

- [3] BARLOW J L, PEEL S, FOX J, et al. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction [J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132(4): 933-941.
- [4] AL-MUHSAN S, VAZQUEZ-TELLO A, ALZAABI A, et al. IL-4 receptor alpha single-nucleotide polymorphisms rs1805010 and rs1801275 are associated with increased risk of asthma in a Saudi Arabian population [J]. Ann Thorac Med, 2014, 9(2): 81-86.
- [5] FAHY J V. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(1): 57-65.
- [6] KASAIAN M T, MARQUETTE K, FISH S, et al. An IL-4/IL-13 dual antagonist reduces lung inflammation, airway hyperresponsiveness, and IgE production in mice [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49(1): 37-46.
- [7] 杨慧, 向平超. 支气管哮喘全球策略 (2012 更新版) [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2013, 5(8): 25-30.
- [8] WENZEL S, MING J, HAMILTON J, et al. Therapeutic blockade of IL-4 and 13 signaling with dupilumab (SAR231893/REGN668) inhibits key biomarkers in asthma [J]. European Respiratory Journal, 2013, 42(Suppl 57): 3539.
- [9] ZHU S, CHAN-YEUNG M, BECKER A B, et al. Polymorphisms of the IL-4, TNF- α , and Fc α RI β Genes and the Risk of Allergic Disorders in At-risk Infants [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(5): 1655-1659.
- [10] KAMALI- SARVESTANI E, GHAYOMI M A, NEKOEE A. Association of TNF-alpha - 308 G/A and IL-4 - 589 C/T gene promoter polymorphisms with asthma susceptibility in the south of Iran [J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2007, 17(6): 361-366.
- [11] 张嘉琳, 陈虹, 胡良平, 等. 白细胞介素 4 和 10 基因多态性与儿童哮喘的相关性及对细胞因子表达的影响 [J]. 中华医学杂志, 2005, 82(2): 114-118.
- [12] 周广花, 徐佩茹. 白细胞介素 13 基因多态性与支气管哮喘的关系 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2015, 9(1): 130-133.
- [13] 濮海平, 刘华, 吕振华, 等. 白介素-13 基因多态性与哮喘的相关性研究 [J]. 实用医药杂志, 2013, 30(4): 289-292.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2015-05-05 修回日期:2015-05-26)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 04. 004

· 论 著 ·

我院儿童药物临床试验情况及存在问题

张艳菊, 王晓玲 (首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045)

[摘要] 首都医科大学附属北京儿童医院药物临床试验机构是第一个获批具有儿童药物临床试验资格的机构, 同时是目前我国具有儿童药物临床试验资格专业数量最多的机构。截止 2015 年 5 月, 共承担了 110 项儿童药物临床试验。在工作中积累了丰富的儿童药物临床试验管理经验, 但也存在诸多问题: 承接药物临床试验项目数量在各专业分布不均; 药物临床试验项目类别分布不均以及不同专业间药物临床试验完成质量差别大。本文从我院药物临床试验现状入手, 分析存在的问题及提出改进和发展的方向, 以期儿童药物临床试验工作提供参考。

[关键词] 儿童; 机构; 药物临床试验

[中图分类号] R95

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)04-0009-04

The Current Situation and Existing Problems of Drug Clinical Trials for Children in Our Hospital

Zhang Yanju, Wang Xiaoling (Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

[Abstract] Objective: The drug clinical trial institution of Beijing Children's Hospital is the first one approved the qualifications of drug clinical trials of children, with the maximum number of drug clinical trials of children at present. As of May 2015, a total of 110 items we have undertaken. We have accumulated rich experience, but also have many problems; the number, categories and the completed quality of trials between various departments were different. Based on the current situation of drug clinical trials, we analyzed the existing problems and put forward the improvement and development direction, so as to provide reference for drug clinical trials of children.

