

儿科人群药物临床试验培训体系的构建与思考[△]

彭诗荣^{1*}, 王 谦², 陈海燕¹, 马姝丽¹, 王晓玲^{2#} (1. 郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院药学部, 郑州 450018; 2. 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院临床研究中心, 北京 100045)

中图分类号 R95;R72 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)11-1441-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.11.01

摘要 目的:提高儿科人群药物临床试验质量,构建儿科人群药物临床试验培训体系。方法:通过查阅文献,参考美国和欧盟药物临床试验培训体系(主要包括发起方、培训对象、培训内容和时间、培训方式和考核方式等内容),结合我国儿科人群药物临床试验特点,构建我国儿科人群药物临床试验培训体系。结果与结论:美国和欧盟药物临床试验培训体系较为完善,以美国为例,美国药物临床试验由美国国立卫生研究院(NIH)发起,主要针对临床研究员和其他从事临床研究的卫生技术人员,培训内容包括药理学、临床研究原理与实践、生物伦理学等,通常未注明学习时间,培训方式主要包括远程教育和在线网络培训,并通过在线网络考试进行考核。笔者建议建立中国儿科人群药物临床试验协作网,针对临床研究人员开发分层次分级别(如设置基础班、提升班、高级班)的培训课程并设置相应时间(分别设置2、3、4 d),设置多样化的培训方式(如在线、面授、外派等)并创新考核方式(改为面对面考核并制订统一的考核标准),通过以上方式逐步构建和完善我国儿科人群药物临床试验培训体系。

关键词 儿科;药物临床试验;培训体系;构建

Construction and Thinking of Pediatric Clinical Trial Training System

PENG Shirong¹, WANG Qian², CHEN Haiyan¹, MA Shuli¹, WANG Xiaoling² (1. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Henan Children's Hospital/Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China; 2. Clinical Research Center, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University/National Center for Children's Health, Beijing 100045, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the quality of pediatric clinical trials, and establish the clinical trial training system for pediatric. METHODS: By consulting the literature, referring to the clinical research and training system of the United States and the European Union (mainly including initiators, training objects, training contents and time, training methods and assessment methods), and combining with the characteristics of pediatric clinical trials in China, the pediatric clinical trial training system was built. RESULTS & CONCLUSIONS: The training system of clinical drug trials in the United States and the European Union is relatively perfect. Taking the United States as an example, clinical drug trials in the United States were initiated by the National Institutes of Health (NIH), mainly for clinical researchers and other health technicians engaged in clinical research. The training contents included pharmacology, clinical research principle and practice, bioethics, etc. The training time was usually not indicated. The main methods included distance education and online network training, and assessment through online network examination. The author suggests that a collaborative network of pediatric clinical trials should be established in China. For clinical researchers, training courses should be developed at different levels (e.g. basic classes, promotion classes, advanced classes) and corresponding time should be set up (e.g. 2, 3, 4 d). Various training methods should be set up (e.g. online, face-to-face, assignment, etc.) and assessment methods should changed (be changed to face-to-face assessment and formulate unified assessment criteria). The training system of pediatric drug clinical trials in China can be gradually built and improved through the above ways.

KEYWORDS Pediatric; Drug clinical trial; Training system; Establishment

2014年,国家卫生和计划生育委员会出台了《关于

△ 基金项目:“重大新药创制”科技重大专项(No.2017ZX093-04029)

* 主管药师,硕士。研究方向:药物临床试验管理、儿科药学。电话:0371-85510057。E-mail: pengshirong910@126.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:儿科药学。电话:010-59616380。E-mail: eyjdb6380@163.com

保障儿童用药的若干意见》^[1],鼓励开展儿童用药药物临床试验,加强儿童用药药物临床试验管理,推动药物临床试验平台建设和研究团队能力建设。2016年3月,国家食品药品监督管理总局发布《儿科人群药物临床试验技术指导原则》^[2],这是我国颁发的首个专门针对儿科人群药物临床试验的指导原则。在国家重视儿科人群药

物研发背景下,我国将有更多的儿科医护人员作为研究人员承担药物临床试验,按照规范的培训体系对研究人员进行培训可以提高药物临床试验质量。规范的培训体系是保证培训质量的根本,包括发起方、培训对象、培训内容和时间、培训方式和考核方式等^[3-4]。因此,笔者在本文中如何建立儿科人群药物临床试验培训体系进行讨论,为推动儿科人群药物临床试验发展提供参考。

