

时间,建议前 3 d 给药频率为每日 2 次,后调整为每日 1 次;更昔洛韦预防 CMV 感染每日 2 次为初始剂量,连用 10 d 后建议改为维持剂量每日 1 次。(5)监护患儿血常规情况。因更昔洛韦服用疗程长,其易导致贫血和血小板减少,并引起出血和感染,需进行用药监护,监护下患儿治疗过程未出现贫血等现象。

婴儿肝移植术后免疫功能低下且同时服用免疫抑制剂,常常诱发细菌、真菌、病毒的感染,治疗过程中需要多药联用。患儿出现体温反复变化情况后,需根据临床症状、检验结果、药敏情况以及药物之间的相互作用选择适宜的抗感染治疗方案,以保障肝移植后的安全。

参考文献:

[1] 熊玲霞. 儿童药物性肝损害的诊治进展[J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(9): 52-55.
 [2] KOHLI R, CORTES M, HEATON N D, et al. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives [J]. Archives of disease in childhood, 2018, 103(2): 192-198.
 [3] CHARLTON M, LEVITSKY J, AQEL B, et al. International liver transplantation society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients [J]. Transplantation, 2018, 102(5): 727-743.
 [4] PHAM Y H, MILOH T. Liver transplantation in children [J]. Clinics in liver disease, 2018, 22(4): 807-821.
 [5] SHEPHERD R W, TURMELLE Y, NADLER M, et al. Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation [J]. Am J Transplant, 2008, 8(2): 396-403.
 [6] ALLEN U, GREEN M. Prevention and treatment of infectious complications after solid organ transplantation in children [J]. Pediatric clinics of North America, 2010, 57(2): 459-479.
 [7] KELLY D A, BUCUVALAS J C, ALONSO E M, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver

transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation [J]. Liver transplantation, 2013, 19(8): 798-825.
 [8] 夏强. 中国儿童肝移植临床诊疗指南(2015 版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(7): 1235-1244.
 [9] 王凤梅, 赵爱阳, 金敬顺. 肺孢子虫肺炎临床研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(7): 1315-1317.
 [10] BRINK A J, BIZOS D, BOFFARD K D, et al. Guideline summary: appropriate use of tigecycline [J]. South African medical journal, 2010, 100(2): 388-394.
 [11] 刘瑾, 张春红, 陈凡, 等. 美国外科围术期预防用药临床指南——肝移植部分[J/OL]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5(1): 2-6.
 [12] NETT J E, ANDES D R. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications [J]. Infectious disease clinics of North America, 2016, 30(1): 51-83.
 [13] 胡必杰, 付强, 王贵强, 等. 中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13): 2075-2080.
 [14] HAWKEY P M, WARREN R E, LIVERMORE D M, et al. Treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria; report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party [J]. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2018, 73(Suppl 3): iii2-iii78.
 [15] 伍俊妍, 孙树梅. 氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识[J]. 今日药学, 2018, 28(1): 1-10.
 [16] 中华医学会器官移植学分会肾移植学组. 他克莫司在临床肝移植中的应用指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(9): 1372-1374.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-03-15 修回日期:2020-04-03)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.05.006

· 论著 ·

我国 14 所儿科临床试验机构质量管理现状调查研究

杨钰, 张冠东, 赵瑞玲 (山西省儿童医院, 太原 030013)

[摘要]目的:了解儿科临床试验机构质量管理情况,为进一步提升儿科临床试验质量提供优化建议。**方法:**对中国儿科人群药物临床试验协作网内 14 所儿科临床试验机构进行问卷调查,结果导入 Excel 2016 进行统计,分析各机构临床试验质量管理模式、人员设置、质控内容、质控标准制定等情况。**结果:**共发放调查问卷 14 份,回收有效问卷 14 份,有效回收率为 100%。被调查的 14 所临床试验机构均能够在质量管理方面履行相应的职责,但仍存在需要加强的方面。**结论:**在儿科临床试验质量管理中积极应用科学的质量管理方法、合理人员配置、完善机构办公室质控,同时,在儿科人群临床试验协作网范围内制定统一质控标准将利于进一步提升项目质量。

