

浙江药师

ZHEJIANG PHARMACIST

2025·1

双月·6期/年
总第130期 2025年2月
内部资料 免费交流

本期导读：

- 国家药监局关于修订破伤风人免疫球蛋白说明书的公告 / 17
- 葆元医药ROS1抑制剂己二酸他雷替尼胶囊在中国获批上市 / 24
- Checkpoint Therapeutics PD-L1抗体Unloxcyt在美国获批上市 / 31
- 零售药店参与慢性病管理：作用机理、国际借鉴与优化路径 / 52



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 习近平总书记发表的2025年新年贺词

2025年1月17日，协会党支部组织支部党员和秘书处工作人员开展主题党日活动，集体学习习近平总书记发表的2025年新年贺词。

活动中，协会党支部书记、会长鲍三南传达贺词精神，贺词中回顾过去一年的奋斗历程和辉煌成就。一年来，在以习近平同志为核心的党中央坚强领导下，积极应对国内外环境变化带来的影响，出台一系列政策“组合拳”，经济运行总体平稳、稳中有进，高质量发展扎实推进，科技创新取得重要进展，新质生产力稳步发展，粮食产量再创新高；改革开放持续深化，党的二十届三中全会对进一步全面深化改革、推进中国式现代化作出部署；民生保障扎实有力，就业、物价保持稳定，人民群众的获得感更加充实；推进高质量共建“一带一路”走深走实，成功举办中非合作论坛北京峰会，在双边多边场合鲜明提出中国主张，为维护世界和平稳定注入更多正能量。同时，总书记也指出了当前经济运行面临的新情况，如外部环境不确定性的挑战和新旧动能转换的压力，但强调经过努力这些困难是可以克服的，鼓励大家充满信心。

此次主题党日活动，令人倍受鼓舞，倍感振奋。激励着大家坚定理想信念，心怀对未来的美好希冀，也为我们工作进一步指明了方向。在新的一年里，将以更加饱满的热情、更加扎实的作风，为推动协会工作高质量发展贡献力量。



目录 MULU



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：2025年2月28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

双月·6期/年

2025年第1期

(总第130期)

2025年2月28日

内部资料 免费交流

目录

1 迈向制药强国:监管改革下制药企业的机遇与挑战

声音数字

2 声 音

3 数 字

政策法规

4 国家卫生健康委 民政部 国家医保局 国家

中医药局 国家疾控局 关于促进医养结合
服务高质量发展的指导意见

7 国家医保局国家卫生健康委员会关于完善 医药集中带量采购和执行工作机制的通知

10 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

药物警戒

14 国家药监局关于修订小儿化食制剂和消咳 喘制剂说明书的公告

- 16 国家药监局关于修订宫炎平制剂说明书的公告
- 17 国家药监局关于修订破伤风人免疫球蛋白说明书的公告
- 17 国家药监局关于修订风湿骨痛制剂说明书的公告
- 18 欧盟建议采取措施降低止痛药安乃近粒细胞缺乏症风险
- 19 英国提醒注意 GLP-1 受体激动剂的潜在副作用和错误使用可能性
- 21 加拿大评估奥氮平与抗利尿激素分泌不当综合征和低钠血症之间的潜在风险

新药快讯

- 23 卫材治疗痛风新药多替诺雷在中国获批上市
- 23 瓴路药业 ADC 泰朗妥昔单抗在中国获批上市
- 24 葆元医药 ROS1 抑制剂己二酸他雷替尼胶囊在中国获批上市
- 25 礼来阿尔茨海默病新药多奈单抗在中国获批上市
- 26 罗氏双抗新药莫妥珠单抗在中国获批上市
- 27 安斯泰来 CLDN18.2 单抗佐妥昔单抗在中国获批上市
- 28 科伦博泰 PD-L1 单抗塔戈利单抗注射液在中国获批上市
- 28 赛诺菲抗 CD38 单抗艾沙妥昔单抗在中国获批上市
- 29 恒瑞医药抗 PCSK9 单抗瑞卡西单抗在中国获批上市

- 30 石药集团糖尿病新药普卢格列汀片在中国获批上市
- 31 Checkpoint Therapeutics PD-L1 抗体 Unloxcyt 在美国获批上市
- 32 贝达 ALK 抑制剂恩沙替尼在美国获批上市
- 33 第一三共 TROP2 ADC 德达博妥单抗在日本获批上市

产业观察

- 34 药用辅料监管新规助推制药产业高质量发展

名家专栏

- 39 药品上市许可持有人对受托企业生产现场全过程监督存在问题的分析及建议

药学服务

- 44 每期一药:拉莫三嗪
- 50 药学基础理论:支气管哮喘

药学文摘

- 52 零售药店参与慢性病管理:作用机理、国际借鉴与优化路径
- 59 抗组胺药解析

加油站

- 62 2024 年第六期会刊内容测试题

迈向制药强国：监管改革下 制药企业的机遇与挑战

国务院办公厅在2024年12月30日发布了《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》(以下简称为《意见》)。在从制药大国向制药强国跨越的过程中,监管改革无疑是促进医药产业高质量发展的重要举措。在此改革的背景下,《意见》出台了促进行业发展的诸多举措,在给制药行业带来了新机遇的同时也对制药企业提出更高的要求。

一是审批提速。加强注册申报前置指导和优化审评审批流程,缩短临床审批和变更时限,加快创新药和医疗器械的上市速度。二是科学检查。根据企业和产品风险等级合理确定检查频次,减少重复检查,避免对企业正常生产经营活动过多干扰。三是优化变更。允许原料药登记主体变更,使企业在合并、分立等情况下能够更灵活地调整原料药生产和供应。四是知识产权保护。完善药品医疗器械知识产权保护相关制度,企业可以通过数据保护和市场独占期制度,享受较高的市场份额和利润。五是助力出口。提出制度型开放新举措,拓宽出具药品、医疗器械出口销售证明的范围,推动我国医药产品走向国际市场。可以说,此次改革带来的红利涉及范围广,政策措施实。监管优化将有力推动行业进步,对企业自身也提出更高要求。如制药企业需要不断完善质量管理体系,实现更高水平的质量安全;在创新能力和创新成果方面更加强调“硬”创新,需要企业加大研发投入,提升原始创新能力和创新水平。监管改革还提出,“试行以药学和临床价值为基础的新上市药品企业自评”,自评工作需要企业具备相应的专业能力和技术手段。

面对监管改革带来的机遇和挑战,制药企业需要积极面对。一方面,要抓住机遇,加大创新投入,加强研发创新,拓展市场空间,提升企业的竞争力。另一方面,更要积极应对监管改革带来的挑战,加强合规管理,完善质量管理体系,提高企业的合规性和质量控制能力。同时,加强与监管部门的沟通和协作也显得尤为重要,应及时了解监管要求的变化,确保企业的各项活动都符合监管要求。只有通过积极应对监管改革带来的机遇和挑战,制药企业才能够 在监管改革的大潮中不断发展壮大,实现高质量发展。

董作军

声音数字

声音

1. 药品标准是药品质量和安全的标尺,药典是国家药品标准体系的核心。在全体委员的共同努力下,2025年版药典编制工作更加注重吸纳创新成果、完善架构体系、严守安全底线、规范编制程序,药典科学性、系统性、安全性、规范性得到显著提升,形成了涵盖中药材、中药饮片、中成药、化学药品、生物制品、药用辅料、药包材等门类齐全的药品标准体系,圆满完成了编制大纲的各项目标和任务。

——国家药监局党组书记、局长,第十二届药典委员会主任委员李利出席第十二届药典委员会执行委员会全体会议并讲话

2. 药品医疗器械审评审批制度改革启动九年多来,在助推创新产品上市、提升产业创新能力、满足人民用药需求等方面成效有目共睹。现在我国医药创新处于关键时期,“升级版”的改革举措备受业界期待。

——中国药科大学药品监管科学研究院执行院长邵蓉针对12月23日召开的国务院常务会议部署深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高质量发展有关举措发言

3. 近年来,药品监管领域一系列改革措施着力强化制度创新,持续释放政策红利,给医药产业高质量发展注入强大动力。新举措的出台,必将有力激发医药创新活

力,释放高质量发展动力,助力实现高水平安全 and 高质量发展良性互动。

——山东省药监局党组书记、局长李涛针对深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高质量发展有关举措发言

4. 要按照中央经济工作会议精神,结合药品监管工作实际,认真落实“四个最严”要求,不断强化高效能监管,保障高水平安全,促进高质量发展。一是完善药品安全责任体系,全周期筑牢药品安全底线。健全药品安全风险会商机制,加强临床试验、委托生产、网络销售等重点环节和疫苗、血液制品等重点品种监管,严肃惩治违法违规行为。二是着力激发医药创新活力,全链条支持医药产业高质量发展。在药品研发、审评、生产、流通、使用各环节推出一批深层次、广覆盖的改革措施,着力打造具有全球竞争力的医药创新生态,加快创新药品和医疗器械上市步伐,提高医药产业发展的质量和效益。三是统筹“请进来”和“走出去”,全方位扩大对外开放合作。加强国际通用监管规则在国内的转化实施,积极推动药品进出口贸易便利化,鼓励跨国药企在我国投资设厂,助推我国医药产品走向国际市场。

——国家药监局党组书记、局长李利主持党组扩大会议,传达学习中央经济工作会议精神发言

5. 传统医药是人类文明创造的成果，需要代代守护、传承精华，也需要与时俱进、守正创新。中医药作为传统医药的杰出代表，是中华文明的瑰宝。中国始终坚持发展现代医药和传统医药并重，推动中西医药优

势互补、协调发展，推进中医药现代化、产业化，走出了一条独具特色的传统医药发展之路。

——国家主席习近平向2024世界传统医药大会致贺信

数 字

812479人：

截至2024年11月底，全国拥有执业药师812479人，环比增加4751人，平均每万人口拥有执业药师5.8人。具体分布如下：药品零售企业739282人，占91.0%；药品批发企业42040人；药品生产企业5419人；医疗机构25484人；其他领域254人。

208个：

2024前三季度有208个中成药在中国零售药店终端（城市实体药店+网上药店）销售过亿，其中有94个为独家品种（含独家剂型，下同）。从销售情况看，94个独家中成药销售额合计接近300亿，3个超10亿大品种领跑；从增长率看，超5成独家中成药呈正增长，其中有4个涨超100%；从集团层面看，华润医药、以岭药业、步长制药、国药集团、三金药业、天士力等均有多个品种在列。

5027亿元：

2024年1—10月中国实体药店零售规模（药品+非药）达5027亿元，同比下滑1.2%，降幅有所停滞；除非药外，药品的增长也相对停滞是主因。中化药TOP20品类中，

创新药为市场主力军，止咳类中成药需求增长明显。

916亿元：

2024年Q1~Q3中国城市实体药店终端中成药的销售额超过916亿元，同比微降0.24%，4个大类有正增长。142个中成药品牌卖过亿，华润三九的感冒灵颗粒以17亿元的销售额领跑，太极集团的藿香正气口服液、漳州片仔癀药业的片仔癀等5个品牌也卖出了10亿元以上；61个过亿品牌呈现正增长，最高涨幅超过371%。从集团来看，华润三九遥遥领先，扬子江药业、天士力、桂林三金集团等明星药企也有多个热销产品霸屏。

96%：

12月12日，在业界紧张与期盼下，第十批国采顺利开标。对比最高有效申报价，50多个产品降幅超过90%，最高降幅超过96%；原研药企继续“陪跑”，多个品种报出高价；国内过评头部药企仍为主角，倍特药业、齐鲁制药、科伦药业、正大制药等大厮杀。

政策法规

国家卫生健康委 民政部 国家医保局 国家中医药局 国家疾控局 关于促进医养结合服务高质量发展的指导意见

国卫老龄发〔2024〕40号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委、民政厅(局)、医保局、中医药局、疾控局:

为深入贯彻落实党的二十届三中全会精神,促进医养结合服务高质量发展,推动实现健康老龄化,不断增强老年人健康养老获得感,现提出以下意见:

一、加强质量管理

(一) 强化质量意识

各地要高度重视质量安全工作,指导提供医养结合服务的相关机构切实强化质量安全管理意识和能力,推动解决影响服务质量的突出问题,为老年人提供规范、安全、优质的医养结合服务。医养结合机构要牢固树立质量第一意识,强化质量安全管理主体责任,全面落实诊疗规范和行业标准,健全质量管理体系,提升质量安全管理精细化、科学化、规范化水平。

(二) 严格质量控制

各级卫生健康行政部门要将养老机构医疗卫生服务纳入质量安全管理体系,支持有条件的地方开展医养结合服务质量控

制管理工作,组织实施医养结合服务质量评价。鼓励将符合条件的医养结合机构纳入紧密型医联体统一管理,推动按照病情需要和资源分布双向转诊,促进医疗服务有序衔接,牵头单位要加强督促指导、业务支持和医疗卫生服务质量管理。鼓励各地卫生健康行政部门定期向社会公布提供养老服务的医疗卫生机构名单,各地民政部门定期向社会公布提供医疗服务的养老机构名单,作为开展行业监管、接受社会监督的依据。

(三) 促进质量共治

医疗机构设立的养老机构和养老机构设立的医疗机构,应分别符合养老机构、医疗机构的建筑和消防等要求,实行分区管理。医养结合机构要建立健全质量安全管理制度、人员岗位责任制度和服务管理制度。落实医养结合机构审批登记工作有关要求,未在业务(经营)范围增加“养老服务”的医疗机构,未取得《医疗机构执业许可证》或未经诊所备案的养老机构,不得使用“医养结合”等可能产生歧义或者误导公众的名

称。医疗机构举办养老机构应及时向卫生健康行政部门(含中医药主管部门,下同)报告。推动医疗资源丰富地区的部分一级、二级医院转型为护理院、康复医院等,有条件的医疗机构增加提供老年护理服务的床位数量。医疗资源富余地区的病床使用率较低的医疗卫生机构,如确有需要探索医疗床位和养老床位转换的,应向执业登记机关依法依规申请变更登记,并做好床位调整后关联事项的变更,同时进行养老机构备案。卫生健康行政部门与民政部门应及时共享相关信息。

二、提升服务质效

(四) 优化团队服务

推广团队服务,围绕老年人健康养老服务需求,建立由执业(助理)医师、注册护士、康复治疗人员、医疗护理员、养老护理员、健康照护师(长期照护师)、健康管理师、社会工作者及志愿者等组成的服务团队,为老年人提供健康教育、预防保健、疾病诊治、康复护理、长期照护、安宁疗护等综合连续的健康服务。支持药师、营养师等加入服务团队,满足老年人科学用药、营养改善等需求,最大限度帮助老年人维持身体功能,提高生活质量。

(五) 完善协作机制

深化医疗卫生机构与养老机构协议合作,支持医疗卫生机构在养老机构设立执业站点和家庭医生工作站,提供就近就便的医养结合服务。医养结合机构内部按规定做好医疗区和养老区之间服务转介与衔接。加大医保支持力度,支持将自愿申请且符合条件的医养结合机构内设医疗机构纳入医保定点范围,支持各地综合考虑医保基金承受能力,将符合条件的“互联

网+”医疗服务、治疗性康复辅助器具按程序纳入医保支付范围。支持将符合条件的医养结合机构纳入长期护理保险定点服务机构范围。对提供医养结合服务的医保定点医疗机构、长期护理保险定点服务机构,健全完善协议管理、费用审核和监控、监督检查等机制,确保医保、长期护理保险基金安全高效使用。

(六) 发展居家社区服务

加强健康促进与教育,开展健康知识传播,提升老年人主动健康能力。扎实开展基本公共卫生服务老年人健康管理、老年健康与医养结合服务项目,为老年人提供针对性健康管理服务,积极预防和早期干预老年疾病。支持有条件的医疗卫生机构延伸服务至社区养老服务机构、乡镇特困人员供养服务设施(敬老院)和农村幸福院,为失能(含失智)、慢性病、高龄、残疾等老年人提供医养结合服务,提升城乡社区老年人医疗卫生服务可及性。支持基层医疗卫生机构通过家庭医生签约为有需求的老年人提供上门巡诊、家庭病床等服务,在基础性签约服务的基础上,提供个性化服务。

(七) 推进“互联网+医养结合”

充分利用现有服务平台,推进医疗、养老服务信息互联互通和数据共享,医养结合机构实现院内老年人医疗与养老服务信息的共享共用。支持医养结合机构与有关医疗机构合作,开展远程诊疗、慢性病管理、康复护理指导等服务,鼓励通过互联网医院为老年常见病、慢性病患者复诊,推动优质医疗资源扩容下沉。探索人工智能在健康管理、健康监测、健康照护等方面的应用。

(八) 发挥中医药优势

发挥中医药治未病优势,开展中医养生

保健、营养指导、药膳食疗等活动,推广太极拳、八段锦等传统体育运动,培养健康生活方式。推动优质中医药服务进机构、进社区、进家庭。利用中医药技术方法,为老年人提供中医体质辨识以及常见病、多发病、慢性病诊断治疗、康复护理、健康管理等中医药服务,推广应用针刺、推拿、刮痧、拔罐、艾灸、熏洗等中医药适宜技术。

三、强化队伍建设

(九) 壮大服务力量

各级卫生健康行政部门要落实支持医务人员从事医养结合服务相关政策,细化配套措施,在人才招聘、使用和培养等方面向提供医养结合服务的医疗卫生机构倾斜。引导医疗、护理、医养照护与管理等相关专业毕业生到医养结合机构就业,支持退休医务人员到医养结合机构工作。支持有条件的地方和医养结合机构积极开展失能老年人家庭照护者知识技能培训。

(十) 拓展培养培训

各级卫生健康、民政部门要拓宽院校培养与机构培训相结合的人才培养培训路径。推动职业院校加强护理、医养照护与管理人才培养,支持医养结合机构、综合性医院老年医学科、基层医疗卫生机构及老年医学特色医院、康复医院、护理院等接续性医疗机构为教学实践和学生实习提供服务岗位。支持医养结合机构医务人员到本地区上级医疗卫生机构或所在紧密型医联体进修,加强专业知识技能的培训考核。

四、保障服务安全

(十一) 确保医疗服务安全

医养结合机构要健全医疗服务质量管理体系,严格落实医疗质量安全核心制度。开展入住老年人的入住评估和在院期

间动态评估,关注其基础疾病状况、心理与精神状态、日常生活能力等,及时发现病情变化并予以处理。提升医务人员对医疗质量(安全)不良事件的识别、防范和应急处置能力。严格落实老年人用药管理制度,加强对自带药品的管理,开展用药监测指导,确保老年人用药安全。

(十二) 强化安全生产工作

各级卫生健康、民政部门要将医养结合机构中的医疗卫生机构和养老机构分别纳入卫生健康和养老行业安全生产工作总体部署,建立分层分类教育培训机制,履行行业管理责任。医养结合机构要严格贯彻执行《安全生产法》《消防法》等法律法规和相关政策规定,建立健全安全生产责任制和安全生产规章制度,构建安全风险分级管控和隐患排查治理双重预防机制,完善应急预案,强化全员教育培训和日常督促检查,维护机构安全有序运行,保障生命健康安全。

(十三) 加强部门联合监管

各级卫生健康、民政部门要分别对医养结合机构中的医疗卫生机构和养老机构进行行业监管,纳入行业监督检查范围。卫生健康部门发现医疗机构举办的养老机构未按规定进行业务(经营)范围变更,或存在安全隐患的,要通报民政等监管责任部门。民政部门发现养老机构举办的医疗机构无执业资质、相关人员无行医资质而擅自提供诊疗服务等违法违规行为,或存在安全隐患的,要通报卫生健康等监管责任部门。各级医保部门要加强对纳入医保支付范围的医疗服务行为和医疗费用的监督,依法查处违法违规使用医保基金的行为,并通报行业主管部门;加大力度查处伪造医疗文书、虚构医药服务项目、过度诊疗、低标准住院等行

为,依法及时采取协议处理、行政处罚等措施。

(十四) 做好传染病防控

各级卫生健康、民政、疾病预防控制部门要指导医养结合机构加强感染管理和传染病防控工作,完善防控应急处置预案,落实医疗机构传染病防控责任清单各项任务。

医养结合机构要按要求对入住老年人和工作人员开展健康监测和聚集性疫情监测,并向辖区疾病预防控制机构报告。

国家卫生健康委 民政部 国家医保局
国家中医药局 国家疾控局
2024年12月12日

国家医保局国家卫生健康委员会 关于完善医药集中带量采购和执行工作机制的通知

医保发〔2024〕31号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团医疗保障局、卫生健康委员会:

近年来,各地区积极推进药品和医用耗材集中带量采购(以下简称“集采”),总体超量兑现了“带量”承诺。根据2024年《政府工作报告》部署,为加强集采全流程管理,切实坚持“为用而采”,促进医疗机构、医药企业遵循并支持集中带量采购机制,履行“带量”的核心要求,促进“采、供、用、报”有序衔接,巩固深化集中带量采购改革成果,现就有关工作通知如下。

一、确保中选药品和耗材进院

进一步支持将紧密型医共体作为整体进行报量。集采中选结果产生后,各省级医保部门要及时组织医疗机构与中选企业签订采购协议。各批次集采结果落地执行第3个月起,要组织对本区域医疗机构中选药品和耗材进院情况开展一轮问题排查,督促尚未完成进院采购的医疗机构尽快完成中选药品和耗材进院工作。对执行“一品两

规”的医疗机构,在选择中选药品以外的同通用名其他药品进院时,鼓励优先选择集采中选的备供企业药品。积极鼓励村卫生室(社区卫生服务中心/站)、民营医疗机构、零售药店参加集采,方便群众就近购买中选药品。

二、提升中选药品和耗材使用管理水平

医疗机构应完善内部考核办法和薪酬制度,建立集采结余留用资金使用分配机制,主要用于提升医务人员薪酬待遇。应按照临床技术规范要求,合理使用集采中选药品。在处方点评中加大对集采品种的点评力度,对于不合理大量使用高价非中选药品的科室和医生予以定期通报。对于无正当理由开具高价非中选药品的医生,按照处方管理有关规定处理。鼓励国家医学中心、行业协会充分发挥作用,制定完善用药指南,组织开展集采中选药品和耗材真实世界研究,为合理优先使用提供科学

引导。

三、落实好集采结余留用政策

对国家和省级集采节约的医保资金,各地按照相关规定给予医疗机构结余留用激励。各批次集采的每个采购年度结束后,各省级医保部门要督促指导统筹地区在下一年度内完成考核、测算和拨付工作,并向医疗机构说明资金性质和测算依据。结余留用资金计算要以医疗机构报量为基准,并统筹考虑实际使用量予以拨付,未报量的品种不予拨付结余留用资金。做好集采结余留用政策与支付方式改革激励约束机制的衔接,综合体现对医疗机构采购和使用中选药品和耗材的正向激励。

四、探索医疗服务价格协同联动

在医疗服务价格项目外单独收费的耗材,集采挤出虚高价格水分后,与该耗材紧密关联的手术治疗类项目应当优先纳入当年调价评估范围,必要时实施专项调整,现行价格低于周边地区或全国中位价格的加快实施调整。探索制定有差别的价格政策,按要求使用中选药品和耗材的医疗机构可优先执行调价结果,未按要求使用中选药品和耗材的医疗机构暂缓执行调价结果。耗材包含在医疗服务价格项目内收费的,应结合耗材采购成本变化情况,动态调整医疗服务价格,切实体现劳务付出。

