·药物临床试验规范与进展专栏·

儿童药物临床试验严重不良事件报告分析及规范策略

郭春彦,张　怡,杨禹欣,梁宇光,丁　倩,王　谦,张　萌,宋丽娟,张成玥,孙　雨,郭　鹏*
(国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院临床研究中心,北京 100045)

[摘要]　**目的:**分析儿童药物临床试验严重不良事件报告存在的问题,提出规范的报告策略,保障儿童研究参与者的安全和合法权益,健全儿童临床试验的药物警戒体系。**方法:**分析我院2015年1月1日—2025年4月30日上报医学伦理委员会的药物临床试验中发生的136例严重不良事件(serious adverse event,SAE),分析SAE发生的性别、年龄、专业、药物种类、发生类型、SAE与药物的相关性、SAE报告问题、是否判断为可疑且非预期严重不良反应(suspected unexpected serious adverse reaction,SUSAR)。**结果:**136例SAE中,小儿血液专业发生例数(35例)最多;男童发生例数(77例)多于女童(59例),主要发生于儿童期(86例);药物种类中,治疗用生物制品发生例数最多(76例);对研究参与者的最主要影响是导致住院(124例);SAE与试验药物"肯定无关"例数最多(47例),对临床试验的最主要影响是"剂量不变,继续用药"(76例),SAE判断为SUSAR的共13例。**结论:**规范建立儿童药物临床试验中SAE的报告与处置体系,设计适宜儿童的SAE报告表,高度重视对儿童特有情况的评估,申办者、研究者和伦理委员会必须充分理解儿童与成人SAE谱的差异,强化安全性监测,最大程度保障儿童受试者的权益和安全。

[关键词]　儿童药物临床试验;严重不良事件;用药安全;药物警戒;规范策略
[中图分类号]　R969.4　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003-3734(2026)07-0722-05

Analysis and standardization strategies of serious adverse event reports in pediatric drug clinical trials

GUO Chun-yan, ZHANG Yi, YANG Yu-xin, LIANG Yu-guang, DING Qian, WANG Qian, ZHANG Meng, SONG Li-juan, ZHANG Cheng-yue, SUN Yu, GUO Peng*
(*Department of clinical research center, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, National Children's Medical Center, Beijing* 100045, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To analyze the issues in the reporting of serious adverse events (SAEs) in pediatric drug clinical trials, propose standardized reporting strategies, ensure the safety and legitimate rights and interests of pediatric research participants, and improve the pharmacovigilance system for pediatric clinical trials. **Methods**: An analysis was conducted on 136 SAEs reported to the medical ethics committee of our hospital from our hospital between January 1, 2015 and April 30, 2025. The analysis covered the gender and age of affected children, medical specialities involved, types of drugs, patterns of SAE occurrence, causal relationship with the study drug, reporting issues, and whether they were judged as suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs). **Results**: Among the 136 SAEs, the pediatric hematology specialty had the highest number of cases (35 cases); the number of male cases (77 cases) was higher than that of female cases (59 cases), and most occurred during childhood

[基金项目]　北京市卫生健康科技成果和适宜技术推广项目(BHTPP2024068)
[作者简介]　郭春彦,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向:儿童药物临床试验、临床中药学。E-mail:guochunyan205@163.com。
[通讯作者]　*郭鹏,男,教授,博士生导师,研究方向:儿童药物临床试验、儿童合理用药及药物作用机制研究。E-mail:guopeng@bch.com.cn。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.07.007

(86 cases); among the drug types, therapeutic biological products had the highest number of cases (76 cases); the most significant impact on research participants was the requirement for hospitalization (124 cases); the number of cases where SAEs were "definitely unrelated" to the trial drug was the highest (47 cases), and the most significant impact on clinical trials was "no change in dose, continue medication" (76 cases); 13 cases were judged as SUSARs. **Conclusion**: It is necessary to establish a standardized reporting and handling system for SAEs in pediatric drug clinical trials, to develop SAE reporting forms suitable for children, and to attach great importance to the assessment of children's specific conditions. Sponsors, researchers, and ethics committees must fully understand the differences in SAE spectra between children and adults, strengthen safety monitoring, and maximize the protection of the rights and safety of pediatric subjects.

