

[文章编号] 1007-7669(2024)01-0001-03

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.01.01

临床试验纸质源文件受控管理专家共识

元唯安¹, 沈一峰², 曹国英³, 贾晶莹⁴, 李雪宁⁵, 张菁³, 李华芳²

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203; 2. 上海市精神卫生中心, 上海 200030; 3. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040; 4. 上海市徐汇区中心医院, 上海 200020; 5. 复旦大学附属中山医院, 上海 200032)

Expert consensus on controlled management of clinical trial paper source documents

YUAN Wei-an¹, SHEN Yi-feng², CAO Guo-ying³, JIA Jing-ying⁴, LI Xue-ning⁵, ZHANG Jing³, LI Hua-fang²

(1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, SHANGHAI 201203, China; 2. Shanghai Mental Health Center, SHANGHAI 200030, China; 3. Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, SHANGHAI 200040, China; 4. Central Hospital of Shanghai Xuhui District, SHANGHAI 200020, China; 5. Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, SHANGHAI 200032, China)

随着信息技术的快速发展, 电子源文件已经在临床试验中得到广泛使用, 但是考虑到我国临床试验纸质与电子源文件共存的客观现状, 在可预见的一段时间内纸质源文件仍将是临床试验记录的重要方式之一。但是纸质记录在数据轨迹和溯源等方面固有一些局限, 如纸质源文件可能存在篡改或替换且不容易被发现。为进一步提升我国临床试验整体质量, 国家临床试验相关法规^[1-3]就临床试验纸质源文件质量提出了明确的要求。尽管如此, 在临床试验具体实践中对于临床试验纸质源文件受控管理的总体认识及实践操作仍存在不少争议。为从整体上厘清对临床试验纸质源文件受控的认识, 上海市药学会药物临床研究专委会召集多位一线工作专家展开讨论, 从法规上梳理对临床试验纸质源文件受控的总体要求, 就方向性的问题形成共识, 并在此基础上列举需要受控的核心纸质源文件目录供同行参考, 以期为国内临床试验相关领域工作提供参考。

纸质源文件受控管理的法规要求 2020年7月1日起实施的《药物临床试验质量管理规范》(2020年第57号)^[1]首次明确了药物临床试验中的源文件包括纸质或电子两种形式, 而且要求“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。源数据的修改应当留痕, 不能掩盖初始数据, 并记录修改的理由”。

《药品记录与数据管理要求(试行)》(2020年第74号)^[2]明确纸质源文件要进行受控管理, 在第三章纸质记录管理要求“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”。

《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》(2021年第30号)^[3]同样也对纸质源文件的受控提出了明确的要求, 如(七)临床试验数据采集与管理“纸质记录(记录本、记录纸)受控管理, 表格进行版本控制。记录更改保持原有信息清晰可辨, 注明修改人姓名、修改日期和理由”。

上述法规和指南从制度上明确了对临床试验纸质源文件受控管理的要求。

纸质源文件受控管理的共识

1 根本目的 首先需要明确, 纸质源文件受控的根本目的在于“防止对记录进行替换或篡改”。纸质源

[收稿日期] 2023-09-15 [接受日期] 2023-12-08

[基金项目] 上海市申康中心示范性研究型病房建设(SHDC2022CRW010, SHDC2023CRW007)

[作者简介] 元唯安, 男, 主任医师, 博士, 主要从事新药临床评价研究, E-mail: weian_1980@163.com。李华芳, 女, 主任医师, 博士, 主要从事精神类药物新药临床研究, E-mail: lhlh_5@163.com

[责任作者] 李华芳

文件受控一般会带来临床试验实施过程工作量的增加, 临床试验实施前应明确“必须受控纸质源文件目录”, 考虑到实际情况, 一些纸质记录的修改、文件版本更新等并不违背此根本目的。在充分考虑可操作性及成本的基础上, 非关键记录或有其他源文件可佐证的纸质记录可以简化受控管理。不提倡在临床试验中对所有纸质源文件进行不切实际的受控管理, 不提倡为了受控而受控的“形式主义”做法。

2 范围界定 临床试验中, 产生的记录文件众多。基于上文已经明确的根本目的, 可以推断真正需要严格管理的源文件并不多。通常认为, 载有直接或间接指向有效性和安全性评价的数据、主要研究终点指标相关数据的纸质源文件, 是受控管理的主要对象; 载有临床试验操作活动相关的纸质源文件, 是受控管理的次要对象^[4]。

3 实施应依据项目特点 尽管纸质源文件受控管理的根本目的和受控范围界定容易达成共识, 但在实际落实时, 必需考虑临床试验项目之间的巨大差异。因此在具体实施时, 应依据项目特点, 充分考虑可行性(可操作性)。

整体来看, 不同类别的临床试验中纸质源文件受控管理有所不同。I 期临床试验研究者多为专职人员, 受试者多采用集中管理, 多数纸质源文件(如给药记录、采血记录、样本处理记录、不良事件记录等)容易实现受控管理。II、III 期临床试验研究者多为兼职人员, 受试者往往无法实现集中管理, 且试验周期较长, 应选择关键的纸质源文件进行受控管理。甚至在同一个多中心临床试验的不同研究中心, 也会存在受控管理细节上的差别。实施上不强求统一, 更应关注实际操作方式的简单和高效。基于上述理念, 列举一些常见需要受控的纸质源文件, 见表 1。

