



YAO YONG FU LIAO ZHI LIANG
GUAN LI GUI FAN YU XIAN DAI
FU LIAO XIN JI SHU YING YONG
QUAN SHU

★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★

药用辅料质量管理规范 与现代辅料新技术应用全书

★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★

药用辅料质量管理规范 与现代辅料新技术应用全书

主编：徐浩

(四)

天津电子出版社

第十章 健康营销

销售(selling)表现为由生产线、仓库到商业货架或医院药库的运作。药品是关系人命安危的特殊商品,因此,药品销售必须做到有记录可查;一旦药品质量发生问题,药品能及时收回。我国 GMP(1998 年修订)第十一章的标题强调了“产品销售与收回”(selling and recovery of finished products)。销售过程也包含卫生管理,防止药品被污染。

市场营销(marketing)是企业的一种市场经营活动,即企业从满足消费者需求出发,综合运用各种科学的市场经营手段,把商品和服务整体地销售给消费者,以促进并引导企业不断发展。市场(market)表现为由销售终端到消费者的运作。药品销售应以“一切为了人类健康,一切为患者服务”的宗旨,按照医药市场的需要和市场变化的规律,坚持药品质量第一、满足用户的原则,做到销售组织简化、渠道系列化,加快药品流通,资金周转。质优价廉的产品并不等于就会有好的经济效益;只有被用户认可接受的产品,才能发挥真正的效益(包括社会效益和经济效益)。药品生产企业应以市场为导向,强化为用户服务。研究药品营销的目的在于认识医药市场,开发医药市场和满足医药市场。医药商品经济的客观规律决定了药品市场的竞争,而药品市场的竞争是质量和品种及服务的竞争,也是科技和人才的竞争。有竞争,才能有进步;只有敢于竞争、善于竞争,以产品创新、科技新成果、高质量、快速信息、合理价格、良好信誉和服务为策略,才能在竞争中取胜。面对激烈的市场竞争,只有果断地谋求战略优势(如科技、人才、新产品),寻找战略时机、制定战略对策(如以基本药物目录中某类药物开发为目标),强化竞争营销,加强顾客服务与用户管理,以优质产品和服务满足用户需要,才能保证企业经济增长的质量效益。制药企业应定位在有核心竞争力的产品开发与生产上;而且在市场开发上一定要有营销战略,要有新产品过硬的质量优势,这是基础与根本,是开拓市场的本和源。要做到固本强源,一定要执行 GMP,在工艺、技术、生产、管理、经营等环节落实“质量第一”和质量否决权。宣传要多形式,服务要跟上;提高营销队伍的素质,划区推进,不断深化销售。

药品 GMP 对销售的要求只是完善批销售记录和药品退货和收回记录,这只能是最基本的要求了。但是,市场经济与企业发展的要求,对药品市场营销却提出了更高的目标、更重的任务。识别确定顾客的需求,开发新产品与开发市场,以最有效的方式来满足顾客的需要,都与销售部门有密切的关系,并要求全员参与这一过程。这就是全面质量营销(total quality marketing)。

WHO 在 1980 年公布一项规定,即药品供应系统质量保证(quality assurance in pharma-

ceutical supply system), 这为各国制定《药品经营质量管理规范》(Good Supply Practice, GSP) 提供了参考。

原国家药品监督管理局 2000 年 4 月 30 日以第 20 号令颁布了《药品经营质量管理规范》, 并以此规范为依据, 开展了 GSP 认证; 全国药品零售批发企业在 2004 年年底前必须通过 GSP 认证。

第一节 新型健康的药品市场营销

药品市场总是与医疗需求等紧密联系的, 而影响医药市场的因素很多, 主要有政治法律因素、经济因素、人口因素、社会文化因素、科技因素、价格因素以及企业市场营销活动等。例如, “三项改革”调整着医药企业结构和产品结构。而药品市场营销活动, 应以满足医疗市场及患者的各种需求为目的。

市场营销策略是企业经营战略的组成部分。企业市场营销管理是计划和执行关于商品(包括服务和主意)的观念、定价、促销和分销, 以创造能符合个人和组织目标的交换的一种过程。这个过程包括分析、计划、执行和控制; 它覆盖商品、服务和主意; 它建立在交换的基础上, 其目的是产生对有关各方的满足。

制药企业在正确的市场营销管理哲学指导下开展市场营销活动的一个首要步骤, 就是制定切实可行的市场营销组合策略。市场营销组合策略是企业经营战略的延伸和具体化。市场营销组合策略是由在预期环境和竞争条件下的企业目标市场策略、市场营销组合和市场营销资源配置优化策略等构成。

