



2019抗肿瘤新药早期研发培训班

Training course of early phase clinical trials methodology for drug development in oncology

2019.6.11-14 · 北京





浅谈 I 期临床试验质量管理

始达-东方新药 I 期临床试验中心

始达（上海）医药科技有限公司

张敏

2015年

- 四个最严“最严谨的标准，最严格的监管，最严厉的处罚，最严肃的问责”
- 《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》“质量、效率、创新、透明”
- 722 117号文

2017年

- “关于鼓励药品医疗器械创新”的公告
- 加入ICH

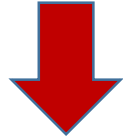
目录

- 质量管理体系
- 质量源于设计（Quality by Design, QbD）
- 研发团队如何对待方案违背

——深植于心的PDCA

质量

不出现影响决策的重大错误，而不是100%无错误



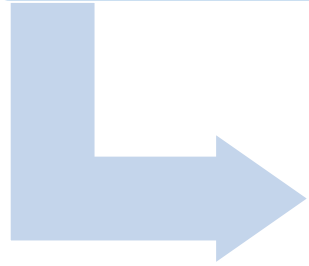
对以下方面有实质性影响：

- 受试者安全和权益
- 数据可靠性或科学性
- 法规要求的依从性
- 对临床试验机构的信任

质量控制节点前移

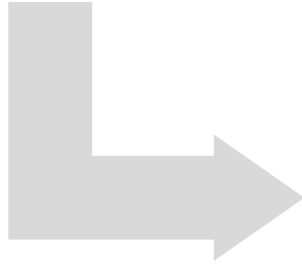
QbT

- 质量通过检查来控制
- 事后行为，抽查



QbP

- 质量通过过程控制来实现



Qb?

