavzi治疗期间的估计年化出血率为3.2,显示Hympavzi优于按需因子替代疗法。而在最初六个月内接受预防性因子替代疗法患者的估计年化出血率为7.85,而在随后的12个月接受Hympavzi预防治疗期间,估计年化出血率为5.08,显示接受Hympavzi治疗的患者具有相似的出血率。

(转摘自药研网,经FDA网站查证)

艾伯维帕金森新药Vyalev在美国获批上市

10月17日,美国食品和药物管理局(FDA)已批准Vyalev(foscarbidopa/foslevodopa, 麟左旋多巴/麟卡比多巴)作为首个也是唯一的用于治疗晚期帕金森病(PD)患者运动波动的24小时皮下输注疗法。

该批准得到了关键性III期、12周研究的支持,该研究评估了Vyalev与口服速释卡比多巴/左旋多巴(CD/LD IR)相比,在晚期PD成人患者中连续皮下输注Vyalev的疗效,以及一项52周的开放标签研究,该研究评估了Vyalev的长期安全性和疗效。关键研究结果表明,与口服CD/LD IR相比,接受Vyalev的患者在运动波动方面表现出更好的改善,包括“ON”时间增加,没有令人困扰的运动障碍,以及“OFF”时间减少。“ON”时间是指患者体验到最佳运动症状控制的时间段,而“OFF”时间是指症状恢复的时

间。第12周时,Vyalev的“ON”时间增加为2.72小时,而口服CD/LD IR为0.97小时($p=0.0083$)。

Vyalev的主要药物成分为foscarbidopa和foslevodopa,它们分别是帕金森病标准治疗药物卡比多巴和左旋多巴的前体药物。前体药物在进入人体后才具有活性,可以转化为有效的治疗成分。该药物通过可穿戴泵每天输送长达24小时,实现持续皮下输注给药,这种给药方式使患者能够在家中接受治疗,而无需频繁前往医院或诊所。

Vyalev此次获FDA的批准,是基于一项为期12周的关键性III期临床试验研究的支持。该试验评估了Vyalev在晚期帕金森病(PD)成人患者中通过持续皮下输注的疗效,并与口服即释型卡比多巴/左旋多巴的疗效进行了对比。试验结果显示,Vyalev在

改善运动能力波动方面表现出更佳效果,显著增加了运动症状控制较佳的时间,并减少了运动障碍症状回归的时间。在第12周时,Vyalev组运动症状控制较佳的时间增加了2.72小时,而活性对照组仅为0.97小时。大部分不良反应为轻度至中度,最常见的不良反应为注射部位反应、幻觉和运动障碍。

Vyalev(在欧盟名为Produodopa)除了在美国获得批准外,Vyalev还已在英国、日本、德国及西班牙等多个国家获批上市。全球已有超过4200名患者开始接受Vyalev治疗。这一药物的广泛批准和应用,体现了其在治疗晚期帕金森病方面的潜力和价值。

(转摘自医脉通达,经FDA网站查证)

Lindis Biotech卡妥索单抗CD3 x EpCAM 在欧盟获批上市

10月22日,凌腾医药宣布,其战略合作伙伴Lindis Biotech已获得欧洲药品管理局(EMA)人用药品委员会(CHMP)的积极反馈,CHMP建议批准卡妥索单抗(CD3 x EpCAM)腹腔内治疗EpCAM+且不适合进一步全身抗肿瘤治疗的成人患者的恶性腹水的上市许可申请。EpCAM+恶性腹水包括由晚期癌症如卵巢癌、胃癌、结直肠癌、前列腺癌、肺癌和子宫内膜癌等引起的恶性腹水。CHMP的积极意见将由欧盟委员会(EC)进行审查,并最终作出批准的决定。

根据凌腾医药公开资料介绍,卡妥索单抗能结合肿瘤相关性抗原EpCAM和T细胞的CD3受体,同时通过与FcγR招募免疫附属细胞,协同T细胞杀伤肿瘤细胞并产生潜在的肿瘤疫苗作用。在上市关键III期研究中,卡妥索单抗在主要终点无穿刺生存期(PuFS)明显优于对照组(46天 vs 11天),且总生存期(OS)在胃癌亚组显示出了统计学意义的延长(71天 vs 44天)。

凌腾医药介绍道,恶性腹水还没有被普遍接受的、基于证据的治疗指南或具体的管理建议,在减轻患者负担和改善其生活质量方面几乎没有取得任何进展。因此,卡妥索单抗对处于这种困境地的患者来说具有明显的益处——减少穿刺的次数,提高生活质量,甚至在许多情况下似乎可以延长预期寿命。

凌腾医药自2017年获得卡妥索单抗在亚太地区的全部权益后,一直与Lindis公司紧密合作,积极推动卡妥索单抗的全球化开发。

除了恶性腹水以外,Lindis公司已完成一项针对中高危非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)的I期临床患者招募,并在2024欧洲肿瘤内科学会(ESMO)年会上公布了令人鼓舞的中期数据。同时,凌腾医药也已在中国开展卡妥索单抗治疗NMIBC的I期临床研究,并于2023年完成I期患者入组。

(转摘自医药观澜,经CHMP网站查证)

基石药业PD-L1单抗舒格利在英国获批上市

10月31日,英国药品和医疗保健用品管理局(MHRA)已批准舒格利单抗联合含铂化疗用于无EGFR敏感突变,或无ALK,ROS1,RET基因组肿瘤变异的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者的一线治疗。这也是国产PD-L1单抗首次在英国获批上市。

舒格利单抗是首个成功出海的国产PD-L1单抗,此前已于2024年7月获得欧盟委员会批准上市,本次在英国的获批是其在海外市场获得的第二项上市许可申请批准。此次获批主要是基于III期临床研究GEMSTONE-302的结果。2024年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)年会上公布的数据显示,在意向治疗人群(ITT)中,舒格利单抗联合化疗组的中位OS为25.2个月,安慰剂联合化疗组为16.9个月,风险比(HR)0.68(95%CI,0.54-0.85),两组的四年生存率分别为32.1%和17.3%。在ITT中,舒格利单抗联合化疗组的中位PFS为9.0个月,安慰剂联合化疗组为4.9个月(HR=0.49)。在不同肿瘤组织学类型和PD-L1表达水平的患者亚组中,舒格利单抗联合化疗均展现出持续的PFS和OS获益。

舒格利单抗(商品名:择捷美)是基石药业研发的一款抗PD-L1单抗,目前,舒格利单抗已在国内获批两项适应症:联合培美曲塞和卡铂用于表皮生长因子受体(EGFR)基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶(ALK)阴性的转移性非鳞状非小细胞肺癌患者的一线治

疗,以及联合紫杉醇和卡铂用于转移性鳞状非小细胞肺癌患者的一线治疗(2021/12);用于同步或序贯放化疗后未发生疾病进展的不可切除的III期非小细胞肺癌(NSCLC)患者巩固治疗(2022/05)。值得一提的是,舒格利单抗已被纳入《2022版CSCO非小细胞肺癌诊疗指南》,推荐联合化疗一线治疗IV期无驱动基因非鳞/鳞状NSCLC患者,以及作为巩固治疗用于同步或序贯放化疗后III期NSCLC患者。2023年2月,NMPA受理舒格利单抗联合化疗一线治疗不可手术切除的局部晚期或转移性胃/胃食管结合部腺癌的新适应症上市申请,目前正在审评中。

GEMSTONE-303是一项多中心、随机、安慰剂对照的III期注册性临床试验,旨在评估舒格利单抗联合CAPOX化疗方案(奥沙利铂+卡培他滨)作为一线治疗无法手术切除的PD-L1表达 $\geq 5\%$ 的局部晚期或转移性胃腺癌或胃食管结合部腺癌的疗效和安全性。该研究的主要终点为研究者评估的PFS和OS,次要研究终点包括盲态独立中心审阅委员会(BICR)评估的PFS,和研究者评估的客观缓解率(ORR)及缓解持续时间(DoR)等。2022年11月,GEMSTONE-303研究达到PFS主要研究终点并在OS期中分析显示明显的获益趋势。与安慰剂联合化疗的对照组相比,舒格利单抗联合化疗显著改善研究者评估的PFS,差异具有统计学显著性与临床意义。

(转摘自药渡,经MHRA网站查证)

产业观察

药品监管信息化建设中的问题及对策建议

习近平总书记指出,没有信息化就没有现代化。近年来,药品监管部门认真落实习近平总书记重要指示精神,明确提出要“以信息化引领药品监管现代化”,持续强化药品全生命周期数字化管理,建设疫苗药品信息化追溯体系,基本建成药品医疗器械品种档案、安全信用档案,国家药监局政务服务事项全部实现在线办理。我国药品监管信息化已经从夯基垒台、立柱架梁进入厚积成势、深化应用的新阶段。信息化建设是推进药品监管体系和监管能力现代化的关键支撑,如何加快推进药品监管体系和监管能力现代化建设,是推动药品智慧监管发展的新课题。

1 药品监管面临的现状及存在的问题

1.1 群众期盼越来越高

近年来,随着经济社会不断发展,人们的生活水平普遍提高,群众的健康意识也不断增强。但是,受长期吸烟、过量饮酒、缺乏锻炼、不合理膳食等不健康生活方式影响,引发的疾病问题日益突出,人民群众的用药需求和标准越来越高。

1.2 行业发展越来越快

市场规模不断扩大,创新药物研发迅速,仿制药市场竞争激烈。随着医药产业创新的飞速发展,无论是从支持产业发展的现实需求出发,还是从守护医药产品安全的基本底线来看,药品监管体系都需要不断

完善。

1.3 监管任务越来越重

部分企业主体责任落实还有差距,法律意识、安全意识、责任意识还需进一步提高,从业人员的药品相关法律法规和常识也还有待提高,药品经营环节和使用环节还存在较大风险隐患。因此,为确保群众用药安全,严防安全事故发生,市场监管部门监管任务越来越重。

1.4 监管平台还不够完善

一方面,药房日常检查中包含多项内容,从进货票据及资质、生产日期及批号到处方销售等流程,工作人员需要重复登录、查看、填报,监管效率受到大大制约。另一方面,双随机、食品抽检、药品抽检、广告统计等系统都归属市场监管,同一工作人员需要创建多个账号,与数字化建设、信息化监管预期达到的便捷化、智慧化目标有所差距。

1.5 监管方式还不够精准

各区县局多以市药监局工作计划或相关要求为基准,制定药品监管计划、药品及化妆品不良反应(事件)监测方案、药品及化妆品抽检方案等,监管手段较为单一。监管重点以新开办零售药店、往年被处罚单位、疫苗接种点和二级医疗机构等为主,监管内容主要包含疫苗、含特殊药品复方制剂、人血白蛋白、体外诊断试剂、无菌植入性医疗

器械等品种,监管精准性和处置时效性存在一定差距。

1.6 监管队伍还不够专业

机构改革后,大市场监管模式一定程度上削弱了药品监管的特殊性与专业性。且由于部分药学专业人员流失,新进监管人员对药品相关法律法规、专业知识不熟悉,业务能力、监管水平参差不齐,药品监管力量有所弱化,大多监管单位面临着监管对象多、监管任务重、监管力量配置不平衡等共同难题。

2 药品监管信息化须坚持系统思维

推进药品监管信息化,以系统思维为引领,是实现高效监管与保障民众用药安全的有效途径。这一进程不仅依赖于技术的革新,更需强调人机协同的重要性,确保技术服务于人,而非替代人的核心角色。药品监管信息化平台应设计为既能利用大数据、人工智能等技术提升审评审批效率、加强执法检查精准度,又能确保监管人员在关键环节发挥不可替代的作用。监管人员需通过系统监控,及时发现并干预异常,确保系统的稳健运行。信息化建设不仅要注重技术的先进性,更要关注人的参与度和体验感。通过优化界面设计、提升操作便捷性,确保监管人员能够高效利用系统,同时,通过培训和教育,提升监管人员的信息化素养,使其能够更好地与系统协同工作。各级、各地监管部门需从国家整体利益出发,摒弃地方保护主义,共同推动全国统一药品监管信息化平台的建设。这要求监管部门具备系统思维,注重平台的兼容性和互操作性,确保信息在全国范围内的高效流通与共享。监管部门之间应加强沟通与协作,形成合力。通过建立信息共享机制、协同监管机制等,实

现跨地区、跨部门的无缝对接,共同应对药品监管中的复杂问题。信息化建设是一个持续迭代的过程。各级监管部门应鼓励创新,不断探索新技术、新方法在药品监管中的应用。同时,建立反馈机制,及时收集并响应监管人员和使用者的意见与建议,不断优化平台功能,提升用户体验。在系统设计时,应充分考虑监管人员的实际需求和习惯,确保系统既高效又易用。同时,通过人性化的界面设计和交互方式,提升系统的亲和力,让监管人员在使用过程中感受到人文关怀。药品监管信息化平台不仅服务于监管部门,也应面向公众提供便捷的信息查询、投诉举报等服务。通过公开透明的信息发布,增强公众对药品安全的信任感,提升社会满意度。

