药物临床试验各环节的风险管理

刘 好, 陆明莹, 张田香, 张彩霞, 刘 婷, 袁祖贻

西安交通大学第一附属医院 药物临床试验机构办公室, 陕西 西安 710061

摘要: 随着我国创新药物研发能力的不断提高, 新药临床试验的数量也在不断增加。新药临床试验是验证药品有效性和安全性的关键环节, 其结果的可靠性直接关系到百姓的用药安全。临床试验的完成质量受多方因素的影响, 其中临床试验机构的管理起重要的作用。通过分析药物临床试验各环节的质量风险因素, 并探讨了降低风险的应对措施, 以期为药物临床试验的质量管理以及项目质量的提升提供借鉴。

关键词: 临床试验; 项目管理; 质量管理; 风险因素

中图分类号: R954 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 11-2113-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.035

Risk management of each link in clinical trials of drugs

LIU Yu, LU Mingying, ZHANG Tianxiang, ZHANG Caixia, LIU Ting, YUAN Zuyi

Drug Clinical Trial Institution Office, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an SHAANXI 710061, China

Abstract: With the continuous improvement of the development capacity of innovative drugs in China, the number of new drug clinical trials is also increasing. New drug clinical trial is the key link in the verification for efficiency and safety of drugs. Also, the result of drug clinical trials is directly related to the safety of medicines. The completion quality of clinical trials is affected by many factors, in which the quality management of drug clinical trials institution plays an important role. In this article, through analyzing the quality risk in each link of drug clinical trials, we hope to provide reference for quality management and the improvement of the project quality.

Key words: clinical trial; project management; quality management; risk factor

药物临床试验是新药研发最重要的环节之一, 为新药审批提供重要依据, 其数据的真实、完整、科学、可靠一直是药品监督管理部门核查的重点^[1]。国家食品药品监督管理局发布《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》(2015年第117号)后, 企业将大部分注册申请项目撤回, 经过数据现场核查的313个项目中有5 111条缺陷项^[2]。这就说明我国药物临床试验还存在试验数据不真实、试验操作不规范、试验记录不完整等问题。针对上述问题, 药物临床试验主要相关方包括药品监管部门、伦理委员会、申办方、临床试验机构或研究者、临床试验合同研究组织等, 各方在试验质量管理方面都应采取一定的措施, 努力提高临床试验的质量^[3]。

药物临床试验数据来源于药物临床试验机构, 因此机构对于临床试验的质量保证起重要作用。

临床试验的质量取决于多个方面, 包括临床试验设计、临床试验的实施过程、最终试验数据的评价以及多方的协调等。其中临床试验过程环节多, 参与方多, 存在多种风险因素, 所以近年来风险管理策略已广泛应用于临床试验领域^[4]。本文通过分析临床试验过程各环节的风险点, 将风险管理的因素加入到质量管理中, 以降低风险事件发生率或影响程度, 以期为临床试验质量的动态、实时管理提供借鉴。

1 药物临床试验中存在的主要风险

我国新药物临床试验处于飞速发展的阶段, 项目实施的质量也在不断地提高, 但是药物临床试验是多方参与的过程, 任何一方有疏漏就会影响试验的质量。无论是申办方还是临床机构都应该在试验准备阶段对项目可能出现的问题进行风险评估,

收稿日期: 2018-06-20

第一作者: 刘 好, 女, 硕士, 研究方向为医院药物临床试验管理。Tel: 13186135511 E-mail: yuliu89@sina.com

明确影响试验质量的重点因素或过程,使整个试验处于受控状态,及时解决出现的问题。

1.1 系统风险

临床试验涉及试验的设计、实施、数据的收集以及数据的统计等过程,因此,临床试验的完成需要具备一定的硬件条件,其中可能出现的问题被称作系统风险。申办方发起的药物临床试验必须具备充分的前期研究数据作为依据。临床试验机构必须通过国家药物临床试验机构的资质认证,承担药物临床试验的专业在认证的专业范围内。试验机构的硬件设备设施应满足试验要求,具备完善的医疗信息系统(HIS),使该机构产生的所有临床数据可以溯源。

