·药物临床试验规范与进展专栏·

儿童药物临床试验方案违背现状及对策探讨

朱卓儿,严荧燕,叶朝辉
(宁波大学附属妇女儿童医院,宁波 315012)

[摘要] **目的:**剖析儿童药物临床试验中方案违背的现状及成因,构建预防与减少方案违背的应对策略,为儿童药物临床试验的规范开展提供参考依据。**方法:**收集某三甲专科妇儿医院2022年1月—2025年6月儿科药物临床试验中方案违背案例,回顾性分析方案违背的类型、责任主体及具体诱因,并据此制定针对性的改进措施。**结果:**24项儿童药物临床试验共发生186例次方案违背,主要类型包括样本相关违背、访视相关违背、药物相关违背、检查检验相关违背等;责任主体按发生频次依次为受试者及监护人、研究者、临床试验协调员、申办方及其他因素。**结论:**儿童药物临床试验需在试验全流程中持续开展总结与优化工作,针对各责任主体制定对应策略有效降低方案违背发生率,为提升儿童类临床试验质量提供实践借鉴。

[关键词] 儿童;药物临床试验;方案违背;对策
[中图分类号] R95 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2026)17-1849-05

Exploration on the current status of protocol violations in pediatric drug clinical trials and corresponding countermeasures

ZHU Zhuo-er, YAN Ying-yan, YE Chao-hui
(*Women and Children's Hospital of Ningbo University*, *Ningbo* 315012, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To analyze the current situation and causes of protocol violations in pediatric drug clinical trials, develop strategies to prevent and reduce them, and provide a reference for standardized implementation of pediatric drug clinical trials. **Methods**: Cases of protocol violations in pediatric drug clinical trials at a Grade Ⅲ Level A specialized women and children's hospital from January 2022 to June 2025 were collected. A retrospective analysis of the types of protocol violations, responsible entities, and specific causes was performed, and targeted improvement measures were formulated accordingly. **Results**: Across 24 pediatric drug clinical trials, a total of 186 occurrences of protocol violations were recorded. The primary types included sample-related violations, visit-related violations, medication-related violations, and examination/test-related violations. When classified by the responsible entity and ranked by frequency of occurrence, the order was: subjects/guardians, investigators, clinical research coordinators, sponsors, and other factors. **Conclusion**: Throughout the entire process of pediatric drug clinical trials, continuous summary and optimization work should be carried out, and corresponding strategies should be formulated for each responsible entity to effectively reduce the incidence of protocol violations, thereby providing practical reference for improving the quality of pediatric clinical trials.

[**Key words**] children; drug clinical trials; protocol violations; countermeasure

为深入落实多部门联合印发的《关于保障儿童用药的若干意见》[1],国家陆续出台《鼓励研发申报儿童药品清单》[2]《中国儿童发展纲要(2021—2030)》[3]等一系列政策法规,旨在推动儿童新药研发。儿童是特殊受保护群体,因其独特的生理生化、心理特征,成人临床试验数据无法直接作为儿童用药的依据[4-5],需儿童临床试验数据为新药注册申请及上市提供重要的科学依据。

在药物临床试验中任何偏离或违反《药物临床

[作者简介] 朱卓儿,女,硕士,主管药师,研究方向:药物临床试验。E-mail: zhuzhuoer@163.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.17.009

试验质量管理规范》原则及试验方案的行为,均被定义为方案偏离或方案违背[6],是影响试验科学性、安全性和数据可靠性的重要因素。经检索临床试验及伦理相关的法规与指南发现,“方案偏离”“方案违背”等表述并存,且内涵无明确区分[7],故本文统一称之为方案违背(protocol violations,PD)。儿童临床试验相较成人面临着受试者招募困难、伦理问题复杂、操作难度大且风险高、疗效评估困难等多重挑战[8],方案违背难以避免。本文通过对某三甲妇儿专科医院儿童药物临床试验中发生的方案违背情况进行统计与回顾性分析,探究减少方案违背的措施,以期为规范儿童临床试验提供参考。

资料与方法

收集该院 2022 年 1 月—2025 年 6 月期间所有已上报伦理委员会的儿科Ⅱ~Ⅳ期项目的方案违背案例。对方案违背的责任类型、责任主体及违背的严重程度进行统计分析并讨论。按照《伦理委员会制度与操作规程》规定[9],分为严重违背方案和轻微违背方案。

