

《外用中成药临床应用药物警戒指南》编制说明

崔鑫¹, 杨顶权², 谢振年³, 黎元元¹, 王志飞¹, 魏戌⁴, 高景华⁴, 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. 中日友好医院, 北京 100029;

3. 中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091;

4. 中国中医科学院 望京医院, 北京 100102)

[摘要] 《外用中成药临床应用药物警戒指南》(T/CACM1563.5—2024)是我国首部针对外用中成药临床安全应用的专项指南,由中国中医科学院临床基础医学研究所牵头,联合全国30余家医疗科研机构共同研制。该指南旨在规范外用中成药临床应用的药物警戒活动,系统梳理潜在风险并提出防控措施,涵盖风险监测与报告、信号识别、评估与控制等11个核心板块,填补了国内外该领域标准化空白。该指南编制严格遵循国际规范与国内法规,通过多轮专家咨询、混合式访谈及证据整合(涵盖文献、医保、基药、药典数据及监管信息),明确其适用范围包括医疗机构、药品生产流通企业和监管部门,聚焦药品固有风险、质量风险、超说明书用药、联合用药风险及特殊人群安全性等关键问题。编制过程中处理了适用对象界定、质量风险控制等核心分歧,确保与《药品管理法》《药物警戒质量管理规范》等法规衔接,并完成国际指南注册(PREPARE—2022CN463)。未来将通过分层宣贯、动态修订和后效评价推动指南实施,促进临床合理用药,提升患者安全保障水平。

[关键词] 外用中成药; 药物警戒; 编制说明; 指南; 临床应用

[中图分类号] R242;R286;R856.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)08-0252-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252296

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250731.1108.003>

[网络出版日期] 2025-07-31 13:28:01



Compilation Instruction for Pharmacovigilance Guideline for Clinical Application of Chinese Patent Medicine for External Use

CUI Xin¹, YANG Dingquan², XIE Zhennian³, LI Yuanyuan¹, WANG Zhifei¹, WEI Xu⁴,

GAO Jinghua⁴, WANG Lianxin^{1*}, XIE Yanming^{1*}

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences,

Beijing 100700, China; 2. China-Japanese Friendship Hospital, Beijing 100029, China;

3. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

4. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China)

[Abstract] The *Pharmacovigilance Guideline for Clinical Application of Chinese Patent Medicine for External Use* (T/CACM 1563.5—2024), the first guideline in China specializing for the clinical safety of Chinese patent medicines for external use, was led by the Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, and jointly developed by more than 30 research institutions of medical sciences across the country. Aiming to standardize the

[收稿日期] 2025-04-24

[基金项目] 国家中医药管理局2021岐黄学者支持项目(国家中医药人教函[2022]6),谢雁鸣全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国家中医药人教函[2022]75);国家重点研发计划项目(2022YFC3502004,2018YFC1707400);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(Z0737);中国中医科学院青年科研人员培养专项(ZZ18-XRZ-075);中国中医科学院中药监管科学研究项目(ZYJGKX202408)

[第一作者] 崔鑫,博士,主治医师,从事中医临床评价方法学研究,E-mail:xinroberttem@hotmail.com

[通信作者] * 谢雁鸣,首席研究员,博士生导师,从事中药上市后评价研究,Tel:010-64093302,E-mail:ktzu2018@163.com;

* 王连心,研究员,博士生导师,从事中药药物警戒及精准机制研究,E-mail:wlxing@126.com

pharmacovigilance activities in the clinical application of Chinese patent medicines for external use, the guideline systematically categorizes potential risks and proposes prevention and control measures that cover 11 core sections of risk monitoring and reporting, signal identification, as well as assessment and control, addressing the gap in domestic and international standardization of this field. The compilation of this guideline strictly adhered to international norms and domestic regulations, involving multiple rounds of expert consultations, hybrid interviews, and evidence integration (covering literature, medical insurance, essential medicine, pharmacopoeia data, and regulatory information). With the scope of application defined to include medical institutions, pharmaceutical manufacturers and distribution enterprises, as well as regulatory authorities, the guideline focuses on key issues such as inherent medicine risks, quality risks, off-label use, risks of combination therapy, and the safety in special populations. During the compilation, core discrepancies such as the definition of application scope and quality risk control were addressed to ensure alignment with regulations such as the *Drug Administration Law of the People's Republic of China* and the *Good Pharmacovigilance Practice*. The guideline is registered internationally (PREPARE—2022CN463). In the future, the implementation of the guideline will be promoted through hierarchical dissemination, dynamic revision, and post-effectiveness evaluation, contributing to rational clinical use and improved patient safety.

