



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：黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南
作者：赵晓晓，华红，黎元元，王志飞，刘福梅，魏瑞丽，崔鑫，杨硕，王连心，谢雁鸣
DOI：10.19540/j.cnki.cjcmm.20240624.501
收稿日期：2024-03-15
网络首发日期：2024-07-03
引用格式：赵晓晓，华红，黎元元，王志飞，刘福梅，魏瑞丽，崔鑫，杨硕，王连心，谢雁鸣. 黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南[J/OL]. 中国中药杂志. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20240624.501>



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。

黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南

赵晓晓^{1,2}, 华红³, 黎元元¹, 王志飞¹, 刘福梅¹, 魏瑞丽¹, 崔鑫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.天津中医药大学 研究生院, 天津 301617; 3.北京大学 口腔医院, 北京 100034)

*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, 主要从事中成药疗效精准机制及药物警戒研究, 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大学口腔医院牵头, 中华中医药学会归口管理的《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》团体标准于 2024 年 1 月 16 日在全国团体标准信息平台公布, 标准号 T/CACM 1563.6-2024。旨在依据《中华人民共和国药品管理法》(2019 年修订版), 提出关键要素, 指明安全性监测与报告、信号识别、风险评估、风险控制的技术方法, 主要针对黏膜给药中成药临床应用药物警戒内容建立规范性的符合中药特点的黏膜给药中成药药物警戒指南。该团体标准经过组内外专家多轮征求意见, 最终形成了适用于药品上市许可持有人、药品生产企业、医疗机构、科研院所、药品经营企业药物警戒相关从业人员进行药物警戒活动的指南性文件。

关键词 黏膜给药中成药; 药物警戒指南; 中医药; 团体标准

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20240624.501

Pharmacovigilance guideline for clinical application of Chinese patent medicine for mucosal administration

ZHAO Xiao-xiao^{1,2}, HUA Hong³, LI Yuan-yuan¹, WANG Zhi-fei¹, LIU Fu-mei¹, WEI Rui-li¹, CUI Xin¹, 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. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 3. Peking University School and Hospital of Stomatology, Beijing 100034, China)

Abstract The group standard *Pharmacovigilance guideline for clinical application of Chinese patent medicine for mucosal administration* was released on January 16, 2024, by the Institute of Basic Research in Clinical Medicine of China Academy of Chinese Medical Sciences and Peking University School and Hospital of Stomatology, under the auspices of the China Association of Chinese Medicine. The standard number is T/CACM 1563.6-2024. It aims to propose key elements and specify technical methods for safety monitoring, risk signal identification, risk assessment, and control of adverse drug reactions/adverse events based on the *Drug administration law of the People's Republic of China* (revised in 2019). The guidelines establish normative mucosal drug administration warnings specific to traditional Chinese medicine drugs, with input from internal and external experts through multiple rounds of consultation. It serves as a guiding document for stakeholders involved in drug vigilance activities, including pharmaceutical license holders, drug manufacturers, medical institutions, research institutes, and pharmaceutical business professionals.

Key words Chinese patent medicine for mucosal administration; pharmacovigilance guideline; traditional Chinese medicine; group standard

黏膜给药 (mucosal administration, MD) 指使用合适的载体将药物应用于人体的黏膜部位, 使药

收稿日期: 2024-03-15

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: 赵晓晓, 博士研究生, E-mail: zhaoxiaoxiao0321@163.com

网络首发时间: 2024-07-03 15:08:24 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.2272.R.20240703.1056.002>

物或发挥局部作用或转运入体循环而起全身作用的给药方式^[1]。中成药是以中药材为原料，在中医药理论指导下，为预防及治疗疾病的需要，按规定的处方和制剂工艺加工制成一定剂型的中药制品，是经国家药品监督管理部门批准的商品化的一类中药制剂。黏膜给药中成药(Chinese patent medicine for mucosal administration, MACPM)指药品说明书标注可经黏膜给药的中成药^[2]。

《黏膜给药中成药临床应用药物警戒指南》(以下简称《指南》)是《中成药药物警戒》系列指南之一，于2021年12月21日在中华中医药学会立项，2022年在国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE)注册，注册编号PREPARE-2022CN459。《指南》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 1563.6-2024，是主要针对黏膜给药中成药临床应用药物警戒内容建立的规范性指南，旨在依据《中华人民共和国药品管理法》(2019年修订版)，提出关键要素，指明安全性监测与报告、信号识别、风险评估、不良反应/不良事件控制的技术方法，是符合中药特点的黏膜给药中成药药物警戒指南。

