



# 国家药品监督管理局药品评价中心

Center for Drug Reevaluation, NMPA

# 国家药品不良反应监测中心

National Center for ADR Monitoring, China

中国药物警戒

请输入要查询的内容



## 关于发布《药品上市许可持有人安全性评价技术指导原则》的通知

发布日期：2025-08-18

为贯彻落实《中华人民共和国药品管理法》《药物警戒质量管理规范》，在国家药品监督管理局的部署下，评价中心组织制定了《药品上市许可持有人安全性评价技术指导原则》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

附件：[药品上市许可持有人安全性评价技术指导原则](#)



国家市场监督管理总局



国家药品监督管理局

国家局直属单位



UMC

[网站地图](#) | [联系方式](#)

地址：中国，北京市经济技术开发区广德大街22号院一区4号楼 邮编：100076

本站由国家药品监督管理局药品评价中心主办 版权所有 未经许可禁止转载或建立镜像

Copyright 2004-2023 国家药品监督管理局药品评价中心

All rights reserved. 京ICP备16043083号-3 京公网安备11010502038932号

附件

# 药品上市许可持有人安全性评价技术 指导原则

为指导药品上市许可持有人（以下简称“持有人”）开展药品上市后安全性评价工作，制定本指导原则。

本指导原则中“药品上市后安全性评价”包括持有人按照《药物警戒质量管理规范》开展的信号评价和风险评估活动，以及监管部门根据药品上市后监测情况要求持有人开展的信号评价及风险评估活动。

本指导原则仅代表当前的观点和认知，随着药物警戒科学的发展，本指导原则中的观点和要求将不断完善。

## 一、评价目标

药品上市后发现的安全性问题来源于各种途径，包括持有人通过常规信号检测发现的、监管部门监测发现的、从媒体或投诉等渠道获知的。常见的安全性问题多与信号检测中发现的非预期不良反应/事件有关，也可能涉及影响药品的风险因素或药品使用问题等。在启动安全性评价前，通常需要分析或预判安全性问题的性质，确定评价维度或提出假设，进一步明确评价的具体目标。评价人员可能从以下方面考虑安全性问题的性质和评价目标：

**非预期不良反应/事件：**评价目标主要是确认药品与不良反应/事件之间的关联性，即使用药品是否会发生或增加该不良反应/事件的风险。当风险已确认时，通常还需要对不良反应/事件的发生特征(如频率、强度、持续时间)、发生机制、

影响因素、临床意义或临床后果等进行评价或讨论。

**影响药品风险的因素：**对药品已识别的风险，安全性问题可能聚焦于影响该风险的某种或某些因素，如高危人群、药用辅料、合并用药等，此时评价的目标是确认该因素增加药品发生已知或已确认风险的可能性。

**药品使用问题：**与安全性相关的药品使用问题通常包括药品的滥用、误用、用药错误等，评价的目标一般是使用问题存在的原因、程度及其对药品安全性的影响。

**其他安全性问题：**药品安全性问题情况复杂，评价目标需要根据问题的性质和内容来确定。对于监管部门要求开展的评价，建议就评价目标与监管部门进行充分沟通。

## 二、资料来源

评价人员应当尽可能广泛地收集信息和证据资料用以支持评价。一般情况下，国内外信息资料均应当收集。对于国外暴露的安全性问题，在国内证据不足以支持评价且无法明确国内外安全性差异的情况下，可以依据国外证据开展评价。对于药品使用相关的安全性问题，则应侧重于国内使用的安全性证据。

信息和证据资料的主要来源包括：药物警戒数据库、科学文献、研究和调查、专家经验、药品说明书、监管部门网站等。评价人员应当在药物警戒工作中注意对评价资源的探索和积累，掌握各类资料的内容、特点、可靠性及获取方法，为评价工作储备技术资源。

### （一）药物警戒数据库

持有人在上市后药物警戒活动中通过自主收集以及接

收国家药品不良反应监测系统反馈的不良反应/事件报告而形成的数据库（以下简称“药物警戒数据库”）是上市后安全性评价的基础。必要时，上市前药物警戒活动中收集的病例资料、国外监管部门公开的不良反应/事件报告数据库（如乌普萨拉中心 VigiBase 数据库、美国食品药品监督管理局 FAERS 数据、欧洲药品管理局 EudraVigilance 数据库）也可以用于评价。

