

第四期药物临床试验监查员（Monitor）实用技能培训班

目录

第一部分 GCP 原则、药品研发过程以及临床试验流程	3
GCP 的核心概念	3
GCP 的基本原则	3
药物研发的阶段	4
药物临床研究分期	4
临床试验项目的生命周期	5
临床试验项目的基本要素	5
临床试验流程图	5
第二部分 研究者的职责和选择	6
研究者的职责	6
研究者的责任	8
选择研究者	8
第三部分 申办者和监查员的职责	10
申办者职责	10
监查员的职责：	11
第四部分 临床试验方案的要求和制定	12
基本要求	12
临床研究方案的要求内容	12
试验设计和方案	13
第五部分 试验前监查员的责任及工作要点	14
伦理委员会职责	14
知情同意书	15
研究者手册的内容和准备	16
研究者合同的讨论和制定	16
试验药物的要求及供应管理	17
试验前 GCP 文件的收集	18
研究者文档的建立	19
试验前准备工作检查清单	19
第六部分 试验启动中监查员的责任及工作要点	20
临床试验启动会议	20
试验启动拜访	20
患者录入计划	21
第七部分 试验进行中监查员的责任及工作要点	21
管理研究中心	21
常规监查	22
不良事件监查	23
试验文件检查清单	24
应对重要稽查和视察	24
第八部分 试验后监查员的责任及工作要点	25
主要工作	25

试验结束拜访.....	25
试验结束检查清单.....	26
临床研究总结报告撰写.....	26
第九部分 临床试验的数据管理与盲态审核.....	29
药物临床试验过程.....	29
临床试验的数据管理.....	30
建立计算机系统的确认考核.....	35
临床试验数据的盲态核查.....	39
第十部分 统计分析计划书及统计分析报告的撰写要求.....	40
统计分析计划书.....	40
统计分析报告.....	42
第十一部分 I 期临床试验方案设计的原则和方法学验证及监查.....	45
主要内容.....	45
I 期临床试验简介	45
耐受性试验设计	46
药代动力学试验方案设计	47
生物等效性试验设计.....	50
方法学考核.....	50
监查员监查的侧重点.....	51
总结	51

第一部分 GCP 原则、药品研发过程以及临床试验流程

GCP 的核心概念

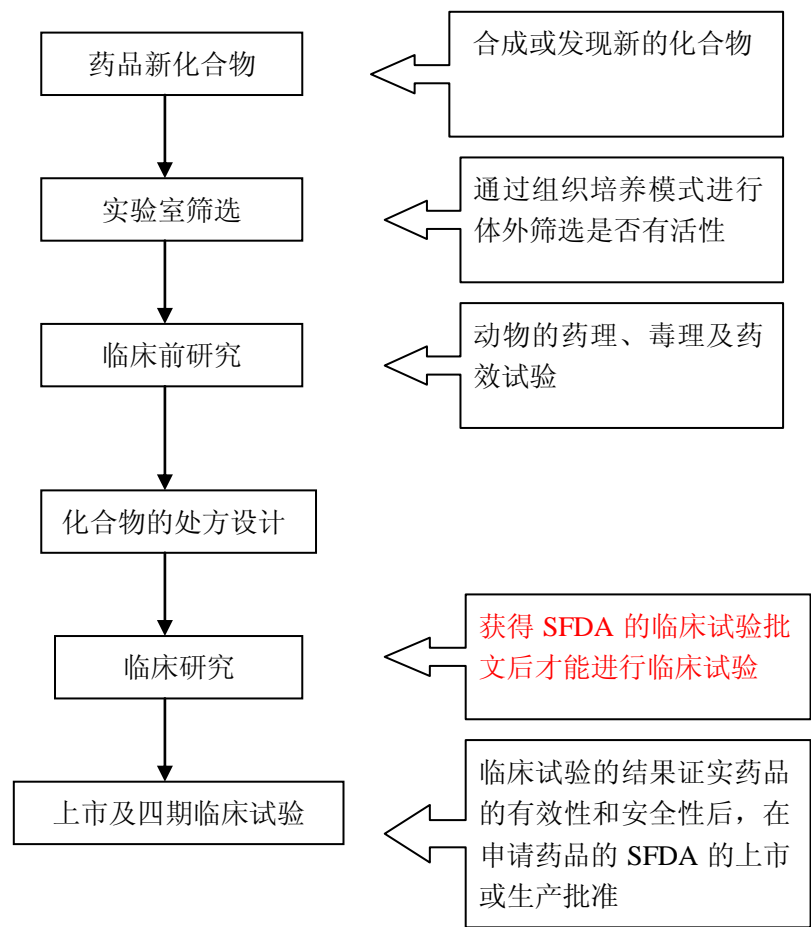
- 药物临床试验质量管理规范是临床试验全过程的标准规定，包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析总结和报告。
- 保护受试者的权益和保障其安全。
- 试验资料完整、准确、公正、结果科学可靠。

注：试验方案中的灰色区域也应该是符合伦理性和科学性的。

GCP 的基本原则

- 临床试验必须过程规范，结果科学可靠，保护受试者的权益并保障其安全，根据《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国管理法实施条例》，参照国际公认原则，制定本规范。每个公司必须要有自己的 SOP 这是一项视察申办者能力的重要标准。
- 试验前，必须周密考虑该试验治疗效果和可能产生的危害；预期的受益应超过可能出现的损害。选择临床试验方法必须符合科学和伦理要求。立项时就要考虑受益/风险比。
- 受试者的个人权益、安全应得到最大程度的保护，受试者的权益、安全 and 健康必须高于对科学和社会利益的考虑。伦理为天。
- 进行临床试验前，申办者必须提供试验药物的临床前研究资料，和临床资料，作为科学依据。
- 临床试验必须具有科学性，试验方案应具有详细的规定和描写。（作为监查员，要对试验方案充分了解，这样才能做到和医生进行平等对话，让医生尊重自己。）
- 临床试验必须遵循方案实施，该试验方案需经伦理委员会批准。受试者应在参加临床试验前签署知情同意书。应给受试者提供医疗关爱。监查员监查的重点之一就是看是否有伦理委员会的批准文件。
- 研究者应具备承担该项临床试验的专业特长、资格和能力。
- 所有临床试验文件应完整记录、处理及保存。原始资料是不能再生的，没有记录就等于没做。这也是监查的要点。

药物研发的阶段



药物临床研究分期

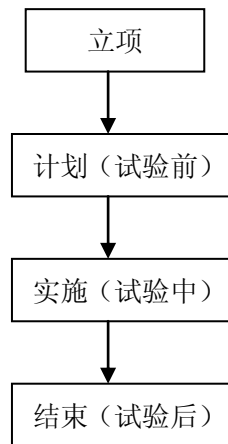
I 期临床试验：初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于新药的耐受程度和药物代谢动力学，为制定给药方案提供依据。

II 期临床试验：治疗作用摸索阶段。其目的是摸索药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，也包括为 III 期临床适应研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。此阶段的研究设计可以根据具体的研究目的，采用多种形式，包括随机临床对照试验

III 期临床试验：治疗作用确证阶段。其目的是进一步验证药物对预期适应症患者的治疗作用和安全性，并为利益与风险关系的评估提供依据，最终为药物注册申请获得标准提供充分的依据。试验一般是有足够样本量的随机盲法对照试验。

IV 期临床试验：新药上市后由申请人自主进行的应用研究阶段。其目的是考察在广泛使用条件下的药物治疗和不良反应；评价在普通或特殊人群中使用的利益与风险关系；改进给药剂量等。（改进给药剂量不能偏离药品说明书范围，不然需要重新申请注册新药）

