

药物临床试验质量控制之档案管理规范化探讨

陈平, 唐栩, 税金凤, 王可良, 李钟勇, 张鹏*

遂宁市中心医院药物临床试验机构, 四川 遂宁 629000

摘要: 药物临床试验资料是记录临床试验全过程所产生的信息, 是临床试验的重要部分, 客观反映研究者、申办者及监察员对药物临床试验质量管理的依从性, 是药品监督管理部门进行监察、新药审批的关键资料。着重分析临床试验各个阶段资料管理的难点, 根据实践经验针对问题探讨相应对策。建议从完善档案制度及档案管理标准操作规程、提高资料管理人员水平、利用信息化手段3个方面来提高资料管理水平。

关键词: 药物临床试验; 质量控制; 档案管理; 规范化; 信息化

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 07-1480-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.041

Discussion on standardization of archives management for quality control of drug clinical trials

CHEN Ping, TANG Xu, SHUI Jinfeng, WANG Keliang, LI Zhongyong, ZHANG Peng

Institute of Clinical Trial of Drugs, Suining Central Hospital, Suining 629000, China

Abstract: The clinical trial document contains information generated during the whole process of clinical trials, which objectively reflects the compliance of researchers, the sponsors and the supervisors on the quality management of drug clinical trials, as the key information and basis for drug supervision and management departments to monitor and approve new drugs. This paper focuses on analyzing the difficulties of data management in various stages of clinical trials, and probes into corresponding countermeasures according to practical experience. We suggest to improve the data management level from three aspects: perfecting the file system and file management standard operating procedures, improving the level of data administrators, and using information technology.

Key words: clinical drug trials; quality control; archives management; standardization; informationization

药物临床试验是指任何在人体进行的药物系统性研究, 以证实或揭示试验药物的作用、不良反应、药物代谢动力学(吸收、分布、代谢及排泄), 目的是确定试验药物的安全性和有效性^[1], 而一个新药获得审批前, 必须要经历I、II、III、IV期等一系列临床试验。药物临床试验资料是药物临床试验全过程的原始记录, 在整个试验过程中有着举足轻重的作用, 是药物临床试验的重要环节^[2], 直接反应临床试验质量的高低, 是申办方在进行新药注册申请时提交药品监督管理部门的第一手重要资料^[3], 是药品监督管理部门评价药物有效性和安全性最关键的依据^[4]。

根据我国食品药品审核查验中心2017年《药物

临床试验数据核查阶段性报告》显示, 自2015年7月到2017年6月近两年时间, 对2 033个已申报生产或进口的待审药品注册申请开展临床试验数据核查, 发现有1 316个注册申请(占比64.7%)被申请人主动撤回, 在已核查的313个药品注册申请中, 有38个(占比12.1%)临床试验数据涉嫌数据造假, 主要涉及临床试验过程记录及临床检查、化验等数据溯源、试验用药品管理记录、安全性记录及报告方面^[5-6]。并对涉嫌造假的临床试验机构和合同研究组织(CRO)给予立案调查^[7]。由此可知, 在药物临床试验过程中, 临床试验资料档案的管理尤为重要。

本文根据实际工作中对《药物临床试验质量管

收稿日期: 2019-01-11

第一作者: 陈平(1987—), 女, 硕士, 药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 1213067656@qq.com

*通信作者: 张鹏(1979—), 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为药物临床试验。E-mail: 463121551@qq.com

理规范》(GCP)的理解与应用,对药物临床试验档案管理工作进行讨论,以期为提高资料管理水平、保障临床试验质量提供参考。

1 药物临床试验档案管理的重要性

档案管理作为药物临床试验工作的一个环节,其重要性分为2个方面。

1.1 为药物上市提供重要支撑

临床试验资料是临床试验项目的真实记录,作为原始记录,临床试验资料数据的真实性、规范性和完整性是国家食品药品监督管理局(CFDA)现场核查的重点^[8],药物临床试验档案管理是否规范直接影响临床试验的科学性、真实性、准确性及可靠性^[9]。

