

基于说明书修订公告及药品国家不良反应监测报告的中药安全性内容管控现状与对策分析[△]

朱 健*,王 忠,武红莉,荆志伟[#](中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京 100700)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)17-2092-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.17.02



摘要 目的 为完善中药说明书安全性内容的修订提供参考。方法 系统分析2013—2024年中药说明书修订相关公告中的公告发布年份、药品名称、药品剂型、公告发布时间、3项安全性内容(【禁忌】【不良反应】【注意事项】)的平均修订条数等资料;根据2013—2024年国家药品不良反应监测报告数据,分析中药占全部药品不良反应的比例、不同剂型药品[中药注射剂、口服中药、其他(外用类)中药]不良反应构成比。结果 2013—2024年国家药品监督管理局共发布了101条中药说明书修订公告,涉及241种中药。其中,口服中药163种,中药注射剂25种,其他(外用类)中药53种。中药注射剂、口服中药和其他(外用类)中药存在安全性内容缺失的分别有3、10、0种。中药注射剂不良反应数据的主要来源类型为上市后监测数据(占48.00%);口服中药不良反应数据的主要来源类型为监测数据(占71.17%);73.58%的其他(外用类)中药未提及不良反应数据来源。国家药品不良反应监测报告显示,中药占全部药品不良反应的比例从2013年的17.3%降至2024年的12.1%,其中中药注射剂的不良反应在3种剂型中药中的构成比从2015年的61.3%降至2024年的24.6%,而口服中药的不良反应在3种剂型中药中的构成比从2015年的34.7%升至2024年的64.0%。结论 我国中药安全性内容风险管理已取得成效,但仍面临被动监测依赖性强、数据溯源不足及关键内容缺失三大挑战,亟须分剂型完善安全性内容、优化安全性数据来源并充分利用真实世界证据补充安全性内容。

关键词 中药说明书;说明书修订;安全性内容;不良反应

Analysis of the current status and countermeasures of safety content control of traditional Chinese medicine based on the revision announcement of the instruction and the national adverse drug reaction monitoring report

ZHU Jian, WANG Zhong, WU Hongli, JING Zhiwei (Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide a reference for revising the safety content of traditional Chinese medicine (TCM) instructions. **METHODS** A systematic analysis was conducted on the relevant announcements on the revision of TCM instruction from 2013 to 2024, including the year of publication, drug name, drug formulation, announcement release time, and the average number of revisions made to three safety contents (contra-indication, adverse drug reaction, and precaution). According to the report data of national adverse drug reaction monitoring from 2013 to 2024, analyze the proportion of TCM in all adverse drug reactions, the composition ratio of adverse drug reaction of different dosage forms of drugs [TCM injection, oral TCM, other (topical) TCM]. **RESULTS** From 2013 to 2024, the National Medical Products Administration issued a total of 101 notices on the revision of TCM instruction, involving 241 types of TCM. Among them, there were 163 types of oral TCM, 25 types of TCM injection, and 53 types of other (topical) TCM. There were 3, 10 and 0 types of TCM injection, oral TCM, and other (topical) TCM with missing safety content, respectively. The main source of adverse drug reaction data for TCM injections was post-marketing monitoring data (accounting for 48.00%); the main source of adverse drug reaction data for oral TCM was monitoring data (accounting for 71.17%); 73.58% of other (topical) TCM did not mention the source of adverse drug reaction data. The report on national adverse drug reaction monitoring showed that the proportion of all adverse drug reactions of TCM had decreased from 17.3% in 2013 to 12.1% in 2024. Among them, the proportion of adverse drug reaction of TCM injection in the three dosage forms of TCM had decreased from 61.3% in 2015 to 24.6% in 2024, while the proportion of adverse drug reaction of oral TCM in the three dosage forms of TCM had increased from 34.7% in 2015 to 64.0% in 2024. **CONCLUSIONS** The risk management of TCM safety content has achieved results in China, but still faces three major challenges: strong

△基金项目 国家自然科学基金项目(No.82074584);中国中医科学院中药监管科学项目(No.ZYJGKX202409)

*第一作者 博士研究生。研究方向:中药上市后再评价。E-mail:zhujian19024@163.com

#通信作者 研究员,博士生导师。研究方向:中医临床药理学。E-mail:drjzw@163.com

dependence on passive monitoring, insufficient data traceability, and missing key content. It is urgent to improve safety content by dosage form, optimize data sources, and fully utilize real-world evidence to supplement safety content.

