

第 1 章

药物安全及药物警戒的理论和定义

什么是不良事件（AE）、严重不良事件（SAE）、药物不良反应（ADR）以及可疑、非预期、严重不良反应（SUSAR）？什么是可疑的、预期、严重不良反应？预期、非预期、列出（listed）和未列出（unlisted）是什么意思？

注：除非另有说明，本书中的“药”“药品”或“医药产品”也应包括“生物制品”和“疫苗”。

1.1 理论

多年来，安全问题相关的术语和定义有许多变化，药物警戒术语和缩写也有些混乱。下面是一些常用术语的释义，其中，表 1-1 为相关缩写列表，在本手册的首字母缩写部分有更多关于药物警戒中使用的缩写。

大多数国家的“官方”和公认的定义均基于国际协调会议（International Conference on Harmonization, ICH）E2A 指南，在以下章节中一并给出。请注意，ICH 已于 2015 年更名为国际人用药品注册技术协调理事会，仍简称为 ICH（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human）。

1.2 ICH 对不良事件（AE）的定义

不良事件（AE）是指任何发生在患者或临床试验受试者用药后的不利医学事件。它并不一定与药物治疗有因果关系（ICH E2A）。

不良事件可以是一种不利的、与用药目的无关的体征（也包括异常的实验室检查结果等）、症状或疾病，与药物使用时间相关性，不考虑是否与药物有因果关系（ICH E2A）。

表 1-1 首字母缩写和缩略词

首字母缩写	释义
AE	不良事件，有时称为药物不良事件（ADE），FDA 也解释为不良事件经历
API	药物活性成分
AR	不良反应，有时称为药物不良反应（ADR）

续表

首字母缩写	释义
CCSI	公司核心安全信息
CFR	联邦法规（美国）
DCSI	研发核心安全性信息
GVP	药物警戒质量管理规范（用于欧盟上市后）
ICH	国际人用药品注册技术协调理事会（前身为国际协调会议）
IME	重要医学事件
SAE	严重不良事件
SAR	疑似不良反应（Suspected Adverse Event），或被称为严重不良反应（Serious Adverse Event）
SADR	严重的（Serious）药物不良反应，或被称为疑似（Suspected）药物不良反应，目前两者均不常用
SUSAR	可疑且非预期严重不良反应，用于欧盟和除美国以外地区的临床试验中；与FDA非预期且可疑严重不良反应的概念相似（FDA没有相关缩略语）
NSAE	非严重不良事件
NSAR	非严重不良反应

1.3 EMA对不良事件（AE）的定义

服用药物的患者或临床试验受试者发生的任何不利医学事件，且不一定与该治疗有因果关系 [指令 2001/20/EC 第 2 (m) 条]。因此，不良事件可能是任何不利的、与用药目的无关的体征（如异常的实验室发现）、症状或疾病，无论是否与药物相关（EMA，《药物警戒质量管理规范》附件 1 中定义）（http://www.EMA.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guide/2013/05/WC500143294.pdf）。

在药物警戒和除临床试验之外的情况下，服用药物的患者发生的任何不利医学事件，该事件不一定与治疗有因果关系。

1.4 FDA对不良事件的定义

FDA对“不良事件”的定义如下：

- 对于上市后的情况：人们使用药物后发生的任何不良事件，无论是否与药物相关，包括以下情况：在正规医疗实践中使用药物时发生的不良事件；无论是否故意过量用药而发生的不良事件；药物滥用引起的不良事件；停药引起的不良事件；以及任何预期的药理作用失效 [21CFR314.80 (a)]。

- 对于临床试验的情况：受试者使用药物后发生的任何不利的医学事件，无论是否与药物相关。在实践中，大多数人使用“AE”一词来指在使用药物过程中发生的任何“坏事”，但并不意味着坏事是由药物引起的。坏事并不一定由活性成分导致，也可能是由原

料药、辅料、包装、储存问题或其他问题导致。

1.5 不良反应 (AR)

同义词：药物不良反应 (ADR)、可疑不良 (药物) 反应或严重不良反应 (SAR)、副作用、不良反应 (见EMA GVP模块附件1定义)。

- 对于批准上市前 (即尚未上市、试验性) 产品, 定义如下:

“任何剂量下发生的, 所有有害的、与用药目的无关的药物反应都被认为是药物不良反应。”这意味着“药物与不良事件之间至少存在合理的可能性, 即因果关系无法排除。” (ICH E2A)

- 对于已上市的药品, 定义如下:

“在人体上使用正常剂量来预防、诊断、治疗疾病或改善生理功能时出现的有害的、与用药目的无关的药物反应。” (ICH E2A)

EMA (GVP模块附件I定义): 有害且非预期的药物反应。药物反应意味着药品和不良事件之间的因果关系存在合理的可能性 (见GVP模块附件 I)。与不良事件相反, 不良反应的特征是怀疑药品和事件之间存在因果关系。出于监管报告目的, 如果事件是自发报告的, 即使作为主要来源的医疗专业人员或消费者不知道或未说明因果关系, 它也符合不良反应的定义。因此, 医疗专业人员或消费者报告的所有自发报告均被视为可疑不良反应, 因为它们传达了主要来源者的怀疑, 除非主要来源者明确声明他们认为事件无关或可以排除因果关系。

1.6 严重不良事件 (SAE) 和严重不良反应 (SAR)

不良事件 (“AE”) 和不良反应 (“AR”) 之间的关键区别是因果关系的概念。“事件”仅仅是发生的“坏”事件, 但“反应”抓住了事件与药物暴露之间的关系。

严重不良事件或反应是指以下不利的医学事件 (在任何剂量下):

- 导致死亡。
- 危及生命。

(**注意：**严重中的“危及生命”的定义是指患者在不良事件发生时即刻存在死亡的风险, 并非是指假设将来发展严重时可能导致死亡。)

- 导致住院或现有住院时间延长。
- 导致永久或显著的残疾/功能丧失。
- 先天性异常或出生缺陷。
- 重要医学事件。

必须运用医学和科学的判断决定是否对其他的情况快速报告, 如重要医学事件可能不会立即危及生命、死亡或住院, 但可能危及患者或需要采取医疗措施来预防如上情况之一的发生, 也通常被视为是严重的。例如, 针对过敏性支气管痉挛在急诊室或在家进行了强

化治疗，未住院的恶病质或惊厥，产生药物依赖或成瘾（ICH E2A）。

EMA认为任何疑似的由于药物污染所导致的感染都属于严重不良反应。

需要注意的是，一个事件或反应可能同时满足一个或多个严重性标准。然而，只要满足一项标准，就可以认定该事件/反应是严重的。要判定个例安全报告（ICSR）是严重的，只需要其中任意一条AE满足严重性标准即可；如果要确认某个ICSR是非严重的，则需要该ICSR所有的不良事件都必须是非严重的。

FDA对临床试验中严重不良事件或反应的定义 [21CFR312.32 (a)] 如下：

如果研究者或研究申办方认为该不良事件或疑似不良反应导致以下任何结果，则认为“严重的”：死亡、发生危及生命的不良事件、住院治疗或延长现有住院时间，持续或/和严重丧失正常生活功能，或先天性异常/出生缺陷。如重要医学事件可能不会立即危及生命、死亡或住院，但可能危及患者或需要采取医疗措施来预防如上情况之一的发生，也通常被视为是严重的。例如，需要在急诊室或家中进行强化治疗的过敏性支气管痉挛，未住院的恶病质或惊厥，产生药物依赖或成瘾。

FDA对临床试验可疑不良反应的定义如下：

药物有引起不良事件的合理可能性，就IND安全性报告而言，“合理可能性”是指有证据表明药物与不良事件之间存在因果关系。疑似不良反应是指因果关系的确定程度低于不良反应，即药物引起的任何不良事件。

1.7 非严重不良事件（NSAE）和非严重不良反应（NSAR）

如果事件或反应不符合任何严重性标准，则该事件或反应不严重。

1.8 FDA对疑似不良反应（SAR）和疑似不良反应药物（SADR）的定义

任何与药物使用存在合理可能性的不良事件。就IND安全性报告而言，“合理可能性”指有证据表明药物与不良事件之间存在因果关系。疑似不良反应是指因果关系的确定程度低于不良反应，即药物引起的任何不良事件。

这里的重点是“疑似”一词，它意味着事件与药物存在某种程度的因果关系。它可能是严重的或非严重的。

1.9 可疑的非预期严重不良反应（SUSAR）

EMA在临床试验中使用此术语描述怀疑由药物引起的严重的并且未在参考安全信息（如研究者手册）中列出（即非预期）的SAR。具体参见“严重”和“非预期”的定义。尽管FDA的用语类似于SUSAR，但并没有正式使用这一定义或缩写；FDA对此概念的措辞是“可疑、非预期、严重不良反应”。此类SAR通常会在欧盟触发快速报告程序，并考

