

·学术探讨·

研究单位在药物上市后临床试验中的管理策略

曹红波¹, 商洪才² (1. 天津中医药大学中医药研究院, 天津 300193; 2. 天津中医药临床评价研究所, 天津 300193)

摘要: 研究单位(SITE)的过程管理是药品上市后临床试验质量控制的重要内容。药物上市后临床再评价研究往往规模庞大, 涉及数十甚至数百个 SITE 参加, 因此, SITE 的管理非常重要。采用适宜的管理策略有助于提高试验质量和研究效率。在药物上市后临床试验中涉及 SITE 管理的环节诸多, 包括 SITE 的会议(启动会、中期总结会、总结报告会)、过程管理(参研人员的培训、临床监查、数据核查、信息交流)、SITE 的调整(SITE 的筛选与剔除、参研人员的管理、SITE 任务量的调整)、SITE 的风险管理(医疗纠纷、受试者变为受害者、募集数量不达标、药品管理混乱、参研人员价值取向)4 个方面, 本文对此展开探讨, 并总结出相应的管理策略。

关键词: 临床试验, 研究单位, 管理策略

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)05-0522-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.05.025

Strategy for Research Site Management in Clinical Trials of Post-marketing Drugs

CAO Hongbo¹, SHANG Hongcai² (1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin Institute of Clinical Trial Evaluation, Tianjin 300193, China)

Abstract: Unified process management in different research sites is important for quality control in clinical trials of post-marketing drugs. Up till now, methods for research sites management are not practical or systematic. The problem of management becomes more prominent in large scale clinical assessment studies that typically involves dozens or even hundreds of research sites. The adoption of appropriate management strategies can help improve study quality and efficiency. Research site management in clinical trials of post-marketing drugs involves sites conference(initial meeting, intermediate-stage summary, seminar), process management(training for the research staff, clinical inspection, data check, information exchange), sites adjustment(sites inclusion and rejection, research staff management, sites mission adjustment), and sites risk management(medical disputes, subjects turning into victim, inadequate recruitment samples, derangement of drug management, value orientation of the research staff). In this paper, we discussed strategies of sites management in terms of the above four respects.

Keywords: Clinical trials; Research sites; Management strategy

临床试验实施过程中的细节管理是药品上市后临床试验质量控制的重要内容, 其中最重要的当属研究单位(SITE)的管理。药物上市后临床再评价研究的规模庞大, 涉及 SITE 数量众多, 在管理上具有一定的

难度, 采用适宜的管理策略将有助于提高试验质量和研究效率, 而目前国际上尚无可行的、系统的 SITE 管理方法。本文将从 SITE 的会议、过程管理、SITE 的筛选和剔除, SITE 的风险和收益等讨论药物上市

收稿日期: 2013-03-18

作者简介: 曹红波, 男, 助理研究员, 医学博士, 研究方向: 中医药临床评价与循证医学。caohb@tice.com.cn。

基金项目: 国家青年科学基金项目(81202849); 国家“重大新药创制”科技重大专项(2008ZX09312-001); 教育部新世纪优秀人才计划(NCET-09-0900); 天津市高等学校科技发展基金计划(20110202)。

后临床再评价的 SITE 管理策略。

1 SITE 会议

1.1 启动会 试验开始之前须召集 SITE 的主要研究人员, 举行启动仪式, 标志着病例入组的正式开始。这种启动仪式可以采取统一启动的方式, 也可以在各 SITE 逐一进行, 根据情况而定。启动会的形式虽然简单, 但非常必要, 体现了组织者对试验的重视, 能有效的促进参加人员的依从性。

1.2 中期总结会 由于上市后多中心临床试验大多具有周期长的特点, 因此, 在试验中期组织总结报告会是必要的。中期总结会主要由组织者对试验的进展、发现的问题和下一步计划等作总结和通报, 并增进各 SITE 的研究者与组织者的交流。

1.3 总结报告会 试验结束以后, 组织者须再次召集各 SITE 的主要研究人员, 将试验的结果、各 SITE 的贡献、试验所取得的成果等作一通报, 做到有始有终。同时, 可将本次合作中表现突出的 SITE 及研究人员纳入 SITE 优选库中, 作为今后试验的候选合作单位和研究人员; 通过对参加总结报告会的研究人员进行宣传, 扩大试验的影响力。