1 儿科人群药物临床试验培训体系构建的必要性

1.1 提高儿科人群药物临床试验质量

目前我国的药物临床试验尚处在逐步发展和完善的时期^[5]。根据调查分析结果^[6],以及数据核查中发现的重要问题^[7],我国药物临床试验在实施过程中存在儿科人群受试者知情困难、采血困难、依从性差以及儿科人群药物临床试验方案设计难等系列问题;除此之外,儿科人群药物临床试验还存在与成人药物临床试验同样的问题,如受试者权益保障不到位、违背方案、试验用药物管理不规范^[8]、档案记录及管理不严格、不良事件(Adverse event, AE)漏记等问题。出现这些问题的原因很多,其中一个重要的原因是参与药物临床试验的相关人员培训不规范和不系统,针对性不强,部分培训流于形式。一项为期3年的对1 000余名来自“三甲”医院的医师开展的“临床医师对临床研究基本概念的认知问卷调查”的结论再次证实了这种情况^[9]。由此可见,构建规范的儿科人群药物临床试验培训体系对提高儿科人群药物临床试验质量至关重要。

1.2 加快培养儿科临床研究人才

我国已批准的18万条药品注册信息中,儿童专用药品仅占1.7%左右^[10],而查询美国药物临床试验网站(网址为<https://www.clinicaltrials.gov>)登记的数据,国外儿童作为受试者参与的药物临床试验项目占注册药物临床

试验总量的20%以上,这一比例明显高于我国的水平^[11]。2013年,我国拥有13亿人口,其中14岁以下儿童约有2.9亿,患病率达12.3%^[12]。儿童作为一个特殊的群体,经常面临着儿童专用药品供应不足、用药不合理等问题。鼓励儿童药物研发,是解决儿童用药难题的重要途径。近几年,我国颁布了一系列与儿科人群药物临床试验相关的指导原则,如国家食品药品监督管理局2016年颁布的《儿科人群药物临床试验技术指导原则》、2017年颁布的《成人用药数据外推至儿科人群的指导原则》等,越来越重视儿童药品的研发。儿科临床医师不等同于研究者,由于儿科人群药物临床试验项目较少,很多儿科临床医师未接受过儿科人群药物临床试验系统培训,所以儿科临床研究人才非常短缺。为推动儿科人群药物研发,解决儿科用药问题,培养儿科临床研究人才迫在眉睫,建立儿科人群药物临床试验培训体系则可以加快相关人才的培养。

2 美国和欧盟药物临床试验培训体系

2.1 美国药物临床试验培训体系

美国的临床研究人员培训开展的较为完善,具有多个大范围、中长期的培训计划且开展时间较早^[13]。美国国立卫生研究院(NIH)负责组织培训,针对临床研究员和其他从事临床研究的卫生技术人员,NIH的临床研究中心提供广泛的临床研究培训,培训内容包括药理学、临床研究原理与实践、生物伦理学等。与此同时,美国约有60家大学和研究所均正在或已经设立了学位制的临床研究培训项目(如杜克大学临床研究硕士课程)。除此之外,还有许多培训项目为那些对临床研究感兴趣但没有时间参加学位制培训课程的临床医师提供非学位的培训课程,并颁发培训证书(如加州大学旧金山分校)^[14]。培训方式以远程网络培训为主,考试也是在网络上进行。NIH临床试验培训内容详见表1。

表1 美国和欧盟药物临床试验培训体系

Tab 1 Training system of clinical studies in the United States and the European Union