KEYWORDS traditional Chinese medicine instruction; revision of the instruction; safety content; adverse drug reaction

2023年2月,国家药品监督管理局正式发布《中药注册管理专门规定》,标志着我国中药全生命周期监管体系进入新阶段^[1]。该规定于2023年7月1日起正式施行,其核心要求聚焦于中药说明书的科学化与规范化,其中第十条“药品名称和说明书”章节明确提出:已上市中药的【禁忌】【不良反应】【注意事项】中任何一项,若在《中药注册管理专门规定》施行满3年后(即2026年7月1日起)申请药品再注册时仍标注“尚不明确”,则“依法不予再注册”。这一刚性条款直接关系到药品的市场准入资格,倒逼药品持有人系统性地完善【禁忌】【不良反应】【注意事项】3项安全性证据。该政策是国家近年来持续强化中药安全监管的关键一环:2019年新修订的《中华人民共和国药品管理法》从立法角度着手建立药物警戒制度,要求对所有药品(含中药)不良反应进行全生命周期监测;2019年发布的《关于促进中医药传承创新发展的意见》首次提出“推进已上市中药说明书安全性内容修订”^[2];2022年国家药品监督管理局发布的《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)》进一步细化了中药【禁忌】【不良反应】【注意事项】3项安全性内容修订的技术路径^[3]。上述政策的层层推进,其核心目标直指根除中药说明书中安全性信息“尚不明确”的现状,通过完善【禁忌】【不良反应】【注意事项】等关键内容,为构建中药全生命周期药物警戒体系奠定科学基础^[4]。

虽然《中药注册管理专门规定》设立了明确的强制性目标来完善【禁忌】【不良反应】【注意事项】3项安全性内容,但当前中药安全性内容管控的实际进展、成效和面临的挑战尚不清楚。鉴于此,本研究旨在系统分析2013—2024年我国中药说明书安全性内容修订现状,并结合国家药品不良反应监测报告中的中药不良反应数据,客观评价中药安全性内容管控情况,识别目前面临的挑战,为完善中药说明书安全性内容以及更好地实施中药全生命周期风险防控提供针对性建议。

1 资料与方法

1.1 资料来源

查询2013年1月(中药说明书修订公告最早发布时间)至2024年10月国家药品监督管理局发布的中药说明书修订相关公告,同时查询国家药品监督管理局2013—2024年公布的国家药品不良反应监测报告。中药说明书修订公告的纳入标准:(1)公告中涉及的药品应符合“中药的界定”,检索其注册的国药准字号,纳入

“Z”字母开头的药品相关公告。(2)公告的具体内容涉及说明书安全性内容的修订。中药说明书修订公告的排除标准:内容中仅有中药处方药转为非处方药,无安全性内容的修订公告。

1.2 资料提取

通过Excel软件内置功能和人工方式去除重复公告,由2名研究员提取中药说明书修订公告中的相关资料,包括公告发布年份、药品名称、药品剂型、公告发布时间、3项安全性内容(【禁忌】【不良反应】【注意事项】)的平均修订条数和缺项数量、不良反应数据来源类型(上市后监测数据、监测数据、文献数据、未提及数据来源)占比,并计算不良反应所累及的系统器官分类的品种比例。统计时,对于“双跨”品种(该品种既为处方药又为非处方药)且安全性修订内容一致的按1个品种计数,若说明书修订要求不同则按不同品种计数;同一品种的不同剂型、不同规格药品,说明书修订要求相同的按1个品种计数,说明书修订要求不同的则按不同品种计数。

