

## 立足监管——关注中药上市后安全

张燕芬<sup>1</sup>, 张宇宾<sup>2</sup>, 王新敏<sup>3</sup>, 于丹丹<sup>3</sup>

1. 南京市药品监督管理局/南京市药品(医疗器械)不良反应监测中心, 江苏 南京 211198

2. 南京市市场监督管理局, 江苏 南京 210007

3. 江苏省药品不良反应监测中心, 江苏 南京 210002

**摘要:** 通过对中药上市后安全监管的研究, 为科学挖掘中药医学价值、降低使用风险提供监管支持。以短语检索法查阅并研究分析国家监管部门发布实施的中药监管相关规范性文件和公示信息, 对中药上市后安全监管现状进行归纳总结, 为立足监管关注中药上市后安全提出见解。2013—2023年我国制定的《中药注册管理专门规定》等8部规范性文件中涵盖中药上市后安全监管相关内容, 但未结合其特性建立专属性高的中药上市后安全监管制度体系; 近10年的中药说明书安全性信息修订公告均由国家药品监督管理局发布; 中药不良反应报告占比为13%, 企业自主报告力度不够; 古代经典名方中药复方制剂的安全性信息需持续完善。应认识到关注中药上市后安全的现实意义, 从构建制度体系、建立联动机制、体现中药特性和强化责任落实等方面推动中药上市后安全监管。

**关键词:** 中药; 上市后安全; 监管; 不良反应; 古代经典名方

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)11-2449-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.11.001

## Focus on post-marketing safety of traditional Chinese medicine from perspective of supervision

ZHANG Yanfen<sup>1</sup>, ZHANG Yubin<sup>2</sup>, WANG Xinmin<sup>3</sup>, YU Dandan<sup>3</sup>

1. Nanjing Institute for Food and Drug Supervision and Inspection/Nanjing Drug (Medical device) Adverse Reaction Monitoring Center, Nanjing 211198, China

2. Nanjing Market Supervision Administration, Nanjing 210007, China

3. Jiangsu Adverse Drug Reaction Monitoring Center, Nanjing 210002, China

**Abstract:** Through the research on the post-marketing safety regulation of traditional Chinese medicine, it can provide regulatory support for scientifically mining the medical value of traditional Chinese medicine and reducing the use risk. The phrase search method was used to consult and analyze the relevant normative documents and public information of traditional Chinese medicine supervision issued and implemented by the national regulatory authorities, and the current situation of the safety supervision of traditional Chinese medicine after marketing was summarized, so as to provide insights for focusing on the safety of traditional Chinese medicine after marketing based on supervision. From 2013 to 2023, eight normative documents, including the Special Regulations on the Registration and Management of Chinese Medicine, have covered the relevant contents of post-listing safety supervision of Chinese medicine, but a highly specialized post-listing safety supervision system of Chinese medicine has not been established according to its characteristics. In the past ten years, the announcement of the revision of the safety information of traditional Chinese medicine instructions was issued by the State Drug Administration, the proportion of adverse reactions reported by traditional Chinese medicine is about 13%, and the independent reporting of enterprises is insufficient, the safety information of classical Chinese medicine compound preparations needs to be continuously improved. We should realize the practical significance of paying attention to the post-marketing safety of traditional Chinese medicine, and promote the post-marketing safety supervision of traditional Chinese medicine from the aspects of building a system, establishing a linkage mechanism, reflecting the

收稿日期: 2024-05-31

基金项目: 南京市市场监督管理局2022年度重点科技项目(Kj2022049)

第一作者: 张燕芬, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药品不良反应监测与评价。E-mail: yanfen.cpu@163.com

characteristics of traditional Chinese medicine, and strengthening the implementation of responsibility.

**Key words:** traditional Chinese medicine; post-market safety; supervision; adverse reaction; classical Chinese medicine compound preparations

中医药作为中华民族传统文化的瑰宝<sup>[1]</sup>,是我国几千年哲学智慧和医学实践的结晶<sup>[2]</sup>。党的十八大以来,以习近平同志为核心的党中央高度重视中医药工作,在政策层面发布了一系列优化监管、振兴产业的重要文件,如《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》《中华人民共和国中医药法》《关于促进中医药传承创新发展的意见》等,明确了我国中医药事业的发展方向和工作重点,奠定了法治保障基础<sup>[3]</sup>;2022年,国务院办公厅印发的《“十四五”中医药发展规划》明确了中医药发展目标任务和重点措施等,其中第五项“推动中药产业高质量发展”中提出要加强中药安全监管,建立中成药监测、预警、应急、召回、撤市、淘汰的风险管理长效机制,而我国现有的中药安全监管制度体系暂不能很好地适配国家战略层面对中药安全的要求,尚需进一步完善。中药是在我国中医药理论指导下使用的药用物质及其制剂<sup>[4]</sup>,属于中医药体系的重要组成部分,曾在各类疾病防治和传染病大流行中彰显了卓越成效<sup>[5-7]</sup>。基于目前的政策导向和中药的临床实践效果,社会各界乃至国际上都较以往更为关注这一传统文化精髓<sup>[8]</sup>。关于中药安全性,古代典籍《神农本草经》根据药物有无毒性将其分为上、中、下三品,上品“无毒,多服久服不伤人”,中品“无毒有毒,斟酌其宜”,下品“多毒,不可久服”,将药物毒性与功效关联提出辨证施治<sup>[9]</sup>,而临床上不乏因中药本身毒性、不对症用药、不正确用药、超剂量用药等因素导致的中药安全性问题<sup>[10]</sup>。此外,中药注射剂因其成分复杂、生产工艺和质量控制均一性等问题所引发的各类安全风险在临床也多有报道<sup>[11-12]</sup>。古代经典名方作为我国传统医学的智慧结晶,对其开展探索研究是中医药传承创新发展监管理念的有效体现,但在现代社会疾病谱发生变化的环境下使用经典名方更需要持续关注其安全性<sup>[13]</sup>。目前,我国药品上市后安全监管的职能归属于药品监管部门,由国家药品监督管理局根据党中央、国务院决策部署进行监管政策的顶层设计,在属地监管方面,则形成以地方党政主导、药品监管部门主抓、其他部门各尽其责的社会共治格局<sup>[14]</sup>。近年来,国家持续深入推进药品集中带量采购政策,多个治疗领域的中成药、中药饮片等常用品种纳入集

