

• 思路与方法 •

临床试验的国际注册及在美国临床试验注册平台注册的意义与方法

李昕雪 韩 梅 王禹毅 刘建平*

(北京中医药大学循证医学中心, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029)

基金项目: “重大新药创制”国家科技重大专项资助项目(2011ZX09302-006-01);

北京中医药大学“创新团队”计划资助项目(2011-CXTD-09)

* 通讯作者: jianping_l@hotmail.com, (010)64286760

[摘 要] 国际医学期刊编辑委员会要求所有临床试验论文在发表之前必须进行国际注册, 且无论从伦理方面还是在科学性上, 实现临床试验的国际注册都有其合理性和必要性。公众有权获取研究方案和试验结果的信息, 医学期刊的编辑也有责任要求所有拟发表的研究在试验开始前进行注册。介绍了美国临床试验注册平台相关信息, 并对如何在美国临床试验注册平台进行试验注册和结果提交进行简要的梳理和总结, 以期提高国内临床科研人员对试验注册的重视, 并对试验注册的具体实施起到帮助作用。

[关键词] 临床试验注册; 美国临床试验注册平台; 临床研究方法学; 伦理

国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE)要求所有临床试验在发表之前必须进行国际注册, 否则不予发表试验结果^[1]。因此, 对希望将研究成果发表在国际医学期刊上的国内医学研究人员来说, 临床试验注册是一个必须加以重视的步骤之一。目前符合世界卫生组织注册标准并获得 ICMJE 批准的试验注册机构和平台包括美国临床试验注册平台(www.clinicaltrials.gov)、国际标准随机对照试验注册中心(www.isrctn.org)、中国临床试验注册中心(www.chictr.org/cn)。此外, 还有澳大利亚新西兰临床试验注册平台、巴西临床试验注册平台、韩国临床研究信息服务平台、印度临床试验注册平台、古巴临床试验公共注册平台、欧盟临床试验注册中心、德国临床试验注册中心、伊朗临床试验注册平台、日本注册中心网络体系、荷兰国家试验注册中心、非洲临床试验注册中心及斯里兰卡临床试验注册中心等。注册试验的信息可直接提交给上述任何一个注册机构或中心, 即可符合 ICMJE 的发表要求。各个国家对临床试验的实施和监督过程在法律、伦理、资金、管理等方面的要求都不相同, 而美国临床试验注册中心在上述所有临床试验注册平台中, 在临床试验注册数量和参与注册国家的广泛性上居于首位。因此, 本文将主要介绍美国临床试验

注册平台的具体信息, 以及如何在其网站进行试验注册和结果的提交。

1 临床试验注册和结果提交的意义及必要性

临床试验的国际注册和发表, 对患者、普通人群、科研人员、医疗工作者、期刊编辑、医疗基金单位、伦理学专家及相关工作人员都有着重要意义。临床试验的注册不仅是对参与试验的受试者和研究人员尽到了伦理学义务, 也为患者和医生提供了参考信息, 在医学文献研究中起到了降低发表偏倚的作用。此外, 还可帮助医学编辑理解试验结果, 推动研究基金的有效投入和分配, 并有助于伦理学工作者决定一项研究的恰当与否。临床试验结果以标准化的格式提交, 是对医学知识的补充, 有助于系统综述类的研究。因此, 世界卫生组织将临床试验的注册视为一种科学的、伦理的及负有道德责任的行为^[2]。

ICMJE 要求所有的临床试验进行注册, 否则其研究结果将不予以发表, 2004 年世界卫生组织设立了国际临床试验注册平台(WHO ICTRP), 以确保涉及医疗决策的所有人员均能完整地获知临床试验的具体信息, 从而提高医学证据的有效性和实用价值。以国际公认的规范发表临床试验注册信息, 包括整个临床试验的设计、实施、监督和管理, 既体现了前瞻性临床试验的特点, 提高了临床试验的透明

度,又可在结果发表后核对试验方法学的准确性和完整性,从而降低选择性结局报告偏倚和发表偏倚,提高临床试验的真实性,并加强国际和地区间的科研交流^[3-5]。

2 关于美国临床试验注册平台

美国临床试验注册平台面向全世界进行临床试验,为其提供注册数据库及试验结果数据库。平台通过网络资源为患者及家属、医疗工作者、科研人员和大众提供涉及多种疾病的临床试验信息。注册平台网页由美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)的国家医学图书馆(National Library of Medicine, NLM)支撑和管理。

