



中国中药杂志

China Journal of Chinese Materia Medica

ISSN 1001-5302, CN 11-2272/R

《中国中药杂志》网络首发论文

题目： 医疗机构中药药物警戒体系建设指南
作者： 刘福梅，张力，黎元元，王志飞，赵晓晓，崔鑫，魏瑞丽，杨硕，王连心，
谢雁鸣
DOI： 10.19540/j.cnki.cjcmm.20240509.501
收稿日期： 2024-03-13
网络首发日期： 2024-05-17
引用格式： 刘福梅，张力，黎元元，王志飞，赵晓晓，崔鑫，魏瑞丽，杨硕，王连心，
谢雁鸣. 医疗机构中药药物警戒体系建设指南[J/OL]. 中国中药杂志.
<https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20240509.501>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

医疗机构中药药物警戒体系建设指南

刘福梅¹, 张力², 黎元元¹, 王志飞¹, 赵晓晓¹, 崔鑫¹, 魏瑞丽¹, 杨硕¹,
王连心¹✉, 谢雁鸣¹✉

(1.中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700; 2.北京中医药大学 东方医院, 北京 100700)

*通信作者 *谢雁鸣, 首席研究员, 博士生导师, 主要从事中药上市后评价与研究, E-mail: ktzu2018@163.com; *王连心, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事中成药及药物警戒研究, E-mail: wlxing@126.com

摘要 由中国中医科学院中医临床基础医学研究所与北京中医药大学东方医院牵头, 中华中医药学会归口管理的《医疗机构中药药物警戒体系建设指南》团体标准于 2024 年 1 月 16 日于全国团体标准信息平台公布, 标准号 T/CACM 1563.2-2024。借鉴欧盟药物警戒法规以及人用药品技术要求国际协调理事会 (ICH) 的二级指导原则, 在充分考虑中药自身特点基础上, 明确医疗机构建设中药药物警戒体系的相关制度和流程, 包括建设中药药物警戒信息平台、配备人员、制定各种规章制度、全链条监测中药 (包括中药饮片、颗粒剂、中成药、院内制剂、上市前中成药等) 药品不良反应等, 形成符合中药特点的医疗机构中药药物警戒体系, 在不同级别医疗机构中, 可根据医疗机构职业范围和实际情况进行适当调整。从而更好地开展中药药物警戒工作, 保障用药安全。该团体标准经组内外专家多轮征求意见, 最终形成了适用于医疗机构以及医疗相关单位进行药物警戒活动的指南性文件。

关键词 医疗机构; 药物警戒体系; 中药

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20240509.501

Guidelines for construction of traditional Chinese medicine pharmacovigilance system in medical institutions

LIU Fu-mei¹, ZHANG Li², LI Yuan-yuan¹, WANG Zhi-fei¹, ZHAO Xiao-xiao¹, CUI Xin¹, WEI Rui-li¹, YANG Shuo¹,
WANG Lian-xin¹✉, XIE Yan-ming¹✉

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract The group standard *Guidelines for construction of traditional Chinese medicine (TCM) pharmacovigilance system in medical institutions*, managed by Chinese Association of Chinese Medicine and led by the Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences and Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, was announced on National Group Standard Information Platform on January 16, 2024, with the standard number T/CACM 1563.2-2024. According to EU pharmacovigilance regulations and the second-level guidance principles of International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), the unique characteristics of TCM were fully considered, and the relevant systems and procedures for constructing TCM pharmacovigilance systems in medical institutions were clearly defined. This included establishing TCM pharmacovigilance information platforms, arranging staff, formulating various regulations, and monitoring adverse reactions of TCM (including TCM decoction pieces, granules, Chinese patent medicines, in-hospital preparations, and pre-marketed Chinese patent medicines). It aimed to develop a TCM pharmacovigilance system in medical institutions that was tailored to the characteristics of TCM. The system could be appropriately adjusted according to the scope of practice and actual circumstances of medical institutions at different levels. This will enhance the implementation of TCM pharmacovigilance work and safeguard medication safety. The group standard underwent multiple rounds of consultations with internal and external experts and has ultimately evolved into a guiding document applicable to medical institutions and related entities engaged in pharmacovigilance activities.

