



全国食品药品监管人员培训规划教材 (实务类)

QUANGUO SHIPIN YAOPIN JIANGUAN RENYUAN PEIXUN GUIHUA JIAOCAI

药品不良反应 监测与监管

药品部分

国家食品药品监督管理局人事司
国家食品药品监督管理局高级研修学院

组织编写

中国医药科技出版社

全国食品药品监管人员培训规划教材

药品部分

药品不良反应监测与监管

YAO PIN BU LIANG FAN YING JIAN CE YU JIAN GUAN

国家食品药品监督管理局人事司

国家食品药品监督管理局高级研修学院

组织编写

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书是全国食品药品监管人员培训规划教材之一。主要讲述药品不良反应的基本知识、常用药物及特殊人群的不良反应、药品不良反应监测与管理、药品不良反应监测信息技术、药品风险管理、药物流行病学方法、国际药品不良反应七部分内容。内容简洁精要，实用性强，利于读者提升学习效率。

本书可供药品监管人员继续教育以及岗位培训使用，也可作为药品生产、经营、使用、检验等部门的药学人员以及高等医药院校学生的参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

药品不良反应监测与监管/国家食品药品监督管理局人事司，国家食品药品监督管理局高级研修院组织编写. —北京：中国医药科技出版社，2013. 1

全国食品药品监管人员培训规划教材

ISBN 978 - 7 - 5067 - 6048 - 5

I. ①药… II. ①国… ②国… III. ①药物副作用 - 监测 - 技术培训 - 教材 ②药物副作用 - 监督 - 技术培训 - 教材 IV. ①R961

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 057689 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行：010 - 62227427 邮购：010 - 62236938

网址 www. cmstp. com

规格 787 × 1092mm $\frac{1}{16}$

印张 11 $\frac{1}{2}$

字数 157 千字

版次 2013 年 1 月第 1 版

印次 2013 年 8 月第 2 次印刷

印刷 北京友谊印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 6048 - 5

定价 32.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

全国食品药品监管人员培训规划教材 建设指导委员会

主任委员 尹 力

副主任委员 吴 涪 边振甲 于贤成

孙咸泽 焦 红

委 员 (按姓氏笔画排序)

王立丰 王兰明 王者雄 毛振宾

方贤业 刘 沛 江德元 杜晓曦

杨 威 李云龙 李国庆 吴少楨

张 伟 张志军 张培培 张耀华

袁 林 徐景和 高 峰 童 敏

颜江瑛

全国食品药品监管人员培训规划教材 建设执行委员会

主任委员 江德元

副主任委员 廖沈涵 刘吉英 王小刚

委 员 徐建功 曹 燕 吴闯云 鲍华燕

曾 智 邹 韵 侯文睿

《药品不良反应监测与监管》编委会

主 编 杜晓曦

副主编 张承绪 郭惠普

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 玲 王 丹 王春婷 田春华

田丽娟 刘 佳 刘 巍 刘翠丽

任经天 李馨龄 张 力 沈 璐

杨 乐 杨 悦 罗 刚 武志昂

范 燕 侯永芳 郭晓昕 盛银冬

程 刚 董 放 董 铎

编者的话

我国食品药品监管队伍是政府履行监管职能、保障公众饮食用药安全的主要力量。监管人员直面社会公众，处理与人民群众健康和生命安全息息相关的公共事务，任务艰巨，责任重大。这支队伍的能力和素质，直接关系到社会的和谐稳定，关系党和国家威信和执政能力。

党中央高度重视食品药品监管队伍建设，2010年，《国家中长期人才发展规划纲要（2010-2020年）》将食品药品监管人才列为要加强培养的急需紧缺专门型人才。国务院在《国家药品安全“十二五”规划》又明确提出要形成一支规模适当、结构合理、素质优良的药品监管队伍。为落实党中央、国务院的战略部署，国家局颁布了《全国食品药品监管中长期人才发展规划（2011-2020年）》，对食品药品监管队伍建设做了全面的部署，今后十年，将是全系统教育培训科学发展的大好时期。