目标市场是指企业进行市场细分之后, 拟选定进入并为之服务的市场或市场面。

市场营销组合是企业为了满足目标市场的需要而采用的可控制的基本因素的组合。例如, 最初概括为四个变量(4Ps)即产品(product)、价格(price)、销售渠道(place)、促销(promotion); 在实行贸易保护的条件下, 再加上两个“P”, 即政治力量(political power)和公共关系(public relation); 从顾客的立场上看, “4Ps”相应于“4Cs”即顾客需要与欲望(customer needs and wants)、对顾客的成本(cost to the customer)、便利(convenience)与沟通(communication)。企业要经济方便地满足顾客需要, 同时和顾客保持有效的沟通。

为了使市场营销活动更为行之有效, 企业应了解各种类型的市场营销组合费用与其销售和利润之间的基本关系, 追求利润的最优化, 合理配置市场营销资源。

从本书以卫生为主题的角度, 也就是追求人类健康卫生为目的的角度, 来讨论以下新型健康的药品市场营销策略。

一、健康教育的营销策略

有一家以研发和生产胰岛素系列产品为主的制药公司, 将 90% 的市场推广费用都花在了糖尿病的健康教育方面, 包括了医生教育和患者教育。投资健康教育, 是这家制药企业开拓医药市场的营销策略。

1. 新产品开发的学术推广等形式的医生教育

这家制药公司在新产品上市时所做的市场推广活动主要是围绕新产品组织一系列学术会议。请那些做过临床的医生把临床结果客观而详细地介绍给其他医生,使医生们了解新产品在疗效、安全性等方面的优势。当医生们对新产品有了一定的认识后自己会判断新产品是否比老产品更好,决定哪些患者更适合用什么样的产品。通过学术会议的推广,使医生掌握更多的关于新产品的信息。

这家制药公司与中华内分泌学会和国际糖尿病研究权威机构 steno 糖尿病医院合作,在中国启动 STAR(星)计划,对医生提供专业培训,以提高对糖尿病的防治水平;特别是在 2002 年又与卫生部签署一项 5 年健育计划,投资 2000 万元赞助中国 300 多个县级以上城市的医生教育。

2. 开展糖尿病关怀俱乐部等形式的患者教育

这家制药公司针对中国公众忽视糖尿病危害的状况,加强对公众及糖尿病患者的宣传,启动了糖尿病教育工程;赞助全国 70 多家医院设立了病人教育中心;成立了糖尿病人关怀俱乐部,请有名的专家来到现场,为患者义诊咨询,讲授糖尿病防治知识……。

这家制药公司开展糖尿病教育活动是长期的战略活动,在最初 5 年是亏损的,直到 1999 年才摆脱赤字。但是,效果出现了:这家制药公司胰岛素系列产品拥有了中国 50% 的市场。

二、帮助医疗机构提高诊断率和治愈率的营销策略

据资料,中国目前已经成为全世界仅次于印度的糖尿病大国,且患病人数仍在逐年增加,也就是说,中国糖尿病用药市场在迅速扩大。但是,中国的糖尿病诊断率和正确治疗率还比较低,公众对糖尿病危害的认识也需要加强。有数据显示,美国的糖尿病诊断率为 50%,而中国只有约 10% 的患者被诊断出来接受治疗。从胰岛素用量来看,国际上超过 40% 的糖尿病患者在接受治疗时使用胰岛素,而中国不足 20%,胰岛素用量仅为美国的 1/20。诊断率较低,正确使用胰岛素的人较少,使中国胰岛素市场相对还比较小。因此,帮助医疗机构提高诊断率和正确治疗率、治愈率,不仅是医疗机构与患者的需求,而且也有关生产企业抢占市场先机、开拓市场铺平道路。

这家制药公司就是诺和诺德(中国)制药有限公司。中国医药报为此种营销策略专门作了介绍。

第二节 一切为了消费者健康的 ORO 技术理念

加入 WTO 以后,我国的各行各业面临着前所未有的机遇和挑战,医药行业更是如此。科技是第一生产力。我国的制药企业只有依托高科技、新理念、新技术,不断开发新项目、新产品,才能生存与发展。在此前提下,一种反映现代制药产业的发展方向,有助于企业增强市场竞争力的一切为了消费者健康的 ORO 技术理念应运而生。此处结合企

业经营活动及技术应用来简介这种健康向上的技术理念。

ORO 涵盖 5 个方面的内容,它们分别是:原创(originative)、优化(optimize)、定向(oriented)、有效(operative)和值得信赖(reliably)。这些字头组合暗合了西班牙文中的“ORO”(奥柔)一词,它是“金子”的含义,意味着纯正、珍贵、无可替代,象征该技术理念的先进和宝贵。对制药企业而言,ORO 技术理念就是:坚持自己的原创精神;不断优化现代制药技术;采用定向开发用药的概念;提供安全、有效的产品,真正值得消费者信赖。

一、原创:坚持自己的原创精神

原创代表了新生的活力,体现了向上的精神。ORO 技术理念对于原创性的要求首先体现在产品的研发中,要坚持原创精神,运用现代制药技术,努力开发新型制剂;在产品的销售服务上,积极开拓全新的销售和服务理念,让产品更贴近消费者提供更便捷的服务。上一节介绍的“健康教育的营销策略”就是一个典型的例子。

