

目 录

一、	盐酸曲马多流通与使用相关问题研讨会纪要.....	(2)
二、	曲马多	
	——中国麻醉药品协会 吴洁	(9)
三、	曲马多国际管理现状	
	——中国医药工业研究总院 孟莉萍	(25)
四、	我国盐酸曲马多流通与使用	
	——中国麻醉药品协会 中国医药工业研究总院.....	(28)
五、	曲马多依赖/滥用风险的分析	
	——北京军区总院 刘端祺.....	(36)

盐酸曲马多流通与使用相关问题 研讨会纪要

鉴于公安系统反馈的曲马多存在比较严重的市场流弊现象，本着希望从科学、客观的角度尽可能全面的了解曲马多这个产品，中国麻醉药品协会于 2015 年 9 月 9 日、12 日在威海市召开了盐酸曲马多流通与使用相关问题研讨会，参加会议的有国家食品药品监督管理总局有关领导，曲马多临床使用专家，国内外原料、成品的生产企业，医药工业管理及曲马多产品流通经销等领域的专家人士。通过汇集各方专业、详实信息探讨曲马多真实的临床使用情况、企业生产情况、流通领域情况，潜在流弊现象的危害及其他国家的监管等问题。

会议探讨的主要内容如下：

一、曲马多的国际、国内临床使用地位

2002 年第 10 届世界疼痛大会上把“疼痛”作为体温、呼吸、脉搏、血压之后的第五大生命体征。而且把“疼痛”作为一种疾病需要及时的治疗。

中国疼痛治疗的现状：

我国有超过 1 亿疼痛人群

1、80% 的慢性疼痛患者尚未获得足够的药物镇痛治疗；有的患者由于长期遭受疼痛折磨，引发焦虑、抑郁，甚至造成自杀、自残等社会问题。

2、60% 以上癌症患者伴有的中 - 重度疼痛。

3、三叉神经痛、带状疱疹患者的长期剧烈神经痛以及中老年性骨痛等等都严重影响生存质量，造成严重的生理和心理伤害。

4、70% 以上晚期癌症患者的最大痛苦就是疼痛

曲马多作为弱（或非）阿片类镇痛药物，由原西德研究开发的双机制的中枢作用镇痛药，1977 年首先在德国上市。具有阿片类和非阿片类作用，适用于中度至重度疼痛，

包括急性和慢性疼痛，是比较理想的广谱缓解慢性疼痛的药物。

- WHO 弱阿片类药物 FDA 非传统中枢性镇痛药
- 曲马多对癌症和非癌症慢性疼痛均有效，可作为 WHO 三级止痛治疗阶梯的第二阶梯用药

WHO 三阶段止痛指南： 疼痛 非阿片类药物 + 辅助药物；
疼痛持续或加剧 弱阿片类药物 + 非阿片类药物 + 辅助药物
疼痛持续或加剧 强阿片类药物 + 非阿片类镇痛药 + 辅助药物

二、曲马多的潜在成瘾性探讨及世界各国对曲马多的管制情况

曲马多的药品说明书显示：具有轻度的耐药性和依赖性，长期使用不排除产生耐药性和依赖性的可能。所以建议：1）遵循剂量要求；2）长期使用本品，疗程不应超过治疗需要，并不适合作为替代治疗药物。

全球 104 个上市的国家中，有 26 个国家将其列入精神药品管制，31 个国家列入麻醉药品管制，其余国家没有将其列入管制。

国家	上市时间	管制时间	监管状况	管制或不管制的依据	管制的内容
德国	1977 年		普药	曾对盐酸曲马多的成瘾问题进行了长达 20 年的追踪，结果发现，其成瘾率仅为十万分之一，这极少数成瘾者大多数在服用曲马多之前有其他药物的滥用史。	-
美国	1995 年			滥用率 2-3 例 /10 万，后降为 1 例 /10 万	-
		2010 年	FDA 与曲马多厂家联合更改产品说明书		此次修订在处方的警告部分强调那些有成瘾倾向、服用镇静催眠药或抗抑郁药的患者使用该药品可能导致的自杀风险，同时警告了药品的过量风险。
		2014 年 8 月	IV/V 类	此次联邦性的调整主要是基于美国缉毒局和美国卫生及公共服务部所获得的数据显示曲马多在国内的非医疗使用以及非法渠道流通对公众可能造成的风险。	任何开展与曲马多相关的生产、配送、分发、进出口、研究等行为的个人或企业必须获得注册许可。注册原则：生产、配送和分发的管控制

国家	上市时间	管制时间	监管状况	管制或不管制的依据	管制的内容
					质的经验；有效控制流弊的措施；符合州法及当地法律；促进生产技术的提升以及新物质的开发；与生产、配送、分发以及研究管控物质相关的违法记录；其他与公共卫生和安全相关的因素。
加拿大		2007 年 7 月	增加到控制药品和物质法案 (CDSA) 一览表 I 及麻醉药品管理条例 (NCR) 一览表		麻醉药品管理条例 (NCR)，管理生产商、批发商、进口商、出口商、卫生保健人员和医院的活动，因为他们与麻醉药品有关。根据 NCR，麻醉药品不能对大众做广告，生产企业更改标签。
英国	1994 年	2014 年 6 月	3 类 / 5 类目录控制药物		
欧盟	-	2013 年 12 月	-	-	发布曲马多用药风险及剂量调整信息
日本	-	-	处方药管理	-	-
中国	1994 年	2006 年 1 月	处方药管理	国食药监安【2005】409 号	
		2008 年 1 月	2 类精神药品	国食药监办【2007】749 号，是社会媒体对滥用曲马多成瘾事件的高度关注造成的结果。- 成瘾医学专家何日晖	医生红处方，用量不超过 7 天；无论从生产或进口源头（原料，成品），经营、零售和医疗机构等的各步骤管理都有相关政策方法的明确规定——当时是世界上唯一一个国家采取这样的措施
		2014 年 6 月		食药监办药化监（2014）111 号	凭医生处方销售，不得通过互联网销售；药品生产，批发企业对该类药品执行药品电子监管码赋码和出入库“见码必扫”操作，确保正确核注核销。

三、国际机构对曲马多滥用及不良反应事件的调研结果：

1、世界卫生组织：鉴于世界各国不同的药品监测系统报告（不包括中国的数据）涉及的曲马多在各个国家滥用及不良反应事件的发生情况，世界卫生组织药物依赖性专家委员会（ECDD）（任何精神活性物质未经世界卫生组织的预先审评都不得进行国际管制）根据《世界卫生组织审评需国际管制的具有依赖性精神物质的指导方针》，在 1992 年至 2006 年（最近的一次）期间，曾四次召开专家委员会对曲马多进行了三次预审评及一次重点审评，讨论是否将其列入国际管制。

审评依据：对于一个药品能否列入国际或国家管制，决策的基础是该药品上市以后监测到的在人群中使用或滥用的数据，这些数据在决策中起着非常关键性的作用，为麻精药品的科学监管提供信息支持。

审评结果：临床前动物试验显示，曲马多有非常低的滥用潜力；

临床研究和上市后监测发现有可能产生依赖和滥用，尤其在阿片类依赖或滥用史的人群；

上市后监测数据显示：1997—2003 年曲马多滥用率为 0.5 例—1 例/10 万人；已发现曲马多走私和流弊案件，没有发现任何曲马多滥用增长的趋势，尚未发现非法生产证据。

提高管控等级证据不足！！

2、国际麻管局：2013 年向各会员国发送了一份问卷调研各国曲马多的使用情况及其地位的信息，总共有 81 个国家作了答复。调研结果显示：

- 几乎所有国家（80 个国家）报告称在本国境内将曲马多用于医疗目的；
- 33 个国家（占 40%）报告称曲马多受国内法律管制，有 13 个国家正在考虑对曲马多实行管制，这些国家均表示采取管制措施的主要目的是限制对该药物的滥用，但不应对其用于正常医疗用途的供应产生不当影响；（注：滥用：指非医疗和被转至非法渠道）

四、美国与管制药品管理及药物滥用防制有关的两个监测手段

①处方药监测计划（PDMPs-Prescription Drug Monitoring Programs）

②州与地区卫生官员协会（ASTHO -Association Of State and Territorial Health Official）

引入处方药监测计划和处方行为监测的目的：

- 1、做为早期预警的监测工具，以辨识列管处方药使用及流弊滥用的新趋势；
- 2、做为衡量处方者行为是否符合要求的评值方式

●处方药监测计划：美国密切监控处方药是否有合法流向非法的可能。美国 49 个州通过处方药监测计划（PDMPs）收集、检测、散播有关列管处方药调剂后的资讯。此系统协助医师适当处方鸦片类处方药，让病人疼痛获得管理，也同时促使处方者合理有效地开具处方药。

从 PDMPs 衍生出的：处方行为监测 Prescription Behavior Surveillance System (PBSS) 的研发，是以许多州 2-3 年期间、按季通报、去识别化的 PDMP 资料库为基础，来对管制药品的开局者的处方行为进行分析。

