

药品管理法修订背景下医疗机构制剂监管创新与完善

霍增辉 (北京中医药大学, 北京 100029)

摘要 目的: 分析修订的《药品管理法》在医疗机构制剂监管上的创新, 为医疗机构制剂监管完善提供建议。方法: 查阅相关文献和法规, 结合我国医疗机构及医疗机构制剂行业现状, 对医疗机构制剂监管进行评析。结果: 修订后的《药品管理法》的实施对医疗机构制剂发展将产生积极影响, 其内容涵盖简化审批程序、修改调剂使用原则、细化和强化过程监管、完善法律责任。结论: 修订的《药品管理法》在医疗机构制剂监管方面有创新性的制度设计, 但与之衔接的下位规章需进一步修订、完善。

关键词: 医疗机构制剂; 监管; 创新; 完善

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)05-0514-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.05.003

Innovation and Improvement of the Supervision of Pharmaceutical Preparations in Medical Institutions in the Context of *Drug Administration Law* Revision

Huo Zenghui (Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To explore the innovative features of the revised *Drug Administration Law* in the supervision of pharmaceutical preparations of medical institutions and provide insights for the improvement of the supervision of pharmaceutical preparations in medical institutions. **Methods:** By reviewing the relevant literatures and investigating the current situation of pharmaceutical preparations in medical institutions, supervision and administration of pharmaceutical preparations in medical institutions were discussed and assessed. **Results:** Implementation of the revised *Drug Administration Law* will have a positive impact on the development of pharmaceutical preparations in medical institutions, including simplification of the approval process, revision of the principles for the use of dispensers, refinement and strengthening of process regulation and improvement of legal responsibilities. **Conclusion:** Revised *Drug Administration Law* has various innovative features for the supervision of pharmaceutical preparations in medical institutions, but the supporting documents and guidelines shall be further revised and improved accordingly.

Keywords: pharmaceutical preparations in medical institutions; supervision; innovation; improvement

医疗机构制剂是医疗机构根据本单位临床需要经批准而配制、自用的固定处方制剂^[1]。医疗机构制剂是医院药品的重要组成部分,大部分是治疗罕见病的孤儿药和儿童、老年用药等特殊领域药物,在临床防病治病、填补用药空缺、提高人民健康水平中发挥着不可或缺的作用,尤其是一些特色医院制剂,能够有效满足患者临床特殊用药需求,是上市药品无法替代的。

我国医疗机构制剂的现状不容乐观。近年来,我国医疗机构制剂供应保障能力日渐萎缩。据统计,全国医疗机构制剂室由换证前的8938家减为4944家,减少了44.7%;配制大容量注射剂的制剂室也由换证前2492家减少为1182家,取消比例占67.8%^[2]。以北京市为例,医院制剂室已减至42家,注册制剂品种由7200余个减少到3402个^[3]。

我国规范和调整医疗机构制剂的法律、法规、规章主要有《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》)、《药品管理法实施条例》、《医疗机构制剂配制监督管理办法》(试行)、《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)、《医疗机构制剂配制质量管理规范》(试行)等。

《药品管理法》由第十三届全国人民代表大会常务委员会第十二次会议于2019年8月26日通过修订,并于2019年12月1日施行。修订后的《药品管理法》^[4]以加强药品管理、保证药品质量、保障公众用药安全和合法权益、保护和促进公众健康为根本宗旨和立法目的,由以企业管理为主转为以产品管理为主,强化全过程监管,实施药品上市许可持有人制度,改革完善药品审评审批制度,鼓励药品创新,加强事中事后监管等一系列创新和完善。

1 新修订《药品管理法》对医疗机构制剂监管的规定

新修订的《药品管理法》第六章专章规定了医疗机构药事管理,制度设计做了较大的调整和创新,主要体现在以下几个方面。

1.1 简化了医疗机构制剂审批程序

医疗机构制剂审批由省级卫生行政部门、药品监督管理部门共同审批改为只须药品监督管理部门审批。原《药品管理法》规定:医疗机构配制制剂,须经所在地省、自治区、直辖市人民政府卫生行政部门审核同意后,再由省、自治区、直辖市人

