

基于 FMECA 分析生物等效性临床试验的实施风险因素及其规避方法

姚双¹, 丁选胜^{1*}, 刘川², 徐纯²

1. 中国药科大学, 江苏 南京 211198

2. 北京科林利康医学研究有限公司, 北京 100024

摘要: 通过查阅相关文献并结合笔者实践经验, 基于 FMECA、问卷调查法, 从“试验药物管理、生物检测样本管理、研究者依从性、受试者依从性、病房管理、质量保证”6个层面列出了61个生物等效性试验临床实施阶段的失效模式, 完成调查问卷的设计和发放。针对问卷结果运用 SPSS 25.0 软件计算出了各故障失效模式下对应的风险优先系数值, 并按照从大到小的顺序进行风险排序。对处于较高风险以上的失效模式进行原因分析并针对性提出了预防规避措施, 有利于促进我国药物生物等效性试验更加科学和规范的开展。

关键词: 生物等效性; 临床试验; 风险因素; 故障模式; 影响和危害性分析

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)05-1065-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.042

Risk factors and mitigation in clinical trials of drug bioequivalence based on FMECA analysis

YAO Shuang¹, DING Xuan-sheng¹, LIU Chuan², XU Chun²

1. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. Beijing Clinical Service Center, Beijing 100024, China

Abstract: Referred to 1 relevant literatures as well as personal practices, 61 failure modes were listed based on categories of trial products management, sample testing management, investigators compliance, subjects compliance, ward management, and quality assurance in bioequivalent trials, followed by the design and distribution of a questionnaire. When a critical analysis was conducted to have the risk priority number values for all of the corresponding failure modes were calculated with the SPSS 25.0 software, the risks orders were sorted in the highest to the lowest level. Mitigation strategies suggested to deal with these high-risk failure modes would be conducive to improve quality and standardization of drug bioequivalence trials in China.

Key words: bioequivalence; clinical trials; risk factor; failure mode; effects and criticality analysis

生物等效性是指受试药与参比药成分的药学等效制剂或可替换药物, 在相同的试验条件下单次或多次给予相同剂量的受试药物后, 受试制剂中药物的吸收速度和吸收程度与参比制剂的差异无统计学意义^[1], 即在人体内达到相等生物效价的结果。生物等效性试验即采用生物利用度研究的方法, 以药动学参数为指标, 在相同的试验条件下, 比较受试制剂与参比制剂间活性成分被人体的吸收程度

和速度有无统计学差异。在整个药品的生命周期内, 生物等效性临床试验发挥着重要的作用, 具体体现在新药研发、仿制药开发和已上市仿制药的“一致性评价”过程中。仿制药是我国制药业占比最大的主营业务, 基于生物等效性临床试验在仿制药开发中的重要作用, 我国药品监管部门加大了对生物等效性研究的监管程度和核查力度, 如何规范、科学地开展生物等效性临床试验是医药企业和

收稿日期: 2020-10-01

基金项目: 广州市民生科技攻关计划资助研究课题 (201803010036)

作者简介: 姚双, 女, 硕士, 从事药物研发工作。E-mail: 963454759@qq.com

*通信作者: 丁选胜, 男, 博士。E-mail: xsding2013@163.com

临床研究机构面临的重要问题。本文从生物等效性试验“药物管理、生物检测样本管理、研究者依从性、受试者依从性、病房管理、质量保证”6个层面探讨生物等效性试验临床实施阶段的风险因素及其规避方法，旨在促进我国药物生物等效性试验更加科学和规范地开展。

1 研究目标与方法

1.1 研究目标

研究药物生物等效性试验在临床研究机构具体临床实施阶段的风险因素及其规避方法。

1.2 主要研究方法

1.2.1 FMECA 分析法 故障模式、影响与危害性分析 (Failure Mode Effects and Criticality Analysis, FMECA) 最早出现在 20 世纪 50 年代, 应用于工程实践中。原意是针对产品所有可能的故障, 并根据对故障模式的分析确定每种故障模式对产品工作的影响, 按故障模式的严重度、发生概率和可检测性确定其危害性^[2]。FMECA 包括故障模式及影响分析 (FMEA) 和危害性分析 (CA)。本研究首先创建 FMEA 表, 基于 FMEA 明确生物等效性试验实施过程中可能发生的失效模式 (Failure Mode, FM), 然后按照风险优先系数 (Risk Priority Number, RPN) 评分标准 (1~5 分) 通过问卷调查的方法评估该 FM 对生物等效性试验的影响严重程度 (Severity, S)、发生的频率 (Occurrence, O)、发生后被发现的难易程度 (Detection, D), 通过 S、O、D 3 个分值相乘计算出每个 FM 的 RPN 值, 根据 RPN 值对 FM 从高到低排序, 明确高风险因素并找出失效原因, 提出预防规避措施。FMECA 流程图见图 1。