对于国家药品不良反应监测报告,提取的数据(分年度统计)包括:中药不良反应占全部药品不良反应的比例、不同剂型药品[中药注射剂、口服中药、其他(外用类)中药]不良反应构成比。

2 结果

2.1 中药说明书修订公告分析结果

2.1.1 公告发布数量以及涉及的中药品种数年度分布

根据纳排标准,2013—2024年国家药品监督管理局共发布了101条中药说明书修订公告,公告中涉及的中药品种数为241种。由图1可知,2013—2024年中药说明书修订公告发布数量整体呈上升趋势,其中2018年发布的中药说明书修订公告数量激增至20条,2019—2022年发布的公告数量呈现波动下降的趋势,2022年之后又呈逐年上升趋势。由图2可知,中药说明书修订公告涉及的中药品种数的年度分布情况与公告发布数量的年度分布情况基本一致。

中药说明书修订公告发布数量的年度分布及变化趋势可能与说明书相关法律法规的出台息息相关:2017年,国家食品药品监督管理总局制定了《中成药规格表述技术指导原则》^[5],鼓励企业自主修订说明书,因此2018年中药说明书修订公告条数激增;2022年,国家药品监督管理局发布的《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)》^[3],对【禁忌】【不良反应】

【注意事项】3个项目的修订技术路径进行了细化,促进了2023—2024年中药说明书修订公告数量的增加。



图1 2013—2024年中药说明书修订公告发布数量

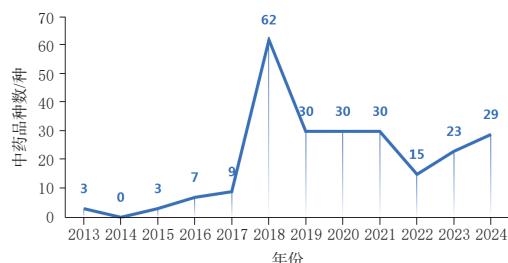


图2 2013—2024年中药说明书修订公告涉及的中药品种数

2.1.2 公告涉及的中药剂型分布

101条中药说明书修订公告涉及的241种中药品种中,口服中药有163种(占67.63%),中药注射剂有25种(占10.37%),其他(外用类)有53种(占21.99%)。

2.1.3 不同剂型中药安全性内容平均修订条数分布

241种中药品种的安全性内容的平均修订条数为95条,根据不同剂型,【不良反应】的平均修订条数由多到少依次为中药注射剂>口服中药>其他(外用类)中药;【禁忌】的平均修订条数由多到少依次为其他(外用类)中药>中药注射剂=口服中药;【注意事项】的平均修订条数由多到少依次为其他(外用类)中药>中药注射剂>口服中药。整体上,中药注射剂【不良反应】的平均修订条数多而【禁忌】及【注意事项】的平均修订条数少,其他(外用类)中药【注意事项】的平均修订条数多而【不良反应】及【禁忌】的平均修订条数少,这可能是不同剂型中药的特点及不同剂型中药监管的差异所导致的。结果见表1。

表1 不同剂型中药安全性内容的平均修订条数(条)

剂型	【不良反应】	【禁忌】	【注意事项】	合计
中药注射剂	41	2	8	51
口服中药	15	2	6	23
其他(外用类)中药	4	4	13	21
合计	60	8	27	95

2.1.4 安全性内容修订缺项的中药品种分布

共有3种中药注射剂的安全性内容修订缺项:2种【禁忌】缺项,1种【注意事项】缺项。共有10种口服中药的安全性内容修订缺项:4种【不良反应】缺项,1种【禁忌】缺项,5种【注意事项】缺项。其他(外用类)中药的安全性内容修订均无缺项。

2.1.5 不同剂型中药不良反应所累及的系统器官分类情况

24种(占96.00%)中药注射剂进行了不良反应所累及的系统器官分类,37种(占22.70%)口服中药进行了不良反应所累及的系统器官分类,仅1种(占1.89%)其他(外用类)中药进行了不良反应所累及的系统器官分类。

