第三章　临床研究质量管理

第一节　研究设计与方案撰写规范

一、研究假设与终点设定

（一）研究假设

研究问题是一项临床研究的起点。研究者提出待解决的科学疑问后如何来验证这个问题呢？关键在于构建研究假设，将研究问题转化为研究假设，通过检验假设，来回答研究问题。

1. 研究假设的概念　研究假设是基于已有的科学理论及经验事实，对研究问题做出的可检验的预测性陈述，应在研究开始之前在方案中明确描述。

2. 研究假设的特点

（1）科学性：研究假设应基于现有科学理论、临床观察或前期研究基础提出，而非凭空猜测，需符合生物学、病理学等原理。

（2）明确变量关系：研究假设通常需清晰描述研究对象、研究因素与研究结局，明确变量间的关系（如“是否有效”“是否相关”等）。

（3）可检验性与可量化性：研究假设需能通过研究数据、统计学方法验证是否成立，预期结果需用数值或统计指标衡量（如血压变化值等），便于数据分析和结论推导。

（4）临床意义与创新性（针对高质量临床研究）：假设验证的结果需对临床决策有价值，且能回答既往研究未清晰解决的问题。

3. 无效假设与备择假设

（1）无效假设：也称零假设，是用于检验的假设。无效假设通常表述为“没有差异”“无效”“无关”等。常用符号 H_0 来表示。

通常，检验假设的第一步就是建立无效假设，研究者从希望观察到的结果的反面提出假设（即无效假设），利用样本数据进行统计推断，判断能否推翻无效假设。如果结果是小概率事件，可以认为无效假设出现的概率极低，小概率事件在一次实践中基本不会发生，从而拒绝无效假设，回答研究问题。

（2）备择假设：拒绝无效假设，则意味着接受与无效假设对立的另一个“假设”，该假设通常被称为备择假设，常用符号 H_1 表示。

在临床研究中，描述备择假设时需要考虑方向问题，即确定采用单侧还是双侧检验。如果备择假设中研究因素与研究结局间无特定的方向性，这类检验称为双侧检验；如果具有特定的方向性，则称为单侧检验。

4. 检验水准与检验效能

（1）检验水准：检验假设的第二步是确定检验水准，又称检验的显著性水平。检验水准由研究者预先设定，是当无效假设 H_0 实际成立时，拒绝 H_0 的最大允许概率，常用符号 α 来表示。检验水准的取值可依据研究目的进行设定，当 α 取值为 0.05 时，意味着“在 H_0 真实成立的情况下，错误拒绝 H_0 的概率不超过 0.05”。若 H_0 为真但研究者拒绝了它，此类错误即为Ⅰ类错误，因此 α 也被称为“犯Ⅰ类错误的概率”。

（2）检验效能：当无效假设 H_0 为假，备择假设 H_1 为真时，检验能够拒绝 H_0 的概率称为检验效能（又称把握度）。若 H_0 为假（H_1 为真）但研究者未拒绝 H_0，此类错误称为Ⅱ类错误，犯Ⅱ类错误的概率通常用 β 表示。因此检验效能通常可用 1-β 表示。

5. 监管视角下的研究假设规范要求　《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法》规定，科学性审查的内容应包括研究假设的审查。由此可见，研究假设设计的合理性是保证研究质量的重要基础。

（二）研究终点设定

1. 研究终点　研究终点是在临床研究中为实现研究目的而设定的可测量指标，是测量研究结局的可量化指标，也是验证研究假设的核心指标。

研究终点的选择关乎临床研究的成败，应优先选择易于量化、客观性强、可重复（有明确的判定标准）的终点指标，一般可以选择相关研究领域内公认的终点指标，也可以参考早期研究或既往相关领域发表文献等具有实践经验的可靠且已验证的指标。

2. 研究终点的分类　在临床研究中，针对不同的研究目的（如主要目的、次要目的、探索性目的、安全性目的）选择对应的研究终点（主要终点、次要终点、探索性终点、安全性终点）。

（1）主要终点：主要终点与研究的主要目的直接相关，为主要研究目的提供最具临床相关性和最可靠证据的指标，也是样本量计算、统计分析与推断的核心依据。

在临床研究中，常见的主要终点指标是有效性指标，如总生存期（OS）、无进展生存期（PFS）等反应预后类的指标。除了有效性指标，安全性指标有时也可能是主要终点，且对于临床研究来说是重要的考量，例如不良事件 / 严重不良事件发生率等。

