

临床数据质量管理规范



2013年10月版



Recipient, **2007 Clinical Research Excellence Award**
“Most Successful Company or Programme of the Year in
Raising GCP Standards” category

临床数据管理学会



临床数据质量管理规范

2013年10月版

“人们对临床数据管理规范的需求由来已久。早于20世纪70年代初期，公共卫生服务机构在为某个重要的研究型大学培训研究数据管理员时即认识到了此需求。此后，该需求不断发展，不断变化，随着生物制药、医疗设备行业及监管机构在做基于数据的关键决策时对电子传输临床数据依赖性的增加，对临床数据质量管理规范的需求已经越来越重要。”

因此，临床数据管理学会（Society for Clinical Data Management, SCDM）为其会员提供了本《临床数据质量管理规范》。

本文件既非监管机构、制药或生物技术公司、合同研究组织（CRO）或学术团体达成的协议，亦非其签署的法规，仅代表了SCDM会员的现有观点。此外，本文提供的建议不能替代或超越现行的法规和指南，因此须预先充分商讨，以确保与现行法规和指南的一致性。本文亦不可能穷尽该领域的所有主题。

致谢

《临床数据质量管理规范》即 GCDMP[®] 中文版的翻译校对工作得到了以下人员的大力支持，感谢他们辛勤付出和贡献。

（人员按姓氏拼音首字母排列，排名不分先后）

陈 峰	南京医科大学公共卫生学院
陈朝华	辉瑞（中国）研发中心
杜 菲	默沙东研发（中国）有限公司
邓亚中	北京信立达医药科技有限公司
丁 力	赛诺菲中国临床科学与运营中心
付海军	上海韧致医药科技有限公司
何奕辉	美国 DiaCarta 公司
黄 钦	国家食品药品监督管理总局药品审评中心
刘 川	北京科林利康医学研究有限公司
马 超	强生（中国）研发中心
邱 凌	强生（中国）研发中心
宋 兰	默沙东研发（中国）有限公司
沈 彤	强生（中国）研发中心
孙华龙	美达临床数据技术有限公司
汤志广	基因泰克
王 骏	国家食品药品监督管理总局药品审评中心
王 燕	昆泰（QuintilesIMS）
徐 钢	武田制药
赵睿哲	缔脉生物医药科技（上海）有限公司
张文博	默沙东研发（中国）有限公司
张 玥	临智（上海）数据科技有限责任公司

支持单位

感谢嘉兴太美医疗科技有限公司为《临床数据质量管理规范》即 GCDMP[®] 中文版的翻译校对工作提供支持。

GCDMP修订历史

发布日期	备注
2000年9月	GCDMP初次发布，包括以下章节：数据质量保证、数据获取、数据录入和数据处理、数据存储、数据库关闭、数据库验证，编程和标准、实验室和其他外部数据、数据质量评价、安全性数据管理和报告、供应商管理、术语表。
2002年1月	增加了以下章节：CDM在研究者会议上的陈述、病例报告表（CRF）打印和供应商选择、CRF填写指南准备和保存、严重不良事件数据核查、培训。 修改了数据录入和数据处理章节。
2003年9月	增加了以下章节：临床数据归档、数据保密、词典管理、电子数据采集原则。
2005年10月	修改了临床试验的评价指标章节。
2007年5月	修改了所有章节，以使格式、语法和语义保持一致。章节实质内容未改变。
2008年7月	修改了所有章节的页眉、页脚和页码。修改了以下各章的内容、格式、语法和语义：严重不良事件数据核查、病例报告表填写指南、临床数据归档、CDM在研究者会议上的陈述、供应商管理。
2008年9月	增加了以下章节：电子数据采集 – 概念和研究启动、电子数据采集 – 研究实施、电子数据采集 – 研究收尾。 修改了“数据质量评价”一章的内容、格式、语法和语义。
2008年12月	增加了以下章节：数据管理计划。
2009年3月	修改了“数据库验证、编程和标准”一章的内容、格式、语法和语义。
2009年4月	修改了“数据保密”一章的内容、格式、语法和语义。

发布日期	备注
2009年5月	修改了“词典管理”一章的内容、格式、语法和语义，并更名为“医学编码词典管理和维护”。
2009年7月	增加了以下章节：患者报告结果、临床研究数据管理标准。
2009年10月	增加了以下章节：实验室数据处理。 修改了“数据录入和数据处理”一章的内容、格式、语法和语义，并更名为“数据录入流程”。 “实验室及其他外部数据”一章更名为“外部数据传输”。
2009年12月	增加了以下章节：逻辑核查的设计原则。
2010年3月	修改了“供应商管理”一章的内容、格式、语法和语义，并更名为“供应商选择和管理”。
2010年6月	增加了以下章节：针对临床数据管理员的项目管理。
2010年10月	修改了“数据获取”一章的内容、格式、语法和语义，并更名为“数据获取工具的设计和开发”。
2011年4月	修改了“临床试验的评价指标”一章的内容、格式、语法和语义，并更名为“临床数据管理指标”。
2013年10月	修改了“数据质量保证”一章的内容、格式、语法和语义。在临床研究数据管理中增加了更为明确的质量管理系统组件的描述。 修改了“数据库关闭”一章的内容、格式、语法和语义，并增加了数据库关闭示例流程图和示例清单。 修改了“术语表”，增加了约七十五（75）个术语。

目录

执行概要	6
致谢.....	7
引言.....	8
数据保密	9
数据管理计划	21
针对临床数据管理员的项目管理.....	31
供应商选择和管理	49
临床研究中的数据管理标准.....	66
数据收集工具的设计和开发.....	81
逻辑核查设计原理	95
电子数据采集 - 概念和研究启动.....	109
电子数据采集 - 研究实施	143
电子数据采集 - 研究收尾	159
CRF填写指南	170
CRF印刷和供应商选择.....	176
数据库验证、编程和标准	183
实验室数据处理.....	196
外部数据传输	212
患者报告结果	221
CDM在研究者会议上的陈述	230
培训.....	234
临床数据管理的评价指标	244
数据质量保证	259
数据质量评价	273
数据存储	282
数据录入流程	287
医学编码词典的管理和维护.....	301
安全性数据管理和报告	312
严重不良事件数据一致性核查	327
数据库关闭.....	333
临床数据归档	342
术语表.....	349

执行概要

临床数据管理学会（Society for Clinical Data Management, SCDM）是一个非营利性专业组织，其成立旨在促进临床数据管理（Clinical Data Management, CDM）的发展。SCDM完全是以促进教育和科研事业为宗旨。SCDM的使命是促进临床数据的卓越管理，包括在临床数据管理中推行标准操作规范。在该使命驱动下，1998年SCDM理事会成立了一个专门委员会来制订临床数据质量管理规范（GCDMP）的标准。该委员会章程如下：

联邦监管机构对新药的评审和批准基于：申办者（Sponsor）提供的临床数据完整真实，从而确保结果和结论真实可信。为确保可信性，必须遵循质量标准和规范。同时，企业必须确保参与临床试验项目的相关人员得到培训，使其具有实施各自所负责工作的资质。

临床数据管理包括纸质和电子病例报告表（eCRF）设计、临床试验数据库设计和编程、数据标准、系统实现、数据获取、数据集成到临床试验数据库、数据审阅、核查、编码和数据库最终确定。尽管各个企业在自己内部如何实施这些工作是独立的，但是每个公司均有义务确保在实施这些工作时符合GCP要求。但是，在SCDM及其委员会成立之前，并没有任何组织针对临床数据管理发布相应的规范。作为北美地区代表临床数据管理专业人员的组织，SCDM有能力制定、维护和发布GCDMP指南，继而定义和推广现有的行业流程和最佳实践。

委员会的目标之一是制定、发布和推荐使用临床数据质量管理规范。此外，我们的另一个目标是希望成员和其他使用者能够不断参与到GCDMP指南的制定工作中来。

从GCDMP 2003年9月份版本的完成到现在已经过去13年多的时间了。在这段时间里，GCDMP委员会主要关注其稳定性和未来的发展，并制定了一套终身维护计划（LMP）来记录规范的修订历史。为使GCDMP在不断发展的行业中保持先进性，该计划明确了委员会、SCDM理事会、国际组织（现在的代表是临床数据管理学会国际网络 International Network of Clinical Data Management Associations, INCDMA）和SCDM使用者核查GCDMP的正规流程和时间期限。在LMP中规定了四个下属委员会来帮助维护GCDMP和LMP本身。

在计划、撰写和执行LMP时，GCDMP委员会撰写了新的章节（“临床试验的评价指标”）并修改了五个章节。这些更新的章节将在审阅过程结束后发布。

GCDMP是提供给SCDM会员的一个特殊服务。其服务对象主要包括制药、生物技术和医疗设备临床数据管理领域的相关专业人员。它将帮助数据管理员实施高质量的数据管理流程和通过临床数据管理员认证（Certified Clinical Data Managers, CCDM）。同时，它也能新的临床数据管理人员的培训和教育提供管理方面的指导。

致谢

作为委员会主席，我在此特别感谢作者们的专业知识、辛勤工作和无私奉献。以下人员参与了GCDMP一个或多个版本的制定：Susan Bornstein、Letitia Bowen、Sally Cassells、Anthony J. Costello、Wendy Cuthbert、Bernadette Farrell、Kaye Fendt、Lisa Freeman、Volker Freiman、Imogene Grimes、Marysasser Hedrick Holloway、Susan Howard、Becky Kush、Angel Lazarov、Terrence Loding、Meredith Nahm、Armelde Pitre、Don Rosen、Barbara Tardiff、Lisa Taylor和Beth Wilson。

此外，作为技术编辑，Sasha Zucker 提供了知识和技术方面的支持，对此我们深表感谢。在我带头开始更新LMP时，Susan Howard领导核查和更新小组委员会对现有章节进行了审阅，并加入了使用者的反馈。我同样要感谢GCDMP全体委员会，他们在新章节审阅与旧章节的修改上提供了很多专业的和深入的见解。Kaye Fendt最早把建立委员会的想法带给了理事会和SCDM感兴趣的成员，并且在最初几年里在理事会和FDA之间进行联络，并作为委员会的革新者、作者、编辑、支持者、推动者继续运用其专业知识为委员会服务。Susan Bornstein领导了委员会的成立和并协调了CDM任务清单的形成，即本文档架构的基础。Meredith Nahm是2001年主席，于2004年作为理事会联络员，并在审阅过程中付出了大量心血。Anthony Costello，现任理事会主席，并且是2006年联络员，不断带给我们动力，并致力于委员会的文件发布和培训。

在此，还要特别感谢给了我们很多建议和反馈的读者以及参与审阅工作的SCDM理事会和INCDMA会员。没有他们的支持和帮助，GCDMP将无法成形并发展成现在这样。SCDM的监管机构提供了大量的行政支持（包括为文档发布和终身维护计划提供专业技术支持），包括Kim Breitbach和Monica Drake等人。

再次感谢所有人的辛勤付出和贡献。

GCDMP 委员会主席 :Carol Garvey

理事会联络员: Linda Talley

引言

现有法规和指导文件尚未涵盖临床数据管理（CDM）的很多领域，本文件的目的是为这些领域提供公认的规范。GCDMP旨在与现有的临床研究相关领域的管理规范保持一致，并把规范中的相关理念推广应用到CDM中来。GCDMP同时还提供了实用的建议和方法来满足规范要求。GCDMP可满足多种人员的需要：数据管理员、数据处理人员、统计师、临床研究中心工作人员、临床专家、稽查员、注册人员及所有依据临床数据作决策的临床研究专业人员。

GCDMP用20个章节来说明临床数据管理领域的职责。每个章节包含2个部分，分别是：最低标准和最佳实践。这些部分以黑色圆点标记的形式对每个章节中的主要建议进行了总结。欲概览整个章节，请阅读各章摘要、最低标准和最佳实践。最低标准能够确保数据完整、可靠、处理正确，即数据完整性。最佳实践在确保数据完整性之外提供了更高效率、质量、功能和更低风险。每章的正文提供了基本原理和技术细节，并且对一般的或其他可选方法进行了讨论。每章末尾提供了参考文献，读者因此可以得到更多资源和参考。每一章同时也给出了推荐标准操作规程（SOP）。无论SOP是部门层次或机构层次，应该确保涉及数据管理的部分都得到了关注。

由于缺乏临床数据管理的监管标准，因此经验丰富的专业数据管理员有必要在公认的数据质量水平、实用方法和临床数据管理工作的新技术等方面提供思想领导力。数据管理工作通常是技术性和专业性的。在行业应用新技术时，至关重要的是，数据管理专业人员应采取积极的态度和前瞻性思维来设定合理的期望和数据质量标准、数据质量量化方法以及确保数据质量的核查规范。

当行业内试验规模扩大，以致人工处理过程不再高效，制定可接受的质量标准变得越来越重要。新的技术革新通常不仅需要重组数据管理流程，同时还要求利用新技术带来的效率来改革数据管理流程。

数据保密

2009年4月

摘要

所有参加临床试验的受试者信息必须在伦理和法律基础上受到保护。临床数据管理专业人员必须熟悉其研究所涉及地区的保密法规，并确保采取所有合理合适的预防措施。本章讨论了数据管理员必须明白和遵守策略和考虑因素，包括临床试验的各种个人数据、保全与保护（纸质和电子）数据的最佳实践、数据收集方法以及确保内部和外部人员（如供应商）遵守相关的数据保密标准的策略。

简介

数据保密是指围绕个人数据保护的标准。个人数据可定义为任何能够直接或间接确认受试者身份的信息。比如：受试者姓名、姓名缩写、地址及遗传信息。

《ICH GCP指导原则》指出：“任何可以辨识受试者的记录必须根据适用的法规关于隐私和保密规则的要求加以保护。”

提供给研究受试者的隐私信息的保护措施包括：

- 机构审查委员会（IRB）对方案审核和批准
- 知情同意权
- 受试者撤销同意和停止收集数据的权利
- 公开信息时得到通知的权利
- 对数据收集和提交的保密

尽管数据保密的很大一部分责任归于临床研究中心的管理和临床监查，但数据管理专业人员应熟悉基本的数据保密问题并遵循法规和组织指南，以确保受试者的隐私。

完全匿名在试验设计中并不总是可行的。但是，应始终尽最大可能保护个人信息。

范围

本章将着重讲述保密平台构建和维护的要点，以实现在数据收集和管理过程中对研究受试者信息的高度保护（或保密）。由于在数据保密方面存在一些重要的管理规范，在制定公司政策或标准操作规程时必须考虑所有适用的管理规范，以确

保完全遵守所在业务地区的法规。各种管理文件的参考文献可以在本章扩展阅读部分找到。

本章中所描述的许多工作可能是不同群体之间的共同责任，正如有可能有许多不同的群体参与执行各种工作。尽管如此，临床数据管理员需要关注这些工作是否以令人满意的方式切实执行了。

最低标准

- 确保所有直接或间接处理可识别个人数据的所有人员（包括供应商）获得正式的数据保密规范培训。培训内容应当包括：数据保密概念、公司政策、监管机构的政策及适用的地区、州、联邦和国际法律。
- 在数据收集工具设计中应尽可能少地设置受试者标识项，这些数据收集工具包括病例报告表、临床和实验室数据库，数据传输规范以及任何可能涉及个人信息收集的方面。
- 确保受试者个人数据无法识别，使用受试者识别符用于连接提交给数据管理员的数据文档（如，病例报告表、实验室报告和临床研究影像）和数据库记录。
- 定期核查并更新完善数据管理流程，以确保与现行公司保密政策和政府法规一致。

最佳实践

- 发展和维护尊重受试者隐私信息的环境。考虑员工教育项目，重点强调数据保密失误导致的潜在影响，凸显在处理个人信息时实施严格标准及确保流程符合规范的好处。
- 数据在研究中心、部门、附属部门和国家之间传输之前采取一些措施，确保数据保密的所有关键点都经过考虑、说明和存档。
- 通过制定管理受试者信息使用的政策和法规提升公司内部和外部的责任感。
- 当为了其它或新的目的，而非知情同意中描述的最初目的而使用数据时，应有相应的执行程序。确保考虑到所有的保密要点，并说明和存档。
- 执行拒绝访问个人数据的基本原则。对访问数据的要求进行评价。若该个人信息因特定科学原因而需要时，确保考虑到所有的保密要点，并说明和存档。
- 为确保安全地传输、存储和报告极度敏感数据（比如遗传信息），必须采取极严格措施。

- 与质量保证部门协作确保符合数据保密规定。在使用外部数据服务供应商时，确保合规应当是稽查的重点及合同的重要组成部分。
- 维持适当的物理和电子保密手段。数据应存储在相应存储媒介的保护性环境中。纸质病例报告表必须保存在限制接触的环境中，并且控制其接触途径。采取合理的预防措施来防止外部接触数据，比如通过密码认证和防火墙来保护数据安全性。

数据保密的重要性

泄露某位受试者个人医疗信息可能会导致尴尬、保险的购买和赔付遭拒或在工作场所遭受歧视。针对这些及其他原因，大多数国家已经通过了严格的法律，要求保护研究受试者的隐私。

每一个可以获取受试者个人数据的临床研究中心都应设置SOP规定数据保密。这些SOP应至少遵守临床研究中心所在地适用的各项法律规定，尽管许多机构都具备比当地法规要求更严格的SOP。

所有可查阅受试者个人数据的人员必须具备足够的数据保密相关知识并经过SOP培训。数据保密的原因、构成个人数据的信息以及如何处理在研究中可能出现的各种情况都应加以说明。

对于数据保密，数据管理员的职责相对于临床研究中心较有限。尽管如此，数据管理员需要在数据管理的各个方面确保数据的保密性。

法规和规范指导

相比其他国家的法律，欧盟和美国的立法和指导性文件对临床研究的影响更大，因为欧盟和美国都开展了更多数目的临床研究。在欧洲，欧盟数据保护指令95/46/EC于1998年10月成为强制性指令，其涵盖了所有类型的个人数据，包括临床研究的数据保密。指令2001/20/EC随后于2004年5月成为强制性指令并增加了临床研究中的数据保密以及知情同意方面的内容。

这些指令中明确规定，欧盟成员国不允许将个人数据传输到欧盟委员会已经确定的缺乏适当隐私标准的国家。欧盟委员会对具备适当隐私标准的国家给出了“适当性认定”标记。在美国，欧盟已经同意逐一授予美国公司以“适当性认定”标记，前提是它们符合欧盟的隐私标准。因此，许多美国公司都采取了更严格的符合欧盟要求的数据保密措施。

美国企业获得“适当性认定”标记的流程就是由美国商务部与欧盟合作开发的著名的“安全港原则”。公司一旦通过遵守这些原则获得“适当性认定”标记，其必须每12个月重新认证。根据这些原则，企业必须提供以下信息：

- 通知 - 受试者必须被告知他们的数据是如何收集和使用的。
- 选择 - 受试者必须能够选择从试验或第三方撤回数据。
- 数据传输 - 数据传输的第三方必须同时是具备严格数据保护政策的机构。
- 安全 - 必须尽一切合理的努力，防止收集到的任何数据丢失。
- 数据完整性 - 数据必须是可靠的，并与收集的目的相关。

- 访问 – 受试者必须能够访问他们被收集的信息，并有机会在必要时修正或删除这些数据。
- 执行 – 机制必须到位，以有效和一致地执行这些规则。

在美国，涉及医疗数据保密的法律和欧盟相比更为分散。其中一个例子是，健康保险流通与责任法案（HIPAA）的保密规则于2003年4月生效⁵。虽然HIPAA广泛涵盖处理健康数据的组织，然而研究招募组织、临床研究中心和制药公司均不属于HIPAA的范畴⁴。其他美国隐私法包括《联邦贸易委员会法》（15美国法典 § 45(a)(1)）第5节、《格雷姆-里奇-比利雷法案》（15美国法典分章1第6801-6809条）、联邦法规标题21和标题45的多个章节，以及众多的关于数据保密的各州法律。ICH临床试验指南和各种FDA指导文件，也为临床研究数据保密问题提供了更多的建议和指令，但不是具有法律约束力的文件。

什么是私人或个人信息？

根据欧盟指令95/46/EC，个人数据是指“有关一个已识别或可识别的自然人的任何信息（数据对象）；一个可识别的人是指可以直接或者间接识别的个人，特别是参考识别号码或一个或多个针对生理、心理、精神、经济、文化和社会身份的因素。”

同样，45 CFR第164.501节（HIPAA）定义个人可识别健康信息为“...作为健康信息子集的信息，包括收集自个人的人口统计信息及：

- 1) 由卫生保健提供者、雇主、健康计划或者保健中心创建或接收的信息；
- 2) 涉及个人过去、现在或将来的生理或心理健康状况；向个人提供的保健服务；或过去、现在及将来向个人提供的保健服务的付款；
 - i. 个人识别信息；
 - ii. 或有合理依据认为这些信息可以用来识别个人。

数据保密的重点领域

临床数据管理员应尽一切努力确保数据的访问仅限于合格和被批准的人员。特别是，应核查以下几个方面，以确保保持适当的数据保密。

具有数据访问权限的供应商

针对仅有权访问供应商特定数据和有权访问研究数据库及所有受试者相关数据的供应商，可能需要采用不同的标准。对于那些有数据库访问权限的供应商，数据管理员应当确保供应商具备符合或超过内部标准的标准。作为一项整体策略，确保

您的公司可以对供应商进行外部稽查，包括稽查其是否符合关于个人数据的保护的法规。

实验室数据

所有类型的实验室报告不应包含任何受试者的特定信息。此信息应纳入数据传输和报告规范中。

如果源文件被收集（例如，放射学、核磁共振或心电图报告），应指示临床研究中心去除所有文件中出现的个人标识，在提交给数据管理之前应分配受试者识别符。如果未能遵循此流程，数据管理员应当与内部或外部临床研究中心管理人员沟通，确保跟进并对具体违规情况提供进一步的指导。

中央委员会

报告和各委员会的会议可能有必要介绍一些研究数据。根据委员会的职能，不同类型的委员会可能需要不同的数据点和数据来源。一个委员会可能需要基于数据库的报告、来自数据库的数据、原始数据或源数据副本的报告。在所有情况下，个人标识信息应在向委员会提交数据之前删除，并在一些情况下，研究识别符可能需要添加。根据数据类型和来源，数据的匿名性可能由不同的团队负责。必要时，可以聘请独立于研究的机构或人士来确保数据的匿名性，例如负责公司和委员会之间的联络员。

数据传输

在任何数据传输之前，应制定一个数据传输规范文件，以确定传输的数据点和传输的安全方法，包括数据密钥和结构。在传输任何数据之前，必须进行完整的测试以确保没有无关信息被传输，以免有损数据保密。一旦计划中的数据传输被执行，则应进行核查，以确保所有传输的数据与数据库匹配。

计算机与网络安全

计算机和网络安全通常由一个单位（公司）的信息技术人员开发和维护。然而，数据管理员确实有责任确保系统的使用是适当的并可以依赖的。任何计算机或网络安全方面的失误可能有损数据库的完整性，并因此有损数据保密。

妥善编辑个人数据

编辑是在释放文件到其他人员或部门之前隐藏或删除文件中的文本内容的行为。需要编辑的临床数据的一个例子可能包括注释栏填写了个人识别符的情况。例如，如果一个注释栏的文本为“琼斯先生表现出改善，”该数据管理员应当遮蔽或删除“琼斯先生”。临床研究中心应设立SOP，以确定何时需要对个人数据进行编辑。这最好是由临床研究中心或监查员进行，但如果未在临床研究中心处理，数据管理员应当关注个人数据何时需要编辑并充分了解流程。

数据收集

为确保向临床数据库合理匹配数据，在数据收集工具中应设计相应的受试者识别符。并非仅在病例报告表设计中需要考虑个人识别符，在数据处理、传输、报告或分析时也需要考虑这些识别符，包括临床数据库设计、实验室数据库设计和数据传输规范。一般说来，一个随机受试者号可以用以解决由于数据转录错误造成的偏差。

最新的遗传科学进展使获取最终识别符 - 受试者DNA成为现实。我们必须努力保护该信息并使它和数据分离，为此必须采用严格的标准，包括建立完全独立的数据服务器和存储工具，由不同管理组来管理遗传数据，以及完善使用该数据的相应独特的标准操作规程（SOP）。

数据收集方法之间的差异

不同的数据收集方法可能需要不同的考虑，以保持数据的保密。以下是不同的收集方法的共同注意事项。

- 纸质病例报告表临床试验 - 遵循组织 SOP 适当处理个人识别符以及采用适当的试验流程处理、传输和存储带有受试者个人隐私数据的文件。
- EDC 临床试验 - 遵循组织 SOP 确保网络安全，包括密码安全以及预设自动注销时限。
- ePRO - 遵循组织 SOP，确保网络安全，以及培训受试者使用分配密码和个人标识使用设备和保护数据。

国际研究与数据保密

国际研究应坚持有关国家的最严格法规。然而，确保数据保密还需要平衡收集所有研究相关数据的需求。在这方面的一些问题可能包括：

- 数据是否确实需要收集？
- 收集所需数据是否影响数据保密？
- 研究中心所在的所有国家是否允许收集所需数据？

政策定义和培训

公司的政策定义和培训必须依据公司政策、监管机构政策及适用的当地、州、联邦和国际法律。政策培训必须说明如何实施和维护标准，并说明若未遵循基本原则可能对受试者带来的潜在危害。

对数据保密的潜在未来关注

在未来，电子健康档案与EDC系统的潜在集成有望获得更多的关注。虽然目前还没有使用电子健康档案的强制性要求，这一话题已经不仅是那些涉及医疗保健或临床研究，而且还包括政治圈内的话题。如果健康档案确实完全电子化，则需要采取新的保障措施，以确保这些档案的保密。

推荐标准操作规程

- 机构关于数据隐私保护的标准操作规程
- 供应商管理

参考文献

1. International Conference on Harmonisation. *Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice*. 2nd ed. London: Brookwood Medical Publications; 1996.
2. European Parliament and Council of Europe. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data. Strasbourg, France: European Parliament and Council of Europe; 1995. Available at: http://ec.europa.eu/justice_home/fsj/privacy/law/index_en.htm. Accessed November 10, 2008.
3. European Parliament and Council of Europe. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Strasbourg, France: European Parliament and Council of

Europe; 2001. Available at:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1_en.htm.

Accessed November 10, 2008.

4. Antokol J. Protecting Personal Data in Global Clinical Research. *The Monitor*. 2008;22;57 - 60.

5. Code of Federal Regulations, Title 45, Part 164.501, Uses and disclosures for which consent, an authorization, or opportunity to agree or object is not required. Washington DC. US Government Printing Office; 2002. Available at:

http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_02/45cfr164_02.html. Accessed November 10, 2008.

扩展阅读

Love CB, Thomson EJ, Royal CD. Current Bibliographies in Medicine 99-3: Ethical issues in research involving human participants Web page.

Available from:

http://www.nlm.nih.gov/archive//20061214/pubs/cbm/hum_exp.html. Accessed November 10, 2008.

美国

US Department of Commerce. Safe harbor documents Web page. Available at: http://www.export.gov/safeharbor/SH_Documents.asp. Accessed on November 10, 2008.

US Department of Health and Human Services. Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996, (HIPAA) Public Law 104-191, as amended, 42 United States Code 1320-d. Washington, DC: US Government Printing Office; 1996. Available at: <http://aspe.hhs.gov/admsimp/pvcrec0.htm>. Accessed on November 10, 2008.

US Department of Health and Human Services Data Council. Office of Data Policy Web page. Available at: <http://aspe.hhs.gov/datacncl/>. Accessed November 10, 2008.

US Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations, Title 45, Volume 1, Parts 160 and 164. Washington, DC: US Government Printing Office; 1998.

US Department of Justice. Federal Privacy Act, 1974. PL 93-579, 5 USC 552a, as amended. Washington, DC: US Government Printing Office; 1974. Available at: <http://www.usdoj.gov/oip/privstat.htm>. Accessed November 10, 2008.

欧盟

The European Group on Ethics in Science and New Technologies. Opinion No. 13: Ethical Issues of Healthcare in the Information Society. Brussels, Belgium: The European Commission; 1999. Available at: http://europa.eu.int/comm/european_group_ethics/docs/avis13_en.pdf. Accessed November 10, 2008.

European Parliament and Council of Europe. Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and the free movement of such data. Strasbourg, France: European Parliament and Council of Europe; 1995. Available at: http://europa.eu.int/eur-lex/en/lif/dat/1995/en_395L0045.html. Accessed November 10, 2008.

澳大利亚

Attorney-General's Department. Privacy Act 1988. Act No. 119 of 1988, as amended. Canberra, Australia: Office of Legislative Drafting and Publishing; 2006. Available at: http://www.privacy.gov.au/publications/Privacy88_100107.pdf. Accessed November 10, 2008.

National Health and Medical Research Council. National Statement on Ethical Conduct in Research Involving Humans. Canberra, Australia: Commonwealth of Australia; 1999.

加拿大

Kosseim P, ed. A Compendium of Canadian Legislation Respecting the Protection of Personal Information in Health Research. Ottawa, Canada: Public Works and Government Services; 2005. Available at: http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/documents/ethics_privacy_compendium_june2005_e.pdf. Accessed on November 10, 2008.

Office of the Privacy Commissioner of Canada. Personal Information Protection and Electronic Documents Act. S.C. 2000. c.5. Ottawa, Canada: Office of the Privacy Commissioner of Canada; 2000. Available at: http://www.privcom.gc.ca/legislation/02_06_01_01_e.asp. Accessed November 10, 2008.

章节修订历史

发布日期	备注
2003年9月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容不变。
2009年4月	修改了内容、格式、语法和语义。

数据管理计划

2008年12月

摘要

每一项临床研究都应当有一个数据管理计划，以确保并证明研究各阶段均严格遵照临床试验数据质量管理规范。本章确定了数据管理计划的组成部分，并提供计划各部分的可接受的标准。虽然临床数据管理员不会亲自执行本章描述的所有工作或准备数据管理计划的所有部分，数据管理员应确保所有工作和部分都按照临床试验数据质量管理规范完成。

简介

虽然研究方案包含了总体临床研究计划（DMP），仍应创建独立计划如数据管理计划或统计分析计划来强调研究的重点领域。数据收集开始之前，所有的临床研究应当有一个DMP来记录该研究的相关约定。一个设计良好的DMP提供了一个蓝图，用于规范如何在可预见的情况下处理数据，以及对不可预见的问题建立处理流程。

临床数据管理的最佳最终结果是提供一个准确、安全、可靠并可以用于分析的数据集。将有很多人参与整个临床研究过程的数据处理工作，因此，关键在于各方都依据DMP的流程和指导执行一致的数据管理工作。

DMP是提供给监管人员的一个可稽查文件。它应当以专业且高质量的方式制定。

在稽查中，监管人员还可按照DMP描述的具体流程来考核项目组的执行情况

范围

虽然风格和格式可能因单位（公司）而不同，本章概述了DMP的基本结构和流程。无论DMP文件本身是否包含了所有的组成部分，或是为使用者提供了其他参阅文件，本章提供的数据管理计划最低要求都应当被包含在内。

最低要求

- 在第一个受试者入组前完成 DMP 草稿。
- 对于相应的法规和监管机构，确保 DMP 合规。
- 确定和定义在决策、数据收集、数据处理和质量控制中的人员和角色。
- 确保从试验开始到数据库收尾的数据管理流程都被描述和定义。

最佳实践

- 与所有利益相关者合作，共同制定 DMP，以确保所有责任方理解并从研究开始到数据库收尾均遵循流程和准则。
- 在单位（公司）内制定和维护 DMP 模板，以确保所有项目的一致性和规范性。
- 确保每个项目的 DMP 都保持更新，包括正确的版本号，并确保所有相关责任方都知晓并同意当前内容。
- 在执行其内容前确保相应版本的 DMP 完成签批。签批 DMP 的职能部门和职位可能因单位（公司）和研究类型有所不同。

DMP的目的

DMP管理单位（公司）在每个项目中推行一致、有效和高效的数据管理实践流程和程序。DMP的一个主要目标是传达给所有利益相关者必要的知识，以创建和维护一个用于分析的高质量数据库。作为权威资源，DMP用于在启动研究时制定数据管理实践和决策。DMP应遵守所有适用的监管指南（例如，FDA、ICH、GCP）或国家法律，以及单位（公司）的标准操作规程（SOP）。DMP还应当包含试验过程中的程序和方案更新。

制定和维护

对于每一项新的研究，临床数据管理（CDM）人员应制定一个基于方案、工作范围、合同、分析计划、数据流、病例报告表（CRF）、其它支持文件和数据管理标准与实践的详细DMP。整个DMP应由所有责任方在执行所述工作前起草并批准。临床数据管理员应确保DMP保持更新，包括正确的版本控制，并获得各方同意。在研究结束时，DMP应与所有其他相关研究文件一同归档。

DMP应在每个试验开始阶段制定，并全面包含关于数据管理工作的所有信息。DMP应被视为一个活动状态的文件，在整项研究阶段保持更新，以记录任何方案及影响数据管理流程的变更。DMP必须有唯一标识，在每个页面（例如，研究代码/名称）有此标识并受版本控制。每一个版本都应当形成文件，包括日期、作者、版本变更的原因和独立版本标识。

DMP的结构

DMP的结构、组成和顺序可能因单位（公司）而异。本章以下部分覆盖了典型的DMP内容。其中一些内容可能包含在DMP引用的其它文件中，并非一定包含在DMP文件之中。在任何情况下，这些内容都应在整体研究文档中加以体现。

审批页

审批页应记录研究标识和主审阅者或签署者。签名行应包括批准日期。如公司允许电子签名，则应遵循电子签名的公司标准。DMP所描述的工作内容应在DMP被审批和发布后开始。

方案概要

许多单位（公司）可能会在DMP中撰写一个简短的研究概要、访视日程或关键数据分析变量。这个概要或摘要给出了方案的一个概述，使用者应参阅完整方案以获得具体内容。正如一个DMP通常忽略完整版本的研究方案，DMP也会省略每个方案的变更或修改记录。然而，在一些单位（公司）中，DMP可能会维护一个方案修订表及相应的版本号。

词典和编码管理

DMP应注明将用于研究的医疗编码词典（例如MedDRA、WHO Drug、SNOMED）和词典版本。DMP应当涉及如何处理词典更新、改变和定义的所有质量控制措施、核查方法和用户接收测试（UAT）文件。DMP还应描述任何自动编码或研究特定约定，以及列出相应的SOP。不同类型的编码的例子包括药物编码（试验之前/试验之中）、不良事件（AE）编码、病史编码、非不良事件医学编码（主要用于观测研究）和体格检查编码。

请参考“词典管理”和“安全性数据管理和报告”章节，以获得更多信息，包括建议、最低标准和最佳实践。

定义和缩写

DMP应包含研究方案和DMP特定的缩写索引。缩写非常有用，但如果它们的意义模糊则会成为障碍。DMP还应提供可能被曲解或误解的术语的定义。

人员/角色识别/培训

DMP应明确关键人员在相关方案和研究工作中的角色和职责，或可引用外部文件和SOP来提供此信息。DMP还应包含该项目各种角色和职能具体培训要求的相关文件。

时间表

时间表包含在DMP或DMP引用的文件之中，用于列出所有可交付成果的预期完成时间。例如，数据库核查可在方案定稿后的数周内完成。

一些单位（公司）可能有更详细的时间表，包括更多的临时性内部工作；其他单位（公司）可能有更少的细节，只跟踪关键路径工作。时间表也可能因研究参数而异，如纸质化研究或电子数据采集（EDC）。以下是可能会出现在研究时间表且在DMP或相关文件详述的一些里程碑。

- 方案定稿
- CRF 制定
- 数据库设计和用户验收测试
- 数据核查、编程和用户验收测试
- 首个患者首次访视
- 最后患者末次访视
- 最后 CRF/数据组分接收/录入
- 最后质疑表/不一致表接收/填写
- 最终严重不良事件核查完成
- 医学编码完成和审批
- 中期分析（如适用）
- 数据库核查
- 数据库锁定
- 研究数据和文件归档

病例报告表

根据 ICH E6，CRF 被定义为“印刷、光学或电子文档，用来记录报告给申办者的每名试验受试者的全部方案所需信息。”以下是应在 DMP 或其他引用文件中阐明的具体内容。

- CRF 设计 – 提供 CRF 设计流程的详细描述，或引用单位（公司）SOP 中对 CRF 设计的要求
- CRF 指南 – 包含 CRF 填写指南和方案特定指南
- CRF 变更 – 描述管理 CRF 设计或单位（公司）相应 SOP 变更的流程。CRF 变更也可能包括由专门制定的同一或同类 SOP 规范的元数据变更。

数据库设计、建立和维护

DMP 应有详细的且符合研究方案的数据库验证计划，并包括数据库创建和维护简述以及存储数据和表格命名规则的系统描述。按照编号 21，CFR（Code of Federal Regulations）的第 11 部分规定，程序和控制必须就位，保障对 DMP 文档的管理及权限的控制，包括文档修改和权限的变更的管控，以保留文档所有变更的可稽查轨迹。

数据库归档

DMP 中应概述电子记录归档的流程。

数据库角色和权限

DMP 应包含该试验所用系统数据库的可用角色简介。授予的角色权限应基于试验中的职责。最低标准，应列出角色或提供角色描述的参考文件。最好提供每一个角色和相关权限的详细描述。

数据库安全

DMP中应当描述或引用网络设备和服务器的安全以及临床数据管理系统（CDMS）中的电子记录安全特性内容。DMP的数据库安全部分也应当包含：

- 维护用户角色和访问权限 – 描述程序或引用单位（公司）SOP 来定义、创建和维护系统用户角色和访问权限。同时，应包括撤销权限的流程。
- 数据库备份 – 概述数据库备份流程、频率和路径。灾难恢复计划和数据库备份 SOP 都应包含在内。

数据录入和处理

DMP或引用文件中应定义数据录入和处理计划。数据处理指南提供一般研究规则的细节，可能包括可接受的缩写、符号的转换、不完整的日期、模糊的文字、允许的修正和自明性修正。确保DMP或DMP参考文件包含下列所有方面，以提供明确的指导：

- 数据录入指南 – 描述正确录入各种数据组成部分、正确处理数据异常、正确处理缺失数据，以及正确的自明性修正。指南应包括一个完整的缩写列表以及符号和符号译文。这个列表可以是 DMP 内的表格或单独的文件。
- 数据不一致规则 – 创建归类和处理数据不一致的规则。
- 数据接收 – 明确接收类型（纸质 CRF 或 EDC）、频率、追踪途径，并阐明第三方供应商数据传输。
- 数据处理 – 描述数据接收后的处理方式（包括纸质或电子数据）
- 数据录入 – 指定数据录入人员，采取单次或双录入方式
- 自明性修正 – 指定管理更正的标准和授权的数据管理员进行必要的数据更正。自明性修正是指在不对临床研究中心发出质疑的情况下，根据病例报告表的明确内容更正数据或解决数据质疑。最常见的自明性修正是明显的拼写错误。自明性修正同其他数据修改一样，必须记录在案并有数据库稽查轨迹可循。在 DMP 应包含允许的自明性修正列表，或以独立的文件说明。确保研究者同意自明性修正的内容并记录在案（如，签署更正报告）。自明性修正并不一定适用于所有数据管理系统或数据类型（如，原始数据）。
- 数据核查 – 提供对数据库数据和外部数据核查的细节。
- 数据库锁定 – 明确数据库锁定条件、执行数据库锁定的人员及锁定流程的细节。参阅单位（公司）关于研究结束的 SOP。DMP 也可能包含或引用其他数据库解锁和重新锁定的 SOP。

请参阅“数据录入和数据处理”章节获取更多信息，包括建议、最低标准和最佳实践。

数据验证和用户验收测试

DMP应当定义数据库验证的测试流程，以确保各部分工作的完整性，如编程/算法、数据录入/ EDC界面、在线逻辑/数据核查程序、安全、备份和归档。如果DMP不包含此信息，应当参考一个单独的核查计划和/或核查和测试程序。更多信息，包括建议、最低标准和最佳实践，请参阅“数据库验证、编程和标准”章节。

除确保录入到数据库中的数据完整、正确、可行、有效和一致之外，其他类型的数据质量核查可能应用其中。一旦这些核查经明确，常创建适当的经核查的程序来协助确定不一致。所有的推导和核查程序可全面测试并记录在DMP或引用的核查计划中。

数据质量核查包括：

- 人工人工核查规范 - 描述所有类型的人工人工核查规范。人工人工核查的某些方面可能需要依靠 CDMS 使用的电子方式。其他的人工人工核查（如，病史、不良事件、合并用药报告、表头信息）可能由 CDMS 输出；然而，对这些数据的核查通常需要人工完成。
- 数据不一致管理 - 详细描述数据质疑流程，包括如何发送纸质质疑表或电子质疑表，追踪和处理质疑返回、CRF 注释和需要保存和存档的文件。如果数据质疑有不同的状态，也需一一定义。
- 电子数据不一致管理 - 定义和描述解决电子数据不一致的流程。这些流程应当包括呈现需要包含在 CRF 模块中的信息、变量描述、逻辑核查名称、测试内容流程、逻辑核查描述、数据质疑输出语句、其他数据交叉试验的变量以及测试和核查的流程文档。

严重不良事件数据核查

DMP应描述或引用研究特定的严重不良事件核查计划。

质量保证/控制流程

DMP应定义质量保证（QA）计划和质量控制（QC）流程步骤。依据ICH E6，质量控制是“在质量保证体系内进行的操作技术和活动，以确认研究相关活动的质量要求已经满足”。

由于研究中不同程度的监管，偶尔有研究不在既定的质量体系中进行。如果是这样的话，这项研究可能不遵循任何现有的全部或部分SOP。因此，需要记录SOP合规清单，以说明哪些SOP适用于研究。在其中需要记录哪些SOP或SOP内容不适用于此方案。

DMP中应包含：

- 核查水平 - 在数据收集前确定和明确需要进行的数据核查水平。依据数据类型和研究适用的法规，采用不同水平的核查。例如，观察性研究只需要

最低水平的核查，而注册药物或医疗器械需要相应严格标准的质量控制核查。

- 质量控制核查频率 – 在 DMP 中明确质量控制核查的频率。依据 ICH E6，“应将质量控制应用于数据处理的各个阶段，以确保所有数据均可靠并经过正确处理”。
- 质量控制核查文档流程 – 记录根据质量控制核查定义的方法和这些文档如何在研究中维护。

有关质量保证和质量控制的更多信息，请参阅“数据质量保证”和“数据质量评价”章节。

外部数据传输

DMP 应描述外部数据传输中的数据类型（如，实验室安全性数据），提供和接收数据的单位（公司）和协议、数据格式、传输频率以及参与数据传输的所有人员联络信息。更好的方法则是拥有一个已建立的数据传输计划并在真实数据传输前进行测试传输。

特定的数据传输内容包括但不限于：

- 变量/组成部分定义
- 传输格式（SAS 数据集、ASCII 文档、XML 文档等）
- 传输方法（加密邮件、FTP、CD、DVD 等）
- 数据接收方（临床研究中心、申办者、数据安全性监管委员会（DSMB）、统计师等）
- 传输频率
- 确保数据完整性的质量控制/核查步骤

DMP 需要描述收集和处理实验室数据的程序。如果数据来自多个中心实验室、核心实验室、本地实验室或特定的实验室，应当各有一个简单章节来描述不同的数据收集和处理程序。包含或引用如何传输，追踪，清理和报告不同实验室数据类型的规范。

请参阅“外部数据传输”章节获取更多信息，包括建议、最低标准和最佳实践。

稽查计划

DMP 应定义现场稽查和纠正措施计划或引用描述这些流程的相应文件。所有的临时的和最终的数据库稽查都应被定义。依据 ICH E6，质量保证是“所有确保研究中遵循 GCDMP 和相应法规要求进行数据输出，记录（保存）和报告的计划性和系统性行为”。

DMP 还应定义进行数据质量考核的频率。请参阅“数据质量保证”章节获取更多信息，包括建议，最低标准和最佳实践。

评价指标

DMP应包含研究质量评价指标。请参阅“数据质量评价”章节列表以获得常用评价指标。

报告

DMP应包含用于研究进程中传递信息的可用报告列表。每个报告应定义目标人群、报告内容、细节层次、数据输出日期、输出频率和传递方法（如，邮件、电子发布）。额外报告和报告删除可能在研究中发生，DMP应作相应的修订。

沟通

DMP应描述研究中沟通和交流的类型。详细说明这些沟通的记录方式（纸质或电子），同时说明归档要求。记录沟通如何进行以及进行的频率。指定事后如何回溯这些沟通内容。例如，如果某表格被签字和扫描，稽查员应能在DMP中得到此表格而不是花时间去邮件中搜索。

DMP中应包括：

- 沟通频率 - 描述沟通频率依据研究进展阶段变化情况。例如，在研究建立和开始的早期，沟通通常更频繁一些，随后会降低频率。在研究实施中，许多沟通可能仅限于研究维护。在研究收尾和锁定时期，沟通可能会再度频繁。虽然许多研究会有不同的沟通，常规频率仍应定义在 DMP 中。
- 方式（如，面对面 vs. 电话会议 vs. 网络会议） - 描述会议的预定时间和数量以及方式。尝试在研究中安排一到两个面对面会议（或取决于研究时间长短）。网络会议对于实时分享研究进展尤为有效，例如可以和研究团队共同修改文档或流程。
- 上报流程 - 决定问题是否需要上报，何时需要上报，及需要涉及的各方。

其他流程

每项研究在某些程度上都有特殊性，并且某项研究内部的一些流程也不包含在这个章节中。其他的流程需要被详细阐述在方案或DMP中。以下是一些可能需要考虑额外的流程：

- DSMB 要求 - 描述研究中可能进行的数据安全性监管委员会会议要求。会议前有哪些准备事项？是否需要清理所有数据或只是在会议前输出实时数据？DSMB 只关注某一个数据样本或者所有数据集？
- 业务规则 - 在 DMP 中明确可能影响数据处理或数据完整的业务规则。例如，限制访问权限的定期 IT 维护，单位（公司）范围的假期或者研究中可能影响数据传输的地址变更。
- 流程图和表格（如，CRF、原始文档、裁决和质疑表）-包括单位（公司）要求的适用流程图或表格样式。

- 问题和解决 - 记录研究中发现，讨论，解决和归档问题的流程。
- 变更控制流程 - 衡量研究中是否会发生其他变更控制的流程并在 DMP 中描述。
- 盲态数据核查细则 - 描述盲态数据核查中数据管理的期望。
- 归档和档案留存流程 - 描述归档流程发生的时间和方式。该流程需考虑单位（公司）和政府的当前法规。要求需符合适用的法规和/或申办者要求。记录档案留存的时限并与临床研究中心人员沟通。

推荐标准操作规程

- 病例报告表设计
- 数据库设计和测试
- 数据管理和系统角色及职责
- 医学词典编码
- 系统安全性
- 变更管控
- 数据录入
- 内部数据处理
- 外部数据处理
- 数据清理
- 严重不良事件一致性核查
- 质量控制
- 数据库锁定和解锁
- 研究数据和文件归档

参考文献

1. International Conference on Harmonisation. *Guideline for Good Clinical Practice, E6: Good Clinical Practice; Consolidated Guideline*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.
2. *Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 1, Part 11*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1998.

扩展阅读

Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Office of the Commissioner (OC); May 2007.

章节修订历史

发布日期	备注
2008年12月	初次发布。

针对临床数据管理员的项目管理

2010年6月

摘要

临床数据管理员通常会承担一定程度的项目管理工作。本章讨论了项目管理这个专业以及怎样有效地把项目管理的原则应用到临床数据管理中去。本章描述了临床数据管理部门内特定的项目管理活动，并描述了承担项目管理职责的数据管理员所需具备的能力。

简介

项目管理对于任何项目的成功来说都是至关重要的。但是，很多人错误地相信项目管理的能力等同于组织和沟通的能力。虽然项目管理确实需要一些组织和沟通的能力，但它的内容远远超过这两项技能。项目管理是一个独特的专业，可以被描述为：“……把知识、技能、工具和技术应用到项目活动中去来满足项目要求。”

由数据管理员履行的项目管理活动的程度在不同的单位（公司）之间差异很大。很多单位（公司）会有一个独立的部门负责项目管理。但是，不管分配给临床数据管理（CDM）团队的项目管理活动有多少，数据管理员应当知道项目管理的基本原则。高效地应用项目管理的原则可以提升CDM成果的质量和实效性，提高CDM职能的效率。

虽然一项临床研究可以被看成一个单一项目，但其实是由很多部分组成的。一个部分是CDM，它的最终目标是在完成研究的时候，有一个符合要求的数据集可用于后续的分析。作为负责监督CDM的人员，数据管理员应要有不同程度的项目管理技巧。除了管理内部资源和研究的时间表外，CDM项目经理可能还需要管理外部供应商关系，并使大家意识到合约规定的资源和项目范围的限制。关于管理外部关系的进一步信息，请参阅GCDMP的“供应商选择和管理”章节。

范围

本章讨论了在一个单独的研究中如何应用项目管理的原则和活动到CDM中去。虽然临床研究里的项目管理涉及的内容远远超过CDM，本章不会讨论CDM活动以外的项目管理活动和职责。本章的讨论并不适用于所有的数据管理员，但是对于那些项目负责人或是那些在CDM里承担项目管理职责的人员是适用的。

最低标准

- 尽早地在研究的规划阶段就识别所有数据管理研究团队的成员、利益相关者和各自的候补人员。确保记录相关信息，定时更新，并要把文档集中式地存放，或者存放在各地的研究团队都可以容易取阅的地方。明确指出负责信息更新的个人。对于什么应当包括在一个项目计划里，请看附录 A：项目计划模板样稿。
- 识别、定义和记录所有与研究相关的流程。任何计划内的 SOP 偏离，以及偏离依据，都应引起质量保障人员的注意，并做好记录，在往后的 SOP 核查周期里讨论。
- 确保有清晰、完整和技术上可行的时间表。所有人员都应同意这个时间表，并可以访问时间表里与他们分配的工作相关的部分。这可能需要使用（由一个项目计划导出的）甘特图（Gantt charts）。
- 监督、跟踪和记录计划中的费用和和时间表，并与实际上的费用和可交付工作相对比（比如，对比已完成的工作的百分比与已花费费用的预算的百分比）。
- 找出项目或研究的潜在风险。对每一项风险，要制定早期预警信号和应对策略（比如，风险缓释计划）。要根据研究的生命周期来核查和调整研究特定的应急预案。
- 创建和提出一项研究团队的沟通计划。在获批之后，所有研究人员和利益相关者均应遵守。基于个人终端用户的需求，计划应当是有针对性的和容易遵守的。这个计划应要确认一个日常沟通的时刻表，要通过什么方式来进行沟通，以及怎样记录和存档这些沟通信息。通常包括：沟通主题的类别，相应的重要程度，不同的重要程度对时间、资源、费用的影响，重要程度升级的规则，以及解决的计划。对于什么内容应当包含在沟通计划中，请看附录 B：沟通计划模板样稿。
- 确保要全面评价 CDM 团队成员对临床研究流程、纪律或职能领域的熟悉程度。
- 确保向所有负责 CDM 工作的员工提供合适的针对该项目的培训，并维护更新、记录这些培训。
- 确保有充足的、符合法规要求的电子的、虚拟的和物理的储存资源，用于最终 CDM 的存档。这可能包括与不同部门的人员合作，包括信息技术（IT）、法规以及外部供应商。

最佳实践

- 创建一个职责矩阵来描述一项研究中会进行的活动。

- 要与研究团队召开常规的会议（可以是网络会议或电话会议）。在这些会议中，跟踪项目流程和即将到来的里程碑，并根据需要讨论如何改进研究活动。
- 持续地评价项目流程，需要的时候修改流程使其运作得更有效率。确保所有流程的变更都有沟通好、记录并做好版本控制。把这些文档归档到研究主文件中，努力地建立好一条清晰的稽查轨迹。

项目管理概述

一个项目可以被定义为“为创造一个独特的产品、服务或结果而进行的一定期限努力”。数据管理员应当知道一些项目管理这个正式学科的基本原则，来获得CDM所希望的结果。和其他任何科学或商业相关的学科一样，项目管理使用一些基本的理论观点来支持高效的实施。作为一个正式学科，项目管理设法应用标准的原则来计划、单位（公司）和管理项目，从而出色、高效地完成项目。

项目管理的五个阶段

尽管每一个阶段都可以再细分为很多更小的阶段和步骤，每一个项目都可以被分为下列的5个主要阶段。

- *启动阶段*。定义了一个项目的范围和性质，识别项目的主要目标和利益相关者。
- *计划阶段*。为项目奠定基础。内容包括计划项目的时间表、建立项目的里程碑节点、识别所需的资源和人员、制定需要遵循的流程和需要完成的工作。
- *执行阶段*。在这个阶段将会按照之前定义好的流程和工作逐一实施。
- *监督和控制阶段*。这个阶段确保项目按照预定的计划执行，包括评价项目的各项指标以及如需要实施纠正的措施。
- *收尾阶段*。涵盖了项目接近尾声时要进行的各项活动，包括文件的存档和经验教训总结的记录，这些都可以用于将来的项目。

项目管理的九个知识领域

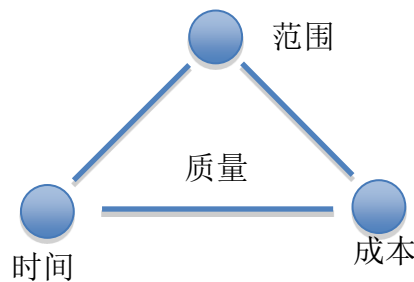
在项目管理的五个阶段之外，这个学科还分为九个知识领域。有效的项目管理应当考察每一个领域来确保项目需求的所有方面都被充分地满足。

- 集成管理 “……包括那些识别、定义、综合、统一和协调不同的流程和项目管理活动的流程和活动。”
- 范围管理 “……包括为确保项目涵盖了所有必须的工作而必须要进行的流程，以使项目成功完成。范围管理只应涉及必须的工作”
- 时间管理 “……包括必须的流程来管理项目，使其及时完成。”

- 成本管理 “……包括参与评价、预算和控制费用的流程，以使项目可以在批准的预算内完成。”
- 质量管理 “……包括执行机构的流程和活动，以确保质量、目标和职责，使项目满足既定需求。”
- 人力资源管理 “……包括组织、管理和领导项目团队的流程。项目团队是由不同角色和职责的人员来构成的，大家的目标都是完成项目。”
- 沟通管理 “……包括那些必须的流程来确保项目信息的产生、收集、分配、存储、检索和最终处置是及时的和合理的。”
- 风险管理 “……包括对一个项目进行风险管理计划、识别、分析、回应计划、监督和控制的流程。项目风险管理的目标是要提高项目中积极事件的概率和影响，降低反面事件的概率和影响。”
- 采购管理 “……包括从项目团队外购买或获取产品、服务或成果的必需流程。这个单位（公司）可以是一个项目的产品、服务或成果的购买者或是销售者。”

虽然这九个知识领域都是项目管理的重要组成部分，但是在范围、时间和成本管理之间存在着一个特殊的关系。有时候被称为三维限制（triple constraint），这三个领域常常可以表现为一个三角形，如图1所示。如果这三个部分的任何一个变更了的话，其他两个都会受到影响。如果一个项目的内容范围增加，时间和成本通常也会增加。如果分配给一个项目的时间减少了，多数情况下其范围必需也跟着减少。虽然质量是一个大多数项目经理都不想妥协的领域，但是任何一个三维限制的组成部分发生变化并且这些变化没有被平衡好，则会对质量产生负面影响。

图1. 三维限制



会议

由于会议是成功的项目管理的一部分，需要为项目管理的五个阶段具体安排日常会议。每一次会议都应有一个预先确定的议程，并由会议主导者以外的人来做好会议记录。在理想的情况下，会议议程和记录应采用一个标准的预制模板。要记录与会者，所有的会议文档都应被合适地存档。

在会议中应讨论进度、即将到来的里程碑以及纠正措施（如需要）。如果顺利完成那些里程碑，则收集和整理这过程中的经验教训。这可以通过把经验总结作为项目时间表上里程碑的注释的方式来达成。在项目进行期中收集和整理经验教训有助于提早改善流程，完成下一个里程碑，并会使在项目结束时的最终经验总结更为可靠。

在CDM内的项目管理活动

要有效地应用项目管理的原则到CDM中去，数据管理员应当确定哪一些工作属于项目管理五阶段的哪一阶段。虽然本章按照每一阶段对CDM活动进行了分类，不同工作的阶段划分可能因单位（公司）和研究项目而不同。一些活动可能会涉及不止一个阶段，一些活动可能并不是在所有的单位（公司）里都是CDM人员的直接职责。

启动

在研究的启动阶段，CDM工作包括但不限于以下活动：

- 与负责集成研究方案各项申请的人员进行讨论，评价研究的工作、资源、时间方面的要求。这是数据管理员澄清合同中将要包括的一些假设的机会。这个讨论的结果将会促使一份精确的研究方案的完成，并最终在研究的生命周期里减少范围之外的用时或活动。
- 定义 CDM 对整体研究团队的贡献，工作范围，以及基金或合同规定的工作目标。。
- 组成和确定研究的核心 CDM 团队：指定数据管理员和 CDM 支持人员。根据公司的架构，CDM 核心团队应当包括 IT 支持人员、数据库程序员及在研究的生命周期里为 CDM 活动做出贡献的团队成员。这个核心的 CDM 团队应在整项研究过程中进行定期会面。

计划

计划阶段对于任何项目的最终成功都非常重要。在计划阶段，数据管理员评价研究的需求并决定怎样最好地满足这些需求。计划包括但不限于下列CDM活动：

- 如适用，核查最终的研究方案或临床研发计划（CDP），这些通常会包括研究问题的定义。此外还包括假设、预计研究的周期以及为达到一定统计效能而需要的受试者样本量。注意，为 CRO 工作的数据管理员不一定能够获取最终的 CDP。
- 评价执行研究所需要的资源和培训（包括人员、硬件、软件和预算，如适用）。
- 记录研究中的角色和职责。职责通常采用一个 RACI 图来记录，其中 R 表示谁负责（Responsible）、A 表示谁批准（Accountable）、C 表示咨询谁（Consulted）和 I 表示通知谁（Informed）。这是一个具体说明哪一个人（或团体）将会对一个（或一组）活动负责的矩阵。在附录 C 《RACI 图模板样稿》中举例说明了什么内容应当被收录在 RACI 图中。样稿中的活动和人员指派可以根据不同单位（公司）的需要而改动。在一些公司里，角色和职责可以在 SOP 和工作指引中描述，而不应为一个特定的项目而重复。

- 确认各研究中心都有技术资格（认证）。虽然 IT 员工会处理技术资格（认证）的很多细节，数据管理员应当参与让某些特定的功能（比如，数据上传）按预期运作。这些确认工作包括确保为各研究中心准备好必要的硬件和软件供应。
- 识别利益相关者并确认他们每个人的角色和期望。想办法向 CDM 以外、会影响 CDM 或被 CDM 影响的利益相关者介绍（项目），并安排与这些利益相关者的定期会议。
- 定义参与到研究中的供应商和服务提供商，包括对供应商资格认证和合同（比如，研究方案制定申请）的确认。
- 跟供应商确认好研究中使用的授权工具的版本，比如医学编码词典。例如，如果要使用 MedDRA 的话，申办者和公司的编码数据都必须有一个有效的 MedDRA 授权证书，即使研究中心、监查员、生物统计师和处理原始数据的 CRO 不需要被授权。对于任何授权软件，要严格遵循授权机构的工作惯例。
- 制定宏观的 CDM 项目里程碑并把这些里程碑告知主要的项目经理，使其可以集成到项目时间表上去。更为详细的 CDM 项目里程碑应当在执行阶段制定。
- 通阅文档来核查研究方案前后的一致性，把不一致的地方告知项目经理或研究团队。需要注意的是，一些单位（公司）可能不会让 CDM 参与，一直到计划书获得批准。
- 核查那些预先编好程序的评价指标报告和其他任何标准报告工具的内容、可用性和格式。把这些模板分享给研究团队来集成反馈，并确保满足终端用户的报告要求。识别和记录报告需要自定义的地方或新的评价指标，以及它们的要求，以让必要的编程可以完成。这有助于编程的输出在研究的执行阶段立即可用。

执行

随着项目管理活动由计划阶段过渡到执行阶段，很多宏观的计划工作会被更加详细地定义。执行包括但不限于下列CDM活动：

- 选择一个日期召开内部启动会议（不同的单位（公司）会有不同的叫法），并确保所有的核心 CDM 团队成员和支持人员都参加。
- 确保已经向所有内外部人员提供了技术和程序方面的培训。当人员变更时，提供类似的培训和文档。
- 确保对系统的访问（包括密码）已视情况被激活，并（如适用）确保所有硬件或设备都安装好。
- 制定一个详细的 CDM 时间表，包括但不限于，一个核心可交付成果的列表，比如 CRF、数据库建立、逻辑核查说明、产品数据库的发布、医学编码核查、数据库锁定以及中期或最终的质量核查。这个时间表要为大家所

接受，存放在一项研究团队可以访问的地方。在对每一个成果的描述中，要定义所需的详细的 CDM 子任务。这些可以引导部门内部员工活动的详细子任务可能不需要与整项研究团队分享。

- 制定数据管理计划（DMP）、CRF、CRF 填写指南、数据库架构建立计划及其他必要的文档和报告。更多关于 DMP 和 CRF 填写指南的信息，请参阅 GCDMP 的“数据管理计划”和“CRF 填写指南”章节。
- 定义医学词典编码的工作、所使用的词典、编码列表核查的频率（比如，模糊术语报告和唯一术语报告）以及在研究进行中和结题报告中的词典升级或更新频率。
- 建立一个详细的沟通计划来确保供应商、申办者和临床研究中心之间的沟通方式是清晰的，并记录存档的地方。
- 参加研究者会议或其他适用的培训活动。重要的是，要确保研究中心机构的人员和研究者接受足够的培训，理解 CDM 对于研究的期望，包括恰当完成研究相关的文档。关于 CDM 参与研究者会议的信息，请参阅 GCDMP 的“CDM 在研究者会议上的陈述”章节。
- 对第一批接收到的数据，要进行内部评价来确认其质量。

监查和控制

当研究在进行中时，CDM 项目经理应启动监查和控制流程，包括但不限于下列活动：

- 与主要利益相关者确认启动计划继续与项目计划保持一致。
- 有必要的話，进行研究中期供应商或 CRO 评价，包括确认以令人满意的方式遵守所有的供应商合同。评价通常使用内部研究时间表和预定义的指标报告，并使用供应商合同作为对比的基础。
- 根据事先确定好的时间表来召开核心 CDM 团队会议，尽管可能需要举行额外的会议。在这些核心 CDM 团队的会议以外，数据管理员应当与其他职能小组一起参加项目团队会议。
- 确认所有计划内的报告持续满足用户需求。对已核查的结果，在内容和格式上只允许少量变更。当有变更时，研究团队可能需要提出正当理由，因为任何进一步的修改或自定义都可能超出允许范围。最终报告的第一批数据很可能已经按照规定的频率，根据接收人名单发布。
- 仔细地监查研究报告和指标。
- 评价 CDM 团队的表现。
- 需要的时候，使用风险管理计划作为指南，启动纠正措施。
- 需要的时候，定义、计划和执行培训以及重新培训，并向在研究进行中加入的新人员提供额外的培训。确保离开项目的人员返还了所有的研究材料，其获取研究材料的权限已被撤销，并已完成了合适的离职咨询。

结束

合理地执行CDM项目管理的结束阶段，对于确保研究的最终成果符合研究启动和计划阶段设定的期望十分重要。结束活动也要帮助将来的项目改善流程。在结束阶段执行的一些CDM项目管理活动包括但不限于：

- 确认接收或传输完成所有的最终成果，并符合单位（公司）的质量体系所定义的可接受质量标准。更多关于质量标准的量化，请参阅 GCDMP 的“数据质量评价”章节。更多关于质量体系的信息，请参阅 GCDMP 的“数据质量保证”章节。
- 确保对系统的访问（包括密码）都适当地加以限制，如适用确认所有硬件或设备的收回。
- 完成数据库的递交，向所有内外部利益相关者传达和沟通数据库递交的信息。关于数据库递交的更多信息，请参阅 GCDMP 的“数据库关闭”章节。
- 关闭所有相关的合同和采购。
- 确认所有 CDM 的法规提交需求都被满足，比如做好注释 CRF、空白 CRF 样稿等。
- 存档数据库、CRF 和数据澄清表（DCF）。关于数据存档的更多信息，请参阅 GCDMP 的“临床数据归档”章节。
- 存档研究主文件中的 CDM 部分。
- 召集结束会议，这个会议应当包括经验总结。
 - 一个内部的结束会议应当包括纠正措施来改善未来的流程。
 - 一个外部的结束会议应当由申办者和供应商一起参与，改善相互之间的工作关系，提升未来的合作水平。
- 确认研究中心接收了电子 CRF 和 DCF 的副本。

项目管理所需的能力

一个成功的项目经理应当具备必要的技巧来帮助每一个参与到项目中的人。在CDM的背景下，项目管理所需的能力应当有助于CDM（和其他影响CDM或被CDM影响的部门）高效地工作。虽然项目经理所需的一些能力与数据管理员相似，但是因为与项目管理的相互关联，可能要求具备更高层次的技能。

技术知识

虽然项目管理本身就是一个独立的学科，但项目经理也应清晰了解项目所涉及的学科。要成为一名优秀的CDM项目经理，首先必须要具备一个成功的数据管理员所需的技术知识。另外，CDM项目经理应对那些影响CDM或被CDM影响的部门和利益相关者有很好的理解。CDM项目经理也应非常精通项目管理学科的原则和实践。

解决问题策略

解决问题的能力对于一个数据管理员的成功来说非常重要，对于CDM项目经理则更为重要。很多在CDM中遇到的问题与过去碰到的问题会有相似之处，也就是说SOP和过去的经验常常可以妥善地解决这些问题。但是，项目管理也常常会遇到特殊挑战，要求借助良好的解决问题策略来设计独特的解决方案。准确地评价一个潜在问题并规划一个成功解决方案的能力，对于一个成功的CDM项目经理来说至关重要。

引导、沟通、调解和谈判的技巧

由于项目经理必须协调各式各样的角色和部门，因此他们需要具备有效的沟通、引导、调解和谈判的技巧，且要能够总结人们的讨论并作出合适的决策。掌握这些技巧的关键在于有效的沟通。CDM项目经理必须能够聆听研究团队成员的声音，理解他们的需求，并提议可行的方案来满足这些需求。离开良好的沟通技巧，CDM项目经理便不能成功地管理任何项目的最重要的组成部分 - 参与并达成项目目标。

项目经理通常与多个部门和利益相关者互动，这让引导和调解他们之间的沟通和产出成果的能力显得很有必要。当CDM项目经理承担管理外部供应商的职责时，他们也可能参与合同谈判中来，以使合同符合项目的需求，同时控制好时间、范围和预算。

领导力

领导力是任何管理和领导他人的人都需要具备的品质。这不仅仅是一般数据管理员所需的品质，领导力对于承担项目管理角色和职责的那些数据管理员来说更为重要。虽然数据管理员必须要为CDM部门里的人员提供领导力和指引，CDM项目经理更要领导来自于项目其他职能领域的人员。CDM项目经理应当开展的一些特定领导职能包括：

- CDM 项目经理应当建立一套合作式的行为规范，帮助在不同的人员和部门之间形成有效的沟通和团队协作。CDM 项目经理不应只具备高效的沟通技能，他们更应使用这些技能来促进在 CDM 和研究团队中的其他成员的有效合作、谈判、调解和团队精神。
- 专业操守标准通常由一个单位（公司）的高级管理层来建立。CDM 项目经理应当明确遵守这些标准，作为榜样引导其他人做同样的事情。
- 针对团队和个人的辅导是提高每一个个人和整个团队技能的重要因素。CDM 项目经理可能要辅导团队中的其他数据管理员，然后他们转而辅导其他 CDM 人员。
- CDM 项目经理应当确立对团队表现的期望，并持续地评价团队表现，判断这些期望是否被满足。评价工作表现可以识别那些团队未能达标的领域，

接着 CDM 项目经理就可以提出纠正措施来改善这些领域。一支团队有多强，取决于其最短的那块木板。

推荐标准操作规程

- 供应商管理
- 合同管理
- 文档管理和版本控制

参考文献

3. Project Management Institute. *A Guide to the Project Management Body of Knowledge (PMBOK® Guide)—Fourth Edition*. Newtown Square, PA: Project Management Institute, Inc.; 2008.

扩展阅读

本章使用的术语可查阅《临床数据质量管理规范术语表》。

International Conference on Harmonisation. *ICH Expert Working Group: Guideline for Good Clinical Practice, E6*. Geneva, Switzerland: 1996.

Verzuh, E. *The Fast Forward MBA in Project Management*. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.; 1999.

章节修订历史

发布日期	备注
2010年6月	初次发布。

附录A：项目计划样稿

项目名称：

项目计划审批

姓名	角色	签名	日期
	项目经理		
	项目申办者		
	其他利益相关者		

项目计划目录

1. 简介

- 1.1. 项目计划 – 综述，以及更新项目计划的时间表和流程
- 1.2. 项目概要

2. 业务要求

- 2.1. 项目历史、业务需求和对业务驱动因素的描述
- 2.2. 预期的项目效益
- 2.3. 识别谁该对任何业务相关的变更负责

3. 项目定义

- 3.1. 项目描述，包括项目的范围、成本和时间表
- 3.2. 按重要性排列的项目目标

4. 项目组织

- 4.1. 角色与职责
- 4.2. 不同职能小组之间的交流
- 4.3. 项目管理的层级结构

5. 项目交付策略

- 5.1. 之前项目的经验
- 5.2. 项目路线图
- 5.3. 风险管理策略
- 5.4. 项目成功的关键问题
- 5.5. 项目集资策略
- 5.6. 合同和采购策略
- 5.7. 监查和控制策略
- 5.8. 项目沟通策略
- 5.9. 待使用的项目管理工具

6. 项目计划细节

- 6.1. 修改历史
- 6.2. 修改策略
- 6.3. 核查和批准
- 6.4. 项目计划的分发和存档

7. 参考资料

8. 附录

- 8.1. 项目角色和职责
- 8.2. 参照文档列表
- 8.3. 特定项目所需的其他附录

附录B：沟通计划样稿

沟通计划审批

姓名	角色	签名	日期
	项目经理		
	项目申办者		
	其他利益相关者		

沟通计划目录

1. （沟通计划的）目的
2. （沟通计划的）范围
3. （沟通计划所使用方法的）综述
4. 角色和职责
5. 项目沟通
 - 5.1. 沟通目标
 - 5.2. 沟通文档记录
 - 5.2.1. 沟通日志
 - 5.2.2. 管理沟通材料
6. 利益相关者管理
 - 6.1. 利益相关者名录
 - 6.2. 利益相关者分类
7. 培训
 - 7.1. 治疗领域和方案审核
 - 7.2. 工具和系统
 - 7.3. 标准操作规程和工作流程
8. 参考资料
9. 沟通计划修改历史
10. 附录
 - 10.1. 角色定义
 - 10.2. 利益相关者分类

附录C: RACI图样稿 (3页)

R	谁负责: 执行一项工作的人。这个角色亲自动手, 负责建议、行动和实施							
A	谁批准: 扮演这个角色的个人或团队负责确保项目执行与项目计划一致, 确保活动的质量、表现或结果							
C	咨询谁: 在付诸行动或做出建议之前, 这个角色会被要求提供意见							
I	告知谁: 当要付诸行动或作出决策时 (不管是口头还是通过文档记录), 要通知这个角色							
	活动	首席 CDM	CDM 人员	管理 联系人	质量 联系人	临床 联系人	统计 和编程 联系人	
研究 设置	从CDM角度进行方案审核	A/R						
	从CDM角度进行CRF审核	A/R						
	对受试者随机化审核	A/R						
	研究机构澄清协议文档	A/R	I					
	创建研究规范	C	A/R			C	C	
	完成电子数据传输测试	I	A/R			I	I	
	建立研究文档	A	R					
	制定数据核查规范 (DVS)	I	A/R					
	数据获取测试	I	A/R					
	创建数据录入指南	I	A/R					
	测试各项设置	I	A/R			I	I	
	联系中心实验室和/或本地实验室	I	A/R					
制定和维护数据处理协议	I	A/R	C				C	
追踪	追踪来自于研究机构的纸质CRF数据	I	A/R					
	追踪来自于数据录入小组的纸质CRF数据	I	A/R					
	追踪和监控没有被CRF收集到的其他数据, 例如电子数据	I	A/R					
	追踪未解决的数据质疑 (DQ)	I	A/R					
	导出缺失页报告	I	A/R					
	研究期末或中期对期待数据与收到的数据进行核查对比	I	A/R					
数据 处理	解决标记的、自动的和手动的不一致, 包括数据澄清表 (DCF) 的创建和解决	I	A/R					
	与词典小组联络, 讨论编码以及不良事件、合并用药的质疑管理	I	A/R					
	在收到唯一术语报告 (UTR) 和模糊术语报告 (ATR) 后采取行动	I	A/R					
	电子数据的载入	I	A/R					
	CRF数据录入后的审核 (例如: 缺失数据和页面, 数据录入标记一致性核查)	I	A/R					
	清理实验室数据, 联络实验室人员	I	A/R					
	完成严重不良事件的一致性核查 (导出报告、联络药物警戒小组和词典小组)	I	A/R					

R	谁负责：执行一项工作的人。这个角色亲自动手，负责建议、行动和实施							
A	谁批准：扮演这个角色的个人或团队负责确保项目执行与项目计划一致，确保活动的质量、表现或结果							
C	咨询谁：在付诸行动或做出建议之前，这个角色会被要求提供意见							
I	告知谁：当要付诸行动或作出决策时（不管是口头还是通过文档记录），要通知这个角色							
	活动	首席 CDM	CDM 人员	管理 联系人	质量 联系人	临床 联系人	统计 和编程 联系人	
	执行在质量监查框架文件中定义的质量控制工作	I	A/R		I			
	运行逻辑核查	I	A/R			I	I	
	完成数据库发布（DBR）和数据库冻结（DBF）授权清单	I	A/R					
	把数据传递到数据管理领域	I	A/R			I	I	
	声明/发送DBR和DBF的信息	I	A/R			I	I	
研究 实施	安排研究团队启动会议	A/R	C					
	生成和沟通会议记录	I	A/R	-				
	方案修正	A/R	I	-				
	维护DVS	I	A/R					C
	为临床研究报告制定数据质量保证文档	A/R	I		C			
	为临床研究报告维护和完成数据质量保证文档	A/R	I		C			
	维护研究文档	A	R					
	从数据管理的角度审核” 报告和分析计划”（RAP）	A/R	I					
	生成和传输状态/指标报告	I	A/R					
	审核状态/指标报告，以及所需的解决方案	C	A/R					
	（在适用的情况下）向临床团队提供未解决的数据质疑报告	I	A/R			I		
	（在适用的情况下）向临床团队提供缺失页面报告	I	A/R			I		
	解决问题，升级疑难问题（给CDM）	C	A/R	I				
	解决问题，升级疑难问题（给临床团队以及统计和编程团队（S&P））	A/R /C	I			I		
	与临床团队协商时间表	A/R	C	I			I	I
	安排核查批量作业		A/R					
	及时地给核查作业提供反馈	I	A/R					
	及时对完成了的CRF进行反馈（数据的质量和监查员的业绩）	C	A/R					
	参加团队会议（一项研究项目层面上的临床、S&P、CDM、安全性等小组出席的会议）	A/R	I			I		
	参加关于DM最新消息的会议	A/R	R					
监控对于数据和中期分析的要求	A/R	I			I		C	
通知研究团队DBR的完成	A/R	I	I		I		I	
通知DBR后的数据质疑情况	A/R	I						

R	谁负责：执行一项工作的人。这个角色亲自动手，负责建议、行动和实施						
A	谁批准：扮演这个角色的个人或团队负责确保项目执行与项目计划一致，确保活动的质量、表现或结果						
C	咨询谁：在付诸行动或做出建议之前，这个角色会被要求提供意见						
I	告知谁：当要付诸行动或作出决策时（不管是口头还是通过文档记录），要通知这个角色						
	活动	首席 CDM	CDM 人员	管理 联系人	质量 联系人	临床 联系人	统计 和编程 联系人
	解决DBR后的数据质疑	A	R			C	C
	临时的注册提交方面的要求	A	R	I			
	DBR后的数据编辑活动	A	R			I	I
	对在DBF后进行编辑的批准请求（在咨询经理之后）	A/R	I	I		I	I
	请求数据库锁定	A	R			I	
	在获批的情况下解锁数据库并编辑	A	R			I	
	在归档前集成研究文档	A	R				
	把可以马上归档的文件发给CDM	A	R				
研究 监查	在研究活动过程中规划好所需的人力 资源（例如，招募、研究项目的人员 变更）	I	A/R	I		I	I
	追踪工具的监查	A/R	I			I	I
	RACI的维护	A/R	C				
	如有计划的话，进行质量审核	C	I	I	A/R		

此页无正文。

供应商选择和管理

2010年3月

摘要

供应商提供的服务对于一项临床研究成功与否至关重要，但是申办者对于外包的活动的结果负主要责任。如果申办者愿意把部分研究活动交给供应商，它应当设法确保供应商交付的产品或服务的质量是可接受的和可重复的。本章提供了评价、选择和监管供应商的相关建议。这些建议将有助于判断供应商的服务能否充分地符合质量预期和监管标准。

简介

临床研究的各个环节都会使用到供应商，特别是在临床数据管理（CDM）的环节。与CDM相关的一些供应商包括合同研究组织（CRO）、病例报告表（CRF）设计和印刷公司、电子患者报告工具提供商、临床试验室、中央阅读机、拍摄医学影像、交互式语音应答系统（IVRS）提供商、电子数据采集（EDC）和其他软件供应商、异地存储和数据托管设施。在选择供应商之前，要清晰地定义和描述申办者希望从供应商那里得到什么样的最终产品或结果。

国际协调会议（ICH）E6指出：“确保临床数据质量和完整性的最终责任始终落在申办者的肩上。”因此，申办者必须管理好供应商，以确保数据的质量、完整性和可靠性。ICH这一声明不仅与申办者相关，更与所有会对最终数据质量的产生影响的供应商相关。应遵循书面流程来确保从供应商那里接收到高质量的数据，并对供应商的服务进行持续地评价。

范围

供应商服务的范围在不同的行业中有很大的差异，从打印CRF到辅助注册提交。本章讨论了如何在供应商和申办者之间清晰地沟通双方对合作的期望，以及如何清晰地记录关于供应商监管的方方面面。本章也考虑了供应商资质，以及如何根据供应商的工作范围而调整所需的监管程度。本章将不会讨论客户关系管理方面的细节。

最低标准

- 评价供应商服务的申办者流程和支持性职能，并书面记录。
- 在合同签订之前，对供应商进行评价（例如，生产能力、资质、经验、法规遵守情况、公司稳定性等）。

- 在交换专利信息前，与供应商签订保密协定。
- 创建一份联系方式列表，让所有研究团队成员都能获取。
- 决定是否要遵循申办者或供应商的标准操作规程（SOP）（或两者的结合），并做好记录。
- 对合作的期望、要交付的成果和双方的责任进行清楚的定义。申办者和供应商应参与自身角色的定义过程。
- 对供应商活动开展不间断的管理。在研究进行过程中，传达和评价供应商的表现情况。

最佳实践

- 在可行的情况下，从 CDM 的角度来评价使用或不使用供应商服务对研究的开展和结果将会带来的风险。
- 维护一份内部通过的供应商列表，并定期重新评价（例如，推荐使用的供应商列表或是预审合格的供应商列表）。
- 基于已有的服务，建立一个跨职能的供应商稽查程序。在适用的情况下，这个程序应当包括在指定的时间内重新稽查供应商。
- 咨询集中单位（公司）团队的特定领域专家的意见，深入了解供应商评价、供应商稽查、问题解决与升级的流程。
- 阐释和记录一份详细的工作说明书和项目计划，详述每一份工作的责任人、核查和批准各类文档责任人、项目汇报的细节；或列出申办者和供应商在研究的每一个阶段使用的工具、流程以及开展的服务。
- 阐释和记录一份详细的申办者与供应商之间的沟通计划，明确指出应当使用的沟通工具、沟通频率、沟通责任人，以及必要时如何上报问题。
- 作为应急方案的一部分，要识别其他潜在供应商或其他（不使用供应商的）方法，以防在研究过程中与供应商的合作关系不能令人满意。
- 通过伙伴关系、互信和共享项目的所有权，建立一种协作式关系。
- 如果供应商提供的服务涉及计算机化系统，应有相关的系统支持文档，例如服务级别协议（SLA）。SLA 详述供应商响应系统支持请求所需的时间，系统故障后要多长时间才能让数据库重新上线，及其他支持申办者作业要求的细节。

供应商服务的类型

每一项临床研究根据其需求和单位（公司）内可用的资源，需要各式各样的供应商服务。下列列表包括了在临床研究过程中最常用到的供应商类型：

- 数据管理 CRO - 数据管理 CRO 的服务范围差异很大。一些 CRO 开展全方位的数据管理，而另一些可能只会开展一部分。数据管理 CRO 可能会开展的

一些特定服务包括：项目管理、CRF 的创建、CRF 填写指南的创建、数据管理计划的创建、数据库设计和编程、逻辑核查规范的开发和编程、CRF 跟踪、数据录入、数据核查和清理、医学编码、严重不良事件（SAE）核查、外部数据传输、质量控制核查、数据库锁定以及数据库传输等。

- CRF 和文档印刷商 - 不是所有的印刷公司都会有打印 CRF 或其他临床试验文档所必需的设备 and 经验。纸质 CRF 通常会打印在一式三联的无碳复写纸上。要确保打印这些文档的供应商有能力为研究提供所需的最终产品。
- 翻译服务 - 在研究需要用到多种语言的 CRF 的时候，准确、可靠地翻译 CRF 可以确保收集数据的前后一致性、准确性和等同性。
- 外部数据提供商 - 对于提供外部数据（诸如实验室数据或是心电图、核磁共振、CT 等医学影像和诊断性数据）的供应商，对其进行的评价应确保它们提供的数据一致地符合研究项目所要求的质量标准。
- 软件和硬件供应商 - 过去几年来，对临床研究的技术需求在逐步增加。EDC、ePRO（电子患者报告结果）等工具的出现，使得对那些提供经过核查的软件、硬件或数据库托管服务的供应商进行仔细评价，变得很有必要。
- 服务器或网络提供商 - 不管服务器和网络是内部运作还是外包出去，都要开展深入的评价，确保主机和网络的稳定性和安全性，并只允许合法的用户访问。应提供一份灾难恢复计划给申办者核查，这有助于评价供应商的服务。
- 编码服务 - 应仔细评价提供编码服务或许可的供应商，确认其有合适的培训和编码经验。这有助于准确而一致地开展编码工作、维护和更新相关的证书和文档，以及评价进行版本控制的频率。