推进药品监管信息化是一项系统工程,需要各级、各地监管部门秉持系统思维,增强协同意识,共同推动全国统一药品监管信息化平台的建设与发展。在这一过程中,既要注重技术的创新与应用,更要强调人的核心作用与人文关怀的融入。只有这样,才能构建一个既智能高效又充满人文关怀的药品监管信息化系统,为民众用药安全提供有力保障。

3 因地制宜,努力把蓝图变为现实

近年来,全国药品监管信息化建设驶入快车道。实践一再证明,信息化建设是新形势下突破监管能力短板瓶颈的金钥匙,是提升监管效能的加速器,是创新监管方式的导航图,是药品监管现代化的必由之路。立足当下,放眼未来,必须不等不靠,充分发挥地方积极性、主动性,因地制宜,担当作为,向信息化要人力、向信息化要效率、向信息化要质量,以信息化谋长远。

因地制宜是党的思想路线在药监信息化工作中的具体实践。习近平总书记在谈到扎实推进长三角一体化发展时指出：“解决发展不平衡问题，要符合经济规律、自然规律，因地制宜、分类指导，承认客观差异，不能搞一刀切。”深入学习领会习近平总书记的重要论述，结合药监信息化工作实际，我们必须深刻认识到，全国各地经济社会发展状况各异，医药产业发展情况不一，监管能力水平不同，信息化工作基础也存在较大差异，药监信息化工作必须坚持一切从实际出发，不搞一刀切，不求大一统，不求齐步走，只要有利于提高监管效率，有利于提升药品质量，就允许各地大胆先行先试，走出一条适合地方药监事业发展的信息化建设新路子。

因地制宜是全面落实信息化建设顶层设计蓝图的根本需要。药监信息化是一个自上而下又自下而上的系统工程，实施这项宏大的系统工程，不仅需要宏观的顶层设计，更需要每个基层监管单元强有力的支持。万丈高楼平地起，没有遍布全国各地基层监管单元的人力支持、物力支持、数据支持、网络安全支持，药监信息化就难以为继。药监信息化是一项逐步完善、有序推进的动态工程，实施这项宏大工程，既需要各地根据各自实际，拿出实施计划，制定实施方案，将顶层设计要求的各项工作任务落到实处，又需要各级药品监管部门及相关部门，各司其职，互相协作，互相配合，既不重复建设，又能信息共享，齐心协力画出维护药品质量安全同心圆。

因地制宜是药监信息化建设先进典型的普遍做法和成功经验。纵观全国药监信息化工作起步早、推进快、成效显著地区的

成功经验，其中最重要一条就是因地制宜，不等不靠，主动作为，先行先试，敢为人先，善为人先。无论是药械化追溯系统的建立，还是日常监管、稽查办案、检验检测、审核查验等工作信息化数据的采集和分析，都是长期行政监督和技术监督经验积累的结果，都是各地坚持因地制宜，将日新月异的信息科学技术主动运用到监管实际当中，以信息化助推监管效能发生飞跃的结果。

在推进药监信息化建设的过程中，我们必须坚持因地制宜的原则，但同时也要警惕将因地制宜作为推诿责任、拖延信息化建设的借口。因地制宜并不意味着因为财力紧张就可以暂缓或放弃信息化建设，也不代表因为人力不足就可以敷衍了事，更不是基于自认为监管风险较小就可以忽视顶层设计，自行其是。我们应深刻认识到，药监信息化建设是大势所趋，是积极响应《国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》的重要举措，旨在完善信息化追溯体系、推进全生命周期数字化管理以及提升“互联网+药品监管”应用服务水平。这是一项必须完成且必须高质量完成的核心工作。对于那些监管力量不足的地区，信息化建设更是刻不容缓。通过信息化手段，我们可以有效弥补编制和人力上的不足，提升监管效率。信息化不仅能够帮助我们提升监管水平，还能增强监管的威慑力，让那些潜在的风险隐患无处遁形。对于那些监管基础薄弱、药品质量问题突出的地区，信息化建设更是实现弯道超越、后来居上的重要途径。我们应该充分利用信息化的优势，主动担当作为，想方设法、大刀阔斧地推进信息化建设，为药品监管工作注入新的活力，为人民群众用药安全提供更加坚实的保障。

推进药监信息化建设是一项长远的工作,绝非一蹴而就。各地要充分贯彻落实国家整体工作部署,同时坚持实事求是,因地制宜,事不避难,义不逃责,从最迫切的需求出发,从最亟待解决的矛盾下手,一茬接着一茬干,协同绘就药监信息化建设的宏伟蓝图。

4 药品监管信息化建设应务求实效

习近平总书记指出,没有信息化就没有现代化。对药品安全监管工作而言,信息化是监管效能的倍增器,是监管现代化的动力源泉。去年8月份以来,国家药监局印发了《关于加快推进省级药品智慧监管的指导意见》及配套技术指南,国家、省两级智慧监管信息化协同建设不断加快,数据共享和开发利用取得积极进展,全面助力药品监管工作提质增效。

但不容忽视的是,全国药品安全监管信息化建设基础相对薄弱,各地信息化建设步调不一致,多头建设、重复建设、资源浪费等问题仍不同程度存在。

习近平总书记着重指出,要持续发挥信息化的引领与驱动作用。对于药品监管部门而言,信息化建设的核心目的在于提升监管业务效能,而信息化建设本身只是实现这一目标的手段。当前,我国医药产业正加速推进智能制造和数字化升级,监管体系也必须相应地进行数字化升级,以确保监管手段能够紧跟产业发展和科技变革的步伐。从长远发展来看,药品监管信息化建设需紧密围绕监管的核心任务,通过监管创新和技术赋能的双重驱动,坚持“改革为先、整体协同、数据驱动、安全可控”的基本原则。在这一过程中,我们需要统一建设思路、信息化标准和监管平台,以加快

推进监管和产业的数字化、智能化升级,从而促进医药产业的高质量发展。在具体实施过程中,我们应明确工作重点,聚焦最紧迫的监管业务需求。具体而言,要优先加快在审批效率提升、监管协同作业、风险防控机制以及安全防护体系等方面的信息化建设,念好“快、畅、准、稳”四字诀,力争取得实实在在的成效。

围绕“快”字,强化人工智能赋能,推进药品审评审批提速提质。深度结合药品审评审批制度改革,推动全部政务服务事项申请、受理、审查等环节全流程在线办理,有效提升利企惠企水平。发挥人工智能技术在药品和医疗器械注册形式审查中的辅助作用,利用信息化手段实现自动审查、自动比对、自动分析,提升审查效率。提升服务企业水平,以信息化手段持续推动涉企审评审批减环节、减材料、减时限,推进药品审评审批提速提质。

围绕“畅”字,强化数据开放共享,推进药品监管信息互联互通。树立系统思维、全局思维,全面落实药品监管信息化体系标准,推进省级、市级监管平台与国家药品智慧监管平台无缝对接,实现各层级监管信息资源互联互通、开放共享。鼓励各地主动加强药品品种库、企业库等基础数据库建设,汇聚全生命周期监管数据。加快推进药品追溯体系建设,用追溯链串联产业链、风险链、责任链、监管链,确保产品来源可查、去向可追、风险可控、责任可究。

围绕“准”字,强化数据智能分析,推进风险隐患精准预警防控。坚持改革引领,归集、分析监管对象在临床试验、审评审批、日常监管、稽查办案等方面的数据,采用多源数据为药品监管对象精准画像。量化风险

隐患信号,开发完善风险精密智控算法和模型,自动分析风险预警信号,推进风险隐患精准预警防控。完善全网药品销售监测预警体系,推进物流、信息流、资金流的深度关联,保证药品网络交易全过程信息真实、完整、准确和可追溯。

围绕“稳”字,强化数据安全防护,推进药品监管信息安全使用。建立数据安全制度体系,深化网络安全等级保护、应用安全风险评估、监测预警、应急处置等重点工作,不断提升网络安全总体防护能力。加快建立完善核心和重要数据目录,对重要数据实施重点保护;优化分层级、分岗位的数据浏览权限,对浏览、使用数据全过程留痕,防止因重点数据管理不当导致信息泄露。压实数据安全防护责任,坚决防止数据安全事件和信息泄露现象的发生。

5 强化药品监管信息化建设顶层设计

新时代以来,我国药品监管信息化建设取得显著进步,有力支撑和促进了药品安全治理体系和治理能力现代化。党的二十届三中全会提出了加快新一代信息技术全方位全链条普及应用、完善覆盖全国的一体化在线政务服务平台等重大部署,对推进药品监管信息化建设、加快适应信息技术迅猛发展新形势提出了新的更高要求,必须坚持系统观念、强化顶层设计,确保药品监管信息化建设沿着正确的方向不断迭代升级、持续完善。

规划是顶层设计的具体呈现。监管信息化建设将推动药品安全治理方式、监管手段发生系统性深刻变革。强化顶层设计必须从科学制定建设规划入手,深入学习贯彻习近平总书记关于网络强国的重要思想,用互联网思维研究药械妆产业全链条发展、产

品全生命周期、监管全环节实践的信息化需求,统筹国家、省两级监管部门力量,在遵循总体规划、技术框架、数据标准以及数据分类分级等要求前提下,明确各自的技术架构和建设路径,以及监管应用、政务服务、数据管理、基础设施和安全保障等重点任务,以亟须通过信息化手段支撑的关键应用场景开发建设为抓手,坚持全国统筹、分省推进,确保“一个规划管全局”;坚持远近结合、循序渐进,确保“一张蓝图绘到底”;坚持示范引领、协同联动,确保“一体实施聚合力”。

标准是顶层设计的基础支撑。信息化提高效能、高效率是在互联互通、数据共享的前提下实现的。现阶段我国药品监管信息化建设正在由单独业务系统建设向系统智能高效集成迈进。要坚持需求导向、先用先行,突出抓好总体通用标准、网络基础设施标准、数据标准、应用支撑标准、业务应用标准、信息安全标准、管理标准等事关药品监管信息化规划、建设、实施等方面的基础性标准体系建设,强化标准引领驱动作用,为加快建设全国统一大市场、培育壮大药械妆新质生产力提供标准支撑。

安全是顶层设计的重要原则。监管信息化有利于促进药品全生命周期各类数据信息的高效集成和开发利用,但在开放环境中联网运行,任何单点隐患都可能造成整体系统的崩溃,而且信息化发展越快、潜在的安全风险就越大。强化顶层设计必须坚持正确的网络安全观,坚持安全可控与开放创新并重,尤其对关键信息基础设施,要坚持开发建设与安全防护统一谋划、统一部署、统一推进、统一实施,不断健全网络安全综

(下转第23页)

我国执业药师注册制度实施现状及存在问题的研究

执业药师是保证药品质量和指导公众合理用药,维护公众身体健康的专业技术力量。自从2004年国务院发布将执业药师注册设定为确需保留的行政审批项目的决定以来,执业药师队伍不断发展壮大,执业药师制度日趋完善,注册许可运行平稳,较好地满足了日常需要。但是,我国执业药师注册制度在施行过程中仍出现注册率不高、总量不足、配备不到位、监管措施不够等问题。为此,本文检索中国知网、政府网站,查阅政策法规、数据信息、文献资料,对照《执业药师注册管理办法》(以下简称《办法》),结合管理实践分析问题,并适当借鉴国内其他制度的有益经验,提出改进的建议。

1 资料来源和研究方法

1.1 资料来源

本文所列各省份执业药师注册人数、日审批量等注册数据以及执业药师注册办理方式、继续教育学时导入、电子证照颁发、数据共享、委托办理等各省注册管辖的信息均来源于全国执业药师注册管理信息系统。

1.2 研究方法

本文采用文献研究方法,通过对中国知网等国内数据库、各级政府及相关工作部门等官方网站的检索,查阅我国执业药师注册管理相关数据、著作文献,收集国家及各省对执业药师注册许可事项清单管理的有关

要求,对照《办法》制度,结合管理实践,分析注册制度实施过程中出现的问题,借鉴有益经验,提出改进建议。

2 我国执业药师注册管理现状

目前,国家药品监督管理局负责执业药师注册的政策制定、组织实施、指导监督。国家药品监督管理局执业药师资格认证中心承担全国执业药师注册管理工作。各省级药品监督管理部门负责本地执业药师注册及监督管理。31个省及新疆生产建设兵团药品监督管理局均开通网上全程办理方式,15个省级药品监督管理局同时保留窗口办理方式,实现“全程网办”和“跨省通办”,减少申请人跑动次数,实现“信息多跑路、群众少跑腿”;15个省级药品监督管理局将继续教育学时导入全国执业药师注册管理信息系统,探索申请人在申请注册时免于提交继续教育证明材料;14个省级药品监督管理局颁发电子注册证,打通执业药师注册“一网通办”最后一公里,实现注册办理全程信息化。24个省级药品监督管理局缩短办理时限,5个省局实现当日办结,27个省共享执业药师注册数据。截至2024年2月底,全国执业药师注册人数80万,通过系统日审批量约1012人次,2023年全年办理25万余人次,注册许可平稳有序,较好地满足了执业药师及其所在单位需求(见表1)。