《指南》受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)资助，将随法律法规、研究成果、循证证据的更新而予以修订。

1 范围

《指南》给出了黏膜给药中成药临床应用过程中的监测、识别、评估、控制等4个环节有关内容的指导意见，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、经营企业、医疗机构、科研院所、大专院校、行业协会等开展黏膜给药中成药药物警戒工作。

2 规范性引用文件

下列文件的内容通过规范性引用构成《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《指南》；不注日期的引用文件，其最新版本(包括左右的修改单)适用于《指南》。其次，包括2020年版《中国药典》^[3]。

3 术语与定义

黏膜给药系统(mucosal administration system)指使用合适的载体将药物与生物黏膜表面紧密接触，从而达到局部治疗作用或通过黏膜上皮细胞进入循环系统发挥全身治疗作用的给药系统。根据给药部位不同，黏膜给药系统可分为口腔黏膜给药、鼻腔黏膜给药、眼部给药、肺部(吸入)给药、直肠黏膜给药、阴道黏膜给药等(来源于《药用辅料学》^[1]，有修改)。

鼻用制剂(nasal preparations)指直接用于鼻腔，发挥局部或全身治疗作用的制剂。鼻用制剂分为鼻用液体制剂(滴鼻剂、洗鼻剂、喷雾剂等)、鼻用半固体制剂(鼻用软膏剂、鼻用乳膏剂、鼻用凝胶剂等)、鼻用固体制剂(鼻用散剂、鼻用粉雾剂和鼻用棒剂等)。鼻用液体制剂也有固态形式包装，配套专用溶剂，在临用前配成溶液或混悬液^[4](来源于2020年版《中国药典》(三部)通则，有修改)。

口腔黏膜给药(oral mucosal administration)指药物经口腔黏膜吸收后直接进入循环系统的给药方法。(来源于《生物药剂学》^[5])。

眼用制剂(ophthalmic preparations)指直接用于眼部发挥治疗作用的无菌制剂。眼用制剂分为眼用液体制剂(滴眼剂、洗眼剂、眼内注射溶液等)、眼用半固体制剂(眼膏剂、眼用乳膏剂、眼用凝胶剂等)、眼用固体制剂(眼膜剂、眼丸剂、眼内插入剂等)。眼用液体制剂也有固态形式包装，另备溶剂，在临用前配成溶液或混悬液^[4](来源于2020年版《中国药典》(三部)通则)。

耳用制剂(otic preparations)指原料药物与适宜辅料制成的直接用于耳部发挥局部治疗作用或用于洗耳用途的制剂。《指南》仅针对中耳黏膜用药。耳用制剂分为耳用液体制剂(滴耳剂、洗耳剂、耳用喷雾剂等)、耳用半固体制剂(耳用软膏剂、耳用乳膏剂、耳用凝胶剂、耳塞等)、耳用固体制剂(耳用散剂、耳用丸剂等)。耳用液体制剂也有固态形式包装，另备溶剂，在临用前配成溶液或混

悬液^[6]（来源于 2020 年版《中国药典》（四部）通则）。

吸入制剂（*inhalation preparations*）指原料药物溶解或分散于适宜介质中，以气溶胶或蒸气形式递送至肺部发挥局部或全身作用的液体或固体制剂^[6]。吸入制剂包括吸入气雾剂、吸入粉雾剂、吸入喷雾剂、吸入液体制剂和可转变成蒸气的制剂（来源于 2020 年版《中国药典》（四部）通则）。

直肠给药（*rectal administration*）指将制剂注入直肠或乙状结肠内，药物经肠壁周围丰富的血管、淋巴管吸收进入体循环，从而发挥局部或全身治疗的作用（来源于《生物药剂学》^[5]）。

阴道黏膜给药（*vaginal mucosal administration*）指将药物置于阴道内，通过阴道黏膜吸收发挥局部或全身作用的一类制剂（来源于《药剂学》^[2]）。

栓剂（*suppositories*）指原料药物与适宜基质等制成供腔道给药的固体制剂。《指南》中所述栓剂指阴道及直肠用栓剂。因施用腔道的不同，栓剂分为直肠栓、阴道栓和尿道栓。直肠栓为鱼雷形、圆锥形或圆柱形等；阴道栓为鸭嘴形、球形或卵形等；尿道栓一般为棒状。阴道栓可分为普通栓和膨胀栓^[4]（来源于 2020 年版《中国药典》（三部）通则，有修改）。

