

加强药物临床试验质量管理

● 汪朝晖* 杨忠奇 杜彦萍 黄可儿 冼绍祥*

摘要 为保证药物临床试验结果科学可靠,保护受试者的权益并保障其安全,我们机构办公室遵照 GCP 精神,通过加强临床前的资料审核、确定项目负责人、配合伦理委员审查、做好临床前的培训、提高依从性、保证病历填写质量、做好三级质控、调动监查员积极性、检测数据质量控制等措施,规范研究过程,加强质量管理,取得了较好的效果,提高了临床研究水平。

关键词 药物 临床试验 质量管理

自从 2003 年国家《药物临床试验质量管理规范》(GCP)^[1] 正式颁布实施以来,各地的药物临床研究机构都认真学习、领会 GCP 精神,并遵照 GCP 指导原则进行药物临床试验。各研究机构根据自身的特点,制定了试验全程的各项标准操作规程(SOP),取得了一定的成绩,与以往的临床试验比较,研究更加规范,质量有了明显的提高,在全国及省内组织的药物临床研究专项检查中得到了验证。

借此机会,我们谈谈我院的药物临床研究机构办公室是如何遵照 GCP 精神,在 GCP 指导原则下进行质量控制来完成新药临床研究的。

1 临床试验前准备阶段

1.1 加强临床前的试验资料审核^[2] 申办方或合同协作组织(CRO)来我院药物临床研究机构

进行洽谈新药临床试验时,机构办公室主任首先将进行临床前的审查,审查内容包括:该药物 SFDA 临床研究的批件,临床试验方案,临床研究手册,知情同意书样稿,药品检验报告书,药品 GMP 证书,药品生产许可证,企业法人营业执照,委托书(指药品注册申请单位委托 CRO 进行临床研究的组织和检查工作的正式文件)等,确保文件的真实完整,为伦理委员会召开做材料准备。

1.2 确定项目负责人 为保证研究的质量和速度,机构办公室通常根据研究项目特点和研究者在研项目情况确定合适的项目负责人。合格的项目负责人要求能充分领会 GCP 的深刻内涵,具有科研严谨性,有充足的研究时间,能带领、协调好本专业研究人员对试验方案和标准操作规程(SOP)的执行,保证对整个临床试验的质量起到

至关重要的作用。因此,我们根据以往完成临床试验的质量、经验、责任心和严谨态度来选择项目负责人。通常担任项目的负责人的项目不应超过二项。一旦确定项目负责人,机构办公室则积极配合开展临床研究。

1.3 配合伦理委员审查^[2] 我院伦理委员会是按 GCP 要求组建的,由不涉临床的院领导担任伦理委员会主任,并聘请院外资深的律师、GCP 专家、药理学专家作为主要委员,机构办公室作为药物临床试验管理部门承担起了提供临床试验材料,列席参加伦理审查会议,配合伦理委员会开展各项伦理工作的审查,以确保伦理审查的可靠性和及时性,为临床试验顺利开展提供保障。

1.4 做好药物临床前培训^[3] 在每一项临床试验启动前,要召开药物临床启动会,由机构办公室组织对拟参与临床研究的所有人员,包括医护人员、药物管理员、检验人员、影像、医技人员等进行临床试验项目培训,培训内容包括:GCP

* 作者简介 汪朝晖,男,医学博士。从事中医内科和药物临床试验管理的研究等工作。

通讯作者:冼绍祥,男,教授,博士生导师,E-mail:xianshaoxiang@yahoo.com.cn。

• 作者单位 广州中医药大学第一附属医院(510405)

知识、临床试验方案、SOP、知情同意书的签署、原始病历和 CRF 的填写要求,药品管理要求,相关检验、医技操作等各项操作规程,对容易出错和关键的环节做详细说明,使所有参与临床试验的研究人员了解试验项目情况,并要求研究人员签署“研究者声明”,专业负责人签署“专业负责人承诺”,以激发其责任感,保证临床试验的质量。同时签署“廉政协议”,杜绝违法违纪行为,维护临床试验的正常秩序,保证临床试验规范、有序、公正、合法地运行。

