

T/YHPACIA

云南省健康产品和化妆品行业协会团体标准

T/YHPACIA 0—0000

化妆品不良反应关联性评价指南

Guideline for Cosmetic Adverse Reactions Causality Assessment

(征求意见稿)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上

20XX—XX—XX 发布

202X—XX—XX 实施

云南省健康产品和化妆品行业协会 发布

目 次

前言 1

引言 1

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 关联性评价原则与方法 2

5 关联性评价结果 3

参考文献 7

编制说明 8

前 言

本文件按照GB/T 1.1—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。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由云南省健康产品和化妆品行业协会提出并归口。

本文件起草单位：云南省药品评价中心

本文件主要起草人：蒋晓峰、李雪燕、龚雪蕾、李渔、李浩民、马洁、顾华、杜娟

引 言

化妆品不良反应（Cosmetic Adverse Reactions）因果关系判定的关联性评价，对于个例化妆品不良反应评价和化妆品不良反应监测数据的有效利用至关重要。对所发生的不良反应与怀疑化妆品之间的关联性进行科学、客观的评价，及时有效的发现化妆品不良反应风险信号，是确保化妆品上市后安全监管和消费者用妆安全的重要环节。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，难以满足化妆品不良反应关联性评价的客观性和科学性。因此，制定《化妆品不良反应关联性评价指南》，规范评价方法，统一评价细则和评价标准，具有重要意义。本指南的发布与推广，不仅可提升化妆品不良反应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，从而有效挖掘化妆品风险信号，也可为化妆品企业对产品安全性评价维度的开展提供重要参考。

化妆品不良反应关联性评价指南

1 范围

本文件规定了化妆品不良反应的术语和定义、关联性评价规范。

本文件适用于化妆品注册人/备案人、化妆品生产/经营企业、医疗机构等化妆品不良反应报告单位及政府相关监测管理部门在国家化妆品不良反应监测系统中填写化妆品不良反应报告表或对化妆品不良反应报告开展关联性评价。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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。

《化妆品监督管理条例》（国务院令 第727号）

《化妆品不良反应监测管理办法》（国家药品监督管理局2022年第16号公告）

《化妆品注册人、备案人收集和报告化妆品不良反应指南（试行）》（国家药品不良反应监测中心2024年4月发布）

《化妆品不良反应报告表填写指南（2022）》（国家药品不良反应监测中心2022年发布）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 化妆品（Cosmetic）

是指以涂擦、喷洒或者其他类似方法，施用于皮肤、毛发、指甲、口唇等人体表面，以清洁、保护、美化、修饰为目的的日用化学工业产品^[1]。

3.2 化妆品不良反应（Cosmetic Adverse Reactions）

化妆品不良反应，是指正常使用化妆品所引起的皮肤及其附属器官的病变，以及人体局部或者全身性的损害^[1]。

常见的化妆品不良反应包括以下九种类型：

3.2.1 化妆品接触性皮炎（cosmetic contact dermatitis）

接触化妆品后，在接触部位和/或其邻近部位发生的刺激性或变态反应性皮炎。

3.2.2 化妆品光感性皮炎（cosmetic photocontact dermatitis）

接触化妆品后，因化妆品某些成分和紫外线特定波段的共同作用，在接触部位引起的光毒性或光变态反应性皮炎。

3.2.3 化妆品皮肤色素异常 (cosmetic dyschromia of skin disease)

因接触化妆品后，在接触部位或其邻近部位发生的慢性色素异常变异；或在化妆品接触性皮炎、光接触性皮炎消退后局部遗留的皮肤色素沉着或色素减退甚至脱失。

3.2.4 化妆品痤疮 (cosmetic acne)

因连续接触化妆品一段时间后，在接触部位出现粉刺、丘疹等痤疮样损害。

3.2.5 化妆品唇炎 (cosmetic cheilitis)

唇部使用化妆品数小时至数日内发生的唇炎。

3.2.6 化妆品毛发损害 (cosmetic hair diseases)

因接触化妆品后，出现的毛发脱色、变脆、分叉、断裂、变形、失去光泽和脱落等病变。

3.2.7 化妆品甲损害 (cosmetic nail diseases)

因接触化妆品后引起的甲部色泽变化、甲板粗糙、变形、软化、脆裂、剥离、增厚或甲周皮炎等甲板损伤及甲周围软组织损伤。

3.2.8 化妆品荨麻疹 (cosmetic contact urticaria)

接触化妆品后数分钟至数小时内发生、并在24h内可消退的皮肤黏膜水肿性红斑及风团。

3.2.9 化妆品激素依赖性皮炎 (cosmetic corticosteroid-addictive dermatitis)

