

参考文献

- [1] ALLISON AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil [J]. *Lupus*, 2005, 14(suppl 1): s2-s8.
- [2] 王慧娟, 陈永刚, 邹吉利. 霉酚酸酯在临床上的应用进展 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(8): 36-39.
- [3] 王法琴, 梁莉. 吗替麦考酚酯治疗儿童激素敏感型复发肾病综合征的研究进展 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(12): 58-60.
- [4] 徐达良, 付明丽, 董扬, 等. 多靶点免疫抑制剂治疗儿童激素耐药型肾病综合征前瞻性研究 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(5): 361-365.
- [5] 耿海云, 季丽娜, 陈朝英, 等. 霉酚酸酯和环孢素A治疗儿童原发性难治性肾病综合征的临床疗效观察 [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(9): 651-656.
- [6] 周鑫, 胡正斌, 王彦峰, 等. 霉酚酸血药浓度监测的研究进展 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2016, 37(4): 647-650.
- [7] 廉江平, 丰航, 方志远, 等. EMIT与HPLC法测定肾移植术后患者体内霉酚酸血药浓度结果比较 [J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(3): 74-78.
- [8] 李沐, 陈文倩, 张相林. 肾移植患者术后免疫抑制治疗中的吗替麦考酚酯药物暴露分析 [J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(7): 602-608.
- [9] BEAL JL, JONES CE, TAYLOR PJ, et al. Evaluation of an immunoassay (EMIT) for mycophenolic acid in plasma from renal transplant recipients compared with a high-performance liquid chromatography assay [J]. *Ther Drug Monit*, 1998, 20(6): 685-690.
- [10] PATEL CG, AKHLAGHI F. High-performance liquid chromatography method for the determination of mycophenolic acid and its acyl and phenol glucuronide metabolites in human plasma [J]. *Ther Drug Monit*, 2006, 28(1): 116-122.
- [11] BRANDHORST G, STREIT F, GOETZE S, et al. Quantification by liquid chromatography tandem mass spectrometry of mycophenolic acid and its phenol and acyl glucuronide metabolites [J]. *Clin Chem*, 2006, 52(10): 1962-1964.
- [12] 姜善玲, 张华芸, 孙海燕. 高效液相色谱法测定肾移植患者血浆中霉酚酸浓度 [J]. *中国医院药学杂志*, 2007, 27(8): 1085-1087.
- [13] 韩四忠. HPLC法同时测定霉酚酸及其代谢产物的方法学研究 [J]. *安徽医药*, 2013, 17(12): 2033-2036.
- [14] 钟建勋, 辛华雯, 李维亮, 等. 高效液相色谱-荧光法测定肾移植受者血浆中霉酚酸的浓度 [J]. *中国药师*, 2015, 18(5): 744-747.
- [15] 柏智能, 唐丽琴, 卢今, 等. HPLC测定肾移植患者血浆中的霉酚酸 [J]. *华西药理学杂志*, 2016, 31(2): 197-199.
- [16] PAWINSKI T, HALE M, KORECKA M, et al. Limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under the curve in adult renal transplant patients treated with concomitant tacrolimus [J]. *Clin Chem*, 2002, 48(9): 1497-1504.
- [17] 叶丽卡, 谢志红, 王若伦, 等. 有限采样法估算霉酚酸药-时曲线下面积 [J]. *中国药理学杂志*, 2009, 44(8): 611-614.
- [18] SHAW LM, HOLT DW, OELLERICH M, et al. Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: report of a roundtable discussion [J]. *Ther Drug Monit*, 2001, 23(4): 305-315.
- [19] 李朋梅, 张相林, 唐崑, 等. 人血浆中霉酚酸浓度测定方法研究及药物监测应用 [J]. *中国药理学杂志*, 2007, 42(19): 1490-1493.