2.1.6 公告中不良反应的数据来源类型

中药说明书修订公告中不良反应数据的主要来源类型为监测数据(占53.11%),而后为上市后监测数据(占15.35%)和文献数据(占4.15%),另有66种中药并未提及数据来源(占27.39%)。按不同中药剂型分,中药注射剂不良反应数据的主要来源类型为上市后监测数据(占48.00%);口服中药不良反应数据的主要来源类型为监测数据(占71.17%);73.58%的其他(外用类)中药未提及不良反应数据来源。结果见表2。

表2 不同剂型中药说明书修订公告中不良反应数据的来源类型[种(占比/%)]

剂型	上市后监测数据	监测数据	文献数据	未提及数据来源	合计
中药注射剂	12(48.00)	7(28.00)	1(4.00)	5(20.00)	25(100)
口服中药	22(13.50)	116(71.17)	3(1.84)	22(13.50)	163(100)
其他(外用类)中药	3(5.66)	5(9.43)	6(11.32)	39(73.58)	53(100)
合计	37(15.35)	128(53.11)	10(4.15)	66(27.39)	241(100)

2.2 国家药品不良反应监测报告中的中药不良反应情况

对2013—2024年国家药品不良反应监测报告中的中药不良反应情况进行统计,结果显示,中药占全部药品不良反应的比例从2013年的17.3%降至2024年的12.1%。按不同中药剂型分,中药注射剂通过严格管控,其不良反应在3种剂型中药中的构成比从2015年的61.3%降至2024年的24.6%(降幅60%),而口服中药的不良反应在3种剂型中药中的构成比从2015年的34.7%升至2024年的64.0%(增幅84%),表明中药剂型的风险结构发生了变化。结果见表3。

表3 2013—2024年国家药品不良反应监测报告中的中药不良反应情况(%)

年份	中药占全部药品不良反应的比例	不同剂型中药不良反应构成比		
		中药注射剂	口服中药	其他(外用类)中药
2013	17.3	—	—	—
2014	17.3	—	—	—
2015	16.9	61.3	34.7	4.0
2016	16.6	53.8	40.2	6.0
2017	16.1	54.6	39.4	6.0
2018	14.6	49.3	43.6	7.1
2019	12.7	46.4	45.5	8.1
2020	13.4	33.3	56.4	10.3
2021	13.0	27.5	60.5	12.0
2022	12.8	24.8	62.5	12.7
2023	12.6	25.9	60.6	13.5
2024	12.1	24.6	64.0	11.4

—:无数据。

3 讨论

3.1 中药说明书安全性内容管控效果分析

3.1.1 安全性内容分析

国家药品不良反应监测报告显示,2015—2024年中药注射剂的不良反应在3种剂型中药中的构成比总体呈波动下降趋势(仅在2017年略有上升),表明中药注射剂的“高风险”问题在一定程度上得到了控制^[6]。然而,在说明书安全性内容修订层面,中药注射剂【禁忌】和【注意事项】的平均修订条数总和少于其他(外用类)中药,且仍存在关键内容(包括【禁忌】和【注意事项】)缺项的情况。因此,亟须加强对中药注射剂【禁忌】和【注意事项】内容的补充与修订,为临床安全、合理用药提供更全面的依据。

在国家药品不良反应监测报告中,2015—2024年口服中药的不良反应在3种剂型中药中的构成比总体呈上升趋势,这一方面是中药注射剂不良反应在3种剂型中药中的构成比降低带来的相对结果,另一方面也与口服中药在医保目录中占比较高有关[2023年医保目录中共有1 390种中药,其中口服中药占主体,而中药注射剂仅有48种(占3.45%)]。当前说明书修订情况显示,口服中药的关键内容(包括【不良反应】【禁忌】【注意事项】)缺项最为严重,且对不良反应所累及的系统器官进行分类的药品占比较低(22.70%),表明口服中药的说明书安全性内容问题较为突出。同时,在说明书修订涉及的中药品种上,口服中药的修订公告数量占比达67.63%,表明其安全性问题已引起监管部门的高度重视。而口服中药具有易得性,多在门诊药房或药店购买使用,不良反应监测困难,这也是其安全性监测的难点之一。