表 1 各地执业药师注册事项实施情况(截至 2024 年 2 月底)

地区	注册人数	日审批量	办理方式	继续教育导入	电子证照	数据共享	委托办理
北京	9360	11	网上	是	是	是	否
天津	8932	10	网上	否	否	是	否
河北	38507	46	网上	否	是	是	是
山西	21807	24	网上	是	否	是	是
内蒙古	20879	24	网上	否	是	是	否
辽宁	33150	34	网上	是	是	是	是
吉林	19782	25	网上	是	否	是	是
黑龙江	21530	29	网上/窗口	是	否	是	是
上海	8859	12	网上	是	否	否	否
江苏	46394	52	网上	是	是	是	是
浙江	37909	32	网上	否	是	否	是
安徽	35084	61	网上/窗口	否	否	是	是
福建	19265	23	网上/窗口	是	否	是	是
江西	15903	25	网上	否	否	是	否
山东	61096	66	网上/窗口	是	否	是	是
河南	50186	65	网上/窗口	否	是	是	是
湖北	31498	40	网上	是	否	是	是
湖南	34645	46	网上/窗口	否	是	否	否
广东	82710	112	网上	否	否	是	否
广西	29705	39	网上/窗口	否	是	是	否
海南	5216	8	网上	是	是	是	是
重庆	22477	33	网上/窗口	否	否	是	否
四川	53611	64	网上/窗口	否	否	是	是
贵州	13814	21	网上/窗口	是	是	是	否
云南	23240	32	网上	是	是	是	否
西藏	964	2	网上/窗口	否	否	是	是
陕西	24949	28	网上	是	否	是	否
甘肃	13588	16	网上	是	是	是	否
青海	2339	3	网上/窗口	否	否	否	否
宁夏	5546	8	网上/窗口	否	否	否	否
新疆	9892	18	网上/窗口	否	是	是	否
新疆生产建设兵团	1727	3	网上/窗口	否	否	是	是

3 我国执业药师注册制度存在的问题

3.1 与行政许可清单管理要求尚有差距

近年来,国家优化政务服务,提出“高效办成一件事”等系列要求。2022 年,国务院印发《关于全面实行行政许可事项清单管理

的通知》,要求清单以外不得实施行政许可,各省也应编制省级行政许可事项清单,并要求上级设定、本地区实施的事项及其基本要素不得超出上级清单的范围,确保事项同源、统一规范。2023 年,国务院修订国家级行政许可事项清单。其中,第 945 项为执业

药师注册,实施机关为“省级药监部门”,设定和实施依据为“《国务院对确需保留的行政审批项目设定行政许可的决定》(国务院412号令)、《国家职业资格目录(2021年版)》”。

执业药师注册自2004年作为行政许可事项,既按照药监部门“纵向”业务管理,也接受各省政府“横向”行政管理。2007年,浙江省开始探索将签收、受理等环节委托下放到设区市和义乌市局办理;2022年,山东省以省政府令形式将“执业药师注册”委托“设区的市”办理。2022—2023年,31个省、自治区及新疆生产建设兵团陆续制订省级清单,均将“执业药师注册”列入本地清单。此时,已有16个省委托市或县级药监部门实施注册许可。虽然委托办理的省份能较

好地满足注册需求,工作推进较为平稳有序,委托办理贴近群众,方便了行政相对人,也利于当地药品监管部门近距离开展执业监管,还避免了审批工作量集中于省局,起到分流降低局部工作量的作用;但是在行政许可的规范管理上尚有差距,在省级清单中有11个省清单标明已委托市、县级药监部门,5个省清单仍标明省药监局(见表2),出现了“实施机关”与实际情况不一致、省级清单基本要素与国家级清单不一致、与清单管理要求有差距的问题。

3.2 “资格认定”“执业准入”融合许可存在局限性

目前,取得药学类(中药学类及相关专业)大专以上学历,在药学(中药学)岗位工

表2 执业药师注册委托办理省份实施机关

地区	实际实施机关	各省级清单实施机关
河北	省药监局,石家庄市、雄安新区药监部门	省药监局
山西	11个市级药监部门	省药监局
辽宁	14个市级药监部门,抚顺新区、沈阳市苏家屯区、浑南区药监部门	省药监局,市(地)市场监管局(受省药监局委托)
吉林	10个市(地)市场监管局(药品监管部门)	省药监局
黑龙江	12个市级、大兴安岭地区药监部门	省药监局,市(地)市场监管局(受省药监局委托)
江苏	13个市级药监部门	省药监局(委托设区的市级药监部门实施)
浙江	100个县级市场监督管理局(药品监管部门)	省药监局(委托县级市场监管部门实施)
安徽	16个市级药监部门	省药监局
福建	9个市级及平潭区药监部门	省药监局,设区市级市场监督管理部门(受委托实施)
山东	14个市级行政审批局(药监部门)	省药监局(已委托设区的市级承担药品监督管理职能的部门或者行政审批服务局实施)
河南	18个市级药监部门	省药监局(委托郑州市、洛阳市药监部门实施其属地事项)
湖北	16个市级及神农架区药监部门	省药监局(委托市级药监部门)
海南	海口、三亚、儋州、洋浦市级药监部门	省药监局,海口市市场监管局、三亚市市场监管局、洋浦经济开发区市场监管局
四川	21个市级药监部门	省药监局(委托设区的市级药品监管部门实施)
西藏	7个市级药监部门	自治区药监局(委托设区的市级药监部门受理)
新疆生产建设兵团	14个师药监部门	省药监局

作满一定年限的中国公民,可参加执业药师职业资格考试,成绩合格且通过考后审核者,获得《执业药师职业资格证书》(予以资格认定)。基于资格证书,符合条件者可到药品监督管理部门申请注册,通过审批获得《执业药师注册证》,取得“执业药师身份”。在我国,法律、医师等职业资格则是分别设定行政许可。例如司法部将“法律职业资格认定”“律师执业”分别设定行政许可,在《法官法》《检察官法》《公证员法》等法律规定初任法官、检察官、公证员等岗位取得法律职业资格证书的基础上,还出台了《法律职业资格管理办法》(司法部令第146号),以部门规章对法律职业资格许可进行规范;并颁布了《律师法》,以法律设定行政许可对律师的执业准入予以规范管理。

相比较,执业药师的管理模式中,“资格认定”“执业准入”两个行政行为,一个行政许可。制度设计优点:一是程序简便,只申请一次注册,方便行政相对人。二是重点突出,直接聚焦药品生产、经营、使用等领域设定行政许可,加强管理。但施行中发现存在局限性:一是人员范围缩减。通过资格考试不注册则不具备“执业药师身份”。取得资格人员155万,注册81万,未注册的74万人不能通过行政许可方式获得对其专业知识和能力的认可,也变相缩减了执业药师队伍。二是限制了执业范围的吸引力和可扩展性。作为准入类职业资格,执业药师执业的范围不限于药品监管的行政相对方,岗位也不限于药品零售企业质量负责人、处方审核员。“捆绑”“锁定”式许可,行业缺少荣誉感,岗位缺乏吸引力,不利于激发队伍持续发展。

3.3 执业药师“资格认定”管理有待加强

根据执业药师职业资格制度规定,国家药品监督管理局和人力资源社会保障部负责资格制度的实施和监督管理,省级人力资源社会保障部门负责执业药师职业资格考试考务管理及《执业药师职业资格证书》颁发等工作。2020年,执业药师考试实行告知承诺制,人社部制定职业资格证书管理工作规程,以期规范职业资格证书管理,由于资格证书撤销、无效程序由考试机构及人事考试中心负责,药品监管部门不能及时了解被撤销资格证书人员信息,出现过个别执业药师注册许可做出后,该执业药师被举报,其资格证书被人力资源社会保障部门撤销,而药品监管部门不能及时联动撤销注册的情形,影响了注册的准确性、权威性。

3.4 执业药师“执业准入”管理亟待完善

根据职业资格制度规定,取得执业资格的专业技术人员能够独立地开办企业,如律师事务所、会计师事务所,或独立从事某种专业技术工作。相关的法律对权利义务予以明确,如《医师法》明确医师有处方权,从事医疗、预防、保健活动;《护士条例》明确护士能独立从事护理工作;《律师法》规定律师具有担任法律顾问、参加诉讼等活动的权利;《注册会计师法》规定注册会计师从事审计和会计咨询、会计服务等业务。

执业药师注册证书内容中地区和单位项是对具体事实的确认,执业类别由考试时报考专业确定,执业范围应是对执业药师从事活动的概括性规定,目前是药品生产、药品经营、药品使用,泛泛表述,药学技术人员都在药品生产、经营、使用领域开展工作,没

有体现出执业药师独立行使的执业权利;同时,《办法》虽然提出执业药师有负责药品管理、处方审核和调配、合理用药指导等职责,享有以执业药师名义从事相关业务的权利,并对其执业行为进行管理,规定执业药师只能在一个单位,按照执业的类别和范围执业。但《办法》仅为执业药师资格制度的配套文件,法律效力为规范性文件,《药师法》尚未出台,《药品管理法》等相关法律、法规、规章中对具有执业药师资格人员可担当岗位的规定较少,未能明确其独立的执业权利,如零售药店开办权、药品质量放行权等。执业药师注册具有执业准入的外形,却缺少执业准入的灵魂。

3.5 违反执业药师注册制度的法律责任规定不清、责任不严

《药品管理法》第五十四条规定国家实行处方药品与非处方药品分类管理的制度,《药品管理法实施条例》第十五条提出经营处方药品以及甲类非处方药品的药品零售企业,应配备执业药师。2019年,国家药品监督管理局整治执业药师“挂证”,将“挂证”记作不良信息,作为不予注册的前置条件。目前,对未按规定配备执业药师情形没有明确的处罚规则。针对欺骗、贿赂等不正当手段违规申请注册等情形,以撤销许可为主,缺少处罚措施。《办法》虽然规定了负责药品监督管理的部门应对执业药师配备情况、执业活动开展监督检查,但实践中,监管部门很难仅根据规范性文件对执业药师配备及其执业活动实施监督检查。各规范性文件并没有细化具体“执业活动”的监督检查情形,导致执业药师注册制度实施中缺乏监督检查依据,可能出现钻法律漏洞的情形发生,难以形成有效监管。

4 我国执业药师注册制度的改进建议

4.1 推动执业药师立法,填补行政许可依据“空白”

针对现有行政许可清单管理中实施机关有差异的问题,一是在实际管理层面建议严格按照国务院行政许可事项清单管理要求,执业药师注册实施机构为省级药监局,不再新增设区的市级、县级等药品监管部门实施注册;历史上已经委托、具备修正条件的,收归省级药监局实施。二是在法律、行政法规对执业药师事项进行增修订时,建议顺应各地政府管理要求和注册实践情况,探索将注册机构层级调整为“县级以上地方人民政府药品监督管理部门”,降低注册机构层级,方便注册办理。三是填补执业药师注册许可依据“空白”,推动执业药师立法。按照《行政许可法》的要求,除临时性行政许可事项外,应当及时制定法律或者行政法规作为设立依据。国内其他行业建立了相应的法律或行政法规为设定行政许可提供依据,如《教师法》《医师法》《护士条例》等。执业药师注册不能只依靠《国务院对确需保留的行政审批项目设定行政许可的决定》(国发第412号)作为行政许可设立依据,须侧重于填补制度“空白”,积极推进建立法律或行政法规。在顶层制度中,明确执业药师的职责定位、资格考试、注册执业、监督管理、继续教育、权利义务等方面内容,明确“国家实行药师资格考试制度”“国家实行药师执业注册制度”,为设定行政许可提供法律、行政法规支持。

