

# CRC如何解读临床试验方案

---

讲师：时岚 时间：2018-4-13

## 目的

通过本次学习能够快速阅读并**充分理解**临床试验方案

1

### CRC 的职责

首先要**明确**CRC在临床试验过程中的职责、地位和作用。

2

### 临床试验方案的设计

其次要**了解**临床试验方案是如何设计的。

3

### 如何解读临床试验方案

最后要**掌握**临床试验方案中的关键点、难点和疑点。

01

# CRC的职责

金玉良研

临床研究协调员（CRC）是指临床研究中，在研究中心负责各项研究工作的组织和协调的专职人员，并在研究者的指导下，根据法规、GCP和方案的要求进行临床研究。**除不能直接对患者进行诊断与治疗，CRC的工作范围涉及临床试验的其他各个方面。**



# CRC问卷调查



**提出问题**

**解决问题**

**目标达成**

比如既往一直做呼吸科项目，突然新接手血液科的项目，对于血液科的相关疾病一概不知，读方案吃力，那么如何能够快速的掌握？

不领域不同方案特点

试验背景，药品的基础知识，比如作用机制，比如临床应用情况。

方案设计的目的、原则

制定方案主要考量的因素有哪些？

具体方案设计中的科学性跟合理性的体现

对于方案的重点把握和解析

如何快速高效的抓住方案重点

方案入选和排除标准，随访流程如何快速理解

如果遇到方案没有写到的情况应该如何处理？

临床实际操作与方案不一致的地方，如何操作？

阅读不同疾病领域的诊疗指南以及不同领域的方案设计指导原则

**拓展知识面**

**临床试验方案的设计**

**帮助理解方案**

**如何解读临床试验方案**

**快速理解方案**

**提问题，反馈意见**

**水平提高  
质量更好**

02

# 临床试验方案的设计

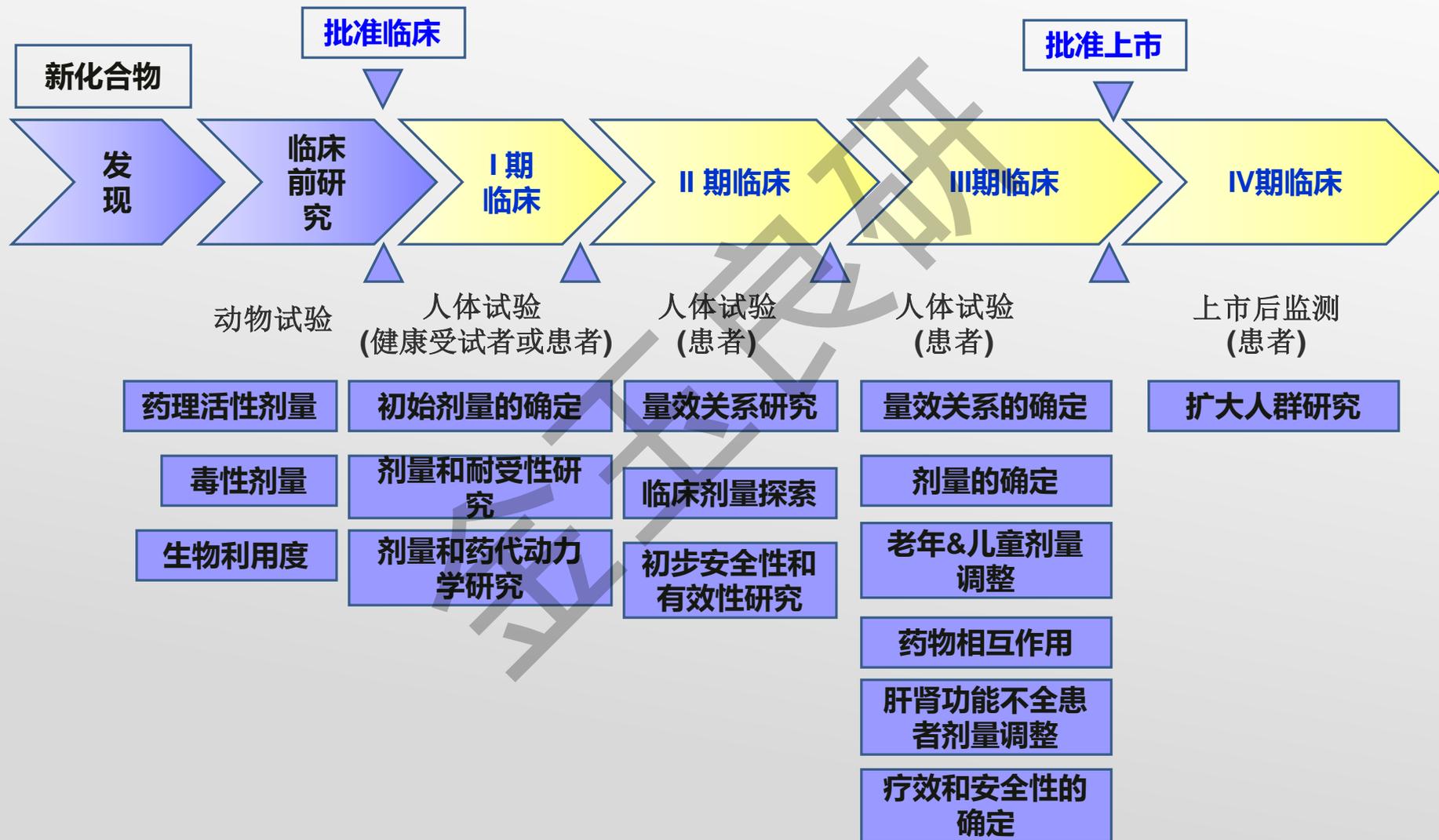
# 临床试验分类

按照处理	按照研究目的	按照研发阶段
➤ 药物	➤ 临床药理学研究	➤ I期
➤ 治疗方法	➤ 探索性临床试验	➤ II期
➤ 疫苗	➤ 确证性临床试验	➤ III期
➤ 医疗器械	➤ 上市后研究	➤ IV期

