

药物临床试验机构远程监督检查探索与实践

朱军杰¹,董臻²,马现福³,阎昭⁴,李挥⁵

(1 河北省药品监督管理局,石家庄 050091; 2 河北省药品审评中心,石家庄 050024; 3 天津贝肯医疗科技有限公司,天津 300000; 4 中国抗癌协会,天津 300384; 5 河北省药品医疗器械检验研究院,石家庄 050200)

[摘要] 近年来,随着医药产业的不断创新转型,高质量、高效率的临床试验成为当下医药行业最重要的需求。药物临床试验业务复杂,数据庞大,对药品监管提出了更高要求,因此,创新监管方式、智能化转型便迫在眉睫。为了适应新型冠状病毒肺炎疫情时代下的各种发展需求,我省经过多年的探索与实践,启动了河北省药物临床试验机构监管信息系统的建设,建立了由上而下的垂直监管体系,借助信息化手段实现临床试验机构监管全流程再造,首创药物临床试验机构远程监管模式,探索“现场检查+远程检查”混合监督检查模式。在该系统的辅助下,降低了临床试验实施过程中的风险,减少了新型冠状病毒肺炎疫情下的人员聚集,同时提高了监督检查效率,加快新药好药的上市进程,让百姓都能尽快用到好药。

[关键词] 临床试验;远程监管;信息化;风险管理

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)09-0921-06

Exploration and practice of remote supervision and inspection in drug clinical trial institutions

ZHU Jun-jie¹, DONG Zhen², MA Xian-fu³, YAN Zhao⁴, LI Hui⁵

(1 Hebei Provincial Drug Administration, Shijiazhuang 050091, China; 2 Center for Drug Evaluation of Hebei Province, Shijiazhuang 050024, China; 3 Tianjin Bekn Medical Technology Co., Ltd., Tianjin 300000, China; 4 Continuing Education and Science and Technology Service Department of China Anti Cancer Association, Tianjin 300384, China; 5 Hebei Institute for Drug and Medical Device Control, Shijiazhuang 050200, China)

[Abstract] In recent years, with the continuous innovation and transformation of the pharmaceutical industry, high-quality and efficient clinical trials have become one of the most important demands of the pharmaceutical industry at present. The drug clinical trial business is complicated and data volume is huge, putting forward higher requirements for drug supervision. Therefore, innovative regulatory methods and intelligent transformation are extremely in need. In order to meet various development requirements in the era of COVID-19, after years of exploration and practice, our province has started the construction of the supervision information system of drug clinical trial institutions in Hebei province, established a vertical supervision system from top to bottom, and realized the whole-process reengineering of the supervision of clinical trial institutions by means of information technology. We initiated the remote supervision mode of drug clinical trial institutions and explored the “on-site inspection-remote inspection” hybrid supervision and inspection mode. With the assistance of this system, the risk in the clinical trial process

[作者简介] 朱军杰,女,学士,主要从事药物临床试验管理研究。联系电话:(0311)83720058,E-mail:2554337848@qq.com。共同第一作者:董臻,女,硕士,主要从事药品审评工作。联系电话:(0311)67305138,E-mail:cpuskydz@126.com。

[通讯作者] 李挥,男,博士,研究员,主要从事药品质量检测与安全评价研究。联系电话:(0311)69086009,E-mail:lihui717@163.com。

reduced, the personnel gathering under the COVID-19 epidemic reduced, while the efficiency of supervision and inspection is improved, the listing process of new and good drugs is accelerated, making people easily access to good drugs as soon as possible.