4.2 现行注册制度实施中应侧重在加强“资格认定”管理

根据《行政许可法》直接关系人身健康、生命财产安全等特定活动可以设定行政许可

可。许可事项包含一般许可,特许经营,对人认可,对物许可,企业设立登记及法律、行政法规规定的其他事项六类。第三类为对人认可,具体是提供公共服务并且直接关系公共利益的职业、行业,需要确定具备特殊信誉、特殊条件或者特殊技能等资格、资质的事项。国内列入国家职业资格目录的教师资格、法律职业资格、医生资格等均属于对人认可,对人员资格的认定设立了行政许可。根据特殊优于一般原则,借鉴国内其他职业资格管理经验,考虑当前经济持续恢复的大背景,执业药师注册实施中建议优先适用“对人认可”,即侧重于对人员的“资格认定”,加强管理。具体措施为一是各地药监部门积极与本地人力资源社会保障部门建立执业药师资格信息沟通协调工作机制,药品监管部门及时了解掌握资格人员变动信息,有效加强资格变动信息管理;二是在审核注册申请过程中,持续坚持核查执业药师职业资格信息,确保注册许可的严谨性和准确性;三是在符合药品生产、经营、使用单位等执业范围的基础上,药品辅料生产企业、药品上市许可持有人以及个体诊所等单位的申请人,符合条件的应当予以注册;四是启动《办法》修订调研,探讨将注册条件中“经执业单位同意”修订为“经所在单位考核同意”,扩大执业单位范围,减少单位对人才的制约,释放执业药师队伍存量,并对申请条件、提交材料、注册类型等内容进行全面梳理研究,以便及时解决注册实施过程中遇到的新情况、新问题。

4.3 探索建立以“执业准入”为基点的执业行为管理制度

目前,《办法》的法律层级较低,仅规定

执业药师不得擅自变更执业类别、执业范围,严禁注册证书挂靠等执业行为管理要求,缺少对“执业准入”及之后执业活动的许可、监管和法律责任的内容。2024年,执业药师中心印发《药品零售企业执业药师药学服务指南》,探索对执业行为加以规范,并提出执业药师不得推荐或诱导购买无关的药品;不得推荐或诱导超量购买药品;不得虚假宣传、夸大宣传,欺骗误导;不得将非药品以药品名义介绍和推荐;不得对可能出现的用药风险故意做出虚假承诺;不得诱导不符合互联网医院诊疗服务范围的服务对象通过互联网医院获取处方等禁止行为。实现在国家层面对执业禁止行为的规范“零”的突破,但其为推荐执行文件,依然缺少法律约束力,更没有处罚罚则。建议探索以执业药师的“执业准入”为基点的执业行为管理制度,参考律师、医师执业管理办法,以部门规章层级制订《执业药师执业管理办法》,包含总则、执业许可要求、执业单位范围、主要业务和权利义务、法律责任、附则等内容;衔接药品管理相关制度,阐述药品管理和药学服务等主要业务内容、具体行为和违反规程所承担的责任。重点在管理规范执业行为,在其中明确授予执业药师单独的药品质量放行权或处方药品销售放行权,分情形设定相关义务及处罚罚则,不同违规行为受到不同程度的行政处罚。希望通过对执业行为的规制,保障执业药师执业的合法权益,明确执业义务,达到促进其规范执业的效果。

(整理自周玥,马向君,张启钧等——《中国药事》2024年第38卷第09期)

药学服务

◎马丁代尔药物大典◎

每期一药:盐酸美沙酮

1 简介

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

Ph. Eur.6.8 (Methadone Hydrochloride) 白色或几乎白色结晶性粉末。可溶于水;易溶于乙醇;避光。

USP 33 (Methadone Hydrochloride) 无臭无色结晶或白色结晶性粉末。可溶于水;易溶于乙醇和氯仿;几乎不溶于乙醚和甘油;1%水溶液的PH值为4.5~6.5。密闭容器内25℃贮藏,温度允许波动范围为15~30℃。避光。

配伍禁忌:有充分证据显示,含有盐酸美沙酮和羟基苯甲酸酯的溶液可稳定存在,但是当按照DTF的配方将含有羟基苯甲酸酯的糖浆与美沙酮临时混合,制备含美沙酮1mg/ml的糖浆时,存在出现沉淀的危险性。以0.1%羟基苯甲酸甲酯而不是氯仿为防腐剂的盐酸美沙酮糖浆(含美沙酮5mg/ml),在室温可稳定存放至少4个月。

依赖性和戒断症状:美沙酮的戒断症状与吗啡或二醋吗啡相似,而持续时间更长。美沙酮的戒断症状形成较慢,通常在末次给药3~4天后才出现。

美沙酮用于阿片依赖性的替代治疗。

包括新生儿戒断综合征。

2 不良反应和处置

美沙酮作用持续时间较吗啡长,重复给药易造成药物在体内蓄积。呼吸抑制作用较吗啡相对更强,镇静作用较弱,但是重复给药可产生显著的镇静作用。使用美沙酮QT间期延长和尖端扭转型室速罕见报道,特别在每日剂量超过100mg时。过量产生的中毒症状与吗啡相似。过量导致肺水肿是成瘾者死亡的主要原因。

美沙酮可引起注射部位疼痛,皮下注射引起局部组织刺激和硬化。

对心血管系统的影响:美沙酮延长QT间期,极少引起尖端扭转型室速(TDP)。在一系列追溯性试验中,应用高剂量美沙酮(平均每日397mg)的17例患者发生TDP,其中,14例有发生心律失常的危险因素,6例在治疗的最后1个月增加了剂量。在另一项研究中,5例应用美沙酮的患者(平均每日268mg)发生了TDP,这5例患者都有其他的危险因素。其他的研究未发现具有临床显著性的TDP及QT间期延长。在其中一项研究中,美沙酮平均每日剂量为110m,部分患者也具有发生心律失常的危险因素。

有报道,一名婴儿发生QT间期延长,其

母亲因阿片成瘾应用美沙酮维持疗法。

在一项发生突发性心血管死亡的小型病例对照研究中,22例有美沙酮治疗证据的病例心脏疾病或结构异常的发病率低于106例无美沙酮使用证据的对照组,作者认为,鉴于美沙酮治疗组心脏危险因素比率低,提示美沙酮在本组突发死亡发病机制中具有一定作用。

对内分泌系统的影响:已证明慢性美沙酮成瘾者可发生肾上腺功能衰退。有报道因为ACTH缺乏,引起继发性肾上腺功能衰退,但另有报道美沙酮可直接造成肾上腺皮质功能减退。

对神经系统的影响:1例25岁男性二醋吗啡成瘾者长期使用美沙酮每日45~60mg作为维持治疗时,出现舞蹈病样运动。一名41岁女性,服用5mg美沙酮,每日4次,治疗复杂的局部疼痛综合征时,也发生相似的不良反应。停用美沙酮后,2例患者的不良反应症状消失。

对呼吸系统的影响:有报道,应用美沙酮进行维持治疗的患者中发生睡眠呼吸暂停。

对性功能的影响:29例男性二醋吗啡成瘾者接受美沙酮维持治疗后,发生性功能障碍。与未接受美沙酮治疗的患者或对照组相比,第二性征器官功能显著降低,血清睾酮浓度降低43%。然而,在一项更近的研究中,92例阿片成瘾患者接受美沙酮维持治疗,性功能障碍(如勃起、性欲及器官障碍)的发生率与普通人群相似。开始应用美沙酮的患者与应用美沙酮治疗至少60天的患者之间,性功能障碍的发生率差异不显著虽然新患者中的总体发生率较低。睾酮和催乳素的平均血药浓度在正常范围内,8例患

者的睾酮浓度较低,该组中只有1例发生性功能障碍。

过量:已经认识到,美沙酮毒性作用多发生在儿童或接受维持治疗患者的家庭成员中,而不是发生在接受维持治疗的患者本人。美沙酮对于对阿片不耐受的任何人都具有高度毒性,50~100mg的剂量对不耐受阿片的成年人产生威胁生命的毒性,而10mg的剂量即可致儿童死亡;而且,据报道,口服5mg的低剂量,也能对儿童产生威胁生命的毒性。

多个研究组织发现,在维持治疗开始后2周内,因美沙酮毒性而发生死亡的危险性更高。原因是美沙酮初次应用的安全有效剂量很难确定,而且患者近期的用药量也不可靠。

3 注意事项

美沙酮慎用于存在发生QT间期延长危险的患者包括有心或肝疾病、低钾血症或其他电解质失衡或有家族突然死亡史的患者,也慎用于正在服用其他抗心律失常药或引起电解质失衡的药物,或服用抑制细胞色素P450同工酶CYP3A4药物的患者。这些患者使用美沙酮治疗前,建议作ECG监测,剂量稳定后,需进一步监测ECG。对于不存在危险因素的患者,当服用剂量高于每日100mg时,在服用前及服药后第七天也建议做ECG监测。

用法:美沙酮半衰期较长,重复给药易引起药物蓄积,年老体弱患者更易发生。一名81岁女性患者,口服美沙酮每次5mg,每日3次,连续服用2天后发生重度意识丧失,但是静脉给予纳洛酮400μg后,很快苏醒。

10例二醋吗啡成瘾患者开始美沙酮维持治疗方案后2~6天内,突然死亡。死亡发

生时,美沙酮的处方剂量平均约为60mg。证据显示,所有死亡患者都患有慢性持续性肝炎,而肝病使美沙酮清除率降低,使血药浓度高于预期值。开始美沙酮维持治疗方案前进行肝功能检测和尿试验以及降低初次给药剂量都可能减少死亡发生的可能性。与右丙氧酚相似,美沙酮也可增强细胞膜稳定性,阻断神经传导,因此,推测突然死亡可能与美沙酮连续使用和在体内蓄积引起如心律失常、心血管虚脱的并发症有关。

哺乳: American Academy of Pediatrics 认为美沙酮可用于哺乳妇女。BNF 59 也允许使用美沙酮进行维持治疗的母亲哺乳,剂量需尽可能低,并注意监测婴儿,避免镇静作用发生。另有研究显示,分布进入乳汁的美沙酮量极低,不可能对乳儿产生药理作用。然而过去曾有一例报道,一名母乳喂养的5周婴儿因母亲使用美沙酮维持治疗而死亡。

妊娠: 不推荐美沙酮用于分娩者,因为其较长的作用时间可增加新生儿发生呼吸抑制的危险。

孕妇因阿片类成瘾接受美沙酮维持治疗后,会发生新生儿戒断症状和低体重儿的问题,死胎发生率增加的现象也已注意到。一项研究显示,与未使用药物组相比,母亲使用美沙酮组的婴幼儿,在新生儿期,75%的婴儿发生阿片中重度戒断综合征,同时出现头围减少和收缩压升高,对于这些婴儿18个月后随访,发现中耳炎发生率增加、头围减少及视力异常。神经行为的异常和智力、运动指标的低数值可能会使以后的学习和行为发生问题。然而目前尚未注意到美沙酮或二醋吗啡对胎儿或出生后婴幼儿发育的特定影响。后来的一项研究中,妊娠期间

作为维持治疗计划的一部分,单独应用美沙酮,发生早产的危险比正常人群增加2倍,子宫内发育迟缓增加4倍,发生小头畸形的危险性增加3倍。另外,那些滥用包括美沙酮在内的其他药物的孕妇,上述事件的危险性进一步增加。然而,一项早期研究报道,应用美沙酮或二醋吗啡对胎儿或出生后婴儿的发育无特殊影响。

孕妇使用美沙酮的剂量与新生儿戒断症状的发生率和严重程度之间的关系尚不清楚。尽管一项回顾性研究发现,在某些孕妇中有一定联系。其他研究中,当孕妇每日服用100mg甚至更多剂量的美沙酮时,也没有证据显示新生儿戒断症状的增加。

一项小型的回顾性研究对孕期应用美沙酮缓解慢性疼痛与应用维持疗法治疗阿片成瘾进行了对比,发现前者的新生儿戒断症状发生率低,生长指标更好,但是轻度早产的发生率较高。作者认为,孕妇应用低剂量,短疗程更有利,另外也与孕妇良好的健康状况、营养及社会经济状况有关。

有报道,一名母亲每日服用50mg美沙酮用于维持疗法,新生儿发生有临床显著指征的QT间期延长,婴儿的戒断症状轻微,2个月时,恢复正常。

4 药物相互作用

美沙酮在肝中主要经细胞色素P450同工酶CYP3A4代谢,CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19和CYP1A2起次要作用。因此,使用这些酶的抑制剂或诱导剂将改变美沙酮的血药浓度,可能导致不良反应的发生。应用美沙酮时同时服用影响心脏传导或电解质平衡的药物会增加心脏病发生的危险。

使尿液酸化或碱化的药物会影响美沙酮的药动学,因为在酸性pH时机体清除率

增加,在碱性pH时机体清除率降低。

抗菌药: 接受美沙酮维持治疗的患者使用肝药酶诱导药利福平后出现戒断症状。相反,使用抑制CYP1A2和CYP3A4的环丙沙星导致美沙酮中毒症状的出现。

抗抑郁药: SSRI如氟西汀和氟伏沙明可增加某些阿片类镇痛药的活性。这种相互作用可导致美沙酮的毒性。4例患者因阿片成瘾采用美沙酮维持治疗过程中,圣约翰草降低美沙酮的血药浓度47%,2例患者出现了戒断症状。

