

医药临床研究中的 数据管理

**Data Management
in Clinical Research**

颜崇超 编著



科学出版社

医药临床研究中的数据管理

Data Management in Clinical Research

颜崇超 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书是医药临床研究中关于数据管理的专业书籍。它以 ICH GCP 为指导思想,系统全面地论述了数据管理的标准、规范和要求,对临床研究各阶段的数据管理工作做了深入的论述,并确保数据质量作为数据管理的最高要求。它反映了当代临床研究数据管理的最新进展与技术要求。此外,书中还详细介绍了临床研究中使用的计算机系统的验证。

本书可作为医药临床研究数据管理者的学习材料,也可作为医学院校、制药企业中从事临床研究相关工作人员以及药物评审与 QA 人员等的参考资料。本书还可作为临床研究计算机系统开发与验证人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

医药临床研究中的数据管理 / 颜崇超编著. —北京: 科学出版社, 2011

ISBN 978-7-03-030827-6

I. ①医… II. ①颜… III. ①临床医学-数据管理-研究 IV. ①R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 069024 号

责任编辑: 罗 静/责任校对: 李奕萱

责任印制: 钱玉芬/封面设计: 耕者设计工作室

科 学 出 版 社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011 年 5 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2011 年 5 月第一次印刷 印张: 26 3/4

印数: 1—4 000 字数: 615 000

定价: 88.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

序 言 一

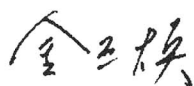
非常高兴得知颜崇超博士编著了新书《医药临床研究中的数据管理》。这将对我国临床研究数据管理事业的发展具有里程碑式的意义。

从根本上说，临床研究数据的质量决定着临床研究的质量。而临床研究数据的质量，取决于对临床研究数据的管理。当前，我国既没有数据管理专业，也没有系统的数据管理教材，这些都严重阻碍了我国数据管理的发展。

与欧美国家相比，我国开展临床研究的时间短、起点低，主要表现在我国临床研究的质量，特别是临床研究数据的质量不够理想，从而制约了我国临床医药研发事业的发展。

颜博士现任上海医药临床研究中心数据管理部高级总监。他具有临床研究，特别是临床数据管理方面工作十多年的经验，以及临床研究计算机系统的开发、实施与验证的经验。他不仅掌握国际数据管理的最新进展，懂得数据管理的行业标准与行业要求，而且熟悉国际上数据管理的经营理念与商业模式。

颜博士根据他多年从事临床研究与临床数据管理的经验编著的《医药临床研究中的数据管理》一书反映了当代数据管理的最新进展，并对数据管理的具体步骤与质量要求作了系统全面的论述。该书将填补我国数据管理领域的空白，并为我国数据管理的规范化与标准化发展起到重要的作用；也将有力地提高我国数据管理的水平和质量，并提升我国数据管理领域的国际竞争力。



教授，博士生导师

复旦大学卫生统计学教研室

2011年3月

序 言 二

创新药物能够得到国际认可并进入欧美主流医药市场是我国一直努力的目标，临床研究是创新药物研发过程中的关键环节之一。临床研究的质量取决于临床研究数据的质量，而临床研究数据的管理决定着临床研究数据的质量。在过去的十多年里，我国临床研究的水平和质量有了长足的进步和发展。但是与欧美发达国家相比，还存在着较大的差距，特别是临床研究数据的质量有待提高，这已成为制约我国临床医药研发事业发展的重要因素。

《医药临床研究中的数据管理》是一本有关临床研究数据管理的专著，它从临床研究的质量、标准、要求与规范的角度出发，对临床研究数据管理各阶段的工作做了系统全面的论述，反映了当代临床研究数据管理的最新进展。更为可贺的是，该书中专门有一篇详细介绍临床研究中使用的计算机系统的验证。相信这将对我国临床研究数据管理和数据管理系统的规范化与标准化发展起到积极的推动作用，具有里程碑式的意义。

颜崇超博士现任上海医药临床研究中心数据管理部高级总监，具有在国际制药企业从事临床研究的数据管理和计算机系统的应用、开发与管理十多年的经验，相信由他编著的《医药临床研究中的数据管理》一书能够为从事临床研究数据管理人员和其他从事临床研究的专业人士以及读者提供有益的借鉴和参考。



