

临床试验纸质文件受控管理规范性探讨

陈希, 陈红, 蔡名敏, 杨玥, 张如梦, 翟紫红, 王桂梅, 王慧萍

东南大学附属中大医院临床试验机构办公室, 江苏 南京 210009

摘要: 数据质量事关临床试验结果评价,规范化的数据记录则是保证临床试验数据可溯源的重要依据。我国临床试验数据管理目前处于纸质与电子文件并存的阶段。本文通过分析我国临床试验数据管理现状、临床试验质量管理相关法律法规及指导原则中文件管理的要求,结合实际管理经验明确临床试验相关纸质文件受控管理的流程,旨在从文件管理的角度进一步规范临床试验数据管理,为广大临床试验机构提供参考。

关键词: 临床试验; 数据记录; 纸质文件; 受控管理

中图分类号: R95 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)11-1718-04

Discussion on the standardization of controlled management of clinical trial paper documents

CHEN Xi, CHEN Hong, CAI Mingmin, YANG Yue, ZHANG Rumeng, ZHAI Zihong, WANG Guimei, WANG Huiping
Drug Clinical Trial Institution of Zhongda Hospital, Affiliated to Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China

Corresponding author: WANG Huiping, E-mail: whp57@163.com

Abstract: The quality of data is related to the evaluation of clinical trial results, and standardized data recording is an important basis for ensuring the traceability of clinical trial data. Clinical trial data management in China is currently in a stage where both paper and electronic documents are used. This article analyzes the current status of clinical trial data management in China, as well as the requirements for document management in relevant laws, regulations, and guidelines for clinical trial quality management. Based on practical management experience, it outlines the process of controlled management for paper documents related to clinical trials. The aim is to further standardize clinical trial data management from the perspective of document management and provide reference for clinical trial institutions.

Keywords: Clinical trial; Data recording; Paper documents; Controlled management

Fund program: Jiangsu Provincial Drug Administration Science and Research Plan Project (202106)

据 2022 年 6 月 1 日《2021 年度药品审评报告》数据结果,2021 年国家药品监督管理局(national medical products administration, NMPA)药品审评中心(center for drug evaluation, CDE)受理需技术审评的注册申请 9 235 件,经技术审评后结论为不批准/建议不批准的药品注册申请共计 542 件,其中 359 件因申请人未能在规定时限内补充资料;183 件因申报资料无法证明申请注册药品的安全性、有效性或质量可控性等缺陷问题。回顾我国药物临床试验项目实施,主要存在两类问题:一类是真实性问题;一类是规范

性、完整性问题。随着国家一系列质量管理的规范和指导原则颁布,和政府主管部门监管措施的力度加大,临床试验各方的研发能力和质量管理不断提高,真实性问题的发生已逐年减少。而规范性问题如 AE 漏报、方案偏离、合并用药漏记、临床试验数据/生物样本管理/药品管理记录等规范性、完整性问题则依然较为常见^[1]。临床试验数据质量是药品注册评价的重要基础,其源于全生命周期的数据真实性和完整性及获得过程的合规性,而数据记录的规范化则是临床试验中数据质量提升的重要环节。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.11.025

基金项目:江苏省药品监督管理局科研计划课题(202106)

通信作者:王慧萍, E-mail: whp57@163.com

出版日期:2023-11-20

1 我国临床试验数据记录形式的现状

临床试验文件包括描述或记录试验的方法、实施和/或结果,影响试验的因素,以及采取的措施等的任何形式的记录^[2]。根据数据来源和获得途径可将外部获得的临床试验数据分为两类:(1)通过影像、检测仪和探测器如体温计等采集设备输出的记录;(2)通过客观标准化的测量工具对受试者自行评估的或从受试者处采集到的临床证据进行分析判断后的记录,如自评量表、调查问卷、病历记录或试验流程管理记录等。

随着信息化和临床试验技术的进步,临床试验的数据管理呈现出电子化趋势。我国医疗信息化从20世纪80年代起步,目前国内三级医院基本具备了电子数据系统,医院信息系统(hospital information system, HIS)、实验室信息系统(laboratory information system, LIS)、医学图像存储和传输系统(picture archiving and communication system, PACS)一般具有完善的权限管理和稽查轨迹^[3]。除医院的HIS、LIS、PACS,临床试验实施过程中还涉及由申办方采购的电子数据采集系统(electronic data capture, EDC),所有原始病历中采集的数据都将被录入该系统中生成电子病例报告表(electronic case report form, eCRF),以电子化的形式直接采集和传递。但我国药物临床试验信息化管理系统开发应用起步较晚,与发达国家相比仍存在较大差距,而且由于技术壁垒和行政管理的因素,用于药物临床试验的EDC与医院内部网络难以实现互通,既保护医院网络系统安全又实现数据直接导出的对接模式尚未建立^[4],且对受试者信息的保护等种种因素,全部采用电子化形式记录数据和实施过程将在相当长的一段时间内难以实现,即使是作为临床试验项目的管理文件依然大多还是手工记录的纸质文件形式^[5]。所以,纸质文件仍然还是临床试验中广泛的常用的记录方式^[6-7]。

