

基于药物临床试验质量控制的文档管理规范化探讨

丁倩¹, 曹彩², 王晓玲¹

1. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045

2. 中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟, 北京 100034

摘要: 药物临床试验文件是记录临床试验过程中所产生的所有信息、资料, 反映研究者、申办者和监察员对 GCP 和所有的现行管理要求的依从性, 并且作为药品监督管理部门进行监察、新药审批的第一手资料和关键依据。收集首都医科大学附属北京儿童医院完成的和在研的药物临床试验项目质量控制中文档管理中发现的问题, 采用回顾性分析方法, 对存在的问题进行归类, 结合我机构对药物临床试验质量控制经验归纳出档案管理的要求, 完善药物临床试验质量控制的全过程管理。

关键词: 临床试验; 质量控制; 文档管理; 档案管理; 规范化

中图分类号: R **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376 (2017) 12 - 1828 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.12.031

The standardization of document management based on drug clinical trial quality control

DING Qian¹, CAO Cai², WANG Xiao-ling¹

1. Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

2. Zhongguancun Jiutai Drug Clinical Trial Technology Innovation Association/Chinese GCP Association, Beijing 100034, China

Abstract: The clinical trial document contains all information and data in the clinical trial process, reflecting the compliance of the researchers, the sponsor and CRA to the GCP and all existing regulatory requirements, as the first hand information and key basis for the supervision and approval of the drug administration department. This paper collected from document management problems found by the retrospective analysis method, combined with my agency for quality control of drug clinical trials experience summing up the requirements of archives management, improve the whole process of drug clinical trials quality control management.

Key words: clinical trial; quality control; document management; archives management; standardization

临床试验指任何在人体(病人或健康志愿者)进行药物的系统性研究,以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄,目的是确定试验药物的疗效与安全性^[1]。一个新药从开始临床试验到进行新药审批,要经过 I 期、II 期、III 期一系列临床试验,归档的临床试验文件是整个药物临床试验过程的全面记录,是药物上市申报的第一手科研资料。

据 2017 年 7 月 21 日《药物临床试验数据核查阶段性报告》显示,自 2015 年 7 月 22 日国家食品药品监督管理总局发布《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》,截止到 2017 年 6 月底,共发布 7 期公告,对 2 033 个已申报生产或进口的

待审药品注册申请开展药物临床试验数据核查。其中,申请人主动撤回的注册申请 1 316 个,占 64.7%,对其中 30 个注册申请作出不予批准的决定。除去试验数据不真实等问题,临床试验资料的管理以及资料归档显得尤为重要。

本文收集首都医科大学附属北京儿童医院 2016 年 1 月—2017 年 6 月完成的和在研的药物临床试验项目质量控制中文档管理中发现的问题,根据北京市食品药品监督管理局 2014 年 3 月 17 日发布的《北京市药物临床试验机构日常监督检查标准(试行)——专业项目》,采用回顾性分析方法,对存在的问题进行归类,归纳出档案管理的要求。

收稿日期: 2017-08-12

作者简介: 丁倩(1986—),女,药师,研究方向为临床药理。E-mail: dingqian213@163.com

1 首都医科大学附属北京儿童医院药物临床试验项目质量控制中文档管理情况

首都医科大学附属北京儿童医院完成的和在研的临床试验项目 39 个，共计 46 个不合格项，具体分类情况见表 1。

1.1 资料保存不完整

1 个项目未将更新过的临床试验方案保存至研究者文件夹中；1 个项目未将更新的病例报告表（样表）保存至研究者文件夹中；1 个项目未将第一版知情同意书（样表）保存至研究者文件夹中；有 5 个临床试验缺少项目启动会培训资料，2 个缺少项目启动会签到表，3 个项目新增研究者缺少相应培训记录；6 个项目缺少监察员的访视记录；2 个项目

中的试验方案违背缺少说明；2 个项目中未保存受试者补偿费签收文件。

1.2 研究资料保存不规范

4 个临床试验项目中保存的研究者档案格式不统一；1 个项目中受试者的心电图检查单未保存复印件。

1.3 研究资料书写不及时

4 个项目随访完受试者后未及时填写原始病历，导致病历报告表不能及时填写。

1.4 研究资料记录不规范

2 个项目原始病历修改不规范，6 个项目病例报告表修改不规范。2 项知情同意书中研究者未签署知情同意日期。

表 1 质量控制中文档管理的问题分类

Table 1 Classification of document management in quality control

序号	问题分类	存在的问题	不合格项	
			n/例	占比/%
1	资料保存不完整	试验方案更新件缺失	1	2.17
		病例报告表更新件（样表）缺失	1	2.17
		知情同意书（样表）缺失	1	2.17
		项目启动会资料不完整	10	17.39
		监察员访视记录不完整	6	13.04
		试验方案违背相关说明不完整	2	4.25
		受试者补偿文件缺失	2	4.25
2	研究资料保存不规范	研究者档案不统一	4	8.70
		心电图检查未保存复印件	1	2.17
3	研究资料书写不及时	原始病历	4	8.70
		病例报告表	4	8.70
4	研究资料记录不规范	记录修改不规范	8	17.39
		知情同意书研究者未签署日期	2	4.35

