

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)08-0001-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.08.001



# 某院药物临床试验质量控制存在的问题及改进措施\*

潘辛梅, 谢林利, 马攀, 谢江川, 曹丽亚, 陈勇川<sup>△</sup>

(中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院, 重庆 400038)

**摘要:**目的 为药物临床试验机构相应质量控制体系的建立提供参考。方法 查阅文献及《药物临床试验机构管理规定》和2020年版《药物临床试验质量管理规范》(GCP)等现行法规,总结某院2019年和2020年药物临床试验在研项目质量控制(2019年共66项,进行质量控制204次;2020年共58项,164次)中发现的问题,并探讨改进措施。结果 该院2019年和2020年药物临床试验在研项目中接近一半(45.45%,46.55%)存在问题,影响统计分析集人群划分、数据真实性和完整性、受试者权益和规范性,且2020年仍有新增问题。药物临床试验中仍存在重大方案违背、关键数据错误、使用违禁药品、门诊病历不能溯源等重大问题,其中2019年最多见的为违背纳入排除标准(10项,15.15%),2020年最多见的为关键数据填写错误、记录填写不及时、随访超窗(均为8项,13.79%)。分析原因,与研究者团队培训不足,机构办人员配备不足、工作模式有待改进,机构对临床研究监查员(CRA)/临床研究协调员(CRC)团队的管理和支持不足,疫情影响等因素有关。结论 该院药物临床试验质量控制欠佳,建议进行针对性改进,进一步完善相应机构质量控制体系。

**关键词:** 药物临床试验;质量控制体系;疫情防控;药事管理

## Problems in Quality Control of Drug Clinical Trials in a Hospital and the Improvement Measures

PAN Xinmei, XIE Linli, MA Pan, XIE Jiangchuan, CAO Liya, CHEN Yongchuan

(The First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China 400038)

**Abstract: Objective** To provide a reference for the establishment of corresponding quality control systems in drug clinical trial institutions. **Methods** Through reviewing literature and current regulations such as the *Regulations for the Administration of Drug Clinical Trial Institutions* and *Good Clinical Practice (GCP, 2022 Edition)*, the problems found in the quality control of drug clinical trial research projects in a hospital in 2019 and 2020 (A total of 66 projects with 204 times of quality control in 2019; A total of 58 projects with 164 times of quality control in 2020) were summarized, and the improvement measures were investigated. **Results** Nearly half (45.45%, 46.55%) of the drug clinical trials in the hospital in 2019 and 2020 had problems, which would affect the division of statistical analysis set population, data authenticity and integrity, subject rights and regulatory, and there were still new problems in 2020. There were still significant problems in drug clinical trials such as major program violations, key data errors, use of banned drugs, and non-traceability of outpatient medical records. The most common problems in 2019 were violations of the inclusion and exclusion criteria (ten projects, 15.15%), while the most common problems in 2020 were key data filling errors, untimely record filling, and broadened follow-up window (eight projects in each problem, 13.79%). The reasons were related to insufficient training of the researcher team, inadequate staffing of the institution's office, work models that need to be improved, inadequate management and support of the clinical research associate (CRA)/clinical research coordinator (CRC) team by the institution, and the impact of the epidemic. **Conclusion** The quality control of drug clinical trials in this hospital is poor, and targeted improvements are recommended to further improve the quality control system of corresponding institutions.

**Key words:** drug clinical trials; quality control system; epidemic prevention and control; pharmaceutical management

临床试验是新药研发的必经阶段,其质量管理是保证过程规范,数据和结果科学、真实、可靠,保护受试者权益和安全的重要手段<sup>[1]</sup>,应贯穿临床试验全过程<sup>[2]</sup>。2015年7月,原国家食品药品监督管理总局关于开展药物临床试验数据自查核查的公告中总结了此前3年核查中发现问题<sup>[3]</sup>,涉及参与临床试验的各方,涵盖试验各环节,临床试验机构管理力度不足是造成这些问题的原因之一<sup>[4]</sup>。根据《药物临床试验机构管理规定》<sup>[5]</sup>和2020年版《药物临床试验质量管理规范》

(GCP)<sup>[1]</sup>等现行法规,药物临床试验机构办公室(以下简称机构办)具有项目管理、培训、制订管理制度与标准操作规程(SOP)、质量管理等职责,质量控制(简称质控)是机构办对临床试验质量管理的重要手段<sup>[6]</sup>。我院机构办质控员从试验项目启动会开始参与,主要对试验项目全过程进行首例质控、中期质控、结题质控和触发式质控,其中前三者均属常规质控,触发式质控则是指在临床试验实施过程中,出现特殊情况[如连续发生严重不良事件(SAE)、严重的方案违背/偏离及其他非

