

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.18.002

肿瘤药物临床试验质控检查问题回顾性分析*

雷宇, 吴琼, 梁雪红, 徐小惠

(广西医科大学附属肿瘤医院药物临床试验机构, 广西南宁 530021)

摘要:目的 提高肿瘤药物临床试验质量。方法 收集2019年医院药物临床试验机构的肿瘤药物临床试验质控检查结果,根据《药物临床试验数据现场核查要点》标准对发现的不合格问题进行归类分析。结果 2019年医院药物临床试验完成质控检查68次,发现存在违反核查要点的的核心问题7个168项,其中临床试验过程记录及临床检查、化验等数据的溯源问题最多(84项,50.00%),其次是临床试验条件和合规性问题(28项,16.67%),再次为受试者筛选/入组相关数据链的完整性问题(22项,13.10%)。结论 该院肿瘤药物临床试验质控检查中发现,临床试验数据溯源、数据链的完整性、临床试验条件和合规性等方面存在一定问题,应通过完善试验设计,加强人员培训,强化各级质控,以确保试验质量及受试者权益。

关键词:肿瘤药物;临床试验;质量控制;药事管理

中图分类号:R95;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)18-0005-04

Retrospective Analysis on Quality Control Inspection in Clinical Trials of Tumor Drugs

LEI Yu, WU Qiong, LIANG Xuehong, XU Xiaohui

(Clinical Trial Base Office, Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital, Nanning, Guangxi, China 530021)

Abstract: Objective To improve the quality of clinical trials of tumor drugs. **Methods** The results of quality control inspections of clinical trials of tumor drugs in the hospital in 2019 were collected; the unqualified problems were classified and analyzed according to the standard of "Key Points of On-Site Inspection of Clinical Trials of Drugs". **Results** In 2019, 68 quality control inspections on the clinical trials of drugs were completed in the hospital, and 7 unqualified problems with 168 items violating the "Key Points of Inspection" were found. Among them, the traceability of clinical trial process records, clinical inspections, and laboratory data were the most (84 items, 50.00%), followed by clinical trial conditions and compliance issues (28 items, 16.67%), then the completeness of the data link related to the screening/entry of subjects (22 items, 13.10%). **Conclusion** It is found that there are many problems in the traceability of test process records and inspection data, the integrity of data chain related to screening/enrollment, clinical trial conditions and compliance in the inspections of clinical trials of tumor drugs in the hospital. Through improving the test design, strengthening personnel training and education, strengthening quality control at all levels, to ensure the test quality and the rights and interests of the subjects.

Key words: tumor drugs; clinical trials; quality control; pharmaceutical management

药物临床试验是药品研发的关键环节及药品审评、审批的重要依据。由于肿瘤疾病特点、药物本身特性等原因,抗肿瘤药物的使用常存在较大风险,更需高质量、规范化的临床试验来验证^[1-2]。2015年7月,原国家食品药品监督管理总局(CFDA)启动了药物临床试验数据核查程序,坚持自查纠错从宽、被查处从严、严惩故意造假、允许规范补正的原则,确认试验符合药物临床试验质量管理规范(GCP)和试验方案的要求,确保受试者的安全和权益^[3-4]。2015年11月,为了规范数据现场核查,CFDA制定了《药物临床试验数据现场核查要点》(简称“核查要点”)。自实施以来,我机构按“核查要点”要求对医院抗肿瘤药物临床试验进行质控,现对2019年度我机构质控中发现的不合格问题进行回顾性分析,旨在结合药物临床试验监督检查新形势,为提高肿瘤药物临床试验质量水平提出建议。现报道如下。

1 资料与方法

收集2019年度我机构对肿瘤药物临床试验质控检查中发现的不合格问题,根据《国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告(2015年第228号)》要求,对质控不合格问题进行分类,采用Excel 2010软件对所有数据进行统计和分析。

2 结果

我机构2019年度共完成66次肿瘤药物临床试验质控检查,发现涉及违反“核查要点”的问题有7个、168项。数量排前3位的问题分别为问题4(84项,50.00%),问题1(28项,16.67%),问题2(22项,13.10%)。详见表1。

3 讨论

3.1 临床试验条件和合规性

由于抗肿瘤药物及受试人群的特殊性,设计临床试

*基金项目:广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题[Z2014247]。

第一作者:雷宇,男,壮族,大学本科,副主任药师,研究方向为药物临床试验及临床药学,(电话)0771-5778582(电子信箱)1147112852@qq.com。

表1 肿瘤药物临床试验质控检查不合格问题统计结果($n=168$)

