

# 临床试验数据管理工作技术指南

## 一、概述

临床试验数据质量是评价临床试验结果的基础。为了确保临床试验结果的准确可靠、科学可信，国际社会和世界各国都纷纷出台了一系列的法规、规定和指导原则，用以规范临床试验数据管理的整个流程。同时，现代新药临床试验的发展和科学技术的不断进步，特别是计算机、网络的发展又为临床试验及其数据管理的规范化提供了新的技术支持，也推动了各国政府和国际社会积极探索临床试验及数据管理新的规范化模式。

### （一）国内临床试验数据管理现状

我国的《药物临床试验质量管理规范》（Good Clinical Practice, GCP）对临床试验数据管理提出了一些原则要求，但关于具体的数据管理操作的法规和技术规定目前还处于空白。由于缺乏配套的技术指导原则，我国在药物临床试验数据管理方面的规范化程度不高，临床试验数据管理质量良莠不齐，进而影响到新药有效性和安全性的客观科学评价。此外，国内临床试验中电子化数据管理系统的开发和应用尚处于起步阶段，临床试验的数据管理模式大多基于纸质病例报告表（Case Report Form, CRF）的数据采集阶段，电子化数据采集与数据管理系统应用有待推广和普及。同时，由于缺乏国家数据标准，同类研究的数据库之间难以做到信息共享。

### （二）国际临床试验数据管理简介

国际上，人用药品注册技术要求国际协调会议的药物临床研究质量管理规范（以下简称ICH E6 GCP）对临床试验数据管理有着原则性要求。对开展临床试验的研究者、研制厂商的职责以及有关试验过程的记录、源数据、数据核查等都直接或间接地提出了原则性的规定，以保证临床试验中获得的各类数据信息真实、准确、完整和可靠。

各国也颁布了相应的法规和指导原则，为临床试验数据管理的标准化和规范化提

供具体的依据和指导。如：美国21号联邦法规第11部分（21 CFR Part 11）对临床试验数据的电子记录和电子签名的规定（1997年），使得电子记录、电子签名与传统的手写记录与手写签名具有同等的法律效力，从而使得美国食品药品监督管理局（FDA）能够接受电子化临床研究材料。据此，美国FDA于2003年8月发布了相应的技术指导原则，对Part 11的规定作了具体阐释，并在计算机系统的验证、稽查轨迹，以及文件记录的复制等方面提出明确的要求。

2007年5月，美国FDA颁布的《临床试验中使用的计算机化系统的指导原则》(Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations)为临床试验中计算机系统的开发和使用提供了基本的参照标准。

而且由国际上相关领域专家组成的临床试验数据管理学会(Society of Clinical Data Management, SCDM)还形成了一部《良好的临床数据管理规范》(Good Clinical Data Management Practice, GCDMP)，该文件为临床试验数据管理工作的每个关键环节都规定了相应操作的最低标准和最高规范，为临床试验中数据管理工作的实际操作提供了具体的技术指导。

综上，国际社会和发达国家均已建立了临床试验数据管理的若干法规、规定和技术指导原则，以保证试验数据的质量。而我国这方面的起步较晚，发展缓慢，临床试验数据管理欠规范化，直接影响了我国新药研发与监管。目前国家战略规划建设创新型社会的要求和重大新药创制专项计划对临床试验数据规范化管理提出了更加紧迫的需求。鉴于其重要性和紧迫性，在积极总结和调研临床试验数据管理工作的当前技术水平和发展趋势的基础上，特制订本技术指南。

本指南从数据管理相关人员的职责、资质和培训，管理系统的要求，试验数据的标准化，数据管理工作的主要内容，数据质量的保障和评估，以及安全性数据及严重不良事件六个方面进行全面阐释，旨在对我国临床试验的数据管理工作起到规范化和指导性作用，适用于以注册为目的的药物临床试验，对上市后临床试验以及其他类型

试验也同样具有指导意义。

## 二、数据管理相关人员的责任、资质及培训

临床试验数据管理工作要求临床试验研究项目团队共同努力、通力协作。研究与数据管理工作相关的人员涉及申办者、研究者、监查员、数据管理员和合同研究组织（Contract Research Organization, CRO）等。

### （一）相关人员的责任

#### 1. 申办者

申办者是保证临床数据质量的最终责任人。申办者应制定质量管理评价程序、质量管理计划与操作指南，并且应设立稽查部门，必要时申办者可自行进行稽查，由不直接涉及试验的人员定期对质量体系的依从性进行系统性检查。此外，申办者还应保证数据的完整性，并对数据管理过程的合规性负有监督之责，包括外包时对CRO相应工作的合规性和数据质量进行监督。

申办者在数据管理工作方面的失责行为举例：研究者未经培训而填写CRF；研究方案不明确或不合理。

#### 2. 研究者

研究者应确保以CRF或其他形式报告给申办者的数据准确、完整与及时，而且应保证CRF上的数据来自于受试者病历上的源数据，并必须对其中的任何不同给出解释。

研究者在数据管理工作方面的错误/不当行为举例：违反研究方案，如错误的访视时间；源数据录入CRF时错误；实验室仪器人为测量误差；由不具备资质的人员填写CRF；研究者造假。

#### 3. 监查员

监查员应根据源文档核查CRF上的数据，一旦发现其中有错误或差异，应通知研究者，并根据所发现的错误或差异，记录相应的质疑，以确保所有数据的记录和报告正确和完整。

临床监查中常见问题举例：无原始病历或原始病历中无记录（缺失或不全）；CRF填写空缺、错误或不规范；不良事件的记录不完整；未向申办者报告有嫌疑的造假；检验结果不能溯源（实验室数据、心电图、X射线片等）。

#### **4.数据管理员**

数据管理员应按照研究方案的要求，参与设计CRF、建立数据库、对数据标准进行管理、并建立和测试逻辑检验程序。在CRF接收后，录入人员要对CRF作录入前的检查；在CRF数据被录入数据库后，利用逻辑检验程序检查数据的有效性、一致性、缺失和正常值范围等。数据管理员对发现的问题应及时清理，可通过向研究者发放数据质疑（Query）而得到解决。

数据管理员应参加临床研究者会议，为研究团队及时提出改善与提高数据质量的有效措施。

数据管理员的失责行为举例：CRF表格设计不符合方案要求；逻辑检验程序错误；质疑的语言描述中有诱导的成分；按照质疑更新数据库时的错误。

#### **5.合同研究组织（CRO）**

ICH GCP指出申办者可以将与临床试验有关的工作和任务，部分或全部委托给一个CRO，但是，试验数据的质量和完整性的最终责任永远在申办者。CRO应当实施质量保证和质量控制。

