

信息管理系统在 I 期临床试验质量控制中的作用

郭彩会¹, 宋浩静¹, 李亚静^{1,2}, 孙雪¹, 李颖¹, 董占军^{1*} (1.河北省人民医院药学部, 石家庄 050051; 2.河北医科大学研究生学院, 石家庄 050017)

摘要: 目的 探讨药物临床试验信息管理系统在 I 期临床试验质量控制中的作用。方法 在 2017 年 8 月—2018 年 8 月的 4 个 I 期临床试验项目中应用药物临床试验信息管理系统, 根据“药物临床试验数据现场核查要点”分析机构质控员与申办方监查员在原始数据核查及质量控制中发现的问题, 与传统纸质记录管理模式的 4 个 I 期临床试验项目分析比较。结果 使用药物临床试验信息管理系统后的 I 期临床试验项目中发生的受试者的筛选/入组数据链完整性、临床试验检查/化验等数据的溯源、试验用药品管理过程与记录、受试者的管理等方面存在问题均明显低于系统使用前 ($\chi^2=11.922$, $P<0.001$)。结论 药物临床试验信息管理系统在 I 期临床试验项目中的应用对受试者信息完整性, 药品管理规范性, 临床试验的真实性、完整性、可信性及可溯源性都有较大提升, 能提升 I 期临床试验的质量。

关键词: 临床试验; 信息系统; I 期临床试验; 质量控制

中图分类号: R951 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)01-0104-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.01.021

引用本文: 郭彩会, 宋浩静, 李亚静, 等. 信息管理系统在 I 期临床试验质量控制中的作用[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(1): 104-109.

Effect of Drug Clinical Trials Information Systems in Quality Control Phase I Clinical Trial

GUO Caihui¹, SONG Haojing¹, LI Yajing^{1,2}, SUN Xue¹, LI Ying¹, DONG Zhanjun^{1*} (1.Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the application of drug clinical trial information management system in quality control of phase I clinical trials. **METHODS** The drug clinical trial information management system was applied in the four Phase I clinical trials from August 2017 to August 2018. According to “the key points of onsite drug clinical trial inspection”, the problems found in the original data verification and quality control were analyzed and it was compared with four phase I clinical trials of the traditional paper record management model. **RESULTS** Problems occurred in data integrity of subjects' screening/inclusion, data traceability of clinical trial inspection/assay, management and records of trial drug, and subject management were significantly lower after the use of the drug clinical trial information management system ($\chi^2=11.922$, $P<0.001$). **CONCLUSION** The application of drug clinical trial information management system in Phase I clinical trial projects guaranteed the integrity of the information, the standardization of drug management, the authenticity, integrity, credibility and traceability of clinical trials, and can improve the quality of Phase I clinical trials.

KEYWORDS: clinical trial; information systems; phase I clinical trial; quality control

I 期临床试验是新药的首次人体试验、是初步的临床药理学和人体安全性评价试验^[1], 其质量直接影响着新药的后续研究, 临床试验数据核查要求研究者必须要加强对临床试验的质量控制, 确保临床试验的真实性、一致性、合规性和可靠性^[2-4]。因此, 加强对药物临床试验的质量控制, 保护受试者利益, 提高 I 期药物临床试验的研究质量, 是临床试验工作的重中之重^[5-6]。

I 期临床试验过程中产生的差错, 往往发生在临床试验的各个环节, 主要由于研究者对标准操作规程(standard operation procedure, SOP)及制度的执行不到位、操作流程不规范、核对过程流于形式等, 其中信息化程度低也是重要因素。传统 I 期临床试验基于纸质与手工管理, 容易造成临床试验数据缺失, 信息填写不规范, 临床试验检查/化验等数据不能溯源, 信息滞后, 检验、化

基金项目: 2019 年度河北省医学科学研究课题计划项目(20190274)

作者简介: 郭彩会, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0311)85988807
任药师 Tel: (0311)85988604 E-mail: 13313213656@126.com