一般情况下，一项研究只设置一个主要终点指标。如设置多个主要终点，应明确其关系及判定规则，通常有两种情况。第一种情况是所有主要终点均达到统计学显著性才认为有效，这种情况通常称为共同主要终点；第二种情况是多个主要终点中至少有一项达到统计学显著性即认为有效，此时应注意潜在的多重性问题，需要多次假设检验时会导致Ⅰ类错误膨胀，此时需考虑对Ⅰ类错误的影响及控制方法。

（2）次要终点：次要终点是支撑或补充主要终点的辅助指标，可以为主要终点的结论增加说服力，或者提供与主要终点有区别的临床获益证据，扩展研究价值。

次要终点可以有多个，但数量也应受限制，避免结果解读过于复杂，难以突出核心发现，甚至可能因部分次要终点的偶然显著结果误导对整体效果的判断。

（3）探索性终点：探索性终点是为探索潜在信号拓展研究深度而设置的终点指标，

旨在挖掘新的获益 / 风险线索，发现作用机制、生物标志物或患者亚群特征，为后续研究提供方向。探索性终点结果仅作参考，无法作为确证性结论。

（4）安全性终点：安全性终点是临床研究中用于评价研究干预措施安全性的各类观察指标与评价标准。一般包括不良事件、生命体征、实验室检查指标等。

二、样本量计算与随机化方法

（一）样本量的计算

1. 样本量计算的意义　样本量计算是临床研究设计的核心环节，对研究的可信度和研究效率均有重要的影响。若样本量过小，检验效能不足，可能导致实际差异未被检出，且结果易受个别极端值影响，可重复性和可靠性较差；若样本量过大，研究成本越高，研究的难度越大。除此之外，正确计算样本量可避免过多的研究参与者承担风险，使研究设计更具科学性与伦理性。

2. 样本量计算需要考虑的因素

（1）研究设计类型：不同的设计类型（如随机对照研究、队列研究、病例对照研究等）的样本量估算方法不同。

（2）研究结局指标：一般依据主要结局指标计算样本量。明确主要结局指标的类型，如连续型（血压值等）、二分类指标（死亡率等）或生存类指标（总生存期）等。不同类型指标的计算方法也不同。

（3）检验水平和检验效能：样本量计算需考虑检验水准 α 与检验效能 1-β 的大小。α 又称为犯Ⅰ类错误的概率，β 又称犯Ⅱ类错误的概率。α 设置的越小则意味所需样本量越大；β 越小（即 1-β 越大）意味所需样本量越大。很多研究将 α 设为 0.05，1-β 设为 80%，但这并不是固定的，可以根据研究目的自行设定。当研究者认为避免Ⅰ类错误十分重要时，可以选择较小的 α 值。

（4）效应值：研究变量间的实际关联强度（或差异）越大，样本中越容易检测出差异，但研究者无法知道这种实际强度与差异大小，因此需对此进行估计。效应值可以理解为研究者希望在样本中检测到的关联强度或差异大小的量化指标。在不同研究类型中，效应值的形式也不同，可以有组间均数差值、率差，或相对危险度（RR）、比值比（OR）、风险比（HR）等。效应值的设定并非单纯的统计学选择，而应以临床意义为重点，综合考虑研究类型、结局指标及既往相关领域的研究数据，或选择具有临床意义的最小效应值进行合理估计。

（5）确定单 / 双侧检验：单侧检验比双侧检验所需样本量小。研究中，如果明确试验组效果优于对照组（或只检验试验组优于对照组时），可选用单侧检验；若不能肯定方向，一般选用双侧检验。

（6）组间样本数的分配比例：组间样本数比例是指组间比较时，各组样本数量的比例关系。通常情况下，两组比较常采用 1∶1 等比例设计，也可以根据研究需求（如试验组病例稀缺、伦理限制或节约干预成本等）采用 1∶2 或其他不等比设计。