采,开启了地区联盟下的加量模式,受众群体显著增加<sup>[15-16]</sup>。因此,在综合考量中药的临床使用量、品种本身的特殊性以及适用环境的变化,立足监管关注其上市后安全具有重要的现实意义。本文拟从制度体系的建设、中药特性的体现、主体责任的加强等方面对中药上市后安全问题进行探讨,以期为更好地挖掘其医学价值降低使用风险提供监管支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究的主要数据依据包括2013—2023年国家监管部门发布实施的中药相关法规文件、公告通告、政策解读,如《药品管理法》《中药注册管理专门规定》、说明书修订公告、国家中医药管理局解读《十四五中医药发展规划》等;2018—2022年《国家药品不良反应监测年度报告》;国家药品监督管理局药品审评中心官网公布的古代经典名方中药复方制剂上市药品信息等。

### 1.2 资料的纳入与排除标准

纳入标准:(1)涵盖中药上市后安全监管条款的法规、部门规章、技术指导原则等;(2)基于中药上市后安全性评估结果发布的说明书修订公告;(3)2018—2022年《国家药品不良反应监测年度报告》中药监测相关章节;(4)古代经典名方中药复方制剂《申请上市技术审评报告》和《说明书》。排除标准:(1)涉及中药上市前监管的规范性文件;(2)涉及中药质量检验的规范性文件;(3)增设中药材进口口岸公告。

### 1.3 方法

通过研读规范性文件和相关公示信息,对中药上市后安全监管现状进行归纳总结,在此基础上对如何立足监管科学关注中药上市后安全提出见解,流程见图1。

## 2 结果

### 2.1 规范性文件

除《药品管理法》《药物警戒质量管理规范》等药品安全监管普适性法规文件外,2013—2023年我国制定发布的药品类规范性文件中,有8部内容涉及中药上市后安全监管,其中中共中央、国务院发布1部,国家药品监督管理局发布7部;涉及中药注册批准3部、中药传承创新发展3部、中药说明书安全性信息修订1部、中药临床评价1部,见表1。

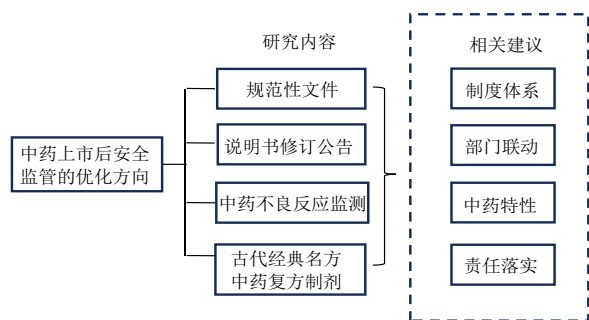


图1 研究方法技术路线图

Fig. 1 Technology roadmap for research methods

## 2.2 说明书修订公告

2013—2023年国家药品监督管理局根据药品不良反应监测和上市后安全性评价结果共发布127条中药说明书安全性信息修订公告,补充完善其中“警示语”“不良反应”“禁忌”“注意事项”等相关内容,且发布数量自2018年起显著增长,累计占比达71.65%,见表2。

根据中药说明书修订公告中的相关信息,从便于公众理解的角度考量,对修订公告涉及中药品种按功效类别进行统计分析,占比排名前3位的分别

表1 2013—2023年我国制定发布的中药上市后安全监管规范性文件及相关条款情况

Table 1 Situation of post-marketing safety regulatory normative documents and relevant provisions of traditional Chinese medicine formulated and issued by China from 2013 to 2023

