

食药监总局建议儿童慎用

喜炎平注射液成为儿童常用药惹争议

本报记者 曹学平 赣州报道

作为儿童常用药,喜炎平注射液因不良反应事件引起社会强烈关注。

近期,国家食药监总局发布通告,江西青峰药业有限公司(以下简称“青峰药业”)生产的喜炎平注射液三批药品因发生寒战、

青峰停产待检

青峰药业特别强调,根据总局公告和文件的要求,此次仅对涉事三批药品进行召回,仅对涉事三批药品下达了停用的指令。

9月24日,青峰药业对此公开说明称,我司严格按照总局的要求迅速召回三批涉事的药品,喜炎平注射液生产线已停产待检,公司已停止库存产品的发货与销售,且正在全面排查原料、生产、质量及存储等所有可能存在隐患的环节。

目前,由国家和省、市专家组正在对我司喜炎平生产线进行专项飞行检查。

说明表示,此次事件涉及到的病例不良反应症状主要以热原样反应为主,到目前为止,我司及赣州市药检所对涉事批药品的热原项紧急检测已经结束,三个批次的样品经检验均合格,江西省药检院

发热等严重不良反应,被责令停产待检。事发地食品药品监督管理局对涉事产品正在检验。截至2017年10月9日上午,该公司共召回上述三个批次喜炎平注射液47.8万支。

11月7日,青峰药业相关人士在接受《中国经营报》记者采访时表示,目前该公司正在等待官方的

的加急检验也在进行中,我们期待该检验结果。

记者查询专业文献了解到,热原样反应系指静脉滴注过程中的不溶性非生物性微粒导致的人体发热现象,一般认为是超出了患者个体耐受的超量微粒引发热原反应。

不过,青峰药业特别强调,根据总局公告和文件的要求,此次仅对涉事三批药品进行召回,仅对涉事三批药品下达了停用的指令,总局在事情调查清楚之前,要求工厂暂停该产品的生产和销售,属于正常的规范程序;同时,总局没有要求召回和停用此次通告批次之外的药品。

最终结论。

据本报记者了解,喜炎平注射液临床上在儿科应用非常广泛,是一款儿童常用药。多位业内人士认为,这与卫生部2010年发布《手足口病诊疗指南》将“喜炎平”列为推荐用药不无关系。

事实上,2012年6月,国家食药监总局(国家食药监总局前身)



日前由国家和省、市专家组组成专家组正在对青峰药业喜炎平生产线进行专项飞行检查。

本报记者曹学平 / 摄影

儿童常用药的背后

事实上,国家卫生计生委儿童用药专家委员会对中药注射剂纳入《儿童中成药治疗优势病种临床应用指南》持谨慎态度。

公开资料显示,喜炎平注射液2016年销售收入达35亿元,名列全国抗病毒和清热解毒领域药物第一名。

喜炎平成分主要是穿心莲内酯衍生物,临床上广泛用于成人各类感染性疾病以及儿童呼吸道感染、手足口病、感染性腹泻等领域,在儿科应用非常广泛。

《中药注射剂临床使用基本原则》明确规定:对老人、儿童、肾功能异常患者等特殊人群和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用,加强监测。

不过,2010年,卫生部发布的新版《手足口病诊疗指南》、《甲型H1N1流感诊疗方案》及《发热伴血小板减少综合征防治指南》中,喜炎平注射液均被列为推荐用药。

药品不良反应信息通报(第48期)显示,2011年1月1日至2011年12月31日,国家药品不良反应监测中心病例报告数据库中有关喜炎平注射液的病例报告

共计1476例(单用喜炎平注射液病例报告971例,占65.79%)。其中,涉及14岁以下儿童达1048例;严重报告49例,涉及14岁以下儿童28例。主要不良反应为过敏性休克、紫绀、呼吸困难等。

通报建议,老人、儿童、肾功能异常患者等特殊人群和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用,尤其是加强儿童使用该品种的风险宣传。

事实上,世界卫生组织在《手足口病(HFMD)临床管理及公共卫生应对指南》中明确指出,手足口病的临床治疗以对症治疗为主,没有针对性的抗病毒药物。

喜炎平是否通过第三方进行过针对儿童用药的安全性风险评估?青峰药业对此向本报记者表示,中国中医科学院在2012年3月至2015年2月间,在全国多家医院监测30759例使用喜炎平注射液的住院患者,总不良反应发生率为0.079%,属罕见不良反应,其

中儿童不良反应发生率与总发生率无差异。

本报记者检索发现,2013年,北京大学公共卫生学院王晶等人曾对喜炎平注射液配合西药常规治疗手足口病的有效性和安全性进行过系统评价。24篇满足纳入标准的随机对照试验,共治疗2974名患者。但仅有一篇试验采用恰当的随机分配方法,两篇试验采用不恰当的随机分配方法,其余试验均未提及随机方法、分配隐藏、盲法及失访情况。分析结果显示,喜炎平联合西药常规治疗可以提高手足口病的疗效,不良反应表现轻微,使用安全。