结　果

1　总体

2022 年 1 月—2025 年 6 月期间共收集到 24 个项目的方案违背报告 186 例次,试验参与儿童的年龄为 2 个月~18 周岁。严重违背 14 例次,轻微违背 172 例次。责任归属有申办方、研究者、临床试验协调员(clinical research coordinator,CRC)、受试者等。PD 类型主要有样本相关、访视相关、药物相关、检查检验相关等,各类 PD 类型具体内容见表 1。

表 1　各类型 PD 详情

PD 类型及例次(%)	详细情况	责任主体/例次						严重情况/例次	
		研究者	受试者	CRC	申办方	其他	合计	严重	轻微
样本相关违背,44(23.66%)	样本采集问题	11	0	0	2	0	13	3	10
	样本处理不规范	0	0	28	0	0	28	0	28
	样本存储超温	0	0	1	0	2	3	0	3
访视相关违背,37(19.89%)	来院访视超窗	0	15	0	0	0	15	0	15
	虚拟访视超窗	6	9	0	0	0	15	0	15
	来院访视改成虚拟访视	0	7	0	0	0	7	0	7
药物相关违背,37(19.89%)	药物漏服、错服、不规范使用	0	17	0	0	0	17	0	17
	使用禁用药	6	0	0	0	0	6	6	0
	不规范使用补救药物	2	1	0	0	0	3	0	3
	不当合并用药	1	4	0	0	0	5	0	5
	药物超温、超湿	0	0	0	0	2	2	0	2
	剩余药物丢失、外包装丢失	0	4	0	0	0	4	0	4
检验/检查相关违背,32(17.21%)	检查检验缺失、补做	3	10	0	0	0	13	1	12
	检验缺项	5	0	0	0	0	5	0	5
	检测超窗	4	0	0	0	0	4	0	4
	先用药后送检	5	0	0	0	0	5	0	5
	判读等操作不规范	5	0	0	0	0	5	0	5
日记卡等相关违背,25(13.44%)	日记卡记录不规范	0	15	0	0	0	15	0	15
	电子问卷缺失	0	0	0	0	6	6	0	6
	反馈表丢失	0	4	0	0	0	4	0	4
知情相关违背,4(2.15%)	未及时签署最新知情同意	3	0	0	0	0	3	0	3
	儿童到 8 岁未及时补签知情同意	1	0	0	0	0	1	0	1
入排及出组相关违背,4(2.15%)	未到痊愈标准出组	2	0	0	0	0	2	2	0
	违反入排标准	2	0	0	0	0	2	2	0
其他,3(1.61%)	病历未保存成功	0	0	0	0	2	2	0	2
	不良反应漏记	1	0	0	0	0	1	0	1
合计		57	86	29	2	12	186	14	172
占比/%		30.65	46.24	15.59	1.07	6.45	100	7.53	92.47

2 分类型查看 PD 情况

2.1 样本相关违背 生物样本分析作为评估试验药物安全性与有效性的核心手段,在药动学和药效学研究中发挥着关键作用。本研究涉及的生物样本包括尿液、血液及鼻咽拭子。生物样本相关方案违背共 44 条,占首位。

该类违背的主要原因是 CRC 主导的样本采集后处理不符合方案要求,如受试者筛选期免疫血样离心静置时间为 17 min,短于方案规定的 20 min。其次为样本采集问题,包括因采集困难导致未获取样本(含 1 例严重违背)和采集时间超窗、样本漏采(2 例涉及研究重要数据,属于严重违背);样本采集量不符合方案要求;因申办方送达的采集表格标注采集时间有误导致的采集超窗。此外,还有因 CRC 开启低温冰箱时间过长导致样本超温以及医院停电造成样本一过性超温。

调查结果显示,该类 PD 主要源于 CRC 对试验方案不熟悉及操作不规范,其次为研究医生及护士对方案不熟悉。

2.2 访视相关违背 访视相关 PD 共计 37 条,占总数的 19.89%。包括因受试者上学、假期外出旅行及监护人事务繁忙无法陪同就诊等原因,导致访视超窗 15 例次;因受试者监护人未及时接听电话,造成电话访视超窗 9 例次;因受试者被送往外地抚养无法到院访视,或部分监护人不愿来院,将现场访视改为电话访视 7 例次,由此导致部分访视血样采集未完成、生命体征及体格检查等记录缺失;因研究者记错访视时间引发电话访视超窗 6 条。