另外,试验用药品的生产企业需要有从事药品生产的资质证明文件。合同研究组织(CRO)、临床试验管理组织(SMO)公司有临床试验相关的营业范围和经验。项目的完成离不开完善的数据管理系统、随机系统、物资分配系统等。这一系列硬件条件是保证临床试验质量的基础。

1.2 人员风险

人员风险主要来自申办方和研究团队两部分。临床试验机构在选择承担一项药物临床试验时,首先需要对申办方的企业资质进行审核,其选择的研究是否具有明显的科学性和社会效益,具备充分的理论基础。同时申办方应了解同品种药物的国内外的研究进展,保证其研究具有明显的临床意义和优势。此外,申办方应具有完善的质量管理体系和团队,定期组织监查、稽查活动等。对于申办方不具有药品生产资质的企业,还需要注意其委托生产的企业是否具有药品生产的相关资质。

研究者是保证临床试验质量的核心人员,对临床试验的开展起关键作用^[5]。选择研究者的首要原则就是责任心强,对临床研究具有科学、严谨态度。其次,研究团队应具有责任意识,明确各自的职责,保证试验的规范实施。最后研究者需要有充足的时间投入临床试验,可以持续参加相关培训。项目实施过程要求研究团队里的人员分工明确,研究者、研究护士、药物管理员、资料管理员等需要经过主要研究者(PI)授权并进行职责范围内的工作。同时还要注意人员授权在完成项目过程中的可操作性。例如,药物管理员、研究护士等有AB岗进行轮岗,对于部分临床试验设计需要授权非盲人员开展试验时,团队人员的安排是否合理,有盲态和非盲态两组人员。

越来越多的临床试验会有临床研究协调员(CRC)参与。CRC协助研究者进行非医学判断的工作,对确保临床试验的质量页起重要的作用^[6]。因此,除了合格的研究者以及合理的研究团队分工以外,CRC的能力以及管理也是影响药物临床试验的一个人员风险点。

1.3 伦理审查风险

伦理委员会是保护受试者权益的主要措施之一,其负责审查本机构临床试验方案,审核和监督临床试验研究者的资质,监督临床试验开展情况并接受监管部门检查^[7]。在伦理审查时要充分考虑受试者的获益与风险,在保证受试者安全的条件下审查试验方案的科学性。着重关注方案中治疗方式的选择、主要疗效指标的确定、安全性评价、对照药物的选择、受试者人群、导入期或窗口期的设置、治疗周期的设计、相关检查的安排、采血时间点的选择、暂停或终止试验的标准、数据的管理与统计等设计是否合理。

但是,很多伦理委员会往往只重视初始审查而忽视跟踪审查和结题审查。在试验受试者安全受到威胁时无法及时的干预,同样在受试者安全和权益保护方面出现风险^[8]。

1.4 研究过程风险

研究过程风险来自于试验设计、知情同意、受试者管理、方案执行、试验用药品及生物样本管理、数据溯源6个方面。

1.4.1 试验设计 研究过程的风险首先来自于试验本身的设计,一个合理的试验设计不仅可以得到科学可靠的数据,同时也能保证受试者的安全和权益。项目主要研究者(PI)在选择项目时要充分考虑项目的临床需求,审核试验设计的安全性、科学性和可操作性,并在多中心研究者会上充分讨论、反复斟酌。

1.4.2 知情同意 知情同意是保护受试者权益的有力措施。研究者应在保证受试者充分知情的条件下签署知情同意书,故应给受试者充足的考虑时间,除受试者无行为能力的情况可以由法定代理人签署知情同意书外,其他情况均应由本人签署。知情同意书签署的时间在伦理委员会批准之后,并且在受试者进行任何的筛选操作前必须取得受试者的知情同意。研究者获取知情同意书的过程应记录在原始病历中。研究者在与受试者谈知情时要对受试者依从性有一定的评估,尽量避免试验中途脱落或失访现象的出现。新版的知情同意书获

得伦理批准后,研究者也应将相关内容告知仍在研究中的受试者,并获得其知情同意^[9]。

1.4.3 受试者管理 受试者的管理也是药物临床试验管理的一个关键,其贯穿于整个试验过程。试验开始前,首先要收集受试者的身份识别信息,其次在筛选过程中通过多种途径确认受试者是否参加过或正在参加其他临床试验。在与受试者交流的过程中一定要了解受试者的依从性情况,例如是否可以保证每次按时随访,按照方案要求服用试验药物,按照研究者的要求告知其相关信息。特别是受试者自行服用药物、在外院就诊、住院或发生不良事件(AE)等都应及时告知研究者。

