

性肾病综合征可降低患儿的血液黏滞度、血脂和尿蛋白,提高治愈率,减少并发症的发生,且经济方便,易被患儿接受,为基层医院肾病综合征患儿治疗提供了一个新的治疗手段。

参考文献

- [1] 江载芳,申昆玲,沈颖,等.实用儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2015:1729-1735.
- [2] 寻励,李志辉,段翠蓉,等.肾病综合征婴幼儿发生院内感染的因素分析[J].实用儿科临床杂志,2010,25(5):339-341.
- [3] 程佳,王永吉.维生素D功能的再认识[J].陕西理工学院学报(自然科学版),2014,30(3):53-55.
- [4] 梁慧开,周建华,仇丽茹,等.肾病综合征患儿血清25-羟维生素D的影响因素分析[J].中国循证儿科杂志,2014,9(3):201.

- [5] 王瑞,李旻,李婷,等.慢性肾脏病患者活性维生素D3缺乏及其原因探讨[J].中国医药导报,2011,8(12):14-17.
- [6] 叶青,方磊,李中洲.维生素D在慢性肾脏病治疗中的应用[J].现代诊断与治疗,2012,23(8):1321-1322.
- [7] 夏正坤.糖皮质激素的基础及其在儿童肾病综合征中的临床应用[J].国际儿科学杂志,2013,40(2):191-193.
- [8] 徐青,田秀巧,窦志炎,等.泼尼松对肾病综合征患儿骨组织I型胶原合成的影响及维生素D的干预作用[J].中华儿科学杂志,2002,40(12):748-749.
- [9] 吴俊,梅长林.活性维生素D在肾脏病领域的应用[J].实用药物与临床,2005,8(5):40-43.
- [10] 李龙英,李世云,张凤林.维生素D与初诊男性2型糖尿病患者并发血脂紊乱的关系研究[J].临床合理用药杂志,2013,6(35):5-6.

收稿日期:2015-09-06 修回日期:2015-09-25 编辑:王国品

· 临床研究 ·

药物临床稽查要点和常见问题分析

袁靖, 李玉玺, 陈云华

贵州泰邦生物制品有限公司研发部, 贵州 贵阳 550025

摘要: **目的** 讨论临床稽查的要点及常见问题分析,为临床研究提供参考。**方法** 归纳分析临床稽查的模式、程序和范围。根据以往心得体会,列举稽查要点和稽查员发现的常见问题,并就如何提高稽查人员、研究团队、CRO的工作质量展开讨论。**结果** 稽查模式分为临床试验机构稽查、项目稽查和官方正式稽查三种。稽查程序通常有准备与计划、查阅资料及有关文献、启动会、现场查看、询问相关人员、末次会议和沟通。稽查一般选用抽查的方式进行,最好的切入点需要结合具体情况而定。通过掌握临床稽查的要点,积累丰富的工作经验,提高稽查人员的综合素质,可以有效的发现临床研究已出现或可能出现的问题,以保证药物临床研究的质量。**结论** 开展临床稽查应掌握工作要点和常见问题。提高药物临床研究质量,需要着重从稽查入手。

关键词: 稽查; 临床研究; 药物临床试验; 药物临床稽查; 临床试验机构; 常见问题

中图分类号: R 95 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)12-1652-04

临床研究是新药研究开发的必经阶段和药品监管部门评价新药的重要依据,其作用无可替代。临床数据的缺失或失真、临床试验操作不规范均有可能延误药品注册上市,甚至导致新药的上市申请不被批准,相关研究者亦可能被禁止开展临床试验等。即便药品已经获批上市,也可能出现误导临床医生用药、疗效差、销量低,甚至退市的情况。因此,没有高质量、高可信度的临床研究数据,也就无法得到药政部门的认可和批准上市,也就没有了新药服务于临床患者的可能性。保证临床试验质量对新药上市的重要

