



团体标准

T/HENANPA013-2024

药品不良反应/事件关联性评价规范

Specification for Adverse Drug Reaction/Event Causality Assessment

2024-04-02 发布

2024-04-07 实施

河南省药学会 发布

目 录

前 言	1
引 言	2
药品不良反应/事件关联性评价规范	3
1. 范围	3
2. 规范性引用文件	3
3. 术语和定义	3
3.1 药品不良事件	3
3.2 药品不良反应	3
3.3 关联性评价	3
3.4 时间相关性	3
3.5 去激发	4
3.6 再激发	4
3.7 怀疑药品	4
3.8 并用药品	4
4. 相关条件与要求	4
4.1 人员资质	4
4.2 资料准备	4
5. 药品不良反应/事件关联性评价规范	4
5.1 评价原则与方法	4
5.2 评价标准	6
5.3 评价结果	8
5.4 评价结果的应用	8
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、郑州市第七人民医院、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）、郑州市妇幼保健医院、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、马静、刘耀华、凌霄、温瀑、陈忠东、袁红昌、陈晓博、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）因果关系判定的关联性评价，对于个例 ADR/ADE 评价和 ADR/ADE 监测数据的有效利用至关重要。对所发生的 ADR/ADE 与怀疑药品之间的关联性进行科学、客观的评价，及时有效的发现药品不良反应信号并主动预警，是确保医疗体系安全性和患者用药安全的重要环节。

我国药品不良反应监测中心采用的关联性评价方法，主要遵循 5 条原则，按照 6 级评价方法进行综合分析推理，分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价 6 种评价结果。在实际评价过程中，由于缺乏统一的评价衡量细则和方法，受人为主观影响较大，对 5 条原则理解偏差，且评价过程具有一定的复杂性，导致评价结果普遍缺乏一致性，难以满足 ADR/ADE 关联性评价的客观性和科学性^[1,2]。因此，制定《药品不良反应/事件关联性评价规范》，规范评价方法，统一评价细则和评价标准，具有重要意义。

本规范的发布与推广，不仅可提升 ADR/ADE 关联性评价的客观化、结构化水平，为人工智能关联性评价奠定基础，并可提高评价的准确性、一致性和科学性，从而有效挖掘药品安全性预警信号，也可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、药品生产/经营企业、其他需要开展药品不良反应/事件关联性评价的科研机构及政府相关管理部门。

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 药品不良事件 Adverse drug event (ADE)

是指药物治疗过程中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]。

3.2 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。

3.3 关联性评价 Causality assessment

是指确定发生的药品不良反应/事件是否与怀疑药品相关，以及相关程度大小，判定是否与其他药物、疾病进程密切相关等情况的评价方法，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

是指用药与药品不良反应/事件的出现有无合理的时间关系。

3.5 去激发 De-excitation

是指在停止使用被怀疑药品或减少剂量或减慢给药速率（怀疑药品为注射剂）后，不良反应/事件是否消失或减轻。

3.6 再激发 Re-challenge

是指怀疑药品清除或药品不良反应/事件症状消失后，重新使用被怀疑的药品后，不良反应/事件是否重新出现。

3.7 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。

3.8 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. 相关条件与要求

4.1 人员资质

评价人员应具有医药卫生专业技术职称或具有药品不良反应/事件上报和评价的管理工作经验 1 年以上。其中，医疗机构报告人评价应由卫生专业初级职称及以上且接受过药品不良反应/事件相关技能培训人员开展；报告单位评价应由药学、医学专业 3 名及以上具有中级及以上职称且接受过药品不良反应/事件相关技能培训人员组成的评价小组开展，其中新的和严重药品不良反应/事件评价人员应为副高级及以上职称或从事药品不良反应/事件上报工作 3 年及以上中级职称人员。

4.2 资料准备

评价人的评价前应准备报告人规范填写的《药品不良反应/事件报告表》（依据《国家药品不良反应监测系统个例报告信息上报规范》），根据报告中信息进行关联性评价。

5. 药品不良反应/事件关联性评价规范

5.1 评价原则与方法

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，评价发生的药品不良反应/事件是否与怀疑药品相关，以及相关程度大小，判定是否与其他药物、疾病进程密切相关。

