儿童临床试验药物警戒浅析与思考

崔欢欢，刘文东，王晓晗，王海学，苏 娴*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：参考欧盟儿童用药药物警戒指南，文章分析了儿童临床试验与儿童人群不良反应特征、儿童人群药物警戒要点。结果显示，儿童人群处于生长发育阶段，其不良反应的发生率和性质与成人有所不同，应根据儿童人群生理病理特点，在不良反应的报告与处理、风险控制、信号管理、定期安全性报告与上市后研究等方面加以区分。建议结合我国临床试验期间药物警戒建设现状，加快建立儿童临床试验药物警戒体系，加强儿童受试者保护，以期为我国儿童临床试验药物警戒工作提供参考。

关键词：儿童；药物警戒；临床试验；欧盟
中图分类号：R95 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)11-1551-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.004

Brief analysis and Pondering on Pharmacovigilance in Pediatric Clinical Trials

CUI Huanhuan, LIU Wendong, WANG Xiaohan, WANG Haixue, SU Xian*
(*Center for Drug Evalution, National Medical Products Administration, Beijing 100022*)

ABSTRACT: Refer to the EU Guidelines for pharmacovigilance of pediatric medicines, this paper analyzed the characteristics of adverse reactions in pediatric clinical trials and pediatric populations, and the main points of pharmacovigilance in pediatric populations. The pediatric population is in the stage of growth and development. The frequency and nature of adverse reactions are different from that of adults. According to the physiological and pathological characteristics of the pediatric population, they should be distinguished in terms of adverse reaction reporting and treatment, risk control, signal management, regular safety reports, and post-marketing research. Taking into account the current situation of pharmacovigilance construction during clinical trials in China, accelerate the establishment of a pharmacovigilance system for pediatric clinical trials and strengthen the protection of subjects in pediatric populations.

Key Words: pediatric; pharmacovigilance; clinical trial; EU

近年来，国家持续深化药品审评审批制度改革，多举措鼓励与推进儿童药的研发与上市。据报道[1—2]，2021 年共计 47 个儿童用药和增加儿童适应证的药品在我国获得上市批准，数量远高于往年，其中 14 个纳入优先审评审批序列，包括轮状病毒疫苗、儿童吸入制剂以及中药颗粒剂等重要品种和剂型。儿童用药的申报与审批数量呈现稳步上升趋势。2022 年 1 至 4 月，国家药品监督管理局药品审评中心（以下简称“药审中心”）已完成 30 件儿童用药技术审评任务，共计 21 个品种，包含 8 个优先审评审批品种和 3 个《鼓励研发申报儿童药品清单》品种。儿童用药技术审评任务完成量与 2021 年同期相比增长 90.91%[2]。

精准有力的政策推进与高效的审评速度对儿童用药的安全性监管提出了更高的要求，包括上市前与上市后的全生命周期管理。因为发育中的儿童个体器官结构和代谢能力与成人器官不同，对药物的反应也不同[3]，儿童人群药物不良反应的性质、发生频率、严重程度以及症状表现与成人药物不良反

收稿日期：2022-08-23
作者简介：崔欢欢(1988—)，女，主管药师，硕士，从事新药临床试验管理。
通信作者：苏 娴(1984—)，女，副主任药师，博士，从事新药临床试验管理。
E-mail：sux@cde.org.cn

应存在较大差异，更需要进行专门评估与监管，以加强儿童受试者保护，保障儿童用药安全。

2021 年 12 月 1 日，我国首次发布实施《药物警戒质量管理规范》（Good Pharmacovigilance Practices，GVP）[4]，开展上市前与上市后全生命周期的药物警戒工作。目前，我国药品监管机构尚未针对儿童人群的药物警戒制定特殊要求。本文通过参考欧盟最新版 GVP 儿童人群药物警戒规定 [5]，分析儿童人群临床试验安全性报告要点，以期为完善我国儿童人群临床试验安全性监管提供借鉴。

1　儿童用药临床试验药物警戒概述

1.1　儿童用药临床试验特征

根据人用药品技术要求国际协调理事会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）《E11（R1）：用于儿童人群的医学产品的药物临床研究》，在药物安全性和有效性问题中，儿童人群受试者的年龄划分如下：①早产儿；②足月新生儿（0 至 27 d）；③婴幼儿（28 d 至 23 个月）；④儿童（2 至 11 岁，为儿科年龄分类中狭义的儿童）；⑤青少年（12 至 16 或 18 岁）[3]。