临床试验项目的生命周期

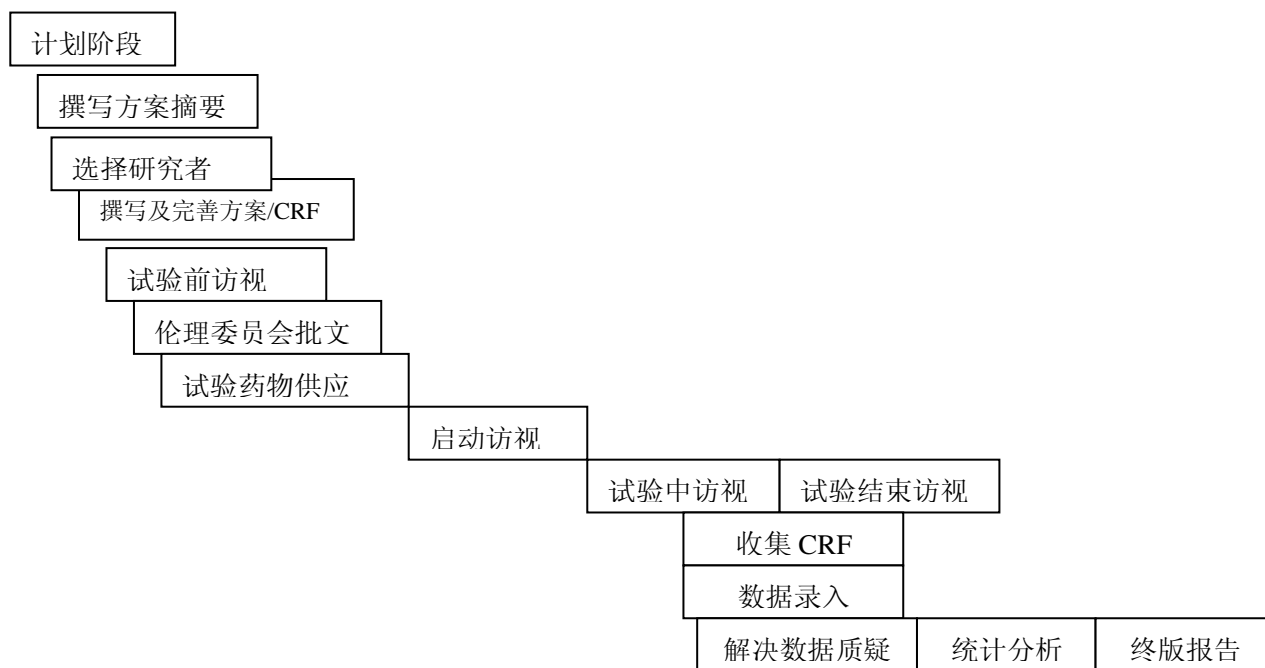


立项是整个项目最为重要的，在这个阶段要充分考虑项目的收益/风险比，以确定是否值得立项。

临床试验项目的基本要素

- 产品
- 资源：包括经费和人员
- 时间表：要制定一个研究者和申办者都能适应的时间表，符合试验的客观要求。

临床试验流程图



在这整个周期中，选研究者是非常重要的，可以说“**选对研究者试验就成功了 80%**”。

第二部分 研究者的职责和选择

孙晓春

葛兰素史克公司医学部

研究者的职责

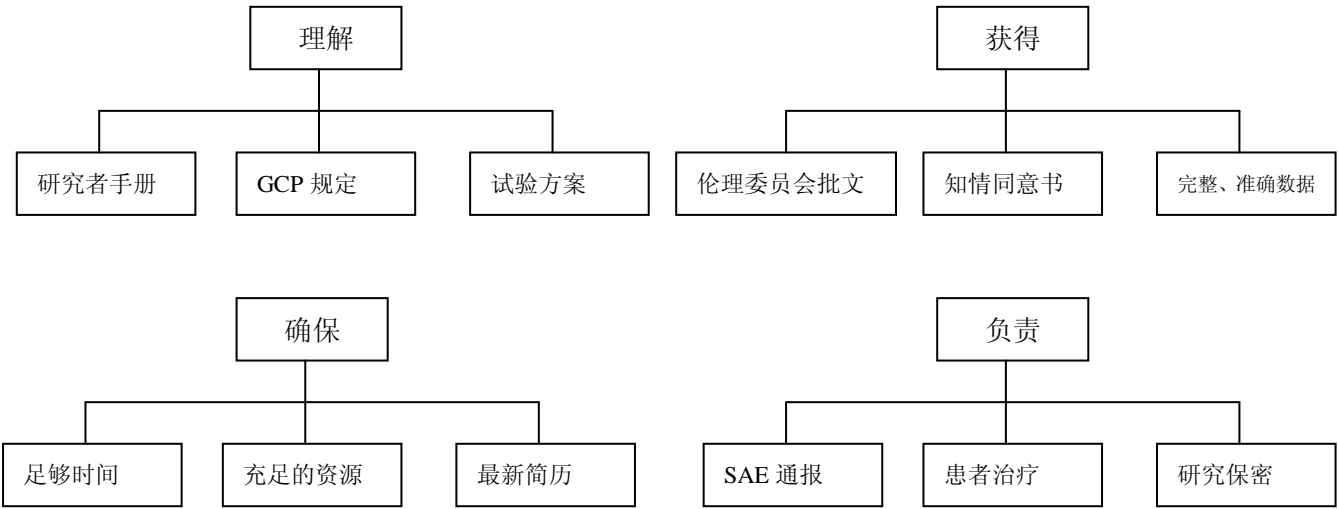
➤ 主要研究者的资格：

- 在医疗机构中具有相应专业技术职务任职和行医资格；
- 具有试验方案中所要求的专业知识和经验对临床试验方法具有丰富经验或者能得到本单位有经验的研究者在学术上的指导；

- 熟悉申办者所提供的与临床试验有关的资料与文献；
- 有权支配参与该项试验的人员和使用该项试验所需的设备。（主要研究者的中心应该选择有权威的专家，而其他研究者应该选择有实权的研究者；当研究单位的人员即将发生变动时，最好等人员调整结束后再启动试验。）
- 研究者必须详细阅读和了解试验方案的内容，并严格按照方案执行。
 - 研究者需遵从申办者同意的方案实施试验；（专家通常希望使用新颖的指标，而临床试验要求使用金标准的指标，要针对这点对专家进行说明）
 - 方案应获得伦理委员会的批准；
 - 研究者及申办者在方案上签字；
 - 研究者不可随意违反方案，除非有影响受试者安全的突发事件发生；
 - 研究者应记录和说明任何违背方案的现象。
- 有良好的医疗设备、实验室设备、人员配备的医疗结构进行临床试验，该机构具有处理紧急情况的一切设施，以确保受试者的安全，实验室检查结果应准确可靠。
- 应获得所在医疗机构主管单位的同意，保证在规定时间内完成临床试验，确保有足够数量并符合方案入选标准的受试者进入临床试验。
- 应了解并熟悉试验药物的性质、作用、疗效及安全性。确保试验协作者熟知试验相关信息。
 - 主要研究者负责试验用药；
 - 主要研究者指派药师或合适人员具体监管试验用药；
 - 药师应保留药品接收、分发、返回记录。这些记录应包括时间、数量、批号及失效期等；
 - 试验用药应按药品储存条件保存；
 - 研究者应确保试验用药仅用于试验人群；
 - 应指导受试者用药
- 研究者应向受试者说明经伦理委员会同意的有关试验的详细情况，并取得知情同意书。（监查员在对研究者进行培训时就要说明获得知情同意是研究者的责任，并说明知情同意书是保证病人依从性的重要环节，引起研究者的注意）
- 研究者负责做出与临床试验相关的医疗决定，保证受试者在试验期间出现不良事件时得到适当的治疗。
- 保障受试者的安全，及时报告严重不良事件，并采取适当的治疗措施。

- 在试验文件上签名，以确保数据真实、准确、完整、及时、合法地载入病历和病例报告表。
 - 研究者确保 CRF 中数据准确、完整、易认和及时；
 - CRF 的任何信息均有原始资料支持；
 - CRF 中的任何改动均应有日期、签名和解释；
 - 研究者应保存试验相关文件，并避免损毁；
 - 相关文件需保存上市后 5 年。
- 研究者应接受申办者派遣的监查员或稽查员的监查和稽查及药品监督管理部门的稽查和视察，确保临床试验的质量。（要花费时间接待监查员）。
- 研究者应与申办者商定有关临床试验的费用，并在合同中写明。不得向受试者收取试验用药所需的费用。（签订合同再开始试验）。
- 临床试验完成后，研究者必须写出总结报告，签名并注明日期后送申办者。
- 研究者提前中止或暂停一项临床试验必须通知受试者、申办者、伦理委员会和药品监督管理部门，并阐明理由。

研究者的责任



选择研究者

1、谁是我们希望找到的研究者？

需要你花费精力和时间去选择研究者，选对研究者你的研究就成功了 80%！

- 有充足的时间保证试验的实施（要了解研究者处是否有竞争性试验、家庭、晋升情况）
- 对试验的科学性感兴趣
- 按时完成受试者的录用计划
- 不应同时参与其它同类药物的临床试验
- 遵守 GCP 要求的研究者的职责
- 人正派、严谨、团队

2、如何选择研究者

- 主要研究者的选择：（与市场部沟通）
 - ① 基地名单
 - ② 新药审评中心
 - ③ 医学会
 - ④ 其他公司的合作经验
- 其他研究者的选择
 - ① 主要研究者的推荐
 - ② 基地名单
 - ③ 其他公司的经验
 - ④ 最好能有自己的意见（最好能让主要研究者采纳你的建议，但是如果你的候选人和主要研究者有矛盾时，千万不要对主要研究者进行推荐）
- 获得研究者联系的信息
 - 电话、E-mail、单位地址和邮编
- 准备拜访
 - ① 临床研究相关文件准备
 - ② 熟悉药物的机理和作用（是医生对你尊重的起码条件）
 - ③ 临床研究方案的设想
 - ④ 明确拜访目的
 - ⑤ 应具有职业化和自信

■ 拜访

- ① 合适的时间和地点（选择专家时间比较充分的时候；在建立自己的科学形象前不要轻易在饭桌上与专家谈）
- ② 准备好交谈内容
- ③ 研究者交流需解决的问题
- ④ 兴趣（事先了解专家的兴趣、观察专家办公室内物品捕捉专家的兴趣所在）
- ⑤ 团队情况
- ⑥ 时间和竞争试验的情况
- ⑦ 既往的临床研究经验
- ⑧ 在拜访后，完成随访记录，存放在申办者文档中

在拜访过程中，应注意探求研究者的需求，根据情况获得成功的沟通！（通过探求选择切入的话题、注意自己沟通时的语气）。

同时要坚持最为一个监查员最基本的道德和科学原则。

第三部分 申办者和监查员的职责

孙晓春

葛兰素史克公司医学部

申办者职责

定义：申办者发起一项临床试验，并对该试验的启动、管理、财务和监查负责的公司、机构或组织。

- 申办者获得临床试验的申请和批文。
- 申办者选择临床试验的机构和研究者，认可其资格及条件以保证试验的完成。申办者的责任
- 申办者提供研究者手册，其内容包括试验药物的化学、药学、毒理学、药理学和临床的（包括以前的和正在进行的试验）资料和数据。
- 申办者在获得国家食品药品监督管理局批准并取得伦理委员会批准件后方可按方案组织临床试验。必须在得到伦理委员会的批文后才能将药品发送到各中心。这也是

监查的要点之一。

- 申办者、研究者共同设计临床试验方案，说明在方案实施、数据管理、统计分析、结果报告、发表论文方式等方面职责及分工。签署双方同意的试验方案及合同。
- 申办者向研究者提供试验用药。
- 申办者任命合格的监查员，并为研究者所接受。
- 申办者应建立对临床试验的质量控制和质量保证系统，可组织对临床试验的稽查以保证质量。
- 申办者应与研究者共同迅速研究所发生的严重不良事件，采取必要的措施以保证受试者的安全和权益，并及时向药品监督管理部门和卫生行政部门报告，同时向涉及同一药物的临床试验的其他研究者通报。**各中心都要有收到不良事件的报告的记录，并考虑要研究者协同处理。**
- 申办者提前终止或暂停一项临床试验，须通知研究者、伦理委员会和国家食品药品监督管理局，并说明理由。
- **申办者应对参加临床试验的受试者提供保险**，对于发生与试验相关的损害或死亡的受试者承担治疗的费用及相应的经济补偿。申办者应向研究者提供法律上与经济上的担保，但由医疗事故所致者除外。**（目前国内没有一家保险公司提供临床试验的保险。临床试验之间差异非常大，加大保险难度）。**
- 研究者不遵从已批准的方案或有关法规进行临床试验时，申办者应指出以求纠正，如情况严重或坚持不改，则应终止研究者参加临床试验并向药品监督管理部门报告。

监查员的职责：

监查的目的是为了保证临床试验中受试者的权益受到保障，试验记录与报告的数据准确、完整无误，保证试验遵循已批准的方案和有关法规。

监查员是申办者与研究者之间的主要联系人。

- 工作内容包括：
 - 在试验前确认研究单位及研究者；
 - 确认在试验前取得所有受试者的知情同意书，了解试验的进展状况；
 - 确认所有数据的记录与报告正确完整，所有病例报告表填写正确，并与原始资料一致。

- 确认所有不良事件均记录在案，严重不良事件在规定时间内作出报告并记录在案；
- 核实试验用药品按照有关法规进行供应、储藏、分发、收回，并做相应的记录；
- 每次访视后做一书面报告递送申办者，报告应述明监查日期、时间、监查员姓名、监查的发现等。