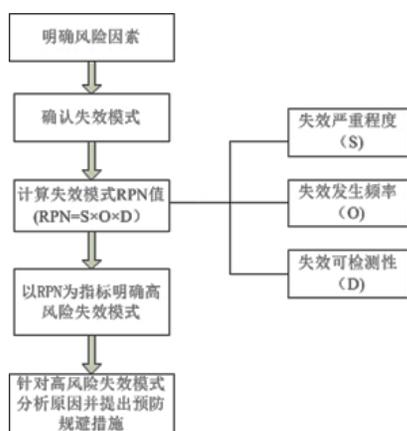


图 1 FMECA 流程图

Fig. 1 FMECA flow diagram

1.2.2 问卷调查法 查阅生物等效性试验相关文献, 结合笔者实践经验和专家意见设计调查问卷, 对参与生物等效性研究的各个角色进行问卷调查。

2 基于 FMECA 的风险因素研究

2.1 风险因素识别

2.1.1 失效模式的确定 本研究梳理了生物等效性试验在临床研究机构具体实施阶段的各部分工作, 结合文献资料法和实践经验创建了 FMEA 表, 在生物等效性试验实施阶段中对数据结果以及受试者安全性产生的不同程度影响因素在本研究统称为失效模式, 共列出了 61 项生物等效性试验临床实施阶段的失效模式, 见表 1。

2.1.2 风险优先系数评分标准的设定 风险优先系数 (RPN) 的 3 个参数 (S、O、D) 评分标准有 5 分制和 10 分制, 本研究为便于理解和操作, 采用 5 分制。评分方法见表 2。

2.2 风险因素分析与评价

2.2.1 调查对象和样本量的确定 调查对象为既往从事过生物等效性研究的人员, 具体角色包括但不限于研究者、研究护士、临床协调员、机构人员、临床监查员、项目经理。为确保调查问卷数据的可靠性, 需计算问卷的最小样本量^[3]。根据公式 $n = Z^2 P (1-P) / E^2$, 令 $P=0.5$, 置信区间为 90%, 计算得出最小样本量 $n=31$ 。为保证样本 90% 的置信度、15% 以内的抽样误差, 最小样本量为 31 份。

2.2.2 调查问卷的设计 在研究前, 笔者查阅了生物等效性相关法律法规和文献资料, 结合实际项目经验和相关专家意见设计了调查问卷初稿。在问卷投放前进行了预调查, 了解被调查者对问卷问题的理解程度或是否存在歧义, 经过多方讨论和修改后确定了最终问卷。本研究的调查问卷包含 3 个部分内容。第一部分是调查问卷的开场语, 对问卷的简单说明; 第二部分是调查对象的基本信息, 如性别、职业、进入临床试验行业的年限等; 第三部分是依据表 1 中 61 个生物等效性试验临床实施失效模式的严重性、发生频率、可检测性设置的问题, 均为选择题。信度是调查问卷的可信程度, 内在信度常采用 Cronbach α 系数法来评价。通过 SPSS 软件, 得到本研究标准化 Cronbach α 值为 0.958, 大于 0.9, 说明本次调查问卷数据信度质量高。针对“项已删除的 α 系数”, 问卷中各失效模式相关问卷题项被删除后的 Cronbach α 系数值并无明显提升, 进一步说明调查问卷数据信度程度高。

表1 生物等效性试验实施阶段 FMEA 表

Table 1 FMEA table of bioequivalence trial implementation stage

初始层次	第二层次	第三层次	序号	失效模式	
生物等效性 试验临床 实施阶段	试验药物 管理	运输与接收	1	药物未按照方案要求的条件完成运输	
			2	在运输过程中药物丢失或污染损坏	
			3	药物信息与试验方案或药检报告中描述不一致	
			4	药物接收缺少相关文件记录	
		储存	5	药物未按照方案要求的条件进行储存（比如温湿度要求）	
			6	药物储存过程中药物丢失或污染损坏	
			7	药物储存缺少相关文件记录	
			准备与使用	8	药物准备或使用过程中药物污染损坏
				9	药物准备或使用过程中药物类别（参比制剂和受试制剂）或剂量错误
		回收与留样	10	10	药物准备和使用缺少相关文件记录
				11	未及时将备份药品回收入库（试验期间）
				12	未在研究中心留存五次全检要求数量的药品
			生物检测 样本管理	采集前准备	13
	14				生物样本（用于检测，下同）采集前准备工作不充分
	15				生物样本采集超过方案要求的时间窗
	16				未按照方案要求完成所有生物样本的采集（指漏采，不包括中途受试者退出的情况）
	接收与处理			17	生物样本采集操作错误（比如留置针采血前未弃废血、采集后未将采血管倒置混匀或摇晃过度等），未按照方案要求进行采集
				18	生物样本采集缺少相关文件记录
				19	生物样本未在方案要求的时间窗内进行处理
	储存	采集	20	生物样本处理过程中操作错误（比如离心参数设置错误、重复离心、分装错误等），未按照方案要求进行处理	
			21	生物样本接收和处理缺少相关文件记录	
			22	生物样本未按照方案要求的条件进行储存	
			23	生物样本储存过程中样本丢失或损坏	
		转运	24	生物样本储存缺少相关文件记录	
			25	生物样本向外转运过程中样本丢失或损坏	
			26	生物样本未按照方案要求的条件进行转运	
			27	生物样本转运缺少相关文件记录	
	研究者依 从性	研究者伦理 依从性	28	未对受试者进行充分知情	
			29	知情过程缺少相关记录	
			30	未在独立场所对受试者进行知情	
		研究者诊 疗程序 依从性	31	未能详细询问出真实的受试者既往病史、手术史、用药史等基本信息	
			32	未对受试者进行规范的检查	
			33	未开具规范的处方	
			34	未完成并保留规范的纸质（或电子）病历	