\*基金项目:重庆市技术预见与制度创新项目[estc2018jsyj-zdcxX0079]。

第一作者:潘辛梅,女,硕士,主管药师,研究方向为药物临床试验质量管理,(电子信箱)993725117@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者:陈勇川,男,硕士,副主任药师,研究方向为抗菌药物的临床药理和药物临床试验,(电子信箱)zwmcy@163.com。

常规、非预期情况]时,为保护受试者权益,保证临床试验质量和数据的真实性与有效性,确保受试者安全与临床试验的规范、真实、科学性而进行的质控<sup>[7]</sup>。质控中仍发现众多问题,影响药物临床试验质量。在此,总结我院机构办2019年和2020年质控中发现的问题,分析影响因素,结合疫情防控提出改进建议,建立完善的质控体系,以帮助改善机构管理,为新机构建立质控体系提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

收集我院机构办2019年和2020年药物临床试验在研项目质控中发现的问题,结合在研项目数量、质控次数、质控发现问题数量(及具体问题分布),分析问题产生原因,并提出改进建议。

## 2 结果

我院2019年和2020年全年分别有在研项目66项、58项,机构办分别进行质控204次、164次,存在问题项目启动年份分布情况见表1。与2019年相比,2020年在研项目均未出现知情签署不规范的问题,但新增门诊病历无法溯源和药品超温未报伦理的问题,存在其余问题的项目数有增有减。详见表2(纳排标准指纳入标准和排除标准)。

表1 质控存在问题在研项目的启动时间分布

Tab. 1 Distribution of the start-up time of research projects with quality control problems

| 启动时间   | 2019年 |            | 2020年 |           |
|--------|-------|------------|-------|-----------|
|        | 项目总数  | 问题[个(%)]   | 项目总数  | 问题[个(%)]  |
| 2017年前 | 12    | 12(100.00) | 5     | 3(60.00)  |
| 2017年  | 4     | 3(75.00)   | 2     | 1(50.00)  |
| 2018年  | 27    | 10(37.04)  | 20    | 12(60.00) |
| 2019年  | 23    | 5(21.74)   | 24    | 9(37.50)  |
| 2020年  | 0     | 0(0)       | 7     | 2(28.57)  |
| 合计     | 66    | 30(45.45)  | 58    | 27(46.55) |

表2 在研项目中质控存在问题分布

Tab. 2 Distribution of problems in quality control of research projects

| 具体问题     | 2019年(n=66) |             | 具体问题     | 2019年(n=66) |             | 2020年(n=58) |             |
|----------|-------------|-------------|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|          | 2019年(n=66) | 2020年(n=58) |          | 2019年(n=66) | 2020年(n=58) | 2019年(n=66) | 2020年(n=58) |
| 报告单无法溯源  | 1(1.52)     | 1(1.72)     | 药品超温未报伦理 | 0(0)        |             | 2(3.45)     |             |
| 病史记录不全   | 1(1.52)     | 3(5.17)     | 违背纳排标准   | 10(15.15)   |             | 3(5.17)     |             |
| 关键数据填写错误 | 2(3.03)     | 8(13.79)    | 合并用药漏记   | 8(12.12)    |             | 3(5.17)     |             |
| 记录填写不及时  | 3(4.55)     | 8(13.79)    | 不良事件漏记   | 6(9.09)     |             | 3(5.17)     |             |
| 使用违禁药    | 4(6.06)     | 4(6.90)     | 检查检验漏做   | 5(7.58)     |             | 3(5.17)     |             |
| 随访超窗     | 4(6.06)     | 8(13.79)    | 知情签署不规范  | 5(7.58)     |             | 0(0)        |             |
| 门诊病历无法溯源 | 0(0)        | 3(5.17)     |          |             |             |             |             |

## 3 讨论

### 3.1 问题产生原因分析

#### 3.1.1 研究团队培训不足

由于人员变动,新增研究者不熟悉GCP法规,不能

以GCP的标准进行临床试验操作。如门诊病历,因书写过程中存在后续修改保存打印问题导致无法溯源,影响数据真实性;不熟悉方案,在随机过程中不能准确掌握纳排标准导致误纳,随访中给受试者误开违禁药品等影响统计分析集人群划分;严重方案违背、药品超温等涉及受试者安全等权益性的问题未及时报伦理委员会;试验过程中无相应SOP指导及约束,重要质控问题不能及时反馈。