商业模式对CDM的影响

一个供应商所采用的商业模式会对其和CDM人员之间的关系产生很大的影响。下面是一些常见的可能会影响CDM人员的商业模式。

交易模式

交易模式可以被认为是临床研究中的传统外包模式，在这种模式下，申办者就每一个项目或研究与供应商签订合同。相比其他模式，交易模式更有可能“开展范围之外的活动，导致费用超支。”

战略伙伴关系

战略伙伴关系可能会在拥有互补资源和专长的公司之间形成，以提高效率和降低总体费用。战略伙伴关系可以是在一位申办者与一家提供EDC或其他临床研究电子工具的生物科技公司之间，也可能是在申办者与一家全方位服务的CRO之间形成。战略伙伴关系亦有可能用于那些在多个国家或地区开展的研究，以获取针对这

些区域的资源。在形成战略伙伴关系之前，要仔细地评价潜在的合作伙伴，确保双方在公司文化、理念或SOP上没有重大冲突。虽然战略联盟可能“不会选中最低报价的供应商，但是因为可以提升长远工作效率、最大幅减少范围外支出以及改善工作表现，理论上会优于短期的费用节约。”

功能性服务提供商（FSP）模式

与把数据管理的所有方面都外包给一家CRO不同，FSP模式可能只会外包一部分的活动。“因为项目的所有权依然在单位（公司）手中，使用功能性外包的公司可能会感受到更好的质量控制，但同时却可以以更低的费用获取特定的服务。申办者可以调整与他们开发活动相关的资源，却不会影响内部人员数量。”使用FSP模式允许申办者专注于他们的核心竞争力并外包某些活动（比如CRF设计或系统核查）给高度专门化的供应商，而不需要雇用额外的人员或对外部人员提供额外的培训。

应用服务提供商（ASP）模式

ASP是提供软件出租服务的供应商，其合同依照研究的覆盖范围、覆盖时间或者使用次数（每个用户、每一研究或每一份CRF等）来定价。使用ASP可以把软件部署、托管、核查、维护、升级和支持的责任转移给供应商。但是，因为申办者要承担数据完整性和质量的最终责任，应使用一种基于风险的方法来判定任何额外需要开展的软件测试和核查的范围和深度。

供应商的资质、评价和选择

在选择一个供应商之前，应对其仔细评价。申办者和供应商必须理解将要提供的服务类型，以及这些服务是否会直接或间接地影响到临床研究中的数据。双方都应有一个清晰的职责分工矩阵，对每一项工作进行规范，确定谁负责、谁批准、咨询谁或告知谁。但是，在评价供应商之前，要进行最基本的资质核查，避免把资源浪费在评价那些不满足申办者需求的供应商上。应当通过评价内部所需的服务和定义理想的签约供应商所要具备的特质，来确定供应商资质。比如，一个申办者可能会决定其只考虑达到一定规模的或在某一地区的公司，或偏爱全方位服务的CRO而不是高度专门化的小众CRO。

对供应商进行评价时应查证供应商是否有足够的人员配备来根据SOP的要求提供合同所列的服务。这些人员必须接受过相关的培训、拥有足够的资质来进行合法的经营。应撰写信息请求书（RFI）并寄送给供应商来做预认证（请参阅附录A - RFI表格样稿）。一个完整的供应商评价应当包括仔细阅读RFI中提供的信息，并到现场访问供应商，采访供应商工作人员，核查供应商工作流程和所用系统。作为对RFI的回应，供应商也可能会向申办者做正式显示。这个显示可能会包括下列内

容：

- 公司信息介绍，包括公司历史回顾、行业经营时间、公司财务的稳定性，以及公司的组织结构。
- 产品和服务显示
- 经验和专长领域显示（比如，肿瘤、适应性设计、I 期临床研究等）
- 产品展示
- 计算机化系统展示
- 如允许，也可对过往官方检查的结果进行介绍

专长于需要外包的活动的研究申办者人员或代表（比如，临床医护人员、生物统计师、医学监查员或数据管理员）应参与供应商评价。供应商评价的主要目的是判断供应商是否有足够的资质和资源来提供预期的服务、提供服务的过程是否遵守法规要求以及结果能否达到质量标准。对于供应商的缺点和不足，并不是排除的唯一标准。缺点或不足可以通过一些措施或规范来改善，例如流程改善或整改。但是，定义和评价供应商所需的整改要在签约之前完成。这种整改可以通过SOP条款、数据管理支持、质量保证（QA）或质量控制（QC）的建议、文档记录和系统核查指南的形式来进行。

具体根据要外包的服务来评价供应商。例如，对一个提供全面服务的CRO需要全面的评价，而对于一个只是打印数据、查询文件夹的印刷厂，则不需要非常全面的评价。从商业的角度来说，在签约前核查供应商的资格是比较好的。这样可以避免由于首次工作不合格或使用了不符合法规要求的系统而造成的返工。重做一部分工作甚至是整项研究将显著地拖延项目并增加成本。附录B是关于在EDC供应商核查时需要考察的一些主题。

评价一个供应商时的考虑应包括下列内容（排名不分先后）：

- 供应商的财务是否稳定
- 近期是否发生合并或收购，及其对 SOP 的影响
- 供应商对不同商业模式的经验
- 供应商在不同地理位置的实力
- 供应商当前正在支持的申办者或研究的数目
- 之前客户的推荐
- 如果允许的话，介绍以前官方检查的结果
- 核查供应商是否具有所从事的领域的认证（比如，实验室认证）
- 是否有监管机构所要求的文档记录
- 核查供应商的 SOP 和工作指导，确保流程的可靠性，并遵守法规和行业标准
- 在申办者要求的情况下，供应商适应申办者 SOP 的能力

- 供应商变更控制流程的文档记录
- 供应商提供的高质量体系（如，计算机化系统、CDMS、数据库等）确实满足高质量的要求。
- 对供应商的 QC 或 QA 流程的评价
- 有充足的人员配备和书面记录，表明其遵守培训和再培训计划。
- 确保人员的资质（通过核查公司人员的履历表、工作描述、公司架构图、培训计划和记录文档等）
- 有针对项目的明确新团队人员培训计划。如在研究过程中发生人员变更，有完善的过渡措施。
- 按法规要求进行系统核查的文档记录
- 有规范的数据传输流程
- 提供服务的物理位置的安全性（对各项设施、主机机房、文件存放室的访问是受控的，有独立的备份流程等）
- 具有主机机房和文件存放室的物理条件（访问限制、防火、温湿度控制等）
- 有灾难恢复计划或应急计划来保护业务运营
- 如供应商还有分包商，要对这些子供应商以及供应商管理它们的流程进行评价。

在供应商评价流程完成以后，申办者会通过竞标方式选择一家供应商，并授予中标函。一些比较大的单位（公司）会由法律和采购部门处理标书以及最后的供应商选择活动。对于某些单位（公司），CDM人员也可能参与其中。

合同和工作范围 (SOW) 的开发

在评价好潜在的供应商并做好供应商选择后，要准备一份合同和工作范围说明书，交予申办者与供应商讨论确定。很多大型单位（公司）会有独立的部门来处理这些细节，但是在一些单位（公司）中CDM人员也会参与这些流程。

对申办者、供应商和数据管理员的考量

在准备合同和工作范围的时候，所使用的外包商业模式是最为重要的一项考量。因为一种外包商业模式会有不同变化形式，所以每一个供应商撰写的合同和工作范围都有可能独特的变更。

当采用多个机构合作的商业模式时，比如战略伙伴关系或FSP关系，各机构都应承担一定程度的监管（执行委员会、运营委员会等）责任。这些监管重点关注那些能够确保合作关系取得成功的战略和部署。每一层次的监管都应包括一个问题

上报的途径，以防在某一层次问题无法解决。监管模式应当确保双方的高层管理团队都参与其中。

对于采用交易型外包商业模式的单位（公司），成本以及工作范围通常基于一定的假设。因为一些假设可能是不正确的或是基于持续变化的信息，合同和工作范围应包括相关条款，详细说明要怎样应对变化。合同和工作范围的条款应当描述如果这些假设发生变化的话，订单会发生怎样的变化。这些条款也应包括一份风险规避计划，指出当工作范围逐渐发生变化（即范围蔓延）时，要怎样处理。

虽然通常是法律部门的职责，CDM人员仍应意识到合同里可能会包括一些特别条款，比如奖惩条款。这些条款用于奖励超出工作期望的供应商或是惩罚没有达到工作期望的供应商。

职责分工矩阵

一个职责分工矩阵可以识别在临床研究实施的过程中可能会出现的所有工作。矩阵用于确保所有工作都有人负责，并减少重复工作的可能。如果不开发一个职责分工矩阵或是草草了事，会让当初双方合作时所期望的效益落空。比如，如果由于没有清晰地定义工作由谁负责而导致双方重复劳动，则会产生重复的成本，并且可能再也不能实现当初合作时所期望的降低成本的目标。这个矩阵应清晰地定义每一项工作或文档的四种职责分工：

- 由谁负责这项工作或文档（比如，创建、修改、批准）
- 由谁批准这项工作或文档
- 向谁咨询这项工作或文档
- 向谁告知这项工作或文档

一份记录清晰的职责分工矩阵，也被称为RACI（谁负责、谁批准、咨询谁和告知谁）表，会让申办者和供应商的关系更好，同时也确保有且仅有一方负责工作的成功或纠正。双方应在研究启动前相互约定职责分工矩阵。

投标网

一个投标网格（有时候被称为角色和职责（R&R）矩阵）通常由申办者的采购或供应商管理办公室负责维护，但是不同的单位（公司）也可能会由不同的部门负责。一份投标网格有两个主要目标：

- 投标网格捕捉了申办者预定义的针对某研究的成本驱动因素。
- 投标网格允许外包商对那些与成本驱动因素相关的特定工作进行标价。

对于所有的CDM成本驱动因素，一份投标网格应当包括单位的定义、每单位（服务、产品）成本、（每项服务、产品）预计需要多少单位以及期望总价。投标

网格的纵列应当指出，对于每一项活动，由谁来负责和由谁来批准（在一些案例中投标网格可以和职责分工矩阵合并起来）。投标网格的结构应当清晰地与SOW的文字表述相吻合，所有的工作和单位都是清晰定义的、有意义的和可测的。在特定的CDM成本驱动因素之外，一份投标网格可能还会包括一些高级类目，比如CRF设计或数据清理。

定价时要考虑的一些高级类目包括：

- CRF 设计
- 数据库开发（包括逻辑核查规范）
- 数据管理计划的制定
- 数据清理
- 对本地实验室参考范围的管理
- 医学编码（包括哪几组数据需要编码、编码词典以及版本控制）
- 外部数据的管理
- SAE 一致性核查
- 质量控制稽查
- 数据传输
- 数据库完成和锁定

一些CDM成本驱动因素的例子包括：

- 不重复的 CRF（纸质的或是电子的）页面的数量
- CRF（纸质的或是电子的）页面的总数
- 待招募的受试者数量
- 清理列表的数量
- 外部数据资源的数量（比如，中心实验室、电子日记等）
- 本地实验室的数量
- 预期的质疑的数量
- 待编码的术语的数量
- 待核查的 SAE 的数量
- 数据核查的数量
- 数据传输的数量/类型
- 不重复的状态报告的数量
- 状态报告的频率
- 远程会议的频率
- 期中数据库锁定的次数

在与供应商分享了相关成本驱动因素后，申办者应在供应商提交首次标书之前与其讨论那些会影响定价的因素。在这个讨论中要决定遵循哪一个单位的SOP。

如果要遵循申办者的SOP，应讨论对供应商的培训要求。双方都应考虑将会使用哪些系统，以及是否要在项目中应用通用标准或效率标准。当双方的关系已经前进到这一步时，就要对明确的项目期望达成共识，并做好记录。要讨论和记录的期望包括：

- 沟通（项目状态更新、升级路径等）
- 质量（文档和数据）
- 时间表和周转时间
- 最终可交付成果

当和一家CRO合作时，要把最终的投标网格共享给CRO中负责管理研究项目和研究可交付成果的团队。双方（申办者和CRO）应当逐行审核投标网格上的每一项工作，确保双方都理解工作以及工作由谁负责和谁批准（负责方、批准方等）。要在完成投标之前向CRO详细解释每一项工作，让双方都充分理解将要包括的条目和定价的内容。附录C是一份缩略版的投标网格样稿。

供应商监督

要详细地说明供应商的职责，清晰地定义合同中提到的可交付成果。供应商应当进行频繁的质量核查，以确保遵循合同对流程和可交付成果的要求。在整项研究的过程中要对供应商进行持续的监督，直到接收供应商全部的最终可交付成果为止。一个申办者的质量管理计划应当包括供应商监督方面的信息。这些信息应十分详细，涉及监督的流程以及对监督的期望。

项目里程碑应基于双方约定的、定义好的可交付成果。这些里程碑通过日常沟通和状态更新来监督。当发生工作范围外的或非预期的合同问题时要及时地讨论和处理，把问题的影响以及双方的误解降到最低。要仔细分析双方合作中的问题与不足，采取合适的预防或纠正措施。

管理文档

每一项临床研究都应有管理文档，明确地描述要怎样开展各项流程。这些管理文档应与数据管理计划（DMP）直接相关，并且列为DMP的参考材料。下列是可能会在一个临床试验中用到的管理文档，其中一些可能会合并到其他研究文档中（比如在DMP中）。

- 培训和入职计划
- 发生人员变更时的移交计划
- 研究时间表上的关键里程碑
- 工作表现矩阵
- 沟通计划（包括“角色和职责”矩阵）
- 问题升级计划

可能需要有一支正式的管理团队来监查是否遵守管理文档。这取决于项目或研究的规模、价值或风险。

资源管理

资源管理是供应商资质的重要构成部分。申办者必须确保它们拥有有效监查所需的资源。同样，申办者和供应商都必须确保他们一直拥有完成合同义务所需的资源。除了物理资源（硬件、软件、物理空间等）外，资源管理还包括可用的人员及其资质，还有供应商增加或减少资源来完成合同义务的能力。

研究启动时的监督

在研究的不同阶段，对供应商的监督也会不同。下面列出在研究的启动阶段要求有供应商监督的领域。

- 取决于所选择的商业模式，要对供应商进行关于申办者的系统和 SOP 的培训 - 申办者必须确保，在适用的情况下，供应商的团队接受了关于申办者的系统和 SOP 的完整培训。
- 针对项目的培训 - 虽然在研究开始前申办者和供应商都应开展这类培训，但是这类培训并不是为了提供关于一个治疗领域的基础知识或是关于临床研究的概括介绍。在供应商评价流程中，供应商应证明其人员拥有开展相应工作所需的知识和经验。由于申办者和供应商都已具备关于临床研究以及特定治疗领域的专业知识，针对项目的培训应当关注项目独一无二的方面。针对项目的培训应当遵循帕雷托（Pareto）定律，也就是我们常说的 80/20 定律：80% 的培训应聚焦于对于单项研究独一无二的 20% 的试验参数和流程。
 - 再培训 - 应仔细考虑针对研究特定流程和参数的再培训。在研究过程中，申办者或供应商所发生的人员变更（或其他原因）会让再培训变得必要。因此，重要的是要在研究启动阶段就分配好针对项目的再培训的职责。通常情况下，每一方（申办者和供应商）在人员变更时承担他们自己人员的再培训。
- 时间表计划和审核 - 在研究正式开始之前，申办者和供应商应当审核并约定研究的时间表。任何变更都要经双方同意，并尽快沟通。
- 项目里程碑跟踪工具/度量指标 - 要在研究开始之前建立一套预定义的跟踪工具和度量指标。申办者和供应商应约定这些工具和指标的定义和预期用途。研究的沟通计划应指出共享这些工具或指标的频率和媒介。里程碑跟踪工具和指标有助于申办者判定所需的监查力度，同时也有助于供应商测量自己的工作表现。如果合同中有奖金方面的条款的话，良好的工作表现最终会关系到奖金。

研究实施时的监督

在研究开始之后，需要监督供应商以确保其继续根据在研究启动阶段设立的协议和时间表来提供服务。

- 时间表管理 - 有效地管理研究时间表对于申办者和供应商来说都是很有益的。最终，时间表管理应当确保供应商满足申办者的需求和制定的里程碑。有效的时间表管理同时也会让供应商获益，因为其为供应商评价工作表现提供了一种方式。时间表应当在研究启动到研究结束的整个阶段都被清晰地记录，并应详细说明研究项目的主要和次要里程碑。在研究期间对时间表的修改都应征得双方同意、版本控制并记录。
- 范围管理 - 在研究过程中，应对供应商的实际工作范围进行再评价。供应商工作范围的缓慢变化，有时候会导致预算外的额外费用。定期重新评价工作范围对供应商是有利的，因为其能够确保各方都了解正在开展的工作量及其相关的费用。
- 关键业绩指标 - 虽然关键业绩指标是在研究的启动阶段建立的，但在研究的整个过程中也要加以监控。满足关键业绩指标与否，会影响到数据质量监管所需的力度。如果合同中有相关条款的话，可能会使用业绩指标来奖励或惩罚供应商。比如，如果一家 CRO 提前完成数据库锁定的话，可能会有金钱上的奖励。相反，如果一家供应商不能在时间表中列明的日期之前构建完一个数据录入系统，合同费用将会打折。
 - 如果定义不清晰，则判断是否满足业绩指标便会变得非常主观。当对是否满足业绩指标存在不同观点的时候，可以由双方代表进行仲裁。在这种情况下，最佳实践是选取那些没有参与研究日常运作的代表来仲裁。
- 数据质量监控 - 由于对不同类型的数据的质量要求是不同的，所以数据质量监控应当根据每一家供应商的情况分别定制，甚至对一家供应商工作范围中的不同部分都应定制相应的数据质量监控。数据质量监控在一项研究的过程中很有可能会发生变更。一项研究的不同数据元素可能需要不同层次的监控。比如，主要有效性和安全性指标所需要的质量监控会比受试者日常生命体征数据的质量监控要多。
- 合规情况 - 申办者应及时、持续、完整地记录履行合规义务的情况。这是因为这些合规记录可能随时会被稽查。申办者应当监控供应商严格遵守所有 SOP 和 ICH 指南的情况，并做好记录。
- 关系管理 - 建议申办者和供应商每年进行一次面对面的会议，评价合作关系的进展，并讨论未来的共同愿景。

研究收尾时的监督

供应商管理的最后一步是项目的收尾阶段。在研究收尾时，申办者应当对所有的收尾活动和流程都进行严格监控，并做好记录。项目收尾阶段的一些主要工作是确保所有合同义务都已履行，（根据项目进行的实际效果）最终确定研究的目

标，开会讨论以总结经验教训，完成和归档各类研究记录，并庆祝成功。就CDM而言，与研究收尾相关的一些特定活动包括：

- 进行数据库关闭归档活动（比如，数据库锁定、限制研究中心的访问、数据揭盲、准备最终分析用的数据集）。
- 与所有利益相关者开会总结经验教训，识别一些在未来的项目中应注意的成功经验和挑战。
- 根据适用的 SOP，定稿和归档所有相关的沟通和数据管理文档。
- 认可每个团队对项目的贡献。

在研究的过程中对供应商进行持续监查，有助于高效、成功地实现研究目标，并确保供应商充分理解合同对它们的期望。一个成功的申办者-供应商关系应当让双方的商业需求都得到满足，并且双方都愿意在未来与对方再进行类似的合作。

推荐标准操作规程

- 供应商资质和筛选
- 外包可交付成果说明书
- 持续的供应商管理
- 针对不同类型供应商的稽查计划
- 供应商关系的终止

参考文献

4. International Conference on Harmonisation. *ICH Expert Working Group: Guideline for Good Clinical Practice, E6*, Section 5.2.2 and 5.2.3; 1996.

5. Getz K, Zuckerman R. Clinical Research Outsourcing: Moving from transactional to strategic partnership-based outsourcing. *Contract Pharma*.

June 2008. Available at <http://www.contractpharma.com/articles/2008/06/clinical-research-outsourcing>. Accessed January 23, 2010.

6. Lucas K. Steps to Functional Service Provider Success. *Applied Clinical Trials*. Walnut Creek, CA: The Biotech Communications Group; 2008.

扩展阅读

本章使用的术语可查阅《临床数据质量管理规范术语表》。

章节修订历史

发布日期	备注
2000年9月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2008年7月	修改了内容、格式、语法和语义。
2010年3月	修改了内容、格式、语法和语义。

附录A: 信息请求 (RFI) 表样稿

公司信息
1. 提供贵公司发展史的简短介绍, 包括在行业中的经营时间、公司的起源、使命和愿景
2. 提供一个贵公司组织架构图。包括每一个部门的岗位和员工数 (高级管理层、技术支持、用户支持、技术和客户服务经理、销售和市场营销、开发、招募、质量保证、培训等)
3. 描述质量保证的流程和角色。质量保证部门是和日常运营部门分开的吗?
4. 描述贵公司现阶段的资金来源。
5. 描述贵公司的定价模式。
6. 描述贵公司采用的质量管理体系。
7. 描述计算机化系统的核查和变更控制流程。
8. 描述之前的稽查的结果。
9. 描述对承包商的质量监督 (如适用)。
10. 如适用, 提供之前监管核查的结果。

产品/服务
1. 描述贵公司的产品或服务的演变。
2. 现在有多少客户在使用贵公司的产品或服务。
3. 描述贵公司的用户支持服务 (IT、帮助平台、IVRS等)。
4. 描述贵公司对21 CFR 11部分 (21 CFR 11) 的理解, 以及贵公司的产品是如何遵守这些法规的。
5. 贵公司可以生成临床数据交换联盟 (CDISC) 所定义的数据吗? 如适用, 是哪些 (个) 模式呢?
6. 描述贵公司用户培训的参与情况和具体建议。如适用, 请描述只有几项研究中心的研究项目与有很多研究中心的研究项目之间的区别。
7. 贵公司还有其他产品或服务吗?

经验
1. 贵公司在过去____年里支持了多少个项目?
2. 到目前为止, 从研究中心和受试者数量的角度而言, 贵公司完成的最大的临床研究是哪一个?
3. 贵公司的人力资源状况如何? (比如, 人员流失率是多少? 正式工与临时工的比例是多少? 培训流程是怎么样的?)
4. 贵公司从客户或研究中心人员那里获得了关于你们的产品或服务的哪些反馈? 你们是如何处理这些反馈的?
5. 请提供推荐人。
6. 提供贵公司拟定人员的履历表和培训计划。

附录B：内部核查样稿 – 关于EDC供应商的主题

(更多关于EDC供应商的讨论，请参阅“EDC – 概念和研究启动”章节)

研究中心	电子CRF界面 基础结构 数据录入 程序化数据核查 – 显示和解决 查询解决和工作流 CRF状态和工作流 CRF设计
CRA	源文档核查 查询管理 CRF状态和工作流 适当的数据访问
数据管理	CDM数据核查 自动查询批准 人工查询生成 查询管理 一致性核查的重新运行 适当的数据访问 安全 变更控制 编码
外部数据集成	实验室数据 交互式语音应答系统 (IVRS) 药物警戒数据库 (也被称为安全性数据库 – 这在一些情况下只会是外部的)
IT	对服务器的要求 对客户端的要求 架构 数据库 安全措施
公司	EDC经验 资金来源 规模
帮助平台	全天候为客户提供的支持服务 多种语言 用户激活和取消

附录C：投标网格样稿

CRO服务	单位	单价	预计数量	单项服务费用
数据管理				
项目管理	月			\$0.00
CRF创建	每唯一页			\$0.00
CRF指南	每唯一页			\$0.00
数据管理计划的创建	计划			\$0.00
数据库设计	每唯一页			\$0.00
对导出字段的编程	每唯一页			\$0.00
数据编辑规范的编程（包括待开发的逻辑核查的数量）	每逻辑核查或每唯一页			\$0.00
CRF跟踪	页			\$0.00
关键数据的双重录入	页			\$0.00
查询频率（查询多少页和多少个受试者）	页			\$0.00
列表核查（适用于安全性、申办者等）	列表			\$0.00
数据管理核查	页			\$0.00
医疗编码	编码			\$0.00
提供编码词典	词典			\$0.00
SAE一致性核查	SAE			\$0.00
实验室日常维护	实验室			\$0.00
外部数据加载	加载			\$0.00
QC稽查	页			\$0.00
数据库锁定	锁定			\$0.00
数据库传输	传输			\$0.00
			总价	\$0.00

此页无正文。

临床研究中的数据管理标准

2009年7月

摘要

在临床数据管理中，标准的使用已经越来越广泛。标准除了可以降低准备阶段的费用、减少数据转换时的错误，更重要的是可以让药物尽早上市。本章将讨论临床研究中标准的重要性、历史上标准在医疗卫生实践中的使用、已经普遍使用的一些标准以及临床研究标准的未来发展。本章也将概述临床数据管理相关的标准。我们将列出链接，提供每一种标准的更为详细的信息。多数标准可以通过这些链接下载。

简介

《韦氏词典》把“标准”定义为“由权威机构、惯例或共识建立的作为模型或样本的东西”。在临床数据管理中，标准被用于优化数据的收集、传输和存储，并简化向监管机构提交数据的过程。

现代信息技术的发展使广泛使用综合标准成为可能。如今，标准涵盖了数据收集和处理的几乎所有内容。尽管强制使用某一标准的法规很少，但是在数据的收集和处理的各个领域都使用标准可以极大地提升一个单位（公司）的工作效率（通过降低研究启动设置时间，以及融合有效的、经过核查的标准），从而减少总体时间和费用，同时为数据管理员和在临床研究中心收集数据的人员提供了数据的一致性。当前使用的大多数标准很容易获取，并独立于任何平台。

范围

本章概述了当前在临床研究中普遍使用的既定标准。除概述每一种标准的目标和范围外，本章还为读者提供如何找到这些标准的指引。在多数情况下，会提供下载链接。另外还会提及临床数据管理领域制定中的标准。对于有关应用本章中提供标准的特定信息，请根据所提供的链接访问相关的标准制定单位（公司）。

最低标准

- 使用最新版本的标准，如果有的话。
- 使用研究实施国监管机构要求使用的标准。
- 不要修改已经公布的标准。

最佳实践

- 只要条件允许，都应使用公认的标准，并力求实现互操作性。
- 使用研究实施地监管机构所推荐的全部标准。
- 对于任何有实施指南的标准，核查实施指南。

标准化的目的和好处

临床研究中的标准化包括对来自不同地域、不同项目和不同机构的数据采用标准化的名称、编码、结构和格式。对不同的研究使用同样的格式、名称和代码可以极大地减少准备一项研究所需要的时间和资金，特别是在已经有过类似研究的情况下。标准所提供的好处不仅仅在研究的设置阶段，还能提升研究实施、数据传输、分析和提交的效率。最终，标准会通过一种更及时、更具成本效益的方式给患者带来安全、高效的治疗方案。

尽管对于相近的概念存在多个标准，但终极目标是让任何本地研究人员在他们的研究中使用相同的标准和命名法则。这个目标还没有实现，但是临床研究行业正朝着那个方向前进。美国食品和药物监督管理局（FDA）已经强烈建议使用研究数据制表模型（SDTM）来提交数据。尽管目前尚未强制要求使用该项标准，但在不久的将来就会强制。使用标准格式来提交数据可以允许FDA和其他监管机构在花费更少的资源来核查研究数据。

标准化的另一个巨大好处是可以很容易和精确地在不同的研究之间比较和合并数据。尽管互联网最初是设计用于促进科学研究数据的分享的，但事实上的分享相当有限，大部分原因来自于研究人员把数据存储成不同的格式了。标准的使用可能提高数据的分享和兼容。更多的数据分享可以为科学发展和人类进步提供很高的价值。

标准机构的发展史

在全球化的通信工具（比如电话和互联网）问世之前，标准通常限制在本地使用。技术的发展加速了全球化的步伐，一些机构开始涌现来推进在很多行业的标准应用。下列机构在促进临床研究中使用的医疗数据标准中扮演了集成的角色。

国际标准化组织（ISO）

国际标准化组织创立于1947年。当时来自25个成员国的代表开会讨论关于创建一个国际组织来为行业制定和维护标准。从1947年的67个ISO技术委员会开始，ISO已制定出超过17,000个标准，涵盖了全球的各行各业。除了为特定行业制定标准外，ISO还制定关于产品质量和管理系统的通用标准。

除了上述标准外，ISO还有一些标准是专门用于临床研究的各种步骤的。更多关于所有ISO标准的信息，请访问<http://www.iso.org/iso/home.htm>。

国际协调会议（ICH）

人用药物注册技术要求国际协调会议（ICH）始于1990年，旨在实现欧洲、日本和美国医药法规要求的标准化。ICH的最终目标包括：1）在保障安全性与质量的同时提高人类、动物和材料资源的使用效率；2）帮助消除新药进入市场的不必要延迟。为了达到这些目标，ICH自创立伊始就发布了大量的指南。其中不少对于特别是监管提交方面的标准制定有着重要的影响。更多关于ICH的信息，请访问<http://www.ich.org>。

卫生信息交换标准（HL7）

成立于1987年，HL7是一个非营利的标准制定机构（SDO）。最初成立时是为了制定针对医院信息系统的标准。机构的目标是提供“互操作方面的标准，提升医疗供给、优化流程、减少重复性以及改善在所有利益相关者之间的知识传递。这些利益相关者包括医护人员、政府机构、供应商、SDO同行以及患者。”

下列HL7标准与临床数据管理相关，我们将会在本章稍后的部分加以讨论。

- 参考信息模型（RIM）
- 临床上下文对象工作组（CCOW）
- 临床文档架构（CDA）

关于HL7标准的更多信息，请访问<http://www.hl7.org>。

临床数据交换标准协会（CDISC）

不像ISO和HL7，CDISC完全就是为了制定临床研究数据标准而成立的。CDISC宣称：“CDISC是一个全球的、开放的、多专业的非营利机构。已经制定了支持临床研究数据和元数据获取、交换、提交和存档的标准。CDISC的使命是开发和支持全球的、独立于平台的数据标准，使得信息系统互操作性得以实现，以改进医学研究和相关医疗领域。CDISC标准是供应商中立、平台独立的，并且可以在CDISC网站免费获得。”

CDISC始于1997年的一个会议，当时有25名对临床研究标准制定感兴趣的与会者。从那时候开始，CDISC快速成长，现在已经为全球200个成员单位提供支持了。除了咨询临床研究行业的公认领袖以外，CDISC与其他SDO（比如ISO和HL7）紧密合作，提高不同标准之间的互操作性。随着越来越多的成员加入CDISC及其受认可度越来越高，其涉及范围也进一步拓展了。下列标准已被CDISC制定并公布供人们使用。

- 临床数据获取标准协调 (CDASH)
- 实验室模型 (LAB)
- 操作数据模型 (ODM)
- 研究数据制表模型 (SDTM)
- 分析数据集模型 (ADaM)

关于CDISC的更多信息，请访问<http://www.cdisc.org/>。

临床研究标准

本章剩余部分讨论的标准主要是那些与临床研究数据管理直接有关联的标准。这些标准大部分来自于CDISC，但是临床数据管理员应当注意到那些推动行业发展的任何新标准，不管它们是由谁制定的。只要可能，一个单位（公司）所使用的所有标准应是完全通用的，以一个综合性质量规范有效管理临床数据。

临床数据获取标准协调 (CDASH)

CDASH由CDISC于2008年10月发布，意在简化和标准化临床研究中的数据收集工作。CDASH是全球合作的产物，各种意见来自于ICH的三个地区（美国、欧洲和日本）。已公布的CDASH标准包括一个数据收集字段的基础集合（变量名、定义和元数据），这个集合可以被应用于大多数的病例报告表，不受治疗领域或开发阶段的影响。CDASH期望研究申办者为特定治疗领域数据收集字段及其他被法规要求的字段增加内容。CDASH标准同样包括了最佳实践指南、法规参考和关于CDASH标准制定的信息。

为了使不同标准之间的协调成为可能，CDASH提供了相关建议把CDASH数据收集字段（或变量）对应到研究数据制表模型（SDTM）提交结构中来。

CDASH领域

在CDASH中特设的数据收集字段，像SDTM一样和其代码一起分成下面16个领域：

- 不良事件 (Adverse Event, AE)
- 备注 (Comments, CO)
- 合并用药 (Concomitant Medications, CM)
- 人口统计学 (Demography, DM)
- 处置 (Disposition, DS)
- 药物计数 (Drug Accountability, DA)
- 心电图测试结果 (ECG Test Results, EG)
- 药物暴露 (Exposure, EX)
- 入选与排除 (Inclusion/Exclusion, IE)
- 实验室测试结果 (Laboratory Test Results, LB)
- 病史 (Medical History, MH)
- 体格检查 (Physical Examination, PE)
- 方案偏离 (Protocol Deviations, DV)
- 受试者特征 (Subject Characteristics, SC)
- 药物使用 (Substance Use, SU)

- 生命体征 (Vital Signs, VS)

与该标准相应的一个实施指南正在制定中，预计于2009年第三季度完成 (*CDASH User Guide (UG) v1.0*, 2012/04/12发布)。请访问 <http://www.cdisc.org/standards/index.html> 获取关于CDASH标准的更多信息，包括一个下载最新版本的链接。

实验室模型 (LAB)

CDISC中LAB标准最初于2002年发布，是一个用于实验室数据传输的标准。尽管已经有一些为实验室数据而设计标准，但那些标准不完全适合于临床试验。使用LAB标准估计可以节省30%-50%的实验室费用。考虑到60%-80%的临床数据来自于实验室，这些节省的费用对于总体费用有着巨大的影响。

数据字段的层次

这一标准项下的数据被分类为12个层次及其相关的数据字段。

- 传输质量管理 (Good transmission practice) - LAB 模型所使用的版本、数据文件创建的本地 (和世界) 日期时间、识别码、数据传输来源的单位 (公司) 名称。
- 研究 (Study) - 识别码和研究名称，以及数据传输是增长型还是累积型。
- 研究中心 (Site) - 研究中心的识别码。
- 研究者 (Investigator) - 研究者的识别码和名字。
- 受试者 (Subject) - 随机化处理之前和之后的受试者识别码 (在可能的情况下，应有一个额外的受试者识别码)、受试者名字首字母、受试者性别 (以及性别代码，可能的话)、受试者出生日期、受试者种族 (以及种族代码，可能的话)。注意：当收集受试者识别码时，应遵循当地关于受试者隐私的法规。
- 访视 (Visit) - 咨询的名称、咨询的识别码、咨询的号码，咨询是否有预约、咨询是医生要求的还是重复试验亦或受试者参与试验的提早结束。
- 接收 (Accession) - 实验室所传输的数据的名称和识别码、为受试者就诊而准备的工具的识别码、对记录最近的修改的本地 (和世界) 日期和时间。
- 记录拓展类型 - 详细记录是否有对基础 LAB 模型进行任何的拓展，如下文所述。
- 基础样本 - 在咨询过程中使用到的每一个工具的识别码、实际的和预定的从机构收集样本的日期时间、样本收集的实际时间与预定时间的偏离、样本到达实验室的本地 (和世界) 日期和时间、样本条件、实验室与研究者的

的评论、样本识别码、样本名称（比如：血液、尿液）、样本收集时受试者的年龄以及单位、受试者在样本收集时的禁食情况。

- 基础系列 - 每一个试验所属的试验系列或分组的名称和识别码。
- 基础试验 - 实验室的名称和识别码、研究中心所认定的试验名称和识别码、实验室所认定的名称和识别码、观测指标识别符逻辑命名与编码系统（LOINC）的代码和代码列表识别符、试验的状态（完成、没有实施或者是取消）、试验的备注、试验的本地（或世界）时间、试验的类型（研究型的试验、非研究型的试验和非预定的研究试验）。
- 基础结果 - 这个层次包括了 32 个字段，涵盖了所有试验结果名称、代码、参考值范围、单位、结果、状态、毒性评分、标记、报告时间和报告类型。

拓展

除了LAB基础模型之外，还有若干用于专门实验室数据的拓展。这些已被发表或正在开发的拓展包括：

- 微生物学
- 药物基因组学
- 心电图解读
- 样本处理
- 编辑和数据查询功能

请访问<http://www.cdisc.org/standards/index.html>获取更多关于LAB标准的信息，包括一个用来下载最新版本的链接。

操作数据模型 (ODM)

最初ODM标准由CDISC于2002年发布，关注于数据的结构，而不是命名规则。ODM标准旨在“……支持临床试验中点对点的数据流，从操作型数据库到数据分析再到按规定提交数据。ODM扮演的角色是将从多个获取点收集的数据传输到一个操作型数据库，同时也应用在数据的交换和存档方面。”除提供一个运载数据的标准格式以外，ODM的灵活性使得在电子数据采集（EDC）系统中自动生成电子病例报告表成为了可能。

ODM使用XML来创建具有以下四个主要元素的文件：

- 研究信息，比如研究的名称和元数据
- 管理信息，比如用户、机构和研究的授权
- 参考数据（比如试验的正常值）
- 从研究中获得的临床数据

支持的数据格式

ODM的设计是中立于供应商和独立于平台的，支持包括整数、小数、文本、布尔逻辑、用十六进制编码的二进制、Base64二进制、日期和时间、局部日期和时间、间隔、持续时间和其他更多的数据格式。

请访问<http://www.cdisc.org/standards/index.html>获取更多关于ODM标准的信息，包括一个用来下载最新版本的链接。

研究数据制表模型 (SDTM)

第一版可用于部署的SDTM由CDISC于2004年发布，规范了要提交给监管机构的制表数据的组织、结构和格式。制表数据集包括了从一项临床研究中收集的数据，不应与其他三种要提交的数据采用同一种方式处理（也就是分析数据集、患者描述和列表）。美国食品和药物监督管理局（FDA）强烈建议使用SDTM来提交制表数据，但是没有强制要求使用。

变量分类方案

根据SDTM，每一个变量，也就是通常情况下数据中的一列，可以根据其**角色**而分类。角色决定了在描述一个观察时应传递何种信息。变量可以分成五类：

- **识别符变量** - 用来识别研究、受试者（每个人或动物）、域和记录的顺序号码。
- **主题变量** - 特指根据一项观察的具体情况确定的关注点（比如一项试验的名称）。
- **计时变量** - 描述一项观察的计时情况（比如开始日期和结束日期）。
- **限定符*变量** - 包括描述一项观察的结果或者额外特性的额外阐述性文本或数值（“额外”这里指比如像单位或者是描述性形容词）。具体到某一个领域以及观察的类型，量化的表单会发生变化。
- **规则变量** - 用于试验设计（Trial Design）模型中，表达一种算法或者是可运行的方法，定义开始、结束或循环的条件。

*SDTM进一步把限定符变量细分为五个子类目，包括分组量化符、结果量化符、同义词量化符、记录量化符和变量量化符。请查阅《SDTM实施指南》获取关于量化符的更多信息。

标准领域

SDTM包含了下列六个类目的领域及其相对应的代码：

- 特殊用途领域
 - 人口统计学（Demographics, DM）
 - 备注（Comments, CO）

- 受试者元素 (Subject Elements, SE)
- 受试者访视 (Subject Visits, SV)
- 干预/治疗
 - 合并用药 (Concomitant Medications, CM)
 - 药物暴露 (Exposure, EX)
 - 物质使用 (Substance Use, SU)
- 事件
 - 不良事件 (Adverse Events, AE)
 - 处置 (Disposition, DS)
 - 病史 (Medical History, MH)
 - 方案偏离 (Protocol Deviations, DV)
 - 临床事件 (Clinical Events, CE)
- 发现
 - 心电图测试结果 (ECG Test Results, EG)
 - 入选与排除 (Inclusion/Exclusion, IE)
 - 实验室测试结果 (Laboratory Test Results, LB)
 - 体格检查 (Physical Examination, PE)
 - 问卷 (Questionnaires, QS)
 - 受试者特征 (Subject Characteristics, SC)
 - 生命体征 (Vital Signs, VS)
 - 药物计数 (Drug Accountability, DA)
 - 微生物样本 (Microbiology Specimen, MB)
 - 微生物敏感性试验 (Microbiology Susceptibility Test, MS)
 - 药代动力学浓度 (Pharmacokinetic Concentrations, PC)
 - 药代动力学参数 (Pharmacokinetic Parameters, PP)
 - 发现结果 (Findings About, FA)
- 试验设计域
 - 试验分组 (Trial Arms, TA)
 - 试验元素 (Trial Elements, TE)
 - 试验访视 (Trial Visits, TV)
 - 试验入选与排除标准 (Trial Inclusion/Exclusion Criteria, TI)
 - 试验总结 (Trial Summary, TS)
- 特殊用途关系数据集
 - 补充限定符 (Supplemental Qualifiers, SUPQUAL)
 - 相关记录 (Related Records, RELREC)

SDTM实施指南 (SDTMIG)

CDSIC亦发布了一个实施指南来补充SDTM。这个指南可用于指导制表数据集使

用何种格式、组织和结构。任何使用SDTM的单位都应利用好这份指南。

关于SDTM及其实施指南的更多信息，请访问

<http://cdisc.org/standards/index.html>，包括一个下载最新版本的链接。

分析数据集模型 (ADaM)

ADaM由CDISC于2004年发布，作为一个标准模型，其旨在规范如何创建提交给监管机构的分析数据集。读者可以把ADaM理解为SDTM的一个延伸。ADaM提议了分析数据及其内容、结构和元数据，包括分析数据集元数据、分析变量元数据、分析结果元数据。这个标准还给出了采用ADaM创建的数据集的样本。

分析数据集的四大原则

ADaM标准基于以下四大原则：

- 分析数据集应当使得沟通更为清晰，降低沟通中含糊不清的语义
- 分析数据集应当能够被当前可用的软件使用
- 分析数据集应当连接到机器可读的元数据
- 分析数据集应能马上用于分析

ADaM实施指南

跟SDTM一样，CDISC也为ADaM起草了一份实施指南。这份实施指南用于指导分析数据集的格式、组织和结构。任何使用ADaM的单位都应利用好这份指南。

关于ADaM及其实施指南的更多信息，请访问

<http://cdisc.org/standards/index.html>，包括一个下载最新版本的链接。

电子通用技术文档 (eCTD)

eCTD标准由ICH制定，用于为药物研究提交文档提供一种标准的格式。不像在临床研究中使用的一些标准，eCTD更多的关注数据和文档结构，而不是命名规则。eCTD非常倚重XML中的文档类型定义（DTD）。这些DTD用来为每一个eCTD创建一个详细的分层文件夹结构。

除了一个eCTD结构之外，此标准被设计为支持高层次的功能性需求。这方面的一些要求包括复制粘贴功能、浏览和打印文档、拥有带注释的说明文档和可以输出到数据库。一个eCTD应能允许用户在不同的应用之间搜索，并允许在eCTD和所有随后的修订版本内导航。

eCTD模组

每一个eCTD包括五个模组，其中的四个对于所有国家和地区是一样的。第一个模组可能会根据不同的ICH地区而异。

- 1、地区管理信息和处方信息 – 模组一包括了可能会因国家和地区而异的管理性信息和表格。
- 2、通用技术文档总述 – 模组二包括了对模组三、四和五的总述。
- 3、质量 – 模组三提供了关于被研究的治疗方案的详细信息，以及产品开发和生产流程的细节。
- 4、非临床研究报告 – 模组四提供了详细的药理学、药代动力学和毒理学信息。
- 5、临床研究报告 – 模组五包含研究结果，包括与研究背景、开发思路、效用、安全性、效益和风险相关的数据。

eCTD已经成为了欧盟、美国、加拿大和日本推荐使用的数据提交格式，可能会在不久后变成强制要求。很多公司销售eCTD提交解决方案，但是更多免费信息可访问<http://www.fda.gov/cder/Regulatory/ersr/ectd.htm>。

HL7 标准

虽然HL7并不是设计用于临床研究的标准，但是随着医院中电子病历的日益普及，促进着临床数据管理员熟悉下列HL7标准。

- 参考信息模型（RIM） – 这个标准提供了可用于不同单位和平台的结构、命名和编码规则。
- 临床上下文对象工作组（CCOW） – 这是一个独立于供应商的标准，旨在使不同计算机应用之间可以更为高效地通信。
- 临床文档架构（CDA） – 这个标准是以 RIM 为基础的，使用 XML 来制待交换的临床文档编码、结构和语义。

关于HL7标准的更多信息，请访问<http://www.hl7.org/>，包括一个下载最新版本标准的链接。

未来方向

鉴于当前存在的大量标准，我们的最终目标是要使这些标准的互操作性达到这样的程度：即所有与健康相关的数据都可以轻松地在不同的研究人员和单位（公司）之间分享。美国国家癌症研究所（NCI）、FDA、HL7和CDISC正在通力合作，创建生物医学研究集成主题组（BRIDG）模型。这个标准正在融合到HL7和CDISC标准的设计中，以减少潜在的错误，简化数据由医护人员流向临床研究人员的过程。

CDISC正在创建一个方案表达模型（PRM）。这个模型将识别、定义和描述超

过300个通用的研究方案元素，映射这些元素到BRIDG模型中的元素。PRM模型意在作为一个标准被用于设计一项研究、选择研究中心、开发数据收集工具和描述一个分析计划和研究过程。

FDA正在试点一个叫做总述技术文档（STED）的标准项目，作为一个经协调的已经被世界各地监管机构认可的医疗设备来提交数据的格式。更多关于这个试验项目的信息，请参阅

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/SummaryTechnicalDocumentSTEDPilotProgram/default.htm>。FDA已经公布了eSubmitter，这是一个标准化的工具，是医疗设备和放射医疗中心（CDRH）电子提交项目的一部分。eSubmitter项目来自于CDRH两个非常成功的试验项目（eLaser 和Turbo 510(k)）。FDA eSubmitter是一个经过改进和拓展的包含多种提交类型的软件包，现在研究申办者以及某些特定设备、放射医疗、受法律监管的血液制品的生产商可以自愿使用。和其他尝试一样，其目标是提高依法提交数据和核查流程的效率。更多信息，请访问

<http://www.fda.gov/ForIndustry/FDAeSubmitter/default.htm>。

另一个有趣且不断在发展的项目是美国国家癌症研究所癌症生物学信息网格（caBIG®），其旨在通过利用共享的专家意见和大规模跨专业的数据来简化合作（所需的投入），加快癌症研究的进展。caBIG的四个重要原则 - 开放访问途径、开放开发、开源和结盟 - 已经指导了以下内容的开发：可互操作的软件、数据标准和一个相信可以提高基础以及临床研究的计算基础结构。尽管原来只是为癌症研究设计的，但将来caBIG项目可以拓展到其他治疗领域，作为改善合作、数据分享和患者治疗效果的模型。更多信息，请访问<https://cabig.nci.nih.gov>。

在医学研究中使用的标准为更加高效的研究活动做出了贡献。它们的成功引起了人们对标准制定的巨大兴趣，大量新的和修改过的标准应运而生。要时刻跟进那些影响临床数据管理的标准是一个挑战。一个有效策略便是访问那些参与标准制定的单位的网站，了解最新进展。

推荐标准操作规程

- 病例报告表的设计（CRF Design）
- 数据库的设计（Database Design）
- 医学编码（Medical Coding）
- 数据传输（Data Transfers）
- 注册提交（Regulatory Submissions）

参考文献

1. HL7 (Health Level 7) Web site. Available at: <http://www.hl7.org/>. Accessed November 24, 2008.
2. CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) Web site. Available at: <http://www.cdisc.org/about/index.html>. Accessed November 24, 2008.
3. Bassion S. The CDISC Lab Model: Saving Users Time and Money. *Applied Clinical Trials*. Walnut Creek, CA: The Biotech Communications Group; 2005.
4. Iberson-Hurst D. The CDISC Operational Data Model: Ready to Roll? *Applied Clinical Trials*. Walnut Creek, CA: The Biotech Communications Group; 2004.
5. Aerts J. CDISC Standards Energize EDC. *Applied Clinical Trials*. Walnut Creek, CA: The Biotech Communications Group; 2006.
6. CDISC Submissions Data Standards Team. *Study Data Tabulation Model: Version 1.1*. Austin, TX: Clinical Data Interchange Standards Consortium; 2005. Available at <http://www.cdisc.org/models/sdtm/v1.1/index.html>. Accessed November 24, 2008.
7. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *ICH M2 EWG Electronic Common Technical Document Specification*, V. 3.2, Feb 2004.

扩展阅读

CDISC Analysis Dataset Modeling Team. *Analysis Data Model: Version 2.0*. Austin, TX: Clinical Data Interchange Standards Consortium; 2006. Available at <http://www.cdisc.org/models/adam/V2.0/index.html>. Accessed November 24, 2008.

CDISC CDASH Core and Domain Teams. *Clinical Data Acquisition Standards Harmonization (CDASH)*. Austin, TX: Clinical Data Interchange Standards

Consortium; 2008. Available at.

<http://www.cdisc.org/standards/cdash/index.html>. Accessed November 24, 2008.

CDISC Operational Data Modeling Team. *Specification for the Operational Data Model (ODM) Version 1.3*. Austin, TX. Clinical Data Interchange

Standards Consortium; 2006. Available at

<http://www.cdisc.org/models/odm/v1.3/index.html>. Accessed November 24, 2008.

章节修订历史

发布日期	备注
2009年7月	初次发布。

此页无正文。

数据收集工具的设计和开发

2010年10月

摘要

尽管临床数据可以通过各种不同的工具来收集，但是病例报告表是最常用的数据收集工具。病例报告表可以是纸质或是电子形式的，包括给患者使用的表格和给医护人员使用的表格。本章提供了病例报告表设计方面的指南，强调依照研究方案进行精确、一致和合乎逻辑的数据收集。这里讨论的设计与开发流程突出了病例报告表的清晰和易用的重要性。本章另外讨论了参考性问题、数据冗余、逻辑核查、标准、病例报告表填写指南，以及临床试验采用纸质病历报告表、电子数据采集和/或患者报告结果收集数据方式的电子数据采集。

简介

虽然研究方案可以说是在临床研究中最重要文件，但病例报告表（CRF）也同样非常重要。因为CRF是数据收集中最常用的工具，必须非常仔细来确保每一份CRF都根据研究方案准确而一致地收集数据。一份能够提供有用信息的结构良好的CRF能够简化数据库设计、数据试验流程以及统计分析所需的数据处理。用来收集数据的工具的质量，首当其冲地影响研究数据的质量。如果没有准确地收集研究方案中写明的数据点，则不可能进行有意义的研究结果分析。因此，必须高度重视CRF的设计、开发和质量核查流程。

人用药物注册技术要求国际协调会议（ICH）的《行业指南：E6临床试验质量管理规范》（Guidance for Industry: E6 Good Clinical Practice）对“病例报告表”的定义为：“指印刷的、光学的或电子文件，用来记录必须向申办者报告的、试验方案所要求的每位受试者的全部试验资料。”本章讨论了在CRF设计、开发、质量核查方面的考量，包括使用纸质CRF、电子数据采集（EDC）和/或患者报告结果（PRO）的研究的不同。由于CRF涉及临床数据管理（CDM）的很多方面，需要参考本章列出的《临床数据质量管理规范》（GCDMP）的其他章节来获得更深的信息。

范围

本章重点讲述CRF的设计与开发，将侧重于以下内容：有依赖关系的问题（参考性问题）、冗余、逻辑核查、标准、病例报告表填写指南，以及临床试验采用纸质病历报告表、电子数据采集和/或患者报告结果收集数据方式的电子数据采集。关于实验室数据以及从外部数据传输获得的数据，请参阅GCDMP的“电子

数据采集 - 概念和研究启动”、“电子数据采集 - 研究实施”和“电子数据采集 - 研究收尾”章节。更多关于PRO数据的不同收集方式的信息，请参阅GCDMP的“患者报告结果”章节。

虽然本章所讲述的有些内容并非数据管理员的直接职责，但是数据管理员必须对相关要求保持持续的关注，确保这些工作是按照其单位（公司）、监管机构和临床试验质量管理规范要求的原则和标准来完成的。

最低标准

- 按照研究方案之规定设计 CRF，收集数据。
- 记录 CRF 设计、开发、审批和版本控制的过程。
- 在招募受试者之前，对试验机构工作人员关于试验方案、CRF 填写指南和数据提交的流程的培训要记录在案。
- 确认那些以引用独立来源的评分工具为基础的 CRF（比如，健康状况问卷、贝克抑郁量表等）已被授权使用，并遵循规定的格式或版权要求。
- 确保在招募受试者前，CRF 在各个试验机构已可用。

最佳实践

- 建立和维护一个包含标准表格和相关逻辑核查（CRF、CRF 填写指南、受试者日记等）的库。
- 由一支跨专业的团队来参与 CRF 的设计和审核。数据录入人员、生物统计师、内部研究团队以及临床工作人员可能能够提供有价值的观点，来帮助优化 CRF。
- 设计 CRF 时应考虑安全性和有效性终点指标。查阅研究方案，咨询生物统计师或者复查统计分析计划（SAP）（如有）来确保所有重要的研究终点都被收集到。
- 确保 CRF 的问题、提示和使用说明清晰、简洁，在可能的情况下尽量保持与 CDSIC（CDASH）标准一致。
- 从使用 CRF 人员的数据流的角度来设计 CRF，另外要考虑研究的步骤。
- 在可能的情况下，避免在 CRF 里使用参考性问题和冗余数据点。如果需要用到冗余数据收集来获取数据的可信度，则这些重复的数据测量应当通过独立的方式进行。
 - 使用无碳复写纸（NCR）或者其他方式来确保利用纸质 CRF 收集数据时准确复制。

设计和开发流程

像临床研究的其他方面一样，通过跨专业的方法来设计和开发CRF可以达到最好的效果。临床数据管理员、统计学家、临床工作人员、药物警戒和注册人员会帮助确保通过CRF收集来的数据符合该研究各个方面的要求。这种合作的方式需要全面考虑需要收集什么数据，以及数据会被如何使用，来满足研究目标。

为确保在研究方案中列出的数据收集策略是合理和可实现的，需要在研究方案定稿前考量CRF的设计。但是，对于一个被委托开发CRF的合同研究组织（CRO）来说，这并不一定可行。在CRF开发流程中，可能会很明显地发现某些数据点并不如原来预期的那样容易量化。如果CRF是在研究方案定稿后开发的，任何不合需求或难以获得的数据点都可能需要借助研究方案修正稿来改正。如果研究方案和CRF可以同时设计，两者的质量都可以通过持续的沟通和反馈而得以提升。

所有CRF都应包括某些特定的元素。所有的数据都应当归属于某一个受试者，所以每一份CRF都应准确地把数据和受试者联系在一起。每一个单独的或者分开浏览的部分都应当有识别符来唯一地识别收集在这一部分的数据。以引用独立来源的评分工具为基础的CRF（比如，健康状况问卷、贝克抑郁量表等），可能要求在使用前先获得一个特殊的版权许可，以及遵循规定的格式或在CRF上显示特定的版权信息。所有CRF也应提供研究者签名，表明研究人员及时对数据审核及可能的数据更改。

CRF收集来的数据将会被最终整理用于统计分析，所以使用标准的数据结构有助于促进数据集成。虽然临床数据库会影响数据集的结构，但是在一种通用结构的表格上收集数据可以避免日后进行转换的需要。为了促进这种连续性，一些单位（公司）拥有标准化的研究方案模板、CRF、数据库结构、核查流程和报告表格。

清晰和易用

CRF的填写常常受到人为错误的影响。增强一个CRF的易用性以及清晰性可以提高从CRF那里收集来的数据的质量。处理好一系列的因素可以确保一份CRF是易于理解和使用的。

这些因素包括但不限于：

- CRF 布局
- 措辞
- 编码
- 尽量减少使用指示性问题

- 尽量减少冗余
- 考虑不同收集策略之间的差异（比如纸质 CRF 与电子 CRF 与 PRO）

除了需要使CRF对于填写人员来说易于理解之外，CRF收集来的数据同样应是易于理解的。因此，CRF上的所有问题都应仔细斟酌，看看是否有意义含糊的地方。

比如，如果有一个关于症状的多选题，每一种症状前有一个选择框，我们可以有两种方式来理解那些没有被打钩的选择框：没有出现这些症状或者是填表人员略过了这个部分。但是如果每一种症状前都有两个选择框 - “存在”和“不存在”，那么可能的意义模糊就会不存在了。同样，很多问题都可以通过增加选项“不适用”或“未知”来去除模糊性。

布局

CRF的数据字段应当安排得清晰并且容易填写。在考虑将要使用的临床数据管理系统（CDMS）的限制的基础上，逻辑上相关的数据应尽可能地归在一起。多选题比自由文本更好，但如果要使用自由文本，应确认那个字段提供充足的空间让填表者记录信息。

对于一项研究中使用的所有CRF，要保持相近答案选择的顺序的一致。比如，“无”、“不适用”或者“其他”在可选答案中的位置应当是不变的。同样，所有“是/否”类的问题，可选答案中“是”与“否”的顺序应是一样的。所有的问题都应指明是多选题还是单选题。

CRF的布局，应保持格式的统一，包括字体和色彩（如适用），并考虑表格的用途。表格各部分的顺序应当遵循填表人员的工作流。比如，由机构工作人员填写的表格可能看上去会与受试者填写的表格有很大的不同。如果一份CRF是依据其他原始文档来填写的（比如，病历），则CRF各部分的顺序应当与原始文档差不多，以帮助信息的转录。如果一份CRF是要让每一个受试者每三个月完成一次，则每一次都应提供一份做好该次标记的单独的CRF，以减少重复或模糊数据的可能。

措辞

所有的问题与提示都应尽可能简洁、明确和清晰，确保CRF从不同的人（受试者、机构工作人员等）那里收集来的数据是完整的和可比较的。切忌使用诱导性的问题，并且如适用，采用肯定语气来避免使用否定语气可能带来的困惑。比如，使用“受试者是否有遵循指南？”，而不是“受试者是否没有成功地遵循指南？”。

在可能的情况下，应采用可以直接测量而获得数据的问题而不是对这些原始

数据的解读。比如，对于高血压，尽量收集受试者的血压范围、持续时长、或者是对于这项症状的特定治疗的数据，而不是直接问“受试者有高血压吗？”

需要再强调一次，措辞应当从填表人员的角度来考虑（比如机构工作人员和受试者）。

对回答进行编码

因为很大一部分数据在分析或者报告前必须进行编码，所以在可能的情况下数据要以编码好的格式来收集。编码的例子包括对于多选题和“是/否”类问题，每一个可能的选项都会有一个特定的代码。小心使用多项选择的答题编码，需核查选项总数，同时鼓励填表人员至少选择一个答案。在可能的选项都是已知的情况下，选项设置成选择列表更为方便，编码后不会影响答案的分布。

理想情况下，CRF的设计应当可以使机构工作人员仅仅通过选择、打钩就可以完成填表。最好的情况是机构工作人员根据来源文档和对受试者的熟悉程度来选择正确答案。这种方式可以使错误最少化，并减少数据处理的时间。除了为安全性问题（比如不良事件）提供详细信息，自由文本很少是有用的。

指示性问题

参考性问题是针对一个或多个问题的回答（或不回答）是依照对另一个问题的回答来决定的。一个例子就是：“受试者是否有生育的可能？如果有，受试者是否同意在研究期间使用可接受的避孕药？”

这种类型的问题设置了一种依赖关系，要求对这两层关系上的问题都正确地填写。因为这种依赖关系的存在，参考性问题会对CRF的设计和维护构成问题。比如，在CRF的修订中，某一层上的问题可能会被删除，而另一层的问题则被保留。

参考性问题也可能对CRF的填写构成挑战。如果填写指南不够清晰，受试者或者研究中心工作人员可能不会回答一组参考性问题里所有层次的问题，这会造成不必要的质疑。为使这些可能的混淆最小化，参考性问题只有在谨慎考虑后才能使用。填写指南需要说明填表者应跳转至哪一题继续作答，而不是只是说要跳过哪些题。它们应当清晰地结合在一组，跟其他问题或提示分开。CRF布局中，参考性问题不应远离与它有依赖关系的另一个问题。

最小化冗余

基于同种测量的数据不应收集超过一次，否则会给研究中心工作人员带来不必要的工作，使得不得不核查冗余数据点之间的一致性，使得临床和数据管理团队的工作量增加。因为由不同的团体在不同的时间计算的一些数值可能会带来不一致

性和错误，通常我们应当更倾向于收集原始数据，而不是收集计算后的值。而且原始数据更容易从来源资料那里得到核实。比如，一份CRF不应当让研究中心工作人员计算BMI（体质指数），因为BMI可以让统计人员在分析数据的时候通过记录的身高和体重更有效率地计算出来。CRF也应允许各中心使用它们在每一天工作中习惯使用的单位（比如英寸、厘米、英镑、千克）来记录数据。需要的话，这些数据可以由数据管理团队在逻辑核查的时候或者是由统计人员在数据分析的时候，进行转换。

当然也存在需要使用冗余数据来核实数据可信度的情况，特别是当其他方法都不具备操作性的情况下。此时，这些测量数据应当通过相互独立的方法来获取。例如，在同一次就诊中，可以进行两种妊娠检查，但是要基于不同类型的样本（即血液样本和尿液样本）。如果两个检查都有一样的结果，就可以认为数据是可信的。

一些数据，比如不良事件或者是合并用药，可能会通过日志而不是单独的CRF来获得。这时候需要仔细考虑如何减少冗余数据。

纸质CRF的特点

如果一份纸质CRF设计、组织或者是打印得很糟糕，因为问题被忽略，产生数据缺失的可能性更大。避免这样的隐患可以大幅减少问题被忽略的几率。比如，CRF应当单面打印且使用清晰可辨的字体大小。尝试把过多的问题挤到一页中会导致一些问题被漏答，因为这样的页面对于人眼来说太过拥挤，不容易看清不同的题目。应使用原版的CRF来收集数据，而不是复印的CRF。因为复印和传真的CRF不那么清晰，而且会裁减掉页面的部分内容。

纸质CRF应当包括某些设计元素。比如，每一页CRF都应注明页数以及CRF总页数，这样可以减少某一页被不小心漏填的可能性。每一页CRF也应清晰地关联到正确的研究中心、受试者、某一次随访以及跟踪调查（如适用）。

当需要在纸质CRF上记录日期信息时，需要清楚说明要使用何种日期格式（也就是说“月/日/年”（mm/dd/yyyy），还是“日/月/简写年”（dd/mm/yy）），特别是对于那些在多个国家或地理区域进行的研究。但是，日期在理想情况下应当参照CDASH标准中的格式，使用3个字母缩写来表达月份（dd/mm/yyyy），避免不一致的日期格式可能带来的困扰。另外，应考虑如何在精确日期未知的情况下录入部分日期，也是非常重要的。当需要记录时间的时候，它们应被记录成24小时的格式（HH:MM）。其他单位（也就是说，千克还是英镑，厘米还是英寸）也应被清晰地确定。

电子数据采集（EDC）的特点

EDC系统使用电子CRF（eCRF），可以提供很多功能，帮助避免在纸质CRF中的一些问题的出现。比如，电子CRF可以让填表人员在一个弹出日历里选择日期，避免录入不一致日期格式的可能。需要注意的是，如果使用弹出日历，如何在精确日期未知的情况下录入部分日期仍然是一个需要解决的问题。电子CRF还可以把给一个受试者的多个页面组在一起，使得受试者和/或研究中心识别符在每一个模块中只需要录入一次，从而避免因不一致的受试者或研究中心识别符所带来的潜在错误。在EDC中编写好的系统逻辑核查程序可以在数据录入时就实时核查数据，给数据录入人员提供即时反馈，为及时修正数据提供了机会。纸质CRF则只是默默地接受这些错误，直到它们被临床监查员或者数据管理员发现。

但是电子CRF必须考虑另外一些不适用于纸质CRF的因素。比如，电子CRF应当全面地测试，确保其功能按预期运作，并符合法规要求。

在设计纸质CRF时会遇到很多困难，而电子CRF有时候则可以通过动态的表格来解决这些问题。一些EDC系统允许通过编码或者是逻辑核查来动态地增加内容。比如，除非在基本信息里所选择的性别是女性，否则一个关于妊娠检查的表格不会出现。

电子CRF提供了使用键盘上的tab键按照规定的顺序完成所有字段的功能，这可以帮助减少漏答某问题的可能。更多关于电子CRF的设计信息，请参阅GCDMP的“电子数据采集 - 概念和研究启动”章节。

患者报告结果的特点

由患者直接报告的信息被称为患者报告结果（PRO）。这类型的数据对于那些尝试使用等级评定和问卷来量化受试者主观感受（比如疼痛程度或生命质量）的研究来说非常重要。因为这些数据是由受试者自己而不是受过培训的研究中心工作人员来记录的，收集这些数据的工具与那些设计给研究工作人员填写的CRF是不同的。

因为这些研究受试者不会经过和研究中心工作人员一样严格的培训，收集PRO的CRF的问题和指南的措辞应当对受试者人群来说是清晰的、易于理解的。这些CRF应当避免使用任何可能会被认为是临床研究行业的通用术语。

一些PRO数据可能会通过以引用独立来源创建的评分工具（比如，健康状况问卷、贝克抑郁量表等）为基础的CRF来收集，在这种情况下需要维护工具的可信度。如果需要对内容或格式进行变更，应当商议其依据以确保工具的可信度没有因为这些变更而降低。要保留关于这些变更和可信度评价的文档。另外，确认所有必

要的授权和版权要求都已被满足。

纸质CRF可以用来收集PRO数据，但是PRO数据同样可以通过很多电子工具来收集，通常被称为ePRO。更多关于PRO数据收集的信息，包括纸质PRO或ePRO在使用上的各种考量，请参阅GCDMP的“患者报告结果”章节。

逻辑核查

无论CRF设计得多好，逻辑核查都应被编程进数据库或临床数据管理系统（CDMS）中。逻辑核查是为了确保数据的完整性，通过留意那些超过预期范围、不一致、不符合逻辑或者矛盾的数据来提高数据质量。当数据满足一个预设的逻辑核查标准后，一个提示旗（flag）或警告会提示临床数据管理员仔细核查某个数据点以确保那个数据点的准确。

虽然大部分逻辑核查不会因为研究是基于纸质工具还是电子工具而有所不同，但是还是存在一些差异的。比如，基于纸质工具的研究会更加关注潜在的转录错误。更多关于逻辑核查的信息，请参阅GCDMP的“逻辑核查设计原理”章节。

核查和质量控制流程

在用于收集研究数据之前，所有CRF都应经过质量控制核查。和CRF的设计流程一样，核查流程亦应当有各方的参与。最为重要的是，CRF应当连同研究方案一起被仔细核查，确保所有由研究方案列出的数据都被收集到。除了要让那些参与CRF设计的各个团队参与核查之外（比如，统计人员、临床操作人员、安全性监查人员和注册人员），某几种类型的CRF（比如，翻译）可能需要专门的质量控制核查。

- 翻译成多种语言的CRF（包括盲文）应当被仔细核查以确保其翻译与原文对等。一种确保这种对等的方法是让一组人员把CRF翻译成目标语言，再让另一组人员把其翻译回原语言，与原版进行对比。
- 对于引用独立评分工具收集PRO的CRF，可能需要核查这些评分工具的来源，特别是当对这些工具进行修改或者是翻译的时候。
- 纸质CRF在打印之前应当仔细核查样本，这个样本应当使用将要用来打印的纸张大小来准备（标准纸张大小因地区而异，同样地，要考虑用来存放、提交、传真或者复印这些表格的笔记本、文件夹或者其他使用情景）。在打印完后，需要仔细核查纸质CRF以确保质量是可接受的，此后方可移送给各研究中心。

- 对于电子 CRF，应当进行用户验收测试（UAT）来确保 CRF 满足那些要录入数据的用户的要求。开展 UAT 的团队应当包括数据库开发人员、临床监查员、数据管理员和/或数据录入人员。
- 电子 CRF 的核查可能要求数据管理员、程序员或者其他信息技术工作人员的参与来确保 CRF 经过合理的核查。关于电子 CRF 核查的更多信息，请参阅 GCDMP 的“数据库验证、编程与标准”章节。

CRF设计中的标准

使用标准可以大幅减少CRF开发所需的费用和时间。一些单位（公司）会创建和维护一个标准的CRF模板库以及相关的逻辑核查，使得CRF可以很容易地被修改，满足每一项研究的需要。除了单位（内部）标准化的CRF外，影响CRF设计的标准还来自于很多其他来源。

- 可能影响 CRF 设计的法规标准，特别是关于数据保密或者是翻译成多种语言的 CRF。
- 对于使用 EDC 的研究，特定软件平台的标准常常会影响 CRF 设计。

《临床数据获取协调标准》（CDASH）

2008年10月，CDISC首次发布了CDASH，旨在标准化CRF上使用的数据收集字段。CDASH标准提供了一系列数据收集字段，划分成16个主题领域，旨在适用于各类临床试验，而不管其是何种治疗领域或者是处于（药物）开发的哪一阶段。更多关于CDASH和其他影响临床数据管理标准的信息，请参阅GCDMP的“临床研究中的数据管理标准”章节。

CRF填写指南

为了确保CRF被正确地填写，所有CRF都应当包含清晰的填写指南。这些指南不仅可以用于培训临床试验研究中心工作人员，而且可以帮助临床监查员核查填写好的表格。在很多情况下，CRF填写指南的内容可能会包括关于修改或变更数据的可行办法。

填写指南应当考虑数据收集的方法（纸质还是EDC），并为填写CRF的工作人员量身定做。由受试者填写的CRF与由研究人员填写的CRF，它们的指南看上去可能会差别很大。另外，纸质CRF通常使用打印出来的CRF填写指南，而EDC系统可能会使用在线帮助页面来代替印刷版。更多信息，请参阅GCDMP的“CRF填写指南”章节。

CRF变更控制和版本控制

任何时候对CRF进行改动，需要获得合适的授权，咨询相关工作人员（包括统计人员、临床人员、注册人员等），并且对所有的变更做好清晰的记录。各修订版的CRF都应包含一个清晰可识的版本号或编码。不同的单位（公司）版本控制策略差别很大，但是任何成功的版本控制策略都应清晰地识别正确的CRF版本序列。当要修订CRF时，需记录变更及变更原因。如果CRF在研究进行过程中有改动，确保全部的研究中心都使用最新版本的CRF来进行后续的数据收集工作。

数据保密

虽然每一份CRF都必须正确地反映被收集数据的受试者的情况，CRF必须避免收集那些可以直接或间接识别一个受试者的数据。可以识别某一受试者的数据的例子包括但不限于受试者姓名、首字母缩写、地址或遗传信息。每一个受试者都应被赋予一个用于在该研究中识别该受试者的唯一编码，这个过程不得有损受试者的隐私。更多关于临床研究中的隐私问题，请参阅GCDMP的“数据保密”章节。

未来方向

GCDMP的“外部数据传输”章节描述了那些在当前直接传输到临床研究数据库的数据。这些数据可能来自交互式语音应答系统（IVRS）、诊断影像设备或者ePRO设备。随着越来越多的医生和医院开始使用电子病历（EHR），越来越多的简化临床数据收集的机会涌现出来。一些公司已经在开发可以集成EHR数据和临床研究数据的应用。有一种办法被称为“用于数据获取的检索表格”（RFD），这种方法可以省去当前把医生的受试者病历卡传输到临床研究数据库的步骤（比如由监查员在到访某研究中心时进行原数据核实），简化数据获取流程。因为数据处理的每一步都有可能产生错误，RFD很快就会为改善数据质量做出很大的贡献，同时减少研究费用和时间。

推荐标准操作规程

- CRF 设计
- CRF 开发
- CRF 质量保证
- CRF 审批流程
- CRF 版本控制流程
- CRF 相关培训

参考文献

1. International Conference on Harmonisation. *Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice*. 2nd ed. London: Brookwood Medical Publications; 1996.
2. Spilker B. *Guide to Clinical Trials and Developing Protocols*. New York, NY: Raven Press; 1984.

3. Califf RM, Karnash SL, Woodlief LH. Developing systems for cost-effective auditing of clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1997;18:651 - 660.
4. Proschka S. *Practical Guide to Clinical Data Management, Second Edition*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007.
5. Calvert WS, Ma MJ. *Concepts and Case studies in Data Management*. Cary, NC: SAS Institute Inc; 1996.
6. Code of Federal Regulations, Title 21, Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures. Washington, DC: US Government Printing Office; 1997.
7. US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2007.

扩展阅读

本章使用的术语可查阅《临床数据质量管理规范术语表》。

CDISC CDASH Core and Domain Teams. *Clinical Data Acquisition Standards Harmonization (CDASH)*. Austin, TX. Clinical Data Interchange Standards Consortium; 2008. Available at http://www.cdisc.org/stuff/contentmgr/files/0/9b32bc345908ac4c31ce72b529a3d995/misc/cdash_std_1_0_2008_10_01.pdf. Accessed April 23, 2010.

Kyung-hee Kelly Moon. *Techniques for Designing Case Report Forms in Clinical Trials. Considerations for Efficient Data Management and Statistical Analysis*. ScianNews Vol. 9, No. 1; Fall 2006.

McFadden E. *Management of Data in Clinical Trials*. New York: John Wiley & Sons; 1997.

Pocock SJ, ed. *Clinical Trials: A Practical Approach*. 1st ed. New York: John Wiley & Sons; 1984.

Spilker B, Schoenfelder J. *Data Collection Forms for Clinical Trials*. New York: Raven Press; 1991.

