

研究者发起的儿科超说明书用药临床研究管理策略探讨

梁宇光 丁倩 王谦 郭春彦 张怡 张萌 郭鹏

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

通信作者: 郭鹏, Email: guopeng@bch.com.cn, 电话: 010-58531212

【摘要】 目的 针对我国儿科超说明书用药相关研究者发起的临床研究(IIT)安全性风险高, 医疗机构内部监管力度不足的现状, 以首都医科大学附属北京儿童医院为试点, 制定适合我国儿科医疗机构超说明书用药 IIT 管理的机构内制度和流程, 为管理部门建立科学、有效、可行的监管模式提供参考。**方法** 通过文献调研、问卷调查和专家访谈, 对国内外该领域法律法规要求、管理现状及相关案例进行调研和分析。参考国内外经验, 以首都医科大学附属北京儿童医院为试点, 制定机构内制度和流程, 并在行业内推广。**结果** 通过制定超说明书用药 IIT 管理制度、修订完善相关项目申报和审批流程、创新多中心质控方法、实践对拟修改说明书超说明书用药 IIT 的过程管理, 强化了此类项目的风险控制和质量监管, 提升了临床研究质量, 保障了研究参与者的健康和权益。**结论** 在文献分析和同行调研的基础上, 在试点单位运行新建立及修订完善后的儿科超说明书用药临床研究管理制度和流程, 实现了项目的全流程管理, 有望为同行制定项目管理规则提供参考和借鉴, 同时也为国家药品监督管理局推进已上市药品说明书增加儿童用药信息工作提供临床高质量的数据支持保障。

【关键词】 研究者发起的临床研究; 儿科超说明书用药; 管理策略

基金项目: 中国药品监督管理研究会课题(2025-Y-Y-007); 首都医科大学附属北京儿童医院科研与管理专项(KGZX202506); 首都医科大学附属北京儿童医院管理类课题(YGLY2022001)

【中图分类号】 R19; R-05 **【文献标识码】** A DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20260115-00020

Management strategy discussion on investigator initiated off-label drug use in pediatrics trial

Liang Yuguang, Ding Qian, Wang Qian, Guo Chunyan, Zhang Yi, Zhang Meng, Guo Peng

National Center for Children's Health/Clinical Research Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Guo Peng, Email: guopeng@bch.com.cn, Tel: 0086-10-58531212

【Abstract】 Objective In view of the high safety risks of clinical studies initiated by researchers related to off-label drug use in pediatrics in China and the insufficient internal supervision in medical institutions, taking our hospital as a pilot, we have formulated internal institutional systems and procedures suitable for the IIT management of off-label drug use in pediatric medical institutions in China, providing a reference for the management department to establish a scientific, effective and feasible supervision model. **Methods** Through literature research, questionnaire surveys and expert interviews, the legal and regulatory requirements, management status quo and related cases in this field at home and abroad were investigated and analyzed. Drawing on domestic and international experience, taking our institute as a pilot, we formulated internal systems and procedures for the institution and promote them within the industry. **Results** By formulating the IIT management system for off-label drug use, revising and improving the relevant project application and approval procedures, innovating multi-center quality control methods, and practicing the process management of the IIT for off-label drug use proposed to be modified, the risk control and quality supervision of such projects had been strengthened, the quality of clinical research had been enhanced, and the health and rights of research participants had been protected. **Conclusions** Based on literature analysis and peer research, the newly established and revised clinical research management system and process for "off-label drug use in pediatrics" was trial-run in pilot units, achieving full-process management of such projects. This is expected to provide reference and inspiration for peers in formulating management rules. It also provides high-quality clinical data support and guarantee for the National Medical Products Administration to promote the addition of pediatric medication information in the instructions of marketed drugs.