连续使用非法添加糖皮质激素的化妆品6周以上，接触部位皮肤出现红斑、潮红、毛细血管扩张、丘疹、脓疱、色素变化及皮肤萎缩等症状，并有不同程度的灼热、瘙痒或干燥，一旦突然停用后出现原有皮肤病复发或加重及激素反跳三联征的慢性炎症性皮肤病。

3.3 严重化妆品不良反应

是指正常使用化妆品引起以下损害情形之一的反应^[2]：

(一) 导致暂时性或者永久性功能丧失，影响正常人体和社会功能的，如皮损持久不愈合、瘢痕形成、永久性脱发、明显损容性改变等；

(二) 导致人体全身性损害的，如肝肾功能异常、过敏性休克等；

(三) 导致住院治疗或者医疗机构认为有必要住院治疗的；

(四) 导致人体其他严重损害、危及生命或者造成死亡的。

4 关联性评价原则与方法

根据时间相关性、去激发、再激发、其他解释、实验室检查结果5个方面，评价患者/消费者发生不良反应与使用怀疑化妆品的相关性，判定是否由其他接触物、原发皮肤疾病等因素所导致。

4.1 时间相关性

根据使用化妆品与化妆品不良反应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3种情况:

4.1.1 判断为“是”:使用怀疑化妆品与相关化妆品不良反应发生时间先后顺序合理,即用妆在先,相关化妆品不良反应在后,并且首次使用怀疑化妆品与发生反应有合理的时间间隔,符合相应化妆品皮肤病诊断的潜伏期特点。

4.1.2 判断为“否”:使用怀疑化妆品与相关化妆品不良反应发生时间先后顺序不合理,或者使用怀疑化妆品与发生反应的时间间隔不合理。

4.1.3 判断为“不明”:使用怀疑化妆品与相关化妆品不良反应发生时间顺序无法明确,且无法合理的判断与怀疑化妆品的使用有关或符合相应的不良反应表现。例如,使用怀疑化妆品较长时间后不明原因发生不良反应;连续使用多种化妆品难以明确时间顺序;使用怀疑化妆品期间不良反应症状反复出现;使用怀疑化妆品期间无不良反应表现,停用一段时间再次使用后出现不良反应;无法获知不良反应发生时间和怀疑化妆品使用时间的具体情况等。

4.2 去激发

根据停用化妆品后不良反应变化与相应诊断的化妆品皮肤病的临床表现是否相符来判断是否为去激发,包括以下3种情况:

4.2.1 判断为“是”:发生化妆品不良反应后,停止使用怀疑化妆品后不良反应症状减轻、消退,或不良反应表现和转归符合相应化妆品皮肤病的进程和结果。例如:激素依赖性皮炎,不良反应症状在停用相关产品后可能出现加重,再次使用产品后可获短暂改善。

4.2.2 判断为“否”:发生化妆品不良反应后,停止使用怀疑化妆品后不良反应症状未减轻甚至进一步加重的,或不良反应表现和转归不符合相应化妆品皮肤病的进程和结果。

4.2.3 判断为“不明”:发生化妆品不良反应后,未停止使用怀疑化妆品;根据化妆品不良反应报告信息描述无法获知是否停用怀疑化妆品的,或者无法获知停用怀疑化妆品后不良反应表现和转归是否符合相应化妆品皮肤病的进程和结果的情形。例如,截至患者/消费者就诊或反馈不良反应时仍未停止使用怀疑化妆品;同时停用多种怀疑化妆品,无法确定具体是停用哪一种化妆品后的不良反应变化;停止使用怀疑化妆品的同时接受对症治疗,无法确定不良反应变化及转归与可疑化妆品的停用是否相符合;患者/消费者没有复诊,无法获知患者停用后不良反应的结果等。

4.3 再激发

根据化妆品不良反应症状消失后,患者/消费者再次使用怀疑化妆品是否再次出现同样反应判断是否为再激发,包括以下4种情况:

4.3.1 判断为“是”:化妆品不良反应症状消失后,患者/消费者再次使用怀疑化妆品后再次出现相同化妆品不良反应症状的,或不良反应症状符合相应化妆品皮肤病临床表现的。

4.3.2 判断为“否”：化妆品不良反应症状消失后，患者/消费者再次使用怀疑化妆品后未再次出现相同化妆品不良反应症状的或症状不符合相应化妆品皮肤病临床表现的。

4.3.3 判断为“未再使用”：未再使用怀疑化妆品的。

4.3.4 判断为“不明”：根据化妆品不良反应报告信息描述无法获知是否再次使用怀疑化妆品的，或者化妆品不良反应症状未消失的情况下再次使用怀疑化妆品，或者无法获知是否出现相同化妆品不良反应症状的。例如，再次使用怀疑化妆品与首次使用时的情况（如用法用量、使用部位及使用频率、使用持续时间、并用化妆品情况等）不同或不能明确是否相同，或再次使用怀疑化妆品后所发生的不良反应表现不完全相同等。