●州与地区卫生官员协会（ASTHO -Association Of State and Territorial Health Official）为了降低处方药的误用和滥用而发展的一个全面性的从预防、治疗、复原、执法到监测的计划。

计划（为了降低处方药的滥用和误用）包括四个面向：

- 1、对保健服务专业人员、消费者、家庭及小区进行有效的预防策略；
 - 2、透过通报及监测系统改善公共卫生及临床实务；
 - 3、促进卫生部门与司法单位的联系合作；
 - 4、将成瘾视为一种可治疗的慢性病，加强研究并积极治疗。
- 有关成效将分别透过调查、通报的数据或指针进行评估。

五、中国对曲马多的管制政策及执行情况

依据国食药监办【2007】749 号文件 《国家食品药品监督管理局、卫生部关于加强曲马多等麻醉药品和精神药品监管的通知》，2007 年 10 月国家食品药品监督管理局、公安部、卫生部联合公布了 2007 年版麻醉药品和精神药品品种目录。

该目录对部分麻醉药品和精神药品品种的管理类别进行了调整，其中，曲马多（包括其盐和单方制剂）列入第二类精神药品管理。目录自 2008 年 1 月 1 日起施行。

因此，我国政府对曲马多管制比其他政府管制的级别略高一些。我国管控约等于英国 3 类，低于美国 IV 类，比绝大多数国家管制严格。

目前，对曲马多作为 2 类精神药品的监管，无论是临床专家还是生产企业对于使用和生产流通过程中的一些问题也在会上进行了反映：简单说“手续复杂，医生不愿用、药店不愿卖；患者用不上”。

临床方面：临床专家认为曲马多是一个止痛谱广泛、副作用较低的优秀止痛药，但是作为 2 类精神药品管制，提高处方管控级别社会成本太大，给患者带来的麻烦太多，导致开具处方者需慎重行事。

体现在：对于监管的精神药品的谈虎色变，包括患者和部分医务人员；

医师权限过于紧张，仅疼痛科医师 / 麻醉科医师及副高以上医师可开具处方；
取药困难 / 剂量受限，尤其是非癌痛患者。

批发企业：作为 2 类精神药品，很多有经营资格的二级或以下批发企业或药店或不愿意销售曲马多，因利润少，管理操作麻烦。

生产企业：无论每年批复多少生产量，均是按照国家 2 类精神药品的生产企业规定来监管曲马多原料 / 制剂生产的各个环节。

六、国内盐酸曲马多生产状况：

- 4 家原料药生产企业，77 张制剂生产批文

- 57 家医药制剂企业涉足盐酸曲马多领域；国外进口 3 家

多多药业有限公司 原料药及成品生产

石药集团欧意药业有限公司 出口曲马多原料及制剂，今年出口美国原料 10 吨，明年预计达 30 吨

山东新华制药股份有限公司 原料药生产，按照国家每年核定的生产计划生产，产量小责任大，企业支付成本高

萌蒂（中国）制药有限公司 德国进口片剂国内分装

3 家参会的国内生产厂家均具体说明本生产企业内部对曲马多无论是原料还是成品，均按照国家有关规定进行严格的双监管，包括曲马多成品的一级批发企业也是严格按照国家规定的 2 类精神药品扫码核销管理的。

对于国家每年批复的各个企业曲马多原料的生产量，在座的生产企业希望采取动态调控的手段，当然这种调控（增多，减少）要依据数据说话。

原料生产方面：存在进口与国内总体宏观控制的冲突

全球曲马多市场 470 吨 / 年 美国曲马多市场 100 吨 / 年

中国曲马多市场 约 12 吨 / 年（总量控制）

制剂市场销售方面：

2014 年国内盐酸曲马多销售额为 5600 万（制剂）。

七、真实存在的流弊现象：

- 网络上销售曲马多现象严重：会上也播放了从百度搜索引擎里输入“曲马多 批发”的 122000 多条信息的计算机截面。

- 购买人群 * 青少年这个年龄阶段的人群一般业余时间相对充裕心理上具有追求刺激、享乐、狂欢的共同特点，容易受错误导向影响，同时由于经济基础有限，无力承

受冰毒、海洛因等较高价格的毒品，因更倾向于方便获取且价格低廉的替代品（曲马多）。通过娱乐场所、网络互相串换买卖，甚至网上已经形成“多多（曲马多的简称）QQ 群”，网友在网上居间介绍、代购代卖。

* 需要排除病患购买用于自己疼痛的治疗或者瘾君子为了治疗吸毒造成的关节痛等所购买的曲马多情况。

- 网络销售曲马多的来源 对网上通过 QQ 等比较隐蔽手段购买的曲马多，现在没有任何证据或依据显示是真含有曲马多成分的药品还是假药，以及这些网上销售的曲马多的来源是非法厂家还是正规厂家。多多药业有限公司的负责人就明确谈到曾经当地的公安系统破获了曲马多网络销售案件，依据破获的曲马多的产品包装信息找到该企业，但是检测显示所含曲马多含量极低，属于假药。

八、研讨会建议

与会者一致认为曲马多从药理学上讲是一个弱阿片类中、重度治疗疼痛的不可或缺的药物，成瘾性较低。国际上其他国家对于曲马多的成瘾性和滥用性数据显示极低曲马多滥用风险较低。

国家目前对曲马多的管制政策相对世界上其他国家的管制惯例已经非常严格了，而且已经取得了监管的一定成效。与会的曲马多各生产企业也是严格按照生产经营总量控制和二类精神药品的相关规定执行的。在这种情况下，有关部门反映的曲马多市场上的流弊现象，希望国家有关监管部门有针对性的对市场非法流弊的曲马多的来源、成因进行深刻、细致的调研、分析，依据曲马多在國內的非医疗使用和非法渠道流通的科学监测数据，从而有针对性的出台相关管制措施。仅靠提高管制级别和压缩计划产量的措施，造成的后果是无法满足医疗的需求，也无法从源头抑制流弊现象的发生。

曲马多

中国麻醉药品协会 吴洁

曲马多的药理作用

- Ⓑ 盐酸曲马多 (Tramadol) 本品为非吗啡类强效镇痛药。主要作用于中枢神经系统与疼痛相关的特异受体。无致平滑肌痉挛和明显呼吸抑制作用，镇痛作用可维持4~6小时。可延长巴比妥类药物麻醉持续时间。与安定类药物同用可增强镇痛作用。具有轻度的耐药性和依赖性。
- Ⓑ 适应症：用于癌症疼痛，骨折或术疼痛等各种急、慢性疼痛。
- Ⓑ 曲马多的正常用量，一般单次为50毫克到100毫克，每日不超过400毫克。
- Ⓑ 禁忌：酒精、安眠药、镇痛剂或其他精神药物中毒者禁用。
- Ⓑ 注意事项：1. 肝肾功能不全者、心脏疾病患者酌情减量使用或慎用。2. 不得与单胺氧化酶抑制剂同用。3. 与中枢镇静剂（如安定等）合用时需减量。4. 长期使用不能产生耐药性或药物依赖性的可能。但不能作为对阿片类有依赖性病人的代用品，因不能抑制吗啡的戒断症状。5. 有药物滥用或依赖性倾向的病人只能短期使用。

1

曲马多的临床使用

- Ⓑ 曲马多：被WHO列为癌痛治疗的第二阶梯推荐止痛药物。在药物同等剂量时，其镇痛强度仅为吗啡的1/5，却明显强于其他非类固醇抗炎药，适于中、重度癌痛患者使用。
- Ⓑ 曲马多其作用广，对急慢性疼痛有效，上个世纪70年代德国公司研发上市后作为中枢性镇痛药，由于其镇痛效果强大而成瘾性低故而在各个国家临床上得到广泛使用。
- Ⓑ 该类药除可用于癌症疼痛的治疗之外，还可以在骨关节炎、腰椎间盘突出症、肩周炎，以及创伤、术后疼痛使用。
- Ⓑ 随着对其研究的深入，在抗寒战、止咳及其他一些治疗方面，曲马多均发挥了极大的作用。在许多方面，曲马多具有不可替代性。从用途来看，曲马多市场大有潜力。

2

曲马多的医疗市场趋势

- β 市场空间不断的扩大：在中国，人口净增长、老龄化和农村合作医疗体制的建立是推动曲马多需求增长的主要原因
- β 医疗支付：

	人均药品消费
中国	<10美元
美国等发达国家	300美元
中等发达国家	40-50美元
- β 基本药物目录和各种药品报销目录都倾向于选择质优价廉的药物，药品招标采购制度亦如此。

3

曲马多的药物依赖

- β 说明书：“盐酸曲马多”具有轻度的耐药性和依赖性，如果不按医嘱或无节制使用就会造成对这一药物的依赖。换句话说，就是会导致上瘾。
- β 药物依赖性：根据世界卫生组织专家委员会1964年所下的定义，药物依赖性是指由药物与人体相互使用造成的一种精神状态，表现出一种强迫性要连续或定期使用该药物的行为，目的是要感受它所带来的精神效应，有时则是为了避免停药引起的不适。
- β 药物依赖性是一种药物不良反应的一种，即使在正常用法用量下也会产生一定的有害反应。这体现了药品的两面性。