不过,该系统评价特别指出,纳入研究质量较差,上述结论尚需更多高质量的临床试验加以证实。

事实上,国家卫生计生委儿童用药专家委员会对中药注射剂纳入《儿童中成药治疗优势病种临床应用指南》持谨慎态度。

发布的第48期《药品不良反应信息通报》提示,14岁以下儿童患者注射喜炎平注射液易出现过敏样反应、过敏性休克、紫绀和呼吸困难,须慎用该药。建议生产企业尤其加强儿童使用该品种的风险宣传。

不过,通报并没有阻挡住喜炎平注射液成为儿童常用药的步伐。

2015年3月,国家卫生计生委成立了儿童用药专家委员会,编写了《儿童中成药治疗优势病种临床应用指南》。

2015年12月20日,“儿童中成药治疗优势病种临床应用指南标准研究专家会”在京召开。到会专家和领导对中药注射剂、含毒性药材和中西复方制剂等特殊类中成药暂时不纳入本次儿童临床应用指南标准研究达成初步共识。

国家卫生计生委儿童用药专家委员会主任委员高学敏教授在会上指出,我国儿童专用中成药数量少,且覆盖病种范围局限,儿童临床使用中药药品90%以上来源于部颁标准、地方标准、保健药品转正等,历史的原因造成此类产品缺乏药理学、药理与临床评价研究,临床上80%的品种又多由西医生处方使用,因此临床上的不辨证使用、不合理使用、超说明书用药现象十分严重。

再评价方案初步形成

10月8日,中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,表示将开展药品注射剂再评价。

前瞻产业研究院研究报告显示,中药注射剂种类已成为中药领域中市场份额最大的剂型,整体市场规模为250亿~300亿元,近5年复合增长率约为21%,明显高于中成药15.78%和整个药品市场18.23%的收入增长速度。

1954年,武汉制药厂对柴胡注射液重新鉴定并批量生产,成为国

上述专家说,“确实应该要对这些产品在临床上有没有效果,临床上是治什么样的病,临床上的安全性,按照现在要求做一些相关的研究,这是必然的一件事情。”

事实上,《中药注射剂研究的技术要求》颁发后,1999~2008年,按照该技术要求上市的中药注射剂只有14个。2009年至今,国家食药监总局批准了三个成分较为单一的中药注射剂品种上市。

2009年,时任国家食药监局副局长吴滨曾指出,现有的部分注射剂品种,尤其是一些“地标”升“国标”的品种,研制基础较薄弱,生产工艺有缺陷,质量水平不高,存在一定的安全隐患。

2009年7月,国家食药监总局为此发布了《关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知》和《中药注射剂安全性再评价质量控制要点》等一系列文件,全面启动我国中药注射剂安全性再评价工作。但此后该项工作一直停滞不前。

目前,喜炎平是否完成了安全性再评价工作?

青峰药业对本报记者表示,国家食药监总局一直非常重视中药注射剂的安全,近年来一直在推动中药注射剂的安全性再评价工作。国内的中药企业,包括青峰药业,也一直在按照总局的要求,紧锣密鼓地开展相关工作。

不过,青峰药业称,由于安全性再评价工作包含从生产工艺、质量控制、非临床研究、临床研究、风险控制、药物经济学,以及风险管理等多个方面,而其中的很多工作流程涉及的环节较多、周期较长,所以目前各企业的工作都在进行中,还没有企业完成安全性再评价工作。

值得关注的是,10月8日,中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,表示将开展药品注射剂再评价。

10月9日,国家食药监总局副局长吴滨公开表示,我国曾经历过缺医少药的年代,在那个年代里,中药注射剂起到了很好的作用。但是中药注射剂的一个缺陷就是数据不太全,所以大家对于中药注射剂的安全性表示担忧。国家食药监总局也在密切观察,凡是出现不良反应都会采取果断的措施,目的是最大限度保护公众用药安全。目前,对中药注射剂再评价的初步方案已经形成。

中国已深入 ICH 指导原则协调 进口药迎来淘汰赛

本报记者 高瑜静 李未来 苏州报道

近日召开的中国医药创新与投资大会上,新药研发、ICH、投融资成为关键词。

面对我国医药产业的发展困境,国家食品药品监督管理局副局长孙咸泽指出,“近十年来,国家花了很大力气抓医药企业生产质量的提升和标准提高,但是制药

工业低水平重复仍然突出,有效供给不足,产业发展滞后。这些问题一方面导致了公众用得起新药、好药的需求难以满足,境外看病、买药越来越多,存在诸多隐患。另一方面,也导致了医药市场同质化竞争严重,优不胜、劣不汰,影响了企业研发的积极性,也制约了医药产业的发展。”

实际上,随着医药改革的纵深

推进,中国医药行业正加快与国际标准接轨的步伐。今年6月,国际人用药品注册技术协调会(ICH)宣布,中国食品药品监督管理局(以下简称“国家食药监总局”)成为ICH成员,中国在药品研发和注册国际化道路上迈出重要一步。

