



临床试验数据管理



01

临床试验数据的类型

02

临床数据管理计划

03

数据的逻辑核查和质疑管理

04

方案偏离/违背的管理

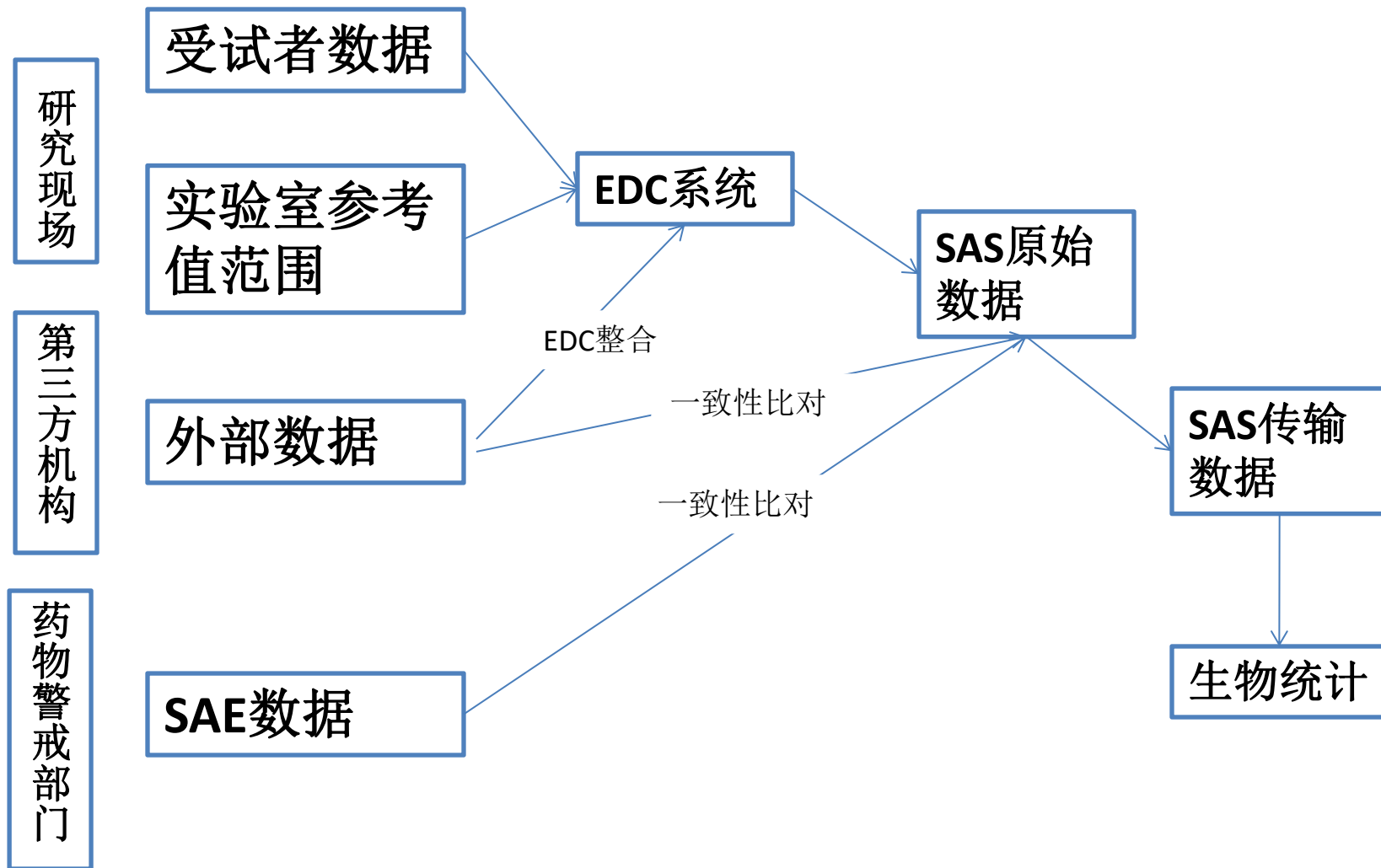
05

数据库锁库前的准备工作



Part 01

临床试验的数据类型





Part 02

临床试验数据管理计划



什么叫做临床试验数据管理?