4.4 其他解释

结合不良反应表现分析患者/消费者是否存在其他物质过敏（如粉尘过敏、紫外线等其他接触物过敏），原发皮肤疾病情况、用药情况、使用怀疑化妆品前已有皮肤屏障受损等来判断是否可以排除其他因素作用导致不良反应的发生，包括以下3种情况：

4.4.1 判断为“是”：患者/消费者发生不良反应可以排除因接触其他物质过敏、疾病、用药、使用怀疑化妆品前已有皮肤屏障受损等因素作用所导致的情形。

4.4.2 判断为“否”：患者/消费者发生不良反应不能排除因接触其他物质过敏、疾病、用药、使用怀疑化妆品前已有皮肤屏障受损等因素作用所导致的情形。

4.4.3 判断为“不明”：根据不良反应报告信息无法获知患者/消费者是否接触其他物质过敏、疾病情况、用药情况、使用怀疑化妆品前是否已有皮肤屏障受损等信息的情形。

4.5 实验室检查结果

根据原物斑贴试验、成分斑贴试验、光斑贴试验等实验室检查结果来辅助判断不良反应与怀疑化妆品的使用是否有相关性，包括以下4种情况：

4.5.1 判断为“是”：与怀疑化妆品相关的实验室检查结果符合相应化妆品皮肤病诊断的为阳性反应(+)。

4.5.2 判断为“否”：与怀疑化妆品相关的实验室检查结果不符合相应化妆品皮肤病诊断的为阴性反应(-)。

4.5.3 判断为“不明”：无法通过实验室检查结果判定不良反应与怀疑化妆品使用有相关性的，或根据不良反应报告信息无法获知患者/消费者是否进行相关实验室检查的情形。

4.5.4 判断为“未做”：患者/消费者未进行原物斑贴试验、成分斑贴试验、光斑贴试验等实验室检查的。

5 关联性评价结果

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。

5.1 肯定

化妆品不良反应的发生与使用怀疑化妆品有合理的时间顺序；可以排除其他疾病、接触物等因素作用影响来解释；停用怀疑化妆品后不良反应表现和转归合理；再次使用怀疑化妆品后再次出现同样反应；得到实验室检查结果表明不良反应与怀疑化妆品使用有相关性，可判定为“肯定”。详见表1。

表 1 评价结果为“肯定”需要满足的条件

时间相关性	去激发	再激发	排除其他解释	实验室检查结果	关联性评价结果
是	是	是	是	是	肯定

5.2 很可能

满足以下2种情形之一，可判定为“很可能”：

表 2 评价结果为“很可能”需要满足的条件

时间相关性	去激发	再激发	排除其他解释	实验室检查结果	关联性评价结果
是	是	不明/未再使用	是	是	很可能
是	是	是	是	未做/不明	

5.3 可能

满足以下12种情形之一，满足以下条件之一即可判定为可能：

表 3 评价结果为“可能”需要满足的条件

时间相关性	去激发	再激发	排除其他解释	实验室检查结果	关联性评价结果
是	是	是	是	否	可能
是	是	不明/未再使用	是	否/未做/不明	可能
是	是	是/不明/未再使用	否/不明	是/否/未做/不明	可能
是	是	否	是/否/不明	是/否/未做/不明	可能
是	不明	是/否/不明/未再使用	是/否/不明	是/否/未做/不明	可能
是	否	是/不明/未再使用	是/否/不明	是/否/未做/不明	可能
是	否	否	是/不明	是/否/未做/不明	可能
是	否	否	否	是/未做/不明	可能
不明	是	是/否/不明/未再使用	是/否/不明	是/否/未做/不明	可能
不明	否/不明	否/不明/未再使用	否/不明	是	可能
不明	否/不明	否/不明/未再使用	是	是/否/未做/不明	可能
不明	否/不明	是	是/否/不明	是/否/未做/不明	可能

5.4 可能无关

满足以下3种情形之一，可判断为“可能无关”，具体见表 4。

表 4 评价结果为“可能无关”需要满足的条件

时间相关性	去激发	再激发	排除其他解释	实验室检查结果	关联性评价结果
-------	-----	-----	--------	---------	---------