(收稿日期: 2018-08-13, 修回日期: 2018-11-13)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.049

◇ 医院药学 ◇

药物临床试验质量控制中发现的问题及改进措施探讨

陈红芳^a, 窦文琴^a, 丁绍红^a, 叶继红^b作者单位: 江阴市人民医院, ^a药物临床试验机构办公室, ^b伦理委员会, 江苏 江阴 214400

摘要: **目的** 探讨药物临床试验质量控制中发现的问题及改进措施。 **方法** 采用回顾性分析方法, 对江阴市人民医院在2010年1月至2018年12月开展的II~IV期59项药物临床试验质控中发现的问题进行分析。为此采取了加强临床试验人员培训, 完善质控体系, 建立考核制度等措施。 **结果** 通过质控发现药物临床试验在实施中, 执行知情同意, 入选和排除标准, 病例报告表记录, 合并用药, 药品管理, 生物样本管理, 严重不良事件、不良事件报告, 异常值随访等方面仍需进一步持续改进。随着逐年一系列改进措施的落实, 2010—2018年逐年出现质控问题总例次分别为76、59、51、38、32、28、26、11、4, 从2017年开始大幅度下降。 **结论** 通过加强质控充分保护受试者权益, 保证临床试验数据真实、科学、可靠。

关键词: 临床试验; 药物评价; 知情同意; 质量控制; 药物毒性; 药物警戒性

Probe into problems and improvement measures in quality control of drug clinical trials

CHEN Hongfang^a, DOU Wenqin^a, DING Shaohong^a, YE Jihong^b

Author Affiliation: ^aOffice of Drug Clinical Trial Organization, ^bEthics Committee, The People's Hospital of Jiangyin, Jiangyin, Jiangsu 214400, China

Abstract: Objective To discuss the problems found in the quality control of drug clinical trials and the improvement measures to

improve the quality of drug clinical trials. **Methods** Retrospective analysis was used to analyze the problems found in the quality control of 59 phase II-IV clinical drug studies carried out by the People's Hospital of Jiangyin from January 2010 to December 2018. To this end, measures had been taken to strengthen the training of clinical trial personnel, improve the quality control system and establish an assessment system. **Results** Through quality control, it was discovered that during implementation of drug clinical trials, the following aspects needed further improvement: the implementation of informed consent, selection and exclusion criteria, case report form records, combined drug use, drug management, biological sample management, reports of serious adverse events, adverse events and follow-up of abnormal values. With the implementation of a series of improvement measures year by year, the number of quality control problems that occurred from 2010 to 2018 was 76, 59, 51, 38, 32, 28, 26, 11 and 4, which had declined significantly from 2017. **Conclusion** By strengthening quality control, the rights and interests of subjects are fully protected, and the authenticity, scientificity and reliability of clinical trial data are ensured.

Key words: Clinical trial; Drug evaluation; Informed consent; Quality control; Drug toxicity; Pharmacovigilance

药物临床试验是在任何人体(病人或健康志愿者)进行的药物系统性研究,以证实或发现试验药物的临床、药理和(或)其它药效学方面的作用、不良反应和(或)吸收、分布、代谢及排泄,评价试验药物的疗效和安全性,确定最佳使用方法,是药品注册上市的主要依据。药物临床试验的质量直接关系到人民群众的生命健康安全。严格遵循《药物临床试验质量管理规范》(GCP)是保证药物临床试验过程规范、结果科学可靠、受试者权益得到充分保障的重要手段^[1-3]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 江阴市人民医院在2010年1月至2018年12月共开展59项Ⅱ~Ⅳ期药物临床试验,筛选病例819例,入组757例受试者,机构质控员对开展的59项临床试验共进行了259次质控。机构质控人员通过临床试验启动时,首例受试者完成试验,受试者入组数达半数时(或试验开展时间过半),最后1例受试者出组,通过查阅住院病历,门诊病历,知情同意、筛选、入选、用药、访视、病程记录等各环节审查受试者研究过程。通过医院信息系统(HIS)、实验室信息系统(LIS)、医疗影像管理系统(PACS)等信息系统溯源各项检查记录。根据医嘱、处方,药品管理员记录的药品接收、领取、保管、分发、回收等表单,检查药品管理、使用是否规范。审核生物样品采集、接收、处理、保存等相关信息记录,是否符合方案要求及标准操作规程(SOP)的规定。对质控发现的问题及时反馈给主要研究者和相关研究人员,落实整改措施,对整改进行再评价。开展的59项药物临床试验均获得江阴市人民医院伦理委员会批准([2015]伦审第(012)号,[2017]伦审第(014)号,[2018]伦审第(002)号等)。

