

抗肿瘤药物 I 期临床试验质量控制的问题分析[△]

龚莉*, 廖斌, 伍青, 龚奕, 杨辉尧, 赵娟, 李沙, 李咏生[#](重庆大学附属肿瘤医院/肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室/I 期病房(临床研究病房), 重庆 400030)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)09-1139-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.09.023



摘要 目的:了解抗肿瘤药物 I 期临床试验既往质量控制中存在的问题,探索影响其质量的风险因素及应对措施。方法:选取 2020—2022 年该院 I 期临床试验项目的质量控制报告,根据不同的检查阶段,对质量控制报告中存在的问题进行描述性分析。结果:2020—2022 年,该院 I 期病房开展的抗肿瘤药物 I 期临床试验项目共 112 项,涉及 440 份质量控制报告,共发现问题 203 次。根据不同的检查阶段,试验期存在的问题数量最多(67 次,占 33.00%);其次为试验前,发现问题 61 次(占 30.05%)。在具体的问题方面,发生次数排序居前 3 位的问题分别为研究人员授权相关问题(23 次,占 11.33%)、不良事件记录不规范问题(18 次,占 8.87%)和研究培训相关问题(16 次,占 7.88%)。结论:开展基于风险的质量管理,加强质量控制的强度和数量,提升质量控制人员的专业技能,有利于提升临床试验项目质量和结果的可靠性。

关键词 抗肿瘤药物; I 期临床试验; 质量控制

Analysis on Quality Control Reports of Phase I Clinical Trial of Anti-Tumor Drugs[△]

GONG Li, LIAO Bin, WU Qing, GONG Yi, YANG Huiyao, ZHAO Juan, LI Sha, LI Yongsheng (Phase I Clinical Trial Ward (Clinical Research Ward), Chongqing University Cancer Hospital/Chongqing Key Laboratory of Translational Research for Cancer Metastasis and Individualized Treatment, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the problems existing in the quality control of phase I clinical trials of anti-tumor drugs, and explore the risk factors affecting the quality and countermeasures. **METHODS:** Quality control reports of phase I clinical trial projects in the hospital from 2020 to 2022 were extracted, and the problems existing in the quality control reports were analyzed descriptively according to different inspection stages. **RESULTS:** From 2020 to 2022, the phase I clinical trial ward carried out a total of 112 phase I clinical trial projects of anti-tumor drugs, including 440 quality control reports, a total of 203 problems were found. According to different inspection stages, the number of problems in-trial stage took the lead (67 times, 33.00%), followed by the problems in pre-trial stage (61 times, 30.05%). The top three problems were the researcher authorization-related problems (23 times, 11.33%), the adverse event record-related problems (18 times, 8.87%), and the researcher training-related problems (16 times, 7.88%). **CONCLUSIONS:** Quality management based on risk, strengthening the intensity and quality of quality control and improving the professional skills of quality controllers are important measures to improve the quality of clinical trial and the reliability of results.

KEYWORDS Anti-tumor drugs; Phase I clinical trial; Quality control

药物临床试验是指以人体(患者或健康志愿者)为对象的试验,是意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、不良反应,或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄,以确定药物的疗效与安全性的系统性试验^[1]。据统计,2019—2021 年,我国临床试验项目主要集中在抗肿瘤领域;试验阶段方面, I 期临床试验的占比最高,2021 年总体 I 期临床试验占比为 42.9%^[2]。抗肿瘤药物 I 期临床试验是新的抗肿瘤化合物从临床前阶段到临床阶段转变的关键环

节^[3]。不同于 II 期或 III 期临床试验, I 期临床试验被称为临床药理学和毒性作用试验期,是药物的首次人体试验,初次探索药物在人体中的安全性、药动学及初步临床药理学特征,为 II 期临床试验的给药方案提供依据;同时,具有临床结局未知、药物安全性和有效性不确定的特征^[4-5]。