性不言而喻。

药物临床试验质量控制的关键环节在于建立完善的组织管理体系、建立健全规章制度和科学规范的标准操作规程、严格执行《药物临床试验质量管理规范》和现行法规等^[1],采取建立药物临床试验监查员准入制度、三级质控制度、临床数据电子化管理、药物临床试验申报平台、临床研究协调员制度等控制措施,以全面保证药物临床试验的质量。国内不少临床研究机构在结合自身工作经验的基础上,分析药物临床试验质量控制因素及其影响因素,并提出相应对策^[2-3]。保证受试者的权益和药物临床试验的质量(科学性、可靠性、准确性和完整性)是药物临床试验质量管理规范(GCP)^[4]的宗旨,也是GCP的目标。GCP规范要求通过质量控制、监查、稽查和视察这四

个环节对药物临床试验的质量进行保证,环环相扣,其中稽查是指由不直接涉及试验的人员对临床试验相关行为和文件所进行的系统而独立的检查,以评价临床试验的运行及其数据的收集、记录、分析和报告是否遵循研究方案、标准操作规范、GCP 及其相关法规要求^[5]。笔者认为,提高药物临床研究质量,需要着重从稽查入手。

1 方法

归纳分析临床稽查的模式、程序和范围;根据以往工作的心得体会,列举稽查要点和常见问题;就如何提高稽查人员、研究团队、合同研究组织(CRO)的工作质量展开讨论。

2 结果

2.1 稽查模式^[5-6] 稽查模式主要分为 3 种:临床试验机构稽查、项目稽查和官方稽查,分别来自于试验机构、申办方、省级或国家药政部门。

2.1.1 试验机构的稽查 主要有履行 GCP 质量管理的需要执行的例行稽查,系统内部检查和官方现场核查前的项目专项稽查 3 种情况。

2.1.2 申办方稽查 主要是为了确保试验中心按照法规和方案的要求开展研究,称为常规稽查,个别情况下也可能为了某种原因而进行的为查清楚问题的真相,称为有因稽查。一般申办方和(或)试验机构了解到药政部门将进行稽查,他们就会先进行项目稽查。一旦发现问题,申办方和(或)试验机构会要求研究者尽可能进行弥补和完善,通过培训避免再次发生类似问题。

2.1.3 官方稽查 其目的主要在于审评企业递交的注册申报资料中临床报告的科学性和真实性,保护受试者权益和安全性不受到损害,评估试验中心对法规、指导原则和试验方案的遵守程度。

2.2 稽查程序^[5] 稽查程序通常有准备与计划、查阅资料及有关文献、启动会、现场查看、询问相关人员、末次会议和沟通。比较容易被忽略的环节是与相关人员的交谈,交谈对象应包括临床研究监查员(CRA)、临床研究协调员(CRC)、项目经理、研究护士、研究者等,了解其各自对试验方案、SOP 和相关临床操作的熟悉程度。通过这个环节,稽查人员可了解实际发生情况,有助于找到问题的根源并提出解决办法。稽查一般选用抽查的方式进行,在选择稽查对象时主要考虑的因素有:(1)组长单位;(2)入组病例数最多的中心;(3)入组速度最快的中心;(4)不良事件(AE)或严重不良事件(SAE)最多或最少的中心;

(5)在过去的稽查中存在较大问题的中心;(6)已发现问题迹象的中心,常见于有因稽查。

稽查工作切入的时间点需要结合项目的具体情况和申办方的要求,通常会选择在入组前(培训)、组长单位首例或首 5 例入组后、每个中心入组完成 1/3 后、每个中心入组完成 2/3 后、全部入组完成后、全部研究完成后和药政部门现场核查前。

2.3 稽查范围 工作范围涉及试验所得数据真实性、试验方案的科学性和伦理安全性、所得试验数据与临床实际情况的一致性和逻辑相关性,按照 GCP 规范和 SOP 的科学性和合规性。具体内容包括医院硬件条件和试验相关的管理制度、伦理审查和合同签署、全部试验文件(知情同意书、出入院病历、研究病历、病例报告表、研究者文件夹、SOP、仪器设备校准及验证记录、计算机系统的开发及验证文件、总结报告等)的记录与存档、设盲文件和随机性、药品和血样的管理等。