在安全性评价过程中，对个例报告的分析主要聚焦于安全性问题相关病例（以下简称“关注病例”），因此应当对关注病例进行全面检索和筛选。为获取更全面的病例，可能需要纳入具有相同或相似医学意义或有医学关联的术语进行检索，例如检索“粒细胞缺乏”病例，除了使用“粒细胞缺乏”作为检索词外，还需要使用“粒细胞减少”“粒细胞降低”等相关术语来检索和筛选病例。可参考标准 MedDRA 查询（SMQs）来制定检索策略。病例筛选应考虑自发报告的局限性，不应以信息缺失为由将可能相关的病例一概剔除。对于资料不全的关键病例应尽可能开展调查；在信息不足的情况下，可参考具备一定医学专业判断能力的初始报告者对不良反应/事件的判断。

## （二）科学文献

科学文献是开展上市后评价不可或缺的证据资料，包括公开和未公开发表的国内外学术期刊论文、学位论文、会议报告、权威出版物等。评估人员应通过检索国内外业界公认和广泛使用的文献数据库来获取此类资料。与安全性相关的文献类型主要包括：不良反应个案报道、不良反应病例系列、

观察性研究、临床试验、系统综述、荟萃分析（又称“Meta 分析”）、药品利用研究等。

文献检索应尽可能全面，减少漏检。在可能的情况下，通过宽泛的检索策略可以获得更多的文献，例如以通用名称和商品名称进行检索。为获得最佳检索结果，应当在检索前对文献检索策略进行探索。检索范围、策略、文献的纳排标准应当记录，获取的相关文献应当保存全文。

### （三）研究和调查

评价人员应当审查持有人既往开展或参与开展的可能与安全性相关的各类研究，包括上市前和上市后开展的非临床研究、临床试验、流行病学研究等。一些与安全性相关的调查或分析项目也可能为评价工作提供有用的信息。

如果当前获得的所有资料不足以为评价提供支撑，持有人可考虑开展新的研究。研究目的和方法应当根据评价需要解决的问题科学设计，并组织相关领域专家对研究方案进行论证。对于监管部门要求开展的评价，如果开展研究可能影响既定评价进度，应当提前与监管部门沟通。

### （四）专家经验

药品安全性涉及多学科领域，在评价过程中应听取相关领域专家的意见。各学科领域专家凭借其丰富的知识储备和实践经验为评价工作提供多方面的技术支持，如疑难病例讨论、文献评价、研究方案制定、说明书修订，以及对药品临床疗效、安全性、治疗地位、使用情况的咨询等。

专家包括持有人内部专家和外部专家，当内部专家涉及的知识领域不足以支持评价时，持有人应当寻求外部专家的

帮助。可以通过专家顾问咨询、专家咨询会等方式获取外部专家的意见。专家参与评价的情况应当有记录，如会议纪要、专家意见表等。

### （五）药品说明书

药品说明书是监管部门批准的载明药品重要信息的法定文件。原研企业掌握着药品研发和上市后使用的重要资料，其产品说明书中应当包含当前对产品安全性的全面认知。通过仿制药质量和疗效一致性评价或新批准上市的药品，其说明书一般涵盖了较新的安全性信息。相同活性成分、给药途径的不同企业产品说明书，或相同靶点、药理作用机制的同类品种说明书也可能提供有用的信息。此外还可以参考美国、欧盟、英国、日本等国家或区域的产品说明书以及其他药品说明性质的文件。

### （六）监管部门网站

国内外药品监管部门网站是管理当局发布药品安全性信息的重要载体。可酌情检索中国、美国、欧盟、英国、日本等国家或区域药品监管部门官方网站。在评价国外暴露的安全性问题时，需要首先了解国外风险暴露的原因和评估证据，美国、欧盟等药品监管当局网站经常会提供详细的评估资料和评估报告。药品监管部门公布的药品上市前审评报告、药品风险管理计划也可能提供较为全面的药品安全性资料。

### （七）其他来源

其他可以支持评价的信息资源还包括权威医学或药理学书籍（如中国药典临床用药须知、新编药理学、马丁代尔大药典、医药学教科书），临床医学指南或共识，各类医疗或药

品数据库及其应用软件等。

### 三、评价考虑要素

安全性评价应当以保障患者用药安全为目标，遵循科学、严谨、客观的原则。安全性评价目标的确定、信息的收集、证据资料的审查和分析等过程均应当围绕关注的安全性问题进行，评价结论及风险管理措施也应当体现对关注问题的观点和解决方案。本指导原则提供了安全性评价中一些常见问题的考虑要素，但并不能涵盖对所有问题的考量。评价人员在评价过程中应积极思考、大胆假设、科学求证、谨慎归因，以高度责任感开展药品安全性评价工作。

