

## 儿童中药临床试验设计评价与实施难点问题调研

许雅倩<sup>1,2</sup>, 胡思源<sup>1,2</sup>, 蔡秋晗<sup>1,2</sup>, 李璇<sup>1,2</sup>

(1 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381; 2 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381)

**[摘要]** **目的:**本研究就当前儿童中药临床试验设计评价和试验实施等阶段存在的困难和问题进行广泛调研,为《儿童中药临床试验相关问题专家共识》的制定搭建问题清单。**方法:**通过网络问卷调研儿童中药临床试验参与各方,归纳试验设计与评价及试验实施的难点。**结果:**共回收问卷49份,受访者认为当前儿童中药临床试验在设计及评价阶段对适应证定位、试验目的、诊断标准、年龄范围、对照药、有效性评价、安全性观察等选择困难,用药方案制定缺乏科学依据;实施阶段要明确试验启动时间,在伦理审查、受试者招募、知情同意、依从性和临床试验数据监察委员会(DMC)设置等方面需进一步提高。**结论:**当前儿童中药临床试验在设计评价与实施等方面还存在诸多难点,可从政策、意识、技术等多方面加以改进,推动儿童专用中成药的研发。

**[关键词]** 中药;儿童;临床试验;难点;调研

**[中图分类号]** R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)18-1832-05

## Research on the difficulties of design, evaluation and implementation of clinical trials of pediatric Chinese medicine

XU Ya-qian<sup>1,2</sup>, HU Si-yuan<sup>1,2</sup>, CAI Qiu-han<sup>1,2</sup>, LI Xuan<sup>1,2</sup>

(1 First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China;

2 National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China)

**[Abstract]** **Objective:** To conduct a research on the current difficulties in the design, evaluation, and implementation of clinical trials of pediatric Chinese medicine and build a list of questions for the development of the *Expert Consensus on Issues Related to Clinical Trials of Pediatric Chinese Medicine*. **Methods:** The parties involved in clinical trials of pediatric Chinese medicine were surveyed by online questionnaires to learn the difficulties in the design, evaluation, and implementation of clinical trials. **Results:** A total of 49 questionnaires were collected, and the experts believed that it was difficult to determine the indications, test purpose, diagnostic criteria, age range, control drugs, efficacy and safety evaluation in the design and evaluation stage of clinical trials of traditional Chinese medicine for children, and there was a lack of scientific basis for developing medication regimen. In the implementation phase, the start time of the trial should be specified, and further improvement should be made in the aspects of ethical review, subject recruitment, informed consent, compliance, and DMC setting. **Conclusion:** There were many difficulties in the design, evaluation, and implementation of current clinical trials of pediatric Chinese medicines, which should be improved from various aspects such as policy, awareness, and technology,

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2020ZX09201-008)

**[作者简介]** 许雅倩,女,博士研究生,主要从事中医儿科学、中药治疗儿童常见病的临床评价方法学研究。E-mail: xuyaqian\_1993@163.com。

**[通讯作者]** 胡思源,男,博士生导师,教授,主要从事中医儿科学、中药治疗儿童常见病的临床评价方法学研究。联系电话:(022)27986262, E-mail: husiyuan1963@sina.com。

thus to promote the research and development of pediatric proprietary Chinese medicines.

[Key words] traditional Chinese medicine; children; clinical trial; difficulty; research

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,2011 年至今,国家连续多年发布政府性文件,将儿童用药供应保障提升到国家战略高度,并支持鼓励儿童中成药创新研发。临床试验是药物研发上市的重要阶段,但由于伦理学要求、安慰剂对照、有创性检查及主要在门诊开展研究等原因,儿童中药临床试验的设计与实施有独特的操作难点,较成人实施困难。为了推动儿童中药临床试验水平的提高,受中国药学会中药临床药理专业委员会的委托,拟开展《儿童中药临床试验相关问题专家共识》的制定研究。为构建专家共识的基本框架,通过网络问卷,就儿童中药临床试验在设计评价与实施等环节存在的困难和问题广泛征求意见。