二、优化:不断优化现代制药技术

优化,首先是技术上的整合与优化。在整个 ORO 技术理念的具体执行过程中,应事事从整体出发,通过对先进技术和理念的不断优化整合,寻求一种更安全、有效的治疗方法,力图在治疗上达到最佳效果。其次,从单纯依赖技术全面扩展到对消费资源的整合上,企业要通过医疗人士的帮助,建立一个由制药企业、医生和患者组成的互动平台,在广泛的传播中建立一种良性互动,从而提供最佳的服务。同时,还要将上述的理念积极贯彻到服务中去,技术和产品是这样,销售和服务同样如此。只有坚持不断改善服务和 service 方法,才能取得更佳的效果。上一节的讨论有助于对此的理解。

三、定向:采取定向开发用药

定向是个技术理念,就是利用自己的技术优势,继续研制开发一些定向发挥药力的产品。但这仅仅是浅层次的对消费者健康的关怀。在让药品定向发挥药力的同时,企业应同样把定向技术理念上升到企业经营的高度予以贯彻,在产品的销售和服务中,坚持灌输“定向”理念,进行最有针对性的服务。

四、有效:提供安全有效的药品

在上述原创、优化、定向的基础上,产品真正的安全、有效体现在既能帮助患者解除病痛,又能使患者安心使用,降低费用上。

药品的安全、有效、均一、稳定以及经济性,是基本药物遴选的基本原则,也是产品保持生命周期(product life cycle, PLC)的基础。

五、值得消费者信赖

制药企业实施 GMP 并通过认证,进一步实施 QMS、EMS、OHSMS,会增强社会与公众的信赖。企业的各种形象(包括卫生管理)会提升企业的各种效益。

在企业经营交往中,应以良好的信誉作为保证;在服务中,应秉承“以顾客为关注焦点”的理念,向公众提供行之有效的服务,应让用户体验到企业的贴心和周到。只有这样,才能让企业成为值得消费者信赖的企业,让产品成为消费者信赖的产品。

传统观念往往把技术看成一种生产或服务的方式,或者看成是某个化学或物理的反

应,抑或是一段过程的把握或控制。现代企业不能把采用先进的适用技术仅仅当作一个简单的技术工艺,或者是单纯的生产服务,而应把它作为代表制药发展方向的技术应用理念,以指导经营活动。ORO 技术理念既代表了企业技术应用的原则,又反映了现代制药技术的发展方向,同时更是一种指导企业经营服务的理念。

ORO 技术理念作为一种可以指导经营行为的技术理念,它将促使企业坚持自己的原创,不断整合优化技术,定向服务于大众,使产品真正有效而经济。如今,一些企业已把这种先进的技术理念运用到产品的具体研发、生产、销售和服务过程中。

ORO 技术理念是制药观念的革新,是对传统技术理念的一个发展,它提升了产品的含金量,增强了市场竞争力,有助于企业更好地为大众的健康服务,也将为医药行业发展注入新的活力。

本书介绍这种理念,不仅希望制药企业能吸取营养,应用到研发、生产、销售服务中,而且主要与法律所禁止的一些销售行为作一对比,从而提升积极向上的新型健康的药品营销策略模式。

第三节 药品的售后服务与必要时收回

在质量管理的理论中,美国的质量管理专家朱兰(J·M·Juran)博士用质量螺旋曲线描述了产品质量产生、形成和实现的运动规律的理论模式,也体现了开展质量管理的基本原理。为了实现质量的适用性,提高产品质量,改进老产品,开发新产品,至少要经过市场调查到售后服务共 13 个步骤。其中包括了产品及其工艺的卫生设计。

药品的售后服务是值得重视必不可少的重要环节。从广义上说,药品的售后服务内容比较广泛,主要是以用户访问、征求意见、退货处理等方式进行;但从质量保证方面说,还应包括售后成品质量检查、售后药物安全性评价等。

我国 GMP(1998 年修订)强调制药企业应建立药品退货和收回的书面程序,并有记录,以及对收回的药品制剂必要时销毁的规定,说明有关部门对保障人们用药安全有效十分重视。

一、用户访问

用户访问应根据不同内容要求,酌情采用函电征询、上门访问、书面调查、邀请用户座谈和利用会议调研等方式,广泛征求收集用户对药品质量的评价意见,建立药品质量、质量管理征询意见书。

药品质量、质量管理征询意见书的格式,可以按有关规范要求的内容进行设计。其内容包括:

- (1)药品质量方面的意见 包括药品的外观、包装质量、内在质量,可请被征询意见的单位列出具体的品名、规格、数量、批号、厂名、产地、进货日期、具体质量情况。
- (2)工作质量方面的意见 包括药品供应情况、运输、差错、问题处理、服务态度等。

