全程动态管理模式在我院儿童药物临床试验质量控制中的应用及优化

王婷, 张志华, 何周康, 石绍南 (湖南省儿童医院, 湖南长沙 410007)

[摘要] 为保障受试者的安全和权益, 保证临床试验的质量, 确保药物临床试验活动中数据的真实、完整、规范及可溯源, 药物临床试验质量控制药物临床试验中起重要作用。我院药物临床试验的质量控制应用全程动态管理模式, 并应用 PDCA 循环法持续改进, 建立了三级质控体系和量化管理体系, 以保证我所承接的试验项目数据真实、完整、规范及可溯源。

[关键词] 药物临床试验; 儿童; 动态管理; 质量控制; PDCA 循环法

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)08-0043-03

Application and Optimization of Whole Dynamic Management Model in Quality Control of Children's Drug Clinical Trials

Wang Ting, Zhang Zhihua, He Zhoukang, Shi Shaonan (Hunan Children's Hospital, Hunan Changsha 410007, China)

[Abstract] In order to protect the safety and rights of human subjects, guarantee the quality of clinical trials, and ensure that the data in the clinical trials of drugs were accurate, complete, standardized and traceable; the quality control of the clinical trials of drugs played an important role in the clinical trials of drugs. The whole dynamic management model was applied in the quality control of drug clinical trials and optimized continuously in practice by PDCA, and then three-level quality control system and quantitative quality system were established to ensure that the reported trial data were accurate, complete, and verifiable from source documents.

[Keywords] clinical trials; children; dynamic management model; quality control; PDCA

药物临床试验的每个阶段都必须进行质量控制, 其目的是保障受试者的安全和权益, 保证临床试验的质量, 确保药物临床试验活动中数据的真实、完整、规范、可溯源^[1-3]。我院是一家三级甲等儿童医院, 受试者均为儿童, 因儿童是弱势群体, 其年龄小, 心理、身体等方面还没有发育成熟, 具有特殊性, 开展儿童临床试验面临的风险较高^[2,4,5], 因此, 高质量的药物临床试验是保障儿童用药安全的关键环节^[4]。为保障儿童受试者的安全和权益, 保证儿童药物临床试验数据真实、完整和规范, 我院药物临床试验机构不断总结工作实践经验, 应用全过程动态管理模式进行临床试验的质量控制, 建立了三级质控体系及量化管理体系, 并应用 PDCA 循环法持续改进全过程动态管理模式。通过全程动态管理模式, 在一定程度上提高了申办方及研究者对临床试验质量的重视度, 并有效提高了临床试验质量。现将全过程动态管理模式、三级质控体系、量化管理体系及 PDCA 持续改进等经验分享如下, 以期为新认证的机构在质量管理体系建设方面提供一定参考。

1 全程动态管理模式

我院作为儿童专科医院, 受试者均为儿童, 为了保障儿童用药安全, 按照药物临床试验实施的流程, 建立了立项、伦理审查、项目启动、项目进行、结题等全过程质量控制, 全过程中把受试者相关安全及利益方面作为重点质控环节, 如方案设计、知情同意书、知情同意过

程、受试者选择、方案违背、药物保存分发、严重不良事件、保险材料等。

1.1 立项

为保证儿童受试者安全用药, 我院在临床试验项目接洽时立即开始启动质量控制, 把好立项关。主要研究者 (principal investigator, PI) 根据儿科临床专业知识, 重点审核试验方案、风险预评估及风险处置预案的科学性及可行性, 如受试者选择及退出标准、研究治疗和试验用药剂量依据、风险评估及处理。为避免多次检验检查加大对儿童受试者伤害, 将访视检查时间窗控制在临床允许范围内, PI 审查检验检查时间窗的合理性。机构秘书对资料进行形式审查, 对于文件资料不齐或不规范者, 通知申办方/合同研究组织 (contract research organization, CRO) 补充或更正资料。PI、机构秘书、机构办主任及机构主任等审核同意后, 机构办发立项函。

