

药物临床试验项目质量缺陷原因分析及改进措施

鲁超,刘丽萍,胡伟

(安徽医科大学第二附属医院药物临床试验中心,安徽 合肥 230601)

摘要:目的 分析药物临床试验项目质量存在的缺陷及原因,探讨提高项目质量的改进措施。**方法** 通过查阅相关文献,并结合工作中的实践经验,阐述目前我国药物临床试验项目开展过程中存在的质量缺陷和缺陷产生的原因,进一步介绍提高药物临床试验项目质量的具体方法。**结果** 提高药物临床试验项目质量的措施在于机构具备清晰的组织架构、完善的管理制度、细化的质量指标、规范的药物管理以及院外临床研究协调员的严格管理。**结论** 合格的研究者严格遵循合理的管理制度并执行方案是提高药物临床试验项目质量的关键。

关键词: 药物临床试验;质量;缺陷

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2016.10.042

Analysis and prevention of quality defects on drug clinical trials projects

LU Chao, LIU Liping, HU Wei

(The Clinical Trial Center of The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601)

Abstract: Objective To analysis the causes of quality defects on drug clinical trials projects and introduce the measures to improve the quality drug clinical trials projects. **Method** This article state the quality defects on drug clinical trials projects according to the relative literature of document and our own experience in recent years, then introduce the method to improve the quality drug clinical trials projects. **Results** Establishment a rational organization structure, developing the efficient management systems, improvement feasibility of quality index, manage the investigational drug and strengthening management of clinical research coordinator are recommended to improve quality of clinical trial projects. **Conclusion** The key and basic measure to improve quality of clinical trials is combine qualified researchers with management systems.

Key words: Clinical trials; Quality; Defects

5 讨论

药品是医流动资产的重要组成部分,流动性强、周转快、品种繁多,药品管理质量的优劣直接影响医院的经济效益和社会效益,而药品的定期盘点是医院药品管理质量的重要组成部分^[4]。药品盘点不但要保证金额的符合率,也应努力提高药品的账物相符率,而后者比前者要困难的多^[5]。为了提高药品的调剂质量,使患者能安全有效地用药,始终是药学工作者的使命之一^[6]。药房是集管理、技术、经营、服务及临床药学研究于一体的综合性科室,其职责是及时满足临床用药需求、合理控制药品、降低药品成本,提供相关用药咨询和指导服务,促使药品管理程序化、连续化、科学化及经济化的发展。通过不断探索,改善盘点模式,防范和降低人为差错,提高药品盘点效率及盘点准确性,加强药品数量管理^[7]。严格按照各项工作流程进行操作,正确维护药品库存,是提高药品账物相符率的保障^[8]。PDCA循环是动态的循环^[9],由于影响因素众多,通过运用科学合理的PDCA循环管理法,针对上述影响因素,住院药房全体人员积极采取措

施,努力提高盘点效率和药品的帐物相符率所采取的各项相应措施,可显著的提高住院药房盘点效率,提高员工的满意度和幸福感。

参考文献

- [1] 李文斌. 医院门诊药房药品盘点存在的问题及改进措施[J]. 中国实用医药, 2012, 7(36): 272-273.
- [2] 陈莉. 医院药房计算机管理账物经验探讨[J]. 中国医药科学, 2012, 2(8): 131-132.
- [3] 仵利军, 钱先中. 门急诊药房常见调配差错原因分析与防范措施[J]. 中国药业, 2014, 23(9): 52-54.
- [4] 胡丽辉, 刘艳艳, 季波. 我院门诊中药房盘点模式探讨[J]. 中国药业, 2011, 20(14): 49-50.
- [5] 朱桃莉, 程莉华, 徐进. 医院门诊药房药品盘点工作质量改进措施[J]. 中国药业, 2014, 23(8): 40-41.
- [6] 张永娜, 李红霞. PDCA循环在住院药房调剂差错管理中的运用[J]. 医药论坛杂志, 2015, 36(1): 38-40.
- [7] 何彩婷, 廖丽文. 某院住院药房盘点模式的改变与成效探讨[J]. 中国处方药, 2016, 14(1): 32-33.
- [8] 王璟, 冯惠平, 庄俊鹏. 浅谈我院药学部药品的管理模式[J]. 哈尔滨医药, 2014, 34(4): 306-307.
- [9] 方圆, 李晓华, 刘平等. JCI标准PDCA循环法在抗菌药物管理中的应用[J]. 医药导报, 2016, 35(2): 212-214.