在国家药品不良反应监测年度报告中,2015—2023年其他(外用类)中药的不良反应在3种剂型中药中的构成比整体呈稳定上升趋势(2024年有所下降)。在说明书修订公告中,其他(外用类)中药相关公告数量占21.99%。在安全性内容方面,其他(外用类)中药【注意事项】的平均修订条数多(13条),而【不良反应】【禁忌】的平均修订条数少(均为4条)。这可能与外用药仅为局部用药有关,但这也反映出不良反应存在数据收集不足的潜在风险。

3.1.2 不良反应数据来源分析

在药品说明书修订公告中,监测数据是指来源于自发呈报系统的数据,这属于被动监测范畴(其特点是依赖医疗机构、患者等主动报告不良反应事件)^[7];而上市后监测数据则是一个更宽泛的概念,包含了对药品上市后安全性信息的系统性收集^[8],其中通过预设方案获取的主动监测数据(如处方事件监测、注册登记研究、哨点重点监测等)是获取这类数据的重要来源^[9]。公告使用

此类概括性术语,体现了药品监管文书的表述惯例。为便于后续讨论的精确性,本文将统一使用被动监测数据(对应公告中的“监测数据”)和主动监测数据(对应公告中的“上市后监测数据”)来进行讨论分析。值得注意的是,被动监测数据主要来源于自发呈报系统,存在漏报、误报、无法计算发生率以及风险量化困难等局限性,凸显了其依赖性强的特点;相比之下,主动监测数据则通过预设方案系统性地收集多方面的安全性信息^[10],能更有效地克服被动监测的不足。

本研究结果显示,中药注射剂不良反应的数据来源类型主要为上市后监测数据。这表明中药注射剂作为高风险剂型,其说明书的不良反应信息更倾向于依赖主动监测这类更可靠、更利于量化风险的数据来源,这也体现了监管部门和生产企业对中药注射剂有更高的安全性要求,并投入了资源开展主动监测^[10]。

口服中药的不良反应数据来源类型主要为监测数据。这说明其药品说明书的不良反应信息主要依赖于被动监测的自发报告。该类药物使用广泛、用药群体庞大且风险感知相对较低,导致大规模主动监测成本高昂,因此主要依靠被动监测来收集不良反应信号。

73.58%的其他(外用类)中药未提及数据来源,表明数据溯源严重不足,这极大程度地影响了不良反应信息的可信度和可追溯性。

此外,在3种剂型中药中,不良反应的数据来源类型为文献数据的占比均较低。这表明药品说明书修订过程中可能未充分整合、利用已发表的学术研究(包括临床研究、回顾性分析和荟萃分析等)来补充和完善不良反应信息,在一定程度上也反映了可利用证据来源的不足。

3.2 完善中药说明书安全性内容的建议

基于中药说明书修订公告以及国家药品不良反应监测报告,对中药说明书安全性内容管控效果的分析结果显示,当前中药安全性内容修订面临三大挑战:关键内容缺失、被动监测依赖性强、数据溯源不足。针对以上挑战,笔者提出以下修订建议。

3.2.1 分剂型完善安全性内容

中药注射剂应重点补充【禁忌】与【注意事项】条目。针对当前【禁忌】和【注意事项】信息不足的问题,应结合主动监测数据及临床研究,明确高危人群(如老年人、儿童)、增加配伍禁忌并提出紧急处理措施;同时,应强化主动监测数据的应用,将处方事件监测、哨点重点监测等结果转化为药品说明书中的量化风险描述(如不良反应发生率)^[11]。口服中药应倡导药品持有人开展主动监测,探索低成本监测模式,如通过建立简便、可行的住院和门诊网络跟踪随访系统,提升不良反应收集及长期监

测效果^[12];应结合多渠道安全性信息来源补充用药人群基数,解决不良反应监测中“分母缺失”的问题。其他(外用类)中药应建立专项监测网络,联合社区医疗机构和药店,系统收集局部不良反应(如皮疹、过敏)的规范化数据。