申办者首先应明确数据管理外包的范围，如果计划将数据管理工作外包，那么接下来就要选择合适的CRO，应对候选CRO的资质和能力等进行评价。

评价CRO时应主要考虑以下因素：CRO的资质、以往业绩及合同履行能力；质量控制、质量保证的流程；数据管理系统的验证，以及设施条件；数据管理标准操作规程（Standard Operating Procedure, SOP）以及遵守SOP的证明；员工资质、对SOP的掌握情况及其培训记录；文档修改控制过程的记录；文件保管系统。

一旦作出选择，申办者将与CRO签订有效合同，在合同中需明确双方的责、权、

利。试验申办者必要时应对CRO进行相关的培训，以保证其所提供的服务符合申办者质量标准要求。在临床试验数据管理过程中，试验申办者需对CRO进行的活动进行及时有效的管理、沟通和核查，以确保其遵守共同商定的流程要求。申办者的质量管理计划中必须包括CRO的质量管理信息，同时必须明确流程和期望结果。

## （二）数据管理人员的资质及培训

负责临床试验数据管理的人员必须经过GCP、相关法律法规、相关SOP，以及数据管理的专业培训，以确保其具备工作要求的适当的资质。

数据管理专业培训应包括但不局限于：数据管理部门SOP和部门政策；临床试验数据标准化文档及存档规则；数据管理系统及相关的计算机软件的应用与操作能力的培训；法规和行业标准：GCP，CFDA法规和指导原则，以及ICH指导原则；保密性，隐私和数据安全性培训。

数据管理人员都必须保存完整的培训记录以备核查，培训记录需提供课程名称、培训师名称、课程的日期、完成状况、参训人员及其主管的签名。如果是基于网络的培训，系统应提供培训证明，标明课程的名称、参训人员姓名，以及完成培训的时间。

数据管理人员还应该通过继续教育不断提升专业素质，以保障数据管理工作的高质量完成。

## 三、临床试验数据管理系统

### （一）临床试验数据管理系统的重要性

数据管理的目的是确保数据的可靠、完整和准确。数据管理过程包括采集/管理系统建立、CRF及数据库的设计、数据接收与录入、数据核查与质疑、医学编码、外部数据管理、盲态审核、数据库锁定、数据导出及传输、数据及数据管理文档的归档等。数据管理的目标是获得高质量的真实数据。因此，临床试验数据管理的各个阶段需要在一个完整、可靠的临床试验数据管理系统下运行，临床试验项目团队必须按照管理学的原理建立起一个体系，即数据管理系统，对可能影响数据质量结果的各种因素和

环节进行全面控制和管理，使这些因素都处于受控状态，使临床研究数据始终保持在可控和可靠的水平。此处的数据管理系统不是指狭义的计算机系统，而是一种广义的数据质量管理体系（Quality Management System, QMS），它是临床试验项目管理系统的一个组成部分。

## （二）数据质量管理体系的建立和实施

数据质量管理体系的建立是应用管理科学、提高管理水平、不断发展的过程。

建立和实施质量管理体系首先需确立质量方针和目标，以确定预期结果，帮助管理者利用其资源达到这些结果。质量方针是管理者的质量宗旨和方向，质量目标是方针的具体化，是管理者在质量方面所追求的目的。

质量管理体系依托组织机构来协调和运行，必须建立一个与质量管理体系相适应的组织结构。组织机构应明确规定数据管理相关人员的责任和权限。

质量管理体系的实施和运行是通过建立贯彻质量管理体系的文件来实现。质量管理体系文件一般由四部分组成：质量手册、程序文件、作业指导书、质量记录。

**质量手册**的核心是对质量方针目标、组织机构及质量体系要素的描述；**程序文件**是对完成各项质量活动的方法所作的规定；**作业指导书**是规定某项工作的具体操作程序的文件，也就是数据管理员常用的“操作手册”或“操作规程”等；**质量记录**是为完成的活动或达到的结果提供客观证据的文件。

完成质量管理体系文件后，要经过一段试运行，检验这些质量管理体系文件的适用性和有效性。数据管理机构通过不断协调、质量监控、信息管理、质量管理体系审核和管理评审，实现质量管理体系的有效运行。

数据管理质量体系的建立、实施和运行是一个动态的过程，最重要的是要求数据管理相关人员将质量管理的理念贯彻到数据管理的日常工作之中。

## （三）临床试验数据管理系统的基本要求

### 1.系统可靠性

系统可靠性是指系统在规定条件下、规定时间内，实现规定功能的能力。临床试验数据管理系统必须经过基于风险的考虑，以保证数据完整、安全和可信，并减少因系统或过程的问题而产生错误的可能性。

计算机化的数据管理系统必须进行严谨的设计和验证，并形成验证总结报告以备监管机构的核查需要，从而证明管理系统的可靠性。

## **2. 临床试验数据的可溯源性**

临床试验数据管理系统必须具备可以为临床试验数据提供可溯源性(Traceability)的性能。CRF中数据应当与源文件一致，如有不一致应作出解释。对CRF中数据进行的任何更改或更正都应该注明日期、签署姓名并解释原因（如需要），并使原来的记录依然可见。

临床试验数据的稽查轨迹(Audit Trail)，从第一次的数据录入以及每一次的更改、删除或增加，都必须保留在临床试验数据库系统中。稽查轨迹应包括更改的日期、时间、更改人、更改原因、更改前数据值、更改后数据值。此稽查轨迹为系统保护，不允许任何人为的修改和编辑。稽查轨迹记录应存档并可查询。

## **3. 数据管理系统的权限管理**

临床试验数据管理系统必须有完善的系统权限管理。纸质化或电子化的数据管理均需要制定SOPs进行权限控制(Access Control)与管理。对数据管理系统中不同人员或角色授予不同的权限，只有经过授权的人员才允许操作(记录、修改等)，并应采取适当的方法来监控和防止未获得授权的人的操作。

电子签名(Electronic Signature)是电子化管理系统权限管理的一种手段。对于电子化管理系统来说，系统的每个用户都应具有个人账户，系统要求在开始数据操作之前先登录账户，完成后退出系统；用户只能用自己的密码工作，密码不得共用，也不能让其他人员访问登录；密码应当定期更改；离开工作站时应终止与主机的连接，计算机长时间空闲时实行自行断开连接；短时间暂停工作时，应当有自动保护程序来防

止未经授权的数据操作，如在输入密码前采用屏幕保护措施。

#### 四、试验数据的标准化

临床试验数据标准化的意义在于：标准化的数据格式是临床试验数据管理系统与临床试验机构建立医疗信息互通性的基础；在申办者内部不同研究之间建立无缝数据交换，并为申办者之间的交流，申办者与药物评审机构之间的交流提供便利；便于各临床试验的药物安全性数据共享；方便元数据(Meta Data)的存储和监管部门的视察，为不同系统和运用程序之间数据的整合提供统一的技术标准；为审评机构提供方便，从而缩短审批周期；有助于数据质量的提升，可以更快地提供更高质量的数据。

