

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.08.006

思路与方法

国际临床试验规范化实施过程及其在中医药领域的应用

沈文娟¹, 张跃辉¹, 张多加¹, 文雁¹, 贾丽妍¹, 刘建平², 吴效科¹, 张杨^{*}

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江省哈尔滨市香坊区和平路 26 号, 150036; 2. 北京中医药大学循证医学中心)

摘要 临床研究的规范化实施是评估研究方案有效性的重要保障。对国际临床试验实施组织架构及研究流程进行概述。以《针刺联合克罗米芬对多囊卵巢综合征无排卵妇女活产的影响: 国际合作随机对照试验》为例, 介绍黑龙江中医药大学附属第一医院妇科在中医临床研究实施过程中采用国际化的组织管理模式、注重实施准备、重视伦理复审与注册更新、定期召开方案执行委员会会议、采用现场监查与国际联合监查等方法, 进行规范化实施的探索与创新, 以期为中医药临床研究国际化提供参考。

关键词 临床试验; 中医药; 规范化

规范化的临床试验实施是评估试验方案有效性的重要保障。把握临床试验实施组织架构与研究流程, 是进行多中心临床试验研究的关键。临床试验研究应遵照《药物临床试验质量管理规范》(good clinical practice, GCP) 中的相关规定^[1-2], 规范研究实施过程, 提升研究质量, 在保护受试者权益和安全基础上, 获得科学、真实、准确、完整的研究数据。研究承担者对研究实施应具有较强的规划性, 确保充足的时间投入, 从而保证各分中心所提供的研究数据质优信强。对国际多中心临床研究实施的组织架构与研究流程进行概述, 并以当前国内中医妇科大样本量的国际多中心合作项目《针刺联合克罗米芬对多囊卵巢综合征无排卵妇女活产的影响: 国际合作随机对照试验》(PCOSAAct) 为例^[3], 以期为中医药临床研究国际化提供参考。

1 国际临床试验实施组织架构与研究流程

1.1 临床试验研究实施委员会

临床试验研究实施委员会应由课题负责人和职能委员会共同组成, 共同负责制定临床研究的实施计划, 并针对实施过程中遇到的问题提出解决策略。职能委员会包括伦理委员会、方案执行委员会、质

量控制监查委员会、数据安全与监督委员会等。

伦理委员会是药物临床试验的重要环节, 是临床试验实施的必备前提, 其构成一般由医药学相关专业人员、法律专家及非医务人员组成^[4]。伦理委员会的工作具有较强的独立性, 负责评估研究设计的科学性、受试者的获益与风险、保护受试者安全与权益, 在项目实施过程中进行跟踪审查, 至少每年 1 次。

方案执行委员会是临床研究实施的“施工队”, 是研究规范化实施的主导者, 参与研究方案的执行, 包括受试者的筛选与入组、实施研究干预及随访等, 推动项目高效执行, 对项目运行过程中发现的问题提出应对策略^[5]。课题组需定期召开方案执行委员会会议, 至少每年 1 次。

质量控制监查委员会是临床试验实施质量的重要保障, 主要负责临床试验的监查, 由课题负责人以及部分临床试验的分中心负责人共同负责质量控制检查, 如每月召开 1 或 2 次电话会议, 了解各分中心的进展情况。

数据安全与监督委员会是临床试验的重要组成部分, 在临床试验实施过程中具有独特而重要的位置, 由具备医学、统计学、方法学等相关知识的专业人士组成, 为研究项目提供独立、有效、及时的数据审查, 评价研究产生的严重不良事件, 保护受试者权益与安全^[6], 通常每 3 个月进行 1 次会议。

基金项目: 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201107005); 黑龙江省自然科学基金(H2015046); 黑龙江省高校青年创新人才培养计划(UNPYSCT-2016216, UNPYSCT-2016218)

* 通讯作者: yangzhang83@163.com, (0451) 82110094

1.2 实施运行管理职能部门

项目协调中心是临床试验管理运行的窗口与协调部门,主要负责与分中心及各部门的沟通和联系,协助课题负责人进行协调管理,参与准备各种文件、人员培训、分中心监查、财务预算、项目收尾等工作。项目协调中心的工作人员需要准备、分发、定期更新各分中心的项目通讯录。通讯录应有清晰的目录、联系人的具体联系信息和工作职责,当紧急事件发生时,能够快速准确地联系到具体负责人,并能将研究决定在最短的时间内以电子邮件、传真、电话等形式转发给所有参研者。

