



团体标准

药品不良反应/事件关联性评价规范

Evaluation Specification for Adverse Drug Reaction/Event Correlation

2023～ ～发布

2023～～实施

河南省药学会发布

目 录

目 录.....	1
前 言.....	2
引 言.....	3
1 范围	4
2 规范性引用文件	4
3 术语和定义	4
3.1 药品不良反应.....	4
3.2 药品不良事件.....	4
3.3 关联性评价	4
3.4 时间相关性	4
3.5 是否已知	5
3.6 去激发	5
3.7 再激发	5
3.8 其他解释	5
3.9 怀疑药品	5
3.10 并用药品	5
4 药品不良反应/事件关联性评价规范.....	5
4.1 关联性评价原则.....	5
4.2 关联性评价标准.....	7
4.3 关联性评价结果.....	9
参考文献.....	10

前 言

本文件按照 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》的规定起草。

本文件提出单位：河南省药学会、河南中医药大学第一附属医院。

本文件归口单位：河南省药学会。

本文件起草单位：河南中医药大学第一附属医院、河南省药品评价中心、河南中医药大学人民医院（郑州人民医院）、河南省洛阳正骨医院、新乡医学院第一附属医院、开封市中医院、南阳市中心医院、郑州大学第一附属医院、郑州大学第二附属医院、河南省肿瘤医院、河南省人民医院、河南省儿童医院、河南中医药大学第二附属医院（河南省中医院）、郑州市妇幼保健院、新乡市中心医院、许昌市中心医院、驻马店市中心医院。

本文件牵头起草人：李春晓。

本文件主要起草人：杨亚蕾、龚立雄、陈楠、刘耀华、马静、凌霄、温瀑、袁红昌、裴保方、张娜娜、丁明明、陈玉欢、杜蕾、林晓贞、樊鹏利、冀建伟、张梅、陈红利、曹凯、王永辉、徐涛、邢冬梅、薛昀、冯菲、荣春蕾、孟菲、张辉、张书琦。

引 言

药品不良反应/事件（Adverse Drug Reaction/Event，简称 ADR/ADE）关联性评价是药品不良反应监测的重要步骤之一，也是通过药品不良反应监测分析并保障临床安全用药的关键环节。近年，我国先后发布《国家药监局关于进一步加强药品不良反应监测评价体系和能力建设意见》（国药监药管〔2020〕20 号）、《国家药监局关于发布药物警戒质量管理规范的公告》（2021 年第 65 号）等文件，指出要进一步加强药品不良反应监测评价体系和能力建设，对药品与疑似药品不良反应/事件之间的关联性进行科学、客观的评价。

目前，我国不良反应监测中心所采用的关联性评价方法是综合分析推理法，主要遵循 5 条原则，评价结果分为 6 级。但在实际工作中由于多种原因导致产生关联性无法评价或评价错误或者评价结果一致性差等诸多问题，主要原因包括药品不良反应信息收集不完整、不规范，报告表填写漏项、错误，不良反应过程描述不清楚等，或是因 ADR/ADE 发生过程复杂不能明确完全遵循 5 条原则做出评价，致使衡量标准不一致，评价的结论受人为因素影响比较大等。以上这些原因直接影响了药品不良反应监测评价分析结果的准确性，使前期大量的信息采集和上报工作失去意义。因此，制定 ADR/ADE 关联性评价规范势在必行。

该团体标准的发布与推广，将对 ADR/ADE 关联性评价的方法进行规范，完善评判标准，从而提升关联性评价客观化、结构化水平，为人工智能关联性评价奠定基础；提高评价的准确性、一致性和科学性，有效挖掘药品安全性预警信号；规范药品不良反应/事件证据资料，为药品临床综合评价中安全性评价维度的开展提供重要依据。

药品不良反应/事件关联性评价规范

1 范围

本文件规定了药品不良反应/事件的术语和定义、关联性评价规范。

本文件适用于医疗机构、药品上市许可持有人、药品经营企业及其他需要开展药品不良反应/事件关联性评价的政府相关管理部门及科研机构。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

《药品不良反应报告和监测管理办法》（卫生部 81 号令）

《个例药品不良反应收集和报告指导原则》（国家药品监督管理局 2018 年第 131 号）

《医疗机构药品不良反应报告和监测工作规范》（河南省地方标准 DB41/T 2319-2022）

《药物警戒质量管理规范》（国家药品监督管理局 2021 年第 65 号）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 药品不良反应 Adverse Drug Reaction (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，将意向性或意外性过量用药与用药不当所致的不良反应排除在外。

3.2 药品不良事件 Adverse Drug Event (ADE)

是指患者使用药品出现的任何不利的医学事件，且不一定与此治疗存在因果关系。

3.3 关联性评价 Relevance evaluation

是指确定发生的不良反应/事件是否与怀疑药品相关，相关程度有多少，是否与其他药物、疾病进程密切相关等的评价方法，关联性评价结果分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价 6 级。