#### （一）评价非预期不良反应/事件

分析个例报告中药品与事件的因果关系是非预期不良反应/事件评价的基础。评价人员应当尽可能收集相关病例，包括药物警戒数据库、文献以及其他来源的病例，逐一进行因果关系评价。因果关系评价应当遵循科学、客观的原则。需要注意，虽然基础疾病、合并用药等因素可能干扰因果关系的判断，但不应将这些因素一概作为排除因果关系的标准。在信息不足的情况下，可参考具备一定医学专业判断能力的初始报告者的评价意见。

除个例因果关系评价外，还应当对关注病例进行详细的汇总分析，了解患者特征（如年龄、基础疾病、既往病史等）、用药特征（如使用方法、用药剂量）、不良反应/事件特征（如严重性、临床表现、可逆性、转归），分析可能的影响因素。在可行的情况下，还可针对安全性问题将关注药品与同类药品进行比较，以获得更全面的证据资料。

旨在验证药品与不良反应/事件关联性的安全性研究是评价非预期不良反应/事件需要收集的关键证据。此类研究多为定量的观察性研究，包括队列研究、病例对照研究、单纯病例研究、生态学研究等。当多个研究结果不一致或都无统计学意义时，采取荟萃分析可能得到更准确的评价结果。

在流行病学资料支持的情况下，将适应症人群疾病的背景发生率与药品不良反应/事件的发生率进行比较，以及合理解释不良反应/事件的发生机制，同样有助于明确药品与事件的相关性。疾病的背景发生率尽量获取权威数据并明确出处。不良反应/事件发生率不应以自发报告数据作为基础来计算，建议尝试获取临床试验、流行病学研究中的结果。事件的发生机制可以从药理作用、药代动力学过程、药物相互作用、理化性质等方面进行探究，关注与作用机制相关的研究或研究者的讨论。

评价人员最终应给出药品与不良反应/事件关联性的总体结论，例如使用药品是否可能增加某不良反应/事件的发生风险。

## （二）评价药品风险的影响因素

药品风险的影响因素（以下简称“风险因素”）是指可能引起药品安全风险、增加风险发生频率或严重程度原因或条件，如患者的生理特征、基础疾病、并用药品或药物溶媒、药品的储存条件、使用方式等。对风险因素的评价可以为制定合理的风险干预措施提供依据。例如，欧盟评估认为甲泼尼龙注射剂辅料成份中的乳糖可能还含有牛奶蛋白的微量成分，并可能引发某些患者对甲泼尼龙的过敏反应，因此要

求企业替换该辅料来降低过敏反应风险。

风险因素多以假设形式提出，但要确证风险因素的存在，还需要证据的支持。个例报告在提示风险因素方面有重要作用，例如通过对关注病例的特征分析，或进行简单的统计学分析（如分层卡方检验、多因素回归法统计分析）可能发现某些风险因素，但在确证因素与风险之间相关性方面还存在局限性或价值有限。

定性或定量的分析性研究方法可为风险因素的评价提供更加科学的证据，例如病例对照研究（包括自身病例对照研究）、队列研究、随机对照临床试验、非随机对照试验、多个研究的系统评价等。应当充分检索国内外文献中的相关研究，如果无法获取有价值的证据，持有人可考虑开展研究工作。

### （三）评价药品使用相关问题

与药品使用相关的安全性问题包括药品的滥用、误用、用药错误、超说明书用药等。此类评价中，个例病例报告仍是评价的基础，应尽量收集药物警戒数据库和文献中的个例病例并进行分析，关注使用问题产生的原因、程度以及对药品整体安全性的影响。

检索药品使用相关问题的个例报告，评价人员需要首先定义与使用问题相关的概念或标准（如滥用、误用、用药错误等），再制定科学的检索策略。应当注意，在检索药物警戒数据时，除了检索“不良反应”字段外，还可能需检索或参考报告的其他信息，如用法用量、治疗疾病、不良反应过程描述等。

文献检索中除关注不良反应个案报道外，还应关注与使用问题相关的研究、调查、综述类型的文章，从中获取有价值的信息。必要时持有人应开展针对使用单位、用药人群的调查和研究。