[Keywords] children; institution; drug clinical trial

目前我国儿童药物临床治疗资料匮乏^[1], 儿科医师用药常处在两难的处境。近年来, 我国政府对儿童用药

问题非常重视。2011 年, 国务院发布的《中国儿童发展纲要(2011-2020 年)》中明确提出“鼓励儿童专用药品

基金项目: 国家卫生和计划生育委员会 2014 年委托课题——儿童临床用药综合评价体系试点研究。

作者简介: 张艳菊(1984.02~), 女, 硕士, 药师, 主要从事药物临床试验和中药临床药学研究, E-mail: daisyreyes@sina.com。

研发和生产”^[2];2012 年《国家药品安全“十二五”规划》中提出“鼓励罕见病用药和儿童适宜剂型研发”^[3];2013 年 2 月,原国家食品药品监督管理局发布《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见》中提出“鼓励研制儿童用药的相关措施”^[4];2014 年 5 月,六部委共同发布了《关于保障儿童用药的若干意见》^[5]。在政府和社会的关注下,儿童药物临床试验需求增多,使得儿童药物临床试验机构及专业科室认定数量较前几年显著增加。截止 2014 年 10 月,国家食品药品监督管理局总局认定含儿科专业的药物临床试验机构共 65 家,儿科专业科室 166 个。因此,儿科药物临床试验机构建设和发展至关重要^[6]。

1 我院药物临床试验专业资格认定情况

首都医科大学附属北京儿童医院是我国获批的第一个具有儿童药物临床试验资格的机构,2007 年及 2013 年的两次药物临床试验机构资格认定检查共批准了 18 个专业,包括小儿内分泌、小儿肾病、小儿心脏病、小儿呼吸、小儿中医、小儿皮肤、小儿血液病、小儿神经病学、小儿消化、小儿感染、小儿免疫、小儿耳鼻咽喉、小儿泌尿外科、小儿普通外科、肿瘤、麻醉、医学影像(诊断)及急诊医学(小儿重症医学)。首都医科大学附属北京儿童医院是目前我国具有儿童药物临床试验资格专业数量最多的机构。

2 我院药物临床试验项目的专业分布

截止 2015 年 5 月,我院共承接儿童药物临床试验项目共 110 项。其专业分布为:呼吸科 21 项,儿研所 14 项,血液科 13 项,内分泌科 12 项,神经内科 11 项,皮肤科 9 项,消化科 7 项,中医科 5 项,耳鼻咽喉科 5 项,普外科 4 项,肾内科 3 项,输血科 2 项,新生儿科、影像科、急诊医学科、感染科各 1 项。

3 我院药物临床试验项目的类别分布

我院承接的 110 个药物临床试验项目中,其类别分布为:I 期 2 项,II 期 10 项,III 期 20 项,IV 期(含药品上市后评价)53 项,医疗器械 3 项,诊断试剂 20 项,国际多中心项目 7 项。

4 我院药物临床试验存在的问题

4.1 承接药物临床试验项目专业分布不均

我院承接药物临床试验项目数前 5 位的专业是呼吸科、儿研所、血液科、内分泌科和神经内科,共承接项目 71 个,占 64.5% (71/110);承接药物临床试验项目数较少的是感染科、影像科、急诊医学和新生儿专业,均为 1 个。国家食品药品监督管理局信息中心在 2014 年发布的信息显示,目前全国共 26 个儿科专业获得资格认定,其中认定临床试验机构数量较多的专业有小儿呼吸 21 家,小儿血液 11 家,小儿内分泌 9 家,小儿神经病

6 家,其他专业获得认定临床试验机构数基本在 5 家以下^[6]。该统计结果虽然是获得资格认定的专业所占机构数量的排位,但与我院承接项目数由多到少的专业排序几乎一致,可能与以下原因有关:(1)这几个专业的病种是儿科常见疾病,病例多,受试者招募相对其他专业容易;儿童常用药较多,药物资源充足,如小儿呼吸科。(2)对受试者创伤小,操作易被患儿和家长接受,或用残血及其他废弃样本,如我院儿研所。(3)小儿血液,小儿内分泌疾病虽然病情重、病例少,治疗时间长,筛选合适的受试者较困难,但这几种疾病负担较重,治愈率低,治疗药物缺乏或单一,也会使相关药物的临床试验增多,受试者依从性提高。20 世纪 70 年代以后参与儿科肿瘤治疗临床试验的儿童人数不断增加,共有 15 000 例癌症患儿在英国参与注册临床试验;美国医疗机构中 50% 的癌症患儿成为儿科肿瘤组(pediatric oncology groups)的成员,与成人仅有 2%~3% 参与临床试验形成鲜明对比^[7]。(4)首发于儿童或儿童期发病率明显高于成人的疾病,其药物临床试验开展也相对顺利,如小儿神经病专业。

