

论著·临床研究

某院中药Ⅱ、Ⅲ期临床试验项目自查及问题分析*

文 娱,李晓晖,陈云艳[△]

(北京中医药大学厦门医院药物临床试验机构办公室,福建 厦门 361009)

[摘要] **目的** 通过对中药临床试验项目的数据自查,提升临床试验质量,增加新药研发的安全性。**方法** 参照《国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告(2015 年第 228 号)》《药物临床试验伦理审查工作指导原则》对该院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月开展的 31 项中药临床试验研究项目、527 份研究病例进行自查,其中Ⅱ期临床试验 25 项,Ⅲ期临床试验 6 项。对出现的问题进行总结分析,并提出规避措施。**结果** 方案偏离/违背问题主要有访视超窗[12.14%(64/527)]、检验项目漏做[9.87%(52/527)]、知情同意书不规范[5.50%(29/527)]等。重要问题主要有药物漏服[4.74%(25/527)]、检验异常值未复查[11.76%(62/527)]、检验异常值未判断临床意义[7.78%(61/527)]、与原始数据不一致[6.26%(14/527)]等。一般问题主要有合并用药未填写[5.69%(30/527)]、不良事件填写不完整[3.42%(18/527)]、漏报不良事件[1.71%(9/527)]等。**结论** 为确保中药临床试验数据的真实性、完整性应进行闭环管理,对中药临床试验的各个环节进行质量控制、反馈、追踪、验收等。

[关键词] 药物临床试验; 不良事件; 知情同意; 依从性; 中药

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.03.005 中图法分类号:R28

文章编号:1009-5519(2024)03-0380-05

文献标识码:A

**Self-examination and problems analysis of phase Ⅱ and Ⅲ
clinical trials of traditional chinese medicine in a hospital***WEN Yu, LI Xiaohui, CHEN Yunyan[△](Office of Drug Clinical Trial Institution of Traditional Chinese Medicine, Xiamen Hospital,
Beijing University of Chinese Medicine, Xiamen, Fujian 361009, China)

[Abstract] **Objective** To improve the quality of clinical trials and increase the safety of new drug research and development through self-checking clinical trial data of traditional Chinese medicine(TCM). **Methods** According to the Announcement of the State Food and Drug Administration on the Release of Drug Clinical Trial Data on-site Verification Points(2015 No. 228) and the Guidelines for ethical review of drug clinical trials, 31 clinical trial research projects of TCM conducted in this hospital from January 2019 to January 2022 were self-examined, including 527 research cases. There were 25 phase Ⅱ clinical trials and 6 phase Ⅲ clinical trials. The Problems were summarized and analyzed, and the circumvention measures were put forward. **Results** The problems of scheme deviation and scheme violation mainly include that super's visit to the windows [12.14%(64/527)], inspection items were missed [9.87%(52/527)], and non-standard informed consent [5.50%(29/527)]. Important problems mainly include that missed medication [4.74%(25/527)], test outliers were not reviewed [11.76%(62/527)], the test outliers not judged clinical significance [7.78%(61/527)], inconsistent with the original data [6.26%(14/527)], etc. The general problems mainly include that not filled in the combined medication [5.69%(30/527)], incomplete filling in adverse events [3.42%(18/527)], and underreporting adverse events [1.71%(9/527)]. **Conclusion** In order to ensure the authenticity and integrity of clinical trial data of traditional Chinese medicine, closed-loop management should be carried out, including quality control, feedback, tracking, acceptance and so on.

