



当前位置：新闻中心>>工作动态>>通知公告>>新闻正文

国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则（试行）》的通告（2024年第31号）

发布日期：20240614

为指导我国药物临床试验期间安全性研究与风险评价工作，提供可参考的技术标准，按照国家药品监督管理局工作部署，药审中心组织制定了《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则（试行）》（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。

特此通告。

附件：药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则（试行）

国家药监局药审中心

2024年6月7日

相关附件

序号

附件名称

1 药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则（试行）.pdf

附件

**药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则
(试行)**

2024 年 6 月

目录

一、概述	2
二、考虑因素	3
(一) 试验药物	3
(二) 疾病因素	4
(三) 合并用药或其他治疗	5
(四) 受试者个人特征及相关情况	5
(五) 去激发、再激发	6
(六) 特殊不良反应	7
三、基本原则与评价要点	7
(一) 基本原则	8
(二) 评价要点	10
四、评价分类方法与判定依据	11
(一) 五分法	12
(二) 二分法	12
(三) 其他	12
五、可疑且非预期严重不良反应个例报告相关要求	15
六、参考文献	15

一、概述

药物临床试验中，受试者接受试验用药品后出现的任何不良医学事件，称为不良事件（adverse event, AE）。不良事件可以表现为疾病、症状、体征或者实验室检查异常，不良事件不一定与试验用药品有因果关系。

药物临床试验中，由试验药物引起的对人体有害或者非期望的反应，称为不良反应（adverse drug reaction, ADR）。对于不良事件与试验药物的相关性进行评估与判断是药物临床安全性研究、评价与风险控制中非常重要的一个环节。研究者和申办者需认真收集相关的各方面信息，分析可能的影响因素，科学、准确、客观地评估临床试验中不良事件与试验药物之间是否存在相关性，以及相关性的强弱程度。

本指导原则制定的目的是在国内外相关研究基础上，进一步规范我国药物临床试验中不良事件与试验药物相关性评价方法与标准，为药物临床试验申办者、研究者、监管机构及其他相关人员开展药物临床试验中不良反应的监测、识别、评估与控制相关工作提供参考，以更好地践行临床试验风险最小化，保护受试者安全。

药物临床试验不良事件相关性评价包括个例评价和群体评价。个例评价是群体评价的前提，是群体评价以及药物安全性分析和评估的基础。本指导原则目前主要针对临床试验期间不良事件个例与试验药物的相关性评价。

本指导原则适用于以药品注册为目的而开展的药物临床试验。其他的临床研究也可参考使用。

二、考虑因素

准确评价临床试验不良事件与试验药物的相关性，可能受到多方面因素的影响和制约，包括病例信息资料的不完整或存在偏差、评价者专业背景知识的限制等。因此，对不良事件进行准确、可靠的相关性评价，不仅要求深入掌握相关疾病流行病学特点、病理机制、临床表现、试验药物的代谢动力学特征、作用机制、药理作用、毒理学研究结果、已知的不良反应等专业知识和信息，还需要全面、仔细地了解受试者现病史、既往史、个人及家族史、药物及食物过敏史等相关的详细情况，特别是合并疾病、合并用药或其他治疗的详细信息。只有在全面、完整地收集受试者相关信息的基础上，才能根据医学、药学相关知识进行专业的综合分析，排除可能的混杂因素及其他潜在原因，进而对不良事件与试验药物的相关性作出科学、合理、准确的判断。

常见的考虑因素主要包括以下几个方面。

（一）试验药物

1. 药物暴露程度（包括暴露时间、暴露剂量）

根据受试者用药时间和不良事件发生时间，从医学专业角度分析二者之间是否存在合理的时间关系。

根据给药剂量，考虑不同剂量与不良事件或不良事件加

重之间是否存在相关性。

评估和判断是否存在剂量-暴露-效应关系，即剂量或暴露水平越高、暴露时间越长，不良事件发生的概率越大或程度越严重。

2. 药物代谢动力学特征

考虑不良事件的出现是否与试验药物的代谢动力学特征（如吸收、分布、代谢、排泄等）相符。如：不良事件发生或消失时间是否与药物浓度的变化相关；或者已知药物代谢特征（如经过 5 个半衰期后体内药物基本清除）的基础上，关注不良事件在停药后是否仍持续存在及不良事件何时终止或好转，结合给药时间、半衰期、扩增情况（如细胞治疗产品）、不良事件出现时间和消失时间综合分析有助于判断不良事件与试验药物的相关性；但是，也有一些不良事件例外，如迟发型过敏反应，发生时间滞后，与体内血药浓度的关系不符合一般规律。

