



北京市海淀医院
(北京大学第三医院海淀院区)
Drug Information of Peking Haidian Hospital

药讯



2019年 第 1 期

主办单位 北京市海淀医院药事管理与药物治疗学委员会
北京市海淀医院药剂科

目 录

药学文摘.....	- 1 -
新型降脂药 PCSK9 抑制剂的临床研究进展.....	- 1 -
不良反应.....	- 8 -
2018 年第四季度不良反应总结.....	- 8 -
2018 年度海淀医院上报药物不良反应总结.....	- 9 -
药物警戒.....	- 13 -
加拿大警示血管内皮生长因子 R 酪氨酸激酶抑制剂动脉血管壁结构异常改变风险.....	- 13 -
加拿大警示聚苯乙烯磺酸钠/聚苯乙烯磺酸钙降低其他口服制剂疗效风险.....	- 15 -
加拿大警示利福平的维生素 K 依赖性凝血障碍风险.....	- 16 -
美国警示芬戈莫德停药后多发性硬化症严重恶化风险.....	- 16 -
英国限制利多卡因口服制剂用于婴儿出牙期治疗.....	- 18 -
药事管理.....	- 20 -
《关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告》政策解读.....	- 20 -
关于“静注人免疫球蛋白艾滋病抗体阳性”有关问题的回应.....	- 23 -
学习园地.....	- 26 -
PCSK9 抑制剂类药物简介.....	- 26 -
科室文化.....	- 29 -
休闲益智.....	- 31 -
杂志征文.....	- 33 -

药学文摘

新型降脂药 PCSK9 抑制剂的临床研究进展

崔丽, 李广平

——摘自《天津医药》2018 年 7 月第 46 卷

摘要: 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂可通过阻断 PCSK9-低密度脂蛋白受体 (LDLR) 途径介导的 LDLR 降解, 降低循环中低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平。目前 PCSK9 抑制剂已成为心血管领域降脂治疗的热点, 多种 PCSK9 抑制剂已进入了临床试验阶段。本文主要对 PCSK9 的分子结构及功能、PCSK9 抑制剂的分类, 尤其是单克隆抗体药物的临床研究进展进行综述, 评价 PCSK9 抑制剂对降低 LDL-C 水平的有效性及其应用的安全性。

关键词: 脂蛋白类, LDL; 抗体, 单克隆; 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 综述

中图分类号: R541.4 文献标志码: A DOI: 10.11958/20171266

血浆低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平升高是冠心病的危险因素, 积极降低 LDL-C 能显著减少冠心病的致残率和致死率。他汀类药物是目前降低 LDL-C 水平的重要药物, 但他汀类药物即使在初始剂量基础上药物剂量翻倍, 降脂获益仅增加 6%, 被认为是“他汀的瓶颈”。研究发现, 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type9, PCSK9) 基因获得性突变与家族性高胆固醇血症 (FH) 和早发冠心病 (CHD) 密切相关, 而 PCSK9 缺失人群的 LDL-C 水平较正常人低 40%, 其心血管疾病的发病率较正常人低 88%。因此 PCSK9 抑制剂成为降脂治疗的新热点, 目前多种 PCSK9 抑制剂已进入了临床试验阶段。本文将对 PCSK9 分子结构及功能、PCSK9 抑制剂的分类及相关临床研究进展进行综述, 评价 PCSK9 抑制剂对降低 LDL-C 水平的有效性及应用的安全性。

1 PCSK9 的分子结构及作用机制

人类 PCSK9 基因位于 1 号染色体的短臂上 (1p32.3), PCSK9 是前蛋白转化酶枯草杆

菌蛋白酶家族的第 9 个成员，是可溶性的内源性丝氨酸蛋白酶，由 N 端信号肽序列、催化结构域、前结构域和富含半胱氨酸的 C 端结构域顺次连接而成，主要在肝细胞内质网中合成，在肠道、肾脏等部位也有低水平的表达。

正常情况下，LDL-C 颗粒通过与肝细胞膜表面的低密度脂蛋白胆固醇受体（LDLR）结合形成复合物，被内吞进肝细胞，随后 LDL-C 颗粒在溶酶体被降解，LDLR 可自由地返回细胞表面，结合其余循环中的 LDL-C 颗粒。而 PCSK9 可与 LDL-LDLR 复合物结合，此复合物将在溶酶体内被一同降解，使可再循环的 LDLR 数量减少，LDL-C 的清除减少，血浆 LDL-C 水平增高。

2 PCSK9 抑制剂的分类及临床研究

PCSK9 抑制剂通过阻断 PCSK9 对 LDLR 的降解，降低循环 LDL-C 水平。根据其作用机制不同，可分为 3 类。(1) 反义寡核苷酸或小干扰 RNA (siRNA)：通过基因沉默作用来抑制 PCSK9 合成。(2) 单克隆抗体或模拟抗体蛋白物：直接抑制 PCSK9 蛋白与 LDLR 结合。(3) 作用于 PCSK9 蛋白催化部位的小分子肽类：这类肽类可与 PCSK9 蛋白的催化部位结合使其发生变构，进而影响到 PCSK9 蛋白与 LDLR 结合；此类药物尚处于临床前研究阶段，本文不作阐述。

2.1 反义寡核苷酸或 siRNA 这类 PCSK9 抑制剂通过与 PCSK9 基因特异性结合后抑制其 mRNA 转录，降低 PCSK9 在细胞内的表达，此类 PCSK9 抑制剂多处于临床前期或 I 期临床试验阶段。

2.1.1 反义寡核苷酸 主要药物有 ISIS 394814、SPC5001 和 SPC4061。有研究对高脂血症 C57BL/6 小鼠注射合成的 ISIS 394814，每周 2 次，6 周后结果显示，ISIS 394814 注射可抑制肝脏 PCSK9 mRNA 表达，肝细胞的 LDLR 表达加倍，血浆总胆固醇及 LDL-C 水平分别降低 53%和 38%。另外两个药物 SPC5001 和 SPC4061 经灵长类动物实验证实，二者均能降低 LDL-C 水平达 50%以上。但 SPC5001 和 SPC4061 在健康受试者和 FH 患者中进行的 I 期临床试验却被提前终止，SPC5001 被认为可导致轻度到中度的注射部位反应与肾小管毒性，SPC4061 研究终止的原因不明。提示这类 PCSK9 抑制剂的安全性有待于进一步研究。

2.1.2 siRNA ALN-PCS 是以脂质纳米微粒作为传递载体的针对 PCSK9 的长效 siRNA。

Fitzgerald 等的研究显示, 健康志愿者进行不同剂量 (0.015~0.4mg/kg) ALN-PCS 注射, 其可在人体内快速分布, 其峰值浓度与注射剂量成正比; 高剂量 (0.4 mg/kg) 的 ALN-PCS 注射可使循环中的 PCSK9 蛋白水平平均降低 70%, LDL-C 水平平均降低 40%, ALN-PCS 组和安慰剂组的急性不良事件 (一过性的皮疹、肌肉骨骼疼痛、鼻咽炎等) 发生率无明显差异。这类 siRNA 药物目前尚无大规模临床试验, 其疗效和安全性有待后续评价。

2.2 单克隆抗体或模拟抗体蛋白物 这类 PCSK9 抑制剂可直接与循环中的 PCSK9 蛋白结合, 减少与 LDLR 结合的 PCSK9 数量, 从而减慢 LDLR 的降解, 发挥降低血浆 LDL-C 水平的作用。

2.2.1 单克隆抗体 这类药物具有靶向性强、特异性高、作用机制明确的优势, 成为 PCSK9 抑制剂的主要研发类型。目前, 至少有 6 种正处于研发和临床研究阶段, 包括 Alirocumab (SAR236553/REGN727)、Evolocumab (AMG145)、Bococizumab (RN316 / PF - 04950615)、RG7652、LGT209 和 1B20。其中 Alirocumab、Evolocumab 已完成 III 期临床试验, 被 FDA 批准用于治疗家族性高胆固醇血症和动脉粥样硬化性心血管疾病; Bococizumab 虽完成了多个 I 期、II 期临床试验, 但由于较高的免疫原性和注射部位不良反应, 辉瑞公司已于 2016 年 11 月宣布终止其全球开发; 后三者尚在临床前研究阶段。

2.2.1.1 Alirocumab Alirocumab 的 I 期临床试验主要有 3 个, 无论是在健康志愿者还是在杂合子 FH 患者和非 FH 患者中进行的多剂量对照研究, 结果显示, Alirocumab 联合或不联合他汀类药物均可显著降低血浆 LDL-C 水平, 为后续研究奠定了基础。