[Keywords] external Chinese patent medicines; pharmacovigilance; compilation instruction; guideline; clinical application

我国上市的外用中成药种类众多,其在临床各科治疗中应用日益广泛^[1-2],在缓解患者病痛、促进康复方面发挥着重要作用,但其安全性和有效性问题不容忽视。药物警戒作为保障药品安全的重要手段,显得尤为关键^[3]。随着药物警戒理念的不断深化和发展,为加强对外用中成药临床应用的监管,提高用药安全性,及时发现、评估和预防潜在风险,切实保障患者用药安全,中国中医科学院中医临床基础医学研究所(以下简称“中国中医科学院临基所”)邀请全国多学科领域的专家共同研制了《外用中成药临床应用药物警戒指南》(T/CACM 1563.5—2024)^[4]。本指南致力于为外用中成药临床应用的药物警戒内容构建规范性准则,详细列出了临床应用外用中成药时可能出现的风险,并给出了相应的风险控制措施。其核心目标在于指导我国外用中成药临床应用药物警戒相关活动的规范开展,为医疗机构、医务人员及相关监管部门提供科学、规范的指导,进而促进临床合理用药,减少不良事件的发生,提升医疗质量和患者安全保障水平。同时,该指南也将为外用中成药领域的持续发展与创新注入动力,为公众健康筑牢防护屏障。

1 工作简况

1.1 项目背景 随着中药制剂工艺的不断革新,外用中成药的剂型正经历从传统到现代的跨越。溶液、粉剂等传统剂型与乳剂、凝胶剂等新型剂型共同构建起丰富的治疗体系,经皮给药结合多元疗法,为临床诊疗带来更多选择。然而,药物安全性始终是悬于行业发展之上的关键议题——外用中成药的不良应以皮肤症状最为常见,红斑、水疱、瘙痒等局部反应频发,严重时甚至诱发心慌胸闷、过敏性休克等危及生命的罕见重症。据药品不良反应监测系统数据显示,重庆市2024年报告的药品不良反应/事件中,皮肤及皮下组织类疾病占28.31%,位居首位;2023年全国中药严重不良反应占比7.6%,低于总体水平,外用中成药因透皮吸收有限,全身毒性风险较低,但涉及川乌、斑蝥等含毒性成分的制剂案例呈上升趋势。在外用中成药药物警戒标准化建设方面,国际领域仍存在空白。世界卫生组织、国际协调理事会及欧美亚多国均未出台针对外用中成药的药物警戒指南;国内虽已发布《外用中成药皮肤不良反应评价标准》^[5](2017版),但尚

未形成系统性的药物警戒规范体系。这一现状导致外用中成药临床风险识别、评估与防控缺乏统一标准,亟需专业指南,为外用中成药的安全应用提供科学指引。

1.2 起草单位与协作单位 本指南由中国中医科学院临基所提出,经中华中医药学会归口管理,凝聚了全国30余家医疗科研机构的专业力量共同起草。参与协作的单位包括北京中医药大学东直门医院、中国中医科学院广安门医院、河南中医药大学、首都医科大学附属北京友谊医院、中国中医科学院望京医院、北京中医药大学东方医院、北京中医药大学、天津中医药大学第一附属医院、中国中医科学院西苑医院、中国人民解放军总医院、安徽中医药大学第一附属医院、首都医科大学附属北京中医医院、山东中医药大学附属医院、北京电力医院、北京同仁医院、北京康复医院、武汉第八医院、内蒙古包钢医院、承德医学院附属医院、北京中医药大学第三附属医院、上海中医药大学附属岳阳医院、南京中医药大学附属医院、黑龙江中医药大学第一附属医院、浙江省中医院、河南省中医院、新疆医科大学附属中医医院、福建中医药大学附属医院、北京中医药大学深圳医院、陕西省中医医院、广东省中医院、中日友好医院。多学科、跨区域的协作团队确保了指南内容的科学性、实用性与广泛适用性,为规范外用中成药临床药物警戒工作提供了坚实的专业支撑。

2 主要技术内容

2.1 指南编制依据与原则 本指南秉持以下编制原则①科学性原则:基于循证医学方法整合多源证据(文献、药典、监管数据),确保技术条款有可靠依据;②规范性原则:符合《药物警戒质量管理规范》等法规要求,与国际指南注册标准接轨;③实用性原则:聚焦临床高频风险场景(如超说明书用药、联合用药),提供可操作的风险防控工具;④中医药特色原则:突出外用中成药透皮吸收、整体调节等特性,衔接《中医药法》对中药制剂的特殊管理要求;⑤动态性原则:建立定期修订机制,以适应政策更新、技术发展及新证据涌现。

本指南严格遵循国际标准与国内规范,以《世界卫生组织指南制定手册》^[6]为理论框架,依据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》^[7]进行文本构建,确保科学性与规范性。

2.2 指南关键技术内容 《外用中成药临床应用药物警戒指南》体系完备^[8],由11个核心板块构成,涵盖前言、引言、范围、规范性引用文件、术语和定义、监测与报告、信号识别、风险评估、风险控制,以及附录和参考文献。本指南聚焦外用中成药临床应用中的药物警戒核心内容,针对药品固有风险、质量隐患、超适应证用药、超剂量使用、不规范操作、联合用药复杂性、特殊人群用药安全等关键环节,系统梳理潜在风险并提出精准防控措施。这些技术要点不仅为临床合理用药提供科学指引,也为制定风险最小化方案提供权威依据。