儿童的体格、生理及心理发育是一个动态发展的过程，药物进入人体后，吸收、分布、代谢和排泄与成人均存在显著差异，这决定了儿童临床试验的特殊性。临床试验药物在儿童体内的药物代谢动力学（pharmacokinetics，PK）、药物效应动力学（pharmacodynamics，PD）尚处于探索阶段，且不同年龄段的儿童身体各器官、组织均处于非线性生长状态，其器官（如肝、肾）成熟度的不同也是 PK 存在差异的潜在根源，这些风险因素易致用药过量或不足，从而导致不良反应或危险事件的发生。在一些参与药物分布及代谢研究的儿童中，药物分布容量变化较大。从年龄分析，药物分布容量变化在新生儿时期最大，而儿童时期药物分布容量变化总体呈进行性降低。

1.2　我国儿童用药临床试验现状

根据药审中心发布的《中国新药注册临床试验进展年度报告》[6]，2021 年药物临床试验中含儿童受试者的临床试验为 168 项，在新药临床试验中占比为 8.3%（168/2 033），仅在儿童人群中开展的临床试验在新药临床试验中占比为 3.0%（61/2 033），远远低于全球 11.2%的占比。按药物类型和适应证分析，生物制品的预防性疫苗试验最多，中药以呼吸适应证为主，化学药适应证分布相对分散，无明显趋势特征 [6]。受伦理、临床试验接受度的影响，儿童临床试验开发难度大、投入高、风险大，收益也不足，企业研发动力有限，这是一个世界性的共同难题，在全球范围内普遍存在儿童用药研发比成人用药研发要滞后的问题。

2　儿童用药临床试验药物警戒的特殊性

2.1　儿童不良事件收集的特殊性

由于处于生长发育的特殊阶段，儿童受试者或患者发生药物不良反应的概率可能与成人有较大不同。相较于成人，儿童人群更易发生药物不良反应。主要原因有：儿童人群个体发育期间的生理变化伴随着药效学与药代学参数改变，对药物的有效性和安全性与成人不同；发育中的儿童个体器官使得机体更易发生不良反应，如皮肤、呼吸道、肝、肾、胃肠道、脑、血脑屏障、免疫系统和骨骼等；儿童人群中剂量依赖性不良反应发生概率增加；儿童人群对具有药理活性的辅料敏感性较高 [5]。此外，年龄小的儿童患者不能或很难准确表达服药后的感受。这些都给药物安全管理增加了难度。因此应在儿童人群不良事件收集时关注“儿童特殊性”：①若是涉及需要低龄儿童患者配合填写日记卡的项目，应要求研究者或申办者设计出适宜低龄儿童患者理解的填写方式，例如以笑脸或哭脸判断疼痛程度，并培训监护人如何观察和记录患儿服用试验药物后的情况。②完善严重不良事件（serious adverse event，SAE）的风险预判、防控机制及处理报告程序，比如预期的 SAE 类型、降低预期 SAE 风险的措施、发生 SAE 的诊疗措施、揭盲程序以及终止研究的规定，保证及时随访且访视时受试者及其监护人能正确理解和回答研究者的询问，避免患者 SAE 的遗漏或者获知时间滞后，导致部分风险信号未能及时发现 [7]。③建议研究者和申办者更加明确不良事

件（adverse event，AE）和其他重要变量的定义与术语，确定它们的发生频率和时间段，如何分级、编码和列表，评估它们与研究药物的关系。临床试验中的药物安全性分析应设计单独或汇总统计综合评估 AE，以提供可能的药物不良反应的证据。

虽然临床试验可以通过常规检查确定某些 AE，但很大程度上依赖受试者的报告来检测主观症状，可能造成安全性数据评价误差，并破坏研究和汇总分析之间的比较。

2.2 儿童 AE 评估的特殊性

《药物临床试验期间安全性数据快速报告的标准和程序》[8] 规定：“申请人在药物临床试验期间，判断与试验药物肯定相关或可疑的非预期且严重的不良反应（suspected unexpected serious adverse reaction，SUSAR），均需要按本标准和程序以个例安全性报告的方式快速报告”。AE 的分级和因果关系评估对判断 AE 报告十分关键，是判断原方案是否增加受试者风险、是否需要重新修订方案和知情同意书，以及风险获益比是否仍然合理等与受试者密切相关问题的关键环节。

