

临床试验访视窗分析及机构办视域下 基于风险分级的管理应对探讨

Analysis of clinical trial visit windows and risk classification – based management strategies from the perspective of the institutional office

杨涛涛, 顾军民, 虞荣斌,
李玲娜, 陈佳欢, 陈代线

(宁波市医疗中心李惠利医院 GCP 办公室, 浙江
宁波 315000)

YANG Tao – tao, GU Jun – min,
YU Rong – bin, LI Ling – na,
CHEN Jia – huan, CHEN Dai – rong

(GCP Office of Ningbo Medical Center
Lihuili Hospital, Ningbo 315000,
Zhejiang Province, China)

作者简介: 杨涛涛(1989 –), 男, 主管中药师,
主要从事医院药学和临床试验管理
通信作者: 顾军民, 高级工程师
Tel: (0574) 87018595
E – mail: tigood@163. com

摘要:目的 对临床试验访视窗进行统计分析, 并从机构办视角基于风险管理提出建议, 以提供参考。方法 对某机构 2018 年至 2024 年承接的药物临床试验项目的访视窗统计分析, 按筛选期、访视期和跟踪期做分析对比, 根据管理实践结合法规和文献对窗时间提出风险分级, 并据此对申办方、研究者、参与者和机构办提出建议。结果 共有 137 个项目纳入研究, 访视次数从 1 次到不限次; 形式有现场访视和电话访视(远程访视)。按研究进程可分为筛选期、访视期和跟踪期, 窗时间分别以 28 d(45.99%)、3 d(55.26%) 和 7 d(39.39%) 最高; 基于风险可分为极高风险型窗(访视期 1 ~ 30 min)、高风险型窗(筛选期 – 42 ~ – 183 d、访视期 1 ~ 24 h 和跟踪期 1 ~ 3 d)、中风险型窗(筛选期 – 1 ~ – 7 d、访视期 1 ~ 3 d 和跟踪期 5 ~ 10 d) 和低风险型窗(筛选期 – 14 ~ – 35 d、访视期 4 ~ 14 d 和跟踪期 14 ~ 30 d), II 期与 III 期、II 期与 IV 期比较, 访视期的窗分布在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 并据此从机构办视角提出申办方、研究者、参与者及机构办应根据不同风险窗充分考量、合理设计、提前谋划、分级应对、闭环管理、深刻理解并积极配合。结论 临床试验不同阶段访视窗具有明显差异, 申办方、研究者及机构办应基于访视窗的风险进行分级并做相应的风险控制措施, 以更好保障临床试验数据质量和参与者权益。

关键词: 临床试验; 访视窗; 风险分级; 机构办; 管理

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.24.023

中图分类号: R969 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)24-3594-07

Abstract: Objective To conduct a statistical analysis of clinical trial visit time windows and propose targeted recommendations based on risk management from the perspective of the institutional office, so as to provide references for clinical research practice. **Methods** Data of drug clinical trial projects undertaken by a single institution from 2018 to 2024 were collected. Visit time windows were statistically analyzed and compared across the screening phase, visit phase, and follow-up phase. A risk classification standard for time windows was established by integrating management practice, regulatory requirements, and relevant literature. Corresponding recommendations were put forward for sponsors, researchers, participants, and the institutional office based on this classification. **Results** A total of 137 projects were included, with the number of visits ranging from 1 to unlimited. Visit modalities included on-site visits and remote visits (telephone visits). The most prevalent time windows in each phase were 28 days (45.99%) for the screening