收稿日期: 2024-03-13

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1707400, 2022YFC3502004); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项 (Z0737)

作者简介: 刘福梅, 硕士研究生, E-mail: 1475869085@qq.com

网络首发时间: 2024-05-17 19:28:22 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.2272.r.20240516.1915.004>

Key words medical institutions; pharmacovigilance system; traditional Chinese medicine

药物警戒体系是药品安全保障体系的核心,医疗机构是药物警戒工作的主体之一,建立中药药物警戒体系对于中药安全用药有重要意义。高效运转的中药药物警戒体系需以临床中药师为主体,以药学部为主要责任部门,明确分工职责.以中医药制度法规及工作流程为保障,匹配药物警戒系统收集高质量药品安全信息,完善不良反应上报体系。《药物警戒质量管理规范》(2021年第65号)明确要求“药物警戒体系要素包括与药物警戒活动相关的机构、人员、制度、资源等,并与持有人类型、规模、品种数量及安全性特征等相适应”。中药药物警戒具有自身特点,由于中药多为天然药物,常为复方制剂,因此表现出产业链长、成分复杂、质量控制难、风险环节多等特点。因此,中药药物警戒更加复杂,必须建立科学、系统、适用的中药药物警戒系统作为中药药物警戒开展的支撑。

为建设适合医疗机构的中药药物警戒体系,秘书组邀请全国范围内中医临床专家、临床中药学、中药制剂学、临床各学科、伦理学及药物临床试验质量管理规范等学科的专家研制和起草《医疗机构中药药物警戒体系建设指南》(以下简称“本指南”)。本指南主要参考《药物临床试验质量管理规范》《中国医院质量安全管理第2-27部分:患者服务中医药治疗》,同时参考《药品不良反应报告和监测管理办法》《医院处方点评管理规范(试行)》《科技伦理审查办法(试行)》《上市药品临床安全性文献评价指导原则(试行)》。

本指南随法律法规、研究成果、循证证据的更新而予以修订。

1 范围

本指南确立了医疗机构中药药物警戒体系建设的总体原则,明确体系建设的组织架构、平台建设、中药药物警戒等内容,适用于医疗机构以及医疗相关单位,以指导中药药物警戒体系建设。

2 规范性引用文件

下列文件的内容通过规范性引用而构成本指南必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本指南;不注明日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本指南。引用文件包括 T/CHAS 10-2-27—2019《中国医院质量安全管理第2-27部分:患者服务中医药治疗》、国家药品监督管理局卫生健康委公告(2020年第57号)《药物临床试验质量管理规范》、卫生部(2011年卫生部令第81号)《药品不良反应报告和监测管理办法》、卫医管发[2010]28号《医院处方点评管理规范(试行)》、国科发监[2023]167号《科技伦理审查办法(试行)》、国家药品监督管理局通告(2019年第27号)《上市药品临床安全性文献评价指导原则(试行)》。

3 术语与定义

中药(*Chinese materia medica*)是以中医药理论为指导,有着独特的理论体系和应用形式,用于预防和治疗疾病并具有康复与保健作用的天然药物及其加工代用品,主要包括植物药、动物药、矿物药。药物警戒体系(*pharmacovigilance system*)为监测、识别、评估和控制药品不良反应及其他与用药有关的有害反应而建立并运行和维护的一套完善可操作的系统,一般包括部门、人员、制度和设备4个方面[来源于药物警戒质量管理规范(2020年版)]。科技伦理(*technological ethics*)指科技创新活动中人与社会、人与自然和人与人关系的思想与行为准则,规定了科技工作者及其共同体应恪守的价值观念、社会责任和行为规范(来源于科技伦理审查办法(试行)国科发监[2023]167号)。医疗机构(*medical institution*)指依法定程序设立的从事疾病诊断、治疗活动的卫生机构的总称(来源于中华人民共和国医疗机构管理条例)。

4 医疗机构中药药物警戒体系的组织架构

4.1 医疗机构中药安全委员会

4.1.1 组成

药品安全委员会成员由医疗机构领导以及相关部门负责人等组成。中药药品安全委员会还需包含中医临床专家、临床中药学、中药制剂学、临床各学科、伦理学及药物临床试验质量管理规范等专家。不同等级医疗机构也可根据实际情况，调整人员组成。

4.1.2 职责

主要负责中药重大风险研判、重大或紧急药品安全性事件处置、风险控制决策、相关制度制定以及其他与中药药物警戒有关的重大事项。在出现中药安全性事件第一时间召开会议，评估事件严重性、快速处理和分析事件发生原因，提出解决方案，第一时间响应和控制事态的发生，保障患者用药安全。

4.2 医疗机构中药药物警戒部门

4.2.1 组成

医疗机构中药药物警戒部门由医疗机构院领导、各行政处室负责人等人员组成，设置由中药药理学、中医临床、护理及医院不良反应判定委员会成员组成的中药药物警戒专家组。在药物不良反应监测基础上，进一步拓展中药药品质量监管、中药药品合理应用、中药药品安全性评价等监测。根据分管职责不同，分为中药药品质量监管小组、中药药品合理应用监管小组及中药药品安全性评价小组。中药药品质量监管小组的第一责任人为医疗机构法人，药检室负责具体药品质量检验；中药药品合理应用监管应安排在临床药理学室，中药药品安全性评价需由药品不良反应监测室负责。各科室需设置药物警戒负责人和药物警戒联络员。