文献 [7] 评估了美国多项儿童人群临床试验监管强制性要求的安全性报告，结果发现在 3.6%的报告中 AE 的严重性未知，9.3%因果关系评估缺失，12.1%未提及患者结局，32.4%的申办者认为有关进行临床试验的相关实验室（额外检查）或帮助评估所需的病史数据不充分。

儿童人群临床试验中，评估 AE 分级的目的是提高分级精确度。在肿瘤学领域，AE 分级标准是美国国家癌症研究所的《不良事件通用术语标准》（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE），这其中虽然有 790 个 AE 术语是根据实验室数值或临床测定进行分级的，但 62 个术语是属于主观性质的症状（如疼痛、疲劳、抑郁）。文献 [9] 用贝叶斯分级项目反应模型研究了研究者、父母和儿童自身对于 AE 分级的认识差异，结果表明在某些情况下，这些差异可能会影响分级判定，最高可相差两个等级，所以确定当前 CTCAE 中特定的 AE 是否可以以及如何纳入儿童患者自我报告是十分必要的。

同时，针对儿童患者 AE 的因果分析，研究者填报 AE 时不应仅限于对时间的描述，而忽略了患儿的基础疾病、试验药物的用法用量等与 AE 发生原因相关的要素。研究者不仅需要填写判定结果，更需要详细说明具体判断依据，以便申办者、伦理委员会和监管部门掌握充分的信息判断 AE 的发生原因。

2.3 儿童人群 AE 风险控制的特殊性

在儿童临床试验过程中，各参与方必须严格遵守各个国家和地区的法律法规，这是做好风险管理的基本保障。例如，欧洲药品管理局儿科研究计划的目的在于为参加临床试验的儿童提供安全性保障，从而起到风险管理的作用。

申办者必须认识到，临床试验结果可能证明药物对某类患儿有效，也有可能证明其无效，即便此药能使整个患者群体受益，但个别患儿也有受到伤害的可能性，所以必须保证良好的试验设计。在风险管理方面，应该主要强调如何降低风险和降低意外事故的发生率，同时保证有切实有效的快速反应机制，以确保发生意外时可迅速终止试验。

研究者应尽力做出预测并减少已知药物可能给患儿带来的危害。在临床试验开始前，研究人员应充分了解该产品所有的临床前毒性试验和临床试验结果。为了减少风险，儿童临床试验要由经过适当培训和经验丰富的医务人员主导，包括对潜在 AE 的评估和管理。临床试验机构应配备具备儿科抢救能力的专业人员、儿童急危重症抢救的设施设备，具有处理临床试验中突发事件的管理机制和措施。药品管理有利于临床试验的实施过程，试验药物应专柜管理。

值得关注的是儿童人群参加临床试验的依从性也是导致出现 AE 的一大原因，例如某些针剂试验，由于儿童的抵触情绪未连续用药或是上课无法用药而出现疾病复发。还有如血友病患儿因体育课磕碰造成出血等情况，若试验过程中出现此类 AE，伦理委员会应建议申办者或研究者制定对监护人或患儿的关于该临床试验的指导手册，要告知患儿坚持

用药以及用药期间的注意事项。

2.4 儿童临床试验受试者数量有限

众所周知，临床试验因其纳入人群和持续时间有限，入组人群经过严格筛选，对完整不良反应的收集能力有限。较之成人受试者，儿童临床试验受试者较少，故此局限性在儿童临床试验中表现更为显著。例如，由于入组人数较少，无法获取有效样本量，因此可能无法获取准确的不良反应发生率，尤其是在特定的年龄亚组中，甚至无法监测到发生率小于1/100（常见）的不良反应。同时，因其试验持续时间有限，无法识别到需要较长药物使用时间后引发的不良反应。这也意味着儿童临床试验能够收集到的安全性数据有限。

3 规范和完善儿童用药临床药物警戒体系

3.1 提高儿童用药临床试验中AE的伦理审查能力

伦理审查涉及试验设计、试验目的、知情同意及试验风险等多个环节，对保护儿童这一弱势群体受试者权益尤为重要，需要建立与儿童临床试验相匹配的制度和流程。儿童用药临床试验项目审查的伦理委员会不仅需要在整体层面从专业性、伦理性等多个角度规范儿童用药临床试验伦理审查，建立儿童人群参加临床试验的特殊保护规则，平衡受试者风险与受益；也需要在临床试验过程中对AE进行及时和实质性地审查。伦理委员会应特别关注并要求研究者和申办者收集整理相关信息，并对试验药物再次进行安全性分析。