(收稿日期:2016-03-14, 修回日期:2016-07-03)

药物临床试验是药品研发上市过程中不可或缺的关键环节之一,也是药品注册上市的重要支撑数据来源。每个临床试验项目数据的可靠性是临床药物治疗安全性和有效性的直接证据来源。因此,如何确保临床试验项目质量成为申办方、研究者、药物临床试验机构和国家食品药品监督管理总局(CFDA)等临床试验相关方最为关注的核心问题。我们在药物临床试验中心的管理过程中,对临床试验项目的质量进行了长期的管理和跟踪,对存在的各种质量问题进行了有效的跟踪和解决。本文结合我院临床试验的质控实践和相关文献记录,以及其他机构检查中频繁出现的项目质量缺陷进行阐述,对缺陷产生的可能原因进行分析,并提供降低质量缺陷现状的对策建议,期望为提升我国药物临床试验项目质量带来帮助。

1 药物临床试验项目的质量缺陷

1.1 临床试验准备阶段存在的缺陷 药物临床试验立项时对项目资料未进行有效的质控,在临床试验启动阶段前及启动过程中存在试验药物检验报告不完整;伦理委员会关于试验项目的许可批件未按药物临床试验质量管理规范(GCP)要求提供完整的会议信息;临床试验各专业在项目未获得伦理委员会批件即违规启动;项目运行过程中必需使用的各种仪器未进行校验;主要研究者对临床试验参加人员的授权不符合规定,对于非医学人员或不具备资质的人员授权进行医学判断和质量控制,对院外临床研究协调员(CRC)的授权不符合GCP的相关要求。

1.2 知情同意过程中存在的缺陷 项目的运行过程中,研究者未严格执行知情同意并签署知情同意书。医疗病程录中可见临床试验项目存在知情同意和知情同意书的签署同时进行,未给受试者充分的考虑时间,且在知情同意书的日期签署时未严格要求受试者及时填写,导致知情同意书的部分签署日期由研究者后期填写^[1]。

1.3 受试者筛选/入选存在的缺陷 受试者的筛选/入选过程中研究者未按方案要求入组,存在着各种检查单据早于知情同意的签署时间。有些项目的电子随机发药信息提示,研究者并未完成入选、排除标准中规定的各种检查,在检查单报告结果以前,研究者已经被随机并发放并使用药物。同时,也存在着研究者未按方案要求对受试者的入选/排除标准相关指标进行检测,且在项目结束时未主动报告方案偏离。

1.4 合并用药和严重不良事件报告存在的缺陷

临床试验过程中,对研究方案中规定的合并用药要求未执行,对需慎用的合并药物按常规进行使用,甚至禁用的合并药物也未严格执行规定,且病历报告表未填写合并用药;而不良事件(AE)和严重不良事件(SAE)的处理和报告是临床试验项目质量缺陷重要的关键点。在项目的运行过程中,研究者对用药前正常、用药后异常的各种检查指标未进行及时关注,对于已经判断为用药后异常且有临床意义的情况未进行跟踪报告,且未进行有效的对症处理,而对于SAE的发生,研究者未严格按照规定上报伦理委员会、CFDA和申办方等相关部门^[2]。

1.5 试验药物管理过程存在缺陷 药物的管理也是临床试验过程质量缺陷容易发生的关键点。部分机构由研究者或研究护士直接管理的试验药物,其对药物储存、防盗、除湿等设施配备不足,温湿度记录未按方案和机构标准操作规程(SOP)要求认真执行。试验药物的接收、发放、使用、回收、销毁等各个环节的记录也不完整,也存在对药物的具体使用过程无记录,或试验药物使用日记卡的记录非受试者本人填写^[3]。

1.6 生物样本管理中存在的缺陷 试验标本的采集、预处理、保存、运送、交接等记录缺失或未进行完整的记录。如试验标本的采集和预处理过程没有进行登记,分离设备的仪器使用也未见标本处理记录,标本运输过程,特别是进行冷链的运输过程,研究者/申办方未按要求保存冷链原始记录资料,导致样本管理链不完整。

1.7 数据统计分析中存在的缺陷 临床试验过程中,研究者授权委托其他人员填写CRF表,却未进行有效的核实和确认,导致CRF表中填写的数据与原始病历中的数据存在不符情况发生,更有在临床试验的分中心小结或总结报告中,研究者已确认,但总结报告和分析报告中的分析数据与机构保管的原始数据不一致。

2 药物临床试验项目质量缺陷产生的原因

2.1 项目启动前机构办公室审查不严 项目在启动前,机构办公室未充分对申办方提交的临床试验项目资料进行形式审查和立项评估,对于项目的临床试验批件、知情同意书、研究方案、研究病历、病历报告表(CRF)等相关文件以及试验相关药物的管理未进行仔细的核对和确认;研究团队组成人员的专业特长、资格和能力,GCP的培训情况以及仪器设备的运行情况,机构办公室和主要研究者未进行严格的管理,对研究者的分工授权情况未进行有效的确认。