1.2 保护受试者权益

临床试验涉及受试者个人信息如姓名、年龄、身份证号码等基本信息,以及生理病理、疾病情况等健康信息均需保密。除GCP规定的人员可查看受试者信息外,不允许其他任何人查阅,临床资料档案的规范管理是保护受试者权益的有效措施和保障^[10-11]。

2 药物临床试验档案收集工作的难点

2.1 原始资料种类繁多

临床试验可分为试验准备阶段、试验进行阶段、试验结束阶段3个阶段。整个试验过程文件资料种类繁多^[12]。临床试验的不同阶段,档案管理的侧重点不同。

2.1.1 试验准备阶段 主要涉及临床试验的依据性文件和原始记录性文件的样表。本阶段主要由临床试验机构秘书核查清点,若资料符合GCP要求方可进行伦理审批与试验项目协议签署。重点核查申办者资质、授权CRO资质及授权书(如有)、国家食品药品监督管理局批件、研究者手册、试验方案及其修正案、病例报告表、知情同意书、试验用药物的药检证明等资料必须盖有申办方或CRO公司鲜章^[13]。要求申办方或CRO公司提供各中心的主要研究者(principal investigator, PI)同意试验方案的已签署的方案签字页^[14]。以及其他申办方提供的与试验有关的资料,虽然有些资料不在GCP规定的核心归档资料清单中,但却是试验归档资料的一部分,很容易忽视。因此,本阶段要认真核查并清点相应的备案资料。

2.1.2 试验进行阶段 本阶段最易出现资料整理的问题。更新文件数量较多如研究者手册更新件、试验方案的更新件、知情同意书的更新件、研究者

履历的更新件^[15]、新批号试验药物的药检证明更新件、医学实验室检查的正常值范围更新等。原始记录性文件随受试者入组例数的不断增多而不断积累,受试者鉴别代码表、受试者筛选表与入选表、受试者的访视检查单、历次的监查报告、研究者致申办者的严重不良事件报告、申办者致研究者的安全性信息通告、不依从或违背方案报告表、原始病例和病例报告表等。

且因研究者或专业组资料管理员平时因工作的原因常出现以下4方面问题:(1)原始记录不能及时填写,事后补填或忘填导致记录不准确或遗漏^[16]。原始记录书写不规范屡见不鲜,同一个试验同一中心不同研究者书写存在差异,降低了数据的可靠性。(2)研究者对资料档案的重要性、保密性意识淡薄,原始资料随意堆砌放置^[17]。(3)专业组资料管理员不能按计划收集资料,在收集、整理资料的数量、质量及时间上有较大的伸缩性、随意性,缺乏科学化,规范化的管理,严重影响试验归档资料的质量^[18]。(4)在研资料查阅、借阅不能严格的按GCP规范操作,易造成资料的外流和缺失,对资料档案的保密性埋下隐患。

2.1.3 试验结束阶段 药物临床试验机构档案管理员按照档案清单将档案收集、归档。本阶段主要存在3方面的问题:(1)因申办方或CRO公司拖延的原因,常导致试验的总结报告、试验的最终监查报告等不能及时提交给临床试验机构,导致档案归档的不完整性。(2)档案资料的管理主要还是传统的纸质资料,因归档资料保存的年限较长,涉及资料档案的反复查阅,借阅,资料档案常被挪进挪出,极易造成归档资料的破损,丢失和乱序,增加管理难度。(3)由于临床试验机构储存资料档案空间有限的实际问题,随着临床试验项目增多,每一个试验项目的原始资料都会占据很大的存储空间,导致资料档案室的存储空间不断挤压,新旧归档资料之间频繁调整存储位置,很容易造成资料档案存放乱序,增加查找难度。