2.4 稽查要点 稽查是一份对从业人员综合素质要求较高的工作,需要经验丰富、知识全面、沟通得法、能抓住工作的重点与难点,并掌握相应技巧。根据笔者心得,现简要归纳稽查工作要点如下。

2.4.1 稽查前准备充分 提前与 CRA 协调适宜的时间和办公地点,确定后做好相应的行程安排。熟悉试验方案,查阅资料和文献,做好相应的知识储备,制订合理的稽查方案并告知被稽查的对象。稽查第 1 天,如实际情况允许,尽可能在研究团队内部召开个简短的启动会,使研究者了解本次稽查的目的、范围、内容和程序,以及需要他们配合的工作,更重要的是做好研究团队的思想工作,使接下来的稽查工作可顺利开展。一个好的启动会是稽查成功的一半。

2.4.2 稽查中方法得当 需要稽查内容纷繁复杂,需抓住工作的重点与难点,并掌握相应技巧。笔者建议,首先采用“纵向排查”的方法抽查部分病例的完整资料,随后以某一事件为轴进行“横向比对”或“逻辑梳理”。纵向排查通常会关注所抽查病案是否符合方案中规定的入组/排除标准、检查项目是否完整、各项操作是否符合试验操作流程图规定的顺序、合并用药是否符合方案中的相关要求、不良反应事件的医学判定、及时报告和跟踪等。横向比对或逻辑梳理通常以试验操作顺序或以某一事件为轴,重点关注相关的试验操作和原始记录是否符合逻辑关系。比如以某一受试者使用药品情况为线索,需注意比对药品库存表、药品领用表、药品回收表、配药记录、出入院记录、原始病历、病例报告表(CRF)等。以受试者合并用药为例,需关注出入院记录、原始病历以及 CRF 的

相关记录等,特别是体格检查、化验结果、用药记录等。另外,稽查过程中还应现场查看设备和记录,进行数据溯源,并向相关人员现场了解实际操作细节。

2.4.3 稽查后沟通跟进 稽查结束后最好能召开简短的末次会议,就已发现的问题与研究团队进行逐一沟通,主要是提供解释和澄清的机会。稽查员也有犯错的时候,或者由于沟通不到位造成的误解,在提笔撰写稽查报告前双方的充分沟通直接决定了后期纠正措施与预防措施的实施效果。

2.5 常见问题 稽查中出现的问题因项目的具体情况不同而各不相同,常见问题主要集中在伦理审查、知情同意书签署、实验室检测、数据逻辑关系、试验操作、数据记录、仪器设备的使用和校验、药品和血样的保存、文件的保存等。笔者简要归纳如下。

2.5.1 伦理审查 伦理委员会成员人数和组成结构不合理;伦理审查批件信息不够全面和规范;修改方案在正式获得伦理委员会批准前已开始执行。

2.5.2 知情同意书签署 未获得受试者对更新知情同意书的知情同意,或使用了错误的知情同意书版本,丢失或不完整却没有任何相关的书面解释,受试者没有亲自签署日期,筛选失败的受试者没有知情同意书等。

2.5.3 实验室检测 报告缺页;研究者没有在本实验室报告上签名和(或)日期,或没有及时签署报告,且间隔时间较长;使用印章代替手写签名;对 NCS/CS 医学判定不准确,或反复修改;没有在医嘱上勾选方案要求的全部检查项目;生物标本发生溶血、泄漏,导致关键项目无法检测或可疑结果无法复测;为了个人操作方便,研究护士提前 1 天甚至几天准备好多条码和试管,导致系统和记录中显示其采样时间超窗;没有记录准确的采血时间;因工作繁忙,未能及时送样,且未妥善保存,无相关记录。

2.5.4 数据逻辑关系 药品领用表、药品回收表、药品库存表、配药记录、出入院记录、原始病历、CRF 等无法完全一一对应,无法反映药品实际使用情况;身高、体重等患者信息在出入院记录、原始病历和 CRF 的记录差别较大。