五、加强集采品种挂网价格管理

集采中选药品和耗材应在各省级医药集采平台及时挂网并调整价格,中选企业新增补的集采品种应按中选药品的差比价关系确定挂网价格。做好非中选药品和耗材挂网及价格管理,对价格高于相关政策规定最高挂网价的非中选药品和耗材,采取暂停采购、撤网等措施。对于将中选或非中选医

用耗材部件组合形成高价系统(组套)并大量使用的情形,各地医保部门应提醒医疗机构规范采购和使用,并约谈、督促中选企业约束代理商和配送企业按规定提供中选系统(组套),必要时调整配送关系。

六、健全常态化监测机制

各省级医保部门要指导医药集中采购机构依托全国统一的医保信息平台药品和医用耗材招采管理子系统,提升对集采执行情况的信息化监测能力。动态监测每个采购品种、每家医疗机构的采购进度、采购量占比情况,对中选药品和耗材采购进度低于序时进度、非中选药品和耗材采购量占同品种药品耗材总采购量比例偏高、供应配送出现异常的,通过信息系统自动示警。联合采购办公室按月做好国家组织集采中选结果执行情况汇总分析,定期通报存在采购进度明显滞后、非中选药品和耗材采购量占比偏高等问题的省份及品种;各省级医保部门定期通报执行不力的地市和重点医疗机构。省级和省际联盟集采品种由各省级医保部门参照国家组织集采的做法开展监测通报,联盟采购牵头省份要督促各联盟参与省份履行“带量”要求。地市级医保部门要发挥好监督职能,掌握辖区内医疗机构集采品种的采购情况,出现供应配送问题的及时反馈省级医保部门协调解决。以集采品种为重点推进省级平台统一结算,并探索扩大到其他品种,加强结算情况监测,推进医保基金与医药企业直接结算集采药品耗材。

七、优化考核方式不搞“一刀切”

医疗机构完成约定采购量后,仍应按要求优先采购使用中选药品和耗材。未完成约定采购量或非中选药品和耗材采购比例

超过规定要求的,相关品种视为考核不合格。因纳入国家和本省份重点监控合理用药药品目录、发生公共卫生事件、临床指南药物推荐级别变化等,导致临床需求发生重大变化、医疗机构未完成中选药品约定采购量的,可不考核相关中选药品约定采购量完成情况。对于短缺药、急抢救药和季节性用药等特殊品种,在考核合理优先使用中选药品的同时,要把保障供应作为重要考量因素。医疗机构采购备供企业的药品,以及价格低于中选药品且达到同等质量疗效的非中选药品或可替代药品,不纳入执行情况考核范围。医疗机构反映中选药品出现供应问题的,经地方医保部门核实后,该医疗机构采购备供企业药品可直接视作采购中选药品,并享受医保资金结余留用政策;采购非中选药品的,相应的用量不计入集采执行情况考核范围。加强基本药物与集采药品执行考核的有机衔接,形成政策合力。

八、健全集采工作会商机制

各省级医保部门牵头会同卫生健康及相关部门、医疗机构、中选企业等,健全集采工作会商处置机制。对于医疗机构反映的企业供应不足、配送不及时、选择性配送、约定采购量完成后不配送,以及药品剂型规格不适宜、包装不合理、批号印刷不清晰等问题,要加强工作会商,畅通沟通渠道,明确应对处置时间节点。完善药品供应企业信用管理制度,处理中选企业不配送影响临床(含基层)用药的行为。各地会商处置机制要进一步明确中选药品持续稳定供应的具体要求,并明确医疗机构合理选择其他替代药品的例外措施。

九、协同推进行业综合监管

各地要推动形成鼓励优先使用中选药品和耗材的导向,与纠正医药购销领域和医疗服务中不正之风联席工作机制做好衔接,会同相关部门分析研判“带金销售”等不正之风线索,对于查实的问题,按照职责权限依法依规处理。对无故不按规定优先使用中选药品和耗材的医疗机构,采取提醒教育、约谈、通报等措施,情节严重的由医保、卫生健康部门开展联合约谈,必要时将有关线索移交审计、纪检监察机关。对供应不及时不稳定的企业按照采购文件予以处置。对查实存在“带金销售”行为的医药企业,按照医药价格和招采信用评价有关规定予以失信评级。

十、加强政策解读和宣传培训

各级医保、卫生健康部门要提高政治站位,全面准确解读医药集中带量采购政策,引导医务人员、患者进一步认识集采改革的重大意义。各地医保部门要会同卫生健康部门组织对辖区内医疗机构开展一轮结余留用政策培训,要求分管院长及药剂、耗材、医保、财务等科室负责人参加,说明结余留用政策的逻辑内涵、测算方式、考核要求、资金用途等,引导医疗机构在规范执行政策中实现共赢。要会同相关部门科学客观宣传仿制药质量和疗效一致性评价,指导医务人员做好对患者解释沟通工作,凝聚共识,营造良好舆论氛围。

特此通知。

国家医保局
国家卫生健康委员会
2024年11月18日

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

国办发〔2024〕53号

各省、自治区、直辖市人民政府，国务院各部委、各直属机构：

为深入贯彻落实习近平总书记关于药品医疗器械监管和医药产业发展的重要指示批示精神，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，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，坚持科学化、法治化、国际化、现代化的监管发展道路，统筹高质量发展和高水平安全，深化药品医疗器械监管全过程改革，加快构建药品医疗器械领域全国统一大市场，打造具有全球竞争力的创新生态，推动我国从制药大国向制药强国跨越，更好满足人民群众对高质量药品医疗器械的需求。

到2027年，药品医疗器械监管法律法规制度更加完善，监管体系、监管机制、监管方式更好适应医药创新和产业高质量发展需求，创新药和医疗器械审评审批质量效率明显提升，全生命周期监管显著加强，质量安全水平全面提高，建成与医药创新和产业发展相适应的监管体系。到2035年，药品医疗器械质量安全、有效、可及得到充分保障，医药产业具有更强的创新创造力和全球竞争力，基本实现监管现代化。

二、加大对药品医疗器械研发创新的支持力度

（一）完善审评审批机制全力支持重大创新

按照“提前介入、一企一策、全程指导、研审联动”要求，审评审批资源更多向临床急需的重点创新药和医疗器械倾斜，在临床试验、注册申报、核查检验、审评审批等全过程加强沟通交流，提供个性化指导。（国家药监局负责）

（二）加大中药研发创新支持力度

完善中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药特色审评证据体系，建立医疗机构规范收集整理人用经验数据的机制。健全符合中药特点的中药监管体系。积极支持名老中医方、医疗机构中药制剂向中药新药转化。鼓励运用符合产品特点的新技术、新工艺、新剂型改进已上市中药品种。（国家药监局牵头，工业和信息化部、国家卫生健康委、国家中医药局按职责分工负责）

（三）发挥标准对药品医疗器械创新的引领作用

深入推进国家药品医疗器械标准提高行动计划，积极推进新技术、新方法、新工具的标准研究和转化。完善国家药品标准数据库，发布并及时更新网络版中国药典。优化医疗器械标准体系，研究组建人工智能、

医用机器人等前沿医疗器械标准化技术组织。加强中医医疗器械标准制定。(国家药监局牵头,工业和信息化部、国家卫生健康委、市场监管总局、国家中医药局按职责分工负责)

(四) 完善药品医疗器械知识产权保护相关制度

部分药品获批上市时,对注册申请人提交的自行取得且未披露的试验数据和其他数据,分类别给予一定的数据保护期。对符合条件的罕见病用药品、儿童用药品、首个化学仿制药及独家中药品种给予一定的市场独占期。加快药品医疗器械原创性成果专利布局,提升专利质量和转化运用效益。(国家知识产权局、国家药监局按职责分工负责)

(五) 积极支持创新药和医疗器械推广使用

加大创新药临床综合评价力度,加强评价结果分析应用。研究试行以药学和临床价值为基础的新上市药品企业自评,优化新上市药品挂网服务。坚持基本医疗保险“保基本”功能定位,完善医保药品目录调整机制,研究规范医保医用耗材目录和医疗服务项目目录,按程序将符合条件的创新药和医疗器械纳入医保支付范围,鼓励医疗机构采购使用。完善多层次医疗保障体系,提高创新药多元支付能力。积极向公众传播准确、全面的创新药和医疗器械信息。(工业和信息化部、国家卫生健康委、市场监管总局、国家医保局、国家药监局按职责分工负责)

三、提高药品医疗器械审评审批质效

(六) 加强药品医疗器械注册申报前置指导

缩短临床急需创新药临床试验沟通交流等待时限。开展多渠道多层次沟通,办好

“药审云课堂”、“器审云课堂”,发挥审评检查分中心和医疗器械创新服务央地联动机制作用,加强对注册申报规则的宣传解读。(国家药监局负责)

(七) 加快临床急需药品医疗器械审批上市

对临床急需的细胞与基因治疗药物、境外已上市药品、联合疫苗、放射性药品、珍稀濒危药材替代品的申报品种,以及医用机器人、脑机接口设备、放射性治疗设备、医学影像设备、创新中医诊疗设备等高端医疗装备和高端植介入类医疗器械,予以优先审评审批。(国家卫生健康委、国家药监局按职责分工负责)

(八) 优化临床试验审评审批机制

省级药品监管部门提出申请,国家药监局同意后,在部分地区开展优化创新药临床试验审评审批试点,将审评审批时限由60个工作日缩短为30个工作日。医疗器械临床试验审评审批时限由60个工作日缩短为30个工作日。优化生物等效性试验备案机制。(国家药监局牵头,试点地区省级人民政府配合)

(九) 优化药品补充申请审评审批

省级药品监管部门提出申请,国家药监局同意后,在部分地区开展优化药品补充申请审评审批程序改革试点,需要核查检验的补充申请审评时限由200个工作日缩短为60个工作日。优化原料药管理,原料药登记主体可依法变更。(国家药监局牵头,试点地区省级人民政府配合)

(十) 优化药品医疗器械注册检验

将药品注册检验、生物制品批签发检验和进口药品通关检验每批次用量从全项检验用量的3倍减为2倍。畅通创新药和医疗

器械优先检验绿色通道,对临床急需药品医疗器械实行即收即检。(国家药监局负责)

(十一) 加快罕见病用药品医疗器械审评审批

对符合条件的罕见病用创新药和医疗器械减免临床试验。将罕见病用药品注册检验批次由3批减为1批,每批次用量从全项检验用量的3倍减为2倍。基于产品风险统筹安排进口罕见病用药品注册核查与上市后检查,缩短境外核查等待时限。探索由特定医疗机构先行进口未在境内注册上市的临床急需罕见病用药品医疗器械。鼓励国家医学中心加大罕见病用药品医疗器械配备和使用力度。鼓励高水平医疗机构自行研制使用国内尚无同品种产品上市的罕见病用诊断试剂。(国家卫生健康委、国家药监局按职责分工负责)

四、以高效严格监管提升医药产业合规水平

(十二) 推进生物制品(疫苗)批签发授权

在充分评估风险基础上,逐步扩大授权实施生物制品(疫苗)批签发的省级药品监管部门检验检测机构和品种范围。季节性流感疫苗等品种的批签发时限缩短至45个工作日以内。(国家药监局牵头,有关地区省级人民政府配合)

(十三) 促进仿制药质量提升

优化仿制药审评、核查工作机制,基于产品风险加大批准前动态检查力度。加强对委托研发、受托生产和上市后变更的监管,支持信息化水平高、质量保证和风险控制能力强的企业接受委托。将仿制药质量和疗效一致性评价逐步向滴眼剂、贴剂、喷雾剂等剂型拓展。(国家药监局负责)

(十四) 推动医药企业生产检验过程信息化

推动新一代信息技术与医药产业链深度融合,支持药品医疗器械生产企业数智化转型。严格监督疫苗生产企业全面落实生产检验过程信息化要求。分批推进血液制品生产信息化改造,推动建立覆盖从采浆、入厂到生产、检验全过程的血液制品信息化管理体系。(工业和信息化部、国家卫生健康委、国家药监局按职责分工负责)

(十五) 提高药品医疗器械监督检查效率

强化面向企业的质量安全警示教育,督促企业全面完善质量管理体系。根据企业 and 产品风险等级合理确定检查频次,减少重复检查。鼓励国家与省级药品监管部门协同开展涉及生产企业的注册现场检查与生产质量管理规范符合性检查。对同时生产第一类医疗器械的第二类、第三类医疗器械生产企业,开展合并检查。(国家药监局负责)

(十六) 强化创新药和医疗器械警戒工作

指导督促创新药上市许可持有人建立完善药物警戒体系,主动监测、报告和分析不良反应,持续开展创新药上市后研究。基于创新药和医疗器械风险特点完善药品不良反应和医疗器械不良事件监测平台。加强创新药和医疗器械上市后主动监测。(国家卫生健康委、国家药监局按职责分工负责)

(十七) 提升医药流通新业态监管质效

建立药品医疗器械网络销售安全风险共治联盟,压实网络交易第三方平台责任。支持批发企业有效整合仓储资源和运输资源,构建多仓协同物流管理模式。优化许可流程,提高零售连锁率。按照省级炮制规范

炮制的中药饮片可按规定跨省销售,按照国家药品标准生产的中药配方颗粒可直接跨省销售。(国家药监局牵头,商务部、国家卫生健康委、市场监管总局、国家中医药局按职责分工负责)

五、支持医药产业扩大对外开放合作

(十八) 深入推进国际通用监管规则转化实施

持续推动药品审评技术要求与国际人用药品技术协调会规则协调一致,支持药物临床试验机构参与创新药物早期临床研发,支持开展国际多中心临床试验,促进全球药物在我国同步研发、同步申报、同步审评、同步上市。积极推进国际医疗器械监管机构论坛、全球医疗器械法规协调会技术指南在我国转化实施。(国家卫生健康委、国家药监局按职责分工负责)

(十九) 探索生物制品分段生产模式

省级药品监管部门提出申请,国家药监局同意后,在部分地区开展生产工艺、设施设备有特殊要求的生物制品分段生产试点,率先推进抗体偶联药物、多联多价疫苗等分段生产。支持符合条件的境外药品上市许可持有人在统一的药品质量管理体系下,以自建产能或者委托生产形式开展跨境分段生产。(国家药监局牵头,试点地区省级人民政府配合)

(二十) 优化药品医疗器械进口审批

简化香港、澳门已上市传统口服中成药审评审批。优化进口药材管理,扩大境外优质药材资源进口。境外已上市药品在取得我国药品批准证明文件后,对符合要求的获批前商业规模批次产品,允许进口销售。优化已在境内上市的境外生产药品医疗器械转移至境内生产的审评审批流程,支持外商

投资企业将原研药品和高端医疗装备等引进境内生产。(国家药监局负责)

(二十一) 支持药品医疗器械出口贸易

加快推进加入国际药品检查合作计划。将出具出口销售证明的范围拓展到所有具备资质的企业按照生产质量管理规范生产的药品医疗器械。加强中药资源国际交流合作,积极开展国际监管政策宣贯和交流,支持具有临床优势的中药在境外注册上市。(商务部、国家中医药局、国家药监局按职责分工负责)

六、构建适应产业发展和安全需要的监管体系

(二十二) 持续加强监管能力建设

优化监管技术支撑机构设置,加强专业化队伍建设,充实高素质专业化技术力量。逐步赋予能力达标的审评检查分中心更多职责,扩大审评产品和检查企业范围,稳步发展与区域产业特点相适应的审评检查能力。推进省级药品监管部门医疗器械审评机构和审评人员能力评价。鼓励各地结合医药产业发展实际,完善地方监管体制机制,加强队伍能力建设。鼓励有条件的省级药品监管部门积极推进改革试点,开展更多药品医疗器械审评等工作。(国家药监局牵头,人力资源社会保障部和各省级人民政府按职责分工负责)

(二十三) 大力发展药品监管科学

以药品监管科学全国重点实验室为龙头,加强药品监管科学创新研究基地建设。部署推进药品监管科学技术攻关任务,完善成果转化和科研人员激励机制,加快开发支持监管决策的新工具、新标准、新方法。(科技部、国家药监局按职责分工负责)

(下转第22页)

药物警戒

国家药监局关于修订小儿化食制剂
和消咳喘制剂说明书的公告

2024年第106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化食制剂和消咳喘制剂说明书中的[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:

小儿化食口服液说明书修订要求

一、[不良反应]项下应包括以下内容

监测数据显示,小儿化食制剂可见以下不良反应报告:腹泻、腹痛、皮疹、瘙痒等。

二、[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。

三、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 忌食辛辣、生冷、油腻食物。
2. 按照用法用量服用,本品不宜长期服用。
3. 婴幼儿用药前请咨询医师,且应当在医师指导下服用。
4. 脾虚夹积者慎用,如确需服用,应当在医师指导下服用。
5. 服药3天症状未改善,或者服药期间症状加重,或者出现新的症状者,应当去医院就诊。
6. 长期厌食,体弱消瘦者,或者恶心呕

吐严重者,应当去医院就诊。

7. 本品含三棱,不宜与含芒硝、玄明粉的中药方剂或者成药同时服用。

8. 本品含牵牛子,不宜与含巴豆、巴豆霜的中药方剂或者成药同时服用。

9. 过敏体质者慎用。

10. 本品性状发生改变时禁止使用。

11. 儿童必须在成人监护下使用。

12. 请将本品放在儿童不能接触的地方。

13. 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。)

小儿化食丸说明书修订要求

一、[不良反应]项下应包括以下内容

监测数据显示,小儿化食制剂可见以下不良反应报告:腹泻、腹痛、皮疹、瘙痒等。

二、[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。

三、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 忌食辛辣生冷油腻食物。

2. 本品不宜长期服用。

3. 脾虚夹积者慎用。

4. 本品含三棱,不宜与含芒硝、玄明粉的中药方剂或者成药同时服用。

5. 本品含牵牛子,不宜与含巴豆、巴豆霜的中药方剂或者成药同时服用。

6. 过敏体质者慎用。

(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。)

消咳喘糖浆(含醇)说明书修订要求

一、[警示语]项下应包括以下内容

本品含乙醇(酒精),对酒精过敏者禁用。

二、[不良反应]项下应包括以下内容

监测数据显示,消咳喘糖浆可见以下不良反应报告:

恶心、呕吐、口干、腹痛、腹泻、腹胀、腹部不适、头晕、头痛、嗜睡、皮疹、瘙痒、潮红、心悸、心动过速、胸部不适、呼吸困难、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

1. 对本品及所含成份过敏者禁用。

2. 本品含乙醇(酒精),对乙醇(酒精)过敏者禁用。

3. 糖尿病患者禁用。

4. 正在使用头孢菌素类、硝基咪唑类(如甲硝唑)等抑制乙醛脱氢酶活性药物的患者禁用。

四、[注意事项]项下应包括以下内容

1. 服药期间饮食宜清淡,忌食辛辣刺激性食物,忌烟酒。

2. 因本品含有20%~28%的乙醇(酒精),与头孢菌素类(如头孢氨苄、头孢呋辛、

头孢他啶)、硝基咪唑类(如甲硝唑、替硝唑)等抑制乙醛脱氢酶活性药物联合使用可能导致双硫仑样反应。

3. 服用本品后不得驾驶机动车、车、船,以及从事高空作业、机械作业及操作精密仪器;对酒精相关的危险疾病或者个体(如肝病患者、酒精性心肌病、运动员等)应当禁用或者慎用。

4. 过敏体质者慎用。

5. 本品性状发生改变时禁用。

6. 请将本品放在儿童不能接触的地方。

(注:如现行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。)

消咳喘糖浆(无醇)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,消咳喘糖浆可见以下不良反应报告:

恶心、呕吐、口干、腹痛、腹泻、腹胀、腹部不适、头晕、头痛、嗜睡、皮疹、瘙痒、潮红、心悸、心动过速、胸部不适、呼吸困难、过敏反应等,有过敏性休克个例报告。

二、[禁忌]项下应包括以下内容

1. 糖尿病患者禁用。

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. 服药期间饮食宜清淡,忌食辛辣刺激性食物,忌烟酒。

2. 过敏体质者慎用。

3. 本品性状发生改变时禁用。

4. 请将本品放在儿童不能接触的地方。

(注:如现行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。)

消咳喘颗粒(片、分散片、胶囊)

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,消咳喘制剂可见以下不良反应报告:

恶心、呕吐、口干、腹痛、腹泻、腹胀、腹部不适、头晕、头痛、嗜睡、皮疹、瘙痒、潮红、心悸、心动过速、胸部不适、呼吸困难、过敏反应等,有过敏性休克个例报告。

二、[禁忌]项下应包括以下内容

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. 服药期间饮食宜清淡,忌食辛辣刺激性食物,忌烟酒。

2. 过敏体质者慎用。

3. 本品性状发生改变时禁用。

4. 请将本品放在儿童不能接触的地方。

(注:如现行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。)

(摘自国家药品监督管理局网站)

国家药监局关于修订宫炎平制剂说明书的公告

2024年第134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宫炎平制剂,包括片剂(包括糖衣片、薄膜衣片和分散片)、丸剂(滴丸)和胶囊剂说明书中的[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:

宫炎平制剂说明书修订建议

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、胃痛、腹泻、腹部不适、胃肠胀气、食欲不振等。

皮肤:皮疹、瘙痒等。

神经系统:头晕、头痛等。

其他:口干、乏力、胸闷等。

二、[禁忌]项下应包括以下内容

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. 忌食生冷、辛辣食物,不宜同时服用酸味食物。

2. 严格按照用法用量服用,本品不宜过量服用。

3. 孕妇慎用。

4. 血虚失荣腹痛及寒湿带下者慎用。

5. 过敏体质者慎用。

(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破伤风人免疫球蛋白说明书的公告

2024年第153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,国家药监局决定对破伤风人免疫球蛋白说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下:

破伤风人免疫球蛋白说明书修订要求

一、[不良反应]项下增加以下内容

上市后监测发现破伤风人免疫球蛋白有以下不良反应/事件报告:

给药部位反应:疼痛、肿胀、发红、硬结等;

全身性反应:乏力、寒战、发热、四肢或面部肿胀、面部苍白或潮红等;

皮肤及皮下组织:皮疹、瘙痒、红斑、多汗、血管性水肿等;

神经系统:头晕、头痛、感觉减退、晕厥、嗜睡等;

胃肠系统:恶心、呕吐、腹泻等;

免疫系统:超敏反应、过敏样反应、过敏

性休克等;

心血管系统:胸部不适、心悸等;

呼吸系统:呼吸急促、呼吸困难、喉水肿等。

二、[注意事项]项下应在说明书原有内容基础上,增加以下内容

本品可能引起过敏反应,严重者可发生过敏性休克。用药前应仔细询问患者用药史和过敏史,用药过程中应密切观察,一旦出现过敏反应或其他严重不良反应,应停药并及时治疗。

有血栓栓塞危险因素的患者需注意监测血栓栓塞事件的相关症状,如肢体疼痛或肿胀、胸痛、呼吸急促、局部神经功能障碍、意识障碍等。

(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风湿骨痛制剂说明书的公告

(2024年第138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风湿骨痛制剂,包括片剂、丸剂、胶囊

剂、颗粒剂说明书中的[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:

风湿骨痛片(丸、胶囊、颗粒)说明书修订要求

一、[警示语]项下应包括以下内容

1. 本品含制川乌、制草乌,不可过量服用,不可长期连续服用。

2. 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,风湿骨痛片(丸、胶囊、颗粒)可见以下不良反应报告:

胃肠系统:恶心、呕吐、口干、口苦、腹痛、腹泻、腹胀、腹部不适、返酸、嗝气、食欲减退等,有胃肠道出血个案报告。

皮肤及皮下组织:瘙痒、皮疹、红斑、荨麻疹、多汗、斑丘疹、皮肤肿胀等。

神经系统:头晕、头痛、舌麻木等。

其他:心悸、胸闷、呼吸困难、高血压、失眠、烦躁、乏力、发热、潮红、水肿、过敏反应等。

三、[禁忌]项下应包括以下内容

1. 孕妇及哺乳期妇女忌用。

2. 严重心脏病,高血压,肝、肾疾病

忌服。

3. 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. 本品含乌头碱,应当严格在医生指导下按规定量服用。不可过量服用,不可长期连续服用。服药后如果出现唇舌发麻、头痛头昏、腹痛腹泻、心烦欲呕、呼吸困难等情况,应当立即停药并到医院就治。

2. 本品含制川乌、制草乌,不宜与半夏、瓜蒌、瓜蒌子、瓜蒌皮、天花粉、川贝母、浙贝母、平贝母、伊贝母、湖北贝母、白蔹、白及同用。

3. 过敏体质者慎用。

4. 运动员慎用。

5. 请将本品放在儿童不能接触的地方。

(注:如现行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。)

(摘自国家药品监督管理局网站)

欧盟建议采取措施降低止痛药 安乃近粒细胞缺乏症风险

欧洲药品管理局(EMA)的安全委员会(PRAC)建议针对止痛药安乃近的粒细胞缺乏症风险(已知副作用)采取控制措施。粒细胞缺乏症是指粒细胞(一种白细胞)突然急剧减少,可导致严重甚至致命的感染。

2024年6月EMA开始对含止痛药安乃近的药物粒细胞缺乏症风险进行审查,审查公告相关情况详见《药物警戒快讯》[第8期(总第256期)]。在审查了有关安乃近粒细胞缺乏症风险的数据后,PRAC认为需要更

新产品信息中的现有警示信息。这些更改旨在提高患者和医护人员对这一严重副作用的认识,并促进其早期发现和诊断。

委员会建议,医护人员必须告知患者在出现粒细胞缺乏症状时停止服用这些药物,并立即就医。粒细胞缺乏症症状包括发烧、发冷、咽喉痛以及身体湿润内表面(黏膜)的疼痛,尤其是口腔、鼻腔和咽喉或生殖器、肛门部位。患者在治疗期间和停止治疗后不久都必须对这些症状保持警惕。

如果服用安乃近治疗发烧,粒细胞缺乏症的一些早期症状可能会被忽视。同样,当抗生素与安乃近同时使用时,这些症状也可能被掩盖。

如果患者出现粒细胞缺乏症的症状,就必须立即进行血细胞水平检测(包括不同类型白细胞的水平)。在等待结果期间,必须停止使用。

PRAC 还建议,安乃近不得用于粒细胞缺乏风险增加或易患粒细胞缺乏症的患者。这包括曾因服用安乃近或吡唑酮类、吡唑烷类的类似药物引起粒细胞缺乏症的患者、骨髓有问题的患者或患有影响血细胞生成或功能疾病的患者。

这些建议是在对所有可用证据(包括科学文献数据、上市后安全性数据以及患者和医护人员等利益相关者提交的信息)进行审查后提出的。在审查过程中,PRAC 征求了由具有疼痛管理经验的专家、血液学专家、全科医生、药剂师和患者代表组成的专家组的意见。

PRAC 的结论是,安乃近类药物的获益仍然大于风险。不过,所有含安乃近药物的产品信息都将根据这些建议进行更新。当前,PRAC 的建议将送交人用药互认和分散程序协调小组(CDMh),供其在9月份的会议上审议。

议上审议。

给医务人员的建议:

安乃近诱发粒细胞缺乏症与剂量无关,可发生在治疗期间的任何时间或停药后不久,即使是既往使用过此类药物而未出现其症状的患者也可能发生。

必须告知使用安乃近治疗的患者,如果出现粒细胞缺乏症症状,应立即停止使用并就医,并且在整个治疗过程中和停药后不久对这些症状保持警惕,因为粒细胞缺乏症可能会延迟发生。如果服用安乃近治疗发烧,粒细胞缺乏症的一些早期症状可能会被忽视。同样,如果同时服用安乃近和抗生素,症状也可能被掩盖。

如果患者出现粒细胞缺乏症的症状,应立即进行血细胞计数(包括差值计数),并且必须在检查结果出来之前停止使用。如果确认为粒细胞缺乏症,则不得重新使用。不再建议对患者进行常规血细胞计数监测,因为审查未发现任何证据支持其对早期监测安乃近引起的粒细胞缺乏症的有效性。

曾发生过安乃近诱发的粒细胞缺乏症或由其他吡唑酮类、吡唑烷类药物诱发的粒细胞缺乏症、骨髓功能受损或患有造血系统疾病的患者禁用安乃近。

(摘自欧盟EMA网站)

英国提醒注意 GLP-1 受体激动剂的潜在副作用和错误使用可能性

英国药品和健康产品管理局(MHRA) 2024 年 10 月发布信息,提醒医务人员告知患者与胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RAs)相关的常见和严重副作用。

背景:

GLP-1RAs 在其获批适应症范围内使用时,是一种安全有效的治疗方法。然而,与所有药品一样,使用 GLP-1RAs 同样存在风险。

GLP-1RAs 是一类用于治疗 II 型糖尿病和肥胖症的药品。英国现有五种 GLP-1RAs: 度拉糖肽、艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽和司美格鲁肽。商品名为 Wegovy 的司美格鲁肽还获批用于降低已确诊心血管疾病患者发生心血管事件风险的预防性治疗。商品名为 Mounjaro 的替尔泊肽是一种葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)受体和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体双重激动剂。

有些 GLP-1RA 产品有多个商品名和多种适应症。

公众对使用 GLP-1RA 产品减肥的兴趣很高。对于肥胖患者(BMI > 30kg/m²)或超重(BMI > 27kg/m²)并伴有体重相关并发症如心血管疾病的患者, 获批用于减轻体重的 GLP-1RA 产品是有效的治疗选择。Saxenda(利拉鲁肽)、Wegovy(司美格鲁肽)和 Mounjaro(替尔泊肽)是获批可用于体重控制的 GLP-1RA 产品。

有轶闻证据和药品不良反应报告表明, 有人在获批适应症之外滥用 GLP-1RA 产品进行体重控制。对于没有肥胖症或没有超重并伴有体重相关并发症的人使用这些药品减肥的获益和风险, 尚未进行研究。

GLP-1RA 药品相关的不良反应风险:

医务人员在开具 GLP-1RAs 用于体重控制的处方时, 应充分告知患者确保其了解与这些药品相关的潜在药品不良反应做出知情决策。这些不良反应包括常见的胃肠道反应, 如果得不到有效控制, 可能会导致严重的并发症。

胃肠道副作用更可能发生在治疗初期或增加给药剂量后的近期。医务人员还应讨论严重但不常见的风险, 如胰腺炎和胆囊疾病, 每 100 到 10000 个接受 GLP-1RA 治疗

的患者中就有 1 人可能会出现。

非糖尿病患者发生低血糖的风险已列入 Saxenda 和 Wegovy 的产品信息中, 这两种药品获批用于控制体重; 应让患者了解低血糖的体征和症状以及应采取的措施。

MHRA 已收到有人因使用 GLP-1RAs 减肥时出现疑似药品不良反应进而住院治疗的黄卡报告。曾有发生胃肠道不良反应后出现严重脱水的报告, 其中包括可能不符合处方标准和不恰当地将这些药品用于减肥的患者。然而, 从黄卡数据中很难确认药品的不当使用或错误使用。

截至 2024 年 8 月 16 日, MHRA 已收到 5073 份用于体重控制时发生的 GLP-1RA 相关的常见胃肠道反应(包括恶心、呕吐和腹泻)报告, 其中 46 份报告的患者住院治疗。MHRA 还收到一些未指明商品名或未提供使用适应症详情的报告, 因此未将其纳入本数据中。

在解读这些信息时, 应该了解我们并不清楚使用这些药品的确切人数。由于缺乏处方数据, 因此很难确定药品不良反应的发生频率。此外, 药品实际使用情况、药品供应情况以及药品获批后使用时间也会影响报告数量。由于自发报告的局限性, 一些报告可能缺乏包括住院治疗在内的严重后果信息, 而未报告适应症且未注明商品名的报告也未纳入本数据, 因此可能会低估风险。还应注意, 有些报告可能报告了其他导致住院的严重药品不良反应, 但与胃肠道不良反应无关。也曾收到包含不止一种常见胃肠道不良反应的报告, 例如呕吐和恶心。

给医务人员的建议:

在首次开具处方和增加给药剂量时, 告知患者胃肠道副作用这一常见风险, 每 10 个

患者中就有1个以上可能会出现这种副作用。这些副作用通常并不严重,但有时会导致需住院治疗的严重并发症,例如严重脱水。

注意非糖尿病患者使用某些 GLP-1RAs 用以控制体重时可能会出现低血糖;确保患者了解低血糖的症状和体征,并知道一旦出现低血糖应立即就医。

还应提醒患者,如果不是由有资格的医务人员开具用于减肥的 GLP-1RA 药品处方可能有造假风险,并应注意某些造假药品已被发现含有胰岛素。

注意有报告称 GLP-1RAs 有可能超适应症错误用于以审美为目的的减肥。

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:

GLP-1RAs 是处方药,必须在医生指导下使用,只能由有资格的医务人员开具处方。尚未研究在获批适应症之外将 GLP-1RAs 用于减肥的获益和风险。

GLP-1RAs 治疗的常见胃肠道副作用(包括恶心、呕吐、腹泻和便秘)可能会持续数天,每10个病人中就有1个以上可能会出现这种副作用。这可能会导致脱水,严重时可能会引起其他需住院治疗的严重并发症,如肾损伤。有时在出现呕吐和腹泻等胃肠道副作用后会出现脱水,在整个治疗过程中多补充液体(如水)保持充足的水分以避免脱水。

GLP-1RAs 的其他严重但不常见的副作用包括急性胆石症、胰腺炎和严重过敏反应。

如果获得私人处方(来自非国家医疗服务体系处方者),请确保药品从可靠来源(如有资格的网上药店)配发,以避免收到假药的风险。仔细阅读患者信息手册中的使用说明,并按规定剂量用药。如果您担心任何副作用,请咨询医务人员。

(摘自英国 MHRA 网站)

加拿大评估奥氮平与抗利尿激素分泌不当综合征和低钠血症之间的潜在风险

加拿大卫生部对使用奥氮平引起抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH)和低钠血症的潜在风险进行了审查。此次安全审查的起因是一家生产含奥氮平药物的生产商在日常监测中发现一份涉及 SIADH 的低钠血症风险病例报告后,就继发于其风险提供了一份安全报告。

SIADH 是指人体释放过多的抗利尿激素,这是一种有助于调节体内水分平衡的激素。过多的抗利尿激素会导致体内蓄积更多的水分,通常会导致低钠血症,即血钠水

平过低。

低钠血症的症状包括肌肉痉挛、震颤、头痛、恶心和呕吐。如果血钠水平过低或钠水平下降过快,症状可能会发展为癫痫发作、昏迷和呼吸停止,造成危及生命的后果。

奥氮平在加拿大按处方药管理,用于治疗精神分裂症和相关精神障碍以及双相情感障碍。肌肉注射时,还可用于快速控制患者的躁动。于1996年在加拿大上市(商品名:Zyprexa),目前有片剂、口腔崩解片和肌肉注射溶液三种剂型。2023年,加拿大的奥

氮平处方量约为340万张。

加拿大卫生部审查了企业提供的现有信息,以及在加拿大警戒数据库和科学文献中查询到的信息。共15例(1例加拿大病例)服用奥氮平的患者出现SIADH或低钠血症的病例报告。其中12例(1例加拿大病例)报告了SIADH,3例仅报告了低钠血症。

在这15例病例中,13例(11例SIADH、2例低钠血症)被认为可能与使用奥氮平有关,2例(1例SIADH、1例低钠血症)因信息缺失或相互矛盾而无法评估。总体而言,由于混杂因素(可能导致SIADH或低钠血症发生的其他因素)的存在以及临床信息的缺失,这些病例为使用奥氮平发生SIADH和低钠血症之间的联系提供的证据有限。

加拿大卫生部还审查了科学文献中发表的30篇文章,这些文章调查或总结了抗精神病药物(包括奥氮平)与SIADH和低钠血症之间关联的现有证据。由于研究的局限性,包括混杂因素的存在,支持使用奥氮平与SI-

ADH和低钠血症之间存在关联的证据有限。

加拿大卫生部的审查无法确认使用奥氮平与SIADH和低钠血症的发生之间存在明确的联系。但是,不能排除可能存在的联系。

结论:

加拿大卫生部对现有资料进行了审查,虽然无法证实两者之间存在明确的联系,但不能排除奥氮平与SIADH和低钠血症风险之间可能存在的联系。尽管现有证据有限,但考虑到奥氮平在加拿大的广泛使用以及可能使用该药物的患者群体的特殊性,有必要对这些风险采取预防措施。

加拿大卫生部将与生产商合作,更新所有含奥氮平药物的产品专论(CPM),纳入SIADH和低钠血症的潜在风险。

加拿大卫生部将继续监测涉及奥氮平的安全信息,以识别和评估潜在危害。如果发现新的安全风险,加拿大卫生部将及时采取适当行动。

(摘自加拿大卫生部网站)

(上接第13页)

(二十四) 加强监管信息化建设

推动药品医疗器械监管政务服务事项从申请、受理、审查到制证等全环节全流程在线办理。完善国家药品智慧监管平台,强化品种档案和信用档案的数据汇集与治理,探索开展穿透式监管。推动医疗器械唯一标识在促进医疗、医保、医药协同发展和治理中的实施应用。加强全链条药品追溯体系建设,落实企业主体责任,逐步实现生产、流通、使用全过程可追溯。(国家药监局牵头,国家发展改革委、工业和信息化部、国家卫生健康委、国家医保局按职责分

工负责)

各地区、各有关部门要把坚持和加强党的领导贯穿于深化药品医疗器械监管改革的各方面和全过程,充分认识以改革促进医药产业高质量发展的重要意义,按照“四个最严”要求,抓好本意见的贯彻落实。有关部门要加强协同配合,凝聚工作合力,强化经费和人才保障,推动各项任务落实落细,确保各项政策措施落地见效。重大事项及时向党中央、国务院请示报告。

国务院办公厅

2024年12月30日

新药快讯

卫材治疗痛风新药多替诺雷在中国获批上市

12月9日,卫材中国宣布,其新型尿酸盐重吸收抑制剂多替诺雷片(商品名:优乐思)已获得国家药品监督管理局(NMPA)批准,适应症为痛风伴高尿酸血症。

痛风是由于嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄减少导致持续高尿酸血症,形成单钠尿酸盐晶体并沉积于体内引起的晶体性关节病。高尿酸血症不仅是痛风的生化基础,还是糖尿病、心血管疾病、慢性肾脏病及脑卒中等独立危险因素,严重威胁人类健康。目前我国痛风患者治疗药物仍十分有限。

多替诺雷是一种高选择性URAT1抑制剂。临床试验数据显示,多替诺雷作为一种创新药物,可选择性抑制尿酸盐重吸收,有效抑制肾近端小管尿酸转运蛋白URAT1,

而不影响尿酸排泄因子ABCG2和OAT1/3的功能,降血尿酸的效率更高;同时,它不抑制肠道中ABCG2,不影响肠道尿酸排泄,可以减少肾脏负担;而且不增加尿毒症毒素蓄积,可能有利于降低CKD和CVD风险。

在中国Ⅲ期研究中,4mg多替诺雷治疗24周血尿酸小于等于6mg/d(360μmol/L)的患者比例为73.6%,显著高于40mg非布司他组的38.1%。在日本开展的Ⅲ期研究中,使用58周多替诺雷对肝肾功能无明显影响,且多替诺雷4mg尿酸达标率100.00%,在轻中度肾功能不全患者中无需调整剂量,并且多项临床研究均未发现严重心血管不良反应。

(转摘自Insight数据库,经NMPA网站查证)

瓴路药业ADC泰朗妥昔单抗在中国获批上市

12月10日,国家药品监督管理局(NMPA)官网显示,瓴路药业/ADC Therapeutics研发的替朗妥昔单抗(Loncastuximab tesirine)获批上市,适应症为单药治疗复发/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(R/R DLBCL)。值得一提的是,这是国内首个获批的靶向CD19的ADC药物。

替朗妥昔单抗通过可裂解的二肽连接子将毒素SG3199(PDB二聚体)与抗体连

接,DAR值约为2.3。当与表达CD19的肿瘤细胞结合时,会被细胞内化,随后释放PDB二聚体细胞毒素。PDB与DNA小沟结合,形成强效的细胞毒性DNA链间交联,导致DNA复制停滞,阻断细胞周期从而导致肿瘤细胞死亡。

2021年4月23日,替朗妥昔单抗获FDA加速批准,用于单药治疗此前至少接受过2线及以上系统性治疗的R/R DLBCL成

人患者,成为目前首个也是唯一一个靶向 CD19 的 ADC 药物。2022 年 12 月,替朗妥昔单抗也获得 EMA 的附条件批准。

FDA 批准是基于 LOTIS-2 (NCT 03589469) 研究,这是一项开放标签、单臂 II 期临床研究,纳入 145 名复发或难治性 DLBCL 或高级别 B 细胞淋巴瘤成年患者,这些患者既往接受的中位系统治疗的线数为 3 种,包括对一线治疗耐药的患者、对既往所有治疗均无效的患者、具有双/三打击的患者,以及造血干细胞移植和 CAR-T 治疗后复发的患者,主要终点指标是 ORR。结果显示,145 例患者中有 70 例完全或部分缓解,ORR 为 48.3%,CR 为 24.1%。中位随访时间为 7.3 个月,中位缓解持续时间(DOR)为 10.3 个月(95% CI:6.9,NE)。

此次在国内申报上市是基于中国桥接 II 期注册临床试验 OL-ADCT-402-001,评估替朗妥昔单抗单药用于治疗复发/难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤(R/R DLBCL)中国患者的有效性和安全性。今年 9 月公布的最新数据显示,64 名患者接受了替朗妥昔单抗单药治疗,患者的 ORR 为 51.6%,CR 为 23.4%,而且耐受性良好。试验数据与该药针对白人患者的全球研究数据一致(LOTIS-2)。

目前,CD19 靶向的 ADC 药物布局者并不多,处于活跃状态的仅四款,其中两款为靶向 CD19/CD22 的双抗 ADC 药物,均处于临床前阶段;其余还有一款 CD19 靶向的 ADC 进入 I 期临床。

(转摘自 Insight 数据库,经 NMPA 网站查证)

葆元医药 ROS1 抑制剂己二酸他雷替尼胶囊 在中国获批上市

12 月 20 日,国家药品监督管理局(NMPA)官网公示,由葆元医药(现为 Nuvation Bio 旗下公司)申报的己二酸他雷替尼胶囊(taletrectinib)上市申请已获得批准。他雷替尼为新一代 ROS1 酪氨酸激酶抑制剂(TKI),葆元医药与信达生物共同负责该产品在大中华区的开发和商业化。根据公示,该药本次获批用于治疗经 ROS1-TKI 治疗失败的 ROS1 阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者。

他雷替尼是一种口服、强效、脑渗透、新一代选择性 ROS1 抑制剂。该产品此前获得了美国 FDA 授予的用于治疗 ROS1 阳性 NSCLC 的突破性疗法认定,以及被 CDE 纳

入突破性治疗品种,用于既往经 ROS1 TKI 治疗、既往未经 ROS1 TKI 治疗的晚期或转移性 ROS1 阳性 NSCLC 成人患者。

TRUST-I 研究是一项多中心、开放标签、单臂、II 期研究,主要有 ROS1-TKI 初治和克唑替尼经治两个队列。2024 年 6 月,信达生物宣布 TRUST-I 研究的结果于发表在美国《临床肿瘤学杂志》(Journal of Clinical Oncology, JCO),并在 2024 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上以口头报告形式展示。本次报告数据包括了共 173 名接受他雷替尼单药治疗的晚期 ROS1 阳性 NSCLC 患者数据。结果显示,在 TKI 初治患者中,经独立审查委员会(IRC)评估确认的客观缓

解率(cORR)为91%,而在既往接受克唑替尼治疗失败的受试者中,cORR为52%。他雷替尼在可测量脑转移病灶的患者以及获得性耐药突变(包括G2032R)的患者中,也继续显示出强大的抗肿瘤活性。

具体而言,在66例既往接受克唑替尼治疗失败的受试者中,确认的客观缓解率(cORR)为51.5%;在存在可测量脑转移病灶(基于RANO-BM标准)的15名患者中,

颅内客观缓解率(intracranial cORR)为73.3%;在12例G2032R突变的患者中,cORR为66.7%;中位随访时间9.7个月,中位DoR为10.6个月,中位PFS为7.6个月;在9个月治疗,69.8%的患者仍在持续响应,47.4%的患者疾病尚未进展。他雷替尼的安全性特征与其之前的报告一致,神经系统相关的不良事件发生率较低。

(转摘自医药观澜,经NMPA网站查证)

礼来阿尔茨海默病新药多奈单抗 在中国获批上市

12月18日,礼来公司宣布其阿尔茨海默病(AD)疗法多奈单抗注射液(Donanemab,商品名:记能达)获得国家药品监督管理局(NMPA)批准,用于治疗成人因阿尔茨海默病引起的轻度认知功能障碍和阿尔茨海默病轻度痴呆。

这是继卫材/渤健的仑卡奈单抗(Lecanemab,乐意保)之后,第二款在中国获批的阿尔茨海默病新药,同时也是第一款且唯一一款有证据支持在清除淀粉样蛋白斑块后可停药的靶向淀粉样蛋白疗法。

这一重要里程碑是基于关键性Ⅲ期TRAILBLAZER-ALZ 2研究的积极成果,该研究表明,在接受Donanemab治疗的患者中,最高达35%的认知和功能衰退得到了显著减缓。此外,对于疾病更早阶段的受试者,该药在18个月内将疾病进展风险降低了最高达39%。

TRAILBLAZER-ALZ 2是一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究,用于评估Donanemab的安全性和有效性。这项研究

的主要分析人群为tau蛋白水平中等且表现出明显AD临床症状的患者。研究结果显示,与安慰剂组相比,接受Donanemab治疗组患者的综合阿尔茨海默病评定量表(iADRS)评分下降速度减缓了35%,临床痴呆评定量表总和评分(CDR-SB)较安慰剂组下降速度减缓了36%,并且阿尔茨海默病合作研究日常生活活动量表(ADCS iADL)评分显示疾病进展速度延缓了40%。

这款药物的一个显著特点是它并非需要终身服药,而是根据患者的治疗反应和淀粉样蛋白斑块清除情况来决定是否可以停止治疗。一旦通过正电子发射断层扫描(PET)确认患者的淀粉样蛋白水平已经降至视觉上为阴性的标准,则可以完成治疗,并在后续的研究期间切换到安慰剂或其它维持疗法。

Donanemab是一款特异性靶向N3pG(修饰化 β 淀粉样蛋白斑块)的单克隆抗体药物,每四周仅需使用一次,前三次剂量为700mg,随后为1400mg。Donanemab能够识