（7）现实因素：研究中可能出现研究对象入组后主动退出、随访不到等现实情况，因此样本量计算时需估计可能丢失的研究参与者的比例，并适当增加样本量。例如，研究者预计可能有 20% 的研究参与者失访，那么样本量 = 原计算例数 /（1-20%）。

3. 样本量估算常用的统计软件　样本量估算可借助 PASS、R 语言、Epi Info、SAS 等统计软件。其中，PASS 软件能对数十种统计检验条件下的检验效能及样本量进行估算，例如均数或率的比较（包括差异性、等效性、非劣效性、优效性检验）、相关分析、回归分析、生存分析等多种情形。

（二）随机化方法

1. 随机化　随机化包括随机抽样和随机分组。在临床研究中，随机化一般指随机分组，其按照概率原理，保证参与研究的每一个个体均有相同的机会被分配至任一处理组，是提高组间均衡性的重要方法，且结果不受人为因素的干扰与影响，避免造成偏倚。

2. 随机化分组的方法　常用的随机化分组方法有简单随机分组、区组随机分组、分层随机分组等。

（1）简单随机化：简单随机化又称完全随机化，是最基础的随机化方式。该方法不考虑研究参与者的年龄、性别、病情严重程度等任何基线混杂因素，仅靠随机数字表、随机软件、抽签或抛硬币等方法进行分组，此方法对随机序列不强加任何额外限制。

简单随机化操作简单，但在样本量较小时，易出现组间基线指标不均衡的情况，例如性别比例、基础疾病分布差异较大等，应用较为受限。

（2）区组随机化：区组随机化是将研究对象划分为若干区组，每一区组内研究对象数量相等，然后对每个区组内的研究对象进行随机分组。区组随机化首先要确定区组长度，区组长度为处理组数量的整数倍，例如在双臂研究中，区组长度一般取 4、6 等；然后在每个区组内随机排列处理组的分配顺序（如有两组时，假设 A 为试验组，B 为对照组，区组长度设为 4，按区组内 1∶1 比例可能的排列有 AABB、ABAB、ABBA、BAAB、BABA、BBAA），并随机选择一种排列用于该区组；最后可按入组顺序将研究参与者依次分配到各区组，根据随机序列确定其所属处理组。

区组随机化能保障研究全程入组过程中各组病例数量保持相对一致，避免研究中后期单一组别样本过度堆积，尤其适用于研究参与者陆续入组，招募周期较长的临床研究。

（3）分层随机化：分层随机化是将研究对象按某些关键基线特征或重要混杂因素进行分层，然后在每层内部再进行随机分组。通常研究者可以根据临床专业知识，提前筛选出对研究结局有关键影响且无法忽视的混杂因素作为分层因素（如年龄、病程或病情等）。分层随机化可保障组间均衡性。

分层可以与区组随机化结合使用，例如可以先以研究中心或病情等级将整体研究对象划分为多个独立分层；再将每个分层内部设置区组，进行区组随机化。分层区组随机化兼顾了组间基线均衡性与入组配比稳定性。

三、研究方案的结构与撰写要点

临床研究方案是临床研究开始前制定的一份详细描述临床研究依据、目的、设计、方法学、统计学和组织实施等内容的计划文件，是开展临床研究的核心指导性文件。

研究方案的撰写框架一般包括标题页 / 封面页、签名页、研究摘要、目录、正文、参考文献、附件。在实际应用中，结构细节还需根据管理机构要求而定。

（一）标题页 / 封面页

1. 标题应用专业临床术语进行表述，精准体现出研究设计类型、研究对象与核心内容。

2. 研究方案的版本号与版本日期（即编制日期）可明确更新痕迹。

3. 每个研究方案应有唯一编号，编号确定后应保持不变。即使内容修订，编号也不应更改，以保证文件可追溯性。

4. 主要研究者 / 研究负责人的姓名、单位及科室。

（二）签名页

签名页一般可包括参与方案制定人员 / 临床研究人员亲笔签名，填写人员职务、职称。签名表示已阅读并认同此方案内容，并承诺对研究方案的内容保密。

（三）研究摘要

摘要以简明扼要的文字高度概括研究整体设计与核心关键信息，涵盖研究目的、总体设计、目标参与人群、干预措施、分组、样本量、结局评价指标及统计方法等。

（四）正文

正文内容一般包括研究背景与立题依据、研究目的、研究设计、数据管理、统计学分析计划、安全性评价与研究参与者保护、研究质量管理、研究计划进度等。

1. 研究背景与立题依据　研究者可对研究的背景及原理进行解释，梳理疾病的流行现状、发病机制或临床诊疗现状，指出尚未满足的临床需求，对国内外相关研究进展、基础实验或探索性研究成果进行综述，客观分析已有研究的不足与空白，提供本次研究的有效科学依据，可包括作用机制、前期研究基础等，论证开展本研究的必要性、科学性与创新性。