3.2 不良反应的报告与处理

欧盟在GVP儿童人群章节，进一步强调了个例安全性报告（individual case safety report，ICSR）完整性对于风险控制的重要意义。应将患儿的年龄信息，准确规范地填入相应的元素字段，例如新生儿出生的天数、婴幼儿的天龄或月龄以及儿童与青少年的月龄或年龄等信息。若申请人无法获得或提供具体的年龄信息，则应将其纳入相应的年龄亚群。因儿童人群的个体发育程度差异较大，尤其是当不良反应与之相关时，ICSR中也应尽可能包括患者或者受试者的重要发育指标信息。同时，父母在怀孕或妊娠期间服用药物或者哺乳期药物暴露信息，以及出生史信息也应进行收集。

此外，ICSR还应包括药物的适应证，剂型与规格、给药剂量、给药频次、用药周期、给药剂量等完整给药信息，以及不良反应发生时患儿的体质量与身高。以上信息直接影响ICSR的评估质量。报告中的相关元素字段均应准确完整填写，如有必要，申办者或监管机构可提出随访要求，申办者应完善相关字段信息。

3.3 定期安全更新报告（periodic safety update report，PSUR）

用于儿童人群适应证的药品获批后，申请人应持续递交PSUR，在药品全生命周期内对儿童适应证的风险获益持续监测与评估。PSUR中应明确说明在整体儿童人群（或者各年龄亚组）中发现的任何新的安全性问题。若报告周期内有正在进行以及已完成的儿童临床试验，应充分讨论与分析其安全性。此外，若其他非儿童用药获取儿童人群的安全性信息时，也应将其纳入该药品的PSUR，该类安全性信息通常包括超说明书用药与已识别的儿童人群安全性信号。在此情况下，应在PSUR中说明报告周期内药物暴露的儿童患者（受试者）人数、不同年龄亚组的人数以及暴露人数的计算方法等相关信息。监管机构或上市许可持有人也可根据药品现有安全性特征，增加PSUR的报告频率。

3.4 上市后安全性研究

开展上市后安全研究是为了进一步评估药品的安全性和获益风险，评估风险管理措施的有效性，并用于监管决策[10]。若存在以下情况，在上市后研究中纳入儿童人群或者在儿童人群中开展上市后安全性研究均具有重要意义：①研究药物对个体发育系统的影响可能会在较长的药物暴露时间的情况下出现；②药物在儿童人群中的使用依赖于成人或者儿童其他亚组的有效性数据外推；③需要有长期的安全性数据支持药品长期使用，尤其是对于具有新作用机制的药物，以及在婴幼儿人群中需长期使用的药物；④一些安全性问题被认为是由于超说明书用药引起的，儿童患者中存在超说明书用药的可能性较高[5]。

开展儿童人群上市后安全性研究，应考虑儿童人群所处的生长发育阶段和特殊的生理特征。在研究开展的过程中，应对可预见的困难提前研究，制定可行性报告以推动研究顺利展开。欧盟 GVP 建议同时规划上市后研究与临床研究并尽早开展。一旦产品获批上市，申请人即可迅速开展上市后安全性研究以快速解决上市前出现的安全性问题，直至常规上市。

3.5 信号处理

信号是指 1 个或多个来源（包括观察与研究）的报告信息提示某些干预措施与某个、某类不良或有利事件之间存在新的潜在因果关系，或某已知关联事件的新信息，且有必要对该信息进行进一步验证[11]。除应按照 GVP Ⅸ模块开展常规信号管理工作外，欧盟 GVP 指出开展儿童人群的信号管理应考虑与成人之间的差异性，关注与该人群相关性较高的医学事件，加强儿童人群的信号检测。较之成人，儿童人群发生危及生命或者致死等严重程度高的不良反应的频率较高。在对儿童人群进行信号监测时，可考虑采用专门的统计方法与措施，以判断不良反应的类型、严重程度、发生频率和可逆程度是否与已有信息之间存在差异，以及在特定年龄亚组中是否存在混杂因素与疗效改变[5]。

在信号监测中使用统计算法时，统计阈值应基于儿童人群的药物暴露人数，而非整个人群的药物暴露人数。ICSR 的综合评估质量取决于报告数量与信息的完整性，应根据报告整体情况采用合适的检测方法。不良反应的发生与性质往往与个体发育程度相关，在信号分析过程中，应关注不同年龄或者不同发育阶段亚组之间的差异性。