否	是/否/不明	是/否/未再使用/ 不明	是/否/不明	是/否/不明/未做	可能无关
是	否	否	否	否	
不明	否/不明	否/未再使用/不明	否/不明	否/不明/未做	

5.5 待评价

报表内容填写不齐全，等待补充后再评价。

注：此项为监测机构对报告进行评价时如因信息不齐，需要补充材料等才能进行评价时可选择待评价。

5.6 无法评价

报表信息缺项太多，且资料无法补充获得，因果关系难以判断。

参 考 文 献

- [1] 国家药品监督管理局. 《化妆品监督管理条例》[EB/OL]. (2020-06-16) [2025-06-20].
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20250416144446121.html>
- [2] 国家药品监督管理局. 关于发布《化妆品不良反应监测管理办法》的公告（2022 年第 16 号）[EB/OL]. (2022-02-21) [2025-06-20].
<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20220221165805149.html>
- [3] 国家药品不良反应监测中心. 关于发布《化妆品注册人、备案人收集和报告化妆品不良反应指南（试行）》的通知 [EB/OL]. (2024-04-19) [2025-06-20].
- [4] 国家药品不良反应监测中心. 《化妆品不良反应报告表填写指南（2022）》[Z]. 2022.
- [5] GB 17149.1—1997 化妆品皮肤病诊断标准及处理原则 总则
- [6] 中华医学会医学美学与美容学分会激光美容学组, 中国医学装备协会皮肤病与皮肤美容分会护肤品和护肤材料学组, 中国医师协会整形与美容分会激光美容学组, 等. 化妆品皮肤不良反应诊疗指南(2024 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2024, 57 (6): 485-492. doi: 10.35541/cjd.20230674
- [7] 国家药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测工作手册[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 页码49-51

《化妆品不良反应关联性评价指南（征求意见稿）》 编制说明

一、标准起草的基本情况

《化妆品不良反应关联性评价指南》研究是国家药监局监管科学三期课题，国家局药品监管科学体系建设重点项目《化妆品不良反应标准研究》的子课题《化妆品不良反应关联性评价指南》（草案），由国家药品不良反应监测中心与云南省药品评价中心合作开展。云南省药品评价中心组织昆明医科大学第一附属医院、普洱市药物警戒中心、云南贝泰妮生物科技集团股份有限公司等单位联合开展相关研究，研究人员通过文献检索、调查研究、数据分析等方式探索细化化妆品不良反应关联性判断指标。

研究表明：随着人民生活水平的不断提高，中国已是世界上第二大化妆品消费国，消费者使用化妆品的频率与产品种类等均大幅增加，同时引发化妆品不良反应的数量也在逐年增长（全国每收到的化妆品不良反应报告已从2015年的2.7万份增长到2024年30余万份）。截至2024年，国家化妆品不良反应监测系统中云南省辖区已有1505家相关机构单位在系统中注册用户，监测上报化妆品不良反应报告。目前我国在用的1997年国家技术监督局和卫生部联合发布《化妆品皮肤病诊断标准及处理原则》（GB17149.1~7—1997）等化妆品皮肤病诊断7项国家标准，主要规范化妆品皮肤病的临床诊断和治疗，内容上侧重于临床诊疗，对于我们国家化妆品不良反应监测中收集的不良反应报告还缺乏系统性、规范性的化妆品不良反应关联性评价指导，导致各类报告单位、监测机构监测员在分析判

断上存在主观性和不一致性。

基于上述情况，拟制定《化妆品不良反应关联性评价指南》团体标准，用于判断不良反应和化妆品之间的相关性，指导各级监测机构和报告单位（化妆品注册人/备案人、生产企业、经营者、医疗机构等）开展相关工作。

（一）主要工作过程

2024年3月至5月云南省药品评价中心组建《化妆品不良反应关联性评价指南》标准研究工作组，梳理前期工作和任务分配；2024年5月至7月开展了文献研究工作，检索梳理近年来国内外化妆品不良反应关联性评价研究的文献及相关资料，同时根据专家咨询和文献分析的相关资料，确定调查对象和调查内容；2024年7月-9月根据专家咨询意见修改预调查问卷并开展预调查，收集分析预调查问卷。2024年10月至2025年1月根据预调查结果，制定和发放正式调查问卷，开展问卷调查、调研走访、咨询交流等工作并进行数据收集、统计分析；2025年2月至5月起草《化妆品不良反应关联性评价指南》（初稿）并进行专家咨询，同时建立试点试用《化妆品不良反应关联性评价指南》（初稿）测试指南（初稿）的可行性及适用性，收集相关意见建议。通过大量的研究分析、资料查证及方法的确认工作，编制出《化妆品不良反应关联性评价指南》标准（讨论稿）。经进一步验证结合反馈的意见，对标准工作组讨论稿进行了认真的修改，于2025年6月形成了标准征求意见稿，由组长审核后报云南省健康产品和化妆品行业协会。

