

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 02. 004

• 论著 •

儿童药物临床试验的现状与伦理审查实践

陆晓彤, 刘海涛, 施敏, 刘艳, 是俊凤 (上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092)

[摘要] 通过了解我国儿童药物临床试验的现状, 分析儿童药物临床试验开展困难的原因, 借鉴其他国家有关儿童药物临床试验的伦理规范, 结合我国《儿科人群药物临床试验技术指导原则》(征求意见稿), 讨论我院在开展儿童临床药物试验伦理审查工作的经验与体会。

[关键词] 儿童; 药物临床试验; 伦理审查

[中图分类号] R969. 3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)02-0011-03

Present Situation and Practice of Ethical Review in Children's Drug Clinical Experiments

Lu Xiaotong, Liu Haitao, Shi Min, Liu Yan, Shi Junfeng (Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

[Abstract] To investigate present situation about children's drug clinical experiments and the practice of ethic review, analyze the obstruction impeding the implement of clinical experiment. Drawing lessons from other countries' standards about the children's drug clinical experiments, combining with "The guide of drug clinical experiment technology in children", discussed the experience about the children's ethic review in drug clinical experiment.

[Keywords] children; drug clinical experiment; ethic review

1 我国儿童药物临床试验的现状

1.1 缺少儿童药物临床试验, 导致超说明书用药现象严重

我国的儿童药物临床试验机构从 20 世纪 80 年代建立, 经过 30 余年, 虽得到一定发展, 但“量身定制”的儿童药物远远无法满足临床治疗需要。由于缺乏儿童药物临床试验和安全性、有效性数据, 临床医师为了挽救患儿生命、治疗疾病时常常出现“超说明书用药”或“儿童用成人剂型”。调查显示, 在药品注册信息中明确标注小儿或儿童用量的仅为 2.27%; 用于儿科患者的药物 2/3 以上未进行临床研究^[1], 很多药物没有针对儿童的剂型。系统评价全球儿童超说明书用药情况显示, 儿童门诊超说明书用药发生率为 19.5%~26.0%, 住院超说明书用药发生率为 23.0%~60.0%^[2]。超说明书用药的类型为超适应证用药人群最多, 占 75.2%^[3], 其次是用法用量不适宜和适应证不适宜。另有研究表明, 36%~92% 的住院患儿使用过未经批准用于儿童的药物, 其中新生儿和 ICU 患儿使用率高达 80%~97% 和 70%~92%^[4]。

与成人相比, 儿童的生理发育特点、药物效应动力学和药物代谢动力学规律以及反映出的疗效与不良反应差异较大, 超说明书用药容易导致药物不良反应 (ADR)。在中国, 儿童 ADR 发生率为 12.9%, 新生儿 ADR 发生率为 24%, 与成人 ADR 发生率 (6.9%) 相比

差异有统计学意义。随着社会的发展, 对儿童药物临床试验的观念也发生了根本性改变, 由认为在儿童身上进行临床试验是不人道的行为, 转变为未经儿童临床试验的药物用在儿童身上是不人道的行为。因此, 开展以儿童为目标人群的药物临床试验极其重要, 也迫切需要。

1.2 儿童临床机构数量少, 开展儿童临床药物试验受限

我国儿童药物临床试验现状不容乐观, 据国家食品药品监督管理局发布的公告, 截至 2014 年 10 月 20 日, 临床药物试验含儿科专业的医疗机构共 65 家, 儿科专业共 181 个。但是地域分布和专业覆盖面不均衡, 分布地域主要集中在省会城市和东南沿海城市, 占 89.8%^[6], 专业相对集中在小儿呼吸系统药物、小儿血液系统药物、小儿消化系统药物等, 开展的药物临床研究的数量也远远少于成人。我院是一所具有儿科特色的“三甲”综合性医院, 从 2013-2015 年儿科和儿科相关专业开展项目 48 项, 成人项目 82 项, 儿童项目仅占成人项目的 58%, 其主要原因在于儿童临床药物试验的伦理争议与理念差异。

2 有关儿童药物临床试验的伦理规范

随着近年来对开展儿童药物临床试验必要性与重要性认识的加深, 各国政府鼓励开展儿童药物临床试验的政策以及确保其安全性的措施也越来越多, 为儿童药物临床试验的伦理审查提供了客观依据和参照标准。

作者简介: 陆晓彤 (1967.03~), 女, 大学本科, 主任药师, 主要从事儿科临床药学工作, E-mail: luxit@126.com。

通讯作者: 是俊凤 (1966.03~), 女, 大学本科, 副主任医师, 主要从事肾脏疾病诊治、伦理审查工作, E-mail: shijunfeng2001@163.com。

