

“救命药”氯巴占仿制之困

本报记者 晏国文 曹学平 北京报道

“明明是治病救人的药品，为什么就是毒品呢？我不是毒品贩子。”为癫痫患儿艰难求药的李女士道出了她的疑惑和两难局面。

2021年下半年，河南省中牟县李女士因为帮代购人员接收一个海外的氯巴占包裹，而被公安和检察机关告知涉嫌运输毒品，后被作出相对不起诉处理。11月，随着一封《如何让我们的孩子活下去》的联名信在网络流传，癫痫疾病患儿用药困局受到广泛关注。

氯巴占已经在100多个国家上市，是国际上广泛批准使用的成熟的老药。不过，截至目前，在我国既没有该药的进口药也没有仿制药获批。并且，氯巴占属于第二类精神药品，受到严格管控。

据多位癫痫患儿家长反馈，国家卫健委等已组织对患病群体进行摸底，了解药品用量需求，并协调相关机构和部门进行集中申请和进口。

国家药监局药品审评中心(CDE)药物临床登记与信息公示平台显示，共有3条氯巴占片的临床试验登记信息。临床试验申请人均为宜昌人福药业有限责任公司(以下简称“宜昌人福”)。

2022年1月6日，宜昌人福方面对《中国经营报》记者表示，罕见病药物研发具有难度高、周期长、投入大的特点，这也是横在国内企业研发罕见病用药前面的三座大山。按照《药品注册管理办法》，氯巴占项目注册分类属于化药3类，一般情况下需要完成药学、人体生物等效性试验(BE)及验证性临床后方可向国家药监局提出上市申请。而氯巴占项目药学开发难度较大，且为儿童罕见病用药，患者人群特殊，受试者招募和入组都比较困难。这是国内药企仿制和引进氯巴占动力较低的原因。

宜昌人福方面介绍，目前该公司氯巴占项目研发投入在2000多万元，已完成氯巴占药理学研究，计划完成BE等研究后，在满足申报要求的基础上尽快申请上市，争取让患者早日受益。

“是药品不是毒品”

患儿使用氯巴占只能依靠海外代购，由于该药的特殊性，海外代购氯巴占往往行走在法律的边沿。

“孩子快两岁了，目前仍不会抬头，不会坐，不认识我，不追视追听。但对我来说，他活着就足够。氯巴占这个药控制了孩子的癫痫持续状态，能让孩子生命延续。”2021年11月22日，李女士在今日头条的微头条中写道。

在孩子经历了一系列治疗和试药之后，医生建议服用氯巴占。不过，由于国内没有氯巴占，她通过很多病友终于找到了国外的氯巴占。

李女士写道：“这个药给孩子

带来了大转机，危及生命的癫痫持续状态被控制了，但这个药让我卷入了一起毒品案。”

李女士分享了自己的“魔幻”经历：“回望这段日子，只觉得生活真的太魔幻了，魔幻到我现在都以为是一场梦。从(2021年)9月初由于宝宝的癫痫用药涉嫌‘走私、运输、贩卖毒品’案到现在3个多月过去了，从11月23日接到检察院‘定罪不起诉’决定书到现在也过去了半个月。我在11月29日递交了上诉状及一些佐证材料、相似案例，

请求检察院依法撤销‘定罪不起诉’决定书，重新作出法定不起诉的决定。12月3日，检察院通知我受理了申诉。”

李女士强调，她购买的是用来救命的药品，而不是非法使用的毒品。

她写道，“我会进一步申诉，这只是个药品，我不是毒品贩子，无论结局如何。不过孩子，我不是可以跟你说，孩子，快点好起来，你看妈妈为了你，从拎几本书都觉得累到如今抱起40多斤的你都没问题，从害怕出行到可以带着你天南海北求医问药，从一个守法公民到被打上走私毒品

品标签的章，这一切算不算都是妈妈为你的付出，所以好起来吧。”

