

药物临床试验质量影响因素调查分析

杨敏¹, 程国华^{2*} (1. 汕头市中心医院, 汕头 515031; 2. 暨南大学, 广州 510632)

摘要 目的: 探讨药物临床试验实施过程中质量影响的关键因素。方法: 以药物临床试验质量管理规范 (Good Clinical Practice, GCP) 培训、方案设计、知情同意书签署、受试者依从性、临床试验记录和报告、试验用药品管理、不良事件 (Adverse Events, AE) / 严重不良事件 (Serious Adverse Events, SAE) 上报、项目质控措施和比例等内容为参照制定调查问卷, 对药物临床试验相关人员进行调查分析。结果: 合计收到191份问卷, 其中有效问卷183份, 有效率95.8%。临床试验中常见方案设计与医院常规操作相违背 (61.20%)、知情同意书信息填写有误/不规范 (34.97%)、访视超窗 (38.80%)、试验数据/报告填写/修改不规范 (55.74%)、试验用药品相关管理记录不完整 (36.61%)、AE/SAE漏报 (40.44%) 等问题, 以及GCP培训、质控力度、研究团队、申办方质量管理体系建设等都是影响药物临床试验质量的关键因素。结论: 加强药物临床试验参与各方的培训、提高GCP认知是保障临床试验整体质量的有力措施。

关键词: 药物临床试验; 质量; 影响因素; 调查分析; 问卷

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)02-0163-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.02.006

Survey Analysis on Quality Influencing Factors of Drug Clinical Trials

Yang Min¹, Cheng Guohua^{2*} (1. Shantou Central Hospital, Shantou 515031, China; 2. Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract Objective: To discuss key factors of the quality affecting in the process of drug clinical trial implementation. **Methods:** The questionnaire was developed with reference to the training of Good Clinical Practice (GCP), designing of protocol, signing of informed consent form, compliance of subjects, records and reports of clinical trials, management of experimental drugs, reports of adverse events (AE)/serious adverse events (SAE), quality control measures and proportion of projects, etc., drug clinical trial related personnel were investigated and analyzed. **Results:** A total of 191 questionnaires were received, of which 183 were valid, with an effective rate of 95.8%. There are some common problems such as contrary protocol design to hospital practice (61.20%), incorrect/non-standard filling of informed consent form (34.97%), timeout for the following-up (38.80%), nonstandard filling/modifying for test data/reports (55.74%), incomplete records for management of experimental drugs (36.61%), missing report of AE/SAE (40.44%) in clinical trials. GCP training, quality control, research team and the construction of the sponsor's quality management system are all the key affecting factors for the quality of drug clinical trials. **Conclusion:** Strengthening the training of participants in drug clinical trials and improving GCP awareness are effective measures to ensure the overall quality of clinical trials.

Keywords: drug clinical trial; quality; influencing factors; investigation and analysis; questionnaire

基金项目: 广东省本科高校教学质量与教学改革工程建设项目 (编号82620246); 汕头市科技计划项目 (编号191217115267974)

作者简介: 杨敏 Tel: (0754) 88903332; E-mail: 459811415@qq.com

通信作者: 程国华 Tel: (020) 85223869; E-mail: ghcheng661203@126.com

药物临床试验是新药研发的必经阶段,是药品研发在临床方面的具体表现,对评价新药安全性及疗效具有无可替代的作用。目前,我国医药产业快速发展,各类新药研发企业也如雨后春笋般不断涌现,国内开展药物临床试验的数量正逐年递增^[1]。在我国加入国际人用药品注册技术要求国际协调会以及药品审评审批制度改革的大背景下,医药研发行业迎来了前所未有的机遇和挑战,对临床试验的质量相应也有了更新更高的要求^[2-3]。质量是临床试验的核心,质量的高低也是试验成败的关键。加大监管力度,提升药物临床试验质量是顺应我国经济社会发展、建立创新型国家的必然要求^[4]。本研究旨在通过对药物临床试验相关人员进行问卷调查,探讨试验实施过程中质量影响的关键因素,为更好地提高试验质量,开展临床试验工作提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本次调查对象为申办方、合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)、药物临床试验机构、研究人员、临床研究协调员(Clinical Research Coordinator, CRC)等。

1.2 研究内容

本研究针对我国目前临床试验质量的现状,通过专家访谈,依据《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》^[5],设计了“临床试验质量影响因素调查问卷”,调查问卷共分2部分,由28道选择题组成^[6-7]。第一部分是参加调研

