



团 体 标 准

T/CQAP 3013—2023

临床试验数据管理质量核查要点

Quality verification points of clinical trial data management

2023-10-10 发布

2024-01-10 实施

中国医药质量管理协会 发 布
中国标准出版社 出 版

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 要求	6
4.1 数据管理体系	6
4.2 核查资料	6
4.3 核查相关人员	6
4.4 核查前报告	7
5 核查实施	7
5.1 核查地点	7
5.2 核查方式	7
5.3 核查发现问题	7
6 评价规则	7
6.1 评价依据	7
6.2 评价结果	7
7 核查内容和要点	8
7.1 数据管理流程	8
7.2 数据管理计划(DMP)(重要)	8
7.3 数据核查计划(DVP)(重要)	8
7.4 病例报告表(e)CRF(重要)	8
7.5 注释病例报告表(aCRF)(一般)	9
7.6 (e)CRF 填写指南(一般)	9
7.7 电子化信息系统(包括但不限于EDC、IW/VRS、IRT)(非常重要)	9
7.8 外部数据传输协议及管理(重要)	9
7.9 独立数据监查委员会(IDMC/DSMB)/独立评审委员会(IRC)(非常重要)	9
7.10 随机化方案(非常重要)	10
7.11 随机化结果(非常重要)	10
7.12 编盲记录文件(非常重要)	10
7.13 盲底管理及文件(非常重要)	10
7.14 揭盲管理及文件(非常重要)	10

T/CQAP 3013—2023

7.15 方案偏离(PD)(重要)	10
7.16 盲态数据审核(data blind review;DBR)(非常重要)	11
7.17 严重不良事件(SAE)(一般)	11
7.18 数据库锁定(非常重要)	11
7.19 统计分析人群划分(非常重要)	11
7.20 统计分析计划SAP(重要)	12
7.21 主要数据统计分析结果(重要)	12
参考文献	13

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由中国医药质量管理协会“数据管理质量评价与核查要点”[国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(CFDI)委托课题]研究课题组提出。

本文件由中国医药质量管理协会归口。

本文件起草单位：中日友好医院、易迪希医药科技(嘉兴)有限公司、北京康特瑞科统计科技有限责任公司、百济神州(北京)生物科技有限公司、扬子江药业集团北京海莎咨询有限公司、国家心血管病中心、北京大学第一医院、北京大学临床研究所、中国人民解放军总医院(301 医院)、北京因瑞达医药科技有限公司。

本文件主要起草人：孙瑞华、宁靖、朱赛楠、孙毅、阎小妍、童新元、李小萌、王永吉、高新华、龚家俊、钟绮雯、虞康达、王宏伟、蒋志伟、李贵娟、时念民、陈燕芬。

引 言

临床试验数据管理是临床试验中承上启下的关键环节,是保证数据真实、可靠、安全的重要风险点。数据管理质量关联试验过程的真实性和统计分析结果的可靠性,数据管理问题直接影响临床试验整体质量和结果,在临床试验中至关重要,核查数据管理过程是控制和评价临床试验质量的有效途径。目前,数据管理核查尚缺乏明确的要点依据,为提高临床试验数据管理质量核查的一致性和规范数据管理核查要求,特制定本文件。

本文件可为规范临床试验数据管理质量核查内容,有效评价临床试验数据管理的质量,现场核查临床试验数据管理质量提供参考依据。本文件的实施,可进一步提高临床试验数据管理质量核查的一致性和公正性,为临床试验整体质量评价提供参考。

临床试验数据管理质量核查要点

1 范围

本文件规定了临床试验数据管理质量核查要点,规范了数据管理核查的范围内容和要点,并对要点内容进行了建议性指导。

本文件适用于临床试验申办方、临床数据管理与统计分析公司、医药临床试验管理机构、临床医疗研究单位、合同研究组织(contract research organization;CRO)、临床机构管理组织(site management organization;SMO)等相关临床研究数据管理质量的核查及评价。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语与定义适用于本文件。

3.1

临床试验质量管理规范 **Good Clinical Practice;GCP**

规范临床试验全过程质量的标准规定,其目的在于保证临床试验过程的规范,数据和结果的科学、真实、可靠,保护研究参与者的权益并保障其安全。

注:GCP通常指药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice of pharmaceutical products),但也包括医疗器械临床试验质量管理规范(standard of quality management of medical device clinical trials)。

3.2

病例报告表 **case report form;CRF**

按照试验方案要求设计,向申办方报告记录研究参与者相关信息的纸质或者电子文件。

注:向申办方报告记录研究参与者相关信息的电子文件称电子化病例报告表(electronic case report form;ECRF)。

3.3

注释病例报告表 **annotated case report form;aCRF**

对病例报告表(3.2)的标注,记录病例报告表各数据项位置及其在相对应数据库中的变量名和编码。

3.4

电子化信息系统 **electronic information system**

利用计算机软硬件、网络通信设备以及其他办公设备,进行信息的收集、传输、加工、存储和维护的系统。

注:临床试验中采用的EDC(3.7)、IWRS(3.8)等均属于电子化信息系统。

3.5

系统验证 **system validation**

电子化信息系统(3.4)生命周期管理的文档化证据,验证电子化信息系统的开发、实施、操作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,并处于监控的质量管理规程中,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。

3.6

稽查轨迹 audit trail

电子化信息系统(3.4)的基本功能,系统采用安全的和计算机产生的带有时间戳的电子记录,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,以及修改原因等,以往记录数据可重现。

3.7

电子数据采集 electronic data capture; EDC

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、标准操作程序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试验数据。

3.8

交互式网络应答系统 interactive web response system; IWRS

基于互联网的中央随机系统,用于临床研究中研究参与者的随机分配。

3.9

权限控制 access control

按照临床试验电子化信息系统(3.4)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。

3.10

用户接受测试 user acceptance testing; UAT

由电子化信息系统(3.4)的用户进行的一种检测方式,检测记录可用以证明所设计系统经过了相关的验证过程,可以满足用户需求。

3.11

标准操作规程 standard operating procedure; SOP

将某一事件的标准操作步骤和要求以统一的格式描述出来,用于指导和规范日常工作或某项具体工作的文件。

3.12

盲法 blinding; masking

在临床试验中使研究参与者方(研究参与者及其陪同人员)和/或研究者方(申办方及其委托机构、临床试验机构、其他相关机构等人员)不知道治疗分组信息。

注:盲法一般分为双盲(研究参与者与研究参与者均不知分组信息)、单盲(研究参与者不知分组信息)和非盲(研究参与者与研究参与者均知晓分组信息,也称开放试验)。

3.13

盲底 allocation schedule

临床试验的治疗分组信息及其生成方法和参数。

注:盲底包括纸质应急信件(个体盲底)和试验盲底(全体盲底),以及和电子化盲底(在电子化信息系统中通过揭盲密码等形式设盲)。当试验组:对照组=1:1时,为保证试验的盲态保持,有时试验设两级盲底,一级盲底(每个研究参与者随机号对应的组别代码,如A或B),二级盲底(组别代码对应的真实分组,如对应的是试验组或对照组)。

3.14

盲态保持 maintenance of blinding

根据临床试验确定的盲法(3.12),在分配隐藏和研究产品编码等设盲措施建立后,直至揭盲前,全部或部分研究参与人员一直对研究参与者的治疗分组信息处于盲态。

注:盲态是试验中研究参与者和/或研究者不知道试验中使用的处理方法,以减少对研究结果的干扰。试验中应采用客观方法的盲态保持,尽量避免应用主观方法的盲态保持。

3.15

揭盲 unblinding

揭晓临床试验中研究参与者的治疗分组信息。

3.16

紧急揭盲 emergent unblinding

按照临床试验方案规定,基于研究参与者安全考虑和其他特殊原因,通过预先制定的标准操作规程,在紧急情况下获得单个或部分研究参与者的治疗分组信息。

注:紧急揭盲是对盲底(3.12)应急信封的信息解密,电子化盲底通过密码等形式在系统上进行紧急揭盲。

3.17

研究产品编码 research products coding

按照已生成的治疗分组信息对临床试验研究产品(包含药物、医疗器械等)的最小独立包装预先进行编号。

注:如药物编码(drug coding)等。

3.18

随机化 randomization

在将研究参与者分配到接受不同治疗组中时,为减少偏倚,有意地包含随机可能性的流程。

注:随机化是一种使可能影响试验结果的无关或不可控条件的效应相互平衡的技术。在一定条件下(如在分层随机中的一些条件是指同一层内),参加临床试验的每位研究参与者被分配到同一试验组的概率相等,且被分配的相关信息事先不可预测。研究参与者通过随机化分配到不同试验组的概率可以相等(平衡设计)也可以不等(非平衡设计)。随机化分配可以使研究参与者的基线特征(包括已知和未知的非研究因素)在试验组间的分布趋于相似,以期达到组间基线均衡。

3.19

随机编码 randomization codes

为使参加临床试验的每位研究参与者被分配到同一试验组的概率相等,且被分配的相关信息事先不可预测,而在研究参与者入组前产生的入组随机编码(随机号),每个随机编码对应一个研究参与者的分组。

注:随机编码指按照随机的顺序为对象或事物分配的一组唯一标识码。随机编码的生成过程通常基于随机数生成算法,确保生成的顺序码具有随机性和唯一性。随机编码一般应用计算机软件产生,要求随机设计符合方案要求,具有可重现性,即通过运行留存的计算机随机化程序,可重复产生原来的随机编码。产生随机编码方法有静态随机和动态随机(适应性随机)。

3.20

数据管理计划 data management plan; DMP

由数据管理人员依据临床试验方案书写的一份动态文件。

注: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临床试验阶段。

3.21

数据核查计划 data validation plan; DVP

由数据管理员为检查数据的逻辑性,依据临床试验方案以及系统功能而撰写的系统设置文件。

注:它由项目成员参与讨论确定,EDC系统(3.7)将据此发出质疑。DVP是EDC系统的最重要文件之一,可作为DMP(3.20)的附件或单独成文,也称逻辑核查计划。

3.22

外部数据 external data

临床试验中由研究者外部的供应商(如中心实验室、中心影像等)提供的数据。

注：外部数据可以通过数据上传或数据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。

3.23

数据传输协议 **data transfer agreement; DTA**

数据传输方和数据接收方关于外部数据传输的协议，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。

3.24

数据传输说明 **data transfer specification; DTS**

在数据传输前，应生成一个数据传输规范文件，说明数据传输方法和传输字段等内容，包括数据密钥和结构等，以保证数据传输的安全和一致性。

3.25

安全数据库 **safety database; SDB**

包含严重不良事件信息的事务性数据库，用于管理研究产品的报告和药物警戒。适用于内部和外部供应商系统（如适用）。

3.26

严重不良事件 **serious adverse event; SAE**

研究参与者接受试验用研究产品（药物/医疗器械等）后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、研究参与者需要住院治疗或者延长住院时间，以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件，另外还包括其他医学上重要的事件，即没有上述后果但可能危害研究参与者安全或需要医疗/外科干预避免上述后果发生。

3.27

可疑非预期严重不良反应 **suspicious and unexpected serious adverse reactions; SUSAR**

临床表现的性质和严重程度超出了试验药物研究者手册、已上市药品的说明书或者产品特性摘要等已有资料信息的严重不良反应。

3.28

盲态数据审核 **blinded data review; BDR**

在研究参与者的治疗分组信息处于盲态的情况下，对研究产品（药物/医疗器械等）临床试验过程中的数据质疑、脱落和方案偏离的病例、合并用药和不良事件的发生情况，以及各分析集中研究参与者分布情况等确认。

3.29

统计分析人群划分决议 **determination of data analysis sets**

数据库锁定前对统计分析数据集进行充分说明的文件，说明各个分析数据集中所包含的研究参与者信息。

3.30

数据库锁定 **database lock**

临床试验结束后，数据管理人员对临床试验数据的质疑全部完成、对所有数据的处理原则确定后，经相关程序批准，锁定数据库使之无法更改。

3.31

数据库解锁 **database unlock**

遵循解锁程序得到审核批准后，对锁定数据库进行解锁，解锁后可对数据库的数据进行修改。

3.32

方案偏离 **protocol deviation; PD**

任何有意或无意偏离和不遵循临床试验方案规定的治疗、检查或数据收集规程未经伦理委员会批准

的行为。

注：根据其严重程度和影响力分为严重方案偏离(major protocol deviation)、轻度方案偏离(minor protocol deviation)。

严重方案偏离：可能会影响到研究参与者权益、安全性或有效性数据。在统计分析时将会考虑从符合方案人群(per protocol)或其他分析数据人群中剔除,并在临床研究报告(CSR)中描述说明。轻度方案偏离：对研究参与者权益、安全性或有效性数据影响较小或没有影响,一般不会导致数据从分析集中剔除。

3.33

统计表、统计图和清单 **tables figures listings; TFLs**

临床试验统计结果的表格、图和清单列表。

3.34

统计分析计划 **statistical analysis plan; SAP**

统计分析计划是具有更多技术性和实际操作细节的一份独立文件。

注：包括针对估计目标及其他数据进行统计分析的详细内容。

3.35

统计分析报告 **statistical analysis report; SAR**

临床试验统计师根据事先拟定的统计分析计划书,应用统计分析软件编写分析程序输出的统计分析表格和统计分析图形加以整理的文档。

注：SAR 是对临床试验结果的分析总结,可以为 CSR(3.36)撰写提供明确依据。SAR 虽为审评的非必要文件,但 SAR 的结果内容是核查的要求内容。

3.36

临床试验报告 **clinical study report; CSR**

临床试验结果的总结性报告,除有关试验方案设计内容的描述外,主要包括有效性和安全性评价结果。

注：CSR 是任何治疗性、预防性或诊断制剂在研究参与者中进行的单个研究的“综合性”完整报告,其中临床和统计学描述、说明、分析都整合报告中,图表嵌入报告正文或正文结尾处,附录包括研究方案、病例报告表样本、研究者的相关信息,试验研究产品相关信息包括阳性对照/对照品、技术统计资料、相关出版物、研究参与者数据表和技术统计细节如推导、计算、分析和计算机输出等。

3.37

数据监查委员会 **data monitoring committee; DMC**

独立的具有相关专业知识和经验的专家组,负责定期审阅来自一项或多项正在开展的临床试验的累积数据,从而保护研究参与者的安全性、保证试验的可靠性以及试验结果的有效性。

注：数据监查委员会有时主要职责是监查试验的安全性,此时又称数据安全监查委员会(Data and Safety Monitoring Board, DSMB)。

3.38

独立评审委员会 **independent review committee; IRC**

对主观临床试验数据进行独立(independent)评估,且独立于各临床试验中心(医疗机构)及试验发起机构/人的委员会。

注：IRC 适用范围主要包括涉及安全性的评估、涉及疗效/有效性的评估、影像学数据、病理学数据和照片数据。常见的 IRC 有：终点评审/判定委员会(Endpoint Assessment or Adjudication Committee, EAC),多用于复杂的临床试验数据评估,如对疗效和副作用进行评估的肿瘤药物研究;临床事件委员会(Clinical Event Committee, CEC)也称为临床终点事件评审委员会(Clinical Endpoint Committee, CEC),便于在试验进行中及结束时,在统一的评审标准下对试验预期的终点事件进行判定,看其是否符合试验方案中规定的标准,如用于心血管疾病相关的临床试验的疗效评估;独立影像评审委员会/盲化独立中心评审(blinded independent central review, BICR)属于影像学临床试验范畴,多建议用于复杂的影像学量化评估(如实体瘤评估标准 RECIST 等)、心血管影像评估和影像造影

剂的效果评估。使用 BICR 的影像学试验数据证据可以作为 EAC 和 CEC 的一部分来使用,所以 BICR 和 EAC 或 CEC 可以同时存在于同一研究项目中。

4 要求

4.1 数据管理体系

应具有符合临床试验质量管理规范(good clinical practice;GCP)和数据管理相关法规要求的临床试验数据管理体系,包含有数据管理的全流程环节、岗位职责、质量保证(quality assurance,QA)和质量控制(quality control,QC)等。

4.2 核查资料

应具备符合数据管理核查内容的相关文件和记录,有相关原始文件或核证副本。提供数据管理体系介绍文件(如 PPT 文件)。

核查前准备以下相关内容的文件和记录(供参考):

- a) 临床试验方案及版本变更说明;
- b) 数据管理体系说明(数据管理体系报告 PPT 及其附件);
- c) 空白病例报告表 CRF 版本变更说明;
- d) 注释病例报告表(aCRF)及版本变更说明;
- e) (e)CRF 填写指南及版本变更说明;
- f) 电子化信息系统验证报告、项目应用的测试(UAT)报告、权限和授权管理文件,以及相关操作 SOP 和培训记录等;
- g) 随机化方案及随机操作 SOP;
- h) 编盲记录相关文件;
- i) 盲底管理相关文件;
- j) 揭盲管理相关文件;
- k) 数据管理计划(DMP)及版本变更说明;
- l) 数据核查计划(DVP)及版本变更说明;
- m) 外部数据管理及传输协议等相关文件,版本变更说明;
- n) 独立数据监查委员会(IDMC/DSMB)/独立评审委员会(IRC)章程和相关文件;
- o) 方案偏离(PD)具体信息列表;
- p) 盲态数据审核(BDR)报告/或相关记录和文件;
- q) 严重不良事件(SAE)具体信息列表及相关文件;
- r) 不良事件(AE)具体信息列表及相关文件;
- s) 数据库锁定及解锁记录及相关文件;
- t) 统计分析人群划分决议和相关文件;
- u) 统计分析计划 SAP;
- v) 主要数据分析结果或统计分析报告(SAR)及版本更新说明;
- w) 临床总结报告(CSR)及版本更新说明。