问题	内容	数量(项)	占比(%)
1. 临床试验条件和合规性	1) 伦理审查记录的原始性及完整性	3	1.79
	2) 临床试验合同经费与试验开支不一致或不可溯源	2	1.19
	3) 申办者/合同研究组织承担相应职责的文件和记录不完整	9	5.36
	4) 研究方资质文件和研究资料不完整	14	8.33
2. 受试者的筛选/入组相关数据链的完整性	1) 纳入、排除标准及相关病史资料不完整	4	2.38
	2) 鉴别代码表或筛选表、体检等原始记录涵盖受试者身份鉴别信息错漏	3	1.79
	3) 参加试验人员资质资料及授权书签署不完整	15	8.93
3. 知情同意书签署与试验过程的真实完整性	1) 知情同意过程、记录及知情同意书签署不完整、不规范	6	3.57
4. 临床试验过程记录及临床检查、检验等数据的溯源	1) 临床试验原始记录不完整	6	3.57
	2) 病例报告记录的临床试验过程与执行方案不一致	10	5.95
	3) 病例报告与检验科、影像科、心电图室、内镜室(LIS及PACS等信息系统)等的检查数据不一致,且不可溯源	1	0.60
	4) 病例报告中的数据与信息 with 医院信息系统住院病历中入组、知情同意、用药医嘱、访视、病情记录不一致	8	4.76
	5) 门诊受试者的病例报告中入组、访视、病情记录等信息与门诊病历(研究病历)记录不一致	2	1.19
	6) 受试者用药的原始记录的完整性及原始性存疑	24	14.29
	7) 病例报告的不良事件(AE)的记录及判断与原始病历不一致,漏记AE	33	19.64
5. 病例报告与违背方案及严重不良事件(SAE)等关键数据	1) 病例报告合并用药记录与门诊/住院病历记录不一致	5	2.98
	2) 合并使用违禁药物	4	2.38
	3) 病例报告偏移/违背方案的相关记录与门诊/住院病历记录不一致	3	1.79
	4) 病例报告中发生的SAE处理和报告记录,与原始病历(住院病历、门诊/研究病历)、总结报告不一致	2	1.19
6. 试验药物管理与记录	1) 试验疫苗运输和储存过程中的温度记录不符合要求或不规范	3	1.79
	2) 试验疫苗接收、保存、发放、使用和回收的原始表设计不合理,记录不完整	3	1.79
7. 临床试验的生物样本采集、保存、运送与交接记录问题	1) 生物样本采集、预处理、保存、转运过程的原始记录不完整,记录不规范	8	4.76

验时尤应重视科学性、安全性和可操作性^[1],伦理审查作为审核试验方案及知情同意书设计的重要环节,审核过程应严谨、记录完整。但本次质控中发现存在伦理会议记录无主审委员意见、无主委及记录员签字确认等问题,对此,应配备专职秘书,完善审查制度及标准操作流程,规范伦理审查原始资料的记录、保存。还发现受试者补偿费用发放无记录或证明文件,对此,伦理委员会应加强对知情同意书有关受试者的合理补偿、受到损害时的治疗和赔偿内容的重点审查,研究者实施中应完善补偿发放记录。申办者/合同研究组织应承担相应职责的文件、记录不完整问题,如随访信未存档、监查次数与分中心小结不一致等。虽GCP及相应方案等对监查员的职责均有要求,但因其流动性大、国内无统一培训及工作模式、专业能力参差不齐等,各机构的监管力度普遍不足,有待改进。最后是研究方资质文件的保存完整性问题,如实验室资质证书不完整,更新版本的方案未保存等,对此,研究者应提高文件管理意识,建立专用文件夹并分类,专柜专锁存放,无法收集的资质文件,及时与各方沟通解决。

3.2 受试者筛选/入组相关数据链的完整性

筛选/入组相关数据链的完整性直接影响临床试验的质量与真实性^[4]。本次质控检查发现该部分问题比例较高,包括涉及纳入及排除标准的相关病史资料不齐全问题,如肿瘤患者病程无体力状况评分、外院相关病史资料不全。由于肿瘤临床试验纳入、排除标准要求更多、更高,提高对其原始资料收集及记录的重视程度,入组前逐条核对,对于减少误纳、保证数据链的完整性很重要。还发现鉴别代码表或筛选表等存在受试者身份鉴别信息(如姓名、联系地址)错漏。立项审查时应注重鉴别代码表等设计的身份鉴别内容是否满足相关要求^[2],录入身份信息时认真核对原始资料。此外,试验人员专业资质、培训及授权问题也较严重,如未授权的医师参加试验、试验人员执业证书过期、无GCP证书。虽然各中心的肿瘤药物临床试验大多存在项目密集、人员普遍不足等困难,但必须克服,临床试验相关任务必须是具有相关资质的人员方可胜任^[3],包括专业资质、研究工作经历和GCP培训等,并且授权分工明确,职责清晰。

3.3 知情同意书签署与试验过程的真实完整性

由于肿瘤患者及其家属特殊的心理状态,以及对疾病认识程度的差异,在接受试验前应有充分的知情权,予以充分的时间考虑,自愿参加,不受其他隐性诱导或胁迫^[1],该系列知情同意过程应规范、记录应完整。但本次质控检查中发现知情同意书无伦理联系人电话、版本更新后未补签、病程中知情过程记录不完整等问题。应针对知情同意过程的关键点,加强对研究者的重点宣教;双方注意签署的规范性,文书妥善保存;对知情同意过程的记录应及时充分,包括知情时间、试验内容、受试者问题、理解程度、知情同意书的版本等。