phase, 3 days (62.26%) for the visit phase, and 7 days (68.93%) for the follow-up phase. The risk classification results were as follows: extremely high-risk time windows (1 to 30 minutes in the visit phase), high-risk time windows (42 to 183 days: before screening in the screening phase, 1 to 24 hours in the visit phase, and 1 to 3 days in the follow-up phase), medium-risk time windows (1 to 7 days: before screening in the screening phase, 1 to 3 days in the visit phase, and 5 to 10 days in the follow-up phase), and low-risk time windows (14 to 35 days: before screening in the screening phase, 4 to 14 days in the visit phase, and 14 to 30 days in the follow-up phase). Compared phase II with phase III or phase IV, statistically significant differences were all observed in the distribution of visit windows during the visit phase (all $P < 0.05$). Based on this classification, the institutional office recommends that all parties adopt strategies of scientific design, risk-based response, and closed-loop management, and deeply understand and actively cooperate with each other for different risk levels of time windows. **Conclusion** Significant differences exist in visit time windows across different phases of clinical trials. Risk classification and targeted responses from all parties can effectively ensure the quality of clinical trial data and the rights and interests of participants.

Key words: clinical trial; visit window; risk classification; institutional office; management

临床试验是药品注册上市的必经之路,旨在确定安全性和疗效性的系统性试验,必须严格按照试验方案执行。人用药品技术要求国际协调理事会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) E3 临床研究报告指导原则问与答(修订案1)[E3 Q&A(R1)]将方案偏离(protocol deviation, PD)定为对规定的研究设计或流程的改变、分歧或背离。方案中围绕访视点设定的允许的时间范围称为访视窗(visit window)^[1-2],有对药物临床试验核查发现的815例次研究发现,筛选入组及方案执行的问题接近1/3(32.7%),其中超窗发生113例次^[3],多种原因均可能导致访视超窗/缺失^[3-4]。

访视是研究者定期对参与者进行检查、评估和数据收集的过程,过高的频率可能会因时间、经济等感到压力,而影响依从性和体验感,相反,过少可能导致未及时监测,增加安全和关键数据缺失的风险。因此,访视窗是临床试验数据质量和参与者权益重要影响和管理关注之一,不仅影响试验的科学性和伦理性,还直接关系结果的准确性^[1,3],但缺少应有的重视和统一的管理或规定^[5]。本研究对临床试验机构(以下简称“本机构”)开展的药物临床试验项目访视窗进行分析,提出风险分级及管理建议,以期为管理实践提供参考。

材料与方法

1 材料来源

本机构为三级甲等综合性医疗机构,选择2018年1月至2024年12月期间立项的药物临床试验项目

为研究对象,纳入标准:①试验分期为Ⅱ期、Ⅲ期或Ⅳ期;②方案明确标注访视窗规则(时间/类型);③立项资料完整(含方案、知情同意书、访视等)。排除标准:①IIT项目;②医疗器械(含体外诊断试剂类)项目。本研究为回顾性观察性研究,资料以通过伦理委员会审查批准的版本为准。

2 研究方法

2.1 数据提取

由2名人员独立提取数据,使用Excel 2021建立数据库,包括①基本信息:项目类型、临床试验分期,适应症(肿瘤/非肿瘤);②访视窗信息:筛选期、访视期和跟踪期的访视窗及窗时间;③访视执行信息:访视次数、形式。提取完成后交叉核对,不一致处由第3人裁定。Kappa系数=0.92,数据提取结果一致性优秀。

2.2 统计学处理

用SPSS 26.0进行统计性分析。分类变量以率(%)表示;连续变量以“中位数(范围)”表示,计数资料多组间比较用卡方检验。

结 果

1 一般资料

共有137个项目纳入研究,其中Ⅱ期43项、Ⅲ期89项、Ⅳ期5项。所有项目均设有访视,次数从1次到不限次(长期随访、生存随访等),形式有现场访视和电话访视(也有称远程、虚拟访视)等,访视窗从1 min到183 d不等。

2 访视窗类型

分析可知,知情后入组前的筛选期有筛选窗;入组后访视期有检验检查窗、采血窗、用药窗、输注窗、

肿瘤评估窗等;治疗结束或提前结束(或退出)后的跟踪期有提前终止访视窗、治疗结束访视窗、安全访视窗、长期访视窗、有效性访视窗、生存访视窗等。

3 筛选期窗

137个项目均设有筛选期,其中16个项目设有第二轮筛选(也有称为洗脱期、导入期等),2个项目设有第三轮筛选(也称为导入期、随机期等)。筛选期的时间分布从知情同意(-1~0 d)到既往半年(-183~-1 d)不等;若按周(7 d)为单位分组,既往四周(-28~-1 d)占比最高(45.99%),其次为既往1周(-7~-1 d),占比(16.79%),见表1。