#### （四）对药品获益的考虑

药品的安全性是相对于获益的，药品安全性评价应当综合考虑药品的获益与风险。对于可能影响药品获益-风险平衡的重要风险，还应当对药品的获益进行分析。

与药品上市前评价不同，上市后安全性评价中的获益分析更侧重比较药品的治疗优势或劣势，分析药品的治疗地位，从而在安全性问题较为严重的情况下，为药品能否上市或保留其适应症、适用人群寻求支持。对获益的分析经常要考虑的内容包括疾病的特征、药品的治疗优势或药品的可替代性。

疾病（一般为药品适应症）特征包括疾病的流行病学特征（发病率、患病率等）、自然病史（自限性疾病、慢性和进展性疾病、间歇性加重疾病等）、疾病预后、高危人群等。对疾病特征的分析有益于正确看待药品的获益风险平衡，例如当用于治疗自限性疾病的药品出现致命风险时，该风险通常会被认为是不可被接受的。

治疗优势是指药品在疗效、剂型、给药方式、治疗人群、安全性、耐受性、依从性等方面优于其他同类或相同治疗领域药品的突出特征。在证明药品有治疗优势时，一般应将该药品与同类别或同领域药品进行全面比较，而不是仅与个别药品进行比较。因此首先应当对同类或相同治疗领域的药品进行概述，提供比较的背景，阐明所评价药品与其他药品相

比的优越性及特殊性。

在药品风险可能大于获益并考虑撤市或广泛限时（如仅用于二线治疗或某些特殊人群），应当开展药品的可替代性分析，即药品撤市或限时后，相同治疗领域有哪些其他治疗选择（包括化学药、中药、生物制品及其他非药品治疗方式），是否影响药品的可及性。涉及儿科用药的，还应就相同年龄段儿科用药的可及性进行探讨。

对药品的获益分析也应当提供适当的证据，必要时纳入相关专家的意见。例如在证明药品疗效或对生活质量的改变时，应当提供可靠的临床试验结果、权威的临床诊疗指南等。

#### （五）评价结论和措施

无论安全性证据是否充足，安全性评价都必须有评价结果和结论。评价结果是对安全性问题及其关键证据和分析结果的总结，例如某非预期不良反应/事件的发生特征、频率、影响因素，或某安全性研究定性或定量的分析结果等。评价结论则要聚焦到关注的安全性问题及评价目标上，以高度总结的形式对所有结果及证据指向进行概括，得出对药品安全性问题的当前的认知，并给出获益-风险平衡的综合结论。

评价的最终目标是为风险管理提供技术支持。除非评价结论显示药品不存在风险隐患，否则均应当提出风险管理措施，并适当说明采取措施的依据或理由。风险管理建议通常包括加强上市后监测、开展上市后研究（包括主动监测）、修订药品说明书、采取特殊风险控制措施、申请注销药品批准证明文件等。

### 四、评价报告

药品安全性评价报告是对安全性问题的分析过程及结果的具体呈现，主要包括评价的背景和目标、药品及相关风险概述、证据资料分析、评价结果和结论等。

评价报告是技术性资料，应做到层次清晰、逻辑严密、语言精练。评价人员应当紧密围绕安全性问题和评价目标来选择和利用证据资料，防止过多罗列与分析结果无关的内容。评价结果应与证据资料相呼应，评价结论应与评价目标相对应，避免上下脱节。报告撰写人员应当反复斟酌报告内容和语言表达，力争为报告审阅人员提供一目了然却又经得起推敲的高水平报告。

评价报告没有固定的格式，持有人可以根据自身需求制定报告模板。出于监管部门审阅的要求，本指导原则给出了评价报告的参考框架及撰写要求（见附件），在向监管部门提交评价报告时建议参照使用。

## **五、 质量保障**

持有人应当不断完善药品安全性评价相关制度与规程，建立安全性评价的技术标准和规范。同时为评价工作提供适当资源和资金支持，如国内外文献检索资源、上市后研究经费。

持有人应当配备或调配具有医学、药学、流行病学等专业知识或背景的人员开展药品安全性评价工作。评价人员在药物警戒工作中应注意收集案例、积累经验，主动探索评价方法，不断提升评价能力。