国家局始终高度重视监管队伍的教育培训，并对教育培训体系建设做出系统规划，把教材建设作为教育培训体系建设的重要内容之一。为此，成立了培训规划教材建设指导委员会，并于2010年，出版了药品、医疗器械监管培训规划教材（基础知识）共13本。即将出版的药品、医疗器械、餐饮服务食品安全监管规划教材（监管实务类）15本，则是紧密围绕提升监管人员能力和素质这一主题，在内容上，突出了针对性和实用性，力求将一线监管实践经验与专家学者的专业化理论知识有机结合，与食品药品行业发展和科技进步相适应。在形式上，力求体例新颖、操作性强，着重加强读者思考和解决问题能力的训练，突出案例分析，增强可读性，引导建立科学的思想、工作与学习方法。

教材建设是食品药品监管教育培训事业发展的永恒课题，也是食品药品监管理论和实践经验的结晶。这套教材的出版，必将对监管队伍能力建设起到积极的促进作用，希望广大食品药品监管人员认真学习，不断提高监管能力和水平。这套教材是食品药品监管系统成立以来，首次编写的规划教材，还需要在监管实践中不断地加以完善、丰富和提高。国家食品药品监督管理局将继续汲取各方面意见和建议，使这套教材更好地服务于食品药品监管事业发展。

国家食品药品监督管理局人事司
国家食品药品监督管理局高级研修学院
2013年1月

前 言

药品不良反应是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。药品不良反应报告和监测是指药品不良反应的发现、报告、评价和控制的过程。我国于20世纪80年代初,在部分省市开展了药品不良反应监测试点工作,1989年成立卫生部药品不良反应监察中心。1998年3月正式加入世界卫生组织国际药品监测合作计划,成为国际药品不良反应监测成员国之一。1998年国家药品监督管理局组建后,成立了国家药品不良反应监测中心,并从法规建设、监测体系建立、信息技术应用、行政控制措施的强化、资金投入等多方面全面加强中国的药品不良反应监测工作,经过近20年的实践,中国的药品不良反应报告和监测工作已呈现迅速发展的局面,通过识别药品安全性信号,采取措施有效控制药品风险,为保障广大人民群众用药安全起到了积极的作用。

本教材由药品不良反应的基本知识、常用药物及特殊人群的不良反应、药品不良反应监测与管理、药品不良反应监测信息技术、药品风险管理、药物流行病学方法、国际药品不良反应监测七部分内容组成,阐述了药品不良反应的基本概念、基本知识、基本内容,以达举一反三、触类旁通的教学效果。本书每章都有学习要点,内容涵盖掌握、熟悉、了解三个层次,有知识链接与拓展,有学习小结和思考题,目的在于方便自主学习。本书的特点是突出导学、便于自学,注重能力的培养、学以致用。

由于时间紧迫等各方面因素,本书尚有需要改进和完善之处,还需在实践中得到检验,敬请使用本教材的同仁批评指正。同时也希望各有关单位和人员认真学习,积极进取,勇于实践,为提升药品不良反应监测能力、维护公众用药安全做出更大贡献。

编 者

2013年1月

第一章 药品不良反应的基本知识	1
第一节 药品不良反应的基本概念	1
一、药品不良反应和药品不良事件相关概念	1
二、药物警戒	3
三、药源性疾病	4
四、新药监测期	4
五、药品定期安全性更新报告	4
六、药品重点监测	4
第二节 药品不良反应的分类	6
一、WHO 药品不良反应的分类	6
二、按病人反应分类	7
三、按药品不良反应的严重程度分类	8
四、按药品不良反应的发生率分类	8
第三节 药物相互作用引起的不良反应	9
一、药物相互作用的概念	9
二、药物相互作用的分类	9
第二章 常用药物及特殊人群的不良反应	13
第一节 常用药物的不良反应	13
一、抗感染类药物的不良反应	13
二、镇痛、解热、抗炎、抗风湿、抗痛风药的不良反应	18
三、神经系统用药的不良反应	19
四、治疗精神障碍药的不良反应	21
五、心血管系统用药的不良反应	21
六、呼吸系统用药的不良反应	24
七、消化系统用药的不良反应	24
八、泌尿系统用药的不良反应	25
九、血液系统用药的不良反应	26
十、激素及影响内分泌药的不良反应	26
十一、抗变态反应药的不良反应	27
十二、常用中成药的不良反应	27

