

临床研究 项目管理指导手册

张晓琨 吉萍◎主编

 北京科学技术出版社

临床研究项目管理指导手册

张晓琨 吉 萍 主编

 北京科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床研究项目管理指导手册/张晓琨, 吉萍主编.

—北京: 北京科学技术出版社, 2015. 10

ISBN 978 - 7 - 5304 - 7796 - 0

I. ①临… II. ①张… ②吉… III. ①临床医学 - 研究 - 项目管理 - 手册 IV. ①R4 - 62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 113430 号

临床研究项目管理指导手册

作 者: 张晓琨 吉 萍

责任编辑: 韩 晖

责任印制: 张 良

封面设计: 樊润琴

出 版 人: 曾庆宇

出版发行: 北京科学技术出版社

社 址: 北京西直门南大街 16 号

邮政编码: 100035

电话传真: 0086-10-66135495 (总编室)

0086-10-66113227 (发行部)

0086-10-66161952 (发行部传真)

电子信箱: bjkj@bjkjpress.com

网 址: www.bkydw.cn

经 销: 新华书店

印 刷: 廊坊市海涛印刷有限公司

开 本: 190mm × 120mm 1/16

字 数: 153 千

印 张: 10.25

版 次: 2015 年 10 月第 1 版

印 次: 2015 年 10 月第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 5304 - 7796 - 0/R · 1914

定 价: 80.00 元



京科版图书, 版权所有, 侵权必究。

京科版图书, 印装差错, 负责退换。

编 委 会

名誉主编 武阳丰

主 编 张晓琨 吉 萍

副 主 编 惠 文 李会娟 李 婷

编 委 (按姓氏拼音排序)

侯 莉 吉荣荣 姜 昊 宋艳双

汪海波 谢高强 余 玥 阎小妍

赵励彦 张 旭 邹恒昀

专家委员会

丛亚丽 李海燕 沈如群 时艳琴 王燕芳 姚 晨

朱 伟

前 言

临床医生和科技人员应该把握医疗卫生事业发展国际和国内的大趋势，以人民群众的健康需求为己任，积极开展高质量的临床研究，为国家当前的医疗卫生体制改革提供强有力的科技支撑。

首先，临床研究是应用研究，它必须回答临床实践层面上尚无答案的问题。一个高质量的临床研究首先在于它所要回答的科学问题是否足够好，而这取决于答案一旦找到，临床实践会发生什么样的改变。如果预期临床实践改变很大，那就是一个好的问题和一个好的临床研究。

其次，临床研究的对象是人，所以必须符合临床研究的科学方法和伦理规范，必须去关注如何尊重和保护这些为临床研究做出巨大贡献的研究对象，使他（她）们免于遭受不应有的和不必要的风险。

最后，在临床研究的实施过程中，还必须采取科学有效的质量管理措施，获得可行的数据，从而进行正确的分析和解释。

与有多方监管、专人管理的药物临床试验相比，学术性临床研究面临研究过程和数据采集不透明、研究制度无保障、质量管理体系无监管不成熟等问题。开展高质量的临床研究面临诸多挑战：首先，近年来临床研究方法不断创新，以循证医学为理论，以大样本、多中心、前瞻性、随机对照临床试验为临床确证性研究“金标准”的临床研究理论与技术体系不断创新与发展，中心化随机分配系统、电子数据采集管理系统等更适应现代大规模、多中心研究的方法得到迅速发展并被广泛使用。同时，由于我国政府加大了对临床研究的投入，许多医疗机构承担的、由研究者发起的项目数量大幅度增加，规模和复杂程度也在提高。从几十个、几百个到几十万个患者的调研随访研究，不仅研究过程复

杂，常常还会涉及中心实验室、终点评价委员会、数据安全监察委员会等。其次，与有多方监管的药物临床试验相比，学术性临床研究研究者任务繁重。从有科学的想法，到提出完整的方案，申请获得资助，通过伦理审批，然后严格执行，采集数据、分析数据直到文章发表。

学术性临床研究的现状为：缺少训练有素的专业队伍，研究者临床工作量大；缺少与外部专业技术资源的支持与合作，如统计分析、数据管理、SMO、CRO；经费有限；研究机构水平差距很大，医院尚无规范化的质量管理体系，也缺乏对质量管理制度和人力的投入。