(3)建议与要求 用户的建议与要求是从实践中来的,在一定程度上反映了企业存在的问题。

每次访问应事先做好充分准备,明确访问目的,拟订调查提纲,组织好访问人员,注重工作效果,并做好访问记录,建立用户访问工作档案。企业对用户反映的意见和提出的问题必须跟踪了解,研究整改措施,做到件件有交待,桩桩有答复。

按照全面质量管理的理论与实践,对来自客户的意见要认真研究对待,找出问题的症结,按照 PDCA 循环和朱兰质量螺旋曲线,提出解决问题的办法,认真解决。

二、产品收回

我国 GMP(1998 年修订)第七十九条规定:“药品生产企业应建立药品退货和收回的书面程序,并有记录。药品退货和收回记录内容应包括:品名、批号、规格、数量、退货和收回单位及地址、退货和收回原因及日期、处理意见。因质量原因退货和收回的药品制剂,应在质量管理部门监督下销毁,涉及其他批号时,应及时处理。”

(1)制药企业应建立药品退货、收回、处理的管理制度和标准操作规程(SOP)。

(2)药品退货和收回,必须有书面记录;退货(收回)记录的内容包括:品名、批号、规格、数量、退货和收回单位及地址、退货和收回原因及日期、处理意见。

(3)退货和收回药品应做原样鉴定并保存。经检验确因质量问题,不能使用的药物制剂,应在质量管理部门监督下销毁,涉及其他批号时,应同时处理。

(4)退货和收回药品,经检验可进行返工处理的,应制定返工方案报技术管理部门批准。返工后产品经质量检验部门检验合格,签发检验合格报告单,才能再行销售。

第十一章 科学认识与掌握药品不良反应

药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)主要指合格药品在预防、诊断、治疗疾病过程中,采取正常用法用量下出现的与用药目的无关的、或意外的有害反应。据不完全统计,我国每年因药源性事件造成死亡的人数达几十万人。药品是特殊商品,是由可调节人体生理机能的物质组成的。这一特性决定了药品具有双重性,既治病又致病。一个药品由于上市前实验室研究、动物实验和人体临床试验条件的限制,一些发生率低甚至可造成对人体重大伤害的有害反应只有通过广泛使用才能发现。因此为健康用药,对上市后药品进行不良反应监测是非常必要的。

我国 ADR 监测工作起步于 20 世纪 80 年代初期,1983 年卫生部组织建立了 ADR 监察报告制度;1985 年实施的《药品管理法》明确了 ADR 监测工作在法律中的地位。1989 年成立了卫生部药品不良反应监察中心,1999 年更名为国家药品不良反应监测中心。

新修订的《中华人民共和国药品管理法》第七十一条规定:“国家实行药品不良反应报告制度。药品生产企业、药品经营企业和医疗机构必须经常考察本单位所生产、经营、使用的药品质量、疗效和反应。发现可能与用药有关的严重不良反应,必须及时向当地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门和卫生行政部门报告。具体办法由国务院药品监督管理部门会同国务院卫生行政部门制定。对已确认发生严重不良反应的药品,国务院或省、自治区、直辖市人民政府的药品监督管理部门可以采取停止生产、销售、使用的紧急控制措施,并应当在 5 日内组织鉴定,自鉴定结论做出之日起 15 日内依法做出行政处理决定。”

1999 年 11 月 23 日,原国家药品监督管理局与卫生部联合印发了《药品不良反应监测管理办法》(试行)。2000 年 6 月召开了全国第一次 ADR 监测工作会议。2001 年召开了全国 ADR 监测工作座谈会,建立了 ADR 信息通报制度,印发了第一期 ADR 信息通报。至 2002 年底,全国省级 ADR 监测中心组建全部完成,全国已有 32 个省级 ADR 监测中心(含军队的 ADR 监测中心);国家 ADR 监测中心在 2002 年内收到的 ADR 病例报告首次达到 1.7 万份,并发布 ADR 信息通报。这项工作,对防止和减少严重 ADR 的重复发生,促进药品的合理使用,提示制药企业提高药品质量,发挥了有效的预警作用,较好地保证了广大群众的用药安全。

第一节 药品不良反应及其监测

药品是防病治病的重要武器,必须保证其安全有效。药品生产企业当然也希望本企业的产品安全有效,受到消费者欢迎,以利于企业的生存与发展。但是,药品犹如一把双刃剑,也会发生不良反应。医疗实践表明,即使按照质量标准已检验合格的药品,在正常用法用量情况下也会在一部分人身上出现不良反应或药源性疾病,严重的甚至能引起伤残、畸胎、癌症或死亡。药品不良反应,不容忽视。

为了人类更健康,为了公众用药更加安全有效,药品生产企业应充分发挥在药品不良反应监测工作中的重要作用。

一、药品不良反应的类型

《药品不良反应监测管理办法》(试行)对“药品不良反应”定义为:“主要是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。”