E-mail: 1213556767@qq.com *通信作者: 董占军, 男, 硕士, 主

验账务不符, 试验药品管理记录不完整, 项目管理缺乏时效性, 受试者重复参加试验等问题^[7-9], 传统 I 期临床试验的质量控制, 更注重试验结束后的数据管理、资料收集和归档, 而往往忽视对试验全流程进行实时质量管理, 为解决 I 期临床试验手工处理的弊端, 必须要推进 I 期临床试验信息化建设, 将药物临床试验信息管理系统(简称 GCP 系统)应用于 I 期临床试验, 以提高 I 期临床试验质量^[10]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

河北省人民医院于 1997 年获准为国家首批药物临床试验基地, 可承担新药 I~IV 期药物临床试验。2016 建立了集病房管理、样本管理、样本备份、温湿度监控、全球定位(global positioning system, GPS)时钟、监控系统等为一体的规范化 I 期临床试验病房, 设有床位 26 张, 2019 年新建病房设有床位 42 张, 可开展药动学、耐受性试验及生物等效性试验。

1.2 传统 I 期临床试验纸质记录管理流程

I 期临床试验管理流程: 项目启动→试验前准备→受试者招募→受试者筛选→受试者观察→受试者出组→试验项目结束→原始资料整理→质控文件及数据(机构质控, 临床监查员监查)→病例报告表(case report form, CRF)提交申办方→机构文件整理保存→中心关闭。传统纸质记录管理系统要求研究者事先安排好各流程相关人员, 并提前准备好各流程中所需填写的表格、检查、检验单、药品领用回收记录表等, 使用传统纸质记录管理存在一定的弊端。

1.2.1 受试者的筛选/入组相关数据链的完整性因传统 I 期临床试验纸质记录管理系统中各流程表格均为人工填写, 因此会出现申报资料中筛选、入选表中的例数与实际临床试验例数不一致; 受试者鉴别代码表填写不完整, 甚至缺失联系地址及电话, 无受试者签字; 筛选期受试者出入病房登记不完整, 时间逻辑错误; 受试者身份证真实性无法确定; 3 个月内重复参加试验等情况。

1.2.2 临床试验过程记录及临床检查、化验等数据的溯源 受试者筛选及出组时, 研究者根据方案要求, 逐项开具相应的检查、检验纸质申请单, 由机构加盖“药物临床试验机构”专用章之后, 由 I 期临床试验病房研究者带领受试者到检验

科、放射科、心电图室等临床检查化验中心进行免费检查化验, 等检查化验结果出来后, 打印检查化验报告, 由研究医师进行相应的医学判断, 以决定下一步的试验实施。此模式出现的问题是: ①临床检查化验中心需手动输入所有受试者信息, 耗时费力; ②因书写不规范会出现姓名、年龄看不清, 化验检查错项、漏项、多项而造成化验检查值缺失和对方案的违背, 或做了不必要的检查而造成浪费^[11]; ③由于信息录入错误等会造成部分检查化验数据无法溯源, 检验、化验账务不符等; ④获取检查化验结果需进入医院实验室检验信息系统(laboratory formation system, LIS)、影像归档和通信系统(picture archiving and communication systems, PACS)打印报告, 研究者查看再判断, 缺乏时效性, 结果溯源时需重回医院的 LIS、PACS 查找, 不便于数据的核对。

1.2.3 试验用药物的管理过程与记录 GCP 系统应用之前的试验药物管理为 I 期临床试验病房自行管理, 药品管理问题较多, 如药物保存温湿度、记录不规范、发放回收数量不一致; 试验药物运输途中无保温措施和在途温度记录; 药品接收、存储、发放、使用及回收销毁流程缺乏规范化管理; 试验用药物数量无法核对; 现场资料无法落实试验用药物的使用情况等。

1.2.4 受试者的管理 因参与 I 期临床试验的受试者大多为健康受试者, 自 2012 年至今, 参加人员多为社会无职业或无稳定工作者, 参与试验的目的大部分为经济补偿, 受试者为了快速获得更多的经济补偿而忽略试验药物可能对自身造成的隐患, 在未满试验要求间隔期时重复参加试验, 并隐瞒试验史、病史或变态反应史等^[12], 影响了药物临床试验的质量和结果可靠性, 同时对受试者的健康也会造成一定的影响。