2 档案管理不规范的原因分析

2.1 档案管理制度不完善

档案管理没有建立科学、规范的档案管理体系，人员工作职责不明确，标准操作规程可行性差，归档标准混乱，使档案的收集和管理缺乏规范的流程^[2]。

2.2 临床试验专业层面

临床研究人员日常诊疗工作繁忙，部分临床研究人员对药物临床试验重视不够，或同时承担多项药物临床试验，投入的时间和精力不够，导致各种档案记录书写不及时较为常见，补记时问题较多，档案文件质量不高^[3]；另一方面，专业质控员也多

为临床医生担任，日常诊疗工作繁忙，不能及时进行质控纠正问题，专业档案管理员对临床试验档案管理认识不够深刻，不能发现档案管理存在的问题。

2.3 药物临床试验机构层面

药物临床试验机构办公室缺乏专门的人员来管理临床药物试验档案文件，部分已有档案管理员，收集、整理档案资料在时间、数量、质量上都有较大的伸缩性、随意性，缺乏科学化、规范化的管理方法，严重影响了归档文件的质量^[4]。

3 临床试验文档管理的内容和要求

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(包括但不限于书面、电子、磁性和光学的记录,以及扫描、X射线和心电图)。参照《药物临床试验质量管理规范》(GCP)在附录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遵守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,结合首都医科大学附属北京儿童医院档案管理的经验,以下是本院保存资料文档的内容和归档要求。

3.1 临床试验开始之前

临床试验在开始前需准备的文件以及归档时的要求,见表2。

3.2 临床试验进行期间

临床试验在进行期间包括的文件以及归档时的要求,见表3。

3.3 临床试验完成或终止之后

临床试验结束或终止后,文件资料归档前包括的文件以及归档时的要求,见表4。

表2 临床试验在开始前需准备的文件

Table 2 Documents to be prepared before clinical trials begin

编号	文件名称	归档要求
1	申办者资质	须有申办者红章
2	授权CRO资质及授权书(如有)	须有授权CRO红章
3	国家食品药品监督管理局批件	复印件加盖申办者/授权CRO红章
4	伦理委员会批件	原件保存
5	伦理委员会成员表	原件保存
6	人遗传办批件	如涉及外资的申办者、CRO或其他合作方
7	多方协议	申办者与机构签署的协议原件,如为合同研究组织,须有申办者的授权委托书
8	研究者手册	首页有申办者/授权CRO的红章
9	试验方案及其修正案	原件保存,研究者签名,首页有申办者/授权CRO红章,试验方案签字页有本中心主要研究者签字
10	病例报告表	样表,首页有申办者/授权CRO红章
11	知情同意书及其他书面资料	首页有申办者/授权CRO红章
12	受试者招募广告(如有)	首页有申办者/授权CRO红章
13	保险条款或相关文件(如有)	涉及保险者备案保险内容,首页有申办者/授权CRO红章
14	研究者履历及相关文件	包括简历(有签字、日期)、近5年GCP培训证书复印件及执业资格证书复印件
15	CRA简历及授权书	/
16	CRC简历及授权书	/
17	临床试验有关的实验室检测正常值范围	本中心实验室及相关中心(外单位)实验室的负责人签字、日期
18	医学或实验室操作的质控证明	本中心实验室及相关中心(外单位)
19	试验用药品及相关物资的运货单	运货单、交接单、快递单、冷链运输单等;药物保管条件及相应设备(冰箱、温度计等)检验合格证明
20	试验用药品标签	/
21	试验用药物的药检证明	包括药检证明、进口药注册证、通关单等,有申办者/授权CRO红章
22	设盲试验的破盲规程	首页有申办者/授权CRO红章
23	总随机表	/
24	申办者检查计划	首页有申办者/授权CRO红章

