

信息化对药物临床试验质量影响的实践及分析

彭 朋[#], 杨 妍[#], 元唯安^{*}, 胡慧慧, 汤 洁

上海中医药大学附属曙光医院 国家药物临床试验机构, 上海 201203

摘要: 通过分析信息化系统在人员培训与授权、知情同意、临床试验过程数据采集、质量保证体系运行等方面的作用, 结合新型冠状病毒疫情期间临床试验信息化技术应用的现状, 总结经验, 提出信息化对药物临床试验带来的益处和可能存在的问题。临床研究的信息化工具明显提升试验质量, 但同时也可能带来一定的风险, 包括数据安全、系统供应商的资质、法规层面的认可等。药物临床试验信息化是大势所趋, 该过程中存在的问题必须通过系统持续改进而逐步解决, 从而建立更全面的质量管理体系。

关键词: 信息化; 药物临床试验; 知情同意; 质量保证; 数据安全

中图分类号: R696.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 03-0478-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.03.002

Practice and analysis of influence of informatization on drug clinical trial quality

PENG Peng, YANG Yan, YUAN Weian, HU Yihui, TANG Jie

National Drug Clinical Trial Institution, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Experiences were summarized by analyzing the effects of informationization on personnel training and authorization, informed consent, clinical trial data collection and quality assurance system operation, combined with the current status of clinical trial information technology application during the epidemic. The benefits and potential problems of informationization for clinical trials were proposed. Informatization of clinical research obviously improved trial quality, but at the same time it might also bring certain risks including data security, qualification of system suppliers and regulatory approval. Information-based drug clinical trials will inevitably become a general trend, during which the problems must be gradually solved through continuous systematic improvement so as to establish a more comprehensive quality management system.

Key words: informatization; drug clinical trial; informed consent; quality assurance; data security

药物临床试验是人体进行的药物的系统性研究,以证实或发现试验药物的临床、药理和(或)其他药效学方面的作用、不良反应和(或)吸收、分布、代谢及排泄^[1]。药物临床试验的质量是新药上市前最重要的评价指标之一^[2]。截至2022年11月,国家药品监督管理局(NMPA)药品审评中心药物临床试验登记平台^[3]公示显示,获得药物临床试验登记号(CTR)的临床试验总数为18 517项。2020年版

《药物临床试验质量管理规范》(GCP)着重强调了信息化的重要性,要求通过可靠的系统验证,符合预先设置的技术性能,保证在整个试验过程中系统始终处于验证有效的状态^[4]。信息化管理不仅有助于解决临床试验过程中数据采集速度慢、纸质资料过多、流程繁琐、人工检查失误等问题,更是以大数据和人工智能(AI)技术为抓手,打通GCP各个环节与医院信息管理系统(HIS)、实验室信息管理系

收稿日期: 2022-11-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81403414);上海市卫健委临床研究专项(201940063);上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项(20S21902100);上海申康医院发展中心“市级医院医企协同临床试验管理项目”(20CR4003B);上海市卫计委“杏林新星”项目(ZYSNXXD011-RC-XLXX-20130049);“中西医结合-中成药临床评价平台”(A1-U21-205-0103)

共同第一作者: 彭 朋, 硕士, 副主任药师, 主要从事药物临床试验质量控制研究。Tel: (021)20256052 E-mail: harryp_2007@163.com
杨 妍, 主管护师, 研究方向为药物I期临床研究与管理。Tel: (021)20256052 E-mail: y13818197446@163.com

***通信作者:** 元唯安, 博士, 主任医师, 主要从事骨和关节退行性疾病的防治研究。Tel: (021)20256051 E-mail: weian_1980@163.com

统(LIS)、影像、内镜、超声、病理、核医学、电生理、体检等一系列系统之间的数据交互,有效提高质控效率,降低质量管理成本,实现临床试验质控核查同质化,提升临床试验整体数据质量水平^[5],对确保数据的真实、准确、完整、及时、合法具有明显作用^[6],从而创造质控管理工作的新模式。现根据临床试验信息化工作方面的实践,将信息化在人员培训与授权、知情同意、临床试验过程数据采集、质量体系运行等方面的优势总结如下,旨在与同行交流。