2. 研究目的　研究目的的撰写应紧扣研究设计与研究问题，描述研究人群、干预措施 / 暴露因素、对照与评价指标。研究目的应当清晰简明、精确具体且可衡量。例如本研究旨在比较某新型药物 A 与标准疗法 B 在治疗晚期非小细胞肺癌患者中的有效性。研究目的包括主要目的、次要目的、复杂研究可增加探索性目的或安全性目的。

3. 研究设计　研究设计一般包括研究设计类型（如病例对照研究、前瞻 / 回顾性队列研究、随机对照研究等）、研究场所与对象、研究分组与设计、研究药品管理、测量指标或结局指标、研究流程与时间安排、样本量计算依据等。

（1）研究场所与对象：描述研究的现场或具体场所；研究对象的来源、目标研究对象特征及相关时间范围等。可根据研究的特点制定入选 / 排除标准，进一步明确入组对象。

（2）研究分组与设计：写明分组的依据、对照组选择的理由及研究设计的描述：分

组方式包括随机对照分组、暴露因素分组等；干预性研究应详细描述干预措施与对照措施，观察性研究设计撰写时不能出现人为施加研究性干预措施，应根据暴露因素、疾病状态、已有治疗选择等客观标准自然分组。复杂的研究设计建议使用流程图表示，使研究分组与设计更加清晰。

对于随机对照研究，需写明随机方法、随机系统及分配序列的产生者。若涉及盲法时还需写明对何人使用（如对研究医生、病人、数据分析人员等）、设盲措施（说明与干预措施的相似性）、盲底保存和揭盲程序等。

（3）研究药品管理：当研究涉及研究药品时，还应描述对于研究药物的管理流程规定，包括药品的储存、运输、交接、发放、回收、容器、标签及管理记录要求等。

（4）测量指标或结局指标：撰写时应分类分组描述，避免杂乱罗列，需明确指标检测方法、评估时间点及判定标准等。结局指标可按主要指标、次要指标、安全性指标逐级书写。

（5）研究流程与时间安排：详细描述研究参与者参与临床研究的预期时长和具体安排，制订明确的访视和随访计划。可以用流程图的形式，说明每一步骤的操作情况及随访时间、检查项目等。

（6）样本量计算依据：方案中应列出关键计算参数，注明计算公式或使用软件及版本等，并设置脱落率 / 失访率，以得出最终样本量。

4. 数据管理　描述研究数据的来源、采集、录入、核查等管理流程，说明所使用的数据管理系统以及数据管理的质量保障措施、数据锁定及存档保存要求等。

5. 统计学分析计划

（1）描述统计分析人群，明确定义用于统计分析的研究参与者数据集。

（2）描述主要指标的统计学检验假设、检验水准等。

（3）描述详细的统计分析方法，例如基线资料的分析、主要指标、次要指标及安全性指标等的分析原则。

（4）缺失数据的处理方法。

（5）敏感性分析。

（6）明确所用的统计软件与版本。

6. 安全性评价与研究参与者保护　在安全性评价中可对临床研究中的不良事件和伴随疾病的记录和报告程序进行描述，以及不良事件的随访方式与期限等。详细描述临床研究安全性指标及评价、记录、分析方法和时间点。

