目录

[1、什么是GCP? 1](#_Toc455137983)

[2、为什么会有GCP?GCP是如何发展的? 1](#_Toc455137984)

[3、什么是ICH?目的是什么? 2](#_Toc455137985)

[4、ICH GCP是如何定义的? 2](#_Toc455137986)

[5、中国是否有GCP?包括哪些内容? 2](#_Toc455137987)

[6、实施GCP的利弊有哪些? 3](#_Toc455137988)

[7、哪些人应了解GCP? 3](#_Toc455137989)

[8、什么是“赫尔辛基宣言”? 4](#_Toc455137990)

[9、什么是伦理委员会?它是如何组成及运作的? 4](#_Toc455137991)

[10、需要呈送伦理委员会的文件有哪些? 5](#_Toc455137992)

[11、什么是临床试验方案?其目的是什么? 5](#_Toc455137993)

[12、什么是研究者手册?研究者手册包括哪些内容? 6](#_Toc455137994)

[13、谁是合格的研究者? 6](#_Toc455137995)

[14、为什么研究者要保证用于临床试验的时间? 7](#_Toc455137996)

[15、试验中心的人员及设备符合试验要求吗? 7](#_Toc455137997)

[16、申办者是否要为参加试验的受试者上保险或在发生试验用药品相关的损害时给予赔偿? 7](#_Toc455137998)

[17、GCP对参加试验的研究者有哪些要求? 8](#_Toc455137999)

[18、什么是受试者知情同意?如何获得受试者知情同意书? 8](#_Toc455138000)

[19、是否允许先做常规校查，再获知情同意? 8](#_Toc455138001)

[20、试验组以外的人员是否可以参加本应由该试验组实施的临床试验? 8](#_Toc455138002)

[21、什么是受试者入组/筛选表? 9](#_Toc455138003)

[22、什么是病例报告表?如何填写病例报告表?如何更正病例报告表中的错误? 9](#_Toc455138004)

[23、什么是不良事件? 10](#_Toc455138005)

[24、什么是严重不良事件? 10](#_Toc455138006)

[25、如何收集不良事件? 10](#_Toc455138007)

[26、如何报告严重不良事件? 11](#_Toc455138008)

[27、试验中对试验用药品应如何管理?(何时才允许将试验用药品发送至医院?) 11](#_Toc455138009)

[28、对试验用药品的标签有何规定? 11](#_Toc455138010)

[29、什么是盲法试验? 12](#_Toc455138011)

[30、什么是紧急破盲表?破盲表应如何保存?在什么情况下允许破盲? 12](#_Toc455138012)

[31、谁应负责试验的统计分析? 12](#_Toc455138013)

[32、谁应负责撰写试验总结报告? 13](#_Toc455138014)

[33、什么是稽查?稽查员的职责是什么? 13](#_Toc455138015)

[34、常见的稽查对象是谁? 13](#_Toc455138016)

[35、什么是视察? 13](#_Toc455138017)

[36、什么是SOP? 14](#_Toc455138018)

[37、在临床试验中如何尊重受试者的隐私权? 14](#_Toc455138019)

[38、在临床试验中如何保护受试者? 14](#_Toc455138020)

[39、如果不能找到合格的受试者应该怎么办? 15](#_Toc455138021)

[40、谁负责获得受试者知情同意书? 15](#_Toc455138022)

[41、可否在试验过程中更改知情同意书的内容? 15](#_Toc455138023)

[42、如何对试验用药品计数? 16](#_Toc455138024)

[43、为什么回收使用过的试验用药品包装非常重要? 17](#_Toc455138025)

[44、研究者从何处可以获得有关试验用药品的信息? 17](#_Toc455138026)

[45、试验方案的目的是什么? 17](#_Toc455138027)

[46、为什么严格遵守试验方案非常重要? 17](#_Toc455138028)

[47、试验方案可以更改吗? 18](#_Toc455138029)

[48、试验方案应备案在何处，谁应有备份? 18](#_Toc455138030)

[49、如何处理旧版试验方案? 18](#_Toc455138031)

[50、协调研究者应在CRF上核对哪些内容? 18](#_Toc455138032)

[51、什么是原始资料? 19](#_Toc455138033)

[52、什么是原始资料的核对(Source Data Verification，SDV)? 19](#_Toc455138034)

[53、试验文件应在何处保管? 20](#_Toc455138035)

[54、试验相关资料应保存多长时间? 20](#_Toc455138036)

[55、什么是协调研究者? 21](#_Toc455138037)

[56、CRO是什么组织? 21](#_Toc455138038)

[57、CRO的责任是什么? 21](#_Toc455138039)

[58、谁是申办者? 21](#_Toc455138040)

[59、申办者的职责有哪些? 21](#_Toc455138041)

[60、什么是监查员? 22](#_Toc455138042)

[61、监查员的职责是什么? 22](#_Toc455138043)

[62、谁是主要研究者? 23](#_Toc455138044)

[63、协调研究者的角色是什么? 23](#_Toc455138045)

[64、试验协调员的角色是什么? 23](#_Toc455138046)

[65、试验协调员将如何为监查员的访视做准备? 24](#_Toc455138047)

[66、什么是研究人员登记表? 24](#_Toc455138048)

[67、一份合格的研究者简历应包括哪些内容? 25](#_Toc455138049)

[68、如何判断一个中心是否适合开展临床试验? 25](#_Toc455138050)

[69、什么是多中心研究? 26](#_Toc455138051)

[70、人体临床试验通常分为几期? 26](#_Toc455138052)

[71、每期临床试验中包括什么类型的试验? 26](#_Toc455138053)

[72、各期试验应由哪些人员来主持? 27](#_Toc455138054)

[73、什么是随机? 27](#_Toc455138055)

[74、什么是平行组试验? 27](#_Toc455138056)

[75、什么是交叉试验设计? 28](#_Toc455138057)

[76、什么是双盲双模拟技术? 28](#_Toc455138058)

[77、什么是导入期和清洗期? 28](#_Toc455138059)

[78、什么叫急救药品(Rescue medication)? 29](#_Toc455138060)

[79、为什么要检查受试者的依从性? 29](#_Toc455138061)

[80、如何检查受试者的依从性? 29](#_Toc455138062)

[81、在临床试验中是否允许受试者服用伴随用药? 30](#_Toc455138063)

[82、如何将试验用药品发给受试者? 30](#_Toc455138064)

[83、如何入组受试者? 31](#_Toc455138065)

[84、为什么有时会出现受试者入组因难? 32](#_Toc455138066)

[85、受试者是否可自愿退出试验? 33](#_Toc455138067)

[86、研究者是否可终止某一受试者参加试验? 33](#_Toc455138068)

[87、什么是研究者通报? 33](#_Toc455138069)

[88、如何储存试验用药品? 33](#_Toc455138070)

[89、什么是中心实验室? 34](#_Toc455138071)

[90、试验中如何采集血样? 34](#_Toc455138072)

[91、对中心实验室有关资料有哪些要求? 34](#_Toc455138073)

[92、实验室样品应储存在何处? 35](#_Toc455138074)

[93、什么是问题查询表? 35](#_Toc455138075)

[94、什么是研究者会议? 35](#_Toc455138076)

[95、如何将按GCP完成的临床试验资料呈送CFDA? 36](#_Toc455138077)

[96、视察中的常见问题有哪些? 36](#_Toc455138078)

[97、CFDA对伦理委员会书面记录要求保存多长时间? 36](#_Toc455138079)

[98、中国GCP中，伦理委员会的答复意见可有几种? 37](#_Toc455138080)

[99、什么是EDC? 37](#_Toc455138081)

[100、什么是IVRS? 38](#_Toc455138082)

[附录 英文缩写 39](#_Toc455138083)

# 

# 1、什么是GCP?

GCP(Good Clinical Practice)中文译为“药品临床试验管理规范”，它是一种对涉及人类受试者的临床试验的设计、实施、记录及报告的国际性道德和科学质量标准。无论是由药厂发起或是由合同研究组织实施的临床试验，都应遵从此标准进行操作。GCP不但与“赫尔辛基宣言”的原则相一致，使试验受试者的权益、安全及健康得到保护，同时亦保证了试验资料的准确性、真实性及可信性。目前美国、欧盟及日本实施的是ICH GCP。

# 2、为什么会有GCP?GCP是如何发展的?

随着科学技术尤其是化学工业和生物技术的发展，每年都有许多新药被研究、开发、生产并上市。如何保证这些药物的安全、有效就成为一个重要问题。为此目的而制定的保证药品实验室研究质量的实验室质量管理规范(GLP，Good Laboratory Practice)以及保证药品生产质量的药品生产质量管理规范(GMP，Good Manufacturing Practice)已作为国际上共同遵循的准则用于规范新药的研发和生产中。但在七十年代中期，一些发达国家开始注意到新药研发中的另一个环节，临床试验质量管理中的一些问题。如发现有些研究者滥用受试者进行临床试验(如强迫囚犯或黑人参加具有潜在危险的药物试验)，于是在1964年第18届世界医疗协会(world Medical Association)上医生们共同撰写了《赫尔辛基宣言》，该宣言声明医生的首要职责是保护受试者的生命和健康，它可被看作是GCP的雏形。同时，美国食品药物管理局(FDA)在发现了临床试验中欺骗行为的证据后，于20世纪70年代末颁布了临床试验管理规范细则。新的联邦法规定临床试验应取得伦理委员会的批准并获得受试者知情同意书。80年代FDA又修订了新药审评规定，并以法律形式在美国加以实施。此后，欧共体亦在1990年制定了“医药产品的临床试验”管理规范，即现在所称的GCP。在随后的几年中，英国、法国、北欧、口本、加拿大、澳大利亚和韩国也先后制定并颁布了各自的GCP。中国也在1998年首次颁布GCP。各国所制订的规范虽原则相同但具体细节又各有所异。因此，ICH应运而生，其目的是协调并交换意见以制订全球共同依据的准则。迄今为止，有关GCP方面最显著的进步就是ICH GCP的诞生。

