

ICS **.***.
C**



团体标准

T/CACM ****—20**

中成药上市后临床安全性研究指南

Guidelines of Clinical Safety Research on Post-marketing Chinese patent
medicine

（文件类型：公示稿）

（完成时间：2022 年 6 月）

20**-**-**发布

20**-**-**实施

中华中医药学会发布

目 次

前言.....	II
引言.....	III
1 范围.....	14
2 规范性引用文件.....	14
3 术语和定义.....	14
4 基本原则.....	22
4.1 合规性.....	22
4.2 科学性.....	22
4.3 伦理性.....	22
5 研究选题决策.....	33
5.1 确定启动时机.....	33
5.2 评估研究基础.....	33
5.3 明确研究目标.....	33
5.4 细化研究问题.....	33
5.5 确定研究思路.....	33
6 研究设计.....	34
6.1 制定研究方案.....	44
6.2 明确安全相关要求.....	44
6.3 考虑中医药特殊性.....	44
7 方案实施.....	44
7.1 研究者主体责任.....	44
7.2 免除知情同意情形.....	44
7.3 不良反应监测报告.....	44
8 质量控制.....	46
9 数据分析.....	55
9.1 制定统计分析计划.....	55
9.2 规范安全数据分析.....	55
10 总结报告.....	55
10.1 规范研究总结报告.....	55
10.2 安全性信息报告.....	55
10.3 总结报告的利益冲突申明.....	55
11 本指南利益冲突申明.....	56
附录 A.....	7
参考文献.....	8

前 言

《中成药上市后临床安全性研究指南》（以下简称“本文件”）按照GB/T1.1—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》规定的规则起草。

本文件由中国中医科学院中医临床基础医学研究所、国家药品监督管理局药品评价中心提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件负责起草单位：国家药品监督管理局药品评价中心、北京大学循证医学中心、中国中医科学院中医临床基础医学研究所、上海中医药大学附属曙光医院、广东省中医院、广州中医药大学第一附属医院、天津中医药大学、中国人民解放军总医院、中国中医科学院广安门医院、中国中医科学院中药研究所、中国中医科学院医学实验中心、中国中医科学院西苑医院、北京大学公共卫生学院、北京中医药大学中医学院、北京中医药大学东方医院、北京中医药大学东直门医院、北京中医药大学第三附属医院、北京市中医医院、四川大学华西临床医学院循证医学研究中心、成都中医药大学附属医院、江苏省中医院、南京医科大学公共卫生学院、首都医科大学附属北京佑安医院、海军军医大学、湖北省中医院、湖南中医药大学第一附属医院、西藏奇正藏药股份有限公司。

本文件主要起草人：任经天、詹思延、谢雁鸣、熊玮仪、王胜锋、王志飞

本文件其他起草人（按照姓氏笔画）：王世东、王泓午、元唯安、叶永安、史利卿、朱兰、刘建平、刘建忠、闫英、孙鑫、李秀惠、李杰、杨忠奇、杨洪军、邹冲、沈志秀、张冰、张声生、张俊华、郑文科、赵艳玲、费宇彤、贺佳、夏东胜、高蕊、郭代红、唐健元、彭志行、温泽淮、游云。

引 言

临床安全性研究是药品上市后研究的重要任务之一，是药品全生命周期管理的重要内容。由于缺少相关技术文件的指导，我国以往的药品上市后临床安全性研究良莠不齐；国家药品监督管理局药品评价中心一直致力于推动药品上市后临床安全性研究工作，但因各种原因一直未能发布相关技术指南。尤其是中成药上市后临床安全性研究起步晚，中成药安全性与化学药品、生物制品相比具有特殊性。为推动规范开展中成药上市后临床安全性研究，产生强推荐强度的安全性证据，亟需制订和发布中成药上市后临床安全性研究指南。

为解决上述问题，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）”及子课题“中药上市后临床安全性研究指南及药物警戒信息共享系统框架研究（2018YFC1707409）”邀请全国范围内的政策法规、临床医学、药学、流行病与卫生统计学以及循证医学等领域专家等开展本指南的研制，为中成药上市后临床安全性研究提供通用的方法学指导。