## 对象与方法

### 1 调研对象

选择具有儿童中药新药研发经历的申办者和具备儿童中药临床试验设计和实施经验的合同研究组织(CRO)从业者、研究者和临床试验机构成员等为调研对象。

### 2 研究方法

**2.1 问卷设计** 以儿童中药临床试验方案设计和临床试验实施为核心,参考 2020 版《药物临床试验质量管理规范》中试验方案相关内容,结合本团队既往实践经验设计调查问卷。问卷分为结构化客观题和非结构化主观题两部分:结构化客观题部分主要为人口学特征,包含姓名、学历、工作单位、职称、在儿童中药临床试验中担任的角色及从业年限等;非结构化主观题主要分为试验设计与评价、试验实施等,通过开放性问答方式,广泛征集从业人员各自经历的难点,具体问题描述见表 1。此外,受访者还可对上述未涉及的内容进行补充回答。

表 1 问卷具体问题

问题类别	具体问题
试验设计与评价	适应证定位
	试验目的
	诊断标准的选择
	儿童年龄的范围限定
	受试者的选择

问题类别	具体问题
试验实施	对照的选择
	用药方案的确定
	有效性评价指标的选择
	安全性观察指标的选择
	其他
	儿童中药临床试验启动时间的认识
	与伦理委员会的沟通
	受试儿童招募
	知情同意的执行
	有效性评价指标的测量
	有创性检查的操作
	质量控制
	儿童依从性保障
	数据和安全监查
	其他

**2.2 数据收集** 调查问卷通过“问卷星”平台进行制作,于 2022 年 4 月 2 日通过二维码分享方式向 55 位专家发放,填写时间限期 1 周。

**2.3 数据处理** 问卷结果经人工审核,导出至 Excel 2019 进行统计分析。计数资料采用频数、率等描述。文本数据进行语言规范、关键词提取、结果汇总和整理。

## 结果

### 1 调研对象基本情况

截至 2022 年 4 月 8 日共回收 49 份有效问卷。受访者中男性 22 人(44.90%),女性 27 人(55.10%);研究者 26 人(53.06%),临床试验机构人员 9 人(18.37%),申办者 8 人(16.33%),CRO 从业者 5 人(10.20%),其他 1 人(2.04%);26 人(53.06%)为博士学位,9 人(18.37%)为硕士学位,14 人(28.57%)为本科学历;36 人(73.47%)有“正高”职称,5 人(10.20%)有“副高”职称,2 人(4.08%)为“中级”职称,其他占比 12.24%;19 人(38.78%)从业超过 20 年,18 人(36.73%)从业 15~20 年,从业 10~15 年和 5~10 年者均占比 12.24%。从地域分布可见,受访者来自各直辖市、省会城市等较发达地区,其中北京市占比最多,为 32.65%,详见图 1。

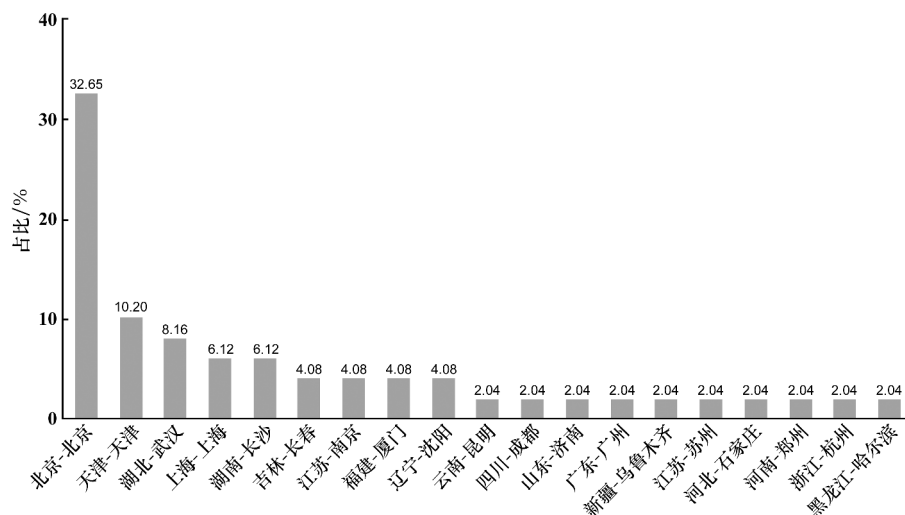


图1 受访者地域分布柱状图

## 2 设计与评价阶段相关问题

**2.1 适应证定位** 43位(87.76%)受访者提出适应证定位的难点包括:①在当前病证结合模式下,由于中西医对疾病认识存在差异,疾病范畴不能完全统一,中医疾病或证候与西医疾病可能不匹配。

②研究多集中于儿童常见病、多发病,呼吸系统和消化系统疾病较多,作用优势及临床价值不突出。

**2.2 目标定位** 18位(36.73%)专家认为当前临床试验目标定位尚未根据中药组方特点,现代药理学、药效学研究结果和人用经验证据挖掘效应“靶点”及作用优势,明确其目标是对症治疗以缓解症状、对病治疗以改善症状或治愈疾病等。此外,部分试验定位宽泛,主次不明,在一项试验中对多方面疗效进行评价,以致评价指标过于繁杂。