2 过程管理

临床试验过程中有很多细节需要进行严格的管理。过程管理包括试验前的各种培训、会议以及试验实施当中的监督、交流等。

2.1 参研人员(SITE STAFF)的培训 SITE STAFF 的培训是上市后多中心临床试验必不可少的环节, 通过培训可以增进 SITE STAFF 对试验的了解, 加强组织者与研究者的沟通, 以尽快掌握试验的核心技术。

根据培训的类型可以分为: ①总体培训: 试验开始前, 召集参加试验的主要人员, 就试验方案、研究计划、主要方法、关键技术等作总体的介绍。②SITE 培训: 试验在每个 SITE 正式启动之前, 由试验设计核心人员组成培训团队, 奔赴各个 SITE 进行现场培训, 并作现场问答。

根据培训的内容可以分为: ①方案培训: 针对试验的目标、形式、方法等与方案相关的专业问题作详细的讲述, 要求研究人员经过培训后能深入地了解试验方案。②技术培训: 针对与试验开展相关的辅助技术培训, 如中心随机系统和电子病例的使用等。

2.2 临床监查 监查是临床试验质量控制的重要组成部分, 主要工作由监查员(CRA)承担, CRA 由临床试验质量监查委员会委派, 是联系试验组织方与参研

人员之间的纽带, 其工作主要分以下两个方面。

2.2.1 真实性检查 真实性检查是 CRA 的首要工作, 主要目标是确保每个 SITE 所有试验数据的可靠和有效, 防止虚假数据的出现, 包括: ①病例真实性核查: 对每例患者进行身份核实, 保证患者确实存在并符合试验的入选条件。②数据真实性核查: 对每例患者的所有数据进行对比、核查, 确保数据的真实性。

2.2.2 规范性检查 ①随机化应用的规范性: 检查每个 SITE 随机化的使用情况, 并及时纠正出现的错误。②药物管理的规范性^[1]: 检查每个 SITE 的药物储存条件、发放及回收过程是否符合试验的药物管理要求。③治疗过程的规范性: 检查每个患者的诊断、入组、治疗、记录等过程是否符合试验方案的设计。④数据录入的规范性: 检查每位患者纸质病例报告表(CRF)或电子报告表(RDC)录入的规范性, 防止给以后的数据统计带来误导或不必要的麻烦。

2.3 数据核查^[2] 数据核查工作由临床试验数据管理委员会承担, 数据核查的目的是保证进入最终统计分析的数据规范、有效。

根据核查阶段的不同, 可以将其分为: ①期中核查: 临床试验数据管理委员会按照计划定期委派数据核查员(Data Verification Assistant, DVA)对现有数据进行集中核查。②盲态核查: 指最后 1 例病例录入完毕, 第 1 次揭盲开始之前, DVA 对整体数据进行核对和评价。

根据核查工作涉及面的不同, 可以将其分为 3 种: ①数据审查: 指 DVA 依据试验方案的要求对病例报告表中所录数据进行规范性审查。②数据核对: 指 DVA 将病例报告表中的数据与患者的原始病历进行一致性核对。③数据清理: 指数据核查员对试验过程中无效、重复的数据进行集中清理。

按照核查的步骤, 可以分为: ①核查的准备: DVA 在进行数据核查前应针对 SITE 的具体情况拟定本次核查的重点和范围。②核查的记录: DVA 应将核查过程中发现的问题详细记录, 以备查验。③问题的处理: DVA 对每个数据的处理都应当谨慎, 每次核查结果应交由临床试验数据管理委员会备案, 涉及原则性的问题应交由临床试验数据管理委员会讨论并决定最终处理方案。

数据核查与临床监查相辅相成, 互为补充, 共同促进临床试验质量的提高, 但二者所处立场和处理问题的角度不同: 临床监查应由独立于临床试验之外的第 3 方机构承担, 侧重于对问题的日常处理; 数据核

查原则上在临床监查之后进行,是对试验数据的2次审查,承担数据核查工作的临床试验数据管理委员会可以为独立的机构,也可以为临床试验组织者委派,根据实际需要选择,数据核查侧重于问题的集中解决。