“可疑不良反应”是指怀疑而未确定的不良反应。

“新的药品不良反应”是指药品使用说明书或有关文献资料上未收载的不良反应。

WHO 对 ADR 的定义是指为了预防、诊断或治疗,给人使用一定的药物剂量,发生的任何有害和非预期的反应。

药品不良反应包括了副作用,毒性作用,后遗反应,过敏反应,特异质反应,致畸、致癌、致突变作用,二重感染,有害的相互作用和药物依赖性,也包括由于药品质量问题和用药不当引起的有害反应。这是一个广义的 ADR 概念。

在药品不良反应监测(advers drug reaction monitoring)工作中,主要针对药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应,不包括由于药品质量问题和用药不当引起的有害反应。

根据 ADR 与药理作用的关系,一般分为 A 型和 B 型不良反应两类。

A 型不良反应是由于药理作用的增强所致,一般与剂量的大小有关,容易预测,发生率高而死亡率低。

B 型不良反应与药理作用无明显关系,与剂量无关,难以预测,一般发生率低而死亡率高,是 ADR 监测报告工作的重点。

国家对 ADR 实行逐级、定期报告制度。严重或罕见的药品不良反应需随时报告,必要时可以越级报告。

药品不良反应的报告范围如下:

(1)上市 5 年以内的药品和列为国家重点监测的药品,报告该药品引起的所有可疑不良反应。

(2)上市 5 年以上的药品,主要报告该药品引起的严重、罕见或新的不良反应。

从理论上说,药品自身的特殊性及其质量问题是发生药品不良反应的重要原因之一。

许多药物制剂是复方成分,临床上多药并用十分普遍。药物之间相互作用方面的规律尚未完全掌握。即使是单一有效成分的制剂,有效成分在化学结构上有不同的异构体,可以对人体不同的组织、器官、系统产生不同的药理作用。另外,在药物与人体的相互作用方面也存在着个体差异。

在实践上,新药的审批主要根据动物实验和临床试验的结果。动物与人在种属、遗传、新陈代谢类型、酶系统的功能、行为表现、精神活动等方面有很大的种属差异。而临床试验的时间短,人数少,病例经过严格的挑选,用药条件受到严格控制,许多 ADR 包括一些严重反应难以发现。

以上这些情况不能否定新药审批工作的重要性和必要性,只能说明药品上市前的审批不能代替上市后的继续监察与监测。

影响 ADR 发生的因素很多。例如:

(1)在药品方面 药品的化学成分、化学结构、理化性质、剂量剂型、给药途径和给药方法,药品中可能含有的杂质、水解、降解、聚合、氧化产物,药品的相互作用等。

(2)在机体方面 用药者的种族、民族、性别、年龄、体重、胖瘦程度、营养状况、血型、遗传因素、酶系统功能状况、原患疾病和肝肾功能、特异体质等;

(3)在环境因素方面 职业、生活环境等。

上述因素对每一种具体药物的不良反应有何影响,是一个非常复杂的问题,这方面有些什么规律,人们远远没有掌握。药品投产后,在实践中使用的情况要比审批前临床试验的情况复杂得多。如果遇到了药品使用说明书上没有列入的可疑不良反应,应该认真地对待,详细地分析,列入 ADR 监测范围。

二、药品不良反应监测

20 世纪以来,国际上接连发生数十起重大的药害事故,有 12 起药害特别引人注目,其中 60 年代初的“反应停”事件,在 28 个国家引起 12000 名婴儿的海豹肢畸形和 1000 多人患多发性神经炎,引起全世界的震惊。不少国家开始建立上市后药品的不良反应监察报告制度,系统地对上市药品进行监察,使严重不良反应在少数人身上一出现就能迅速采取措施,保证更多的人用药安全。例如,青霉素过敏试验就是一个明显的例子。

早在 1961 年,美国医学会把原来针对某些药物的重症血液病报告扩大到所有药物的 ADR 监察。1962 年,美国国会通过了《食品、药品、化妆品法》修正案,要求药品生产企业向美国 FDA 报告与其产品相关的一切不良反应事件;美国药品安全委员会于 1964 年建立了黄卡制度,开始收集 ADR 报告。

沙利度胺事件后,世界卫生大会于 1962 年、1963 年两次通过决议,一方面要求 WHO 总干事制订一个提高药品安全性、有效性计划,一方面要求 WHO 的各成员国建立药品不良反应的监察报告制度,收集各种 ADR 病例并进行国际交流。这两次会议以后,一些国家开始建立药品不良反应监察报告制度。WHO 又于 1964 年、1965 年召开了专家组会议,讨论、交流各国建立报告制度的情况与经验,讨论如何进行国际合作的问题。1968 年 2 月,WHO 制订了国际药品监察合作计划,并在 1970 年美国弗吉尼亚成立国际药品监察合

作中心。该中心后来迁往瑞士日内瓦的 WHO 总部,然后又于 1978 年迁往瑞典的乌普萨拉市至今。成员国及时把本国的不良反应病例报告上述合作中心,该中心每季度一次把汇总、分类情况通报各成员国。