氯巴占，对于大部分国人来说可能闻所未闻。这个险些让李女士身陷囹圄的药品有着多重特殊性。

据2012年发布在《中国药师》的论文《癫痫辅助治疗药物氯巴占的研究概述》，氯巴占于1960年代首次合成，在100多个国家获准用于抗

癫痫治疗。在许多国家，氯巴占已作为儿科癫痫治疗的一线药物，虽然出现了其他的用药选择，但氯巴占仍被用于癫痫治疗抵抗患者的辅助治疗。

不过，在我国，至今氯巴占既没有获批的进口药也没有国产的仿制药。患儿使用氯巴占只能依靠海外代购，由于该药的特殊性，海外代购氯巴占往往行走在法律的边沿。

据《麻醉药品和精神药品品种目录》，精神药品分为第一类精神药品和第二类精神药品。氯巴占属于第二类精神药品，受到严格管控。

按国家禁毒委员会办公室2017年发布的《100种麻醉药品和精神药品管制品种依赖性折算表》，1克氯巴占相当于0.1毫克海洛因。

2017年5月，原国家卫生计生委办公厅等联合发布《第二批鼓励研发申报儿童药品清单》，该文件旨在鼓励研发满足中国大陆境内尚未注册上市且临床急需的儿童用药。氯巴占正是被鼓励研发的一个药品。

由于氯巴占尚未在我国获批，销售氯巴占会被认定为销售假药。

据中国裁判文书网2018年6月披露的《张广根生产、销售假药

罪一审刑事判决书》，2016年5月份开始，被告人张广根在未合法取得许可的情况下，在其深圳住处，利用网络通过邮寄方式销售必经批准而未经批准的药品，包括用于治疗癫痫的氯巴占、喜宝宁等药品。经鉴定，涉案药品应按假药论处。

据被告人交代，其每月盈利约4000元，直至案发时其通过销售假药共盈利6.8万元。最终法院认定，被告人的行为构成销售假药罪。被告人被依法判刑。

由于只有国外才有氯巴占，患者只能从海外代购，或从专职代购人员手中购买。不过，通过邮寄的方式从国外代购氯巴占，往往会被海关依法查获。

据中国海关总署办公厅“海关发布”的多条微博，2019年以来，武汉、济南、呼和浩特、南京、郑州、义乌等多地海关关员在机检时发现邮包异常，均查获属于国家管制的第二类精神药品氯巴占。有的单次被查获数百粒，甚至上千粒。这些跨境邮寄的氯巴占常被以维他命、维生素、衣服、鞋子等进行申报。

据海关提醒，精神药品属于国家禁限类物品，不能随意携带或以邮包的形式进出境。如有特殊情形，必须如实向海关申报。



国家卫健委表示，目前正在组织对患病群体进行摸底，了解氯巴占用量需求，并协调相关机构和部门按照《药品管理法》有关规定集中申请和进口。 本报资料室/图

合力破题用药难

国内尚未有企业提出氯巴占制剂的上市申请，但已有2家企业提交临床试验申请并获得临床批件。

为解决癫痫患儿用药困境，相关部门正在采取行动。据《财经》2021年12月28日报道，国家卫健委表示，目前正在组织对患病群体进行摸底，了解氯巴占用量需求，并协调相关机构和部门按照《药品管理法》有关规定集中申请和进口，以满足患者用药需求。

另外，国家药监局表示，截至目前，已有8家企业按照有关规定获准研制氯巴占。国内尚未有企业提出氯巴占制剂的上市申请，但已有2家企业提交临床试验申请并获得临床批件。

2021年12月30日，李女士也在自己的微头条中写道，“12月19日的时候，我们病友填写了一个调查表，是相关部门委托罕见病联盟做的一个对用药情况等的摸底，癫痫群的群主松松爸在群里组织我们

服用这个药品的病友进行了填写。对于这个进展，大家都挺感动的，认为国家重视我们每一个小群体，觉得很快就有合法途径用药了。”

CDE药物临床登记与信息公示平台显示，共有3条氯巴占片的临床试验登记信息，临床试验申请人均为宜昌人福。3条临床试验登记信息状态分别为：进行中(登记号：CTR20212387)、已完成(登记号：CTR20211691)、主动终止(登记号：CTR20201533)。

其中，已完成的临床试验完成日期为2021年9月20日，药品适应症为用于治疗2岁或2岁以上Lennox-Gastaut综合征(LGS)患者的癫痫发作。宜昌人福方面向记者表示，这只是生物等效性试验的一部分，还不算临床试验完成。宜昌人福方面向记者介绍了

进行氯巴占立项及相关临床试验的初衷，“我们是麻醉药品生产企业，在儿童用药短缺领域立项开发了一系列产品，比如已上市的咪达唑仑口服溶液，以及已获批开展临床试验的系列品种，其中就包括氯巴占项目，可用于治疗儿童难治性癫痫发作。我们在立项开发治疗癫痫发作药物时，关注到Lennox-Gastaut综合征(LGS)。这个疾病又称为小发作变异型癫痫性脑病，是儿童重症癫痫和难治性癫痫的一种。这类罕见的难治性癫痫，病因复杂多样，可用药物非常有限。”