表3 临床试验进行期间包括的文件
Table 3 Documents included during the clinical trial

编号	文件名称	归档要求
1	项目启动培训签到及记录	培训内容的复印件, 签到记录表, 签到人员应与研究者授权分工表相对应
2	研究者手册更新件	应与伦理委员会备案一致, 更新件首页有申办者/授权 CRO 红章
3	其他文件(方案、病例报告表、知情同意书、书面情况通知、招募广告)的更新	应与伦理委员会备案一致, 更新件首页有申办者/授权 CRO 红章, 更新的方案还需有主要研究者签字
4	试验相关文件修订的伦理委员会批件	修订文件经过伦理委员会同意后产生的批件、修改后同意、修改后重审或不同意产生的意见书原件保存
5	新研究者的履历	需有签字及项目培训记录
6	医学、实验室检查的正常值范围更新	本中心实验室及相关中心(外单位)实验室的负责人签字、日期
7	医学或实验室操作的质控证明的更新	本中心实验室及相关中心(外单位)需覆盖整个试验周期
8	试验用药品与试验相关物资的运货单	/
9	新批号试验药物的药检证明	/
10	相关通信记录	包括: 邮件、信件、会议记录、电话记录
11	已签名的知情同意书	原件保存, 知情同意书份数应与筛选人数一致
12	原始医疗文件	原件保存, 包括研究病历、心电图(热敏纸有复印件)、X光片、MRI、CT原片、胃镜、B超、化验单等, 门诊受试者的就诊病历, 住院受试者住院病历中有相一致的病程、医嘱等记录, 住院病历存病案室
13	病例报告表	原件保存, 如非研究者填写需附授权文件, 若为电子CRF, 刻录光盘或U盘同时保存导出文件的纸质版
14	强检证明	复印件保存, 试验过程中的计量器具、记录工具如体重秤、血压计、温度计、湿度计等的强检证明
15	历次的监查报告	监查记录应与试验入组实际进度一致
16	不依从/违背方案报告表	原件保存, 递交给伦理委员会的报告及其递交信
17	研究者致申办者的严重不良事件报告	递交给伦理委员会的报告及其递交信, 本中心原件保存, 报告包括首次、随访及总结, 其他中心的报告为复印件
18	研究中止/中断/暂停报告或终止报告(如有)	原件保存, 递交给伦理委员会的报告及其递交信
19	申办者致药品监督管理局、伦理委员会的未预期的严重不良反应及其他安全性信息报告	递交给伦理委员会的报告及其递交信
20	申办者致研究者的安全性信息通告	递交给伦理委员会的报告及其递交信
21	中期或年度进展报告	/
22	受试者鉴定代码表	原件保存, 住院病人需注明病历号
23	受试者筛选表与入选表	原件保存
24	试验用药品登记表	原件保存以及研究者开具的处方
25	研究者签名样张	
26	保存体液/组织样本的记录(如必要)	留存地点的资质文件、运输过程证明文件、相关型号冰箱及温度计等器具的检验证明

表4 临床试验结束或终止后包括的文件

Table 4 Documents included after the end or termination of clinical trials

编号	文件名称	归档要求
1	试验药物销毁证明	原件保存
2	完成试验受试者编码目录	原件保存
3	稽查证明文件	复印件保存
4	最终监查报告	复印件保存
5	治疗分配与破盲证明	复印件保存
6	分中心小结表	原件保存
7	统计分析报告	/
8	总结报告	原件保存
9	数据答疑表	/
10	受试者补偿签收文件	复印件保存

4 完善档案管理制度，专人科学管理

制定档案管理制度，档案由专人负责，明确档案管理人员的工作职责，在研项目档案及相关资料保存于专业组的专用且安全的文档存放柜，临床试验结束后，机构质控员完成项目质控及审查文件资料的完整性后，档案管理员与专业档案管理员办理交接手续，档案管理员对文件进行整理、按项目类别如：药物、医疗器械、诊断试剂进行分类，对项目进行归档编号，并登记目录索引方便查阅。

在研项目如需要借阅，需征得项目负责人同意，并填写借阅登记；文件归档后，如需要借阅，申办者需持单位介绍信，研究人员需持项目负责人签字

的借阅申请在药物临床试验机构办公室阅读、查看，如特殊情况须外借应由机构办公室主任同意，做好借阅登记，并在限定时间内归还。

临床试验档案存档时间通常为项目完成后5年，如需延长存档时间的申办者需与药物临床试验机构办公室协商处理；如需转交申办者或第三方保管机构，办理交接手续，保存相关运输证明文件；如需销毁的，填写相关销毁记录。

5 结论

药物临床试验文件是记录临床试验过程中所产生的所有信息、资料，不仅反映研究者、申办者和监察员对GCP和所有的现行管理要求的依从性，作为确认试验实施的有效性和所收集数据完整性的过程的一部分，也是药品监督管理部门进行监察、新药审批的第一手资料和关键依据，规范药物临床试验文档的管理，完善药物临床试验质量控制的全过程管理。

参考文献

- [1] 药物临床试验质量管理规范 [S]. 2003.
- [2] 常晓霁. 药物临床试验档案的特点分析及管理体会 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(68): 133.
- [3] 王玲, 王燕. 对药物临床试验档案资料规范化管理的探讨 [J]. 中国社会医学杂志, 2014, 4(31): 84-85.
- [4] 胡慧慧, 元唯安. 浅谈药物临床试验档案管理 [J]. 解放军医院管理杂志, 2014, 2(21): 199.