

注册类药物临床试验严重不良事件的现状分析和建议

隋广巍, 王雨佳, 郝妍, 谢玲玉

哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081

摘要: 严重不良事件报告对于体现注册类药物临床试验数据和结果的科学、真实、可靠以及保护受试者权益和安全具有一定价值。国家相关法规要求对严重不良事件报告做出了规定, 但伦理委员会在严重不良事件的受理和审查工作中仍面临着许多困惑和亟待解决的难题。对国内 20 家医院伦理委员会注册类药物临床试验严重不良事件报告要求进行调研和分析, 为伦理委员会做好安全性事件的风险把控, 规范、完善安全性信息报告流程提供参考。

关键词: 注册类药物临床试验; 严重不良事件; 伦理委员会; 伦理管理; 现状分析

中图分类号: R925.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)02-0519-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.02.039

Analysis and suggestions on current situation of serious adverse events in clinical trials of registered drugs

SUI Guangyi, WANG Yujia, HAO Yan, XIE Lingyu

Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China

Abstract: Serious adverse event reports have certain value in reflecting the scientific, truthful, and reliable nature of clinical trial data and results of registered drugs, as well as protecting the rights and safety of subjects. The relevant national regulations require regulations on serious adverse event reports, but the ethics committee still faces many confusions and urgent problems in the acceptance and review of serious adverse events. This article conducts research and analysis on the reporting requirements for serious adverse events in clinical trials of registered drugs in 20 domestic hospitals' ethics committees, providing reference for ethics committees to control the risks of safety events, standardize and improve the safety information reporting process.

Key words: clinical trials of registered drugs; serious adverse event; ethics committee; ethical management; current situation analysis

2020 年 7 月 1 日我国实施新版《药物临床试验质量管理规范》(简称“2020 版 GCP”), 本规范适用于为申请药品注册而进行的药物临床试验^[1]。其中重大变化是优化安全性信息报告, 将 2003 版 GCP 由研究者向伦理委员会报告严重不良事件, 修订为报告可疑且非预期严重不良反应。2020 版 GCP 这一变化要求伦理委员会集中关注可能影响受试者风险的非预期安全性问题^[2]。严重不良事件报告对于体现注册类药物临床试验数据和结果的科学、真实、可靠以及保护受试者权益和安全具有一定价值, 但伦理委员会在严重不良事件的受理和审查工作中仍面临着许多困惑和亟待解决的难题。本文对

国内 20 家医院伦理委员会注册类药物临床试验严重不良事件报告要求进行调研和分析, 为伦理委员会做好安全性事件的风险把控, 规范、完善安全性信息报告流程提供参考。

1 国家相关法规要求

2016 年国家卫生健康委员会颁布的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》第二十六条规定: 在项目研究过程中, 项目研究者应当将发生的严重不良反应或严重不良事件及时向伦理委员会报告; 伦理委员会应当及时审查, 并采取相应措施, 以保护受试者的人身安全和健康权益^[3]。2023 年国家 4 部委联合发布《涉及人的生命科学和医学研究伦理审

收稿日期: 2025-09-12

作者简介: 隋广巍, 女, 山东招远人, 副主任护师, 主要从事医学伦理学和临床研究伦理的研究。E-mail: 1534418335@qq.com

查办法》，与 2016 年《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》并行实施。其中第二十六条规定：除另有规定外，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^[4]。2020 版 GCP 第二十六条、第四十八条明确了研究者、申办者在临床试验期间安全性信息报告的标准要求和路径^[2]。

2 注册类药物临床试验严重不良事件报告要求现状

采用目的抽样法，结合机构综合实力和专业特色进行筛选，选取复旦版《中国医院排行榜》全国肿瘤专科医院和综合性医院排名前 15 名机构，均为国内医疗技术水平领先、诊疗规模较大的标杆性医院，其数据特征可以反映行业核心水平，因其中部分机构伦理委员会未在官网公示注册类药物临床试验严重不良事件报告要求，最终纳入国内 20 家医院（10 家肿瘤专科医院，10 家综合性医院），排除标准仅与数据可得性相关，未引入抽样偏差，样本具有代表性。调研发现国内医院对严重不良事件报告的时限要求、严重不良事件的报告流程、签字要求和严重不良事件报告后判定为可疑且非预期严重不良反应是否重复递交的要求等具体管理细节尚未达成一致，对于死亡事件、妊娠事件管理的重视程度不一。