3.6 安全性沟通

关于儿童药物的安全性沟通，欧盟 GVP 建议需要考虑到如今儿童与青少年也越来越多地参与到治疗决策的过程中，应根据该人群对信息接收方式的选择偏好，酌情调整向儿童人群呈现安全性沟通信息的方式。从沟通内容上来说，如有数据支持，欧洲药监局建议额外提供的信息有：药物作用对学习和运动表现的影响；药物与酒精、尼古丁和其他具有药理活性物质的相关作用；给朋友使用药物的风险；正确用药的建议。从沟通媒介上来说，欧盟药监局建议采用儿童和青少年偏好的社交媒体进行安全信息沟通。另外，该建议也适用于其他以沟通为基础开展的风险最小化措施，同时应考虑风险最小化措施的可行性和可接受性，做到有效传递风险信息。

在安全性沟通中，也应包括针对人群关注问题的回复与建议，如药品对生长发育的影响，对认知与生殖功能的影响，以及潜在的长期使用的影响等。

4 讨论

4.1 我国临床试验药物警戒制度体系

2018 年 1 月 25 日，原国家食品药品监督管理总局发布《关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告》（2018 年第 10 号）[12]，要求自 2018 年 5 月 1 日起实施 ICH《E2A：临床安全数据的管理：快速报告的定义和标准》，对临床试验期间快速报告工作提出了明确的要求。药审中心按照新修订的《药品管理法》关于建立全生命周期药物警戒工作的总体要求[13]，以及《药品注册管理办法》中对临床试验安全性报告与临床试验信息登记的监管要求[14]，制定《药物临床试验期间安全信息评估与风险管理规范（试行）》《研发期间安全性更新报告管理规范（试行）》以及《药物临床试验登记与信息公示管理规范（试行）》等注册管理办法配套文件[15—17]，全面推进临床试验药物警戒工作。对于有儿童作为受试者参与的临床试验，《药物临床试验质量管理规范》[18] 对于研究者实施知情同意作出了相应的要求，即“在临床试验过程中，儿童受试者达到了签署知情同意的条件，则需要由本人签署知情同意之后方可继续实施”，以保障儿童受试者权利。

4.2 儿童人群安全性风险处理案例

虽然目前我国尚无针对特殊人群用药制定临床试验安全性管理相关的规范性文件，但是已形成以《药品管理法》为主干，行政法规、部门规章相结合的多层次的监管法规体系。我国临床试验药物警戒体系已逐步建立，可有效保障药物临床试验期间

受试者的安全。

2021 年 5 月，药审中心审核某申请人递交的用于治疗儿童呼吸道感染品种的 SUSAR 时发现，申请人在健康成年受试者中开展单次给药评估食物对该品种药代动力学研究时出现大范围的急性肝损伤，入组 12 例患者，共 8 例 SUSAR 报告，1 例为腹痛，7 例为急性肝损伤，肝损伤受试者均为完成 3 次给药后发生。急性肝损伤发生率约为 58.33%，损伤程度多超过正常上限 3 ～ 5 倍，部分受试者出现腹痛、恶心、发热、肢端及口周麻木感等症状，报告时尚未完全恢复。审评认为该品种在临床试验中出现的急性肝损伤考虑与剂量相关，发生率较高，程度较为严重，且非临床安全性数据有提示肝脏毒性，证据链较为完整。此外，本品适用人群为儿童，耐受力较差，获益风险评估认为该人群风险较大，建议暂停临床试验。

4.4 对我国未来儿童临床试验药物警戒工作的建议

儿童人群处于生长发育的特殊生理阶段，对药物的反应、代谢以及不良反应的临床表现都与成人可能存在较大不同，儿童人群的安全性信息不能简单地用成人安全性信息进行推算。同时，从伦理、研发策略等方面考虑，临床试验中纳入的儿童人群人数相对较少，导致其临床研究安全性信息十分有限。此外，儿童人群用药错误与超说明书用药也时有发生。故针对儿童人群开展特殊人群的临床试验药物警戒，保障儿童人群受试者安全至关重要。建议药品监管部门结合目标人群生理病理特征，制定儿童人群临床试验药物警戒指南，为加快儿童用药研发与上市提供坚实支撑。同时，建议监管部门组建儿童临床试验药物警戒技术委员会，制定儿童临床试验风险监管策略，对出现的重要安全性信号进行评估与风险处理，更好地发挥风险监管责任。