II 期临床试验中, NCT01288443 研究入选规律应用 10、20 和 40 mg 阿托伐他汀治疗 6 周后 LDL-C \geq 2.6 mmol/L 的 183 例高胆固醇血症患者, 分别给予皮下注射 Alirocumab (SAR236553) 50、100、150 mg, 每 2 周 1 次, 12 周后可使 LDL-C 水平较基线分别降低 40%、64% 和 72%; 每 4 周皮下注射 Alirocumab (SAR236553) 200、300 mg, 12 周后可使 LDL-C 水平分别降低 43%和 48%, 这种降低作用呈明显的剂量-频率依赖性。另外, Alirocumab 注射可降低血浆载脂蛋白 B 和脂蛋白 (a) 水平, Alirocumab 组注射部位的不良反应发生率与安慰剂组相当。另一项多中心随机对照试验纳入了 77 例杂合子 FH 患者, Alirocumab 治疗组分别给予 Alirocumab 皮下注射 150 mg (每 2 周 1 次) 和 150、200、300 mg (每 4 周 1 次); 安慰剂组给予皮下注射安慰剂 (每 2 周 1 次), 所有患者均同时接受他汀类药物

及饮食治疗，观察 12 周后，Alirocumab 治疗组的 LDL-C 水平分别降低 67.90%、28.90%、31.54%和 42.53%，安慰剂组 LDL-C 水平仅降低 10.65%，Alirocumab 治疗组和安慰剂组不良事件（肌肉损伤、肌酶升高以及转氨酶升高）的发生率无明显差异。

Alirocumab 的 III 期临床试验包括多个研究，如 ODYSSEY FH I / II 研究，ODYSSEY COMBO I、COMBO II 研究，ALTERNATIVE 研究，CHOICE I 和 CHOICE II 试验，ODYSSEY LONG TERM 研究及 ODYSSEY OUTCOMES 研究。ODYSSEY FH 研究纳入经过降脂治疗 LDL-C 水平仍未达标的杂合子 FH 患者（FH I 纳入 486 例，FH II 纳入 249 例），随机分配到 Alirocumab 组和安慰剂组，Alirocumab 组予以皮下注射 Alirocumab 75 mg，每 2 周 1 次，8 周时若 LDL-C \geq 1.8 mmol/L 则调整 Alirocumab 剂量为 150mg，观察 24 周，FH I 研究中 Alirocumab 组 LDL-C 平均水平从基线 3.7 mmol/L 下降至 1.8 mmol/L，较安慰剂组降低 57.9%；FH II 研究中 Alirocumab 组 LDL-C 水平从基线 3.5 mmol/L 下降至 1.8 mmol/L，较安慰剂组降低 51.4%，这种降低作用可维持至 78 周。FH I / II 研究中 Alirocumab 组注射部位不良反应发生率分别为 12.4%和 11.4%，安慰剂组为 11.0 和 7.4%，2 组差异无统计学意义。

ODYSSEY COMBO I 和 COMBO II 研究纳入了 966 例合并高心血管风险的高胆固醇血症患者，COMBO I 研究对 Alirocumab 与安慰剂的降脂疗效进行了 52 周的观察比较，COMBO II 研究在他汀药物治疗基础上，对 Alirocumab 或依折麦布后的降脂效果进行了 104 周的观察比较。两项研究结果表明合并高心血管风险的高胆固醇血症患者长期应用 Alirocumab 可更大幅度地降低 LDL-C 水平，疗效优于安慰剂或依折麦布。ALTERNATIVE 研究纳入了 314 例合并中高危心血管危险因素且不能耐受他汀治疗的高胆固醇血症患者，分别给予 Alirocumab 和依折麦布治疗，结果显示 Alirocumab 治疗对 LDL-C 水平的降低效果要优于依折麦布。CHOICE I 和 CHOICE II 试验分析了 Alirocumab 长间期给药的降脂效果，分别给予每 4 周 1 次皮下注射 Alirocumab 300、150 mg，观察 21~24 周，结果显示，Alirocumab 长间期给药亦可显著降低血浆 LDL-C 水平。

ODYSSEY LONG TERM 研究纳入 2 341 例高危冠心病患者，评估 Alirocumab 的降脂有效性和安全耐受性，受试者入选前均接受最大耐受剂量他汀、联合或不联合其他降脂治疗，但 LDL-C 水平仍高于 1.8 mmol/L，治疗 52 周后，Alirocumab 组 LDL-C 水平降低了 61%，而安慰剂组 LDL-C 水平上升了 0.8%，且 Alirocumab 组的主要不良心血管事件（冠心病死亡、

非致命性心肌梗死、致死性或非致死性缺血性卒中或需要住院的不稳定型心绞痛) 的发生率 (1.7%) 低于安慰剂组 (3.3%)。

ODYSSEY OUTCOMES 研究是 2018 年公布的一项国际多中心、随机双盲临床试验, 纳入 57 个国家在过去 12 个月内发生过急性冠脉综合征的患者 18 924 例, 患者接受最大耐受剂量他汀 (阿托伐他汀 40 或 80 mg, 瑞舒伐他汀 20 或 40 mg) 治疗后 LDL-C 仍高于 1.8 mmol/L 将患者随机分为 Alirocumab 组和安慰剂组, 在他汀治疗的基础上, Alirocumab 组给予 Alirocumab 75 mg 或 150 mg 每 2 周注射 1 次, 安慰剂组给予安慰剂注射, 平均随访 2.8 年。结果显示, Alirocumab 组较安慰剂组可显著降低患者 LDL-C 水平, 4 个月时 Alirocumab 组 LDL-C 降幅达 62.7%, 随访结束时 Alirocumab 组 LDL-C 平均降低 1.30~1.43mmol/L。与安慰剂组相比 Alirocumab 组主要终点主要不良心血管事件 (MACE) 风险降低 15%, 除冠心病死亡外, 非致死性心肌梗死、不稳定型心绞痛和缺血性卒中的发生率均显著降低, Alirocumab 组全因死亡率下降 15%, 亚组分析表明对于 LDL-C \geq 2.6mmol/L 人群获益最为明显, 其 MACE 风险和全因死亡率分别下降了 24%和 29%。Alirocumab 组除注射局部反应略有增加外, 包括肝肾功能损伤等不良反应的发生率与安慰剂组相比差异无统计学意义, 受试者均可良好耐受该药物, 证实了 Alirocumab 在减少心血管事件方面的有效性和安全性。

2.2.1.2 Evolocumab Evolocumab 是安进公司研发的人源性 PCSK9 单克隆抗体。I 期临床试验结果显示, Evolocumab 具有较强的降低 LDL-C 的效果, 接受低-中剂量他汀治疗的高胆固醇血症患者, 应用 Evolocumab (AMG145) 可使 LDL-C 进一步降低 64%, 且无严重不良事件发生。

Evolocumab 的 II 期临床试验中, GAUSS 研究将不能耐受他汀治疗的高胆固醇血症患者 160 例 (LDL-C 平均水平为 5 mmol/L) 分为 5 组, 分别给予 280、350、420 mg AMG145 (每 4 周 1 次), 420 mgAMG145 每 4 周 1 次联合依折麦布 10 mg 每日 1 次, 依折麦布 10 mg 每日 1 次联合安慰剂治疗; 12 周后, 各组 LDL-C 水平分别下降 1.74、1.82、2.37、2.86、0.36 mmol/L; AMG145 治疗组有 4 例患者发生不良反应, 以肌痛为主, 其不良反应发生率与安慰剂组无明显差异, 提示 AMG145 在有效降低 LDL-C 水平的同时安全性良好。RUTHERFORD 研究纳入 168 例杂合子 FH 患者, 接受稳定饮食及他汀治疗、联合或不联合依折麦布治疗, 但 LDL-C 水平仍高于 2.6 mmol/L, 将患者随机分为 AMG145 350 mg 组、

AMG145 420mg 组和安慰剂组，观察 12 周，AMG145 350 mg 组和 420 mg 组 LDL-C 水平分别下降 43%和 55%，安慰剂组 LDL-C 水平上升了 1%；与安慰剂组相比，AMG145 组除注射部位疼痛发生率略高，注射部位反应、免疫原性、肌肉损伤及转氨酶升高的发生率均无显著差异。

Evolocumab 的 III 期临床试验包括多个研究, 如 OSLER 研究、DESCARTES 研究、TESLA 研究、MENDEL-2 研究、LAPLACE-2 研究和 FOURIER 研究。OSLER 研究纳入 4 465 例高胆固醇血症患者，随机接受常规治疗（他汀或其他降脂治疗）、常规治疗联合 Evolocumab 治疗，结果显示，接受常规治疗联合 Evolocumab 治疗组患者的 LDL-C 水平从 3.10mmol/L 下降至 1.25 mmol/L，较常规治疗组降低了 61%，联合 Evolocumab 治疗组的 1 年心血管事件发生率也明显低于常规治疗组（0.95% vs. 2.18%），尽管联合 Evolocumab 治疗组神经认知损害事件、注射部位反应的发生率略高于常规治疗组，但 2 组的严重不良事件发生率无明显差异。DESCARTES 研究是一个多中心随机对照试验，纳入 901 例 LDL-C \geq 1.95 mmol/L 的受试者，在饮食治疗或他汀治疗的基础上，随机给予每 4 周 1 次 AMG145 420 mg 或安慰剂治疗，治疗 52 周后，AMG145 组 LDL-C 水平较安慰剂组降低 57%，82%的受试者 LDL-C 水平可降至 1.8 mmol/L 以下，且其不良事件的发生率与安慰剂组无明显差异。TESLA 研究纳入了 50 例纯合子 FH 患者，分别给予每 4 周 1 次 Evolocumab 420 mg 或安慰剂治疗，观察 12 周，结果显示 Evolocumab 治疗组患者 LDL-C 水平较安慰剂组下降 30.9%，且无严重不良事件发生。MENDEL-2 研究表明 Evolocumab 较安慰剂、依折麦布有更强的降低 LDL-C 作用，并且在高胆固醇血症患者中耐受性良好。LAPLACE-2 研究显示，在中等剂量或高剂量他汀药物治疗的基础上，联合 Evolocumab 治疗较联合依折麦布或安慰剂能够进一步降低 LDL-C 水平，最常见的不良事件为腰背痛、关节痛、头痛、肌肉痉挛、肢体疼痛，3 组间不良事件发生率无明显差异。