4.2 药物临床试验项目类别分布不均

我院承接的临床试验中,I 期仅有 2 项。2013 年 10 月第 64 届世界医学协会联合大会上修订的《人体医学研究的伦理准则》中有明确规定,“仅当医学研究为了弱势或脆弱人群的健康需要,且该人群很可能从中获益时,设计这些人群的医学研究才是正当的。”目前普遍认为儿童这一群体具有脆弱性,而将其排除在很多药物临床试验之外^[8]。我院承接的这两项 I 期药物临床试验一是贝赋(诺那凝血素 α ,重组因子 IX)在中国男性乙型血友病受试者中的开放性、单剂量药物代谢动力学研究,二是注射用重组尿酸氧化酶治疗和预防儿童高负荷肿瘤患者急性高尿酸血症耐受性及 PK/PD 探索试验,均是经过伦理委员会评估后认为是预期收益大于风险,且引起的不适和痛苦已最小化的试验。

我院承接的 II、III 期药物临床试验项目也相对较少。II、III 期临床试验目的分别是探索和进一步验证药物对目标适应证的治疗作用和安全性。由于药物上市前研究存在局限性,例如:观察期短、受试者数量少、已知和未知的不良应对脆弱人群的危害最大^[8];儿童临床试验在试验开始前必须对其伦理学进行充分的考量和评估;由于药厂、研究者、儿童及监护人多方面的原因,使儿童受试者招募困难,知情过程繁琐多变……这些局限性在很大程度上制约了儿童药物临床试验的开展。因此,对儿科临床试验的特异性设计是在儿童中开展药物上市前临床研究取得成功的关键^[9]。

我院承接的 IV 期(含药品上市后评价)药物临床试验最多。与 II、III 期临床试验相比,此时的试验目的多样化,比如年龄范围的扩大、更多样本安全性评价等。且上市后研究的纳入标准更贴近临床实际情况,当研究目的是观察药品在特殊人群中的有效性和安全性时,则

必须选择该特殊人群^[10]。

我院承接的体外诊断试剂项目有 20 项,其数量较多,大多由我院儿研所完成。与药物临床试验相比,体外诊断试剂项目资料少、试验操作简单、试验周期短、样本数少、参加机构数少,关于试验样本,如客观上不可能获得受试者的知情同意或该临床试验对受试者几乎没有风险,可不提交伦理委员会的审查意见及受试者的知情同意书,仅提供有关伦理事宜的说明备案即可。以上条件有便于体外诊断试剂临床试验的开展。

4.3 不同专业间药物临床试验完成质量差别大

虽然我院的 18 个专业均取得了国家药物临床试验资格,但根据这几年承接的临床试验情况,各专业完成的质量有很大差别。试验研究相关各方均要尽职尽责方可保证试验质量,包括申办方、合同研究组织(CRO)、机构和研究者等。

4.3.1 研究者是直接影响临床试验质量的主要因素

研究者作为临床试验的主要参与者,其工作态度、付出时间和精力程度及其业务水平直接影响着临床试验的质量。我国药物临床试验质量管理规范(GCP)中在各方面均明确了研究者在临床试验中的职责,其核心是研究者要具备充足的时间、精力以及丰富的专业知识^[11]。但调查显示,影响药物临床试验质量的最主要因素来自研究者^[12]。可能原因包括:(1)研究者对 GCP 缺乏了解及方案设计能力,且其责任意识薄弱^[13];(2)研究者承担的医疗、科研和教学任务繁重^[14];(3)研究者不重视方案规定的随访节点等安排,影响数据科学性;(4)部分研究者在记录原始数据以及病例报告表随意性大,使数据缺乏真实性;(5)研究者在监查和质控过程中配合欠佳。我院完成临床试验项目质量较高的专业包括小儿内分泌、小儿呼吸和小儿神经内科。除了这些专业的研究者素质较高外,原因还可能包括:(1)这几个科室是我院第一批(2007 年)获得国家药物临床试验资格认定的,较早地承接研究项目,获得实践机会较多。(2)从项目数量上来看,这几个科室承接的项目也较多,在“量”的积累中得到“质”的提升。而有些专业,如小儿心脏病、小儿免疫、肿瘤、麻醉等儿童药物研究少,研究者在 GCP 培训后没有实践机会,不能真正理解和运用 GCP。

4.3.2 申办方和监查员是药物临床试验质量的首要责任方 我国 GCP 中对申办方的核心要求是:要有开展临床试验的组织能力和专业水平^[11]。但申办方的能力和水平却差异较大。由于其专业水平有限,缺乏制定科学严谨的方案和有操作性的标准操作规程(SOP)的能力,无法完全履行 GCP 的职责要求,甚至少数制药企业对药物临床试验的目的直指药物上市,抱有急功近利的态度,这些都会影响药物临床试验的质量。

