

现场与远程交互的中医临床研究质量控制方法

李洪皎,何丽云,文天才,刘为民,白文静,闫世艳,张艳宏,刘保廷*

(中国中医科学院,北京 100700)

[摘要] 国家“十一五”,863,973 等项目的中医临床研究以多中心、地域广、研究样本量大为特点,为保证其科学性,必须进行严谨的质量控制。因中医临床研究不完全等同于新药临床试验,质量控制方法和内容则不能完全照搬药品临床试验管理规范(GCP)。在 GCP 基础上,总结了 9 个国家“十一五”科技支撑临床研究项目质量控制过程中应用的现场与远程交互的质量控制方法,并以研究时期为切入点,从研究初早期、研究实施期、研究结题前 3 期分别介绍了现场质量控制内容的侧重点及与远程质控的交互使用方法,以期中医临床研究质量控制提供方法和思路。

[关键词] 中医临床研究;质量控制方法;现场质量控制;远程质量控制

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)20-0269-03

On-site and Remote-site Interaction Quality Control Methods in Clinical Research of Traditional Chinese Medicine

LI Hong-jiao, HE Li-yun, WEN Tian-cai, LIU Wei-min, BAI Wen-jing,

YAN Shi-yan, ZHANG Yan-hong, LIU Bao-yan*

(Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Chinese medicine clinical research projects supported by the National Eleventh Five-Year Plan, the 863 Program, or the 973 Program are characterized by large samples, multi-center, wide area. In order to ensure its science, it is needed to strengthen quality control. Chinese medicine research is not exactly same as drug clinical trials. Therefore, the quality control can not be a copy of the contents of the Good Clinical Practices (GCP). In this paper, remote-site interact quality control methods applied by nine national Eleventh Five-Year Plan supported clinical research projects were summed up based on GCP. It was focus on the research periods. On-site and the remote quality control interaction at the beginning, during the on-going, and just before the finish of the projects were described.

[Key words] TCM clinical research; Quality control; on-site quality control; remote quality control

中医临床研究不同于新药临床试验,质量控制不能完全照搬“药品临床试验管理规范(GCP)”。目前在国家“十一五”,863,973 项目中,研究中心多、地域广、研究样本量大,质量控制是科学性的重要保证。中医临床研究中由于干预措施的综合性、

疗效评价指标多选择量表、结局指标等因素^[1-3],研究者相关误差机会增大,因此质量控制具有重要的意义。国家“十一五”科技支撑计划首先在“重大疑难疾病中医防治研究”中开展了中医临床研究质量控制与质量保证规范研究^[4]。我们承担了其中 9 个课题的质量控制,经过 3 年时间,以现场与远程互补质量控制方法对 9 个课题的启动、实施和结题前进行了质量管理。

1 课题启动初早期——现场质量控制

课题在启动初期早期,病例纳入 2~3 例,即应开展现场质量监查,本期是影响到课题整体质量的

[收稿日期] 2011-09-15

[基金项目] 科学技术部国家“十一五”支撑计划项目(2006BAI0104212)

[第一作者] 李洪皎, Tel: 15011003216, 010-64014411-2207

[通讯作者] *刘保廷,主任医师,主要研究方向为中医临床评价, E-mail: liuby@mail.cintcm.ac.cn

重要时期,而现场质量控制是重要的手段。现场监查内容可参考 GCP,结合中医临床研究特点和实际监查中常见问题简单介绍以下监查内容。

1.1 监查内容

1.1.1 研究资料的完备 除常规的课题任务书、协议书、研究方案等在课题启动初早期,尤其要注意以下资料的完备与合理。①临床研究标准操作规则(SOP)及培训资料:由于中医临床研究辨证论治的特点,其疗效评价中量表、结局指标、症状、证候应用较多,因此,临床研究 SOP 及培训资料对于保证研究质量,减少研究者相关误差,尤为重要。②知情同意书:设计是否合理,是否有医生和患者的签名,研究中受试者是否知情,是否及时将受试者持有页交予受试者等。③质量控制:是否有一级二级监查计划和监查清单,监查计划是否合理,监查清单内容是否完备等。④伦理批件:是否通过伦理委员会审查,是否有伦理委员会批件。

