

探寻中药注射剂安全性研究新模式

——专访成都中医药大学副校长彭成教授

□ 本报记者 罗朝淑

■创新启示录



彭成,成都中医药大学副校长、教授,国家级重点学科中药学学科带头人、国家实验教学示范中心主任、国务院政府特殊津贴获得者、新世纪百万人才工程国家级人选,在中药创新药物发现、有毒中药研究、地道药材系统研究与综合利用等方面成绩突出。先后负责国家“973”、国家支撑计划、国家自然科学基金重点项目等30余项;发表学术论文230余篇,SCI收录50篇。由其负责承担的《参附注射液品质控制与产业化关键技术应用》项目获得2013年度国家科技进步二等奖。

每年6、7月份,在四川盆地的江油地区,人们都能看到漫山遍野生长着一种叫做乌头的毛茛科植物,它的侧根就是被历代医家视为温补要药的附子。附子具有回阳救逆、补火助阳、逐风寒湿邪的作用,但由于毒性大,不良反应多,用之不当,将引起人死。如何对附子增效控毒成为中药界专家多年来一直着力解决的重大科学问题。

在今年1月10日举行的国家科学技术奖励大会上,由成都中医药大学与雅安三九药业有限公司等单位共同完成的《参附注射液品质控制与产业化关键技术应用》项目,获得了2013年度国家科学技术进步奖二等奖,这是此次中药注射剂行业唯一获得该殊荣的项目。

中药注射剂不良反应事件不容忽视

“参附注射液源于参附汤,而参附汤是宋代名医严用和在医圣张仲景四逆汤治疗四肢逆冷的基础上,用人参、附子配伍而成的,主治阳气暴脱的‘厥脱证’。”该项目负责人——成都中医药大学副校长彭成日前在接受科技日报采访时向记者上了一堂有关中药注射剂的“科普课”。“‘厥脱证’是中医病证名,主要指元气耗竭、阴阳离决的危重症候。与现代医学休克、心衰、心脑血管疾病等相似,尤其与心源性休克、心衰相似度高,死亡率也高。而参附汤传统剂型为汤剂,急救时需急煎频服,不能满足现代中医急诊急救的需要。因此,必须进行剂型改革,应用现代制药技术,将其制成中药注射剂,以解决中医急诊急救之需。”

然而,中药注射剂是在中药传统制剂基础上发展起来的新剂型,它改变了中药传统的给药方式,药物可直接进入人体组织、血液或器官内,吸收快、作用迅速,虽然便于临床应用,尤其对急重症患者及不宜口服给药患者的治疗更为有利,但中药注射剂不良反应事件却不容忽视。

2010年国家药品不良反应监测中心的监测数据提示,中药不良反应的病例报告占药品总报告的13.8%,涉及2400多个品种,其中中成药占99.7%,饮片不足0.4%,中药注射剂占中成药不良反应/事件病例报告的50.09%,中药注射剂严重不良事件报告约占中药严重病例报告的87.2%。

怎样提高药物的质量、增强药物的疗效,保证患者用药安全,是中药注射剂研制与生产者必须解决的关键问题。“尤其像参附注射液这样的中药复方注射剂,其中的附子属有毒中药,其毒性大,但疗效好,是救命要药。怎样控制其毒性,增强疗效,保证质量是业界必须攻克的难题。”彭成告诉记者,基于此,在国家火炬计划、973计划、国家自然科学基金重点项目等支持下,由成都中医药大学牵头,联合雅安三九药业有限公司、四川省中药科学院、中国食品药品检定研究院、天津中医药大学和四川大学华西医院等“产学研”的单位组成了攻关项目组,彭成首次提出了中药注射剂“品质制性用”的研究模式,带领团队系统研究了参附注射液的品种、质量、安全性与有效性、临床和制药生产关键技术应用等,对参附注射液进行品质控制,实施全程自动化数字监控,取得了明显的社会效益。

“品质制性用”研究保障 中药注射剂均一、稳定

彭成透露,在品种研究方面,项目组首次建立了附子GAP生产基地,并通过国家认证;首创了附子有性繁殖方式,并培育出了附子新品种;首次发现反映四川江油附子道地性特征的指纹图谱。为了从源头上保证参附注射液的质量,项目组只选择将江油GAP基地附子和吉林靖宇栽种5年以上GAP基地人参作为参附注射液的原料药材。

在质量研究方面,研究人员首次采用指纹图谱全成分分析、主要有效成分与有毒成分含量测定和有害物质限量检查“四结合”的方法,制定了参附注射液药材、饮片、中间体和成品的质量标准体系,使质量控制参数更为全面,优于目前通用的中成药品质控方法。