| 序号 | 文件名称                           | 发布单位      | 发布时间       | 涉及中药上市后安全监管相关条款                                                                                                                             |
|----|--------------------------------|-----------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 《中药注册管理专门规定》                   | 国家药品监督管理局 | 2023-02-10 | 第五章 中药改良型新药(第四十七条)<br>第六章 古代经典名方中药复方制剂(第五十三条)<br>第八章 上市后变更(第六十三条、第六十四条、第六十五条、第六十六条)<br>第十章 药品名称和说明书(第七十三条、第七十四条、第七十五条)<br>第十一章 附则(第七十九条第二款) |
| 2  | 《关于进一步加强中药科学监管促进中药传承创新发展的若干措施》 | 国家药品监督管理局 | 2023-01-03 | 三、优化医疗机构中药制剂管理((十一)积极发挥医疗机构中药制剂作用、(十三)加强医疗机构中药制剂不良反应监测)<br>五、重视中药上市后管理((十七)完善中药上市后管理工作机制、(十八)强化中药上市后变更管理、(十九)加强中药不良反应监测)                    |
| 3  | 《已上市中药说明书安全信息项内容修订技术指导原则(试行)》  | 国家药品监督管理局 | 2022-01-04 | 全文                                                                                                                                          |
| 4  | 《已上市中药变更事项及申报资料要求》             | 国家药品监督管理局 | 2021-02-23 | 二、申报资料项目及要(八)药理毒理研究资料、(十)产品安全性相关资料综述)<br>三、相关申请事项说明((三)替代或减去国家药品标准或药品注册标准处方中毒性药味或处于濒危状态的药味、(四)变更药品说明书中安全性等内容)                               |
| 5  | 《国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见》       | 国家药品监督管理局 | 2020-12-21 | 二、促进中药守正创新((五)加强中药安全性研究)<br>四、强化中药质量安全监管((十一)加强上市后监管)                                                                                       |
| 6  | 《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》     | 中共中央国务院   | 2019-10-20 | 三、大力推动中药质量提升和产业高质量发展((十)加强中药质量安全监管)                                                                                                         |
| 7  | 《中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则》           | 国家药品监督管理局 | 2018-06-12 | 全文                                                                                                                                          |
| 8  | 《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》       | 国家药品监督管理局 | 2018-05-29 | 第十八条                                                                                                                                        |

表2 中药说明书安全性信息修订公告年度分布情况  
Table 2 Annual distribution of revised announcement on safety information of Chinese medicine instructions

| 年份   | 修订公告数量 | 占比/%   |
|------|--------|--------|
| 2013 | 8      | 6.30   |
| 2014 | 3      | 2.36   |
| 2015 | 12     | 9.45   |
| 2016 | 7      | 5.51   |
| 2017 | 6      | 4.72   |
| 2018 | 19     | 14.96  |
| 2019 | 18     | 14.17  |
| 2020 | 19     | 14.96  |
| 2021 | 17     | 13.39  |
| 2022 | 6      | 4.72   |
| 2023 | 12     | 9.45   |
| 合计   | 127    | 100.00 |

为活血药(32.34%)、清热药(27.54%)和补益药(13.77%),见表3。

2.3 中药不良反应监测

药品不良反应监测年度报告是我国药品上市后安全监测情况的总体反映,其数据来源为各报告单位在国家药品不良反应监测系统提交的在中国境内发生的单个患者的不良反应病例,均属于自发报告,虽不同于主动监测,但其中相关数据的分析也可以体现我国不良反应发生的基础情况和药品情况<sup>[17]</sup>。2018—2022年《国家药品不良反应监测年度报告》中药品种类别数据显示,中药不良反应报告年均占比为13.3%,显著低于化学药品,见表4。

表3 中药说明书修订公告涉及品种功效类别情况

| 功效类别    | 2013年 | 2014年 | 2015年 | 2016年 | 2017年 | 2018年 | 2019年 | 2020年 | 2021年 | 2022年 | 2023年 | 合计  | 占比/%   |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|--------|
| 活血药     | 3     | 0     | 5     | 1     | 3     | 9     | 8     | 9     | 8     | 3     | 5     | 54  | 32.34  |
| 清热药     | 2     | 0     | 3     | 5     | 2     | 8     | 7     | 7     | 5     | 4     | 3     | 46  | 27.54  |
| 补益药     | 4     | 1     | 2     | 1     | 0     | 5     | 1     | 2     | 1     | 2     | 4     | 23  | 13.77  |
| 止咳化痰平喘药 | 0     | 1     | 0     | 0     | 0     | 1     | 1     | 2     | 0     | 2     | 4     | 11  | 6.59   |
| 祛风湿药    | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 0     | 3     | 0     | 3     | 0     | 4     | 11  | 6.59   |
| 解表药     | 0     | 1     | 0     | 1     | 1     | 1     | 0     | 1     | 1     | 1     | 1     | 8   | 4.79   |
| 理气药     | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 0     | 1     | 1     | 0     | 1     | 0     | 4   | 2.40   |
| 开窍药     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     | 1     | 0     | 0     | 2     | 4   | 2.40   |
| 安神药     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 2   | 1.20   |
| 利水渗湿药   | 1     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1   | 0.60   |
| 固涩药     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1   | 0.60   |
| 芳香化湿药   | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1   | 0.60   |
| 温里药     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 1   | 0.60   |
| 合计      | 10    | 3     | 12    | 8     | 6     | 25    | 24    | 23    | 20    | 13    | 23    | 167 | 100.00 |

同一修订公告如涉及多个品种功效类别分别进行统计。  
If the same amendment announcement involves more than one variety of efficacy categories, separate statistics will be carried out.

表4 2018—2022年药品不良反应年度报告涉及药品类别分布  
Table 4 Distribution of drug classes involved in Adverse Drug Reaction Annual Reports from 2018 to 2022

| 年份   | 化学药品/% | 中药/% | 生物制品/% |
|------|--------|------|--------|
| 2018 | 83.9   | 14.6 | 1.5    |
| 2019 | 84.9   | 12.7 | 1.6    |
| 2020 | 83.0   | 13.4 | 1.1    |
| 2021 | 82.0   | 13.0 | 2.0    |
| 2022 | 82.3   | 12.8 | 2.6    |

对2018—2022年《国家药品不良反应监测年度报告》中中药不良反应的严重报告占比、给药途径、

用药人群、药品类别等情况进行统计分析,结果表明,严重报告中中药类别占比逐年略有下降;中药不良反应在65岁以上老年患者中占比显著高于14岁以下儿童,且逐年略有上升;中药口服给药出现不良反应的占比整体上高于注射给药;中药总体不良反应或严重不良反应涉及品种类别排名靠前的包括活血化瘀药、清热解毒药、益气养阴药、凉开药、清热除湿药、祛风胜湿药、补阳药、辛凉解表药;见表5。