【Key words】 Investigator initiated trial; Off-label drug use in pediatrics; Management strategy

Fund program: Chinese Drug Administration Research Association project(2025-Y-Y-007); Scientific Research and Management Special Project of Beijing Children's Hospital, Capital Medical University(KGZX202506); Management Project of Beijing Children's Hospital, Capital Medical University(YGLY2022001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20260115-00020

近年来,随着国家对医药创新产业支持力度加大,药品监管制度健全,各医疗机构对超说明书用药的管理日趋规范,但对超说明书用药相关研究者发起的临床研究(Investigator-Initiated Trial, IIT)的管理仍在摸索阶段,具体表现为各机构管理要求各异,管理规范性、管理能力和监管力度均存在较大差异,亟需形成业内规范性指导文件引导该类临床研究的规范性管理和实施。本文针对目前儿科超说明书用药相关 IIT 安全性风险高,监管力度不足的现状,通过构建适合国内儿科超说明书用药相关 IIT 管理的基本原则、审核流程,确定监督管理的关键要素和评价指标,实现对此类高风险临床研究的全流程规范化管理,并通过试点单位实践初步检验实施效果,可为同行提供参考和借鉴。

1 现状与政策背景

1.1 儿科超说明书用药现状

超说明书用药是指药品使用的适应证、适应人群、给药剂量或给药途径等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法,也被称为“药品说明书外用法”或“药品未注册用法”。超说明书用药现象在国内外临床实践中普遍存在^[1-5],儿科尤为严重。系统评价表明,门诊患儿和住院患儿的超说明书用药比例分别为 22.7%~51.2% 和 9.0%~79.0%^[3-5]。虽然儿科超药品说明书用药在临床上具有一定的必要性和合理性,但在既没有有足够的临床研究数据支持,也未获得药品监管部门批准的情况下,此类用药不可避免地存在有效性不明确、安全风险大等问题。多项研究已表明儿童超说明书用药存在不合理的情况^[6-9],而药品使用不当导致的不良后果将由临床医师承担相应的法律责任。

儿科超说明书用药现象不仅常见于儿科诊疗,也存在于研究者发起的临床研究中。由于儿科临床试验开展难度大、伦理要求高,投资回报小,企业对儿童药研发积极性不高。为满足儿科临床用药需求,研究者发起的儿科临床研究日益增多,特别是超说明书用药相关 IIT,研究目的或为探索已上市药品的儿童适应症、或为拓宽疾病诊疗方法和手段,均可为儿科人群获取更多药品临床应用方面的循证医学证据,甚至可作为支持企业产品注册的证据。这类临床研究不仅能推动医学进步,同时也能为患儿健康带来希望。但研究执行过程中可能会比超说明书用药临床诊疗面临更多风险和挑战,监管不力,会导致医疗机构、研究医师及患儿三方都受影响。对

此类临床研究的规范化管理成为各医疗机构面临的重要课题。

1.2 超说明书用药临床研究管理相关政策

近年来,随着我国《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研临床研究管理办法》^[10]的实施,IIT 管理日益规范。《管理办法》第十三条指出:当同时满足某几项条件时(略),对上市后药品、医疗器械等产品可以超出产品临床应用指导原则、临床诊疗指南和说明书开展干预性研究。该条规定为超说明书用药相关 IIT 的开展提供了合规性依据,也提出了应满足的最低要求。但现有法律法规尚未对超说明书用药 IIT 给出明确管理要求和详细解读。相关行业指南和专家共识虽会不同程度地提及超说明书用药,但没有足够的法律效力支撑此类研究的开展。2022 年 3 月 1 日,《中华人民共和国医师法》^[11](以下简称“医师法”)正式施行,首次将诊疗指南和循证医学下的超说明书用药写入法条。医师法第二十九条规定:医师应当坚持安全有效、经济合理的用药原则,遵循药品临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书等合理用药。在尚无有效或者更好治疗手段等特殊情况下,医师取得患者明确知情同意后,可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗。中华医学会儿科学分会临床药理学组于 2016 年发布《中国儿科超说明书用药专家共识》后,该领域研究证据日益增多,相关标准、规范和共识也在相应更新^[12-14]。广东省药学会于 2024 年更新的《超说明书用药目录》中就增加了儿科超说明书用药相关内容^[15]。这些规范性文件为儿科医疗机构及监管部门制定超说明书用药管理规则提供了可参考的依据。