为了充分发挥医学专业人员在 ADR 监测工作中的作用,国际制药工业协会联合会从 1985 年起,资助国际医学组织联合会开始了另一项 ADR 监测和评价计划。不仅收集正常用法用量下的不良反应,也收集过量中毒、药物滥用情况下的 ADR 和药物依赖性的情况,并且对一些重要的不良反应,组织专题的药物流行病学调查。

我国 1998 年 3 月正式加入 WHO 国际药品监测合作组织,定期向 WHO 报送 ADR 报告。截止 2002 年底,已超过 1 万多份。我国不仅在药品管理法律法规方面对 ADR 监察纳入法制化轨道,而且在组织上形成了全国性的 ADR 监测网,在科学研究方面及临床实践方面做了大量的工作。通过对药品不良反应监测,我国对苯丙醇胺药品制剂、枸橼酸西地那非片、苯甲醇注射溶媒、门冬酰氨酶注射剂、西沙必利片、莫西沙星制剂、含雷公藤制剂、鸦胆子乳、乙酰门冬氨酸钾镁注射剂(天甲美)、西立伐他汀片(拜斯亭)等药品进行了不良反应监测和再评价,依法对含苯丙醇胺药品制剂、西沙必利片、西立伐他汀片采取了行政措施,维护了公众用药安全,在社会上产生了很大影响。

虽然我国 ADR 监测工作取得一定成绩,ADR 监测体系已基本形成,但公众对 ADR 知识的了解程度,医务工作者和生产厂家对 ADR 的重视程度,还远远不够。随着科技的飞速发展,药品的更新换代速度越来越快,人们对健康的要求也越来越高,为此,加强对大众 ADR 知识的宣传,强化医药工作者对 ADR 监测的责任意识,尽快建立起一支庞大而专业精良的 ADR 监测队伍,提高我国 ADR 监测的整体水平,已提到了人们用药安全有效的议事日程。

三、ADR 评价要点及因果关系评价原则

1. ADR 评价要点

ADR 评价是弄清药品与 ADR 之间的因果关系。医生进行评价时需知道病人的治疗情况和各种检查的资料,因此对每个病例都应做好临床记录。为了准确地排除药品以外的其他客观存在因素,评价时要注意以下几点:

(1) 仔细询问病人的用药史,防止遗漏致病药品。

ADR 有潜伏期,A 型反应的潜伏期决定于药品的药理作用;B 型反应的潜伏期,如果反应是属于变态反应时,其潜伏期决定于患者是否处于致敏状态。在致敏状态下用药,反应可在数分钟至几小时之间发生。病人的致敏状态在用药过程中形成者,第 1 次用药至发生反应的潜伏期较长,甚至可在 20 日以上。所以病人的用药史应包括最近几个月所应用的药物。

(2) 原有疾病引起并发症的可能性。

(3) 遗传特征及药物过敏史。

患者本人或家族有药物过敏史的,较易发生过敏反应;药物代谢中慢乙酰化者易发生某些药物的毒性反应。

- (4)对原有疾病的诊断方法可能产生的影响。
- (5)手术及其他治疗方法可能产生的后果。
- (6)某些生活习惯,如吸烟等引起反应的可能性。
- (7)患者的精神作用的可能性。本人及家族有无精神病史。
- (8)ADR 是由单种药所引起的,还是由药物相互作用所致。
- (9)上述几种因素综合作用的可能性。

2. ADR 因果关系评价要点

因果关系的评价是 ADR 监测工作中非常重要的步骤。

目前世界各国进行因果关系分析评价的方法和标准各不相同,就准确性和可靠性而言,尚没有公认的最好方法。我国的 ADR 监测中心参考国外经验并结合国情,制定了因果关系分析评价标准,以便于全国对 ADR 报告的统一评价。

评价因果关系的 5 条原则:

- (1)开始用药的时间和可疑 ADR 出现的时间有无合理的先后关系。

要有用药在前、ADR 在后的关系,而且要看间隔长短是否合理。各种 ADR 的潜伏期长短不一,要根据不同药品、不同 ADR 的具体情况进行判断。在报告时,应尽可能明确、具体地注明用药时间和 ADR 出现的时间。

- (2)可疑 ADR 是否符合该药品已知的 ADR 类型。

可疑 ADR 如果符合该药品已知的 ADR 类型,有助于确定因果关系。但是,如果不符合,也不能轻易否定,因为许多药品的 ADR 还没有被人们完全了解,使用多年的老药也常有新的 ADR 出现。

(3)所怀疑的 ADR 是否可以用患者的病理状况,并用药、并用疗法或曾用药、曾用疗法来解释。

治疗疾病的过程中经常会同时或先后使用多种药物及疗法,许多 ADR 是由于药物的相互作用或药物的其他疗法(如放射治疗等)的相互作用所引起。报告时要尽可能详细地说明并用药、并用疗法、曾用药和曾用疗法的情况。