##### (一) CDISC

CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) 是一个全球的、开放的、多学科的非盈利性组织，建立了涵盖研究方案设计、数据采集、分析、交换、递交等环节的一系列标准。CDISC核心标准见下表。

标准	描述
研究数据列表模型 (SDTM)	有关临床研究病例报告表数据标准，用于向监管部门递交的内容标准。
分析数据模型 (ADaM)	有关分析数据集及元数据的基本原则和标准，用于向监管部门递交的内容标准。
XML技术 (ODM、Define-XML与 Dataset-XML)	操作数据模型 (ODM) 是基于XML概要描述如何遵循监管要求获取、交换和归档临床数据和元数据。Define-XML是基于ODM的描述研究数据集的元数据标准。Dataset-XML是基于ODM的描述研究数据集的XML Schema说明。
受控术语集 (CT)	支持CDISC模型/标准所涉及的标准词汇和编码集。
临床数据获取的协调标准 (CDASH)	用于病例报告中基础数据收集字段的内容标准。
实验室数据模型 (LAB)	描述临床实验室和研究申办者/CRO间关于临床实验室数据的获取与交换的内容标准说明细则。
非临床数据交换标准 (SEND)	描述临床前研究数据的内容标准。
方案呈现模型 (PR)	基于BRIDG模型来描述临床研究方案元素和关系的工具。



治疗领域数据标准（TA）	为目标治疗领域确定的一套有关概念和研究终点等的标准，以提高语义的理解，支持数据共享、便于全球注册递交。如阿尔茨海默病、心血管病、糖尿病等。
--------------	---

国际发达监管机构如美国FDA、日本医药品医疗器械综合机构（PMDA）将强制要求递交符合CDISC标准的电子数据，可见CDISC标准已越来越得到业内的认可和广泛使用，成为临床试验数据的国际“通用语言”。

为了提高临床试验数据质量以及统计分析的质量和效率，方便数据的交流与汇总分析，在新药上市注册申请时，建议采用CDISC标准递交原始数据库和分析数据库。

## （二）医学术语标准

### 1. MedDRA

MedDRA作为新药注册用医学术语集，适用于政府注册管辖下所有的医疗和诊断产品的安全报告。在临床研究、不良反应的自发性报告、注册报告、受政府注册管理的产品信息中都需要用到MedDRA。

MedDRA包含5级术语，分别是系统器官分类（System Organ Class, SOC）、高级别组术语（High Level Group Term, HLGT）、高级别术语（High Level Term, HLT）、首选术语（Preferred Term, PT）和低级别术语（Low Level Term, LLT）。

### 2. 世界卫生组织药物词典

世界卫生组织药物词典是医药产品方面最综合的电子词典，为WHO国际药物监测项目的重要组成部分。世界卫生组织药物词典采用解剖学、治疗学及化学分类系统对药物进行分类，一般被用于对临床试验报告中的合并用药、上市后不良反应报告以及其他来源的报告中提及的药品进行编码和分析。

世界卫生组织药物词典包括4种：世界卫生组织药物词典（WHO DD）、世界卫生组织药物词典增强版（WHO DDE）、世界卫生组织草药词典（WHO HD）和综合词典（Combined Dictionary）。

### **3.WHOART术语集**

WHOART是一个精确度较高的用于编码与药物治疗过程中的临床信息的术语集，涵盖了几乎所有不良反应报告所需的医学术语，可以以行列表的形式打印出来。由于新药和新的适应证会产生新的不良反应术语，术语集的结构灵活可变，允许在保留术语集结构的基础上纳入新的术语，同时又不丢失之前术语间的关系。

WHOART包含4级术语，分别是系统器官分类（System Organ Class, SOC）、高级术语（High level term, HT）、首选术语（Preferred Term, PT）和收录术语（Included terms, IT）。

#### **五、数据管理工作的主要内容**

在进行临床试验数据管理之前，必须由数据管理部门根据项目实际情况制定数据管理计划（Data Management Plan, DMP）。数据管理计划应包括以下内容和数据管理的一些时间点并明确相关人员职责。数据管理计划应由数据管理部门和申办方共同签署执行。

##### **（一）CRF的设计与填写**

###### **1.CRF的设计**

临床试验主要依赖于CRF来收集试验过程中产生的各种临床试验数据。CRF的设计必须保证收集试验方案里要求的所有临床数据（外部数据除外）。CRF的设计、制作、批准和版本控制过程必须进行完整记录。

CRF的设计、修改及最后确认会涉及多方人员的参与，可以包括申办者、申办者委托的CRO、研究者、数据管理和统计人员等。一般而言，CRF初稿由申办者或CRO完成，但其修改与完善由上述各方共同参与，最终必须由申办者批准。

###### **2.CRF填写指南**

CRF填写指南是根据研究方案对于病例报告表的每页表格及各数据点进行具体的填写说明。

CRF填写指南可以有不同的形式，并可以应用于不同类型的CRF或其他数据收集工具和方式。对于纸质CRF而言，CRF填写指南应作为CRF的一部分或一个单独的文档打印出来。对EDC（Electronic Data Capture）系统而言，填写指南也可能是针对表单的说明、在线帮助、系统提示以及针对录入数据产生的对话框。

保证临床试验中心在入选受试者之前获得CRF及其填写指南，并对临床试验中心相关工作人员进行方案、CRF填写和数据提交流程的培训，该过程需存档记录。

### **3.注释CRF**

注释CRF是对空白CRF的标注，记录CRF各数据项的位置及其在相对应的数据库中的变量名和编码。每一个CRF中的所有数据项都需要标注，不录入数据库的数据项则应标注为“不录入数据库”。注释CRF作为数据库与CRF之间的联系纽带，帮助数据管理员、统计人员、程序员和药物评审机构了解数据库。注释CRF可采用手工标注，也可采用电子化技术自动标注。

### **4.CRF的填写**

临床研究者必须根据原始资料信息准确、及时、完整、规范地填写CRF。CRF数据的修改必须遵照SOP，保留修改痕迹。

#### **（二）数据库的设计**

临床试验方案设计具有多样性，每个研究项目的数据收集依赖于临床试验方案。临床试验数据库应保证完整性，并尽量依从标准数据库的结构与设置,包括变量的名称与定义。就特定的研究项目来说，数据库的建立应当以该项目的CRF为依据，数据集名称、变量名称、变量类型和变量规则等都应反映在注释CRF上。