本文件的制订和发布将为中成药上市后临床安全性研究的设计、实施、分析和报告提供指导，通过合理选择研究方法，规范研究实施、数据分析与研究报告，提高中成药上市后临床安全性研究水平，提高证据质量和推荐强度评级，为药品监管决策、卫生政策制定、药品临床应用指导原则与临床诊疗指南起草等提供更好的循证医学证据支持，从而更好地保障公众用药安全。

本文件在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）”及课题“中药上市后临床安全性研究指南及药物警戒信息共享系统框架研究（2018YFC1707409）”资助下完成，所有成员均无利益冲突。

中成药上市后临床安全性研究指南

1 范围

本文件提出了中成药上市后临床安全性研究的基本原则、选题决策、研究设计、方案实施、质量控制、数据分析、总结报告等内容。

本文件中的中成药是指获得药品批准证明文件的中成药方制剂。本文件适用于医疗科研机构、药品上市许可持有人、药品生产经营企业发起或开展的以上市后中成药为研究对象、以临床安全性为主要研究目的的医学研究，供相关人员参考使用。

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；不注日期引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

国家药监局（2021）65号 《药物警戒质量管理规范》（国家药监局2021年第65号）

国家药监局 国家卫生健康委（2020）57号 《药物临床试验质量管理规范》

国家药监局（2020）74号 《药品记录与数据管理要求（试行）》

国家药监局（2020）1号 《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》

国家药监局药审中心（2021）27号 《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》

国家药监局（2019）27号 《上市药品临床安全性文献评价指导原则（试行）》

国家药监局（2015）83号 《中药新药临床研究一般原则》

T/CPHARMA 002-2019 《药物流行病学研究方法学指南》

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

药品上市许可持有人 marketing authorization holder, MAH

药品上市许可持有人是指取得药品注册证书的企业或者药品研制机构等，简称持有人。

[来源：《药品管理法》，2019年8月26日第十三届全国人民代表大会常务委员会第十二次会议第二次修订]

3.2

药品上市后临床安全性研究 clinical safety study on post-marketed drug

是指以上市后药品为研究对象、以临床安全性为主要研究目的的医学研究。

3.3

暴露 exposure

研究对象接触过某种待研究的物质或具有某种待研究的特征或行为，需要与探讨的研究目的相关。

[来源：T/CPHARMA 002-2019 药物流行病学研究方法学指南]

3.4

志愿报告 spontaneous report

也称为自发报告，是医务工作者、患者及其家属等发现患者在药品暴露后出现不良事件、并且怀疑药品与事件之间有因果关联的，志愿向监管部门或持有人报告相关信息。

3.5

风险评估 risk assessment

是指对安全风险开展评估，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

[来源：国家药监局〔2021〕65号《药物警戒质量管理规范》]

3.6

风险管理 risk management

是指以风险信息收集为起点，包括风险识别、风险评估、风险控制以及风险控制措施实施效果评估等。

3.7

真实世界研究 real world study, RWS

真实世界研究是指针对预设的临床问题，在真实世界环境下收集与研究对象健康有关的数据（真实世界数据）或基于这些数据衍生的汇总数据，通过分析，获得药物的使用情况及潜在获益-风险的临床证据（真实世界证据）的研究过程。

[来源：国家药监局〔2020〕1号《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》]

3.8

利益冲突 conflicts of interest

健康相关研究的主要目标是以合乎道德的方式产生促进人们健康所需的知识。然而，研究人员、研究机构、资助方、研究伦理委员会和决策者还有其他利益（例如，科学上的认可或者经济收益），这些利益可能与研究的伦理行为相冲突。这种健康相关研究的主要目标与次要利益之间的冲突被定义为利益冲突。

4 基本原则**4.1 合规性**

遵循《药品管理法》《药品管理法实施条例》《人类遗传资源管理条例》《药品注册管理办法》《中药新药临床研究一般原则》《药物警戒质量管理规范》等法律法规与规章文件要求。