第二节 特殊人群的不良反应	29
一、儿童用药的主要不良反应	29
二、老年人用药的主要不良反应	31
三、妊娠期妇女用药的不良反应	32
四、哺乳期妇女用药的主要不良反应	34
第三章 药品不良反应监测与管理	36
第一节 药品不良反应监测与管理沿革	36
一、药品不良反应监测与管理的历史背景	36
二、反应停事件带来的启示	37
三、我国的药品不良反应监测和管理	39
第二节 药品不良反应监测和管理机构设置与职责	40
一、国家食品药品监督管理局和国家药品不良反应监测中心的职责	40
二、省级药品监督管理部门和监测机构的职责	41
三、省以下药品监督管理部门和监测机构的职责	42
四、药品生产、经营企业和医疗机构的职责	42
第三节 药品不良反应的监测与报告程序	43
一、药品不良反应的日常监测	43
二、药品不良反应的主动监测	46
第四节 药品不良反应监测评价与控制	48
一、药品不良反应报告和监测资料的分析评价	48
二、药品风险的控制	49
第五节 药品不良反应监测信息的管理	52
一、药品不良反应监测信息的内涵	52
二、药品不良反应监测信息需要管理	52
三、各级药品不良反应监测机构对信息的反馈	53
四、鼓励医疗机构、药品生产企业、药品经营企业之间共享药品不良反应信息	55
第六节 表格的填写	55
第四章 药品不良反应监测信息技术	57
第一节 药品不良反应在线监测与评价	57
一、用户的注册	58
二、个例药品不良反应在线报告与评价	59
三、药品群体不良事件在线报告与评价	68
四、PSUR 的在线报告与评价	69
五、境外严重药品不良反应在线报告	72
第二节 药品不良反应病例报告数据库的检索利用	74
一、药品不良反应报告检索及数据导出	74
二、统计分析	76

第三节 药品不良反应信息检索	79
一、境外药政部门或组织信息网	79
二、国内药政部门相关网站	83
三、典型文献、杂志介绍	83
四、文献的检索方法	85
第五章 药品风险管理	91
第一节 药品风险管理概述	91
一、风险及药品风险	91
二、风险管理及药品风险管理	92
第二节 药品风险管理的沿革	95
一、风险管理的起源	95
二、药品风险管理的起源	96
三、药品风险管理的国内外进展	97
第三节 药品生命周期中的风险管理	100
一、药品生命周期概述	100
二、药品生命周期中风险管理的实施	100
第四节 药品风险干预措施	105
一、风险干预措施的含义与作用	105
二、药品风险干预的措施	106
第五节 ICH、美国、欧盟风险管理相关法规、指南简介	111
一、ICH 风险管理指南简介	111
二、美国风险管理相关指南	112
三、欧盟相关法规、指南	114
第六章 药物流行病学方法	117
第一节 药物流行病学基本概念	117
一、药物流行病学的定义	117
二、药物流行病学的沿革	118
第二节 药物流行病学研究的一般方法	120
一、药物流行病学的研究方法	120
二、药物流行病学研究的一般原则	128
三、研究资料的来源及收集	129
第三节 药物流行病学研究中的偏倚与交互作用	129
一、药物流行病学研究的误差分类	129
二、误差的处理	130
第四节 药物流行病学研究的具体应用：因果关系的分析	132
一、因果关联及其推断标准	132
二、药物流行病学中 Meta 分析的应用	133