相较于电子档案,纸质记录表格具有设计简便,形式多样、可塑性强、可以根据项目以及实施过程随时进行记录方式以及内容的调整和补充,同时对研究者以及记录人员培训简单,设计成本低;纸质档案突出的特点就是具有原始记录性,纸质文件显而易见的缺陷是因其不易受控而存在被替换、修改,甚至可以不留痕迹,涉及真实性问题的风险^[8-9],对于临床试验数据的管理和监管带来一定的难度。

针对临床试验中纸质文件存在的问题,如何改进纸质文件的管理措施,降低由于纸质文件的受控性差所带来的影响临床试验数据和结果准确性的风险,

是机构质量管理值得关注和研究的环节。

2 临床试验数据记录纸质文件管理的法规要求

《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国疫苗管理法》、《药品注册管理办法》、《药物临床试验质量管理规范》等法规文件均强调临床数据记录必须保证真实性、完整性及及时性。NMPA于2016年连续发布《临床试验数据管理工作技术指南》、《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》、《临床试验的电子数据采集技术指导原则》3个技术指南或指导原则文件,以及2016—2018年三次发布征求意见的《药品数据管理规范(征求意见稿)》,强调了对药物临床试验数据管理的重要性。其中,《临床试验数据管理工作技术指南》对药物临床试验数据采集、管理、纸质病例报告表、电子数据采集、计算机化系统在临床试验数据采集中的应用等问题进行了阐释^[10],2020年颁布实施的《药物临床试验质量管理规范》(good clinical practice, GCP)更清晰地表述了源文件的定义、数据记录的形式、保存期限等。2020年7月1日,NMPA发布《药品记录与数据管理要求(试行)》(简称《要求》),并于12月1日起正式实施,更为详细地对记录数据的纸质文件提出更为明确的要求。该《要求》将记录与数据同步纳入监管要求,充分考虑我国产业发展实际情况,明确记录载体可以采用纸质、电子或者混合等一种或者多种形式。《要求》中首次对纸质记录形式进行了定义,并对纸质记录表格及数据的管理提出了要求,其中第三章第十四条明确提出“记录文件的印制与发放应当根据记录的不同用途与类型,采用与记录重要性相当的受控方法,防止对记录进行替换或篡改”。

鉴于法规的指令性原则,不可能对纸质文件的具体管理方法和措施如纸质文件的制修订、数据记录的审核、文件的交接等做出详细具体的要求,查阅国外的法规如欧洲药品管理局及美国食品药品监督管理局的相关法规和指导原则,也未能提供有帮助的相关内容。如何达到国家相关法规对于纸质文件的管理要求,需要机构在临床试验实施过程中不断探索不断改进。

3 临床试验纸质文件受控的流程管理

根据法规要求和纸质文件的特点,我们首先对纸质文件受控性进行探讨。笔者认为,文件的受控就是在分发、记录、流通等全过程中必须具有唯一性、可溯源性。因此,提出了文件受控的基本原则:一是发放受控文件应按照发放范围计数分发并回收的文件,不

能随意毁坏、丢失、外流,如果发生文件数量的改变应追踪原因,杜绝文件替换的可能。二是受控文件的流通过程需要全程记录^[11]。受控文件之所以需要“受控”,是因为其重要性、标准性和责任性,对此,需要制定相关的管理制度和详细的实操性的 SOP。

根据上述原则,机构结合多年临床试验管理经验,对纸质文件的受控、发放、使用及回收等环节管理制定了标准操作规程,从程序上保证临床试验过程相关记录文件受控工作规范有序,具体流程如下。

3.1 纸质受控文件类型的确定考虑到实施过程的可操作性 我们首先对重点文件进行受控管理,参照 GCP 附录 2 中临床试验准备阶段、进行阶段和完成后应必须保存的文件清单和人用药品注册技术国际协调会议所颁布的 ICH-GCP 中规定的必需文件清单,机构将纸质表格文件从功能上分为记录核心临床试验数据的关键性表格(如记录安全性和有效性评价数据的表格等)和记录一般临床试验数据的通用性表格(如受试者筛选入选表和药物/器械发放表等)。纸质文件的具体类型可进一步细分如下:(1) 研究者团队人员(通常为研究医生、研究护士)首次产生的常规纸质医疗文件、医学记录,包括门诊病历记录本、住院病历记录本等;(2) 由研究者对临床试验过程中所产生与受试者相关的实验室检查结果、生命体征数据、活动状态描述及事件记录的纸质版文件的可识别认可的评估结论;(3) 研究者团队人员首次产生的记录数据/备忘录,包括研究产品的所产生的一切相关的纸质的管理操作记录、临床试验过程中可识别认可的原始笔记等;(4) 由受试者产生的可识别认可的包括纸质日记卡、评估/调查问卷、备忘录等;(5) 仪器输出信息;(6) 由源数据产生的核证副本。

