

临床试验项目院内稽查存在的问题及分析*

赵夕岚¹, 贾立华^{1,2}, 王莉²

(北京大学国际医院 1. 药剂科; 2. 临床试验机构, 北京 102206)

摘要 **目的** 组建临床试验机构稽查团队, 探索临床药师对院内临床试验项目开展稽查这一新模式的可行性。**方法** 稽查团队由经过国家药品监督管理局高级研修学院临床试验稽查员培训和外院专家专项辅导的 6 名临床药师组成, 对 17 项免疫治疗药物临床试验项目开展稽查。**结果** 稽查团队共完成稽查报告 16 份, 发现问题 189 项, 其中一般问题 128 项, 重要问题 58 项, 严重问题 3 项。机构方、申办方、研究方和受试者四方面均有涉及。**结论** 基于医院实际情况, 由临床药师组建临床试验项目稽查团队的模式可有效提升药物临床试验项目质量管理水平。

关键词 临床药师; 药物临床试验; 稽查; 质量管理

中图分类号 R95

文献标识码 C

文章编号 1004-0781(2024)10-1625-07

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2024.10.015

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Problems and Analysis of In-hospital Audits Based on Clinical Trial Projects

ZHAO Xilan¹, JIA Lihua^{1,2}, WANG Li² (1. Department of Pharmacy; 2. Clinical Trial Institution, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China)

ABSTRACT **Objective** To establish an audit team at the Clinical Trial Institution and explore the feasibility of a new model involving clinical pharmacists in auditing clinical trial projects in hospitals. **Methods** The audit team consists of 6 clinical pharmacists trained as clinical trial auditors by the National Medical Products Administration Institute of Executive Development and specialized coaching by experts from other hospitals. **Results** The audit team completed a total of 16 audit reports and identified 189 problems, including 128 general problems, 58 important problems and 3 serious problems. The institution, sponsors, investigators and subjects were all involved. **Conclusion** Based on the actual situation of our hospital, the mode of clinical pharmacists establishing audit teams in medical institutions can effectively improve the quality management level of drug clinical trial projects.

KEY WORDS Clinical pharmacists; Drug clinical trials; Audit; Quality management

近 30 年来,随着我国医药事业的蓬勃发展,临床试验机构的数量不断增加。截至 2024 年 3 月 6 日,我国已有 1 533 家临床试验机构在备案平台完成备案,备案机构数位于前 3 位的专业分别为肿瘤(695 家)、心血管内科(619 家)和呼吸内科(571 家)^[1]。近年来免疫治疗已成为疾病治疗领域的焦点和热点^[2],新的免疫检查点抑制剂或新的联合靶向治疗方案不断涌现,相关的药物临床试验数量急剧增加,试验数据的质量将直接影响试验结果,进而影响免疫治疗的新药上市或新治疗方案的推行。

与此同时,临床试验机构和临床试验数量的快速

增长也使临床试验项目质量管理面临着新的、巨大的挑战。监查、检查和稽查是保证临床试验质量的三个重要手段,2020 版《药物临床试验质量管理规范》(good clinical practice, GCP)将“稽查”定义为“对临床试验相关活动和文件进行系统的、独立的检查,以评估确定临床试验相关活动的实施、试验数据的记录、分析和报告是否符合试验方案、标准操作规程和相关法律法规的要求”^[3]。然而,临床试验机构中可投入到项目质量管理的人力有限,探索一种新的临床试验质量管理模式的需求变得极为迫切^[4]。

北京大学国际医院(简称“我院”)作为北京大学第八临床医学院,性质为非营利性(非政府办)综合医院,于 2017 年 5 月获得临床试验机构资格认定证书。自机构成立以来,实际筹备和运行工作主要由医院药剂科的领导和药师负责。笔者在本文介绍由临床药师组成的稽查团队对我院临床试验项目进行稽查的实施流程和结果评估,并探讨这种模式的可持续性以及对提高临床试验质量的推动作用,以期为同行提供思路,共同探索临床试验质量管理模式的更多可能。