此外，应进一步加强申请人责任主体。申请人应遵循中国 GVP 相关要求，按照法规开展全生命周期的药物警戒工作。在儿童临床研究中，申办者应充分考虑儿童人群的特殊性，实现风险最小化。比如试验设计时要根据已有数据，科学合理设置剂量；方案中应设立明确的降低剂量、停药、停药后重新给药的标准，并根据试验获得的最新数据及时调整；建议设立数据安全监查委员会（Data and Safety Monitoring Board，DSMB）对安全性事件进行评估等。在实施中，应及时对发生的 SAE 进行评估，符合 SUSAR 报告标准的，按照法规要求的时限及时上报监管机构和伦理委员会，定期对发生的不良事件进行累积性分析，评估获益风险比是否发生变化，及时采取必要措施，保护儿童受试者安全。

5 结语

中国《药物警戒质量管理规范》的发布与实施标志着我国药物警戒工作驶入快车道。然而，关于特殊人群，尤其是儿童人群的药物警戒尚处于起步阶段。本文通过对欧盟 GVP 儿童人群药物警戒要点进行梳理，结合具体实践，为我国建立儿童药物警戒制度提供建议，以期加强儿童受试者保护，更好地保障儿童用药安全。

参考文献：

[1] 引领儿童用药迈向春天—国家药监局提高儿童用药可获得性和安全性工作纪实[EB/OL]．(2022-06-10)[2022-08-12]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfo Common/bd6e5f a36b1ccfc05bfd47c31c73bfd8.

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心．国家药监局: 鼓励儿童药研发 加快推进儿童药审评上市[EB/OL]．(2022-06-02)[2022-08-12]．https://www．cde．org．cn/main/news/viewInfoCommon/f11e44465957db1a2474963f75ff68b1.

[3] ICH办公室．E11(R1)：用于儿童人群的医学产品的药物临床研究[EB/OL]．[2022-08-12]．https://www．cde．org．cn/ichWeb/serarch/serarchTitle.

[4] 国家药品监督管理局．国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告(2021年第65号)[EB/OL]．(2021-05-13)[2022-08-12]．https:// www．nmpa．gov．cn /yaopin /ypggtg/20210513151827179．html.

[5] European Medicines Agency．Guideline on good pharmacovigilance practices(GVP) product- or population-specific considerations Ⅳ: Paediatric population [EB/OL]．[2022-08-12]．https://www．ema．europa．eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv_en-0．pdf.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心发布《中国新药注册临床试验进展年度报告(2021年)》[EB/OL]. (2022-06-07)[2022-08-12]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1839a2c931e1ed43eb4cc7049e189cb0.

[7] REEVE B B, WITHYCOMBE J S, BAKER J N, *et al*. The first step to integrating the child's voice in adverse event reporting in oncology trials: a content validation study among pediatric oncology clinicians [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, **60**(7): 1231-1236.

[8] 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]. (2018-04-27)[2022-08-12]. http:/www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=314449.

[9] ATKINSON T M, ROGAK L J, HEON N, *et al*. Exploring differences in adverse symptom event grading thresholds between clinicians and patients in the clinical trial setting [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, **143**(4): 735-743.

[10] European Medicines Agency. Post-authorisation safety studies(PASS) [EB/OL]. [2022-08-12]. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/post-authorisation-safety-studies-pass-0.

[11] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices(GVP) module Ⅸ--Signal management(Rev 1)[EB/OL]. [2022-08-12]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf.

[12] 原国家食品药品监督管理总局. 食品药品监管总局关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告(2018年第10号)[EB/OL]. (2021-08-05)[2022-08-12]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20180125175101686.html.

[13] 国家药品监督管理局. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. (2019-08-26)[2022-08-12]. https://www.nmpa.gov.cn /xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html.

[14] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[EB/OL]. (2020-03-30)[2022-08-12]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20200330180501220.html.

[15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验登记与信息公示管理规范(试行)》的通告(2020年第9号)[EB/OL]. (2020-07-01)[2022-08-12]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5511bd2febfdf157b7d6e5ca70a10c51.

[16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验期间安全信息评估与管理规范(试行)》的通告(2020年第5号)[EB/OL]. (2020-07-01)[2022-08-12]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a1d42f512a341bc079ffb79df91f9cc7.

[17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《研发期间安全性更新报告管理规范(试行)》的通告(2020年第7号)[EB/OL]. (2020-07-01)[2022-08-12]. https://www.cde.org.cn/main/news /viewInfoCommon/afced30f3c45431f04b47a7f3faee971.

[18] 国家药品监督管理局. 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020年第57号)[EB/OL]. (2020-04-23)[2022-08-12]. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglbf/ypzhcglbfzhcwj/20200426162401243.html.