抗肿瘤药物 I 期临床试验中的受试者大多数为恶性肿瘤晚期、无标准治疗方案或标准治疗方案失败或无治疗措施的患者,抗肿瘤新药为该患者带来了新的治疗机会,同时也存在疗效、安全性不确定的风险。保障受试者权益和试验数据的可靠性是与抗肿瘤药物 I 期临床试验质量密切相关的重要内容^[4]。临床试验的规范开展和科学管理对于保护受试者安全、提高临床试验数据质量有重要意义^[6]。药物临床试验机构或专业科室开展抗肿瘤药物 I 期临床试验全过程质量控

△ 基金项目:国家自然科学基金重点国际合作研究项目(No. 81920108027)

* 药师。研究方向:肿瘤免疫治疗。E-mail:gongli0707@163.com
通信作者:主任医师。研究方向:肿瘤与免疫代谢。E-mail:lys@cqu.edu.cn

制,是保障临床试验质量和受试者权益的重要手段,对提高数据质量和规范试验流程具有重要意义^[7]。本研究旨在对既往抗肿瘤药物 I 期临床试验中质量控制发现的问题进行描述性分析,探索影响抗肿瘤药物 I 期临床试验质量的风险要素及应对措施。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2020—2022 年我院 I 期病房完成的抗肿瘤药物 I 期临床试验项目质量控制报告。根据不同试验阶段的质量控制报告,分别统计检查的次数并分析发现的问题。

1.2 方法

根据国家药品管理部门发布的《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》(2021 年第 30 号)和《药物临床试验数据现场核查要点》(2015 年第 228 号),采用回顾性分析的方法,依据核查要点对抗肿瘤药物 I 期临床试验质量控制中发现问题进行归类 and 描述性统计分析。(1) 试验前质量控制:指在试验启动后、首例受试者知情同意前,对试验开展的相关资料进行质量控制。重点关注研究人员的资质、履历、培训、分工授权,试验物资交接,试验药物可及性等。(2) 试验用药品质量控制:指在药物管理员入库该试验项目首批药物后,对试验用药品的接收、保存等资料进行质量控制。重点关注药物管理员获得授权、试验用药品运输及保存温湿度、试验用药品药检报告以及交接记录等。(3) 首例入组前质量控制:指在某项目即将入组首例患者时,对知情和筛选的过程及相关文件进行质量控制。重点关注知情同意书版本及版本日期、知情同意书签署的规范性、纳入与排除标准和筛选流程等。(4) 试验期质量控制:指在受试者成功入组并完成至少 2 个周期用药后,对试验期间产生的所有数据进行质量控制。重点关注给药方案及给药过程、不良事件、联合用药、生物样本采集转运及处理、访视流程等内容。(5) 结题质量控制:指在接到申办者关中心通知函后,对该项目的研究者文件夹、电子数据采集系统(EDC)进行最后的质量控制。重点关注 EDC 数据的录入、药物和样本的回收、既往问题的整改情况等。

1.3 统计学方法

采用 Excel 软件对数据进行统计分析,采用 GraphPad Prism 8.2.0 软件绘制图形。

2 结果

2020—2022 年,我院 I 期病房开展的抗肿瘤药物 I 期临床试验项目共 112 项,完成的质量控制共 440 次,平均每个项目进行了 3.93 次的质量控制;共发现问题 203 次,其中影响受试者权益的重大问题有 4 次(占 1.97%),可能损害受试者权益的重要问题有 80 次(占 39.41%),存在不合规的一般问题有 119 次(占 58.62%)。根据试验开展的进度,不同试验阶段所存在问题的统计及分析如下。

2.1 试验前质量控制

203 次问题中,试验前质量控制发现的问题有 61 次(占问题总数的 30.05%),见图 1。其中,与研究人员授权相关问题是最常见的问题(23 次,占 11.33%),还涉及研究人员培训相关问题(16 次,占 7.88%)、试验物资交接相关问题(11 次,占 5.42%)、研究履历相关的问题(8 次,占 3.94%)以及其他

问题(3 次,占 1.48%),见图 2。研究人员授权相关问题发生次数最多,具体表现为个别研究人员未得到授权、分工授权不合理、未搜集个别研究人员的签名样张、授权时间早于完成培训的时间;研究人员培训相关问题具体表现为个别研究人员未完成培训、培训记录填写不完整;试验物资交接相关问题具体表现为试验物资无交接记录、交接记录填写不完整。

