

药物临床试验各环节的质量管理

杨敏¹, 程国华^{2*} (1. 汕头市中心医院药物临床试验机构, 广东 汕头 515031; 2. 暨南大学药学院, 广州 510632)

摘要: 目的 制定药物临床试验各环节的质量管理要点, 探求科学、有效的质量管理办法, 保证药物临床试验过程的规范、可控, 提高药物临床试验的质量水平。方法 通过文献查找并结合临床实践, 以方案设计、项目审批、团队组成、过程管理、资料管理等方面为切入点, 分析药物临床试验实施前、中、后期的质量管理要点, 探讨解决问题, 提高项目质量的管理方法及措施, 建立质量保证机制。结果 做好药物临床试验的质量管理, 应重点做好方案审核、人员管理、过程管理、用药管理、不良事件管理等工作, 充分发挥研究者、机构办公室与伦理委员会等多方的作用, 立项前严格审核, 过程中时刻监控, 结束后层层把关, 从细节抓起, 共同监督。结论 药物临床试验检验着药品有效性和安全性两大基本属性, 是新药上市的最后防线。只有做好质量管理工作, 采取有效机制尽量避免试验各环节的失误, 才能有效保证临床试验过程的规范性和真实性, 切实保障受试者的权益。

关键词: 药物临床试验; 质量控制; 质量保证; 质控员

中图分类号: R951 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)15-1967-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.15.023

引用本文: 杨敏, 程国华. 药物临床试验各环节的质量管理[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(15): 1967-1971.

Quality Management of Each Link in Clinical Trials of Drugs

YANG Min¹, CHENG Guohua^{2*} (1. Office of Drug Clinical Trial Institution, Shantou Central Hospital, Shantou 515031, China; 2. School of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To formulate the key points of quality management in each link of drug clinical trials, searching for scientific and effective quality management methods to ensure that the drug clinical trial process is standardized and controllable, and finally improve the quality of drug clinical trials. **METHODS** Through literature search and combined with clinical practice, starting from program design, project approval, team composition, process management, data management and other aspects, and analyze the key points of quality management before, during and after the drug clinical trials and discuss the methods to solve problems and improve the project quality, then establish the quality assurance mechanism. **RESULTS** A good job in the quality management of drug clinical trials, should focus on the program review, personnel management, process management, medication management and adverse event management work. The investigators, institutional offices and ethics committees should be start with the details and work together to make the quality management better, such as examine the approve projects strictly, monitor the process timely and ending check strictly. **CONCLUSION** Drug clinical trials it's the last line of defense for new drugs application for that it inspects the two basic attribute of drug efficacy and safety. Only to do the quality management well and adopt an effective mechanism to avoid mistakes in each link of the test, can effectively ensure the clinical trial process standardized and authenticity, and protect the rights of subjects practically.

KEYWORDS: drug clinical trial; quality control; quality assurance; quality controller

药物临床试验是确证药物有效性和安全性的必经环节, 具有一定的严谨性和科学性, 其结果的真实、可靠直接关系到人民群众的用药安全。高水平的药物临床试验质量必源于良好的试验设计、基于规范的试验实施和各方职责的履行落实^[1]。我国于 2017 年正式加入国际人用药品注册技术协调会(ICH), 这意味着我国的新药审评制度将正式

与国际接轨, 转变以往“严进宽出”, 在批准研究制度上高要求的审评观念, 更加注重过程的监管, 严格规范临床试验的核心管理环节, 如药物管理、资料管理、质量管理等, 在最后批准上市制度上严格把关, 即渐渐转变为“宽进严出”的政策。为获得国际认可的监管水平和能力, 国家对医疗体制、药品注册和审评审批政策开始进行深入改

