

中成药上市后临床安全性研究指南

编制说明

提出单位：国家药品监督管理局药品评价中心
中国中医科学院中医临床基础医学研究所
归口单位：中华中医药学会
主要起草单位：国家药品监督管理局药品评价中心
主要起草人：任经天、詹思延、谢雁鸣、熊玮仪、
王胜锋、王志飞

二〇二二年四月

目次

一、工作简况.....	1
二、指南的编制原则和关键技术内容.....	2
三、主要工作过程.....	2
四、与国内外同类指南的对比和最新指南采用情况.....	19
五、与现行强制性国家标准或政策法规的关系.....	19
六、代表性分歧意见的处理经过和依据.....	19
七、宣传、贯彻指南和后效评价指南的要求和措施.....	210
八、相关附录.....	221

中成药上市后临床安全性研究指南编制说明

一、工作简况

1. 任务背景

安全性研究是药品上市后研究的最重要任务之一，是药品全生命周期管理中的重要内容。以欧盟、美国、日本为代表的国家和地区，以及 WHO、ICH 为代表的国际组织都发布了相关指南，对于规范开展药品上市后安全性研究起到了积极作用。在我国，由于缺少技术指导原则的指导，药品上市后临床安全性研究质量良莠不齐；国家药品监督管理局药品评价中心、医药卫生部门、科研院所、临床单位以及中成药制药企业一直致力于推动药品上市后临床安全性研究工作，由于种种原因，尚未发布相关技术指南。

中成药上市后临床安全性研究起步晚，与化学药品、生物制品相比具有特殊性。在具体临床用药过程中，中成药安全还与是否含毒性药材、是否辨证用药、是否超说明书用药、西药中药或中药中药联用、是否长期用药、医院药品管理情况以及患者体质差异等因素有重要关系。

在全国范围内邀请政策法规、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，结合中成药安全性特性，研制《中成药上市后临床安全性研究指南》，旨在提高中成药上市后临床安全性研究的总体水平，规范中成药上市后临床安全性研究的研究设计，为其实施提供技术指导，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支持，从而更好地保障人民的用药安全。

2. 任务来源

本任务来源于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）”和课题“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）”，由国家药品监督管理局药品评价中心、中国中医科学院中医临床基础医学研究所提出和组织完成。

本指南在国际实践指南注册平台注册时基金资助为“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）”和“中药上市后临床研究共性技术及方法技术体系研究（2018YFC1707410）”，后根据实际工作开展情况，调整为“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）”和“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）”。

3. 指南起草单位

本指南由中华中医药学会归口，指南起草单位共计27个，分别为：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。

二、指南的编制原则和关键技术内容

1. 指南的编制依据和原则

本指南文本撰写所依据的原则为 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》。

2. 指南的关键技术内容

本指南规范了中成药上市后临床安全性研究的基本原则（合规性、科学性、伦理性）、研究选题决策（启动时机、研究基础、研究目标、研究问题、研究方法）、研究设计、方案实施、质量控制、数据分析、总结报告等内容，为医疗机构、药品上市许可持有人、药品生产经营企业发起/开展中成药上市后安全性研究提供了参考。

3. 修订指南时，应增列新旧指南水平的对比。

目前尚未检索到中成药上市后安全性研究指南发布，本指南为首次定制。

三、主要工作过程

（一）提案、申请、立项

提案：2019年4月12日，在国家药监局药品评价中心召开了关于中成药上市后评价研究系列指南筹备专家讨论会，国家药品监督管理局药品评价中心沈传勇主任、任经天副处长、夏东胜副处长、中国中医科学院西苑医院翁维良首席研究员、中国中医科学院中医临床基础医学研究所谢雁鸣首席研究员等17名专家参会讨论，对中成药上市后安全性研究、有效性研究和经济学评价指南的研制目的、意义和价值，以及应用领域、适用范围、可解决的问题等研讨。

申请：2019年4月，中国中医科学院中医临床基础医学研究所作为发起单位，任经天主任药师作为主要起草人，全面梳理立项依据和前期工作基础，建立工作组（包括专家组、起草组和秘书组），撰写《中华中医药学会团体标准立项申请书》，并提交中华中医药学会团体标准申请书。在申请书中详细描述了基本

信息、起草单位信息、起草人信息、工作基础、拟解决的标准问题、指南背景、意义和目的和宣贯承诺。

立项：2019 年 5 月 28 日在北京贵州大厦召开立项审查会，任经天主任药师进行了《中成药上市后临床安全性研究指南》立项汇报（会议纪要见附件 1），经专家组评议后立项通过。2019 年 6 月 17 日，中华中医药学会予以《中成药上市后临床安全性研究指南》立项批件，并在中医药标准化平台发布了立项公告。2019 年 7 月 12 日，指南起草组在国际实践指南注册平台完成了双语注册。



图 1 立项会答辩现场

(二) 成立指南起草组

1. 指南起草组成立方式

由本指南起草负责人根据指南的主题和内容，在全国范围内召集了中成药上市后安全性研究相关领域共 40 位权威专家（起草组 39 人，指南秘书 1 人）。采用召开会议、面对面沟通和电话沟通相结合的方式成立指南工作组。为了促进项目各阶段的顺利实施，起草工作组包括专家组、主要起草组，并设指南秘书，兼顾日常会议联系、指南资料收发和整理等工作。

2. 指南起草组组成情况

(1) 指南起草组组成情况

本指南起草单位共计 27 个，覆盖全国 9 个省、直辖市、自治区，包含国家食品药品监督管理总局直属事业单位、国家中医药管理局直属科研院所、军区三甲医院、军事医学院校、教育部直属高校、普通三甲医院等。

表 1 指南起草单位全国分布情况

序号	区域	数量	指南起草单位
1	北京	15	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、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、首都医科大学附属北京佑安医院
2	上海	2	上海中医药大学附属曙光医院、海军军医大学
3	天津	1	天津中医药大学
4	广东	2	广东省中医院、广州中医药大学第一附属医院
5	四川	2	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
6	江苏	2	江苏省中医院、南京医科大学公共卫生学院
7	湖北	1	湖北省中医院
8	湖南	1	湖南中医药大学第一附属医院
9	西藏	1	西藏奇正藏药股份有限公司

来源于中药上市后评价、中医药临床研究方法学、循证医学、临床流行病学、中医临床医学（呼吸、消化、心脑血管、泌尿、内分泌、骨伤、肿瘤、皮肤、儿科、老年病等）、中药药物警戒、中药药理与毒理学、医药卫生政策、药品不良反应监测、中药新药临床评价、医学统计学等领域的共计 40 名专家参与了指南起草工作，均为高级职称。

（2）指南起草组成员名单及分工

以表格形式列出，见表 2。

表 2 指南起草组成员及其工作内容

序号	姓名	单位	职称	专业	学位	工作内容
1	沈传勇	国家药品监督管理局药品评价中心	副教授	药事管理与药物警戒研究	博士	起草组，指导项目总体设计
2	肖小河	解放军总医院第五医学中心	研究员	临床中药学与安全用药研究	博士	起草组，指导项目总体设计
3	彭成	成都中医药大学	研究员	中药药理与毒理研究	博士	起草组，指导项目总体设计
4	王伽伯	首都医科大学中医药学院	教授	中药药理与毒理学研究	博士	起草组，指导项目总体设计
5	任经天	国家药品监督管理局药品评价中心	主任药师	流行病学与药品不良反应监测	博士	项目负责人，负责项目实施
6	詹思延	北京大学循证医学中心	教授	循证医学与药物流行病学	博士	起草组
7	谢雁鸣	中国中医科学院中医临床基础医学研究所	研究员	循证中医药与中药上市后评价	学士	起草组
8	熊玮仪	国家药品监督管理局药品评价中心	副研究员	流行病学与药品不良反应监测	博士	起草组
9	王胜锋	北京大学循证医学中心	副研究员	慢性病流行病学	博士	起草组