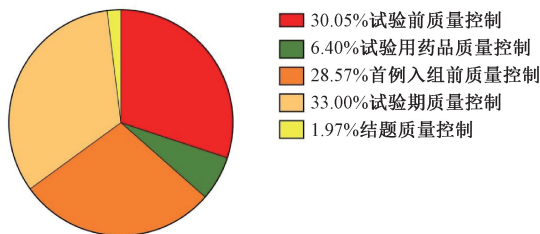


图 1 不同试验阶段的质量控制问题数量所占比例
Fig 1 Proportion of number of quality control problems in different trial stages

2.2 试验用药品质量控制

203 次问题中,试验用药品质量控制发现的问题有 13 次(占 6.40%),见图 1。其中试验用药品交接记录相关问题是最常见的问题(6 次,占 2.96%);其次为储存温湿度相关问题(5 次,占 2.46%),见图 2。试验用药品交接记录相关问题具体表现为记录填写不完整、记录信息有误、试验用药品批号和效期与交接表不一致;储存温湿度相关问题具体表现为保存和运输过程超温、运输过程中某时间段温度缺失、接收后保存位置不明确。

2.3 首例入组前质量控制

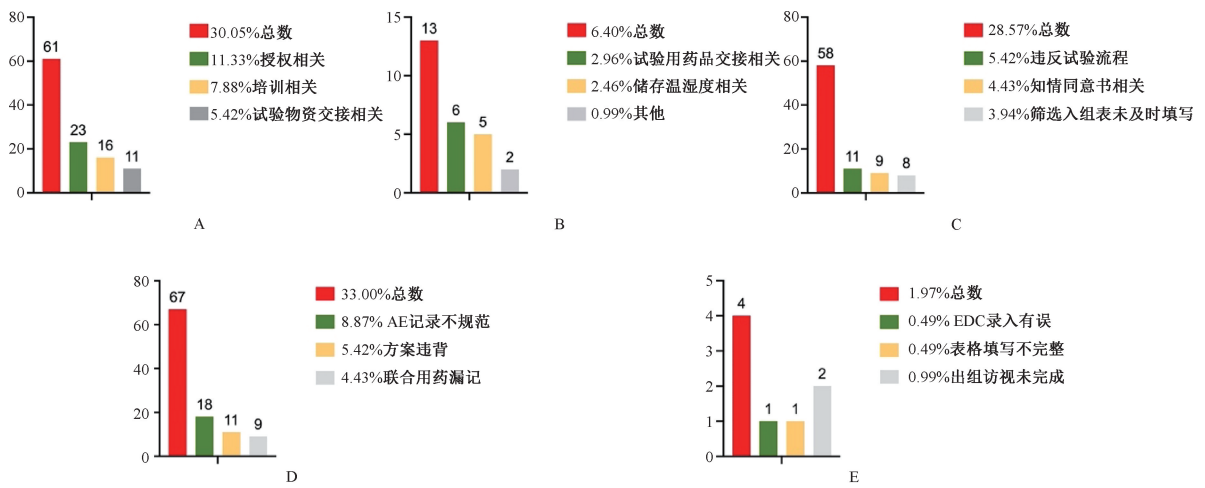
203 次问题中,首例入组前质量控制发现的问题有 58 次(占 28.57%),见图 1。其中违反试验流程要求是最常见的问题(11 次,占 5.42%),其次为知情同意书签署规范性和版本问题(9 次,占 4.43%),见图 2。违反试验流程要求具体表现为检查检验、体格检查漏查或漏项;知情同意书签署规范性和版本问题具体表现为未使用伦理批准的最新版本、新版知情同意书未及时签署、无公证见证人身份证明材料、修改不规范等。另外,未及时填写受试者筛选入选表和鉴认代码表(8 次,占 3.94%)、知情同意病程记录不规范(5 次,占 2.46%)、违反纳入与排除标准(4 次,占 1.97%)也是常见且重要的问题。