第四部分 临床试验方案的要求和制定

基本要求

- ✓ 方案必须严格遵守中国注册法规要求
- ✓ 符合法规基本要求（疗效指标要选择符合金标准和 SFDA 注册要求的指标，不要选那些新的研究方向指标，注册不是搞科研）
- ✓ 需要与主要研究者和新审中心讨论（新审中心没有针对方案内容做严格要求）
- ✓ 避免不应有的错误
- ✓ 方案的内容应该清晰和简洁

临床研究方案的要求内容

- ✓ 试验题目；
- ✓ 试验目的，试验背景，临床研究中有临床意义的发现和与该试验有关的临床试验结果、已知对人体的可能危险与受益，及试验药物存在人种差异的可能；
- ✓ 申办者的名称和地址，进行试验的场所，研究者的姓名、资格和地址；
- ✓ 试验设计的类型，随机化分组方法及设盲的水平；
- ✓ 受试者的入选标准，排除标准和剔除标准，选择受试者的步骤，受试者分配的方法；
- ✓ 根据统计学原理计算要达到试验预期目的所需要的病例数；

- ✓ 试验药品的剂型、剂量、给药途径、给药方法、给药次数、疗程和有关合并用药的规定，以及对包装和标签的说明；
- ✓ 拟进行临床和实验室检查的项目、测定的次数和药代动力学分析等；
- ✓ 试验用药品的登记与使用记录、递送、分发方式及储藏条件；
- ✓ 临床观察、随访和保证受试者依从性的措施；
- ✓ 中止临床试验的标准，结束临床试验的规定；
- ✓ 疗效评定标准，包括评定参数的方法、观察时间、记录与分析；
- ✓ 受试者的编码、随机数字表及病例报告表的保存手续；
- ✓ 不良事件的记录要求和严重不良事件的报告方法、处理措施、随访的方式、时间和转归；
- ✓ 试验用药品编码的建立和保存，揭盲方法和紧急情况下破盲的规定；
- ✓ 统计分析计划，统计分析数据集的定义和选择；
- ✓ 数据管理和数据可溯性的规定；
- ✓ 临床试验的质量控制与质量保证；
- ✓ 试验相关的伦理学；
- ✓ 临床试验预期的进度和完成日期；
- ✓ 试验结束后的随访和医疗措施；
- ✓ 各方承担的职责及其他有关规定；
- ✓ 参考文献。

试验设计和方案

- ✓ 强调方案的伦理性和科学性。
- ✓ 试验设计（平行组、交叉组和析因）；
- ✓ 盲法（单盲、双盲和双盲双模拟）；
- ✓ 试验目的（主要原因，并定义明确、可达到）与指标相匹配；
- ✓ 试验的阶段和人群；
- ✓ 治疗适应症及主要终点指标；
- ✓ 对照的选择（阳性对照、安慰剂对照和历史对照）；历史对照主要针对罕见疾病或难

治性肿瘤

- ✓ 样本量的估计；

方案目的和参数范例

试验阶段	目的	参数
I 期 开放、剂量递增 I 期 开放、单剂或多剂	确定新药的最大耐受量。 获得新药的药代动力学资料	不良事件、临床实验室结果，和其他特殊检查。 生物样本中的药物浓度，分析代谢、剂量与暴露的关系，及有无蓄积。
II 随机、双盲（也可不设盲）、对照试验	在特定的人群中，确定药物的有效性	有效性终点指标，和安全性资料。
III 随机、双盲、阳性药对照	在较大样本中确定药物的安全性和有效性	有效性终点指标，和安全性资料

第五部分 试验前监查员的责任及工作要点

伦理委员会职责

- ✓ 伦理委员会组成：
 - 至少五人组成，
 - 有不同性别的委员（一些药物只用于男性或女性，如女性对于男性用药会关注程度较低。反之亦然。）
 - 有从事非医药专业人员（好是法律专家）（非医药专业人员可能代表更多受试者的利益）；
 - 来自其他单位的人员；参与该临床试验的委员不投票；
 - 非委员的专家不投票。
- ✓ 从保障受试者权益的角度严格按下列各项审议试验方案：
 - 研究者的资格、经验、是否有充分的时间参加临床试验；
 - 试验方案是否适当，包括研究目的、受试者及其他人员可能遭受的风险和受益及试验设计的科学性；
 - 受试者入选的方法，知情同意书是否完整易懂，获取知情同意书的方法是否适当；
 - 受试者因参加临床试验而受到损害甚至发生死亡时，给予的治疗和/或保险措

施；

- 对试验方案提出的修正意见是否可接受；
- 定期审查临床试验进行中受试者的风险程度。
- ✓ 伦理委员会接到申请后应及时召开会议，审阅讨论，签发书面意见，并附出席会议的委员名单、专业情况及本人签名。
- ✓ 批文上应附方案号，及审阅文件。
- ✓ 伦理委员会的意见：
 - 同意；
 - 作必要的修正后同意；
 - 不同意；
 - 终止或暂停已批准的试验。

知情同意书

知情和同意是两个重要的方面，知情和同意这两个内容要装订在一起。以保证病人在签署同书时是知情的。

- ✓ 受试者参加试验应是自愿的，而且有权在试验的任何阶段随时退出试验而不会遭到歧视或报复，其医疗待遇与权益不会受到影响；
- ✓ 必须使受试者了解，参加试验及在试验中的个人资料均属保密。必要时，药品监督管理部门、伦理委员会或申办者，按规定可以查阅参加试验的受试者资料；
- ✓ 试验目的、试验的过程与期限、检查操作、受试者预期可能的受益和风险，告知受试者可能被分配到试验的不同组别；
- ✓ 试验期间，受试者可随时了解与其有关的信息资料；
- ✓ 在获取知情同意书前，研究者应给予受试者或法定代理人足够的时间了解试验的细节，并有机会获得对试验质疑的满意回答。
- ✓ 知情同意书的过程应采用受试者或法定代理人能理解的语言和文字。
- ✓ 如发生与试验相关的损害时，受试者可以获得治疗和相应的补偿。
- ✓ 由受试者或其法定代理人在知情同意书上签字并注明日期，执行知情同意过程的研究者也需在知情同意书上签署姓名和日期；（研究者不能代病人签时间；研究者本人也应该同时签字）。

- ✓ 对无行为能力的受试者，如果伦理委员会原则上同意、研究者认为受试者参加试验符合其本身利益时，则这些病人也可以进入试验，同时应经其法定监护人同意并签名及注明日期；
- ✓ 儿童作为受试者，必须征得其法定监护人的知情同意并签署知情同意书，当儿童能做出同意参加研究的决定时，还必须征得其本人同意；
- ✓ 在紧急情况下，无法取得本人及其合法代表人的知情同意书，如缺乏已被证实有效的治疗方法，而试验药物有望挽救生命，恢复健康，或减轻病痛，可考虑作为受试者，但需要在试验方案和有关文件中清楚说明接受这些受试者的方法，并事先取得伦理委员会同意；**这种情况现实中非常少见**
- ✓ 如发现涉及试验药物的重要新资料则必须将知情同意书作书面修改送伦理委员会批准后，再次取得受试者同意。（两份知情同意书均应保存）。

研究者手册的内容和准备

GCP 要求内容包括试验药物的化学、药学、毒理学、药理学（**药理学机制是与医生沟通时最好的话题，同时也能增加自身的科学形象**）和临床的（包括以前的和正在进行的试验）资料和数据。

研究者合同的讨论和制定

- ✓ 合同内容
 - 双方合作方式，目的和内容
 - 双方责任
 - 合同履行期限和进度
 - 合同结束后对技术的验收标准及方式
 - 试验费用及支付方式、支付时间
 - 知识产权归属
 - 违约处理方法
 - 合同变更及其他事项

- 合同生效

- ✓ 获得研究者合同

针对主要内容讨论

- 充分讨论确保研究者与你有相同理解；
- 在中国，可以中国 GCP 为双方约定规范；
- 合同谈判过程同样可以确定对方是否可作为合作伙伴；
- 完成合同后，再进行临床试验。

针对费用

- 知道市场价（**建议不要通过同行了解，可以通过询问一些做过类似研究的研究者来了解**）
- 不要抬高或过分压低研究者费用
- 充分发挥费用的作用（**钱要用到刀刃上**，比如在一些受试者的交通费上可以适当投入以保证依从性）

试验药物的要求及供应管理

1、试验用药品的管理

- ✓ 申办者负责对临床试验用药品作适当的包装与标签，并标明为临床试验专用。在双盲临床试验中，试验药物与对照药品或安慰剂在外形、气味、包装、标签和其他特征上均应一致。（**阳性药也要有药检报告，在购买阳性药的时候同时购买药检报告**）
- ✓ 临床试验用药品不得销售。
- ✓ 试验用药品的使用记录应包括数量、装运、递送、接受、分配、应用后剩余药物的回收与销毁等方面的信息。
- ✓ 试验用药品的使用由研究者负责，研究者必须保证所有试验用药仅用于该临床试验的受试者，**其剂量与用法应遵照试验方案**，剩余的试验用药品退回申办者，上述过程需要由专人负责并记录在案，试验用药品须有专人管理。研究者不得把试验用药品转交任何非临床试验参加者。
- ✓ 试验用药的供给、使用、储藏及剩余药物的处理过程应接受相关人员的检查。**并要有证据证明接受了检查。**

2、试验药物的准备

- ✓ 选择合理的对照药物（同类、金标准与安慰剂）
- ✓ 统计师提供盲底，产生过程应具备 SOP，并有相应文档；
- ✓ 试验药物包装的 SOP 及文件记录（保存在试验药物提供处）；
 - 药物准备
 - 文件准备
 - 过程规范
 - 完整记录
 - 双核对
 - 可溯源
 - GMP 条件
- ✓ 双盲模拟
- ✓ 药检部门的检验报告

试验前 GCP 文件的收集

- ✓ 试验文件（研究者手册、签字方案、病例报告表、知情同意书）
- ✓ 批文（SDA 批文、伦理委员会批文）
- ✓ 签字合同（研究者合同、财务规定）
- ✓ 试验用药品接收单和药检报告
- ✓ 实验室文件（正常值范围、质控证明）
- ✓ 研究者简历、研究者登记表及相关文件
- ✓ 沟通往来文件
- ✓ 建立自己公司的表格和操作规范

1、CRF 准备

设计原则：收集方案规定的所有信息；明快、逻辑；减少不必要的重复；可以从研究者处或 CRO 处得到帮助。

2、药物接收表内容

- 试验方案编码、试验题目、申办者、研究者、中心编码、时间
- 药品名称、批号、剂型、有效期、药品量、规格

- 签字

3、研究者登记表

- 研究者姓名
- 在研究中的责任
- 开始时间
- 结束时间
- 登记

3、查员报告

- 按照 GCP 的要求对研究者的评估
- 对试验相关内容的报告
 - ① 可能不满足的问题
 - ② 如何改进和随访

研究者文档的建立

1、研究文档

- 试验文档
- 中心文档
- 研究者文档

2、内容要求

- 各申办者应该建立自己的文档目录
- 提供各自标准表格
- 参照参考书籍

试验前准备工作检查清单

- 方案（准备、讨论、签字）
- 研究者手册（撰写、讨论、签字）
- CRF（准备、讨论、印刷、运至中心）

- 试验药物（准备、标签、运至中心）
- 选择研究者（保密协议、研究者合同、临床试验前访视、确定中心）
- 财务预算：包括研究者费用、检查费、研究者会议费、印刷费、Monitor 费、不良事件处理费、数据处理费、统计分析费等等。
- 注册需要文件（SFDA 临床批文、伦理委员会批文、知情同意书）
- 其他相关的供应
- 启动中心

