

基于风险的 I 期临床试验质量管理探讨

汶柯¹ 柴栋² 王瑾¹ 王睿¹

(解放军总医院 1 药物临床研究中心 2 临床药学中心 北京 100853)

[摘要] 药物临床试验的质量是保护受试者权益和科学评价药物的重要前提。I 期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验,较 II/III 期临床试验全程高风险,如何实现效益-风险最优化一直是被关注的核心问题。针对 I 期临床试验和 I 期临床实验室管理的特点,通过对系统层面和项目层面的风险因素进行识别、评估,提出基于风险的质量管理策略,采取有效措施,全面和持续性降低整个 I 期临床试验周期的风险。

[关键词] I 期临床试验; 质量管理; 风险管理; 质量保证; I 期临床实验室

[中图分类号] R969 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2019)13-1600-05

Discussion on quality management of phase I clinical trials based on risk

WEN Ke¹, CHAI Dong², WANG Jin¹, WANG Rui¹

(1 Clinical Pharmacology Center, 2 Center for Clinical Pharmacy, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] The quality of drug clinical trials is an important prerequisite for protecting the rights of subjects and evaluating drugs scientifically. As a preliminary clinical pharmacology and human safety evaluation trial, the risk of Phase I clinical trial's process is high compared with the II/III phase clinical trials. Therefore, it always has been the core concern of how to achieve the benefit risk optimization. According to the characteristics of Phase I clinical trial and Phase I clinical laboratory management, the risk factors at system level and project level were identified and evaluated, and the risk-based quality management strategy was proposed. Effective measures should be taken to reduce the risk of Phase I clinical trial cycle comprehensively and continuously.

[Key words] Phase I clinical trials; quality management; risk management; quality assurance; phase I laboratory

新药临床试验是探寻新药疗效与安全性的系统性研究,药物临床试验的质量是保护受试者权益和科学评价药物的重要前提。I 期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验,以确定新药的药动学及人体对于新药的耐受性,为后期制定给药方案提供依据^[1]。I 期临床试验是从动物实验到人体试验的过渡,全程充满了高风险。在 I 期临床

试验管理阶段,实现效益-风险最优化一直是 I 期临床试验团队管理的核心问题;对药物临床试验从设计到整个实施过程采取严格的质量管理,是对整个临床试验周期全面和持续降低风险的过程。本文就如何增强质量管理进而降低 I 期临床试验风险事件的发生率或影响程度进行分析,探讨 I 期临床试验团队基于风险的质量管理策略。

1 药物临床试验风险

药物临床试验的风险是指药物临床试验过程中出现的由于药物、试验本身以及操作者的原因引起的试验各方人身和财产方面的风险。药物临床试验的风险是由于其损失或收益发生的不确定性决定

[基金项目] 解放军总医院科技创新苗圃基金项目(17KMM46)

[作者简介] 汶柯,女,主管药师,主要从事药物临床试验质量管理研究。联系电话:(010)66937908, E-mail: 15010242901@vip.163.com。

[通讯作者] 王瑾,女,副主任药师,主要从事药物临床试验管理研究。联系电话:(010)66937171, E-mail: 301jgb@sina.com。



的,是一系列试验因素相互作用、相互影响的必然结果^[2]。临床试验风险管理是通过各种有效的措施,发现、评估、预防和控制临床试验风险,以实现“利益最大化、风险最小化”的动态管理过程。风险管理包括风险识别、风险分析、风险评价和风险处置。其中,经过风险识别、风险评估后对风险问题采取措施或策略的过程称为风险控制。

2 I期药物临床试验质量风险识别

I期临床试验是新药临床研究的起始阶段,存在许多潜在的、不可预知的风险^[3]。就I期临床试验的质量管理而言,按照风险的可预测性分类,可分为已知风险、可预测风险和不可预测风险。按照风险发生的类型,分为试验药物风险、方案设计风险、执行过程风险、组织管理风险、质量保证风险和人事财务风险。按照风险发生的主体,可分为研究团队风险、受试者风险、申办方风险、第三方风险和监管方风险^[4-5]。