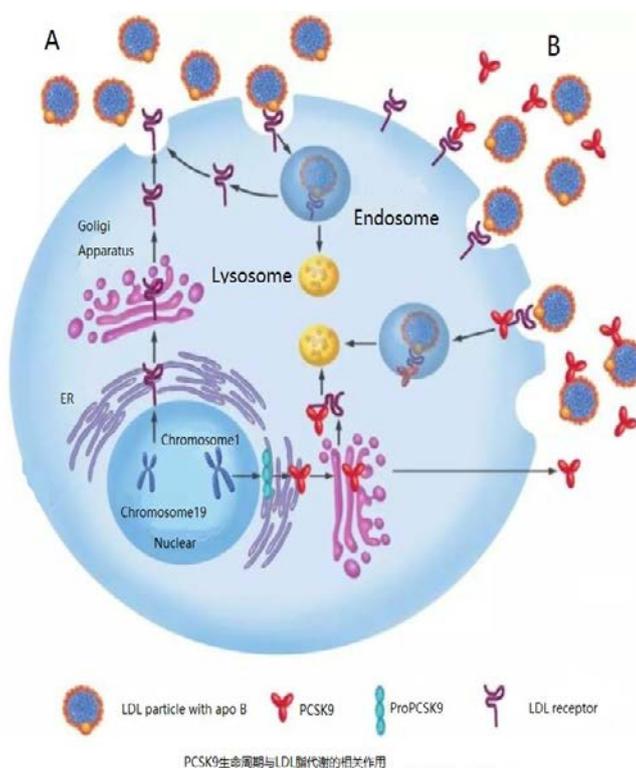
FOURIER 研究是首个评价 Evolocumab 联合他汀治疗对高危心血管风险患者心血管终点事件影响的大规模临床研究，共纳入全球 49 个国家有明确动脉硬化证据的高危心血管疾病患者 27 564 例，已经应用强效或者中效他汀、联合或不联合依折麦布治疗，但患者 LDL-C 水平仍高于 1.8 mmol/L，结果显示 Evolocumab 可使 LDL-C 水平从 2.5 mmol/L 下降至 0.78 mmol/L，LDL-C 水平平均下降 59%，且疗效持久而平稳，长期观察未见反弹。他汀治疗基础上加用 Evolocumab 治疗可使心血管事件进一步下降，主要复合终点事件（心血管死亡、

心肌梗死、卒中、因不稳定型心绞痛住院与冠状动脉血运重建的复合事件) 下降 15%，次要终点事件 (心血管死亡、心肌梗死与卒中的复合事件) 下降 20%。

2.2.2 模拟抗体蛋白物 (Adnectins) Adnectins 由连接不同类型分子的纤维结合蛋白组成, 通过阻断 PCSK9 与 LDLR 的 EGF-A 结构域的结合而发挥作用。BMS-962476 是目前 Adnectins 的主要研究药物。有研究显示, 给予食蟹猴 BMS-962476 5 mg/kg 静脉注射, 10 min 后其血浆 PCSK9 水平下降超过 99%, 48 h 时下降程度为 95%, 随后恢复至基线水平, 伴随着游离的 PCSK9 减少, LDL-C 水平迅速降低, 48 h 时测定 LDL-C 水平降低 51%。I 期临床试验阶段, 64 例接受他汀药物和饮食控制的高胆固醇血症患者, 给予 BMS-962476 0.3 mg/kg 皮下注射, 观察 6 周, LDL-C 水平降低达 48%。Adnectins 的优势在于起效迅速, 但其相对分子质量小, 易被肾脏清除, 故其半衰期较短。

3 结语

以 Alirocumab 和 Evolocumab 为代表的 PCSK9 抑制剂为不能耐受他汀药物治疗或难治性高胆固醇血症患者带来了福音, 其可有效降低患者 LDL-C 水平, 且能减少心血管事件的发生风险。目前已发表的临床试验尚未见与 PCSK9 抑制剂相关的严重或威胁生命的不良反应报道。PCSK9 抑制剂作为一种有效性和安全性兼备的新药, 可望在将来的调脂治疗领域发挥重要的作用。当然药物上市后, 还有 IV 期临床试验, 停用该药物后获益是否持续存在, 以及 PCSK9 抑制剂的长期安全性问题仍需深入研究。



不良反应

2018 年第四季度不良反应总结

2018 年第四季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 20 例，其中呼吸科 8 例；泌尿外科 2 例；老年内科 3 例；肿瘤血液科 2 例；骨科 1 例；药剂科 4 例。

本季度发生不良反应多是由抗菌药注射剂引起，按照药品品种来分，药物不良反应主要集中于以下几种：

一、抗菌药类 15 例

药品名称	例数	ADR 表现
毕立枢（注射用头孢美唑钠）	1	皮肤红斑
美士灵（注射用头孢米诺钠）	3	胸闷、气短、头晕、心悸、面部发红
稳可信（注射用盐酸万古霉素）	1	皮炎
可乐必妥（左氧氟沙星氯化钠注射液）	1	皮肤瘙痒
注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠	1	恶心、呕吐
拜复乐（盐酸莫西沙星氯化钠注射液）	5	恶心、心悸、咳嗽、出汗、皮肤红肿、瘙痒头晕、视物模糊、发抖
怡万之（注射用厄他培南）	1	药疹
注射用盐酸去甲万古霉素	1	肝功能异常
安灭菌（注射用阿莫西林钠克拉维酸钾）	1	全身皮疹、瘙痒

二、其他类 5 例

药品名称	例数	ADR 表现
鹿瓜多肽注射液	1	头晕、大汗
炎琥宁注射液	1	皮疹
丹参多酚酸盐+前列地尔注射液	1	皮疹、瘙痒
中/长链脂肪乳注射液（C8-24Ve）	1	血小板减少
螺内酯片	1	胃烧灼感、腹胀、腹泻

本季度上报的 20 例不良反应多是一般常见的不良反应，不良反应的表现多是皮疹；头晕；瘙痒；心悸、胸闷等。其中，有 5 例是鹿瓜多肽注射液、炎琥宁注射液、丹参多酚酸盐+前列地尔注射液、中/长链脂肪乳注射液（C8-24Ve）、螺内酯片引起的头晕、大汗、皮疹、瘙痒、血小板减少、胃烧灼感、腹胀、腹泻等的不良反应，提醒临床使用时注意。

我院虽然已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，但现在全院上报报表较少，希望各科主任和临床医师能引起重视，给与大力支持。

药剂科临床药学室

2018 年 12 月 29 日

2018 年度海淀医院上报药物不良反应总结

2018 年度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 97 例，其中 78 例是门诊患者，19 例是住院患者。

一、本年度发生不良反应多是注射剂，按照药品品种来分，药物不良反应主要集中于以下几类：

1、抗菌药类 84 例

商品名称	通用名称	例数	ADR 临床表现
安灭菌	注射用阿莫西林钠克拉维酸钾	2	注射部位静脉炎
			全身皮疹；瘙痒
	注射用盐酸去甲万古霉素	1	肝功能异常
	奥硝唑氯化钠注射液	1	静脉炎
新泰林	注射用五水头孢唑林钠	11	瘙痒；头晕；皮疹（2）
			头晕；心悸；眼花（3）
			头晕；胸闷；流泪
			恶心；呕吐；头晕（2）
			皮疹；头晕（3）
安可欣	注射用头孢呋辛钠	3	全身瘙痒
			喘憋
			头晕；困倦
大扶康	氟康唑注射液	1	红斑
稳可信	注射用盐酸万古霉素	1	皮炎
毕立枢	注射用头孢美唑钠	18	皮肤红斑（3）
			皮疹；瘙痒（4）

