

美国药品供应链安全监管问题初探

曾 智¹ 杨 悦^{2*}

(1沈阳药科大学工商管理学院, 辽宁 沈阳 110036; 2广西壮族自治区食品药品监督管理局认证审评中心, 广西 南宁 530022)

【摘要】目的 初探美国药品供应链安全监管问题。**方法** 查阅文献,对药品供应链管理进行整理。案例分析,以“肝素钠”事件为案例归纳和分析美国药品供应链安全监管的方法途径。**结果与结论** 随着全球经济一体化的发展,药品供应链管理日益成为全球药品安全的中重之中,以肝素钠为导火索的美国更是将药品供应链安全监管作为今后一个时期药品安全监管的一个发展目标。

【关键词】 美国药品供应链; 安全监管; 问题

中图分类号: R9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8194 (2014) 11-0370-03

美国作为拥有全球大多数优秀药品制造企业的国家,其药品监管部门——FDA为了更高效、严格的对药品安全进行监管,近些年来新颁布和修订了众多法律法规,壁垒如林。即使被誉为药品管理法律法规最严格最完善的国家,自2000年以来对假药的调查已增至每年20多起^[1],尤其是在9.11事件之后,政府更是将保证药品安全归为国土安全范畴,并颁布了《公共健康安全和生物恐怖应对与反应法》,旨在通过加强对生物制剂、药品等方面的管理,保护公众健康和安。尽管如此在2008年还是发生了严重的“肝素钠”药害事件。此时,美国当局开始意识到对药品供应链的管理即是对药品安全的管理。本研究论文就分别从美国原辅料药进口、临床试验、药品网络销售等方面分析了美国药品供应链安全监管存在的问题。

1 美国药品供应链安全监管主要问题

1.1 物流外包,进口原辅料药成为主要问题

在美国本土企业通常都不是特别注重药品的产出,而是将重心放在药物研制长期的投资上。成药的生产主要凭借合同的外包,其生产工厂建设在全球各地,通常建设在主要原材料国家或与该较近的邻国。以全球最大的制药企业辉瑞制药为例:截止2010年其在全球范围内的工厂数量达到78家,雇员总数达到116000人,仅在中国就有7个工厂1个研发中心2个分公司^[2]。这样使得美国本土众多公司的物流运作加倍复杂,采用合同建造商和加长供应链将会存在额外的风险,制药企业日益全球化,制品药品的物流也受到了近似的寻衅,美国每年80%的原料药都来自其他国家,使得美国正履历着一些前所未有的变换。美国的药品建造商正越来越多地瞄准北美以外的国家,因为在那儿那里逐渐成为了重要的消费市场,而印度和亚洲其他的药品建造商正在不竭地将药物原材料或药品运往美国。在未来的几年中美国很大一部分产品的增长都来自发展中国家并预测了2014年~2020年墨西哥、印度和中国出口到美国的产品增长,分别是159%、465%和426%^[3]。药品供应链“前端”出口到美国的原料药成为美国药品安全的最大风险。

1.2 临床试验遍布全球,产生注册风险

美国药品研究与制造商协会估计^[4],在美国每年有一万多种化合物需要加以甄别,以确定这些药品是否为可行的药物。一种药物只有通过临床试验,最后才能被美国食品及药物管理局认定为合格药品。随着一种新药的研制与开发进程,需要越来越多的患者和健康人参与到药品的研制阶段当中,大规模的药品试验中可能有多达25000人会参与。参与临床试验的患者人数逐渐上升,为节约成本美国药物试验也日趋“国际化”,东欧或亚洲逐渐变成了药物研究的主要参与者。美国杜克大学研究人员在2009年2月刊的《新英格兰医学杂志》上报告说,他们统计了美国政府2007年出版的新药临床三期试验登记。结果发现,这一年登记的总共509项新药临床试验中,完全在美国以外

