·药物临床试验规范与进展专栏·

全过程质量控制在Ⅰ期临床试验管理中的应用

刘　英,漆　璐,佟媛旭,魏雅丽,刘　晨,刘慧娟,张　薇,王兴河
(首都医科大学附属北京世纪坛医院 药物Ⅰ期临床试验研究室,北京 100038)

[摘要]　**目的**:探讨全过程质量控制在Ⅰ期临床试验管理中的应用效果。**方选**:选择实施全过程质量控制前(2018年1月—2019年1月)和实施后(2019年6月—2020年6月)的96例受试者和40名研究护士作为研究对象,分别作为对照组和研究组,实施传统的回顾式方法及全过程质量控制质量管理流程,采用量表分析法比较两组受试者依从性、脱落率及满意度,并评价研究护士Ⅰ期试验管理知识情况。**结果**:研究组依从性显著高于对照组($t=11.41$,$P<0.001$),脱落率低于对照组($\chi^2=3.215$,$P=0.036$),满意度显著高于对照组($t=8.984$,$P<0.001$)。研究组护理人员管理规范、护理相关标准操作规程、急救技能知识、实操技能、病历书写、质量控制相关知识优于对照组。**结论**:在Ⅰ期临床试验质量管理中实施全过程质量控制,可提高Ⅰ期临床试验的质量,更好地保护受试者权益。

[关键词]　全过程管理;Ⅰ期临床试验;质量控制
[中图分类号]　R969.4　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003-3734(2021)03-0254-05

Application of whole-process quality control in phase Ⅰ clinical trial management

LIU Ying, QI Lu, TONG Yuan-xu, WEI Ya-li, LIU Chen, LIU Hui-juan, ZHANG Wei, WANG Xing-he
(*Phase* Ⅰ *Clinical Trail Centre*, *Beijing Shijitan Hospital*, *Capital Medical University*, *Beijing* 100038, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To explore the application effect of whole process quality control in phase Ⅰ clinical trial management. **Methods**: A total of 96 subjects and 40 research nurses were included in the clinical trial. The group before the implementation of whole-process management (2018-01—2019-01) was regarded as the control group, and the traditional phase Ⅰ clinical trial management process was implemented. The group before the implementation of the whole process management (2019-06—2020-06) was regarded as the research group, and the implementation of the whole process quality control. Scale analysis was used to compare the compliance, shedding rate and satisfaction of the two groups of subjects. The management knowledge was evaluated. **Results**: The compliance of the study group was significantly higher than that of the control group ($t=11.41$, $P<0.001$). The drop off rate of the study group was significantly lower than that of the control group ($\chi^2=3.215$, $P=0.036$), and the satisfaction of the study group was significantly higher than that of the control group ($t=8.984$, $P<0.001$). The nursing staff management standard, nursing related standard operating procedures, first aid skills, practical skills, medical record writing, quality control related knowledge of the study group were better than those of the control group. **Conclusion**: The implementation of whole process quality control in phase Ⅰ clinical trial quality management can improve the quality of phase Ⅰ clinical trial, improve the quality of nursing, and protect the rights and interests of subjects.

[**Key words**]　whole process management; phase Ⅰ clinical trial; quality control

[基金项目]　国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目(2017ZX09304026);首都医科大学附属北京世纪坛医院院基金资助项目(2019-q24)
[作者简介]　刘英,女,主管护师,主要从事临床试验研究。联系电话:(010)63926401,E-mail:liuyingwx2006@163.com。
[通讯作者]　王兴河,男,博士生导师,主任医师,教授,主要从事临床试验研究。联系电话:(010)63926401,E-mail:wangxh@bjsjth.cn。

