

# 我院药物临床试验机构质量控制的操作程序分析

刘琳娜\*,关波,李诗草,张甜,张琰(第四军医大学唐都医院药物临床试验机构,西安 710038)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)21-1934-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.21.05

**摘要** 目的:为提高药物临床试验质量,建立有效的药物临床试验机构内部质量控制体系提供参考。方法:对我院药物临床试验三级质控体系的建设情况进行了描述、分析,同时对质控的关键环节和具体做法进行了回顾与分析,并提出体会。结果与结论:药物临床试验机构建立良好运行的质量控制体系有赖于申办方/合同研究组织、研究者以及机构三方的共同努力,三者缺一不可;同时,以项目组为一级质控、专业组为二级质控、机构办公室为三级质控的三级质控体系作为临床试验质量监管的重要形式,能够有效解决目前临床试验中存在的问题,提升药物临床试验的质量。

**关键词** 药物临床试验;机构;质量控制;三级质控体系

## Operation Procedure Analysis for Quality Control Management of Clinical Trial Institution in Our Hospital

LIU Lin-na, GUAN Bo, LI Shi-cao, ZHANG Tian, ZHANG Yan(Pharmaceutical Clinical Trial Institution, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for improving the quality of pharmaceutical clinical trials and establishing effective internal quality control system of clinical trial institution. METHODS: The construction of tertiary quality control system was explained and analyzed. Furthermore, the key points and practical methods for quality control were reviewed and analyzed, and the experience was put forward. RESULTS & CONCLUSIONS: The establishment and excellent operation of the quality control system of drug clinical trials depends on sponsor/CRO, investigator and the institution to work together. As an important form of quality control of clinical trials, tertiary quality control management mode, i.e. project team as first level of quality control, professional group as second level and institutions and office as third level, plays an important role on solving the problems in clinical trials and can elevate the quality of clinical trials.

**KEYWORDS** Pharmaceutical clinical trials; Institution; Quality control; Tertiary quality control system

一个新药从研发到最终用于临床需要经过数个环节,包括临床前的药学、药理学和毒理学研究以及在健康志愿者或患者中进行的临床试验,该过程中任何一个环节出现问题,都可能影响到患者最终用药的有效性和安全性。临床研究环节是在人体进行的药物系统性研究,用以评价新药的疗效及安全性,是药物注册上市的重要依据,临床试验数据的真实、可靠是决定临床试验结果科学性的基础,所以必须保证临床试验的质量,确保数据真实,因而药物临床试验质量控制的重要性不言而喻。笔者所在的第四军医大学唐都医院药物临床试验机构通过近十年的摸索、学习和完善,形成了医院内部药物临床试验质量控制的三级质控体系,为保证我院药物临床试验质量提供了有力保障。现对该体系以及质控过程中的关键环节和具体做法进行介绍,为切实提高临床试验质量提供有益探索。

### 1 申办方/合同研究组织、研究者和机构的“三位一体”关系

一个临床试验完成质量的好坏,申办方/合同研究组织(Contract research organization, CRO)、研究者和机构三方缺一不可,各方均要尽到自己的责任。

#### 1.1 项目的申办方/CRO在项目启动、进行和结束时应全程、有效跟踪

对于项目的申办方/CRO而言,在项目启动时,我院药物临床试验机构即要求其明确监察频率和力度。我院地处西北地区,与北京、上海等一线城市不同,很多申办方或CRO没有驻地的监察员,往往是一个监察员负责整个西北片区甚至西部片区,监察力度有限。有的甚至一个项目从开始启动到最后结束,监察员仅来2~3次,而且重点关注的是试验进度,对试验的质量关注甚少。此外,有的监察员一入职即开始独自跟项目,不知道工作重点。所以,项目一旦启动,必须要求监察员有一定的监察力度和监察质量,根据项目特点,让申办方/CRO明确其监察频率;重视前2~3名受试者的入组及随访,尤其是某些操作起来容易引发研究者出现理解偏差的项目。例如,我院呼吸专业组承接了一项“以安慰剂为对照,验证吸入用盐酸氨溴索溶液改善下呼吸道感染性疾病黏痰症状的有效性和安全性随机、双盲、平行对照、多中心临床试验”,方案和病例报告中要求记录“本病治疗史”。方案的本意是要求记录本次疾病发作后采取的所有治疗,但某些医师却理解为该疾病自患病以来的所有治疗措施。此时,如果监察员监察及时即可避免后续入组患者的记录出现偏差;如果监察员监察严重滞后,监察力度不够,后续入组患者的记录就会持续出现