1 人员培训与授权

1.1 人员培训

研究者是药物临床试验机构中负责实施临床试验的人,是对临床试验质量及受试者安全负责的试验现场的负责人,又称主要研究者(PI)。PI必须承担对整个研究团队的培训责任,使之具备专业领域应掌握的技能 and GCP 知识。在没有信息化系统的情况下,很难获得PI及其团队是否接受过培训的证据。使用信息化系统后,机构办在线发布技术、方案或GCP培训视频,研究人员在线参加培训,且培训视频观看满一定时间后方能进入考试的流程,这将确保研究团队经过相关培训。院外培训获得证书后也可以及时在系统中登记,并上传培训证书,只需在系统中搜索研究者姓名,即可获知其参加培训情况。

1.2 人员授权

研究者和研究相关人员需具有与其岗位相适应的专业资格和经验,在院内启动会上经过有关试验方案、标准操作规程(SOP)和GCP培训,经PI授权签字后,方可参加临床试验^[7]。在应用信息化系统之前,如果研究团队中途添加未经授权的人员,机构办无法在第一时间获知,而事后获知很难采取纠正措施。用信息化系统后,在系统中添加研究团队(图1),且开医嘱、随访、报不良事件(AE)、质控

等环节均可在系统中进行,未被授权者无法通过其工号进入该试验,这就从源头上避免了未授权人员参加试验的问题。PI需在试验过程中补充人员时,必须添加授权并由机构办核实其培训情况,符合要求才能在系统中加入《药物临床试验相关人员职责分工表》。

2 知情同意

知情同意是保障受试者权益的主要措施之一。研究人员应当充分告知受试者有关临床试验的所有相关事宜(包括书面信息和伦理委员会的同意意见),确保其有足够的时间阅读知情同意书,并完全理解其内容^[8],由研究者和受试者分别在知情同意书上签字。一般情况下,检查人员在查阅知情同意书时只能看到告知页、签字和日期,并不能了解受试者是否有足够的时间完整阅读知情同意书的内容或签字时间是不是真实的。电子知情同意(eIC)的使用有助于确保数据质量,系统中可以设置受试者阅读电子版知情同意书的最少时间,只有在相应的界面上停留足够时间后,才能进行电子签名,同时也确保了签名时间的可溯源性。获得eIC的过程使用交互式界面进行,采用多种互动形式,帮助受试者理解和保留信息,便于受试者提问,请研究者予以解释,全程互动和签署的过程将通过电子方式记录下来并可查询和溯源。电子过程将任何知情同意相关数据输入研究数据库,并允许从远程位置及时收集和查看受试者的知情同意数据。此外,知情同意版本或安全性信息的更新,可以方便地使用自动邮件或短信等方式迅速通知受试者,这些信息的更新可能影响受试者继续参与的意愿。

3 临床试验过程数据采集

临床试验数据真实可靠与否,直接决定了产品上市后的安全性和有效性^[9]。目前很多临床试验的疗效评价指标以主观感受和量表为主,包括基于医生报告的结局(DRO)量表、基于患者报告的结

研究团队							
☐	姓名	职称	部门	角色	职责(选项)	签名	授权日期
☐		住院医师	心血管科(心电图、心功能室)	专业组质控员	28	未签名	起: 2018-09-19 止:
☐		主治医师	心血管科(心电图、心功能室)	项目负责人	2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,13,14	未签名	起: 2018-09-19 止:
☐		主管技师	临床药理科	药物管理员	14,15,16,17,18	未签名	起: 2018-09-19 止:
☐		副主任医师	心血管科(心电图、心功能室)	主要研究者	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12	未签名	起: 2018-09-19 止:

图1 药物临床试验相关人员职责分工表

Fig. 1 Division of responsibilities of personnel related to drug clinical trial

局(PRO)量表、受试者日记卡等,如何确保这类数据的客观性和准确性是临床试验质量保证的重点和难点。AE的收集和合并用药的记录主要靠研究者的询问,出现纰漏在所难免,这也会严重影响试验质量。

3.1 量表及日记卡的填写

3.1.1 研究者填写DRO量表 作为临床疗效评价的重要组成部分,DRO量表数据的真实性直接关系到临床试验的最终结果。在中药临床试验中,有些DRO量表只作为辨证和诊断的参考,不用于疗效评价,且有些指标无法分级量化(如舌苔)。研究者的一手数据多是准确、可靠的,如果经过修改,无法获知修改的原因,标注的修改时间也难以证明其是否准确,甚至更换原始记录也无据可查。电子版DRO量表可以溯源到填写和修改的时间,要求研究者注明修改的原因,甚至设置填写和修改的时效性,使所有修改都有轨迹供查。