4.3 核查相关人员

现场接受核查的人员应是经申办方确认,实际完成项目数据管理及相关工作的人员。作为数据管理核查及访谈对象,应熟悉第 7 章的内容,按要求如实回答和解释核查的相关问题,并有责任提供核查所需

的相关文件。

4.4 核查前报告

被核查方现场需对数据管理的体系内容和被核查项目数据管理的过程、结果、问题,以及 QA 和 QC 等进行报告,并回答相关问题。

5 核查实施

5.1 核查地点

现场核查为主,远程核查为辅。在临床试验研究现场或数据管理的工作现场开展核查,对于数据管理相关的单位、人员、资料等可通过访谈、远程视频展示和溯源。

5.2 核查方式

通过看制度和文件、查管理过程和轨迹、追职责找问题、重内容轻形式、以事实为依据等方式开展数据管理核查。

5.3 核查发现问题

对于核查中发现的问题,被核查方应回答解释并确认,相关文件和证据被核查方应在规定时间内完成或提交。

6 评价规则

6.1 评价依据

评价依据数据管理核查要点内容进行综合评价。要点内容依据风险原则,分为非常重要、重要、一般。要点内容重要程度主要依据内容对临床试验结果真实性和可靠性的影响程度确定。

6.2 评价结果

6.2.1 概述

参照国家药品监督管理局(National Medical Products Administration;NMPA)《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》、国家药品监督管理局药品审核查验中心(center for food and drug inspection of NMPA;CFDI)检查一处药品注册临床试验现场核查缺陷分级和结果判定程序,对发现问题分为严重缺陷、主要缺陷、一般缺陷。

6.2.2 严重缺陷

凡严重影响试验结果的真实性、可靠性问题,包括但不限于以下问题:

- a) 编造或无合理依据修改、弃用试验数据,或以其他方式违反试验方案选择性使用试验数据,其结果影响临床试验的有效性和/或安全性评价;
- b) 试验的关键指标数据无法溯源,使用数据与原始记录不一致,且严重影响试验结果的真实性、可靠性;
- c) 随机表与试验最终分组结果不一致、试验设计存在严重的破盲风险、关键指标评估存在明显的

主观倾向或评估的质量影响了结果的可靠性；

- d) 数据集划分不合理,严重影响试验结果的真实性和可靠性；
- e) 拒绝、不配合核查,导致无法继续进行现场核查,以及法律法规规定的其他不应当通过的情形。

6.2.3 主要缺陷

凡可能影响试验结果的真实性和可靠性的缺陷,包括但不限于以下问题:

- a) 存在严重缺陷的同类问题,可能影响试验结果的真实性和可靠性,但不能确定；
- b) 发生问题的比例、倾向性、对结果的干扰程度等,可能会影响临床试验结果的真实性和可靠性；
- c) 采集数据的系统缺乏质量保证、采集过程无稽查轨迹；
- d) 数据库中研究参与者的入组、完成、符合方案集、安全性数据集例数与实际例数不一致、数据揭盲和锁定有逻辑错误、数据库未锁定、数据库开库修改未记录等。

6.2.4 一般缺陷

一般缺陷为偏离 GCP 和数据管理相关法规要求,但尚未达到严重缺陷和主要缺陷程度的缺陷,其存在问题不会对临床试验结果的真实性和可靠性造成影响。

7 核查内容和要点

7.1 数据管理流程

数据管理流程应形成体系,核查要点如下:

- a) 数据管理流程合理规范,符合 GCP 及相关法规要求；
- b) 数据管理的流程在质量风险点有可靠的质量保证,并有可行有效的质控；
- c) 数据管理相关制度目标和职责明确、可行、合理；
- d) 数据管理 SOP 全面、正确、可行,能够保证记录及时、准确,保证数据真实、可靠、安全。