1.3 GCP 系统在 I 期临床试验中的应用

笔者所在医院药物临床试验机构于 2017 年 3 月上线了 GCP 系统, 该系统采用 C/S 架构, 基于门诊 HIS 系统流程来设计, 目前使用 GCP 系统运行的 I 临床试验项目共 4 项, 已筛选 I 期临床试验受试者 500 余例。根据登陆权限的不同, 登录系统后分为 GCP 机构管理、GCP 试验管理、GCP 药房管理 3 个模块。同时, 为避免受试者重复参加试验使用了全国统一的临床研究受试者数据库系统。GCP 系统流程为项目启动→机构添加试验项

目/主研添加检查化验→受试者招募→受试者数据库系统筛选受试者→办理受试者 GCP 就诊卡→开立检查化验医嘱→LIS、PACS 获取结果→受试者数据库系统入组受试者→随机药物/开立医嘱→GCP 药房取药→受试者观察→受试者出组→试验项目结束→质控文件及数据(机构质控, 临床监查员监查)→电子病例报告表(electronic case report form, ECRF)录入→机构文件整理保存→中心关闭。

1.3.1 GCP 机构管理 机构办公室负责 GCP 系统中项目的日常管理和基本信息维护, 包括: 试验名称、类型、分期、组长单位、研究者、试验科室等基本信息的维护; 项目启动后, 主研添加其他研究者及免费检查项目, 由机构审批, 审批通过后可开展试验; 项目实施过程中、完成后, 机构可按照项目名称、时间、受试者等分类汇总, 进行各种查询、统计、报表打印, 并可根据项目名称、时间、受试者 ID 号实时进行费用的查询、统计管理; 通过监控试验随时查看受试者入组情况及试验进度, 对在研项目、项目入组进度、纳入受试者情况、药物使用、检查化验情况等做全过程、精细化实时监控管理; 项目完成后, 机构的项目质控员可独立核查数据, 生成质控问题, 直接发送给研究者进行沟通解答, 实现实时电子质控及反馈, 实现质控报告与反馈无纸化, 见图 1。

1.3.2 GCP 试验管理 GCP 试验管理为研究医师登录模块, I 期临床的研究医师负责病历记录, 受试者筛选, 入组、出组的医嘱开立, 检查化验报告的查看及打印。

该系统与笔者所在医院 LIS、PACS 等信息系统接口, 试验开始后, 医师可根据方案要求, 在医嘱界面设置套餐医嘱, 同一受试者可在线一键开立所有检查化验医嘱、打印条码, 检查化验科室通过扫描条码可接收到受试者全部信息, 包括姓名、年龄、检查化验项目、请求检验执行的时间等, 检查化验完成后通过 GCP 系统可查看受试者的检查化验报告、影像结果。有效避免繁琐的手工录入, 减少了漏检、错检、信息录入错误等问题的发生, 实现了试验数据即时传输、永久保存, 便于医疗判断, 见图 2。

1.3.3 GCP 药房管理 GCP 药房管理是指药物从进入医院到返还整个过程的管理, 包括药物接收、入库、出库、发放、回收、盘点、返还、有效期提醒等功能。实现了试验用药动态管理与实时记录, 避免由于人为因素而产生的差错, 从而保证药物试验实施过程的规范化, 保证了药物的溯源及用药安全。将药品分散管理集中到 GCP 药房集中管理, 对于不同保存条件的药品按要求进行存放, 试验用药品的储存实行专人、专锁、专柜、专册管理。

研究医师开立试验用药医嘱后, 从“GCP 处方打印”中打印处方, 研究护士根据处方号去 GCP 药房取药, 试验过程中受试者使用过的药物包装及备用药物, 统一回收至 GCP 药房, 作为核查药物或受试者依从性的重要依据。GCP 中心药房管理人员在系统中发放、回收试验药物后, 系统自动生成“临床试验药物发放回收记录表”, 避免人为修改, 保证了试验的真实性、可靠性, 见图 3。