药品发放中心负责药物的发放、回收、清点与登记。中心实验室需要对研究标本进行扫描、归类、贮存、管理,按照要求将备份过的研究标本送检,根据检测结果对中心实验室的工作进行评估。数据管理中心负责数据网络编程和维护,运用统计技术对分中心的数据模式和数据错误进行检查,核查问题性数据,协助建立与维护临床试验网站。

2 国际临床试验实施流程

2.1 研究人员培训

研究者培训的目标和内容应在研究方案或研究者手册中明确。培训时间可以根据课题进展情况确定,在招募开始前、项目组大会以及到访检查时进行。培训可采用集中培训、单独培训、电话会议培训、视频教程培训等多种形式。培训后应对研究者进行考核,了解其对研究意义、入组流程和病例报告表(case report form, CRF)填写的掌握程度,合格者方能参与临床研究。培训课件可放在临床试验网站上,便于下载学习。

2.2 受试者招募

分中心需制定招募策略,积极探寻最有效的招募方法,如海报、网络媒介、电话、报纸、广播电视等招募方法^[7-8]。多中心研究时研究者应及时分享他们最有效或是最无效的招募方法。可在临床试验的网站上每月更新分中心的目標招募人数和招募进展。

2.3 预筛查与知情同意

已招募的受试者先接受预筛查,筛查访问应至少 2 次,预测受试者的依从性,使受试者了解试验流程。知情同意书的内容应包括:研究目的、研究简介、干预措施、受试者的受益与风险等。知情同意的内容宜简练、通俗易懂,确保较低阅读水平的受试者也能读懂。知情同意书由课题负责人初步拟

定,分中心的主要研究者可修订或直接使用。伦理委员会可通过伦理审查增加知情同意书的内容。

2.4 分中心监查

项目协调中心的工作人员应采取一系列措施,及时收集研究数据,确保数据的完整性和准确性,防止错误数据的产生、及时发现并解决问题,以保证研究数据的质量。

1) 应用数据系统辅助功能:为了使各分中心更好地完成受试者随访工作,数据管理系统应该根据研究方案生成如下表单:受试者随访时间安排表;下个月的随访清单(包括随访时间、内容和需要的材料);数据缺失、违背研究方案和不良事件的报告清单;失访者名单。项目协调中心收到的数据缺失清单,能够显示分中心随访缺失数据。分中心的研究者需要对数据缺失清单进行解释。

2) 形成研究进展报告:项目组需要定期总结各分中心的工作进展情况,并形成项目总体进展报告。总结报告的内容应该包括:受试者的入组情况、受试者的随访情况、受试者治疗依从性、病 CRF 填写的完整性、数据录入的缺失和错误情况、数据核查情况等。项目进展报告还需要着重指出试验实施质量偏低的分中心名称和试验实施质量最好的个人或分中心名称,进而激励其他研究者的研究热情。

3) 分中心到访检查:有计划的分中心到访检查是质量控制工作的重要组成部分。如果经费充足,应每季度进行 1 次分中心和项目协调中心的现场监查。如果人员充足,检查团队的人员组成应该包括:课题负责人、主要研究者、项目协调员、试验发起方的代表、管理单位的代表。现场检查前应制定好行程计划,并提前告知分中心。每次到访检查都应形成检查记录,并签名。检查的内容应涵盖:核查 CRF 与源文件、电子数据的一致性和准确性;分中心伦理审批情况;受试者知情同意书签署情况;分中心的招募计划的制定和实施情况,总结入组经验和存在的问题;受试者对治疗的依从性和随访依从性;对试验中应用的仪器设备进行检查;检查标本采集的情况,并现场抽查;检查分中心研究文件的完整性和管理保存情况。检查后立即形成检查报告,每份检查报告均应提出相应的意见和建议,并发送给分中心负责人,分中心负责人需确定本中心改进措施。