4.2.2 职责

负责疑似药品不良反应/事件信息的收集、处置与报告；负责识别和评估药品风险，提出针对性风险管理建议，配合开展风险控制、风险信息沟通；组织或参与开展中药上市后安全性研究；组织或协助开展药物警戒相关的交流、教育和培训；以及其他与药物警戒相关的工作。

4.3 伦理委员会

4.3.1 组成

医疗机构伦理委员会由具有副高级以上专业技术职称的医药专业人员、从事非医药相关专业的人员、法律工作者、社区工作者等组成。科技伦理委员会组成可依据《科技伦理审查办法（试行）》。

4.3.2 职责

负责对涉及人的生物医学研究项目的科学性、伦理合理性进行审查，包括初始审查、跟踪审查和复审等，旨在保护受试者的尊严、安全和合法权益，促进生物医学研究规范开展，并在本机构组织开展相关伦理审查培训。其中审查的内容包括自然伦理、科技伦理、社会伦理。如无伦理委员会，应依托区域伦理委员会或委托有能力的机构伦理委员会。伦理审查应包括药物警戒内容。

5 医疗机构中药药物警戒体系的相关制度

5.1 培训制度

各级医疗机构中药药物警戒部门需建立培训制度。培训原则：分层培训、普适性与重点提高相结合培训、培训与考核相结合、有侧重培训共 4 条原则。培训内容：国内外药品不良反应监测现状和发展趋势、药品群体不良事件的收集和上报、信号挖掘、风险管理、如何与患者及公众沟通药物安全问题、药物警戒相关政策变化解读等，可根据法规政策变化对培训内容做出相应调整。培训对象：医疗机构以及医疗相关单位所有参加药物警戒工作的人员。培训形式：可以根据实际情况选择，面授、视频自学、电话会议、网络会议等。

5.2 监测与报告制度

医疗机构需建立中药安全风险监测与报告制度,包括对中药药品质量严格监管,鼓励医生上报中药不良事件,强化药物警戒人员对中药风险信号识别的意识,根据突发公共卫生事件的形势变化和实施中发现的问题及时更新不良事件处理过程。依照 T/CHAS 10-2-27—2019 管理要求,医疗机构对不良反应的监测与报告内容应涵盖中药采购、验收、保管、使用等各环节。

5.3 安全风险识别制度

医疗机构需建立中药安全风险识别制度,对收集到的疑似药品不良反应开展信号检测,及时发现新的药品安全风险;对于新上市的创新药、改良型新药及其他药品监管部门要求关注的品种等,增加信号检测频率;对信号进行优先级判定;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。

5.4 安全风险评估制度

依照 T/CHAS 10-2-27—2019 管理要求,医疗机构需建立本机构毒性中药目录,制定相关毒性中药饮片使用规定,定期对药物使用安全性进行评估,并给出处理意见。

5.5 风险控制制度

药物临床试验期间,医疗机构应要求申办者积极与临床试验机构等相关方合作,严格落实安全风险管理的主体责任。要求申办者应建立药物警戒体系,开展风险监测、识别、评估和控制,及时发现存在的安全性问题,主动采取必要的风险控制措施,并评估风险控制措施的有效性,确保风险最小化。

5.6 体系运行的质量管理体系

为提升医疗机构中药药物警戒体系运行效能,确保药物警戒活动持续符合相关法律法规要求,需制定符合法律法规要求的管理制度,制定全面、清晰、可操作的操作规程。

5.7 应急预案制度

各级医疗机构需制定针对中药药物警戒的应急预案制度,根据药品安全性事件的性质、危害程度、涉及范围,可能或已经对社会造成不良影响进行分级。突发药品安全性事件后,由发现人立即通知药剂科上报,查明涉及的药品名称、批号(编号)、标识的生产企业、数量、使用等情况,通知药品安全委员会部门,采取相关措施,如立即停用疑似药品,组织专家进行抢救、事件分析评估。

