

基于官方网站信息分析我国药品召回现状及存在的问题

蔡娟娟^{1*}, 吴秋⁻², 陈其³, 刘丽萍^{4#}(1.南京中医药大学经贸管理学院, 南京 210023; 2.南京医科大学医政学院, 南京 211166; 3.南京医科大学附属逸夫医院财务科, 南京 211166; 4.南京医科大学药学院, 南京 211166)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)13-1742-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.13.04

摘要 目的:探讨我国药品召回的现状及存在的问题并提出建议。方法:以“药品召回”为关键词,检索国家食品药品监督管理局及国内32个省级食品药品监督管理局官方网站,收集2007年4月—2015年4月有关召回药品的数量、原因、级别与方式、所属省份等基本信息,运用Excel进行统计分析。结果与结论:共收集到完整、有效的药品召回信息108个,其中国产药97个(占89.81%)、进口药11个(占10.19%);召回原因包括不符合药品标准检查项、发生药品不良反应(ADR)、假药、非法添加其他成分等,其中前2项分别为37个(占34.25%)、33个(占30.56%);召回级别分为一、二、三级,总共有47个(占43.51%)注明了召回级别,其中一级召回有42个(占89.36%);召回方式包括主动召回和责令召回,其中国产药中有42个(占43.3%)为主动召回,55个为责令召回(占56.7%);共涉及19个省市的药品生产企业,排前5位的分别为黑龙江(27个)、浙江(12个)、广东(10个)、上海(8个)和吉林/江苏(7个)。另外,我国药品召回还存在召回原因归类不统一、未注明召回级别等问题。因此,需要在实践中逐步建立健全药品召回管理及配套制度、规范药品召回信息管理、完善药品质量公告和ADR监测与报告体系,以及建立有效的召回信息沟通与反馈机制、评估体系、实施指南、召回药品补偿机制等措施,使我国的药品召回管理体系更加科学、规范、高效。

关键词 药品召回;官方网站;数据分析;召回制度

Analysis on Current Situation and Existing Problems of Drug Recall in China Based on Official Website Information

CAI Juanjuan¹, WU Qiuyi², CHEN Qi³, LIU Liping⁴(1.School of Economics and Business Management, Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, China; 2.School of Health Policy & Management, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 3.Dept. of Finance, SIR YiFu Hospital Affiliated with Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; 4.School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss the current situation of drug recall in China, and to put forward suggestions. METHODS: Taking “drug recall” as keyword, retrieved from China Food and Drug Administration’s websites and 32 provincial food and drug administration official website, general information of drug recall were collected from Apr. 2007 to Apr. 2015 in respects of quantity, cause, level and method, province, and then analyzed statistically by using Excel. RESULTS & CONCLUSIONS: 108 pieces of complete and effective drug recall information were collected, among which 97 domestic drugs (89.81%) and 11 imported drugs (10.19%) were recalled. The reasons for recall included not conforming to drug standard inspection items, ADR, counterfeit drug, illegal addition of other components, etc., among the former 2 reasons involved 37 drugs (34.25%) and 33 drugs (30.56%). The level of drug recall was divided into first level, second level and third level; a total of 47 drugs were labeled with the level of drug recall (43.51%), among which there was 42 drugs labeled with first level of drug recall (89.36%). The recall way included active recall and mandatory recall, among which 42 domestic drugs were recalled actively (43.3%) and 55 recalled mandatorily (56.7%). 19 provinces and cities of drug manufacturers were involved, and top 5 were Heilongjiang (27 manufacturers), Zhejiang (12 manufacturers), Guangdong (10 manufacturers), Shanghai (8 manufacturers) and Jilin/Jiangsu (7 manufacturers). Moreover, drug recall problems also included recall reasons not uniform, recall level not labeled, etc. Therefore, it is necessary to establish drug recall management and support system gradually, standardize drug recall information management, improve drug quality announcement and ADR monitoring and reporting system, establish effective recall information communication and feedback mechanism, evaluation system, implementation guideline, drug recall compensation system, etc., so as to promote the drug recall management system more scientific, standard and efficient.