1.2 方法 采用回顾性分析方法,对本机构2010年1月至2018年12月开展的Ⅱ~Ⅳ期临床专业59项药物临床试验质控中发现的问题进行分析。

2 结果

2.1 存在问题 机构质控员对开展的59项药物临床试验共进行了259次质控。对在质控中发现的问题进行分析,分析各种影响因素,找出原因,从人员、制度、管理等方面寻找影响临床试验质量的可能原因。见表1。

表1 药物临床试验质量控制259次发现的问题

序号	问题分类	例次	占入组病例构成比/%
1	知情同意	16	2.1
2	入选和排除标准	18	2.3
3	原始记录规范性	29	3.8
4	CRF记录规范性	46	6.1
5	合并用药	33	4.4
6	超窗访视	39	5.2
7	药品管理	28	3.7
8	生物样本管理	12	1.6
9	SAE漏报	3	0.4
10	AE漏报	21	2.8
11	检查漏查	32	4.2
12	异常值未随访	25	3.3
13	其他违背方案、SOP	23	3.0

注:CRF为病例报告表,SAE为严重不良事件,AE为不良事件,SOP为标准操作规程

具体如下:①知情同意主要存在问题为:知情同意沟通过程在原始病历中记录不详细,知情同意非受试者本人签字,在病程记录中未能详细记录不能签字的原因。研究者未及时签字。知情同意无受试者或研究者联系电话;知情同意日期不是受试者签署^[4-5]。②入选和排除标准的问题是研究者未能根据方案逐条对照入选和排除标准,误纳入受试者。③原始记录规范性的问题:主要为门诊受试者原始病历记录字迹潦草;随诊日记非受试者本人填写,有家人代记录;修改不规范。④病例报告表(CRF)记录规范性问题为原始病历数据与CRF数据不一致;修改不规范;检查结果漏填写。⑤合并用

药存在问题为:主要为漏记录和研究者对方案规定合并用药的药理知识掌握的不够全面,合并使用方案中规定的禁用药品。⑥超窗访视问题为受试者在规定时间窗未按方案规定进行随访,有拖延或遗漏。⑦药品管理主要存在问题:试验药物的发放、回收数量与CRF中的记录不一致;试验药物使用交接记录不完整;使用过的药物包装回收记录不全;药品在储存时发生超温现象。⑧生物样本管理相关问题:血样离心操作无开始、结束时间记录;交接记录不全;转存温度记录不全。⑨另外还有严重不良事件(SAE)和不良事件(AE)漏报;检查漏查;异常值未随访;其他违背方案、SOP等存在的问题。

2.2 原因分析 GCP的要求体现在主要研究者和助理研究者的实际工作中,但普遍存在临床试验对于临床医生只是日常工作的一部分的现实困境。主要研究者和助理研究者,项目组质控员虽然经过GCP培训,但对GCP的本质或内涵的深度了解不够,不能充分理解药物临床试验的特殊性,不能理论与实际相结合。在临床试验实施过程中部分研究者职责不明,主要研究者对药物临床试验的质量控制重视程度不够,专业组质控员没有很好地履行职责。在临床试验实际工作中带有“经验倾向”,试验开始前没有认真学习试验方案和申办方提供的研究者手册,不能严格执行方案要求,不能严格执行各项标准操作规程,给试验质量带来隐患。

