

文章编号: 1672-3384 (2006) -06-0012-02

## 中药注射剂不良反应的问题思考

【作者】 赵勤实 孙汉董

中国科学院昆明植物研究所 (昆明 650204)

【中图分类号】 R28; R95

【文献标识码】 B

2006年6月1日,国家食品药品监督管理局(SFDA)发布了《关于暂停使用和审批鱼腥草注射液等7个注射剂的通告》。6月28日, SFDA又发布了《关于加强中药注射剂注册管理有关事宜(征求意见稿)》,加强对中药注射剂注册的管理工作,并对已上市的中药注射剂品种开展再评价和完善工作。中药注射剂安全性问题再次成为全社会关注的焦点,引发了中药注射剂发展之路应该如何走,中药现代化之路应该如何走的争论。

中药注射剂首创于1941年,当时太行革命根据地在百团大战后,八路军在山西武乡成立了“野战卫生部卫生材料厂”,柴胡注射液就是其中的产品之一。1943年5月《新华日报》发表专题报道称赞柴胡注射液研制成功是一大创举。1954年,武汉制药厂批量生产柴胡注射液,成为生产中药注射液的首家企业。到了20世纪70年代至80年代初,在中草药群众运动期间及后来的历史时期,研制了多达700多种中药注射剂,除少数品种已实现工业化生产外,绝大部分只作为医院制剂生产使用。近10多年来,中药注射剂生产和临床应用得到了飞速发展,目前我国已有的中药注射剂批准文号达109种。这些品种基本是在20世纪80年代以前研制的,质量标准原来作为地方标准,后来经整顿成为部颁标准和国家标准,其中绝大部分品种药效物质基础不清,有效成分含量低,质量可控性差,留下了安全隐患。由于中药注射剂近年来在临床上广泛应用,不良反应问题亦成为多发的严重问题。

根据《药品不良反应报告和监测管理办法》的规定,药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)

是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关或意外的有害反应。药品不良反应定义排除了意向性或意外性过量用药与用药不当所致的不良事件,不包括错误用药和滥用药引起的反应。药物不良反应发生的原因是多方面造成的,主要有药物方面的因素、机体因素和环境因素。无论是中药还是化学药品,都存在不良反应。但是,中药注射剂不良反应问题较为突出。据统计,2005年全国的药品不良反应共有17万例,其中中药占14%,而在这14%中由于中药注射剂引起的不良反应就占了75%,即17850例。由此可见,中药注射剂问题已很严重。但是,对于中药注射剂不良反应问题应以实事求是的态度,科学的分析方法,找出真正的原因所在,制定出合理的对策解决。尽管引起中药注射剂不良反应原因很多,但化学成分复杂、质量标准要求低、制备工艺落后和药材质量不稳定是导致不良反应的主要原因。

化学成分复杂是中药注射剂基本特点。现有国家研发标准规定,从中药、天然药中提取的有效成分,其单一成分含量要求在90%以上,而对其他10%的物质则无定量要求。尽管通过指纹图谱可以控制部分微量成分,但仍然有许多未知成分。不良反应往往是一些微量成分引起的,因此,以有效成分含量大于90%的原料制成的注射剂仍然有发生不良反应的潜在危险。以有效部位制成注射剂要求有效物质含量不低于总固体量的70%(静脉注射的不低于80%),而对另外20%多的化学成分则无定量要求。在绝大多数这类注射剂中,近10%~20%的成分是未知成分。未知就是难以控制,难以控制就

有不良反应危险。以单味中药和复方提取物制成的注射剂化学成分就更复杂了,其中有众多的无法控制的未知成分。因此,对于中药注射剂的物质基础应开展深入的研究,做到不仅有效成分要清楚,而且其他非有效成分也要基本清楚。对成分复杂的注射剂更应该慎重审批。

质量标准要求低是目前中药注射剂的突出问题。由于中药注射剂中大部分产品是上世纪70年代至80年代初研究开发的品种。受当时历史条件的限制,物质基础研究薄弱,检测手段落后,质量标准要求低。虽然经后来整顿和提升,一些品种确实有了较高的质量标准,但是大部分品种质量标准要求仍然低。如一些品种中含量测定采用紫外分光光度法测定总含量,分析方法专属性差,而一些品种的质量标准只对个别指标性成分或有效成分定性定量,不足以保证产品安全。指纹图谱是中药注射剂质量标准重要组成部分,应该严格执行。但是,由于中药注射剂成分复杂,有效成分含量测定、指纹图谱测定也难以完全保证安全性。因此,建议在质量标准中增加安全性检测指标。

制备工艺落后是中药注射剂不良反应的关键原因。产品质量是生产出来的,而不是检验出来的。虽然一些品种经过了二次开发,采用了新的技术和新的工艺,但仍有许多产品一直采用老工艺,如水煎醇沉、水蒸汽蒸馏、萃取等方法。按新药审批的规定,工艺改进必须重新申报,企业为了降低成本,对改进工艺的积极性不高,还是按老工艺生产。国家应该出台相关政策,鼓励企业改进工艺,提高注射剂的安全性。

(上接第32页)

全,不会有大事,这是绝对有害的观点。初筛时要关注毒性、致突变、尤其是过敏反应。I期临床试验更不能马虎,投放市场后也不能放松。

4 尽可能采用创新工艺,作好初筛工作,用代表性药效学模型来筛选。中药的多靶点,中医的东方思想理论体系,个人认为照搬西药的先进筛选方法,还是值得商榷的。

药材质量稳定是生产质量稳定产品的前提,药材质量不稳定将导致中药注射剂的安全性和疗效不稳定。药材中的化学成分种类和含量变化将影响产品质量和安全性。药材好,药才好。实施药材规范化种植,固定药材品种、产地和采收,制定合理的药材质量标准,有利于保证产品的安全性和有效性。

中药注射剂不良反应严重危害和威胁患者健康和生命安全,引起了社会各界对中药注射剂安全的高度关注,诱发了对中药注射剂的信任危机。有主张全面叫停的声音,也有理智对待的主张。我们认为,对中药注射剂存在的问题,应高度重视,客观分析原因以提出解决办法,而不要因噎废食。中药注射剂产生于革命战争年代,发展于群众运动之中,兴旺于市场经济时代。在那非常年代,国家遭受国外经济、军事封锁,中华民族显示出了敢于创新的大无畏的精神,首创和发展了中药注射剂。中药注射剂在市场经济时代显示了很强的生命力,表明它确有稳定的疗效,在急症、重症治疗方面有独特优势。近年来,随着中药注射剂品种不断发展,国家监控和管理也逐步加强。2000年,原国家药品监督管理局颁发了《加强中药注射剂质量管理》,提出中药注射剂要建立指纹图谱检测标准。2000年8月颁发了《中药指纹图谱研究技术指导原则(试行)》。今年6月29日,国家食品药品监督管理局又发布了《关于加强中药注射剂管理事宜的通知(征求意见稿)》,为进一步做好中药注射剂发展工作奠定了基础。我们有理由相信,在药监部门、企业和研发单位共同努力下,中药注射剂不良反应问题能够得到有效解决。

5 中药注射剂质量标准的制定,一定要有的放矢,要严格、细致,能够代表产品的品质与安全性。产品的指纹图谱,对每个单位控制自身的每批产品是必要的,可以保证产品的稳定性,但没有必要强调全国的统一性。

注:陆廷夷 原第四制药厂总工、教授级高工、享受政府特殊津贴专家

(参考文献略)