续表 1

初始层次	第二层次	第三层次	序号	失效模式
		研究者方	35	纳入不符合纳入标准的受试者
		案实施	36	未严格按照方案要求进行随机操作
		依从性	37	试验方案要求的相关检查遗漏
			38	未按照方案要求对受试者进行给药
			39	不良事件未按照方案要求记录
			40	未对不良事件进行持续跟踪
			41	严重不良事件未在规定时间内上报至相关单位
			42	研究者未根据方案要求对受试者进行随访
		数据管理	43	未完成数据管理相关培训
		依从性	44	未按试验要求及时录入和更新数据
			45	CRF 数据与原始数据记录不一致
			46	研究人员未及时回答质疑
		利益冲突	47	临床试验的主体利益与研究者的利益产生了冲突
		依从性		
受试者依从性	知情同意过程	依从性	48	受试者隐瞒, 未真实告知研究者用药史、既往病史、烟酒史、过敏史、献血史、药物滥用史等信息
			49	知情过程不认真, 未能充分了解试验
			50	未规范签署知情同意书
		方案实施	51	受试者不配合研究人员执行方案要求的相关操作, 比如对试验期间饮水、饮食、如厕等的要求
		依从性		
			52	受试者未按照方案要求进行随访
病房管理	人员管理		53	受试者管理不当
			54	研究人员管理不当
			55	来访人员管理不当
		设备设施	56	试验相关仪器、设备未定期检定、校准
		管理	57	主要仪器、设备设施在试验过程中发生故障
质量保证	监查		58	监查员未能及时发现试验相关问题
	质量控制		59	质控人员未能及时发现试验相关问题
	稽查		60	稽查员未能及时发现试验相关问题
	CAPA		61	针对监查、质控或稽查发现的问题, 未能及时采取纠正与预防措施

表 2 RPN 评分标准

Table 2 The scoring standard of RPN

分数	严重程度 (S)	检测难度 (D)	发生频率 (O)
1	微小	极易发现	几乎不发生
2	小	较易发现	很少发生
3	中等	采取一些方法可 以发现	偶尔发生
4	严重	较难发现	多数情况下发生
5	非常严重	极难发现	几乎肯定发生

2.2.3 问卷的发放与回收 调查问卷以电子问卷的形式发放, 共回收 197 份, 55 名被调查者既往接触过生物等效性试验, 其中包括 5 名研究医生、4 名研究护士、2 名药品管理员、3 名样本处理员、13 名临床协调员、18 名临床监查员、5 名项目经理、5 名从事相关其他职业, 本研究将对既往接触过生物等效性试验的被调查者数据进行分析。

2.2.4 RPN 分析 根据调查问卷结果, 采用 SPSS 25.0 软件进行频数分析, 计算各失效模式 S、O、D 均值, 结合风险优先系数 RPN 计算公式 ($RPN = S \times O \times D$), 得到各 RPN 值后进行排序 (表 3)。

表3 高风险和中等风险失效模式排序 (RPN>15)

Table 3 Ranking of high risk and medium risk failure modes

序号	失效模式	RPN	风险等级
1	受试者隐瞒、未真实告知研究者用药史、既往病史、烟酒史、过敏史、献血史、药物滥用史信息	36.74	高
2	受试者知情过程不认真、未能充分了解试验	26.52	
3	研究者未对受试者进行充分知情	22.27	中等
4	研究者未能详细询问出真实的受试者既往病史、手术史、用药史等信息	21.29	
5	监查员未能及时发现试验相关问题	20.99	
6	质控人员未能及时发现试验相关问题	20.85	
7	稽查人员未能及时发现试验相关问题	19.54	
8	CRF数据与原始数据记录不一致	18.87	
9	不良事件未按照方案要求记录	18.82	
10	生物样本处理过程中操作错误,如离心参数设置错误、重复离心、分装错误等,未按照方案要求进行	17.72	
11	试验方案要求的相关检查遗漏	17.68	
12	纳入不符合纳入标准的受试者	17.54	
13	针对监查、质控或稽查发现的问题未能及时采取纠正和预防措施	17.49	
14	受试者不配合研究人员执行方案要求的相关操作,如对试验期间饮水、饮食、如厕等要求	17.37	
15	在病房设备设施管理中,试验相关仪器、设备未定期检定、校准	16.76	
16	生物样本采集操作错误,如留置针采血前未弃废血、采集后未将采血管倒置混匀或摇晃过度等,未按照方案要求进行采集	16.60	
17	研究者未对受试者进行规范性的检查	16.34	
18	研究者未对不良事件进行持续跟踪	16.27	
19	生物样本未在方案要求的时间窗内进行处理	15.98	
20	药物未按照方案要求进行运输	15.71	
21	研究者未在独立场所对受试者进行知情	15.67	
22	生物样本采集超过方案要求的时间窗	15.55	
23	药物准备或使用过程中药物类别(受试制剂和参比制剂)或剂量发生错误	15.51	
24	临床试验的主体利益与研究者的利益产生了冲突	15.37	
25	研究人员未及时回答数据质疑	15.17	
26	受试者未按照方案要求进行随访	15.15	
27	在研究中心,药物未按照方案要求的条件进行储存	15.02	

3 风险因素规避方法研究

3.1 失效模式阈值的设置

本研究中风险优先系数(RPN)的最大值为125,最小值为1。标准偏差(SD)为24.6;考虑95%的置信区间,RPN的相对平均值为15~24,针对RPN决策约定如下:当RPN大于24时,则说明是高风险,为关键性风险因素,在生物等效性临床实施过程中需采取必要措施减小风险;当RPN介于15至24时(包含15、24),则说明是中等风险,