别并结合到大脑中沉积的 β 淀粉样蛋白($A\beta$)斑块上的N-末端焦谷氨酸修饰表位。这种特定的结合特性使得Donanemab可以有效地与那些已经形成且难以被自然清除的成熟斑块相结合,而不是仅仅针对游离在血液中的 $A\beta$ 单体或寡聚体。当Donanemab与 $A\beta$ 斑块结合后,它会激活免疫系统,吸引小胶质细胞等免疫细胞前往病变区域。这些免疫细胞随后促使斑块分解并清除,从而减少 $A\beta$ 在大脑中的进一步积聚。通过这一机制,Donanemab不仅有助于直接清除已有的淀粉样蛋白沉积,而且可能间接减缓神经元损伤,帮助患者保持认知功能并改善生活质量。此外,快速清除淀粉样蛋白斑块的过

程被认为可以缓解由这些斑块引起的一系列神经毒性反应,如炎症和tau蛋白缠结的增加,进而可能减缓或阻止疾病的进一步发展。此外,Donanemab的作用机制还包括对血浆P-tau217的影响。研究表明,Donanemab治疗能够导致P-tau217的早期降低,并在3个月的时间点显著降低,这表明该药物可能还会影响到tau蛋白病理的发展。P-tau217作为一种反映AD病理生理学变化的重要生物标志物,它的减少与淀粉样蛋白的变化显著相关,提示Donanemab可能通过多方面的作用来对抗阿尔茨海默病的进展。

(转摘自药渡,经NMPA网站查证)

罗氏双抗新药莫妥珠单抗在中国获批上市

12月23日,国家药品监督管理局(NMPA)官网显示,罗氏申报的莫妥珠单抗在国内获批上市,用于治疗既往接受过至少两种系统性治疗的复发或难治性滤泡性淋巴瘤(FL)成人患者。

莫妥珠单抗是一款CD20/CD3 T细胞衔接双特异性抗体,旨在靶向B细胞表面的CD20和T细胞表面的CD3。这种双重靶向策略能激活并重新定向患者的T细胞,通过释放细胞毒性蛋白来清除恶性B细胞。

2022年,EMA和FDA已批准该药物上市,用于治疗既往接受过至少两种系统性治疗的复发或难治性FL的成人患者。这是全球首个用于治疗FL的创新CD20/CD3双抗药物。EMA和FDA的获批都是基于开放标签、多中心、I/II期GO29781研究的积极结果。该研究针对的是接受过大量治疗的FL

患者,包括病情进展风险高或对既往疗法有抵抗力的患者。结果显示,莫妥珠单抗具有很高的完全缓解率,大多数完全缓解受试者的缓解时间至少为18个月,并且对于接受过大量治疗的FL患者而言具有良好的耐受性。中位随访18.3个月时,中位DOR为22.8个月,CR为60%,ORR为80%。

在安全性方面,最常见的不良事件是细胞因子释放综合征(39%),通常为低级(2级:14%),并在治疗结束时得到缓解。其他常见($\geq 20\%$)不良事件包括中性粒细胞减少症、发热、低磷血症和头痛。2024年ASH大会上,罗氏以口头汇报的形式,公布了该研究的最新随访数据。经过了4年的随访,研究结果显示,在总体人群中:ORR和CR率分别为77.8%和60.0%,中位DOR为46.4个月,中位PFS为24.0个月,预计4年PFS率为

38.6%。中位 OS 未达到,预计 4 年 OS 率为 82.7%。35 名(64.8%)获得 CR 的患者在 4 年后仍处于缓解状态。在接受再治疗的 5 名患者中,4 名在再治疗后获得 CR,1 名获得 SD。在既往治疗开始后 24 个月内出现疾病进展(POD24)的患者中:ORR 和 CR 率分别

为 80.9% 和 59.6%,中位 DOR 为 46.4 个月,中位 PFS 为 21.7 个月,预计 4 年 PFS 率为 38.9%。中位 OS 未达到,预计 4 年 OS 率为 86.4%。19 名(67.9%)获得 CR 的患者在 4 年后仍处于缓解状态。

(转摘自 Insight 数据库,经 NMPA 网站查证)

安斯泰来 CLDN18.2 单抗佐妥昔单抗 在中国获批上市

12 月 31 日,国家药品监督管理局(NMPA)官网显示,安斯泰来注射用佐妥昔单抗(zolbetuximab)的上市申请已获得批准。适应症为:本品联合含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗用于 CLDN18.2 阳性、人表皮生长因子受体 2(HER2)阴性的局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处(GEJ)腺癌患者的一线治疗。佐妥昔单抗是国内首款,同时也是全球首款获得批准的 CLDN18.2 靶向治疗药物。

CLDN18.2 主要在胃上皮细胞中表达,并在胃癌、乳腺癌、结肠癌和肝癌等原发性恶性肿瘤中高度表达。佐妥昔单抗是一款同类首创的靶向 CLDN18.2 的 IgG1 抗体,最初由德国 Ganymed Pharmaceuticals 研发,2016 年 12 月,安斯泰来收购了该公司。临床前研究表明,佐妥昔单抗通过激活两种不同的免疫系统途径(抗体依赖性细胞毒性和补体依赖性细胞毒性)诱导癌细胞死亡。自 2024 年 3 月起,该药已陆续在日本、欧洲和美国获批上市。此次获批是基于两项佐妥昔单抗联合化疗一线治疗 CLDN18.2 阳性、HER2 阴性局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界腺癌患者的国际多中心、随机双

盲 III 期临床研究(即 SPOTLIGHT 研究和 GLOW 研究)的结果。

SPOTLIGHT 研究评估了佐妥昔单抗联合 mFOLFOX6(一种包括奥沙利铂、亚叶酸和改良的 5-氟尿嘧啶的联合化疗方案)对比安慰剂联合 mFOLFOX6 的疗效,中国大陆共有 36 例患者入组该试验。GLOW 研究评估了佐妥昔单抗联合 CAPOX(一种包括卡培他滨和奥沙利铂的联合化疗方案)对比安慰剂联合 CAPOX 的疗效,在该研究中,中国大陆入组了 145 例患者。SPOTLIGHT 研究结果显示,与对照组相比,佐妥昔单抗治疗组显著降低了患者的疾病进展或死亡风险($HR=0.75, p=0.0066$),两组的中位无进展生存期(PFS)分别为 10.61 个月和 8.67 个月;佐妥昔单抗也显著降低了患者的死亡风险($HR=0.75, p=0.0053$),两组的中位 OS 分别是 18.23 个月和 15.54 个月。同样,GLOW 研究结果显示,佐妥昔单抗组与对照组相比,PFS 和 OS 均显著延长,具有更优的疗效。两组的中位 PFS 分别为 8.2 个月和 6.8 个月($HR=0.69, P=0.0007$),中位 OS 分别为 14.4 个月和 12.2 个月($HR=0.77, P=0.0118$)。

(转摘自医药魔方,经 NMPA 网站查证)

科伦博泰PD-L1单抗塔戈利单抗注射液 在中国获批上市

12月31日,国家药品监督管理局(NMPA)官网显示,科伦博泰1类新药塔戈利单抗注射液(商品名:科泰莱)的上市申请获得批准,用于治疗既往接受过二线及以上化疗失败的复发性或转移性(R/M)鼻咽癌。

塔戈利单抗(KL-A167)是科伦博泰自主研发的一款PD-L1靶向人源化单抗。已公布的塔戈利单抗在既往治疗过的复发性或转移性(R/M)鼻咽癌(NPC)中国患者中开展的多中心、单臂II期临床结果显示:数据截止2021年7月13日,中位随访21.7个月,总分析集(FAS)人群中经IRC评估的ORR为26.5%,疾病控制率(DCR)为56.8%,中位PFS为2.8个月,中位缓解持续时间(DOR)为12.4个月,中位OS为16.2个月。

安全性方面,在入组的153位患者中,治疗相关不良反应的发生率是73.2%, ≥ 3 级的治疗相关不良反应的发生率是15.0%。试验中无治疗相关不良反应导致的死亡发生。

除了用于复发性或转移性鼻咽癌的三线及以上治疗,塔戈利单抗还被开发用于治疗淋巴瘤,以及复发性或转移性鼻咽癌的一线治疗。其中塔戈利单抗联合GP(吉西他滨+顺铂)一线治疗复发性或转移性鼻咽癌的上市申请已于2024年5月获CDE受理。

塔戈利单抗是国内批准的第8款PD-L1单抗,此前国内已批准7款PD-L1单抗。其中塔戈利单抗是首款获批三线治疗复发性或转移性鼻咽癌的PD-L1单抗。

(转摘自Insight数据库,经NMPA网站查证)

赛诺菲抗CD38单抗艾沙妥昔单抗在中国获批上市

1月9日,国家药品监督管理局(NMPA)官网显示,赛诺菲(Sanofi)艾沙妥昔单抗注射液上市申请已获得批准。艾沙妥昔单抗(isatuximab,商品名为:Sarclisa)是一款新型靶向CD38的单克隆抗体。本次获批用于与泊马度胺和地塞米松联合用药,治疗既往接受过至少一线治疗(包括来那度胺和蛋白酶体抑制剂)的多发性骨髓瘤成人患者。

此次获批基于全球III期ICARIA-MM研究结果以及中国IsaFiRsT真实世界研究结果。ICARIA-MM研究结果显示艾沙妥昔

单抗注射液与Pd联合疗法(Isa-Pd)可显著降低40%疾病进展或死亡风险,延长无进展生存期(PFS)近两倍,并延长总生存期(OS),展现出有临床意义的生存获益。在中国开展的真实世界研究IsaFiRsT结果显示中国复发或难治性多发性骨髓瘤患者的总体缓解率(ORR)达到82.6%。

多发性骨髓瘤(MM)是血液系统的第二大常见恶性肿瘤,高发于60岁以上老年人群。尽管有可用治疗,但MM仍是一种无法治愈的恶性肿瘤,给患者带来显著负担。由

于MM无法治愈,大多数患者会复发,晚期复发患者更常陷入“后线缺药”困境。CD38在多发性骨髓瘤细胞表面呈高水平表达,是细胞表面的潜在受体靶点。艾沙妥昔单抗是一种单克隆抗体,靶向多发性骨髓瘤细胞上CD38受体的特异性表位。该产品可触发多种不同的作用机制,包括程序性肿瘤细胞死亡(凋亡)和机体免疫反应调节。

2020年3月,艾沙妥昔单抗获美国FDA批准与泊马度胺(pomalidomide)和地塞米松(dexamethasone)联用,治疗至少接受过两种前期疗法的成年MM患者。2021年4月,艾沙妥昔单抗获FDA批准与卡非佐米和地塞米松(Kd)标准治疗联用,治疗已经接受过1~3种前期治疗复发/难治性多发性骨髓瘤(R/R MM)患者。此前,艾沙妥昔单抗还获批先行引入香港大学深圳医院,用于上述两项多发性骨髓瘤适应症。

Ⅲ期ICARIA-MM研究的数据显示,与标准治疗方案(泊马度胺-地塞米松)相比,艾沙妥昔单抗联合泊马度胺和地塞米松可显著延长MM患者的无进展生存期(中位PFS:11.53个月 vs 6.47个月),同时显著提高了总缓解率(ORR:60.4% vs 35.3%);全球Ⅲ期临床IKEMA研究结果显示,与卡非佐米和地塞米松(Kd)治疗组相比,联用艾沙妥昔单抗与Kd的方案组患者的中位PFS达

到35.7个月,降低复发与死亡风险42%;同时显著改善了R/R MM患者的缓解深度(≥完全缓解率44.1%);Ⅲ期IMROZ研究的数据表明,艾沙妥昔单抗与标准治疗方案硼替佐米、来那度胺和地塞米松(VRd)联合使用,后续使用艾沙妥昔单抗联合来那度胺和地塞米松(Rd)治疗,将不适合造血干细胞移植的新确诊多发性骨髓瘤患者的疾病进展或死亡风险降低了40%;Ⅲ期IsKia研究的结果显示,在卡非佐米、来那度胺和地塞米松(KRd)的基础上联用艾沙妥昔单抗治疗适合移植的新诊断MM患者,有77%在巩固治疗后达到了最小残留病变(MRD)阴性。

公开资料显示,赛诺菲还在开发皮下注射艾沙妥昔单抗。一项国际多中心Ⅲ期临床研究正在中国开展,研究旨在比较艾沙妥昔单抗皮下与静脉给药联合泊马度胺和地塞米松治疗复发和/或难治性多发性骨髓瘤成人患者的疗效和安全性。在该研究中,皮下注射艾沙妥昔单抗将每周给药一次,持续4周(第1周期),每个后续周期的第1天和第15天给予标称剂量。该产品将由医疗保健专业人员给药(现场给药,或从第6周期开始,第15天在家给药)。这意味着,患者有希望进一步提升用药的便利性,方便治疗。

(转摘自医药观澜,经NMPA网站查证)

恒瑞医药抗PCSK9单抗瑞卡西单抗在中国获批上市

1月10日,国家药品监督管理局(NMPA)官网显示,恒瑞医药的注射用瑞卡西单抗已批准上市。适应症为:在控制饮食的基础上,与他汀类药物、或者与他汀类药物及

其它降脂疗法联合用药,用于接受中等或以上剂量他汀类药物仍无法达到低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)目标的原发性高胆固醇血症(包括杂合子型家族性和非家族性

高胆固醇血症)和混合型血脂异常的成人患者;或单药用于非家族性高胆固醇血症和混合型血脂异常的成人患者,以降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、载脂蛋白B(ApoB)水平。

PCSK9 中文全称是前蛋白转化酶枯草溶菌素 9,它不仅与常染色体显性遗传高胆固醇血症相关,还能够有效调节体内脂质代谢水平,影响冠心病的发生发展。研究发现,抑制 PCSK9 可以降低体内低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平进而达到治疗疾病目的。瑞卡西单抗(recaticimab, SHR-1209)是恒瑞医药开发的一款抗 PCSK9 单抗,该药可通过与循环中的 PCSK9 结合,增加肝细胞表面 LDLR 的表达,促进 LDL-C 清除,从而达到降低血清 LDL-C 水平的目的。

瑞卡西单抗本次获批的上市申请是基于 3 项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的 III 期临床研究。三项研究均为多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照设计,共入组 1500 余例成人原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症受试者。数据显示,三项研究主要终点均达到方案预设的优效标准,且实现了具有临床意义的改善。三项研究结果均表明,瑞卡西单抗单药或联合其他降脂药可明显降低原发性高胆固醇血症(包括杂合子型家族性和非家族性)和混

合型高脂血症患者的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。同时,瑞卡西单抗在原发性高胆固醇血症(包括杂合子型家族性和非家族性)和混合型高脂血症患者中整体的安全性和耐受性良好。

原发性高胆固醇血症是指无明确可引起异常的继发因素,如疾病、药物等所致的高胆固醇血症,可根据是否由基因突变所致分为非家族性和家族性高胆固醇血症。杂合子家族性高胆固醇血症(HeFH)是由于低密度脂蛋白受体(LDLR)介导的 LDL 肝脏代谢相关基因发生致病性突变所致的常染色体(共)显性遗传病。混合型高脂血症为高胆固醇血症伴有甘油三酯(TG)升高和/或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低等。LDL-C 是动脉粥样硬化心血管疾病(ASCVD)发生、发展的主要危险因素,荟萃分析显示 LDL-C 每降低 1mmol/L,ASCVD 事件降低 20%~23%。目前,临床主流降胆固醇药物是他汀类药物(胆固醇合成抑制剂)和胆固醇吸收抑制剂。基于对胆固醇合成抑制剂耐受性较差和现有降脂治疗需要每日用药的特点,患者的长期依从性较差,LDL-C 控制现状不理想,亟需更安全有效、依从性更高的降脂手段。瑞卡西单抗给药频率更灵活,可为患者提供新的治疗选择。

(转摘自医药观澜,经 NMPA 网站查证)

石药集团糖尿病新药普卢格列汀片在中国获批上市

1 月 10 日,国家药品监督管理局(NMPA)官网显示,石药集团的新型口服 DPP-4 抑制剂普卢格列汀片已在中国获批上市,该

药适用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

普卢格列汀为一种新型口服二肽基肽

酶-IV (DPP-4) 抑制剂, 对 DPP-4 具有高选择性和强抑制性。通过抑制 DPP-4, 使内源性活性胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 水平升高从而增强 β 细胞和 α 细胞对葡萄糖的敏感性, 增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌并增强葡萄糖对胰升糖素分泌的抑制作用, 进而降低血糖水平, 且不诱发低血糖和增加体重。该批准基于两项随机、双盲、多中心 III 期临床试验数据 (普卢格列汀单药治疗 2 型糖尿病、普卢格列联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病)。

单药临床研究共入组 766 名受试者。结果显示, 在主要疗效终点第 24 周末 HbA1c 较基线变化, 普卢格列汀组显著优于安慰剂组, 同时非劣于阳性药磷酸西格列汀片组。联合用药临床研究共入组 214 名受试者, 结果显示, 在主要疗效终点第 24 周末 HbA1c 较基线变化, 普卢格列汀组显著优于安慰剂组。此外, 普卢格列汀片组的安全性数据显示安全性与西格列汀组和安慰剂组相似。
(转摘自 Insight 数据库, 经 NMPA 网站查证)

Checkpoint Therapeutics PD-L1 抗体 Unloxcyt 在美国获批上市

12 月 14 日, Checkpoint Therapeutics 宣布, 美国食品和药物管理局 (FDA) 已批准 Unloxcyt (cosibelimab) 用于治疗转移性皮肤鳞状细胞癌 (cSCC) 或不适合治愈性手术或放疗的局部晚期 cSCC 成年患者。Unloxcyt 是首个获批用于治疗晚期 cSCC 患者的 PD-L1 靶向抗体, 与目前上市的 PD-1 和 PD-L1 抗体的潜在差异在于它具有持续的、超过 99% 的目标肿瘤占位率, 可以重新激活抗肿瘤免疫反应, 此外它还具有能够诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 的功能性 Fc 结构域, 从而在某些肿瘤类型中发挥更为强大的疗效。

皮肤鳞状细胞癌是常见的皮肤癌类型。虽然大多数 cSCC 病例可以治愈性切除局部肿瘤, 但其中相当一部分患者会进展为晚期, 并最终导致死亡。此外, 由于 cSCC 肿瘤通常发生在头颈部, 并侵入血管、神经和重要器官 (如眼睛或耳朵), 因此 cSCC 还会造成严重的功能障碍和外观畸形。对于无法

接受根治性手术或放射治疗的患者而言, 新疗法的开发对于延长寿命、改善他们的生活质量有着重要意义。

此次批准主要基于 CK-301-101 研究的数据, 该研究是一项多中心、多队列、开放标签试验, 旨在评估 Unloxcyt 在包括皮肤鳞状细胞癌在内的晚期实体瘤患者中的疗效和安全性。独立中央审查委员会通过评估患者的客观缓解率 (ORR) 和缓解持续时间 (DOR) 数据, 确认了 Unloxcyt 显著的临床疗效。此前公布的结果显示, 接受 Unloxcyt 治疗的转移性皮肤鳞状细胞癌患者 (n=78) 达到 47.4% (95% CI: 36.0, 59.1) 的 ORR。局部晚期患者达到 54.8% 的确认 ORR。

Unloxcyt 是一种完全人源化、具有高亲和力的单克隆抗体, 可直接与 PD-L1 结合, 从而阻断其与 PD-1 以及 B7.1 受体的相互作用, 进而除去 PD-L1 对 CD8 阳性 T 细胞的抑制效果, 恢复其毒杀性 T 细胞反应。之前的新闻稿指出, Unloxcyt 与目前上市的 PD-1

和PD-L1抗体的潜在差异在于它具有持续的、超过99%的目标肿瘤占位率(tumor occupancy),可以重新激活抗肿瘤免疫反应,此外它还具有能够诱导抗体依赖性细胞介

导的细胞毒性(ADCC)的功能性Fc结构域,从而在某些肿瘤类型中发挥更为强大的疗效。

(转摘自药明康德,经FDA网站查证)

贝达ALK抑制剂恩沙替尼在美国获批上市

12月19日,美国食品和药物管理局(FDA)宣布批准Xcovery Holdings所开发的ALK抑制剂Ensacove(恩沙替尼,ensartinib),用于治疗未接受过ALK抑制剂治疗的ALK阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成年患者。

恩沙替尼是一款新型强效、高选择性的新一代ALK抑制剂,由贝达药业及其控股子公司Xcovery共同开发。在体外试验中,这款抑制剂可以强效抑制ALK的多种突变体。

肺癌是世界上导致癌症死亡的首要原因之一。肺癌主要分为小细胞肺癌和NSCLC两种。NSCLC是最常见的肺癌种类,大约占肺癌患者总数的80~85%,ALK阳性肿瘤发生在约3~5%的NSCLC病例中。由于患者基数庞大,ALK阳性NSCLC虽然占比不高,但每年新发病例数仍不容忽视。虽然很多ALK阳性转移性NSCLC患者对最初的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)疗法产生应答,但是他们的肿瘤通常会再度恶化。对于那些接受过第二代ALK TKI治疗,但是疾病继续恶化的患者来说,他们的治疗选择非常有限。

2020年11月,恩沙替尼获国家药品监督管理局(NMPA)批准上市,适用于此前接受过克唑替尼治疗后进展的或者对克唑替

尼不耐受的ALK阳性的局部晚期或转移性NSCLC患者的治疗(即二线适应症)。2022年3月,恩沙替尼在中国获批用于非小细胞肺癌一线治疗。

Ensacove的批准主要基于eXALT3研究的积极结果。这是一项开放标签、随机、活性对照的多中心临床试验,共纳入290名未接受过ALK靶向治疗的局部晚期或转移性ALK阳性NSCLC患者。患者以1:1的比例随机分配至ensartinib治疗组或克唑替尼(crizotinib)治疗组。

研究的主要疗效指标是由独立中央审评(ICR)所评估的无进展生存期(PFS),次要关键疗效指标为总生存期(OS)。结果显示,与活性对照药物相比,ensartinib显著延长患者的PFS,风险比(HR)达0.56(95% CI: 0.40~0.79; $p=0.0007$)。Ensartinib组患者的中位PFS为25.8个月(95% CI: 21.8~尚未达到),而活性对照组的中位PFS为12.7个月(95% CI: 9.2~16.6)。然而,在总生存期方面,两组之间未观察到统计学显著差异($HR=0.88$, 95% CI: 0.63~1.23; $p=0.4570$)。Ensartinib最常见的不良反应(发生率 $\geq 20\%$)包括皮疹、肌肉骨骼疼痛、便秘、咳嗽、瘙痒、恶心、水肿、发热和疲劳。

(转摘自医药观澜,经FDA网站查证)

第一三共TROP2 ADC德达博妥单抗 在日本获批上市

12月27日,第一三共(Daiichi Sankyo)宣布,该公司与阿斯利康(AstraZeneca)联合开发的抗体偶联药物(ADC)Datroway(datopotamab deruxtecan)已在日本获批,用于治疗接受过化疗后的激素受体(HR)阳性、HER2阴性不可切除或复发性乳腺癌成人患者。这是这款疗法在全球范围内首次获批。

Datroway 的批准基于 III 期临床试验 TROPION-Breast01 的结果。试验数据显示,与研究者选择的化疗相比,Datroway 将患者的疾病进展或死亡风险降低 37%。Datroway 治疗组患者的中位无进展生存期 (PFS) 为 6.9 个月,而化疗组为 4.9 个月。