5.8 伦理审查制度

各级医疗机构均应制定伦理审查制度:①以《纽伦堡法典》《赫尔辛基宣言》《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》为指导原则,并受国家相关法律法规、制度政策和道德规范的约束;②伦理审查应遵守国家法律法规,在研究中尊重受试者的自主意愿,同时遵守有益、不伤害以及公正的原则;③伦理审查的组织和应是独立的,不受任何参与试验或研究的申办者、研究者的影响;④所有涉及人的生物医学研究项目包括利用可识别身份的人体材料和数据的研究项目均应提交伦理委员会进行伦理审查,并与受试者签定知情同意书;⑤伦理审查前,申请者向伦理委员提出申请并提供审查所需材料、知情同意书等以及研究项目方案等;⑥伦理委员应在接到申请后定期召开会议,审阅讨论,每次会议参会人数不应少于总人数的 1/2,主要研究者(前 3 名)或其直系亲属是伦理委员会委员的,讨论其研究项目时应主动回避,申报方案的审查意见应在讨论后,以投票方式做出决定,必要时可邀请非委员专家出席会议,但非委员专家不参加投票;⑦审议后,主任委员签发书面意见,附出席会议人员的名单、专业情况及签名,伦理委员会的意见可以是“同意”“作必要修改后同意”“不同意”“终止或暂停先前批准的试验”;⑧医学伦理委员会对临床试验方案的审查,主要看是否符合《赫尔辛基宣言》等伦理道德标准;⑨受试者在参加试验前必须获得知情同意书,经仔细阅读、充分考虑后做出自愿参加试验的决定,并签署姓名和日期,同时允许受试者在任何阶段退出研究;⑩在项目研究过程中,如果受试者出现严重不良事件,研究者应当在知情后 24 h 内向医疗机构伦理委员会报告,伦理委员会应当及时审查,以确定研究者对受试者采取的人身安全与健康权益保护措施是否充分,并对研究风险

与受益比进行重新评估，出具审查意见；⑪伦理委员会委员应当签署保密协议，承诺对所承担的伦理审查工作履行保密义务，对所受理的研究项目方案、受试者信息以及委员审查意见等保密；⑫伦理审查会议及其决议均应书面记录，记录及申报审核资料应保存至临床研究结束后5年。

根据《科技伦理审查办法（试行）》，高等学校、科研机构、医疗卫生机构、企业等是本单位科技伦理审查管理的责任主体。科技伦理（审查）委员会的主要职责：①制定完善科技伦理（审查）委员会的管理制度和 work 规范；②提供科技伦理咨询，指导科技人员对科技活动开展科技伦理风险评估；③开展科技伦理审查，按要求跟踪监督相关科技活动全过程；④对拟开展的科技活动是否属于《科技伦理审查办法（试行）》第二十五条确定的清单范围作出判断；⑤组织开展对委员的科技伦理审查业务培训和科技人员的科技伦理知识培训；⑥受理并协助调查相关科技活动中涉及科技伦理问题的投诉举报；⑦按照《科技伦理审查办法（试行）》第四十三、四十四、四十五条要求进行登记与报告，配合地方、相关行业主管部门开展涉及科技伦理审查的相关工作。

5.9 文件管理制度

医疗机构药物警戒管理文件应规范记录所有药物警戒活动的过程和结果，妥善管理药物警戒活动产生的全部数据。记录与数据应真实、准确、完整，保证药物警戒和质量管理等活动可追溯。关键的药物警戒活动相关记录和数据应进行确认与复核。按照文件管理操作规程进行起草、修订、审核、批准、替换或撤销、复制、保管和销毁等，并有相应记录。所有文件应定期审查，确保现行文件持续适宜和有效。文件应根据药物警戒法律法规要求及时更新。药物安全性的文件保留不设时间限制，电子版应永久保存，便于溯源。

6 医疗机构中药药物警戒体系平台建设

6.1 支撑条件

中药药物警戒体系平台建设应配备满足药物警戒工作所需的设备与资源，包括计算机系统的基础办公区域和设施、安全稳定的网络环境、纸质和电子资料存储空间和设备、信息化工具或系统、接受医学咨询和投诉的电话等。

6.2 信息化系统建设

6.2.1 组成

中药药物警戒信息化系统应包括报告录入、报告处理、统计分析、报告导出与递交、信号检测、医学评价及保障数据安全性等模块组成。中药药物警戒信息化系统可以架设在本地上，也可架设于云端，但都应充分考虑数据备份、系统切换和容灾备灾。文献检索系统是医疗机构药物警戒工作负责人员获取药品安全信息的重要来源。医疗机构药物警戒工作小组成员应定期检索中药药品安全性相关的最新报道，及时反馈给各临床科室，保障临床中药用药安全。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。

6.2.2 功能

中药药物警戒信息化系统需要体现全生命周期的特点，建立跨部门的信息平台，实现互联互通，在符合国际人用药品注册技术协调会：临床安全数据管理(ICH:E2B)规范的前提下，达到药物警戒过程中对数据处理的主要需求，例如与国家药品不良反应监测中心自发报告系统数据的综合分析。中药药物警戒信息化系统应可以便捷地实现不良反应数据的收集、处理、监测、预警等功能。可以根据不同的级别设置多种功能，以确保系统及其数据的安全性，保证电子数据不损坏、不丢失、不泄露，同时需要具有溯源功能。