1.2 伦理审查

申办方/CRO 在收到机构立项函后, PI 递交伦理审查申请。伦理委员会秘书协助召开伦理审查会, 伦理委员审查试验的科学性、伦理性及可行性。由于儿童较成年人有其特殊性, 伦理委员重点审查试验方案、知情同意书、招募材料、风险预评估及风险处置预案、保险材料, 特别是知情同意书, 应有儿童版及其监护人版, 儿童版应根据我国法律法规设计不同年龄层次知情同意版, 语言表达尽可能通俗易懂。项目获伦理审查批件后, 申办方/CRO 方可在我院准备试验启动事宜。临床试验进

基金项目: 湖南省儿童医院 2017 年度院级科研课题, 编号 6-B。

作者简介: 王婷 (1986.12-), 女, 硕士, 药师, 主要从事药物制剂及医院药学工作, E-mail: wangtinghello@126.com。

行过程中,伦理委员会对方案违背、严重不良事件、受试者补偿等方面进行重点审查。

1.3 项目启动质控

申办方/CRO 与机构签署临床试验合同并完成物资交接后,可召开项目启动会。启动会上申办方/CRO 对研究者进行药物临床试验质量管理规范、试验方案、药物管理、知情同意获取、不良事件/严重不良事件处理、相关文件表格填写要求等内容培训。机构秘书记录培训会内容并质控,对未培训到位的问题,反馈给申办方/CRO,要求其再进行针对性培训。启动会时,研究者、相关检验检查人员及申办方/CRO 共同对试验方案及试验实施过程等进行充分交流和讨论。

由于我院受试者均为儿童,工作中发现研究者、监查员(monitor, CRA)、临床研究协调员(clinical research coordinator, CRC)等均会影响临床试验质量,为严把临床试验质量关,故试验启动前,机构对 CRA 及 CRC 进行资质审核并考核试验方案相关内容,申办方/CRO 对研究者进行资质审核并考核试验方案相关内容,考核合格后研究者、CRA 及 CRC 方能在我院开展授权工作。

为严把临床试验质量关,确保临床试验人员、物资条件、场地等符合项目开展要求,监查员启动监查合格及项目质控员、专业质控员启动质控合格后,申办方及 PI 向机构办递交临床试验启动申请。接到申办方及 PI 的启动申请后,机构质控员根据工作进度安排启动质控,启动质控内容包括试验协议、试验经费、备案情况、试验资料准备、研究人员资质、试验药物管理、申办方/CRO 资质、试验培训情况等内容。质控表由 PI 及机构办主任签字同意启动后,机构办发项目启动函,项目正式启动。

1.4 项目进行质控

筛选入组受试者后,项目质控员、专业质控员、机构质控员分别进行三级质控,质控分为抽查病例质控及在研项目质控。质控发现问题,以“质控发现问题反馈表”反馈给项目组,要求其限期整改,并递交整改报告,未整改到位的问题要求每月递交跟踪整改报告。为提高儿童受试者的依从性,要求 CRC 加强与监护人沟通,如遇节假日或儿童受试者有外出或考试等重要计划,及时协调好访视日期,尽可能避免访视超窗,并每周报告机构项目进展。为了监督 CRA 履行职责,要求 CRA 每月报告机构监查跟进函,汇总项目合并用药及方案违背。

在研项目质控:项目不进行抽查病例质控时,则定期进行在研项目质控,主要质控内容包括试验文件管理、试验药品管理、申办方/CRO 对项目的管理、专业质控等 4 方面内容。

抽查病历质控:项目质控员要求每入组 3 例受试者进行一次质控;专业质控员及机构质控员按标准操作规程进行节点质控:入组第 1 例受试者、入组 3 例受试者、入组 50% 及入组 100%,按比例抽查病例质控。病例质控主要内容包括研究者资质、知情同意书、受试者筛选表与入选表、受试者鉴认代码表、原始病历、病例报告表、紧急揭盲等,原始病历质控主要包括知情、检验检查、受试者

给药、不良事件、严重不良事件、方案违背等内容。

由于我院受试者均为儿童,为保护儿童受试者利益,知情同意要求:(1)监护人均签署知情同意书,并注明其与受试者关系及联系方式,如监护人有一方因特殊原因不能签署知情同意书,须电话告知并征得其同意,研究者如实记录情况。(2)尽可能用浅显易懂的语言告知儿童受试者,并征得其同意。如儿童受试者能书写名字,则在知情同意书上签名;如不能书写名字,则在签名处按手印。(3)为保护儿童受试者,要求复印受试者出生证明及其监护人户口簿,以证明其与监护人的真实关系。(4)一定要先知情后筛选受试者。

