

· 卫生管理 ·

中国药物临床试验规范性操作的探究及建议

王 静, 钱矛锐[△]

(重庆医科大学公共卫生与管理学院 400016)

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.20.050

文献标识码:B

文章编号:1671-8348(2013)20-2429-03

药物临床试验既可促进人类健康事业的发展也能造成负面的影响,因此对待临床试验需要严谨科学的态度。药物临床试验质量管理规范(GCP)规定,药物临床试验是指在任何人体进行的药物系统性研究,以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及(或)试验药物的吸收、分布、代谢和排泄,以确定试验药物的疗效与安全性。随着中国卫生领域的发展,药物临床试验的重要性愈加明显。但目前中国药物临床试验各方面的监管存在诸多缺陷,暴露出参与试验人员素质参差不齐、临床试验检查只注重试验中的“真实性”常忽略了试验操作“规范性”等重要性问题。

1 药物临床试验的现状和规范性试验存在的问题

中国药物临床试验起步较晚发展较快,从 1983~2013 年已有 379 家药物临床试验机构。截止 2012 年 7 月底共有 22 665 家医院,其中三级医院 1 476 家,认定的药物临床试验机构占全国总医院的 1.67%,占全国三级医院的 25.67%。另据统计,中国每年有 800 多种新药进行人体试验,年均直接参与试药的人数高达 50 万以上^[1]。国内药物临床试验发展速度较快的原因:(1)近几十年来国家大力支持发展科研激励政策;(2)加快药物临床试验的发展,是保障国民健康事业向前发展的重要手段;(3)国际上有较大影响力的药物临床试验申办公司为降低风险和成本,将试验转移至病源充足、成本较低,且法律保障体系欠完善的发展中国家。

1.1 试验单位的组织内部管理不完善

1.1.1 人力资源配置不合理 国内通常聘用兼职的机构主任和办公室主任,其职责多由办公室秘书代为履行,有甚者将办公室秘书同时作为质控人员和资料管理人员多人使用,满足院内职员工作量的饱和度,以降低机构运行的成本。

1.1.2 管理体系缺乏可操作性及全面性 如标准操作规程(SOP)在制定时只为应付检查,内容缺乏可操作性和全面性,且未能及时修订更新和补充新增内容。在临床试验中,研究者未按照专业及机构的 SOP 进行试验,使得操作缺乏规范性。

1.1.3 GCP 人员培训未予重视 国家药监局明确要求参与药物临床试验的研究者必须持有 GCP 证书,试验专业组至少要求具有 GCP 证书的 3 名医生和 3 名护士组成。而在临床试验中实习医师、进修医师或硕士研究生在未经严格的资格审核和 GCP 培训便短期参与临床试验,导致试验中违背临床试验方案及 GCP 规定的情况时有发生,有的在试验药品注册检查需说明相关情况时,申诉三类人员不能及时到场,以至于试验数据的真实性受到质疑。

1.1.4 追求经济效益,忽视试验质量 参与临床试验可给研究者带来高额的劳动报酬,在没有控制试验项目和进度的情况下,有试验专业组的研究者把试验项目作为追求经济利益的工具,接受超工作量的试验项目,追赶试验进度,不能对项目的质量进行控制。违背了同一专业不得同时进行不同申办者相同品种的药品临床研究,并不得同时进行过多品种的临床研究的

规定^[2]。

1.2 数据管理中的缺陷

1.2.1 缺乏试验数据信息化管理系统 实践中因信息化管理软件需要投入巨大的研发费用,使用者也需要付出高额的使用权转让金,多数机构均无院内临床试验信息化软件管理系统。本研究发现,目前只有国家食品药品监督管理局和一些国际多中心试验项目的申办者拥有仅用于特定项目的药物临床试验数据监控系统。

1.2.2 原始数据的处理不符合规范 对试验数据的填写应在相关数据产生后的 24 h 内及时、客观、工整填写,当发生客观原因不能及时填写特定记录文件或录入电子数据系统时,应及时记录原因并通知申办方,待恢复正常时立即补录相关数据;试验数据的填写、修订应由被授权的研究者进行,填写前应仔细核对原始资料与检验报告单的数据一致性,谨慎核对后填写避免事后修改;检查时常发现修改的涂改方式不正确,未经授权进行修改,修改后未签名或试验监察员假冒研究者姓名签名等问题。