在I期临床试验质量管理的系统层面,外部环境或者内部环境、管理系统内与组织、技术、数据或者产品潜在的风险相关的风险往往会间接影响临床试验。这些风险常表现在I期临床试验室的组织架构或职责、质量保证体系和标准操作程序这些组织结果或者职责、信息技术基础设施和硬件设施设备、人员培训与人员资质、历次的质量评估结果和管理审批权限等。

在I期临床试验质量管理的项目层面,与临床试验直接相关信息会形成已试验项目为特定的风险。这些风险常表现在试验药物、试验和方案设计、临床试验管理基于风险的项目反馈调查、相关物资和人力的资源与培训以及试验要求的特定程序、仪器、方法^[6]。

3 I期药物临床试验质量风险评估

基于I期药物临床试验质量管理来看,风险因素是导致受试者权益/健康/安全及试验结果的可信度产生影响的因素、对试验结果可靠性起关键作用的数据(特别是支持主要终点和次要终点的数据)、对受试者安全起关键作用的其他数据、支持受试者安全和伦理性治疗的流程以及支持数据完整性的流程。风险的危害性主要表现在对受试者的安全、隐私或福利的侵害,对试验数据真实性、完整性和科学性的影响以及相关法律法规的违反。风险发生的可能性考虑为错误或者负面影响出现的概率。通过合理的风险等级排序,识别负面结果,并分析其影响力

及发生的概率,最终评估风险因素的风险等级。

I期临床试验是新药临床研究的起始阶段,招募的多为健康受试者群体,多在I期临床研究病房集中进行,入组及随访多为批量开展,试验周期相对短且密集,其终点形式常为生物样本检测结果和安全性事件观察结果。因此,研究药物和试验方案本身、研究团队综合素质、检测实验室结果的可信度、受试者自身以及操作过程中的风险因素是保障试验质量的关键因素,在批量性开展试验的情况下均存在高风险^[5-7]。

4 I期药物临床试验质量风险处置探讨

4.1 系统层面质量风险处置探讨

I期药物临床试验潜在的系统风险往往会间接影响临床试验的进行,影响多呈单向性的趋势,影响范围较广,如不及时消除或控制则在一定时间区段内均造成影响。系统风险通常在建立I期药物临床试验室和创建I期药物临床试验研究团队时,则需完全考虑,并且定期对试验室的建设进行持续性质量评估。质量管理人员应侧重对I期临床试验室的组织架构或职责、质量保证体系和标准操作程序、信息技术基础设施和硬件设施设备、人员培训与人员资质、历次的质量评估结果和管理审批权限等进行质量管理。

4.1.1 组织架构或职责风险处置 I期临床试验团队的组织架构不合理将直接导致试验开展后人员行为混乱,缺少监督或监督管理不全。分工职责不清直接或间接影响试验的执行。基于执行的风险考虑,I期临床试验团队应有清晰的组织架构,建立人员梯队,研究医护人员与床位管理的配比应满足试验开展的需要,研究团队的职责应该清晰,同一任务的交叉职责应尽量避免。

4.1.2 标准操作规程风险处置 标准操作规程是I期临床试验质量保证体系建立的基础,是为确保临床试验合法合规、过程规范、结果科学、保护受试者权益的必要前提。I期临床试验应有效地实施和完成每一临床试验中各项工作所拟定的标准和详细的书面规程。关键操作步骤或流程的标准操作规程形式化或匮乏会导致关键步骤的不可控,进而影响关键数据的采集和受试者的权益^[8],不符合我国对于临床试验相关法规规定。由于个人或环境因素导致的在执行层面对于关键步骤标准操作规程的违背或偏离,同样也存在高风险。

基于执行和操作的考虑,质量管理人员应

定期审核标准操作规程的可行性及效期,针对 I 期临床试验特点,特别关注不良事件处理、试验药品、生物样本和受试者人群相关的操作和流程,尤其是批量开展时的记录表单设置是否合理合规且便于操作,定期并及时进行团队的急救演练,定期强化团队人员的标准操作规程培训并进行验收考核。

4.1.3 信息技术基础设施和硬件设施设备风险处置 完善的硬件和软件建设是 I 期临床实验室的物质基础。基于质量风险考虑, I 期临床实验室的物质基础应有足够的能力和应变措施来开展和进行 I 期临床试验。质量管理人员应在项目开展之前确认是否有备用电力系统的支撑;是否有完善的病房设施,以足够受试者的日常活动及应急处理;床位的展开在空间和时间能否与开展的病例数匹配;是否匹配相应的设备并具有维护、校准和质量检查流程;是否有时钟同步显示,生物样本保存的场所、流程、人员是否完备合理;医用耗材、实验室耗材和急救药品设备的存放、数量及效期是否合理;医院信息系统是否可接纳 I 期病房患者诊疗信息的收录;医疗数据的存储、审阅是否符合相关要求^[9];医疗及行政辅助科室是否友好接纳试验相关流程;营养科室是否可按照 I 期临床试验的特殊性保障受试者的餐饮等。

4.1.4 人员培训与人员资质风险处置 相较于 II / III 期临床试验团队, I 期临床试验研究团队人员相对固定和专职,专业性较强,药学背景比例较大,医护背景人员较其他临床科室比例较少,除了承担一般临床试验操作外,参与临床试验方案设计较多,还需对生物样本进行处理分析检测。 I 期临床试验研究团队在临床研究方案设计或实施过程中,因认识不足、违规操作、在研究项目中所扮演角色、对方案的理解和熟悉程度、同期开展试验项目较多任务重叠精力受限等会造成整个试验的质量风险^[10]。质量管理人员需确认并根据 I 期临床试验研究人员专业背景合理进行任务授权,确保专人专职并受到任务相应的培训,根据床位展开特点保证医、护、药人员配比。基于执行层面风险的考虑,需确保同期开展项目具体负责人不要交叉,关键岗位(如紧急医学事件处理、样本管理)应设定备用人员,以防紧急事件。 I 期试验病房整体应设定项目管理分配人员,负责整体资源调配。

4.1.5 历次的质量评估结果风险处置 I 期临床试验研究团队能否依据例次的质量监督(如内部质

控、监察、稽查或视察)结果进行相应改进,是评价 I 期临床试验研究团队质量持续改进的重要指标。如果一项质量监督所暴露的问题持续性或多发性重复出现,那么整个 I 期临床研究团队建设将存在较大风险。质量管理人员应实时审查质量监督结果,并监督团队持续改进,以确保风险消除或风险得到控制。

4.2 项目层面质量风险处置探讨

I 期临床试验项目的试验药物的未知空间、试验方案设计不完备、试验要求的特定程序、仪器和方法、相关物资和人力的资源与培训会构成以项目为特征分布的质量风险。质量管理人员应重点加强试验项目开始前的质量管理计划,在 I 期临床试验项目的准入、各方团队建设及试验参与各方的风险控制方案推进相应的质量管理,控制已知风险和可预测风险,确保发生不可预测风险时有相应的流程和应急预案处理。

4.2.1 试验项目开始前的风险处置 质量管理人员应对试验方案进行准入审核,确定涉及关键数据时是否有相应的质量控制程序(如关键时间点采血采集时间窗,入排标准的证据支持)、关键操作是否有相应的标准操作规程支持以及安全性事件报告标准,以保证方案符合法规和试验项目要求。对试验知情同意书进行准入审核,确定知情同意书是否充分介绍了参与试验的预期风险和受益、受试者可得到的合理补偿;是否介绍了一旦发生不良反应所采取的相应措施和补偿;是否充分说明了试验试验流程和时间安排;是否说明了检查项目、临床观察及生物样本收集时间点;是否告知受试者可能被分配到试验的不同组别以及使用了清楚易懂的解释;是否避免了使用过分技术性的语言。对病例报告表和研究病历进行准入审核,确保病例报告表和研究病历是否依据方案要求;是否包括需要收集的体检及实验室检查数据、临床观察及安全性信息;尽量避免需要大量文字说明的问题;在数值后面应有相应的单位;所有的问题应提供对应的选项,以便于电脑处理数据以及审核页设有研究者签署姓名和日期的栏目。 I 期临床试验受试者大规模集中性入组随访的特征,需要质量管理人员在试验开始前确认流程和数据采集表格完整且方便使用,并且与法规和方案保持一致。

