

我院药物临床试验机构资格认定申报工作的实践与体会

王桂凤*,李雪芹,刘峰(中山市人民医院,广东中山 528403)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)22-3040-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.22.05

摘要 目的:介绍我院药物临床试验机构资格认定申报工作的经验,为同行提供借鉴参考。方法:从机构建设、药物临床试验伦理委员会构建、上市后药物临床试验工作、模拟资格认定等方面总结我院药物临床试验资格认定申报经验及申报准备重点。结果与结论:应重视人员(特别是机构负责人)及软硬件(制度建设、人员培训、机构办公室和专业科室)的配备,注重伦理委员会的构建,各科室间开展上市后药物临床试验工作经验的分享及成立自查小组进行模拟资格认定;明确资格认定的工作程序及方法,充分熟悉资格认定评判标准《药物临床试验质量管理规范》的要求,认真执行安全的药物临床质量管理规范并保护受试者权益,有助于资格认定申报工作的顺利完成。

关键词 药物临床试验机构;资格认定申报;药物临床试验质量管理规范

Practice and Experience of Application and Report for the Accreditation of Drug Clinical Trial Institution Qualification of Our Hospital

WANG Gui-feng, LI Xue-qin, LIU Feng (Zhongshan City People's Hospital, Guangdong Zhongshan 528403, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To introduce the experience of application and report for accreditation of drug clinical trial institution qualification of our hospital, to provide a reference for other hospitals. METHODS: From the building of institution, drug clinical trial ethics committee, clinical trials of listed drugs, simulated qualification accreditation, and other aspects, the experience and key points of application and report for accreditation of drug clinical trial qualification of our hospital were summed up. RESULTS & CONCLUSIONS: Priority should be given to staffing (particularly the leaders of the institution), the installation of software and hardware (for system development, training, institution office and specialized department), and the building of ethics committee. Departments should share work experience of clinical trials of listed drugs and set up a self-inspection group to simulate qualification accreditation. Work procedures and methods of qualification accreditation should be clearly understood, the requirements of *Good Clinical Practice*, the standards for qualification accreditation, should be known well; *Good Clinical Practice* should be seriously implemented and the subjects' rights and interests should be protected, which will contribute to the successful completion of application and report for qualification accreditation.

KEYWORDS Drug clinical trial institution; Application and report for qualification accreditation; *Good Clinical Practice*

国家药物临床试验机构(以下简称“机构”)资格认定是个系统工程,需要做大量的准备工作。我院自2008年9月开始准备申报工作,2009年经过原国家食品药品监督管理局食品药品审核查验中心现场资格认定,按照资格认定专家意见经过整改后,于2011年7月获得国家药物临床试验机构资格。笔者参照《药物临床试验机构资格认定办法(试行)》^[1]、《药物临床试验机构资格认定复核检查标准》^[2]及《药物临床试验机构资格认定检查细则(试行)》^[3](以下简称“检查细则”),结合我院资格认定申报经验及近几年的完善工作,总结我院机构资格认定过程中积累的一些细节性经验,希望能为准备申报的机构提供借鉴。

1 重视机构的建设

1.1 人员配备

1.1.1 构建组织架构 “检查细则”要求药物临床试验机构应有清晰的组织架构,人员配备合理,设有机构负责人、机构办

公室主任、机构办公室秘书、质量管理员、资料管理员、药物管理员;专业负责人具有相应行政职务,各专业具有人员相对固定、数量充足的药物临床试验研究队伍,至少包括3名研究医师和3名其他医务人员。药物临床试验相关人员应具备“检查细则”中A2、C1、C2及《药物临床试验质量管理规范》^[4](以下简称“GCP”)第五章所要求的资质,熟悉各自职责。机构负责人、机构办公室主任、机构办公室秘书、机构质量管理员、专业负责人需经过药物临床试验技术、GCP及相关法规的院外培训并获得证书。科室研究人员均经过GCP及相关法规、临床试验技术和相关标准工作流程(SOP)的培训,有培训记录和相应培训档案。机构办公室人员数量和专兼职情况应与其申报的专业数量相匹配。

1.1.2 机构负责人 机构负责人对机构的组织建设具有极大的促进作用。机构主任负责领导机构的全面工作,并为机构提供人、财、物等全方位的支持。药物临床试验初次申报准备工作能否做好,可能取决于机构主任人选。有研究认为药物临床试验机构发展差异较大的主要原因是医院领导对药物临