[关键词] 临床试验; 儿科人群; 质量管理

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)05-0021-04

基金项目: 国家“十三五”科技重大专项, 编号 2017ZX09304029-001-001。

作者简介: 杨钰 (1989.06-), 女, 大学本科, 主管药师, 主要从事临床试验质量管理, E-mail: 646766027@qq.com。

通讯作者: 赵瑞玲 (1967.05-), 女, 硕士, 主任药师, 主要从事药事管理工作和临床药理研究, E-mail: ruiling.zhao@163.com。

Investigation on Current Status of Quality Management in 14 Pediatric Clinical Trial Institutions in China

Yang Yu, Zhang Guandong, Zhao Ruiling (*Children's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030013, China*)

[Abstract] Objective: To investigate the quality management of pediatric clinical trial institutions, so as to provide optimization suggestions for further improving the quality of pediatric clinical trials. **Methods:** Questionnaire survey was performed on 14 pediatric clinical trial institutions in the pediatric clinical trial collaboration network in China, and the results were exported to Excel 2016 for statistics. The quality management mode, allocation of clinical trial quality management personnel, content of quality control and development of quality control standards of each institution were analyzed. **Results:** A total of 14 questionnaires were distributed, 14 valid questionnaires were recovered, and the effective recovery rate was 100%. All of the 14 clinical trial institutions surveyed were all able to perform the corresponding responsibilities in quality management, but there were still areas that need to be strengthened. **Conclusion:** For quality management of pediatric clinical trials, scientific quality management methods should be actively applied, proper staffing and quality control in institutional offices should be improved. Meanwhile, unified quality control standards should be established within the scope of pediatric clinical trial collaboration network. All of these measures will be conducive to further improvement of project quality.

[Keywords] clinical trials; pediatric population; quality management

我国儿童用药一直面临专用药品少、专用规格少、专用剂型少的现实问题^[1]。临床试验是药品研发必经的关键环节,2003年,原国家食品药品监督管理局发布的《药物临床试验质量管理规范》(GCP)中首次提出儿童作为受试者参加临床试验的具体要求^[2]。儿童属于特殊群体,儿科人群临床试验起步晚、难度大、风险高,必须对其质量进行严格管控才能推进有效且安全的儿童适用药品上市。

本研究通过对儿科人群药物临床试验协作网成员单位开展调查,了解儿科临床试验机构质量管理现状,以期找到促使临床试验质量提升的关键要素,推动我国儿科人群临床研究标准化、同质化、高质量发展。

1 资料和方法

1.1 资料来源

2019年3月,中国医院协会牵头成立“中国儿科人群药物临床试验协作网”(以下简称协作网),纳入的成员单位在儿科人群药物临床试验领域具有较丰富的经验。本研究选取14所首批协作网成员单位作为研究对象,开展全面调查。14所机构中儿童专科医院12所,妇女儿童专科医院2所。分布于北京(2)、山西(1)、河南(1)、江苏(2)、上海(2)、浙江(1)、重庆(1)、湖南(1)、江西(1)、广东(2),在全国儿科临床试验机构中具有一定的代表性。

邀请14所临床试验机构办公室秘书首先进行调查前培训,对此次调查的目的和具体要求进行讲解和沟通,统一填写标准后开展调查。

1.2 研究方法

1.2.1 问卷设计 以国内外临床试验相关法律法规为依据,参考临床试验质量管理文献,访谈经验丰富的从业者,同时围绕全面质量管理的“人、机、料、法、环”等要素设计调查问卷,包括基本情况、质量管理模式及方法、人员设置情况、质控内容、质控标准制定情况五部分。

