

药物临床试验机构文件受控管理系统的设计与思考

陈 娜, 蔡雪玲, 邹燕琴, 吕丽虹, 戴 婕*

中山大学孙逸仙纪念医院 国家药物临床试验机构, 广东 广州 510120

摘 要: 文件受控管理是近年来药物临床试验管理的热点和要点, 传统人工文件受控管理效率低, 工作量大, 本研究设计了一套全新的文件受控管理系统, 通过自动信息化手段为药物临床试验机构文件受控减负。系统通过C/S通讯模式达到文档电子存储与区域流转, 加入智能检索功能, 解决传统纸质文件不易管理情况, 并通过UUID对文件唯一性进行标识, 实现受控管理。通过建立文件受控管理系统, 实现纸质文件受控管理, 初步测试系统功能稳定, 临床试验文件受控工作效率得到提升。电子化文件受控管理可实现用户账号追踪, 各操作流程均保留轨迹记录, 实现全流程受控管理, 使临床试验的开展更加规范、科学和有序, 值得今后进一步推广应用。

关键词: 临床试验; 文件受控; 信息化; 文件管理; 质量保证

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)11-2676-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.11.023

Design and consideration of document controlled management system in drug clinical trial institutions

CHEN Na, CAI Xueling, ZOU Yanqin, LÜ Lihong, DAI Jie

Drug Clinical Trial Institutions, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Abstract: Document controlled management is a hot topic and key point in drug clinical trial management in recent years, traditional manual document controlled management is inefficient and requires a large workload, this study designed a new set of document controlled management system to reduce the burden of drug clinical trial institutions by automatic information means. The system achieves electronic storage and regional flow of documents through C/S communication mode, adds intelligent retrieval function to solve the difficulty of paper management, and identifies the uniqueness of documents through UUID to achieve controlled management. By implementing this document controlled management system to achieve the controlled management of paper documents, and also preliminary system test function is stable, leading to improved work efficiency in clinical trial document control. The electronic document controlled management system can track user account, keep track records of each operation process and achieve controlled management of the whole process, which makes the development of clinical trials more standardized, scientific and orderly, and is worthy of further promotion and application in the future.

Key words: clinical trial; document controlled; informatization; document management; quality assurance

药物临床试验源数据的质量取决于科学、规范管理的源文件记录。随着国家对于药物临床试验质量重视度的提升, 临床试验数据源文件、源数据的要求也不断具体化。2020年, 国家药品监督管理局发布《药品记录与数据管理要求(试行)》, 对纸质记录提出明确要求: 第十三条、应当规定记录文件的审核与批准职责, 明确记录文件版本生效的管理

要求, 防止无效版本的使用。第十四条、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。原始数据应当直接记载于规定的记录上, 不得通过非受控的载体进行暂写或转录^[1]。国家药品监督管理局食品药品审核查验中心发布《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试

收稿日期: 2024-06-07

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(A2023474)

第一作者: 陈 娜(1983—), 女, 硕士研究生, 助理研究员, 研究方向为药物临床试验机构管理。E-mail: chenn63@mail.sysu.edu.cn

*通信作者: 戴 婕, 主管药师, 研究方向为药物临床试验机构管理。E-mail: daij@mail.sysu.edu.cn

验)》(2022年1月1日实施),明确要求临床试验源文件、源数据应当具有可归因性、易读性、同时性、原始性、准确性、完整性、一致性和持久性,纸质记录(记录本、记录纸)受控管理,表格进行版本控制^[2]。为保证临床试验结果真实可靠,满足国家对临床试验数据质量要求,亟需加强对药物临床试验中源文件受控管理。

1 文件受控管理现状及操作难点

1.1 临床试验文件种类多,受控管理工作繁琐

药物临床试验的文件数量众多,目前较多机构采用加强纸质文件的发放、使用及回收等环节管理保障使用文件的受控。但纸质文件发放登记流程繁琐,耗时长,效率低^[3]。在药物临床试验的执行过程中,由于试验方案的不断优化和调整,对源数据记录要求会有相应调整,而源数据记录表的修订也难以避免。这不仅增加了操作的复杂性,而且极易带来源文件管理的混乱,对研究者使用正确版本文件形成挑战。

1.2 文件受控流程及要求培训不到位,无专人管理

文件受控管理工作量大,但缺少专人负责文件管理^[4]。加上培训不到位,研究人员对文件受控认识不充分,导致文件受控管理缺乏规范的流程。

1.3 文件受控不彻底

纸质文件可采用人工编码、加盖‘受控文件’章、增加版本号、版本日期等方式进行受控。但纸质文件受控性差^[5],易替换,难以保证唯一性,且方便携带,容易通过复印、拍照等方式复制,纸质文件存在泄露的风险。因此无法确保在实际操作中文件是否能真正实现“受控”。