**2.3 诊断标准选择** 33位(67.35%)受访者针对诊断标准的选择提出以下问题:①儿童中药临床试验大多采用病证结合模式,但中西医疾病内涵不完全相同,疾病诊断标准有差异。②部分中西医诊断标准较落后,未及时进行更新。③中医疾病诊断或证候辨证标准多由一系列主观症状加舌象、脉象构成,缺乏客观性、规范性、一致性。

**2.4 受试年龄范围** 42位(85.71%)受访者认为国内外对儿童年龄的划分不统一,临床试验中受试儿童年龄范围选择存在困难。国外常遵守ICH E11(R1)年龄划分原则<sup>[1]</sup>,足月新生儿0~27d,婴幼儿28d~23个月,儿童2~11周岁,青少年12~16/18周岁。国内年龄划分遵照《诸福棠实用儿科学》<sup>[2]</sup>,幼儿期1~3岁,学龄前期3~6/7岁,学龄期6/7~

11/12岁,青春期女性11/12~17/18岁,男性13/15~19/21岁。二者相比,国内幼儿年龄下限低至1岁,并对儿童期进行了细分,青春期年龄划分则近似,年龄段界定并不完全一致。因此,儿童中药临床试验的受试儿童年龄上限是应根据青春期的性别差异定为12或14岁,或按照法律要求定为16或18岁,年龄下限是根据幼儿器官发育状态定为0,1,2岁,或按照认知水平定为3岁,当前无统一标准。

**2.5 对照药选择** 42位(85.71%)受访者认为对照药的选择有困难,包括:①安慰剂对照存在伦理风险,且知情困难,儿童依从性低;中药模拟剂制作困难,有破盲风险,增加试验操作难度;在安慰剂对照的儿童临床试验中,研究者可能会主观挑选病情较轻者入组,降低受试人群的代表性。②阳性对照需遵照“公认有效,同类可比”的准则,同类型中成药作为阳性对照常缺乏高质量循证证据,临床疗效不被公认;化学药作用靶点单一,而中药成分复杂,常通过多途径、多靶点达到治疗目的,与化学药对照通常不能突出中药优势。监护人治疗方案具有倾向性,化学药对照在中医院有降低入组意愿的可能性。

**2.6 用药方案** 33位(67.35%)受访者提出,用药方案的制定无统一标准,常依据前期人用经验或根据成人剂量折算2种方法确定分年龄段用药方案,存在以下弊端:①人用经验是否可以有效剂量提供科学依据。②成人用量折算的准确性、有效性和安全性值得商榷。③分年龄段用药无法解决同年龄儿童体重差异所致的用量差别。④含有毒性成

分的儿童专用制剂,如何根据年龄、体质量等细化用法用量,保障儿童用药的安全性。⑤ 如何优化单次用量及服药频次对儿童依从性的影响。

**2.7 有效性评价** 29位(59.18%)受访者认为有效性评价的难点包括:① 替代指标多,未经充分验证的、不恰当的替代指标会降低结果的准确性。② 主观指标多,对儿童群体采集过多主观指标,受限于儿童群体的认知水平,也难以保障数据的精确性。③ 中医指标缺乏公认性,自行制定的中医证候疗效,其权威性并未被广泛认可。

**2.8 安全性观察** 32位(65.31%)受访者指出,有创性理化检查常制约儿童中药临床试验顺利实施,尤其会造成小年龄段儿童的恐惧情绪,增加受试者招募难度,降低试验依从性,亦不符合伦理“痛苦最小化”原则。针对具有人用经验的品种,如何根据人用经验证据优化安全性检查指标或减少检测人群及次数,提高安全性观察的可操作性,还需要进一步探究。

### 3 实施阶段相关问题

**3.1 启动时间** 国内外儿童人群药物临床试验技术指导原则表明<sup>[1,3]</sup>,儿童临床试验应至少在获得了成人的初步安全性和药动学数据之后方可在目标人群中开展。受访者指出,相较于化学药,儿童专用中成药的组方大多源于名家经验方,具有可靠的人用经验基础,此类品种能否不经历成人阶段,直接进行儿童中药临床试验,尚需进一步研究确定。