2.4 信息交流 SITE 过程管理中的信息交流是非常重要的,畅通的交流与沟通能够及时解决试验中发生的突发及突出问题,为试验的顺利开展扫清障碍,包括以下两个方面。

2.4.1 信息传达 指组织方或管理方将试验中的新政策、新要求 and 发现的新问题及时向 SITE 及 SITE STAFF 传达。

2.4.2 信息反馈 指 SITE 及 SITE STAFF 将试验实施过程中的意见、建议、要求等及时地向组织方反馈。

3 SITE 的调整

3.1 SITE 的筛选与剔除 在试验实施的过程中,由于受研究条件和研究水平的限制,个别协作医院不能胜任或者不够重视临床研究工作,如果经过课题组的整改仍然无法到达要求时,要剔除或替换 SITE,以免影响临床试验的顺利进行。

试验前,严格进行 SITE 的筛选是试验组织方在试验开始前所要做的重要工作。一般情况下, SITE 的筛选数量应大于试验实际需求数量,应根据具体情况预留一定数量的备用 SITE,并制定应急预案,以满足试验过程中 SITE 调整的需要。

试验进入募集期,试验组织方应严密监控各 SITE 的工作状态和进展情况,并对有可能会影响整个试验进度和质量的 SITE 进行重点评估。在沟通、帮助无效后,可以启动应急预案,启用备用 SITE 进行替换,并注意对其已有病例进行交接和维护^[3]。

募集期结束以后,原则上不允许再对已有的 SITE 进行变更,除非有紧急情况的发生,如某个 SITE 自愿放弃继续参与试验或出现了重大失误,CRS 可根据实际情况启动应急预案,将该 SITE 剔除,并注意对其已有病例进行工作交接和去留评估。

3.2 SITE STAFF 的管理 在试验进行过程中,更换个别研究者很常见,主要原因有人员调动或研究者依从性差,可以采取如下措施加强管理。

3.2.1 SITES TAFF 可靠性调查 从源头上防止人员的变更,选择近期不会出现调动或进修的研究者参与试验,并对其依从性进行考察。

3.2.2 建立 SITE STAFF 工作交接制度 为将人员变更对试验的影响降到最低程度,应建立 SITE STAFF

工作交接制度,当出现人员的调整时,应监督其完成与后任人员的工作交接,防止试验人员衔接断层。

3.3 SITE 任务量的调整 随着试验的开展,各 SITE 的病例募集进度不可避免会出现差异,部分 SITE 的病源充足,任务可能会提前完成,而部分 SITE 有可能不能在既定募集期完成任务。CRS 应时刻掌握各 SITE 的病例募集进度,在不影响 SITE 任务量分配原则的情况下,基于各项分配参数适度予以调整,以保证在预订募集期内完成病例募集。

4 SITE 的风险管理

风险和收益是每个 SITE 在决定参加该试验时所面对的问题。组织者应提前估计到试验可能造成的风险,在实施过程中尽可能的避免风险的发生。SITE 可能的风险包括:

4.1 医疗纠纷的风险 为了避免试验过程中出现医疗纠纷的风险, SITE 在试验实施的过程中必须遵循双向选择这一基本原则。

4.2 受试者变为受害者的风险 美国 NIH 的报告(1995年)指出,为获得更多的资助或专利,相当多的临床试验夸大其疗效,忽略了对受试者的风险,向社会传达了错误信息^[4]。

4.3 募集数量不达标风险 据统计,在所有自愿参加临床研究的患者中,符合临床研究病例要求的自愿者只占 5%~15%。因此,如何完成预期任务量是每个 SITE 必须优先考虑到的问题。首先,明晰患者保有量、预期募集量、实际募集量之间的关系,对本 SITE 的募集能力要有一个准确的把握。其次,采用正确的募集方式,和善地对待每一位有参与意向的患者,不要让其产生不必要的心理压力。

4.4 药品管理混乱的风险 对于上市后多中心临床试验而言,药品管理是必不可少的重要环节,药品管理的混乱将直接导致该 SITE 临床试验失败,因此,要做好如下两方面的工作。