抗癫痫药: 接受美沙酮维持治疗的患者使用卡马西平、苯巴比妥或苯妥英后出现戒断症状。相反,1例患者应用卡马西平、加巴喷丁、美沙酮治疗神经痛,停用卡马西平后,出现美沙酮诱发的呼吸抑制。

抗真菌药: 有报道合用氟康唑后,美沙酮血药浓度增加。文献作者认为,对于接受阿片依赖性治疗的患者,这种相互作用不需要调整美沙酮剂量。然而,有报道,一名60岁男性患者口服美沙酮缓解晚期胃癌疼痛时,当静脉给予氟康唑后,出现了呼吸抑制。虽然,一项随机的以安慰剂为对照的研究发现,对因阿片成瘾采用美沙酮维持治疗的患者,给予伏立康唑,总体安全并可以良好耐受,但是作者建议两药合用时,需进行监测并尽可能减少美沙酮的剂量。伏立康唑的注册药品信息也给出了相似的建议。

抗病毒药: 一篇综述分析了抗逆转录病毒药与美沙酮之间的相互作用。有证据显示,HIV-蛋白酶抑制药如阿扎那韦、茚地那韦、沙奎那韦对美沙酮的血药浓度无影响。安泼那韦、那非那韦、利托那韦和利托那韦增效的沙奎那韦可减少美沙酮的血药浓度,但是不太可能具有临床显著性。洛匹

那韦-利托那韦也可减少美沙酮的血药浓度,但是多数研究发现相互作用并不显著。有一项研究报道,在部分患者中,出现阿片戒断症状。未出版的数据(也参考注册药品信息)显示,对于未使用过阿片的健康受试者,替拉那韦(用利托那韦增效)可减少美沙酮的血药浓度;替拉那韦的注册药品信息指出,需要监测患者的阿片戒断症状。

NNRTIS如奈韦拉平和依法韦仑都被报道可减少美沙酮的血药浓度,给予使用美沙酮的患者后,出现戒断症状。相反,地拉夫定可增加美沙酮的血药浓度,但是临床效应并不显著。美沙酮可增加NRTI齐多夫定的血药浓度。

胃肠药: 组胺H₂受体拮抗药如西咪替丁可增加某些阿片类镇痛药的效应,这种相互作用可导致美沙酮的毒性。

葡萄柚汁: 葡萄柚汁是细胞色素P450同工酶CYP3A4的抑制药,可适度增加美沙酮的生物利用度,但是在受试患者中,未发现美沙酮的毒性症状。作者解释这种作用可发生在对阿片耐受性减低的患者,特别是开始应用美沙酮治疗时。

5 药动学

盐酸美沙酮易从胃肠道吸收,皮下注射或肌肉注射吸收良好,广泛分布于全身组织,可透过胎盘屏障,并可分布进入乳汁。与血浆蛋白广泛结合。经肝代谢,主要代谢方式为N-脱甲基及环化反应,代谢物由胆汁和尿液排泄。代谢反应主要经CYP3A4催化,其他细胞色素P450同工酶也发挥作用,半衰期较长,容易造成药物蓄积。

有关美沙酮药动学的综述特别提到,美沙酮消除半衰期长,重复给药易发生药物蓄积,且个体差异大。美沙酮口服给药后吸收

迅速,生物利用度高。口服单片药物后,血药浓度达峰时间为1~5h。组织中分布广泛,与血浆蛋白结合率为60%~90%,主要与血浆 α 1酸性糖蛋白结合。肝中主要代谢产物为2-次乙基-1,5-二甲基-3,3-二苯基吡咯烷,次要代谢产物为2-乙基-3,3-二苯基-5-甲基吡咯烷,两者均无活性。代谢产物及美沙酮原形经粪便和尿排泄。也发现其他代谢产物,包括地美庚醇和去甲美沙酮。肝也是美沙酮原形的贮存场所,美沙酮被肝摄取、非特异性结合,并主要以原形被释放。美沙酮在尿液的排泄具有pH依赖性,pH越低,清除越多。

除了显著的个体差异外,单次或重复多次给药,美沙酮的药动学特征也有很大不同,消除半衰期变化很大(据报道变动范围为15~60h),单次给药半衰期可超过18h,重复给药时,需要谨慎调整剂量。

对于成瘾者的研究很多,发现使用美沙酮维持治疗期间,不同患者间血药浓度差异显著,同一患者的血药浓度波动也很明显。美沙酮的药动学特征在癌症患者中也存在个体差异。

用法:美沙酮的脂溶性高于吗啡。一项关于肌肉注射后血药浓度和镇痛活性的研究显示,脂溶性阿片类镇痛药三角肌注射比臀肌注射药物起效更快,镇痛作用更强,然而分别在这两个部位注射吗啡后,吸收方面没有发现显著区别。

肝损伤广泛的肝功能不全未明显影响美沙酮的代谢,因此有建议,对于稳定的慢性肝病患者不需要改变美沙酮的维持剂量。但是肝功能显著的改变将使机体对美沙酮的处置发生明显变化,此时,需要调整剂量。

对于使用美沙酮作为维持治疗的患者

的研究显示,美沙酮的终末半衰期从18.8h(肝功能正常者)延长至35.5h(严重慢性肝病患者),然而严重慢性肝病患者的血浆药物浓度没有明显增加。

妊娠:使用美沙酮作为维持治疗的孕妇中,美沙酮的血药浓度降低,可能是代谢增强的原因。因此,建议用于此类患者时,适当增加美沙酮的剂量。

肾损伤:肾衰竭患者美沙酮经尿液排泄减少,而血药浓度保持在正常范围,由粪便排泄大部分的药物。极少量的美沙酮经腹膜透析或血液透析清除。

6 用途和用法

盐酸美沙酮是二苯基庚烷的衍生物,属于阿片类镇痛药,主要 μ 激动受体。单次给药,美沙酮的镇静作用弱于吗啡。美沙酮是外消旋混合物,左美沙酮为活性形式。

盐酸美沙酮用于缓解中度至重度疼痛,可用于使用吗啡引起疼痛刺激或恶化的患者。美沙酮也用于阿片依赖性的治疗。因可抑制咳嗽中枢,美沙酮也可用作晚期疾病的镇咳,但是BNF 59不推荐这种应用,因为存在药物蓄积的危险。

用于缓解疼痛,盐酸美沙酮初始口服剂量2.5~10mg,每6~8h或更长时间给药1次,以后根据需要调整剂量。美沙酮也可胃肠外给药,在英国,允许皮下和肌肉给药途径,长期应用时推荐肌肉途径。美国注册药品信息指出可应用静脉、肌肉和皮下给药途径,但是只给出了静脉给药途径的剂量。胃肠外给药的初始剂量范围与口服给药相似。然而,美国注册药品信息也指出,当给药方式在口服和胃肠外给药之间转变时,初始转换剂量的确定应基于口服10mg美沙酮相当于胃肠外给予5mg美沙酮。胃肠外注射给

药,美沙酮的镇痛作用 10~20min 起效;口服给药,30~60min 起效。单次给药,药效大约持续 4h;重复给药,由于药物蓄积,作用持续时间延长。因此,为避免药物过量,建议用于长期治疗时,美沙酮每日不超过 2 次。

虽然长期使用美沙酮本身也可产生依赖性,但是盐酸美沙酮仍是治疗阿片依赖的部分措施。初次给药剂量要足够,以抑制戒断症状并避免毒性反应发生。BNF59 和美国注册药品信息推荐开始剂量为每日 10~40mg。因存在药物蓄积的危险,需谨慎调整后续的剂量。BNF 59 建议按步骤调整剂量,逐步增加 10mg,每周最多增加 30mg。剂量稳定后,可依据患者个体情况谨慎选择的美沙酮剂量,进行长期治疗。多数患者的维持疗法稳定在每日 60~120mg。另外,可逐渐减少美沙酮剂量来解毒,直到完全停药。用于阿片依赖时,美沙酮通常口服给药,也可胃肠外给药,特别是不能口服时。上述剂量可口服或胃肠外给予。在英国,口服治疗通常使用含有 1mg/ml 美沙酮的混合物。

治疗肺癌晚期难治性咳嗽时,盐酸美沙酮以糖浆剂型给药,每 4~6h 给予 1~2mg,长期使用,每日给药次数减少至 2 次。

用法:虽然单次给药美沙酮的作用持续时间与吗啡相似,但是由于消除半衰期长,重复多次给药后,作用持续时间明显延长。对于具体患者,美沙酮的最低有效剂量很难确定。用于慢性癌症疼痛时推荐的给药方案为口服 10mg 的固定剂量,由患者掌握给药间隔,治疗开始 3~5 天内,给药次数不多于每 4h 1 次,以后根据患者的需要,固定在每 8~12h 1 次。

当患者因疼痛未被很好控制,由口服吗啡改为美沙酮时,推荐服用剂量为吗啡总日

剂量的十分之一,最多不能超过 100mg,由患者决定给药间隔,通常每 8h 1 次。

当从口服给药改为胃肠外给药时,建议美沙酮的剂量减半,此后根据需要调整剂量。

当单次静脉推注给予美沙酮 20mg 后,其术后镇痛作用可维持 25h,证实了美沙酮的长效作用。对于烧伤患者,开始 2h 内,静脉输注的负荷剂量为每小时 100~200 μ g/kg,以迅速产生镇痛效应,以后以每小时 10~20 μ g/kg 的较低剂量维持镇痛作用。美沙酮也可持续皮下滴注用于严重癌症疼痛,但是这种给药途径可引起局部组织刺激反应和硬结。美沙酮最大剂量 5mg 与布比卡因联合使用,成功用于硬膜外给药以缓解疼痛。间断和持续硬膜外输注美沙酮也已试用于术后疼痛。

一项小型病例系列研究发现局部应用美沙酮粉末可有效缓解开放性和渗出性伤口疼痛。

儿童用法:美沙酮未被批准用于儿童。然而,已试用美沙酮静脉给药用于 3~7 岁儿童的术后疼痛。术前给予 200 μ g/kg,术后每 10min 给予 50 μ g/kg,直到患儿舒适并完全平静。美沙酮也被试用口服给药用于缓解住院儿童的严重疼痛,每日剂量范围为 200~600 μ g/kg,用至 6 周。

美沙酮用于治疗新生儿戒断综合征,BNFC 2009 建议初始口服剂量为 100 μ g/kg,以后每 6h 增加 50 μ g/kg,直到症状全部被控制。对于维持治疗,每日总剂量分 2 次给予。当停用美沙酮时,需逐渐减量,减量时间需超过 7~10 天。

癌症疼痛:美沙酮可替代吗啡用于严重癌症疼痛,对美沙酮药动学特征和等效镇

痛剂量的更深入理解可以尽早关注长期使用
时药物蓄积的危险。然而,美沙酮较长的终
末半衰期使其不适用于突发性疼痛。可采用
口服、直肠和胃肠外给药途径应用美沙酮。

阿片依赖性:在英国,1mg/ml的盐酸美
沙酮口服液体制剂广泛用于治疗阿片依赖
性,需要指出的是这些制剂的作用比美沙酮
糖浆剂(BP 2010)强2.5倍。虽然其中某些
制剂允许用于严重疼痛,但是多数制剂只允
许用于阿片依赖性的治疗。美沙酮口服溶
液(1mg/ml)(BP 2010)可为现用溶液或由盐
酸美沙酮口服浓缩液制备,然而在英国,多
数用于商业的制剂仍然依据药品处方集

(Drug Tariff Formulary,DTF)中以前的配方
制备而得。

美沙酮混合液 1mg/ml

盐酸美沙酮 10mg

绿S和柠檬黄溶液(BP 1980)0.02ml

复合柠檬黄溶液(BP 1980)0.08ml

无防腐剂的糖浆 5ml

氯仿水加倍至 10ml

DTF 中某些商用美沙酮混合物(1mg/
ml)的处方使用对羟基苯甲酸酯作为防腐
剂,而不是使用氯仿,然而使用对羟基苯甲
酸酯作防腐剂的糖浆不适合临时调剂。

◎ 药学基础理论 ◎

腹 泻

1 定义

腹泻(俗称拉肚子,中医称为泄泻)是指
排便次数增多,粪质稀薄,或带有黏液、脓血
及未消化的食物。

2 分类

腹泻可分为急性腹泻和慢性腹泻两类。

3 病因

3.1 急性腹泻

急性腹泻病程多不超过3周,其最常见
原因是感染。

3.1.1 食物中毒

由于食物被金黄色葡萄球菌、蜡样芽孢
杆菌、产气荚膜梭状芽孢杆菌、肉毒杆菌等
的毒素污染,多表现为非炎症性水泻。

3.1.2 肠道感染

①病毒感染,如轮状病毒、诺如病毒、

肠腺病毒感染时,可发生小肠非炎症性腹
泻。其中轮状病毒是小儿秋季腹泻常见的
病原菌。②细菌感染,如霍乱弧菌和产
毒性大肠埃希菌可致小肠非炎症性水泻。
沙门菌属、志贺菌属、弯曲杆菌属、小肠结
肠炎耶尔森菌、侵入性大肠埃希菌、金黄
色葡萄球菌、副溶血性弧菌、难辨性梭状
芽孢菌可致结肠炎,产生脓血腹泻。③寄
生虫感染,如梨形鞭毛虫、隐孢子虫感染
可致小肠非炎症性水泻。溶组织内阿米
巴侵犯结肠时可引起炎症、溃疡和脓血
腹泻。

