·重大新药创制专项巡礼·

临床研究病历质量风险及应对策略

康　新,柳俊梅,杨　婷,毕新岭,张　黎,倪　瑾,赵娜萍,蔡婷婷,马海萍,修建平,高　申
(海军军医大学第一附属医院,上海 200433)

[**摘要**]　**目的**:识别临床研究病历质量风险并根据风险等级提出应对策略。**方法**:分析近3年临床研究检查结果,识别出临床研究病历质量风险,通过风险影响程度与发生可能性的乘积得到风险系数,根据风险系数评价风险等级。**结果**:识别出54项风险,大多为中、低风险。同一数据在不同源文件中记录不一致是唯一的高风险。记录不完整、检测异常值临床意义判断依据记录不充分、漏记不良事件(AE)、AE要素记录不完整或记录错误是常见的病历质量风险,风险系数仅次于高风险。其他风险的风险系数较低且不常发生。**结论**:病历质量风险存在于临床研究的每个环节。临床研究相关人员可以根据风险级别和系数制定风险处理的起始优先顺序。

[**关键词**]　临床研究;病历质量;风险管理
[**中图分类号**] R95;R969.4　　[**文献标志码**] A　　[**文章编号**] 1003-3734(2021)17-1574-05

Risk of medical records quality in clinical studies and coping strategies

KANG Xin, LIU Jun-mei, YANG Ting, BI Xin-ling, ZHANG Li, NI Jin, ZHAO Na-ping,
CAI Ting-ting, MA Hai-ping, XIU Jian-ping, GAO Shen
(*First Affiliated Hospital of Naval Military Medical University*, *Shanghai* 200433, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To identify the quality risks of medical records in clinical research and propose strategies according to the risk levels. **Methods**: By analyzing the quality inspection findings of clinical research in the recent 3 years, the quality risks of medical records in clinical research were identified. The risk coefficient was obtained by multiplying the degree of risk influence with the possibility of occurrence, and the risk grade was evaluated according to the risk coefficient. **Results**: A total of 54 risks were identified, mostly medium and low risks. The only high risk is inconsistent recording of the same data in different source files. Incomplete records, insufficient records to determine the clinical significance of detection outliers, missing adverse events and incomplete or incorrect records of adverse event elements are common risks of medical record quality, and the risk coefficient of which is second to the only high risk. Other risks with low risk coefficients are infrequently met. **Conclusion**: The risk of medical record quality exists in every link of clinical study. Clinical research related personnel can establish the initial priority of risk treatment according to risk level and coefficient.

[**Key words**]　clinical research; quality of medical records; risk management

---

[**基金项目**]　国家"重大新药创制"科技重大专项资助项目(2017ZX09304030);海军军医大学第一附属医院"234学科攀峰计划"资助项目(2020YBZ010);海军军医大学第一附属医院"234学科攀峰计划"资助项目(2019YXK028);上海申康医院发展中心临床科技创新资助项目(SHDC12019614)

[**作者简介**]　康新,女,硕士研究生,主要从事临床试验质量管理和Ⅰ期临床研究。联系电话:(021)31162332,E-mail:chgcpkx@163.com。共同第一作者:柳俊梅,女,大学专科,主要从事心血管药物、器械临床研究。联系电话:(021)31162843,E-mail:xnkljm@163.com。
[**通讯作者**]　高申,男,博士生导师,教授,主要从事临床试验管理。联系电话:(021)31162336,E-mail:chyygcp@163.com。

病历是医务人员在医疗活动过程中形成的文字、符号、图表、影像、切片等资料的总和,反映了疾病的全过程,是医生进行正确诊断、治疗和制定预防措施的科学依据。病历不仅是一种具有法律效力的医疗文件,反映了医院管理和医疗质量水平,也是临床研究中最重要的一种源文件,通过病历能够重溯临床研究过程,评价研究是否规范、数据是否真实可靠以及受试者权益是否得到保障。各家医院对病历质量都非常重视,建立了病历质量管理体系和检查标准[1-2]。然而临床研究除了需遵守医疗常规外,还需严格遵守研究方案、相关标准操作规程以及《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)等相关法律法规,所以临床研究病历涵盖的内容、检查要点与医疗常规不完全一致[3]。目前医药行业没有统一的研究病历质量管理要求和标准。本研究旨在通过分析某院 2017 年 1 月—2020 年 1 月注册类临床研究质量检查发现的问题,应用风险管理方法[4-7],识别并评价研究病历重要和常见的风险,进而提出风险应对策略,以供研究者、申办者以及临床研究管理部门参考。

