

GCP 与临床试验质量管理

闫 妍, 时 钢

天津市传染病医院, 天津 300192

摘 要: 通过研究天津市传染病医院在药物临床试验工作中具体实施《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP) 的实际情况, 探讨如何提高临床试验质量的具体措施。药品的安全、有效关乎人民的生命健康, 因此药物临床试验的科学性与真实性绝对不容质疑。做好药物临床试验工作必须保证试验质量, 医院必须高度重视药物临床试验机构的发展, 紧紧把握工作重点, 按照 GCP 及相关法律法规要求开展工作, 建立完善且行之有效的管理体制, 规范试验流程, 加强对医护人员 GCP 培训及科研队伍建设, 不断增强管理意识、提高药物临床试验质量。

关键词: GCP; 临床试验; 质量管理

中图分类号: R951

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2013)01-0063-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.01.018

GCP and quality management of clinical trial

YAN Yan, SHI Gang

Tianjin Infectious Disease Hospital, Tianjin 300192, China

Abstract: To discuss how to improve the quality of clinical trials through the research on the implement of *Good Clinical Practice* (GCP) in the clinical trial in Tianjin Infectious Disease Hospital, Drug safety and efficacy are important for the health of human being, so there should be no doubt on the scientificity and truth of drug clinical trial. To make sure the drug clinical trial, test quality should be assured, hospital should attach the great importance to the drug clinical trial institution development, firmly grasp the work key, in accordance with the GCP and the requirements of relevant laws and regulations in order to carry out the work, build perfect and effective management system, make the test procedures standardized, strengthen the staff training and research, establish the GCP team building, continuously enhance the management consciousness, and improve the quality of drug used in clinical trial.

Key words: GCP; clinical trial; quality management

药物临床试验是医院科研管理工作的重要组成部分。在新药研发过程中, 临床试验是新药上市前必经的关键环节, 同时也是药品监督管理部门进行新药审批和批准上市的重要依据, 其目的是评价药物的安全性和有效性, 以证实和揭示试验药物的作用和不良反应等^[1]。

目前有部分药物临床试验机构存在新药临床研究不规范的情况。1999 年国家正式颁布《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP), 并在《中华人民共和国药品管理法》中明确规定药物临床试验必须执行 GCP。GCP 是国家药品监督管理部门制订的临床试验全过程的标准, 涉及方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析总结和报告等方面。GCP 作为质量管理规范, 其宗旨就是保

证药物临床试验过程的规范化, 使其结果具有科学性、可靠性、准确性、完整性^[1]。

绝大多数药物临床试验机构能较好地按照 GCP 标准进行新药临床试验, 但也有机构或多或少地存在管理上不规范、标准上不统一等影响临床试验质量的问题, 总结起来主要存在以下几个问题: 试验方案设计不合理、不符合伦理要求而且缺乏对受试者的补偿; 试验标准操作规程不详细; 试验中药物不良事件报告制度不健全; 试验过程缺乏监督检查等。这些问题的出现主要是由于研究者和申办者对 GCP 缺乏了解, 使试验过程处于无序或失控状态, 这些都将大大影响临床试验结果的科学性和客观性^[2]。

我国著名临床药理学专家桑国卫院士曾说过,

收稿日期: 2012-10-17

作者简介: 闫 妍 (1979—), 女, 主治医师, 研究方向为药物临床研究、新药研发等。Tel: 13820925036 E-mail: yyxht79@163.com

实施 GCP 的关键在于“严格要求, 加强培训”^[2]。这 8 个字道出实施 GCP 两个必不可少的条件。一方面, 应该结合 GCP 及相关法律法规建立科学而行之有效的制度、标准操作规程 (SOP) 及质量管理体系; 另一方面要通过培训考核, 使参与临床试验的有关人员熟知 GCP 的原则、内涵, 增强 GCP 意识, 真正认识实施 GCP 的重要意义, 在药物临床试验各项工作中自觉落实 GCP 准则。