- (4)停药或降低剂量后,可疑 ADR 是否减轻或消失。

发现可疑的,特别是严重的 ADR 而停药之后或降低剂量之后,ADR 的消失或减轻,有利于因果关系的分析判断。

- (5)再次接触可疑药品后是否再次出现同样反应。

ADR 再现可肯定因果关系,有时不做再给药试验,仔细询问患者的 ADR 既往史,也能了解到重要信息。

根据因果关系评判的 5 个基本原则,可以把因果关系分为五级:不可能、可疑、可能、很可能、肯定。

判定标准如下:

	1	2	3	4	5
肯 定	+	+	-	+	+
很可能	+	+	-	+	?
可 能	+	+	±	±	?
可 疑	+		±	±	?
不可能	-		+	-	-

说明：“+”表示肯定；“-”表示否定；“±”表示难以肯定或否定；“?”表示情况不明。

第二节 制药企业在 ADR 监测中的责任

药品生产企业在药品不良反应监测工作中负有一定的法律与道义上的责任,也应该在药品不良反应监测工作中发挥一定的作用。同时,药品生产企业开展本企业产品的不良反应监测工作,不仅为新药研究开发提供线索,而且为药品 GMP 所规定,成为药品生产企业必须履行的责任义务。

一、制药企业在 ADR 监测中的责任

前已述,《药品管理法》第七十一条规定了国家实行药品不良反应报告制度,并明确了药品生产企业对本单位所生产的药品的质量、疗效和反应进行考察的责任。

《药品不良反应监测管理办法》(试行)第十五条规定:“药品生产企业应对本企业上市 5 年以内的药品的安全有效问题进行密切追踪,并随时收集所有可疑不良反应病例,按季度向所在省、自治区、直辖市药品不良反应监测专业机构集中报告,对其中严重、罕见或新的药品不良反应病例,需用有效方式快速报告,最迟不超过 15 个工作日。”

药品生产企业享有通过生产药品获取利润的权利,就应该承担药品不良反应监测的义务,即法律规定的一种义不容辞的任务,或者说,药品生产企业要承担药品不良反应监测工作的法律责任。制药企业应把药品成分、注意事项及可能发生的不良反应在包装或说明书上写清楚。例如,1995 年在上海市发生服用卡马西平药片的患者因该药说明书漏印不良反应而发生药害的诉讼,经调查审判,生产该药的厂家进行了损害赔偿,并更正卡马西平说明书。

二、制药企业在 ADR 监测中的作用

(1) 制药企业可以在资金上对 ADR 监测工作发挥作用。

制药企业可以提供一笔资金参与 ADR 监测工作,或者提供资金给负责 ADR 监测的研究机构,或者自己组织一些专门技术人员参与调查处理本企业产品的不良反应。

为了加强 ADR 的监测、研究和对不良反应受害者给以适当的救济,日本政府从 1979 年起开始设立“药品副作用救济研究促进基金”,主要由药品生产企业按销售额的一定比例提供。在 1981 年前最高时达 1‰,1982 年后因资金已有一定的基础,改为 0.1‰。

(2)重视 ADR 监测以维护本企业的信誉和利益。

制药企业之所以应该重视 ADR 监测工作,不仅仅是由于法律法规的规定,同时也是为了维护本企业的信誉和利益。一旦自己的产品出现了严重的不良反应,不但该产品的销售额会大幅度下降,而且也影响本企业其他产品的信誉和企业的形象,这对企业来说,是一个致命的问题。例如,前联邦德国的格仑南苏药厂之所以迅速倒闭,主要原因就是“反应停”药害事件,社会舆论压力大,损害赔偿也大。

(3)制药企业在 ADR 监测工作中为开发新药积累资料。

对于一个开发型的药品生产企业,通过对本企业产品不良反应的监测,可以为本企业的新药开发收集重要的资料。例如,阿托品当用于解除平滑肌痉挛时,由于抑制腺体分泌而引起的口干就是它的副作用;因此,阿托品可用于手术麻醉前给药,防止腺体分泌而引发并发症。再如,磺脲类药物甲磺丁脲(D 860)就是利用磺酰胺类降血糖副作用而研究成功的。

国际上一些大的医药集团不仅总部在研制新药,而且设在国外的分部也在研制新药,即使分部没有能力进行新药开发,但是所收集的资料(包括 ADR 资料)对总部的研究决策总是有用的。

第十二章 从自检到认证

自检 (self - inspection) 是指药品生产企业内部对药品生产过程实施 GMP 标准的检查, 实质上也是对企业完善质量管理体系的自我审核。自检工作必须有组织、有计划、有标准, 按规定要求和程序进行。自检应该把卫生管理作为一项必不可少的内容。

药品 GMP 对制药企业进行自检的要求是强制性的。我国 GMP (1998 年修订) 第十三章自检有两条规定。

第八十三条规定: 药品生产企业应定期组织自检。自检应按预定的程序, 对人员、厂房、设备、文件、生产、质量控制、药品销售、用户投诉和产品收回的处理等项目定期进行检查, 以证实与本规范的一致性。