[Key words] Drug clinical trial; Adverse event; Informed consent; Compliance; Traditional Chinese medicine

* 基金项目:福建省厦门市科技局医疗卫生指导性项目(3502Z20209122)。

作者简介:文娱(1977—),硕士研究生,副主任药师,主要从事医院药学研究。 [△] 通信作者, E-mail:49398459@qq.com。

2019 年 10 月印发的《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》指出,要发挥中医药在维护和促进人民健康中的独特作用,彰显中医药在疾病治疗中的优势,强化中医药在疾病预防中的作用,提升中医药特色康复能力。中药Ⅱ期临床试验初步评价药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,为Ⅲ期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。Ⅲ期临床试验进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,评价利益与风险关系,最终为药物注册申请的审查提供充分依据。2015 年 12 月 17 日国家食品药品监督管理局公布的《国家食品药品监管总局关于进一步加强药物临床试验数据自查核查的通知》对药物临床试验数据真实性、完整性按最严谨性标准要求。真实性体现在源文件的溯源有据可查。源文件包括受试者原始医疗文件(如门诊病历或住院病历,手术记录单、检查检验报告单等)、受试者知情同意书、各种临床试验用药登记表、严重不良事件(AE)报告表、受试者鉴认编码表等^[1]。因此,应加强中药临床试验质量控制(质控),保证临床试验数据的可靠性和规范性。本研究基于对影响本院中药临床试验质量关键环节的分析,提出规避问题的方法,旨在为提升中药临床试验质量提供参考依据,从而提高中药新药研发的安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取本院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月开展的 31 项中药临床试验研究项目、527 份研究病例作为研究对象。

1.2 方法

1.2.1 自查 参照《国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告(2015 年第 228 号)》《药物临床试验伦理审查工作指导原则》对 31 项中药临床试验研究项目、527 份研究病例进行自查,对查出问题进行归纳总结分析。

1.2.2 相关规定 (1)根据 2014 年《伦理委员会制度与操作规程》对需要报告伦理委员会并进行审查的违背方案作出了规定:①重大的违背方案为研究纳入了不符合纳入标准或符合排除标准的受试者、符合中止试验规定而未让受试者退出研究、给予错误治疗或剂量、给予方案禁止的合并用药等没有遵从方案开展研究的情况,或可能对受试者的权益/健康及研究的科学性造成显著影响等违背《药物临床试验质量管理规范》(GCP)原则的情况;②持续违背方案或研究者不配合监察/稽查或对违规事件不予纠正;③其余报告则定义为一般违背。2016 年《药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则》方案偏离定义为一般的,不会对受试者的安全和福祉产生实质性的作用,也不会影响所收集数据价值的行为。(2)中药

临床试验过程中一些比较重要的问题是由于受试者没有按方案执行,原因系用药依从性差或没有理解如何正确服药。(3)中药临床试验研究过程中实验室异常值是比较重要的问题。研究者对异常值重视程度不够,常出现没有依据、比较随意的主观判断。判断为有临床意义,异常值没有跟踪复查。(4)中药临床试验数据的不一致,中医证候评分表是有效性研究的重要部分,研究者采集的第一手资料,填写错误较多,修改比较随意,会对数据的真实性产生怀疑。(5)中药临床试验数据缺漏导致试验研究的不完整是研究中常出现的问题,虽然是一般问题,补充完善资料即可,但也应引起重视。

1.3 数据处理 应用 Excel 软件录入数据,计算各项占比。采用描述性统计分析。

2 结果

2.1 方案偏离/违背问题 527 份研究病例中方案偏离/违背问题 163 例,主要有访视超窗、检验项目漏做、知情同意书不规范等。见表 1。

表 1 方案偏离/违背问题(%)			
项目	n	占方案偏离/违背问题比率(n=163)	占总研究病例比率(n=527)
知情同意书不规范	29	17.79	5.50
不符合入组标准	9	5.52	1.71
检验项目漏做	52	31.90	9.87
服用方案禁止的药物	9	5.52	1.71
访视超窗	64	39.27	12.14
合计	163	100.00	30.93

2.2 来源于受试者的重要问题 527 份研究病例中来源于受试者的重要问题 38 例,以药物漏服为主。见表 2。

表 2 来源于受试者的重要问题(%)			
项目	n	占来源于受试者问题比率(n=38)	占总研究病例比率(n=527)
未按方案规定服药	4	10.53	0.76
药物漏服	25	65.79	4.74
日记卡填写错误	8	21.05	1.52
呕吐出试验用药	1	2.63	0.19
合计	38	100.00	7.21