在试验启动前就应该做好详细的准备工作，通常在拿到临床试验批文前 5 个月就开始准备工作。一个没有充分准备工作的临床试验就好比是“沙滩上盖楼”。

第六部分 试验启动中监查员的责任及工作要点

临床试验启动会议

参加人员：大会及各中心研究者、参与临床试验的所有人员

准备（沟通、费用、文件、会议室）；

地点（酒店）；

会议内容和控制会场：

- GCP 的核心内容（研究者责任、不良事件报告）；
- 药品和试验方案介绍；**注意在启动会上不要让方案再引起争论。**
- 特殊关键操作的培训；
- CRF 的填写指导；
- 应该保留会议记录和研究者签到表。

试验启动拜访

- 目的：保证试验中心做好试验前准备，及获得所有 GCP 相关文件。

- 准备：文件（试验前要求的文件）；试验供应（试验用药、CRF 和其他供应）**可准备一些方案缩写本，方便研究者使用。**
- 拜访：再次完整地回顾方案；CRF 填写；GCP 指导原则；研究药物管理；告知联系方法

患者录入计划

- 确定合理可行的患者录入计划；
- 应与各中心确立入组计划；
应包括可能的加快入组手段（广告、CRO）
- 如果实际录入明显落后于计划：
提供改善意见
应考虑增加中心数

在实际执行中，如果某个中心入组速度进展的很快，不要高兴，要及时进行监查，因为刚开始入组时问题最大，要把可能出现的问题在试验早期就及时消灭。同时要非常注意与研究者的沟通。

第七部分 试验进行中监查员的责任及工作要点

管理研究中心

1、沟通的重要性

- 倾听
- 计划和控制
- 语言的选择
- 沟通手段的选择

沟通时要注意强调对方的利益，要制造一个双赢的局面。

2、保留受试者

- 把握好知情同意书
- 访视前电话提醒
- 较好的访视环境
- 研究者的关爱
- 快速的服务
- 小礼品

不要认为受试者退出试验就是负面的信息，如果在各个环节都执行有力的情况下，有受试者退出，可能提示试验方案设计存在问题。

3、知情同意书

- 确保获得正确的知情同意书
- 过程规范

4、对试验中心帮助

- 试验方案缩写本及重要信息
- 日历：可标示患者访视时间
- 定期发送简报

常规监查

1、目的

确保受试者权益的保护和受试者的安全。并保证资料的质量和真实准确。

2、准备

- 熟悉方案和药物和 CRF 填写：要让研究者觉得你就是方案的最高理解者
- 与研究者的约定时间/地点
- 重要问题与主管沟通
- 备齐所需用品：建议准备一个监查员包，装一些常用物品，如订书机、打孔器、胶条等。

3、拜访

- 评估知情同意书的获得情况：知情同意书是临床试验的重要文件，再强调也不

过分。

- 评估依从方案情况：主要是看原始记录。
- CRF 与原始资料的比较
- 原始资料的核查：门诊病人的原始记录也要保留在研究者处，如果病人需要使用病例报销可让医生抄一份让其带走。
- CRF 的填写和修改
- 研究药物的管理（建议每个病人建立一个发药的表格）
- 不良事件报告（报告的事件，以及是否给各中心、申办者、SFDA 报告）
- 整理研究者文档资料（注册要求文件）

4、拜访后

- 报告、随访和回馈（报告要有一个固定格式）

5、需要调整拜访频度的原因

- 试验中心的表现：一贯表现好的中心可以减少拜访频度。
- 研究者变更：对新研究者培训。
- 受试者入组速度：（如果过快要随时注意拜访；如果过慢，可能有入组困难。）
- 中心出现特殊问题：有些发现问题，在解决不理想时，应该增加拜访频度。
- 严重不良事件：通常在出现死亡时，应立即到中心。
- 方案的修订：增加拜访，确保研究者知晓并执行。
- 试验长度：长期试验频度小，短期试验频度大。
- 试验阶段：入组、治疗和随访应调整拜访频度。
- 患者和 CRF 的数量：决定周期拜访的频度。

不良事件监查

1、搞清不良事件定义

病人或临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件，但不一定与治疗有因果关系。

2、不良事件的评估

- 试验药物

- 实验室检查结果

- 查体

3、记录不良事件

- 记录不良事件

- 严重不良事件的报告：检查不良事件电话记录和传真传出时间。

- 不良事件的处理：要告诉研究者，发生不良事件时首先要热情救治。

- 破盲

- 不良事件的治疗费用：在病人利益受到干扰时，要给予一定的治疗费用。

试验文件检查清单

- 研究者简历

- 伦理委员会批文（呈递文件、方案修订、严重不良事件报告）

- 联系文件（研究者和申办者）：根据申办者处的文档检查对应的研究者处文档。

- 知情同意书（空白，特别是已填写的）

- 方案（原始签字方案和所有修订方案）

- 研究者手册

- 试验药物运送和分发记录

- CRF（空白和完成签字的）

- 严重不良事件报告（表格、报告）

- 试验进展

- 实验室证书和正常值范围

- 监查报告、电话监查报告、监查登记表

- 费用管理和登记

应对重要稽查和视察

1、申办者和研究者应做的工作

- 通过研究者获知视察的信息，尽可能帮助研究者作好相应的准备。

- 应帮助研究者了解视察员/稽查员关心的问题。

- 准备所有视察员要求的临床试验文件、研究文档。
- 帮助主要研究者熟悉需向视察员介绍研究背景、解释试验目的、计划受试者人数、试验方法及步骤。
- 试验人群、严重不良事件、退出人群等。

2、视察员/稽查员会关注试验方案的全过程

- 研究者是否熟悉方案；是否制定了保证依从性的措施；是否按方案要求获得临床试验数据；是否依从方案实施各步骤检查。
- 受试者是否签署知情同意后参加试验。
- 确定参加人员的资格及对方案实施的培训。
- 研究者是否了解并熟悉试验药品的性质及安全性；试验药品管理制度。
- 试验方案要求的检查设备的视察。
- 随机抽查 CRF 与原始资料进行比较。
- CRF 是否按规定及时填写，受试者不良事件的随访及治疗，严重不良事件的报告。
- 双盲试验的破盲情况；偏态数据的核实及说明。

第八部分 试验后监查员的责任及工作要点

主要工作

- 试验用药的回收和销毁：（回收后放在办公室，北京大兴有个销毁医疗垃圾的基地。）
- CRF 的回收及数据的质疑
- 试验文件完整性的确认
- 伦理委员会的通报
- 临床试验的报告

试验结束拜访

- 目的：确保试验完成，所有药物归还，所有文件置放在相应部位，**确定文档资料完整**，所有 CRF 正确并送回申办者处。

- 准备：文件（试验前要求的文件）；费用（**及时结清，试验前做好预算**）
 - 拜访：完成常规的拜访；与研究者见面；核准各个文档的内容完整
- 要做到解决遗留问题/完成临床监查报告，通知伦理委员会

试验结束检查清单

1、试验药物

- 已用和未用药物，以及所有表格
- 盲底

2、资料

- 所有 CRF、确保都有研究者签字
- 收回空白 CRF
- 解决所有质疑

3、注册文件

- 所有签署的知情同意书在研究者文档
- 研究者文档中的试验报告
- 通知伦理委员会终止试验

4、试验文档

- 研究者、研究中心和研究文档

临床研究总结报告撰写

原则：

药物临床研究总结报告应符合国家要求

临床研究总结报告的主要内容应与试验方案要求一致。

1) 首篇

- **标题：**含受试药通用名、研究类型
- **首页：**包括研究编号、研究单位、研究负责人、主要研究人员（主要研究者、主要疗效指标观察者）、统计分析负责人、临床研究报告撰写人、研究起止日期、报告日期、原始资料保存地、申报单位、及其联系人和联系方式等。

- **摘要：**对临床研究摘要介绍，包括文字叙述、重要数据和 P 值等。
- **缩略语：**临床研究报告中所用缩略语全称。
- **伦理学：**申明已完成的临床研究严格遵守赫尔辛基宣言的人体医学研究的伦理准则；研究方案及其修订申请均经伦理委员会审核批准，并于附件中提供对受试者介绍的研究信息及知情同意书样本。

2) 报告正文

- **引言：**介绍受试药品研发背景及依据，所针对的目标适应人群、目前治疗方法及效果，本研究实施的合法依据及申办者与临床研究单位。
- **试验目的：**
- **试验设计**
 - ✓ 总体描述：包括受试对象及样本量，设盲方法、程度与理由，对照类型及依据与合法性，随机化分组方法，试验时间及顺序等。
 - ✓ 研究对象标准：合理可行的入选标准、排除标准和剔除标准、中止标准。
- **药物与给药方法**
 - ✓ 列出试验用药名称、剂型、规格、来源、批号、有效期和保存条件。
 - ✓ 试验用药的用法用量（包括剂量确定依据、给药途径、方式、给药间隔时间等）。
 - ✓ 对照药的选择理由与依据。
 - ✓ 其它药品使用、禁用及记录要求。
- **随机与盲法**
 - ✓ 随机化分组方法、随机号码和分组表
 - ✓ 盲法操作方式
- **观察指标**
 - ✓ 一般的临床和实验室检查项目及检查时间。
 - ✓ 特异的有效性和安全性指标和实验室检查项目与检查时间。
 - ✓ 若采用非常规、非标准的特殊指标，应对其准确性、可靠性和相关性进行必要的说明。
 - ✓ 测定药物浓度时，说明生物样本采样时间点，研究时和食物、吸烟、饮酒及同时使用其他药物的关系。样本处理和检测方法的方法学确证等。
- **疗效判断标准：**应清晰描述。
- **安全性评价**

- ✓ 说明不良事件数据的获得方法。
- ✓ 不良事件与所试药物关系的判断标准。

- **数据质量保证**

- ✓ 说明保证观察指标检测结果准确可靠的质控手段、必要时提供质控的有关文件或证明。
- ✓ 对各中心采取质控措施，如培训、中心实验室集中测定，研究者会议、数据核实、监查、稽查等。