研究参与者保护主要包括知情同意、伦理合规、隐私与数据保护以及风险应对措施等方面的说明。

7. 研究质量管理　研究的质量管理中可描述临床研究过程的质量控制流程与方法、实验室流程与操作规范、人员培训办法、风险识别与控制措施等。

8. 研究计划进度　可按时间分段撰写不同阶段的任务安排。

（五）参考文献

可遵循国家标准《信息与文献　参考文献著录规则》（GB/T 7714）。

（六）附件

方案正文中不便放置的量表、流程图、评价标准等可放置在附件中。需规范附件编号，统一命名，如附件 1、附件 2 等，并与正文引用位置对应。

第二节　研究实施过程质量控制

一、研究人员培训与职责分工

（一）研究人员培训

药物临床试验研究人员应具备相应的教育背景、培训经历及实践经验，以确保能承担正确地开展临床试验的责任。

研究人员培训通常包括对《药物临床试验质量管理规范》（GCP）及法规、制度和标准操作规程（SOP）、试验方案、安全性信息的收集 / 记录 / 评价 / 处理 / 报告、源记录、病历报告表（CRF）或电子数据采集系统（EDC）填写等内容的培训。除此之外，不同专业可根据专业特色及试验方案要求增加相应的培训内容，如特殊仪器设备的使用、特殊药物的配置等。

1. GCP 及法规培训　开展药物临床试验必须遵守《药品管理法》、《药品注册管理办法》、GCP 及相关规定，所有参与药物临床试验的研究人员在试验前均应接受相应的培训并获取 GCP 证书后方可上岗。在开展临床试验过程中，研究人员需全面贯彻 GCP 精神，并应定期或不定期参加院内外 GCP 及法规培训，不断提高自身的临床试验技能，以确保临床试验的顺利开展。

2. 制度和 SOP 培训　药物临床试验专业需根据自身专业特色和试验方案要求建立相应的制度和 SOP。专业负责人应做好本专业制度和 SOP 培训计划，定期或不定期对参与临床试验的研究人员进行制度和 SOP 培训，并对培训效果进行评估。当本专业制度和 SOP 无法满足临床试验需求时，应及时组织本专业研究人员进行修订及更新。

3. 试验方案培训　药物临床试验开展前，应召开启动会。研究人员须接受试验方案的学习，确保所有研究人员充分了解试验方案，明确各自在试验中的分工和职责。当临床试验方案变更时，须及时组织相关研究人员培训；若出现方案偏离或违背等情况，需重新对方案进行培训。在临床试验过程中应当严格遵守试验方案，确保临床试验按照试验方案、SOP 和相关法律法规要求进行实施、记录和报告，确保临床试验数据的真实、准确和完整。未经申办者和伦理审查委员会的同意，研究者不得修改或者偏离临床试验方案，若出现修改或者偏离，应及时向伦理审查委员会、申办者报告并说明理由，必要时报告药品监督管理部门。

4. 安全性信息的收集 / 记录 / 评价 / 处理 / 报告培训　安全性信息不仅包括不良事件（AE），其他涉及试验参与者安全和健康的事件也属于安全性信息的范围。安全性信息的收集指研究者询问试验参与者，并将获得的相关信息载入原始资料（如原始病历）的

过程。安全性信息的记录指将原始资料信息录入 CRF 或 EDC 的过程。药物临床试验开展前，研究者须接受安全性信息的收集、记录、评价、处理、报告等相关培训。主要研究者 / 授权的研究者须按照 GCP 及试验方案要求，收集、记录、评价、处理和报告试验参与者的安全性信息。在 AE 和严重不良事件（SAE）的收集与评价过程中，需要明确 AE 的名称、对事件进行描述、确定事件的起止时间，判断事件的严重性以及严重程度的相关性评价等。在记录和报告 SAE 的过程中，应注意保证试验参与者得到及时、适当的临床救治。

5. 源记录培训　源记录是指原始文件或数据（含相关元数据），或原始文件 / 数据的核证副本，无论载体（纸质 / 电子），包含试验参与者病历、实验室记录、仪器自动采集数据等。临床试验开展前，研究者须进行试验过程文件记录相关培训，以确保所有临床试验数据是从临床试验的源记录中获得的，且是准确、完整、可读和及时的。试验过程中的源记录应当具有可归因性、易读性、同时性、原始性、准确性、完整性、一致性和持久性。相应的计算机化系统应当具有完善的权限管理和稽查轨迹，可以追溯至记录的创建者或者修改者，保障所采集的源数据可以溯源。临床试验记录作为原始资料，不能随意更改，确需更改时应当说明理由，签名并注明日期，应当使原来的记录依然可见，即应保留修改痕迹。