收稿日期 2024-01-26 修回日期 2024-04-16

基金项目 * 2021 年北京大学国际医院院内科科研基金立项课题(YN2021GL01)。

作者简介 赵夕岚(1990-),女,甘肃天水人,主管药师,硕士,主要从事临床药学工作。ORCID:0000-0002-8604-7293,电话:010-69007455, E-mail: xilan_zhao@163.com。

通信作者 王莉(1985-),女,重庆人,副主任药师,硕士,从事药物临床试验研究工作。ORCID:0000-0002-6253-9453,电话:010-69006782, E-mail: wangli@pkuhi.edu.cn。

1 方法

1.1 稽查团队组建 药物临床试验机构的三级质量管理体系为:一级质量管理,由主要研究者(principal investigator, PI)、研究者、药品管理者、研究协调员(clinical research coordinator, CRC)和临床监查员(clinical research associate, CRA)组成项目质量管理组,负责整个临床试验的质量;二级质量管理,由各专业中不参加项目的专人对项目开展质量检查;三级质量管理,由临床试验机构的专职人员,对所有临床试验项目进行的质量检查。稽查团队的稽查工作定位于三级质量管理。

我院药剂科临床药师团队现有临床药师 6 人,包含硕士研究生 5 名和博士研究生 1 名,其中有 3 人同时兼任我院临床试验机构的质控员,有 2 人曾作为研究者参与过临床试验项目。该队伍独立于各个临床试验专业之外,且具有医药学相关学历及背景,熟悉我院临床试验机构制度、标准作业程序(standard operating procedure, SOP)和院内各医疗信息系统。6 名临床药师经国家药品监督管理局高级研修学院临床试验稽查员培训和外院专家的专项辅导成为稽查员,通过多次讨论统一稽查标准,分组独立开展稽查工作,有效履行稽查职责,并在稽查完成后撰写稽查报告。见图 1。

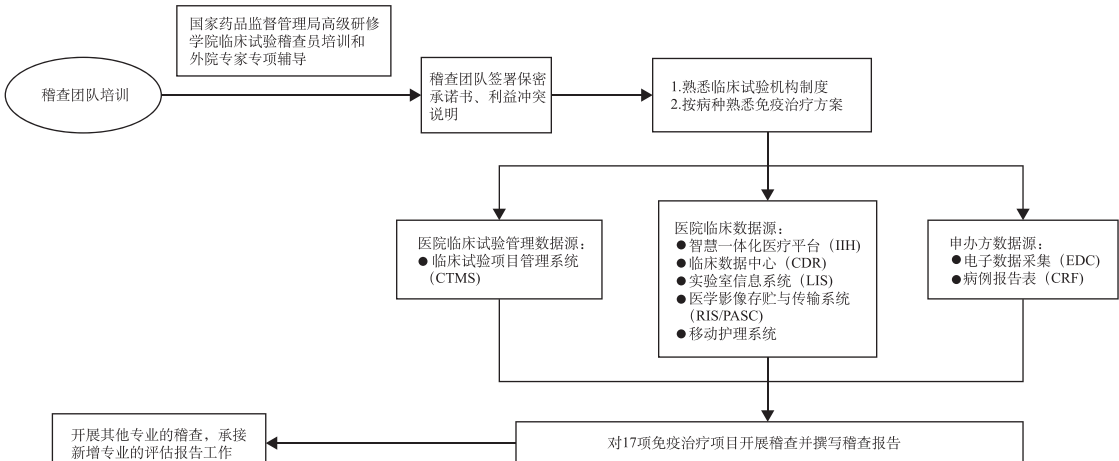


图 1 稽查团队的组建流程和工作实施

Fig.1 The formation process and work implementation of the audit team

1.2 稽查项目范围 截至组建稽查团队时,治疗方案为免疫治疗的在研项目有 17 项,是数量最多的类别,涉及药物临床试验 I 期、II 期和 III 期。因此,此次选择免疫治疗的在研项目作为稽查对象。