（二）主要参加单位和工作组成员及其所做的工作等

《化妆品不良反应关联性评价指南》标准研究工作组由云南省

药品评价中心、普洱市药物警戒中心、昆明医科大学第一附属医院和云南贝泰妮生物科技集团股份有限公司组成，包括 8 名工作组成员，详见下表。

序号	姓名	职务/职称	所在单位	项目中的分工
1	蒋晓峰	中心主任	云南省药品评价中心	项目第一责任人
2	李 渔	中心副主任/副主任药师	云南省药品评价中心	项目具体责任人，负责课题总设计、沟通协调，项目各环节质量控制
3	李雪燕	化妆品监测部部长/主管药师	云南省药品评价中心	项目技术负责人，负责项目方案实施、项目执行过程中沟通协调，组织开展问卷调查，资料收集、数据分析，指南撰写
4	龚雪蕾	监测评价员/药士	云南省药品评价中心	负责参与项目实施，问卷调查，文献检索、资料收集分析，记录会议纪要，指南撰写
5	李浩民	监测评价员/药士	云南省药品评价中心	负责参与项目实施，问卷调查、资料收集分析，记录会议纪要，指南撰写

6	马 洁	中心副主任	普洱市药物警戒中心	负责参与项目实施, 问卷调查, 资料收集分析, 现场调研, 指南撰写
7	杜 娟	主任药师	云南省药品评价中心	负责参与项目实施, 问卷调查, 相关资料分析, 指南撰写
8	顾 华	教授	昆明医科大学第一附属医院	负责参与项目实施, 临床病例收集、分析评估, 相关资料分析, 指南撰写
9	郑彦晨	注册事务主管/主管药师	云南贝泰妮生物科技集团股份有限公司	指南试用, 抽样评价

标准研究工作组制定了科学可行的研究方法和实施计划并进行了数据资料分析及指南初稿试用验证等。

1. 定性研究方法

(一) 文献分析法: 对国内外化妆品不良反应关联性评价的文献、政策、标准进行系统梳理, 提取关键主题和争议点。

(二) 专家咨询法 (Delphi 法): 通过两轮匿名问卷调查或会议, 收集专家对评价指标、影响因素、流程的共识。

(三) 深度访谈: 半结构化访谈各级监管人员和临床医生等从事化妆品不良反应监测的工作人员, 挖掘实操中的难点和主观判断依据。

(四) 项目小组讨论: 组织多学科专家 (如皮肤科、临床医学、

预防医学、生物医学等学科专家)对化妆品因果关系判定逻辑进行讨论,提炼共性观点。

2. 定量研究方法

(一) 问卷调查法:通过向监测机构和报告单位开展问卷调查、调研走访、咨询交流、病例(案例)分析等,收集关联性评价判断指标、标准及专家共识等定性与定量资料进行数据分析,设计和制定研究方案及结构化调查问卷,收集医疗机构的大样本数据,撰写《化妆品不良反应关联性评价指南》(初稿)。

(二) 数据库分析(回顾性研究):选取国家化妆品不良反应监测系统中2024年1月—12月化妆品不良反应初步判断为化妆品接触性皮炎的180份个例报告,分别采用4种方法进行关联性评价,使用SPSS 25.0统计学软件分别对两位评价者运用同一评价方法的评价结果一致性和两两对比4种评价方法的评价结果一致性进行Kappa检验。

(三) 实验研究(试点单位测试):选取4个州市的试点单位应用指南初稿,对比新旧标准的评价结果一致性(如Kappa值)以及对新标准的意见和建议。

3. 混合设计方法

研究阶段	定性方法	定量方法	整合策略
指南开发	专家访谈→提取评价维度	问卷统计→验证维度重要性	定性结果指导定量问卷设计
	项目小组讨论	数据库分析评价	定量数据解释
数据分析	争议重点	方法适用性	定性分歧

4. 问卷调查情况

预调查共收到浙江、上海、福建、广东、江苏、云南 6 个省份 213 份，剔除 12 份内容重复、填写错误的问卷后，对剩余 201 份问卷进行分析。运用经典测量理论与项目反应理论对预调查数据进行信效度检验，结果显示：问卷整体 Cronbach's α 系数为 0.81，各维度信度系数均大于 0.8，表明问卷具有良好的内部一致性。