图 1 GCP 系统机构管理界面

Fig. 1 GCP system management organization

检验项目	检验时间	结果	单位	标记	参考范围
生化全项	2018-6-22 11:44:00	76.7	g/L	正常	65-95
尿蛋白(化学法)	2018-6-22 9:52:29	41.7	g/L	正常	40-95
血常规(化学法)	2018-6-20 15:35:01	36	g/L	正常	20-40
MEG	2018-6-13 16:37:41	22.5	umol/L	正常	6.0-25
木糖八项	2018-6-9 14:25:29	4.7	umol/L	正常	0-15
MEG	2018-6-9 11:41:39	17.0	umol/L	正常	0-15
生化全项	2018-6-9 11:28:15	10.7	U/L	正常	7-40
血常规(化学法)	2018-6-9 11:17:41	19	U/L	正常	13-35
凝血四项	2018-6-9 11:15:41	1.60			
AST-ALT	2018-6-22 11:44:00	12.3	U/L	正常	7-45
★乳酸脱氢酶	2018-6-22 11:44:00	123.3	IU/L	正常	120-250

图2 GCP系统试验管理界面

Fig. 2 GCP system management interface of institution

1.3.4 全国统一的临床研究受试者数据库系统
使用全国统一的临床研究受试者数据库系统，对已签署知情同意书的受试者进行身份证扫描、图像识别，将信息上传系统，系统自动进行比对判断，并提示筛选结果，系统排查后，只有当结果为“筛选合格”时，受试者才能参加本次筛选并将其信息自动纳入数据库。研究者可通过联网系统将受试者标记为以下试验状态：筛选、未入组、入组、出组、完成。系统按照受试者状态逐一判断，结合医院 HIS 系统、LIS 系统核查门诊住院就诊信息，合并用药等，从一定程度上规避了受试者重复参加试验的风险^[13]，保障受试者的人身安全及 I 期临床试验的准确性，提高了 I 期临床试验的质量，见图 4。

1.4 评价方法

选取 GCP 系统应用前、后的 4 项 I 期临床试验项目中机构质控员与项目监查员在原始数据核查及质量控制中以下方面发现的问题：受试者的筛选/入组相关数据链的完整性；临床试验检查/化验等数据的溯源；试验药品管理过程与记录；受试者的管理。结果见表 1。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 进行统计分析，行 χ^2 检验，检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 讨论

药物 I 期临床试验是新药研发中临床阶段的第一步，I 期临床试验的质量直接关系到公众的用药安全与生命健康，质量控制在药物临床试验中

药物名称	药物信息	存储条件
氯沙坦钾片	LaagerTM左	15-25°C
冠心宁	冠心宁片	15-25°C
硝酸甘油	硝酸甘油	15-25°C
GCP康复科	硫酸沙丁胺醇气雾剂	15-25°C
空气波压力治疗	硫酸沙丁胺醇气雾剂	15-25°C
GCP消化内科门诊	硫酸沙丁胺醇气雾剂	15-25°C
GCP呼吸内科门诊	硫酸沙丁胺醇气雾剂	15-25°C
PT010	硫酸沙丁胺醇气雾剂	15-25°C
布地奈德粉	布地奈德粉	15-25°C
GCP骨科门诊	布地奈德粉	15-25°C
GCP普通外科门诊	布地奈德粉	15-25°C
前列地尔注射液	前列地尔注射液	15-25°C
D57	前列地尔注射液	15-25°C
D58	前列地尔注射液	15-25°C
D80	前列地尔注射液	15-25°C
GCP血液科门诊	前列地尔注射液	15-25°C