由于儿童自我管理意识较弱,对临床试验依从性较成人低,因此,对受试者用药质量进行控制:(1)受试者日记卡记录用量及日期是否按方案进行。(2)受试者发药记录的发药量及发药日期是否符合方案要求。(3)用药前要做的检验检查是否按方案进行。

1.5 结题质控

为保证儿童安全用药,从严把好临床试验质量结题关。项目先按伦理委员会结题相关流程结题后,机构资料管理员按相关标准操作规程质控试验存档资料,机构资料管理员质控符合要求后并签收。机构质控员收到项目质控员及专业质控员的结题质控报告(质控员及 PI 签字确认)、CRA 的结题监查报告(申办方/CRO 项目经理签字确认并盖公章)、申办方/CRO 内部质控报告(内部质控员签字确认并盖公章)及第三方稽查报告(稽查员签字确认并盖公章)后进行结题质控。试验结题质控主要包括知情同意书、试验药物管理、随机信封/盲底及抽查病例、小结报告,抽查病例质控内容包括研究过程、合并用药、不良事件、严重不良事件、研究病历、紧急揭盲及溯源,结题质控表由 PI 签字确认。

2 三级质控体系

为保证儿童安全用药,严把临床试验的质量关,我院在实践中不断探索并优化管理模式,形成了三级质控体系,即项目质控体系、专业质控体系及机构质控体系。研究者是试验质量的直接控制者,临床试验机构是试验质量的管理监督者,为保证儿童用药安全,确保临床试验质量,PI 授权 1 名项目质控员,专业负责人授权 1 名专业质控员,机构授权 2 名质控员。项目质控员负责对项目临床试验实施“一级质控”,专业质控员对专业开展的临床试验实施“二级质控”,机构质控员对机构开展的临床试验实施“三级质控”,质控员按相关标准操作规程对临床试验进行“全程动态管理”。项目质控员及专业质控员职称要求为主治医师及以上,机构质控员职称要求为药师及以上,通过儿科医师和儿科药师的多重把关,提高临床试验的质量。

3 量化管理体系

CRA 是申办方与研究者的主要联系人,监查目的是为了保障临床试验中受试者的权益,试验记录与报

告的数据准确、完整无误,保证试验遵循已批准的方案和有关法规^[2]。CRA 应遵循标准操作规程,督促临床试验的进行,以保证临床试验按方案执行^[2]。申办方任命为研究者所接受的合格的 CRA^[2],还应建立对临床试验的质量控制和质量保证系统,组织对临床试验的稽查以保证质量^[2]。因此,CRA 及申办方对临床试验质量控制具有非常重要作用。为保证儿童安全用药,从严格控制临床试验质量,我院对 CRA 及申办方/CRO 进行了量化管理,以监督 CRA 及申办方/CRO 更好地履行职责。

量化管理分为项目准备阶段、项目进行阶段、项目结题阶段。项目准备阶段及项目结题阶段主要对其监查次数及质量进行量化,其中监查质量用机构质控次数间接反映,机构质控次数越多,则表明监查质量越差。准备阶段量化指标为启动培训内容、CRA 启动前监查次数、机构启动质控次数。进行阶段量化指标为 CRA 按计划监查并提交纸质版跟进函及整改报告、周进展表、不良事件/严重不良事件月汇总表、方案违背月汇总表及严重方案违背次数。结题阶段量化指标为 CRA 结题监查次数、申办方/CRO 内部结题质控或第三方稽查次数、机构结题质控次数。每项指标设定评分标准,指标得分总和小于一定分值时,CRA、申办方/CRO 被机构设为黑名单,机构可不予受理其申请的临床试验项目。在进行阶段分值总和小于一定分值时,项目被暂停整改,不得入组新的受试者,申办方内部质控或第三方稽查符合要求并经机构质控符合要求后,方可重新入组新的受试者。项目整改阶段机构不予受理申办方申请的临床试验项目。

由于我院为三级甲等儿童专科医院,门诊及住院的患者数较多且医师知名度较高,申办方/CRO 大部分希望能继续在我院开展临床试验项目。通过量化管理,明确了 CRA 及申办方/CRO 继续在我院开展临床试验项目的前提是对临床试验质量的严格把关,从而一定程度上提高了 CRA 及申办方/CRO 对临床试验质量的重视度,有效提高了临床试验质量。