6.2.3 设备的管理与维护

药物警戒系统应有专业计算机人员进行管理与维护，及时处理系统使用中出现的问題，并与时俱进更新系统功能，确保系统的先进性。

7 医疗机构中药药物警戒活动

7.1 临床试验期间药物警戒活动

中成药上市前通过新药研发临床定期试验手段进行不良反应监测，临床试验期间药物警戒工作需严格遵循《药物临床试验质量管理规范》要求。临床研究中的参与者及时报告有严重的、预期的或者令人不适的早期症状，特别是长期存在的或者需要早期治疗/干预的症状。

7.2 上市后药物警戒活动

7.2.1 风险监测与报告

按照《药品不良反应报告和监测管理办法》《中成药药物警戒指南》等文件要求，医疗机构获知或者发现可能与用药有关的不良反应，应当通过国家药品不良反应监测信息网络报告；不具备在线报告条件的，应当通过纸质报表报所在地药品不良反应监测机构，由所在地药品不良反应监测机构代为在线报告。

对于个例药品不良反应，医疗机构应当主动收集药品不良反应，获知或者发现药品不良反应后应当详细记录、分析和处理，填写《药品不良反应/事件报告表》并报告。对于药品群体不良事件医疗机构获知或者发现药品群体不良事件后，应当立即通过电话或者传真等方式报所在县级药品监督管理部门、卫生行政部门和药品不良反应监测机构，必要时可以越级报告；同时填写《药品群体不良事件基本信息表》，对每个病例还应当及时填写《药品不良反应/事件报告表》，通过国家药品不良反应监测信息网络报告，对于涉及盲法的临床研究，务必规范紧急揭盲流程，以便于在出现药品不良反应时能够及时判断药品使用情况，并做相应处理。

医疗机构应当对收集到的药品不良反应报告和监测资料进行分析和评价，并采取有效措施减少和防止药品不良反应的重复发生。省级以上药品不良反应监测机构根据分析评价工作需要，可要求医疗机构提供相关资料，相关单位应当积极配合，并鼓励医疗机构共享药品不良反应信息。

此外，医疗机构可开展处方监测，通过收集处方积累数据，找出不良反应信号，计算不良反应发生率和报告率；开展医疗机构集中监测对医疗机构发生的药品不良反应进行监控支撑；开展病例对照研究，以验证药物与不良反应间的因果关系；开展中药治疗药物监测，针对血药浓度与效应关系已明确的中药，在充足的药动学研究基础上，亟需对含有毒中药材开展监测，以保证药效规避风险；以医疗机构为监测场景，开展中药安全性哨点监测，达成国家药品不良反应监测系统的数据与医疗机构、药品许可持有人三者之间的信息共享。

7.2.2 风险识别

药品风险识别涉及药品采购、存储、药品差错调剂到临床实际应用全过程。应重点关注中药饮片及各类制剂质量是否有保障，各类药品存储条件（尤其是植物药、动物药及特殊有毒药材）是否符合医疗机构管理规定的要求，药品在使用过程中，应重点关注药品说明书中未提及的不良反应，尤其是严重不良反应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不良反应；疑似新的特殊人群用药或已知特殊人群用药的变化，以及免疫功能紊乱和感染人群出现的不良反应。

7.2.3 风险评估

7.2.3.1 中药质量安全评估

医疗机构应严格控制中药质量安全，由企业定性定量对中药质量评价的证据文件，用以评估中药及制剂半成品质量，保证中药符合药品标准。由于中药成分复杂，应进行多种成分检测，及时排除成分不合格的药品。

7.2.3.2 中成药不良反应

中成药不良反应表现与用药剂型相关，如注射剂多见过敏反应，也应关注注射剂溶媒的酸碱性和适宜的溶媒会导致中药成分的析出或沉淀，从而导致输液反应。含有毒药材口服制剂不良反应多见脏器损伤反应，外用中成药不良反应多见与皮肤相关表现。中药不良反应除本身因素外，也可能与患者体质、未规范用药及药物组方辅料成分和制剂工艺等因素有关。

7.2.3.3 联合用药相互作用导致的不良反应评估

联合用药中药物之间的相互作用指 2 种或 2 种以上药物同时或先后序贯应用时，药物之间的相互影响和干扰可改变药物的体内过程及机体对药物的反应性，使药物的药理效应或毒性发生变化，从而导致不良反应报告数的增加或减少。中药联合用药不良反应信号检测显得尤为重要。

