

美国药品供应系统的严密性及其启示

冯惠坚¹, 栾智鹏², 陈盛新² (1. 解放军 73061 部队门诊部, 江苏 徐州 221008 2. 第二军医大学药学院药事管理学教研室, 上海 200433)

[中图分类号] R95 [文献标志码] A [文章编号] 1006-0111(2010)06-0475-04

1 美国药品分销系统概述

美国联邦和州法律的错综复杂网络创立了一个美国药品分销网, 这一分销网逐渐获得了公众对其所销售药品的安全和有效的信心。该网是一个涉及多个实体的封闭系统, 包括 FDA 注册的制药商、州政府批准的药品批发商和药房。这些实体把来自制药商的药品分销到患者手中, 向美国公众提供多层次的保护, 使其免受不安全、无效或劣质药品的伤害。这一系统经过上一世纪的发展, 形成了一些具有法律效力的规定。这些规定认为, 药品是有潜在风险的商品, 需要专业人员控制、监督, 以保护公众的健康。这些规定已成为确保药品安全和质量的基准线, 从而被认为是该行业的“金标准”。

现行的药品分销管理系统对系统内部的药品提供了多层次保护和质量保证。首先, 根据食品、药品和化妆品法 (Food Drug and Cosmetic Act) 的规定, FDA 对药品的审批始终保持高标准。其次, 药品一旦审批通过, 生产商必须继续遵守现行的 GMP 规定, 确保在整个生产过程中其产品质量一致。第三, 专门登记注册的药品生产设施仍然要接受 FDA 的定期检查。第四, 在美国销售或分发药品的药房或批发商, 必须获得其所在州的许可或授权, 并接受检查。第五, 由于存在进入美国药品供应体系的有限渠道, 因而, 减少了假劣药品进入美国商业销售系统的可能性。然而, 一旦一种药品脱离了 this 封闭系统, 要想确认其是否是真正由 FDA 批准的品种, 或者其营销是否合法, FDA 及各州政府就无能为力了。

2 构成药品分销系统的实体

2.1 生产商 药品生产商可以是小企业, 也可以是在全球生产和销售的跨国公司。不管其规模大小,

只要生产的药品在美国销售, 生产商必须经 FDA 注册, 生产的药品必须在 FDA 备案, 并接受 FDA 检查。他们必须严格遵守 GMP 规章。常有这样的情况, FDA 批准的品种, 由美国之外的厂商生产, 这种情况下, 该生产厂家也必须在 FDA 注册, 而且接受 FDA 检查。FDA 定期在销售系统中抽取产品, 按照该产品的标准进行检验。不符合标准的产品将由生产商负责从销售系统召回。

2.2 批发商 目前, 有三大批发商占据了整个药品批发市场约 90% 的份额。另外, 估计还有 7 000 家地区性规模较小的批发商, 他们有完整的或部分的产品供应线, 其销售可以是全国范围内或地区性的。其中, 一些批发商主营二级批发 (即他们从批发商进货, 再转销给其他批发商, 包括大批发商以及医院、零售药店)。批发商可因多种原因从其他批发商手中进货, 例如, ①利用某些合法品种的价格折扣而获益 (如一家生产商或批发商库存暂时过多, 或某批发商根据生产商可能提价的预测而进货过多); ②销量少 (如那些偶用品种及只在特殊人群中使用的品种); ③需要快速周转时 (如为满足某种药品临时性或未预料的需求增加); ④向边远地区销售 (如小乡村社区)。批发商由州药物局或州其他行政管理部门 (如卫生署) 发放许可证并接受监督。不过, 如要对药品分装或重贴标签的批发商则必须在 FDA 注册并接受监督。

2.3 药房 药房处于这条封闭销售链的末端。药师依据开业者开出的有效处方笺给患者发药。开业者是由州有关部门批准授予处方权的人, 如医师、药师、助产师等。在销售链的终端环节, 药品依然要符合 FDA 批准的标准, 因此, 药师能够向患者保证他所发药品满足效度、质量和纯度标准, 因而, 药品是安全有效的。不幸的是这些年来, 药师也卷入了损害药品分销系统完整性的行径, 因为他们采购的处方药, 是来自合法封闭的美国药品销售系统之外的制药商或批发商。

作者简介: 冯惠坚 (1963-), 男, 硕士, 主管药师。
通讯作者: 陈盛新, Tel (021) 81871323 E-mail sxchen@snmu.edu.cn

最简单的情形是生产商直销药房,但在多数情况下,这中间总有一个或多个批发商,甚至有分装批发商,他们将药品重新处理后再销给药房,就在这些中间环节中存在着损害美国药品销售系统安全性的最大机会。