1.2.2 数据收集 调查问卷通过“问卷星”电子问卷平

台制作,于2020年4-5月通过微信二维码分享的方式发放。各机构各由1名办公室秘书经过培训后如实填写调查问卷。

1.2.3 数据处理 调查结果经人工审核,导出至Excel 2016进行统计分析。

2 结果

2.1 基本情况

本次调查共向14所临床试验机构发放问卷,回收有效问卷14份,有效回收率为100%。其中,在2010年以前通过GCP资格认定的机构有1所,2010年至2015年通过GCP资格认定的机构有10所,2015年之后通过GCP资格认定的机构有3所。各机构在2017-2019年承接临床试验项目数量多集中在30项以内,见表1。

表1 各机构2017-2019年承接的临床试验项目数量分布

项目类别	启动项目数量	机构数量	构成比/%
药物临床试验	≤10项	3	21.43
	11~20项	5	35.71
	21~30项	2	14.29
	≥31项	4	28.57
医疗器械和体外诊断试剂临床试验	≤10项	6	42.86
	11~20项	4	28.57
	21~30项	3	21.43
	≥31项	1	7.14

2.2 质量管理模式及方法

临床试验过程常规的质量检查方式包括申办者组织的监查、稽查,机构内部专业科室质控和机构办公室质控。14所临床试验机构中,超过一半的机构采取以专业科室质控、机构办公室质控与监查为主的质量管理模式。多数机构未将PDCA循环法常规应用于临床试验质量管理,所有被调查机构倾向采取培训和增加质控频率的方法提升临床试验项目质量,见表2。

2.3 质量管理人员设置情况

临床试验机构内部通常由机构办公室质控员及专

业科室质控员开展质量检查工作,二者侧重点不同,相互形成补充。调查结果显示,大部分机构办公室仅设置 1~2 名质控员,且多为兼职,在近二分之一的被调查机构中机构办质控员数量未能完全满足质控工作。专业科室质控员多由主要研究者根据项目情况授权 1~2 名不入组病例的医师担任,见表 3。

表 2 14 所临床试验机构质量管理模式及方法应用

调查项目	机构数量	构成比/%
质量管理模式		
以专业科室质控/机构办公室质控/监查为主	8	57.14
以专业科室质控/机构办公室质控/监查/稽查为主	3	21.43
以机构办公室质控为主	2	14.29
以机构办公室质控/监查为主	1	7.14
质量管理过程中是否经常应用 PDCA 循环法		
是	6	42.86
否	8	57.14
用于提升临床试验项目质量的方法(多选)		
培训	14	100.00
增加质控频率	14	100.00
绩效考核	3	21.43

表 3 14 所临床试验机构质量管理人员设置情况

调查项目	机构数量	构成比/%
机构办公室质控员数量		
1~2 名	10	71.43
3~4 名	3	21.43
5~6 名	1	7.14
机构办公室质控员兼职情况		
全部兼职	6	42.86
部分兼职	5	35.71
全部全职	3	21.43
机构办公室质控员数量是否能够满足工作要求		
是	8	57.14
否	6	42.86
专业科室质控员遴选方式		
由主要研究者授权 1~2 名不入组病例的医师	9	64.29
由专业负责人指定 1~2 名固定人员	3	21.43
由机构办公室在各专业遴选 1~2 名固定人员	1	7.14
不了解	1	7.14

2.4 质控内容

GCP 中对申办者组织的监查提出具体要求,但针对机构层面的质控目前尚未有明确规定。14 所被调查机构均开展针对项目的质控,10 所(71.43%)机构会进行药物管理方面及文件管理方面的质控,8 所(57.14%)机构会开展针对检验检查科室的质控。

2.5 质控标准制定情况

本次调查发现,14 所临床试验机构均制定内部质控标准,其中包含药物管理质控标准(14 所,100%)、试验过程中质控标准(12 所,85.71%)、文件管理质控标准(11 所,78.57%)、项目准入质控标准(8 所,57.14%)、数据溯源质控标准(7 所,50.00%)。超过一半(8 所,57.14%)的机构质控标准未能覆盖临床试验全过程。