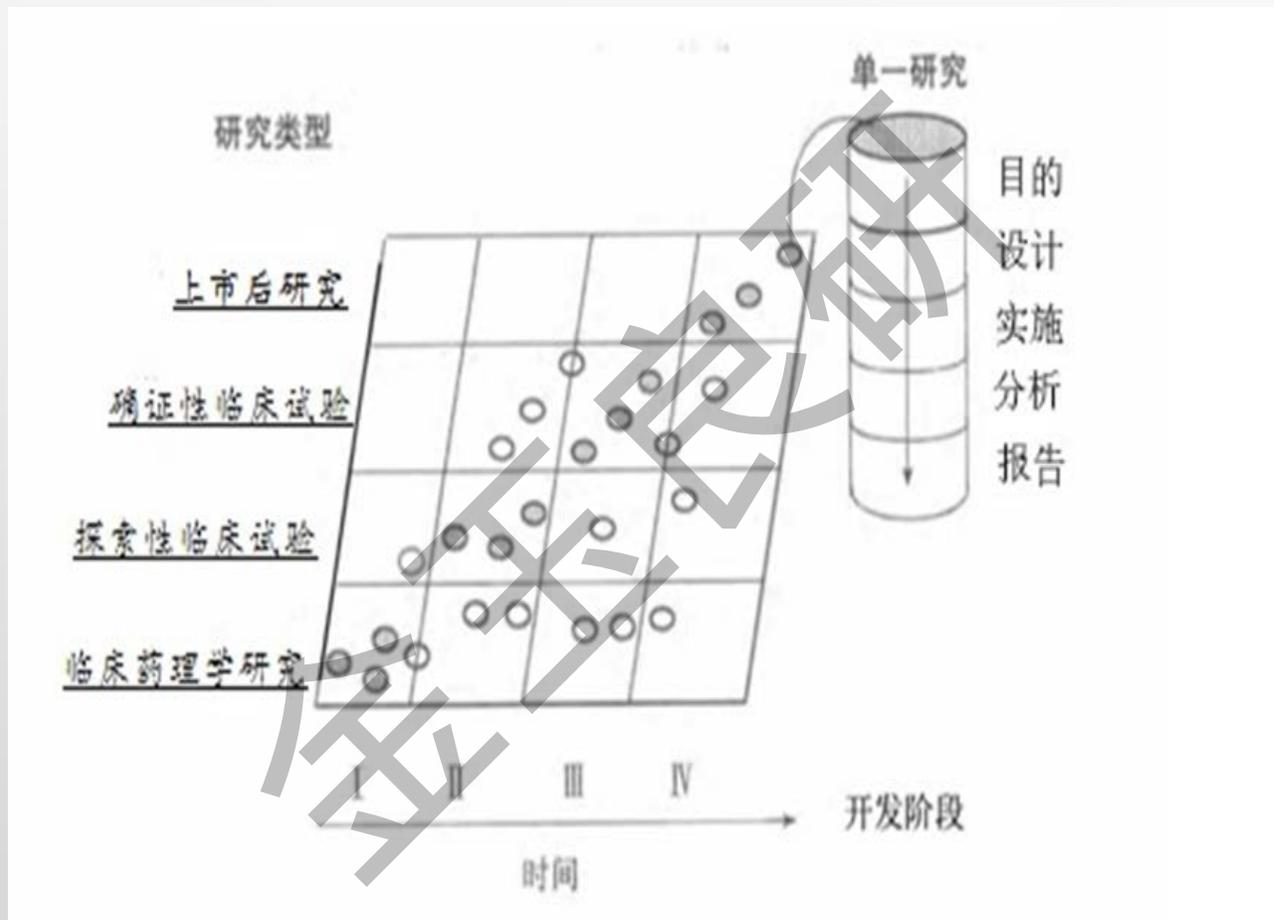
# 临床试验分期

分期	目的	研究内容	受试者	例数
I	为Ⅱ期临床试验确定探索剂量范围，确定MTD、DLT，根据药效特点，尽可能地进行药代动力学(PK)和初步评价药效学研究(PD)。	安全性耐受性、药代动力学	健康志愿者（必要时为患者）	不少于20-30例
II	为Ⅲ期临床试验确定试验药的剂量，疗程和主要评价指标。	探索剂量、适应症	患者	≥100对
III	通过较大样本量的随机对照试验，根据研究目的验证试验药的有效性和安全性。	确证疗效和安全性	患者	试验组 ≥ 300例
IV	申请人自主进行的应用研究阶段	上市后监测	患者	开放试验 > 2000例