**特定的人员，使用工具按照流程对 试验
数据产生、采集、检查到统计和分析全过程
进行管理的活动**



临床试验数据管理是一个系统工程，他包括：

- ◆**人员** 研究者、监查员、数据管理员，统计师
- ◆**系统/工具** EDC系统、eCRF、纸质CRF
- ◆**流程** 采集、逻辑检查、录入、一致性比对、锁库、统计
- ◆**标准化** SOP
- ◆**经费**
- ◆**进度要求**



数据管理计划

- (1) 基于项目的要求（是否使用EDC?）**
- (2) 具体的操作计划（数据采集的方式？数据的来源和载体？逻辑检查开始的时间和频次？数据库锁库和解锁的标准？）**
- (3) 数据管理形成的质量保证文件**
- (4) 文档的管理**



数据管理计划

- (1) 研究方案的概述**
- (2) 项目的数据流程图**
- (3) 项目的时间表**
- (4) 项目中涉及的系统和工具**
- (5) 基于方案的任务和要求**
- (6) 遵循的标准**
- (7) 质量控制的方法**



Part 03

数据的逻辑核查和质疑管理



数据的逻辑核查 (CRA)

一 方案

- 清楚试验过程中所有会形成的数据

二 试验流程

- 清楚试验流程以及原始数据产生的阶段

三 原始数据的载体

- 清楚原始数据的载体和存放位置

四 逻辑关系

- 按照试验流程理清各数据之间的联系，单变量？多变量？

五 逻辑核查

- CRA、DM、统计师各司其职



数据核查清理程序 (DM)