2.1 欧盟有关儿童药物临床试验伦理学指南

(1) 风险最小原则。应首先在动物中进行安全性研究,随后在成人中进行,最后用于儿童。在儿童药物临床试验时,除考虑成人与儿童共有的 ADR 以外,还应考虑儿童特有的 ADR,如灰婴综合征、核黄疸等。(2) 参与试验人数应保持最小有效数,避免过度暴露。临床试验的研究者以及伦理审查委员应为儿科专业和从事儿童工作者,应保护儿童在受试过程中免受惊吓,选择接受合适的抽血方法及次数。(3) 应准备好有效的应急处理预案,保证在发生 ADR 时能及时处理。(4) 父母或监护人必须对该项研究完全知情同意,根据法律规定以及结合儿童的理解能力,充分告知儿童受试者,儿童对于某项操作(与研究相关的)或终止研究的愿望应得到尊重。

2.2 美国儿童参与临床试验风险类型与审批要素

美国儿童参与临床试验风险类型与审批要素见表 1。

表 1 儿童参与临床试验风险类型与审批要素

风险类型	审批要素
最低风险	(1) 机构审查委员会 (IRB) 批准;(2) 儿童赞成;(3) 父母一方或监护人同意
超过最低风险但受试者直接受益	(1) IRB 批准;(2) 儿童赞成;(3) 父母一方或监护人同意;(4) 风险与受试者的利益必须平衡;(5) 利益至少与可替代的医疗相当
超过最低风险且受试者没有直接受益	(1) IRB 批准;(2) 儿童赞成;(3) 父母双方或监护人同意;(4) 风险不可超过太多;(5) 试验必须有助于了解或改善受试者的病情;(6) 试验的干预必须与受试者所接受或即将接受的医疗相当
其他不符合上述规定的	(1) IRB 批准;(2) 儿童赞成;(3) 父母双方或监护人同意;(4) IRB 认为试验有助于了解儿童疾病;(5) 健康与人类服务部 (DHHS) 咨询专家并经公众意见参与后同意

2.3 中国:伦理审查遵循法则——最大限度保护儿童受试者权益

我国在 2015 年 7 月发布的《儿科人群药物临床试验技术指导原则》(征求意见稿)指出,设计儿科人群药物临床试验时,在满足评价要求的前提下,尽可能遵循“样本量最小、标本最少、痛苦最小”的原则^[7]。如必须采用侵入性操作时,应对操作方法和频率进行严格规定,尽量减少重复的有创性的检测步骤。同时指导原则指出,儿童药物临床试验伦理审查委员会成员应接受过儿科医学、儿科药学以及儿童心理学培训的专业人员,同时还需要幼教老师、与实验对象年龄相当的受试者父母以及律师等,目的是从多方面、多角度考虑受试者的风险与收益,从而保护受试儿童。儿童受试者的知情同意,需要监护人和有行为能力(一般 10 周岁以上)的儿童共同签署。应特别注意的是,即使监护人签署了知情同意书,但是受试儿童不同意参加试验时,研究者必须充分听取受试儿童的意愿,尊重受试儿童的合法权益。

3 儿童药物临床试验的伦理审查实践

3.1 保障伦理审查专业性、科学性

我院在审核儿科临床药物试验的过程中,指定儿科专业委员主审方案,法律/社区委员、儿童心理专业人士主审知情同意书,同时结合儿科相关专业独立顾问咨询意见,保证从多角度考虑受试者可能存在的风险。

风险受益评估考虑儿童特点:(1) 儿童临床试验的风险评估必须考虑儿童年龄、成熟度、心理状况。(2) 儿童临床试验风险受益评估需考虑儿童远期的生长发育等儿童特殊性。如在审核生长激素类药物的临床试验时,入组年龄控制在生长发育期的 8~10 岁的儿童,避免其他年龄段儿童的试验风险。(3) 风险评估将生命作为首要考虑因素,其次是严重不良反应、可能出现的危险因素等。如在审核儿童血液病患者参与的临床试验时,药物尚未在儿童中使用,此时需要充分考虑药物对受试儿童的利弊,既要开展科学研究,又要充分保护受试儿童的安全,一般建议结合受试者生长发育变化特点、目标适应证易感人群、受试药物药理作用特点、用药安全性等方面的综合因素,从相对大龄儿童开始入组,试验过程中密切关注有效性和安全性指标。

3.2 我院伦理审查的重点和要点

3.2.1 方案审查要点 (1) 严格审查研究者资质和设备条件。(2) 做好应急预案以及发生危险时的抢救措施。(3) 增加过程审查频次,重视每一个不良事件的分析、追踪。(4) 尽量采取无创或创伤小的试验方法。如用尿液或唾液等生物样本,采用放射免疫测定法、高效液相色谱法、质谱等方法,只要微量血液就可测定。(5) 风险最低原则。努力降低已知的危害,在试验开始前研究者应完全了解与该试验相关的前期药品研发中所见的临床前和临床毒性,遵守“先动物后成人再儿童”的安全性试验的原则,重视儿童特有的药物毒性反应,使用最小的受试者数有效地设计试验,且应用的对照组应合理。(6) 应满足统计学要求的最小受试者数,避免更多的儿童暴露于研究的风险。(7) 应特别考虑儿童生长发育的不同阶段特点、不同年龄段儿童疾病表现的差异、以及儿童的成长性,以避免试验可能导致的儿童错过最佳治疗期的远期不利影响。