1.2.3 检验数据真实性溯源困难 临床试验需要检验试验数据的真实性,而必须对相关数据进行溯源性检查,以保障所得数据的真实性和试验结果的科学性。如多数试验方案中并未拒绝手写报告或近 7 d 以内的院外检测报告,由于手写式检验报告和院外报告均无法在本院的检验中心数据系统中查找到原始记录,这使得试验检查过程难以进行下去。

1.3 试验资料档案管理存在的问题

1.3.1 药物临床试验机构资料室空间不足 相关要求规定,药物临床试验资料室应具有独立的房间和专职人员负责管理,其存放资料的年限由 GCP 法规规定为 5 年,试验合同中也可自由约定 15 年或甚至更长。资料室狭小的机构,几年后归档的资料将不能满足存放要求,只能选择搬移或无序堆放。

1.3.2 资料存放混乱 近年来 SFDA 对资料保管的要求中明确提出,管理员查找并取出指定临床试验项目资料的时限为 5 min。这要求建立一个项目名称为编码排放的归档数据库且管理员应熟知其资料存放的准确位置,但目前国内机构管理员多数未经严格培训,不能达到上诉要求。

1.3.3 资料数据篡改和文档丢失 (1)临床试验资料的保密性要求,未经严格的审批程序不得擅自许可他人借阅或篡改试验有关资料,无特殊授权不能将资料带出资料室。然而试验结束资料交机构归档后,研究者在借阅相关资料时,管理员碍于人情未严格执行审批程序对借阅人的权限及目的进行审查,事后发现借阅记录上归还的时间、有无修改痕迹及所涉及文件的种类和数量信息不全,一旦资料丢失将无从寻找。(2)由于各试验中心的检验报告大小不同,如没有及时粘贴在病理报告表相应页码,一旦滑落要重新寻找或整理报告单会耗费大量的时间。

1.3.4 临床试验快递物品存根未妥善保存 对药品有效期和

保存条件的检查至关重要,特别是在药品运输过程中是否失效是试验中规范检查易遗漏的环节,因此应妥善保管快速存根确认相关信息完整,以备药物信息核对和药物储存条件的检查。

1.4 试验药品管理中的不足 试验用药环节在实践中易发生:药物回收数量与试验方案不一致时,研究者未进行说明并要求受试者签字;试验药物的空瓶或药物包装未进行回收;违反试验用药方案;药物接受时未做到“三查八对”^[3]。此外,试验用药的保存条件记录不规范,温湿度记录通常用 1 张 A4 纸将 1 年或更久的数据记录下来,字迹潦草无法分辨数据所对应的日期等。

1.5 受试者权益易受侵害 受试者在临床试验中处于弱势地位,即便研究者侵犯其合法权益也无法知情,通常表现为受试者知情同意权、隐私权、生命健康权、损害赔偿权利的侵害。例如,欺骗诱导型知情同意——在研究者对受试者进行知情同意时,以“免费体检”、“免费治疗”为名诱导患者参与临床试验,也有欺骗、隐瞒重要信息导致患者基于错误的认识产生错误的判断而参与试验,违背了其真实的想法和意愿;事后型知情同意——研究者采用先筛选检查,待检测结果符合试验入选标准的受试者,再事后与其补签知情同意书,这样做的目的在于提高筛选成功率;拒不告知型知情同意——试验中所采集的血液等生物样本未经受试者第二次知情同意,即用于同一或相近试验项目的后续性研究,这是三种严重侵害受试者知情同意权中较为典型的行为。

2 药物临床试验现状原因分析

2.1 SFDA 和机构对临床试验质量监督检查工作重心偏失 由于中国在临床试验领域发展起步较晚,以往 SFDA 和试验机构对大多数试验项目监督检查都一味强调结果的客观真实性,而没有认识到结果是由规范的过程来保障,可谓“无过程即无结果”,因此应重视对临床试验规范性操作过程的监管。目前的 GCP 检查多为事后检查,偏重于临床试验的“真实性”监管,即数据有没有造假,而弱化了 GCP 规范性检查。这种事后监管为主的模式比较被动,难以保证药物临床试验过程规范、试验数据科学可靠,受试者的权益也难以保障^[4]。