章节修订历史

发布日期	备注
------	----

2000年9月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2010年10月	修改了内容、格式、语法和语义。章节标题由“数据获取”更改为“数据收集工具的设计和开发”。

此页无正文。

逻辑核查设计原理

2009年12月

摘要

逻辑核查程序是数据核查和清理过程中能够提升数据质量和工作效率的宝贵工具。本章讨论了逻辑核查程序的开发流程，包括平衡和效率方面的考虑。本章也描述了不同类型的逻辑核查程序、逻辑核查程序的校验、逻辑核查规则的创建方法、逻辑核查相关的培训，以及逻辑核查程序在纸质项目和EDC项目中的应用比较。

简介

临床数据管理的最终目标就是在临床研究完成时提供准确有效的临床研究数据集。无论在收集和录入数据的时候多么仔细，数据库中总能发现相互矛盾或者错误的的数据。绝大部分的数据矛盾或错误均可以通过仔细的数据核查和清理发现并予以纠正。

不同类型数据的核查和清理，可以由项目成员根据角色分工和各自知识背景和培训经验来分别完成。例如，数据管理员可能不具备相关的医学知识来判断一个异常的的实验室核查结果是否意味着潜在的不良事件（AE），除非在方案或者数据管理计划（DMP）中有明确定义。同样，数据录入人员可能不具备相关的知识来辨别表明违背方案的数据。尽管各个单位（公司）对人员的职能划分各有差异，但通常而言，临床数据管理通过审核逻辑核查程序产生的运行结果来进行数据核查，而这一般不在数据录入人员的工作范围内。

通过在临床数据库或者临床数据管理系统（CDMS）中设计自动周密的逻辑核查程序，可以大幅提高效率和数据质量。临床数据管理以及研究团队成员应当共同决定逻辑核查的内容，以满足研究特定的要求并减少潜在的数据错误和不一致。不同单位（公司）中对人员职责的划分各有差异，临床数据管理员可能不需要参与具体的逻辑核查程序的编写，但一般会参与到逻辑核查程序的定义（数据核查计划）和测试的各个阶段。

范围

本章讨论了临床研究项目中逻辑核查程序的使用，包括逻辑核查的目的、类型、逻辑核查计划的撰写，以及逻辑核查程序的开发和测试。本章旨在从临床数据管理的角度概述逻辑核查，而不涉及逻辑核查程序的编程和条件语句细节。

尽管单位（公司）间的人员角色和职责各有差异，且本章讨论到的一些内容在不同的单位（公司）中可能分属不同的部门，但不管人员职责如何分配，临床数据管理员均应当了解本章讨论的工作流程，并且知道作为数据管理员在这些流程中的工作。

最低标准

- 编写逻辑核查程序前，敲定方案并初步完成逻辑核查规则。
- 根据病例报告表（CRF）的内容和研究方案的安全性和有效性指标来制定具体的逻辑核查内容。
- 对研究的主要终点和安全性数据制定具体的逻辑核查内容。
- 若适用，对外部数据（比如实验室数据）制定具体的逻辑核查内容，以测试外部数据传输的一致性。
- 确保按标准操作规程的要求，完成所有逻辑核查内容的程序开发、测试和存档工作。
- 确保所有逻辑核查内容的说明文档，有相应的版本更新记录。
- 为相关人员提供培训，告诉他们这些逻辑核查将会对他们每个人录入和管理临床数据的角色产生的影响。为不同角色的相关人员提供培训，使其了解各自在数据录入和数据管理过程中与逻辑核查有关的工作。

最佳实践

- 对研究的受试者入选和排除标准，以及 CRF 中收集的任何可能与方案违背相关的数据点，定义相应的逻辑核查。
- 撰写数据逻辑核查的定义文件（数据核查计划）以确保逻辑核查程序不会输出冗余内容。
- 由相应的医学和统计人员审核逻辑核查内容，以确保逻辑核查符合研究需求且能有助识别不符研究终点的数据。
- 对所有研究终点数据和安全性数据定义相应的逻辑核查内容。
- 根据相关标准（如 CDASH 或公司特定标准）制定标准的 CRF 并完成相应的逻辑核查内容，作为标准化模板库。
- 进行逻辑核查的用户接收测试（UAT）前，完成对逻辑核查设计和编程内容的质控审核。
- 评价上线后的逻辑核查程序的效率，并根据需求进行适当的逻辑核查修订、删除或者补充。

逻辑核查的目的和过程

逻辑核查的目的是为了找出不合理或可能有误的数据。逻辑核查可以被描述为数据库、临床数据管理系统或者其他数据录入应用的自动警告或提示，触发条件为数据缺失、数据超出范围、不在预期内的或者冗余的数据，以及与其他数据或者研究方案的指标相互矛盾的数据。大多数逻辑核查程序可以在数据录入时触发，可以即时提醒数据录入人员在保存数据前再次核对。其他逻辑核查程序可能涉及研究中的其他数据或衍生数据，这种情况下临床数据管理员需要在数据录完成入后才发现潜在的数据问题。临床数据管理员对逻辑核查程序标注的这些数据进行数据清理工作，如进行数据自明性修正或发送质疑给各研究中心。

平衡和效率的考量

创建逻辑核查说明文档时需考量平衡和效率。虽然在确保数据准确性的数据清理过程中，使用逻辑核查程序可以节约时间和成本，但一个逻辑核查不应因其能够用程序实现就需要在项目中使用时。逻辑核查的内容需周密考虑，以确保对关键数据项（如有效性和安全性指标）都进行了相应的核查。同时，对于与研究终点或安全性指标无关的数据，需要评价相应的逻辑核查的效果和编辑测试程序时投入的时间和人力资源是否成正比。同时，还需要评价逻辑核查效果与上线后核查该程序产生的质疑列表所占用资源是否成正比。

评价逻辑核查的平衡和效率时，需要考虑到对于一些核查内容可能人工人工核查的效率和适用度会高于逻辑核查。例如，尽管逻辑核查程序可以实现对文本型数据的核查，但是对于这种类型的数据，通过生成数据列表并由数据管理员进行人工人工核查，可能会更加高效、可靠并且节约成本。就算可以对文本字段中可能出现的所有问题一一编写对应的逻辑核查程序（可行性待定），但人工人工核查数据列表的形式通常会更高效地发现异常的数据。

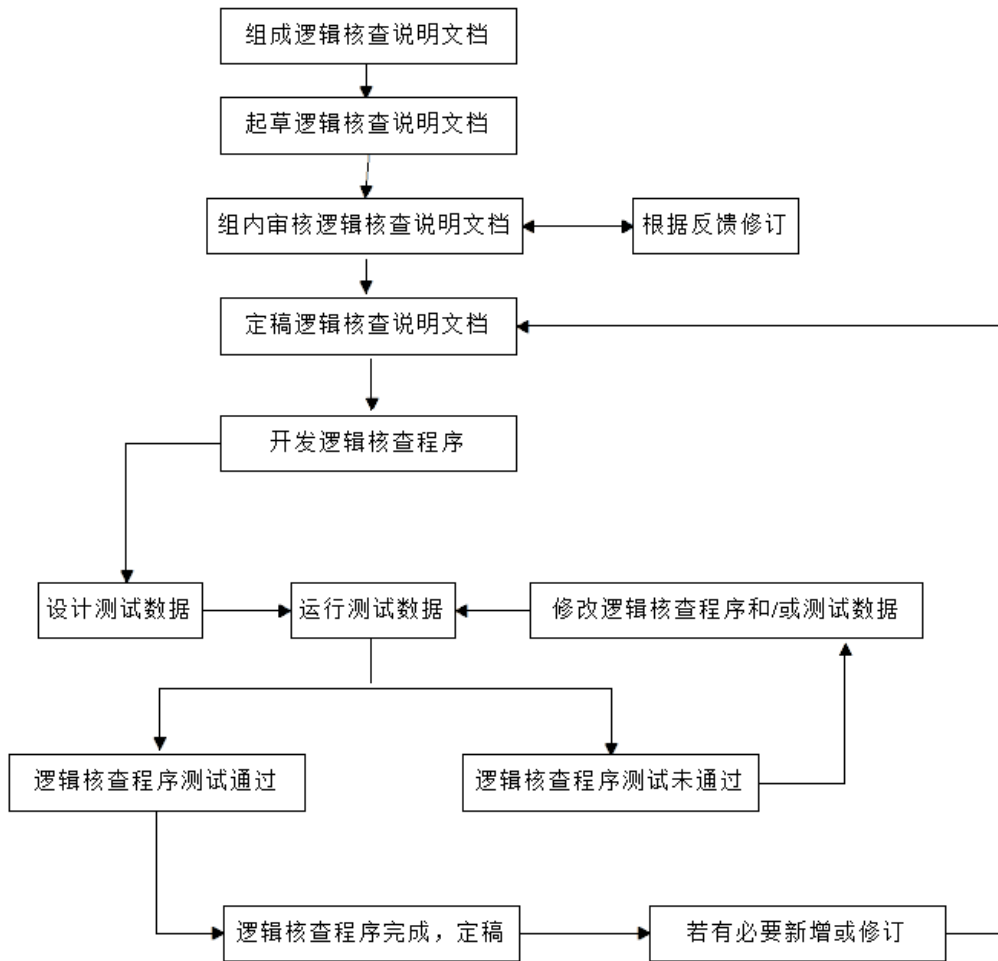
相对逻辑程序核查和人工核查，统计人员也可能会发现某些数据异常。一些非预期的数据趋势可能揭示了数据收集和处理过程中的流程问题，而且这些问题可能无法单纯的通过逻辑核查程序或人工核查发现。多数情况下，此类型的数据趋势通常会在统计分析时被准确有效的标注出来。因为统计人员可能会从提高统计分析效率的角度对逻辑核查内容提出建议，所以在制定逻辑核查计划时需要考虑统计部门的反馈。

其他潜在的数据错误可能更多的由临床监查员监查员（CRA）、医学监查员或者医学编码员发现。多数情况下，一个CRA或医学监查员可以通过观察一些数据趋势或者通过对数据列表的核查来发现潜在的数据问题。CRA或医学监查员通过对数据列表的进一步核查，来判定是否存在数据问题。此外，医学编码员也会在编码时发现一些数据质疑，并告知临床数据管理员，以采取相应措施。

逻辑核查程序的开发流程

逻辑核查程序的开发过程需要各种资源的支持，理想情况下应当由各方人员协调完成，以确保逻辑核查的合理和高效。尽管不同单位（公司）中对逻辑核查程序开发的细节内容各有差异，但逻辑核查程序的开发和测试的步骤应当大体类似。图1概述了逻辑核查程序开发和测试的流程。

图1：逻辑核查程序开发和测试的流程图



创建逻辑核查文档

逻辑核查文档对发现数据错误、数据缺失、数据矛盾以及超出范围的数据是非常重要的。在设计逻辑核查文档时需要参考各种源文件中的信息，并且应当在撰写初稿前制定一个完整的计划。

逻辑核查文档信息基于以下文件：

- 研究方案 - 研究方案描述了研究的目的，定义了入选和排除标准、安全性参数和主次要研究终点。
- 数据管理计划（DMP） - 研究方案仅概述研究的各项信息，而数据管理计划通常更为详细地描述了研究中的数据管理流程操作，并明确需要使用逻辑核查进行核查的数据点。
- 注释 CRF 和数据库设计说明文档 - 明确需要逻辑核查的数据点后，需要与注释 CRF 和数据库设计说明文档对照核查，以确保逻辑核查内容与 CRF 选项和数据库结构一致。
- 标准的逻辑核查程序的宏 - 开发和维护一个常用逻辑核查宏程序的资源库，可以减少不同的研究或数据集之间重复工作，进而节约大量时间和成本。
- 生物统计师 - 生物统计师可以从统计分析的角度对逻辑核查内容提供建议，以提高数据清理的效率。
- 研究人员 - 临床研究中心的研究人员或者其他研究人员可以根据既往的项目经验，辨别那些容易出现错误或不一致的数据或发现超出范围的数据。

逻辑核查文档通常在各类软件中使用表格进行记录。不同单位（公司）间对逻辑核查的格式、结构和层次划分各有差异。表1为逻辑核查文档的示例。

表1：逻辑核查文档示例

CRF	字段名（字段长度）	核查名称	核查内容	逻辑核查消息
入组	受试者编号（2）	DUP_REC	受试者编号重复	该研究中心已存在使用该受试者编号的受试者。请核实受试者编号。
人口统计学	受试者编号（2）	NO_SUBJ_ID	受试者编号缺失	受试者编号缺失。
人口统计学	受试者出生日期（6）	INVLD_AGE	受试者的年龄超出范围	录入的出生日期无效。请核实出生日期。

逻辑核查的层次结构

一些逻辑核查可能会比其他核查内容更加重要。虽然通过风险评价管理可以识别出对研究的成功至关重要的逻辑核查，而采用分层方式进行逻辑核查的设计会

更加有效的达到目的。下列举例说明分层设计逻辑核查的内容。

- 常规的临床数据核查 - 确保临床研究的关键数据的准确、可靠和一致性。虽然大多数逻辑核查可以归到这个分类，但其中一些核查内容更为重要。
 - 研究终点核查 - 针对主次要研究终点，核查相关的缺失数据和异常或错误数据。这些数据在统计分析中可能会决定一项研究的主要或次要假设是被支持还是拒绝。因此，这些数据点的完整性对研究的成功尤为重要。
 - 安全性核查 - 对任何安全性数据需要进行逻辑核查，以确保任何异常数据得到标注或相应的处理。例如，发现一个不良事件的症状，但不良事件表中没有相关记录，这种不一致的问题需要使用核查程序标注出来，并执行相应的措施。
- 方案依从性核查 - 应当对与研究入选和排除标准或其他关键指标关联的数据点进行逻辑核查，如随访问隔等。
- 程序核查 - 为了提高效率，大部分核查内容会在临床数据管理系统或数据获取数据库中以程序核查的形式实现。当满足特定条件时，核查程序会自动触发，例如，特定内容的数据缺失或数据间不一致。
- 人工人工核查 - 人工人工核查主要关注程序核查无法发现的数据问题，如自由填写的文本型数据。人工人工核查也包括核对研究的关键信息，如纸质 CRF 上的研究中心和受试者识别符等。
- 列表核查 - 逻辑核查也可以生成数据列表，用于核查多个数据点之间的关系。对数据列表的核查通常由人工完成。
- 外部核查 - 在一些情况下，通常在复杂的大型研究中，会为外部传输数据（比如实验室数据）编写逻辑核查程序。这些逻辑核查通常对大量受试者的各数据集进行跨表核查，并生成质疑列表。

针对CRF和逻辑核查的标准使用

使用基于标准CRF模板的标准逻辑核查可以节约时间和成本，同时提高质量，并且简化逻辑核查的编程工作。逻辑核查的标准化同时可以减少编程所需的时间，从而减少研究的总体时间。标准化的CRF模板可以基于CDASH或者公司内部适用的标准制定，同时要注意版本或变更控制管理。尽管在同一个单位（公司）中各个临床研究/types和范围可能会差别很大，但建立和维护一个中央CRF模板库，并完成对应的逻辑核查内容，可以为后续的研究减少时间和成本。

标准的逻辑核查内容应当清晰地标识所对应的标准CRF模板的版本。如果一个标准的逻辑核查内容需要根据研究项目具体要求进行修改（如，需要指明对应的页码），则这些修改内容需要标注出来，提醒相关人员注意。关于CDASH标准的更多信息，请参阅GCDMP的“临床研究中的数据管理标准”章节。

逻辑核查文档的一致性

逻辑核查文档措辞和格式应当保持一致。同时，文档也需要跟对应的CRF的内容保持一致。以下举例说明核查逻辑核查文件一致性时需要注意的细节。

- 使用通用的术语，比如使用“受试者”而不是“患者”。在一些项目中，可能根据特定情况，需要全部使用“患者”。
- 变量名应当与 CRF 完全一致。例如，CRF 上为“出生日期”，则相关核查内容中的描述应为“出生日期”而不是“生日”。
- 逻辑核查文档中的所有描述内容应当是完整的语句，并且描述方式一致。例如，“必须填写‘访视日期’”，或“若标示‘未进行’，则‘结果’必须为空”。
- 使用统一的格式，例如，所有变量名均为大写或者在易混淆的描述中使用中括号进行区分，（如，“[是否发生不良事件?]不能为空”）。
- 对需要特别注意或允许的特例情况，需要标注以告知数据核查人员。（如，“注意：如果该页被划掉，则不需核查”）。

质疑描述

在注意确保对所有关键指标进行核查的同时，也需要注意，逻辑核查产生的质疑描述内容应当清晰准确，不带诱导和倾向性。发送给研究中心进行解答的人工质疑，也应与计算机核查程序产生的质疑描述保持一致格式。人工人工核查和逻辑程序生成的质疑，都应准确清晰的包含以下信息：

- 研究项目、研究中心和受试者（或受试者记录） - 遵循数据保密政策和相关规定的同时，质疑描述内容应当明确识别与该质疑关联的研究项目、研究中心和受试者记录。
- 变量名和取值 - 质疑描述应注明产生该质疑的字段名、变量名和取值。
- 关联数据 - 如果一个逻辑核查或质疑需要通过衍生变量或其他数据关联核查，则这些关联数据同样也要识别出来。例如，对身体质量指数（BMI）进行范围核查时，质疑描述中应包含与 BMI 值相关的身高和体重数据。
- 问题描述 - 质疑描述中应清晰的描述数据疑问，以及可接受的解决方式，并且不应当包含诱导或倾向性的信息。例如，核查血压值时，质疑描述中不应出现确切的期望范围，而是应当明确指出该填写内容超出期望范围并请核实或更正。

核查类型

逻辑核查主要用于核查各种类型的数据不一致或潜在数据错误。大部分逻辑核查内容可以通过在数据库或临床数据管理系统中编写在线逻辑核查程序，核查满

足预设条件的数据点。此外，也可以通过人工人工核查，发现不一致数据和潜在问题。

常用的程序化逻辑核查包括下列的几种类型：

- 缺失值核查 - 通常不对所有的数据点核查缺失值，对关键变量则必须核查是否缺失，如，研究中心和受试者识别号或其他主要安全性和有效性变量。
- CRF 页面缺失核查 - 与核查缺失值不同，需要对所有的 CRF 页进行缺失核查。这种类型的核查目的在于标识出 CRF 中未录入数据的整个或多个页面，这可能是由于数据录入人员的疏忽或者需要向研究中心发送质疑。
- 范围核查 - 范围核查是最常见的逻辑核查，目的在于发现潜在的数据录入错误或者标识超出正常值范围的数据。例如，身高、体重、血压及其他有一般正常参考范围的生命体征核查。
- 重复值核查 - 该核查主要为避免数据的重复录入。例如，受试者唯一识别符重复，同一个受试者在同一个时间的随访表格的重复，同一条不良事件的重复，及其他页面或数据被重复录入的情况。
- 同一个 CRF 页面的逻辑关系一致性核查 - 不同临床研究中的潜在逻辑关系各有不同，例如，CRF 中记录受试者已怀孕，但同时记录受试者为男性。针对这种不一致的逻辑核查可以有效标识出不太容易发现的问题。
- 跨表格和页面的逻辑关系一致性核查 - 针对数据点逻辑关系的核查并不限于 CRF 单页，也可以对跨表格和跨页面的数据进行核查。例如，核查不良事件表中记录着针对该不良事件采取了合并用药的治疗措施，但对应的合并用药表中却没有相关记录。
- 外部数据核查 - 逻辑核查程序不仅用于 CRF 数据核查，同时也适用于外部数据（实验室数据、心电图数据等）。这种类型的核查主要用于确保外部传输数据与受试者临床数据库中信息的一致性。
- 方案违背 - 通过对研究的特定数据点进行范围核查，可以标识出潜在的方案违背。例如，核查随访间隔，确保所有的访视都在方案规定的时间窗内。另一个例子是核查受试者的筛选结果，确保符合所有的入选标准，且不符合所有的排除标准。

前台与后台的逻辑核查

数据录入时即刻触发的逻辑核查通常称为前台逻辑核查，而跨表格的逻辑核查通常称为后台逻辑核查。前台逻辑核查通常只对一个变量或一页 CRF 单独核查，例如，数据录入人员尝试录入的访视日期不合理（如 2 月 30 日或一个未来的日期），则系统会出现警告或者提示。前台逻辑核查数量较多，而后台逻辑核查通常更为复杂且实现难度较高。例如，临床数据管理员可以通过后台逻辑核查，发现受

试者的身体质量指数（BMI）值与其身高和体重的记录值不一致。

不同研究项目和不同单位（公司）之间的细节差别比较大，表2中列举了各类型的前台或后台核查分类。

表2：逻辑核查类型比较

核查类型	前台核查	后台核查
缺失值核查	X	
CRF页面缺失核查	X	X
范围核查	X	
重复值核查	X	X
同一个CRF页面的逻辑关系一致性核查	X	
跨表格和页面的逻辑关系一致性核查		X
外部数据核查		X
方案违背	X	X

EDC研究与纸质研究的逻辑核查比较

纸质研究中的逻辑核查可能会与EDC研究稍有不同。对于纸质研究，一些单位（公司）可能会选择限制前台逻辑核查的数量，从而确保潜在的关键数据错误或不一致可以直接报告给有资质的临床数据管理人员。对于EDC研究，对于转录错误的核查不是必要的。但是，在EDC研究中需要更加注意数据库和前台逻辑核查程序的设计，确保数据录入时能准确发现问题。在一些情况下，电子记录可以作为原始资料，如果将来发现潜在的数据疑问，也没有其他文档作为证据支持。因此，在这种潜在的缺乏原始资料的情况，在数据录入前设定好对应的EDC系统核查显得更为重要。关于EDC研究中的逻辑核查的更多信息，请参阅GCDMP的“电子数据采集 - 概念与研究启动”章节。

逻辑核查的验证

与临床数据库或EDC系统的其他方面一样，逻辑核查也需要进行全面的测试和核查。各单位（公司）的细节不同，但以下列出了逻辑核查验证的基本流程。

- 创建测试数据 - 完成逻辑核查的编程后，需要设计一套与之对应的数据集，从而测试核查程序的运行结果是否达到预望。这些测试数据不仅应包括期望收集的数值，还应包括缺失数值和超出实际研究期望范围的数值。这些测试数据通常由临床数据管理员创建，在一些单位（公司）中，数据库程序员或质量保证部门也可能参与进来。
- 使用测试数据测试逻辑核查程序 - 超出范围的测试数据应当触发逻辑核查，同时符合期望范围的测试数据不应当触发逻辑核查。测试时应考虑所有可能发生的情况。例如，对核查不在范围（80 mmHg-200 mmHg）内的血压值的逻辑核查程序进行测试时，应确保高于 200mmHg 或低于 80mmHg 的数

据都能被标识出来，同时，80mmHg-200mmHg 内的测试数据（含 80mmHg 和 200mmHg）不应触发警告。

- 测试结果的反馈流程 - 不同单位（公司）的流程各有差异，并且取决于测试人员的角色（通常是临床数据管理员和数据库程序员）。临床数据管理员可能会提供逻辑核查程序的测试计划，由数据库程序员根据计划内容来完成测试。如果没有达到计划预期的结果（例如，逻辑核查在不应响应的时候被触发了或应当被触发的时候没有响应），程序员则会报告给临床数据管理员，由数据管理员修订或者补充测试数据。不管由谁完成测试，数据管理员应确保所有的可能的情况都被测试到，同时记录未被测试的潜在情况。
- 文档记录 - 逻辑核查测试和验证流程的每一步都应做好文档记录。测试数据和逻辑核查内容可以记录在电子或纸质 CRF 上。如果单位（公司）没有正式的测试计划，则这些注明相关信息的测试 CRF 可以作为一个测试计划，为测试内容提供详细说明。对逻辑核查程序是否正确触发，也应有相应的文档记录。同时，对逻辑核查程序或测试数据的任何修改，也应保存记录。不同单位（公司）对文件存档的要求不同，一种方案是把测试计划和逻辑核查说明文档集成在一起，通过增加一列“通过/未通过”来追踪测试结果，每个结果必须注明测试人员的姓名和日期。另一个方案是将逻辑核查说明文档、逻辑核查程序、包含逻辑核查是否被正确触发以及测试人员姓名和日期的测试结果等几个文件集成在一起。
- 质量控制（QC） - 虽然 QC 的职责可能会因单位（公司）而异，一些类型的质量控制工作应当贯穿整个逻辑核查的验证流程、逻辑核查的最终编程以及所有相关的文档记录。不同单位（公司）中，一些或者全部的质量控制流程可能会由临床数据管理员、项目经理、数据库程序员、质量控制人员或数据库开发管理员来完成。
- 对新增和修订的逻辑核查的验证 - 在研究进行中，若新增逻辑核查或者对原有的逻辑核查进行修订，则应遵循研究开始时同样的步骤对逻辑核查内容进行验证。

逻辑核查程序的维护

逻辑核查程序完成测试与验证后，需要由项目相关人员对逻辑核查相关文档进行批准，方能正式上线并应用在项目真实数据的核查中。通常由临床数据管理员维护逻辑核查文档，确保所有的文档都是最新的，并且与版本更新记录和权限变更记录保持一致。如果逻辑核查相关文档进行了大幅度修订或者研究已进行了超过一年，那么在研究结束之前，临床数据管理员可能会要求对逻辑核查文档或者文档变更内容进行额外的审批。这种重新核查的过程是为了确保逻辑核查内容实时满足项目研究中各方的需求。

逻辑核查文档可以理解为一个贯穿整个研究生命周期的实时更新的文档。逻辑核查可能因为CRF更新、逻辑错误或者术语更正而需要进行必要的修改。另外，数据库程序员可能会提供一些修改建议，以提高数据流程的效率。在数据处理过程中，可能需要增加新的核查来识别由临床监查员、生物统计师或其他核查人员发现的数据问题。

变更控制

理想情况下，对逻辑核查内容的变更应在同一个文档中进行追踪记录。尽管如此，如有必要，也可以新建一个文档进行内容更新。所有的变更内容都应附有相关人员的姓名缩写、变更日期以及变更原因。如果变更内容是通过电子邮件来审批的，则相应的日期、电子邮件发送者的信息同样要在这个文档中注明。任何新增或发生变更的逻辑核查都应当遵循已有的逻辑核查测试流程进行全面测试。

版本控制

不同的单位（公司）可能会有不同的要求，常见方案是将第一版被批准通过的逻辑核查文档视为版本1（V1.0）。在这种方案中，可以在任何时候进行细节调整，同时更新版本号的小数点后一位（例如V1.1、V1.2等）。如果出现CRF更新或是有其他重要变更，则逻辑核查文档需进行必要的同步修订，此时版本号会更新整数位（例如V2.0、V3.0）。不管采取何种方法，逻辑核查文档所有版本都应被完整地记录保存。

在研究结束时，终版的逻辑核查文档都应与研究的其他文件一并存档。

逻辑核查培训

所有参与数据录入、数据核查以及核查逻辑核查结果的数据录入人员和临床数据管理员，应在数据库正式录入前接受相关的培训。所有参与这些流程的人员的基本培训内容应包括文件格式、术语、逻辑核查目的，培训材料应存放在培训的文件夹中，且可以为特定的项目角色进行相应的培训。例如，数据录入人员可以只接受那些可能会在数据录入时被触发的逻辑核查的培训。

数据录入人员与临床数据管理员可能还需要对一项研究中的一些不常见的、独特的逻辑核查内容进行项目特定的重点培训。若有需要，培训可以包括对研究方案的介绍和对CRF的概览。研究特定的培训同样需要有完整的文档记录，若不需考虑保密等因素的话可以一并存放在培训文件夹中。此外，研究特定的培训可由数据管理团队维护，并在研究结束时与研究的其他文件一并存档。

推荐标准操作规程

- 数据库设计
- 逻辑核查说明文档
- 逻辑核查验证

参考文献

1. Rondel RK, Varley SA, Webb CF, eds. *Clinical Data Management Second Edition*. West Sussex, England. John Wiley & Sons Ltd. 2000:113 - 119.
2. Gupta S. Standards for Clinical Data Quality and Compliance Checks. *Data Basics*. Winter 2008.

扩展阅读

无。

章节修订历史

发布日期	备注
2009年12月	初次发布。

电子数据采集 - 概念和研究启动

2008年9月

摘要

电子数据采集（EDC）已成为临床试验申办者的必要工具。临床数据管理（CDM）专业人员了解EDC的原则比以往更为重要。本章回顾了目前适用于EDC的预制作和研究启动过程中的法规和指导原则，强调CDM角色在EDC系统的选择、开发和改进中的重要性。

简介

电子数据管理的研究出现于20世纪70年代，并已演变成一套流程和工具，以加强管理、质量控制、质量保证及临床试验研究数据的归档。在上世纪90年代，为临床试验的研究开发电子数据采集（EDC）工具变得尤为集中。如今，EDC日益普及，监管机构已欣然接受由EDC系统提交核查的数据。EDC系统应当不仅仅是一个达到目的的手段，高质量的EDC系统能够驱动整个临床试验信息管理系统。在设计从纸质系统向EDC系统过渡并能维护数据完整性的流程中，数据管理员提供了显著的价值。

自动化的临床试验信息管理过程中的数据录入、总结和归档的投资回报率已得到证实。虽然远程数据录入（RDE）兴起于上世纪70年代，然而这些流程在20年的时间里并没有显著影响临床试验。到20世纪80年代中期，个人电脑（PC）被用来收集临床试验数据，导致了临床数据获取的一个重大变革。在那之前，研究中心工作人员通过纸质病历报告表获取数据，然后将表格寄送给申办者的集中电子数据处理机构。这个数据获取的方法被称为“集中”，是因为数据在一个独立的机构中由专业人员录入电脑系统中。研究者的主要职责是完成纸质病例报告表和解答由电脑系统发出的数据质疑。

为研究者配备个人电脑出现在引入“非集中化”数据获取概念，即远程数据录入（RDE）之后。许多申办者开发了专有硬件和软件来管理研究中心的RDE。电子数据能够定期从各研究中心传输给申办者，如使用文件传输协议（FTP）。FTP流程常常通过电话线完成，并视数据量的大小而需要一定时间来完成。

范围

本章为正在考虑部分或全部从纸质数据获取转向EDC的公司提供了与EDC系统相关的概念和研究启动信息。它致力于从数据管理的角度，建立一个有利于将EDC技术引入临床试验的过程。本章为数据管理员提供了规范、流程和建议，为启动EDC系统整合电子数据作准备，进而支持统计和医学研究需要。

同时，本章也对纸质和EDC数据获取方法进行了比较。本章主要关注支持电子病历报告表（有时称为eCRF，尽管这个术语将不出现在本文档中）和非CRF数据集成的研究启动工作。

本章所描述的许多工作可能是不同群体之间的共同责任，正如有可能有许多不同的群体参与执行各种工作。然而，临床数据管理员需要注意这些工作是否是以令人满意的方式进行。

关于在适当的研究实施和研究收尾中使用EDC的建议，将在“电子数据采集 - 研究实施”和“电子数据采集 - 研究收尾”章节提及。针对患者日记和交互式语音应答系统（IVRS）的建议将会在GCDMP的接下来一些章节中说明。

最低标准

- 确保遵循 21 CFR Part 11 和美国食品和药物监督管理局（FDA）的行业指南：临床研究中使用的计算机化系统。^{2,3}
- 规定的质量标准应支持自动数据获取、管理和归档的使用。
- 明确定义对数据传输和与其他系统整合的要求。
- 合理安排软件系统验证，并在 EDC 的研究实施之前完成。
- 确保用户验收测试（UAT）在网站的启用和部署前完成。
- 核实对 EDC 系统所有用户提供培训，并且记录所有的培训，确保符合最低资质。
- 核实数据访问权限仅限授权人士。
- 确定数据核查和质疑管理中的角色和职责。
- 应向用户提供软件技术支持，服务台应提供免费电话号码。
- 确保研究中心有数据的访问和控制权限，直至数据库锁定。

最佳实践

- 使用业务流程分析（为确保客观性可以使用外部资源）来建立 EDC 特定的工作流和定义当前流程变化所需的转换。
- 不要在 EDC 试验中使用任何纸质研究流程。
- 确定当前流程的利益相关者，以及新的 EDC 流程中需要的额外利益相关者。
- 计划研究时应避免“最后一分钟”系统修改，否则会产生错误并增加 CRF 的复杂性。
- 开发 CRF 或数据收集工具时应协同临床监查、数据管理、统计、法规事务、医学团队，以确保对安全性数据收集的重视。

- 确保系统在数据录入方面是用户友好的和灵活的。
- 确保 EDC 系统不限制研究中心人员提供答案，以避免某种程度上引入偏差。
- 确保在 EDC 软件中建立适当的逻辑核查程序和质疑管理工具。
- 研究开始之前，应按照相应标准设立表格和/或病历锁定的条件（如完成 SDV、解决所有质疑）。例如，完成所有的 SDV、完成所有数据核查、没有未完成的质疑或丢失数据情况的存在。
- 在 EDC 环境编码时，不建议将编码术语显示给研究中心的用户。
- 确保数据可以通过报告和分析文件的稽查轨迹追溯到最初的录入的原始数据。
- 确保 EDC 部署前使用测试数据进行简单和保证质量的传输。
- 确保 EDC 系统在研究使用前完成与其他所需数据库相整合的测试。
- 确保定义实验室数据和其他非 CRF 数据与 CRF 数据数据的集成流程。
- 确保所有用户验收测试记录在案。
- 确保变更控制流程包括了完整的文档。
- 确保提供给研究中心工作人员的文档事先已经过适当的核查。
- 如果得不到 24 x 7 x 365 支持，帮助平台应覆盖研究各地区的工作日/时。
- 帮助平台应支持所有用户和所有交流语言的最小数量，包括本地方言。
- 制定并遵循电子数据采集、数据核查和数据归档的标准操作规程（SOP）。
- 评价 EDC 的工作流对当前 SOP 的潜在影响，必要时更新 SOP。
- 在 EDC 项目的实施计划中包括 SOP 修改时间。
- 假定新的工作流和 SOP 将会在一段时间因人员与 EDC 系统交互而发生变化和更新。
- 确认需要定期提醒的设置，如用户 ID 和密码安全，并安排重复提醒。
- 提供研究工作流程的指导手册。
- 核查所有用户在被授予访问权限之前已经过系统培训。
- 创造一个用户可以实践、创建研究相关培训案例的培训环境。
- 提供一个为临床研究监查员（CRA）、数据管理员或其他人员准备的“培训师培训”计划，以便为研究中心提供培训。
- 根据每个用户的角色提供培训。一名研究协调员可能需要大多数功能的深度培训，而拥有只读权限的用户只需最基本的指导。
- 为试验主文件和研究中心文档存档所有培训记录。
- 集成流程和成本/效益指标，以进行 EDC 与非 EDC 以及 EDC 技术之间的对比。
- CRF 注释手册应在逻辑核查说明文档完成前定稿，尽管两者应同时进行。

EDC与纸质研究的差异

EDC和纸质研究在四个重要领域中有差异，分别为数据获取方法之间的差异、准备研究需要的时间的差异、收集的数据核查方式的差异和灾难恢复计划的差异。

离线vs. 在线vs. 混合研究

三个用于获取研究数据的主要模式：

- 离线 - 传统纸质方法收集、发送、整理或没有稳定网络连接的 EDC 系统。
- 在线 - EDC 方法，通常使用网络资源在电子表格中记录临床数据，随后存储在一个中央服务器。
- 混合 - 一个结合离线和在线数据获取的方法。它可能是在纸质研究中使用 EDC 管理部分特定的数据获取流程或同时使用离线与在线 EDC 技术。

选择的模式通常取决于采用的申办者和EDC软件的能力和局限，以及将参与研究的中心。因此确定该模式应用于特定研究前，分析和规划是必不可少的。

EDC解决方案本质是从技术上实现用户对能力水平和复杂性程度的不同要求。EDC扩大了数据收集（在某些情况下，数据清理）的研究中心和/或受试者。研究中心的资质和技术管理能力是EDC使用的评估关键。如果一个或多个中心明显缺乏必要的技术能力来使用EDC解决方案，则申办者应当考虑纸质或混合作为一种替代的数据收集方法。

下列评估实例以及任何其他与申办者相关的实例的结果将指导最适合于研究的数据获取模式的确定。

- 研究中心准备状态：包括技术能力、人员培训和能力、系统基础设施和过去的 EDC 经验
- 逻辑核查的复杂性：逻辑核查研究的复杂程度及其对系统性能的影响
- 稽查轨迹：如 21 CFR Part 11 规定的获取整个数据电子稽查轨迹的重要性
- 受试者人群：在研究中，可以利用受试者导向的 EDC 解决方案（如 ePRO）评估整体受试者人群的理解能力和成功操作技术的能力
- 研究时间表：对于短的周转时间的需要
- 研究管理策略：例如，每个研究中心所需要的监查标准
- 评估申办者临床研究管理系统（CTMS）与 EDC 解决方案的交互能力

研究开发和启动时间表

研究数据库应当在第一个受试者入组时随即启用，因此研究启动对于EDC研究很重要。对于申办者来说，很多启动工作可能仅需在首次采用EDC之时进行。纸质和EDC研究中典型的CDM启动工作包括：方案批准、CRF设计、CRF注释，逻辑核查定义、用户验收测试

(UAT) 和文件准备。EDC项目中CDM启动工作时间的差异大部分取决于在试验开始前必须完成的工作量增加。除了典型的启动工作，一些额外的影响研究进展和启动时间的工作也应考虑在内，包括：

- 修订 SOP 来支持 EDC 流程（文件准备）。对于申办者，这项工作可能只需进行一次，而对于 CRO，可能需要针对其接触的每个申办者进行这项工作。
- 依据授权的申办者和研究中心人员定义角色和权限
- 用户账户管理，可能包含权限控制日志和账号管理文件
- 定义和创建新的或经修改的标准数据收集表格
- 试验特定编程和 UAT（如，逻辑核查、界面设计）
- 视需要准备编码词典和流程
- 报告的设计、编程和测试。建立可在各产品间可重复使用的标准报告
- 沟通可能影响试验时间的进展状态
- 数据传输定义和测试要求，及其他系统或第三方数据集成要求。尽可能使用行业标准（ODM、LAB 等）
- 需要与 EDC 集成的项目特定系统（如，付款系统）
- 研究中心使用 EDC 的能力评估
- EDC 系统和试验特定系统的培训
- 用户服务台支持
- 灾难恢复计划

在EDC的这些CDM启动活动中，要记住这些活动需要各职能部门的密切配合。

原始文件核查（SDV）

FDA在21 CFR Part 11中对电子记录和签名做出了具体要求，提供了将电子记录等同于纸质记录及电子签名等同于手写签名的条件。SDV的级别或内容不仅限于DM范围，判定SDV是否影响到数据库至关重要。原则上，电子记录的原始文件核查（SDV）流程与纸质记录是一致的。和纸质记录一样，电子记录必须是准确、原始、有效、可归属且同步的。在开始EDC研究前确定SDV如何执行非常重要，这样数据库才能设置相应权限、工作流程和报告要求。核查计算机化系统是一个完全不同但非常重要的部分，电子记录需求也应当被满足。有些系统可以允许不同的SDV策略，有些则不能。这需要在任何试验特定的要求开发前得到一致的认可。

《ICH临床实践协调三方指南》、《WHO医药产品临床试验实践指南》和《美国联邦法规》要求I期到IV期试验中必须进行原始数据核查。对CRF数据与原始数据及SDV的满意度评价，确保数据收集的可靠性，以允许在研究中重建和分析。SDV中主要研究者、次要研究者、研究协调员、监查员、质量保证稽查员和临床试验管理者的职责必须在临床研究中明

确规定，并对所有人员提供相应的完整培训。据此，SDV执行时应无理解混淆或错误，对数据的保密性和数据的访问应特别加以强调。所有相关人员必须理解SDV是对临床研究科学性和伦理的补充。完成情况和发现的问题，包括对所发现问题的评估，与其他研究方面一样均应记录在案。

在SDV的流程中，研究者提交的信息与原始记录的比较确保了数据的完整、准确和有效。严格来说，CRF上记录的每一个数据都应当在另处保存，以便于核查、稽查和重建。SDV的主要目的是确认临床研究中收集的数据都是完整、准确、可靠和可核查的，据此申办者和监管部门有信心将药物上市。SDV的执行也能确保数据的申报，如发表研究论文和在学术会议上发布。如果没有SDV或直接控制的电子原始数据收集方法，科学家便无法对数据做出呈现和结论。

所有临床观察原始记录的信息和原始记录的认证副本对重建和评价试验必不可少。这些记录可能包含临床研究中观察和档案记录行为得到的医院档案、临床病历、实验室记录、备忘录、受试者日记或评价清单、发药记录、自动化设备数据、胶片、胶片射线底片、镜检或磁介质、X光片、受试者档案、实验室记录和医技科室参与临床试验记录。以下数据可视为SDV的关键数据，任何重严重错误可能有损临床试验的科学和伦理的质量：

- 主要疗效数据
- 入选/排除标准
- 治疗和用药记录
- 体格检查和生命体征
- 随访日期
- 不良事件
- 合并用药
- 受试者进入临床研究的记录和知情同意日期

灾难恢复和业务连续性规划

当决定使用EDC时，请确保你所在的单位（公司）和选用的供应商有灾难恢复计划。灾难恢复计划（DRP）在EDC和纸质研究中非常相似，但常常是一项非常关键的考虑。在本章中，灾难是指显著干扰运营的一个事件，可能是暂时的或永久性的。这个事件可能是火灾、盗窃或气候相关的突发状况，使得数据服务的访问受限，也可能是突发的主要内部或外部（如，供应商）成员退出或EDC供应商破产。一个单位（公司）制定灾难恢复计划的目的是尽可能减小在灾难情况下的运营损失，并尽快尽可能减小中断时间和次数。由于没有一套适用于各单位（公司）的统一响应方案，因此DRP的设计应当灵活。

数据管理部门应当与电子与信息技术（IT）部门合作，以确保用于EDC系统的所有硬件和软件计划到位。应当知道EDC系统所有组件的位置，记录确保每一个可能的故障点由DRP解决。

分层的DRP建立不同层次的响应应对不同级别的故障。例如，按照不同严重程度，分层可能包括：

- 局部故障 - 系统驱动故障
- 服务器故障 - 整个服务器故障
- 办公楼的故障 - 所有资源都无法用于商业运营所在的办公楼
- 城市故障 - 所有的资源在一个地理区域内变得不可用。

DRP应当伴随业务连续性计划（BCP），指导故障系统恢复期间的研究连续性。根据EDC供应商的数量和申办者使用的合同研究组织（CRO），BCP可能包括在EDC项目的数据管理计划中或作为一个适用于所有的EDC项目计划单独存在。BCP应当确定替代流程，以防EDC系统变得暂时或永久不可用。例如，一个项目可以恢复为传真纸质CRF和质疑表。BCP还应当建立这样一个过程，网站会通知EDC系统停机，并当系统不可用的时候，用替代方法收集数据。

EDC部署考量

对于EDC系统的部署需要考虑到单位（公司）水平，并在研究、访谈和评价EDC供应商时应用。在这一环节，EDC的过程考量分为三个主要类别：

- 理解不同类型的软件技术（以 PDF、XML 为基础的技术等）
- 理解不同的 EDC 系统能力
- 研究供应商的一般信息

瘦客户端和胖客户端技术比较

有时要选择一个EDC供应商和客户端-服务器应用程序，用于临床试验时，需要考虑几个问题。关键决策是工作量的大部分是否将在计算机或服务器上的客户端（调查网站）完成。这个决定可以确定客户端和服务器的成本，把应用的稳健性和安全性作为一个整体，并为以后的修改灵活设计。

一个胖客户端（也称为“胖客户机”或“富客户端”）是客户端软件，不必依赖于服务器，可进行大量的数据处理操作。例如，一个安装在个人电脑上的文字处理程序便是一个胖客户端的例子。所有文件都是在电脑上创建和存储，而不需要服务器处理。研究协调员进行数据录入使用胖客户端，需要从研究网站下载软件到电脑。

使用胖客户端方法也带来了一定的挑战。在如今的医院环境中，对隐私和安全的关注更应当被考虑。在安装软件时，用户可能没有管理员权限，现有的防火墙可能会阻止与服务器的通信。一个胖客户端可能需要使用专用的互联网连接，并提供硬件。安装客户端软件需要经过21 CFR Part 11部分的批准。胖客户端会遇到版本问题，当用户连接到远程服

务器检索软件更新，必须保持准确的记录，以确保所有用户使用的是最新的、经批准的客户端软件版本。此外，如果用户必须与一个中央服务器进行同步，提交数据，在同步完成前，可能会断开连接，导致不一致。

然而，胖客户端的优点如下所示：

- 本地处理：复杂的逻辑核查和编码可以立即执行。
- 对服务器的负担少：因为胖客户端承担大部分的应用处理，不像一个瘦客户端，胖客户端不需要高水平的服务器性能。胖客户端还可以通过使用客户端的处理器大量任务，如报告和分析，降低服务器负载。
- 更好的多媒体性能：胖客户端有丰富的多媒体应用优势，当传递给瘦客户端时，带宽密集。
- 灵活性：在某些操作系统中，软件产品是专为个人电脑拥有自己的本地资源而设计的。作为一个瘦客户端可能很难运行这样的软件。
- 胖客户端允许低带宽的网站仍然保持按需电子传输数据。

在客户端服务器架构中，瘦客户端主要依赖于处理活动的服务器。例如，基于浏览器的瘦客户端包括EDC平台，需要用户使用一个无线用户名和密码的组合。信息录入并集中存储，且没有数据保留在研究中心的PC电脑。

使用瘦客户端模式有几个优点。研究协调员不必使用一台特定的计算机来访问和录入数据。当人员必须共享有限数量的电脑时，这种能力尤为有用。不需要安装具体研究软件，并且集中管理的更新和补丁确保所有用户具有相同的客户端软件。不再考虑专用网络连接，允许更大的用户灵活性。

使用瘦客户端的其他优点如下：

- 项目管理成本低：客户的服务器几乎完全自主管理，硬件故障少。当地环境的高度限制，从而提高针对恶意软件的保护。
- 更安全：客户可以设计这样的应用数据，仅显示在浏览器中却从不以任何形式储存于PC客户端。
- 降低硬件成本：瘦客户端硬件不包含应用程序的内存、磁盘或强大的处理器，因此可以长时间不需要升级而不过时。瘦客户端系统的硬件要求通常要比胖客户端系统低得多。借助瘦客户端，内存可以共享。
- 较少的网络带宽：因为终端服务器通常驻留在相同的高速骨干网络作为文件服务器，大多数网络流量被限制在服务器机房。当使用胖客户端时，一个大文件被访问时，可能会从服务器传输到客户端PC。当相同的文件被保存或打印时，胖客户端会在网络上发送整个文件。如果网站有有限的访问带宽，这个过程可能是非常低效的。当使用瘦客户端时，只需要鼠标动

作、按键和屏幕更新在服务器和终端用户之间传输，从而使大文件被访问的带宽少得多。

- 更高效的资源利用：一个典型的胖客户端的设计是为了处理用户的最大处理需求。然而，当分配处理的资源没有充分利用时，这样的设计可能是低效的。与之相比，瘦客户端通常只使用用户当前工作所需的资源量。
- 简单的硬件升级路径：在瘦客户端模式中，如果资源使用峰值超过预先定义的限制，促进资源是一个相对简单的过程（例如，在刀片式服务器上添加机架），现有机组可以和新机组同时运行。然而，在胖客户端模式中，解决这个问题可能需要替换一个完整的 PC，导致停机时间和对旧机组的安全处置的关注。

使用胖客户端时，下列问题必须在实施前处理：

- 研究中心的 IT 部门允许安装外部软件吗？
- 研究中心的网络防火墙和安全系统将干扰客户端和服务器的通信吗？
- 谁将负责维护软件，确保提供更新？维护将会导致任何停机时间吗？如果是这样，停机时间将如何进行管理？
- 专用 PC 或互联网连接将用于研究吗？这项研究的预算包括这些资源的成本吗？研究中心是否有胖客户端需要的设备空间？
- 会有关于使用互联网接入的任何限制吗？如由于原定的网络维护时间，研究人员无法连接到互联网的情况？
- 会提供技术支持吗？如果是这样，由谁提供？

使用瘦客户端时，应在实施前处理以下问题：

- 研究中心的网络防火墙和安全系统会干扰客户端和服务器的通信吗？
- 谁负责维护软件，并确保提供更新？谁将负责维护记录的持续更新？
- 谁将负责确保浏览器的兼容性？如果一个网站没有兼容的浏览器，这个问题将如何解决？
- 专用 PC 或互联网连接将会用于研究吗？
- 会有关于使用互联网访问的任何限制吗？

应用服务提供商（ASP）vs. 技术转移

使用EDC ASP或EDC技术转移模式的决定，在很大程度上取决于申办者的长期战略。决定因素通常基于软件的使用频率（例如，它将用于多少研究）与购买和维护软件的成本。

应用服务供应商

ASP实际上是一家公司，为其他公司提供付费软件。软件本身是买不来的，只是是否有机会使用软件。供应商保留了软件的全部所有权，并按次向客户收费。对于一个在ASP模式中采用EDC软件的单位（公司），该软件驻留在供应商的硬件中，由供应商管理。它是由客户端通过浏览器或其他客户端软件提供的供应商访问。申办者采用EDC系统、使用ASP模式

的动机在于把实现、托管和核查软件都留给了供应商，因为这是升级、维护和支持软件的问题。一种基于风险的方法应被用于确定任何附加的申办者软件核查的范围和深度。定价结构考虑到所有这些问题，因此，ASP的定价研究通常要高于使用技术或知识转移系统。

使用EDC系统的ASP模式的优点包括：

- 只需很少或不需要安装时间，使用客户端软件时，需要有限的或无需软件集成启动。
- 按次付费。
- 软件开发和升级的成本都是由多个客户共享而不是一个客户完全承担。
- 不需要相关经验，不需要雇相应的人员。
- 供应商负责处理系统的可靠性、安全性和可扩展性。
- IT 成本维持在一个可预测的水平，不需要过多昂贵的专业 IT 人员。
- 不需要安装大量的基础设施。

使用EDC系统的ASP模式缺点包括：

- 客户必须照原样接受软件。通常不定制，除非几个客户都提出相同的要求，并且供应商愿意改变软件。
- 丧失数据控制：因为软件是由供应商维护，客户必须确保获得能保证系统时间和系统适用性的服务协议。

技术转移

在技术转移的情况下，公司所有的软件被转移至申办者或CRO环境。许多不同层次的技术转移是可能的，涵盖某些研究的转移和全部服务的转移。另外，申办者或CRO可能带来某些服务的内部资源，如帮助平台和用户培训。传统上，大多数公司处理研究的构建而不是托管。一个申办者决定是否把软件内部化应考虑以下问题：

- 申办者准备好内部建立研究吗？
- 申办者能够提供托管服务吗？
- 申办者可以提供帮助平台服务给终端用户吗？
- 今年和以后几年有多少试验将使用 EDC 计划？
- 申办者是否有足够的 IT 人员提供技术支持？
- 申办者是否有培训师提供必要的技能给软件用户？
- 申办者是否有一个专门的项目团队处理软件的实现？
- EDC 系统实现的总体范围/计划是什么，这些最后期限和目标都实现了吗？

EDC系统能力

采用EDC系统为实现特性和功能、提高运营效率提供了一个机会。为了确保成功，软件必须合格、有效，且对关键的特征精心处理。

软件的确认和验证

由于CRF被许多用户使用，每个CRF的功能应当被测试和验证，确保数据被录入、评价、清除、专用于研究数据库，以一个已知的、定期的、可重复的方式提取和交付。在规划和执行EDC系统验证时考虑的问题包括以下几个：

- EDC 的应用是否是“现成的”或定制开发的？
- 先前已经完成的应用验证的量。应使用基于风险的方法来确定要执行的验证的级别。
- 值得注意的是，对于 EDC 系统的验证和确认会影响启动时间、启动成本、网站启动和资格、网站维护、软件补丁维护和部署。

库功能的支持

库功能提供在EDC软件中重复使用表单、字段、逻辑核查和其他功能的能力。对于新开发的研究，重复使用其他研究的某些部分，可以提高数据库设计和建造的效率。选择一个系统或开发一个流程来支持CRF库的组建，将会大大提高研究的速度。

研究者电子签名

创建一个研究过程的工作流之前，必须清楚地理解EDC系统电子签名功能。要回答的问题可能包括：

- 研究者可以整个表单、整个访视或整个受试者进行签名吗？有没有一个机制能够清晰说明哪个 CRF、对象或是个案资料等待签名，哪个已经被签署，哪个在签署后修改过数据？
- 系统会发送通知关于一个页面是准备签署或已签署吗？这个通知是如何传递的？研究者必须登录到系统中来接收通知吗？
- 研究者可以拒绝签名及提供拒绝的理由吗？
- EDC 的工作流需要多个签名吗？如果是这样，是什么水平（CRF、访视、案例簿）？系统在这个级别应用是否有多个签名的能力？
- 系统的工作流会基于特定状态标志，自动创建签名通知吗？如果是的话，这个工作流程可以被修改吗？
- 有未回复及关闭的质疑时，CRF 可以被签署吗？
- 冻结或锁定的表单可以被签署吗？
- 在一个研究中，签名功能可以被取消吗？
- 有特设的搜索功能可供用户根据签名状态标志进行筛选吗？例如，不等待签名、等待签名、已签名、不再签名等。这个搜索可以以研究中心、访视、受试者或者特定的表单为单位进行吗？

在访视或研究结束后确定网站的完成状态之时，这个系统界面快速搜索的能力可能是对于CDM和CRA特别有用，。

电子CRF归档

将电子表格的格式转换为只读形式，以便未来在研究中心使用的方法必须确定。把获得CRF的流程做为一个因素记入到合同研究的时限和预期当中。请参阅“电子数据采集 - 研究收尾”章节获取更多信息。

导出格式

导出格式以及对导出的可用性的限制应当被记录。导出数据的可能格式包括以下几种：

- 临床数据交换标准协会（联盟）的业务数据模式（ODM）
- 微软 Assess 数据库
- SAS
- 美国信息交换标准码（ASCII）
- 字符分隔的文件
- Oracle（数据库）
- 可扩展标记语言（XML）
- 微软 SQL

导出的时间和交付是很重要的，因此，数据的输出和交付过程应当是稳健和灵活的。

集成

利用EDC会增加数据集成的复杂性。数据管理员必须了解在EDC系统之外收集或保持数据、如何使用、由谁使用及为了什么目的而使用。知道这些问题的答案，将确定路径集成必须遵循的指南。一旦数据集成没有达到预期，应建立明确的再次动作计划。为了确保实现项目目标，数据管理员必须以明确的术语清楚地表达这些需求。本节讨论了数据管理员在EDC研究中可能会遇到的各种不同种类的数据集成。

临床数据管理系统（CDMS）集成

除非订购了一个完整的集成EDC或数据管理全套工作，否则，数据管理员必须考虑如何将EDC系统与新的或现有的数据管理系统相结合。EDC供应商可以通过一个专门设计来满足系统需求的附加组件来帮助集成。一些单位（公司）应当考虑一个涉及技术和/或它的工作人员自定义的解决方案。整合应当包含数据和查询，同时当自动逻辑核查在EDC系统发生时，应避免在CDMS系统中再人工质疑一次人工。

集成也应当考虑EDC数据报告的需求。来自EDC、ePRO、外部供应商或其他来源的数据通常必须放在一起评价数据质量。第三方的报告工具可能会实现这一功能或您的单位（公司）可能需要程序员或其他支持部门应用SAS来整合。

SAS®集成

数据管理员与其他职能部门协作，应决定EDC的数据将是否被直接集成到SAS®环境或首先集成到后端CDMS。

ePRO集成

如果患者报告结果将通过网络、电子日记本装置或其它数据设备收集，则数据管理员应当考虑，在何处以及如何将数据与CRF获取的数据通过EDC系统集成。许多EDC系统可以从外部源导入大量数据。如果研究者对使用ePRO收集数据感兴趣，可能是值得上传ePRO数据到EDC系统。导入EDC系统的外部数据的集成也可以促进档案和提交过程，使所有的数据驻留在一个CRF上。集成那些有破盲可能性的ePRO数据时要格外慎重。

CTMS集成

EDC系统和CTMS的集成可以成为在临床试验有实施效率的有力途径。具体而言，数据管理员可能要集成用户账户管理。如果研究中心人员信息已在CTMS获取，这个信息可以传输到任何一个服务台或直接进入EDC系统，从而消除EDC账户的人工创建信息。此外，从EDC系统对CTMS的访问信息，可以方便集成监查、跟踪和完成患者就诊登记。反过来，这一信息可以用来提示研究中心的付款和资助。EDC与CTMS的集成也创造了巩固用来评价整体试验的绩效指标的一种理想方式。

纸质组件集成

如果数据是使用CRF收集的，必须有用于集成这些使用EDC系统收集到的数据的方法。在大多数情况下，收集到的纸质数据被集成到后端数据管理系统。在某些情况下，它可能是更合适的用于SAS环境的合并数据。现在也有几个EDC系统，集成了把EDC数据录入同样的EDC数据库的能力。

实验室数据集成

即使是中心实验室，中心人员也需要在EDC系统中看到全部或部分重要的实验室检查结果，数据管理员必须考虑到这种需求。在一个数据库内存储所有数据，可以促进更稳健的逻辑核查程序，核查在EDC系统内其他CRF数据。

外部的非实验室数据集成

如果数据（如心电图）来自外部供应商以外的中心实验室，数据管理应分析数据集成的重要性。与ePRO集成一样，如果研究中心需要访问这个数据，数据管理员应计划上传数据到EDC系统。有关此主题的更多信息可在其他章节中找到。

其他重要集成

随着新的技术工具不断发展，留意可能需要EDC系统集成的其他系统很重要。除了上面讨论的集成，数据管理员应当意识到需要用编码、音频和除了SAS以外的报告工具来集成EDC系统。在未来，电子健康档案（EHR）也可能成为一个重要的考虑。

国际研究考量

EDC系统经常在国际研究中被使用。数据管理员在国际EDC试验中的作用与纸质CRF研究类似。然而，计划是关键，CRF和硬件的部署需在第一个研究中心开始时完成。数据管理必须与临床研究工作充分结合，了解CRF或CRF的任何组成部分的语言需求。考虑的问题包括：

- 确定当地的语言可以用在跨国研究中。许多协调员说的不止一种语言。数据管理员可以通过询问这个简单的问题，避免不必要的工作麻烦。
- 对于 CRF，必须用多语言规划。需要较长的交付周期来翻译 CRF 和核查翻译。
- 如果需要，延长硬件部署时间表。具体国家的法律可能延误运输。
- 建立管理时区差异的计划，特别是与时间和日期相关。
- 确保硬件和软件可用于研究中心，而研究中心准备使用该工具并将部署它们。
- 制定管理系统升级的计划，如果系统全天候 24 小时使用，这是特别重要的。
- 考虑人工疑问的人工措辞，确保其他语言为母语的人能够理解。
- 考虑语言障碍人员培训的问题。例如，研究者会议可以同时提供所有参与者所说的所有语言的翻译，可采用“培训培训师”的策略或采用翻译成用户的语言的培训材料。

系统和供应商评价

对于大多数单位（公司），采用EDC是一个重大的决定，影响不仅限于数据管理。当发表EDC系统的评价时，来自该单位（公司）不同部门的利益相关者，需要制定要求清单。列入清单的要求应当包括：

- 从系统中导出的数据格式类型
- 格式化与最终存档的 CRF 过程
- 所需要的软件功能，如逻辑核查和获得研究者签名
- 服务级别协议（SLA）的细节

这个名单至少应当包括主题和每个需求的优先级（例如，必要的或可有可无）。可用表格的方式，确定软件和供应商总体要求。此外，确定一些符合要求的候选者，可能是有用的，首选供应商和软件可能不能精确满足要求。所建议的供应商/系统评价网格的最小主题列表如下：

- 关于 EDC 系统：

- EDC系统界面的用户友好度
- 研究启动过程，包括时间、期望和包含内容
- 配置的局限性和需要定制的数量
- 硬件提供和相关费用
- 可变成本
- 升级选项和限制
- 变更管理过程
- 建立标准库的能力
- 报告能力
- 可用的输出格式
- IVRS集成和实验室数据（如果需要）
- 可能的逻辑核查类型（例如，交叉表格、交叉访视、动态）
- 研究者签名
- 试验结束时的数据归档过程

- 关于 EDC 供应商：

- 供应商公司的稳定性
- 软件、系统验证和验证方法
- 对开展拟定研究的供应商持续存在的预测
- 供应商提供技术支持，如果需要的话
- 供应商为EDC用户提供语言培训
- 供应商提供EDC用户语言支持

如果供应商寻求涉足一个以上的产品或项目，评价表格中也应包括：

- 供应商解决你的产品需求的办法
- 供应商的 EDC 工具套件和路线图与研究申办者 EDC 战略的比较

一旦开发，网格可以进行评价，确定公司的要求。以下部分将上面列出的要求做了进一步阐述。更多信息，请参阅GCDMP的“供应商选择和管理”章节。

其他考量

如果此时你正在考虑开始使用EDC，下列主题应当与你的供应商讨论。

变更控制流程

这些计划在选择供应商之前不需要全面制定，但你要知道和理解，你的供应商有一个结构化的、详细的并记录的变更控制计划。这包括ES变更控制软件升级以及期中修正。针

对这两种类型的变更控制,制定一个好的计划。对于变更控制的更详细的讨论,请参阅“电子数据采集 - 研究实施”章节。

托管协议

评价你的公司是否需要拥有一个针对供应商的托管协议。一些公司提供源代码托管服务,确保被许可人继续保持软件可用性和有用性,即使供应商未能保持许可协议或破产。

相关服务: 主机和帮助平台

在EDC研究中,决定成败的关键因素在于用户遇到的系统问题得到技术支持。技术软件的支持通常通过帮助平台提供。如果使用外部供应商,使用供应商的帮助平台软件的所有试验的标准和期望应当记录在供应商的合同里。

随着EDC市场扩大,EDC供应商继续添加功能,使他们拥有独特的解决方案。然而,大多数供应商提供服务、托管和帮助平台。如何提供服务以及服务的费用在不同供应商间是非常不同的。

在部署这一阶段,基本问题是帮助平台将如何处理需要被解决的问题。你可能会考虑将EDC帮助平台功能引入你的单位(公司)内部或者你可能更愿意使用外包服务台。外包服务可以由你选择的EDC供应商提供或者你可以聘请一个技术呼叫中心的服务或帮助平台。申办者使用内部或外部帮助平台的决定主要取决于内部资源的数量、可执行此功能和响应时间水平或研究需求或项目要求。例如,如果一个EDC研究是一个非常简单的设计,持续时间短,并有少量的研究中心,则使用内部帮助平台可能是最好的选择,只要合格的人员都可以接内部电话。内部帮助平台代理将更好地了解公司的政策、程序和协议设计元素。良好的服务将直接影响其雇主和未来的业务,特别是用户或研究中心,内部工作人员也会对以最快和最好的方式解决问题更感兴趣。

一个具有众多研究中心、复杂、形式多样以及出现新用户的全球研究是一个相反的例子。使用外部帮助平台可以提供优势,如覆盖额外的时区和语言,却无需繁重的内部资源。此外,外部服务帮助平台通常通过投票评价服务质量,帮助平台能对用户提供礼貌的服务。然而,他们将无法解决临床相关的问题,这需要转发给内部资源。

供应商的SLA和绩效报告

当使用外部供应商时,申办者必须强调服务级别协议的编写和管理。申办者和供应商之间应建立一个提供服务台服务的合同(如EDC供应商或外包机构)。本合同和/或SLA应包括但不限于以下确定的功能和相关费用:

- 核心语言覆盖
- 附加语言的翻译费

- 供应商项目管理费
- 门户或其他 Web 访问开放/已解决电话和问题的解决方案
- 计算机电话费用
- 在研究基础上，现场或电话的费用
- 记录每月允许通话数量
- 记录处理不当的电话数的余量，应不高于所有电话的 4% - 6%
- 研究设置费用，如适用

记录预期的系统正常运行时间的几份报告的百分比可以协助帮助平台管理，特别是外部的帮助平台。这些报告包括：

- 老化报告
- 升级报告
- 每周活动的总结
- Pareto 分析问题帮助解决（柏列特图分析是对于有限数量的工作产生显著效果的一种统计技术。它是基于 pareto 原则，即通过做 20%的工作，可以产生整个工作 80%的优势。）
- 每周报告新的工作单
- 工作单关闭模式

需要记住的主要一点是，终端用户的技术支持对你成功采用EDC至关重要。确保你的第一级帮助平台面向所有用户，有足够的语言覆盖，使您的用户群体适应您的网站，确保支持的时间是充分的。

详细帮助平台计划

一旦EDC供应商被选定，帮助平台的工作人员和申办者的人员的角色和责任必须建立。应考虑可调配的帮助平台工作人员的数量。由申办者进行的研究的数量将决定所需帮助平台工作人员的数量，并指出服务台服务是否应当提供给第三方。如果只是小部分的一些研究需要的支持，它可以为申办者和内部人员提供技术支持，这是可行的。在一定时间内，必须考虑到用户应当能够接触的帮助平台。通常情况下，不需要每天7小时的覆盖率，除非EDC系统是全球部署的。当帮助平台是由外部机构提供时，服务级别协议应建立在关于在一定时间内，是否每个电话会被接听，以及任何其他度量您认为重要的指标。

软件支持通常被分为不同的层次或在根据所需的技术专长来纠正问题基础上的层次。1级软件支持是最低级别的支持，包括各种活动，如解锁用户账户和重置用户密码。因为它是用户最常用的支持类型，1级软件的支持对一项研究是至关重要的。需要这种程度的支持的用户往往无法以任何方式访问系统。因此，要尽量减少对用户和研究行为的负面影响，以尽快向这些用户提供支持。

对于预期的各种类型用户问题，明确的升级路径必须确定为第二或第三级支持。数据管理员经常作为帮助平台支持的第二或第三级EDC的研究。最常见的问题在于，数据管理员正在试用特定的数据录入或查询解决问题。数据管理员应当准备讨论问题的解决方案，用于一级服务台代理或直接用户。这个新的角色可能需要来自CDM的多语言的专业知识。这一新的作用也加强了CDM、临床研究者和研究中心之间的关系。所有三方之间的合作可能需要解决EDC系统相关问题。为了确保用户对EDC系统满意，CDM应确保帮助平台遵循程序并且正确工作。

问题及其所需的支持级别的例子包括：

- 激活账户：通常只需要一级支持
- 技术错误消息：可能需要二级或三级支持
- CRF 设计问题：通常是由 CDM 提供的二级或三级支持
- 数据录入问题：有时可以通过一级支持处理，但很多都升级到 CDM，需要二级或三级支持
- 支撑系统问题：通常升级到 IT 部门
- 查询解决问题：通常升级到 CDM

计算机设备和网络连接部署也可以通过你的帮助平台处理。然而，这些服务可以在日常操作中导致资源流失，并且涉及到国际航运和追踪的复杂性。

除了上面列出的问题，数据管理员应确保提供账户管理、一级软件支持及多国语言能力要求等问题提供特定的信息。

一级软件支持

必须采取措施确保帮助平台工作人员的培训材料是完整的，并清楚地确定正确的问题升级程序。理想情况下，帮助平台工作人员应接受EDC系统方面的培训。对于每一项研究，数据管理应向帮助平台工作人员提供概述特定研究领域的文档，如用户遇到的数据录入的常见问题。本文件将使帮助平台工作人员更有效地处理呼叫，将被升级到数据管理的问题最小化。

1级支持可能需要处理每个用户试图访问EDC系统遇到的问题。因此，当用户访问系统时，必须提供支持中心。在最低限度内，标准营业时间应表示出来（例如，在美国，上午9:00至下午5:00），但即使是为特定的用户制定了标准营业时间，仍然会有问题，因为研究中心可以位于不同的时区或国家。另一个考虑是，是否将提供在周末和假期的支持。而支持时间的最好标准是每天24个小时，一周7天，一年365天（ $(24 \times 7 \times 365)$ ），这个理想状态可以提供更多的覆盖范围，而不需要增加不必要的费用。与语言本地化一样，帮助平台的可用性必须在研究开始之前被确定。

提供免费电话支持

1级软件支持最常用于个人用户联系支持中心或帮助服务台。为确保方便获得技术支持，应提供给用户一个免费电话号码或电话卡联系帮助平台。

多语言能力要求

在国际研究中处理呼叫，帮助平台工作人员应当能流利使用适用的世界语言。

为保持有效，管理一级支持的帮助平台必须能够成功地与所有系统用户进行通信。临床研究是多语言的，它不能假设所有的用户都精通英语。当确定多语言的需求如何得到解决时，有几个选项可供选择。一个选项是帮助平台完全支持任何和所有的现场支持人员。另一个更经常使用的选项是帮助服务台支持几种更常用的语言，并使用一种翻译服务来进行公关，因为是为了获得流利的语言，不太可能需要翻译。帮助平台如果不可能提供多语种的支持，CDM代表应与当地CRO和国际化研究中心，讨论这个问题。在许多情况下，监查人员可以使用本地语言，处理某些类型的支持。

现有的SOP和EDC需求之间的差距分析

这是确定如何实施EDC系统的关键，即要求在SOP和其他受控文件申办者的当前设置方面发生变化。确定这些差距对TEC技术和临床操作有很大帮助，必须在所有利益相关者之间共享。

在最低限度内，应当为每一个新的过程设定要求，有可能影响研究数据。这些要求必须经过测试，并将形成核查工作的基础。功能要求必须开发测试解决方案的整体功能和业务需求，必须开发测试解决方案以满足申办者的需要。例如，程序和流程的要求，测试和核查应包括数据录入、数据核查、偏差管理、数据锁定、用户角色、用户安全和特权、数据报告、受试者冻结或锁定、数据库备份和恢复（如果不包括在其他地方的话）、财务报表、数据对象的研究设计、逻辑核查程序和推导程序。

- 在要求建立 EDC 解决方案的同时，也可以使用你已经建立的评价指标和绩效目标。这些可以帮助分析设定的 SOP，那些必须被修改以包括 EDC 的新实践。主要的利益相关者应负责驱动每一个新的或更新的 SOP，但是所有受影响的利益相关者应在 SOP 的实施之前进行审批。
- 更新 SOP 和 EDC 研究过程的要求包括：
 - 识别评价指标和绩效指标
 - 执行现行的 SOP 和 EDC 数据管理需求之间的差距分析

数据管理也可建立基于计算投资回报的EDC项目目标。然而，大多数单位（公司）会发现在启动阶段需要修改他们的程序，以调整EDC。预计启动阶段将是迭代的，将受到许多变量的影响，包括：

- 项目实施的复杂度
- 项目之间的差异
- 用户培训的要求
- 实现的 EDC 系统类型
- 受 EDC 转换影响的人员数量
- 每个研究中心所需的准备

EDC起始的过渡阶段的前几个项目需要谨慎选择，有助于选择EDC解决方案。限制使用EDC的项目数量，将使申办者顺利过渡到利益相关者有必要的解决方案和管理期望值。使用这种模式，申办者可以识别已经制定的每个阶段离散的EDC实施，增加使用EDC项目的复杂性。在理想的情况下，一个核查步骤可以建立在这样的基础上，即每个阶段结束通知利益相关者的后续阶段的结构和期望。这一核查步骤应当包括所有的利益相关者，并分析如何紧密地满足设定的指标和绩效指标。

人员编制评价和人员编制变更计划

在启动一个EDC试验之前，申办者应仔细比较资源，以便管理人、技术和目前可用资源的过程。资源的任何不足不可低估。在没有识别和提供必要组件而启动EDC试验时，可能导致未能满足在时间和成本方面的研究目标。此外，研究团队（包括申办者、签订合同的人员和研究中心工作人员）可能会受到负面影响。为了确保EDC的研究在成本、时间和质量方面是可以实现的，申办者必须致力于满足研究的资源和培训需求。

提供给申办者的资源包括工作人员（和他们的技能集）、既定过程和供应商。人员编制的评价计划应分析申办者有效的资源和进行管理和EDC的研究需要的资源的任何差距。在此分析中，应考虑以下问题：

- 供应商或申办者将提供 EDC 系统吗？
- 在 CDM 内，谁将作为项目管理的联络，批准 EDC 系统设计并监督生产？
- 谁将负责测试和验证系统：CDM、临床项目经理、临床监查员或有针对性的研究中心参与者？
- 谁会为系统用户提供帮助平台支持？到什么水平？什么类型的问题将被回答？
- 谁负责人员培训和维护培训记录？培训需要多久？

在评价EDC试验的人员需求后，申办者应评价在单位（公司）内需要的必要的变化，如适用。CDM的作用可以从任务经理（管理数据本身）变更为项目经理（促进所有其他研究参

与者之间的数据和通信流程)。CRA可能会承担更多的责任,例如技术数据收集等方面,研究中心人员的培训,并回答现场人员关于EDC系统的问题。信息技术(IT)和编程资源可能提高其他研究小组的成员的可见度,特别是在EDC系统配置,EDC适合在未来的研究中心和/或帮助平台通信解决用户的问题。

为了促进这些人员编制结构的变化,申办者应当:

- 执行和证明流程评价解决 workflow 中,所有的研究团队成员的沟通计划、信息流和报告。
- 执行所需要的人员和他们的技能集的评价相比,相比于所需的资源。

评价指标和绩效指标

理想情况下,EDC项目的绩效目标设定将会建立在申办者切换到EDC的基础原因上。这些目标应当是第一级EDC项目目标。下一套目标可以在开发和推出的EDC解决方案应包括所有利益相关方的反馈中得到发展。

数据管理还必须确定任何可能不适用于纸质研究却为EDC项目需要的额外评价指标。EDC指标的例子可能包括研究中心的偏差解决、平均研究中心停留时间、帮助平台平均呼叫数和严重程度、EDC系统停机时间和百分比。

对于EDC和纸质研究,申办者需要确定哪些指标报告要求和建立过程,用于收集、分析和报告度量数据。需要作出决定,以确定报告的频率,在哪一级的指标需要报告(例如,按研究阶段、按研究中心、按试验、按治疗领域和按地区等),并负责核查和评价数据结果。所有的度量报告必须清楚地定义,以清楚地理解所有的个人核查和决策数据。这些报告应当对申办者的计算机化系统的策略和程序进行核查,并应规范,以便其可用于多个试验。

以下是最低建议的EDC记录报告:

- 研究构建时间表记录
- 筛选和/或登记的受试者数量
- 受试者进入系统访视数据日期(在数天内测量)
- SDV 的现状和历史
- 数据/访视清理百分数
- 各研究中心质疑的数量(人工和自动)
- 各数据点触发质疑的频率
- 从最后一次患者访视(LPV)到所有数据录入完成和/或清理完成的时间
- LPV 日期到数据库锁定日期

支持研究和过程管理的报告

在使用了EDC系统的研究中，数据更容易获得。这种情况特别有利，它使申办者更活跃于管理数据、管理流程和时间表，以及研究中心的进展和绩效。早期的数据报告功能，使申办者进行更及时的评价和采取行动来提高生产力，提高研究中心的绩效，并降低整体研究时间表。

正如在纸质实验中，创建报告和列出规格，应协同CDM和研究小组的其他成员之间的关系，特别是负责临床、统计和安全性相关功能的人。报告和规格应记录在数据核查或数据管理计划中，明确表示谁负责核查清单和报告。这项计划也应当清楚地表明核查的频率和可能采取的行动（例如，创建人工查询、联系研究中心或再培训研究中心）。

绩效目标和目标需要在单位（公司）层面和个人研究水平上建立，正如在前面的章节专门讨论过的指标和绩效指标。基于这些目标的期望，需要传达给研究小组（例如，数据管理员、监查员）和研究中心人员（例如，研究协调员、主要研究者），在数据管理过程、试验时间表和研究中心绩效方面改进。由于技术的差异，度量目标和对于EDC研究期望能对纸质研究产生更强的冲击力。例如，在EDC研究中，可以缩短质疑返回时间和受试者就诊日期到数据录入系统的时间，总体研究目标更加主动积极。这种差异也是对真实的数据管理过程的度量。例如，从LPV到数据锁的时间目标，在EDC的研究可以缩短比纸质研究所需的时间，因为它可以实现数据的接收、核查，且更及时有效。

为了确保有效的数据清理活动，建议辅助数据清理的报告在预制作期间被确定，以及报告需要收集度量关于开展过程的研究。在研究开始时，捕捉方案偏差的报告应当被编程，并经常监查合规性。必须完成的工作包括以下几种：

- 除了项目计划，创建一个概括每个可传递报告和负责审批报表设计的人的流程图。
- 安排会议核查，并且获得在研究中使用的报告的反馈。
- 确定指标对研究和捕捉这些度量的设计报告是重要的。
- 如果研究涉及 CRO，考虑需要来自 CRO 的哪些报告。
- 定义 CRO 的绩效要求，并且设计报告跟踪绩效和提供对 CRO 反馈。

研究启动过程中的CDM可交付成果

以下章节描述了CDM在EDC研究启动阶段的可交付成果，包括CRF、逻辑核查和编码。

CRF

在EDC系统中，电子CRF代替传统的纸质CRF。然而，通过电子仪器或计算机软件获取的数据并不立即被认为是电子CRF的数据。CDISC 定义，在CRF中，电子CRF相关的数据项和相关的注解，注释和签字电子化地紧密联系着。

在一个EDC系统中，设计CRF的过程在研究启动中是不可或缺的。电子CRF的发展更为复杂，而不是简单地模拟在文字处理程序的一个纸质CRF文件。创建一个电子CRF需要一个用户界面元素，以减少由电子数据录入所带来的问题，以及便于获取数据，提高数据质量的真正的电子形式的设计。界面元素，比如复选框、选项按钮、允许用户记录不太可能被质疑的数据菜单，这是EDC的一个目标。

虽然临床数据交换标准协会（CDISC）这样的组织有正在进行的项目，如CDASH，目前还没有被广泛采用的电子CRF标准，但这些标准确实存在，且是不断变化的。然而，与纸质CRF一样，申办者发起的电子CRF标准可以：

- 方便数据交换
- 删除在数据交换期间的映射需要
- 实现研究之间的数据合并
- 允许跨协议和项目一致的报告
- 加强监测活动和研究者的工作效率
- 在临床数据的处理和分析方面提供更高的效率
- 当使用纸质 CRF 时，提供非传统可用的容量
- 通过对 CRF 库的开发提升 CRF 的重用率

一个设计良好的EDC系统应有助于现场工作人员准确录入数据。EDC系统可用于指导研究中心人员使用适当的形式，正确录入那些形式的的数据。CRF的设计应避免以下缺点：

- 当 CRF 有可能显示在一个页面上时，使用多个页面
- 在一个页面上请求过多的信息
- 使用不熟悉的术语
- 使用不包括所有可能选项的复选框
- 使用仅与数据处理器相关的代码
- 需要进行过于复杂的逻辑核查

下列实践是CRF设计中应当遵循的操作：

- 方案应确定收集关于 CRF 的哪些数据。
- 方案规定的所有关于 CRF 的数据必须被收集。
- 不分析的数据不应当出现在 CRF 中。
- 应收集监管机构需要的数据。
- 问题应当简洁明了。
- 应当避免重复的数据。
- 尽可能少用自由文本的应答。
- 应提供确保可比值的单位。
- 应提供减少误解的说明。

- 每个问题的选择应使用计算机汇总生成。
- “无”或“未实施”应当可以作为答案备选项。

如前所述，电子CRF的标准还在发展。一般来说，EDC系统应当足够灵活，以涵盖可能会出现在纸质CRF上的问题。数据管理不应致力于识别和维护用于EDC系统的设计和CRF功能的标准。在研究产品发布前，应建立一个过程确保制定CRF遵循这些标准。

多语种的CRF

即使一个EDC系统具有多语言功能，出现在CRF的文本的翻译是一个耗时的过程。数据管理应确定英语是否是用于CRF文本最好的语言。因为许多研究以英语开展，大多数研究中心不反对在CRF上使用英语。然而，数据管理应与每个研究中心合作来评价其多语言的要求。应考虑对印刷和电子用户手册，以及培训教材配套的EDC系统的翻译。

虽然EDC系统的用户可能会说英语或学习英语多年，他们仍可能误解出现在CRF上没有翻译的文本。可能引起混淆或不明确的习语应避免使用。医疗语言学家可能需要翻译某些术语。特殊表单应当以研究中心的当地语言编制。为核查翻译的质量，应使用第三方的回译。

动态表格

只有当一个受试者符合某个标准或当一个特定的数据点被录入时，动态表格才会出现。动态表格的一个常见例子是，当患者是女性的时候，只需要录入性别，就可以知道怀孕信息。然而，由于动态表单在EDC系统不总是可用的（例如，当患者是男性时，怀孕表格不会出现在系统中），他们可能会让用户感到困惑。例如，一个患者的性别可能被错误地录入为女性，随后改变为男性。在这种情况下，EDC系统的怀孕动态表单已生成，这对男性患者是不需要的。

如何最好地实现动态系统取决于电子数据采集系统的能力和研究的复杂性。动态系统清晰的功能性可以通过下列实践来实现：

- 保持动态表单的功能简单。有时动态系统的能力可以创造太多的排列，因此会使用户感到困扰。
- 确保开发团队明白设计和实施动态表单的挑战所在。
- 电子数据采集系统在核查和评定期间，通过录入“不正确”的患者数据并不断改变，来测试其动态表单的设计和实施。

动态访视结构

动态访视和在前面章节中讨论的表格形式相类似。但是，不同于动态表单，动态访问是基于患者被录入的数据而成为可能。以一个肿瘤学试验为例，当患者符合一定标准时，他或她就可能被转移到不同的组进行治疗。动态访视具备了这种能力，同样，动态表单的最佳设计和实施应当遵循这样的实践。动态可能会影响数据录入的效率和系统的速度，因此数据管理员应当意识到超载研究中心具有复杂混乱动态功能的可能性。

派生变量

电子数据采集系统可以提供派生变量。这一点可能会帮助研究中心，因为一些数据将不再需要被数据录入人员进行录入。一些常用的派生变量将从一个测量系统转换成另一个测量系统（磅到公斤或者英尺到厘米），与此同时，从其他录入的字的平均值或计算也将有所转变。

数据管理员需要告知，这些变量是如何派生的，并帮助用户在监查时较好的理解。这适用于动态表单和派生变量。

逻辑核查

在电子数据采集系统中使用逻辑核查给数据管理员提供了一个独特的机会，通过与临床研究协调员的直接交互来解决数据问题。由于在进入系统之后短时间内获取数据的能力，数据管理员和临床人员可以与研究中心人员更及时地启动问题解决。例如，通过电话直接联系研究中心人员以促进完成CRF算法和解决逻辑核查问题的方法。除此之外，在研究过程中，当进行逻辑核查时，数据管理员可以真正与数据库开发人员进行合作。技术的细微差别可由数据库开发员来解释，数据管理员可以提供必要的数据库管理原则，确保实现功能逻辑核查。

逻辑核查的编程方法应当在电子数据采集的数据库规范发展中进行选择，并与所有数据核查的利益相关者进行协商。为了将定义和核查逻辑核查优先于电子数据采集的生产释放研究，将数据管理员与临床活动、信息、质量监查、质量保证和其他团体相协调。这对于逻辑核查在电子数据采集系统中的正确运行是非常必要的。

电子数据采集系统逻辑核查vs后台数据管理

程序逻辑核查的方法取决于电子数据采集系统的结构，这通常可以被描述为下列某种情况：

- 一个电子数据采集系统中的前端数据获取系统和强大的后台数据管理。在这个结构中，我们需要确定是否对在 EDC 和 CDM 的数据进行程序逻辑核查。
- 一个完整的 EDC 数据管理系统，应该把所有的逻辑核查编入系统内。

考虑以下与EDC系统架构有关的问题，也决定是否进行编程逻辑核查：

- 逻辑核查有多复杂？如果将其编程进 EDC 系统，是否会对 EDC 系统产生不利的影响？假设数据管理员需要确认接触的最后一个日期就是数据库中的最后一个日期，在这个情况下，逻辑核查程序就应当将数据库中每个模块所有的日期提取，与接触的最后一个日期进行对比。这种类型的逻辑核查可能访问基础数据库成千上万次，明显降低服务器的反应时间。
- EDC 系统内的所有数据是否都是可用的？例如，如果编码术语出现在 CDM 后端，那么需要编码的逻辑核查需要被编程在 CDM 上。
- 程序后台逻辑核查需要为了查询质疑而人工将数据重新录入到 EDC 系统吗？我们应当考虑管理这样活动所需的资源。
- 一项研究数据库结构是否更适合处理复杂的逻辑核查？例如，如果一个逻辑核查太过复杂，那么研究中心用户为了数据质疑而在 EDC 系统中人工发送质疑人工将会是最好的解决方法。

在 EDC 系统结构（和纸质研究）中，我们必须考虑将规范逻辑核查作为一个整体。然而，在 EDC 系统中，一些问题将会影响研究中心的用户而不是申办者。比如：

- 是否所有的数据元素都需要正确地打开一项研究中收集给定的逻辑核查？如果所有的数据都不存在，那么就不会有特定数据点的录入。
- 当在逻辑核查中添加中期逻辑核查时，要考虑系统可能出现的所有限制。例如，添加中期逻辑核查只能作为一个新的或修改过后的数据激活结果。因此，数据管理员应当考虑编程的列表，以确定与现有数据之间的问题。在这种情况下，研究中心还应当被告知他们需要解决的早前访问时确定的问题。
- 更多试验特定的逻辑核查（不是标准试验）可能会因为数据录入的时间而产生问题。使用动态表单的 EDC 系统可能会导致这样的问题。我们应当考虑提供一个针对这个问题的培训中心或者在 CDM 后端的程序逻辑核查，而不是在 EDC 系统的前端。

硬逻辑核查vs软逻辑核查

除了要计划将逻辑核查放在 EDC 系统结构的什么位置以外，我们也要考虑到其潜在的类和相应用户的反馈。EDC 中的核查可分为两类：硬逻辑和软逻辑。

软逻辑核查通常是跨面板或跨项目的规划，它允许数据进入系统，但核查的一致性取决于数据录入。如果发现不一致或数据丢失，可视指示器（例如颜色变化、影像学）就会表明一个新问题的产生，并在屏幕上显示文本，以提示研究中心人员解决问题。对于软逻辑核查，要正确地进行编程，数据管理员应当清楚地识别每一个字符，因此每一个数据都要被录入。

硬逻辑核查可以归类为“浏览器”核查或“系统”核查。

- 浏览器核查防止所录入的数据与收集的数据不一致。如果用户尝试录入不一致的数据，那么表格的提交将被阻止，直到不一致的问题得到圆满解决。
- 系统核查防止录入不匹配的表单或项目属性设置的数据。例如，当一个字段需要保留两位小数，那么保留三位小数的情况是不能被录入的。然而，我们也必须录入“3.00”来满足要求。系统核查不会产生问题或者向用户呈现一个错误的信息。因为他们会破坏研究中心数据录入流，因此系统核查只有在非常必要的时候才会被使用。

编码

关于决定如何处理药物、不良事件、程序和其他研究数据的编码应当包含在具体文件里，与CRF的开发并行。对数据管理员在EDC的编码过程中角色的研究应当类似于纸质编码过程研究。然而，这个过程应当适应于执行编码的技术。

在EDC系统内进行编码应当遵循下列最佳实践：

- 数据管理应与药物和药物安全性工作组来确定如何处理编码。出于药物安全性的考虑和临床试验，编码应由数据管理进行集中处理。另外，编码可以协调药物安全性和数据管理。
- 在CRF制定的过程中，应当确定所有数据域的编码。
- 应当了解EDC支持编码的能力。如果EDC系统不能处理编码，那么数据管理应当建立一个过程来对后台数据库的数据进行编码研究。
- 如果EDC系统能够建立编码，那么申办者应当决定用户是否能够看到编码术语或只能逐字报告。
- 临床团队明白谁将为编码失败提出建议。对于每一项研究，我们建议数据管理员处理这项活动。
- 编码团队应当核查电子CRF的设计来确保优化编码的目的。例如，CRF频繁地为协调员提供录入术语的菜单。医疗编码团队可以帮助这些菜单的开发，使得现有的术语被适当地编码。

研究中心评价和资格

发起一个EDC研究不仅仅是申办者选择一个符合商业要求的EDC供应商的过程。申办者还必须考虑定价模式、管理、部署和供应商EDC系统的实现。申办者负责确保研究中心EDC系统所需的硬件和软件接受了评定并且合格。申办者和EDC供应商的资质评定必须在研究中心活动启动期间，且必须是无缝的，特别是当EDC在一个研究中心首次使用的时候。

下列部分给出了相关准则来确定研究中心评价和资格，以此来实施EDC系统。

评价研究中心技术能力

一个研究中心的技术能力包括以下几个方面：

- 有线或无线网络的存在：如果试验在远程研究中心的位置上运行而不需要进行网络连接，则可能需要安装离线数据获取应用程序。
- 地理位置
- 物理空间（如果需要部署硬件）
- 研究中心人员的工作语言：软件配置可能需要适应非英语使用者
- 兼容的软件、硬件和宽带
- 研究中心人员的工作经验：人员可能会缺少经验或表现出对 EDC 的敌视。用户可能在技术上面临挑战，需要个性化的培训。对于一个新的研究中心，确定一个能促进新系统被采纳的内部主要成员可能会有所帮助。

评价研究中心连接性及CRA连接性

- 拨号或高速连接的可用性
- 研究中心的物理位置临近 EDC 系统的服务器
- 研究中心访问和定期对 EDC 系统的同步能力

给研究中心必要的配备

- 设备和硬件（比如笔记本电脑、电脑、手机）
- 培训
- 培训手册
- 访问账号（比如使用安全访问账号的用户账户）

研究中心必要的硬件和宽带配置

临床试验质量管理规范建议尽可能完成机构评价，包括目前的趋势和实践。这些评价是为了确保在研究开始之前，所选定的研究中心完全准备好招募受试者。虽然研究中心评价并不是必要的，但是它不会花费太多 - 一个研究中心可能会有符合资格的受试者，却意识到他们没有设备和/或能力将受试者的信息准确地录入EDC系统。太晚意识到这点可能对研究中心、研究和申办者不利。硬件和宽带配置可以由申办者、CRO承担或者也可以外包给专业的第三方供应商。

终端用户准备

本节涉及的活动应当是在研究开始确保人员进行准备使用EDC系统之前。

根据角色和隐私设置系统权限

基于互联网访问的EDC系统呈现了额外的挑战，这些挑战必须有明确的记录，以确保安全性和数据保密性。浏览器必须确保所有的数据连接不能被未经授权的用户或外部软件破坏或损坏。记录用户访问详情的所有稽查轨迹必须保持未修改和完整性。用户管理始于申办者对角色和系统内每个工作的责任的评价，并基于工作人员评价计划中列出的标准。因为EDC系统会被不同的研究中心人员和申办者使用，所以设计时应当考虑全面。在系统内要求录入或核查数据，应将用户角色和职责定义并记录，以确定特定的访问特权或权利。定义这些用户角色时要考虑的因素包括以下几个：

- 数据录入权限是由研究中心工作人员和申办团队一起设置的。例如，词典编码要求申办者人员能够在窗体上录入或修改某些字段。为了确保数据的完整性和可靠性能够持续，申办者应当仔细考虑哪些领域是可变的。如果申办者有这样的访问权限，明确的过程文件和强大的稽查轨迹也是至关重要的。
- 研究者签名权限
- 数据质疑生成 - 例如，CDM 内部核查 vs 监查员在研究中心核查
- 数据质疑解析 - 例如研究中心可能只能解决特定类型的问题，但是 CDM 可以在核查应答之后关闭质疑
- SDV 权限
- 只读权限 - 例如，设盲和患者隐私法规可能要求用户访问权限限制于一些特定的 CRF
- 报告的创建、生成或者只限查看访问权限是研究中心和申办者都应当考虑的。一些可能的场景，包括限制访问，以便每个研究中心只可能产生与他们受试者相对应的报告，限制国家和地域的报告或限制接受更高级培训的 CDM 人员报告。

用户ID和密码

用户ID和密码需要在研究计划阶段确定。此外，还必须建立用户ID和密码传播程序。这些过程包括追踪已经接受过培训的用户。该系统应强制用户在第一次登录时更改他们的密码。

培训或系统文件应教会用户规则和条例，以保持用户身份和密码信息的保密，以及更改密码的要求。最后，培训材料应当指导用户遗失或忘记ID和/或密码的应对措施。

账户管理

数据管理员应当参与账户管理流程设计，以便他们可以培养临床医护人员对他们和他们的研究中心协调员获得通往EDC系统的权限。这个过程应尽量减少人工步骤的数量。同时应当考虑将CTM和账户的创立和激活系统相关联，从而消除需要在系统之间传输用户信息。

典型的账户激活程序如下：

1. 一个用户被培训和授权，被赋予访问权限。
2. 用户呼叫帮助平台请求激活他的账户。
3. 帮助平台证实EDC培训已经由用户完成。
4. 帮助平台创建该账户，并给它分配一个临时密码。
5. 帮助平台引导用户通过登录到EDC系统的过程中，选择一个新的密码。
6. 用户确认访问EDC系统。

系统访问之前的培训

如果研究团队成员和研究中心人员没有经过EDC系统的良好培训，他们就不能正确地使用。因此，用户必须在获得EDC权限之前，完成必要的培训。如果有必要，培训结束之后可有认证考试。应当视情况向受训者发放证书。

系统中的用户培训和系统内的学习设置是很重要的。人们一般在一定程度上对这两个组成部分是否包括在培训计划里有不同的意见。培训至少包括，用户修改研究数据应当有记录以及一些基本的系统功能，比如登录、打开一个CRF、录入数据并回复查询。用户的培训可以通过下列方法：

- 自学：阅读材料、电子学习材料、在培训环境中使用示例表单
- 培训环境提供一些培训练习，是通用的或定制的学习特定的工作流程。
- 基于网络的教学或演示
- 面对面培训：对用户进行培训，如研究者会议或其他集中培训会议。

推荐标准操作规程

- EDC 设计规范
- 系统设置、安装和支持
- EDC 培训
- 医学编码
- 数据收集和处理
- 数据备份、恢复和应急计划
- 数据核查和验证
- 包括 21 CFR Part 11 合规的资格预审要求
- 用户访问权限创建、修改和撤销
- 系统和硬件安全
- 供应商外包指南/供应商管理
- 处理外部数据
- 编码医学和临床术语

参考文献

1. International Conference on Harmonisation. ICH Expert Working Group: Guideline for Good Clinical Practice. Geneva, Switzerland: Author; 1996.
2. Code of Federal Regulations, Title 21, Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures. Washington, DC: US Government Printing Office; 1997.
3. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2007.
4. Khosla R, Verma DD, Kapur A, Khosla S. Efficient source data verification. *Indian Journal of Pharmacology*. 2000;32:180 - 186.
5. Schuyt, Malcolm L, Engel, Thim. A review of the source document verification process in clinical trials. *Drug Information Journal*. 1999; 33:789 - 797.
6. CDISC (Clinical Data Interchange Standards Committee) web site. Available at: <http://www.cdisc.org/>. Accessed on March 31, 2008.