因此，要实现保护受试者权益、获得可信数据、科学有效地回答研究问题这一系列质量目标，就要保证临床研究设计、实施、分析每一步骤的质量。需要注重质量的监管，研究者需承担起临床研究全过程中的科学、伦理、组织实施的责任。

总之，临床研究只有做到具有临床实用价值、采用先进的科学方法、符合伦理规范要求并且在有效的质量监督体系下完成，才是一个高质量的临床研究。

目 录

第一章 临床研究的申报阶段	1
第一节 国内主要临床研究基金的介绍	1
第二节 临床研究的特点	4
第三节 提出好的临床研究问题	5
第四节 准备一份高水平的临床研究项目申请书	7
第二章 临床研究的准备	18
第一节 工作清单	18
第二节 如何撰写一份高质量的临床研究方案	19
第三节 制订研究管理计划 (GANT chart)	26
第四节 组织管理及职责分工	32
第五节 研究中心/研究者的选择和培训	35
第六节 召开项目启动会	36
第七节 多中心临床研究的管理	37
第八节 临床研究注册	39
第九节 医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法	46
第三章 临床研究的实施	47
第一节 受试者管理	47
第二节 研究数据收集 (研究中心)	50
第三节 研究文件管理	60
第四节 研究用药品管理	63
第五节 生物样本管理	65

第六节 研究物资管理	67
第七节 数据与安全监察委员会	68
第八节 终点事件评价委员会	73
第四章 第三方监管	77
第一节 为什么需要第三方监管模式	77
第二节 第三方可以承担哪些工作	77
第三节 有哪几种第三方合作模式	78
第五章 临床研究伦理	80
第一节 《赫尔辛基宣言》、ICH - GCP 和 CFDA - GCP 简介	80
第二节 临床研究的规范化伦理实践	82
第三节 临床研究的伦理审查概述	88
第四节 知情同意书要素	89
第五节 人类遗传资源出口相关法规及流程	91
第六章 临床研究的总结	93
第一节 统计分析计划 (SAP) 的制定	93
第二节 方案发表	104
第三节 临床研究论文撰写与发表	109
第四节 临床研究成果的主要形式和推广应用	124
第五节 专利申请常识	127
第六节 科技成果申报有关知识	132
附录 1 北京大学生物医学伦理委员会公布的研究方案撰写指南	136
附录 2 医疗卫生机构开展临床研究项目管理办法	148
附录 3 临床研究相关术语与缩略语	153

第一章 临床研究的申报阶段

第一节 国内主要临床研究基金的介绍

一、国家自然科学基金（医学科学部）

国家自然科学基金已经成为资助医学科学研究主要的经费来源之一，资助项目的数量和总金额都名列前茅。

医学科学部重点支持以防病、控病和治病中的基础科学问题为目标的研究，鼓励申请人从医学实践中凝练和发掘科学问题，开展学术思想和研究方法的创新研究；鼓励科学家长期、深入地对自身专业领域的关键科学问题进行系统性、原创性研究；鼓励基础医学和临床医学相结合的转化医学研究；鼓励利用多学科、多层面、多模态的新技术、新方法，如从分子、细胞、组织、器官、整体以及群体等不同层面，针对疾病的发生、发展与转归机制开展深入、系统的整合医学研究；鼓励在已有工作基础上提出具有创新思想的深入研究；鼓励与其他领域融合的多学科交叉研究；鼓励开展新的疾病动物模型的创建；鼓励开展实质性的国际交流与合作研究。关系国计民生的重大疾病、突发公共卫生事件、危害人民群众健康的常见病、多发病的基础研究将是资助的重点，同时重视具有研究基础的罕见病的研究，注意扶持相对薄弱的研究领域，保障各研究领域均衡、协调和可持续发展。

申请指南网址：<http://www.nsf.gov.cn/publish/portal0/tab100/>

二、国家科技部资助项目

1. 重大新药创制专项

重大新药创制专项针对满足人民群众基本用药需求和培育发展医药产业的需要，突破一批药物创制关键技术和生产工艺，研制 30 个创新药物，改造 200 个左右药物大品种，完善新药创制与中药现代化技术平台，建设一批医药产业技术创新战略联盟，基本形成具有中国特色的国家药物创新体系，增强医药企业自主研发能力和产业竞争力。