2000 年至 2006 年之间,美国临床试验注册平台上的临床试验注册数增长缓慢,年注册试验数平均 1000 左右,2006 年开始则每年新增注册试验达到 15 万~20 万。这种上升趋势与国际临床试验相关要求的日趋完善密不可分。2005 年 9 月,ICMJE 发布生物医学期刊投稿统一要求,明确提出试验注册这一项标准;2007 年 12 月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration Amendments, FDA)颁布的补充文件正式要求所有临床试验进行注册,并在 clinicaltrials.gov 执行这一规定^[5]。2013 年 2 月最新统计数字^[5]表明,clinicaltrials.gov 现有注册试验 140 759 项,试验遍及 182 个国家。其中在美国本土进行的试验占 41%,非美国本土试验占 43%,其他国际间合作试验等占 16%。

在全部注册的 140 759 项临床试验中,已经提交试验结果的有 8 197 个(5.8%);注册的干预性研究 114 110 个(81%),其中生物制剂或药物试验 76 908 个(6 532 提交结果)、行为干预类试验 27 766 个(828 提交结果)、手术类 12 847 个(322 提交结果)、医疗器械类研究 9 817 个(697 提交结果)。注册平台只对某些特殊的临床试验要求试验结果的提交,对于没有经过 FDA 认证的药物或生物制剂、医疗器械类的研究以及观察性试验,则不要求提交试验结果。由于美国临床试验注册平台在 2008 年 9 月开始建立试验结果数据库,因此,2008 年之前完成的试验也不要求提交试验结果。截至 2013 年 5 月,WHO 国际注册平台注册的中国临床试验共计 7 337 个,其中 1 257 个为中医药临床试验;而在美国临床试验注册平台注册库注册的中国临床试验共计 3 855 个,其中中医药临床试验共计 721 个,已经占到 WHO 国际注册数的 50% 以上^[6]。由此可见,

在美国平台注册可能是不错的选择,注册成功有助于提高临床试验的影响力。

3 在美国临床试验平台注册临床试验的步骤

FDA 要求试验注册不得晚于第 1 个患者纳入后 21 天,而 ICMJE 则要求临床试验应该在纳入患者之前进行注册。试验注册人员可以是该临床试验的赞助方,也可以是试验的主研人员。如果试验以引入新药或医疗器械为目的,也可以是主研人员以外的、有权获取注册所需全部信息的人员。在美国临床试验注册平台进行试验注册的基本流程见图 1。



图 1 美国临床试验注册平台临床试验方案注册和结果提交流程图

3.1 试验注册所需材料(required trial materials)

在试验注册前,要准备的材料包括伦理委员会批准的文件及批号,课题负责人、主研人员和各分中心负责人的姓名、工作单位、职务/职称和联系方式,整个试验合作单位(如试验设计合作单位、试验监察单位、统计实施单位等)的英文官方名称,课题资助单位的信息,以及完整的试验研究方案,包括研究背景、目的、方法学设计、统计分析、安全性评价等。此外,由于在该注册平台进行试验注册使用的语言为英语,这就要求注册人员熟练掌握医学英语,并获取参与该试验设计、实施和完成的各单位信息的官方英文翻译,以便注册平台识别和接受。

3.2 获取或申请账户并登陆(apply for an account and login to)

试验方案注册系统(PRS)是注册平台为临床试验注册人员提供的一个网络数据输入系统,注册人通过该系统获得登陆权限,方可进行试验注册和结果的提交。注册平台为每一个组织(如医药公司、大学、医学中心等)都建立了一个 PRS 账户,该组织中的所有研究者都是该账户的使用者。因此在试验注册前,注册人员需要在平台列出的已有 PRS 账户的组织列表(organizations with PRS accounts)中查询所属组织的账户名。如果所属组织已有注册账户,即可通过提交一份管理员联系申请表(administrator contact request form),获得所属组织的 PRS 管理员的联络信息,从管理员处获得登陆账号。倘若该组织不在列表中,申请者可以指定一名 PRS 管理员,代表所属组织向 PRS 申请账户(apply for PRS organization account);也可直接申请个人账户(apply for PRS individual account)。一旦账户建立,就可通过电子邮箱获得登陆信息,然后输入账户名、用户名和密码登陆注册平台(<https://register.clinicaltrials.gov/>)。在开始注册前,应先修改登陆密码。一旦登陆成功,将会进入到一个标准功能菜单中。