10	王志飞	中国中医科学院中医 临床基础医学研究所	研究员	中药上市后评价研 究	博士	起草组
11	王世东	北京中医药大学东直 门医院	主任医师	中医药防治肾病、内 分泌疾病	博士	起草组
12	王泓午	天津中医药大学	教授	中医预防医学	博士	起草组
13	元唯安	上海中医药大学附属 曙光医院	主任医师	中医临床疗效评价	博士	起草组
14	叶永安	北京中医药大学东直 门医院	主任医师	中医药防治肝病的 临床与基础研究	博士	起草组
15	史利卿	中国中医科学院东方 医院	主任医师	中医药防治肺病的 临床与基础研究	博士	起草组
16	朱兰	国家药品监督管理局 药品评价中心	主管药师	药品不良反应监测 与评价	硕士	秘书组，联络 协调会议
17	刘建平	北京中医药大学国际 循证中医药研究院	教授	中医药循证疗效评 价方法学	博士	起草组
18	刘建忠	湖北省中医院	主任医师	中医内科学	博士	起草组
19	闫英	北京中医药大学第三 附属医院	主任医师	中医皮肤性病及周 围血管疾病的研究	博士	起草组
20	孙鑫	四川大学华西医院	研究员	临床流行病学与循 证医学	博士	起草组
21	李秀惠	首都医科大学附属北 京佑安医院	主任医师	肝病中西医结合临 床与基础研究	博士	起草组
22	李杰	中国中医科学院广安 门医院	主任医师	中医药干预肿瘤的 临床和基础研究	博士	起草组
23	杨忠奇	广州中医药大学第一 附属医院	教授	中医药临床研究	博士	起草组
24	杨洪军	中国中医科学院医学 实验中心	研究员	中药新药设计	博士	起草组
25	邹冲	江苏省中医院	副主任医师	中药新药临床评价/ 中医心血管内科	博士	起草组
26	沈志秀	西藏奇正藏药股份有 限公司	医学总监	循证指南与共识制 定	硕士	起草组
27	张冰	北京中医药大学中药 学院	教授	中药药物警戒	博士	起草组
28	张声生	北京市中医医院	主任医师	中西医结合治疗脾 胃病	博士	起草组
29	张俊华	天津中医药大学	研究员	循证中医药	博士	起草组
30	郑文科	天津中医药大学	副研究员	药品不良反应监测 与评价	博士	起草组
31	赵艳玲	中国人民解放军总医 院	主任药师	中药药理与新药研 发	博士	起草组
32	费宇彤	北京中医药大学中医 学院	教授	循证中医药临床研 究方法学	博士	起草组
33	贺佳	海军军医大学	教授	流行病与卫生统计 学	博士	起草组
34	夏东胜	国家药品监督管理局 药品评价中心	主任药师	药品不良反应监测 与上市后安全性评 价研究	硕士	起草组

35	高蕊	中国中医科学院西苑医院	主任药师	中药临床药理及中医内科内分泌	博士	起草组
36	郭代红	中国人民解放军总医院	主任药师	临床药学与药物警戒	博士	起草组
37	唐健元	成都中医药大学附属医院	教授	药品监管科学	博士	起草组
38	彭志行	南京医科大学公共卫生学院	教授	流行病与卫生统计学	博士	起草组
39	温泽淮	广东省中医院	研究员	临床流行病学方法应用	博士	起草组
40	游云	中国中医科学院中药研究所	研究员	中药药理学研究	博士	起草组

3. 利益冲突声明

在指南制定过程中，指南工作组成员以及其他参加指南制定会议的专家或顾问不存在经济利益冲突与非经济利益冲突，且在正式参与指南制定相关工作前完成。

（三）确定指南的题目和范围

本指南题目为《中成药上市后临床安全性研究指南》，适用于对获得药品批准证明文件的中成药成方制剂的临床安全性为主要研究目的的医学研究。通过专家会议法确定题目和范围。

（1）题目中“中成药”的确定和范围

①“中成药”与“中药”的确定：中药是在中医药理论的指导下，中医用以防病、治病的药物的总称，包括中药材、中药饮片、中成药，为中药行业的三大支柱。其中中药材是中药饮片的原料，中药饮片是中成药的原料。本指南不适用中药饮片和中药材。

②“中成药”范围的界定：本指南“中成药”范围是获得药品批准证明文件的中成药成方制剂。医院制剂/院内制剂以及名老中医处方不适用。医院制剂作为一种补充方式，与药品生产企业、面市的药品相比，处方灵活，研制周期短，批量较小，主要来自名老中医经验或临床经验。医疗机构制剂在生产、销售、管理、应用及上市后评价等方面的要求不同于上市后中成药。《药品管理法》中规定：“医疗机构配制的制剂可以在指定的医疗机构之间调剂使用，不得在市场上销售。药品管理实行药品上市许可持有人制度。药品上市许可持有人应当对已上市药品的安全性、有效性和质量可控性定期开展上市后评价。”

（2）题目中“临床安全性”的确定和范围

①“临床安全性”与“安全性”的确定：目前中成药临床安全性研究仍存在设计、实施等方面欠规范的情况，例如，研究类型选择、研究样本的估算、观察指标和周期不准确、实施过程不严谨、质控不规范、结论不客观等。本指南目的是制定一个符合临床研究实践的研究指南，对临床安全性为主要研究目的的医学研究进行规范。药物警戒是药品全生命周期的，“发现、评价、理解和预防药品

安全相关问题的科学与活动”。药品安全性的风险来源于辨(鉴定)、采(采收)、制(炮制)、用(临床应用)等多个方面。本指南定位在“临床安全性”，意在特别强调安全性的临床研究，药品安全性评价的急性毒性、长期毒性、一般药理学研究、遗传毒性、药物依赖性、致癌试验、刺激性过敏性溶血性等不在本指南范围。

②“临床安全性”范围的界定：《药物警戒管理规范》第五章第三节明确了药品上市后安全性研究范围、类型、发起和目的等内容。本指南是参照政策要求制定，对中成药上市后安全性研究的基本原则、选题决策、一般考虑、研究方法的选择和质量控制的内容进行了团体标准的规范。本指南不适用基于志愿报告的数据分析、数据挖掘或信号检测等研究工作。

（四）构建指南问题

1. 专家访谈

1.1 访谈方案确定过程及方法

本指南作为《中成药上市后评价系列指南》之一，整体框架要与《中成药上市后临床有效性研究指南》《中成药上市后经济学评价指南》协调，既要体现出整体性，又要突出临床安全性研究的特殊性，还要兼顾中医药特色。角度不同则指南主体部分的层次结构也不同，比如流行病学角度侧重不同的临床安全性研究方法，药物警戒不良反应角度侧重对风险信号的捕捉/识别/分析等。因此，受访专家的选择集中在药物流行病学、循证中医药临床研究方法学、中药上市后评价、中医临床和医药卫生政策领域，从这些领域的权威科研团队中选择代表性专家进行访谈，每个领域选择1名专家，共计访谈4名专家。

2019年11月8日，在辽宁沈阳召开了《中药上市后研究系列指南》专家咨询会（会议纪要见附件2），邀请药品上市后研究各领域专家参会。会后本指南对4名专家进行了访谈，访谈提纲要求问题要围绕着中成药上市后临床安全性研究指南撰写框架和有较大分歧的问题展开，访谈内容尽量覆盖全面，每个问题尽量简洁。



图 2 系列指南咨询会会议现场

1.2. 受访专家名单

受访专家的单位、职称和专业以表格的形式列出，见表3。

表 3 专家访谈受访专家名单

姓名	单位	职称	专业
费宇彤	北京中医药大学中医学院	教授	循证中医药临床研究方法学
詹思延	北京大学循证医学中心	教授	循证医学与药物流行病学
高蕊	中国中医科学院西苑医院	主任医师	中药临床药理及疗效评价
唐健元	成都中医药大学附属医院	教授	药品监管科学

1.3. 访谈提纲

1.3.1 访谈目的

通过专家访谈收集代表性专家的意见或想法，为指南制定提供咨询建议或为决策提供参考意见。在确定指南撰写的基本框架前和指南制定过程中出现重大分歧时以及撰写指南草案时，通过访谈资深专家可以获得指导性建议。

1.3.2 访谈专家遴选

访谈的专家围绕与中成药上市后临床安全性研究指南主题相关的学科内遴选，多学科交叉。资质为研究领域内的权威专家，具有丰富的理论或实践经验，对访谈主题能提供有价值的意见。专家遴选条件可以要求为从事本专业 20 年以上，在相关领域专业学会担任副主任委员以上职务，或针对研究主题发表过重要的学术论文或著作。访谈专家数量根据指南内容由指南负责人确定，应遵循信息饱和原则。