虑向FDA快速报告（见下文）。缩略词“SUSAR”仅适用于临床试验数据，它不适用于上市后阶段的自发报告。

1.10 可疑的预期严重不良反应

EMA在临床试验中使用该术语描述怀疑是由药物引起的严重的且已经在参考安全信息（如研究者手册）中已列出（即预期的）的SAR。具体参见“严重”和“预期”的定义。尽管FDA相关术语的应用与EMA类似，FDA没有在21CFR312.32（a）中定义该术语，也没有正式使用该术语。

1.11 FDA对非预期不良事件的定义

上市前：FDA在21CFR312.32（a）中对临床试验中的“非预期”进行了定义：

如果不良事件或疑似不良反应未在研究者手册中列出，或与已列出的既往已观察到的特异性或严重性不一致，或研究者手册非必要或不可用，与一般研究计划中描述的风险信息或当前申请修订后的其他地方不一致，该不良反应或疑似不良反应被认为是“非预期的”。例如，根据这一定义，如果研究者手册仅提及肝酶升高或肝炎，则肝坏死将被认为非预期（因为更严重）。同样，如果研究者手册仅列出脑血管意外，则脑血栓栓塞和脑血管炎也是非预期的（因为有更高的特异性）。本定义中的“非预期”，也包含在研究者手册中提到同类药物预期的不良事件或疑似不良反应，或仅根据药物的药理学特性预测可能发生，但并没有被特别提到与正在研究的药物有关的不良事件或疑似不良反应。

上市产品：考虑药品当前说明书文件〔包装说明书或产品特性概述（SmPC）〕中未包含的任何药物不良事件经验。这包括可能在症状和病理生理上的表现与说明书文件中已列出的事件一致，但由于更严重或特异性更高，而与已列出事件不同的事件。FDA在21CFR314.80（a）中提供了一个例子：如果说明书文件仅提及肝酶升高或肝炎，则肝坏死是非预期的（因为更严重）。

被视为“药物类相关”（即据称在该类药物的所有产品中出现）的不良事件，以及说明书文件（包装说明书或SmPC）或研究者手册中提及的不良事件，但未具体描述为与该产品发生的事件，被视为非预期事件。

1.12 EMA对非预期不良反应的定义

不良反应，其性质、严重程度或结果与SmPC〔指令2001/83/EC第1（13）条〕不一致，这包括SmPC中提到的药物类相关反应，但未具体描述为本产品发生的不良反应。对于国家授权的产品，相关的SmPC是由接收不良反应报告的成员国监管当局批准的（通常使用当地语言）。对于欧盟集中授权产品，相关SmPC是欧盟委员会授权的SmPC。在人用药品委员会（CHMP）同意授予上市许可与委员会决定授予上市许可之间的时间段内，

相关SmPC为CHMP意见所附的SmPC（EMA GVP模块附件1定义）。

当产品特性概述（SmPC）用作参考文件时，这些不良反应称为未标明（unlabeled），这与未列出的（unlisted，见下文）大不相同。

注：对于在欧盟注册的产品，欧盟SmPC是唯一参考文件，甚至涉及临床试验中的ICSRs；研究者手册是临床试验ICSR的参考文件，但仅限于产品未注册时。

1.13 EMA对说明书文件未列出的不良反应的定义

公司核心安全信息（CCSI）中未明确列为可疑不良反应的不良反应。这包括性质、严重程度、特异性或结局与CCSI中的信息不一致的不良反应。它还包括CCSI中提到的药物类别相关反应，但未具体描述为本产品导致的反应 [GVP附件IV，ICH-E2C（R2）]。

1.14 不良事件的预期性（说明书文件已列出和已标注的不良事件）

与“非预期”相反，“预期”指的是研究者手册或说明书文件（包装说明书或SmPC）中注明的事件。一个复杂的问题是，上市药品有两种不同的标签参考文件，一个是监管机构批准的处方信息（例如，包装说明书或SmPC等），这可能因国家/地区而异，另一个是公司的核心安全信息（CCSI）。后者提供给监管机构，但这是一份由公司推动的文件，通常不需要监管机构批准。通常情况下，这些文件可能不完全相同但非常相似，但也可能并不完全如此。CCSI包含公司对最基本安全性信息的立场，无论产品在任何地区上市销售，在每个监管机构批准的说明书文件中均包含这些信息。CCSI中可能不包括在常规批准的说明书文件中的事件/反应，但反之不成立。如果事件/反应没有在SmPC中，则是未标明。如果没有在产品核心说明书文件（即产品的CCSI）中列出，则是“未列出”。如果事件/反应没有在说明书文件或SmPC中列出，则属于“未标明”。上市后阶段的定期汇总报告中，CCSI用于判断是否已“列出”。