在安全性与有效性研究方面,研究人员按照国际规范,在GLP实验室条件下,完成了人参、附子、参附注射液的临床前安全性评价,研究了附子的毒作用机制和毒代动力学特征,揭示了参附注射液的毒害方法、毒效关系与毒害机制。并应用多学科的技术手段,对参附注射液的方、药、组、成分在整体、器官、细胞、分子水平进行了研究,揭示了参附注射液的药效物质基础和作用原理。

临床研究方面,研究人员采用循证医学系统评价了35420例患者,明确了参附注射液的主治病证,证明参附注射液临床应用安全有效;同时围绕参附注射液的主治病证——厥脱证,采用多中心、大样品、随机、平行对照,研究参附注射液治疗厥脱证的疗效、量效关系、时效关系、证效关系;经多中心不良反应监测15321位住院病人,不良反应/事件累积发生率为0.72%;为参附注射液临床应用提供了科学依据。

彭成告诉记者,参附注射液是中医急救要药,治疗阳气暴脱的中药注射液市场占有率为100%,连续3次被国家中医药管理局遴选为全国中医院急诊必备中成药,也是国家中药保护品种、国家保密品种,每年在全国2500多家医院应用,救治的

患者达200万例。由于在品种、质量、安全性与有效性、临床研究的基础上,研究人员首次将全程自动化数字监控技术、中药指纹图谱质量控制和近红外在线检测等技术用于参附注射液的在线控制生产系统研究,并对451个工艺控制参数点实施了全程自动化数字监控,实现了参附注射液生产过程的品质控制,确保了生产各环节和不同批次之间的均一性和稳定性,参附注射液的不不良反应发生率远远低于其他中药注射剂。

确保有毒中药安全的关键是控制毒性并发挥药效

彭成认为,此次《参附注射液品质控制与产业化关键技术应用》荣获国家科技进步二等奖,正是因为它解决了中药注射剂研制与生产过程中存在的科学和技术问题,首次提出中药注射剂“品质、制、性、用”的研究模式,系统研究了参附注射液的品种、质量、安全性与有效性、临床和制药生产关键技术,科学揭示了参附注射液的物质基础、治病原理,建立了质量标准体系,攻克了生产过程中的关键技术,实现了品质控制,为中药注射剂的研制与生产提供了示范。

彭成认为,影响中药不良反应的因素有多种,主要包括药材质量、患者体质、临床应用及生产管理。现在临床通常数药齐用,药物相互作用机制复杂,出现不良反应后很难辨别孰是孰非。中药注射剂若混入西药会产生沉淀、变色,甚至产生新的物质,类似医疗事故让中药注射剂蒙受了更多“不白之冤”。

“而对生产企业来说,在‘品质制性用’研究的进程上,首先要建立药材来源的追溯体系,如检查中药注射剂药材的道地产区,记录批次出入量;其次在生产加工过程中一定要在《中药材生产质量管理规范》指导下进行;最后,在临床应用过程中严格按照药品说明书的要求记录使用。只有严格管理了以上三步,中药注射剂才能达到安全有效、质量可控。”就生产企业如何保障中药注射剂的安全问题,彭成如此支招。

■图片新闻



近日,为期半个月的山东省淄博市总工会第三期免费月嫂家政培训班开班,参加培训的下岗女工在专家的指导下学习新生儿护理、产褥期护理、家庭卫生保健等知识,为再就业打好基础。图为学员在学习新生儿的洗浴护理知识。(任梦雪摄)

本版与科技部社会发展科技司、中国生物技术发展中心合办

■医改进行时

多部门联手破解 低价药供应不足难题

科技日报讯(记者项铮)近几年来,我国一些临床经典老药药品短缺问题突出,个别药品甚至出现“一药难求”的现象。日前,我国出台《关于做好常用低价药品供应保障工作的意见》,国家卫生计生委、发展改革委等国家多部门协调配合、综合施策,以求从建立长效机制入手,破解常用低价药品供应保障难题。

《关于做好常用低价药品供应保障工作的意见》明确了保障常用低价药品生产供应的政策,对纳入国家低价药品清单的药品,取消针对每一个具体品种的最高零售限价,允许生产经营者自主制定或调整零售价格,保障企业合理利润。另外,对建立短缺药品储备、引导生产企业进行技术改造也有相应的政策支持。

国家卫生计生委相关负责人4月15日表示,原材料产量减少、原料药供应不足、部分药品用量小、临床需求不确定等原因都会导致药品短缺。尤其是近年来,随着质量标准提升和原材料、人工等价格上涨,生产线要求提高,企业生产成本逐年上升,低价药品利润空间不断被压缩,在招标压价及零售价格不能灵活上调的影响下,低价药品生产供应意愿下降,医院缺乏使用低价药品的积极