网址：<http://www.nmp.gov.cn/>

2. 艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治专项

该专项针对提高人口健康水平和保持社会和谐稳定的重大需求，重点围绕艾滋病、病毒性肝炎、结核病等重大传染病，突破检测诊断、监测预警、疫苗研发和临床救治等关键技术，研制 150 种诊断试剂，其中 20 种以上获得注册证书，10 个以上新疫苗进入临床试验。

网址：<http://www.nmp.gov.cn/>

3. 973 计划（人口与健康）

973 计划在人口与健康领域的基础研究是以提高人口素质、防治危害我国人民健康的严重传染病和高发的重大非传染性疾病为主攻方向。以阐明疾病的发病机制和解决疾病防治中的关键科学问题为突破口，提高我国在人口数量和质量控制及重大疾病诊治和防控方面的科学技术水平和原创能力，降低重大疾病对人民健康的危害，以逐步达到促进国民健康、带动科学发展、加速社会进步的战略目标。

人口与健康网址：<http://www.973.gov.cn/AreaMark.aspx?fid=05>

4. 863 计划

国家高技术研究发展计划（863 计划）以解决事关国家长远发展和国家安全的战略性、前沿性和前瞻性高技术问题为核心，重点落实《国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006—2020 年）》提出的前沿技术研究任务和部分重点领域中的重大研究任务。计划实施突出国家战

略目标和重大任务导向,坚持攻克前沿核心技术,抢占战略制高点;坚持研发关键共性技术,培育战略性新兴产业生长点。

生物和医药技术申请指南网址: <http://www.863.gov.cn/1/5/07/index.htm>

5. 国家科技支撑计划

国家科技支撑计划在人口与健康领域支持项目较少,资助力度逐年下降,多为当前迫切需要解决的问题,已经不是主要资助途径。

国家科技支撑计划项目审批网址: <http://www.most.gov.cn/bszn/new/kjzc/jbxx/index.htm>

三、首都医学发展科研基金

北京市在实施医药费“总量控制,结构调整”的改革中,设立首都医学发展科研基金,其宗旨是通过科技创新、体制创新,建立多学科、多中心的合作研究网络及有效的团队合作机制,支持首都地区的医疗卫生机构开展医学卫生领域的应用科学研究,有效推广应用科研成果,促进医学卫生领域的人力资源开发,进一步提高首都地区预防、保健、治疗和康复的整体科研水平和技术水平,提高对北京地区重大健康问题和主要疾病的预防控制水平,满足人民的健康需求;同时支持开展与医药卫生体制改革相关的卫生管理学、卫生经济学等软科学的研究,提高医疗卫生机构的管理能力和水平。

首都医学发展基金管理办法网址: http://www.bjhb.gov.cn/zwfwq/ztlm/kjyjjy/zcfg/200605/t20060517_3725.htm

四、北京市科学技术委员会

1. “首都临床特色应用研究”专项

为配合“首都十大疾病科技攻关与管理工作”的开展,促进首都临床优势特色的保持和加强新兴特色领域的培育,北京市科委2010年启动实施“首都临床特色应用研究”专项。专项支持北京地区具有传

统优势特色或潜在优势的领域开展临床技术的创新性研究，以疾病的预防、诊断、治疗和预后为研究内容，研究结果预期能够取得较好的临床应用前景。

申报通知网址：<http://www.bjkw.gov.cn/n8785584/n8904761/n8904900/n9459154/n9459202/index.html>。

2. 北京“十病十药”研发项目

为推动北京市中医药的发展，深入挖掘名方、名药、名制剂，北京市科委自2011年开展“十病十药”研发工作。支持的方向包括中药新药研发、医疗机构中药制剂开发、成药性研究等，研究类型包括临床前研究和临床研究。

网址：<http://www.bjkw.gov.cn/n8785584/n8904761/n8904870/n8917781/10101514.html>

五、北京市自然科学基金（医药科学）

北京市自然科学基金在医药科学领域的主要资助学科包括基础医学、临床医学、预防医学、药学、中医中药学和生物医学工程学等分支学科。结合医学科学发展和北京需求，本学科主要资助从分子、细胞、器官和整体等不同层面研究疾病发生、发展和转归的机制及相关疾病的防治研究。医药科学研究对于提高北京市医学创新能力、满足人民群众日益增长的健康需求、提高公众健康保障水平、支撑医疗卫生体制改革的实施、培育发展生物医药战略性新兴产业、切实改善民生服务以及完善北京创新体系、建设北京国际化城市具有重要意义。