- **数据管理与统计分析**

- ✓ 所有涉及数据管理的各种步骤均需记录在案；用适当的程序保证数据库的保密性；应具有计算机数据库的维护和支持程序。
- ✓ 临床试验资料的统计分析过程及其结果的表达必须采用规范的统计学方法。

- **试验方案修改**

试验进行中对方案的任何修改均需说明，并描述更改时间、理由、过程及有无备案，并讨论其对整个研究结果评价的影响。一般修改应在破盲前进行。

- **研究结果：用文字及图表方式描述。**

- ✓ 随机进入各组的实际病例数，脱落和剔除的病例及其理由；
- ✓ 不同组间的基线特征比较，以确定可比性；
- ✓ 对所有疗效评价指标进行统计分析和临床意义分析，并比较处理组间差异；
- ✓ 尽可能采用统计表，统计图表表示结果，统计检验结果应包括有统计意义的检验水准、统计量值和精确的 P 值，并应注明所使用的统计软件；
- ✓ 多中心研究评价疗效时，应考虑中心间存在的差异及其影响；
- ✓ 安全性评价应有临床不良事件和实验室指标合理的统计分析，对严重不良事件应详细描述和评价；只要使用过一次试验用药者均应列入安全性分析集；
- ✓ 对试验用药的所用不良事件均应进行分析，并以图表方式表示；还应分析不良事件与试验用药的关系；并应比较组间差异。

- **讨论和结论**

- ✓ 通过研究报告正文的图表说明、论证和分析，对临床研究的有效性和安全性结果进行总结，讨论并权衡受试药的利益风险。
- ✓ 讨论中不简单重复结果，也不引出新的结果。
- ✓ 结论应清晰明确，对其意义和可能的问题应加以评述，阐明对个体患者或针对

人群治疗时所获的利益和需注意的问题以及今后进一步研究的意义。

3) 要参考文献

4) 附件

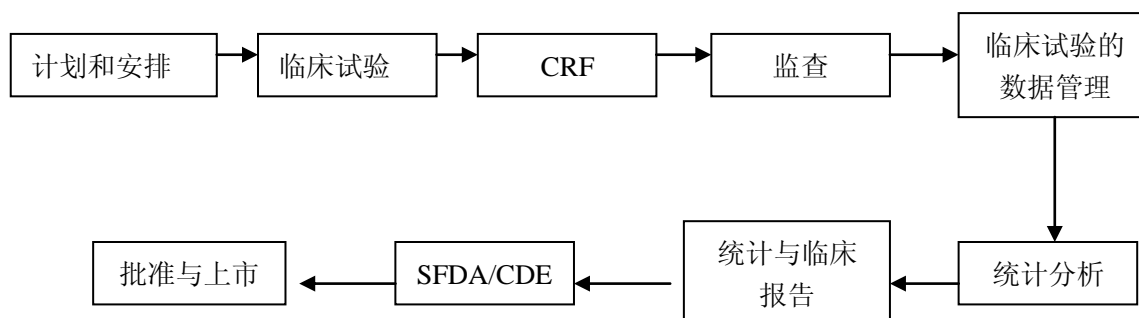
- 伦理委员会批准件；
- 对受试者介绍研究信息及知情同意书样本；
- 主要研究人员的姓名、单位、在研究中的职位及其简历；
- 临床试验研究方案及方案的修改；
- 病例报告表(CRF)样本；
- 总随机表；
- 试验用药检验报告书记阳性对照药说明书；
- 试验药物包括多个批号时，每个受试者使用药物的批号登记表；
- 生物利用度及药代动力学研究则需要各种生物样本实测数据，受试者个体的药-时曲线；
- 严重不良事件的病例报告；
- 统计分析报告；
- 主要参考文献复印件。

第九部分 临床试验的数据管理与盲态审核

姚晨

北京大学第一医院医学统计室

药物临床试验过程



临床试验的数据管理

1、数据管理的目的

数据管理的**目的**在于把得自受试者的数据**迅速、完整、无误**地纳入病例报告中，所有涉及数据管理的各种步骤均需记录在案，以便对数据质量及试验实施进行检查。并用及时、有效的方式为支持新药批准上市提供与预期结果一致、精确、正确的临床试验数据。

2、数据产生的过程

- 研究者将任何观察、检查结果均应及时、准确、完整、规范、真实地记录于病历和正确地填写至病例报告表中。
- 监查员对 CRF 进行核查。
- 数据管理员根据 CRF 建立录入程序
- 数据管理员对 CRF 进行人工核查，并产生数据疑问表（DQF）。
- 由监查员将 DQF 交研究者确认或更正。
- 将检查后的数据由两个数据录入员独立输入。
- 数据管理员对双份录入数据库进行核查。
- 数据管理员向数据审核小组提交数据情况报告。
- 对审核后的数据最后锁定。
- 数据交统计分析人员进行编程分析。

3、什么是临床试验数据管理？

- 研究方案设计与回顾
- 病例报告表设计与回顾
- 建立临床试验数据库
- 计算机系统的确认

- 病例报告表的跟踪
- 数据获取与确认
- 医学词典编码（将文字性的记录转成数字）
- 数据审核/编辑检查（数据确认考核）
- 稽查痕迹和文档产生
- 数据清单、表和图
- 数据库质量控制
- 临床试验数据库安全与存档

4、可能影响数据质量的环节

- 病例入组：入选/排除标准偏差
- 随访：时间偏差
- 记录：记录不及时而致的记忆偏差
- 录入：数据录入错误
- 处理：数据处理偏差

5、数据产生前的管理

1) 相关人员与机构的审查与认定：

- 申办者在研究准备阶段，至少应进行以下人员与机构的审查与认定工作。
- 研究者/研究机构资格与资源审查与认定
- 监查员的资格审查与认定
- 数据管理员的资格审查与认定
- 统计学专业人员资格审查与认定

2) 一些技术上的考虑

研究方案的设计：方案的设计应在科学性的前提下充分考虑**操作性**，方案应尽可能避免可能引起歧义的叙述，对相关名词应给出明确的可操作的定义，对研究过程及相关事项做出明确规定或约定。

病例报告表的设计：病例报告表的设计应结果清晰。

3) 相关文件的准备工作

包括制定或确认研究的操作规程、数据管理规程，制定数据管理计划，建立事

先的约定等

4) 其他准备工作:

包括启动会、人员培训、工具手册等，数据录入及数据录入控制程序也可以在此阶段创建

6、数据产生过程的管理

- 1) 监查：确认所有数据的记录与报告正确完整，所有病例报告表填写正确，并与原始资料一致。每一受试者的剂量改变、治疗变更、合并用药、间发疾病、失访、检查遗漏等均应确认并记录。核实入选受试者的退出与失访须在病例报告中予以说明。
- 2) 稽查：对研究过程可以开展稽查工作，以对其科学性、合理性、严谨性等方面进行评估，并提出指导意见和建议。
- 3) 协调会：必要时可以举行由研究相关各方共同参加的协调会，就一些共性问题进行统一协商与解决。

6、数据产生后的管理

- 1) 监查：监查员对病例报告表的记录情况进行检查，确认所有错误或遗漏均已改正或注明，经研究者签名并注明日期。并就发现的疑问要求研究者进行补充、更正、或做出解释。
- 2) 二次检查：数据管理员对监查员检查过的病例报告表进行二次检查，以检查出监查员未发现的问题，同时发现一些事先未能预见到的问题，为后面的计算机检查补充线索。
- 3) 数据录入与检查：为了最后的分析，记录在病例报告表上的内容应转录为电子版本的数据库，为避免引入录入错误，需进行独立双份录入及核对。
- 4) 计算机程序检查：录入无误的数据需进行计算机程序检查，一方面弥补监查员与数据管理员手工检查的遗漏，另一方面进行一些难度相对较大的检查，如逻辑关系检查在手工检查阶段很难进行，可利用程序进行检查。
- 5) 数据审核：录入且检查确认无误的数据库，需交数据审核小组进行最后的数据审核，以对部分数据的处理做出决定，并对数据质量进行评估。
- 6) 稽查：对这一阶段也可视情况进行稽查，对数据管理及数据的质量进行评估。

7、数据管理的信息传递

为保证数据管理工作的顺利进行，最终得到高质量的研究数据，应当建立相应的机制，来保证信息能够及时而且充分地在研究相关各方之间进行传递。所有信息传递活动均应有书面载体，并均应有书面纪录。

没有记录的事情就没有发生：数据管理的所有工作均应有书面材料为据。包括：数据管理计划、数据库确认、病例报告表交接、数据确认细节描述、疑问表交接、质控检查、数据审核与锁定均应有文书为据。

1) 研究者与监查员之间的信息传递

研究者就某些情况向检查员进行请示或说明，监查员对研究过程中出现的问题进行协调，并将情况及时向各中心通报。

2) 研究者与数据管理员之间的信息传递

数据管理员就病例报告表中有关问题向研究者提出质询；研究者就某些情况向数据管理员进行说明，并解答数据管理员提出的问题。二者的信息交流主要以监查员为媒介间接进行。

3) 监查员与数据管理员之间的信息传递

监查员就研究过程中出现的问题及协调结果向数据管理员进行通报，并以研究者的说明为基础，就一些问题向数据管理员做出说明。数据管理员向监查员提出数据管理所需文件的要求，并就病例报告表中的疑问向监查员 DQF，请求解答。

4) 数据管理员与数据录入员之间的信息传递

数据管理员就 CRF 的录入向录入人员做出统一说明，指导其录入，并解决录入过程中遇到的技术问题；录入员就录入过程中遇到的问题向数据管理员提出质询；数据管理员依据 CRF 中的填写情况、研究者的说明及数据管理的约定对录入员的问题做出回答。

5) 数据管理员与统计分析者之间的信息传递

生物统计学专业人员负责制定统计分析计划，数据管理人员结合统计分析计划进行数据管理，并对生物统计学专业人员做出数据情况说明，向其提交数据管理报告。必要时数据管理员可对统计分析计划书提出参考意见。

6) 稽查员与相关人员之间的信息传递

稽查员作为统计研究外部人员，对参与研究的任何一方均可提出质询，要求解答；相关方则应做出相应解答。

8、数据管理计划

- 作为数据管理的开始，制定一份全面而详细的管理计划，将使整个数据管理过程有章可循、有据可依。
- 数据管理计划的建立应以对研究的分析为前提，包括研究方案、病例报告表、需要使用的资源、研究的时间表，同时还需考虑申办方的一些特殊要求，如数据库结构、变量名称与格式等。
- 数据管理计划将作为整个数据管理过程的指导性文件，之后所有过程均应按照其中定义的时间与方法进行操作。
- 数据管理计划包括的内容
 - 1) 研究的一般情况，如研究目的、研究的整体设计等。
 - 2) 数据管理工作的时间表。在此时间表中，每个环节的开始与完成时间都应有所体现，同时，该时间表应与整个研究的大时间表相互协调。
 - 3) 相关人员与职责。
 - 4) 数据库软件的选择与数据库的创建方式。数据库的主要框架等。
 - 5) 如何确认数据库。
 - 6) 定义监查员应提交的数据材料，以及如何进行这些材料的移交与管理。
 - 7) 如何进行数据录入与核查。
 - 8) 如何进行数据确认。
 - 9) 疑问表如何产生、解决与管理。
 - 10) 如何进行质量检查，包括质量检查的具体质量标准。
 - 11) 数据审核。
 - 12) 数据锁定及移交。
 - 13) 定义需存档的文件。
 - 14) 数据的安全保障措施。
 - 15) 其它需要特殊说明的问题，如电子数据的传递与管理、数据管理的阶段报告等。