进行的有1/3^[5]。对于这些海外试验,美国FDA很少去做独立调查,而是完全依赖制药公司的数据。2008年,美国FDA只对本土试验1.9%的案例进行了调查,而对于那些海外项目,抽查比例则只有0.7%^[6]。美国国家卫生研究院的统计显示,自2000年~2009年,一共有58788例临床试验在美国以外的173个国家进行。仅在2008年,美国FDA收到的新药物申请中就有80%拥有海外临床试验数据。虽然仍有一些临床试验在发达国家进行,但更多的则集中在贫穷国家,试验参与者很多根本不识字,只会按个手印便签署了自己的“卖身契”。美国等西方国家制药公司进行海外临床药物试验的地点大都集中在不发达国家和地区,如孟加拉国、马拉维、罗马尼亚、秘鲁,其中,最为集中的两个国家是中国和印度。从某种程度上来说,制药公司进行大规模海外药物临床试验是钻了美国FDA监管的空子。一种新研发出的药物,如果在美国本土的试验中没有得出有益结果,那么制药公司便会寻求国外试验来帮助该药物通过FDA审核。泰利霉素就是个典型例子。这种针对呼吸道病菌的抗生素药物,由赛诺菲-安万特公司于20世纪90年代研制出来。2004,美国FDA基于制药公司在匈牙利、摩洛哥、突尼斯以及土耳其的试验结果,批准泰利霉素安全合法。而就在审核结果公布前的1个月,阿拉巴马州一位医师便因替安万特虚报假填药物试验者名单而被判入狱57个月。即便如此,这种药物还是顺利在美国注册并拿到了美国FDA的许可。越来越多药品临床试验在第三国的进行与美国药品监管的缺失,为药品的注册带来风险,药品供应链的“前端”安全。

1.3 网络药品销售,假劣药难防

美国是世界上最早使用电子商务的国家,网络售药发展迅速,全球首家“网上药店”起源于美国网上药店Drug-store主营处方药、OTC和美容产品。数据统计截止2005年的时候,美国网上药店已经多达1400家,改年网上销售额高达439亿美元,约占美国全年药品销售的19.1%,截至2006年6月,美国网上药店已经形成平均1700亿的市场规模^[7]。在美国网上药店是可以销售处方药的,患者购买处方药的途径有多种,不仅可以通过邮寄、传真还可以向网上药店直接打电话。由于互联网具有复杂、多变、开放的特点,因此网上药店在美国日繁盛的同时,也出现了利用物联网售假药、无有效处方销售处方药、虚假宣传的违法行为。有数据显示2008年由加拿大邮寄到美国的处方药中,竟然有近90%的仿冒药品^[8]。搜索引擎是进入网络的唯一门户,搜索引擎的监管力度不够,特别是对第三国网络售药的端口更是难以监管。网络药品的销售现已成为假劣药进入美国市场的主要途径。

综上所述,不难看出不论是原辅料药的进口、海外临床试验的扩大还是互联网药品销售,美国药品供应链安全监管面对的最大威胁均来自于第三国药品质量安全情况。美国之所以选择海外市场作为原辅

药料的供应商和临床试验基地，一方面是为了节约本国资源提倡环保；最重要一方面，还是以节约药品研发、生产成本为出发点。其所选的这些国家均是低成本、廉价劳动力的发展中国家，例如印度、中国以及其他孟非拉国家。这些药品“低成本”环境国家，是当前影响美国药品供应链安全的主要因素。

2 “肝素钠”典型案例分析

2.1 “肝素钠”案件回顾

肝素钠 (Heparin Sodium) 是黏多糖硫酸酯类抗凝血药。是由猪或牛的肠黏膜中提取的硫酸氨基葡萄糖的钠盐，属黏多糖类物质。近年来研究证明肝素钠还有降血脂作用。我国是肝素钠的主要出口国，也是最大出口国。