7.2 数据管理计划(DMP)(重要)

针对 DMP 的主要内容,核查要点如下:

- a) DMP 内容完整、合规,包括数据质控的相关计划、数据管理过程参与各方及其人员的职责分工、数据管理全流程操作,以及研究所使用的电子化系统信息等；
- b) DMP 版本信息明确,有版本变更说明(如适用),DMP 与相关文件存在时间逻辑合理性；
- c) 数据管理实际过程与 DMP 要求一致。

7.3 数据核查计划(DVP)(重要)

针对 DVP 主要内容,核查要点如下:

- a) DVP 内容完整,有对数据核查的规则说明,包括通过 EDC 系统采集的数据和外部数据等；
- b) DVP 版本信息明确,有版本变更说明(如适用),时间逻辑合理。

7.4 病例报告表(e)CRF(重要)

病例报告表的设计内容应符合方案要求,核查要点如下:

- a) 符合临床试验方案记录内容和观察时限要求；
- b) 设计内容完整,版本信息明确；
- c) 终版 CRF 与上线(e)CRF 一致；

d) 版本变更记录完整,依据说明合理符合GCP要求。

7.5 注释病例报告表(aCRF)(一般)

aCRF内容能够注释(e)CRF,核查要点如下:

- a) 注释内容完整与方案要求一致,版本信息明确,有版本变更说明(如适用);
- b) aCRF变量名标注明确、格式设计满足需求;
- c) 所有数据项需标注,非数据库的数据项标注明确为“不录入数据库”;
- d) 与(e)CRF相对应。

7.6 (e)CRF填写指南(一般)

指南能够指导(e)CRF的填写,核查要点如下:

- a) 内容完整,版本信息明确,有版本变更说明(如适用);
- b) 逻辑合理,有可操作性;
- c) 与(e)CRF对应。

7.7 电子化信息系统(包括但不限于EDC、IW/VRS、IRT)(非常重要)

包括临床试验应用的所有电子化信息系统,核查要点如下:

- a) 系统验证报告的验证内容与系统使用功能对应,验证内容全面完整,结果合格;
- b) 系统用户针对项目应用的测试(UAT)报告,测试包含试验的全部内容,结果合格;
- c) 系统中应可见所有数据操作记录轨迹,且操作记录轨迹不能修改,稽查轨迹明确清晰;
注意:任何记录的改变都不应使过去的记录被掩盖或消失。只要研究参与者的电子记录保存不变,这类稽查轨迹文档记录就应当始终保留,并可供监管视察或稽查员、检查员审阅和复制。
- d) 权限管理明确,授权合理,有针对项目应用的SOP和相应的培训记录。

7.8 外部数据传输协议及管理(重要)

临床试验中的所有外部数据均应符合规范要求,核查要点如下:

- a) 外部数据传输协议(DTA)、数据传输说明(DTS)具有合理性、可行性,传输协议定义内容与DMP中规定的外部数据范围一致;
- b) 协议或有关文件能证明数据相关方有明确的协议关系;
- c) 外部数据传输协议对所有外部数据的传输内容、格式、方式和加密规则等过程进行描述,有相关SOP,以及数据传输的地址和人员等;
- d) 外部数据传输过程有相应措施保证数据的完整性、一致性、准确性,现场核查外部数据结果与传输数据一致,有传输记录,且传输时间合理。

7.9 独立数据监查委员会(IDMC/DSMB)/独立评审委员会(IRC)(非常重要)

包括独立数据监查委员会和独立评审委员会,及所属的同类委员会,核查要点如下:

- a) 委员会章程与临床试验方案要求一致,有明确的实施SOP,符合GCP,能够保证委员会正确履行职责的内容,有明确的版本信息,及版本变更说明(如适用)等;
- b) 委员会有会议记录、委员监查/评审记录及相关文件,能够说明主席和成员在工作中保持独立,并履行责任;
- c) 委员会的数据支持有明确说明,能保证数据正确、全面、安全、时间逻辑合理。

7.10 随机化方案(非常重要)

应包含随机化设计的主要内容和记录,核查要点如下:

- a) 包括研究参与者随机和/或研究产品(如药物、疫苗、医疗器械)随机设计和采用的盲法;
- b) 随机化设计符合试验方案、相关指导原则和GCP要求;
- c) 随机化人员盲态的设置合理合规;
- d) 产生随机编码的软件和参数说明,以及分层因素的考虑;
- e) 建立了能够保证随机分配和盲态保持(如适用)的SOP;
- f) 随机化与研究产品配发说明(如适用);
- g) 随机表隐藏及释放的方法说明。

7.11 随机化结果(非常重要)

针对随机化结果的真实可靠性,核查要点如下:

- a) 随机化结果(研究参与者与研究产品)可及时重现与实际分组、盲底一致;
- b) 随机过程和个体随机结果信息有确认记录,个体随机分组与随机重现结果一致;
- c) 随机表释放(揭盲)过程合规,记录完整。

7.12 编盲记录文件(非常重要)

记录内容应体现盲法的可行性,核查要点如下:

- a) 盲法设计合理、可行,能够保证盲态维持;
- b) 编盲过程记录完整、规范,过程中具有避免盲底泄露的保证措施,且合理可行;
- c) 编盲人员符合盲态保持要求。

7.13 盲底管理及文件(非常重要)

盲底管理具有合理可行性,能够使临床试验的盲态保持良好,核查要点如下:

- a) 盲底文件制作、传输、保存,以及应用能够保持盲态;
- b) 盲底(包括纸质和电子化)与随机表、随机系统中的随机结果一致;
- c) 研究中如设置非盲人员,应有明确的职责,有合理性和必要性,有切实可行的保持盲态的措施,符合GCP和试验方案要求;
- d) 非盲人员授权及其权限管理应有明确SOP或说明,有相关管理记录。

7.14 揭盲管理及文件(非常重要)

实施揭盲应有规范化的管理,在揭盲前数据要始终处于盲态保持,核查要点如下:

- a) 揭盲SOP文件具有合理性与可行性,与实际操作和相关文件有一致性;
- b) 揭盲过程遵循揭盲SOP,满足揭盲条件,有申请人和批准人(申办方、研究者、数据管理、统计人员等)签字,揭盲申请与批准记录完整,时间逻辑合理;
- c) 盲底的传送或交接记录完整,合理;
- d) 紧急揭盲具有合理性、规范性,处理符合规范(如适用),记录完整。

7.15 方案偏离(PD)(重要)

方案偏离包括严重方案偏离、轻度方案偏离,核查要点如下:

- a) PD定义合理,PD列表记录信息完整,描述真实、明确,包括等级评估结果和时间;b)PD处理符合GCP原则,措施规范适当,处理结果与数据审核决议内容一致;

- b) 列表中的PD相关数据记录与数据库中的记录一致。

7.16 盲态数据审核 (data blind review; DBR)(非常重要)

盲态数据审核的内容包括对统计分析计划书的修改和确认,对研究方案中主要内容的确认,如有修改,以文件形式写入修改方案。审核还包括对全部入组病例的确认、全部数据的确认(包括脱落病例、主要疗效、安全性数据等),盲态数据审核无异议后将对数据进行锁定。

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,由申办方、研究者、数据管理人员、临床监查人员和统计分析师在盲态下,共同审核数据中未解决的问题,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。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。

试验统计分析前的数据审核应在盲态下进行,包括非盲试验,核查要点如下:

- 数据审核结果及相关文件内容全面、合理,盲态数据审核过程记录和结论完整;
- 审核数据与实际数据一致,审核结果合理,有数据审核相关报告或审核结果文件;
- 盲态数据审核应有申办方、研究者、数据管理员、统计分析等人员参与并确认审核结果;
- 盲态数据审核结果不能与科学、伦理和方案违背,符合GCP,有确切合理的依据。

7.17 严重不良事件(SAE)(一般)

SAE是安全性的评价的重要内容,应及时准确记录,核查要点如下:

- SAE列表记录信息完整,描述真实、明确,所有SAE均应记录在数据库[包括非预期严重不良反应(SUSAR)],与安全性评价数据库中SAE一致;
- SAE相关的信息记录具体全面、准确。

7.18 数据库锁定(非常重要)

锁定后数据库中所有数据将“冻结”,不再允许进行数据修改(包括EDC数据和其他外部数据),以防止对数据库进行无意或者未授权的更改。被锁定的数据库一般不宜改变,如数据库锁定后发现数据错误,需要对数据库进行数据更改,应遵循数据库解锁流程。只有当数据更改会对分析的关键结论和临床试验报告产生实质性影响,并随后需要对数据库重新上锁时才应考虑进行数据库解锁。解锁后应依据解锁的申请需求进行相关数据修改,与解锁申请需求无关的数据不应修改,解锁后的数据库修改应完整记录。对于盲法试验,数据库锁定后才可以揭盲。数据库锁定应严格遵循规范,明确记录,核查要点如下:

- 数据库锁库有明确的申请和批准文件记录,有申请人和批准人(申办方、研究者、数据管理、统计人员等)签字;
- 数据库锁定记录,包括数据库锁定清单、时间、锁定人员及签字;数据库名称、格式、时间、大小;数据库结构说明;
- 锁定数据库能具体呈现,与统计分析及提交的原始数据库一致;
- 数据库解锁(如适用)有申请和批准,明确解锁原因、范围、时间和解锁后的相关修改记录等。

7.19 统计分析人群划分(非常重要)

统计分析人群划分是数据管理中的重要内容,对试验假设的成立与否将起到关键作用。统计分析人群划分决议,通常是在盲态数据审核时对统计分析数据集所包含的研究参与者信息做出的决定性结论。它将指导和体现在最终的统计分析中,统计分析时应严格遵循统计分析人群划分决议确定的数据集进行分析。统计分析人群的划分,应有明确的定义和说明,核查要点如下:

- a) 人群划分决议内容应遵循方案、SAP和GCP,与统计分析数据库人群划分一致;
- b) 人群划分决议及其修改合理合规,依据充分,定稿时间合理。

7.20 统计分析计划SAP(重要)

SAP是指导统计分析的重要文件,内容与试验方案对应,其计划应与数据管理内容和统计分析内容具有一致性,核查要点如下:

- a) 统计分析计划遵循试验方案制定,完整和正确;
- b) SAP定稿或修改,在内容、依据、时间上具有合理性、可行性,并与统计分析内容保持一致。

7.21 主要数据统计分析结果(重要)

数据统计分析基于数据管理的结果,数据统计分析结果与数据库应具有逻辑一致性,核查要点如下:

- a) 统计表格、图和清单(TFLs),统计分析报告(SAR)和/或临床总结报告(CSR)结果(如关键指标、人群划分等)与源数据库和分析数据库中数据的一致性;
- b) 数据统计分析与数据管理的逻辑合理性。

参 考 文 献

- [1] ICH E6 (R3): Good Clinical Practice(draft version)(ICH 2023年)
 - [2] 欧盟药品监管的数据质量框架(欧洲药品管理局,2022年)
 - [3] 药物临床试验随机分配指导原则(试行)(国家药品监督管理局 2022年第5号)
 - [4] 药物临床试验盲法指导原则(试行)(国家药品监督管理局 2022年第49号)
 - [5] 审核查验中心药品注册临床试验现场核查缺陷分级和结果判定程序,2022年5月20日
 - [6] 药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)(国家药品监督管理局 2021年第30号)
 - [7] 药物临床试验数据管理与统计分析计划指导原则(国家药品监督管理局 2021年第63号)
 - [8] 药物临床试验数据监查委员会指导原则(试行)(国家药品监督管理局 2020年第27号,2020年9月)
 - [9] 药物临床试验质量管理规范(国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会 2020年第57号)
 - [10] 药物临床试验数据递交指导原则(国家药品监督管理局 2020年第16号)
 - [11] 药物临床试验的生物统计学指导原则(国家药品监督管理局 2016年第93号)
 - [12] 临床试验的电子数据采集技术指导原则(国家药品监督管理局 2016年第114号)
 - [13] 临床试验数据管理工作技术指南(国家药品监督管理局 2016年第112号)
 - [14] 药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则(国家药品监督管理局 2016年第114号)
 - [15] ICH E6(R2) Integrated Addendum(ICH 2016年11月)
 - [16] Good Clinical Data Management Practices(SCDM 2013年10月)
 - [17] 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部 2011年第81号)
 - [18] ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials(ICH 1998年)
 - [19] ICH E3: Structure and Content Of Clinical Study Reports(ICH 1995年)
-

中国医药质量管理协会
团体标准
临床试验数据管理质量核查要点
T/CQAP 3013—2023

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)
网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 1.25 字数 31 千字
2023 年 12 月第一版 2023 年 12 月第一次印刷

*

书号:155066·5-7151 定价 31.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权所有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



T/CQAP 3013-2023