* 主管药师,硕士。研究方向:药物临床试验、临床药学。电话:0760-89880360。E-mail:12418676@qq.com

床试验和机构重视程度不同^[5-6]。国家食品药品监督管理局认证管理中心解琴对2007年60家申报机构的调研结果显示:85%的机构由院长或副院长任机构主任,且由院长或副院长任机构主任的机构评审得分居高,已说明医院领导对该项工作的重视十分重要^[7]。我院领导十分重视机构资格认定工作,将其列入2008年度的一项重要工作,将抓好药物临床试验工作与医院的品牌战略紧密结合,成立了由院长亲自领导的机构领导小组,对资格认定工作进行监督落实,将申报工作进行分工、明确责任。院领导多次组织召开机构建设协调会议,了解工作进展情况,听取机构办公室和专业科室的意见,及时协调解决申报工作中出现的问题,对资格认定准备工作起到了极大的促进作用。

1.2 硬件设施

在药物临床试验机构的组织建设中,硬件设施的配备比人员配备和制度建设更加容易。硬件设施是药物临床试验质量的重要保证。围绕机构和专业建设,我院投入大量经费,重点用于机构和各专科室硬件建设,成立了专门的药物临床试验机构办公室、机构资料室、机构药品室。申报科室设有受试者接待室、药品资料室、抢救室,配有相应的抢救设施及设备(如电除颤监护仪、抢救车、心电监护仪、呼吸机、吸引器等)。根据《药物临床试验机构资格认定标准》统一配备了资料柜、试验用药物专用储藏设施、温湿度计等,相关仪器设备侧面挂有使用该仪器设备的SOP,保证了仪器操作的规范。

1.2.1 机构办公室 申报国家药物临床试验机构,机构办公室需有专用办公室;配置有办公桌/工位、传真机、直拨电话、联网计算机、打印机、复印设备、碎纸机等办公设施设备。需特别注意传真机能打印传真回执,以便保存严重不良事件等上报及沟通记录。资料档案室的面积和档案柜数量应与申报的专业数量相匹配,“防火、防盗、防潮、防虫”等“四防”设备设施应符合要求。药品储存柜应与申报的专业数量相匹配,设备设施和相关条件应符合药品储存基本要求。

1.2.2 专业科室 作为三级甲等医院,我院专业科室医疗仪器、试验设施等硬件基本达到GCP要求,科室也具备承担药物临床试验相适应的诊疗技术能力、床位数和病源。《检查细则》要求对药物临床试验相适应的仪器设备定期校验,保证工作状态保持正常;具有必要的抢救设施设备和急救药品,保证受试者可迅速得到救治;各科室与重症监护室之间通道应流畅,保证受试者可迅速转诊;具有适当的受试者接待场所,能够满足知情同意、随访等需要。关于仪器设备的校验应与设备科沟通,校验工作落实到人;受试者接待室须设置在需要时能及时清场的空间,以保障受试者的隐私。

1.3 软件配备

1.3.1 制度建设 制度建设是药物临床试验机构建设的核心。制度建设不能只是纸上谈兵,应结合机构内部的实际起草制订,管理制度、设计规范、SOP应涵盖药物临床试验全过程。我院制定了机构层面的管理制度21项、SOP17项、质量保证体系9项及设计规范4项;专业共性管理制度16项、SOP56项,满足了临床试验的需要。为保证各项制度的可操作性,必须由执行人撰写相关制度。

制订药物临床试验制度前,机构首先制订SOP的SOP,将

机构和专业制度格式进行统一,共性文件由机构负责协同相关人员统一制订、编号和分发;专业特色文件由专业自行制订,并按照机构规定进行编码,使文件管理系统统一。所有制度和SOP均需依据GCP、医院及各专业的实际情况进行制订。

在申报过程中,最易忽视的是专业特色的制度和SOP的建设。专业文件需包含体现专业特色的仪器、操作及诊疗的SOP,需有体现专科疾病的常见病种的临床试验设计要点,包括该病种的诊断、入排标准、观察指标及对照药选择等。我院专业特色制度及SOP详见表1。