4

曲马多的药物依赖

- 8 药品说明书上说，用药过量会产生意识紊乱、昏迷、全身性癫痫发作、心动过速、呼吸抑制等症状。

正是因为这种药对人体的作用类似于吗啡和海洛因，所以它一定程度上也能让人产生像吸毒一样的感受。

5

曲马多的药物依赖

- 8 据有关资料显示，正常人如每天服用曲马多200毫克，大约半年后会产生药物依赖，而如果每天服用300到400毫克（6到8颗药），甚至更多，可在短期内上瘾。长期大剂量服用可致中枢神经兴奋、呼吸抑制，并可产生耐受性和成瘾性及其他不良反应。

在医生指导下，按照规定用量，短期使用曲马多，是不会成瘾的，但是，这种药一旦被滥用，它的危害会远远超过普通的药品。

6

曲马多的药物依赖

- β 原因就是曲马多作为非阿片类中枢性镇痛药，作用于 μ -阿片类受体以及去甲肾上腺素和血清张力素系统，虽与阿片受体结合，但其亲和力很弱，对 μ 受体的亲和力相当于吗啡的1/6000，对 κ 和 δ 受体的亲和力仅为 μ 受体的1/25。
- β 阿片类的受体传统的毒品海洛因，鸦片，还有度冷丁，这些都是阿片类的受体。所以严格意义上说，尽管曲马多这个药品对激动性可能已经非常弱，但是它还是会成瘾的潜在性考虑。

前提：加大剂量，长期使用。

7

曲马多的药物依赖

- β 滥用药物，特别是处方类镇痛药危害很大，除了成瘾现象外，还会对人体肝肾等器官以及整个神经系统造成不良影响和严重损害。
- β “盐酸曲马多”的依赖性是一种比较严重的药物不良反应，应当引起医生和患者的高度重视，绝不能滥用。
- β 此外，瘾君子一旦将“盐酸曲马多”等药物当作毒品替代物来使用，还会导致各种社会问题。

8

曲马多上市后的监管反馈-德国

- 8 目前世界范围内，曲马多滥用成瘾的问题主要在我们中国比较严重。但是，在国外，随着曲马多上市时间的延续，慢慢做一些药品政策的修整。

源发国 德国 1977年上市 目前仍是处方药

德国曾对盐酸曲马多的成瘾问题进行了长达20年的追踪，结果发现，其成瘾率仅为十万分之一，这极少数成瘾者大多数在服用曲马多之前有其他药物的滥用史。

9

曲马多上市后的监管反馈-美国

美国 1995年上市，在美国上市的1995年，滥用率为每10万人2至8例。

自曲马多在美国上市后，该药的消费迅速增长，这一形势导致了不良事件报告率较高；

2010年，美国食品药品监督管理局（FDA）与Ortho-McNeil-Janssen公司共同发布信息，提醒医疗专业人员注意曲马多的处方信息已经修改。

此次修订在处方的警告部分强调那些有成瘾倾向、服用镇静催眠药或抗抑郁药的患者使用该药品可能导致的自杀风险，同时警告了药品的过量风险。

10

曲马多上市后的监管反馈-美国

- 2014年，曲马多在美国正式被列为第Ⅳ类目录控制药物（共分为5类目录，Ⅰ类至Ⅴ类，风险从高到低），此次联邦性的调整主要是基于美国缉毒局和美国卫生及公共服务部所获得的数据显示曲马多在国内的**非医疗使用**以及**非法渠道流通**对公众可能造成的风险。

11

曲马多上市后的监管反馈-欧盟，英国，加拿大

- 2012年12月，欧盟发布曲马多用药风险及剂量调整信息
- 2014年，曲马多在英国正式被列为药物滥用监管条例下的3类目录控制药物（共分为5类，1类至5类，滥用风险从高到低）
- 2007年7月，加拿大卫生部发布提案，目的是把曲马多物质增加到控制药品和物质法案(CDSA)一览表及麻醉药品管理法规(NCR)一览表。同时也要求生产商改变其产品标签。

注：麻醉药品管理法规(NCR)，管理生产商、批发商、进口商、出口商、卫生保健人员和医院的活动，因为他们与麻醉药品有关。根据NCR，麻醉药品不能对大众做广告

12

曲马多上市后的监管反馈

- Ⓑ 近年来，世界医药贸易量每年以10%~30%的速度递增，全球曲马多总产量增长率为20%左右，其构成主要以缓释片、胶囊等产品为主。
- Ⓑ 自曲马多上市以来，鉴于世界各国不同的药品监测系统报告的曲马多在各个国家滥用及不良反应事件的发生情况，世界卫生组织药物依赖性专家委员会（ECDD）（任何精神活性物质未经世界卫生组织的预先审评都不得进行国际管制）根据《世界卫生组织审评需国际管制的具有依赖性精神物质的指导方针》，在1992年至2006年（最近的一次）期间，曾四次召开专家委员会对曲马多进行了三次预审评（Pre-review）及一次重点审评（critical-review），并讨论是否将其列入国际管制。 否

13

曲马多上市后的监管反馈

- Ⓑ 从世界卫生组织四次审评曲马多的技术报告看，有关曲马多使用及滥用的信息一次比一次丰富。这表明随着曲马多上市国家的增多及使用人群的逐渐增多，人们对该药依赖性及滥用潜力的认识也在逐步加深，其在人群中滥用情况的监测数据也日益完善。-没有中国的数据
- Ⓑ 曲马多上市后的各国监测数据，为世界卫生组织专家委员会讨论能否将其列入国际管制提供了信息依据。从中可以看出，对于一个药品能否列入国际或国家管制，决策的基础是该药品上市以后监测到的在人群中使用或滥用的数据，这些数据在决策中起着非常关键性的作用。

数据-科学监管的信息支持!!!

14

曲马多上市后的监管

8 2013年，国际麻醉品管制局向各会员国发送了一份问卷调查各国曲马多的使用情况及其地位的信息，总共有81个国家作了答复。

- 调研结果显示：几乎所有国家（80个国家）报告称在本国境内将曲马多用于医疗目的。
- 33个国家(占40%)报告称曲马多受国内法律管制，有13个国家正在考虑对曲马多实行管制，这些国家均表示采取管制措施的主要目的是限制对该药物的滥用，但不应对其用于正常医疗用途的供应产生不当影响。

15

曲马多上市后监管的趋势

8 针对国际上对盐酸曲马多制剂管制的惯例，以及近两年来国际管制曲马多级别有所提高的趋势，其实，中国药品安全监管部门早已逐步加强盐酸曲马多的生产、流通和使用等环节的监管工作。

8 总体来讲，我国政府对盐酸曲马多管制比其他政府管制的级别略高一些。

16

曲马多在中国

- 8 2005年，曲马多进入处方药目录
- 8 2006年，成瘾医学专家何日辉于因发现青少年滥用曲马多成瘾并率先接受众多媒体采访，引发了包括新华社和中央电视台等主流媒体对曲马多成瘾事件的集中报道，是国内首次对处方药成瘾事件的密集性报道，最后引发很大社会关注，导致2008年1月1日国家将曲马多列为精神药品进行管制，当时是世界上唯一一个国家采取这样的管理措施。

17

曲马多在中国

- 8 曲马多从非麻醉性镇痛药演变为二类精神药品，是社会媒体对滥用曲马多成瘾事件的高度关注造成的结果。当时我国做出了与世界卫生组织乃至各国完全不一样（英国是在2014年开始管制）的管理措施，曲马多只在我国被界定为二类精神药品（一种特殊的精神药品）。因此当时也引发了一个法律冲突问题：“曲马多”在我国会成为毒品犯罪的一种毒源，但在世界其他国家却不会

因此，是否可以这么理解：曲马多首先是镇痛药品，其次才被视为精神药品加以管理，而视为精神药品是特定时期的社会性因素引发的结果？

18

曲马多在中国

- 8 2007年《国家医药药品监督管理局、卫生部关于加强曲马多等麻醉药品和精神药品监管的通知》2007年10月，国家医药药品监督管理局、公安部、卫生部联合公布了2007年版麻醉药品和精神药品品种目录（以下简称目录）。
- 8 目录对部分麻醉药品和精神药品品种的管理类别进行了调整，其中，曲马多（包括其盐和单方制剂）列入第二类精神药品管理。目录自2008年1月1日起施行。

注：第二类精神药品一般每张处方不得超过7日常用量；对于慢性病或某些特殊情况的患者，处方用量可以适当延长，医师应当注明理由

19

曲马多在中国

- 8 上市后曲马多在一段时间内是除吗啡以外临床使用最广泛的中枢性镇痛药。
- 8 盐酸曲马多单方制剂医院用药额在2004年达到顶峰后近几年已开始走下坡路，其原因可能是（1）盐酸曲马多的不良反应，特别是成瘾性已引起人们重视，加上媒体对其成瘾性的过分渲染使其使用受到限制（事实上，推荐剂量下引起成瘾性的概率并不高）；（2）随后一些曲马多的复方制剂以及某些新止痛药的上市也抢占了盐酸曲马多单方制剂一定的市场份额。
- 8 单方曲马多制剂自2008年1月1日起按二类精神药品管理，因此市场上众多的单方曲马多制剂销售已经受到了一定的限制。