1.3 稽查实施流程 稽查的具体实施过程^[5]共分为稽查前准备、稽查实施和撰写稽查报告 3 个部分,按照计划中拟定的稽查要点,系统性的检查临床试验过程中的文件和数据,完整记录稽查中发现的问题。稽查团队参考蔡绪柳等^[6]开展临床研究中心稽查的工作程序和稽查工具表,制定以风险影响因素为脉络的稽查发现记录表。以试验药品管理为例,记录表涵盖了药品链从试验药品的供应、运输、接收、保存、发放、配制、使用、回收直到销毁的所有环节,每一个过程中涉及的人员、设备及产生的文件均需要稽查员进行审阅核对。流程图见图 2。

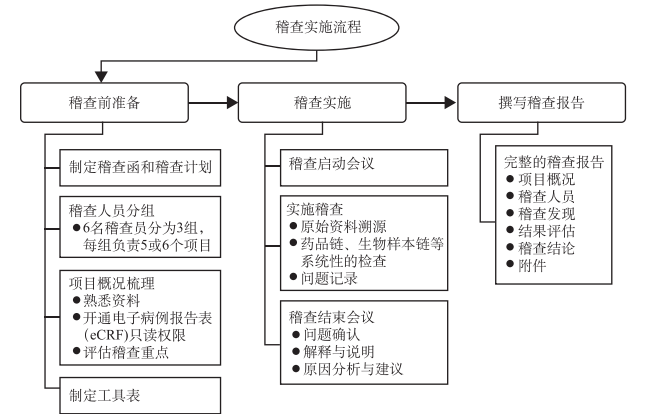


图 2 稽查实施流程图

Fig.2 Flow chart of audit implementation

和伦理委员会),申办方(包括临床试验项目的申办方和 CRA 的相关工作),研究方(包括 PI、其他研究者、护士、药师和 CRC 等团队所有成员)和受试者,涉及主要风险因素 18 项,具体风险点 60 余项,其中具体风险点包含了稽查要点 126 项,见表 1。

