

云南白药隐瞒有毒成分曾引发多起医疗事故

■ 王媛 报道

近日,一直以来对其药物成分讳莫如深的云南白药,在国家食品药品监督管理局的新规要求下,修改了药品说明书,正式承认其配方中含有毒性药品草乌(又称断肠草)成分。

云南白药集团股份有限公司方面同时对外强调称,云南白药中所含的草乌为炮制后的乌头属类药材,通过独特的炮制、生产工艺,其毒性成分可基本消除,含量在安全范围内。

实际上,近年来,云南白药所含毒性成分已引起多地多起中毒病例,甚至被指导致多人死亡。不过,一直以来,云南白药以配方保密为由,拒绝透露其药物成分,诉诸法院的多名患者也因为证据不足而不了了之。

值得注意的是,在修改说明书之前,国内版云南白药产品说明书中从未标注草乌等成分及含量,但在美国版云南白药说明书中,则皆按当地监管机构要求标注了成分及含量。所谓的“双重标准”,令外界倍觉蹊跷。同时,宣扬治疗伤痛有显著疗效的云南白药,在美国销售的身份竟然是膳食补充剂,而非药品品类。

正式承认含断肠草

云南白药在日前发布的公告中承认,其配方中含有草乌成分。云南白药在修改后的新版说明书中显示:“本品含草乌(制),其余成分略。”

“尽管草乌早在1988年就被列为医疗用毒性药品,草乌制药品应在包装上标有毒药标志及用量,不过,云南白药公司却长期以‘国家保密配方’为由,名正言顺地隐瞒其有毒成分。”业内人士告诉记者。

上述人士表示,上述所指的草乌所含乌头类生物碱为剧毒物质,其中毒症状包括恶心呕吐、四肢麻痹、呼吸困难以及心律失常等,口服0.2mg即可中毒,2-4mg可致死。在欧美等国,草乌普遍被严格控制或禁止用药。

云南白药的“含毒”风波要追溯到去年2月份,香港特区政府化验所在抽检中发现云南白药样本中含有未标示的毒性物质乌头类生物碱,香港卫生署随即下令回收云南白药旗下的云南白药胶囊、散剂、气雾剂等5款产品。同日,澳门卫生局也发出停用回收通知。至此,云南白药公司不得不出面承认配方中含有乌头碱类物质,而这也是云南白药第一次公开承认其产品含有毒成分。

9个月,国家食药总局发布了《关于修订含毒性中药饮片中成药品种说明书的通知》。该通知规定,产品中含有毒性药材的中药饮片企业,必须在说明书中写明毒性成分并添加警示语。生产企业最晚必须在2013年12月31日前,提出修订说明书的补充申请报备案,并在备案后6个月内对已出厂的说明书予以更换。

国务院早在1988年颁布的《医疗用毒性药品管理办法》中便规定,包括砒霜、水



银、生川乌、生草乌、雄黄在内的28种毒性中药品种需要特别注明。

根据国家新规,即便是涉及国家秘密技术的中成药品种也不能例外。直到日前,云南白药才开始修改说明书,增加草乌毒性说明,不过,对于配方中的其他成分则依然保密。

“此项要求并非针对云南白药一家,国家规定含有28种有毒中药材的中成药都需要修改说明书。云南白药只是牵涉其中的一种药品。”云南白药在接受媒体采访时则强调,云南白药中所含的草乌(制)为炮制后的乌头属类药材,通过独特的炮制、生产工艺,其毒性成分可基本消除,云南白药在安全范围内。

长期隐瞒有毒成分

尽管云南白药在披露风险的同时不断重申其安全性,但历年来的多起案例,则向外界揭露了云南白药的另一面:毒性成分疑致多名患者身体受损,对簿公堂皆因“国家保密配方”而败诉。

最惨的一个事故发生在11年前。

2003年,华南农业大学大四学生杨钧参加完学校运动会,出现排便便及呕吐症状,被送往暨南大学附属第一医院治疗。病情并不严重的杨钧,在住院三天后,病情趋于平稳。但随后主治医生王平多次以每次4克的药量给杨钧服用云南白药,致其在12小时之内便出现手足抽搐、口吐白沫、持续高烧、血管收缩无法输液的惨状,一个星期之后,这个鲜活的生命便撒手人寰。

广东省医学会在鉴定后认为,医院超量使用云南白药,形成毒性,其过失与杨钧的死有因果关系。杨钧的父母随后起诉了该医院,并获得了巨额赔偿。值得注意的是,该事故的主治医生称其并不知道云南白药中含有毒性成分,因为其说明书中并未标明。

当年此案的代理律师广州市品源律师事务所律师黄奕表示,由于云南白药处方是国家保密配方,成分和含量无从了解,一个普通消费者直接起诉它,基本没有赢面。

北京市中伦文德律师事务所成都分所律师赵因曾在医院从事临床工作与医

院管理工作多年,她向记者表示,5年前,自己在第三次服用云南白药后,出现了口腔发麻、心脏剧烈跳动、呼吸困难等症状。经检查,她的心脏受到损害,但病因无法直接作判断。

有医学背景的赵因,经过大量查阅资料,发现《时珍国医国药》杂志2006年第612期曾刊载报道《云南白药现代医学应用概述》,其中谈到云南白药由草乌等药材组成,草乌相当于武侠小说里常出现的“断肠草”,其中含有有毒化学成分乌头碱。于是,饱受心脏损害折磨的赵因,选择将云南白药集团告上法院追索赔偿。

“云南白药中毒案中,我手中握有购药发票、医院急诊抢救心脏损害的病历,还有相关书籍和文献支撑云南白药可以导致心脏急性损害的事实,但是法院让我提交证据证明服药的事实,否则无法成立因果关系。我要求被告方云南白药集团证明其药物不会导致心脏损害的证据,但其以国家保密配方为由,拒绝回应其配方是否含有草乌成分,这场诉讼最终因法院同意被告不举证判原告败诉。”赵因向记者回忆道。

记者了解到,西安的患者陈丽娟,因为在经期中使用了云南白药喷雾剂和膏药,出现了大出血的情况,至今仍留有其他身体不适的后遗症。陈丽娟也曾向法院提起诉讼,最终也因“云南白药是国家绝密配方”被法院驳回。

“草乌所含乌头碱为可致命剧毒物,长期以来,云南白药却以保密配方为由刻意隐瞒,如今云南白药集团正式承认药物含有有毒成分并更换说明书,这对于此前服药后出现身体损害的消费者来说,将是重要的有力证据。”

被指中外“双重标准”

与此同时,除了含毒风波,让云南白药举步维艰、负面缠身的,还有对其双重标准的质疑。

记者查阅国家食品药品监督管理局网站数据库获悉,目前,云南白药集团股份有限公司共有7种产品被列入“中药保护品种”,其中,云南白药与云南白药胶囊的保护级别为一级,保护年限均为

1995-2015年,其余5种药品则均为二级保护品种,保护期限为7年。

2006年,国家药监局发布的《关于印发非处方药说明书规范细则的通知》规定,除中药一级保护品种之外,药品说明书中必须列出全部处方组成和辅料,处方所含成份及药味排序应与药品标准一致。

然而,这个向国内消费者保密的配方,却向美国消费者公然列明。

有消费者向记者表示道,此前,在未修改的大陆版的云南白药说明书里,有关药物成分部分写明“略(保密方)”,但是,美国版的云南白药说明书里“成分与含量说明”一栏中,则以中英文对照的方式清楚地注明了包括淮山药、田七、苦良姜、散瘀草等中草药在内的8种成分和含量,这些成分在美国亚马逊网站的云南白药页面上也可以查询到。值得注意的是,公开的美国版说明书也没有出现“草乌”成分。

对此,云南白药方面曾作出解释:“这是因为每个国家的要求略有不同,可能是根据需求进行调整。”

“这个解释显然是立不住脚的。”赵因告诉记者,美国、香港、中国大陆三地销售的“云南白药”在说明书和标签上都清楚地写着“国药准字Z53020798”。而国家食品药品监督管理局在2002年发布的《关于统一换发并规范药品批准文号格式的通知》第二条则清楚规定:每种药品的每一规格只发给一个批准文号。

“众所周知,批准文号一样,那么成分、剂型、规格都必须完全一致,如果美国成分里没有草乌,那么云南白药在美国不是刻意隐瞒毒性成分,就是销售假的云南白药;如果有草乌,云南白药在美国就不能作为膳食补充剂,而且是明显的双重标准,所以云南白药在美国涉嫌违反规定、制假贩假。”

根据知情人介绍,陈丽娟曾对云南白药的临床实验数据向国家食药总局申请信息公开,证明其对经期有影响,但国家食药总局给出的答复是:没有可以公开的信息。“云南白药属于中药保护品种,按规定必须提交临床实验报告,这个答复是否意味着云南白药根本没有提交临床实验报告,种种疑点值得推敲。”

日最大药商武田制药被控隐瞒艾可拓致癌风险

■ 王震 报道

因为被指控隐瞒旗下糖尿病药物艾可拓(Actos)相关致癌风险,日本最大制药商武田制药被判处天价罚金。

美国联邦法院陪审团日前对武田处以60亿美元的惩罚性赔偿。而此案中的共同被告—武田的合作推广方美国礼来制药则被判罚30亿美元惩罚性损害赔偿。

对此,武田制药美国有限公司总法律顾问兼高级副总裁肯尼斯·格雷曼在回应记者采访时表示:“武田对法庭的这一判决表示尊重但保留意见。我们计划通过各种可能的合法途径来尽力改变这一判决,包括进行审判后的动议和提出上诉。”而礼来中国方面表示对此案不予置评。

原告律师Mark Lanier表示,随着法律程序推进,他不确定这样的判罚金额能否维持不变。法官希望判决后的动议能够迅速提出,但并未提出明确的时间表。

记者了解到,在中国市场,武田曾与辉瑞达成联合推广艾可拓协议,两家合作开发中国市场。辉瑞方面表示,两家合作此前就已经结束。业内分析,武田在美国的诉讼在某种情况下会影响其在中国市场的发展。

艾可拓并非首次被“警告”

资料显示,武田制药是一个以科研为

基础的全球性制药公司,2006年为日本最大的制药企业。艾可拓(吡格列酮)是治疗型糖尿病用药,于1999年进入美国市场,随即成为武田的拳头产品。早在2011年,美国诉讼公司曾起诉武田及礼来两家制药公司,指控这两个公司没有警告消费者吡格列酮会增加患膀胱癌的风险。

肯尼斯·格雷曼表示,据武田所知,艾可拓只有在法国和德国出现过涉及下架及医保监管机构的审阅。在审慎审阅后,包括欧洲药品管理局(EMA)和美国食品药品监督管理局(FDA)等在内的监管机构,证实含吡格列酮的药物仍然是型糖尿病患者有效治疗选择。这些产品在全球范围内有售。

北大纵横管理咨询集团高级医药合伙人史立臣告诉记者,武田的艾可拓已经不是第一次收到美国FDA的警告,早在2007年,因为违规隐瞒艾可拓可能引发心脏疾病的风险而被在包装加上“黑色方格子”,以加强对消费者的警告。记者了解到,在此之前,艾可拓就在多个国家被禁止使用,包括法国、印度、德国、澳大利亚、日本。

从法院判罚结果来看,60亿美元不是小数目,有分析指出这个数字是武田2012年全年营收的40%。

史立臣告诉记者,这种性质的罚款企业会从其运营资金中支付。60亿美元对武田来说不会造成太大资金压力,“艾可拓

早在2008年全球销售额就达到了40亿美元,武田也就艾可拓获取了丰厚的利润。”

礼来连带被罚30亿美元

此外,这场官司还涉及到礼来公司,该公司和武田在多个国家共同推广该产品,因此被判罚30亿美元惩罚性损害赔偿。对此,礼来中国表示该案不适用中国市场,并且并不是该药在中国的推广方,因此不予置评。

另据记者了解,对于该药物在中国市场的推广,武田曾经与辉瑞合作。去年,武田也正在加大其在糖尿病领域的投资,与赛诺菲中国达成协议,和赛诺菲中国共同推广其新型DPP-4抑制剂Nesina。

“武田在全球范围内与不少大的制药企业有合作,很多都是进行药品推广方面的合作,主要目的是借助大制药企业的销售网络来进行推广。”一位医药行业营销专家告诉记者。

2004年,艾可拓(Actos)进入中国市场。在最初进入中国市场的几年增长迅速,武田也采取过联合推广的办法。2009年12月武田与辉瑞达成联合推广艾可拓协议,两家公司合作开发中国市场。根据南方所的数据,艾可拓国内市场份额之迅猛上升,从2010年的11.36%上升至2011年的20.08%;2012年继续上升至26.57%。

对于与武田的合作,辉瑞对外沟通相关人员告诉记者,武田与辉瑞在中国市场的合作在之前就已经结束。

史立臣表示,此事件中国市场肯定会受到影响,但具体还是要看中国政府的態度。

日本最大的制药商

全球制药50强排名中,武田制药排名第18位。

武田制药是一个以科研为基础的全球性制药公司,2006年为日本最大的制药企业。公司秉承“为世界人民的健康和健康的生活做贡献”的经营理念,致力于药品的研究开发,公司在日本、美国和欧洲先后建立研发中心,营销网络遍及欧洲、美洲、亚洲的主要国家,药品销售到全球90多个国家地区。

2006年会计年度(2006.4-2007.3)武田制药全球销售超过110亿美元。2006年全球制药50强排名中,武田制药排名第18位。

天津武田药品有限公司是日本武田药品株式会社与原天津力生制药厂,现天津力生制药有限公司合资兴建的现代化制药企业,公司成立于1996年8月28日,总投资额2620万美元,注册资本1920万美元,其中外方占75%,中方占25%。在全国设有10个办事处,营销网络覆盖中国主要市场。

多家药企曝涉违规操作 类鸦片药成基药

■ 朱萍 报道

记者近日通过对大量药企及相关进行采访了解到,2013年广州基药增补目录中存在很多问题。

在此前报道《一老板被抓 五公司中枪 广东基药怎么了?》中,除了被曝光的基药增补贿略案中涉及的企业外,医药界透露,还存在其他违规操作,比如一些不符合国家基药原则的药品呈而皇之地进入了增补名单之列,并成功竞标。有的药物不是国家规定是首先药物,更有甚者国家控制药物类鸦片药物曲马多也进入了名单。

其中,涉及的企业包括长白山制药股份有限公司、江西山高制药有限公司、上海凯宝、康恩贝、吉林制药等多个企业。

类鸦片药成基药

与上述或涉案的药企相比,以下多家药企的违规行为更是明显。

“进入基药增补目录名单,首先必须符合国家标准的相关规定,这是基本原则”。上述南方药企董秘表示。

据了解,在基药地方增补上,国务院办公厅《关于巩固完善基本药物制度和基层运行新机制的意见》(国办发[2013]14号)也规定,遴选调整国家基药目录要“按照防治必需、安全有效、价格合理、使用方便、中西药并重的原则”,其中的一个根本原则就是需要符合国家基药遴选的基本原则,这也包括了不纳入国家基本药物目录遴选范围的规定:

- (一)含有国家濒危野生动植物药材的;
- (二)主要用于滋补保健作用,易滥用的;
- (三)非临床治疗首选的;
- (四)因严重不良反应,国家食品药品监督管理局已明确规定的暂停生产、销售或使用的;
- (五)违背国家法律、法规,或不符伦理要求的;
- (六)国家基本药物工作委员会规定的其他情况。

根据广州某三甲医院资深专家提供的一份资料显示,在《广东省基本药物增补品种目录(2013年版)》新增278个品种药物中,有10个品种涉及包括长白山制药股份有限公司、江西山高制药有限公司、上海凯宝、康恩贝、吉林制药等多个企业,所涉药品为非首选或含有国家禁用药,及国家控制用药的品种。

上述资深专家提供的资料显示,在2013年广州基药增补中,头孢吡肟、妥布霉素、川芎嗪、罂粟碱、参芪十一味颗粒(胶囊、片)、麝香通心滴丸、芪参胶囊、麝香海狗追风膏、康艾注射液等属于非首选或含有国家禁用药,而镇痛药曲马多包括其涉及三个剂型:(盐酸盐)缓释胶囊、(盐酸盐)片剂、(盐酸盐)注射液都是属于国家控制用药,而并非基本用药。

如在2013年广东基药增补目录中祛瘀剂类别的麝香通心滴丸,剂型为滴丸剂,规格每丸重35mg,在国家食品药品监督管理局查阅发现,该产品还是此次增补目录中最年轻的药品之一,药品批准日期为2013年1月30日,而且只有唯一的对应厂家,即内蒙古康恩贝药业有限公司圣龙分公司。据康恩贝官网显示,该公司是浙江康恩贝制药股份有限公司旗下药企。

2013年广东增补目录中的芪参胶囊,规格每粒装0.3g,从国家食品药品监督管理局查询发现,该产品只有河南省新谊药业股份有限公司所有,而该公司则涉及上市公司上海凯宝。

上述药并非首选药,而且上述含麝香的药物也是在安全性上争议比较大的药物。

广东基药增补存猫腻?

之所以出现上述现象,北大纵横医药行业中心高级医药合伙人史立臣认为,这是因为各省的疾病种类不尽相同,国家基药目录要不能全部囊括,我国基本药物目录的定位和允许各省自行增补的策略,导致我过基本药物目录的遴选和应用在实际运行存在诸多问题,给各省基药增补留出了机会,而且,国家对各省增补药品有没有统一的规范和标准,各省基药增补出现一系列乱象,也加大了权利腐败的机会。

对于上述药品是否有被踢出的可能,史立臣表示,除非查证了药企在基药增补中存在行贿受贿的问题,否则不会被踢出。而其他省份会考虑一些品种尤其是独家品种或品种的增补比例,尤其是涉事药企的品种增补问题。具体到增补的数量,诸多因素各省没办法去平衡,各省增补数量都不会低于200个。

其实,针对药品将从国家基本药物目录中调出相关部门也有规定:药品标准被取消的;国家食品药品监督管理局撤销其药品批准证明文件的;发生严重不良反应的;根据药物经济学评价,可被风险效益比或成本效益比更优的品种所替代的;以及国家基本药物工作委员会认为应当调出的其他情形。

国药控股高级顾问、医药行业资深专家干荣富向媒体表示,一般而言,各省都有药物遴选专家库,每次要对医保乙类目录和地方基药目录进行调整时,各省卫生管理部门都会随机抽选一部分专家召开研讨会,再公开征求意见。

但广东此番的基药增补,事先并没有公开征求意见,出台之快,独家品种之多,引发外界议论。