表1 筛选窗时间分布

Table 1 Distribution of screening window time

No.	Visit window	Count (n, %)
Group - No. 1 (1 W)		
	-1 ~ 0 d	5 (3.65%)
	-2 ~ -1 d	2 (1.46%)
	-3 ~ -1 d	1 (0.73%)
	-7 ~ -1 d	15 (10.95%)
Group - No. 2 (2 W)		
	-14 ~ -1 d	12 (8.76%)
Group - No. 3 (3 W)		
	-21 ~ -1 d	14 (10.22%)
Group - No. 4 (4 W)		
	-28 ~ -1 d	63 (45.99%)
Group - No. 5 (5 W)		
	-30 ~ -1 d	3 (2.19%)
	-35 ~ -1 d	5 (3.65%)
Group - No. 6 (6 W)		
	-42 ~ -1 d	5 (3.65%)
Group - No. 7 (7 W)		
	-49 ~ -1 d	3 (2.19%)
Group - No. 8 (8 W)		
	-56 ~ -1 d	2 (1.46%)
Group - No. 9 (Other)		
	-58 ~ -1 d	1 (0.73%)
	-70 ~ -1 d	1 (0.73%)
	-84 ~ -1 d	4 (2.92%)
	-183 ~ -1 d	1 (0.73%)
SUM		137

4 访视期窗

137个项目的访视次数从2次到不限次(长期随访)不等;其中109个项目有规定的研究结束时间,其余28个未设定[即为长期随访,多为肿瘤类项目(27个/28个,96.43%)];有2个项目各设有2次电话访视/远程访视。109个项目中访视次数最少2次($n=1$),最多39次($n=1$)的项目均为1个,9次最常见($n=13,11.93%$),主要集中于3到16次($n=82,$

75.23%),见表2。

访视期共有1 701个访视及对应的窗,窗时间从1 min~14 d不等,其中,3 d($n=940,55.26%$)、24 h($n=155,8.99%$)和7 d($n=146,8.58%$)最常见,6 h、10 h和12 h($n=1,0.05%$)最少见,见表3。

5 跟踪期窗

跟踪期有52个项目设有提前退出访视,窗时间1 d~30 d不等;有69个项目设有安全访视,窗时间1 d~30 d,其中14个项目设有第二次安全访视,窗时间3 d~14 d,还有1个项目设有第三次安全访视,窗时间7 d;有11个项目设有长期访视,窗时间2 d~14 d;有10个项目设有有效性访视,窗时间2 d~7 d;有41个项目设有生存访视,窗时间3 d~30 d。跟踪期访视的窗时间以7 d($n=78,39.39%$)和14 d($n=66,33.33%$)最常见,见表4。

6 窗风险分级

根据筛选期、访视期和跟踪期访视特点、窗时间并结合管理实践,课题组将窗分为极高风险、高风险、中风险和低风险;主要关注点如关键数据采集、超窗影响疗效/安全性评估、数据溯源难度、安全或关键指

表2 访视期访视次数分布

Table 2 Distribution of the number of visits during the visit phase

No.	n	Number of visits	Count(n, %)
1	1	2, 11, 19, 28, 32, 34, 35, 39	8 (7.34%)
2	2	17, 30	4 (3.67%)
3	3	6, 18, 20, 27, 36	15 (13.76%)
4	4	15	4 (3.67%)
5	5	3, 4, 8, 16	20 (18.35%)
6	6	12, 14	12 (11.01%)
7	8	5, 10, 13	24 (22.02%)
8	9	7	9 (8.26%)
9	13	9	13 (11.93%)
SUM			109 (100.00%)