上海医药临床研究中心主任

中国科学院上海生命科学研究院研究员

上海生物医药行业协会副会长

原中国科学院上海生命科学研究院副院长

2011 年 3 月

前 言

随着监管机构对临床研究质量要求的不断提高以及临床研究自身的进一步规范，临床研究中的数据管理也应向着高质量、规范化的方向发展。

在我们看来，医药临床研究中的数据管理既是一门科学也是一项技术。数据管理的科学性表现在它是不断总结前人的经验，对数据管理规律进行归纳和总结，及其对数据的完整性、准确性与真实性的追求。数据管理的科学性还表现在操作上的逻辑性以及具体项目上的科学安排。它的技术性主要表现在遵守法规、符合业界的技术标准以及机构内部的操作规范。

临床研究必须遵守的准则，是各国有关临床研究的法规以及临床研究质量管理规范(GCP)。就内容与要求而言，虽然 ICH GCP、WHO GCP，以及我国食品药品监督管理局的 GCP 之间没有本质的不同，但 GCP 中并没有规定如何执行，这样就要求数据管理机构必须具有符合自身特点的标准操作规范(SOP)，从而也就产生了不同机构在数据管理操作上的差别。鉴于这种现状，我们通过总结多年从事医药临床研究和数据管理工作的经验，在本书中对数据管理的要求、标准，以及步骤等作了详细的介绍，期望能对我国的数据管理的规范化发展起促进作用。尽管书中所阐述的一些方法和步骤可能不是唯一的或最佳的，但至少能为同行提供参考和启示。

本书分为 7 篇，分别介绍临床研究数据管理概论；临床研究过程和要遵守的规范以及标准；数据管理机构的基础建设；临床研究三个阶段(临床研究设计阶段、临床研究进行阶段，以及临床研究完成阶段)中数据管理的具体工作；临床研究计算机系统的验证。各篇章既自成一体、重点突出，又相互关联，组成了临床研究数据管理体系。

从内容上来说，本书除了对数据管理的各个环节作详细的说明外，还尽可能地介绍了当今临床数据管理中各方面的进展，特别是近年来的行业要求与标准，例如，介绍了 MedDRA 字典、WHO 药物字典，以及 CDISC 的标准等。但是，新的内容与概念都有更新和发展的过程。且不说 MedDRA 在内容上每年两次的更新升级，就是 MedDRA 中的特殊检索分类(special search category, SSC)概念也已经消失，而将取代它的标准 MedDRA 分析查询(standard MedDRA query, SMQ)目前还尚未成熟；同样，CDISC 中的许多标准也在不断地更新。因此，希望读者以发展的眼光看待本书介绍的内容。此外，鉴于计算机系统在临床研究中的重要作用，数据管理系统的验证也已经成为数据管理工作的一项最基本的工作。为此，本书对计算机系统的验证的过程与要求也作了详细的介绍。

本书的内容最初是作为数据管理部门的内部培训教材，目的是提高数据管理水平以改善临床研究的质量。经多方要求，现公开出版发行。书中虽以药物临床试验为主体，但其基本的原则和方法也同样适用于医疗器械、生物制剂(如疫苗)等临床试验的数据管理。

本书可作为临床研究数据管理的培训教材，也可作为从事临床研究工作人员的参考资料，如制药企业的临床研究人员、临床研究基地的管理者和研究者、临床研究项目经理、药物安全评价人员、临床研究中心实验室人员、临床监察员、质量保证人员，以及药物评审人员等。本书还可作为临床研究计算机系统开发与验证人员的参考书；此外，本书还可作为医学院校的参考教材，并作为美国数据管理经理认证考试的参考书。

衷心感谢上海医药临床研究中心在本书出版发行上给予的鼓励、支持和帮助，同时感谢金丕焕教授和甘荣兴主任在本书编写上的关心，并在百忙之中为本书作序。

因本人学识薄浅，加之时间匆促，书中会存在很多问题，热忱欢迎读者批评指正。

颜崇超

2010年11月初稿于美国康州

2011年3月定稿于中国上海

目 录

序言一	
序言二	
前言	

第 1 篇 临床研究数据管理概论

1.1 药物临床研究	3
1.2 临床试验的流程	4
1.3 临床研究人員	5
1.4 临床研究数据的流程	6
1.5 数据管理工作的阶段	7
1.6 临床数据管理的基本原则	7
1.7 临床数据管理员的素质要求	8
1.8 临床数据管理员的职业发展方向	9
1.9 数据管理的发展方向及其挑战	9