质量管理体系

Quality Management System, QMS

为了系统地计划和实现质量目标而建立的内部质量体系

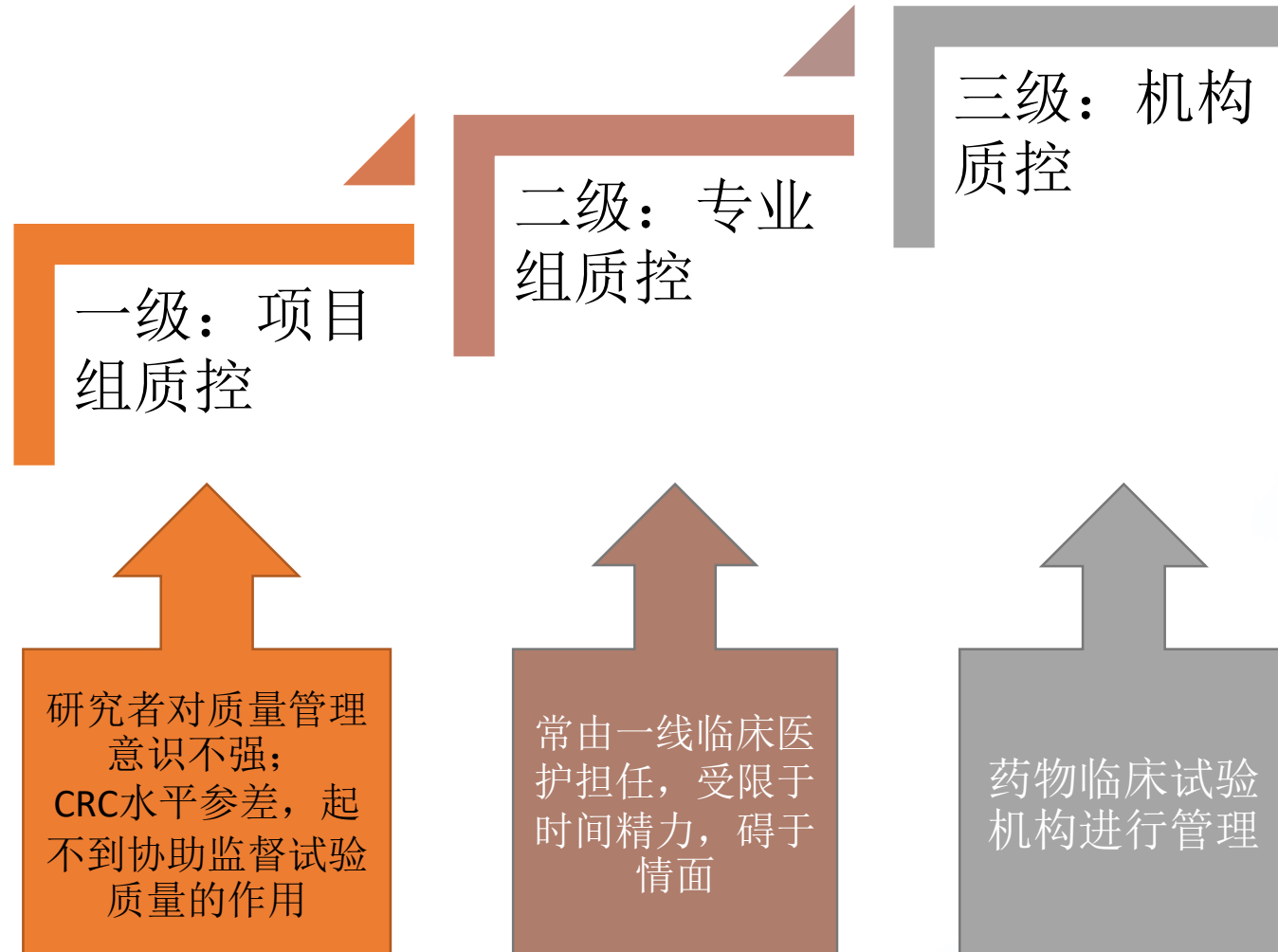
- ▶ 质量保证（Quality Assurance, QA）：为保证试验的进行和数据产生、留档（记录）以及报告都符合临床试验质量管理规范（GCP）和适用的监管要求所建立的所有有计划、成体系的行为。
- ▶ 质量控制（Quality Control, QC），质量保证系统内所采取的操作技术和活动，以查证与临床试验有关的活动都符合质量要求。