20

曲马多的监管-中国

2014年，为进一步遏制含麻醉药品和曲马多口服复方制剂的滥用，防止从药用渠道流失，SFDA决定对含麻醉药品和曲马多口服复方制剂进一步加强管理。6月6日公布《食品药品监管总局办公厅关于进一步加强含麻醉药品和曲马多口服复方制剂购销管理的通知》

- 凭处方销售，无医师处方严禁销售
- 不得通过互联网销售
- 药品生产，批发企业对该类药品执行药品电子监管码赋码和出入库“见码必扫”操作，确保正确核注核销。

21

曲马多的流弊现象日益严重

曲马多的违法犯罪问题却日益突出，其流通顺畅、价格低廉、获取便易，

波及广泛

特别是涉案人员以青少年居多，严重地扰乱了社会秩序，影响了社会稳定。



曲马多的流弊现象

源头-流通-使用者

- B 当前，曲马多涉案人员年龄普遍呈年轻化，且有相当数量的在校学生比例。

为什么大部分是学生：身份，经济基础

- B 网络交易的便利性 “多多QQ群”

23

曲马多的流弊现象

淘宝店竟成网络贩毒平台 公安部督办大案告破

2013年05月26日 08:49:04

来源：山西法制报



【字号：大 中 小】【打印】【纠错】

一家寒酸的小网店，售卖几种普通的茶叶，短时间却有惊人的销售额，原来店主竟是挂茶叶卖毒品。26日，湖北省仙桃警方通报破获一起利用网络贩毒的部督大案，查缴三唑仑片、盐酸曲马多片剂（分别为国家一、二级精神类管制药品）80多万片剂，涉案金额200多万元，两名嫌犯因涉嫌贩卖毒品被刑拘。

去年11月，仙桃市公安局接上级指令，淘宝网有家网店表现异常，店主是仙桃人，查明异常原因。民警登录该网店发现，页面显示只有两件商品，均为铁观音茶叶，规格为每小包6g，单价10元。且这个网店非常“简陋”，网页上没有茶叶的任何描述。

一个喜欢品茶的民警通过所留QQ和店主联系上，发现店主对茶叶并不懂行，且聊天深入后，店主就会引导是否要“货”。此时，民警明白，对方是一个以QQ及淘宝网络为平台，销售国家管制药品的涉毒卖家。民警正欲对店主张某进一步调查，张某却人间蒸发。去年12月17日，民警对张某在仙桃的租住处搜出了盐酸曲马多片剂、三唑仑片等国家管制药品45万多颗。经检测，均为非法生产。由于案情重大，此案被列入公安部督办案件。

24

曲马多在中国-流弊现象

第十一章 特殊管理的药品

《药品管理法》第三十五条规定：“国家对麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品，实行特殊管理。管理办法由国务院制定。”国家对这些药品进行严格管理，对其研究、生产、供应和使用过程严格控制，以保证医疗、教学、科研的正当需要，使确需使用这些药品的患者能合法、安全、合理使用药品，防止和杜绝生产、供应和使用各个环节可能出现的流弊。

25

流弊现象的监管措施

B 美国：与管制药品管理及药物滥用防制有关的两个监测手段

1、处方药监测计划(PDMPs-Prescription Drug Monitoring Programs)

2、州与地区卫生官员协会(ASTHO-Association Of State and Territorial Health Official)为了降低处方药的误用和滥用而发展的一个全面性的计划从预防、治疗、复原、执法到监测。

26

流弊现象的监测-PDMPs & PBSS

- 8 美国密切监控处方药是否有合法流向非法的可能：处方药监测计划(PDMPs)，美国49个州通过处方药监测计划(Prescription Drug Monitoring Programs (PDMPs)收集、检测、散播有关列管处方药调剂后的资讯。此系统协助医师适当处方鸦片类处方药，让病人疼痛获得管理，也同时促使处方者合理有效地开具处方药
- 8 处方行为监测 Prescription Behavior Surveillance System (PBSS)的研发，是以许多州2-3年期间、按季通报、去识别化的PDMP资料库为基础。

27

流弊现象的监测-PDMPs & PBSS

引入处方药监测计划和处方行为监测的目的：

- 1、做为早期预警的监测工具，以辨识列管处方药使用及流滥用的新趋势；
- 2、做为衡量处方者行为是否符合要求的评值方式。

28

流弊现象的监测-PDMPs & PBSS

B 将开立列管处方药的处方者归为四类：

- 1.有接受完整教育或训练；
- 2.遵循使用指引；
- 3.使用管理数据包含PDMPs及回馈过程；
- 4.符合立法或强制规定

结果显示：PBSS（处方行为监测）可以增加处方者的知识促使更安全的开立管制物质。前20%处方者开立的处方药占总处方药的80%，PDMP（处方药监测）系统较自我陈报的调查方式更能有效评值处方行为的变化。

29

ASTHO州与地方卫生官员协会

B 计划（为了降低处方药的滥用和误用）包括四个面向：

- (一)对保健服务专业人员、消费者、家庭及小区进行有效的预防策略；
- (二)透过通报及监测系统改善公共卫生及临床实务；
- (三)促进卫生部门与司法单位的联系合作；
- (四)将成瘾视为一种可治疗的慢性病，加强研究并积极治疗。

有关成效将分别透过调查、通报的数据或指针进行评估

30

曲马多在中国

- β “盐酸曲马多”是二类精神药品，其本质是药品；承认曲马多的副作用，并不意味着就要否定它的正常医疗应用
- β “管得住，用得上”才是正确的用药之道——既要正确管理，又要合理使用。

双刃剑现象

- β 盲目抗拒，受损的是患者

曲马多国际管理现状

中国医药工业研究总院 孟莉萍 博士

1、曲马多在全球范围的使用情况和地位

- WHO针对曲马多进行了多次技术审评，最近的一次在2014年，专家委员会经过慎重考虑，最终**没有将其列入国际管制**。
- **国际麻醉品管制局报告（2013）**：几乎所有国家报告曲马多在本国境内用于医疗目的；42%国家存在非医疗使用和滥用情况；滥用情况最为严重地区为非洲国家。90%国家对所有曲马多制剂要求处方；6%国家对部分曲马多制剂要求处方。40%国家对曲马多采取法律管制；20%国家正在考虑对曲马多实行法律管制；40%国家尚未考虑对曲马多实行法律管制。



关爱生命



呵护健康

1、曲马多在全球范围的使用情况和地位

管制理由：

曲马多的滥用对公众健康构成的严重风险。

V.S.

管制担心：

限制曲马多的可获得性，影响药品的正常医疗使用。



关爱生命



呵护健康

2、曲马多近年在各国的管制情况

- **英国：**2014年6月，曲马多在英国正式被列为药物滥用监管条例下的3类目录控制药物。
- **其他国家：**瑞典（2008）、委内瑞拉（2008）、乌克兰（2008）、埃及、约旦、沙特阿拉伯、伊朗、澳大利亚、毛里求斯、巴林岛等国



中国医药工业研究总院

关爱生命



呵护健康

2、曲马多近年在各国的管制情况

- **美国：**2014年8月，曲马多在美国正式被列为**第IV类**目录控制药物，与丙氧酚处于同一管控级别。

● 8因素分析

- 曲马多实际或相关的滥用潜力
- 有关曲马多药理作用的科学证据
- ✓ 现有的有关曲马多的科学知识
- ✓ 曲马多过去和当前的滥用途径
- ✓ 曲马多滥用的范围、持续时间以及意义
- ✓ 对公众卫生的风险
- ✓ 曲马多的精神或生理上的依赖性
- ✓ 是否是已管控物质的直接前体物质



中国医药工业研究总院

关爱生命



呵护健康

2、曲马多近年在各国的管制情况

- 作为**第IV类**管控药品，任何开展与曲马多相关的生产、配送、分发、进出口、研究等行为的个人或企业必须获得注册许可。
- **注册原则**：除非某项生产、配送、分发、进出口或研究的注册申请被认为不符合公众利益，否则一般均予以批准。
 - ✓ 生产、配送和分发的经验
 - ✓ 有效控制流弊的措施
 - ✓ 符合州法及当地法律
 - ✓ 促进生产技术的提升以及新物质的开发
 - ✓ 与生产、配送、分发以及研究管控物质相关的违法记录
 - ✓ 其他与公共卫生和安全相关的因素



中国医药工业研究总院

关爱生命



呵护健康

2、曲马多近年在各国的管制情况

- **标签和包装**：特定标签作为警示和区分
- **库存和记录**：每2年上报库存，记录分开存放，2年备查
- **临床试验的使用**：与一般的药物临床申请和上市申请相同。
- **处方**：必须有书面或口头处方，有效期6个月，单张处方最多可重复给药5次。