第 2 篇 药物开发过程、规章和标准化

第 1 章 药物开发过程	15
1.1 临床前研究	16
1.2 新药临床试验申请	20
1.3 临床研究	20
1.4 新药申请	22
1.5 IV 期临床研究	23
1.6 药物临床试验质量管理规范	23
第 2 章 人体药品注册技术要求国际协调会与 FDA 临床研究指导文件	25
2.1 ICH 简介	25
2.2 组织机构	25
2.3 职责	26
2.4 工作程序	26
2.5 ICH 工作的特征和目标	27
2.6 ICH 的产品	27
2.7 FDA 临床研究指导性文件	34
第 3 章 GCP 与数据管理	37
3.1 ICH GCP 的基本原则	37
3.2 ICH GCP 中数据和数据管理有关的内容	38
3.3 我国 GCP 中的数据管理	41
第 4 章 临床数据管理的标准化——CDISC 简介	42

4.1	标准的定义	45
4.2	标准化的优点	45
4.3	遵守标准的基本要求	46
4.4	CDISC 简介	46
4.5	研究数据制表模型(SDTM)	47
4.6	临床数据获取标准协调(CDASH)	51
4.7	SDTM 与 CDASH 比较	52
4.8	数据管理员在执行 CDISC 标准中的作用	52
第 5 章	MedDRA 与标准 MedDRA 分析查询	54
5.1	药事管理的标准医学术语集	54
5.2	MedDRA 的特点	55
5.3	标准 MedDRA 分析查询	63
5.4	MedDRA 在 ICH 地区的状况	65
第 6 章	药物 ATC 分类与 WHO 药物字典	67
6.1	ATC 分类	67
6.2	ATC 分类的结构和原则	68
6.3	ATC 分类的一般原则	69
6.4	世界卫生组织药物字典	69
6.5	临床研究中药物信息的收集与表达	77
 第 3 篇 数据管理机构的基础建设		
第 1 章	数据管理质量体系的建立	81
1.1	全面质量管理体系的概念	81
1.2	质量管理体系的构成	81
1.3	质量管理体系的建立	85
1.4	质量管理体系设施与持续改进	90
第 2 章	数据管理中的标准操作规范	93
2.1	标准操作规范的定义	93
2.2	标准操作规范的必要性	93
2.3	制定 SOP 的好处	94
2.4	SOP 的制定原则	94
2.5	SOP 的范围	94
2.6	SOP 的流程	95
2.7	数据管理机构的 SOP	96
2.8	SOP 的遵守	97
2.9	SOP 的定期审查和修订	98
第 3 章	数据管理机构, 人员及其培训	99
3.1	数据管理机构的基本设置	99
3.2	数据管理员的工作描述	100
3.3	数据管理机构的分工	100
3.4	对数据管理人员的要求	100
3.5	数据管理人员的培训	102

3.6 培训记录的归档	106
第 4 章 数据管理机构的项目管理	107
4.1 项目与项目管理	107
4.2 项目的特点	107
4.3 项目管理十大原则	109
4.4 项目管理的主要阶段	109
4.5 项目管理的主要内容	110
4.6 数据管理中的项目管理在各阶段的主要内容	111
4.7 数据管理中必须具备的项目管理的技能	115
第 5 章 合同研究组织	117
5.1 定义与分类	117
5.2 使用数据管理 CRO 的原因	118
5.3 申办者选择数据管理 CRO 必须考虑的因素	119
5.4 数据管理 CRO 的选择过程	119
5.5 申办者与 CRO 的交流与互动	124
5.6 申办者对 CRO 服务的评价及其反馈	126
第 6 章 临床数据管理系统	127
6.1 计算机系统的定义	127
6.2 使用数据管理系统的优点	127
6.3 数据管理系统的基本功能	128
6.4 数据管理系统的来源	129
6.5 数据管理系统的选择过程	130
6.6 实施数据管理系统的准备	133
6.7 进行数据管理系统的试运行	133
第 7 章 电子数据采集系统	135
7.1 EDC 定义	137
7.2 EDC 系统的基本功能	137
7.3 EDC 系统的流程	139
7.4 EDC 研究的特点	140
7.5 EDC 系统与数据管理系统的区别	144
7.6 EDC 的优点	145
7.7 EDC 的实施面临的挑战	146
7.8 EDC 系统对临床研究的影响	150
第 8 章 医学术语与编码	153
8.1 定义	153
8.2 医学编码的历史背景	154
8.3 几种常用的医学术语集	154
8.4 临床研究数据的编码	156
8.5 用于临床研究编码的字典	158
8.6 字典管理与编码的基本要求	158
8.7 数据管理中编码的过程	159
8.8 编码系统的验证	161
8.9 字典的维护与升级	161