3 美国药品分销系统的管理机构

联邦及州的管理当局负责药品在供应链中移动的监督和执法。FDA对药品本身具有管辖权,包括药品在哪里生产,以及如何生产、标识、包装和持有。FDA还对在供应链中处置药品的商家拥有管辖权。然而,州管理当局主要负责对批发商、药房和药师的监管。

3.1 联邦政府部门 多年来,已有多起有关假药和非法经销处方药的案件。然而,1985年的两起事件,使国会意识到有必要采取步骤,以确保对美国药品分销系统的更严格管制。第一起事件是200万片假避孕药从巴拿马进入美国供应渠道并在美国销售。同年,一种伪造的头孢克洛,从国外进入美国药品销售系统。

因此,1987年国会通过了处方药营销法。该法要求处方药批发商须经州批准,发放许可证。还要求批发商提供药品来源证明(也被称为药品身份证),它包含有关该处方药销售、交易或购买的信息,以及交易的上一级商家和下一级商家的信息。药品身份信息伴随药品直至终端零售药房。依据处方药营销法,对于某种特殊药品,可以免除生产商和某些授权分销商向下级销售商提供或传递药品来源证明。授权分销商是与这种特殊药品的生产商有持续关系的批发商。

1999年,FDA发布了最终法规,澄清了药品身份证明的具体要求。此后,由于产业界、贸易联合会及国会都表达出各自对传递药品身份证明有关问题的担心,FDA又暂停实施药品身份证明要求的相关条款。那些担心包括维持、提供递送药品身份证明而产生的高成本及由此带来的后续问题,还包括记录可能保存不当以及药品证明文件造假。但未经授权的批发分销商,仍需为下级批发商提供药品身份证明。

2004年,FDA宣布,继续推迟实施这些规定条款至2006年12月,以便给产业界留出时间逐步实行电子身份证明。FDA正关注着产业界开发一种电子系统的进展,这种电子系统用来跟踪和追溯一个产品在供应链中从生产商到最终消费者的过程。

3.2 州行政当局 每个州都有各自监管药品销售、批发、存储、处置的法律和法规。每州亦有各自的药师和批发商的许可和注册制度,这些制度的目的和覆

盖范围各州互异。

许多州已经强化了或正逐步强化对批发分销商的许可和监管的有关要求。全国药物协会最近更新了批发商许可的示范规则。这些示范规则作为法律样板供各州采用,包括一些强制措施以确保批发商的合法性和完整性(如披露要求、背景核查、交易前应引起注意的事项,明确联系人),以及减少造假动机(如,增加处罚力度)。还包括一些措施以确保药品的完整(如身份证明,认证技术的应用,强化对存储、处置及记录保存的要求)。

4 处方药供应链的严密性及其相关问题

表面上看,美国的药品分销链相当简单明了:生产商将药品销给批发商,批发商再将药品销到医院或其他卫生保健机构或零售药房,再由他们按处方分发给患者。人们仔细研究这一系统之后,才明白该销售链的复杂性和脆弱性,也明白该系统有可能为逐利之徒不正当利用或滥用。

尽管美国药品销售系统是最安全的系统之一,但该系统的脆弱性还是为不法行为的产生提供了机会。2004年,FDA发布了假药调查委员会工作报告,这份报告描述了系统脆弱性的几个方面:包括造假;不按正常渠道经营;不完整或假的药品身份证明;缺少对药品的鉴别,以及对非处方药再包装和防伪包装的要求;非法进口。

4.1 假药 药品造假是一种极为可恶的行为。药品造假不仅欺骗了消费者,还剥夺了减轻患者痛苦、拯救其生命的治疗权。在一些国家造假是一个普遍存在的问题,这导致一些消费者获得假药比获得真药的可能性更大。在美国,由于有相对完备的法律体系、规章制度及联邦和州当局的严格执法,造假极为罕见。但近年来,组织严密的造假者利用尖端技术,在充裕资金支持下,通过各种犯罪手段,从药品造假中获利,损害了美国消费者的健康。

4.2 非正常渠道销售 非正常渠道经营是指在原先指定的销售渠道之外销售药品。在国内,来源合法的其他药品,其流通方向发生非法改变,这就是非正常渠道药品。例如,供应给卫生保健机构的免费样品,或原本供应给非赢利诊所、医院、医疗补助项目的低价药品可能流向或非法销往国内的销售系统。非正常渠道的药品也可来自国外,如原本用于某一国家的捐赠或低价药品被运到或销到市价较高的国家。制售假药亦与药品的流向改变有关,改变药品的流向使造假商家易于进入美国药品销售系统。销售非正常渠道药品的商家很少能核实这些药品的合法性,因为这些药是从正常的销售链之外购入的,不受通常的管