			皮疹；瘙痒；水肿（3）
			头痛；头晕（2）
			面颤；瘙痒；胸部发红
			头晕；胸闷；眼痛
			心悸；头晕；出汗（3）
			心悸；胸闷；血压升高
美士灵	注射用头孢米诺钠	5	头晕；心悸；恶心；视物不清
			畏寒；寒战；心慌；喘憋；呼吸困难
			胸闷；气短
			头晕；心悸；面部发红
			心悸
	注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠	4	白细胞减少
			白细胞减少；红细胞减少
			血钾降低
			恶心；呕吐
	注射用头孢他啶	1	白细胞减少
怡万之	注射用厄他培南	1	药疹
其仙	注射用乳糖酸阿奇霉素	5	头晕；心悸；低血压
			头晕；心悸（3）
			头晕；出汗
悉能	硫酸依替米星注射液	3	皮疹；瘙痒（2）
			头晕；胸闷；耳鸣
悉能+曼奇	依替米星+克林霉素磷酸酯	3	瘙痒；皮疹；胸闷
			瘙痒；心悸；发热；嘴麻
			瘙痒
曼奇	注射用克林霉素磷酸酯	1	过敏样反应
拜复乐	盐酸莫西沙星氯化钠注射液	17	皮疹；瘙痒（4）
			红斑（5）
			瘙痒；头晕
			瘙痒；心悸；出汗（3）
			头晕；胸闷；乏力（3）
			恶心；心悸；咳嗽；出汗
左克	盐酸左氧氟沙星注射液	3	红疹；瘙痒
			红肿；瘙痒（2）
可乐必妥	左氧氟沙星氯化钠注射液	2	瘙痒
	头孢哌酮钠舒巴坦钠	1	皮疹；红肿
合计		84	

2、其他类 13 例

商品名称	通用名称	例数	ADR 临床表现
------	------	----	----------

	鹿瓜多肽注射液	1	头晕；大汗
凯时	前列地尔注射液	2	心慌；胸闷
			肿痛；尿黄
	前列地尔注射液+银杏叶提取物注射液	1	心悸；胸闷；面色苍白
优泌乐 50	精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液 50R	1	瘙痒
德路生+和信	注射用重组人白介素-2+胸腺五肽注射液	1	皮疹
克赛	依诺肝素钠注射液	1	皮疹
	注射用复方甘草酸苷	1	过敏样皮肤反应
	复方甘草酸单铵 S 注射液	1	瘙痒
	炎琥宁注射液	1	皮疹
	丹参多酚酸盐+前列地尔注射液	1	皮疹；瘙痒
	中/长链脂肪乳注射液 (C8-24Ve)	1	血小板减少
	螺内酯片	1	胃烧灼感；腹胀；腹泻
合计		13	

二、按上报科室统计：

上报科室	例数	上报人	例数
呼吸科	42	王秀云	21
		武红莉	7
		马仕芹	12
		邓小梅	1
		田瑞雪	1
泌尿外科	12	周鏊	4
		李保国	1
		王文生	1
		林毅枢	2
		唐科伟	1
		薛建	2
		张钢	1
普通外科	11	陈振波	4
		刘凯东	1
		刘铭	2
		张军	2
		张乐	2
老年内科	8	崔青燕	2
		周俊阁	1
		杜锦权	1

		李欣莉	1
		支攀攀	3
药剂科	8	闪洁琳	6
		赵金	1
		徐宇	1
耳鼻喉科	5	白宇	2
		张红茹	1
		李征玥	1
		赵丽英	1
肿瘤血液科	3	白露	2
		宁军	1
肾内科	2	刘瑞林	2
普通内科	1	耿燕	1
内分泌科	1	周淑晶	1
骨科	1	顾兵	1
高压氧门诊	1	丁建章	1
妇科	1	冯志娟	1
乳腺甲状腺科	1	王冰涛	1
合计	97		97

本年度上报的 97 例不良反应中，抗菌药注射液的不良反应最多，达到 84 例，排名前三位分别是：注射用头孢美唑钠（毕立枢）、盐酸莫西沙星氯化钠注射液（拜复乐）、注射用五水头孢唑林钠（新泰林）。门诊患者不良反应表现多是皮疹，皮肤瘙痒、注射部位红肿，其次是头晕、心悸、恶心、腹痛。住院患者上报还有药物引起的血钾降低，肝功能异常，白细胞、红细胞、血小板计数减少等不良反应，提醒临床使用时注意。自第三季度以来，拜复乐不良反应达到 15 例，提醒临床使用该抗生素时注意。其次，中药注射剂鹿瓜多肽、炎琥宁、丹参多酚酸盐、银杏叶提取物的不良反应各一例，部分不良反应不排除与单次用药剂量过大、输液时输注速度过快有关，因此，提醒临床应用中药注射剂时应做好监护，密切观察，注意不良反应的发生。

我院已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，今年上报数量与上年相比报告略有增加，上报前 5 名的科室分别是：呼吸科（42 例）、泌尿外科（12 例）、普通外科（11 例）、老年内科（8 例）、药剂科（8 例）。今年药剂科临床药师继续参与病区查房，对住院部分患者进行了药学监护，能够及时发现药物不良反应的发生，使得住院病人的不良反应上报增多，同时

也提高了我院不良反应报表质量，本年度临床药师上报的不良反应达到 8 例。但是，病区中仍然存在不报和漏报的现象，希望各临床科室能引起重视，给与支持，积极上报。

药剂科临床药学室

2018 年 01 月 05 日

药物警戒

加拿大警示血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂动脉血管壁结构异常改变风险

加拿大卫生部 2018 年 12 月 3 日发布消息，警示血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（VEGFR TKIs）的动脉血管壁异常结构改变潜在风险（动脉夹层和动脉瘤，包括破裂）。

关键信息

VEGFR TKIs 在加拿大是用于治疗多种恶性肿瘤的处方药，包括肾癌、肝癌以及软组织恶性肿瘤。

加拿大卫生部评估了使用 VEGFR TKI 类药品发生两类动脉血管壁异常结构改变（动脉夹层和动脉瘤）的潜在风险。启动这次评估的原因是文献报道 1 例加拿大患者使用 VEGFR TKI 类药品索坦（舒尼替尼）发生动脉夹层。

加拿大卫生部基于现有信息评估认为，VEGFR TKI 类药品的使用与动脉夹层和动脉瘤（包括破裂）的发生可能有关，无论患者血压是否增高（高血压）。

加拿大卫生部正与生产企业合作，更新所有 VEGFR TKI 类药品的产品安全信息，以将此风险告知加拿大公众和医务人员。

概述

加拿大卫生部获知 1 例加拿大患者使用 VEGFR TKI 类药品舒尼替尼（商品名 Sutent，索坦）发生动脉夹层，随即启动了 VEGFR TKI 类药品与动脉夹层和动脉瘤潜在风险的评估。

动脉是将氧气运送到人体各组织的血管。动脉夹层为动脉内膜发生撕裂，动脉瘤为动脉壁上的气球样膨出，动脉瘤破裂可导致出血甚至死亡。

血管壁异常在人体最大的动脉（主动脉）较为多见，其他动脉也可发生。血压升高（高血压）以及动脉内斑块积聚（动脉粥样硬化）是动脉夹层/动脉瘤的主要风险因素。高血压是 VEGFR TKI 类药品的已知不良反应。

加拿大使用情况

加拿大目前已上市 8 种 VEGFR TKI 类药品，均为片剂或胶囊剂，包括：舒尼替尼（商品名 Sutent，索坦）、索拉非尼（商品名 Nexavar，多吉美）、阿昔替尼（商品名 Inlyta，英立达）、培唑帕尼（商品名 Votrient，维全特）、帕纳替尼（商品名 Iclusig）、瑞戈非尼（商品名 Stivarga，拜万戈）、凡德他尼（商品名 Caprelsa）、仑伐替尼（商品名 Lenvima，乐卫玛）。这些药品获批用于治疗多种晚期/转移癌症，包括：肾癌（肾细胞癌）、肝癌（肝细胞癌）、甲状腺癌、软组织癌（肉瘤），以及特定的血液肿瘤（白血病和淋巴瘤）。

索坦（舒尼替尼）和多吉美（索拉非尼）获批于 2006 年，是加拿大批准的首批 2 个 VEGFR TKI 类药品。

2017 年，加拿大共分发了超过 120 万片/粒 VEGFR TKI 类药品，占据处方量前三位的依次为：维全特（约 428000 片）、索坦（约 284000 粒）、多吉美（约 212000 片）。安全评估发现

截至评估时，加拿大卫生部共收到发生在加拿大的、疑似与舒尼替尼（商品名 Sutent，索坦）使用有关的动脉夹层、动脉瘤报告各 1 例。加拿大卫生部同时还分析了 208 例疑似与 VEGFR TKI 类药品使用有关的动脉夹层/动脉瘤国际病例。

210 例报告（2 例加拿大报告、208 例国际报告）中，80 例（43 例动脉夹层、37 例动脉瘤）含有评估的必须信息，对这 80 例开展了进一步评价。

43 例动脉夹层报告中，20 例显示 VEGFR TKI 类药品使用与动脉夹层可能有关，其中 2 例不伴有高血压。其余 23 例中，3 例的夹层发生可能与其他医疗情况有关，20 例信息不全无法评价。

37 例动脉瘤报告中，仅 3 例有记录显示在使用 VEGFR TKI 类药品前没有动脉瘤，对这 3 例开展进一步评价显示：1 例 VEGFR TKI 类药品使用与动脉瘤可能有关，另 2 例的动脉瘤或者与其他情况有关、或者因信息不全而无法评价。分析发现其余 34 例患者病情恶化，多数患者（23/34）在使用 VEGFR TKI 类药品期间发生了动脉瘤破裂。