数据库建立完成后，应进行数据库测试，并由数据管理负责人签署确认。

#### **（三）数据接收与录入**

数据可以通过多种方式进行接收，如传真、邮寄、可追踪有保密措施的快递、监查员亲手传递、网络录入或其他电子方式。数据接收过程应有相应文件记录，以确认

数据来源和是否接收。提交数据中心时应有程序保证受试者识别信息的保密。

数据录入流程必须明确该试验的数据录入要求。一般使用的数据录入流程包括：双人双份录入，带手工复查的单人录入，和直接采用EDC方式。

#### （四）数据核查

数据核查的目的是确保数据的完整性、有效性和正确性。在进行数据核查之前，应列出详细的数据核查计划，数据核查包括但不限于以下内容：

确定原始数据被正确、完整地录入到数据库中：检查缺失数据，查找并删除重复录入的数据，核对某些特定值的唯一性（如受试者ID）；

随机化核查：在随机对照试验中，检查入组随机化实施情况；

违背方案核查：根据临床试验方案检查受试者入选/排除标准、试验用药计划及合并用药（或治疗）的规定等；

时间窗核查：核查入组、随访日期之间的顺序判断依从性情况；

逻辑核查：相应的事件之间的逻辑关联来识别可能存在的数据错误；

范围核查：识别在生理上不可能出现或者在研究人群的正常变化范围外的极端数值；

一致性核查：如严重不良事件安全数据库与临床数据库之间的一致性核查，外部数据与CRF收集的数据一致性核查，医学核查等。

数据管理人员应对方案中规定的主要和次要有效性指标、关键的安全性指标进行充分的核查以确保这些数据的正确性和完整性。

数据核查应该是在未知试验分组情况下进行，数据质疑表内容应避免有偏差或诱导性的提问，诱导性的提问或强迫的回答会使试验的结果存有偏差。

数据核查可通过手动检查和电脑程序核查来实现。数据核查程序应当是多元的，每个临床研究人员有责任采用不同的工具从不同的角度参与数据库的疑问清理工作。

有时，对于事先定义的逻辑简单且能明确判断的错误，在得到研究者同意后数据

管理员可对数据按照事先的规定进行修订，并记录在稽查轨迹里。

#### （五）数据质疑的管理

数据核查后产生的质疑以电子或纸质文档的形式发送给临床监查员或研究者。研究者对质疑做出回答后，数据管理员根据返回质疑答复对数据进行修改。如质疑未被解决则将以新的质疑再次发出，直至数据疑问被清理干净。

#### （六）数据更改的记录

错误的的数据在数据清理过程中会被纠正，但必须通过质疑/答复的方式完成，即使在电话会议中认可的数据更改。

数据管理过程中应保存质疑过程的完整记录。

#### （七）医学编码

临床试验中收集的病史、不良事件、伴随药物治疗建议使用标准的字典进行编码。编码的过程就是把从CRF上收集的描述与标准字典中的词目进行匹配的过程。医学编码员须具备临床医学知识及对标准字典的理解。当出现的词目不能够直接与字典相匹配时可以进行人工编码，对于医学编码员也无法确认的词目，应当通过数据质疑与研究者的沟通以获得更详细的信息来进行更确切的编码工作。医学编码应在锁库前完成。

广泛使用的标准字典有MedDRA、WHO Drug、WHOART。数据管理部门应制定SOP，适时更新字典并保证医学和药物编码在不同版本字典之间的一致性。临床研究使用的字典名称及版本信息应在数据管理计划中描述说明。

#### （八）试验方案修改时的CRF变更

药物临床试验中有时会发生试验方案修改的情况，但不是所有的试验方案修改都需要变更CRF，需要制定相应的流程处理此种情况。须注意CRF的重要变更应在方案的修订获得机构/伦理审查委员会（IRB/IEC）批准后才生效。

#### （九）实验室及其他外部数据

在临床试验的组织实施过程中，有一些临床试验方案中规定采集，但是在研究者

的研究基地以外获得的，由其他供应商（如中心实验室）提供的外部数据。外部数据类型比如：生物样本分析数据：实验室数据、药代动力学/药效学数据、生物标记物的检测数据等；外部仪器检测数据（如血生化、心电图、血流仪、生命体征监测、影像学检查等）；受试者的记录。

下列这些方面可能会影响外部数据的完整性，在建立数据库期间应注意：关键变量的定义和必需内容；数据编辑和核查程序；记录格式和文件格式（例如，SAS、ASCII）；数据传输；数据库更新；数据储存和归档。

为了确保有足够的信息可供用于外部数据的鉴别和处理，选择关键变量（唯一地描述每一个样本记录的数据）时必须谨慎。若无关键变量，将会对患者、样本和访视与结果记录的准确配对造成困难。

本地实验室数据一般通过人工录入方式收集，需关注不同实验室检测单位及其正常值范围之间的差别，重视对缺失数据、异常数据，以及重复数据等的检查。中心实验室数据的收集主要通过电子化的文件形式传输。在研究开始之前，数据管理员要为中心实验室制定一份详细的数据传输协议，对外部数据的结构、内容、传输方式、传输时间以及工作流程等作具体的技术要求。

数据管理员应及时对外部数据进行核查，如应用逻辑检验程序，进行相应的关联检查和医学审查等，并对发现的问题启动质疑。

对于实验室和其他外部数据核查中发现的问题，临床研究监查员要对这些数据作100%的源数据核查。

#### （十）数据盲态审核

无论临床试验过程是开放或盲法操作，在临床试验数据库锁定前，应由申办方、研究者、数据管理人员和统计分析师在盲态下共同最终审核数据中未解决的问题，并按照临床试验方案进行统计分析人群划分、核查严重不良事件报告与处理情况记录等。

如双盲临床试验还需检查紧急揭盲信件和临床试验总盲底是否密封完好，如有紧

急揭盲情况发生，需有紧急揭盲理由及处理报告。

### （十一）数据库锁定

数据库锁定是临床研究过程中的一个重要里程碑。它是为防止对数据库文档进行无意或未授权的更改，而取消的数据库编辑权限。数据库锁定过程和时间应有明确的文档记录，对于盲法临床试验，数据库锁定后才可以揭盲。

#### 1.数据库锁定清单

数据库锁定时，应事先制定锁库的工作程序并严格遵守，应保证通知了试验相关工作人员，并获得所有相关人员的批准后方可锁定试验数据库。

数据管理员应制定数据库锁定清单，数据库锁定清单建议包括但不限于以下内容：所有的数据已经收到并正确录入数据库；所有的数据质疑表已经解答并进入数据库；所有的病例报告表已经得到主要研究者签字批准；非病例报告表数据（例如，中心实验室电子数据）已经合并到试验数据库中，并完成了与试验数据库的数据一致性核查；已完成医学编码；已完成最终的数据的逻辑性和一致性验证结果审查；已完成最终的明显错误或异常的审查；已完成最终的医学核查；已完成数据质量审核，并将质量审核中发现的错误发生率记录在文档中；根据SOP更新并保存了所有试验相关文档。