3.1.3 药物引起的腹泻

泻药、高渗性药、拟胆碱能药、抗生素和
某些降压或抗心律失常药,在服药期内可致
腹泻。

3.2 慢性腹泻

慢性腹泻的病程在2个月以上,病因比急性腹泻更复杂,因此诊断和治疗有时很困难。

3.2.1 肠道感染性疾病

①慢性阿米巴痢疾;②慢性细菌性疾病;③肠结核;梨形鞭毛虫病、血吸虫病;⑤肠道假丝酵母菌病。

3.2.2 肠道非感染性炎症

①炎症性肠病(克罗恩病和溃疡性结肠炎);②放射性肠炎;③缺血性结肠炎;④憩室炎;⑤尿毒症性肠炎。

3.2.3 肿瘤

①大肠癌;②结肠腺瘤病(息肉);③小肠恶性淋巴瘤;④胺前体摄取及脱羧细胞瘤(APU-Doma);⑤胃泌素瘤、类癌、肠血管活性肠肽瘤(VIPoma)等。

3.2.4 小肠吸收不良

①原发性小肠吸收不良;②继发性小肠吸收不良。

3.2.5 消化不良

①胰消化酶缺乏,如慢性胰腺炎、胰腺癌、胰痿等;②双糖酶缺乏,如乳糖不耐受症等;③胆汁排出受阻和结合胆盐不足,如肝外胆道梗阻,肝内胆汁瘀积,小肠细菌过度生长(盲袢综合征)等。

3.2.6 小肠吸收面减少

①小肠切除过多(短肠综合征);②近段小肠-结肠吻合或瘻道等。

3.2.7 小肠浸润性疾病

惠普尔病(Whipple病)、 α -重链病、系统性硬化病等。

3.2.8 运动性腹泻

肠蠕动紊乱(多数为加速)引起,如肠易激综合征、胃大部切除术后、迷走神经切断

后、部分性肠梗阻、甲状腺功能亢进、肾上腺皮质功能减退等。

3.2.9 药源性腹泻

①泻药,如酚酞、番泻叶等;②抗生素,如林可霉素、克林霉素、新霉素等;③降血压药,如利血平、胍乙啶等;④肝性脑病用药,如乳果糖、乳山梨醇等。

4 临床表现

腹泻常伴有排便急迫感、肛门不适、失禁等症状。急性腹泻发病急剧,病程在2~3周之内。慢性腹泻指病程在2个月以上或间歇期在2~4周内的复发性腹泻。腹泻可直接引起脱水、营养不良等,具体表现为皮肤干燥、眼球下陷、舌干燥、皮肤皱褶。

5 治疗

5.1 病因治疗

大部分腹泻常由胃肠道急性感染所导致,不严重者经休息、对症治疗一般可自愈,较为严重的患者则需要抗感染治疗、静脉补液等。肠道感染引起的腹泻必须抗感染治疗,以针对病原体的抗菌治疗最为理想。凡病因不明者,尽管经对症治疗后症状已有好转,绝不可放松或取消应有的检查步骤,对尚未排除恶性疾病的病例尤其如此。很多疾病可能先出现腹泻的症状,而未出现典型的症状,极易造成误诊,所以当按照常见原因治疗腹泻仍未好转时,应考虑不常见的病因,争取早日找到导致腹泻的病因,针对病因治疗。

若为感染性腹泻,则应以抗感染治疗为主。复方新诺明、诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星对菌痢、沙门菌或产毒性大肠埃希菌、螺杆菌感染有效,甲硝唑对溶组织内阿米巴、梨形鞭毛虫感染有效,因此,这数种药物常用于急性感染性腹泻,包括预防和治疗所

(下转第61页)

基因治疗药物监管模式的 国际经验与中国探索

近年来,随着基因治疗领域快速发展,基因治疗药物(gene therapy drugs, GTDs)也在研发上取得了巨大进展,为罕见病、恶性肿瘤、感染性疾病等的治疗带来了新的希望。截至2024年1月,全球已有54款GTDs获批上市(DNA疫苗和mRNA疫苗不计入在内)。尽管GTDs应用潜能巨大,但因其研发技术含量高、制造工艺复杂、质量控制严格、个体化程度高、贮存和运输条件苛刻等问题,使得其安全性和有效性存在诸多未知的风险,例如,用作基因治疗载体的腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)被发现高剂量注射后可能具有严重毒性,这给GTDs的监管带来了挑战。本研究拟梳理美国和欧盟GTDs的监管体系,以期完善我国GTDs的监管体系、提高GTDs的安全性提供有益借鉴。

GTDs概念的界定: 基因治疗是指将外源正常基因导入靶细胞,以纠正或治疗因基因缺陷或基因表达异常引起的疾病。GTDs是指经过药品监管机构批准的用于治疗人体相关疾病的基因类产品,以核酸类药物居多,包括DNA药物、RNA药物等。在美国,GTDs按照生物制品进行管理,而欧盟则将其按先进治疗产品(advanced therapy me-

dicinal products, ATMPs)进行监管。

1 美国GTDs监管体系

1.1 监管主体

在美国,GTDs是由美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)下设的生物制品评估和研究中心(the Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)负责监管。

1.2 监管依据

美国GTDs的监管依据主要由法律、法规、指南3个层级构成。法律主要包括《美国公共卫生服务法案》(Public Health Service Act, PHS Act)和《联邦食品、药品和化妆品法案》,法律的强制性程度最高;法规主要包括《美国联邦法规》(第21章A、C、D、F、L分章);同时,辅以相应的行业指南,如《罕见病的人类基因治疗(工业指南)》和《使用人类基因治疗产品后的长期随访(工业指南)》等。上述指南对GTDs提交新药上市申请所需信息、非临床研究信息、临床试验安全性和药品质量监管等作出了相应规定。

1.3 上市监管

美国对药品监管实行风险分类管理。根据产品的复杂程度和安全性等因素,FDA

将细胞和基因治疗类产品分为低风险(PHS Act 361产品)和高风险(PHS Act 351产品)两类。GTDs属于高风险产品,GTDs的上市申请须严格按照药品监管要求提交新药临床试验申请(investigational new drug application,IND)和生物制品许可申请(biologics license application, BLA),并由CBER统一负责审批。FDA建议申请人进行新药临床试验之前可召开IND预备会(pre-meeting IND),与FDA讨论新药研发的可行性、临床试验的安全性等信息,之后再提交IND。FDA将从产品的药学特性层面对提交的IND进行评估,如果发现临床研究设计和试验结果可能存在有效性和安全性的担忧,FDA会将该药物的信息送至细胞、组织和基因治疗咨询委员会(Advisory Committee on Cell, Tissue and Gene Therapy, CTGTAC),由其再次审查GTDs的安全性及有效性,进而决定是否批准申请人进行临床试验;同时,由机构审查委员会(Institutional Review Boards, IRB)辅助进行伦理监督(图1)。

对于BLA, FDA也建议申请人在提交BLA前召开BLA预备会(pre-meeting BLA),之后再提交BLA。BLA提交的时间范围限制在120d内,申请人需要提供有关药物疗效和安全性的证据信息,再由FDA组织内部多学科领域专家对申请人提交的BLA进行上市前审查,此外,还需要申请人提供正在进行的Ⅲ期临床试验的疗效和安全性作为附加信息进行考虑。另外,申请人可以依照FDA有关药物快速通道、孤儿药认定以及突破性疗法认证的规定来提交相关材料,从而获得药物快速通道、孤儿药认定或者突破性疗法认证等资质。1997年, FDA重新修订的《食品、药物和化妆品法》增加了新的506B部分(21U.S.C. 356b),为药物上市后研究的监管提供了额外的依据。美国药品审评与研究 中心(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)还会制定上市后药物警戒计划,包括临床试验受试者的长期随访研究、患者自愿登记和不良事件报告等药物警戒常规工作,以确保药品使用环节的安全性(图2)。

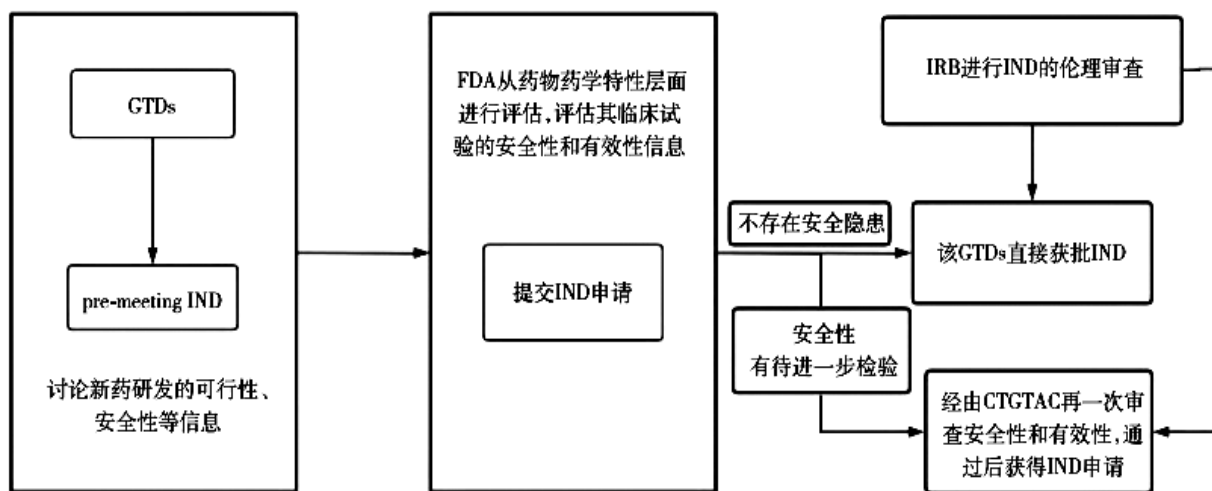


图1 美国基因治疗药物(GTDs)的新药研究申请(IND)监管模式

(IRB:机构审查委员会,CTGTAC:细胞、组织和基因治疗咨询委员会)

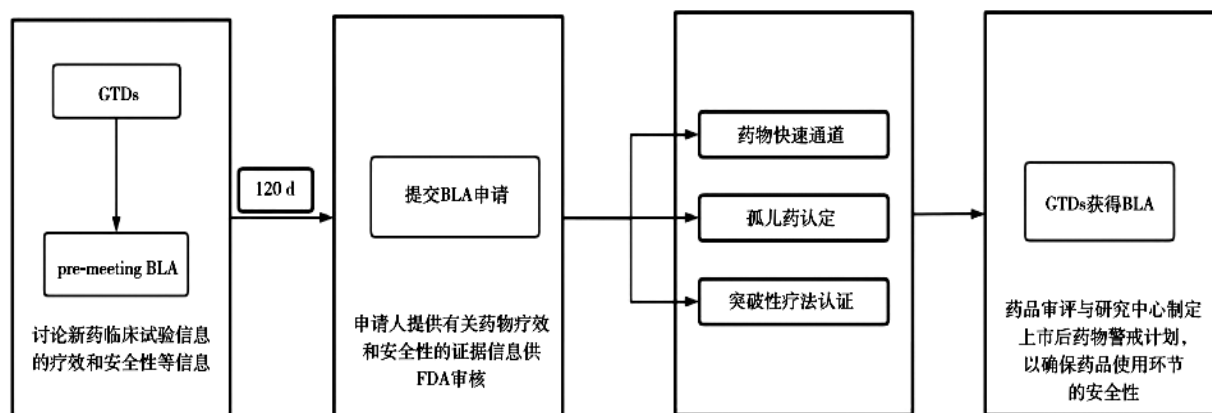


图2 美国基因治疗药物(GTDs)的生物制品许可申请(BLA)监管模式

2 欧盟GTDs监管体系

2.1 监管主体

GTDs属于ATMPs,由欧洲药品管理局(European Medicines Agency,EMA)集中授权,并按照规定的单一程序进行授权审批上市。EMA下设的先进疗法委员会(Committee for Advanced Therapies,CAT)是专为ATMPs设立的监管和咨询机构,由来自多学科领域的专家组成,负责对ATMPs的安全性、有效性和质量进行审查。