4) 统计核查:项目协调中心的工作人员运用统计方法核查分中心差异较大的问题性数据。尽管

异常数据统计结果并不能证明数据采集过程中存在问题,却可以为展开进一步检查提供导向。

2.5 职能中心监查

在对药品发放中心检查时,需对编盲的各种试验药物进行取样成分测定,以确定药物与试验分组的一致性。也可以定期抽查各分中心回收的剩余药品,对药品服用情况抽查随访,并对回收的药品进行成分测定,核查药品编盲的准确性。

各级检查都应将中心实验室和扫描中心作为重点检查对象,均应查看中心实验室或扫描中心的质量控制自查报告。项目协调中心需制定相关的质量控制措施,并对中心实验室或扫描中心的工作进行评估。当其他部门对课题组开展检查工作时,项目协调中心应配合完成检查。课题组内部的质量控制检查应着重检查标本或扫描登记重复情况,重视质量控制总结,针对质量控制问题查明原因,并采取有效解决措施。质量控制工作是影响研究结果的重要影响因素之一。

临床试验成败主要取决于分中心的研究质量和项目协调中心的质量控制,然而各种检查往往更侧重分中心的研究质量,而忽视对项目协调中心的监查。项目协调中心应制定详细的研究工作手册,包括数据的录入、贮存以及数据的处理等,手册的编写应详细清晰,即使是没有工作经验的工作人员也能按照工作手册的内容完成相应的工作。研究工作手册不仅是具体工作的程序指南,更是评估项目协调工作执行情况的重要依据。

2.6 临床试验的收尾工作

各中心研究人员最后一次对患者随访时应完成所有检查,更新本中心全部受试者的详细联系方式,并对受试者给予的配合表示感谢,剩余药品需进行销毁或返还至药品发放中心,完成药物的贮存保管记录。

协调中心的工作人员应在 2~3 个月的时间内有计划地完成研究资料的整理工作并对有质疑的数据进行核对修正;协助联系试验过程中无故退出或脱落的受试者,完成随访;将整理后的数据与相关文件一并提交上级部门。协调中心还要按照文章发表和结题计划进行数据分析。所有研究资料、数据库资料、统计分析材料和软件应保存 3~5 年。

3 范例

黑龙江中医药大学附属第一医院是中医妇科国家临床研究基地。黑龙江中医药大学附属第一医院

妇科(“龙江妇科”)在承担实施 1000 例的多中心国际合作研究项目 PCOSAct 过程中,严格遵循国际临床试验研究的流程与要求,并进行了本土化普适性的优化与创新,研究结果获得了较高的国际认可^[8]。

3.1 国际化的组织管理模式与构架

组织实施管理采用美国国立卫生院(NIH)临床医学研究模式,与国内外顶尖专家及团队合作,包括美国耶鲁大学统计学专家张和平、美国宾州大学妇产科专家理查德、香港大学生殖医学专家吴鸿峪、四川大学华西医学院循证医学专家吴泰相及北京中医药大学临床科研方法学专家等,形成了一支国际化的协同创新团队。

组建了方案优化委员会、方案执行委员会、数据安全和监测委员会、数据协调管理中心、论文发表委员会,负责研究方案的设计与优化、项目实施、质量控制与监管、论文发表等,以保证研究质量、保护受试者权益^[10-12]。

设立了项目办公室、数据管理中心、中心实验室,负责项目协调管理、数据的监管、质量控制及生物标本贮存与管理,与课题负责人紧密联系,及时发现并解决实施过程中的各类问题,提高课题管理质量与效率^[13]。

3.2 充分的实施准备

本研究在启动前组织国内外专家对研究方案进行顶层设计,在实施过程中在课题组内部、同行专家以及第三方质量控制组织层面进行了近 10 次的优化^[14]。制定了中英文版的研究方案、筛查表、病例报告表、针刺治疗说明和检查表、标准操作规程、知情同意书等文件。针对研究实施细节要点,设计了血样本贮存登记卡、同房记录卡、质量控制清单、监查报告表等,为精细化、国际化的课题实施做好准备。

3.3 伦理复审与注册更新

课题实施前通过了课题承担单位及参研分中心的伦理审批,并在中国临床注册中心与美国临床试验中心进行了注册,注册号 ChiCTR-TRC-12002081、NCT01573858^[8],并在课题实施过程中定期进行伦理复审和注册进展更新。