**3.2 伦理审查** 33位(67.35%)受访者提及伦理审查存在如下难点:① 多中心临床试验在组长单位通过伦理审查后,还要逐一进行分中心的伦理审查,需持续回复各中心的审查问题,常耗费较长时间,延缓试验的进程,需要优化伦理审查模式。② 西医医院伦理委员会成员对中医药理论认识不足,对临床试验方案的理解存在一定偏差,希望更多具有儿科背景和中医专业知识的人员积极参与此类伦理审查。

**3.3 受试者招募** 39位(79.59%)受访者表示儿童受试者招募困难,包括:① 招募渠道狭窄,以门诊就诊及住院治疗患儿为主,急性疾病常招募困难。要扩大招募途径,丰富受试者来源,提高人群代表性。② 监护人对临床试验认识不足,存在偏见和抵触情绪,增加儿童招募难度。

**3.4 知情同意** 41位(83.67%)受访者指出知情同意较难实施,包括:① 知情内容不充分,需要更加细化对研究风险与获益的告知。② 同意人群不全

面,部分试验未制定儿童版知情同意书以充分尊重儿童的意愿和权益。③ 《药物临床试验质量管理规范》2020年版<sup>[4]</sup>第二十三条提出“儿童作为受试者,应当征得其监护人的知情同意并签署知情同意书”,有些伦理委员会对“监护人”限制过于狭窄,要求知情同意书仅能由父母签署,或规定父母双方同时签署,加大了实施难度。

**3.5 依从性** 44位(89.80%)受访者认为当前影响临床试验依从性的因素包括:① 中药通常口感差、用量多、服用频次高,试验前后需进行有创性检查,治疗观察期要多次评价有效性指标,常为患儿及监护人带来不便,是降低患儿及监护人依从性的客观因素。② 中药安慰剂制作困难,部分与原剂型相差较大,破盲则会降低试验的依从性。③ 现处于“少子化”时代,监护人对儿童健康状况变化的焦虑程度较高,受限于自身医学知识不足,也降低了试验依从性。

**3.6 数据和安全监查** 儿童作为弱势群体,《儿科人群药物临床试验技术指导原则》<sup>[3]</sup>指出,在儿童临床试验中,必要时应建立临床试验数据监察委员会(DMC)。8位(16.35%)受访者认为申办方对DMC的概念、适用情形及职责认识不清,在临床试验中或不设置DMC,或盲目设置DMC,或即使设置DMC也常流于形式,未切实履行其安全性监查、有效性监查、试验操作质量监查、试验设计调整建议等职责。

## 讨 论

本次问卷调查采用开放性问卷,广泛征集当前儿童中药临床试验中存在的难点问题,虽样本量较小,但所有受访者均长期从事儿童中药新药研发、上市后再评价工作,具有丰富的实践经验,提示本次调研结果可准确反映当前儿童中药临床试验参与各方在实际工作中面临的难点问题。通过问卷总结发现,目前限制儿童中药临床试验开展的主要问题包括:在设计及评价方面,需明确适应证定位与目标定位,合理选择诊断标准、受试儿童的年龄范围、对照药,采用合理的有效性和安全性评价指标,制定科学的用药方案;在实施方面,需要确定合适的试验启动时间,注重伦理审查和知情同意,丰富招募渠道,提高试验依从性,合理设置DMC。针对以上问题,可从政策、意识及技术三方面进行解决。

### 1 政策引领

近年来,国家针对中药研发提出“三结合”审评

证据体系,并发布《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则(试行)》<sup>[5]</sup>等与中药新药研发相关的指导原则。儿童中药常具有丰富的人用经验,但如何收集、评价人用经验形成高质量证据,为儿童临床试验确定启动时间、明确临床定位、估算样本量、确定有效性及安全性评价指标,需要相关政策的进一步解读,指导试验的设计与实施,也期待国家出台更多具有中药特色、符合儿童特点的指导原则或政策,以利于儿童中药研发。