第七章 国际药品不良反应监测	135
第一节 美国药品不良反应监测	135
一、美国药品不良反应监测发展状况	135
二、美国药品安全监测体系	138
第二节 欧盟药品不良反应监测	148
一、欧盟药品不良反应监测发展状况	148
二、欧盟药品安全监测体系	150
第三节 日本药品不良反应监测	152
一、日本药品不良反应监测发展状况	152
二、日本的药品安全监测体系	153
第四节 澳大利亚药品不良反应监测	156
一、澳大利亚药品不良反应监测发展状况	156
二、澳大利亚药品安全监测体系	157
第五节 WHO 药品不良反应监测	158
一、WHO 乌普萨拉监测中心简介	158
二、UMC 中心目前的主要工作	159
三、UMC 与中国开展 ADR 标准化研究和应用合作项目	160
附录 表格填写说明	163
一、《药品不良反应/事件报告表》	163
二、药品群体不良事件基本信息表	169
三、境外发生的药品不良反应/事件报告表	169

第一章

药品不良反应的基本知识

学习要点

1. 掌握药品不良反应的相关概念；药品不良反应的分类。
2. 熟悉药物警戒、药物滥用、药源性疾病的概念；新药监测期、PSUR 定期安全性更新报告、重点监测（主动监测）的相关知识。
3. 了解药物相互作用引起的不良反应。

当今世界，医药科技日新月异，上市药品种类繁多，层出不穷，为人类预防、治疗和诊断疾病做出了巨大的贡献。但随着药品使用量的增加，药品不良反应的发生也随之增多。因此，加强药品不良反应的监测和报告，维护患者用药的安全有效，是各国政府和每一个医药工作者高度关注并亟待解决的难题。

我国实行药品不良反应报告制度，要求药品生产企业（包括进口药品的境外制药厂商）、药品经营企业、医疗机构应当按照规定报告所发现的药品不良反应。同时，国家还鼓励公民、法人和其他组织报告药品不良反应。

第一节 药品不良反应的基本概念

一、药品不良反应和药品不良事件相关概念

（一）药品不良反应

药品不良反应（adverse drug reactions, ADR）：是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。药品不良反应是药品固有特性所引起的，任何药品都有可能引起不良反应。

严重药品不良反应，是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应：①导致死亡；②危及生命；③致癌、致畸、致出生缺陷；④导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤；⑤导致住院或者住院时间延长；⑥导致其他重要医学事件，如不进行可能出现上述所列情况的。

新的药品不良反应：是指药品说明书中未载明的不良反应。说明书中已有描述，但不良反应发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的，按

照新的药品不良反应处理。



小贴士 1

世界卫生组织（WHO）药品不良反应概念

根据 WHO 国际药物监测合作中心（简称 UMC）所下定义，药品不良反应是指在预防、诊断、治疗疾病或调节生理功能过程中，人接受正常剂量的药物时出现的任何有害的和用药目的无关的反应。该定义是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。排除了有意外的过量用药或用药不当所致的不良事件。

（二）药品不良事件

药品不良事件（adverse drug events, ADE）是指药物治疗过程中出现的任何有害的医学事件，不一定与该药有明确的因果关系。除包含药品不良反应外，还包括误用、超剂量使用、药品质量问题等。为了最大限度地降低人群的用药风险，对有重要意义的 ADE 也要进行监测。



小贴士 2

药品不良反应与药品不良事件的比较

通过比较药品不良反应和药品不良事件的概念，不难发现，药品不良反应概念强调在没有人有差错和质量问题的情况下，所出现的与用药目的无关的有害反应，药品不良反应与药品应用有因果关系。而药品不良事件涵盖的范围要更大一些，除了药品不良反应之外，还包括有意或无意的用药错误、用药过量、用药不当等人为差错以及假药、劣药和其他药品质量问题所致的不良后果，即只要是药物治疗过程中出现的任何不良后果都属于药品不良事件，但不一定与用药有明确的因果关系。二者的关系可用图 1-1 来表示。



图 1-1 药品不良反应与药品不良事件的关系

（三）药品群体不良事件

药品群体不良事件是指同一药品在使用过程中，在相对集中的时间、区域内，对一定数量人群的身体健康或者生命安全造成损害或者威胁，需要予以紧急处置的事件。概念中的同一药品，是指同一生产企业生产的同一药品名称、同一剂型、同一规格的