2.1 严重不良事件报告时限要求和撤回要求

在调研的 20 家医院中，有 13 家医院要求研究者获知严重不良事件后 24 h 内向机构、伦理委员会、申办方报告（除方案另有规定外），持续关注严重不良事件的转归和处理情况，及时收集相关病情资料，当情况发生变化时及时上报新的随访或总结报告；2 家医院要求在 1 个工作日内报告；3 家医院要求及时报告严重不良事件或 24 h 内报告致死或危及生命的可疑严重不良事件；2 家医院不要求报告注册类药物临床试验严重不良事件。目前严重不良事件报告主要通过各医院伦理系统受理。

国际多中心项目的临床试验方案通常要求对疾病本身或疾病进展导致的死亡不视为严重不良事件，也不应报告为严重不良事件；国内多中心项目的严重不良事件报告流程和要求通常完全依据 GCP，对研究者、申办方、伦理委员会的具体角色都有所规定。

在本次调研的 20 家医院中，仅 1 家医院允许撤回报告伦理委员会的严重不良事件，其余 19 家医院未在官网公示的指南中对“严重不良事件报

告后是否允许撤回”做出明确规定。

2.2 严重不良事件报告签字要求

目前国内各医院对于严重不良事件报告的签字要求尚未统一。在调研的医院中，未明确要求签字人的占比 55%，明确要求主要研究者（PI）签署报告的占比 25%。此外，调研发现，执行研究者（Sub-I）、主要研究者的授权人、临床研究协调员（CRC）也可作为签署递交严重不良事件报告的主体。

其中 1 家医院对严重不良事件报告签字有更细致的要求，要求严重不良事件的首次报告和随访报告可由授权的 Sub-I 签署，而首次+总结、随访+总结、总结报告要求必须为 PI 签署。

2.3 严重不良事件报告后判定为可疑且非预期严重不良反应是否重复递交的要求

对于同一事件上报严重不良事件后，后续由谁判定该事件是否为可疑且非预期严重不良反应，且判定为可疑且非预期严重不良反应后是否需要重复递交到伦理委员会，各医院也尚未达成统一。4 家医院明确要求判定为可疑且非预期严重不良反应后，仍需重复递交；2 家医院明确不需要重复递交，其余 14 家医院未做明确要求。

调研发现，其中 1 家医院进一步明确了严重不良事件报告后判定为可疑且非预期严重不良反应的递交要求：申办方在收到研究者上报的与研究相关的致死或危及生命严重不良事件后于 7 d 内做出判断，如为可疑且非预期严重不良反应，按照医院个例可疑且非预期严重不良反应流程进行上报；如为非可疑且非预期严重不良反应，后续由研究者上报该严重不良事件事件的总结报告。

此外还有 1 家医院要求研究者在获知严重不良事件后初步分析是否为可疑且非预期严重不良反应，若是可疑且非预期严重不良反应，在 24 h 内上报，非可疑且非预期严重不良反应的其他严重不良事件在 3 d 内或按照研究方案要求报告，申办者收到研究者报告的严重不良事件或可疑且非预期严重不良反应等安全性相关信息后，评判是否是可疑且非预期严重不良反应，若申办者与研究者判断结果一致时，申办者无须重复递交给伦理委员会；若申办者与研究者判断结果不一致时，申办者应说明理由，并要求按可疑且非预期严重不良反应报告。