2.2 各单位对药物临床试验的重视程度不够 药物临床试验的发展必将经历一个由新兴到繁荣最后成熟稳定运行的过程,现在国内一些医疗机构初入该领域,对药物临床试验的认识还不够全面,但可以肯定的是国内少数药物临床试验机构已经在药物试验研究领域取得了可喜的成绩,创造了可观的经济效益,形成了规模化和产业化的发展趋势。在起始阶段,当相关单位在就试验研究进行资源配置时,会有相当大的投入包括场地、办公条件、研究者培训的费用等,但仍应坚持长期发展的战略目光,把药物临床试验作为一个平台建设发展成该单位的名片,而不仅仅是为了利用当地的病原资源等条件,在试验机构未达保和状态前占有部分市场的目的。

2.3 GCP 法规等知识掌握情况决定其无法形成规范操作的意识 我国参加临床试验的研究者必须具有国家认可的 GCP 培训考核合格的证书。然而获得该证书只需参加国家认可的网上培训和现场培训并通过培训结业の開卷考试,除个别未参加培训要求期限和未参加考试等情况外,该考试通过率为 100%。根据作者亲自参加国家 GCP 培训的情况,这些通过培训的多数研究者在培训时玩手机或睡觉,因为他们知道最后的开卷考试方式可理解为缴纳培训费用就能获得 GCP 证书,从根本上未意识到 GCP 知识在临床试验应用中的重要性。此外,实践中有部分单位的人员由于各种原因未参加国家 GCP 专业的培训或项目启动的培训,其中包括药物临床试验伦理委

员会中的社区代表及法律顾问、短期参与导师临床试验的硕士研究生或在本院实习的进修医生及护理人员,无法期待他们正确的履行各自职责,更无从谈起试验的规范性操作意识。

2.4 经济利益的驱使造成试验研究者急功近利 参与药物试验的机构及试验申办企业易受到药物上市后的利益诱惑和自身经济成本控制等因素作用的影响,研究者和申办企业为片面追求试验进度,而忽视了药物临床试验必须严格按照试验的流程和机构制定的 SOP 进行,避免因急功近利而引起不规范的试验操作。应防止申办企业工作人员不恰当的干预临床试验,催促研究者加快临床试验进展,如为加快试验入组列数同时对 2 人以上进行知情同意。试验机构在配置机构管理人员时,存在机构办公室秘书一人既控制药物临床试验质量又负责对试验档案进行管理,这与规范性操作中研究者职责明确相违背,最后将造成什么都在管却又什么都没管好。同样,申办企业在临床试验中派遣的监察员也存在人力配置不足的问题。实践中,企业尽可能减少监察员长期驻扎在一个试验机构的情况发生,其常常在一个机构或一个地区所待时间不到 1 周就前往其他试验单位,受时间所限很难跟踪发现问题,但这不免引起我们对申办企业监管过程质量的质疑。

2.5 保护受试者损害的法律及社会保障制度不健全 目前,国内供临床试验参照依据的相关法律及指导性文件有《赫尔辛基宣言》、《药物临床试验质量管理规范》、国家药监局制定的“药物临床试验伦理审查工作指导原则”、“国际医学科学组织委员会涉及人的生物医学研究国际伦理准则”,以及“世界卫生组织生物医学研究审查伦理委员会操作指南”等,但这些法规或文件均无涉及受试者侵权损害赔偿的明确适用的法律及社会保障机制。