2.5.5 试验操作 知情、筛查、入组和试验给药的时间有交叠,特别是入组与排除标准对应的筛查结果未完全获得的情况下已入组给药;针对新版方案获批生效后入组的患者,研究者未按照新方案开展研究;由于未及时记录,当研究团队中人员出现变更或任务分配变化,相应的任务分配表、培训记录表、研究方案签字页等签署时间可能与实际情况不符。

2.5.6 数据记录 研究者和 CRA 没有确认病例报

告表数据的准确性和完整性、可读性,以及遗漏、不符和修改项是否按照医院流程、SOP 和 GCP 处理妥当;研究者已授权 CRC 转录 CRF,CRC 转录 CRF 后仍代研究者签字;研究者没有及时对试验数据的记录进行确认,特别是入组前筛查数据。

2.5.7 仪器设备的使用和维护 缺失仪器保养、维修、校验记录和档案等文件;更换试剂盒或仪器后,没有及时在机构备案。

2.5.8 药品和血样的保存 没有储存在安全可靠、只有研究团队成员可以进入的地方;温度记录上没有明确储存冰箱号码和地点;为了第 2 天入组受试者给药方便,提前将试验药品放置在易取不受控的地点;销毁记录缺失或不完整,或与用药记录、库存记录无法对应;温度记录仪没有经过校验;在周末和法定假日,试验药品没有温度监控和记录,也没有任何温度异常的报警措施。

2.5.9 文件的保存 缺失部分 GCP 要求的重要文件资料;没有储存在安全可靠、只有研究团队成员可以进入的地方;将研究者文件夹保存在机构办公室,距离科室较远;未经研究者许可,将临床试验带回办公室或家中;不同项目的试验文件保存在同一文件柜内;“防虫、防火、防盗”三防措施不足。

3 讨论

自 1999 年 GCP 规范实施以来,对临床试验的伦理、科学性与效率等各方面要求不断提高。然而,研究医生、护士、药剂师、检验师及试验机构的管理人员需要花费大量的时间履行自身的职责,分身乏术,投入精力不足,这带来很多具体问题,严重影响 GCP 执行、项目进展和受试者受益。故需要有人从整体上协调和把控临床试验的进度和质量。临床协调员的确可以从具体事务的角度解决医生分身乏术的问题,这一点已得到行业内人士的普遍认同。笔者认为,在国内临床协调员工作质量亟待提高的情况下,需结合多方临床稽查的力量,才能切实保证研究的质量,保障受试者的权益。现在,临床稽查已经越来越引起申办方、研究机构,甚至官方的重视,不过稽查的覆盖范围、专业性和力度还远远不够。

作为一名合格的稽查员,应具备过硬的业务技能,熟悉 GCP 规范和其他相关法律法规,熟悉医院开展临床研究的流程和手续,熟悉各项研究资料并具备加以评估的能力和和经验,具备良好的沟通技巧和协调能力、评估和解决实际问题的能力等。目前,国内具备上述资质和能力,且经验丰富的优秀人才十分有限,申办方和研究机构人才紧缺,很难自己开展稽查

工作,这时第三方稽查公司应运而生。它类似于新药临床试验实施过程中的“工程监理”角色,利用累积的专业知识和经验,能够在试验过程中客观的发现发现问题并对纠正措施与预防措施提出专业建议,帮助委托方获取真实、全面的临床试验数据。委托方一般情况下是申办方,越来越多的投资公司也在利用这种方式来客观评价拟投资项目的真实市场价值。从行业长期良好发展的需求来说,第三方稽查需要注重素质和综合能力的自我提高,建立较高的行业准入制度和行业标准,坚定公正不伪的立场,加强行业内监督,以得到药政部门和业内同僚的广泛认可。

