

ICS 11.020
CCS C 05



团 体 标 准

T/CACM 1563.1—2024

中成药药物警戒指南

Pharmacovigilance guidelines for Chinese patent medicines

2024 - 01 - 08 发布

2024 - 01 - 08 实施

中 华 中 医 药 学 会 发 布

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	2
4 目的	3
5 监测与报告	3
5.1 收集途径	3
5.2 监测形式	3
5.3 报告	4
6 信号检测与识别	4
6.1 检测信号	4
6.2 检测方法	4
6.3 检测频率	4
6.4 重点检测信号	5
6.5 信号优先级判断	5
6.6 信号评价	5
6.7 全链条关联关系判定	5
6.8 非预期的药品不良反应	5
6.9 聚集性不良事件	6
7 风险评估	6
8 风险控制	6
8.1 原则	6
8.2 中成药原材料饮片质量风险控制	6
8.3 药品生产质量风险控制	7
8.4 药品贮藏和运输质量风险控制	7
8.5 药物临床试验期间风险控制	7
8.6 药品上市后应用风险控制	7
9 中成药药物警戒活动	8
9.1 安全性文献评价	8
9.2 自发报告系统风险信号挖掘	9
9.3 医院集中监测	9
9.4 额外监测	9

9.5 真实世界研究	9
9.6 干预性研究	9
9.7 处方序列分析与处方序列对称分析	9
9.8 安全性舆情风险信号识别	9
9.9 定期安全性更新报告 (PSURs)	10
9.10 定期风险获益报告 (PBPER)	10
附录 A (资料性) 严重药品不良反应判断	11
附录 B (资料性) 不良反应发生率	12
参考文献	13

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020 《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件中的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国中医科学院中医临床基础医学研究所提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件起草单位：中国中医科学院中医临床基础医学研究所、北京中医药大学、中国人民解放军总医院第五医学中心、中北京中医药大学中药学院、中国中医科学院中医临床基础医学研究所、内蒙古民族大学、北京中医药大学东直门医院、中国中医科学院中药资源中心、北京大学第三医院、北京中医药大学、军事医学科学院放射与辐射医学研究所、海南医学院第一附属医院、长春中医药大学附属第三临床医院、中国中医科学院广安门医院、中国中医科学院中药研究所、天津中医药大学第一附属医院、广东省中医院、中国人民解放军战略支援部队总医院、广州中医药大学第一附属医院、解放军总医院第五医学中心、成都中医药大学附属医院、解放军总医院、辽宁中医药大学附属第二医院、北京大学公共卫生学院、首都医科大学宣武医院、首都医科大学附属北京友谊医院、石家庄市人民医院。

本文件主要起草人：谢雁鸣、张冰。

本文件起草人（按拼音排序）：奥乌力吉、曹俊岭、陈敏、翟所迪、杜守颖、高月、郭兰萍、何书华、黎明全、黎元元、连凤梅、梁爱华、刘峘、马融、倪健、王丽霞、王连心、王志飞、温泽淮、吴久鸿、吴圣贤、冼绍祥、肖小河、谢雁鸣、许海玉、阎博华、杨明会、于雪峰、詹思延、张冰、张兰、赵奎君、赵玉斌、支英杰。

本文件秘书组：崔鑫，赵晓晓，杨硕，刘福梅，魏瑞丽。

引 言

药物警戒(Pharmacovigilance, PV)是指对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制。药物警戒制度是一项国际上通行的制度,我国2019年12月1日开始实施的《中华人民共和国药品管理法(2019修订版)》提出“国家建立药物警戒制度”,旨在规范药品全生命周期药物警戒活动。

中国古代虽无药物警戒这一概念,但历代医籍体现中药传统安全用药思想,包括配伍禁忌、妊娠禁忌、服药食忌、证候禁忌以及配伍、炮制减毒方法,有毒中药的剂量控制原则等。与化药、生物药相比,中成药药物警戒工作更具难点,须从中成药用药剂量、用药方法、联合用药等临床多环节、多角度分析其潜在安全隐患,进行药物警戒。另外,更须根据生理、病理状态、药物代谢过程关注特殊人群潜在用药安全,例如妊娠期和哺乳期妇女、儿童、老人,以及肝、肾功能不全者使用中成药的药物警戒。因而,进行符合中药特点的中成药药物警戒活动非常必要。