2.2 保存期限长

按照我国GCP要求,药物临床试验机构应保存资料档案至试验结束后5年,申办方应保存资料档案至药物批准上市后5年。而有的全球多中心试验一般需要试验机构将资料保存到试验结束后15年,而现在提倡在整个药品的生产期间内药物临床试验档案都应该保存^[19]。不同临床试验项目受试者入组进度不一致且试验周期长短不同,不同试验项

目试验期间会不断有资料生成。资料收集跨时长且分散性高,易导致资料不能及时归档,影响整个归档资料的完整性。

2.3 涉及多个部门

药物临床试验涉及申办方、CRO、机构办公室、伦理委员会、项目专业组等,相应部门均需专门人员填写、收集、整理、交接相应资料,环环相扣,每一环节均要求有高度责任心的人员严谨规范操作,才能保证实验资料的真实性、科学性、完整性和准确性。

2.4 信息保密性强

临床试验不但涉及受试者、CRO的信息保密,同时也涉及到申办方关于药物信息、方案设计、处方构成、制剂工艺等有技术含量信息,还涉及到原始数据等信息的保密,除GCP允许的人员查看外,任何人都不能随意借阅,更不允许对外泄露,且项目涉及的GCP成员必须严格执行保密制度。

2.5 缺乏高素质专职档案管理人员

目前,国内药物临床试验机构档案管理员存在兼职现象,导致其难以全身心的投入到临床药物试验档案管理中,档案管理只是流于形式的简单收集和存放,易造成档案的堆砌和遗漏。大部分档案管理员没有档案学的专业背景,对药物临床试验档案工作的重要性缺乏重视,还未形成强烈的档案管理意识,缺乏档案管理的专业系统的知识培训,对档案法规和规章制度的学习和执行力度不足,导致对档案管理没有一个长期的、科学的规划,导致机构资料档案管理工作落后,严重影响了档案管理的质量^[20]。

2.6 档案管理信息化滞后

药物临床试验档案多为纸质档案,随着临床试验迅速发展,临床试验档案信息数量成倍增长,临床试验纸质档案存在搜索、查找、检索效率低下的弊端,而现代计算机管理软件具有高效、便捷、易存储等优点,作为现代档案管理的重要工具和手段。但较多药物临床试验机构医院管理层因添加该类管理软件耗费大,不能积极推动档案管理的信息化建设,从而影响档案现代化管理的步伐^[21]。

3 提高临床试验档案规范化管理的建议

临床药物试验资料管理存在诸多难点,为完善临床试验资料的管理,建议从完善档案管理制度和标准操作规程、提高档案管理员的管理水平、利用信息化手段提高管理能力等3方面进行提高管理水平。

3.1 完善档案管理制度和标准操作规程

3.1.1 明确归档范围 “无规矩,不成方圆”。结合临床档案管理的实际情况,参考2018年《药物临床试验质量管理规范》(修订草案征求意见稿),临床试验机构应不断完善项目申请、机构审查、伦理审查、签署协议、召开启动会、试验实施、完成、归档全过程档案管理制度和标准操作规程(standard operating procedures, SOP)明确必备文件的档案管理,制定试验准备阶段、试验进行阶段、试验结束阶段所要归档文件目录,明确岗位职责,责任到人。若临床试验实施中产生的一些文件,如果未列在临床试验必备文件管理目录中,也可以根据必要性和关联性将其列入必备文件档案中保存。

3.1.2 明确归档要求 档案管理员整理归档资料时,应严格按照归档清单目录,在指定处做上标记,可快速确认临床试验项目所缺的文件类型,名称和数量,及时反馈给专业组档案管理员,确保档案的完整性。临床试验机构档案管理员按档案清单逐一清点,并如实记录,签名确认。按年份、专业、试验类别、序列进行编码。如编码为2019-XNK-III-01,为2019年心血管内科专业组开展的III期临床试验第一项。档案正确编码确保了资料易于识别、查找、调阅、归位,提升了档案管理的效率和准确率。