1.4 缺少文件受控的指导文件及标准操作规程

目前药物临床试验领域尚无文件受控的指导文件及行业标准,无明确受控文件的范围及建立科学、规范的文件受控标准操作规程的参考,导致各机构之间文件受控方式差异较大,文件受控管理流程千差万别。

目前国内针对药物临床试验文件受控管理的电子系统较少,个别临床试验管理系统虽包含有文件管理模块,但系统设计的主体功能多侧重于药物临床试验流程,管理受试者和/或临床试验源数据收集等,文件受控管理逻辑不清晰,可操作性及保密性差,规范性不高。基于以上现状,研发针对临床试验特点,搭建一套有逻辑可循,操作便捷,能够提高临床试验源文件管理效率的文件受控管理系统尤为迫切。

2 文件受控系统管理模块设计及其实现方式

本研究团队经过2年余的研发设计及测试,研制成功文件受控管理的电子系统,该系统具有以下特点:(1)结构简洁,可根据文件特点进行分类汇总,界定角色设定权限。(2)文件编码二次形成,用途可追溯。通过UUID算法,赋予所需打印文件唯一识别编号同时,对应授权人员可以对系统产生的文件编号进行补充,最终形成针对特定文件的唯一编号,以水印形式呈现在打印文件中。根据特定文件编号规则,可直接读取文件信息,了解文件使用情况。(3)以项目为单位汇总文件打印记录。可实现所有受控文件在项目结束后对打印记录信息进行汇总,建立以项目为单位的文件受控管理档案。(4)临床试验机构文件(制度/标准操作规程)受控管理。对机构管理文件可实现授权人员多人同时在线修订,并最终生成修订内容汇总文件。

本研究团队设计的文件管理系统,涉及临床试验机构管理文件和项目纸质记录文件的管理。主要包括以下4个模块。

2.1 医院临床试验管理文件模块

主要包括医院药物临床试验机构、临床专业组管理制度、标准操作规程及现行政策法规。其中现行政策法规部分由文件管理员审核确认后统一上传至系统相应模块,如有法规废止也由文件管理员审核后作作废处理。作废文件仅可在系统后台查看,其他权限角色管理界面均不可见。

2.1.1 主要功能 医院药物临床试验机构、临床专业组管理制度、标准操作规程部分则主要包括以下几个方面的功能:(1)所有有权限查阅人员登录学习并自动记录时长;(2)多人在线修订文件,修订完成自动生成修订内容汇总;(3)文件修订、审核、批准、生效流程及相关人员电子签名;(4)新版文件上传生效,覆盖旧版文件自动作废;(5)相关人员登录时系统显示待处理任务提醒。

以上功能通过C/S架构,在线分配用户,通过角色权限判断用户是否有对文件分配受控权限,将修订版本分发至机构、专业组、项目中进行学习、培训等,详见图1。

2.1.2 对文件修订版本定稿与发布 模拟线下文件定稿与发布流程,对线上文件定稿进行管控,支持开放或关闭文件版本修订,可指定修订人进行协同线上修订,对修订内容日志可查看/删除,修订完成形成新版线上定稿。文件支持开放与关闭版本修订,也可对版本作废处理,开放修订后,开放时间