3 讨论

儿童作为特殊群体,在生理与心理方面尚未发育成熟,且各年龄段儿童之间的生长状况也存在较大差异。这些原因直接导致了在儿科人群开展临床试验的难度和挑战,包括对儿童受试者的保护及伦理审查等方面。在我国,国家层面正式对儿童作为受试者参与临床试验提出要求也仅有不到 20 年的时间,相关管理经验较有限。

本研究针对儿童和妇幼专科医院,被调查的 14 所临床试验机构均能够在质量管理方面履行相应的职责,而非完全依赖申办者对试验质量把关。但通过调查结果反映,各机构在质量管理过程中仍存在一定的不足之处:(1)科学的质量管理方法应用不到位;(2)机构内部质量管理人员配备不足;(3)机构办公室质控覆盖范围不全面;(4)质控标准制定不系统。为了进一步提升儿科临床试验机构的质量管理水平,针对上述问题,提出以下改进建议。

3.1 积极运用科学质量管理方法

PDCA 循环是一种先进的质量管理方法,指在管理活动有针对性的开展计划、执行、检查和处理四个循环过程。多项研究证明其在临床试验质量管理的积极作用;高玉玲等^[3]通过应用 PDCA 循环法对儿科临床试验药品管理各环节的流程进行完善,使试验用药品管理质量大幅提升;张翌韦等^[4]将 PDCA 循环理论用于临床试验质量管理,临床试验数据记录质量明显提高,缺陷率明显降低;罗艳琴等^[5]证明 PDCA 循环理论的应用有效提高了药物临床试验资料的完整性。

随着中国加入国际人用药品注册技术协调会,国际多中心临床试验项目日益增多,国家监管部门对临床试验质量要求提高,系统思维和科学方法愈显重要。机构在例行质量检查后,应定期对质控问题进行汇总分析,细节问题及时处理,系统问题则需采取 PDCA 循环等科学方法进行高效全面整改和提升。

3.2 合理配置质量管理人员

目前,全国范围内注册类儿科临床试验数量少^[6],调查结果也发现多数机构 3 年内承接药物临床试验项目仅 10 余项,承接儿科项目的临床试验机构相对集中。开展项目少的机构管理人员往往需要兼具药物管理、文件管理、质量管理等若干职责。有研究显示,临床药师参与抗肿瘤药物临床试验,可降低受试者方案偏离的发生率^[7],由此提示临床药师可作为机构办公室质控人员的补充。专科临床药师对其所提供药学服务的专业熟悉度高,与药物相关的知识掌握深入,有助于提升临床研究质量。但需要注意的是,在参加临床试验前,临床药师须经过系统的 GCP 相关学习和培训,还需要接受试验项目培训,由主要研究者对其进行授权后方可开展质控工作。

此外,调查结果发现,大部分机构选择不入组病例的医师担任专业科室质控员,而有调查显示专业科室质控对临床试验质量提高效果不及机构办质控和监查^[8],

可能的原因一方面是由于医师临床工作繁忙,另一方面是不参与入组病例导致对试验项目重视程度和理解程度均有所欠缺。对此,各专业负责人可以根据实际情况对本专业人员适当调整,分配给质控员一定时间用于项目检查。同时,质控员应从启动会开始参与所有与项目有关的培训,提高对临床试验质量重要性的认识,从临床专业角度为项目质量把关。

3.3 机构办公室质控应覆盖试验过程涉及的所有环节

机构办公室作为临床试验机构的管理部门,除在专业质控基础上抽查项目质量的同时还应兼顾其他临床试验各环节涉及的部门和科室。

临床试验最核心的部分是药物管理,应定期对 GCP 药房以及专业科室的药物储藏室进行质控,杜绝可能影响药品保存条件的隐患,确认药物管理流程的完整严密,保证药品数量及各类记录在整个闭环流程中的准确性。试验药物的安全性和有效性观察结果一般通过检验检查等客观数据具体呈现,机构办公室应关注检验检查科室的室间质评情况、仪器设备校准维护情况、表格登记情况、试剂盒有效期等信息以确保试验数据的真实可靠。此外,文件管理部门、数据管理部门等同样需纳入机构办公室管理监督范畴。