中国医药工业研究总院

关爱生命



呵护健康

我国盐酸曲马多流通与使用

中国麻醉药品协会 中国医药工业研究总院

内容概要

01

立项背景

02

研究目的

03

研究内容

04

调研方法

中国医药工业研究总院

关爱生命



呵护健康

1.1 曲马多的药理概述



- 非阿片类中枢性镇痛药，作用 μ -阿片类受体以及去甲肾上腺素和血清张力素系统； **μ 受体亲和力=吗啡1/6000.**
- κ 和 δ 亲和力= μ 受体1/25，中度和严重急慢性疼痛、疼痛手术；**剂型较多.**
- 2012年12月，欧盟发布用药风险及剂量调整信息：可能诱导抽搐；增强安非他酮、米氮平诱导抽搐能力。
- 曲马多+5-羟色胺，可能发生5-羟色胺综合征：自发阵挛。

中国医药工业研究总院

关爱生命



呵护健康

1.2 滥用与管制的文献调研



- 曲马多具有依赖和滥用的可能性；在我国一些地区发生了流行性滥用；WHO滥用发生率0.5万—1/10万。
- 104个上市的国家中，有26个国家将其列入精神药品管制，3个国家列入麻醉药品管制。
- 2013年，麻管局调研：限制其滥用，不对正常医疗供应产生不当影响；滥用：非医疗和被转至非法渠道。
- 2014年，8月美国列为第IV类/V类；6月英国列为3类/5类目录控制药物。



中国医药工业研究总院

关爱生命



呵护健康

1.3 曲马多的国内管制情况



- 基于国际惯例及趋势，我国政府对曲马多管制比其他政府管制的级别略高一些。
- 2006年1月，《关于做好处方药与非处方药分类管理实施工作的通知》要求，严格凭处方销售和使用曲马多。
- 2007年12月，《关于加强曲马多等麻醉药品和精神药品监管的通知》，列入第二类精神管理，医师指导使用。
- 我国管控约=英国3类，低于美国IV类，比绝大多数国家管制严格；因此，平衡临床疼痛患者药物可及性与盐酸曲马多总量控制之间矛盾。



中国医药工业研究总院

关爱生命



呵护健康

麻精药品、盐酸曲马多 国内市场情况

中国医药工业研究总院

关爱生命



中国医药工业研究总院

1、麻醉药品、精神药品生产经营状况

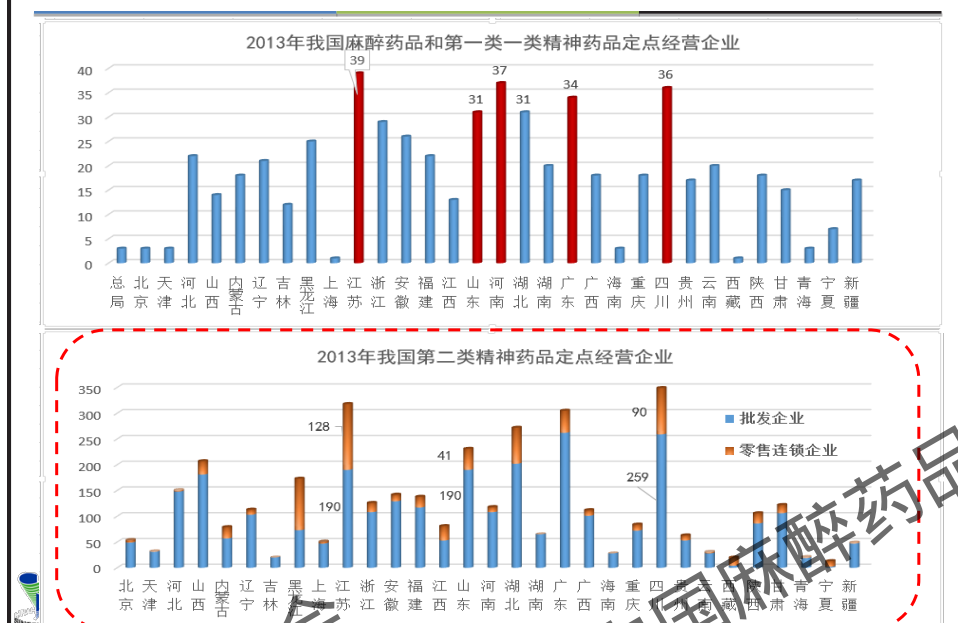
2013年我国麻醉药品和一类、二类精神药品定点生产企业数量

	麻醉药品	第一类精神药品	第二类精神药品	易制毒
总计	25	16	244	21
原料药	18	11	47	
制剂	15	13	204	

2013年我国麻醉药品和一类、二类精神药品经营企业数量情况

		上期末 实有	本期 新增	本期 减少	期末 实有
麻醉药品和第一类精神药品定点经营企业	总计	622	49	102	577
第二类精神药品定点经营企业	总计	3609	289	142	3674
	批发	2811	206	57	2938
	零售	789	83	85	736

2、各省市麻醉药品、精神药品经营状况



3、国内盐酸曲马多生产状况

剂型	生产厂家	地址	备注
原料药	山东新华制药股份有限公司	淄博市开发区东部化工区	2010-05-05
	石药集团欧意药业有限公司	石家庄市中山西路276号	2010-09-28
	多多药业有限公司	佳木斯市安庆街477号	2010-04-26
	辽宁天龙药业有限公司	盘锦经济开发区	2010-08-30

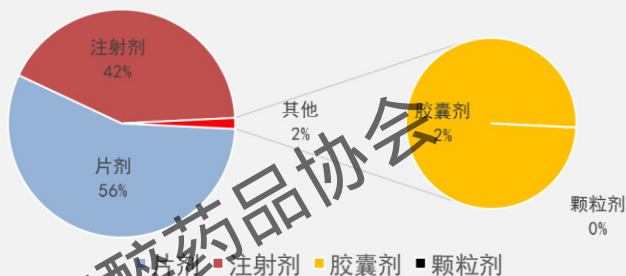
4家原料药生产企业，77张制剂生产批文；

57家医药制剂企业涉足盐酸曲马多领域，国外进口3家；

2014年山西好医生（氨酚曲马多胶囊），2014/12贵州益康（盐酸曲马多缓释胶囊）；2015年上海旭东海普（盐酸曲马多缓释片），2015/6华北制药（盐酸曲马多缓释片）；2013年共5张批文。

15个剂型	剂型和规格	备注
盐酸曲马多栓	栓剂 0.1g	西安科力药业
盐酸曲马多片	片剂 50mg; 片剂 100mg	8家生产 ; 奇迈特(石药)
盐酸曲马多胶囊	胶囊剂 50mg	辽宁天医生物制药
盐酸曲马多滴剂	滴剂 5ml:0.5g	贵州信邦制药
复方曲马多片	片剂: 安络小皮伞菌提取物 0.1g, 盐酸曲马多50mg	通化兴华药业
氨酚曲马多片	片剂: 盐酸曲马多37.5mg, 对乙酰氨基酚325mg	7家生产 ; 及通安(杨森)
氨酚曲马多胶囊	胶囊剂: 盐酸曲马多37.5mg, 对乙酰氨基酚325mg	山西好医生药业
注射用盐酸曲马多	注射剂 2ml:50mg; 注射剂 2ml:100mg	19家生产 ; 银加, 君庆, 璐泰, 丰同叮, 安田, 奇止, 奇迈特
盐酸曲马多泡腾颗粒	颗粒剂: 50mg	扬州市三药制药
盐酸曲马多缓释片(II)	片剂 0.15g	西南药业股份; 曲同康
盐酸曲马多缓释片	片剂(缓释) 0.1g	8家生产 ; 愈通, 奇曼丁, 奇迈特, 替马尔, 泰德洛, 倍平
盐酸曲马多缓释胶囊	胶囊剂 0.1g	贵州益康制药
盐酸曲马多分散片	片剂 50mg	2家生产 ; 祥阳, 曲通
盐酸曲马多葡萄糖注射液	50ml:盐酸曲马多50mg与葡萄糖2.5g; 100ml: 盐酸曲马多0.1g与葡萄糖5g	各1家生产(石家庄四药, 青岛首和金海)
盐酸曲马多氯化钠注射液	50ml:盐酸曲马多50mg与氯化钠0.45g; 100ml:盐酸曲马多100mg与氯化钠0.9g	12家生产 ; 冰宁(新华), 宜邦, 西利西蒙, 博群, 区明, 华曲, 华捷威, 乐施普康

2014年我国盐酸曲马多制剂市场份额



2014年部分城市盐酸曲马多销售情况(销售金额, 元)



用量与医疗水平成正比?!