表1 我院各专业特色制度及SOP

Tab 1 Characteristic systems and SOP of the specialties in our hospital

专业科室	设计规范	应急预案	仪器操作	诊疗操作
心血管科	药物治疗高血压试验方案	心律失常急救的SOP、心源性猝死急救的SOP、急性左心衰竭急救的SOP	无	食道调搏SOP、心包穿刺术SOP、胸腔闭式引流的护理SOP、选择性冠状动脉造影术SOP
肿瘤科	药物联合化疗治疗肺癌试验方案	抗肿瘤药物毒性反应急救SOP、医科达医用直线加速器应急SOP	医科达医用直线加速器SOP、山东新华模拟机SOP、生物安全柜SOP、飞利浦CT定位机SOP、瓦利安直线加速器SOP	肝穿刺术SOP、骨髓活检术SOP、经皮肾活检术SOP、经皮肺活检术SOP、结肠镜检查术SOP、静脉注射化疗药物SOP
神经内科	药物治疗褥疮试验方案	脑出血处理的SOP、蛛网膜下腔出血处理的SOP、重症肌无力危象处理的SOP	无	腰椎穿刺术SOP
血液科	药物治疗慢性淋巴细胞白血病试验方案	溶血性贫血处理的SOP、再生障碍性贫血处理的SOP、弥散性血管内凝血处理的SOP、白细胞减少和粒细胞缺乏症处理的SOP	攀龙吸引器使用的SOP、燕大HY-800心电监护仪操作SOP、美瑞华系列输液泵微量泵操作SOP、COM.TEC-9008021血细胞分离机操作SOP	腰椎穿刺术SOP、骨髓穿刺术SOP、颈内静脉穿刺术SOP、锁骨下静脉穿刺术SOP、骨髓活体组织检查术SOP
内分泌科	药物治疗II型糖尿病试验方案	低血糖处理的SOP、高钙血症处理的SOP、垂体危象处理的SOP、糖尿病酮症酸中毒处理的SOP、糖尿病乳酸酸中毒处理的SOP、糖尿病高渗性非酮症昏迷处理的SOP	胰岛素笔使用SOP、胰岛素泵使用SOP、动态血糖仪操作SOP、强生稳步型血糖仪使用SOP、β-羟丁酸检测(电化学法)操作SOP	饥饿试验SOP、口服葡萄糖耐量试验SOP、胰岛素低血糖兴奋试验SOP、血浆醛固酮肾素卧位试验SOP、胰岛素C肽释放试验(馒头餐)SOP
妇科	药物治疗萎缩性阴道炎试验方案	OHSS治疗的SOP、子宫穿孔处理的SOP	人工流产电吸引器使用的SOP、神经肌肉刺激治疗仪操作SOP	阴道灌洗SOP、白带常规检查SOP、阴道镜检查操作SOP、宫颈分泌物检查SOP、宫颈细胞学检查SOP
骨科	药物治疗膝骨关节炎试验方案	骨筋膜间隔综合征处理SOP、急性化脓性骨髓炎处理SOP、脊柱损伤应急处理SOP	骨科治疗仪使用SOP	牵引操作SOP、关节穿刺术SOP、石膏固定技术SOP
普通外科	药物治疗中重度细菌感染试验方案	多发伤(复合伤)抢救的SOP	无	T管护理SOP、造口护理SOP、腹腔镜切除胆囊术SOP

1.3.2 人员培训 (1)院外培训。解琴对2007年60家申报机构的调研结果显示:办公室人员力量薄弱,其主要原因是参加药物临床试验的经历和经验不足而造成知识考核上的欠缺所致^[7]。据此,我院加强了对机构领导及机构办公室主任等相关人员的GCP知识培训。先后多次邀请药物临床研究培训中心专家到我院进行药物临床试验技术培训,多次派出研究人员

参加国家举办的相关知识培训。现场检查前组织研究人员进行为期2天的封闭式强化培训。截止到资格认定检查,已有200余人获国家级药物临床试验培训证书,应培训人员培训率达100%。(2)院内培训。研究者对GCP等相关法律法规的认识,是药物临床试验专业准入的必要知识储备。机构办公室组织研究人员学习药物临床试验技术与GCP,开展院内GCP培训班,进行药物临床试验相关法律法规^[6]、运行程序、试验药物管理、资料管理、研究人员职责、不良事件和严重不良事件的处理、临床试验方案设计、受试者保护措施、知情同意书及药物临床试验制度等相关培训。制作《GCP知识问答》,其中包括机构负责人、机构办公室、伦理委员会及专业部分,涉及相关人员职责、药物临床试验基本知识、试验药物及试验资料管理等,分发至各科室,做到人手一册;并利用科室交班时间,由机构人员与科室研究者、研究护士共同学习,并进行考核。通过培训使我院职工对GCP有了全面认识,深刻地意识到了开展药物临床试验的必要性和紧迫性,培训成效显著。

2 药物临床试验伦理委员会准备重点

机构资格认定过程中应特别注重伦理委员会的构建,如果伦理委员会不合格,所有申报专业将不能通过资格认定。为确保符合药物临床试验机构资格认定的要求,可以按照GCP和《药物临床试验伦理审查工作指导原则》^[9](以下简称《指导原则》),组织成立药物临床试验伦理委员会。在成立初期,对所有试验项目进行会议审查,通过实践提高审查能力。如果伦理委员会委员专业知识不能胜任某临床研究项目的审查,或某临床研究项目的受试者与委员的社会与文化背景明显不同时,可以聘请独立顾问^[10]。独立顾问应提交本人简历、资质证明文件,签署保密承诺与利益冲突声明,应邀对临床研究项目的某方面问题提供咨询意见,但不具有表决权。同时,加强对伦理委员会委员的培训,对主任委员和秘书的培训,需达到可以进行内部培训、修订伦理相关制度和组织学术活动的水平。伦理委员会的管理制度及SOP,内容应符合《指导原则》附件2的要求,具有可操作性。伦理委员会应设立独立的办公室及基本的办公设备设施、独立的资料档案柜等。

3 上市后药物临床试验工作分享

所有医疗机构均可开展上市后药物临床试验,无需获得国家药物临床试验机构资格。我院心血管内科、血液内科及骨科在药物临床试验机构资格认定前已分别开展过上市后药物临床试验,具有临床试验经验。机构负责人要求各相关研究人员总结试验经验,包括方案的设计,伦理的审查,试验的准备,试验项目的启动,知情同意书的签署,原始病历的书写,病历报告表的填写,药品的接收、发放、回收、保管,不良事件的记录,严重不良事件的上报,随访等;并与其他申报专业进行经验交流,使大家对药物临床试验机构资格认定有了更理性的认识,推动了该项工作的进展。

4 模拟资格认定

完成药物临床试验机构资格认定要求的软硬件配备,检查准备工作是否符合资格认定要求是极其重要的。在药物临

床试验机构资格认定审查前,我院聘请了药物临床试验机构资格认定专家,以资格认定专家为主、药物临床试验机构办公室人员为辅,成立自查小组,以《药物临床试验机构资格认定复核检查标准》^[11]为依据,对所有申报专业进行认定核查,考核打分。结合检查出的问题和不足,有的放矢地进行全面整改,使各专业科室对资格认定有了一定的感性认识。

5 结语

药物临床试验机构资格认定涉及到大量的组织工作,领导应充分重视^[11],医院各部门应通力合作,机构和专业团队应认真对待,做到分工明确、注重细节、加强培训、吸取其他机构建设经验,明确资格认定的工作程序及方法,充分熟悉资格认定评判标准《药物临床试验质量管理规范》的要求,认真执行安全的药物临床质量管理规范并保护受试者权益。真正从做好临床试验的角度来进行各项准备工作,才有助于资格认定申报工作的顺利完成。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.关于印发《药物临床试验机构资格认定办法(试行)》的通知[S]. 2004-02-19.
- [2] 国家食品药品监督管理局.关于发布药物临床试验机构资格认定复核检查标准的公告[EB/OL]. (2009-11-02) [2014-12-01].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/42913.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理局.《药物临床试验机构资格认定检查细则(试行)》征求意见稿[S]. 2014-09-05.
- [4] 国家食品药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2003-08-06) [2014-12-01].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [5] 高荣,李见明.我国药物临床试验机构的发展、定位和职责探讨[J].中国临床药理学杂志,2012,28(9):714.
- [6] 罗彩琴,张志坚,程小燕,等.浅谈接受药物临床试验机构现场资格认定检查的启示与思考[J].中国现代药物应用,2008,2(20):118.
- [7] 解琴.我国药物临床试验机构组建的回顾与现状[J].中国临床药理学杂志,2007,23(5):397.
- [8] 田少雷,邵庆翔.药物临床试验与GCP实用指南[M].2版.北京:北京大学医学出版社,2010:23-219.
- [9] 国家食品药品监督管理局.药物临床试验伦理审查工作指导原则[EB/OL]. (2010-11-02) [2014-12-01].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0055/55613.html>.
- [10] 熊宁宁,李昱.伦理委员会制度与操作规程[M].北京:科学出版社,2011:2.
- [11] 肖忠革,周礼明,田卓平,等.以GCP原则指导医院药物临床试验机构的建设和管理[J].中国药房,2007,18(10):733.

(收稿日期:2014-12-04 修回日期:2015-02-04)

(编辑:刘 萍)