民政府药品监督管理部门批准,发给《医疗机构制剂许可证》。修订后的《药品管理法》第七十六条规定:医疗机构配制制剂,应当经所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准,取得《医疗机构制剂许可证》。删除了须省级卫生行政部门审核同意的前置程序,即无须省级卫生行政部门审核同意。

1.2 修改了调剂使用的原则

医疗机构制剂的调剂使用由一般不得调剂使用改为批准即可调剂,明确了医疗机构制剂调剂使用的规定,有利于充分发挥医疗机构制剂的作用。原《药品管理法》规定:只有在特殊情况下,经国务院或者省、自治区、直辖市人民政府的药品监督管理部门批准,医疗机构配制的制剂可以在指定的医疗机构之间调剂使用。亦即一般情况下不得调剂使用,只有特殊情况下才可以调剂。何为特殊情况下,现行《药品管理法实施条例》第二十四条第二款对此的界定:发生灾情、疫情、突发事件或者临床急需而市场没有供应时,经国务院或者省、自治区、直辖市人民政府的药品监督管理部门批准,在规定期限内,医疗机构配制的制剂可以在指定的医疗机构之间调剂使用。《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)第二十六条对调剂使用的规定亦是如此。

修订后的《药品管理法》第七十六条第二款删除了“特殊情况下”规定,修改为“经国务院药品监督管理部门或者省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门批准,医疗机构配制的制剂可以在指定的医疗机构之间调剂使用。但调剂使用的程序如何,并未涉及。《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)第二十七条规定了调剂使用程序。

1.3 增加了中药制剂配制的规定

修订后的《药品管理法》第七十六条第一款增加了“法律对配制中药制剂另有规定的除外”,此规定和《中医药法》中关于配制中药制剂的规定相衔接,亦即明确了医疗机构配制中药制剂适用《中医药法》的规定。中医药法第三十二条规定应用传统工艺配制的中药制剂品种,向医疗机构所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门备案后即可配制,不需要取得制剂批准文号。

2 强化过程监管 完善法律责任

医疗机构制剂作为特殊产品,其质量关乎用

药安全、关乎临床治疗效果、关乎患者生命健康，新修订的《药品管理法》完善全过程监管，更注重生产过程、使用中的监管，加大处罚力度，完善了法律责任。

2.1 细化和强化了过程监管

2.1.1 增加生产工艺和过程监管要求，细化了生产工艺和生产过程监管

修订后的《药品管理法》第七十五条第二款增加了医疗机构配制制剂，应当按照经核准的工艺进行，所需的原料、辅料和包装材料等应当符合药用要求。

2.1.2 不良反应报告要求更为严格，由“严重不良反应报告”改为“疑似不良反应报告”

修订前的《药品管理法》第七十条规定：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。修订后的《药品管理法》第八十一条规定：发现疑似不良反应的，应当及时向药品监督管理部门和卫生健康主管部门报告。而《医疗机构制剂配制质量管理规范》（试行）第六十五条规定：制剂使用过程中发现的不良反应，应按《药品不良反应监测管理办法》的规定予以记录，填表上报。对此需进行相应的修改。

2.1.3 增加了未报告疑似药品不良反应的责任

修订后的《药品管理法》增加了未报告的法律責任，第一百三十四条第三款规定：医疗机构未按照规定报告疑似药品不良反应的，责令限期改正，给予警告；逾期不改正的，处五万元以上五十万元以下的罚款。

2.2 对医疗机构配制制剂不符合要求的处罚更为严厉

医疗机构配制制剂的规范主要见于《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）及《药品管理法实施条例》的规定。医疗机构配制制剂，违反《药品管理法》第四十八条、第四十九条规定的，分别依照《药品管理法》第七十四条、第七十五条的规定给予处罚^[5]。即医疗机构配制制剂违反《药品管理法》关于假药、劣药的规定，应当按照生产、销售假药、劣药的规定进行处罚。