二、研究目的

基于国际上的管控现状、列入控制药物的原因和社会背景：

- 一是国内处方药管制升级与国际管制惯例之间存在的差距；
- 二是解决防范国内市场流弊现象与市场真实需求的矛盾问题；
- 三是解决生产经营总量控制与疼痛患者药物可及性矛盾问题。



中国医药工业研究总院

关爱生命



呵护健康

二、研究思路

保持？

- 1、详实调研
- 2、积极沟通

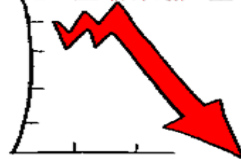


验证假设：

- 1、流弊与滥用的原因
- 2、市场的真实需求
- 3、疼痛患者药物可及
- 4、临床药学的诉求
- 5、国内管制的有效性
- 6、管制升级后的预测

减少！

- 1、提高管制级别
- 2、压缩计划产量



产业安全？
国际惯例！
临床需求！



中国医药工业研究总院

关爱生命



呵护健康

三、研究内容

- 一是国内曲马多市场呈现的和流弊和滥用现象，与国内麻醉药品、一类精神药品管制成效之间的**相关性**问题；
- 二是国内曲马多生产经营正当流通渠道的**弱管制**，与曲马多市场的流弊和滥用现象之间的**因果关系**，抑或孰轻孰重的问题；
- 三是曲马多生产经营数量，与骤增的临床疼痛患者药物可及性之间的**矛盾**问题；
- 四是治理曲马多市场流弊和滥用现象，与降低**监管成本**、保障**药物可及性**关系的理论分析；
- 五是国际上曲马多管制惯例的深入分析与国内管制体系的**制度移植和制度安排**探讨。



中国医药工业研究总院

关爱生命



呵护健康

三、研究内容（框架）

- 一、盐酸曲马多药理作用概述
- 二、盐酸曲马多的生产经营情况
- 三、盐酸曲马多的流通和使用情况
- 四、盐酸曲马多的政府管制情况
- 五、国际对盐酸曲马多制剂的管制情况
- 六、盐酸曲马多生产经营管控的对策建议



中国医药工业研究总院

关爱生命



呵护健康

4.1 市场调研内容

本项目研究的市场调研主要包括以下几方面：

- 一、医疗机构使用盐酸曲马多的主要临床用途、药物可及性问题；
- 二、疼痛患者的流行病学分析，与盐酸曲马多市场供应情况；
- 三、盐酸曲马多的临床主要替代品问题；
- 四、盐酸曲马多生产经营市场现实产能，与市场供需情况分析；
- 五、盐酸曲马多市场的流弊和滥用的成因分析；
- 六、国际上对盐酸曲马多生产、经营和使用方面的管制情况调研；



中国医药工业研究总院

关爱生命



呵护健康

4.2 研究方法

采用定性分析和定量研究相结合，采用专家访谈、文献调研、问卷调查、数据挖掘等研究方法。

数据来源：

- 中国麻醉药品协会数据
- 中国医药工业信息中心数据库 (✓)
- 市场调研和专家访谈数据
- 国家总局内网基础数据库 (✓)
- 其他数据的获取 (统计年鉴、年报等) (? ✓)
- 调查问卷的收集 (暂定)



中国医药工业研究总院

关爱生命



呵护健康

曲马多依赖 / 滥用风险的分析

北京军区总院 刘端祺

曲马多是什么药?

(±)-2-(二甲氨基)-1-(间-甲氧苯基)-环己醇盐酸盐 (反胺苯环醇) 简介

- 曲马多、曲马朵(Tramadol): 化学名(±)-2-(二甲氨基)-1-(间-甲氧苯基)-环己醇盐酸盐、反胺苯环醇
- 20世纪70年代末由原西德研究开发的中枢作用镇痛药
- 1994年我国上市, 1995年美国上市
- 镇痛作用机制并不十分明确, 目前认为通过阿片和非阿片机制发挥镇痛作用。

- 1977年首先在德国上市，已在104个国家注册上市，有多达210个商品名。
- 德国自上市至今，30余年一直以普药对待
- 1992 – 2006年世界卫生组织对曲马多进行了4次审评
- 最后结论：提高管控等级证据不足

阿片类药物的分类

天然阿片	半合成阿片	人工合成阿片
吗啡 (Morphine) 可待因 (Codeine) 蒂巴因 (Thebaine)	羟考酮 (Oxycodone) 氢可酮 (Hydrocodone) 氢吗啡 (Hydromorphone) 羟吗啡 (Oxymorphone) 丁丙诺啡 (Buprenorphine)	哌替丁 (Meperidine) 美沙酮 (Methadone) 芬太尼 (Fentanyl) 喷他佐辛 (Pentazocine)

阿片类药物分类 (阿片类药物作用机理不确切)

- 临床分类：强阿片药物，弱阿片药物
- 按对受体的作用分类：
 - 激动剂：吗啡、羟考酮、芬太尼、哌替啶、可待因
 - 部分激动剂：曲马多？
 - 拮抗剂：纳络酮

非常广泛的临床适应证

可口服，镇痛作用时间比较长，镇痛强度下降缓慢，是比较理想的广谱缓解慢性疼痛的药物。口服、直肠和非胃肠给药产生的疼痛缓解率为73%—94%。

- 普通外科、产科、儿科和口腔外科术后等多种急性疼痛的治疗。
- 曲马多对癌症和非癌症慢性疼痛均有效，可作为WHO三级止痛治疗阶梯的第二阶梯用药。

在临床试验中，给与外科手术后以及口腔手术(阻生磨牙的拔除)后的疼痛患者以单一口服剂量的曲马多，分别为50、75、100、150和200mg。

结果显示：

100mg 曲马多的镇痛效果优于60mg磷酸可待因, 不如650mg 阿司匹林和60mg磷酸可待因联合使用的效果。

曲马多的药理学机制特点

对映消旋混合体——互补和协同止痛作用

曲马多是2种对映体对不同的受体，具有不同的亲和力：

- (+/-) 曲马多可选择性激动 μ 受体
抑制 5-HT 的再摄取；
- (-) 曲马多主要抑制 NE 的再摄取，

肌肉注射 75mg 和 150mg 的曲马多与安慰剂组没有差别。给予最大剂量的曲马多也不产生明显的与吗啡、苯丙胺类相同的“渴求”等级，没有缩瞳，没有明显的滥用报道。

曲马多的阿片激动作用

曲马多单体原药及在生物体内的代谢物 M_1 (1-O-去甲基曲马多) 可与脑内阿片受体产生弱亲和力的结合。

曲马多与 μ 阿片受体的亲和力——

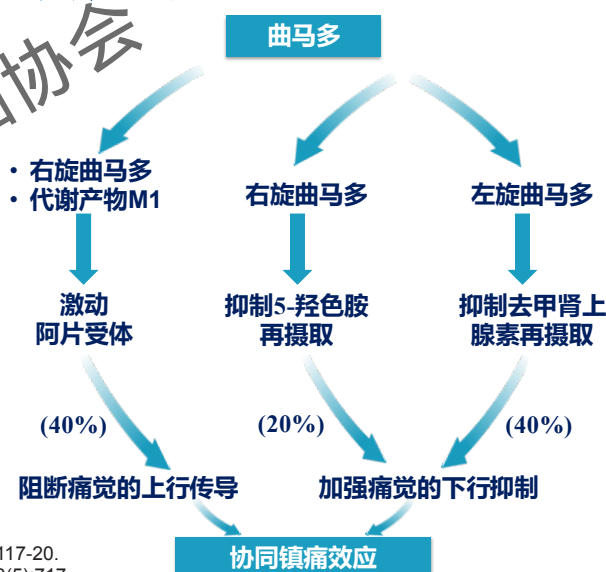
- 吗啡的 1/6000
- 右丙氧芬的 1/60
- 可待因的 1/10
- 阿片 δ 受体和 κ 受体的亲和力较 μ 受体弱

非阿片作用机制

- 曲马多对中枢神经元再摄取去甲肾上腺素(NE) 和5-羟色胺(5-HT)起轻度抑制作用，从而增加脑内单胺类神经递质水平。
- NE和5-HT等单胺类神经递质参与脊髓水平下行伤害性刺激的调控，NE通过 α_2 肾上腺素能受体、5-HT通过5-HT₂受体的作用分别阻抗伤害性冲动的传导，从而降低疼痛的敏感性

曲马多的双重镇痛机制

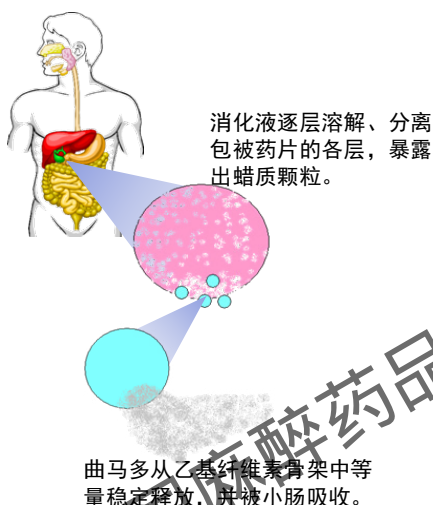
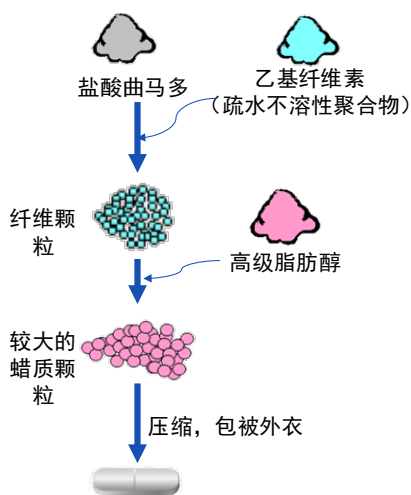
- 曲马多的双重镇痛机制有别于通过激活阿片受体的镇痛作用机制，是其具有弱阿片受体结合作用但却具有较强镇痛作用的主要原因¹。



1. 刘志民等. 药物不良反应杂志. 2007; 9(2): 117-20.
2. Schug SA. Ther Clin Risk Manage. 2007;3(5):717-23.