[Key words] clinical trials; remote supervision; informatization; risk management

药物临床试验是药品全生命周期的关键环节之一,是药品从研发到上市的必经之路,是对药物安全性、有效性和不良反应进行的科学评价,为新药研发、审评审批和批准上市提供重要依据。保障临床试验过程规范、结果可靠、受试者的权益和安全是药物临床试验的关键问题。然而,药物临床试验业务复杂,数据分散在各系统中,如试验项目管理系统中的项目数据、中心药房系统中的药品数据、医院信息系统中的科研样本检查结果数据等^[1],同时,随着新药研发数量急剧增加,监管部门人员有限,监督检查亟须降本增效,创新监管方式、加强海量数据整合管理和智能化转型迫在眉睫。

为推动河北省临床试验信息化发展,积极探索创新监管模式,加强药物临床试验机构监督管理,河北省药品监督管理局启动药物临床试验监管信息平台建设实践工作,该系统于2019年10月31日正式上线试运行。构建满足动态监管要求的信息化管理,以药物临床试验监管信息化系统为核心,建立覆盖全省的、统一的临床试验全流程电子化平台,开启了全省药物临床试验机构监管信息化的序幕。

为更好地服务新型冠状病毒肺炎疫情防控大局,确保疫情期间能够按时高效完成检查,率先开创线上远程监督检查模式,利用“河北省临床试验机构监管平台”采用线上远程视频,对11家机构的新增专业进行监督检查,开启了河北省药品监督管理局线上线下一体化监管新局面。检查组在国家药品监督管理局备案平台信息的基础上,进一步推动和拓展数据资源下沉,通过监管平台快速调用、实时共享、在线应用国家药物临床试验机构概况信息、机构制度与标准操作规程(SOP)、专业科室制度与SOP、应急预案、主要研究者资料、培训记录、机构设备等信息,充分挖掘和发挥数据资源价值。同时,还利用监管平台多设备双向音视频通话功能全面核实线上线下信息一致性,随机抽查受试者接待室、档案资料室、抢救室、中心化药房、科室药房、科室病房、科室

护理站等运行情况,召开检查首次会、末次会听取演示汇报和现场答辩,并由相关负责人签字确认监督检查报告。通过开展常态化5G远程监督检查,实施全过程视频记录、随时调阅和溯源管理,进一步增强了新型冠状病毒肺炎疫情防控形势下药品监管工作的有效性、灵活性和精准性,实现了落实疫情防控要求、深化风险排查、规范执法行为和提升监管效能的有机融合,得到了监管对象的广泛认可。为全国推广药物临床试验监管信息化,实现了监管工作与云计算、大数据、“互联网+”等信息技术的融合发展的新型监管方式^[2]。

药物临床试验机构监管信息化系统自上线以来,已实现对本省所有临床试验机构数据的在线监管,实现了信息的电子化管理、远程在线监管和大数据留存,为本省乃至全国的新药研发工作储备大量的真实数据,同时还为本省新药临床试验建立大数据数据库奠定了坚实的基础。现将本省在临床试验信息化系统建设工作中取得的经验总结如下。

1 药物临床试验监管信息化系统功能

药物临床试验监管信息化系统是对药物临床试验及其监管进行全流程管理的信息化工具,系统设计严格遵循《中华人民共和国网络安全法》、《药物临床试验质量管理规范》、《药物临床试验的电子数据采集技术指导原则》等要求,采用可靠的数字化设备和信息化系统采集、传输、处理和存储研究数据及受试者个人信息。保障受试者的权益与安全、试验数据真实可靠^[3]。

药物临床试验监管信息化系统通过统一数据标准、接口和安全协议,与药物临床试验机构数据互联互通,实现医疗机构数据实时共享,构建从国家级监管层、省级监管层、医疗机构层到制药企业的垂直立体监管模式(见图1),实现各方数据的无缝对接,最终将数据进行筛选、分析、整理,通过专项接口传输至国家大数据中心成为国家药品安全监管的决策依据。