作者简介: 杨敏, 女, 硕士, 药师 Tel: (0754)88572915 E-mail: ghcheng661203@126.com

*通信作者: 程国华, 男, 博士, 教授 Tel: (020)85223869

革,对药物临床试验的监管越来越严格,对试验质量的要求也越来越高。而质量管理是保证临床试验结果科学、可靠、真实的重要手段,应贯穿于整个过程^[2]。

质量管理包含质量保证(quality assurance, QA)和质量控制(quality control, QC) 2个层面。QA是指在临床试验中建立的有计划的系统性措施,以保证临床试验实施和数据的生成、记录和报告均遵守试验方案、相关法律法规和规范,即从大局进行质量监管;QC是指在临床试验质量保证系统中,为验证临床试验所有相关活动是否符合质量要求而实施的技术和活动,即在具体操作层面做好质量管理。两者内外合一,相辅相成。

目前根据《药物临床试验质量管理规范》等相关法律法规的要求,药物临床试验机构都因地制宜地建立了一套自己的质量管理体系,但由于法规对质量控制的具体内容、频率和形式均无要求,因而各临床试验机构及不同试验项目之间的质量管理效果参差不齐,与国际水准相比还存在较大的差距。再加上临床试验的诸多环节一旦出现问题很难通过事后努力完善,因此,制定各环节的质量管理要点,采取有效机制尽量避免试验过程中的失误将显得尤为重要。本文通过文献查找并结合临床实践,将分别分析药物临床试验实施前、中、后期的质量管理要点,探求更科学、有效的质量管理方法,建立质量保证机制,提高药物临床试验的质量。

1 药物临床试验前期

每个药物临床试验的开展都离不开前期的准备工作,包括研究中心的考察、评估、确定,方案的设计、研讨、研究者会议的召开、定稿,项目资料的递交、审批等。前期工作的充分准备是保障临床试验质量的第一步,因此,质量管理工作应在试验早期就介入监督。

1.1 项目准备

项目准备阶段最主要的是方案的设计,方案设计内容涵盖医学、伦理、统计和试验管理等方面^[3],需要多方参与,共同制定。临床试验方案是研究者在临床试验过程中具体实施的主要依据,其设计得科学与否直接关系到新药临床试验的成败。试验方案设计不合理、前后矛盾、内容过于简单、可操作性不强的情况多有发生,且这些问题往往都是在试验开展后才发现,在时间、人力

和财力上造成大量的浪费。因此在研究者会议和方案讨论阶段,相关的临床试验研究人员要对方案内容设计的合理性及可操作性做严格审核和评估,尽早纠正方案设计的错点,避免因为方案设计考虑不到位给后期试验实施和项目申报带来麻烦,确保试验的顺利推进。若方案设计问题不能及早发现,项目启动后一旦发现方案有不合理的地方,研究者应及时提出、修正并递交伦理委员会审批,无法确证的问题要及时向国家监督管理部门进行咨询,必要的时候可再次召开研究者讨论会;若是到项目收尾阶段才发现问题的存在,申办方应充分衡量问题的严重性,尽力补救,考虑是否增补病例或重新设计方案入组患者等,尽量避免前功尽弃,确保新药能顺利通过审批大关,成功上市流通。

1.2 项目审批

项目审批分为机构办公室审查和伦理委员会审批。机构办公室主要是对资料的完整性和合规性进行形式审查,审查试验前期递交资料是否齐全,试验方案、病例报告表(case report form, CRF)、知情同意书等的设计是否合理可行,新药临床试验是否获得国家市场监督管理总局的批件/通知书、是否具有合格的药检报告、试验用药品的生产是否符合 GMP 条件等。作为保护受试者权益的两大措施之一,伦理委员会主要是审查试验项目的科学性和伦理性,将受试者的风险从项目设计和具体操作实施的层面降到最低,从根本上保障受试者权益^[4]。同时,伦理审批要注意会议的有效性,出席会议的人数、性别、专业组成等要符合 GCP 的要求,会议不能早于药物临床试验批件/通知书下达的时间召开。

1.3 项目启动

启动会召开前,最主要的一个质量管理要点是确保研究团队组成和分工的合理性。研究团队是项目的主体,研究者的选择对临床试验的开展起关键作用。合格的研究者应具备以下条件:首先必须是1名在临床试验单位有执业资格的医师,具有一定的专业知识和经验,参加过《药物临床试验质量管理规范》的相关培训并经主要研究者(principal investigator, PI)授权,了解并熟悉试验方案、研究者手册的内容、试验药物的性质和相关的操作流程,能严格遵循法规及方案的要求,同时确保有充足的时间来开展试验。而有效的研