《外用中成药临床应用药物警戒指南》构建了具有中医药特色的药物警戒技术体系,其关键技术深度融合中医理论与中药外治特点①全链条风险管控模型:基于中医“治未病”理念,将“风险监测与报告-信号识别-评估-控制”环节与“辨证识证-辨病预警-分层干预”中医思维衔接,融入《神农本草经》“有毒无毒,所治为病”的用药原则。②多维度风险识别技术:构建“剂型-成分-人群”风险矩阵。例如在剂型维度,结合中药外治“膏可药也,膏可服也”的传统理论,解析橡胶膏剂基质(香油、蜂蜡)与中医“透皮入络”理论的关联。③建立超说明书用药风险分级标准(低/中/高风险),结合医保/基药目录制定重点监控品种清单;④制定精准化风险控制策略,例如针对妊娠妇女等特殊人群,依据《傅青主女科》“胎前宜清”理论,建立含活血类中药(如红花、桃仁)外用制剂的“禁用-慎用-监测”三级用药指南。

2.3 修订情况 经全面检索,当前国内外均无同类指南发布。本指南作为首部关于外用中成药临床应用药物警戒的规范性文件,填补了该领域的标准空白,具有开创性意义。

3 主要编制过程

3.1 提案、申请、立项与国际注册 ①提案筹备(2021年1月15日):中国中医科学院临基所发起中药药物警戒系列指南研制工作,组织12名跨领域专家召开筹备研讨会。会议围绕外用中成药药物警戒指南的研制目的、临床应用价值、适用范围及拟解决的关键问题展开深度论证,明确了指南制定的必要性与核心技术方向。②立项申请(2021年11月24日):作为负责起草单位,中国中医科学院临基所正式向中华中医药学会提交团体标准立项申请。主要起草人杨顶权、谢振年牵头完成《外用中成药临床应用药物警戒指南》立项材料编制,经形式审查通过后进入评审流程。③专家评审与立项(2021年12月21日):中华中医药学会通过腾讯会议组织线上专家评审会,对指南的科学性、实用性及标准化价值进行严格论证。经审查,专家组一致同意《外用中成药临床应用药物警戒指南》立项,并于中医药标准化平台发布立项公告。④国际注册(2022年8月11日):为提升指南的国际认可度与透明化水平,项目组在国际实践指南注册与透明化平台完成中英双语注册(注册号PREPARE-2022CN463),成为首个在该平台注册的外用中成药药物警戒领域指南,推动中医药标准化成果与国际接轨^[9-12]。

3.2 成立指南工作组

3.2.1 组建流程 本指南采用“负责人牵头组建模式”,由中

国中医科学院临基所作为负责单位,通过线上会议研讨、跨区域电话协商、邮件协同及线下专题会议等多元沟通机制,精准遴选各领域专家,确保工作组组建的科学性与代表性。

3.2.2 团队架构 本指南工作组汇聚全国32家三级甲等中医院校及医疗机构的41位核心成员,形成多学科融合的专业团队。在机构构成方面,以三甲医院为主体,覆盖北京中医药大学、中国中医科学院直属医院、省级中医院等核心中医临床及科研机构。在专业领域方面,遵循“临床主导、多学科协同”原则,涵盖中医临床(22人,其中中医外科/皮肤科19人,占中医临床组86.36%)、西医皮肤科(7人)、中药制剂(4人)、循证医学方法学(5人)、药物警戒管理(3人)等5大核心领域。在职称结构方面,主任医师/教授31人(75.6%),主任药师/研究员5人(12.2%),副高级职称5人(12.2%),形成以正高级专家为主体的高水平研究团队。

3.2.3 利益冲突声明 本指南严格遵循国际指南制定规范,所有工作组成员及顾问在正式参与前均签署《利益冲突声明书》,经独立伦理小组审核确认:无任何与指南内容直接相关的经济利益关联;不存在可能影响指南客观性的非经济利益冲突;声明文件纳入项目档案管理,确保指南制定过程的公正性与透明性^[13]。

3.3 确定指南题目和适用范围

3.3.1 核心题目确定 经工作组多轮论证,最终确定指南题目为《外用中成药临床应用药物警戒指南》,精准定位“外用中成药”这一特定药品类别,聚焦“临床应用环节”的药物警戒核心需求,体现指南的专业性与靶向性。

3.3.2 背景与问题导向 基于临床实践调研与流行病学数据,外用中成药在应用中呈现显著特征:①复杂性特征:涵盖贴膏剂、凝胶剂、气雾剂等20余种剂型,作用机制涉及透皮吸收、局部药理效应及全身调节等多重路径,特殊人群(婴幼儿、妊娠期女性、过敏体质者)用药易感性差异显著;②安全性挑战:超说明书用药(如超出适用病症、疗程)、多药联用(与化学药外用制剂或内服药物联合)、长期连续用药导致的不良反应报告逐年上升。

3.3.3 适用范围与目标定位 本指南以“全链条安全管控”为宗旨,明确适用对象包括①应用主体:各级医疗机构(含中西医结合机构)、零售药店等药品使用终端;②责任主体:药品上市许可持有人(MAH)、生产企业、经营企业的药物警戒部门;③研究主体:中医药院校、科研院所的临床评价与药物安全研究团队。核心目标是通过建立外用中成药临床应用的风险识别、评估及控制技术规范,为临床合理用药提供操作指南,为药品全生命周期管理机构制定药物警戒计划提供标准化参考,最终构建“临床实践-风险防控-产业发展”的良性互动机制。