3. 药理作用

根据试验药物药理作用机制、药效学特征，判断不良事件与试验药物是否存在可能的相关性。

4. 非临床安全性研究结果

参考非临床安全性研究，如安全药理学、毒理学试验研究结果，判断不良事件与试验药物是否存在可能的相关性。

5. 前期已有的相关临床研究安全性结果

67 查阅相关资料，确认试验药物及其所含成份、同类药物
68 是否曾报告过类似的不良反应或不良事件。

69 综上，根据试验药物非临床研究、申办者提供的临床研
70 究数据及其他相关安全性信息，同时参考药物流行病学研究、
71 同类药已知安全性特征等，帮助判断不良事件的发生是否存
72 在与试验药物相关的可能性。

73 (二) 疾病因素

74 详细了解受试者现病史、既往病史，在此基础上，判断
75 不良事件是否为受试者原有/特定的疾病（包括临床试验相
76 关的特定的疾病、其他基础疾病或伴随疾病、潜在疾病）的
77 临床表现或进展。

78 应考虑到受试者在伴有其他疾病时也可能对该试验药
79 物的代谢等产生不同的影响，从而导致不良事件的发生。

80 一般的临床试验中，受试者年龄跨度较大，其中老年受
81 试者可能存在较多的合并症（如同一例受试者同时存在冠心
82 病、糖尿病、肾功能不全等），不良事件相关性评价时应特
83 别注意。

84 (三) 合并用药或其他治疗

85 了解近期（不限于不良事件发生时）是否存在合并用药
86 （包括化药、中药、生物制品等），以及合并用药的种类、
87 具体药物、给药剂量、开始用药时间、停止用药时间等。在
88 此基础上，判断合并用药或不良事件发生前的其他用药是否

可引起不良事件的发生，以及是否可能存在试验药物与合并用药物之间的药物相互作用从而导致不良事件的发生。

了解近期（不限于不良事件发生时）是否接受了其他治疗（如手术、放疗及其他物理治疗、特殊饮食、膳食补充剂、草药等）或预防措施（如接种疫苗等），以及开始时间、停止时间等。在此基础上，判断其他治疗或预防措施是否可引起不良事件的发生。

（四）受试者个人特征及相关情况

应详细了解受试者的个人特征及其他相关情况，如：

1. 年龄，性别，身高，体重，地域/国家，种族/民族；
2. 职业特点，工作环境，家庭和生活环境，精神/心理状态；
3. 个人生活习惯（如饮食、运动、作息方式，是否吸烟、饮酒、甚至毒品接触等）；
4. 药物及食物过敏史；
5. 疫苗接种及既往不良反应发生情况；
6. 家族史（如家族或家庭成员中是否有传染性、遗传性疾病以及与人类似似的疾病/症状/体征/实验室检查异常等）；

上述各种因素都可能对受试者不良事件的发生及频率、严重程度、持续时间等产生影响。全面了解受试者的个人特征、生活及工作环境等情况，有助于科学、准确地进行不良

事件与试验药物的相关性判定。

（五）去激发、再激发

1. 去激发

去激发是指在临床给药过程中停药。

临床试验过程中，受试者在停药后，不良事件自然消失或减轻的现象，称为该药物去激发阳性；反之，则为去激发阴性。

如果不良事件是在停药并给予针对性治疗后缓解，去激发结果应被视为未知，因为在此种情况下无法作出准确判断。

2. 再激发

再激发是指在先前停药后再次给药。

受试者在再次给药后，已经消失或减轻的不良事件再次出现或加重的情况，称为该药物再激发阳性；反之，则为再激发阴性。需要注意的是，药物临床试验中实行再激发应非常谨慎，须在确保受试者安全以及符合伦理学的前提下进行，不可仅为验证相关性而让受试者承担再次用药后出现（严重）不良事件的风险。