遵守研究相关制度与标准操作规程（standard operating procedure, SOP）。研究牵头单位与参与单位根据工作需要，制定适用于本研究的制度与SOP，并在研究各阶段与各环节遵照实施。

4.2 科学性

应重视研究过程的科学性。研究从方案设计、实施、统计分析，到总结报告，应有临床（中）医药学专家、流行病与卫生统计学专家全程参与，共同完成研究。根据不同的研究目的、药品风险特征以及临床使用情况等，选择适宜的研究方法。重视中医药理论与作用特点，全面考虑研究影响因素，严谨总结研究结论。

重视研究的透明化。在中成药上市后临床安全性研究开展之前，牵头单位应在相关平台注册以实现研究透明化。临床研究可以在中国临床试验注册中心、世界卫生组织国际临床试验注册平台等平台注册；文献评价可以在Cochrane协作网或者PROSPERO注册平台等平台注册。鼓励在国内平台注册。

4.3 伦理性

符合医学伦理学要求。研究在启动前应获得伦理委员会批准，伦理审查遵循《赫尔辛基宣言》、医学研究伦理审查办法、数据安全与隐私保护等相关法规文件要求，尊重和保护受试者合法权益。

伦理委员会应当正视药品风险的客观存在，认识到需要通过不断研究深入对药品风险的认识；不要用上市前研究的伦理审查标准去要求上市后研究，也不要随机对照试验的伦理

审查标准去要求观察性研究。

5 研究选题决策

5.1 确定启动时机

中成药的全生命周期内均可以组织开展中成药上市后临床安全性研究。对于省级及以上药品监督管理部门要求开展中成药上市后临床安全性研究的，应当按照要求及时组织开展。根据药品特点与风险情况，以风险管理为导向及时组织开展研究。

5.2 评估研究基础

通过全面分析中成药的组方、制剂工艺、药理毒理、有效性与安全性等资料，提出需要研究的安全性问题。评估数据源的可获得性、拟承担项目的团队能力上的可支撑性以及其它资源匹配的可行性等。

5.3 明确研究目标

研究目标包括识别中成药风险、定性或者定量描述中成药风险、研究中成药安全性概况或者风险特征、评估中成药风险控制措施实施效果等。

5.4 细化研究问题

研究目标需要转化为一个或者数个与安全性相关的科学问题，如描述不良反应表现、严重程度、发生类型及转归；研究不良反应发生率，尤其是严重不良反应发生率；探讨不良反应相关危险因素及发生机制；评价在特殊人群（例如孕妇、老人、儿童、肝功能不全、肾功能不全等）或者长期用药等情况下的安全性；评估风险控制措施实施效果；评估药物使用模式（包含超适应症使用、超剂量使用、合并用药或用药错误）等。

需要在研究方案中基于 PICOS/PECOS 要素模式明确研究问题，包括患者/人群（Patient/Population）、样本量（Sample Size）、干预/暴露（Intervention/Exposure）、对照（Comparison/Control）、结局指标（Outcome）、随访时间（Time）和研究环境（Setting）等。

5.5 确定研究思路

综合考量中成药适应症、处方类别（处方药/非处方药）、药品风险的性质程度与频率、临床使用情况以及社会关注度等因素，根据不同研究目的、研究可操作性，选择适宜的研究方法。

实验性研究可采用随机对照试验和实用临床试验等，观察性研究可采用病例-对照研究及其拓展（自身对照病例系列、病例-时间-对照研究、病例-病例-时间-对照研究等）、队列研究、横断面研究（现况调查）和生态学研究等。安全性研究也可采用文献系统评价方法。

文献系统评价可以根据Cochrane协作网关于系统评价的要求或者《上市药品临床安全性文献评价指导原则（试行）》开展。如果文献系统评价能够产生高推荐强度的证据，不需要开展原始研究。原始研究的设计与实施可以参考中国药学会《药物流行病学研究方法学指南》或者相关流行病学教材。

采用真实世界研究方法的，可参考《关于发布真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》和《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》进行设计。