表3 访视期窗时间分布

Table 3 Distribution of time window during the visit phase

No.	Window time	n	%	No.	Window time	Count(n, %)
1	1 min	2	0.12%	13	24 h	155 (9.11%)
2	2 min	28	1.65%	14	1 d	89 (5.23%)
3	5 min	35	2.06%	15	2 d	73 (4.29%)
4	10 min	62	3.64%	16	3 d	940 (55.26%)
5	15 min	33	1.94%	17	4 d	2 (0.12%)
6	20 min	7	0.41%	18	5 d	50 (2.94%)
7	30 min	14	0.82%	19	6 d	25 (1.47%)
8	1 h	12	0.71%	20	7 d	146 (8.58%)
9	2 h	4	0.24%	21	9 d	7 (0.41%)
10	6 h	1	0.06%	22	10 d	2 (0.12%)
11	10 h	1	0.06%	23	14 d	12 (0.71%)
12	12 h	1	0.06%	SUM		1 701 (100.00%)

标监测、临床实际操作和研究参与者权益等因素。本研究将访视期 1 ~ 30 min 定为极高风险型窗;将筛选期 - 42 ~ - 183 d、访视期 1 ~ 24 h 和跟踪期 1 ~ 3 d 定为高风险型窗;将筛选期 - 1 ~ - 7 d、访视期 1 ~ 3 d 和跟踪期 5 ~ 10 d 定为中风险型窗;将筛选期 - 14 ~ - 35 d、访视期 4 ~ 14 d 和跟踪期 14 ~ 30 d 定为低风险型窗。各风险级窗的时间及频次占比,见表 5。

表 4 跟踪期窗时间分布

Table 4 Distribution of time window during the follow - up phase

No.	Time window (d)	With drawal visits	Safety visits			Long visits	Efficacy visits	Survival visits	Count (n, %)
			1	2	3				
1	1	1	1	/	/	/	/	/	2 (1.01%)
2	2	2	3	/	/	1	2	/	8 (4.04%)
3	3	6	14	2	/	1	2	2	27 (13.64%)
4	5	2	/	/	/	1	1	1	5 (2.53%)
5	6	/	2	/	/	/	/	/	2 (1.01%)
6	7	34	1	11	1	3	5	23	78 (39.39%)
7	10	/	/	/	/	/	/	1	1 (0.51%)
8	14	3	47	1	/	5	/	10	66 (33.33%)
9	15	/	/	/	/	/	/	1	1 (0.51%)
10	21	2	/	/	/	/	/	/	2 (1.01%)
11	30	2	1	/	/	/	/	3	6 (3.03%)
SUM		52	69	14	1	11	10	41	198 (100.00%)

表 5 各风险级窗的时间分布

Table 5 Distribution of time window for various risk - level windows

No.	Risk stratification	Screening phase		Visit phase		Follow - up phase	
		Time window (n)	Count (n, %)	Time window (n)	Count (n, %)	Time window (n)	Count (n, %)
1	Extremely high risk	/	/	1 min (2), 2 min (28), 5 min (35), 10 min (62), 15 min (33), 20 min (7), 30 min (14)	181 (10.64%)	/	/
2	High risk	-42 ~ -1 d (5), -49 ~ -1 d (3), -56 ~ -1 d (2), -58 ~ -1 d (1), -70 ~ -1 d (1), -84 ~ -1 d (4), -183 ~ -1 d (1)	17 (12.41%)	1 h (12), 2 h (4), 6 h (1), 10 h (1), 12 h (1), 24 h (155)	174 (10.23%)	1 d (2), 2 d (8), 3 d (27)	37 (18.69%)
3	Medium risk	-1 ~ 0 d (5), -2 ~ -1 d (2), -3 ~ -1 d (1), -7 ~ -1 d (15)	23 (16.79%)	1 d (89), 2 d (73), 3 d (940)	1 102 (64.79%)	5 d (5), 6 d (2), 7 d (78), 10 d (1)	86 (43.44%)
4	Low risk	-14 ~ -1 d (12), -21 ~ -1 d (14), -28 ~ -1 d (63), -30 ~ -1 d (3), -35 ~ -1 d (5)	97 (70.81%)	4 d (2), 5 d (50), 6 d (25), 7 d (146), 9 d (7), 10 d (2), 14 d (12)	244 (14.34%)	14 d (66), 15 d (1), 21 d (2), 30 d (6)	75 (37.88%)