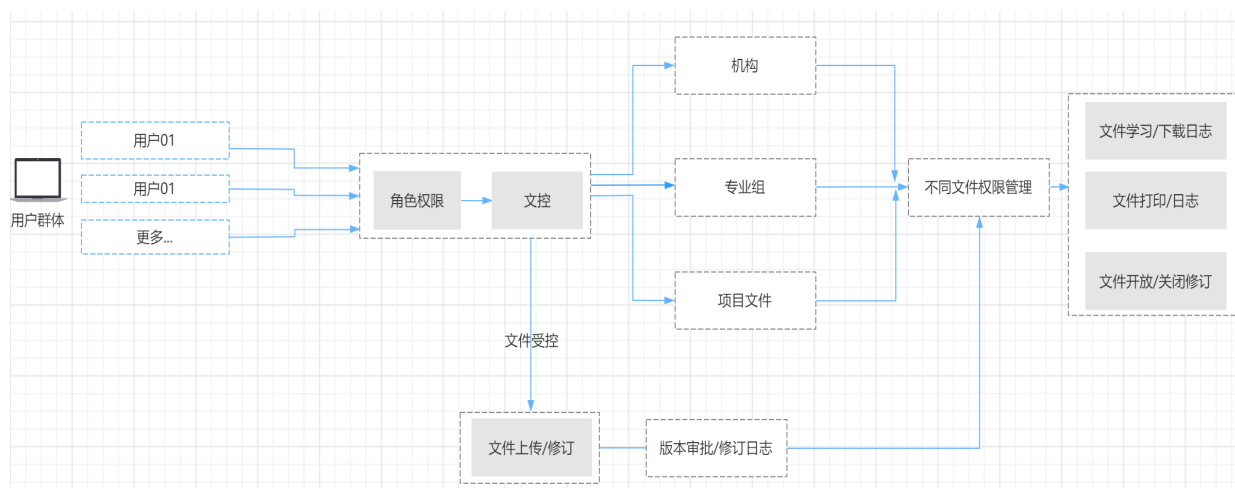


图1 C/S架构

Fig. 1 C/S architecture

内可设置多人对文件进行版本协同修订,最终定稿版本,进而使用新版预览与打印。

本软件模块关键点:通过线上多人协同流程办公对文档问题修订与定稿,修订完成指定权限可查看历次修订版本内容,方案逻辑详见图2。

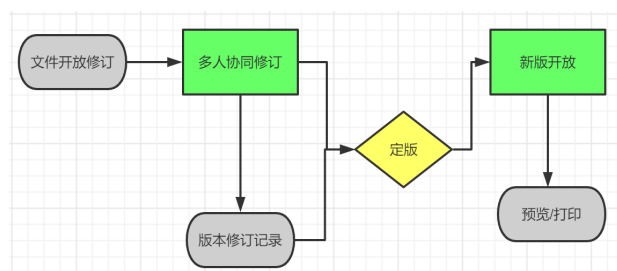


图2 文件修订版本定稿与发布的方案逻辑图

Fig. 2 Logical diagram of document revision version finalization and release scheme

2.2 临床试验项目文件管理模块

临床试验项目启动前机构文件管理员在系统创建该项目,确定该项目实施过程中需要受控管理的各类文件,如涉及临床试验项目主要疗效指标和/或次要疗效指标的主观性较强的记录表或问卷,试验用药品发放、回收记录表,样本采集处理表,试验用药品输注记录表,生命体征监测表等审核无误后将相关文件上传到已建立的项目文件夹中。项目文件夹设置子文件夹,分别为评估量表文件夹、受试者问卷文件夹、试验用药品管理文件夹、生物样本相关文件夹等,便于各类表格查询打印。后期如发生相关文件版本的变更需经文件管理员审核后重新上传新版本,覆盖旧版本,相应旧版本即刻作废,作废文件仅机构文件管理员权限可见。

药物临床试验项目开展中需使用各类记录文件时,由授权的项目人员个人账户登录系统,进入项目文件夹及子文件夹,找到相应文件,在系统自动生成文件编码基础上补充完整文件信息,形成该文件唯一识别编号,进行打印。系统自动记录各类文件打印时间、操作人员、打印次数,并在项目结束时形成相应打印记录信息汇总。

2.2.1 实现唯一识别编号功能的系统设计逻辑 项目文件上传系统后,在打印时为确保文件唯一性对文件加入了唯一标识,通过机器语言围绕唯一标识对文件进行操作。通过UUID对文件唯一性进行标识,默认:32个字符,分别为8-4-4-4-12的32位字符,但在本软件对UUID进行自定义设定组合。

2.2.2 实现系统直接联机打印的技术设计 方便项目更好地转化为纸质文件,将电子文件可以无线连接打印机进行无线打印,为保证打印安全性,对每一份文件和用户进行了唯一标识,对用户打印份数进行限定,默认:打印仅支持1次/用户,并生成打印日志。通过UUID生成的唯一码转为条形码或二维码,扫码可查看文件操作日志,并对用户设定打印次数,限定用户打印权限,方案逻辑详见图3。