[**Key words**] clinical trials of drugs in children; serious adverse events; medication safety; pharmacovigilance; regulatory strategies

严重不良事件(serious adverse event, SAE)报告与处置是临床研究中保护研究参与者安全的重要措施,SAE 不仅关系到研究参与者的安全,也是评价干预措施安全性的重要数据。国家药品监督管理局发布的 2015 年 5 月—2017 年 7 月药物临床试验数据核查阶段性报告显示[1],安全性记录、报告方面的缺陷在所有缺陷条款中排第 4 名,占比 10.1%,其中包括未按要求报告 SAE,可见药物临床试验 SAE 报告亟须规范。

随着药物研发的不断创新,临床试验的复杂性、风险性日益增加,SAE 的报告也面临着新挑战。尤其是儿童药物临床试验,因其受试者属于脆弱人群,其生理、心理和发育的特殊性对 SAE 的报告提出了更高要求。本文基于儿童药物临床试验中 SAE 的报告质量,分析试验药物 SAE 报告存在的问题和挑战,提出切实可行的规范策略,提高儿童药物临床试验 SAE 报告的规范性,从而提升儿童研究参与者的安全保障,提高儿童药物临床试验的整体水平。

资料与方法

1 一般资料

纳入我院 2015 年 1 月 1 日—2025 年 4 月 30 日实施的 341 项药物临床试验,上报至医学伦理委员会的 SAE 共计 136 例,涉及 57 项,将同一 SAE 上报的首次报告、随访报告、总结报告、修正报告作为 1 例 SAE。

2 方法

采用 Excel 对纳入的 136 例 SAE 的发生性别、发生年龄、专业分布、药物种类、SAE 类型、SAE 与药物的相关性、SAE 报告存在的问题(报告时间超过要求时限、报告表填写不规范、处置记录不完整、与试验药物相关性判断错误、随访/总结报告未提交)、是否判断为可疑且非预期严重不良反应(suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR)进行统计分析。统计 SAE 类型及与试验药物相关性时,若首次报告、随访、总结报告不完全一致,则以总结报告为准统计;统计 SAE 报告存在的问题时,若 1 例 SAE 同时存在多种问题,则分别进行统计。

结 果

1 SAE 发生的性别与年龄分布

参考《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》[2]中儿科人群年龄划分,可知 SAE 发生年龄集中在 2 ~ 11 周岁的儿童,共计 86 例,占比达到 64%,见表 1。

表 1 SAE 发生受试者的性别及年龄分布

年龄分层	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
新生儿(0 ~ 27 d)	1	0	1	0.7
婴幼儿(28 d ~ 23 个月)	3	2	5	3.7
儿童(24 个月 ~ 11 周岁)	49	37	86	63.2
青少年(12 ~ 17 周岁)	24	20	44	32.4

2 SAE 发生的试验药物注册分类与专业分布

发生 SAE 较多的前 3 位的专业是小儿血液(34 例,25.0%)、小儿免疫(30 例,22.1%)以及小儿神经病(19 例,14.0%)。发生的 136 例 SAE 按试验药物注册分类统计,其中治疗用生物制品发生 SAE 例数最多(76 例,55.9%),见图 1 和表 2。