# 药物研发过程

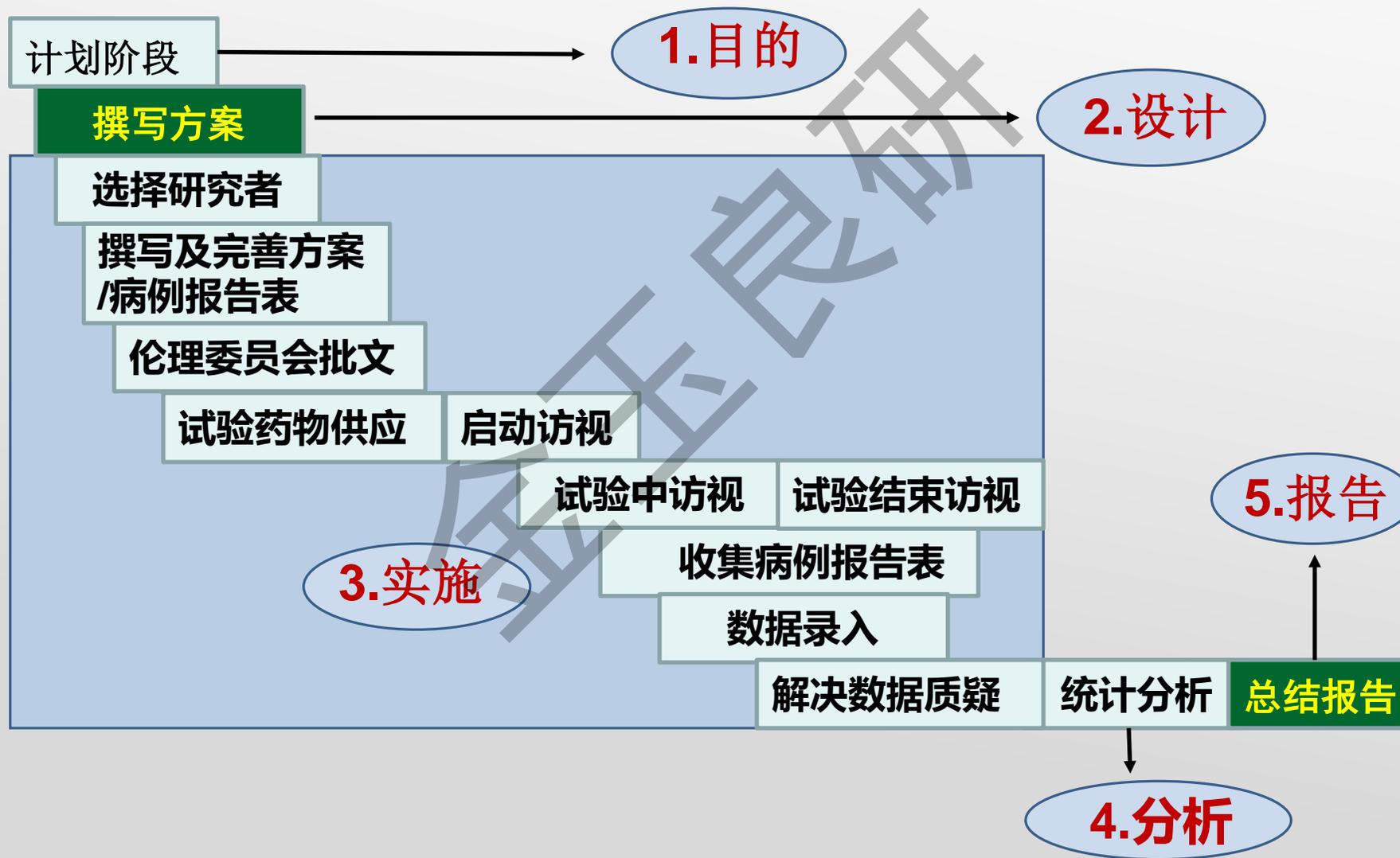


# 临床试验分期与类型



(实心圆代表在某一研发阶段最常进行的研究类型，空心圆代表某些可能但较少进行的研究类型)

# 临床试验流程



## 临床试验方案的重要性

- ◆ 是临床试验的主要文件
- ◆ 是对药品进行有效性、安全性评价的可靠保证
- ◆ 是实施GCP的重要环节
- ◆ 是伦理审核的重点内容
- ◆ 是进行研究、监察、稽查的重要依据

# 临床试验方案设计原则

- ◆ 设计和分析的科学方法：以合理的科学原则进行设计、操作、分析以达到预期目的。
- ◆ 药物系列研究的一个首要逻辑是：先前研究的结果应影响后续研究的计划。研发计划应经常随着研究结果而作适当的改变。
- ◆ 受试者保护：在任何临床研究开始之前，其非临床研究或先前临床研究的结果必须足以证明：药物在所推荐的人体研究中有可接受的安全性。