3.4 多轮专家咨询机制

3.4.1 混合式专家访谈设计 为构建具有中医药特色的外用中成药药物警戒技术框架,项目组采用“分阶段混合式访谈法”,针对临床安全性监测与报告、风险信号识别、评估与控制等核心模块开展深度调研。在方法学设计方面,遵循《医疗指南制定手册》(AGREE II)^[14]专家咨询规范,采用半

结构化访谈^[15]与半开放式深度访谈结合模式,确保专业意见的系统性与开放性。在实施阶段方面,①疫情防控期线上访谈(2022-05-07—2022-07-05):通过腾讯会议平台开展12场线上访谈,邀请药物监管专家(1人)、中医外科专家(6人)、西医皮肤科临床专家(2人)、中药药理学家(3人)、药物流行病学研究者(3人),围绕外用中成药透皮吸收风险、特殊人群用药禁忌等15个核心问题展开研讨,单场访谈时长控制在40 min。②线下深度研讨会(2022-10-24—2022-10-29):在北京召开6场面对面专家工作访谈,采用改良德尔菲法,针对超说明书用药风险分级、联合用药相互作用机制等争议性问题进行多轮论证,单场访谈时长延长至60 min。

3.4.2 访谈提纲构建 访谈提纲遵循“问题导向-维度覆盖-逻辑分层”原则设计。核心维度包括①外用中成药固有风险;②外用中成药质量风险;③临床使用风险(超剂量/疗程用药监测等);④特殊人群用药风险;⑤不规范用药风险;⑥联合用药风险;⑦技术方法学等。该阶段共收集有效访谈记录18份,汇总形成专家建议,其中85%的关键意见被纳入指南核心技术条款,为构建“风险监测与报告-识别-评估-控

制”全链条技术体系提供了重要支撑。

3.4.3 访谈核心结果 通过对6位涵盖临床专家、药物流行病学、中药制剂学、循证医学的多学科专家的深度访谈,明确了本指南的适用范围为外用中成药药品上市许可持有人、药品生产企业、药品经营企业、医疗及科研机构、药品监管机构的药物警戒相关从业人员,该界定突破单一临床视角,构建了“生产-流通-使用-监管”全链条适用体系,确保药物警戒责任主体全覆盖。本指南的重点在于外用中成药风险监测与报告、识别、评估和控制的关键环节,为确定指南技术框架提供指导。

3.5 构建指南问题清单

3.5.1 指南问题形成方法 指南秘书组根据专家访谈内容汇总分析,结合指南工作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。

3.5.2 形成指南问题清单 采用组内专家会议论证法,确定本指南研究问题清单(表1),确保覆盖外用中成药药物警戒的关键科学问题与实践难点,为后续证据检索与技术条款制定提供明确导向。

表1 指南问题清单

Table 1 List of guideline questions

序号	问题
1	外用中成药临床应用药物警戒指南适用对象有哪些
2	有哪些对外用中成药临床应用药物警戒指南有指导意义的政策文件
3	外用中成药临床应用的风险可能主要来源于哪些方面
4	与注射剂、口服药、黏膜给药相比,外用中成药临床应用风险识别方面更应关注哪些
5	外用中成药长周期用药的安全性如何
6	外用中成药临床应用的风险等级评判上有哪些特殊性
7	外用中成药临床应用可以从哪些方面采取有效的风险控制措施
8	外用中成药临床应用药物警戒活动可以从哪些方面进行细化
9	与化药相比,外用中成药临床应用药物警戒活动如何选择研究方法
10	外用中成药临床应用药物警戒指南撰写过程的中医药特色、外用药特色体现在哪些方面
11	特殊人群(如妊娠哺乳期妇女、老人、儿童、肝/肾功能异常患者、特禀质患群)使用外用中成药有无特殊考量
12	患者联合使用外用中成药时,是否增加了潜在风险
13	与其他剂型中成药相比,在联合用药的风险识别、监测和管控方面,外用中成药有何特殊性

3.6 证据检索、筛选与综合

3.6.1 多源文献系统检索 指南工作组于2022年10月选取中国知网(CNKI)、维普(WP)、万方(WF)、Web of Science(WOS)数据库为检索对象,检索时间为建库至2022年10月,开展了证据的检索、筛选、提取与综合。采用PRISMA标准流程进行文献筛选,制定中西医结合检索策略:中文检索词包括“外用中成药”“中药外治”“透皮给药”“膏药”“不良反应”“药物警戒”等,英文检索词包括“external Chinese patent medicine”“transdermal administration”“herbal plaster”“adverse reaction”“pharmacovigilance”等。经初筛($n=2\ 612$)、去重剔除($n=897$)、标题、摘要及全文评审剔除($n=986$),最终纳入文献729篇(中文578篇,外文151篇),其中

近5年文献占比68%,涵盖ADR报告(47%)、随机对照试验(12%)、真实世界研究(15%)、综述(18%)及机制研究(8%)。文献分析显示,研究热点集中于皮肤局部反应机制(41%)、特殊人群用药安全(23%)及超说明书用药风险(18%),为指南聚焦临床关键问题提供证据支撑。通过对外用中成药药物警戒相关文献进行分析,了解其研究现状、研究热点以及发展趋势,为外用中成药药物警戒深入研究提供参考。