一旦完成上面所述步骤，就应书面批准数据库锁定，并由试验相关人员签名及签署日期，试验相关人员有：数据管理人员、生物统计师、临床监查员代表、研究者代表等。一旦获得数据库锁定的书面批准文件，就应收回数据库的数据编辑权限，并将收回数据编辑权限的日期记录在文档中。

针对期中分析，应严格按照方案中规定时间点或事件点进行分析，期中分析数据库锁定过程与最终分析的数据库锁定要求可能有所不同，但是所有数据库锁定的要求以及采取的步骤都应记录在文件中，还应报告截止至进行期中分析时的数据情况、时间情况及终点事件情况等。

#### 2.数据库锁定后发现数据错误

如果数据库锁定后发现有数据错误，应仔细的考虑处理并记录这些错误数据。最重要的是，应评估这些数据错误对安全性分析和有效性分析的潜在影响。然而，并非所有发现的数据错误都必须更正数据库本身。数据错误也可以记录在统计分析报告和临床报告文档中。尽管一些申办者选择更改发现的数据库中的所有错误，但一些申办者可能只更改对安全性/有效性分析有重要影响的数据错误。最重要的是，申办者应事先确定一个程序来决定应处理哪些数据错误和记录这些数据错误。

如果一个数据库锁定后又重新开锁，这个过程必须谨慎控制，仔细记录。重新开锁数据库的流程应包括通知项目团队，清晰地定义将更改哪些数据错误，更改原因以及更改日期，并且由主要研究者、数据管理人员和统计分析师等人员共同签署。数据库的再次锁定应遵循和数据库首次锁定一样的通知/批准过程。

#### （十二）数据备份与恢复

在整个研究的数据管理过程中，应及时备份数据库。通常是在另外一台独立的计算机上进行备份，并根据工作进度每周对备份文件进行同步更新。最终数据集将以只读光盘形式备份，必要时，未锁定数据集也可进行光盘备份。

当数据库发生不可修复的损坏时，应使用最近一次备份的数据库进行恢复，并补充录入相应数据。

相关计算机必须具有相应的有效防病毒设置，包括防火墙、杀病毒软件等。

#### （十三）数据保存

数据保存的目的是保证数据的安全性、完整性和可及性（Accessibility）。

保证数据的安全性主要是防止数据可能受到的物理破坏或毁损。在进行临床试验的过程中，把所有收集到的原始数据（如CRF和电子数据）存储在安全的地方，诸如受控的房间，保证相应的温度、湿度，具有完善的消防措施，防火带锁文档柜。这些原始文档是追踪到原始数据的审核路径的一部分，应如同电子审核路径对数据库的任何修改或备份所做记录一样，严格进行保护。数据保存期限应按照法规的特定要求执



行。

数据的内容及其被录入数据库的时间、录入者和数据在数据库中所有的修改历史都需要保存完整。保证数据的可及性是指用户需要时能够自如登录和获取数据，以及数据库中的数据可以按照需要及时传输。

在临床试验完成后，应对试验过程中的文档进行存档。下表中总结了临床试验数据归档保存的各类型信息：

归档内容	要求
临床试验数据	试验中收集的所有数据。这些数据既包括记录在病例报告表上的数据也包括非病例报告表收集的数据（例如实验室检查结果，心电图检查结果以及受试者电子日记）。
外部数据	外部收集并将导入至临床试验数据管理系统（CDMS）的数据，包括所有导入的数据及其文件和用于外部数据质量控制的所有文件。
数据库元数据信息	临床试验数据结构相关信息。这类典型信息是表、变量名、表单、访视和任何其他相关对象，也包括编码列表。
数据管理计划书	数据管理计划的微软Word或PowerPoint文档可以转成PDF格式文件或打印成纸张文件归档保存。
编码词典	如果数据是使用公司内词典或同义词表自动编码，那么使用的词典和统一词表都应归档保存。
实验室检查参考值范围	实验室检查的参考值范围。如果临床试验研究过程中使用多个版本的参考值范围，那么每个版本的参考值范围都应归档保存。
稽查轨迹	试验稽查轨迹的整个内容，并使用防修改的方式。
逻辑检验，衍生数据变更控制列表	以工作清单、工作文件、工作报告的形式提供逻辑检验定义和衍生数据的算法，以及它们的变更控制记录。
数据质疑表	所有数据质疑表，传递数据质疑表的相关邮件及数据质疑表解答的复印件。纸张形式的数据质疑表可以扫描归档保存，并且为扫描文件添加索引。
程序代码	数据质量核查程序的代码，衍生数据的代码以及临床试验数据统计分析的程序代码。程序代码文档应归档保存。最理想情况是，这些文件以在线方式保存，并编制索引或超链接。
病例报告表的映像PDF格式文件	对于纸张的病例报告表临床试验来说，CRF映像文件通常可以通过扫描方式获得，并将这些扫描文件转成PDF格式。对于电子数据采集的临床试验来说，电子表单的

	PDF格式映像文件可以通过EDC/M应用创建。
其他	其他与数据管理相关的文件，如数据库锁库和开锁记录、数据库使用者清单等。

下表中列举不同类型的临床试验数据及其常用的归档格式。

格式	描述
CSV	以逗号为分隔符的ASCII文本文件，可以使用文本编辑器、文字处理器以及Excel电子表格软件编辑。
XML	以ASCII技术为基础，便于不同系统间结构化信息的转换。
XPT	SAS公司提供的开源格式文件。通常用来提交临床试验数据。
Adobe PDF	应用广泛的文本输出格式。

对于使用纸质病例报告表的临床试验，机构应保存所有纸质病例报告表的复印件。对于使用电子数据试验，临床试验数据管理系统的供应商应为临床研究机构提供一份所有电子病例报告表的PDF文件格式以备案。

#### （十四）数据保密及受试者的个人隐私保护

##### 1.数据保密

数据保密是药物研发过程中必须遵守的基本原则，参与药物研发的机构应建立适当的程序保证数据库的保密性，包括建立及签署保密协议以规范相应人员的行为，以及建立保密系统以防止数据库的泄密。

##### 2.受试者的个人隐私保护

临床试验受试者的个人隐私应得到充分的保护，受保护医疗信息包含：姓名、生日、单位、住址；身份证/驾照等证件号；电话号码、传真、电子邮件；医疗保险号、病历档案、账户；生物识别（指纹、视网膜、声音等）；照片；爱好、信仰等。