1.3.3 访谈内容

访谈内容根据指南研究计划书确定。一般围绕指南的主题、内容、关键问题及存在意见分歧的内容进行访谈，访谈内容不宜过多。具体访谈问题如下：

1.3.3.1 从您 XXX 专业领域的角度，您认为中成药上市后安全性研究在设计、实施过程有哪些共性的、特性的问题，以及这些问题有哪些解决方法？

1.3.3.2 您认为在药品的上市后安全性研究设计、实施中，有哪些方面是有别于上市后有效性研究的？

1.3.3.3 您认为在药品的上市后安全性研究设计、实施中，有哪些方面是中成药独有的？或体现中医药特色的？

1.3.3.4 在临床治疗中，与西药相比，您认为中成药存在哪些安全性问题？比如说明书安全性信息项不明确、长期用药、联合用药、中成药是否含毒性药材

等。

1.3.4 访谈实施

访谈的实施者应具备研究相关的专业知识,熟悉访谈内容,应预先进行培训。访谈应取得受访者的知情同意,按照事先制定的访谈提纲进行,并进行录音/录像,做好访谈记录。访谈应记录受访专家的基本信息(姓名、年龄、专业、职称、工作单位、工作年限)、访谈时间及地点、访谈人、访谈提纲及专家意见要点,访谈后应进行整理、分析,为下一步的指南内容确定提供依据。

1.3.5 访谈分析

访谈内容应按照访谈分析技术方法进行整理、分析。

1.4. 访谈结论

1.4.1 无论哪种领域,对中成药上市后安全性研究关注的焦点比较集中。

1.4.1.1 中成药上市后安全性研究的选题决策的步骤

①关注持有人的主体责任,鼓励持有人和申办者与科研院所、行业协会等相关方合作,与医疗机构、药品生产经营企业、临床试验机构等协同开展。②对研究基础进行评估,如评估研究数据源的可获得性、拟承担项目的团队能力以及其他资源匹配的可行性等。③明确研究目标,如识别中成药风险、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。④进一步细化研究问题。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)等。⑤选择恰当的研究方法。

1.4.1.2 中成药上市后临床安全性研究的一般考虑

①药品安全与药品风险;②风险管理与上市后安全性研究;③真实世界研究;④登记系统数据。

1.4.1.3 中成药上市后临床安全性研究的研究方法的选择

包括原始研究和二次研究。原始研究包括实验性研究、观察性研究。实验性研究包括随机对照试验和实用临床试验等,观察性研究包括分析性研究与描述性研究。分析性研究主要包括病例-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;描述性研究主要包括横断面研究(现况调查)和生态学研究。二次研究包括文献系统评价。

1.4.1.4 中成药上市后临床安全性研究的质量控制贯穿全过程

①设计阶段方案设计、人员资质、组织培训和伦理审查等。②实施阶段数据的收集和管理,真实世界研究的数据治理和数据管理、电子化的数据管理及标准

化，审核与统计分析。③总结报告阶段规范报告、结果解读与发表、规范报告不良反应等。

1.4.2 着重笔墨突出中医药特色

①评估研究基础包括中成药的处方分析。②不同中成药剂型的常见安全性问题，比如中药注射剂、口服中成药、外用中成药等。③联合用药的问题，如中药和中成药联用、中成药和西药联用。④说明书安全性信息项与超说明书用药。⑤固有不良反应与特异质不良反应。⑥辨证论治。⑦含毒性药材中成药。⑧长期用药。⑨特殊人群与人的体质、性别、年龄差异情况。⑩中成药量-效-毒关系等。

2. 指南问题原始清单

根据专家访谈形成的指南问题原始清单，详见表 4。

表 4 指南原始问题清单

序号	问题
1	中成药上市后临床安全性研究指南适用对象有哪些？
2	有哪些对中成药上市后临床安全性研究有指导意义的政策文件？
3	在中成药上市后安全性研究中有哪些基本原则？
4	真实世界研究中有哪些伦理问题？
5	中成药上市后临床安全性研究的哪些情况可以免知情同意？
6	中成药上市后临床安全性研究的选题决策有哪些步骤？
7	中成药上市后临床安全性研究开展前要评估哪些研究基础？
8	中成药上市后临床安全性研究开展前要明确哪些研究目标？
9	中成药上市后临床安全性研究的研究目标从哪些方面进行细化？
10	中成药上市后临床安全性研究有哪些研究方法？
11	中成药上市后临床安全性研究如何选择研究方法？
12	不同研究类型关注的安全性信息有哪些差异？
13	不良反应与风险信号的差异？
14	中成药上市后药品风险管理措施有哪些？
15	基于真实世界开展中成药上市后临床安全性研究有哪些优势？
16	基于真实世界开展中成药上市后临床安全性研究有哪些不足？
17	中成药上市后临床安全性研究在哪些阶段进行质量控制？
18	中成药上市后临床安全性研究报告应遵循哪些报告规范？
19	安全性信息标准化可以参考哪些术语字典？
20	不良反应检测报告从哪些方面进行关联性评价？
21	中医药临床研究质量控制体系是什么？
22	中成药上市后安全性研究的中医药特色体现在哪些方面？

3. 指南问题

3.1 指南问题形成方法

指南秘书组根据专家访谈内容的汇总分析，结合指南项目组对研究指南所涉领域的总体把握，明确指南拟解决的研究问题，形成备选的研究问题清单。

3.2 指南问题清单

采用专家会议投票法，通过举手表决确定研究问题清单。将文献检索和专家

访谈的相关材料提交给共识会议。会议秘书陈述投票清单，并讲解每个条目的细节及支撑材料，邀请 40 位专家（包括项目负责人、方法学专家）投票；当某研究问题的“同意”票数 $\geq 70\%$ （大于 28 票）时，则该问题列入确定的研究问题清单。见表 5。

表 5 指南问题清单及投票情况

序号	问题	投票结果
1	中成药上市后临床安全性研究指南适用对象有哪些？	35 票
2	有哪些对中成药上市后临床安全性研究有指导意义的政策文件？	33 票
3	在中成药上市后安全性研究中有哪些基本原则？	35 票
4	中成药上市后临床安全性研究的哪些情况可以免知情同意？	31 票
5	中成药上市后临床安全性研究的选题决策有哪些步骤？	37 票
6	中成药上市后临床安全性研究开展前要评估哪些研究基础？	35 票
7	中成药上市后临床安全性研究开展前要明确哪些研究目标？	36 票
8	中成药上市后临床安全性研究的研究目标从哪些方面进行细化？	30 票
9	中成药上市后临床安全性研究有哪些研究方法？	34 票
10	中成药上市后临床安全性研究如何选择研究方法？	37 票
11	中成药上市后药品风险管理措施有哪些？	36 票
12	中成药上市后临床安全性研究在哪些阶段进行质量控制？	32 票
13	中成药上市后临床安全性研究报告应遵循哪些报告规范？	32 票
14	中成药上市后临床安全性研究的中医药特色体现在哪些方面？	38 票

（五）证据检索、筛选、提取与综合

1. 检索方法与结果

政策法规从国家相关行政管理部门的官方网站获取，包括国家药品监督管理局官方网站（www.nmpa.gov.cn），国家中医药管理局（www.satcm.gov.cn），等。检索中文数据库（CNKI、VIP、WanFang、SinoMed），英文数据库（Cochrane Library, Pubmed, EMBASE）和临床试验注册平台（ClinicalTrials.gov）。检索时间不限。

①中文数据库检索式

#1中成药or上市后中药or中药；#2临床安全性研究or上市后安全性研究；#3观察性研究；#4实验性研究；#5真实世界研究；#6系统评价；#7药品不良反应；#8风险评估；#9风险管理；#10伦理；#11报告规范。

#1and#2and（#3or#4or#5or#6or#7or#8or#9or#10or#11）

②英文数据库检索式

#1 Chinese patent medicine or post marketing traditional Chinese medicine or traditional Chinese medicine; #2 clinical safety study or post market safety study; #3 observational study Bias; #4 experimental research; #5 real world research; #6 system evaluation; #7 adverse drug reaction; #8 risk assessment; #9 risk management; #10 ethic; #11 report specification。

#1and#2and（#3or#4or#5or#6or#7or#8or#9or#10or#11）

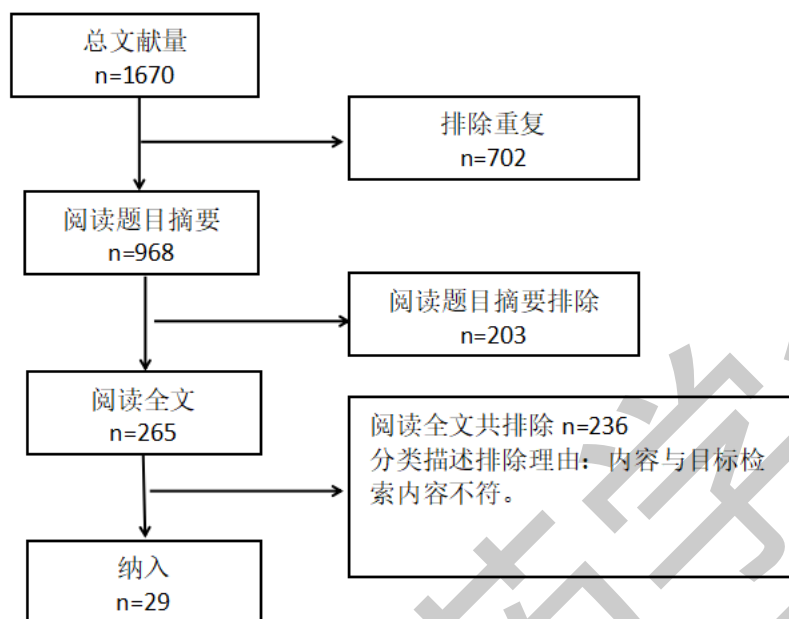


图3 证据筛选流程图

2. 证据整合

①中成药上市后临床安全性研究的现状

在我国中成药上市后临床安全性研究质量良莠不齐。但由于种种原因，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，其安全性特性与化学药品、生物制品相比具有特殊性。