## 代表性 (Representativeness)

受试对象应按统计学中的样本抽样，应符合总体规律。

## 重复性 (Replication)

能重复验证，试验结果可靠。

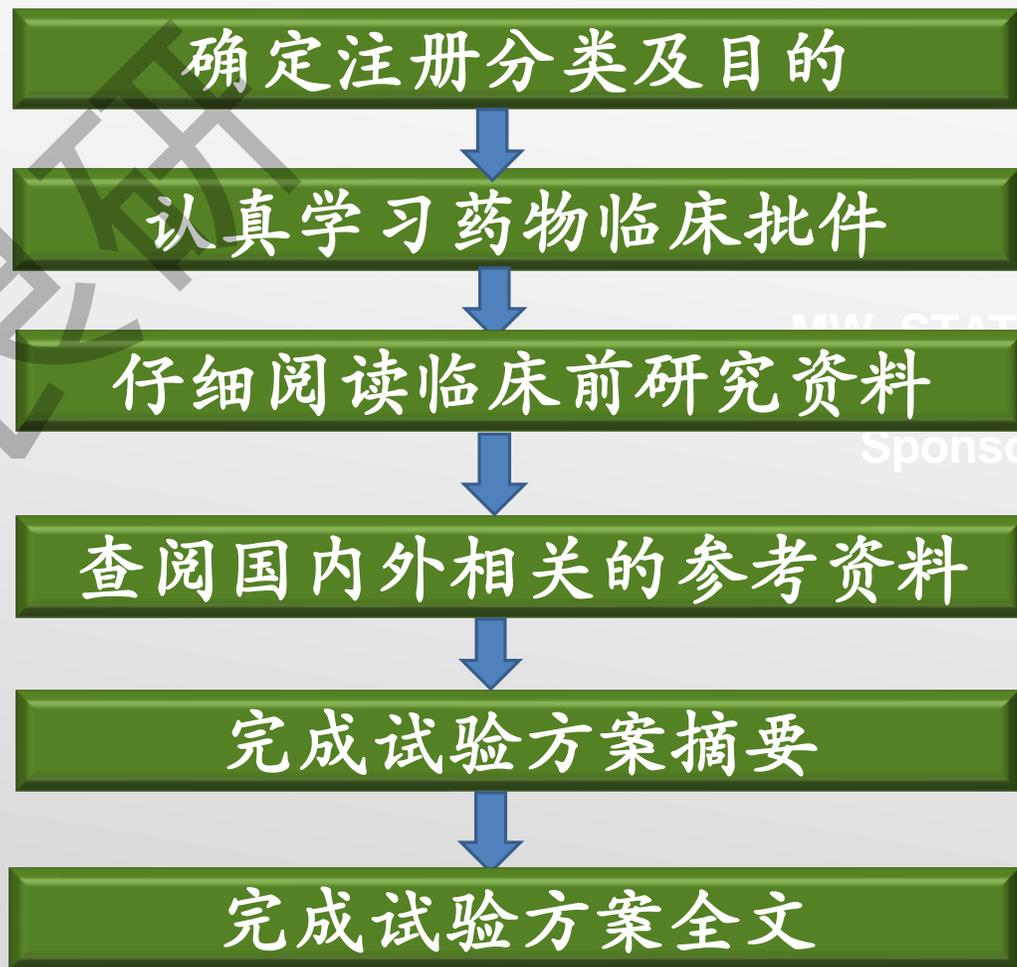
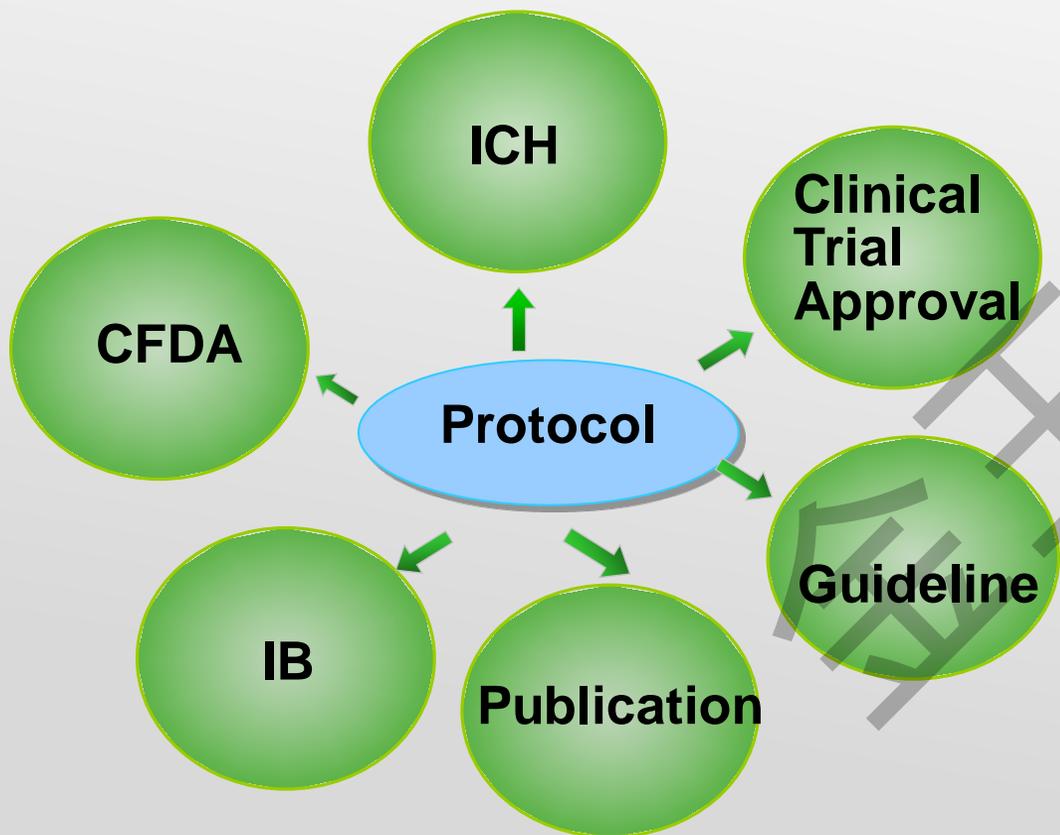
## 随机性 (Randomization)