2.3 改进措施

2.3.1 加强培训 临床试验是否能够顺利而高质量的完成,主要取决于研究者。在试验开展时再次加强对研究者相关GCP法律法规、药物临床试验各项管理制度和SOP的培训,重点是受试者权益保护,明确研究者职责。知情同意签署的规范性、沟通过程、签署日期等相关情况在原始病历中的记录。在临床试验方案的培训方面,重点是试验程序或步骤,熟练掌握入、排标准,在实施中严格遵守入、排除标准。注意试验观察指标和观察时点,避免漏查和漏访;原始病历和CRF的填写要求与规范性;SAE、AE的判断、在规定的时间内报告和记录;合并用药的记录和确认方案中规定的禁用药品;试验药物的使用方法等临床试验的关键点、容易出错的环节均应加强培训,机构质控员针对质控发现的问题与项目组召开质控反馈会议,落实整改措施,组织研究者再次培训讨论,防止类似问题的再次出现。只有不断提高研究人员的GCP知识,提高研究人员对临床试验的认识,才能保证临床试验的规范性和可执行性。

2.3.2 建立质控体系 严格按照GCP要求,建立完

善的质控体系。在药物临床试验过程中,研究者是保证试验质量的主体,应严格按照临床试验管理制度和SOP执行,应严格执行临床试验方案,保证将试验数据真实、完整、准确、及时、合规地载入病历和CRF。承担临床试验的专业组负责人为临床试验项目指派项目质控员,进行临床试验的“一级质控”,项目组质控员能够熟练掌握试验方案及与试验有关的标准操作规程,对每一位受试病例入选、排除标准,检验和检查、合并用药等的记录及疗效判定进行审核和核对,试验过程中发现的问题,及时分析原因,采取措施,防止类似问题的再次出现。专业负责人(主要研究者)的“二级质控”应按时检查和监督研究者执行临床试验方案,SOP及临床试验进展情况。审核实验室数据异常值的判断;SAE、AE的判定;主要疗效指标的判定;药品剂量调整;检查有无方案偏离,违背,违背的严重程度,采取相应对策及时纠正任何偏离研究方案的情况。药物临床试验机构办公室“三级质控”的机构质控员,在项目实施阶段定期或不定期地跟踪试验的研究进展,审核知情同意过程,充分保障受试者的权益,抽查CRF上记录的内容是否与原始病历中记录的相关试验内容相一致,抽查CRF上的实验室数据是否可溯源,是否真实。确保试验记录与报告数据正确完整。原始记录和CRF的填写、修改是否符合规定。所有合并用药是否全部记录,受试者是否使用方案中规定的禁用药品。什么原因导致受试者检查漏查,均应记录原因。受试者检查出现异常后有无随访,随访的结果。是否存在SAE、AE漏报。受试者是否在规定时间内做随访。是否存在其他违背方案的问题。以上都是作为机构质控员应该监测的重点。在项目实施中要加强研究者、项目组质控员、主要研究者和机构质控员的联系、沟通和交流,做到能及时发现问题、解决问题。对检查出的问题,必须按改进措施进行跟踪检查,充分做到“事前布控,过程监控,事后可溯”^[6-9]。

2.3.3 建立考核制度 明确各级质控的职责,建立考核、奖惩制度,把药物临床试验完成的质量和数量、药品监督管理部门检查情况与各专业组负责人(科主任考核评价)、责任目标考核等相应考核指标挂钩,进行相应的考核评价。

2.4 改进结果 随着逐年一系列改进措施的落实,研究者的药物临床试验工作重视程度明显提高,药物临床试验的质量有显著改善。通过国家食品药品监督管理局对机构开展的药物临床试验项目的数据核查后,从2017年开始质控中发现的问题大幅度下降。见表2。

表2 2010—2018年药物临床试验质控问题统计表/例次

序号	问题分类	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
1	知情同意	3	4	3	2	1	1	1	1	0
2	入选和排除标准	4	3	3	2	1	2	2	0	1
3	原始记录规范性	6	5	5	4	3	3	2	1	0
4	CRF记录规范性	13	9	6	5	5	4	2	2	0
5	合并用药	8	5	5	4	3	3	4	1	0
6	超窗访视	8	6	7	3	4	4	3	2	2
7	药品管理	7	5	5	4	3	2	2	0	0
8	生物样本管理	2	3	1	1	1	1	2	1	0
9	SAE漏报	0	1	2	0	0	0	0	0	0
10	AE漏报	5	4	3	3	2	2	2	0	0
11	检查漏查	7	4	5	3	4	4	3	1	1
12	异常值未随访	6	5	3	4	3	1	2	1	0
13	其他违背方案、SOP	7	5	3	3	2	1	1	1	0
合计		76	59	51	38	32	28	26	11	4

注:CRF为病例报告表,SAE为严重不良事件,AE为不良事件,SOP为标准操作规程

3 讨论

2015年7月22日国家食品药品监督管理局发文《开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》后续国家相继出台核查要点,关于临床试验核查问题处理意见等一系列政策及法规,随后临床试验进行了大规模的核查。2017年10月中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》对临床试验管理提出了8条意见,意见中强调临床试验研究者是临床试验数据的第一责任人。要求用最严谨的标准,最严格的监督,最严厉的处罚,最严肃的问责进行临床试验,确保人民群众用药安全。一系列法规、意见更加强调了试验质量要贯彻高标准、严要求,面对新挑战,我们应建立更加完善的、适应新形势的药物临床试验质量管理体系,才能在临床试验中真正遵循GCP原则。

严格的规范化管理和质量控制,才能够保证药物临床试验过程规范、数据可靠、受试者的权益能够得到最大限度的保障,才能保证临床试验的高质量完成。我们努力做好临床试验各个环节的质量控制,保证临床试验的科学性和真实性,才能保障药品上市后的安全性。本机构在2017—2018年通过二次三项目的数据核查发现,无真实性问题,存在一定规范性、完整性问题。说明本机构药物临床试验质量控制依然存在许多不足,我们还应学习国内外临床试验质量控制的各种先进经验,建立完善的网络化平台,通过管理网络连接各个模块,实现临床试验的实时质量控制,这是下一

步我院药物临床试验质量管理的核心目标^[10-13]。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范:国家食品药品监督管理局令第3号[Z].(2003-08-06)[2019-02-12].
- [2] 国家食品药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范(修订稿)[Z].(2016-12-02)[2019-02-12].
- [3] 田少雷,邵庆翔.药物临床试验与GCP实用指南(第2版)[M].北京:北京大学医学出版社,2010.
- [4] 汪秀琴,熊宁宁.临床试验机构伦理委员会操作规程[M].北京:科学出版社,2006.
- [5] 陈志高,高恒,丁绍红,等.药物临床试验受试者知情同意存在的问题及对策[J].临床合理用药杂志,2014,(28):175-175.
- [6] 彭朋,元唯安,胡慧慧,等.药物临床试验的质量问题分析[J].中国新药与临床杂志,2015,34(5):339-342.
- [7] 闫永波,李野.提高我国药物临床试验质量的初步思考与几点建议[J].中国新药杂志,2012,21(6):584-586.
- [8] 陆明莹,张田香,张彩霞,等.药物临床试验机构在医院临床试验中的管理职能探讨[J].中国临床药理学杂志,2013,29(4):311-313.
- [9] 李天萍,沈昊,王辉,等.基于GCP的药物临床试验质量管理探讨[J].中华医学科研管理杂志,2014,27(2):150-152.
- [10] 程晓华,陈爽,吕农华,等.基于提高临床试验管理效率的全流程信息化管理系统研发探讨[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(3):335-337.
- [11] 田丽,李爱敏,张红,等.6S质量管理方法在肿瘤科药物临床试验中的应用及效果[J].医药导报,2017,36(8):883-887.
- [12] 张翌韦,鲁瑞萍.PDCA循环理论在药物临床试验质量控制中的应用研究[J].临床合理用药,2018,11(9):146-149.
- [13] 夏侠,李媛媛,王坤,等.药物临床试验风险评估体系建立的初步探讨[J].中国临床药理学杂志,2016,32(8):753-755.

(收稿日期:2019-02-22,修回日期:2019-03-26)