此外,笔者认为临床稽查工作不应仅仅局限于担任事后检查员的角色,无论是申办方还是研究机构都需要植入并加强“全程稽查”的概念。所谓“全程”,是指稽查可以从中心选择起步,直至研究全部结束。比如,稽查人员可协助申办方确认研究中心是否具备方案中要求的硬件条件,是否具有足够的人员配备、较高的合作意向和成熟的项目经验等。稽查人员最好能参与申办方与 CRO 机构、研究中心的合同谈判过程,从法律法规角度保证合作的顺利进行。在国内开展的临床研究过程中,科室启动会是最容易被忽略的环节,通常流于形式,条文式的宣讲,科室医生姗姗来迟或频繁进出会场,心不在焉。如果稽查人员介入并采取切实可行的措施,以提高科室启动会的质量,比如提高方案宣讲的水平,强调方案的重点和难点,吸引研究医生的关注度,引发热烈的讨论,并制定适合科室实际情况的一些落地措施,如针对不同工作职责准备相应的小卡片随身携带等,能在很大程度上保证后续工作的质量和进度。当然,从项目进度管理和体系评价的角度,稽查全程介入、全程质控就更加理想,稽查工作也会因此变得更加轻松和有效。

当然,稽查并不是保证临床研究质量的唯一有效途径。研究中心、研究者、CRA、CRC、第三方稽查和申办方多方的紧密配合,是高速度、高质量的完成临床研究必不可少的条件,这就要求研究者和研究机构积极主动对待稽查。稽查的目的不是为了找出问题,而是为了解决问题,毕竟顺利通过官方稽查和中心检查并不是我们唯一的目的。研究机构应在稽查后做好归纳分析,对于出现的问题要认真总结,从制度更新、系统改进的角度去避免再犯相同的错误,特别应注意加强医院内部不同科室的协同配合,保证数据的科学性、真实性和可溯源性^[7-10]。与此同时,研究团队应加强对国内 GCP 法规和人用药品注册技术要求

国际协调会(ICH)、美国食品药品监督管理局(FDA)、欧盟(EU)相关指导原则的学习,加强行业内经验交流,提高行业整体业务水平,增强 GCP 规范意识。专家认为,作为一名合格的研究者要建立起具有高质量和高效率的团队,并永远遵循 GCP 及受试者第一的原则,才能真正保障临床试验的高质量^[11]。

与此同时,提高 CRO 机构的服务质量也至关重要。CRO 过度商业化,没有真正站在如何确保实验质量的角度去开展工作;业内没有足够的考核 CRO 资质的制度和体系,行业监督严重缺失;CRC 和 CRA 以年轻人为主,缺乏足够的沟通技巧和经验,缺乏足够的分析和判断问题的能力,人员流动性高,其工作质量和效率令人担心。特别是近年出现的 CRC 扮演的角色在高质量的临床研究中日益受到药物临床试验机构和申办方的重视^[12]。如何提高 CRC 和 CRA 的职业素养和责任心,提高项目经理的管理水平,提高行业准入门槛与加强 CRO 行业监督,这些都是稽查无法单方面解决的难题,需要引起业内各方的重视。加强临床研究的质量,需要官方的正确引导和支持,更需要业内各方人士的共同努力。

参考文献

- [1] 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):4403-4405.
- [2] 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):154-156.
- [3] 刘杨,李国信. 药物临床试验质量控制及相关因素调查分析[J]. 中国临床研究,2015,28(5):664-666,672.
- [4] 药物临床试验质量管理规范[J]. 中国医药导刊,2003,5(5):367-372.
- [5] 田少雷. GCP 对药物临床试验的质量保证[J]. 中国新药杂志,2002,11(11):825-829.
- [6] 范大超. 浅谈临床试验的稽查[J]. 中国处方药,2010(102):70.
- [7] 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):400-402.
- [8] 武小军,李欣. 我国药物临床试验机构的发展与现状[J]. 中国药物经济学,2009(2):36-41.
- [9] 陈寅莹,吴萍,王阶. 我国药物临床试验机构现状分析[J]. 中国中药杂志,2014,39(16):3208-3210.
- [10] 曹彩,熊宇宁. 药物临床试验机构的管理[J]. 中国临床药理学杂志,2011,27(12):992-996.
- [11] 朱俊. 如何在中国开展临床试验(三)——一个临床研究者的经验分享[J]. 中国处方药,2010(104):12-13.
- [12] 余彬,陈雁,张瑞明. 临床研究协调员在药物临床试验过程中的工作职责与经验[J]. 华西医学,2012,27(6):812-814.

收稿日期:2015-07-20 修回日期:2015-08-15 编辑:王国品