2.3 检验异常值存在的重要问题 527 份研究病例中检验异常值重要问题 117 例,主要有检验异常值未复查、检验异常值未判断临床意义等。见表 3。

2.4 试验数据错误的重要问题 527 份研究病例中试验数据错误的重要问题 64 例,以与原始数据不一致为主。见表 4。

2.5 试验数据缺漏的一般问题 527 份研究病例中试验数据缺漏的一般问题 69 例,主要有合并用药未填写、AE 填写不完整、漏报 AE 等。见表 5。

表 3 检验异常值存在的重要问题(%)

项目	n	占检验异常值 重要问题比率 (n=117)	占总研究 病例比率 (n=527)
检验异常值临床意义判断错误	14	11.97	2.66
检验异常值未判断临床意义	41	35.04	7.78
检验异常值未复查	62	52.99	11.76
合计	117	100.00	22.20

表 4 试验数据错误的重要问题(%)

项目	n	占试验数据错误的 重要问题比率 (n=64)	占总研究病例比率 (n=527)
与原始数据不一致	33	51.56	6.26
受试者年龄不一致	6	9.37	1.14
受试者鉴别代码表错误	3	4.69	0.57
个人发放回收登记表错误	7	10.93	1.33
缺检查检验报告单	9	14.06	1.71
报告单姓名填写错误	2	3.13	0.38
中医证候评分事后修改	2	3.13	0.38
标本种类错误	2	3.13	0.38
合计	64	100.00	12.14

表 5 试验数据缺漏的一般问题(%)

项目	n	占试验数据缺漏的一般 问题比率(n=69)	占总研究病例比率 (n=527)
AE 填写不完整	18	26.09	3.42
漏报 AE	9	13.04	1.71
合并用药未填	30	43.48	5.69
其他治疗史未填	5	7.24	0.95
日记卡未回收	4	5.80	0.76
中医证候未评分	3	4.35	0.57
合计	69	100.00	13.09

3 讨 论

2020 年 4 月国家药品监督管理局联合国家卫生健康委员会发布了新版 GCP,对医药研发提出了更高的管理、技术要求^[2]。近年来,中药疗法在很多领域取得了明显疗效,国家鼓励支持对我国传统中医药宝库进行发掘整理,充分开发宝贵的中药材资源是保持我国传统医药世界领先地位的条件。目前,我国药物临床试验的质量与欧美发达国家比较,差距比较明显^[3]。研究者水平尚有待提高,临床试验管理能力欠

缺。中药临床试验的适应性设计具有一定的局限性,应采用伞式设计、蓝式设计^[4]。为确保中药Ⅱ、Ⅲ期临床试验过程规范,试验结果真实、可靠,受试者权益得到保障应做好切实、有效的质控^[5]。