1 规范制度, 有效监管

1.1 制度规定

药物临床试验工作关系重大, 任何一个环节稍有不慎就会影响到试验结果。因此, 执行并落实 GCP 要求, 就必须关注每个操作细节。我院机构办公室按照国家食品药品监督管理局 (SFDA) 关于药物临床试验机构资质认定要求, 组织学术委员会专家以 GCP 为指导原则, 结合本单位实际情况先后编写了相关制度, 规定了临床试验的研究者、研究护士、机构办公室秘书、机构药库管理人员及其他有关人员的资格和职责; 制定了临床试验程序、药物试验运行管理制度、试验用药物管理制度、仪器设备管理制度、人员培训管理制度、文件管理制度、财务管理制度等, 另外, 还制订 SOP 及相关设计规范以保证试验每个环节的操作都有据可循, 使过程中的每一个环节或操作都规范准确。如药物临床试验方案设计、II、III、IV 期临床试验方案设计要求、病例报告表 (CRF) 设计、知情同意书设计、药物临床试验总结报告设计、受试者招募 SOP、原始资料记录 SOP、不良事件及严重不良事件处理 SOP、不良事件与严重不良事件报告 SOP、实验室检测及质量控制 SOP 等各个方面均符合 GCP 标准。

1.2 有效监管

为保证药物临床试验质量, 我院在药物临床试验机构工作中认真研究探索, 并建立了一整套科学有效的运行管理体制。开展药物临床试验前, 机构办公室按照 GCP 要求对申请药物临床试验资料进行审核, 如 SFDA 的临床试验批件、研究者手册、临床试验方案、病例报告表、药品检验报告、知情同意书等。组织相关专业学术委员会主要依据国内外有关文献, 了解试验药物的各种相关资料。通过比较文献现有方法的优缺点, 结合临床试验机构承接同类项目的实际情况, 确定是否接受该药物临床试验, 并将审核结果通知申办方。审核通过的项目将相关材料递交给院伦理委员会进行伦理审查。

试验正式启动后, 机构质控工作也随即开展。我院制定了三级质控制度。首先选定合适合格的三级质控人员, 将各级具体质控任务进行分配。

一级质控是承担项目的科室指派专人 (非研究者), 负责对项目进行质控, 专业质控员必须具有相应中级以上专业技术职称和行医资格, 参加过药物临床试验技术和 GCP 法规培训, 并取得培训合格证书, 同时必须保证有充分的时间对每份病例报告表进行审核。专业质控员在本中心项目负责人的指导下进行以下质控: (1) 受试者是否签署知情同意后入组; (2) 研究者是否按照方案要求开展试验 (如受试者是否符合入组、排除标准、是否按照随机原则进行入组、是否使用了禁忌用药等); (3) 随机抽查 CRF 与原始病历及住院、门诊病历记录内容的一致性; (4) CRF 的填写是否及时、准确、真实、完整; (5) 核查所有的不良事件、合并用药是否已记录在 CRF 中; (6) 检查病例报告表中所有修改的数据、核实修改人的签字及日期; (7) 严重不良事件的报告是否在 24 h 内及时上报给相关部门。一级质控是把好药物临床试验质量第一关, 只有认真有效地做好一级质控, 从起点把握质量, 才能使项目顺利开展。

二级质控是项目所属的专业组负责人, 原则上应该具备高级技术职称, 参加过药物临床试验技术和 GCP 法规培训, 并取得培训合格证书, 参与 10 项以上本专业临床试验项目, 在核心期刊发表过相关论文十余篇, 具有丰富的临床试验经验。专业负责人主要负责对整个专业组内所有主要研究者的项目情况进行把关, 根据一级质控表对项目进行跟踪核查。