材料与方法

1 临床研究项目情况

2017 年 1 月—2020 年 1 月共检查 106 项注册类临床研究,排除体外诊断试剂、图像处理软件等不需要记录病历的研究 5 项,19 项经过多次检查的项目(多次检查的项目按照 1 个项目计算),最终 82 项研究纳入分析,包含Ⅰ~Ⅳ期药物临床研究 59 项,器械临床研究 23 项。所有研究分布在心内、普外、皮肤、感染等 22 个科室。

2 检查专家组成情况

参与检查的专家共 65 人,专业背景涵盖临床医学、药学和伦理学等专业。其中国家 GCP 检查员 52 人,占检查专家总人数的 80.0%。其余专家均从事临床研究工作 5 年以上。

3 风险识别与评估方法

建立临床研究质量管理专家库,每次检查从专家库中选取 2~3 名专家组成检查小组。专家根据试验方案、《药物临床试验质量管理规范》(局令第 3 号)、《医疗器械临床试验质量管理规范》(总局令第 25 号)、《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》(原国家卫生和计划生育委员会令第 11 号)、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》(国食药监注 436 号)、《药物临床试验数据现场核查要点》(2015 年第 228 号)、《医疗器械临床试验现场检查要点》(2016 年第 98 号)(2017 年 1 月—2018 年 11 月检查的器械临床研究项目以此为标准)、《医疗器械临床试验检查要点及判定原则》(药监综械注〔2018〕45 号)(2018 年 11 月—2020 年 1 月检查的器械临床研究项目以此为标准)等对临床研究进行检查。

分析 2017 年 1 月—2020 年 1 月注册类临床研究检查结果,识别出临床研究病历质量风险。分别对风险影响程度与发生可能性进行评分,通过风险影响程度与发生可能性的乘积得到风险系数,根据风险系数进行风险分级。影响程度:对受试者安全、权益和数据真实性、完整性的影响小,不需要采取行动为 1 分;有中度影响,不采取行动可能会变成严重问题为 2 分;有严重影响,需立即采取行动为 3 分。发生可能性:发生频率 <25% 为 1 分;25%~49% 为 2 分;>49% 为 3 分。风险分级:风险系数 <3 为低风险;3~5 为中风险;>5 为高风险。

结　果

按照试验开展流程,从知情同意开始直到出组,共识别出 9 类 54 项风险:知情同意类风险 6 项(风险指标 A1~A6),受试者合格性判断类风险 7 项(风险指标 B1~B7),试验药物/器械类风险 5 项(风险指标 C1~C5),随访类风险 2 项(风险指标 D1,D2),疗效评价类风险 1 项(风险指标 E1),合并用药类风险 5 项(风险指标 F1~F5),不良事件(adverse event,AE)观察与记录类风险 9 项(风险指标 G1~G9),源文件和源数据类风险 7 项(风险指标 H1~H7),病历记录类风险 12 项(风险指标 I1~I12)。大多数为低、中风险,仅在源文件和源数据中存在 1 项高风险(H1)。AE 观察与记录和病历记录是最常见的 2 类风险,其中 G1,G2,G3 和 I1 的风险系数仅次于 H1。其他风险系数较低且不常见。详见表 1。