2.2 监管依据

与美国监管层级略有不同,欧盟的监管依据分为法律、法规、指南/指导原则和指令4个层次。法律层面主要有《医药产品法》2001/83/EC和《医疗器械法》93/42/EEC;法规包括《先进技术治疗医药产品法规》等;指南/指导原则包括《指导前沿治疗药品进行探索性和确证性临床试验的指南草案》等;指令则更加细致地对相关安全性问题作出了规定,如《人体细胞组织可溯源技术标准、副作用警告与处理、保藏、配送的技术要求》等。4个层级的监管依据主要对ATMPs的监管类别、监管委员会的职责设定、药品市场授权的管理规范等作出了

相应规定。此外,欧盟还出台了一系列针对GTDs的非临床研究、临床研究、患者长期随访研究、市场授权和风险管理的指南和指令。

2.3 上市监管

申请人在GTDs上市的任何阶段都可以向EMA寻求研究设计的最佳指导,以提高药物疗效和安全性研究的可靠性。EMA为ATMPs提供的科学建议和专门针对孤儿药提供的协助计划可帮助开发者在药物上市前进行科学的研究,以便药物能够顺利通过上市评估。在评估过程中,CAT会首先根据ATMPs的质量、安全性和有效性准备一份意见草案,然后发送给人用药品委员会(Committee for Medicinal Products for Human Use,CHMP),由CHMP根据该意见决定是否提交欧盟委员会进行审理,最终再交由欧盟委员会决定该IND是否获批。此外,CHMP还负责初步评估欧盟范围内BLA,以及评估现有BLA的更改等工作。为了尽快满足患者获得新药的需求,欧盟也出台了加速审批政策——如果CHMP认为该药对公共卫生或治疗创新具有重大意义,则该申请药物可获得加速审评资格。EMA规定,评估一份

上市许可申请的最长时间为210d,如果申请药物证据和数据充足,时间可以缩短到150d。但任何加速评估申请人都应在提交BLA前2~3个月提出。EMA建议申请人在提交BLA前6~7个月召开pre-meeting BLA会议,为加速评估做准备。会议上,申请人可以与EMA、CAT、CHMP和其他有关委员会,如药物警戒风险评估委员会(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC)的相关专家讨论加速评估的相关事项,并展示申请过程中的数据信息和风险管理计划。

与所有药物一样,GTDs在获得EMA批准上市后也要对其安全性和有效性继续进行监测,EMA会为开发者提供科学支持,帮助其设计药物警戒和风险管理计划(risk management plan, RMP),以监测药物的安全性。CHMP参考PRAC的药品上市后安全性数据管理要求对GTDs进行药物警戒管理,并在必要时向欧盟委员会建议更改药物的BLA。另外,针对附条件批准的药品,申请人还需要每年向EMA提交药品疗效和安全性的随访数据,一旦发现风险大于获益,EMA有权及时撤回该药的BLA(图3)。

3 我国GTDs监管体系

3.1 监管主体

GTDs在我国由国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)和国家卫生健康委员会共同管理。前者主要负责GTDs的安全性、有效性审查和临床试验审批;后者负责监管由研究者发起的临床试验和药品获得上市批准后的临床应用环节。另外,医疗机构的伦理委员会则负责对临床试验的受试者进行保护,确保研究者的具体实施过程符合伦理规范,避免非产品本身问题造成的安全性风险。

3.2 监管依据

2020年来,NMPA的药品审评中心(Center For Drug Evaluation, CDE)陆续发布了多部GTDs的研究指导原则(表1),反映出我国对GTDs的监管日渐重视,特别是2021年12月发布的3个指导原则分别从长期随访临床研究和非临床研究层面对GTDs相关研究的规范性进行了指导,也为降低GTDs的不良事件发生风险、获取GTDs的长期安全性和有效性信息、积累GTDs研发和监管经验提供了依据。2023~2024年,CDE发表的相关指导原则主要集中在细胞和基

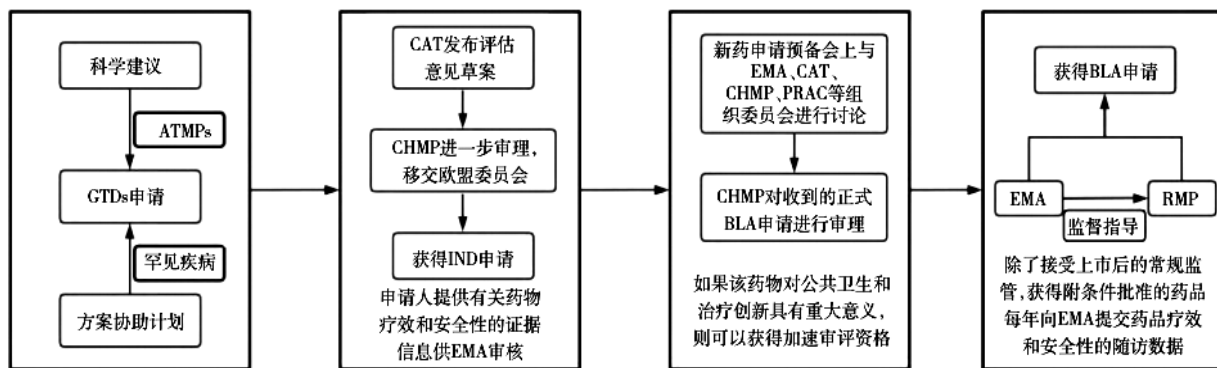


图3 欧盟基因治疗药物(GTDs)的上市监管模式

(ATMPs:先进治疗产品,CAT:先进疗法委员会,CHMP:人用药品委员会,IND:新药临床试验申请,PRAC:药物警戒风险评估委员会,BLA:生物制品许可申请,RMP:药物警戒和风险管理计划)

表1 2020—2024年国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)发布的基因治疗药物(GTDs)相关文件

发文时间	政策名称
2021年7月	《关于征求ICH指导原则<S12:基因治疗产品的生物分布研究>意见的通知》
2021年12月	《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则(试行)》
2021年12月	《基因治疗产品非临床研究及评价技术指导原则(试行)》
2021年12月	《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则(试行)》
2022年6月	《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》
2022年6月	《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》
2023年4月	《基因治疗血友病临床试验设计技术指导原则》
2023年12月	《细胞和基因治疗产品临床相关沟通交流技术指导原则》
2024年1月	《罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则》
2024年1月	《重组腺相关病毒载体类体内基因治疗产品临床试验申请药学研究与评价技术指导原则》

因治疗产品,特别是罕见病GTDs,这显示出国家对罕见病GTDs上市的关注和支持。

3.3 上市監管

NMPA 是我国基因治疗产品的行政主管部门,负责对全国基因治疗产品进行全面监管,其中 GTDs 由 CDE 负责审批。CDE 主要负责药物临床试验申请、产品上市申请、补充上市信息申请和境外生产药品再注册申请等的审评。为了激励医药企业研发创新药物的积极性,2020 年,NMPA 在新版《药品注册管理办法》中规定了加快药品上市注册的 4 个特殊通道——突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批,除特别审批程序外,GTDs 均可通过其他 3 个特殊通道进行申请,这极大地提高了 GTDs 类新药的上市审批效率。另外,在药品研发和上市过程中,CDE 等部门会组织相关专家给予申请人一定程度的技术交流指导,以缩短审批时限,优先满足患者未被满足的临床用药需求。申请人可以在药品临床试验过程中,在药品上市的任何阶段与药品监督部门就重大问题开展技术交流。美国和欧盟 GTDs 监管体系对比及其对我国的启示通过对美

国和欧盟 GTDs 产品监管体系进行梳理可以发现:监管主体方面,两种监管体系均有着明确的监管主体,分别由 FDA 和 EMA 两个主体下设机构 CBER 和 CAT 对 GTDs 进行监管。监管依据方面,美国的监管依据包括法律、法规、指南 3 个层级,欧盟的监管依据则包括法律、法规、指南/指导原则和指令 4 个层级。在监管模式方面,美国和欧盟均具有流程清晰、任务明确的上市前、上市中、上市后监管模式,美国的主要制度包括 pre-meeting IND、pre-meeting BLA、伦理审查、风险分类管理、加速审批通道、上市后安全监测系统;欧盟与美国大体相同,主要制度包括 GTDs 上市过程中的全程指导(如提供科学建议和协助计划等)、pre-meeting BLA、加速审批通道、上市后安全监测系统、RMP 等。

4 对策建议

目前,我国对 GTDs 的监管依据仅包括法律和指导原则两个层级,整体监管体系存在着监管依据层次不够细致、监管内容不够成熟明确、监管执行主体和责任主体还不够清晰等问题。在 GTDs 的风险管理方面,我

国尚未出台具体的管理办法,在 GTDs 药物上市过程中,我国也尚未建立 pre-meeting IND 等专家咨询、指导制度。通过总结美国和欧盟针对 GTDs 的监管经验,综合我国实际情况,笔者提出如下优化建议。

4.1 完善 GTDs 的风险管理

美国制定了基于风险的备案管理制度,被划分为高风险的 GTDs,需经过严格审核后方可上市销售;欧盟的 RMP 则通过一系列规定将药物上市后的风险降低到最小,尤其着重于对重要风险的监管,包括已存在的风险、潜在的风险和存在缺失信息的风险等,其中,缺失信息导致的风险还需要监测药品长期使用的安全性。我国监管体系目前没有对 GTDs 按风险等级进行划分,哪些药物可以按药品申报注册、哪些药物必须按医疗技术监管并没有明确的界定,缺乏统一的监管与制度约束,亟需出台相配套的法律法规对 GTDs 的安全和风险进行划分。建议我国监管部门可针对 GTDs 全生命周期中的风险类别进行划分和控制,从而保证 GTDs 的安全性和有效性。

4.2 组建 GTDs 专家技术团队

在美国,上市前的 pre-meeting IND 和 pre-meeting BLA 制度分别针对临床试验申请人和市场授权申请人给予相应的技术指导 and 帮助;欧盟则在 GTDs 研发、上市的全过程中为申请人提供科学建议和协助计划。我国 CDE 也会在药品临床试验和上市的过程中给予相应的技术交流指导,但尚无具体的专家指导团队以及规范的申报流程。鉴于 GTDs 的特殊性,对其安全性的监管应当比传统药品更为重视。因此,建议我国有关部门组建专门针对 GTDs 的专家技术团队,给予 GTDs 开发者在药品注册全过程中的指

导和帮助,从而保障 GTDs 的安全、顺利审批上市。

4.3 成立专门监管 GTDs 的咨询委员会

美国和欧盟均由生物学家和医药专家等组建了专门的委员会对 GTDs 的临床研究项目进行安全性、技术性和操作性审查,以保障 GTDs 的临床研究和上市工作顺利开展。我国《药品注册管理办法》中也提出,CDE 须建立专家咨询制度,成立专家咨询委员会,在审评、核查、检验、通用名称核准等过程中就重大问题听取专家意见,充分发挥专家的技术支撑作用。我国目前已经建立了干细胞临床研究专家委员会,但尚无针对 GTDs 的专家委员会。建议可尽快成立针对 GTDs 的临床研究专门机构或咨询委员会,辅助相关监管部门提供更有效力的审查和审批工作,以促进 GTDs 的研发上市,满足更多未被满足患者的治疗需求。

4.4 加强国际沟通和交流

我国对于 GTDs 的监督管理还不够成熟,各级药品监管部门对于该医疗领域的了解还不够,监管工作有必要借鉴先进经验。此外,制药企业也有必要积极总结行业内的质量标准,帮助药品监管部门和卫生部门完善现有标准和法规,在保证产品质量和安全性的同时加快产品研发上市速度,抢占国际市场。2023 年 6 月,ICH 宣布成立细胞和基因治疗讨论组,负责制订该领域的协调路线图。我国 GTDs 相关标准若能与这些国际标准进行统一和协调,将有助于减少我国基因治疗产业研发人力和物力的资源浪费。虽然我国 GTDs 的获批数量低于发达国家,产品种类与治疗领域也较为集中,但研发管线数量已跻身第一梯队,潜力可观。未来我国可进一步加深与发达国家的交流合作,完善



我国 GTDs 的监管制度,明确监管过程中的主体责任,将责任落实到具体的组织部门,加大监管和鼓励创新的力度,以推动我国基

因治疗产业的持续健康发展。

(整理自关晓岩,常翰玉,王美琪等——
《中国新药与临床杂志》2024年第7期)

新生儿益生菌的使用

益生菌是给与一定数量后可定植在人体内的、能对人肠道或人体产生健康作用的单活微生物或组成明确的混合活微生物,尽管益生菌的有效性存在质疑,但目前已作为药物、食物或膳食补充剂等被广泛应用在各个领域,也在新生儿科疾病的预防和治疗中有较多应用。由于新生儿各系统发育都还不够完善,很容易被病原体感染,导致新生儿腹泻、败血症、喂养不耐受、坏死性小肠结肠炎等。益生菌通过影响黏膜免疫抑制机制、与共生或潜在致病菌微生物互相作用、产生短链脂肪酸等代谢产物以及通过化学信号与宿主细胞交流来影响肠道生态系统,让机体拮抗潜在病原体、改善肠道环境、肠道屏障和肠道黏膜对外界的抵抗力,进一步调节机体免疫功能。那如何保障这类药物在临床中安全合理使用呢?本文将围绕益生菌在新生儿科的应用和常见疾病的防治进行详细论述。