洗剂（*lotion*）指用于清洗无破损皮肤或腔道的液体制剂，包括溶液型、乳状液型和混悬型洗剂^[6]（来源于 2020 年版《中国药典》（四部）通则）。

凝胶剂（*gels*）指原料药物与能形成凝胶的辅料制成的具凝胶特性的稠厚液体或半固体制剂。除另有规定外，凝胶剂限局部用于皮肤及体腔，如鼻腔、阴道和直肠等^[6]（来源于 2020 年版《中国药典》（四部）通则）。

软膏剂（*ointments*）指原料药物与油脂性或水溶性基质混合制成的均匀的半固体外用制剂。因原料药物在基质中分散状态不同，分为溶液型软膏剂和混悬型软膏剂。溶液型软膏剂为原料药物溶解（或共熔）于基质或基质组分中制成的软膏剂；混悬型软膏剂为原料药物细粉均匀分散于基质中制成的软膏剂^[6]（来源于 2020 年版《中国药典》（四部）通则）。

气雾剂（*aerosol*）指原料药物或原料药物和附加剂与适宜的抛射剂共同装封于具有特制阀门系统的耐压容器中，使用时借助抛射剂的压力将内容物呈雾状物喷至腔道黏膜或皮肤的制剂^[6]（来源于 2020 年版《中国药典》（四部）通则）。

喷雾剂（*spray*）指原料药物或与适宜辅料填充于特制的装置中，使用时借动手动泵的压力、高压气体、超声振动或其他方法将内容物呈雾状物释出，直接喷至腔道黏膜或皮肤等的制剂^[6]（来源于 2020 年版《中国药典》（四部）通则）。

泡腾片（*effervescent tablet*）指含有碳酸氢钠和有机酸，遇水可产生气体而呈泡腾状的片剂^[6]（来源于 2020 年版《中国药典》（四部）通则）。

4 监测与报告

4.1 安全性信息收集

4.1.1 监测内容

《指南》安全性监测内容包括黏膜给药系统中成药药品不良反应监测、联合用药监测、特殊人群用药监测、不合理用药风险监测、药品质量监测等^[7]。

4.1.2 安全性信息来源

自发报告数据来源于国家不良反应监测中心的自发呈报系统（SRS）不良反应数据、药品生产企业定期安全性更新报告（PSUR）数据^[8]。

上市后相关研究及其他有组织的数据收集由药品生产企业、医疗机构或科研院所等开展或实施的黏膜给药中成药的主动监测，包括处方事件监测、集中监测、注册登记、哨点监测等^[7]。由持有人发起或资助的上市后相关研究或其他有组织的数据收集项目。持有人确保相关合作方知晓并履行药品不良反应报告责任。

安全性文献包括黏膜给药中成药的不良反应个案报道、安全性文献研究（包含非临床安全性信息）等。持有人定期对学术文献进行检索，制定合理的检索策略，根据品种安全性特征等确定检索频

率，检索的时间范围具有连续性^[9]。

网站信息来源于国家药品监督管理局及其下属部门、国家卫生健康委员会、国家中医药管理局等政府网站，世界卫生组织（WHO）乌普萨拉监测中心，药品门户网站，新闻网站等黏膜给药中成药的安全性信息和警示语等^[10-12]。

其他方面，对医护及患者定期开展用药后回访，对不良反应尚不明确的黏膜给药中成药建立患者用药日志卡等进行安全性信息的收集^[13]。

4.2 重点品种监测

4.2.1 概述

以下黏膜给药中成药宜按照《生产企业药品重点监测工作指南》^[14]开展重点监测。

4.2.2 含特殊成分的黏膜给药中成药

含 2020 年版《中国药典》记录有毒成分的中药（见中国知网本文增强出版附加材料）、含刺激性（如冰片、薄荷等）、含重金属成分（如砷、汞等）、含易致敏成分、含西药成分、含防腐剂等辅料成分的黏膜给药中成药^[3]。

4.2.3 用于特殊人群的黏膜给药中成药

用于特殊人群（如老年人、儿童、妊娠期或哺乳期妇女、肝肾功能不全等）和合并其他基础疾病（如精神疾病史、心血管疾病、药物过敏史、黏膜疾病等）等患者使用的黏膜给药中成药^[15]。

4.2.4 其他重点监测黏膜给药中成药

包括批准上市时有附加安全性条件的黏膜给药中成药，出现药品不良反应聚集性事件的黏膜给药中成药和国家药品监管部门要求重点监测的黏膜给药中成药。

4.3 监测场所与人员

监测场所主要包括医疗机构、药品生产企业、药品经营企业、药品销售终端、药品不良反应监测哨点。监测人员为持有人、药品生产企业的药物警戒人员，医师、护师、药师和其他药物警戒人员。