表 6 各风险级窗下不同试验分期的差异

Table 6 Differences in different trial phases across various risk - level windows

Group	Screening phase				Visit phase				Follow - up phase			
	Ext H - risk	H - risk	M - risk	L - risk	Ext H - risk	H - risk	M - risk	L - risk	Ext H - risk	H - risk	M - risk	L - risk
II	0	3	8	32	73	78	331	39	0	12	38	4
III	0	13	12	64	85 *	89 *	766 *	194 *	0	24	92	22
IV	0	1	3	1	23 *	7 *	5 *	11 *	0	1	3	2

Ext H - Risk: Extremely high risk; H - Risk: High risk; M - Risk: Medium risk; L - Risk: Low risk; Compared with group II in visit phase, * $P < 0.05$

讨 论

1 访视窗的风险分级

本研究 137 个项目的访视窗分析显示,筛选期窗以“-28 ~ -1 d”为主(45.99%),与欧洲药品管理局(European Medicines Agency,EMA)提出 4 周能覆盖和平衡一般药物的洗脱与基线评估,是最常见的预定义筛选周期相符合^[6],说明国内临床试验筛选设计和操作已与国际相近;但有 11.68% 项目设第二轮筛选,提示需关注“洗脱期与基线指标的时间匹配”,这也强调和印证入排标准审核中需在项目启动前明确“筛选窗与指标溯源要求”的必要性^[7]。《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》规定,应对筛选过程进行详细记录,确保筛选标准与源数据的一致性,这是质控和核查的要点。本研究将筛选期-42 d 及更久分为高风险,将筛选期-7 d(1 W)及以内分为中风险,中间时间(2~5 W)为低风险,主要考虑时间过久对既往病史及佐证资料的收集和溯源困难,国内医院和专家的工作节奏多以周为循环,短期(1 W 内)不一定重复,而中期(2~5 W)则时间相对富足且可控。

统计分析发现,访视期窗的时间以 3 d 最常见(62.26%),主要为用药和检验检查,这与 ICH E6(R2)“在保证数据科学性的前提下,给予参与者灵活性”的原则一致^[2],并且,同一个访视点的影像学检查的窗时间相对更宽。但窗时间 1~30 min 需高度关注,本研究中占比不高(小计占比 10.64%)且均为采血和疼痛评分,但在 I 期/生物等效性(bioequivalency,BE)的 PK 采血项目中较常见,极窄的窗给参与者权益、关键数据收集和实际操作带来极大挑战,课题组将此定为极高风险;与之相近的窗时间 1~24 h 虽相对可控,但仍需专门应对,定为高风险窗;窗时间 1~3 d 最常见(小计占比 64.79%)具有一定灵活性和可控性,定为中风险型;窗时间 4 d 及以上的自由度较好,定为低风险型。并且,基于此风险分级进行检

验分析,访视期不同试验分期的窗时间分布具有统计学差异($P < 0.05$),说明对临床试验窗时间进行风险分级管理确实有必要。此外,随着研究进展所有项目的窗均逐渐扩大,主要是中后期研究趋于稳定;且考虑随着研究周期延长,对参与者便利性和依从性降低的包容。