质量管理体系的要素

- 标准操作规程（SOP）：标准，详细，能实施
- 全过程的质量管理：三级质控
- 纠正和预防措施（CAPA）：
 优化流程，持续改进

三级质控

常见的三级质控模式



三级质控的经验分享

一级质控：临床研究协调员自查

- 专业化的研究团队
- CRC职责细分（协调员、数据专员、样本管理人员），各司其职
- 按规定的时间节点自查

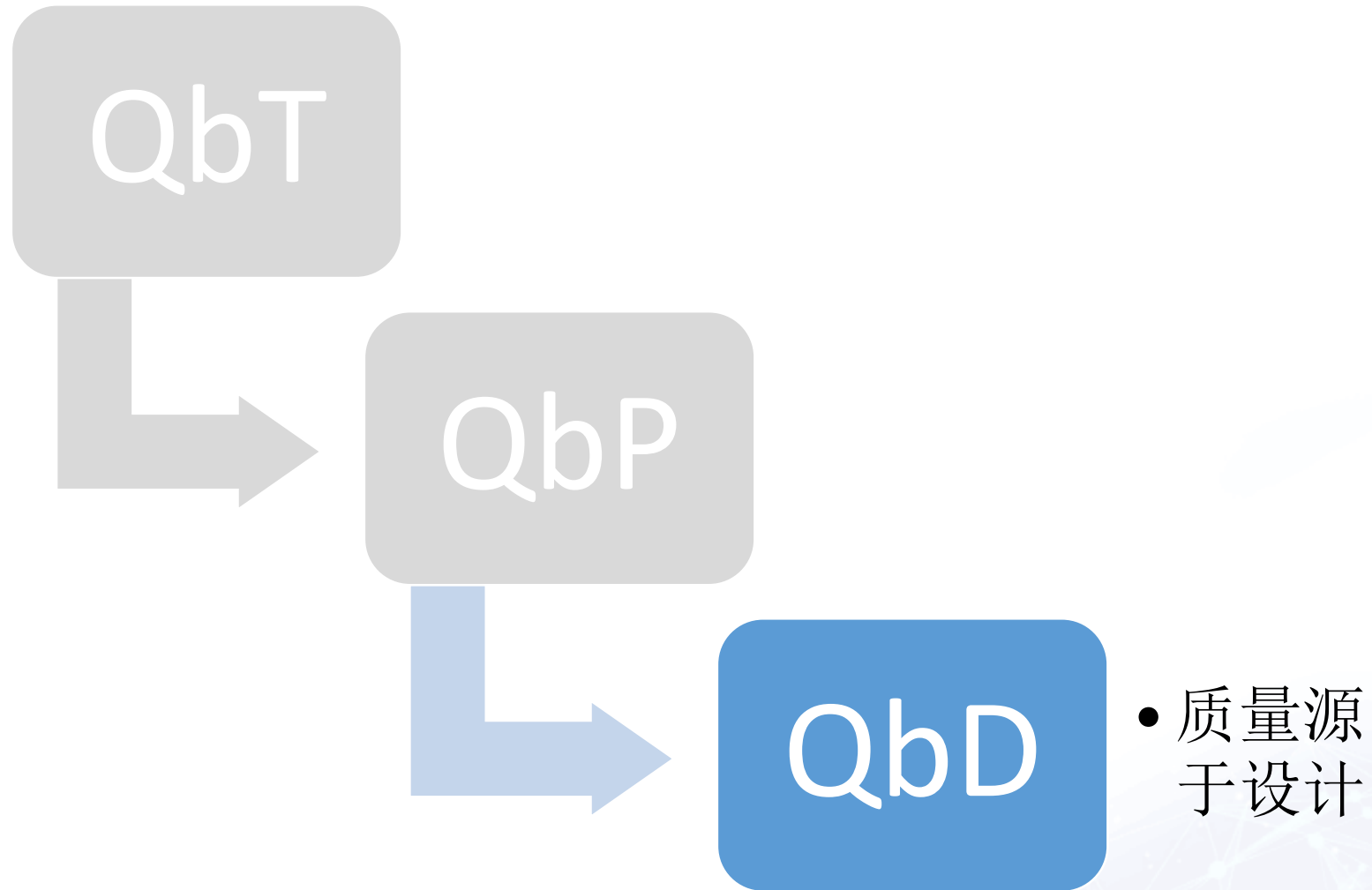
二级质控：项目质控员定期检查

- 任命专门的项目质控员，其不参与该临床试验的任何具体操作

三级质控：机构专职质控人员抽查

- 参加启动会，了解方案
- 至少三次抽查

质量控制节点前移




质量源于设计

- FDA在2004年正式提出QbD概念，并被ICH纳入质量体系中
- ICH Q8（Pharmaceutical Development）中指出：产品的质量无法通过检验赋予，而是通过设计赋予的
- ***Quality should be built into the clinical trial, and audit/inspection (or post hoc rework) cannot be relied on to ensure trial quality***
- QbD的概念也适用于临床研究

质量关键点 critical to quality



质量关键点

- 受试者的安全 
 - 受试者的安全和权益是临床试验考虑的首要因素，并高于对科学和社会获益的考虑
- 科学、合理的试验方案
 - 方案是质量的蓝图
 - 基于风险的设计：风险评估和风险控制（风险可控不等于零风险）
- 高质量的方案实施