\* 副主任药师,博士。研究方向:临床药理学。电话:029-84777631。E-mail:liulinna@fmmu.edu.cn

偏差,待发现时再请医师进行回忆并进行修正,则非常容易出现偏差,导致数据有误。

故监察及时可迅速发现问题并立刻着手解决,以免问题堆积难以处理;每次监察后需要给机构提供监察报告,便于机构了解项目的具体执行情况。

## 1.2 主要研究者以及项目所涉及到的全体人员均应真正从思想上重视临床研究

所有涉及到临床研究环节的相关人员,包括主要研究者(Principle investigator, PI)、研究医师、护士、技师以及负责检验、检查的辅诊科室,如检验科、放射科、超声诊断科、病理科,甚至配套的财务科均应从思想上重视临床试验,充分认识到临床试验工作高于一般临床诊疗。对于临床医师而言,日常的医疗工作可能更注重的是临床诊疗。例如同样是用于乙型肝炎(乙肝)治疗的药物,如果是一个已经上市的药品,那么也许患者确诊为乙肝即可以开具处方;但如果是一个正在进行II、III期临床试验的药物,试验方案可能会进一步要求患者必须是初治的、或者必须有6个月以上的乙肝病史、或者是某一特定基因型的患者等。此时,如果医师不注重病史询问,可能就会使不合格的患者被误纳入进来。再例如,有些研究者可能对入排标准掌握比较严格,但不注重方案规定的随访时间节点,认为只要受试者来随访即可,不注重督促患者按时随访,导致某些患者在研究方案规定的随访时间节点后的2、3个月才来随访。这样采集到的数据不能真实反映药品的具体情况,影响整体数据评价,故应该保证“在正确的时间做正确的事情”,将临床研究区别于一般临床诊疗。

## 1.3 机构在内部质控方面的作用

机构在申办方/CRO、研究者均良好完成自己工作的同时,才能更好地发挥内部质控的作用。机构的质控可以总结为“事前布控、过程监控、事后可溯”。目前各个机构都非常注重三级质控体系的建立和落实,不同的医院模式各异。例如有一级质控由专业组秘书承担、二级质控由机构办公室专职质控员承担、三级质控由机构办负责人承担的<sup>[1]</sup>;也有一级质控由专业组质控员承担、二级质控由机构办公室质控员承担、三级质控则是申办方的监察员承担的<sup>[2]</sup>;还有一级质控由专业组质控员承担、二级质控由专业组负责人承担、三级质控则由机构的专职质控员承担的<sup>[3]</sup>。笔者所在机构的三级质控模式如下:当专业组承接某项临床研究后,专业组会就该项目成立一个项目组,该项目组的负责人指定项目组中的一名人员来担任一级质控,可以是研究护士也可以是医师,但是该人员必须熟悉方案和要点,督促项目组成员严格按照方案实施,项目结束时该人员的一级质控任务解除;二级质控为专业组设置的一名相对固定的人员,负责专业所承担项目的质控,能指导一级质控人员开展工作,一般由专业组秘书担任;三级质控则由机构办公室专职质控员担任<sup>[4]</sup>。

虽然机构有专门的质控人员,但必须让各方明确两点:一是质控不是机构一方能够控制的,需要各方各司其职,做好自己份内的工作,质控才有意义;二是质控不是监察员、质控员实施的,质控是由项目负责人全面负责,各个研究者及其他参加临床试验的人员具体实施的。因而,具体参与临床试验的人员,包括医师、护士、技师、药物管理员、档案管理员以及辅诊科室相关人员按照方案和操作规程(SOP)的要求,做好自己的工作才是质控的第一要素。

## 2 三级质控体系的落实

### 2.1 项目组的一级质控

项目组一旦成立,应由项目负责人指定项目组中的一名成员作为一级质控责任人,该人员可以是项目组成员中资质合格的任何成员,包括医师或护士。该人员一旦承担了一级质控的任务,就必须熟悉所承担项目的试验方案及质控要素,掌握项目所涉及到的SOP。一级质控人员应认真把好药物临床试验内部质量控制的第一关。