KEYWORDS Drug recall; Official website; Data analysis; Recall system

* 硕士研究生。研究方向:卫生事业管理。电话:025-85811019。
E-mail:cjj250@126.com

通信作者:副主任药师。研究方向:药事管理。电话:025-86868679。E-mail:yuziliu16@njmu.edu.cn

药品召回制度是一种以药品不良反应(ADR)为基础的上市后药品安全监管模式,是针对缺陷药品进行的一种风险管理行为。通过将市场上具有潜在危害的药品进行召回这一预警机制,可将药品损害造成的不良影响降至最低,目的是加强

药品安全监管,保障公众用药安全^[1]。国外发达国家实行药品召回制度已有较长的时间,其在组织机构设置、健全完善的管理模式、信息处理与反馈等方面都有较为成熟的经验^[2]。我国于2007年由原国家食品药品监督管理局(SFDA)正式颁布实施的《药品召回管理办法》,标志着我国药品召回制度首次确立并步入法制化、规范化时期。但由于我国实施该项制度的时间较短,还存在诸如企业主动召回占比偏低、召回信息公示不及时不完整、ADR信息收集渠道不畅等问题。为此,笔者以“药品召回”为关键词,在国家食品药品监督管理局(CFDA)官方网站以及32个省、自治区、直辖市(以下简称“省市”)食品药品监督管理局官方网站上检索2007年4月—2015年4月间公布的我国有关药品召回的信息,对包括药品召回数量、原因、级别与方式、所属省份等方面的内容进行汇总分析,以了解我国药品召回的现状及存在的问题并提出改进建议,为进一步加强和完善我国药品召回管理制度提供参考。

1 资料与方法

资料来源于2007年4月—2015年4月我国CFDA官方网站及32个省市食品药品监督管理局官方网站,以“药品召回”为关键词检索其公布的药品召回专题信息。结果共收集到召回信息319个,剔除其中重复与无效信息,最终获得有效信息108个;并根据信息资料中所反映的内容,在药品召回数量、原因、级别与方式、所属省份方面,运用Excel进行数据汇总统计并进行分析。

2 结果与分析

2.1 各年度药品召回数量

各年度药品召回数量统计见表1。

表1 各年度药品召回数量

Tab 1 Number of recalled drugs in different years

年度	召回数量,个	占比,%
2007年4-12月	6	5.55
2008年	25	23.15
2009年	8	7.41
2010年	10	9.26
2011年	8	7.41
2012年	22	20.37
2013年	6	5.55
2014年	11	10.19
2015年1-4月	12	11.11
合计	108	100

由表1可知,在108个药品召回信息中,2008、2012年召回药品个数最多,分别有25、22个,分别占召回总数的23.15%、20.37%。分析其原因,具体包括:(1)2008年10月6日,云南红河州6名患者在使用黑龙江完达山药业股份有限公司生产的2批次刺五加注射液(批号为:2007122721、2007121511,规格:100 ml/瓶)后出现严重ADR,导致3例患者死亡,后经查明造成ADR的药品系在储存过程中被雨水浸泡导致细菌污染所致。为确保问题药品不再销售使用、消除药品安全隐患,同年10月13日SFDA发出通知,要求黑龙江省食品药品监督管理局按照《药品召回管理办法》的有关规定,立即责成该企业召回已上市的全部刺五加注射液(所有规格和批号的产品)共24个,并严格监督企业召回工作,每日报告药品召回情况。(2)2012年4月15日,中央电视台《每周质量报告》曝光对人体有害的毒胶囊事件,即河北某些企业通过用生石灰将皮革废料进行脱色漂白和清洗,随后熬制成工业明胶,出售给浙江新昌

县药用胶囊生产企业,最终流向药品生产企业。经调查发现,多家药品生产企业所用胶囊重金属铬含量超标,其中超标最多的达90多倍;涉及毒胶囊事件的药品生产企业包括吉林12家、江西11家、安徽11家、山西16家,以及河南、四川、青海各1家。经统计,2012年SFDA公布的22个召回药品中有17个是含铬毒胶囊。