究团队应至少包括 PI、研究者、药物管理员、资料管理员、质量管理员、研究护士等角色,在临床试验过程中按 PI 的授权分工各司其职,参加项目启动会,明确方案的要求,保证试验高质量地完成。避免出现研究者一人包办整个试验、分工不合理、未经过培训上岗、授权在读学生参与试验工作等情况的发生。同时,在临床试验过程中不可忽视相关辅助科室的配合作用,有些项目需要辅助科室的共同参与,如某些检查报告需要提供特殊参数,某项检查有特殊操作要求等,这就要求涉及到的相关辅助科室成员也要参与项目的培训,确保对方案中可能产生判断的分歧达成共识,避免后期试验进行中出现方案违背的情况。

2 药物临床试验中期

试验中期是整个药物临床试验的核心,也是最关键,最容易出差错的环节。大致流程包括受试者知情同意、筛选、入组、给药、随访以及记录。质量管理要点主要包括受试者知情筛选、随访、记录、合并用药管理、不良事件及严重不良事件的记录上报 5 个方面。

2.1 受试者知情筛选

知情同意是临床试验中保障受试者权益的主要措施,而知情同意书作为研究者与受试者自愿达成的具有法律效力的书面协议,应该引起重视。研究者应认真审核知情同意书中的信息要素,确保充分知情,自愿参与,同时保证除无行为能力受试者外,知情同意书均由本人签署,填写完整、规范。在与受试者或其家属的知情交谈中,研究者应耐心、仔细地回答受试者或其家属提出的任何与试验有关的问题,对患者或其家属不清楚之处应用通俗易懂的语言进行解释,详实记录知情过程,避免知情不充分对后期试验过程中受试者的依从性造成影响。江苏省首例药物临床试验诉讼案中,正是因为研究者对受试者没有做到充分知情,才导致纠纷的发生^[5]。部分研究者秉着入组成功才需填写知情同意书的错误观念,致使知情同意书的数量与筛选例数不一致,真实性遭受质疑,这种情况一旦发现要及时制止,尽早对研究者进行教育和培训。

相关的筛选检查应在受试者签署了知情同意书之后进行,研究者不能进行预筛选,也不能在没有充分知情的情况下直接筛选入组。在筛选过

程中应严格按照纳排标准和试验流程,确保筛选期检查无超窗(即筛选期时间在方案规定的日期范围之内)、无超标(检查指标结果在方案纳排标准规定的上下限范围之内),无重要评判指标漏查的情况。研究者不能凭主观意识在检查结果出来前让受试者先行用药,即使是危急情况也应严格按临床试验的流程进行。

2.2 随访

受试者一旦入组临床试验,就要按照方案设计的流程进行随访,而在随访过程中,超窗、失访、检查漏项的现象多有发生,轻者归属于方案偏离,重则构成方案违背。如何在临床试验中保证受试者如期、按方案要求进行随访呢?这就涉及到依从性的管理。依从性主要包括受试者和研究者两大人员因素。受试者的依从性受自身个体因素、环境因素、疾病因素等的影响^[6],包括教育背景、疾病严重程度、交通便利条件等,研究者在知情阶段要对受试者依从性有一定的评估,全面了解受试者的情况,选择依从性佳的受试者。每次访视时与受试者进行有效的沟通,保持和谐的医患关系。

研究者依从性主要是遵循方案对受试者进行用药和随访,督促受试者按期进行服药,提醒受试者随访时间和注意事项,并在每次随访时评估受试者的病情并做好相应记录。而在实际临床试验中,多数研究者由于临床任务繁重,并没有多余的时间和精力提醒受试者及时回访以及对受试者的病情做日常关怀,与受试者的交流较少,导致部分受试者的失访、脱落。为减少甚至避免这种情况的发生,质控员要注意加强对研究者的培训,提高研究者的法规意识和责任意识,强化研究者在临床试验中的主体地位,同时,也可在临床试验中引入临床研究协调员,分担研究者非医学判断的部分工作,提高试验质量。

2.3 记录

药物临床试验记录文件包括源文件和 CRF,源文件是药物临床试验数据记录的原始资料^[7],包括就诊记录、检查检验报告单、各种纸质原始记录表、医院 HIS、实验室信息系统中的记录等,源文件中的所有数据都应及时、准确、完整、规范、真实地记录并妥善保存,没有记录就没有发生。CRF 是转录的二手材料,记录的所有数据都要能

在源文件中溯源,可溯源性是临床试验真实性的重要保证。临床中最常见的记录问题包括错记、漏记、记录不规范、不一致等,造成这些错误的原因小部分是因为研究者的粗心,但大部分还是研究者的态度问题所造成。质控员要认真核对记录的准确与否,确保记录的一致性和可重复性。在细节点上,质控员也要做好质控,如记录的修改要规范,在保持原记录清晰可辨的基础上修改并签注修改者姓名和日期;检验检查异常的结果研究者要做相应的临床意义判断,具有临床意义的需进行复查和随访或处理,随访、处理过程均有详实记录;受试者外院做的检查,应将检查报告单的原件/复印件留存在原始资料中等。药物临床试验的记录是整个试验操作的再现过程,应确保真实、准确和规范。

2.4 合并用药管理

合并用药包括筛选期和试验期 2 个阶段。筛选期时,研究者要严格按照纳排标准筛选受试者,除了病情、体征、检查指标等相符外,还要关注受试者的前期治疗方案,核实受试者是否使用了违反纳排标准的药物。有些受试者在疾病症状体征出现时会先行到乡镇医院就诊或在家自行用药,而这些就诊可能没有任何的原始记录和可追溯性,甚至有些受试者为了入组试验存在故意隐瞒的现象,这就要求研究者在与受试者沟通时要有一定的技巧和耐心,要与受试者深入交流,阐明试验的严谨性,充分评估受试者的病情,以防纳入违背方案的受试者。

试验期间,研究者要严格把关,牢记临床试验方案中规定的违禁用药种类,禁止给受试者使用违禁用药。同时,为了避免有遗漏的合并用药数据,在试验过程中,研究者应定期对医院系统中受试者的信息进行查阅,核实受试者门诊就诊、开药、住院等信息^[8],一旦发现并确认有严重违背方案情况,应将受试者剔除。质控员也应不定期登录系统查看,发现相关情况应立即上报研究者。受试者院外的就诊用药记录核实存在一定的难度,尤其是门诊患者,研究者要主动与受试者搭建信任桥梁,在每次随访时关注受试者的轻微变化,认真询问,争取不遗漏任何一个合并药物的信息。违禁药物的合并使用直接影响到试验用药疗效和安全性的判断,也间接影响整个临床试验的成败,在质量管理中是至关重要的一环。

2.5 不良事件(adverse events, AE)及严重不良事件(serious adverse event, SAE)的记录上报

AE 及 SAE 是药物临床试验中重要的安全性评价指标,自“7·22”公告发布后,药物临床试验数据核查过程中多次曝光了项目 AE 及 SAE 错报、漏报、瞒报等问题,项目因此申报不成功,申办方处于被动地位,此后,该问题渐渐地在临床试验中得到关注和重视。我国 GCP 规定“研究者有义务采取必要的措施以保障受试者的安全,并记录在案”,药物临床试验过程中记录并上报 AE 和 SAE,是每个研究者应尽的责任和义务。而在临床实践中,由于部分研究者专业知识不足,对法规理解不透彻,主观判断存在侥幸心理、监查员的干预等,致使 AE 记录不全、漏报、瞒报、错报,以及 SAE 上报不及时或不报的现象^[9],这不仅影响了试验用药品安全性的判断,也损害了受试者的利益,需多部门提高警惕,共同配合监督。首先,研究者要充分认识到自身存在的问题,加强培训,增强法规意识,明确 AE、SAE 记录上报的要求,在每次随访时详细询问受试者在试验期间的所有不适症状并作客观翔实的记录,定期查阅医院系统,核对受试者的就诊、住院信息;质控员应监督研究者的临床行为及受试者的依从情况,发现问题及时纠正;伦理委员会要落实保护受试者权益的举措,对批准的临床试验项目进行跟踪,关注 AE、SAE 的上报情况和评估对受试者的危害。