2.4 试验期质量控制

203 次问题中,相比于其他阶段质量控制发现的问题,试验期质量控制发现的问题数量最多,共 67 次(占 33.00%),见图 1。其中最常见的问题为不良事件(AE)记录不规范(18 次,占 8.87%),其次为方案违背(11 次,占 5.42%),见图 2。AE 记录不规范具体表现为 AE 漏记、AE 记录信息有误、AE 判别未遵循方案要求、AE 修改不规范等;方案违背具体表现为生物样本漏采、采血时间超窗、离心时间超窗、试验期检查检验漏查或漏项、体格检查漏查、生命体征漏查等。另外,联合用药漏记(9 次,占 4.43%)、检查检验结果未判(6 次,占 2.96%)、药物回收数量与病程记录不一致(2 次,占 0.99%)也是较常见的问题。

2.5 结题质量控制

203 次问题中,结题质量控制发现的问题有 4 次(占 1.97%),见图 1。具体表现为 EDC 录入的数据与原始数据不



A. 试验前质量控制; B. 试验用药品质量控制; C. 首例入组前质量控制; D. 试验期质量控制; E. 结题质量控制。

A. pre-trial quality control; B. quality control of experimental drugs; C. quality control before inclusion of the first case;

D. quality control during the trial period; E. quality control of conclusion.

图2 试验各阶段出现的具体问题(发生次数排列居前三位)

Fig 2 Specific problems at each stage of the trial (top 3 ranked by frequency)

一致、药物和样本回收记录填写不完整、试验流程未完成(如未行试验结束访视、体格检查漏查)等,见图2。

3 讨论

随着抗肿瘤药物研发的不断发 展,许多新型化合物不断进入临床试验,据统计,早期临床试验项目数量已居首位^[2]。抗肿瘤药物 I 期临床试验,药物首次运用于人体,试验的安全性风险大、有效性尚不明确,临床试验的质量和受试者权益受到机构以及监管部门的高度关注^[8]。

临床试验项目培训是临床试验实施过程中较为重要的一个环节,培训的内容包括《药物临床试验质量管理规范》培训、项目启动会、方案讨论会、研讨会等^[9]。在既往的质量控制中发现,研究者未完成项目培训是试验前质量控制的常见问题。随着试验的开展,试验方案以及研究内容会不断发生变化,安全性和有效性数据也会持续更新。抗肿瘤药物 I 期临床试验的设计包括剂量爬坡和剂量拓展,同一试验项目的受试者接受的药物剂量水平可能是不同的,除启动会培训以外,加强试验过程中的培训是确保试验质量的重要措施^[9]。根据不同岗位、不同的角色分工进行针对性的培训,是提升培训质量,提升培训成效,从源头上把好临床试验质量关的有效途径^[10-11]。

主要研究者是临床试验现场的总负责人,主要研究者组建研究团队并予以清晰合理的分工授权。在分工授权方面,问题主要体现在研究人员未获得授权和授权项不合理等情况。我院 I 期病房的研究人员均为专职研究人员,研究角色和岗位固定,解决了非专职研究人员、人员流动导致的试验质量问题。另外,本中心建立了统一的分工授权表模版,拟定每个岗位的授权项,根据项目特殊要求可进行增加或修改,规范了分工授权过程,同时避免了授权不合理或漏项等问题。分工授权是主要研究者对研究团队和临床试验管理过程的体现,准确、合理的分工授权是确保试验质量的前提,但研究人员获得的授权是任务而非责任,主要研究者仍是临床试验质量的第一责任人^[12]。

早期临床试验用药品具有药物稳定性数据动态变化、保存温湿度要求严格等特点^[13]。全流程的温湿度监控是确保试验

用药品安全、稳定、可靠的重要措施。在试验用药品交接、保存的过程中,温湿度数据是监管部门、机构、药物管理员关注的重点内容,当出现超温超湿的情况时,需要立即隔离和报告,得到申办方的充分评估后,再进行后续的操作。配备专业的医疗冰箱和温湿度监控系统在温湿度数据监测方面是极为重要的。随着季节的变化,试验药房的温度和湿度也在动态变化;根据实际情况,需予以加湿或除湿、调节空调温度等处理。试验用药品作为整个药物临床试验的核心,其管理贯穿于临床试验全过程,加强试验用药品的管理对保护受试者权益和确保试验结果科学可靠具有至关重要的作用^[14]。