在 46 例深入评价了 VEGFR TKI 类药品使用是否为动脉夹层/动脉瘤发生原因的报告中，有 10 例死亡（9 例动脉夹层、1 例动脉瘤）。在这些死亡病例中，3 例可能与 VEGFR TKI 类药品使用有关，1 例可能由其他原因导致，6 例因信息不全无法进行评价。

加拿大、美国和欧盟地区上市的所有 VEGFR TKI 类药品（乐卫玛除外）的产品安全信息均不含有与动脉夹层和/或动脉瘤有关的专门信息。

结论和措施

加拿大卫生部评估认为，VEGFR TKI 类药品使用与动脉夹层/动脉瘤可能有关。

加拿大卫生部正与生产企业合作，更新所有 VEGFR TKI 类药品的产品安全信息，以告知此项风险。

加拿大卫生部将继续监测与 VEGFR TKI 类药品有关的安全性信息，识别和评估潜在风险，一旦发现新的健康风险，将及时采取适宜措施。

（加拿大 Health Canada 网站）

加拿大警示聚苯乙烯磺酸钠/聚苯乙烯磺酸钙降低其他口服制剂疗效风险

加拿大卫生部 2018 年 11 月 28 日发布信息，警示聚苯乙烯磺酸钠/聚苯乙烯磺酸钙可降低其他口服制剂疗效，并将该风险添加到上述产品说明书的警告和注意事项，药物相互作用，剂量和给药（成人，包括老年人）和消费者信息部分。给医务人员的建议

当口服给药时，应关注聚苯乙烯磺酸钠/聚苯乙烯磺酸钙可能与其他口服制剂品结合，降低其胃肠道吸收和功效。

提示患者避免将聚苯乙烯磺酸钠/聚苯乙烯磺酸钙与其他口服制剂同时服用。

聚苯乙烯磺酸钠/聚苯乙烯磺酸钙与其他口服制剂的服用间隔至少为 3 小时。对于胃瘫患者，建议将服药间隔延长至 6 小时。

(加拿大 Health Canada 网站)

加拿大警示利福平的维生素 K 依赖性凝血障碍风险

加拿大卫生部 2018 年 11 月 28 日发布信息，警示利福平维生素 K 依赖性凝血障碍的风险，并已将该风险增加到利福平产品说明书中，在注意事项、药物相互作用、上市后不良反应、患者用药指南项下均进行了提示。

给医务人员的建议

利福平可以导致维生素 K 依赖性凝血障碍和严重的出血。建议针对有特别出血风险的患者应监测凝血障碍的发生情况，如出现维生素 K 缺乏、低凝血酶原血症时应适当考虑补充维生素 K。

应避免与能导致维生素 K 依赖性凝血障碍的抗生素联用，如头孢唑啉或其他含有 N-甲基-巯基四唑侧链的头孢菌素，因为这可能会导致严重的凝血功能障碍。

(加拿大 Health Canada 网站)

美国警示芬戈莫德停药后多发性硬化症严重恶化风险

美国食品药品监督管理局 (FDA) 2018 年 11 月 20 日发布信息，警告多发性硬化症 (MS) 治疗药芬戈莫德 (商品名: Gilenya) 停用后，病情相比用药前或用药期间会变得更加严重。MS 病情恶化比较罕见但是能导致永久性残疾。因此，FDA 在 Gilenya 的药品说明书和患者用药指南中针对此风险增加了一个新的警告。

Gilenya 是批准用于治疗复发性多发性硬化症的多个药品中的一个，在 MS 症状加重期间使用，于 2010 年在美国获得批准。

医务人员应在开始治疗前告知患者停用 Gilenya 后显著升高的潜在致残风险。当 Gilenya 停药后，应仔细观察患者发生 MS 恶化的证据并进行恰当治疗。医务人员应建议患者如果在停用 Gilenya 后发生了新的或恶化的 MS 症状应立即就医。

患者在停止 Gilenya 治疗后如果发生了新的或恶化的 MS 症状应立即联系经治医生。这些症状是多种多样的，包括新发生的或更加重的虚弱、四肢灵活度降低或思维、视力或身体平衡的变化。Gilenya 出现以下情况时应停止使用：如发生药品不良反应、计划怀孕或意外怀孕或者药物无效。然而，患者在咨询处方医生前不应擅自停药，因为停药会导致 MS 症状的恶化。

自 2010 年 9 月 Gilenya 批准以来的 8 年间，FDA 确认了 35 例 Gilenya 停药 2-24 周后发生严重残疾的病例，这些病例的磁共振成像（MRI）可观察到多个新的病灶。大多数患者是在停药后最初的 12 周内发生恶化的。此次分析仅包含了提交给 FDA 以及医学文献中的报告，因此可能还有其他 FDA 不知道的病例报告。这些患者的严重残疾比典型的 MS 复发更严重，一些已知残疾基本情况的病例显示出与患者之前的疾病状态无关。几名患者在停用 Gilenya 前能够独立行走，之后进展为需要轮椅或完全卧床。在停用 Gilenya 后发生严重残疾的患者恢复情况各有不同，17 名患者部分恢复，8 名患者发生了永久性残疾或没有恢复，6 名患者最后恢复到了 Gilenya 治疗前或治疗期间的残疾水平。相关详细病例信息如下：

FDA 确认的 35 例停用芬戈莫德后发生严重残疾伴随多个新发 MRI 钆增强性病变的病例来自 FDA 不良事件报告系统（FAERS）以及 2010 年 9 月至 2018 年 2 月期间的医学文献。29 个病例停用 Gilenya 后 12 周内报告了严重残疾的症状，6 个病例是在停用 Gilenya 12-24 周出现了症状。诊断是基于 MRI 发现多个超出基线的脑部钆增强性病变，严重神经系统症状是基于临床诊断或根据扩展残疾状态量表（EDSS）对恶化程度进行评分。

这些患者停用 Gilenya 之前的用药时间为 7 个月至 96 个月不等。停用 Gilenya 最常见的原因为患者计划怀孕或已经怀孕。其他停药原因包括缺乏疗效、淋巴细胞减少、感染或癌症。

在停用 Gilenya 后发生严重残疾的患者恢复情况各有不同，具有不良反应结果记录的 31 名患者中，6 名患者完全恢复(回到了 Gilenya 治疗时的 EDSS 评分水平或“完全恢复”)，17 名患者部分恢复，8 名患者发生了永久性残疾或没有恢复。18 名患者有使用 Gilenya 或刚停药以及停药后发生残疾症状最严重时的 EDSS 评分数据，EDSS 评分变化值范围为 1.0-8.5 (均值为 2.5)，18 名患者中的 5 名在停药后发生残疾症状最严重时的 EDSS 评分 \geq 8.0，这意味着患者一天的大多数时间基本都只能卧床或坐轮椅。

严重残疾的治疗多种多样，但是所有 35 名患者治疗初期均使用了糖皮质激素，其中 6 名完全恢复的患者中，3 名仅静脉给予甲基强的松龙，其他 3 名接受了血浆置换、鞘内注射曲安奈德或者重新使用 Gilenya，其他患者也接受了血浆置换、那他珠单抗、Gilenya、环磷酰胺、利妥昔单抗、富马酸二甲酯、格拉替雷、甲氨蝶呤的治疗。FDA 未确定停止治疗的最佳策略或发生严重残疾的最佳治疗方案。

FDA 之前在 2015 年 8 月、2013 年 8 月(罕见脑感染)、2012 年 5 月(修订了心血管监测建议)以及 2011 年 12 月(死亡报告的安全性评价)也发布了 Gilenya 的安全性信息沟通。

Gilenya 是批准用于治疗复发性 MS 的多个药品中的一个，为 0.5mg 胶囊，每日一次口服给药，常见副作用包括咳嗽、头痛、背痛和腹泻。除了上述 Gilenya 停药后能发生严重残疾外，Gilenya 能引起其他一些严重的不良反应并已在说明书中描述：包括心动过缓或缓慢性心律失常与房室传导阻滞；感染包括脑感染(进行性多灶性白质脑病)；眼部水肿(黄斑水肿)，这可导致视觉损害。

(美国 FDA 网站)

英国限制利多卡因口服制剂用于婴儿出牙期治疗

英国药品和健康产品管理局(MHRA)12月13日发布信息，限制含利多卡因口服制剂用于婴儿出牙期的治疗，仅可在药剂师的监督下获得，以使父母和监护人能够得到如何应对婴儿出牙期症状的指导。非医疗的方式(如牙齿咬环或者按摩牙龈)应当作为缓解婴儿出牙期症状的首要选择，利多卡因应当仅在这些措施不能缓解症状的情况下使用。

出牙期通常于 6 个月大时开始。国家卫生与临床优化研究所(NICE)推荐第一步应使用简易的自我护理方法来缓解相应的不适,包括用干净的手指轻柔按摩牙床以及让儿童咬住一个干净、凉爽的物品。药剂师应当建议父母和监护人仅在非医疗手段不能提供必要的缓解时,才使用含利多卡因的口服制剂。无糖的对乙酰氨基酚或布洛芬混悬液根据其适应症和剂量(按照体重和年龄给出)亦被考虑用来缓解出牙期症状。