盐酸曲马多全分散渗透溶解型缓释片

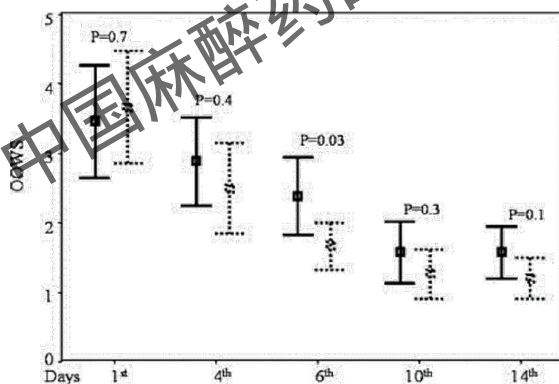
√等量稳定释放 √无药物池



Leslie S. J Allergy Clin Immunol. 1986;78(4 Pt 2):768-73.

曲马多600mg/d治疗阿片戒断症状 疗效与美沙酮相当

- 一项RCT研究(n=70)中，曲马多(600mg/d)与美沙酮(60mg/d)比较治疗阿片药物快速脱毒后的戒断症状，两组患者OOWS量表总分改善相当(p=0.11)。

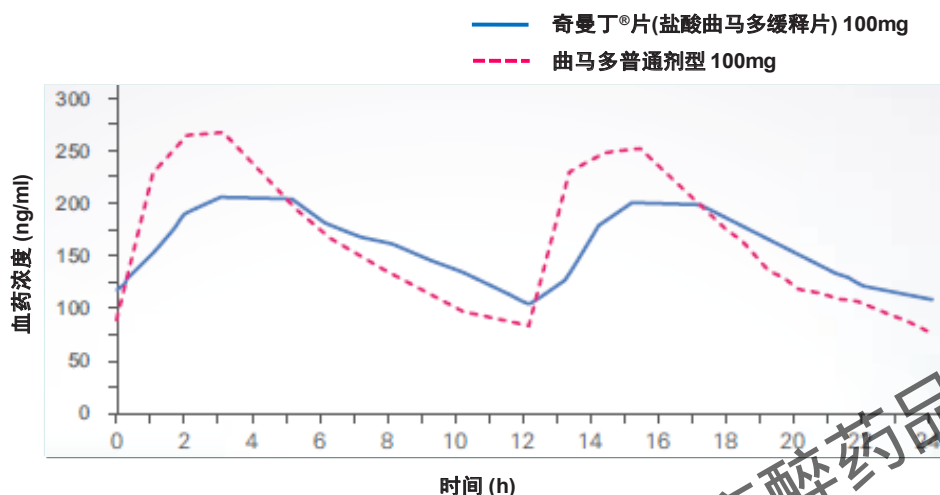


美沙酮（实线）和曲马多（虚线）治疗相比的OOWS量表评分随时间变化。

OOWS=客观阿片药物戒断量表。正方形表示平均值，柱线表示平均值的95%可信区间。

Zarghami M, et al. J Addict Dis. 2012;31(2):112-7.

曲马多缓释片血药浓度变化平稳， 12小时持续镇痛

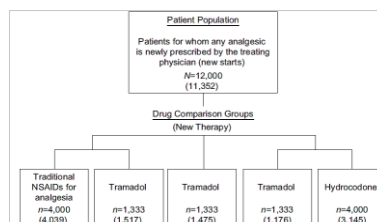


萌蒂药代动力学曲线内部资料:《英国NAPP公司的专利控缓释系统》

曲马多治疗慢性疼痛的 滥用/依赖比例与NSAIDs相当

针对慢性非癌痛(除外头痛)患者的12个月前瞻性观察研究发现,曲马多滥用/依赖比例与NSAIDs相当,显著低于羟考酮。

- 12月中至少有一次滥用患者的比例: NSAIDs 2.5%, 曲马多2.7%, 羟考酮4.9% ($p < 0.01$)。
- 持续滥用患者比例: NSAIDs 0.5%, 曲马多0.7%, 羟考酮1.2% ($p < 0.01$)。



Distribution of Positive Cases by Continuity of Hits for Hydrocodone, Tramadol, and NSAIDs^a

	Hydrocodone n = 4278		Tramadol n = 4965		NSAID n = 8589	
	Frequency	%	Frequency	%	Frequency	%
1 hit	159	3.7	97	2.0	176	2.0
2 or more hits	49	1.2	36	0.7	42	0.5
Total	208	4.9	133	2.7	218	2.5

^aPercentages based upon total population exposed to medication.

Adams EH, et al. J Pain Symptom Manage. 2006;31(5):465-76.

曲马多是什么药？

是不典型的阿片类药物

是中枢止痛药物

是双机制止痛药

曲马多临床滥用风险的研究与报告

中国药物警戒

第8卷第11期2011年11月 November, 2011, Vol.8, No.11

中图分类号:R954文献标识码:A文章编号:1672-8629(2011)
11-0667-03

从曲马多能否列入国际管制透视监测信息作用

逢立艳 马军丽 周立新 张黎明 *

(北京市药品不良反应监测中心, 北京100024)

第一次予审评

(1992年9月28日至10月2日)

- 曲马多滥用潜力较低, 委员会建议对其不进行重点审评。
- 中国、美国均未上市

第二次重点审评—药理（1）

2000年9月12日至9月15日

- 在临床前期的研究模型中, M1代谢物对阿片受体的亲和性是曲马多的200-300倍, 产生的镇痛效果是曲马多的6倍多。在一系列的动物实验中, 阿片类拮抗剂纳洛酮能部分消除曲马多的镇痛作用。人体服用后约1小时开始起效, 2 - 3小时达到顶峰, 这个时间与 M1代谢物的形成有关。

第二次重点审评—依赖性实验研究(2)

- 动物依赖性实验: 曲马多和阿片类物质没有显示出任何相似性。曲马多的止痛作用只表现为中度, 没有检测出对 μ 型阿片受体有明显选择性的M1代谢物。
- 体外受体结合实验: M1代谢物对 μ 型阿片受体亲和性是可待因20-40倍, 是曲马多160-300倍; 吗啡对 μ 型受体的亲和性是M1代谢物的7-12倍。

第二次重点审评—上市后的监测数据（3）

- 突然停止使用曲马多,可能出现停药综合征(包括焦虑、出汗、失眠、寒颤、疼痛、恶心、颜抖、腹泻、上呼吸道症状、汗毛直立和极少数的幻觉等症状)。
- 截至1999年9月,世界卫生组织药品不良反应数据库收到了236例曲马多依赖的报告(第6位),全部停药综合征的药物中排在第8位,在已报告的有欣快感的药物中排在第2位。
- 在有药物滥用倾向、药物渴求、觅药行为、药物依赖史以及长期使用阿片类的人群中,不推荐使用曲马多进行治疗。

第三次重点审评

(2002年9月17日至20日)

- 上市德国25年,中国8年,美国7年。
- 专家委员会建议:在药理学上,曲马多比典型的 μ 阿片受体激动剂更为复杂,但它的代谢物之一是有效的 μ 阿片受体激动剂。这符合它与阿片滥用者有着相似的阿片滥用模式,也有着与阿片类相同的镇痛效果。
- 曲马多滥用可能性在不同的国家是不同的,取决于阿片类物质依赖的流行情况。
- 现有信息还不足以让专家委员会做出对曲马多进行国际管制的建议,建议世界卫生组织对该药进行不断监测。

第三次重点审评—物质结构（1）

- 化学结构式(±)-E-2-[(二甲氨基)甲基]-1-(3-甲氧基苯基)环己醇盐酸盐和化学CAS登记号(CAS 27203-92-5)或盐酸盐的CAS登记号(CAS 36282-47-0)。有100多个商品名。

第三次重点审评—药理学（2）

- 曲马多选择性地与 μ 阿片受体结合，是阿片激动剂，但与 κ -和 δ -阿片受体有弱的亲和性。与 μ 阿片受体的亲和性比可待因约小10倍，比吗啡约小6000倍。曲马多的O-去甲基代谢物(ODT或MI)与 μ 阿片受体的亲和力比前体化合物多200倍，作用于脑部的阿片受体：抑制去甲肾上腺素和5-羟色胺的再摄取。
- 与其他阿片类药物相比呼吸抑制更少，对心脏没有明显的作用。减少癫痫的发作及降低出汗阈值、减少术后寒战。
- 常见对中枢神经系统作用：眩晕、镇静、头痛；较小程度欣快、中枢神经系统兴奋(例如 震颤、激动、焦虑和幻觉)；烦躁和癫痫。