安全性研究可采用登记的模式。登记是一种有组织的数据收集系统，用于收集具有相同特征的相关数据信息，包括疾病登记、药品暴露登记、不良反应（如药物性肝损伤）登记等。登记系统数据可以作为其他研究（包括真实世界研究）的数据源。

在考虑研究可操作性的前提下，优先选择能够产生高等级证据的研究方法。对于一些迟发或者罕见不良事件的研究，观察性研究虽然检验功效低，却是唯一的选择。一个安全性研究可能难以实现多个研究目标，在研究策划时需要考虑连续开展多个研究。

6 研究设计

6.1 制定研究方案

中成药上市后临床安全性研究应当有书面的研究方案。参考《药物流行病学研究方法学指南》《药物临床试验质量管理规范》《中药新药临床研究一般原则》《药品记录与数据管理要求（试行）》以及真实世界研究相关要求等确定研究方案框架。研究方案应当根据研究需要不断修订并更新。

6.2 明确安全性要求

研究方案应当明确要求全面收集安全性信息，包括不良事件、实验室检查结果异常等；明确不良反应、临床试验中可疑且非预期严重不良反应（Suspicious and Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSAR）或其他研究中严重不良反应的定义，制订不良反应监测与严重不良事件报告操作规程。对于前瞻性研究，需要制定严重不良事件应对预案，以及因安全性原因中止或者终止研究的条件。

6.3 体现中医药特色

在制定研究方案时需要充分体现中成药临床使用情况、中成药量效关系与长期用药情况，暴露中成药上市后临床使用范围、用法用量、疗程等情况，考虑中成药联用、中西药合用以及特殊人群等情况；特别关注超出药品临床应用指导原则、临床诊疗指南与药品说明书等用药以及中医辨证不准确的情况。

7 方案实施

7.1 相关方责任

研究者负责实施临床研究，对临床研究质量及受试者权益和安全负责的研究现场负责。持有人在获知研究中出现不良事件时，应当按照相关法规要求开展工作。参考《药物流行病学研究方法学指南》《药物临床试验质量管理规范》《中药新药临床研究一般原则》《药品记录与数据管理要求（试行）》以及真实世界研究相关要求等开展数据安全与隐私保护以及数据收集、管理和审核的质量控制工作。

7.2 免除知情同意情形

对于利用可识别身份信息的人的生物样本或者数据进行研究，已无法找到该受试者再次征询知情同意，研究项目采取充分措施保护个人信息且不涉及个人隐私和商业利益的；生物样本捐献者已经签署了知情同意书，同意所捐献样本及相关信息用于所涉及研究领域的，可以向伦理委员会申请免除知情同意要求。

观察性研究一般不干涉临床常规诊疗实践，即不干预临床医生对疾病的诊断与用药的选择，表现为未对患者实施额外的诊断程序，按照当前的诊疗常规开具处方、决定治疗方案，未控制研究条件。这种观察性研究一般不会增加患者用药风险，如果不涉及采集生物样本的，可以向伦理委员会申请免除知情同意要求。

7.3 不良反应监测报告

研究者需要组织相关人员进行培训，掌握研究各项操作规程，尤其是与药品不良反应监测有关的要求。在研究中发现不良事件时，细心了解疾病、药品、人群与使用相关信息，尤其是中医辨证相关信息，并对不良事件予以及时、妥善地处置；根据临床试验、观察性研究的不同要求，综合考虑药物使用的时间顺序、疾病进展特点、合并用药情况、使用合规性、辨证准确性等多方面因素，进行个例的关联性评价以及品种的安全风险评估，及时向持有人等相关方通报有关信息，按照规定向监管部门报告。对于研究中发现的SUSAR、新的严重不良反应等，研究者还需要向国家药品不良反应监测系统提交个例报告，或者通过持有人报告。

8 质量控制

研究质量源于设计。中成药上市后临床安全性研究的本质在于提出安全性问题，根据科学原理设计、实施、分析和报告，回答所关注的安全性问题。在研究设计时，优先确定研究中的关键质量因素，研究程序需要与研究的固有风险以及所收集信息的重要性相适应。