本文件为《中成药药物警戒指南》、《医疗机构中药药物警戒体系建设指南》、《口服中成药临床应用药物警戒指南》、《中药注射剂临床应用药物警戒指南》、《外用中成药临床应用药物警戒指南》和《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》系列六项指南之总则性文件,以中成药全生命周期药物警戒活动为目标,根据《中华人民共和国药品管理法(2019修订版)》和国家药品监督管理局2021年发布的《药物警戒质量管理规范》(第65号)制定本文件,并借鉴欧盟《药物警戒法规》以及ICH的二级指导原则,制定符合中国国情、中药特点的中成药药物警戒指南,包括中成药药物警戒的监测、识别、评估和控制四大要素,以及中成药药物警戒活动,为药品上市许可持有人(以下简称“持有人”)、药品生产企业、医疗机构、科研院所开展中成药药物警戒实践提供指南,起到社会共治的作用,达到保障公众用药安全的目的。

本文件受国家重点研发计划项目“十种中成药大品种和经典名方上市后治疗重大疾病的循证评价及其效应机制的示范研究”(2018YFC1707400)、国家自然科学基金面上项目“区块链融合深度学习的中药上市后肾损伤预警模型研究”(No. 81973982)及中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助课题“中药药物警戒体系 and 安全性信号挖掘创新方法学及其示范研究”(Z0737)、“中药药物警戒平台建立及创新人才培养”(Z0687)资助。

本文件将随着法律法规、研究成果、循证证据的更新而予以修订。

中成药药物警戒指南

1 范围

本文件明确了中成药药物警戒的监测、识别、评估和控制4个关键环节，以及开展中成药药物警戒活动的主要内容。

本文件适用于药品上市许可持有人（以下简称“持有人”）、药品生产企业、药品经营企业、医疗机构、科研院所、大专院校、行业协会等开展中成药药物警戒工作。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注明日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 16751(所有部分) 中医临床诊疗术语

T/CACM 011—2016 中成药上市后安全性医院集中监测技术规范

T/CACM 1050—2017 中成药重点品种上市后临床安全性医院集中监测报告规范

国际疾病分类编码(ICD-10)

药品不良反应报告和监测管理办法 [中华人民共和国卫生部(2011年卫生部令第81号)]

药物警戒质量管理规范 [药监局公告(2021年第65号)]

药物临床试验质量管理规范 [国家药监局、国家卫生健康委公告(2020年第57号)]

药品经营和使用质量监督管理办法 [国家市场监督管理总局令(第84号)(2023年)]

药品不良反应报告和监测工作手册 [国家食品药品监督管理局药品安全监管司 国家药品不良反应监测中心 2012年]

上市药品临床安全性文献评价指导原则(试行) [国家药品监督管理局通告(2019年第27号)]

真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行) [国家药品监督管理局通告(2020年第1号)]

药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则(试行) [国家药品监督管理局药品审评中心通告(2023年第16号)]

新药临床安全性评价技术指导原则 [国家药品监督管理局药品审评中心通告(2023年第59号)]

研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则 [国家药品监督管理局药品审评中心通告(2021年第60号)]

药物真实世界研究设计与方案框架指导原则(试行) [国家药品监督管理局药品审评中心通告(2023年第5号)]

用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行) [国家药品监督管理局药品审评中心通告(2021年第27号)]

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

药物警戒 pharmacovigilance

对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制。

[来源：《中华人民共和国药品管理法》（2019年修订版）第十二条]

3.2

中成药 Chinese patent medicine

在中医药理论指导下，以中药饮片为原料，由国家药品监督管理部门批准的，按规定处方和标准制成具有一定规格的剂型，可直接用于防治疾病的制剂。

[来源：T/CACM 011—2016，3.1，有修改]

3.3

药品不良反应 adverse drug reaction; ADR

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。

[来源：T/CACM 011—2016，3.3]

3.4

药品不良事件 adverse drug event; ADE

药物治疗期间所发生的任何不利的医疗事件，不一定与药品有因果关系。

[来源：药品不良反应报告和监测管理办法，第八章附则第六十三条]

3.5

可疑且非预期严重不良反应 suspected unexpected serious adverse reaction; SUSAR

与药品使用有关的，但超出了已有的药品资料信息（如说明书、研究者手册等）的性质和严重程度的不良反应。

3.6

医院集中监测 hospital-based intensive monitoring

在一定时间和一定范围（一个地区或数个地区的一家医疗机构或数家医疗机构）内，以患者或药品为线索，以住院患者和/或门诊患者为目标人群，详细记录患者全部使用该药品的情况，尤其密切关注不良事件/反应的发生特征、严重程度、发生频率以及新发不良反应等情况，是研究不良事件/反应发生规律的一种方法。

[来源：T/CACM 011—2016，3.2]