第 4 篇 临床研究计划阶段的数据管理工作

第 1 章 临床试验数据与数据管理计划	165
1.1 临床试验数据的类型	165
1.2 数据管理计划的定义	166
1.3 数据管理计划的目的	167
1.4 数据管理计划的创作流程与创作要求	167
1.5 数据管理计划举例	167
第 2 章 临床研究方案与数据管理	172
2.1 临床试验方案设计的重要性	172
2.2 研究目的	174
2.3 试验设计和方法学	180
2.4 研究方案对数据管理员的要求	187
第 3 章 病例报告表的设计	188
3.1 病例报告表的定义	188
3.2 病例报告表的目的	188
3.3 病例报告表的基本要求	189
3.4 参与 CRF 设计的人员	189
3.5 CRF 创作的过程	189
3.6 CRF 的结构	191
3.7 CRF 设计要点	193
3.8 设计 CRF 关联文件	197
3.9 CRF 的修订	198
3.10 建立标准的 CRF	199
第 4 章 病例报告表填写指南	200
4.1 CRF 填写	200
4.2 CRF 填写指南	200
4.3 CRF 填写指南的目的	200
4.4 CRF 填写指南的基本要求	201
4.5 CRF 填写指南举例	204
第 5 章 研究数据库的建立与验证	205
5.1 数据库数据的储存结构	206
5.2 数据库的数据类型	208
5.3 研究数据库中逻辑检验的建立	212
5.4 使用标准化的研究数据库设计	212
5.5 研究数据库的验证	213
5.6 研究数据库进入生产环境	215
5.7 变更控制	216
5.8 EDC 研究数据库的建立	217
第 6 章 逻辑检验的建立与验证	218
6.1 逻辑检验的基本要求	218
6.2 逻辑检验的目的	218
6.3 逻辑检验的分类	219

6.4	逻辑检验的开发过程	219
6.5	逻辑检验程序的变更控制	223
6.6	逻辑检验程序检查的方式	223
第 7 章	数据管理员与临床研究者会议	225
7.1	临床研究者会议的主要议题	225
7.2	数据管理员在临床研究者会议中的报告	226
7.3	数据管理员参加临床研究者会议应当注意的问题	228
 第 5 篇 临床研究进行中的数据管理工作		
第 1 章	纸质病例报告表的接收、追踪与报告	231
1.1	CRF 接收的方式	231
1.2	CRF 登记	232
1.3	CRF 追踪	232
1.4	CRF 保存	236
第 2 章	(e)CRF 数据的录入	237
2.1	数据录入的基本要求	237
2.2	纸质 CRF 数据录入前检查	238
2.3	纸质 CRF 数据录入	238
2.4	(e)CRF 数据录入数据库时的注意事项	239
2.5	数据录入的质量控制	240
第 3 章	临床数据的审查与清理	241
3.1	前言	241
3.2	错误数据的来源	241
3.3	与临床数据质量有关的人员	243
3.4	数据审查过程、内容和方法	246
3.5	数据清理过程——差异管理	248
3.6	EDC 中的数据清理	254
3.7	数据更改的记录	255
第 4 章	临床研究数据的医学质量审查	257
4.1	医学审查定义	257
4.2	医学审查的内容	257
4.3	医学审查的目的	258
4.4	医学审查使用的工具	258
4.5	医学审查的主要指标	258
4.6	医学审查关注重点	260
4.7	临床研究中的不当行为	261
第 5 章	实验室数据的管理	263
5.1	概述	263
5.2	临床实验室定义	264
5.3	临床实验室分类	264
5.4	实验室数据管理	265
5.5	实验室数据的监督	273