人员的基本信息(Q1~Q8),包括角色、性别、年龄、专业、文化程度、职称、接触临床试验年限以及GCP培训情况。第二部分是临床试验实施质量影响因素调查(Q1~Q20),包括参与GCP培训的类型和意愿、方案设计存在的问题及影响、知情同意书签署的问题、受试者依从性问题、临床试验记录和报告问题、试验用药品管理问题、AE/SAE上报问题、接受质控的措施和比例、临床试验强化管理问题、影响试验质量的参与方及因素、新版GCP实施后的质量变化因素和个人临床试验中的困惑与难点等。

1.3 研究方法

本问卷调查主要通过纸质版问卷及电子版问卷两种派发形式来收集,纸质版问卷主要通过GCP会议、培训、讲座等途径现场派发;电子问卷采用“问卷星”派发。

1.4 统计学分析

运用统计软件SPSS 24.0,用描述性统计方法对调查资料进行分析。定性资料用频数和构成比描述,并用统计表和统计图呈现统计结果。

2 结果

2.1 一般资料

本次调查共发放问卷200份,回收问卷191份,回收率95.5%。其中有效问卷183份,无效问卷8份(无效问卷均为纸质版发放问卷,存在问卷未填写完整、单选题出现多选的情况),有效率95.8%。

调查人员基本情况见表1。

表1 调查人员基本情况

题项	变量	样本数 <i>n</i>	构成比
角色	申办方	29	15.85%
	CRO	32	17.49%
	临床试验机构	52	28.42%
	研究人员	21	11.48%
	CRC	33	18.03%
	其他	16	8.74%
性别	男	56	30.60%
	女	127	69.40%

续表 1

题项	变量	样本数 <i>n</i>	构成比
年龄	20岁以下	0	0%
	20~25岁	42	22.95%
	26~30岁	77	42.08%
	31~35岁	36	19.67%
	35岁以上	28	15.30%
专业	药学	102	55.74%
	临床医学	26	14.21%
	基础医学(含护理)	20	10.93%
	生物医学工程	2	1.09%
	生物技术	6	3.28%
	药学和医学相关专业	25	13.66%
	非医药专业	2	1.09%
文化程度	本科以下	13	7.10%
	本科	83	45.36%
	硕士	81	44.26%
	博士及以上	6	3.28%
职称	初级以下	55	30.05%
	初级	60	32.79%
	中级	54	29.51%
	副高及以上	14	7.65%
从事药物临床试验年限	2年以下	59	32.24%
	2~5年	83	45.36%
	6~10年	25	13.66%
	10年以上	16	8.74%
是否接受过GCP培训	是	180	98.36%
	否	3	1.64%