为完善药品说明书儿童用药信息,对于 IIT 数据的使用,原国家食品药品监督管理总局(CFDA)在 2012 年发布的《已上市抗肿瘤药物增加新适应症技术指导原则》中指出,高质量的 IIT 结果可作为支持批准增加新适应症的重要参考。2023 年 5 月 31 日,国家药品监督管理局发布了《已上市药品说明书增加儿童用药信息工作程序(试行)》^[16];2024 年 4 月 18 日,国家药监局药品审评中心发布了《已上市药品说明书增加儿童用药信息工作细则(试行)》^[17]。以上政策文件的陆续出台,为支持、鼓励已上市药品说明书补充完善儿童用药信息开辟了新途径,也为医疗机构规范管理儿科超说明书用药临床研究提供了一定的政策指引。

2 存在的问题

目前,国内多数医疗机构对于超说明书用药等高风险 IIT 的管理存在漏洞。调研文献^[1,18-19]总结归纳有以下几方面:(1)风险与创新的平衡困境:管理者需在鼓励科研创新与保障患者安全间寻找平衡,部分医院因“怕出事”而过度保守,抑制研究活力。(2)伦理审查标准不一:不同医院伦理委员会对“风险阈值”的判定差异大,导致同类研究在不同机构审批结果悬殊。(3)过程监管薄弱:部分医院对 IIT 的全程监管(如方案执行、数据真实性及不良事件上报)主要依赖研究者的自觉性,缺乏系统化追踪机制。首都医科大学附属北京儿童医院(以下简称“医院”)除了上述系统层面问题,还存在一些操作层面的问题,如:(1)缺乏 IIT 管理办法的配套实施细则,对研究中各方权责、风险控制等均无专门规范。(2)医院内部管理流程不完善:立项和审查部门缺乏针对儿科超说明书用药研究的统一审查标准、操作规范和监督管理机制。(3)研究者风险防控意识薄弱,临床医生开展此类高风险研究的经验有限,常依赖个人经验和有限文献决策,对此类研究的风险防控意识薄弱。为保障研究参与者健康和权益,加强此类项目的风险控制和质量监管,提升项目质量,医院针对现有 IIT 管理体系进行了如下探索实践与提升完善。

3 探索与实践

3.1 文献调研

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)执行以产品注册为目的的药物临床试验有研究性新药申请(Investigational New Drug Application, IND)的监管体系, IIT 和企业发起的临床试验(Industry-Sponsored Trial, IST)都有部分研究纳入 FDA 监管。IIT 分为 IND-IIT 和 non-IND-IIT。IND-IIT 均须递交相应的 IND 申请,并接受 FDA 相应的监管,研究结果可用于产品的注册;而 non-IND-IIT 由机构审查和监管即可,无须 FDA 审批或监管,在产品注册时,此类研究也不具备上市前临床试验的地位。在美国超说明书 IIT 可支持产品注册,也可接受企业资助,甚至可以在临床试验中收费,但须事先提交 FDA 申请,接受 FDA 监管,与传统企业申办的上市前临床试验是一致的。为加速临床试验审批流程以提高欧洲临床试验的竞争力,欧盟于 2014 年启动了新的《人用医疗产品临床试验法规》(以下简称“《欧盟法规》”)。《欧盟法

规》提出了“低干预临床试验”的概念(主要针对上市后研究,简化监管流程),要求建立新的临床试验门户网站,并加强临床试验数据库建设。该法规适用于所有干预性临床试验,包括干预性 IIT。此类临床试验均须通过唯一的门户网站提交临床试验申请。2020 年 9 月,欧洲药品管理局基于超说明书 IIT,批准了地塞米松在新型冠状病毒感染患者中的使用。日本于 2018 年开始实施的《临床研究法》将临床研究分为特定临床研究和其他,特定临床研究可以归纳为接受医疗产品制造销售方及特殊关联者的资助(包括资金及其他实物支持)而实施的临床研究,以及产品未获批或者与获批的使用有所不同的临床研究(包含超说明书 IIT)。尽管《临床研究法》管辖的临床试验并不以产品的注册为目的,但并没有禁止该行为,而且也要求了特定临床研究必须符合(上市前)临床试验标准^[20-23]。如上所述,区分 IND-IIT 与非 IND-IIT、建立统一审评门户、将特定 IIT 纳入法律监管等管理模式,可为我国药品、医疗器械监管部门提供参考借鉴,也为医疗机构对 IIT 进行分层管理提供了思路。