正式调查时全国 31 个省市中 23 个省市积极参与此次问卷调查，参与度达 74.19%。共收集问卷 5202 份，经严谨的数据清洗流程，剔除错填、重复、信息不完整的问卷 633 份，最终纳入分析的有效问卷为 4568 份，有效率高达 87.81%。

5. 数据回顾性分析结果

研究运用 Karch 与 Lasagna 评定法、Naranjo 评定法、欧盟决策树因果关系评价模型及我国现行化妆品不良反应 4 种评价方法，对 180 例个例报告进行因果关联判定。经卡方检验 ($\chi^2 = 41.32$, $df = 12$, $p < 0.001$)，结果显示不同方法的判定结果存在显著差异。对比结果详见第四部分核心创新和展望部分。

分歧处理成效：针对评价过程中出现的 37 例（占比 20.6%）分歧案例，本研究组建由 3 名具有高级职称且入选药品/化妆品安全性评价专家库的成员构成复核小组。采用德尔菲法进行两轮独立评价与意见整合，每轮评价后对专家意见进行统计分析，并将汇总结果反馈给专家，供其参考调整判断。最终达成一致结论的案例占比

94.6%，通过计算 Cohen's Kappa 系数 ($Kappa=0.87$)，充分验证了多方法交叉验证机制在提升评价准确性与一致性方面的有效性，为后续构建标准化评价流程提供了坚实的实证依据。

通过对比上述 4 种方法，本研究初定的《指南》(草案)和 Naranjo 评定法一致性较高，Kappa 值分别为 0.873 和 0.807，显示出很好的一致性；欧盟决策树以其结构化的流程设计在基层应用中具有操作便捷的优势，然而在处理多产品混合暴露、慢性病程等复杂病例时，漏判率高达 18%，且对评价者的专业知识背景和从业经历要求较高，Kappa 值仅为 0.412；Karch 与 Lasagna 评定法也存在相同问题，Kappa 值为 0.455，因此 Karch 与 Lasagna 评定法和欧盟决策树因果关系评价法一致性“一般”。

6. 《指南》试点应用数据分析结果

研究采用多中心平行对照设计，在云南省 4 个地理区位、经济水平及化妆品产业结构具有代表性的州市开展试点研究。基于分层抽样原则，从行政监管、医疗服务及生产经营三个维度选取 12 家试点机构，包括 4 个州、市级监测机构，3 个县、区级监测机构，3 所不同等级医疗机构以及 2 家具有行业标杆性的化妆品注册人/备案人/生产企业。各试点单位监测员，分别对 180 例化妆品不良反应报告进行独立评价，样本量确定依据 Cohen 关于组间比较的效应量计算方法，确保研究具有 80% 以上的统计检验效能。

研究采用 Kendall W 协调系数 (Kendall's coefficient of concordance) 作为评价一致性的核心指标，Kendall W 协调系数，也称作 Kendall 系数，Kendall 和谐系数，或者 Kendall 一致性系数等。它的应用场景为 M 评价者对于 N 个选手（或对象，作品等）

进行评价的一致性程度研究。通过 Kendall 协调系数的计算，可以科学客观地测量评价的一致性水平。Kendall 协调系数取值在 0~1 之间，通常情况下：Kendall 协调系数 < 0.2 则说明一致性程度较差；0.2~0.4 之间说明一致性程度一般；0.4~0.6 之间说明一致性程度中等；0.6~0.8 之间说明一致性程度较强；0.8~1.0 之间说明一致性程度很强。分析结果 Kendall 协调系数检验呈现出显著性 ($p=0.000 < 0.05$)，意味着 12 个试点机构的评价具有关联性，即说明评价具有一致性。同时 Kendall 协调系数为 0.614，介于 0.6~0.8 之间，说明评价一致性程度较强。

二、与我国有关法律法规和其他标准的关系

《化妆品监督管理条例》（国务院第 727 号令）明确规定我国建立化妆品不良反应监测制度，为做好新时代的化妆品安全监管工作指明了方向；《化妆品不良反应监测管理办法》明确界定了监管部门、化妆品注册人、备案人在化妆品不良反应报告与评价方面所肩负的法律义务，其中“第四章不良反应分析评价”明确指出化妆品注册人、备案人、各级监测机构等应当对化妆品不良反应与产品的关联性等进行分析评价，为化妆品不良反应关联性评价工作提供了明确的法规要求。1997 年国家技术监督局和卫生部联合发布《化妆品皮肤病诊断标准及处理原则》（GB17149.1~7—1997）等化妆品皮肤病诊断 7 项国家标准，该标准是配合 1989 年《化妆品卫生监督条例》实施制定的标准，主要规范化妆品皮肤病的临床诊断和治疗，内容上侧重于临床诊疗，对于我们国家化妆品不良反应监测系统中收集的不良反应报告内容缺乏规范性、可操作性的化妆品不良反应关联性评价指导。2017 年国家药品不良反应监测中心发布了《化妆品不