3.1 方案偏离/违背问题 本院自查中发生的方案偏离/违背问题主要有访视超窗、检验项目漏做、知情同意书不规范、不符合入组标准而纳入、服用方案禁止的药物等,其中访视超窗、检验项目漏做发生率较高(12.14%、9.87%)。访视超窗是受试者未按方案要求的时间随访^[6]。超窗的原因:受试者方面,受试者因私事提前随访或推迟随访;研究者方面,研究者记错随访日期,因工作忙,忘记通知受试者或对方案的筛选期理解有误。发现超窗时应及时与研究者的沟通,说明设置访视窗对临床试验的重要意义,可更好地观察药物的治疗作用和不良反应。检验项目漏做发生率较高,占 31.90%,与检验科未开展该项目、试剂缺乏、开单遗漏、受试者依从性差没有留取检验标本有关。超窗、检验项目漏做均会影响试验的评价,严重的超窗、缺漏项目甚至会导致研究病例的剔除,从而影响试验质量,应加强启动会前的沟通落实、确定检验项目可做、检验模块的信息化管理也尤其重要^[7]。中药新药儿童临床试验较多,应鼓励儿童尽量留取标本。因此,研究者应认真、严谨地对待试验,与受试者加强沟通,提高其依从性,与检验科协调,加强合作。本院自查中不符合入组标准者占 5.52%,这与中药临床试验项目方案设计不严谨或存在缺陷、纳入/排除标准不明确等有关。儿童药物临床试验有些检验项目是否必须完成?描述模糊导致检验项目漏做率较高。药物的发放周期、具体服用注意事项说明不细致,使研究者对方案理解产生分歧,导致误纳入,数据记录不完善,甚至遗漏某些项目的记录及检查,服药错误^[8]。国际多中心项目方案偏离发生率低源于严谨、科学的试验方案设计,规范、合理的试验操作。因此,在试验项目启动时,研究者应重视方案讨论会,不应只是走过场或过度依赖组长单位,对方案的审核尤为重要。参与试验的研究者应充分理解,熟悉方案,尤其对纳入/排除标准掌握清楚。方案中禁止使用的药物,有时候没有一一列出来,只是说某一类药物禁止使用,因此,在试验过程中应有专业药学人员把关,归纳、总结药物名称并告知研究者。知情同意书是每例受试者表示自愿参加某一试验的文件证明,保障受试者的权益^[9]。本院知情同意书存在问题占 17.79%;签署过程未在病历中体现;知情同意过程中未体现知情同意书版本号或版本号错误;门诊病历中记录的知情同意时间与知情同意书上的不一致;知情同意书没有研究者联系方式;研究者晚于受试者签署知情同意书多天。可能实际与受试者谈知情同

意的是研究者助理或其他人员,这样可能导致受试者与研究者从一开始没有建立信任关系,容易脱落,依从性差。且被委托与受试者谈知情同意的人不一定熟知方案,受试者知情权会受到一定的影响,影响受试者对试验风险的判断。签署知情同意书不但是保护受试者安全和权益的重要措施,客观上也避免了很多不必要的纠纷^[10]。因此,研究者应重视知情同意书,加强 GCP 法律法规的学习,签署过程应严谨、客观、真实。

3.2 试验中来源于受试者的重要问题 受试者药物漏服占总研究病例的 4.74%,受试者漏服药物影响药物在体内的血药浓度,从而可能会影响疗效。受试者出现这种情况多数是因为知情程度不够,认为只是参加一个试验而已,忽略了试验中药物对所患疾病的疗效。因此,研究者应与受试者建立良好的信任关系,从知情同意书开始,让受试者充分理解按医嘱正确服用受试药物的重要性,提高依从性。日记卡反映了受试者真实的服药情况及病情变化,尤为重要。本院自查问题中,日记卡填写错误者占来源于受试者问题的 21.05%,有些日记卡由研究者或临床研究协调员填写某些内容,可能存在真实性问题。应与受试者说明日记卡的重要性,并教会受试者认真、如实填写。

3.3 重要问题之检验异常值的处理 本院自查中,检验异常值存在的问题主要是检验异常值临床意义判断错误、检验异常值未判断临床意义、检验异常值未复查等。其中检验异常值未复查占总研究病例的 11.76%。受试者年龄、种族、性别、饮食、运动等会影响检验结果,标本的采集、运输条件、贮存方法、预处理等也会影响检验结果^[11]。从这个角度看,应该在排除影响因素后结合临床症状体征、既往病史对检验异常值进行科学判断,尤其是这 2 种情况检验异常值,一种是在筛选入组时指标正常服药后出现有意义的异常;第二种是在筛选入组时指标异常服药过程中变为有临床意义的异常加重。研究者应跟踪异常值的变化,随访至基线水平、正常值或异常无临床意义。而对入组前在参考值范围内或异常无意义的检测值在试验过程中出现异常升高且不能给予合理解释或复查仍升高者均应判定为有临床意义^[12]。中药导致肾损伤的临床表现常缺乏特异性,2015 年《中药新药临床研究一般原则》明确了肾脏的安全性评价要求,N-乙酰葡萄糖苷酶(NAG)是其中的一项评价指标。本院自查中实验室异常值中尿 NAG 酶异常者居多,判断临床意义也较为随意。尿 NAG 酶是一种存在于泌尿系统的溶酶体酶,是反映早期肾小管损害的灵敏指标^[13]。其检测易受多种因素的干扰,应全面建立质控体系,涵盖从样本采集、送样至样本检测各个环节,尽可能地将影响因素控制在最小范围内。排除检验