修订后的《药品管理法》对假药、劣药的规定有较大变化。一是完善假药、劣药的界定，取消按假药、劣药论处情形，将“变质的”“所标

明的适应症或者功能主治超出规定范围的”合并入假药；将“被污染的药品”由按假药论处调整为“劣药”。二是将按假药论处的“依照本法必须批准而未经批准生产、进口，或者依照本法必须检验而未经检验即销售的”“使用依照本法必须取得批准文号而未取得批准文号的原料药生产的”规定为违反药品管理秩序的未经许可行为，且单独规定责任。三是大幅度提高了罚款的处罚金额，设定处罚金额的最低限，增加了处罚种类。如对生产销售假药的处罚，由“违法生产、销售的药品货值金额二倍以上五倍以下的罚款”提高至“违法生产、销售的药品货值金额十五倍以上三十倍以下的罚款；”增加了货值最低限额十万元的规定；增设了禁入期。可见，对医疗机构配制制剂不符合要求的处罚更为严厉。

2.3 加大了对违反医疗机构制剂管理秩序行为的处罚力度

对提供虚假的证明、文件资料、样品或者采取其他欺骗手段取得医疗机构制剂许可证或者批准证明文件的行为，修订后的《药品管理法》第一百二十三条规定罚款数额大幅提高至“五十万元以上五百万元以下”；情节严重的，对法定代表人、主要负责人、直接负责的主管人员和其他责任人员，处二万元以上二十万元以下的罚款，十年内禁止从事药品生产经营活动。《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）第四十一条对此类行为的处罚：不予受理，对申请人给予警告，一年内不受理其申请；已取得批准文件的，撤销其批准文件，五年内不受理其申请，并处一万元以上三万以下罚款。可见，修订后的《药品管理法》对提供虚假的证明、文件资料、样品或者采取其他欺骗手段的证明文件的处罚更为严厉。

3 医疗机构制剂管理中的困难与缺陷

在现行的监管体制下，一方面医疗机构制剂监管标准提高、配制成本提高，另一方面其不能销售、变相销售、调剂使用，化药制剂不允许委托配制，传统中药制剂不能调剂使用，也尚未纳入医保报销目录；由此导致医疗机构制剂数量、品种日益萎缩，但医疗机构制剂很多为无上市药品替代的或上市药品无法替代的，在保障人民健康中有不可或缺的作用。如何建立更为科学合理的监管制度，助力医疗机构制剂的发展是需要研究解决的问题。

3.1 医疗机构制剂立法不足的主要体现

3.1.1 变相销售的规定有缺陷

新修订的《药品管理法》第七十六条第三款规定：医疗机构配制的制剂不得在市场上销售。《药品管理法实施条例》第二十四条第一款规定：医疗机构配制的制剂不得在市场上销售或者变相销售，不得发布医疗机构制剂广告。但并没有规定变相销售的法律后果。《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）第四十二条第一款规定：医疗机构配制的制剂不得在市场上销售或者变相销售，不得发布医疗机构制剂广告。该条第二款规定变相销售的法律后果，即：医疗机构将其配制的制剂在市场上销售或者变相销售的，依照《药品管理法》第八十四条的规定给予处罚。即医疗机构配制的制剂在市场上变相销售的，和销售制剂处罚相同。

综上，《药品管理法》并没有规定变相销售制剂及其法律责任，《药品管理法实施条例》只规定不得变相销售并没有规定法律责任，《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）既规定不得变相销售，又规定了法律责任，即规定了行政处罚。但对于何为变相销售，《药品管理法实施条例》《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）均未界定。实践中，则难以认定，规定无法执行。