#### 3.1.2 人员配备不足,工作模式需改变

机构办人员配备不足,且缺少专职的资料管理员和秘书,2019年至2020年期间机构办离职3人(副主任药师2人,主管药师1人),现有质控员3人,还分别兼职秘书、票据管理、遗传办批件工作。临床试验项目多,质控员工作多且杂,中期质控频率和结题质控查看例数均逐渐减少,无法持续对临床试验进行实时管理;工作模式陈旧,机构办对项目组和专业组缺少合适的管理监督,质控员承担了大量的一线质控工作;缺乏细致的表格及SOP,试验过程中内部仅有启动会签到表、质控表和资料归档文件表;质控滞后,质控主要查看受试者的原始资料,包括知情同意书、病史资料、检查检验报告单、合并用药和不良事件(AE)/SAE记录、药物接受发放记录、研究人员资质等的查看溯源,多属事后质控。

#### 3.1.3 机构对相应团队的管理和支持不足

近年GCP行业蓬勃发展,临床研究监查员(CRA)/临床研究协调员(CRC)团队人员数急速增加,流动性大,但入职人员能力和态度参差不齐<sup>[8]</sup>,临床试验过程中常需更换人员。机构也无相应SOP对CRA/CRC团队进行管理,部分CRA/CRC在工作中不能胜任本职工作或不自觉履行职责,不能有效协助研究团队完成相关工作,增加研究团队和机构办工作量,影响临床试验质量。CRA作为申办者和研究者之间的主要联系人,其监查是顺利完成临床药物试验的重要保障<sup>[9]</sup>。新版GCP中列出的CRA职责包括,确保试验用药品的供应、储存、分发、保留和退还等步骤符合要求;核实研究者在临床试验中对试验方案各个环节的执行情况,研究者履行试验方案和合同中规定的职责;核对检查检验报告录入的完整性和准确性,并与源文件一致;监督研究者的行为,确保其行为符合相关法律法规及试验方案的要求,发现偏差应立即指出并监督其修正等<sup>[1]</sup>。这些工作均需CRA到现场执行。三级甲等医院人流量大,场地有限,仅少数科室配有专门供临床试验使用的房间和设备,但房间狭小,设备不足,使用人数多;很多科室CRA现场监查需要和研究者共用电脑和账号,影响CRA工作效率,同时影响CRC正常工作,且与医师共用账号可能增加数据泄露风险。这些因素严重影响CRA的工作效率和质量。调研发现,CRA工作满意度各影响

因素中,工作情况(监查现场的办公情况)、项目情况(包括去中心的监查天数和工作时间等)的影响较大,福利回报、培训晋升等因素次之。改善CRA的工作状态、工作环境对其工作质量的影响非常大<sup>[10]</sup>。CRC作为研究者授权下协助研究者进行药物临床试验中非医学性判断的事务性工作人员<sup>[11]</sup>,是研究者、申办方和受试者三方联系的纽带,工作范围涉及临床试验多个方面,如受试者招募,协助受试者知情,与受试者及其家属的教育、联络、咨询与商谈,数据收集与录入,以及临床检查检验、AE、试验药物、文件资料等的管理<sup>[12]</sup>,在确保药物临床试验质量中至关重要<sup>[13]</sup>。CRC专业知识不足、频繁更换、负责项目多等均影响临床试验质量<sup>[13]</sup>。

### 3.1.4 疫情影响

新型冠状病毒感染疫情存在病毒传播途径多样、传染性强,人员密集场所感染风险大,临床表现多样,鉴别诊断难,流行病学史问诊难等问题,临床研究中增加研究者工作量,对于方案讨论会的召开、受试者的人组随访、原始资料保存、现场监查等均有不同程度的影响<sup>[14-16]</sup>。

## 3.2 改进措施

### 3.2.1 提高信息化水平

建议建设全院临床研究管理信息系统,提高信息化水平。信息化可为临床试验注入新能量,给行业带来新变革,促使临床试验向远程化、网络化、智能化、一体化转型<sup>[14]</sup>。经实践初步验证,远程监查应用于临床试验中有实际效果<sup>[17]</sup>。借鉴其他医院相关经验引入远程监查系统和临床研究管理软件(CTMS),建立临床试验受试者数据库。由机构办牵头,信息科提供技术支持,并共同协调推进,公司负责具体的项目需求、落地,连接门诊和住院部,整合医院的医院信息系统(HIS)、实验室信息系统(LIS)、影像存储与传输系统(PACS)、手术麻醉系统、病案信息系统等,能导出试验期间所有合并用药和就诊信息,设置禁用药物,系统自动提示并提供联系医师,保证临床电子病历数据共享,能针对性地解决合并用药、AE漏记,使用违禁药、报告单门诊病历无法溯源,病史记录不全等问题。机构办负责核查、落实、授权人员身份,签署保密协议;信息科负责身份认证体系、授权范围等,保护受试者的隐私,同时也要保证外网远程访问的安全可靠。新增包含项目信息的各种表格及相应的SOP,如受试者信息表、项目进展表,受试者随访超窗表、检查检验漏做表、CRA质控汇总表、项目自查表、稽查表等,让质控员通过CTMS了解项目信息,合理安排现场质控及重点关注问题。