3.4 定期召开方案执行委员会会议

每年召开 2 或 3 次方案执行委员会会议,着重督促研究实施进展、监控研究质量、优化研究方案、组织研究者培训,提升科研绩效产出。

3.5 加强现场监查与国际联合监查

从受试者入组开始,每年由课题负责人与检查

人员到访分中心检查 1 或 2 次。同时邀请国家中医临床研究基地督导组、中国循证医学中心、美国国立卫生研究院、香港大学玛利亚医学院的相关专家进行联合检查,实地评估研究条件、进展情况、研究质量等,提升国际公认度。

3.6 重视研究者培训

通过集中会议培训、电话培训、网络培训及短期实地培训等,重点讲解入组标准、纳入及排除标准、临床试验标准操作规程及针刺标准操作规程等,使研究者能更深层次理解试验的目的、意义和方法,规范研究操作。同时为了保证针灸医生操作的准确性与规范性,邀请瑞典哥德堡大学神经生理研究所的伊丽莎白教授对针刺疗效机制的生理学理论知识和针刺操作要点进行讲解与示范,并对针灸师进行操作考核。

3.7 注重不良事件的报告

课题组高度重视不良事件发生的管理,由专人负责,并以中英文双语版本定期上报数据协调管理中心,依照《不孕症临床试验国际指南——哈尔滨共识》中相关规定^[3],对治疗期、妊娠期、生产期及生产后 4 个不同阶段所发生的不良事件及时追踪并报告^[14]。

4 小结

中医药多中心临床随机对照试验研究尚处于初级阶段,如何进行规范化的实施我们也在不断地探索之中,虽然国际临床试验能够为其提供一定的借鉴,但仍需结合中医药临床研究的特点和中国国情,制定适宜的规范化实施策略^[17],提升中医药临床研究质量。本研究对国际临床试验规范化实施概况进行了介绍,并以 PCOSAct 为例,总结了该项目实施过程中所采用的实施管理模式与策略,以期为中医临床试验的实施提供经验参考。然而中医临床试验规范化实施仍需要多学科专家的通力合作,通过不断优化,最终形成符合我国中医药发展需求、适宜推广应用的临床试验标准化实施规范。

参考文献

- [1] 李见明. 浅析中国药物临床试验管理规范与国际通用准则的异同点 [J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(9): 707-709.
- [2] SAJDAK R, TREMBATH L, THOMAS KS. The importance of standard operating procedures in clinical trials [J]. J Nucl Med Technol, 2013, 41(3): 231-233.
- [3] KUANG H, LI Y, WU X, et al. Acupuncture and clomiphene citrate for live birth in polycystic ovary syndrome:

study design of a randomized controlled trial [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013; 527303. doi: 10.1155/2013/527303.

- [4] 韩梅, 王思成. 法律视角下临床试验受试者权益保护的分析和建议 [J]. 中医杂志, 2013, 54(20): 1715-1718.
- [5] 李博, 高蕊, 李睿, 等. 药物临床试验机构专家委员会运行模式探讨 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(19): 2188-2190.
- [6] HESS CN, ROE MT, GIBSON CM, et al. Independent data monitoring committees: Preparing a path for the future [J]. Am Heart J, 2014, 168(2): 135-141.
- [7] ELLEY CR, ROBERTSON MC, KERSE NM, et al. Falls Assessment Clinical Trial (FACT): design, interventions, recruitment strategies and participant characteristics [J]. BMC Public Health, 2007, 7: 185. doi: 10.1186/1471-2458-7-185.
- [8] ASHING-GIWA K, ROSALES M. Recruitment and retention strategies of African American and Latina American breast cancer survivors in a longitudinal psycho-oncology study [J]. Oncol Nurs Forum, 2012, 39(5): 434-442.
- [9] WU XK, STENER-VICTORIN E, KUANG HY, et al. Effect of acupuncture and clomiphene in Chinese women with polycystic ovary syndrome [J]. JAMA, 2017, 317(24): 2502-2514.
- [10] 王宇, 高敬书, 马红丽, 等. 不孕症大型临床试验项目执行委员会的建立与运行 [J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(7): 864-868.
- [11] 文雁, 高敬书, 常惠, 等. 基于中医国际学会构建专科协同创新网络 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(2): 276-279.
- [12] 邓迎莹, 高敬书, 马红丽, 等. 不孕症临床研究数据与安全监察委员会的成立与运行 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2467-2469.
- [13] 沈文娟, 吴效科, 刘建平. 中医药多中心随机对照试验实施过程质量控制的经验体会 [J]. 现代中医临床, 2014, 21(3): 23-26.
- [14] 邓迎莹, 高敬书, 马红丽, 等. 不孕症大型针刺临床试验方案优化与质控 [J]. 中国针灸, 2017, 37(5): 541-544.
- [15] Harbin Consensus Conference Workshop Group. Improving the Reporting of Clinical Trials of Infertility Treatments (IMPRINT): modifying the CONSORT statement [J]. Fertil Steril, 2014, 102(4): 952-959.
- [16] 李瑞丽, 高敬书, 马红丽, 等. 基于“哈尔滨共识”报告多囊卵巢综合征大型临床试验的不良事件 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4296-4299.
- [17] 沈文娟, 刘建平, 吴效科, 等. 中医药临床试验研究的现状及提升策略 [J]. 中医医学报, 2016, 44(5): 1-4.