申报指南网址：http://www.bjnsf.org/nsf_xmsq/nsf_xmsqxtgz/

第二节 临床研究的特点

根据对临床科研人员的调查，临床研究最突出的五个特点为应用

性、创新性、科学性、专业性以及伦理性。临床研究是以患者为研究对象，对疾病诊断、治疗以及预后进行的研究，临床研究的立题应该是从临床实践中来，最后能够用于推动某一疾病诊疗水平的提升。因此，临床研究一个突出的特点就是应用性，预期研究成果能够在较短时间内应用于临床实践。科学研究是在前人研究的基础上开展有亮点、有创新的研究，而不是对现有的诊疗技术和方法的简单重复研究，因此，创新性是临床研究的又一特点。创新的基础是实事求是，要遵循科学研究的一般规律，不能天马行空，科学性是临床研究必有的特征；临床研究具有较强的专业性，临床科研人员均经过 5~8 年临床医学培养以及相应学科的培训，因此专业性是临床研究的一大特征；临床研究的受试对象是人或动物，根据《赫尔辛基宣言》，凡以人或动物做实验的研究，均需通过相关医学伦理委员会审查，具有伦理审查批件才能开展临床研究，因此伦理性也是临床研究的显著特征之一。

第三节 提出好的临床研究问题

临床研究是分析问题和解决问题的过程。产生高质量证据的临床研究大致分以下 3 步：①提出好的临床问题，形成恰当的研究假设；②选择适宜的检验假设方法，制订研究计划和实施方案；③严格按方案执行，合理分析和解读研究结果。如何提出临床研究问题，牵扯到项目的成败。一个好的临床研究必须在设计之初提出合理可行的临床研究问题。

临床研究人员在选题及构建问题时，应根据创新性、临床意义、自己的资源条件、可行性等因素综合考虑，选择范围恰当的问题进行研究。

一、具有创新性、先进性

要选择前人没有解决或没有完全解决的问题，研究的结果应该是前

人不曾获得或尚未定论的问题。如何寻找创新的问题，可以有以下几种思路供研究者考虑：翻阅最新的临床指南，查阅其中有没有提示尚未解决的问题；查阅业内权威杂志最新发表的临床研究报告，在讨论和结论部分查找作者对该领域的评论；国内外学术会议交流，了解哪些是业内专家认为待解决的难点问题；平时注意收集哪些是临床研究实践中患者提出的而研究者尚无法解答的问题。

二、具有临床意义

临床科研的目的是提高诊断水平和治疗效果、改善预后及通过疾病病因学研究提出疾病的预防措施和新的治疗方案。一味地追求那些所谓“高、精、尖”的课题又不解决临床实际问题的科研，会将临床科研选题引入误区。临床研究问题需考虑解答了此问题，能否真的影响临床实践。例如，预期研究结果能否改变某一临床领域的概念、方法、技术、治疗或预防措施、医疗服务，增加新的科学知识，乃至解决国内外临床医学发展中的关键障碍等。

三、清晰具体可量化

在临床研究设计前，研究者可参考 PICOTS 原则提出研究问题，具体内容如下。

研究人群（population）：哪类患者是自己关注的对象；不同亚组间是否同质；如年龄、性别、种族等因素是否对治疗效果有影响。

干预措施（intervention）：研究者想研究何种干预措施（如药物、器械、治疗或试剂）。

对照（comparator）：与何种常规/替代治疗比较。

结局指标（outcomes）：结局和终点指标如何选择。

随访时间（timing）：选择短期还是长期的终点；随访时间大致多长。

环境（setting）：本研究计划在何种场所开展，医院、私人诊所还

是社区？

临床研究问题通常体现在研究目的上。研究者撰写研究目的常见的错误是目的不明、范围多而广。例如：“本研究拟解决某肿瘤外科技术中的疑难问题；通过循证医学的方法建立某肿瘤治疗的指导性临床路径和治疗常规。”

正确的研究目的撰写示例：“主要目的：比较接受‘A 镇痛’与‘B 镇痛’两种方案治疗的老年患者术后 7 天内谵妄发生率。次要目的：比较接受‘A 镇痛’与‘B 镇痛’方案治疗的老年患者术后 30 天存活率及并发症的发生情况；探讨老年患者术后发生谵妄的危险因素；探讨老年患者术后血清皮质醇和炎症介质浓度变化与谵妄发生的关系。”