个人隐私的保护措施在设计数据库时就应在技术层面考虑，在不影响数据的完整性和不违反GCP原则的条件下尽可能不包括上述受保护医疗信息，比如：数据库不应包括受试者的全名，而应以特定代码指代。

## 六、数据质量的保障及评估

临床试验数据的质量不仅直接影响试验结果的客观性和可靠性，更关系到研究报告，以及整个临床研究的结论。建立和实施质量保障和评估措施对于保证临床试验数据的质量是非常关键的。

### （一）质量保障

质量保障需要确定组织机构，明确从事数据管理工作人员应该具备的资质要求、责任和权限等；质量保障必须具备一定的资源，包括人员、设备、设施、资金、技术和方法等；为保证组织机构按预定要求进行，SOP 的制定非常重要，因 SOP 是数据管理人员工作的行为规范和准则，明确规定各项工作由哪个部门、团队或个人做，怎样做，使用何种方法做，在何种环境条件下做等；质量保障还应有机制确保它能被遵照执行、工作人员不执行规范或操作失控时得到警告，内部质量审核和稽查等是常用的机制，保证质量持续改善。

质量保障和改善来源于质量控制（Quality Control, QC）、质量保证（Quality Assurance, QA）和纠正预防措施（Corrective Action and Preventive Action, CAPA）等活动。

#### 1. 质量控制

ICH E6 将质量控制定义为“质量保证系统内所采取的操作技术和活动，以查证与临床试验有关的活动都符合质量要求。”

临床试验数据的质量控制适用于数据处理的每一个方面，如临床研究机构、数据监查、计算机系统生命周期过程和数据的 management 过程。

#### （1）临床研究机构和质量控制

所有临床研究应具有资质并受到培训。制定质量控制程序，例如：

安全性：临床研究人员受到培训，且遵照权限管理程序；

设备：临床研究人员遵照程序确保设备和数据安全并适当储存；

受试者隐私：确保遵照程序保护受试者隐私；

质量审核：临床研究人员对数据进行内部审核；

存储和归档：确保数据和文件存储归档。

## (2) 监查和质量控制

临床数据监查是质量控制中最常考虑的环节，包括：

CRF 数据审核；

电子数据完整性：确认电子数据是充分、完整和准确的；

程序化的数据核查：确认方案依从性、受试者安全性；

可溯源性；

原始数据审核：确认原始文件完整以发现未报告数据（如不良事件）；

计算机系统的适当使用：确认工作人员受到培训，使用权限管理，且能正常使用计算机系统完成分配的任务。

## (3) 计算机系统的生命周期过程和质量控制

如使用计算机系统，须让其满足试验和工作人员的需求。在系统生命周期的每一步都需执行质量控制，以确保所有要求都被记录、测试和满足。例如：

要求：确保系统的运行和维持涵盖了所有用户以及技术的、商业的和监管部门的要求。

系统验证过程：确保系统遵循确定的程序进行验证，且记录完整准确。

变更控制：系统的生命周期过程中所有的变更都需评估和测试。

## (4) 数据管理过程和质量控制

通常从 CRF 的设计开始，确保全部数据管理工作的质量，考虑的因素包括：设计恰当、遵从方案、数据收集环境和培训等；质量控制核查举例：数据录入系统；数据有效范围核查；逻辑核查；安全性核查。

在数据管理中，数据管理员的两个不同工作性质决定了两种质量控制方式：过程质控（in-process QC）和实时在线质控（on-line QC）。

对于设计工作的质量控制，如 CRF 设计、数据库的设计以及逻辑检验的建立等，一般多采用过程质控的方法，过程质控可以保证设计过程中每个阶段的质量都是可靠的。例如，逻辑检验的质量控制就是通过录入不同的测试数据来检查该逻辑检验的计算机程序能否正确地捕捉到“问题”数据。如果不能，则该逻辑检验需要修改并再次测试，直到正确为止。

临床试验进行阶段的质量控制，一般多采用实时在线质控。实时在线质控是计算某一时间点数据的错误率来评估数据的质量。例如，实时在线质控报告显示有 3 个受试者已经按计划完成了整个试验，但这些受试者的某一访视的实验室检查数据仍未录入。此时的质控就要求数据管理员及时发现这一问题并适时启动质疑机制。

## 2. 质量保证

ICH E6 将质量保证定义为：“为保证试验的进行和数据产生、留档（记录）以及报告都符合 GCP 和适用的监管要求所建立的所有有计划、成体系的行为。”

大部分申办者或 CRO 等都有独立的数据质量保证部门，其主要任务是建立质量管理体系，即制定质量方针、质量手册与计划、SOP 等，评估数据管理过程是否达到规定的要求，是否按程序执行，同时稽查数据质量。

### （1）标准操作规程（SOP）

SOP 是为达到均一性，完成一个特定职责而制定的详细书面说明。制定 SOP 的

意义在于尽可能控制各种主、客观因素对临床试验结果的影响，尽可能降低临床试验的误差或偏差，并确保研究资料的真实可靠，以提高临床试验结果的质量。

一般来说，数据管理的 SOP 可能会包括以下内容：数据管理计划；CRF 设计；CRF 填写指南；数据库的建立与设计；逻辑检验的建立；CRF 追踪；数据录入；数据核查与清理；外部电子数据的管理；医学编码；SAE 一致性核查；数据库的质量控制；数据库的锁定与解锁；数据的保存与归档；数据的安全性；CRO 的选择与管理；人员培训等。

SOP 的建立应能覆盖数据管理的所有过程，但重要的是对所建立的 SOP 的遵守。SOP 制订不会一步到位，需要在实践中不断地完善和发展。

## （2）稽查

申办者还应设立稽查部门，由不直接涉及试验的人员定期对质量体系的依从性进行系统性检查，以判定试验的执行、数据的记录、分析和报告是否与已批准的试验方案、SOP、以及 GCP 相一致，了解误解或错误发生的原因，并提出预防及改正的建议。数据管理稽查要求稽查人员不但要具有稽查的经验，而且要熟悉数据管理的过程以及相应的计算机程序，特别要熟悉监管部门对于临床试验数据的标准和要求。

数据管理稽查是评价整个数据管理的质量系统，它包括三个层次：具有符合监管部门要求的数据管理 SOP；应提供书面文件记录对 SOP 的遵守情况（如遵守数据库锁定 SOP 时产生的过程记录）；在以上基础上，还有其他客观的证据支持数据处理过程能够产生可信赖的高质量数据，并可用于统计分析和申报等。

对于临床试验数据的稽查，一般关注四个部分：研究文件、数据、统计分析数据、临床研究报告。

与数据管理稽查有关的文件主要有：数据管理员的简历和培训记录、数据管理各岗位的描述与要求、数据管理计划、接收 CRF 的记录、数据核查清理的记录和清单、数据库的变更控制记录、逻辑检验的变更控制记录等。