2.4 古代经典名方中药复方制剂

2019年,中共中央、国务院在《关于促进中医药传承创新发展的意见》中提出改革完善中药注册管



表5 2018—2022年药品不良反应年度报告涉及中药不良反应监测情况分析

Table 5 Analysis of adverse reaction monitoring of traditional Chinese medicine involved in Adverse Drug Reaction Annual Reports from 2018 to 2022

| 年份   | 占比/%           |             |               | 给药途径/% |      |      | 前5名不良反应中药<br>品种类别(占比)                                         | 前5名严重不良反应中药<br>品种类别(占比)                                      |
|------|----------------|-------------|---------------|--------|------|------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|      | 中药严重不良<br>反应报告 | 14岁以<br>下儿童 | 65岁以<br>上老年患者 | 注射     | 口服   | 其他   |                                                               |                                                              |
| 2018 | 8.7            | 7.6         | 27.1          | 49.3   | 43.6 | 7.1  | 活血化瘀药(29.7%)、清热解毒药(10.2%)、凉开药(7.3%)、益气养阴药(7.2%)、辛凉解表药(5.4%)   | 活血化瘀药(41.2%)、益气养阴药(13.7%)、凉开药(12.0%)、清热解毒药(7.0%)、辛凉解表药(4.4%) |
| 2019 | 7.1            | 8.1         | 28.2          | 45.5   | 46.4 | 8.1  | 活血化瘀药(28.4%)、清热解毒药(11.4%)、益气养阴药(6.8%)、凉开药(6.1%)、清热除湿药(5.7%)   | 活血化瘀药(39.8%)、益气养阴药(13.0%)、凉开药(10.5%)、清热解毒药(8.6%)、辛凉解表药(3.8%) |
| 2020 | 6.3            | 6.0         | 28.1          | 33.3   | 56.4 | 10.3 | 活血化瘀药(25.8%)、清热解毒药(11.9%)、清热除湿药(6.5%)、益气养阴药(5.7%)、祛风胜湿药(4.6%) | 活血化瘀药(41.2%)、益气养阴药(12.7%)、凉开药(7.9%)、清热解毒药(7.3%)、清热除湿药(3.0%)  |
| 2021 | 5.1            | 5.7         | 29.3          | 27.5   | 60.5 | 12.0 | 活血化瘀药(24.5%)、清热解毒药(11.7%)、清热除湿药(7.1%)、祛风胜湿药(5.2%)、益气养阴药(4.9%) | 活血化瘀药(39.0%)、益气养阴药(10.7%)、清热解毒药(8.6%)、凉开药(6.4%)、补阳药(4.2%)    |
| 2022 | 5.9            | 5.8         | 30.3          | 24.8   | 62.5 | 12.7 | 活血化瘀药(23.4%)、清热解毒药(12.3%)、清热除湿药(7.6%)、祛风胜湿药(5.0%)、益气养阴药(4.0%) | 活血化瘀药(36.4%)、清热解毒药(9.9%)、益气养阴药(8.5%)、凉开药(5.5%)、补阳药(5.0%)     |

理,优化基于古代经典名方的中药新药审评技术要求,加快其上市。2020年,国家药品监督管理局贯彻落实中共中央、国务院决策部署,结合工作实际印发了《关于促进中药传承创新发展的实施意见》(国药监注〔2020〕27号),明确提出促进中药守正创新,推动古代经典名方中药复方制剂研制和向新药转化。

2020年以来,我国共批准上市古代经典名方中药复方制剂5个,分别为苓桂术甘颗粒、枇杷清肺颗粒、济川颗粒、芍药甘草颗粒和一贯煎颗粒,上述品种说明书安全性信息项均涵盖“毒理研究”“禁忌”和“注意事项”,除芍药甘草颗粒外,其余品种“不良反应”均记载为“尚不明确”,见表6。国家药品监督管理局药品审评中心官网公示的上述品种《申请上市技术审评报告》第四项“处理意见”第二条“上市后风险控制”均要求持有人履行主体责任,加强上市后安全性研究,根据收集到的安全性研究数据及时修订完善说明书安全性相关项。

3 思考与建议

3.1 构建完善的中药上市后安全监管制度体系

我国在促进中药研发上市方面充分释放政策“红利”,现已形成中医药理论、人用经验和临床试验相结合的“三结合”审评证据体系以简化注册审批流程<sup>[18]</sup>,这一监管政策导向势必要求持有人重视其品种的上市后安全性研究,需要持续关注临床风险以不断充实安全性证据。近年来,立足于中药安全,学界基于科研项目从临床应用的角度起草制定了多部工作指南<sup>[19-21]</sup>。而国家层面专门适用于中药上市后安全监管的规范性文件主要为国家药品监督管理局2018和2022年发布的2项技术指导原则,涉及领域为中药药源性肝损伤临床评价和说明书安全信息项内容修订。此外,中药注册审批类制度文件中部分条款涉及上市后安全监管,但尚未结合中药特性建立较为系统的专属性高的中药上市后安全监管制度体系,如缺乏具体的部门规章、细化的指导原则或实施意见等。国家药品不良反应监测中心承担药品上市后安全性评价的技术标准