知情同意书作为受试者了解试验内容、流程和风险的主要途径,也是保障受试者权益的重要措施^[15-16]。在知情同意方面,新版知情同意书未及时签署或未签署伦理批准的最新版本知情同意书是最主要的问题。研究协调员在准备和提供知情同意书等相关文件方面承担着主要责任,研究协调员未提供最新版本的知情同意书给研究医师是导致该类问题的主要原因。不断加强研究协调员的培训是非常有必要的。

在违反试验流程方面,违反纳入与排除标准是重大问题。从既往质量控制检查的结果来看,违反纳入与排除标准主要集中在既往病史、既往用药史不符合标准的要求。研究医师仔细审查患者的既往诊疗资料,更早发现这类问题,对患者、研究者、申办方都是很有必要的,有助于减少时间成本和试验经费的浪费。试验过程中,访视超窗、患者拒绝部分访视或检查检验也是导致违反试验流程的主要原因。加强受试者宣教、保持良好的沟通、提升受试者依从性,有助于提升试验数据的完整性和可靠性^[17]。

肿瘤患者的病情复杂,具有合并症多、联合用药多、AE 多、访视多等特点^[18]。在试验期,AE、联合用药漏记是很常见的问题。对于抗肿瘤药物 I 期临床试验,样本量相对较少,完整收集安全性数据、用药信息等数据对 II 期或 III 期临床试验的开展具有重要指导意义。因部分患者治疗周期较长,不能完全按照试验方案访视、执行检查检验是导致试验期方案违背的主要

原因。试验期数据是研究结果的主要依据和主要来源,更加需要严谨仔细的态度,确保试验数据的完整、可靠、科学。

结题质量控制是一个项目质量控制的尾声,也是保障质量的最后一个环节。在前期质量控制的基础之上,需要更加全面的查漏补缺。之前的质量控制发现,EDC 数据录入有误差是最主要的问题。EDC 作为临床试验数据的采集系统,用于试验的统计分析,数据的真实、完整、准确是非常重要的,关系着试验最终结果。申办方、研究协调员、质量控制员等研究人员应多方协作,更早期地发现 EDC 数据录入的问题,确保 EDC 数据与原始数据一致。

总之,抗肿瘤药物 I 期临床试验质量控制是确保晚期肿瘤受试者权益得到保护、试验数据完整可靠的重要手段,加强质量控制的强度和质​​量、提升质量控制员的专业技能,更是保障临床试验项目质量的重要措施^[19]。质量源于设计,临床试验质量是做出来的,不是查出来的。在过去的数十年中,质量源于设计的理念逐步深入临床试验中^[20]。建立便于临床实践的基于风险的质量管理体系,对提升临床试验质量非常重要,如完善且操作性强的标准操作规程、问题/整改措施和预防措施管理^[21]。临床试验是一门科学研究,早期临床试验是药物首次进行的人体耐受性、有效性的探索,是新药研发中最关键的环节;完善的质量管理体系,有利于保障受试者权益,有利于加速药物研发的进度。

参考文献

[1] 国家药品监督管理局. 国家药监局 国家卫生健康委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]. (2020-04-26)[2023-02-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心发布《中国新药注册临床试验进展年度报告(2021 年)》[EB/OL]. (2022-06-07)[2023-02-11]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1839a2c931e1ed43eb4cc7049e189cb0>.

[3] CHEN C, LOU N, ZHENG X, et al. Trends of phase I clinical trials of new drugs in mainland China over the past 10 years (2011-2020)[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 777698.

[4] 赵淑华, 刘晓红, 江旻. 抗肿瘤新药 I 期临床试验的风险管理[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(7): 749-752.

[5] 武艳芝, 杨五小, 吴宁, 等. 我院 I 期临床试验受试者筛选状况分析[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(8): 1395-1396.

[6] 高建超, 黄云虹, 杨焕, 等. 我国药物临床试验监督管理的方法探讨[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(18): 2149-2153.