## 2 意识提升

出于对试验风险、有创性检查造成的不适等方面的恐惧,尤其儿童处于生长发育阶段,监护人对儿童临床试验的接受程度较低,往往拒绝参与临床试验,调研显示,仅6.4%的监护人同意儿童参与临床试验<sup>[6]</sup>。监护人的顾虑源于对儿童临床试验的认识不足,相关机构或医院可通过报刊书籍、网络媒体及日常诊疗活动等多种渠道积极进行临床试验的正面宣传,加大临床试验科普力度,强调临床试验实施的重要性,如有利于医疗决策、有助于为更广泛人群选择较好的治疗方法等,加深群众对临床试验的认识和理解,消除误解和偏见,提高参与临床试验的积极性和依从性<sup>[7-8]</sup>。

此外,临床医生常具有繁重的临床和科研任务,加之儿童临床试验招募难、知情难、实施难等顾虑,对临床试验的开展常有畏难情绪<sup>[9]</sup>,为了提高研究者参与的积极性,可定期对临床医生进行专业的培训机制和完善的激励机制,在绩效考核、职称评审等方面提高参与临床试验的权重<sup>[10]</sup>。

## 3 技术保障

技术保障包括设计与评价阶段和实施阶段。在设计及评价阶段应加强中医药评价方法学研究,建立科学、公正、合理并且具有中医药特色、符合儿童特点的安全性和有效性的评价体系,制定相关技术标准<sup>[11-13]</sup>。本团队也将以本次调研结果为问题清单,根据国内外指导原则、团队经验及专家共识制定《儿童中药临床试验相关问题专家共识》,初步解决儿童中药临床试验设计的难点问题,为儿童中药临床试验设计与评价提供方法学模板,供同道借鉴与参考。在实施阶段,针对有效性数据采集,可借助电子化患者报告结局系统(ePRO)收集患者报告结局,同时加强数据的监管与核查,确保临床试验的可靠性。针对安全性评价,要创新无创性检查技术以解

决儿童安全性评价难点。也期待出现更多新方法、新技术,借助多学科、多领域的同时发展,共同解决儿童中药临床试验实施难点。

## 4 结语

儿童不是成人的缩影,难以利用成人临床试验数据证明儿童群体用药的安全性和有效性。即使当前中药新药审批尊重中药研发规律,鼓励通过高质量人用经验证据或真实世界研究减少部分临床试验,但临床试验仍是新药审评、审批的重要一环。针对当前儿童中药临床试验的难点问题,还需要通过政策引领、意识提升及技术更新等,多角度、多维度促进临床试验的设计与实施,加速儿童专用中成药的研发。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] ICH. ICH E11 补充文件:用于儿科人用的医学产品的临床研究 E11(R1)[EB/OL]. (2017-08-18)[2023-02-06]. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/3/0>.
- [2] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2015:3-4.
- [3] 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)[2023-02-06]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdzyzIdCODE=e20e9bd309366a800d3b0cda9f2d9359>.
- [4] 国家药品监督管理局,中华人民共和国卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2020-04-27)[2023-02-06]. <http://www.nhc.gov.cn/zdzygj/s7659/202004/1d5d7ea301f04adba4c4e47d2e92eb96.shtml>.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则(试行)[EB/OL]. (2022-04-29)[2023-02-06]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdzyzIdCODE=ab8a9785226f419b63e5b2ab02242073>.
- [6] 李莉霞,陆晓彤. 监护人参与儿童药物临床试验的经历与知情同意认知度调研[J]. 儿科药学杂志,2021,27(8):39-42.
- [7] 莫恩盼,陈琳,杨忠奇. 广东省药物临床试验的发展现状分析与探讨[J]. 中国新药与临床杂志,2020,39(2):79-83.
- [8] 周文菁,曾晓晖,张象达,等. 一项来自2029位受访者对临床试验认知度与参与度的调查研究[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(9):1002-1006.
- [9] 刘峰,邓贵新,李雪芹,等. 实施药物临床试验存在问题的调查分析与对策研究[J]. 中国新药杂志,2017,26(17):2059-2063.
- [10] 吴文文,丁倩,许静,等. 我国16家儿科临床试验机构试验药物管理现状调查研究[J]. 中国新药杂志,2021,30(3):220-225.
- [11] 蒋宁,杜保民,杜冠华,等. 新思路·新技术:中药复方新药研发相关重大科学和技术问题[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2020,34(4):241-260.
- [12] 崔欢欢,刘文东,王晓晗,等. 儿童临床试验药物警戒浅析与思考[J]. 中国医药工业杂志,2022,53(11):1551-1557.
- [13] 郝国祥,郑义,吴月娥,等. 医教协同培养儿童药物临床研究人才的探索与实践[J]. 中国现代应用药理学,2022,39(12):1526-1531.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2023-01-09