Implementation Process Standardization of International Clinical Trials and Its Application in Chinese Medicine Field

SHEN Wenjuan¹, ZHANG Yuehui¹, ZHANG Duoia¹, WEN Yan¹, JIA Liyan¹, LIU Jianping², WU Xiaoke¹, ZHANG Yang¹

(1. First Hospital Affiliated to Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, 150036; 2. Evidence-based Medicine Center Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT The standardized implementation of clinical research is an important guarantee to evaluate the effectiveness of the study protocol. This article is to summarize the organization structure and research process of international clinical trial implementation. Taking *impact of acupuncture combined with clomiphene on polycystic ovarian syndrome anovulation women's live birth: international cooperative randomized controlled trial* (PCOSAct) for example, this article introduces exploration and innovation of standardization implementation in department of gynaecology in First Hospital Affiliated to Heilongjiang University of Chinese Medicine in the process of clinical research of Chinese medicine, by adopting internationalized organizational management model, emphasizing the implementation preparation, emphasizing ethics retrieval and registration update, regular meeting of steering committee, as well as adopting the methods of site inspection and international joint inspection, to provide reference for Chinese medicine clinical research internationalization.

Keywords clinical trial; Chinese medicine; implementation; standardization

(收稿日期: 2017-08-16; 修回日期: 2017-12-01)

编辑: 柴倩云

• 同行微评 •

推进中医药临床研究的规范化、国际化

訾明杰

(中国中医科学院西苑医院)

近年来,从国内外发表的临床研究中,我们欣喜地看到包括针灸在内的中医药临床研究在规范化、国际化的道路上行进的步伐越来越稳健,但在研究设计与实施及质量控制等方面存在的问题也比较多。《国际临床试验规范化实施过程及其在中医药领域的应用》一文结合自身实践经验全面系统地介绍了规范化实施的国际临床试验从伦理审查、数据安全监督委员会的执行到质量控制的细节,值得中医药临床研究者学习和借鉴。对照分析国内的临床试验和国际化的临床试验,主要应从以下方面加以强化:一是研究设计严谨且有临床应用效能。研究设计涵盖的面比较广,研究的最终目的归根结底是要解决临床的问题,让患者有受益。研究设计应围绕这个终极目标进行,同时应有较好的临床可操作性。现有很多的临床研究设计看上去“高大上”,研究结果和结论都很漂亮,但很难与临床实际相结合。二是严格地控制研究质量。研究质量的控制不能仅仅停留在计划以及计划的执行,在临床试验实施流程和管理模式方面需要严格进行过程管理,方能为研究质量提供可靠的保证。三是应注重建立稳定的研究团队,明确的研究方向。优秀的研究成果的发表往往是历经多年、数十人乃至上百人的研究团队分工、分期合作的结果。“快餐”式临床研究很难对临床和学术发展产生深远的影响。

推动中医药临床研究的规范化、国际化进程需要从现在做起,从研究设计到实施的每一个环节做起。期待更多更好更高质量的临床研究结果呈现!