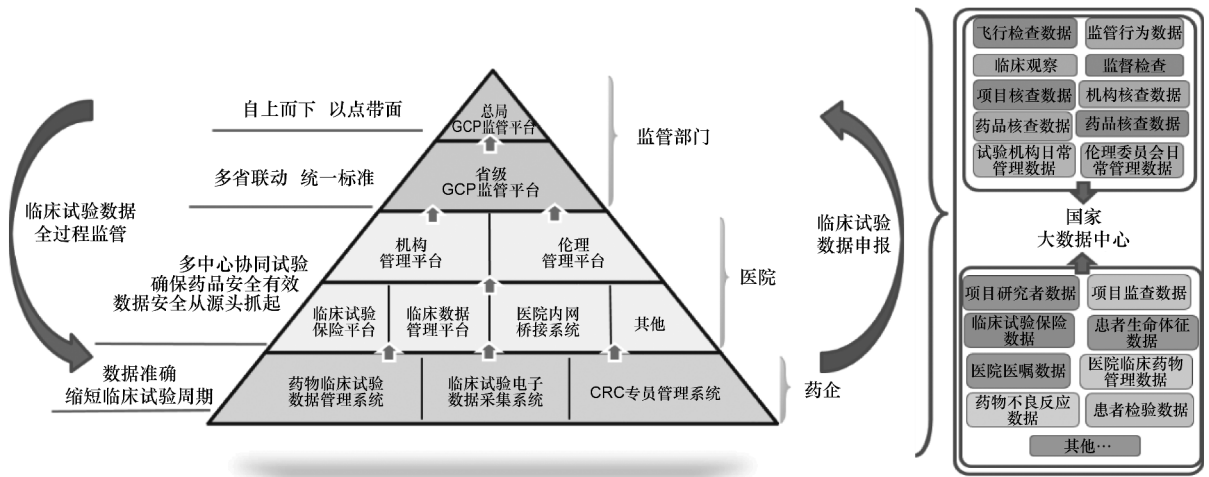


图 1 垂直立体监管模型图

通过近些年的研发迭代升级和摸索本省药物临床试验监管信息化系统和医院临床试验机构管理系统的配套服务整合,已形成河北省模式的药物临床

试验监管信息化系统支撑体系,实现了对药物临床试验机构的全方位网络化监管,其系统功能结构图见图 2。

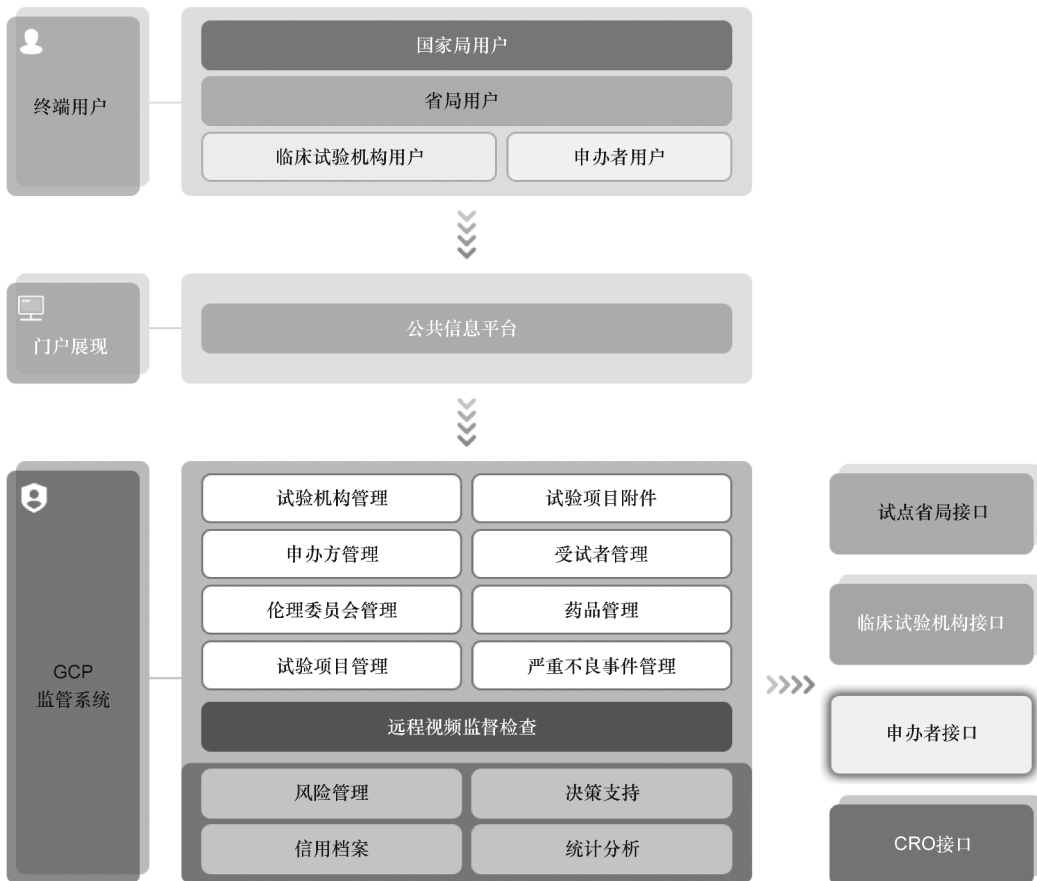


图 2 系统功能结构图



1.1 临床试验全流程电子化管理

1.1.1 试验机构管理 实现对药物临床试验机构概况、人员、培训、制度与 SOP 档案、设备、专业、科室、既往临床试验情况等信息化管理,同时可以签收管理各医疗机构上报的年度工作报告。

1.1.2 研发机构管理 可实现制药企业、合同研究组织、科研院所、药品非临床研究机构等药品研发和申报机构概况、人员、场地、设施等全方位信息化管理,对申办方做到信息透明,研发项目可查可控。

1.1.3 伦理委员会管理 设定有伦理委员会信息概况、伦理委员会成员和换届情况、伦理委员会审查情况以及伦理委员会培训情况 4 个子项。实现了对伦理委员会基本情况管理,同时可接收管理各伦理委员会的年度工作报告。

1.1.4 试验项目管理 设定有项目基本信息、项目审查、项目启动情况和受试者管理、记录与报告等 7 个子项。实现了对临床试验项目提交后的资源共享、机构科学审查、伦理审查、启动、入组和结题等全过程监管,并可通过统计报告掌握全部项目的进程。