3.3 填写注册信息(enter the required and optional data elements)

进入主菜单后,点击“建立(create)”即进入到数据输入页面,左栏蓝色部分为信息的标题,点击标题可进入平台词典,了解该条目的内容及填写要求;右栏白色部分空格区可进行数据输入或选择;填写模式为向导式,填写完成后即可继续下一项内容的填写。研究方案的注册信息包括描述性信息,如研究的题目、方案代码、简要描述、试验类型、设计类型、干预措施和对照措施、结局指标、患者招募、试验开始和结束的预计日期、试验进展的阶段等;患者入组信息,如纳入及排除标准、各中心的患者入组情况等;各中心的地点和联系方式等。填写工作如果不能一次完成,也可先退出登录,在下一次登录时点击“修改(Modify)”进入数据输入页面继续补充信息直至完整。注册人员要确保注册信息的最低要求是能用以试验方法学和统计学分析的严格评价。

3.4 检查并发布注册信息(preview, inspect, and release the record)

PRS 系统对注册信息有自动检错功能,包括数

据完整性、拼写、计算、日期等。提示类型分为 3 种:“错误(ERROR)”,指方案因此不能被提交;“警告(WARNING)”和“注意事项(NOTE)”,表示该条目需要注册人员加以注意,但不影响注册的完成。当完成对信息的检查后,点击“下一步(next action: complete)”完成注册信息的填写。随后 PRS 管理员将收到自动电子邮件提醒,并对该注册信息进行批准及提交该试验方案;一旦提交,临床试验注册平台的工作人员将对该试验的完整性进行检查,通过后发布该注册信息,并提供注册平台对该试验的唯一指定标识和该试验的唯一注册号,即临床试验注册号(NCT)数字,至此,该试验方案才得以成功注册。通过 NCT 数字,任何人都可以通过网络直接链接到该试验,而且在研究发表后,PubMed 或其他数据库上的研究标识信息也包含该 NCT 数字。这也是临床试验注册平台为患者、医生、科研人员等提供研究检索功能的途径之一。

3.5 注册信息更新(required registration updates)

在试验进行的过程中,要及时对注册信息加以更新,如试验开始或结束时间要从“估算日期(estimated dates)”更改为“实际日期(actual dates)”、试验整体患者入组状态以及各分中心患者入组状态的更改、患者入组状态要从“未纳入(not yet recruiting)”到“纳入(recruiting)”再到“入组完成(no longer recruiting)”直到“试验结束(trial completion)”等。系统会全面跟踪这些信息或状态的更改,并体现在“更改历史(history of changes)”中。当试验的预计开始时间过期后,注册人员也会收到电子邮件提醒。

3.6 提交试验结果(submitting results)

试验的结果分析一旦完成并核实,就要对结果进行提交。结果部分需要提交的信息包括纳入患者流程图(participant flow)、基线资料和特征描述(baseline and demographic characteristics)、主要和次要结局指标(primary and secondary outcomes)、不良事件(adverse event information)等。需要注意的是,结果部分的信息较为细致,建议注册人员在填写数据前,将所需信息详细记录,避免在结果提交过程中发现某些数据的缺失再重新计算数据或数据获取失败。以两组平行随机对照试验的患者纳入流程(participant flow: overall study)为例,需要填写的信息包括:试验组与对照组在试验开始前每组的患者数、试验完成时每组患者数、每组未完成患者数、未完成患者中每组不良事件发生的患者例数、违反

研究方案患者例数、死亡例数、因无效而脱落的例数、失访例数、其他原因未完成试验的患者例数等。每组患者基线数据的结果部分(baseline measures)需要的信息包括:试验开始前试验组和对照组的患者例数、全部和每组患者的年龄中位数和区间(也可填写自行定义的每个年龄段的患者例数)、性别例数、民族例数等;注册人员也可根据临床试验本身的特点自行定义一些基线指标,如肿瘤相关试验可将肿瘤的病灶或者瘤体进展填入基线数据中。