4.4.1 SITE 药物管理员与中心药品管理员的协调 一般来讲,每个上市后多中心临床试验都须设立一个专门的中心药品管理员,负责整个试验的药品调度,而每个 SITE 也须设立 SITE 药物管理员来管理本 SITE 的药品出入。SITE 药物管理员与中心药品管理员须保持紧密的合作,以保证该 SITE 试验药品的正常供应。

4.4.2 SITE 药物管理员与研究者的协调 SITE 药物管理员应根据研究者的发药指令确定试验药物的发放对象,具体发放药物的种类应依据药物管理系统的提示

进行。SITE 药物管理员和研究者的良好配合将能有效避免药品管理混乱的风险。

4.5 SITE STAFF 价值取向的风险 目前,人们越来越关注于试验人员、赞助商和研究机构三者之间的经济利益关系。人体试验研究中的经济利益问题会直接导致研究结果的偏倚,影响临床的选择用药和患者的收益程度,同时,也威胁公众对学术机构的支持^[5]。

参考文献:

[1] 张舒锦,高天,王美蕴.药品临床试验管理规范的实施与试验用药物的管理[J].中国医院药学杂志,2011,31(14):1215-1216.
 [2] 桑国卫,邵庆翔.多中心临床试验的设计与数据管理[J].中国临床

药理学杂志,1993,2(1):47-52
 [3] 曹红波,商洪才.药品上市后临床试验的质量控制:病例募集的现状分析与过程管理[J].中国新药杂志,2013,22(2):166-169.
 [4] Orkin SH, Motulsky AG. Report and recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on human gene transfer research. OFFICE of Science policy National Institutes of health Biotechnology Activities (OBA)[EB/OL]. (1995-12-07). http://oba.od.nih.gov/rdna/rdna_resources.html.
 [5] Kahn J. Conflicts of Interest in Clinical Research: Ethical and Policy Issue[J]. Medicine and Philosophy, 2001, 22(12):17-20.
 [6] 曹红波,商洪才,张伯礼,等.大样本、多中心临床试验的监查[J].中国新药杂志,2007,16(18):1429-1431.

(编辑:梁进权)

药物临床试验质量控制中监查员管理的思考

胡慧慧,元唯安,彭朋,汤洁,崔晨,朱蕾蕾,蒋健(上海中医药大学附属曙光医院国家药物临床试验机构办公室,上海 201203)

摘要: 监查员在药物临床试验质量控制中具有重要作用。目前监查员管理中还存在不少问题,监查员在药物临床试验质量控制中的作用未能充分发挥。因此,应加强对监查员工作重要性的认识,建立切实可行的监查员管理制度,稳定监查员队伍,以发挥监查员的作用,保证药物临床试验的质量。

关键词: 药物临床试验;质量控制;监查员

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)05-0525-03

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.05.026

Management of Monitors for Quality Control of Drug Clinical Trials

HU Yihui, YUAN Wei'an, PENG Peng, TANG Jie, CUI Chen, ZHU Leilie, JIANG Jian (Office for State Drug Clinical Trials, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Monitors play an important role in the quality control of drug clinical trials, but there are still many problems in the current monitors management which results into monitors failing in fully playing their roles. Therefore, awareness of the importance of monitors position, establishment of practical management system and stabilization of the monitors team should be emphasized to effectively play the role of monitors and ensure the quality of clinical trials.

Keywords: Drug clinical trials; Quality control; Monitors

监查员是指由申办者任命并对申办者负责的具备相关知识的人员,其主要工作职责是确保研究者严格

遵循已批准的试验方案,报告和监查临床试验的进行情况并审核数据,确保临床试验报告真实、完整和准

收稿日期: 2013-02-28

作者简介: 胡慧慧,女,中药师,研究方向:药物临床试验管理。Email: joeyhyh@126.com。通讯作者: 蒋健,教授,主任医师,Email: jiangjiansg@126.com。

基金项目: 科技部“十二五”重大新药创制项目: 创新药物研究开发技术平台建设(2012ZX09303009-001); 上海市中医药事业发展3年行动计划项目(ZYSNXD-CC-YJXY)。