跟踪期窗时间以 7 d 为主(124,62.63%),设有提前退出/终止访视、长期访视、有效性访视和生存访视的项目都有“直至参与者疾病进展、出现不能耐受的毒性、申办方终止研究、参与者失访/死亡、开始新的抗肿瘤治疗或撤回知情同意、经研究者评估认为失去临床获益、毒性不可耐受、其他不适合继续用药”中的一种或几种情况表述或特殊说明,说明考虑全面同时兼顾操作灵活性。52 个设有提前退出访视的项目访视窗均为单边(表述为提前退出研究后的几天内完成访视),与多数窗的双边(表述为方式点前后几天内完成)有不同。69 个设有安全性访视的项目多数为肿瘤类,其中 28 个肿瘤项目不限定访视次数,肿瘤治疗“随访至疾病进展”体现了参与者权益是药物临床试验质量管理规范(good clinical practice,GCP)首要因素的原则。有 10 个项目设置了有效性访视,其中 8 个设有安全性访视,建议所有有效性访视都增加安全性访视。41 个生存访视项目中 7 d($n = 23$)和 14 d($n = 10$)窗较多见,而 3 d($n = 2$)和 5 d($n = 1$)窗未充分考虑“长期随访便利性”,对其他项目设计有警醒意义。

2 基于风险管理的应对

根据各时期特征和窗时间差异,本研究从机构办视角基于窗分布进行风险分级,并据此对申办方、研究者、参与者及机构办提出意见建议,以期能更合理设计和科学应对。

2.1 申办方

ICH E6(R2)补充文件要求将访视窗管理纳入申办者的“质量风险管理计划”并提高依从性,这与 ICH E6(R3)的“相称性原则”高度协同^[2]。窗的设置关乎项目进度和成本,数据收集的及时性和完整性以及

参与者权益,建议申办方结合试验药物(如短半衰期药物需高频小窗)、干预措施(修复或调节功能的可相对宽窗)、受试人群特点(如儿童受试者宜小窗)、疾病类型^[8](如急性疾病宜窄窗、慢性疾病可宽窗^[9]、代谢疾病需多轮筛选)及试验类型^[10](探索性试验可设置灵活窗、确证性试验则需严格且精准窗);同时,选择合适的研究中心(如极高风险型窗优先选择有 I 期/BE 经验的)、合理设置访视方式和内容(如现场和远程访视灵活结合^[11]、小窗的检验检查数)以及相匹配的监查[如本研究 93.43% 项目访视窗 ≤ 7 d,建议窗时间 3 d 的每 2 周监查 1 次;长期访视窗(± 14 d)每 12 周监查 1 次],必要时增加窗可行性论证[如征求研究者和临床协调员(clinical research coordinator, CRC)意见,避免不切实际的窗]。此外,还要考虑伦理、不同国家/地区/节假日/特殊习俗及公共事件(如新冠疫情)等影响^[7]。

2.2 研究者

研究者及团队是临床试验现场完成者,依据蒋发焱等提出的“研究者能力框架”^[12],在启动会中对访视进行培训和模拟,尤其是极高风险型,必须责任到人(专人、必要时 AB 岗)、设施设备及资源(药物、试剂、耗材等)等均就绪;对访视期的高风险窗,可提前一天通过短信+电话双提醒并提前做好准备(如空腹告知、人员排班、检查预约等);对筛选期的高风险窗,应特别关注入排标准既往病史资料收集;对其他中低风险窗和不限次数的长期随访,可结合门诊制定‘随访日历’;对节假日或特殊事件预警(如长假提前确认),必要时可远程或就近研究中心访视^[13]。此外,关注和重视窗管理也有助于增强其 GCP 时间意识,能规范工作流程及不良事件管理等。

2.3 参与者

访视是确保及时获得潜在有益治疗的关键,理解并遵从时间窗既是依从性,也是自身权益的保护。筛选期高风险窗应积极配合,关乎是否符合入组并获得基线数据的关键;对于中低风险窗,应理解和知晓规律的访视是确保安全性、有效性指标和血药浓度准确可靠的关键因素^[14]。随着试验周期延长导致依从性降低对跟踪期带来挑战,参与者应明白跟踪期访视是对安全性和有效性的监测,可建立“个性化随访提醒机制”(如设置短信/电话/日程提醒等),如遇客观或不可抗因素(如交通不便等)应主动与研究者的联系寻求解决^[15],遵守方案这也是一种契约精神的表现。