4.4 被监测重点人群

被监测人群包括所有使用黏膜给药中成药的患者，重点关注特殊人群（如老年人、儿童、妊娠期或哺乳期妇女、肝肾功能不全等）、合并其他基础疾病（如精神疾病史、心血管疾病、药物过敏史、黏膜疾病等）等患者。

4.5 不良反应/事件的上报

不良反应/事件的上报参考《中成药药物警戒指南》（T/CACM 1563.1-2024）。

5 信号识别

不良反应的信号识别参考《药物警戒质量管理规范》第 5 章第 1 节。

6 风险评估

6.1 常见不良反应

6.1.1 概述

黏膜给药中成药常见不良反应包括局部刺激、过敏反应和其他不良反应^[16-20]。

6.1.2 局部刺激反应

局部刺激反应表现为黏膜灼热、黏膜肿胀、黏膜充血、黏膜破溃等^[16,21-23]。

6.1.3 过敏反应

过敏反应表现为轻度的黏膜过敏反应或较严重的全身性的过敏反应、危及生命的呼吸系统过敏反应等^[24-27]。

6.1.4 其他重点关注的不良反应

经口腔与肠道黏膜给药易造成胃肠道不良反应，表现为恶心、呕吐、腹泻等。经鼻黏膜用药造成的鼻纤毛毒性反应等。经口腔黏膜、呼吸道黏膜用药造成的外源性肺炎等。经眼黏膜给药造成的角膜

毒性、结膜杯状细胞的损害等。直肠黏膜给药造成皮肤及其附件的瘙痒、皮疹、腹泻等。阴道黏膜给药造成的阴道局部的瘙痒、灼热、白带异常等^[28-30]。

6.2 联合用药的风险

6.2.1 概述

黏膜给药中成药同样遵循联合用药的中药配伍、中西药配伍规律，评估已知的配伍禁忌和联合用药禁忌风险，同时警惕未知的、新发现的用药配伍禁忌带来的联合用药风险。

6.2.2 相同给药途径联合用药风险

黏膜给药制剂在同一部位使用多种药品时，警惕药物之间相互作用、警惕药物反应造成新的不良反应。

6.2.3 相同功效不同给药途径联合用药风险

相同功效但不同给药途径的药品联合用药时，要警惕是否会出现药物过量而引发不良反应。

6.3 特殊人群用药风险

6.3.1 老年人

老年人尤其伴其他基础疾病者，其黏膜变薄、功能减退，对药物的耐受降低，药物对黏膜刺激增加，可能发生不良反应。

6.3.2 儿童

儿童处于生长发育时期，具有特殊的生理特点，其黏膜功能较成年人薄弱，对药物吸收能力更强，对刺激更敏感。多数黏膜给药中成药说明书未明确儿童用法用量及禁忌，临床使用时警惕儿童用药不良事件的发生^[31-34]。

6.3.3 妊娠期或哺乳期妇女

评估妊娠期或哺乳期妇女黏膜用药的透皮吸收引起的胎儿或婴儿不良反应风险等^[35-37]。

6.3.4 产褥期或月经期妇女

评估月经期或产褥期妇女使用阴道黏膜给药中成药，可能增加感染的风险等^[38-39]。

6.3.5 肝肾功能不全者

评估肝肾功能不全患者黏膜用药可能出现脏器功能损伤的风险等^[14]。

6.3.6 合并基础疾病患者

评估精神神经及系统疾病患者无法自行用药带来的风险；评估有过敏史患者过敏反应风险；评估有黏膜疾病的患者，局部给药有黏膜过度刺激的风险和影响药物全身吸收的风险；其他基础疾病者用药时根据合并疾病特点，评估患者用药可能出现的风险。

6.4 临床不合理使用的风险

6.4.1 超适应证用药

评估超说明书适应证或超功能主治可能存在的风险^[40]。

6.4.2 超剂量用药

评估患者用药超说明书规定剂量的风险^[40]；评估老年人、儿童给药单次剂量未酌情减量带来的用药风险。

6.4.3 超疗程用药

评估患者长期使用黏膜给药中成药可能导致的黏膜刺激损伤及药物蓄积中毒等风险。

6.4.4 不规范用药^[41-48]