3.6.2 国家权威数据深度挖掘 ①药典标准数据:基于2020版《中华人民共和国药典》,建立外用中成药毒性药材数据库。②医保/基药目录:对2021年《国家医保目录》收录的87种外用中成药、2018年《国家基本药物目录》17种外用制剂的说明书进行安全性信息标准化提取,建立包含“不良

反应、注意事项、禁忌证、警示语等”的结构化数据库。③监管数据利用:检索汇总国家药品监督管理局、全国药品不良反应监测系统、药品审评中心、药物警戒部门的不良反应通报情况。

通过“学术文献证据+国家标准数据+监管实践经验”的三元整合,共形成5大证据模块(基础研究、临床观察、标准规范、真实世界数据、国际比较),为指南技术条款制定提供多维度支撑,确保内容的科学性、权威性与实践指导性。

3.7 指南草案研制与多轮内审 指南工作组遵循《中华中医药学会指南报告规范》(T/CACM 1.2—2020),采用“三审三校”机制推进草案撰写^[16]。①初稿形成:由秘书组依据证据检索结果与专家访谈,完成指南初稿,重点构建“风险监测与报告-识别-评估-控制”技术框架。②内部审核迭代:主要起草人进行专业内容初审,修订术语定义、风险分级标准等核心条款。召开4次线上专题论证会,组织中西医临床、中药制剂、方法学专家对“特殊人群用药禁忌”“联合用药风险”等争议条款进行逐句审议。采用“双盲交叉审核法”,工作组内核心成员通过标准化审核表对全文条目进行背对背评分。经3轮修订形成指南草案。

3.8 多渠道专家意见征询与共识达成 通过面对面访谈、发送电子邮件、函审、微信交流、问卷星等形式,共对来自32家机构的41名领域专家进行征求意见,其中19位专家提出修改建议。指南工作组建立意见分类管理台账,对专家建议进行分级处理,给出“采纳”“部分采纳”或“未采纳”的处理意见。经两轮意见反馈(意见回复率100%),形成《征求意见汇总处理表》,作为《指南征求意见稿》附件随文发布。

3.9 同行评议 按照《中医药团体标准制修订管理办法》要求,开展跨区域、多学科外部评议。本指南以邮件函询和腾讯会议形式广泛开展了组外专家同行评议,累计收到来自全国各省、市、自治区共计60人参与同行评议。共32人提出修改意见,28人未提出修改意见。指南工作组建立意见分类管理台账,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,形成《同行评议意见汇总处理表》,作为《指南征求意见稿》附件随文发布。

3.10 标准化审查与正式发布 2023年11月28日工作组提交送审材料至中华中医药学会标准化办公室。11月30日召开本指南审查发布会,由9名行业权威专家组成审查委员会,依据《中医药团体标准审查通则》进行全要素评审,经全体专家无记名投票,全票同意发布(同意率100%),审查委员会一致认为本指南制定严格遵循世界卫生组织指南制定手册及国内指南标准化文件要求,方法学严谨性达标;内容结构完整,风险提示清晰。

审查通过后,指南文本在中华中医药学会官网公示30 d,期间未收到重大异议。作为首部外用中成药药物警戒专项指南(标准号 T/CACM 1563.5—2024),自2024年1月8日起正式实施,为全国医疗机构、中成药生产企业提供操作规范,标志着我国外用中成药安全管理进入标准化新阶段。

4 与现行强制性国家标准或政策法规的关系

本指南严格遵循国家医药卫生法律法规体系,与现行强

制性标准及政策文件无矛盾冲突,在法律框架下构建外用中成药药物警戒技术规范。

4.1 上位法遵循依据 本指南制定以国家药品监管顶层设计为根本遵循,重点衔接以下核心法规:①法律层级:落实《中华人民共和国药品管理法》(2019修订)^[17]关于药品全生命周期安全监管要求,恪守《中华人民共和国中医药法》^[18]对中药制剂特殊管理规定,确保中医药特色与现代药物警戒体系有机融合。②行政法规:严格执行《医疗用毒性药品管理办法》(国务院令第23号)^[19],对外用中成药含毒性药材(如川乌、斑蝥)的使用及禁忌人群作出细化规定。③部门规章:以《药物警戒质量管理规范》(国家药监局[2021]65号)^[20]为操作纲领,配套落实《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号)^[21]的数据收集标准,响应《药品经营和使用质量监督管理办法》^[22]对零售端用药指导的要求。

4.2 技术规范衔接要点 在国家标准体系框架下,本指南聚焦外用中成药特性进行专业化延伸。①风险控制维度:针对《药品管理法》强调的“药品安全风险评估”,构建符合外用制剂特点的风险识别体系,重点解析透皮吸收毒性(如重金属类成分)、局部刺激反应(如乙醇基质过敏)等特殊风险场景。②特殊管理维度:依据《医疗用毒性药品管理办法》毒性药材目录,制定含毒性成分外用中成药的风险管理措施,建立妊娠期妇女、婴幼儿等特殊人群用药禁忌数据库,与2020年版《中华人民共和国药典》配伍禁忌标准形成协同。③操作实施维度:细化《药物警戒质量管理规范》中“信号检测”“风险最小化计划”的落地路径,针对外用中成药常见的超说明书用药、联合用药等场景,制定风险控制措施。④在指南适用范围研讨中,曾就是否纳入中成药贩卖权限管理产生争议。部分流通领域专家建议明确零售药店外用中成药的销售审核标准,但工作组依据《药品经营和使用质量监督管理办法》及指南“聚焦临床应用阶段药物警戒”的定位,决定不直接涉及贩卖权限,但在“风险控制措施”中提及药品经营企业需配合医疗机构开展用药指导,与《药物警戒质量管理规范》中“全链条责任主体协同”要求衔接。