3.4 时间相关性 Time dependence

是指用药与不良反应的出现有无合理的时间关系。

3.5 是否已知 Known or not

是指不良反应是否符合该药已知的不良反应类型。

3.6 去激发 De-excitation

是指在停止使用被怀疑药品或减少剂量时，不良反应/事件是否消失或减轻。

3.7 再激发 Re-challenge

是指怀疑药品清除后，重新使用被怀疑的药品后，不良反应/事件是否重新出现。

3.8 其他解释 Other explanations

是指不良反应是否可用并用药品的作用、患者病情的进展、其他治疗的影响来解释。

3.9 怀疑药品 Suspected drugs

是指报告人认为可能与药品不良反应/事件发生有关的药品。

3.10 并用药品 Combined use of drugs

是指药品不良反应/事件发生时，患者同时使用的其他药品，不包括治疗不良反应/事件的药品，而且报告人认为这些药品与不良反应/事件的发生无直接相关性。

4 药品不良反应/事件关联性评价规范

4.1 关联性评价原则

根据时间相关性、是否已知、去激发、再激发、其他解释 5 条原则来评价怀疑药品与患者发生的 ADR/ADE 之间的相关性。

4.1.1 时间相关性

根据用药与 ADR/ADE 的出现有无合理的时间关系判断是否存在时间相关性，包括以下 2 种情况：

a. 首次使用怀疑药品与相关 ADR/ADE 发生时间先后顺序合理，即用药在先，相关 ADR/ADE 在后，或者首次使用怀疑药品的时间与发生反应的时间差在用药后即刻到限定范围内（分为 3 种情况：包括首次报告为 30 日内、严重跟踪报告上报时限范围内、用于科学研究的药品根据研究该药品安全性的限定时间范围内），判断为阳性（+）；

b. 首次使用怀疑药品与相关 ADR/ADE 发生时间先后顺序不合理，或者首次使用怀疑药品的时间与发生反应的时间差不在用药后即刻到限定范围内，判断为阴性（-）。

4.1.2 是否已知

依据药品说明书（含其他持有人生产的同品种、同规格的药品说明书）或国家不良反应通告资料判断 ADR/ADE 是否符合该药已知的不良反应，包括以下 2 种情况：

a. 如果发生反应与说明书（含其他持有人生产的同品种、同规格的药品说明书）或国家不良反应通告资料中描述的一致，则判断为阳性（+）；

b. 如果发生反应与说明书中（含其他持有人生产的同品种、同规格的药品说明书）或国家不良反应通告资料描述的不一致，或者说明书中已有描述，但不良反应发生的性质、程度、后果或者频率与说明书中描述不一致或者更严重的，判断为阴性（-）。

4.1.3 去激发

根据患者发生 ADR/ADE 后停用怀疑药品或者减少怀疑药品用量或者减慢给药速率（怀疑药品为注射剂）后 ADR/ADE 症状是否消失或者减轻来判断是否为去激发，包括以下 4 种情况：

a. 患者发生 ADR/ADE 后，停用怀疑药品或者减少怀疑药品用量或者减慢给药速率（怀疑药品为注射剂）后 ADR/ADE 症状消失或者减轻的，判断为去激发阳性（+）；

b. 患者发生 ADR/ADE 后，停用怀疑药品或者减少怀疑药品用量或者减慢给药速率（怀疑药品为注射剂）后 ADR/ADE 症状未减轻甚或进一步加重的，判断为去激发阴性（-）；

c. 患者发生 ADR/ADE 后，未停用怀疑药品或者未减少怀疑药品用量或者未减慢给药速率（怀疑药品为注射剂）的，则为无法判断（±）；

d. 根据 ADR/ADE 描述无法得知是否停用怀疑药品或者减少怀疑药品用量或者减慢给药速率（怀疑药品为注射剂）的，或者根据 ADR/ADE 描述无法得知停用怀疑药品或者减少怀疑药品用量或者减慢滴速（怀疑药品为注射剂）后患者 ADR/ADE 症状是否减轻或消失的，判断为不明（?）。

4.1.4 再激发

根据患者停止使用怀疑用药后，ADR/ADE 症状消失，再次使用怀疑药品后是否再次出现相同 ADR/ADE 症状判断是否为再激发，包括以下 4 种情况：

a. 患者停止使用怀疑用药后，ADR/ADE 症状消失，再次使用怀疑药品后再次出现相同 ADR/ADE 症状的，判断为再激发阳性（+）；

b. 患者停止使用怀疑用药后，ADR/ADE 症状消失，再次使用怀疑药品后未再次出现相同 ADR/ADE 症状的，判断为再激发阴性（-）；

c. 未再使用怀疑药品的，则为无法判断（±）；

d. 根据 ADR/ADE 描述无法得知是否再次使用怀疑药品的，或者根据 ADR/ADE 描述无法得知再次使用怀疑药品后是否出现相同 ADR/ADE 症状的，判断为不明（?）。