②中成药上市后安全性研究的政策要求

其责任主体是药品上市许可持有人，其开展应遵循相关政策有遵循《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。对于省级及以上药品监督管理部门要求开展的中成药上市后临床安全性研究，持有人应当按照要求组织开展。根据中成药上市后获益与风险方面的考虑，持有人、药品生产企业或者医疗科研机构均可以作为研究发起者，组织开展中成药上市后临床安全性研究。

③中成药上市后临床安全性研究的研究类型

可以分为原始研究（实验性研究、观察性研究）和二次研究。实验性研究包括随机对照实验和实用临床试验等，观察性研究包括分析性研究与描述性研究。分析性研究主要包括病例对照研究及其拓展（自身病例对照研究、病例-时间-对照研究、病例-病例-时间-对照研究等），队列研究；描述性研究主要包括横断面研究（现况调查）和生态学研究。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。

④中成药上市后临床安全性研究与真实世界研究

基于真实世界研究的中成药上市后临床安全性研究可以是前瞻性研究，也可以是回顾性研究；可以采用传统研究方法，也可以选择实用临床试验、使用真实世界数据作为外部对照的单臂试验等研究方法。只有满足适用性的真实世界数据，并通过科学的研究设计、严谨的组织实施以及合理的统计分析才能形成真实世界证据。真实世界证据既可用于支持药物研发与监管决策，也可用于指导临床研究设计、精准定位目标人群、增加安全性信息、名老中医经验方或者中药医疗机构制剂的人用经验总结与临床研发等其他科学目的。

⑤关于伦理的思考

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。

⑥风险管理和风险评估

药品安全是相对的，没有绝对安全的药品，中成药也不例外。药品安全并不意味着该药没有风险。药品安全是指基于该药获益与风险的权衡，其风险是可以接受的。上市药品的风险都是可以接受的；一旦认为药品风险不可接受，即风险大于获益，这个药品就应当撤市。药品风险不能彻底消除，但是可以开展药品风险管理。通过研究药品安全性概况、风险特征与危险因素，认识药品风险的规律性；增强人们的药品风险意识，在认识和了解药品风险的基础上防范药品风险的发生，减少药品风险所造成的损失；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，降低药品不良反应发生率或者严重程度。坚持风险管理、全程管控、社会共治原则是《药品管理法》明确药品管理的三大原则。中成药上市前风险管理以药品获批上市，说明书提示中成药风险、批准证明文件提出上市后研究任务等为终点。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、风险管理以及风险控制措施实施效果评估等环节。中成药风险管理是一个包含计划（Plan）、执行（Do）、检查（Check）和处理（Act）的PDCA循环，在撤销、吊销或者注销中成药批准证明文件前，风险管理的任务始终存在。

⑦中成药上市后临床安全性研究的报告规范

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）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）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。前瞻性研究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。

（六）撰写指南草案

本指南最后会汇总专家论证会的建议和意见，由任经天、詹思延、谢雁鸣、熊玮仪、王胜锋、王志飞主要执笔进行了指南草案的撰写，最后指南草案于2021年12月1日完成。指南起草组专家于2022年1月16日通过线上腾讯会议的形式就指南草案讨论，并提出修改的建议和意见。（《组内专家意见》见附件3）

（七）征求意见

因疫情防控原因，本指南采取线上腾讯会议、线下邮件函询、问卷星的形式开展了二次征求意见和同行评级。时间分别为2021年12月5日在北京西藏大厦以线上腾讯会议与问卷app相结合的形式征求方法学、临床、政策研究等领域的意见；2022年2月20日通过腾讯会议与邮件函询相结合的形式，广泛征求上市许可持有人、制药企业和医药第三方专业服务机构的意见（会议纪要见附件4）。指南组内、外向全国21个省、直辖市、自治区的68家单位共计76人征求意见。

表6 征求意见单位的地域分布情况

序号	区域	数量	征求意见单位
1	北京	17	中国人民解放军总医院、北京大学循证医学中心、北京大学医学部、中国中医科学院、中国中医科学院中医临床基础医学研究所、中国中医科学院广安门医院、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、北京中医药大学中药学院、北京中医药大学东方医院、北京中医药大学东直门医院、北京市中医医院、首都医科大学附属北京佑安医院、北京岐黄制药有限公司、北京振东光明药物研究院有限公司、北京迪时咨询有限公司
2	江苏	7	江苏省中医院、南京医科大学公共卫生学院、江苏康缘药业研究院、苏中药业集团股份有限公司、扬子江药业集团有限公司、正大天晴药业集团股份有限公司、江苏法迈生医学科技有限公司、
3	天津	6	天津中医药大学、天津中医药大学中医药研究院、天津中医药大学第一附属医院、天津中医药大学第二附属医院、天士力医药集团股份有限公司、天津红日药业股份有限公司
4	广东	5	广东省中医院、广州中医药大学第一附属医院、丽珠制药利民制药厂、华润三九医药股份有限公司、广州白云山中一药业有限公司、
5	浙江	5	浙江康恩贝制药股份有限公司、正大青春宝药业有限公司、浙江永宁制药厂、浙江康德药业集团股份有限公司、万邦德制药集团股份有限公司、
6	上海	4	海军军医大学、上海中医药大学附属曙光医院、上海和黄制药有限公司、上海凯宝药业股份有限公司、
7	湖南	4	湖南中医药大学第一附属医院、湖南正清制药集团股份有限公司、九

			芝堂股份有限公司、湖南天地恒一制药有限公司、
8	辽宁	3	辽宁中医药大学附属第二医院、辽宁中医药大学附属第三医院、辽宁好护士药业(集团)有限责任公司、
9	四川	2	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
10	吉林	2	长春中医药大学附属医院、长春中医药大学附属第三临床医院
11	河北	2	神威药业集团有限公司、石家庄以岭药业
12	山东	2	山东宏济堂制药集团股份有限公司、山东步长制药股份有限公司、
13	河南	1	河南中医药大学第一附属医院
14	重庆	1	重庆希尔安药业有限公司、
15	福建	1	福建省中医药科学院
16	湖北	1	湖北省中医院、
17	江西	1	江西济民可信集团有限公司、
18	云南	1	昆药集团股份有限公司、
19	贵州	1	贵州瑞和制药有限公司、
20	广西	1	广西梧州制药(集团)股份有限公司、
21	甘肃	1	兰州大学循证医学中心
22	西藏	1	西藏奇正藏药股份有限公司

指南起草组内征求意见的专家和业内同行(指南起草组外专家)来自临床流行流行病学、中医药循证医学、中医内科学、中医骨伤科学、中药上市后评价研究、医学统计学、中药药物警戒、制药企业等领域。共53人提出修改意见,23人未提出修改意见。指南起草组将收到的反馈意见归纳汇总和研究处理,给出“采纳”“部分采纳”或“未采纳”的处理意见。组外同行征求意见汇总及意见处理情况见下表。

表7 组外同行征求意见汇总处理表

序号	章条编号	草案内容	提出单位和姓名	反馈意见内容及理由	意见处理情况
1	引言	最后一句	天津红日药业, 陈洪章	“人民群众”改为“公众”	已采纳
2	1	范围	江苏正大天晴药业股份有限公司, 柳于介	“不适用于基于”改为“以药品注册上市为目的的IV期临床研究和基于...”	未采纳。IV期临床研究包括安全性研究,适用于本指南
3	2	规范性引用文件	中国中医科学院, 荆志伟	不建议引用征求意见稿	已采纳。
4	3	术语和名词	江西济民可信集	是否补充缩略语表	未采纳,根据学会指南