安全性方面, Datroway (6mg/kg) 治疗组的 360 名患者中, 93.6% (337/360) 出现不良反应。最常见的不良反应包括恶心 (51.1%)、口腔炎 (50.0%)、脱发 (36.4%)、疲劳 (23.6%) 和干眼 (21.7%)。由于接受 Datroway 治疗的

患者中曾出现包括致命病例在内的间质性肺病(ILD),建议在呼吸疾病专家的密切合作下使用Datroway。

Datroway 是一款由人源化、靶向 Trop2 的单克隆抗体与创新 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂(DXd)连接的 ADC。DXd 具有独特的作用机制,与常见化疗药物伊立替康(irinotecan)相比,活性提高 10 倍。而且此药物具有很强渗透细胞膜的能力,让它们在杀伤吞入 ADC 的癌细胞之后,能够杀死附近的癌细胞,产生“旁观者效应”(bystander effect)。

Trop2是在多种实体瘤中广泛表达的蛋白,其中包括HR阳性,HER2低表达或阴性乳腺癌。阿斯利康和第一三共在2020年7月达成协议,合作开发这款ADC。目前,Datroway治疗乳腺癌的上市申请在美国、欧盟和中国等其它国家和地区正在接受审评。

(转摘自医药观澜,经PMDA网站查证)

(上接第 61 页)

4 用药小贴士

抗过敏药物可以在药店购买到,获取比较便捷,但自我药疗需谨慎并遵循一定的指导原则:①遵循医生建议,选择合适的抗过敏药物。②注意药物的剂量和使用时间,避免滥用。③注意药物相互作用,减少药品不良反应发生率。④观察过敏症状是否缓解,

如症状持续加重或未见缓解,应及时就医。如果出现严重过敏症状或无法判断过敏原因时,一定要及时就医。同时,应注意保持良好的生活习惯和心态,积极面对过敏问题,提高生活质量。

（整理自敬春艳——《中国合理用药探索》2024年第10期）

产业观察

药用辅料监管新规助推制药产业高质量发展

《国家药监局关于发布〈药品生产质量管理规范(2010年修订)〉药用辅料附录、药包材附录的公告(2025年第1号)》(以下简称《公告》)提出了药用辅料、药包材生产企业应建立健全质量管理体系,药品上市许可持有人加强药用辅料和药包材使用管理,药品监管部门加强监督管理等三方面共10项要求,以引导药用辅料包材行业稳步提升管理水平。药用辅料、药包材贯穿于药品生产、流通至使用的全生命周期,与药品质量息息相关。两个附录的发布,将药用辅料、药包材更好地纳入药品质量整体管理体系中,对加强药品全生命周期监管、促进医药产业链协同发展有着重要意义。

1 企业建立健全质量管理体系

在药用辅料附录、药包材附录发布前,我国对于药用辅料、药包材的检查主要依据是2006年发布的《药用辅料生产质量管理规范》和2004年发布的《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》(原局令第13号,已废止)所附的《生产现场考核通则》。上述文件制定年代较早,实行关联审评制度后,已难以适应监管工作需要,因此有必要制定新的药用辅料、药包材生产质量管理规范,以指导药用辅料和药包材生产企业规范生产行为、严格质量管理,持有人开展供应商审核,属地药品监管部门实施监

督检查,提升药用辅料、药包材的整体质量。

《公告》指出,药用辅料、药包材生产企业应当对照药用辅料附录、药包材附录的要求,建立健全质量管理体系,配备与生产规模相适应的机构与人员,建立详细的管理文件、操作规程,并做好相关记录,定期对生产药用辅料、药包材所用原材料的生产企业进行质量评估。药用辅料、药包材附录进一步细化要求,企业建立的质量管理体系应当涵盖影响产品质量的所有关键因素,以及确保产品质量符合药用要求和预定用途的有组织、有计划的全部活动,以最大限度地降低产品生产过程中污染、交叉污染、混淆和差错的风险。《公告》要求,药用辅料、药包材生产企业应当按照附录等要求,建立变更管理体系,根据风险确定生产过程中变更的类别,开展相应研究,由质量管理部门批准后方可实施,并更新原辅包登记平台信息,及时告知药品上市许可持有人。对于生产工艺、原材料来源、生产场地等可能影响药用辅料、药包材质量的变更,应当在研究过程中与药品上市许可持有人充分沟通。药用辅料、药包材生产企业应当按照在国家药监局药品审评中心(CDE)原辅包登记平台登记的企业名称、生产地址、配方工艺等信息组织生产,药品制剂拟变更或者增加药用辅料、药包材供应商的,药品上

市许可持有人应当按照药品上市后变更管理要求办理。

2017年国务院印发的《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》明确,原料药、药用辅料和包装材料在审批药品注册申请时一并审评审批,不再发放原料药批准文号,经关联审评审批的原料药、药用辅料和包装材料及其质量标准在指定平台公示,供相关企业选择。药品上市许可持有人对生产制剂所选用的原料药、药用辅料和包装材料的质量负责。本次《公告》进一步要求药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任。药品上市许可持有人应当建立健全质量管理体系,严格药用辅料、药包材使用管理,与主要药用辅料、药包材生产企业签订质量协议,确保生产药品所需要的药用辅料、药包材符合药用要求和预定用途。同时,药品上市许可持有人应采取加强供应商审核、加强药用辅料和药包材把关、加强药用辅料和药包材变更管理等措施。如依据风险管理原则,对主要药用辅料、药包材供应商的质量管理体系定期进行现场审核,对生产药品所需要的药用辅料、药包材增加入厂检验项目等。

据悉,经过近些年药监部门的积极探索和业界的共同努力,我国已经基本建立起较为完善的关联审评制度,药用辅料和药包材已被纳入登记平台管理。

《公告》明确,省级药监局应当利用CDE原辅包登记平台信息,对行政区域内药用辅料、药包材登记状态为“A”的生产企业组织开展监督检查,督促企业严格按照登记信息组织生产;可根据监管实际需要和风险管理原则,对药用辅料、药包材开展质量抽检。药品上市许可持有人所在地省级药监局必

要时开展延伸检查。对检查发现药用辅料、药包材生产企业未遵守药用辅料附录、药包材附录的,省级药监局按照《药品管理法》相应规定调查处置,并督促企业将有关情况通报药品上市许可持有人。药品上市许可持有人应当评估药品制剂的质量风险,必要时主动采取风险控制措施。对于情节严重的或者责令其限期改正而逾期未改正的,省级药监局还应当将检查情况通报CDE;CDE依据检查情况,研究调整相应产品的登记状态。

2 辅料管理风险因素分析

辅料安全风险评估是对药用辅料质量面临的威胁、存在的弱点和造成的影响,以及三者综合作用所带来风险的可能性评估,通过评估后采取措施或控制策略以降低药品的风险。如注射剂处方中的溶剂乙醇(注射级、药用级、化学级)风险评估。不仅基线评估药用质量标准(甲醇等杂质、重金属等),而且需要详细评估热源或内毒素、无菌等。风险评估虽然有一些药品研究的指导原则可以参考,但目前我国还没有具体的辅料风险评估指南,特别是一些高风险的辅料和高风险制剂使用的辅料,因此存在药品注册申请人或持有人对药品中的辅料评估不充分,辅料生产企业风险管理不到位等问题,从而可能给药品制剂的安全带来风险。

根据不同给药途径产品的辅料风险类别有高风险(吸入制剂)、较高风险(注射剂及眼用制剂等)、中风险(口服液体制剂等)、低风险(口服固体制剂等)。根据既往使用经验,风险由高到低的辅料品种有新的辅料、已有批准文号的辅料、中国药典收载的辅料、其他药典收载的辅料等。从辅料的来

源来看,高风险辅料一般包括动物源或人源的药用辅料。但辅料的危险也不是一成不变的,研发和审评中都需要根据实际情况评估,如乳糖在吸入制剂中使用风险较高,在固体制剂中使用则风险较低。有些多个型号或多种来源的辅料采用同一标准控制和管理,如卡波姆和羟丙甲纤维素等,在关联审评时需要关注是否存在质量和安全风险。不同来源和不同级别的辅料控制标准应不同,如注射级的聚山梨脂 80 与普通级聚山梨脂 80 的质量标准相比就增加了三甘醇、细菌内毒素和无菌检测,对脂肪酸组成的比例要求也不同。在辅料关联审评或备案管理后,持有人在药品研发过程中,必须主动对所涉及的辅料开展风险评估,防止因辅料问题而影响药品制剂的审批。除了关注辅料是否备案登记,并为激活状态,还要关注并确认辅料的生产工艺等变更情况。由于这些变更不会及时反映在备案登记平台中,如果药品研发者未关注这些变更是否会对药品制剂的质量造成影响,辅料企业也不及时告知药品研发企业,则可能给药品研发带来风险。

《药品生产监督管理办法》规定“生产辅料应符合相应的生产质量管理规范有关要求”。因此如企业未严格执行辅料生产质量管理规范,导致辅料质量问题,可能给药品带来质量安全风险。我国辅料生产企业多数为化工企业,应用于药品市场的产品仅是其业务的很小一部分,仅少数企业专门生产药用辅料,质量管理体系呈现多样化,如 ISO 9001 质量管理体系、ISO 22000 和 ISO 13485 等食品行业和医疗器械等质量体系、药品或化妆品 GMP 及药用辅料 GMP 等。企业实施不同质量管理体系对产品的质量可

能产生较大影响,这些是辅料质量风险的重要因素之一。往往一家辅料生产企业生产多种辅料,每种辅料又供多家持有人使用,若每家都来审计,会影响辅料企业的日常工作,使辅料企业无暇应对。

辅料流通环节中不严格按照辅料的储存条件进行储存,在运输产品的过程中发生货物破损现象,可能影响辅料的质量。持有人如果不同时为药品生产企业,可能对销售供应商审计和管理经验不足,难以发现主要问题并及时采取针对性措施,从而给辅料质量带来风险。违规或超范围经营药用辅料,如一些化工产品销售企业从事药用辅料经营活动,可能引起合规风险或存在质量问题。

持有人需严格执行《药品生产质量管理规范》,使用辅料要根据不同制剂的要求控制特定的理化或微生物限度,避免引入危害物质,如微生物(病原体)、毒性或生理活性物质,可能影响药品安全性和有效性。由于辅料造成的药品批次不合格,可能因辅料使用的普遍性影响多个企业或多个药品的质量,从而影响到药品供应;持有人委托药品生产企业进行药品生产时,受托生产企业不一定完全了解辅料的特定要求,可能会给辅料的使用带来一定的风险。

3 辅料监管对策的思考

我国辅料登记备案与日常监管分离,辅料登记备案在药审中心,而日常监管职能是归属于省级药监部门。信息不能共享,监管部门对辅料经营环节的监管存在漏洞,或相关法规不够完善,都是辅料管理不到位的风险因素。例如,《药品管理法》提出药品风险管理的原则,但当前我国尚未建立辅料相关的风险管理制度。药品 GMP 规定企业要对

药品进行质量风险管理,对辅料供应商进行审计,但缺乏具体的基于风险管理的供应商审计指导原则。

基于上述风险因素分析,新形势下辅料的监管要强化持有人主体责任,坚持预防与处置并重的原则,加强事中事后监管,防止并减少药害事件的发生。持有人要强化药品全生命周期管理。包括药物研发阶段辅料的选择和上市后供应商选择,药品上市后辅料变更管理和供应商的评估和管理等。药品注册申请人和持有人原则上应选择经国家药品监督管理局关联审评通过的药用辅料,要选择信誉好、产品质量过硬的辅料供应商,为保证供应链稳定,还要做好备用供应商的管理。持有人应对辅料是否符合药用要求进行评估,包括安全性、质量特性、稳定性、生产过程 GMP 符合性等。风险确定、风险分析和风险评价应考虑关注辅料活动的全过程,从原材料、辅料生产、分销、药品生产到药品使用各环节。供应商管理中要进行风险评估,并对辅料进行分类管理。例如,可以参照欧盟人用药所用辅料的 GMP 水平确定用风险评估指南,评估每种辅料所呈现的质量、安全和功能方面的风险。要明确持有人与受托生产企业对辅料的供应商质量审计和评估职责。一般来讲,持有人与辅料生产企业不是同一家企业,因此为保证辅料质量,持有人要具备保证辅料供应商产品质量的能力。建议在签订采购合同时制定相关质量保证的条款,如双方的质量责任、双方在执行 GMP 过程中的责任,包括质量活动与评估、双方口头和书面沟通计划、信息沟通的方式和联系人信息,并明确持有人的审计方式、明确接受药品监管部门延伸检查的要求、明确一旦辅料出现质量问题时

的责任区分和经济赔偿,以及违约后双方承担的责任。持有人要加强质量风险管控体系建设,建立健全供应商管理程序和相关 SOP,并严格执行。要配备有资质有经验的人员对供应商进行现场审计和确认,重点审查辅料企业的质量管理体系运行情况 and 相应品种的技术资料,关注其真实性、辅料的生产工艺和质量标准是否与登记备案一致、辅料年度质量回顾情况,以及生产和质量是否稳定一致,以此确认辅料生产是否符合辅料 GMP 要求。持有人还应当建立风险应急机制,一旦供应商因质量问题而发生辅料断货的话,如何维持正常生产。持有人对辅料经营企业的供应商质量审计的重点是关注其质量保证体系,审计时应注重经营企业采取了何种措施确保所供应辅料始终处于受控状态,包括辅料真假、辅料追溯、辅料在物流过程中的储存条件,如果供应商本身还有重新包装、重新贴签等行为,还需对这些行为的质量保证措施进行审计。如果持有人不具备供应商审计能力,也可将这部分工作外包给水平更高更专业的第三方机构来完成。

药品审评过程中已采用基于风险的辅料关联审评,建议进一步细化相关审评标准,加强沟通交流,及时解决企业的疑难问题,必要时要求补充辅料相关研究和风险评估资料。对于高风险辅料,关联审评中严把技术关口,建议在申报资料中增加辅料风险评估相关内容,包括原材料、可能使用的制剂及其相容性,以及安全性方面的风险。建议药审中心在网站上公示新辅料的审评概述、高风险辅料的审评关注点和要求,在审评积累过程中建立健全辅料风险评估指南,供药品注册申请人和持有人

参考。

辅料生产企业要自觉严格执行药用辅料GMP,保证生产过程符合登记的生产工艺和质量标准,持续稳定地生产出符合预期用途的产品。持有人应结合制剂特性与本公司产品对制剂质量的影响程度进行科学评估,研判辅料风险等级,做好风险把控与质量管理。审计或督促辅料生产企业执行辅料GMP,确认所使用的辅料符合GMP要求。药品监管部门要检查持有人对辅料生产企业现场审计情况,督促辅料生产企业严格执行辅料GMP。

行业协会等第三方要按照药品管理法要求和企业的需求,通过举办培训班等形式,进行药品安全宣传教育,开展药品法律法规和专业知识的普及工作,引导和加强行业自律,增强企业合规意识和质量意识,增强持有人对辅料质量和安全的主体责任,提升辅料生产企业生产和质量管理水平,规范辅料使用企业的合理使用。

建议国家药品监督局梳理辅料注册或登记品种,要求持有人和辅料生产企业如实填报所生产和使用的辅料信息,建立辅料数据库。建议药审中心的辅料登记信息供相

关省局查询和共享,作为日常监管的参考依据。建议省级药监部门对辖区内的辅料生产和流通企业进行梳理,建立相关数据库,包括辅料用于药品制剂的品名和生产企业名称,同时将日常监管的相关信息,包括检查、抽验和处罚等信息录入数据库中,供监管参考。

建议药品监管部门建立基于辅料风险的检查机制,充分利用国家和地方信息数据库中辅料的信息,组织风险研判,根据检查中发现的共性问题,必要时组织专项检查。建议省级药监部门对辅料生产企业进行分类管理,根据企业诚信、辅料品种登记情况、既往检查和处罚等情况,分成高、中、低三类。对高风险辅料适当增加检查频次,结合监督抽验结果制定年度检查计划,并与药品制剂的检查有效衔接。对于检查发现的违法违规行为,要依法严肃查处。综上,随着辅料关联审评制度的实施,我国辅料管理不断规范,但仍存在一些风险因素,需要采取综合的监管对策,从源头上控制药品的质量。

(主要整理自中国医药报 作者蒋红瑜,医药经济报 作者李瑶)

(上接第51页)

中度哮喘,与激素具有协同作用。

(5) 其他药物

① 特异性免疫治疗:在无法避免接触变应原或药物治疗无效时,可以考虑针对变应原进行特异性免疫治疗。一般坚持应用2~3年。

② 免疫调节药:因反复呼吸道感染诱发喘息发作者可酌情加用免疫调节药,如胸腺素、卡介菌核糖核酸等。

③ 中药:急性发作期,辨证施治;缓解期,以健脾、补肾扶正等方法进行预防治疗。

(摘自《连锁药店执业药师基础训练手册》)

药品上市许可持有人对受托企业生产现场 全过程监督存在问题的分析及建议

随着药品行业监管体系的不断完善,药品上市许可持有人(Marketing Authorization Holder, MAH)制度逐渐成为国际药品监管的重要趋势。MAH制度的实施标志着药品监管由传统的生产许可向市场准入转变。这一制度将药品上市许可和生产许可进行了“解绑”,MAH负责药品的研发、注册、生产、流通及不良反应监测等全生命周期管理。受托企业作为MAH委托进行药品生产的实体,其生产过程的质量直接关系到药品的安全性和有效性。因此,MAH在药品生命周期内承担着关键角色,其对受托生产企业的生产现场全过程监督是确保药品质量安全的重要环节。然而,在实际执行过程中,由于法规不明确、监管体系不健全、信息沟通不畅以及人力资源不足等问题,MAH的监督职能面临诸多挑战。

本文结合广东省药品监督管理局组织对本省药品B类生产许可证持有人委托省外企业生产的延伸检查情况,深入探讨当前MAH在受托企业生产现场全过程监督中存在的问题,并根据《药品生产质量管理规范》和关于加强上市后持有人管理的规定提出了相应的改进建议。

1 广东省药品委托外省企业生产延伸检查的状况

MAH制度是从2015年开始试点,到2019年新修订《中华人民共和国药品管理法》实施后全面落地。我国实施MAH制度的初衷,是想鼓励企业进行药品研发创新,在实施初期各省都在探索如何在法规的框架内促进产业发展,但由于MAH是个新兴事物,各省对具体条款的理解和具体执行上存在一定的差别。随着委托生产日趋频繁,随之而来的问题隐患也逐渐暴露。过去药品委托生产的准入检查标准已经不能适应当下时代的要求,为此国家药品监督管理局对药品B类生产许可证(以下简称B证)检查从严,进一步加强药品委托生产的监管,于2022年和2023年相继发布了《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》《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》《药品上市许可持有人委托生产现场检查指南》,并组织专项团队开展深入督导检查,颇受业界关注。

在这样的背景下,广东省作为医药大省积极响应国家药品监督管理局关于加强药品委托生产监管的工作部署,主动带头联动

13个省级药品监管部门,开展了药品跨省委托生产的“全覆盖、纵延伸、高融合”的专项检查。本次专项检查主要针对已上市药品的B证持有人及其受托生产的外省生产企业,共涉及53家药企,其中包括24家B证持有人、29家省外受托生产企业,旨在督促委托方提升药品质量保证能力,确保委受托双方质量管理体系有效对接,进一步把控药品的质量安全关。

2 持有人在受托企业生产现场全过程监督中存在的问题及分析

B证企业质量管理能力良莠不齐,带来了不少药品安全隐患的问题。通过对本次专项延伸检查的梳理,发现一些原来只对B证企业进行检查时未能发现的问题。B证持有人的质量管理能力主要在对关键人员的配置、全过程监督的理解、生产风险的研判存在差异:其中1/3企业具有研发背景,2/3企业以经营为主,前者配置关键人员的资质较高。企业监督方式有全过程监督、关键工序监督、对记录监督,三者比为2:4:1,全过程监督能更全面地把控产品质量,更能体现持有人的主体责任。在本次专项检查中,检查组并不认可仅对记录监督这种方式,本次检查发现采用该种监督方式的企业,都要求其进行整改。

2.1 MAH公司中关键人员配置的短板状况

在已经发证的企业中,其前身主要有两种:一类是研发公司,这类公司拥有一定数量有经验的研发人员,拥有较强的检验能力,也拥有一定的生产经验(工艺的中试到放大),这类公司的人员一般对产品的工艺、质量标准较为熟悉,能跟受托方开展较好的沟通和交流;现场监督人员都具有一定的产

品研发经验;各种制度、表格、记录更符合《药品生产质量管理规范》的要求。另一类是经营为主的公司,很多思维和管理理念还停留在经营的理念上,生产、质量负责人多为一些快退休或已退休人员;各种制度、表格都是来源于受托企业的文件,现场监督人员多为刚毕业不久、有一些工作经验的年轻人。显然,后者在关键人员配置上存在短板,增加药品生产的风险。

导致MAH公司关键人员配置出现短板主要在于先天不足、后天失养。持有人在任用时选择能力不足的人员、后期又缺乏对其相应培训,正是这一问题的根源。检查发现,多数企业的现场监督员有过一定的药企生产经验,但很少具有多品种的生产经验;有的生产经验是研发机构的小试、中试经验,参与过产品工艺的放大。但一个较普遍的现象是,大多数现场监督人员都不具备丰富的检验经验,工作经历主要为药品生产岗位或药品研发岗位的工作。而少数一些具备检验经验的现场监督员又不具备生产经验。当现场询问如何开展审计追踪、趋势分析、纠正和预防措施等具体问题,往往都是说由受托方开展。而一些持有人的生产负责人或检验负责人,往往年龄较大,对一些新的法规要求并不熟悉,对《药品生产质量管理规范》的一些要求较为陌生,对一些欧盟法规的要求更是了解不多。监督人员的专业性直接关系到监督工作的质量,然而当前,不少MAH派驻的监督人员缺乏足够的专业能力,加之培训机制不健全,导致他们在面对复杂问题时往往束手无策。这种情况下,监督人员难以对生产过程中的关键控制点进行有效监控和干预。在检查的企业中,有4家企业存在多品种、多地点委托

的情况,但监督员都少于3人,明显无法满足现场监督的需要。

2.2 MAH公司对全过程生产监督的差异理解

针对持有人对受托企业的监督,其中很关键的环节就是持有人如何对受托企业生产过程、检验过程进行全过程监督。通过检查发现MAH对委托生产全过程监督的理解存在3种不同的看法:第一种是“从投料到外包工序结束的整个生产过程进行监督”,占比27.59%;第二种是“并不需要对投料到外包的全过程、每个工序都监督,而是挑选部分环节进行监督”,占比58.62%;第三种是“可以对生产的批记录、过程检验记录进行监督”,占比13.79%。理解的差异也导致了具体的执行形式各有不同:有一些持有人会根据双方确定的管理规程,在受托企业的生产记录上对监督的环节进行签名确认;另一些持有人则通过填写《现场监督检查表》并签名确认,体现对生产过程的监督;还有些持有人会对监督结果进行评价和总结。值得注意的是,有的持有人仅仅局限于一次现场监督记录,且没有结论。