3.1.2 受试者填写PRO量表 由于PRO量表是直接来自于患者的、对于健康状况各个方面的综合评价,数据比较客观,故在临床试验、卫生政策制定、卫生资源效益评价等领域应用广泛^[10],但受试者对于PRO量表的填写标准不熟悉,时有涂改,影响试验规范性。使用信息系统后,为了确保量表测量结果的准确性,真实反映受试者的实际状况,应当对数据进行严格的控制:(1)填写时间的核查:对患者填写量表的时间窗,包括量表填写的时间、周期等进行逻辑核查,保证所获得的数据的实效性;(2)填写及修改痕迹的核查:系统保留完整的量表填写记录和修改痕迹,根据条目填写的耗时、修改的情况建立合适的核查程序,确保数据的可靠性;(3)对量表填写的完整度设定标准,通过低于完整度阈值的系统设置限定上传等方式保证数据的完整性。

3.1.3 受试者填写日记卡 不同临床试验的受试者日记卡设计区别较大,日记卡中必须受试者填写的内容一般包括日常体征等安全性指标(如血压、心率、体温等)、试验药物使用情况、合并用药记录、健康状况,甚至疗效评价量表。纸质版日记卡对受试者而言填写难度极大,一些受试者没有及时记录的习惯,会累积1周甚至1个月才填写,这种回忆的准确性必将受到质疑。另外,有些疾病本身(如头痛)也会影响日记卡的填写质量。而电子版日记卡多为掌上型设备,方便携带,设备上的提示器能提醒受试者及时填写;日记卡内容可通过选择、文本和图表等形式展现给受试者,更具形象化(如疼痛

部位,日记卡上会呈现出人体的简易解剖图,受试者只需点触疼痛位置即可,同时屏幕下方可有空白,供受试者添加备注;合并用药栏中,会有一系列的药物名供受试者选择);电子版装置直接导出数据,无需专人录入,也减少了转录错误的可能性。

3.2 AE监管和合并用药

AE与合并用药数据的收集是保证临床研究质量的关键环节。AE报告的内容包括AE名称、发生日期、结束日期、严重程度、与研究药物关系、结局等。目前,国内多数机构的AE仍然以手动记录为主,其填写和修改的时效性难以保证。合并用药的记录涉及到药物名称、药物类别、剂型、使用原因、用法用量、起止时间。除了HIS能查到的数据外,其他合并用药也很难溯源^[11]。信息系统的使用可以自动关联抓取电子版日记卡、实验室检查、HIS等数据,最大程度上减轻研究者的工作量^[12],研究者只需在随访时询问受试者的健康状况及用药情况,必要时进行补充。设置上述数据填报和修改的时效性,修改时必须注明修改原因。

4 质量保证(QA)体系的运行

QA是指在临床试验中建立的有计划的系统性措施,以保证在临床试验的实施和数据的生成、记录和报告均遵循方案、GCP及相关法律法规,包括机构QA、监查、稽查、检查等层面。现行QA体系的执行以现场查阅资料为主,很难保证发现和处理质量问题的痕迹和时效性^[13]。信息化系统的应用使机构QA可以按照SOP在规定的时间节点收到提醒,在线查阅病历记录、检查结果、AE报告等关键环节^[14]。在条件允许的情况下,将试验数据脱敏后上传至第3方平台,供远程监查,及时将结果在线反馈给相关研究人员^[15]。鼓励开发具有智能分析功能的系统(如语义智能提取、可视化分析),应用于对病史、疾病进程等信息进行实时分析、辅助核实纳入和排除标准、开发智能质量控制功能以发现某些逻辑错误,或检测值变化趋势和异常值分析,对试验中的异常状况自动捕获和警示。

5 疫情期间临床试验信息化技术的应用

受2019年新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情影响,传统药物临床试验面临着很多实际困难,研究机构和申办者积极调整临床试验模式,将信息化技术应用到临床试验实践中^[16],如在社交媒体发布试验信息进行患者招募,受试者注册成功后完成电子知情同意书并获得受试者筛选号,受试者通过物流或专人送药(按方案要求提供全程可溯源的冷

链)方式收到药物。监查员在疫情期间利用邮件、电话、微信等即时通讯工具对研究者进行培训和沟通,及时了解试验过程中存在的问题。以疫情为契机,临床试验的信息化技术(包括远程监查平台)已经得到了推广和使用,并取得良好的效果,以后有望逐步成为临床试验的主要模式。