2.4 机构办

机构办公室是临床试验承接和管理部门,具有监管责任,可从以下几个方面建立分级管控:立项阶段评估可行性和操作风险,根据窗和风险确定合适的主要研究者(principal investigator, PI)(如极高风险窗优先选择有 I 期/BE 经验);执行阶段建议团队设定预备成员,关键环节或操作进行模拟演练(如极高风险);质控中关注超窗,对高频超窗分析原因并采取适当措施防止再次发生,必要时暂停研究;跟踪阶段对小窗访视(如长期访视、生存访视的高风险窗)须做好专人长期跟踪^[16],形成全程闭环管理。

临床试验访视窗涉及多学科、多因素的综合考量,部分超窗虽可事后处理或补救,但良性状态是设计、实施、参与和管理各方全面贯通。本研究从机构办角度对申办方、研究者、参与者及机构办提出的意见建议,与 ICH E6(R3)指导原则中“设计不充分和/或实施不当的试验可能危及参与者的安全,产生不充分或不可靠的结果,且不符合伦理。不仅浪费了资源,还浪费了研究者和参与者的努力和时间”的思想是高度一致的。ICH E6(R3)强调的“管理措施需与风险程度匹配”,本研究提出的“极高风险窗专人管控、高风险窗强化监查、中低风险窗简化流程”的分级策略^[17],将指南的原则性要求转化为可操作的参考阈值,填补了指南与临床实操之间的衔接空白。

3 研究不足及未来方向

本研究为单中心的描述分析,因机构属性、项目类型、样本量及管理模式等差异,研究结论的推广具有一定局限性;但访视窗的风险分级目前尚无明确规定且研究稀少^[18],本文提出的风险分级细节有待更多补充和验证,但访视窗风险分级管理的提出和精细化理念具有重要意义^[19]。后续将联合 3~5 家不同类型机构开展更多类型研究,验证分级的合理性和科学性;同时借助人工智能(artificial intelligence, AI)纳入参与者年龄、疾病类型、访视持续时间等因素构建超窗预测模型,实现风险预警和防范,核心目标是保障数据质量和参与者权益,同时不断提升临床试验设计水平,增强机构的实施和管理能力。

参考文献:

- [1] E3 IMPLEMENTATION WORKING GROUP. ICH E3 guideline: Structure and content of clinical study reports questions & answers (R1)[EB/OL]. 2012-07-06 [2025-11-21]. <https://>