扩展阅读

Code of Federal Regulation, Title 21, Volume 1, Part 11: Electronic Records, Electronic Signatures. Washington, DC: Government Printing Office; 1998.

Data Basics. 2001:Summer;8 - 9.

Drug Information Association. *Workshop on "Electronic Data Capture: Technologies, Implications and Future Requirements"*, November 1998. Baltimore, MD: Author; 1998.

eClinical Forum PhRMA EDC/eSource Taskforce (Formerly the Electronic Data Management Forum (EDM Forum)). *The Future Vision of Electronic*

Health Records as eSource for Clinical Research, Version 1.0, September 14, 2006

Electronic records; electronic signatures. *Federal Register*. 1997:62;13429 - 13466.

Hopp DI. Three topics integral to the use of the Internet for clinical trials: Connectivity, communication, & security. *Drug Information Journal*. 1998:32; 933 - 939.

Hyde AW. The changing face of electronic data capture: From remote data entry to direct data capture. *Drug Information Journal*. 1998:32;1089 - 1092.

Hyland ME, Kenyon CAP, Allen R, et al. Diary keeping in asthma; Comparison of electronic and written methods. *British Medical Journal*. 1993:306;487 - 489.

IIR Symposia on "Automated Data Capture", February 1998, Orlando, FL and September 1998, Washington, DC.

Kubick WR. The elegant machine: applying technology to optimize clinical trials. *Drug Information Journal*. 1998:32;861 - 869.

Kush RD. Electronic data capture: A survey. *The Monitor*. 1999:Fall;37 - 40.

Lampe AJ, Weiler JM. Data capture from investigators' & sponsors' perspectives: Balancing quality, speed, & cost. *Drug Information Journal*. 1998:32;871 - 886.

Latham D. EDC: Establishing standards for electronic data capture. Interview of K. Vaillant. *Pharmaceutical Visions*. 1998:Autumn.

Ma, JM. *A Modeling Approach to System Evaluation in Research Data Management*. Unpublished doctoral dissertation. Chapel Hill, NC: University of North Carolina; (1986).

Marks, RG. Validating electronic source data in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 2004;25:437 - 446.

Palm U. Controlling the increased complexity of electronic clinical data collection and management technology by data modeling and system engineering. *Drug Information Journal*. 2002;36:683 - 692.

Regalado A. Re-engineering drug development, II: Clinical data collection and management. *Start-up*. 1998:27.

Stokes T. Computer systems validation (6-part series). *Applied Clinical Trials*. September 1996, January 1997, February 1997, April 1997, June 1997, August 1997.

US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2007.

US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Electronic Submissions of Case Report Forms (CRFs), Case Report Tabulations (CRTs) and Data to the Center for Biologics Evaluation and Research*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1998.

章节修订历史

发布日期	备注
2003年9月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2008年9月	修改反映章节朝向 EDC 的概念和启动阶段。更新了内容，修改了材料的组织。研究实施和研究收尾内容分为单独的章节。

此页无正文。

电子数据采集 - 研究实施

2008年9月

摘要

由于电子数据采集（EDC）已成为临床试验中比较普遍且已被证实的工具，理解EDC使用原则和指南对临床数据管理（CDM）专业人士也变得越来越重要。本章回顾了目前进行的研究中适用于EDC的流程和规定，强调了在进行的研究中，临床数据管理专业人士在正确维护EDC系统中所扮演的角色。

简介

在过去30年里，人们开发了针对临床数据管理的电子资源，作为加强管理、质量控制、质量保证和临床试验研究数据归档的一套流程和工具。这项开发引起了数据管理领域的一个重大改变，也就是数据获取，其现在能够促进调查研究中心，且互联网科技加速了数据传输。

前期的活动和计划对于那些采用EDC原则的研究至关重要（请参阅“电子数据采集 - 概念和研究启动”章节），而对正在进行的研究引入适当的数据管理原则也是极其重要的。临床研究是一个动态的过程，临床数据管理员必须根据需要提前做好准备，以便最好地服务于研究的需要。

范围

本章提供了在使用EDC的研究实施中所出现的描述数据管理活动和过程的信息。它主要集中在数据核查、趋势分析、数据传递、安全、期中数据请求和各种控制流程方面。

本章描述的许多工作可能是不同群体之间的共同责任，这只因为可能会有许多不同的群体一起来参与各种工作的实现。然而，临床数据管理员需要意识到是否这些工作实际上真的已经以令人满意的方式被执行。

与纸质研究相比，采用EDC原则的研究的详细信息请参阅“电子数据采集 - 概念和研究启动”章节。该章节也包含了基于EDC原则的研究的前期的活动和计划的详细信息。针对EDC研究的合适收尾原则的建议，请参阅“电子数据采集 - 研究收尾”章节。

最低标准

- 与整个项目团队合作，决定在这项研究中哪些额外的逻辑核查和清单是有必要的。
- 逻辑核查和数据核查规范的所有更改都需要有相应的文件。
- 保持准确和最新的系统访问，包括访问变更的文件记录（权限、撤销、添加等）。
- 保持培训材料的及时更新，且对研究团队的成员保持随时开放。
- 确保参与该临床研究的所有人员都参加适当的培训，且所有的培训都有记录可查。
- 监测研究团队成员的变化，确保新成员或重新分配进来的成员都能根据培训计划参加培训。
- 为研究中心提供数据录入时间和质疑返回的时间期限。
- 需要提交度量报告，且对报告需要进行定期审核。
- 在可能的情况下，充分利用预定义的度量报告，且根据需要来开发新的报告以便识别性能问题。
- 若发现研究中心性能问题，请及时通知相应的研究团队成员。
- 监测度量报告和数据查询趋势，识别是否有必要安排额外的培训。
- 观察系统质疑和人工质疑人工的频率。
- 根据需要安排额外的培训来应对任何系统和/或研究的具体变化。
- 通过报告和工作的总结，来监测开放查询和已回答的查询的状态。
- 确保数据清单的继续核查，来识别可能会生成查询的任何剩余的数据不一致。
- 在整项研究过程中，追踪病例报告表的调查结束点的进展。
- 将数据趋势及时通知项目团队。

最佳实践

- 对整个研究过程中正在进行的培训活动进行记录。
- 使用所有可获取的信息来识别培训的差距或需求（如趋势查询、协议偏差、监测报告、帮助平台报告）。
- 通过沟通、推介信或者研究中心等，在研究者会议中尽一切可能提供额外的信息和培训、研究协调员电话会议和监查访视。
- 实施及时的数据录入和查询解决，以便最大限度地利用 EDC 的优势。
- 在研究早期的项目协议偏差报告。
- CDM 应能负责关闭所有查询，或至少核查被其他单位关闭的查询。
- 早期和频繁的合规运行和安全性报告。
- 从项目团队寻求补救行动。

数据核查、趋势分析和补救

在EDC试验中，数据核查和趋势分析的概念可以得以应用，其采用和纸质研究相类似的方式。然而，通过改变CDM的数据核查活动的关键点，且使数据趋势能更快地被检测到，EDC系统提供了比纸质研究更为强大的优势。在EDC试验中，传统的数据管理角色已经被改变。在提交数据后，研究中心人员可以录入数据，设置一种逻辑核查程序，在一有查询时就触发，开始立即查询条目。CDM不再使系统的数据变化基于研究中心查询响应，而是研究中心人员进入该数据变化中起作用。CDM现在可关注于使用清单和报告来执行资料复查，以便充分确保数据是完整、一致和符合逻辑的。

此外，许多EDC系统允许，除了CDM以外，其他申办者人员可以执行那些历史上一一直由CDM执行的工作，如创建人工查询和/或关闭查询。为研究而建立的业务流程、角色、责任和访问权限将需要决定，在数据核查中发现的问题怎样被识别和解决，以及谁负责他们的解决。

当数据进入一个EDC系统，它通常还未核实来源。在数据被核查来源之前或之后，数据核查和评审活动可以被执行。在数据审核和/或逻辑核查和人工人工核查活动之前，人们必须对项目团队是否需要特定的数据项来进行源文档核查（SDV）做出相应的决定。在SDV后，如果项目团队已经决定执行数据核查和/或逻辑核查活动，就应当建立临床监查员（CRA）和数据管理员之间的沟通方法。一些EDC系统已经具备功能来显示是否SDV已经完成。

察看数据趋势的最有效的方法之一是，生成一个报告来显示生成的查询频率。这样的一份报告将能使项目团队快速地做出反应，且使得项目团队能采用各种解决方案来解决这些问题。

这些解决方案包括：

- 对研究中心就试验方案进行再次培训。
- 对研究中心就电子病例报告表（eCRF）填写指南进行再次培训。
- 对研究中心就系统功能进行再次培训。
- 向研究中心解释通讯问题。
- 在一个问题被识别后，在下次监测访视期间可直接联系研究中心或立即通过电话来联系研究中心。

特定的查询频率也可能促使项目团队核查逻辑核查规范。本次规范的核查可能表明如下解决方案，如扩大范围、修改规格或完全消除某些核查。

在EDC系统中，研究数据的快速可用性可允许项目团队在开发周期的更早时候做出决定，所谓更早，是相对于纸质研究而言的。研究数据的可用性在执行遵从性、跟踪方案偏差、检测安全隐患以及根据需要修改协议上尤其显得有益。此外，作为报告和清单制定的

一部分，CDM考虑最有效的位置/系统来生成这些信息是非常重要的。例如，如果您使用一个后端临床数据管理系统（CDMS）从您的EDC工具和中心实验室数据来收集数据，您可能需要在CDMS或统计分析软件包的内部建立报告（如SAS），而不是直接从EDC系统建立报告。

针对方案非依从性的早期通知对行为研究是至关重要的，尤其是针对比较复杂的方案。研究中心人员可能会在遵守药物要求、过程步骤、设备的正确使用或方案的其他要求时遇到问题。在研究初期规划的、捕捉方案偏离的报告应频繁运行，来监测遵从性。EDC系统应能使项目团队对研究中心人员快速做出反馈，以便其提供必要的培训。有时，临床数据中方方案偏离和错误的分析可能表明需要修改协议。早期识别问题对研究行为至关重要，因为它可以允许及时录入正确数据。发现一个问题后立即修改方案将大大有助于患者安全和研究的整体成功。

在一些试验设计中，如自适应设计试验，在研究过程中，该方案可能需要改变剂量、样本容量等。在这种情况下，在临床数据中，早期的数据访问和观察趋势的能力是至关重要的。针对相关治疗参数的报告应当由合适的项目团队成员完成和核查。

在研究过程中，综合安全性数据核查将有助于识别趋势，以及立即使研究者意识到患者安全性问题。虽然严重不良事件（SAE）通知在纸质研究中可迅速完成（通过电话或传真），但是EDC研究提供了一个更全面、详尽的方法。除了SAE，非严重不良事件和其他相关的患者信息可以在研究的早期被审核，以确保数据和安全监测委员会（DSMB）对目前患者安全性情况有宏观的了解。

临时疗效和安全性数据核查也可以在基于EDC的研究早期被执行，其使用最接近实时的患者信息。因为安全性问题或缺乏功效，DSMB可比纸质研究更快地做出停止研究的决定。如果研究必须被停止，这样可以确保更好的受试者保护和更低的成本。

沟通计划

人们可采用各种各样的方法来沟通，包括口头、书面和电子沟通。在日常业务中，最常用的沟通方式是电子邮件、电话、传真或面对面的会议。为了给EDC的研究打下坚实的基础，有效沟通是绝对有必要的。

对于临床研究小组的所有成员，以及参与研究实施的所有人员来说，清晰且易于理解的沟通是一个非常重要的话题。无论是哪个人参与研究的某阶段或某部分，各方应坚持以下原则：

- 安排定期和频繁会议，让每个成员都了解关键研究的问题和状态，且能鼓励成员们参与讨论。
- 及时提供完备的文档作为所有会议的后续跟进。

- 如果有关协议、研究实施或其他特定的研究事项的决定是通过电子邮件进行的，请各位成员收到后发送一个确认信息。
- 如果对研究相关的任何话题不确定或不清楚，请寻求任何进一步的澄清和讨论，以便得到正确的答案。采取积极主动的方法，以便节省时间和精力。
- 沟通应清晰和简洁。应考虑每个参与者的母语，清楚、简洁和明确地沟通，避免使用特定的方言词组或术语。
- 使用良好的判断力。有时，电子邮件可能不是最好的沟通手段，而电话或面对面的会议可能会更好或更容易地澄清问题。
- 确保所有研究小组成员都可以访问该数据相关的决策和已知问题的所有文件。

记录报告

在研究开始招募的早期，EDC系统可以提供独特的机会，以积极改善研究中心绩效以及培训材料。记录报告，比如查询响应时间、表单或数据项的查询频率，每个研究中心的查询数量应当在试验的早期进行，以便能识别潜在的问题。在研究实施中，我们可以采取补救来减少甚至消除这些问题。补救可能包括修改CRF完成指南、培训现场人员，针对措辞查询、专题简报和电话会议对CDM成员进行再次培训。

来自于其他数据源的度量报告也应当被考虑到。例如，如果在这项研究中采用帮助平台，帮助平台可以对研究中心绩效趋势和问题提供信息。另外，如果一项研究是通过集成来自自动化设备如心电图（ECG）、个人数字助理（PDA）或用于电子患者报告结果（ePRO）的其他电子设备，额外的度量报告机会和连接EDC系统的数据接口可能会被考虑。

安全

依据相关法律法规，如HIPAA隐私标准、ICH指导意见的E6章2.11, 4.8.10部分、欧盟指令95/46/EC 2, 3, 4的文献8，对EDC系统的访问权限必须只针对授权的人员开通。在整个临床试验中，保持适当的访问和系统安全都至关重要。不过，如果用户不遵从该规定，安全就不能得到保证。因此，我们必须告知所有用户该系统的访问规则，且不断地提醒他们。在监查访视期间，申办者和/或合同研究组织（CRO）应当对研究中心成员重申每个用户的ID和密码保密的重要性。疑似不遵守访问规定的行为，应报告给指定的系统管理员。

维护由角色和隐私决定的系统权限

在整个试验过程中，角色和职责可能会改变，数据管理流程也同时需要做出改变。CDM应当管理描述访问权限的文档的任何更改。因为具体的访问权限对个人用户的潜在影响，任何此类更改都应当传达给所有的研究团队成员。此外，角色和责任的定义应当被记录在用户访问文档中，以协助审计师理解每个用户的角色。

管理周期系统访问核查

在试验的整个期间，管理用户账号和权限是一项非常耗时的工作，其要求持续不断的工作来确保安全性和维护保密性。与临床操作的开放式沟通对于跟踪研究中心和CRO人员的变化是很有必要的，以便激活或禁用相应的用户账号。

数据管理员也应当使用EDC系统活动的报告来定期核查用户对EDC系统的访问。此外，作为该时期核查的一部分，他们应确保为每个用户设置的访问权限是合适的。然而，核查时期的时间长度取决于该项研究的持续时间。标准操作规程应当指出EDC系统的最低核查期限。

用户登录ID和密码的管理约定

EDC系统的每个用户必须有一个个人账户，包含一个独特的登录ID和密码。申办者应当决定用户的ID和密码如何传递给用户。通常，最初的登录ID和密码可以通过他或她的电子邮件地址发送到个人用户，也可以通过邮寄或快递等传统方法进行传递。一旦某个用户的特定角色的培训已经完成且被记录，系统管理员可给予该用户对系统的访问权限。

当用户首次登录时，EDC系统应提示用户更改其初始登录ID和/或密码。如果系统没有在首次登录时要求用户更改密码，培训师需要确保所有受训者讨论这个活动。应培训用户确保其ID和密码的保密性。在EDC系统中的跟踪核查中，每个登录ID应当能唯一地识别用户，并且能跟踪用户录入、修改或删除的任何信息。此外，应要求用户登录其账户，完成数据录入和核查，同时在核查完成时退出登录。将用户用于访问EDC系统的个人电脑（PC）无人值守时，我们应当要求其退出EDC系统登录。登录ID和密码要求应当包括，限制账户和密码的多次使用、登录ID和密码的最小长度、修改密码的要求的频率，以及在非活动时间，当PC访问EDC系统超过预先确定的数量时，自动退出系统。

管理用户访问

研究中心和研究团队成员的流通以及流通量很可能与试验的大小和持续时间相关。因此，在整个EDC研究过程中，管理用户的访问将是一个必须进行的工作。

这将包括为禁用账户以及为新用户分配账户等建立流程。研究过程中，当重新分配不同的角色给研究团队成员时，系统也应当进行更新。监测用户访问可能会需要CDM和临床操作资源来管理研究中心和申办者用户的访问。

研究中的禁用访问

我们必须建立程序来定义禁用的流程或在有需要时撤销对系统访问的流程。这些流程应当阐明谁负责人员变化（内部和外部）的沟通、谁记录这些变化以及谁执行这些变化。针对有安全隐患的情况或长时间不登录的用户，如在90天内或其他指定的时间框架内未访

问该项研究，我们也应当建立账户自动撤销的要求。

申办者应当对未经授权的访问定义适当的锁定规则，不管是尝试访问或者已经成功访问。如果用户键入一个不正确的ID或密码，我们应当采用另一种方法保证用户能进行系统访问，该方法就是建立标准操作规程（SOP）或工作指令。

在研究中增加新的访问

在整个试验过程中，添加新用户或修改现有用户的访问权限是很有必要的。我们应当建立程序以确保这些工作的发生不会中断正在进行的研究活动。这些程序应当详细描述培训的先决条件、请求访问的步骤以及负责确保所有研究中心人员和研究团队成员拥有适当的访问权限的那些工作人员。已经完成的培训的相关文档应当提交给系统管理员，以便他们知道哪些用户可以被授予新的访问权限或哪些用户的访问权限需要被修改。

确保有效的软件支持

当可用时，那些详细描述软件支持的响应性和有效性（比如，服务台协助用户平均需要的时长）的相关报告（其中可能包括调查）应被定期核查，以确保有效的支持。为了确保协助，有几个因素是很重要的，比如提供高效、迅速及容易的方式来支持工作人员，具备相应的能力来解决用户的问题，以及在需要时提供可用的支持。

提供多语言支持

尽管帮助平台所需的语言应在研究的前期开发阶段被决定好，但在研究进行阶段，CDM人员也应当对通信问题的投诉保持一定的敏感度。这些问题可能部分地或者全部地跟服务台无法提供所需的语言支持有关系，并且该问题可能需要修改该研究的原始的翻译需求。

提供24 x 7 x 365支持

除了多语言支持外，帮助平台的可用性必须在研究开始之前被决定。然而，在这项研究的开展中，CDM必须评价用户的反馈，以确保有足够的可用性来支持这项研究。详细描述软件支持的响应性和有效性的报告应当被定期核查，以确保一级软件支持是有效的。一级软件支持是所需的支持的最低水平，其包括如下活动，如开放用户账户和重置用户密码。从报告中获得的信息和反馈可能涉及重新评价关于所需支持的程度的原始决定。例如，如果24 x7x365不是最初设置的支持，我们可能需要重新考虑。如果聘请某供应商提供帮助平台服务，对合同的任何更改将需要考虑和协商。

培训

在研究进行中，应对内部和外部的人员提供EDC相关的培训。培训是可提供的最有效的方法，以便尽可能接近使用新学到的技能的时间。如果在培训和学到的技能使用之间有较

长间隔，应考虑进行再次培训。

核查和维护培训材料

EDC系统培训是适当的研究管理的一个重要组成部分。培训依赖于研究和目标受众，因此培训材料的开发应当考虑到这些因素，以使培训尽可能有效和合适。此外，培训应当是一个持续的过程，而不仅仅是一次性的。EDC系统可为申办者提供识别用户再培训的需求的能力。一些EDC系统还可用于研究团队，来交付更新的培训材料和及时的用户沟通。例如，更新的CRF指令可以被立即提供给所有研究中心和研究团队成员，且用于交流更新或更改的推介信可以通过一个专门的网站来提供。

对于CDM和定期与研究中心交互的临床操作团队成员来说，识别用户再培训的需求是一项重要的活动。CDM应当意识到可能代表研究中心目前的挑战和再培训的需要的一些情形，如协调者缺乏经验、隔离、流通或者竞争优先权。可用的信息，比如帮助平台报告、查询频率报告和协议偏差报告，可以用来识别需要被更新的材料或用户需要新的或额外的培训的那些材料。

确保研究中心和申办者人员培训期间的流通

临床研究中经常出现的是研究中心和申办者人员的流通。新人员必须接受必要的培训，在系统中的用户账号和权限应当被更新以反映人员的变化。针对新用户，应当及时地建立培训计划，以便他们可受益于EDC系统的数据访问。如果研究中心的新人员不接受培训，且没有权限访问这个系统，他们就不能录入数据，这对研究时间表可也会有负面影响。

变更控制

由于EDC软件的变化和/或研究本身的变化，在研究期间，任何EDC系统都可能产生一些变化。

软件变更控制

在过去的几年中，因为许多临床试验发生，软件的变更和升级将不可避免地影响EDC的研究。这些更改或升级不仅仅是限于核心的EDC软件，也可能包括升级操作系统、升级后端数据库软件或升级任何集成EDC系统的辅助软件，例如报告或解压软件。更改控制策略和流程的差异取决于申办者的软件是内部开发还是从供应商处购买的。

如果该软件是购买的，申办者可以决定依靠供应商提供的该软件的系统验证包，包括所有版本或升级以及维护系统作为一个“合格”的平台，而不是在每个版本中执行系统核查。然而，“合格”的软件平台不应当由申办者定制，除非定制平台的核查也将被执行。

通过融合软件开发生命周期的原则来控制系统变更

在做出实现软件系统升级的决定之前（无论是新版本或小版本更新），CDM应当对软件的更改做一个完整的评价，从可能受影响的其他领域获得信息，包括一个全面的风险评价。执行评价的第一步是，对软件可能做的所有更改或添加获得一个清晰的理解。对于从供应商手里购买的软件，这个工作可以通过确保核查软件发布说明、且被相关人员很好地理解来实现。发布说明应包括所有更改的文档，在新版本中任何已知的问题以及从以前的版本升级软件的指令。

如果软件是申办者内部开发的，应建立良好的变更控制过程。这个过程应当包括核查变更请求的步骤、适当地对多个变更请求进行分组的步骤以及更新需求和设计文档、构建、测试和实现的步骤。

为了确定是否应当升级软件系统，申办者应当考虑以下问题：

- 对数据的影响 - 评价是否任何软件功能的改变可能会影响数据的完整性。例如，如果某些字符或功能不再被支持，申办者必须确保数据完整性在软件升级后将被保留下来。
- 对现有代码的影响 - 软件升级可能需要你更改现有的编程代码。
- 辅助系统 - 申办者应当评价软件升级如何对相关系统或程序产生影响？是否其他系统需要相应的升级或修改？
- 对研究中心的影响 - 在软件升级期间，能否访问研究？研究中心是否需要执行某些特殊的工作，如在本地电脑上安装软件或改变浏览器设置？研究中心是否需要额外的培训？如何通知研究中心对其产生的影响？
- 成本和价值的比较 - 实现和验证软件升级的相关成本应与所获取的商业价值进行比较。
- 对正进行的研究的影响 - 考虑到其对研究数据库和剩余时间产生的影响，是否有必要将软件升级到新版本？那些正在进行的研究所用的软件是否需要同时被升级？
- SOP 和培训材料 - 将软件升级后，是否需要修订申办者的 SOP 或培训材料？

针对内部制作或定制的EDC的软件，应当创建新的需求文档。这些工作往往以数据管理为主。需求文档应包括新特性和新功能，以及对当前的特性和功能做出的改变。需求文档可以充当设计规范的基础。创建设计规范通常是由规划该更改的部门来执行。

除了需求文档之外，数据管理还需要开发一个测试策略，对新软件所需的测试和核查进行记载。根据升级的类型，强化测试并不总是必要的。可以使用以下指导原则来确定所需的测试工作：

- 对于一个次版本（补丁修复或升级）来说，有限的测试是必需的。

- 对于新版本或主版本升级来说，中等强度的测试是必需的。

对于购买的EDC系统，供应商应能提供和维护测试计划和测试结果。对于内部开发的EDC软件，应当生成基于新的用户需求的测试脚本或测试用例。在生产环境中实现更改之前，所有的测试都应当在测试环境中进行。升级所提供的新特性和新功能（以及现有的特性或功能的增强）应当被测试。问题日志或基于web的错误跟踪系统应当能用来追踪测试过程中发现的错误，这样的话，这些问题的状态可以通过其解决来得到监测。

如果新版本的验证已经成功完成，新版本或更改可在生产中得以实现。关于核查的更多信息，请参阅“数据库验证、编程和标准”章节，包括建议、最低标准和最佳实践。

变更的软件的培训

虽然对软件的次要升级可能会被用户注意到，但软件一个新版本或重大升级可能仍需要额外的培训。申办者应当确定培训所需的水平、哪些用户应接受培训以及确定提供培训的方法。

通常，申办者人员（CRA/CDM）和研究中心人员都需要接受培训，可以采用培训师、CD或网络形式。使用屏幕图像的演示对培训目的的实现是特别有益的，因为其可以在以后的培训课程中得到再次使用。应当首先对申办者人员培训软件的新功能或修改的功能，然后再培训研究中心人员。

制定推广计划

在提供新软件给工作人员之前，修改后的软件的影响应当被重新评估。例如，如果软件修改需要修改已批准的CRF，申办者应确定所需解决的机构审查委员会（IRB）的问题（IRB问题不太可能适用于软件升级，但可以适用于CRF修改）。申办者应当确定，是否应当分阶段或一次性地升级新软件。

针对推出的新软件，应提前告知研究中心，以便有足够时间来进行必要的准备工作。如果升级不能如预期进行，应当在软件实现之前，建立一个明确定义的回滚或后备计划。针对国际研究来说，执行软件升级的可用时间是有限的，这可能需要升级可以在正常营业时间内完成。

管理遗留版本

软件供应商通常在一段确定的时间内维护所有软件版本。申办者应当意识到这些供应商所提供的支持级别。当供应商推出一个新的系统，对早期版本的软件系统，他们可能不会继续提供相同级别的支持，且其可能会最终淘汰较早的版本。通常，一旦某个版本被淘汰，软件供应商即不再对该版本提供支持。

随着软件系统的持续发展，申办者应当计划到未来的变化，并确定现有的系统在何时升级或者淘汰是合适的。一些需要考虑的因素包括：

- 研究实施期间软件升级研究
- 对以前版本的软件供应商承诺的支持
- 软件或硬件变得过时
- 系统性能的降低
- 试验的时间期限

研究特定的变更控制

与软件的变更进行对比，试验也可能受到一些特定变化的影响，如协议修正或制定问题。因此，CRF、逻辑核查和/或报告可能都需要修改。CDM应当评价所需的变化来确定它们应当怎样在系统中实现并部署到研究中心。

CRF的变更

版本控制的软件应当用于CRF，而电子文件应当按研究项目以分层目录结构的形式组织起来。对于每一项研究，最初的发布和CRF的后续更改应当由目录命名约定或标签进行显示。识别文件发布的日期和时间必须是可能的，因此发布的时间期限是明确出于监管目的或解决问题。所有安装的确认文件都应当针对每个版本发布进行维护。记录版本发布的记录也应当被维护，以及被要求的适当的各方签署，且被申办者程序所定义。

在推出CRF新版本之前，CDM需要评价该变化将会产生的影响。如果变化导致已经批准的CRF需要被修改，审核者应当确定是否这些变化将影响研究中心和IRB，并提前很好地通知所有适当的团队成员和研究中心。对于国际研究而言，部署更新版本的时间更是有限的，这可能需要在正常营业时间内进行部署。

CDM应当与临床操作人员协商，以确定是分阶段还是一次性推出新版本。如果更改被推出来，应当首先通知研究小组什么时候这些更改可用及他们是否有机会核查研究中心部署之前的更改。应当在更改发布到生产系统之前，通知研究中心人员来参与培训和推广。一旦改变发生，各方都应当被通知到位。为确保适当的研究中心传输到CRF的新版本，CDM应创建一个日志，记录每个研究中心采用新的CRF版本的时间。适当的日志将确保过程中不漏掉任何研究中心。并不是所有的研究中心都可能需要新版本，比如更改和协议附录相关的那些情况，就不需要新版本。目标日期应被设置好，且应追踪研究中心升级到新系统的目标日期，这些都应得到密切的监测和跟踪。

录入EDC研究早期版本的数据应对研究中心和研究团队可用。未录入EDC研究早期版本的任何新的数据应当遵循新发布的CRF格式。如果修改逻辑核查，CDM应当核查早期的不一致，来确定它们是否仍然有效，且确认如果更改需要，是否需要关闭任何不一致。

患者数据的期中请求

患者数据的期中请求可能发生的原因很多，包括但不限于以下：

- 基于研究设计和方案的预定期中统计分析，其通常关注疗效数据
- 聚焦于安全性数据的临时数据核查，如早期的研究中表明安全性问题的不良事件和其他数据（如心电图数据、实验室面板）
- DSMB 或临床终点委员会（CEC）定期安排的会议
- 出于监管目的而更新的提交包或其它类型（如 120 日安全性更新）
- 任何其他计划内或计划外的数据锁定

影响期中受试者数据交付的主要因素是，这些数据是由申办者还是供应商存储的。如果是申办者存储的数据，数据应当是现成的，从而减少所需的成本和资源。如果使用一个供应商的托管系统（应用服务提供商ASP模式），则交付的时间和频率将会更重要，且计划将需要额外的时间和成本。

无论是使用申办者还是供应商的系统，应明确确定所需的患者数据。患者数据输出的先决条件识别的例子包括但不限于：

- 计划发生在一个特定的里程碑的期中分析（如发生在一个特定的里程碑、第 100 位随机患者）
- 计划发生在一个特定的里程碑的安全性评价（如 25%的受试者登记、50%登记）
- 基于方案的统计设计的期中疗效分析
- 定期安排 DSMB / CEC 会议

除了确定哪些患者被包括在一个输出中之外，申办者还应当确定哪些记录被包含在本次交付的内容中。最简单的解决方案是囊括所有的研究数据，不考虑其状态。然而，交付可能会局限于CRA或者监查员核查的数据或局限于锁定的（清洁的）数据，这就需要密切配合CRA来安排监查访问。纸质试验通常就是这样，如果数据是用于临时安全性分析，SAE的核查可能需要额外的关注。

在提供任何期中患者数据之前（如实验室数据或ECG），必须集成到数据库的任何外部数据必须在研究小组报告的时间之前被计划好。在必要的时候，在数据交付发生之前，应通过核查来确保这些数据的完整性和准确性。

要求的研究数据的接收者和对研究设盲的影响也必须被考虑到。为了期中分析，SAS数据集通常被提供给生物统计师或统计程序员，他们随后会从原始数据创建表格或清单。其他交付格式可能包括Microsoft Access或Excel，但这些格式不会频繁地被使用，也通常不

会被首选。交付时间（如根据计划的或者即期的）也是一个需要考虑的重要部分。如果需要的数据交付已经被安排好，我们就可以详细计划必要的程序。然而，如果预估到有期中的数据要求，数据导出和数据交付的过程应当强健且灵活，以确保及时交付。临时收到请求时，程序应当进行测试和核查，以确保及时交付。测试应包括完整的提取和交付过程，包括核查所需的所有变量在数据集中可获取，且都是按照期望值填充的。测试期间错误或遗漏的提出可以得到纠正，直到数据导出按要求运行。

针对显著受试者CRF的期中要求

美国食品和药物监督管理局（FDA）要求受试者CRF满足特定条件。根据CFR 314.50（f），对于任何新药申请（NDA），必须提供由于不良事件退出研究或在研究过程中去世的任何受试者的个人CRF。根据研究和FDA中心，FDA可能需要额外的CRF来用于NDA的审核。

在研究过程中，申办者应当随时准备传输CRF，例如，针对一个NDA定期安全性更新或综合安全性总结。一个可能的解决方案是提供电子版CRF图像。如果CRF应用于提交，我们应当考虑到用于创建CRF而发布的软件，以便电子版可以很容易地集成进去。与供应商合作时，申办者应当将获得CRF的过程考虑在合同的研究时间表和期望之内（如请求的最大数量）。

推荐标准操作规程

- EDC 研究的数据核查和逻辑核查
- 数据管理计划
- 系统维护
- EDC 培训
- 研究/CRF 和逻辑核查变更控制
- 软件系统变更控制
- 用户管理和安全

参考文献

1. Marks, RG. Validating electronic source data in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 2004;25:437 - 446.
2. US Department of Health and Human Services. *Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996*, (HIPAA) Public Law 104-191, as amended, 42 United States Code 1320-d. Washington, DC: US Government Printing Office; 1996. Available at: <http://aspe.hhs.gov/admsimp/pvcrec0.htm>. Accessed on March 27, 2008.

3. International Conference on Harmonisation. *ICH Expert Working Group: Guideline for Good Clinical Practice, E6*, Section 2.11 and 4.8.10. Geneva, Switzerland: Author; 1996.
4. Official Journal of the European Communities. *Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995*, Article 8. No. L 281/31. 1995.
5. *Code of Federal Regulations, Title 21, Part 314, Applications for FDA Approval to Market a New Drug*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1997.

扩展阅读

Code of Federal Regulation, Title 21, Volume 1, Part 11: Electronic Records, Electronic Signatures. Washington, DC: Government Printing Office; 1998.

Data Basics. 2001:Summer;8 - 9.

Drug Information Association. *Workshop on "Electronic Data Capture: Technologies, Implications and Future Requirements"*, November 1998. Baltimore, MD: Author; 1998.

eClinical Forum PhRMA EDC/eSource Taskforce (Formerly the Electronic Data Management Forum (EDM Forum)). *The Future Vision of Electronic Health Records as eSource for Clinical Research, Version 1.0, September 14, 2006*

Electronic records; electronic signatures. *Federal Register*. 1997;62;13429 - 13466.

Hopp DI. Three topics integral to the use of the Internet for clinical trials: Connectivity, communication, & security. *Drug Information Journal*. 1998;32; 933 - 939.

Hyde AW. The changing face of electronic data capture: From remote data entry to direct data capture. *Drug Information Journal*. 1998;32;1089 - 1092.

Hyland ME, Kenyon CAP, Allen R, et al. Diary keeping in asthma; Comparison of electronic and written methods. *British Medical Journal*. 1993;306;487 - 489.

IIR Symposia on "Automated Data Capture", February 1998, Orlando, FL and September 1998, Washington, DC.

Kubick WR. The elegant machine: applying technology to optimize clinical trials. *Drug Information Journal*. 1998;32;861 - 869.

Kush RD. Electronic data capture: A survey. *The Monitor*. 1999:Fall;37 - 40.

Lampe AJ, Weiler JM. Data capture from investigators' & sponsors' perspectives: Balancing quality, speed, & cost. *Drug Information Journal*. 1998;32;871 - 886.

Latham D. EDC: Establishing standards for electronic data capture. Interview of K. Vaillant. *Pharmaceutical Visions*. 1998:Autumn.

Ma, JM. *A Modeling Approach to System Evaluation in Research Data Management*. Unpublished doctoral dissertation. Chapel Hill, NC: University of North Carolina; (1986).

Palm U. Controlling the increased complexity of electronic clinical data collection and management technology by data modeling and system engineering. *Drug Information Journal*. 2002;36;683 - 692.

Regalado A. Re-engineering drug development, II: Clinical data collection and management. *Start-up*. 1998:27.

Stokes T. Computer systems validation (6-part series). *Applied Clinical Trials*. September 1996, January 1997, February 1997, April 1997, June 1997, August 1997.

US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials*. Washington, DC: US Department of Health

and Human Services; 2007.

US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Electronic Submissions of Case Report Forms (CRFs), Case Report Tabulations (CRTs) and Data to the Center for Biologics Evaluation and Research.*

Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1998.

章节修订历史

发布日期	备注
2003 年 9 月	初次发布。
2007 年 5 月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2008 年 9 月	修改反映章节朝向 EDC 的实施阶段。更新了内容，修改了材料的组织。研究概念和启动和研究收尾内容分为单独的章节。

此页无正文。

电子数据采集 - 研究收尾

2008年9月

摘要

随着临床试验中电子数据采集（EDC）应用的不断扩大，从临床数据管理（CDM）角度来理解临床试验所有阶段中EDC的影响也显得越来越重要。重要的是，提交给监管机构的研究数据必须依据完善的数据管理原则合理规划、传输和收尾。

简介

随着电子工具、电子系统在工业中得到更加广泛的应用，许多临床数据管理（CDM）的专业人员被迫重新评价要怎样进行他们的作业。这些电子工具和电子系统对临床研究的所有阶段都有着意义深远的影响，改变了临床数据管理团队进行数据收集、数据转换、数据分析、数据报告、数据安全、数据归档、数据存储这些工作的方式。

适当的试验收尾工作对研究至关重要，尤其是提交给监管机构的研究项目，比如给美国食品和药物监督管理局。如果不能正确地核查数据、确认数据、转换数据、存储数据，那么用于收集临床数据所耗费的时间精力、人力物力就会浪费。

“锁定”这个术语不仅仅指锁定一项研究或锁定一个数据库，还指锁定特定的表单或病历簿。虽然本章讨论的话题并非所有都会在研究结束工作中出现，但它们都是数据锁定过程和研究收尾工作的组成部分。

范围

本章重点讨论在使用电子数据采集（EDC）时如何合理进行临床试验结束工作。这项工作审核一项EDC研究收尾的标准、规范和程序，包括核查最终源文档、锁定数据库、稽查、介质产品代数以及硬件设备的排列形式。

本章叙述的所有工作可能在不同的群组之间承担共同责任，因为执行各种各样的作业时可能会涉及到不同的群组。然而，临床数据管理员需要注意的是，这些作业是否以令人满意的形式发挥各自的功能。

由于电子数据采集EDC对临床研究的重大影响，本文将分章节论述电子数据采集研究的启动（见“电子数据采集” - 概念和启动”一章）和电子数据采集研究实施（见“电子数据采集 - 研究实施”一章）。

最低标准

- 确保所有需要的源文档证明和数据核查作业的完整性。
- 确保所有研究者签名（包括主要研究者和次要研究者）在研究结束时完成。
- 确保锁定区域或 CRF 表格的流程被执行，包括含有未解决质疑或为核查/未核查状态。
- 执行数据列表的最终核查，以便识别、解决剩余的并可能引发质疑的数据错误。
- 执行质疑表状态最终核查，核查开放的和已经回答的质疑的状态。
- 在必须锁定数据库或解锁数据库时，须确保有明确的操作步骤。
- 一旦数据库被锁定，须确保有明确的程序来限制用户访问数据库，确保有明确指令来撤销访问数据库权限的指令。
- 确保严格依照规定执行稽查计划和数据转换过程的定期核查。研究结束工作开始以前，稽查团队也应定期进行身份核查。
- 需按规定描述受试者基本情况，描述和核查受试者基本情况的过程也要须做出严格规定。
- 确保研究了 CRF 数据的完整性后研究中心有权限访问 CRF 数据。一旦收到适合这个数据的介质，其访问 EDC 系统中对应数据的权限就会被撤销。
- 确保任何研究中心的硬件设备都根据单位（公司）的标准操作规程进行了恢复。
- 在需要的情况下，确定创建附加介质的需求条件，以便把数据介质上传到数据库。

最佳实践

- 在研究结束工作启动之前，确保所有的研究者和研究中心的其他工作人员接受了破解签名程序的培训，以免进行研究结束工作时遇到不明确之处。当数据被后续修改后，便会触发签名破解程序。一旦出现签名破解，该信息可以帮助研究者了解不明确之处，确保其可以在必要时重新设定签名。
- 执行核查程序来确保收到的数据或提取的数据与录入 CRF 的数据相一致，尤其是在执行了附加输出程序的地方。提取该数据库的数据是为了进行统计学分析，该实践项目确保了数据库中数据的完整性。
- 在最后一次访问以及数据录入完成后，通过监查员和临床操作人员来核查并完善源数据核查时间表。（在有些情况下，这些程序会在最后一次访问数据库完成后优先执行。）
- 确保所有的医学编码工作都按要求进行。

- 为了研究活动完整性，须增加使用表单锁定策略或案卷锁定策略来减少核查和锁定的数据的数量。
- 确保数据管理计划中记录的所有作业都已完成，并且与临床操作人员信息相符合，以确保所有研究中心的监测活动在数据库锁定的情况都已完成。
- 在数据库锁定的情况下，为了与数据库锁定的时间表相吻合，须建立一个列表来显示所要完成的作业。
- 在准备锁定数据库所需要的程序时，根据所有研究中心需要回答的问题来调整时间表。
- 在临床研究团队、研究中心工作人员、统计人员和数据管理人员之间建立一套沟通计划。该沟通计划应当确保所有数据的核查工作都已及时完成，并且及时回答了问题，以便满足锁定数据库所需要的程序步骤。
- 为所有团队工作人员编制一部休假日历或是以此方式离开办公区域轮换工作，以确保为研究结束工作提供合理的可支配的人力物力。
- 对于数据如何上传到受试者基本情况中（如页眉、页脚、页边），应核查当前的管理标准和指导原则。
- 报告受试者属性数据，应确定使用何种恰当的介质。

最终核查

源文档全部记录核查

在表单可锁定以及数据库锁定之前，所有表单和区域的源文档应当按照要求完成锁定。如果EDC系统能够指示源文档核查状态、指示数据核查，那么我们将从中获益。为了锁定数据库，确保所有的参与临床研究的人员都完成了所有要求的源文件核查工作。不断与临床研究团队进行交流，包括与CRA团队和数据管理团队的交流，是至关重要的。CRF中数据的修改可能和数据库锁定的时间相同。必要的情况下，应建立一个计划来确保CRA可以访问数据库，以核查数据的变更情况。

确认所有的数据质疑都已关闭

应当作出合理的工作来确保锁定数据库所需回答的数据质疑都已经回答且已经关闭，特别是那些会影响研究结果和对研究分析产生影响的问题必须回答或者关闭。借助DMP中的细节信息，用开放式数据质疑来锁定非关键表单是可接受的。研究启动期间，要定义好锁定CRF所需的条件，由此确保CRF不会在数据质疑未完成时锁定。为了锁定数据库，CDM须确保所有的数据质疑都已经回答或者关闭，包括由CRA和数据管理员创建的自动质疑和人工质疑都必须回答或者关闭。该项工作应当根据EDC系统的特点使用多种系统报文和状态指示器来完成。

确认电子签名

核查某研究中心的CRF中研究者（包括主要研究者和次要研究者）签下的电子签名是必要的。研究者有责任核查每个受试者的CRF，并且确认录入的数据是完整、准确的。申办者应当确定研究者需要的电子签名的细节程度。例如，某些单位（公司）会规定每一个研究者的电子签名要和每一个独立CRF相匹配，而其他的可能只要求和CRF上最后一页的签名相匹配即可。虽然许多研究者都使用电子签名，但是依然有许多还在使用纸质签名，甚至那些利用EDC系统的研究者也都在使用纸质签名。

无论采用何种最终签名方法，应设定一个程序来通知所有研究中心的工作人员CRF已经准备就绪来核查研究者的签名。必须制定在CRF中重新签名有关的政策和流程并严格遵守。如果某个研究中心修改了已经由研究者在CRF中签名的数据，那么该项规则就用于确定修改的数据是否破坏了签名。如果由于变更造成签名被破坏，研究者则需要在CRF中重新签名。

预计CRA可以追踪在CRF中签了名的研究者的研究进度。然而，为了锁定数据库来最终确认并确定研究者是否已经在所有的CRF中签了名这项工作是由数据管理员来完成的。如果修改数据破坏了签名，数据管理员须确认重新签署CRF。

数据和数据库最终锁定

为了锁定数据库，推荐建立一个检查表来确保需要进行的作业的完整性。这些作业应当包括但不限于以下内容：

- 识别负责执行数据库锁定的数据管理人员
- 确保需要的不良事件以及同时发生的药物处理事件都已编码，并确保医疗历史按照字面术语完成记录并且记录准确
- 确保逻辑核查列表时识别出的编号在 EDC 系统之外执行，并确保数据列表已经核查完毕
- 取消、关闭所有的未完成的数据质疑
- 录入并且使外部数据与数据库内的数据相一致（并列与之一致的外部数据）。
- 完成所有严重不良事件的一致性核查。

根据申办者批准的定义，一旦数据库完成锁定，数据库将被关闭，数据库可以以软锁定和硬锁定两种形式关闭。这个步骤显示，研究中的所有表单都已根据规定的步骤锁定，所有的作业都已完成，数据管理计划中所有规定的条件都已被满足，最终的数据转换也根据研究启动时规定的的数据提取规则而接收到或者已经提取出来。

数据库锁定之后，必须核查最终的数据。对数据进一步的修改会根据研究中心人员对最终数据的核查中发现的问题进行。一旦完成数据的修改并核查通过，研究者在必要的时候也再次签名，会进行另一次数据转换或者数据提取程序。强烈推荐运行一个比较程序来

确定是否成功执行了对数据库需要的修改，以及对数据进行了其他修改而不是所期望的事情。

软锁定

通常，软锁定的数据不能由研究中心升级更新，但是研究中心依然可以回答数据库设定的开放式查询。许多EDC系统都支持在访问、页面或者数据点层面进行软锁定。该功能支持在整个研究过程中“滚动”或逐渐实现对数据库的软锁定，以减少数据管理员在研究结束之时锁定数据库所需的工作量。附加的软锁定功能也可以是支持研究和期中数据核查的有效方法。

硬锁定

当所有的数据都达到软锁定状态，并且其他研究收尾工作都已经完成，这种情况下数据库将实现硬锁定。一个硬锁定的数据库的解锁，需要有一套严格控制的程序，并且只有少部分有权限的用户才能修改数据。一旦数据库进入硬锁定状态，其中的数据就会视为准备用于最终分析和存档了。

用户或系统访问权限的撤销

在研究到了下结论的阶段时，应当修改用户访问权限。在研究收尾期间，访问权限应当改为只允许研究中心读取数据库中的数据，而不再允许进入数据库修改其中的任何数据。一旦创建了要求的介质并把介质送到研究中心，所有EDC系统中对应的访问权限都应当撤销。

一旦收到受试者数据并由研究中心确认，则应当完全撤销用户对其的访问权限（包括查看数据库的权限）。在撤销访问权限之前，在稽查研究中心时，研究中心必须仍然有权访问研究数据库。

稽查

对CRF的数据进行稽查的过程不同于纸质CRF。然而，最终的结果是一样的，录入的数据就是用于分析而显示的数据。虽然申办者和合同研究组织（CRO）稽查过程不尽相同，但是申办者和CRO如何从EDC系统中提取数据决定了稽查的过程是什么样的。任何需要用于把研究数据转换成SAS数据集的附加程序都会影响数据的显示方式。稽查程序确保收到的数据集与录入到CRF中的数据是相一致的。EDC稽查工作包括但不限于以下内容：匹配医学编码、对比数据管理计划、录入外部数据、核实质疑问题、完成所有需要更改的质疑后数据。

应当提前建立一份计划来确定有关方法，包括：抽样计划、可接受误差率，以及处理稽查过程中发现的问题。

生成研究中心存档介质

在研究收尾阶段，应当创建介质来显示通过研究所搜集的数据。

质量核查以及受试者数据的替换

受试者数据应当显示由受试者识别符、访视情况和表单组成的CRF系统所收集到的数据。数据显示方式应当是一种允许任何受试者页面进行有效导航的方式，存储为PDF格式或者另一种相似格式。受试者数据还应包括稽查轨迹、电子签名和询问信息，这样允许核查人员可以看到所有录入的数据以及自创建数据开始所有修改的数据。受试者数据应当用大容量的介质存储，比如CD-ROM光盘。创建大容量介质的原始副本应当用于装下所有的受试者外部数据。此外，对于这个原始副本，应当创建独立的CD-ROM光盘或者其他装有研究中心规定数据的大容量介质，并寄送到对应的研究中心。

存档介质

在研究完成，创建了受试者数据的副本并将其安全分发至各个研究中心之后，应当完全复制一个研究用数据库的副本，用于数据归档。

确保遵循相应的指南

为确保遵循规定的程序，使来自EDC系统的研究可交付成果满足适用的监管文件，应当对所有的研究文档做最终的核查。此次核查应确保研究文档满足了监管机构的要求。此次核查中的某些引导步骤和规定包括：《产业引导：以电子格式提供注册提交 - 使用E-CTD规格的人类药物申请即相关提交》，以及ICH M2 EWG电子通用技术文档规范。

已提供硬件设备的部署

一旦研究结束后，必须做出决定，如何处置用于数据收集的硬件设备等。任何在研究中心配备的硬件设备应当根据事先计划的标准方法和要求进行处置。回收的硬件设备或被重新格式化用于单位（公司）的其他研究，或者销毁。

硬件设备回收

如果要对硬件设备进行回收，则相关人员（申办者、CRO、研究中心、供应商等）必须确保所有的数据和应用都已经从硬件中删除。

设备拆除

如果要拆除用于存储信息的硬件设备，并且不再用来录入数据，则即可决定拆除硬件设备。如果数据还在硬件中，那么须考虑硬件是否安全。如果不再使用硬件，则可考虑如

何删除里面的数据，以及如何销毁硬件设备。

推荐标准操作规程

- 研究结尾
- 数据库锁定
- 电子实验室数据核查
- 严重不良事件核查
- 研究收尾稽查（通常由 QA / QC 部门处理）
- 数据提取和输出稽查
- 归档数据的生成和核查
- 编码词典维护
- 供应商稽查/管理

参考文献

1. US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - Human Pharmaceutical Product Applications and Related Submissions Using the eCTD Specifications*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2006.
2. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *ICH M2 EWG Electronic Common Technical Document Specification*, V 3.2, Feb 2004.

扩展阅读

Code of Federal Regulation, Title 21, Volume 1, Part 11: Electronic Records, Electronic Signatures. Washington, DC: Government Printing Office; 1998.

Code of Federal Regulations, Title 64, Part 4432, *Providing Regulatory Submissions in Electronic Format-NDAs*. Washington DC: US Government Printing Office; 1999.

Code of Federal Regulations, Title 66, Part 57721, *Providing Regulatory Submissions in Electronic Format-ANDAs*. Washington DC: US Government Printing Office; 2002.

Code of Federal Regulations, Title 64, Part 4433, *Providing Regulatory Submissions in Electronic Format - General Considerations*. Washington DC: US Government Printing Office; 1999.

Data Basics. 2001:Summer;8 - 9.

Drug Information Association. *Workshop on "Electronic Data Capture: Technologies, Implications and Future Requirements"*, November 1998. Baltimore, MD: Author; 1998.

eClinical Forum PhRMA EDC/eSource Taskforce (Formerly the Electronic Data Management Forum (EDM Forum)). *The Future Vision of Electronic Health Records as eSource for Clinical Research, Version 1.0, September 14, 2006*

Electronic records; electronic signatures. *Federal Register*. 1997:62;13429 - 13466.

Hopp DI. Three topics integral to the use of the Internet for clinical trials: Connectivity, communication, & security. *Drug Information Journal*. 1998:32; 933 - 939.

Hyde AW. The changing face of electronic data capture: From remote data entry to direct data capture. *Drug Information Journal*. 1998:32;1089 - 1092.

Hyland ME, Kenyon CAP, Allen R, et al. Diary keeping in asthma; Comparison of electronic and written methods. *British Medical Journal*. 1993:306;487 - 489.

IIR Symposia on "Automated Data Capture", February 1998, Orlando, FL and September 1998, Washington, DC.

Kubick WR. The elegant machine: applying technology to optimize clinical trials. *Drug Information Journal*. 1998:32;861 - 869.

Kush RD. Electronic data capture: A survey. *The Monitor*. 1999:Fall;37 -

40.

Lampe AJ, Weiler JM. Data capture from investigators' & sponsors' perspectives: Balancing quality, speed, & cost. *Drug Information Journal*. 1998;32;871 - 886.

Latham D. EDC: Establishing standards for electronic data capture. Interview of K. Vaillant. *Pharmaceutical Visions*. 1998:Autumn.

Ma, JM. *A Modeling Approach to System Evaluation in Research Data Management*. Unpublished doctoral dissertation. Chapel Hill, NC: University of North Carolina; (1986).

Palm U. Controlling the increased complexity of electronic clinical data collection and management technology by data modeling and system engineering. *Drug Information Journal*. 2002;36;683 - 692.

Regalado A. Re-engineering drug development, II: Clinical data collection and management. *Start-up*. 1998:27.

Stokes T. Computer systems validation (6-part series). *Applied Clinical Trials*. September 1996, January 1997, February 1997, April 1997, June 1997, August 1997.

US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2007.

US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Electronic Submissions of Case Report Forms (CRFs), Case Report Tabulations (CRTs) and Data to the Center for Biologics Evaluation and Research*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1998.

章节修订历史

发布日期	备注
2003年9月	初次发布，题为“电子数据采集原则”。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。

2008年9月	修改反映章节朝向 EDC 的收尾阶段。更新了内容，修改了材料的组织。研究概念和启动和研究实施内容分为单独的章节。
---------	--

此页无正文。

CRF填写指南

2008年6月

摘要

准确填写CRF对于在临床研究中收集的数据的质量来说至关重要。本章涵盖了培训各研究中心准确填写CRF的指南，并讨论了这类指南的合适格式、设计和内容。同时也给出了关于一般指南和针对具体的CRF或页面的特定指南的建议。

简介

在完整、简洁和符合逻辑的指南的帮助下，尽可能完整和准确地填写CRF。设计良好的CRF应当为研究申办者对研究中心如何填写表格的期望提供相关的指引和指南。CRF填写指南应当有助于确保所有必填项都被填写，并且确保这些表格所提供的数据符合研究方案的逻辑。但是这些指南不应提供误导用户的建议。

CRF填写指南这个工具应当对参与临床试验的各个专业团队的所有成员都可用。应经常查阅CRF填写指南来确保数据录入和解读的精确和一致。这些指南有助于培训各研究中心的人员合理地填写表格，也帮助临床监查员（CRA）核查那些已填写的表格。

一个完整和精确的CRF可以使临床数据管理人员减少产生给研究中心人员的质疑，可以使数据分析更有意义，使得数据验证更快速并确保能够更加及时地锁定数据库。

CRF的填写包括以纸质工具为基础的转录以及直接录入电子系统中。因此，CRF填写指南应当考虑到某一研究数据收集的特定模式，比如纸质CRF、电子数据采集（EDC）系统（本地电子数据采集系统以及集中式的以Web为基础的系统）或者是交互式语音应答系统（IVRS）。指南需要提供对于每一种模式的相关指引，这一点很重要。

对于传统的纸质CRF，CRF填写指南可以打印为CRF的一部分或作为一个单独的文件。对于电子CRF或EDC系统，该指南可以被设置为屏幕上的单独指南在线帮助系统或系统提示或对话产生相关录入的数据。

范围

本部分涉及的范围包括CRF填写指南是怎样编写出来的，如何用来辅助精确

的、符合逻辑的临床研究数据收集。

最低标准

- 记录 CRF 指南创建、核查、批准、更新和传播的流程。
- 至少要为每一个多研究中心研究方案编写 CRF 填写指南。
- 为研究中心协调员和 CRA 提供 CRF 填写指南，在第一个患者就诊或是招募之前，培训用户理解这些指南的功能。记录这些培训，转送这些记录给合适的研究团队成员来保留。
- 提供 CRF 填写指南给数据管理、生物统计、医学写作及其他临床研究团队成员，这样他们就可以了解研究中心是如何被指引来填写 CRF 的。
- 从研究中心协调员和 CRA 的角度来设计 CRF 填写指南，他们才是需要使用这些指南的人。要考虑到研究中心的临床治疗流程，比如管理病历的部门、获得测量的方法。
- 包括一般指引以及逐页指引两部分。
- 确保指南对于用户来说很容易阅读和获取。确保指引是简洁的、容易理解的，并不会给填表的用户建议答案。
- 如果 CRF 有更新并会影响到其填写，亦要更新 CRF 填写指南。在更新的文档上包括版本控制。

最佳实践

- 与来自临床研究、编程、数据管理、生物统计、安全性和医学写作团队的代表合作，制定指南。
- 建立一个 CRF 填写指南的正式书面审批流程，这个流程要与实际的 CRF 审批流程一致或者成为其一部分。记录关于这个文档任何变更，并做好版本控制。
- 与带领核查和培训的数据管理团队一起，在研究者会议（或类似的形式）上展示 CRF 填写指南。在培训的时候，提供给研究中心人员和 CRA 一份正确填写的 CRF 样本以及 CRF 填写指南。
- 强调完成所有必填字段的重要性。如果一个数据项是不可用或是未知的，指导用户录入一些可接受的符号来指示缺失值（比如，“N/A”表达不适用，“UNK”表达未知）。清晰地定义在什么情况下使用什么符号（比如，区分好“UNK”和“N/A”）。
- 包含一个可被接受的缩写语的列表（如适用），并附上在填写该 CRF 时这些缩写的定义。

- 包含对于正确填写每一页 CRF 页面的详细指引。对于纸质研究，把 CRF 填写指南打印在一页空白 CRF 的对向页面上（也就是 CRF 填写指南的背面是下一页 CRF）在实践中被证明是最有效的。
- 定期核查数据质量，需要的话重新培训研究中心的人员和修改 CRF 填写指南，特别是对于长期的研究。
- 对于 EDC 研究项目，要使得 CRF 填写指南可被使用（例如：在线文档、复印文档或者是打印文档），也可以在 EDC 研究项目中通过编程将 CRF 填写指南作为屏幕显示的一部分。
- 制定标准的 CRF 填写指南，使其可以用于不同的研究。

CRF填写指南的格式和内容

CRF填写指南可以成为某一页CRF的特定部分的指南，比如“只在一个方框里打钩”、“记录过去7天里服用的所有药物”等。额外的指南也可以包括在CRF里，比如打印在相对页面的指南或者可以通过一个独立的文档来提供更为详细信息的指南（比如，CRF填写手册）。

下列是给作为独立文档CRF填写指南的建议格式。CRF设计者应当决定CRF填写指南的格式，使其可以整合到实际的CRF页面中去。

一般指南部分

CRF填写指南的一般指南部分应当包括完成整个CRF以及提交完成好的CRF的信息。

完成CRF的一般指南包括但不限于下列内容：

EDC和纸质CRF研究（所有CRF）：

- 确保在每一个 CRF 上的所有必填字段都填写好。
- 提供在填写 CRF 出现问题时可用的联系方式。
- 描述在患者访视或者评估没有做的情况时的项目协定。
- 确保所有自由文本的条目都拼写正确，并且在临床上合理的。
- 提供一个可接受的缩写词列表，这个可能会因研究或适应症而不同。

只有纸质CRF的研究：

- 确保使用永久性的媒介（蓝色或黑色墨水）。
- 确保 CRF 上收集到的文字、数字、符号是清晰的。

- 详述更正数据的步骤。比如，“更正数据时要在错误数据上画一条线，在上方或靠近的地方书写正确的数据，并签上姓名和日期来确认变更。在任何情况下不应刮除、使用涂改液或涂改带。”
- 提供对完成了的文档的流程指引，包括邮寄地址、要邮寄 CRF 中的哪一份、使用哪个快递公司等。

只有EDC的研究：

- 不要把用户名或密码泄露给任何人。
- 不要在不安全的地方记录或者存储用户名或者密码。尝试不需要在纸上记录就能记住用户名和密码。

页面/屏幕特定的指南：

每一页或每一屏都应有关于如何按照研究方案收集数据的指南。这些指南必须简洁，重点关注那些关键的字段或那些可能有不同理解方式的字段。

页面特定的指南包括但不限于下列内容：

- 指出必填的字段，以及对不可用信息的合适标注符号。
- 注意为受试者自己填写的表格提供指南。这些表格的例子包括患者在就诊时完成的评价问卷。
- 列举和解释如何清晰报告的步骤：
 - 任何受试者不能作出的到访（比如，编写关于如何在空白的到访页面上填写信息的针对性指引）
 - 没有做的测试，没有进行的检查
 - 所有中途退出的受试者
- 提供如何填写规划日程外的到访的页面的指南。
- 提供记录不良事件和严重不良事件的指南（比如，在可能的情况下记录诊断而不是症状）。
- 指导工作人员只在 CRF 的特定字段上收集数据，而不要在页面空白处书写。

推荐标准操作规程

- CRF 填写指南的编制、核查、修改和分发
- 研究启动及其他研究者会议
- 培训记录
- 研究启动流程

参考文献

1. Spilker B. *Guide to Clinical Trials and Developing Protocols*. New York: Raven Press; 1984.
2. International Conference on Harmonisation. *ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice*. 2nd ed. London: Brookwood Medical Publications; 1996.
3. Spilker B, Schoenfelder J. *Data Collection Forms for Clinical Trials*. New York: Raven Press; 1991.

扩展阅读

McFadden E. 1997. *Management of Data in Clinical Trials*. New York: John Wiley & Sons.

章节修订历史

发布日期	备注
2002年9月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2008年6月	修改了内容、格式、语法和语义。

此页无正文。

CRF印刷和供应商选择

2007年5月

摘要

研究病例报告表（CRF）的印刷规划对于一项研究的实施至关重要。本章就这一关键内容提供了意见和指引，同时就CRF印刷供应商的评价和选择提供了指南。本章亦包括了临床数据管理员选择第三方供应商进行CRF印刷和及时分发到研究中心的流程。一些需要告知印刷供应商的关于CRF装订、印刷用纸以及标签的规范的指导性原则也在此有所阐述。此外，本章列举了在CRF装订、包装和运输上的推荐实践，并强调了时间表的重要性。本章提供了评价和选择CRF印刷供应商的指导原则，同时提供了一个CRF印刷规范检查表作为示例。

简介

在临床试验中，CRF是进行相关数据收集至关重要的文件。CRF的设计与制定在数据收集一章中讨论。尽管如此，对于CRF印刷为成品方面必须予以明确，包括CRF印刷和确保其运送到研究中心。为了完成这些工作，供应商选择必须进行认真考虑。

范围

本章将回顾CRF印刷业务外包的注意事项。使用下列指南将有助于从签约印刷供应商那里得到符合临床数据管理员期望的质量和服务。

最低标准

- 制定规范，明确 CRF 印刷和配送的需求。这些规范需包括：
 - CRF 装订内容完整列表
 - 待印刷项目的总数
 - 纸张类型
 - 装订类型
 - 校对顺序
 - 标签的类型和数量
 - 每类标签的数量
 - 需要打印的图片
 - 印刷说明
- 提供包装规范给印刷商。

- 当 CRF 有重大修改或者相应规范中的任何条目有所改动，应当将更新的印刷规范（包括印刷和配送的时间表）提供给印刷商。
- 最终的印刷规范递交给印刷商之前，需经相关团队成员批准终稿印刷版 CRF、CRF 印刷规范、运输和配送的时间表。

最佳实践

- 通过供应商资质考核流程来选择供应商。
- 确保其他的研究材料（如便携式卡片、研究进度表、预先印刷好的返还信封以及研究的联系信息等）都和 CRF 及相关材料一起印刷好并同时配送。
- 在正式印刷之前，要核查和批准来自印刷供应商提供的 CRF 印刷样品。CRF 印刷样品应包括所有的页面、标签、书脊标签和封面。
- 使用供应商评价流程进行供应商评价。

CRF装订

在将最终的印刷规范递交给印刷商之前，准备进行印刷的CRF最终版、印刷规范、运输以及配送时间表应得到项目团队有关人员的批准。CRF装订规范应包括供应商在进行CRF及相关材料制定和装订时需要的所有信息。

在确定印刷CRF、日记或其他必需的页面的总页数时，应当考虑到方案要求的可评价患者数量、预期的退出率/替换率，以及可能的备份需要。备份的数量应当是整个入组患者总数的10-15%。如果材料是打包进行配送，应当考虑在包装中增加一些备份。例如，如果严重不良事件表是按照100张表为1套来印刷及配送，它们将按每100份进行配送。一般来说，一个需要101页的研究中心可能实际上会使用200份表格。

另外，还需要分类统计CRF中的无碳复写页面、非无碳复写页面及其他页面（比如日记或生活质量评价表格页面）的数量。

纸张

详细说明用于印刷CRF的纸张，包括的信息有纸张的类型、颜色、重量、打孔和以及用于每一页或部分的粘胶。例如，传统的三联无碳复写纸就具有多种颜色和重量。许多单位（公司）使用白色、黄色、粉色的三联或是白色、黄色、重卡的组合。无碳复写纸的需求类型和数量依赖于工作流程和所使用的系统。一般而言，白色联是原始记录，黄色联是供数据管理使用的副本，粉色联是供研究中心使用的副本。基于扫描或传真系统可能仅要求两联（可用于扫描的白色联原始记录和研究中

心联)。

关于无碳复写纸使用还有一些其他方面的考虑。印刷规范中应当指出,在完成填写CRF过程中,为了保护还未使用的页面,应当使用一张硬纸板或者其它物品进行隔离填写。当启用一个新的供应商或者是新的纸张供应商时,应当对无碳复写纸进行测试。第二、第三层复写纸的复写质量取决于无碳复写纸的质量。根据工作流程,纸张的重量也需要详述。在传真或是扫描时,某一重量的纸张可能工作起来更加高效。在评价供应商提供的纸张时,对于用于传真或扫描的纸张质量需要进行测试。

需要考虑到不良事件(AE)和合并用药的数据收集。如果不良事件和用药数据在每次随访进行收集并且在每次监查员访视时进行回收,可以使用手撕页的解决方案。例如,临床数据管理员(CDM)可以使用四联的无碳复写纸,其中,第四联是用于回收的(手撕页),用以确保这部分数据及早被收集。另一种备选方案,第四联可以是一种非无碳复写纸以便后面的文档仅反映数据的变化。

分类标签

在临床研究中,分类标签对研究中心人员快速浏览CRF非常有帮助。分类标签的数量以及每类标签的数量都应当明确。通过标签来编写印刷规范能够有效地和印刷商沟通校勘的顺序。同样,还要明确标签(通常用卡片)的纸张重量、覆膜的类型和颜色以及印于其上的文字。

装订、包装和配送

明确装订的类型、颜色、宽度、内置袋的数量、封面文本或图样以及书脊标签。

拟定包装说明并包括每个研究中心应当收到的物品清单。例如,一些特殊表格(如药物发放日志、筛选日志、严重不良事件表、受试者日记和问卷)单独装订成册。可以将特殊表格通过便利的热缩塑料为各研究中心包裹成合适的数量。

如果印刷商负责将材料配送到研究中心,则需提供配送的规范。详细说明研究中心的数量和各研究中心物品的数量、配送公司和配送方式(如陆运或空运)。在最终确定时间表的时候,还需要考虑研究中心的地理位置。配送至国际性的研究中心可能需要花费更多的时间。连同配送时间表,提供流程说明以进行配送跟踪,核查配送存货清单,以及向申办者通报配送的状态。

与印刷规范一起提供的常规信息

如果适用，以下信息应当和印刷规范一起提供给印刷商：

- 最终的 CRF 电子效果图、受试者日记及其他页面的电子文件。任何电子文件格式都应当和印刷供应商讨论并且达成一致。
- CRF 样式的详细说明（例如 CRF 标签的位置布局、标签页背面的说明、页面排序等）。
- 标签的列表，包括通过层级和颜色进行的细目分类。
- 印刷在标签背面的说明。
- 公司标志和用于书脊标签文字。
- 如果印刷商配送研究材料到研究中心，要有一份研究中心的名称和相应的邮寄地址的列表。此外，配送规范还应当包括印刷商如何知道研究中心何时被批准可以接收研究材料。
- 如果适用，印刷条形码的优先级和规范。
- 将最终的主要文件副本送到印刷商和在最终印刷开始前的材料核查的暂定时间表，以及物品配送到研究中心的最后期限。

在正式印刷前，印刷商应当提供一份完整的CRF印刷样品来进行审批。CRF印刷样品应包括所有的页面、标签、书脊标签和封面页。

当CRF以及规范中提及的任何条目的修改所导致的新的印刷规范（包括印刷和配送时间表）都应当递交给印刷商。附录A提供了一个CRF印刷规范检查表的示例。

CRF印刷供应商选择和评价

CRF印刷商应当具有相关资质。选择那些专门从事CRF印刷并且对临床试验流程和CRF设计有所了解的供应商。印刷供应商应当理解在各研究中心首例受试者入组前进行印刷和配送CRF以确保符合项目时间安排的重要性。印刷供应商应当通晓有关国际货运和海关的规则。

评价指标应包括以下几点：印刷的准确性、服务的质量、周转时间（在初始印刷工作和增加额外印刷工作上的周转时间）、价格、CRF设计经验、数字或滚筒印刷、条形码处理能力、重新建立的调整能力以及储存费用。其它需要考察的指标是供应商是否将部分工作外包，如覆膜标签的印刷、与标签背面印刷分开报价、大量打印时的折扣、国际物流能力和周转时间。

推荐标准操作规程

- CRF 设计
- CRF 制作指南
- CRF 印刷规范
- 供应商选择

参考文献

不适用

扩展阅读

不适用

章节修订历史

发布日期	备注
2002年1月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。

附录A：病例报告表（CRF）印刷规范检查表样稿

待印刷的CRF总份数	_____
待印刷的日记总份数	_____
每一份CRF的页面总数	_____
其中，	每份CRF中无碳复写页面总数 _____
	每份CRF中非无碳复写页面总数 _____
	每份CRF中日记页面总数 _____

页面格式：两联无碳复写纸，其中第二联为卡片纸或其它（第一联无碳复写纸应当是重量为26g的白色纸）：

详细说明日记的页面格式和封面（比如三折式）：

标签：详细说明有多少栏、每一栏有多少标签、在背面印有指引的标签的数目、是否使用覆膜以及覆膜的颜色：

是否需要在打印时加上页码？ 是 否

装订（详述）：

颜色： _____	附上书脊标签： <input type="checkbox"/>
宽度： _____	
内置袋的数量： _____	附上封面插图： <input type="checkbox"/>

时间表：

提供终稿给印刷商的时间：	_____	年	_____	月	_____	日
印刷商提供样稿给XXX审批的时间：	_____	年	_____	月	_____	日
运送到XX处或者XX研究中心的时间：	_____	年	_____	月	_____	日

包装说明：

邮寄说明：

每个研究中心需要邮寄CRF的数量：	_____
每个研究中心需要邮寄日记的数量：	_____
印刷商是否需要存放备用供应？	_____

注明陆运/空运及到达天数

附上条码细节

附上研究中心、地址、邮寄优先级的列表

附上CRF的最终电子效果图、标签栏指引、日记

附上版面的详细说明

备注:

数据库验证、编程和标准

2009年3月

摘要

任何临床研究的成功取决于它的最终数据库的质量和完整性。因此，核查临床研究软件和数据库作为风险评价和质量保证环节，是确保临床研究质量和完整性的至关重要的流程。本章讨论了核查临床数据库系统的原则和类型，以及常见的问题。本章主要涉及系统核查，重点是针对研究项目特定的系统核查，因为这对临床数据管理员有更大的影响。

简介

临床数据管理系统（CDMS）主要用于临床研究的管理，“应避免在数据的创建、修改、维护、归档、检索或传输的过程中出现错误”。根据21 CFR Part 11部分和应用于药物、器械和生物方面的法律法规，临床试验中各层级的数据收集与管理，都必须有相应的文件记录。考虑到一个临床数据管理系统涉及多方人员参与，因此系统核查过程是必要而持续的，并且通常比较复杂。

“核查”既指对临床数据管理系统本身的核查，也指针对具体临床研究的系统编程的核查。尽管这两种类型的核查对临床研究的成功都至关重要，但是临床数据管理系统核查往往是程序员或信息技术（IT）人员的责任，而临床数据管理（CDM）人员则负责核查那些已经通过系统核查的临床数据管理系统是否符合临床研究的特定要求。

范围

本章讨论临床数据管理系统及其补丁或升级软件安装时的核查，以及设计针对具体临床研究的数据库时的测试和核查。本章只对与软件应用开发相关的系统核查进行简要概述，但是对软件开发核查的完整描述不在《临床数据质量管理规范》的讨论范围之内。软件开发中必要的核查方法，不同于对特定研究项目的核查，并且前者比后者流程更为复杂。本章同时也不涉及对外部数据的核查，如实验室数据。对这些数据的核查参见《实验室数据的处理》。

在医疗设备和“实验室质量管理规范”中推广的软件开发生命周期（SDLC）核查方法也适用于应用程序的开发。虽然可能无法直接应用，但相同的通用原则为在通过核查的临床数据管理系统中建立具体临床项目提供了有效的指导。

虽然本章讨论的一些内容不一定是临床数据管理员的直接职责，但是临床数据管理员必须时刻了解这些要求，并确保按照所在单位（公司）、监管机构和GCP

的原则和标准来完成这些工作。

最低标准

- 撰写核查计划以定义核查方法、范围、问题报告和解决、测试数据、验收标准和核查团队成员。
- 确保临床数据管理系统在整个临床研究使用过程中，符合用户、功能和法规的要求。
- 谨慎地操作临床数据管理系统，按核查计划进行测试，记录所有的测试过程和发现的问题，确保测试结果的客观性。
- 规范权限变更的处理流程，并明确定义由变更引起的何种情况下需要进行重新核查。
- 在总结文件（例如，核查报告）生效前记录所有的核查细节，包括所有适用的审批签字。
- 确保文件的完整性和最新性。
- 确保只有具备相应资质的人员进行系统的开发、维护和使用。
- 核查计划和对应的核查结果应获得相关审评资格的第三方机构的核查批准。

最佳实践

- 定义具体研究项目中所有目标用户的编程要求。
- 根据组织的标准规范进行研究特定的编程（若适用）。
- 根据组织的标准规范对程序文件进行存档。
- 尽可能使用代码库。
- 确保研究特定的编程应用基于用户要求（如数据管理计划、病例报告表、数据库结构设计、逻辑核查、数据核查计划的要求等）
- 记录并存档核查中的发现。
- 确保在研究过程中文件的完整性和时效性。对失效文件或已存档文件建立索引以备查阅。
- 确认操作的准确性、可靠性、性能和流程上的一致性，以及识别无效记录或改变记录的能力。通过测试和文档记录来确认。
- 确保系统具备相应的追踪功能，将测试用例与相关需求链接起来。
- 确保研究特定的系统配置符合对应要求。

核查

“核查”这个术语可以用于不同的操作流程，有时也被误用或是用在一个不

是很明确的环境中。即使在清晰和正确地使用“核查”一词时，也需要明确区分不同的系统、流程和环境。下面介绍不同类型的核查及其相关过程之间的区分。

- 核查与用户验收测试（UAT） - 在《行业指南：临床研究中使用的计算机化系统》中，美国食品和药物监督管理局（FDA）定义软件的核查为“通过试验和提供客观证据确认软件符合用户需求和预期用途，并且特定的需求可以在软件中部署实现”。用户验收测试是试验中的一个元素，而书面记录的用户验收测试的结果作为“客观证据”，是核查过程的一个组成部分。用户验收测试由数据库或临床数据管理系统的用户执行，并且应测试在各个方面和功能中的假阳性和假阴性结果。用户验收测试本身并不构成核查。核查的其他元素包括但不限于：核查计划、需求说明书、追踪矩阵、用户验收测试报告和核查报告。
- 核心 CDMS 核查 - 临床数据管理系统的终端用户必须确认系统在实际应用（如，创建具体的临床研究项目）前已经通过了相应的核查。这项核查根据 SDLC 方法进行，通常由 IT、质量保证（QA）和终端用户协作完成。系统需求说明书（SRS）文件中定义了系统的预期功能，同时描述了遵循的流程和测试的内容，以确保该产品能够以制造商规定的方式安装（即安装确认或 IQ），该系统符合制造商的设计要求（即操作确认或 OQ），系统的功能符合对应模块的需求且满足系统的预期用途（即性能确认或 PQ）。系统的初始用户应当审阅测试结果以确认系统已通过充分的核查。以下为常用的临床数据管理系统的核查类型：
 - 商用临床数据管理系统（COTS）的核查 - 一般的软件开发商并不需要直接遵循监管机构的要求，申办者负责确认系统与监管机构的相关规范的一致性。终端用户应当调查并确保系统供应商是根据 SDLC 方法进行临床数据管理系统的开发和维护，并已完成开发层面的测试。一般而言，这部分确认可以通过对系统供应商提供的系统开发核查的稽查来实现。
 - 内部开发的临床数据管理系统的核查 - 与商用系统的主要区别在于，内部开发的临床数据管理系统是由单位（公司）的内部人员负责开发和维护的。内部人员开发临床数据管理系统时，应根据 SDLC 方法，并且遵循商用临床数据管理系统开发和维护时所适用的相应标准。终端用户同样需要执行本章中所描述的用户验收测试和其他核查。
 - 前瞻性临床数据管理系统的核查 - 根据 FDA 的“前瞻性核查是在新产品发布前开展的；或是当生产流程的变更可能会影响产品特点的时候，在发布这些经由新流程生产出来的产品之前开展的核查”这是临床数据管理系统核查的最经常执行的类型。

- 回顾性临床数据管理系统的核查 - 根据 FDA, “回顾性核查是一种对已经投入生产和分配的产品的历史积累的生产、检测、控制等信息的核查。这种类型的核查是利用历史数据和信息来进行的。这些信息可以在批量作业记录、生产日志书和日志记录、控制图、测试和核查结果、客户投诉或投诉匮乏、现场故障报告、服务报告和稽查报告中发现。历史数据必须包含足够的信息, 深入地描述一个流程是如何被操作的以及一个产品有没有始终符合其规格。如果所有的必要数据均未被收集或是有适当的数据, 却没能以合理的方式收集以致不能进行有效的分析, 那么回顾性核查就可能不可行了。”当临床数据管理系统在使用过程中必须进行核查的时候, 核查会更加困难而且核查计划会比期望的前瞻性核查更详细。
- 传统的临床数据管理系统的核查 - 虽然现在没有一个公认的对传统系统的正式定义, 这个术语经常用于指代一个目前在运作, 但不符合现行规范的临床数据管理系统。有些人可能会认为旧系统是在 21 CFR 11 部分发布前就开始用的。传统系统的第一步核查需要执行一个详细的系统和现有规范之间的风险和漏洞评价。在进行这种评价后, 临床数据管理员可能会发现最好的解决方案是将已有系统迁移到另外的临床数据管理系统中去。如果作出决定要核查传统系统, 那么核查应遵循与回顾性核查相同的过程和程序。
- 核查外部托管的临床数据管理系统 - 虽然与市售的临床数据管理系统的核查非常相似, 但是外部托管的临床数据管理系统核查的不同之处在于供应商的文档还应当包括基础设施的合格证, 网络、服务器的维护和其逻辑、物理安全的保障措施。
- 研究特定的核查 - 当一个临床数据管理系统通过核查后, 还需要执行研究特定的核查, 来证明该临床数据管理系统符合这个临床研究的具体要求和设置。美国食品和药物监督管理局指出, “临床研究方案应明确使用计算机化系统创建、修改、维护、归档、检索或传输源数据的每一个步骤。”关于研究特定的核查过程的细节将在本章后面详细描述。