3.1.3 明确档案查阅要求 档案资料查阅仅限于本试验的研究者、官方检查人员、申办方委派的监查人员或稽查人员。在研项目如需要借阅,需征得项目负责人和档案管理员的同意,填写借阅登记表,登记查阅原因、时间。档案归档后申办方如需借阅,需要其单位开具证明,本项目研究者需持有项目负责人签字的借阅申请表,在机构借阅登记表中登记查阅原因、时间、签字后方可在机构办公室阅读、查阅但不能拍照、扫描、复印等,目的是确保试验资料的保密性。

3.1.4 明确保管期限 2003版《药物临床试验质量管理规范》规定药物临床试验档案存储期限定在药物临床试验结束后5年,若超过5年,临床试验机构向申办方发出销毁通告,若申办方有意愿延长保留时限,可与药物临床试验机构共同协商延长保管年限但不能超过15年。为更有利于临床试验的开展,使档案管理操作性更强,2018年7月17国家市场监督管理总局发布对2003版《药物临床试验质量管理规范》进行修订的公开征求意见的通知,形成了《药物临床试验质量管理规范》(修订草案征求意见稿),为节省档案储存空间,从实际工作出发建议药

物临床试验机构采纳2018年的《药物临床试验质量管理规范》(修订草案征求意见稿)中档案管理的期限即:用于申请药品注册的临床试验,必备文件应当至少保存至试验药物被批准上市后2年;未用于申请药品注册的临床试验,必备文件应当至少保存至临床试验终止后5年。

3.1.5 明确档案室保存条件 档案管理时限较长,为确保档案的完整性和安全性,档案室应有防止光线直接照射、防水、防火等条件。确保档案的长期保存应制定档案室维护制度,定期登记档案室温湿度,做好除尘、防虫、安全检查等。

3.2 不断提高档案管理员的管理水平

档案管理员自身良好的职业道德和管理水平直接影响到档案管理的质量。因此,需要加强档案管理员档案知识培训,提高档案管理专业意识,使其充分认识到档案管理是一个动态过程,要按试验的进程及时收集资料,不能仅在试验结束后才进行收集、整理和归档工作。因此,临床试验机构需要制定相应的培训计划,定期派人外出学习、实地观摩交流或聘请院外专家来单位专项培训提高档案管理人员的专业素养和业务能力。

3.3 利用信息化手段提高管理能力

电子档案具有存储信息大、占用空间小、易于搜索查询等特点^[22]。采用现代化档案管理手段,充分利用医院内部计算机网络平台,建立“药物临床试验机构项目管理系统”,将原始资料如受试者检查检验信息通过医院内网传送,便于保存和整理。另外,将临床试验档案翻拍、扫描、刻录集中收集为电子档案,定期按不同专业、试验类别、序列进行归档整理,逐步实现档案存储与检索信息化,提升档案管理水平,为临床试验数据溯源和核查打下了坚实基础^[23]。

4 结语

药物临床试验资料档案管理是一个动态过程,涉及到多个方面。建议临床试验机构从以下3个方面加强管理:

4.1 完善档案管理制度和标准操作规程

严格参照《药物临床试验质量管理规范》(2003年)与《药物临床试验质量管理规范》(2018年修订草案征求意见稿)完善档案管理制度和标准操作规程:(1)制定试验准备阶段、试验进行阶段、试验结束阶段所要归档文件目录,明确岗位职责,责任到人。(2)归档资料应严格按照归档清单目录,核对文件类型,名称和数量。(3)确保试验资料的保密性明

确档案资料查阅仅限于本试验的研究者、官方检查人员、申办方委派的监查人员或稽查人员,查阅必须填写申请表与查阅记录。(4)建议临床试验机构采纳《药物临床试验质量管理规范》(2018年修订草案征求意见稿)中档案管理的期限:用于申请药品注册的临床试验,必备文件应当至少保存至试验药物被批准上市后2年;未用于申请药品注册的临床试验,必备文件应当至少保存至临床试验终止后5年以便节省仅有的储备空间以及制定档案室维护制度,定期登记档案室温湿度,做好除尘、防虫、安全检查等。