			团有限公司，贾媛		编写规范无缩略语表
5	3	术语和定义	万邦德制药集团股份有限公司，张建兵	《药品管理法》《注册管理法》不用“中成药”，建议改为“中药”	部分采纳。本指南所谓中成药指获得药品批准证明文件的中药成方制剂
6	3	术语和定义	北京振东光明药物研究院，秦文杰	“7 关于相关概念”标题建议与“3 术语和定义”合并	已采纳。指南不对具体研究方法展开介绍，故7 中具体研究方法的描述删除。涉及单独名词/属于的内容移至“3 术语和定义”中。
7	3	术语和定义	迪时咨询，吴崇胜	“7 关于相关概念”标题突兀	已采纳，指南不对具体研究方法展开介绍，故原7 中具体研究方法的描述删除。涉及单独名词/属于的内容移至“3 术语和定义”中。
8	3.2	药品上市后临床研究	辽宁中医药大学第二附属医院，李国信	“在真实世界的广泛用药人群”改为“在真实世界诊疗情况下进行研究”	已采纳。后期因为框架调整，本句话最终删除。真实世界相关内容在6.3 和8 中有体现。
9	3.4	志愿报告	天津中医药大学第一附属医院，戎萍	“使用中药后”改为“使用药品后”	部分采纳。结合专家意见，原文改为“药品暴露后”
10	3.6	风险管理	昆药集团，胡云	“风险管理”定义可参考：风险管理是指通过风险识别、评估与控制，实现风险最小化的过程。来源：邵蓉，蒋蓉。坚持风险管理基本原则，科学优化药品注册管理体系	未采纳，术语和定义应来自药典委、药监局、卫健委等的标准文件，不按照文献中的定义
11	3.6	风险管理	扬子江药业集团，褚金哲	药物风险管理使用李幼平的定义“是一系列药物警戒行动和干预，旨在识别、预防和减少药品相关风险，是对整个产品周期全面和持续降低风险的过程，旨在实现效益风险最优化”	部分采纳。术语和定义应来自药典委、药监局、卫健委等的标准文件，不按照文献中的定义
12	4.1	合规性	扬子江药业集团，褚金哲	增加“《药物警戒质量管理规范》”	已采纳
13	4.1	合规性	北京岐黄制药有限公司，崔天红	以安全性为主要目的的观察性研究样本量较大，但一般不规定必须生物标本的留存，是否一定要进行遗传办审查备案？	已采纳。在8.2.2 “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。”

14	4.2	科学性	天津中医药大学第二附属医院，王保和	注册平台后加“等”因为不仅这三个注册平台	已采纳，添加“等”
15	4.2	科学性	北京大学医学部，陶立波	研究设计应该基于一般性科学规律，中医药特色体现在医药技术本身，而不是研究设计方法学	已采纳。中医药特色体现在评估研究基础时中成药组方配伍方解分析，细化研究问题中中成药有长期用药合并用药的安全性问题，，临床使用过程中的量效关系等方面
16	4.3	伦理性	苏中药业集团股份有限公司，曹苏闽	“医学研究伦理审查办法”改为“涉及人的生物医学研究伦理审查办法”	已采纳，但后期因语句整合，原句删除。
17	5.2	评估研究基础	兰州大学，杨克虎	“5.2 评估研究基础”标题和内容不对应	已采纳。修改 5.2 的内容，改为“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。”
18	5.2	评估研究基础	北京岐黄制药有限公司，高春升	对开展安全性研究的医疗机构级别是否有一定要求？	已采纳。有要求，需要评估拟承担项目的团队能力，见 5.2 的内容
19	5.4	细化研究问题	天津红日药业，陈洪章	第一段“肾功能不全等”改为“肾功能不全等患者”	已采纳
20	5.4	细化研究问题	华润三九药业，李乐玲	是否可增加安全性指标观测与评价的原则和方法	已采纳，上市后安全性研究指标和评价原则等，可以参照 5.3 和 5.4
21	5.4	细化研究问题	天士力医药集团股份有限公司，白雪	关注样本量计算问题	已采纳，体现在 5.4 中，此外，样本量计算在有效性指南中有重点讨论
22	5.4	细化研究问题	步长制药，王勇	“不需要考虑样本量大小”不合适，因为样本量还是需要有的，不论是否基于统计学的计算	已采纳。因语句和内容合并，原话已删除。样本量可参见“5.4 细化研究问题”和“8 质量控制”的内容
23	5.5	确定研究思路	成都中医药大学附属医院，阎博华	“6.2.5 证据体及推荐评级”突然出现，突兀，考虑删减	已采纳。删减安全性证据体
24	6.1	制定研究方案	苏中药业集团股份有限公司，曹	“研究方案（草案）”删除“（草案）”	已采纳，删除“（草案）”

			苏闽		
25	6.1	制定研究方案	河南中医药大学第一附属医院，沈晓明	“实验研究包括...”是否考虑增加毒理学相关的研究	已采纳，对上市后药品安全性的判断，也会考虑药品的毒理学研究。指南应语言简练，因考虑在指南不对具体问题详细展开，最终实验研究相关内容删除。
26	6.1	制定研究方案	长春中医药大学附属第三临床医院，黎明全	质控分级（如监查、稽查、视察等）没必要详细写，可以参照《药物临床试验质量管理规范》	已采纳。修改体现“8 质量控制”不具体展开质控分级的内容，研究质量源于设计。在 6.1 中增加《药物临床试验质量管理规范》
27	6.2	明确安全相关要求	浙江康恩贝药业，胡江宁	删除“判定者需要采用盲法对所有受试者的暴露或结局状态进行测量”	已采纳，已删除
28	6.3	考虑中医药特殊性	天士力医药集团股份有限公司，鞠爱春	体现中医药特色	已采纳，中医药特色体现在评估研究基础时中成药组方配伍方解分析，细化研究问题中中成药有长期用药合并用药的安全性问题，临床使用过程中的量效关系等方面
29	7.3	不良反应监测报告	中国中医科学院，马堃	“时间关系”修改为“时间上先后关系”	已采纳，但因后期整合原文语句，修改为“综合考虑药物使用的时间顺序”
30	8	质量控制	长春中医药大学附属医院，赵德喜	“适应症”“适应证”全文统一	已采纳
31	8	质量控制	北京岐黄制药有限公司，司雷翔	针对不同研究类型和不同发生率的不良反应观察所需的样本量范围或计算方法进行指导	已采纳。在 5.4 和 8 中有体现。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。
32	9.1	制定统计分析计划	九芝堂药业，务圣勇	“数据收集结束”改为“数据库锁定”	未采纳。数据锁定时间晚于数据收集结束。鼓励在数据收集结束前制定统计分析计划。
33	9.2	规范安全数据分析	昆药集团，胡云	建议添加不良事件和不良反应术语	已采纳，9.2 中“采用规范的不良反应术语，如 WHOART 术语字典或者 MedDRA 术语字典”
34	10.1	规范研究总结报告	江苏康缘药业研究院，曹亮	建议对研究过程质量和结果报告的规范进行要求，因为实际过程中，可能不同的研究或者不	已采纳。安全性报告规范的撰写可以根据研究类型选择相应的报告规范。体现在 10.1

				同的持有人对安全性的认知和接受度不一样	
35	10.2	安全性信息报告	石家庄以岭药业，侯丽丽	对于不良事件因果关系的判断，是否需要考虑中药曾有的人用经验和汤剂临床使用的特点。而有所不同。	已采纳。在 10.2“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。”
36	10.2	安全性信息报告	神威药业集团有限公司，陈钟	“准群”改为“准确”	已采纳
37	10.2	安全性信息报告	苏中药业集团股份有限公司，曹苏闽	补充回顾性研究的内容	已采纳。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
38	资料性附录 A.1	药品安全与药品风险	迪时咨询，吴崇胜	“关于药品安全”和“关于药品风险”标题合并	已采纳，资料性附录 A.1 标题改为“药品安全与药品风险”
39	资料性附录 A.1	药品安全与药品风险	梧州制药，刘冠萍	“暴露后人体产生的”改为“暴露后人体产生的与用药目的无关的”	已采纳
40	资料性附录 A.1	药品安全与药品风险	正大青春宝药业有限公司，王木兰	“没有绝对安全的药品”出现过 2 次，删除一次	已采纳
41	资料性附录 A.2	风险管理与上市后临床安全性研究	北京市中医医院，程金莲	上市后安全性研究结果有利于指导上市持有人要风险管控措施。建议有风险管理的内容	已采纳。在资料性附录 A.2 第二段“中成药上市后临床安全性研究是风险管理的重要内容”。
42	资料性附录 A.2	风险管理与上市后临床安全性研究	中国中医科学院西苑医院，许云	风险点管理等，除非是涉及中成药特殊性，否则放在前边名词解释，或者揉入后文具体要做的即可，作为指南不需要进行具体详细解读，直接告知使用者如何操作即可。	已采纳。在资料性附录 A.2 第一段描述“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。”
43	资料性附录 A.2	风险管理与上市后临床安全性研究	江苏正大天晴药业股份有限公司，柳于介	建议增加风险管理措施的内容	已采纳。在资料性附录“2 风险管理与上市后临床安全性研究”