项目	美国药物临床试验培训体系	欧盟药物临床试验培训体系	欧盟儿科临床试验培训体系
发起方	NIH	欧盟的创新药物计划(IMI)、欧洲临床研究基础设施网络(ECRIN)	欧洲儿科研究网络(Enpr-EMA)
培训对象	临床研究人员;杜克大学临床研究硕士课程仅针对NIH的工作人员、临床研究员和其他从事临床研究的卫生技术人员	临床研究人员 级别1:参与药物临床试验人员,比如助理研究者;级别2:负责药物临床试验组织和实施的研究者;级别3:负责发起药物临床试验和参与药物临床试验设计的研究者,比如申办研究者	儿科医师、药剂师、医疗保健专业人员、监管机构 and 制药行业及其他相关部门人员
培训内容	课程包括药理学、临床研究原理与实践、生物伦理学;杜克大学临床研究硕士课程等	级别1:人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)-药物临床试验管理规范(GCP)介绍;药物临床试验的实施,包括6个模块:药物研发过程概述、药物临床试验的计划和准备;受试者招募和入组;试验过程步骤;药物临床试验的安全性;监督和稽查;级别2:临床研究知识,包括药物临床试验设计;临床研究的伦理和法规知识;药物临床试验的组织;数据分析和发表;级别3:包括药物研发过程;药物代动力学;统计学;安全性	儿科药理学基础知识;儿童药物安全;当证据缺乏时,从成人推断出儿童数据,还是应该进行药物临床试验?儿童临床研究的伦理学考量;儿童药物研发的基础知识;作为一名儿科药物临床试验研究者,应该知道什么?
培训时间	通过远程学习,官网未注明学习时间	教学大纲建议为期3~5 d的培训时间。对于自由网络学习,每个级别的学习时间大概为:级别1为2 d(16 h);级别2为5 d(40 h);级别3为8 d(64 h) ^[15]	1~2 d
培训方式	远程教育和在线网络培训	在线网络培训,辅以简短的面对面会议。可以选择自学所有级别的培训课程,也可以根据需求选择不同级别的课程,收费标准不同	面授培训
考核方式	在线网络考试	面对面考试;不同级别的多项选择问卷	无

另外,NIH下属的国家儿童保健和人类发育研究所(NICHD)支持儿科人群药物临床研究,承担儿科研究相

关培训项目。为了更好地促进儿科人群药物的临床研究,NIH成立儿科药理研究机构(PPRU)协作网、新生

儿研究协作网(NRN)等,通过协作网实现专业优势的互补,开展合作,招募更多的儿童受试者、资源共享等目的^[6]。另外,PPRU开发了发育和儿科药理学培训计划,培养了许多的儿科临床研究者。

2.2 欧盟药物临床试验培训体系

欧盟具有健全的临床研究人员培训体系,创新药物计划(Innovative medicines initiative, IMI)和欧洲临床研究基础设施网络(ECRIN)负责组织培训,欧盟第七框架计划资助Pharma Train属于IMI的培训项目计划,IMI一直在支持临床研究和培训项目的发展。针对临床研究人员,Pharma Train和ECRIN制定了统一的临床研究人员培训策略,包括详细的教学大纲和清单^[5]。课程内容遵循欧洲科学基金会出版的《欧洲临床研究人员培训大纲》。该课程根据临床研究人员的级别(助理研究者、主要研究者、申办者研究者)分别设置级别1、级别2和级别3三个培训课程,培训内容包括ICH-GCP介绍、药物临床试验的实施以及临床研究知识等。培训时间按照级别分别为2、5、8 d。鉴于临床研究人员时间有限,网络学习更具吸引力。Pharma Train和ECRIN共同创建了临床研究者课程(Clinical investigator course, CLIC)学习网站,培训以网络学习为主,完成网络培训后通过面对面的考试方可获得培训证书。欧盟药物临床试验培训体系内容见表1。

对于儿科人群临床研究,欧盟还设立了儿科临床试验培训体系,由欧洲药品管理局Enpr-EMA负责,Enpr-EMA通过促进欧盟委员会框架计划申请,帮助招募受试者,避免不必要的重复研究等方式以促进儿科临床研究。“全球儿科研究-卓越网络(GRiP)”也是欧盟第七框架计划资助的培训项目,主要针对儿科研究人员,其核心目标之一是建立国际公认的儿科临床药理学培训计划,为儿科医师、药师、监管机构、制药行业成员等提供儿科临床药理学和儿科人群药物研发相关培训内容。培训计划内容包括儿科临床药理学奖学金课程,儿科临床药理学硕士课程、全球儿科临床药理学入门培训课程(GRiP巡回授课)等^[7]。GRiP巡回授课培训时间为1~2 d,培训方式为面授。儿科临床试验培训体系相关内容见表1。