不良反应监测工作指南(试行)》(内部文件),对监测机构开展化妆品不良反应监测工作的内容、程序、要求等做出了统一的规定,其中对“关联性评价”这个核心环节提出参考借鉴了药品不良反应关联性评价的5个方面原则进行综合分析,但还缺乏科学细化操作流程、评价指标及判定标准,上报单位(医疗机构、化妆品注册人/备案人等)、监测机构分析判断时存在主观性和不一致性,亟需制定具有较强操作指导性的《化妆品不良反应关联性评价指南》。2024年4月,国家药品不良反应监测中心发布了《化妆品注册人、备案人收集和报告化妆品不良反应指南(试行)》指出,关联性评价即评价所使用化妆品与发生的不良反应之间的相关性。本研究制定的《化妆品不良反应关联性评价指南》团体标准也是基于该指南中指出的“化妆品不良反应关联性评价主要考虑五个方面”,同时参考了上海市市场监督管理局发布的DB 31/T 12—2023《化妆品皮肤病评判技术规范》和《化妆品皮肤不良反应诊疗指南》(2024版)。

三、国外有关法律、法规和标准情况的说明

2005年,欧洲化妆品协会(Colipa)还专门颁布了关于不良事件报告管理的指南(ColipaGuidelines on the Management of Undesirable Event Reports,2005),并在2008年进行了修订。该指南推荐了化妆品不良反应的关联性评价方法,即欧盟化妆品不良反应关联性评价方法,采用了决策树模式开展评价,但使用评价方法的前提是评价人员应有医学、自然科学及其他知识背景,同时还要具备充分的化妆品及警戒数据管理知识。具体包括以下三类因果评价标准方法:一是临床症状与产品使用之间的相关性分析;二是产品使用时间与事件发生时间之间的关联性考察;三是产品再激发

或医学检查结果的评估。在进行评价时，必须充分考量临床症状的性质、发生的部位、产品使用的部位以及可能存在的混淆因素。临床症状可分为匹配和非匹配两类，其中非匹配症状不足以证明产品使用与事件发生之间的因果关系。鉴于消费者自主使用化妆品的实际情况，多重暴露以及物理原因如天气条件等，均应被视为潜在的风险因素。关于时间关系的分析，旨在验证时序性的合理性，这涉及到事件发生和消失的时间节点。时序性可分为合理、不明确和不合理三种情况。在缺乏明确的时序性数据时，至少需要有两个症状的出现才能对因果关系进行评价。此外，附加检查如过敏试验等，在化妆品领域中常被用于辅助判断。这些检查的结果应由专家进行解读。同时，其他检查手段如血液或生物学检查也可根据实际情况进行考虑。产品再激发的过程应在医学监护下进行，且再激发的条件需与首次暴露时相同。为便于操作应用，行业专家还编制了关联性评价方法的决策树，以辅助完成关联性评价工作。根据决策树的分析结果，可将关联性评价结果分为 5 种评价结果：很可能(very likely)、可能(likely)、不明确(questionable)、不太可能(unlikely)、排除(excluded)。评价过程始于对临床症状的审查，并遵循决策树所设定的标准分析信息。若再激发过程中出现的症状与最初不同，则关联性评价应相应降低一个等级。若医学检查证实存在其他原因导致事件发生，则最终判定结果应为“排除”。

法国卫生安全与健康委员会（AFSSAPS）在 2010 年明确指出，因果关系评估在于“探究化妆品与特定临床和/或临床旁表现之间的关联”。每个产品均需独立进行此评估。法国因果评价法省去了“肯定相关”与“与药物无关”的评价，认为其不属于因果关系评价的

正式术语，因为尚无法得出明确的因果关系结论说明肯定相关和肯定无关。这一评估不仅为后续的产品纠正措施提供了重要依据，还为产品正确使用的建议以及国家或欧洲层面的法规制定（如使用限制、包装标签上的警告、有限浓度或禁止）提供了参考。