在 I 期临床试验阶段,新药未经过大范围的临床使用,有些则是首次应用于人体。研究人员对其

不良反应的了解不够深入^[11]。基于 I 期药物临床试验特点,对于首次用于人体的创新、临床前研究发现或药理学类效应提示有潜在致 QTc 间期延长的药物、蛋白质药物(包括单克隆抗体药物等免疫治疗药物和靶点)、具有多效应或级联效应的药物、临床前研究发现或同类药物/结构类似药物、具有潜在致畸毒性的药物、细胞毒药物、参比制剂有高风险的药物,应重点关注,做出风险管理计划^[12]。I 期临床研究团队需深入学习临床前药理毒理、药学资料、类似品种或前期的临床研究等基本信息对试验方案进行反复研讨和确认,结合试验目的、安全性等确定耐受性试验中合理的起始剂量估算、剂量递增梯度的把握、对药品临床前毒理的考虑、样本量估算等;药动学试验在符合法规要求和满足检测需要的基础上,确认洗脱期、生物标本采集时点和生物样本检测方法等^[5]。

质量管理人员需确定研究人员熟悉试验方案,经过相应操作技术培训,熟悉预期和非预期不良事件的处理程序且团队经过急救演练;监督主要研究者和次要研究者制定试验进度安排,并不与其他试验进度冲突;确认 I 期临床试验病房资源合理分配,生物样本采集计划的资源分配合理且可行;研究团队人员分工合理。质量管理人员需确认 I 期临床试验已制定受试者招募计划和管理计划,有专人负责经费管理计划及受试者补偿费用发放,在关键操作、关键数据产生的过程建立质量控制计划并且经过有效的标准操作规程培训。质量管理人员需参加临床试验启动会,确保试验前准备充分。

在执行质量管理实践中,如计划同期开展某一抗高血压药物的心脏安全性试验和某一抗菌药物仿制药的一致性评价试验,质量管理人员应首先确认 2 个项目的负责人及关键操作人员互不交叉并且充分完成相关培训。质量管理人员应与项目负责人对 2 项药物的预期不良反应预案进行审查并确认不良事件演练流程,如低血压事件处理预案及演练流程和过敏事件处理预案及演练流程,并确保有紧急处理人员物资及备用研究人员物资。质量管理人员应审查 2 个项目的日程进度安排,确保 2 个项目团队在工作时间和空间的相对独立性,如病房床位的进出安排;高质量心电图密集采集的施行计划;生物样本的密集采集点是否重叠;计划重叠时间点的人员物资安排以及方案可接受的超窗范围。对目标招募人员的重点筛查项目应提前制定质量控制计划,如

抗高血压药物的心脏安全性试验应重点建立心脏病史、基础血压、钙、钾离子、基础 QT 间期、心率异常质量控制计划;抗菌药物仿制药的一致性评价项目则应关注原研药物的不良反应表现检测的基础值筛查,如原研药可能有肝肾毒性,则应对血生化检测相关指标异常设定严格质控计划。

4.2.2 试验项目进行中的风险处置 质量管理人员应作为独立于 I 期临床试验团队的第三方进行监督,在适当的时候提问,在离开现场前应与参加试验人员就发现的问题进行必要的交流,并建议改进措施。若在审查时发现方案偏离应及时联系研究者,在没有重大错误时不要干扰试验的正常进行。质量管理人员应确认团队的试验操作符合方案以及标准操作规程的要求,确认给药剂量和用法在试验前都经相关人员核对试验记录的审查,确认数据记录及时、准确和完整。对于偏离事件,尤其是试验药物、关键操作和生物样本采集分析相关的偏离事件,应与主要研究者讨论对受试者安全权益的影响和终点结果的影响,及时向申办方和伦理委员会上报偏离情况。对于重大安全性事件,要监督研究团队是否及时处理分析和上报,必要时是否中止试验。应确保研究团队人员对于受试者病史采集正确,对于试验中异常数据的采集和异常受试者的脱落应及时与主要研究者沟通分析原因并采取相应措施。