问题 1: 益生菌种类都有哪些

答:目前,国内临床常用的益生菌药物名录参见《益生菌儿科临床应用循证指南》(2023年),被批准应用于人体的益生菌种类有 20 余种,根据益生菌所采用的菌种主要来源和作用机制的不同,分为生理性优势菌(即原籍菌)、非常驻的共生菌和生理性真菌三大类。生理性优势菌来源于人体自身肠道的原有菌群,如经常使用的双歧杆菌、乳

杆菌等,服用后可直接增加人体自身肠道内有益菌群的含量,直接产生作用。非常驻的共生菌来源于人体外,但能够与人体自身肠道的原有菌群共存,并能够促进原籍菌数量的增加,促进繁殖,直接或间接对人体产生作用,常见的菌种包括芽孢杆菌、枯草杆菌等。布拉氏酵母菌属于生理性真菌,跟其他菌种不同,有其自身独特的作用机制。

问题 2: 在新生儿期,益生菌如何调节肠道免疫

答:新生儿出生时肠道内是无细菌的,出生后约 1~2h 可从肠道检测到大肠杆菌、肠球菌、葡萄球菌,这些细菌是通过新生儿的吞咽经口腔进入肠道,或者通过肛门周围上行进入肠道。由于细菌不断增加,肠道内的原有氧气在这些细菌的生长过程中被逐渐消耗,从而为厌氧菌创造了有利的生存条件。特别是双歧杆菌在发酵过程中产生了醋酸和乳酸,使肠道 pH 下降,导致肠道环境更利于厌氧菌的定植,使厌氧菌逐渐增加成为优势菌,同时还抑制需氧菌和兼性厌氧菌的生长。在这场“肠道生存战”中,以双歧杆菌和乳酸杆菌为首的厌氧菌以自身的特点和优势获得了胜利,最终在新生儿肠道达到了菌群的平衡。

问题 3: 益生菌如何参与新生儿腹泻

答:益生菌目前参与治疗最早和最多的疾病是腹泻,腹泻也是新生儿常见的消化系

统疾病之一。新生儿消化系统发育不完善、肠道黏膜免疫抑制机制差、肠道菌群不成熟,因此,容易出现腹泻。大多数腹泻患儿肠道菌群平衡被破坏,适当地添加益生菌可以拮抗潜在病原体,改善肠道环境,增强肠道屏障,有效地改善腹泻的症状。抗菌药物相关性腹泻和肺炎继发性腹泻主要是由于肠道菌群紊乱所致,相关指南等文献均推荐使用布拉氏酵母菌、酪酸梭菌二联活菌散、双歧杆菌三联活菌散/胶囊、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片等。由于胃肠道有胃酸、胆汁和消化酶的参与,口服益生菌后会在胃肠道被大量消耗,因此需要足够多的益生菌才能顺利到达结肠,发挥益生菌的效果,也因此具有剂量依赖性的特点。2020年欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养协会(European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN)建议:布拉氏酵母菌推荐剂量 ≥ 50 亿CFU/天,鼠李糖乳杆菌剂量100亿~200亿CFU/天,可达到最佳效果,推荐干预疗程时间为7~21天,早产儿可延长4~6周或直至出院。

问题4:益生菌在新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis in neonates, NEC)的防治中如何合理使用

答:益生菌对肠道的正向作用机制考虑其与肠道定植菌群、肠上皮细胞三者之间的相互作用有关,其中包括维持肠道黏膜屏障不受损害、调节定植菌群、协助肠道免疫防御系统和改善肠道炎症等。2020年ESPGHAN建议,应用鼠李糖乳杆菌GG(Lactobacillus rhamnosus GG, LGG)或动物双歧杆菌乳亚种Bb-12联合其他益生菌菌株,可降低NEC的发生风险。国内益生菌如双歧杆菌、布拉氏酵母菌等在预防早产儿NEC的

发生方面是否有积极作用,尚缺乏足够高质量的证据,需进一步开展相关临床研究。因此,难以形成推荐意见。

问题5:益生菌在新生儿黄疸的治疗中如何合理使用

答:新生儿黄疸又称新生儿高胆红素血症,是一种常见的新生儿疾病,临床上通过蓝光照射治疗、药物(口服或者静脉用药)或换血等治疗措施进行干预,以降低血清胆红素水平从而预防胆红素脑病等严重并发症的发生。口服益生菌可以用于新生儿黄疸的辅助治疗,通过调节肠道菌群,减少 β -葡萄糖醛酸酶数量和活性,降低血清胆红素水平,缩短治疗时间。相关指南推荐使用双歧杆菌和酪酸梭菌治疗新生儿黄疸。

问题6:益生菌在早产儿喂养不耐受中有哪些应用

答:早产儿喂养不耐受是指喂养后出现乳汁消化障碍,导致胃潴留、腹胀、呕吐等情况,其病因尚不清楚。益生菌可以通过多种途径促进肠道发育、改善肠道蠕动、促消化等,可以缩短使用全肠内营养的时间,减少全肠内营养相关的并发症,且无药品不良反应。相关指南推荐乳杆菌、双歧杆菌、布拉氏酵母菌、LGG等用于早产儿喂养不耐受的治疗。

问题7:益生菌使用过程中应该注意什么

答:微生态制剂中的益生菌为活的微生物,不能与抗菌药物同服。与其他药物共用时需注意可能发生的药物相互作用。若需同时应用抗菌药物,应适当增大益生菌摄入量并增加益生菌与抗菌药物使用的时间间隔,不少于2~3h。蒙脱石散与益生菌联

用时,应先服用蒙脱石散,再服用益生菌,两者的用药间隔至少2h。布拉氏酵母菌、酪酸梭菌和芽孢杆菌制剂对抗菌药物不敏感,可以与抗菌药物同时使用。冲调益生菌类产品水温不宜超过40℃,避免益生菌受热失活,导致活性降低或丧失。

问题8:益生菌的安全性如何

答:益生菌的安全性一直是临床医疗中备受关注的问题。绝大多数情况下使用益生菌是安全的,有个别因口服益生菌而出现菌血症、感染性心内膜炎等症的报道,但均发生在免疫功能低下的患者群体或高危群体,如免疫抑制、危重症、结构性心脏病及中央静脉导管置管等,对这些人群应该谨慎使

用益生菌。另外有报道提示益生菌可产生有害代谢产物、过度激活免疫反应、毒副作用等,可出现肠胀气等不良反应。故早产儿使用益生菌时需注意相关潜在风险。2020年ESPGHAN建议,临床医生在新生儿使用益生菌时需使用品质合格、不含耐药基因的产品,并实时监测败血症发生的相关征象,在使用前需与早产儿家属面对面充分沟通使其了解使用益生菌的目的以及同时存在的相关风险。极早产儿和极低出生体重儿因其身体条件更易出现相关并发症,故需谨慎应用益生菌。

(整理自赖文星,李霞——《中国合理用药探索》2024年第8期)

~~~~~

(上接第52页)

谓旅行者腹泻。治疗乳糖不耐受症和麦胶性乳糜泻所致的腹泻,则应在饮食中分别剔除乳糖或麦胶类成分。高渗性腹泻的治疗原则是停食或停用造成高渗的食物或药物。分泌性腹泻易致严重脱水和电解质丢失,除消除病因外,还应积极由口服和静脉补充盐类和葡萄糖溶液,纠正脱水。胆盐重吸收障碍引起的结肠腹泻,可用考来烯胺吸附胆汁酸止泻。治疗胆汁酸缺乏所致的脂肪泻,可用中链脂肪代替日常食用的长链脂肪,因前者不需经结合胆盐水解和微胶粒形成等过程而直接经门静脉系统吸收。

5.2 对症治疗

- (1) 选择药物时,应避免成瘾性药物,必须使用时也只能短暂使用。
- (2) 常见的治疗,一种是口服补水盐治疗,另一种是锌片治疗。
- (3) 止泻药:常用的有药用炭、鞣酸蛋

白、次碳酸铋、氢氧化铝凝胶等,每日3~4次。药效较强的有复方樟脑酊(3~5mL)和可待因(0.03g),每日2~3次。因久用可成瘾,故只短期适用于腹泻过频的病例。复方苯乙哌啶(每片含苯乙哌啶2.5mg和阿托品0.025mg),每次1~2片,每日2~4次,此药有加强中枢抑制的作用,不宜与巴比妥类药和阿片类药合用。洛哌丁胺(loperamide)的药效较复方苯乙哌啶更强且持久,不含阿托品,较少引起中枢反应;初服4mg,以后调整剂量至大便次数减至每日1~2次,日量不宜超过8mg。

- (4) 解痉止痛药:可选用阿托品、溴丙胺太林、山莨菪碱、普鲁卡因等药。
  - (5) 镇静药:可选用地西泮、氯氮草、苯巴比妥类药。
- (摘自《连锁药店执业药师基础训练手册》)



## 加油站

## 2024年第五期内容测试题

## 单项选择题

1. 截至2024年9月底,全国拥有执业药师804215人,环比减少( )人,平均每万人口有执业药师( )人。

- A. 315,5.7      B. 325,6.7  
C. 335,6.7      D. 345,5.7

2. 据海关数据,2024年1~6月,我国医药产品进出口贸易总额为( )亿美元,同比略有下滑。

- A. 955      B. 955.77  
C. 977.55      D. 977

3. 在中国实体药店中,2024年上半年零售规模(药品+非药)达( )亿元,较去年同期下滑( )%。

- A. 2986,3.7      B. 2986,2.6  
C. 3786,3.7      D. 3786,2.6

4. 中药标准发布与正式实施之间应当留出合理的过渡期,过渡期一般为( )个月。

- A. 5      B. 6      C. 7      D. 8

5. 中共中央国务院出台《关于深化医药卫生体制改革的意见》,首次提出设立药事服务费,将其作为取消药品加成的重要配套措施设计。是( )年。

- A. 2007      B. 2008      C. 2009      D. 2010

## 多项选择题

6. 国家医保局财政部为进一步加强异地就医直接结算管理服务,作出强化就医地管理工作包括以下几个方面,如( )。

- A. 加强就医地日常审核  
B. 完善费用协查工作机制  
C. 推动将异地就医费用纳入DRG/DIP管理

D. 强化异地就医备案管理

7. 中药饮片标准的研究和制定,应当注重对传统特色炮制经验、技术的传承和研究,综合考虑( )等方面影响中药饮片质量的关键因素。

- A. 炮制方法      B. 炮制火候  
C. 炮制辅料      D. 炮制设备

8. 我国医保谈判药品落地问题的多重制度逻辑载体包括( )。

- A. 政府部门      B. 医疗机构  
C. 人民群众      D. 医护人员

9. 消化不良是一种临床综合征,是由胃动力障碍所引起的疾病,功能性消化一般分为( )。

- A. 溃疡样消化不良型  
B. 动力障碍样消化不良型  
C. 特异性消化不良型  
D. 器质性消化不良型

10. 螺内酯对电解质平衡、内分泌功能、胃肠道、脂质代谢、肝脏以及皮肤都有影响,患者使用螺内酯可能会引起( )。

- A. 粒细胞减少症  
B. 高钾血症  
C. 扁平苔藓样皮疹  
D. 嗜酸性粒细胞增多



# 协会党支部组织学习 党的二十届三中全会精神

8月9日上午，协会党支部组织秘书处全体人员，专题学习党的二十届三中全会精神，支部书记带头领学，干部职工人人参与，掀起学习宣传贯彻党的二十届三中全会精神的热潮。

会上，支部书记鲍三南宣讲了党的二十届三中全会的里程碑意义，深刻阐述了党的二十届三中全会的精神实质，全面解读了进一步全面深化改革，推进中国式现代化的核心要义，准确领悟了《决定》关于进一步全面深化改革的原则，坚持共产党的全面领导，确保改革始终沿着正确的政治方向前进；坚持以人民为中心，做到改革为了人民、改革成果由人民共享；坚持守正创新，坚持中国特色社会主义不动摇；坚持以制度建设为主线，完善基本制度，创新重要制度；坚持全面依法治国，在法治轨道上深化改革、推进中国式现代化；坚持系统观念，增强改革系统性、整体性、协同性。

同时，鲍书记对下一步深入学习贯彻党的二十届三中全会精神做了部署，要求大家认真学习《决定》，准确领会全会精神，结合工作实际交流学习心得，要以全会精神为指引，推动协会工作迈上新的台阶。







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](http://www.zjda.com)