4.3 合规性声明 本指南所有技术条款均经过法律合规性审查,确保:①与《药品管理法》第61条“药品使用单位加强药物警戒”要求完全一致;②风险控制措施不低于《药物警戒质量管理规范》第35条关于:“上市后安全性研究”的基本标准;③特殊人群用药建议与《处方管理办法》^[23]“特殊患者用药注意事项”形成操作呼应。

作为首部针对外用中成药的药物警戒专项指南,本指南在现行法规框架下填补细分领域标准空白,通过具体化、场景化的技术规范,为医疗机构、生产企业落实法律义务提供实操指引,助力构建“法规要求-技术标准-实践操作”的全链条外用中成药药品安全保障体系。

5 代表性分歧意见的处理机制

在本指南研制过程中,针对多学科专家提出的两项核心分歧意见,工作组遵循“法规导向-证据支持-共识达成”原则进行科学处置,确保指南的权威性与实操性。

5.1 分歧意见一:适用对象是否涵盖药品上市许可持有人

(MAH) 争议焦点:部分临床专家认为指南应聚焦医疗机构用药场景,而药品生产企业的药物警戒责任已有《药物警戒质量管理规范》(GVP)规定,是否需要重复界定。

处理过程:①法规对标:援引《药品管理法》第36条“MAH是药品安全第一责任人”及GVP第5条“MAH应建立全生命周期药物警戒体系”,明确外用中成药的临床应用风险与生产环节质量风险具有传导性;②证据整合:分析国家药监局2021年药品安全报告,显示部分外用中成药不良反应与生产环节杂质残留相关,证明MAH参与临床药物警戒的必要性;③共识形成:通过专家共识研讨,最终确定指南适用对象包括MAH、生产经营企业、医疗机构等全链条责任主体,构建“生产-流通-使用”风险共治体系。

结论依据:符合《药品管理法》对MAH全生命周期管理要求,填补GVP在具体剂型应用场景的操作空白,避免“重临床、轻源头”的监管断层。

5.2 分歧意见二:质量风险控制是否纳入上市前研究内容
争议焦点:中药研究领域专家提出,外用中成药的质量风险与原料炮制、制剂工艺密切相关,是否需要在指南中规定上市前质量标准。

处理过程:①阶段界定:依据GVP“药物警戒涵盖上市后全过程”,明确指南定位为临床应用阶段药物警戒,聚焦上市后安全性监测、用药差错防范等内容,与《中药新药临床前研究技术指导原则》规定的上市前研究形成阶段分工;②风险传导分析:建立“上市前质量缺陷→临床应用风险”关联模型,重点在于上市后如何通过处方审核系统预警此类风险,而非重复制定生产标准;③专家论证:组织7名药学专家与临床专家召开专题研讨会,确认指南可引用上市前研究数据(如说明书安全性信息)作为风险识别依据,但不涉及生产工艺验证等上市前技术规范。

结论依据:遵循药物警戒“分段管理、协同联动”原则,既避免与现有注册审批标准重复,又通过引用上市前数据建立风险溯源机制,符合GVP“多部门信息共享”要求。

5.3 分歧意见三:不同剂型外用中成药的风险识别是否需要差异化标准
争议焦点:部分中药制剂专家提出,贴膏剂、气雾剂、凝胶剂等剂型因基质成分(如橡胶、乙醇)和作用机制(透皮吸收 vs 局部作用)不同,风险特征差异显著,是否需制定分剂型风险评估标准。

处理过程:(1)法规对标与循证分析。①汇总2020年版《中华人民共和国药典》“制剂通则”中对贴膏剂(通则0122)、气雾剂(通则0113)的基质相容性要求,结合《药品管理法》第32条“药品剂型应当与给药途径相适应”的规定,明确剂型差异导致的风险属性不同;②根据GVP要求,应当根据药品剂型、给药途径等特性制定风险监测方案,证明分剂型管理的法规必要性。(2)专家研讨。组织中医外科、中药制剂、临床药学专家召开专题会,明确不同剂型的核心风险点(如贴膏剂关注基质过敏、气雾剂关注皮肤及黏膜刺激),并引用《外用中成药皮肤不良反应评价标准(2017版)》进行分级管理。

结论依据:既遵循“共性基础+个性特征”的标准化原

则,又为临床精准防控提供操作工具,符合《世界卫生组织指南制定手册》中“场景化规范”要求。

5.4 处理原则与方法学支撑 ①法规优先原则:所有分歧处置均以《药品管理法》《中医药法》等上位法为基准,确保条款合规性。②证据分级决策:采用GRADE证据分级系统,对涉及MAH责任的分歧引用“强证据”(国家法规+监测数据),对质量风险阶段划分依赖“共识证据”(专家论证+行业惯例)。通过科学的分歧处置机制,既保障了指南与现行法规的协调性,又突出了临床应用阶段的管理特色,为外用中成药药物警戒的跨部门协同提供了可复制的争议解决范式。