3.4 在协作网范围内制定统一质控标准

国家层面法律法规是临床试验实施的根本要求,在实际工作中需要进一步细化成可实践的标准。例如《药物临床试验质量管理规范》规定试验用药品在临床试验机构的接收应当遵守相应的规定并保存记录^[9]。在实际操作中,接收试验药物的过程应核对哪些信息同时应留存、哪些文件和记录则需进一步明确。临床试验标准化管理减少了不同人员、不同时间、不同机构之间管理的差异性,也是对临床试验机构及专业备案制管理适应性的体现^[10]。

建议儿科人群临床试验协作网积极发挥协作力量和集体优势,组织协作网内制定针对儿童特殊性的质控标准,将临床试验全流程涉及的重点科室、重点环节纳入,进而推进全国范围内儿科人群药物临床试验的同质化、标准化与规范化发展。

4 结语

临床试验的参与各方包括申办者、研究者、伦理委

员会及药物临床试验机构^[11]都应确保各自质量管理职责履行到位,新版《药物临床试验质量管理规范》中特别细化了各参与方责任。鉴于儿科人群的特殊性,一方面强化临床试验质量管理是对儿童受试者的有力保障,另一方面加强儿童受试者的保护有助于促进提升项目质量。尽管申办者是临床试验最终责任人,是质控体系的主体,但目前某些申办者的意识并未与责任相匹配^[12], 监查员缺乏儿科专业背景,而研究者是临床试验最直接的操作者,其所在临床试验机构负有监督管理责任,三方质量管理工作相互补充,方可最大限度保障质量、保护受试者的安全和权益。

参考文献:

- [1] 王雨彤. 中国儿童用药现状、问题与对策[D]. 北京中医药大学, 2018.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2003-08-06). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [3] 高玉玲, 杨丽, 张晓婷, 等. 应用 PDCA 提升儿科临床试验用药品管理质量[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(10): 1232-1236.
- [4] 张翌韦, 鲁瑞萍. PDCA 循环理论在药物临床试验质量控制中的应用研究[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(9): 146-149.
- [5] 罗艳琴, 熊赓, 彭思琴, 等. PDCA 循环法在改进药物临床试验资料管理工作中的应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(2): 184-186.
- [6] 倪韶青, 沈佳佳, 汪君依, 等. 中国注册儿科药物和疫苗临床试验开展现状调查[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(4): 299-304.
- [7] 单娇娇, 汤依群, 史美祺, 等. 临床药师干预抗肿瘤药物临床试验方案偏离的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(1): 33-37.
- [8] 肖爽, 王彦, 朱雪琦, 等. 基于临床试验机构办公室质量控制认知的调研[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(4): 312-319.
- [9] 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2020-04-26). [2020-06-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcgblf/ypzhcgblfzhewj/20200426162401243.html>.
- [10] 刘泽干, 蔡蒋帆, 马俊龙, 等. 医疗机构临床试验质量控制标准实践研究[J]. 中国药物评价, 2021, 38(1): 79-84.
- [11] 周文菁, 关灵, 曹焯, 等. 药物临床试验质量管理广东共识(2020年版)[J]. 今日药学, 2020, 30(12): 826-829.
- [12] 胡慧慧, 汤洁, 彭朋, 等. 关于当前我国新药临床试验质量问题的思考[J]. 广东药科大学学报, 2019, 35(2): 279-284.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2021-06-09 修回日期:2021-08-16)

· 编者 · 作者 · 读者 ·

本刊特别欢迎各类基金课题论文

为了鼓励作者将基金课题(包括国家自然科学基金、国家各部委及各省、市、自治区级的各种基金)产生的论文投到《儿科药学杂志》发表,以进一步提高本刊的学术水平,由上述基金课题产生的论文将在本刊优先发表,同时对该基金课题产生

的研究性论文给予优厚稿酬。基金项目稿件需附基金课题文件复印件并在文中注明基金名称及编号,否则无效。热忱欢迎广大作者投稿。投稿网址:<http://www.ekyzz.com.cn>。