3.2 问卷调研及专家访谈

前期笔者对来自国内 9 个省市 20 家相关医疗机构(10 家儿童专科医院和 10 家综合性医院)的 21 位 IIT 管理人员进行问卷调研,发现 90% 参与调研者认为有必要设置专门的高风险临床研究管理团队、针对高风险 IIT 制定更为严格的管理要求;有必要建立分级分类监管体系,依据药物风险等级和研究目的实施差异化管理;有必要制定针对性的项目管理制度和审批流程、制定更严格的科学性审查和伦理审查要求、加强质控管理。被调研的机构中, 40% 建立了专门针对超说明书用药相关 IIT 的管理制度和审批流程;绝大多数专家(80%)认为此类研究有必要经药学部或药事管理委员会审批, 50% 的专家认为此类研究有必要经药学和机构共同审批,部分专家(25%)认为此类研究有必要经药学+机构+医务共同审批;多数专家(55%)认为超说明书用药研究审批需额外提供的材料应包括:药学部门评估结果、国内外循证医学证据、医务处评估结果、患者风险补偿方案和剂量合理性论证。被调研的专家中, 75% 认为 PI 至少应为高级职称; 85% 认为 PI 至少应完成过 3 个用药相关干预性研究, 70% 的专家认为团队中至少应有 1 名药学专业人员, 40% 专家认为应同时满足这三个条件才能开展超说明书用药

相关干预性 IIT; 绝大多数专家(90%)认为超说明书用药研究知情同意书中有必要强制要求突出超说明书用药风险, 且应单独章节说明; 绝大多数专家(95%)认为超说明书用药研究应设置用药安全监测的额外机制, 此类机制可包括设置数据安全监查委员会(DSMB)、缩短不良事件上报周期、强制药学团队参与随访等。

接受访谈的专家普遍认为儿科超说明书用药问题常见, 该类 IIT 项目申请需专家委员会评估, 要求制定风险控制计划; 并建议建立全国统一的儿科超说明书用药 IIT 管理规范, 明确伦理审查标准与监管责任主体。专家指出, 应强化多学科协作机制, 提升研究方案设计的科学性与伦理性, 确保患儿安全与数据可靠性。同时, 需推动医疗机构完善内部管理制度, 加大对高风险临床研究的支持力度, 包括设立专项基金、优化伦理审查流程及配备专职管理人员等。

3.3 管理措施

建立 IIT 风险分级管理制度。为规范医院临床研究管理, 完善临床研究管理体系, 医院临床研究管理部门——临床研究中心于 2025 年 1 月修订了院内《研究者发起的临床研究项目管理办法》, 明确了 IIT 的管理部门、组织架构、职责、适用条件、循证管理、申请、审批、退出机制及特殊情况时的管理策略等, 建立了相应的管理流程和风险分级规则。修订后的《管理办法》在 IIT 立项、实施、结题和检查核查 4 个阶段均有清晰的审批流程。比如, 在立项阶段的立项前审查环节, 中心会对高风险项目的可行性进行初步评估; 立项审查阶段, 会根据 IIT 项目的研究类型、研究对象参与该研究可能面临的安全性和除安全性外的其他权益的风险、研究成本损失相关风险等, 对项目进行风险分级。对于不同风险级别的项目, 后期将采取不同的科学性审查、伦理审查方式, 以及不同的质量管理模式。项目根据风险一般分为 4 级: 研究对象所面临的安全性风险不大于最小风险且有经费资助的观察性研究一般归类为风险 1 级、无经费资助的观察性研究一般归类为风险 2 级; 风险可控的、有经费资助的干预性临床研究及可能造成的风险超出最小风险的观察性研究一般归类为风险 3 级, 其余的干预性临床研究一般归类为风险 4 级, 如无经费资助的多中心非常规医疗干预措施(含超说明书用药)的研究、涉及生物医学新技术的研究等。