9、研究数据库，计算机系统验证

原则：ICH GCP：见 5.5.3

- 保证并提供文件证明电子数据处理系统符合申办者对完整性、精确性、可信性和预期结果一致性(即确认考核)的既定要求。

- 保持一个防止非授权人员接触数据的安全体系。

建立计算机系统的确认考核

确认考核计划的目的

测试环境的确认考核

测试环境的确认考核

- 包括所有计算机硬件和软件安全性

安全性

- 密码，网络授权，功能安全、物理安全、病毒保护等

确认考核系统的相关文档

- SOPs，用户手册，系统开发 / 维护资料
- 责任

1) 创建数据库软件的选择

- 选择用于录入数据的软件
- 选择提交进行最终统计分析数据的软件
- 目前较流行的数据库软件：EPI data（**免费软件但安全性不够**）、SAS、ORACLE

2) 病例报告表注释

- 在正式创建数据库之前，需对病例报告表进行变量注释，即：定义数据库中将纳入的记录项目及相应的变量名称与变量类型，如：定义身高为 height，类型为数值型，宽度为 8，不含小数位。
- 这一工作应由申办方与数据管理部门共同完成，以充分适应申办方对其数据库的管理要求，同时尽可能照顾数据管理部门的习惯。
- 如病例报告表之外还有其它内容需要进入数据管理环节，则同样应对其进行注释。

3) 数据库的确认

- 数据库的建立将以以上工作为基础，依据注释、按照数据库软件的规则进行。同时还需为数据录入设计适当的录入界面。
- 在数据库建立之后。还应对其进行确认，确认内容包括：名称是否与注释相一致、录入界面与规则是否方便录入、软件的输出结果是否与录入内容相同等。

- 数据库确认的通常做法是，首先创建一至两份模拟的病例报告表及其它相关材料，然后按录入界面的指示将其录入数据库，然后输出数据库内容，并与原始材料进行比较。通过这一过程检验并最终确认数据库结构、录入界面乃至最终数据库的准确性与合理性。

10、数据录入与核查

- 数据录入员应进行相应的培训
- 独立双份录入原则
- 双份数据库的核对
- 某些场合，单份录入结合手工核对也是可取的

11、数据确认与疑问表

- 在基本消除了录入错误后，便可进行数据检查及确认，这一工作通常建立在详细分析病例报告表及录入指南的基础之上。
- 首先需建立有关细节的确认计划，然后编写相应的程序，得到需确认问题的清单，以此清单为基础，必要时结合原始记录的核查，整理产生关于数据的疑问表。疑问表将由临床监查员交研究者进行核查、确认或更正，然后仍由临床监查员返回给数据管理员，根据数据确认的结果对数据库进行修改与更新。此过程循环往复，直至所有疑问均得到明确的答复。

12、医学标准术语编码

不良事件

- COSTART (FDA)
- WHO ART (WHO)
- MedDRA (国际上比较流行，但和国内注册要求不一样)

诊断和处理

- ICD-10-CM

药物

- WHO Drug (WHO)
- PDR

13、数据库稽查

- 确保输入数据的正确，输入数据错误率的文档
- 核实 CRF 和数据库之间的一致性随机抽取 10%当前已输入数据库的患者资料进行核查
- 在研究期间和研究结束时，至少进行两次核查如果以上核查错误率超过 0.1%，则需核查整个数据库

14、数据清单和表格

患者数据列表

- 中止试验患者
- 方案偏离
- 从疗效分析中剔除的患者
- 人口统计学数据
- 依从性和 / 或药物浓度数据（如果有）
- 一个例疗效反应数据
- 不良事件列表（每名患者）
- 按患者列表的个例实验室检查值（管理当局要求时）

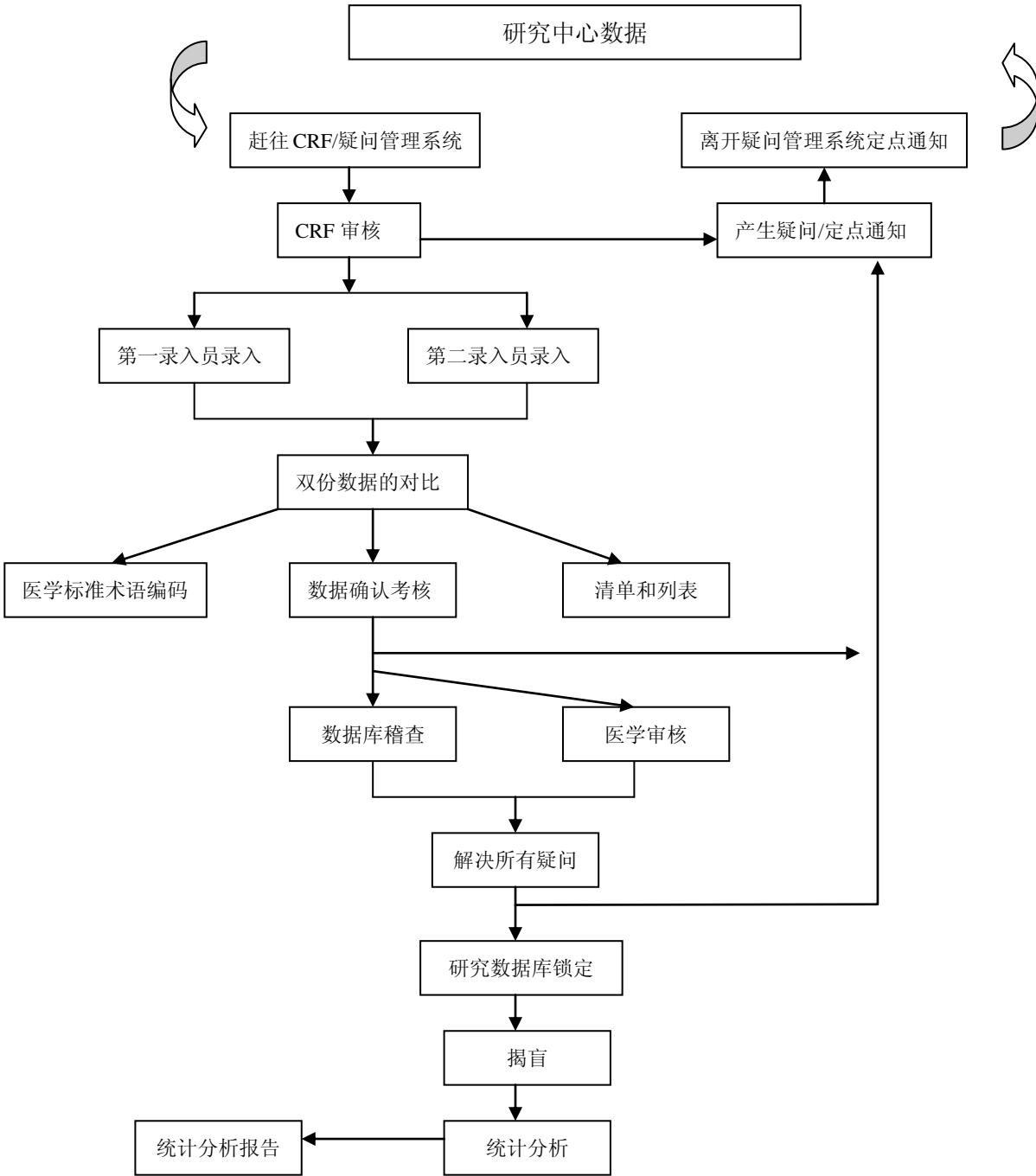
[ICH E3(临床试验报告的结构与内容)：Sec. 16. 2]

患者表格

- 人口统计学数据的汇总图表
- 有效性数据的汇总图表
- 安全性数据的汇总图表
 - a) 不良事件的描述
 - b) 死亡、其它严重不良事件以及其它重要的不良事件清单
 - c) 死亡、其它严重不良事件以及某些其它重要的不良事件叙述
 - d) 实验室检查异常值清单(每名患者)

[ICH E3(临床试验报告的结构与内容)：Sec. 14. 1-14. 3]

15、数据管理流程图



临床试验数据的盲态核查

定义：盲态审核是指最后一份病例报告表输入数据库以后，直到第一次揭盲之前，对数据库数据进行的核对和评价。

参加盲态审核会议人员，由主要研究者、申办者、监查员、数据管理员和生物统计专业人员组成。

1、目的与任务

- 对研究过程中的盲态进行审核
- 对数据中存在的需讨论的问题做出决定，**重点在分析并决定统计分析人群**
- 对数据的整体质量做出评估
- 讨论并定稿统计分析计划
- 决定是否锁定数据并揭盲，并具体执行揭盲

2、准备工作

- 数据管理员应准备一份数据管理报告，内容至少应包括：

数据管理的过程及一般情况介绍、病例入组及完成情况(含脱落受试者清单)、判断统计分析人群时涉及的项目及需讨论并解决的问题(入选/排除标准检查、完整性检查、逻辑一致性检查、离群数据检查、时间窗检查、合并用药检查、不良事件检查等)

- 数据管理理员准备一份关键变量的清单，于会议前交相关人员进行会前审核以便更充分地发现并解决问题。
- 如果是双盲临床试验，申办方将各中心随试验用药下发的应急信件收回，交盲态审核用。
- 提交临床试验总盲底。

3、一般程序

- 全体参会人员通过对总盲底及应急信件的检查，对研究过程的盲态做出判断。
- 数据管理员报告数据管理的一般情况及数据库中存在的需要讨论解决的条目。
- 主要研究者、申办方代表、统计分析人员、数据管理员共同就数据管理员提交的问题进行讨论并做出处理决定。
- 与会人员讨论并决定统计分析人群。