新药临床试验是评价新药疗效、药动学和安全性的一项系统研究。研究数据和结果是药品监督管理部门批准新药、制定用药计划的重要依据,故药物临床试验的质量管理非常重要。虽然目前我国大多数的药物临床试验机构都建立了临床试验质控体系,但往往在试验后期整理数据时才能发现差错,严重影响Ⅰ期临床试验的质量[1]。过程管理是近年来的新兴学科,主要是从设计到整个实施过程采取严格的质量管理,以降低风险的发生,改变以终末期质量来评价护理工作的被动局面。为保证Ⅰ期临床试验的科学、安全、有序、合理进行,我院将全过程质量控制应用于Ⅰ期临床试验的病房管理流程中,现报道如下。

资料与方法

1 研究对象

本研究选取全过程质量控制实施前(2018 年 1 月至 2019 年 1 月)、实施后(2019 年 2 月至 2020 年 1 月)临床试验纳入的 96 例受试者及 40 名研究护士为研究对象。全过程质量控制实施前纳入 48 例受试者和 20 名研究护士为对照组,实施传统的回顾式方法对Ⅰ期临床试验质量实施管理,其中研究护士均为女性,年龄 22 ~ 43 岁,平均(26.82 ± 3.35)岁,工作年限 3 ~ 25 年,平均工作年限为(7.46 ± 2.82)年,职称:主管护师 9 人,护师 6 人,护士 5 人;学历:本科及本科以上 8 人,大专 8 人,中专 4 人;受试者 48 例,其中男 26 例,女 22 例,年龄 24 ~ 56 岁,平均(33.64 ± 3.58)岁。全过程质量控制实施后纳入的 48 例受试者和 20 名研究护士为研究组,实施全过程质量控制Ⅰ期临床试验质量管理流程。研究护士均为女性,年龄 21 ~ 40 岁,平均(26.57 ± 3.52)岁,工作年限 3 ~ 22 年,平均(7.88 ± 2.65)年,职称:主管护师 9 人,护师 7 人,护士 4 人;学历:本科及本科以上 9 人,大专 8 人,中专 3 人;受试者 48 例,其中男 24 例,女 24 例,年龄 23 ~ 58 岁,平均(34.16 ± 3.07)岁。两组受试者均签署知情同意书并自愿参加。

2 质量管理方法

2.1 回顾式的Ⅰ期临床试验管理

对照组实施Ⅰ期临床试验的传统病房管理流程。管理流程包括试验前准备、受试者的招募、筛选、临床观察、出组、试验项目结束、测试项目完成、原始数据整理。根据对试验设计、伦理审查、临床试验、操作程序、试验数据记录、严重不良事件记录及试验药物管理不同时期的关键环节进行记录及数据分析,总结Ⅰ期临床试验病房的每个管理环节中可能存在的问题,并进行分析、讨论、总结和反馈,以提出药物临床试验质量控制体系要点。

2.2 全过程质量控制Ⅰ期临床试验管理流程

2.2.1 临床试验前质量控制 ① 制定质量目标及建立健全质量管理体系。根据Ⅰ期药物临床试验相关法律法规和管理规范,结合医院实际情况,制定全员参与、全流程实施的药物临床试验管理的质量目标。建立健全药物临床试验质量管理体系、质量追踪体系、人员职责、常用制度、质量评价体系、标准操作规程(SOP)、应急预案,并在实际工作中不断完善更新[2]。② 制订质量控制计划及绩效考核制度。制订质量控制计划,强化研究护士质量管理意识和质量控制意识,明确规定Ⅰ期临床研究者、护理人员、实验室管理人员、药物管理人员、档案管理人员等岗位职责,明确每个人的职责和分工,落实每项工作责任到人,要求相关人员严格按照规定履行相关职责,建立绩效考核及奖惩制度,对临床试验完成质量较好的团队给予奖励,提高研究人员的参与性和积极性,促进良性竞争,确保临床试验质量体系能有效、有序进行[3]。③ 规范药物临床试验流程。制订和更新与临床试验全过程所有实践活动相关的 SOP、临床试验方案、病例报告表、知情同意书、总结报告等,使其符合相关实验技术标准。如受试者相关 SOP、各方人员资格和职责相关 SOP、试验全过程相关 SOP、试验资料及文件管理的 SOP,以及因新的法律法规、新的标准出台,仪器设备或检查检验技术更新等导致具体操作变化的 SOP[4]。④ 人员培训。定期为研究护士举办Ⅰ期药物临床试验质量管理规范(GCP)培训,了解相关法规和临床试验专业知识、GCP 知识、质量控制相关知识、急救知识及 SOP 知识,定期学习和考核临床试验的方案、相关标准操作规程、病例报告的书写、试验药物及测试样本的管理、保存和运输以及不良事件的记录、报告和处理、风险识别、事前预防及突发事件的应急预案等,参与临床试验的所有研究人员均应了解试验项目的条件和实验规范,以确保研究人员在试验期间的依从性以及试验的顺利进行[5]。⑤ 项目的形式审查。在临床试验启动前,对项目应进行形式审查,确定其是否具备临床试验的基本要素:国家药品监督管理局颁布的《药物临床试验批件》、试验药物的检验合格