一级质控人员应始终对临床试验的全过程进行质控,掌握药物临床试验的进度和试验过程中发现的问题,及时向二级质控、专业负责人报告,以便及时改进。其职责主要包括:(1)必须严格按照方案的要求对每一观察病例的纳入/排除标准、临床检验和检查、临床用药等的记录以及疗效判定等进行审查和核对,对发现的问题及时与研究人员取得联系并指导他们解决好问题。(2)审核知情同意书是否按“知情同意过程的SOP”签署,是否符合药品临床试验管理规范的要求;通过核对受试者的门诊或住院电子病历记录以确认研究者记录的源文件是真实、准确、完整的,并将源文件与病例报告表(CRF)进行核对,以确认CRF上的数据来源于源文件并和源文件一致。(3)每完成一份CRF,一级质控员在3个工作日内要进行一级质控,并填写质控表,同时在“质控员”处签名。

### 2.2 专业组的二级质控

每个专业组至少设置一名人员,负责专业组所承担项目的质量控制和质量保证。该人员一般由专业组秘书承担,具备主治医师以上资格,有一定的临床试验经验,能够指导一级质控人员开展工作。其主要职责包括:(1)负责对本专业所有参加临床试验的研究人员进行临床试验相关培训;(2)按时检查和监督各临床研究者执行临床试验方案、SOP及流程图的情况,及时纠正任何偏离研究方案的情况;(3)负责与机构办公室按期组织召开试验中期和后期的临床试验协调会,讨论并解决试验中存在的问题;(4)每一份完成的CRF经一级质控员质控后,二级质控在7个工作日内对CRF要进行复核,核对数据并签字。

### 2.3 机构办公室的三级质控

机构办公室设有专门的质控小组,有数名专职质控人员,机构的质控人员负责从项目准备直至结束全过程的质量控制。其工作主要包括:(1)根据项目特点和进度,制订相应的质控计划;(2)负责项目数据溯源性核查;(3)检查专业组试验药物的保管、发放、回收、退回是否符合要求;(4)督促和协助研究者及时上报不良事件(Adverse event, AE)和严重不良事件(Serious adverse event, SAE)并完成随访;(5)负责督促和接受监察员的访视。

具体工作流程如下:首先,当某个研究项目拟在我院开展时,机构办公室主任即指定一名质控人员全程负责该项目,在项目的准备阶段,协助主要研究者完成资料的递交和备案;在项目中心启动时,参加项目的中心启动会,在会议上要求PI明确研究者的职责分工,针对项目入组的是门诊患者还是住院患者来分别强调所有需要注意的问题,包括病案中对受试者参加临床试验过程的记录并提供相应的模板,知情同意书签署时的注意事项,影像学检查和热敏纸打印的报告单的刻盘和复印,临床试验的关键点及容易容易出错的环节,合并用药问题,SAE的报告及随访,特殊标本的留取、保存、运送等内

容。之后,该质控人员会针对每项临床试验的不同特点,根据方案要求及随访节点,制订相应的质控计划。项目一旦启动,立即着手跟进,该质控员会审核每一份CRF及研究病例、知情同意书,对数据进行溯源,尤其是影像学方面的,比如胃镜、CT。此外,重点关注住院病历中是否对患者参加临床试验以及知情同意进行了详细记录和说明,医嘱是否完整,对发现的问题进行记录,及时要求研究者进行修订或作出合理解释,机构的质控员不仅会将资料收回审阅,也会不定期去科室与医师、护士沟通,发现问题立刻处理并及时通报给所有研究者,避免类似问题再次发生。以上工作会形成多份质控记录,包括试验启动培训记录、试验启动质控记录、试验中期质控记录。

在所有受试者完成随访后,质控员会形成一个最终检查记录,对整个检查过程进行回顾。试验结束时,签署质量保证签认表和项目结题签认表,对资料归档、药品回收、经费到位情况进行确认,完成整个项目的质量监控。

### 3 体会

#### 3.1 质控的最终目的是解决问题,而非仅仅发现问题<sup>[5-6]</sup>

质控中发现问题及时与具体研究者沟通、确认,从而避免在后续研究中发生同样的问题。在不断的沟通与协调中形成良性循环,促进质量不断提升。

机构办公室针对各级质控人员发现的问题进行总结,召开由机构办公室人员、专业负责人、PI、专业组秘书及质控员参加的会议,就存在的问题进行沟通、交流,共同商定解决问题的有效方法和途径,并分头组织实施、有效执行。

#### 3.2 PI的重视程度及研究者的责任心是保证临床试验质量的基石<sup>[7]</sup>

PI一般是科室主任,工作繁忙,对整个试验的质量直接管理时间相对较少,所以在三级质控体系中首先应建立一个三级研究者体系,即PI-协调研究者-直接研究者。PI授权协调研究者来管理和协调试验<sup>[8]</sup>,协调研究者可通过指定和考核直接研究者来保证试验方案正确执行与数据的及时、准确录入。