药品。

二、药物警戒

自1974年，法国科学家首创了药物警戒（pharmacovigilance, PV）一词以来，其概念和内涵一直在不断演变和拓展。2002年，世界卫生组织在《药物警戒的重要性——药品安全性监测》中对药物警戒的阐述，即药物警戒是发现、评价、认识和预防药品不良作用或其他任何与药物相关问题的科学研究和活动。它不仅与药物治疗学、临床或临床前药理学、免疫学、毒理学、流行病学等学科相关，而且还与社会学相关。定义说明药物警戒贯穿于药物发展的始终，即从药物的研究设计就开始着手直到上市使用、撤市和淘汰的整个药品生命周期。

2007年，在“第一届中国药物警戒国际研讨会”上，与会专家形成共识：药物警戒是对药品整个生命周期从药物研发到药品生产、销售和使用进行全过程的安全性监测，可以确保用药风险得到预测和管理，增强社会公众对药品和卫生服务的信任感，是保证用药安全不可缺少的科学手段。



知识链接与拓展

药物警戒与药品不良反应监测

药物警戒与药品不良反应监测，具有很多的相似之处。它们的最终目的都是提高临床合理、安全用药水平，保障公众用药安全，改善公众身体健康状况，提高公众的生活质量。正是由于这种相似之处，使得部分药学工作者错误的认为，药物警戒和药品不良反应监测是一样的，药物警戒与药品不良反应监测工作是重复的。而事实上，药物警戒与药品不良反应监测工作是有着很大的区别，简要分析有以下几点不同。

1. 本质属性不同

药品不良反应监测的本质是药品安全监管的制度工具，必然与相配套的法规体系、组织体系相结合，并随着相关制度体系的变革而改变。相对而言，药物警戒更多地属于研究和学术领域，不断增加与相关学科的结合，并逐步发展成为一门独立的学科，它的发展和变化与药物治疗学、临床或临床前药理学、药物流行病学等学科的发展息息相关。

2. 监测对象不同

药品不良反应监测的对象是药品不良反应。而药物警戒监测的对象除了药品不良反应，还包括与药品相关的其他问题，如伪劣药品的使用，用药错误，缺乏药物疗效，无科学依据地扩大药品的适应症，药物的急慢性中毒试验，药品相关死亡率的评估，药物滥用或误用，药品与其他药品食品间的相互作用等与药品相关的所有问题。

3. 监测范围不同

药物警戒贯穿于药品上市前研究、上市后安全性监测及评价、直至最后撤市和淘汰的整个药品生命周期，因此药物警戒贯穿药物发展的始终。而药品不良反应监测一般在药品上市后进行。

4. 研究方法不同

药品不良反应监测一般采用自愿报告、集中监测、处方事件监测、数据库链接等方法进行监测，而药物警戒除了采用这些方法外，还采取药物流行病学研究、比较性观察研究、描述性研究和定向临床调查等方法。

5. 监测目的不同

药品不良反应监测的目的是收集未知的药品不良反应信号，尽早发现未能在新药临床试验中发现的药品不良反应。而药物警戒的目的是监测与减少、避免可能发生的任何药源性损害。

三、药源性疾病

药源性疾病（drug-induced diseases, DID）又称药物诱发疾病，是指药物在用于预防、诊断、治疗疾病过程中，因药物本身的作用，药物相互的作用以及药物使用引起机体组织或器官发生功能性或器质性损害而出现的各种临床异常症状，一般不包括药物过量导致的急性中毒。药源性疾病是由于使用药物而导致的结果，与药品不良反应密切相关。

四、新药监测期

现行《药品管理法实施条例》第三十四条规定，国务院药品监督管理部门根据保护公众健康的要求，可以对药品生产企业生产的新药品种设立不超过5年的监测期；在监测期内，不得批准其他企业生产和进口。新药监测期（monitoring period of new drugs）内的国产药品应当报告该药品的所有不良反应；其他国产药品，报告新的和严重的不良反应。

五、药品定期安全性更新报告

《药品不良反应报告和监测管理办法》（2011年版）规定，药品生产企业应当对本企业生产药品的不良反应报告和监测资料进行定期汇总分析，汇总国内外安全性信息，进行风险和效益评估，撰写药品定期安全性更新报告（periodic safety update report on drugs, PSUR）。