影响研究质量的因素很多，包括研究设计的严谨性、PICO/PECO设置的合理性、研究结果是否符合研究目标要求、样本量是否满足统计学要求以及研究实施过程中的质量控制等。方法学质量决定研究的整体质量，而研究的整体质量决定证据质量。由于不同文化差异、中成药获益与风险、患者价值认同以及成本问题，高质量证据并不必然产生证据的强推荐。

9 数据分析

9.1 制定统计分析计划

鼓励在数据收集结束前制定统计分析计划，在正式统计分析前加以确认和细化。参考《药物流行病学研究方法学指南》《药物临床试验质量管理规范》《中药新药临床研究一般原则》《药品记录与数据管理要求（试行）》以及真实世界研究相关要求等制定统计分析计划。统计分析计划应当明确，需要基于不良事件、不良反应分别进行统计分析。

9.2 规范安全数据分析

采用规范的不良反应术语，如WHOART术语字典或者MedDRA术语字典，按照统计分析计划组织开展统计分析。

10 总结报告

10.1 规范研究总结报告

参考《药物流行病学研究方法学指南》《药物临床试验质量管理规范》《中药新药临床研究一般原则》《药品记录与数据管理要求（试行）》以及真实世界研究相关要求等，对研究结果进行全面、客观、准确、充分的解读并报告。

建议按照学术界公认的国际标准规范报告研究结果。实验性研究需要按照随机对照试验报告规范（CONSORT申明扩展 CHM formula 2017/CONSORT-Harms）报告，观察性研究需要按照流行病学观察性研究报告规范（STROBE声明/RECORD-PE规范）报告。

10.2 安全性信息报告

在中成药上市后临床安全性研究总结报告中需要充分考虑中医药理论与中药作用特点，全面、客观、准确、充分的报告不良事件、不良反应、SUSAR或者新的严重不良反应相关信息。

中成药上市后临床安全性研究通常在汇总分析的基础上评估特定药品暴露和不良事件之间的关联性。对于病例对照研究以及其他基于回顾性数据的研究，一般不可能或不合适对病例进行因果关系评价，需要对不良事件进行汇总报告。对于前瞻性研究，要求系统地关注不良事件并开展因果关系评价，并对不良事件和不良反应分别进行汇总报告。

分析性研究和实验性研究通过比较不良事件的频率来评估特定药品暴露和不良事件之间的关联性，确定药品暴露是否会增加或者减少不良事件的风险。因此，分析性研究和实验性研究重在比较研究中所关注的不良事件，而不是关联性评价在“可能相关”以上的不良反应。

10.3 总结报告的利益冲突申明

研究总结报告需要说明研究资金来源、相关研究单位以及可能的利益冲突；资助方（资助机构）的作用、参与程度及其对研究结果的影响等；潜在的利益关系（如研究者兼职、获得其他机构资助等情况）。

附录 A
(资料性)
药品安全相关概念

A.1 药品安全与药品风险

药品安全是相对的。药品安全是指基于药品获益与风险的权衡，认为可以接受该药的风险；一旦已上市药品的风险大于获益，意味着该药不安全。因此，没有绝对安全的药品。

药品风险是指在药品暴露后人体发生有害反应的可能性。药品风险具有客观性，不以人的意志为转移，不存在零风险的药品。药品风险表现为对人体的伤害性，可能是一般反应，也可能是严重反应。药品风险的发生具有不确定性，有的可以预测，更多是不可预知的。

A.2 风险管理与上市后临床安全性研究

风险管理是《药品管理法》明确的药品管理三大原则之一。中成药上市后风险管理以风险信息收集与报告为起点，包括风险识别、风险评估、风险控制以及风险控制措施实施效果的评估等；在撤销、吊销或者注销中成药批准证明文件前，中成药风险管理始终存在。