# 3、什么是ICH?目的是什么?

ICH(International Conference on Harmonization)为英文国际协调会议的缩写，根据会议协调的内容，中文通常将ICH译为“人用药品注册技术要求国际协调会议”。ICH在1990年启动，1991年召开第一届会议，至今已召开五届。该会议由欧盟、美国及日本发起，并由三方成员国的药品管理当局以及制药企业管理机构共同组成。此外，世界卫生组织各成员国以及加拿大和瑞典作为观察员身份参加会议．亦开始遵循ICH GCP，以便于这些国家和地区的卫生管理当局能最终相互接受各自临床资料以用于人用药品的注册。 ICH的目的是协调各国的药品注册技术要求(包括统一标准、检测要求、数据收集及报告格式)，使药品生产厂家能够应用统一的注册资料，按照ICH、的有效性、质量、安全性及多学科指南申报。最新的ICH5有关对国外临床资料可接受性的人种因素考虑，更全面地考虑到人种因素。如果ICH目标达到，制药企业可以在世界各国同时上市其产品，不但提高注册资料的质量，同时缩短研发时间，节省经费开支，进而提高新药研发、注册、上市的效率。

# 4、ICH GCP是如何定义的?

ICH GCP是参考欧盟、日本、美国以及澳大利亚、加拿大、北欧、瑞典和世界卫生组织各成员国现行的GCP所制定的药品临床试验标难而定义的。1996年5月1日欧盟批准了ICH GCP指南，并于1997年1月17日开始实施，美国FDA将ICH GCP列入其出版的1997年联邦注册法规中。日本已修改了现有的制药事务法(PAL)并于1997年4月开始执行。ICH GCP序言中将药品临床试验管理规范定义为是一种对涉及人类受试者的临床试验的设计、实施、记录及报告的国际性道德和科学质量标准。依从此标准将使试验受试者的权益、安全及健康得到保护。ICH GCP与起源于“赫尔辛基宣言”的原则相一致，并保证了试验资料的可信性。

# 5、中国是否有GCP?包括哪些内容?

随着我国近年经济的腾飞，制药企业在改革开放后也有了长足的发展。中国卫生部药政管理局也越来越多地关注对新药研制开发的管理。为规范我国的新药临床研究，使之尽快与国际接轨，卫生部于1998年3月颁布了中国的GCP。新成立的国家药品监督管理局将其修改并于1999年9月1日重新颁布了中国的《药品临床试验管理规范》。中国GCP参照ICH GCP，内容主要包括对临床试验前的准备，受试者的权益保障，试验方案，研究者、申办者和监查员的职责，试验数据的记录报告、统计分析与数据处理，试验用药品的管理，质量保证及有关多中心试验的规定。

# 6、实施GCP的利弊有哪些?

(1)利

* 受试者可得到更好的保护；
* 只有合格的研究者及研究机构才能进行临床试验，从而确保临床试验的质量；
* 试验数据更准确、真实、可信；
* GCP可促进申办者和研究者更好的培训并提高两者的技术水平；
* GCP和标准操作程序的实施可使制药企业内部及企业之间的试验操作得以统一；
* —套完整的试验文档保证了试验的透明度和可靠的质量；
* 管理当局对一贯严格遵守GCP的申办者的信任程度增强；
* 如按ICH GCP的要求，资料可用于全球注册；
* 节约研发及申报时间，产品可尽快上市；
* 良好的开端会收到事半功倍的效果。

(2)弊

* 要求研究者、申办者和监查员付出更多的时间和精力进行临床试验；
* 研究者会感觉到监查工作繁琐费时，如病例报告表的改正过程、监查员的访视及稽查等； CRA和研究部门不能直接管理试验，因此不能直接保证临床试验的进度并控制试验的质量；由于GCP要求保留试验资料时间较长，3年、5年甚至15年，造成试验资料归档和保管的困难；试验费用增加。

# 7、哪些人应了解GCP?

《药品临床管理范围》是由国家药品监督管理局颁布的法规。GCP不但适用于承担各期(Ⅰ-Ⅳ期)临床试验的人员(包括医院管理人员、伦理委员会成员，各研究领域专家、教授、医师、药师、护理人员及实验室技术人员)，同时也适用于药品监督管理人员、制药企业临床研究员及其相关人员。

# 8、什么是“赫尔辛基宣言”?

由于发现在第二次世界大战中有些研究者用囚犯进行人体试验，由此开始对有人类受试者参与的临床试验进行管理，即《纽伦堡法规》 (Nuremberg Code)。它随后被“赫尔辛基宣言”所替代，成为最早的GCP雏形。“赫尔辛基宣言”是在1964年第18届世界医疗协会上由医生们撰写的。该宣言确定了在药物研究中为保护受试者的权益、安全及健康，医生们应尽的责任。随后在东京(1975)、威尼斯(1983)、香港(1989)、南非(1996)及苏格兰(2000)召开的世界医疗协会上对宣言又做了补充。“赫尔辛基宣言”中陈述医生的首要职责是在进行研究时保护病人的生命和健康。经过多次的增补、修改，现行版本是2000年的世界医疗协会的修订本。

# 9、什么是伦理委员会?它是如何组成及运作的?

伦理委员会(Ethical Committee)是指一个由医学，科学专业人员及非医学，非科学人员共同组成的独立体(可以为研究单位、地区、国家的或跨国的审查机构或委员会)，其职责是通过对试验方案、研究者资格、设备、以及获得并签署受试者知情同意书的方法和资料进行审阅、批准或提出建议来确认临床试验所涉及的人类受试者的权益、安全性和健康受到保护，并对此保护提供公众保证。独立伦理委员会的法律地位、组成、功能、运作及管理规定各国可以不同，但应允许伦理委员会依据ICH指南中对GCP的规定行使职责。伦理委员会应由一组有资格和经验并能对试验的科学、医学及伦理方面进行审阅和评估的人员组成，应包括：

a．至少5名成员；

b．至少1名成员来自非科学领域；

c．至少1名成员应为独立于试验所在单位之外的人员。

此外，只有与该试验研究者和申办者无关的伦理委员会成员才能表决提供对试验相关的事务的意见。

伦理委员会应建立存档书面文件，述明并遵从其工作程序，程序应包括以下内容：

* 应根据运作程序执行其功能，保留其活动及会议记录，并遵从GCP及现行管理法规的要求；
* 应在至少有其运作程序中规定的法定人数到场的正式会议上做出其决定；
* 只有参加审阅和讨论的委员会成员才可表决、提供意见或建议；
* 研究者可提供试验各方面的资料，但不应参与伦理委员会的讨论或表决；
* 伦理委员会可邀请在特殊领域有专长的非成员人士来协助评估，提供建议；
* 决定其组成(成员姓名和资格)及其应有的权限；
* 安排、通知其成员开会；
* 对试验进行初次和持续的审评；
* 确定需持续审评的频率；
* 对已获批准意见的试验在执行过程中所作的少量修改，伦理委员会应根据现行管理法规加急审阅并提出批准意见；
* 指明伦理委员会发出批准书面意见之前，不可入组任何受试者；
* 伦理委员会应通过提供文件证明的最新简历及其他伦理委员会所要求的相关文件来考虑试验研究者的资格；
* 伦理委员会应根据试验对人类受试者的危害程度，对每项进行中的试验进行定期的审查，应保证每年至少一次。

# 10、需要呈送伦理委员会的文件有哪些?

ICH GCP明确要求研究者应确保申办者在试验开始前将如下资料的定稿呈报伦理委员会批准，包括：

* ·临床试验方案及其增补；
* ·研究者手册以及所有已知的有关试验用药品的安全性资料；
* ·患者须知及知情同意书；
* ·知情同意书更新件；
* ·受试者入组程序(例如广告)以及其他提供给受试者的书面资料；
* ·研究者最新简历及其他证明其资格的文件；
* ·其他伦理委员会特别要求的文件，如试验用药品药检报告、有关对受试者支付及补偿的资料，保险证明等。

# 11、什么是临床试验方案?其目的是什么?

临床试验方案(Protocol)是一份描述一项试验的目的、设汁、方法学、统计学和组织实施的文件。试验方案通常亦给出试验的背景和理论依据，但此部分可由试验方案的参考文件提供。简言之，试验方案详细描述了应当如何实施一项临床试验，如应入组某种类型的患者(入组/排除标准)、试验的设计和目的是什么、如何服用试验用药品、怎样进行数据分析以及如何处理不良反应等。每位研究者均应熟悉试验方案，并定期与申办者进行商讨以便严格按试验方案要求实施临床试验。多中心参与的试验，各中心亦应严格遵循同一试验方案，保证所有数据的同—性。

# 12、什么是研究者手册?研究者手册包括哪些内容?

研究者手册(Investigator Brochure，IB)为一份全面的有关试验用药品临床与临床前物理、化学及药理学资料的汇编。

其主要内容包括：

* 概要：对新药在不同研究阶段所得出的物理、化学、药理、药学、毒理、药代动力学、代谢及临床资料的简要概述；
* 介绍：化学名、通用名、被批准的商品名、活性成分、适应症等；
* 物理、化学和药物特性及处方；
* 临床前研究：临床前药理学、毒理学、动物体内药效动力学及药代动力学；
* 在人体内的作用：人体药代动力学、安全性及疗效以及市场应用经验，如注明已上市的国家以及所有上市后累计经验的重要资料(如处方、剂量、用法和不良反应等)；
* 资料概要及研究者指南，即向研究者提供对新药可能出现的危险、药物过量和ADR以及临床试验中可能需要的特殊检查、观察和预防措施的正确解释。

# 13、谁是合格的研究者?

合格的试验研究者(Investigator)简称研究者，是指对临床试验的质量和试验中受试者(Subject)安全和权益(权利、健康和福利)的负责者。他们必须是在合法的医疗机构中任职行医，具有资格证书，熟悉并遵守中国有关法规和道德规范的医师。研究者应具有试验方案中要求的专业知识和经验并能得到有经验的同事在学术上的支持。

合格的研究者应具备完成特定试验所需的教育、培训和经验。此资格应通过向申办者提供最新的附有研究者签名及日期的个人简历来证明。此外，研究者应熟悉试验用药品的用法、试验方案，并应严格按照GGP对研究者应负责任的要求实施试验。同时，研究者应在规定的时间内完成所承诺数量的合格受试者的入组。总之，作为一名合格的研究者，应具备以下条件：

* ·有足够的时间实施临床试验；
* ·应对研究的科学性感兴趣，而非单纯为试验所带来的物质条件所吸引；
* ·应保证按时完成受试者入组计划；
* ·不应同时进行其他竞争性试验；
* ·必须严格遵守GCP对研究者应负责任的要求实施试验。