2.2 药物临床试验实施质量影响因素调查

本部分问题的设置, 目的在于了解研究者、CRA、CRC、临床试验机构等各参与方对药物临床试验实施过程中质量影响因素的整体认知和评价。

2.2.1 GCP培训

调研183人参加临床试验培训的评价和认知情况, 培训方式可多选。结果显示, 参与国家药品监

督管理局/省药品监督管理局/协会组织的GCP培训占比最大(84.70%), 通过科室内部培训的相对比较少(52.46%)。

将不同角色对培训方式和培训内容的需求做交叉分析, 参与GCP培训班是大家公认的最有效的培训方式, 详见图1。

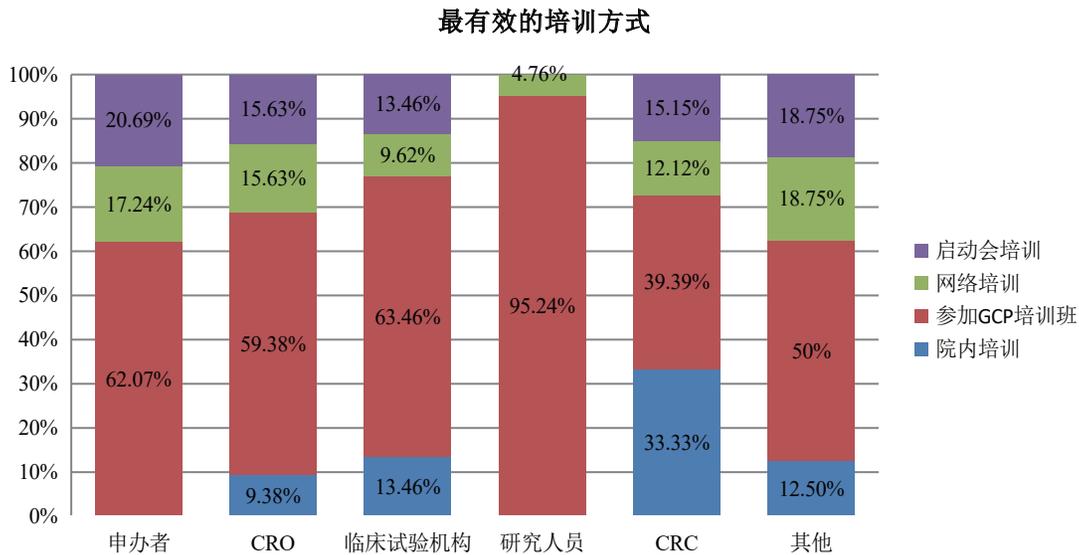


图1 GCP 培训评价和认知情况

2.2.2 方案设计

在临床试验方案设计所存在问题答案的选择上（可多选），大家认为最常见的问题是临床试验要求与医院常规操作相违背，占比61.20%，其次是方案文字撰写前后矛盾，操作细节不详尽，可操作性差，占比60.66%。42.08%（77人）及31.69%（56人）的人分别认为项目的入组进程及研究者参与临床试验的积极性都受方案设计好坏的直接

影响。

2.2.3 知情同意书签署

知情同意是受试者在筛选前的必经过程，也是对受试者安全和权益保护的重要措施之一^[8]。调查结果显示，知情同意书上信息填写有误/不规范，是多数人认为最常见的问题（34.97%），详见图2。