- 统计分析计划书的修正与定稿。
- 决定是否锁定数据库。
- 当揭盲条件成立时，具体执行揭盲。

4、最后签署盲态审核决议，将锁定后的数据交统计分析人员进行统计分析。

第十部分 统计分析计划书及统计分析报告的撰写要求

姚晨

北京大学第一医院医学统计室

统计分析计划书

统计分析计划书是新药临床试验中重要的指导性文件，它决定着统计分析的过程、内容、方式、工具等一系列技术细节，从而决定了整个研究中统计分析工作的质量。

统计分析计划书初稿由统计人员撰写，与临床研究负责人共同商讨、修改，并经双方认可。在盲态审核后，再次审查，当数据锁定时，统计分析计划书也被确定。在第一次揭盲前以文件形式由临床研究负责人及统计人员签名确认。**认定后应严格执行，不能再作变动**。特殊情况必须修改时，应以补充文件形式说明修改内容及其理由，附在原统计分析计划书之后，但**不可因统计结果不符合愿望而改变统计方法或统计指标**。

一、统计分析计划的制定过程

1、复习研究方案：作为临床研究的总的指导性文件，研究方案中有关于统计分析的原则性描述，这部分描述将作为统计分析工作的基本指导，统计分析计划应与研究方案中的相关内容保持原则上的一致。同时，统计分析工作的具体落实，也需要关于研究设计及执行的更具体的信息，因此，制定统计分析计划应从复习研究方案开始。

2、起草：统计分析计划的起草工作在研究的早期就应开始，根据研究设计及分析要求，由负责统计分析工作的人员拟定。

3、讨论：统计分析计划需经主要研究者、申办方审阅并讨论，已保证其在临床专业上的可靠性并能够满足申办方的要求。必要时数据管理员也可参与统计分析计划的讨论与修改。

4、定稿：统计分析计划的定稿应在数据锁定与揭盲以前，以保证其分析与评价的公正性。通常，这一工作在召开盲态数据审核会议时完成。

二、统计分析计划的基本内容

- 1、研究题目
- 2、研究目的
- 3、研究设计
- 4、统计分析人群定义
- 5、统计分析方法
- 6、统计分析表格(清单或列出具体格式)

三、统计分析计划书具体要求

1、统计分析人群的定义：

用于统计分析人群也称为数据集，需在试验方案的统计部分中明确定义，在定义分析数据集时，需遵循以下两个原则：

- ①使偏倚达到最小；
- ②控制 I 类错误的增加。

ITT(Intention. To-Treat)原则

意向性分析原则(ITT)：是指分析应包括所有的随机化后的受试者，也即原计划好处理(治疗)的全部受试者都需进入分析，而不是根据实际上完成的受试者。按这种原则所作的分析是最好的分析，其结果是每一个随机分到试验组或对照组的受试者都应完整地随访，记录研究结果如疗效，安全性评价，而不管他们的依从性如何。

全分析集(Full analysis Set)

FAS 是指尽可能接近符合 ITT 原则的理想受试者人群。它应包括几乎所有的随机化后的受试者。只有在导入期中被排除而未入组或者入组后没有任何的随访数据才能从 FAS 人群中排除。

可以从全分析集中排除的情况

- 在筛选期中被排除而未随机化后入组的受试者。
- 在入组后没有任何随访记录的受试者。
- 不满足主要的入选标准(即为不合格的病人)。

符合方案集(Per Protocol Set)

符合方案集是全分析集的一个子集，在这个数据集中每位受试者是依从性好，不违

背方案。

可以从 PP 分析集中排除的情况

- 主要指标治疗前无基线值
- 严重违背方案，如合并使用禁用药物等
- 依从性差

安全性数据集 (safety set)

安全性评价的数据集 (safety set) 通常包括所有随机化后至少接受一次治疗的受试者。用于对安全性评价指标的分析。

2、确定统计分析的指标

确定主要指标、次要指标等内容。对复合指标应说明量表的依据及计算方法。当其中某个单项指标具有重要临床意义时也可单独另行统计分析。对全局评价指标，即根据症状、体征、临床检验、病原病理学检查的综合结果对药物疗效所作的全局评价，全局评价指标的等级划分应有公认的依据，自定的等级标准除非有充分理由，否则不宜使用。若该指标含有一定的主观成份，最好同时将其中重要的客观指标作为主要指标或重要的次要指标，单独加以分析。

3、确定统计方法和分析软件

根据数据性质，对可比性分析、疗效分析(各指标分析)及不良事件分析，分别确定统计方法。

确定统计软件：说明所用统计软件的名称、编制单位、版本。注意选用国内外公认的统计软件和统计方法。

4、制定有关图表格式

统计分析应以统计表、统计图为主。表格应有充分的自明性，包括：简明的标题、检测项目、检测例数、统计参数(均数、标准差或百分率及其 95%可信区间)，统计量(如 t 值、卡方值等)、统计结果及统计意义。每张表格下应有简单的注释，说明对比的组别、统计方法及统计符号的意义。

统计分析报告

统计分析报告是统计人员向临床研究负责人提交的书面文件。应严格按统计分析计划书的规定撰写。

统计报告应尽可能采用统计表、统计图表示，统计检验结果应包括有统计意义的水平(Significant level)、统计量(statistic)值和精确的 P 值。应注明所使用的统计软件及版本，所有统计计算程序应以文件形式保存以便核查。

SFDA 的要求

1、对整个临床试验中资料的收集和整理过程的简单描述。包括：临床试验的目的和研究设计、随机化、盲法及盲态审核过程、主要指标和次要指标的定义、统计分析集的规定、以及在资料整理过程中对缺失值和离群值的处理等内容。

2、对统计模型进行准确而完整地描述。包括选用的统计分析软件(注明统计软件**全名及版本**)统计描述的内容、对检验水准的规定、以及进行假设检验和建立可信区间的统计学方法的选择及其理由。如果统计分析过程中进行了数据变换，应同时提供数据变换的理由和依据。

3、各组病例入选时的基线特征描述及统计检验结果。

4、疗效 / 效应的分析包括各组病例的各类观察指标(主要指标、次要指标等)的统计描述和假设检验结果。应给出每个观察时间点的统计描述结果。列出假设检验中的检验统计量、P 值。例如，两个样本的 t 检验的结果中应包括每个样本的例数、均值和标准差、最小和最大值、两样本比较的 t 值和 P 值；用方差分析进行主要指标有效性分析时。应考虑治疗、中心和分析指标基线值的影响。进行协方差分析：对于交叉设计资料的分析，应包括治疗顺序资料、治疗顺序中的患者数、每个阶段开始时的基线值、洗脱期及洗脱期长度、每个阶段中的脱落情况。以及用于分析治疗、阶段、治疗与阶段的交互作用方差分析表。

5、各组病例安全性评价，主要以统计描述为主，包括用药 / 暴露情况(用药持续时间、剂量、药物浓度)不良事件发生率及不良事件的具体描述；实验室检测结果在试验前后的变化情况；发生异常改变及其与试验用药品的关系。

6、多中心研究时，内容应包括各中心受试者的入选情况，试验方案的偏离、人 1:3 学等基线数据的描述性分析，主要疗效指标和次要疗效指标的统计描述，发生的不良事件的情况及处理和描述性分析。

1) 受试者分配情况分析

- 中心受试者分布表：报告各中心各组的计划受试者数、筛选、纳入受试者数，实际完成受试者数。(各中心受试者数目尽量均衡)剔除受试者数及脱落受试者数。

- 剔除和脱落原因分析表：根据剔除和脱落原因，分类报告两组的剔除和脱落受试者数及所占比例。

- 服药依从性比较表：报告各组的服药例数、依从例数及依从率。

2) 可比性分析报告

报告用药前两组差异的显著性检验及确切 P 值，确定两组间是否具有可比性。

- 人口学特征分析表：包括性别、年龄、体重、身高等。

- 生命体征分析表：包括体温、血压(收缩压，舒张压)、脉率等。

- 疾病情况分析表：包括病种，病型、病期、病程、病情轻重等。

- 治疗前影响因素分析表：可能影响本项临床研究疗效的因素如初治或复治等，也应进行组间可比性分析。

3) 临床疗效分析

- 主要指标分析表：对于主要指标可以从多方面进行分析。如观测值的均数及标准差、中位数、最小值及最大值，达到某一规定值的百分率、出现疗效的时间等。对主要指标应列出各中心的数据，并进行多中心的方差分析。

- 次要指标分析表：可列表逐项报告两组用药前后的数据(均数、标准差)，并用变化值或变化率进行组间对比。各症状体征的缓解率、缓解程度及缓解时间等。

- 全局评价分析表：由全局评价指标评出疗效等级，供临床判断总疗效而提供的统计分析。应列表报告各组各个等级的例数、有效率、痊愈率，并报告统计学分析结果。多中心临床研究应列表报告各中心的数据，并对各中心研究结果的一致性进行统计学分析。

- 治疗中影响因素分析表：如合并用药情况表、合并疾病情况表。

4) 安全性分析

- 重要生命体征分析

- 实验室指标变化分析：实验室检验结果在试验前后的变化情况；发生异常改变及其与试验药物的关系。

- 不良事件分析：包括

- i. 不良事件发生情况表

- ii. 不良反应发生率分析表

- iii. 主要不良反应分析表

5) 统计分析结论

- 对研究总体作出概率性的推断结论
- $P < 0.05$ 犯第 I 类错误(α)的可能性小于 5%，代表所推断的结论由于偶然性很小，有统计学意义。

第十一部分 I 期临床试验方案设计的原则和方法学验证及监查

胡蓓
北京协和医院临床药理中心

主要内容

- I 期临床研究的内容，包括研究的方案设计、样本量、剂量选择、爬坡以及药代动力学研究等。
- 定量分析方法的建立及考核。
- 如何做好临床研究监查员的工作

错误！未找到引用源。I 期临床试验简介

1. 目的意义：**错误！未找到引用源。**I 期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验，是药物在人体上进行研究的起始期，它为给药方案提供依据。
2. 试验设计：必须由有经验的临床药理研究人员和医生根据临床前研究结果进行周密的试验设计，并在有必要的设备（包括抢救设备）的条件下进行试验。
3. 途径：根据新药的药理作用及用药目的选择给药途径。为安全起见，无论采用何种给药途径，均须准备好相应的抢救措施。**（抢救措施是监查要点）**
4. 受试者：为正常人，男女数量最好相等。孕妇和儿童不作为受试者。**一些不良反应和毒副作用非常大的药物如抗肿瘤药物可以选用相应的肿瘤病人作为受试者。有些药物的适应人群只有男性或女性，受试者男女比例可相应改变。**
5. 研究内容：1. 药物耐受性研究，研究人体对药物的耐受程度 2. 药代动力学研究，在动物药代动力学的基础上研究人体的药代动力学，为给药方案提供依据 3. 生物利用度和生物等效性研究**（药物研发的阶段都处于早期，受试者都是健康受**