因此，一个事件是预期的还是非预期的，取决于它是否出现在安全性参考信息（RSI）中：未上市产品的研究者手册或FDA批准的上市产品说明书文件。在欧盟，未上市产品也是如此，但对于上市产品，非预期事件/反应可能未标明（不在SmPC中）或未列出（不在CCSI中）。

1.15 药物安全及药物警戒实践

在实际运用中，这些定义相当模糊和混乱，并且也会定期变更。上文引用的GVP附录I定义文件是一份包含EMA定义的综合性文件，从中可以获得更全面的关于欧盟（以及其他地方）使用的上市后药物警戒相关定义，它们与FDA的定义非常相似。

不良事件是使用药物（生物制剂或疫苗等）时发生的非预期“坏事”。它们可能是或

可能不是由于药物本身[“活性成分”或“活性药物成分”(API)]、剂型、产品中的辅料(如非活性成分、填料)、包装(如某化合物从容器中浸出并混合到液体药物产品中)、污染物、制造问题、潜在疾病或其他未知原因造成的。因此,不良事件并不意味着药物(即活性成分)必然导致“坏事”发生。

不良反应是指与药物之间存在因果关系“合理可能性”的不良事件。有人认为合理可能性意味着不能排除这种关系。这种看法可能过于极端,因为它意味着除非因果关系可以被绝对、肯定地排除,否则就是“可能相关的”,或者因果关系存在“合理的可能性”。FDA在2012年12月的IND安全报告指南中(<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm227351.pdf>)对此进行了详细讨论,并表示如果“没有足够的证据表明该药物有合理的可能导致不良事件”,他们不希望看到这些病例作为加速IND报告去进行报告。这样做是为了让发送给FDA的信息更可能是“可解释的,并将有意义地有助于评估研究药物的安全性,并提高安全报告的整体质量”。因果关系的概念在第22章中有更详细的讨论。因此,可能或很可能由药物引起的不良事件是ADR或AR。

这些术语在实际应用中正在被疑似不良反应取代,疑似不良反应强调怀疑药物可能是导致不良事件的原因或可能导致不良事件。从逻辑上来说,我们现在有了“可疑、非预期、严重不良反应”一词。在许多国家,在疑似不良反应基础上同时满足“严重”和“非预期”两个标准,即为向政府卫生机构提交临床试验快速报告的标准。该说法的含义与欧盟临床试验中进行快速报告的SUSAR非常相似。

可疑的、预期的、严重的不良反应通常不必作为快速报告向政府机构提交。它们通常定期(如每年)或在最终研究报告中提交。但是,一些监管辖区要求,如果与产品存在合理的因果关系的可能性,需要提交所有“严重”不良反应(SARs),无论是否预期。

预期性通常属于一个高度主观的范畴。包含在产品参考文件(临床试验的IB或已批准药物的上市后说明书文件)中的事件或反应属于预期的。但是,与之相比更具特异性或更严重的事件或反应被认为是非预期的。因此,如果研究者手册(IB)产品说明书文件中包含“肺炎”,而患者患有“链球菌肺炎”,这被认为是非预期的,因为“链球菌”的名称更为具体。同样,如果仅肺炎是已标明的,则“致命肺炎”被认为是非预期的(见第22章)。

这里的结论是存在多个定义和变体。在美国、欧盟和其他许多地方,但并非所有情况下,这些或多或少都构成了同样的“可快速”上报的病例。尽管相关/不相关的定义存在细微差异,但从根本上说,在临床试验中可以快速报告的病例可归结为严重(死亡、危及生命、导致住院、残疾/无行为能力、出生缺陷)、相关(“合理可能性”即不良事件是由药物引起的)和非预期(不在IB中或仅包括在说明书文件中药物类相关反应事件部分)。

另一个细微差别是临床试验报告因果关系确定的责任:(仅)FDA已将此责任分配给申办方,而在其他地方,申办方或研究人员的判断均适用。一般来说,人们在应用这些定义时应该保持保守原则,如果有人必须讨论或辩论某件事是否严重和/或相关和/或非预期,那么它就是严重的。也就是说,如果对这三个定义中的任何一个有任何疑问,应选择更保守的判断(严重的、相关的、非预期的)。