药物警戒负责人负责指导和监督安全性评价工作的全过程，必要时与监管部门就评价工作进行沟通。药品安全委

员会有责任协调公司内部评价资源，审议评价结论及建议，并作出风险管理决策。

附：药品上市后安全性评价报告参考框架及撰写要求

附

# 药品上市后安全性评价报告参考框架 及撰写要求

## 第一部分 摘要

概述评价的原因、目标、方法、结果、结论、建议等。

## 第二部分 正文

### 一、概述

主要包括评价的起因、关注的安全性问题、评价目标、评价的起止时间等，必要时可简述评价的过程、参与人员以及其他与评价相关的信息。

### 二、药品（和疾病）的基本情况

介绍药品及疾病的背景信息，旨在为报告审阅人员提供必要的知识储备，从而更好地理解评价报告的内容。

**药品的基本情况：**药品用于治疗的基本信息，如药理作用、适应症、适用人群等；药品上市和销售信息，如批准及上市的时间、近 3-5 年销量及估算使用人数或市场份额等；药品的管理状态，如纳入基本药、非处方药、麻醉精神药、兴奋剂、医保、集采等目录情况；药品的参比制剂或原研企业、仿制药通过质量疗效一致性评价情况；药品重要的安全性信息，如已知的重要风险、国内外监管部门或持有人针对关注风险采取的措施等。

**疾病的基本情况：**药品适应症或不良反应/事件如果涉及不常见疾病，应当简单描述疾病的基本概念，如发病机制、

主要症状、影响因素、预后等，必要时应提供诊断方法（如果对个例评价有关键作用）、治疗方法、发病率或患病率等信息。重要信息或数据应简述来源，或以参考文献形式明确出处。根据报告内容需要，疾病的背景信息也可以在报告的其他部分讨论。

### 三、资料分析

简要概述评价方法，如资料来源、分析方法、相关定义或标准等，并对证据资料进行详细分析。评价报告中尽量呈现与安全性问题关联性高、证据强度高、能够支持评价结论的信息和资料。必要时，还应对证据的强度、充分性、局限性进行客观评述。

证据资料可以按照其来源（例如药物警戒数据库、国内外文献、研究与调查等）或类型（如病例分析、流行病学研究、专家经验等）呈现。一般情况下，在各类证据资料（包括统计分析数据）后面应当有简明的评述，表明分析的结果或评价人员的观点。

对于药物警戒数据库的分析，建议首先对被评价药品的所有不良反应进行统计分析，包括药品总体不良反应和严重不良反应报告数量，不良反应累及器官系统（SOC）及各器官系统占比、主要不良反应表现和例次等。

对于文献评价，报告中应说明文献的检索策略（数据库、检索时间范围、检索词和检索式等，可作为附件）、纳排标准、纳入文献类型及数量，并对文献进行详细分析。文献分析评价方法应当根据评价的目标和内容、纳入文献的情况来确定，一般可采用描述性分方法，对筛选出的文献逐篇审阅，并汇

总分析描述，必要时对关键研究证据进行具体描述（如研究目的、方法、结果和结论）；也可采用系统综述、荟萃分析等循证学方法开展文献评价。

#### 四、结果和讨论

呈现评价结果及对结果的适当解释，或呈现支持评价结论的关键因素。结果部分不应引入前文中未提及的新概念或未分析的新数据。

#### 五、结论及建议

呈现最终的评价结论。例如“当前证据表明，X药品与X事件之间存在可能的相关性”或“使用X药品可能引起X事件升高的风险”。对于无法得出明确结论的，也应当对本次评价有结论性的表述，例如“当前证据尚无法明确使用X药品与发生X风险之间的关联性，需要进一步……。”获益风险评估结论可表述为“根据当前获得的所有证据，使用X药品的获益（或风险）大于风险（或获益）”。

风险管理建议应当具体，并恰当地说明理由。对于建议修订药品说明书的，应当说明重点修订内容，并附具体修订方案及逐条修订理由；建议采取特殊风险控制措施的，应当说明措施的具体内容及采取该措施的原因，并将药物警戒计划/风险管理计划作为报告附件；对于需要进一步开展研究的，应当简要说明开展研究的相关考虑，并将研究计划或研究方案作为报告附件。相关计划或方案不能及时提供的，应**进行解释并明确提交时间**。

#### 第三部分 参考文献

参考文献按照文献引文的标准格式提供。所有参考文献

在正文中应有标引。对评价有重要价值的文献，建议以附件形式提供全文，非中文语言应翻译为中文，并附原文。

#### **第四部分 附件**

附件多的，应首先提供附件目录，再逐一列出各项附件。附件应包括联系人和联系方式，本企业最新版药品说明书，重要参考文献全文，其他正文中标注的附件。正文中内容过长的部分（例如超过 1 页的表格或原始资料等）建议以附件形式呈现。