细化开展儿科超说明书用药 IIT 的条件。将可开展干预性超说明书用药 IIT 的专业或疾病范围设

定在临床上超说明书用药比较普遍的专业或严重危害患儿生命健康或生存质量且目前无确切有效干预措施的疾病, 如麻醉专业, 或肿瘤、感染、罕见病、部分血液系统疾病及神经/精神系统疾病; 将可开展干预性超说明书用药 IIT 的药品范围通常限定为我国已上市药品, 根据临床上该超说明书用药的使用频率又将项目类型细分为“非常规”超说明书用药和“常规”超说明书用药研究。“常规”超说明书用药研究涉及的药品已在我国儿科积累了一定的超说明书使用临床应用经验, 仅未做过系统的临床研究, 开展研究的相对风险小; 而“非常规”超说明书用药研究涉及的药品尚未在我国儿科临床使用或仅有个案治疗, 开展研究的相对风险高; 对于某些临床急需的罕见病药物的超说明书临床研究, 可适当放宽药品限定范围; 对于国内正在开展的临床试验、国外上市国内未上市药物, 在符合国家药监部门、医疗卫生机构管理部门相关政策、药品管理法及医院相关管理制度的前提下, 制定风险控制计划, 并经科学性审查、伦理委员会审查, 严格评估风险与受益, 预期能够充分保障研究参与者安全的前提下可以开展。风险分级方面, 观察性超说明书用药研究一般被归类为风险 1~2 级; 干预性的“常规”超说明书用药研究通常被评定为风险 3 级; 干预性的“非常规”超说明书用药研究通常被评定为风险 4 级。机构质控会根据项目的风险等级审核风险防控预案, 并制定与项目风险相称的质量管理计划。

加强基于风险的质量管理并启动多中心质控。机构质控会根据项目风险级别制定分级质量管理策略和个性化质控计划, 对高风险 IIT 进行重点监控, 相应增加抽查频率; 定期抽查项目组对风险管理计划的执行情况, 汇总项目开展过程中发现的风险相关问题, 形成风险管理报告, 提出下一阶段改进意见; 根据项目执行情况不定期组织项目沟通会, 及时沟通外部检查及整改过程中发现的问题。针对多中心项目质控标准不一致、分中心过程质控难落实的问题, 创新质控模式, 组建“多中心联合质控团队”, 通过现场线上结合及多团队联合质控的方式, 在统一质量标准的同时也提升了质控和整改效率, 促进了多中心项目质效齐升。

4 初步成效

4.1 落实 IIT 项目风险分级管理, 提升了立项、伦理及质控效率

近 1 年来, 医院逐步落实了对新立项及在研 IIT

的基于风险分级的项目管理制度。对高风险项目实施立项前审查,对于安全风险超出机构和研发团队可控范围的项目、可能存在商业贿赂或其他不当利益关系的项目、缺乏前期研究基础或启动临床研究时机不成熟的项目不予立项,间接提升了科学性审查和伦理审查效率。对于可通过完善方案降低风险的项目提出修订建议,要求研究者在提交科学审查和伦理审查前完成方案修正,避免正式上会审查时被要求修正后再审。风险分级管理制度落实后,项目伦理会审一次性通过率由 30% 提升至 35%。基于风险的质控,将以往对所有干预性研究项目的无差别质控抽查变更为对高风险项目的全覆盖检查与中风险项目个别抽查结合,近 1 年来未发生高风险事件,中低风险问题整改均能在 2 周内完成。

4.2 启动多中心 IIT 联合质控模式,统一质控标准,提高研究质量

2025 年初,医院临床研究中心与北京某区级妇幼保健院机构办多名质控人员组成联合质控团队,对一项正在开展的多中心 IIT 项目进行了联合现场检查。联合质控团队现场审阅了包括研究者文件夹及伦理文件夹及药品文件夹等在内的一系列重要文件资料,抽查若干原始病历并在 HIS 系统溯源。检查结束后将发现问题与主要研究者一一确认,要求研究团队于 10 个工作日内将问题整改情况与解释说明以线上汇报的形式反馈给检查组,由检查组成员对其进行在线审核。联合质控团队线上线下结合的创新质控模式显著提升了多中心项目的质控和整改落实效率:平均质控时长从 2~3 天缩短至 0.5~1 天,整改落实时长由 14 个工作日缩短至 10 个工作日以内。该模式促进了临床试验机构间资源共享、优势互补;加快了儿科优质医疗资源区域均衡布局;弥补了单中心质控经验不足、力量薄弱的弊端,进一步统一了多中心 IIT 的质控标准,提升了研究质量。