质量源于设计

受试者安全和权益保护



方案设计的科学性
受试者获益的可能性



质量源于设计

基于风险的方案设计

主要研究者应对试验药物做充分了解

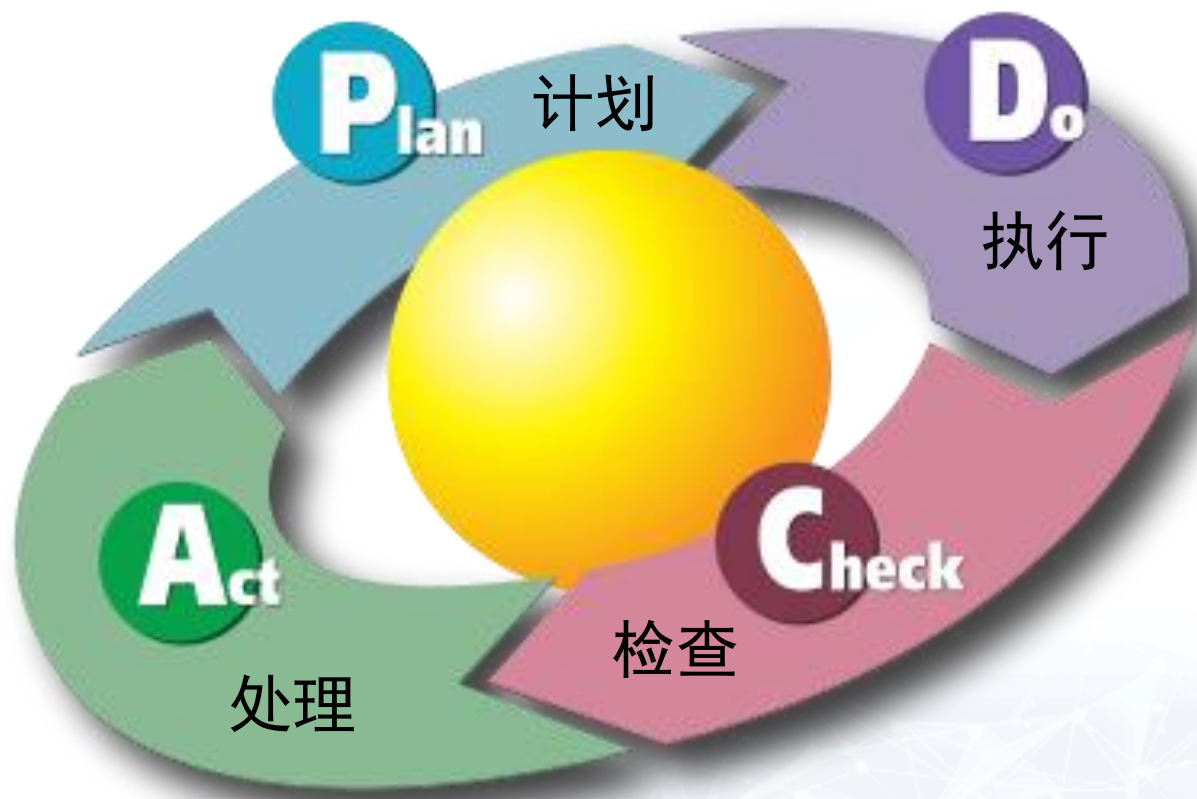
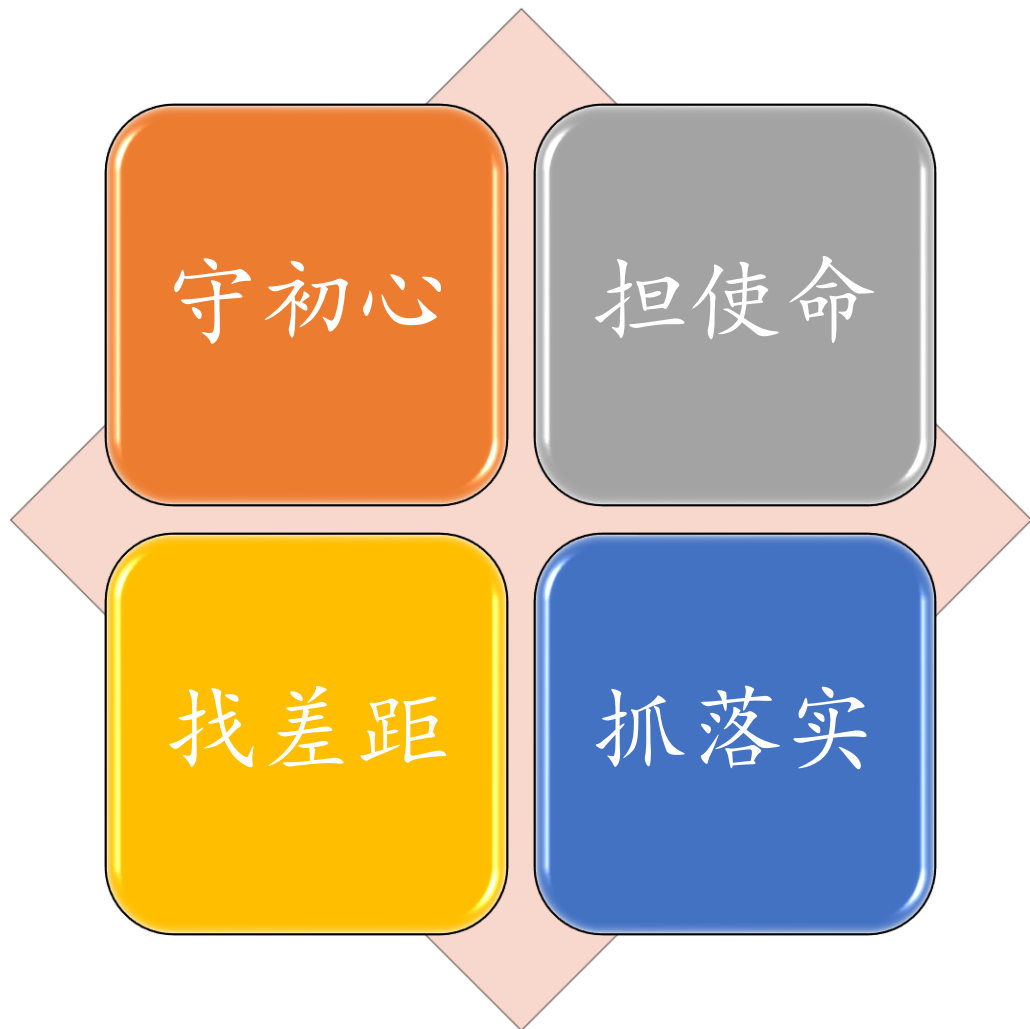
主要研究者和研究团队早期参与试验设计