1.2 智能化手段辅助试验全过程质量控制

1.2.1 试验药物管理 设定有药物包装、药物发放、药物回收、退回药物等 5 个子项。实现了对试验用药物基本信息录入以及使用全过程的监管,保证受试者用药安全。

1.2.2 受试者管理 设定有受试者筛选、知情同意、合并用药、受试者入组、受试者出组以及异常出组等 9 个子项。实现了对临床试验受试患者全过程覆盖管理监控的功能,并通过自动化质保质控过程,保证受试者信息的真实准确。

1.2.3 安全性事件管理 设定有查找严重不良事件/可疑且非预期严重不良反应(SAE/SUSAR)管理的子项,实现了 SAE/SUSAR 上报和对全部上报的 SAE/SUSAR 信息进行查询统计以及管理的功能。

1.2.4 试验项目附件档案 设定有符合国家《药物临床试验必备文件保存指导原则》的试验项目附件管理和归档功能,满足各方试验项目附件的查阅和核查需求。

1.3 全方位、多手段协助风险管理

1.3.1 风险管理 设定有“我的工作台”和“风险管理”2 个子项。监管人员可在工作台上审查申办

者、试验机构、伦理委员会以及项目的基本情况,并可通过自动化风险因子和人工风险评估判定筛选出有潜在风险的临床试验项目,有针对性地开展监督检查工作。

1.3.2 远程检查 部署检查计划任务,发起远程线上监督检查视频会议,在线召开首次会、5G 实地查访和末次总结会。随机抽查受试者接待(知情同意)室、档案资料室、抢救室、中心化药房、科室药房、科室病房、科室护理站等运行情况,所有过程视频录制留痕,系统可以随时调阅。