（八）送审

由指南工作组组长负责，向中华中医药学会标准化办公室提交指南送审稿、编制说明、推广应用方案及专家意见汇总表。2022年6月11日中华中医药学会标准化办公室组织专家就上述文件进行会议审查，全票通过。答辩通过后指南工作组仍然需要对答辩过程中审查专家的意见做出修改或解释，并形成指南报批稿。指南的报批稿由中华中医药学会标准化办公室工作人员审核通过后正式发布。

四、与国内外同类指南的对比和最新指南采用情况

国内外尚未发布同领域指南。中成药上市后安全性研究与真实世界研究、中成药药物警戒规范、系统评价、药物流行病学等学科存在很多交叉融合，对于这些领域比较成熟的行业共识、规范或国家政策性文件，本指南有所参考。例如，在中成药上市后安全性研究中真实世界研究可参考国家药监局发布的《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）》；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以及真实世界研究相关要求等确定研究方案框架。

五、与现行强制性国家标准或政策法规的关系

与现行强制性国家标准及政策法规无矛盾或冲突。本指南中“基本原则”第一条为合规性，即遵循法律法规与规章文件相关要求。在遵循《药物警戒质量管理规范》《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》《药物临床试验质量管理规范》等诸多国家医药卫生政策法规的前提下，对中成药上市后临床安全性研究的研究选题决策、研究设计、方案实施、质量控制、数据分析、总结报告等方面制订本指南。

六、代表性分歧意见的处理经过和依据

本指南撰写和征求意见专家来自临床流行病学、循证医学、临床医学等领域的专家，专家们基于自身领域的专业知识，对指南整个框架的构建存在较大分歧，具体分歧如下：

角度 1：结构上分总论、各论、质量控制、报告规范、附件。

总论分 6 部分：①中成药上市后临床安全性研究的目的和作用：直接与药监局相关的研究及基本要求、不直接与药监局相关研究的基本要求。不同的目的研究包括的内容、质量要求、样本量或者研究方法类别等等是不一样的。②药物安全感性临床研究的通用原则。③中成药上市后临床安全性研究的特殊考虑。④中成药临床安全性信息的来源和获取。⑤中成药临床安全性研究与疗效评价研究之间的关系：有的安全性研究可以独立存在，有的时候与疗效评价同时出现。⑥中成药临床安全性研究的特殊伦理考虑（强调中成药伦理特殊性）。

各论分 3 部分：①开展原始研究的指南。②证据综合的研究指南。③药物评审必须的临床安全性研究指南。

质量控制分 4 部分：①原始研究；②证据综合；③药品需求；④数据质量。

报告规范若已有规范性文件/标准，建议“参见文件”或参考文献列出即可。

角度 2：从横向和纵向两个维度拆解，把一纵一横的这种方法把它考虑起来。

从横向维度描述几种监测方法和一些流行病学的方法，实验性的设计和观察性的设计理念，包括边缘序列的这些问题。

从纵向维度描述中成药特性，信号发现、信号检验等从纵向角度，如信号的发现所使用的方法与可信号验证所使用的一个办法可能是有差异的。

角度 3：“发现问题→解决问题→得出结论”的思维模式。中成药临床安全性研究存在哪些问题？重点是什么？难点是什么？怎么解决？总结出结论，普适性推广，何时选择哪种方法更优，或者是更现实、更具可操作性。

角度 4：临床安全性研究关注 ADR，从 ADR 角度，常见的/罕见的/小概率的涉及到的研究方法会有差异。例如罕见的/ADR 发生率万分之一中成药，更多基于医疗数据分析；风险信号是预期还是非预期的采取不同的风险管控计划等。

七、宣传、贯彻指南和后效评价指南的要求和措施

（一）宣传、贯彻指南的措施

1. 指南的实施单位

本指南发布后，拟在临床机构、科研院所和制药企业等单位实施。选择三甲医院、代表性制药企业作为指南实施单位。临床单位如中国中医科学院广安门医院、中国中医科学院望京医院、山东中医药大学第一附属医院、河南中医药大学第一附属医院、长春中医药大学附属医院，制药企业如江苏康缘药业股份有限公司、天津中新药业集团有限公司、广西梧州制药（集团）股份有限公司、国药集团同济堂（贵州）制药有限公司。

2. 其他宣传、贯彻本指南的措施

标准培训：指南发布后两年内召开 100 人以上培训会 2 场，均采用线上+线下相结合的形式。

标准应用：为政府决策部门、医疗机构、科研院所等在开展有关中成药上市后有效性评价研究的设计、实施和评价方面提供参考和依据。

媒体宣传：在中国中医药报、健康报、等行业内有影响力的报纸、网络平台等媒体开展报道。

论文发表：在核心期刊以上杂志发表论文 1 篇。

（二）指南的用户评价

本指南预计发布后半年内完成用户报告，两年内完成实施效果报告。

（三）指南的修订

指南发布 2 年后，根据应用情况及时对本指南进行更新或修订，及更新或修

订所遵循的标准参照指南修订标准。若新的政策法规出台，导致研究指南的相关内容与之相矛盾；或新的政策法规出台，导致研究指南需增加新的内容；或出现了新的适宜性的方法技术；或出现新证据证明推荐的方法技术不适用，需临时更新。任何更新都需要经过中华中医药学会标准化办公室的审核并通过。

八、相关附录

附件 1 《中成药上市后临床安全性研究指南》立项会会议纪要

附件 2 《中成药上市后研究系列指南》专家咨询会会议纪要

附件 3 《中成药上市后临床安全性研究指南》组内征求意见及意见修改情况

附件 4 《中成药上市后临床安全性研究指南》组外征求意见会会议纪要

附件 1

《中成药上市后临床安全性研究指南》立项会
会议纪要

一、时间：2019 年 5 月 28 日 14:00-17:00

二、地点：北京贵州大厦遵义厅

三、参会专家：

孙塑伦	教授	国家中医药管理局医政司
孙晓波	研究员	中国医学科学院药用植物研究所
陈榕虎	教授	国家中医药管理局
刘建平	教授	北京中医药大学
张 冰	教授	北京中医药大学
吴久鸿	教授	中国人民解放军第 306 医院
肖小河	研究员	中国人民解放军第 302 医院
高 颖	教授	北京中医药大学东直门医院
付 强	教授	中国标准化研究院
张 力	主任药师	北京中医药大学东方医院
陶立波	教授	北京大学
郝瑞福	教授	北京中医药大学
王秀华		天士力控股集团有限公司
苏瑞强		鲁南厚普制药有限公司
解素花		北京同仁堂中药配方颗粒投资有限公司

四、指南起草组成员：

任经天	主任药师	国家中医药管理局药品评价中心
谢雁鸣	首席研究员	中国中医科学院中医临床基础医学研究所
王志飞	副研究员	中国中医科学院中医临床基础医学研究所
朱 兰	副主任药师	国家中医药管理局药品评价中心

五、记录人：魏瑞丽

六、会议内容纪要如下：

1、指南牵头人汇报立项申请

任经天主任药师作为指南牵头人进行了立项申请的汇报。具体内容：①概述

中成药上市后临床安全性研究指南的立项目的、意义、现状、存在问题；②梳理了立项的研究基础，既往指南起草组人员及其科研成果，为本指南提供了扎实的基础，起草组成员在全国范围内选取多领域（医药政策、循证医学、流行病学、医学统计学、方法学、疗效评价、中药安全及毒理学、临床药学、临床医学等）专家参与。③指南编制技术路线图，将进行文献梳理、专家访谈，结合专家会议法等综合展开。④指南完成后的宣贯计划等。

2、专家听取汇报并点评/建议。

2.1 孙晓波研究员点评意见

①中成药上市后临床安全性研究指南有重要意义。纵观我国药品审批发展，新药审批经历了国家宏观管理、地标转国标的过度，到注射剂强制开展安全性监测，上市前的安全性研究及上市后Ⅳ期研究已经广泛重视，而在中成药上市后“真正的临床研究”方面确有不足。②希望研制出真正适用于上市后安全性研究的指南，为行业提供参考规范。

2.2 刘建平教授点评意见

①规范中成药上市后安全性研究非常有必要。目前在临床安全性研究中进行不良反应的因果推断时，信息不全的现象常影响因果推断，最终指南中包括上市后安全性研究的必备要求。②我国是中西医并行，突出中成药与西药上市后安全性研究的异同。③中成药上市后安全性信息来源多样，如Ⅳ期、SRS、文献报道等，不同来源的安全性数据相互补充，指南中应对不同类型数据的方法学之间的融合有所侧重。