3. 特别说明

需要注意，在一些情况下，不适用去激发、再激发，如单剂给药治疗时以及对于不可逆性的不良事件，或停药后发生的不良事件等。

去激发、再激发的实施应根据具体情况而定，并严格遵

循医学和伦理学要求；结果判定时应排除相关干扰因素，作出科学、可靠的结论。

去激发阳性和再激发阳性均有助于判断不良事件与试验用药品的相关性，特别是再激发阳性提示不良事件发生和试验用药品之间相关的可能性非常大。

（六）特殊不良反应

特殊不良反应是指与常规药理作用无关，非剂量依赖的，在一般人群中少见，发生率较低但严重程度较高，通常难以预测，但已知与药物暴露密切相关的异常反应。即使仅发生单个病例，也高度提示药物引起该事件的可能性。例如史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死松解症等。

三、基本原则与评价要点

在药物临床安全性研究中，个例不良事件与试验药物相关性判断是药物不良反应整体评估的基础和重要依据。对于每一个个例不良事件都需要科学、客观、准确地进行评估，并在此基础上，根据情况采取必要的风险控制措施，保护受试者安全。

（一）基本原则

对于个例不良事件与试验药物的相关性评价，一般应遵循以下基本原则：

1. 时序性

时序性是指试验药物与不良事件的出现应有合理的时

间关系，以及符合药物代谢的时间规律。因此，时序性在相关性判断中是首要条件，且给予试验药物与出现不良事件之间的时间间隔，应符合其药代动力学/药效动力学及不良事件的病理生理学特点，否则不能判定相关性。如青霉素致过敏性休克通常在用药几分钟内发生，吩噻嗪类药物致肝损伤一般为用药后 3-4 周出现。

2. 合理性

合理性是指临床试验中观察到的不良事件符合试验药物已知的药理作用机制，在医学上存在导致不良事件的可能性。如降糖药所致低血糖，非甾体抗炎药（NSAIDs）致胃肠道出血。但合理性的判断也取决于当前的医学认知水平，在作用机制不明或现有的医学知识不能解释时，可能在未来被进一步证实。合理性旨在鼓励探索和识别作用机制以支持相关性推断。

3. 剂量-暴露-效应关系

剂量-暴露-效应关系，可反映试验药物剂量与暴露量及不良事件之间的相关性。即剂量或暴露水平越高、暴露时间越长，不良事件发生的概率越大或程度越严重，是药物与不良事件存在相关性的有力证据。

4. 实验/试验证据支持

实验/试验证据支持是指基于实验室、临床或流行病学研究，能够在受控条件下复制、消除或防止药物相关不良事

件的发生，则在实验/试验设置的范围内支持相关性，可作为相关性强度高的证据。如去激发试验阳性、再激发试验阳性等。

5. 可重复性

可重复性是指同一因素下可观察到同样的事情发生。如同一受试者初次和再次暴露于同一种试验药物后发生的不良事件一致；不同受试者暴露于同一种试验药物后，不良事件类型、发生情况相似。

6. 类比

类比是指两种相似的因素可引起相似的结果。化学结构相似或者作用机制相似的药物可能具有类似的不良反应。如多数已上市他汀类药物有致肝损伤的不良反应，如果另一新他汀类药物临床试验中出现肝损伤，则增加了肝损伤与新他汀类药物之间相关的可能性。临床试验药物的安全性信息相对较少，类比对于判断不良事件与试验药物的相关性的证据具有参考意义，但并不是相关性评价的有力证据。

7. 一致性

一致性是指不良事件与试验药物之间的相关性与现有的理论、知识等相适应，尤其是获得其他检测结果的支持。存在相关性的解释不应与医学、生物学的一般事实存在冲突，一致性保证相关性推断的可信性并使之与当前知识水平保持一致。