图3 GCP系统药房管理界面

Fig. 3 GCP system management interface of pharmacy

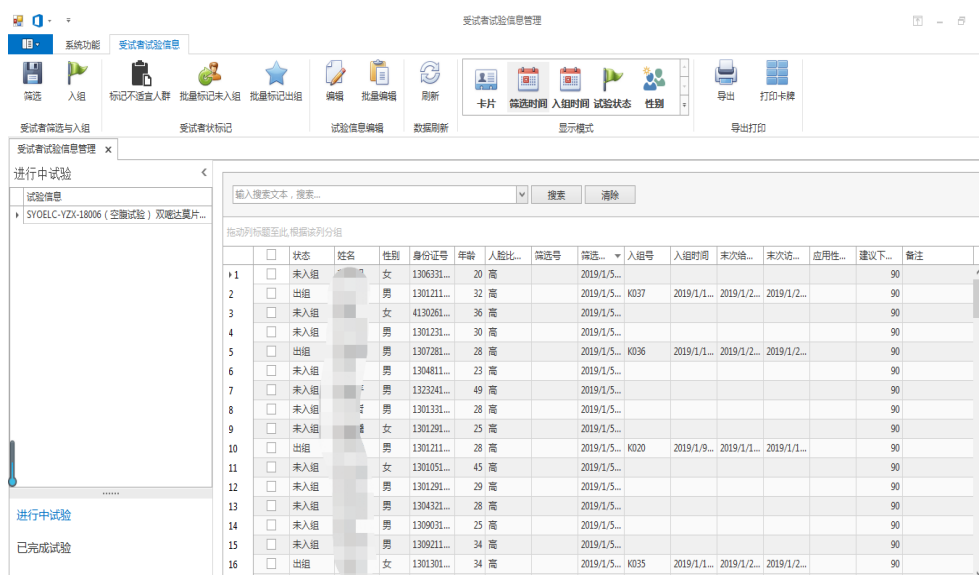


图4 全国统一的临床研究受试者数据库系统
Fig. 4 Subject database system for clinical research national unified

表1 GCP系统应用前后机构质控与监查员核查问题比较

Tab. 1 Verification comparison of institutional quality control and supervisor before and after the application of GCP system

组别	筛选受 试者/例	筛选/入组相关数 据链的完整性/例	检查/化验等数据 的记录溯源/例	试验用药品管理 过程与记录/例	受试者 管理/例	总计	χ^2	P
GCP系统应用前4项临床试验	547	8	11	7	4	30	11.922	<0.001
GCP系统应用后4项临床试验	516	5	0	3	0	8		

的地位至关重要,需高度重视。我国药物I期临床试验起步较晚,原国家食品药品监督管理总局2011年首次颁布了药物I期临床试验管理指导原则(试行)^[5],随着我国药物临床试验的不断发展,监管部门对药物临床试验的质量要求也在逐步提高,尤其在2015年7月22日原国家食品药品监督管理总局发布数据核查公告(2015年第117号)后,国家局开展了对药物临床试验质量最为严格的核查工作,对1622个待审药品注册申请开展药物临床试验数据核查^[14],暴露了I期临床试验数据在真实性、规范性和完整性方面存在诸多问题^[15-18]。如何保证I期临床试验的质量是亟待解决的问题。

临床试验最关键的部分就是试验产生的各种检验、检查数据,确保I期临床试验质量必须确保试验数据真实、准确、可靠、可溯源。而成熟完善的信息化管理系统是提高I期临床试验质量的一种有效途径^[19-24],目前国内探讨GCP系统在临床试验中应用的相关报道较多,但仅涉及II~IV期临床试验中的设计及研发应用^[11,20,25],易玲等^[26]对全流程信息化管理在药物I期临床试验中的应

用进行探索,但并未涉及对质量控制的影响,目前尚无研究GCP系统在I期临床试验中对质量控制影响的相关文献报道。

本研究对GCP系统在I期临床试验中的应用进行研究,并传统纸质管理模式相比较,避免了纸质管理人为因素导致的流程、记录、数据不完整或不完善;试验药物管理不规范^[27];受试者重复参加试验等问题。实现了真正意义上的临床试验源数据管理,从而保证临床试验数据的准确性、真实性和完整性。使I期临床试验管理更加规范、有序、可控,提高了I期临床试验的质量,保护了受试者权益,值得推广应用。

现阶段笔者所在医院I期临床临床试验信息管理系统仍未实现全数据在线管理,试验期间采血时间仍为人工纸质记录,需在后期的信息系统改进工作中使用配套的移动终端(pad)系统,配合条形码系统,操作人员可以同时执行并记录,从而确保数据的及时、准确,实现I期临床试验的全流程信息化管理^[25]。