4 PDCA 循环法持续改进

PDCA 循环法是全面质量管理所应遵循的科学程序的方法,包括 P (plan)—计划, D (do)—实施, C (check)—检查, A (action)—改进 4 个阶段,是一个循环的、持续向上的、永不停止的过程,被广泛运用于持续改善管理质量^[6]。文献报道,PDCA 循环法常用于临床试验利益冲突管理^[6]、知情同意管理^[7]、资料管理^[8]、试验用药品管理^[9]、原始病历环节的质量控制管理^[10]及临床试验质量管理^[11]等,在临床试验各项管理工作中起到重要作用。全程动态管理模式中,由于药物临床试验机构人员编制较少,随着机构承接项目增多,全程动态管理的工作量相应增加,其可行性会变差。在工作中我们采用 PDCA 循环法持续改进全程动态管理模式,拟开展 PDCA 专项整治以提高机构对 CRA 有效履职的管理。

药物临床试验机构作为临床试验行为的管理者,属于间接责任人,且我院药物临床试验机构的受试者均为

儿童,属于弱势群体,因此,加强对临床试验质量的管理,显得十分必要。CRA 监查的目的是为了保障临床试验中受试者的权益,试验记录与报告的数据准确、完整无误,保证试验遵循已批准的方案和有关法规^[2]。因此,为保证临床试验质量,机构加强对 CRA 有效履职的管理显得格外重要。工作发现,CRA 有效履职与临床试验质量呈正相关,若 CRA 能有效履职,则临床试验质量较高;CRA 不能有效履职,临床试验质量较差。因此,通过 PDCA 循环,加强药物临床试验机构对 CRA 有效履职的管理,有利于提高研究者对 GCP 的认知并规范研究者的临床试验操作,保证药物临床试验的质量,同时也为药物临床试验机构特别是新认证的机构在 CRA 管理方面提供宝贵的经验。

5 结语

我院药物临床试验的质量控制应用全程动态管理模式,通过在实践中不断优化,建立了三级质控体系和量化管理体系,保证我院所承接的药物临床试验项目数据真实、完整、规范及可溯源。但由于我院药物临床试验机构办人员编制较少,随着机构承接项目的增多,全程动态管理的工作量相应增加,其操作性的难度也随之增加。因此,需要克服工作困难,采用 PDCA 循环持续改进全程动态管理模式,以保证药物临床试验数据的真实、完整、规范及可溯源性。

参考文献:

- [1] ICH. Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6 (R2) [S]. 2016; 22.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范 [S]. 2003.
- [3] 张艳菊, 王晓玲. 我院儿童药物临床试验质量控制体系的建设[J]. 儿科药理学杂志, 2013, 19(4): 50-53.
- [4] 沈玉红, 张正付, 张琼光, 等. 儿童临床试验质量管理影响因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(17): 1624-1628.
- [5] 褚淑贞, 李胤飞. 儿科药品临床试验中的相关问题探讨[J]. 上海医药, 2013(23): 44-47.
- [6] 薛源, 郭晋敏, 康长清, 等. PDCA 循环理论在药物临床试验机构中的应用[J]. 解放军医院管理杂志, 2016, 23(3): 213-217.
- [7] 王磊, 曲新涛, 于秀淳. PDCA 在我院骨科医疗器械临床试验知情同意管理中的应用[J]. 中国医疗设备, 2016, 31(7): 146-148.
- [8] 罗艳琴, 熊赅, 彭思琴, 等. PDCA 循环法在改进药物临床试验资料管理工作中的应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(2): 184-186.
- [9] 蔡佳莺, 范明霞, 谢黎崖, 等. PDCA 循环法在药物临床试验中试验用药品管理的应用[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(7): 163-164.
- [10] 谢黎崖, 李卫华, 范明霞, 等. PDCA 循环法在药物临床试验中原始病历环节的质量控制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(2): 187-189.
- [11] 王磊, 曲新涛, 于秀淳. 医疗器械临床试验 PDCA 专项整治 [J]. 中国医疗器械杂志, 2015, 39(4): 288-291.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2017-07-19 修回日期:2017-09-08)