针对如何增进儿童出牙期安全使用含利多卡因的药品, MHRA 人用药品委员会给出了建议。在一项针对此类药品获益和风险的深度评估中,人用药品委员会发现了数例通过黄卡系统报告的用药错误。虽然大多数报告不包含相关不良事件且不被认为造成了伤害,但是委员会建议改进用药指导并统一标准,以确保父母和监护人能够得到针对此类药品在婴儿中安全使用的统一建议。人用药品委员会认为药剂师最适合向父母和监护人提供有关如何应对出牙期症状的建议,包括症状较为严重并需要就医。

MHRA 规定,新生产的治疗婴儿出牙期症状的含利多卡因药品,其法定销售方式由普通销售变更为药房销售。这个变化意味着此类利多卡因只能在药房销售,药房的药剂师可以给出建议。新的药品说明书正在更新,包括用法和安全警告项。MHRA 建议父母和监护人,如果患儿的情况没有好转需就医,且不要同时使用一种以上含利多卡因的药品。MHRA 已制作了父母和监护人信息页,以帮助他们理解这些新建议。

被批准用于成人和其他疾病(如口腔溃疡)的利多卡因口服制剂仍然保持普通销售状态,但是不可被用于婴儿出牙期治疗,因为它们有不同的使用剂量。适应症中不含出牙期症状的利多卡因类口服制剂的说明书和包装也正在做相应更新。更新信息的利多卡因口服制剂将自 2019 年起在药房销售,旧版包装的产品不会再被继续生产。药剂师应当给父母和提供最新的指导,包括过渡期间仍然通过普通方式销售的产品。

给医务人员的建议

所有适应症含婴儿出牙期的利多卡因口服制剂,正在由普通销售更为药房销售;更新说明书的新上市药品将仅可在药房购得,药房会提供关于药品正确使用方式和婴儿健康的建议。

● 药剂师应仅在非医疗治疗方式(如牙齿咬环和按摩牙床)不能有效缓解症状的情况下使用此类药品。

● 如果使用含利多卡因口服制剂,应提醒父母和监护人仔细阅读说明书上的建议,尤其是用

法用量，若患儿情况无好转应就医。

●告诉家长和监护人不要使用其他已成人用利多卡因口服制剂或治疗其他疾病(如口腔溃疡)的药来治疗婴儿出牙期疼痛。

●无糖的对乙酰氨基酚或布洛芬混悬液根据其适应症和剂量(按照体重和年龄给出)亦被考虑用来缓解出牙期症状。

●通过黄卡系统报告利多卡因的任何怀疑的不良反应。

(英国 MHRA 网站)

药事管理

《关于仿制药质量和疗效一致性评价有关事项的公告》政策解读

一、为什么要坚持推进一致性评价工作？

答：随着医药科技不断进步，药品审评标准在不断提高，过去的药品审评标准没有强制要求仿制药与原研药质量和疗效一致，所以有些药品在疗效上与原研药存在一定差距，需要改进提高。开展仿制药一致性评价，保障仿制药在质量和疗效上与原研药一致，在临床上实现与原研药相互替代，不仅可以节约医疗费用，也有助于提升我国仿制药质量和制药行业的整体发展水平，保证公众用药安全有效。

二、一致性评价工作的进展如何？

答：截至 2018 年 11 月底，已完成 112 个品种的评价，其中属于《国家基本药物目录（2012 年版）》289 个基药相关品种的有 90 个。这些品种包括审评通过一致性评价品种，原研地产化列为参比制剂品种，改规格、改剂型、改盐基品种中原型已通过一致性评价品种等情形。

三、如何进一步推进基本药物品种的评价？

答：国家鼓励企业积极开展基本药物品种的评价工作。药监部门将根据基本药物品种的具体情况，继续发布可豁免或简化人体生物等效性试验品种目录、存在特殊情形品种评价要求等，进一步加大服务指导力度，对重点品种、重点企业组织现场调研和沟通，帮助企业解决难点问题，对一致性评价申请建立绿色通道、随到随审。企业在研究过程中遇到重大技术问题的，可以按照《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的有关规定，与药品审评机构进行沟通交流。

四、如何保障一致性评价审评标准不降低？

答：国家药监局将坚持按照与原研药质量和疗效一致的原则开展审评审批，按照现已发布的相关药物研发技术指导原则开展技术审评，督促企业持续提高药学研究及人体生物等效性研究质量。

五、如何加强通过一致性评价品种的监管，避免一致性评价成为“一次性评价”？

答：药品监管部门对通过一致性评价的品种加强监管，已经通过一致性评价的药品将纳入下一年度国家药品抽检计划，对相关企业加大监督检查力度。

国家药监局正在组织制定有关规定，规范药品制剂原料药、药用辅料、药包材的变更管理。

六、目前一致性评价不能按照《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发〔2016〕8号）规定时限完成，国家药监局对工作时限进行调整的原因是什么？

答：一是对基本药物品种的一致性评价工作与基本药物目录动态调整工作联动推进。《国家基本药物目录（2018年版）》已于2018年11月1日施行，对旧版目录品种作了较大调整，基本药物目录已建立动态调整机制，通过一致性评价的品种优先纳入目录，未通过一致性评价的品种将逐步调出目录。

二是 consistency 评价工作在我国全面推进过程中，面临着提升科学认知，以及参比制剂选

择、评价方法确定、临床试验资源不足等诸多挑战。其中所发现的技术问题需要加以科学评估，逐步研究解决。基本药物是一致性评价工作的重点，对于保障公众用药具有重要意义。在基药品种中，约有 180 余个品种为低价药，例如氨苯砞片、地塞米松片、巯嘌呤片等，其中部分品种为临床必需、市场短缺用药。保障基本药物可及性，事关公众临床用药基本需求，需要一致性评价政策的积极配合，并作出相应调整。

监管部门进行了认真研究，充分听取和征求了医药企业、行业协会、医学药学专家，以及工业和信息化部、国家卫生健康委、国家医保局等部门的意见。各界一致认为，要坚定不移科学推进一致性评价，从实际出发，对一致性评价工作的要求作适当调整和进一步明确。

七、基本药物品种的评价时限如何调整？

答：《国家基本药物目录（2018 年版）》已建立动态调整机制，通过一致性评价的品种优先纳入目录，未通过一致性评价的品种将逐步调出目录。基本药物品种的一致性评价工作已经与基本药物目录动态调整工作联动推进，因此不再对基本药物品种单独设置评价时限要求。

八、仿制药评价时限如何调整？

答：化学药品新注册分类实施前批准上市的含基本药物品种在内的仿制药，自首家品种通过一致性评价后，其他药品生产企业的相同品种原则上应在 3 年内完成评价。

考虑到药品临床需求存在地域性和时效性等特点，为确保市场供应和人民群众用药可及性，企业未能按上述要求完成评价的，经评估认为属于临床必需、市场短缺的品种，可向所在地省级药监部门提出延期评价申请，说明理由并提供评估报告，省级药监部门会同卫生行政部门组织研究论证，经研究认定为临床必需、市场短缺品种的，可适当予以延期，原则上不超过 5 年。同时，对同意延期的品种，省级药监部门会同相关部门要继续指导、监督并支持企业开展评价工作。届时仍未完成的，药监部门不予批准其药品再注册申请。

九、化学药品新注册分类实施前批准上市的含基本药物品种在内的仿制药包括哪些？

答：上述仿制药是指已上市化学药品中未按照与原研药品质量和疗效一致原则审评审批的仿制药。

十、如药品生产企业未能按公告要求按期完成一致性评价工作，如何申请延期？

答：申请人应自行评价是否属于临床必需、市场短缺品种，向所在地省局提交自评估报告，所在地省级药监部门会同卫生行政部门组织专家 60 日内完成认定，将认定结果告知申请人，并抄报国家药监局。

十一、未按期完成一致性评价且未申请延期的包括基本药物在内的仿制药，后续如何处理？

答：对此类品种，不予再注册，批准文号将予注销。

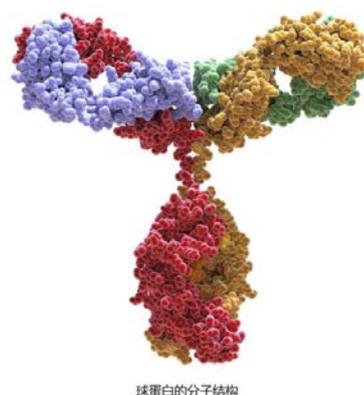
十二、通过一致性评价工作的品种，是否继续享受相关政策支持？

答：通过一致性评价的品种，药品监管部门允许其在说明书和标签上予以标注，并将其纳入《中国上市药品目录集》。相关部门也将按照《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》（国办发〔2016〕8 号）的要求给予政策支持。

关于“静注人免疫球蛋白艾滋病抗体阳性”有关问题的回应

2 月 5 日，有媒体报道称，上海新兴医药股份有限公司生产的 20180610Z 批号静注人免疫球蛋白被检测出艾滋抗体阳性。对此，国家卫健委、国家药监局都及时作出回应。