核查对临床数据管理的重要性

临床数据管理在提供符合相关法规要求的高质量数据库的活动中起着关键作用。因为通过临床数据管理系统管理的临床数据是新的药物、器械和生物制剂上市许可的基础, 所以对于那些准备产品上市的公司来说, 能够证明其临床研究的进行过程中管理的数据的质量、可靠性、可重复性和完整性, 是非常重要的。核查提供了证据来支撑该数据管理系统或特定研究的数据库符合其规范和要求, 并因此可以适用于其预期目的。

临床数据管理员的目标是在完成一项研究的时候, 其数据库是准确、安全、

可靠的，并可以进行分析。任何误差都有可能使人们认为数据是不准确，继而会负面影响人们对研究的结果和结论的信心。正如美国食品和药物监督管理局指出的“计算机化系统应设计成能够防止在数据的创建、修改、维护、归档、检索和传输中产生错误”。

SDLC和核查

SDLC的原则适用于所有类型的核查。通常，每个步骤的细节将在前瞻性、回顾性、商用、内部开发的、临床数据管理系统和特定研究的核查之间变化，但相同的通用原理可以应用到每一个核查上。以下是SDLC的不同阶段，以及它们如何应用在临床研究的核查中。

系统用户和功能需求

在设计或购买临床数据管理系统前，应明确界定该系统的需求。开展临床研究的每一个单位（公司）应当有一个SRS模板列出基本的IQ、OQ和PQ要求，以及21 CFR 11部分中与电子记录和电子签名有关的系统需求。

设计和开发

对于任何的临床数据管理系统或特定研究的数据库设计，过程首先开始于程序或数据库设计，这可以用流程图表示。完整的文档应基于临床数据管理系统或数据库的目标和实现方式来开发。所有的算法和编程代码也应明确记录。

测试

SDLC的测试阶段最常被看作核查阶段，但事实上每个阶段对于确保测试是恰当和有效的都非常重要。测试应当在开发中的每一步中进行，并应进行集成测试，以确保所有的部件能够一起正确地工作，直到数据库或临床数据管理系统完成。追踪用来记录哪些测试与每一个SRS对应，并记录每个测试完成的结果。

实施

数据库或临床数据管理系统应在已经完成全部核查活动并全面记录后才投入生产。一旦核查完成后，应发布最终的核查总结报告，以及所有责任方的签字。

操作和维护

在部署完成后，CDM需要确保系统能正常地实现它预期的功能，这可以通过全面记录下列事项来实现，包括：培训、变更控制或再验证、程序和数据的保护、可恢复性、核查系统的使用和性能等。

核查标准

核查标准有助于确保核查结果的可重现性，提高系统的可靠性，并最终提高质量。核查标准通过提供所需的准确、完整的核查过程，以及可靠的CDMS或特定研究的数据库，来简化核查过程。核查标准确保了核查过程的每次迭代都是前后一致地进行的，从而确保了人们对CDMS和特定研究数据库的持续表现和完整性具有同一层级的信心。尽管标准在不同组织之间会有差异，但国际标准化组织（ISO）和自动化生产质量管理规范（GAMP）等组织公布的标准，可成为制定单位（公司）核查标准的基础。

尽管核查标准有许多优势，但它们应当与全面的风险评价结合。当核查标准被不恰当地集中或扩大时，它们可能变得繁琐和无法遵循，所以要通过风险评价来避免临床数据管理员做过多的无用功。

核查计划

核查计划是整个核查活动的概述，描述了要执行的工作内容和流程及适用的测试过程。核查计划中还描述不同角色的分工和职责，参与核查工作的人员通常涉及不同的部门，包括IT、质量保证（QA）和临床数据管理。

除了核查计划，核查方案也可能是必要的。核查方案描述了适用的系统批量更新、小版本的修订升级及小型软件包等未包含在核查计划中的内容。一个核查方案通常包含核查计划、IQ、OQ、PQ和对具体功能的核查测试步骤的追踪矩阵。

如何制定核查计划

核查计划清晰地描述所有的核查活动，并借此进一步阐明计划本身是如何遵守公司、行业和监管机构的标准的。其中的基本元素包括计划的概述、审批记录、版本更新记录、系统介绍、人员角色和职责、核查策略和方法、文件存档规范、误差及其响应方式、质疑记录和报告、跟踪矩阵、脚本错误日志和参考资料。

核查计划的组成和流程

一个核查计划应包含以下组成部分：

- 核查计划的目的
- 范围
- 项目文档撰写和核查
- 计划和时间表
- 风险分析
- 开发和测试工具
- 团队资源和职责
- 开发和测试环境
- 测试数据集

- 核查工作
- 测试文档
- 测试定义和执行
- 跟踪矩阵
- 项目进展追踪指标
- 验收标准
- 发布流程
- 必要的审批
- 结果报告

除了上述内容外，还应考虑以下流程：

- 核查测试
 - 测试环境、测试数据或两项的结合
 - 人工
 - 自动
 - 核查质量标准的衡量或量化
- 数据迁移
 - 从一个数据获取系统移动到另一个
 - 从一个数据库传输到另一个（如从 Access 数据库到 Oracle 数据库）
 - 移动到同一个应用程序的更新版本，需要再次完成相应的核查流程
- 书面的操作流程中应定义合理的变更管理
 - SOP 应当指明何时数据库变更是合理的
 - SOP 应当指明何时再核查是合理的
 - 何时进行以及完成多少回归测试是合理的
- 核查相关风险
 - 商业风险（如系统可能存在质量问题）
 - 稽查风险（任何稽查中发现的负面问题导致的影响）

具体临床研究的核查

当临床数据管理系统已经通过核查并批准在单位（公司）内部使用，之后核查将关注具体临床研究项目的数据库设计和应用。该阶段的核查主要分为三类：数据库设计、数据录入或获取以及其他研究特定的编程。

数据库应根据单位（公司）内部的标准数据结构进行设计，同时符合监管机构的规范和行业标准。使用标准化方法设计临床研究数据库和维护研究数据，便于记录核查工作和结果，可以实现多项目并行管理。若有适用的数据结构模板库，则可根据项目的特定要求，使用合适的模板加以调整即可。当标准模板不适用时，则

尽可能确保该研究中或研究之间的数据库设计和数据结构基本一致。例如，I期研究中设计使用的数据库结构应同样适用于整个II期和III期研究。当标准模板不适用时，例如CRO需要根据申办者的标准模板进行数据库设计时，此时标准模板可以作为参考。根据申办者的标准模板设计数据库时，尤其给同一个申办者设计多个数据库时，应尽可能确保数据库结构的一致性。

数据库规范至少要对每个变量提供以下信息：

- 名称和标签
- 数据集标签、组别或其它逻辑分类
- 类型（如数值、文本、整数、小数、日期）
- 长度（包括小数点之前和之后的字符长度，若适用）
- 定义编码列表中的所有选项
- 在数据库或 CDMS 中的自动计算或引用变量时的算法公式

使用标准化模板便于从现有的标准数据结构中获取对应的内容，从而简化数据库规范的流程。临床数据交换标准协会（CDISC）发布了在临床研究中一些常用的标准实例。有关CDISC标准的更多信息，请参阅<http://www.cdisc.org>。

当测试临床研究的数据获取系统时，最重要的关注点应该是确保录入界面录入的数据或通过其他传输方式导入系统的数据（如实验室数据的电子传输），应与临床研究数据库中的变量确保一一对应，且变量的参数设置能够完整保存所提供的数据库。有效的核查方法一般包括在录入界面录入测试数据或伪数据或将外部传输的测试数据导入系统，通过对系统导出的数据和原始测试数据的比对核查，从而确认所有变量均被正确的收集并存储在临床研究数据库中。应当对所有的研究变量进行测试，以判断是否符合数据库结构的定义，关键指标为核查变量的长度和类型。例如，临床研究中的所有数据是否都能录入数据库？长文本是否会被截断？数值是否会被四舍五入？导出的数据集中是否包含必要的字符型和数值型变量格式以便进行统计分析、质疑管理和其他申办者开展的临床数据管理工作？若数据库中运行相应程序来标记异常数据，那么这些标记在数据录入或导入时是否被正确触发？

数据库录入和获取的核查测试应同时考虑对关键数据项的核查。例如，数据库应不允许重复记录，并且关键变量应根据数据库结构的定义进行相应的分配和管理。双录入系统中，一录数据和二录数据的比对完成后，应核查正确的数据已被永久保存在临床研究数据库对应的位置，并且可以导出。最重要的是，应对整个临床研究的稽查轨迹进行核查和保护，这样对临床研究数据库或外部文件的所有操作都将以日期、时间和用户的形式记录在数据库的稽查轨迹中，且无法修改，从而可以追踪数据的产生及变更过程。

具体临床项目中的编程也包括数据上传或数据外部传输的编程（例如，上传不良事件编码的变量、上传中心实验室数据等），数据核查编程（例如，逻辑核查、质疑生成、操作流程等）。这些编程包括所有用于数据核查的代码，并且能够在数据录入时立刻触发或定期批量运行。对用于处理临床数据并将产生的结果用于递交的程序，必须通过相应的核查。其他例子包括，用于生成质疑以发送数据澄清表由研究者解答的程序和内部约定的数据自明性修正程序等。

最佳实践包括明确具体研究项目中所有程序的预期用途，并且在核查计划的基础上的定义每个测试数据适用的逻辑条件。数据库中衍生变量的算法公式必须通过核查。

实际操作中的建议包括，使用单位（公司）的标准化模板尽可能记录设计原理和核查计划，使用代码库减少临床研究中编写新代码的工作量。整个核查计划可以是一个包含测试方法、范围、目的、验收标准、审批、测试数据格式和问题报告的标准操作规程。

核查风险

核查的最终风险是以不正确的或不可靠的数据完成临床研究，这可能对患者的健康造成负面影响。也有与监管机构（如FDA）相关的风险，例如，监管机构可能会因为核查工作或核查文档不足，从而拒绝阳性的临床研究结果。

核查风险

- 范围不当 - 许多用于临床数据管理的系统中，可能包含具体研究项目中不需使用的扩展功能。由于时间和成本限制，可能只对该研究中使用到的临床数据管理系统的组件和功能进行核查，然而，任何影响数据和结果的系统组成部分都必须通过核查。
- 测试不充分 - 所有的功能性需求必须进行充分的测试。不准确或不完整的测试，可能会导致核查结果被认定不成功，进而因重复核查增加时间和成本。
- 证据不足 - 文档记录缺失与测试不充分有一样高的风险。如果没有足够的证据证明进行了充分核查，稽查员将判定没有进行过充分核查。例如：缺少变更管理的流程、用户验收测试文档不完整或只有是否通过核查的结果，但没有在相应的章节对核查结果作详细说明。对由 CRO 完成申办者的临床研究项目进行核查时，稽查内容应包括对 CRO 核查文档核查，同时通过核查的确认结果应提供给申办者作为该临床研究的存档文件的一部分。

研究特定的核查风险

研究特定的编程的影响可能被认为小于临床数据管理系统中的编程操作，所以研究特定的程序核查容易被忽视。然而，无论编程规模如何，任何类型的核查失败都可能会损害患者的健康或单位（公司）的底线。以下是一些研究特定的核查风险：

- 用户的要求没有被明确地定义或记录
- 测试不全面
 - UAT 前未对设计程序进行充分测试
 - 研究特定的需求未被全部测试
 - 录入或错误警告信息未被全部测试
 - 数据点未被全部测试
 - 工作流程未测试
 - 未考虑或测试意外情况
- 未充分记录测试
 - 不能根据测试内容追溯对应的需求
 - 没有核查证据
 - 没有明确记录异常情况的解决方案
 - 缺乏客观证据（比如，截屏）支持系统符合预期要求
 - 缺乏文档管理
- 人员资质或培训不当
 - 在测试项目中未进行充分培训
 - 不熟悉业务流程
 - 不熟悉系统
 - 不熟悉适用的 SOP、测试原则、标准或相关规范
 - 流程角色和职责不明确
- 没有完整的变更管理流程
- 实际风险导致的财务损失（例如，对稽查结果的后续响应工作、客户的流失、重复工作流程、数据递交遭拒）

监管机构对核查的影响

负责核查的人员必须明白这些核查工作和核查文件将会受到监管机构稽查和核查。FDA对软件核查的相关要求，同样可以适用于研究特定的核查：“软件测试和核查是困难的，因为开发人员不可能永远测试下去，并且很难知道需要多少证据才能充分证明。在很大程度上，软件的核查是设定一个‘置信标准’，若系统的功能和特点满足该标准下的所有需求，并且符合用户的预期目的，则认为系统通过核查。衡量标准可以包括，如说明文档中的缺陷、预估剩余多少（未发现的）缺陷、测试范围和其他技术都可用于设定产品上线前的置信标准。置信标准以及相应的软件核查程度将取决于系统自身功能的安全性风险”。

尽管前面援引的文字承认了一些核查工作上的困难，但是外部稽查和核查从不会认为系统或数据库验证的相关信息或文件太多。一个全面完整的核查计划可以让稽查或核查人员更加确信核查环节是完整可靠的。

推荐标准操作规程

- 研究特定的数据库设计
- 系统核查
 - UAT
 - 核查文档

前述SOP旨在增强下面由FDA 《行业指南：临床研究中使用的计算机化系统》推荐的SOP。这份指南指出，在SOP中应包括但不限于下述流程：

- 系统建立和安装（包括对软件、硬件和物理环境的说明，以及它们的相互关系的描述）
- 系统操作手册
- 核查和功能测试
- 数据获取和处理（包括数据归档、稽查轨迹和风险评价）
- 系统维护（包括系统停止运行）
- 系统安全措施
- 变更管理
- 数据备份、恢复和应急计划
- 备用记录方案（在系统不可用的情况下）
- 计算机用户培训
- 申办者、临床试验研究中心和其他各方在临床试验所用计算机化系统中的对应的角色和职责

参考文献

1. US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2007.
2. US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Medical Device Quality Systems Manual*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 1999.
3. ISPE GAMP Forum. *GAMP Good Practice Guide: The Validation of Legacy*

Systems. *Pharmaceutical Engineering*. November/December 2003.

4. US Food and Drug Administration. *General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2002.

扩展阅读

Association for Clinical Data Management and Statisticians in the Pharmaceutical Industry. *Computer Systems Validation in Clinical Research*. Macclesfield, UK: 1997.

International Conference on Harmonisation. *Good Clinical Practice: Consolidated Guideline*. *Federal Register*. 1997; 62(90): 2571.

Code of Federal Regulations, Title 21, Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures. Washington, DC: US Government Printing Office; 1997.

章节修订历史

发布日期	备注
2000年9月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2009年3月	修改了内容、格式、语法和语义。

此页无正文。

实验室数据处理

2009年10月

摘要

绝大多数的临床研究均使用实验室数据，这些数据需要以相同重视度，如同对任何其他临床数据一样来处理细节以及数据质量。本章讲述了不同类型的实验室、实验室数据以及实验室数据处理的关键要素。具体来讲，本章讨论了对于实验室数据来说标准和参考区间的重要性，以及能够确保所有实验室数据具有精确和完整性的处理原则和流程。

简介

“实验室”一词被韦氏词典定义为“一个为了科学研究或者为了测试分析而配备了相应仪器的地方”。在临床数据管理（CDM）领域中，实验室指的是生物样本（比如血液或尿液）被送去分析的地方，或者是对诊断影像图像或数据（如心电图或动态心电图的数据）进行评价解读的地方。因为这些实验结果不是源自于研究中心的病例报告表（CRF），这些外部数据经常会以电子文档形式进行传输。

实验室数据被用于多数预注册的临床研究，同时对这些数据进行准确的处理是一项研究成功的关键因素。临床数据管理人员需确保所有实验室数据在整个传输和清理过程中的完整性。他们也可能参与到为确保数据完整性而建立相应标准的过程，包括来自于实验室数据在内的所有数据的完整性。

范围

本章描述了不同种类的实验室和实验室数据的差异，以及临床数据管理员在不同情况下的数据处理规范。就本章而言，“实验室”这一术语通常指的是实验室供应商，不同于实验室测试，一般会被称为“测试”或“实验室测试”。虽然本地实验室和中心实验室并非所谈及的唯一实验室种类，但是本地实验室与中心实验室的差异也适用于专业实验室、核心实验室以及虚拟中心实验室。专业实验室与核心实验室可以作为无论是本地还是中心实验室中的一种，然而虚拟中心实验室都是中心实验室。另外，实验室数据处理的流程差异主要在于本地实验室和中央实验室。因此，本章的重点将会是本地实验室和中心实验室的数据处理。

本章描述一些工作可能涉及到临床试验中不同的功能团队，就像很多工作会由不同团队来参与完成。然而，临床数据管理员需要意识到相应的这些工作应当以符合要求的方式来执行和完成。

最低标准

- 按照标准流程，进行实验室数据收集、传输、导入、核查以及编辑工作。
- 尽早（在临床试验初期）确认项目中所涉及的实验室类型。
- 使用标准化的实验室核查名称以及单位。
- 使用中心实验室时，在收到第一次正式实验室数据前，确保有效的实验室参考范围已传输给数据管理员。
- 使用本地实验室时，在收到第一个正式实验室数据前，尽量确保相应的实验室参考范围已传输给数据管理员。
- 在试验过程中，任何实验室参考范围的范围需要及时准确地传输给数据管理员并在相应的测试结果中使用。
- 当实验室数据用电子方式进行传输时，详细地记录所有传输数据的格式要求。
- 在测试传输前，确定获取数据的软件/硬件，并且确保数据传输媒质的可兼容性。

最佳实践

- 尽可能使用公认标准，例如临床数据交换标准协会（CDISC）的标准。
- 在开始数据收集前定义所有实验室数据的标准。
- 确保实验室参考范围是为不同的人口群体（如种族）所定义，这些因素与其他已定义的要素相比将会造成显著差异。
- 实施一个标准化的流程来收集以及存档实验室参考范围。
- 使用标准化的方法对本地实验室的数据进行核查，对中心实验室的数据进行核对。
- 制定电子数据传输协议，并对测试传输进行质量控制。
- 在签署数据传输规范之前，记录并确认所有的实验室变量。
- 建议统一的标准的单位转换表，来进行国际单位制符号的转换。
- 对入选和排除标准中与实验室数据相关的内容进行逻辑核查，并由相应的项目成员来进行核查。
- 逻辑核查应建立在已转换国际标准化单位的数据基础上，这样相应成员可进行更一致的核查。
- 使用正式化的流程对中心实验室数据提出数据更新要求，例如，将修正记录寄给实验室供应商更新，实验室供应商在修改后返回修正记录以及重新提交实验室数据文件。
- 运用系统去管理在方案参数以外收集的数据。

不同类型实验室的区别

数据管理员一般主要处理中心实验室或者本地实验室的数据，但是还有其它类型的实验室，包括虚拟中心实验室、专业实验室以及核心实验室。根据其各自的流程和特性，这些类型的实验室会被归类为本地实验室或中心实验室。本章中详述了每一种实验室类型，并定义了它们分别支持的测试种类和过程。表1详述了每种实验室的优缺点。由于在不同种类实验室定义中的地域差距，优缺点会根据不同地域而变化。

中心实验室

一个中心实验室处理从多个临床试验研究中心或者在某个特定区域内研究的实验样本。这些实验室通常支持多中心和国际临床研究试验。中心实验室能处理很多种类的样本，但是最常见的包括血生化分析、血常规分析以及尿液分析。中心实验室的数据通常以电子形式传输给申办者或者合同研究组织（CRO），并贯穿整个研究，可以连续快速地进行数据传输，更好地进行数据的安全性核查和试验管理。大多数中心实验室有它们自己的文件格式，但其也愿意与申办者或CRO在项目开始时一起定义数据传输格式和规范。总之，预先建立这些规范会简化数据传输的流程。

本地实验室

本地实验室是在邻近某一临床研究中心或者患者，并且需要快速及时的核查结果时，最常被用到的。本地实验室也被公认为在一些地点“区域性”的或者“预先确认”的实验室，比如欧洲的一些区域。本地实验室常被用于肿瘤相关的临床试验，因为在这些试验中，实验室核查报告会被作为是否要给一个受试者用药的决定因素。每一个本地实验室都必须提供相应的参考范围给申办者或CRO，这样也增加了在实验室数据收集到集成过程中每一个过程的工作量。本地实验室不能进行电子数据传输，所以临床试验研究中心的工作人员需要将相应的信息录入到病例报告表中。这个过程很花费时间，也容易产生错误，也会导致数据质疑的增加，以说明或修改相应的核查结果。

虚拟中心实验室

虚拟中心实验室（VCL）通常是一组实验室，它们遍布全球，通常是一个公司（或者合伙企业）旗下的实验室。VCL是基于在所参与的临床研究中，所有实验室采用实验室样本平行的中央校准。对相应的校准器和实验室样本的结果进行比较，基于所有参加某临床研究的实验室的校准值对实验室核查结果进行相应的调整。这个过程减少了物流以及实验室样本的运输成本。

专业实验室

专业实验室被用于分析试验样本或为非传统（或机密）的测试，这些测试通常需要大量的时间和精力来进行。尽管在一个临床研究计划的时候会考虑到所需的

较长检测时间，但在实际中通常会需要更长时间周期得到测试结果，因为需要的时间通常不在实验室的掌控范围内。这些测试的例子包括生物标记物、基因检测、药物代谢动力学以及癌基因的分离。专业测试可以由一个实验室来完成，以确保标准化的结果，这个极为重要，因为这些测试结果通常被用于主要疗效变量。

核心实验室

就本章而言，核心实验室是专门从事于某一特别的治疗领域或者身体系统核查的实验室。核心实验室的例子包括：干细胞核心实验室、心电图（ECG）核心实验室、影像学核心实验室、心血管核心实验室、血液学核心实验室和肿瘤学核心实验室。核心实验室提供的精确结果在大型临床研究中极其重要，这些结果将被用来解释或支持试验的主要终点或次要终点。

表1 各类型实验室的优缺点

实验室类型	优点	缺点
中心实验室	<p>使用一套分析仪器、分析方法、试剂盒和测试试剂</p> <p>可以对样本收集和运输提供相应的培训，同时也可对超出安全性警戒范围的检测值发出提醒</p> <p>标准化的检测结果，采用相同的参考范围和单位</p> <p>样本接收和分析后，能立刻得到实验检测结果</p>	<p>物流支持和运输样本的成本</p> <p>当需要立刻得到实验室数据时，需要更长的周转时间。</p>
本地实验室	<p>由于不需要运送样本，成本更低，周转时间短</p> <p>具有处理受试者样本的本地实验室经验</p>	<p>由于纸质数据的传输方式，以及不同实验室之间参考范围的差异，更可能会造成较多的误差或错误</p> <p>实验室的检测方法会有差异</p> <p>实验室所使用的参考范围和单位有差异</p> <p>实验室的参考范围很难获得</p>
虚拟中心实验室	<p>减少运输成本</p> <p>减少因样本损坏而导致的再次采样的需求</p> <p>由于使用同一个中央校准器，数据处理更加容易</p>	<p>需要细节化流程并进行质量监管，以确保实验结果的可重复性，使得不同实验室之间的差异最小化</p>
专业实验室	<p>极有经验并且有专业的资格执行相应的实验检测</p>	<p>很多专业实验检测需要更多的时间才能提供检测结果</p>

实验室类型	优点	缺点
核心实验室	更加重视质量控制，更加精准的测试结果，在特定领域具有更高程度的标准化和专业化	集中处理可能会需要额外的时间

临床研究中的实验室数据

实验室数据通常会被分为：安全性、有效性和专业性三类。但是也有一些情况数据会归为这三类中一种以上，例如有效性数据也与安全性相关联。

- 安全性数据 - 实验室数据可以用来鉴定和量化在受试者中发生的有害生物过程。安全性数据的主要目的之一就是为了在基线筛选时提供标准的底线，然后在试验过程中重复相关的检测，来确定任何一个参数或一个系列的检测值改变是否会对受试者造成危害。例如，当心脏组织受损时候会将心脏的生物标记物释放进血液或者是糖尿病患者人群的葡萄糖水平。在很多预先注册的试验研究中，都会为了安全性数据进行实验室核查。这些实验室测试数据，可以在相关症状体征出现之前发现潜在的安全性问题。
- 有效性数据 - 有效性数据通常是实验室数据直接与研究治疗有效性相关的数据。举例来说，在一个针对高胆固醇治疗的新药研究中，一个主要的测量数据就是受试者的血液胆固醇水平。
- 专业性数据 - 特殊性数据可能包含来自于专业实验室的基因、蛋白质或者药物代谢动力学的的数据。这些数据通常不直接与安全性或有效性相关，但是对于潜在的生物或遗传过程，这类数据将会非常有用。以下是来自于专业实验室的不同种类的数据。
 - 基因组学 - 基因组学是一个关于个体基因的研究，特别是关于 DNA（基因型）、mRNA（转录组）或者蛋白质层面的研究。另一种基因数据研究的类型是基因测试学，研究在个体中基因组如何影响身体对药物的反应。基因测试学会为个性化治疗提供更多的安全性和功效性。
 - 蛋白质组学 - 蛋白质组学是关于一个生物个体或系统产生的蛋白质结构和功能的研究。蛋白质组是蛋白质的全部组成内容，包括了对于一组特定蛋白质进行的修改。蛋白质组通常被当作是基因组对于生物系统作用的下一步。然而，蛋白质组学比基因组学更加复杂，因为一个生物体的基因组是固定不变的，但蛋白质组却随着时间变化而变化，且细胞之间均有不同。
 - 药代动力学/药效动力学 - 药代动力学主要研究药物的吸收、分配、代谢、相互作用和排泄。药物在体内以动态的形式存在，而不同的药物事件常常同时发生。为了描述一个复杂的生物系统，我们经常做一些简

化的假设去描述药物在体内的移动。使用数学术语构建药物代谢动力学的模型，因为数学术语是一种表达量化关系的简便方法。药物的药理作用或者毒性强度与药物的浓度有关。例如，通过观测在血液或者血浆中的药物浓度，可以通过计算得到的产生治疗效果所需的血药浓度。药物代谢动力学模型可以更加精确地解释血药浓度和药理作用之间的关系。

□ 生物标记物 - 生物标记物是用于客观测量和评价的物质，它被作为正常的生物过程、致病过程或治疗性干预的药理反应的指示剂。根据一些专家的说法，需要满足下列因素才可以被定义为一个可行的生物标记物：

- ◆ 高敏感性和在检测特性方面具有特异性
- ◆ 针对确认死亡的病例有效
- ◆ 符合生物信息学的标准
- ◆ 和其他相关联的失调或者生物状态相比，对于所要求特性的具有特异性
- ◆ 在很多实验环境和实验室都可靠
- ◆ 微创性
- ◆ 易操作
- ◆ 价格低廉³

标准

越标准的实验室数据越容易收集、处理、合并、分析以及提交。尽管在研究初始阶段，实施标准化是最理想的，但标准化也可以在收集实验室数据或者分析最终结果时进行。很多数据标准已经发布或者正由CDISC创建中，这其中包括了对于实验室数据的标准。更多信息，请访问<http://www.cdisc.org>。

测试名称

测试名称是一个实验室数据中最简单和常见的标准化对象。如果是使用中心实验室，在研究开始时，应当由相应的实验室提供系列的检测名称。如果使用本地实验室，应当在建立临床数据库和CRF数据录入页面时确定相关测试的标准名称。

CDISC中关于测试名称和测试代码的术语可用来标准化相应的中心实验室或本地实验室的检测结果。CDISC控制术语按字母顺序列出了最常用的测试名称和测试代码。通过对测试名称和代码运用CDISC术语，在提交试验报告室至监管机构时，申办者和CRO均可获益于相关标准转化的时间的缩短。此外，如果同时进行多个试验，当数据格式已经确定，表格模板和分析数据集就可以在试验早期确定并编写。

单位

尽管可能没有包含全部的测试，实验室数据单位的最普遍格式是国际单位制（SI）。下列引用描述了SI单位制及其发展历史。

SI单位是国际单位制的缩写，这些单位是经过超过一个世纪的国际合作才制定出来的，是一套公认的计量单位系统。SI 是世界上大多数国家广泛使用的度量制度的产物。尽管美国国会于1975年通过了SI与度量制度进行相互转换的公制转化法，但是SI只在美国科学领域具有相当影响力。

SI是一个关于在不同国家和标准下进行数值转换的标准系统。它不仅提供了一个关联单位的系统，而且确保了单位的统一格式和概念。一个连贯完整的体系是使用1作为因子在不同单位之间转换。有了SI，数量之间可以更加方便的通过倍数和约数进行比较。

SI拥有世界范围内最广泛的支持率且不需要任何额外的转换。在美国，除了SI外还有一些基于度量制度的传统单位用于大量试验中。当进行实验室数据收集时，数据必须先被转换为一个通用的标准化单位才能进行后续的数据统计分析。这可能会是一项很耗时的工作，尤其是有许多本地实验室时，每一个实验室都会使用许多不同的传统单位。

一个简化的单位转换的方法是，参考公开发表的文献生成一个内部的转换表格，表格中可包括所有的测试项目，并且列出常用的传统单位转换为SI单位的方法。这个表格在最初制定时需要花大量的时间，但是当完成并确认无误后，可用于后续的一系列试验中，这样就会节省大量时间。

计划外的实验室数据

在临床研究的过程中，实验室测试需要根据方案的计划要求进行。研究者有时会决定进行方案要求外的实验室测试，这种情况经常发生于当受试者正在经历不良事件或者呈现出另一种病情的症状时，这些实验室测试则被认定为意外的或者方案外的测试项目。

在中心实验室提供的实验室测试结果的数据中，方案外测试项目的数据可能会和方案要求的部分分开来提供或者有一个标志确保方案外测试项目的数据可以和方案要求测试的数据区分开来。在使用本地实验室时，CRF设计时应当考虑到方案外测试项目的数据收集。因为无法提前预知具体的测试项目，相应的CRF设计应当尽量通用化，以便于满足试验中出现的各种情况需要，但至少应当包括如下内容：

- 测试名称
- 测试结果、参考范围的上限和下限、高值和低值以及单位

- 实验室名称
- 样本收集日期
- 评论部分收集测试原因和结果的描述

计划外的实验室数据表示测试是在方案要求内，但是测试的时间与方案的要求不一致。很多因素都会导致计划外的实验室测试，包括对于之前异常检测结果的后续随访、受试者在特定样本采集时间点无法进行相应的测试、样本损坏（有可能被某些单位认定为重复的测试）。这些测试的数据会和正常测试数据以同样方式采集，但是必须归为计划外的数据。对来自于中心实验室的计划外数据，实验室应当采用相应的方法来区分计划外和计划内的实验室数据。有一些单位（公司）可能会提前定义相关的数字标记，但常用的方法是将访视的号码留空，访视的名称标记成“Uns”或者“U”来表示计划外。对于某个受试者，则使用样本收集日期对所有相关测试进行排序。对于本地实验室来说，CRF中应采集实验室名称、样本收集日期和计划外的状态。

实验室参考范围

实验室的测试结果如果无法通过分析与其他数据进行比较，这些数据将毫无意义。实验室的测试结果，通常与同一受试者的样本（不同时间，如基线值）进行比较或者与实验室参考范围进行比较。实验室参考范围也可以理解为正常值范围，尽管不是所有情况下的参考范围都可以被认定为真正的“正常”。参考范围是根据分析大量样本后运用统计学方法而建立的。参考范围可能会因年龄、性别、疾病过程或者地理区域差异而各不相同，因此同一个实验室测试可能会有多个参考范围。实验室可建立自己的参考范围或者从公开发表的文献上获得参考范围。参考范围通常包括上限值和下限值、单位和有效期。参考范围也可根据需要，专门针对年龄或性别制定。这些范围在试验中通常只需要收集一次，除非有收集方法、使用仪器或者测试方法的改变，也可能因实验室的许可证的原因更新相应的参考范围的文件。

在临床研究中临床医生的使用

在临床研究中，研究者利用实验室结果来决定受试者是否符合参与试验研究的标准，以及监测受试者因现有的治疗方法和之前存在或新出现的状态等所导致的安全性和药物疗效。临床医生可能会用其他测试来确定诊断或者消除因假阳性结果造成的误差，因为他们知道实验室提供参考范围有一定的局限性，即使是正常的受试者也会有一些超出参考范围的检测值。所以大部分临床医生会把参考范围内的检测结果当作正常，稍微超出参考范围的结果是可疑的，如果明显超过参考范围则是异常。最后，临床医生会判断相应分析结果是否有临床意义上的异常。

在数据分析中统计师的使用

生物统计师通过相应的数据集的总结查看实验室数据，对比落在参考范围外的受试者和预期范围内的受试者。生物统计师还会关注不同治疗组中受试者的检测值变化，并总结比较这些变化。移动表格用来表示不同类别的测试结果在相应行为前后的变化，例如，针对研究药物治疗呈现不同的比较级别：如高-高、高-正常、高-低、低-正常、正常-正常等。他们还会在实验室数据中使用标记，来区分超出范围的数据。如“H”代表不正常的高值或者“C”代表临界值。

收集参考范围

ICH8. 2. 11 要求“.....对于在方案要求内的医疗/实验室/技术程序或者相应检测，正常值/范围...”相关文件需要包括在研究者/机构和申办者的文件中。临床实验室改进修正案CLIA 也要求实验室应当对所进行的所有检测项目规定参考范围。收集参考范围对于实验室数据的处理是必需的。

参考范围的变化

ICH8. 3. 7规定“....对于包括于方案要求内的医疗/实验室/技术程序或者相应检测的实验室参考范围的更新...”需要包括在研究者/机构和申办者的文件中。通常情况下，参考范围是不变的，除非使用新的检测方法、测试试剂的更换或实验室使用新的测试仪器。由于测试方法的准确性，一般某个测试项目参考范围的微小改变不会造成大的影响。但是，如果单位或者参考范围有大的改变，那么新的参考范围应当被应用于所有在其生效日期后的测试结果。对于参考范围和有效期的变更，实验室或者研究者应尽快通知申办者或合同研究组织，并且所有的变化都应清晰记录在相应文档中。

人群特定的范围的重要性

实验室检测的参考范围取决于多种因素，包括性别、年龄、种族、体重、地理或者样本收集时间。针对有明显差异的因素，参考范围应根据其实际需要区分为各自小的参考范围组。如果参考范围未根据实际影响因素进行区分，就会产生过大的参考范围而丧失区分能力。最常用的不同参考范围组是针对不同性别和年龄因素的区分。

研究中的实验室相关流程

本地实验室

当使用本地实验室时，所在的研究中心将负责记录相关的测试信息。这个流程始于获得并确认分析样本，之后将其送到本地实验室进行检测分析。样本被检测之后，研究者收到检测报告，主要研究者或者次要研究者有责任去查阅相应的实验检测报告，并决定是否参考范围外的检测结果以及是否有临床意义。对于参考范

围外的检测结果具有临床意义，那么研究者必须判定这些值是否因原有疾病或是不良事件（甚至可能是严重不良事件）造成。

是否有临床意义的判断将会被记录在实验报告的纸质文件上，这份文件将是临床研究的原始文件。为了把这个信息合并到临床数据库中，报告中的信息需要录入至数据库中或者转录至CRF，然后与其他所有CRF一同进行后续处理。后一种方法会更加清晰并且和整体实验的数据更加一致，尽管会需要更多的工作量。如果未使用CRF，那么应当建立一个数据库通过备份实验报告来最小化转录错误，这个数据库应当包含下列内容：

- 本地实验室名称
- 样本收集日期（如果在一次访视中进行了多次样本收集或者需要进行药物代谢动力学分析，时间也需要包括在内）
- 每个检测项目的结果栏
- 整个测试‘未实施’的勾选框，以及每一个测试项目的勾选框
- 是否具有临床意义的勾选框（临床审阅者通常负责评价这部分）

在研究初期及参考范围有变化之时应收集参考范围（高值、低值和单位）。相对应的实验室名称也应当在CRF上进行收集，这样当在本地实验室数据和临床数据库之间进行数据处理和统计学分析时，检测结果和参考范围可以合并起来创建一个完整的数据集。

中心实验室

当使用中心实验室时（或者使用以电子方式传输的实验室数据），在研究开始阶段，实验室和申办者会完成一个数据传输协议（DTA）。这个协议会规定文件格式、数据传输频率、文件命名格式、加密级别、传输方式、传输类别（完整或者部分）、接收者、检测项目名称、格式、高值和低值的标记方法、警戒范围以及任何其他关于实验室数据的额外信息。协议中一个非常重要的部分是哪些检测的结果需要保持盲态。如果通过某测试的结果，可潜在判定出一个受试者将接受的疗法或者受试者对某一个疗法有响应，这些结果就需要保持盲态。一般来说，盲态的结果在文档中一般为空白，直到临床数据库被锁定以及揭盲的文件被提供。一旦揭盲的文件被提供，实验室会提供相应的检测结果，之后才可以进行相应的统计分析。这个协议也应当包括实验室执行的数据检测和实验室参考范围，以及试验进行中的核查过程。

实验室数据清理

错误类别

在中心实验室的数据中，最常见的是人口统计学信息错误。当样本被送往一

个实验室时，一个申报表会用来提供受试者编号、研究中心、样本收集日期和时间、受试者的出生日期和性别（可选的）和随访信息。如果申报表上有信息错误，那么这些信息就可能会与临床数据库中的数据不符，这时就会有质疑发给研究中心或实验室。

需要通过严谨仔细的审核和追踪发现数据错误。查阅每一个受试者的记录中超出规定参考范围的数据，数据的连贯性和一个测试中多次访视的单位是否一致。如果参考范围缺失，应当进行仔细追踪，确保所有的数据都和正确的参考范围进行关联和比较。

对于本地实验室的非电子数据，最常见的错误来源于将打印版实验报告结果转录至CRF。临床监查员应当在审阅临床数据时发现这些错误，并且临床监查员发现的话，不会对数据管理员的数据管理工作产生直接的影响。

其他常见错误的类型包括：

- 转换数值错误 - 一些数值特别易受影响，例如日期，在美国和欧洲常以不同方式表示。
- 小数点位置错误 - 例如，比重值，经常会有三位小数（如：1.014），然而小数点有时候会被遗漏，数值会被不正确的记为1014。
- 单位错误 - 实验室数据中错误的大部分都是由于不统一单位造成。当不同实验室为不同的访视做测试时，如果参考范围和单位在试验过程中改变或者检测结果的单位与参考范围的单位不一致，这种情况时有发生。
- 对于书写数值、单位、符号的误解 - 手写的数字如1和7，可能由于CRF上模糊的书写被误认。

自明性修正（SEC）

这类修正不适用于电子传输的数据（主要是中心实验室的数据），但是可以用于本地实验室数据（如果所有责任方都同意）。当使用本地实验室时，应当在研究开始时收集所有相关实验室的参考范围。相对应的实验室名称也应当在CRF上进行收集，这样当在本地实验室数据和临床数据库之间进行数据处理和统计学分析时，检测结果和参考范围可以合并起来创建一个完整的数据集。如果CRF上的实验室名称有录入错误或者拼写错误，可以执行SEC来录入正确的实验室名称。为了正确使用SEC，数据管理员应当仔细核查修正后的数据来确保数据的正确性，确保正确的参考范围和相对应的检测结果合并。

本地实验室数据清理

在纸质CRF上记录的实验室数据应当像其他CRF数据一样进行数据清理和逻辑核查，但是应当特别注意受试者和相应实验室的标识。如果本地实验室以电子方式

传输数据，那么可以采用下面对中心实验室相关的操作规范。

中心实验室数据清理

一旦收到测试传输文件后，申办者或者委托单位（公司）应当对其进行质量检测来确保数据结构的完整性并符合传输协议的相关定义。如果测试传输可接受，即符合标准，那么正式数据的传输就可以开始，并与临床数据库进行核查。核查的主要参数包括受试者ID、受试者姓名缩写、访视或收集日期、访视号、访视名称、性别、年龄或出生日期以及相关测试名称（其中一些参数是可选的）。

如果核查过程中发现数据存在差异，那么应当向临床试验研究中心发出质疑来确定或者修正相关的问题信息。如果质疑的结果证实临床数据库中的信息是正确的，那么实验室相关的信息需要根据既定的协议进行更新。一些单位（公司）的流程可能与此相反，先向实验室发送质疑，再向临床试验研究中心发送质疑。当中心实验室的数据被修正或更新后，这些信息应当通过修正日志发送给实验室，而实验室应当立即在相关数据文件中进行相应的修正。这份日志不仅是稽查时所需要的内部文件，而且为实验室提供了关于这次修改的原因和申请修改人的相关信息。当实验室对相应数据进行了更新，一个新的数据文件应当提供给数据管理部门，并再次进行核查。这个循环应当在每一次实验室数据传输时候执行，直到所有相关数据都被清理且临床数据库锁定。

实验室数据的逻辑核查

实验室数据相关的标准逻辑核查包括：

- 无效的样本日期或者时间
- 包括实验室名称在内的空白数据
- 如果收集具有临床意义、相关标记或者超出参考范围的数据，应当被适当的标注，并且有相应不良事件的记载（适用时）
- 某些情况下，一个测试数据需要另一个测试结果被同时提供，例如：如果总胆红素高于 1mg/dL，应当提供一个直接的胆红素数据
- 在适当的时候，可以将涉及实验室数据的入选和排除相关标准编程入逻辑核查，标记出超出方案规定标准的数据
- 使用相关的列表与病史、不良事件或其它相关数据进行比较

实验室的资格认可/证明

根据国际标准化组织（ISO），资格认可被认为是由权威机构授予一个机构或个人的正式认可，来证明此人或此机构具备执行特定工作能力的过程；证明则被认为是一个第三方组织为一个产品、过程或者服务提供的书面保证，确保其符合特定要求的过程。

临床实验室改进修正案（CLIA）

在美国，资格认可指的是对实验室的授权和对其操作步骤和过程的认证。为了确保测试结果的准确性、可靠性和时效性，美国国会于1988年通过了CLIA来建立在任何地点执行的实验室测试的质量标准。这个标准是建立在测试的复杂性基础上，而不是测试执行的实验室地点。

CLIA要求所有执行检测（包括甚至只执行一项测试）的设施（针对所有从人体得到的材料/样本，为了诊断预防或者治疗某种疾病或损伤或者为评定人类的健康状态提供信息）都应当满足联邦的要求。如果一个设施为了以上任何一个目的进行测试，那么就认定为需要符合CLIA要求的实验室，就必须从CLIA项目获得相关证明。CLIA同时也要求州卫生部门或者资格认可机构（如美国病理学家协会）对其进行相应的调查。

国际资格认可/证明

欧盟医学实验室质量监管系统的发展是基于ISO标准的要求衍生而来的（主要是ISO15189:2007）。在大部分欧洲国家，资格认可的过程是由国际资格认证机构、科学协会和医疗部门指定的医疗专家实施的。在英国、德国、匈牙利、法国和克罗地亚已经证明这种合作方式是成功的。

监管机构

尽管不是一个严格具有法律约束力的文件，针对临床研究中需要保留的与实验室相关的文件，《ICH临床实践指南》提供了一个实体框架。在大部分情况下，各个国家的法规规定会和这个指南相类似，而在一些情况下监管机构的要求可能会不那么严格。尽管ICH指南是一个很好的参考资源，但是CDM人员应当始终查阅相应国家的法规要求。不同国家关于法规的信息可以在<http://www.hhs.gov/ohrp/international/HSPCompilation.pdf> 找到。

对于所有使用实验室数据的临床研究，《ICH临床实践指南》推荐下列信息需要包括在研究者/机构和申办者的文件中：

- 所有医疗/实验室/技术程序或者测试的参考值或参考范围
- 所有医疗实验室/技术程序或者测试的参考值或者参考范围的更新
- 所有证明、资格认可、已制定的质量控制或者其他生效的与医疗/实验室/技术程序或者测试相关的文件。
- 所有关于证明、资格认可、已制定的质量控制或者其他生效的与医疗/实验室/技术程序或者测试相关的文件的更改或更新

推荐标准操作规程

- 数据清理
- 实验室数据录入
- 实验室数据传输

参考文献

1. Pelton L, McKusick VA. Dissecting Human Disease in the Postgenomic Era. *Science*. 2001, 291: 1224-1229.
2. Shargel L, Yu A. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. Norwalk, CN: Appleton-Century-Crofts, 1985: 25 ff.
3. Scherer SW, Cheung J, MacDonald JR, Osborne LR, Nakabayashi K, Herbrick JA, et al. Human Chromosome 7: DNA Sequence and Biology. *Science* (April 10, 2003).
4. Young DS. Implementation of SI Units for Clinical Laboratory Data. *Annals of Internal Medicine*. 1987; 106:114-129.
5. International Conference on Harmonisation. ICH Expert Working Group: Guideline for Good Clinical Practice, E6, Section 8.2.11; 1996.
6. International Conference on Harmonisation. ICH Expert Working Group: Guideline for Good Clinical Practice, E6, Section 8.3.7; 1996.
7. Joshi B. 'Lab Data' in Clinical Trials; Evolving Perspectives. *Data Basics*: 14:3, pgs. 13 - 15.
8. Gligic L. Status of Development and Implementation of Medical Laboratories Accreditation in Serbia. *JMB*. 2008, 27: 144-147.
9. US Department of Health and Human Services. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) Overview. Available at <http://www.cms.hhs.gov/CLIA>. Accessed January 8, 2009.
10. International Conference on Harmonisation. ICH Expert Working Group: Guideline for Good Clinical Practice, E6, 1996.

扩展阅读

Eastman JR, Bixler J. Serum Alkaline Phosphatase: Normal Values by Sex and Age. *Clinical Chemistry*. 1977, 23(9): 1769-1770.

Prokscha S. *Practical Guide to Clinical Data Management*. New York, NY: CRC Press, 2007:75-88.

Snelling LF. Local Lab Ranges. *Data Basics*. 2008; 14:3, pg. 17.

章节修订历史

发布日期	备注
2009年10月	初次发布。

此页无正文。

外部数据传输

2007年5月

摘要

从外部资源收集的数据是临床试验不可或缺的组成部分。本章回顾了临床试验中可能出现的几种外部数据的类型，并探讨处理这些数据的最佳方法。外部数据的确认、编辑和核查步骤已经过证实，其中需要特别强调的是关键变量的重要性。本章将就文件和记录的格式、数据的传输、数据库的升级程序以及外部数据的存档等问题展开讨论。

简介

在临床试验过程中，需要收集大量CRF外部数据。这些数据若不是作为主要的安全性或有效性的指标，则可被用作对受试者的筛选、常规安全性及生活质量的监测或是用作趋势分析。为了加快这些流程、减少不同试验方法和设备之间的差异，通常会采取选择集中供应商的实践。这类供应商可以将数据通过电脑传输至申办者的数据库，并可提供标准统一的核查和快速的结果，免去了不同研究中心之间正常值范围和标准不一致、数据传输错误以及录入错误等的影响。本章主要介绍临床试验中最常用的外部数据结构及处理方法。

范围

数据管理面临的挑战在于如何将不同的外部数据集成到临床数据库中，并且确保其质量、完整性、保密性和可信性。更进一步的是，应确认能够对数据质量产生影响的步骤，并提出相应的解决方案。

由于法规指南的存在和数据交换标准的确立，本章将在小范围内（而非全部涵盖）讨论用于注册提交的数据、临床数据交换标准（FDA1、CDISC2）以及计算机程序的验证（FDA3、ACDM/PSI4）。

针对如何处理实验室数据，请参考GCDMP的“实验室数据处理”章节。

最低标准

- 在申办者和供应商的合作下，建立外部数据收集、传输、导入、确认以及编辑的流程。
- 在流程上尽早确认和引入供应商。

- 指派专人负责沟通和跟进。
- 为将外部数据导入申办者的数据库提供书面说明。在导入数据前，确认必需的内容和关键变量，并达成共识。
- 维护文件记录。
- 确保所有参与者均已遵循 SOP 要求并保存相关记录。
- 当收集的外部数据中含有主要有效性数据时，建立书面操作流程，以确保盲态。
- 为数据处理的各个步骤建立质量控制流程，以确保所有数据的真实性和处理的正确性。

最佳实践

- 将对外部数据提供商的稽查作为供应商稽查的一部分（参见“供应商选择和管理”章节）。
- 为处理数据的差异和更新建立正式的数据澄清流程。
- 验证所有临床研究环境中用来处理临床数据的程序和系统（参见“数据库验证、编程和标准”章节）。
- 为供应商提供专门培训。对于临床试验的质量和有效性来说，明确地了解双方的期望值至关重要。

外部数据的类型

外部数据可能来源不同，但一个集中供应商可以将其处理为一个或多个主要的数据类型。这些类型包括：

- 实验室及药代动力学/药效学数据
- 仪器数据（如心电图、血流仪、生命体征、影像学等）
- 电子患者日记

确认和描述在数据传输中所包括的变量是极其重要的，无论数据来源哪里、在数据传输中包含了什么信息。定义这些变量的目的是将外部数据合并并上传至申办者的数据库，确保数据的盲态，确保数据属于特定的方案和研究者，以及受试者数据不会被错误地导入其他方案的数据中或导入错误的访视。在工作中牢记最终目标，那么就可以观察到这些数据是组成FDA/CDISC 建议提交的完整数据集的一个组成部分。

数据集	描述
DEMO	人口学信息和受试者特征
DISPOSIT	处置
EXPOSURE	药物暴露
AE	不良事件
CONMEDS	合并用药

数据集	描述
CHEM	实验室 - 化学
HEMAT	实验室 - 血液学
URINE	实验室 - 尿液分析
ECG	心电图
VITAL	生命体征
PE	体格检查
MEDHIST	既往病史

更多信息可参考CDISC。

影响数据质量的外部数据处理步骤

以下几个方面可能对外部数据的集成造成严重的影响，应在数据库建立时加以考虑：

- 对关键变量和必选项目的定义
- 数据修改和确认的程序
- 记录格式和文件格式（例如 SAS、ASCII）
- 数据传输
- 数据库更新
- 数据的存储和存档

关键变量

为了确保申办者能有足够的信息识别和处理数据，必须慎重地选择那些关键变量（即每一样本记录都有唯一的描述）。如果没有这些变量，要将外部数据与患者、样本和访视数据进行准确地匹配将变得非常困难。

尽管这些变量被设定为唯一用于识别和确认受试者的访视记录，无论是首要还是次要关键变量的不完整收集或错误记录均会导致信息的不完整。因此，关键变量的完整收集和传输可以提高数据处理的准确度和整体质量。主要（方案受试者识别符）和次要（附加受试者和唯一供应商识别符）关键变量可能包含以下内容：

主要关键变量 (方案受试者识别符)	次要关键变量 (附加受试者和唯一供应商识别符)
申办者名称 / ID	受试者性别

主要关键变量 (方案受试者识别符)	次要关键变量 (附加受试者和唯一供应商识别符)
研究 / 方案 ID (项目和方案的任意组合)	受试者的出生日期
研究中心 / 研究者 ID	受试者的姓名缩写
受试者识别符 (受试者编号、筛选编号或 CRF 指定编号)	传输日期 / 时间
临床事件 ID (访视号码)	与受试者访视关联的日期
样本 ID (供应商或设备特定的样本识别符或受试者访视)	序列号 (当同一份记录有多个观察项目时)

数据获取的形式，无论是常规形式还是电子形式（如CRF、e-CRF），其设计均应建立在使研究中心对关键信息的报告更完整、更准确和更便捷的基础上。

试验中涉及的各方应预先对关键变量或将导入申办者数据库的外部数据进行确认并达成共识，同时还应避免重复的信息。例如，CRF上的受试者姓名缩写和出生日期已经存在于数据库中，且未被选为主要关键变量，这些变量则不应作为外部数据进行传输。关键变量和取值范围应当预先设定好，以确保其可以被纳入“范围核查”程序中。

当外部数据中任何有效性参数时，应特别注意确保其盲态。例如，在一个关于骨质疏松的试验中，骨密度指标可能会作为实验室数据而被收集，对于研究中心的医师和其他临床工作人员来说应当保持其结果的盲态。而对于完全的双盲或三盲试验，这些数据只对那些并未直接参与该试验或数据安全性监查委员会的人员公开。必须有书面说明来描述这些数据应当如何处理，在数据库被锁定之前对哪些人开放。与此类似的是，如果任何治疗前的盲态核查结果被意外地暴露给直接接触受试者的人员，该受试者将由于缺少基线数据而在有效性分析中被排除。

数据的编辑和确认流程

为了高质量和及时地处理数据，应在数据源中或尽量接近数据来源处消除错误。为了达成这一目标，申办者和供应商必须通力合作，制定编辑和确认程序。这些程序包括：

- 部分数据的处理规定
- 核查重复的人口学资料 and 结果（尽可能实时或接近实时）
- 确定分配给试验和/或研究者的受试者编号范围
- 确定分配给每个试验和/或研究者的治疗代码

申办者和供应商应指派专人负责沟通和跟进，临床数据管理部门应当有代表参与。在外部数据接收及集成之前，建议申办者为每个方案提供受试者和治疗的编码范围。分配的范围应当包括在数据核查程序中并作为正式的数据不一致管理机制的一部分。很多时候，集中供应商（包括心电图、实验室组织）可以提供快速的结果，并在其他临床数据被录入数据库及核查之前，对这些数据完成数据核查和差异处理过程。

当收到受试者的访视数据时，供应商应负责重复记录的核查工作。重复记录的处理应与研究中心合作进行，并遵循正常的的数据澄清流程。

申办者应当尽可能向供应商提供完整的受试者的人口统计学详细资料或者 IVRS 中的人口统计学数据，以便在试验进行中或者数据库被锁定以前，对申办者数据库和远程数据库之间进行独立的数据一致性核查。

供应商和申办者之间应当就工作程序达成共识，以确保申办者能够获得完整的数据。如果在数据的递交过程中包含不完全记录，则也应有相应说明。供应商应按照程序进行核对，并确保所有电子核查结果均有一份完全一致的复印版。用于建立任何报告的所有系统或程序，在改动时均应做测试并作相应的记录。如果数据在处理时需要进行转换，则应注意与原始数据进行比对，并注意监查处理后的数据。

如果可能的话，供应商应当在研究开始时提供一份完整的关于正常值范围及其生效日期的清单，同时应采取措施降低在研究进行中发生改动的可能性。

作为研究设置阶段工作的一部分，应当明确处理外部数据和 CRF 数据之间出现差异时的处理流程的定义和细节。该流程必须明确申办者、供应商或第三方参与者的职责。

记录格式和文件格式

数据集成的质量和有效性取决于申办者和供应商之间是否就记录和文件的格式达成共识。试验初始的时候，需要讨论的内容包括数据字段的大小、数值与字符字段的说明、小数点后精确的位数、对符号如“>”和“<”的运用、引号、逗号及其他特殊符号。对于无效数据或缺失数据应特别加以考虑。

基于数据库管理系统的特性，以及申办者和供应商的各自的特点，可选用的记录、数据和文件的格式范围很广。因此，双方应进行书面的沟通协商，并形成彼此都能认可的、详细的记录格式结构。

需要考虑的内容包括：

- 申办者应提供一份书面的需要报告变量的完整清单，以及相关变量的顺序要求。如果要求是 SAS 格式数据，那么数据的输出过程必须为相关说明的一部分。对于 ASCII 文档来说，列的位置或分隔符、记录的标题以及字段的判断均应特别说明。
- 应区分字符型和数值型字段。字段的格式应预先设定为字符型或数值型。尽量减少结果的报告中出现模棱两可的情况。
- 申办者对日期和时间的报告要求应与对方沟通，并特别说明其书写要求，例如 DATE9.、YYYYMMDD 或 TIME5.、HH:MM（24 小时制）。
- 对于“大于”（>）或“小于”（<）符号的处理应明确地加以描述。尽可能采用绝对数值或将观察结果的数值和字符部分分别填入两个字段。
- 在可能的情况下，应在结果之外的字段单独注明样本的状况或样本的缺失等内容。
- 在构建和确认数据库时，申办者或第三者应当使用符合格式要求的测试用数据进行相应的测试。测试数据能够成功地生成、传输、接受、载入和筛选，才能确认数据的传输过程。

数据管理专业人员需要评价及利用一些供应商现有或者新兴的在不同临床系统间的独立数据交换标准，包括 HL7⁵、ACDM 实验室数据电子传输标准⁶和 CDISC²。

数据传输

供应商到申办者之间数据传输过程中发生的问题，将导致数据的丢失或错误导入。为了确保在各种情况下都能便捷地进行数据传输，必须建立完整的命名规范和标签信息。供应商和申办者之间传输的任何数据必须包含足够的信息，以确保相应数据能链接到唯一的数据源，与相应的项目和试验方案一致。需要遵循数据的来源、创建日期、发送日期、记录的数量，以及版本控制文件的命名规范。

当通过互联网传输信息时，建议使用公开的加密技术，例如PGP®（Pretty Good Privacy®），以便确保数据传输过程的真实性和保密性，并且符合法规要求。并非所有的国家均允许使用强大的加密软件，在这种情况下，应考虑使用带有密码保护的文档，例如ZIP压缩文档或拨号式FTP传输。这些方法均可以验证传输的数据的完整性，并能够在收到损坏的数据时给予反馈。

数据库更新的程序

更新受试者记录过程中最容易产生错误。在做出影响主要关键变量的改动，并且因此波及各项数据时，必须反复思量（见“数据处理”章节）。

在申办者的数据库清理数据过程中所产生的错误，必须通过正式的数据澄清流程反馈给供应商，进行进一步的跟踪随访并解决。当由于原始记录不完整或者包含错误信息而需要更新数据时，供应商需要再次提交数据。更新的数据可以是完整或者部分数据，这取决于系统能力。关于如何进行二次提交，以及如何在试验中处理这些情况，申办者和供应商必须确定相关流程。

可参考以下策略：

- 在研究启动初期，提供给供应商一个列表，包括内部数据核查、辅助文件以及受试者号码分配的样本。
- 对修正的数据进行标记。可能的话，使用两种不同的标记来区分初始数据以及修正或者添加的数据。
- 对于关键变量的修正必须进行标识便于区分。更新关键变量必须提交完整记录（例如：包括结果变量），而且要在相应的记录层面作标记。
- 只报告最近的结果。
- 保留稽查轨迹。原文件系统必须设计成允许修改数据，但是确保所有数据修改都会被记录，并且无法删除已经录入的数据。

如果可能，供应商除了电子信息的更新以外，必须向研究者研究中心和申办者提供更新信息的纸质复印件。

文件存储和存档

申办者最后要承担确保试验数据的质量以及真实性的责任。因此，申办者必须在合同中注明所有原始文件在供应商处保存的时间，以便申办者以及监管机构的查阅。如果供应商能够在试验阶段把数据文件以活页的形式保存，方便随时查阅，这是最理想的。在这阶段以后，供应商在保存期内必须把文件以存档的方式归类保

存。当所有的报表都完成，并且申办者的数据库被锁定后，除了稽查目的以外，在记录保存期则不再需要去查阅试验记录。

更多信息，请参考“数据存储”、“数据库关闭”以及FDA的“行业指南：临床研究中使用的计算机化系统”等章节。

推荐标准操作规程

标准操作规程应包括但不限于下列内容：

申办者（CRO）	外部数据提供商（供应商）
外部数据的导入和确认	数据的提取和确认
质疑表的生成和供应商（远程）数据库的更新	数据传输和差异处理
供应商稽查	数据库的更新
数据库锁定程序	数据库存档和安全
研究特定的程序（包括额外/计划外数据的处理）	研究特定的程序（包括额外/计划外数据的处理）

参考文献

1. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Providing Regulatory Submissions in Electronic Format, General Considerations (IT2) and NDAs (IT3). Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2003.
2. Christiansen D, Kubick W. Submission Metadata Model: Version 2.0. Austin, TX: Clinical Data Interchange Standards Consortium; 2001. Available at: <http://www.cdisc.org/standards/SubmissionMetadataModelV2.pdf>. Accessed February 20, 2007.
3. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 1999. Chapter VI, sections C and D.
4. Association for Clinical Data Management and Statisticians in the Pharmaceutical Industry. Computer System Validation in Clinical Research, a Practical Guide. Macclesfield, UK: Author; 1997.
5. HL7 Working Group. Health Level Seven Standard Version 2.5: An

Application Protocol for Electronic Data Exchange in Healthcare Environments. New York: American National Standards Institute; 2003.

6. Association for Clinical Data Management. Standards for Electronic Transfer of Laboratory Data. St. Albans, UK: Author; 1997.

7. Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 1, Part 11: Electronic Records; Electronic Signatures. Washington, DC: US Government Printing Office; 1998.

8. International Conference on Harmonisation. Guideline for Good Clinical Practice, E6, Section 5.2. Geneva, Switzerland: Author; 1996.

扩展阅读

Bloom JC. Drug Information Association (DIA). Clinical Trial Symposium, January 12 - 13, 1998.

Bornstein S. CDM task list. Data Basics. Fall 1999.

Goodman DB. Standard for ECGs in clinical trials. Drug Information Journal. 1996;30:237 - 242.

Peairs D, Ginsberg A, Gillibrand D, Malcolm R. New technologies enhance central laboratory data collection, transfer, and analysis. Applied Clinical Trials. 1996;5.

Pharmaceutical Manufacturers Association, Clinical Data Management Group Task Force. Electronic exchange of laboratory data: Recommendations for improving quality and rEDCcing the hidden costs. Drug Information Journal. 1993;27:933 - 942.

章节修订历史

发布日期	备注
2000年9月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2009年10月	章节的名称从“实验室和其他外部数据”变更为了“外部数据传输”，并在本章“范围”部分增加了“实验室数据处理”章节的参考。

患者报告结果

2009年7月

摘要

临床研究经常需要依靠患者报告结果来评价药物、医疗器械或疗法的效果。本章将分别介绍获取患者报告结果的传统方法与电子化方法，并讨论两者的不同和各自特点。本章还将介绍法规要求对患者报告数据收集的影响。

简介

在某些情况下，某些研究需要的数据通过受试者报告结果来收集，而不是通过研究者的客观评价。这类数据就被称为患者报告结果（PRO）。PRO数据让研究者有机会量化受试者的主观经验，而这类经验可能对于试验研究是至关重要的，比如症状、残疾、情绪状态、社会职能或受试者对于症状、治疗或残疾的反应。PRO数据也接受计划外的访视数据，而不需要研究者相关的解读。

这些涉及PRO问卷表的设计过程属于心理测量学的领域。心理测量学是一门关注问卷设计的理论技巧、量化、测试和验证的科学学科。心理测量学依赖大量的数据统计，而一张设计巧妙的问卷能够可靠地测量那些需要被测试的特性。

大量的临床研究在某些程度上都使用了PRO数据，甚至在一些研究中PRO数据是主要的疗效指标。如果研究者不能直接观测、量化或测量某个变量，那么这个变量就应当由受试者来报告。了解受试者个人体验的最好方法是让其进行描述，在一些情况下，PRO数据也能应用于登记注册或经济评价。

虽然PRO数据已被运用于临床研究多年，电子工具的出现提升了数据的质量并让数据收集更为方便。比起传统PRO数据收集方法，电子患者报告结果（ePRO）有着潜在优势，但在一些情况下，ePRO可能不是研究的首选方案。对于任何研究，应

进行独立的评价来确定最适合的数据收集方法。

范围

本章将探讨收集传统的（有时被称为纸质的或非电子化PRO）与电子化的PRO数据的各种方法。本章也将描述不同类型的PRO数据，不同数据收集方法的优势以及从临床数据管理（CDM）的角度来考虑如何选择PRO或ePRO方法。在本章中，术语“问卷”一词可能指任何一种测量工具或方法，包括用于收集PRO数据的患者日记。

最低标准

- 为受试者提供详细的指导，如何完成任何电子或纸质 PRO 问卷。
- 对所有的 PRO 问卷进行严格的版本控制。哪怕改变某个问题中的一个词，改变问题的顺序或改变对受试者的完成指导，都可能使结果失去可比性。
- 如果 PRO 数据收集工具是以多语言运行的，要确保所有翻译语义一致。
- 要采取措施确保遵守 ePRO 数据（电子源数据）保护及其所有权方面的监管要求。
- 咨询 IT 人员以确保基于互联网的 ePRO 工具具有适当级别的网络安全和基础设施。
- 确保 ePRO 系统通过 US 21 CFR Part 11 的要求的相关认证，以及符合其他任何研究所在地的具体法规规定。

最佳实践

- 只对不能直接测量的变量使用 PRO。比如，如果有神经学测试可以获得数据，则不要问受试者他们的神经反应是否变慢。
- 尽可能地使用标准化的、经过核查的问卷，因为新制定的 PRO 问卷需要通过测试来满足心理测量学的标准。比如，针对抑郁，已经有很多标准化的问卷，那就没有必要去设计一个新的问卷。
- 记录新制定的 PRO 问卷的制定过程。
- 记录所有针对特定的研究所做的 PRO 问卷修改。参照 FDA 指南来确定对问卷的修改是否需要在执行前进行额外的测试²。
- 对受试者进行关于 PRO 问卷的适当培训与再培训（如必要），确保受试者熟悉 PRO 问卷。和使用纸质 PRO 问卷时不同，向受试者提供 ePRO 工具的实

际操作经验更为重要。不过在采用任何收集方法时，均需要进行适当的培训，使得数据收集方法更可靠。

- 收集受试者数据时应使用标准的预先制定的模式（如：采访原稿、问卷版式、电子设备、电话提示等）。
- 确保 PRO 问卷在使用前经过心理测量学测试。关于测试质量的任何问题，应与统计师进行讨论。
- 在数据收集后，应避免因缺失数据或数据不一致而发出质疑，因为这些数据是受试者在特殊时刻的主观感受记录，没有额外的原始资料可对数据进行交叉核查。因为不对 PRO 数据生成质疑，所以结果数据库中可能包含未被处理的不一致信息，不管使用的是 ePRO 还是基于纸质的传统 PRO 收集方法。

符合 PRO 收集方法的数据

PRO数据收集的一个方法是要量化记录特定情况或症状的状态。这类PRO数据通常由问卷中询问与某种疾病相关症状的问题来收集，并采用已确立的算法来量化结果。这包括非连续症状的状态，例如疼痛程度或是对某一适应症的总体状态的评估，例如抑郁或哮喘。有大量问卷已经开始运用这种方法，其中很多问卷已经通过心理测量学测试。一些问卷可能受许可证保护，所以以任何方式改变问卷需要获得特定的许可，包括把问卷转换成电子或翻译成另一种语言。

另一种PRO数据涉及受试者对感觉与想法的自我评估。这包括对一种疾病或其治疗的感受与感知或当前或最近的情绪状态，如抑郁或焦虑的自我评价。对个人感受的评价应当因不同研究而做出相应的调整，因为问卷需要针对特定的治疗进行定制。

PRO数据包括涉及受试者对于自身活动、社会或身体功能的自我评价。这类评价可能会询问受试者的社会和生理适应情况在一段时间内的变化，而评定时常常会问及特定的活动或互动。已有一定数量的普遍认可的问卷能量化这类PRO数据。

最后，PRO数据还可能包含受试者对特定事件的频繁程度的汇报，比如排泄、头痛或摄入止痛药的频繁程度。因为这类数据包含计数，只需要进行极少量的或甚至不需要进行心理测量学测试。这些数据可能会用来指示治疗的暴露程度、有效性或安全性或用来指示受试者对研究试验的依从性。

传统 PRO 收集方法

以下介绍的方法通常被称为纸质PRO，即使在一些情况下受试者可能会口头汇报结果，由研究者通过电子媒介记录信息。

- 当面或者电话访谈 – 在这种形式的 PRO 数据收集中，研究者引出受试者的口头回答。此访谈应当运用已有的指南来进行并记录。这个方法降低了问题被忽略的可能性；然而，受试者有时候可能不太愿意与采访者分享一些个人信息。尽管这会被描述成纸质 PRO 收集方法，但是研究者可能会以纸质或电子方式记录受试者的回答。
- 纸质问卷 – 这是如今最常用的 PRO 收集方法，已经有很多经过心理测量学测试的纸质问卷用于收集 PRO 数据。当受试者去研究中心接受相应访视或接受治疗或跟踪访视时，他们需要完成为不同 PRO 数据所设计的纸质 PRO 问卷。有时候纸质问卷可能也会被寄给受试者来完成。纸质问卷的缺点是，受试者可能不会回答所有的问题。当问卷完成之后，研究中心应进行粗略核查确认是否有故意留空的问题。邮寄的问卷更容易有未填的回答。
- 纸质日记 – 日记意在评价受试者日常生活状态的主观信息。受试者可能会被要求在一定的时间段（例如：每天或每小时）记录信息或者记录某一事件发生的时间，比如哮喘或者失眠。尽管日记能获取广泛的主观信息，它们会被受试者在时间先后顺序中所填写的信息所影响。这被称为“停车场规则”，就是当一个受试者原本应当在一段时间完成几页，但却同时完成了所有页数，例如，在相应访视前，在医生办公室的停车场里填写相关的信息。

传统 PRO 的特点

传统PRO收集方法有时比ePRO更有优势。在表1中，对传统PRO和ePRO特点进行了并行比较。传统PRO的一些特点包括：

- 传统 PRO 需要更少的启动资源（例如：硬件、软件、技术支持）。
- 通常，传统 PRO 仅需要最短的启动时间。
- 研究中心人员不需要培训受试者如何去使用相应的仪器设备，因为大多数人对纸质问卷很熟悉。
- 相比电子问卷而言，一些受试者人群更适应纸质问卷，所以如果采用 ePRO 时，会造成受试者选择上的误差。
- 传统 PRO 方法不受相应仪器设备以及技术的影响，比如电池耗尽、设备故障、电话占线、网络服务器崩溃或者无效帮助平台支持。
- 由于缺乏对受试者的监督，传统 PRO 在受试者依从性方面可能会存在问题。

ePRO 收集方法

科学技术的发展使研究者能够使用电子工具来采集PRO数据。在大多数情况下，这些工具提供了更高的总体效率或者提高了数据质量，但它们不会在所有情况下都是最合适的解决方案。研究团队应当逐项评价每一项研究来选择最佳方案。如今，以下收集工具已被广泛运用，在未来也可能会出现其他新的PRO数据采集方法。

- 手持设备 - 尽管硬件成本将使研究启动比其他获取 PRO 数据的方法更昂贵，但是掌上电脑（PDA）或者其他的手持电子记录装置可以获得完整 PRO 数据。这些设备结合了便携性、易用性以及获取较大范围 PRO 数据的能力。这些设备便于携带，使得受试者可以很便利地在第一时间内报告信息，而不是让受试者去准确地记住前一段时间的信息然后再报告。在很多设备中也能设置相关提醒，去提醒受试者在规定的时间内记录信息。
- 网络支持的报告 - 通过这种方式，受试者可以使用联网的电脑填写问卷或日志，联网电脑可以获得全面的数据，但是这种方式缺少手提设备的可携带性。除了可以获得全面的 PRO 数据，网络支持的报告相对也更便宜。
- 交互式语音应答（IVR）系统 - 这个方式利用自动交互的电话系统来得到 PRO 数据。这些系统不同于手提设备或基于互联网的问卷那样可以收集广泛全面的数据。例如，电话系统不能完成视觉模拟量表（VAS）或显示疼痛的准确部位。受试者也无法在需要通话时随时连接至电话。即使这个方式被归类为电子 PRO 数据收集方法，受试者可能将这个方式更多的归类成传统方式。

ePRO 的特点

如果有效使用的话，ePRO有一些优于传统PRO数据收集方式的特点。表格1列出了对于传统PRO和ePRO特点的对比。ePRO 的一些特点包括：

- 由于更多的监测使得数据录入更加及时，ePRO 数据也更加准确。更及时的数据录入实现了更准确和完整的患者报告结果。使用纸质收集方法，受试者可能在访视之前在研究中心的停车场完成一周所需的数据的记录。使用 ePRO，可以清晰地记录数据录入的日期和时间，从而帮助确保受试者在填写信息时是基于他们对某一点的及时回忆。这可以帮助减少回忆偏差，它是 PRO 仪器收集的许多主观测量中的一个混淆因素。
- 一些 ePRO 系统的功能可帮助改善受试者的依从性，例如自动提醒功能，ePRO 设备的便携性也给数据记录带来了更多时间和地点上的灵活度。
- PRO 手写方法会有因为字迹不清而带来的模糊和不可用的数据，而 ePRO 会减少此类错误。前期预设的多种逻辑核查也可降低错误出现的概率，例如最小值/最大值范围、时间窗口、回答选择规则等。
- ePRO 数据收集方式可以为受试者减少压力并增加便利性，这部分由于 ePRO 可以进行问题分类，可以提供更少但却更有针对性的问题。

- ePRO 数据收集方式使得申办者可以更快的接触到数据并进行相应主动的实时管理，确保积极的实时研究管理。这对于有适应性设计的研究很有用。例如，某项研究设计的试验终点或研究决定需要基于 PRO 数据，此时可以很便利地通过 ePRO 快速获得相关数据。
- 许多 ePRO 收集方式可以与临床试验的数据进行集成。
- ePRO 收集方式能获得私密和敏感的数据。
- 一些 ePRO 工具可以为受试者提供互动培训。
- ePRO 在某些特定的地点和人群中不适用。

选择 PRO 方式

临床数据管理员应当仔细评价对于一个研究来说能带来最好结果的PRO或ePRO收集方法。在考虑使用PRO还是ePRO时，应综合考虑下列因素：

- 复杂或长篇的问卷不适合某些采集方法，例如 IVR 系统。
- ePRO 数据收集适合耗时较长的研究。
- 需要考虑运用于管理模式的心理测量测验的程度。例如，一个完善的问卷会比一个结构式访谈更具科学有效性。
- 临床受试者群体及人口统计学信息可能会影响一些方法的适合性。
- 应当彻底确认相应 ePRO 系统是否符合相应法规的要求。
- 必须考虑当地各个试验研究中心的数据连接和数据传输的能力。例如，在一个缺乏网络连接的偏远地区，基于网络的 PRO 不是合适的的数据收集方法。
- 考虑使用有相应技术支持和质量标准的供应商。
- 如果某试验的研究终点或研究决定需要基于 PRO 数据，则采用 ePRO 方法可以更加方便快速获得相关数据。

下表列出了传统PRO和ePRO的特点和区别，以便更容易地比较和对比这两种收集策略。

表1 纸质PRO和ePRO方法的比较

考虑因素	纸质PRO	ePRO
启动所需资源	需要较少启动资源。	需要较多启动资源，但这不适用于已使用ePRO的公司。
启动所需时间	需要较少启动时间。	需要较多启动时间，除非企业已经在过去使用过类似的ePRO工具。
成本	需要较少启动成本。	需要较多启动成本，但是总体研究经费可能变低。
数据准确性	由于填写的清晰度和数据录入错误，可能更容易出错。	由于与清晰度无关且不需要数据二次录入，数据错误变少。
受试者依从性	受试者可能会有“停车场规则”，	电子日期和时间戳有利于更好地监测受试者的依从性。

	使数据不能在规定的时间内录入。	
数据获取度	因为PRO数据必须要以CRF数据录入，数据不能快速的录入临床数据库。	很多ePRO收集方法可以与临床数据库来进行电子集成，可以更快的获得PRO数据。
受试者培训	受试者一般不需要接受收集工具的培训，因为大多数人都熟悉使用纸质问卷。然而，受试者可能需要针对完成相应问卷的培训。	受试者可能需要接受相应数据收集仪器的培训。然而，对于完成问卷的培训已经包括在对使用的ePRO设备的培训中。

成本考虑

对于使用ePRO最常见的争议是，相较于传统的PRO方式，启动阶段的费用会比较昂贵。但是尽管ePRO在研究启动阶段更加昂贵，但是考虑到研究试验整个过程，使用ePRO可以节约更多成本。仔细评估以下方面就可以帮助决定对于一个研究最有成本效益的PRO数据收集方法。

- 一般考虑（固定与经常性成本，摊销多项研究的固定成本，需要获取内部专业技术和外包）
- 在项目启动初期，资源的可利用程度
- 硬件和软件成本
- 人员增加或减少（数据收集方式将决定数据录入和数据清理所需要的人员数量）
- 培训要求和经费
- 针对受试者和研究中心的帮助平台服务或技术支持
- 足够的基础设施来存储 ePRO 数据
- 足够的备份计划来确保 ePRO 数据可以不间断的获取
- ePRO 可能会需要其他工具（例如 IVR 系统、手提设备或网页）
- 使用 ePRO 必须考虑系统编程和数据集成的费用
- 从纸质问卷转换到 ePRO 所需要的核查要求（例如，当已经有一个完全核查的纸质问卷时）

监管考虑

和临床研究中使用的任何其他工具一样，PRO或ePRO的使用也将受到相应法规的监管。临床数据管理员应当确保申办者、供应商和研究者满足记录保留、维护和访问方面的监管要求。所有的ePRO工具应当完全服从21 CFR 11部分的要求，包括一个完整的稽查轨迹来保存数据收集和处理的每一个步骤。

《行业指南：在医疗产品开发中使用患者报告结果的测量以支持产品标签与声明（草案）》提供了PRO问卷或测试的选择或创建指南。应当注意到这份指南草案中同时提到：“如果一个患者日记或是其他任何形式的未经核查的数据被使用，FDA计划核查试验方案来决定采用什么样的措施来确保患者按照研究设计来录入数据，而不是在他们的报告要被收取前匆忙将数据录入”。

对于普遍认可的问卷，一般在科学文献中有足够的信息来获得心理测量工具的属性。然而，对于修改或新建的工具，“FDA一般倾向于审核一个PRO仪器的可靠性、有效性、发现变更的能力和解读能力（例如，最小重要差异）。”

推荐标准操作规程

- CRF 设计
- CRF 填写指南
- 数据核查
- ePRO 系统核查
- 供应商管理

参考文献

1. *Code of Federal Regulations, Title 21, Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1997.
2. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Patient Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims (DRAFT)*. Rockville MD. US Department of Health and Human Services; 2006.
3. Hufford M. *Placebo Effects, Memory, and the Value of Real Time Data in Drug Development*. Applied Clinical Trials. Walnut Creek, CA: The Biotech Communications Group; 2002.
4. Hufford M, Shields A. *Electronic Diaries: Applications and What Works in the Field?* Applied Clinical Trials. Walnut Creek, CA: The Biotech Communications Group; 2002.
5. Stone A, Shiffman S, Shwartz, J, Broderick J, Hufford M. *Patient Non-*

Compliance with Paper Diaries. British Medical Journal; 2002.

6. Coons SJ, Gwaltney CJ, Hays RD, et al. on behalf of the ISPOR ePRO Task Force. Recommendations on Evidence Needed to Support Measurement Equivalence between Electronic and Paper-Based Patient Reported Outcome (PRO) Measures: ISPOR ePRO Good Research Practices Task Force Report. Value In Health. 2009;12;419 - 429.

扩展阅读

European Medicines Agency (EMA). Reflection Paper on Expectations for Electronic Source Documents Used in Clinical Trials (DRAFT). London UK. EMA; 2007.

Hufford M, Stone A, Shiffman S, Schwartz J, Broderick J. Paper vs. Electronic Diaries: Compliance and Subject Evaluations. Applied Clinical Trials. Walnut Creek, CA: The Biotech Communications Group; 2002.

McKenzie S, Paty J, Grogan D, Rosano M, Curry L, Sciarappa, Hufford M. Proving the Diary Dividend. Applied Clinical Trials. Walnut Creek, CA: The Biotech Communications Group; 2004.

Shiffman S. Delivering on the eDiary Promise. Applied Clinical Trials. Walnut Creek, CA: The Biotech Communications Group; 2005.

US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2007.