①用药时间不规范方面，评估患者对用药时间的理解和遵守情况，了解患者是否存在漏用、错用、用药间隔不合理或用药时间不准确的情况，可能导致药物疗效不佳或不良反应增加。②给药途径错误方面，评估患者对正确给药途径的了解和实施情况，确认患者是否正确指定使用的黏膜给药途径，如鼻腔、口腔、眼部用药错误，黏膜给药口服等，错误的给药途径可能导致药物无法发挥作用或引发不良反应。③使用前准备不规范方面，评估患者在使用药物前的准备步骤是否符合要求，确认患者是否正确清洁和消毒使用黏膜给药器械、如喷雾器、滴管等。不规范的使用前准备可能导致细菌感

染或交叉污染。④给药体位不规范方面,评估患者在给药过程中所采取的体位是否正确,确保患者在给药时采取适当的体位,以促进药物在黏膜上的均匀分布和吸收。不规范的给药体位可能导致药物效果不佳或增加不良反应的风险。⑤超使用期限用药方面,评估是否在规定开封后期限内用药,避免超期限药品变形变质导致的不良反应。

6.5 其他风险

6.5.1 黏膜给药中成药质量的风险

评估药品质量,包括药品出厂质量、储运过程中的药品质量变化、使用过程中的药品质量变化。关注药品性状改变引起的质量问题。持有人、药品生产企业未严格把控源头药材质量,未严格监督药品生产过程,未严格审核辅料、直接接触药品的包装材料的标准,未严格进行质量检测、质量控制、药物稳定性试验,导致不同批次黏膜给药中成药质量存在参差不齐状况,引致用药风险。

6.5.2 说明书安全性信息项不全的风险

评估说明书安全性信息项不全导致患者用药可能出现的风险。如注意事项、禁忌、特殊人群用药提示、警示语不全等导致的用药风险^[40]。

6.5.3 非预期不良反应的风险

评估非预期的不良反应,评估临床表现超过说明书记载的不良反应。

7 风险控制

7.1 不良反应处理措施

对发生的不良反应,医疗保健专业人员采取及时干预和处理措施,包括暂停或调整药物剂量、提供对症治疗、给予支持性护理等。同时,详细记录和报告不良反应,以便进一步评估和管理。过敏反应处理措施参照《世界过敏组织过敏反应指南 2020》^[49];婴儿过敏反应的识别诊断和管理参考《婴儿过敏反应的识别、诊断和管理指导原则:专家小组共识》^[50]。在处理黏膜给药中成药的不良反应时,遵循药物监管机构和相关指南的要求和建议,并与专业团队密切合作^[51]。

7.2 联合用药的风险控制

7.2.1 遵循禁忌事项

严格遵守药物说明书对联合用药的禁忌事项,确保不使用被明确禁止联合使用的药物组合,以避免可能产生的严重不良反应和药物相互作用^[52]。

7.2.2 中药配伍禁忌参考

对于中药配伍使用,可参考传统的“十八反”“十九畏”原则,避免使用有禁忌配伍的中药组合,以降低不良反应的发生风险。

7.2.3 避免重复用药

注意避免同时使用具有相同功效的药物,以免增加用药过量和药物相互作用的风险。在联合用药时,评估药物的药理作用和剂量,避免不必要的药物重复使用。

7.3 特殊人群用药的风险控制

7.3.1 概述

特殊人群用药遵说明书或同类药品说明书提示,无相关提示者根据患者生理病理特点处方。

7.3.2 老年人

注意选择低浓度药物,简化黏膜给药方案,选择易于使用的剂型和用法,密切关注患者用药后的反应。

7.3.3 儿童

注意简化黏膜给药方案,选择易于使用的剂型和用法,密切关注患者用药后的反应。

7.3.4 妊娠期或哺乳期妇女

注意妊娠期妇女用药参考 2020 年版《中国药典》的孕妇禁用或慎用提示(见中国知网本文增强出版附加材料),不可用浓度高或刺激性强的药物,应顾及对胎儿、乳儿的影响。

7.3.5 月经期或产褥期妇女

除必要，避免使用阴道黏膜给药，以免造成感染等不良反应。无性生活史女性禁用阴道给药制剂。

7.3.6 肝肾功能不全患者

经专业医师指导用药，避免肝肾功能损伤。

7.3.7 合并基础疾病

在监护人监护下精神神经系统疾病患者使用黏膜给药中成药，并密切关注患者用药后的反应。过敏史患者用药前仔细询问患者过敏史，避免应用含既往过敏成分的药品。黏膜疾病患者非必要避免患病部位给药，以免增加药物刺激或影响药物吸收。其他合并疾病患者用药遵说明书或医嘱用药。