4.2.3 试验项目结束后的风险处置 在各部门已对数据进行全部审核的基础上,质量管理人员应对所有试验数据抽选一定比例进行审查,确认试验记录中包括了所有方案要求的数据和信息,确保医疗信息的充分体现,确保数据的原始性、完整性、数据修改的规范性,妥善保存数据和注意数据的保密,确保数据管理阶段数据清洗的质量。

4.2.4 生物样本检测分析的风险处置 I 期临床试验的主要终点事件之一即生物样本检测分析,生物样本链条质量保证是获得可信的检测分析结果的前提。质量管理人员应确认生物样本的种类、数量、包装、转运、交接、保存和处理流程;确认识别生物样本的编码是否唯一;仪器设备、材料、试剂、标准物质的状态,检测实验室的生物样本的分析方法及方法学验证是否可靠;确认分析批次、每批次的质控样本量和待测样本量是否合理;生物样本重复分析是否符合相关规定;确认需要保留的实验资料的清单和保存地点,确认处理、报告实验数据和结果的方法是否可信;确保有合适的质量控制监督操作的符合性

和准确性;确保记录的一致性、及时性和准确性。质量管理人员应重点审核分析方法验证的结果;审核生物样本分析的数据(包含随行标准曲线及质控样品的数据);审核统计学处理的方法和结果;对造成分析工作偏离试验方案或标准操作规程的情况,评估其对结果的影响;对原始记录的关键计算进行重复核验;审核原始图谱和数据以及实验报告的可溯源性和一致性。

基于质量风险的考虑,对于关键计算应设置双检测人员审核(如对照品配制、稀释),对关键步骤应设置双检测人员操作(如对照品称量);核对关键操作应设置双检测人员(如样品接收、样品分析),审批确认对实验结果异常的处理(如同一样本再进样、再分析或异常值),对数据转移则需100%核对。

5 结语

在I期临床试验阶段,新药未经过大范围的临床使用,是甄别、发掘、把握新药安全性风险的重要阶段,如何实现效益风险最优化一直是被关注的核心问题。针对药物的I期临床试验特点,在关键阶段采取有效措施,有针对性地药物临床试验从设计到整个实施过程采取基于风险的质量管理策略,可全面而持续降低整个I期临床试验周期风险。

[参 考 文 献]

- [1] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法(局令第28号)[S]. 2007.
- [2] 王杰松,刘刚,吴久鸿. 药物临床试验的风险与管理[J]. 中国药房,2008,19(31):2406-2407.
- [3] 陈淑慧,熊欢,程晓华. 药物I期临床试验受试者全流程规范管理[J]. 医药导报,2015,34(8):1125-1127.
- [4] 王瑾,汶柯,范贞. 药物临床试验中受试者风险管理及基本权益保护[J]. 中国新药与临床杂志,2015,34(10):748-753.
- [5] 李艳芬,黄兴,王瑞华,等. 浅析I期临床试验不良事件及风险管理[J]. 中国新药杂志,2017,26(5):514-518.
- [6] 国家药品监督管理局. 药物I期临床试验管理指导原则(试行)(国食药监注[2011]483号)[EB/OL]. (2011). <http://www.lnfda.gov.cn/CL0887/28177.html>.
- [7] 严蓓,李可欣. 论我国新药临床药理学试验的数据质量[J]. 中国新药与临床杂志,2015,24(24):2782-2792.
- [8] 汶柯,王瑾,蔡芸,等. 基于风险的移动医疗APP在药物临床试验数据采集的应用[J]. 中国新药与临床杂志,2017,26(22):2706-2709.
- [9] 国家药品监督管理局. 临床试验的电子数据采集技术指导原则[EB/OL]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/160963.html>.
- [10] 李红英,柴华旗,徐溢涛. 临床研究项目风险识别与评价[J]. 中国医学伦理学,2015,28(1):39-43.
- [11] 李轩,洪亮,邵蓉. 完善我国药物临床试验受试者管理分析-从风险管理的角度[J]. 现代商贸工业,2013(6):140-142.
- [12] 薛薇,董凡,李可欣. 我国新药临床试验的风险管理模式探讨[J]. 中国药物警戒,2014,11(8):488-491.

编辑:罗娟/接受日期:2018-12-10