3 构建儿科人群药物临床试验培训体系的探索

儿童不是成人的缩小版。儿科人群的脏器结构和生理功能与成人不同,即使在儿科人群的不同年龄段,其躯体和心理特征也存在差异,因此,与成人药物临床试验相比,儿科人群药物临床试验在伦理学考虑、知情同意、入选操作、方案设计和评价方法等很多方面具有特殊性。例如,儿科药物临床试验方案应由具备儿科工作经验的研究者设计,还应遵循风险最小化、不适和痛苦最小化的原则^[8]。本文通过查阅国内外文献以及参考国外相关机构的设置,结合儿科人群药物临床试验的特

殊性,探讨建立我国儿科人群药物临床试验培训体系。

3.1 成立中国儿科人群药物临床试验协作网

为了更好地推动儿科临床研究,美国建立了PPRU协作网、NRN等,欧盟建立了Enpr-EMA,我国也可以建立类似的儿科人群药物临床试验协作网。

笔者通过在国家药监局网站查询2005年1月1日—2018年8月22日的药物临床试验机构资格认定公告以及资格认定复核检查公告,对国家药物临床试验机构认定情况进行统计。统计结果显示,目前我国含儿科专业的药物临床试验机构有110家,其中儿童专科医院及妇儿专科医院共计22家。各机构间的管理水平参差不齐,同时儿童专业医院承接的项目相对较少,研究人员的药物临床试验技能还亟待提升。我国可成立中国儿科人群药物临床研究协作网,为儿科临床研究人员搭建学术交流的平台,为协作网成员提供系统培训,共同提高儿科临床研究水平;还可以实现资源共享和专业互补,带动儿科机构和研究人员快速成长,提高药物临床试验质量和效率。通过中国儿科人群药物临床研究协作网,还可建立统一的儿科临床研究学习网站,为中国的儿科临床研究人员提供便捷的学习通道。

3.2 开发多层次分级别的培训课程

根据培训需求调查结果^[19-20],参考欧盟临床研究人员分级培训课程,针对临床研究人员开发多层次分级别的培训课程。中国儿科人群药物临床试验协作网负责组织协调,统一编写教材和培训大纲。按临床研究人员的分工及其工作经验和能力水平,分别设置基础班、提升班和高级班。同时根据研究人员在药物临床试验中承担的职责,设计分别针对研究者、研究护士、药物管理员和质控员等专项培训课程。除了适用于成人药物临床试验培训的课程之外,还需结合儿科人群的特点,培训课程中增加儿科人群专项内容,包括儿科药理学基础知识(从出生到成年的药动学和药效学知识,给药途径等)、儿童药物安全性和相互作用、儿童药物研发基础以及儿童受试者的招募等。

课程分为基础班、提升班和高级班,基础班培训内容主要包括法规和药物临床试验实施的基础知识及技能,提升班侧重药物临床试验的设计和组织实施,高级班注重药物研发过程以及药动学、统计学等知识。参考欧洲教学大纲结合中国实际,培训时长建议分别为2、3、4 d,在实践中根据学员反馈情况再调整。

通过分级培训使研究人员学习有更强的针对性。研究人员可系统学习和掌握药物临床试验知识,提高质量以及风险意识,重点掌握与其职责相关的内容,提升学习成效,及时将所学知识运用到工作中,提升药物临床试验的质量。

3.3 设置多样化的培训方式

为了满足研究人员的不同需求,设置网络在线培

训、面授培训、外派培训等多样化的培训方式。对于网络在线培训,研究人员可利用零碎时间在儿科临床研究学习网站快速学习相关知识,及时解决在实际工作遇到的问题。面授培训根据培训级别安排不同的时长,由资深的授课老师讲解,课程中加入案例分析,互动提问环节和情景模拟环节,以提高培训效果。

为了更好地借鉴国外先进的培训经验,选送研究骨干到国外进修学习,比如到杜克大学学习,或者学习国外在线培训课程;组织研究人员翻译国外培训教材,结合国内进行引进和改编;以提高研究者的理论和实践水平,能够设计有一定难度和挑战性的药物临床试验方案,推动我国创新药物的研发。

3.4 创新培训和考核方式

目前我国很多培训仅流于形式,培训中代签现象时有发生^[19]。为了避免类似问题,提高培训成效和质量,日常培训采用网络学习和集中培训形式,临床研究培训的考核方式由以往的笔试可改为面对面的考核方式。中国儿科人群药物临床试验协作网负责制订统一的考核标准,严格合格研究人员的准入,切实提高儿科研究人员的水平,确保药物临床试验能够更加高效地开展,保障儿科临床试验的质量。