2 临床试验阶段

2.1 提高依从性,包括研究者和受试者的依从性

由于临床试验涉及多科室、多人员,这些众多研究人员是否严格执行试验方案,依从性情况,是否严格执行 SOP,对试验的完成与质量具有重要性。尤其是医生依从性问题在临床研究中起到非常重要的作用。如果缺乏正确的科研作风,对试验随意,对试验不够重视以及厌烦情绪等将是导致研究者不依从的主要原因,极易导致受试者不依从的发生,结果将影响临床试验的质量。所以为了提高研究人员的依从性,除了认真做好研究者项目培训,充分了解临床研究的目的意义与新药临床研究设计方案;严格执行临床研究计划;制订并执行可行的 SOP;加强质量监查,包括机构监查组和申办方监查员的监查工作,机构办公室通过电脑网络查看检验报告,督促研究者随访受试者复诊,防止脱落。另外,制定相应的奖惩机制,也可作为提高研究人员依从性的一项措施。

受试者依从性受其文化程度、居住的远近、周围人群和给药方

式、药物疗效、不良反应的影响,由于受试者对临床研究认识偏差或者说存在恐惧感,总感觉被当作“试验品”,这就要医生得把足够的信息资料转达给受试者,让受试者对该试验药物和治疗过程做到完全了解,增加完成该试验的信心;尽量选择简单、易行的治疗方案和给药方法,使治疗方案与病人的日常生活相适应,并向受试者讲解治疗过程。制定随访卡片,研究者和受试者均能按照卡片标记日期进行及时访视,提高依从性。及时处理药物不良反应。对受试者进行仔细筛选,研究者在依据方案选择受试者的同时,要考虑环境因素给试验带来的影响。为提高依从性,尽量选择住所距研究中心较近的受试者。试验开始后,对受试者需经常电话随访,对未按时随诊者要有补救措施进行追踪,对老年人、易忘事者尤其要有提醒措施等。还可对受试者补偿交通费、免费送药,赠送小礼品等措施。

2.2 保证研究病历和病例报告表(CRF 表)的填写质量^[3]

由于研究者在实践经验、操作技能、工作严谨程度上的差异,测量方法上的偏差,数据的记录错误和分值的统计错误等,都会带来试验数据的变异性,直接影响到试验的最终结果和科学性。因此要认真做好培训,提高研究者素质。除了对试验端正态度、明确责任心外,还要积极参与培训,认真掌握试验的整个操作流程,把握好容易出错的环节,在记录前认真了解填表说明,用正确的方法将试验中的任何观察、检查结果和数据如实、准确、完整、详细记录在原始病历和 CRF 表中,完成填写之后,要进行自我复查,可以很大程度上减少错漏。对不良事件要进行跟踪评估。

2.3 做好三级质控^[4]

对在研的研究项目进行三级质控。一级质控由研究助理担任,主要是科室秘书、该专业博士生、研究生组成;二级质控由机构办公室成员组成;三级质控聘请有 GCP 丰富经验的院内专家组成。一级质控人员要求每一份研究病历都合格,保证研究数据及时、完整、准确的填写,然后由项目负责人复核签名确认;二级质控人员随机抽查部分研究病历,发现是否严格执行临床试验方案,对不良事件、不良反应是否及时记录下来,对严重不良事件是否及时上报给药监主管部门和医院伦理委员会,并查看药物的接受、储存、发放、回收是否符合药品管理要求进行。发现问题,及时反馈给研究者,进行更正或缺,对典型的问题要告知其他研究人员,防止再犯同类错误。三级质控由院内具有 GCP 丰富经验的专家对在研项目进行抽查,查看是否按 GCP 要求全面进行临床试验,是否按 SOP 进行操作。查看知情同意书签署是否规范。核查原始病历数据的真实性和准确性及与 CRF 表格内容的一致性。评算抽查合格率多少,签写姓名日期并反馈给主要研究者,进行整改。通过以上措施,有力保证了临床研究病历的合格率。

2.4 调动监查员积极性^[5]

制定监查员制度,标准化的监查工作对保证多中心临床试验的质量非常重要。要充分调动监查员的积极性,要让监查员不时地跟进、探访和督促研究者,不时地跟研究者保持联系,方式包括电话访问和现场访问,进行定期检查与抽查相结合。一方面保证研究者的依从性,另一方面也可了解研究人员对方案的熟悉程度;了解入选受试者的数量,研究进度,了解受试者知情

情况,知情同意书签署情况,受试者对研究药物的反应。要对全部随机受试者进行确认。了解受试者不良反应和研究药物依从性,停止研究治疗的原因;查看严重事件报告表和相应证据材料;查看医疗记录的完整性,核查研究表格有关数据。监查员还要查看药物的储存、分发、回收和销毁记录;确认随机号码与患者分发的研究药品包装号码是否相符;查看研究药物的有效期,提前更换过期药品等等。由于监查工作是一项严肃认真的科学工作,所以要选派高年资深人员担任监查员。要督促监查员进行项目的监查,每月监查一次,对发现的质量问题进行探讨,并撰写监查报告。

2.5 辅助科室检测数据质量控制

为了保证药物临床试验检查结果的真实性、可靠性和可溯源

性,我们还要加强检验、影像、医技部门的质量控制。我们帮助他们进行 GCP 培训和专业知识培训,所有的仪器设备都制定了使用和维护的标准操作规程,每次的仪器使用都必须作专门的记录,由使用人签字认可,同时每个部门还成立了质控小组,定期对所有仪器设备的精准度进行调试,并实行二级审核制度,由专人对所有的数据进行审核。

3 总结

近年来,我们按照 GCP 的要求,对承接的临床试验项目进行严格管理,通过规范化的运行模式,在充分保护受试者的权益和安全基础上,切实加强临床试验建设和管理工作,将管理措施深入到临床试验的每一个环节,强化质量管

理,取得了良好的效果,保证了临床试验的规范性,提高了临床试验研究水平,也为我们目前正在开展的国际多中心药物临床试验奠定了基础。

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((2003 年 9 月起实施)[J]. 中药新药与临床杂志,2004,23(1):1-5.
- [2] 熊宁宁,刘芳,蒋萌,等. 临床试验机构伦理委员会标准操作规程[J]. 中国临床药理学与治疗学,2003,8(4):477-480.
- [3] 梁伟雄,王奇. 中药新药临床试验实施 GCP 规范的体会[J]. 中药新药与临床药理,2000,11(5):259-260.
- [4] 宋苹,唐雪春,梁伟雄,等. 建立“三级质控”体系,提高药物临床试验质量[J]. 中国新药杂志,2005,14(7):896-897.
- [5] 邹积宏,刘渝君. 监查员在药品临床研究中的作用[J]. 黑龙江医药,2003,16(5):461-462.

(上接第 62 页)

机。其发生发展是一个由虚至实、由脾及肝、由气及血的病理过程,健脾行气、化痰散结是其基本治疗方法,并由此组方肝脂清。方中云苓、半夏等健脾化痰,黄芩、海蛤粉等清热利湿、软坚散结,枳实、丹参等行气活血,甘草和诸药。

实验结果显示:正常组与肝脂清防治组 IR 无明显差异;模型组 IR 显著高于正常组,说明存在着胰岛素抵抗;肝脂清两治疗组 IR 明显下降,与正常组无明显差异;东宝肝泰对 IR 有治疗作用,但效果劣于肝脂清。本实验结果表明,肝脂清具有显著的提高组织对

胰岛素的敏感性,打破并有效消除 IR,恢复正常糖脂代谢,从而发挥防治脂肪肝的作用。

参考文献

- [1] 李勇,王杰,孙建光. 肝脂清治疗脂肪肝 100 例[J]. 山东中医杂志,2000,19(6):343-344.
- [2] 范建高,曾民德,李继强,等. 肝内脂肪和脂质过氧化与肝纤维化的实验研究[J]. 中华内科杂志,1997,36(12):808-811.
- [3] 范建高,曾民德. 脂肪性肝病[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:77.