REFERENCES

- [1] FENG L, GU Y R, WANG Z J. Clinical research room of

- phase I drug [J]. J Nursing Admin(护理管理杂志), 2016, 16(6): 412-414.
- [2] HE G L, ZENG T, ZHANG W, et al. Cause analysis and control measures of common problems in clinical part from drug clinical trial data inspection [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2018, 37(1): 24-28.
 - [3] WANG J N, QIAN X, LI J M. Drug clinical trial data inspection and common problems analysis [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2018, 27(11): 1273-1276.
 - [4] 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.
 - [5] 国家食品药品监督管理总局. 药物 I 期临床试验管理指导原则 (试行)[EB/OL]. [2014-07-15]. <http://www.Sda.Gov.cn/WS01/CL0844/67396.html>.
 - [6] LIU Y N, LIU T, WANG Y, et al. The standard management of the phase I clinical trials in clinical trials center [J]. Pharm Today(今日药学), 2017, 27(4): 274-277.
 - [7] ZHANG Y H. Analysis on common defects in bioequivalence studies of drug registrations [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2011, 20(1): 14-17.
 - [8] LIU F, DENG G X, LI X Q, et al. Investigation and analysis of existing problems in clinical trials of drugs and countermeasures [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2017, 26(17): 2059-2063.
 - [9] QIN Y, LIANG Y. Consistency evaluation and quality management in the evaluation process for generic drugs [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(4): 609-612.
 - [10] ZHAO Y P, LU F, ZI M J, et al. Interpretation of "Good Clinical Practice (revised draft)" [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2015(15): 1747-1749.
 - [11] ZHANG F J, ZHOU S D, LIU L. Design and application of the research of drug clinical trial information management system [J]. China Digit Med(中国数字医学), 2017, 12(4): 47-49.
 - [12] ZHU Y X, ZHANG J, XIONG N N, et al. Common problems and countermeasures for the bioequivalence trial data verification [J]. Pharm Clin Res(药学与临床研究), 2016, 24(5): 425-428.
 - [13] HAN S W Q, XIE R, CHEN C, et al. Discussion on the management model of subject screening and reasonable application of subject databases in phase I clinical trials in China [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2016, 32(8): 749-752.
 - [14] Phase report of data verification of drug clinical trial(药物临床试验数据核查阶段性报告)[EB/OL]. [2017-07-21]. <http://www.Cfdi.Org.cn/resource/news/9137.html>.
 - [15] 国家食品药品监督管理总局. 关于进一步加强药物临床试验数据自查核查的通知(食药监药化管[2015]266 号)[EB/OL]. [2015-12-17]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/138362.html>.
 - [16] 国家食品药品监督管理总局. 关于 8 家企业 11 个药品注册申请不予批准的公告(2015 年第 229 号) [EB/OL]. [2015-11-11]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/134600.html>.
 - [17] 国家食品药品监督管理总局. 关于 14 家企业 13 个药品注册申请不予批准的公告(2015 年第 260) [EB/OL]. [2015-12-07]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/137100.html>.
 - [18] 国家食品药品监督管理总局. 关于 7 家企业 6 个药品注册申请不予批准的公告(2016 年第 92 号) [EB/OL]. [2016-04-29]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/151712.html>.
 - [19] WANG J Y, XIAO Z, NI S, et al. A new electronic administration system of clinical trials in our hospital [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2014, 23(22): 2647-2650.
 - [20] CHENG X H, CHEN S, LV N H, et al. Exploration on the research and development of clinical trials whole process information management system base on improving management efficiency [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2015, 20(3): 335-337.
 - [21] SUN Y, XUE J H, LIU M J, et al. Build a good clinical practice information management system of hospital which can satisfy clinical trial dynamic supervision [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2016, 35(5): 339-345.
 - [22] LIU Y, LI G X. Survey analysis of drug clinical trials quality control and its related factors [J]. Chin J Clin Res(中国临床研究), 2015, 28(5): 664-666, 672.
 - [23] WEISSKOPF M, BUCKLAR G, BLASER J. Tools in a clinical information system supporting clinical trials as a Swiss university hospital [J]. Clin Trials, 2014, 11(6): 673-680.
 - [24] LU M, OWNBY D R, ZORATTI E, et al. Improving efficiency and reducing costs: Design of an adaptive, seamless, and enriched pragmatic efficacy trial of an online asthma management program [J]. Contemp Clin Trials, 2014, 38(1): 19-27.
 - [25] SHI W J, LI C F, HE C S, et al. The optimization of treatment process and system for clinical trial [J]. China Digit Med(中国数字医学), 2018, 13(7): 101-103.
 - [26] YI L, ZHANG H, QIAN L F, et al. Study on informationalized management system in phase I clinical trials [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2017, 36(3): 134-140.
 - [27] WANG L L, LIU H, WANG J. Application of quality control circle on reducing the inner error of the management of clinical trial drugs [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(4): 598-602.

收稿日期: 2018-12-11
(本文责编: 李艳芳)