在临床实施阶段建议采取一定措施降低风险;当RPN小于15时,说明为低风险,为可接受的非关键性因素^[4]。

3.2 高风险失效模式种类

根据计算得出的RPN值以及3.1中既定的RPN决策规则,总共有2个失效模式处于高风险,25个失效模式处于较高风险状态,见表3。对上述处于较高风险以上的失效模式必须进行进一步分析,以提出预防规避措施。

4 风险因素预防措施与对策分析

4.1 高风险因素预防措施与对策分析

4.1.1 受试者隐瞒、未真实告知研究者用药史、既往病史、烟酒史、过敏史、献血史、药物滥用史等信息 (RPN=36.74) 出现该种情况主要有 2 个原因: 一是受试者参与试验仅以经济利益为目的, 意图通过隐瞒信息通过筛选进入生物等效性试验获取报酬。二是受试者低估或忽略生物等效性试验风险因素。主要规避措施如下:

在前期招募、筛选过程中严格把关。招募阶段对受试者进行初筛并尽量招募依从性高的受试者。筛选期研究者需仔细询问受试者既往史, 体格检查时注意细节, 如手术疤痕、手臂上是否留有新鲜针眼等。受试者入住病房后, 可再次通过询问确认受试者信息。有条件可建立受试者数据库, 除登记受试者人口学基本信息外, 还可包括病史、治疗史、过敏史、既往参加临床试验等信息, 并对参与试验的依从性进行评估并记录。各个医院共享受试者数据库, 避免职业试药人和既往试验依从性很差的受试者参与试验。

研究者在知情同意过程中需用通俗的语言重点向受试者说明生物等效性试验的风险因素。受试者易受到周围人群、大众媒体不正确的引导从而忽视试验风险, 应利用媒体或广告栏等向大众普及生物等效性试验知识和对待临床试验的正确态度。

4.1.2 受试者知情过程不认真、未能充分了解试验 (RPN=26.52) 研究人员提前向招募公司说明, 并在宣教过程中传达如果受试者出现捣乱行为, 故意不配合研究者工作, 将拉入数据库黑名单, 无法参与生物等效性试验。研究者进行知情同意过程需谨慎认真, 不能流于形式。为防止受试者对于知情同意书假装了解, 研究者可在单独知情时通过询问相关问题把握受试者知情程度, 只有当受试者充分理解试验后才可纳入研究。另外, 除了知情同意书中记录知情时间以外, 建议用影像设备或录音器对整个知情过程进行录制, 既加强对研究者的监督, 也有利于后期的核查。临床监查员、质控人员对知情情况进行核查时, 如果发现知情时间过短或其他异常情况, 需与研究者沟通确认, 对于未认真执行知情同意的研究者可向机构反映, 并加强培训。

4.2 中等风险因素预防措施与对策分析

除临床监查员或其他责任人对相关研究人员提前进行资质审查并充分培训, 在试验的各阶段段

真履行监查/质量控制职责外, 其余的预防规避措施如下:

4.2.1 试验药物管理

(1) 药物运输 药物未按照方案要求完成运输 (RPN=15.71)。药物运输前, 相关责任人提前与药物寄送方、接收方沟通试验药物运输具体事宜, 接收人联系方式建议提供两个。申办者或 CRO 公司如果首次与某物流公司合作, 建议在选择前对其进行资质稽查, 仔细评估公司的运输和服务水平, 确认公司资质文件和标准操作流程。在药物运输前要求物流公司提供一份运输方案性能确认性文件、随同运输温度记录仪的校准证书, 并保证校准证书在有效期内, 在整个药物配送过程进行温湿度监控。

(2) 药物储存 在研究中心, 药物未按照方案要求进行储存 (RPN=15.02)。针对药品超温, 主要解决措施如下: ①为防止停电, 可向机构申请不间断电源并准备小型发电机备用。②减少冰箱开门次数。需要低温保存的试验药物, 在随药寄送的恒温箱中完成清点和排序工作后上架, 在盘点时, 将药品分批取出在恒温箱中清点可减少冰箱开门时间。③定期检测并校准冰箱。④控制冰箱储存量。⑤合理的放置温度计探头位置。将温度计探头用胶纸固定在冰箱层架上, 使其不会移动至冰箱门或冰箱内壁^[5]。试验药物在药物贮藏室储存过程中, 必须全程进行温湿度监测, 建议有条件的药房可建立电子温控监测系统。研究机构需严格依据相关法律法规制定药物管理制度和标准操作规程^[6]。

(3) 药物准备与使用 针对药物准备或使用过程中药物类别或剂量发生错误 (RPN=15.51)。主要从两方面进行规避。首先保证药品管理员发放正确。药品管理员在发放前仔细核对申办单位、项目编号、受试者信息和药物信息, 建议发药过程实现双人核对; 保证受试者服用正确。给药前研究人员现场核对时钟, 安排专人核对受试者标签信息和随机表是否一致, 试验药物种类和剂量是否与方案要求的一致, 根据时钟显示时间按照计划给药。对于口服药物还需使用压舌板检查口腔和双手, 防止受试者藏匿药物。

4.2.2 生物检测样本管理

(1) 生物样本采集 针对生物检测用样本采集超过方案要求的时间窗 (RPN=15.55) 以及生物样本采集操作错误 (RPN=16.60)。规避方法如下:

①对于气温因素,研究人员可通过给受试者适当添置衣物、提前打开空调、提供热水袋等措施防止由于气温低、血管收缩造成的采血困难。如果研究方案中对光照无要求,可增加光源便于操作。②受试者方面,部分受试者在采血过程中容易紧张导致血管收缩,采血困难,在试验期间需要对受试者进行反复的宣教,可以考虑在样本采集室播放轻松愉悦的音乐,调节氛围。对于个别依从性不佳、捣乱的受试者,研究者综合考虑是否能纳入试验研究。血样采集过程中,限制受试者随意活动。针对受试者个体差异,在筛选时建议对受试者血管进行预先评估,提前选择2条血管,并用记号笔进行标记^[7]。③操作者方面,应该安排经验丰富、操作熟练的护士进行密集时间段的采血。方案中涉及重要操作步骤部分,需要在项目启动培训时充分讲解,试验开始前研究护士可进行演练,并按照样本采集顺序提前对采血管进行排序,并核对标签信息。密集采血当天受试者提前按照编号顺序入座,需要埋置留置针的情况采血,护士需要提前埋置,并保证留置针埋的位置合适,避免针尖紧贴血管壁^[8]。采血前相关人员可以根据方案制作采血时间表,发给各个研究护士。采样过程需严格按照方案要求,充分培训、谨慎操作、仔细核对,保证取样操作方法、时间与方案要求一致。在操作过程中合理的人员分工很重要,每组研究护士建议配备3人,由采血护士、记录护士、机动护士组成^[9]。只有内部分工明确,才能从容面对采血时出现的各种状况,降低采血时出错的可能性。④方案设计方面,为保证方案设计科学且合理,建议在前期方案讨论时除主要研究者外,建议让负责临床执行的实践操作人员如护士长等角色参与,⑤采集材料方面,研究人员在采血前须仔细检查采血相关材料是否合格并符合方案采集要求。

(2) 生物样本处理 生物样本未在方案要求的时间窗内进行处理(RPN=15.98)。样本处理延误主要有两方面的原因,首先是样本在院内转运过程中延误导致样本处理超窗或超温,另外是样本处理延误。针对前者,建议安排一位研究人员重点关注样本采集后的处理情况,如出现采血提前或延迟的情况,该人员负责与样本室人员及时沟通。另外,为避免样本处理延误,样本处理室应准备至少2台离心机和一台小型发电机。

生物样本处理过程中操作错误(RPN=17.72)。

生物样本是生物等效性试验中最重要的部分为避免在样本处理过程中出现失误,可采取如下措施:

①在项目开展前根据方案制作离心操作相关表格,包括离心时间、转速、人员安排等,张贴在醒目之处。开启离心机前,操作人员设置离心参数,建议一人操作,一人核对;将采血管与分装管均按照随机号大小顺序排好,分装人按顺序逐一分装,分装人在分装前核对采血管上的受试者编号与采血点,分装完毕后核对人将该样本移开并核对样本管上的受试者编号、采血点、周期信息、样本类型等。在核对人确认无误后方可开始分装下一个受试者的血样。为避免交叉污染,摆管人需全程戴手套,手套污染之后立即更换手套,样本管瓶盖尽量不与瓶体分离,在分装时由核对人将瓶盖取走,分装后立即旋紧瓶盖,保障样本质量^[10]。②部分特殊性质的样本需严格按照方案要求进行处理,如对光比较敏感的样本在处理过程中应将灯光设为暗黄光,运输过程也需要遮盖;对温度比较敏感的样本需要准备特殊的冷冻装置材料。③建立样本处理标准操作规程,加强样本人员培训。建议机构建立一套可行的样本处理员准入、培训、考核体系以提高样本人员整体素质,执行差错登记制度,提高人员责任意识。

4.2.3 研究者依从性

(1) 研究者伦理依从性 针对研究者未对受试者进行充分知情(RPN=22.27)以及未在独立场所对受试者进行知情(RPN=15.67),可采取如下规避措施:①受试者参与生物等效性试验或多或少蕴含盈利的目的,容易忽略试验的风险,而且生物等效性试验细节繁多,为保证受试者在后期依从性好、配合度高,在知情同意书中使用通俗易懂的文字重点描述研究目的、详细流程、病房管理和试验风险等,医学伦理委员需要对知情同意书严格把关。②生物等效性试验中同批次参加筛选的受试者数量较多,逐一详细地讲解临床试验的全部内容在时间安排上难以实现,有必要采取兼顾受试者隐私和快捷高效的原则,分阶段对受试者进行充分的知情^[11]。首先是招募阶段视频教育过程,然后进行集体知情。研究者把共性的试验信息向所有有兴趣参加生物等效性试验的受试者进行集体宣讲。最后是一对一单独知情,单独知情不仅能保护受试者的隐私,而且利于营造舒适的环境,确保受试者独立做出是否参与试验决定。为保证具备单独知情的环

境, 研究机构必须安排单独的知情室, 伦理委员会除了审查研究团队资质外, 也可对试验实施的环境进行审查。另外, 临床试验机构需要对所有临床试验进行统一管理, 根据中心的实际情况控制试验数量, 对确定开展的生物等效性试验筛选、入住、出院时间等进行详细合理的安排, 确保试验之间不会产生冲突。

(2) 研究者诊疗程序依从性 研究者未能详细询问出真实的受试者既往病史、手术史、用药史等基本信息 (RPN=21.29), 研究者未对受试者进行规范性的检查 (RPN=16.34)。

①研究者日常医疗工作繁重, 生物等效性试验受试者数量较多, 在与受试者的交谈过程中容易失去耐心, 导致受试者紧张和恐惧, 对部分重要信息隐瞒或遗忘。因此, 对研究者进行培训时需要提醒研究者与受试者的沟通方式, 良好态度和耐心解答能给受试者带来温暖并取得其信任, 消除受试者的顾虑使其积极配合。另外, 生物等效性试验受试者数量多、入组集中、周期短、任务重, 建议研究机构能聘请专门的全职医生进行临床研究工作。