2.3 对受控文件新增水印,防止文件复印

临床试验中关键性文件要做到保密性和唯一性,软件对文件除受控外加入了水印功能,通过设置水印LOGO图片,使文档在打印过程中自动加入水印效果。

以图4逻辑流程为例,对文件上传完成后,系统会对文件加入唯一识别串,通过识别串判定文件的来源,并防止文件串改,再对文件加入透明水印

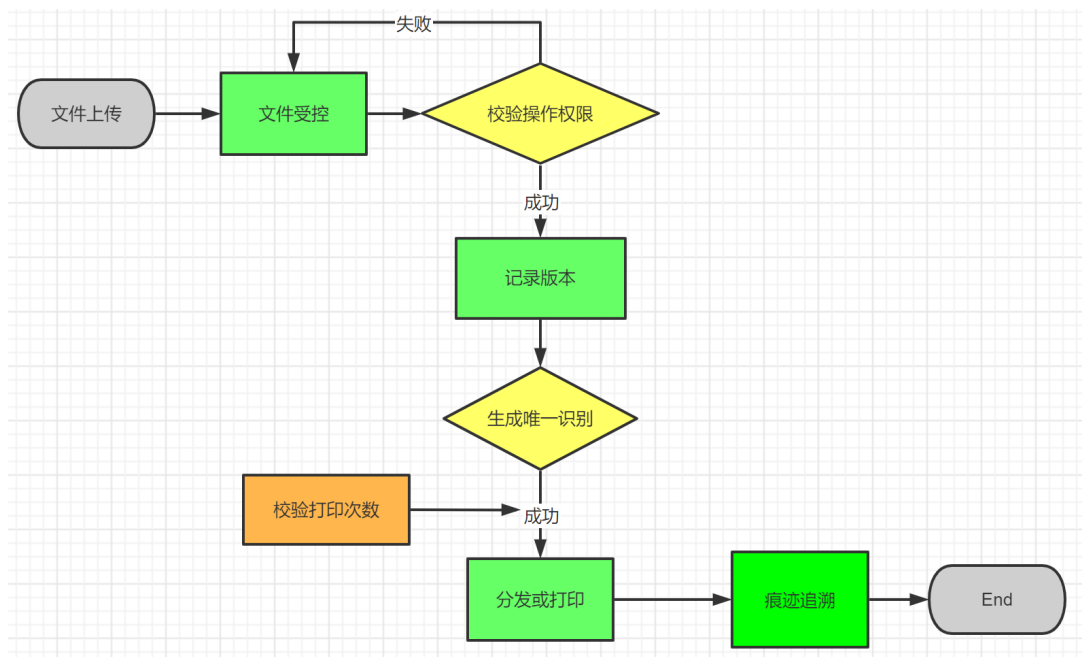


图3 临床试验项目文件管理模块的方案逻辑图

Fig. 3 Logical diagram of clinical trial project document management module

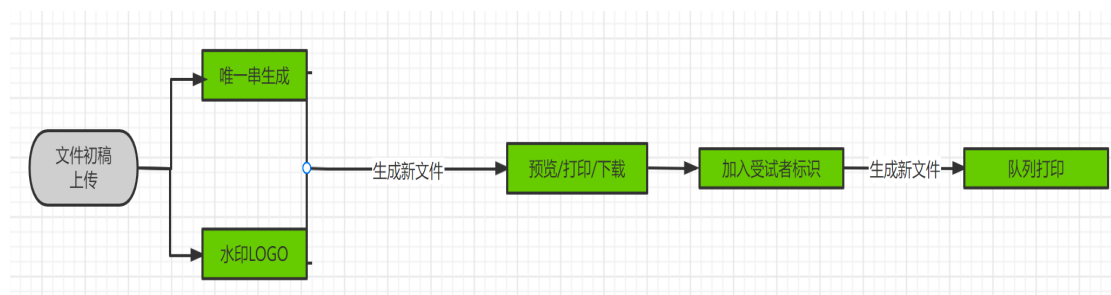


图4 受控文件新增水印的方案逻辑图

Fig. 4 Logical diagram of adding watermarks to controlled documents

LOGO,转码后生成新文件,可支持预览/打印/下载功能,临床试验人员在使用过程中也可对文件增加标识,如:受试者筛选号或受试者姓名缩写等,对增加的标识,系统会再次对文件进行自动转换,二次编码后可对文件进行打印,打印过程将会被记录入库,对痕迹可追溯。

2.4 角色权限管理模块

通过临床试验中角色划分及定位,明确各角色权限,实现临床试验中角色划分和临床试验文件受控管理相结合。通过设置不同用户角色,赋予不同的职能权限实现临床试验的文件控制。不同角色登录时可通过动态密码完成操作登录,方便快捷,降低了后台更改密码的需求。