在新的临床试验项目启动前,由临床监查员(clinical research associate, CRA)与机构质量管理员结合试验方案要求及实际研究流程,共同确定需受控的纸质文件目录。

3.2 受控文件的编码并加盖受控章 所有纸质受控表格文件采用二级编码制进行编码,第一级为受控文件目录中的序号 1,2,3,……;第二级为每份受控文件的编号(按百位数字从小到大进行编号)001,002,003,……。确定编号后,机构档案管理员按文件数量在其右上角依次加盖数字编码章;若为一本多页,如成册日记卡,则仅在首页右上角加盖数字编码章,机构质控员全程监督编码过程。

临床试验纸质文件受控章由机构档案管理员保存。所有受控文件完成编码后,由机构档案管理员核

对并在每份文件的编码处加盖受控章。单页文件每页盖章,多页文件首页盖章,并加盖骑缝章,确保每页文件均处于受控状态,无法被随意替换。受控章加盖完成后,机构档案管理员在“临床试验文件受控、发放与回收记录表”中登记受控文件编码与文件数量,机构质量管理员核对,双方共同签名并注明日期。

3.3 受控文件的交接 文件受控完成后,机构质量管理员将加盖受控章的受控文件发放给科室资料管理员,双方核对数量并在《临床试验文件受控、发放与回收记录表》中签名注明日期。若试验项目为需进行盲态保持的药物/器械临床试验,机构质量管理员应将非盲/盲态受控文件分别发放给科室非盲/盲态资料管理员。

试验过程中,科室资料管理员根据项目访视需要,将受控文件发放给相应的研究医生/护士或临床研究协调员(clinical research coordinator, CRC),双方仔细核对文件名称、数量、受控编码,并在《临床试验过程中受控文件交接记录表》中签名注明日期。访视完成后,研究医生/护士或 CRC 将受控文件交回科室资料管理员,双方清点已使用与未使用文件数量,记录于《临床试验过程中受控文件交接记录表》,签名并注明日期。如果受控文件在试验进行过程中出现升级,新版文件应按照其旧版分发范围进行分发,同步回收旧版纸质文件定期销毁。若受控分发文件撤销或其分发范围有缩减时,则应及时通知原分发对象或被取消的分发对象将其所接收的撤销或旧版文件回收或自行销毁。

试验结束后,科室资料管理员整理汇总所有已使用与未使用的受控文件,退回至机构档案管理员,双方仔细核对已使用与未使用文件数量,并在《临床试验文件受控、发放与回收记录表》中签名并注明日期。

3.4 受控文件的监管 机构办公室对整个项目纸质文件受控负监督管理责任,履行监督检查的主要方式有三种:一是机构档案管理员定期开展检查,对在研项目文件收发控制的有效性进行随机抽检;二是机构质量管理员不定期开展专项监督,检查所负责项目文件受控分发的严密性;三是根据收集到的各项目在文件收发控制方面存在的问题开展针对性检查。检查发现的问题将列为整改项和考核依据,责令限期整改,确保整个文件收发控制体系有效运转。

3.5 受控文件的归档与销毁 试验项目结束或终止后,机构档案管理员将已使用的受控文件整理归档。对于申办方提供的未使用文件(如受试者日记卡等),由机构档案管理员退回至 CRA 处。对于机构提

供的未使用文件(如受试者筛选入组登记表等),由机构档案管理员进行销毁,记录销毁数量、销毁地点与销毁方式,机构质量管理员核对确认,双方在《临床试验受控文件销毁记录表》中签名并注明日期。

4 纸质文件受控管理的实施与展望

高质量的临床试验数据需符合 ALCOA 与 CCEA 原则^[2, 12]。ALCOA 原则:可归因性(attributable)、易读性(legible)、同时性(contemporaneous)、原始性(original)、准确性(accurate)。CCEA 原则:完整性(complete)、一致性(consistent)、持久性(enduring)、可用性(available)。纸质记录表格及纸质记录是临床试验中应用最广泛的数据记录形式,目前 NMPA 对临床试验的现场核查中,核查专家只能通过现场所提供的纸质资料中出现的逻辑关系或时间关系来评判其原始性,有时难以界定其源数据的原始性。因此,纸质记录表格的受控状态是临床试验中的薄弱环节。本机构通过对临床试验过程中的关键性纸质文件进行编号、控制、更新与管理,使其具有连续性、唯一性及可溯源性。