3.7

自发报告系统 spontaneous reporting system

国家药品不良反应监测系统 (<https://www.adrs.org.cn/>) 是由国家药品监管部门建立的涵盖全国药品使用范围的监测体系, 以监测、收集、分析、评价和报告药品不良反应为核心内容。该系统主要包括以下几个方面的工作: (1) 通过医疗机构、药品生产企业、药品销售单位等渠道, 收集和汇总各类不良反应信息; (2) 对收集到的不良反应信息进行评价和分析, 判断其与药品的关联严重程度等, 并进行科学统计分析; (3) 及时上报和通报重大、新发现的不良反应信息, 保障公众知情权和监管部门决策权; (4) 对不良反应事件进行监管, 及时采取干预措施, 保护患者权益和公众用药安全。医务人员或其他报告者在医疗实践中发现药品不良反应或事件后, 主动向国家药品不良反应监测系统报告即为自发报告。作为一种监测方法, 自发报告是药品上市后安全监测的重要手段, 可以及时发现和控制药品安全风险。

3.8

处方序列分析 prescription sequence analysis; PSA

最早由 Petri 基于荷兰处方记录数据库提出, 是一种基于现有的、完备的处方记录数据库来实现的一种研究, 当某些药物的不良反应本身是其他药物使用的指征时, 就可以考虑使用处方序列分析。

3.9

特殊人群 special populations

包括有孕妇、哺乳期妇女、儿童、老年人等。

3.10

药物研发期间安全性更新报告 development safety update report

用于监测和评估临床试验期间药物的安全性, 提供有关药物安全性的最新信息, 包括临床试验中发现的任何不良事件和药物相关的安全问题。

4 目的

指导持有人、药品生产企业、医疗机构、科研院所、高等院校、行业协会, 对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制, 开展中成药药物警戒活动。

5 监测与报告

5.1 收集途径

持有人、药品生产企业作为药物警戒的责任主体, 主动、全面地收集药品使用过程中源自自发报告、医疗机构、药品经营企业、上市后研究或其他有组织的数据收集项目、学术文献、境外信息、社会舆情, 以及药品说明书/标签/门户网站公布的电话和邮箱的反馈信息等疑似药品不良反应。

收集过程与内容须有记录, 原始记录须真实、准确、客观。原始记录传递过程中, 需保持信息的真实、准确、完整、可追溯。为确保个例药品不良反应报告的及时性, 持有人需按传递时限要求进行上报。

5.2 监测形式

包括由持有人、药品生产企业、医疗机构或科研院所等开展或实施的中成药自发报告系统风险信号分析、主动监测（包括处方事件监测、医院集中监测、注册登记研究、哨点监测等）、上市后相关研究或其他有组织的数据收集项目。

5.3 报告

医师、护师和药师等从业人员发现中成药出现药品不良反应时，按照“可疑即报”的原则，按照《药品不良反应报告和监测管理办法》和《药物警戒质量管理规范》等要求及时进行逐级上报，并报告可能的因果关系。报告范围包括患者使用药品出现的与用药目的无关且无法排除与药品存在相关性的所有有害反应。

持有人需对收集到信息的真实性和准确性进行评估，在首次获知疑似药品不良反应信息时，需尽可能全面收集患者、报告者、怀疑药品以及不良反应发生情况等。当信息存疑时，需核实。同时，对药品不良反应监测机构反馈的疑似不良反应报告进行分析评价，并按要求上报。持有人需对严重药品不良反应报告、非预期不良反应报告中缺失的信息进行随访。随访需在不延误首次报告的前提下尽快完成。如随访信息无法在首次报告时限内获得，可先提交首次报告，再提交跟踪报告。

持有人需确保相关合作方知晓并履行药品不良反应报告责任。构建全国性药源性损害研究协作网络，加强管理和监测，厘清中成药品种上市后不良反应（尤其是严重不良反应）基本情况及动态变化，为建立“临床监测-科学评价-风险防控”一体化系统响应机制和措施提供支撑。

严重药品不良反应判断见附录 A。

6 信号检测与识别

6.1 检测信号

不良反应信号可以来自各种各样的数据源，常见于通过自发报告、医院集中监测等获得不良反应信号。持有人须对各种途径收集的疑似药品不良反应信息开展信号检测，并对信号进行优先级判定，及时发现新的药品安全风险。在开展信号检测时需重点关注非预期的不良反应，以及预期不良反应的频率、严重程度、持续时间、是否可逆、聚集性特征等。

6.2 检测方法

信号检测方法包括个例药品不良反应报告审阅、病例系列评价、病例报告汇总分析等人工检测方法，也包括数据挖掘等计算机辅助检测方法。持有人须根据自身情况及药品特点选择适当、科学、有效的信号检测方法。信号检测方法可以是个例药品不良反应报告审阅、病例系列评价、病例报告汇总分析等人工检测方法，也可以是数据挖掘等计算机辅助检测方法。

注：例如报告比值比法、比例报告比法、贝叶斯置信度递进神经网络法、伽玛泊松分布缩减法、英国药品和保健品管理局的综合标准法。

6.3 检测频率

根据中成药上市时间、功能主治特点、风险特征（如不良反应发生时间）等相关因素，确定其安全性信号检测的时间及频率。对于新上市的创新药、改良型新药、药品监督管理部门或药品不良反应

监测机构要求关注的其他品种等，宜增加信号检测频率。

6.4 重点检测信号

药品上市许可持有人在开展信号检测时，对监测到的风险信号重点关注以下方面：

- a) 药品说明书中未提及的药品不良反应，特别是严重的药品不良反应；
- b) 药品说明书中已提及的药品不良反应，但发生频率、严重程度等明显增加者；
- c) 疑似新的药品与药品、药品与器械、药品与食品间相互作用导致的药品不良反应；
- d) 疑似新的特殊人群用药或已知特殊人群用药的变化；
- e) 疑似不良反应呈现聚集性特点，不能排除与药品质量存在相关性者。

6.5 信号优先级判断

药品上市许可持有人须对信号进行优先级判定。对于其中可能会影响药品的获益-风险平衡，或对公众健康产生影响的信号予以优先评价。信号优先级判定可考虑以下因素：

- a) 药品不良反应的严重性、严重程度、转归、可逆性及可预防性；
- b) 患者暴露情况及药品不良反应的预期发生频率；
- c) 高风险人群及不同用药模式人群中的患者暴露情况；
- d) 中断治疗对患者的影响，以及其他治疗方案的可及性；
- e) 预期可能采取的风险控制措施；
- f) 适用于其他同类药品的信号。

6.6 信号评价

药品上市许可持有人需综合汇总相关信息，对检测出的信号开展评价，综合判断信号是否已构成新的药品安全风险。

相关信息包括：个例药品不良反应报告（包括药品不良反应监测机构反馈的报告）、临床研究数据、文献报道、有关药品不良反应或疾病的流行病学信息、非临床研究信息、医药数据库信息、药品监督管理部门或药品不良反应监测机构发布的相关信息等。必要时，持有人可通过开展药品上市后研究获取更多信息。

6.7 全链条关联关系判定

医师、护师、药师或药物警戒人员等报告者，需遵循国家药品监督管理局、WHO 等发布的药品不良反应因果关联性分级评价标准，对药品与疑似不良反应之间的关联性进行科学、客观的评价，并提供医学证据和关联性评价意见。同时对中成药不良反应严重程度、严重性质进行区分与判定。必要时以专家会议法进行判定。

6.8 非预期的药品不良反应

研究者对初步分析的 SUSAR，需要在 24 h 内报告给申办者。致死或者危及生命的 SUSAR，申办者应在首次获知后 7 天内报告给各部门，并在随后的 8 天内报告、完善随访信息（以申办者获知事件为 0 天计算）。非致死或者危及生命的 SUSAR，申办者应在首次获知后 15 天内报告给各部门。因其可能影

响受试者的获益风险比，从而影响药品的审评审批，相关部门和机构根据 SUSAR 的管理与报告及时评估和控制药品安全风险。

6.9 聚集性不良事件

医师、护师、药师、持有人获知或发现同一批号（或相邻批号）的同一药品在短期内集中出现多例临床表现相似的疑似不良反应，呈现聚集性特点的，需及时开展病例分析和情况调查。

7 风险评估

中成药安全性风险类型分为已识别风险和潜在风险，量化并分析潜在的或已识别的风险及其影响因素（例如：描述发生率、严重程度、风险因素等）；评估药品在安全信息有限或缺失人群中使用的安全性（例如：孕妇、特定年龄段、肾功能不全、肝功能不全等人群）。

中成药安全性风险具有复杂性和不确定性，风险评估需同时考虑中成药的获益，对于可能会影响产品的获益-风险平衡，或者对公众健康产生不利影响的风险，需作为重要风险予以优先评估。持有人、药品生产企业需监测研究期间的安全性信息，发现任何可能影响药品获益-风险平衡的新信息，及时开展评估，以采取适宜风险控制措施。总体目标旨在确保具体中成药对于患者个体以及所有目标群体的效益最大程度地超过风险。

须及时对新的中成药安全风险开展评估，细化评估指标，关注特征性表现，综合判断信号是否已构成新的药品安全风险，分析影响因素，描述风险特征，判定风险类型，评估是否需要采取风险控制措施等。需对可能构成重要中成药风险的缺失信息进行评估，并评估长期用药的安全性，评估风险控制措施的有效性，从而提供药品不存在某风险的证据；评估药物使用模式（例如合并用药，超适应症使用、超剂量使用、超疗程使用等不合理用药，或用药错误）的安全性问题；评估可能与药品使用有关的其他安全性问题。

8 风险控制

8.1 原则

根据风险评估结果，对已识别风险、潜在风险进行相应的风险控制。对于已识别的中成药安全风险，持有人须综合考虑药品风险特征、药品的可替代性、社会经济因素等，采取适宜的风险控制措施。常规风险控制措施包括修订药品包装、标签、说明书，改变药品包装规格，改变药品管理状态等。综合上市前临床试验与上市后监测和研究，进行中成药全生命周期风险控制，利用大数据与信息化技术，分级管理，社会共治。

8.2 中成药原材料饮片质量风险控制

为保证中成药的安全性与疗效，须建立以《中华人民共和国药典》为核心的药品标准体系，制定科学合理的中药材重金属限量标准和中药材农药残留限量标准，排除农药残留、重金属（尤其铜、铅）、二氧化硫含量、真菌等外源性污染因素。全草、叶类、花、花粉、果实、种子、根、根茎、树皮、根皮、动物昆虫类药材、矿物药材等采收时间不同，按照 GAP 规定进行。野生药材的采挖需符合传统的

采收习惯。

需整理中药饮片质量控制的风险指标，构建中药饮片质量控制风险指标识别框架。

需对相似药品进行鉴别，以防误用。

8.3 药品生产质量风险控制

采用中成药及其制剂质量控制方法，用以评估中药及制剂半成品质量的真实、优良及稳定性。中成药包括多种剂型，片剂、注射剂、气雾剂、丸剂、散剂或膏剂等，须进行中药注射剂的多元成分检测，及时排除成分不合格的药品。

有毒中药需关注毒性的分级、控毒方法、毒性的早期发现以及基于有毒中药的中药新药研发等。根据“有毒中药”种类、引起中毒的原因、致毒物质、毒性靶器官，基于现代毒理学分析有毒中成药的化学组成、毒性表现、毒性的规律、特点和影响因素，包括量-毒关系(中毒剂量、安全剂量等)、毒性靶器官和机制、毒代动力学特征。结合现代药理毒理学知识和方法，建立控毒和减毒增(存)效研究的方法技术。含有川乌、草乌、木鳖子、鸦胆子、洋金花、巴豆油等毒性植物药的外用中成药；含有土鳖虫、斑蝥、蟾酥、蜈蚣、水蛭、蛇毒等毒性动物药的外用中成药，临床需注意安全用药。

传统“无毒”中药须建立基于真实世界、关联临床病证的中药安全性评价体系，科学地认知和精准评价中药毒性的相对性、易感性及可控性，并对中药特异质毒性评价与防控。

矿物药中重金属及有害元素(铅、汞、镉、砷等)含量通常较高，临床需注意安全用药。

需对含管制药材(罂粟壳等)的中成药尤其重点监测。

需对含光敏感性中药(补骨脂、白芷、白鲜皮等)的中成药用于皮肤曝光部位时，重点监测光毒性反应。

8.4 药品贮藏和运输质量风险控制

依照《药品经营和使用质量监督管理办法》，在药品采购、储存、销售、运输等环节采取有效的质量控制措施，确保药品质量，并按照国家有关要求建立药品追溯系统，实现药品可追溯。

8.5 药物临床试验期间风险控制

参照《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则(试行)》、《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》和《新药临床安全性评价技术指导原则》建立药物警戒体系，全面收集安全性信息并开展风险监测、识别、评估和控制，及时发现安全性问题，主动采取风险控制措施，确保风险最小化，切实保护受试者安全。

8.6 药品上市后应用风险控制

8.6.1 不良反应风险控制

基于安全性循证证据，根据说明书已知不良反应的风险信号特征，对可能发生的不良反应制定风险控制预案，进行主动警戒。

8.6.2 联合用药风险控制

两种及两种以上药物的组成、功效或适应症相同或相近时，可能增加中成药不良反应风险。另外，对于中西药复方制剂，单从药品名称上往往难以评判是否含有化学药成分，以及中药制剂或产品是否存在非法添加化学药成分的情况。需注意配伍环境的影响、病证条件的影响、以及获益/风险比等。

8.6.3 特殊人群用药风险控制

人体进入中年以后，肝肾及身体各项机能都有不同程度的衰减，机体对药物的代谢排泄能力也随之降低，从而药物不良反应发生率也较高。大部分老年患者需要长期药物维持，导致体内药物药动学参数发生改变，血药浓度通常保持在较高的水平，药物效应相应增强从而致不良反应发生率较高。儿童对某些药物的代谢解毒能力相对较低，可能增加不良事件风险。另外，也需充分考虑妊娠期、产褥期、月经期妇女使用中成药的安全性风险。需根据其不同生理病理特点进行药物警戒，宜根据研究证据或上市后不良反应监测结果在产品说明书中予以说明，指导临床安全用药。血液病患者凝血功能障碍，部分中成药具有活血化瘀功效，易影响血红蛋白、白细胞、血小板等，因此需进行监控。

8.6.4 不合理用药风险控制

不合理用药风险控制内容如下：

a) 适应症

中成药适应症既包含是否符合中成药说明书适应症，也包括证候类中成药的使用是否符合辨证论治原则，临床上须遵循辨证论治的基本原则，规避不对证用药。对于错用、误用、滥用、方（药）不对证等常见的中成药不合理使用情况，尤当针对这方面问题进行临床应用的药物警戒。

b) 剂量及疗程

中成药的剂量和疗程与其安全性密切相关。中成药临床应用的剂量，原则上须按照说明书的要求来执行。确需超剂量、超疗程使用者，应需有安全性研究证据支持。对于同一患者或受试者，除了监控单一处方的中成药用量外，还需关注联合用药或其他疾病治疗用药的中成药药物组成及其用量，毒性药品量大或长时间连续用药必须在安全有效的剂量内合理使用。

c) 给药途径

须避免未按说明书推荐的给药途径用药，以避免因此产生的风险。

d) 其他风险控制

包括成分不明确；功能主治/适应症描述不规范；不良反应描述简单或含糊；禁忌和注意事项缺失或混淆；无特殊人群用药信息；药物相互作用信息较少；对药物临床研究、药理毒理、药代动力学缺乏研究等。持有人、药品生产企业应积极根据现有安全性材料开展中成药说明书安全性信息项的更新和修改，必要时可以组织发起前瞻性大样本临床安全性主动监测，以获取不良反应的发生率、发生特征，及时修订完善说明书。增加重要不良反应发生机制研究，以对敏感人群早期预警。

9 中成药药物警戒活动

9.1 安全性文献评价

依照《上市药品临床安全性文献评价指导原则（试行）》，尽可能全面系统地收集一定时间范围内、特定上市药品的临床安全性研究相关文献，在对文献资料进行系统筛选、资料提取、质量评价和归纳整理的基础上，进行定性或定量综合分析评价。

9.2 自发报告系统风险信号挖掘

根据 GB/T 16751(所有部分)和《国际疾病分类编码》(ICD-10)分别对 ADR/AE 名称、疾病名称进行统一的标准化处理。运用 BCPNN 或 PRR 法等计算机辅助检测方法进行风险信号预警分析，基于倾向性评分方法控制混杂因素。

9.3 医院集中监测

依照《药品不良反应报告和监测工作手册》、T/CACM 011—2016 和 T/CACM 1050-2017 开展集中监测。要明确监测目的，进行合理的监测设计和严格的质量控制，获得中成药不良反应发生率、类型、程度及临床表现，发现新的不良反应风险信号，确定危险因素，为制定风险控制计划提供依据。

9.4 额外监测

鼓励医师、护师、药师和患者自发报告中成药可疑不良反应，以便顺利开展中成药药物警戒，确保任何新的中成药用药安全隐患能够被及时发现和有效避免的制度。即对特定中成药展开额外监测，以扩大监测数据的收集。

9.5 真实世界研究

依照《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则（试行）》、《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》和《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》，按照真实世界研究设计或方案框架的伦理要求，进行临床实践风险控制。

9.6 干预性研究

依照《药物临床试验质量管理规范》、《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则（试行）》、《新药临床安全性评价技术指导原则》和《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》，除临床试验方案或其他文件（如研究者手册）中规定不需立即报告的 SAE 外，其他所有 SAE 须立即报告申办者，并及时提供详尽、书面的报告，并向伦理委员会报告 SAE。试验方案中规定的、对安全性评价重要的不良事件和实验室异常值，需按照试验方案的要求和时限向申办者报告。对于死亡事件的报告，研究者须向申办者和伦理委员会提供其他所需要的资料（例如尸检报告和最终医学报告）。

9.7 处方序列分析与处方序列对称分析

基于现有的、完备的处方记录数据库，患者的处方药物记录会显示出某种特定的药物使用先后序列(顺序)，当某些中成药的不良反应本身是其他药物使用的指征时，两种药物的使用频率分布就会发生变化，可以采用处方序列分析进行研究。

9.8 安全性舆情风险信号识别

通过对互联网中成药安全性舆情分析，构建舆情监督管理系统，融合到中成药药物警戒平台中，在舆情系统中，分别对信息采集、信息处理、话题发现、信息分析模块进行优化分析，聚类算法可提高话题发现的准确率和效率。

9.9 定期安全性更新报告（PSURs）

持有人、药品生产企业撰写定期安全性更新报告，以阶段性总结分析中成药安全性，须提供报告期内所有的相关药品的个例不良反应报告，并对报告进行汇总并分析，重点关注药品新的不良反应、严重的不良反应、死亡病例等。

9.10 定期风险获益报告（PBPER）

持有人、药品生产企业可以根据《E2C（R2）：定期获益-风险评估》提交定期风险获益报告代替中成药定期安全性更新报告，全面总结获益与风险，通过累积数据审阅，对药品风险和批准适应症的效益中新的或新出现的信息进行全面、简明和批判性分析和评价，从而使用药风险信息公开，建立共享机制，增加药物警戒透明度。

附录 A
(资料性)
严重药品不良反应判断

符合以下情形之一的应当评价为严重药品不良反应：

- a) 导致死亡；
- b) 危及生命（指发生药品不良反应的当时，患者存在死亡风险，并不是指药品不良反应进一步恶化才可能出现死亡）；
- c) 导致住院或住院时间延长；
- d) 导致永久或显著的残疾或功能丧失；
- e) 导致先天性异常或出生缺陷；
- f) 导致其他重要医学事件，若不进行治疗可能出现上述所列情况的。

附 录 B
(资料性)
不良反应发生率

国际医学科学组织委员会 (CIOMS) 推荐不良反应的发生率表示为:

- a) 十分常见 ($\geq 10\%$);
- b) 常见 ($1\% \sim 10\%$, 含 1%);
- c) 偶见 ($0.1\% \sim 1\%$, 含 0.1%);
- d) 罕见 ($0.01\% \sim 0.1\%$, 含 0.01%);
- e) 十分罕见 ($< 0.01\%$)。

参 考 文 献

- [1] 谢雁鸣, 田峰. 欧盟新版《药物警戒实践指南》解读[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18):2963-2968.
- [2] 田峰, 谢雁鸣*. 欧盟人用医药产品药物警戒体系译介[J]. 中成药, 2010, 32(12):2154-2157.
- [3] 向永洋, 谢雁鸣*, 易丹辉. 药物警戒数据挖掘方法比较及其在中成药预警中的应用[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20):2831-2835.
- [4] 谢雁鸣, 毛平, 田峰. 真实世界研究在中药上市后临床再评价中应用前景的探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(3):324-327.
- [5] 田峰, 谢雁鸣*. 真实世界研究: 中医干预措施效果评价的新理念[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(4):301-306.
- [6] 杨薇, 谢雁鸣*, 王永炎. 中医药临床实效研究——中药注射剂注册登记式医院集中监测方案解读[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18):2683-2685.
- [7] 杨薇, 程豪, 谢雁鸣*, 等. 灯盏细辛注射液疑似类过敏反应病例相关影响因素分析——巢式病例对照研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18):3024-3027.
- [8] 王连心, 唐浩, 谢雁鸣*, 等. 巢式病例对照研究在 HIS 真实世界参麦注射液疑似过敏因素分析中的应用[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18):3019-3023.
- [9] 廖星, 谢雁鸣*, 杨薇, 等. 将注册登记研究引入到中医药上市后再评价研究领域的意义[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(3):261-266.
- [10] 卢鹏飞, 廖星, 谢雁鸣*, 等. 建立中医药临床试验注册技术规范的必要性与可行性探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(1):14-18.
- [11] 艾青华, 谢雁鸣*, 李霖, 等. 运用倾向评分法研究参芪扶正注射液对 ALT 水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5):1687-1691.
- [12] 常艳鹏, 萧伟, 杨伟, 等. 热毒宁注射液医院集中监测不良反应特征分析[J]. 中医杂志, 2014, 55(9):791-794.
- [13] 申浩, 胡晶, 谢雁鸣*, 等. 参麦注射液联合西医常规用药治疗不稳定性心绞痛的系统评价[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(1):285-288.
- [14] 田峰, 谢雁鸣*. 国外药品上市后不良反应监测和报告法规制度研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(11):1464-1467. (综合影响因子:1.924)
- [15] 陈炯华, 王永炎, 谢雁鸣*, 等. 中成药上市后“安全性信号”的识别与评价[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(7):385-388.
- [16] 陈炯华, 魏永越, 谢雁鸣*. 基于 SRS 的中药上市后安全性信号检测方法介绍[J]. 中成药, 2010, 32(6):1036-1039.
- [17] 庄严, 谢邦铁, 翁盛鑫, 等. 基于 HIS 的中成药不良反应监测系统设计与思考[J]. 医疗卫生装备, 2011, 32(12):47-49.
- [18] 谢雁鸣, 廖星, 赵玉斌, 等. 中药上市后安全性医院集中监测技术规范(征求意见稿)[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18):2919-2924.
- [19] Pengfei L, Xing L, Yanming X*, etc. The importance and necessity of establishing

technical specifications for the registration of Traditional Chinese Medicine clinical studies. *J Altern Complement Med*. 2014;20(1):65 - 66. doi:10.1089/acm.2013.0353 (IF:1.868)

[20] Cui X, Liang L, Wang L, Xie YM*, et al. Safety of Shujinjianyao pill in clinical real world: A prospective, observational, multicenter, large-sample study Protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(33):e16853. doi:10.1097/MD.00000000000016853

[21] 谢雁鸣, 廖星, 赵玉斌, 等. 中药上市后安全性医院集中监测技术规范(征求意见稿)[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18):2919-2924.

[22] 谢雁鸣, 田峰. 欧盟新版《药物警戒实践指南》解读[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18):2963-2968.

[23] 田峰, 谢雁鸣*. 欧盟人用医药产品药物警戒体系译介[J]. 中成药, 2010, 32(12):2154-2157.

[24] 向永洋, 谢雁鸣*, 易丹辉. 药物警戒数据挖掘方法比较及其在中成药预警中的应用[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20):2831-2835.

[25] 杨薇, 谢雁鸣*, 王永炎. 中医药临床实效研究——中药注射剂注册登记式医院集中监测方案解读[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18):2683-2685.

[26] 杨薇, 程豪, 谢雁鸣*, 等. 灯盏细辛注射液疑似类过敏反应病例相关影响因素分析——巢式病例对照研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18):3024-3027.

[27] 谢雁鸣, 《中药注射剂临床安全性评价技术指南》, 北京: 人民卫生出版社, 2013.

[28] 谢雁鸣, 《中医药大数据与真实世界》, 北京: 人民卫生出版社, 2016.

[29] 张冰, 萨日娜, 张晓朦, 等. 药源性心脏毒性研究进展[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(8):841-847.

[30] 韩宇, 张冰, 张晓朦, 等. 从“法—药—人”角度探讨经方药物警戒思想[J]. 河北中医药学报, 2023, 38(1):44-47+52.

[31] 张冰, 吕锦涛, 张晓朦, 等. 基于中成药说明书“特殊人群用药”完善的临床药学服务策略[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(10):999-1004.

[32] 石琳, 张冰. 基于医药协同安全用药策略“临床用药告知”的研究与实践[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(10):973-978.

[33] 殷玉玲, 张晓朦, 张冰, 等. 中药的心脏效-毒双向作用机制探析与用药警戒思考[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(5):486-492.

[34] 李耀磊, 张晓朦, 张冰, 等. 基于临床用药导向的中药有害成分风险评估方法应用研究[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(5):475-480.

[35] 张冰, 吕锦涛, 张晓朦, 等. “性-效-毒”: 中药临床效益-风险评价之根基[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1):15-19.

[36] 李耀磊, 张冰, 张晓朦, 等. 基于毒害成分的中药临床安全性评价与思考[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(6):520-524.

[37] 张梦瑶, 赵晓佩, 马美英, 等. 欧盟疫苗药物警戒制度实施要点研究及启示[J]. 中国卫生法制, 2023, 31(6):56-60+65.

[38] 国家药监局药品评价中心. 推动药物警戒事业发展助力药品安全监管[N]. 中国医药报, 2023-10-31(003).

[39]贾晋生,王青,刘红亮,等.药品上市许可持有人药物警戒工作评估指标体系的探索[J].中国药物警戒,2023,20(10):1090-1094.

[40]王蔷,吉永卓成,窦丽霞.真实世界数据在药物警戒工作中的应用[J].中国食品药品监管,2023,(10):60-68.

[41]刘文东,刘洋,马润镒,等.临床试验期间智能化药物警戒体系的建设与应用[J].中国食品药品监管,2023,(9):90-97.

全国团体标准信息平台