8. 特异性

特异性是指临床试验中观察到的不良事件没有其他可能的原因和解释，则试验药物与不良事件相关的可能性比较大。在不良事件描述中应详述是否有合并用药、原患疾病及其他治疗，这些因素会影响试验药物与不良事件相关性的判断，因此，应充分考虑是否有可替代的解释。如不良事件没有其他原因可解释时，与试验药物相关的可能性会更大。

综上所述，在具体的临床试验个例不良事件与试验药物的相关性评价中，并不一定要求满足以上全部原则或条件，但是，满足的条件越多，则相关性成立的可能性就会越大。其中，时序性是首要且必要的条件。

（二）评价要点

一般而言，在临床试验个例不良事件与试验药物的相关性评价中，应着重从以下五个最核心的方面来进行综合分析和考虑：

1. 试验用药与不良事件的出现有无合理的时间关系；
2. 不良事件是否符合该药物已知的作用机制、特性或已知的不良反应；
3. 去激发结果（如适用）；
4. 再激发结果（如适用）；
5. 不良事件是否可用受试者疾病进展（包括伴随疾病）、合并用药的作用、其他治疗措施或干扰因素等的影响

来解释。

四、评价分类方法与判定依据

临床试验不良事件与药物相关性评价，目前国际上尚无统一、公认的分类方法与标准。实际工作中，常采用各种分类方法与标准，用于描述相关性结果的分类名称也多种多样，不利于临床试验各相关方科学、规范、高效地开展药物临床安全性研究、评价与风险管理。因此，进一步统一、规范我国药物临床试验不良事件相关性评价结果分类方法与标准具有重要意义。

药物临床试验中，要求对于人体使用药物的安全性做出全面、深入的研究、分析和评估，最终作为注册上市的依据以及上市后安全用药的指导。因此，需要对于临床试验中不良事件与试验药物的相关性进行严谨、审慎地评估。尤其是在早期临床试验阶段，对于药物的不良反应认识甚少，在临床试验过程中对于个例不良事件的相关性评估常常出现难以确定的情况。所以，根据相关性证据的强弱差异不同，制定合理的相关性分类方法与标准，便于研究医生将一些较难明确判定的情况区分开来，后续进一步关注及收集、完善相关证据信息，进而作出更加明确、合理的相关性判定。根据目前国内外相关学术研究及国内实际工作情况，本指导原则建议，一般情况下，药物临床试验个例不良事件相关性判定结果可采用五分法：肯定有关、很可能有关、可能有关、可

能无关、无关。

另外，国际上也有采用二分法，可以更便捷地按照国际人用药品注册技术协调会（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH）指南向相关国家/地区药品监管部门进行临床试验期间个例安全性信息快速报告。在我国开展的药品注册相关临床试验，如国际多中心临床试验或其补充试验以及拟用于境外注册上市的临床试验，或者申办者基于产品全球开发计划的考虑，也可按照统一的临床试验方案要求采用二分法：相关、不相关。

（一）五分法

根据五个评价要点（是否存在合理的时间关系，是否符合该药物已知的作用机制、特性或已知的不良反应，去激发结果，再激发结果，是否可用其他合理的原因解释），进行临床试验个例不良事件与试验药物相关性评价，按照不同情况，将判定结果分为五类：肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关。