造成MAH全过程监督方式各有所异的原因是多方面的,但归根到底是持有人对相关法规政策解读不透彻,利益面前的妥协和管理人才体系的不健全,这些因素无疑给委托生产的全过程监督增设了多重障碍。检查中发现部分持有人对“持有人对产品负全部责任”的理解不到位。例如,对于国家市场监督管理总局于2023年发布的《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)中提出的“要求持有人建立赔偿制度和赔偿能力与所经营品种相适应”,65.5%的企业解读不透

彻,并未建立责任赔偿制度或其赔偿能力与市场规模不匹配,这也给消费者的权益埋下了隐患。此外部分持有人为了节约成本,配备现场监督人员数量与委托生产的规模不相适应。主要表现:①有的企业只有一个监督员却要同时监督多个受托企业,部分受托企业还不在于同一省份;②很多企业虽然不存在同一品种多点委托的情况,但现场监督员只有一人,却要同时监督多个品种的生产。值得注意的是,当委托产品生产工艺复杂或委托产品种类数量较多时,关键人员的配备与产品的生产规模是否相适应显得更为重要。配置人员不足也衍生了持有人对受托方生产的“随机批次、挑选环节、记录报告”等监督方式。

2.3 MAH对产品生产风险研判的准确性不足

委托品种生产风险的研判缺乏准确性是药品生产领域的突出问题。部分持有人对受托企业的现场审核流于形式,未能结合产品的特性深入开展风险评估,使得产品生产风险研判缺乏准确性,未能有效防范风险。同时,共线生产风险评估报告也存在套用模板、缺乏针对性的问题,给药品质量和安全带来隐患。

不同产品的风险程度各异,对其风险准确研判是采取不同强度和内容的监督策略的基础。然而,目前许多MAH的监督内容并没有根据产品的风险进行合理划分,导致监督工作不能精准对接风险点,造成资源的浪费或风险的忽视。对产品自身和共线生产的风险认识不足,导致没有根据品种风险开展监督。不同剂型的产品风险等级有别,例如注射剂、口服固体制剂、搽剂、无菌、非无菌制剂、最终可灭菌、最终不可灭菌剂型

等。不同类型的产品都有其关键工序和特殊工序,再加上大多数受托企业都存在同一剂型的不同产品,甚至是不同企业的不同产品共线生产。这都要求持有人对产品自身特性、共线风险评估、清洁验证、工艺验证有深刻的认识,并通过行之有效的趋势分析,及时发现潜在的风险,并采取预防或纠正措施。

3 对MAH在受托企业生产现场全过程监督的改进建议

3.1 聚焦关键人员,压实主体责任

持有人质量体系的关键人员对委托生产的质量安全至关重要,需明确现场监督人员的职责和任职条件。此前发布的《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》和《药品上市许可持有人委托生产现场检查指南》也明确指出应配备与药品生产规模相适应的人员,此处的相适应既包括数量上的匹配也包括资质能力的具备。

突出关键人员的监管,主要聚焦在关键人员的数量、资质、能力上。第一是优化人员配置。合理规划监督人员的配置,确保每个受托企业都有足够的监督力量,并根据企业规模和生产任务量动态调整监督人员数量。另一个关键是对现场监督和调派有明确的制度保障。现场检查发现,很多监督员一出差就是1个月,有时还要到不同省份开展监督,这就需要MAH对监督员的调派工作有明确的制度,确保监督员赴不同地方开展监督的行为是受控的,不是随意的个人行为。而且对于监督员应提供足够的保障,让监督员能安心、开心地开展工作。第二是提升人员资质。持有人在任用人员,特别是对于B证的关键岗位人员(生产负责人、质量负责人、质量授权人)资质应符合新的法

规要求,重点关注不同岗位对相关工作经验的年限要求。第三是增强人员能力与培训。加强监督人员的职前培训和在职教育,定期组织专业知识和技能的提升课程,提高监督人员的专业水平和应对复杂情况的能力。持有人也应该学法懂法,深入了解国家关于加强持有人监管的法律法规。这些法规明确了持有人对受托企业的监督责任和要求,为持有人提供了明确的指导和依据,例如现行的《药品生产质量管理规范》(2010年)为持有人提供了监督受托企业生产过程的法律依据,持有人应认真学习这一规范,对受托企业的生产过程进行全程跟踪和监督,确保其符合规范要求。

3.2 完善管理流程,规范监督行为

药品委托生产过程中,全过程监督管理能力至关重要。在现场检查中发现一些MAH在监督过程中无法做到全面覆盖,对于每批产品的监督不够连续,甚至存在仅部分环节得到关注的情况。此外,即使进行了监督,也常常没有贯穿整个生产过程始终。这导致无法形成闭环的质量管理,增加了药品生产过程中出现质量问题的风险。为此,一方面要强化监督流程管理。制定明确的监督流程,确保监督活动能够全面覆盖药品生产的各个环节,实现从原材料采购到最终产品出库的全过程无缝对接,另一方面应科学设计监督内容。根据不同药品品种的风险等级,制定差异化的监督方案,确保监督内容与药品的实际风险相匹配,提高监督的针对性和有效性。此外,还需持续完善并推进实施监督检查发现问题处置流程、产品不合格风险管控流程、产品复产等流程;规范全过程现场监督的行为管理,例如制定详细的监督计划、明确监督内容和标准、建立监

督档案等。通过这些制度和流程,持有人可以确保监督工作的系统性、规范性和有效性,及时消除药品生产质量安全风险隐患,确保监督检查工作形成闭环。

3.3 强化风险研判,排查安全隐患

产品的生产风险研判是药品质量的必要保障。风险研判包括产品自身的附属风险和共线生产的外在风险。共线风险评估是判断共线生产是否合规的重要依据,污染控制措施是防止污染和交叉污染的必要保障。

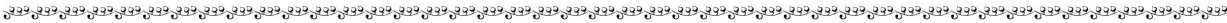
首先,MAH要深入开展对受托企业的考察和选择。通过本次检查发现,虽然一些MAH对法规的理解不到位,但一个生产经验丰富、负责任的受托企业会主动开展很多工作,帮MAH规避很多风险,特别是在清洁验证、共线风险评估、趋势分析、制定过程控制参数、检验参数等方面,都能为MAH提供详实的数据和记录、确定合理的标准。其次,现场审核要结合委托产品的自身特性综合考虑,根据药品品种、剂型、管理类别、不良反应监测等特点研判产品风险等级。再者,开展共线生产的风险评估,防止交叉污染。持有人要从产品质量、环境监测、设备

清洁等方面多维度保证污染控制措施有效到位,确保共线生产质量安全且合规。最后,在实施监督过程中,持有人应当注重数据的收集和分析。通过对生产数据的统计和分析,持有人可以及时发现潜在问题和风险点,为改进生产和管理提供依据。同时,这些数据还可以为持有人评估受托企业的生产能力和质量水平提供参考。

4 结语

药品上市许可持有人对受托企业生产现场的全过程监督是保证药品质量的重要手段。当前,我国对药品委托生产的监管进入科学监管新时代,在新形势下,国家对药品委托生产的监管必然会进一步从严,B证持有人更应以高度的责任感、强烈的使命感、清醒的危机感,聚焦关键人员压实主体责任、完善管理流程规范监督行为、强化风险研判排查安全隐患,牢固树立药品质量安全意识,确保关键人员的数量资质与生产规模匹配、形成全过程生产的闭环质量管理、开展全方位精准化风险研判,全方位筑牢药品安全底线,保护消费者的权益与健康。

(整理自许广宁,邓雯姬,张庆芬等——《中国药事》2024年第38卷第10期)



(上接第62页)

9. 以下哪些是新药快讯中提到的2024年获批上市的药物()
- A. 渤健渐冻症新药托夫生注射液
 - B. 强生PARP复方片剂尼拉帕利醋酸阿比特龙片
 - C. 葛蓝新通抗乙肝新药普雷福韦
 - D. 礼来非共价BTK抑制剂匹妥布替尼片

10. 药品监管信息化建设面临的问题包括()
- A. 监管平台不够完善
 - B. 监管方式不够精准
 - C. 监管队伍不够专业
 - D. 群众期盼越来越高,监管任务越来越重

药学服务

◎马丁代尔药物大典◎

每期一药:拉莫三嗪

1 简介

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

Ph. Eur. 6.8 (Lamotrigine)白色或类白色粉末。极微溶解于水;微溶于无水乙醇。

USP 33 (Lamotrigine)白色或奶油色粉末。微溶于水、甲醇、0.1mmol/L盐酸、丙酮。避光。

2 不良反应和处置

服用拉莫三嗪的患者可能出现皮疹;曾有报告出现严重的皮肤反应,包括Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症,尤其是发生在儿童身上,这种皮肤反应通常在治疗开始的前8周出现(见下文对皮肤的影响)。发热、不适、流行性感冒样症状、嗜睡、淋巴腺病、颜面水肿及罕见的肝异常也有报道。血液恶液质如白细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少有时与皮疹一样都属于过敏综合征的一部分。运动障碍如痉挛、共济失调、眼球震颤和震颤也有发生,拉莫三嗪可能加重帕金森病患者症状。其他不良反应包括:血管性水肿、光过敏、复视、视物模糊结膜炎、头晕、嗜睡、失眠、头痛、疲倦、恶心和呕吐激惹和攻击行为、幻觉、焦虑和精神紊乱。罕有狼疮样反应和癫痫发作

率增加的报告。

注册药品信息称:接受包括拉莫三嗪在内的多种抗癫痫药治疗的患者,在癫痫持续状态、多器官失调和弥散性血管内凝血等病情快速进展后罕有出现死亡的案例报告;虽然对拉莫三嗪能否引起这些情况还有待确定。有人认为多器官衰竭、弥散性血管内凝血和横纹肌溶解是严重癫痫发作的并发症,而不是因为使用拉莫三嗪治疗引起的。但是也有报告1名没有全身癫痫发作史的患者在原有抗癫痫药基础上加用拉莫三嗪治疗14天后出现弥散性血管内凝血、横纹肌溶解、肾衰竭、斑丘疹和共济失调等症状。对诊疗过程中服用拉莫三嗪的11316名患者进行处方事件监测发现2例弥散性血管内凝血。

对血液的影响:有报道服用丙戊酸钠治疗的患者加用拉莫三嗪后出现白细胞减少继发感染性休克。也有报告1名服用高剂量拉莫三嗪单药治疗的儿童出现粒细胞缺乏症。因为皮疹而停用拉莫三嗪几天后发现血细胞计数显著下降。英国CSM随后报道收到来自于全世界的数据与拉莫三嗪相关的有7例再生障碍性贫血,12例骨髓抑制和20例全血细胞减少症。考虑到拉莫三嗪

的广泛使用,CSM认为再生障碍性贫血的风险是低的而不建议进行常规血液监测。但是应该提醒医生警惕与骨髓抑制相关的症状和体征。

对肝脏的影响:曾有报道1名服用丙戊酸钠和卡马西平进行癫痫治疗的患者加服拉莫三嗪后出现致命的暴发性肝功能衰竭。报道的另一个致命的案例是1名服用拉莫三嗪治疗双相障碍患者,该患者同时服用其他药物治疗疼痛和失眠。1名使用拉莫三嗪治疗惊厥的患者发生了超敏反应综合征,表现为可逆的嗜酸性肝炎。其他研究认为暴发性肝炎是抗癫痫药超敏反应综合征的表现。

对肺的影响:1名57岁妇女加用拉莫三嗪进行抗癫痫治疗时发生了浸润性间质性肺炎,停用拉莫三嗪后状况得到恢复。

对心理功能的影响:有报道在将拉莫三嗪加用于抗癫痫治疗和(或)增加剂量时的1400患者中,有6例发生了急性精神病。停用拉莫三嗪后症状得到恢复,有1例复发,与拉莫三嗪使用有关的精神症状已有综述。

对神经系统的影响:拉莫三嗪治疗的93例先天性全身发作性癫痫患者中,5例成人肌阵挛性发作加重。每个病例,当拉莫三嗪剂量降25%~50%或停药后这些症状都得到恢复。另外一篇报道中,1名17岁女孩服用丙戊酸钠治疗先天性中央沟癫痫时,加服拉莫三嗪后发病频率突然增加;其他不良反应包括情感不稳定、头痛和困倦。同样,拉莫三嗪停药后情况恢复。已证实过量服用拉莫三嗪可导致癫痫发作(见下文)。

无菌性脑膜炎与拉莫三嗪的使用有关。1994年12月至2009年11月,FDA收到总共

40例报道,这些症状包括头痛、发热、恶心、呕吐、颈背僵硬、畏光和肌痛,这些症状平均发生在开始治疗的16天内。大部分患者在停用拉莫三嗪后恢复,尽管有15例患者再次服用该药后很快发生上述症状。

对皮肤的影响:约2%的患者因皮疹而导致停止拉莫三嗪治疗,严重的皮肤反应包括Stevens-Johnson综合征和中毒性表皮坏死松解症,在成人中的发生率约1%。尽管大多数皮疹一旦停用拉莫三嗪后消失,但一些患者留下了永久的瘢痕,甚至出现死亡病例报道。发生皮疹总的危险因素与下列因素很有关系:同时服用丙戊酸盐,拉莫三嗪首次剂量超过推荐剂量,或拉莫三嗪剂量的增加超过推荐速度和有抗癫痫诱发皮疹病史。皮疹在儿童身上发生的危险性更高,据估计发生率在1/300~1/50。这些皮肤反应通常在治疗开始的前8周出现,但是也有早在治疗的第一天发作的,并且也发现有在治疗两年后出现的。在不断出现儿童发生严重皮肤反应的报道后,英国已经修订了适合儿童的推荐剂量以便进一步地减低这种反应的风险。

过量:通过对仅服用拉莫三嗪过量的493例患者的评估,两年来American Association of Poison Control Centers发现52.1%的患者没有发生毒性反应。报道的最普通的不良反应是困倦、恶心、呕吐和共济失调。严重不良反应(如惊厥、昏迷和呼吸抑制)的报道率为0.6%~1.2%;没有死亡病例报道。1名患者故意服用1.35g过量的拉莫三嗪,随后对患者给予洗胃和活性炭处理,没有发现严重的毒性反应。服用拉莫三嗪1h后出现的症状包括眼球震颤和肌张力过高。心电图监护发现QRS间期增宽。另一名患者不慎

每日服用2.7g过量的拉莫三嗪,4天后出现低热、红疹和眼眶周水肿等提示超敏反应综合征的症状。患者停用拉莫三嗪和接受激素治疗后恢复。有报道1名2岁儿童服用800mg拉莫三嗪后出现全身强直-阵挛发作、震颤、肌无力、共济失调和肌张力过高。给予洗胃和活性炭、咪达唑仑及补液等处理后症状24h内消失。因为消除速率慢,拉莫三嗪的血浆浓度处于高的成人治疗范围内($3.8\mu\text{g/ml}$)。

1名19个月的幼儿在摄入不明数量的拉莫三嗪后同样发生了广义的癫痫;表现的其他症状包括心动过速和呕吐。服药后1h测得拉莫三嗪浓度为 20.3mg/L 。通过三甲氧苯酰胺和活性炭治疗,症状在24h内缓解。

3 注意事项

拉莫三嗪慎用于有肝损伤或肾损伤的患者。如果患者出现皮疹或流行性感冒样症状等与超敏反应有关的症状时都应该建议其立即就医。为了将发生严重皮肤反应的危险减到最少,剂量不应超过推荐剂量。同时服用丙戊酸盐患者需要特别谨慎,详见下文的药物相互作用如果发生皮疹、发热、流行性感冒样症状、嗜睡或癫痫发作控制更差,应考虑停用拉莫三嗪。停用拉莫三嗪治疗后需要观察,详见下文的用途和用法项下。应避免突然停用拉莫三嗪,除非发生严重的皮肤反应。以前用拉莫三嗪出现过超敏反应的患者不应再次使用。

哺乳: American Academy of Pediatrics 认为哺乳期的母亲服用拉莫三嗪可能对婴儿有影响,因为婴儿的血清药物浓度可能达到治疗浓度水平。一病例报道中,4名母乳喂养的婴儿,母亲服用拉莫三嗪;结果发现出生10天后,有3名婴儿的血清药浓度

大约是母亲的30%但是没有发现短期的不良反应,而第四名婴儿血浆中没检测到拉莫三嗪。一项对服用拉莫三嗪的6名母亲进行的研究发现,哺乳婴儿的相关剂量是7.6%(平均绝对剂量是每日 $450\mu\text{g/kg}$),婴儿血浆浓度是母亲浓度的18%;没有不良反应报道。作者还表明以前的12个病例没有发生不良反应。然而,曾有一篇新生儿严重呼吸暂停的报道,其通过母乳暴露于拉莫三嗪。该婴儿的药物浓度为 $4.87\mu\text{g/ml}$,这一浓度将近是治疗浓度的上限,通过计算,其从母乳中吸收的量至少为每日 1.15mg/kg 。

肝损伤:与健康受试者相比,中度肝硬化患者拉莫三嗪的药动学没有显著的改变;但是重度肝硬化患者的口服清除率显著减慢而消除半衰期显著延长。

智能缺陷:曾有报道智能上有缺陷的患者服用拉莫三嗪后出现攻击行为。19例这样的患者9例出现攻击行为;5例停用拉莫三嗪治疗,2例停用拉莫三嗪治疗后继续重新服用,都同时进行精神病治疗处理。1例患者对拉莫三嗪减量有反应。

妊娠:拉莫三嗪在妊娠期药动学改变参见下文药动学。理论上拉莫三嗪有致畸的风险,因为像丙戊酸盐一样拉莫三嗪也是叶酸的拮抗剂。2002年拉莫三嗪的生产厂商——Glaxo-SmithKline 报道了随访了395例服用拉莫三嗪的孕妇结果,从1992年9月~2001年9月来自拉莫三嗪国际妊娠资料登记处,发现有13例婴儿出现较重要的出生缺陷,但是这些畸形没有一个特定的模式,所以不能判定是由同一原因引起。168例在妊娠头三个月接受拉莫三嗪单药治疗的孕妇中,报道有3例(1.8%)的婴儿

出现出生缺陷。妊娠期同时接受拉莫三嗪和丙戊酸盐治疗而导致较严重的婴儿出生缺陷的频率是10%,而拉莫三嗪单药治疗的婴儿出生缺陷频率是4.3%。虽然考虑到由于样本量小而不能排除较严重的出生缺陷频率会有小的升高,但是注意到拉莫三嗪单药治疗后出现的畸形频率与文献报道的癫痫妇女接受抗癫痫药单药治疗后出现的畸形频率没有差异。截止到2004年3月785例接受拉莫三嗪单药治疗孕妇的更新结果,包括414例妊娠头三个月服药的,其中有12例出现严重的畸形。2006年3月该登记处记录了802在妊娠头三个月单独服用拉莫三嗪的患者有22例发生严重的致畸;没有证据表明在每日400mg以上时具有剂量相关性。

肾损伤:一项药动学研究结果表明肾功能受损可能对拉莫三嗪血浆浓度有少许影响。药物主要通过代谢而清除,虽然葡萄糖苷酸代谢物会蓄积,但是它们是无活性的。然而,拉莫三嗪在该类患者中使用的临床试验不多,所以建议要谨慎用药。

4 药物相互作用

抗癫痫药之间的相互作用复杂,毒性可能会增强而抗癫痫活性却没有相应的增加。这种相互作用变异非常大而且不可预测,所以联合治疗时进行血浆药物浓度监测常常是可取的。拉莫三嗪的代谢因卡马西平、苯妥英、苯巴比妥和扑米酮等酶诱导剂而增强,因酶抑制剂丙戊酸盐而减弱。

镇痛药:对乙酰氨基酚影响拉莫三嗪的代谢分布但是该相互作用的临床意义有待确定。对乙酰氨基酚减少拉莫三嗪血浆浓度-时间曲线下面积和半衰期,升高尿中拉莫三嗪回收百分比。

抗菌药:与利福平同服能显著增加拉莫三嗪的清除率。与利福平同服时拉莫三嗪的尿排泄总量和以葡萄糖醛酸苷形式的排泄量显著高于与安慰剂同服。

抗抑郁药:1名每日服用拉莫三嗪200mg进行维持治疗的癫痫患者主诉:服用舍曲林每日25mg治疗创伤后障碍之后意识错乱加重和认知减退;6周后其拉莫三嗪血浓度从2.5μg/ml升至5.1μg/ml。当拉莫三嗪日剂量调至100mg、舍曲林日剂量调至50mg的后3周内,这些不良反应消失,拉莫三嗪血浓度降至3.1μg/ml。1名控制不佳的癫痫患者开始每日接受450mg拉莫三嗪和75mg舍曲林治疗6周没出现不良反应,但是拉莫三嗪日剂量升至600mg,6周后出现显著的镇静、疲劳和认知减退。该患者的拉莫三嗪血浓度为19.3μg/ml。随后将拉莫三嗪和舍曲林日剂量分别稳定在800mg和50mg后,镇静和疲劳减轻且认知功能改善,拉莫三嗪血浓度降至9.8μg/ml。

抗癫痫药:丙戊酸盐能抑制拉莫三嗪的代谢而导致拉莫三嗪浓度升高。该作用对某些癫痫发作的控制是有益的,但需要小心监测因为可能出现毒性反应。接受拉莫三嗪和丙戊酸盐联合治疗的3例患者出现致残的震颤,减少拉莫三嗪或丙戊酸盐的剂量后症状消失。其他报道的拉莫三嗪减量后能消失的中毒症状是镇静、共济失调和疲劳或精神错乱。有报道3名接受拉莫三嗪治疗失神性癫痫发作持续状态的患者给予丙戊酸盐(先静脉给予后口服)出现了神经毒性症状。这些患者的拉莫三嗪血清浓度升高了3~7倍。曾有报道当患者以丙戊酸钠取代苯妥英与拉莫三嗪联用后出现可逆性脑病,该给药方案维持了几个月令人满意的

临床状况。当拉莫三嗪和丙戊酸盐都减量后症状改善。在健康成人身上进行的药动学研究试图阐明拉莫三嗪和丙戊酸盐相互作用的机制。同时给予丙戊酸盐时发现拉莫三嗪的清除率降低而暴露和消除半衰期增加。肾清除不受影响,所以研究者提出丙戊酸盐和拉莫三嗪之间存在肝葡萄糖苷酸化的竞争作用。但是,在治疗血浆浓度的丙戊酸盐存在下,拉莫三嗪的线性动力学没有实质的改变。当将拉莫三嗪加入到正服用其他抗癫痫药的儿童中时得出了类似的观察结果,虽然年龄对药动学的影响的临床相关性有待确定。年轻和同时服用丙戊酸盐都是拉莫三嗪诱导皮肤毒性的危险因子,详见上文的对皮肤的影响。

其他抗癫痫药也能影响拉莫三嗪的血浆浓度。与丙戊酸盐相反,卡马西平、苯妥英和苯巴比妥都能诱导拉莫三嗪的消除。其他人已经证实服用苯妥英和其他具有酶诱导作用的抗癫痫药能降低拉莫三嗪的血浆浓度。但是来于另一项研究结果分析提出,苯妥英和卡马西平增加拉莫三嗪清除的临床意义极微小。也有报道奥卡西平可以降低拉莫三嗪的血清浓度(尽管比卡马西平来说是较小的程度)。但是一项健康人群研究发现奥卡西平并不影响拉莫三嗪的药动学,尽管联合使用经常会发生不良反应。甲琥胺对拉莫三嗪的代谢有显著的诱导作用。一项研究表明,同时服用甲琥胺也能显著降低拉莫三嗪血浆浓度。