②建议受试者数据库中除了添加受试者个人基本人口学信息和参与临床试验的情况外, 还可在符合伦理的前提下在数据库中添加受试者的既往医疗基本信息, 如既往病史、手术史等信息, 为研究医生确认受试者能否参与试验提供参考, 亦防止受试者故意隐瞒或遗忘重要信息。

③部分研究者为了提高受试者的筛选成功率或减少不良事件发生, 故意让受试者进行不合规的操作, 如为升高心率, 让受试者咳嗽, 严重影响试验质量。对此, 必须对研究者进行各项检查规范性方面的培训, 同时也需要加强受试者检查操作方面的宣教, 让其配合操作。建议在病房重要场所安装电子监控设备, 使生物等效性试验重要的操作实施过程处于监控下。

(3) 研究者方案实施依从性 生物等效性试验全过程必须遵循伦理委员会批准的研究方案执行。根据前期调研, 在生物等效性研究中, 以研究者为主要责任人的高风险方案不依从情况主要有纳入不符合纳入标准的受试者 (RPN=17.54)、试验方案要求的相关检查遗漏 (RPN=17.68)、不良事件未按照方案要求记录 (RPN=18.82)、未对不良事件进行持续追踪 (RPN=16.27) 等。如何避免、减少方案不依从情况的发生是每个研究角色均应关注的问题, 具体规避方法主要可从研究者、临床监

查员、数据管理员等几方面分析。预防大于一切, 首先最重要的是尽量避免方案不依从情况的发生。针对研究者, 在前期必须加强资质审查、加强培训和沟通、增加全职工作者、细化内部分工等。在生物等效性试验实施前, 研究人员应结合中心的实际情况仔细阅读方案, 保证方案科学且合理。在试验具体实施过程中研究人员仔细对照方案要求执行。临床监查员对减少上述方案不依从情况亦有重要作用。除给予研究者充分的培训外, 临床监查员需严格审查入选标准和操作流程, 及早发现问题并解决; 对于检查遗漏, 临床监查员可以根据中心的排班把每天的检查按照时间先后顺序罗列, 对于特殊的检查着重标出, 做成小卡片交予研究人员, 每完成一项可做标记, 避免检查漏做; 针对不良事件未按照方案要求记录、未对不良事件进行持续追踪这一问题, 临床监查员需在常规监查过程中重点关注受试者的不良事件记录情况, 包括不良事件名称、开始时间、结束时间、强度分级、与试验药物的关系、是否属于严重不良事件、转归情况等。针对不良事件未恢复的受试者, 提醒研究者进行跟踪。同时, 数据管理员在保证试验按照方案要求进行开展上亦发挥着不可替代的作用。数据管理员在具体的项目中, 必须充分发挥自身的角色作用, 保证十分熟悉方案的流程和操作要点。数据录入后及时进行检查, 保证数据的逻辑性、完整性、有效性, 并符合方案要求。

然而在一项临床试验的实施过程中方案违背是难以完全避免的, 需要提前制定方案违背发生后处理、上报的操作规程并加强相关人员培训。

(4) 研究者数据管理依从性 生物等效性试验质量很大部分取决于数据的可靠性, 而试验数据的可靠性主要取决于数据是否满足 ALCOA 原则。根据前期调研, 研究者数据管理依从性不佳主要表现在填报和质疑回复方面, 病例报告表 (Case Report Form, CRF) 数据与原始文件不一致 (RPN=18.87), 研究者未能及时回复质疑 (RPN=15.17), 影响数据的准确性 (Accurate)、同步性 (Contemporaneous)。防范策略如下: 研究者方面, 需加强研究者的筛选和数据培训工作, 研究者日常工作繁重, 可引入具有医药相关专业背景的临床协调员协助研究者进行非医学判断方面的工作。在临床监查员的常规监查过程中, 研究人员数据方面的培训记录或证书、数据授权内容、试验数据的录入、质疑回复情况等

都是重要核查内容；生物等效性试验数据产生比较集中，临床监查员与数据管理员进行数据核查时往往产生大量质疑。为提高各方工作效率，建议临床监查员与临床协调员、研究医生、数据管理员沟通采取集中答疑的形式进行数据的清理工作，不仅可以提高工作效率，还可增加各方的沟通交流，有利于试验的顺利开展。

(5) 研究者利益冲突依从性 药物临床试验研究者利益冲突，指药物临床试验实施过程中，临床试验活动的主要利益与研究者的次要利益形成冲突 (RPN=15.37)，从而负面地影响研究者做出不科学的判断和决策^[13]。具体防范策略如下：加强研究者的教育培训。药监部门或机构内部专家必须加强研究者对于临床试验利益冲突事件形式、危害以及防范的教育培训；加强机构和伦理委员会对研究者利益冲突的审核和日常的监管。研究机构可成立专门的利益冲突委员会^[14]，制定一套利益冲突审核、监管和冲突应对的操作规程；建立利益冲突监管体制，完善处理办法。