临床试验纸质记录文件受控管理自 2022 年 10 月 1 日起已在我机构正式实施,截至目前,我院临床试验机构办公室已对 30 个药物临床试验项目、5 个器械临床试验项目的共计 2 865 份纸质文件进行了全面系统的受控管理,提高了纸质表格受控记录的可靠性,取得了一定的效果,从而为临床试验数据的科学、准确、可靠提供一定的保障措施。机构承担的这些临床试验项目在接受各类稽查监查中,数据记录的可溯源性、即时性方面受到质疑的问题极少。我机构临床试验质量受到监管机构和申办者一致好评。下一步,机构将逐步推进文件的受控措施如采用编号印刷文件等。但是,真正达到文件受控还应借助于更科学的手段,例如采用电子信息系统,这方面的努力依然任重道远。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 王佳楠,钱雪,李见明.药物临床试验数据核查工作及常见问题分析[J].中国新药杂志,2018,27(11):1273-1276.
Wang JN, Qian X, Li JM. Drug clinical trial data inspection and common problems analysis[J]. Chin J N Drugs, 2018, 27(11): 1273-1276.
- [2] 汶柯,柴栋,王瑾,等.基于风险的药物临床试验机构文档规范化管理探讨[J].中国新药杂志,2018,27(24):2916-2921.
Wen K, Chai D, Wang J, et al. Discussion on risk-based standard management of trial file management in clinical trial institutions [J]. Chin J N Drugs, 2018, 27(24): 2916-2921.
- [3] 刘向红,王广平,张少辉.我国医疗卫生信息化发展的现状及对策[J].卫生经济研究,2006(6):46.
Liu XH, Wang GP, Zhang SH. Present situation and countermeasures of medical and health information development in China[J]. Health Econ Res, 2006(6): 46.
- [4] 陈华芳,李金枝,陈斌.医院临床试验电子档案的特点及优劣势分析[J].兰台世界,2021(10):69-72,76.
Chen HF, LI JZ, Chen B. Analysis of the characteristics, advantages and disadvantages of electronic archives of clinical trials in hospitals[J]. Lantai World, 2021(10): 69-72, 76.
- [5] 管海燕,赵颖,华苏,等.结合药物发放信息化的药物临床试验质量控制模式的建立及应用[J].儿科学杂志,2021,27(11):44-47.
Guan HY, Zhao Y, Hua S, et al. Establishment and application of quality management information model for drug clinical trials based on drug delivery informatization [J]. J Pediatr Pharm, 2021, 27(11): 44-47.
- [6] 倪四阳,王淑民,武峰,等.电子数据采集系统在生物等效性研究中的应用和管理[J].中国临床药理学杂志,2019,35(7):714-717.
Ni SY, Wang SM, Wu F, et al. Application and management of e-electronic data record system in the study of bioequivalence[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(7): 714-717.
- [7] 倪四阳,郭韶洁,戴玉洋,等.药物临床试验纸质记录表格制定和管理[J].中国临床药理学杂志,2021,37(22):3173-3175.
Ni SY, Guo SJ, Dai YY, et al. Formulation and management of paper record forms in clinical trials[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(22): 3173-3175.
- [8] 郭作兵,管莹.《药物临床试验质量管理规范》需求的临床试验信息化管理探讨[J].中国当代医药,2020,27(14):175-177.
Guo ZB, Zan Y. Discussion on clinical trial management system for Good Clinical Practice requirements[J]. China Mod Med, 2020, 27(14): 175-177.
- [9] 吴曦.电子文件与纸质文件的优缺点比较研究[J].纳税,2017(8):111,113.
Wu Y. Comparative study on advantages and disadvantages of electronic documents and paper documents[J]. Tax Paying, 2017(8): 111, 113
- [10] 国家药品监督管理局.总局关于发布临床试验数据管理工作技术指南的通告(2016年第112号)[EB/OL].(2016-07-21)[2023-04-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtg-gt/20160729183801891.html>.
- [11] 齐敬东,齐敬英,成晓美,等.浅谈疾病预防控制中心实验室受控文件的管理[J].中国卫生检验杂志,2010,20(11):3048,3050.
Qi JD, Qi JY, Cheng XM, et al. Discussion on the management of controlled documents in the laboratory of center for disease control and prevention [J]. Chin J Health Lab Technol, 2010, 20(11): 3048, 3050.
- [12] 袁延楠,刘晓红,傅志英,等.新版 GCP 下临床试验电子病历系统的建设与实践[J].中国食品药品监管,2020(11):77-83.
Yuan YN, Liu XH, Fu ZY, et al. Construction and implementation of clinical trial electronic medical record system according to the new version of GCP[J]. China Food Drug Adm Mag, 2020(11): 77-83.

收稿日期:2023-04-28 修回日期:2023-05-10 编辑:李方