6 讨论

6.1 数据安全

临床研究的信息化在简化流程、提升试验质量方面有明显优势^[17],但同时也可能带来一定的风险,其中最重要的就是数据的安全性。受试者个人信息和项目相关的隐私数据是否会被泄露、数据储存位置是否稳定可靠、数据传输路径是否安全,这些都是需要重点关注的问题^[18]。除了人为因素以外,信息技术的应用还可能受到网络、系统、设备等因素影响,其中任何一个因素出现问题,都可能使业务链中断。在无法利用信息技术开展临床试验时,如何保证现有临床数据的正常读取及研究的继续实施是该风险下亟待解决的问题。此外,研究者发表科研成果时有些学术期刊可能要求研究者上传开放数据格式的数据集,如果数据集包含标识符、关键属性和次要属性,这种公开披露可能导致通过记录与辅助数据集关联重新识别受试者。一旦这些数据集上传,研究者即无法控制数据的使用方式和环境。

6.2 系统供应商的资质

在智能化临床研究中,如何评价开发系统的企业资质也是推进智能化临床研究的关键点之一。实施系统开发和验证的人员不仅应掌握计算机相关知识和人工智能技术,还应充分了解临床研究全流程,包括受试者招募和管理、临床数据采集和储存、试验流程的实施和管控、临床质量的保障和监控等方面,以满足用户使用的需求,确保临床试验各环节都能稳定且高效运行。当信息化技术由第三方或合同研究组织(CRO)提供时,更须严格审查资质,测试系统的可行性,明确合同各方的管理责任。

6.3 法规层面认可

当前,我国临床试验信息化水平还处于起步阶段,多数药物临床试验机构还停留在“纸质化”“手工化”“现场化”的层面。关于临床试验的现场检查,并没有在法规层面接受eIC、电子处方、远程监查等技术手段。近年来,欧美等发达国家发布的一些行业标准和法规分别从数据管理系统的计算机

系统、电子签名、电子文档和电子源数据、eIC、远程监查等方面规定了基本原则和操作规范,推动了智能化工具在临床研究中的普及运用。比如,美国2011年立法的《电子病历系统草案》规定了电子病历的规格和认证标准;英国已经全国采用电子病历。因此,中国也需完善智能化临床研究系统管理相关的技术指南和法规要求,确保临床研究中的信息系统是安全、稳定和可靠的,智能化临床研究的实施是规范、有序的。在过渡时期,亦可考虑较灵活的传统与智能相结合的临床试验模式。

7 结语

随着国内开展的国际多中心药物临床研究项目与日俱增及NMPA对质量和效率的逐步重视,临床试验信息化已是大势所趋^[19],加之COVID-19疫情的冲击,临床试验相关智能化技术已然开始在国内应用,并取得了一定的成效。信息化临床试验的出现和发展必然会改变或拓展“试验现场”的概念,未来临床试验的发生地很可能是多个空间场所的组合。基于原有实践形成的GCP条文,很可能无法涵盖越来越多的创新科技应用带来的场景改变,实践改变将会引发法规的变革。作为GCP的两大要义,保护受试者的权益和安全,保证数据和结果的真实、可靠、科学,是永恒的主题,但从业人员也需要审慎求进地在新时代中以更加开放、多元的模式将其落到实处。对于信息化实践过程中所遇到的问题,仍然需要不断完善系统,强化研究者的GCP意识,从而建立更全面的质量管理体系,促进信息化的可持续发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 谢江川, 谢林利, 曹丽亚, 等. 药物临床试验中常见方案偏离及改进措施[J]. 中国药房, 2022, 33(13): 1554-1558.
Xie J C, Xie L L, Cao L Y, et al. Common protocol deviations and improvement methods and precautions in drug clinical trials [J]. China Pharm, 2022, 33(13): 1554-1558.
- [2] 孙金, 朱晓鹤, 王珊, 等. 本院药物临床试验的质量监管模式[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(12): 921-924.
Sun J, Zhu X H, Wang S, et al. Quality supervision mode of drug clinical trial in our hospital [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2015, 34(12): 921-924.
- [3] 药物临床试验登记与信息公示平台[EB/OL]. [2022-11-24]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>.
Drug clinical trial registration and information publicity platform [EB/OL]. [2022-11-24]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>.