4 责任划分 应当明确, 申办者是纸质源文件受控管理的责任主体(最终责任人)。当然, 纸质源文件主要在临床试验机构中使用和管理, 研究者负有直接责任, 临床试验机构的组织管理专门部门(机构办公室)负有资料管理和质量促进的责任^[5]。

申办者应基于具体项目制定临床试验受控文件总体要求及目录。临床试验实施前, 研究者需要向申办者提供机构现有的纸质源文件受控管理的总体要求, 也可以分享既往的使用和管理经验。申办者应根据试验方案的特点制定针对性的纸质源文件受控管理要求, 至少包括:(1) 哪些纸质源文件需要受控管理。(2) 具体受控管理的程序和操作细节。举例来说, 文件的版本信息, 印数(总量), 编号, 防伪设计, 记录修改的规范要求, 是否使用受控章(编码、原件、作废等), 受控文件的保管、登记、分发、收回的记录和管理等。研究者需要对这些具体规定审核同意, 双方意见不一致时应充分商议后达成共识, 建议以书面形式写入源文件确定表中, 或形成单独的书面文件。临床试验实施过程中监查员需要在日常监查中持续审核和确认纸质源文件符合受控管理要求, 发现问题时应当及时指出和协助解决, 必要时采取纠正/预防措施。

临床试验机构应督促申办方建立纸质源文件受控管理体系, 并基于文件受控管理的法规, 制定机构的纸质源文件受控管理制度及相应标准操作规范(SOP)。临床试验开始前, 机构应与申办方确认具体项目纸质源文件受控管理是否建立, 若申办方纸质源文件受控要求及标准高于机构标准, 则按照申办方标准执行, 若申办方标准低于机构标准, 则应按照机构标准执行。临床试验实施过程中, 研究者应当严格按照已经建立的纸质源文件受控管理要求管理纸质源文件。机构办公室需要在日常质量管理中对纸质源文件

表 1 临床试验纸质源文件受控目录

类别	文件内容	受控理由
有效性数据	各种有效性评价量表, 如医生报告结局 (ClinRO)、患者报告结局 (PRO)、观察者报告结局 (ObsRO)、基于测试评估患者表现的功能结局 (PerfO)	防止疗效相关量表随意替换及数据篡改
	各种无电子源数据支持的疗效记录表格, 如减重试验中的体重记录表格、降压试验中的血压记录表格、退热试验中的体温记录表格	防止相关表格随意替换及数据篡改
	记录疗效信息的受试者日记卡	防止相关日记卡随意替换及数据篡改
安全性数据	临床试验中专门设置的不良事件记录表格	防止相关表格随意替换及数据篡改
	临床试验中专门设置的生命体征记录表格(无电子源数据或其他佐证), 如肿瘤临床试验中的体重记录表格	防止相关表格随意替换及数据篡改
其他	记录安全性信息的受试者日记卡	防止相关日记卡随意替换及数据篡改
	知情同意书	防止知情同意随意替换、篡改签署时间等
	筛选入选表	防止筛选顺序及内容错误后直接替换及篡改
	临床试验药物交接、发放、回收记录	防止相关记录替换及篡改
	I 期临床试验中无电子源数据支持的多数过程记录, 如给药记录、采血记录、样本处理记录等	防止相关过程记录的替换及数据篡改

仅根据有效性、安全性大类进行粗略举例, 最终受控文件目录还需要根据临床试验实际情况进行

受控管理进行系统评估, 并与申办者就重要质量问题及时沟通, 如果发现存在共性问题, 应当适时启动相应制度(文件/资料管理)的修订, 通过统一培训让一线工作人员都了解具体要求; 如果发现存在个性化问题, 应当及时指出, 协同研究者进行单独培训, 确认相关工作人员已经掌握受控管理的实际操作。临床试验完成后, 纸质源文件作为临床试验机构的必备文件之一纳入机构统一的资料管理。

5 发展趋势 考虑到纸质源文件在数据溯源以及轨迹等方面固有的不足, 以及电子源文件在数据录入、保存、轨迹方面的天然优势, 数字化手段是解决纸质源文件受控管理的必然趋势。例如, 电子临床结局评估(eCOA), 因其便捷的受控管理特点(如数据采集时间、数据采集者身份、数据修改过程等轨迹自动记录), 正被越来越多的临床试验项目采用, 呈现出取代纸质版本的趋势。最新实践表明, 信息技术正在不断发展, 诸如隐藏印刷数字水印、纸质载体上带有受控二维码等数字化手段的拓展应用, 使得源文件受控管理的纸质化与数字化概念的边界已逐渐融合和模

糊, 值得行业同道给予高度关注。

[参考文献]

- [1] 国家药品监督管理局.《药物临床试验质量管理规范》[EB/OL].(2020-04-23)[2023-09-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.
- [2] 国家药品监督管理局.《药品记录与数据管理要求(试行)》[EB/OL].(2020-07-01)[2023-09-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200701110301645.html>.
- [3] 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].(2021-12-17)[2023-09-01].<https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14199.html>.
- [4] 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.
- [5] 国家药品监督管理局.《药物临床试验机构管理规定》[EB/OL].(2019-11-29)[2023-09-01].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20191129174401214.html>.