# 14、为什么研究者要保证用于临床试验的时间?

在决定是否参加一项临床试验前，研究者应认真考虑试验可能会占用的时间，它包括入组受试者、配合申办者监控试验质量、参加研究者会议、定期随访受试者、接受申办者或管理当局对试验的稽查或视察。因此，为保证试验质量、试验进度以及严格按照GCP要求进行试验，研究者应确保有足够的时间以完成试验。

# 15、试验中心的人员及设备符合试验要求吗?

临床试验的实施是一项团队工作，因此研究者与协调研究者之间的相互协作至关重要。主要研究者负责对整个试验的全面管理以及对受试者提供医疗保障；协调研究者负责试验中对受试者进行随访。此外，由于试验所产生的繁重管理工作及大量的文件，应指定特定的试验协调员处理此方面的问题。所有参与试验的人员均应在试验文档中保存最新的、附签名及日期的个人简历，包括负责填写病例报告表及获得知情同意书的人员。如在试验进行中发生任何人员变动，均应在试验文档中进行记录。此外，试验中心还应具备适当的设施以便进行试验。这不仅要求试验点有必备的仪器，而且这些仪器设备还应定期进行质控(如有年检记录)以保证质量。

# 16、申办者是否要为参加试验的受试者上保险或在发生试验用药品相关的损害时给予赔偿?

是的，在所有按GCP要求实施的临床试验中，申办者均应向研究者提供一份保险文件，以确保在受试者发生由试验用药品所致的伤害时可以得到赔偿。但此保险不包括因研究者的疏忽而导致受试者的伤害。申办者应向参与试验的受试者提供有关此类保险的有关资料(如投保证明)。

# 17、GCP对参加试验的研究者有哪些要求?

* ·具备完成特定试验所须的教育、培训和经验，包括业务及GCP方面的知识；
* ·熟悉试验用药品的特性及用法；
* ·熟悉试验方案，并保证严格按照方案实施临床试验，必要时可参与试验方案的修订； ·协助申办者在试验开始前获得伦理委员的批准；
* ·负责获得受试者签字的知情同意书；
* ·确保试验点具备良好条件，包括足够的人员和适当的设施；
* ·具备充足的病源以保证按时完成受试者入组；
* ·有足够的时间保质、按时完成试验。

# 18、什么是受试者知情同意?如何获得受试者知情同意书?

**知情同意**是指受试者在被告知所有与试验相关的、可影响他(她)参加试验意愿的信息后，自愿同意参加试验的过程。此过程是通过备案由受试者签名并注明日期的书面知情同意书来完成。在获得知情同意的过程中，应注意以下几点：

* ·患者须知及知情同意书的文字应简明易懂，避免使用晦涩难懂的医学术语，以便受试者对试验过程及试验用药品有清楚明确的了解；
* ·研究者可指定某些有资格的专业人员，如研究护士，来完成获得受试者知情同意的过程；
* ·即使某些检查为常规医疗的一部分，也应在对受试者采取任何试验相关的检查及治疗措施前获得知情同意书；
* ·如果试验须入组儿童或无法亲自给出知情同意书的受试者，如有智力、精神障碍者时，获得知情同意的过程应有独立的证人参与，并由此受试者的合法代理人代为签署知情同意书。

# 19、是否允许先做常规校查，再获知情同意?

GCP明确规定，为保证受试者的权益，所有与试验相关的检查、治疗措施均应在受试者签署了知情同意书后方可进行。即使某些检查为常规医疗检查的一部分。如血常规检查，也必须先获得知情同意书后再抽血。

# 20、试验组以外的人员是否可以参加本应由该试验组实施的临床试验?

许多研究者在同意参加某一临床试验后，常指定低年资医生或助手进行具体的试验实施工作。这一现象变得越来越普遍。但主要研究者仍有责任实施试验，并对试验进行全面管理。指定对试验毫无兴趣的助手实施试验是导致不能有效、顺利完成试验的主要原因。因此在选定助手或协作者时，应对其进行激励，并给予其充足的时间。

# 21、什么是受试者入组/筛选表?

受试者入组/筛选表(Subject enrolment /screening log )用于记录入组/筛选受试者的详细资料，包括受试者全名、就诊医院、病历号、试验编号以及入组日期。此外，该表格亦可记录试验中患者的历次随访日期，以提供试验期间全面的患者入组情况。患者使用的试验编号是惟一的，不但用于确定受试者身份，而且决定了该受试者所接受治疗的试验药物，同时更可以保护受试者隐私权。有些试验除了要求填写受试者入组表外，还要求记录经过筛选而未入组的受试者详细资料(受试者筛选表)，如有此要求，可在试验方案中说明。

# 22、什么是病例报告表?如何填写病例报告表?如何更正病例报告表中的错误?

病例报告表(Case Report Form，CRF)是由申办者准备的一份印刷或电子形式的文件，用来记录需要向申办者报告的，试验方案中所要求的每位受试者的试验资料。每位受试者至少有一份病例报告表，如为长期试验，每位受试者的病例报告表可按治疗阶段被分为几份。印制病例报告表通常使用三联无碳复写纸，第一页作为原始资料用于存档，第二页送数据管理部门使用，第三页保存在试验点。因此，第一、二页由监查员收集交付申办者，第三页保留在研究者处。在填写病例报告表时应注意以下几点：

* ·受试者的惟一试验编码应记录在病例报告表上，并与受试者入组表上该受试者姓名的号码相一致；
* ·为保护受试者隐私权，受试者的全名不应出现在病例报告表或其他任何须向申办者提供的试验文件上；
* ·在填写病例报告表时应字迹清晰、内容完整；
* ·通常应首先将尽可能详细的受试者资料记录在原始病例中，再对照原始数据填写病例报告表。为保证试验资料的真实、准确，监查员将进行原始数据的核对。因此，不应将原始数据记录在随时可能丢弃的单页纸上，而且管理当局也会要求研究者将原始资料与病例报告表一起保存；
* ·为保证仅对符合试验要求的研究者收集的资料进行分析，GCP对如何改写病例报告表上的数据做出了严格规定，即：在原错误数据上划一条横线，将新数据写在旁边，研究者须签名并注明日期，不可使用涂改液。此步骤虽然繁琐，但研究者必须严格遵守。同时，监查员也有责任来确保所有改动过的数据均附有研究者签名及日期；
* ·填写病例报告表的人员应在完成的病例报告表上签字并注明日期以确认所填写的资料完整、真实、准确。如必要，主要研究者应加签并注明日期以保证数据的质量。

# 23、什么是不良事件?

不良事件(Adverse Event，AE)是指在临床试验中受试者发生的任何可能与试验治疗及试验用药品有关或不一定有关的医疗事件。因此，一个不良事件可以是任何不利的或未预期的可能与试验用药品有关或不一定有关的体征(包括异常实验室检查结果)、症状或一种与试验用药品可能有关的一种暂时性疾病。

# 24、什么是严重不良事件?

严重不良事件(Serious Adverse Event，SAE)指在任何药物剂量下发生的未预期的医疗事件，包括：

* ·死亡；
* ·危及生命；
* ·需要住院治疗或延长住院时间；
* ·永久或严重致残；
* ·致畸；
* ·妊娠；
* ·其他严重事件并可能导致以上几种情况朗发生。

一旦发生严重不良事件，研究者应立即报告申办者。国家药品监督管理局及伦理委员会也要求研究者及时向其通报试验中发生的严重不良事件。

# 25、如何收集不良事件?

对不良事件的记录是评价试验用药品安全性的重要手段。因此在每次随访时研究者应详细询问受试者发生任何不良事件的情况。虽然部分不良事件是由受试者自发向研究者报告，但多数试验仍要求研究者通过无诱导性的提问，如“服药后是否有任何不适?”等，向受试者搜集不良事件的发生情况。

一旦发生不良事件，包括试验用药品已知的不良反应，无论是否与试验用药品有关，研究者均应按照试验方案的要求将其详细记录在病例报告表中。

# 26、如何报告严重不良事件?

在临床试验过程中发生严重不良事件时，研究者应在获知消息后24小时内通过电话或传真向申办者报告(申办者的电话/传真号码应在试验方案中登录)。随后，申办者应按照制药企业SOP规定的程序向研究者搜集该严重不良事件的详细资料。研究者应确保向申办者全面、详细地提供严重不良事件的有关情况。同时，研究者有义务向国家药品监督管理局报告严重不良事件。此外，如发生严重的与试验用药品相关的、且以前未知的(未在研究者手册中记载的)不良反应，研究者也应向伦理委员会报告。

# 27、试验中对试验用药品应如何管理?(何时才允许将试验用药品发送至医院?)

试验中应对试验用药品严格管理，以保证研究用新药仅供符合某一试验入组标准的受试者使用，同时通过对试验用药品的计数来确保每位受试者的依从性。因此，只有在获得了国家药品监督管理局以及伦理委员会的批准后，试验用药品才能发送到试验点，并应由主要研究者指定的人员(可为药剂师、试验协调员或研究者本人)对试验用药品进行管理，包括在试验文档中详细记录药品(包括阳性对照品和安慰剂)的接收、发放、储存、回收及销毁的情况。受试者应被告知在试验结束后要归还所有剩余药品和已用药品的包装盒，以便对受试者的实际用药情况进行评估。有些国家甚至要求保存剩余试验用药品和包装至试验总结报告完成后。所有试验用药品应保管在安全、符合适当储存条件的地方。在双盲试验中，还应保证试验用药品是严格按照随机编号的顺序发放，以确保有效的治疗分配。

# 28、对试验用药品的标签有何规定?

试验用药品的包装和标签由申办者负责提供。标签上须注明“仅供临床试验用样品”字样，此外应根据试验方案的要求标明药品编号、试验随机号、单位包装数量、服用方法、储存条件、药品失效或再检测日期以及生产厂家等。在双盲试验中，试验用药品与对照药品的包装及标签应一致。

# 29、什么是盲法试验?

盲法指在整个试验过程中，研究者、受试者、统计师、监查员对每位受试者的治疗用药情况均保持未知，以防止对试验治疗的评估产生主观偏差。临床试验可分为双盲、单盲和开放试验3种：