试者)。

6. 病例数：错误！未找到引用源。期临床试验是小样本研究，可不符合统计学要求。

耐受性试验设计

1. 初始剂量确定：要慎重，以保证安全为原则。确定方法是，由有经验的临床药理研究人员和医生参考动物试验结果，讨论估计一个药物的预测剂量，然后以它的分数量作为起始剂量。参考国外的确定方法，他们通常是将来自动物试验的无不良反应剂量换算成人体剂量，然后取其一个分量作为起始剂量。（取分量是因为动物对药物不如人敏感，而且动物没有主诉，通常都是不良反应到一定程度才能从动物的外在表现中看出来）
2. 最大耐受剂量确定：
 - （1）同类药品的新药，一般以临床上该类物质单次给药的最大剂量为最大耐受剂量，这是事先规定好的最大剂量。
 - （2）一个全新的物质，没有已有的同类物质，其最大剂量需要试验探索。
 - （3）对于治疗窗大的物质，最大剂量无法定义，物质在充分达到了最大疗效时仍非常安全，没有必要再探索下去。
3. 剂量范围的确定：一般分 5-7 组，从低剂量到高剂量逐渐爬升。低剂量时，爬升速度可以快些，高剂量时，可以慢些。每个受试者只能接受一个剂量的试验，不得对同一受试者进行剂量递增与累计耐受性试验，以确保受试者安全。
4. 剂量的爬升：根据物质特点
 - ✓ 耐受性试验：剂量间隔可先大后小
 - ✓ 药代动力学试验：等差或等比
5. 终止和停止试验依据：达到了事先规定的最大剂量仍无毒副反应可终止试验；在剂量递增的过程中出现了某种不良反应，虽未达到规定的最大剂量，也应该终止试验。比如，一个以肝为靶器官的乙型肝炎治疗物质可能具有肝毒性，可以事先规定：在一定剂量下，33%或更多的用药者出现血清 ALT 升高至正常值范围上限 3 倍或更高作为终止剂量。因为该剂量已经是人体无法耐受的剂量了。

药代动力学试验方案设计

尽量采用灵敏的检测技术测定药物的浓度，以研究用时间函数来定量描述药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄情况。药代动力学研究对临床上安全有效的用药具有重要意义。

1. 类型：错误！未找到引用源。期临床试验的药代动力学试验；有些错误！未找到引用源。期临床试验和改变给药途径的新药需要做药代动力学试验；桥接试验
2. 内容：
 - a) 健康受试者的药代动力学：单次给药，多次给药，食物的影响研究，药物相互作用，代谢产物的 PK 研究。要根据药物的具体情况决定是否做后三项研究。
 - b) 特殊人群的药代动力学：肝或肾功能不全人群，老年人，儿童，患者，不同种族的人群。这些人群在药物的代谢和排泄等药物动力学方面具有不同的特点，在研究该人群体内的药代动力学时，需要考虑其肝脏的代谢功能和肾脏的排泄功能以及体内的代谢酶水平等因素对试验的影响，比如可能需要降低用药剂量，延长用药的时间间隔等。
 - c) 药代/药效关系研究：进行关系研究的条件有：具有好的客观的 PD 评价指标；二者具有合适的时效性；有分析软件
3. 设计
 - a) 单剂给药的线性药代动力学研究设计（研究达峰时间，峰浓度，AUC 等参数，研究什么剂量范围内药物呈现线性药代动力学特征）：
药物半衰期短：开放（双盲）、随机、交叉、单剂、多周期试验设计
药物半衰期长：开放（双盲）、随机、平行、单剂、单周期试验设计
 - b) 多剂给药的稳态药代动力学研究设计：
开放（双盲）、随机、平行、多剂给药试验设计。盲法排除主观因素可能造成的干扰。
 - c) 食物对药代动力学影响的研究设计（吃饭前或吃饭后吃药对药物的吸收的影响）：
半衰期短：开放、随机、交叉、单剂、两周期试验设计
半衰期长：开放、随机、平行、单剂、两阶段试验设计
选用高脂餐，850-1000 大卡，其中脂肪提供的热量比要大于 50%

从进餐开始计时，30 分钟后服药

d) 受试者的选择：

受试者的数目，SFDA 的指导原则是最少 8 例，不需要根据统计学的把握度进行计算。

受试者的性别，SFDA 的指导原则是男女各半，但实际上进行线性药代研究是尽量用男性。

e) 取血点的设计：

至少 9 个点，第一个不能是 C_{max} ，消除相至少 3 个点，取血至 3-5 个半衰期或学药浓度 C_{max} 的 1/10-1/20。具体应根据参考资料和预试验而定。

4. 药代动力学参数的估算：

将试验中测得的各受试动物的血药浓度一时间的数据分别进行药代动力学参数的估算。求得新药的主要药代动力学参数。其中口服给药包括： K_a (吸收速率常数)、 T_{max} (峰时间)、 C_{max} (峰浓度)、AUC(血药浓度·时间曲线下面积)、 V_d (表观分布容积)、 K_{el} (消除速率常数)、 $t_{1/2}$ (消除半衰期)、CL(清除率)等。静脉注射包括： $t_{1/2}(\sim)$ 、 $t_{1/2}(13)$ 、 K_{12} 、 K_{21} 、 K_{10} 、 V_d 、CL(T)、AUC 等。

可用模型法求算，也可按非房室模型分析。如用电子计算机程序处理数据应指明所用程序的名称和版本。

5. 线性范围的评价方法

a) 以每个动物的参数为基础。通过给药剂量与各个动物的 AUC 和 C_{max} 的相关分析。得到直线回归方程的相关系数。再对相关系数进行 t 检验或 r 检验。检验结果为统计学显著相关时，认为在被检验的剂量范围内药物的机体暴露与剂量的增加成比例。

b) 采用生物等效分析的方法将不同剂量组的、归一化的、经对数转换的 C_{max} 和 AUC 与其中一个剂量组的相应参数进行比较。计算其比值(F)的 90%置信区间，以该区间在 0.7-1.43(C_{max})和 0.8-1.25(AUC)之间为等效，并且判断 C_{max} 和 AUC 的增加与剂量的增加成比例。如 F 值的 90%置信区间在 0.7-1.43(C_{max})和 0.8-1.25(AUC $_{0-\infty}$)之外则判断 C_{max} 和 AUC 的增加与剂量的增加不成比例。

c) 采 Power 模型(Gough 等 1995 年提出)分析 PK 参数(如 C_{max} 和 AUC $_{0-\infty}$)与剂量之间的相关关系。

其定义为： $\ln(PK) = \ln(\alpha) + \beta * \ln(Dose) + \text{error}$

这里假设 PK 参数和剂量水平的关系为： $PK = \alpha * Dose^{\beta}$

a 参数被称为比例常数 (proportionality constant)，它和剂量水平 r 与 PK 参数水平之比相关。 β 参数被称为模型的形状参数 (shape parameter)，因为它定义了剂量与 PK 参数的相关关系曲线的形状。应注意的是，PK 参数的剂量比例只依赖于 β 参数值。如果 β 参数值接近于 1。则剂量比例能够确立。相反，如果 β 参数值接近于 0，则 PK 参数与剂量相互独立，不存在比例关系。

在实际应用中，将不同剂量组的、归一化的、经对数转换的 C_{max} 和 AUC 进行方差分析。使用 SPSS 软件时，将经对数转换的药代参数作为因变量，受试者为随机因子、周期为固定因子，经对数转换的剂量 (In Dose) 为协方差变量，选择 GLM 单因素方差分析 (General Linear Model_Univariate)。显著性水平设为 0.1。运算之后程序可以给出 In Dose 的系数，即形状参数。程序亦可以给出其 90% 的置信区间，如在 0.8–1.25 的范围至内。可认为剂量比例能够确立。

6. 拉丁方设计：

a) 单拉丁方设计

	Day1	Day8	Day15
Group1	A	B	C
Group2	B	C	A
Group3	C	A	B

存在：ABC，BCA，CAB

缺少：CBA，ACB，BAC

试验设计不是很均衡

b) 双拉丁方设计

	Day1	Day8	Day15
Group1	A	B	C
Group2	B	C	A
Group3	C	A	B
Group4	C	B	A
Group5	A	C	B
Group6	B	A	C

仍然为 12 位受试者。分为 6 组，每组 2 人。

试验设计更加均衡。有利于减少给药顺序和试验周期的影响。

生物等效性试验设计

1. 受试者数目：SFDA 指导原则 18-24 例，要根据统计学把握度进行计算
2. 受试者入选标准：
 - ✓ 男性健康受试者，18-40 周岁（消除性别差异，比女性方便）
 - ✓ 体重指数：19-25（体重（kg）/身高(m)²）
 - ✓ 签署知情同意书
3. 生物等效性试验的类别：生物等效试验属于**错误！未找到引用源。**期临床试验，改变剂型、产地的新药常要做生物等效性试验。
4. 试验药是前药时：原则上以原药为基础进行生物等效性研究，但是原药代谢很快、药代动力学参数变异大导致血药浓度测定困难时，可以主要以活性代谢产物为基础进行等效性研究。
5. 标准参比药物的选择：原生产厂家的同类产品，市场上公认的主导产品
6. 设计
 - ✓ 速释制剂的试验设计：开放、随机、交叉、两周期试验设计
 - ✓ 控、缓释制剂的试验设计：开放、随机、交叉、单剂（多剂）、两周期试验设计。
 - ✓ 在进行两种以上剂型比较时，也可以进行多周期试验设计
 - ✓ 在试验药物的半衰期过长时，应该进行平行试验设计。

方法学考核

临床试验是一个涉及很多环节的系统工程，任何一个环节的失误都会对整个试验产生影响。

任何人只要做工作，就有可能出现各种各样的错误。

监查员进行监查的目的就是尽量将人为的各种错误发生率降到最低，确保临床试验的质量符合 GCP 的要求。

考核内容：

1. 特异度

2. 灵敏度
3. 线性
4. 萃取回收率
5. 精密度和准确度
6. 稳定性
 - ✓ 冻融稳定性：三次反复冻融
 - ✓ 短期稳定性：室温放置 24 小时
 - ✓ 长期稳定性：-30 摄氏度储存 2 个月
 - ✓ 自动进样器稳定性：制备后室温放置 12 或 24 小时

监查员监查的侧重点

1. 实验室各项工作的 SOP：工作人员对 SOP 要有学习的记录
2. 原始记录：试验记录及打印图谱
3. 生物样品的标签及保存条件
4. 测定过程中的质量控制
5. 数据的质量保障

总结

如何做好临床研究监查员的工作

1. 熟悉有关政策法规，加强个人修养；
2. 充分了解研究方案内容；
3. 熟悉了解各级研究人员及其职责；
4. 设法使各级研究人员熟悉自己的联络方式；
5. 制定访视计划；
6. 做好帮助研究人员解决任何临时出现问题的准备。
7. 有良好的沟通技巧。

监查员应该：以看为主，记录偏差，不干扰研究者的判断