宜昌人福方面介绍，癫痫是由于多种原因引起的一种脑部慢性疾患，儿童是癫痫的高发人群，18岁以下儿童占全部癫痫患者的60%以上，对患者的生活、学习、工作、婚姻及生育等都可能产生不良

影响，癫痫给患者家庭和社会带来持久沉重的精神与经济负担，因此被列入世界卫生组织全球重点防治的五大神经精神疾病之一。

“氯巴占是一种合成的1,5-苯二氮卓类化合物，用于难治性癫痫疗效突出，已在世界上多个国家上市使用，具有疗效确切、安全性高、耐受性良好的特点，适应于2岁或2岁以上与Lennox-Gastaut综合征(LGS)相关的癫痫发作。”宜昌人福方面表示，其在开发咪达唑仑系列产品时进入癫痫治疗领域。“氯巴占则是国外获批LGS适应症的药物中疗效突出的，其针对年龄≥2岁的儿童期和成人LGS患者癫痫发作，疗效确切，为难治性癫痫提供了新的选择。”

宜昌人福方面向记者表示，因为对于氯巴占项目从一开始就是

在布局做研发，没有想过去代理国外的氯巴占进入中国，所以没有了解过氯巴占的代理情况。

不过，罕见病往往意味着患病人群相对较小，并且对应的药品可能未来的市场回报难言乐观。

对此，宜昌人福方面向记者表示：“我们发现氯巴占有巨大的临床需求，虽然市场情况不是特别好，但公司了解LGS是最难治疗的儿童常见癫痫综合征之一，国内儿童患者急缺新药来缓解病情，我们还是决定开发这个产品。”

在自己的微头条中，李女士写道，“希望自己不再是‘毒贩’妈妈，期待早日有合法途径给宝宝买药。希望以后癫痫病群体有合法用药途径，希望癫痫病家庭能被关爱，希望我所有的病友家长都能在苦的日子里尝到甜。”

药学门诊服务迎来春天？

本报记者 苏浩 曹学平 北京报道

医疗机构药学服务该如何做，国家提出了新的要求。

近期，国家卫生健康委发布《关于印发医疗机构药事门诊服务规范5项规范的通知》(以下简称《规范》)，从医疗机构药事门诊、药物重整、用药教育、药学监护、居家药学

推动药师转型

实际上，国家从上世纪80年代便提出临床药学工作，让药师跟随医生去查房、会诊、讨论病例、指导个体用药、进行TDM监测及药物信息服务等。

2000年初，全国开展用药咨询窗口服务，为患者提供用药咨询和指导服务，药师开始走出药房、接触患者，这也是药事门诊最初的一种形式。

“但现实却是，20年来，用药咨询窗口并没有很好地发挥作用。”康震认为，这其中涉及诸多原因，例如患者对药师不了解，不明白咨询工作的目的等，同时也与宣传不足有很大关系。

直到2010年，南京鼓楼医院开设抗凝联合门诊，为心脏介入术后患者提供抗凝药物使用指导。此后，国内药事门诊似乎找到了一条新的发展路径，多家医院相继开展

5个方面对“药学服务”作出要求。

实际上，药学服务作为提高医疗质量，保证患者用药安全的重要环节，是医疗机构诊疗工作的重要组成部分。

中国药科大学基础医学与临床药学院客座教授、中国药科大学国家执业药师发展研究中心副主任康震在接受《中国经营报》记者采访时

表示，国家卫生健康委首次出台药学服务规范，对药师参与临床治疗给与积极态度，同时，定性了药师所提供的药学服务是一项诊疗服务，意味着药师未来需参与到患者药物治疗管理的过程中。这也说明医药界意识到并认可了药学服务的价值，对于提高药师服务质量、促进药学服务发展意义重大。

药事门诊服务。

2012年，北京大学第一医院开设肾病药事门诊；2013年，北京天坛医院开设抗凝药事门诊。

2016年底，国家食药监总局执业药师资格认证中心联合中国药学会等5个专业机构发布了《执业药师业务规范》，要求社会药房中的执业药师提供药物治疗管理服务。“这改变了过去药师的定位，也为执业药师的发展指明了方向。”康震如是评价。