参考张艾一等^[7]对我国药物临床试验的风险影响因素研究,稽查团队将本次稽查临床试验风险影响因素分为 4 大类,即机构方(主要包括药物临床试验机构

表 1 药物临床试验风险因素与稽查要点

Tab.1 Risk factors and audit points of drug clinical trials

类别	主要风险因素	具体风险点	风险点稽查要点(举例)
机构方	监管部门文件	①国药监临床试验批件或备案;②省药监备案文件;③遗传办批件	文件信息与实际信息的一致性(药名、剂型、规格、申请人、申请事项、审批结论、方案名称/编号、受试者例数、研究中心信息、样本类型/数量、供应商)
	机构立项	①立项资料;②立项审批表	立项材料的完整性、真实性;审批过程中机构管理人员的签名、日期等
	伦理审查	①伦理批件;②伦理委员会成员名单;③伦理会签到表;④与伦理的沟通文件	文件的使用时限与伦理批准日期是否合理;递交伦理文件是否归档
申办方	合同/协议	①保密承诺书/利益冲突声明;②与申办方/合同研究组织(CRO)、现场管理组织(SMO)的合同;③保险	协议的履行范围,例如合同经费覆盖临床试验所有开支(含检测、受试者营养/交通费补贴、研究者观察费等);合同例数;申办者与机构约定必备文件保存时间、费用等;注意协议与知情同意书/方案的一致性
	方案及其修订案	①最终版临床试验方案;②方案及其修订案的签字页;③方案/方案修正案的接收记录;④被替代版本的方案	所有在本中心使用过的方案,均需要方案签字页
	监查报告	①访视签到表;②访视确认函;③访视跟进函;④联系报告;⑤交接报告	访视频次、访视时长、报告时限是否符合监查计划的要求
	各方联系方式	①申办方/CRO 联系信息表;②研究者联系信息表;③第三方人员联系信息表	各方联系信息是否及时更新、是否完整
	研究报告	①临床总结报告;②中期报告,数据审核报告	申报资料的总结报告中筛选、入选和完成例数及实际临床试验例数一致
研究方	研究人员	①职责授权表;②研究者简历;③培训记录、启动会签到表等;④资格证书	所有人员的授权任务与其资质、培训、授权时限、实际工作相匹配
	研究者手册	①最终版研究者手册(IB);②IB 及其修订案的签字页;③IB 及其修正案的接收记录;④被替代版本的 IB	所有在本中心使用过的 IB,注意新旧版本的区分
	安全性信息的记录及报告	①SAE(含重要医学事件)/妊娠;②SUSAR/阶段性报告	是否所有的 SUSAR 都完整地及时地递交给了研究者及伦理
	方案偏离的记录及报告	①方案偏离表(PD);②PD 向伦理的递交及批复文件;③重大 PD 的处理过程及记录	方案偏离发现是否及时;是否及时上报伦理;记录是否完整;是否被及时处理;是否重复出现
	研究病历相关记录	①受试者病历中的试验相关信息;②化验检查结果与解读;③访视与日记卡;④合并用药的记录;⑤研究者对受试者情况判断的记录;⑥盲态管理与鉴认代码表	受试者病历中是否有试验相关信息(如医嘱、不良事件、合并用药等)
	病例报告表	①完成的病例报告表(CRF);②数据澄清表和 CRF 传递表,如需各 CRF 空白版本的存档	eCRF 记录是否及时,存档是否完整
	试验用药品管理	①试验用药品的生产、供应;②试验用药品的检验、包装和标签;③试验用药品的接收、发放、使用、④回收、退还及销毁;⑤试验用药品的运输、储存、超温管理和投诉管理;⑥试验用药品的编盲/编码/系统注册;⑦试验用药品的盲态管理	试验用药品的来源和药检具有合法性(参比制剂的合法来源证明为药检报告、药品说明书等)
	生物样本和实验室	①样本的采集、保存、处理、运输、交接;②资质认证;③分析方法开发和验证;④样本的分析和报告;⑤试剂盒准备及供应;⑥实验室正常值范围/更新	生物样本采集、预处理、保存、转运过程的各环节均有原始记录;追溯各环节记录的完整性和原始性
受试者	给受试者的资料及招募广告	①招募广告;②受试者日记卡/警示卡;③受试者问卷	所用的文件内容及版本号是否与伦理批准的文件一致
	财务相关信息	①受试者报销;②其他中心特定的财务文件	是否有受试者的交通费/营养费的发放凭证,并要核对领取费用人员签字的真实性及合理性
	知情同意	①知情同意书签署的真实性;②知情同意书签署的完整性	知情同意签署时间不得早于伦理批准时间,记录违规例数

稽查发现是稽查报告中的重要内容。根据稽查中发现问题的重要性及影响程度,将“稽查发现”按照三个级别进行分级:严重、重要、一般^[8]。

(1)严重:条件、行为或过程已经对受试者的权利、安全或健康和/或数据的质量及完整性产生或非常可能产生严重的不利影响;包括多次的重要发现、数据质量差、源文件缺失、操纵和故意歪曲数据等。

(2)重要:条件、行为或过程可能对受试者的权利、安全或健康和/或数据的质量及完整性产生不利影响;包括多次一般的发现、违反 GCP、偏离模式等。

(3)一般:条件、行为或过程预期不会对受试者的权利、安全或健康和(或)数据的质量及完整性产生不利影响。多次的一般发现,可能表明质量不好,其总和可能等于一个重要发现及其后果。

稽查团队在完成所有稽查项核查并统计不同级别问题的数量后,将对稽查结果进行问题性质和风险等级两个方面的整体评估,问题性质分为“真实性问题”(A类问题)和“完整性、规范性问题”(B类问题)共两项,风险等级分为高风险(项目质量存在严重漏洞)、中风险(重点关注问题,需根据补充的资料进行风险评估后判定)和风险可控(下表简称“可控”)共三项^[9]。

2 结果

将6名稽查员分为3组,对在研17个免疫治疗临床试验项目进行稽查,最终完成16份稽查报告(1个项目无入组受试者,故未对其进行稽查)。在研的免疫治疗项目以国内开展的新药Ⅲ期临床试验为主,半数

以上为双盲研究,试验设计多样,涵盖疾病类型5个。此次稽查共发现问题189项,其中一般问题128项,重要问题58项,严重问题3项,机构方、申办方、研究方和受试者均有涉及,且重要问题和严重问题主要集中在研究方,均为“完整性、规范性问题”(B类问题),大多数项目的整体风险分级为“风险可控”,稽查结果概览和问题分布见表2和表3。