4 结语

在国家鼓励药品医疗器械研发创新的背景下,为了满足儿童用药需求,国内和国际多中心的药物临床试验项目将越来越多;药物临床试验的数据现场核查渐成常态化。如何在药物临床试验快速发展的时期高质量完成儿科人群药物临床试验,设计适合儿科人群药物临床试验方案,提高儿童受试者依从性,建立儿科人群药物临床试验培训体系,加强对儿科研究人员的系统培训非常必要。参考美国和欧盟培训体系经验,结合我国实际情况,探讨建立我国的儿科人群药物临床试验培训体系,以实现加速培养我国儿科临床研究人才,提高儿科临床研究质量的目标。建立并实施儿科人群药物临床试验培训体系是一项系统庞大的工程,美国和欧盟对临床研究人员的培训均是由国家相关部门或组织发起,所以也期望我国相关部门给予大力支持和技术指导,推动我国尽早建立完善的儿科人群药物临床试验培训体系,推动我国儿科人群药物临床试验健康发展。

参考文献

[1] 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)[2018-08-26].<http://www.nhfp.gov.cn/yaozs/s3581/201405/e51354d631944fa68aac-0c4d9585f291.shtml>.

[2] 国家食品药品监督管理总局.总局关于发布儿科人群药物临床试验技术指导原则的通告(2016年第48号)[EB/OL].(2016-03-01)[2018-08-26].<http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/146408.html>.

cn/WS01/CL0087/146408.html.

[3] 王淑洁,王育琴,甄健存,等.北京地区医院药师规范化培训体系设计与实践[J].中国药房,2011,22(9):788-790.

[4] 钱晓宏,安娜娜.中美药师规范化培训体系的比较及启示[J].中南药学,2016,14(10):1134-1138.

[5] 张丽英,赵山明,郭彩会.我国药物临床试验存在的问题及对策探讨[J].临床合理用药杂志,2018,11(4):162-163.

[6] 沈玉红,张正付,李正奇.我国药物临床试验实施问题及对策[J].实用药物与临床,2013,16(2):173-175.

[7] 谢振伟,范华莹,王璠珺,等.药物临床试验数据核查常见问题与对策建议[J].中国临床药理学杂志,2017,33(22):2299-2302,2307.

[8] 沈玉红,张正付,李正奇.药物临床试验中试验药物管理存在的问题与对策[J].中国药房,2011,22(22):2093-2094.

[9] 张骏延,王小钦,石林,等.临床医师对临床研究基本概念的认知问卷调查[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(5):881-885.

[10] 李静.儿药市场破局需社会各界同心协力[N].经济参考报,2015-12-18(007).

[11] 刘靖杰,杨悦.基于儿童用药供需平衡的儿科药物临床试验状况评价[J].中国新药杂志,2016,25(15):1693-1698.

[12] 康传哲,马满玲,杨丽杰,等.从国外儿童用药法规的发展谈我国儿童用药法规体系的建设[J].儿科药理学杂志,2013,19(2):46-48.

[13] 韩梅.中医临床科研人员培训方案以及科研能力评价指标体系研究[D].北京:北京中医药大学,2014.

[14] 王燕芳.人才培养,奠定我国临床研究发展的基石[J].中国处方药,2010,4(97):10-11,72.

[15] BOEYNAEMAS JM, CANIVET C, CHAN A, et al. A European approach to clinical investigator training[J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4(112):1-5.

[16] 陈永法,施颖.美国儿科药临床研究合作理念及对我国的启示[J].中国新药杂志,2014,23(8):857-860,884.

[17] Global Research in Paediatrics Network of Excellenc. *Training and education*[EB/OL].(2016-08-31)[2019-01-31].http://www.grip-network.org/index.php/cms/en/training_and_education.

[18] 王晓玲.儿童药物临床试验的国内外现状研究[J].中国药物评价,2013,30(3):167-170.

[19] 张莉,徐建江,康长清,等.药物临床试验研究人员对培训的意向及行为分析[J].中国医药导报,2016,13(4):148-151.

[20] 万征,刘晋,谢洁琼,等.药物临床试验质量管理规范培训质量的问卷调查[J].中国药师,2018,21(4):688-690.

(收稿日期:2019-01-16 修回日期:2019-03-07)

(编辑:刘明伟)