抗精神病药:拉莫三嗪与阿立哌唑显著的相互作用可导致Stevens-Johnson综合征。有报道2名精神分裂症患者采用拉莫三嗪后发生上述症状,采用支持疗法后都得到恢复。

抗病毒药:一项健康人群研究发现利托那韦增效的洛匹那韦降低拉莫三嗪最低稳态血浆浓度约55%。拉莫三嗪浓度加倍才能达到与单独使用浓度相同。

性激素类:对服用拉莫三嗪患者的研究已经表明联合使用口服避孕药可能会使拉莫三嗪血浆浓度减半。其他研究发现,一周内停止避孕药治疗,拉莫三嗪的血浆浓度会明显增加,患者间的变异在其中一项研究中被提到。如果开始或停用避孕药时拉莫三嗪维持剂量可能需要做重大的调整,也应该告诫患者在没有咨询她们的医生的情况下不要改变避孕药治疗方案。然而,一项研究证明服用仅含有孕激素类避孕药并没有出现对拉莫三嗪浓度的影响。注册药品信息建议,开始口服避孕药治疗时,对于那些没有同时服用已知能诱导细胞色素P450调节的拉莫三嗪代谢药物的孕妇,拉莫三嗪的剂量应提高2倍;相反,停用口服避孕药而没同时服用酶诱导剂的孕妇,拉莫三嗪剂量可能需要减半。当开始或停用口服避孕药而同时还服用已知的酶诱导剂时,拉莫三嗪的剂量可能不需要调整。其他激素制剂与拉莫三嗪同服时也可能需要调整剂量。

左炔诺孕酮的血浆浓度也可能降低,炔雌醇的浓度也可能出现较少程度的降低,也有突然出血和意外妊娠的报道。

5 药动学

拉莫三嗪胃肠道吸收良好,绝对生物利用度达98%。口服给药后约2.5h达血浆峰浓度。拉莫三嗪体内分布广泛,据报道血浆蛋白结合率约55%。在肝内广泛代谢,然后主要以无活性葡萄糖苷酸结合物形式几乎全部经尿排泄。拉莫三嗪轻度诱导自身代谢,

据报道平均清除半衰期为 24~35h。报道称,12岁以下的儿童比成人的清除率高些,5岁以下的儿童最高。拉莫三嗪可分布到母乳。

妊娠:妊娠时拉莫三嗪血浆浓度会下降,为控制癫痫恶化,患者的剂量需要调整。

治疗药物监测:一篇文献综述总结指出拉莫三嗪浓度与毒性或抗癫痫疗效之间明确的关系还没得到证明因此没建议进行常规治疗药物监测,临床终点仍然是拉莫三嗪剂量调整的最佳指标,而不是血浆浓度。

6 用途和用法

拉莫三嗪是一种苯基三嗪化合物,主要用于部分性发作和原发性及继发性全身强直-阵挛发作的单药治疗或其他癫痫药的辅助治疗。它还用于与 Lennox-Gastaut 综合征相关发作的治疗和双相障碍的维持治疗。

下面给出拉莫三嗪用于癫痫(见下文)治疗的剂量是英国批准的剂量;美国批准的剂量与之类似,虽然拉莫三嗪在英国的使用限制更多。

- 单药治疗的首次口服剂量是,每次 25mg,每日 1 次,服用 2 周;然后每次 50mg,每日 1 次,服用 2 周;此后剂量以最大增加速度,每 1~2 周增加 50~100mg 至常规维持剂量:每日 100~200mg,分 1 次或 2 次服用。有些患者需达到每日 500mg。

- 使用拉莫三嗪作为辅助治疗的剂量与单药治疗时剂量相同,但除服用丙戊酸盐、酶诱导剂和抗癫痫药抑制剂外。

- 拉莫三嗪用于辅助酶诱导的抗癫痫药(不包括丙戊酸盐)的治疗,成人初始剂量为每次 50mg,每日 1 次,服用 2 周;然后每次 50mg,每日 2 次,服用 2 周;此后剂量以最大增加速度,每 1~2 周增加 100mg 至常规维持

剂量;每日 200~400mg,分 2 次服用。有些患者需达到每日 700mg。

- 对正服用丙戊酸盐者(不管其他的共用药物),拉莫三嗪的起始剂量是隔天服用 25mg,服用 2 周;然后每日 25mg,服用两周;此后剂量以最大增加速度每 1~2 周增加 25~50mg 至常规维持剂量:每日 100~200mg,分 1 次或 2 次服用。

儿童用法:拉莫三嗪用于 2~12 岁儿童部分发作和原发性及继发性全身强直-阵挛发作的辅助治疗,也可用于 2~12 岁儿童典型失神发作的单药治疗。拉莫三嗪也用于 Lennox-Gastaut 综合征相关发作。

下面给出的剂量是英国批准的剂量,美国批准的剂量与之相似,虽然拉莫三嗪在英国使用的限制更多。

- 单药治疗的首次剂量可单次给药或分两次给药,每日 300 μ g/kg,口服 2 周。然后每日 600 μ g/kg,服用 2 周。接下来以最大 600 μ g/kg 的剂量每 1~2 周增加至常规维持剂量:每日 1~10mg/kg。一些患儿可至 15mg/kg。

- 使用拉莫三嗪作为辅助治疗者,不包括使用丙戊酸盐、酶诱导剂和抗癫痫药抑制剂,首次剂量可单次或分两次给药,剂量是每日 300 μ g/kg,口服 2 周。然后每日 600 μ g/kg,服用 2 周。接下来以最大 600 μ g/kg 的剂量每 1~2 周增加至常规维持剂量:每日 1~10mg/kg 最大剂量可至每日 200mg。

- 服用酶诱导抗癫痫药(不包括丙戊酸盐)者,首次剂量分两次给药,剂量是每日 600 μ g/kg,口服 2 周。随后 2 周每日剂量 1.2mg/kg。接下来以最大 1.2mg/kg 的剂量每 1~2 周增加至常规维持剂量:每日 5~15mg/kg,单次服用或分两次服用,最大剂量

是每日400mg。

· 服用丙戊酸盐的儿童首次拉莫三嗪剂量是150 μ g/kg口服2周,然后每日300 μ g/kg,服用2周。接下来以最大300 μ g/kg的剂量每1~2周增加至常规维持剂量:每日1~

5mg/kg。单次服用或分两次服用,最大剂量可至每日200mg。

1服用其他可能发生不明相互作用的药物时,辅助治疗拉莫三嗪的剂量参照同时服用丙戊酸盐时的剂量。

◎药学基础理论◎

支气管哮喘

1 定义

支气管哮喘是由各种细胞和细胞组分参与的呼吸道慢性炎症,这种气管炎症使易感者对各种激发因子具有呼吸道高反应性,并可引起呼吸道缩窄。表现为反复发作的喘息、呼吸困难、胸闷或咳嗽等症状。常在夜间或清晨发作、加剧,常常出现广泛多变的可逆性气流受限,多数患儿可经治疗或自行缓解。

2 临床表现

(1) 咳喘反复发作,常在夜间或凌晨加剧,吐白色黏痰,年长儿常突然发作,婴幼儿常为上呼吸道感染后诱发。

(2) 个人有湿疹或变应性鼻炎等特应性疾病史,部分患儿一级亲属有哮喘史或过敏史。

(3) 在中度至重度哮喘吸气时出现“三凹征”,在呼气时因胸部内压增高,肋间隙反见凸出。叩诊两肺呈鼓音,心浊音界缩小,提示已发生肺气肿,并有下移,致使有时可能触到肝、脾。全肺可闻及哮鸣音和干啰音。

(4) 实验室检查

① 血常规:白细胞计数大多正常,嗜酸

性粒细胞可增多,伴有细菌感染时,白细胞总数和中性粒细胞可增多;

② 胸部X线:在发作期多数患儿呈单纯性过度换气及伴血管阴影增加,缓解期大多正常。合并感染时,如肺炎时肺部有浸润,发生其他并发症时,可出现不同征象。

③ 肺功能检查:测定肺功能可对气流受限程度和可逆性做出评估,有助于疾病的诊断和监测。

3 诊断

3.1 婴幼儿哮喘诊断标准

(1) 年龄<3岁,喘息发作 $\geq$ 3次。

(2) 发作时双肺闻及呼气相哮鸣音,呼气相延长。

(3) 具有特应性体质,如过敏性湿疹、变应性鼻炎等。

(4) 父母有哮喘病等过敏史。

(5) 除外其他引起喘息的疾病。

凡具有以上(1)、(2)、(5)项即可诊断哮喘。如喘息发作2次,并具有(2)、(5)项,诊断为可疑哮喘或喘息性支气管炎。

3.2 3岁以上儿童哮喘诊断标准

(1) 年龄 $\geq$ 3岁,喘息发作可追溯与某种变应原或刺激因素有关。

(2) 发作时双肺闻及以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长。

(3) 支气管舒张药有明显疗效。

(4) 除外其他引起喘息、胸闷和咳嗽的疾病。

3.3 咳嗽变异性哮喘

咳嗽变异性哮喘是一种潜在隐匿形式哮喘,可发生于任何年龄,其唯一症状是慢性咳嗽,易被误诊为支气管炎,反复呼吸道感染,因发病机制与哮喘相同,采用哮喘治疗的原则能取得较好疗效。

(1) 咳嗽持续或反复发作>1个月,常在夜间(或清晨)发作、痰少、运动后加重。临床无感染征象,或经较长期抗生素治疗无效。

(2) 用支气管扩张药可使咳嗽发作缓解。

(3) 有个人过敏史或家族过敏史,呼吸道呈高反应性,变应原皮试阳性等可作辅助诊断。

4 治疗

4.1 糖皮质激素

主要应用为吸入途径,在哮喘重度发作时短期口服泼尼松或静脉滴注甲泼尼龙。丙酸培氯松、布地奈德儿童200~400 μ g/d,重度年长儿可达600~800 μ g/d,应用氟替卡松时剂量则减半。病情控制后,则可停用平喘药,以后每1~6个月复核一次治疗方案,如控制没有达到,则考虑升级治疗。哮喘被控制并至少维持3个月则有可能降级治疗。吸入激素疗程偏长,一般达1年以上,吸入激素后应及时漱口,以减少鹅口疮及声嘶等不良反应发生。

4.2 支气管扩张药

(1) β_2 受体激动药:速效 β_2 受体激动药

是最有效的支气管扩张药(沙丁胺醇、特布他林),有症状时按需吸入,但在症状未完全控制时,用作激素吸入的补充治疗。使用剂量为每日3~4次,每次1~2揿(100 μ g/揿),在常规剂量不能控制时,一般不再增加剂量。有夜间症状亦可吸入长效 β_2 受体激动药,如福莫特罗等。

(2) 茶碱类:对平滑肌有直接松弛作用,并能抑制磷酸二酯酶,使平滑肌张力降低,气管扩张。急性发作时静脉滴注,夜间发作可使用茶碱控释片,剂量6~10mg/(kg·d),分1~2次口服。

(3) 抗胆碱药:异丙托溴铵对气管平滑肌有较强松弛作用,而对心血管系统作用较弱,作用部位以大、中气管为主,而 β_2 受体激动药主要作用于小气管,故两药有协同作用。

(4) 其他消炎药和抗组胺药:

① 色甘酸钠:为抗过敏药,儿童过敏性哮喘比成人效果好,副作用少,轻中度喘患儿可用色甘酸钠。3.5mg/揿或5mg/揿,一次1~2揿,每日3~4次吸入。

② 西替利嗪、氯雷他定: H_1 受体阻滞药,具有抗过敏活性,无镇静作用。

③ 酮替芬:有抗过敏作用,对儿童哮喘疗效较成人稍好,其不良反应为口干、困倦、头晕等。年幼儿口服0.5mg,每日1~2次。对特异性过敏性鼻炎、湿疹的年幼喘患儿应用较多。

④ 白三烯调节药:如扎鲁司特、孟鲁司特。对二氧化硫、运动和冷空气等刺激及各种变应原如花粉、毛屑等引起的速发相和迟发相炎症反应均有抑制作用。孟鲁斯特已用于2~5岁儿童,4mg/d,每日1次,可用于轻

(下转第38页)

药学文摘

零售药店参与慢性病管理： 作用机理、国际借鉴与优化路径

1 引言

老龄化进程的加剧衍生出庞大的慢性病健康管理需求。截至2018年底,我国患有1种及以上慢性病的老年人超过1.8亿,占全部老年人口的比重高达75%。慢性病造成了巨大的医疗费用支出,据世界银行预测,到2030年,人口迅速老龄化还将使我国慢性病负担再增加40%。慢性病与老龄化问题叠加,已成为影响全民健康和家庭经济负担的重大问题,如何更好地满足老年人慢性病防治需求,更加便捷地为老年人口提供慢性病管理服务具有重要的社会意义和经济价值。传统的慢性病管理以疾病的诊断、治疗、康复为主要流程,医院和医生是核心主体,尤其是基层医疗卫生机构在推进慢性病治疗和健康指导等方面发挥着积极作用,承担着居民健康“守门人”的重要角色。但是,随着老年人慢性病防治需求逐渐增大,医疗服务可及性差与老年人因生理、社会功能退化而有较高的可及性要求之间的矛盾日益凸显,城乡医疗资源配置失衡与老年人口城乡分布特征之间的不匹配也亟待解决。因此,慢性病健康管理亟须更为多元化的力量补充现有的医疗卫生服务供给系统。

零售药店又称社会药房,是面向消费者销售药品及提供其他医药类相关服务的医

药产业。2017年,国务院办公厅印发的《中国防治慢性病中长期规划(2017—2025年)》(国办发〔2017〕12号)提出,发挥社会药店在基层的药品供应保障作用,提高药物的可及性。自此,具备便捷性与经济性优势的零售药店在慢性病管理领域的作用日益凸显。近年来,医保相关政策调整也为零售药店的发展带来新的契机。2021年,《国务院办公厅关于建立健全职工基本医疗保险门诊共济保障机制的指导意见》(国办发〔2021〕14号)提出,将符合条件的定点零售药店提供的用药保障服务纳入门诊保障范围,支持外配处方在定点零售药店结算和配药。在政策支持下,许多药房已将慢性病管理服务作为其创新驱动和转型发展的重点方向,积极参与针对慢性病人,尤其是社区老年人群的风险评估、疾病防治和健康咨询。

然而,与发达国家相比,我国零售药店的慢性病健康管理服务起步较晚,主要依托于其作为市场主体参与竞争的自发性行为。由于受到医疗卫生政策与自身发展瓶颈的双重制约,药房慢性病管理服务尚处于起步阶段,整体上呈现出碎片化的特点,且已有的服务存在定位不清晰、服务规范性相对不足等问题,各药房发展程度具有较大差异,影响零售药店慢性病管理价值进一步发挥。

鉴于此,在老龄化压力和健康需求转型升级的背景下,如何发挥零售药店的优势和价值,推动零售药店行业的转型升级,使之真正成为慢性病管理的重要载体,是本文重点探讨的问题。

2 零售药店参与慢性病管理的作用机理

2.1 药房服务可及性高符合慢性病老人的社会、生理特点

慢性非传染性疾病具有潜伏期长、隐蔽性强、致病因素复杂与难以彻底治愈等特征,主要依靠药物进行维持性常规治疗。老年人由于生理功能和社会功能的退化,对医药服务可及性要求比一般人群更高。医疗机构虽然技术水平较高,但大多数医院距离远、数量少、可及性差,无法适应老年人看病次数多、康复时间长且功能性不便的特点。

零售药店能够发挥其高密度分布优势,充分利用门店的入口价值,成为解决老年人慢性病管理等健康问题的便捷服务站点。一方面,零售药店分布广、数量多,可获得性强。目前,零售药店已快速成长为继医院之后医药消费的第二大终端。截至2023年,我国登记在册的药店企业总数超过68.8万家(见图1)。除了极少数的牧区,零售药店

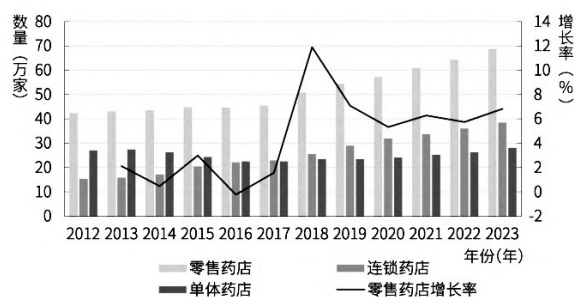
已经实现了全国城乡区域的覆盖,服务总人次接近百亿,店均服务人口2923人。部分药店还与移动互联网公司进行了外卖平台的搭建和合作,提供一站式服务。另一方面,在经营模式上,我国零售药店的发展趋势主要是以连锁药店为主,凭借其强大的网店辐射力,深入居民小区或城乡接合部,提供二十四小时服务,突破了传统药店空间和时间上的经营格局。连锁药店还能发挥其统一的进货和配送中心优势,提高管理水平。正因为如此,近年来连锁药店的数量 and 市场份额持续增长,截至2023年,我国共有38万家连锁药店,连锁率接近56%。

2.2 药品种类和价格优势有助于满足慢性病患者多样化健康需求

慢性疾病用药是持续几年甚至几十年的过程,尤其对于老年人口,同时患有多种慢性病的情况也比较常见。因此,慢性病群体对于药品的经济成本较为敏感。在药品价格方面,零售药店利用其需求量大优势,在药品销售上具有比医疗机构更高的性价比,对患者的吸引力较大。在药品种类方面,医疗机构受到药品招标采购以及药占比指标的限制,处方药的开具数量有限,而零售药店能够提供种类齐全、数量更多的药品,满足患者多样化用药需要。

2.3 执业药师帮助提升慢性病用药依从性和管理连续性

慢性病患者需要长期用药,容易出现用药依从性不高的现象。执业药师作为零售药店的服务主体,能够提供专业、多元的药学服务,有效提升慢性病患者的用药依从性和管理连续性。一方面,执业药师可以对患者的用药安全进行专业评估和指导,根据患者病历、医生诊断,为其建议适合的药物剂



注:数据来源于国家药品监督管理局2012—2023年度药品监管统计年报。

图1 2012—2023年我国登记在册零售药店数量和增长率变化

型和剂量,并耐心讲解注意事项和服用方法。另一方面,零售药店利用其相对固定的辐射范围,能够开展具有针对性和灵活性的健康档案管理服务,并通过定期回访与跟踪提供持续性服务。健康档案的建立也便于患者更加了解病情,及早开始慢性病预防。部分药店,尤其是大药房还会定期为社区人群提供健康指导、健康教育、一对一健康咨询,帮助其进行疾病预防。这些服务也能够提升零售药店的客户黏性,强化药店与慢性病患者之间的联系与沟通。

2.4 “互联网+零售药店”有助于弥补城乡之间资源差距

我国城乡之间医药服务资源配置严重失衡,农村地区医药技术人才相对缺乏,难以满足庞大的慢性病管理需求。近年来,互联网、大数据、物联网等信息技术的不断发展,为零售药店利用“互联网+”开展慢性病管理服务提供了技术支撑。远程审方及远程问诊功能的实现,打破了人力资源的地域限制,缩小了城乡之间、地区之间慢性病医药服务的差距,尤其是能够满足发展程度相对落后地区以及农村地区老年人慢性病管理需求,缓解城乡老龄化发展程度不平衡问题。同时,远程平台的建立还能够帮助执业药师或慢病服务专员通过线上向患者传递相关的健康知识,在引导患者合理用药的基础上逐渐培育其健康意识。

2.5 药房与医疗卫生机构联动有助于建立社区慢性病防治网格化体系

目前,慢性病防治主要由基层社区医疗服务机构承接。基层公共卫生服务综合改革的基本内容之一就是构建以高血压、糖尿病防治为重点,以行政部门为主导,疾控机构、医疗单位分工协作、优势互补的慢性病

防治机制。经过不断发展,我国大部分地区依托基层医疗卫生机构构建了覆盖面极广的签约家庭医生制度,但是尚存在诸如人员数量和服务能力不足、协同配套设施不够完善、慢性病患者的自我管理程度较低、临床信息共享程度较低等问题,影响了健康管理服务的开展。而零售药店作为嵌套于社区之中的健康管理服务提供主体,具有探索发展的强烈动机,能够与基层社区医疗服务机构形成协同合作体系,成为社区慢性病防治的有益补充。

3 国外零售药店慢性病管理的机制构建

随着全球老龄化的加剧和慢性病疾病负担的加重,零售药店在各国医疗卫生及慢性病服务体系中的作用显著提升。各国结合自身健康政策,建立了多主体协同、分类分级管理、专业化药师培养、数字化服务等机制,推动零售药店慢性病管理的创新和实践。

3.1 多主体协同机制

20世纪90年代,随着“第三条道路(Third Way)”思想的兴起,西方国家开始提倡国家在社会福利供给的过程中既不是大包大揽,也不是完全不顾不管,而是要在承担积极责任的基础上,建立由公民个体、社会和政府共同组成的责任体系。在全球老龄化日益加剧的背景下,各国政府部门、零售药店、医疗机构以及医疗保险机构等多个主体不同程度地参与到零售药店慢性病管理之中,多主体协同机制在零售药店慢性病管理中发挥出重要作用。

首先,从法律和制度上赋予了零售药店参与慢性病管理的合法性。零售药店作为国外“医药分业”体系下的重要主体之一,扮演着承接院内处方、提供药品零售和药学服务

的角色。各国政府从法律和制度上赋予了零售药店参与慢性病管理的合法性,并创造了相对公平的政策环境。英国国家医疗服务体系(National Health Service, NHS)明确规定了零售药店开展各类服务项目的权限、服务流程、药师资质、偿付方式等,为药房参与慢性病管理提供了制度保障。美国全国药房理事會颁布的《标准州药房法》,对各州零售药店及药师行为进行了指标规范,为零售药店参与慢性病管理提供了法律依据。

其次,积极发挥医疗保障在零售药店慢性病管理中的推动作用。为减轻慢性病带来的经济负担,许多国家通过调整医疗保障制度在慢性病诊疗和药品购买方面的报销比例,满足人们日益增长的慢性病管理需求。在英国,社区药店是NHS的重要组成部分,也是与全科诊所、医院相并列的第三大医疗服务供给支柱,NHS通过与药店签订合同对其服务进行付费,也会定期向社会公布符合条件的药店名单。由于处方药由NHS直接向药店支付,患者不用支付费用,药店往往无法通过价格竞争抢占市场,而需要通过提高药学服务水平获得消费者认可。为了提高慢性病管理水平,德国于2002年开始实施疾病管理计划(Disease Management Plan, DMP),加入该计划的慢性病患者在零售药店购买药品可以获得更高的报销比例。法国在2004年的社会医疗保险法案中也明确增加了慢性病管理方面的内容,包括强化全科医师作用、制定慢性病费用比例减免、监测患者信息等。

再次,积极推动零售药店与医疗机构合作进行慢性病管理。医疗机构作为疾病治疗的专业机构,主要负责提供慢性病的前期诊治工作;而零售药店作为药品销售的专门

机构,能够提供药品销售和用药指导、保健护理等后期药学服务。加强二者的合作有助于提升慢性病管理的服务质量和效率。美国大型零售连锁药店Walgreens、CVS等通过与专业的医疗机构合作,在其店内设置了诊所,为哮喘、心血管疾病、糖尿病、高血压等患者提供诊疗服务。这种模式也被称为“一分钟诊所”(minute clinic),即当患者需要接受治疗时,不需要到医疗机构或诊所预约,可直接前往固定的零售药店接受诊疗服务。诊疗时,首先由一位执业护士(nurse practitioner)或医师助理(physician assistant)进行首诊,若初步判定是“一分钟诊所”可以治疗的疾病,病人就可以立刻进行抽血等化验检查,确诊后即可处方给药。