章节修订历史

发布日期	备注
2009年7月	初次发布。

CDM在研究者会议上的陈述

2008年7月

摘要

临床数据管理专业人员在研究者会议上扮演着重要的角色，特别是在大型的复杂或多研究中心试验中。本章讨论了临床数据管理员在为这类会议准备陈述的时候应遵循的步骤，包括展示病例报告表样稿、讨论不同类型的误差核查、审核数据管理员的角色，以及强调数据澄清表的合理使用。

简介

研究者会议为数据管理员提供了一个与临床研究中心人员早期接触的机会。它通常是由项目经理、临床负责人、统计师以及临床数据管理（CDM）负责人通力合作，共同规划多中心试验准备、实施和管理的流程。出席会议的CDM要为该项目提供关于数据收集策略的全面概述。

范围

当研究团队开始负责准备和开展会议的时候，CDM就要开始着手准备在研究者会议上的陈述，CDM的工作结束于会后所要求的会议文档被分发完毕。

最低标准

- 数据管理员应为会议准备好所分配的陈述和材料。
- 材料应包括病例报告表（CRF）样本、CRF 填写指南、数据质疑和自明性修正。
- 数据管理员应准备一个关于数据收集全流程的可视化报告，包括非 CRF 数据，比如实验室、ECG 和影像数据。
- 给所有参与数据清理过程的项目团队成员提供指南，指南内容应基于各成员所承担的工作。
- 要记录关于填写 CRF 和完成数据质疑的培训。
- 数据管理员应展示在项目中如何进行不良事件（AE）和严重不良事件（SAE）的数据收集。在一些单位（公司）中，SAE 收集流程可能会由来自于药物安全或是药物警戒小组的代表来展示。
- 准备一个关于 AE 和合并用药的编码展示。
- 如果在试验中可以进行自明性修正，应在陈述中讨论其流程，包括各研究中心的签批，以及如何使用这种修正方式的例子。

最佳实践

- 避免使用缩略词。如果你必须使用缩略词，在第一次提到的时候给出全称，之后再使用缩略词。
- 给所有与会者提供一份陈述材料。
- 录制好相关的部分（音频或视频）以供将来培训使用。
- 会议中预留充足的时间来回答 CRF 相关的问题。
- 组织一个单独的环节进行 CRF 的填写练习并评价常见错误。
- 如果在研究其他适应症的项目中用过类似的 CRF，提供关于每一个部分的问题数据的有针对性的培训，介绍每一个数据集的差异指标。同时提供核查流程的培训来解决最常见的错误。
- 针对会议类型，提供或是帮忙准备最合适的材料。比如，幻灯片和流程图适用于发言或网络会议。其他陈述方式对于自学更合适。最好是咨询专家来决定陈述信息的最佳方式。

流程

CDM陈述的目的是帮助各研究中心研究者和人员熟悉病例报告表、电子数据采集（EDC）系统、其他适用设备以及临床数据管理流程，比如CRF填写指南、数据收集和质疑流程。临床数据管理员至少应在研究者会议上陈述CRF填写指南和数据质疑的工作流程。

在过去，研究者会议是面对面的会议。现在，很多公司都利用网络会议来进行研究者会议，或准备在线的或通过CD进行的自学培训模块来进行。一些应用程序可以追踪一个用户在线的时间，以及在电子学习平台上获得的评价分数。在理想情况下，数据管理团队应参与研究者会议，因为他们有数据收集和集成方面的专业知识，并能够分享给研究者和临床人员有关提高数据质量、加快数据收集速度的最有效的方法。

CRF展示应使用完整的CRF作为例子。比如，展示一套完整的CRF，使用模拟真实患者数据来完成其中各个独特的CRF是很有价值的。这可以让与会者看到如何根据不同CRF的不同要求来正确地完成数据录入。要竭尽所能在研究者会议前批准和定稿CRF。但是，如果一份CRF在会议前未能定稿，研究团队应在试验开始执行之前为CRF变更预留充足的时间。另一个策略是把试验协调员或研究者在会议上提出的数据收集方面的反馈纳入到CRF终稿中。根据治疗方案的实际情况提出的有价值的反馈可能会大幅减少数据不一致的出现，并减少向研究中心发出的质疑。

陈述者应当演示各页面之间的一致性核查，并指出容易出现错误的潜在地方。可以讨论的交叉核查包括但不限于：

- 比较当前病史与任何合并用药。比如，如果一位受试者患有高血压并正在服用药物，合理的情形是他们正在服用抗高血压药物。
- 比较病史与体格检查。比如，如果一位受试者有支气管炎的病史，体检应当显示支气管炎。
- 比较（受试者）终止页与 AE 页。比如，如果一位受试者因为某个 AE 而退出试验，这个 AE 应当在 AE 页面上有记录，并且应对措施应是受试者终止试验。
- 比较 AE 和与之相关的合并用药，确保合并用药记录了适应症并且对应这个 AE。
- 举例展示药效与安全性方面的数据变化是如何符合逻辑的。比如，将基线与后续的生命体征进行比较。
- 确保用于试验的药物计数与研究方案中所列的给药方案一致，同样还要和受试者材料中的药物回收日志记录一致。
- 确保访视日期在方案规定的访视窗允许范围之内。
- 比较受试者病史、体检结果是否符合基本入组条件。

CDM陈述者应利用这个机会阐述数据管理员在整个试验中的角色，包括但不限于：

- 建立项目标准来处理不完整的、缺失的、不清楚的文本录入。
- 通过举例说明如何正确的在 CRF 上做更正，以确保实践合乎 GCDMP 指南。
- 审核 CDM 达成项目里程碑和时间表所需要的时间。
- 以数据质疑流程的趋势报告形式审核给研究中心提供绩效反馈的流程。

CDM陈述者应利用这个机会逐步核查数据质疑流程，包括但不限于：

- 让与会者熟悉各种报告，这些报告会将数据质疑按数据点或是文件名组织起来。向与会者介绍 CRF 容易出问题的地方或者是数据质疑过程中的常见错误。
- 向研究中心的人员展示如何在监查访视之前就解决好数据方面的问题，以达到最佳的监查效率。
- 确保让研究中心的人员明白开始时收集的数据越“清洁”，数据库就可以越快锁定。研究中心至少需要保持足够资源来响应数据质疑和其他问题，直到数据库锁定。
- 解释研究中心人员可能会收到的任何基于数据库数据的状态报告。此类报告包括未解决的 CRF 报告、未响应的数据质疑报告或未处理的实验室样本报告。

- 解释这些报告的重要性以及相关工作流程信息。比如，如果研究中心的报酬是在每月 25 日根据其录入的 CRF 的量来支付的，给研究中心一个邮寄或提交日期，确保在 25 日运行的支付报告体现提交日期前提交的所有数据。
- 描述阐释 CRF 问题的步骤。
- 对于使用 EDC 的项目，让研究中心要么动手参与数据录入，要么观看关于该项目和该 EDC 系统的要点的现场展示。

推荐标准操作规程

- 数据收集和处理流程
- 标准澄清或自明性数据修正的处理

参考文献

不适用

扩展阅读

不适用

章节修订历史

发布日期	备注
2002 年 1 月	初次发布。
2007 年 5 月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2008 年 7 月	修改了内容、格式、语法和语义。

培训

2007年5月

摘要

临床数据管理员必须接受必要的培训来高效和成功地完成项目相关的职责。本章回顾了在为CDM人员准备培训项目时要考虑的多重因素，讨论了如何开发一个总体培训计划以及为单个人员开发个人培训计划，展示了那些可以帮助学习过程的有效策略，包括对学习原则的概述以及传授学习材料的不同技巧。此外，本章提及了在时间和交通上有限制的时候可以选择在线培训作为解决方案，综述了选择和开发在线培训的考虑因素。培训者资质、培训环境、受训者的评价和反馈也是在采用和维护一个在线培训项目时要考虑的重要因素。

简介

一个高效的培训项目在确保临床数据管理（CDM）人员遵守法律、绩效效能和工作满意度方面扮演着重要的角色。我们可以找到大量的理由来支持开发和部署一个培训项目。《药物临床试验质量管理规范》（GCP）及其他监管指南指出，所有参与临床试验的人员都必须具备相关资格，并接受了适当的培训来开展他们的工作^{1,2,3}。技术、商业和监管环境比过往变化得更快了。针对CDM人员的要求和监督都在不断增加。培训者要对这些要求非常敏感，确保自己能够让参与者在培训中学到最多。本章讨论了高效的CDM培训项目的设计、开发和交付。CDM培训的核心主题也一并讨论。

范围

本章涉及与CDM培训相关的主题，包括对课堂培训的概述，以及基于计算机和网络的培训问题和技术。

最低标准

- 记录培训大纲每一个组成部分的学习目标。
- 定期核查和更新培训大纲和每一门课程，包括使用的SOP，以确保内容是最新的和相关的。
- 培训所有的CDM人员如何开展其岗位要求的工作。
- 维护培训文档，每一门课程至少要记录课程名称、课程目标、讲师姓名、授课日期以及参与者姓名。确保这份文件也涵盖外部的培训课程。

最佳实践

- 为 CDM 团队中的每一个职位创建一份角色特定的培训大纲。
- 确保定期审议和修改总体培训计划，对 CDM 职能的培训需求进行优先级排序，并做好记录。
- 开展工作需求分析和受众分析来指导培训计划的制定。
- 根据其职业目标和个人发展需求，为每一名人员开发和记录一份个性化的个人发展计划。
- 评价每一份培训大纲来判定是采用面授培训、在线培训还是两者都有。
- 为所有的这些培训提供技术支持。
- 评价培训的有效性。
- 使用多种授课方法来提升学习效果。
- 确保所有培训材料的内容一致。讲师、教练、导师、同事和其他人也应协调一致地传达这些内容，因为这些人会帮助受训者掌握目标概念和技巧。
- 确认讲师精通其讲授的主题内容的最新知识。
- 确保技术类的培训是在一个模拟真实 CDM 工作环境的单独的培训环境中进行。
- 在标准操作规程（SOP）中记录单位如何承担培训的职责。
- 确保管理者积极地给分配员工培训和给予个人发展的时间。具体分配的时间应由员工和单位的需求而定。

总体培训计划

培训应在宏观层面（总体培训需求）以及微观层面（特定培训需求）都要考虑到。合适的培训主题，比如计算机系统的使用、SOP和工作实践，应当包括在总体培训计划中。参与总体培训计划的开发和使用的所有关键人员都应审阅和批准这份计划。

培训计划设计应当包括受众需求分析和工作需求分析。临床数据管理学会（SCDM）工作列表和能力指标（都可通过SCDM获得）为以上分析提供了很好的起点。这些分析应当根据一个单位（公司）的角色和职责分配进行自定义。在设计授课的难易程度时，要考虑受训者已具有的技巧、知识和能力（SKA）。为了判定起点行为（entry behavior），测试一小组目标受众，来观察培训项目的起点是否合理。这个分析应充分考虑受众的不同培训方式、学习阶段、性别和种族。

确立清晰的学习目标。这一步非常重要，因为学习目标是教什么、要教到什么程度、在什么情况下要做什么工作等问题是基础。为确保所设立的目标是有效和可达到的，要让同行来审议或测试培训材料。

一旦确立好学习目标，接下来就要评价培训模式，决定是要面授还是在线培训。应当从成本的角度分析在线课程的可行性。如果考虑建立一个内部在线培训项目，成本分析应当包括公司是否有支持内部培训网站的基础设施和资源。在部署之后，应当根据反馈、受众变化和工作需求评价和更新总体培训计划和培训材料。

数据管理培训主题

本节涵盖了那些影响数据管理员日常工作的主题。这个清单并不一定是最全的。它只作为制定总体培训计划和个人发展计划的参考指南。

标准操作规程和部门政策

数据管理部门必须要有SOP来描述其流程和作业。所有的数据管理员都必须理解和遵循这些SOP。通常，SOP必修课程会让人员签署一个声明，说明其已经阅读和理解了SOP。但是，这些孤立的行动常常不能达到其计划的目的，应当避免使用。一个更加有效的例子是让培训者与受训者一起把SOP过一遍，解释其如何影响他们的日常工作流程。这样的培训常常鼓励提出问题，这些问题会揭露SOP没有被一致执行的问题。后续活动，包括研究稽查，也可能会揭露这样的问题。在后续活动中识别到的问题可以通过修订SOP或者改变人员的工作实践来解决。如果修订了SOP的话，培训也要被更新。

计算机软件和技术技能

数据管理员要使用很多不同的软件来录入、清理和分析数据。这些软件包括临床数据库管理系统、病例报告表（CRF）影像软件、编辑规范开发软件、数据不一致管理软件及其他。人员需要培训来使用这些软件包。根据时间和预算，这些培训可能会由软件供应商、第三方培训供应商或内部培训师进行。

法规和行业标准

数据管理必须接受美国食品和药物监督管理局（FDA）的法规约束。另外，行业标准为人员提供了关于其日常工作实践的指南。各类标准，比如GCP、ICH指南、FDA法规、FDA指南文件以及GCDMP，都可以在各种出版物、教育研讨会或者网站找到。培训者应当让所有人员都能接触到这些参考材料。

专业成长

个人发展计划的主题应当聚焦人员在掌握必要技能以外的成长。有一些技巧 - 比如领导力培训、有效团队技巧、时间管理、冲突解决、项目管理、展示技巧、聆听技巧、文化多样性以及医学术语 - 可以帮助人员培养专业技能，帮助他们在团队环境中更加高效。通常，人力资源部门会提供这类课程的外部资源。在这个领

域，在线课程可以提供多种培训机会。

跨部门流程

为了能最有效地工作，CDM人员也必须理解数据管理部门处理数据之前或之后所发生的流程，比如研究中心监查、安全性监查、统计分析以及FDA提交。一种有效的方法是在交叉培训期间亲自观察其他部门的流程。另一种有效的方法是从其他部门或小组邀请专家出席数据管理团队的会议。

培训技巧和环境

本节描述了可以用来最优化参与者学习满意度的各种培训技巧。控制环境、提升学习流程的重要性也一并讨论了。更多信息，请参考本章最后的参考文献。

学习原则

本节中描述的原则和技巧是基于互动协会公司（Interaction Associates, Inc.）的研习班。⁴ 要建立一个专注于学习者需求的环境，培训者要平衡三个原则：*服务、尊重和可靠*。这三个原则可以辅助在培训者和受训者之间建立一种信任。培训者通过准备好回答随时出现的问题来显示他们的服务意识，甚至在课间休息时也要准备好。使用创新的教学方法也是服务的一个例子。另外，要在培训者和受训者之间快速建立起相互尊重。创建一套课堂的基本规则和期望，都会有助于形成尊重的氛围。了解和确认受训者的顾虑和不同的学习风格有助于赢得受训者的尊重。最后，诚实和真挚可以在学习小组内建立可信的形象。

学习策略

可以采用不同策略来指导决策和掌控培训课程的方向。使用学习路线可以让受训者通过一系列符合逻辑的步骤来学习新的技能。学习路线五步中的第一步是让培训者提供要培训的技能或任务的*定义*或含义。第二步是要让培训者*证明*为什么这项技能或任务是重要的。第三步是要让受训者理解、*吸收*这项技能或任务的工作原理。在第四步里，受训者必须把技能或任务*整合*到日常工作中。随后，受训者到达了第五步。在这一步里，他们把这项工作*传输*、融合到与其日常工作相关的其他技能或任务中。培训者可以在学习路线中组织各种概念、技能或任务的教学。

培训者在讲解主题时还需要平衡*内容、流程和关系*的重要性。为确保受训者的满意度，培训者必须提供足够的*内容*来保持受训者的兴趣，同时涵盖学习目标和满足受训者的期望。但是，如果一次培训仅仅是由内容组成的，学习的流程就会打折扣。培训者也需要思考培训课程的流程。因此，培训者应观察学习进度是否适合

所有的受训者，每一步的时长是否合适。培训者要与受训者建立互信的关系，以便让受训者感到更加舒适，允许他们放松地提问以及参与课程活动。

讲解交付/工具和技巧

从多种方法或是技巧中获取信息是最有效的学习方法。本节描述了讲解课堂培训材料的几种方法。对于在职培训，常用的方法包括新闻通讯、情况简报或快速贴士参考。在面授培训中，应当确保信息交付的一致性。要鼓励受训者使用多种方式厘清和核查信息，而不是仅仅依靠单一来源的信息。

讲座是一种信息从培训者传输到受训者的传统方法。但是，研究显示，长时间使用讲座并不会实现对培训材料的最佳记忆。讲座应与下述的其他学习方法一并使用。讲座可以与测试整合 - 从而允许有自我评价的时间 - 或者与小组讨论整合，让学习小组讨论问卷或培训材料。

多感官技术（比如视觉、听觉和触觉）提高了对培训材料的获取。这是一种影响尽可能多的人类感觉的方法，适应不同的学习速度、风格和需求。视觉刺激培训的例子包括使用活动挂图、五颜六色的展示或其他可视化技术。在展示中变更声音的声调或者播放一段音乐，可以刺激听觉。触觉可以通过移动身体或移动物品的练习来达到。

小组讨论以及受训者之间的互动是一种有效的授课方式。当受训者相互之间讨论一个主题时，他们对主题的理解也得以提高。主题讨论使得一个小组的受训者可以与授课内容建立个人联系，同时为共享观点提供了基础。可以通过短文、角色扮演、视频或开放式问题来促进讨论，把受训者相互之间、受训者与主题之间联系在一起。

“开放、缩小、结束”的提问技巧是一种可以让培训者维持对小组讨论的控制的方法。⁴ 这种技巧是这样应用的。首先，用一个很宽的问题来开始讨论。然后，关注于讨论中提到的一个特定的领域或子话题。最后结束并转入下一个话题。培训者应把由受训者提出的问题当做是一个很好的学习机会或“可教时刻”。培训者要理解受训者提出的问题，这可以通过改述问题、提供问题的平行评论、要求提问者澄清问题、扩展问题的某一方面等来达到。

作业、模拟、游戏或其他活动都是主动学习技巧的例子。研究显示，进行相关活动可以提升学习的质量。选择那些最能支持学习目标的活动类型。活动应当包括（但不限于）头脑风暴、圆桌讨论、角色扮演或在测试环境中进行实践操作。使用一个被称为“螺旋式理解”的三步式学习周期是另一种吸引受训者参与学习活动

的方法。另外，提供培训后活动来帮助在日常工作中使用新的技能，也会十分有效。

*讲故事*可以让受训者把讨论的主题联系到他们日常的工作环境中。故事可以把相似的经验联系起来，对所讨论的主题作出类比或者给出一个关于主题与受训者息息相关的例子。但是，当分享故事的时候，重要的是不要把故事一般化或对受训者作出任何假设。培训者和受训者之间的信任应是完好无损的。

在线培训

由于时间和组织约束，有时候有必要给人员提供在线培训材料。在线培训可以包括外部供应商提供的网络课程，以及内部开发的培训。这种培训比较灵活，人员可以在方便的地点和时间并以适合他们的节奏学习。在线培训的另一好处是它避免了把人员集中到一个中央培训地点所需的旅行时间和费用。

对于*外部供应商*的在线培训，应当考虑其课程材料的组织、准确度、相关性、内容以及费用。要货比三家，看看哪一个供应商对人员来说最有价值和最为相关。

*内部培训*可以通过在公司内网里的部门网站来进行。培训材料，包括展示、举例、案例研究、测验、术语表以及贴士列表，都可以很容易地从网络上获取。其他用于培训的参考材料的链接，比如表格，也可以发在网站上面。

一个内部培训网站应当包括一个主菜单，列出可用的课程。要提供该课程的学习目标，以及涉及的每一个子主题的介绍。对于讲师主导的培训，要考察从课程中吸收了多少知识，确保实现学习目标。这样的比对很重要。同样重要的是，使用前述的不同培训技巧来保持受训者的兴趣。对于在线软件应用系统培训来说，带有截图的图表特别有用。不能仅提供在线培训，很重要的是要有培训师或资源中心来回答受训者的问题。在线课程要生动有趣，无趣的课程会使得受训者跳过章节或只是完成为前进到下一章节所必需的最少量的作业。学习单、学习指南、清晰的终点以及课程完成奖励都可以提供辅助。为受训者提供实践的环境也同样是非常有益的。

当一个单位（公司）评价内部或外部在线培训时，应当考虑一些导航性的功能。“前进”、“后退”和“退出”按钮应当出现在每一个菜单中，以帮助受训者在不同的页面中移动。应在受训者浏览和学习的每一步提供“帮助”按钮来辅助他们。书签和声卡选项也是很有用的。

应评价有语言障碍或残疾的受训者是否能够获取到在线培训。一些网络服务，比如Bobby Worldwide (<http://www.cast.org/bobby/>)，可以用来测试一个内部网站的诸如语言、视觉或听觉等问题。一旦网站建好，应进行障碍测试，看看对于听力受损的受训者网站声音是否难以辨别，对于视力受损的受训者网站页面是否难以阅读，及其他的问题。

培训者资质

数据管理培训者应当具备其所讲解的主题的相关经验，以及培训技巧方面的经验。培训者必须理解行业标准以及部门政策。培训技巧和方法可以在不同的出版物中找到，本章也列出了一些。同时，很多公司有提供培训课程，可以在互联网上找到。

培训者必须时刻准备处理重要的或可教时刻。这些情况可能包括一个疑惑的受训者，一段冗长却不相关的、误导受训者的陈述或非常有趣的评语。每当在培训流程中由当前步骤进入下一步骤的需求出现时，培训者必须选择最佳的路线到达下一步。但是，服务、尊重和可靠的三原则应在这个流程中继续坚持，保持培训者和受训者之间的信任。

培训环境

在培训过程中，调整好身体和心理状态非常重要。首先，确保在培训前就把预习工作分配下去，以便大家很好地理解此次培训的期望。温度、教室安排、灯光以及外部噪音都应在培训中被控制在最佳的状态。授课氛围经常可以在一次培训的开始时建立。在开始时进行一些有趣的活动，提供食物和饮料或者播放一些音乐，这些都会有助于形成良好的培训气氛。以积极的语调来结束一次培训也是很重要的。总结课程中涉及的主要内容，认可每一位参与者的努力和学习成效，鼓励受训者创建一个在他们日常工作中应用所学知识的计划表。

评价和反馈技巧

部署一个涉及培训方方面面的360度的反馈流程。反馈应包括对培训者、培训材料和培训环境的评论。在这个阶段进行测试可能是合适的。向受训者解释将会如何管理这些反馈。鼓励受训者在培训结束后，如果有需要的话，主动联系培训者。

推荐标准操作规程

- 数据管理培训计划和文档记录

参考文献

1. International Conference on Harmonization (ICH) Expert Working Group. Guideline for Good Clinical Practice, E6, Section 2.8. Geneva, Switzerland: Author; 1996.
2. Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 1, Part 11.10 (i), *Electronic Signature Regulations*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1997.
3. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 1999.
4. Interaction Associates, Inc. *The Masterful Trainersm: Principles, Strategies, and Tools* workshop. Boston, MA: Author; 1997.
5. Drummond T. A brief summary of the best practices in college teaching intended to challenge the professional development of all teachers Web page. Available at: <http://northonline.sccd.ctc.edu/eceprog/bstprac.htm>. Accessed February 26, 2007.
6. National Seminars Group. *Trainer's Creativity Day Campsm* workshop. Kansas City, MO: Rockhurst University Continuing Education Center, Inc; 2007.

扩展阅读

- Clark, D. Instructional system design: Design phase Web page. Available at: <http://www.nwlink.com/~donclark/hrd/sat3.html>. Accessed February 26, 2007.
- Kolb, D. *Experiential Learning: Experience as the Source of Learning and Development*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, Inc.; 1984.
- Lawson, K. *The Trainer's Handbook*. San Francisco, CA: Jossey-Bass/Pfeifer; 1998.

MacKeracher, D. *Making Sense of Adult Learning*. Toronto: Culture Concepts, Inc.; 1996.

Mager, RF. *Preparing Instructional Objectives* (2nd ed.). Belmont, CA: Fearon; 1975.

Menges, RJ. *Review of Higher Education*. Research on teaching and learning: The relevant and the redundant. 1975;11:259 - 268.

Trace R&D Center, University of Wisconsin-Madison. *Web Content Accessibility Guidelines 1.0* Web page. Available at: <http://www.w3.org/TR/WCAG10/>. Accessed February 26, 2007.

Wlodkowski, RJ. *Enhancing Adult Motivation to Learn: A Comprehensive Guide For Teaching All Adults*. San Francisco, CA: Jossey-Bass; 1999.

章节修订历史

发布日期	备注
2002年1月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。

此页无正文。

临床数据管理的评价指标

2011年4月

摘要

“指标”通常用于评价临床试验体系，是评价临床试验进展和结果的重要依据。本章将讨论在临床试验项目中各种评价指标及一个单位（公司）根据目标和宗旨选取指标的流程。此外，本章还将讨论项目评价指标标准化的重要性，以及指标设计过程中的独立原则，即指标应不受操作流程和技术的影响，并提出相关建议，确保及时准确提供易于理解的有效指标。

简介

指标（metric）一词可以简单称之为测量。在临床研究中，各种评价指标可以提供定性和定量的评价，评价一个操作过程的效率和有效性，对产品的衡量是否具有或者将达到预期的质量标准。它们也可以运用于整个流程的不同阶段，以确定流程是否正常运转。当一个操作过程完成以后，一组科学的评价指标可以帮助说明在预期质量要求下的目标是否达成。

本章中提供的关于评价指标的内容是与临床数据管理密切相关的。评价指标并不是相关法规的强制性要求。但是通过这些指标，可以发现潜在的与法规相关的问题，例如评价对标准操作规程（SOP）的依从性。有效地使用这些指标同时可以帮助单位（公司）评价以及提高试验的质量和效率。本章为那些需要在一个部门或公司建立评价指标的人提供了一些有用的建议和考虑。

范围

在本章中，“指标”主要是指在研究过程中对具体的数据管理过程相关的测量评价，但也可能引用评价测量所产生的数据。在不同的单位（公司）中，角色和职责分配各不相同，因此本章讨论的主题可能在不同单位（公司）由不同部门负责。尽管评价指标可能和其他职能部门和团体相关，本章主要集中讨论作为一个临床数据管理员在计划和进行临床试验中所涉及到的各项指标。

最低标准

- 确保临床数据管理指标与公司的关键绩效指标（KPI）评价是一致的（KPI 包括里程碑、可交付成果、时间表及其他定量测量）来满足单位（公司）的需求和目标。
- 确保所有指标都有明确规定，可量化、记录和批准。
- 与相关的项目人员及利益相关者在项目内及跨项目充分沟通已批准的目标。
- 确保有充分和适当的资源（硬件、软件、人员等）是可用的，以提供准确全面的评价方法及指标报告。
- 确保负责确定、量化、记录和沟通的指标人员经过了适当的培训并具有相关的技能和能力。
- 确保所有的人员和利益相关者都经过充分的培训，了解指标的定义及其相关的流程和项目绩效要求。
- 对用于确定指标的数据进行质量保证，以确保指标是基于准确和及时的数据。
- 建立指标档案，记录当实际指标与计划指标不相符时的纠正措施。

最佳实践

- 在确定指标规范时应包括所有利益相关者（例如：项目经理、临床负责人、数据管理员、管理层等）。
- 在使用这些指标之前要确保所有利益相关者（如项目经理、承包商、临床医生、数据管理员和管理层）理解并认同使用指标之前用于提供指标的测量和彩参数的定义。
- 确保项目团队/组织目标与行业标准和合同协议可适用部分的一致性。
- 对指标进行规范定义，使用一致的术语和参数。
- 在项目启动时对清楚定义的指标达成共识，在项目实施的各个阶段运用这些指标评价绩效。
- 选择一组适用于所有试验和项目的关键指标。运用这些指标作为评价所有试验和项目绩效的基础。
- 在决定使用某些指标时要考虑到成本、数量、质量及时效。
- 明确能表明试验进展目标的指标，同时该指标可表明长期绩效。
- 确保因收集和报告一个指标所付出的努力能够恰当的被从指标中得到的益处相抵。最大限度地采用自动数据收集，争取利用现有的基本数据（如稽查轨迹、跟踪系统）来计算和收集指标。
- 确保用于收集和报告指标的工具经过全面核查，并符合 21 CFR 11 部分的适用标准。

- 建立基于相似数据汇集预期绩效的基准。
- 确保指标发现的问题通过报告计划（图表、仪表板等）告知项目相关人员。同时有相应的反馈环路和严格的行动计划执行改正，相关计划可包括根本原因分析（RCA）和纠正措施/预防措施（CAPA）。
- 将项目特定指标的收集、报告和沟通的过程以文件形式记录下来。
- 评价指标的收集和报告过程的频率（包括内部和外包的项目）。
- 确定是否需要修改指标或者在其他试验项目的流程和技术发生改变时，确定是否需要增加或删减指标。

确定指标

一个单位（公司）使用一组关键和相关的指标将有助于实现预定目标。虽然某些指标是由总公司或部门提供的，但部门或项目团队可能需要额外的指标，以评价其各自的部门或团队的进展情况。

指标应当基于一个团体或者单位（公司）的目标和目的而定。要推荐所有部门都适用的指标通常是很困难的。大部分团体或单位（公司）设定的目标和目的是围绕着相互影响的各个方面：时间、质量、质量和绩效，详情见表1。

- 数量 - 数量的评价是直接和客观的，因此它也是更容易量化的指标。
- 时间 - 衡量时间时，最重要的考虑因素之一是定义确切的开始点、停止点和测量单位（例如，工作日、日历日或资源小时）。时间衡量确保里程碑得以维持。单位（公司）可以遵循基于风险的方法评价对时间和其他衡量指标的执行。
- 成本 - 虽然维持成本不是传统意义上 CDM 的责任，但是 CDM 可以为成本分析指标提供成本分析。
- 质量 - 质量被认为是 CDM 最重要的指标。质量标准可以衡量流程和可交付成果的质量，并且可以有不同的方式进行量化。有关数据质量的更多信息，请参阅“数据质量评价”和“数据质量保证”章节。
- 绩效 - 衡量绩效的指标通常是由数量、时间、成本和质量的一些因素组合而成。因此，就绩效而言，可以评价一个或多个相关的衡量方法。比如时间绩效、与成本对比的绩效。绩效通常应在多个层面评价（例如研究中心、研究、项目等）。

当考虑一套关键指标的时候，一个单位（公司）应当设计可以跟进并比较不同项目的指标，无论指标是否受临床试验的流程和技术的影响。这种方法不仅考虑在与相似项目的比较中每个项目的评价，也考虑到可能由于新技术而重新设计的流

程的评价。

适用于使用纸质数据收集或电子数据采集（EDC）的临床研究中的两个例子是：

- (1) 测量每个数据点质疑数（相对于每页质疑数）。
- (2) 从受试者访视的发生到数据送到内部可使用的时间周期。

临床试验的评价通常从两个方面考虑：战略（即企业的）和战术（即业务的）目标。评价指标应当至少基于以下五个中的两个或者更多标准而建立，（例如：时间数量和数量质量），五个核心标准为数量、时间、成本、质量和绩效。

需要注意的是，有时候过分强调某一方面，可能会对其他方面产生影响。例如，如果过多的要求高质量，会影响到项目完成的时间。同样，如果过分的注意控制时间，会造成质量下降。因此，一个单位（公司）在使用上述标准时必须注意保持指标的均衡。

不管评价的内容和目的为何，一个科学的指标应当是：

- 相关的 - 能够解决关键业务问题
- 持久的 - 保持持久相关性
- 坚定的 - 不因操作方法和流程改变而变化
- 有效的 - 能够实现评价目标
- 明确的 - 清楚而一致
- 可操作的 - 能够为决策提供依据
- 实用的 - 不明显消耗过多的资源即可获得及时的信息¹

因为收集和报告指标所付出的努力应当和从指标中得到的益处相抵。如果一个指标没有任何价值，那么就不应当收集，因为不需要花费资源就可以得到。成本、质量和绩效的指标很难量化，相比之下，关于时间周期和数量的指标是比较容易收集的。收集和报告的指标必须能够回答预先定义的衡量项目或操作流程成功与否的问题。

指标与组织目标相联系

公司、部门和单个项目或临床试验的目标存在着等级关系。一家公司有其战略目标，如在一个财政年度中，公司的产品达到一定的质量标准，并有一定的利润空间。各个不同功能的部门和组别，如临床数据管理部门，有自己战术上的目标和目的，即确保质量且有效利用资源。而一个项目经理或者一个项目团队则是要在预算和规定时间内提供优质的产品。

不同功能的部门应当根据单位（公司）的总体目标，制定自身的目标和评价指标。这种有层级关系的，并同时存在时间要求的目标使得评价指标的定义和使用需要达到一致性。

指标与项目目标和可交付成果相联系

在选取和评价指标的时候必须考虑到项目整体的目标和目的。一系列指标只是适合了五个核心标准而不是全部，只能对整体项目提供部分评价。如果只符合一个标准，并不表示其他方面也满足了。比如，即使一个项目符合了时间的要求，但是可能需要更多的资源。

除了整体项目目标，指标也应当被认为是与特定的可交付成果有关。例如，如果数据库锁定计划在某一日期，指标可能显示数据库锁定日期是否会延迟的可能性，应当仔细核查和沟通。这将确保所有的利益相关者能了解数据库锁定的实际发生时间。

即使相同的指标集用于不同的项目时，它们可能会因项目要求不同而有不同的优先级。例如，成本控制可能在探索性研究早期阶段处于更高的优先级，而在临床试验III期的时候，数据质量可能会被优先考虑。

使用者识别

为了优化指标的有效性和效率，使用者应明确每个指标的定义。每个指标应明确记录指标的收集、报告的方式和负责人、基于指标该如何展开行动计划。如果该指标是评价是否按既定目标顺利进展的，所有相关人员都应明确并记录在案。

指标应当在参与临床试验的所有部门共享，在适当的时候，也应包括CRO和供应商。在所有部门参与进来后，应当在项目计划阶段尽早决定：哪些指标需要收集、谁负责收集这些指标、如何以及何时将指标进行传达（例如，公共网站或者可视的工具，在第一个患者签署知情同意后一个月）。

对于指标结果的共享和沟通可以使参与的部门及时采取一些纠正措施。

评价不同来源的指标

当计算指标所需要的参数需要从不同的数据库中得到时，指标的获得就比较困难。即使所有的研究临床数据保存在同一个数据库中，数据的比较也许会从一个试验数据库、项目跟踪系统、CDMS（临床数据管理系统）或者CDM之外的系统汇总

在一起。在一些互补的指标（如项目的预算和数据管理进程的状态）很难在相似的时间范围得到时，这种情况会更加复杂。在前面的段落已经讨论过，如果指标的相关信息能够及时获得，它也可以和其他信息同步获得。

自动产生的指标或更多的数据能够被多个系统共享，重新录入数据导致的错误的机会就会降低。新技术的运用，如网页门户、临床试验面板（clinical dashboard）和可视化工具，现在也是审核指标的一种可行的选择，有利于积极主动地控制研究进展。在临床数据管理环境中使用的所有这些工具必须经过验证，以确保准确性。

这些工具能够在直观的视图中聚集实时的研究数据从而消除集成数据库和重新录入的必要。它们也使得在同一时间查看补充的指标成为可能。

不同类型的研究中的指标

在临床试验中，电子病历报告表的使用比传统纸质病历能更快地提供数据或发出质疑（实时）。试验或者受试者指标（例如受试者入组情况或访视完成情况）也可以在EDC系统中体现。在电子数据时代，数据收集的质量和时效性的指标大大提高。

在纸质研究中，关于受试者入组情况、访视完成情况和其他关于试验状态的指标比较难于及时获得。数据管理团队常常依赖于各个试验研究中心报告信息而后录入到项目管理或项目跟踪的数据库来获取这方面信息。

EDC和纸质研究的通用指标

EDC和纸质研究有许多共同的指标，与项目、团队或单位（公司）的整体绩效相关。由于衡量单位（公司）或团队绩效的指标不是取决于数据获取方式，他们通常也独立于任何CDMS 或数据库软件之外。虽然有一些例外，但最精心设计的指标是不依赖于特定的数据收集策略或者软件包的。

纸质研究特有的指标

数据录入是专门为纸质研究而设的指标之一。一个例子是数据录入量与收到

病例报告表数量的百分比。另外一个例子是数据录入人员的绩效指标（每位员工每天录入的表格/患者数量）。纸质研究也有用于回答质疑的与数据澄清表相关的指标，这些指标在使用电子病历的研究中不适用，因为EDC研究具有电子生成质疑的功能。

纸质研究中的一些指标在EDC研究中可能会有不同的含义。例如，数据录入百分比也同样用于电子病历中，虽然在这种情况下，它更多是表示研究中心绩效的指标之一。

EDC研究特有的指标

EDC的具体指标往往直接与EDC系统相关。例如，当EDC系统停机或帮助平台收到求助电话的平均数量和严重程度的百分比。另一类独特的EDC指标是那些在纸质研究方法非常昂贵的指标，例如等待主要研究者审阅和签字的模块数量。更多关于在试验中使用EDC指标的信息，请参阅《电子数据采集 - 概念和研究启动》章节。

指标标准化的重要性

由于指标常常在不同的职能部门之间使用，所以指标的标准化定义非常重要。如果指标要用于不同试验或者不同公司（如基准项目）之间的比较，那么指标定义标准化的要求会更高。不同部门或者组别使用标准化的定义可以加强相互间的交流。

比如，“数据库锁定时间”是最常用的临床试验指标。目前的实践是着重于减少这个时间周期的指标，以加快数据向相关部门的及时提交或者推动针对药物开发计划未来研究的战略决策。在不同的临床数据管理部门和公司，这个指标的含义有可能不同。比如，“数据库锁定完成”可能有不同的理解：

- 出现在当数据“冻结”和申办者接受由CRO传输的数据（如数据库或者传输的数据集）之时；
- 出现在可以接受的QA稽查之后，并被认定允许揭盲；
- 可出现多次，取决于SOP或者公司是否允许数据在锁定之后解锁并修改数据库。

同样，这个时间周期指标的起点也可以有不同的选择，可以由不同的单位（公司）定义下列任何一个或多个标准：

- 最后一个受试者完成最后一次访视（LPLV）

- 最后一次访视的最后一个数据点被填入纸质 CRF 或者 EDC 系统中
- 数据录入部门收到最后一份 CRF 完成录入
- 数据清理工作全部完成（在数据库中生成最后一个质疑）
- 最后一个质疑或不一致被解决

由于对于“数据库锁定时间”的不同解读，不同的部门可能根据自己对数据库锁定的时间和在这个时间应当采取的行動的理解，来指导工作。如果没有一个对于这个指标的标准定义，目标可能永远无法得以迅速确定或者以高效的方式实现。因此，受同一目标影响的各个职能部门都应当参与到定义这个指标的过程中来。

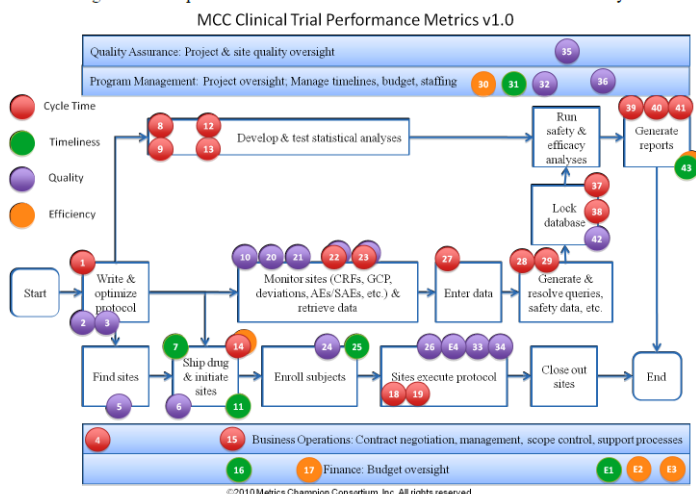
如果“数据库锁定时间”的起点是最后一个受试者完成最后一次访视的日期，那么临床监查小组应当和临床数据管理部门一起就这个指标进行定义并达成一致。而对于终点，如果它被定义为揭盲的时刻，相应的部门（例如，统计师、数据管理员和随机编码存储人员）应当一起为这个过程各自承担的角色而共同工作。数据管理计划（或适用的文件，包括有关评价指标）应保持更新，并能够反映关于收集指标和指标定义的决定。

像其他领域的标准一样，临床数据管理的标准也是不断变化的。非营利组织 MCC 牵头制定了行业适用的标准。行业代表来自生物技术、制药、医疗设备和服务商，MCC 的使命是为生物技术和制药业制定业内通用的绩效指标。

MCC 的计划之一是聚集临床试验指标，迄今为止（截至 2011 年 3 月）有 40 多个绩效指标及报告基本公式和计算方法已经可以使用。将标准化定义与标准化公式对应，各方均可通过已知的标准定义和公式来测量和了解试验进展，这些测量不仅可以应用到一个试验研究，同时也可以用在多项研究中使用。

图1 临床研究的绩效指标示意图示例

Figure 1. Example Schematic of Performance Metrics within a Clinical Study.



图例：

MCC指标编号	定义
1	从方案概要到方案批准的日历年数
2	方案批准前版本数量
3	参照“方案质量评分系统”
4	合同执行的时间表（非外包模式）
5	参照“研究中心选择质量评分系统”
6	报批材料准备一次通过率%
7	方案批准到首个研究中心启动时间（国家、地区、研究）
8 - EDC	方案批准到病例报告表批准的日历年数
9 - 纸质	方案批准到纸质病例报告表批准的日历年数
10	在首个研究中心启动前完成的访视计划率%
11	按计划启动研究中心率%
12 - EDC	病例报告表批准到数据库启用的日历年数
13 - 纸质	纸质病例报告表批准到数据库启用的日历年数
14	研究中心启动到首个患者首次访视（签署知情同意书）（研究中心、国家、地区、研究）的日历年数
15	如需变更合同，从引发变更合同事件开始到申办者与CRO达成共识签署合同的日历年数
16	准时付款及开发票率%
17	实际发生的合同价值与初始预算合同价值的对比
18 - EDC	受试者完成访视到电子病例报告表数据录入EDC的日历年数
19 - 纸质	受试者完成访视到纸质病历报告表录入EDC的日历年数
20	监查访视频率符合性
21	监查访视报告完成符合性
22	监查访视报告审核符合性记录
23	监查随访函完成情况
24	研究中心按计划入组率%（按方案）T0-T4不同级别报告
25	完成患者入组时间与计划时间对照
26	入组患者保留在研究中的数目（不自愿退出）

27 - 纸质	收到纸质病例报告表/扫描件到数据录入完成的日历天数
28 - EDC	在电子数据库中质疑产生到解决的日历天数
29 - 纸质	在数据库系统中质疑产生到解决的日历天数
30	没按计划用药的患者率% (按照国家和患者)
31	按计划试验用药准备率%
32	方案批准后发生方案修订的次数
33	入组患者方案违背按规定分类的数目
34	启动后研究中心在研究结束前关闭的数量
35	研究中心核查中重大和严重的发现数目
36	在项目计划中指出需升级的严重问题率%
37 - EDC	最后一个患者最后一次访视发生到数据库 (EDC) 锁定的日历天数
38 - 纸质	最后一个患者最后一次访视发生到数据库 (纸质病例) 锁定的日历天数
39	数据库最锁定定到TLG/TLF完成日历天数
40	最终TLG/TLF到初版临床研究报告完成的日历天数
41	数据库最终锁定到最终批准临床研究报告的日历天数
42 - 纸质	数据库最终错误率
43	最终TLG完成的日历天数与计划日历天数的对比
MCC临床试验绩效指标版本1.0 - 探索性指标	
探索性指标 E1	合同签署到收到发票的日历天数的中位数
探索性指标 E2	进度绩效指数 (SPI)：原合同，计划应完成的工作总量与实际工作完成总量的比较，以确定工作是否正在按计划进行
探索性指标 E3	进度绩效指数 (SPI)：调整后合同，计划应完成的工作总量与实际工作完成总量的比较，以确定工作是否正在按计划进行
探索性指标 E4	参阅“研究中心评价质量评分系统”

指标的环境和属性

一个指标的使用环境应当在形成这个指标的报告之前决定。在报告中应当包含指标的数据来源、数据提取的日期或者报告的时间间隔。另外，指标应当根据其属性进行分组归类。指标的一个属性是指标在帮助利益相关者理解绩效差异背后的原因的某种特点。

用于分组的某些属性包括：

- 治疗领域
- 适应症
- 研究阶段
- 数据收集模式 (如 EDC、纸质或者图像)
- 研究设计
- 规模和复杂程度 (如研究中心数量、受试者数量、程序数量)
- 数据来源模式 (如 CRO、承包商、内部人员等)。

根据指标的属性对其进行合理的分类和总结可以避免无效的比较。按指标的属性归纳和总结可以生成更清晰简洁的数据报告，并尽量减少可能无效的评价和总

结。

定义标准化指标收集的时间点

为了能够最大程度从指标中获得有效信息，指标应当被及时审阅。举例来说，对于项目经理和部门经理来说，收集一个正在进行的项目的进展状况信息是非常有价值的。这方面的信息包括入组率、在病例报告表（CRF）中出现的数据问题的数量和种类等。能够采取一些纠正措施的可能性依赖于信息能够“实时”获得。越早发现问题，便可以越快解决问题。虽然不同单位（公司）或试验的细节各有不同，但表1给出了一些试验在不同时期的常用指标。虽然在表中这些指标分成在三个研究阶段中使用的五个核心标准，但是有些指标可适用于更多标准或时期。

表1 常用研究指标示例

标准	研究启动	研究实施	研究收尾
数量	预估受试者数目 数据字段总数（可能因不同的单位而提供不一样的计数）	数据录入量 数据清理量 数据库中已有数据量同应录入数据总量的比较	最终受试者数目 未解决的质疑总数 缺失页面报告
成本	试验所需总资源的评价（如人，许可证，基础设施，打印等）	监查访视总数	研究总费用 入组受试者平均费用
时间	预测总体研究时间表 从方案到CRF终稿所需时间 方案批准到数据库启用时间	受试者完成访视到数据录入数据库中的时间 受试者完成访视到数据清理及锁定的时间	从第一个受试者入组到最后一次访视的时间 最后一个受试者的最后一次访视到数据库锁定时间 最终数据库锁定到临床研究报告完成时间
质量	系统核查结果	质疑和重新质疑的数量 数据传输过程的错误 从稽查轨迹产生的指标	错误数据占总数据的比值（错误率）（在纸质病历中使用） 方案违背数量
绩效	所用程序核查编程正确的数量	跨研究中心数据录入率的比较 受试者访视到数据录入的时间 质疑解决的平均时间	修正数据错误所需解锁的数据库数量 方案修正数量

行动计划：反馈环路

运用评价指标以期达到需要的结果或产出是通过充分计划和恰当执行的一系列过程来达到的，其中包括中期评价和反馈环路。一个单位（公司）应当设计出已制定好的指标的收集程序，这些指标将用作评价目标是否已经达成。不过，该单位（公司）也应精心设计描述可能基于指标给出的结果可以采取的措施。

评价指标的报告可以帮助整个项目的中期和最终评价。这些评价指标报告应当按照事先定好的次数在项目执行中和结束之时进行。报告应当总结收集的所有指标，还应包括对结果是否达到目的或目标的评价。对结果应当有适当的注解，包括产生积极结果的原因和改善结果的纠正行动计划。

有用的指标分析报告包括趋势分析、统计分析、标注异常值、发现数据的非预期趋势、显示录入数据和质疑率的图表及数值列表（如基准值的变化）。³理想情况下，指标应基于协助比较项目结果与单位（公司）内/外部其他项目结果的能力分类。

利用指标来提高单位（公司）效率和效益

比较不同的项目和研究的指标，有助于提高单位（公司）的整体效率和效益。如果某个进程在一个特定的项目更有效地发挥作用，则单位（公司）可以尝试确定是什么因素使这一过程更加高效，然后尝试将这些因素同样适用于其他项目。在一个项目中通过使用指标来发现优点或缺点，单位（公司）可以将该经验教训用于未来的项目中，从而提高整个单位（公司）的整体效率和效益。

为确保指标在各方（申办者、临床研究中心和供应商）一致透明，一个方法就是基于关键绩效指标建立不同的服务级别协议（SLA）和运营级别协议（OLA）。通过数据监测会议定期核查关键绩效指标（KPI）可以判断项目是否正常进行，及发现需要纠正和预防措施（CAPA）的地方。

使用指标提高时间效率

在研究的早期，使用指标可以发现哪些地方可以提高时间效率。例如，只有一家研究中心不能按照计划的时间完成数据录入和回答质疑，但其他研究中心都可以完成，这可以找出根本原因，如有必要，可以启动纠正和预防措施，如再培训研

究中心人员。如果在整个研究过程中，特定的时刻没有达到，那么数据收集工具和流程需要重新评价，以确定调整能否提高时间效率。

使用指标提高运营效率

通常情况下，基于指标报告启动的纠正措施也可以提高运营效率。同时间效率一样，在某研究中心发现运营效率低下时（例如，ePRO数据上传延迟）通常可以通过研究中心人员再培训而提高。在整个项目或研究过程中，通过指标可以找出无效或者低效的流程，通过仔细核查，确定提高整体运营绩效和效率所需的最有效纠正措施。

指标的归档

数据管理计划是反映在项目中指标运用的工具（如，指标的定义和收集指标的方法或者指标传递方式）。然而，一些单位（公司）也许会选择数据管理计划外其他一些文件归档。不管用何种方式，在项目中使用的指标应当在项目的计划和启动阶段定义好。

所有关键指标的报告和各项目间的相关文档都应当在项目文件中找到。所有建立指标的假设和推断也应当以文档形式记录下来。如果有新的术语使用或者新的利益相关者或者承包商加入，建立和维护项目词典或者术语表可能会很有帮助。

推荐标准操作规程

- 绩效指标的定义和使用
- 指标收集工具的核查和测试
- 供应商管理

参考文献

1. Pitre A. *Definition of "Metric."* PhRMA presentation; 2001. See also www.amstat.org/sections/sbiop/br_spr99.pdf (accessed March 9, 2011); page 7, 10. *Data Management Metrics*.
2. Metrics Champion Consortium. Clinical Trial Performance Metrics Initiative, <http://www.metricschampion.org/Pages/CRO.aspx> (accessed

March 9, 2011).

3. Walton, M. The Deming Management Method. New York: Perigee Books; 1986.

扩展阅读

本章使用的术语可查阅《临床数据质量管理规范术语表》。

E. Pena. Making Metrics Matter: The Changing Paradigm of R&D Metrics. PharmaVoice; 2005 (March):8 - 20.

Kush RD, Bleicher P, Kubick WR, Kush ST, Marks R, Raymond SA, Tardiff B. eClinical Trials: Planning and Implementation. Boston, MA: Thomson CenterWatch; 2003.

Meyer C. Fast Cycle Time: How to Align Purpose, Strategy, and Structure for Speed. New York: Free Press; 1993.

Tufte ER. Envisioning Information. Cheshire, CT: Graphics Press; 1995.

章节修订历史

发布日期	备注
2005年10月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2011年4月	修改了内容、格式、语法和语义。章节名称从“临床试验评价指标”改为“临床数据管理评价指标”。

此页无正文。

数据质量保证

2013年10月

摘要

高质量的临床试验提供了治疗安全性以及有效性结论的基础。本章主要讨论如何成功地在临床试验研究中应用在其他行业已经建立的数据质量保证术语和方法。有关质量评价系统以及质量保证在临床数据管理中的一般原则也将在本章中讨论。同时，质量保证和质量控制间关键的不同之处、标准化的重要作用、SOP和稽查也将在本章中涉及。

简介

在讨论保证数据质量的方法之前，必须确定“质量”、“质量控制”（QC）和“质量保证”（QA）的含义。美国质量协会（ASQ）对这些术语的定义如下。

- 质量 - 是个主观术语，每个人或部门都有自己的定义。从技术上讲，质量可以有两个含义：1. 一种产品或服务的特性，它能满足规定或隐含的需求；2. 一种无缺陷的产品或服务。如质量专家 Joseph M. Juran 所讲，质量意味着“适合使用”，而根据 Philip B. Crosby，它意味着“符合要求”¹⁻³。
- 质量控制 - 指用于满足质量要求的运营技术和活动³。
- 质量保证 - 指在质量体系内实施的所有计划的和系统活动的执行是可以被证明可相信的，产品或服务将满足质量要求³。

在临床数据管理中，质量保证（QA）可以被认为是一个整体的管理计划，以确保数据的完整性（“系统”），而质量控制（QC）可被认为是一系列的用于评价的数据质量标准（以下简称“工具”）。术语QA和QC已经在许多行业各自使用，包括临床研究。ASQ和美国国家标准学会（ANSI）都为这些术语提供了解释性说明。

^{3,4} 美国医学研究所经常将数据质量用于临床数据管理（数据管理）的范围内，并指出高质量的数据“是指那些支持相同的结论且无差错的数据”⁵。

要记住临床数据质量的一个关键方面是，它可能有众多属性。⁶ 临床试验研究数据质量属性可能包括准确性、一致性、及时性、实用性、时效性、完整性、相关性、细致性、明确性、简明性和溯源性。⁷ 因此临床研究的数据质量可以指准确表示从受试者收集的数据集具有可接受的完整性、针对用途被充分定义、是最新的、可溯源的、在适当的精度水平包含相关数据，以回答研究的主要假设。

质量保证是指确信按照所有的行动计划和系统执行的研究试验，最终可得到高质量的数据集。在这种情况下，质量控制是指在质量保证系统中研究得到高质量数据集的特定的活动和技术。质量保证最常用的方法就是通过质量管理体系，这是单位（公司）的质量控制手段。⁸

虽然数据管理员的最终目标是提供高质量的试验数据集，适当的原则和操作规范必须在整个试验中被采用，以最终保证质量。如果研究的设计、方案或病例报告表（CRF）质量不高，该研究就不可能准确地回答其假设。在试验过程中，任何部分的质量流程缺失，都会导致试验结果的偏差、缺失或不准确。

范围

本章强调了管理临床研究数据应当使用的数据质量保证基础和实践。尽管质量评价方法是获得高质量数据所必需的，但更重要的是应预防错误发生，无论是单位（公司）基础设施或方案早期设计阶段。有关识别与量化临床数据错误的内容，请参阅GCDMP“数据质量评价”章节。

本章所描述的许多工作可能是不同部门承担的共同责任，正如许多不同的团体可能参与执行各种工作。然而，在所有情况下，临床数据管理员需要意识到这些工作是否确实以令人满意的方式进行。

最低标准

- 根据单位（公司）成文的质量体系设计和维护的数据处理流程。
- 试图只收集方案需要规定的能解释研究结果的必要数据。
- 在数据处理文件中应提供足够的信息，可以从原数据中再现出最后的分析结果。
- 确保每一项研究中的数据质量，无论是否递交评审。
- 所有试验都应保证质量（如市场研究、观察性研究或者只用于发表的研究）。
- 确保数据质量是基于统计分析计划规定做出的适当研究分析。合理的确定数据质量分级总是需要有经验的统计师来确定。
- 使用公司标准化的数据收集以及处理流程。

最佳实践

- 制定质量管理规定，这个规定由高级管理层大力支持，被所有人员充分理解及受操作规程的支持。
- 创建和维护所有管理临床试验研究的工作职能以及职责的文件。
- 应用业内标准化数据收集和处理流程。
- 完整记录数据收集和处理流程。
- 尽可能少的数据管理步骤，从而降低犯错几率。
- QA 着重预防错误的发生，QC 着重于处理过程的监查。临床研究的最终结果（数据库或者软件）不应当是 QA 或 QC 工作的重点。
- 评价数据质量的稽查包括：程序与法规一致、实践与所记录的文件一致、原始记录与数据一致、记录的程序与数据一致。
- 在数据管理的每一步都有 QC 记录。
- 确保每一位数据管理人员都接受过培训，了解单位（公司）的质量策略。

质量体系

质量体系包括实施质量管理必需的组织结构、职责、程序、流程和资源。⁹ 该方法在国际标准化组织（ISO）进行了标准化，并已经被成功应用于包括临床试验行业在内的广泛领域。质量体系提倡具备灵活性的基础设施，从而对于不同的临床试验提供可控以及一致的方法指导。尽管未强制适用于所有临床研究，质量体系已被FDA在医疗器械管理中采用。¹⁰

每一项研究应当通过临床试验设计或者统计学分析计划建立合适的最低质量要求。评价数据质量需求必须考虑该研究的目的、特性和复杂性。⁵ 在此方法中最关键的概念是，结构、格式、内容和介绍方法取决于单位（公司）的需要。⁹ 多数临床研究中心已经有了质量体系的组成部分，例如政策和程序等。

根据临床数据管理的相关内容，质量体系应当确保以下基本方面：

- 书面程序以及相关文件应支持从研究中心原始数据到临床数据库的复制。
- 必须遵守书面程序。
- 达到一定数量并一致的数据可以“支持从无错误的数据库得出完全相同的结论”⁵。

ISO质量体系

ISO提供了ISO 9000系列标准帮助单位（公司）创建和维护质量体系。⁹ ISO质量管理体系描述了单位（公司）建立、控制产品质量以持续满足客户的需求的流

程。为了满足ISO质量管理体系的基础要求，一个“…的方法来制定和实施质量管理体系有几个步骤，包括以下内容：

- a) 确定客户及其他相关方的需求和期望；
- b) 建立单位（公司）的质量政策和质量目标；
- c) 确定必要的流程和责任，以实现质量目标；
- d) 确定并提供必要的实现质量目标的资源；
- e) 建立测量每个过程的有效性和效率的方法；
- f) 应用这些评价方法以确定每个过程的有效性和效率；
- g) 确定防止不一致的产生并消除产生原因的方法；
- h) 建立和应用持续改进质量管理体系的过程。”⁹

实施质量体系是从确定所需要生产产品的过程开始的。在临床数据管理中，大多数单位（公司）都已经制定了标准操作规程（SOP）。一个质量体系包括已确认方法是有效的、资源是可利用的和有足够严格的评价和监测的系统，这已经超越了SOP文件的要求（例如一个周期控制的流程如定期流程稽查）。ISO标准提供了具体的文件要求以及必要的角色和责任。

CDM质量体系的组成部分

CDM质量体系的组成部分必须考虑实践和质量体系的基础元素部分。ISO质量体系的要求，可以转化为数据管理的以下几个方面：

- *明确的流程*，确保 CDM 执行的所有操作都是明确的。出发点就是确定流程中部门的责任。质量体系标准还要求规范流程顺序，以及流程间的相互作用。质量体系应统一地应用到单位（公司）的各个部门，因为数据管理仅仅是临床研究过程中的一个组成成分，数据还通过研究中心收集，经过监查员核查以及统计师分析。对于部门实施标准，应记录数据管理与其他部门流程的接口点如何操作。这些接口点可记录在数据管理标准操作规程中。
- *职位描述列表*，描述了具体工作的功能或称谓。职位描述应当准确，完整地描述一个职位，包括职责、任务和培训要求。职位描述作为候选人选拔、培训、绩效评价以及晋升的依据。参与研究的每个人都应当有一个职位描述准确的描述他们经常执行的工作。
- *培训会*在“培训”一章详细介绍。无论是 ISO 标准还是 FDA 法规要求，任何个人都需要有相关工作的培训证明。对任何一项参与的工作流程，都应提供培训及记录。单位（公司）通常会针对每个职位和所需技能建立一个培训课程清单，所有职位描述的工作应当与标准操作规程相关联，并在培训课程清单中充分表示，虽然这不属于法规要求范畴。
- *管理监督*是一个很好的实践。即使质量体系有完整的文件记录工作流程、工作任务和培训，但诸如理解、质量、判断力和一致性等多种因素可能会

不同。许多数据管理工作需要回顾个人的工作，以及对个人提供接受建设性反馈意见的机会。尽管一些核查可以由合适的同事来进行，但是管理监督也应在个人行为之上。例如，部门管理层应得到研究状况及进展情况的报告，以及 QC 活动汇总情况报告。在一个更高的层面，管理层有监督责任，以确保质量管理体系持续产生可接受的质量。

- **流程控制**是指在工作流程过程中持续产生特定结果的能力。虽然流程控制也可以被认为是管理监督的一部分，但流程非常重要，值得用单独的章节描述。管理层负责设计和维护产生一致的结果的流程。对于数据管理，一致的结果可能包括接受数据库的错误率、数据的及时性、数据库编程最少错误和满足里程碑最后期限。不是为每个流程设立单独的措施和控制，过程控制应由单位（公司）整体目标来确定。高层次的评价可能是足够的，但在针对某些流程的细节措施可能有助于及早发现问题。

最强大的质量管理体系是覆盖了整个单位（公司）整个临床研究过程的质量体系。尽管单一部门可以独自达到一个很高的绩效，但它只能实现局部优化，而可能不能与单位（公司）目标紧密地结合起来。

质量体系文件

质量策略

一个单位（公司）的质量策略是质量体系中最最高的一级。由最高管理层制定，质量策略传达和记录一个单位（公司）有关质量的全面的意图和方向。质量策略必须详细规定单位（公司）质量体系的各个级别，例如管理审核程序、质量手册和质量计划。⁸

每个单位（公司）都应当有书面质量政策。最高管理层通过应用足够的资源支持单位（公司）的基础设施来执行质量策略。线下质量控制活动，如适合于每个试验的质量工程、质量计划和程序，就能够通过该基础设施得以提升并有利于错误的预防。

虽然单位（公司）整体的质量策略为总体指导是最好的实践，如果质量策略不存在，数据管理应当依靠部门特定的文件，如数据管理计划、标准操作规程、研究特定的程序和方案建立部门内的质量策略。由于高品质的产品永远不会只因为一个部门遵循了质量标准，所以对数据管理的重要要求是协调各部门提升企业质量策略，告知高级管理层在没有公司质量指示的情况下数据管理将使用的工作参数。

质量手册和计划

质量手册被ISO9000定义为“规定一个单位（公司）的质量管理体系的文件”。⁸ 单位（公司）应当有书面质量手册来规定关于数据质量、资源和相关的工作。多数单位（公司）已经将质量手册作为SOP的一部分，但是质量手册其实涉及的内容更为广泛。一个质量手册应当不仅描述过程，并且涵盖培训、管理监督、职位以及流程控制。

质量手册和质量计划必须足够灵活，以解决各种研究中的不同问题。对于一个高度标准化的单位（公司）来说，单位（公司）质量体系文件能够包括试验水平或项目的一部分信息，这些系统文件可能包括质量指南、稽查程序和SOP。在这种情况下，这个计划必须提及这些质量体系文件，并详细说明这些文件是如何确保每个试验的数据质量的。质量计划应适用于单位（公司）全部或部分负责的某些研究或全部研究。一个单位（公司）的质量计划或者手册也应当有版本控制及变更控制。

标准操作规程的作用

正如过程定义，SOP是手册指南最大的（能被详细说明的）组成部分。单位（公司）应当有一个创建、审核和SOP版本控制的流程。为了轻松确定应当采用SOP的时间，在每一个发布的版本中都应当标明有效的日期。尽管不需要在每个实验中进行归档，SOP应当根据文件记载的单位（公司）程序进行归档以及能够用于核查一个结束了很多年的研究。计划内的SOP违背应根据所违背的SOP进行同样级别的审批。

一个单位（公司）标准化的水平决定了在这个单位（公司）的SOP的细节水平。例如，具有标准案例报告表（CRF）模版、数据库结构、监查程序的单位（公司），可能会需要更详细的SOP，而对于研究特定的文件记录要求就会降低。

GCDMP的每一个章节都推荐了相应的SOP。如果需要创建SOP，SCDM的欧洲的姊妹机构ACD已经出版了《标准操作规程编写指南》一书。¹¹

研究特定的程序

一个数据手册应当包含试验中特定的文件记录要求。由于样本量、访视计划、所收集数据的类型、数据的数量以及数据收集的方法不同，每一项临床研究都会有自己独特的数据处理要求。单位（公司）必须清楚的记录研究特定的程序，以确保通过源文件分析数据库的结果是能够被重复的。研究特定的程序也经常被称为数据处理计划、数据管理计划、数据处理草案以及数据质量管理计划。这些文档应当为SOP提供支持细节，并且可能在单位（公司）内会接受一个较低级别的审批。

此外，ACDM也出版了《ACDM促进数据处理协议制作指南》（DHP指南）。这些

指南中列出了在单位（公司）的研究特定程序中所必需涉及的项目。单位（公司）可以采用DHP的内容，调整某些细节的标准以符合其SOP中所提出的细节标准。DHP指南对于定义和建立单位（公司）研究特定的程序而言，是一本绝好的参考文献。这本参考文献虽然只提供了框架，但是其内容是具有针对性的。更多信息，请参看GCDMP的“数据管理计划”章节。

建立质量体系

构建CDM质量体系

质量体系的结构应当由单位（公司）的领导层设计，以提供研究和部门之间的一致性。应仔细考虑在多部门合作的研究中，哪些流程应当保持一致。质量保证部门（如有）应当在建立研究间或部门间达成适当一致发挥积极的作用。

一旦一个单位（公司）设计了质量体系后，每个部门都可以在组织结构内建立自己部门特定的部分并总结归档。虽然单位（公司）结构的质量体系是自上而下的且需要专门的知识，许多部门的组成部分（例如，标准操作规程、培训和流程控制）最好由部门人员参与设计。例如，数据管理员能够提供确保研究全过程要求一致的标准操作规程，而不是更适合某个试验特殊要求的文档。

虽然部门可以自由定义质量体系组成部分的程度各异，但每个部门都应将以上五个关键因素作为质量体系的重要组成部分，即明确的流程、职位描述、培训、管理监督和流程控制。

CDM中的质量保证

QA是确保高效实现高质量产品的一系列活动。ICH E6是这样定义质量保证的：“指一类有计划的、系统的行动，其建立是为了确保试验的执行和数据的产生、文件（记录）的提供及符合GCP和现行管理法规的报告。”¹³ 在临床研究行业，QA包括标准化程序的管理和支持，以及文档记录。在许多情况下，QA还包括评价在规定标准下政策的符合性、产品及工作流程。

单位（公司）的书面程序应当描述在实验室数据处理的每一个阶段，确保数据可靠和正确处理的方法。¹³ 特定的工具和定量技术对于在数据操作中确保实验室数据符合每一个时间点的数据质量级别是必要的。程序的监测、稽查、取样以及错误率的计算，是量化数据质量、评价数据质量对研究结论的潜在影响的基本条件。在单位（公司）的质量文件中都应当囊括这些工具和技术。

体现基于风险的评价

想得到完全干净、无差错的数据，需要足够的时间和充足的资源，以风险为基础的QA方法可能被采用。大多数研究不要求数据无差错，而且要求数据质量应能够满足得出与无差错数据相同的结论。偶然输错的数据或者未能建立逻辑核查的数据可能对统计分析得出的结论影响不大。QA的一个目标就是基于风险而识别和评价系统典型的错误。系统性错误可能被认为不是偶然的，例如，由于编程故障产生的错误或研究中心人员理解错误方案或数据填写指南而产生的错误都不会是偶然发生的错误。如果发现，这些系统性错误通常在一个试验过程中发现，纠正措施可能无效。由于在大多数试验中，数据数量都非常大，因此评价每个数据点的系统性错误会是一项非常艰巨的工作。¹⁴ 基于风险的方法可以用来识别数据的类别（例如，不良事件、有效性数据、安全性数据），在每个实验中这些数据都是最高的风险等级，需要彻底保证数据准确。基于风险的实践也可包括识别适用于这些高风险的研究和更严格的程序。

体现标准化

近年来，整个临床试验研究行业对标准化都越来越感兴趣。一些组织（例如ISO以及CDISC）已经发布了标准，为数据的收集、存储、传输以及注册提交提供了一致的形式。标准化具有缩短时限、降低成本及提高数据质量的潜力。

与数据收集和处理相关的临床研究过程可能是易于出错是和复杂的，可能涉及许多步骤。在数据转录、传输或者其他处理的每一步都可能涉及错误率。后续的步骤可能会增加或者降低错误率。因此，数据收集和处理的過程应当标准化并且加以改进以降低出错的可能性。

如果不考虑其复杂程度，一个标准程序将变得对于使用者更为熟悉。错误的来源更容易被发现和量化，从而减少意料之外错误的发生以及复杂化。标准化也减少了过程中不必要步骤的发生。标准程序的应用能使单位（公司）充分的应用程序并对程序进行控制和评价的改进。成功的标准化还能为研究团体提供灵活性来记录研究特定的过程。

标准化的机会因单位（公司）而异。例如，一个大的制药公司在标准化方面比CRO有着更多的潜力。有关更多标准化应用于临床试验研究的信息，请参阅GCDMP的“临床研究中的数据管理标准”章节。

质量体系的维护

一旦建立了质量体系，一个单位（公司）的领导层应当鼓励积极的质量体系维护。企业制度常常预先确定体系维护方法。不管在企业层面应用何种方法，都不应妨碍人员评价方法或者建立更加高效的实践方案。

CDM质量控制

ICH E6定义“质量控制”为“在质量保证体系范围内执行的操作技术和活动，以确保与试验相关的活动质量已经符合要求。”¹³。数据质量是计划、实行以及对临床试验分析的结果。在整个试验过程中，临床研究的每一步都应被设计达到数据质量所要求的标准。

ICH E6 的5.1.3部分规定QC应当用于数据处理的每一步，从而确保数据的可靠性和操作的正确性。¹³在数据被转录、传输、更新或是存储于新的媒介中的每一个操作步骤都应当有质量控制的步骤与之对应。当数据的质量没有达到预定标准时，应当启动相应的纠正措施。

在临床研究中，数据质量通常被量化为错误率。为使我们能够在不同数据库之间进行比较，错误率必须使用统一标准和同样的精度，例如，我们一贯用每10,000个数据点的错误而不是其他结合的形式，如错误/按键、错误/患者或错误/秒）。错误率也必须用于测量过程中的相同组成部分，错误以及调查领域必须应用标准方法计算。理想情况下，所有错误率的计算应当来源于相同的错误来源，并且错误须以相同的方式获得。更多有关于错误率计算的内容，请参看GCDMP的“数据质量评价”章节。

错误的预防、发现和监查活动应当描述于单位（公司）的书面程序中并作为QC过程的证据存档。为了最大限度的预防错误，QC活动要在程序早期可行的时间点执行，同时应当能评价流程及量化数据质量评价。

QC程序的例子有：

- 双重数据录入
- 数据范围和一致性核查的编程
- 对评价流程控制的经常性错误率评价
- CDM可交付成果的管理或同行评审（列表复审、发出的质疑、质疑的处理、医学编码）

CDM中的持续流程控制

一旦质量体系建立，所有过程都到位，人员应按质量体系要求工作，必须遵守规程，确保其有效。管理层必须监督及控制流程，确保流程按计划执行，质量体系被严格遵守，以便提供高质量的产品。例如，如果超过时限，即使是准备非常充

分的步骤也是不好的，因为延时导致了合规性降低。CDM领导层提供的流程控制有助于确保工作流程和质量维持适当水平。

流程控制包括核查数据定期抽样，这种抽样核查通常有规律的间隔，还包括在检测结果提示一个失控的程序或持续的低质量时能够在程序中采取纠正措施。与设计错误的瀑布效应相比，流程错误仅仅对下游数据的质量有累加影响。然而，在错误数据点通过的每一个处理点上，我们必须重新工作以改正这些错误。在受控制的状态下进行的程序不仅仅会符合ICH E6 5.1.3的要求，还会减少重复工作、数据清理和核查的费用。

核查和修订

因为单位（公司）总是经历改变，质量体系必须能够适应变化。当质量体系创建后，它应当被定期核查。核查可以采用事先规定好的方法或临时核查质量体系的组成部分。无论哪种方式，如果需要对原有的质量体系组成部分加以修改，这些修改必须经过审批。一旦修改完毕，所有相关人员应当对新的质量体系要求进行再培训，以确保他们正确实施质量体系。

质量体系的稽查

稽查（Auditing）一词源于美国质量协会（ASQ）定义，它以一个系统性的独立测试来确定质量活动和相关结果是否与计划的安排相符，以及是否这些计划被有效的实施，是否适合于实现目标。³

针对临床试验研究，稽查（Audit）一词在ICH E6中是这样定义的：

指对试验相关活动及文件进行的系统和独立的核查，以确定被评价试验的相关活动是否被执行和试验数据是否按照试验方案、SOP、GCP及现行管理法规被记录、分析和准确报告¹³。

若要进行CDM稽查，一个人要同时具备稽查方法、CDM功能、计算机编程基础以及行业法规知识。稽查员应具备适当的培训和经验来彻底准确地评价CDM对于临床试验质量管理规范的符合性。CDM功能的稽查应当经常执行，以确保CDM程序和QC程序有效地生成可靠和可重复的数据，进而进行分析和监管审核。

一个全面的CDM稽查评价整个CDM质量体系。CDM稽查的核查包括下列三个层面：

- 书面的 CDM 程序应当符合监管要求，规定临床数据处理要求的流程步骤和决策点，包括手册审核说明、数据录入惯例及数据澄清程序。书面程序应

足够详细，使得临床数据库能够应用源文件再现。要确定对于监管要求的符合性，稽查员应对比 CDM 程序和现有的法规。

- 证明 CDM 单位或部门符合书面政策的文件应当存在，包括能够证明执行了制定的数据处理程序的客观证据。这个客观证据可能包括数据库稽查轨迹、有签名和日期的检查表、研究中心签名的数据澄清表或者与 CDM 人员的访谈等。
- 客观证据应当存在，用于说明 CDM 流程得到了用于分析以及监管审核的可量化的高质量、高可信度临床数据。为此，一些必要步骤将用于客观证据的获得。第一步是用错误率来量化临床数据质量。另外的客观证据包括证明单位（公司）的数据处理过程是在一个受控的情况下进行。另一个重要的证据是，对于错误率对解释数据潜在影响的评价及其对从数据所得结论的影响。这个评价类型可能被 CDM 以外的部门执行，但是得到的结果将提供给 CDM 用于最终改进 CDM 流程。

其他质量体系考量

质量保证因研究类型不同而涉及不同的考量。

电子数据采集考量

对于使用EDC系统的研究，初始数据收集之后可以很快得到数据，包括修改记录、电子签名和数据质疑。核查实时“直播”的数据可以尽早的发现试验中的错误，以及实现更快的后续纠正措施。使用EDC的研究关于源文件核查（SDV）也不相同。因为在一些研究中的EDC系统可以用于获取数据的原始记录（源），相比纸质研究，利用EDC研究可以减少SDV核查点的数量。

注册与非注册研究考量

虽然注册临床研究需要接受监管机构的额外核查，数据质量对所有临床研究都至关重要。无论是否为注册项目，临床方案和分析计划都应以临床研究的质量为重，确保临床研究的数据质量。

注册和非注册临床研究最主要的区别就在于与研究相关的风险等级。由于风险的差异，流程和QC的程度可能在两者之间有所不同。例如，非注册观察性研究就不会像注册临床研究那样，需要完整的高频率的稽查。

外部数据源考量

临床研究数据库和分析应当包括第三方提供的数据，而这些数据必须有质量

体系保证数据质量。数据的接收方必须确定供应商的质量体系是否可接受的并会保持临床研究数据库的完整性，这通常通过供应商的资格稽查实现。

研究方案会确定哪些外部数据将被传输到临床研究数据库中。这要求CDM为数据传输做充分准备，并与供应商确定数据传输的细节。如果实验室数据正由中心实验室进行处理，沟通将在一对一的基础上进行。如果实验室数据正在由本地实验室处理，沟通可以是在一对多的基础上进行或者可能更复杂。

外部数据的传输需参照质量体系组成部分、SOP和数据管理计划中的具体要求进行数据处理。

关于外部数据源的数据质量的更多信息，请参阅GCDMP的“实验室数据处理”、“外部数据传输”和“供应商选择和管理”章节。

推荐标准操作规程

- 建立和维护 SOP
- 建立 SOP 计划偏离程序
- 建立和维护研究特定的程序
- QA 稽查

参考文献

4. Juran JM. Juran' s Quality Control Handbook, 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1988.
5. Crosby, PB. Let' s Talk Quality, 1st ed. New York: McGraw-Hill; 1989.
6. American Society for Quality. American Society for Quality Glossary. American Society for Quality, Milwaukee; 2008.
7. American National Standards Institute. Statistics—Vocabulary and Symbols—Statistical Quality Control; 1993.
8. Davis JR, Nolan VP, Woodcock J, Estabrook RW, eds. Assuring Data Quality and Validity in Clinical Trials for Regulatory Decision Making: Workshop Report. Washington, DC: National Academy Press; 1999.

9. Batini, C. and Scannapieco, M. Data Quality Concepts, Methodologies and Techniques. Springer-Verlag, Berlin; 2006.
10. Nahm M., Data Quality in Clinical Research [chapter] in Clinical Research Informatics. Richesson RL, Andrews JE, eds.; Springer. 2012.
11. American National Standards Institute. ANSI/ISO/ASQ Q9000-2000: Quality Management Systems-Fundamentals and Vocabulary. Englewood, CO: IHS, Inc.; 2005.
12. International Organization for Standardization (ISO). ISO 9001:2008 Quality Management Systems - Requirements; Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 4th ed.; 15 Nov 2008.
13. Code of Federal Regulation, Title 21, Parts 800-1299, and specifically 21 CFR 820 Quality System Regulations. Washington, DC: US Government Printing Office.
14. Association for Clinical Data Management. ACDM Standard Operating ProcEDCres Working Party: Guidelines for Writing Standard Operating ProcEDCres, Version 2.0. Macclesfield, UK: Author; 1997.
15. Association for Clinical Data Management. ACDM Data Handling Protocol Working Party: Data Handling Protocol Guidelines, Version 2.0. Macclesfield, UK: Author; 1996.
16. International Conference on Harmonisation. ICH Expert Working Group: Guideline for Good Clinical Practice, E6, Geneva, Switzerland: Author; 1996.
17. Howard, K. A risk based approach for assessing data quality. Data Basics; Society for Clinical Data Management; Winter 2007; pp. 11-15.

扩展阅读

本章使用的术语可查阅《临床数据质量管理规范术语表》。

Batini, C., Catarci, T. and Scannapieco, M. A Survey of Data Quality Issues in Cooperative Information Systems. In Proceedings of the 23rd International Conference on Conceptual Modeling, Shanghai, China; 2004.

Pipino, L., Lee, Y. and Wang, R. Data Quality Assessment. Communications of the ACM 45, 8; 2002.

Redman, T.C. Data Quality for the Information Age. Artech House, Boston, MA; 1996.

Tayi, G.K. and Ballou, D.P. Examining Data Quality. Communications of the ACM 41, 4; 1998.

Wand, Y. and Wang, R. Anchoring Data Quality Dimensions in Ontological Foundations. Communications of the ACM 39, 10; 1996.

Wang, R. and Strong, D. Beyond Accuracy: What Data Quality Means to Data Consumers. Journal of Management Information Systems 12, 30; 1996.

International Organization for Standardization (ISO). Guidelines for Quality and/or Environmental Management Systems Auditing; 2002.

US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Medical Device Quality Systems Manual. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 1999.