4.1.5 其他解释

根据 ADR/ADE 症状是否可用并用药品的作用或患者原发疾病的进展或其他治疗的影响来判断，包括以下 4 种情况：

- a. ADR/ADE 症状可用并用药品的作用或患者原发疾病的进展或其他治疗的影响解释的，判断为阳性（+）；
- b. ADR/ADE 症状不能用并用药品的作用或患者原发疾病的进展或其他治疗的影响来解释的，判断为阴性（-）；
- c. ADR/ADE 症状不确定是否并用药品的作用或患者原发疾病的进展或其他治疗的影响所致的，则为无法判断（±）；
- d. 根据 ADR/ADE 报告信息或者过程描述无法得知并用药品或原发疾病或有无其他治疗等信息的，判断为不明（?）。

4.2 关联性评价标准

关联性评价标准结果共有六个级别，分为 33 种情况。评价时需注意在 ADR/ADE 名称涉及的生理系统或部位大于一个时，应分别针对不同的生理系统或部位进行评价，生理系统或部位的分类标准参照《WHO 药品不良反应术语集》（WHOART）或《ICH 监管活动医学字典》（MedDRA）及其配套指南，（如 MedDRA 术语选择：考虑要点）。

4.2.1 肯定

“肯定”级别有 1 种情况，具体见表 1。

表 1 “肯定”级别需要满足的条件

时间相关性	是否已知	去激发	再激发	其他解释	关联性评价结果
+	+	+	+	-	肯定

4.2.2 很可能

“很可能”级别有以下 5 种情况，具体见表 2。

表 2 “很可能”级别需要满足的条件

时间相关性	是否已知	去激发	再激发	其他解释	关联性评价结果
+	+	+	+	±/?	很可能
+	+	+	-	-	
+	+	+	±/?	-	
+	+	±/?	+	-	

+	-	+	+	-	
---	---	---	---	---	--

4.2.3 可能

“可能”级别分为以下 22 种情况，具体见表 3。

表 3 “可能”级别需要满足的条件

时间相关性	是否已知	去激发	再激发	其他解释	关联性评价结果
+	+	+	-	±/?	可能
+	+	+	±/?	±/?	
+	+	±/?	+	±/?	
+	-	+	+	±/?	
+	+	-	-	-	
+	+	±/?	-	-	
+	-	+	-	-	
+	+	-	±/?	-	
+	+	±/?	±/?	-	
+	-	+	±/?	-	
+	-	±/?	+	-	
+	+	-	-	±/?	
+	+	-	±/?	±/?	
+	+	±/?	-	±/?	
+	+	±/?	±/?	±/?	
+	-	+	-	±/?	
+	-	+	±/?	±/?	
+	-	±/?	+	±/?	
+	-	-	-	-	
+	-	-	±/?	-	
+	-	±/?	-	-	
+	-	±/?	±/?	-	

4.2.4 可能无关

分为以下 5 种情况，其中时间相关性为“-”或者其他解释为“+”时，其余 4 个原则无论是

哪种情况，都判断为可能无关，具体见表 4。

表 4 “可能无关”级别需要满足的条件

时间相关性	是否已知	去激发	再激发	其他解释	关联性评价结果
+	-	-	-	±/?	可能无关
+	-	-	±/?	±/?	
+	-	±/?	±/?	±/?	
-	包括所有情况				
包括所有情况				+	

4.2.5 待评价

报表内容填写不齐全，等待补充后再评价，或因果关系难以定论，缺乏文献资料佐证等情况判定为待评价。

4.2.6 无法评价

报表缺项太多，因果关系难以定论，资料又无法获得的情况判定为无法评价。

4.3 关联性评价结果

评价结果中肯定、很可能、可能、可能无关为明确结论，待评价和无法评价为非明确结论。明确结论中的肯定、很可能、可能均表示该反应均属于 ADR/ADE，只是反应与怀疑药品的关联性程度不同，为由强至弱；可能无关表示该反应不属于 ADR，但在与怀疑药品时间相关性为“+”时属于 ADE。

参考文献

- [1]国家药品监督管理局. 国家药监局关于进一步加强药品不良反应监测评价体系和能力建设的意见[EB/OL].(2020-07-30) [2020-10-02].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20200731134330152.html>.
- [2]杨华,魏晶,王嘉仡,等. 药品不良反应/事件报告评价方法研究[J].中国药物警戒,2009,6(10):581-584.
- [3] 国家药品监督管理局药品评价中心.监测与报告/药品 GVP 指南【M】.北京: 中国医药科技出版社, 2022.