3.1.2 擅自使用医疗机构制剂的规定实践中操作有困难

《药品管理法实施条例》第六十一条规定：未经批准，医疗机构擅自使用其他医疗机构配制的制剂的，依照《药品管理法》第八十条的规定给予处罚。《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）第三十九条规定：未经批准，医疗机构擅自使用其他医疗机构配制的制剂的，依照《药品管理法》第八十条的规定给予处罚。《药品管理法》第八十条是违法购进药品的处罚规定。亦即擅自使用其他医疗机构制剂的按照违法购进药品进行处罚。对违法购进药品的处罚见于新修订《药品管理法》第一百二十九条规定：情节严重的，并处货值金额十倍以上三十倍以下的罚款，吊销药品批准证明文件、药品生产许可证、药品经营许可证或者医疗机构执业许可证；但吊销执业许可证的决定须由卫生行政部门做出，两者如何衔接，需予以明确和完善。

《药品管理法》第八十条规定适用的前提是

从无《药品生产许可证》《药品经营许可证》的企业购进药品的，而擅自使用其他医疗机构制剂使用的是其他医疗机构合法配制的制剂，这两种行为是不同性质的行为，不应适用同一种处罚。对于何为擅自使用，《药品管理法实施条例》《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）均没有界定，实践中也难以操作，规定难以实施。对擅自使用医疗机构制剂的行为及其法律责任，《药品管理法》没有明确规定。

3.1.3 变相销售与擅自使用规定不协调

变相销售适用原《药品管理法》第八十四条的规定，擅自使用适用原《药品管理法》第八十条的规定。与第八十条、第八十四条对应的新修订《药品管理法》的条款分别是第一百二十九条、第一百三十三条，对比这两条的规定，可以发现第一百二十九条的处罚要严于第一百三十三条，亦即如果适用，对擅自使用的处罚要严于变相销售的处罚。从主观恶性和对管理秩序的危害性来看，变相销售的危害后果更严重，但处罚的却较轻；这需要在修订《医疗机构制剂注册管理办法》（试行）时，统筹考虑、合理界定。

3.2 医疗机构的新形式不断涌现产生医疗机构制剂使用界定难题

近年来，随着医疗卫生体制改革的开展和深入，医疗机构的形式及运营模式发生了很大的变化，许多有优质医疗资源的大型医疗机构开展对外医疗合作，成立医联体、开展医院托管、成立医疗集团等形式。市属医院开展医疗合作的形式包括：区办市管、院间托管（简称“托管”）、特许经营、技术合作、医疗联合体（简称“医联体”）、医院集团及其他合作等^[6]。

3.2.1 医疗联合体中的医疗机构制剂使用管理界定模糊

截至2016年底，全国已有205个地级以上城市开展相关工作，占地级以上城市总数的60%以上，逐步形成了四种较为成熟的模式：一是以深圳罗湖医疗集团、江苏镇江康复医疗集团为代表的城市医疗集团模式；二是以安徽天长为代表的县域医疗共同体模式；三是以北京市儿童医院儿科联盟为代表的跨区域专科联盟；四是以中日友好医院远程医疗网络为代表的远程医疗协作网^[7]。

医疗联合体，是指由卫生行政部门主导，在

一定区域内,以1家市属医院为牵头单位,联合辖区内若干三级或二级医院、康复医院、护理院等医疗卫生机构及社区卫生服务中心,整合医疗资源,形成资源共享、分工协作的“1+X”合作模式。包括区域医联体、专科医联体、医疗集团、医疗共同体、专科联盟和远程医疗协作网等多种形式^[6]。建设和发展医联体,是深化医疗、医保、医药联动改革,合理配置资源,使群众享受优质、便利医疗服务的重要举措^[8]。截至2018年5月,北京已建成58个综合医联体,20余个专科医联体。综合医联体合作医疗机构528家,覆盖了北京市16个区。医联体医疗机构通过病床、设备、人员的综合统筹、调整,优化配置资源、合理利用资源,最大程度保障辖区居民健康权益。2017年,大医院派出专家约2.3万人次^[9]。在医联体内以人才共享、技术支持、检查互认、处方流动、服务衔接等为纽带进行合作^[8]。