判定结果分类及判定依据可参考表 1。

（二）二分法

按照表 1 中判定依据，符合肯定有关、很可能有关、可能有关的，按二分法可归属为“相关”；符合无关、可能无关的，按二分法可归属为“不相关”。

判定结果分类及判定依据可参考表 1。

(三) 其他

若采用其他的分类方法和判定标准，应在临床试验方案中说明其科学合理性依据。

表 1 药物临床试验不良事件相关性判定结果分类及判定依据

五分法	判定依据	二分法
肯定有关	● 有合理的时间关系 ● 符合已知的作用机制、特性或已知的不良反应 ● 去激发阳性 ● 再激发阳性 ● 无其他合理的原因解释	相关
很可能有关	● 有合理的时间关系 ● 符合已知的作用机制、特性或已知的不良反应 ● 去激发阳性 ● 缺乏再激发阳性证据 ● 无其他合理的原因解释	
可能有关	● 有合理的时间关系 ● 缺乏再激发阳性证据 ● 表现为以下任何一种情况： ①符合已知的作用机制、特性或已知的不良反应，去激发阳性，但也可用其他合理的原因解释； ②符合已知的作用机制、特性或已知的不良反应，缺乏去激发阳性证据，且无其他合理的原因解释； ③不符合已知的作用机制、特性或已知的不良反应，去激发阳性，无其他合理的原因解释； ④不符合已知的作用机制、特性或已知的不良反应，缺乏去激发阳性证据，也无其他合理的原因解释；	
可能无关	● 时间关系不能排除 ● 缺乏去激发阳性证据 ● 缺乏再激发阳性证据 ● 表现为以下任何一种情况： ①虽然符合已知的作用机制、特性或已知的不良反应，但可用其他更加合理的原因解释； ②不符合已知的作用机制、特性或已知的不良反应，且可用其他合理的原因解释；	不相关
无关	● 无合理的时间关系	

	● 不符合已知的作用机制、特性或已知的不良反应 ● 缺乏去激发阳性证据 ● 缺乏再激发阳性证据 ● 可用其他合理的原因解释	
--	--	--

特别说明：

1. 由具备医学专业知识的相关人员进行不良事件与药物相关性评价。

2. 表 1 可能无法涵盖实际工作中的各种情况，如果与表 1 中的判定依据无法完全对应时，可参考该表中对不良事件与药物相关性的专业判断逻辑，作出尽可能合理的判定结果。

3. 临床试验进展过程中收集到更多关于不良事件与药物相关性判定的信息和证据时，可以根据需要修改之前作出的相关性判定结果，但应提供充分的理由。

4. 缺乏去激发阳性证据包括以下几种情况：去激发结果为阴性；尚未进行去激发；不适用去激发；
缺乏再激发阳性证据包括以下几种情况：再激发结果为阴性；尚未进行再激发；不适用再激发。

5. 为了更加便利工作，表 1 中主要内容可简化为表 2。
表 2 使用特别说明同表 1。

表 2. 药物临床试验不良事件相关性判定简表

判定结果 判定依据	相关						不相关		
	肯定 有关	很可能 有关	可能 有关				可能 无关	无 关	
是否有合理的时间 关系	+	+	+				±	-	
是否符合已知的作 用机制、特性或已 知的不良反应	+	+	+	-			+	-	-
去激发结果	+	+	+	-/?	+	-/?	-/?	-/?	
再激发结果	+	-/?	-/?				-/?	-/?	
是否可用其他合理 的原因解释	-	-	+	-	-	-	++	+	+

291 注： + 表示肯定，或阳性结果；
 292 - 表示否定，或阴性结果，或暂未获得结果的情况；
 293 ± 表示时间关系不能排除；
 294 ++ 表示可用其他“更加”合理的原因解释；
 295 -/? 表示去激发/再激发结果为阴性，或尚未进行
 296 去激发/再激发，或不适用去激发/再激发。

297 五、可疑且非预期严重不良反应个例报告相关要求

298 在药物临床试验期间可疑且非预期严重不良反应
 299 （ Suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR ）快速
 300 报告工作中，对于采用本指导原则中五分法判定依据作出判
 301 定结果为“肯定有关”、“很可能有关”、“可能有关”的 SUSAR
 302 个例均需要进行快速报告；对于采用本指导原则中二分法判

定依据作出判定结果为“相关”的 SUSAR 个例需要进行快速报告。

若采用其他的分类方法和判定标准，应注意其科学性，并按照 ICH E2A 指南对于符合要求的 SUSAR 个例进行快速报告。

六、参考文献

1. 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会.关于发布药物临床试验质量管理规范的公告 (2020 年第 57 号). (2020 年 4 月)

2. CIOMS Working Group VI on the Management of Safety Information from Clinical Trials , Council for International Organizations of Medical Sciences. Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VI .New York :Renouf Pub Co Ltd,2005 .
<https://cioms.ch/publications/product/management-of-safety-information-from-clinical-trials-report-of-cioms-working-group-vi/>.