6 指南宣贯、修订与后效评价

通过系统化的宣贯、动态化的修订及循证化的评价,确保指南持续发挥“科学指导、风险防控、质量提升”的核心作用,推动外用中成药临床应用从经验管理向标准化、精准化管理转型。

6.1 分层宣贯计划 ①试点推广:选取30家三甲医院、10家头部药企作为首批实施单位,覆盖高使用科室与核心生产企业。②培训体系:发布后2年内开展2场≥100人线上线下培训会。③媒体传播:通过《中国中医药报》《健康报》及政务新媒体等平台,发布科普报道。

6.2 动态修订机制 ①常规修订:每2年依据政策更新、新证据及不良反应数据进行全面复审。②即时修订:遇国家法规重大调整、关键条款技术偏差或突发安全事件,启动紧急修订流程。

6.3 后效评价 本指南拟于发布后半年内完成用户报告,2年内完成实施效果报告。

7 附件目录

本指南编制说明包含11项核心附件,系统记录研制关键环节及支撑材料,具体如下:①立项审查会会议纪要;②立项公告;③国际注册批件;④利益冲突声明与专家知情同意文件;⑤专家访谈会议纪要;⑥临床各剂型外用中成药不良反应风险访谈总结;⑦;基药、医保、药典、法规文件等证据;⑧征求意见汇总处理表;⑨同行评议意见汇总处理表;⑩重要节点会议纪要;⑪全推广措施及后效评价。

本指南编制说明严格遵循指南制定规范^[24],通过附件材料完整呈现研制流程、证据来源及共识形成过程,确保科学性与可追溯性,为临床合理用药及药物警戒实践提供标准化参考依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 姚贤良,陈权松,孙锋. 医院管理工作中普外科外用中成药及中医技术的临床应用情况[J]. 中医药管理杂志,2022,30(4):60.
- YAO X L, CHEN Q S, SUN F. Clinical application of external Chinese patent medicines and traditional Chinese medicine techniques in the general surgery department during hospital management work[J]. J Tradit Chin Med Manag, 2022,30(4):60.

- [2] 徐芳玲,王祖芬,贺丽娜等. 中医院骨外科用中成药与中医技术的应用[J]. 中医药管理杂志,2022,30(10):131.
XU F L, WANG Z F, HE L N, et al. Application of external Chinese patent medicines and traditional Chinese medicine techniques in the orthopedics department of a traditional Chinese medicine hospital [J]. J Tradit Chin Med Manag, 2022,30(10):131.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 李邻峰,温海,顾恒,等. 外用中成药皮肤不良反应评价标准[C]//中国科学技术协会,吉林省人民政府. 2017第十九届中国科协年会论文集. 长春:[出版者不详],2017:1.
LI L F, WEN H, GU H, et al. Evaluation Criteria for Skin Adverse Reactions of External Chinese Patent Medicines [C]//China Association for Science and Technology, People's Government of Jilin Province. Proceedings of the 19th Annual Conference of the China Association for Science and Technology in 2017. Changchun: [Publisher unknown], 2017:1.
- [6] WHO. WHO handbook for guideline development (2nd ed.) [EB/OL]. (2014-12-18) [2025-04-21]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>
- [7] 国家市场监督管理总局,国家标准化管理委员会. GB/T 1.1—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[S]. 北京:中国标准出版社,2020.
National Market Regulation Administration, Standardization Administration of China. GB/T 1.1—2020 Guidelines for standardization-Part 1: Structure and drafting rules for standardization documents [S]. Beijing: China Standards Press, 2020.
- [8] 路振凯,杨顶权,谢振年,等. 《外用中成药临床应用药物警戒指南》解读与启示[J]. 中国药物警戒,2024,21(9):1029-1033.
LU Z K, YANG D Q, XIE Z N, et al. Interpretation and enlightenment of the "Guideline for Pharmacovigilance in the Clinical Application of External Chinese Patent Medicines" [J]. Chin J Pharmacovigil, 2024,21(9):1029-1033.
- [9] 崔鑫,白彦萍,宋坪,等. 《冰黄肤乐软膏临床应用专家共识》编制说明[J]. 中国实验方剂学杂志,2026,doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20260497.
CUI X, BAI Y P, SONG P, et al. Editorial explanation for Expert Consensus on the Clinical Application of Skin Pro Ointment [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2026, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20260497.
- [10] 韦硕硕,刘福梅,张力,等. 《医疗机构中药药物警戒体系建设指南》编制说明与关键内容[J]. 中国实验方剂学杂志,2026,doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20260697.
WEI S S, LIU F H, ZHANG L, et al. Compilation notes and key contents for Guidelines for Establishing a Pharmacovigilance System for Traditional Chinese Medicines in Healthcare Institutions [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2026, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20260697.
- [11] 张宏艳,崔鑫,黎元元,等. EtD框架要点解读及其在中医药类指南研制中的应用范例[J]. 中国实验方剂学杂志,2026,doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20260894.
ZHANG H Y, CUI X, LI Y Y, et al. Application of the evidence to decision framework in the development of traditional Chinese medicine guidelines [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2026, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20260894.
- [12] 彭文茜,乔萌,王连心,等. 《口服中成药临床应用药物警戒指南》解读[J]. 中国实验方剂学杂志,2026,32(6):152-160.
PENG W Q, QIAO M, WANG L X, et al. Interpretation of the "Pharmacovigilance Guidelines for Clinical Application of Oral Chinese Patent Medicines" [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2026,32(6):152-160.
- [13] 张明月,陈楠,徐玲,等. 药品说明书外用用法中国专家共识中的证据和推荐意见评价方法研究[J]. 中国药房,2025,36(6):641-647.
ZHANG M Y, CHEN N, XU L, et al. Study on evaluation methods for evidence and recommendations in Chinese expert consensus on off-label drug use [J]. China Pharm, 2025,36(6):641-647.
- [14] XIN W, BORUI T, YING L, et al. Clinical practice guidelines for management of dual antiplatelet therapy in patients with noncardiac surgery: A critical appraisal using the AGREE II instrument [J]. J Clin Pharm Ther, 2022,47(5):652-661.
- [15] 王尧,秦廷廷,谷明宇,等. 基于半结构化访谈法的卫生体系视角下我国基层高血压管理模式的实施现状、问题分析及政策建议[J]. 中国全科医学,2024,27(13):1544-1549.
WANG Y, QIN T T, GU M Y, et al. Implementation status, problem analysis and policy suggestions of the grassroots hypertension management model in China from the perspective of the health system based on the semi-structured interview method [J]. Chin Gen Pract, 2024,27(13):1544-1549.
- [16] 王琪. 中国临床实践指南质量评价研究[D]. 兰州:兰州大学,2017.
WANG Q. Research on the quality evaluation of clinical practice guidelines in China [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2017.
- [17] 高景梅,孙元朋. 探索新修订《中华人民共和国药品管理法》下药品生产科学监管新模式[J]. 药店周刊,2021,30(52):117-118,124.