4.3 支持药品说明书增加儿童用药信息工作开展,解决临床困境

为解决我国低龄患儿急迫的临床需求,医院研究者于 2024 年 11 月牵头启动一项抗流感药物 IIT 研究,在 1 岁至 <5 岁的中国儿童流感患者中评价该药物的安全性和有效性。此前,该药已于 2021 年 4 月在中国获批用于 5 岁及以上儿童和成人的单纯性甲型和乙型流感的治疗。该项目在启动前进行了立项前审查和风险评估,根据评估结果进行了基于

风险分级的质量管理,并在项目开展过程中实践了多中心临床研究联合质控。研究团队已于 2025 年 9 月完成总结报告并在国际权威期刊 *Infectious Disease and Therapy* (IF = 5.3) 发表研究文章;于 2026 年 3 月助力企业获批扩展适应症用于治疗 1~5 岁以下单纯性甲型和乙型流感儿童患者。该项目 IIT 研究数据不仅填补了我国 1 岁至 <5 岁儿童药品使用的临床数据空白,为全球低龄儿童流感治疗提供了“中国证据”,更作为辅助证据扩展了该药在我国儿童的适用年龄,解决了低龄患儿临床用药困境。

5 讨论

在鼓励临床创新、鼓励临床科研成果转化的当下,随着药械产品和医疗技术研发的快速发展,IIT 在全国蓬勃开展,IIT 中的高风险项目也“水涨船高”。儿科领域因其研究参与者特殊性,以超说明书用药为代表的高风险项目比例较高^[24]。虽然近年来各医疗机构均在不断健全相关管理制度,但对超说明书用药相关 IIT 的管理仍存在监管不足的情况,常见的论述有法规不健全、医疗卫生机构管理不完善以及伦理审查不充分等^[1,25-26],亟需形成业内规范性指导文件引导该类临床研究的规范性管理和实施。本研究在文献分析和同行调研的基础上,通过制定超说明书用药 IIT 管理制度、修订完善相关项目申报和审批流程、创新多中心质控方法、实践对拟修改说明书超说明书用药 IIT 的过程管理,弥补了试点单位 IIT 管理中存在的缺陷,探索出一条兼顾科学与伦理的监管路径。

5.1 弥补对高风险 IIT 管理规范性不足的缺陷

儿科领域因临床需求迫切、循证证据匮乏,此类研究日益增多,兼具重要科学价值与高风险特性。当前管理存在制度规范不一、伦理审查标准差异大、过程监管薄弱及研究者风险意识不足等突出问题。本实践以风险分级管理为核心,通过修订管理制度、细化分类标准、实施基于风险的差异化审查与质控,创新性建立多中心联合质控模式等手段,初步构建了一套针对性的全流程管理体系,特别是细化了开展儿科超说明书用药 IIT 的条件和质控标准,如区分专业和病种、区分“常规”与“非常规”超说明书用药、特殊情况遵循“一事一议”原则等。以上措施的落实弥补了试点医疗机构对超说明书用药 IIT 等高风险项目管理规范性不足,避免了生搬硬套 IST 管理制度的缺陷。