因此，目前严重不良事件报告后判定为可疑且非预期严重不良反应的流程细化程度，以及对研究者、申办方的要求总体上仍存在较大差异。

2.4 死亡与妊娠事件的报告要求

在 20 家医院中, 仅 1 家对妊娠事件予以特别关注, 4 家要求死亡事件及时报告。死亡事件、妊娠事件与其他严重不良事件的报告要求基本一致。死亡事件需额外提供死亡证明、尸检报告或最终医学报告; 妊娠事件上报后应随访至何时、是否需提供其他材料未作明确规定。

3 注册类药物临床试验严重不良事件伦理管理困惑与难题

3.1 严重不良事件报告相关法规各有不同

根据 2020 版 GCP 规定, 研究者向申办者报告所有严重不良事件, 伦理委员会要求研究者及时报告所有可疑且非预期严重不良反应。而 2016 年《办法》中明确规定研究者及时将可疑且非预期严重不良反应或严重不良事件报告伦理委员会。本机构伦理委员会依据 2020 版 GCP 要求开始受理注册类药物临床试验可疑且非预期严重不良反应, 同时受理所有本院发生的严重不良事件。

依据现行法规要求, 各医院对伦理委员会是否受理并审查注册类药物临床试验严重不良事件这一问题无法找到统一依据, 实际操作无法达成共识。在 177 家机构中发现, 有 32% 的机构对于医院发生的严重不良事件仍需向医院机构办公室、伦理委员会报告, 37.9% 的机构未做明确要求^[9]。因此, 注册类药物临床试验严重不良事件报告的依据有待进一步明确。

3.2 严重不良事件报告流程和要求有待细化统一

依据 2020 版 GCP, 研究者应将严重不良事件及其随访报告等报告给申办方, 若要求研究者同时将严重不良事件上报伦理委员会, 后续申办方将同一例严重不良事件确定为可疑且非预期严重不良反应后再次报告伦理委员会, 则面临是否需要重新审查的问题。若严重不良事件在医院发生, 研究者先将严重不良事件报告给申办方, 再由申办方报告伦理委员会, 则将流程变得更加烦琐, 且面临着申办方评估耗时或申办方认为无须上报的问题; 若由研究者直接上报伦理委员会, 则需要研究者充分掌握临床试验研究方案和研究者手册的内容。对于严重不良事件, 研究者是最有能力进行医学判断和处理的, 也是最有发言权的^[2]。研究者在安全性报告过程中承担诊疗职责, 伦理委员会等管理部门通常也是通过与研究者沟通, 了解临床试验的临床判断和处置过程。而申办方对安全性信息的掌握更全

面, 分析处理效率更高。因此, 研究者和申办方作为安全性事件的报告方各有优势^[5]。本机构伦理委员会结合法规和报告时限两方面综合考虑, 要求由研究者直接向伦理委员会报告医院严重不良事件。

目前仍有机构尚未使用电子伦理管理系统或系统暂无法实现审阅的便利性, 严重不良反应的报告需要通过打印纸质递交文件, 由研究者签署文件, 在规定的 24 h 时限内签署并完成递交, 若研究者因出差等特殊原因无法签署文件, 严重不良事件报告要在规定的 24 h 时限内完成签署和递交将面临棘手的问题^[6]。本机构目前使用《伦理审查系统》, 存在研究者电子签名是否同样具有法律效力的疑虑; 报告严重不良事件后是否允许撤回, 满足何种条件撤回; 严重不良事件报告数量巨大时, 如何在首次报告审查后持续性关注随访报告等实际问题。伦理委员会对于死亡事件和妊娠事件等特殊事件是否需要特殊关注, 以何流程、何要求管理仍需进一步明确。综上可见伦理委员会对于严重不良事件的报告流程和要求中的诸多管理问题有待细化统一。国家相关监管部门应针对注册类药物临床试验严重不良事件不同报告方式的流程要求、报告人、报告时限、材料准备、存档要求、伦理委员会审查方式和审查重点出台细化规定, 便于涉及安全性信息相关各方统一报告和审查标准。