2.3 张冰教授点评意见

①在目的和内容上，建议突出中医药特色。②在安全性研究中有必要考虑到治疗领域的差异。如含毒性药材雷公藤的中成药，在治疗肾病和治疗风湿病的安全性监测的要求以及对风险获益的把握是存在差异的。③伦理方面不同安全性研究类型伦理要求存在差异。如自发呈报系统的伦理要求和主动监测的伦理要求是不同的；再如真实世界研究、观察性研究和实验性研究的伦理也是有差异的。

2.4 陈榕虎教授点评意见

①指南最终发布建议加强宣贯。可以针对代表性制药企业、或选取万例以上的中成药品种、或在慢性病治疗的中成药品种等值得重点关注中成药上市后安全性监测的重点品种或制药企业实施宣贯。②希望指南对未来国家医药政策的制定

有辅助。比如在安全性研究后提出不同的风险措施，可提出一些药品退市机制，未完成哪些研究需要退市，出现哪些安全性问题会引起药品撤市等。

2.5 张力教授点评建议

把握指南的“度”，各级条目有待深化。比如给医生、制药企业、科研人员使用，在方法学或非常细化的安全性研究内容非常庞大，仅一个指南无法做到面面俱到，指南更适合成为一个通则。虽然是通则，但与同系列的有效性指南、经济学研究的通则还是需要有所差异的。

2.6 陶立波教授点评意见

题目中使用“安全性评价”还是“安全性研究”有待商榷。评价和研究之间是有交叉的。希望指南立项后广泛征求专家意见。

2.7 谢雁鸣首席研究员观点

认为使用“研究”二字更合适，并陈述了个人意见：①“研究”如原始研究、二次研究、安全性研究、有效性研究，发起人是企业、科研单位、医生等；②“评价”一般认为评价的范围更广更综合，且发起人比如是第三方或监管部门；③本指南是希望给企业、科研或医生研究的规范和指导。因此题目使用了“安全性研究”

2.9 企业代表苏瑞强建议

①作为企业代表，期望通过本指南了解药品上市后开展安全性研究的要求，开展哪些，如何开展，有哪些方法等。②中成药剂型多样，作为企业代表，我们常对不同制剂安全性研究的方法学非常模糊，比如注射剂、口服剂型、外用剂型的安全性研究肯定是有差异的，希望指南对这些内容有所涉猎。

2.10 企业代表王秀华建议

诚如专家所言，指南是不可能下沉到安全性研究的细节，比如样本量如何计算、研究方案设计的具体问题，期望指南配有解读，对安全性研究的细节问题给予指导。

2.11 孙塑伦教授总结发言

本指南有意义，各位专家和企业代表的建议也非常有意义。①在《中成药上市后研究系列指南》中，三指南既有联系又有区别。药品的综合评价安全、有效、经济不分家，如在一个随机对照试验中，不能有效性研究用一套研究方案，安全性研究是另外一套研究方案。②要符合我国的国情，不止在中医药特色方面。如

地标转国标且上市前安全性研究就缺失的中成药与新药审批的安全性研究齐全的中成药之间的上市后安全性研究的差异；在 SRS 中已经收集较多不良反应/不良事件报告的中成药与尚未有 ADR 报告的中成药品种之间的上市后安全性研究的差异；中药与西药之间安全性研究的差异等等。希望立项后组织专家深入论证指南框架。③目前的立项草案中对伦理的描述较笼统，有待完善。

最后，对指南立项进行了专家投票表决，按照中华中医药学会标准化办公室的指南立项要求，同意立项专家人数超过最低票数要求，《中成药上市后临床安全性研究指南》立项通过。



《中成药上市后临床安全性研究指南》指南起草组

2019 年 5 月 28 日

附件 2

《中成药上市后研究系列指南》专家咨询会

会议纪要

会议时间：2019 年 11 月 08 日 9:00-17:00

会议地点：中国·沈阳 辽宁大厦 五楼 第二会议室

会议主题：汇报指南研究进展，梳理研制过程存在的难点，讨论形成指导建议，促进指南撰写。

参会专家：

1. 高层专家组：杨明会，李健生，孙晓波
2. 有效性研究专家组：谢雁鸣，李国信，范军铭，孟庆刚，马云枝，刘松江，张海英，李金学，李杰，任明，荆志伟，徐强，赵德喜，徐云，张哲，魏戌
3. 安全性研究专家组：任经天，费宇彤，詹思延，高蕊，张冰，王保和，柳越冬，温泽维，朱兰，黎明全，阎博华，徐组健，王永霞，李绍旦，王志飞
4. 经济学评价专家组：傅鸿鹏，王丽莉，杨克虎，郭秀花，聂小燕，王连心，沈晓明，陆峰
5. 观察员：梁会亮，邹敬韬，张建兵，孟兆青，李亚鹤，梁晓民，黄志艳，鞠爱春，李驰，刘冠萍，朱晓丹，毛鹏，孙位军，王永宽
6. 媒体专家：张科，张燕，黄心。

记录人：指南秘书组

会议分为三个部分，具体内容纪要如下：

1. 主持人介绍与会专家、项目背景和总体进展。

谢雁鸣首席研究员强调指南的编写需要全国各地各行业的专家参加，持有人对药品全周期、全过程、全链条负主体责任，也是本系列指南的主要使用者。药品上市后安全性、有效性和经济性研究是上市后研究的主要内容。本系列指南依托 2018 重点研发项目及其子课题，应加快研制速度，产出高质量指南，促进行业发展。

2. 各指南负责人汇报工作进展和存在的难点。

《中成药上市后临床安全性研究指南》草案由任经天处长汇报，从以下几个方面汇报：(1)起草目的：制定一个符合临床研究实践的研究指南。(2)草案初步框架及临床安全性研究存在的问题：①设计：目前临床安全性研究仍存在设计上不

规范的情况，例如，研究类型选择、研究样本的估算、观察指标和周期不准确，实施过程不严谨；②质控，对不良反应收集不及时，③结论不客观：总结的时候没有考虑混杂因素，证据来源单一；④报告的不规范：国际上已经有很多规范，国内虽正在引进，但仍存在不规范的情况。(3)希望能引进国际化医学数据字典，结合中医药术语，主动检测和上市后研究，来做一个能突出中医药的特点的指南，但怎么突出中医药的特点是一个难点。要结合品种规范开展研究，还要通过各种途径宣传研究结果。目前有些研究的结果得出的中医药证据存在缺陷，需要科学设计，规范操作。

3. 全体专家讨论。与会专家对《中药上市后临床安全性研究指南》框架提出以下意见建议：

(1) 该指南的定位针对用于指导企业开展中成药上市后临床安全性研究，尤其要考虑与上市后承诺相关的研究。(2) 该指南中涉及的概念和方法不必面面俱到地详细描述，可引用现有的相关法规、指南、文献中的定义和方法。(3) 建议考虑上市后安全性信号发现、确认和处理的逻辑关系。(4) 研究方法上建议多考虑以企业的问题为导向，对不同的问题提出有针对性的研究方法，根据证据强度列出各类设计的适用性和优缺点。(5) 安全性终点的评价标准大量借鉴现有的标准，如 CTCAE、肝肾毒性评价标准等。(6) 突出中医和中药的特点，考虑加入中医证候方面的理论用于安全性评价。(7) 作为上市后研究，需关注特殊人群用药、超适应症用药、药物相互作用、小概率事件等问题。(8) 考虑上市后研究与上市前研究的不同，上市后研究方法多样，除 RCT 研究外，还包括个案研究、病例系列研究、队列研究等，“患者参与”小节不是上市后安全性研究的重点考虑内容。(9) 增加数据分析小结，包括常规统计分析方法和新型分析方法，主要控制混杂因素和偏倚，重视交互效应分析，增加倾向性评分分析方法。(10) 不能抛开有效性而谈安全性，至少需要有获益-风险的总体评估。(11) 建议附有研究报告的规范和体例以指导企业更好地完成研究报告。