①双盲是指所有参与试验的人员对试验治疗的分配均保持未知。由于此类试验可完全避免对结果分析产生主观偏差，因此成为临床试验设计的金标准，并为管理当局所认可。当对照药与试验药的外型不一致(如片剂与胶囊)时，应使用双模拟技术来保证双盲设计。

②单盲是指仅让对试验结果进行评估的人员(研究者、统计师)对治疗分配保持未知，而发药者和受试者明确知道试验治疗。故这类试验的结果多带有一定的偏差性。

③开放试验是指试验的治疗分配对所有试验参与者均不保密，故其设计包含了较多的偏差，在评估其结果时应十分小心。

# 30、什么是紧急破盲表?破盲表应如何保存?在什么情况下允许破盲?

紧急破盲表是由申办者提供的一份包含有每位受试者试验治疗分配的密封文件，它与随机表一起起到减少试验中可能产生的偏差以使试验结果更为药品监督管理局以及决策者所接受的作用。除了有密封信封式盲表以外，现在较多使用的是可刮式的卡片式盲表。破盲表一式两份，一份由研究者保管，另一份保留在申办者处。在整个试验期间，除非有必须的医疗原因，研究者不可随意揭盲，而且在试验结束后申办者会要求将全部盲表收回。只有当受试者出现紧急情况，如发生严重不良事件时，研究者方可紧急揭盲以便了解受试者的试验用药情况，以保证对患者提供正确的医疗救治。一旦揭盲，该受试者应立即退出试验，同时研究者应立即将此情况通告监查员，并在CRF中的“受试者提前退出页”中详细记录破盲的相关资料，包括破盲时间、原因、试验治疗、救治情况等。

# 31、谁应负责试验的统计分析?

当试验全部结束后，监查员会将病例报告表的原始页(无碳复写的第一页)收回，随后，试验数据将由生物统计学家按照试验开始前制定的统计计划输入数据库并进行统计分析。所有服用了试验用药物的受试者均将被分析(意向治疗分析)。生物统计学家将提供正式的统计报告汇报统计结果并附全部数据表格。此份报告将被整合到最后的临床试验总结报告中。

# 32、谁应负责撰写试验总结报告?

试验总结报告为试验完成后的一份详尽的总结，包括试验方法与材料、结果的描述与评估、统计分析以及最终所获得的鉴定性的、合乎伦理道德标淮的统计学和临床评价报告。该报告应由研究者撰写，如为多中心试验，则应由主要研究者负责完成。如由申办者或申办者委托CRO撰写报告，其总结报告应由研究者审阅，并在定稿上签字并注明日期，以确保报告全部内容的真实性和准确性。

# 33、什么是稽查?稽查员的职责是什么?

稽查(Audit)是指由申办者进行的对有关试验执行情况以及试验文件的系统地、独立地检查，以确定所评估试验的相关活动是否已准确实施，试验数据是否按照试验方案、申办者标准操作程序、GCP以及现行管理规定进行了准确的记录、分析与报告。稽查员应由申办者指定的有资格的且独立于申办者药品临床研究队伍之外的人员来担任，以确保其所做评估的客观真实性。稽查过程在很大程度上是重复监查员的工作，其目的是最大限度地减少试验中产生错误的可能性，保证试验结果的可信性。

# 34、常见的稽查对象是谁?

通常稽查的对象可以是申办者的总部或分公司，合同研究组织或试验点。

# 35、什么是视察?

视察(Inspection)是指管理机构对与试验相关的保存于试验点、申办者或合同研究组织以及其他机构处的文件、设备、记录和其他资料进行官方审查的行为，目的是检查试验的执行和数据的产生、归档(记录)及报告是否符合试验方案、GCP和现行管理规范的要求。

在欧洲、美国、日本和其他一些国家是由管理当局执行视察。如果某一临床试验的资料将用于申请新药的上市许可，那么该试验被视察的可能性就很大。视察通常非常正式，视察内容广泛。在欧洲，进行视察的机构通常会事先通知研究者并提供一些可选择的日期。一旦确定了日期，视察便会如期进行。在视察过程中，视察员会与研究者就试验各个方面的问题进行讨论并尽可能多地检查试验中收集的数据以及试验文档是否已被严格管理。

在美国，FDA有可能不事先通知而对研究者进行视察。一旦发现了严重问题，FDA会发出警告信并要求研究者说明改正或预防措施。对于有不良记录的研究者，FDA有权禁止其继续参与今后的其他试验。由于视察在欧洲刚刚兴起，因此在跳GCP未被严格执行前，还无权对研究者实施制裁。但是，他们可以建议拒绝某个临床试验或其中一部分数据。因此，研究者在实施临床试验时应严格遵守GCP原则，以避免管理当局对其信誉丧失信心。

# 36、什么是SOP?

SOP为标准操作程序(Standard Operating Procedure)的英文缩写，是指统一执行一个特定职责的详细的书面指南。申办者必须备有详细描述如何执行临床试验的标准操作程序以供从事药品临床研究的人员遵循。标准操作程序必须不断根据GCP和其他法律法规要求及时更新。通常标准操作程序中对如何选择研究者、评估研究基地、进行监查访视和原始资料的核对等具体试验的执行步骤进行了规定、甚至有的标准操作程序还就监查员发现可疑问题时应如何处理做出明确规定。在稽查过程中，稽查员将检查标准操作程序是否更新以及申办者的药品研究人员是否严格依照标准操作程序进行操作。此外，许多研究中心还备有自己的标准操作程序，用以指导本基地的研究者实施试验。伦理委员会也有标准操作程序，规定了其成员的组成、审阅程序、归档要求等内容。

# 37、在临床试验中如何尊重受试者的隐私权?

为保护受试者隐私权，不应将参加临床试验的受试者的姓名填写在试验相关的文件中，特别是须向申办者提交的文件中，而只应用姓名缩写。当受试者的姓名或其他身份资料(如就诊医院)被记录在受试者入组表格以及知情同意书中时，应由研究者保存这些文件。一旦入组试验，受试者将被分配一个惟一的试验编号，这一编号将作为该受试者的代号被填写在所有与之相关的试验文件上，同时这一编号也决定了该受试者所接受的试验治疗分配。研究者有责任保护受试者的隐私权。因此，申办者将仅能收到带有受试者编号的试验文件。

# 38、在临床试验中如何保护受试者?

“赫尔辛基宣言”中阐明了参加临床试验受试者的权益。GCP是根据“赫尔辛基宣言”而制定的，国家法律也阐明伦理委员会须批准实施试验，而且在入组受试者前应获得知情同意书。在入组受试者前，应斟酌受试者可能得到的益处和危险。受试者在被无条件地告知试验及研究用药的详细情况后，应自愿做出是否参加试验的选择，无论其参加与否，其决定都不应当影响研究者对其今后的治疗。而且，在试验过程中，受试者可无条件地随时退出试验而不必提供任何原因。

# 39、如果不能找到合格的受试者应该怎么办?

入组难是临床试验中常见的问题。因此常有人说：“试验一开始，患者就消失”。但这并非事实，问题出在不能对合格的受试者人数做出适当的估计。因此，研究者应考虑试验方案中特定的入组/排除标准对入组的影响。一旦入组出现问题，应认真分析其原因。如果发现问题不是由于研究者缺乏积极性，也不是由于受试者参与了其他竞争性的试验，其原因多半是出在入组标准上。这时申办者应当考虑对试验方案进行修改，以增加符合试验要求的受试者人数。此外，还可用一些其他方式，如广告、海报等(必须事前获得伦理委员会批准)，帮助入组。同时还可考虑从其他医院或医生处推荐介绍病人。在其他医院建立卫星诊所是另外—个解决方法，但也需要伦理委员会事先批准。总而言之，在决定进行一项试验前根据入组/排除标准全面而仔细地估计实际的入组速度是解决这一问题的关键。

# 40、谁负责获得受试者知情同意书?

研究者通常应负责获得知情同意书。但实际上，在许多国家，护土或试验协调员常被主要研究者指定去负责获得知情同意书。这也符合GCP的要求。虽然“赫尔辛基宣言”中明确规定只有医生才能获得知情同意书，但并没有说明谁应当负责向受试者提供有关试验计划的详细资料。因此，先由研究护士或有资格的试验协调员向受试者解释患者须知，再由研究者获得知情同意书，同时确认受试者已被告知了所有信息就成为可被接受的程序。研究护土或试验协调员可以有更多的时间向受试者详细介绍患者须知的内容，而且受试者也许更容易向研究护土询问一些有关参加试验的棘手问题，如对饮酒及性生活的影响等，另一方面，试验协调员又对受试者的具体病情、参加试验的危险性以及可能的其他治疗等做出更准确的判断。因此，试验队伍应根据特定试验的要求确定一个最佳的方式获得知情同意书，当然这一方式应事先得到伦理委员会的批准以及申办者的同意。

# 41、可否在试验过程中更改知情同意书的内容?

有可能。当在试验过程中收集到试验用药品的新信息，而且这些信息有可能影响受试者是否继续参加试验的意愿时，应更新知情同意书和患者须知。请切记，在开始使用更新版本之前，必须获得伦理委员会的书面批准并在试验文档中备案。当更新的内容是有关新发现的药品的不良反应时会引起两个问题：第一是已入组的受试者可能会重新考虑是否继续参加试验。这时，伦理委员会应当根据新资料的性质，决定是否立即让受试者回访或等待下一次就诊时再向受试者告知新信息。为此，受试者应在入组前即被告知如果试验中出现新发现需要他重新考虑继续参加试验的可能性，这样可减少这种问题出现时的麻烦。第二是在旧的版本已过时不能用于入组受试者，而新的版本又未获得伦理委员会批准时。患者的入组会有暂时的停顿。此时，应督促伦理委员会尽快审阅批准新版内容。

# 42、如何对试验用药品计数?

GCP要求详细记录试验用药品从生产至被受试者服用或至最终被销毁的全过程。申办者和研究者(或被指定负责发药的药师)应将试验用药品在试验中的使用情况备案。包括药品计数记录的试验备案文件如下：

①申办者提供

* ·药品按照GMP标准生产的证书；
* ·试验用药品包装、标签、批号以及有效期或再药检日期的详细资料；
* ·哪些药品在何时被发放至哪位研究者处；
* ·储存条件以及运输记录；
* ·核查全部用过以及剩余药品数量的记录；
* ·剩余药品的销毁记录。