[7] 高荣, 李萌, 宋福鱼, 等. 抗肿瘤药临床试验特点及数据核查的常见问题讨论[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(22): 2943-2947.

[8] 赵扬. 药物 I 期临床试验质量管理模式研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2020.

[9] 王彦荣, 李薇, 戴欣雅, 等. 我院药物临床试验培训存在的问题与对策[J]. *中国药房*, 2015, 26(1): 18-20.

[10] 李岩, 漆璐, 刘龙, 等. 新药 I 期临床试验过程中涉及特殊给药途径和样本时受试者的管理和培训[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(8): 1010-1012.

[11] 冯钰, 陈仲林, 卢芳, 等. 医院临床试验培训现状分析及优化探索[J]. *中国食品药品监管*, 2022(4): 99-106.

[12] 广东省药学会. 药物临床试验 研究团队授权与任务外包·广东共识(2020 年版)[EB/OL]. (2020-12-16)[2023-05-22]. <http://sinopharmacy.com.cn/uploads/file1/20201217/5fdb4feedb582.pdf>.

[13] 刘菊, 程小强, 白海红, 等. I 期临床试验用药品管理重要环节的探讨[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(8): 1007-1009, 1023.

[14] 广东省药学会. 药物临床试验 药物管理·广东共识(2020 年版)[EB/OL]. (2020-04-16)[2023-05-22]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/uploads/file1/20200416/5e98120b54aa1.pdf>.

[15] GILLIES K, DUTHIE A, COTTON S, et al. Patient reported measures of informed consent for clinical trials: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0199775.

[16] 汤晓华, 毕伊, 陈霞, 等. 我院抗肿瘤药物临床试验知情同意书伦理审查问题分析[J]. *中国药房*, 2023, 34(6): 648-652.

[17] 唐琪, 谭英红, 衡建福, 等. 抗肿瘤药物临床试验方案违背的现状与预防策略[J]. *中南药学*, 2022, 20(8): 1941-1945.

[18] 曾田荷, 程月芳, 任红艳, 等. 抗肿瘤新药临床试验质量控制的问题分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(19): 3160-3162.

[19] 刘小保, 陈勇, 杨凤, 等. 药物临床试验质量控制创新管理模式探索[J]. *中国新药与临床杂志*, 2020, 39(6): 353-357.

[20] MEEKER-O'CONNELL A, GLESSNER C. Clinical trial quality: from supervision to collaboration and beyond[J]. *Clin Trials*, 2018, 15(1_suppl): 23-26.

[21] KIM E, LIM C. Survey of risk-based quality management status and establishment of operational model in clinical trials[J]. *Yonsei Med J*, 2020, 61(5): 423-430.

(收稿日期:2023-04-24 修回日期:2023-05-23)

(上接第 1138 页)

[13] MÜLLER B, BÄRENWALDT A, HERZIG P, et al. Changes of peripheral T cell subsets in melanoma patients with immune-related adverse events[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1125111.

[14] MAIMELA N R, LIU S S, ZHANG Y. Fates of CD8⁺ T cells in Tumor Microenvironment[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019, 17: 1-13.

[15] DAMO M, HORNICK N I, VENKAT A, et al. PD-1 maintains CD8 T cell tolerance towards cutaneous neoantigens[J]. *Nature*, 2023, 619(7968): 151-159.

[16] LECHNER M G, ZHOU Z K, HOANG A T, et al. Clonally expanded, thyrotoxic effector CD8⁺ T cells driven by IL-21

contribute to checkpoint inhibitor thyroiditis[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(696): eadg0675.

[17] ZHU H, GALDOS F X, LEE D, et al. Identification of pathogenic immune cell subsets associated with checkpoint inhibitor-induced myocarditis[J]. *Circulation*, 2022, 146(4): 316-335.

[18] ZHANG W H, MENG Y, YANG L, et al. Ferritin as a diagnostic, differential diagnostic, and prognostic marker for immune-related adverse events[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(4): 1109-1117.

[19] ZHANG L, SHI Y K, HAN X H. Immunogenomic correlates of immune-related adverse events for anti-programmed cell death 1 therapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1032221.

(收稿日期:2023-08-14 修回日期:2023-09-10)