以上均属于轻微违背,由受试者及监护人因素导致的占比达 83.78%。

2.3 药物相关违背 药物使用与管理是药物临床试验的核心环节。本研究中,药物相关 PD 包含 6 条严重违背案例:研究者因受试者病情需要不得不使用禁用药物,如 1 例受试者在试验期间因急性支气管炎住院,以注射用甲泼尼龙琥珀酸钠治疗,而全身性糖皮质激素方案规定禁用。

轻微违背包括以下情形。① 不规范使用试验药物。受试者居家期间出现药物漏服,或未按方案规定的时间、频次服药;药物静脉滴注过程中,因家属急于完成治疗或患儿不耐受哭闹,自行调节滴速导致其超出方案规定范围,以上 2 种情况共有 17 条,占该类 PD 的 45.94%。② 其他不规范行为。不规范使用补救药物,如监护人在受试者体温未达到方案规定阈值时,擅自给予退烧药;不合规合并用药如受试者在试验期间合并使用中成药治疗呼吸道感染,但用药时长超出方案规定的 7 d;剩余试验药物未归还或外包装丢失;试验药物存储超温。

综上,药物相关 PD 的首要原因是受试者及监护人依从性不足,由受试者及监护人因素导致的该类 PD 占比达 70.27%。

2.4 检查检验相关违背 检查检验相关方案违背共 32 条,占 PD 总数的 17.21%。其中 1 例严重违背:受试者因恐惧情绪出现哭闹,其监护人拒绝在该次访视中配合完成用于研究终点评估的血常规及血生化检测,经判定此情况可能影响受试者的安全性及研究的科学性。

轻微违背包括:低龄患儿因无法在规定时间内完成检查项目、个别患儿经多次尝试仍未能完成检查项目,导致检查缺失或补做,共 9 例,占该类别比例最高;研究护士在筛选期少测 1 次体温、用药后生命体征监测超窗;研究者未核对检查套餐内容,造成检查缺项;受试者体温过高且无法立即取样送检,研究者基于受试者安全考量,先给予试验药物,使个别非关键数据的检验时间晚于用药时间;另有涉及新型冠状病毒检测结果的判读耗时少于说明书提示的判读时间等。

2.5 日记卡等相关 PD 该类 PD 包括日记卡漏写、填写不规范,反馈问卷不及时填写及未返还,电子问卷系统故障导致电子问卷缺失。

2.6 其他 2 例受试者违反入排标准被纳入研究,属严重违背,虽未对其安全与权益造成损害,但显著干扰了研究结果的准确性,相关数据已做剔除处理。2 例受试者在未达到痊愈指标的情况下提前出组,同样属于严重违背方案。知情相关 PD 包括未及时签署最新知情同意书;受试者在试验过程中满 8 周岁,研究者未及时通知其签署知情同意书,此情形仅见于儿科项目。此外存在不良反应漏记、医院 HIS 系统故障导致病历丢失等 PD。

讨 论

综上所述,PD 存在多个责任主体,要降低 PD 的发生率,应先从各个责任主体出发,制定相应对策。

本研究显示,申办方直接导致的 PD 仅 2 例,但作为发起主体与质量责任核心方,其对多类型 PD 存在显著间接影响。① 方案设计有先天缺陷,未充分考量儿童生理特殊性及耐受能力,致部分检查时

间要求缺乏临床可行性;② 方案培训有疏漏,使研究者对职责内方案要求认知模糊,引发检查漏项、超窗等情况;③ 部分项目监查间隔过长,无法及时监查与纠偏,导致同一问题反复出现。

由研究医生及研究护士导致的 PD 数量仅次于受试者,与李吉等[10]的研究结果相近。需引起重视的是 14 条严重方案违背由研究者引起的有 13 条。儿童病情的复杂性与动态变化特征,常使研究者陷入“循方案”与“个体化治疗”的伦理困境,在治疗过程中出现的禁用药物使用、未达预设标准启用补救治疗等情况,均因优先处理患儿紧急病情而导致 PD。此外,儿童血管细小,采样难度大,且对操作存在恐惧与抵抗情绪,若研究护士缺乏有效的安抚技巧及扎实的专业技能,会导致给药、采样等无法按要求完成。