2.2 知情同意签署过程不规范 知情同意书签署的合规性是药物临床试验中对受试者保护的重要手段之一。部分研究者在临床试验过程中过于追求项目的入组和完成速度,对受试者的知情同意不够严谨和充分,导致受试者无法准确理解项目的整体情况和自身的权益。而对于知情同意书签字页的签署,研究者容易忽视签名和注明日期两者的同等重要性,导致了知情同意书签署的规范性缺失^[4]。

2.3 未按方案要求筛选受试者 在临床试验的筛选/入选过程中,项目研究者对受试者的合法权益不够重视,对于试验方案的要求也不完全掌握。试验中急于将受试者招募至临床试验项目,或者在实际操作过程中,凭医疗经验判断受试者能否入组,提前随机并发放试验药物。对于入排标准中的各项具体观察指标,研究者也未能完全理解方案中规定的实验室检测意义,从而出现了违背方案让受试者参加临床试验的情况。

2.4 未重视合并用药及 SAE 记录和报告 合并用药规定的执行是项目判断临床试验药物安全性和有效性的重要手段之一。由于临床试验的受试者也是患者,其双重身份使临床试验存在着一定的特殊性。试验过程中受试者由于自身疾病的存在以及可能的进展,在参与项目期间,研究者同样需要对受试者的疾病进行有效的治疗,确保受试者的权益。因此在临床试验过程中,必然存在合并用药的情况。但对于试验过程中慎用和禁用的合并药物,研究者并未严格执行,且在临床试验的总结报告中,未记录说明。AE 和 SAE 的处理和报告,是试验各方和主管部门了解试验药物安全性的主要手段。部分研究者由于 GCP 培训知识的不足,对临床试验技术和方法的掌握程度不够,导致临床试验中存在的 SAE 和 AE 未记录和报告,以及缺少对事件的跟踪随访。

2.5 试验药物管理人员专业经验不足 试验药物管理存在的问题,其原因即有药物管理体系存在的问题,也有药物管理过程中药物管理员和研究者的专业知识不足。国内部分药物临床试验机构中对于试验药物的管理均在试验专业科室进行,机构办公室作为管理部门对试验药物的监管缺失,也未充分发挥对临床专业试验药物储存使用的指导。而研究者也对试验药物的管理不够重视,具体管理药物的研究者或研究护士缺乏药学专业知识,对药物的检验报告、包装、温湿度记录的各环节使用交接记录不够重视,从而造成了试验药物管理存在的各

种问题^[5]。

2.6 生物样本未执行全过程的环节管理 生物样本的采集、预处理、保存、运送和交接等环节存在缺陷是临床试验项目中普遍存在的问题。主要的原因是机构和专业研究者对该项工作的认识力度不够,包括临床试验项目的院内检测项目,对样本采集检测过程中的各个环节未进行详细的信息登记。而对于外送中心试验室检测的生物样本,研究者和机构也未对运送标本的公司资质进行审核,对冷链全过程的温度原始记录也未及时保存。

2.7 试验数据管理重视程度不够 药物临床试验各项数据是判断药物安全性和有效性的直接支撑材料,也是临床试验数据核查最为重要的关注点。导致临床试验总结报告、分中心小结报告、CRF 表、医疗病历、各试验室数据存在不一致性的原因主要有两个方面:一是临床试验相关各方对各项 SOP 的要求未严格执行,临床试验数据未及时填写、主要研究者对数据的审核没有严格进行,操作者误填数据等因素;另一个可能的原因是申办方存在主观故意,为了临床试验项目达到注册要求,从而篡改了临床试验数据,导致不一致性的产生。

3 药物临床试验项目质量缺陷改进措施

3.1 理顺组织管理架构,明确各级人员职责 一个合格的药物临床试验机构必须具备完整的组织架构,其中的参与人员应按照岗位职责的要求严格执行各项制度、SOP 和方案要求,才能确保临床试验项目的质量。首先,医院的药物临床试验机构应由具有组织协调能力的院领导或在本领域内具有号召力的专家担任机构主任,确保机构操作的可执行性。而机构办公室主任则应在制度中明确其权责利,规范整个机构的运行体系。对于各级各类管理人员,机构要在药物临床试验管理制度文件中明确规定相应职责,要求各级管理人员严格按照制度和 SOP 的规定履行自己的义务,为保证药物临床试验项目质量提供必要的前提^[6]。