1.3.3 信用档案 对试验机构、申办方、伦理委员会等试验参与方设定信用档案。建立临床试验行业的信用档案体系,通过监督检查、第三方稽查、质疑功能锁定有问题的项目环节和机构情况,提示整改或安排二次检查。

1.3.4 决策支持 实现了从各个维度对机构、项目以及安全性事件数据进行统计汇总的功能,为领导决策、监督管理提供数据上的依据和支持。

1.3.5 统计分析 实现了对试验机构情况、试验项目以及安全性事件数据进行统计分析的功能,为监管领导、试验机构、申办方监督管理提供数据报表和图形化展示报告。

监管部门及时掌握各临床试验机构概况、试验项目、研究者、受试者、试验药物等信息,及时进行风险评估。有利于解决申办者、临床试验机构、监管部门之间的信息不对称与多方协调问题;有利于临床试验的规范化实施;有利于促进试验数据资料的真实性和可靠性,进而为审评审批提供良好的数据支持。

2 系统运行情况

目前,河北省药物临床试验监管信息化系统已试运行 2 年,拥有完整的药物临床试验监管信息化管理规范,受到各医院、申办方、合同研究组织、上级主管部门的支持与认可。截至 2022 年 8 月平台总计研发 100 多项功能,试验机构、试验项目等数量见表 1。从表格中可以看出,信息化监管水平有所提高。帮助监管机构第一时间了解临床试验项目数量,了解各个参与临床试验机构的进度情况,了解本辖区试验机构的综合排名情况,也可以与国家各个临床试验机构互通互联,达到精益求精、取长补短。

表 1 河北省药物临床试验情况数据统计(截至 2022 年 8 月 17 日)

名称	数量
临床试验机构(医院)数量	全国总数暂为 1 235 家,其中河北省辖区 46 家
伦理委员会成员数量	河北省辖区伦理委员会成员数量暂为 156 人
申办者(药厂)数量	系统申办者数量暂为 28 家
GLP 机构数量	系统 GLP 机构数量暂为 2 家
主要研究者数量	全国暂为 13 570 人,其中河北省辖区暂为 510 人
临床试验项目数量	河北省辖区临床试验项目数量暂为 2 081 个
机构管理人员数量	河北省辖区临床试验机构管理人员数量暂为 1 408 人
临床试验安全性事件数量共享	河北省辖区安全性事件数量暂为 433 例
临床试验伦理委员会审查数量	河北省辖区伦理委员会审查数量暂为 2 000 次以上
临床试验立项学术审查数量	河北省辖区学术审查数量暂为 2 000 次以上

3 系统使用效果

3.1 提升监督检查效率

对监管部门来说,通过与医院端系统对接,实现线上采集临床试验项目信息、研究者信息、受试者信息与试验药物信息等,简化监管流程,节省人力物力财力,提升监管效率;实时监管各辖区内临床试验机构和药厂的临床试验过程数据,通过数据统计与风险机制筛选存在隐患的临床试验项目,提高监管的靶向性;依据法规和技术要求,设定文件统一标准,提高临床试验的规范性;可实现办公自动化,将决策和指令快速部署,并与专家库关联,自动派出检查组进行各类监管;可使项目监管过程提前,即现场检查前,远程即可了解单个临床试验项目的所有资料情况,制定检查方案及重点,以达到提高监管水平和针对性的目的。

对临床试验管理机构来说,医院临床试验机构管理系统是河北省药物临床试验机构监管信息化系统的数据源支撑系统,研发核心理念是临床数据一次填报多方共享,符合政府监管要求和医院日常管理,实现了省级监管部门对各临床试验机构的动态实时监管,有效控制试验风险,辅助提高药物临床试验监管信息化系统的科学性、实用性、有效性。