### 3.2.2 改进机构办工作模式

补充人员,设立专职资料管理员负责资料管理,专职秘书负责立项和发票相关事宜,增加专职质控人员。

改变质控员定位,做好项目管理工作。减少其一线质控工作,重点负责建立临床试验质量体系及相应的SOP,确保临床试验按要求进行。汇总质控问题后分类归纳临床试验项目问题,如可分为机构、研究团队(包括CRC)、申办方等类别,其中研究团队类还可细分为GCP法规类、方案类、药品类、科室类等方面,分类细化汇总临床试验中的问题,积累数据,找出问题产生的根本原因,多方开会讨论解决方法,逐步减少问题的产生。通过CTMS实时掌握项目进展,减少现场检查频率,提高质量。

机构办引入“风险管理”,做好事前质控。新版GCP规定申办者应基于风险进行质量管理,机构办的质控也需要重视“风险管理”<sup>[18]</sup>。质控员熟悉了解试验的整个流程、关键点,梳理出可能出现的问题进行风险评估,制订质控计划及SOP,有效规避和及时处理问题。加强启动前质控,落实物资配备和相应资质文件。

引入第三方稽查机制,制订规范的流程和明确的质量标准<sup>[19]</sup>。稽查是药物临床试验质量控制和质量保证体系的重要组成部分,是指由申办方委派的不直接涉及试验的人员对临床试验相关活动和文件进行系统的、独立的检查,以评估临床试验相关活动的实施,实验数据的记录、分析和报告是否符合试验方案,SOP和相关法律法规的要求<sup>[1]</sup>。试验完成前根据项目实际情况和协议,选择性要求申办方进行第三方稽查(如常规稽查和有因稽查),与机构内部项目质量监查相结合,相互补充,减少重复工作,抓住重点问题,切实降低临床试验开展的质控风险,减少机构办质控工作量。

### 3.2.3 提高研究团队能力

结合GCP法规、研究者手册,加强研究者临床试验方案培训,要求研究者了解试验方案,明确职责,强化质量意识。建立质控体系和相应SOP,研究者是保证临床试验质量的主体,试验过程中严格按照试验管理体系和SOP执行,严格执行临床试验方案,准确、完整、清晰、及时填写原始病历和病例报告表(CRF)。对研究者进行等级质控,其中对助理研究者(AI)实行“一级质控”,必须熟练掌握试验方案和相关操作规程,对每一位受试者的纳排、检查检验、合并用药、AE等进行审核并记录,及时准确判定检查结果;对主要研究者(PI)进行“二级质控”,按时查看协调研究者试验进展及执行情况,审核AE,SAE及疗效指标的判定,检查有无方案偏离和违背以及严重程度,采取措施及时纠正<sup>[20]</sup>。首例入组后研究者团队进行质控并提供质控报告,机构办审核通过后才能继续入组;定期填写表格更新项目进展情况,及时更新突发情况(如药品超温、SAE等),实行奖惩措施,有情况不更新或延迟更新,出具情况说明书,情况严重的暂停入组等。

### 3.2.4 改善CRA/CRC管理模式和工作环境

远程监查与现场监查相结合,保证监查工作高效畅

通,保障临床试验质量,同时兼顾疫情防控。减少CRA现场监查的次数和时间,节约时间、精力及资金成本,通过权限设置,CRA远程及时查看受试者脱敏后的数据,实时查看项目进展,尽量由事后监查变成实时监控,提高受试者的安全性和权益保护,同时改善CRA的工作环境,提高工作效率和质量,保障临床试验质量<sup>[10]</sup>。监查后及时向机构更新项目进展情况及问题整改进度。

对CRC实行准入机制和质量考核。根据公司资质、行业影响力、在本中心历年临床试验项目完成质量、驻地团队专业水平等要素确定负责项目的现场管理组织(SMO)公司。对CRC实行面试入职制度,设置负责项目数量上限及更换频率,定期抽查项目进行质量考核,考核不合格时需更换人员,或进行内部重新培训,考核合格后恢复上岗。发放工作服和胸牌,增强其归属感、责任感。