申办方在临床试验质量保证方面的另一突出问题是:不重视临床试验的监查工作。作为负责发起、申请、组织、资助和监查临床试验的申办者,要委派训练有素

而又尽职尽责的监查员对临床试验的过程进行监查。目前我国尚未推行临床试验协调员(CRC)制度,因此监查员对整个项目的作用尤为重要。有人将一个合格的监查员比喻为“管理者”、“监督者”、“谈判者”、“鼓动家”、“外交家”、“推销员”、“培训员”^[15]。针对目前监查员凸显的监查资质无法保证、对监查工作重要性认识不足、流动性大、监查频率不足等问题,则需要机构加强对其的管理。

4.3.3 全面的质量控制是保证药物临床试验质量的重要手段 近几年我院建立了“三方面质控体系”,由专业科室的项目组质控、申办方配合的质控和机构质控三方面构成。在试验前、试验期间及试验结束时对三个重要时间节点的多个环节进行质量把控,在每个方面的每个时间节点分别对项目运行、文档管理及受试者逐项检查,使进入我院的临床试验项目达到统一的质量标准。虽然质控工作运行良好,但我们认为还有很多需要加强的方面:(1)对监查员的管理和监督。目前我院要求监查员在启动前提交本项目监查计划,每次监查后向机构质控员提交监查记录(或报告),每月末提交项目进度月报表,以此为依据进行管控。但监查员并非只是申办方和机构的“传声筒”,而需要运用专业知识进行项目监查和管理。因此,保证监查员资质、完善监查员管理制度、稳定监查员队伍等,是申办方与机构共同的努力方向,更需要上层政策的引导和支持。(2)目前我院考虑建立“三级研究者体系”,即由药物临床试验主要研究者(PI)授权给协调研究者负责管理临床试验,由此可减轻 PI 的压力,又能保障试验方案的严格执行及数据的准确录入和及时更新。(3)建立研究护士制度。进一步为研究者“减负”^[11]。(4)CRC 的恰当使用可保证试验质量。临床研究专业学会(association of clinical research professionals,ACRP)早年的调查结果即显示,CRC 的工作涉及 11 大类的 128 项任务^[16]。CRC 可以协助知情谈话过程,给予更多人性关怀。CRC 与受试者深入的交谈、亲自带领受试者做相关检查等举动能有效减少脱落与失访。此外,CRC 能够及时提醒研究者的工作,其对试验进度的把控可以减少试验实施中的失误。

参考文献:

- [1] 李智平. 重视儿科的药物临床试验[J]. 儿科学杂志, 2009, 15(4): 4-6.
- [2] 国务院. 国务院关于印发中国妇女发展纲要和中国儿童发展纲要的通知[国发〔2011〕24号][EB/OL]. [2011-08-08].
- [3] 国务院. 国务院关于印发国家药品安全“十二五”规划的通知[国发〔2012〕5号][EB/OL]. [2012-02-43].
- [4] 国家食品药品监督管理局. 关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见[国食药监注〔2013〕37号][EB/OL]. [2012-02-13].
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 关于保障儿童用药的若干意见[国卫药政发〔2014〕29号][EB/OL].

- [2014-05-30].
- [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]. 儿科药学杂志, 2014, 20(10): 34-38.
- [7] ELLIS P. Improving recruitment to cancer clinical trials [J]. Cancer Forum, 1999, 23: 153-155.
- [8] 张金钟. 药物上市后评价研究脆弱人群受试者风险的防控[J]. 中国医学伦理学, 2015, 28(2): 156-161.
- [9] ABDEL-RAHMAN S M, REED M D, WELLS T G, et al. Considerations in the rational design and conduct of phase I/II pediatric clinical trials: avoiding the problems and pitfalls [J]. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81(4): 483-494.
- [10] 沈雯, 胡思源, 钟成梁. 儿童中药新药 IV 期临床试验设计的几点思考[J]. 药物评价研究, 2014, 37(3): 207-209.
- [11] 元唯安, 李珍, 蒋健. 药物临床试验质量控制的若干思考及实践[J]. 药学服务与研究, 2014, 14(4): 298-300.
- [12] 陈雄峰, 陈刚, 陈懋, 等. 临床研究协调员在药物临床试验质量控制体系中的重要作用[J]. 海峡药学, 2015, 27(2): 240-242.
- [13] 李海燕, 吉平. 《药物临床试验质量管理规范》(GCP)在临床研究中的价值及我国研究者的依从情况[J]. 北京大学学报, 2010, 42(6): 637.
- [14] 蒋发焱, 吴一龙, 余细勇. 药物临床试验机构对临床试验的组织管理和质量控制[J]. 医药导报, 2011, 30(3): 400-402.
- [15] 王少华, 张媛媛, 赵艳. 药物临床试验质量控制浅析[J]. 中国药房, 2010, 21(46): 4403-4405.
- [16] 卜擎燕, 熊宁宁, 邹建东. 临床试验的重要角色: 临床研究协调员[J]. 中国临床药理学与治疗学杂志, 2006, 11(10): 1190-1193.
- (编辑: 王乐乐)
- (收稿日期: 2015-08-03 修回日期: 2015-10-28)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.04.005