医疗机构制剂多为牵头的大型医疗机构配制。医联体中的医师出诊不仅限于其所在医院,而是涵盖到医联体内所有的医疗机构,医师在医联体内其他医疗机构出诊,如处方涉及医疗机构制剂使用,对此行为如何界定。如医联体内其他医疗机构的医师处方涉及医疗机构制剂使用,又该如何界定。

医联体是解决患者跨区域就诊、向大医院集中的重要抓手,能有效促进优质医疗资源下沉;是深化医疗、医保、医药联动改革,合理配置资源,使群众享受优质、便利医疗服务的重要举措。目前,医疗机构制剂大多成本倒挂,医联体中医师在处方中使用医疗机构制剂,多出于诊断治疗的实际需要,方便患者就地治疗。如患者无法就地使用,势必会导致患者集中到大医院就诊,分级诊疗的目的难以实现。目前,对此类行为的界定模糊。

3.2.2 委托管理中的医疗机构制剂管理难题

院间托管,是指市属医院与合作医疗机构举办主体间通过协商开展的,以所有权和经营权分离为原则,由市属医院作为受托方,向被托管医疗机构提供医疗、学科、人才、管理等有偿服务的合作方式^[6]。以北京市公立医院开展的托管为例,如北京中医医院分别托管顺义区、延庆区中医医院,北京儿童医院托管顺义区妇幼保健院、保定市儿童医院、郑州儿童医院。托管方管理和经营委托方的全

部资产,向其有偿提供医疗技术支持、医疗管理服务,派出医疗专家和技术人员、管理团队和管理人员负责被托管医院的运营管理。托管医院的法定代表人同时兼任被托管医院的法定代表人,实行统一标准的一体化管理,且名称为北京某医院某某院区。

托管情形下,托管医院的医师到被托管医院出诊,在诊疗活动中如医师处方使用托管医院配制的医院制剂,该如何界定。是否属于《药品管理法》76条第二款的“凭医师处方在本单位使用”的情形,是否属于《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)规定“变相销售”“擅自使用”的情形。

随着《执业医师注册管理办法》的实施,医师的执业地点由其所在的医疗机构即单位变为省级行政区域,不仅限于本单位。托管医院和被托管医院管理标准的一体化,业务水平、诊疗方案的趋同。医师使用医疗机构制剂,尤其是儿科、中医科、耳鼻喉科等医疗机构制剂,或是无上市药品可用或是医疗机构制剂的疗效特殊,加之这些医疗机构制剂的价格低于成本价,医院并未获利,故笔者以为不宜界定为变相销售或擅自使用;再有,对“在本单位使用”也应合理界定。

4 医疗机构制剂监管的完善建议

新修订的《药品管理法》对医疗机构制剂的监管做出一些创新性的规定,而与之衔接的《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)、《医疗机构制剂配制监督管理办法》(试行)等均施行于2005年,已不能适应药品管理法的要求、不能适应医疗机构形式多样化的变革,需修订和完善。

4.1 尽快修订医疗机构制剂管理配套规章

修订《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)、《医疗机构制剂配制监督管理办法》(试行)等规章,落实药品管理法的规定,简化调剂使用的程序,延长调剂使用的期限,更好地保障医疗机构制剂发展,方便患者用药。

4.2 打破制剂调拨使用壁垒

打破制剂调拨使用壁垒,允许省(市)级行政区域一定范围间,如医联体和医疗集团内医疗机构制剂调拨使用^[10]。以适应和满足分级诊疗的用药需求,提升基层服务能力、形成合理有序的就医格局,方便患者就近就医。