理体系保护,这就为肆无忌惮的商贩将假药、劣药、或贴假商标的药与真药混在一起,在美国药品销售系统中销售提供了方便。

4.3 不完整的进货渠道 药品身份证明是指药品的来源说明。这种说明可追溯到生产商,包含可以追踪到最终消费者的药品销售全过程的信息。药品身份证明亦称为监管链文献资料。依据联邦法律,并非所有的批发商都要提供药品身份证明。但一旦有提供药品身份证明的要求,与身份证明完全的药品相比,身份证明不完整的药品将难以追溯,其真实性也难以确认。

4.4 不鉴别或不具鉴别能力 在美国药品销售系统中,从进货方来说,确信其所购药品是真药是重要的。决定药品为真药的方法之一是药品鉴别。现在造假者利用各种手段和制作方法仿制药品,他们的标签和包装几可乱真。即使是真药生产商也难断其真伪。另一方面,一些新兴技术可以用来识别假冒。可惜的是,这些认证技术尚未及时用于药品本身、标签和药品包装上。

4.5 分装 药品销售系统中的许多药品需分装。在美国,批发购进的大包装药品,在销往药店之前,通常要分装成小包装。分装由独立的商家、批发分销商或大药店的分销中心完成。在现行的销售系统中,药品分装是合法合理的,如为提高自动发药系统的效率,或制成单位剂量包装。分装可能会使原包装标签的防伪措施失效,可能为过期药品、假药、伪药进入药品分销系统提供方便。

4.6 防伪包装 现在处方药不像非处方药那样要求采用防伪包装。没有防伪包装,原包装可能被二次使用,易使假药冒充为合法药品。从废弃物中寻找完好的处方药包装或从医院、诊所中获得处方药包装再重新使用也是一个潜在的风险,因为无防伪措施,二次使用这些包装来销售伪药、假药或未经批准的药变得容易。尽管防伪包装很重要,但值得注意的是,假药可以重新装入看上去合法的包装中,所以,仅仅依靠包装本身不能确保其内含药不是假药,也不能确保不是其他不适合人使用的药品。

4.7 通过邮件或快递进口药品 从境外购药(如网上购买、跨境购买),为假药、劣药进入美国销售系统开了方便之门。例如,造假者可利用这一途径,多次少量从国外购入药品,装成一整件,再将这包装严密的整件销给美国批发商或其他没有戒心的商家。由于阻止小量药品进入美国需要面对众多来源,以及通过邮件或快递进入美国的非批准药品数量不断增加,FDA和美国海关和边境保护局更难用现有的资源来识别并阻止不安全的药品进口。FDA及州当局不监

管也无权监管国外市场。依现行法律,仅当国外生产商向FDA申报新药必须遵从FDA要求时,FDA才有权监管国外生产商。另外,在现行法律下,FDA亦无权检查或评估国外药品分销商的运营。现行的销售系统的脆弱性,助长了国内的非正常渠道经营,从国外销售系统进货又加剧了这种脆弱性。但美国法律对地处国外的造假者通常无能为力。

4.8 确保药品供应链的完整性 处方药造假正成为一个全球关注的问题。为应对日趋明显的威胁,FDA制定出一套综合的方法体系来反造假。因为没有一项措施可以单独解决该问题,FDA反假药专门调查组报告呼吁采取多层次计划,这一计划需由药品供应链上的企业及消费者合作参与。

造假者采用越来越复杂的方法将成品剂型的假药引入其他合法的美国药品分销系统。一些犯罪组织力图将与合法药极为相似但无有效成分的药品引入市场。这些药品仅含非活性成分、非正确成分、剂量不准、低效或超效的成分,或受过污染。为反击这些威胁,美国药品供应系统正通过逐步扩大采取反造假措施以保护其产品及公众健康。

5 防造假措施

5.1 鉴别技术 鉴别技术用来确认一种产品是真非假。生产商目前正采用各种基于产品到产品的各种鉴别技术。鉴别技术可以是可视的(如变色墨水和全息图),也可是隐形的(肉眼不可见,需专门设备来显示,如化学标志,荧光墨水,不可视条形码),或探案式的(不可视且需高级分析设备来识别,如 taggants及化学标示)。药师和消费者可以方便地使用可视的鉴别技术,但对隐形认证技术就需要专门的设备。生产商特别关注的是在产品、包装、标签上采用认证技术将增加药品成本。另外,逐利的造假者最终还会破解反造假技术。所以,这些技术需频繁更新,结果就是并非所有产品都采用鉴别技术,生产商也会进行成本利润分析以决定采取这些措施是否合算。