再到2017年，国家卫生计生委出台《关于加强药事管理转变药学服务模式的通知》，建议医疗机构开设药师咨询门诊，为患者提供用药咨询和指导。康震认为，“这也是从国家层面要求医疗机构执业药师从过去管理药品向管理患者转变。”

同年，广东药学会发布《关于推

进药事门诊工作的通知》，成立药事门诊专家委员会；2018年8月20日发布《药事门诊试行标准》，这两份文件也为今年国家卫生健康委发布《规范》奠定了一定的基础。

康震感慨道：“回首药学服务发展的几十年，可以说药学服务正在从局部探索逐步向全国规范化迈进。”

谈及国家层面首次专门出台《规范》的意义，康震表示，国家卫生健康委首次出台药学服务规范，对药师职业发展是一个重要的里程碑，也具有重要的历史意义。

在康震看来，从国家层面来规范药师服务的实践行为，是提高临床服务质量的重要手段。在保证药学服务质量的前提下，为未来构建理赔药师服务奠定了重要基础。因此，《规范》的出台对于提升药师服务质量和未来发展意义重大。

从“窗口内”走到“窗口外”

《中国药学》杂志2021年5月刊登的数据显示，在调研的1326家三甲医院中，开设药事门诊的医院仅172家，占比12.97%。其中，31个省、自治区、直辖市三甲医院药事门诊开设数量前5位的分别为广东(43家)、北京(20家)、浙江(15家)、江苏(14家)、上海(8家)。

可以看出，目前药事门诊在各省分布不平衡，而具体关于药事门诊要不要收费、怎么收费的问题，业内已讨论多年。“目前全国没有统一收费标准，大多数医院不收取费用。但如果药事门诊诊疗费用问题无法得到解决，未来或面临可持续发展能力不足的情形。”康震如是说。

随着医疗卫生体制改革的不断深入，医院药师的角色功能和服务模式也走到了十字路口。从此次发布的《规范》中可以看出，国内药师服务模式正在从“以药品为中心”转向“以患者为中心”。

“过去，药师在老百姓看来可能只是在窗口抓药、发药的工作人员，窗口内的工作对于患者来讲都是未知的，患者对于药师所做的审核处方、调剂药品、配

药等工作并不了解。而《规范》的出台让药师从‘窗口内’走到‘窗口外’，使患者真正感受到药师服务的价值。”康震指出，从2022年起，国家卫生健康委将药事门诊作为二级以上医院的监测指标，意味着药事门诊2022年势必将在二级以上医院“全面开花”，预计会让更多药师投入到门诊工作中来。

在康震看来，《规范》的发布不仅可以提高患者对于药师形象的认知，还将药师职责延伸至临床。同时，《规范》提出，将药事门诊纳入医疗机构门诊进行统一管理，这使得药师的执业模式也由此前的配药、药检转向问诊、坐诊。

此外，《规范》对医院和医生也有积极的促进作用。康震提出，在门诊诊疗和出院患者的用药过程当中，常常会发现患者重复到门诊就诊的情况，但实际上很多患者都是因为用药出现问题才选择重新回医院就诊。

因此，在《规范》中提到的药事门诊、药物重整、用药教育、药学监护、居家药学这5大规范体系之下，药师可以实现从患者入院、住院、出院再到居家的全方

位覆盖，从而解决患者在药物治疗过程中出现的问题。

这样不仅可以提升医生诊疗服务的质量，也可以把用药问题交给药师处理，节约医生的时间成本。一方面提高医院患者治疗精准用药水平，减少住院用药差错和资源浪费，提升医院应对DRGs支付的能力；另一方面，有效解决门诊和出院患者用药问题，提升患者服务满意度，从而提高整体医护团队的效能和效益。

目前，虽然有政策助推医疗机构药学服务加速变革，但也需清醒认识到，现阶段药学服务仍存在诸多问题。

康震表示，首先，药师和医生在诊疗过程中界限模糊。医疗机构在建立药事门诊之初就应该对诊疗过程进行职权界定，确定药师和医生的职责，两者应呈互补状态。

其次，药师和医生相互转诊机制不完善。过去几十年的用药咨询暴露出了其价值不被患者认可的问题，随着未来药事门诊的崛起，患者在药师和医生之间进行转诊操作时是否需要重新挂号，如何快速有效进行诊疗衔接，也有待考量。