3 药物临床试验后期

后期主要是资料收集、统计、答疑、揭盲、总结、资料归档的阶段,也是药物临床试验的收官阶段。研究中心主要做好的是报告的审核和资料的归档工作。

3.1 报告审核

报告审核主要是针对分中心小结报告和总结报告的内容进行审核,审核要点在于关注一致性。要确保以下几点内容的一致:①试验用药品批号与药检报告、总结报告一致;②实际筛选、入组、脱落和完成临床试验的例数与分中心小结、总结报告例数一致;③CRF 中合并用药记录与门诊/住院病历、总结报告一致;④CRF 中发生的方案偏离、违背例数,AE、SAE 报告例数与原始病历、分中心小结、总结报告一致;⑤总结报告主要疗效指标及安全性指标与试验方案中描述一致。药

物临床试验总结报告是整个临床试验的数据汇总,也是正确评价药物是否具有临床有效性和安全性的重要依据,应全面、慎重审核,确保报告内容与实际的一致性。

3.2 试验资料归档

项目完成后,机构办公室应做好资料的归档工作,按照法规要求的文件保存目录进行归档保存,同时做好资料档案室的防火、防潮、防虫、防盗等安全管理措施。

4 小结

质量管理贯穿着药物临床试验的始终。它是一个层层监管,共同监督的过程,包括质控员的质控、监查员的监查、稽查员的稽查,以及药品监督管理部门的检查等。目前我国药物临床试验正处于快速发展期,也处于加入 ICH 后与国际接轨的关键期,医院应加强质量管理与控制,确保立项前严格审核,过程中时刻监控,结束后层层把关,保证药物临床试验过程严谨规范。同时,应注重团队建设,建立激励机制,将临床试验工作纳入职称评定和晋级考核,充分调动研究者参与临床试验的积极性,变“被动管理”为“主动改进”,推进机构信息化自动化建设,将信息管理系统推广应用于临床试验,科学管理,提高临床试验水平。

REFERENCES

- [1] XIANG Y X, HUANG Z J, LIU C, et al. Construction of quality management system with Chinese characteristic for drugclinical trial institution [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2017, 33(11): 1039-1041.
- [2] 赵婷, 吴萍, 李勇, 等. 药物临床试验机构对临床试验质量控制的实践和思考[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4880-4882.
- [3] GUI Y L, CHEN Z, TIAN G X, et al. Key point of clinical research protocol design--ponders on design clinical trial protocol [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc(中国循证心血管医学杂志), 2017, 9(6): 641-643.
- [4] YAN J, LIU Y, ZHONG X H, et al. Balance of efficiency and quality: conceiving a new framework of multi-center clinical trial ethical review system and coordination platform [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2017, 36(10): 586-592.
- [5] ZHAO S H, LIU X H, FU Z Y, et al. Analysis of problems in clinical informed consent [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2016, 25(23): 2692-2695.
- [6] 陈国霞. 浅谈新药临床试验中受试者依从性的管理[J]. 中国民族医药杂志, 2016(3): 55-56.
- [7] 贾玲昌, 朱华, 许建国. 实施药物临床试验质量全过程控制的探讨[J]. 江苏卫生事业管理, 2016, 5(27): 53-55.
- [8] LIU Y, LU M Y, ZHANG T X, et al. Risk management of each link in clinical trials of drugs [J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2018, 41(11): 2113-2116.
- [9] LEI X, ZHENG W K, WANG H, et al. The reasons of poor recording of adverse events in clinical trials and methods for improvement [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2014, 23(11): 1260-1263.

收稿日期: 2019-01-30

(本文责编: 曹粤锋)