7.4 不合理用药的风险控制

7.4.1 按说明书适应证使用黏膜给药中成药

严格掌握适应证及辨证用药原则，重视黏膜给药中成药局部与整体兼顾，外伤与内损并重的观点，依据中西医病症诊断学选择用药，单独使用或与内服药、其他疗法同用。按说明书适应证进行用药。

7.4.2 严格掌握用法、用量、疗程

参照药品说明书规定使用，若说明书未提示，则根据患者不同生理病理特征调整。使用后症状无改善或出现其他症状，及时就诊。

7.4.3 给药途径依据说明书

避免给药部位错误，如黏膜给药口服，滴鼻剂入眼，直肠给药误入阴道等。口服片不含发泡剂难崩解释放，不宜口服片阴道给药。防止误用外形包装易混淆的脚气水、滴鼻净、红霉素软膏等入眼。增加直肠给药或阴道给药标识，如康妇消炎栓为直肠给药。

7.4.4 规范用药前准备

规范用药前准备包括过敏测试、药品准备、无菌准备等，其中有过敏史的患者用药前进行过敏史的评估，必要时进行过敏反应测试；混悬液制剂用前应摇匀，以保证药物浓度的均一；说明书标注现用现配的制剂按规定现用现配等；不稳定的药物加入溶媒中完全溶解后再滴眼（先溶后滴），防止口服或滴入不含药的缓冲溶媒；黏膜给药宜无菌操作，用药前清洁双手和用药部位；栓剂遵说明书提示拆除外包装后使用，避免带包装纳入腔道如直肠、阴道内造成黏膜损伤；其他用药前准备依据药品说明书规范操作。

7.4.5 规范用药时间

遵说明书提示在规定时间内用药^[44-47,53-54]，如油性滴鼻剂不宜睡前使用，避免因吸入药物致外源性脂质肺炎；部分黏稠度较高的眼用膏剂建议在睡前涂；同用几种眼药，不同眼药之间应间隔一段时间给药；刺激性阳光会使含维生素 A 的药品失效，宜睡前使用；阴道与直肠给药制剂除特殊说明，一般宜睡前使用等；吸入制剂根据用药目的遵医嘱用药，如预防夜间哮喘宜睡前使用等。在说明书规定有效期限内用药，注意黏膜给药中成药制剂开封后的使用期限，具体可参考 2020 年版《中国药典》相关规定。

7.4.6 避免污染药品

黏膜给药中成药在使用过程中要注意用药前后的清洁及使用方法，避免污染容器或药品。

7.5 其他风险的控制

7.5.1 生产质量的风险控制

持有人/药品生产企业要按照中药材生产质量管理规范（GAP）要求从药材供应源头把好原料的质量关。严格按照国家药品标准和经药品监督管理部门核准的生产工艺进行生产。辅料、直接接触药品的包装材料的使用符合国家法定标准。按照 2020 年版《中国药典》标准做好质量检测、质量控制、药物稳定性试验，保证黏膜给药中成药质量符合国家标准。

7.5.2 经营质量的风险控制

药品经营企业和临床医疗部门要参考《药品经营质量管理规范》，按照黏膜给药中成药的特殊剂型及说明书贮存要求，合理运输和保存药品。

黏膜给药中成药的储运条件参考 2020 年版《中国药典》中片剂、眼用制剂、鼻用制剂、栓剂、软膏剂、乳膏剂、喷雾剂、凝胶剂、散剂、涂剂等规定。

用药前，需要观察药品性状和有效期。若药品性状改变应根据说明书提示判断是否变质变性，或依据说明书注意事项提示采取相应措施继续使用。如康妇消炎栓说明书【注意事项】提示栓剂表面析出白霜，属正常现象，不影响疗效，制剂遇高温软化，可浸入冷水或放入冰箱中，数分钟取出来，不减其效。当出现性状改变导致药品变质或说明书超过有效期时禁止使用，及时更新药剂，补充库存。

7.5.3 完善修订说明书安全性信息项

针对已收集的不良反应信号，按说明书安全性信息修改相关流程及时修改说明书。可参考《上市中成药说明书安全信息项目修订技术规范·通则》（T/CACM 1370-2021）。针对黏膜给药中成药特殊使用方法，必要时可增加使用方法图示。