第三次重点审评—依赖潜力（3）

- 动物性研究显示：曲马多产生很小的耐受性，有温和的停药症状，与可待因和镇痛新比有较低的滥用潜力。
- 随着曲马多在全世界医疗使用上的迅速增加，已经有依赖性和滥用的报告，尤其是在阿片类药物依赖者有滥用潜力。

第三次重点审评—各国滥用报告（4）

- **滥用倾向性的评估比较困难：**最初来自于欧洲和美国，过量死亡报告来自法国和美国。某些国家因滥用采取了管制。然而，由于缺乏大量的数据以及在不同的国家表现的状况也相当不同。
- **德国是处方药：**已经上市了25年没有采取任何额外的管制措施。
- **美国药物滥用预警系统(DAWN)数据：**与丁丙诺啡和镇痛新相比，有较低的滥用倾向性。在美国的滥用潜力可粗略地与可待因或右旋丙氧芬相比。
- 在美国上市的1995年，滥用率为2例/10 万人—3例/10万人，随后下降到1例/10万人。

第三次重点审评—治疗用途（5）

- 曲马多用于治疗中等到重度疼痛，20世纪70年代 在德国上市，随后在非洲、美洲和亚洲上市，目前在104个国家使用。
- 由于很难对其医疗目的使用是否迅速增加做出判断，这影响了对其治疗利用性的认识。

第四次预审评(1)

2006年3月28至31日

- 由于曲马多滥用的数据不够充分，重新回到预审评。

动物实验表明：

曲马多不能替代吗啡，不能抑制吗啡的戒断反应

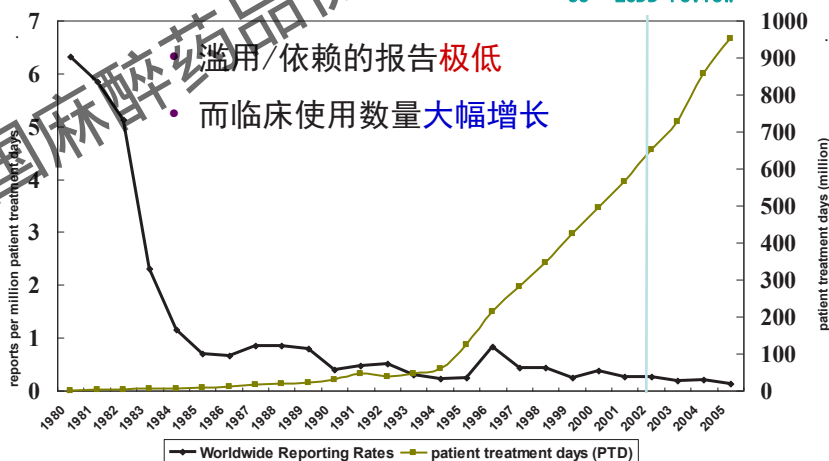
曲马多体内代谢物 M_1 与 μ 受体的亲和力强于曲马多原药160-300倍， M_1 与 μ 受体的亲和力比可待因强20-40倍，但是仅为吗啡的1/12-1/7。

尽管曲马多有弱阿片激动作用，但曲马多不能替代吗啡，不能抑制吗啡的戒断反应。

曲马多的医学应用与滥用/依赖趋势无关

1980年—2005年全球曲马多滥用/依赖和使用数量的统计数据

33rd ECDD review



Source: Grünenthal Drug Safety Database

第四次预审评(2)

第4次预审评文件的主要内容包括：

1. 前次会议已经提及的药理学、治疗应用、已报告的不良反应等；但增加曲马多过量引起心动过速；
2. 增加世界各国报告的一些曲马多非致命和致命中毒案例，但与整个用药人群相比微不足道。
3. 临床前动物试验显示，曲马多有非常低的滥用潜力。

第四次预审评(3)

4. 临床研究和上市后监测发现有可能产生依赖和滥用，尤其在阿片类依赖或滥用史的人群。
5. 上市后监测数据显示：1997—2003年曲马多滥用率为0.5例—1例/10万人。
6. 已发现曲马多走私和流弊案件，没有发现任何曲马多滥用增长的趋势，尚未发现非法生产证据。

第四次预审评(4)

结 论:

委员会认为即使近年来曲马多使用显著增加，但主要用于医疗用途，其滥用仍在低水平，没有充分证据证明曲马多需重点审评，不必列入两个国际公约管制进行管制。

• 中国怎么做？

曲马多的全球管制状况

- 曲马多全球104个上市的国家中：
 - 26 个国家将曲马多列入精神药品管制。
 - 3个国家列入麻醉药品管制（2个国家与可待因一样管制状态）。
 - 其余国家没有将其列入管制。
- 我国将曲马多列为第二类精神药品进行管理，从2008年1月1日起执行。

连立艳等. 中国药物警戒. 2011;8(11):667-70.

我国临床曲马多使用情况的文献报告

- 四川省人民医院2012年门诊药房合计5172张第二类精神药品处方抽样分析显示，使用频率较高的是苯二氮卓类药（艾司唑仑、阿普唑仑和氯硝西泮等），盐酸曲马多缓释片用药合理（DDI=0.94）¹。
- 北京朝阳医院2013年急诊科597张曲马多处方分析结果显示，曲马多在急诊主要应用于急性疼痛，曲马多注射液的DDDs/DUI为74/0.33，曲马多缓释片的DDDs/DUI为684/0.81²。
- 浙江台州路桥医院2011年1-9月门诊所有3600张处方中曲马多处方仅占7.14%。曲马多制剂主要用于癌痛，其次为神经痛、内脏绞痛、其他疼痛，符合临床用药适应证³。
- 深圳2008年3家医院868张曲马多制剂处方的抽样调查发现，曲马多处方不合格主要表现在未在处方右上角标注“精二”、单张处方的最大用量超过7日常用量、剂量未标示清楚、剂型不清以及临床诊断不符与处方前记缺项等⁴。

1. 任智文, 武航海. 实用医院临床杂志. 2013;10(6):71-73.

2. 蔡东等. 临床药物治疗杂志. 2015;13(1):58-61.

3. 翁宏华等. 中国药业. 2013;22(12):124-126.

4. 张华翔等. 中国医疗前沿. 2009;4(14):133.

曲马多依赖/滥用的状况：中国

- 中国药物依赖性研究所1997年对220例曲马多滥用者进行的专项调查表明，停止使用曲马多后绝大多数为“轻微”或“偶尔出现的症状 / 体征”，提示曲马多具有较低的身体依赖性潜力¹。
- 我国曲马多滥用地区分布广泛，多为阿片（海洛因）滥用成瘾者¹。
- 2007年10月（曲马多列入第二类精神药品管理）后曲马多滥用趋势得到有效控制，河南省药物滥用监测数据显示，2006-2008年，滥用趋势逐年下降；2009年滥用态势有所回升，说明对于药物滥用行为的防治是一项复杂、长期的工作²。

1. 刘志民等. 药物不良反应杂志. 2007; 9(2): 117-20.
2. 龚立雄等. 中国药物警戒. 2010; 7(8): 490-492.

曲马多滥用的影响因素：吸毒者的医学用药

- 1997年的调查：绝大多数吸毒者在滥用曲马多后，既体验不到阿片（海洛因）样主观感受，亦不对“戒毒”产生作用，从而中止了曲马多滥用。
- 吸毒人员采用非常规大剂量使用曲马多或与其他精神活性物质共用，可能造成药效作用改变及增加药物依赖性和药物滥用潜力。
- 我国大部分自愿戒毒机构戒毒治疗时间较短，戒毒人员在出戒毒所后仍存留不同程度的慢性骨关节疼痛等稽延性症状，因此寻找一些治疗药物自行缓解这些症状。

刘志民等. 药物不良反应杂志. 2007; 9 (2): 117-20.

曲马多滥用的影响因素：社会管理

- **高风险药物的购销管理：**

- 从非正规渠道而非医疗渠道流入，易成瘾药物购销环节的监管存在诸多问题。没有建立起业务主管部门与购销单位的强制性监管与被监管制度。

- **曲马多滥用的法律惩处：**

- 目前对于滥用曲马多等二类精神药品者的处罚依据较充分，可以按吸毒违法行为对其进行治安处罚。
- 公安部《关于办理非法贩卖曲马多案件相关问题的批复》：非法贩卖、持有曲马多构成犯罪的可以依法追究刑事责任。但定罪量刑的数量标准一直没有出台，制约着该类案件的办理。

商小平. 辽宁公安司法管理干部学院学报. 2014; (3):5-10.

小结（从临床角度）

- 曲马多是一个止痛谱广泛、副作用较低的优秀止痛药，提高处方管控级别社会成本太大，给患者带来的麻烦太多，需慎重行事。
- 曲马多没有阿片类药物成瘾机制，将其视为中枢止痛药更为合理。
- 现有专业证据提示：曲马多有隐忧，无流弊，管控主要对象应为原有的吸毒成瘾人员。
- 药品上市后监测数据是对研发时期实验数据的重要补充，在专家决策及实施药品管制中发挥着重要作用，目前证据不足，还需根据形势变化调研社情。