2007年10月至2008年3月，美国百特公司接到报告称有81例患者在使用其生产的肝素钠多剂量瓶装注射液（浓度为1000 U/mL的10 mL和30 mL瓶，浓度为5000 U/mL的10 mL瓶，和浓度为10000 U/mL的4 mL瓶）后出现了强烈的过敏反应。美国百特公司接到报告后立刻宣布召回，召回当天美国FDA发表声明称该局已收到与各种肝素有关的副作用报告共计448例，其中有些可能有重复，不过焦点仍集中在百特。在FDA已收到的21例因各种原因致死的报告中，有12例使用了美国百特产品。此后经过调查，美国百特称大约有350例在使用了该公司生产的肝素钠后产生严重过敏反应，有4例死亡与肝素质量安全问题有关。这次轰动全球药业界的事件，其产品的活性成分都源于同一家供应商——美国SPL公司位于中国常州的一个工厂。美国FDA随即在国内外对不良事件的原因展开调查，并最终用非标方法在这些活性成分中检验出一种类肝素物质的污染物——多硫酸软骨素。后经FDA承认，由于其混淆了常州SPL公司与中国另一家拼写相仿的厂家名称，误以为该公司已通过GMP检查，因此未对其进行现场检查，没有发现风险隐患，最终引发上述严重不良事件。

2.2 “肝素钠”事件的处置过程与方法

事件发生后美国FDA立刻开始对肝素钠注射剂进行调查，并于2008年1月9日从美国疾病控制和预防中心（CDC）了解到，正在进行血液透析治疗的肾功能患者和心血管外科手术患者在注射了该肝素钠后发生了严重不良反应。由此，FDA立刻回顾了Medwatch自愿报告系统中2007年1月1日起的所有疑似肝素钠导致的死亡病例报告，并且比较了2006年的死亡病例报告，发现2007年底出现的死亡病例异常峰值。与此同时，百特公司在发现不良事件不断上升的时候，于2008年的1月17日开始自愿召回9个批号的肝素钠多剂量瓶装注射液。2月28日，为了防止其他肝素钠和肝素医疗器械的潜在安全风险，该公司召回了所有剩余产品，包括肝素冲洗产品。在主动召回产品的同时，FDA于2月11日发布公共健康咨询^[9]。并在网上以问答的形式告示公众有关肝素常识性的知识、不良事件的处理状况以及百特召回后肝素产品市场情况。同一天，FDA开始对医院医务人员发布用药指导。2月20日FDA开始派出2名调查员前往中国对原料药开始进行调查，并于2月28日公布了检查结果与美国CGMP有重大偏差的项目，要求其进行整改和回应。4月21日，FDA在审查了常州SPL公司对视察意见的回应和实施情况后，向其发布了警告信，并下了最终结论，在武进3个生产点的产品永久禁止进入美国。为了究其原因，美国FDA组织了各界专家紧密合作，最终在3月19日通过非标检测发现污染物是多硫酸软骨素。回顾此事件，暴露美国FDA两方面的监管漏洞一是现行的标准不注意保障其质量安全。二是现行美国供应链前端——原料药进口系统有严重缺口。针对该漏洞美国FDA与2008年3月开始组织专家重新修改肝素钠鉴别和杂质监测方法，于6月18日通过修订，2010年10月1日起公布生效。对原料药进口系统缺陷的弥补，CDER制定了一项名为“进口安全行动计划”协议并与2008年6月提交美国国会，至此肝

素钠事件暂时告一段落。

2.3 “肝素钠”事件后的美国药品供应链安全

事实上，这起“肝素钠”事件对美国药品安全监管有着重大影响。①该事件的发生是美国开始加强和专注药品供应安全控制的导火索。在“肝素钠”药害事件处置过程中，虽然中国在对出口原料药的管理方面一直主动加强与相关国家合作；但按照国际惯例，进口原料药的合法性和质量安全应由进口国根据本国的相关法律把关。因此，该事件后美国已经开始注意到其药品进口系统的重大缺陷。随后制定的“进口安全行动计划”、“超越我们的国界计划”、“安全供应链试点计划”以及“药品供应链安全标准——处方药包装数字标识标准”都是直指药品供应链安全控制的行动。②该事件的处置是美国药品风险管理理念进一步的深入与升华。从一开始案件调查、数据回顾的风险识别到产品召回、召回的风险干预再到修改肝素钠检测标准、签订“进口安全行动计划”的风险回顾，以及贯穿整个事件始终各种渠道的信息发布（风险沟通）。无一不体现了美国FDA在处理质量缺陷产品的风险管理理念。之后，制定的“风险沟通计划”、“开放的警告信制度”都是对风险管理制度的完善。③该事件的成功处置体现了药品供应链“外部”控制措施与风险管理工具“双驱并行”的强大力量（图1）。