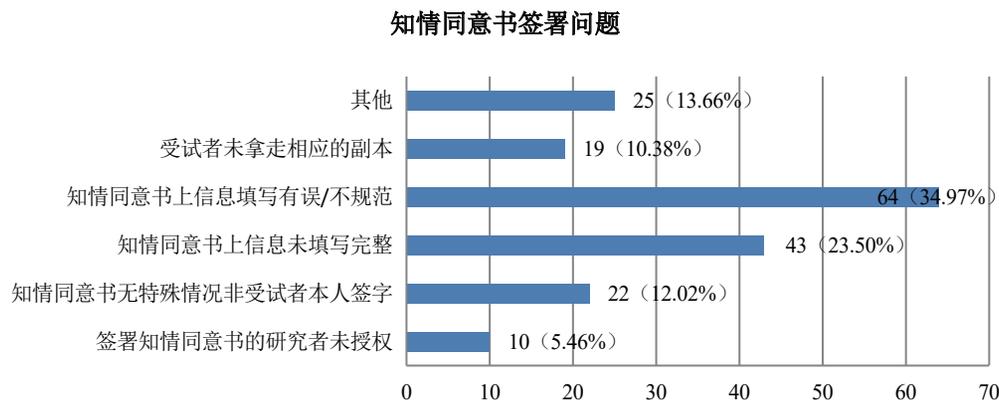


图2 知情同意书签署评价和认知情况

2.2.4 受试者依从性

在对药物临床试验方案/GCP依从性方面的调查中发现访视超窗是依从性方面最容易出现的问题，占38.80%，其次是使用了方案禁止使用的药

物（26.78%）和实验室检查漏查（16.39%）。

对受试者依从性低的潜在原因的调查中（可多选），各原因选项比例较为均衡，124人次选择对临床试验意识理解不充分（67.76%），115人次

选择研究者与受试者沟通力度不足（62.84%），110人次选择试验本身流程步骤繁琐（60.11%），95人次选择知情同意不充分（51.91%）。

2.2.5 记录和报告

对临床试验记录和报告常见问题进行调查，结果见图3。

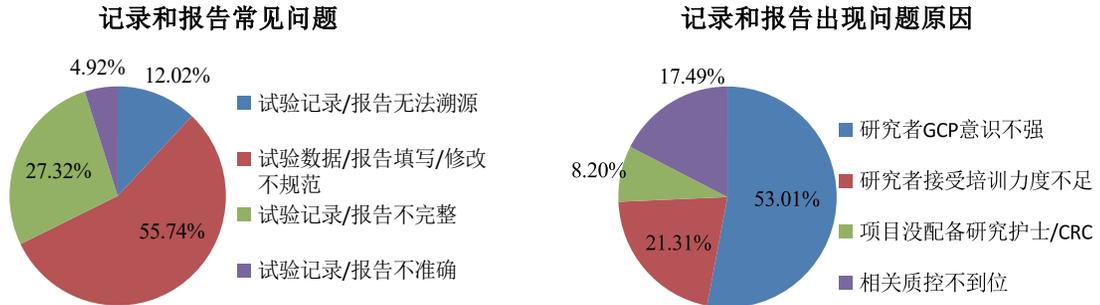


图3 临床试验记录和报告评价和认知情况

2.2.6 试验用药品管理

药物临床试验离不开试验用药品的管理。在调查试验用药品管理的问题上，56.83%的调查对象认为分发与使用是最容易出错的环节，其次是存储（22.95%）和回收（15.85%）。分别有36.61%和36.07%的人认为最常见的问题是相关管理过程记录不完整和试验用药品分发、使用、剩余数量不一致。

2.2.7 不良事件（AE）/严重不良事件（SAE）上报与处理

调查结果显示，74人（40.44%）认为AE/SAE漏报是最常见的问题，次之是AE/SAE迟报（32.24%）及未进行跟踪随访（21.31%），AE/SAE瞒报及错报的问题较少见。

2.2.8 临床试验质控

对183人参与的临床试验进行质控调查，结果显示，除5人（2.73%）选择无质控措施外，其他受访者参与的临床试验都接受了质控，包括申办方的检查和稽查（89.62%）、专业科室定期/不定期质控（45.9%）及机构办公室定期/不定期质控（83.06%）。在问及临床试验接受稽查或检查的比例时，71人（38.8%）选择了<10%，67人（36.61%）选择了10%~50%，接受检查比例超过50%仅占少数，包括50%~80%的23人（12.57%）及80%以上的22人（12.02%）。

2.2.9 临床试验质量影响认知

Q16~Q20主要是了解参与人员在临床试验质量影响因素方面的整体主观认知，调查结果见表2。

表2 临床试验质量影响因素的整体主观认知

题项	变量	样本数 /n	构成比
重点提升并加强管理的环节	AE、SAE、可疑且非预期严重不良反应等安全性信息的报告与处理	55	30.05%
	源文件、病例报告表的记录与保存	94	51.37%
	试验用药品的管理	4	2.19%
	受试者的安全保障	30	16.39%

续表 2

题项	变量	样本数 <i>n</i>	构成比
影响药物临床试验质量最关键的参与方	监管部门	1	0.55%
	申办方 /CRO	17	9.29%
	临床试验机构	14	7.65%
	研究团队	129	70.49%
	临床研究协调员 (CRC)	22	12.02%
影响药物临床试验进度及质量的主要影响因素 (多选)	受试者招募进程与质量	112	61.2%
	受试者依从性高低	102	55.74%
	研究者投入试验时间与精力的多少	148	80.87%
	医院相关激励和考核机制, 研究者积极性高低	121	66.12%
	质控监管力度	86	46.99%
新版 GCP 之后, 临床试验质量变化较大的方面	研究者的 GCP 意识	56	30.60%
	申办方的质量管理体系	77	42.08%
	机构的质量控制	31	16.94%
	其他	19	10.38%
面临的主要困惑和难点	研究人员不配合	72	39.34%
	法规要求不明确	10	5.46%
	方案实施难度大	34	18.58%
	受试者依从性低	42	22.95%
	其他	25	13.66%

3 讨论

从Q1~Q3的调研结果可见, GCP培训班是目前大家普遍接受并认为最有效的培训方式, 而院内培训普及性是最低的。法规要求参与临床试验相关人员须经过GCP培训、获取培训证书后才可上岗, 大部分企业及医疗机构都比较倾向于选取GCP培训班这种集体、普及性培训的方式, 但这种培训班基础性弱、针对性强, 满足不了不同岗位人员的培训需求, 也难以在临床试验质量提升方面有大的突破。邹淑琼等^[9]通过调查指出, 随着我国药物临床试验的发展和国家对临床试验的重视, 以往以取得

GCP证书为目的的被动学习现已逐渐转变为满足个人需求的主动学习, 而这种培训需求的转变也将迫使培训模式进行完善和优化。因此, 笔者建议, 对医疗机构构建培训体系时应根据自身机构项目的开展情况以及未来的发展规划, 针对不同对象、不同层次制定培训计划和目标, 考虑以内培为主、外培为辅的方式开展培训; 对申办方来讲, 主要从项目运营管理层面出发, 强化培训项目实操中的重点难点问题, 定期评估培训效果, 以评促进^[10]。面对不同岗位、不同层次、不同需求开展专项、多样化的培训, 通过提升不同方位人员的能力和素养来更好