报告、药物生产厂家的资质信息、GMP 证书、药物说明书、伦理审批单、知情同意书均应翔实提供,并审查是否有研究者手册充分告知了该试验前期的研究信息、受试者如何招募及试验方案如何实施等信息[6]。⑥ 药品的质量管理。检验药品和对照品(包括安慰剂)的包装、标签、批号、有效期、数量和质量检验报告应当由专人核对。验收合格后根据保存条件进行保存、入库、记录并做好各环节签字。发放药品时,药物管理员应说明用法、用量及注意事项,如实登记临床试验的药品放行记录单,详细记录试验编号、药品名称或编号、剂型、批号、数量、药品生产日期、有效期、受试者编号、药品发放时间、药品发放人员签名等,对于回收的药物,应详细记录临床试验药物回收记录单,包括试验号、回收药物名称、剂量、数量、批号等信息,相关人员应签字并注明日期。分发的药物数量应与使用的药物数量和回收的药物总数一致[7]。

2.2.2 临床试验中质量控制 受试者招募和纳入:在招募临床试验受试者时,要耐心详细地讲解,使其了解其参加的临床试验的内容、目的,知晓他们药物临床试验可能获得的利益、风险和隐患及经济和保险赔偿制度,保护受试者的生命健康权益和受试者的人格尊严,自愿入组。质量控制招募方式,通过体检严格符合入选标准,加强沟通与联系,消除受试者对临床试验的恐惧,从而建立研究者与受试者之间的互信与合作,提高受试者的依从性;制定受试者脱落的处理措施,积极查找脱落原因,并根据具体原因协助沟通解决[8]。

建立药物临床试验检查路径:试验前将需要配合的辅助科室如检验科、生化科、超声科、核医学科等科室及检查项目详细列出,试验中建立药物临床试验检查路径,保证各项检查结果的准确性、可靠性及可溯源性。加强药物临床试验信息化管理,提高药物临床试验机构的管理效率,加强对临床试验项目质量监管,将目前的事后质量控制变成实时和全程质量控制[9]。

试验记录资料的质控:对药品临床试验记录进行质量控制,包括病例报告和治疗措施、给药途径、剂量、治疗时间、治疗结果等,确保数据准确、完整、真实、及时、合法,不得遗漏、不随意改变。如确属填写错误,更正时应保持原始记录清晰可辨,并签署更正人姓名和日期,对化验结果异常值进行临床判断。如果是不良事件,应及时记录,并跟踪至正常值或方案要求的正常值。

不良事件管理:客观评价不良事件,减少不良事件记录和因果评价的差异,加强试验期间不良事件的管理,完整记录不良事件的发生时间、严重程度、患者体征、检测项目异常值、是否采取措施、试验药物与不良事件关系、转归/终止时间、跟踪随访、是否导致退出试验等,确保如实记录,客观评价。并有相关记录报告及时按规定上报。

2.2.3 临床试验结束阶段的质量控制 临床试验结束后,要认真审查总结报告是否属实,是否真实反映了药物临床研究的设计和实施过程。结果数据是否科学准确的描述客观事实,是否正确分析和评价药物的临床有效性和安全性。质控研究项目的所有文件资料是否完整并按规定归档。