最后，主持人总结，收集专家意见稿，制定下一步工作计划。会议圆满结束。

《中成药上市后临床安全性研究指南》起草组

2019. 11. 8

附件 3

《中成药上市后临床安全性研究指南》组内征求意见及意见修改情况

序号	章条编号	草案内容	提出单位和姓名	反馈意见内容及理由	意见处理情况
1	3	术语和定义	广州中医药大学 第一附属医院 杨忠奇	补充“人用经验”术语和定义。人用经验也可用于临床安全性评价	部分采纳。人用经验的相关内容融合在 8.1.3 和 8.4.2，未单独提及
2	8	研究质量控制	广州中医药大学 第一附属医院 杨忠奇	增加“SUSAR”的内容。SUSAR 是临床安全性的重要内容	已采纳。体现在 8.1.2 中
3	3	术语和定义	北京大学 詹思延	完善“真实世界研究”的术语和定义	已采纳。但后期根据正文内容真实世界研究参照《《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》，不单独列定义
4	5.4	细化研究问题	北京大学 詹思延	“确定研究问题”建议改为“结构化研究问题”或“细化研究问题”。	已采纳。5.4 标题改为“细化研究问题”
5	6	研究一般考虑	北京大学 詹思延	“一般考虑要点”是行业对这些问题的一些认识/共识，应高度概括细化。	已采纳。改为从 4 点概括（6.1 至 6.4）
6	6.3	真实世界研究	海军军医大学 贺佳	“数据治理”需要斟酌，已有规范文件，建议直接引用	已采纳。真实世界研究参照《《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）》
7	5.2	评估研究基础	海军军医大学 贺佳	“评估研究基础”部分表述不清，标题和内容是两件事	已采纳。评估研究基础需要梳理品种的基础资料、数据的可获得性和承担项目的团队的可支撑性
8	8.1	研究设计	海军军医大学 贺佳	“关于质量源于设计”题目不易理解，建议改成“关于研究设计”。	已采纳。8.1 标题改为“研究设计”
9	6.4	登记系统数据	解放军总医院 郭代红	主动监测部分，无论医院集中监测、哨点监测、处方事件监测，属于数据收集的方式，文字可以简化，用一段话交代数据收集方式。	已采纳。主被动监测等合并到“登记系统数据”中
10	8.2.2	免除知情同意情形	解放军总医院 郭代红	上市后真实世界数据/真实世界研究的伦理问题，一般不涉及病人进一步样本采集的观察性研究，是可以备案或免知情同意书。	已采纳。在 8.2.2 中体现
11	6.2	风险管理与上市后安全	成都中医药大学 唐健元	缺乏风险管理的相关内容	已采纳。补充风险管理的内容，在 6.2 中体现

		性研究			
12	5.3	明确研究目标	成都中医药大学 唐健元	安全性指南要突出与有效性研究的差异	已采纳。在研究目标、研究问题、研究方法、风险管理等方面，是与有效性研究有显著区别的
13	7	研究方法的选择	北京中医药大学 中医学院 刘建平	“选择研究方法”前后不匹配，建议研究方法选择要考虑最常用的方法，也是最适宜的方法。	已采纳。5.5 选择研究方法调整语言。7 研究方法的选择分为原始研究和二次研究
14	8.1.3	考虑中医药特殊性	北京中医药大学 中医学院 刘建平	做中成药安全性评价指南，突出中医药特色。	已采纳。中医药特色体现在评估研究基础时中成药组方配伍方解分析，细化研究问题中成药有长期用药合并用药的安全性问题，临床使用过程中的量效关系等方面
15	2	规范性引用文件	广东省中医院 温泽淮	规范性引用文件不能引用公告，引用的是公告里面的指南规范或者指导原则，而不是公告本身	已采纳
16	8	研究质量控制	广东省中医院 温泽淮	“5.6 研究质量”可以算到具体的小节里面，或单独一各章节，分述各阶段的质控	已采纳。调整为单独第8章，下分各阶段质控
17	5.2	评估研究基础	北京中医药大学 东直门医院 叶永安	评估中成药的本身的特点，如含毒性药材的中成药	已采纳。中医药特色体现在评估研究基础时中成药组方配伍方解分析
18	6.2	风险管理	北京市中医医院 张声生	中成药风险不仅来源于生产风险，还来源于医院管理方面的风险，因此在“风险措施”不仅是生产过程存在的风险反馈到企业将终止或者撤市等，还需要增加其他风险相对应的风险措施。	已采纳
19	4.3	伦理性	北京中医药大学 中药学院 张冰	临床研究伦理问题是分层分步全面的，但本指南不是专门伦理指南，伦理性建议高度概括即可。	已采纳
20	7	研究方法的选择	四川大学华西医院 孙鑫	研究方法学部分描述存在重复，适当删减。	已采纳
21	8.3.2	规范安全数据分析	天津中医药大学 王泓午	报告阶段不良反应术语的规范使用	已采纳

22	7	研究方法选择	中国中医科学院 西苑医院 高蕊	“5.4 选择研究方法”与“7 常用研究方法”有重复。研究方法可以在“7”概括提及。质控可以放在是实施过程提及。	已采纳
23	5	研究选题决策	中国中医科学院 西苑医院 高蕊	建议“5 选择选题决策”下分“5.1 启动时机”“5.2 评估研究基础”“5.3 明确研究目标”	已采纳
24	8.4	总结报告	上海中医药大学 附属曙光医院 元唯安	建议“8.3 研究总结报告阶段”中提出安全性总结报告的基本要素有哪些，或参照哪些规范。	已采纳
25	8.1.3	考虑中医药特殊性	北京中医药大学 东方医院 史利卿	中成药处方已经固定，文本中提及“七情和合”不属于中成药不良反应分析。	已采纳
26	8.1.3	考虑中医药特殊性	湖北省中医院 刘建忠	增加中成药的特色。	已采纳
27	5.2	评估研究基础	中国中医科学院 广安门医院 李杰	“相关信息要进行科学评估”不合适，因为互联网等信息可能没有进行专业鉴别及评估	已采纳
28	5.1	确定启动时机	中国中医科学院 中医临床基础医学研究所 谢雁鸣	“研究时机”改为“启动时机”	已采纳
29	8	研究质量控制	中国中医科学院 中医临床基础医学研究所 谢雁鸣	各级小标题中去掉“关于”	已采纳

附件 4

《中成药上市后临床安全性研究指南》组外征求意见会

会议纪要

时间：2022 年 2 月 20 日

地点：视频会

主持人：任经天

参会人员：

药品上市许可持有人代表：

白 雪 天士力医药集团股份有限公司

曹 亮 江苏康缘药业研究院

曹苏闽 苏中药业

陈洪章 天津红日药业

陈燕秋 上海和黄制药

陈 钟 神威药业集团有限公司

仇平萍 湖南正清药业

褚金哲 扬子江药业集团

崔天红 北京岐黄制药有限公司

侯丽丽 石家庄以岭药业

胡江宁 浙江康恩贝药业

胡 云 昆药集团

黄文华 丽珠制药利民制药厂

贾力夫 贵州瑞和制药

贾 媛 济民可信

鞠爱春 天津天士力之骄药业有限公司

李乐玲 华润三九药业

刘冠萍 梧州制药

刘 雳 正大青春宝药业有限公司

刘珊珊 白云山中一药业

刘绍勇 上海凯宝药业股份有限公司

柳于介 正大天晴

罗 毅 宏济堂中药研究院
马振元 辽宁好护士药业
譙志文 重庆希尔安药业
秦文杰 北京振东光明药物研究院有限公司
王木兰 正大青春宝药业有限公司
王淑华 杭州永宁制药
王 勇 步长制药
务圣勇 九芝堂药业
尹庆锋 江苏法迈生医学科技有限公司
于庆明 浙江康德药业
张建兵 万邦德制药集团股份有限公司
郑 晶 湖南天地恒一药业
吴崇胜 北京迪时咨询有限公司

药品评价中心：任经天，朱兰

记录人：朱兰

一、会议背景

“中药上市后临床安全性研究指南与中药药物警戒示范研究”课题（编号：2018YFC1707409）是“中医药现代化研究”专项“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”项目的课题。该课题的主要目标之一是制定《中成药上市后临床安全性研究指南》，用于指导企业等相关方开展中药上市后临床安全性研究。目前指南已经完成了讨论稿，并经专家资料会讨论，现召开会议，征求药品上市许可持有人企业代表的意见。

二、会议目的

讨论《中药上市后临床安全性研究指南（讨论稿）》的具体内容。

三、会议内容

主持人介绍了会议背景及参会专家，并介绍了课题组撰写的《中药上市后临床安全性研究指南（讨论稿）》，持有人参会代表针对该讨论稿进行充分讨论讨论，并提出具体建议。

四、专家意见

专家认为《中药上市后临床安全性研究指南》对于指导持有人开展中药上市

后临床安全性研究具有重要意义，逐一发言对讨论稿提出了具体修订建议，并以花脸稿形式反馈。课题组将系统整理各位代表意见，并对讨论稿进一步修订完善。

视频会议截图：