5.2 探索兼顾科学与伦理的项目监管路径

针对儿科超说明书用药 IIT 这一“高风险-高需求”并存的特殊研究类型,通过医疗机构自身实践,探索出一条兼顾科学探索活力与研究参与者安全底线的规范化管理路径。(1)实现了“原则性与灵活性”的平衡。国家与行业的政策法规为超说明书用药及其临床研究划定了基本原则和合规边界,本研究在此基础上,通过风险分级将原则具体化为可操作的管理策略。例如,对“非常规”超说明书用药 IIT 实施严格的审查与监控,而对有充分临床使用经验的“常规”超说明书用药 IIT 则采用相对简化的监管流程,既体现了风险防控的“刚性”,又体现了对临床研究效率的“柔性”支持。(2)将管理关口前移,变“事后纠错”为“事前预防”。传统的项目管理通常滞后于研究申请,本体系强调“立项前审查”和“风险预案审核”,迫使研究者在设计阶段就系统考量风险与质控,实现了管理模式从“被动响应”到“主动设计”的转变。(3)探索支持产品注册的超说明书用药 IIT 数据质量标准和质控模式。超说明书用药 IIT 数据欲支持产品注册,必须达到一定的质量标准,这与企业发起的上市前临床试验是一致的。作为儿科常见的高风险临床研究类型之一,以医院一项以产品注册为目的的超说明书用药 IIT 为例,探索多中心联合质控模式,保障了项目执行质量,获得的临床研究数据成为药审中心批准说明书增加儿童用药信息的重要参考依据。

6 结语

本文以国内代表性儿童医院为实证研究对象,建立了一套细化的以超说明书用药 IIT 为代表的高风险 IIT 管理流程,制定并落实了一系列针对性管理措施。实践表明,细化的管理路径和针对性措施落实能有效提升项目立项与审查效率、强化过程监管、提高研究质量、保障研究参与者安全及产出高质量数据,可为填补儿童用药证据空白、推动儿科医学进步提供坚实的制度保障;同时,也为医疗机构规范管理此类高风险临床研究提供了可操作的框架与实证参考。未来,管理机构将继续探索将人工智能用于风险预测,构建跨区域的多中心 IIT 数据共享与协同监管平台,进一步提升 IIT 管理效能与儿科用药证据的生成效率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 梁宇光:研究设计、文章撰写;丁倩、王谦:数据采集和分析;郭春彦、张怡、张萌:文献查

阅和分析;郭鹏:研究指导、批评性审阅和修改

参 考 文 献

- [1] 甄红,刘墨池,王旭东,等.超说明书用药 IIT 的伦理管理及实践[J].医学与哲学,2024,45(6):19-22. DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2024.06.05.
- [2] Zuo W, Sun Y, Liu R, et al. Management guideline for the off-label use of medicine in China (2021) [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2022 (11): 1-16. DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0588.
- [3] Li Y, Jia L, Teng L. A systematic review of off-label drug use at home and abroad for pediatrics [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2016, 36(23): 2114-2119. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosppharmaej.2016.23.20.
- [4] Zhou Y, Zhang Y, He H, et al. Systematic Review of Off-Label Drug Use in Hospitalized Neonates [J]. Journal of Pediatric Pharmacy, 2021, 27(2): 34-39.
- [5] 吴文文,王珊珊,李曼,等.儿科超说明书用药现状与对策分析[J].药物流行病学杂志,2019,28(6):418-422. DOI:10.19960/.cnki.issn1005-0698.2019.06.0153.
- [6] 陈桂花,陈萍,岑金朋,等.我院 2020 年儿科病区超说明书用药现状调查及循证评价分析[J].临床合理用药杂志,2022,15(4):120-123. DOI:10.15887/j.cnki.13-4389/r.2022.04.038.
- [7] 梅枚,王立波,刘恩梅,等.中国儿童超说明书用药管理现状及认知度的横断面调查[J].中国循证儿科杂志,2017,12(4):289-294. DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2017.04.010.
- [8] 张云霞,张萌,成晓玲,等.我国儿科人群超说明书用药的临床应用及应对策略[J].儿科药学杂志,2024,30(8):48-52. DOI:10.13407/j.cnki.jp.1672-108X.2024.08.012.
- [9] Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, et al. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(1): 1-13.
- [10] 国家卫生健康委,国家中医药局,国家疾控局.医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法[EB/OL]. (2024-09-18) [2024-12-20]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202409/content_6976872.htm.
- [11] 中华人民共和国中央人民政府.中华人民共和国医师法[EB/OL]. (2021-08-20) [2024-12-20]. https://www.gov.cn/xinwen/2021-08/20/content_5632496.htm.
- [12] 吴晔.中国儿科超说明书用药专家共识[J].中华儿科杂志,2016,54(2):101-103. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.02.007.
- [13] 杨敏,劳海燕,曾英彤.医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J].中国现代应用药学,2017,3(34):436-438. DOI:10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.03.031.
- [14] 任静,陈兆阳,李筱永.《医师法》背景下超说明书用药制度的价值基础与完善路径[J].中国医院管理,2023,43(11):84-88.
- [15] 广东省药学会.关于发布《超药品说明书用药目录(儿科 2024 年版)》的通知[EB/OL]. (2024-12-20) [2024-12-20]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/3221.html>.