4.3 建立可调剂使用制剂品种目录遴选

吸收实践中有益的做法,并以法规、规章的形式予以固化。如江西省对在医疗机构临床使用5年以上(非临床需求、制剂质量原因而停产的其他因素除外)、疗效确切、安全稳定、无严重不良反应的医疗机构中药制剂。建立可调剂使用制剂品种目录遴选,目录内的中药制剂在全省医联体、医疗集团、专科联盟内调剂使用^[11]。

4.4 延长批准文号有效期期限

《医疗机构制剂注册管理办法》(试行)规定医疗机构制剂批准文号有效期期限为3年。据统计,能够做到3年一个周期再注册的只有少数省市。据药品监管部门反映,由于历史原因,医疗机构制剂往往都是整顿式集中再注册,数量大、品种集中,短时间内较难完成,建议适当延长批准文号有效期的期限^[12]。

4.5 建设区域制剂中心

按照共建共享原则,规划省(市)医疗机构制剂室配置,建立区域制剂中心,试行中药制剂的委托配制,既解决了制剂生产供应问题,又能避免了各医疗机构低效率重复投入。但也有建议认为,可以接受区域(系统)内医院中药制剂和已有批准文号的化药制剂委托配制^[13]。

4.6 明确备案管理的传统中药制剂能在一定范围内调剂使用

原国家食品药品监督管理总局2018年第19号公告^[14],明确了传统中药制剂的范围、备案所需提供的材料及备案程序等内容,但公告十三条规定:传统中药制剂不得在市场上销售或者变相销售,不得发布医疗机构制剂广告。传统中药制剂限于取得该制剂品种备案号的医疗机构使用,一般不得调剂使用,需要调剂使用的,按照国家相关规定执行。新修订的《药品管理法》修改了调剂使用的规定,传统中药制剂是医疗机构制剂中风险较低的种类,对其调剂使用的规定也应相应修改,应明确何为“国家相关规定”,建议明确允许调剂使用。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国务院令360号 中华人民共和国药品管理法实施条例[S]. 2016.
- [2] 张科. 医院自配药将上“紧箍咒”——解读《医疗机构制剂配制监督管理办法》[J]. 中国卫生产业, 2005, (6): 81.
- [3] 于鲁明. 促进院内制剂满足临床特殊需求[J]. 北京观察, 2019, (3): 17.
- [4] 中华人民共和国主席令第三十号 中华人民共和国药品管理法[S]. 2019.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局令第20号 医疗机构制剂注册管理办法(试行)[S]. 2005.
- [6] 北京市医院管理局. 京医管改[2016]15号 市属医院医疗合作项目管理(试行)[S]. 2018.
- [7] 国务院新闻办公室. 医联体建设形成四种成熟模式[EB/OL]. (2017-04-14) [2020-03-28]. <http://www.scio.gov.cn/32344/32345/35889/36475/zy36479/Document/1548448/1548448.htm>.
- [8] 国务院办公厅. 国办发〔2017〕32号 国务院办公厅关于推进医疗联合体建设和发展的指导意见[S]. 2017.
- [9] 新华网. 北京已建成58个综合医联体 20余个专科医联体[EB/OL]. (2018-09-13) [2020-03-28]. http://www.xinhuanet.com/2018-09/13/c_1123426428.htm.
- [10] 于鲁明. 促进我国医疗机构制剂高质量发展[J]. 中国政协, 2019, (6): 44.
- [11] 徐潮, 刘希伟. 江西明确使用5年以上中药院内制剂可省内调剂使用[J]. 中医药管理杂志, 2019, 27(18): 24.
- [12] 战嘉怡, 刘春, 丁建华, 等. 全国医疗机构制剂注册管理现状研究[J]. 中国药事, 2015, 29(6): 571-576.
- [13] 沈小莉, 陈家润. 对我国医疗机构制剂注册法规的思考[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(2): 235-237.
- [14] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局令第19号 国家食品药品监督管理总局关于对医疗机构应用传统工艺配制中药制剂实施备案管理的公告[S]. 2018.

(收稿日期 2020年3月31日 编辑 邹宇玲)