药品风险难以彻底消除或者避免，但可以通过风险管理减少伤害或损失。中成药上市后临床安全性研究是风险管理的重要内容。通过研究了解中成药安全性概况、风险特征或危险因素，认识药品风险的规律性；增强药品风险意识，在认识和了解药品风险的基础上防范药品风险的发生；制定风险管理计划并实施风险控制措施，在一定范围内改变风险形成和发展的条件，降低不良反应发生率或者严重程度，减少药品风险所造成的伤害与损失。

参 考 文 献

- [1]国家药品监督管理局药品评价中心.关于《上市后药品临床试验指导原则》网络征求意见的通知[EB/OL].
https://www.cdr-adr.org.cn/dczj_home/200902/t20090220_46057.html,2009-2-20.
- [2]任经天.浅谈我国药品上市后临床研究的监管[J].中国药物警戒,2007(02): 68-74.
- [3]刘佳,吴晔,程鲁榕.制定我国《药品再评价管理办法》的法律依据及有关问题分析[J].中国卫生法制,2005(06):10-11.
- [4]任经天,雷翔,张俊华,等.描述性研究方法在药品风险管理中的应用.药物流行病学杂志,2014;23(03):155-158
- [5]单爱莲,蒋玉凤.新药Ⅳ期临床试验与药品上市后再评价的异同点以及存在的问题[J].中国临床药理学杂志,2014,30(05):387-390.
- [6]胥洋,丁呈怡,詹思延.中国药物流行病学研究方法学指南[J].药物流行病学杂志,2019,28(01): 5-9.
- [7]李博,高蕊,李睿,等.中成药上市后再评价临床试验政策法规及操作规范探讨[J].中国新药杂志,2014,23(06):650-653.
- [8]凌霄,李春晓,李学林,等.中成药上市后临床安全性再评价研究的思考[J].中华中医药杂志,2021,36(09):5363-5367.
- [9]周霭,连凤梅.中药上市后特殊人群有效性及安全性评价的若干思考[J].中国中药杂志,2011, (20): 2776-2778.
- [10]谢雁鸣,魏戌.中药上市后安全性及有效性再评价临床试验设计要求[J].中国中药杂志,2011, (20): 2768-2770.
- [11]谢雁鸣,田峰.中药上市后再评价关键问题商榷[J].中国中药杂志, 2010, (11): 1494-1497.
- [12]韦晓瑜,吴娜,龙继红.试析民族药品种上市后的再研究[J].中国药事, 2017, (01): 27-31.
- [13]孙鑫,谭婧,唐立,等.基于真实世界证据的上市后药品评价技术框架体系:思考与建议[J].中国循证医学杂志,2018,18(04):277-283.
- [14]曾繁典,郑永远,詹思延,等.药物流行病学 第2版[M].北京:中国医药科技出版社,2016.
- [15]孙凤,詹思延,曾宪涛,等.医学研究报告规范解读[M].北京:北京大学医学出版社,2015.
- [16]郑颂华,吴泰相,商洪才,等.中药复方临床随机对照试验报告规范 2017——CONSORT 声明的扩展、说明与详述[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(01):1-14.
- [17]严卫丽.第六讲:非随机对照试验研究报告规范——TREND 清单解读[J].中国循证儿科杂志, 2010, 5(06): 458-460.
- [18]王永炎,谢雁鸣,王志飞.大数据时代中药上市后数据的整合与应用[J].中国中药杂志,

2013, (18): 2917-2918.

[19]张晓雨,李敏,邱瑞瑾,等.系统评价方法在中成药上市后再研究评价中的应用误区及反思[J].中国中西医结合杂志, 2017, (08): 996-999.

[20]任经天,郑文科,张俊华,等.生产企业在药品上市后风险管理中的重要作用[J].中国药物警戒,2014,11(02):88-93.

[21]陈薇,陈可冀,刘建平.中医药真实世界研究证据的构成及分级标准建议[J].中国中西医结合杂志,2021,41(05):608-611.

[22]张晓雯,刘建平.药品安全性个案报告的国际规范介绍及初步应用[J].中国药物警戒,2021,18(05):459-463.

[23]王进博,陈广耀.构建保健食品上市后技术评价证据体的思考[J].中国循证医学杂志,2020,20(11):1247-1250.