· 论 著 ·

不同剂量右美托咪定静脉泵注在儿童门诊术前用药的临床研究

杨飞, 徐颖, 涂生芬, 刘立飞 (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, 儿科学重庆重点实验室, 400014 重庆)

[摘要] 目的: 研究术前静脉泵注不同剂量的盐酸右美托咪定(DEX)在儿童门诊手术术前用药的临床效果, 探讨门诊手术患儿静脉泵注 DEX 作为术前用药的合理剂量。方法: 选取门诊疝囊高位结扎术患儿 75 例, 年龄 1~6 岁, ASA 分级 I 或 II 级, 随机分为 DEX 1.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($D_{1.00}$) 组、0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($D_{0.75}$) 组、0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($D_{0.50}$) 组各 25 例。由家长陪同进入麻醉准备室, 三组患儿分别于 10 min 静脉泵注 DEX 1.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 用药 30 min 后进入手术室进行手术。记录用药前 (T_0)、用药后 10 min (T_{10})、用药后 20 min (T_{20})、用药后 30 min (T_{30}) 的心率、平均动脉压和血氧饱和度, 并于 T_{10} 、 T_{20} 、 T_{30} 记录患儿镇静评分、儿童麻醉诱导合作评分、患儿入睡所需时间(镇静评分达 4 分)、术后苏醒时间、术后谵妄发生率及术中心动过缓和低血压发生率。结果: $D_{0.75}$ 组与 $D_{1.00}$ 组镇静评分、麻醉诱导合作评分和入睡时间比较差异无统计学意义, 但 $D_{1.00}$ 组较 $D_{0.75}$ 组患儿术中心动过缓和低血压发生率显著升高 ($P < 0.05$)。 $D_{0.75}$ 组与 $D_{0.50}$ 组用药后生命体征变化、术中心动过缓和低血压发生率以及术后谵妄发生率比较差异无统计学意义, 但 $D_{0.50}$ 组较 $D_{0.75}$ 组入睡所需时间延长, 同时麻醉诱导合作评分降低 ($P < 0.05$)。结论: DEX 作为儿童术前用药, 对自主呼吸没有抑制作用, 对生命体征影响小, 且静脉泵注 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX 较 0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 1.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 为更适合的术前用药剂量。

[关键词] 盐酸右美托咪定; 术前用药; 儿童; 手术

[中图分类号] R726.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)04-0012-04

Clinical Research of Different Doses of Dexmedetomidine for Premedication in Out-Patient Children

Yang Fei, Xu Ying, Tu Shengfen, Liu Lifei (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of different doses of dexmedetomidine (DEX) for premedication in out-patient children, and to identify the most suitable dose of DEX. **Methods:** Seventy-five children undergoing high ligation of hernia sac, aging 1 to 6 years old, ASA I to II, were randomly divided to 3 groups ($n = 25$): group $D_{1.00}$ (1.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX), group $D_{0.75}$ (0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX) and group $D_{0.50}$ (0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX). We recorded HR, MAP and SpO_2 before pre-administration (T_0) and 10, 20, 30 min after

基金项目: 国家自然科学基金, 项目编号 31200853; 重庆市自然科学基金, 项目编号 cstc2012jjA10036; 国家临床重点专科建设项目资助, 项目编号: 国卫办医函[2013]544。

作者简介: 杨飞 (1985.01 ~), 女, 大学本科, 主要从事临床麻醉工作, E-mail: xxxqlin@163.com。

通讯作者: 徐颖 (1976.07 ~), 女, 博士, 副教授, 主要从事临床麻醉工作, E-mail: xuyingxy3066@126.com。