2.2 药品召回原因

108个召回药品按召回原因进行分类,包括不符合药品标准检查项(可见异物、内毒素、热原、灭菌与污染、杂质等项不合格)、发生ADR、包装与警示(药品包装、说明书、标签不符合规定)、假药、劣药、非法添加其他成分、违规生产、其他质量问题(召回信息中未具体具名)等,详见表2。

表2 药品召回原因

Tab 2 Reasons for drug recall

召回原因	数量,个	占比,%
不符合药品标准检查项	37	34.25
发生ADR	33	30.56
假药	14	12.96
非法添加其他成分	10	9.26
包装与警示不符合规定	5	4.63
劣药	3	2.78
违规生产	3	2.78
其他质量问题	3	2.78
合计	108	100

由表2可见,召回原因中不符合药品标准检查项的有37个,其次为发生ADR(33个)。经笔者分析CFDA公布的召回信息时发现,其召回原因归类与我国《药品管理法》的相关规定有交叉冲突之处,如归类为“不符合药品标准检查项目”与《药品管理法》第49条第3款第6项“其他不符合药品标准规定的按劣药论处”之间存在交叉冲突;“非法添加其他成分”项中有的与《药品管理法》第48条假药界定中“不符合国家药品标准规定成分”有冲突。如公布的非法添加双氯芬酸钠的“天蚕镇痛片”被判定为假药,出现这一问题的原因可能是CFDA在药品召回公告中,未及时做好召回信息的后续反馈更新工作,造成公告中确定召回原因的性质方面与《药品管理法》所规定的相不一致。由此说明,我国药品召回信息公告制度还不够科学、规范,应当进一步予以强化完善。

2.3 药品召回级别

根据药品安全隐患的严重与危害程度,我国药品召回等级分为一级、二级、三级^[3]。经统计,108个召回药品中仅有47个(43.51%)注明了召回级别,另有61个(56.49%)则未标注召回级别。药品召回级别统计见表3。

表3 药品召回级别

Tab 3 Levels of drug recall

召回级别	数量,个	占比,%
一级召回	42	89.36
二级召回	2	4.26
三级召回	3	6.38
合计	47	100

由表3可知,在我国的药品召回级别中,一级召回数量远高于二级、三级。与美国相比,其药品召回也分三级^[4],但其二级召回数量明显高于一、三级。据报道,美国2011—2013年的二级召回数量分别占当年召回总数的58.47%、61.56%、56.63%^[5]。我国《药品召回管理办法》规定,药品召回报告必须

包括药品的召回级别与时限^[3];亿人平机构(NGO——非政府组织)开展的《2007—2013药品召回情况调查报告》也指出,我国药品监督管理部门在召回信息中很少公布如召回等级等关键信息内容^[5]。召回报告不标明召回级别,则意味着召回药品的安全隐患程度被模糊,这将极大地影响药品召回的时效性,使我国药品召回失去一定的监管意义,应当予以重视。

2.4 药品召回方式

根据《药品召回管理办法》,我国药品召回分为主动召回与责令召回两种方式^[3]。将108个召回信息按其公布的召回方式进行归类,结果见表4。

表4 药品召回方式

Tab 4 Way to drug recall

召回方式	国产药数量,个(比例,%)	占比,%	进口药数量,个(比例,%)	占比,%
主动	42(43.30)	82.35	9(81.82)	17.65
责令	55(56.70)	96.49	2(18.18)	3.51
合计	97(100)	89.81	11(100)	10.19