表 6 2020 年至今获批的古代经典名方中药复方制剂安全性信息

Table 6 Safety information of ancient classic famous Chinese medicine compound preparations approved since 2020

| 药品名称   | 注册分类 | 公示日期       | 毒理研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 不良反应 | 禁忌             | 注意事项                                                                                                                                                               | 信息来源                           |
|--------|------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 苓桂术甘颗粒 | 3.1  | 2023-02-24 | 大鼠 6 个月重复给药毒性试验中,SD 大鼠每天 2 次连续 180 d ig 给予本品饮片 18.24、36.48、72.96 g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> (以体表面积计,分别约相当于临床人用最大给药剂量饮片 2.76 g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> 的 1.1、2.1、4.3 倍),恢复期 30 d。给药期间摄食量 2/4 降低,给药中期和给药结束时高剂量组尿液 pH 值偏低,推测为 ig 大剂量高浓度药物引起,停药 30 d 可恢复,其余指标未见明显有毒理学意义的变化                                                                                   | 尚不明确 | 曾经对本品所含药物过敏者禁用 | 1. 严格按照功能主治使用本品;2. 服用本品期间,忌服冷饮及油腻食品;3. 痰饮而兼见阴虚火旺者,慎用本品                                                                                                             | 《苓桂术甘颗粒申请上市技术审评报告》和《苓桂术甘颗粒说明书》 |
| 枇杷清肺颗粒 | 3.1  | 2023-10-16 | 大鼠重复给药毒性试验中,SD 大鼠连续 26 周经口给予本品饮片 7.2、14.4、28.8 g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> (以体表面积计,分别约相当于临床人用剂量的 2.8、5.7、11.3 倍),于给药中期(第 13 周)和给药结束(26 周)时进行了指标检查,2 个时间点均伴随进行 4 周恢复期观察;给药期间本品中、高剂量组雌性和高剂量组雄性摄食量降低,给药 13 周和给药 26 周后各剂量组甲状腺绝对和相对质量(脏体比和脏脑比)降低,组织病理学检查见甲状腺滤泡细胞轻微至轻度萎缩,恢复期 4 周后均可恢复;其余指标未见明显有毒理学意义的变化                                                                   | 尚不明确 | 曾经对本品所含药物过敏者禁用 | 1. 脾胃虚寒见大便溏泄者慎用;2. 服药期间,忌烟酒及辛辣、糖类、油腻饮食;3. 保持面部卫生,每日用温水清洁面部,不宜用碱性香皂或肥皂洗面;4. 切忌以手挤压患处;5. 用药后如出现不良反应,应及时停药并就诊;6. 本品含人参、甘草,不宜与含海藻、京大戟、红大戟、甘遂、芫花、藜芦、五灵脂、莱菔子的中药方剂或成药同时服用 | 《枇杷清肺颗粒申请上市技术审评报告》和《枇杷清肺颗粒说明书》 |
| 济川颗粒   | 3.1  | 2024-02-06 | 大鼠重复给药毒性试验中,SD 大鼠每天 2 次连续 26 周 ig 给予本品饮片 9.10、22.75、45.50 g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> (以体表面积计,约相当于临床人用剂量饮片 0.73 g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> 的 2.5、5.10 倍),恢复期 6 周。给药 13 周后高剂量组和给药 26 周后中、高剂量组动物可见胃界限弥慢性鳞状上皮增生(程度为轻微),考虑是由每天 ig 大剂量高浓度供试品刺激引起;给药 26 周后高剂量组动物可见肝脏质量(绝对和相对质量)增加、肝脏小叶中心性肝细胞肥大(程度为轻微),考虑是由肝细胞为加强外源物质代谢引起的适应性反应;以上改变停药 6 周后均可恢复;其余指标未见明显有毒理学意义的变化 | 尚不明确 | 曾经对本品所含药物过敏者禁用 | 1. 严格按照功能主治使用本品;2. 凡便秘属热证、实证者不宜使用;3. 孕妇和月经量多者慎用;4. 服用本品期间,忌服生冷及辛辣食物                                                                                                | 《济川颗粒申请上市技术审评报告》和《济川颗粒说明书》     |

表6 (续)