数据稽查的主要内容包括：CRF 与源数据的一致性、CRF 数据与数据库的一致性、数据管理过程的合规性和数据的完整性等。

### （3）纠正和预防措施（CAPA）系统

根本原因的分析以及纠正和预防措施是质量系统的基础，CAPA 是质量持续改善的核心。

纠正措施是指针对已存在的不符合或不期望的现象，消除其根本原因所采取的措施，防止重复出现（Recurrence）。预防措施是指针对潜在的不符合或潜在不期望的现象，消除其原因所采取的措施，防止发生（Occurrence）。

深刻了解数据管理系统和数据管理工作过程有利于建立有效的 CAPA 系统，从而加强质量管理体系，保证数据管理所有过程的产出都是符合临床试验的目的，以及确保受试者安全以及数据的完整性。衡量 CAPA 系统内的某个系统或某个过程是否符合试验目的，需要全面了解数据管理相关的投入、产出、控制和资源等。对一个临床试验质量管理体系的有效性和效果的评估，包括定义相关的评价措施以及反馈。

## （二）质量评估

真实、准确、完整和可靠是保证临床试验数据质量的基本原则。良好的数据质量应该达到以下要求：

ALCOA：可归因性(Attributable)，易读性(Legible)，同时性(Contemporaneous)，原始性(Original)，准确性(Accurate)。

ALCOA+：完整性(Complete)，一致性(Consistent)，持久性(Enduring)，可获得性(Available When Needed)。

评估数据质量的指标可以包括：录入和报告数据的时间；监查员或稽查员确认有问题的观测的数量，或纠正的数量；解决质疑问题所需的时间；CRF 审核所需时间；数据错误的数量。

临床试验中所收集的数据的错误必须尽可能少，使其能支持该临床试验得出的发

现或结论。通过发现临床试验数据在转录、转移和处理中的错误，对数据质量进行定量，并评估其对临床试验结果正确性的影响是必要的。

发现错误的主要方法有源数据核查确认、逻辑检验、数据核实、汇总统计、CRF与数据库核对等。

评估数据质量最常用的方法是计算错误数据的发生率，即错误率。错误率=发现的错误数 / 所检查的数据项总和。

对于CRF中关键指标核查，将对数据库进行100%的复查，与CRF及疑问表进行核对，发现的所有错误将被更正。对于非关键指标的核查，如果总病例数大于100，将随机抽取10%的病例进行复查；如果小于100例，则抽取例数为总病例数的平方根进行复查。将数据库与CRF及疑问表进行核对，可接受的错误率为：数值变量不超过0.2%；文本变量不超过0.5%。如错误率超过此标准，将进行100%核对。

关键指标、非关键指标的界定，由研究者、申办者以及统计人员共同讨论决定。

## 七、安全性数据及严重不良事件报告

临床试验的一个关键目标是，确定、研究、建立或证实一种研究产品的安全性特征。试验中安全性数据的管理和报告应该支持该目的。在临床试验数据的管理和报告中，安全性数据经常是最具挑战性的。

许多研究机构设立了数据安全和监查委员会（Data Safety and Monitoring Board, DSMB），对临床试验中安全性数据进行核查。该委员会由独立于实施研究、中期分析和数据核查的人员组成，可以设盲，也可以不设盲。数据监查委员会可由以下原因作出暂停正在实施的研究的建议或决定：（1）极其显著的疗效；（2）不可接受的安全性风险；（3）无效。该委员会也可以推荐对正在实施的研究进行更改，比如，下调剂量、去除出现不可接受的安全性风险的研究组别。

申办方的医学监查员也应对安全性数据进行检查。

### （一）不良事件的获取、管理和报告



临床研究中的安全性数据既是一种丰富的信息来源，同时其管理和报告也是最具挑战性的。临床不良事件经常含有临床研究中最重要安全性信息。为了保证收集、编码、分析和报告的方法有利于获得可靠的结论，需要理解不良事件数据的特征及其局限。ICH 的一些指导原则为工业如何管理和报告临床试验安全性数据提供了指南，如 E1A、E2A、E2B、E2C、E3、E5、E6 和 E9。

当对安全性数据进行获取、管理和报告时：设计 CRF 需要对安全性数据的收集给予足够的重视；对严重程度进行定义，理解其用途和局限性；保证正常值范围正确地与实验室数据关联，在对不同研究机构的实验室数据进行汇总时需要注意正常值范围是否相同；在实验室数据的分析和报告中，对类别变化（状态从正常转化为异常）及其变化幅度均进行考虑；不良事件数据获取的精确性与数据的分析和报告方法相关。

在临床试验中，不良事件应尽量按照标准字典或术语集进行归类并编码。字典的选择要符合研究的目的，最好是具有代表性，符合业界标准。字典的安装、维护和升级要有一套标准的操作程序。字典升级前应评价升级对现有临床试验数据编码的影响，同时提出解决方案。选择适当的编码方法与编码程序。编码者要有一定的临床知识，并获得相应的培训。编码后的数据需要进行质量控制检查。

可以应用很多方式对安全性数据进行展示和报告。为了保证充分地对属于药物反应的结果进行报告，需要判断和科学选择，以确定数据的趋势和显著特征。对药物反应进行辨别是安全性数据处理和报告的驱动目的。

## （二）实验室数据

实验室数据的特点需要在数据管理时进行考虑。数据的存储单位应能够清楚地反映数据的值；在许多数据库中，单位和数据是分开的。管理实验室数据最具挑战性的

方面之一是连接数据到合适的正常值范围。在获得数据时，如果数据不是通过电子方式到达数据管理员那里，数据值和其合适的正常值范围的连接将花费很大精力。当正常值范围不可得到时，可以使用参考值范围，它是从正常值范围衍生得到的范围，可以从研究中或者从参考书中得到。然而，使用参考值代替正常值的文档对数据库用户必须是清楚的。

为了方便地对研究之间的数据进行连接，经常可以应用实验室数据的标准化技术，以达到这一目的。标准化技术一般包括，当数值为正常时，将数据转化为无单位的数值“0”和“1”，当数值低于正常范围的下限时，将数值转化为小于“0”，当数值高于正常范围上限时，将数值转化为大于“1”。实验室本身应该达到所在国家或地区规定的质控标准。

### （三）其他数据

除不良事件（AEs）和实验室值以外，安全性数据还有其他形式。专项检测数据（如心电图，脑电图）的采集需要对来自这些检测的常见数据及其格式、精度和特殊属性要有理解。

体格检查在临床试验中是很常见的。广义上讲，体格检查是一种筛查方法；如果一个非预期的、明显的临床异常在体格检查中被发现，通常利用专项检测来确定这个事件。在这种情况下，从专项检测中得到的数据具有更大的可靠性。