②研究者(负责药师)提供

* ·何时从申办者处收到了哪些药品；
* ·按照正确的储存条件保存药品的文件；
* ·发药记录：何时向哪位受试者发放了哪个试验编号的药品；
* ·受试者返还药品的数量和编号；
* ·试验用药品返还申办者的记录：时间、方式、数量、内容；
* ·有关丢失或未收回药品的详细记录；
* ·在试验点改变包装或重新包装的记录；
* ·剩余药品的销毁记录。

# 43、为什么回收使用过的试验用药品包装非常重要?

使用过的药品包装，无论是空的、部分使用或全部未用的，作为核查药品曾经被发放和受试者依从性的证据，必须在试验结束后全部回收。新法规甚至要求必须保存所有未使用的剩余药品直至完成试验总结报告，以便管理当局对试验用药品计数进行核对。如果为长期试验，管理当局会接受稽查后的有关药品返还情况的报告并允许在试验总结报告完成前销毁药品。无论何种情况，均要求研究者回收每位受试者用完及未用完的药品包装。

# 44、研究者从何处可以获得有关试验用药品的信息?

申办者应向每位研究者提供l份有关试验用药品最新研发进展的研究者手册(Investigator Brochure，IB)，其中包括了试验用药品在动物(临床前)以及在人类应用的全部最新资料，同时还提供了所有在其他试验中已发现的试验用药品可能出现的不良反应的类型和发生频率。这些资料可以帮助研究者分析在自己的试验中出现的不良事件与试验用药品的关系，以及不良事件是否为未预知的。研究者手册应根据试验用药品的研发而不断更新，并及时将新的版本提供给研究者以便其随时了解药品的最新信息。研究者手册应保存于试验文档中。

# 45、试验方案的目的是什么?

试验方案详细描述了应如何实施一项临床试验。它定义了应入组何种受试者(入组/排除标准)，试验目的、试验用药品的服用方法、何时进行何种统计分析以及当发生不良事件时如何处理等内容。试验方案为一份应为所有研究者掌握的试验文件。并应定期与监查员进行讨论以保证严格执行。在多中心试验中，所有中心应遵循相同的试验方案，以确保各个中心所获得的试验数据具有可比性。研究者应在试验方案的定稿上签字并注明日期，表明研究者同意试验方案的内容并将按照要求实施临床试验。

# 46、为什么严格遵守试验方案非常重要?

试验中违背试验方案的要求会引起许多问题：管理当局进行视查时会以违背试验方案发生的情况来衡量试验以及研究基地质量的现状；违背伦理委员会批准过的试验方案即违背了伦理委员会(有时是管理当局)的批准；不是按照入组/排除标准入组的受试者在出现损害时可能得不到申办者提供的赔偿；不按照试验方案入组受试者可能增加试验结果的偏差而使试验不能达到顶期的目的；试验不能提供有效数据或结果；申办者有时会对违背试验方案的研究者采取经济处罚，如拒付未按要求入组的受试者数的试验经费等。

# 47、试验方案可以更改吗?

试验过程中最好不要更改试验方案，但在某些情况下，如更改入组/排除标准以加快入组速度；调整药物剂量以提高疗效并降低不良事件发生率，可以更改试验方案。在没有与申办者协商前，研究者不得擅自更改试验方案。正规的试验方案增补程序如下：

* ·试验方案增补的内容必须得到所有试验参与方的同意；
* ·应由研究者和申办者共同签署并备案；
* ·除非是非常小的管理方面的改动(如监查员姓名或地址的改变)，增补的内容在实施前应首先获得伦理委员会的批准；
* ·在获得伦理委员会批准后方可按照增补的内容实施试验，其开始执行的日期应当在试验文档中备案。

此外，所有协调研究者和其他试验相关人员均应被告知增补内容并严格执行。

# 48、试验方案应备案在何处，谁应有备份?

试验方案被保存在何处并不重要，只要安全保管并方便所有研究人员使用即可。因为它属于保密文件，故最好不要将其遗忘在办公室或病房。通常它应与其他试验文件一起存放在一个上锁的文件柜中。如果只有一份试验方案，应保证不要被拿走，即应控制文件的取放。

# 49、如何处理旧版试验方案?

过去研究者可将旧版的试验方案销毁。但现在新的法规强调应保存旧版的试验文件，并在其上注明过期。或者使用不同颜色的封面以区分旧版和新版，并将过期文件另处放置，以防混淆。

# 50、协调研究者应在CRF上核对哪些内容?

为减少监查员和试验协调员在监查随访中对CRF的更正时间，协调研究者应定期对CRF进行简单的核对。申办者会对错误率低的试验点产生良好的印象。其核对内容如下： ·检查每页CRF，确保填写完整，与研究者一起核对空缺或字迹不清处；

* ·检查每处改动是否符合GCP要求；
* ·检查每页记录受试者身份代码和随访日期的标头处有无落项；
* ·检查所有不良反应是否被完整记录。如发生严重不良反应，还应检查严重不良反应表格是否完成；
* ·检查所有合并用药的情况是否被详细记录，包括商品名、通用名、剂量、用法和服用开始/结束日期；
* ·检查所有原始记录(实验室检查结果、ECG等)是否均与CRF一起正确保存。

# 51、什么是原始资料?

指与试验相关的原始数据被第一次记录的文件，它可以是CRF(这种直接记录的方法须在试验方案中注明)、试验专用的病例本、患者病例、输入计算机的数据、实验室报告、检查仪器自动打印的图表等等，甚至是记录有试验数据的一个小纸片都应称做原始资料。重要的是应妥善保管所有原始资料以便对CRF上的数据进行原始资料的核对。

# 52、什么是原始资料的核对(Source Data Verification，SDV)?

是将原始资料与记录在受试者CRF中的资料进行核查的一个程序。其目的是提高试验数据记录的准确性并保证试验资料最大限度的可信性。通常由监查员在每次监查访视中进行SDV。GCP要求负责SDV的人员应可同时接触到原始资料和CRF。监查员通常在监察访视前向研究者索要原始资料并准备充足的时间进行SDV。如果患者的情况比较复杂，监查员通常需要试验协调员协助进行SDV，因为试验协调员对患者的病情以及原始文件的记录情况更为了解，可以提高SDV的质量和效率。SDV一般包括以下内容：

* ·受试者出生年月、体重、身高以及一般背景资料；
* ·在患者病例中所记录的参加试验的证据；
* ·患者签署知情同意书的证据；
* ·是否符合入组/排除标准；
* ·既柱病史；
* ·合并用药和伴随疾病的记录；
* ·与试验相关的诊断；
* ·就诊日期和随访日期的核对；
* ·试验检查，特别是有关疗效和安全性评估的检查结果；
* ·不良事件的详细记录；
* ·实验室检查结果；
* ·自动打印的检查，化验报告；
* ·数据改动方法的正确性。

所有严格按照GCP要求实施的试验必须进行SDV。有时须对各个中心的每位受试者进行SDV。因此任何研究者均不能对SDV存有侥幸心理。

# 53、试验文件应在何处保管?

对试验相关文件的保管没有明文规定。但ICH GCP规定了最低限度的归档文件——基本文件。有关试验文件的保管，有以下几个原则：

* ·试验方案及其他相关文件为保密文件，应控制可能接触到这类文件的人员；
* ·应保证所有试验相关人员在需要时能及时获得试验的相关文件；
* ·试验点应有试验专用的文档夹和适当的保存地点；
* ·认真保管文件，不可随处乱放；
* ·当对如何保管以及存放时间有疑问时时咨询监查员；
* ·保存全部原始资料；
* ·切记患者身份表和知情同意书只在研究者处保管，不可丢失；
* ·应标明并保存参加试验的患者的病历，当文件被转至其他地方保管时注明应与谁联系；
* ·尽量保证患者的病历和其他原始资料不丢失或不被提前销毁。

# 54、试验相关资料应保存多长时间?

除非申办者允许，研究者不能销毁任何与试验相关的文件。许多申办者要求保存与试验相关文件至少15年，以备随时接受管理当局视察，或数年后申办者再回来重新参阅试验结果。但长期保管试验资料，特别是长期、复杂的试验，对研究者来说是个难题。申办者通常非常乐意对归档给予帮助。这时，申办者可以向研究者提供一个储藏盒，并当着研究者的面密封好。除非有研究者在场，这个储藏盒不能启封。中国GCP要求研究者保存试验资料至试验结束后5年，申办者保存试验资料至药品上市后5年。

# 55、什么是协调研究者?

协调研究者是临床试验研究队伍的成员，他被主要研究者指定执行与试验相关的一些特定职责，如获得受试者知情同意书、进行治疗评估、填写病例报告表或代表主要研究者做决定等。他们应提供最新的个人简历，并在试验人员表格上登记。协调研究者应熟悉试验用药品、试验方案和试验步骤。主要研究者、协调研究者和试验协调员应定期召开会议以保证所有试验步骤顺利而准确地执行。

# 56、CRO是什么组织?

是合同研究组织(Contract Research Organization，CRO)的简称。定义为由申办者签约授权的可行使与一个或多个申办者试验有关的职责及功能的个人或组织〔商业机构、学术机构等〕。

# 57、CRO的责任是什么?

当申办者没有足够的人力资源来实施一项临床试验时，可以委托一个CRO来组织并实施试验。CRO可以是一个小型、中型或大型的公司，多数为私营企业。大型的CRO通常有数百名员工来承担所有与试验相关的活动，如撰写试验方案、选择研究者、试验监查、准备试验文件、数据处理、结果分析和准备试验总结报告。一些跨国CRO能够组织多国参与的国际临床试验。当由CRO代表客户实施临床试验时，试验协调员通常直接和CRO联络。有时申办者的代表会和CRO的监查员一起进行试验点的访视，以确保CRO按照要求正确地执行其职责。