试验中各组病人的分配是均匀的，不随主观意志为转移。

## 合理性 (Rationality)

试验设计既要符合专业和统计学要求，又要切实可行。

- ◆ 由研究者与申办者在临床试验开始前共同讨论制定。
- ◆ 由参加临床试验的主要研究者及申办者签章并注明版本和日期。
- ◆ 报伦理委员会审批后方可实施。



## 临床试验方案的结构

试验目的

目标人群

研究设计

治疗方案

疗效、安全性评估

我国药物临床试验质量管理规范 (GCP) 第四章第十七条规定临床试验方案应包括的内容, 其结构包括:

- (1) 标题页
- (2) 摘要
- (3) 目录 (大纲)
- (4) 前言 (背景资料)
- (5) 试验的目的
- (6) 试验设计
- (7) 受试者的选择和退出
- (8) 受试者的治疗方案
- (9) 疗效评价
- (10) 安全性评价
- (11) 数据收集和统计分析
- (12) 质量控制和保证
- (13) 伦理学保证
- (14) 数据处理和记录的保存
- (15) 总结报告和论文的发表
- (16) 其他补充说明
- (17) 参考文献
- (18) 附件

03

## 如何解读临床试验方案

## 研究目的

### ➤ 主要目的：

- 1期：探索安全性耐受性，确定DLT、MTD。
- 2期：通常是比较不同剂量试验品的有效性。
- 3期：通常评估有效性（说明试验产品主要疗效指标优效/非劣效于对照品）。

*验证试验药与长春瑞滨+顺铂联用作为一线方案治疗IV期NSCLC患者优效于单独用长春瑞滨+顺铂化疗方案。*

- 4期：上市后研究。

### ➤ 次要目的：

- 通常是评估安全性。

*评估试验药与长春瑞滨+顺铂联用作为一线方案治疗IV期NSCLC患者的安全性。*

**快速掌握临床  
试验方案的灵  
魂和要素**

# 目标人群

## 入选标准、排除标准

- ◆ 知情同意书
- ◆ 年龄
- ◆ 体重
- ◆ 伴随疾病控制
- ◆ 疾病严重程度
- ◆ 治疗情况（单药/附加治疗、初治/复治）
- ◆ 瘤种选择
- ◆ 肿瘤分期
- ◆ 避孕
- ◆ 合并用药（允许与禁止的）

### 逐条理解

举例：

1. 方案明确写明排除活动性病毒感染（HIV）或乙型或丙型病毒性肝炎患者，但是如何定义活动性？是否需要相关证明文件？
2. 方案明确写明排除无法控制的高血压II级以上的患者，就要明确其定义。