3 加强药物临床试验规范性的建议

3.1 健全科学合理的规范制度是保障试验规范性操作的基础 药物临床试验资格准入制度,要求申报单位必须具有可操作的标准操作规程、管理制度和设计规范等规范制度。实践性强的 SOP 有助于严格控制影响试验结果的主、客观因素,避免研究人员操作上的随意性,减少偶然误差,保证数据和结果的准确性和可靠性^[5]。国家食品药品监督管理局并未提供统一的标准操作规程、管理制度和设计规范等,多数新申报单位只能通过学习 GCP 法规、药物临床试验机构资格认定标准中的具体要求和借鉴其他已成功申报单位的经验进行申诉材料的撰写。在实践中,可操作性和全面性的规范制度是新申报单位制定过程中面临的拦路虎,为克服该问题就要求该单位根据其自身具体的人员、仪器等管理情况进行设计和撰写,以确保制定出的规范制度在本试验机构内具有可操作性和全面性。

3.2 加强 GCP 培训,形成规范性操作意识 对临床试验的相关人员特别是伦理委员会中社区代表和法律事务代表、临床试验中辅助科室中实验室检验人员及参与试验中的护理人员 GCP 培训,可通过国家培训、定期院内培训、组织省内相关研究者以座谈会的形式交流学习、科室培训、研究者自我充电学习等方式进行,必要时可统一组织或临时抽查的方式进行 GCP 知识考核,对发现滥等充数的研究者可进行名誉或经济上一一定的惩罚,以督促研究者养成试验规范操作的意识,提高试验研究参与人员的素质。

3.3 促进药物临床试验机构的监控作用 药物临床试验机构的重要作用之一在于将 SFDA、申办者和本机构各专业组研究者的工作协调沟通,第一时间处理突发重大事件的特设机构,这也正是其重要性所在。药物临床试验机构自身的规范性管理将很大程度上决定其质量监督管理的成效,机构应按专业组

的情况任命各专业的质量控制人员、药品管理人员和专业组秘书;每周定期抽查 1/3 专业试验的情况,如实规范记录在机构日常检查记录本上,及时上报机构主任并将检查中发现的问题反馈给研究者,责令并督促其立即整改;在每周一或周五工作日定期组织质量控制人员和药品管理人员开会,将检查中发现的错误作为反面教材组织学习加深印象,并将会议规范完整记录在机构会议记录本;严格对各专业临床试验研究者资格审查,将审查合格的研究者履历、GCP 证书、学历证书、职称证书按科室分类统一在机构备案,未经机构审查同意的研究者不得参与临床试验;无 GCP 专用药房的医疗机构可统一制定并发放药物保存温湿度记录本、不良事件及严重不良事件记录本等文本,以确保规范统一试验中所需的格式要求。

3.4 完善受试者权益保护机制 《赫尔辛基宣言》中指出:“在人体医学研究中,对受试者健康的考虑应优先于科学和社会的兴趣^[6]。药物临床试验具有高风险性,且多数受试者在临床试验中自我保护意识薄弱,如何保护受试者的合法权益成为我国临床试验发展的重大障碍。目前,对临床试验导致的损害救济国内尚无相关法律直接规定,有学者建议“可以追究医疗机构的违约责任和侵权责任”^[7],但更多的学者倾向于适用类似于特殊医疗侵权过错推定的侵权责任。现今,当发生药物临床试验受试者权益受侵害时,受试者多数愿意接受申办方及试验机构提出的协商赔偿数额,国内相关案件的判例微乎其微。探索建立风险管理机制,把检查与风险管理的理念相结合,逐步加强主动检查工作,加强对一类新药、涉及特殊受试人群、疫苗类产品等检查力度^[4],可借鉴美国设立社会药物临床试验风险

补偿基金的方式,将药物临床试验受试者风险转移至该基金会。其次,加强国内药物临床试验领域的专项立法工作,明确受试者损害所适用的法律责任追责原则,建立适宜受试者保护的司法救济专用通道,为受试者权益提供法律上的保障。

参考文献:

- [1] 付晓娟,雷晓坤,余剑. 临床试验中美国受试者权益保障体系的借鉴意义[J]. 职业时空,2007,15(8):81.
 - [2] 国家药品监督管理局. 药品临床试验管理规范[S]. 北京:国家药品监督管理局,2000.
 - [3] 施燕,金丽,张小刚,陈丹霞,何志高. 我院药物临床试验机构规范化管理探讨[J]. 中国药房,2012,23(21):1933-1935.
 - [4] 张正付,沈玉红,李正奇. 我国药物临床试验监管现状[J]. 中国临床药理学与治疗学,2011,16(9):961-964.
 - [5] 晏小勇,陈永法. 药物临床试验规范性影响因素研究综述[J]. 现代商贸工业,2012,25(8):37-38.
 - [6] WMA General Assembly. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects[J]. HIV Clin Trials, 2001,2(1):92-95.
 - [7] 周建松. 浅谈试药所致医疗纠纷及救济[J]. 四川省干部函授学院学报,2009,11(4):62-64.
- (收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-03-15)
-
- (上接第 2424 页)
- 生物力学验证[J]. 法医学杂志,2011,27(4):241-245.
- [12] 汪田福. 前交叉韧带生物力学特性及其损伤对膝关节稳定性的影响[J]. 清华大学学报:自然科学版,2010,50(7):1005-1008.
 - [13] 姚杰,牛文鑫,王肠,等. 跳伞着陆过程中膝关节损伤的有限元研究[J]. 医用生物力学,2010,25(4):247-248
 - [14] 王海鹏,王友,容可,等. 三维有限元法分析膝关节内侧副韧带的生物力学功能[J]. 医用生物力学,2012,27(1):40-44.
 - [15] 华因汇. 股内斜肌/股外侧肌肌力不平衡对髌键末端受力影响的有限元分析[D]. 上海:复旦大学,2007.
 - [16] 李晓森. 全膝关节假体三维有限元模型的建立[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(13):2304-2308.
 - [17] 胡杨,董跃福,徐卿荣,等. 全膝关节置换股骨假体植入定位参数有限元分析及优化[J]. 临床骨科杂志,2012,15(3):334-338.
 - [18] Completo A, Rego A, Fonseca F, et al. Biomechanical evaluation of proximal tibia behaviour with the use of femoral stems in revision TKA: An in vitro and finite element analysis[J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2010, 25(2): 159-165.
 - [19] Kluess D, Mittelmeier W, Bader R. Intra-operative impaction of total knee replacements: An explicit finite-element analysis of principal stresses in ceramic vs. cobalt-chromium femoral components[J]. Clin Biomech, 2010, 25(10): 1018-1024.
 - [20] Hopkins AR, New AM, Rodriguez-y-Baena F, et al. Finite element analysis of uni-compartmental knee arthroplasty [J]. Med Eng Phys, 2010, 32(1): 14-21.
 - [21] Bucki M, Lobos C, Payan Y. A fast and robust patient specific Finite Element mesh registration technique: Application to 60 clinical cases[J]. Med Image Anal, 2010, 14(3):303-317.
 - [22] Catani F, Innocenti B, Belvedere C, et al. The Mark Coventry Award: Articular contact estimation in TKA using in vivo kinematics and finite element analysis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(1): 19-28.
 - [23] Baldwin MA, Clary CW, Fitzpatrick CK, et al. Dynamic finite element knee simulation for evaluation of knee replacement mechanics[J]. J Biomech, 2012, 45(3): 474-483.
 - [24] 李建设,顾耀东, Lake M, 等. 踏跳瞬间足后部骨骼的三维有限元分析[J]. 医用生物力学, 2008, 23(2): 127-130.
 - [25] 戴海飞,余斌,张凯瑞,等. 踝关节周围韧带损伤对距骨稳定性影响的有限元分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2012, 27(2): 121-124.
 - [26] 王旭,陶凯,马昕,等. 第一跖列负重变化对趾形态影响的有限元分析[J]. 复旦大学学报:医学版, 2006, 33(2): 167-171.
 - [27] 王旭,马昕,陶凯,等. 足踝有限元模型的建立与初步临床应用[J]. 中国生物医学工程学报, 2008, 27(2): 287-291.
 - [28] 李云婷,陶凯,王冬梅,等. 足底软组织硬化对足部生物力学性能影响的三维有限元分析[J]. 医用生物力学, 2009, 24(3): 169-173.
- (收稿日期:2013-01-14 修回日期:2013-03-15)