5.1.1 时间相关性

根据用药与药品不良反应/事件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药品不良反应/事件发生时间先后顺序合理，即用药在先，相关药品不良反应/事件在后，并且首次使用怀疑药品与发生反应有合理的时间间隔，符合药理学和疾病病理学特点，判断为阳性（+）；

b. 首次使用怀疑药品与相关药品不良反应/事件发生时间先后顺序不合理，或者首次使用怀疑药品与发生反应的时间间隔不合理，判断为阴性（-）。

5.1.2 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药品不良反应/事件是否符合该药品已知的不良反应，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，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（-）。如果为“新的”药品不良反应/事件，判断为阴性（-）。

5.1.3 去激发

根据患者发生药品不良反应/事件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）后药品不良反应/事件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. 患者发生药品不良反应/事件后，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）后药品不良反应/事件症状消失或者减轻的，判断为阳性（+）；

b. 患者发生药品不良反应/事件后，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）后药品不良反应/事件症状未减轻甚或进一步加重的，判断为阴性（-）；

c. 患者发生药品不良反应/事件后，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. 根据药品不良反应/事件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，或者根据药品不良反应/事件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）后患者药品不良反应/事件症状是否减轻或消失的，判断为不明（?）。

5.1.4 再激发

根据怀疑药品清除或药品不良反应/事件症状消失后，患者再次使用怀疑药品后是否再次出现相同药品不良反应/事件症状判断是否为再激发，包括以下 4 种情况：

- a. 怀疑药品清除或药品不良反应/事件症状消失，患者再次使用怀疑药品后再次出现相同药品不良反应/事件症状的，判断为阳性（+）；
- b. 怀疑药品清除或药品不良反应/事件症状消失，患者再次使用怀疑药品后未再次出现相同药品不良反应/事件症状的，判断为阴性（-）；
- c. 未再使用怀疑药品的，则为无法判断（±）；
- d. 根据药品不良反应/事件描述无法得知是否再次使用怀疑药品的，或者根据药品不良反应/事件描述无法得知再次使用怀疑药品后是否出现相同药品不良反应/事件症状的，判断为不明（?）。

5.1.5 其他解释

根据药品不良反应/事件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. 药品不良反应/事件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. 药品不良反应/事件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. 药品不良反应/事件症状不确定是否可以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，则为无法判断（±）；
- d. 根据药品不良反应/事件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（?）。

5.2 评价标准

关联性评价标准结果共有 6 个级别，分为 33 种情况。评价时需注意在药品不良反应/事件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]。

5.2.1 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

5.2.2 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
+	+	+	-	-	
+	+	+	±/?	-	
+	+	±/?	+	-	
+	-	+	+	-	

5.2.3 可能

“可能”级别分为以下 24 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
+	+	+	±/?	±/?	
+	+	±/?	+	±/?	
+	-	+	+	±/?	
+	+	-	-	-	
+	+	±/?	-	-	
+	-	+	-	-	
+	+	-	±/?	-	
+	+	±/?	±/?	-	
+	-	+	±/?	-	
+	-	±/?	+	-	
+	+	-	-	±/?	
+	+	-	±/?	±/?	

+	+	±/?	-	±/?	
+	+	±/?	±/?	±/?	
+	-	+	-	±/?	
+	-	+	±/?	±/?	
+	-	±/?	+	±/?	
+	-	-	-	-	
+	-	-	±/?	-	
+	-	±/?	-	-	
+	-	±/?	±/?	-	
+	-	-	±/?	±/?	
+	-	±/?	±/?	±/?	

5.2.4 可能无关

“可能无关”级别有以下 3 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				+	

5.2.5 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。

5.2.6 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。

5.3 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，反应与怀疑药品的关联性程度不同，为由强至弱；待评价和无法评价为非明确结论。

5.4 评价结果的应用

5.4.1 药品上市许可持有人和药品生产企业

关联性评价结果可作为药品上市许可持有人和药品生产企业对药品不良反应/事件报告和监测资料分析与评价的参考依据，便于进一步开展药品安全性研究，修订、完善药品说明书，控制药品风险。

5.4.2 药品经营企业和医疗机构

关联性评价结果可作为药品经营企业和医疗机构对收集到的药品不良反应/事件报告和监测资料分析的参考依据，据此提取需要关注的药品安全性信息，采取有效措施降低药品使用过程中药品不良反应/事件的发生风险。

5.4.3 政府相关管理部门

关联性评价结果可为各级相关政府管理部门对收到的药品不良反应/事件报告的综合分析和评价提供技术支撑，进一步提升药品上市后风险管理水平。

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.
- [4]刘晶,谢雁鸣,盖国忠,等.药品不良反应术语集 WHOART 与 MedDRA 的应用探析[J].中国中药杂志,2015,40(24):4728-4733.