- [16] 国家药监局. 关于发布《已上市药品说明书增加儿童用药信息工作程序(试行)》的公告[EB/OL]. (2023-05-31)[2025-12-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20230531142548157.html>.
- [17] 国家药监局. 关于发布《已上市药品说明书增加儿童用药信息工作程序(试行)》的公告[EB/OL]. (2023-05-31)[2024-12-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20230531142548157.html>.
- [18] 朱蕾,代旭东,牛娟娟. 研究者发起的超药品说明书用药研究问题分析及解决对策[J]. 中国药业, 2025, 34(13):11-14. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2025.13.003.
- [19] 高深甚,李俊,刘文豪. 医院在研究者发起的临床研究中的作用[J]. 中国研究型医院, 2022, 9(4):60-63. DOI:10.19450/j.cnki.jcrh.2022.04.015.
- [20] 杨志敏,耿莹,高晨燕. 对研究者发起的临床研究的认识和思考[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(4):387-390.
- [21] de Jong AJ, Gardarsdottir H, Santa-Ana-Tellez Y, et al. Experiences with low-intervention clinical trials the new category under the European Union Clinical Trials Regulation[J]. Clin Trials, 2025, 22(4):494-500. DOI:10.1177/17407745241309293.
- [22] Maeda H. The current status and future direction of clinical research in Japan from a regulatory perspective[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:816921. DOI:10.3389/fmed.2021.816921.
- [23] 曾治宇,彭琳,张晓星,等. 研究者发起的超说明书临床研究支持产品注册监管的国内现状与问题分析[J]. 中华药械研究与临床, 2025, 1(2):141-146. DOI:10.3760/cma.j.cn102012-20250510-00033.
- [24] 梁宇光,郭春彦,丁倩,王谦,张萌,张怡,郭鹏等. 北京某儿科医疗机构研究者发起的高风险临床研究管理探索与实践[J]. 中华医学科研管理杂志, 2025, 38(5):442-448. DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20250415-00100.
- [25] 年宏蕾,李继红,周吉银. 研究者发起的未上市产品临床研究的挑战、对策和伦理审查要点[J]. 中国医学伦理学, 2025, 38(1):31-39. DOI:10.12026/j.issn.1001-8565.2025.01.05.
- [26] 李园园,胡岚岚,王砚,等. 研究者发起的超范围临床研究管理策略探析[J]. 中华医学科研管理杂志, 2024, 37(1):66-69. DOI:10.3760/cma.j.cn113565-20230909-00062.

(收稿日期:2026-01-15)

《中华医学科研管理杂志》投稿系统更新通知

作者,您好!《中华医学科研管理杂志》投稿系统即将更新,请您详细阅读以下内容:根据中华医学会的最新规定,中华系列杂志于2023年7月1日统一迁移至新远程稿件管理系统平台(网址:<https://medpress.yiigle.com/>)。编辑部只于新版中华医学会投审稿系统平台接收投稿,旧版稿件远程管理系统平台将不再使用。有关稿件处理的相关结果请作者登录系统后查询,编辑部不再另行通知。

平台使用具体注意事项如下:(1)第一次使用本系统进行投稿的作者,必须先注册,才能投稿。作者自己设定用户名和密码,该用户名和密码长期有效。(2)已注册过的作者,您的注册信息将自动延续至更新后的投稿系统中,正常登录即可,请不要重复注册,否则将导致查询稿件时信息不完整。如果遗忘密码,可以选择忘记密码,后续设置新的密码。(3)系统使用的详细说明可在平台首页下端操作说明中查看。该系统正式启用后,编辑部只接收中华医学会投审稿系统平台投稿。

如有任何问题请与编辑部联系,联系电话:010-82802217/2696;E-mail:kgzz@bjmu.edu.cn