## 退出标准

- ◆ 不符合纳入标准而被误纳入
- ◆ 发生了某些合并症、并发症或病情恶化，不适宜继续接受试验
- ◆ 不遵医嘱，擅自使用了其它治疗以致影响评价
- ◆ 研究者认为继续治疗对患者不利（如：怀孕）
- ◆ 发生不良事件或严重不良事件，不适宜继续接受试验
- ◆ 依从性差，影响疗效和安全性判定
- ◆ 患者撤回接受治疗的同意书
- ◆ 失访

## 逐条理解

举例：

1. 方案明确写明入组年龄是小于等于65岁，但是发现一位66岁，需要退出吗？
2. 使用了违禁用药，是否必须退出？

# 研究设计

01

## 研究类型及设计原理

- 对所执行的试验的类型或设计（例如：双盲、安慰剂对照、平行设计）和试验的流程图、步骤及阶段的描述。

指导方针



02

## 随机化和设盲

- 为尽量减少或避免偏差所采取的措施，包括（例如）随机化、设盲。

质量保证



03

## 试验步骤及阶段

- 一般包括筛选访视、基线访视、治疗访视、试验结束访视、计划外访视。

细节界定成败



# 试验流程图

访视描述 <sup>Ⓢ</sup>	筛选期 <sup>Ⓢ</sup>		联合化疗阶段 <sup>Ⓢ</sup>					随访 <sup>Ⓢ</sup>
	用药前 2 周内 <sup>Ⓢ</sup>	用药前 1 周内 <sup>Ⓢ</sup>	0 周 <sup>Ⓢ</sup>	第 1 疗程末 第 3 周 <sup>Ⓢ</sup>	第 2 疗程末 第 6 周 <sup>Ⓢ</sup>	第 3 疗程末 第 9 周 <sup>Ⓢ</sup>	第 4 疗程末 第 12 周 <sup>Ⓢ</sup>	
周 (窗口期 1 周) <sup>Ⓢ</sup>								每 6 周一次随访 <sup>Ⓢ</sup>
天 (窗口期 7 天) <sup>Ⓢ</sup>	-14 到 0 天 <sup>Ⓢ</sup>	-7 到 0 天 <sup>Ⓢ</sup>	1 天 <sup>Ⓢ</sup>	21 天 <sup>Ⓢ</sup>	42 天 <sup>Ⓢ</sup>	63 天 <sup>Ⓢ</sup>	84 天 <sup>Ⓢ</sup>	每 42 天一次随访 <sup>Ⓢ</sup>
知情同意 <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	1、疾病进展前随访内容： <sup>Ⓢ</sup> 包括体检、研究药物分发与回收、合并用药、ECOG 评分、FACT-LCS 问卷、不良事件和肿瘤影像学检查； <sup>Ⓢ</sup>  2、疾病进展后随访内容： <sup>Ⓢ</sup> 电话随访生存状态。 <sup>Ⓢ</sup>  3、试验结束前一周内对受试者再进行一次生存期随访。 <sup>Ⓢ</sup>
人口学资料 <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	
伴随疾病 <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	
病史/曾经接受过的肿瘤治疗 <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	
妊娠检查(若适用) <sub>1</sub> <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	
入选/排除标准 <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	
体格检查 <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	
血常规 <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	每周一次 <sup>Ⓢ</sup>					
尿常规 <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	
心电图检查 <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	
血生化 <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	
肿瘤评价 (RECIST) <sub>2</sub> <sup>Ⓢ</sup>	4 周内有效 <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	
ECOG 评分 <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	
FACT-LCS 问卷 <sub>3</sub> <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	
受试者日记卡发放与回收 <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	
合并用药 <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	
不良事件 <sub>4</sub> <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	
研究药物分发/使用/回收 <sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	<sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	X <sup>Ⓢ</sup>	

- ◆ 研究日程表应只涉及与受试者入选、研究目的及研究终点有关的步骤；
- ◆ 明确每个访视点执行的执行程序；
- ◆ 每一个检查值是否符合你收集的标准；
- ◆ 每一次检查的关键指标的变化情况；
- ◆ 每一个AE指标的变化情况。