与单种药品信号检测相同，自发报告系统（spontaneous reporting system, SRS）数据库是上市后联合用药信号检测的主要信息来源。目前国内外常用的药品不良反应信号检测方法主要是基于不相称性测定原理，该方法通过计算研究药物不良反应报告数与其他药物或预期不良反应报告数之比，如果该比值非常大则认为药物与不良反应之间存在关联。基于 2 种或 2 种以上药物风险关联性的衡量，即如果一种药物引发的某种不良事件风险或报告数随着另一种药物的暴露与否而改变，则提示可能存在药物-药物相互作用。

此外，可通过拓展其他数据来源，如电子健康档案（electronic health record, EHR）、社交媒体数据等作为上市后药品安全性数据来源的重要补充，以期突破自发报告系统数据库的局限应用于联合用药信号检测。研究表明可使用文本挖掘技术充分利用电子健康档案中丰富的横向患者信息和纵向时间信息，并结合倾向评分匹配法、logistic 回归法等进行混杂因素的控制，排除部分虚假关联信号。

7.2.3.4 不合理用药风险评估

医疗机构对不合理用药评估应从超适应证、超剂量、超疗程用药、不规范用药方面开展，评估是否因不符合药品说明书适应证、不符合中医辨证论治原则使用；评估是否未按照药品说明书的用法用量和疗程使用；评估是否由于给药途径不规范引致的用药风险等。

7.2.3.5 不同剂型中成药临床风险评估

不同剂型中成药的临床风险评估应考虑各自剂型的特点，每种剂型按以下 4 个指南[《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》《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》]进行评估。

7.2.4 风险控制

7.2.4.1 严格控制中药采购质量

中药药品安全质量监管负责人，按照国家要求建立本机构中药质量管理细则。中药药品质量监管对象包括中药饮片及中药制剂，包括对购入中药饮片进行质量把控，及中药制剂的定期药品质量检查。首先，中药饮片采购前需依据临床具体情况制定采购计划，在验收环节要针对中药产地、质量、生产日期、生产批次、有效日期、优劣等进行严格把关，从源头上杜绝不合格中药饮片进入中药房。同时由于中药饮片与一般药品不同，储存条件对中草药的质量有重要影响。因此，要定期对中药饮片进行养护，防止使用虫蛀、霉变、走油、变色、泛糖等变质饮片，保证使用的安全性。购进使用中药配方颗粒，应与中药配方颗粒生产企业签订质量保证协议书，购进的中药配方颗粒应符合国家有关规定。

7.2.4.2 药品分类控制

医疗机构可根据中药植物药、动物药和有毒药材其毒性和风险等级进行药物警戒分类，植物药通常来自各种植物的根、茎、叶、花和果实，可以考虑毒性、药效成分及来源，分析植物药不同部位的毒性和潜在不良反应，确定药物中的药效成分，分析其作用机制和潜在不良反应，对于野生植物和栽培植物可能有不同的风险，需要针对不同来源进行评估。动物药可能因来源和制备方法不同，而具有潜在的不良反应，有毒药材需要根据药材本身风险等级进行分级，针对毒性药材制定明确的使用限制和处理措施。在不同种类药品使用过程中，需要对药材进行系统评估，结合药理学研究、临床试验数据等研究结果进行风险控制。

7.2.4.3 规范药品差错调剂流程

药品调剂差错指在处方调剂过程中发生的过失或错误，给正常工作、药品管理或患者造成不良影响或损害的行为。主要包括调配时产生的药品品种、规格、数量差错，用法用量错误，调配药品质量不合格(发霉变质等)，调配药品存在配伍禁忌(包括十八反、十九畏)。药师应认真执行《处方管理办

法》，严格掌握“四查十对”制度，防止发生发错药等现象。原最小包装的药品拆零调配的应做好拆零记录，拆零药品的包装袋必须标明药品通用名称、规格、用法、用量、批号、医疗机构名称等，有其他特殊要求的，做书面说明。

药品调剂差错的当事人，在获知差错发生后，必须立即核对相关的处方和药品，查找取药者，并立即向所在部门负责人报告。发现差错非当事人有义务立即通知当事人，并向负责人报告。差错发生后要积极处理，对药品进行重新核对调配，保证患者服下正确的药物。如患者已服下差错药物并产生不良影响，应请求医生帮助，积极治疗。药房设专人负责汇集差错事故，对发生差错事故的原因、情节及后果要具体分析，定期组织讨论、分析、找出发生差错事故的原因和性质，从中吸取教训，制定预防措施，如引导和鼓励药剂人员继续教育，修改不合理的操作规程。对差错当事人应根据差错程度，对患者的影响进行处罚，并且列入工作质量考核内容。