美国，《化妆品良好生产规范（草案）》（Cosmetic Good Manufactu-ring Practices(draft guidance)）中建议化妆品企业对收到的不良事件报告进行评估，并记录不良反应的类型和严重程度、是否已主动将不良事件报告 FDA 等内容，但该规范属于指导文件，不具有强制性。因此，美国化妆品不良反应报告主要依靠企业自律进行。承担化妆品不良反应监测评价工作的机构为 FDA 下设的食品安全与营养中心（Center for FoodSafety and Applied Nutrition, CFSAN），不良反应报告系统（adverse event reporting system, CAERS）由 CFSAN 建立并管理。按照药品管理的化妆品（如防晒类、祛斑美白类化妆品等）管理工作则由 FDA 下设的药品评价与研究中心（Center for Drug Eva-luationand Research, CDER）负责。FDA 在收到不良反应报告后，将报告放入 CAERS 数据库，CFSAN 的临床审评员会对 CAERS 中的报告进行评估，以监控产品的安全性，如果发现了潜在的安全隐患，则会开展进一步评估。FDA 鼓励报告可疑的反应，但并没有对每一份报告确认其因果关系。在关联性评价方法上，FDA 未强制规定统一标准，但实践中常参“Karch-Lasagna 法”。该方法通过五项核心指标判定因果关系：1. “时间关联性”（症状出现与使用时间是否合理）；2. “已知反应类型”（是否属于成分的已知不良反应）；3. “去激发试验结果”（停用后症状是否缓解）；4. “再激发试验结果”（复用后症状是否复现，因伦理限制较

少实施); 5. “排除其他原因”(如合并用药或基础疾病)。根据满足指标的数量, 因果关系分为五级: “肯定” “很可能” “可能” “可疑” “不可能”。

日本的化妆品监管以《药事法》为基础, 实行“分类管理制度”, 在不良反应评价中, 日本融合“WHO-UMC 法”和“Karch-Lasagna 法”, 并强调“实验室验证”: 1. “初步筛查”: 通过问卷收集使用习惯与症状时间窗; 2. “临床评估”: 皮肤科医生进行体格检查(皮损类型与分布); 3. “实验室检测”: 强制斑贴试验(接触性皮炎)或光斑贴试验(光毒性反应)。

四、标准的制订与起草原则

本标准的制定符合产业发展的原则, 本着先进性、科学性、合理性和可操作性的原则以及标准的目标、统一性、协调性、适用性、一致性和规范性原则来进行本标准的制定工作。

本标准起草过程中, 主要按 GB / T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分: 标准化文件的结构和起草规则》进行编写。本标准制定过程中, 主要参考了以下标准或文件:

(一) 国家药监局。关于发布《化妆品不良反应监测管理办法》的公告(2022 年第 16 号) [EB/OL]. (2022-02-21) [2025-06-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20220221165805149.html>

(二) 国家药品不良反应监测中心。化妆品注册人、备案人收集和报告化妆品不良反应指南(试行) [Z]. 2024.

(三) 国家药品不良反应监测中心。化妆品不良反应报告表填写指南(2022) [Z]. 2022.

（四）GB 17149.1—1997 化妆品皮肤病诊断标准及处理原则总则

（五）中华医学会医学美学与美容学分会激光美容学组，中国医学装备协会皮肤病与皮肤美容分会护肤品和护肤材料学组，中国医师协会整形与美容分会激光美容学组，等. 化妆品皮肤不良反应诊疗指南（2024 版）[J]. 中华皮肤科杂志，2024，57（6）：485-492. doi: 10.35541/cjd.20230674

（六）国家药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测工作手册[M]. 北京：中国医药科技出版社，2012：页码 49-51

（七）DB 31/T 12—2023 化妆品皮肤病评判技术规范

（八）沈璐，路长飞，刘巍，等. 欧盟化妆品不良反应关联性评价方法简介 [J]. 中国药物警戒，2014，11（03）：140-143. DOI:10.19803/j.1672-8629.2014.03.004.

五、各项技术内容确定依据

（一）化妆品关联性评价主要考虑五个方面原则即根据时间相关性、去激发、再激发、其他解释、实验室检查结果 5 个方面，评价患者/消费者发生不良反应与使用怀疑化妆品的相关性，判定是否由其他接触物、原发皮肤疾病等因素所导致。主要依据国家药品不良反应监测中心 2017 年发布的《化妆品不良反应监测工作指南（试行）》、2024 年《发布的化妆品注册人、备案人收集和报告化妆品不良反应指南（试行）》、我国药品不良反应关联性评价方法等确定。

（二）对时间相关性、去激发、再激发、其他解释、实验室检查结果五项内容的判断细化及评价结果判定，依据国家药品不良反

应监测中心 2022 年发布的化妆品不良反应报告表填写指南（2022 版）、2024 年《发布的化妆品注册人、备案人收集和报告化妆品不良反应指南（试行）》，化妆品皮肤不良反应诊疗指南（2024 版）及开展大数据问卷调查统计分析结果等来确定。

六、其他需要说明的事项(含涉及专利情况说明)

无 。

云南省健康产品和化妆品行业协会