## 常用对照选择

- 对照药选择
  - 安慰剂对照
  - 阳性药物对照
  - 剂量对照
- 设计
  - 历史对照
  - 平行对照
  - 交叉对照
  - 适应性设计
  - 析因设计

## 常用盲法选择

- 单盲
- 双盲
- 双盲、双模拟

- ★ 对照和盲法的选择取决于试验目的
- ★ 对照设计通常联合随机和盲法

## 治疗方案

- 用药时间
- 用药剂量
- 给药方式
- 用药周期
- 剂量调整标准
- 补救措施
- 用药配置
- 样品存放
- 延迟给药
- 与饮食相关的规定

## ➤ 主要疗效终点选择

- ◆ 应反映试验药物的作用靶点和治疗特点；
- ◆ 因不同专业、不同药物及不同目标适应症而异；
- ◆ 需针对试验主要目的制定，且需定义清楚；
- ◆ 评估测量方法需适当，不可造成评估偏差；
- ◆ 恰当使用替代性终点指标，如PFS、血尿酸值等；
- ◆ 使用问卷量表，需经过确效认定。

牢记疗效评价指标，明确疗效评价的方法与标准

### 举例：

主要有效性指标：治疗结束时（第12周）糖化血红蛋白指标（HbA1c）相对基线（0周）的变化值。

➤ 安全性终点:

不良事件、实验室检查、体格检查、生命体征、心电图等。

➤ 不良事件的记录要求和严重不良事件的报告方法、处理措施、随访的方式、时间和转归；评定不良事件与试验药物的关系等。

➤ 特殊关注的不良事件 (AESI)

根据试验的目的，选择特殊关注的不良事件。一般按严重不良事件的报告处理。

AE、SAE的定义，搜集、随访时限；AE评估标准；SAE上报时限、流程、对象。

## AE描述是否正确?

例：腹部不适（腹痛？腹胀？）

骨髓抑制（白细胞减少？粒细胞减少？血小板减少？）

### ➤ 方案偏离和方案违背

- **方案违背**：偏离研究方案，以至于影响受试者的权利、健康甚至人身安全，或影响研究数据的完整性、准确性和可靠性。
- **方案偏离**：偏离研究方案，但并未造成严重后果。例如因节假日等原因造成的访视超窗。其严重程度低于方案违背。

方案偏离/违背包括但不限于：

- ◆ 知情同意过程缺失或疏忽；
- ◆ 受试者违背入排标准且未得到豁免批准；
- ◆ 不良事件&严重不良事件漏报；
- ◆ 药物剂量使用不正确
- ◆ 使用了方案里规定的禁用药物；
- ◆ 不恰当破盲；
- ◆ 样本处理不合规；
- ◆ 访视缺失或超窗；

## ➤ 禁忌用药

- ◆ 适应症与本试验相同的药物
- ◆ 影响疗效的药物
- ◆ 与试验药物具有相互作用的药物
- ◆ 其他

### ➤ 方案的一致性

- ◆ 流程图中检测项目与入排标准的一致性，与研究步骤的一致性；
- ◆ 流程图的备注项目与正文描述的一致性；
- ◆ 摘要与正文里的内容一致性；
- ◆ 实施的最新方案版本号与伦理委员会批件上的方案版本号的一致性。

## 方法与建议

及时总结并反馈问题

充分理解方案后必能发现问题，要及时向项目组反馈，多总结、多思索。

制作图表

对于关键内容学会用简明扼要的图标绘制出来。如药物记录表、标本采集流程图。

抓住重点

方案里的重点内容反复理解、铭记在心。

学习相关资料

该领域疾病的诊疗指南、方案设计指导原则、同类产品相关文献等。

书读百遍其义自见

反复阅读方案，不懂就查，就问。

## 总结

药物临床试验方案的撰写不是一个简单的过程，设计时的每一个步骤都要充分考虑方案的专业性、可操作性及试验完成后统计分析的需要。方案撰写是获取信息并分析综合，最后定下方案的过程，且方案的设计需要在不同的阶段作不同的考虑。因此理解与执行方案更需要专业的态度和知识，唯有此，才能保证临床试验的专业性和精准性。

学海无涯苦作舟 书山有路勤为径