步骤一 数据录入

- 原始数据录入到数据库中（纸质研究和EDC研究）

步骤二 数据核查

- 按照数据核查计划、DMP以及方案等文件核查数据

步骤三 差异核查

- 发现差异，审核差异

步骤四 提出质疑

- 系统自动质疑或人工书写质疑文本，审核和发出

步骤五 质疑解决

- 审核质疑回答，如仍未解决差异，继续质疑或联系CRA直至解决



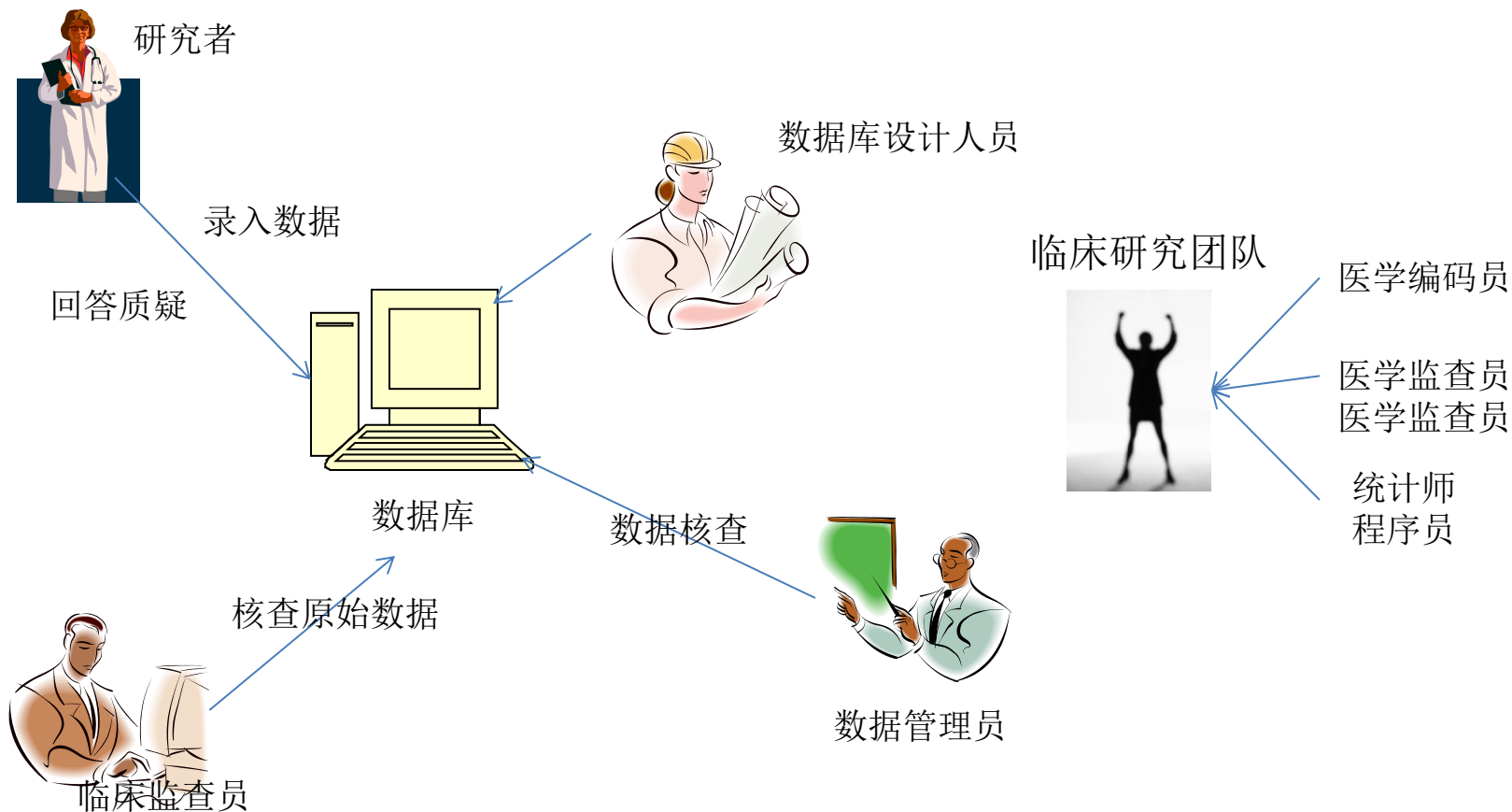
数据的质疑管理

什么是质疑？

质疑（**query**）是在一系列调查中的一种查询形式。临床试验中，当临床监查员，数据管理员，或医学核查人员等在审核研究者报告或其他数据源产生的数据时可能发现存在数据缺失、不完整、不合常理、不合逻辑、数据间或数据和源文件的不一致问题，或对数据的准确性、真实性存在疑虑时，通过纸质或在EDC系统中所发的质疑，向研究机构或第三方查询以解决数据的疑虑。