对申办者来说,打通了线上直通药监部门和临床试验机构的多条绿色通道,一个平台可以监控试验项目的审查结果和开展进度,节约了非必要的差旅费用,提升了试验效率。

3.2 提升风险管理能力

既可按高风险试验品种、高风险因素进行自动筛选,又可按影响试验质量的重大变更及安全性事件筛选,同时在数据饱满的情况下,提供多种筛选方式,如随机选择临床试验、受试者入选率过高或过

低、同时承担过多的试验项目、不正常的安全性和有效性结果、监查员提出应关注的问题、临床试验超出其专业/病种/病源范围/地理位置、既往不良记录和临床试验涉嫌违规等。

按照国际标准格式收集 SAE/SUSAR,能以临床使用分类、品种等进行自动归集,从而实现预警功能。SAE/SUSAR 统计(按临床试验项目、试验药物品种、临床用药类型、试验机构)风险管理触发因子,为监督检查计划提供依据。

质量控制的整合量化为科学决策打下坚实的数据基础。申办者、研究者、监管者通过统一的质量控制平台进行操作,所有条款细化至最小单位,并量化其评级,在三方质量控制数据的逐步累积下,可以快速发现存在的各类问题的性质、评级及比例情况,从而针对性地作出专项检查决定、加强薄弱环节培训甚至做出修改法律法规、规章制度、操作指南的重大决定。

变事后监管为主动监管与预警,提高药物临床试验安全性保障。创建基于风险评估和信用档案的药品注册核查模式,逐步转变目前的传统监管方式,大幅提高核查有效性、针对性,大幅降低政府资金消耗,优化行政资源配置。

4 讨论

自药物临床试验机构监管信息化系统在河北省运行使用以来,实现了临床试验各参与方研究数据共享,对各参与方与项目进展的全过程监督,对受试者信息安全与研究质量风险的及时预警,从资料提交到监管,实现线上代替现场,大大节约检查时间与精力。但就目前临床试验监管信息化平台建设工作来看,其中需要解决的问题还比较多,例如:部分浏览器兼容性不好,相关人员使用积极性不高,行业没

有统一的管理使用规范等,对此,需要对流程中堵点持续优化,引进先进的信息管理技术和安全技术等,提升与其他信息系统的兼容性,促进资源高效共享,发挥信息系统的最大价值。

“十四五”提出更加明确的发展目标,要求药品安全风险管理能力明显提升,覆盖药品全生命周期的法规、标准、制度体系全面形成;药品审评审批效率进一步提升,药品监管技术支撑能力达到国际先进水平^[4]。临床试验信息化是解决临床试验检查溯源难、效率低的有效手段^[5],对于提升我国药物临床试验监管水平十分重要。通过建设药物临床试验信息化系统搭建多层信息平台,利用信息交换与挖掘技术,实现动态、全过程临床试验信息管理与分析、综合评价、监督管理等功能,更进一步完善临床试验信息化管理体制、机制和组织体系,提高临床试验整体管理和操作水平,协助国家建设可持续发展的信息化临床试验。虽然目前尚有不足,但随着大数据时代的来临、临床研究参与者接受度和重视度

的提高,临床试验研究信息化将飞速发展,相信不久便会迎来无纸化监管的时代,实现中国的临床试验研究的重大变革。

[参 考 文 献]

- [1] 邵红琳,张晨,李维,等.新版GCP下临床试验研究信息化建设思路探讨[J].中国数字医学,2022,17(2):57-60.
- [2] 国家药品监督管理局.《国家药品监督管理局关于加快推进药品智慧监管的行动计划》(国药监综[2019]26号).[EB/OL].(2019-05-24)[2022-08-17].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjzh/20190524175201644.html>.
- [3] 曹国英,付海军,何为,等.智能化临床研究专家共识[J].中国新药与临床杂志,2020,39(6):321-328.
- [4] 国家药品监督管理局.《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》[EB/OL].(2021-12-30)[2022-08-17].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjzh/20211230192314164.html>.
- [5] 周焕,谢蕴秋,周叶,等.药物临床试验免费检查信息系统的设计与应用[J].中国新药与临床杂志,2017,36(6):337-339.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-09-22