1.4.4 方案执行 方案的执行情况一方面取决于研究者,另一方取决于受试者。为了使研究者在试验过程严格按照方案执行,首先要对研究者进行系统的方案培训。研究者筛选受试者时仔细核对方案中要求的项目是否符合要求,包括适应症、筛选检查的结果、各类评分的结果、既往用药史、合并症等。新药临床试验对合并用药有严格的要求,研究者应密切注意受试者在参加试验期间是否服用方案中禁忌的药品。为了保证受试者的安全性以及数据结果的科学性,方案规定的检查,包括筛选检查、主要疗效评估检查、安全性检查等应避免漏项。对于试验过程中出现具有临床意义的实验室检查异常,研究者需要进行复查和随访或处理,至检查结果正常或研究者认为无临床意义。研究者在每次访视时核对受试者日记卡内容,核对受试者服药情况,仔细询问受试者在试验期间是否出现不良事件,有无就诊情况,收集就诊记录及合并用药信息,同时反复强调试验注意事项。每次访视保证与受试者有效的沟通能有效地避免方案违背的事件发生。试验期间研究者可以不定期对医院信息系统进行查阅,核实受试者就诊、住院信息。对发生的严重不良事件(SAE)及时处理、报告和随访。对于试验相关的不良事件或严重不良事件,研究者应协助申办方进行治疗费用报销并提供相应的经济赔偿。

1.4.5 试验用药品及生物样本管理 试验药物也是临床试验过程管理的关键环节。机构在审核立项材料时需要关注试验用药品的生产厂家是否具有资质,在满足GMP条件的车间生产试验药物,试验过程中每个批次的试验用药品都有合格的检验报告。试验用药品的运输、储存、配制、使用过程是否符合方案要求,剩余药品退回申办方或销毁,整

个管理过程具有完整的记录^[10]。药物临床试验过程中往往需要采集受试者大量的生物样本,质控的内容包括样本采集、处理、保存、运输的全过程。处理、保存条件需要符合相关实验室操作要求,同时也要注意时限要求,从采集到检测保证在合理的时间范围内进行。如果送往本中心以外的实验室,运输环节也需要满足样本储存的相关要求。

1.4.6 数据溯源 原始数据来源于访视记录、检查报告单、各种纸质原始记录表、医院HIS、实验室信息系统(LIS)中的记录等。任何纸质的记录都需要有操作者的确认以及研究者的签字。无法在系统中保存的记录一定要将纸质原始记录保存完整。病例报告表(CRF)中所有数据都能在原始记录中溯源。为了避免有遗漏的合并用药数据、AE/SAE数据等,研究者在试验过程中应定期对系统中受试者的信息进行查阅,与受试者确认门诊就诊、开药、住院等信息。

2 降低风险的应对措施

为了降低药物临床试验的风险,可以采取的应对措施包括加强立项评估和伦理审查、注重团队建设和质量管理体系建设等方面。

2.1 加强立项评估和伦理审查

机构在承接项目时应充分考察项目相关各方,包括申办方、药品生产企业、CRO公司、第三方实验室等的资质,临床试验的合规性、临床应用前景以及项目在机构实施的可行性。同时,评估科室在研项目的数量和质量,综合考察研究者的时间和精力。伦理审查过程应切实履行伦理审查的职责,试验开始前对方案的伦理合理性及科学性进行系统审查,试验过程中加强跟踪审查,及时保障受试者的安全和权益^[11]。同时,伦理委员应加强培训力度,提高伦理审查能力。

2.2 注重团队建设

研究者是临床试验的实施主体,专业科室的团队建设是临床试验项目质量保证的关键。研究团队除了具备丰富的临床经验外,还应具备法规意识,持续接受临床试验相关培训,明确职责分工,保障试验的顺利进行。在试验实施过程中,研究者严格按照方案进行每一个步骤,关注受试者的安全性和有效性数据,发现方案难于实施的情况时应及时联系申办方,与各研究中心进行讨论解决。药物临床试验机构办公室作为监管部门,应制定选择合格研究者的标准,定期对研究者的资质、培训情况等进行评估。