国家卫生健康委：



2月5日,我委接到上海新兴医药控股有限公司静注人免疫球蛋白(批号:20180610Z)艾滋病抗体阳性有关情况的报告后,立即通报国家药监局,并要求全国各医疗机构暂停使用和封存该公司问题批次药品,做好相关患者的病情观察和监测,配合药品监管部门作好情况调查和药品处置工作。我委已第一时间派出工作组赴地方指导工作,并召集专家对有关问题进行分析研判。根据国际相关文献报道,结合该药品灭活病毒的生产工艺特点和产品PH值等因素,专家认为使用该药品的患者感染艾滋病的风险很低。我委已组织制定了使用药品患者的随访监测方案,本着对人民高度负责的精神,指导地方做好相关患者随访观察,配合国家药监局共同做好后续处置工作。

国家药监局:

公布上海新兴相关产品初步调查情况

2月5日,国家药监局接到国家卫生健康委通报,上海新兴医药股份有限公司(以下简称“上海新兴”)生产的一批次静注人免疫球蛋白(批号:20180610Z)艾滋病病毒抗体检测为阳性。国家药监局立即要求上海市药监局对上海新兴开展现场检查,组织对同批原料血浆生产的产品和相邻批次产品进行检验,并派出督导组抵达上海、江西,督促指导地方药监部门开展调查处置工作。国家药监局、国家卫生健康委联合下发通知,要求立即暂停使用该企业生产的相关产品,并及时采取封存等控制措施。

上海方面对涉事批次静注人免疫球蛋白进行的艾滋病、乙肝、丙肝三种病毒核酸检测,结果均为阴性;江西方面对患者的艾滋病病毒核酸检测,结果为阴性。

对企业现场核查等有关工作正在进一步进行中。

中国医药:

关于上海新兴相关批号药品停用情况说明的公告

2019年2月11日,中国医药对控股子公司上海新兴相关批号药品停用情况予以了说明。公告称:上海新兴全面停产,全面排查问题批次产品的原料来源、生产及质量控制全流程等各重要环节中可能存在的问题。相关部门的现场核查工作及上海新兴的自查工作尚在进行中,恢复生产时间尚不确定。

公司在得知消息后的第一时间要求：

- 1.上海新兴通知相关单位全面停止销售、使用、封存并召回问题批次产品，同时对问题批次产品的使用情况进行全面清查。
- 2.上海新兴全面停产，全面排查问题批次产品的原料来源、生产及质量控制全流程等各重要环节中可能存在的问题。一旦发现违规问题，公司将严肃追究相关人员的责任。
- 3.上海新兴立即开展自查，并全力配合相关部门的核查工作；要确保生产和质量控制原始记录的真实性和完整性。

专家释疑：

“静注人免疫球蛋白”是什么？

据一名相关领域专家介绍，人体血浆中有两种蛋白，一种是白蛋白，一种是球蛋白。其中白蛋白主要是维持体液平衡和营养，而球蛋白，即免疫球蛋白，主要负责人体体液免疫。如果球蛋白低，人体抵抗力就差。目前临床上所用的免疫球蛋白都是从献血人血液中提取出来所制成的药品。一般采集血液前必须进行血液传播性疾病指标的检测，“主要包括乙肝、丙肝、艾滋病、梅毒，献血人这些指标都正常才能采血。”医生说，就算这些检查都正常了，也可能存在一定的风险，如果是在这些潜伏期，人体还没有产生技术手段可以检查到抗体，那么可能存在检测不出来的情况。

主要用于哪些人群呢？一位医学科普人士告诉记者，涉事的是人免疫球蛋白，不是大家熟悉的乙肝免疫球蛋白、破伤风免疫球蛋白、狂犬病免疫球蛋白。“一般是医疗机构里面的危重感染和免疫缺陷患者用。”根据上海新兴医药公司官网信息，其生产的“静注人免疫球蛋白”适应症有四个，分别是急性炎症、血小板减少、川崎病、控制化疗感染。

据了解，作为一种用于危重感染和免疫缺陷的血液制品，“人免疫球蛋白”在很多地方却并不少见。由于对它“提高免疫力”的功能盲目迷信，很多老人到小诊所注射“人免疫球蛋白”，期望“提高身体抵抗力，不感冒”。甚至还有家长为孩子“高考前打点免疫球蛋白”。

警示语

“静注人免疫球蛋白”的相关风险，也引起了监管部门的重视。

2019 年 1 月，国家药监局曾发文要求增加“静注人免疫球蛋白”的警示语。

在《关于修订静注人免疫球蛋白和冻干静注人免疫球蛋白说明书的公告（2019 年第 1 号）》中，国家药监局表示，因原料来自人血，虽然对原料血浆进行了相关病原体的筛查，

并在生产工艺中加入了去除和灭活病毒的措施,但理论上仍存在传播某些已知和未知病原体的潜在风险,临床使用时应权衡利弊。

来源:“华医网”微信号

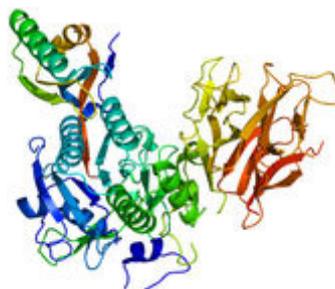
学习园地

PCSK9 抑制剂类药物简介

PCSK9 即前蛋白转化酶枯草溶菌素 9, 又称为神经细胞凋亡调节转化酶-1, 是前蛋白转化酶家族蛋白酶 K 亚家族, 主要在人肝脏细胞、小肠和肾表达。2003 年, 研究人员在一法国家族中发现了 PCSK9 的突变基因, 这个基因也成为除 LDLR 和 APOB 之外第三个与常染色体显性家族性高胆固醇血症有关的基因。根据突变对 PCSK9 调节 LDL-C 水平的影响不同分为两类: 功能获得型突变(增强 PCSK9 上调 LDL-C 的能力, 导致高胆固醇血症)和功能缺失型突变(可削弱或灭活 PCSK9 上调 LDL-C 的能力, 导致低胆固醇血症), 基于此发现提示人们抑制 PCSK9 功能是一种降低 LDL-C 水平的有效方法, 从而进一步研发 PCSK9 抑制剂类调脂药物, 为治疗高胆固醇血症开辟新道路。PCSK9 抑制剂能显著降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 其效度比目前最高剂量的高效他汀还强。

PCSK9 的分子结构

PCSK9 主要在内质网合成, 首先形成一个 75 kDa 的前体, 其未成熟的前体包含一个 N 端信号肽序列、一个前结构域、一个催化结构域和一个富含半胱氨酸的 C 端结构域。随后在内质网中 PCSK9 在其第 152 位残基处经历一次自动催化性裂解, 形成一个 14 kDa 的前结构域片段和一个包含催化结构域和 C 端结构域的 57 kDa 成熟片段。裂解后的前结构域仍然以非共价键结合在催化结构域上, 与成熟片段形成一个复合物, 并作为一个分子伴侣与成熟片段一起离开内质网转运到高尔基体中, 在高尔基体中经过乙酰化等一系列修饰后最终分泌到血液中。前



结构域的结合可能发挥着抑制蛋白酶催化活性的作用，是 PCSK9 正确折叠并离开内质网所必需的。大多数前蛋白转化酶在离开内质网后会经历二次蛋白酶解加工作用，从而释放前结构域，暴露酶活性。而离开内质网后的 PCSK9 没有经历这种二次加工过程，因此 PCSK9 是唯一没有蛋白质底物的枯草杆菌蛋白酶样丝氨酸蛋白酶。

肝脏是血液中 PCSK9 的主要来源。由于检测时使用的特异性抗体以及标准值的不同，人血浆中 PCSK9 浓度的平均值变化范围较大，在 500 ng·mL~4 μg·mL 之间。小鼠血中 PCSK9 的半衰期大约为 5 min。

PCSK9 的功能

PCSK9 是一种肝源性分泌蛋白，它与 LDLR 的胞外区结合，然而，PCSK9 对 LDLR 降解作用是胞内的。PCSK9 并不需要激酶的催化活性来影响 LDLR 的转化，激酶的催化活性不能引导带受体的复合体到复合体降解的溶酶体中或是抑制复合体的循环。PCSK9 作为一种神经细胞凋亡调节转化酶，不但参与肝脏再生，调节神经细胞凋亡，还能通过降低肝细胞上 LDLR 的数量，影响 LDL 内化，使血液中 LDL 不能清除，从而导致高胆固醇血症。研究表明，PCSK9 水平与胆固醇、ox-LDL、甘油三酯显著相关。PCSK9 作为一种丝氨酸蛋白酶，除了能够降解 LDLR，升高血 LDL 水平之外，还有其他多种生物学功能，例如，参与神经系统发育、神经细胞的凋亡和调节钠通道、胰岛细胞功能等。PCSK9 的产生过程是首先在内质网中合成 PCSK9 酶原，其在内质网或者高尔基体内发生自我催化反应，裂解释放出前肽，形成成熟的蛋白酶，并立即分泌入血，通过调节 LDLR 维持血浆脂质的稳态，其不仅能影响血浆胆固醇的水平，调节神经细胞的凋亡，还与炎症反应有一定的相关性。