3.4 临床试验过程记录及临床检查、检验等数据的溯源

临床试验最关键的部分就是其过程记录及试验产生的检查检验数据,要保证试验质量和药物有效性,必须首先确保其真实性,这也是数据核查的重点^[4]。本次质控检查中发现,试验过程记录及数据溯源的问题占比最高,包括:1)原始资料及记录的完整性问题。如原始报告单缺漏,无研究者确认,未对日记卡不适描述核实及记录等。通过对研究者加强培训,增强其数据溯源及记录的意识,可减少错漏,并建立激励机制及研究者评价系统,作为未来选择主要研究者的依据^[5],提高质控及监查的质量及数量。2)原始记录一致性问题。如病程记录的生命体征与护理记录不一致,试验原始记录如存在多种源数据。可设置源数据鉴认表,且各记录保持一致。3)原始记录完整性问题。如病程漏记录合并用药。临床试验的安全性信息主要由研究者负责收集、判断、记录、随访和报告^[6],记录不完整考虑与研究者的方案不熟悉,对试验过程记录要求认识不足,加之日常工作繁忙有关。另外,不良事件(AE)的记录及判断错漏占比也很高,如无常见不良反应术语评定标准(CTCAE)分级、未跟踪记录转归,由于肿瘤药物临床试验出现AE可能性和概率更高^[7],各方对AE判断尺度、标准和方法认识不统一^[8],导致AE的规范化判断、记录及统计存在困难^[9],加之多数研究者收集AE常仅通过随访问诊、检查结果等,易忽略外院的就诊记录、日记卡等其他收集方式,这些都可能造成AE记录的错漏。

3.5 病例报告与违背方案及严重不良事件(SAE)等关键数据

本次质控检查中发现,合并用药与原始记录不一致、合用违禁药问题,如病程漏记日记卡记录的合并用药,病例报告表漏记录合并用药,未记录合并用药的原因。研究者收集合并用药的方式不全,是临床试验在收集合并用药过程中的一个不利因素^[9]。另外,方案偏移/违背方案的处理也不规范,如方案偏离无伦理备案或递交信未存档,严重方案违背无伦理审核意见。研究者和

受试者依从性的高低是影响临床试验依从性的主要因素^[10],其中,影响研究者方案依从性的主要原因为研究者自身因素和试验方案/病例报告表设计存在缺陷两大方面。研究者在试验中会根据经验处理问题,当临床经验与试验方案不一致,或不熟悉方案和相关标准操作规程时,就易出现方案违背。加强培训是减少方案违背的重要手段,包括临床试验基本要求和实施具体环节等培训。还有SAE处理、报告和记录问题,如上报SAE无回执,病程未记录院外的死亡SAE。SAE的及时上报关系到对药物严重副作用的及时监测,能否及时采取措施降低受试者风险,对受试者进行损害赔偿,维护受试者权益等^[11],建立SAE报告表填写指引,加强研究者培训及患者宣教,才能更及时、准确地上报SAE。

3.6 试验药物的管理和记录

由于肿瘤试验药物的可能毒性大、高危种类多、使用频繁、价格昂贵、运输保存要求高等诸多问题,医护人员和患者可能风险较高,其药物管理对策应具有特殊性^[12]。本次质控检查中发现的该类问题有药物管理各环节的记录不完整,运输和储存温度记录不规范,超温未有申办方评估意见及处置证书等。对此,应实现肿瘤试验药物的中心化管理,完善药物管理制度及标准操作流程,统一中心化药物管理表格,完善原始记录;配备远程温湿度监控系统,超温报警时及时隔离、评估及处置,保证冷链运输、存储的记录完整。

3.7 生物样本的采集、保存、运送与交接记录

临床数据依靠样本数据支撑,生物样本对肿瘤药物临床试验至关重要。另外,生物样本不仅包含受试者用药信息,也包含重要的遗传信息^[4],为此,国务院、科技部出台了系列法规,对我国人类遗传资源采集、收集、买卖、出口、出境行为进行规范化管理,这也使生物样本成为数据核查重点。本次质控检查中发现,生物样本离心处理表无样本编号及离心时间等问题。对此,应完善生物样本系列表格的设计,加强对临床协调员及研究护士培训,严格遵循遗传资源法规,按照实验室手册要求操作,完善各环节的记录,如采集、离心时间,放置冰箱和取出标本时间等,并签名签日期确认,直至剩余样本销毁,保证样本存放的冷链条件合规、记录完整。

3.8 结语

我院肿瘤药物临床试验处于不断学习及进步阶段,机构质控检查中仍发现临床试验数据溯源、数据链的完整性、临床试验条件和合规性等方面存在一定问题。随着数据核查标准的不断提高,新版GCP(2020年版)也即将实施,因此,为适应新形势下的监管要求,今后临床试验工作实施中,需完善试验设计,加强人员培训,强化各级质控,确保试验质量及受试者权益,各方共同努力,为安全、有效的肿瘤药物上市保驾护航。