“经过3个月的准备,目前国家食药监总局已经开始全面实质性地参与ICH指导原则的协调”,

国家食药监总局药品审评中心副主任周思源向《中国经营报》记者介绍称,现已成立“ICH工作办公室”与ICH秘书处对接,参与了“临床实验统计原则”“生殖毒性研究”等8个ICH议题讨论,向ICH协调议题的专家组派出28名中国专家,同时针对正在协调的27个ICH指导原则成立了24人组成的ICH国内专家组。

进口药迎来淘汰赛

加入ICH,不仅意味着中国药品监管部门、制药行业和研发机构,将逐步转化和实施国际最高技术标准,以及参与规则制定,同时也推动国际创新药品早日进入中国市场。

近日,国家食药监总局同时批准吉利德公司(Gilead)口服丙肝药索华迪®(索磷布韦400mg)、艾伯维公司(AbbVie)维建乐®(奥比帕利片)联合易奇瑞®(达塞布韦钠片)在华上市。

国家食药监总局药品化妆品注册管理司副司长杨胜告诉《中国经营报》记者,进口药品注册程序调整后,进口药的国际多中心临床试验可以作为注册申请的依据,大大缩短了进口药到国内注册申报的程序,促使国际突破性创新药很快进入中国市场。

“比如几个治疗丙肝的药物,这些药物是最近几年国际上治疗丙肝一个突破性的改革,对这类疾病完全是升级换代的治疗方式,通过调整和改革,让几大公司的丙肝用药很快进入市场,国内的患者能够很快购买到这些药品,我想都体现了改革的出发点和落脚点就是为了公众的需求”,杨胜说道。

10月10日,国家食药监总局

进水平的通用药品注册技术要求。据了解,早在2009年时,国家食药监总局药品审评中心就曾成立“ICH研究小组”,旨在通过研究讨论ICH指导原则,为制定、修订适合中国国情的药品研究技术指南提供参考。

中国加入ICH之后,可以参与ICH指导原则制定,同时也需要逐步在国内实施ICH指导原则。

据周思源介绍,实施指导原则时,首先是鼓励直接引用的方式实施ICH的指导原则,同时也要参考各个国家的实际来制定计划。“对于正在协调的27个指导原则,下一步会开始组织研究和评估这27个指导原则的变化,要在国内

专家组的工作基础上,提出中国的意见,同时回顾和梳理27个指导原则与国内指导原则的异同,再着手准备起草、更新、修订国内的指导原则。”

不过,这也对国内创新药研发提出新的挑战。北京科贝源生物医药科技有限公司董事长、同亿创新药英才俱乐部发起人程增江提到,ICH成员国目前围绕ICH指导原则展开,中国的指导原则是174个,FDA的指导原则有659个,一段时间内中国的原则会和ICH的原则并行。“对研发者而言,这意味着现在的要求和未来的要求存在差距。也就是说,研发者研发时可能基于我国现有的指导原则展开,但未来在

研发产品进入审评审批时,可能又会提升以ICH或者是FDA的一些指导原则来考核。”

此外,再鼎医药临床研发和法规事务执行副总裁徐宁坦言,“中国加入ICH,在药品质量方面还需要一段时间去达到国际标准。一方面,监管机构在政策、体制、法规上要有建设,另一方面企业需要建立包括药物安全管理体系、临床运营管理体系在内的质量管理体系,以提升最终产品的质量。”

不过,周思源表示,“就我们目前的分析来说,ICH的指导原则在中国转化的时间可能不会那么长,因为我们已经有了20年的基础来研究分析所有的指导原则。”

接轨国际标准

ICH的全称是The International Council for Harmonisation,1990年由美国、欧共体和日本三方药品监管部门和行业协会共同发起成立。2012年启动改革,并最终于2015年12月,由一个封闭的国际会议机制转变为在瑞士民法下注册的技术性非政府国际组织。

ICH的基本宗旨是在药品注册技术领域协调和建立关于药品安全、有效和质量的国际技术标准和规范,作为监管机构批准药品上市的基础,从而减少药品研发和上市成本,推动创新药品及早用于治疗患者。如今,ICH发布的技术指南已经为全球主要国家药品监管机构接受和转化,其发布的97个技术指导原则也成为代表国际先

发布《关于调整进口药品注册管理有关事项的决定》(以下简称《决定》),就在中国进行的国际多中心药物临床试验申请、化学药品新药以及治疗用生物制品创新药进口临床和进口上市注册申请进行了调整。从同步研发申报、优化注册申报程序、取消部分进口药品在境外上市要求三方面着力,以鼓励满足临床需求的进口新药上市。

在多项举措为临床急需进口药打开渠道的同时,药监部门也在严厉查处淘汰不合格的进口药。

10月31日,国家食药监总局发布公告,德国药企B.BraunMelsungen AG出产的中长链脂肪乳/氨基酸(16)/葡萄糖(16%)注射液和ω-3鱼油中/长链脂肪乳注射液两个产品的生产和质量管理不符合我国《药品生产质量管理规范(2010年修订)》要求,决定自10月31日起,在中国境内暂停销售使用上述产品,各口岸食品药品监督管理局暂停发放产品的进口通关凭证,并组织依法处理。

此前不久,国家食药监总局通报停售了阿根廷药企TRB Pharma S.A.生产的单唾液酸四己糖神经节苷脂钠盐注射液。