由表4可知,在主动召回方面,国产药有42个、进口药有9个,分别占主动召回药品数的82.35%、17.65%;在责令召回方面,国产药有55个、进口药有2个,分别占责令召回药品数的96.49%、3.51%。108个召回药品中,涉及国产药97个,主动召回仅占43.30%;涉及11个进口药,主动召回占81.82%。由此,体现出国产药召回数量比进口药多,而主动召回比例比进口药低的现状。分析其原因,主要包括:(1)在数量上,我国批准上市的国产药约为进口药的38.5倍^[6]。(2)国内企业生产、销售的药品多是因疏于质量管理导致各类安全隐患问题而被召回。(3)我国《药品召回管理办法》的实施逐步强化了国产药的安全监管结果。(4)在召回方式上,由于我国药品召回管理制度还不够完善,缺乏与之相配套的召回实施指南和药品召回责任保险等制度,国内多数生产企业在实施时难以承担召回带来的成本和负面影响,导致主动召回比例偏低的局面;相比之下,进口药进入我国市场的门槛高而且管理更为严格,获准进口上市的数量虽少,但由于有相对完善和健全的药品召回管理制度以及问题产品责任保险制度^[7](如美国),在此环境下企业的质量安全责任意识较强,因此对问题药品的主动召回占比较高。另将108个召回药品按年份在召回数量上以国产药与进口药进行归类,结果见图1。

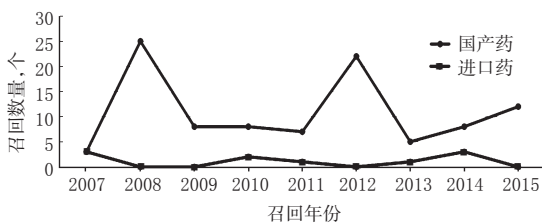


图1 2007—2015年国产药与进口药召回数量对比

Fig 1 Comparison of the number of domestic and imported drug recall during 2007-2015

由图1可见,除2007年外,我国每年召回的国产药数量均高于进口药,且波动性大,方差比约为36倍,8年间国产药召回数与进口药之比为9.7:1。

2.5 召回药品中国产药所属企业的省(市)分布

108个召回药品中,国产药所属企业的省(市)分布见表5。

由表5可见,召回药品中国产药所属企业共涉及19个省(市),召回占比列前5位的分别是黑龙江、浙江、广东、上海、吉

林(江苏),其中黑龙江、吉林在2008年刺五加注射剂和2012年毒胶囊事件中属于重灾区。

表5 召回药品中国产药所属企业的省(市)分布

Tab 5 Provinces (cities) distribution of recalled domestic drug manufacturers

省市	药品个数	比例,%	省市	药品个数	比例,%	省市	药品个数	比例,%
黑龙江	27	27.84	安徽	3	3.09	河北	1	1.03
浙江	12	12.37	湖北	3	3.09	山东	1	1.03
广东	10	10.31	重庆	3	3.09	陕西	1	1.03
上海	8	8.25	江西	2	2.06	天津	1	1.03
吉林	7	7.22	辽宁	2	2.06	北京	1	1.03
江苏	7	7.22	山西	2	2.06			
四川	5	5.15	海南	1	1.03			

3 讨论与建议

3.1 建立健全药品召回管理及配套制度

经统计表明,在108个召回药品中,34.25%因不符合药品标准检查项而被召回,多为一级召回(占89.36%),以责令召回为主(占52.78%),主动召回的国产药占比仅为43.30%。其中,国产药召回97个(占89.81%),进口药召回11个(占10.19%),二者之比为9.7:1。由于历史原因,我国药品生产与经营企业的质量安全意识和法律意识较淡薄,部分企业甚至不惜一切代价追求利益最大化,这无疑增加了药品的质量安全隐患,并且成为有效实施药品召回的最大障碍,2008年与2012年集中爆发的刺五加注射剂和毒胶囊事件就具有重要的警示作用;同时,我国《药品召回管理办法》中虽然明确了药品监督管理部门的监管职能,但并未确立指导职能,对药品召回过程中具体问题的实际操作没有详细的工作指南,缺乏细则性指导,药品召回实施基本靠企业自身操作,导致药品召回的效率低,且操作不规范,进而影响到了药品召回制度实施的有效性和可操作性。以美国为例,其药品召回制度是建立在《食品、药品和化妆品法》和《美国联邦管理法》第21章第21款基础之上的,对召回的分级、程序等都有明确的规定,法律依据规范、程序严谨,并有完善的、具体的召回指南体系^[4],可操作性强,保障了药品召回的有效实施。据此,我国药品监督管理部门可借鉴美国的先进经验,逐步健全和完善现有的药品召回制度,建立起行之有效的相关配套制度,如适合我国国情的召回评估体系、实施指南以及问题药品召回责任保险制度或补偿制度。药品召回制度无论对企业还是消费者而言,都是一种权利和经济利益上的保障^[8],因为其主要内容是承保有缺陷的被保险产品已导致或可能导致他人人身伤害或财产损失而必须召回所产生的召回费用。美国的药品召回制度之所以卓有成效,与其产品召回保险的发展是分不开的^[9]。但药品召回是一个复杂的系统工程,药品监督管理部门应做到规范、有序地推进,在提高企业药品质量安全责任意识的前提下,实现社会与公众对药品召回的正确认识和配合支持,引导企业积极有效地实施药品召回,形成以企业主动召回为主、政府责令召回为辅的新格局。

3.2 规范药品召回信息

我国《药品召回管理办法》第9条规定,国家药品监督管理部门和各省市药品监督管理部门应建立药品召回信息公开制度,采用有效途径向社会公布存在安全隐患的药品信息和药品召回的情况^[9]。然而在此次公布的108个药品的召回信息中,出现了未标明召回等级占比高达56.49%、在召回原因归类上存在交叉冲突、少数召回原因具名模糊不详导致召回原因难

以归类等现象。由此说明我国药品召回信息报告在标准化、规范化等方面还有待改进和加强。建议国家药品监督管理部门建立我国药品信息公告制度,规范信息发布的形式与内容,在召回信息中明确所召回药品对人体安全影响程度的等级,设立科学、合理的召回原因归类标准,以及建立药品生产经营企业、医疗机构、消费者与药品监督管理部门之间互动有效的召回信息报告、沟通与反馈机制,强化对已公开召回信息的后续召回效果评估机制等,才能更有效地执行药品召回、提高实施召回效果,最大限度地降低对公众和社会带来的健康威胁。因此,药品召回报告信息的准确、完整、科学、规范对于召回事件分析、总结、监管具有关键作用,应在制度上予以完善,以利于召回信息的强化管理与再次分析。

3.3 完善ADR监测与报告体系

我国实施药品召回通常依据药品质量公告和ADR监测与报告体系。因此,有效的药品召回离不开健全、完善的ADR报告系统。目前,我国的ADR报告与发达国家相比还存在差距,2013年我国ADR按报告来源数据统计:医疗机构占74.8%,药品生产和经营企业占24.4%,个人占0.8%^[9],报告主体是医疗机构,另外还存在少报、漏报等现象。而反观美国,FDA非常重视消费者在报告ADR和其他安全问题中的作用,开设了多种报告途径与渠道以保证报告的及时性,来源有企业报告、消费者投诉、保险公司调查、诉讼报告等^[9],其来自药品生产企业的ADR报告比例高达90%^[10];FDA在评估每份ADR报告中问题的严重程度后,会根据实际需求要求报告人提供更多相关信息以决定是否采取召回措施,如此可使企业的ADR监测处于相对全面、公开和透明的环境中。因此,我国可借鉴美国经验,强化并完善我国的ADR监测报告体系,从制度上推动我国药企、消费者、医务工作者、保险公司、药监部门等多途径、多渠道参与到ADR报告与反馈中来,全面、动态监测ADR,以及时、准确地发现有安全隐患的问题药品,并经评估后再确定是否需要实施召回。

4 结语

我国《药品召回管理办法》自实施以来已有8年时间。通

过本次调查发现的一些问题与不足,国家及各省级药品监督管理部门和企业应该有针对性地做到:完善药品召回管理及其相关配套制度,规范召回报告信息,构建广泛、高效、透明的ADR报告体系,加强监管,努力提高我国企业药品质量与自主召回意识,使药品召回管理制度真正起到安全“防火墙”的作用。另外,鉴于本次所收集的药品召回信息数量较少,故未对其中的中药产品的召回信息进行专门的归类分析。

参考文献

- [1] 朱嘉亮,杨悦,张驰.中美药品召回数据分析与比较研究[J].食品与药品,2014,16(5):361.
- [2] 陈云,田侃.英国和美国药品召回社会规制主体机构设置对我国的启示[J].医学与社会,2011,24(7):43.
- [3] 国家食品药品监督管理局.药品召回管理办法[S].2007-12-10.
- [4] 张薇薇,郭春镇.从注脚到蓝本:美国的药品召回制度及启示[J].中国处方药,2007(11):43.
- [5] 亿人平.2007-2013药品召回情况调查报告[EB/OL].(2013-12-09)[2015-10-29].<http://www.docin.com/p-747428873.html>.
- [6] CFDA.数据查询[EB/OL].[2015-10-10].<http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/dir.html>.
- [7] Jim B. *What is product recall insurance*[EB/OL].(2014-03-01)[2015-10-29].<http://www.wisegeek.com/what-is-product-recall-insurance.html>.
- [8] 盛菊兰.关于药品召回制度的探讨[J].中医药管理杂志,2014,22(9):1402.
- [9] 韩胜昔,叶露.中美两国药品安全监管体制的比较研究[J].中国药房,2015,26(10):1309.
- [10] 张若明,平其能,孙晓.中美两国药品召回制度比较[J].医药导报,2011,30(11):1536.

(收稿日期:2015-10-19 修回日期:2016-02-02)

(编辑:杨小军)

英国发布双膦酸盐导致外耳道骨坏死的极罕见报道

本刊讯 英国药品和健康产品管理局(MHRA)发布信息称,使用双膦酸盐时有极为罕见的(少于1/10 000例患者)外耳道骨坏死报道,主要与2年或以上的长期治疗有关。

双膦酸盐用于治疗骨质疏松、Paget病以及作为某些癌症方案的一部分治疗,特别是治疗转移性骨癌和多发性骨髓瘤。不同的双膦酸盐具有不同的适应证。已在英国上市的双膦酸盐有:阿仑膦酸、伊班膦酸、帕米膦酸二钠、利塞膦酸钠、氯曲膦酸钠和唑来膦酸。良性特发性外耳道骨坏死是一种罕见的疾病,可发生在未接受骨吸收抑制治疗时,有时与局部外伤有关。与双膦酸盐治疗相关的外耳道骨坏死的证据来自临床文献和报告至药品监管部门的病例,包括通过英国黄卡收到的1份病例证据。这些证据支持双膦酸盐与外耳道骨坏死之间存在因果关系。双膦酸盐产品信息在更新,以纳入给医护人员和患者的建议。

在全球范围内共确定了29份提示外耳道骨坏死与双膦酸

盐相关的报告,包括临床文献报道的11例病例。癌症相关性疾病或骨质疏松患者静脉注射或口服双膦酸盐均有病例报道,目前尚无充足的证据确定癌症相关性疾病中使用更大剂量的双膦酸盐是否会增加风险。大多数病例与2年或以上长期使用双膦酸盐有关。大多数病例存在可能的危险因素包括使用皮质类固醇激素、化疗,以及可能的局部危险因素如感染、耳部手术或使用棉签。与颌骨坏死相似,在有些患者中报告了双侧外耳道骨坏死。

给医护人员的建议:(1)在接受双膦酸盐治疗且出现耳部症状包括慢性耳部感染的患者中,或在疑似胆脂瘤患者中应考虑外耳道骨坏死的可能。(2)危险因素包括使用皮质类固醇激素和化疗,伴有或不伴局部危险因素如感染或外伤。(3)建议患者在双膦酸盐治疗期间报告任何发生的耳部疼痛、耳部分泌物或耳部感染。(4)报告任何疑似与双膦酸盐或其他任何药物(包括地诺单抗)相关的外耳道骨坏死病例。