# 58、谁是申办者?

申办者为负责启动、管理或资助临床试验的个体、公司、研究机构或组织。

# 59、申办者的职责有哪些?

在临床试验中，申办者的职责包括：

* ·负责设计试验的全过程，包括提供试验方案、病例报告表，选择数据管理和统计分析方法，撰写中期报告和总结报告；
* ·聘请有资格的医学专家作顾问，指导解答与试验相关的医疗、医学问题；
* ·当申办者自身人力资源不足时，应负责委托CRO承担全部或部分与试验相关的职责； ·负责试验管理、资料处理和记录保存；
* ·负责监控和保证试验质量；
* ·负责选择试验研究者；
* ·在试验开始前建立及划分所有与试验相关的职责和职能；
* ·当试验中出现与试验用药品相关的医疗损害时，承担对受试者以及研究者的补偿； ·支付试验费用；
* ·在试验开始前获得管理当局对临床试验的批准文件；
* ·协助研究者获得伦理委员会对试验的批准文件；
* ·向研究者提供有关试验用药品的详细资料及最新版本的研究者手册；
* ·负责试验用药品的制造、包装、标签和编号；
* ·负责试验中对试验用药品的管理，如运输、计数、回收和销毁等，并保存全部相关记录；
* ·对试验用药品的安全性进行评估并负责报告不良事件和严重不良事件的发生情况； ·指定合格的监查员对试验进行定期监查访视，以保证受试者的权益得到保障，试验数据真实、准确，试验的实施符合GCP、试验方案和现行管理条例；
* ·负责指定独立的稽查员对试验进行稽查以保证试验按照GCP、试验方案和现行管理条例执行；
* ·当出现管理方面的问题，如发现研究者或协调研究者违背试验方案时，申办者应负责终止该试验点的试验；
* ·当试验需提前结束或暂停时，申办者应立即通知研究者和伦理委员会并向其解释原因； ·负责在试验结束后向管理当局提交试验总结报告；
* ·负责多中心临床试验的组织协调工作，各个试验点数据的一致性、可比性。

# 60、什么是监查员?

监查员是申办者与研究者之间的主要联系人，是由申办者指定的有适当医学、药学或相关专业背景，并经过必要训练，熟悉药品临床试验管理规范和有关法律法规，熟悉试验用药品临床前和临床方面信息以及临床试验方案和相关文件的人员。

# 61、监查员的职责是什么?

在临床试验中，监查员应对试验中心进行定期访视，以保护受试者的权益，保证试验按照GCP、试验方案和现行管理规定正确执行，其职责包括：

* ·在试验开始前确认试验点已具备实施试验的条件，如人员配备和培训、设备齐全、病源充足、研究者熟悉试验用药品、试验方案和相关文件；
* ·在试验过程中定期访视试验点，以确认获得所有受试者的知情同意书、了解入组现状及试验进展情况、确认数据记录和报告完整准确等；
* ·确认病例报告表填写完整、真实、准确，错误的更正符合GCP要求以及试验是否按照试验方案的要求执行；
* ·确认所有不良反应和严重不良事件均记录在案，且报告符合规定；
* ·核实试验用药品是否按照规定供应、贮存、分发及回收并详细、准确地备案。协助研究者进行必要的通知和申请，向申办者报告试验数据和结果；
* ·在试验结束后负责回收全部试验用药品。

# 62、谁是主要研究者?

是指全面负责一项临床试验的质量及受试者安全和权益的人。在多中心试验中，每个试验点都有一位研究者负责该3中心试验的执行，这时，申办者将根据专业特长、资格、能力或是否参与制定试验方案等情况指定其中一位研究者对试验总负责，以协调各个中心之间的工作。通常，主要研究者应在所有CRF上签字并注明日期以确保资料真实、完整、正确。但多数情况下，主要研究者会指定他的合作者执行某些具体工作。但他对试验总负责的职能不可转交他人代为完成。

# 63、协调研究者的角色是什么?

协调研究者通常为临床试验的具体实施者。因此，通常由监查员与协调研究者共同为一项临床试验的质量把关。

# 64、试验协调员的角色是什么?

根据试验协调员的资格和能力，他可以代表主要研究者完成许多具体试验工作，如： ·可作为GCP“官员”，检查试验中心的工作是否符合GCP要求；

* ·确保试验按照标准操作程序执行；
* ·随时指出试验过程中出现的违背GCP及标准操作程序的步骤；
* ·保管试验人员登记表并确保所有与试验相关人员的简历均有备案；
* ·保证试验文件被妥善保管和归档；
* ·确保原始资料既不丢失亦不提前销毁；
* ·负责受试者的随访预约；
* ·协调各试验相关人员的工作；
* ·负责联络监查员或申办者；
* ·确保试验用药品和试验设备的供应；
* ·保证在监查员进行访视时提供原始资料；
* ·向受试者介绍患者须知的内容并进行讨论；
* ·可负责体检或抽血等工作；
* ·负责与受试者的联络工作。

# 65、试验协调员将如何为监查员的访视做准备?

为使监查员的访视更有效率，试验协调员可在访视前做一些简单的准备工作：

* ·准备好所有试验文件和往来通信记录；
* ·检查全部应完成的CRF是否填写完整、字迹清晰、改正方法符合要求；在有疑问的病例报告页上做标记；
* ·确保获得了所有受试者的知情同意书并备案；
* ·准备好所有入组患者的病例以便进行SDV；
* ·检查并准备好所有受试者退回的试验用药品包装和剩余药品以供核对，澄清药品包装和剩余药品未被退回的原因；
* ·确认未用的试验用药品总量以便在适当的时间要求药品再供应。准备好盲表以供检查； ·检查是否报告了所有不良事件且备案，并与监查员讨论新发生的不良事件；
* ·估计近期的入组速度，监查员非常关心近期内可能会有多少受试者入组试验；
* ·把监查员访视的日期通知其他试验相关人员(研究者、药师和实验室)，并明确他们是否有时间接待监查员；
* ·为监查员的访视提供适当的地点，以便进行原始资料的核对等工作。

# 66、什么是研究人员登记表?

研究人员登记表是一份试验中心全体参与试验人员的名录，其中还同时注明了他们每个人在试验中的角色以及参与试验的起止日期。除主要研究者、协调研究者以及负责获得知情同意书、进行评估和填写CRF的人员需要提交个人简历备案外，其他试验参与人员的资格情况须在本登记表上注明。本表应随时根据人员的变动而更新，它是了解在试验中何人何时做何工作的记录。监查员在监查访视中会检查本表的完成和更新情况。

# 67、一份合格的研究者简历应包括哪些内容?

—份合格的简历应清楚地表明一个研究者有足够的资格和经验履行一项临床试验要求他的职能。一份研究者的简历至少应包括以下内容：

* ·姓名；
* ·正式资历(何时获得何种学历)；
* ·专业协会；
* ·工作经历(包括现任职务)；
* ·所发表的与试验领域相关的重要文章；
* ·曾参加过的正规GCP培训。

研究者应在简历上签字并注明日期。签字表明研究者认可其内容，日期表明此份简历为最新简历。

# 68、如何判断一个中心是否适合开展临床试验?

应根据以下四个因素来判定一个中心是否适合进行某项临床试验：

* ·该中心的研究者及其研究队伍是否有资格和经验实施试验；
* ·是否有足够的设备和仪器供试验使用；
* ·研究者是否有充足的时间按期完成试验；
* ·是否有足够的病源按时完成入组

—个试验的申办者须要研究者有效地完成试验。好的研究单位由于常常同时担负多个临床试验，因此申办者和研究者有责任保证按照预计的速度入组受试者而且不与其他试验竞争病源。优秀的试验点通常由一组有经验的人员(如试验协调员)负责在不同的试验中联络受试者和申办者。这些试验点有自己随时更新的标准操作程序。这些训练有素的研究队伍能够熟练掌握GCP的要求，不但能确保有足够的时间按照严格的伦理和科学标准有效地完成试验，而且可以保证试验数据记录完备、可信并可与原始资料核对而准确无误。总之，由于临床试验越来越趋于复杂，因此对试验越来越需要严格的专业管理。对于不符合GCP要求的试验点不能用于实施临床试验。

# 69、什么是多中心研究?

多中心试验是由多个研究者按照同一个试验方案在不同试验点和单位同时进行的临床试验。此类试验都会由申办者指定一位主要研究者总负责，以协调各中心之间的工作。因此每个中心必须严格遵守试验方案的要求，以保证数据的一致性和可比性。只有在一个试验中心不能在预计的时间内完成受试者入组时才会进行多中心试验。大型的多中心试验由于研究者人数众多，必然增加了结果出现偏差的可能性。因此，召开全体研究者大会统一受试者入组和评估方法对于减少偏差的产生至关重要。由于每个中心的入组速度不同，为避免因有的中心入组患者太多而引起的偏差，每个中心应保证按所分配的受试者人数入组。

# 70、人体临床试验通常分为几期?

根据新药研发的时间顺序，传统上将涉及人类受试者的试验分为4期：

**Ⅰ期：**首次用于人体受试者的临床试验，将新药试用于少数健康受试者。受试者均经过严格挑选，避免入组任何正在患病或正在服用禁止合并服用的药物的受试者。本期试验的主要目的是确定新药的人体药代动力学、药效学和毒理学资料。

**Ⅱ期：**首次用于患有新药治疗适应症的受试者的临床试验。本期仅可根据试验方案中的入组/排除标准进行严格筛选，入组少数患者，其目的是确立合适的治疗剂量，确定量效关系，评估危险-利益比率，探询新药配伍并为下一步试验建立方法学依据。同时会在本期试验结束时评估新药的商业潜质。

Ⅲ期：大型临床试验用以评价新药的疗效和安全性。本期试验的主要目的是获得足够的证据以向管理当局申请新药上市许可的批准。对特殊患者群(如老年患者)的研究试验也在这一期进行。

**Ⅳ期：**在新药获准上市后进行的进一步临床试验。包括与竞争产品的对比试验和上市后的监测试验。本期通常为对新药的疗效和安全性进行再评价的大规模(从数百个研究者处入组数千名受试者)的临床试验。这有助于发现罕见的药物不良反应以及提供新药在实际临床应用中的资料。有时，扩大新药适应症的临床试验也被称做Ⅳ期临床试验，但有些公司称之为Ⅲ期临床试验。