误差后尿 NAG 酶反复异常应引起重视。高于正常值 2 倍者应判定为具有临床意义。大范围尿 NAG 酶检验异常应具体体现在总结报告里。

3.4 重要问题之试验数据的不一致,数据缺失 试验数据的可溯源是临床试验真实程度的重要依据和直接体现^[14]。本院自查中发现病例报告表与原始记录中的数据不一致者占总研究病例的 6.26%。如研究病例、病例报告表与检验报告单为上受试者年龄不一致。因检验报告单电脑系统自动识别,根据出生日期默认的实际年龄。研究病例与病例报告表是研究者根据出生年份计算出来的,有时候未注意到实际出生月份,实足年龄不够,因此,会有 1 岁的误差。这就需要研究者具有严谨的工作态度,认真对待每一个细节。今后的临床试验中可建立临床试验项目及药物信息化管理,构建与各个信息系统、各个部门之间的公共信息平台,实现数据共享^[15]。本院自查中鉴认代码表填写错误者占试验数据错误重要问题的 4.69%。2020 年《药物临床试验必备文件保存指导原则》明确所有入选试验受试者名单及其对应的鉴认代码表是研究者和临床试验机构对受试者的识别。应该正确记录必要内容,表格信息完整清楚。中药临床试验设计的证候反映了所属疾病的临床表现,对证候进行量化评分,常作为主要效应指标。中医证候是中医的特有概念,通过中医四诊信息的概括归纳,对机体当前状态作出结论,具有主观性、抽象性。因此,中医证候评分应根据患者实际情况,作出慎重的判断,不够严谨或不科学的判断会影响中药临床试验的纳入/排除或对疗效的评价。

3.5 一般问题之部分数据的缺漏及不完整 源数据及其源文件是临床研究数据的重要组成部分^[16]。应保证试验中源数据真实、可靠、完整,为药物安全性和有效性评价提供源头保障。本院自查中合并用药未填写(5.69%)、AE 填写不完整(3.42%)较常见。合并用药未填写的原因是收集受试者的信息不够完全,信息系统检索不到受试者在外院的就诊记录,受试者试验中在别的科室就诊,研究者没有及时溯源用药信息等。AE 是反映药物安全性的重要数据,是药物临床试验的重要关注点。漏报 AE、填写不完整会对受试者安全性产生很大的影响,对未来药物的上市将会带来极大的安全隐患。研究者在记录原始数据的时候必须按 GCP 要求,记录与报告内容必须完整、真实、准确、规范、可追溯。对试验过程进行信息化管理,加强质控问题反馈,及时沟通、交流。

综上所述,为确保中药 II、III 期临床试验的真实性、一致性、合规性和可靠性对中药临床试验实施动态、实时管理,试验前预防,试验中监督,试验完成后可溯源。应完善药物临床试验阶段的各级质控模式,

管控药物临床试验过程中关键环节,加强 GCP 培训,提高研究者、临床监察员、临床研究协调员的专业水平,加强信息化管理,从而保护受试者利益,提升新药研发水平。研究者和申办者应充分理解数据可靠性的要求,对数据产生过程进行质控,及时跟踪追查,查找和发现风险,确定方案偏离/违背问题的影响,采取纠正措施,必要时向药品监管机构备案报告,共同讨论解决存在的问题。

参考文献

[1] 高琳艳,胡朝英,裴彤,等. 药物临床试验必备文件的档案管理研究[J]. 现代药物与临床,2022,37(9):1919-1922.

[2] 郭薇,谢林利,曹丽亚,等. 重庆市药物临床试验机构现状分析及地区性机构体系构建的思考[J]. 中国临床药理学与治疗学,2020,25(10):1125-1130.