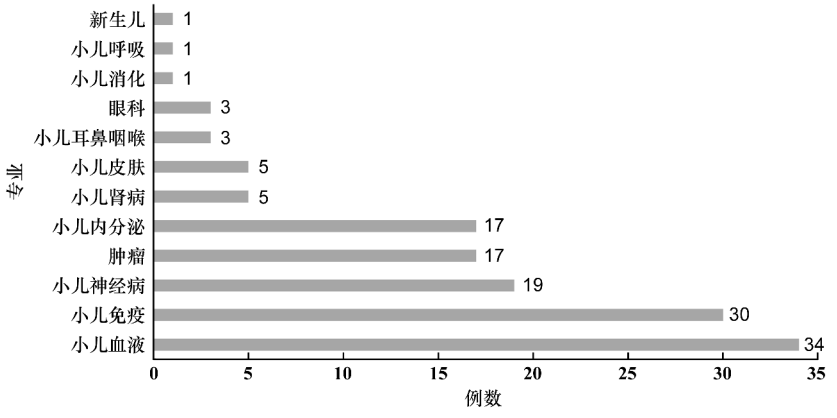


图 1 SAE 发生专业分布

表 2 SAE 发生的试验药物注册分类分布

药物种类	例数	构成比/%
化学药品 1 类	24	17.6
化学药品 2 类	30	22.1
化学药品 3 类	1	0.7
化学药品 4 类	3	2.2
治疗用生物制品	76	55.9
中药	2	1.5

3 SAE 发生的类型、对试验药物的影响分析

136 例 SAE 中,对研究参与者最多见的影响是导致住院(124 例,91.2%),对临床试验最多见的影响是剂量不变,继续用药(见表 3 和表 4)。

表 3 SAE 发生的类型分布

发生类型	例数	构成比/%
死亡	1	0.7
危及生命	4	2.9
导致住院	124	91.2
延长住院时间	7	5.2

表 4 SAE 发生对试验药物的影响

对试验药物的影响	例数	构成比/%
剂量不变,继续用药	76	55.9
停用试验药物	30	22.1
药物暂停后又恢复	13	9.6
不适用(已不在治疗期)	17	12.5

4 SAE 判定与试验药物的相关性及是否判断为 SUSAR 的情况

SAE 与研究药物的相关性以“肯定无关”最多见(47 例,34.6%),最终判断为 SUSAR 的 SAE 共计 13 例,占比 9.6%(见表 5 和表 6)。

表 5 SAE 发生于试验药物的相关性

药物相关性	例数	构成比/%
肯定无关	47	34.6
可能无关	45	33.1
可能有关	37	27.2
肯定有关	3	2.2
无法判定	4	2.9

表 6 SAE 判断为 SUSAR 的情况

是否判断为 SUSAR	例数	构成比/%
是	13	9.6
否	123	90.4

5 SAE 记录存在问题分析

发生的 136 例 SAE 中,记录存在问题的共计 73 例,占比 53.7%,其中以报告表填写不规范发生的例数最多(51 例),占存在记录问题 SAE 总数的 69.9%(见表 7)。

表 7 SAE 记录存在的问题

SAE 记录存在问题	例数	构成比/%
报告表填写不规范	51	69.9
处置记录不完整	16	21.9
报告时间超过要求时限	5	6.8
与试验药物相关性判断错误	1	1.3

讨　论

1 SAE 报告情况分析

通过分析我院 2015 年 1 月 1 日—2025 年 4 月 30 日上报的 136 例药物临床试验 SAE 报告,可知儿童药物临床试验 SAE 多集中发生于儿童期,此阶段

儿童年龄跨度加大,是临床试验入组的主要年龄群体,且处于快速生长阶段,药物可能干扰细胞分裂、激素分泌或器官发育,引发成人不会出现的 SAE。本次调查发现 SAE 在小儿血液发生率最高,这可能是由于疾病本身的高风险性、治疗手段的强毒性、患儿免疫状态的特殊性以及血液系统脆弱性共同导致的。治疗用生物制品是导致 SAE 的主要因素之一,儿童免疫系统处于训练阶段,而生物制剂常为外源蛋白或多肽,容易引发过激应答,触发儿童潜伏感染暴发或自身免疫反应。本次调研发现 34.6% 的 SAE 被判定与试验药物肯定无关,33.1% 的 SAE 被判定与试验药物可能无关,说明大多数 SAE 与试验药物本身无直接关联,而是与研究参与者疾病进展、合并疾病或其他因素有关,如本研究的结果显示,对试验药物的影响中"试验药物剂量不变,继续用药"占比最高,为 55.9%,此结果较高于成人药物临床试验[3-6],提示儿童试验药物在研究对象中表现出更高的安全性,主要因为儿童药物临床试验目前仍多集中于改良型新药、仿制药和进口注册,试验分期以Ⅲ期临床试验为主,因此安全性相对较高。