3.3 严重不良事件伦理管理工作繁重问题有待解决

2020 版 GCP 对可疑且非预期严重不良反应的报告予以特别重视。自 2020 年起, 本医院伦理委员会要求可疑且非预期严重不良反应报告分为本院发生的可疑且非预期严重不良反应和非本院发生的可疑且非预期严重不良反应。其中非本院可疑且非预期严重不良反应涉及药物种类多、报告频次高, 伦理委员会受理和审查压力大。2020 年 7 月—2024 年 8 月本机构伦理委员会受理非本院可疑且非预期严重不良反应报告约 15 000 项次, 纸质材料存档管理同样面临着巨大压力。在此基础上如增加严重不良事件的受理和审查, 且严重不良事件首次上报后, 还伴随着后续随访报告和总结报告的管理, 若后续严重不良事件判定为可疑且非预期严重不良反应需要重新递交, 伦理委员会重新审查, 伦理委员会将面临更重的受理和审查压力。

严重不良事件报告模板通常不统一, 复杂繁多的报告表经常存在各种细节问题, 在受理时需要逐

一核对记录,且面临着 24 h 内报告的紧迫时限要求。1 项研究曾调查过美国食品药品监督管理局 2014 年收到的申办方严重不良事件报告的完整性,结果显示其中 37.9%没有年龄信息,46.9%没有事件日期^[7]。我国机构伦理委员会日常受理工作中收到的严重不良事件报告同样存在这些问题,严重不良事件报告的校准、修改、重复递交耗费大量人力资源,严重不良事件的伦理管理涉及包括研究者、申办方、伦理委员会等各主体,均承担着繁重的工作。严重不良事件报告的负担和报告的信息所带来益处的比例应当被进一步考量。伦理管理亟须探索出一条高效率路径以解决当前面临的许多问题。

4 结语

注册类药物临床试验安全性信息报告具有重要意义。注册类药物临床试验严重不良事件报告和伦理审查可以更好保护受试者安全和权益,保障临床试验数据的质量和完整性,但目前注册类药物临床试验严重不良事件报告要求尚未统一,相关法规政策尚未明了,伦理委员会受理和审查工作面临诸多困惑和难题。研究者向伦理委员会报告盲法研究中的个例严重不良事件是否有价值?是否可以由数据安全与监查委员会对安全性数据进行适当的分析后将有意义的信息提供给伦理委员会^[8]?注册类药物临床试验严重不良事件报告流程要求、与研究者发起临床研究、医疗器械临床试验严重不良事件报告是否应做出详细规定?从而促使伦理委员会更加集中关注于相应的伦理学问题,有利于切实保护受试者,为伦理委员会对注册类药物临床试验严重

不良事件受理和审查管理实践提供更明确的可行性依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药监局,国家卫生健康委. 药物临床试验质量管理规范 [S]. 2020.
- [2] 隋广崑,柳萍,胡洪涛,等. 伦理委员会针对 2020 版《药物临床试验质量管理规范》变化的应对措施 [J]. 中国医学伦理学, 2021, 34(10): 1296-1301.
- [3] 国家卫生健康委. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法 [S]. 2016.
- [4] 国家卫生健康委,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 [S]. 2023.
- [5] 吴大维,于安琪,阎昭,等. 我国药物临床试验机构安全性报告要求的现状分析 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(16): 1503-1508.
- [6] 曹焯,陈文娜,吴跃翰,等. 新版 GCP 施行后临床试验机构严重不良事件/可疑非预期严重不良反应报告现状分析与建议 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(10): 947-952.
- [7] Shetty Y C, Saiyed A A. Analysis of warning letters issued by the US Food and Drug Administration to clinical investigators, institutional review boards and sponsors: A retrospective study [J]. *J Med Ethics*, 2015, 41(5): 398-403.
- [8] Wallace S, Myles P S, Zeps N, *et al*. Serious adverse event reporting in investigator-initiated clinical trials [J]. *Med J Australia*, 2016, 4;204(6):231-3.
- [9] 王静. 药物临床试验机构中安全性信息报告管理的现状分析 [J]. 今日药学, 2021, 31(11): 870-873.

【责任编辑 解学星】