6. CRF 或 EDC 填写培训　CRF 的填写以原始文件为唯一依据，不编造、不预估，诊疗或检查完成后即刻填写，禁止事后补填、回忆填写。无数据按规范填写“未做 / 无 / 不适用”，杜绝空项。信息的修改要全程留痕，修改可溯源、标注原因并签名及签日期，无涂改覆盖、无隐匿痕迹。EDC 的使用要做到一人一号、账号分级、操作留痕，坚决杜绝公用账号、代录、违规解锁等高风险问题。各项目 EDC 字段逻辑、访视页跳转、必填校验、编码规则不同，无培训易批量产生逻辑错误。因此，EDC 的专项培训能管住账号权限、统一录入标准、严控数据完整性。

（二）研究人员职责分工

药物临床试验研究人员通常包括主要研究者（PI）、研究医生、研究护士、质控员、药品管理员、资料管理员等。只有研究人员按照 GCP 及相关法规要求各司其职，才能确保临床试验顺利开展。

1. PI 的职责　PI 是临床试验在研究中心的总负责人，需遵循“试验参与者权益优先、科学严谨、全程负责”的核心原则。PI 需具备相应资质，通常应具有一定的行政职务，能统筹保障试验的顺利进行。PI 可将任务、职责或职能委托或授权给相应的研究人员，但仍对委托或授权者的活动承担总体责任。PI 应对执行授权活动的人员或其他方进行适当监督，以确保试验参与者的权益、安全以及数据的可靠性。同时，PI 对授权活动的监督程度取决于该活动的性质，并应与所收集数据的重要性、试验参与者的安全及数据可靠性的风险相称。

2. 研究医生的职责　研究医生需经临床试验项目 PI 授权，承担与临床试验有关的医学决策责任，并在 PI 的指导下参与研究方案、研究手册、CRF、知情同意书的设计与修改；

协助 PI 准备伦理审查委员会所需材料；参加启动会议、熟悉试验方案，并就临床试验可能出现的问题进行充分讨论。研究医生在临床试验过程中协助 PI 按研究方案治疗、随访试验参与者；及时处理、记录 AE，协助 PI 处理、上报 SAE。盲法试验应当按照试验方案的要求实施揭盲，若意外破盲或因 SAE 等情况紧急揭盲时，需向 PI 和申办者汇报。

3. 研究护士的职责　研究护士要严格遵守 GCP 和试验方案的要求，参加项目启动会熟悉试验方案和流程，负责生物样本的采集和处理，并完成相关记录；研究护士需熟悉试验用药品的作用及安全性，熟悉药品的使用方法，注射剂试验用药品配置应严格按照试验方案要求或相关 SOP 执行；熟练掌握药物临床试验抢救预案，保证抢救仪器性能完好，并时刻处于备用状态；研究护士还需协助研究者做好试验参与者的宣传教育工作，建立良好的试验参与者联系网络，及时了解、掌握试验参与者病情变化。

4. 药品管理员的职责　药品管理员负责临床试验用药品的管理，包括试验用药品的接收、清点、储存、发放 / 领取、回收、返还或销毁等环节，并做好相应的记录。记录内容应包括试验用药品名称及编号、试验参与者编号、发放日期、数量、批号、有效期、回收数量和日期等，且分发人和复核人应签字。

药品管理员需参照药品储存的相关规定及申办者提供的方案要求进行试验用药品的储存。按照药品储藏条件的不同要求，对药品进行分类管理，并做好温湿度监控和记录。在发放试验用药品时，应严格遵守核对制度。领药人须持研究者开具的“药品临床试验专用处方”，经药品管理员核对无误后方可发放。同时建立试验用药品出入库记录，并定期对试验用药品进行清点。若有不一致，应查明原因并通知相关人员。同时，还需对试验用药品管理过程中存在的问题进行记录、汇总与反馈。试验结束后，药品管理员负责将剩余试验用药品返还机构药品管理员或申办者，并保留交接记录。