3.2 完善各项规章制度,严格执行 SOP 规定 药物临床试验管理制度、SOP 和设计规范等文件是药物临床试验顺利进行的重要保障,也是开展药物临床试验工作的前提条件。按照可操作性强的实践运行要求,药物临床试验组织管理机构应要求机构办公室和各相关专业科室按照工作需要,制定各项临床试验制度、SOP 和设计规范。相关制度颁布执行前,要及时组织人员对所有规章制度进行充分学习和理解,加强 GCP 相关知识的培训工作。在临床试验项目的运行过程中,要严格按照各项临床试验

制度、SOP 和设计规范以及临床试验方案要求开展工作,保证临床试验各过程规范、结果科学可靠^[7]。

3.3 细化质量控制指标,确保项目规范运行 目前,各药物临床试验机构都非常重视通过建立质量控制体系来保证药物临床试验项目质量。机构可建立临床试验专业项目质控员、机构质控员和机构负责人的质控管理模式,从各层面按月份和按项目进度对所有运行项目进行全过程的质控,保证项目规范运行。而在实际质量控制过程中,机构的各级质控人员要细化质控指标,对临床试验项目质量中涉及的数据可溯源性、合并用药的规范性、SAE 上报的及时性以及对临床试验方案的执行程度进行详细的质控,保证临床试验项目的质量。

3.4 规范试验药物管理,中心药房集中调配 临床试验药物的管理是实施 GCP 的重要环节,也是机构资格认定、复核检查和数据核查查的重点环节。目前部分医院在专业科室保管和使用试验药物,因此在具体的临床试验运行过程中也存在一些管理上的不足。为了更好地管理试验药物,机构可建立药物临床试验中心药房,配备专职的药学人员管理药品,并且对各种必须的设备,如低温温度监控系统、24 视频监控系统等要配备完成,确保试验药物处于安全可控的状态下。同过保证临床试验药物的全过程管理,及时完整地记录试验药物的接收、发放、使用、回收等过程,确保药物安全有效管理,从而提升临床试验项目的质量。

3.5 加强专业试验过程,强化 CRC 的统一管理 随着药物临床试验项目的增加, CRC 参与的临床试验项目也与日俱增。药物临床试验机构应制定具体的 CRC 管理制度,包括 CRC 资质、职责、专业和机构办对 CRC 的管理、CRC 的管理项目数, CRC 的培训等内容列出详细的规定。明确规定 CRC 的工作只能局限于非临床医学判断的试验操作。且同时要把

CRC 纳入机构办公室统一管理,经费由机构同意后发放,保证 CRC 按照机构办公室要求的各项管理制度和 SOP 协助主要研究者开展临床试验工作^[-8]。

4 结语

临床试验数据的可靠性是研究者的直接责任,获得试验药物的注册许可是申办方的主要目的,而保证上市药品的安全性和有效性是主管部门关注的重点,所有这些目的的取得都需依赖于高质量临床试验项目的完成。而药物临床试验项目质量缺陷问题在具体的试验过程中客观存在,我们认为提高临床试验项目质量的根本措施在于机构应具备合格的药物临床试验从业人员以及完善的药物临床试验管理制度和规范,且临床试验项目的运行严格按照制度和规范的要求操作完成。

参考文献

- [1] 姬蕾,赵勤. 浅谈药物临床试验中知情同意问题与对策[J]. 中国药事,2015,29(4):412-416.
- [2] 于磊,梁雁,崔一民,等. 药物临床试验现场核查中的常见问题分析与对策[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(5):398-400.
- [3] 蔡婷婷,单荣芳,赵娜萍,等. 药物临床试验质量控制中发现的问题及改进措施[J]. 实用药物与临床,2014,17(9):1210-1213.
- [4] 姬蕾,赵勤. 浅谈药物临床试验中知情同意问题与对策[J]. 中国药事,2015,29(4):412-416.
- [5] 张田香,陆明莹,张彩霞,等. 药物临床试验规程中试验用药物管理的关键环节[J]. 中国新药与临床杂志,2014,33(7):489-491.
- [6] 谢洁琼. 药物临床试验质量控制与质量保证体系探讨[J]. 中国药师,2015,18(7):1191-1194.
- [7] 肖律,林小小,黄乐松,等. 浅谈医院药物例临床试验质量控制体系的建设[J]. 中国药事,2014,28(8):892-895.
- [8] 高宏伟,王泽玉,杨海森. 药物临床试验质量控制新途径探析[J]. 长春中医药大学学报,2013,29(1):170-171.

(收稿日期:2016-02-22,修回日期:2016-07-13)