章节修订历史

发布日期	备注
2003年9月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2013年10月	修改了内容、格式、语法和语义。增加了对于质量管理体系组成部分在临床研究数据管理中的重要性的具体描述。

数据质量评价

2008年9月

摘要

临床试验收集的数据必须尽可能减少错误，以支持临床试验得到的发现和结论。此外，数据质量的证据也是满足药物注册要求的必要条件。本章论述了临床数据管理领域在数据质量保证水平方面存在的挑战，重点强调了计算错误率的重要性。在本章中，对数据错误给出了定义，对常见的错误类型进行了讨论。文章还介绍了一种计算错误率的方法，此方法有望成为临床试验中衡量数据质量的首选方法。

简介

本章内容涵盖了在临床试验中数据错误的发现、计数及解读。数据质量的评价标准在临床试验中非常重要，如何确保数据质量应属于临床试验整体质量保证的一部分。虽然保证数据质量非常重要，但更需要侧重于在临床试验方案开发及数据处理流程设计阶段避免错误的发生。如何做到避免错误发生，请参阅GCDMP的“数据质量保证”章节。

联邦法规和指南未曾规定临床试验数据质量的最低可接受水平。因此各单位（公司）可设定各自可接受的最低质量标准及相应的评价方法。由于方法学的差异，临床试验、供应商、稽查员或申办者之间得到的错误率常常不具备可比性。所以对数据质量水平的合理分级、评价方法、保证措施，数据管理专业人员在建立行业标准中扮演积极角色是相当关键的。

范围

本章提供了数据质量的最低标准、最佳实践及评价方法的介绍。

IOM（美国医学研究所）将“高质量数据”定义为从这样的数据中可以得到与零错误数据库相类似的结论或解释。² 这些步骤包括确认错误来源、通过核查发现错误、使用核查结果评价数据质量、评价数据质量对于试验结果的影响。

最低标准

- 使用统计学上有意义的抽样核查以作定论。
- 在数据管理计划/质量控制计划中记录对数据质量评价的方法及频率。
- 在数据库最终锁定之前至少要完成一次数据质量评价核查。
- 记录数据质量过程中发现的问题，对应的解决情况也应记录在案。
- 对于主要和次要有效性和安全性（又称“关键”）变量要制定可接受的数据错误率。

最佳实践

- 用定量的方法评价数据质量。

注意：数据质量评价的定量方法包括对数据进行分类、统计数据、构建统计模型以帮助解释数据库质量、数据库错误和错误模式。数据库错误或“发现”可以是广义的整个数据集中的错误或者是通过有效采样量使用明确算法进行了样本量和整体数据集比较发现的错误。定量方法有助于区分数据错误是普遍的错误还是仅仅随机出现的错误。

- 对于试验数据及流程的比较贯穿试验始终，包括开始、中间及结束阶段。
- 在临床监查报告的基础上，与临床操作人员合作预先确定触发研究中心对比的条件。
- 对关键安全性和有效性（关键）变量进行 100%的质量控制。
- 监查各研究中心的总体数据，识别存在数据极大差异的研究中心，以便采取恰当的纠正措施。
- 在发布决策用数据之前，实施质量控制。

其他最佳实践考量

- 当从源文档到最终结论之间需要一长串的数据处理过程时（首先从源文档转录到受试者图表，然后到病历报告表，之后录入数据库，接下来存储在数据表格中，最后从表格中产生描述性总结）²，应当直接比较最终结果和源文档，至少抽取一个样本作比较。
- 简化数据收集和处理流程，以减少转手和传输的次数。
- 进行数据质量影响分析。影响分析是分析数据质量的一种方法，用于评价数据错误或错误模式对试验或项目的影响。通过影响分析，潜在的风险或机会可以识别和分析。影响分析可以提供关键信息，以帮助决策。
- 评价影响分析的结果并且提出对于系统和过程改进的方案。
- 针对不同的试验类型和目的对数据质量进行不同程度的风险评价。详细内容请参阅“数据质量保证”章节。

数据错误

临床研究过程可能很复杂，包括很多过程和步骤。每个与数据转录、传输或者其他操作方法有关的步骤都可能会产生一定的错误率。

当字段不能正确地代表真实值的时候，数据错误就产生了。数据错误的来源包括但不限于临床试验研究中心的错误转录、不正确的数据处理、含混不清的问题导致的非预期答案或数据收集超出要求的窗口期。

表1列出了临床试验中常见的错误类型，是由多个参考文献汇编而成的。^{2, 3, 4, 5}此外，表1还提供了数据管理员用于识别数据错误一些推荐方法。

表1 常见错误来源和主要发现方法

错误来源	程序核 查	源数据 核查	数据 核查	汇总统计	病例报告表-数 据库核查
受试者没有正确完成问卷或者答案不完整（缺少工具核查或者表格设计欠佳）			X		
受试者没有遵循试验操作指导		X			
给受试者的指导不充分				X	
试验研究中心人员操作错误（方案违背）		X		X	
在源文档上数据记录错误	X	X			
试验研究中心人员转录错误	X	X	X		
试验研究中心设备错误				X	
读取试验结果或打印结果时的人为错误，不同评价人之间不一致		X			
数据录入错误	X	X	X		X
电子数据采集错误（短时断电，没有正常备份，导致数据无法安全地进入数据库）			X		X
数据与受试者之间的关系错误		X	X		X
基于数据澄清表或数据质疑的数据库不正确更新					X
数据缺失	X	X			
异常值	X				
数据不一致	X	X			
用户界面、数据库或者数据处理系统中的程序错误					X
数据丢失		X	X		
欺骗		X		X	

发现错误

在临床试验中，针对所有数据设计质量核查发现潜在的问题或者对所有数据进行100%的核查是不现实的和不必要的，也不是发现错误和清理数据的有效方法。在进行质量核查中总会有数据错误或者没有解决的问题出现，也包括一些没有发现的流程错误。

程序核查（数据核查和/或逻辑核查）应贯穿于试验始终，保持一致性，所有符合核查要求的错误数据都会被发现及要求改正。最低限度上，这些核查应用于关键数据和如果有错误会对整体试验结果分析有巨大影响的数据的核查。然而，并不是所有的错误都能依靠这种方法发现。例如，没有报告的不良事件很难通过这种方法检测出来。

欺骗和方案违背虽然大多数情况下肯定是错误，但是如果不使用特殊的程序或者汇总统计却很难被发现。^{3, 5, 6, 7, 8, 9} 在整个临床试验中，汇总统计应帮助临床监查员发现错误理解、操作不当和欺骗。临床数据管理是第一个可以进行数据总览并且可以看到多个临床试验研究中心情况的部门。对总体数据进行统计学分析应当在最早的时间点来进行，这样其他研究者就能够快速地获知是否有临床试验研究中心的操作方法与其他研究中心不同。发现错误理解、操作不当和欺骗后，汇总数据报告应当在以下几个方面对每一个临床试验研究中心的工作情况进行总结：受试者招募、随访频率、对治疗的依从性、试验流程的完成情况、被推迟的访视、数据质疑和一些关键的字段²。

原始数据核查（SDV）经常被用于发现那些很难用程序核查发现的错误。例如，临床监查员在研究中心访视进行原始数据核查时比较了患者用药记录（受试者图表）与病例报告表（CRF）填写情况。所有与填写指南、方案、已经批准的规则不一致的地方都会被记录成错误。另外，如果试验使用电子病历报告表获取数据时，原始数据核查（SDV）可能是发现数据错误的最佳方法。原始数据核查（SDV）的范围因试验而异，该范围应在试验开始前确定。

数据核查或对比

ICH E6将核查定义为“监管机构（或权威机构）正式核查其认为临床试验相关的档案、设备、记录及其他试验机构、试验申办者、合同研究组织的资源或其他设施是否适当的行为”¹⁰。

美国质量协会（ASQ）将核查定义为“评价、检查、测试、测定产品或服务的一个或多个属性，比较结果和相关规定以确定是否每个属性符合要求”¹¹ 在本章

中，“核查”这个术语的使用范围比“对比”小，允许在工作流程中将评价作为一个步骤，较对比缺少一些独立性。例如，CRF与数据库的核查应当由在同一部门或同一项目组内不承担该工作的其他人来做。相比之下，对比通常由培训过的公司或申办者代表完成。许多单位（公司）在试验过程中要求核查和正式对比同时进行，以确保得到高质量的试验数据。

数据对比

通过对比在数据处理过程中获取的数据的不同表示方法，可以检测到数据库中的错误。通过对病例报告表和数据库中存储的数据的比较，可以发现错误的数据点。根据研究的需要，可以在完成数据录入后立刻进行对比或在数据库锁定前对准备分析的数据集进行对比。任何一种情况下，错误是被定义为数据集和病例报告表之间的差异，而且这些差异不能被数据处理、研究中心签署的数据质疑表或者分析试验计划中定义的编程约定所解释。

样本量

通过统计学方法计算出每次核查的样本量是最佳实践。此种方法可以确保从核查中得到的信息可以代表整个数据库，以支持相关决策。数据管理员与研究团队的关键人物紧密合作制定采样方法并记录是非常重要的。对于一个有足够的受试者人数的大型试验，可采用统一公式：所有患者数量平方根+1（ $\sqrt{n}+1$ ）计算。另一种方法是定义样本量为整体受试者数量的10%。

错误率

数据质量可以以两种方式来量化：（1）原始错误计数或（2）错误率。计算错误率可以防止使用原始错误计数引发的误解，可以促进试验数据间的质量比较，因此是首选方法。应谨慎使用原始计数法来解释错误。尤其在相同数据库中的不同表格或者比较不同试验的数据质量时用原始计数法容易造成曲解。

错误率定义为发现的错误总数与所核查的字段总数之商。

$$\text{错误率} = \frac{\text{发现的错误总数}}{\text{所核查的字段总数}}$$

错误率可以被表达为每10,000个数据点中的错误个数。用这种方法模拟错误数量对于原始错误计数来说有明显的优势。举例来说，假设有2个数据表格或子集，人口统计学和生命体征将被核查，样本量是20个受试者。人口统计学里面有100个数据点，生命体征有400个数据点。在人口统计学里发现10个错误，在生命体征中发现20个。在这个例子里，错误率在人口统计学里是每10000个数据点有1000个错误，在生命体征里是每10000个数据点有500个错误。人口统计学的错误率是生命体征的2倍，即使错误总数只有生命体征错误总数的一半。以每10000个数据点有多少错误点的形式来表现错误数，数据质量不仅可以在数据集、子集之间比较，也

可以在不同的试验间比较。错误率为数据质量测量给出了一个共同方法。因此，错误率作为最低标准被推荐。在描述错误率的时候应当同时给出如何计算的说明。用这个假定的人口统计学为例，可以表现为以下形式：

人口学错误率=10,000 * (发现错误数/所核查的字段数)

人口学错误率=10,000 * (10/100)

人口学错误率=每10,000数据点1000 错误

包括数学计算方法及结果，以及错误率的计算应在数据质量报告中记录总结。

以上仅是如何计算错误率的一个例子，错误率的计算还可以通过其他方法实现，比如百分数或者P值。

关于错误率的重要概念

- 错误率仅仅是过程评价的一部分。重点在于要掌握错误是否发生在关键字段。如果在非关键字段产生错误，可能影响也会比较小。在这种情况下，一个单位（公司）可以决定是否值得去花费时间和精力清理这些数据。
- 对于错误率的了解可以帮助贵单位（公司）选择恰当的流程路径和技术，进而实现最高的数据质量。

可接受的质量

由于行业内缺少可接受的错误率标准，“质量数据”这个名词无法从本质上被定义。一些单位（公司）自己设定了合格质量的级别。一些常见的设定是总体来说每1万个字段有50个错误。对于关键变量和非关键变量则有不同的标准，关键变量每1万个里面有0-10个错误，非关键变量1万个里面有20-100个错误。

用许多方式都可以量化和计算数据质量和错误率。虽然方法的差异很小，但是结果的差异却可能很大，这可能仅有一处或多处的不同。例如，我们可以考虑一种假设情况，2个实验室数据供应商计算同一个数据库的错误率。方案号、临床试验研究中心号和申办者号是固定不变的。在字段计数的时候，供应商1计算了所有的字段，一共有100,000个。然而供应商2没有将刚才的3个变量算在里面，因为他们是不变的，一共得到50,000个字段。2家供应商都进行了数据质量核查。2家都发现了10个错误。但是因为沒有遵循相同的计算法则，供应商1计算出来的错误率是供应商2的一半。这个例子说明了使用一个共同的算法得出错误率是多么重要。分子和分母的单位（公司）必须相同。还有一些其他的例子说明算法的细节可以导致

结果偏差:

- 涉及导出字段的数据错误是否应包含在计数中?
- 导出日期的月份和年份字段错误应当属于一个错误还是两个错误?
- 当错误出现在页眉或页脚时,一次录入后,该数据通过程序会呈现在整个研究中,这种情况该如何进行错误计数?

数据管理员、统计师和其他试验人员必须共同定义可接受的试验数据质量标准,设计数据收集和处理方案,以达到所需的数据质量要求,对试验数据质量全程监查,与关键利益相关者(包括管理者和申办者)就数据质量信息及时沟通。

文件记录

数据质量对比的文件记录应包含发现错误的数量、错误率、错误率计算的分子和分母的定义以及最终错误率。数据质量检测的样本量、错误率的计算方法以及流程应可重现并且结果应一致。当使用电子数据库时,流程会因不同的试验研究而异,具体流程请参考“电子数据采集 - 研究实施”及“电子数据采集 - 研究收尾”章节。

推荐标准操作规程

- 数据质量评价
- 数据质量监查
- 数据质量可接受性标准

参考文献

1. Davis JR, Nolan VP, Woodcock J, Estabrook RW. eds. Assuring Data Quality and Validity in Clinical Trials for Regulatory Decision Making. Workshop Report. *Roundtable on Research and Development of Drugs, Biologics, and Medical Devices, Division of Health Sciences Policy, Institute of Medicine*. Washington DC: National Academy Press; 1999.
2. Knatterud GL, Rockhold FW, George SL, et al. Guidelines for Quality Assurance in Multicenter Trials: A Position Paper. *Controlled Clinical Trials*. 1998;19:477-493.

3. Califf RM, Karnash SL, Woodlief LH. Developing Systems for Cost-Effective Auditing of Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials*. 1997;18:651-660.
4. DeMets D. Distinctions between Fraud, Bias, Errors, Misunderstanding, and Incompetence. *Controlled Clinical Trials*. 1997;18:637-650.
5. Williams GW. Discussion: Errors, Misunderstandings, and Fraud. *Controlled Clinical Trials*. 1997;18:661-666.
6. Ventura D. Issues in Clinical Trial Management, Part II Corrupt Data: Sources and Solutions. *Research Nurse*. 1999; March/April:12-17.
7. Bauer P. Statistical Process Monitoring During Clinical Trials. In: Abstracts from the DIA Thirty Fifth Annual Meeting; June 27 - July 1 1999, Baltimore, MD: Drug Information Association; 1999
8. Knatterude GL. Quality Assurance in Multicenter Clinical Trials: An Overview. Abstracts from the DIA Thirty Fifth Annual Meeting; June 27 - July 1 1999, Baltimore, MD: Drug Information Association; 2000.
9. Nahm ML. Optimizing Data Quality Through Statistical Process Control. Proceedings from the 15 Th. Annual US Clinical Data Management Symposium, March 2000, Philadelphia, PA: Drug Information Association.
10. International Conference on Harmonisation. Guideline for Good Clinical Practice, E6: Good Clinical Practice; Consolidated Guideline. Geneva, Switzerland: Author; 1996.
11. American Society for Quality, “Glossary”, Available at: <http://www.asq.org/glossary/i.html>. Accessed on April 3, 2008.

扩展阅读

Calvert WS, Ma JM. Concepts and Case studies in Data Management. Cary, NC: SAS Institute Inc.; 1996.

Anderson P, Wortman B. CQA Primer. Indiana: Quality Council of Indiana; 1997.

章节修订历史

发布日期	备注
2000年9月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2008年9月	修改了内容、格式、语法和语义。

数据存储

2007年5月

摘要

必须细致地规划如何存储一个临床研究中收集的数据。本章讨论了数据存储时应考虑的问题，无论决定项目使用电子还是纸质方式存储数据。还提供了安全存储数据的指南，重点强调避免那些会损害研究完整性的非法访问。此外，本章考虑了密码、访问控制、电子签名（包括21 CFR 11部分）以及稽查轨迹的相关问题。本章还给出了在研究收尾阶段对数据锁定和存档的详细建议。

简介

安全、有效地存储临床数据，并确保其是可访问的，对于一项临床研究的成功来说至关重要。不论是使用经过核查的电子工具或是传统的纸质表格来收集，在一项临床研究中数据通常会被多次传输。这些传输会发生在在一个单位（公司）的不同部门之间，也会发生在不同的公司、合同研究组织（CRO）以及监管机构之间。因此，在数据存储和传输中，发生数据损坏和版本控制错误的风险很高，必须尽量减少这些潜在问题来确保研究结果和数据质量的一致性。

范围

本章提供了关于临床研究数据的数据存储和归档的关键考量。

最低标准

- 在一项临床研究过程中，所有收集到的原始数据（例如，病例报告表和电子实验室数据）都要存放在安全的地方，比如有访问控制（例如，锁定）的房间或文件柜中。这些原始文档是回溯来源数据的稽查轨迹的一部分，应与数据库修改或备份程序的电子稽查轨迹一样被严格地保护和控制。
- 记录给予数据库服务器访问权限、建立系统控制和分配密码的流程。在原始数据就是通过电子方式收集并且没有纸质资料作为备份的研究中，这个流程显得尤为重要。

最佳实践

- 用便于随时进行备份的方式存储临床数据。比如，纸质文档应当被扫描并电子归档。

- 尽可能使用开放的格式来归档、存储和传输数据（比如，ASCII、SAS Transport、PDF 和 CDISC ODM 模式）。遵循该操作可以实现当前和今后不同的系统或核查人员对数据的访问。

物理存储

应仔细维护原始数据（比如病例报告表、电子数据文档及其他原始数据文档）的物理安全。原始的纸质和电子文档应放在有访问控制的安全房间或文件柜里。无论何时，纸质文档在接收后应尽快进行扫描并电子归档，以确保它们有电子备份。

数据库服务器是临床数据的主要存储地点，应确保其物理安全，并有合适的标准操作规程来规范对服务器的访问。对数据库服务器的直接访问权限仅严格限制给那些负责监查和备份系统的人。其他对数据库服务器的访问应通过逻辑安全来控制，并只在有密码和恰当系统控制的安全网络上进行。

应特别关注在临床试验中用于电子数据收集的计算机的物理安全。不论何时数据通过网络连接录入到一个中央服务器的时候，这台中央服务器（多数情况下属研究申办者或供应商所有）的物理安全需要重点关注。如果数据在传输到中央数据库之前是本地存储在研究中心的（比如使用复合或离线系统），则作为数据录入源头的系统的物理安全就更为重要。不论何种情况，必须小心地确保那些用来在任意时间段内存储临床数据的计算机的物理和逻辑安全。

为了确保只有被授权的人员可以获取研究数据，密码和访问控制至关重要。由公司政策指定的系统管理员应根据具体需求来授予权限。应设置一个机制来发现和阻止对系统的非法访问。一旦发现有此类尝试发生，管理员应立即被通知。应建立相应流程来描述密码选择的最佳实践以及更改密码的频率。密码绝对不能在个人或研究团队之间分享。设计上述这些操作规程，是为了在对电子原始数据有意或无意的操作中，最大限度地降低数据损坏的可能性。

为遵从21 CFR 11部分，采用电子数据收集和管理的临床研究必不可少地会把用户的认证信息（比如用户名和密码）作为其电子签名。考虑到电子签名是用户可以有权在临床数据库中修改信息的证据，所有电子录入和修改都应被记录并保存在稽查轨迹中（用户名和日期时间戳）。

电子存储和入库

除访问控制之外，数据库设计和结构也是建立一个全面的数据存储系统的重

要考量。数据库验证及与之相关联的文档是一个安全可靠系统的基石。

所有的数据库验证和用户验收文档都应很随时可供研究人员使用，来确保研究中需要的所有数据库功能都在质量和可靠性上被确认。另外，应思考如何确保项目团队能够充分地访问临床数据库，让他们可以快速得到高效和高质量的中期报告、完成数据指标评价并满足安全性报告要求（请参阅“安全性数据管理和报告”和“数据质量评价”章节）。

采用电子数据收集的试验尤其需要数据库的全面核查和测试。如果软件出现故障或是发生了意料外的信息丢失，收集在纸质CRF上的数据仍可以重新录入。由于电子数据收集省去了纸质文档作为中间步骤，可实现实验室数据从试验观察到数据库的直接录入，所以在开始任何数据录入之前解决所有数据库验证和可靠性方面的问题，就显得格外重要。随着电子数据录入越来越向一线医疗实践靠近，电子数据会更多地成为源数据，对数据保护和安全入库的要求也就越高。

数据归档

应遵循一系列归档程序来确保数据是以其原始格式来保存的。在研究结束的时候，最重要的是要锁定数据库本身。也就是除了最关键的研究人员外，取消任何他人进一步更改数据的权限。一个完整的研究归档包括以下内容：

- 数据库设计说明：用来建立研究数据库和文件结构的表格定义的文档记录。
- 原始数据：以研究数据库格式保存的最终原始数据文档，所有原始数据以原始格式传输。
- 稽查轨迹：一个完整的电子稽查轨迹，记录着数据所经历的一切改动，包括日期、时间和用户识别符。
- 最终数据：以标准文件格式保存（例如，ASCII、SAS transport），可以很容易的访问、核查或迁移到其他系统。
- 原始项目文档：如有需要，原始文档或其扫描图像，可以在中央档案室里单独归档。
- 程序变更文档：关于在试验中变更标准操作规程或操作方式的备忘录和相关信息。
- 数据库关闭：记录每一次数据库的锁定和解锁，并描述那些步骤发生的时间和条件（更多信息，请参阅“数据库关闭”章节）。
- 研究中心的数据备份：稽查可能会要求研究中心提供备份数据：如果需要，这些备份应是锁定的、只读的数据集，通过 CD-ROM 或类似的存储介质交付。

推荐标准操作规程

除了SOP外，也请参考“数据库验证”、“数据录入和数据处理”和“数据库关闭”章节。推荐下列SOP作为控制数据库存储和归档的标准：

- 数据库验证。
- 数据库设计。
- 数据库关闭（包括解锁一个被锁定数据库的步骤）。
- 在试验中与试验后原始文档的存储。
- 表格管理和电子数据管理 – 该流程应涵盖如何发送和处理相关项目文档原始和/或备份文件；如果使用的是电子文档和文件，SOP 应专门规定这些文件的传输与存储规范。
- 软件修改的版本和变更控制。
- 硬件修改的版本和变更控制。
- 数据修改的版本和变更控制。
- 文档修改的版本和变更控制。
- 灾难恢复。
- 系统控制和安全。

我们也建议研究中心保持各自关于计算机物理和逻辑安全的SOP。

参考文献

1. US Food and Drug Administration. *Code of Federal Regulations*, Title 21, Volume 1, Part 11. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 1998.
2. US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; April 1999.
3. US Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Electronic Submissions of Case Report Forms (CRFs), Case Report Tabulations (CRTs) and Data to the Center for Biologics Evaluation and Research*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 1998.

扩展阅读

不适用

章节修订历史

发布日期	备注
2000年9月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。

数据录入流程

2009年10月

摘要

临床数据库用于支持或反驳研究假设，而完善的数据接收和录入流程对于生成这样高质量的临床数据库是至关重要的。本章讨论了如何降低数据录入错误和确保临床数据库一致性。这些讨论涵盖的主题包括工作流程的组成要素、数据接收和追踪、数据录入、数据核查、数据清理，以及病例报告表、数据库和流程的变更控制。

简介

数据录入流程的目的是要确保数据是可靠的、完整的、精确的、高质量的并适合于统计分析。数据录入流程包括了高效的数据接收、追踪、录入、清理、编码、核查和传输。在选择数据录入流程的时候，要考虑许多因素，比如人员的技能水平和培训，以及数据录入所需要的时间等。临床研究在研究设计和工作计划上会有差异，所以具体的（数据录入）设计和计划应当顾及其研究的独特要求。在一项研究中，一份有效的计划可以确保数据录入流程的每一部分或每一步都可以提供质量达标的的数据。ICH-GCP指出，“数据处理的每一阶段都应实现质量控制，以确保所有数据都是可靠的，并被正确地处理。”¹

传统的数据管理角色可能会随着电子数据采集（EDC）系统的使用而改变。在大多数情况下，研究中心的人员负责录入数据，有能力运行逻辑核查，并通过更新数据来解决数据不一致的问题。当数据管理员不能编辑数据时，他们可能需要远程地指导研究中心人员如何清理数据。这些数据清理的流程可能会通过计算机系统中自带的自动核查来实现或是通过在临床数据管理系统（CDMS）中发送质疑来完成。不管一个项目是使用EDC还是使用纸质文档，都需要仔细考虑工具的功能、项目的设计和人员的技能集。

范围

本章聚集数据录入流程中的数据管理职能，包括数据接收、数据追踪、数据录入、变更控制、数据核查、数据清理，以及识别、解决和核查不一致。本章并不会详细讨论稽查或监查的流程。

虽然本章中讨论的一些主题不一定是数据管理人员的直接职责，数据管理员也必须持续地关注相关要求，并确保这些工作是按照（数据管理员所属）单位（公司）、监管机构和临床试验规范的原则和标准来完成的。

最低标准

- 以书面形式记录有关数据流、数据录入、数据处理的流程和要求的质量水平。确保（内容）足够具体，让读者可以根据源文档再现分析数据库。
- 确保人员接受恰当的培训（并且根据 ICH 规定记录培训情况）。培训内容包括：系统、流程、指南、工作实践和合适的参考材料（比如，医学词典、医学缩略语等）。确保人员知道培训文档在整个项目的过程中随时更新，时时可用。²
- 确保所有参与数据录入或数据管理的人员有适当的访问权限和其他权限。
- 列出有权改动数据的人员名单。³
- 在数据录入流程的每一阶段，均实施质量控制，以确保数据是可靠的，并被正确地处理。

最佳实践

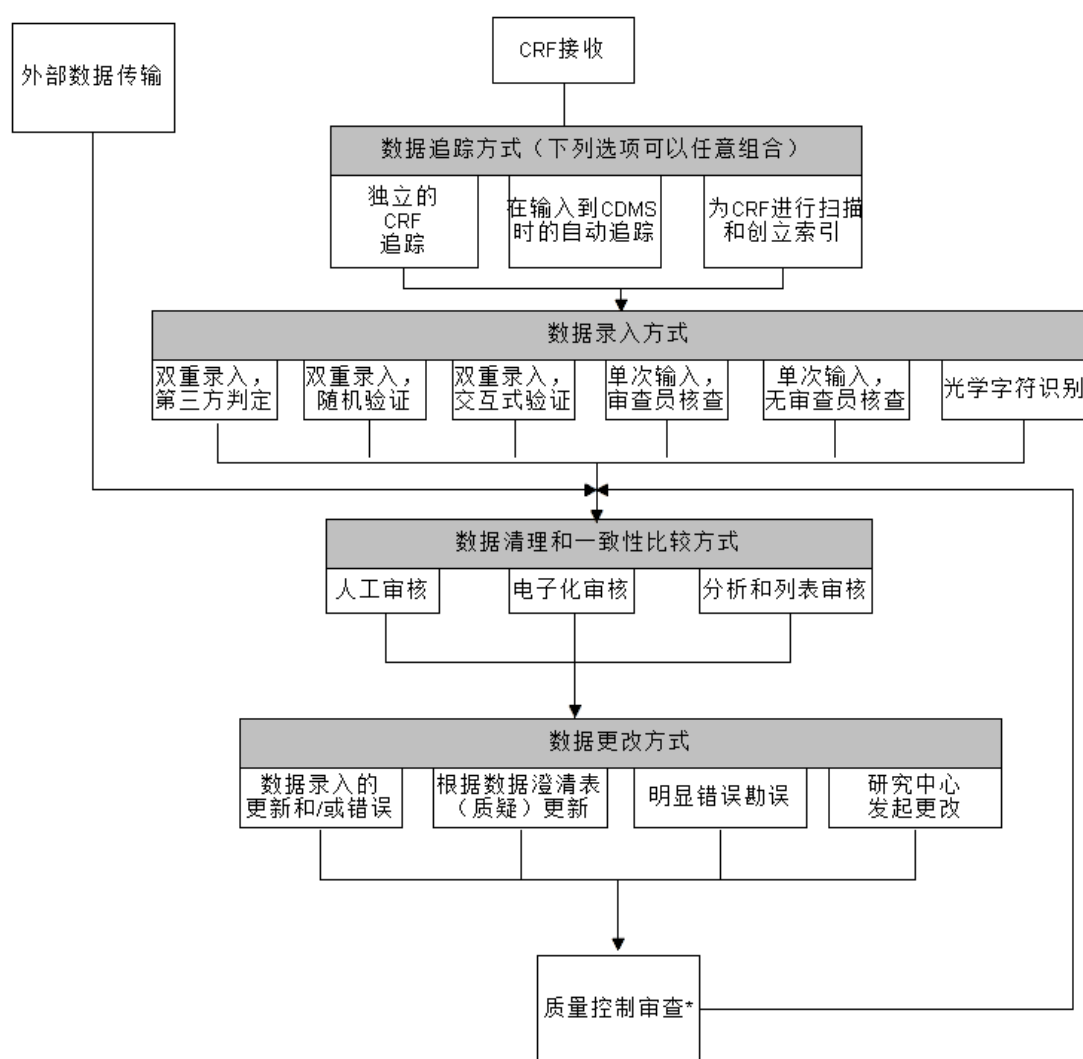
- 在数据录入的培训中，要讨论到每一个研究项目的目标、特点和复杂程度。内容包括但不限于对研究方案、工作范围以及重要变量进行简短回顾。重要变量通常包括受隐私保护的受试者识别符、主要和次要的有效性变量，以及安全性信息。
- （在数据录入系统实际投入运行之前），在测试环境中确认要求录入的字段按照计划地工作，（比如日期字段只应接受日期，下拉菜单中的选项是恰当的，跳转模式运作正常）。在一些单位（公司）中，可能会为整套病例报告表（CRF）录入测试数据。而在其他一些单位（公司）里，可能会开展更有侧重的测试。但是这些测试不能代替软件确认或逻辑核查测试。
- 为用户提供有关 CRF 填写指南和数据录入说明的全面培训。
- 告知研究中心、申办者、供应商和研究团队成员关于数据接收、数据追踪、数据录入的时间规划，以及数据质疑、文件传输和数据库可交付成果输出的周转时间。
- 为 CRF 和其他需要录入研究数据的表格建立全面的接收追踪机制。追踪机制要确保保管好已接收的记录，识别缺失的记录，并在项目结束时协助记录归档。
- 设立数据库质量标准，包括一份关注主要有效性和安全性数据的质量控制计划。
- 在数据录入过程中，进行监查，提前发现问题，确保实现符合研究需求的稳定的数据质量。
- 创建和维护全面的变更控制流程。

工作流程

虽然在不同的研究和单位（公司）中特定的流程和步骤会有所不同，数据流应当遵循规定的逻辑路径。在接收了数据以后，应首先追踪或进行记录，然后再录入和清理，并实施严格的核查或质量控制。

使用纸质CRF的研究项目的通用数据录入流程如图1所示。该图还给出了每一步可作出的选择。为决定在数据工作流程的每一步要做出何种选择，每一个单位（公司）都应有标准操作规程（SOP）和数据处理惯例。

图 1. 纸质 CRF 数据处理工作流程



*质量控制核查可以在任何阶段开展，但是必须在数据库锁定之前。

EDC项目的工作流程可能会根据所使用的CDMS软件而有所不同。对于EDC工作流程的普遍原则，请参阅GCDMP的“电子数据采集 - 概念和研究启动”、“电子数据采集 - 研究实施”和“电子数据采集 - 研究收尾”章节。

数据接收

在临床研究业内有很多不同的数据接收流程。数据可能会通过传真、平邮、有追踪能力的快递公司、私营速递、监查员亲自交付、网页录入或其他电子方式传输。不管数据获取的机制是怎样的，应把数据接收、确认接收、准备录入的流程在数据管理计划（DMP）中详尽地记录下来，以确保数据来源明确。

建立标准操作规程来确保对提交给数据中心的受试者识别信息（比如，姓名、地址或受试者姓名缩写）设盲，除非知情同意书、研究方案和本地法规允许收集这些信息。确保建立相关流程来快速发现和报告侵犯数据保密惯例和法律的事件。应为纸质和EDC研究准备好缺失的CRF报告，帮助找到那些还没有收到的表格。

- 电子数据追踪 - 计算机辅助的页面核查相比于人工流程，有更高的完整性和效率。不管数据如何获得，相关流程应辅助进行及时的、高质量的数据处理。大多数的报告和跟踪系统中设有预期访视日期报告，用来追踪项目受试者的治疗状况发展，并预测受试者的最后一次访视的日期。
- 纸质 CRF 追踪 - 可以对单张 CRF 或对一个模块进行追踪。理想情况下，所有的 CRF 都应被追踪，包括必填的、选填的和（一些情况下）辅助的数据。记录在纸质表格上的数据可以通过下面两种方式记录，虽然具体细节会因单位（公司）而异。一种方式是单独记录 CRF 并对 CRF 进行扫描，创建索引。另一种方式是关联记录 CRF 并对 CRF 进行扫描，创建索引。
 - 独立记录 - 这种方式是让研究人员人工登记研究数据（不仅限于 CRF）已被接收。数据接收可以记录在 CDMS 中，也可以使用其他追踪系统。
 - 关联记录 - 这个方式会在 CRF 上的数据被录入的时候，自动记录已收到该份 CRF。这种办法可以减少大量和昂贵的人工操作。取而代之的是作为数据录入副产物、零成本的电子流程。不足之处在于，从接收数据到录入数据之间如果有其他步骤的话，可能会导致数据接收日期不准确。要获得可靠的数据接收日期，数据应在接收的时候就录入，不能有积压的没有被录入的数据。
- 追踪第三方数据 - 第三方数据，比如实验室数据，可能会通过电子或纸质方式接收。应建立文档记录流程来追踪来自于外部数据供应商的数据。关于处理第三方数据的更多信息，请参阅 GCDMP 的“外部数据传输”章节。
- 扫描 CRF 并创建索引 - 为了使纸质研究变得更加安全和灵活，在存储纸质表格之外，可以对 CRF 进行扫描和电子存储。应使用广为接受的格式对 CRF 进行扫描，例如 PDF（便携式文件格式）。电子文档应妥善保存，确保

只有授权的经培训人员可以访问这些文档。要严格地遵守文件命名惯例。要为 CRF 图像文件做好索引，实现快捷和准确定位。

数据录入

数据录入流程应满足项目对数据质量的要求。下列是一些常用的使用纸质CRF的项目的数据录入方法。

方法

- 双重录入（第三方裁决） - 两人独立录入同样的数据，第三个人独立地解决第一和第二次录入中出现的不一致之处。
- 双重录入（随机核查） - 两人独立录入同样的数据，但是不知道另一人录入的数值。如果第二个操作员录入的数值不同于第一个操作员录入的数值，会有警告。因为第二个操作员是负责核查的，所以在警告之后，他必须仔细核查表格，确定正确的录入并保存。在这种数据录入方法中，如果数据有出入的话，第二次录入会覆盖之前的数据。
- 双重录入（交互式核查） - 两人独立地录入同样的数据。第二个操作员在知道第一个操作员录入的数值的情况下，处理两次录入的数据不一致。
- 有核查的单次录入 - 由一人录入数据，另一人对照源数据进行核查。
- 没有核查的单次录入 - 在一些情况下只有一人录入数据，没有人进行核查。不推荐这种做法。
- 光学字符识别（OCR） - 一些软件可以用来识别纸质表格或传真图像上的文字。这些文字可以直接进入数据库。应核查从 OCR 收集的数据以确保准确率。

一般考量

虽然监管机构并没有强制要求，FDA和ICH指南也没有建议使用某种具体的数据录入流程，但在稽查时，最好能够提供一份数据处理文档。鼓励拥有一套标准的数据录入规则，来确保在整个研究过程中数据录入的一致性。数据录入流程应当根据每一数据字段所需的质量水平而改变。

当容易发生随机的按键错误或是随机错误会严重地影响数据分析的时候，常常会使用双重数据录入。但是，在一些情况下，比如像自由文本的字段录入，如果有很好的人工人工核查，则单次数据录入是最佳实践。

应向研究中心提供明确的指南，帮其了解数据录入的时间期望，也就是从受试者就诊到数据录入EDC系统或是记录在纸质CRF，再转发至数据管理团队之间的时间。数据管理团队负责生成报告，监查研究中心是否按照要求的数据录入时间表进

行操作。

一些临床数据管理系统能够保存自动生成的默认值。这些值是编写入数据库的，无需数据录入员采取任何操作，（通常包括但不限于受试者识别符、研究中心编码、访视识别符等）。应当谨慎地使用这项功能，降低数据录入员忽略非预期数值的可能性。相反，根据录入字段数值导出、转换、计算、硬编码（hard-coded）而得来的值，不构成自动默认值，适用数据录入流程。一些单位（公司）可能会在数据库以外开展计算，通常由统计人员完成。

适用的话，应设置系统参数，允许数据录入员在不保存已录入数据的情况下离开数据录入界面，而不是系统自动在退出时保存已录入的数据。这类系统通常会提醒操作员数据还没有被保存。这种方法让数据录入员可以发现数据录入错误并及时纠正。要求数据录入员有意识地保存数据，有助于提升数据的完整性。如果系统无法实现这种数据修正功能，应有一份书面的材料描述修正错误录入信息的办法。

录入界面的设计旨在减少数据录入错误。对于纸质研究来说，数据录入界面应当和CRF的页面一致，甚至可以设计得和纸质CRF看上去一模一样。一些最小化录入错误的方法包括显示编码值、提供数据录入规范（在录入界面或是独立的纸质文档中）、清晰地标记录入字段，并确保录入界面提供足够的录入空间，实现数据预览。

EDC 的考量

对于使用EDC的研究，当研究中心未能及时录入数据时，应当联系研究中心。虽然研究中心通常负责录入和清理数据，数据管理部门仍然需要采取措施来确保数据被正确地录入和处理。这些数据管理措施包括培训研究中心工作人员使用EDC系统、评价研究中心在数据录入和清理上的进度、与中心一起解决各类表格和数据不一致、数据核查、评价综合数据来识别有异常数据的受试者、识别数据趋势、核查所有的编码、进行数据传输以及开展数据核查。

不管数据录入在哪里进行，都应对数据录入员提供有关该研究所使用的特定的EDC系统的培训，并向数据录入员介绍研究方案和可能会碰到的关键数据问题。在数据录入后，监查员使用源文档来核查数据。在一些系统中，监查员会使用录入界面内的选框或特定字段来标明某一字段或某一次访视已被核查。在其他系统中，电子表格可能会经历一系列阶段方能“毕业”，比如，数据录入、监查（或源文档核查）和锁定。在很多系统中，如果一个页面上的数据被改动了，源文档核查就会被取消，需要重做。

EDC系统可能包括用户界面元素，比如单选按钮和选择菜单，并且可能只允许

某些字段接受特定的变量类型，比如只允许数值变量。这些系统可能也会在数据录入的时候用预定义好的范围来对比核查录入的数值。EDC系统可以实现一些字段根据其他数据条件是否被满足而显示数据。比如，只有当受试者的性别选为女性时，才询问受试者是否有怀孕的打算。

EDC系统使用的不断普及，对数据录入员的培训和应具备的技能产生了影响。传统的数据录入方法，比如对纸质CRF的双重数据录入，强调打字技能，重点培训所用的特定的数据录入系统。随着采用单次录入的EDC系统的出现，对研究的总体理解成为避免数据录入错误的越来越重要的因素。在EDC系统录入数据的时候，研究中心人员可能需要核查在线质疑，识别数据不一致。

数据录入指南

不论是使用纸质CRF还是EDC系统，应当向所有数据录入员提供详细的数据录入指南。所有数据录入员应当提供书面文档证明他们收到并理解这些指南。数据录入指南可以是针对使用EDC系统的研究的内容更宽泛的用户手册的一部分。数据录入指南和用户手册都可以是纸质文档或在线手册。

数据录入指南或用户手册应当考虑下列内容：

- 计算机故障检修人员的联系方式和服务时间
- 描述录入数据、删除数据和响应质疑的说明或规则
- 描述如何进行数据录入的指南或规则，如果系统在处理单条数据录入和组数据录入上有差异的话
- 提醒用户，每一条记录的稽查轨迹都会包括用户名和日期/时间戳。稽查轨迹根据所用的计算机系统，可能是可视的，也可能是隐藏的。即使在数据录入时稽查轨迹是不可视的，后续核查人员一定能够看到
- 计算机系统安全方面的信息
- 有关合理关闭计算机以避免数据丢失的相关说明
- 相关说明，向数据录入员解释当逻辑核查出现或是在双重数据录入模式下，数据不一致提示窗弹出时，他们应采取的操作

数据核查

数据清理

数据清理是指用来确保数据完整性、有效性和准确性的一系列活动。数据清理活动可能包括数据的人工核查、自动的数值范围核查（来识别不正确或不可靠的数据、缺失数据、方案违背）和一致性核查；或是使用描述性统计来发现数据的异常模式。在一个研究的初期阶段，应从每一个研究中心的数据中抽出样本来核查，以求发现数据录入界面没有按照预期正常工作的情况或研究中心没有理解、或

没有遵守研究方案等问题。

下列清单描述了数据清理包括的活动：

- 确认原始数据被正确地录入到计算机可读文档中。
- 确认编码列表只包含有效值。
- 确认数值在预定义的范围内。
- 发现并删除重复的数据录入。
- 判断在要求完整数据的地方，是否有缺失数据。
- 核查某些数值的唯一性，比如受试者识别符或识别号。
- 寻找无效的日期值和无效的日期顺序。
- 确保遵循复杂的跨文档（或跨数据）规则。比如，如果某种不良事件发生，可能会预期有其他数据被记录下来，比如合并用药或程序。
- 核查 CRF 上是否有研究者留下的备注来解释数据异常。
- 保持已收到的 CRF 和被录入数据之间的一致性。
- 收录指南，详述如何核查不良事件、严重不良事件、实验室数据或任何第三方数据。
- 核查各 CRF 之间数据的一致性。
- 确认数据的逻辑性，包括在预期范围之外的数据。

设计范围核查，来识别统计上的异常值。异常值是生理学上不可能的或是在被研究群体的正常变化范围之外的数值。设计一致性核查来识别潜在的数据错误（比如，核查日期顺序、相对应的事件、被记录存在其他地方的缺失数据）。设计核查来识别是否有违背研究方案的情况出现，并严密观察，以便及时采取行动。当统计或其他核查显示一个研究中心的数据和其他中心的明显不一样时，要对该研究中心展开监查和调查。虽然在一些情况下，人工数据清理和核查是足够的，但计算机程序化的核查一致性更高，错误率更低。

应充分地核查临床数据库中以下字段来确保数据的完整性和合理性：主要的和其他的研究终点、关键安全性参数和能够唯一识别受试者的数据。清理和核查流程不应暗示数据偏差或诱导响应，因为诱导性质疑或强制响应会让研究结果产生偏差。

EDC 的数据清理考量

上述列表中的很多数据清理活动可以通过设计完善的EDC系统自动运作，不需要在数据录入之后采取任何措施。在EDC环境中，研究中心通常在数据录入的时候就开展了大部分的数据清理活动。研究中心掌控着数据，要么编辑数据，要么解释清楚为什么数据是可接受的。对于使用纸质CRF或EDC系统的研究之间的数据清理流程对比，见表1。

数据管理员要知道一个EDC系统允许在一条质疑中包含多少字符。一些数据管理员可能会习惯了使用没有字数限制的纸质质疑表，但是大多数EDC系统使用滚动条来浏览很长的质疑，因此编写简洁的质疑指引研究中心修正数据或是解释不一致或“异常”数据，显得尤为重要。

在EDC系统中，系统自带核查可能在数据录入的时候启动，也可能是在对批量数据的逻辑核查时运行。在发送质疑前，可能需要运行额外的逻辑核查程序。

表 1 纸质和 EDC 研究之间数据清理的不同

数据清理活动	纸质研究	EDC 研究
不一致、标记或备注	在完成数据录入和核查后，在数据库外生成标记或备注，并通过单独的数据澄清表（DCF）来提交。 标记或备注可能会在录入和核查的过程中汇集，并在数据录入结束后处理。 在一些例子中，数据项也可能在监查的过程中被标记或备注。	对于没有额外功能的数据录入系统来说，监查员负责标记或备注，处理方式与纸质工具类似。 一些系统可以即时在屏幕上显示标记或备注，允许研究中心更快地进行处理。 一些系统会在数值更新以后自动地关闭标记或备注，而有些系统则要求由监查员或数据管理员人工关闭。
列表	清理列表与清理不一致数据、标记和备注不太一样。这是因为前者是由监查员、编码员、统计师、实验室核查员、安全性管理员开展的比较高层次的核查，所有不会像后三者那么频繁地出现。 列表报告可能会定期地发送到研究中心，指出信息缺失的页面或逾期访视。	一些系统可以实现跨页面核查，但这在使用上可能会有限制，因为很多自由文本需要人工人工核查。 当收到响应或是反馈时，一些系统可能会马上更新或填入（数据），而其他系统可能会延迟。因为这些系统只会在预定义好的时间间隔内上传数据。

为能让研究中心人员的核查和修正更加容易一些，数据管理员应当理解EDC系统以及数据字段上的数据核查是如何工作的。每一项逻辑核查有其对应的数据字段，如果这种对应出了差错，研究中心人员可能会感到迷惑，并采取不恰当的措施。如果数据核查是自动启动的话，它只应当核查每一个数据字段一次。为了避免重复劳动，数据管理员应当回顾之前已开展的数据核查。因为研究中心必须在内部核查之前响应数据质疑，在应用核查之前对这些核查方法进行适当的测试就显得尤为重要。应用没有经过充分测试的核查方法，可能会导致研究中心和数据管理团队做不必要的工作。

由于研究中心可能会因为各种各样的原因改动数据，一些EDC用户可能不会意识到今天是“干净”的数据可能在明天就不再是“干净”的了。这些数据变更不一定是数据质疑的结果，有可能是源数据核查的结果。一些系统能够在数据清理之后对数据进行锁定，但是在研究中心发现必须纠正的数据不一致时，应允许解锁。

记录数据变更

数据清理的过程可能会导致数据变更，在这种情况下，研究中心、数据中心或研究申办者必须记录这些变更。应当通过传真或原始中心签名来记录这些数据变更。这些记录文档可以通过质疑或是数据澄清表（DCF）来完成。这些情况下，研究中心要负责在项目记录中保存一份关于数据变更的记录。

在EDC环境中，研究中心人员通常会对数据作出必要的改动。如果非研究中心人员改动数据，要有明确的SOP指出可以出现数据变更的情况，并向研究中心提供数据变更的记录。有关数据变更的全部文档记录都被视为重要的项目文档，需要被稽查。关于纸质研究和EDC研究在记录数据变更上的不同，见表2。

在一些情况下，数据清理的规则可能会允许未经研究中心认可而改动数据。这些被称为自明性修正（SEC）。比如，具备资格的人员纠正明显的拼写错误，在带有单位（公司）的情况下转化数值或在显而易见的时候补充缺失了的识别符。由于研究中心必须记录所有数据变更，其应当接收并保存数据每一版变更的副本。

虽然强烈不建议，但有时候确实需要通过与研究进行电话沟通来授权数据变更。如果发生此种情况，两方（研究中心的授权代表和数据中心代表）都应当对变更做好明确记录。这样的话，两方都会有一份通话和授权记录。不管在何种情况下，都应书面记录数据变更的授权过程，并放在研究文档中，以备稽查或监查。

表 2 纸质研究和 EDC 研究在数据变更文档记录上的差异

数据变更类型	纸质研究	EDC 研究
录入变更或错误	数据录入工作说明书应反映系统或流程的变更。 数据库的变更必须在稽查轨迹中得到反映。 当通过电子邮件或电话提交变更授权的时候，应创建一份纸质备份，保存在两方（研究中心和数据管理团队）的患者文件夹中。	当变更数据的时候，EDC 系统应当提示用户录入数据变更的原因。用户提供的理由会由数据库的电子稽查轨迹记录下来。 非研究中心人员要使用数据录入指南或惯例来进行文档记录。
数据澄清表（DCF）更新	授权的研究中心人员批准提交系统生成的 DCF 之后，要创建一份纸质备份。研究中心应当把其和相对应的 CRF	通过 EDC 系统产生和回答质疑，而不是使用纸质 DCF。 电子稽查轨迹中应保留完整的质疑历史记录。

数据变更类型	纸质研究	EDC 研究
	页面放在一起，数据管理团队也应保存一份副本。	
自明性修正	研究特定的惯例和数据录入工作说明书应记录自明性修正的流程。	自明性修正应当在电子稽查轨迹中被标注出来。
研究中心发起的数据变更	通过提交人工 DCF 来记录研究中心发起的数据变更，不管有没有 CRF 页面更新。	研究中心发起的数据变更应当在电子稽查轨迹中显示为由研究中心提供的新的信息。

数据录入一开始便会启动稽查轨迹，稽查轨迹会记录后续一切变更，包括用户名、变更发生的日期和时间、变更理由以及变更前后的数值。新的值不能覆盖掉之前录入的值。为了获得一致的、准确的变更理由，EDC系统会提供一个数据变更的理由列表，以及自由文本录入选项。由于变更理由可能会比较多样，不应设定默认值。一旦提交了变更并在稽查轨迹中做好了记录，（用户）便不能再对变更理由进行编辑。

一研究中心的主要研究者应当在最终确定数据之前批准和签署由该中心收集的数据。不管是纸质研究还是EDC研究，都需要主要研究者的签名。如在签署之后发生任何数据变更，则研究者需要在项目结束之前重新签名。

变更控制

在临床研究中，研究方案的修订无法避免。当有新的信息出现或是研究申办者或监管机构有新要求的时候，就可能需要修改研究方案。当然不是所有的研究方案修订都需要改动CRF，但是也要有相关的程序来处理这种情况。在采用新的CRF或更改的CRF之前，必须获得机构审查委员会（IRB）的批准。对于纸质研究，CRF变更可能花费若干周才能送达研究中心，这时候研究中心可能已经获得IRB的批准。而对于EDC研究，可以在IRB批准变更后马上远程地实施CRF变更。

流程变更控制

对于所有由计划修订引起的流程变更，需要根据单位（公司）的SOP进行申请、核查、确认、批准和实施。如果一项流程变更要求修改临床数据库，要使用非常严格的变更控制流程来保护临床数据库的完整性。记录所有流程变更的文档应妥善保存，并对整个项目团队开放。

一项流程变更至少应当包括对变更的识别和认可，把变更通知给所有的利益相关者，以及描述所需变更的详细申请。在实施变更之前，应经过关键利益相关者的审批。

一切涉及研究中心的流程变更都应伴有清晰的沟通和相关的培训（如需

要)。临床监查团队也应参与研究中心的流程变更。不涉及研究中心或监查员的流程变更应包括恰当的文档记录、沟通和培训。只有所有的利益相关者都批准、所有的变更都充分测试和核查后，才能实施流程变更。在一些情况下，流程变更可能需要IRB批准。

数据库或 CRF 变更控制

如果获准对现有的CRF进行变更或是方案修订要求创建新的CRF，数据管理员要负责核查这些变更对CRF填写指南和数据录入指南的影响。如需要，还要负责修改现有的数据库表和创建新的数据库表。授权的数据管理员还应当负责记录所有的变更和必要的核查测试。就像流程变更控制一样，要及时与研究中心沟通所有的变更。如果CRF填写指南或数据录入指南因此也发生变更的话，要确保所有的CRF变更都有所反映，且更新好的指南被发送到相应人员手中。

外部数据变更控制

外部数据的来源多样，通常由之前选定的供应商提供。外部数据包括以电子文档形式接收的一切数据，而不是通过纸质或EDC工具录入的数据。可能的话，对外部数据的一切变更都应在数据源就被纠正或更新。供应商和数据管理团队应当在项目启动阶段建立细则和流程，来说明在研究的过程中如何沟通数据的变更。

研究中心和供应商之间、研究中心和数据管理团队之间、供应商和数据管理团队之间需要保持沟通，了解数据变更。通常，通过DCF或数据质疑与研究中心沟通变更信息。供应商和数据管理团队或研究中心和供应商之间通过DMP中描述的标准流程来沟通变更信息。不管使用何种方法，一切必须的数据变更都应被追踪和记录。

推荐标准操作规程

- 数据管理计划
- 数据核查的设计和测试
- 数据接收
- 数据安全和存储
- 数据录入
- 数据审阅
- 外部数据传输
- 质疑管理
- 质量控制
- 数据库锁定流程
- CRF 归档

参考文献

1. International Conference on Harmonisation. ICH Expert Working Group: Guideline for Good Clinical Practice, E6, Section 5.1.3. Geneva, Switzerland: Author; 1996.
2. International Conference on Harmonisation. *ICH Expert Working Group: Guideline for Good Clinical Practice, E6*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.
3. International Conference on Harmonisation. *ICH Expert Working Group: Guideline for Good Clinical Practice, E6, Section 5.5.3.e*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.
4. Cody, RP. *Cody's Data Cleaning Techniques using SAS Software*. Cary, NC: SAS Institute; 1999.
5. Code of Federal Regulations, Title 21, Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures. Washington, DC: US Government Printing Office; 1997.

扩展阅读

不适用

章节修订历史

发布日期	备注
2000年9月	初次发布。
2002年1月	修改了内容。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2009年10月	修改了内容、格式、语法和语义。

此页无正文。

医学编码词典的管理和维护

2009年5月

摘要

为了减少报告和分析数据的方法差异，对一些医学术语数据（如不良事件、病史、药物及治疗/程序等）使用医学编码词典是非常有用的。本章讨论了医学编码词典对于简化操作和提高在数据收集和编码过程中获得的医学术语数据质量的重要性。此外，在临床研究中，使用医学编码词典还能提高安全性数据库和临床数据库之间医学术语数据的一致性。必须考虑那些会影响报告术语（reported terms）转换到词典术语（dictionary terms）的问题，包括自动编码器、已编码术语的使用以及词典与软件的版本控制。本章还会就两个广泛使用的词典（MedDRA及WHO Drug）展开比其他词典更为详细的讨论。

简介

为了数据检索和分析而以受控、一致和可重复的方式记录和存储数据，这是遵守法规的必然要求，也是一项临床研究成功的要素。为了能维持可控性和一致性，人们会使用各种医学词典来处理、分析与报告收集的数据。这些词典从仅含少量记录的简单编码列表，到包含几千条记录和相关表格的大型复杂词典系统，大小和复杂程度各异。《ICH 国际医学用语词典》（MedDRA）以及《世界卫生组织药物字典》（WHO Drug）是最常使用的两种编码词典。有一些词典建立的很完整而且被使用了多年，而其它词典最近才开发出来，并可能定期地修改或更新。建立与维护医学编码词典是一项非常重要的工作，临床数据管理人员或是编码专家需要谨慎处理。

对于临床数据管理而言，更换到一个新的或是不同的编码词典将会面临多重挑战。最大的挑战是使用不同词典后（哪怕是同一个词典的不同版本）如何确保分析和报告的相同或相关数据之间的一致性。在启用新词典之前，必须充分了解新词典的内容、结构、用法以及容量。必须建立相关的流程来管理相同词典多重版本的发布，处理使用过的不同词典或不同版本，以及整合用不同词典或版本编码的数据。

范围

本章主要说明如何管理用于编码不良事件、药物、病史及其他临床数据类型词典。虽然本章提到了若干自定义的医学编码词典，但重点是介绍那些已经标准化、商用化的医学编码词典，以及一些可选的编码管理工具。本章所提到的所有“词典”和“编码”都特指医学编码词典和医学编码，而非程序编码词典和编码。

本章并未涵盖实际编码过程，如需更多关于编码的信息，请参阅 GCDMP 的“安全性数据的管理和报告”章节以及 ICH 认可的 MedDRA 用户指南《MedDRA®术语选择：考虑要点》。¹

最低标准

- 选择符合项目与法规要求的词典。
- 按照既定的安全程序安装和维护词典。
- 确保已获得用户许可证，维护并更新所使用的任何词典和应用程序。
- 确保所有使用词典的申办者人员和供应商持有相应的许可证。如果供应商可以使用词典，要确保使用许可证的权限是包括供应商的。
- 对词典、同义词列表和词典关联表的所有变更或更新应有相关的稽查轨迹。
- 不要修改已出版的市售编码词典。一旦出版的商业词典被修改，就不能使用其市售产品名称。
- 在所有研究报告和完整总结里要详细说明编码时所使用的词典名称和版本。
- 存储所有使用过的词典版本以供将来参考。

最佳实践

- 选择一个编码工具，以维持词典使用的一致性。
- 将所使用词典的版本包含在元数据中。
- 确保数据管理员和其他词典用户可以访问用于编码词典的所有级别和版本。
- 建立流程以评价一个词典不同版本之间的术语或类目的变更，以及这会如何影响把之前编好码的数据传输到新的版本上来。
- 确保有能力用词典的不同版本重新编码。例如：当整合不同研究的分析结果、需要使用相同版本的术语来报告的时候。
- 确认编码人员接受了关于他们将要使用的词典（及其版本）的培训，拥有相关的专业背景。培训必须在开始编码工作之前完成并记录。
- 教会所有参与记录、监查、核查、分析以及报告编码数据的人员所使用词典的功能。
- 通过正规的流程向词典维护单位（公司）提交词典修改请求。
- 确保为所有的词典设立变更控制流程，不管这个词典是市售的还是定制的。

公认的标准化常用词典

MedDRA

随着国际化研究的不断增加，以及越来越多的供应商会向多个监管机构提交上市申请，国际协调会议（ICH）开始建立一个国际通用的词典，MedDRA 就这样诞生了。美国食品和药物监督管理局（FDA）目前在不良事件报告系统（AERS）上就是使用 MedDRA。MedDRA 计划最终取代一些现有的词典，如 COSTART、WHO-ART 及其他由研究申办者自己开发的上述词典的变体。在许多组织中，MedDRA 已经取代了其之前使用的词典。

MedDRA 一开始出版的时候每季更新一次，直到 2001 年 6 月 4.0 版本之后频率才开始降为每半年一次，负责维护并出版 MedDRA 的单位是“维护和支持服务组织”（MSSO）。MSSO 知道需要有稳定的 MedDRA 术语，以解决需要大量的资料来维护频繁的版本更新以及后续的不良事件重编码和重分析的问题。在初版以后，MedDRA 的修订涉及下列领域：

- 更新系统器官分类（SOC）
- 一致的术语使用
- 淘汰部分术语
- 增加在临床研究的词典应用过程中发现的新术语

核查新版本每一个改变所带来的影响。另外，还要留意，是否可以通过一个强大的搜索功能，覆盖词典的每一个层次的术语、不良事件编码的每一个版本。这个搜索功能可以确定一个改进了的编码术语是否已在词典中可用了。当然，对某一版的更新不含任何的新术语或未对既有编码术语作出任何修改。

MedDRA 是一个多轴词典，意味着一个首选术语（Preferred term）可与多个系统器官分类（SOC）相关。然而，每一个首选术语，无论与它相关联的次要 SOC 有多少，只能与一个主要的 SOC 相关。由于申办者和合同研究组织（CRO）在使用 MedDRA 前自行修改词典，使得一些用户认为 MedDRA 也可以这样做。然而 MedDRA 不应当被用户以任何方式修改。对这种用户修改的限制包括不允许改变术语或是改变一个术语所对应的主要 SOC。MSSO 已经建立了详细的步骤供用户参照，其中涉及如何向 MSSO 提出它们缺乏的或有误的术语。

WHO Drug

WHO Drug 是更常使用的词典之一，是世界卫生组织（WHO）设计的用于临床研究中药物编码的词典。⁵ 研究参与者在研究实施之前或开展之中使用的药物一般会被编码，以便报告和分析。各种词典或药物参考书提供有关处方、通用名、非处

方药物及草药的描述。必须根据药物收录范围、参考书最近更新时间、涵盖新药发行的更新频率及词典中可用的编码信息，来选择编码药物的药物参考书。这样的编码信息可能包括通用名、活性成分、适应症或解剖学治疗学化学结构（ATC）分类。世界卫生组织药物编码被广泛认为是药物编码领域最全面的资源，并且还带有季刊《世界卫生组织药物信息》（WHO Drug Information），专门讨论有关药物和药物研发的最新消息和发展趋势。

近年来，WHO Drug 已发布多种格式，称为 B-1 格式、B-2 格式和 C 格式。在格式 B-1 中，如果相同的名称用于不同的药物，药物名称可能重复出现于词典内。这可能是由于药物以不同的语言在不同的国家销售。B-2 格式类似于 B-1 格式，除了每个药物的名称在词典内只出现一次。当药物名称在 B-1 格式出现一次以上，录入到 B-1 的第一个条目通常作为 B-2 的条目。

格式 C 是三种格式最新的一种，采用不同于 B 格式的文件结构，并且还包含每个药物有效剂型（例如囊片、液体药物、静脉注射剂等）和剂量（例如 10 毫克、20 毫升等）。格式 C 比其他两种格式更精细，因为相同的药物可以包含更多条目，而每个条目代表药物剂型和强度的独特组合。格式 C 最初是为了取代 B 格式，但许多公司在实施上有些困难。因此负责维护和颁布 WHO Drug 的机构乌普萨拉监测中心（UMC）同意继续无限期发布 B-2 格式。不过，UMC 表示，从 2009 年开始将不再发布 B-1 格式，但可以根据需要提供。WHO Drug 许可证授权用户可接收词典的两个格式（B-2 和 C）。

2005 年，UMC 发布了世界卫生组织药物词典增强版（WHO-DDE），结合了原版本 WHO Drug Dictionary（WHO-DD）的数据及其合作公司 IMS Health（一家国际咨询和数据服务公司）额外收集的来自各国家具体的药物信息。因此，WHO-DDE 的容量比 WHO-DD 大好几倍。

WHO Drug 每季发布新版本，但企业可选择每季、每半年或每年接收新的版本。WHO Drug 使用许可证的费用视收到的更新版本频率而定，频率越高费用越高。新用户只能订阅 WHO-DDE，而之前订阅 WHO-DD 的用户可以使用 WHO-DD 或升级到 WHO-DDE。

其他词典

虽然 MedDRA 及 WHO Drug 是临床研究和上市后监管最常用的词典，以下简单介绍几个相比之下用得没有那么广泛的词典：

- 世界卫生组织不良反应术语编码（WHO ART） - 主要用于编码不良事件。

- 不良反应术语词库的编码符号 (COSTART) - 由美国食品和药物监督管理局开发, 原用于记录和报告不良事件, 如今已经被 MedDRA 取代。
- 医学术语系统命名法—临床术语 (SNOMED CT) - 由美国病理学家学院 (CAP) 开发的编码系统, 用于采集病史、疗法和疗效等信息。
- 不良事件通用术语标准 (CTCAE) - 由美国国家癌症研究所 (NCI) 开发的系统, 用于对不良事件的性质和严重程度进行分类。其与 MedDRA 整合的工作正在紧锣密鼓地进行。
- 国际疾病分类标准第九版 (ICD-9) - 由世界卫生组织于 1977 年出版, 包括诊断和手术的词典编码。
- ICD-9 (临床修订版) (ICD-9-CM) - 用于美国医院的诊断和手术的官方编码。美国公立医疗保险计划 Medicare 及 Medicaid 自 1988 年以来都使用 ICD-9-CM 编码。此编码每年更新。
- ICD-10 - 1992 年由世界卫生组织完成, 并同时在上世界上大多数国家使用, 但目前美国尚未采用。这本词典的最初目的是报告死亡率; 然而, 修改后的版本已用于诊断编码 (ICD-10-CM) 和手术编码 (ICD-10-PCS)。

自定义的医学编码词典

自定义的词典通常用于满足公司的特定需要。大多数自定义词典以层级结构来展示内容, 涵盖从很广义的术语至非常具体的术语。这些词典可以被用来编码不良事件数据、病史数据, 编码药物数据的情况就更多了。有些单位 (公司) 可能调整市售的商业词典, 以满足企业的特定需求, 建立自定义的词典。但使用这种方式定制的词典不应当与市售的词典使用相同的名称。

自定义词典有其局限性, 如缺乏一个中央管理机构以维护术语层次和分类。自定义词典也未必能与现行术语一致, 因为它可能随着时间的推移而变化 (例如, 药物配方可能随时间而改变或停止在市场上销售)。尽管版本控制对所有编码词典都很重要, 有些企业可能对自定义版本缺乏版本控制策略。开发定制医学编码词典时, 应考虑所有的相关监管标准。使用自定义医学编码词典时, 可能需要与不同资源之间的数据互相保持一致。

词典应用软件的选择

当选择一个编码词典时, 我们还必须考虑容纳和搜索词典的软件。一些词典已附带应用软件, 但也有软件必须单独选择的情况。在所有情况下, 应用程序投入使用之前需要进行核查。此外, 在任何修改和更新发布之前, 需要执行适当的修改和更新确认。

应用服务提供商 (ASP)

根据与供应商的合同，ASP 系统可能有许多变体。ASP 可以运行和管理词典的实施和核查或可提供自定义工具来管理和使用词典。尽管如此，所有 ASP 系统都有一个共同的模式，即该软件是由 ASP 所拥有。这些系统通常运行在 ASP 的数据中心，使用 ASP 的服务器，客户每月支付服务费（或其合同列明的费用）。大部分的 ASP 只允许很小程度的自定义，不允许大多数针对公司特性的定制。通常由 ASP 提供技术支持，但有时根据合同内容，也有可能由客户自己来负责。

商用应用程序

商用应用程序是用户购买的软件包，有时也可被称为“现成”的应用软件。“现成”商用软件与 ASP 之间的关键区别是客户通常会在自己的服务器上运行管理这些应用软件。商用软件还允许更多的配置选项，以满足企业的特定需求。商用软件包通常更适合“加载项目”以便与其他软件包交互。更改应用程序的请求需要通过拥有该软件的公司进行。应用程序的技术支持通常是软件生产商和客户的信息技术 (IT) 部门共同承担。

用户自建的应用软件

有些单位（公司）可能选择自行开发满足其特定需求的系统（例如，物流和工作流）。在这种情况下，该单位（公司）可在自己的服务器上运行软件，并提供所有的支持服务。安装之后，该单位（公司）应负责确保那些需要确认的应用程序都遵循相应的软件开发生命周期流程，以便核查该程序安装后的应用及其功能。

用户自建的应用软件的好处是它们可以自行定制，以满足企业的特定需求。但风险是它们依赖于其单位（公司）的资源。另一个风险是低质量的书面业务需求可能导致应用软件在研发完成之后不能完全满足单位（公司）的需要。

医学编码工具和方法

除了要熟悉实际的词典和存储词典的软件应用，临床数据管理人员和用户还应熟悉下列用来管理词典的工具和方法。

自动编码器

自动编码器能辅助程序进行报告术语与词典术语的匹配。一个基本的自动编码器把一系列报告术语精确地与词典术语匹配。有许多自动编码的方法，如：字符串与词典匹配、字符串与同义词列表匹配，以及使用运算符匹配搜寻。在自动编码的环境中，同义词表是之前已编码好的术语库。高级的自动编码允许用户自定义算法，来帮助建议“最好”的配对。应评价这些算法的效果，包括处理同义词列表、

错误的拼写、大小写、词的变化、词序、排除不相关文字、其他妨碍精确匹配的问题等。当大量的条目必须进行编码的时候，自动编码十分有用，并且可以免除人工对之前编码术语重新评价的需要，迅速完成一致的编码。

有些自动编码器可以进行一致性核查，也可能允许使用多个词典或是版本。额外的特性可能还包括按需访问多个编码任务的能力、建立和维护同义词列表、配置算法表以支持自动编码，以及集成到安全性和临床数据库中去。这些功能广泛的编码系统通过提供更加一致和高质量的编码输出，降低管理风险，增加效率。

有些临床数据管理系统包含自动编码器，可以下载电子版的编码词典。其它自动编码器则是单独的应用程序。不论是集成的或是独立的自动编码应用程序，都必须根据当时的监管标准充分确认。选择一个自动编码器时，其它需要考虑的特性包括：易用性、安全功能、加载和存储多个词典或版本的能力。尽管有自动编码器提供帮助，也需执行人工人工核查编码数据，以确保一致性和准确性。

人工编码

人工编码是指由编码人员手工地为每一个报告的术语选择一个合适的词典条目。这可能发生在患者数据库中或是应用程序的一个处理不一致的模块中。当自动编码器无法编码一个术语或在并没有使用自动编码器的时候，可以使用此方法。有些临床数据管理系统具备使用人工编码的能力，但独立的人工编码应用程序也可以。不论是集成的或是独立的人工编码程序，都必须根据当前的监管标准充分确认。

有些人工编码应用程序使用与自动编码器类似的算法，根据给定的报告术语，向用户提供建议的词典条目。用户应能配置拥有这种功能的编码程序（也就是说，允许创建和维护一份适合该词典的同义词列表）。用户还应能对配置进行合适的测试，以确保建议的术语是准确和完整的。

理想情况下，人工编码的应用程序能允许编码员浏览整个词典（例如，MedDRA 完整层次结构或 WHO Drug 的组成部分列表和 ATC 编码），并有能力看到其他报告术语是如何编码的，以确保编码的一致性。其他要考虑的人工编码应用的附加特性有核查编码术语的准确性和一致性的能力、当不能被编码时提出质疑的能力、有记录编码术语的用户和日期/时间的稽查轨迹以及全面而易用的搜索功能。

混合编码方法

混合编码方法是先用自动编码器把报告术语与词典术语或已完成的编码（即同义词列表）自动匹配。未被自动编码的术语，才使用人工编码。许多临床数据管理系统和独立编码应用程序都支持这种混合编码方法。

混合方法所使用的编码应用程序应当具备与自动编码器或人工编码应用程序相同的功能。此外，混合编码的应用程序应当允许编码员轻松地看到没有被编码的术语，这些术语将需要人工编码。有些混合编码的应用程序有区分自动编码和人工编码的能力，并视需要用人工编码覆盖任何自动编码。

浏览器

浏览器是一个计算机化的工具，用于帮助访问特定词典中的术语。浏览器的目的是快速找到目标术语，且使用起来灵活、直观和快捷。

- 独立的浏览器需允许对词典的简单搜索和核查。一些浏览器还有一定的连接外部应用程序（比如研究数据库）的功能。就是人们虽不能从浏览器来影响术语或编码更改，但是可以在词典应用程序中调用（或打开）浏览器。
 - WHO Drug - 有好几种 WHO Drug 的浏览器，各自具有不同的功能模块。其中包括由乌普萨拉监测中心（世界卫生组织旗下机构，负责与国际药物监测机构合作）创建的一种。
 - MedDRA - 一个由 MSSO 提供的应用程序，可用于搜索 MedDRA。也有其他供应商创建的浏览器，彼此具有不同的功能。
- 嵌入在词典管理系统里的浏览器都具有增强功能，虽然这些增强功能的可用性因系统而异。其中有些系统可以作为浏览器，以及导入和导出单个或成批报告术语的工具。术语导入到系统后，就可以开展上述的不同编码方式。

词典系统验证

任何词典应用程序或用于存储词典的系统，在投入运行之前均需要进行有记录的验证。验证应包括系统验证、单元验证（如需要）和用户验收测试。应当为应用程序维护完整的文档记录，包括业务需求、系统需求、设计规格及系统需要的任何其他文件或支持级别协议书。

根据系统的不同来源，单位（公司）可执行不同级别的验证。比起用户自建的应用程序或系统，ASP 和商用的应用程序可能需要较少的验证工作。不论是由 ASP、软件供应商还是单位（公司）来执行，都要对系统和应用程序开展验证工作，并做好验证工作的文档记录，以满足行业和法规标准，并通过稽查问询。

为了防止对受试者数据有任何的不良影响，所有应用程序的更改、错误的修复或计划的升级，在生效之前都需要验证和测试。词典应用程序或存储词典的系统也需要书面的变更控制和版本控制的流程。变更控制程序和版本控制架构通常是由

单位（公司）的 IT 部门设置，以确保临床研究的软件满足临床试验质量管理规范的标准。

变更控制

ICH 明确不鼓励修改已出版的 MedDRA 词典。¹ 举例来说，如果一个不良事件的术语或药物不包括在所使用的词典里，维护词典的单位（公司）有既定程序让人们提交变更请求。这个步骤允许核查所要求的变更并传播给使用词典的其他人。经批准后的请求会出现在未来版本的词典中。遭拒的请求则不会。

虽然内部修改是很不被鼓励的，任何对公开出版的词典的内部修改都应在报告中清楚阐明，以免误导那些熟悉已发布词典的核查人。对词典条目所做的任何更改也应当有书面授权，并列入稽查轨迹中。

编码词典可能会以电子、印刷形式或多种版本发布或出版。某一研究项目、某一时期或某一数据集所用的词典和版本应清楚记录。在哪里记录这些信息，可能因单位（公司）而异（例如，在数据管理计划或编码指南中），但词典和版本应当在临床研究报告或编码术语汇总报告中被引用。对于多个正在进行的研究，研究团队应确定每项研究使用哪个词典和版本。应执行系统性的流程和说明，以确保前后一致地使用合适的词典和版本。应建立流程来评价版本前后的变化，新版本对旧有的编码好的术语有什么影响，以及用什么标准来重新编码和部署最新的版本。⁶

使用不同的词典或版本一段时间后，会增加版本控制、文档记录、标准化数据一致性核查过程的重要性。例如，上市后安全性数据与临床数据之间的编码、不同研究之间的相同药物的编码或者甚至在一个长期研究中的编码，都有可能使用不同版本的词典。版本改变的影响可能比不良事件更大，因为一个编码可能会被停用或重新分配到一个更合适的术语，使早期使用的术语过时。正因如此，大部分药物词典的变更只是添加新的药物。

词典和版本信息可能在临床数据库、加载词典文件的自动编码器、有编码数据集的元数据中进行维护。因为版本信息可以由维护已出版词典的单位（公司）整合到电子档案中，这些信息无需额外的内部措施即可使用。⁷

安装和升级到新版本词典的步骤可能会在单位（公司）和特定词典之间有所不同。然而，在完成词典的安装或升级后，应进行全面验证，相关流程包括同义词表的重新配对、受试者数据库的重新编码。

推荐标准操作规程

- 词典的维护
- 安全、变更和版本控制
- 验证和测试程序

参考文献

1. International Conference on Harmonisation Secretariat. *MedDRA® Term Selection: Points to Consider*, Release 3.2. Geneva, Switzerland: IFPMA; 2003. Available at: http://www.meddrasso.com/mssoweb/docs/PTC_3.2_final.pdf. Accessed December 3, 2008.
2. MedDRA MSSO Web site. Available at: <http://www.meddrasso.com/>. Accessed December 3, 2008.
3. US Food and Drug Administration. *Reviewer Guidance: Conducting a Clinical Safety Review of a New Product Application and Preparing a Report on the Review*. Washington, DC: US Government Printing Office; 2005. Available at: <http://www.fda.gov/CDER/GUIDANCE/3580fn1.pdf>. Accessed December 3, 2008.
4. MedDRA MSSO. *Messenger Quarterly Newsletter: May 2002*. Reston, VA: Author; 2002.
5. Uppsala Monitoring Centre Web site. Available at: <http://www.who-umc.org/>. Accessed December 3, 2008.
6. MedDRA MSSO. *Recommendations for MedDRA® Versioning for Summary Reporting*. Reston, VA: Author; 2000.
7. MedDRA MSSO. *Messenger Quarterly Newsletter: January 2001*. Reston, VA: Author; 2001.