表 1 临床研究病历质量风险与风险级别

风险分类	病历质量风险指标	项目数	发生频率/%	发生可能性	影响程度	风险系数	风险级别
A 知情同意	A1 知情同意对象选择错误	3	3.7	1	3	3	中
	A2 知情同意的病程记录日期早于知情同意书签署日期	2	2.4	1	3	3	中
	A3 病程记录者未参加知情同意,也未注明进行知情的人员	1	1.2	1	3	3	中
	A4 无知情同意记录支持收集受试者退出试验后的数据	1	1.2	1	3	3	中
	A5 知情同意过程无记录或记录不全	7	8.5	1	2	2	低
	A6 知情同意过程记录不及时	1	1.2	1	2	2	低
B 受试者合格性判断	B1 既往病历未保存或复印不清晰无法支持合格性判断	14	17.1	1	3	3	中
	B2 筛选期合并用药记录不足以支持合格性判断	5	6.1	1	3	3	中
	B3 未开具筛选检查且未记录原因	5	6.1	1	3	3	中
	B4 筛选检查结果出来前,病程已记录受试者符合所有入选标准同时不符合所有排除标准	3	3.7	1	3	3	中
	B5 病程记录的既往史、用药史与既往病历记录不一致	1	1.2	1	3	3	中
	B6 未审核记录既往病史,导致符合排除标准的受试者未被排除	2	2.4	1	3	3	中
	B7 其他入排标准要求的信息未记录或记录不完整	17	20.7	1	3	3	中
C 试验药物/器械	C1 无用药后观察记录	1	1.2	1	3	3	中
	C2 未记录给药量与方案不一致的原因和处理措施	1	1.2	1	3	3	中
	C3 未记录未按方案调整试验药物剂量的原因	5	6.1	1	2	2	低
	C4 无试验药物/器械使用医嘱、使用记录或记录不完整	8	9.8	1	2	2	低
	C5 试验药物名称前后记录不一致	1	1.2	1	1	1	低
D 随访	D1 未记录随访超窗的原因	1	1.2	1	2	2	低
	D2 未记录未做随访检查的原因	4	4.9	1	2	2	低
E 疗效评价	E1 未记录修改疗效评分的原因和依据	2	2.4	1	3	3	中
F 合并用药	F1 方案限制或禁用的合并用药记录缺陷,如未记录使用限制用药的原因,也无研究者签字确认;记录未服用禁用药但无支持文件等	8	9.8	1	3	3	中
	F2 漏记合并用药	8	9.8	1	2	2	低
	F3 未记录合并用药开始或停用时间	2	2.4	1	2	2	低
	F4 基础用药减量未说明原因	1	1.2	1	2	2	低
	F5 合并用药剂量改变,未及时更正医嘱	1	1.2	1	2	2	低
G AE 观察与记录	G1 检验异常值的临床意义判断依据记录不充分	22	26.8	2	2	4	中
	G2 漏记 AE	30	36.6	2	2	4	中
	G3 AE 要素记录不完整或记录错误	27	32.9	2	2	4	中
	G4 异常值临床意义和相关性的判断标准前后不一致	11	13.4	1	2	2	低
	G5 AE 判断与记录不及时	12	14.6	1	2	2	低
	G6 异常值判断与处理相矛盾	1	1.2	1	2	2	低
	G7 无 AE 随访记录或随访记录不及时	9	11.0	1	2	2	低
	G8 既往病史记录不完整导致检测值升高无法判断是否为 AE	1	1.2	1	2	2	低
	G9 未记录方案特别关注 AE,无法确认是没有发生还是漏记	1	1.2	1	2	2	低
H 源文件和源数据	H1 同一数据在不同源文件中记录不一致	21	25.6	2	3	6	高
	H2 无病历记录,如筛选失败、电话随访等	11	13.4	1	3	3	中
	H3 随访记录在 word 文档中,未记录在病历中	1	1.2	1	3	3	中
	H4 病历中记录或修改的数据无源数据/源文件支持	11	13.4	1	3	3	中
	H5 复印件无核证人签字	2	2.4	1	2	2	低
	H6 病理报告和基因检测报告保存打印件,无报告人和审核人签字	3	3.7	1	2	2	低
	H7 心电图等热敏纸未复印	2	2.4	1	1	1	低

续表 1

风险分类	病历质量风险指标	项目数	发生频率/%	发生可能性	影响程度	风险系数	风险级别
I 病历记录	I1 病历记录不完整	24	29.3	2	2	4	中
	I2 病历记录前后不一致	12	14.6	1	3	3	中
	I3 病历记录或修改存在时间逻辑错误	14	17.1	1	3	3	中
	I4 套用病历模板或复制粘贴既往病历	5	6.1	1	3	3	中
	I5 病历记录不符合书写规范	3	3.7	1	2	2	低
	I6 病历记录有歧义	2	2.4	1	2	2	低
	I7 记录错误	12	14.6	1	2	2	低
	I8 病历记录人员和报告出具人员未被授权	7	8.5	1	2	2	低
	I9 未及时停掉医嘱	1	1.2	1	2	2	低
	I10 病历记录不及时	6	7.3	1	2	2	低
	I11 病历记录与修改不规范	20	24.4	1	1	1	低
	I12 检测报告单审核签字不及时	6	7.3	1	1	1	低

讨　论

1　临床研究病历质量风险识别的质量保证

检查项目的数量、种类、分布的科室，检查专家的专业背景、检查经历以及采用的检查标准，保证了检查结果能较全面地识别出临床研究病历质量风险。

2　临床研究病历质量风险和应对策略

研究结果显示病历质量风险存在于临床研究的每个环节，临床研究相关人员（包括研究者、机构质量管理人员、监查员和稽查员）可根据风险级别和系数制定风险处理的起始优先顺序。H1 是唯一的高风险，需要重点关注，立即采取措施。G1，G2，G3 和 I1 虽然是中风险，但常见且风险系数仅次于 H1，需要高度关注，积极采取措施。其他风险系数较低且不常见，可通过培训和加强监管来预防发生或减轻影响。