研究团队审核方案的操作性后再递交伦理

执行过程中造成违背的共性问题应讨论是否需修订方案

如何对待方案违背？

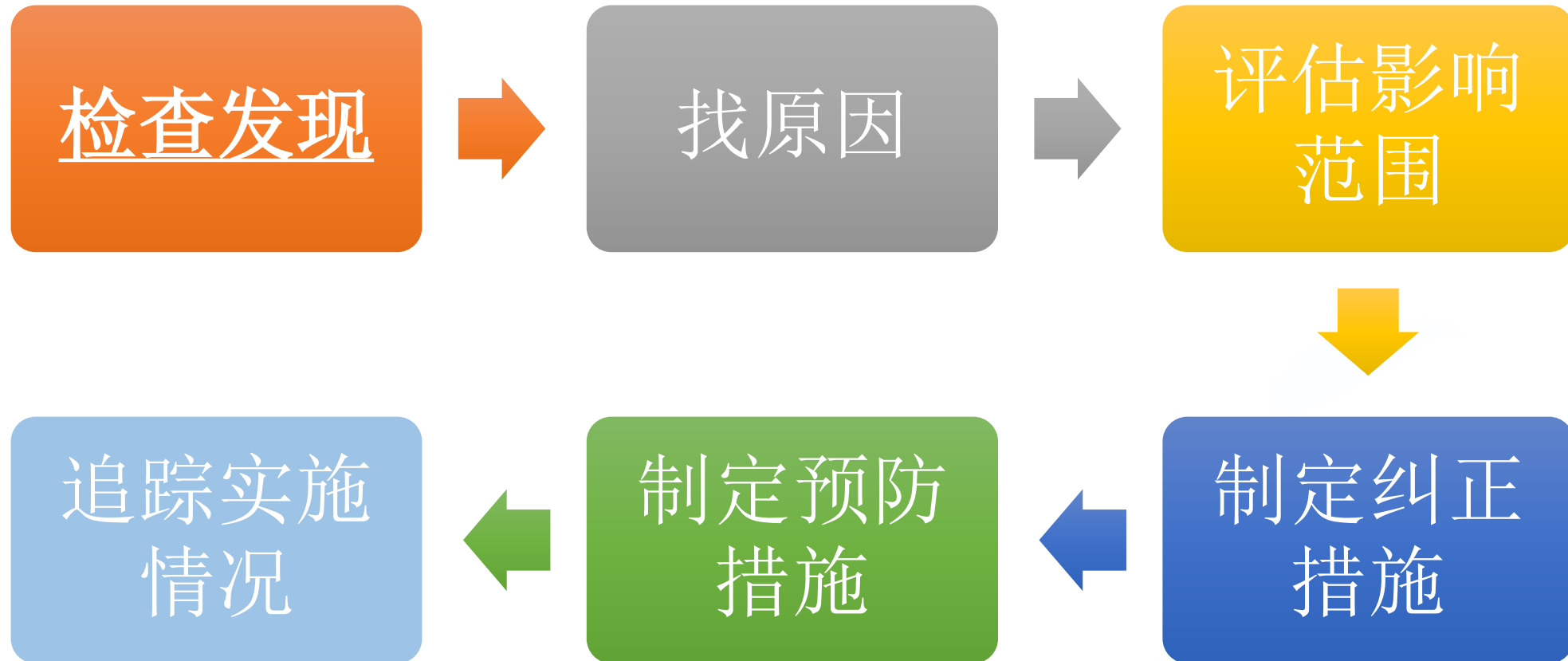
习近平总书记，2019.5.31



对待方案违背的态度

- 方案违背不可能百分百避免
- 报告方案违背的数量与试验质量和研究者水平并非线性关系
- 漏报瞒报方案违背是质量问题
- 对于发现的方案违背，应全部、及时记录和报告
- 应有后续跟进措施——如何纠正，如何预防，措施是否有效

CAPA纠正预防措施



研发团队

工作中发现
自查
(一二级)

药监部门

注册现场核查
有因检查
日常检查

临床试
验质量
检查

机构办/伦理

质控 (三级)
持续审查

申办方

监查
稽查

CAPA纠正预防措施



发现问题：

- 伦理季度汇报时方案违背数量较多
- 项目自查发现有严重方案违背

实例（教训）分享

• 用药时间超窗

发现问题

- 单抗联合化疗的试验，方案规定亚叶酸钙输注时间 $2h \pm 15min$ ，奥沙利铂是2-6h
- 多名受试者化疗用药时间超窗，亚叶酸钙超窗1min至45min不等，奥沙利铂超窗5min至40min不等（均为输注时间太短）

分析原因

- 方案规定的合并化疗药物医嘱，部分医嘱在开具时只写了给药时间要求，而未加上方案要求的时间窗
- 方案规定的合并化疗药物医嘱，护士在执行时按常规化疗药进行
- 有些受试者自行调节滴速
- 未使用输液泵
- **CRC**未及时发现输液单发现问题，造成方案违背的反复发生

纠正措施CA

- 记录方案违背，上报申办方和伦理

预防措施PA

- 医嘱中注明时间和时间窗
- 输液单中用彩色记号笔醒目标记用药时间要求，以提醒相关操作人员
- 加强受试者依从性管理，教育受试者不要擅自调节补液滴速
- 联系申办方提供临床试验所需的输液泵等医用器材
- CRC存档输液单时，检查是否按时间完成用药，及时发现偏离，避免同类问题反复发生