5.6	实验室数据的报告	273
第 6 章	不良事件与严重不良事件：收集、报告与一致性检查	278
6.1	与临床安全性相关的定义和术语	279
6.2	不良事件 CRF 设计	280
6.3	不良事件 CRF 的收集形式	284
6.4	不良事件与严重不良事件的报告	285
6.5	SAE 的一致性检查	287
第 7 章	数据库锁定与解锁	291
7.1	数据库锁定的目的	292
7.2	数据库锁定的基本要求	292
7.3	数据库锁定前的工作	292
7.4	数据库的质量检查	293
7.5	数据库锁定与解锁过程	294
7.6	锁定后的数据	295

第 6 篇 临床研究结束后的数据管理工作

第 1 章	临床研究数据的质量控制与质量保证	299
1.1	前言	299
1.2	临床研究数据质量面临的挑战	299
1.3	质量管理计划	300
1.4	质量控制	300
1.5	质量保证	303
1.6	衡量数据质量的指标——错误率	310
第 2 章	临床研究数据的传输、保存与存档	313
2.1	临床数据的传输过程	313
2.2	临床研究数据的保存	315
2.3	临床研究数据的存档	316
第 3 章	临床数据管理中的数据报告	320
3.1	临床研究数据报告的分类	320
3.2	临床研究数据报告的要求	321
3.3	对数据报告的验证要求	321
3.4	临床数据报告对数据管理员的挑战	323
3.5	常见的临床研究数据报告的样式	323

第 7 篇 临床研究使用的计算机系统验证

第 1 章	计算机系统验证概论	331
1.1	临床研究计算机系统	331
1.2	计算机系统验证	332
1.3	验证的目的	332
1.4	验证策略	334
1.5	验证方法与过程	336
1.6	人员责任与分工	337

1.7 验证工作的典型步骤	339
1.8 计算机验证面临的挑战	340
第 2 章 验证计划	341
2.1 验证总计划与验证计划	341
2.2 验证计划的目的	341
2.3 验证计划的要求	342
2.4 验证计划的制定	342
2.5 验证计划写作要点	343
第 3 章 用户需求	347
3.1 什么是用户需求	347
3.2 为什么需要用户需求	347
3.3 用户需求的标准	348
3.4 用户需求的类型	348
3.5 用户需求的主要内容	349
3.6 用户需求写作时的注意事项	352
第 4 章 功能规格	354
4.1 定义	354
4.2 功能规格的目的	354
4.3 功能规格的写作	354
4.4 功能规格的内容	355
第 5 章 安装确认	359
5.1 安装计划	360
5.2 安装报告	363
第 6 章 运行确认与性能确认	366
6.1 定义	366
6.2 OQ/PQ 文档	367
6.3 OQ/PQ 计划	368
6.4 执行测试	372
6.5 运行确认与性能确认报告	374
第 7 章 风险评估	376
7.1 风险	376
7.2 计算机系统的风险类型	376
7.3 风险评估	377
7.4 验证过程中的风险评估	378
7.5 风险评估的步骤与方法	379
7.6 避险的方法与措施	381
第 8 章 验证总结报告与系统发布报告	382
8.1 验证总结阶段的主要工作	382
8.2 系统发布报告	384
第 9 章 验证状态的维护	385
9.1 定期审查	385
9.2 变更控制	386

第 10 章 用户培训计划与账户管理计划	389
10.1 用户培训计划	389
10.2 账户管理计划	391
第 11 章 系统下线	394
11.1 定义	394
11.2 系统下线的原因	395
11.3 系统下线的政策和计划	395
11.4 系统下线时系统所有者的作用	397
11.5 系统下线和数据迁移时的工作流程	398
主要参考文献	400
附录 1 不良事件 CRF 及其填写指南	401
附录 2 数据质疑表	404
附录 3 CRA 使用的现场监查质疑表	405
附录 4 不良事件常用术语标准简介	406
附录 5 进行 SAE 一致性检查的主要数据项	407
附录 6 数据库锁定前的工作清单	408
附录 7 测试用例	409
附录 8 变更控制申请表	410
名词缩写及中英文对照	411

临床研究数据管理概论