3 评价方法

3.1 依从性及脱落率

依照慢性疾病服药依从性测评表编制量表评价两组受试者的依从性,该量表设 20 个条目,每条目按完全依从、基本依从、偶尔依从、基本不依从、不依从赋值 5 分,4 分,3 分,2 分,1 分,依从率 =(完全依从 + 基本依从)/总例数 ×100%。该量表 Cronbach's α 信度值为 0.782,具有较高的可信度[10]。

脱落率是指受试者不能按要求完成试验的病例,记录并分析脱落发生的原因。

3.2 受试者满意度

自行编写受试者满意度调查问卷,问卷由 20 个问题组成,包括病房环境、医护人员服务态度、护理技能、护士问题处理能力等 4 个维度,每个条目根据非常满意、满意、一般、不满意、非常不满意赋值 5 分,4 分,3 分,2 分,1 分,问卷总分 100 分,>60 分为满意。经 Cronbach's α 检验,量表系数为 0.753,具有较高的信度。

3.3 护士 I 期试验病房管理知识评价

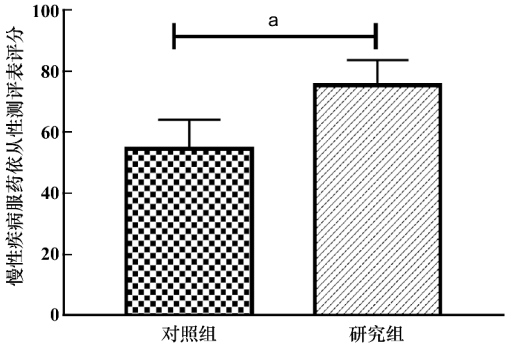
由各科室护士长组成的督查小组定期对病房护士药物临床试验病房管理知识进行评价,自行设计问卷,内容涉 GCP、护理相关 SOP、急救技能、实际操作技能、病历书写、质控知识等,总分 100 分。得分越高,研究护士对知识的掌握程度越高。Cronbach's α 检验系数为 0.802,具有较高的可靠性。

结 果

1 两组受试者依从性及脱落率比较

两组受试者依从性如图 1 所示,研究组显著高

于对照组($t = 11.41$, $P < 0.001$)。对照组脱落 13 例,研究组脱落 5 例,两组 χ^2 比较,$\chi^2 = 3.215$, $P = 0.036$,研究组脱落率明显少于对照组。

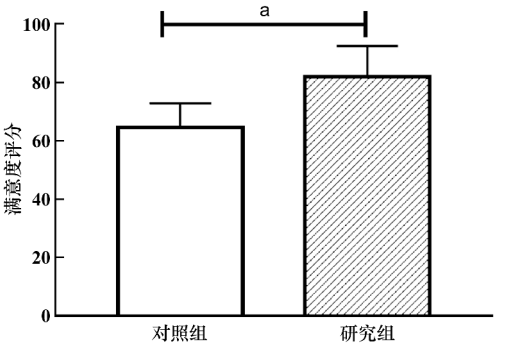


a: $P < 0.001$

图 1 两组患者依从性评分情况

2 受试者满意度

如图 2 所示,研究组满意度显著高于对照组,$t = 8.984$, $P < 0.001$。



a: $P < 0.001$

图 2 两组受试者满意度比较

3 两组护士 I 期试验病房管理知识评价比较

研究组护理人员 GCP、护理相关 SOP、急救技能知识、实操技能、病历书写、质量控制相关知识优于对照组,见表 1。

表 1 两组护理人员 I 期试验病房管理知识评价

组别	GCP 得分	SOP 得分	急救技能知识	实操技能	病历书写	质量控制	总分
研究组	16.70 ± 1.87	17.79 ± 2.20	7.88 ± 2.03	16.32 ± 2.88	7.54 ± 1.32	16.76 ± 2.21	87.53 ± 7.85
对照组	12.19 ± 0.96	10.26 ± 0.85	5.27 ± 1.64	13.78 ± 2.24	5.02 ± 0.79	10.63 ± 2.32	64.72 ± 5.59
t	3.208	4.153	2.453	2.672	2.302	6.548	4.324
P	0.036	0.017	0.043	0.041	0.044	0.008	0.014