扩展阅读

不适用

章节修订历史

发布日期	备注
2003年9月	初次发布。

2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2009年5月	修改了内容、格式、语法和语义。

安全性数据管理和报告

2007 年 5 月

摘要

收集并报告关于实验化合物或产品的安全性信息对临床数据管理构成了一项重大挑战。本章回顾了研究成功完成必须考虑的安全性数据管理和报告责任等各类因素。本章讨论了可靠而高质量地收集和报告安全性数据的行业指南和法规，强调了获取不良事件数据时精确度的重要性和对其严重性描述的重要性，并综述了医学词典（尤其是 MedDRA）的使用，探讨了将安全性数据编码到词典术语中的各种方法，还论述了作为潜在的安全性数据来源的实验室数据和其他形式的数据（例如专门测试的数据）。对于严重不良事件的获取及向监管机构的报告，本章还提供相关的特殊考虑。当向 FDA 报告安全性数据时，通常需要考虑的问题也有所涉及。

简介

安全性数据通常表现为临床试验数据管理和报告中最具挑战性的方面。对投资回报的考虑常常缩短安全性数据清理的质疑过程并限制报告方法。

从科学理论和规划的角度来说，估计资源需求和平衡业务价值至关重要。科学原理也激励着临床试验科学家，让他们运用判断确定给定的研究或程序、要使用的质量标记、精度、分析及报告深度而设置标准。当一些似乎有较高精度和可靠性的软基础信息被存储或清理时，一些报告可体现过度依赖可疑数据而导致的推理错误。软信息仍然是非常有用的，但为了避免失实陈述，有必要对识别数据本质有清楚的认识。

在该领域中，数据的质量是起决定性作用的。如果源文件中记录的信息质量差，数据管理员或统计师通常很难修复。相反，数据管理员应当确保数据库能准确向用户传达数据质量的局限性。统计师有必要确保在分析和数据显示时，承认它们的局限性。

数据获取、管理和报告的过程是高度集成的。若缺乏早期流程指南，则针对报告指南最佳实践的考量将不充分。

范围

对临床试验科学家来说，临床研究中的安全性数据既是丰富的信息来源，也是巨大的挑战。项目团队中的数据管理员和统计师必须团结合作，并与其他团队成员紧密合作以确保合理的方式获取安全性数据，从而促进正确的解读、有意义的分析和总结。要确保团队获取、处理和报告数据的方式是高质量要求的，有助于得出结论的。在平衡商业和科学时，数据管理员和统计师必须考虑：资源是否花费在了与结论无关的工作上。

安全性数据可以多种方式显示和报告。为了确保充分报告产品效果，应判断并科学选择判定数据的趋势和特征。大量制作无法理解、无临床意义的页面将会降低实际效果。然而，对上述效果的识别是安全性数据处理和报告的重要目标。

本章讨论了数据管理员在项目团队中与统计师、监查员和临床研究者密切合作进行操作的实践、过程和建议，旨在使数据管理实践能支持统计和医学目的。如果数据管理员对其他团队成员特别是统计师的活动和需求有一个基本的了解，那么作为有凝聚力的团队成员，他们就能更好地发挥作用。

最低标准

当获取、管理、分析和报告安全性数据时，推荐采用以下最低标准：

- 确保符合法规。
- 确保质量标准支持数据利用。
- 确保化合物安全性结论能够可靠地从数据库中得出。
- 确保准确识别和报告安全性风险。
- 确保正常范围内能正确地与实验室数据相关联。如果无法获得正常范围，确保记录下使用参考范围。如果正常范围经常更新，参考范围将尤其重要。

最佳实践

获取、管理、分析和报告安全性数据时，推荐采用以下最佳实践：

- 与来自监查、数据管理、统计、法务和临床部门的个人组成的团队一起制定 CRF，从而确保充分注重安全性数据的收集工作。
- 根据研究能达到的精度水平，选择适当的 CRF 格式收集不良事件。此外，分析的精确度水平也应考虑在内。
- 定义严重程度，了解其应用范围和局限性。
- 核查实验室数据的绝对变化、群体量级变化、个人显著值变化以及列表。考虑化合物在特定的身体系统中潜在毒性的相关参数。
- 当合并采用不同的正常范围的跨研究或跨中心的数据时，应考虑实验室标准化技术。
- 考虑安全性数据的计算机化、管理、报告和分析时，需要数据管理员和统计师密切合作。这些工作是高度整合的，需要综合考虑个人在团队中担当的角色。制定数据获取、数据验证、统计分析和报告的标准操作规程（SOP）。SOP 应当包括适用于该团队的指南。
- 记录安全性数据的状态和质量，包括数据库文档。
- 在数据库中包括比较器的清晰链接，例如实验室数据的正常范围。
- 考虑安全性数据和报告精确度，以减少过度解读或误解的可能性。
- 事件的时间可靠已知时，从时间到事件的分析才有意义。
- 分析和报告实验室数据时同时考虑绝对变化（从正常状态到异常状态）和量级变化。对显著值的核查可能提供和对显著变化的核查不同的信息。
- 当使用数据库来编制安全性报告（如加速报告、监查委员会正在进行的核查或常规报告）时，使用符合数据库结果的可用性标准。如要基于数据库的信息做重要的决策，那么就应知道数据的适当性和质量等级。

可用指南

“优质数据”的其中一个定义就是“可以得出可靠结论的数据集”。报告安全性数据的目的是传输可以得出可靠结论的信息。一般而言，临床研究中一个重要的目标就是明确、研究、建立或者确认一种试验药物的安全性属性。这些安全性数据的管理和报告应当用于支持这一目标。

国际协调会议有关人类用药的技术标准已经为行业内关于如何管理和发布药物安全性指南制订了如下指导：

- *E1A* 描述了人群暴露在无生命威胁条件下长期治疗的药物的期望。该指南指出，在临床试验中的安全性评价并不能明确一些罕见的不良事件（AEs），比如 1000 个受试者中发生 1 例的不良事件。总的来说，短期暴露期望为 1500 个受试者。若暴露期 6 个月，则 300 到 600 个受试者应当是

足够的，若暴露期至少 1 年，则 100 个受试者应当是足够的。例外情况需备注记录。

- *E2A*、*E2B* 和 *E2C* 是临床安全性数据管理指南，其为快速报告的定义和标准、个例安全性报告、数据传输，以及上市药物所需的周期性安全性更新报告提供了指导。
- *E3* 是“医学研究报告的构成及内容”的指南，其为安全性数据的展示提供了具体的推荐和明确的建议。值得注意的是，该指南将“人口统计学”看作是“有效性评价”的一个子部分，将“暴露程度”看作是“安全性评价”的一个子部分。为了让医学研究有意义并形成完整的结论，FDA 准则要求分析安全性和有效性的数据时必须明确考虑年龄、性别以及人种。ICH 指南同时鼓励在进行分析药物安全性和有效性的时候考虑受试者的暴露程度以及依从性。必须清楚的是，人口统计学以及剂量暴露与药物安全性和有效性相关。因此，安全性数据的分析和报告应当考虑受试者的人口特征和所研究药物的暴露程度。
- *E5* 是《外国临床数据可接受性中的种族因素》，其指出种族差异对于药物的安全性、有效性、剂量以及用药方案可能会有影响。它也同时描述了一个种族的外在因素和内在因素，外在因素与环境和文化相关（比如饮食习惯、吸烟、饮酒）内在因素帮助界定并确认亚群（例如年龄、性别、体重、器官功能障碍）。
- *E6* 是统一的临床试验规范（GCP）指南，该指南包含 GCP 的原则：强调临床实践的科学基础以及规定了参与其中的各方面人员和系统的要求。它同时也要求遵循科学研究准则及其记录的一致性。
- *E9* 是有关统计师的指南，包括对安全性数据的具体分析意见。

其他的关于收集、管理和报告安全性数据的指导文件可以从 ICH 和监管机构获得。申办者应当参考 IND 条例（21 CFR 312）和 NDA 条例（21 CFR 314）确保遵从 FDA 规章中对于研发和上市药物的要求。

安全性报告

不同的评价者在研究的不同阶段报告并审核安全性数据。IND 条例明确规定了严重或重要不良事件的速报制度。许多研究都设有安全性数据监查委员会（SDMC），负责审核研究中累积的数据。申办者的医学监查员时常在盲态下审核安全性数据。在得到市场批准后，NDA 条例明确了规定了安全性报告。数据管理员和统计师需要确保所提供的报告有相应的报告目的支持。

FDA 要求申办者要对国会和公众负责，理解这些条例的使命和动机有助于申办者遵循 IND 和 NDA 中的规定。。在上市之前，IND 条例适用。

IND 条例的一个重要目的就是加快 FDA 对于研究的监查。包括保护参与研究受试者的安全性和自身权利，以及能充分展示药物有效性的科学性。FDA 要求年度报告跟进研究进度，包括任何最新的可能对研究造成的影响的安全趋势和风险。FDA 也要求快速报告任何与药物使用相关的不良事件，包括严重或者非预期的（21 CFR 312.32）。这些事件的书面通知必须在 15 日内发布。对于致命的或者威胁生命的事件，7 天内必须通过传真或者电话通知。关于 IND 安全性报告、年度报告及 IND 规范的更多信息，请参阅 21 CFR 312。

上市之后，FDA 有不同的方向和目标。一旦药物到达药房柜台，追回就变得极为困难。21 CFR 314 对这些被批准销售的药物要求如下： 被批准销售的药物 3 年内要求提供每个季度的定期报告；3 年后要求提供年度报告。除此之外，NDA 规则之下任何用药的不良事件，包括严重或者意外反应，无论是国外还是国内都必须在 15 日内报告。关于 NDA 安全性报告、定期报告、年度报告及 NDA 规范的更多信息，请参阅 21 CFR 314。

除了 FDA 对研究的监察及安全性数据的审核之外，FDA 还要求申办者设立医学监查员来审核安全性数据。申办者通常会设立安全性数据监查委员会，独立于研究之外分析和审核累积的数据，盲态的或是非盲态的。数据监察委员会可以基于以下原因对于进行中的试验作出停止试验的建议或者决定：（1）数据惊人的有效性（2）存在难以接受的安全风险（3）数据无效。他们也可以为正在进行的试验提出修改建议，例如减少剂量或者因不可接受的安全风险而减少研究中的一个分组。

任何安全性数据的审核都基于来自安全性数据库中报告的信息（与 CRF 相反）。基于以上，如果数据的质量较低，那么所作的决定也可能是错的。审核的数据中通常混合着完整的数据及部分数据，也混合着清理干净的数据和未清理的数据。为了能给动态数据库的使用者提供最理想的信息，审核者应当知晓这些安全性数据的质量。然而审核者只知晓某些数据是未清理的而不明确哪些数据是未清理的通常是没有帮助的。

不良事件的采集、管理及报告

临床不良事件通常包含了最重要的安全性信息。想要确保采集、编码、分析和获得可靠数据结论，就需要了解不良事件的特性以及限制。

精度

被采集的 AE 数据的精度和数据被分析和发布的方式直接相关，以下是三种临床试验中的精度：

- 高精度

I 期隔离环境中进行的研究（例如 I 期研究中心）通常对医学监查的要求是持续地高精度的，在这样一个隔离只有少量受试者环境中，护士或者医生寸步不离，在这环境下时钟时间可以被记录，这能够让 AE 的开始和消失时间被精确记录。因此，AE 的持续时间和从治疗开始到 AE 发生的时间就可以用一种有意义的方式计算。时钟时间在这种环境下对某些时间是十分有意义，尽管很难把试验对象的睡眠开始以及皮疹的消失时间精确记录。

- 中精度

医院中进行的研究通常对医学监查的要求是每日的（但不是持续的）、频繁的、中精度的。住院治疗可以实现对环境的控制。这种情况下医生或者护士可以每天对受试者进行评估。在这种环境中，时钟时间并不对所有的事件都有意义但是日期可以被精确的记录。AE 的开始和结束可以记录到日，但不能精确到小时。AE 的持续时间（以天为单位）和从治疗开始到 AE 发生的天数可以计算出来。

- 低精度

在门诊进行的研究中通常对医学监查的要求是低精度的，受试者在几天、几周或者几个月后返回。在这种环境中，时钟时间和日期或许是没有意义的。使用患者日记可以协助记录自从治疗开始后到 AE 的發生的时间和 AE 的持续时间。然而，受试者日记经常是不准确的。在这种研究中，推荐的方法是采集事件的频率（比如单次发作、间歇和持续发作）、最严重的程度、最恶劣的关系以及类似的信息，而不是试图记录每个事件开始和结束时间。当在做这种低精度研究时候，如果研究者试图采用中或者高精度研究方法记录数据，那么最终的结果可能是在数据库中得到一个粗略估计的日期（或时间），这种结果往往非常不准确。

AE 数据的收集精度往往对于如何以有意义的方式进行数据分析有很重要的影响。在门诊进行的研究中，日期往往不能拥有和隔离环境研究中日期相同的可靠性。当日期出现在数据库中时，统计师可能会把它们应用于生存分析之中，并以此来分析时间-事件。然而如果这些日期是不准确的，那么分析结果将导致得到不准确或者不可靠的结论。

严重程度

当考虑收集不良事件的严重程度的时候，通常会以其对于活动的影响来进行评估。这种评价方式对于某些事件是有意义的，比如疼痛，但对其他的一些事件是没有意义的，比如秃头症。在某些情况下，严重程度完全无法评估，例如“轻度自杀”是没有意义的。一

些症状是偶发的而不是以严重程度分级的，例如“丝状骨折”。例如对腹泻进行评估时，常常根据发作持续时间或者频率（事件的不同参数）而评估为“重度”。然而，腹泻本身是偶发的。

严重程度这一概念只在特定的事件中有意义。当考虑器官级别（比如中枢神经系统）的 AE 的严重程度时分级为轻度、中度和重度是没有意义。与轻度头痛以及重度头疼这样有意义的分级相比，轻度中风和重度发热（都是中枢神经系统的例子）根本没有意义的。

由 ICH 和 FDA 共同倡导的常规数据展示便是按严重程度进行的分解。在这个背景下很容易混淆严重程度和严重或者误解严重程度这一概念。这种忽略特定情况下把 AE 分成轻度 AE 和中度 AE 分别计数，会给出失实的评估，在同一个报告中出现“轻度中风”或者“轻度 MI”同时出现 以及“重度皮疹”或“重度嗜睡”。一个更有价值的报告应当在一个特定的事件中对严重程度进行分解。

词典

AE 词典是对数据集进行有意义分析所必须的。MedDRA 是 ICH 开发并推荐用于所有临床试验（包括但不限于 AE）的词典。

MedDRA 的使用要求对于其各级条款的理解和其多轴向功能的理解。MedDRA 中的术语水平如下：

- 最低水平术语（LLT）
- 首选术语（PT）
- 高级术语（HLT）
- 高级群组术语（HLGT）
- 系统器官分类（SOC）

值得注意的是，MedDRA 内的 SOC 是一个真正的双级别，因为 MedDRA 允许一个主要 SOC 和一个或多个次要 SOC。MedDRA 的多轴性允许单个的 AE 被同时编码到许多 SOC 中。例如，偏头痛可以是编码神经系统（因为涉及大脑）、血管系统（因为它是一个血管障碍）、胃肠系统（如果有伴随恶心和呕吐）、眼部疾病（如果有视觉障碍）或其他适用的 SOC。

MedDRA 不只是另一部词典，而是用于思考医学信息的一种独特方法。医学信息管理者必须了解 MedDRA 的灵活性，以及它的存储和实施可能对安全性报告的影响。

词典版本控制

词典的更新版本经常改变身体系统或器官级别的路径。词典中的这些变化可能对关于产品对身体疗效的结论产生实质性影响。因此，用于 AE 分类的身体系统的词典的版本可能影响产品的标签。由于从数据通往标签必须有明确轨迹，操作一个研究（或一个产品）词典的数据管理员必须确保一致性，在可能的情况下，拥有复制的能力。

已广泛使用的大多数标准词典已经相当稳定（例如，COSTART、世界卫生组织、ICD-系列等）。MedDRA 定期更新。当更新更频繁时，词典版本管理需要更多的资源。

为了满足安全性审核委员会医学监查、期中分析或其他重要目的，一种以确保一个长期研究的一致性的推荐的实践就是在研究过程中执行词典对 AE 数据对比。然后，该词典应使用最合理的标准词典的当前版本重新执行。这种方法可以确保整个研究是针对同一个版本的词典执行的。因为额外的质疑可能会在重新执行的时出现，因此词典最终执行应在数据库锁定之前操作。

为了确保再现性，在任何研究中使用的词典的版本应存储在数据库中。

编码

自动编码是一个非常值得推荐的实践，以促进对 AE 词典的执行。自动编码软件可用来协助完成这项工作的编程。为了培养对于编码过程的理解，监查员和中心人员的培训应促进可以在自动编码的格式中对 AE 数据的获取。培训应包括以下指南：

- 避免使用形容词作为初始的单词（例如，“渗出的伤口”可能被编码为“渗出”，“微弱的皮疹”可能被编码为“晕厥”）。
- 避免在 AE 名称中使用符号和缩写，因为它们可被不同地解释。
- 避免在 AE 名称中包含严重程度（例如，“严重头痛”在 AE 文本中不能自动编码；严重程度应记录在严重性字段，而不是 AE 名称中）。
- 确保该 AE 名称具有临床意义（例如，“弹跳床”和“感觉奇怪”难以解释）。
- 确保 AE 名称具有一个明确的含义（例如，“冷”可以被解释为“寒颤”或“流感症状”）。

当最终编码需要判断时，在数据库中编码可能会对数据库的管理增加不必要的复杂性。如果一个自动编码已经在数据库内完成，在数据库被锁定后，医学判断发现默认的方式不能准确的反应医学情况，数据库将不得不被解锁。在一个单独的文件中进行自动编码

（例如，一个 AE 分析文件）提供反映数据库锁定后医疗判断变化，如果认为是必不可少的话。然而，这种实践又有对分析文件稽查痕迹的需求。

硬编码

硬编码或临床数据库外部编码，通常是一种危险的实践。对 AEs 编码来说，硬编码通常用来引入一种标准词典没有提供的医学判断。如事件“奇怪的感觉”被报告，且研究中心没有可用的附加信息，医学监查员可能得到对事件的编码有帮助的信息，可以通过硬编码插入到 AE 分析文件中。“传递”的文本可以用于 AE 首选术语和身体系统硬编码。按照惯例，很多申办者使用引号来表明逐字文本是通过程序传输给首选术语字段的。任何对硬编码的使用需要仔细的文档记录。

组合与拆分

编码可分为“组合”和“拆分”。没有普遍接受的方法用于处理多于一个事件的 AE 名称。“手和手臂刺痛”被一些编码员作为一个单独的事件，而其他编码员认为是两个事件。然而，决定组合或拆分 AE 名称对后期是有影响的。

当两个事件在同一文本字段（例如，“消化不良和腹泻”）被报告，并且由数据管理员拆分，而不是由研究中心拆分，可能导致在数据库内的一致。当数据管理员把文本拆分成两个或更多的事件，关联的数据项通常被重复（或复制）。例如，如果一个药物用于治疗该 AE，CRF 的合并用药页显示一个事件作为用药原因（例如，“消化不良”），拆分成两个事件后将导致有治疗措施的事件没有治疗措施记录。

医学判断也可能被数据管理员无意引入数据库中。如果该复合事件的严重性记录为“重度”，则 AE 的重复定语把“重度”归于到另一事件（或多个事件）。然而，这个结果可能无法反映医生对于那个特定的 AE 组成的判定。

AE 的编码对一个产品的安全性数据的分析和解释有显著影响。将编码视为一个文书功能的工作是无知的和有风险的。随着世界趋向于完全执行 MedDRA，编码的角色将对安全性数据的解释产生更大的影响。

采集、管理和报告实验室数据

实验室数据的特征与其他大多数数据有着重要的区别。大多数临床不良事件可以由受试者或医生观察到。然而，胆红素或胆固醇升高的情况通常是无法预测的。例如，即使是在高精度的研究中，知道一个临床化学分析物的时间是不可能的。在抽血的时候，该值是否被升高可以是已知的，但是，当值升高之后是未知的。

实验室数据的特殊性需要在数据管理中得到重视。需要注意的是，确保数据的存储单位清楚地反映了被收集的数值；在许多数据库中，单位和数值是分开的。当各研究的数据综合在一起，确保与单位正确的关联就特别具有挑战性的和重要性。。这种关联可以防止从报告的实验室数据中得出不可靠的结论。

管理实验室数据中最具挑战性的一个方面是数据关联到相应的正常范围内。在数据的采集中，如果数据不以电子方式传输给数据管理员，应引起注意的是，要确保每一个值和相应的正常范围之间的联系。

当正常范围不可用或不能获得，参考范围可能可以使用，参考范围是指源于正常值范围的那些能在研究中适用的或者参考书中获得的范围。然而，使用参考范围代替正常范围的文档必须明确提供给数据库使用者。

实验室数据的标准化的目的通常是为了便于跨研究间数据的合并。标准化技术一般包括数据转化过程：当数值正常时，数据将被转化为一个介于“0”和“1”之间的无单位值；当数值低于其正常范围的下限时，该数值将被转化为小于“0”的无单位值；当数值高于其正常范围的上限时，该数值将被转化为大于“1”的无单位值。

如果判断和选择不是数据显示规划的一部分，那么报告实验室数据可能过度资源密集型。ICH 和 FDA 就如何报告实验室数据已给出了具体指导。

治疗引发的异常值（TEAV）

对于血液学、临床化学、尿液分析或其他实验室检查组合，强烈建议对研究中包含的检查项目，使用对比数据总结和支持列表形式在一页中进行分组（平行研究）总结。这个总结在方向和分析物上，提供了从用药前正常状态到用药后任意时间的异常状态的有价值的纵览。

有临床意义的数值或改变

推荐使用对比数据总结和支持列表。这些文档提供了具有意义的变化或值的分组的详细信息和总结，例如某个检查项目的值为基线值的两倍或三倍，再如，观察到某个检查项目数值增加到了正常范围上限的两倍；又如，一个检查项目的数值的改变超过了正常范围广度。

组平均值和改变

显示平均值和平均值在基线后的变化通常有意义的，在组内可以显示一个检查项目的趋势，在组间可以显示可能与剂量相关的组间的差异或趋势。

交叉表

交叉表通常是 3×3 的表格，显示了治疗前后对比状态（例如，低于正常、正常、高于正常或介于正常与不正常之间）。此类显示忽略了变化幅度。该显示描绘了治疗前种类及治疗后种类的移动及缺乏。

个人数据显示

要对大多数临床试验进行充分报告，需要提供个人数据的表格。当研究规模较大时，个人表格数量可能很多。因此，报告应考虑汇总的实际问题。

分析对象相关的组

与分析对象相关的总结对一些研究或汇总摘要是有价值的。例如，产品若容易引起肝脏损害，应对其涉及到肝功能的分析对象进行详细的检查。对肝功能有关分析对象，准备单独一页的总结可能会有效。该页包括两倍基线值受试者比例、三倍基线值受试者比例、特定变化值受试者的比例或者超过警戒值或毒阈值的受试者病例。

其他数据

安全性数据可具有多种形式，不限于 AE 和实验室数值。特殊检测数据的获得（如心电图，脑电图）需要对来自这些检测的普通数据，格式，精度和特别属性要有理解。

体格检查在临床实验中是很常见的。广义上说，体格检查是筛选手段。如体检时检测到非预期的、显著的异常，通常会进行一个专业测试加以确认。在此种情况下，专业测试数据可信度更高。

在数据采集方面，不提倡采用自由文本注释框。如果注释框被用于医学监查，可能会被遮蔽，方便医学监查员的核查，而文字是不需要计算机化的。如有必要，有效利用研究者的评论日志能确保有价值的文字（通常较少）都被计算机化。

“其他数据”的管理取决于信息的形式。就体检或专业测试而言，允许使用自由文本注释。不损害数据库质量标准的其他管理文本注释的方式也可以采用。

通过使用文字处理，而非数据录入系统，可以将自由文本注释计算机化。这就导致了文本注释是可校对的，而非双密钥的。通过这种方法，自由文本注释可被计算机化并能链接至数据库。而此类文本注释并非数据库的一部分。其结果能较好地保持数据库的质量标准，而自由文本散文的合理标准也得到了应用。

一些申办者使用的方法是编纂，避免了冗长的计算机注释。此方法能使医学合格的个人读取信息，并判定其为相关、不相关或关键。可应用一组代码作为密钥，其中，“0=无评论”、“1=评论+不相关”、“3=评论+相关”及“4=评论+关键”。

严重不良事件数据

监管机构要求必须对一些严重不良事件快速报告。在许多公司，收到严重不良事件报告、将报告计算机化及管理报告，都是由一个由个人组成的专门小组负责的。通常情况下，数据管理组负责计算机化及管理临床试验报告的数据。而专门小组和数据管理组是分开的。

SAE 数据库通常包含各种来源的安全性数据。报告有可能来自临床试验的患者、误用了试验药物并发生不良事件的患者、服用了上市药物的患者或未参加任何试验的患者。此类报告可来自于电话联系并报给申办者的个人、得知上市药物不良事件而报告的人员、医生、文献甚至监管机构。通常，此类报告是单密钥的，而非专业数据管理员密钥，通常也不可被质疑。在 SAE 系统中的数据可能是不干净的、不完整的、重复的、零碎的或还存在其他问题。相比之下，报告在 AE 页上的 CRF 临床试验 SAE 报告都经过了严格的数据管理程序，包括润色、质疑及核查以确保其准确性。

通常这两种数据库差别较大，具体表现在其来源、质量水平、用途及客户方面。保存了相关 SAE 报告的 SAE 数据和临床数据库的一致性核查并不总是那么简单的。不同申办者管理这两个数据库的方法也是大相径庭的。

建议临床数据管理调节 SAE 数据库和临床数据库中都获取了的严重不良事件时间的显著差异。这种业务平衡的角度鼓励了这些数据库的用户，使其辨别临床数据库能被质疑及更新，而 SAE 数据库不能被质疑及更新。由于信息更新后，初步的医疗判断随即被改变。因此，一些差异可能存在。

一般安全性数据

美国食品和药物监督管理局的文件草案《核查者指导：开展新产品应用的临床安全性核查和编制核查报告》（1996 年 11 月）为反映安全性数据思想的行业提供了具体指导。

在上述参考文献中，FDA 描述临床领域的概念用于以下系统的审核：

- 心血管
- 胃肠道

- 血液与淋巴
- 代谢和内分泌
- 肌肉骨骼
- 神经
- 呼吸
- 皮肤
- 特殊感觉
- 泌尿生殖
- 其他

在指导文件中，FDA 规定 NDA 应针对每个临床领域并把两个关键问题作为目标：

- 安全性数据用于评价在临床领域的产品适合吗？
- 数据表明有关产品在临床领域有什么影响？

从事安全性数据报告的统计师有必要核查安全性数据，并确保每个临床领域的研究产品的影响，并清楚描述。该研究的设计必须对报告的临床试验的安全性数据加以考虑。在一个多中心研究中，ICH 和 FDA 强烈要求核查中心效应对结果的影响，以确保结果不是由单中心进行或由研究的一小部分支配。

在多中心研究中，中心效应是典型的，而且是一个麻烦。有三种原因促成了中心效应：

- 研究者作为一个独立个人（例如，医生对患者的态度、个人偏见和独特的评价方法）
- 环境（例如，装备、标准操作规程和人员）
- 受试者群体（例如，那些经常光顾医院或诊所、VA 医院、大学医院或国家诊所的人）。

当研究雇佣了一个研究者，他可能是几家医院的工作人员或者当几个医院共用设备并拥有共同的 SOP 或研究使用大量参考，这些属性会影响中心效应的解释。一个多中心的研究的报告数据，需要了解中心之间的变异源和由中心或中心群显示数据的合理性。

推荐标准操作规程

- 不良事件的编码
- 编码词典的维护
- SAE 数据库中的严重 AE 与临床试验数据库之间的一致性核查
- AE 分析文件的管理
- 实验室数据和正常范围的管理
- 编制安全性数据的综合摘要

参考文献

1. *Code of Federal Regulations*, Title 21, Volume 1, Part 312, *IND Regulations*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1997.
2. *Code of Federal Regulations*, Title 21, Volume 1, Part 314, *NDA Regulations*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1997.
3. *Code of Federal Regulations*, Title 21, Volume 1, Part 11, *Electronic Signature Regulations*. Washington, DC: US Government Printing Office; 1997.
4. International Conference on Harmonisation. *Guideline for Good Clinical Practice, E1A: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.
5. International Conference on Harmonisation. *Guideline for Good Clinical Practice, E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.
6. International Conference on Harmonisation. *Guideline for Good Clinical Practice, E2B: Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.
7. International Conference on Harmonisation. *Guideline for Good Clinical Practice, E2C: Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.
8. International Conference on Harmonisation. *Guideline for Good Clinical Practice, E3: Structure and Content of Clinical Study Reports*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.
9. International Conference on Harmonisation. *Guideline for Good Clinical Practice, E4: Dose-Response Information to Support Drug Registration*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.
10. International Conference on Harmonisation. *Guideline for Good Clinical Practice, E5: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign*

Clinical Data. Geneva, Switzerland: Author; 1996.

11. International Conference on Harmonisation. *Guideline for Good Clinical Practice, E6: Good Clinical Practice; Consolidated Guideline*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.

12. International Conference on Harmonisation. *Guideline for Good Clinical Practice, E7: Studies in Support of Special Populations: Geriatrics*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.

13. International Conference on Harmonisation. *Guideline for Good Clinical Practice, E8: General Considerations for Clinical Trials*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.

14. International Conference on Harmonisation. *Guideline for Good Clinical Practice, E9: Statistical Principles for Clinical Trials*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.

15. International Conference on Harmonisation. *Guideline for Good Clinical Practice, E10: Choice of Control Group in Clinical Trials*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.

16. International Conference on Harmonisation. *Guideline for Good Clinical Practice, M1: Standardization of Medical Terminology for Regulatory Purposes*. Geneva, Switzerland: Author; 1996.

扩展阅读

不适用

章节修订历史

发布日期	备注
2000年9月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。

严重不良事件数据一致性核查

2008年1月

摘要

严重不良事件（SAE）数据通常存放在与临床试验数据分离的安全性数据库里，为确保其一致性，必须对两个数据库进行核查以确保一致性。在阐述完成此工作所需的步骤时，本章还论述了与负责安全性问题的团队代表进行合作的重要性，并且要创建合适的文档来记录数据不一致、缺失数据、一致性核查及其他在这一过程中遇到的问题。

简介

严重不良事件（SAE）数据一致性核查包括比对两个数据库之间的关键安全性数据变量。执行数据一致性核查是为了确保在 SAE 数据库和临床数据库里的严重不良事件是一致的。这是一个迭代的过程，要在研究中开展很多次。什么时候进行核查取决于数据接收的频率、安全性更新的时间表以及临时和最终报告的时间安排。

范围

本章适用于那些临床数据库和药物（或设备）安全性 SAE 数据库是两个独立数据库的研究项目。

最低标准

- 创建数据录入和编辑说明，包括删除和变更控制程序。
- 在临床数据库和安全性数据库中标准化 SAE 数据元素的采集。
- 执行事件术语的一致性核查，如果无法完全一致，也让它们尽可能地相似。

最佳实践

- 为要进行数据一致性核查的项目建立时间间隔和机制，来涵盖中期分析或安全性数据报告。通常 SAE 会在一项临床试验结束后仍继续报告。一些公司把信息收集到一个数据库中，而一些公司收集信息到两个独立的数据库中：一个安全性数据库和一个临床数据库。重要的是，要确定一个时间节

点，在这个时间节点后不会再有 SAE 添加到临床数据库中，哪怕安全性数据或安全性数据库被更新。

- 识别需要进行一致性核查的数据项。这可能包括但不限于以下内容：
 - 研究方案
 - 研究者
 - 受试者识别符
 - ❖ 随机号
 - 姓名缩写
 - ❖ 出生日期
 - ❖ 性别
 - ❖ 民族
 - 事件编号
 - 诊断
 - 逐词术语
 - 编码或首选术语
 - 开始日期
 - 解决日期
 - 死亡日期
 - 结果
 - 严重程度
 - 因果关系评价
 - 对研究药物所采取的措施

有时候会用其他域中用的数据项来进行进一步的一致性核查或澄清。

- 在人口学模块，使用的数据项可能包括但不限于：
 - 受试者识别符
 - 体重
 - 出生日期
 - 性别
 - 民族
- 对于停止用药模块，使用的数据项可能包括但不限于：
 - 受试者识别符
 - 停药事件的主要原因
 - 住院的原因
 - 死亡证明上列出的死亡原因
 - 验尸报告
- 对于合并用药模块，使用的数据项可能包括但不限于：
 - 受试者识别符

- 药物名称
- 开始日期
- 停药日期或继续服用
- 适应症
- 可能的话，定制在一致性核查中会使用的数据库字段，使其可以以编程的方式来比对，而不会损害软件或数据库的完整性。即使是少于 100 个事件的以编程的方式来进行一致性核查，都会在时间和质量上更具成本效益。这个过程只需要核查一次，之后只要数据和时间允许就可以不断运行。
- 当要启动一致性核查流程时，临床数据管理（CDM）应确认一致性核查过程中包含的所有数据都已被录入和核查。CDM 要确认所有的数据澄清表都被收回且已应用到临床数据库中，还需要确认已经完成了使用常用词典来对不良事件的逐词术语进行编码。
- 临床数据管理、安全性负责人以及临床操作人员应当建立一个大家都同意的周转时间，用于研究、取回和修正在上一个一致性核查时期里发现的数据不一致。
- 对接受过以数据录入为目的的培训且其职责包括数据录入、修改或核查的人员，赋予其对其中一个数据库（不能是两个一起）的读写权限。对与数据一致性核查相关的人员授予只读权限，这些人员不会直接负责与修改数据相关的工作。系统管理员的权限仅限于负责数据库设置。

流程

- 一些公司维护着两个数据库：一个安全性数据库和一个临床数据库。相反，有一些公司把所有信息收集到一个数据库里。当使用两个数据库时，获取在两个数据库之间已经一致性核查过的 SAE 的信息。
 - 从安全性数据库或数据管理数据库中导出列表，通过对这些列表的直接对比人工核对两个数据库。但是，在一些情况下，两个数据库可以以编程的方式对比，并会列出所有的不一致。无论采取何种方法，发现的不一致需要受过培训的人员人工人工核查。可以使用一些辅助的文档来澄清或证实，比如出院报告、死亡证明或验尸报告。
- 确认来自临床数据库的所有 SAE 都在药物安全性数据库里。应当注意的是，一些来自安全性数据库里的 SAE 可能在所有 CRF 都被收集和录入完成后，才会出现在临床数据库中。
- 记录所有在临床数据库中但未在安全性数据库中的 SAE。这些有可能是没有报告的事件。要把这个发现连同相关的 CRF 复印件转发给负责安全性问题的联系人。
- 调查所有在安全性数据库中却不在临床数据库中的 SAE。

- 如果访视已被 CDM 监查、收集和录入，应向研究中心发送质疑，请求找回缺失的原始事件页。在该访视的数据还没有根据该研究的临床监查指南进行源文件核查前，不要把 SAE 添加到临床数据库中。只有在 CRF 页被监查和收回后，研究中心人员批准更新信息才可接受，并对临床数据库进行更新。
- 探究和解决出现在两个数据库里的 SAE 之间的不一致。
- 根据不一致的性质，在决定一系列解决措施前可能需要咨询医学监查员或其指定人员。
- 一些不一致是可接受的。比如，描述事件的术语有轻微差异无关紧要。还有，开始日期可能会不同，因为不良事件可能逐渐由不严重发展到严重。
- 研究中心授权更新后的 CRF 的在被 CDM 接收后要复制一份给药物安全性小组做评价，且如适用，将其收录在安全性数据库中。CDM 产生质疑来澄清数据不一致，并把它们发送给研究中心来解决。解决后的质疑由研究中心返还给数据管理团队，并由各自的人员将其更新至两个数据库（或其中一个）中。可以通过使用标准的模板来帮助沟通这些更新，比如本章附录 A 的《SAE 数据一致性核查样表》。
- 在数据库锁定前，确认所有的质疑都被正确地响应，并且都已整合到数据库中。应有一个质量控制流程来确保精确且一致地完成上述操作。确保所有预期的 SAE 信息都已收集，并且所有的事件都进行了一致性核查。当一致性核查顺利完成后，应有书面通知。如果安全性数据库在研究结束以后仍然运行，这个书面提示可以帮助避免混淆。
- 最后，如果还是有一些不一致之处不能被解决，应记录在临床数据管理的数据处理报告或类似的文档中。

推荐标准操作规程

- 安全性数据库设置、管理和核查
- 严重不良事件一致性核查工作说明
- 临床数据的编码

参考文献

不适用

扩展阅读

不适用

章节修订历史

发布日期	备注
2002年1月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2008年1月	核查并更新了内容。

附录A: SAE数据一致性核查样表

申办者名称 方案编号 项目工作代码 一致性核查日期

研究者/患者 编号	字段名	不一致描述		所需解决措 施描述	解决者（姓名 缩写、日期）
		药物安全性数据库	临床数据库		

数据库关闭

2013年10月

摘要

研究数据库必须移除权限并正确地关闭来确保结果产生、分析和提交的数据完整性。本章主要介绍了锁定和关闭研究数据库的流程、清单和必备文件，其次讨论了重新打开一个已被锁定的数据库进行的评价和纠错，以及在这个过程中应当处理的重要因素、决定和必须遵循的程序和必须生成的文档核查。

简介

在临床研究的关键点上，为了防止意外和未经授权的数据在分析与报告之前发生变化，数据库锁定和关闭过程是十分必要的。在盲态研究（参加者不知情的研究）中，数据库关闭还需要确保盲性条件不过早或被未经授权的人员破坏。因为数据的完整性和盲态是一项研究成功的关键，所有的临床研究的锁定、解锁和关闭研究数据库都必须有明确且成文的流程。

术语在不同的组织，数据库系统和临床数据管理系统（CDM）中有所不同，尤其是诸如“期中锁定”、“软锁”、“最终锁定”、“数据库冻结”、“数据库关闭”这些术语。就本章而言，以下定义指定了本章用到的某些术语的特定含义。这些术语可能在不同的单位（公司）里会被解释成不同的意思。

- *期中锁定*指的是在研究过程中，在一个特定的时间点上对一个数据集实施“快照”的程序。
- *软锁*指的是在一个受限的访问过程中，CDM 人员为最终的分析确认数据的适用性的程序。
- *最终锁定*（也被称作“冻结”或“硬锁”）指的是删除访问数据库的路径以确保数据不会被进一步修改的程序。最终锁定是数据库关闭的关键步骤，但并不是正确关闭数据库所需的唯一步骤。
- *数据库关闭*指的是用于最终完成数据库作为最终研究成果的程序。

这些术语在临床研究领域并没有十分普遍的定义，因此临床数据管理人员应当确保他们十分清楚地了解这些术语是如何运用的或者他们如何与在其单位（公司）内所使用的术语联系起来的。

范围

本章介绍期中锁、软锁、终锁和数据库关闭程序之间的区别，以及讨论解锁和重新锁定一个数据库的问题。本章也会讨论一个全面的数据库关闭表单的重要性以及提供一个数据库关闭检查清单的样本。

尽管本章所讨论的一些具体内容可能不是CDM人员的直接责任，但数据管理人员必须有一个不间断的需求意识和确保这些工作都能根据他们单位（公司）、监管机构和临床试验质量管理规范的准则和标准来执行。

最低标准

- 建立明确的记录程序，定义所有步骤：数据库锁定、数据库关闭、在数据库关闭后解锁和重锁数据库。
- 清晰地定义所有涉及数据库锁定和关闭程序的工作和职责。
- 在数据库锁定（期中锁、软锁或终锁）或数据库关闭之前，确保所有已定义了的工作和标准的文档都已完成。
- 在数据库终锁时，确保已通知所有的团队成员，允许数据库变化的路径已被删除和记录。

最佳实践

- 明确定义所有与期中锁、软锁、终锁、数据库解锁和最终数据库关闭有关的术语。
- 开发和利用一个数据库关闭表单。
- 维护文档、批准或确认涉及数据库锁定、解锁和关闭程序且需要责任方签字的文件。
- 必要时，在锁定之前，用统计分析和数据核查来设计一个期中锁或软锁程序。这个措施可能会识别出潜在的数据错误，防止在终锁之后还要解锁数据库的需要。

期中锁定与最终锁定的区别

期中锁定会在一个特定的时间点创建一个数据库快照，通常是为了方便在研究完成之前的统计分析、表单、报告工作。在期中锁定的过程中，对将要被分析的数据的访问会被限制，只有特定的人员可以在规定的时间或直到达到规定的标准时才可以访问。这种限制访问的方式降低了意外或未经授权的更改数据的可能性。因为在期中锁定时，一项研究经常仍在进行中，数据库中会不断地产生未解决的质疑。期中锁定经常与某些数据清理活动相连，尽管数据也许不会像在最终锁定时那样被彻底清理。例如，期中锁定时的数据清理活动也许会局限于影响安全性和有效性的关键性数据期中锁期中锁期中锁期中锁。最终锁

定只在研究的最后环节进行，而且是在整项研究收尾环节的初始步骤之一。一旦终锁开始运行，就再也不能对数据进行更改，并且只有那些负责关闭、交付和归档数据库的人员才可以访问数据库。在准备终锁时，可以执行多个期中锁定，让那些新获取的或是更新的信息在终锁前及时并入数据库内。在执行终锁前，所有数据质疑都已得到解决，所有的医学编码都已完成且被批准，所有的外部数据一致性核对都已完成且批准。有些组织机构也许会在终锁之前再执行一个软锁定，以确保终锁所需要的所有活动都已全部执行。如果遇到终锁完成之后又不得不解锁数据库的情况，数据库解锁标准和程序通常会变得比软锁或期中锁的标准和程序更加严格。

数据库锁定的最低要求

在数据库锁定之前，数据管理员应当先确认已根据已有的程序和质量标准来完成以下工作。

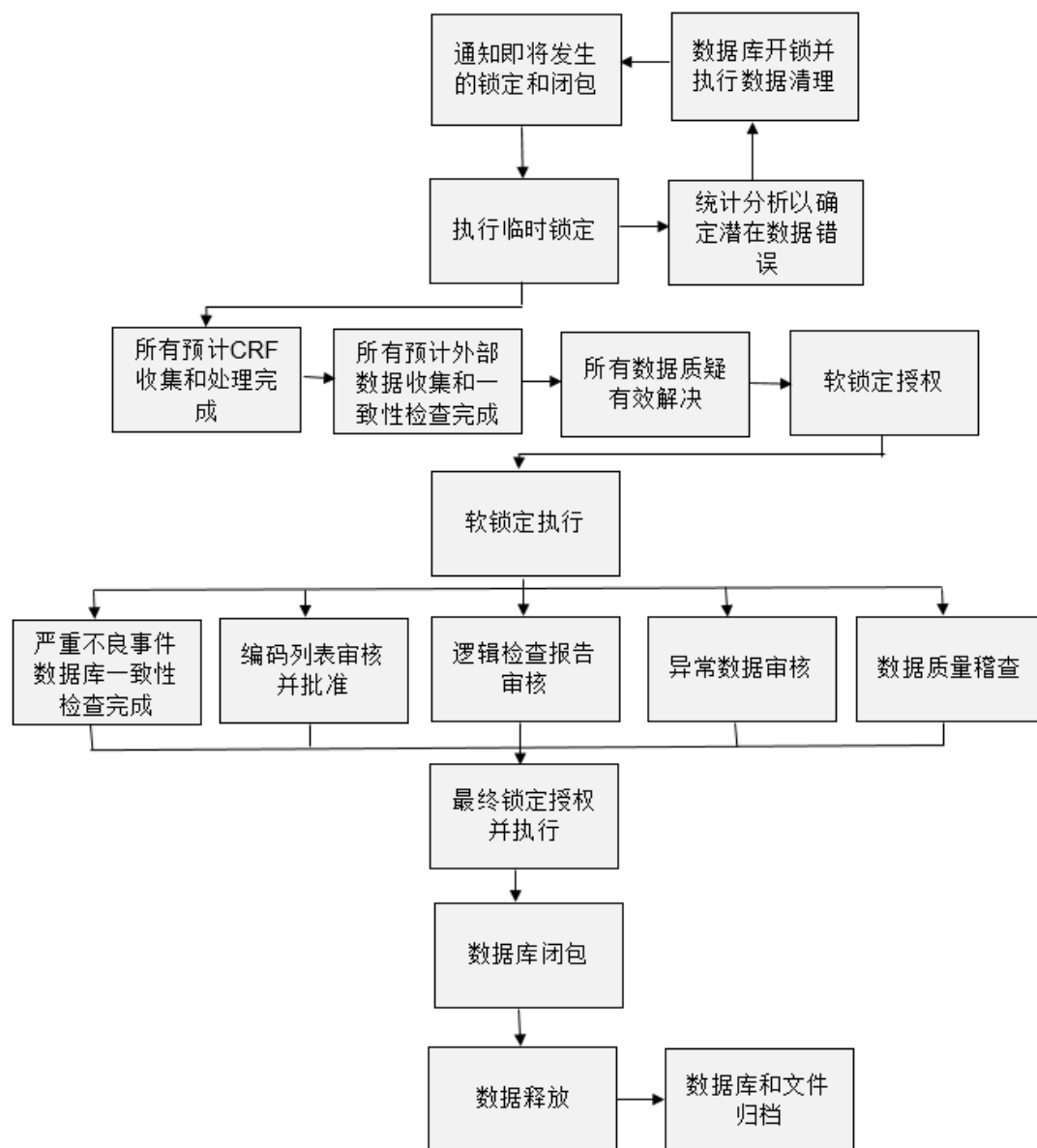
- 对于任何数据库锁定来说，在项目开始之前，定义并记录负责执行各种数据库锁定工作的人员。任何这些人员后续的变化都应记录下来。关于职责矩阵的更多信息，请参阅 GCDMP 的“临床数据管理员的项目管理”章节。
- 当期中锁或终锁发生时，事先通知相关的利益相关者和研究团队成员，然后继续跟进且通知新的进展。
- 在终锁时，确保已接收所有可用的数据，且这些数据已经过处理和来源确认（纸质研究）或者由主要研究者电子签署过（EDC 研究）。在期中锁时，数据处理和来源确认的程度也许不会保持与终锁时同一水平。
- 在终锁时，确保所有的问题都已解决。在期中锁时，尽管应尽最大努力来解决任何潜在的可能影响临时分析的关键的问题，所有的问题不必都得到解决。
- 在终锁时，确保已接收所有预期外部数据（比如，电子实验室数据、交互式语音应答系统、电子患者报告结果、心电图等），完成并与研究数据库做一致性核查。期中锁可以使用不完整的外部数据进行，但需进行已有数据的一致性核查。
- 如果设立了独立的严重不良事件数据库，它应当与研究数据库进行一致性核查。
- 应核查编码列表（比如不良事件、合并用药等）的完整性和一致性，同时在有条件时，由医学监查和安全性监管团队批准。
- 确保逻辑和一致性核查输出的最后核查和数据列表/患者文件都已完成。
- 确保明显数据异常的最后核查都已完成。
- 核查数据的质量并记录相应的错误率。在很多单位（公司）中，核查可以由一个独立的质量保证部门来执行。关于数据质量的更多信息，请参阅 GCDMP 的“数据质量保证”章节。

- 每一个数据库锁定都应遵循书面的批准流程，由相关研究人员（比如数据管理员、生物统计师、监查代表和临床/科学代表）批准。只有经过必要的审批后，才可以删除编辑数据库（“编辑权限”）的功能。此外，编辑权限移除的日期也应记录下来。
- 对于任何数据库锁定，所有的文件都要依据标准操作规程进行更新和存储。

数据库关闭过程

在关闭一个数据库之前，数据库锁定必须完成且记录，包括那些在特定时间点移除访问权限的文件。在执行锁定之前，为数据库关闭做准备时，必须遵循明确规定的程序以确保能接收和处理所有的数据。所有的数据都必须达到一个可接受的质量水平，而且必须通知到所有相关的研究人员和利益相关者或征求他们的同意，再执行锁定。除了为执行锁定准备的工作外，所有数据库关闭的文件都应根据标准化操作规程更新和存储。图1显示了数据库关闭的主要流程范例。

图1： 数据库关闭流程范例



数据库关闭检查清单

每一项研究都应配备一份数据库关闭检查清单，这份检查清单必须紧跟程序的每一步，以确保所有需要的工作都已执行。检查清单上的每一项工作都应注明谁负责这项工作、完成的日期、负责的个人的签名或缩写，以确保该项工作圆满地完成。图2是一份数据库检查清单范例。

图2：数据库关闭检查清单范例

工作	负责的角色	完成日期	签名
通知研究团队和及利益相关者数据库锁定/关闭			
所有适用CRF/数据收集、录入			

和原始数据核查完成			
所有外部数据收集和一致性核查完成			
所有数据质疑有效解决			
最终数据库锁定批准并执行			
严重不良事件数据库一致性核查完成			
编码列表核查和批准			
完成最终逻辑核查报告核查			
完成最终数据列表和患者文件核查			
完成最终异常数据统计核查			
完成数据质量稽查			
数据库释放授权			
数据库释放完成			
数据库归档			
所有数据库锁定和关闭文件完成			

虽然数据库关闭核查表上的一些要素应当是相对比较普遍的，而其他的要素可能对单位（公司）、研究、CDMS或数据库来说就是十分特定的。在创建这个核查表时，应查询以下文件或咨询相关人员来确定核查表上使用的条目。

- 单位（公司）的标准操作规程
- CDMS 或数据库的软件平台要求
- 方案要求
- 数据管理计划要求
- 临床、生物统计、编程和质量保证人员的建议

数据库锁定和关闭文档

所有的数据库锁定和关闭都应清楚地记录，包括所有开始锁定或关闭的步骤。这个文件应当包括所有期中锁的原因、已签名的数据库关闭核查表和包括锁定和关闭文档所有工作的文档（例如最终数据的接收、SAE数据库一致性核查文件等）。对于大多数只是数据库锁定或关闭的一部分的单个工作，文档内容应包括负责的研究团队成员完成的日期及签名或缩写。有一些单位（公司）可能会将数据库关闭文档和数据质量核查结果归档到一起，但是其他单位（公司）会单独记录数据质量结果。

最终数据库释放

数据库在文件都已签名和得到授权后，就准备释放了。数据库释放的详情在不同单位（公司）间有很大的不同，尤其是在CRO（合同研究组织）和申办者之间。比如，一个CRO可能会给申办者直接释放数据库，然而申办者可能将这个数据库释放给单位（公司）的一

个单独部门。不管这个数据库是面向哪一个实体发布的，这次释放只需要授权一方的签署或认证。

如果一项研究是盲法研究，那么在数据揭盲之前，这个数据库的释放通常是十分必要的。尽管这些数据在数据统计分析前必须被揭盲，过早揭盲可能会对研究整体的成功构成风险。由于过早揭盲数据造成的巨大风险，保存的最终数据库发布的授权文件无疑对这项盲态研究显得尤为至关重要。书面授权也随之优先于揭盲这一步。在某些情况下，CDMS中的尚未揭盲的数据是在数据库锁定和释放之前进行的。然而，在这些情况下，揭盲数据的书面授权仍是非常关键的一步。

EDC和纸质数据收集的区别

尽管EDC（电子数据采集系统）和PDC（纸质数据收集系统）在数据库锁定和关闭的步骤上有一些不同，但这些不同往往是针对EDC系统的。在EDC研究中，CDM应当确保主要研究者的电子签名符合21 CFR 11部分的要求，主要规定FDA电子签名方面的要求。EDC与PDC在源文件的核查程序方面也十分不同。EDC系统中，数据库关闭且彻底删除访问权限后，数据库进入锁定阶段，访问数据库被限制为“只读”方式。关于EDC和PDC之间区别的更多信息，请参阅GCDMP的“电子数据采集 - 概念和研究启动”、“电子数据采集 - 研究实施”和“电子数据采集 - 研究收尾”章节。

数据库解锁/重锁

理想情况下，最终锁定应当是事实上的最终，而随后的解锁是不应存在的。然而，特定情况下需要在最终锁定之后暂时解锁数据库。在解锁数据库的请求得到授权之前，在组织机构中应当有相应的管理活动，仔细审核提交的解锁数据库的理由而确认解锁数据库。

每当需要解锁之前已锁定的数据库时，应当在解锁开始前拿到记录的授权。在决定解锁一个数据库前，必须做一个彻底的评价。为了确保解锁时只对已授权人员恢复访问权限，必须按照规定的政策和程序来执行工作。尽管并不鼓励这种解锁行为，但当数据库被锁定时，在稽查轨迹中必须注意并发现任何数据的改变。

尽管一直不鼓励解锁这个程序，在终锁发生后解锁一个数据库的现象仍经常出现，因此组织机构应当采取适当策略来管理解锁的细节。这些策略应当明确地定义终锁之后解锁的原因、解锁或重锁应遵循的操作流程、解锁到重锁期间所要遵循的操作流程。这些过程应包括研究团队的通知、对发生的这些修改的清晰定义、修改实施的日期、将重新获得访问数据库权限的特定人员以及确保只发生预期变化而不改变其他信息所需要的步骤。重锁数据库应当遵循与首次锁定相同的或相似的告知和批准过程。

应当注意的是，并不是终锁后发现的所有错误都必须在数据库本身里得到更正。大部分大型临床数据库并不是完全没有错误的。当这个数据错误与安全性或有效性参数有关，且有可能影响到统计分析和研究结论时，这个数据库才能解锁。有一些错误可能会被记录在数据统计或临床报告中。有些单位（公司）可能会编制一个数据库错误日志，罗列出每一个错误，以及采取的行动、不解锁数据库来纠正错误的理由和决策者。不管一个单位（公司）采用的具体策略是什么，都应当执行预先设定的过程来确定这些错误会如何得到解决和记录。

推荐标准操作规程

- 数据库期中锁
- 数据库终锁
- 数据库解锁/重锁
- 数据库关闭
- 变更控制/错误

参考文献

17. *Code of Federal Regulation, Title 21, Volume 1, Part 11: Electronic Records, Electronic Signatures*. Washington, DC: Government Printing Office; 1998.
18. Prokscha S. *Practical Guide to Clinical Data Management*. New York, NY: CRC Press, 2007:75-88.

扩展阅读

本章使用的术语可查阅《临床数据质量管理规范术语表》。

章节修订历史

发布日期	备注
2000年9月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2013年10月	修改了内容、格式、语法和语义，并增加了数据库关闭流程图范例及核查表范例。

此页无正文。

临床数据归档

2008年6月

摘要

为了满足行业指南和法规的要求，临床数据管理员必须确保临床试验中收集的数据被妥善地保存。本章概述了必须遵守的法规，讨论了如何满足法规要求，并特别关注了如何适当地处理临床试验中收集的电子数据。本章回顾了临床数据归档的各个组成元素，并讨论了正确使用开放的电子数据格式（比如XML和SAS®）的技术要求，重点强调了如何确保数据的长期可用性。

简介

临床数据归档包括计划、实施和维护文档或电子记录的储存库，这些文档包括临床信息、支持文件以及对临床试验的任何解读。

范围

本章概述了如何帮助数据管理员与项目团队和其他相关的部门协同开发归档策略。本章包括与临床数据归档密切相关的详细的法规要求，描述了归档的组成元素以及用来支持归档的数据格式信息。本章主要关注数据管理团队职责范围内的项目归档操作。

最低标准

- 临床数据归档应当包括一个集中的目录。
- 应当在运行中的临床数据管理系统的每一次重大更新之后，测试临床数据档案的电子记录的可获得性。
- 对于使用纸质病例报告表（CRF）的研究，带有签名和日期的原始完整CRF，以及CRF修正的原始文档记录，都应保存在申办者的文件中或是保存在外部的档案管理机构中。
- 临床数据的档案应在合理的时间范围内能检索到。
- 对于每一项研究，应有文档说明使用的硬件和软件及其版本。

最佳实践

- 一切临床数据、元数据、管理数据和参考数据都应使用符合行业标准的开放系统格式来保存，比如CDISC的操作数据模型（ODM）。

- 电子数据库应当把所有的研究要素都连接起来，包括临床数据、以便携式文件格式（PDF）保存的 CRF 截图、程序文档、验证记录以及法规文档。
- 稽查轨迹应当以开放文件格式存放在安全的系统位置。
- 用于收集或管理临床数据的应用程序中所涉及的一切用户和系统文档副本应当保存在团队资料库或档案设施里。
- 描述元数据以及元数据核查的报告，包括数据结构、逻辑核查描述、电子数据载入规范，都应存放在临床数据档案中。
- 系统安全报告，包括用户列表、访问权限、授权日期，都应打印和归档或扫描。
- 档案应当包括所有逻辑核查的程序代码、功能和子程序，以及版本控制信息和核查文档的副本。
- 纸质 CRF 应当被扫描并创建索引。如果使用的是电子数据采集（EDC）系统，所有的录入界面都应使用容易读取的格式归档，比如 PDF。
- 明确外部数据管理供应商的档案管理职责。项目申办者应当确保与供应商签订的所有合同中都应包括关于归档的内容。

背景

ICH-GCP¹ 明确要求必须在最后一次向监管机构提交数据后或在中止医疗器械开发后的两年内保留临床试验中收集的数据。为满足这个要求，以及确保申办者能够在研究结束若干年之后响应有关临床数据的质疑，对数据和相关记录进行归档处理是非常重要的。

历史上，长期保存临床数据的最常见做法是把最终的数据从临床数据管理系统中提取出来，放到 SAS®数据集中。当今，SAS®数据集依然是临床数据归档的重要组成部分；但是，近年来利用电子手段向监管机构提交数据的情况越来越多，临床数据归档的要求也随之发生了变化。现在，作为向监管机构提交的电子数据的一部分，临床记录必须遵守于 1997 年发布的 21 CFR 11 部分²。这一部分规范了关于电子记录核查和稽查的具体要求。除此之外，美国食品和药物监督管理局（FDA）的《行业指南：临床研究中使用的计算机化系统》^{3,4} 定义了数据归档的要求。该指南发布于 1999 年，于 2007 年进行了更新。为了全面满足相关法规和指南的要求，需要建立详尽的归档策略。

法规和指南

21 CFR 11 部分的基本原则并未涉及关于数据保留或数据归档的具体要求。但是，FDA 明确表示该指南用于补充法规以及 ICH GCP 的要求，适用于直接或间接向监管机构提交的电子数据记录。

指南中特地提及归档和记录保留的内容包括：

- 《行业指南：临床研究中使用的计算机化系统》（CSUCI）^{3,4}由FDA发布于1999年并于2007年5月更新。这个文档要求保留收集和管理电子记录的系统环境。
- ICH《临床试验质量管理规范》¹（第5节 申办者要求）提出了关于记录保留的要求。

在电子数据处理领域，相关法规指南不断更新发展。在最终确定临床数据归档设计之前，有必要咨询单位（公司）内部法务专家，确保设计与单位（公司）的管理政策相一致。

归档的内容

要成功地再现一项临床试验，稽查员不仅需要查看临床数据，还必须查看获得和管理这些数据的方式。临床数据归档中应包括的信息类型总结在表1中。

表1

归档要素	要求
临床数据	试验中收集的全部数据，包括CRF数据和外部数据（比如，电子提交的实验室数据或患者日记数据）。
外部数据*	对于外部收集并上传至临床数据管理系统（CDMS）中的数据，归档时应包括所有上传文件、上传技术参数以及质量控制文件。
数据库元数据	记录关于临床数据结构的信息，比如带注释的CRF。带注释的CRF会记录数据库表、属性名称、表格、访视及其他内容。它还包括编码列表以及录入界面的截图（PDF格式）。
编码词典	如果使用公司的词典或同义词表自动编码数据，应包括所用词典相应版本的副本。
实验室参考范围	如果在研究的进行过程中，实验室数据参考范围有多个版本，档案中应涵盖每一版本。同时应记录参考范围的使用和处理过程。
稽查轨迹	把稽查轨迹以只读方式收入研究档案中至关重要。
逻辑核查、导出数据和变更控制的列表	以项目列表文件或项目定义报告的形式提供逻辑核查定义和导出数据变更控制。
不一致管理日志，数据处理指南	记录通过逻辑核查未能更正的数据不一致，以及在项目进行是如何处理不一致数据的。
质疑	保存所有的质疑、质疑响应和质疑解决情况的副本。纸质质疑应加以扫描并创建索引。
程序代码	数据质量核查程序的程序代码、数据导出、统计分析以及程序说明文档都应保存在档案中。理想情况下，这些文档应当在线保存并创建索引（或超链接）。
PDF格式的CRF图像	对于纸质研究，通常可以通过扫描表格并转换到PDF格式来获得CRF图像。对于EDC研究，通过EDC系统创建电子表格的PDF图像。
数据管理计划	以PDF格式或是微软Word和Power Point文档纸质版格式保存的数据

(DMP)	管理计划。DMP可能会包括上述内容。
研究核查文档	内容同GCDMP中有关系统核查的章节。此文档可以是纸质或电子表格。
临床文档/备忘录	保存质量控制、数据库锁定/冻结、严重不良事件核查以及人员列表情况的文档备份。

*对于外部管理、上传至内部系统进行集成、核查等操作的数据，仅需保存记录真实数据以及内部是如何对数据进行管理的。如使用外部供应商，供应商有责任归档反映数据是如何在供应商系统里管理的记录信息。申办者负责确保提供试验数据的供应商遵守法规要求进行操作。因此，申办者应确保与供应商签署的每一份合同里都涉及归档内容。归档内容应符合申办者和法规的要求。

技术要求

面对专有应用程序、工具和平台设计长期可获取的临床数据档案是一个很大的挑战。设计应听取所有团队成员的意见，确保档案满足部门、公司和法规要求。无论是使用纸质工具的还是电子工具的临床试验，设计完善的归档方案应当满足法规对长期可获取性的要求。正因如此，理想的临床数据档案应当合乎标准，采用开放系统。

表 2 描述了临床研究归档常用的开放格式。没有哪种格式适用于所有情况。鉴于一组档案通常包括多种不同类型的信息，它很有可能会采用多种格式。应依据日后对信息的使用情况，为每种信息类型选择格式。

表2

格式	描述	优点	缺点
逗号分隔值 (CSV)	使用逗号作为字段分隔符的纯ASCII文本。CSV文档可以通过文本编辑器、文字处理软件和制表软件（例如，微软Excel等）来编辑。	操作简单，可以轻松导入到大多数数据库中。	需要分开处理元数据、管理数据和稽查轨迹。
XML	可扩展标记语言。XML是独立于供应商，基于ASCII的技术。用于不同系统之间的结构化信息的传输。构成CDISC操作数据模型的基础。	适用于临床试验的理想开放格式。XML可以在一个文件里涵盖结构化的元数据、管理数据和临床数据。	很多数据管理员和IT人员对XML不熟悉。
SAS®传输文件	由SAS®公司提供的开源格式。通常用于向FDA提交数据。可以通过SAS Viewer阅读	数据管理员和法规专员对其很熟悉。适用于SAS数据分析工具。	专有格式。变量名称命名受限。需要分开处理元数据、稽查轨迹和管理数据。

	器来阅读。SAS网站提供阅读器免费下载。		
Adobe® PDF	Adobe系统公司提供的产品，广泛使用的文本文件传输格式。向FDA传输信息的默认格式。可以通过Acrobat Reader来阅读。Adobe®网站提供阅读器免费下载。	很多应用程序将PDF文件作为可选的输出格式。阅读器是免费的。	EDC系统输出的预定义的PDF文件，可能不符合申办者的标准或者缺少灵活性。

为实现数据的长期可获取性，选择数据格式时仅使用基于 ASCII 的格式或是使用开放格式（比如 SAS®）传输文件。原始数据管理或数据收集系统所采用的格式可能会进一步影响（档案文件）格式的选择。

临床试验机构的归档

CRF 法规以及 ICH GCP 指南要求临床试验机构在数据保留周期里，保留临床数据的副本。对于纸质研究，机构保留纸质记录的副本。对于 EDC 研究，需要制定计划确保满足指南要求。很多 EDC 供应商会提供试验过程中研究中心收集的所有电子病例报告表（eCRF）的 PDF 副本。临床数据管理员（CDM）可能要在此过程中提供帮助。如果公司使用内部开发的 EDC，则数据管理员负责在把文件发给临床试验机构之前，确保 PDF 副本的质量。

推荐标准操作规程

- 研究归档程序
- 文档归档程序

参考文献

1. International Conference on Harmonisation. Good Clinical Practice. *Federal Register*: 1997.
2. *Code of Federal Regulations*, Title 21, Volume 1, Part 11. Food and Drug Administration. US Government Printing Office, 1998.
3. *Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; April 1999.

4. *Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; May 2007.

扩展阅读

The Data Archiving Challenge. Clinical Data Interchange Standards Consortium; May 2000.

Paul Bleicher. Diamonds May Be Forever, But Data? *Applied Clinical Trials*; February 2002

CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) Web site,
Available at: <http://www.cdisc.org/>. Accessed on November 28, 2007.

章节修订历史

发布日期	备注
2003年9月	初次发布。
2007年5月	修改了格式、语法和语义。章节实质内容未修改。
2008年6月	修改了内容、格式、语法和语义。

此页无正文。

术语表

2013年10月

《临床数据质量管理规范》采用ICH指南定义的术语。除非特别说明，均选自ICH E6定义。¹

(ASQ) 指源于美国质量协会的定义。

A

access control

访问控制

定义对物理空间或电子来源信息可及性的政策或程序。政策通常包括稽查轨迹的概念，无论纸质（如签名日志）或电子研究。

adverse drug reaction (ADR)

药物不良反应

指对于仍处于上市前临床研究的一种新医药产品或其新用法（尤其在其治疗剂量尚未建立以前），所有与药物任何剂量有关的有害或非预期反应，均应视为药物不良反应。药物不良反应一词意为一种医药产品与一种不良事件之间存在因果关系或至少有一种合理的存在这种关系的可能，即不能排除这种关系。对于已上市的医药产品，药物不良反应是指用正常成人剂量作预防、诊断及治疗疾病或调节人体生理功能时发生的有害或非预期药物反应（参见《ICH临床安全性数据管理指南：快速报告的定义及标准》²）。

adverse event (AE)

不良事件

任何发生于使用了一种药物的患者或临床研究受试者的但与此种治疗不一定有因果关系的异常医学事件均称为不良事件。因此，一个不良事件可以是任何无益或非预期的但在时间上可与医药（研究）产品的应用有联系的体征（包括一种异常实验室结果）、症状或疾病，而不论与该医药（研究）产品是否相关（参见《ICH临床安全性数据管理指南：快速报告的定义及标准》²）。

amendment (to the protocol)

修订（方案）

参见**方案修订**。

analysis dataset

分析数据集

最终数据集，包括衍生项且不包括冗余的数据点，用于完成安全性评价、有效性评价、递交监管机构或其他核查所要求的分析。可由一个或多个数据文件组成。

analysis file

分析文件

在GCDMP中同于分析数据集。

annotated CRF

注释CRF

是指将收集项目的名称映射到相应的数据库表、变量项名称、表格、随访和任何其它对象的文件，用于正确分析临床试验中所收集的数据。注释收集文件是必须的，以便任何人都能够理解所分析变量的来源。

applicable regulatory requirement(s)

适用的法规要求

指任何阐述研究产品临床试验操作的法律、法规。

Application Service provider (ASP)

应用服务提供商

应用服务提供商是指通过网络给客户、管理和分发基于软件服务的供应商。

approval (in relation to institutional review boards)

批准（涉及伦理审查委员会）

指伦理审查委员会做出的肯定决定，即一项临床试验已被审查且可以在伦理审查委员会、临床研究中心、GCP和现行管理法规的约束下在研究中心所在处进行。

audit

稽查

指对试验相关活动及文件进行的系统和独立的核查，以确定被评价试验相关活动是否被执行和试验数据是否按照试验方案、SOP、GCP及现行管理法规被记录、分析和准确报告。

audit certificate

稽查证书

指由稽查员确认稽查已完成的声明。

audit report

稽查报告

指由申办者的稽查员提供的对稽查结果的书面评价。

audit trail

核查轨迹

指允许重构事件过程的文件记录。

B

batch job

成批作业

在电子系统中运行的一系列过程，执行特定作业，比如数据核查、质疑的生成、外部数据上传或实验室参考值范围的标准化。

biologics

生物制品

医学中使用的生物制品（如疫苗或血清）。

blinding/masking

设盲

指使参与试验的单方或多方对治疗分配保持未知的程序。单盲通常是指受试者对试验治疗未知；而双盲是指受试者、研究者、监查员，甚至在某些研究中数据分析员对治疗分配均保持未知。

C

case report form (CRF)

病例报告表

指印刷的、光学的或电子文件，用来记录试验方案所要求必须向申办者报告的每位受试者的全部试验资料。

CDISC

指**临床数据交换标准协会**。

central lab

中心实验室

指临床试验的签约供应商，负责检测从受试者那里收集的样本，并提供实验

室检测结果或其它医学分析（如心电图结果、病理结果）给申办者。参考“实验室数据处理”章节。

change control

变更控制

定义如何处理计算机系统的任何部分有计划的变更的程序，以维持对系统必要功能的依从性。该程序确保应用于系统的变更不会意外的影响系统的功能或任何其它计算机系统。该程序还应当定义如何防范和管理对系统的非预期更改。

checklist

核查表

（ASQ）用来确保所有重要步骤或操作都被执行的一种工具。核查表包括一些重要或相关的项目及情形。通常容易和检查表及数据表混淆。

CLIA

见**临床试验室改进修正案**。

Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)

临床试验室改进修正案

美国国会于1988年通过了《临床试验室改进修正案》，为所有的实验室检测建立了质量标准，确保实验室检测结果的准确性、可靠性和及时性，而不论检测是在哪里进行的。更多信息，请参阅

www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/。

clinical trial/study

临床试验/研究

指任何涉及人类受试者的试图发现或证实试验用药物临床、药理和/或其他药效学方面的作用和/或确定试验用药物的不良事件和/或确定试验用药物的安全性和/或有效性而对其吸收、分布、代谢及排泄进行的研究。临床试验和临床研究为同义词。

clinical trial/study report

临床试验/研究报告

指一份对涉及任何治疗、预防或诊断药物在人类受试者中所进行的试验或研究的书面描述，它将临床和统计的描述、表达及分析完整地总结为一份报告。（参见《ICH指南：临床研究报告的结构与内容》³）。

code libraries

代码库

经确认的程序逻辑库，在逻辑核查的编程过程中能被使用，或指在收集、核查或分析临床试验数据时使用的其他程序。

common causes

常见原因

（ASQ） 试验过程中内在变异的原因，它们影响试验的每个结果和参加试验的每个人。参见**特殊原因**。

comparator (product)

对照品（产品）

指在临床试验中用做参照对比的一种研究型或已上市的产品（例如，活性对照）或安慰剂。

compliance (in relation to trials)

依从性（涉及试验）

指对所有与试验有关的要求、GCP及现行管理法规的遵从。

composite endpoint

复合终点

设计方案用以评价的综合结局指标，基于不止一个普通的终点，比如心肌梗死加上反复干预。

compound

化合物

含有潜在药理活性的化学分子。

confidentiality

保密

指防止将申办者的专有信息或受试者的身份泄漏给其他未被授权的人。

conformance

一致性

（ASQ）一份肯定地说明或判断有关产品或服务已符合相关质量标准、合同或法规要求的文件。

contract

合同

指一份由参与试验的双方或多方签署并注明日期的、规定了各方在工作、责任和财务（如适用）方面的代表权、分工等安排的书面协议。试验方案可以作为合同的基础。

coordinating committee

协调委员会

指由申办者组建的协调执行一项多中心试验的委员会。

coordinating investigator

协调研究者

指被指定负责协调参加一项多中心试验的各中心研究者工作的一名研究者。

contract research organization (CRO)

合同研究组织 (CRO)

指由申办者签约授权可行使一项或多项与申办者试验有关的职责及职能的个人或组织（商业性、学术性的或其他组织）。

control chart

控制图

（ASQ）一张含有上下控制线的图表，表上是一系列样本或子群的统计测量的点值。图表经常显示中心线，对照两边的控制线以帮助检测点值的趋势。

corrective action (CA)

纠正措施

（ASQ）用来减少或消除特定问题的工具。

CS

Clinically Significant

具有临床显著意义。

D

data cleaning

数据清理

收集、审阅以及确认对临床数据的修改的过程，以便提交给统计分析的数据是完整、准确的，并与其它数据点一致。

data module

数据模块

一种数据的类别，如CRF。

database backup

数据库备份

所有电子数据和元数据的复制拷贝，以便在系统故障或数据损坏时能够得以恢复。

database lock

数据库锁定

当所有临床试验数据已被审核、质疑和问题都得到解决，并且数据库不会以任何方式进行改变时，数据库可以进行锁库。数据库锁定过程中，数据库权限限制为只读。

Development/test environment

开发/测试环境

在产品发布前，用于研究构建和测试的计算机系统实例。定义好的质量规程和文档允许从一个实例到另一个实例的程序代码转换。

device

设备

I. 数据收集方式例，如纸质CRF、个人数字助理或医疗器械。II. 仪器、设备、工具、机器、设备、种植体、体外试剂或其他类似或相关的物品，包括官方国家处方集或美国药典及其任何补充文件所认可的其中的一个组成部分或附件：拟用于诊断疾病或其他病症，或人或其他动物疾病的治愈、缓解、治疗或预防或意图影响人或其他动物身体的结构或功能，但在人或其他动物身上不通过化学作用实现其主要目的，而且也不依赖于代谢实现任何其主要目的。

direct access

直接访问

指允许对那些对于临床试验评价有重要意义的任何记录和报告进行直接核查、分析、证实和复制。任何进行直接访问的一方（例如：国内外监管机构、申办者的监查员和稽查员），均应根据现行管理法规采取合理的预防措施来确保受试者身份和申办者的专有信息不被泄露。

disaster recovery plan

灾难恢复计划

灾难恢复计划是一个有关在灾难发生之前、之中和之后所采取的一致行动的全面声明。该计划应被记录和测试，以确保在灾难发生时，操作的连续性以及关键资源的可获得性。（www.drj.com）

discrepancy

不一致

数据库锁定前必须解决的临床试验中所收集到的2个或多个数据点之间的不一致。

documentation

文件记录

指所有描述或记录试验的方法、实施和/或结果以及影响试验的因素及所采取的任何形式的记录（包括但不限于书面、电、磁、光学记录，以及扫描、X线和光电图）。

double data entry

双重数据录入

对于采用纸张收集介质的研究，有意两次录入临床数据的过程。两次录入独立完成。这样做的目的是为了确保录入电子系统的数据没有转录错误。

E

e-CRF

电子病例报告表

电子病例报告表的缩写。一种可稽查的电子记录，按照临床试验方案的要求，记录每位受试者的信息报告给申办者。参见**病例报告表**。

edits- hard and soft edit

编辑 - 硬编辑和软编辑

程序化的或是人工的对一个临床数据库的确认，目的是确保有一个高质量的最终分析数据集。硬编辑指的是需要改动或录入数据以解决问题的确认，而软编辑则还接受对现有数据的确认。

EHR

电子健康档案。

electronic record

电子记录

电子记录是指文本、图形、数据、音频的任何组合或其它由计算机系统创建、修改、维护、归档、检索或分发的电子格式显示的信息。

electronic signature

电子签名

电子签名是指个人执行、采用或授权的由任何符号或一系列符号汇编的计算机数据，具有等同于个人的手写签名的法律约束力。

electronic submission

电子提交

用于递交的必需文档集，以可接受的电子格式代替纸质文件，提交给监管机构用以审批。

EMR

电子医疗记录。

endpoint

终点

方案设计要评价的总体结局。常见终点指标有严重毒性、疾病进展或死亡。

essential documents

必需文件

指可分别和综合地对研究的执行情况及所产生的数据质量进行评价的文件（参见ICH E6第8节，“实施临床试验的必需文件”¹）。

EU

欧盟。

exposure

暴露

受试者受到某种影响或影响的状态，在临床试验中，这通常指暴露于试验物品/药物。

external data

外部数据

外部收集的且与CDMS合并或与e/CRF收集的数据一起用于分析的数据。

F

false negative

假阴性

由于不完善的测试方法或步骤，测试结果被错误的划分为阴性。统计学中称为II型错误。

false positive

假阳性

指检测结果显示一个并不实际存在的结果或状况的证据。在统计学上，称为I类错误。

field

字段

记录相同类型信息的一个特定区域（数据库中的记录）。

flag









标记

在一个数据点上放置的标记，定义了一个状态（比如：有差异、已结束或其他状态），表明需要采取某些行动。

flow diagram, flow chart

流量图，流程图

用来描述构成某个程序步骤的图。流量图（流程图）由标准的符号组成（Juran's list添加了延迟和数据库符号⁴）。

	活动符号用矩形表示。矩形里面是活动情况的简要描述。
	决定符号用菱形表示成两个或多个分支。菱形中问题的答案决定分支的选择，每个分支被相应的标记为每个问题的答案。
	终点符号用圆形的矩形清楚的表示程序的开始或结束。开始用来表示流程的起点。结束用来表示流程的终点。
	文档符号表示流程相关文件。
	直线表示连接流程各个元素。箭头表示流程方向。
	连接符号用圆圈表示流程的连续。
	延迟符号用一边是圆形的矩形表示流程的等待或延迟。
	数据库符号用圆柱体表示数据库应用及包含的数据。

frozen

冻结

数据临时锁定的状态，允许生成质疑但不能更改数据点。

G

global library

全局库

在临床数据管理系统中，所有标准对象（例如CRF模块、逻辑核查、字段等）的超集。

Good Clinical Practice (GCP)

临床试验质量管理规范（GCP）

指临床试验的设计、实施、执行、监查、核查、记录、分析和报告的标准，为试验数据和结果的可信性和准确性提供保证，并保护受试者的权益、完整性及保密性。

H

hard coding

硬编码

基于用户的录入信息，利用逻辑和硬件来允许动态响应的计算机程序。例如，当在线购买图书时，网站可以将总的账单编程为一览表。或每一次治疗组患者平均体重的程序可以运行在一个数据库上。“硬编码”是一种限制的动态响应，实际上录入的数据来自计算机程序本身而不是来自数据库或用户。这种做法可能有风险，因为它在分析表和列表中或对监管机构而言都是不可见的，而且一旦录入计算机程序后很容易被遗忘。

hardlock

硬锁定

数据库的最终状态，不允许再做任何改动，而且所有的用户权限都被取消。

I

impartial witness

公正见证人

指一位与临床试验无关、不会受到试验参加者不公正影响的，因受试者或受试者的合法代表均无阅读能力而参与知情同意过程，并向受试者宣读知情同意书及其它书面资料的人。

in-control process

控制过程

（ASQ）过程中统计测量的评价是在一个统计控制的状态（例：观察抽样结果

的变异可以归因于一个常数系统的偶然原因)。参见**失控过程**。

independent data-monitoring committee (IDMC) (data and safety monitoring board, monitoring committee, data monitoring committee)
独立数据监查委员会 (IDMC) (数据和安全性监查委员会、监查委员会、数据监查委员会)

指由申办者建立的独立数据监查委员会，在一项临床试验中定期评定试验进程、安全性数据、主要疗效终点，并向申办者建议是否继续、修改或终止该试验。

independent ethics committee (IEC)
独立伦理委员会 (IEC)

指一个由医学或科学专业人员及非医学或非科学人员共同组成的独立实体（一个机构性的、地区的、国家的或跨国的审查委员会），其职责是通过试验方案、研究者资格、设备及获得并签署受试者知情同意书的方法和试验数据进行审阅、批准或提出建议来确认试验所涉及的人类受试者的权益、安全性和健康得到保护，并对此保护提供公开保证。独立伦理委员会的法律地位、组成、职能、运作及管理规定各国可以不同，但应允许独立伦理委员会依据本指南GCP规则行使职责。

informed consent
知情同意

指受试者在被告知所有可能影响其参加试验的决定的相关信息后，自愿肯定愿意参加试验的意愿过程。知情同意将通过由受试者签署并注明日期的书面知情同意书来提供文件证明。

inspection
核查

1. (ICH) 监管机构（或主管部门）官方审核其认为临床试验相关的文档、设备、记录，及其他资源，这些资源可能存放在实验中心，试验申办者和/或合同研究单位或其他监管机构认为合适的地方。2. (ASQ) 测量、核查、测试和衡量一个或多个产品或服务的特点，与指定的要求进行结果比较，以确定每个特征是否符合标准。

institution (medical)
机构 (医学)

指任何实施临床试验的公共或私人实体、机构、医院或牙科诊所。

institutional review board (IRB)

机构审查委员会 (IRB)

指一个由医学或科学及非科学或非科学人员共同组成的独立实体，其职责是通过对试验方案及其增补、获得并签署受试者知情同意的方法和其他数据进行审批，并保持持续核查来确保试验所涉及的人类受试者的权益、安全性和健康受到保护。

instrument

仪器

在观察中用于获取或测量定量值的设备。

interim clinical trial/study report

期中临床试验/研究报告

指在临床试验过程中根据阶段性结果分析所作出的评价报告。

intervention

干预

介入结局或过程的方法，特别是一个条件或过程。

Investigational New Drug application (IND)

研究新药申请 (IND)

当申办者或研究者希望开始临床试验时，向美国FDA提出的研究新药申请。研究新药申请相关法规可以在以下链接找到：<https://www.fda.gov/cber/ind/ind.htm>。“ND”指申请新药临床研究豁免的声明。

investigational product

试验用药物

指在临床试验中被检测或被用作参照物的一种含有活性成分的药物剂型或安慰剂。包括已批准上市的产品，但其用法或包装与已批准形式不同（剂型或外包装）或用于未批准的适应症或用来获得已批准用法的更多信息。

investigator

研究者

指一位在试验机构负责实施临床试验的人员。如一项试验是在试验机构由一组人员实施，研究者则为该组人员的负责领导人，亦可称为主要研究者（亦可参见**助理研究者**一词）。

investigator/institution

研究者/ 机构

指一种表达方式，意为由现行管理法规要求的研究者和/或机构。

investigator meeting

研究者会议

对即将开始的试验进行的启动会议。参会研究者审阅方案或方案中的程序，并提供反馈意见。会议中，还要对主要研究者或其他研究中心的人员培训方案流程和/或EDC系统录入。

investigator' s brochure

研究者手册

指一本试验用药物的临床与非临床资料的汇编，与该试验用药物在人类受试者中的研究相关（请参阅ICH E6第7节“研究者手册”¹）

IOM

美国医学研究所。

ISE

有效性合并总结。

ISO

国际标准化组织。

ISO9000 Series standards

ISO9000系列标准

（ASQ）一系列五个独立但相关的、有关质量管理和质量保证的国际标准，帮助企业有效的规范质量要素内容及实施程序，以维持一个有效的质量体系。该标准最初发布于1987年，不局限于任何特定的行业、产品或服务。它由国际标准化组织（ISO）建立，而ISO是一个专门建立标准化的国际机构，由91个国家的标准组织机构组成。

ISS

安全性合并总结。

L

legacy system

遗留系统

以前生产中使用的电子系统，但是现在不再使用。它可能包含目前分析或其

它用途所需的数据，因此必须由申办者维护。

Legally acceptable representative

法定代理人

法律授权下可以代替受试者同意参加临床试验的自然人、法人或其他团体。

local lab

本地实验室

本地实验室是邻近于单个临床研究中心或患者的实验室，也是需要及时性结果时最常用的本地实验室。

M

MedDRA

《药事管理的医学用语词典》是一个医学术语集，用于与生物制药和其他医学产品有关的不良事件信息的分类。更多信息见www.meddra.org。

medical monitor

医学监查员

从安全性角度评价临床试验数据的个人，但不是主要研究者。

medical monitoring

医学监查

从安全性角度评价临床试验数据的行为。

monitoring

监查

指监督一项临床试验进展的过程和确保临床试验的实施、记录和报告符合试验方案、标准操作规程（SOP）、药物临床试验质量管理规范（GCP）和现行管理法规的行为。

monitoring report

监查报告

监查员在每次随访试验机构和/或进行了与试验相关沟通后，根据（SOP）向申办者提供的一份书面报告。

multi-center trial

多中心试验

指根据同一试验方案在一个以上的试验机构，亦即由一个以上研究者同期实施的临床试验。

N

NCS

不具有临床显著意义。

New drug application

新药申请 (NDA)

向美国食品和药物监督管理局提交的文档，FDA描述如下：

NAD主要向FDA官员提供足够的信息达成下列决定：药物在申请的适应症上是否安全有效，药物的优点是否超过其风险。药物的说明书是否正确，应当包括什么内容。药物生产所采用的方法及药物的质量控制是否能确保药物的同一性、浓度、质量和纯度…

… NDA所需的文件应包括如下内容：药物的特性、临床试验、原材料，动物试验结果、在人体的代谢，以及药物的生产、加工和包装过程⁵。

NDA法规指 21 CFR 314。

non-clinical study

非临床研究

指不由人类受试者完成的生物医学研究。

O

OCR

光学字符识别。

open access

开放访问

更多信息，见美国国家癌症研究所的癌症生物医学信息网络（caBIG）。

open development

开放开发

更多信息，见美国国家癌症研究所的癌症生物医学信息网络（caBIG）。

open source

开源

更多信息，见美国国家癌症研究所的癌症生物医学信息网络（caBIG）。

opinion (in relation to an independent ethics committee)

意见（涉及独立伦理委员会）

指独立伦理委员会提供的裁决和/或建议。参见**独立伦理委员会**。

out-of-control process

失控过程

(ASQ) 过程中统计测量的评价不在一个统计控制状态 (例: 观察抽样结果的变异可以归因于一个常数系统的偶然原因)。参见**控制过程**。

original medical record

原始医疗记录

参见**原始文件**。

P

Pareto Principle/80-20 rule

帕累托原则 / 二八定律

这个定律是基于这样的一个观察: 20%的输入产生80%的结果。

phase I-IV

I-IV期

参见美国FDA术语表 (clinicaltrials.gov)

predicate rule

谓词规则

行业必须遵守GxP (“任何”质量管理规范)的法规。

production environment

生产环境

真实临床数据被录入和存储的地点 (如机构、服务器、EDC)。

protocol

方案

指一份描述一项临床试验目的、设计、方法学、统计学考虑与和结构的文件。试验方案通常亦给出试验的背景和理论依据, 但此部分可由试验方案参考文件提供。在ICH GCP指南中, 方案指试验方案及其修订。

protocol amendment

方案修订

指对一项试验方案中的变更或对试验方案进行正式说明的一份书面描述。

protocol deviation

方案偏离

对伦理审查委员会已经批准的方案的任何改动/修改。这里的方案包括详细的方案、方案总结、知情同意表、招募材料、问卷，以及任何其它有关研究的信息。（合作伙伴人类研究委员会；<http://healthcare.partners.org>）

protocol violation

方案违背

在启动或执行前未经伦理审查委员会批准的任何方案偏离。（合作伙伴人类研究委员会；<http://healthcare.partners.org>）

Q

quality assurance (QA)

质量保证 (QA)

指一类有计划的、系统的行动，其建立是为了确保试验的执行和数据的产生、文件编制（记录）的提供及报告符合GCP和现行管理法规要求。

quality control (QC)

质量控制 (QC)

指在质量保证体系范围内执行的操作技术和活动，以确认与试验相关的活动的质量已经符合要求。

quality assurance/quality control

质量保证/质量控制

（ASQ）因为“保证”和“控制”有着多重定义，所以这两个名词的解释也有很多种。举例来说，“保证”可以是指给予的信心行为、被肯定的状态或作出肯定的行为。“控制”可能意味着一种评价，表明需要进行纠正，指导行为或说明的过程中，变异的原因是一个常数系统的偶然原因（详细讨论的多重定义，请参阅美国ANSI /ISO/aSQC a3534-2, *统计词汇和符号 - 统计质量*⁶）。质量保证的定义包括以下内容：所有实施内部质量体系的计划和系统的行为，可以证明能提供满足质量要求的可靠产品或服务。质量控制的定义包括以下内容：用来完成质量要求进行的业务技术和活动。然而大多数情况下，讨论确保一个产品、服务或进程质量的行动中，“质量保证”和“质量控制”两者可以互换使用。

quality audit

质量稽查

（ASQ）系统的、独立的核查和复审，以确定质量活动和相关结果是否遵照计划的安排，以及这些安排是否有效实施且恰当。

quality rule

质量规则

见逻辑核查。

R

random sampling

随机抽样

(ASQ) 一个常用的抽样技术，其中抽样单位选定这样一个方式，考察的所有组合的 N 单位都有同等机会被选中作为样本。

randomization

随机化

指以概率论确定的方法将受试者分配入治疗组或对照组以减少偏差的过程。

regulatory authorities

监管机构

指拥有管理权的实体。在 *ICH GCP指南*中，监管机构一词包含有权审核提交的临床数据并执行审核的实体（请参见章节1.29¹）。这些实体有时也称为主管部门。

research misconduct

研究不端行为

在申请、设计、执行、记录、监查及核查研究或报告研究成果等方面伪造数据。伪造包括疏忽和故意。故意不遵守规例可视为不端行为，但是对于伪造的数据来说是次要的。研究不端行为并不包括诚实过错或意见分歧。⁷

S

safety database

安全性数据库

药物安全性或药物警戒部门通常使用的数据库，用以收集不良事件数据。

SAS transport file

SAS 传输文件

一种独立于机器的文件，允许将SAS数据集从一个操作系统传输到另外一个系统。（<http://kb.iu.EDC/data/aevb.html>）

**serious adverse event (SAE); serious adverse drug reaction
(serious ADR)**

严重不良事件 (SAE) 或严重药物不良反应 (serious ADR)

服用试验用药物的任一剂量后所发生的不利事件：²

- 死亡。
- 威胁生命。
- 需要住院治疗或延长住院时间。
- 导致永久或严重残疾或丧失能力。
- 先天畸形或先天缺陷。

Service Level Agreement (SLA) -from the Vendor chapter

服务级别协议 (SLA) - 来自供应商章节

SLA是服务合同的一部分，其中服务的级别被正式地定义。

SLA

服务级别协议

source data

原始数据

指临床试验的原始记录及其核实过的复印件中的有关临床发现、观察和其他试验相关活动的全部信息，为重构和评价该试验所需。原始数据包含在原始文件（原始记录或核实过的复印件）内。

source documents

原始文件

指原始的文件、数据和记录（例如：医院记录、临床及办公室图表，实验室记录、备忘录、受试者日记或评价核查表、药房发药记录、自动仪器记录的数据、经核实而视为准确副本的复印件或抄本、缩微胶片、照相负片、微缩胶卷、磁性媒体、X片、受试者档案以及保存与参与试验的药房、实验室和医疗技术部门中的纪录。

special causes

特殊原因

（ASQ）因为特定环境而出现的变异原因。这些原因并非过程固有的。特殊原因也指可以归属的原因，参见**常见原因**。

specification

说明文档

（ASQ）一份用来说明某一特定产品或服务必须符合的要求的文件。

sponsor

申办者

指负责启动、管理或资助一项临床试验的个人、公司、机构或组织。

sponsor-investigator

申办者-研究者

指单独或与其他人合作同时负责启动和实施临床试验的个人，在其直接指导下将试验用药物分配分发和应用于受试者。此术语不包括除个人外的其他组织（例如它不包括公司或代理机构）。申办者-研究者同时兼负申办者和研究者的责任。

standard operating procedures (SOPs)

标准操作规程 (SOP)

指为使一项特定职责的完成具有统一性而制定的详细的书面说明。

statistical process control (SPC)

统计过程控制 (SPC)

(ASQ) 应用统计学方法控制某一过程。通常而言，“统计质量控制”与“统计过程控制”概念可以互换。

statistical quality control (SQC)

统计质量控制 (SQC)

(ASQ) 应用统计学方法进行质量控制。虽然统计质量控制包括采样及统计过程控制，但通常“统计过程控制”和“统计质量控制”两者概念可以互换。

sub-investigator

助理研究者

指在研究中心内，由研究者指定并监督的临床试验组中执行重要临床试验相关程序和/或做出重要试验相关决定的任何人员（例如助理、住院医师、研究人员）（参见“研究者”）。

subject/trial subject

受试者/试验受试者

指参加临床试验的个人，无论其在试验中是接受试验用药物还是作为对照。

subject identification code

受试者识别代码

由研究者分配给每位试验受试者的唯一识别号码，用于在研究者报告不良事

件和/或其他试验相关数据时代替受试者姓名，以保护受试者身份。

T

trial site

试验机构

指实际实施试验相关活动的场所。

trigger

诱因

触发其它事件的事件。

Type I error

I 类错误

(ASQ) 拒绝了实际上成立的假设，为“去真”的错误。例如统计假设或大量产品。

Type II error

II类错误

(ASQ) 接受实际上不成立的假设，为“存伪”的错误。

U

UAT

User Acceptance Testing

用户验收测试。

unexpected adverse drug reaction

非预期的药物不良反应

指一种性质或严重程度与现有产品数据（例如，未批准试验用药物的研究者手册或已批准产品的产品说明书或产品特征摘要）不符的不良事件（参见“ICH临床安全性数据管理指南：快速报告的定义和标准”²）。

V

variable

变量

同见字段。

VCL

虚拟中心实验室

vulnerable subjects

弱势受试者

指那些参加临床试验的意愿不正当的，不论有无理由期望通过参加试验而得到益处或惧怕因拒绝参加试验而受到等级组织内高级成员报复影响的个人。例如等级组织团体中的成员，如医学、药学、牙科及护理学生、下级医院及实验室人员、制药企业雇员、武装部队成员和被拘留人员。其它弱势受试者包括不能治愈治病的患者、福利院居住者、失业或穷困人员、急诊受试者、少数民族、无家可归者、流浪者、难民、年幼者以及那些没有能力给出知情同意的人。

W

well-being (of the trial subjects)

健康（试验受试者）

指参与临床试验的受试者的身心完整性。

WHO Drug

WHO Drug是一部医药产品信息词典。它可用于确定药物名称，并提供有关药物活性成分及其治疗用途的信息。

X

XML

可扩展标记语言是一种标记语言，定义了一套规则，用于按照一定的格式编码文件，既人类可读，机器也可读。