4.2.4 受试者依从性

(1) 针对受试者不配合研究人员执行方案要求的相关操作，如对试验期间饮水、饮食、如厕等的要求 (RPN=17.37) 研究者在筛选期可通过受试者的综合信息和行为表现对依从性进行初步判断，受试者依从性与受试者年龄、个性、智力水平、受教育程度、经济水平、嗜好等均有关^[16]，对于依从性很差的受试者不纳入研究。另外，需要加强受试者在病房的管理。在入住病房前对受试者进行宣教，明确病房要求。受试者在试验期间无法外出，容易产生焦虑情绪，研究人员需密切注意受试者的精神心理状态，可为受试者提供电视、书报等娱乐设施^[17]。在服药当天，建议安排研究人员密切注意受试者的行为，如服用高脂餐时全程观察，服药时注意受试者喉咙以及双手的摆放情况，上厕所时安排人员陪同。

(2) 受试者未按照方案要求进行随访 (RPN=15.15) 生物等效性试验受试者大部分为健康人，安全性相对较高，在受试者完成安全性检查离开 I 期/生物等效性病房后，研究人员和受试者往往忽略了后期安全性随访。为提高受试者出院后的依从性，受试者离院时可赠送一些小礼品，针对返院复查产生的交通费可报销，参与试验的补贴费用阶段性发放。为避免研究者因日常业务繁忙忽略受试者

随访导致随访超窗，研究者可提前设置闹钟或安排临床协调员提前进行提醒。

4.2.5 设备设施管理 在病房设备设施管理中，试验相关仪器、设备未定期检定、校准 (RPN=16.76)。生物等效性试验在生物等效性/I 期临床研究室开展，建议临床研究室可安排专门的设备管理员，负责对仪器设备进行统一管理并对外 (临床监查员、稽查员等) 提供仪器设备相关检定或校准证书。设备管理员负责对试验相关仪器设备统一编号，并定期对仪器设备状态进行检查，可将仪器编号、校准日期、有效期等重要内容粘贴在仪器表面并登记在电脑系统或管理簿中，确保设备仪器使用时已经过检定校准且处于有效期内。为方便管理避免漏检，仪器设备的校验尽量在同一天完成。针对漏检的仪器，研究机构可对设备管理员实行差错登记制度，并加强培训，提高设备管理员的工作责任意识。

4.2.6 质量保证 GCP 中规定主要通过 4 个环节对临床试验的质量进行保证，分别是监查、质量控制、稽查和视察。视察由药政部门发起，本研究将对前 3 个环节进行分析。

(1) 监查 临床监查员是由申办者任命的对临床试验情况进行监查并报告的人员^[18]。不佳的临床监查实践亦可造成临床研究质量低劣，针对影响临床监查员职能发挥的因素可以采取如下措施：①个人因素。临床监查员是一门需要很强医药相关专业知识和职业道德的职业，申办者或 CRO 公司每年需要对临床监查员进行考评，研究机构亦可根据临床试验质量、进展情况等对临床监查员进行评估，并反馈给申办者；②临床监查员更换频繁，流动性大。监查队伍稳定性差、流动性大是影响临床试验质量的重要因素^[18]。申办者或 CRO 公司应该重视临床监查员在临床试验中的作用，给临床监查员创造充分的学习和发展机会。在培养、锻炼监查员的过程中也需关注其身体和心理状态，给予一定的人文关怀，稳定监查队伍；③监查频率和监查人员安排不合理。生物等效性试验周期短，受试者集中入组、给药、出组，监查频率不能参考 II、III 期临床试验，应根据受试者集中筛选、入组、给药、随访时间等重要节点确定。对于入组受试者数量多的试验，建议安排不少于 2 位监查员；④缺乏有效统一的临床监查员培训体系。临床监查员的培训均通过药企或 CRO 公司内部进行，培训内容和水平良莠不齐。我国可建立一套有效统一的临床监查员培训

制度,可参考执业医师或执业药师,在考核合格后仍需接受继续教育,保证临床监查员的业务水平。

(2) 质量控制 从 2004 年药物临床试验机构进行资格认定后,机构内部的三级质控就开始逐渐推行。机构的一级质控一般是指项目组内部成员负责,二级质控是同科室或其他专业科室非项目组成员负责,三级质控是机构办人员负责。然而很多机构质控都流于形式,未能真正实施。对此提出如下建议:①建立和完善临床试验质量保证体系,明确质量控制具体操作规程^[19]。②加强研究队伍建设,明确质控人员职责。研究机构需建立研究人员培训、考核体系,质控过程中明确质控职责和质控内容,并确保实施。对于机构一、二级质控内容,需从机构自身定位出发,与申办方监查工作互补,申办方的监查往往有滞后性,建议一、二级质控主要负责受试者入排标准符合性的确认以及在试验操作实施过程中严格把关,保证研究人员按照方案要求实施。③研究机构不定时的稽查。药物临床试验机构可参照国家药品监督管理局资格认定要求以及数据核查重点不定时对研究室和试验项目进行稽查,提高生物等效性试验开展质量。

(3) 稽查 稽查是指由不直接涉及试验的人员对临床试验相关行为和文件所进行的系统而独立的检查^[20]。临床稽查作为药物临床试验质量管理重要手段,越来越受到申办者、临床机构的重视,但是稽查员专业性、稽查范围还亟待提高和完善。①首先必须提高稽查员专业性。作为临床稽查员,需认识自身角色在临床试验质量保证方面的重要作用,主动学习,提高专业技能。企业方面,应加强和完善稽查员的制度建设,根据企业要求建立一套完整的企业内部稽查员准入、培训与考核制度。国家层面,为保证临床试验行业稽查员的整体素质水平,可建立专门的临床稽查员培训、考核制度。②实现全程稽查。以往的生物等效性试验稽查工作主要是事后检查,往往具有严重的滞后性。临床稽查工作应该是全过程、全方位的,从研究中心的选择、实施操作直至研究结束。