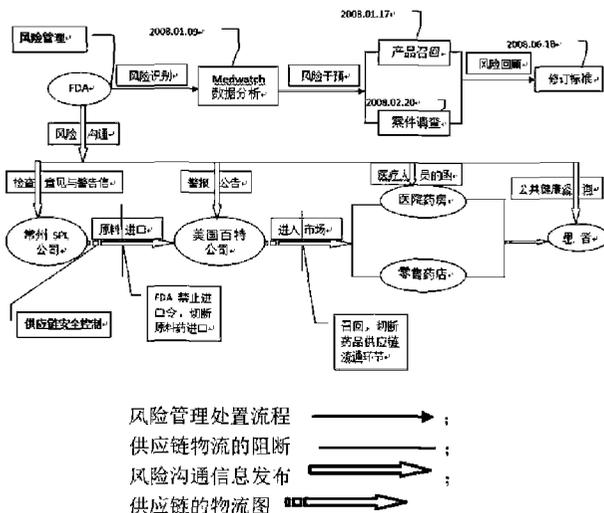


图1 “肝素钠”事件风险管理与供应链控制

“肝素钠”事件虽然损失惨重，但纵观FDA整个事件的处理，仍是成功的。风险识别，科学精确；干预措施，合理迅速。企业的自主召回与FDA及时、透明化、多渠道的信息发布，有效的阻断了多剂型肝素钠注射剂在供应链所有环节中的流通。同时，FDA检查组的“禁止进口令”与签订的“进口安全行动计划”阻断了“问题”原料药进入美国。用法律、政策的手段从药品供应链“前端”入手，保障了药品供应链的安全。最后再通过风险回顾，总结并重新修订肝素钠检测标准，整个事件的发生到新检测标准的修订也用了仅仅的6个月的事件。可以说，该事件处理得如此迅速且未造成大面积社会恐慌都是得益于风险管理工具与供应链外部控制措施这“双刃剑”共同切断了受污染肝素钠注射剂的“源头”与“去路”。

3 美国药品供应链安全监管的特点

3.1 供应链安全控制具反恐特色

9.11事件之后，反恐成为了美国政府的“常态”工作，并渗透到了各行各业。药品作为生命关联度最高的产品必在其中。以美国FDA“安全供应链”试点计划为例，在加入试点计划的申请中，必须要求填写加入美国海关商贸反恐联盟（C-TPAT）这是一项由美国海关推动，与进口商、物流业及制造厂商合作的计划。参与这计划的成员将

腰椎穿刺术的临床技能培训新模式探索

王迎新* 梁战华 曹红 陶定波

(大连医科大学附属第一医院神经内科, 辽宁 大连 116011)

【摘要】 腰椎穿刺术是临床基本技能之一,目前的法律及医疗环境不允许医学实习生通过在患者身上直接实习学习该项技能,这使得教学目标与教学手段之间产生了矛盾,因而医学教育工作者必须探索新的教学方法,既达到教学目标,又不违反相关法律。应用医学模拟人进行腰椎穿刺术技能教学能够满足教学和实习的需要,既有利于教师规范教学,又有利于医学生规范操作,反复实践。是从理论到临床的一个很好的桥梁,是腰椎穿刺术临床技能培训的新模式,在教学实践中取得了令人瞩目的效果。

【关键词】 腰椎穿刺术; 医学模拟人; 临床技能培训

中图分类号: R472

文献标识码: A

文章编号: 1671-8194 (2014) 11-0372-02

Research of a New Method on Medical Interns' Lumber Puncture Training

WANG Ying-xin, LIANG Zhan-hua, CAO Hong, TAO Ding-bo

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

【Abstract】 As a basic clinical skills, lumbar puncture is demanded to be mastered by interns. There is not any chance allowing interns to learn the skill in patients under the current laws and medical circumstance. Thus there has been produced a contradiction between the teaching goal and teaching method. Teachers of medical university must explore some new methods to reach the teaching aim and not to obey the laws. It is an effective method to train interns to master lumbar puncture by using medical models. It is not only good for teachers' standard teaching but also benefit interns who need a lot of practice. The method is not only a new pattern of lumbar puncture training but also an excellent bridge link up theory with clinical practice. It has achieved an incredible effect.

