

关注临床用药风险——反击假药

梅 隆^{1*}, 安 媛¹, 梅 丹², 甄健存^{1#}(1.北京积水潭医院,北京 100035;2.中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院,北京 100730)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)01-0014-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.01.05

摘要 目的:从医院药师角度探讨反击假药的手段和方法。方法:通过检索国内外关于假药的相关文献及报道,罗列主要事件,介绍各国及国际组织的应对整治措施,探讨药师应关注的问题和途径。结果与结论:全球假药数量逐年上升,危及患者生命安全,同时也给医院、药店等医药市场终端带来风险。医院药师应加强遴选、采购、验货各个环节的质量意识,加深对供应链的了解,从细节入手防范风险;同时建议政府通过建立法案、加强监管、严格质量检查等手段,构筑药物警戒体系,有效防止假药进入市场。

关键词 假药;应对措施;用药风险

Focusing on Clinical Drug Use Risk, Cracking Down Counterfeit Medicines

MEI Long¹, AN Yuan¹, MEI Dan², ZHEN Jian-cun¹(1.Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; 2.Peking Union Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss the means and methods of cracking down counterfeit medicines from the perspective of pharmacists. METHODS: By retrieving relevant domestic and foreign literatures and reports about counterfeit medicines, main events were listed and regulations of national and international organizations were introduced, and problems and ways to which pharmacist should paid attention were also introduced. RESULTS & CONCLUSIONS: The number of counterfeit medicines is increasing year by year. It endangers the patient's safety and takes risks to the end of chain such as hospital and drug store. Hospital pharmacists should strengthen the quality consciousness in selection, purchase and inspection of medicines. Understanding of supply chain should be strengthened and the risk is prevented from the details. It is suggested to build pharmacovigilance networks through establishing and strengthening the law and regulations, strengthening the supervision, and reinforce the quality inspection which can effectively prevent counterfeit medicines to enter the market.

KEY WORDS Counterfeit medicines; Countermeasures; Drug use risk

药品是特殊商品,其有效成分含量及工艺的细微偏差都可能引起质量差异,进而影响用药安全。近年来,国内外假药事件呈上升趋势,从有害的毒性物质任意组合的混合物到无活性无效用的制剂,无论是品牌药还是仿制药都可能被伪造。有些假药看似与真品无差别,但危害公众健康,造成抗药性病例不断增加,导致治疗失败甚至死亡,影响公众对医疗服务系统的信任。因此,清除假药成为公共卫生领域的一大挑战。本文通过检索国内外关于假药的相关文献及报道,罗列主要事件,介绍各国及国际组织的应对整治措施,探讨药师应关注的问题和途径。

1 国际市场假药情况

国际市场假药日趋泛滥。2009年亚洲查封的假药包括抗菌药物、避孕药、抗破伤风血清、抗疟药和治阳痿药等。造假者的目标为市场上高价位、高周转率、高需求的药物,以获取最高利润。同年,国际刑警组织在中国及南亚7邻国5个月的行动中查封了2 000万粒、瓶或袋假冒和非法药品。专家指出,每年全球假药的生产量高达900亿美元^[1]。近年在欧盟境

内发现的造假包括不合标准的组分或缺少组分等。据世界卫生组织(WHO)统计,36.5%的抗菌药物和45%的青蒿素为假药^[2];拥有15 000家制药公司的印度也是全球假药生产集中地,其售价仅为来自美欧同类药的1/4甚至1/10^[3]。

WHO官员认为互联网使用的日趋频繁为假药的销售提供了巨大的平台。用于癌症、心脏病、精神分裂和糖尿病的药物均有假药在线销售。因药品费用高、法律控制手段薄弱,发展中国家是造假者的主要销售地。

此外,生产厂商的全息防伪标识有时已不能提供保护,调查人员发现造假者已成功仿造全息防伪标识。即使医院也可能因疏忽导致假药流入,如造假者在送货文件上供货数量之后额外添一个零,然后在送货途中加上自己的药盒,以补足数量。如果医院药库验货只是核对检验报告书和药品的外包装箱,则很难发现潜在的问题^[1]。

2 国内市场假药情况

国内市场情况同样不容乐观。

2.1 2010年前

齐齐哈尔第二制药有限公司用二甘醇代替丙二醇作为药用辅料生产亮菌甲素注射液,导致患者用药后急性肾功能衰竭,致死9人^[4]。

按《药品管理法》规定,超限量添加西药成分或在明示为

* 药师。研究方向:医院药学。电话:010-58516516。E-mail: M_losttemple@yahoo.com.cn

通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:医院药学、药事管理。电话:010-58516003。E-mail: zhenjiancun@263.net.cn

纯中药的制剂中添加西药成分属假药范围,如2009年糖脂宁胶囊添加格列苯脲造成致死事件便是如此。

2.2 2010年

国家食品药品监督管理局(下称药监局)公布了药监系统查处的侵犯知识产权并利用互联网宣传销售假药的十大典型案例^[5]。

2.2.1 北京“11·20”行动。11月20日北京药品监督管理局与公安局联合破获利用互联网等宣传并利用邮递等渠道销售假药的重大案件,查获假药及原料近百吨,金额达千万元,摧毁了制假售假团伙建立的生产销售网络^[6]。

2.2.2 浙江非法产销吉非替尼案。浙江破获以外籍人员为首的团伙制售假吉非替尼片、索拉菲尼片、伊马替尼片等品牌药约20千克,涉案金额约3000万元。

2.2.3 上海互联网违法经销A型肉毒素案。查获上海伍阳生物科技有限公司未经批准的A型肉毒素796支、玻璃酸300余支、HGH重组人生长激素30余瓶,价值约20万元。

2.2.4 其他。查处广东揭阳和深圳假瑞格列奈片、奥利司他(赛尼可)、西地那非(万艾可)、他达那非(西力士)等一批知名品牌药,价值1.89亿元。武汉查处甘俊波等制售假药案,查获假药16种、573瓶,假半成品2054瓶及制假设备、包装标签、空胶囊等,价值110万余元。吉林辽源查获曲马多片、阿普唑仑片等二类精神药和其他药品共70余种。沈阳4月查获假参七心疏胶囊100余件。盐城查处假冒人血白蛋白案,销售网络涉及全国18个省份31个市(县),金额达千万余元。陕西伟达电子商务有限公司非法销售假冒礼来公司产品64种。黑龙江鹤岗查处大量标有“哈药集团”和“三九医药集团”字样的包装盒、裸露的半成品和原料,现场清点近40个品种,成品达11.7万盒,半成品14.2万个。

2.3 2011年

公安部、药监局联合公布的2011年十大假药案^[7],主要查获非法生产的品牌贵重药和急救、热销、常用药品,利用互联网销售国家禁药,甚至假白蛋白、人用狂犬疫苗等,涉案金额达几千万到数亿元。

用锯末、粗糠和面粉作原料,湖北荆州6个制假窝点半年内炮制出上亿粒胶囊,冒充201种药品通过互联网销往28个省份的100多个市,价值超千万元,公安部门缴获的仅占1/10,大部分假药已售往全国各地。

甚至可能由于监管不严,最终导致消费者在正规药店也可能买到假药。另外,我国4亿多网民,消费潜力巨大,不允许网上销售的处方药,受巨额利润驱使在网络上大行其道。

2.4 2012年

4月央视《每周质量报告》曝光铬超标胶囊,截至5月24日,全国抽验胶囊剂11561批次^[8],铬超标的不合格产品669批次(5.8%),铬超标药品问题企业254家(占生产企业的12.7%)。

3 应对措施

严格的药品监管可预防、发现并打击假药。

3.1 国际组织

鉴于假药是全球性问题,WHO对各国、各地区提供直接的支持以加强药品管制。除医疗工作者外的各利益相关者的参与会使打假更为有效。WHO对抗假药的三大策略是:一提供工具,国际规范、标准和指南来支持药品在国内和国际贸易周转过程中是安全的、有效的、保证质量的;二为成员国提供

支持以帮助建立各国家内部的规则;三是开展全球性活动来反击、对抗假药。

早在1988年5月WHO就与联合国合作,对违反国际药物协约的,如进出口和走私的错签的、伪造的、假劣的药品启动防范和检测程序。1992年国际上第一次定义假药,但名词多样,如Counterfeit medicinal product、Falsely labeled等,直到2009年WHO统一假药为Counterfeit medicine。2006年2月WHO成立国际医疗产品反假药特别工作组(IMPACT)^[9],2010年9月形成打击假药需要成员国协同的共识草案。联合国下属机构还有150多个国家设有药物和犯罪联合办公室^[10]。

3.2 国内

国内有300多个药检所,药检用药典、技术标准、操作规程也不断更新,WHO《药品制剂的基础测试》及其中译本也给予支持。在快检车上已可对405种化学药品、177种草药和中药制剂进行鉴别检查。2009年卫生部、公安部、工业和信息化部、国家工商总局、药监局、国家中医药管理局等6部局联合进行药品安全专项整治,重点检查化学药品制剂生产企业原料药、中成药非法添加化学物质、大输液专项(进货渠道、质量验收及贮存、养护条件和管理、可见异物)、重要注射剂药品质量安全、互联网药品信息服务、非药品冒充药品等,涉及药品生产、供应和使用的全部环节。

2010年7月29日,北京药品监督管理局发布《关于联合开展医疗机构周边非法收售药品专项整治工作的通知》,进一步净化首都医药市场环境。由卫生局、市商委、公安局等联合开展医疗机构周边非法收售药品、药品包装等制假售假行为专项整治工作。加强院内巡查,张贴禁止从事非法收售药品的宣传告示。同时商务部门严禁再生资源回收企业回收药品。

2012年5月,药监局探索建立药品安全“黑名单”^[11],征求意见的《药品安全“黑名单”管理规定(试行)》拟公布药品等领域的严重违法单位及其责任人员,是强化退出机制、保障处罚有效实施、维护执法严肃性的一项积极探索,形成全社会监督氛围,震慑违法行为,推动诚信体系建设。征求意见稿明确了纳入“黑名单”的8种情形,包括生产销售假药或劣药情节严重的,同时规定纳入“黑名单”者10年内不得从事药品生产、经营活动,并将建立“药品安全‘黑名单’数据库”。

3.3 国外

美国FDA通过修订《动态药品生产质量管理规范》(cGMP)进一步加强市场监管。随着医药产业的全球化趋势、合同“外包”业务的迅速发展,美国市场上越来越多的药品来自于美国本土之外的地区。具体表现为:(1)加深对供应链,主要是原制造商及后续处理程序的充分了解;(2)加强对原制造商的审计;(3)检查每次运输的每一个包装容器;(4)严格执行受污染的货物向美国FDA通报制度。在美国FDA的网页上还专门列有假药预警网。

各大药厂按照药品监管的要求,如美国强生公司大范围召回McNeil工厂生产的儿童用非处方药,已涉及1000多个批次的1.36亿瓶婴儿和儿童用药,如泰诺、布洛芬(美林)、仙特明滴剂等可能含有过多的活性成分或微小的金属颗粒,或溶解不完全,有的含不符合测试要求的非活性成分的药品。2010年5月,美国众议院听证会称强生质量问题是“系统性的”,虽造成公众危害的可能并不高,但此行为将影响公司形象很多年。

印度卫生部为解决假药问题、取缔非法贸易活动,2009年修订药物法令,加速法院审理假药案;2010年悬赏重金55 000美元鼓励民众检举假药集团;制假和贩假嫌犯一旦被定罪,可处终身监禁。

2012年2月,欧洲药品管理局(EMA)成立药品安全风险评估委员会,发布新的《药品安全法案》^[12],将于7月生效,侧重于可疑药品安全性评估和监管,可提高药品安全性和风险管理能力,防止假药通过合法供应链进入患者使用领域。

4 讨论

4.1 医院药师应关注的问题和途径

知晓假药问题的来源,了解处置的过程、地方政府和药学团体的解决方案,学习防范手段和措施。加强遴选、采购、验货各个环节的质量意识,加深对供应链的了解,从细节入手防范风险,如选择虚刀线易开防盗盒包装等;利用物流供应链的优势带动医院药库的验货环节,逐步改变过去的点数看外包装的做法。

4.2 警惕药品中标价不及成本价的潜在用药安全问题

中标价应为企业含税的总生产成本、利润与药物配送费之和。但为了中标,一些企业降价到甚至低于通常的制药成本,“唯低价是举”的怪圈可能形成用药安全隐患,且看似巨大的降价空间很可能误导决策部门。如某省集中招标采购780个化学药中,行业排名前10位的主流企业仅17个药品中标(占中标品种数的2.1%),40%的中标企业上过省级质量公示^[13]。截至2011年4月11日,我国药品生产企业有7 165家,同品种药品质量差异仍然存在。在药品质量标准评价体系不健全的情况下,单纯降价将致质量控制较好的生产企业因质量成本相对较高而被迫退市,低成本但不能保证质量的制药企业则会趁机占领市场。WHO基本药物和药物政策司官员认为产品质量和企业可信度才是竞标的前提,然后再考虑价格。总之要关注企业的整体管理水平,完善招标采购办法、质量评价及监管体系,防范恶性低价竞争。

4.3 药品安全电子监管^[14]

迄今,国家药监局已实现基本药物全品种电子监管,不仅有助于提高监管成效、保障质量安全,也有助于提升行业发展水平。但目前的电子监管码印制在药品小包装盒上,到医院特别是住院患者所用的药品均为按天发放,拆零后无电子监管码也无条形码。准确的溯源、示踪是亟待解决的问题。

5 结语

国产药由于配方、辅料、包材等的不同会带来效益/风险差异,可参考国外信息,但更要注意填报。及时通报国内的问题,汇集安全信息后分析评估并提取信号,提出警示。但通过何种渠道将临床问题与政策制订者、药厂进行沟通?通过何种方式方法将用药问题与临床医师、护士、管理者、患者进行沟通?如何整合治疗方案?如何处置应急事件?如何发挥药师的专业技术作用和社会责任都是目前面临的问题。药师的角色与功能已从药品采集者、调剂者、制造者逐步成为用药管理者和病患教育者。我国有批准文号的药品168 740个,2010年版《中国药典》收载品种4 615个,医院每日调配药品几万盒,因不良反应或质量问题召回的临床风险逐年增加。只有制订明确的规则,充分完善安全信息数据库,才能评估和流上市药品的风险和效益,使安全过程逐渐制度化,提高合理、

安全用药水平,保障公众用药安全。

参考文献

- [1] WHO. *International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce-IMPACT*[EB/OL].[2012-02-07].<http://www.who.int/impact/en/>.
- [2] Fact Sheet N°275. *Medicines: spurious/false-labelled/falsified/counterfeit (SFFC) medicines*[EB/OL].[2012-05-01].<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en/index.html>.
- [3] 中国新闻网.美报称印度成伪劣药品生产中心 假药贴名厂标签[EB/OL].[2012-03-09].<http://www.chinanews.com/gj/2010/09-13/2529592.shtml>.
- [4] 央视国际.广东省卫生厅确认“齐二药”假药已致9人死亡[EB/OL].[2012-03-08].<http://www.cctv.com/news/china/20060522/103581.shtml>.
- [5] 国家食品药品监督管理局.国家药监局公布2010年10大典型假药案[EB/OL].(2010-12-28)[2012-03-11].<http://health.people.com.cn/GB/200501/13598192.html>.
- [6] 张桂敏,纪成睦,王东波,等.遏住制售假药的黑手:北京药监11·20打击制售假药案始末[J].首都医药,2011,18(5):19.
- [7] 公安部,国家食品药品监督管理局.公布2011年打击制售假药犯罪10起典型案例[EB/OL].[2012-03-15].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0051/69794.html>.
- [8] 国家食品药品监督管理局.通报格超标胶囊剂药品基本查清 抽检结果已向社会公布[EB/OL].[2012-05-25].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0051/72032.html>.
- [9] WHO. *IMPACT (International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce)* [EB/OL].[2012-02-07].http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/faqs/count_q-a/en/.
- [10] Field offices. *United Nations Office on Drugs and Crime* [EB/OL].[2012-06-03].<http://www.unodc.org/unodc/en/field-offices.html?ref=menutop>.
- [11] 国家食品药品监督管理局政策法规司.国家食品药品监督管理局关于《药品安全“黑名单”管理规定(试行)》公开征求意见的通知[EB/OL].[2012-05-30].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0778/72165.html>.
- [12] European Medicines Agency. *Plan for Implementation of the Pharmacovigilance Legislation by the European Medicines Agency*[EB/OL].[2012-02-02].http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000515.jsp&mid=WC0b01ac05804e2122.
- [13] 宋瑞霖.中标价不及成本 警惕药价虚低危及用药安全[EB/OL].[2012-03-12].http://news.xinhuanet.com/2010-10/11/c_12647352.htm.
- [14] 国家食品药品监督管理局.吴滨强调要确保明年三月底实现基本药物全品种电子监管[EB/OL].[2012-03-15].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0618/54659.html>.

(收稿日期:2012-01-09 修回日期:2012-06-06)