| 药品名称   | 注册分类 | 公示日期       | 毒理研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 不良反应                                                               | 禁忌                                                                            | 注意事项                                                                                                                                                                                                      | 信息来源                           |
|--------|------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 芍药甘草颗粒 | 3.1  | 2024-03-15 | 大鼠6个月重复给药毒性试验中,大鼠每天2次连续6个月经口给予本品饮片12.75、43.35、127.50 g·kg <sup>-1</sup> (以体表面积计,分别约为人日用量饮片110.4 g·d <sup>-1</sup> 的1.1、3.8、11.2倍);本品低、中、高剂量组可见体质量增长缓慢;中、高剂量组动物于给药3个月以及低、中、高剂量组动物于给药6个月时可见红细胞(RBC)降低,网织红细胞(RET)计数及百分比、红细胞平均体积(MCV)、平均血红蛋白量(MCH)升高,高剂量组动物还可见总胆红素(TBIL)、中性粒细胞升高及HGB、HCT降低,高剂量组动物于给药6个月时还可见雄鼠血清球蛋白略降低、白球比(A/G)升高;中、高剂量组动物于给药3个月时以及低、中、高剂量组动物于给药6个月时可见脾脏轻微髓外造血,高剂量组动物于给药3个月时以及中、高剂量组动物于给药6个月时还可见脾脏轻微淤血,高剂量组于给药3个月和6个月时还可见雌鼠脾脏色素沉积、雌雄鼠肾脏肾小管轻微/轻度肥大,高剂量组于给药6个月时还可观察到部分动物肝脏小叶中心肝细胞弥漫性轻微肥大、少数动物骨骼肌(股二头肌)轻微到轻度萎缩/坏死炎症;停药恢复4周后,除高剂量组动物仍可见轻微或轻度脾脏色素沉积、骨骼肌萎缩外,其余指标的变化已恢复 | 本品长期、大量使用可能会出现以下不良反应:1. 水肿、血压升高、低钾血症等假性醛固酮增多症的表现;2. 腹泻、恶心、呕吐等胃肠道不适 | 1. 醛固酮增多症者禁用;2. 低钾血症者禁用;3. 高血压、充血性心力衰竭、血栓性疾病活动期禁用;4. 孕妇禁用;5. 曾经对本品所含药物成份过敏者禁用 | 1. 本品甘草用量较大,不宜长期大量服用,且使用过程中应密切关注血钾和血压水平,若发现异常应停止使用本品;2. 不宜与本品含有相同成份的中药方剂或成药同时服用,避免过量;3. 脾虚便溏、肢体浮肿者不宜使用;西医诊断为器质性疾病者不宜使用,如肿瘤等引起的腹痛等;4. 本品含芍药、甘草,不宜与含有海藻、京大戟、甘遂、芫花、藜芦的中药方剂或成药同时服用;5. 用药3~7天后若症状未见改善,应停用并及时就医 | 《芍药甘草颗粒申请上市技术审评报告》和《芍药甘草颗粒说明书》 |
| 一贯煎颗粒  | 3.1  | 2024-03-19 | 大鼠重复给药毒性试验中,SD大鼠每天2次连续6个月ig给予本品饮片3.21、10.70、32.10 g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> (以体表面积计,约相当于人日用量的0.7、2.3、6.9倍),恢复期4周;高剂量组动物可见一定的胃肠道毒性反应,表现为给药期间见动物死亡(1/40)、胃肠道症状(稀便、肛周污秽)、摄食量减少、结肠和直肠的黏膜固有层矿化;高剂量组动物可见肝脏重量增加,肝脏中央小叶肝细胞肥大,可能与给药导致的肝细胞适应性改变相关;高剂量组动物还可见血液学检查中性粒细胞计数(Neut)、血小板计数(PLT)、网织红细胞计数(Retic)升高,血红蛋白(HGB)和红细胞压积(HCT)降低,以及脾脏白髓细胞数量增多,脾和肾脏器质量/脏器系数升高等;以上改变停药4周后可恢复或见恢复趋势;其余指标未见有毒理学意义的变化                                                                                                                                                                            | 尚不明确                                                               | 1. 孕妇、备孕者及哺乳期妇女禁用;2. 曾经对本品所含药物过敏者禁用                                           | 1. 严格按照功能主治使用本品;2. 虚寒体质、大便溏泄或有停痰积饮者慎用;3. 过敏体质者慎用;4. 本品含川楝子,川楝子有肝、肾及生殖毒性的文献报道,故久服本品者,注意监测肝肾功能;有肝脏、肾脏基础疾病者慎用                                                                                                | 《一贯煎颗粒申请上市技术审评报告》和《一贯煎颗粒说明书》   |



和规范制定修订以及技术方法研究等相关工作,各省药品不良反应监测中心承担的职能基本涵盖辖区内药品安全风险评估及监测方法研究等,建议各级监测机构根据上级监管部门决策部署,结合行业发展现状和属地实际,起草适用于中药上市后安全监管的技术文件,如新药上市后监管方向、注射剂等高风险品种监管方向、不同适应证监管方向、严重风险监测评价方向等,构建形成以《药品管理法》《药物警戒质量管理规范》为引导,各类技术文件为依托的中药上市后安全监管制度体系的“四梁八柱”。

### 3.2 建立多部门安全监管协同联动机制

检索国家监管部门官方网站,在中医药监管方面各部委单独发布文件较多,仅部分文件如古代经典名方目录、增设药材进口边境口岸等分别为国家中医药管理局联合国家药品监督管理局、国家药品监督管理局联合海关总署发布,但均未具体涉及中药上市后安全监管方面的相关内容。目前,药品上市后安全性评价工作主要由国家药品监管部门承担,而安全性评价结果的运用除药品监管部门外,对卫生、医保等相关部门的行政决策同样具有技术价值,如可作为集采目录、医保目录、基药目录等相关数据库品种动态更新的参考,能够有效保障疗效好、不良反应小的品种优先用于临床,进而有助于发挥中药临床优势。因此,在中药上市后安全监管方面,建议建立以药品监管部门牵头,卫生、医保、海关、公安等多部门协同配合联动的长效机制,形成定期召开联席会议,共商监管政策,逐步实现信息共享,统筹推进联合执法等工作模式,将此项工作向更深更广推进。

### 3.3 将中医体系不良反应术语纳入 MedDRA

药品不良反应监测是上市后安全监管的重要技术支撑,对不良反应的精准描述是科学体现药品安全特征的有力保证。根据《食品药品监管总局关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告(2018年第10号)》,自2022年7月1日起,我国报告上市后药品不良反应适用《国际医学术语词典》(MedDRA),该术语是由人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)主办编制,由维护和支持服务组织(MSSO)进行管理<sup>[22]</sup>,目前已更新至27.0中文版。MedDRA术语源于西方医学体系,对中药导致的不良反应进行编码可能会存在表达偏差等情况,国内部分企业对其持有中药品种的不良反应已开始探索建立《中医术语 MedDRA 编码对照表》<sup>[23]</sup>,但