#### 3.3 申办方/CRO 监察员的综合素质及监察频率在保证项目质量的过程中起着重要作用<sup>[9]</sup>

申办方/CRO的监察员的主要作用就是保证项目严格按照方案和药物临床试验管理规范的要求进行,监察员必须发挥其应有的作用,并非机构建立了三级质控体系之后,监察员就可以认为其工作职责减轻,从而减少检查频率和监察力度,将质量控制工作全部或部分推给了医疗机构。这不是机构建立内部质控体系的初衷,所以机构必须对监察员的工作进行监督和管理,了解其来访频率是否足够匹配试验进度,监察员是否有效开展了工作,对方案的执行情况、原始文件、数据资料是否进行了核实,是否了解药物的管理,对于近效期的药物是否进行了及时更换。

#### 3.4 加强机构内部质控

必须建立相应的机制让机构的三级质控真正落到实处,形成一种工作机制,采取项目专人负责、专项管理、定期检查,且各级质控的工作既有所交叉又应有所侧重,机构办公室应针对质控建立考核体系,奖惩分明,责任到人,才能保证质控工作真正起到应有的作用。

#### 3.5 做好中心启动工作是项目顺利实施的先决条件

中心启动会在保证项目的顺利实施和质量方面非常关

键,其不是一种形式<sup>[10]</sup>。首先,机构会要求启动会的人员包括项目涉及到的所有人员,不仅包括PI、医师,还应该包括护士,有特殊检查的还应包括技师与病理、检验及影像科室的相关人员。可能有的研究者认为,项目启动会培训只是一个形式,参加与否不重要,认为自己只要按照方案的纳入/排除标准操作即可。事实上,一个好的中心启动会是对试验方案的深入了解和探讨,被其他同事发现并提出的问题可能恰恰是自己没有重视和发现的,甚至可能是自己对该问题理解有误的,所以中心启动会是试验方案按规定实施的保证。其次,培训内容应该全面,不仅包括研究目的、纳入/排除标准,而且应强调临床试验的关键点及容易出错的环节、合并用药问题、SAE的记录、上报和随访问题等,还应强调药物管理人员如何做好试验药物的保管、发放、回收等工作,此外特殊标本的留取和保存、运送(比如鼻拭子、咽拭子的留取,厌氧菌标本的留取等),也是需要重点关注的内容。

通过几年的摸索和学习借鉴,我们建立了临床试验的全过程监管(启动前资料备案资料的整理和存档、试验启动培训、过程监控、结题签认),采取专人负责、专项管理、定期检查、全过程动态监控等措施,将质量管理工作贯穿于整个临床试验过程中,良好地保证了临床试验的质量。但是,对于临床试验质量控制最深的认识是:高质量的临床试验是做出来的,而非检查出来的。机构内部建立的质量检查控制体系是为了更好地配合研究者的工作,及时发现问题,解决问题,让临床试验质量真正得以保证;同时,机构和研究者也需要在实际工作中不断探索、完善和提高各自的工作,切实提升药物临床试验的质量。

### 参考文献

- [1] 耿琳,陈云飞,刘华.药物临床试验机构在药物临床试验质量保证体系中的重要作用[J].中国新药与临床杂志,2009,28(10):79.
- [2] 赵艳,张媛媛,王少华.临床试验“三级质控”管理模式的实践与思考[J].中国新药与临床杂志,2009,28(6):472.
- [3] 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.
- [4] 夏培元,修清玉,马金昌.药物临床试验实施与质量管理[M].北京:人民军医出版社,2009:20.
- [5] 赵艳,王少华,李杨.药物临床试验院内质控的关键点[J].中国新药与临床杂志,2011,30(5):397.
- [6] 王少华,张媛媛,赵艳.药物临床试验质量控制浅析[J].中国药房,2010,21(46):4403.
- [7] 陈舒茵,梁春才,韦斌,等.谈药物临床试验的质量控制[J].中国医药导报,2011,8(31):154.
- [8] 卢芳,陈仲琳,顾广羽,等.对加强药物临床试验院内质量管理的探讨[J].中国药房,2011,22(45):4235.
- [9] 蒋发焯,吴一龙,余细勇,等.药物临床试验机构对临床试验的组织管理和质量控制[J].医药导报,2011,30(3):400.
- [10] 彭鹏,元唯安,胡慧慧,等.我国药物临床试验质量管理规范实施过程中存在的问题及其对策[J].中国医院药学杂志,2012,32(24):2006.

(收稿日期:2013-08-14 修回日期:2013-10-11)