性,导致部分常用低价药品出现临床脱销断档。

广药集团是中国最大的医药企业之一,70%以上的主销品种属于低价药,广药总经理助理黎洪对此表示,多年来,政府没有具体定价,导致有近5成低价药没法生产。如果低价药实行清单管理,将在价格上有一定自主权,在产品的价格上能够有一定的自主调整空间,企业的生产积极性将大大提高,部分廉价药市场将得以恢复。本次《意见》要求“将具备相应资质条件的常用低价药品生产企业直接上网”,这将大大有利于有品牌、有疗效的经典老药的销售,相信在基层医疗机构药品零差价,以及在未来的医改进程中,低价药能够得到更多医院和医生的青睐。

黎洪表示,该《意见》不仅改变了原来最高零售定价的“天花板”式定价模式,也将大大提高企业的生产积极性。该政策正是十八届三中全会提出的“使市场在资源配置中起决定性作用”的具体落实。同时还给了低价药很大的市场空间,也将带来较大的市场机遇。但是企业能否抓住这一机遇,还要看企业自身的品牌、产品质量及疗效、价格市场是否接受。

■医疗器械五整治专项行动系列报道之四

网络售假及违法销售成医疗器械监管重点

□ 本报记者 吴红月

浙江省台州市临海食品药品监督管理局日前根据群众举报,联合公安机关,通过在淘宝网挖掘线索,成功破获蔡某等制售假冒避孕套案。捣毁销售假冒杜蕾斯避孕套互联网店4个,生产窝点2个,抓获犯罪嫌疑人20人,查获假冒杜蕾斯避孕套28万余只,涉案金额高达3500余万元。上述是国家食品药品监管总局稽查局针对医疗器械五整治专项行动所进行的五个重大案件之一。4月15日,在国家食药监总局五整治案件查处通报会上,稽查局毛振局长称,今年以来,随着总局开展医疗器械五整治专项行动,消费者投诉的比例也比去年同期增加20%,主要问题表现在四个方面,其一,医疗器械虚假宣传中,电视及纸媒广告比例加大;其二,利用互联网违规销售、违法宣传的增多;其三,老年消费者对体验店、会议营销、送礼品等销售形式投诉多;其四,无证经营、不具备任何资质的企业销售医疗器械。目前,总局对重大案件及百性质投诉已处理近70%—80%,其中,移送公安机关2件,关闭网站17家,移交工商管理部门11件,其余的正待交由省局进一步处理。

与此同时,按照公众关心程度和医疗器械售假危害性,医疗器械监管部门对大众曝光面广、危害性大、美容注射用填充产品、避孕套等四类产品进行了暗访。记者了解到,暗访了15个医疗器械市场,41家眼镜店,23家超市,16家美容医疗机构及17家药店进行,未取得经

营许可严重违法经营装饰性彩色平光隐形眼镜,经营假冒伪劣避孕套以及体验式销售医疗器械存在夸大宣传是三大突出问题。医疗器械监管司童敏司长表示,对于暗访行动中发现问题,均已进行了核实。北京朝阳区依然光学眼镜有限公司、北京朝阳区盛煌天宇市场个别小饰品摊位无证经营隐形眼镜,海南海口市天隆眼镜店存在无证经营医疗器械状况,河南、广东等地违法经营医疗器械等问题均受到了注销营业许可证、罚款同时,要求企业及市场负责人签订安全责任书。

童敏说,下一步将对部分无菌及植入性产品生产企业的GMP规范实施情况进行突击性飞行检查,对于前期集中排查中出现问题的企业进行立案查处,将逐步出台相应的规章制度,进一步总结监管经验,建立医疗器械的长效监管机制。

针对网络售假和虚假宣传等现象,国家食药监总局将联合相关部门,从网络广告审批入手,对于原来广告审核量从15%提升至20%。此外,将强化企业是第一责任人,跟踪的企业自检自查,对于发现问题及不到位的企业将采取撤换产品批文、停止产品销售,向社会曝光以及加入黑名单等手段,遏制售假及虚假广告的发生。毛振表示,国家食药监总局的投诉电话12331及12331网站均将以最快的时间受理消费者对医疗器械的意见和建议,加强正面宣传,确保医疗器械五整治行动落实到位。