5. 资料管理员的职责　资料管理员应熟悉并遵守 GCP 和临床试验相关的法律法规，负责本科室临床试验资料的收集、检查、整理、登记、保存和归档工作，资料室及文件柜应符合 GCP 和档案管理的要求。收集和检查本科室临床试验项目资料，按试验项目分别装入文件盒内，贴上标签，专用文件柜上锁保存。若发现资料不合要求时，应督促有关人员及时补充；临床试验资料不得随便外借，需要借阅时应按照本专业资料管理制度执行，并及时做好相关登记；试验结束后，将试验方案、原始医疗资料等试验全过程文件按照相关要求进行整理，并归档至机构档案室；熟悉和掌握临床试验文档监管要求，协助研究者配合检查专家、监查员、稽查员等提供真实、客观、规范的临床试验资料。

二、标准操作规程（SOP）的制定与执行

SOP 是临床试验操作标准化的依据，涵盖试验的各个环节。其制定既要符合 GCP 的相关原则，又要符合医疗机构自身的情况，使经过合格培训的工作人员能够正确、充分理解其内容，并能按照内容准确完成相应操作，做到“做我所写，写我所做”。一份合格的 SOP 可指导临床试验的实施，确保临床试验有效且高质量的完成，并应根据实际情况及时进行修改、补充、完善和更新。

1. SOP 制定的原则　SOP 是为完成临床试验每项工作而制定的统一、详细、可重复、合规的书面规程，核心是保证操作一致、数据真实、试验参与者的安全符合 GCP。其核心原则首先要符合 GCP 及法规要求，同时步骤清晰、权责明确、贴合实际、避免空泛，具有可操作性。SOP 的制定要覆盖临床试验全流程，如启动、实施、监查、药品发放、样本处理、AE/SAE 报告等，要做到版本可控，并随着法规和科学的进步持续改进，动态修订的过程要留痕存档。

2. SOP 制定的流程

（1）需求与范围确定：梳理流程清单，确定 SOP 目录，如知情同意、药品管理、样本采集 / 处理 / 运输、AE/SAE 报告、EDC 录入、监查稽查、文件归档等。明确每份 SOP 的目的、适用范围、责任人、具体内容、引用文件、附件（如适用）。

（2）起草：本着“谁使用谁起草”的原则，由实际执行者（研究医生、研究护士、药品管理员、资料管理员等）起草，避免闭门造车，不符合研究中心的实际情况。

SOP 的标准格式为文件首页题头写明 SOP 名称、文件编码，首页包含起草人、审核人、批准人签字及日期、版本号、页数、颁布日期、修订记录。

文件内容包括目的、适用范围、责任人、内容、参考资料、附件等。修订记录包括版本号、修订原因、修订内容、修订人、审核人、批准人、生效日期。

（3）审核：SOP 起草后，对应部门负责人进行审核。如涉及其他部门，可与其他部门负责人进行沟通，涉及司法的流程，可请研究机构法务部门进行支持。

（4）批准与发布：机构负责人最终批准，进行签名确认并签署日期，随后新版或修订版 SOP 正式发布，同时需配有发布的版本号及版本日期。

（5）培训与考核：SOP 颁布后，需在规定时限内对相应研究人员进行培训，如有必要，需对研究人员进行考核，考核合格方可上岗。同时需留存培训签到、试卷、证书等文件。

（6）修订与废止：当出现法规更新、技术升级、稽查 / 核查发现问题、流程漏洞等情况时，则需要对现行 SOP 进行修订或废止，具体步骤为修订 → 审核 → 批准 → 发布 → 培训 → 旧版废止归档，严禁无授权修改。

3. SOP 的执行要求与质量管控　研究人员需严格按现行有效 SOP 进行操作，不得随意简化或变更，并做到操作同步记录、真实完整、可追溯，关键环节双人复核。在质量控制方面，项目组质控员要日常自查，确保数据记录的及时性，监查员按计划定期监查，核对数据及时纠正偏差；同时定期稽查，验证 SOP 依从性，这也是保障临床试验质量的重要环节。项目执行偏离 SOP 时，应立即报告、记录、调查、纠正、预防，形成闭环。当出现不依从 SOP 的情况时，应立即整改、再培训、追责，严重时暂停试验。

4. 常见核心 SOP 清单（部分）

- 试验参与者招募 / 筛选 / 知情同意的 SOP
- 试验药物接收 / 储存 / 发放 / 回收 / 销毁的 SOP
- 生物样本采集 / 处理 / 储存 / 运输 / 检测的 SOP