3 结果和讨论

汤洁等^[6]通过全面梳理国内外纸质记录受控管理相关的法规及实践,同时结合工作实践提出:纸

质文件在数据溯源以及轨迹等方面本身存在的不足,以及电子化文件在数据保存及轨迹方面存在的先天性优势,信息化手段是解决纸质文件受控管理问题的最终出路。笔者在系统设计建设完成后,经过3个临床试验项目近1年的测试使用与调试,该临床试验交互式管理系统功能基本稳定,操作简单易上手,软件功能简洁,可独立运行使用,亦可与现有临床试验管理系统兼容。软件不涉及临床试验保密信息,故无信息泄露风险,基本满足临床试验文件受控管理要求。虽然目前的测试阶段获得比较满意的结果,但大规模使用过程中可能仍会面临一些挑战,如系统的稳定性、兼容性以及后台运营维护是否及时等。因此系统应实现定期数据备份,以应对可能的系统故障或数据丢失,并建立应急方案以快速恢复,确保系统数据的连续性和安全性。

药物临床试验项目文件通过文件受控管理系

统,文件从生成到销毁的每一个环节都受到严格控制,实现了全过程的追踪和管理,确保了文件的唯一性、可靠性和有效性。不仅优化了临床试验的纸质记录数据管理,而且提升了文件受控管理效率。此外,文件受控信息化技术支持的统一平台简化了操作流程,实现了高效运行、信息共享和易于获取,有效避免了文件误用的风险。

在信息技术不断发展的今天,药物临床试验在数据采集、流程管理等方面均已逐步实现电子化^[7],但其在文件受控管理方面的信息化水平仍显不足。现有的电子受控系统往往难以全面满足监管部门对文件控制的严格要求。为此,开发一套既符合行业标准又能有效填补管理空白的电子文件受控管理系统^[8-10]显得尤为迫切。本系统兼容性良好,便于临床应用,有效提升了临床试验文件受控的工作效率,使临床试验的开展更加规范、科学和有序,值得今后进一步推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 药品记录与数据管理要求(试行)的公告(2020年第74号)[EB/OL]. (2020-07-01) [2024-06-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200701110301645.html>.
National Medical Products Administration. Requirements for drug record and data management (Trial) [EB/OL]. (2020-07-01) [2024-06-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200701110301645.html>.
- [2] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)[EB/OL]. (2021-12-20) [2024-06-06]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14200.html>.
Center for Food and Drug Inspection of NMPA. Key points and judgment principles for drug registration verification in clinical trials of drugs (Trial) [EB/OL]. (2021-12-17) [2024-06-06]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14200.html>.
- [3] 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): 69-73.
Chen H F, Li J Z, Chen B. The characteristics and advantages and disadvantages of hospital clinical trial electronic archives [J]. Lantai World, 2021(10): 69-73.
- [4] 孙雪, 宋浩静, 郭彩会, 等. 信息化系统对药物临床试验质量的影响[J]. 中南药学, 2019, 17(6): 937-940.
Sun X, Song H J, Guo C H, et al. Effect of information system on the quality of drug clinical trials [J]. Centr South Pharm, 2019, 17(6): 937-940.
- [5] 王佳楠, 钱雪, 李见明, 等. 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 J N, Qian X, Li J M, et al. Data verification of drug clinical trials and analysis of common problems [J]. Chin J New Drugs, 2018, 27(11): 1273-1276.
- [6] 汤洁, 彭朋, 元唯安. 临床试验纸质记录受控管理的思考及实践[J]. 药物评价研究, 2023, 46(12): 2545-2550.
Tang J, Peng P, Yuan W A. Thinking and practice of controlled management of clinical trials paper records [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(12): 2545-2550.
- [7] 药物临床试验源数据管理·广东共识(2023版)[J]. 今日药学, 2023, 33(12): 901-905.
Source Data Management for drug clinical trials: Guangdong Consensus (2023 edition) [J]. J Med Today, 2023, 33(12): 901-905.
- [8] 彭朋, 杨妍, 元唯安, 等. 信息化对药物临床试验质量影响的实践及分析[J]. 药物评价研究, 2023, 46(3): 478-482.
Peng P, Yang Y, Yuan W A, et al. Practice and analysis of influence of informatization on drug clinical trial quality [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(3): 478-482.
- [9] 元唯安, 沈一峰, 曹国英, 等. 临床试验纸质源文件受控管理专家共识[J]. 中国新药与临床杂志, 2024, 43(1): 1-3.
Yuan W A, Shen Y F, Cao G Y, et al. Expert consensus on controlled management of paper source documents for clinical trials [J]. Chin J New Med Clin Med, 2024, 43(1): 1-3.
- [10] 陈娜, 蔡雪玲, 叶穗雯, 等. 药物临床试验机构文件受控管理现状及调查分析[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(13): 1362-1369.
Chen N, Cai X L, Ye S W, et al. Investigation and analysis on the management status of document control in drug clinical trial institutions [J]. Chin J New Drugs, 2024, 33(13): 1362-1369.

[责任编辑 刘东博]