7.2.4.4 定期检查药品储存条件

中药制剂剂型多样，每种剂型的中药制品在质量控制及存储养护等方面均有不同要求。医疗机构对中药制剂需定期进行药品效期检查，对中药制剂中出现的不可溶物、飞絮、玻璃等异物，空盒、空袋、空板等，包装不严密、漏液、药品变色、同批号颜色差异大、药品浑浊、霉变等药品质量问题进行定期抽检，并重点对临床有效期短、稳定性差、临床使用有疑问的药品等进行重点监测；同时做好医疗机构在库药品养护，改善储存条件，防止胶囊变形粘连、颗粒剂烊化结块等。消除药品质量存在的安全隐患，保障中药临床用药安全。

7.2.4.5 严格遵守医疗机构中药使用规定

①医师需严格掌握中药药品说明书，严格按照说明书用法、用量、疗程，根据患者病情及体质选择合适药品，并嘱患者严格按照药品说明书及医嘱说明使用，如说明书中标明该药的不良反应内容，提示患者关注相关不良反应的发生并按期复查。②医师应关注特殊人群用药，特殊人群包括老年人群、儿童、妊娠期妇女、哺乳期妇女、严重心肝肾疾病者、有过敏史者等，对于老年人群应关注药品代谢情况，关注心、肝、肾等重要脏器功能指标是否异常；对儿童患者应根据年龄和体质量，选择合适剂量及疗程，并关注因药品蓄积性导致的不良反应；对妊娠期与哺乳期患者，应慎重使用活血化瘀类药物，在用药期间关注胎儿生长情况；对其他特殊人群患者，应关注患者是否为过敏性体质人群、肝肾功能代谢异常人群、运动员人群等。③医疗机构在联合使用中药时需制定明确的指南和流程，提供专业的指导和监督，定期监测患者的疗效和不良反应，加强医务人员的培训和教育，以确保联合用药的安全性和合理性。

7.2.4.6 推行中药临床药学服务

医疗机构应根据《医院处方点评管理规范（试行）》相关要求，建立中药处方点评制度和点评规范，开展中药处方点评工作，对中药处方开具的规范性和用药的适宜性进行定期评价。

临床医师、临床药师与护师通过每天固定联合查房、参加疑难病例、死亡病例讨论、危急重症患者抢救等，临床中药师对门诊及住院中药处方的审核及点评。中药师应将中药处方在用法用量、复方药物的配伍禁忌、诊断辨证与用药、毒性药物、中药复方及中西药联合应用、中药煎煮方法（先煎、后下、烊化等）及特殊人群用药等方面的用药不适宜情况的审核工作作为常规工作。若发现用药不合理或错误的情况，应及时告知临床医师予以确认及改正，严重者可不予调剂，并及时做好记录及规范报告。除常规处方审核外，药学部应定期对门诊及住院药疗处方及重点监测药物进行抽查。及对于西医医疗机构医师中医理论不足等问题，临床中药师指导西医师合理应用中成药。进行临床药学服务，发现药物警戒信号，降低风险。

7.2.4.7 促进临床合理用药

医疗机构药物警戒部门需对临床医师、护师定期开展临床合理用药培训与考核，降低因不合理用药导致的风险；安装有合理用药监控软件的医疗机构，对不合理用药应有相应提示，必要时可对药物配伍禁忌、用药超量、处方越限等问题进行拦截。建立合理用药咨询台，提供合理用药咨询服务。

7.2.4.8 开展患者用药教育

临床药师需开展患者用药教育,包括药品基本信息、治疗用途和使用方法、药品不良反应与注意事项、药品储存、服用禁忌等,对于特殊人群的用药教育应结合特殊人群生理及生活习惯特点,选择适合其用药教育的方式。用药教育方法可以是例示范法、媒介传播法、座谈讨论法、专题讲座法、咨询法、制作科普读物。提高患者用药健康知识掌握率及用药依从性,减少用药风险的发生。

指南主要起草人:张力(北京中医药大学东方医院)、王连心(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、谢雁鸣(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)。