术语量及应用范围均较为局限,不具有普适性。为提高中药上市后安全监管决策的靶向性和精准性,建议国家药品监督管理局和国家中医药管理局共同推进,通过ICH国际组织平台委托MSSO开展将中医体系不良反应术语纳入MedDRA编码的相关研究,根据研究成果,由MSSO适时对MedDRA术语集进行中医体系术语的完善、维护和宣贯,这一监管举措将有助于各报告主体结合中药特性对其不良反应症状进行医学编码,从而提升中药上市后安全性评价的科学性和准确性。

### 3.4 强化企业药品安全主体责任的落实

目前,国家药品监管部门对企业开展中药上市后安全性研究虽有文件要求,但实际执行效果仍有待进一步提升。近5年的《国家药品不良反应监测年度报告》显示,来源于企业的不良反应报告年均占比为4.5%,且整体药品类别中中药不良反应的占比显著低于化学药品,由此可见,企业作为药品安全的责任主体,对其持有品种上市后安全性的重视程度还有待提升。有研究表明,广州生物医药产业聚集区中药企业中约80%的中药品种存在说明书安全性信息缺失或不足的情况<sup>[24]</sup>;本研究中涉及的百余条中药说明书修订公告均为国家药品监督管理局根据上市后安全性评价结果发布,上述现状一方面体现了国家层面在传承创新发展中医药政策导向下对中药安全性的关注,另一方面也反映出企业在自主开展上市后安全性评价方面的不足。此外,我国采用“三结合”审评证据体系鼓励中药新药研发上市,大部分已获批上市的古代经典名方中药复方制剂不良反应内容暂时缺失,此类源于古代药方的制剂品种在现代生活环境中使用的安全性问题必然需要企业持续关注并不断完善安全性信息。因此,建议监管部门对部分高风险品种或在日常监测中已提示存在严重风险的品种明确要求企业开展安全性研究,对未按要求开展相关研究或研究不充分的可采取暂停生产、销售、使用等监管措施,严重者可撤销药品批准证明文件或不予再注册。

## 4 结语

笔者立足监管,通过聚焦规范性文件、说明书修订、不良反应监测、经典名方制剂等对中药上市后安全开展了相关研究,阐述了中药上市后安全监管的现状和行业发展可优化的方向,在一定程度上有助于监管部门和生产企业拓宽工作思路,从重点对中药上市前的关注转变为结合中药特性对其上市后安全性的持续关注。当然,基于中药历史悠久



的客观事实和品种本身的复杂程度,在现代社会要实现中药上市后安全成熟科学的监管还有很长的路要走。本研究提出的制度体系的构建、联动机制的建立、中药特性的体现以及主体责任的强化都在为未来中药上市后安全监管提供参考。当这方面监管的成熟度和科学性越来越完善时,中药这一传统文化精髓在医药领域的医学价值也将最大化实现。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 程凯. 中医药文化与建设中华民族现代文明 [J]. 北京观察, 2024(1): 38-39.  
Cheng K. Traditional Chinese medicine culture and the construction of Chinese modern civilization [J]. Beijing Obs, 2024(1): 38-39.
- [2] 杨伟吉, 章家涵, 马镇杰, 等. 落实二十大精神 加强中医药传承创新人才培养 [J]. 中医药管理杂志, 2023, 31(23): 6-9.  
Yang W J, Zhang J H, Ma Z J, et al. Implementing the spirit of the 20th national congress and strengthening the cultivation of traditional Chinese medicine inheritance and innovation talents [J]. J Tradit Chin Med Manag, 2023, 31(23): 6-9.
- [3] 赵晨熙. 我国全面构建中医药文化弘扬体系 [N]. 法治日报, 2023-11-14(007).  
Zhao Ch X. China's comprehensive construction of traditional Chinese medicine culture promotion system [N]. Legal Daily, 2023-11-14(007).
- [4] 国家药品监督管理局. 中药注册分类及申报资料要求 [EB/OL]. (2020-09-27)[2024-01-27]. [https:// www.nmpa.gov. cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200928164311143.html](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200928164311143.html).  
NMPA. The Registration Classification and Application Data Requirements of Traditional Chinese Medicine [EB/OL]. (2020-09-27)[2024-01-27]. [https:// www.nmpa.gov. cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200928164311143.html](https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200928164311143.html).
- [5] 陈婧, 王文清, 施春阳, 等. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中医药防治的思考 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1106-1112.  
Chen J, Wang W Q, Shi C Y, et al. Thoughts on prevention and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) by traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(5): 1106-1112.
- [6] 卫博凯, 胡静. 基于中医传承辅助平台与网络药理学探析中药干预新型冠状病毒感染后遗症肺纤维化的作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55(1): 190-204.  
Wei B K, Hu J. Analysis on mechanisms of traditional Chinese medicine in intervention of pulmonary fibrosis in sequela of SARS-CoV-2 infection based on Traditional Chinese Medicine Inheritance Auxiliary Platform and network pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(1): 190-204.
- [7] Chen X P, Wang M. Traditional Chinese medicine during the COVID-19 pandemic: Recent successes and future perspectives [J]. Acupunct Herb Med, 2023, 3(4): 357-359.
- [8] 熊天兰, 陈晓凡, 刘红宁, 等. 新时代中药产业发展研究 [J/OL]. 陕西中医药大学学报. [2024-05-27]. [https://link. cnki.net/urlid/61.1501.r.20240523.2114.003](https://link.cnki.net/urlid/61.1501.r.20240523.2114.003).  
Xiong T L, Chen X F, Liu H N, et al. Research on the development of Chinese medicine industry in the New era [J/OL]. J Shaanxi Univ Chin Med. [2024-05-27]. <https://link.cnki.net/urlid/61.1501.r.20240523.2114.003>.
- [9] 陈仁寿. 从对中药毒性的认识与处理看本草学的反思与嬗变 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(1): 104-107.  
Chen R S. Reflection and evolution of materia medica from the perspective of understanding and handling the toxicity of Chinese drugs [J]. J Basic Chin Med, 2024, 30(1): 104-107.
- [10] 林梅青, 郭进建. 中药毒性再思考 [J]. 医学与哲学, 2019, 40(15): 71-74.  
Lin M Q, Guo J J. Reflection on the toxicity of traditional Chinese medicine [J]. Med Philos, 2019, 40(15): 71-74.
- [11] 姚一帆, 孔娇, 刘传鑫. 中药安全性事件的危险因素与防治对策 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(4): 873-888.  
Yao Y F, Kong J, Liu C X. Risk factors and prevention and control countermeasures of traditional Chinese medicine safety incidents [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(4): 873-888.
- [12] 倪秀一, 李智, 李汶泽, 等. 中药制剂致过敏类不良反应的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(8): 1802-1809.  
Ni X Y, Li Z, Li W Z, et al. Research progress of allergic-type adverse reactions of Chinese medicine preparations [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(8): 1802-1809.
- [13] 王桂彬. 古代经典名方人用经验证据体系构建现状及问题分析 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(3): 1127-1130.  
Wang G B. Analysis of the present situation and problems of the empirical evidence system of the famous ancient traditional Chinese medicine classic prescriptions [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(3): 1127-1130.
- [14] 袁林. 构建更加科学高效权威的药品上市后监管体系更好保障公众用药安全 [J]. 中国食品药品监管, 2024(1): 6-14.  
Yuan L. Building a more scientific, efficient, and authoritative post-marketing drug regulatory system to