此外,本研究中发现 SAE 报告表填写不规范和处置记录不完整是 SAE 记录存在的主要问题,其中 5 例 SAE 报告表中研究参与者的转归情况与处置结果描述不一致,例如:勾选了"症状消失无后遗症",但处置记录中仍描述症状持续中;1 例 SAE 处置记录中描述"患儿肝功能恢复到 3 倍正常值上限以下,已恢复试验用药",但 SAE 报告表中对试验药物的影响仍勾选"停用药物"。另有 16 例 SAE 并未记录详细的处置方案,仅以"住院治疗""采取相应治疗"进行描述;1 例受试者上报了 7 次 SAE 报告,反复修正 SAE 与 SUSAR 的判断;1 例 SAE 判断为 SUSAR 上报,但报告表中与试验药物的相关性勾选为"肯定无关"。这可能是因为 SAE 报告表通常涉及多个变量和事件的详细描述,而部分研究者可能缺乏对填写 SAE 报告表的专业知识和技能培训,从而出现填写不规范的情况。这提示在药物临床试验过程中,对 SAE 的收集、记录和判断需要更加严格地规范,以确保数据的准确性和完整性。

此外,22 例为首次、随访、总结一次性报告,《药物临床试验质量管理规范》2020 年版[7]要求研究者应向伦理委员会报告由申办方提供的 SUSAR,而 2023 年四部委颁布的《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》[8]要求研究者应当将研究过程中发生的严重不良事件立即向伦理审查委员会报告,因此部分研究者认为仅向伦理委员会报告 SUSAR 即可,无须报告 SAE,提示在药物临床试验中须明确 SAE 上报责任和步骤,建立 SAE 上报的标准操作流程。

从上报的 SAE 中,可知儿童药物临床试验 SAE 谱与成人存在差异,例如:3 例受试者在其参与的药物临床试验中因自身免疫系统问题反复出现呼吸道感染导致住院治疗,2 例受试者出现了非预期的与试验药物可能相关的严重抑郁,2 例受试者因出现眼睛疼痛的不良反应后拒绝上学而进行住院治疗,低龄儿童在出现 SAE 的同时伴有持续哭闹、拒食而引发其他疾病。这些均提示研究者和申办者需考虑儿童独特的 SAE 类型,且儿童处于快速生长发育期,SAE 可能直接影响生长发育、神经认知发育以及性发育,这是成人试验中不存在或不重要的考量。

2 规范化报告与处理策略

针对儿童药物临床试验中 SAE 报告的规范化,本研究紧密结合《药物警戒质量管理规范》[9]和《儿童药物临床试验安全信息评估与报告技术指导原则(试行)》[10](以下简称"《指导原则》"),结合广东省药学会发布的《药物临床试验安全评价·广东共识(2020 年版)》[11]提出以下规范化策略。

2.1 制度与流程规范化 建立独立的儿童 SAE 报告流程以及填写指引,如明确报告表要填写医学诊断,不可罗列症状,规定 SAE 处置的详细情况要包含患者参加研究情况,不良事件的描述、发生时间、持续时间、严重程度、可能原因、合并疾病及用药情况;明确报告的时限与路径,重点关注预期性/非预期性。

2.2 数据采集的规范化 设计符合《指导原则》的儿童 SAE 表单,建议在涵盖 SAE 的基础信息上增加儿童生长发育指标(身高/体重百分位数、青春期 Tanner 分期),合并用药(包括营养补充剂、疫苗),监护人观察的行为学变化(如情绪、睡眠、学习能力)以及 SAE 对儿童特有情况(如生长发育影响、神经认知异常等)的影响等报告内容,同时还需考虑 SAE 对儿童的远期影响,是否需要建立长期随访。