# 71、每期临床试验中包括什么类型的试验?

临床试验的分期与新药研发的时间顺序相关联。在应用于人类的新药研发过程中主要有四类研究，分别为人类药理学、治疗探究、治疗确认和治疗应用研究。每种类型所进行的试验与研究阶段有关。Ⅰ期临床中，应用人类药理学研究评估人类受试者第一次使用新药的毒理、药代动力学和药效学。Ⅱ期临床中，应用治疗探究试验评估量效关系和危险利益比率，这可用于评价试验设计、终点和疗效评估方法并可为小范围患者群中应用新药提供疗效和安全性方面的基本资料。Ⅲ期临床中，将在治疗确认试验中大量入组患者以评估新药的临床疗效和安全性，以向管理当局提供足够的证据证明新药安全有效。治疗应用研究主要在Ⅳ期试验中使用，包括与其他产品的比较试验、大规模上市后的调查试验以及目的在于进一步向医生提供新药信息的临床试验。这四类研究可以在各期临床试验中交叉应用。例如，当申办者在新药上市后想进一步研究能否在肝功能不全的患者身上应用时，将应用人类药理学研究评价新药对肝功能损害患者的药代动力学和药效学。

# 72、各期试验应由哪些人员来主持?

Ⅰ期临床试验由临床药理学家主持，Ⅱ—Ⅳ期临床试验通常由临床医生主持。

# 73、什么是随机?

在对照试验中如果试验用药品被交替地分配给受试者，研究者很可能会猜到治疗结果并因此导致试验结果的偏差。通过对试验治疗的随机分配可避免研究者预知试验治疗的结果。最简单的制造随机程序的办法就是用计算机产生一个序列随机编码。在大型试验中，偶尔会发生连续几个受试者被分配了相同试验治疗的情况。这时，如果试验提前结束，就会导致每个治疗组患者数目的不均衡。为了避免这种情况的发生，应进行分段(block)随机，即每个随机段每个治疗组中包括相同的受试者人数(如以6分段随机时，每6个人中一定有3个在治疗组，有3个在对照组)。这样可以确保当试验在任何时间提前终止时，每组受试者接受治疗的人数基本相同(实际上，当试验结束时如果入组了6的倍数个的受试者，两组的人数一定相同)。因此在多中心试验中，为了保证每个中心内和各个中心之间的组间均衡性，每个中心均应被分配至少一个随机段的随机码。

# 74、什么是平行组试验?

平行组试验是指每个受试者仅被分配接受一种试验治疗的试验设计。例如：在包括两个治疗组A和B的试验中，每个受试者要么接受治疗A要么接受治疗B。

# 75、什么是交叉试验设计?

在比较两种治疗A和B的交叉试验中，每个受试者都会随机地被分配先接受A或B治疗，在规定的一段间隔后，再接受相同治疗期的另一种治疗。虽然这种交叉设计比平行组设计节约了一半数量的受试者，但却存在一些问题。首先，治疗期延长了一倍；其次，这种设计仅能用于一段时间内相对稳定的适应症。在每种治疗开始时受试者的临床状况应基本相同(如果患者A和B的临床状况存在差异就有问题)；第三，第一阶段的治疗作用有可能影响到第二阶段的治疗，造成了对结果评估的困难。

# 76、什么是双盲双模拟技术?

在双盲试验中，如果两种试验用药品的外观(颜色、形状、大小或剂型)不同，应使用模拟药物，即与两种试验用药品外观相同的安慰剂来保证双盲设计。两药为甲、乙，一组受试者服真甲、假乙，另一组反之。这样，每个受试者会同时服用一个有效试验用药品和一个外观与对照药相同的安慰剂。即每人服用两种试验药物，但其中只有—个为有活性成分的试验药物，另一个为对照治疗的安慰剂。但无论研究者、受试者和数据分析者均对试验治疗保持未知。

# 77、什么是导入期和清洗期?

导入期是指在开始试验药物治疗前，受试考不服用试验用药品，或者服用安慰剂的一段时间。设计导入期的目的是：

* ·使机体清除可能影响试验结果的既往治疗用药。如果患者在入组前服用了与试验用药品相似的药物，为保证不影响对试验结果的评估，应设计一段时间的导入期使既往用药排出体外。
* ·可用来确定患者的入组资格。一些检查(如为确诊原发性高血压须间隔一定时间多次测量血压，又如检查患者可否按时服药以确保试验开始后良好的依从性)须要一定的时间才能得出结果用以确定患者是否符合入组标准。
* ·给予对患者进行基线检查所须的时间。例如计数导入期内心绞痛或哮喘的发作次数以便与试验治疗开始后的发作次数相比较。

导入期和清洗期经常被混淆。清洗期是指在交叉设计的试验中，在第一阶段治疗与第二阶段治疗中间一段不服用试验用药品，或者服用安慰剂的时期。清洗期可使患者在服用第二阶段的试验治疗开始前使机体排除第一阶段服用的试验用药品产生的影响。换言之，导入期是为了清洗试验前可能服用的其他药物，清洗期是为了清洗前后两试验阶段间的药物。

# 78、什么叫急救药品(Rescue medication)?

在某些情况下，有必要在试验中向每位受试者提供额外的标准用药，以备在试验用药疗效不足时用来缓解受试者症状，这就叫做急救药品。下面是一个急救药品的例子：

在安慰剂导入期，向心绞痛患者提供GTN喷雾剂以备在患者发生心绞痛时用于缓解症状。这时将患者急救用药的情况记录在患者日记中。

# 79、为什么要检查受试者的依从性?

在总结试验结果时，确保受试者严格按照试验方案服用试验用药品至关重要。这可以保证所有试验发现均由试验用药品所致。非常明显，如果受试者未能按照要求服药，就不能说试验用药品产生了某一疗效。为此，管理当局通常会严格检查受试者的服药依从性。

对于未上市产品的临床试验，应确保试验用药品仅用于试验受试者。管理当局会要求研究者保存完整的药品计数记录来追踪所有药品的使用情况。

# 80、如何检查受试者的依从性?

发给受试者的药品包装盒在试验结束后会由受试者返还给研究者。应向受试者强调返还所有药品包装，包括已用完和剩余药品的包装。这可利于研究者统计患者服用药品的实际情况。如试验用药品为片剂或胶囊，应采用铝箔或星期( )包装，这样当包装被返还研究者时，用完和剩余及漏服或丢失的药品以及日期即可清楚地显示出来。如果片剂药品被装入瓶中，在药品被返还后要进行计数以确定有多少剩余药品，并由此计算出有多少药品被患者服用。如果为液体药品，应事先知道瓶中有多少药品。在治疗结束后，测量剩余药品的体积并以此得出被患者使用的量。有时衡量患者的依从性会有一定的困难，如：当药品被装在玻璃小瓶中，这时可以通过比较治疗前后容器的重量来衡量依从性。

另外一个衡量患者依从性的方法是检测受试者血样中试验用药品的水平。这可以确保受试者服用了试验用药品并得知其在血液中是否达到治疗水平。

至于更为精确的测量依从性的方法(特别在单剂量试验中)，可在试验用药品中加入少量的无作用染料，在每次随访时取患者尿样。由于染料是被原型排出并使尿液在紫外光下呈现荧光，可以用这个简单快捷的方法检查尿液中是否存在染料。当然，这种方法只能检查患者近期的服药情况而不能确定患者一贯的依从性。

还可以在药瓶盖中装上一个微缩条(microchip)，用来记录每次瓶盖被打开的日期和时间。虽然这个方法准确记录了患者打开药瓶的时间和日期，但并不能确定患者一定服用了试验用药品。

仔细向受试者询问服药情况是另一种有效的检查依从性的方法。

当然，没有一种检查依从性的方法是完善的。通常同时使用多个方法来确定受试者在试验中的依从性。

# 81、在临床试验中是否允许受试者服用伴随用药?

**伴随用药**是指在临床试验中被受试者与试验用药品同时服用的药物。所有试验中伴随用药的情况(性质、剂量、病因、起止日期)均须详细记录。服用伴随用药的原则是在试验中使用的伴随用药不能影响对试验用药品的评估。例如在评价一个新的非甾体类抗炎药治疗疼痛的试验中患者不能同时服用阿司匹林。

在不影响试验用药品的前提下服用伴随用药是允许的。在试验方案中应明确规定哪些药品可以同时服用，哪些药品不能同时服用。有时，不影响试验用药品的药物也被列入禁用的范围，研究者可以对此提出置疑。可一旦试验方案定稿，即使研究者认为某些要求并不恰当，也必须严格遵守。

有关伴随用药的一个大问题是当患者服用了非处方药而没有及时向研究者报告。另外，非药物治疗同样会影响试验结果。例如：一些患者接受了物理或针灸治疗而另一些患者没有，于是，不同患者对试验用药品的反应会因伴随治疗的不同得出不同的结果。

在健康受试者参加的试验中(如Ⅰ期临床试验)，应统一受试者的食品和饮料标准，因为饮食有可能影响试验用药品的吸收。

管理当局会要求检查试验中受试者服用的伴随用药的名录，并将其与受试者的病历和其他原始资料相核对，以确定所有有关试验用药品疗效的结论与患者服用的伴随用药无关。

# 82、如何将试验用药品发给受试者?

外国管理当局在最近对临床试验的视察中发现部分试验用药品的发放存在问题，例如由研究护士或试验协调员向受试者发放药品就存在问题。

通常在临床试验中应由药房保管试验用药品。对于具备发药设施的医院这样做比较方便。应当指定一个药师来负责试验用药品的发放和保管所有当地法律和GCP要求的有关试验用药品的记录。尤其应当注意试验用药品多半为未上市产品，服用必须有研究者处方。当由研究者负责发放试验用药品时，应确保药品的贮存符合要求安全可靠。什么时间向谁发放了多少药品应被精确记录，这也就是药品计数。

# 83、如何入组受试者?

试验方案应严格定义什么样的受试者可以入组(入组标准)，什么样的受试者不能入组(排除标准)。在选择患者时应严格检查入组/排除标准是否符合。如果入组了不合格的受试者，不但蒙骗了伦理委员会，而且一旦受试者出现了与药物相关的不良反应也会因此得不到申办者的赔偿。此外，当用此试验结果向管理当局申请新药上市许可时，会因违背试验方案入组了不合格的受试者而使申请遭到拒绝。