16项免疫治疗临床试验项目中,仅4项为Ⅰ期和Ⅱ期试验。其中1项同时开展Ⅰ、Ⅱ期的临床试验在此次稽查中发现问题5项(按稽查发现问题总数189项计算,占2.6%),涉及到3项风险因素,其中监查报告相关问题3项,研究者手册相关问题1项,财务相关信息问题1项。

2项Ⅱ期试验和1项同时开展Ⅱ、Ⅲ期的试验发现问题26项(13.8%),涉及风险因素8项,其中伦理审查相关问题1项,监查报告相关问题6项,研究人员相关问题9项,研究者手册相关问题1项,研究病历相关记录问题3项,试验用药品相关管理问题4项,生物样本和实验室相关问题1项,财务相关信息和知情同意相关问题各1项。

Ⅲ期临床试验开展最多(75%),除机构立项和研究报告这两项风险因素没有发现具体问题之外,其余16项风险因素共发现问题157项(83.6%),其中问题数最多的前3项风险因素分别是研究人员相关问题48项、监查报告相关问题28项和财务相关问题13项。见表4。

表 2 稽查结果概览												项
Tab.2 Overview of audit results												
项目 序号	药品 类型	试验 设计	盲法	试验 范围	参与 类型	试验 分期	问题 性质	风险 等级	一般 问题	重要 问题	严重 问题	问题 总数
1	其他	单药	开放	国际	参加	Ⅲ期	B类	可控	15	0	0	15
2	新药	联合治疗	开放	国际	参加	Ⅲ期	B类	可控	15	0	0	15
3	新药	联合治疗	开放	国内	参加	Ⅲ期	B类	可控	15	10	0	25
4	新药	双臂	双盲	国内	参加	Ⅲ期	B类	可控	5	10	0	15
5	新药	联合治疗	双盲	国际	参加	Ⅲ期	B类	中风险	7	2	1	10
6	新药	双臂	双盲	国内	参加	Ⅲ期	B类	可控	7	2	0	9
7	新药	单药	双盲	国内	参加	Ⅱ、Ⅲ期	B类	可控	5	0	0	5
8	新药	联合治疗	开放	国际	参加	Ⅲ期	B类	可控	14	2	0	16
9	新药	单臂	开放	国内	参加	Ⅱ期	B类	可控	5	1	0	6
10	新药	三臂	双盲	国内	参加	Ⅲ期	B类	中风险	1	7	0	8
11	仿制药	双臂	双盲	国内	参加	Ⅲ期	B类	中风险	4	6	1	11
12	新药	三臂	双盲	国内	参加	Ⅲ期	B类	可控	5	4	0	9
13	新药	双臂	双盲	国内	参加	Ⅲ期	B类	中风险	7	9	0	16
14	新药	双臂	开放	国内	参加	Ⅰ、Ⅱ期	B类	可控	5	0	0	5
15	新药	双臂	开放	国内	参加	Ⅱ期	B类	中风险	12	2	1	15
16	新药	双臂、联合治疗	双盲	国内	参加	Ⅲ期	B类	可控	6	3	0	9

表 3 稽查发现问题分布

Tab.3 Distribution of audit findings					项
项类别与风险因素		一般	重要	严重	合计
机构方		7	4	0	11
监管部门文件		1	0	0	1
机构立项		0	0	0	0
伦理审查		6	4	0	10
申办方		39	11	0	50
合同/协议		3	2	0	5
方案及其修订案		8	4	0	12
监查报告		23	5	0	28
各方联系方式		5	0	0	5
研究报告		0	0	0	0
研究方		70	36	3	109
研究人员		25	20	3	48
研究者手册		7	4	0	11
安全性信息的记录及报告		6	2	0	8
方案偏离的记录及报告		0	1	0	1
研究病历相关记录		8	2	0	10
病例报告表		1	0	0	1
试验用药品管理		14	4	0	18
生物样本和实验室		9	3	0	12
其他		2	0	0	2
受试者		12	7	0	19
给受试者的资料及招募广告		1	0	0	1
财务相关信息		9	6	0	15
知情同意		2	1	0	3

表 4 各期试验项目稽查发现问题分布

Tab.4 Distribution of audit findings across phases of clinical trail projects						
试验分期	试验项目数	机构方问题数	申办方问题数	研究方问题数	受试者问题数	合计
I、II 期	1	0	3	1	2	6
II 期	2	1	4	14	2	21
II、III 期	1	0	2	3	0	5
III 期	12	10	41	91	15	157
合计	16	11	50	109	19	189

3 讨论

3.1 稽查发现各类问题情况分析

3.1.1 机构方的主要稽查发现问题 机构方的稽查发现问题主要集中在伦理审查,其中有 4 项重要问题分别涉及到伦理批件与伦理递交信的数量不匹配,与伦理沟通的材料完整性不全,伦理回执以及伦理委员会签到表的签字规范性问题。该部分发现问题虽占比较小,但也需要得到关注。因此,建议机构重新规范伦理委员会的相关流程,加强对申办方、研究者的伦理相关

培训。

3.1.2 申办方的主要稽查发现问题 申办方稽查发现的问题主要集中在监查报告这个风险项上。监查与稽查的最大区别在于监查是由申办方委派人员对临床试验情况进行检查,以保证临床试验数据的质量并保障受试者的安全和合法权益,监查计划和按计划进行的访视以及访视相关文件都是稽查要点。此次稽查发现访视签到表、访视确认函和访视跟进函普遍存在缺失的问题,这意味着无法反映 CRA 是否按计划进行监查以及试验中发现的问题是否得到及时的解决,同时也无法反映更替过 CRA 的项目是否进行问题交接和持续改进。因此,建议机构在信息系统中建立 CRA 相关模块,使研究者可以直观地看到每一次访视结果,也可以避免因 CRA 更替而可能导致的跟进缺失。

3.1.3 研究方主要稽查发现问题 研究方作为直接参与和实施临床试验项目的执行人员,涉及多个风险因素,是本次稽查发现问题最多的类别。“研究人员”风险项当中稽查出的问题占到了整个研究方类别问题中的将近一半(44%),除部分研究者的相关资格证书存在过期未更新、已离职的研究者未及时结束授权、缺失部分新加入临床试验的研究者的培训记录、授权分工表中研究者姓名缩写与实际受试者病历中的研究者姓名缩写不匹配等问题之外,该项还稽查出等级为“严重”的问题,主要涉及到违规“二次授权”,即 PI 授权某研究者后,该研究者为了操作的便捷性而给某一批人员进行统一“授权”并附《培训/授权说明》,这种操作不仅无法保证参加试验的所有研究者均具备相关资质和临床试验资格,且违背了《药物临床试验质量管理规范》(2020 版)第十六条“研究者和临床试验机构授权个人或者单位承担临床试验相关的职责和功能,应当确保其具备相应资质,应当建立完整的程序以确保其执行临床试验相关职责和功能,产生可靠的数据”的相关要求。

试验用药品管理也稽查出不少问题,如试验药品的质检报告或药品注册证等保证药品质量的文件已过期、试验药品的领药处方上缺失签字、药品存储冰箱超温的投诉记录与实际发生超温的日期不符等,这些问题均可能导致临床试验风险增加。因此,建议规范药品管理 SOP 并加强试验药物管理人员试验方案培训。

3.1.4 受试者的主要稽查发现问题 受试者保护相关的风险存在于临床试验各个环节,保障受试者的权益除了安全性、隐私保护、预期风险和疗效获益以外,按时发放经济补偿也是十分重要的部分^[10]。此次稽查发现,有近 70% 的项目存在不同程度的缺失受试者补

偿/交通费/营养费等费用的接收凭证的情况。此外,还有个别项目没有按照试验方案中设定的补偿发放周期进行发放。出现此类问题原因多为对财务文件和费用凭证的收集重视度不够,多数未存档不代表没有,而是未及时收集。建议不仅要注重及时留存费用相关记录,同时伦理委员会要加强对申办者、研究者及时兑现受试者补偿或赔偿方面的监督。

以上稽查结果均由稽查员通知到各个项目的 PI、CRC 和 CRA,稽查员同时给出部分问题的参考解决方案、敦促各项目限期整改并及时复核。

3.2 提高临床试验质量的建议

3.2.1 增强质量管理专职人员配备 谭琴等^[11]调查 124 家药物临床试验机构,发现机构质量管理专职人员集中在 1~3 名,部分机构一名专职人员需管理几十甚至上百个项目及专业,若想深入全面地对临床试验项目开展质控,专职人员面临较大压力。我院机构目前也存在相同情况,专职、兼职质控人员少,而试验项目与日俱增,除首例质控外,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,而二级质控常因临床工作的繁杂而流于形式,导致三级质控的机构质控员承担大量的一线质控工作。机构一方面应根据需求增加质量管理专职岗位,或引入第三方稽查机制,与机构质控互为补充;另一方面机构还应分类细化临床试验中的问题,积累数据、讨论解决,逐渐减少问题的产生^[12]。

3.2.2 完善信息化平台的建设 我院机构目前采用的是临床研究管理系统,包含多个功能模块,基本可以满足从项目立项到项目结束归档全过程的信息化,其中配备的质量管理模块可使研究者在线查看质控报告,质控人员也可根据研究者回复进行更有针对性地复核。但该系统目前还不能很好的实现督促整改的功能,即便机构质控员已经多次提醒督促整改,但由于系统没有强制性措施要求研究者解决被检查出的问题,导致质量改进严重滞后。因此,更精细、更差异化及个性化的设计质量管理模块才能更好提升工作效率及保障临床试验质量,如可以针对不同期试验设置权重不同的问题级别,当某类问题累积到一定数量、或触发某类性质严重的问题时,临床研究管理系统将自动冻结研究者账户,迫使研究者先处理完质控或稽查发现的问题后才能重新正常使用系统。

3.2.3 推进基于风险的质量管理建设 基于风险的质量管理可以将有限的管理资源整合集中于与受试者安全、数据质量、GCP 合规性相关的关键环节,而不是进行无差别的质量管理,防止质控人员时间浪费在不必要

的活动上,且不能提高受试者的安全性或者数据质量^[13]。谭琴等^[11]在调研中发现,被调查的 124 家药物临床试验机构中,42 家(33.9%)(包括已运行及建立但尚未运行)机构已建立并运行基于风险的质量管理标准流程/操作指南。我院机构目前尚未完整建立基于风险的质量管理体系,相比于现在事后审查、弥补的质量管理方式,基于风险的质量管理更注重事前预防、事中监管。因此,从机构视角出发,参考申办方经验、国内外文献再结合自身管理经验,应积极推进这项流程的建立计划。

3.3 临床药师组建稽查团队的优势与局限性 随着我国对药物临床试验的监管日趋严格,能够开展高质量稽查的人才缺口也愈发增大^[14],在这种情势下,我院临床试验机构建设的这支由本院临床药师组成的稽查团队便凸显出独特的优势。首先,稽查团队不仅极大地缓解临床试验质量管理的人力紧缺,而且人员相对稳定,稽查标准较为统一,可持续性极强;稽查团队可为后续我院新增专业做评估报告,亦可作为我院伦理委员会的补充委员。其次,时间成本和费用成本均可控,临床药师熟悉相关流程和系统,工作效率高,且不涉及交通住宿等费用。因本文为院内课题基金项目,因此文中临床药师稽查的相关费用均由基金承担;后续稽查团队继续开展稽查的相关费用,将从机构收取的管理费中予以支付。再次,临床药师开展稽查的时间相对灵活,发现问题能够更及时、更深入,且稽查流程与国家现场检查程序类似,能够为申办方和管理机构提供更早期、更专业的质量管理。最后,临床药师开展稽查与第三方稽查的专业背景与经验各有侧重,稽查结果互为补充,能够综合提升我院免疫治疗药物临床试验项目质量,为后续国家药品监督管理局审核查验中心开展数据核查^[15-16]做准备。

该模式下的稽查团队与稽查实施也存在一定的局限性。一方面,稽查团队中只有一半成员具备质控经验,三分之一的成员有参加临床试验的经历和经验,因此成员之间药物临床试验的相关经验相差较大,为此,稽查团队在分组时以“老带新”的模式进行分组,但仍有稽查不够深入全面的可能。因此,充分的培训、标准化的稽查计划就显得尤为重要,未来在建设稽查团队时,也会考虑吸纳更多的有过一线临床试验经验的成员,或考虑采用 CRA 与稽查员两者兼并组队的模式开展稽查。另一方面,临床试验项目质量管理是从方案设计开始,直至临床试验项目全部结束的系统性过程,因此倡导“全程稽查”^[17],但由于临床药师在医院全职工作,稽查需在药学工作之外另拨时间进行,这有可能

导致无法对所有项目均进行“全程稽查”,所以,临床试验机构须对院内临床试验项目安排更合理的日常质控,这样才能与稽查配合得更完善,从而保证临床试验管理体系的科学性、可靠性、准确性和完整性。需要特别说明的一点是,我院临床药师可以兼顾部分临床试验三级质量管理工作,但考虑到很多医院的临床药师工作繁重,因此本文介绍的稽查工作模式也仅是此次完成稽查后的一种总结探讨,期待可以为其他临床试验机构提供一种工作思路。

4 结束语

我院临床药师组建的医疗机构内稽查团队顺利完成对 16 项免疫治疗药物临床试验项目的稽查工作,临床药师开展稽查的新模式有着人员稳定、可持续性、成本可控、方式灵活、问题发现及时的优势,且可有效与第三方稽查互为补充,从而切实提升临床试验项目的质量管理。

参考文献

- [1] 尤玉芳,高菲菲,许璇,等. 备案制后我国药物临床试验机构现状分析[J].中国新药与临床杂志,2023,42(3):170-174.
- [2] 李龙,谢成英,郑明月,等. 肿瘤免疫治疗研究进展[J].自然杂志,2021,43(6):391-399.
- [3] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会.关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020 年第 57 号)[EB/OL].(2020-04-23)[2022-12-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.
- [4] 刘琳,李琴,李娜,等. 临床试验机构发起第三方质控检查模式初探[J].中国药物评价,2022,39(4):351-354.
- [5] 王廷春,谭波,吴炜毅,等. 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.
- [6] 蔡绪柳,金迪蒂,张馨元,等. 浅析独立第三方开展临床研究中心稽查的工作程序[J].中国食品药品监管,2018(7):24-31.
- [7] 张艾一,邵思远,安峥,等. 基于文献分析的我国药物临床试验风险影响因素研究[J].中国医学伦理学,2023,36(6):613-617.
- [8] 王少华,王征旭,王豪,等. 临床试验通用稽查标准[J].药物评价研究,2019,42(6):1061-1068.
- [9] 张玲. 肿瘤临床试验的风险评估和质量管理共识(2021 版)[J].中国新药杂志,2022,31(12):1188-1194.
- [10] 吴大维. 肿瘤临床研究受试者知情同意共识(2021 版)[J].癌症,2021,40(10):413-425.
- [11] 谭琴,邱攀博,李高扬,等. 药物临床试验机构质量管理现状调查分析[J].医药导报,2023,42(12):1884-1889.
- [12] 潘辛梅,谢林利,马攀,等. 某院药物临床试验质量控制存在的问题及改进措施[J].中国药业,2023,32(8):1-4.
- [13] 程晓华,余路易,白薇,等. 基于风险管理策略的药物临床试验质量管理[J].医药导报,2022,41(4):584-587.
- [14] 王晓晖,陈静,李静,等. 中国临床试验实施质量控制的发展与变革[J].中国循证医学杂志,2018,18(8):776-782.
- [15] 国家药品监督管理局.国家药品监督管理局食品药品审核查验中心关于发布《药品注册核查工作程序(试行)》等 5 个文件的通告(2021 年第 30 号)[EB/OL].(2021-12-10)[2024-03-06].<https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14200.html>.
- [16] 国家药品监督管理局.国家药品监督管理局食品药品审核查验中心关于发布《药物临床试验机构监督检查要点及判定原则(试行)》的通告(2023 年第 9 号)[EB/OL].(2023-11-03)[2024-03-06].<https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15691.html>.
- [17] 袁靖,李玉玺,陈云华,等. 药物临床稽查要点和常见问题分析[J].中国临床研究,2015,28(12):1652-1655.