

Отчёт внутридокументного аудита

Документ: Протокол КИ фазы III_ИП-001

Дата: 7 июля 2026 г.

1. Сводка

Метрика	Количество
Всего находок	22
CRITICAL	1
HIGH	5
LOW	16
INFO	0

2. Находки

Проверяемая зона — фрагмент, где обнаружено расхождение. Референсная зона — фрагмент, с которым сравнивали (источник истины при кросс-проверке).

1. [HIGH] В протоколе исследуемый препарат описан как капсулы по 20 мг, тогда как режим терапии предусматривает дозу 40 мг 1 раз в сутки. Количество капсул на один приём не указано однозначно, что создаёт риск различной интерпретации режима дозирования.

Раздел: Синописис протокола и раздел 3.1 «Описание дизайна и плана КИ»

Тип: Семантическая | Подтип: dose_instruction_ambiguity | Семейство: IP_DOSING | Статус: К валидации

Рекомендация: Однозначно указать дозу и количество единиц лекарственной формы на один приём, например: «40 мг (2 капсулы по 20 мг) 1 раз в сутки», и унифицировать формулировку во всех связанных разделах.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение) — Раздел 3.1 «Описание дизайна и плана КИ»:

«Во время КИ пациентам будут предоставлены ... исследуемый ЛП ИП-001, 20 мг, капсулы.»

Референсная зона (с чем сравнивали) — Раздел 1.10 «Участники КИ»:

«Группа 2 — ЛП сравнения-1 в дозе 100 мг 1 раз в сутки + исследуемый ЛП ИП-001 в дозе 40 мг 1 раз в сутки.»

2. [CRITICAL] Формулировка нулевой гипотезы и правило принятия решения по не меньшей эффективности используют несогласованные знаки и границы. Условие «нижняя граница 95% ДИ меньше δ » не подтверждает не меньшую эффективность при указанной постановке гипотезы.

Раздел: 8.2.2 «Анализ безопасности и эффективности»

Тип: Семантическая | Подтип: calculation_error_logic | Семейство: STATISTICS | Статус: К валидации

Рекомендация: Проверить порядок вычитания показателей, знак и определение границы не меньшей эффективности. Формулировка Н0 и правило сравнения доверительного интервала должны использовать одну направленность. Если δ задана как положительная допустимая потеря для разности «исследуемый препарат минус

препарат сравнения», граница обычно задаётся как $-\delta$, а нижняя граница доверительного интервала должна превышать $-\delta$.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):

«Эффективность исследуемого ЛП считается не меньшей по сравнению с эффективностью ЛП сравнения, если нижняя граница 95 % доверительного интервала для разности значений частот $p1$ и $p2$ имеет значение меньше δ .»

Референсная зона (с чем сравнивали):

« $H0 : p1 - p2 \leq \delta, | (2) \rangle$ »

3. [HIGH] Период контрацепции отсчитывается от разных событий: в синопсисе — после последнего приёма лекарственного препарата, в основном тексте — после завершения исследования. Эти события могут приходиться на разные даты.

Раздел: Синопсис протокола и раздел 4.5 «Режим контрацепции в ходе КИ»

Тип: Семантическая | Подтип: pregnancy_contraception_conflict | Семейство: POPULATION | Статус: К валидации

Рекомендация: Определить клинически обоснованную точку начала отсчёта периода контрацепции и привести к единой формулировке синопсис, критерии участия, раздел ограничений и документы для участников.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение) — Раздел 4.5 «Режим контрацепции в ходе КИ»:

«Мужчина — участник КИ и его половая партнерша должны использовать адекватные методы контрацепции в ходе всего КИ и в течение 90 дней после завершения КИ. Женщины детородного возраста в течение всего КИ и в течение 30 дней после завершения КИ могут использовать следующие методы контрацепции»

Референсная зона (с чем сравнивали) — Раздел «Синопсис протокола»:

«пациенты, согласившиеся использовать надежный метод контрацепции в ходе исследования вплоть до его завершения, а также в течение 30 дней для женщин и 90 дней для мужчин после последнего приема сравниваемых ЛП»

4. [LOW] Максимальная продолжительность участия определена как 12 месяцев, однако окно визита 15 допускает его проведение через 12 месяцев ± 3 дня, то есть потенциально позднее заявленного максимального срока.

Раздел: Синопсис протокола

Тип: Семантическая | Подтип: ambiguous_time_reference | Семейство: GENERAL_LOGIC | Статус: К валидации

Рекомендация: Согласовать максимальную продолжительность участия с допустимым окном визита: либо указать срок до 12 месяцев и 3 дней, либо скорректировать формулировку окна.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):

«Визит 15 (через 12 месяцев ± 3 дня после начала исследуемой терапии)»

Референсная зона (с чем сравнивали):

«Продолжительность исследования для пациента | Скрининг, рандомизация и начало исследуемой терапии — до 8 дней от проведения ЧКВ. Период лечения — 12 месяцев. Максимальная продолжительность участия пациента в КИ составит 12 месяцев»

5. **[LOW]** В нескольких местах временной интервал указан с двойным знаком « $\pm \pm$ 3 дня».

Раздел: Синописис протокола

Тип: Редакторская | Подтип: *editorial_typography_affects_meaning* | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Исправить « $\pm \pm$ 3 дня» на « $\pm$ 3 дня» во всех соответствующих местах.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):

«Визит 5 (через 2 месяца $\pm$ 3 дня после начала исследуемой терапии). ... выдача изучаемых ЛП в количестве, необходимом на 1 месяц $\pm \pm$ 3 дня терапии»

6. **[LOW]** Для одного термина используются два варианта написания: «кишечнорастворимой» и «кишечно-растворимой».

Раздел: 1.6.1 «Возможная польза для пациентов»

Тип: Редакторская | Подтип: *editorial_inconsistent_term_usage* | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Унифицировать написание термина в соответствии с утверждённым наименованием лекарственной формы и принятой терминологией документа.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):

«кишечнорастворимой оболочкой»

7. **[LOW]** В формулировке пропущено существительное после слова «изучаемых».

Раздел: Синописис протокола

Тип: Редакторская | Подтип: *editorial_grammar_error* | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Восстановить пропущенное слово, например «изучаемых ЛП» или «изучаемых препаратов».

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):

«выдача изучаемых в количестве, необходимом на (16 ± 3) дней терапии»

8. **[HIGH]** Комбинированная первичная конечная точка перечисляет несколько событий, но не определяет, анализируется ли время до первого события или общее число событий. Это создаёт неоднозначность статистического подхода.

Раздел: Синописис протокола

Тип: Семантическая | Подтип: *ambiguous_endpoint_definition* | Семейство: ENDPOINTS | Статус: К валидации

Рекомендация: Однозначно определить способ анализа комбинированной первичной конечной точки: время до первого события, число участников с хотя бы одним событием либо анализ всех повторных событий.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):

«Сравнить влияние комбинированной терапии ЛП ИП-001, 20 мг, капсулы, + АСК и ДАТТ клопидогрел + АСК на вторичные конечные точки эффективности — каждое событие в отдельности: смерть от всех сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, определенный или возможный тромбоз стента, ишемический инсульт у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST после ЧКВ.»

Референсная зона (с чем сравнивали):

«Сравнить влияние комбинированной терапии ЛП ИП-001, 20 мг, капсулы, + АСК и ДАТТ клопидогрел + АСК на первичную конечную точку эффективности — комбинация всех событий: смерть от всех сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, определенный или возможный тромбоз стента, ишемический инсульт у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST после ЧКВ.»

9. [LOW] В обозначении рецептора P2Y12 использована кириллическая буква «Р» вместо латинской «P».

Раздел: Содержание

Тип: Редакторская | Подтип: editorial_inconsistent_abbreviation_usage | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Заменить кириллическую «Р» на латинскую «P» во всех упоминаниях P2Y12.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):
«P2Y12-рецепторов тромбоцитов»

10. [LOW] После числового значения дозировки 75 пропущена единица измерения «мг».

Раздел: 1.7 «Взаимодействие с другими ЛП и другие виды лекарственного взаимодействия»

Тип: Редакторская | Подтип: editorial_missing_unit | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Добавить единицу измерения: «75 мг».

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):
«ЛП сравнения-2, 75, таблетки, покрытые пленочной оболочкой»

11. [LOW] В одном сложном предложении одновременно использованы причинный союз «так как» и следственное слово «поэтому», что нарушает грамматическую конструкцию.

Раздел: 1.7 «Взаимодействие с другими ЛП и другие виды лекарственного взаимодействия»

Тип: Редакторская | Подтип: editorial_grammar_error | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Удалить один из элементов конструкции: «так как» либо «поэтому».

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):
«Так как между клопидогрелом и АСК возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения, поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность.»

12. [LOW] Для обозначения градусов использован символ «°» вместо символа «º».

Раздел: 1.1 «Описание исследуемого ЛП ИП-001, 20 мг, капсулы»

Тип: Редакторская | Подтип: editorial_inconsistent_units_notation | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Заменить символ «º» на «°» во всех указаниях температуры.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):
«при температуре не выше 25 ºC»

13. [HIGH] Определение вторичной конечной точки различается: в одном разделе указан «определённый или возможный тромбоз стента», в другом — более широкое понятие «тромбоз стента».

Раздел: Раздел «Задачи исследования» и раздел 6 «Оценка эффективности. Конечные точки эффективности»

Тип: Семантическая | Подтип: endpoint_definition_conflict | Семейство: ENDPOINTS | Статус: К валидации

Рекомендация: Унифицировать определение вторичной конечной точки и указать применяемую классификацию тромбоза стента во всех разделах протокола.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение) — Раздел «Задачи исследования»:

«Вторичные конечные точки эффективности — каждое событие в отдельности: смерть от всех сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, определенный или возможный тромбоз стента, ишемический инсульт.»

Референсная зона (с чем сравнивали) — Раздел 6 «Оценка эффективности. Конечные точки эффективности»:

«Вторичные конечные точки эффективности — каждое событие в отдельности: частота смерти от всех сердечно-сосудистых причин; частота инфаркта миокарда; частота ишемического инсульта; частота тромбоза стента.»

14. [LOW] В обозначении изофермента CYP2C8 использованы кириллические буквы, визуально сходные с латинскими.

Раздел: Синописис протокола

Тип: Редакторская | Подтип: editorial_spelling_error | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Использовать латинское обозначение «CYP2C8».

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):

«изофермента CYP2C8»

15. [HIGH] Порядок выполнения лабораторных исследований на скрининге описан противоречиво: один раздел предусматривает выполнение анализов на визите 1, другой — использование ранее полученных результатов без повторного исследования.

Раздел: Синописис протокола и раздел 7.2.4 «Стандартные клинические лабораторные анализы»

Тип: Семантическая | Подтип: procedure_conflict | Семейство: GENERAL_LOGIC | Статус: К валидации

Рекомендация: Однозначно указать, какие результаты используются на скрининге, какие анализы выполняются повторно и какие временные интервалы допустимы для ранее полученных данных. Синхронизировать текст с планом процедур.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение) — Раздел «Синописис протокола»:

«На скрининге будут использованы результаты исследований, проведенных в период после проведения ЧКВ (ОАК, БАК, коагулограмма, определение СКФ). Поэтому данные анализы не будут выполняться у пациентов повторно.»

Референсная зона (с чем сравнивали) — Раздел 7.2.4 «Стандартные клинические лабораторные анализы»:

«Лабораторные анализы пациентов (ОАК, БАК, ОАМ, коагулограмма, определение СКФ) будут выполнены на скрининге (визите 1), визитах 4–6, визите 9, визите 12 и визите 15.»

16. [LOW] В обозначении организационно-правовой формы использованы латинские буквы «ООО» вместо кириллических «ООО».

Раздел: Подписи протокола

Тип: Редакторская | Подтип: editorial_translation_artifact | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Исправить «ООО» на «ООО» и проверить единообразие написания юридических форм организаций.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):
«КИО ООО «КИО»»

17. [LOW] В слове «E-mail» использовано длинное тире вместо дефиса.

Раздел: Титульная часть протокола

Тип: Редакторская | Подтип: editorial_punctuation_error | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Заменить «E-mail» на «E-mail» или унифицированное русское обозначение «электронная почта».

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):
«E-mail | pv-team@demo.ru»

18. [LOW] Лишняя запятая разделяет однородные элементы перечисления и сказуемое «будет рассчитан ИМТ».

Раздел: 7.2.1 «Показатели жизненно важных функций и параметры тела»

Тип: Редакторская | Подтип: editorial_punctuation_error | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Перестроить фразу или убрать лишнюю запятую, например: «измерение роста и массы тела; расчёт ИМТ».

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):
«измерение роста, массы тела, будет рассчитан ИМТ»

19. [LOW] В заголовке таблицы нарушено согласование: «количество образцов крови, отбираемой», а также отсутствует пробел в обозначении «Всего, мл».

Раздел: 3.4 «Отбор образцов крови»

Тип: Редакторская | Подтип: editorial_table_caption_mismatch | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Исправить на «количество образцов крови, отбираемых у пациента» и «Всего, мл».

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):
«Таблица 1 — Общее количество образцов крови, отбираемой у пациента в ходе КИ»

20. [LOW] Использовано неоднозначное название «F-критерий Фишера» в контексте сравнения категориальных данных после проверки применимости критерия χ^2 .

Раздел: 8.2.1 «Анализ исходной однородности групп»

Тип: Редакторская | Подтип: statistical_term_ambiguity | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Если имеется в виду анализ таблиц сопряжённости при малых ожидаемых частотах, использовать название «точный критерий Фишера», чтобы исключить смешение с F-критерием Фишера–Снедекора.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):

«для категориальных показателей сравнить группы с помощью критерия χ^2

Пирсона. Если предпосылки применения данного критерия не выполняются, то для сравнения следует применить F-критерий Фишера;»

21. [LOW] Лишняя запятая отделяет обстоятельственный оборот от подлежащего: «После внесения ... в базу данных, она...».

Раздел: 13.4 «Передача данных из исследовательского центра и обработка данных»

Тип: Редакторская | Подтип: editorial_punctuation_error | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Убрать запятую после слов «в базу данных» либо перестроить предложение.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):

«После внесения всех данных и их уточнений в базу данных, она будет считаться закрытой»

22. [LOW] Термин «скрининговый номер пациента» используется и для полного семизначного идентификатора, и для его последних четырёх цифр.

Раздел: 12.4 «Конфиденциальность сведений о пациентах»

Тип: Редакторская | Подтип: editorial_inconsistent_term_usage | Семейство: EDITORIAL | Статус: К валидации

Рекомендация: Разграничить полный скрининговый номер и порядковый номер пациента при скрининге, чтобы избежать двусмысленности.

Цитаты из документа:

Проверяемая зона (где расхождение):

«Скрининговый номер пациента будет состоять из семи цифр (например, 001–0001). Три первые цифры указывают на номер исследовательского центра, четыре последние цифры — на скрининговый номер пациента.»