结果的报告和提交与研究的发表不存在冲突,并且在研究发表后,要将电子发表文献的链接补充到试验注册信息中。

4 结语

我国的临床试验数量巨大,但方法学质量总是不令人满意。究其原因,不难发现我国医学从业人员数目庞大,对临床科研知识的掌握和理解程度不一,临床试验的设计、实施和完成缺乏透明度,从而造成了试验结果难以得到国际上认可的局面。如果医学期刊做到了未注册的临床试验不予发表,那么就能做到既保障了临床试验注册制度的完全实施,又在很大程度上积极参与了临床试验质量提高的具体工作。由于相对较高的医学发展水平,选择在美国临床试验注册平台注册,可在一定程度上提高临床试验质

量和国际影响力。总之,根据世界卫生组织和国际医学期刊的要求,临床试验都有责任和义务进行注册,这是为医学进步做出贡献的关键步骤之一。

参考文献

- [1] International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication[EB/OL]. (2010-04)[2013-02-23]. http://www.icmje.org/urm_full.pdf.
- [2] 美国临床试验注册平台工作组. 关于试验注册和结果提交的说明[EB/OL]. (2012-08)[2013-02-23]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/background>.
- [3] Abaid LN, Grimes DA, Schulz KF. Reducing publication bias of prospective clinical trials through trial registration[J]. *Contraception*, 2007, 76(5): 339-341.
- [4] Bonita RE, Adams S, Whellan DJ. Reporting of clinical trials: publication, authorship, and trial registration[J]. *Heart Fail Clin*, 2011, 7(4): 561-567.
- [5] 美国临床试验注册平台工作组. 数据库现有试验注册条目趋势[EB/OL]. (2012-08)[2013-02-23]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>.
- [6] 世界卫生组织国际临床试验注册平台团队. 关于国际临床试验注册平台的说明[EB/OL]. (2013-01)[2013-05-12]. <http://www.who.int/ictrp/en/index.html>.

(收稿日期:2013-03-15;修回日期:2013-07-08)

[编辑:崔京艳]

2013 年国家中医药继续教育项目基层医生手穴诊疗培训班通知

为发掘民族瑰宝、弘扬中医精粹,满足广大基层医生对中医特色诊疗的需求,世界针灸学会联合会世针针灸交流中心将于 2013 年 11 月 21 日-24 日在北京举办国家中医药继续教育项目“基层医生手穴诊疗培训班”。由中国人体健康科技促进会医药科技专业委员会副主任委员、中国老年教授协会医药专业委员会手诊分会副会长、江苏省常州市手穴诊疗研究所所长刘浩兴主讲“望诊、触诊、压诊”的手穴诊疗方法。

1. 该法以中医整体观念为基石,融西医组织解剖理论,结合中医“四诊”察病智慧与经络腧穴治病经验,创造性的将中医整体理论运用于手诊,可概知家族遗传性疾病和自身健康状况,鉴别诊断多种疑难病症,方法独特,在临床有较高的实用价值。该手诊方法直观明了、易学易用,为广大医务工作者诊病寻根、治病求本、治未病提供了新思路、新方法,尤其适用于基层。

2. 学费 1200 元(含培训费、资料费等,同一地区同时 4 人以上参加,学费每人 1000 元)。学期 3 天,交通、食宿费用自理,会务组可协助安排食宿事宜。学习经考核合格颁发结业证书和国家 I 类继续教育学分 12 分。欲学习者请于 11 月 15 日前报名,并附身份证复印件(通讯地址、单位、邮政编码、联系电话、邮箱等)。

3. 回执地址与联系方式

①北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 301 室《世界中医药》杂志社。邮编:100101。邮箱:13901318403@139.com。手机:13901318403。电话/传真:(010)58239066。联系人:王炳岐、徐晖、赵和爱。

②北京东城区广渠门内夕照寺大街东玖大厦 B 座 7 层,世界针灸学会联合会世针针灸交流中心。邮编:100061。电话:(010)87190518。邮箱:info@wfas-acu.org。手机:13051608026。联系人:邓爱英。

4. 培训地点与住宿:培训地点:世界针灸学会联合会世针针灸交流中心 701 会议室;住宿地点:绿景苑宾馆(距世界针灸交流中心 100 米)90 元/床/天。乘车路线:从西客站乘 52 路、从北京站乘 52、29、674 路、从北京南站乘特 12 路外环或乘 84 路。乘飞机者从首都机场乘机场大巴到三元桥乘地铁 10 号线在双井下车(出 A 口)至双井桥西坐 715 路到广渠门内下车。凡乘以上各路公交车者均到广渠门站下车,向西到“夕照寺大街东玖大厦 B 座 701 室”报到。