1.1.2 病例报告表和数据库的核查 设计是否合理,是否按照方案的时点及时填写与录入,受试者选择是否符合方案诊断纳入标准,病例修改记录是否有证据或合理解释。应注意数据的溯源,包括受试者、实验室、原始资料和其他研究资料的一致性。

1.1.3 研究人员 了解研究者资质及对研究方案的熟悉程度,如何选择受试者、如何知情同意,何时记录研究观察,如何记录量表等内容,了解其对不良事件和不良反应的理解等。现场监查经验提示个别研究者混淆不良事件与不良反应的概念。

1.1.4 方案执行 中医临床研究有别于新药临床试验,其干预多为复杂干预、疗效评价指标中涉及量表、中医症状、中医证候等因素,为保证质量,必须进行方案执行的现场监查。

1.1.5 受试者 是否真实、是否符合方案纳入标准、是否知情同意。

1.1.6 药物及药物管理 中医临床试验中,药物的剂型是争议性较大的热点问题,目前多中心的临床研究中,不能直接将某一研究中心的院内制剂如丸(散、膏、丹)等作为研究药物,如果确实经过前期观察疗效较好,可以使用配方颗粒。

与药物管理员谈话:如何验收、保管、发放、回收研究药物,研究药物验收/接收记录,研究药物质量检测报告,研究药物的包装(重点是盲法),现场查看研究药物保管条件,核查研究药物的数量、研究药

物使用记录与研究进度的例数一致性,研究药物发放是否执行随机化规定。

1.1.7 实验室 是否实验室经过 ISO 15189/17025 认证,主要疗效指标是否有 SOP,标本采集、仪器、试剂、测试方法是否执行 SOP 等。

1.2 监查人员 监查人员应具有以下资格和能力:①与待查项目无关的独立人员;②熟悉试验药品知识和研究资料;③有评估文档资料的能力和经历。④有与监查员、项目经理和研究人员交流而了解试验的能力。⑤具有有效评估和解决实际问题的能力。

2 课题实施期一现场与远程质量控制交互

课题进入研究实施中,远程质量控制的的优势渐显,远程质量控制主要通过数据管理平台、电子邮件、传真、电话等方法实现,下面结合实现过程和内容的简单加以介绍。

2.1 远程质量控制的实现方法

2.1.1 研究者培训 质量控制单位进行远程质量控制计划,并针对课题中应用的各种远程质量控制方法如数据管理平台、系统短信等适用条件和适用范围,对各个临床单位的研究者进行培训,对培训结果进行应用考核,使得研究者完全掌握课题远程质量控制的目标和临床研究单位须定期向质量控制单位提供的相关内容。

2.1.2 数据的实时监控 主要是应用临床数据管理平台^[4](评价中心研发的数据管理系统 2.0 版),完成研究的纳入情况、随机情况监控、电子 CRF 的数据监测、疑问的发现及处理等。

2.1.3 电话抽查重访 随机抽取约 1% 的病例,对其部分数据内容进行电话抽查重访,将电话重访内容作录音并与原录入数据进行比对,不一致者汇报数据管理中心。

2.1.4 电子邮件 研究过程中,如遇研究中心变更或主要研究者变更,临床研究单位可以通过电子邮件形式与质量控制单位联系,进行备案;研究单位可以通过电子邮件形式将一、二级监查计划和报告汇总至临床研究质量控制单位。

2.2 远程质量控制与现成质量控制的互补 远程质量控制通过数据管理平台、电子邮件、电话等通讯方式和课题临床研究单位针对影响课题质量的问题进行监查,其优势在于实时性。现场质量控制是稽查人员到研究中心实地进行质量控制的核查,溯源

性强。此期,在远程质量控制中,注意建立以质量控制单位为一级单位、以研究负责单位为二级单位、以的各分中心为三级单位的质量控制监查。结合影响

课题质量的几个重点方面描述远程和现场监查的互补(表1)。

表1 远程监查和现场监查的互补

内容	远程监查	现场监查
研究概况	通过数据管理系统时实了解研究进度及招募受试者是否困难;负责人、研究中心及主要研究者变动等可以通过邮件及电话监查;研究中变更手续可以通过电子邮件、快递等方式备案;	试验设施等情况需要现场监查
研究药物管理	研究药物验收/接收记录、研究药物的包装、研究药物质量检测报告可通过扫描电子邮件形式远程监查 可以传真文件,但主要依靠现场监查	监查药物保管条件、数量;核对记录签字与知情同意的笔体;查看药物管理员现场如何验收、保管、发放、回收 与研究者的谈话,现场询问研究观察的记录、受试者的选择及知情同意过程;病历记录修改情况;受试者访谈;理化检查溯源;不良事件的的填写与处理
研究记录		
实验室主要理化检查指标	主要疗效指标制定的 SOP	标本采集、仪器、试剂、测试方法是否按 SOP 执行情况
数据报告	是否在规定的时间内填报电子 CRF;是否在合理的时间窗内容疑	电子 CRF 与病历一致性核对;与研究者的谈话以了解如何填报数据;与数据录入人员谈话以了解电子 CRF 填报和疑问回答情况
一二级质量控制	电子邮件形式查看一二级质量控制计划及清单的填写	现场监查一些监查清单及稽查报告反馈意见的问题解决
资料档案	可以传真或扫描后邮件	档案完备性;是否正确保管

值得注意的是,在一些验证性中医临床研究中,由于前期观察性研究证据的阙如或验证性研究设计中的缺陷,需要在研究中调整研究方案,而质量控制如进度的监查与研究者的谈话等都有助于及早的发现,如需进行方案调整,则要上报课题管理部门审批,并再次进行伦理审查。

3 课题结题前——现场质量控制

结题前主要是通过现场质量控制,此期重点监查以下情况:①一级、二级监查计划的实施;②监查报告中指出的问题是否及时得到解决;③原始资料的核查;④原始资料、统计分析报告与结题报告关键指标的一致性核查。

结题前监查是在前几期监查基础上进行的,监查过的内容如伦理批件无需再查,但注意新增的内容核查如伦理跟踪的监查等,此外,结题前现场重点以一致性监查为主,重在原始资料、统计分析报告与结题报告和一致性核查,因涉及到多中心的课题其原始资料的汇总需要时间,在现场监查前要提前与课题组沟通,要求完备待查资料。同时在监查人员组织上和监查时间安排中,应考虑到本期监查任务较重,尽量安排宽松的时间和人员以保证监查质量。此期在监查员以临床研究背景、临床背景人员外,需要统计人员或有统计专业背景的人员参加,以对待查项目统计报告进行监查,并选择重要指标按

照报告所述统计方法进行分析,以监查待查项目研究结果的可重复性。

4 结语

目前,国家对中医临床研究日益重视,经费投入逐年递增^[4],参与中医临床研究的单位与人员短期内大量增加,而中医临床研究质量控制是其科学性的重要保证。国家“十一五”科技支撑计划对“重大疑难疾病中医防治研究”开展的中医临床研究质量控制与质量保证规范研究中发现和解决的质量问题印证了质量控制研究的必要性,我们在研究中发现以现场与远程互补质量控制方法可以比较有效的进行研究中心多、跨地域多、研究样本量大的质量控制,但两种方法都需要研究者的积极配合,并且在监查过程中应注意研究者质量控制理念的培养和技术水平的提高,质量监查的目的是保证临床研究的科学性、真实性,其最终有益于研究者。本文初步总结了3年来9个重大疑难疾病的质量管理的经验,其内容和流程有待进一步完善。

[参考文献]

- [1] 刘保延. 中医临床疗效评价研究的现状与展望[J]. 中国科学基金, 2010, 5: 286.
- [2] 何庆勇, 王阶, 施展, 等. 冠心病心绞痛中医 PRO 疗效评价量表理论结构模型构想[J]. 中华中医药杂志,