三级质控为机构办公室组织院学术委员会专家, 负责每季度对在研项目进行定期检查, 并对在研项目进行结题前的终末质量检查。

通过机构内部的有效监督, 加上申办者委派的监察员定期进行监察等多层次多环节质量监控, 及时发现和解决试验中存在的问题。机构将对每项药物试验总结报告进行终审, 再次核实试验资料数据, 分析判断试验结果是否客观、真实, 并按照 GCP 文件保管要求完善试验各阶段文件及药品处置等管理, 确保试验研究质量, 如发现问题将视问题具体情况追究研究者及各级质控人员、机构人员责任。

另外, 机构将质量控制与奖惩机制直接挂钩, 三级质控的考核结果直接影响结题时劳务费发放比

例;每季度将在研项目质量考核的结果纳入各专业组科室季度考评的成绩;将主要研究者完成临床试验质量与个人的职称评定挂钩。通过该项制度的有效实施,提高了机构管理工作的时效性和针对性,极大地促进各专业组和主要研究者加强质量控制的积极性和主动性,变“被动管理”为“主动改进”,大大提高了我院临床药物试验工作的质量。

再者,为了保证临床试验检测结果的真实、可靠和可溯源,还加强了辅助科室检验、影像、医技部门的质量控制,协助科室进行GCP及专业知识培训,制定仪器设备SOP及使用制度,同时检验科每个部门成立质控小组,定期对所有仪器设备的精准度进行调试。

2 系统培训,严格考核

在整个临床试验中,合格的研究者是质量保证的关键。虽然研究人员都经过不同层次的GCP和临床试验技术培训,但仍有相当一部分研究者对GCP知识了解不透彻,对临床研究缺乏科学且严谨的态度,不能严格执行试验方案,对受试者缺乏耐心等,所有这些都可能影响临床试验质量,最终影响其结果。所以,通过培训、讲评等方式,使参与药物临床试验工作的所有人员树立全面全程的质控思想,提高环节管理水平。

2.1 基本知识培训及考核

我院对参与药物临床试验的医生、护士、技师、药师等各级人员进行GCP及试验技术培训,积极组织医、护、技等人员(机构办公室人员、伦理委员会人员、专业组人员及相关辅助科室人员)参加每年国家及地方药监局举办的GCP培训班。同时,机构每年组织3~4次GCP知识培训及考核,考核范围主要是机构、伦理委员会、专业组医护人员。考核内容包括GCP法律法规和药物临床试验规章制度及标准操作规程等。考核未通过者继续限期学习,再经考核未通过者将取消其参加临床试验的资格。

另外,我院还邀请具有丰富药物临床试验经验的专家进行现场指导,使我院医护人员GCP知识从理论到实践不仅有了量的提高,而且有了质的飞跃。目前,我院已形成了一支以中青年为主的科研队伍,为保证药物临床试验质量打下了坚实的基础。这样不仅提高了我院科研能力和水平,同时也提升了我院在该领域的学术水平。

2.2 专项培训

在各药物临床试验开始之前,由项目分中心主要研究者对参与试验人员、研究护士、试验药物管理人员进行项目培训,包括GCP知识、相关新政策法规、标准操作规程、知情同意书的签署、不良事件及严重不良事件的处理、报告和记录等。机构还要求负责项目的公司在启动会上对以下内容逐项解读,包括临床试验方案、标准操作规程、原始病历及病例报告表填写要求及注意事项、试验药品管理及使用注意事项、预期不良事件及处理方案、合并及禁忌用药、随访要求、血清保存等,使研究者掌握项目每个细节的具体操作,以确保试验项目高质量的完成。

3 结语

药品的安全、有效关乎人民的生命健康,临床试验的科学性与真实性绝对不容质疑。保证试验质量是药物临床试验工作的核心,高质量的临床试验源于规范的管理,而规范管理源于对GCP的具体实施。GCP包含了指导临床试验各个环节切实有效实施的重要内容,是提高药物临床研究质量及保护受试者安全权益的关键。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局令第3号药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2003-08-06) [2012-10-17]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [2] 田少磊. 药物临床试验与GCP使用指南 [M]. 第2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 1.