【Key words】 Lumbar puncture; Medical models; Clinical skill training

腰椎穿刺术是神经内科临床技能的重要组成部分,有很强的实践性与技巧性,是医学生基本技能的难点,穿刺成功率较骨髓穿刺术、胸腔穿刺术、腹腔穿刺术要低。因此,如何提高医学生与年轻医师的腰椎穿刺术的成功率是临床技能培训的热点。本教研室在腰椎穿刺术临床技能培训方面积累了丰富的经验,尤其是2011年与2012年3月~5

*通讯作者: E-mail: yingxin1972@163.com

月在指导实习医师参加第二届和第三届全国高等医学院校大学生临床技能竞赛培训期间对腰椎穿刺术培训方法进行了深入有效的研究,并积极探索腰椎穿刺术临床技能培训新模式。

1 传统培训方法的缺陷

作为神经内科基本技能之一的腰椎穿刺术历来是本教研室培训的重点之一,包括对医学实习生、研究生、住院医师的培训。传统的培训方法是教师讲解腰椎穿刺术的适应证、禁忌证、腰椎穿刺术的方

依据C-TPAT所订立的安全建议去强化其有关设施、人员、程序及付运方面的安全措施及管理,内容涵盖八大范围:程序安全、信息处理、实体安全、存取监控、人员安全、教育训练、申报舱单程序和运输安全。此外,C-TPAT成员也会要求业务伙伴或合作厂商合作,一同巩固供应链的整体安全。2006年ITS (INTERTEK天祥)被CBP批准成为可以在中国从事反恐查验的第三方认证机构。随着美国进口原料药的不间断递增,FDA所要监督国外药品生产企业或原料药进口企业也越来越多,CTPAT的加入不仅有助于确保美国国土安全也增加了海关监督,实现多部门共同监督药品供应链的安全。

3.2 起步早,认识度高,配套制度完善

美国FDA正式提出药品供应链安全的概念可追溯至2009年初,即“肝素钠”事件爆发平息后。美国FDA开始回顾和反思此次药害事件,并最终确立了,以确保药品供应链安全的新工作目标。时过境迁,到现在已有4年。FDA已经指定了诸如“超越我们的国界计划”、“供应链安全试点计划”、药品供应链处方药包装标准数值标识(SIN)标准以及于2013年提议的一项规则,允许其检查员扣留掺假或商标不确切的药物,并且还发布了针对生产商拖延、否认知情或拒绝检查员情况的指导草案。可以说,对于药品供应链安全的认识,和制度的制定美国应该走在了世界的前列。

3.3 控制工具、措施丰富多样

除了通过法律法规、政策指南来严格控制和提高原料药出口国进入美国药品市场门槛以外,FDA完善的风险管理体系也为药品进入美国市场后供应链安全控制提供了强有力的工具。同时,先进的射频识别RFID标签技术也为药品追踪带来便利。

参考文献

- [1] 张蓉.打击假药的决心与措施[J].首都医药,2004(19):52.
- [2] 辉瑞公司中国工厂分布.[EB/OL] http://zhidao.baidu.com/Cuqw2M4w7TX5cEXVxj7AY_XNmmME3L11FciowWOxzTgq-OPrwq8W2e1nbh,2012-05-11.
- [3] 欧普特.美国供应链的创新[R].2010.
- [4] 高原.统计发现美国三分之一的新药临床试验在国外进行[EB/OL].<http://health.sohu.com/20090223/n262396031.shtml>,2009-02-23.
- [5] 西方海外药物临床试验兴衰 监管体系存在严重漏洞[N].南都周刊,2010-12-29.
- [6] 金言,田侃.中外网上药店发展规制的比较刍议[J].中国职业药师,2008,5(9):39.
- [7] 胡凯.美国市场进口药品安全问题[J].上海医药,2009,25(6):259.
- [8] FDA Public Health Update recall of heparin sodium for injection[EB/OL].2008-02-28.