- enhance public medication safety [J]. China Food Drug Adm Mag, 2024(1): 6-14.
- [15] 季媛媛. 全国中成药集采陆续落地 [N]. 21 世纪经济报道, 2023-11-03(003).
- Ji Y Y. National collection of proprietary Chinese medicine [N]. 21st Century Business Herald, 2023-11-03(003).
- [16] 郁红礼, 李林, 金传山, 等. 中药饮片产业发展现状及供给侧问题与对策 [J]. 中国现代中药, 2024, 26(3): 439-446.
- Yu H L, Li L, Jin C S, et al. Development status, supply side bottleneck problems and countermeasures of Chinese materia medica decoction pieces industry [J]. Mod Chin Med, 2024, 26(3): 439-446.
- [17] 王丹, 任经天, 董铎, 等. 药品不良反应监测年度报告十年趋势分析 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(5): 276-283.
- Wang D, Ren J T, Dong D, et al. Trend analysis of ten-year annual reports on adverse drug reaction monitoring [J]. Chin J Pharmacovigil, 2020, 17(5): 276-283.
- [18] 赵军宁, 黄璐琦. 中药监管科学: 发展中的新兴融合科学 [J]. 中国科学基金, 2024, 38(3): 396-405.
- Zhao J N, Huang L Q. Traditional Chinese medicine regulatory science: An emerging convergence science of traditional Chinese and western medicine [J]. Bull Natl Nat Sci Found China, 2024, 38(3): 396-405.
- [19] 王连心, 王萌萌, 黎元元, 等. 中成药药物警戒指南 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(16): 4261-4265.
- Wang L X, Wang M M, Li Y Y, et al. Pharmacovigilance guidelines of Chinese patent medicines [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(16): 4261-4265.
- [20] 崔鑫, 杨顶权, 谢振年, 等. 外用中成药临床应用药物警戒指南 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(16): 4285-4290.
- Cui X, Yang D Q, Xie Z N, et al. Pharmacovigilance guidelines for clinical application of Chinese patent medicines for external use [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(16): 4285-4290.
- [21] 付常宽, 刘岷, 王连心, 等. 中药注射剂临床应用药物警戒指南 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(16): 4279-4284.
- Fu C K, Liu H, Wang L X, et al. Pharmacovigilance guidelines for clinical application of traditional Chinese medicine injections [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(16): 4279-4284.
- [22] Anna C Zhao-Wong, 朱丽琳. 监管活动医学词典术语集简介与应用 [J]. 中国药物警戒, 2022, 19(1): 74-78.
- Zhao W A, Zhu L L. An introduction to the Medical Dictionary for Regulatory Activities and its use [J]. Chin J Pharmacovigil, 2022, 19(1): 74-78.
- [23] 吴颖, 何桂英, 刘雪梅, 等. 质量管理小组活动在规范中成药生产企业药品不良反应中医学术语 Med DRA 编码中的实践与探索 [J]. 中国医药科学, 2022, 12(22): 173-178.
- Wu Y, He G Y, Liu X M, et al. Practice and exploration of quality control group activities in standardizing the Chinese medicine term Med DRA codes for adverse drug reactions in Chinese patent medicine manufacturers [J]. China Med Pharm, 2022, 12(22): 173-178.
- [24] 苏雯, 西村一郎, 林生文, 等. 完善已上市中药说明书安全信息项内容的探讨 [J]. 广东药科大学学报, 2023, 39(4): 93-100.
- Su W, Nishimura I, Lin S W, et al. Discussion on improving the safety information items of the instructions of listed traditional Chinese medicine [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2023, 39(4): 93-100.

[责任编辑 刘东博]