此外,零售药店还为患者建立了健康档案,帮助其全面了解健康情况,从而选择更为合适的慢性病治疗方案。一些诊所还提供基础的健康体检服务,这种免预约就医模式大大便利了患有慢性疾病且病情和治疗方案基本稳定的老年人频繁就医的需求。澳大利亚作为世界上较早开展以全科医学为主导的慢性病管理国家,在国民慢性病战略的基础上制定全科医生团队协调计划(Team Care Arrangements, TCAs)。该计划主要面向具有复杂需求的慢性病患者,由全科医生担任协调者,联合全科护士、药剂师、社会工作者、营养师等服务主体形成慢性病治疗和管理团队,促进多学科合作、连续服务和综合管理。

各国经验表明,推动零售药店与政府部门、医疗机构以及医疗保险机构等多个主体形成协同机制,有助于获取更为全面的医疗服务信息,为慢性病防治提供技术支持,同时优化服务效果,为慢性病患者提供更加全

面、个性化的药学服务。

3.2 分类分级管理机制

为保证服务的专业性,各国按照服务能力将零售药店划分为不同等级,各等级药房提供相应的健康和慢性病管理服务。

英国政府于2005年实施了社区药房改革,将社区药房服务区分为基础服务、高级服务、增值服务三个等级,分别设立服务权限和范围,以满足不同层次的需求。根据零售药店协议框架规定,每间药房都要提供配发药物、药物回收、公众健康宣传、转诊指导、自我保健、临床管理、出院药品服务等基础服务。政府还资助符合资质的零售药店提供更高级别的服务,包括为患者提供医药器材使用、器材定制、首次用药者药学监护等。此外,零售药店还能申请提供15项增值服务,如收费的专业化慢性病管理服务。经过改革,英国社会药师的职责从原来的调配药品扩大为诊断和治疗疾病,经过专门的训练之后甚至可以为某些慢性病开具独立的处方。这种分等级、精细化的管理方式可以将一些小病患者从普通医师转接到各级零售药店进行诊断和治疗,大大提升了零售药店在初级卫生保健和健康预防管理中的作用。

日本政府于2013年明确了对健康增进、预防和生活支援等相关产业的振兴政策,并将药局和药店作为国民预防和健康供给体系的重要组成部分。2014年,日本按照服务功能将药局分为常客药局和健康促进药局两类,负责承接医疗机构的院内处方。常客药局通过配备“常客药剂师”,为患者提供药品咨询、健康管理、档案管理以及居家服务,保障患者对用药安全和日常健康的基础需求;而健康促进药局则是在常客药局服务范围的基础上,对患者的用药信息进

行管理,为特定人群提供更高水平的药事管理服务,满足患者营养保健、医疗护理等个性化和多元化的需求,同时还能协助地方政府、医疗机构进行患者的自我健康教育。针对老年人,日本政府希望通过发挥药剂师“街头医疗人”的重要作用,从源头上降低慢性病风险因素,鼓励药房提供24小时健康咨询服务和居家医疗服务,部分老年人与药店签订了服务合同,由药剂师和保健师定期上门服务,帮助老人检查、调整用药,提供慢性病预防等健康教育。达到一定标准的药局还可以开展面向地区居民的教育讲座和用药宣讲会,增强其用药意识和慢性病自我保健意识。通过建立零售药店行业的分类分级管理机制,能够发挥市场竞争的推动作用,使药房更加关注自身服务能力的提升,并推动行业分级。

3.3 专业化药师培养机制

随着人口老龄化和慢性病管理难度日益加重,越来越多的国家开始重视专业化药师队伍建设,通过系统化和职业化的培养,为零售药店提供专业的药学服务人才,提升健康和慢性病管理水平。

美国是最先实现药学高等教育的国家,其药师职业化始于19世纪,并通过法律明确了药师的处方调配权,医生不得越界行使药师权力。20世纪90年代,药物治疗管理(medication therapy management, MTM)服务开始在美国兴起,执业药师有严格的准入条件和从业规定,能够为患者提供药品咨询、用药指导、健康筛查、慢性病管理等一系列专业的药学服务,有效提高患者的用药依从性,帮助患者进行正确的自我用药管理。零售药店和药师作为MTM模式的两大重要因素,共同推动该模式成为美国社区

慢性病药学管理的主流模式。

日本早在1925年便从法律上明确了药剂师的地位。2013年,日本通过“振兴战略”进一步鼓励药剂师参与到健康促进相关产业中,拓展其在慢性病等领域的健康管理功能。与其他国家相比,日本药剂师从业资格考试的考察科目和范围更为全面、知识更加细化,也比较注重药学从业人员的药物研发能力和临床药学服务能力,形成了一套较为完整的药剂师培养和从业制度。

澳大利亚的药剂师制度规定了严格的准入条件,在完成药学专业本科及以上学历课程的基础上,还要经过一年的培训,并通过官方组织的药剂师考试。执业药师资格为一年一换制,药师需要同时满足执业注册和继续教育标准。执业药师主要承担提供初级卫生保健服务、指导药品使用、倡导公共卫生建设、研发药品、制定药品政策等工作任务。

3.4 数字化服务机制

随着现代技术的不断普及,结合大数据、AI等技术的智能化服务手段已经逐步成为各国探索零售药店未来发展的共同趋势。智能药房、互联网远程诊疗、电子处方实时流转等“互联网+零售药店”模式不断推广。零售药店一般通过两种途径提供智慧化的慢性病管理服务。

一是网上药房服务。美国是世界上最早建立网上药房的国家,很多大型连锁药店均建立了线上诊疗体系,患者可以通过手机随时访问实体药店,享受药师或客服二十四小时在线咨询、调配或续订处方等服务。为培养更好的药物依从性,患者可以通过移动App终端追随其用药日程,设定每日用药提醒或个性化的用药服务。例如,当老年人处方药快吃完时,App会发出提醒,老人就可

以通过扫描药瓶标签实现线上续方,除此之外还能实现店铺定位、物流配送等新功能,精准满足慢性病患者的需求。

二是远程医疗服务。患者可以通过药店内的视频访问终端在线与医生取得联系,进行远程问诊、开具处方、现场取药。例如,作为零售药店行业巨头的Walgreens从2013年开始在下属的健康诊所提供慢性病诊断和治疗服务,可供治疗的慢性疾病主要包括哮喘、慢性支气管炎、糖尿病、高血压、高胆固醇等。患者只需在手机应用或官网上进行预约,根据自身症状建立健康档案,随后诊所内的药师和护理人员会根据健康档案对病情进行基础评估,提出最适合患者的详细药物治疗方案并进行后续跟踪记录。

4 我国零售药店参与慢性病管理的优化路径

近年来,医保门诊统筹保障机制的建立将符合条件的零售药店同步纳入门诊统筹报销,且享有与基层医疗机构相同的医保待遇政策,支持外配处方在定点零售药店结算和配药,这为定点零售药店的纵深发展提供了重要的战略机遇。为进一步推进社会零售药店参与慢性病管理,促进药店慢性病管理模式创新,结合发达国家经验和我国实际情况,本文提出以下优化路径。

4.1 明确定位,引导零售药店转型升级

当前国家层面对于零售药店提供慢性病健康管理尚无具体操作化指引,药店慢性病管理定位不够清晰,药店实质上未完全脱离会员管理的商业范畴,所能提供的服务种类也有限。未来,在医保门诊统筹制度改革的推动下,药店应逐渐成为“三医”协同的有机组成部分,将开通医保统筹结算作为一种

差异化竞争策略。首先,进一步提升药学服务能力以及进销存等环节的管理水平,改善药品储存条件,提高从业人员的综合素质。其次,进一步增加慢性病管理、健康咨询等专业服务,协助推进“健康中国”战略。对于临床路径相对稳定、治疗周期较长的慢性疾病,药店可以承担日常检测与健康指导功能,还可以根据不同年龄的需求差异提供个性化的慢性病管理服务。例如,80岁以上老人是慢性病高发人群,且具有膳食不均衡等特点,应重点做好膳食指导、慢性病跟踪等服务;60~70岁人群的用药依从性较差,应重点做好药学知识的普及。再次,零售药店要与基层医疗机构等主体构建高效的协作体系,参与提供全过程健康管理服务,推动慢性病防治网格化体系的建立。零售药店可以发挥“治未病”功能,向居民开展关于慢性病健康管理的科普教育活动,帮助居民养成良好的生活习惯和自我预防意识。最后,进一步深化零售药店分类分级管理,依据人员配备情况、门店面积、运营状况等各维度指标划分等级,各等级依规享有承接医院慢性病处方外流、提供慢性病管理服务、享有医保统筹报销等权限,最终通过精细化的管理为各类零售药店提供相对公平的制度环境。

4.2 构建人才培育体系,提升零售药店的专业性

尽管我国执业药师的数量逐年上涨,但整体上仍然存在缺口,能够提供慢性病管理的药学技术人员严重不足。2024年,我国每万人口执业药师人数约为5.7人,距世界药学会提出的每万人口应累计拥有注册执业药师6.2人的标准仍有较大差距,而且部分执业药师学历不高、专业能力有待进一步提高。执业药师数量紧缺以及整体服务

水平偏低是零售药店开展慢性病管理服务的重要掣肘。

对此,建议加快药师执业体系建设,探索药师在慢性病防治,尤其是基于老年人疾病特征的慢性病管理中的功能。可以参照国外经验,从政策层面引导地方统一开展面向零售药店从业人员持续、专业的技能培训,重点突出对慢性病专业知识、执业技能及个人综合素养等方面的培养,并设置具有认可度的专业资格认证考试。通过考试的从业人员可作为执业药师或慢病服务专员上岗,并配以定期考核和淘汰机制。相对地,应明确执业药师和慢病专员的职责,设计合理的薪酬激励机制。同时,鼓励将执业药师纳入社区慢性病防控综合治疗团队,或将药学服务与社区家庭医生诊疗服务进行打包,并制订执业药师与医师深层次协作规范。

4.3 完善处方流转平台,畅通处方外流

处方流转是否顺畅是零售药店能否实现高质量发展、推动医药分开的关键节点。为进一步实现处方的顺利流转,要从“三医”协同发展与治理的各个方面共同发力。药房要转变经营和管理模式,提升服务能力;医院要适应诊疗模式的转变,逐渐分离门诊药房及与之相关的全科门诊服务;医保部门要依托统一的医保信息平台完善处方流转平台。此外,卫生健康部门要联合医保部门,打通处方流转堵点,促进相关主体责任的落实。

4.4 运用“互联网+”理念和技术手段,创新慢性病管理方式

零售药店应以患者为中心,发展多样化和多层次的慢性病管理服务。创新服务方式,积极探索远程审方、远程问诊等服务功

能,打造线上、线下闭环的全渠道零售模式。运用现代物流管理技术和线上慢性病管理手段缩小城乡地区之间医药服务的差距;同时,运用移动互联网终端,为患者提供全方位的慢性病健康管理服务,拓宽智慧化服务手段的应用广度和深度。有条件的药房还要与医疗机构加强信息互联互通,构建电子处方信息共享平台,为承接医疗机构处方流转奠定基础。

4.5 推动全流程、智能化监管,保障医保基金安全

一是利用处方流转平台的全流程闭环

监管提高医保基金运行安全。有条件的定点零售药店要与医保信息平台、电子处方流转平台对接,确保药品、医保支付等信息全面、准确、及时沟通。二是加强药品进销存全流程监管,防止药品串换、一药多卖,规范药房行为。三是创新监管手段。运用人脸识别、视频监控等智能化监管手段,严格核实患者身份,确保“处方患者”和“实际用药患者”一致,有助于及时发现和纠正违规行为,防止欺诈骗保。

(整理自马颖颖——《中国医疗保险》2024年第11期)

抗组胺药解析

1 什么是过敏

首先,我们来简单了解一下过敏。过敏其实是我们的身体对某些无害物质产生了过度的反应。这些物质被称为过敏原,比如花粉、宠物毛发、某些食物等。当我们的身体接触到这些过敏原时,免疫系统就会误判它们为“敌人”,并释放出一种叫作组胺的化学物质来攻击它们。组胺就是导致我们过敏症状的“罪魁祸首”。

2 过敏的“灭火器”——抗组胺药

想象一下,你的身体突然对某个东西过敏,就像是体内发生了“火灾”。抗组胺药就是我们的“灭火器”,能够迅速扑灭组胺引发的“火灾”,让我们的身体重回平静。抗组胺药通过与组胺受体结合,阻断组胺受体,抑制小血管扩张,降低血管通透性,发挥抗过敏、抗炎作用,可以有效缓解组胺引起的皮肤瘙痒、红斑、荨麻疹、鼻痒、流涕、喷嚏、眼痒、结膜充血等症状,是最常用的抗过敏药物之一。

3 常用抗组胺药的分类及特点

抗组胺药主要用于治疗过敏性疾病,如过敏性鼻炎、荨麻疹等。根据其化学结构、作用机制和药动学特点可分为以下几代。

(1) 第一代抗组胺药:就像是“老式灭火器”,虽然能灭火,但可能会让你感觉有点昏昏欲睡。这是因为它容易进入大脑,产生镇静作用。常见的第一代抗组胺药有马来酸氯苯那敏、苯海拉明等。由于其药品不良反应较多,现在使用较少。

(2) 第二代抗组胺药:“灭火”效果好,而且药品不良反应较小,适合长期使用。常见的第二代抗组胺药有西替利嗪、氯雷他定等。临床使用较广泛,但是个别药物具有心脏不良反应。

(3) 第三代抗组胺药:是“新型灭火器”,具有抗过敏、抗炎作用,效果较第一、二代更强,药品不良反应更少。常见的第三代抗组胺药有左西替利嗪、地氯雷他定、非索

非那定。

询说明书、专家共识及指南汇总常用口服抗

常用抗组胺药的分类及特点见表1。查 组胺药的使用信息见表2。

表1 常用抗组胺药的分类及特点

分类	代表药物	特点
第一代	氯苯那敏、苯海拉明、赛庚啉、异丙嗪等	①易透过血脑屏障,引起嗜睡现象。因此服药期间不得驾驶机、车、船、从事高空作业、机械作业及操作精密仪器。②具有抗胆碱作用,有口干、心悸、便秘、尿潴留等药品不良反应。③半衰期短,需要每日多次进行服药。④药物间的相互作用较多,如增强抗抑郁药的作用。现在临床使用较少
第二代	氯雷他定、西替利嗪、特非那定、依美斯汀等	①抗过敏作用较第一代更加广泛。②对外周组胺H ₁ 受体选择性更高,镇静(嗜睡)、口干的药品不良反应更小。③口服吸收速度快,起效更快。④抗组胺作用持续时间长,一般1天只需要口服1次。⑤药物间的相互作用少。⑥可能引起心脏不良反应(如特非那定),心功能不全的患者慎用
第三代	左西替利嗪、地氯雷他定、非索非那定等	①抗过敏作用强,起效较第一、二代更加迅速,药效持续时间长。②药品不良反应较第一、二代更少,几乎无心脏毒性。③非索非那定不经过肝脏代谢,因此为肝功能不全者首选药物

表2 常用口服抗组胺药的使用信息汇总

药物	分类	适应症	用法用量	特殊人群
苯海拉明	第一代	皮肤黏膜的过敏,如荨麻疹、过敏性鼻炎、皮肤瘙痒症、药疹,对虫咬症和接触性皮炎也有效。亦可用于预防和治疗晕动病	成人:25mg,一日2~3次	①妊娠:FDA对本药的妊娠安全性分级为B级;ADEC对本药的妊娠安全性分级为A级。②哺乳期:哺乳期用药分级L,可随乳汁排泄。③新生儿、早产儿禁用。④老年人慎用。⑤重症肌无力、闭角型青光眼、前列腺肥大者禁用
赛庚啉	第一代	荨麻疹、丘疹性荨麻疹、湿疹、皮肤瘙痒	成人:一次2~4mg,一日2~3次	①妊娠:FDA对本药的妊娠安全性分级为B级;ADEC对本药的妊娠安全性分级为A级。②哺乳期:哺乳期用药分级L3。哺乳期妇女禁用。③2岁以下儿童慎用本药口服制剂
氯苯那敏	第一代	荨麻疹、湿疹、皮炎、药疹、皮肤瘙痒症、神经性皮炎、虫咬症、日光性皮炎、接触性皮炎、过敏性鼻炎、药物及食物过敏	成人:一次4mg,一日3次	①妊娠:ADEC对本药的妊娠安全性分级为A级。②哺乳期:哺乳期用药分级L3,可随乳汁排泄;WHO:哺乳期妇女尽量避免使用本药。③新生儿、早产儿不宜使用本药
异丙嗪	第一代	过敏性鼻炎、季节性过敏性鼻炎、血管舒缩性鼻炎,以及接触过敏原或食物而致的过敏性结膜炎、荨麻疹、晕动病	成人:12.5mg,一日4次 儿童:①0岁:5~10mg。②1~5岁:5~15mg。③6岁及以上:10~25mg,可单次或分2次给药	①妊娠:FDA对本药的妊娠安全性分级为C级;ADEC对本药的妊娠安全性分级为C级。②哺乳期:哺乳期用药分级L3;WHO:单剂量用药时可以哺乳,避免重复给药且应监测婴儿是否出现嗜睡。③3个月以下儿童体内的药物代谢酶可能不足,使用本药还可能引起肾功能不全,故不宜使用本药

药物	分类	适应症	用法用量	特殊人群
氯雷他定	第二代	过敏性鼻炎、慢性荨麻疹、瘙痒性皮肤病及其他过敏性皮肤病	成人及12岁以上青少年：一次10mg，一日1次2~12岁儿童：①体重≤30kg，一次5mg，一日1次。②体重>30kg，一次10mg，一日1次	①妊娠：FDA对本药的妊娠安全性分级为B级；ADEC对本药的妊娠安全性分级为B1级。②哺乳期：哺乳期用药分级L2，可随乳汁排泄；美国儿科学会：哺乳期妇女用药期间通常可以哺乳。③严重肝肾功能不全者减量
依美斯汀	第二代	过敏性鼻炎和荨麻疹、过敏性结膜炎	成人：一次1~2mg，一日2次	①妊娠：FDA对本药的妊娠安全性分级为B级。②哺乳期：可随乳汁排泄。哺乳期妇女慎用。③肝功能异常者慎用
西替利嗪	第二代	季节性过敏性鼻炎、常年性过敏性鼻炎、过敏性结膜炎以及过敏引起的瘙痒及荨麻疹	成人或>6岁儿童：一次10mg，一日1次或一次5mg，一日2次2~5岁儿童：一次2.5mg，一日2次（早晚各1次）或一次5mg，一日1次1岁儿童：一次2.5mg，一日2次（早晚各1次）	①妊娠：FDA对本药的妊娠安全性分级为B级；ADEC对本药的妊娠安全性分级为B2级。②哺乳期：哺乳期用药分级L2，可随乳汁排泄；美国儿科学会：哺乳期妇女不可使用本药。③儿童季节性过敏性鼻炎、过敏性结膜炎患者的最长治疗周期为4周。④肝功能不全者无需调整剂量。⑤严重肾功能损害（肌酐清除率<10ml/min）者禁用
左西替利嗪	第三代	荨麻疹、过敏性鼻炎、湿疹、皮炎、皮肤瘙痒症等	成人：一次5mg，一日1次儿童：①片剂、分散片、胶囊：6岁及以上，用法用量同成人。②颗粒：2~5岁，一次2.5mg，一日1次；6岁以上，用法用量同成人。③口服溶液：2~5岁，一次1.25mg，一日1次；6~11岁，一次2.5mg，一日1次；12岁及以上，用法用量同成人。④口服滴剂：2~5岁，一次1.25mg，一日2次；6岁及以上，用法用量同成人	①妊娠：FDA对本药的妊娠安全性分级为B级。②哺乳期：哺乳期用药分级L2，可随乳汁排泄。国内不推荐哺乳期妇女使用本药。③中、重度肾功能不全者需减量
地氯雷他定/枸地氯雷他定	第三代	慢性特发性荨麻疹及过敏性鼻炎	地氯雷他定：成人及12岁以上青少年，5mg，一日1次枸地氯雷他定：成人及12岁以上青少年，8.8mg，一日1次	①妊娠：FDA对本药的妊娠安全性分级为C级。②哺乳期：哺乳期用药分级L2，可随乳汁排泄。③严重肝肾功能不全者减量。④老年人无需调整剂量。⑤FDA批准地氯雷他定可用于6个月及以上儿童
非索非那定	第三代	季节性过敏性鼻炎、慢性特发性荨麻疹	成人及12岁以上青少年：一次60mg，一日2次或一次180mg，一日1次6~11岁儿童：一次30mg，一日2次	①妊娠：FDA对本药的妊娠安全性分级为C级；ADEC对本药的妊娠安全性分级为B2级。②哺乳期：哺乳期用药分级L2；美国儿科学会：哺乳期妇女用药期间通常可以哺乳。③老年人无需调整剂量。④严重肾功能不全者减量。⑤肝功能不全者无需调整剂量

FDA:美国食品药品监督管理局;ADEC:澳大利亚药物评价委员会;WHO:世界卫生组织

(下转第33页)

加油站

2024年第六期内容测试题

单项选择题

1. 生物制品分段生产试点工作方案的印发时间是()
 - A. 2024年8月21日
 - B. 2024年9月18日
 - C. 2024年10月21日
 - D. 2024年11月1日
 2. 以下哪种不是试点品种的生物制品类型()
 - A. 多联多价疫苗
 - B. 抗体类生物制品
 - C. 普通感冒药
 - D. 胰高血糖素样肽-1类生物制品
 3. 国家医保局办公室和财政部办公厅关于医保基金预付工作通知中,职工医保统筹基金累计结余可支付月数不低于()个月可实施职工医保统筹基金预付。
 - A. 6
 - B. 12
 - C. 18
 - D. 24
 4. 小儿清热止咳制剂处方药说明书修订后,以下哪种人群不是慎用人群()
 - A. 1岁以下婴儿
 - B. 高血压患儿
 - C. 糖尿病患儿
 - D. 健康儿童
 5. 阿魏酸哌嗪口服制剂说明书修订后,以下哪种人群禁服()
 - A. 孕妇
 - B. 哺乳期妇女
 - C. 老年人
 - D. 儿童
- 多项选择题**
6. 生物制品分段生产试点工作的目标包括()
 - A. 强化药品上市许可持有人药品质量安全主体责任
 - B. 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
 - C. 推动生物医药产业优化资源配置
 - D. 实现产业高质量发展
 7. 医保基金预付金可用于以下哪些方面()
 - A. 药品采购
 - B. 医用耗材采购
 - C. 医疗机构基础建设投入
 - D. 偿还债务
 8. 小儿清热止咳制剂说明书修订后,在[注意事项]项下增加了以下哪些内容()
 - A. 忌辛辣、生冷、油腻食物
 - B. 不宜在服药期间同时服用滋补性中药
 - C. 风寒感冒者不适用
 - D. 脾虚易腹泻者应当在医师指导下服用

(下转第43页)

协会党支部组织学习 党的二十届三中全会精神

2024年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