3.2.2 知情同意的审查要点 (1) 一般情况下,儿科人群参加药物临床试验前必须获得其父母/法定监护人的知情同意。是否需要父母双方同时签署知情同意书,应根据儿童受试者预期的风险及可能的直接受益予以全面评估。对仅涉及最小风险或试验超过最小风险,但儿童受试者有直接受益,且该受益与可替代的医疗措施相当,经伦理委员会审核同意,可以父母中的一方或监护人签署知情同意书;对高于最小风险且没有直接受益的试验,应由父母双方或监护人签署知情同意书。(2) 当需要儿童签署知情同意书时,要提供儿童能理解的知情同意书,如是否需要抽血、抽多少、是否会疼痛;如需住

院观察,应告知住院期间是否有家长陪伴。当儿童能做出同意参加研究的决定时,知情同意的签字部分要留有儿童签字处,签署知情同意的场所和语言应适应儿童特点,应留有足够的时间让受试儿童和家长思考。(3)尊重儿童拒绝参加的意愿,即使父母知情同意,儿童拒绝参见或拒绝继续参加试验的意见应得到尊重,除非参加试验是为儿童提供唯一的治疗且试验干预措施预示有治疗效果。

4 结语

儿童作为特殊人群接受药物临床试验,尤其需要研究者严格按照 GCP 规范,从保护弱势群体的角度开展试验,严格控制风险与效益比,尤其要关注导致儿童受试者无法预见的风险以及对未来成长的远期影响。只有采取科学的态度,客观地进行评价,才能保证受试儿童的利益,促进儿童用药的研发,提高儿童用药的合理性,降低药物不良事件的发生率,保障儿童享有健康生命权。

参考文献:

- [1] 赵文静. 儿童药物临床试验的伦理思考和建议[J]. 中国医学伦理学, 2014, 27(1): 88-91.
- [2] 张伶俐, 李幼平, 梁毅. 全球住院儿童超说明书用药现状的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(2): 176-178.
- [3] 吴惠珍, 董占军. 儿科住院医嘱超说明书用药调查分析[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 21(2): 34-37.
- [4] 张伶俐, 李幼平, 胡蝶, 等. 我国儿童药物短缺的现状分析[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(10): 1159-1164.
- [5] 郭志刚, 吴彬, 管晓东, 等. 中国儿童用药研发现状存在问题分析[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(22): 2602-2606.
- [6] 张华吉, 李秀记, 孙承媛, 等. 我国儿童药物临床试验机构认定基本情况分析[J]. 儿科药理学杂志, 2014, 20(10): 34-38.
- [7] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 儿科人群药物临床试验技术指导原则(征求意见稿)[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(16): 1696-1700.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2015-07-28 修回日期:2015-09-21)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 02. 005

• 论著 •

儿科重症监护病房呼吸机相关性肺炎感染的危险因素分析及防治

孙悦霖, 符跃强, 马宏图, 刘成军, 许峰 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] 目的:分析儿科重症监护病房(PICU)感染呼吸机相关性肺炎(VAP)的发病率及相关危险因素,为临床机械通过程中VAP的防治提供参考依据。方法:选取2013年1月至2014年12月在PICU住院治疗且行机械通气时间超过48 h的419例患儿进行回顾性分析,根据是否发生VAP将其分为VAP组与非VAP组,对VAP发生的相关危险因素进行 χ^2 检验及logistic回归分析。结果:419例机械通气时间超过48 h的患儿中,63例发生VAP,VAP的发病率为15.04%;单因素分析发现两组在基础疾病、白蛋白水平、机械通气时间、插管次数、PICU住院时间、APACHE II评分、留置胃管及是否使用激素等方面比较差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic回归分析显示,白蛋白水平($OR=1.356, P<0.05$)、机械通气时间($OR=2.135, P<0.01$)、插管次数($OR=1.892, P<0.05$)、PICU住院时间($OR=1.683, P<0.05$)、APACHE II评分($OR=2.642, P<0.05$)、留置胃管($OR=1.869, P<0.01$)为PICU患儿VAP发生的独立危险因素。结论:PICU患儿VAP的发生受多种危险因素的影响,临床上应针对相关危险因素采取预防措施,有效降低VAP的发生。

[关键词] 儿科重症监护病房;呼吸机相关性肺炎;发病率;危险因素

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)02-0013-04

Risk Factors Analysis, Prophylaxis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia in Pediatric Intensive Care Unit

Sun Yuelin, Fu Yueqiang, Ma Hongtu, Liu Chengjun, Xu Feng (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia (VAP) in pediatric intensive care unit (PICU), so as to provide the basic theory for VAP treatment. **Methods:** The retrospective analysis was studied base on the clinical

基金项目:“十二五”国家重大科技支撑资助项目,编号:国科2012BA104B01-05。

作者简介:孙悦霖(1990.09~),女,硕士,主要从事呼吸机相关性肺炎的研究,E-mail: syl8339@163.com。

通讯作者:许峰(1963.06~),男,博士,教授,主要从事小儿急性肺损伤相关研究,E-mail: xufeng9897@163.com。