地保障临床试验的质量,这将会是未来临床试验培训的一种趋势。

Q4~Q5、Q7~Q8是针对方案设计和依从性的调查,结果显示,方案设计的好坏不仅直接影响项目的人组进程,对参与者的依从性以及新药的审批上市都起着决定性的作用。与临床诊疗常规习惯差异较大、文字撰写不严谨的试验方案本身就很容易激发方案违背、受试者脱落等问题^[11],这是需要申办方在方案制定过程中尽量避免的。因此,方案制定应立足临床实际,优先考虑使用临床常规的治疗方法,减少不必要的检查,尽可能地让研究者易于操作,受试者易于接受。试验用药品的剂型、包装、用药次数、使用方法等在能满足临床观察研究的基础上也要尽量避免繁琐,提高参与者的接受性与依从性^[12]。对于依从性的影响,方案本身仅是一方面,受试者对临床试验理解不足、研究者知情不充分等都是依从性的影响因素。医疗机构建立良好的医患关系、采取有效的沟通方式、做好受试者教育与管理工作等可以有效规避因依从性引发的试验质量问题。

准确、完整及真实的记录和报告是GCP的基本要求,也是临床试验真实性溯源的证据体现。在临床试验需要重点提升并加强管理环节的调研中(Q16),占比最大的受访者(51.37%)认为应在源文件、病例报告表的记录与保存上加强管理,而据Q6、Q9~Q10的调研结果显示,相关记录的填写/修订不规范也是最常见的问题。临床试验中,除了GCP等相关法规的要求外,很多方案在设计时为方便统计的需要也会对数据的收集和记录作出规定。但部分研究者对临床试验不够重视,未能深入理解GCP及方案的要求,再加上疏于培训以及对“经验倾向”的固执^[13],常导致相关记录和报告出现不规范的情况,包括但不限于知情同意书的签署、病例报告表的记录以及AE、SAE的上报记录等。针对这种现象,建议一方面要端正研究者的认识,加强培训;另一方面要及时进行质控和监查,可考虑聘请CRC来协助、分担研究者文件记录等相关工作。随着信息化时代的来临,建立药物临床试验信息系统对试验数据及记录进行电子化采集也是避免人为失误的一种措施^[14-15]。

试验用药品管理是临床试验中密不可分的一环,从Q11~Q12的调研结果上看,应该重点关注试

验用药品分发、使用及过程记录的问题,这类问题包括但不限于处方、发放使用记录等书写错误/不规范/不完整,药品发放、使用、回收数量不一致以及药品漏服、多服等情况^[16-18]。而Q13对AE、SAE的调查结果反映出AE、SAE漏报及跟踪随访是应该加强关注的。针对这两大模块,笔者认为加强培训和管理依旧是解决问题的主要切入点。随着机构备案制的实施^[19],临床试验用药品中心化管理成为必然趋势,专人专职专房管理,在受试者用药指导及药品管理方面更具专业优势,可避免以往专业科室因人手不足、经验不够等导致的药物管理问题。而随着CRC的普及,研究者部分临床试验工作可以得到分担,AE、SAE的上报及跟踪随访工作也能更及时地按规定完成^[20-21]。

Q14~Q15调研结果显示,大多数的临床试验都有相应的质控措施,其中申办方和机构的质控占主导,专业质控力度相对薄弱,监管部门的监督检查覆盖面也相对较窄。新版GCP对申办方质量管理体系的建立提出了明确要求,从法规层面强化了申办方的责任意识^[22],这也与Q19所呈现的调研结果保持一致。尽管目前药物临床试验核查的重点仍在于试验机构操作的真实性、规范性,但与临床试验数据可靠性相关的属于申办方职责的内容也越来越受关注^[1],如监查报告的撰写、独立数据监察委员会的建立等。申办方是最关键的质量责任方,也是临床试验的主要受益人,在项目开展过程中应认清自己的站位,主动严谨做好全面的质量把控工作。