4.2 提高档案管理人员的专业素养

注重档案管理人员自身专业素质的提高和职业操守的培养。有条件的临床试验机构可以引进专业的档案管理专业的人员;如果由医药专业的人员担任档案管理工作,需要制定相应的培训计划,定期外出学习、实地观摩交流或聘请院外专家专项培训,以不断提高档案管理人员的专业素养和业务能力。

4.3 加强档案管理的信息化与智能化

不断加强电子档案建设,让电子档案与纸质档案并存,逐步应用医院内部网络实现档案信息收集和存储的自动化。充分整合档案资源,确保电子档案的安全存储,促进管理的标准化、规范化,从而提升药物临床试验的质量。

参考文献

- [1] 药物临床试验质量管理规范[S]. 2003.
- [2] 胡兵. 关于药物临床试验档案管理的几点认识和体会[J]. 四川档案, 2016, 34(3): 29-30.
- [3] 丁倩, 曹彩, 王晓玲. 基于药物临床试验质量控制的文档管理规范化探讨[J]. 药物评价研究, 2017, 40(12): 1828-1832.
- [4] 高敏洁. 美国FDA对新药临床试验申办者和合同研究组织的监管模式[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(2): 109-113.
- [5] 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.
- [6] 何高丽, 曾涛, 张炜, 等. 药物临床试验数据核查临床部分常见问题的原因分析及控制措施[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(1): 24-28.
- [7] 国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心. «药物临床试验数据核查阶段性报告(2015年7月—2017年6月)»[EB/OL]. (2017-07-21) [2017-10-25]. <http://www.cfdi.org.cn/resource/news/9137.html>.
- [8] 彭朋, 元唯安, 胡慧慧, 等. «国家食品药品监督管理总

- 局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告»解读[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(7): 771-774.
- [9] 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, 31(2): 84-85.
- [10] 舒洋, 王玉玖, 丁长玲, 等. 药物临床试验中受试者医疗安全的权益保障[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(32): 163-164.
- [11] 徐莉娅, 陈燕溪, 杨林芬, 等. 浅析药物临床试验档案管理现状及对策[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(13): 35-37.
- [12] 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
- [13] 任茜, 马忠英, 翟小虎, 等. 浅谈医院药物临床试验的质量管理[J]. 中国药师, 2018, 21(8): 1453-1455.
- [14] 陈华芳, 诸葛启钊, 黄小小. 药物临床试验档案管理的特点及实践[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(4): 258-261.
- [15] 赵婷, 吴萍, 李勇, 等. 药物临床试验机构对临床试验质量控制的实践和思考[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4880-4882.
- [16] 赵珊珊, 刘阳, 李静. 三级医院药物临床试验机构建设管理实践[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(11): 1303-1308.
- [17] 王棕覃, 孙扬, 韩涛. 浅议药物临床试验档案管理的现状和对策[J]. 华章, 2013(7): 320.
- [18] 胡慧慧, 元唯安, 彭朋, 等. 浅谈药物临床试验档案管理[J]. 解放军医院管理杂志, 2014, 21(2): 199-200.
- [19] 温丽群. 中药临床试验的档案管理[J]. 现代医院, 2007(4): 145-146.
- [20] 朱淼. 药物临床试验档案管理现状与对策[J]. 医学信息, 2018, 31(5): 29-30.
- [21] 王颜艳. 档案信息化建设在医院档案管理中的价值及地位分析[J]. 经贸实践, 2018(23): 201.
- [22] 李龙凤. "互联网+"时代档案管理工作的创新之道[J]. 兰台世界, 2018(S2): 4-5.
- [23] 张丽英, 赵山明, 郭彩会. 我国药物临床试验存在的问题及对策探讨[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(4): 162-163.