### 3.3 结语

我国于2018年正式加入人用药品注册技术国际协调会(ICH),国家鼓励支持新药研发,创新药和国际多中心临床试验项目日益增多,临床试验质量要求越来越高。根据药物临床试验登记与信息公示平台(<http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.tongji.dhtml>)数据(截至2022年3月1日)显示<sup>[17]</sup>,2015年7月22日,原国家食品药品监督管理总局发布开展药物临床试验数据自查核查的公告后,药物临床试验登记项目逐年增长,2021年共登记临床试验3276项,同比增长29.1%,其中国际多中心临床试验309项,同比增长51.5%。目前我院机构办的专职质控人员欠缺,临床科室用于临床试验的场地和设备不足,CRA/CRC工作质量欠佳,研究者团队质量参差不齐,导致2019年和2020年在研项目中近半数存在问题,影响统计分析集人群划分(违背方案纳排标准、使用违禁药)、数据真实性和完整性(门诊病历和报告单不能溯源、关键数据填写错误、病史和AE漏记、合并用药漏记)、受试者权益(药品超温未报伦理、检查检验漏做、随访超窗)和规范性(记录填写不及时),且2020年仍有新增问题。需高度重视并及时改进。

临床试验的质量需要参与方共同协作把控,以上改进措施综合了机构管理和质控工作经验,从研究者团队、CRA/CRC团队、机构信息化水平、机构办工作模式角度分别提出了相应的改进措施,帮助建立更完善的质控体系。虽然由于素材较少,可能未涵盖更多的临床试验,希望能在后续研究中不断充实数据,为新增机构建立或完善临床试验质控体系提供参考。

### 参考文献

[1] 国家药品监督管理局. 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020年第57号)[A/OL].

(2020-04-26)[2022-05-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcgblf/ypzhcgblfzhcwj/20200426162401243.html>.

- [2] 赵婷,吴萍,李勇,等. 药物临床试验机构对临床试验质量控制的实践和思考[J]. 中国中药杂志,2014,39(24):4880-4882.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告(2015年第117号)[A/OL]. (2015-07-22)[2022-07-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20150722173601172.html>.
- [4] 王佳楠,钱雪,李见明. 药物临床试验数据核查工作及常见问题分析[J]. 中国新药杂志,2018,27(11):1273-1276.
- [5] 国家药品监督管理局. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验机构管理规定的公告(2019年第101号)[A/OL]. (2019-11-29)[2022-03-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20191129174401214.html>.
- [6] 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.
- [7] 刘泽干,蔡蒋帆,马俊龙,等. 医疗机构临床试验质量控制标准实践研究[J]. 中国药物评价,2021,38(1):79-84.
- [8] 鲁萌,王健,朱静静,等. 医院药物临床研究协调员工作现状的调查分析[J]. 中国临床研究,2017,30(4):543-545.
- [9] 吉萍. 中国药物临床试验的质量管理[J]. 中国新药杂志,2013,22(1):13-16.
- [10] 张智慧,武志昂,潘岩. 药物临床试验监查员工作满意度影响因素分析[J]. 中国药业,2020,29(16):15-18.
- [11] 钟皎,赵霞. 我国临床研究协调员的现状分析[J]. 中国新药与临床杂志,2015,34(12):918-920.
- [12] 李发庆,邵蓉. 临床研究协调员在中国的职业定位[J]. 上海医药,2010,31(11):504-506.
- [13] 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.
- [14] 薛晨,叶强,张艳君,等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间医院感染防控的挑战与对策[J]. 第二军医大学学报,2020,41(4):400-405.
- [15] 傅志英,刘晓红,赵淑华,等. 新冠肺炎疫情对医院药物临床试验的影响及对策研究[J]. 医院管理论坛,2021,38(3):54-57.
- [16] 李会娟,王美容,伦碧汀,等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间对在研临床试验的影响及应对措施建议[J]. 中国循证医学杂志,2020,20(8):871-877.
- [17] 傅志英,刘晓红,赵淑华,等. 新药临床试验远程监查实践初析[J]. 中国新药杂志,2021,30(3):209-214.
- [18] 肖爽,王彦,朱雪琦,等. 基于临床试验机构办公室质量控制认知的调研[J]. 中国新药杂志,2021,30(4):312-319.
- [19] 广东省药学会. 药物临床试验 监查稽查·广东共识(2020年版)[J]. 今日药学,2020,30(11):741-746.
- [20] 潘辛梅,李明红,谢江川,等. 医疗器械临床试验中发现问题及改进措施[J]. 医疗卫生装备,2021,42(6):75-78.

(收稿日期:2022-07-20;修回日期:2022-10-27)