生产商正将可视的和隐形的技术融进一些易于被假冒的药品中。但美国尚无行政机构负责确认具有这些鉴别技术的产品。对美国药品分销系统来说,最可行的是商家本身有能力鉴别产品。

5.2 跟踪和追溯技术 当某一产品在销售系统中流动时,跟踪和追溯技术用来跟踪监控其流动。最常见的做法是给某药品的一批包装、货件、货盘指定一个唯一的数字,这个数字置入射频识别标签(RFD),或置入条形码中,这样这个数字可被读出并与数据库中该产品的其他专门信息联系起来用于确认该产品的真伪,同时还可以用于记录该产品的

流通情况。目前,RFID是完成产品跟踪和追溯的最为看好的方法。RFID用于销售链的可行性也正在测试当中。在某些高速公路收费亭,RFID已用于电子收费,从而加速车辆通过。

6 药师在防止假劣药品中的作用

防止患者收到假药,药师的作用很重要。在假药流进患者之手之前,药师是最后一道关口。药师应采取措施将接触假药的可能性降到最小,对可疑假药时刻保持警惕,如果一种药可疑为假或已确认为假时应知道如何为患者提建议,同时向FDA或生产商通报可疑假药。

6.1 最小化风险 药师可采取几种措施将药品偏离正常渠道或假药进入药品供应链所造成的危险降到最小。美国卫生系统药师协会提出建议:医院或公共药房经理应该再评估他们药房的安全措施,并考虑实施下述措施。

- 用摄像机或ID读码器监视人货进入
- 设立受到特殊控制的自动供应区
- 确保药品直接进入药房,而不是进入中转区
- 改动库存药品的包装,使其无法重新装药销售(如在盒箱上标注医院的名称,或撕去盒箱顶部)
- 彻底损毁药品空包装和空药瓶,防止有人从废弃物中捡走再装假药
- 清理被认为有非法流动可能性的积压药品
- 核对进货记录与售出单或配药记录
- 确保按方发药的药师不经手库存清单
- 采用相连的进货序号便于查验
- 采用发票核准作为合理进货附加核查
- 保管好退回药品,减少造假者的可乘之机

另外,药房的采购人员应熟悉交易的对象,他们必须确认供货批发商是经州许可,具有合法性。药师应对从未有过业务往来的二级批发商保持警惕,

尤其是那些供应紧缺药品或超低价药品的批发商。药师还应经常学习由本单位药物与治疗学委员会制定的药品获得政策,以确保其管控措施恰当。

6.2 保持警惕,识别或怀疑假药 药房药师应接受有关造假问题的培训,以期知道在何种情况下怀疑某种药为假药。只要患者出现非典型的不良反应、异常副作用、无法解释的治疗失败,药师就应进行调查,以确定是否为假药或有缺陷的药所致。他们应关注药品的生产和包装,并将由生产商所作的改变告知患者。认真对待患者用药感受及抱怨,并在认为有必要时向有关部门报告,这对药师来说是一项重要工作。许多假药只是在患者反映其效果有变化、口服药的口味有变化、某注射剂注射时有疼的感觉而以前不是这样等情况下才被发现。所有这些反映已导致在药品销售系统中发现假药。药师应留意的是,昂贵药和短缺药比其他药更有可能被假冒或在非正常渠道经销。

6.3 报告可疑情况 怀疑有假药应立即向FDA的MedWatch专门小组或生产商报告。MedWatch是FDA一个小组,专门处理人们主动反映的与药品、装置、膳食补充相关的不良反应和产品问题。向MedWatch报告可通过FDA网站。

7 启示

美国药品销售系统之所以成为世界上最安全、管理最严格、技术最先进的系统之一,就是因为他们做到了维持该系统的高度完整性和严密性。但是,随着高新技术的发展,制售假药仍是现代药品销售系统的重大威胁。药品销售系统及参与商家,包括生产商、批发商、药师,必须不断改进工作,共建完整和严密的药品分销系统。

[收稿日期] 2010-11-15

[修回日期] 2010-11-25

美国药品供应系统的严密性及其启示(试题)

1. 美国药品分销网是一个多个实体的封闭系统,它包括哪些组成部分(多选)

- A. FDA B. 经FDA批准注册的制药企业 C. 经州行政当局批准的药品批发企业
D. 社会药房 E. 医疗机构药房

2. 美国药品供应系统形成了一套具有法律效力的规定,认为(多选)

- A. 药品是有潜在风险的商品 B. 药品生产、流通、使用需要专业人员 C. 药品需要进行监督
D. 进行药品监督的目的是保护公众的健康 E. 该规定已成为药品行业的“金标准”

3. 美国现行药品分销管理系统对系统自身提供哪些保护和质量保证(多选)

- A. FDA对药品审批始终保持高标准