第八十四条规定: 自检应有记录。自检完成后应形成自检报告, 内容包括自检的结果、评价的结论以及改进措施和建议。

原国家药品监督管理局 2002 年 12 月 11 日以国药监安[2002]442 号文下达了“关于印发《药品生产质量管理规范认证管理办法》的通知”。该办法第五条规定申请药品 GMP 认证的生产企业报送的资料中应包括“药品生产管理和质量管理自查情况 (包括企业概况及历史沿革情况、生产和质量管理情况、前次认证缺陷项目的改正情况)”。

因此, 可以说自检是实施药品 GMP 不可缺少的要素, 在药品 GMP 认证检查中处于前沿的战略地位。有必要从质量管理的理论上了解自检的重要性, 了解自检的程序。但重要的是, 药品生产企业是否真正认真地实施了药品 GMP。

第一节 自检在 GMP 认证中的地位

自检在 GMP 认证中处于前沿的战略地位, 制药企业必须先行几次自检 (新建企业要少一些), 通过持续改进, 在符合国家的 GMP 基本要求的基础上, 更上一层楼, 不断完善。

一、自检是 TQM 和 GMP 的一个环节

自检是企业内部对药品生产实行全面质量管理 (TQM) 的检查, 是对实施 GMP 的检查。

质量是企业的生命。制药企业能保持生命健康的标志就是符合 GMP。

对自检不能理解为单纯的质量检验, 也不能停留在统计质量控制阶段, 而是要

用 TQM 的理论与方法来检查执行 GMP 的情况。TQM 强调企业全员参加,全过程的质量管理,运用系统的观点,综合而全面地分析研究药品质量问题。自检则是全面质量管理过程的一个环节。自我检查的过程要坚持实事求是,科学分析,用数据和事实反映质量问题。同时,也要遵循 TQM 理论中的 PDCA 循环的工作程序,使用先进的专业技术、检测手段、电子计算机,以及先进的科学管理方法,运用多种多样、因地制宜的方法进行自检,达到“用最少的投入,又多又好地生产出满足用户要求的产品”的目的。这种定期或不定期的自检(内部质量审计)实际上就是对执行 GMP 的自我认证,就是纳入 PDCA 循环,不断地进行业绩改进。只不过“认证”一词用于第三方审核。

质量管理的任务之一,就是把分散在企业各部门的质量职能有机结合起来,进行有效的组织、协调、监督、检查,从而保证和提高产品的质量。这里,自检就是一个重要的环节,既是 TQM 的一个环节,也是 GMP 的一个环节。因此,自检就是企业通过以质量管理部门为主的自检组织,对本企业的 QMS 以及药品生产过程、厂房、设施、设备、物料、卫生、质量管理等方面定期或不定期的进行全面检查或局部检查(如以防止污染的卫生管理为主题的检查),从而评价其是否与 GMP 的要求相一致,发现缺陷及时改进,以保证药品生产各环节符合 GMP 的相关要求。

世界卫生组织(WHO)的 GMP(1992 年版)在第九章自检与质量审查中要求,为了能严格保持与所有生产程序及规定的控制要求相符合,制药企业可考虑指定一个专家或一批专家,负责经常地对它的整个生产过程及控制操作进行定期检查。

对制药企业来说,要更好地进行全面质量管理和实施 GMP,必须做好一系列的基础工作。其中最直接最重要的是质量教育工作、质量责任制、标准化工作、计量工作、质量信息工作等。这些都应列入自检的范围。

二、自检实质上是企业内部对产品质量的审计

质量审计(quality audit)是对产品、生产过程、设备、厂房设施及质量管理体系的正式审查以视其是否与预定的质量标准相一致。质量审计的目的在于为一个企业内的作业对所生产产品质量的影响提供有价值的信息。

审计,又称审核。ISO 9000:2000 对“审核”(audit)定义为:“为获得审核证据并对其进行客观的评价,以确定满足审核准则的程度所进行的系统的、独立的并形成文件的过程。”对“审核证据”(audit evidence)定义为:“与审核准则有关的并且能够证实的记录、事实陈述或其他信息。”对“审核准则”(audit criteria)定义为:“用作依据的一组方针、程序或要求。”

从上述定义可以理解,质量审计的过程也是文件化的过程。质量审核可以是内部或外部的目的而进行的,因此,质量审核可以分为内部质量审核和外部质量审核两大类。内部质量审核,有时称为第一方审核,用于内部目的,由组织自己或以组织的名义进行,可作为组织自我合格声明的基础。我国 GMP 称之为“自检”。外部质量审核包括“第二方审核”和“第三方审核”。第二方审核由组织的相关方(如顾客)或由其他人员以相关方的名义进行。第三方审核由外部独立的组织进行。这类组织提供符合要求(如 GB/T 19001