讨　论

本研究通过对 I 期药物临床试质量管理中实施全过程质量控制,与传统的临床试验质量控制比较,全过程管理方法可提高受试者依从性,降低受试者脱落率,提高护士的动手能力、知识学习能力、问题解决能力、文件管理能力、服务意识和工作责任心,减少护理差错的发生。传统的质量管理方法侧重于后期质量管理[11-12],更注重数据管理、测试结束后的数据收集和归档,通过质量标准的回顾性评价来评价质量试验中大量错误和不良事件的发生等,只能通过后期资料整理发现很多差错及不良事件的发生,但无法实现实时质量监控,无法及时预防和纠正护理差错和不良事件[13-14]。实施全过程质量控制可以提高科研人员的风险管理意识和质量控制意识,及时发现和纠正各环节的不足或疏忽,减少了不良事件的发生率及受试者脱落发生率[15]。

每个临床试验项目开始前,在实施过程中和试验结束时,都要始终以临床试验的质量控制为重点,全面实现全过程质量控制,确保药物临床试验过程严谨规范、结果科学可靠,保障受试者的安全和权益[16]。

[参 考 文 献]

[1] 冯丽,顾怡蓉,王泽娟. 药物 I 期试验临床管理的研究进展[J]. 护理管理杂志,2016,16(6):412-414.

[2] 江波,杨丹丹,胡殷,等. 药物临床试验机构 CRC 管理模式及管理难点探讨[J]. 中国临床药理学与治疗学,2016,21(2):181-183.

[3] 礼嵩,张黎,周铁,等. 医院 I 期病房管理风险防范[J]. 解放军医院管理杂志,2018,25(6): 527-529.

[4] 包洪,苗里宁,付秀娟. 医院药物临床试验质量监控信息化管理的实践与思考[J]. 中国医院管理,2012,32(12):59-60.

[5] 王泽娟,王兴河. 新药物 I 期临床试验病房规范化管理实践与效果[J]. 护理管理杂志,2017,17(6):430-432.

[6] 漆璐,王瑜,王兴河. 抗肿瘤药物临床试验中风险评估与应对措施的探讨[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(10):1058-1060.

[7] 韩春雨,漆璐,刘龙,等. I 期临床试验中抗肿瘤药物配制的设计及质量控制[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(16):2507-2509,2520.

[8] 王兴河,漆璐,李天佐.早期临床试验中风险评估与受试者权益保护的探讨[J].中国临床药理学杂志,2017,33(23):2474-2478,2483.
[9] 李丹.过程管理在Ⅰ期药物临床试验病房管理中的应用[D].衡阳:南华大学,2014.
[10] 盛晓燕,许俊羽,梁雁,等.Ⅰ期药物临床试验标准操作规程的制定和管理[J].中国临床药理学杂志,2017,33(14):1357-1359.
[11] 曹烨,周立萍,徐仿周,等.药物临床试验源数据管理·广东共识(2018)[J].今日药学,2018,28(12):793-798,823.
[12] 郭彩会,王娜,宋浩静,等.全过程质量控制在Ⅰ期临床试验病房管理中的应用研究[J].护理管理杂志,2019,19(12):889-892.
[13] 汶柯,柴栋,王瑾,等.基于风险的Ⅰ期临床试验质量管理探讨[J].中国新药杂志,2019,28(13):1600-1604.
[14] 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.
[15] 易玲,张华,钱丽芳,等.全流程信息化管理在药物Ⅰ期临床试验中的探索应用[J].中国新药与临床杂志,2017,36(3):134-140.
[16] 刘龙,漆璐,白海红,等.抗肿瘤药物Ⅰ期临床试验整体化质量管理的探讨[J].中国临床药理学杂志,2020,36(16):2510-2512.

编辑:杨青/接受日期:2020-12-03