临床数据质疑过程





提出质疑

发给另一机构的疑问，用以解决一个数据差异：提供确实数据、澄清差异数据、确认数据

提出质疑两种方式：

系统质疑

- ✓ 由系统自动发出
- ✓ 系统自带逻辑核查
- ✓ 编辑在系统中逻辑核查

人工质疑

- ✓ **DM/CRA**撰写
- ✓ 离线核查或数据集核查
- ✓ 系统质疑的再质疑



质疑文本的书写要点

阐述差异发
生的场所

阐明差异及
具体详情

寻求解决方
案

举例： 体温：□□.□℃

哪里的数据？

CRF的治疗前生命体征检
查

数据有什么问题？

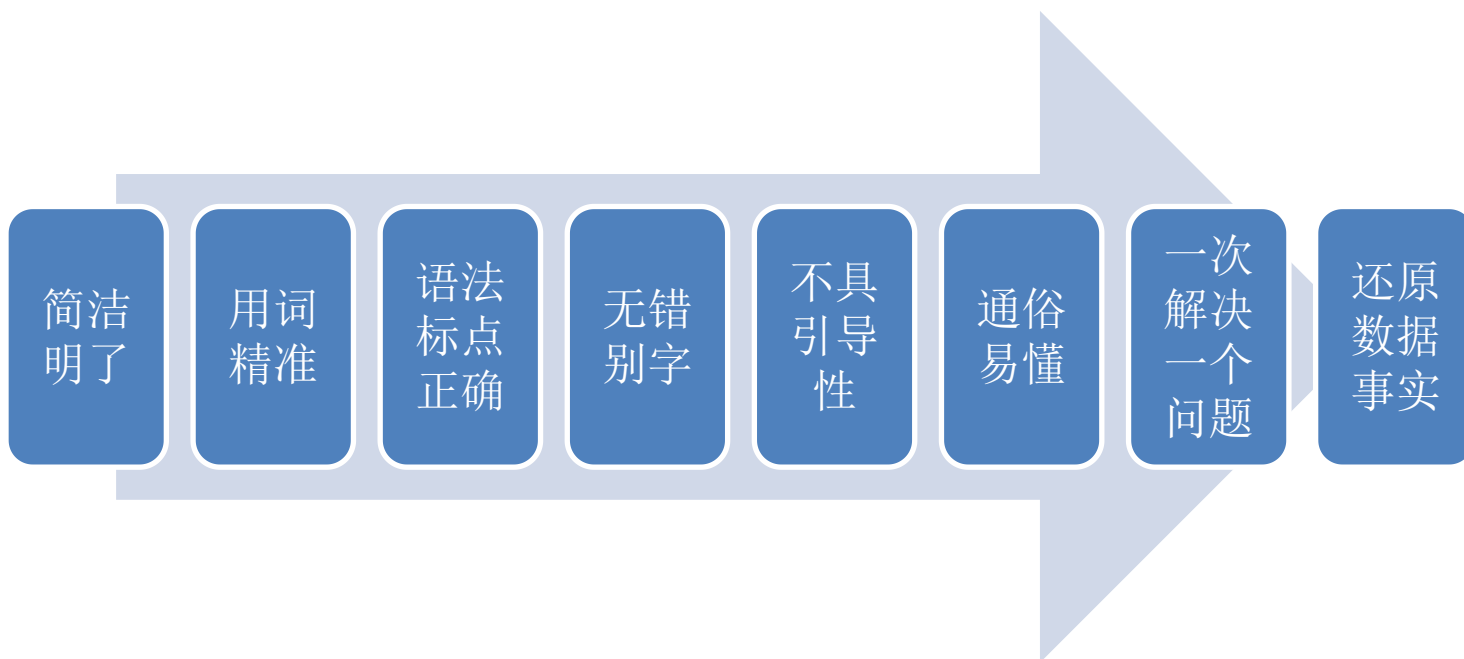
体温未填写

根据方案要求需要什么
数据？

请提供体温数据（℃）



质疑文本书写的一般原则





Part 03

方案偏离/违背的管理



方案违背的定义

临床试验实施过程中，任何有意或无意的偏离或违反伦理委员会已经批准的试验方案或GCP原则的行为，称为方案偏离 (Protocol deviation ,PD)和方案违背 (protocol violation,PV)。方案偏离和方案违背的差别在于严重程度不同。



注意：目前行业一般不再细分方案偏离和违背，统称为方案违背（PD）



方案违背的责任主体

方案违背可以减少发生，但难以避免

- 1、方案设计的科学性
- 2、CRF设计的人性化
- 3、设置检查的时间窗





方案违背的分类

- ◆知情同意书
- ◆入选/排除标准
- ◆退出试验标准
- ◆试验产品的管理/治疗
- ◆禁用药物
- ◆AE和SAE
- ◆访视计划/时间窗
- ◆操作/检查
- ◆其他



严重方案违背 (Major PD)

◆影响受试者权益、安全性

- 受试者接受了错误的治疗或错误的药量
- 受试者达到了退出的标准而未退出
- 受试者接受了禁用的伴随用药

◆影响到收集数据的科学完整性、分析数据的有效性

- 不符合入排标准而入组
- 不遵循SOP错误治疗受试者
- 没有得到伦理批准的改变治疗方案
- 无意丢失样本或数据

◆涉及违反伦理原则

- 违反保密协议
- 不足或不合适的知情流程



严重方案违背 (Major PD)

◆属于违反受试者保护法律、管理法规及相关政策或属于研究者部分的操作

---获得知情的时间严重滞后、方式不当或告知不完全等

---伪造研究记录

---没有响应的资质或授权但做了相关的检查或操作

◆涉及严重或不服从当地监管机构的受试者保护管理法规或规程

---专业许可证或证书过期继续工作

---不遵守当地法规或临床研究法律

---重复发生轻微PD

PD将被记录在临床研究报告中，生物统计师也许会考虑从PPS集或其他分析数据中提出



轻微方案违背 (Minor PD)

◆以下情况通常可能定义为轻微PD

(1) 访视/观察/检查在时间窗外，但不影响受试者按方案继续使用研究药物，或不影响对主要疗效、关键次要疗效指标评价的有效性。

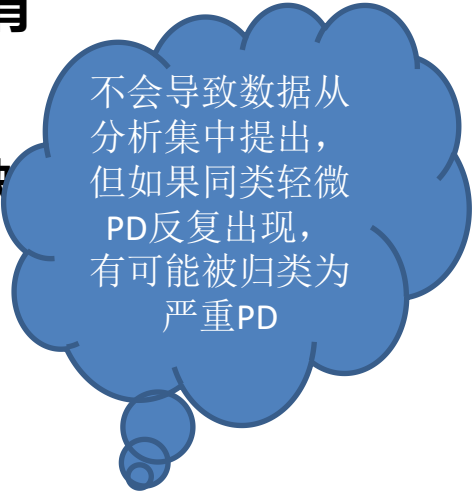
(2) 方案规定观察的数据点或实验室参数缺失而导致数据值缺失但不影响主要疗效、关键次要疗效、安全性指标结果