实例（教训）分享

• 肿瘤评估时间超窗

发现问题

- 多名受试者肿瘤评估时间超窗（±3天）
- 一例为影像科机器故障，受试者不愿等待修复，另约时间；一例为春节假期；其余为患者个人原因（家中有事、旅游、路远）来院检查时间超窗

分析原因

- CRC未认识到方案中评价时间点要求的重要性
- 随访流程未严格执行
- 按方案要求受试者需每6周做一次肿瘤评价，不随用药时间延迟而同步推迟，所以出现疗效评价与用药时间不在同一周，受试者需要为疗效评价专门来院，出现依从性问题
- 受试者宣教不到位

纠正措施CA

- 记录方案违背，上报申办方和伦理
- 记录病史

预防措施PA

- CRC需要加强方案学习
- 做好流程管理，CRC应按照既定的时间点安排检查
- 加强受试者依从性管理和宣教，提前与受试者沟通，尽早做好后续的评估安排，以确保在窗口期内完成肿瘤评估

实例（教训）分享

• 多服药

发现问题

- 联合治疗，方案规定卡培他滨片（上市药）每三周为一个服药周期，周期内服用2周停1周（d1-d14bid服药，d15-d21停药）
- 两名受试者在停药周内多服用1日的剂量（连续发生两个给药周期）

分析原因

- 口服药服药宣教不到位，出现受试者依从性问题
- 日记卡回收后CRC和研究者均未确认记录情况，未能及时发现问题
- 剩余药回收清点不仔细，未能及时发现问题
- 卡培他滨整盒发放，虽然日记卡上标注了D15至D21不服药，但受试者仍把所发放药物全部吃完

纠正措施CA

- 记录方案违背，上报申办方和伦理
- 病史中详细记录受试者记错服药时间导致漏服和多服的事件经过

预防措施PA

- 做好受试者宣教工作，提高依从性，指导日记卡的记录
- 回收药物及日记卡需及时，并仔细核对，尽早发现问题，避免同一方案违背反复发生
- 研究者在病史中记录详细服药方法，告知详细要求
- 如果仍按整盒发放，则CRC对多发放的药品进行标记，人为隔离区分
- 建议后续按实际量发放药物，不再发放多余量

实例（教训）分享

- 从研究中心管理层面

发现问题

- 方案违背报告不及时
- 类似的方案违背反复发生

分析原因

- CRC依赖监查员对于方案违背的整理汇总
- CRC不重视方案违背的汇总，CAPA意识较差
- 内部质控未及时发现

纠正措施CA

- 对于漏报的项目：及时补报相关方案违背
- 对于其他项目：所有CRC梳理方案违背

预防措施PA

- 完善内部方案违背上报机制，发生方案违背24h内上报主管及内部QA，记录于各项目方案违背表中
- 根据伦理要求定期上报：微小方案违背按季度汇报，重大方案违背及时上报
- 每季度进行一次方案违背汇总报告会
- 近期增加针对性培训
- 重点项目增加内部有因质控，追踪措施实效

时间	内容	参加人员
2019.5.20 (4小时)	各项目方案方案违背汇总（逐条讨论）	所有项目管理人员（CRC等）
2019.5.23	通知24h方案违背上报内部流程	所有人（PI、研究医生、护士、药师、CRC等）
2019.5.29	细化方案违背上报内部流程，质量管理培训（着重强调CAPA）	所有项目管理人员（CRC等）
2019.6.13	全科的科会上总结已发现问题的CAPA	全科
2019.6（计划）	主管培训（强调管理职责）	主管级项目管理人员

"Quality is never an accident; it is always the result of high intention, sincere effort, intelligent direction and skillful execution; it represents the wise choice of many alternatives"

- William A. Foster

谢谢!

张敏

医学总监

始达-东方新药 I 期临床试验中心

始达（上海）医药科技有限公司

annie.zhang@startshanghai.cn