设立新药监测期的国产药品，应当自取得批准证明文件之日起每满1年提交一次定期安全性更新报告，直至首次再注册，之后每5年报告一次；其他国产药品，每5年报告一次。

首次进口的药品，自取得进口药品批准证明文件之日起每满1年提交一次定期安全性更新报告，直至首次再注册，之后每5年报告一次。

国产药品的定期安全性更新报告向药品生产企业所在地省级药品不良反应监测机构提交。进口药品（包括进口分包装药品）的定期安全性更新报告向国家药品不良反应监测中心提交。

六、药品重点监测

在《药品不良反应报告和监测管理办法》（2011年版）中，首次提出了“药品重点监测”的概念以及相关的要求。

药品重点监测是指为进一步了解药品的临床使用和不良反应发生情况,研究不良反应的发生特征、严重程度、发生率等,开展的药品安全性监测活动。

药品生产企业应当经常考察本企业生产药品的安全性,对新药监测期内的药品和首次进口5年内的药品,应当开展重点监测,并按要求对监测数据进行汇总、分析、评价和报告;对本企业生产的其他药品,应当根据安全性情况主动开展重点监测。

省级以上药品监督管理部门根据药品临床使用和不良反应监测情况,可以要求药品生产企业对特定药品进行重点监测;必要时,也可以直接组织药品不良反应监测机构、医疗机构和科研单位开展药品重点监测。

药品重点监测是上市后药品防范风险模式的一种新尝试,可以有效弥补现行自发报告系统存在的不足,全面科学地评价药品安全性,在国际上也是一种较为先进的理念。



知识链接与拓展

国家食品药品监督管理局发布2011年 药品不良反应报告(年度报告)

2011年全国共收到药品不良反应/事件报告数量852,799份;每百万人口平均病例报告数量637份;其中新的和严重不良反应/事件报告数量145,769份,占同期报告总数的17.1%,与2010年相比基本相同。

按照2011年药品不良反应/事件报告来源统计,来自医疗机构的占83.1%,来自药品生产、经营企业的占13.7%,来自个人的报告占3.2%。医疗机构作为不良反应报告主体的格局依然不变,药品生产、经营企业的报告比例较2010年略有增长,但仍显不足。

药品不良反应/事件报告中抗感染药报告数占化学药总例次数的51.2%;其次是心血管系统用药,占8.5%;镇痛药,占7.2%;消化系统用药,占5.6%;电解质、酸碱平衡及营养药,占4.2%。抗感染药病例报告数超过化学药病例报告数的一半,但仍较2010年降低了1.4个百分点,可能与医疗机构加强对抗感染药的规范使用有关。化学药严重病例报告中最常见的类别是抗感染药,占44.9%,较2010年降低了3.6个百分点,其他排名前五位的化学药类别依次是抗肿瘤药(占15.9%)、心血管系统用药(占4.7%)、电解质/酸碱平衡及营养药(占4.3%)、神经系统用药(占4.1%)。在严重病例报告中近半数报告涉及抗感染药。在所有抗感染药的严重报告中,病例报告数量超过1000例次的分别是头孢菌素类(34.8%)、青霉素类(14.0%)、喹诺酮类(12.2%),这3类药品的病例报告数量占抗感染药总数的61.0%,与2010年排序及比例基本一致。头孢菌素类前3名的品种分别是头孢曲松注射剂、头孢哌酮舒巴坦注射剂和头孢噻肟注射剂,青霉素类前3名的品种分别是青霉素G注射剂、阿洛西林注射剂和阿莫西林口服制剂,喹诺酮类前3名的品种分别是左氧氟沙星注射剂、加替沙星注射剂和莫西沙星注射剂。与2010年相比,2011年数据无明显变化。

2011年药品不良反应/事件报告的给药途径以静脉注射为主,占55.8%;其次为口服给药,占39.3%。化学药、中成药给药途径分布情况与2010年基本一致。

2011年严重药品不良反应/事件报告的给药途径以静脉注射为主,占73.4%;其次为