- GAO J M, SUN Y P. Exploring a new model of scientific supervision of drug production under the newly revised "Drug Administration Law of the People's Republic of China"[J]. Pharm Week, 2021, 30(52): 117-118, 124.
- [18] 王丹. 《中华人民共和国中医药法(中英对照)》译文问题探讨[J]. 西部中医药, 2020, 33(10): 156-160.
- WANG D. Discussion on translation issues of "Law of the People's Republic of China on Traditional Chinese Medicine (Chinese-English Bilingual Edition)"[J]. West J Tradit Chin Med, 2020, 33(10): 156-160.
- [19] 刘青, 郑红梅, 康琪, 等. 《医疗用毒性药品管理办法》中毒性中药与现行药品标准的横向比对研究[J]. 中国药事, 2023, 37(11): 1225-1235.
- LIU Q, ZHENG H M, KANG Q, et al. A Horizontal comparison study between toxic Chinese medicines in the "Measures for the Administration of Medical Toxic Drugs" and current drug standards [J]. Chin Pharm Aff, 2023, 37(11): 1225-1235.
- [20] 王丹, 任经天, 吴桂芝, 等. 《药物警戒质量管理规范》对我国构建药物警戒制度的意义[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(6): 501-503.
- WANG D, REN J T, WU G Z, et al. The significance of the "Good Pharmacovigilance Practice" for establishing a pharmacovigilance system in China [J]. Chin J Pharmacovigilance, 2021, 18(6): 501-503.
- [21] 中华人民共和国卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令81号)[J]. 中国药物经济学, 2011(5): 68-75.
- Ministry of Health of the People's Republic of China. Measures for the administration of drug adverse reaction reporting and monitoring (order No. 81 of the ministry of health)[J]. China J Pharm Econ, 2011(5): 68-75.
- [22] 国家中医药管理局官网, 国家市场监督管理总局官网, 《中国中医药报》报社, 等. 《药品经营和使用质量监督管理办法》公布[J]. 中医健康养生, 2023, 9(11): 2.
- The Official Website of the National Administration of Traditional Chinese Medicine, the Official Website of the State Administration for Market Regulation, the Press of China Traditional Chinese Medicine News, et al. The "Measures for the Quality Supervision and Administration of Drug Operation and Use" were announced [J]. Tradit Chin Med Health Preserv, 2023, 9(11): 2.
- [23] 汪选斌, 刘英, 刘明, 等. 落实《处方管理办法》的实践与思考[J]. 医药导报, 2008, 27(2): 240-241.
- WANG X B, LIU Y, LIU M, et al. Practice and Reflection on Implementing the "Prescription Management Method" [J]. Herald Med, 2008, 27(2): 240-241.
- [24] 陈倩, 魏竞竞, 贾敏, 等. 《偏头痛中医临床实践指南》编制说明[J]. 中医药导报, 2022, 28(2): 76-82.
- CHEN Q, WEI J J, JIA M, et al. Compilation instructions for "Clinical Practice Guidelines for Traditional Chinese Medicine in Migraine"[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 28(2): 76-82.

[责任编辑 王鑫]