从Q17~Q18的调研结果可见,研究人员的工作能力和态度直接决定了临床试验质量的高低,研究人员的不配合也是多数受访者在临床操作中遇到的主要难点(Q20)。试验用药品的安全、有效除了取决于药品本身的特性,研究人员对产品的认知、对法规的依从、对方案的执行情况等也对其有一定的间接影响。尽管研究者临床任务繁重,但作为试验的执行人,承担了项目,就必须严格按照法规、方案的要求执行,对受试者负责,对申办方负责。有研究发现,资历高的医生在临床试验中经常会不经意地忽略方案要求,利用他们丰富的经验来处理问题^[23],这不仅容易致使方案违背、受试者脱落,也对监查员的监查和后续的统计工作造成一定的困扰。因此,对研究者除了要强化临床试验专业理论的培训外,主观认知和依从也是需要正面宣教的,

只有意识层面提高了,实施层面才能更好地改进和完善。

总之,临床试验质量管理是一个动态、发展的过程,它需要申办方、受试者、研究团队、CRC等多方位的合作,需要从方案设计、人员培训、药品管理、文件记录等各方面着手,加强培训,提高认知,切实保障受试者的安全与权益,提高临床试验的整体质量。

参考文献:

- [1] 罗嵇宁,陈一飞,徐璞.关于申办者的药物临床试验质量管理体系建设的探讨[J].上海医药,2021,42(13):6-9.
- [2] 曹丽亚,郭薇,谢林利,等.药物临床试验机构对临床试验项目质量控制工作的实践与思考[J].中国药师,2020,23(4):713-715.
- [3] 中共中央办公厅,国务院办公厅.中共中央办公厅国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》[EB/OL].(2017-10-09)[2022-3-30].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20171009164201907.html>.
- [4] 肖爽,王彦,朱雪琦,等.基于临床试验机构办公室质量控制认知的调研[J].中国新药杂志,2021,30(4):312-319.
- [5] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.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个文件的通告附件3:《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》[S].2021.
- [6] 刘焕,杨莉.临床试验质量影响因素分析[J].中国新药杂志,2018,27(6):678-681.
- [7] 刘扬,李国信.药物临床试验质量控制及相关因素调查分析[J].中国临床研究,2015,28(5):664-672.
- [8] 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)[2022-3-30].http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm.
- [9] 邹淑琼,袁联雄,李丽,等.药物临床试验培训的问卷调查分析[J].现代医院,2020,20(7):1000-1006.
- [10] 杨忠奇,洪明晃.药物临床试验实践与共识[M].北京:中国医药科技出版社,2020:87-93.
- [11] 梁锦诗,黄凯文.药物临床试验方案对受试者依从性的影响及管理策略[J].中国卫生产业,2019,11:89-91.
- [12] 周文菁,娄小焕,魏涵,等.药物临床试验受试者依从性的影响因素评估和对策研究[J].药物流行病学杂志,2020,29(5):347-351.
- [13] 汶柯,白楠,梁蓓蓓,等.药物临床试验记录文件中常见问题及规范做法探讨[J].中国药物应用与监测,2013,10(1):51-54.
- [14] 许子巍.江西省药物临床试验质量控制现状及对策分析[D].江西:宜春学院化学与生物工程学院,2021.
- [15] 詹惠中,陆瑶,曹钰然.药物临床试验质量检查中存在的问题及预防改进措施[J].中国临床药理学杂志,2020,36(19):3163-3164.
- [16] 冯惠平,王志榕,郑小敏,等.临床试验用药品管理存在的问题及对策分析[J].中国医药指南,2020,18(34):33-35.
- [17] 刘金永,李子玥.药物临床试验过程中试验用药品管理的实践体会[J].中国药物评价,2020,37(5):391-393.
- [18] 谢江川,郭薇,谢林利,等.浅谈临床试验中药物管理要点及注意事项[J].中国药房,2019,30(21):2894-2898.
- [19] 国家药品监督管理局.药监综药注〔2019〕100号 国家药监局综合司关于做好药物临床试验机构备案工作的通知[S].2019.
- [20] 刘晓红,李丹,江旻.临床研究协调员的工作范畴及现状分析[J].中国临床药理学杂志,2020,36(6):706-708.
- [21] 卢芳,陈仲林,吕梦军,等.研究者对药物临床试验质量管理规范知识的调查研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(6):706-708.
- [22] 杨钰,张冠东,赵瑞玲.质量管理理论指导下的药物临床试验质量管理体系建设[J].中国药物与临床,2020,36(2):200-202.
- [23] 许卫华,梁伟雄,王奇,等.临床研究者低依从的表现、原因及对策[J].中药新药与临床药理,2009,20(3):288-290.

(收稿日期 2022年4月28日 编辑 王丹)