3. WHO-UMC.The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment[EB/OL].Uppsala: WHO-UMC, 2018-04-06[2023-02-01]. https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf

- 325 4. Danan G , Teschke R . RUCAM in drug and herb induced
326 liver injury: The update[J].International Journal of Molecular
327 Sciences, 2015, 17(1):14.
- 328 5. ICH Guideline.E2A:Clinical Safety Data Management:
329 Definitions and Standards for Expedited
330 Reporting.[EB/OL].ICH,2018-04-06.[2023-02-01].
331 [https:// database. ich. org/ sites/
332 default/files/E2A_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf).
- 333 6. Austin Bradford Hill.The environment and disease:
334 association or causation?[J].J R Soc Med. 2015 Jan; 108(1):
335 32– 37.DOI:10.1177/0141076814562718.
- 336 7. 王大猷.药物不良反应报告评价之评价——因果评价在药
337 物警戒中的作用与地位.药物不良反应杂志.1999(01): 41-
338 44.
- 339 8. 朱永琪.关于新药的不良反应和因果关系分析评价问题.中
340 国医药导刊.1999(01): 51-52.
- 341 9. 魏水易,王士民,舒丽芯.药物安全性的评价方法(III)——药
342 物不良事件的因果评价.药物不良反应杂志.2001(04): 244-
343 248.
- 344 10.Saad A W Shakir , Deborah Layton.Causal association in
345 pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on
346 the application of the Austin Bradford-Hill criteria[J].Drug

- 347 Saf. 2002;25(6):467-71. doi: 10.2165/ 00002018-
348 200225060- 00012.
- 349 11.孙定人, 齐平, 靳颖华.药物不良反应(第3版). 人民
350 卫生出版社, 2007. 4-38.
- 351 12.周文. 药物流行病学. 人民卫生出版社, 2007. 110-112.
- 352 13.曾繁典, 郑荣远, 詹思延, 杜晓曦.药物流行病学(第2版).
353 中国医药科技出版社, 2016. 341-343.
- 354 14.吕雄文.药物流行病学. 中国医药科技出版社, 2021.
- 355 15.Manel De Silva Wijayasinghe,Inna Pendrak,Nicholas Rees.
356 快速报告标准之二:严重性及因果关系评价.中国药物警
357 戒.2009(05): 317-320.
- 358 16.魏晶,王瑜歆.药品不良反应报告因果关系评价方法概述.
359 中国药物警戒. 2011.8(10): 600-603.
- 360 17.魏戍,谢雁鸣.国内外不良反应因果判断原则及评价方法解
361 读.中国中药杂志.2012.37(18): 2744-2747.
- 362 18.钟莹.药物不良反应因果关系评价方法的对比.广州中医药
363 学.2015. DOI: CNKI:CDMD:2.1015.363404.
- 364 19.王春华,胡晓,杨翠翠,等. I期临床试验中不良事件的因果
365 关系评价.药物不良反应杂志.2019(01): 30-35.
- 366 20.黄仟,温泽淮.倡议建立协调统一的药物不良反应因果关系
367 评价标准.中国新药杂志.2021(12): 1132-1136.
- 368 21.国家食品药品监督管理总局. 中药新药临床研究一般原

- 369 则. (2015 年 11 月)
- 370 22.国家药品监督管理局药品审评中心.中药药源性肝损伤临
371 床评价指导原则. (2018 年 6 月).
- 372 23.国家药品监督管理局.关于发布个例药品不良反应收集和
373 报告指导原则的通告 (国家药监局 2018 年第 131 号) .
374 (2018 年 12 月).
- 375 24.国家药品监督管理局药品审评中心.抗肿瘤创新药上市申
376 请安全性总结资料准备技术指导原则. (2020 年 12 月).
- 377 25.国家药品监督管理局药品审评中心.抗肿瘤治疗的免疫相
378 关不良事件评价技术指导原则. (2022 年 5 月).
- 379 26.国家药品监督管理局药品审评中心. 临床试验中的药物
380 性肝损伤识别、处理及评价指导原则. (2023 年 7 月)