不鼓励使用开放式文字描述数据。对“其他数据”的管理依赖于信息的形式。对于体格检查和专项检查，自由文本注释是允许的。文本框可通过文字处理而不是数据录入系统进行计算机化，从而与数据库连接，但不作为数据库本身的一部分。此时纠错方式是校对，而不是双录入。有些申办者为了避免将冗长的文本注释计算机化，而采用编码的方式，如“0=无注释”，1=“有注释，不相关”，2=“有注释，相关”，3=“有注

释，关键”。

#### （四）严重不良事件数据

临床研究过程中，监管部门要求及时报告严重不良事件（SAEs）。一些公司通常设置专门小组处理和报告 SAEs，此时报告的内容、格式及时限的要求与 CRF 填写可能不完全相同，这些安全性数据及其报告一般在药物警戒数据库中完成，该数据库通常包括各种不同来源的安全性数据，可能是不完整的、重复的、零碎的，或不准确的。而临床试验数据库中基于 CRF 填写的 SAEs 是经过严格的数据管理程序处理的，包括清理、质疑以及确保准确度的验证。两个数据库中 SAEs 的记录可能存在差异，为确保 SAEs 数据的一致性必须对临床试验的数据库与药物警戒数据库的一致性进行核查。该核查必须在临床试验中定期进行。

核查范围可能包括但不仅局限于下列内容：方案；研究者；受试者代号（随机号）；受试者姓名缩写，出生日期，性别，种族；严重不良事件的病例号；不良事件诊断；报告的严重不良事件名称；编码术语或首选术语；不良事件开始日期，结束日期；死亡日期，死亡原因及尸检结果；不良事件结局；不良事件严重程度；因不良事件对研究药物采取的措施，伴随药物名称及开始和停止使用日期；申办者和研究者对不良事件进行评估，评估内容应包含：严重程度、因果关系、是否预期、有无破盲。对不良事件评估需使用标准词典编码术语；不良事件是否报告给有关部门，何时报告。

#### 八、名词解释

系统验证（System Validation）：是指建立计算机化系统生命周期管理的文档化证据，以确保计算机化系统的开发、实施、操作以及维护等环节自始至终都能够高度满足其预设的各种系统技术标准、使用目的和质量属性，和处于监控的质量管理规程中，并能在其投入应用直至退役过程中都能高度再现和维护系统的标准和功能符合监管

要求。

**稽查轨迹 (Audit Trail):** 是计算机系统 (如数据管理系统) 的基本功能。是指系统采用安全的和计算机产生的带有时间烙印的电子记录, 以便能够独立追溯系统用户输入、修改或删除每一条电子数据记录的日期、时间以及修改原因, 以便日后数据的重现。任何记录的改变都不会使过去的记录被掩盖或消失。只要受试者的电子记录保存不变。

**权限控制 (Access Control):** 是指按照临床试验电子系统的用户身份及其归属的某项定义组的身份来允许、限制或禁止其对系统的登录或使用, 或对系统中某项信息资源项的访问、输入、修改、浏览能力的技术控制。

**外部数据 (External Data):** 是由外部数据提供方采集的数据。外部数据可以通过电子数据上传或数据直接对接的方式传输到临床数据管理系统, 经过数据整合后再进行分析; 也可以不与临床数据库中的数据整合, 在数据分析时, 作为一份独立的数据源, 与临床数据库内的数据一起直接参与数据分析。外部数据包括多种数据来源, 多数为打包上传的电子数据, 非纸质记录或直接录入到 EDC 系统的数据。

**电子签名 (Electronic Signature):** 是指任何用电子文件手段 (如符号或一系列符号所组成的数据集) 的形式所含或所附用于识别签名人身份的签名。这种由个人执行、采用或授权使用的电子签名与其手写签名具有同样法律效力。在临床试验中, 对任何试验数据和文件的电子签名表明这个电子签名人已经接受或认可了其签署的相关电子记录文件或数据、符号或程序。

**数据管理计划 (Data Management Plan, DMP):** 是由数据管理人员依据临床试验方案书写的一份动态文件, 它详细、全面地规定并记录某一特定临床试验的数据管理任务, 包括人员角色、工作内容、操作规范等。DMP 的修订与升级伴随整个试验阶

段。

电子数据采集 (Electronic Data Capture, EDC): 是一种基于计算机网络的用于临床试验数据采集的技术, 通过软件、硬件、SOP 和人员配置的有机结合, 以电子化的形式直接采集和传递临床数据。

逻辑核查 (Edit Check): 是指临床试验数据输入计算机系统后对数据有效性的检查。这种核查可以通过系统的程序逻辑, 子程序和数学方程式等方法实现, 主要评价输入的数据域与其预期的数值逻辑、数值范围或数值属性等方面是否存在错误。

盲态审核 (Blind Review): 是指在试验结束 (最后一位受试者最后一次观察) 到揭盲之前对数据进行的核对和评估, 以便最终确定统计分析计划。

数据库锁定 (Database Lock): 为数据管理人员依据数据管理计划 (DMP) 关闭临床试验数据库, 使之无法更改。它是在临床试验结束、EDC 系统的所有质疑被解决、经相关批准手续后实施的。被锁定的数据库一般不得改变。

源数据核查确认 (Source Data Verification, SDV): 是指评价记录在临床试验病例报告表中的数据与源数据一致性的行为, 以确保所采集数据的完整性、准确性和可靠性, 使得临床试验项目日后重现成为可能。

## 九、参考文献

- 1.国家食品药品监督管理局: 药物临床试验质量管理规范 (GCP)。2003
- 2.ICH E6: Guideline for Good Clinical Practice. 1996
- 3.FDA: Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations. 2007
- 4.FDA:Code of Federal Regulations, Title21 part 11: Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application. 2003

5.Societyfor Clinical Data Management(SCDM): Good Clinical Data Management Practices(GCDMP). 2007

6.CDISC: Introducing the CDISC Standards: New Efficiencies for Medical Research.2009

7.Drug Information Association(DIA): Computerized Systems in Clinical Research: Current Data Quality and Data Integrity Concepts. 2011

8.FDA: Guidance for Industry: Electronic Source Data in Clinical Investigations. 2013

9.EMA: Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials. 2010

10.中国临床试验数据管理学组 (CDMC): 数据管理的相关文件及记录清单。药  
学学报, 2015, 50 (11): 1365-1366

11.中国临床试验数据管理学组(CDMC): 临床试验数据管理质量评价指标体系。  
药学报, 2015, 50 (11): 1374-1379

12.中国临床试验数据管理学组 (CDMC): 数据管理计划的结构和内容。药学学  
报, 2015, 50 (11): 1388-1392