受试者主导的 PD 多达 86 条,占总数的 46.24%,依从性欠佳是主要原因。儿童的理解、表达及执行能力较弱,导致给药、检查等环节配合度较低。且儿童的依从性高度依赖家长配合,用药不合规、药物丢失、日记卡漏填或未填、访视超窗或缺失等情况多与监护人有关。

CRC 直接导致的 PD 主要集中于样本处理环节,但是作为研究协助者,CRC 与其他责任主体所致 PD 关联密切。① 沟通层面:当研究者临床工作繁忙时,CRC 未承担提醒职责(如访视提醒);同时,CRC 与患儿及监护人的有效沟通能力欠缺。② 精力分散:研究发现多名 CRC 需同时承担多家医院、多个科室的临床试验项目,且在单个项目中负责多名受试者的管理跟进,任务繁重,易出现简化操作流程、工作疏漏或延误等问题。

针对以上各责任主体,可制定相应对策预防及减少 PD 发生。① 申办方:优化方案设计、加强培训与监查。在试验筹备阶段展开系统性调研,定制契合儿童生理特点和认知水平的专属试验方案(包括设计儿童能理解的知情同意书及日记卡等书面材料),最大限度遵循“标本最少、痛苦最小、样本量最小”原则[11],充分考虑受试者权益及隐私保护;在试验设计中纳入儿童特异性安全风险评估,并制定相应的风险控制措施[12];在试验启动前,细化分层培训;在试验实施过程中,完善监查体系,构建智能化监查网络,实现方案执行情况的动态评估把控。② 研究者:要在将患儿健康权益置于首位的基础上,恪守临床试验的科学性。精准把握方案细则、强化专业判断能力、提升操作技能、深化团队协作效能,在规范执行流程中实现科学严谨与人文关怀的有机统一。另研究者应特别关注儿童特有不良反应的信号识别,并在个例安全性报告(ICSR)中详细记录年龄、发育阶段等信息[12]。③ 受试者/监护人:强化沟通,使用适合儿童理解的沟通方式(如图文、视频)讲述临床试验的含义、过程及风险,在知情同意过程中充分评估儿童与监护人的理解程度,确保受试者及其监护人充分理解试验,并要求取得受试者及监护人明确同意;加强依从性管理,在试验过程中对依从性欠佳的受试者监护人开展个性化提醒,及时响应并解答疑问;同时对监护人进行充分、良好的临床试验相关指导,确保在参加临床试验过程中,尤其是在临床试验机构以外的场所或长期随访中,具备应对不良事件的基本能力,特别是严重不良事件(serious adverse event,SAE)[12]。④ CRC:通过专项培训强化 CRC 对试验方案及法规的理解,夯实专业基础,开展时间管理与应急处置培训,提升突发状况应对能力;建立责任考核机制,增强其风险防范意识与责任担当。

除以上责任主体,伦理委员会要加强对方案可行性、表单合理性、试验过程严谨性等各环节的审核,在最有利于未成年人的原则下重点关注儿童的特殊需求及试验风险[13],加强对 PD 的管理,要求 PD 报告纳入儿童发育阶段信息,助力精准识别风险源。

此外,儿童试验需要更多积极有效的沟通,给予儿童更多的鼓励与关怀,营造轻松愉快氛围,减轻儿童紧张感。儿童心智尚未成熟,长周期试验中的多次检查、采样、给药及可能存在的药物不良反应与未知风险,易使其产生心理压力。尤其对于严重 PD,如突发治疗变更、方案外用药,会引发儿童不安、焦虑、不信任甚至抵触情绪;违反入排标准纳入或未达痊愈指标出组,治疗未达预期,儿童易归咎自身,滋生自责、自我否定情绪;检查增减影响其对规则的理解与尊重。此类情绪不仅阻碍试验推进,更会造成儿童心理伤害。对此,伦理设计阶段应建立“儿童心理影响预评估”制度,明确各环节对不同年龄段儿童的心理风险及预防措施;在研究过程中需实时识别儿童情绪,若发现方案执行偏差,立即暂停研究,联合研究团队、伦理委员会评估心理风险并制定补救措施。对出现轻微焦虑、恐惧的儿童,需及时疏导负面情绪;心理创伤较严重者,需建立长期跟踪机制,定期辅导至心理状态恢复。