7.6 制定黏膜给药药物警戒计划

参照《药物警戒质量管理规范》，持有人根据风险评估结果，对发现存在重要风险的已上市黏膜给药中成药，制定并实施药物警戒计划，根据风险认知的变化及时更新。参照药品风险管理原则，制定针对黏膜给药中成药的风险管理计划，旨在加强对处方药和非处方药的管理，特别关注黏膜给药的特点，以提高药物使用的安全性和有效性。

主要起草人：华红（北京大学口腔医院）、谢雁鸣（中国中医科学院中医临床基础医学研究所）。

其他参与起草人（按姓名首字母排序）：班承钧（北京中医药大学东直门医院）、曹俊岭（北京中医药大学东方医院）、陈达灿（广东省中医院）、陈薇（北京中医药大学）、崔学军（上海中医药大学附属龙华医院）、高月（军事医学科学院放射与辐射医学研究所）、郭军（中国中医科学院西苑医院）、郭裕（上海市中医医院）、侯丽辉（黑龙江中医药大学第一附属医院）、亢泽锋（中国中医科学院眼科医院）、黎元元（中国中医科学院中医临床基础医学研究所）、李博（首都医科大学附属北京中医医院）、李国信（辽宁中医药大学第二附属医院）、刘朝晖（首都医科大学附属北京妇产医院）、卢传坚（广东省中医院）、马堃（中国中医科学院西苑医院）、苗明三（河南中医药大学）、彭成（成都中医药大学）、戎萍（天津中医药大学第一附属医院）、师伟（山东中医药大学附属医院）、孙建宁（北京中医药大学）、王丽霞（中国中医科学院广安门医院）、吴久鸿（战略支援部队特色医学中心）、杨顶权（中日友好医院）、张力（北京中医药大学东方医院）、张卫东（海军军医大学）、赵奎君（首都医科大学附属北京友谊医院）、赵卫兵（中国中医科学院西苑医院）。

秘书组成员：赵晓晓、崔鑫、魏瑞丽、刘福梅、杨硕。

[利益冲突] 本指南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] 王世宇. 药用辅料学[M]. 北京: 北京中医药出版社, 2019.
- [2] 吴正红. 药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 三部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [5] 程刚. 生物药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [7] 谢雁鸣, 廖星, 姜俊杰, 等. 中成药上市后安全性医院集中监测技术规范[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 6.
- [8] 药品不良反应报告和监测管理办法[EB/OL]. [2024-03-15]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_eb5331517f7b4ed6b31b1bc5e816b88a.html.
- [9] 廖辉军, 袁兴东, 杜传龙, 等. 药品上市许可持有人开展药物警戒工作的现状及建议[J]. 中国药事, 2021, 35(12): 1335.
- [10] 段蓉, 李正翔. 国内外药物警戒研究现状与热点的文献计量学分析[J]. 中国药房, 2022, 33(1): 116.
- [11] 李宗阳, 敬贺鑫, 李彩霞, 等. 国外典型药物警戒数据库研究及经验借鉴[J]. 中国药物评价, 2021, 38(4): 265.
- [12] 柳鹏程, 朱珠, 刘芳. 医疗机构药物警戒体系建设专家共识[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(3): 135.