2.1　高风险因素和应对策略　“H1 同一数据在不同源文件中记录不一致”是 54 项风险中级别最高的风险。常见的情况有同一数据（如生命体征、体重、AE、出血量等）在病程记录、手术记录、护理记录和麻醉记录中不一致。医疗活动中，不同职责的人（医生、护士、麻醉师）对重要的生理病理指标都会给予关注并记录，所以容易引发此风险，而此风险如果频繁出现，或发生在关键数据或关键流程，则会严重影响试验数据的真实性、准确性以及受试者安全，需要临床研究相关人员重点关注。可以在试验开展前由申办方与研究者共同制定《源数据鉴认表》，以确认源数据和源文件的记录和保存形式[8]。试验过程中规范流程，及时采集并记录源数据，以规避此风险。该风险一旦发生，需立即分析原因，通过梳理试验流程，快速确认源数据来源，以减轻风险造成的影响。

2.2　需高度关注的中风险因素和应对策略　G1 ~ G3 是 AE 观察与记录类风险中最常见的风险，风险系数仅次于 H1。“G1 检验异常值的临床意义判断依据记录不充分”多表现为检验异常值判断为异常无临床意义（non-clinical significance，NCS）的依据记录不充分。究其原因，主要是研究者不理解“异常有临床意义”及“异常无临床意义”的判断标准与区别，不了解 AE 与不良反应的区别，误以为检测异常值如果可以找到明确的病因且与试验药物/器械无关，就可以判断为 NCS、不需记录 AE。“G3 AE 要素记录不完整或记录错误”主要表现为：AE 名称错误、起止时间记录不完整或错误、严重程度未记录或判断依据记录不充分、处理转归记录不完整、相关性判断依据记录不充分。针对此类风险，应在试验方案中详细描述 AE 判断和记录要求，必要时制定相应的标准操作规程并培训研究者。试验过程中加强监管，通过机构质控和申办方监查、稽查，及早发现此类风险，督促研究者认真观察、准确判断与记录 AE。

I1 是病历记录类最常见的风险，风险系数仅次于 H1。主要表现为试验方案要求而非临床常规记录的内容记录不完整，如随机分组过程、避孕情况、本次随访不常规做的体查或检验检查、出组原因等。

针对此类风险,可以由主要研究者或其授权的医生制定专门的研究病历模板,也可以在科室常规使用的病历模板中加入试验方案特别要求的内容,以避免试验信息被遗漏或记录不完整,同时保证研究病历符合病历书写规范的要求。试验过程中加强监管,及早发现关键数据/流程的记录缺失或不完整,应用信息化手段,保证研究病历质量[9-10]。

3 局限性

本研究是基于某院近 3 年临床研究检查发现识别出的研究病历质量风险,风险评价方法考虑了该院研究经验和风险承受应对能力,因此研究结果更适用于与该院类似的研究经验较丰富的临床试验机构和研究者。对于新备案的机构,由于研究者经验相对欠缺,对 GCP 的理解程度以及风险识别应对能力均与老机构存在一定差距,因此新机构的研究病历质量可能会出现新的风险或现有风险的系数和级别发生变化。但由于临床研究的基本原则、质量管理目标和要求是一致的,所以本研究仍可为经验不丰富的研究者书写研究病历以及新备案的机构管理研究病历提供重要的参考价值。

[参 考 文 献]

[1] 李锋,冉丽,邱艳,等. 病案质量全程管理的应用及评价[J]. 中国病案,2020, 21(1):6-8.

[2] 唐瑶,李凌,尹龙燕,等. 临床医生质控员病历质量质控大赛结果分析与改进措施[J]. 现代医院,2020, 20(5):679-681,685.

[3] 宦静,杜宏宇,刘毅. FDA 警告信中关于研究者总体职责缺陷项的分析[J]. 中国药事,2019,33(6):705-709.

[4] International Organization for Standardization. ISO 31000: 2018 Risk Management-Guidelines[EB/OL]. [2018-02]. https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:31000:ed-2:v1:en.

[5] Food and Drug Administration. A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations Questions and Answers: Draft Guidance for Industry [EB/OL]. [2019-03]. https://www.fda.gov/media/121479/download.

[6] 黄一玲,许莉,康健,等. 药物临床试验机构风险管理模式探讨[J]. 中国新药杂志,2016,25(3):305-309.

[7] 林佳,刘智,景立,等. 基于风险监查的理念、挑战和最佳实践[J]. 中国新药杂志,2015,24(2):134-138.

[8] 曹烨,周立萍,徐仿周,等. 药物临床试验源数据管理·广东共识(2018)[J]. 今日药学, 2018,28(12):793-798,823.

[9] 黄樱硕,张子龙,张健雄,等. 健康受试者 I 期药物临床试验的病历书写质量管理[J]. 中国病案,2020,21(5):19-21.

[10] 吴乐乐,高白,张燕,等. 临床科研一体化数据采集系统的设计与实现[J]. 中国数字医学,2019,14(2): 82-84.

编辑:刘卓越/接受日期:2021-03-03