PCSK9 抑制剂的作用机理图解

PCSK9 是由 PCSK9 基因编码的丝氨酸蛋白酶，主要由肝脏产生。PCSK9 与肝细胞表面的 LDL 受体(LDL-R)结合，使 LDL-R 降解，血浆 LDL-C 水平升高。PCSK9 的抗体能干扰其与 LDL-R 的结合，使肝脏表达更多的 LDL-R，降低血浆 LDL-C 水平。

已上市的 PCSK9 抑制剂

Evolocumab（依伏库单抗）由安进开发（在日本安进和安斯泰来合作研发），于 2015 年 7 月 17 日获得欧洲药物管理局（EMA）批准，2015 年 8 月 28 日获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准，2016 年 1 月 22 日获得日本医药品医疗器械综合机构（PMDA）批准上市，并由安进在美国和欧洲市

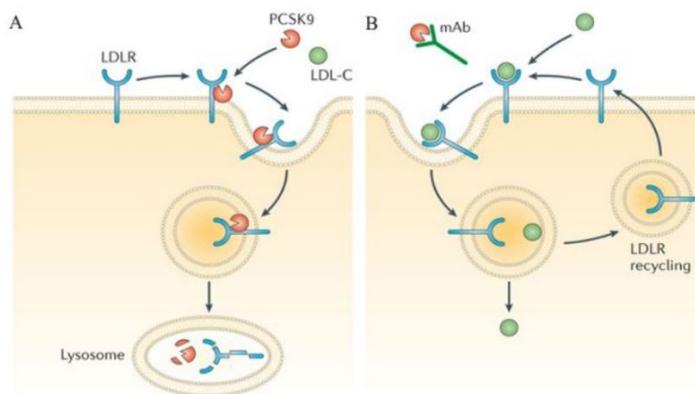
场销售，由安斯泰来在日本市场销售，商品名为 Repatha。Evolocumab 是一种全人源 IgG2 型单克隆抗体，作为前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶

Kexin-9（PCSK9）抑制剂，能结合 PCSK9 并抑制循环

型 PCSK9 与低密度脂蛋白受体（LDLR）的结合，从而阻止 PCSK9 介导的低密度脂蛋白受体降解。该药批准的适应症为高胆固醇血症和混合血脂异常。Repatha 是一种皮下注射液，每支预填充的注射器含 140 mg/mL Evolocumab。推荐剂量为每次 140 mg，每两周一次（成人原发性疾病）或每次 420 mg，每月一次（成人和 12 岁及以上儿童纯合子型家族性胆固醇血症）。

Alirocumab（阿利库单抗）由赛诺菲（Sanofi）和再生元（Regeneron）联合研发，于 2015 年 7 月 24 日获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准，2015 年 9 月 23 日获得欧洲药物管理局（EMA）批准，2016 年 7 月 4 日获得日本医药品医疗器械综合机构（PMDA）批准上市，并由赛诺菲和再生元公司在美国、欧洲和日本市场共同销售，商品名为 Praluent。

Alirocumab 是一种全人源 IgG1 型单克隆抗体，作为前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 Kexin-9（PCSK9）抑制剂，能结合 PCSK9 并抑制循环型 PCSK9 与低密度脂蛋白受体（LDLR）的结合，从而阻止 PCSK9 介导的低密度脂蛋白受体降解。该药用于治疗成人杂合子型家族性高胆固醇血症和临床动脉粥样硬化心血管疾病（如需降低低密度胆固醇的心脏病或中风）。Praluent 是一种皮下注射用溶液，含 75 mg 或 150 mg Alirocumab。推荐剂量为每次 75 mg 或 150 mg，每两周一次。



科室文化



药剂科恢复草药代煎服务



春节期间依然坚守一线的药师们



药剂科领导节前进行安全检查



滕珈瑄药师赴河北省对口帮扶



狗年收获满满, 猪年再谱新篇



无偿献血, 大爱无疆, 杨丽药师爱心飞扬

休闲益智

1 一							二		
				2 三					
3		四							五
		4							
5 六						6 七			
						7		八	
8	九								
9					10				

药名填空：

横向：

- 1、药物通用名：本品为新一代口服抗凝药物，直接凝血酶抑制剂（DTIs），用于预防非瓣膜性房颤患者的卒中和全身性栓塞，其拮抗剂为依达赛珠单抗。
- 2、药物通用名：本品是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶的选择性、竞争性抑制剂，抑制活性的半衰期可达 20-30 小时。
- 3、药物商品名：本品为注射用薏苡仁油。辅料为注射用大豆磷脂、注射用甘油。
- 4、药物通用名：本品为具有 α_1 受体和非选择性 β 受体拮抗作用，两种作用均有降压效应，口服时两种作用之比约为 1:3，大剂量时具有膜稳定作用，内源性拟交感活性甚微。本品降压强度与剂量有关，不伴反射性心动过速和心动过缓，立位血压下降较卧位明显。
- 5、药物通用名：本品为硝基咪唑类，用于厌氧菌感染、治疗重症阿米巴痢疾或阿米巴肝脓肿。
- 6、药物通用名：本品是一种选择性、特异性的毒蕈碱受体拮抗剂，在体内对膀胱的选择性高于涎腺。适用于膀胱过度活动症所致的尿频、尿急和/或急迫性尿失禁症状的治疗。

- 7、药物通用名：本品用于抗癫痫、抗惊厥、三叉神经痛以及原发舌咽神经痛的治疗。
- 8、药物通用名：本品的药理作用主要是抑制骨吸收，其作用机制尚不完全清楚，临床用于恶性肿瘤溶骨性骨转移引起的骨痛。
- 9、药物通用名：本品是 6-巯基嘌呤的咪唑衍生物，临床用于严重的类风湿性关节炎；系统性红斑狼疮；皮炎；自身免疫性慢性活动性肝炎等。
- 10、药物通用名：本品是由土曲霉内提炼而得，是一种口服降血脂药物，属于 HMG-CoA 还原酶抑制剂，本品通过 CYP3A4 代谢但没有 CYP3A4 抑制活性；因此它不会影响通过 CYP3A4 代谢的其他药物的血浆浓度。

纵向：

- 一、药物商品名：本品是一种磺脲类口服降糖药，因结构中含有氮杂环，具有不同于其它磺脲类药物的作用特点。用于单用饮食控制、运动治疗和减轻体重不足以控制血糖水平的成人 2 型糖尿病患者。
- 二、药物商品名：本品为白色乳状液，是肠外营养不可缺少的组成部分之一，用以满足成人每日对脂溶性维生素 A、维生素 D2、维生素 E、维生素 K1 的生理需要。成人和 11 岁以上儿童一日一支(10ml)。
- 三、药物通用名：本品为抗病毒药。体外对单纯性疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、巨细胞病毒等具抑制作用。临床用于单纯疱疹病毒感染，带状疱疹，免疫缺陷者水痘的治疗，急性视网膜坏死的治疗。
- 四、药物通用名：本品具有外周血管松弛作用，原理是由于突触后 α 肾上腺素受体的竞争拮抗作用引起的。临床用于轻度或中度高血压治疗，口服给药还适用于良性前列腺增生(BPH)引起的症状治疗。
- 五、药物商品名：本品为胶囊剂，内容为白色至类白色小丸，硝酸酯类药物。可通过扩张外周血管，特别是增加静脉血容量，减少回心血量，降低心脏前后负荷，从而减少心肌耗氧量；同时还可以通过促进心肌血流重新分布，改善缺血区血流供应，可能通过这两方面发挥抗心肌缺血作用。
- 六、药物通用名：第一代质子泵抑制剂。
- 七、药物通用名：本品为抗胆碱药，能阻滞乙酰胆碱引起的虹膜、括约肌及睫状肌兴奋作用。临床用于滴眼散瞳和调节麻痹。
- 八、药物通用名：二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂，在 2 型糖尿病患者中可通过增加活性肠促胰岛素的水平而改善血糖控制。本品的绝对生物利用度大约为 87%。因为本品和高脂肪餐同时服用对药代动力学没有影响，可以与或不与食物同服。
- 九、药物通用名：绝经后妇女体内的雌激素主要依赖于芳香化酶将肾上腺皮质分泌的雄激素转化为雌激素，本品为芳香化酶抑制剂，通过抑制芳香化酶的合成，从而减少了雄激素向雌激素的转化，降低了体内雌激素的水平。临床用于治疗抗雌激素治疗无效的晚期乳腺癌绝经后患者。

杂志征文

欢迎投稿，地址：北京市海淀区医院药剂科临床药学 107 室，

电话：82693357

联系人：贾桂胜 邮箱：mudan2888@163.com



海淀医院门诊、急诊大楼

北京市海淀区医院药讯（双月刊）

《药 讯》
2019年 第1期
主 编：贾桂胜

责任编辑：张慧英
地 址：北京市海淀区中关村大街29号
邮 编：100080
电 话：010 - 82693357