3.2.2 优化安全性数据来源

在药品说明书修订过程中,建议检索近10年药品相关的临床研究、荟萃分析等,提升文献证据利用率,并将其结果补充至【不良反应】项。建议借鉴陈子佳等^[13]及陈薇等^[14]的研究经验——中药说明书的安全性信息来源应更多元化,包括中医理论、传统文献、国家药品监督管理局的相关数据、上市前和上市后研究以及《中国药典》等国家药品标准;通过整合多项安全性信息来源,补充完善药品说明书中的【注意事项】及【禁忌】项内容。

3.2.3 利用真实世界证据补充安全性内容

药品不良反应数据收集是上市后安全性评价及药物警戒的基础,也是成本最高、难度最大的环节。目前中药的安全性监管主要依赖被动监测数据,而真实世界数据记录了临床实践中与药品使用相关的诊疗信息,是挖掘药品不良反应信号的重要来源^[15]。药品持有人应更好地收集并利用真实世界证据,为中药安全性内容的修订提供更充分的依据。

综上所述,我国对中药安全性内容风险管控有效,但仍旧面临被动监测依赖性强、数据溯源不足、关键内容缺失三大挑战,亟须分剂型完善安全性内容、优化安全性数据来源并充分利用真实世界证据补充安全性内容,以解决中药说明书关键项(如【禁忌】、【不良反应】)存在“尚不明确”的问题。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局.《中药注册管理专门规定》政策解读[EB/OL].(2023-02-05)[2025-04-01].https://www.gov.cn/zhengce/2023-02/15/content_5741584.htm.
- [2] 新华社.中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见[EB/OL].(2019-10-26)[2025-04-01].https://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm.
- [3] 国家药品监督管理局.国家药监局关于发布《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)》的通告[EB/OL].(2022-01-04)[2025-04-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/2022010714580-8154.html>.
- [4] 赵骏,辛晓娜,王骏.真实世界证据在药品上市后安全性评价的应用前景[J].中国食品药品监管,2023,21(10):18-25.
- [5] 国家食品药品监督管理总局.总局关于发布中成药规格表述技术指导原则的通告:2017年第219号[EB/OL].(2017-12-25)[2025-04-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20171225185201423.html>.
- [6] 金婷婷.高风险药品保管中的问题与对策[J].当代临床医刊,2019,32(1):99-100.
- [7] 黄传海,李泮海,田月洁,等.药品安全性监测数据综合分析标准与规范的研究[J].中国药物警戒,2010,7(1):25-28.
- [8] 王振东,玄怡,袁明辉,等.警戒维度下基层监测机构对医疗器械上市后风险管理的实践与思考[J].中国药物评价,2025,42(2):81-85.
- [9] 吴昀效,于玥琳,王胜锋,等.真实世界数据在疫苗上市后安全性主动监测中适用性评价分析[J].中国药物警戒,2023,20(10):1081-1089.
- [10] 杨旭云,孙阳,田春华,等.新时代国家药物警戒管理体系建设思考[J].中国药物警戒,2025,22(3):276-281.
- [11] 国家药品监督管理局药品评价中心.应用真实世界数据提升上市后主动监测评价能力[N].中国医药报,2024-11-21(003).
- [12] 李春晓,凌霄,李学林,等.7345例脑心通胶囊上市后临床安全性的医院集中监测[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(17):157-165.
- [13] 陈子佳,乔萌,雷超,等.上市后中成药说明书安全性信息修订证据体的构建:以消渴安胶囊为例[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(10):217-224.
- [14] 陈薇,方赛男,刘建平.基于证据体的中医药临床证据分级标准建议[J].中国中西结合杂志,2019,39(3):358-364.
- [15] 杨羽,詹思延.上市后大数据药品安全主动监测模式研究的必要性和可行性[J].药物流行病学杂志,2016,25(7):401-404,413.

(收稿日期:2025-04-06 修回日期:2025-08-10)

(编辑:舒安琴)