- chinadrugtrials.org.cn/index.html.
- [4] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2020-04-26) [2020-07-14]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.
National Medical Products Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Good Clinical Practice [EB/OL]. (2020-04-26) [2020-07-14]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.
- [5] 赵淑华, 梅昀, 艾杰, 等. 人工智能在药物临床试验质控中的应用与探索 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(19): 1909-1913.
Zhao S H, Mei Y, Ai J, et al. The application and exploration of artificial intelligence in quality control of drug clinical trials [J]. Chin J New Drugs, 2022, 31(19): 1909-1913.
- [6] Mitchell E J, Goodman K, Wakefield N, et al. Clinical trial management: a profession in crisis? [J]. Trials, 2022, 23(1): 357.
- [7] 郭作兵, 咎莹. «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 Z B, Zan Y. Discussion on clinical trial management system for good clinical practice requirements [J]. China Mod Med, 2020, 27(14): 175-177.
- [8] 王菊勇, 李雪, 陈潮, 等. 新药I期临床试验健康受试者筛选失败原因分析 [J]. 中国医药导刊, 2018, 20(12): 760-764.
Wang J Y, Li X, Chen C, et al. Analysis of failure reasons of screening for healthy subjects in phase I clinical trials of new drug [J]. Chin J Med Guide, 2018, 20(12): 760-764.
- [9] 张正付, 王佳楠. 基于审评需要的药物临床试验数据核查 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 3162-3164.
Zhang Z F, Wang J N. Inspection for data of clinical trials based on drug evaluation [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(23): 3162-3164.
- [10] 周慧, 姚弥, 陈杰, 等. «临床试验方案纳入患者报告结局的指南-扩展声明»解读 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(14): 1296-1301.
Zhou H, Yao M, Chen J, et al. Interpretation of "the guidelines for inclusion of patient-reported outcomes in clinical trial protocols: The SPIRIT-PRO extension" [J]. Chin J New Drugs, 2021, 30(14): 1296-1301.
- [11] 周海俊, 吴慧英, 仲向东, 等. 药物临床试验信息管理系统的设计与实践 [J]. 药学服务与研究, 2019, 19(6): 473-476.
Zhou H J, Wu H Y, Zhong X D, et al. Design and practice of drug clinical trial information management system [J]. Pharm Care Res, 2019, 19(6): 473-476.
- [12] 曹端文, 白薇, 孙文雄, 等. 一种基于医院信息管理系统
的临床试验免费诊疗信息模块设计 and 应用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(15): 2365-2367, 2372.
Cao D W, Bai W, Sun W X, et al. Design and application of a free medical hospital information system module for clinical trials [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(15): 2365-2367, 2372.
- [13] 刘晓芳, 张虹, 李英, 等. 药物临床试验信息化管理系统的应用研究 [J]. 中国临床研究, 2015, 28(3): 381-385.
Liu X F, Zhang H, Li Y, et al. Application research of drug clinical trial information management system [J]. Chin J Clin Res, 2015, 28(3): 381-385.
- [14] 鲁萌, 朱静静, 朱晓芳, 等. 品管圈在持续改进药物临床试验质量中的应用 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(2): 237-241.
Lu M, Zhu J J, Zhu X F, et al. Application of quality control circle on continuously improving the quality of drug clinical trials [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2020, 37(2): 237-241.
- [15] 肖亮, 郑高哲, 黄瑜敏. 临床试验基于风险的管理研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(8): 955-960.
Xiao L, Zheng G Z, Huang Y M. Research progress on risk-based management in clinical trials [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2017, 22(8): 955-960.
- [16] 张冬林, 杨婧雯, 陈倩, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情影响下开展健康受试者I期临床试验的思考 [J]. 医药导报, 2020, 39(8): 1054-1057.
Zhang D L, Yang J W, Chen Q, et al. Reflection on the Development of Phase I Clinical Trials in Healthy Volunteers During the COVID-19 Pandemic [J]. Her Med, 2020, 39(8): 1054-1057.
- [17] 郝梅, 丛翠翠, 王臻珏, 等. 浅谈临床试验项目管理系统的
设计 and 应用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14): 2136-2139.
Hao M, Cong C C, Wang L J, et al. Construction and application of clinical trial management system [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(14): 2136-2139.
- [18] Park Y R, Yoon Y J, Koo H Y, et al. Utilization of a clinical trial management system for the whole clinical trial process as an integrated database: System development [J]. J Med Internet Res, 2018, 24(4): e103.
- [19] 钟绍金, 杨莹, 程亮, 等. 海南省药物临床试验机构建设现状分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(9): 529-534.
Zhong S J, Yang Y, Cheng L, et al. Analysis of construction status of drug clinical trial institution in Hainan province [J]. Chin J New Drugs Clin Res, 2022, 41(9): 529-534.

[责任编辑 李红珠]