■一周视点

放开民营医院价格谁能得实惠

□ 李颖

日前,国家发改委、卫生计生委、人社部联合公布《关于非公立医疗机构医疗服务实行市场调节价有关问题的通知》,根据规定,今年6月底以前,各地卫计委应公布辖区内公立医疗机构名录,凡是不在该名录内的医院,均被视为非公立医疗机构。今后,这些医院的“所有医疗服务价格实行市场调节”,由医院自行确定,“不得以任何方式进行不当干预”。

在“看病难”“看病贵”的现实背景下,只要提及“医疗服务价格”,公众无不胆战心惊。所以,当三部委放开非公立医疗机构医疗服务价格的消息传来,公众的第一反应是,“这不是让民营医院可以随意涨价了吗”?放开了医疗价格的“管制”会不会加剧民众看病贵的状况?公立医疗机构看病贵已经饱受诟病,如果非公立医院也大规模出现涨价,民众看病会不会更难上加难?放开价格管制,是否意味着有关部门不管了?

这些年患者“看病难”的问题之所以难以解决,很重要的一个因素是医疗资源供不应求,难以满足患者的需求。同时,医疗资源分配不均,优势资源全部垄断在大医院,致使患者无论大病小病全部涌向大医院。三部委放开非公立医疗机构医疗服务价格的管理,这一改革的目的是为了鼓励社会资本办医,更确切地说,是为了鼓励社会资本进入医疗领域,从而扩大医疗服务供给,满足多元医疗服务需求,促进公立医疗机构发展和改革。

目前我国公立医疗机构都是非营利性医疗机构,非公立医疗机构包括营利性和非营利性两类。其中,后者在医疗卫生领域发展缓慢,规模偏小,服务数量在整个医疗服务市场中的比重较低,约占10%左右。

非公立医疗机构医疗服务价格放开,将刺激中高端医疗市场的开发。随着人们消费能力的提升,有很多患者在就医时也希望有更好的医疗服务,价格管制放开之后,医院也有动力为患者提供更好的医疗服务。

非公立医疗机构价格一律放开,从设计的初衷来看,应该是解决看病难看病贵的一种重要路径,毕竟放开价格之后,非公立机构会有更大的发展动力,他们赚钱的热情会更加高涨。当然,在短时期内,恐怕不会导致价格上涨,有业内人士认为,虽然价格放开了,但民营医院要生存,靠的还是价格和服务。在高科技技术尚不能完全和大医院抗衡的背景下,盲目上调价格,无疑自寻死路。

患者到医院看病,首先是选择医院的公信力,然后才会考虑医疗服务价格的高低。从这个层面来看,非公立机构若想和公立医院真正形成竞争,首先必须考虑自身医疗资源的竞争力,也就是说,民营医院必须能迎来好的医生,才有可能改善自身在患者心目中的形象。在这个基础上,寻找自身在医疗市场中的定位,培育市场,从而满足患者多元医疗服务的需求。

笔者认为,在当前医疗资源总体不足的情形下,放开非公立机构的医疗价格,是有一定的发展空间的。虽然从长远的角度来看,这么做是有益的,但在当前,则需要更加小心,不能过于乐观,也不能过于悲观,只要抓住“牛鼻子”,抓住关键点,是能够让其朝着良性方向发展。

■中医视窗

《全国中草药汇编》第三版面世

科技日报讯(记者罗朝淑)新版《全国中草药汇编》(第三版)日前由人民卫生出版社出版,收录了3880种中草药,内容包括正名、别名、来源、形态特征、生境与分布、药材性状、道地与产区、栽培要点等20项。与旧版相比,该书针对目前中草药面临的品质下降、真假混杂等问题,新增了药材性状、道地与产区、炮制、饮片性状、归经、用法用量、用药警戒等7项内容。据该书副主编、中国中医科学院副院长黄璐琦介绍,《全国中草药汇编》第三版补充了国家标准的不足,体现了学科特色的最新成果。在保留原有品种的基础上适当增加了新品种。黄璐琦说,近年来有关中药的毒副作用及不良反应的报道日益增多,而旧版《全国中草药汇编》中没有专门的章节设置,因此新版《全国中草药汇编》增加了用药警戒等7项内容。同时,该书还补充了常用药材的药材特征和饮片性状,对中草药化学成分及药理作用进行了全面更新,并全面梳理了临床应用的方法。

黄璐琦介绍说,随着近年来中医药在世界范围内的发展,人民群众对中医药服务需求的快速增长,国际天然药物市场不断扩大,中医药逐步被世界所接受,导致中药资源用量急剧增加,不少资源濒危。同时,环境的巨大变化也使得中药资源的分布和栖息地发生变化,中药资源可持续利用面临巨大压力。而由于种种原因,当前中药资源家底不清,信息不对称,使得资源保护措施和政策的制定依据不足。为此,有关部门启动了此次修订工作。