2.3 报告与沟通规范化 参照《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》[12],出现致死/危及生命的 SUSAR 须严格执行 7 d 快速报告,如出现潜在重大风险信号(如肝衰竭、不可逆器官损伤)应启动《指导原则》要求的安全性信息紧急评估流

程,在获知后的 48 h 内上报初步分析结果。建议申办方-研究者-监管机构三方协同,建立儿童 SAE 共享数据库,统一编码(如 MedDRA 术语),定期提交风险汇总报告。对照试验的相似 SAE,应参照《指导原则》《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则(试行)》[13]要求进行累积性安全性分析,及时更新研究者手册。如 SAE 揭示新风险(如青春期性发育受影响、生长发育影响等),按《指导原则》要求,修订知情同意书并重新获取监护人/适龄儿童同意。

2.4 质量控制的规范化 强化稽查与质控,对儿童 SAE 报告开展针对性稽查,检查数据完整性(如是否记录发育参数)、验证因果逻辑(是否考虑儿童生理特点)、审查报告及时性以及实施儿童 SAE 数据溯源(从源数据到病例报告表的一致性核查),确认 SAE 的准确性和完整性。质控人员应定期检查 SAE 的处理和评估结果,确保符合预先设定的标准和流程。

通过以上策略,可系统解决儿童 SAE 报告中的数据碎片化、评估成人化、响应延迟化三大痛点,确保符合“最优化儿童保护”的监管核心要求。

3 结论

高质量的药物警戒是药物临床试验的基本组成部分[9],规范儿童药物试验 SAE 报告与处置不仅是技术问题,更是对儿童生命权与发展权的根本尊重。未来还可探索技术赋能,例如:利用 AI 预测模型(如基于儿童组学数据)提前识别 SAE 高风险个体,打造全球协作;建立全球儿科安全监测网络推动儿童 SAE 数据共享联盟,同时探索“动态知情同意”,监护人可根据试验数据,实时调整参与决策。综上所述,建立规范、透明、敏捷且儿童友好的 SAE 处置体系,是儿科药物研发走向成熟的关键里程碑。

[参 考 文 献]

[1] 国家药物监督管理局食品药物审核查验中心. 药物临床试验数据核查阶段性报告(2015 年 7 月—2017 年 6 月)[EB/OL]. (2017 - 07 - 21)[2025 - 06 - 19]. https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/9136.html.

[2] 国家药品监督管理局. 儿科人群药代动力学研究技术指导原则[EB/OL]. (2014)[2025 - 06 - 18]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20140711112001393.html.

[3] 任曼, 刘梦晓, 李丹, 等. 我院药物临床试验 65 例严重不良事件报告分析[J]. 中国药业, 2021, 30(24): 18 - 20.

[4] 冯惠平, 郑小敏, 王志榕, 等. 我院药物临床试验严重不良事件报告 120 例分析[J]. 海峡药学, 2020, 32(7): 216 - 219.

[5] 张田香, 陆明莹, 张彩霞, 等. 我院药物临床试验中严重不良事件报告 233 例分析[J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3210 - 3212.

[6] 李颖. 药物临床试验中严重不良事件案例收集及规范化干预对策设计探讨[J]. 中国医药指南, 2025, 23(1): 141 - 144.

[7] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2020)[2025 - 06 - 20]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html.

[8] 国家卫生健康委员会, 教育部, 科技部, 国家中医药局. 涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法[EB/OL]. (2023)[2025 - 06 - 20]. https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100375/202302/902b4a1dc3af4aba862a6387e6e376dc.shtml.

[9] 国家药品监督管理局. 药物警戒质量管理规范[EB/OL]. (2021)[2025 - 06 - 20]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210513151827179.html.

[11] 广东省药学会. 药物临床试验安全评价·广东共识(2020 年版)[J]. 今日药学, 2020, 30(11): 731 - 740.

[12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序[EB/OL]. (2018)[2025 - 06 - 20]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f86be6d655db5c711fe660bef22c3bf1.

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则(试行)[EB/OL]. (2023)[2025 - 06 - 20]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20230324150705175.html.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025 - 08 - 10