2.3 质量管理体系建设

《药物临床试验质量管理规范》(GCP)规定申办者及研究者均应履行各自职责,并严格遵循临床试验方案,采用标准操作规程,以保证临床试验的质量控制和质量保证系统的实施^[12]。药物临床试验机构办公室在制定相关制度建设和质量管理体系建设时其工作实质为质量保证,不仅是在临床试验实施过程中发现问题并协助研究者解决问题,更应基于临床试验前对试验项目做出评估,在试验过程中针对风险点进行重点监管,及时发现问题,解决问题。为保障药物临床试验质量,国内各临床机构也在不断做着管理模式的探索^[13]。

质量控制作为质量管理体系中关键的措施,西安交通大学第一附属医院制定了院、科两层质控体系,对试验过程的各环节进行监督、检查,及时纠正问题。机构质控人员制定质控计划,定期对在研项目进行质控。一方面加强对新启动的项目前几例入组受试者的核查,对项目实施情况进行质量控制;另一方面根据各方的问题反馈对风险高、问题较多的项目或专业增加质控频度。专业组质控员对本专业项目按照项目进度进行质控工作。该院作为一家大型综合性三甲医院,承担的药物临床试验种类多,涉及专业广。该院还同时组建了院级质控员团队,采取了不同专业组质控员互查项目的质控模式,不仅可以提高项目质量的同时也促进了各科室的交流与沟通,起到互相促进的目的。

3 结语

临床试验项目质量管理是各临床试验机构工作的重点,不仅关系临床试验数据的科学可靠,更关系到药品的有效性和安全性。药物临床试验的质量有诸多的影响因素,科学合理的研究设计是基础,严谨的研究团队是保障,此外完善的质量保证体系和实时的监管可以使临床试验进展更加顺利,提高项目的完成质量。在临床试验实施前,严格把控立项审核和伦理初始审查这两个关键环节,建立并选择合格的研究团队;在试验过程中质量管理和伦理跟踪审查覆盖各试验环节;同时分析各环节可能出现的风险因素,在质量管理体系的基础上加入风险管理的概念,将临床试验的质量控制由事后审

查变成事前预防,及时干预,把风险降到最低,可以更好地减少临床试验质量问题,保障试验的顺利进行和数据的真实可靠,提高临床试验机构的管理水平。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2007-07-10)[2018-06-27]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [2] 方剑春. 护佑人民用药安全:药物临床试验数据核查全纪实 [N]. 中国医药报, 2017-7-24(02).
- [3] 吉萍. 中国药物临床试验的质量管理 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(1): 13-16.
- [4] 林佳, 刘智, 景立, 等. 基于风险监查的理念、挑战和最佳实践 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(2): 134-138.
- [5] 陆明莹, 张田香, 张彩霞, 等. 药物临床试验机构专业科室建设与规范管理的探索 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(23): 2360-2361.
- [6] 卜擎燕, 熊宁宁, 邹建东, 等. 临床试验的重要角色:临床协调员 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(10): 1190-1193.
- [7] 中共中央办公厅, 国务院办公厅. «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» [EB/OL]. (2017-10-08)[2018-06-27]. http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [8] 曾嘉霖, 蒋辉, 陈玉玲, 等. 临床试验伦理审查与质量管理的交互模式探讨 [J]. 中国医学伦理学, 2016, 29(4): 642-648.
- [9] 赵淑华, 刘晓红, 傅志英, 等. 药物临床试验中的知情同意常见问题及分析 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(23): 2692-2965.
- [10] 刘好, 陆明莹, 张田香, 等. 临床试验用药品管理模式的探讨 [J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(9): 522-525.
- [11] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验伦理审查工作指导原则 [EB/OL]. (2010-11-02)[2018-06-27]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0058/55613.html>.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2003-08-06)[2018-06-27]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [13] 项玉霞, 黄志军, 阳国平, 等. 药物临床试验机构办公室项目管理和质量控制能力建设探讨 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(23): 2354-2356.