- database. ich. org/sites/default/files/ICH _ E3 _ QA _ R1 _ Guideline. pdf.
- [2] ICH. Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice (ICH E6 (R2)) [EB/OL]. 2016 - 11 - 09 [2025 - 11 - 21]. [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6_R2_Guideline. pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6_R2_Guideline.pdf).
- [3] 陈云艳, 李晓晖, 文斌. 药物临床试验815 例次方案违背的帕累托图分析 [J]. 现代医药卫生, 2024, 40 (10): 1700—1702.
- [4] 许丽红, 李涵, 张媛, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情下慢性肝病药物临床试验中受试者访视管理的应对策略 [J]. 世界临床药物, 2022, 43 (6): 7—13.
- [5] 傅志英, 赵淑华, 刘晓红, 等. 构建临床试验基于风险的质量管理模式的初步实践 [J]. 中华医学科研管理杂志, 2022, 35 (5): 379—384.
- [6] PETRINI C. Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use: An overview [J]. *Ann Ist Super Sanita*, 2014, 50 (4): 317—321.
- [7] 何辉, 刘艺迪, 周刚. 监管科学视角下基于风险启动药品注册临床试验现场核查的新思考 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33 (8): 756—760.
- [8] 黄樱硕, 魏巍, 佟小非, 等. 非酒精性脂肪性肝炎新药临床试验方案的系统评价 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38 (4): 7—13.
- [9] 胡一鸣, 吴昊天, 刘杨, 等. 慢性病智慧医疗医源性风险分析及对策建议 [J]. 中华医院管理杂志, 2025, 41 (03): 234—238.
- [10] 丁丽娟, 尹璐, 王丽萍, 等. 临床事件委员会在不同类型临床研究中不良事件判定一致率的实例评估 [J]. 中国药物警戒, 2020 (9): 017.
- [11] 陈欢, 龚倩, 郭雨娇, 等. 药物临床试验远程监查专家共识 (2024 年版本) [J]. 中国医药导刊, 2025, 27 (2): 191—195.
- [12] 蒋发烨, 曹玉. 基于法律法规框架下药物临床试验研究者必备的能力与要求 [J]. 中国医药导刊, 2024, 26 (2): 109—113.
- [13] 陈诚, 鲁晓雨, 盛丽婷, 虞燕霞, 等. 药物临床试验受试者入组速度的影响因素分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023 (17): 2544—2547.
- [14] 陈方, 李源, 李艳蓉, 等. 关于美国食品药品监督管理局药物临床研究药物临床试验质量管理规范检查的简介 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37 (5): 5—9.
- [15] U. S. FDA. Guidance for industry: Patient - focused drug development: Collecting comprehensive and representative input [S]. *Silver Spring*: FDA, 2022.
- [16] 王淑民, 李婷, 裴婕, 等. 基于临床试验现场管理组织行业发展的临床研究协调员管理现状分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023 (11): 1639—1642.
- [17] ICH. Integrated Addendum to ICH E6 (R2): Guideline for Good Clinical Practice (ICH E6 (R3)) [EB/OL]. 2025 - 05 - 20 [2025 - 11 - 21]. [https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6_R3_Guideline. pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6_R3_Guideline.pdf).
- [18] 高蕊, 赵迎盼, 陆芳, 等. 药物临床试验中“观察周期”, “疗程”, “访视”, “随访”等核心词汇的应用探讨 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29 (5): 3—5.
- [19] 王情情, 苗苗, 刘飞, 等. 医疗失效模式与效应分析在药物临床试验项目风险管理中的应用 [J]. 中华医院管理杂志, 2025, 41 (6): 485—490.

(收稿日期 2025 - 11 - 22)

· 科学文摘 ·

药物基因组学与时序疗法在急性心肌梗死 药物性心脏保护中的应用

引自: CLEMENTE - MORAGÓN A, SUÁREZ - BARRIENTOS A, GÓMEZ TECH M, *et al.* Pharmacogenomics and chronotherapy of drug - induced cardioprotection in acute myocardial infarction. *Nat Commun*, 2025, 16 (1): 10450.

急性心肌梗死仍然是全球范围内主要的发病和死亡原因。目前药物遗传学和时辰疗法越来越多地被应用于优化慢性心血管疾病的治疗方案。虽然已知基因变异会影响药物的长期疗效, 但它们在心肌梗死等急性状态下调节药物诱导心脏保护作用的具体机制尚不明确。同样, 昼夜节律时间对心脏保护性反应的影响也尚未充分阐明。为探究这些问题, 我们以美托洛尔作为心脏保护剂的模型药物, 通过对 METOCARD - CNIC 临床试验进行非预设探索性分析, 考察了 $\beta 1$ 肾上腺素受体基因 (β - 1 adrenergic receptor, ADRB1) Arg389Gly 基因多态性及急性心肌梗死发病时间对美托洛尔疗效的影响。研究发现, 美托洛尔仅能缩小携带 ADRB1 Arg389 等位基因纯合子患者的心肌梗死面积, 该效应与其基因型依赖性的中性粒细胞迁移抑制机制相符。计算机模拟对接和结合研究显示, 美托洛尔与 ADRB1 Gly389 变异体的相互作用不稳定。此外, 当急性心肌梗死发生于 6:00 至 12:00 之间时, 美托洛尔与缩小心肌梗死面积显著相关。在雄性小鼠及中性粒细胞特异性 *Adrb1* 基因敲除模型中, 该心脏保护作用被证实仅局限于光照阶段。这些发现共同揭示了遗传背景与昼夜节律时间在决定急性心脏保护治疗效果中的关键作用, 为急性心肌梗死的个体化干预策略提供了理论依据。