---方案中规定的指标没有设计到CRF中

---某研究机构不具备实验室指标的检查条件等

(3) 观察/评价不全，但不影响主要或次要关键疗效或安全结果

---在非高血压的临床试验中，某次访视忘记测量血压。



不会导致数据从分析集中提出，但如果同类轻微PD反复出现，有可能被归类为严重PD



方案违背的报告

研究者或CRA填写方案违背报告表。

重大PD需及时通报，轻微PD可定期通报。

伦理委员会审查：严重程度评估、审查决定、审查意见



练习



练习No.1

分类	违背
知情同意	患者未签署2011年8月5日的第3版知情同意书，其于2011年9月27日被伦理委员会批准，目前该知情同意书正在机构被执行，CRA注意到该患者已于2012年5月27日去世，所以该患者的知情同意步骤未被完成。



练习No.2

分类	违背
器械分发	器械管理员未按研究者手册的要求给两个受试者的试验用械粘贴随机系统确认标签



练习No.3

分类	违背
入排标准	患者血红蛋白77g/dl，不符合入选标准第8条：受试者血红蛋白值必须达到90g/dl才能进入本研究。



练习No.4

分类	违背
入排标准	患者被筛选和随机是在2012年5月2日，当时患者绝对中性粒细胞值为 $1.19 \times 10^9/L$ ，不符合入选标准第8条，受试者绝对中性粒细胞值 $> 1.5 \times 10^9/L$ 才能进入本研究。



练习No.5

分类	违背
入排标准	筛选期间未测量舒张压、收缩压、呼吸、体温。



练习No.6

分类	违背
操作/检查	安全性随访30天内体重被漏测



练习No.7

分类	违背
操作/检查	知道现在，所有心电图检查结果都没有从研究机构传输到第三方进行中心评价。他们一直使用本地额心电图机，而不是研究特定的设备。



练习No.8

分类	违背
试验器械管理和治疗	在本次访视中试验器械发放错误，随机系统产生的编码为44831、48870，但使用的试验器械编号为32762、43049。



练习No.9

分类	违背
访视时间窗	未在首次接受研究治疗后的6周 $\pm$ 3天内进行CT评估



练习No.10

分类	违背
试验用药管理和治疗	发现疾病进展14天后停止试验用药（方案规定7天以内）



练习No.11

分类	违背
操作/检查	治疗结束后，没有进行心电图检查。



练习No.12

分类	违背
操作/检查	安全性随访30天内没有进行体格检查。



练习No.13

分类	违背
AE/SAE	2014年4月3日发生听力障碍未在24小时内作为SAE上报，而是在2012年5月16日上报。



练习No.14

分类	违背
AE/SAE	SAE（急性肾功能衰竭）报告发送延迟两周，因该中心没有国际传输设备。



练习No.15

严重方案违背必须从方案符合人群中剔除。



Part 05

数据库锁库前的准备工作



从末例受试者出组（LPLV）到数据库锁定的工作流程

LPLV

- 所有数据正确进入数据库
- 所有query已经解答
- PI签名
- SAE的一致性核查
- 数据质量评估
- 临床数据管理报告草案

数据库锁定前

- 数据审核会议的表格和列表
- 准备数据库锁定会议
- 方案违背处理
- 数据库锁定清单

数据库锁定

- 数据库锁定声明
- 揭盲
- 数据传输
- 数据库解锁再锁
- 统计分析
- 表格、列表和图的交付
- 统计分析报告
- 取消数据库编辑权限
- 完成临床数据管理报告

临床研究报告

- 临床研究报告的撰写
- 文件归档



数据审核会议

◆与会者：

项目主管

数据管理主管

生物统计学专家

研究者

临床监查员

◆数据审核会议的材料

表格和列表（受试者清单、

AE和SAE、PD)

试验方案和CRF

数据管理报告草案

会议议程：数据库锁定细节、处理试验方案违背、未解决的问题、判断严重/轻微违背的处理是否合适、批准同意从PPS中剔除重大方案违背的受试者数据。

感谢聆听!



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE