

伤。伦理委员会在接到该 AE 报告后,及时组织了会议讨论,并邀请肾脏病临床专家和检验医学相关专家共同探讨,并要求研究者提供专家讨论的会议结论,经审查决定研究继续进行,但需要加强肾功能、尿 NAG 酶的监测,并对出现异常值的受试者加强随访。研究者在接到伦理委员会的书面通知后,及时修正方案和知情同意书。又如某拟用于治陪脑梗塞胶囊药物,在 I 期临床试验中受试者普遍出现凝血时间延长,但并未达到异常标准,研究者报告了伦理委员会。伦理委员会在接到报告后召开会议审查,邀请相关脑血管病专家、检验医学专家、药理学专家一同讨论,经审查决定同意该项目继续进行,但需增加凝血四项的监测,并增加对受试者出血倾向的观察。以上都说明了关注受试者的安全和权益,需要研究人员和伦理委员会都共同努力,提高警惕,随时应对。

对于 I 期临床试验健康受试者,研究者应秉持“严谨设计,充分尊重,加强保护意识”的操作理念,切实采取措施保护受试者的生命健康权、隐私权、知情同意权以及补偿和赔偿权;伦理委员会应秉持“严格审查,全程跟踪”的监管理念,在临床试验的整个过程中全面权衡受试者的风险受益比,二者共同合作将受试者保护落到实处。

参考文献:

[1] 顾加栋. 医学研究受试者权利及其保护的基本问题[J]. 医学与哲

学, 2015, 36(5A): 32-34.

[2] 王瑾, 汶柯, 范贞. 药物临床试验中受试者风险管理及基本权益保护[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(10): 748-753

[3] 曾令烽, 刘军, 潘建科, 等. 生物样本研究数据环境与受试者隐私保护伦理问题[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2015, 17(7): 1567-1576.

[4] Critchley C, Nicol D, Otlowski M. The impact of commercialisation and genetic data sharing arrangements on public trust and the intention to participate in Biobank research [J]. Public Health Genomics, 2015, 18(3): 160-172.

[5] Colledge F, Persson K, Elger B, et al. Sample and data sharing barriers in biobanking: consent, committees, and compromises. Ann Diagn Pathol, 2014, 18(2): 78-81.

[6] 张正付, 沈玉红, 李正奇. 我国药物 I 期临床试验受试者招募及管理存在的问题[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17 (5): 481-484.

[7] 贾晶莹, 胡朝英, 刘烨, 等. 从研究者角度谈 I 期临床试验健康受试者的管理和权益保护[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(2): 99-101.

[8] 毕京烽, 王敏, 陈大为, 等. 药物临床试验中“医”、“患”权益保障所面临的问题与挑战[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19 (3): 331-333.

[9] 欧洲药品监管局(European Medicines Evaluation Agency, EMEA). 识别和降低研究用新药在首次人体临床试验中风险的策略指导原则[S]. 2010 [2016-09-23]. <http://www.cde.org.cn/guide.do?method=showGuide&id=321>.

[10] 魏豫东, 杨丽, 张双, 等. 健康志愿者对临床研究的认知调查[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 828-829.

(编辑: 梁进权)

基于 CDISC 标准的中央随机分配管理系统的研发

李庚^{1,2}, 李晓彦^{1,2}, 禤美玲¹, 欧阳文伟^{1,2}, 温泽淮^{1,2,3}. 广东省中医院, 广东 广州 510120; 2. 广州中医药大学 DME 中心, 广东 广州 510405)

(1 广州中医药大学第二附属医院, 广东广州 510120; 2 广东省中医院, 广东广州 510120; 3 广州中医药大学 DME 中心, 广东广州 510405)

摘要: **目的** 基于国际临床数据交换标准协会(Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC)标准设计并研发中央随机分配管理系统(web-based central randomization management system, WCRMS)。**方法** 采用软件研发中的生命周期法, 将整个系统开发过程划分为系统规划、系统分析、系统设计、系统实施以及系统维护五个阶段进行系统研制, 基于 CDISC 标准进行数据库设计, 采用 MVC(Model View Controller, 模型-视图-控制器)模式架构, web 服务器采用稳定的 tomcat, 数据库连接池技术采用 Proxool。**结果** 我们成功的研制了中央随机分配管理系统, 并且经过多次测试, 证明该系统具有稳定性、可靠性和实时性。目前该系统正稳定运行

收稿日期: 2016-07-12

作者简介: 李庚, 女, 研究实习员, 中药学硕士, 研究方向: 临床研究方法学。Email: ligeng@gzucm.edu.cn。通信作者: 温泽淮, 研究员, 研究方向: 临床研究方法学。Email: wenzh@gzucm.edu.cn。

基金项目: 广东省中医药局课题(编号: 20142060), 广东省中医院中医药科学技术研究专项课题(编号: YN2015QN22)。

中, 它可以支持多个研究设计不同(多中心/单中心、盲法/非盲)、样本量大小不一的临床研究同时进行, 支持设盲研究紧急揭盲、动态药物管理。**结论** 基于 CDISC 标准的数据库设计, 保证了数据标准化与规范化, 使系统能更好的与电子数据采集 EDC 系统进行对接。利用本系统, 可使得随机分配隐藏更加可靠, 也可使项目管理员通过实时监测项目各分中心进度, 采取对应措施, 缩短临床研究周期、保证试验质量, 从而提高整个研究的效率。

关键词: 国际临床数据交换标准协会 (CDISC); 中央随机分配管理系统; 研制; 应用

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2017)01-0134-0

doi: 10.19378/j. issn. 1003-9783. 2017. 01. 027

Development of a CDISC-based Central Randomization Management System

Geng Li¹, Xiaoyan Li¹, Meiling Xuan¹, Wenwei Ouyang¹, Zehuai Wen¹, 2 (1. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 2. National Center for Design Measurement and Evaluation in Clinical Research, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

Abstract: Objective To develop a web-based central randomization management system (WCRMS) based on CDISC (the Clinical Data Interchange Standards Consortium) standards. Methods The software development life cycle method divided the system developing period into five phases: system planning, system analysis, system design, system implementation and system maintenance, was adopted to develop the WCRMS. Database design was based on the CDISC standards. The MVC (model view controller) architecture was used, tomcat worked as the web server, Proxool was used as the database connection pool technology. Results The WCRMS was successfully developed, and it's stability, reliability and real-time was validated by several system tests. Now the WCRMS is working stably. Trials with different study design (multiple centers or single center, blinding or non-blinding) and different sample sizes can run on the WCRMS which has unbinding and dynamic drug management functions. Conclusion Based on CDISC standards, the data standardization of the WCRMS was guaranteed, and the WCRMS could exchange to electronic data acquisition (EDC) systems better. Using this system, project administrators not only makes random allocation and concealment more reliable, but also can real-time monitor the progress of each center, then take some measures to shorten the period of clinical trials, ensure the quality of study and improve the efficiency of the entire study.

Key words: CDISC; central randomization management system; development; application

随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)被认为是评价卫生保健干预措施有效性、安全性的金标准^[1]。随机化分配是 RCTs 的要素之一, 通常基于两个基本原则: 一是产生一个不可预测的随机分配序列; 二是在纳入对象分配完成前被分到哪个组的不可预测性^[2]。随机结果的隐藏(即独立执行)能避免可能的选择性偏倚以及受试者分配过程中可能产生的治疗分配的可预测性^[3]。为了保证随机化的正确实施, 一方面要保证随机序列的随机性, 另一方面要保证随机分配结果的隐藏。目前较为常见的随机化方式分为两种, 一类是随机分配信封, 此种形式通过人工实现, 每位受试者入组前按照其入组顺序拆开随机信封, 获取随机分配结果。此种方式简单、

花费少, 但是容易出现研究者有意或无意破坏随机序列和随机分配隐藏的情况, 多中心临床研究也不容易掌握各分中心随机进度^[4-6, 13]。另一种方式是通过中央随机系统(central randomization system)实现。所谓的中央随机系统一般是指临床试验中随机化分配、受试者管理、药品管理等服务所使用到的一种计算机或信息技术辅助系统^[4]。中央随机系统能避免人为因素影响, 更好地保证随机分配的隐匿性, 而且能实时掌握多中心临床研究进度^[5]。国外早在 20 世纪 90 年代初就出现了电话中央随机分配系统, 后由于计算机和互联网的快速普及, 逐渐出现了基于网络的中央随机系统^[7-11]。国内中央随机系统也于本世纪初应用于临床^[4-5, 13-16]。

中央随机系统采集、记录的数据也是临床试验的基本数据,常需用于临床总结报告之中。因而,其数据也有必要实现标准化和可交换性。国际临床数据交换标准协会(Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC)建立了一系列临床研究数据标准,用于支持临床及临床前数据的电子获取、交换、递交和归档^[17]。CDISC 标准已经在新药临床试验中被美国食品药品监督管理局(FDA)、日本药监当局(PMDA)、欧洲药监局(EMA)所推荐,我国 CFDA 也在筹划使用 CDISC SDTM 和 ADaM 递交标准^[18-21],为了更好地保证中医药临床研究数据的标准化、国际互通性,我们研制了基于 CDISC 标准的中央随机分配管理系统(web-based central randomization management system, WCRMS)用于管理中医药临床研究随机分配和相关事务。

1 材料与方法

1.1 系统设计 系统设计目标是遵从药物临床试验质量管理规范(good clinical practice, GCP)和 CDISC 标准,研制通过计算机网络技术实现基于 CDISC 标准的中央随机分配的管理系统。通过本系统实现跨地域、多中心的临床研究随机分配、分配隐藏、紧急揭盲、药物分配与管理等功能,从而达到对临床研究中各类资源的合理调配、缩短研究周期和提高管理效率的目的。

1.1.1 系统性能要求 (1)简易性:本系统应该简单,易学易用,能节约时间,提高工作效率。(2)可靠性及安全性:用户登录系统进行的操作,系统能自动记录,并形成日志文件。同时,系统提供包括用户权限控制、数据逻辑审核、危险操作提示等安全性控制功能。(3)科学性:系统应该能保证随机过程中随机序列的随机性和随机分配的不可预测性。(4)规范性及标准化:系统设计所采用的技术符合 CDISC 标准、国家标准和业界标准,为系统的扩展升级、与其他系统的数据交换提供良好的基础。系统数据库设计符合 CDISC 标准。随机分配系统内部集成的随机分配方法服从国际、国内标准,系统也符合行业主管部门对临床试验中央随机分配的标准操作规程。对于中医药临床研究,也考虑其特殊需求,诸如分层因素中的证候等。

1.1.2 系统功能要求 系统功能主要包括临床研究项目管理、受试者管理、干预措施管理、系统管理四大模块。具体见下图 1。

其中项目管理是指对临床试验进行初始化,包

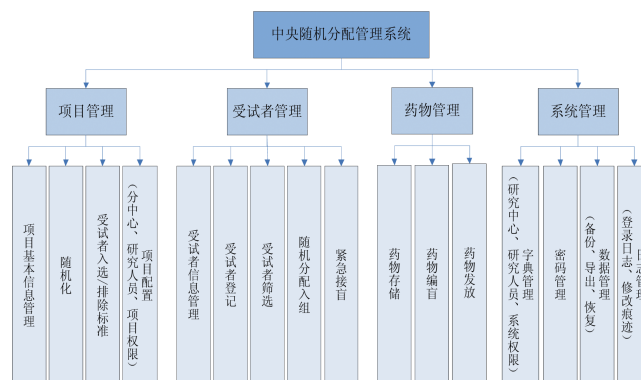


图 1 系统功能框架图

Figure 1 Function framework of WCRMS

括项目基本信息、研究中心及分层设定、研究人员设定及权限分配、受试者纳入排除标准、组别、随机数字表、药物编码表设置。受试者管理功能使研究者可对受试者的流程管理,从受试者的登记、筛选、随机化分组、访视发药、紧急揭盲,直到受试者中止试验或完成试验。干预措施管理包括对药品进行跟踪管理,从项目组织方进行药物编盲到药品分发。系统管理包括设置系统字典信息、权限及密码管理、数据备份与恢复、数据导出和日志管理。

系统用户角色分为系统角色和项目角色,角色不同则使用权限不同。其中系统角色指系统管理员,其具有除受试者纳入、随机分配、药物发放外的所有权限,负责系统维护、项目管理以及干预措施管理。项目角色包括项目管理员、分中心负责人、研究者、监查员和稽查员,这类角色都具有受试者管理、干预措施管理的浏览功能,区别在于管理的受试者范围不同,项目负责人如获授权,具有查看本项目所有分中心纳入病例信息、批准紧急揭盲以及查看本项目所有药品发放记录的权限;分中心负责人权限范围在本中心内;研究者权限控制在其本人所纳入病例,同时不具有批准紧急揭盲权限。监查员与稽查员能查看本项目所有受试者信息,不具有受试者筛选、入组、发药等权限。

1.2 系统主要功能流程 系统应该实现受试者随机入组、发药流程,如下图 2。

同时,也应该实现紧急揭盲流程,如下图 3 所示:

1.3 系统数据库设计 系统数据库设计参考 CDISC 的临床数据获取协调标准(Clinical Data Acquisition Standards Harmonization, CDASH)和研究数据列表模型(Study Data Tabulation Mode, SDTM)两个标准。具体内容如下:研究项目一般信息(比如,项目名称、

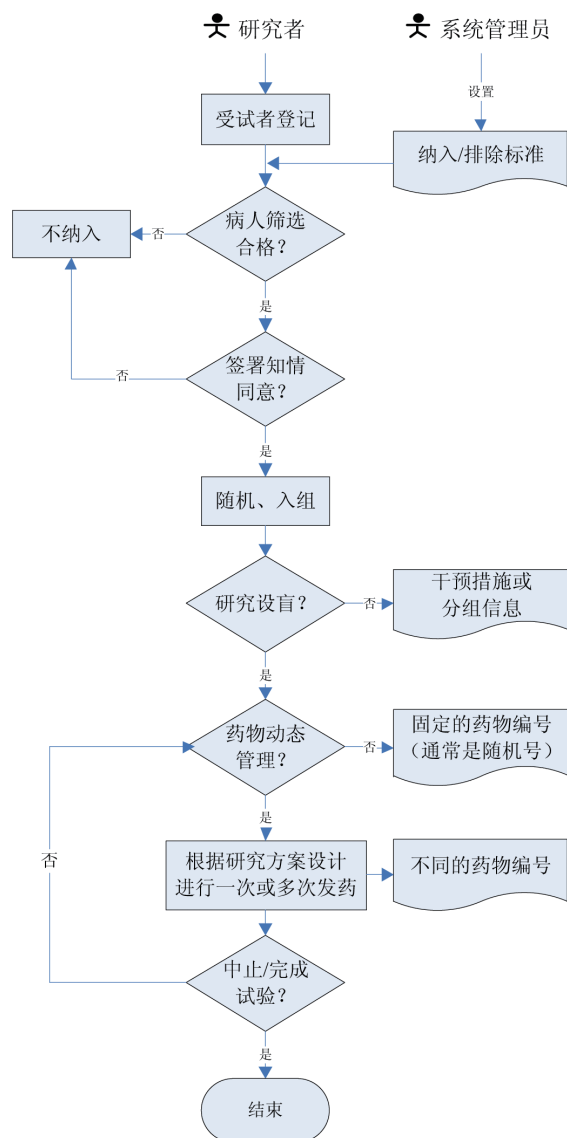


图2 受试者入组及发药流程

Figure 2 The process of enrolling patient and dispensing drugs

是否随机、是否设盲、样本量等信息)采用了 SDTM 的试验概要(trial summary, TS)域,研究分组参考试验分组(Trial Arms, TA)域,研究纳入/排除标准参考试验入选/排除标准(Inclusion/Exclusion Criteria, TI)域,受试者人口统计学信息(比如性别、出生日期等)参考了人口统计学资料(Demographics, DM)域,受试者基本信息(比如受试者姓名拼音缩写、证型等)参考了受试者特征(Subject Characteristics, SC)域,受试者筛选、随机、知情同意等过程信息参考了处置(Disposition, DS)域,其他未能在 SDTM 或 CDASH 标准中找到合适域对应的数据表名与数据库字段的设计也参照 SDTM 标准执行。另外,在数据字典设计中,也参考了 CDISC 的控制术语(CDISC Terminology, CT)标准,比如性别(男、女),设盲模式

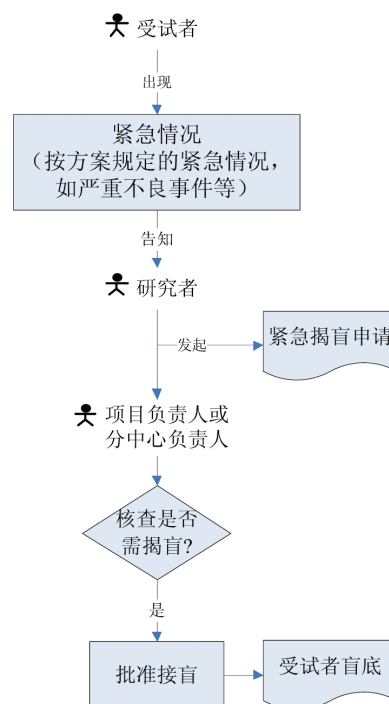


图3 紧急接盲流程图

Figure 3 The process of unblinding in emergency

(单盲、双盲、非盲)等。

2 结果

2.1 系统实现 本系统采用 MVC (Model View Controller, 模型-视图-控制器)模式架构, web 服务器采用稳定的 tomcat, 数据库连接池技术采用 Proxool, 项目内置的定时器技术采用 Quartz 技术, 与 spring 无缝整合, 提升程序的延展性。

本系统开发采用了生命周期法, 即按照用户至上的原则, 采用结构化、模块化自顶向下对系统进行分析和设计, 将整个系统开发过程划分为独立的五个阶段: 系统规划、系统分析、系统设计、系统实施以及系统维护。生命周期法强调系统开发过程的整体性和全局性, 从时间角度把软件开发和维护分解为若干阶段, 每个阶段有各自相对独立的任务和目标。降低了系统开发的复杂性, 提高了可操作性, 保证了软件质量, 提高了系统的可维护性^[22]。但在系统具体实现过程中, 我们发现, 生命周期中前一阶段产生的问题, 将会影响到后一阶段, 并且改进这些问题所花的时间比较长; 另外, 线性化的生命周期法决定了我们在开发系统时, 只能在前一阶段工作完成之后再开展下一阶段工作, 这也造成了过多时间的花费。

2.2 系统测试与结果 本系统测试方式采用了动态测

注1: Spring框架是Rod Johnson.Juergen Hoeller等开发的, 用于支持JavaBean构件运行的容器。该框架提供了依赖注入方式的构件组装机制和基于AOP技术的事务和日志管理等功能。基于Spring框架的轻量级J2EE架构能够发挥上述两种架构方案的优势, 避免它们存在的缺陷, 是一种成熟的J2EE应用开发方案。

试方法，用户深度参与了系统测试，并及时将测试结果反馈给系统开发人员。在系统交付之前，用实例进行测试验收，模拟现实情况，多种用户角色同时测试，发现问题及时反馈，收到了很好的测试效果。另外，在系统正式使用以后，若发现问题会有系统开发人员进行维护，保证系统功能的完善性。下面就系统几个关键功能的测试结果进行说明。

2.2.1 登录 输入用户名、正确的密码和验证码后，系统能根据用户类型显示不同的操作菜单。如下图左为系统管理员登陆后“项目管理”下的功能菜单列表，图右为研究者登录后“项目管理”下的功能菜单。



图 4 功能菜单图
Figure 4 Functions menu

2.2.2 项目配置 系统管理员具有项目配置的权限。成功登录后，新建或者选择项目(未上线、未锁定项目)，进入项目配置界面。如下图 5，分别配置项目的参加医院、研究者、病人筛选表、病种证候信息、其他分层因素、组别编码表、随机数字表、药物编码(药物动态管理项目需要配置)，配置完后，点击项目完整性审核，若无误，则该项目成功配置。项目在未上线、未锁定状态下，可再次编辑。



图 5 项目配置图
Figure 5 Project Configuration

2.2.3 受试者管理 研究者登录系统后，可以进行受

试者登记、筛选、随机和发药操作。研究者输入受试者相关信息，点击确定，完成受试者登记。系统后台对录入信息的完整性和有效性进行审核，比如受试者姓名缩写必须为 4 位大写字母，否则不能保存，如图 6。



图 6 受试者登记图
Figure 6 Subjects register

受试者成功登记后，可以进行受试者筛选。如下图 7，研究者分别录入受试者是否满足纳入 / 排除标准，是否签署知情同意等信息，点击确定，完成筛选。



图 7 受试者筛选图
Figure 7 Subject screening

受试者成功筛选后，在受试者列表，显示当前状态为筛选成功，同时操作栏显示该受试者可以进行随机操作。点击“随机”，弹出系统提示框，显示当前受试者分配的随机号，如下图 8。

药物动态管理的研究项目在随机操作后，可以进行发药操作。点击“发药”，弹出系统提示框，提示当前受试者本次发出的药物编码，如图 9。单击“确定”，显示药物发放记录表，如图 10。

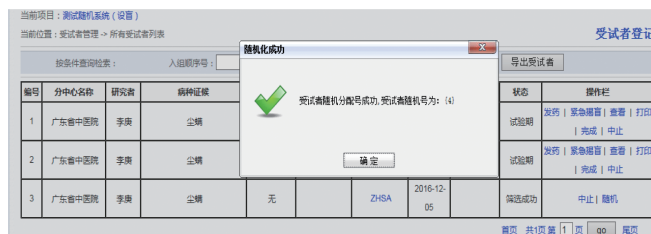


图 8 受试者随机入组图

Figure 8 Patient randomization



图 9 发药图

Figure 9 Dispensing drugs

编号	项目名称	分中心名称	患者序号	药物编号	拿药时间	治疗关联编号
1	测试随机系统 (设置)	广东省中医院	10	52	2016-12-05	4

图 10 药物发放记录表图

Figure 10 dispensed drugs list

2.3 系统应用 服务器端, 硬件要求: CPU 2G Hz 以上, 内存 2G, 硬盘空间 100G 以上。软件支持: window server 2000 以上, Apache tomcat 6.0 以上, Microsoft SQL server 2005 以上, JDK6。客户端: 安装浏览器(IE/Chrome/Firefox 等)。

目前本系统正稳定运行中, 已有 11 个临床研究项目在实施, 包括多中心及单中心研究, 既有非盲也有单盲或双盲试验。

3 讨论

中央随机分配管理系统可以支持多个研究设计不同(多中心/单中心、盲法/非盲)、样本量大小不一的临床研究同时进行, 支持设盲研究紧急揭盲、动态药物管理。因此, 利用本系统, 项目管理员可以实时监测本项目各分中心受试者入组进度、药物发放与库存情况, 从而及时进行分中心受试者样本量调整、药物补给等, 解决了跨地域分中心进度不同导致整个研究进度慢、药物供给不及时或药物过剩的问题。另外, 基于本系统, 能提高紧急揭盲的时间效率, 这对于紧急事件或严重不良事件来说显得尤为重要^[4-5,13]。因此, 我们认为, 中央随机分配管理系统能缩短临床研究试验周期、保证试验质量、

提高整个研究的效率。

我们之前曾研制过中央随机分配交互式语音操作系统应用于中医药临床研究的随机分配^[14], 但当时并未采用 CDISC 标准进行设计。本系统基于 CDISC 标准的数据库设计, 一方面保证了数据标准化、规范化, 另一方面也能更好的与电子数据采集(EDC)系统进行对接, 从而提高电子化临床研究从受试者筛选、知情同意、随机入组、访视(数据采集)的整体流程一体化, 也提高了临床研究效率。

虽然本系统的采用能带来诸多益处, 但是它相对于人工方式来说, 需要一定的外部条件(计算机或其他联网设备、网络)。此外, 尽管本系统操作简单、方便, 但是在应用本系统前, 为保证试验的良好实施仍应设立使用随机分配系统的标准操作规程, 并对使用者(包括项目负责人、分中心负责人、研究者、监察员、稽查员等)进行培训, 以保证他们操作正确和可靠。

参考文献:

- [1] Cai H, Xia J, Xu D, et al. A generic minimization random allocation and blinding system on web[J]. J Biomed Inform. 2006 Dec, 39(6): 706-719.
- [2] Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice [J]. Lancet 2002, 359(9305): 515-519.
- [3] Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what[J]. Lancet 2002, 359(9307): 700.
- [4] 孙杰, 陈君超, 刘红霞, 等. 基于电子化临床数据采集平台的中央随机系统特点及应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(09): 711-715.
- [5] 刘红霞, 孙杰, 李兴珊, 等. 基于网络的随机化系统在临床试验中的应用及其评价[J]. 中国新药杂志, 2010, 08: 657-661.
- [6] 李静. 随机分配方案的隐藏. 中国循证医学杂志, 2004, 4(10): 714-715
- [7] KRISCHER JP, HURLEY C, PILLALAMAMM, et al. An auto-mated patient registration and treatment randomization system for multicenter clinical trials[J]. ControlClinTrials, 1991, 12(3): 367-377.
- [8] Kenjo Y, Antoku Y, Akazawa K, et al. An easily customized, random allocation system using the minimization method for multi-institutional clinical trials[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2000 May, 62(1): 45-9.
- [9] Dorman KI, Saade GR, Smith H, et al. Use of the World Wide Web in research: randomization in a multicenter clinical trial of treatment for twin-twin transfusion syndrome[J]. Obstet Gynecol, 2000 Oct, 96(4): 636-639.
- [10] Morice V. RandoWeb, an online randomization tool for clinical trials [J]. Comput Methods Programs Biomed, 2012 Aug, 107 (2): 308-314.

- [11] Xiao L, Huang Q, Yank V, et al. An easily accessible Web-based minimization random allocation system for clinical trials [J]. J Med Internet Res, 2013 Jul, 15(7): e139
- [12] J. Martin Bland. Directory of randomisation software and services [EB/OL]. <http://www.users.york.ac.uk/~mb55/guide/randsery.htm>.2015-12-08
- [13] 闫世艳, 夏结来, 姚晨. 中心随机化系统在临床试验中的应用[J]. 中国循证医学杂志, 2005, ⁵⁽⁸⁾68: 632-635.
- [14] 梁伟雄, 温泽淮, 吕晓庆, 等. 中央随机分配交互式语音操作系统在新药临床试验中的应用[J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(2): 131-132.
- [15] 刘保延, 文天才, 姚晨, 等. 多中心临床试验中的中央随机系统研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(12): 931-934.
- [16] Cai H1, Xia J, Xu D, et al. A generic minimization random allocation and blinding system on web [J]. J Biomed Inform, 2006 Dec, 39(6): 706-19.
- [17] Clinical Data Interchange Standards Consortium. CDISC Vision and Mission [EB/OL]. <http://www.cdisc.org/CDISC-Vision-and-Mission>. 2015.
- [18] FDA. Study Data Standards Resources. http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StudyDataStandards/default.htm#study_data_std_dev.2016
- [19] PMDA. Basic Principles on Electronic Submission of Study Data for New Drug Applications. <http://www.pmda.go.jp/files/000160019.pdf>. 2014
- [20] EMA(Publication of clinical reports): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500174767.pdf
- [21] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 规范药物临床试验数据管理工作的实施方案. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=313176>, 2013
- [22] 董黎明. 基于生命周期法的信息系统开发过程内部控制研究[J]. 商业会计, 2012, 02: 14-16.



(编辑: 修春)