四、可行性

选择临床研究问题还需慎重考虑研究者本身的能力和掌握的资源是否能完成本研究提出的问题。例如，随访时间是否太长、是否有能力组织多中心、研究经费是否充足、研究团队是否整齐、能否收集到预定的样本数等。

第四节 准备一份高水平的临床研究项目申请书

临床研究项目申请书是参与同行竞争的载体，是获得资助的关键。不同资助来源的项目申请书写作要求和格式各不相同，申请者必须按照各项要求认真地填写。一份高水平的项目申请书要能充分表达出研究项目的重要性、创新性、可行性，还必须反映出申请者的学术水平，严谨的科研作风、科研能力和综合分析能力，是申请人学术水平高的表现。

一、高水平的申请书的标准

何为高水平的申请书？

(1) 结合国家需求，符合指南要求。

(2) 结合自己的学术积累及特点（不赶时髦），具有创新性、科学性和可行性，站在学科前沿，避免重复（已立项的重点、重大项目）。

(3) 目标清楚、明了，突出重点。

(4) 学术用语要准确，新概念要解释清楚，语言表达要具体，防止空泛。

(5) 应该采用一种能说服评议人对你将要开展的工作产生兴趣的方式去组织整个申请书。申请书的思路要清楚、明确、严谨，逻辑性要强；书写要突出创新点，要有连贯性、前后呼应；不写错别字，申请书要能充分、真实地反映出你的学术思想、水平和研究能力，使参加评审的科学家对你有一个较全面的了解，最终给你投赞成票。

二、做好准备

要写出一份高水平的申请书，功夫在平时。要注意平时的积累，很多准备工作是在写申请书之前就要做好的。在开始写申请书之前，应该做好以下准备工作。

(1) 做好功课。充分了解你所要申请的研究领域，选择一个好的想法，同时要认真、反复阅读项目申请指南，真正了解指南的每一项要求。

(2) 专注于你要申请的领域。你应该对这个领域非常熟悉，了解其现状及发展方向，如哪些工作已经做了、哪些问题目前还没解决、你所要做的是否能够填补学科空白等。

(3) 建立合理的研究假设。包括研究假设的基础是什么，什么是检验研究假设的手段等。

三、如何撰写

临床研究项目申请书主要回答以下四个方面的问题：①想要做什么？即研究的目的是什么；②为什么要做？即立项依据、重要性；③如

何去做？即具体研究内容、研究路线和具体实施方案；④为什么你能做？即已具备的研究基础、科研能力和目前具备的工作条件。

研究项目申请书应包括以下内容：研究目的，立题依据，研究方法，研究内容、技术路线图及实施方案，研究基础及研究人员，研究预算，参考文献。

下面就具体内容分别进行说明。

1. 研究目的

撰写一份项目申请书，首先要考虑的是这个项目想要做什么，也就是要解决什么科学问题（research question）。这就需要凝练研究目的，就是选题和立题。选题不是选择研究领域和方向，而是选择一个具体、明确的科学问题，这一点至关重要。相当多的申请书都是给出一个宏大的范围，听起来很伟大，但无法具体操作，没有把问题聚焦到一个“到位”的点上。提出这样的科学问题需要开阔的视野、独到的角度，之后才能有所发现和超越。

科学合理的研究目的应当具备以下特点。

（1）特异性，即要解决的问题具有定义明确的单一结局指标，将其作为主要目的，次要目的不宜超过两个，避免多重比较。例如，“比较治疗 A 与 B 降低 24 小时动态收缩压疗效”作为主要目的，“比较治疗 A 与 B 降低 24 小时动态舒张压疗效”作为次要目的。

（2）可研究性，即所研究的结局具有可靠、科学的测量方法和工具。

（3）可行性，即研究者及其单位现有的科研条件具有完成研究目的的可行性，包括研究者本人的能力及所在团队构成情况、实验室设备和运行情况。

（4）创新性，即研究课题在某种层面上是别人未曾做过的工作。

（5）临床意义，即提出的问题是真正的临床问题，解决这个临床问题使研究结果具有临床应用价值。

要发现一个科学问题，首先需要对本研究领域的发展方向和动态有