指南其他参与起草人(按姓名首字母排序):蔡少青(北京大学医学部药学院)、曹俊岭(北京中医药大学东方医院)、陈卫衡(北京中医药大学第三附属医院)、高景华(中国中医科学院望京医院)、郭代红(中国人民解放军总医院)、姜俊杰(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、黎元元(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、李浩(中国中医科学院望京医院)、李培红(中国中医科学院西苑医院)、李秀惠(首都医科大学附属北京佑安医院)、连凤梅(中国中医科学院广安门医院)、刘岨(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、刘健(安徽中医药大学第一附属医院)、戎萍(天津中医药大学第一附属医院)、孙建宁(北京中医药大学)、孙维红(宁夏医科大学药学院)、王志飞(中国中医科学院中医临床基础医学研究所)、温泽淮(广东省中医院)、吴宏辉(北京中医药大学东直门医院)、吴嘉瑞(北京中医药大学)、吴久鸿(中国人民解放军第306医院)、肖小河(中国人民解放军总医院第五医学中心)、谢胜(广西中医药大学第一附属医院)、阎博华(成都中医药大学附属医院)、杨明会(中国人民解放军总医院全军中医研究所)、杨晓晖(北京中医药大学东直门医院)、于雪峰(辽宁中医药大学附属第二医院)、张兰(首都医科大学宣武医院)、赵玉斌(石家庄市人民医院)。

秘书组成员:刘福梅、赵晓晓、崔鑫、魏瑞丽、杨硕。

[利益冲突] 项目组成员均签署利益冲突声明书,声明无利益冲突。

[参考文献]

- [1] 王丽珊, 张晓朦, 张冰, 等. 基层医疗机构心血管系统疾病治疗用药的安全性问题分析与警戒思考[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(7): 744.
- [2] 向永洋, 谢雁鸣, 易丹辉. 中药上市后药物警戒的实例研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2836.
- [3] 吕健, 王连心, 谢雁鸣. 基于处方序列与处方序列对称分析的中药药物警戒[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5468.
- [4] 孙骏. 2017年药品不良反应监测重要事件回顾与启示[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(1): 3.
- [5] 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.
- [6] 王玲. 基于医院信息系统开展药品不良反应监测研究[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(4): 229.
- [7] 王明珠. 我国药品安全风险管理体系研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [8] 刘祯, 喻锦扬, 周杰. 中药配方颗粒上市后风险监测体系现状调查与分析[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(8): 473.
- [9] 林泉. 贵州省药品生产企业药品上市后安全性风险管理和面向公众的不良反应上报渠道研究[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2022.
- [10] 于培明. 药品安全性问题研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
- [11] 杨薇, 向永洋, 谢雁鸣, 等. 舒血宁注射液临床不良反应特征及预警信号探测研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3013.
- [12] 王丽珊. 延庆地区医疗机构心血管系统疾病中西药联用研究与警戒思考[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [13] 陈炯华, 王永炎, 谢雁鸣, 等. 从药物警戒观试析《伤寒论》的“误下及下法禁忌”[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(3): 149.
- [14] 陈炯华, 谢雁鸣. 《伤寒论》“误吐及吐法宜忌”浅析中医“药物警戒”观[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(4): 616.
- [15] 徐非. 深刻理解新《药品管理法》的精髓要义[J]. 中国食品药品监管, 2019(10): 4.
- [16] 张序武. 中药注射剂实施药物警戒的对策研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [17] 陈伟. 上海市医疗机构制剂配制及监管现状分析研究[D]. 上海: 复旦大学, 2008.
- [18] 刘福梅, 王连心, 谢雁鸣. 中药安全性信号早期发现与风险管控[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5456.
- [19] 辛征骏. 中药注射剂不良反应监控模式的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [20] 崔鑫, 王连心, 刘光宇, 等. 国际药物警戒体系对中药药物警戒体系建立的启示[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5450.
- [21] 耿洪娇, 王连心, 谢雁鸣. 医疗机构开展中药药物警戒的思考[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(6): 552.
- [22] 李上馨. 北京市药品生产企业中药不良反应数据分析(2009—2013年)[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [23] 蒋菊芳, 丁剑. 医疗机构应加强中药注射剂的不良反应监测[J]. 中国现代应用药学, 2008(S2): 780.
- [24] 萨日娜, 张冰. 医疗机构药学服务中的中药药物警戒实践探讨[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(5): 422.
- [25] 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.
- [26] 金锐, 王宇光, 薛春苗, 等. 北京地区基层医疗机构中成药处方点评共识报告(2018版)[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(18): 1877.
- [27] 耿可欣. 基于文献的哺乳期中药安全用药警戒思想研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [28] 姚立娟. 丹参注射液上市后的安全性监测与风险管理研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2018.

- [29] 李泮海, 田月洁. 风险最小化行动计划在中药注射剂风险控制中的应用[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(8): 469.
- [30] 邹萍. 我国药品不良反应监测体系的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.
- [31] 潘晓贇, 马爱霞. 中外药品不良反应监测体系的比较分析[J]. 药学进展, 2005, 29(4): 183.
- [32] 何卉. 中医院药品不良反应监测工作现状及对策研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.