- [13] 莫凯, 衣莉, 曹雯, 等. 基于中国医院药物警戒系统开展药品不良反应监测研究[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(10): 672.
- [14] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司. 生产企业药品重点监测工作指南[EB/OL]. (2013-03-25) [2024-06-24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20130325113801579.html>
- [15] 韩露, 张慧芝, 张颖, 等. 基于循证医学的特殊人群用药处方前置审核系统的构建及效果[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(6): 54.
- [16] 胡明灿. 耳鼻咽喉科常用中成药不良反应 82 例[J]. 中国医院药学杂志, 1994, 14(12): 562.
- [17] 胡小敏, 周爱妹, 郑琼, 等. 妇科中成药应用状况与管理措施探讨[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(2): 52.
- [18] 林允佳. 眼用制剂说明书中防腐剂标注情况对合理用药的影响[J]. 中医药管理杂志, 2020, 28(22): 117.
- [19] 刘畅. 从 504 例中药不良反应分析看中药安全用药[J]. 品牌与标准化, 2023(3): 109.
- [20] 刘春梅. 我院药品不良反应的分析[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(11): 176.
- [21] 胡永梅. 某院 98 例中药不良反应报告的分析[J]. 中国医药指南, 2014, 12(25): 29.
- [22] 刘域, 宋民宪. 妇科外用清热燥湿类中成药的安全性研究[J]. 求医问药(下半月), 2013, 11(1): 278.
- [23] 张红, 王丽. 眼科临床用药不良反应的分析及预防策略[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(12): 1809.
- [24] 黎运洪, 郑早华. 中药鸦胆子外用引起严重过敏反应 1 例[J]. 中西医结合杂志, 1989, 9(6): 354.
- [25] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年, 修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 106.
- [26] 何国兴. 中成药新用治妇科病[J]. 家庭中医药, 2012, 19(6): 50.
- [27] 王曦. 耳鼻喉科新药介绍[J]. 山东医药工业, 2001, 20(6): 30.
- [28] 曾宪平, 郭雪雪, 李芊颖, 等. 药物性鼻炎阶梯治疗的临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(3): 333.
- [29] 余方坤, 陈姣, 李岭慧, 等. 中药鼻用制剂的现代研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 245.
- [30] 周刚, 吕庆红. 中药阴道给药制剂研发问题的思考[J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(5): 412.
- [31] 白朝辉, 范磊, 闫雪丽. 某儿童医院西医师使用中成药的处方分析[J]. 山西卫生健康职业学院学报, 2020, 30(5): 30.
- [32] 方剑春. 加强儿童用中成药安全性研究[N]. 中国医药报, 2013-06-13(003).
- [33] 蔡华晶, 邓本勇, 张燕平. 某儿童医院中成药使用合理性分析[J]. 中国药业, 2017, 26(20): 87.
- [34] 陈春连, 宋民宪, 张杨, 等. 中成药在儿童内儿科门急诊 2 岁以下婴幼儿中的临床应用情况分析[J]. 当代医学, 2019, 25(16): 1.
- [35] 符海郊, 程焯, 张倩睿. 90 种中成药说明书中妊娠禁忌证及儿童用药标注情况调查分析[J]. 医药导报, 2021, 40(1): 109.
- [36] 胡欣燕, 李璐瑛, 郭桂明. 含铅中药制剂止痒药粉外用的安全性[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(9): 1146.
- [37] 卢亚男, 白瑞雪, 杨跃辉. 药物警戒在妊娠期药物治疗中的应用现状及建议[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(3): 279.
- [38] 吕祥花, 仙娜, 杨国花, 等. 康妇消炎栓联合优思悦对早孕流产后女性的疗效及内膜修复的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(5): 537.
- [39] 罗陆萍, 马景. 妇科门诊不同疾病患者中成药用药特点与管理对策[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(20): 101.
- [40] 张冰, 张晓朦, 林志健, 等. 《上市中成药说明书安全信息项目修订技术规范》系列团体标准[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 285.
- [41] 康素明, 王汉宁. 滴眼药物的正确使用[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2008, 15(8): 57.
- [42] 李小粉, 沈青苗, 祝梦女, 等. 眼科中成药的用药规律与合理应用[J]. 中医药管理杂志, 2020, 28(7): 147.
- [43] 刘倩, 南楠, 张广超, 等. 鼻用制剂生物等效性指导原则的介绍分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(13): 1558.
- [44] 苗明三, 许二平, 陈静, 等. 中药凝胶剂临床外用技术规范(草案)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 98.
- [45] 苗明三, 许二平, 樊帅珂, 等. 中药栓剂临床外用技术规范(草案)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 90.
- [46] 苗明三, 许二平, 高婷, 等. 中药穴位敷贴疗法临床外用技术规范(草案)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 102.
- [47] 苗明三, 许二平, 武晏屹, 等. 中药乳膏剂临床外用技术规范(草案)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 81.
- [48] 王丽, 张红. 从药品说明书探析眼用制剂的合理用药[J]. 中国药业, 2017, 26(6): 58.
- [49] CARDONA V, ANSOTEGUI I J, EBISAWA M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020[J]. World Allergy Organ J, 2020, 13(10): 100472.
- [50] GREENHAWT M, GUPTA R S, MEADOWS J A, et al. Guiding principles for the recognition, diagnosis, and management of infants with anaphylaxis: an expert panel consensus[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7(4): 1148.
- [51] 姜楠楠, 向莉. 2021 EAACI 严重过敏反应指南更新要点[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2022, 16(1): 105.
- [52] 张晓朦, 林志健, 张冰, 等. 《上市中成药说明书安全信息项目修订技术规范》系列团体标准解读[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 295.
- [53] 苗明三, 许二平, 马林纳, 等. 中药酞剂临床外用技术规范(草案)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 94.
- [54] 苗明三, 许二平, 武晏屹, 等. 中药熏洗(浴)疗法临床外用技术规范(草案)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 85.