近年来我国儿童用药需求的不断上涨以及国家鼓励儿童药物开发政策陆续推出，儿科临床试验迎来了前所未有的发展机遇，但是国内儿科临床试验的开展数量还相当欠缺[14-15]。本研究仅为单中心数据，对于方案违背情况的分析与讨论可能存在代表性偏差，后续可开展多中心研究进一步验证。儿童临床试验方案违背管理中，早发现并及时进行分析纠偏，对维持临床试验的质量非常重要[16]，同时试验后期更应规划长期安全性随访，尤其关注对儿童生长发育、认知行为等的潜在影响，以预防风险为主，强化责任意识，保护未成年受试者权益和安全，保障临床试验科学开展，多方主体协同努力[17]，促进儿童临床试验的发展，最终加快儿童药物研发。

[参 考 文 献]

[1] 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[EB/OL]. (2014-05-30)[2025-09-09]. https://www.nhc.gov.cn/zwgkzt/pzcyj/201405/e51354d631944fa68aac0c4d9585f291.shtml.

[2] 国家卫生健康委员会. 关于印发第五批鼓励研发申报儿童药品清单的通知[EB/OL]. (2024-08-30)[2025-07-25]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202409/content_6973293.html.

[3] 国务院妇女儿童工作委员会. 中国儿童发展纲要(2021—2030年)[EB/OL]. (2021-09-27)[2025-09-09]. https://www.nwccw.gov.cn/2021/09/27/99338976.html.

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿科人群药物临床试验技术指导原则[EB/OL]. (2016-03-01)[2025-09-09]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage zdyzIdCODE=e20e9bd309366a800d3b0cda9f2d9359.

[5] 叶朝辉，严荧燕，朱卓儿，等. 儿童药物临床试验免费检查开具及结算信息系统的设计与应用[J]. 中国现代应用药学，2024，41(3)：393-397.

[6] 国家卫生健康委医学伦理专家委员会办公室，中国医院协会. 涉及人的临床研究伦理审查委员会建设指南(2023版)[EB/OL]. (2023-06-28)[2025-07-06]. https://www.cha.org.cn/site/content/393b419e529469ef3f4c0ddaddb347ca.html.

[7] 李亚男，吴大维，孟丽君，等. 新备案临床试验机构方案偏离的问题研究[J]. 中国医疗管理科学，2025，15(1)：24-29.

[8] 王谦，丁倩，郭春彦，等. 我国儿科人群多中心药物临床试验机构合作关系网络分析[J]. 中国医院用药评价与分析，2024，24(3)：257-260，264.

[9] 熊宁宁，刘海涛，胡晋红，等. 伦理委员会制度与操作规程[M]. 4版. 北京：科学出版社，2021：184-195.

[10] 李吉，漆林艳，毛建华，等. 儿科临床试验违背方案分析及应对措施[J]. 中国医学伦理学，2023，36(8)：847-852.

[11] 王璐，黄哲. 真实世界证据改善儿童药物临床试验障碍的对策研究[J]. 中国新药杂志，2022，31(19)：1872-1875.

[12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 儿童药物临床试验安全信息评估与报告技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2025-05-29)[2025-09-11]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d3762909c55ef21c7fc533d8ba826d40.

[13] 最高人民检察院. 深化最有利于未成年人原则适用最大限度保护未成年人合法权益[EB/OL]. (2025-04-19)[2025-09-11]. https://www.spp.gov.cn/spp/llyj/202504/t20250419_693466.shtml.

[14] 钟一鸣，张天义，郭文. 中美儿科临床试验管理的比较研究[J]. 中国新药杂志，2021，30(14)：1302-1308.

[15] 张红三，刘慧兰，卜志军，等. 单臂设计在中医儿科临床研究中的应用[J]. 世界中医药，2025，20(10)：1784-1789.

[16] KOHARA N，KANEKO M，NARUKAWA M. Investigation of the study characteristics affecting clinical trial quality using the protocol deviations leading to exclusion of subjects from the per protocol set data in studies for new drug application：a retrospective analysis[J]. *Ther Innov Regul Sci*，2019，53(1)：45-51.

[17] 翟羽佳，莫小兰，何艳玲，等. 儿科临床药师用药指导实践与思考[J]. 今日药学，2025，35(4)：312-315.

编辑：毕晓帆/接受日期：2025-09-18