(4) 纠正与预防措施 纠正与预防措施(Corrective Action and Preventive Action, CAPA)是质量管理体系中十分重要的一部分,它包括两方面内容:一是为防止已存在问题的再次发生采取措施,二是为防止潜在问题的发生采取措施。针对生物等效性临床实施阶段监查、质控或稽查发现的问

题,需采取有效的纠正与预防措施。CAPA 的一般流程如下:①问题识别,定义问题;②影响评估,分析风险;③进行纠正/遏制,消除已发现的问题;④调查/分析根本原因;⑤制定纠正/预防措施,解决问题的根源;⑥实施相应的措施;⑦验证实施的有效性;⑧关闭或重启。对于 CAPA 流于形式,启动 CAPA 后未进行跟踪,建议申办者或研究机构建立内部合理的 CAPA 程序、问题解决办法以及监督体系。

5 结论

本研究梳理了生物等效性试验在临床研究机构具体实施阶段的各部分工作,结合文献资料法和实证研究法创建了 FMEA 表,从“试验药物管理、生物检测样本管理、研究者依从性、受试者依从性、病房管理、质量保证”6 个层面列出了 61 个生物等效性试验临床实施阶段的失效模式。通过查阅相关文献资料、结合实践经验和专家意见完成了调查问卷的设计。调查问卷以电子问卷的形式发放,共回收 197 份问卷,55 名被调查者既往接触过生物等效性试验。根据调查问卷结果,采用 SPSS 25.0 计算出了各失效模式下对应的风险系数值即 RPN 值,并按照从大到小的顺序进行排序。根据既定的 RPN 决策规则,得出总共有两个失效模式 RPN 值大于 24,处于高风险状态,25 个失效模式 RPN 值介于 15 和 24,处于中等风险状态。通过绘制故障树对处于上述 27 个较高风险以上的失效模式进行了原因分析,并提出预防规避措施,有利于促进我国药物生物等效性试验更加科学和规范的开展,提高我国仿制药开发、获批、上市的质量。

随着国家对药物监管越来越严格,越来越多的优秀人才进入医药临床试验行业,中国生物等效性试验开展的质量将逐步提高,并逐渐在国际上被接受。笔者也会在后面的学习中不断加深对生物等效性试验的研究以及注重实际临床经验的积累,为生物等效性试验的高质量开展贡献一份力量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Code of Federal Regulations [EB/OL]. [2015-04-01] [2016-07-15]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?fr=320.1>.
- [2] 徐敏. FMECA 在设计开发过程中的应用 [J]. 林业机械与木工设备, 2010, 38(7): 46-47.
- [3] 刘新立. 风险管理 [M]. 第 2 版. 北京: 北京大学出版

- 社, 2014.
- [4] 刘 锦. HY 药业质量风险管理体系构建研究 [D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [5] 杨 樱, 容颖慈, 喻丽元, 等. 药物临床试验药房冰箱超温原因分析及预防措施 [J]. 中国药房, 2016, 27(28): 4028-4029.
- [6] 赵彤芳, 叶宇婕, 朱蕾蕾, 等. I 期临床试验用药物的规范化管理 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(14): 1325-1327.
- [7] 陈 娜, 卢燕军, 祁 静. 静脉真空采血失败原因分析与预防对策 [J]. 实用临床护理学电子杂志, 2018, 3(50): 38, 40.
- [8] 冯 丽, 陈 刚, 刘 晨, 等. 药物 I 期临床试验中静脉留置针采集血标本溶血原因的相关性及干预效果研究 [J]. 护士进修杂志, 2018, 33(7): 644-647.
- [9] 熊 芸. I 期药物临床试验血液样本采集超窗统计、原因分析及对策 [J]. 中国社区医师, 2018, 34(31): 112-113.
- [10] 曹端文, 陈 英, 左 荣, 等. 仿制药生物等效性试验中基于 PDCA 模式的血样质量管理 [J]. 中国新药杂志, 2018(7): 738-741.
- [11] 成金罗, 仲向东, 梅红亚, 等. 仿制药生物等效性研究中健康受试者的分阶段知情同意 [J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(6): 343-346.
- [12] 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.
- [13] Lo B, Field M J. *Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice* [M]. Washington (DC): Institute of Medicine, The National Academic. Press, 2009: 46.
- [14] 谢广宽. 如何处理临床研究中研究者的经济利益冲突? [J]. 中国医学伦理学, 2005, 18(5): 8-11.
- [15] 韩帅玮琦, 孔 妍, 盛晓燕, 等. 我国药物 I 期临床试验受试者招募现状及策略研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(18): 1722-1725.
- [16] 饶琴文. 药物临床试验中受试者服药依从性的管理 [J]. 中国美容医学, 2012, 21(10): 701-702.
- [17] 麦丽萍, 吴岳恒, 王曦培, 等. 药物 I 期临床试验受试者管理方法的探讨 [J]. 循证医学, 2014, 14(4): 240-243.
- [18] 刘 超. 中国临床监查员履职与障碍因素分析 [D]. 杭州: 浙江工业大学, 2013.
- [19] 肖 律, 林小小, 黄乐松, 等. 浅谈医院药物临床试验质量控制体系的建设 [J]. 中国药事, 2014, 28(8): 892-895.
- [20] 田少雷. GCP 对药物临床试验的质量保证 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(11): 825-829.

[责任编辑 解学星]