[3] 金苏,李敏. 浅析国内外药品临床试验期间药学变更的监管及技术评价考虑[J]. 中国生物制品学杂志,2019,32(2):243-248.

[4] 刘炳林,薛斐然. 中药新药临床试验及技术要求历史回顾与展望[J]. 中国新药杂志,2020,29(16):1801-1806.

[5] 程毅,布格拉·米吉提,张翌韦,等. 医院药物临床试验受试者权益保护及对策[J]. 中国医学伦理学,2019,32(1):55-58.

[6] 谢江川,谢林利,曹丽亚,等. 药物临床试验中常见方案偏离及改进措施[J]. 中国药房,2022,33(13):1554-1558.

[7] 赖耀文,刘平,徐国防,等. 基于药物临床试验项目管理系统受试者检查检验模块信息化升级的研究[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(3):274-275.

[8] 李珍莹,赵国桢,郭玉红,等. 中药治疗流行性感
冒临床试验方案设计关键环节的思考与实践
[J]. 中国中药杂志,2021,46(7):1706-1710.

[9] 谢江川,郭薇,谢林利,等. 药物临床试验知情同
意过程中的常见问题及对策[J]. 中国医学伦理
学,2021,34(7):835-838.

[10] 智会静,詹晓靖,李浩,等. 新药临床试验期间药
物警戒和风险控制研究二:临床试验方案,研究
者手册和知情同意书监管要求研究[J]. 中国药
事,2022,36(6):624-629.

[11] 徐文华,黄旭,汪秀琴. 基于德尔菲法的《临床试
验生物样本伦理管理指南》研究[J]. 医学与哲
学,2022,43(18):1-7.

[12] 张强,单爱莲. 临床试验中异常值有无临床意义
的若干思考[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33
(17):1615-1617.

[13] 邝春玲,鲁陈,朱苏兰,等. 尿液微量白蛋白,尿
 β 2-MG,尿 NAG,尿 CRE 联合检测在肾早期损
伤中的临床应用分析[J]. 现代诊断与治疗,
2022,33(13):1949-1951.

[14] 彭真,王崇薇,陈尹,等. 某机构药物临床试验数
据核查发现问题及改进措施[J]. 中国医院药学
杂志,2018,38(21):2267-2271.

[15] 谭朝丹,王贤稳,李婷,等. 基于普通医院信息系
统的药物临床试验管理规范项目信息化管理探
索[J]. 中国临床研究,2020,33(3):411-413.

[16] 房虹,卢来春,唐玉,等. 基于电子源数据到电子
数据采集系统的数据直连模式在远程数字化临
床研究的应用[J]. 中国临床药理学杂志,2022,
38(24):3036-3039.

(收稿日期:2023-05-05 修回日期:2023-08-17)

(上接第 379 页)

[17] 田永路,于洪江,张希牧,等. 5~7 周龄 SD 和
Wistar 大鼠主要脏器系数及体尺的测定[J]. 实
验动物科学,2009,26(6):21-25.

[18] 王立辛,苏玉虹,韩喜彬,等. Wistar 大鼠和 SD
大鼠的遗传特征分析[J]. 畜牧与兽医,2013,45
(12):57-61.

[19] KUHN E R, BELLON K, HUYBRECHTS L,
et al. Endocrine differences between the wistar
and sprague-dawley laboratory rat; Influence of
cold adaptation [J]. Hormonemetabol Res,

1983,15(10):312-316.

[20] LIBERATI T A, ROE BARBARA J, FEUS-
TON M H. An oral(gavage) control embryo-
fetal development study in the Wistar Hanno-
ver rat[J]. Drug Chem Toxicol,2002,25(1):
102-107.

[21] 刘迪杰. 妊娠期母体亚临床甲减对后代智力和
脑发育相关基因表达影响的动物实验研究[D].
北京:中国医科大学,2009.

(收稿日期:2023-09-08 修回日期:2023-12-21)