入组受试者的方法很多。在健康受试者的试验中(Ⅰ期试验)，研究者可以在当地报纸或刊物上登载广告招募。在美国，已开始有人在因特网上做广告招募受试者。还可以考虑电台或电视广告。大部分机构会定期进行健康志愿者体检以保持一份可随时使用的志愿者名单。 保存一份患者诊断目录(Diagnostic Index，DI)是用于筛查受试者参加某项试验资格的另一个有效方法。DI是一个简单记录有患者姓名和特点的文档或计算机系统，通过输入符合入组条件的一些关键词，在此系统中搜索可用于筛选的患者。虽然使用DI省时方便，但对于进行常规试验的研究者来讲并不是一个有效的方法。

其他一些可用于入组受试者的方法还有：

* ·在门诊或手术室张贴布告；
* ·根据性别/年龄登记表，向可能的受试者直接发邮件；
* ·对所有就诊患者进行普遍筛选(例如在一项高血压试验中，测量所有≥40岁的患者血压)；
* ·在门诊等待合格受试者前来就诊(如已感染患者)；
* ·建立专科、专病门诊(如哮喘门诊)。

GCP要求所有用于招募受试者的方法在开始实施前均应获得伦理委员会的批准，而且应得到伦理委员会对广告和布告定稿的书面批准。

试验入组受试者的方法各不相同。有时在试验开始前即可确定全部受试者，有时须随着试验的进展逐渐入组受试者。对于后一种情况，研究中心能否准确预测受试者人数至关重要。如果入组工作被延误致使申办者不能在规定的时间内完成受试者入组计划，会给下一步试验的实施造成很大困难。入组的延误会推迟整个新药研发过程，并最终导致新药上市时间的延迟。

# 84、为什么有时会出现受试者入组因难?

导数入组困难的原因有很多，可分为：试验本身的问题、研究中心的问题和一些不可预见的原因三类。下表中列举了一些常见的原因：

试验自身问题

试验方案不实用 研究中问题 研究者没有足够时间 不可预见原因 医院管理系统发生变化

其他试验人员对试验无兴趣，改换工作试验启动延误，如伦理委员会批

试验方案与常规操作不符

或不能承担额外工作 准延迟、试验用药品未按时运到

人员的变动或不足妨碍了入组工

患者入组标准过于严格 试验设施和仪器不完备或丢失受试者

作的顺利进行

患者因服用禁用的伴随用药而由于普遍缺少人力资源而在最后一分钟电视/刊物对试验点、研究者、申

被剔除出试验

由于对试验性质或评估无兴趣

同一个中心同时进行另一个竞争性试验

导致受试者不愿参加试验

试验期过长 受试者不适合在该中心就诊 —— —— 取消部分床位 办者或临床试验的报道

错误地估计了受试者数量或在选定的试

适应症极为少见

验点找不到需要的患者类型 ——

# 85、受试者是否可自愿退出试验?

根据“赫尔辛基宣言”的宗旨，受试者可以根据自己的意愿随时退出试验而不必有任何原因。但是，由于退出的原因有可能影响对试验用药品疗效和安全性的评估，因此最好劝说受试者能进行末次评估．以明确退出的原因并将其记录在病例报告表中。

# 86、研究者是否可终止某一受试者参加试验?

当研究者认为继续参加试验对患者无益时，可终止某一受试者的试验治疗。实际上，有些受试者不能按期随访，不能按照要求服药，接受试验治疗依从性差。当研究者终止某位患者继续参加试验时应将原因详细记录在病例报告表中。

试验方案中应说明如何随访被终止试验或自愿退出试验的受试者的步骤。

# 87、什么是研究者通报?

研究者通报是指申办者针对特定的严重不良事件而向研究者告知的方式，主要涉及的是所有“未预期的”(unexpected)且怀疑与试验用药品有关的(suspected)严重不良事件，或者是可能对病人造成明显危害的事件。“未预期的”是指不良事件在研究者手册中未阐述或与其不一致。研究者通报程序是基于ICH GCP原则而制定的。必要时，研究者应告知伦理委员会。

# 88、如何储存试验用药品?

试验用药品最好储存在药房并应由专门指定的药师进行发放。当试验用药品由研究者直接发放时，应将其储存在安全上锁的地方。药品的储存条件—定要符合要求，即保证适当的温度、湿度等。应由申办者向研究者提供有关药品储存条件的资料。应限制可接触到试验用药品的人员人数。在发药前研究者应给每位受试者处方。

所有从申办者处收到的材料均应详细记录，这是药品计数的一部分——一个重要的GCP要求。还应详细记录药品发放给每位受试者的情况(哪种包装、什么时间、发给谁)。应指导受试者在每次随访时返还所有空盒和剩余药品，用以评估受试者的依从性。

当试验用药品必须储存在冰箱或低温条件下时，应常规进行温度测定并记录结果。这可以向申办者和管理当局证明药品保存良好。

# 89、什么是中心实验室?

在多中心试验中，为避免因使用不同的实验室中不同的仪器以及检测人员的不同而造成的各个实验室结果的差异，将所有试验点采集的血样或尿样统一送至一个实验室进行处理分折和报告，此实验室即为中心实验室。

# 90、试验中如何采集血样?

实验室检测常为未上市药品临床试验中的安全性评估的一部分，血样用于临床生化和血液学检验，有时还可用于测定试验用药品浓度。除安全性评估外，实验室检查还可评价疗效(如糖尿病试验中的血糖水平)。

可用多种方法采集血样。通常使用注射器或真空管。承接大项目的实验室多用真空管。一般应向研究者提供一个采血包，包括一个包装盒、一组标签、一个针头、一个注射器盒及一些采血管。每个采血管均已被抽真空并用橡皮塞密封，其上均贴有标签，采血后放入包装盒直接运至实验室。有时在运输前应先将血样离心分离。

血样的质量至关重要。试验协调员有责任保证血样的采集和运输符合要求。有关血样的常见问题如下：

* ·采样设备不合要求；
* ·采样时间不正确或不符合空腹要求；
* ·血样被放置在过热的温度下或运输时间延迟；
* ·采血管标签错误或没有标签；
* ·血样或文件未标记时间或受试者的唯一编码；
* ·血样的采集量不正确(过少或过多)。

# 91、对中心实验室有关资料有哪些要求?

在使用中心实验室对样本进行分析的试验中，不要求研究者从实验室获得专用资料。但是，研究者仍须审阅实验室数据并对显著异常的结果给予评估。

如果使用当地的实验室，申办者会要求研究者获得实验室测得的正常值以及该实验室接受定期质控的证据，还可能需要得到分析方法的有关资料。由于不同试验点的实验室可能用不同的方法检测相似的标本，因此，当数据来自不同的试验点时，就应确保每个试验点使用类似的方法进行检测。

试验协调员可以协助实验室搜集GCP要求的基本实验室文件。

# 92、实验室样品应储存在何处?

试验方案中应明确指出在实验室采集样本后如何储存，包括储存条件。当样品要求冷冻或冷藏储存时应特别注意。如要求冷藏，应定期检查冰箱温度并记录结果。通常还要求在冰箱上安装报警装置，在温度高于或低于要求时警铃报警。这有助于确保在试验分析前不丢失有价值和惟一的实验室样本。

# 93、什么是问题查询表?

问题查询表是数据录入部门在数据录入过程中对病例报告表的内容不详或有疑问时，向病例报告表填写方发出的质询表。

# 94、什么是研究者会议?

在多中心试验启动前，可以召集各个中心所有试验参与者召开研究者会议，其作用形同于试验启动访视(Trial Initiation Visit)，其主要议程应包括如下内容：

(1)试验概述

* ·试验目的；
* ·试验用药品介绍，包括非临床与临床研究方面的最新信息(研究者手册)。

(2)GCP以及相关法律法规介绍

* ·获得知情同意书的正当程序；
* ·与伦理委员会联络的要求；
* ·严重不良反应处理及报告的要求，包括研究者通报。

(3)试验方案介绍

* ·入组/排除标准；
* ·主要试验操作步骤和随访程序(试验流程图)；
* ·试验文件介绍(病例报告表、患者服药记录卡片等)；
* ·试验进度计划(入组、统计、总结的具体计划时间)；
* ·实验室检查步骤介绍(对仪器设备以及血样的采集、储存和运输的要求等)； ·其他特殊试验要求介绍。

(4)填写和改正病例报告表(CRF)介绍

* ·详细介绍CRF的填写要求，包括如何改正错误数据、常见的典型问题、如何避免和纠正问题数据(Query)；
* ·完成填写及传送CRF的时间要求。

(5)介绍试验用药品的处理和药品计数的要求

* ·接收药品的程序(接收时核对药品运输条件和数量)；
* ·正确的储存条件；
* ·药品发放规定和发药的记录；
* ·药品计数程序和记录追踪；
* ·紧急破盲和再订药程序。

(6)试验监查的要求

* ·监查的频率、时间以及对地点和直接查阅原始资料的要求；
* ·针对特定试验的原始资料的定义(包括种类和内容)和保存地点；
* ·基本原始资料的记录要求(记录入组时间、试验题目、病人编号、以及每次随访的随访编号、日期、既往病史、现病史、不良反应、合并用药、获得知情同意书、试验相关记录等)。

(7)文件的归档和保存

* ·在试验期间正确保管研究者文档的程序规定；
* ·确保在稽查和视察时可直接查阅原始资料；
* ·在试验结束后对试验文档的保管要求。

# 95、如何将按GCP完成的临床试验资料呈送CFDA?

临床试验完成后，参加临床试验的单位须写出总结报告，由牵头单位汇总，分别加盖各单位公章，交研制单位，由研制单位上报CFDA。

# 96、视察中的常见问题有哪些?

根据其出现的频率，可分为以下几种：

* ·违背试验方案；
* ·试验记录不完整；
* ·受试者知情同意书缺失或日期、签名有误；
* ·不良事件的报告不规范；
* ·药品计数不全。

# 97、CFDA对伦理委员会书面记录要求保存多长时间?

记录应保存至临床试验结束后5年。

# 98、中国GCP中，伦理委员会的答复意见可有几种?

其意见可以是：

* ·同意；
* ·作必要的修改；
* ·不同意：
* ·终止或暂停已批准的试验。

# 99、什么是EDC?

EDC是Electronic Data Capture的英文缩写，即电子数据采集。随着网络技术的迅速发展，许多全球化的现代制药企业，正在逐步实现e-business，即电子商务，临床研究部门作为其重要部门之一，也正逐步实现e-clinic，即电子临床研究，EDC就是其中的一部分。 EDC主要应用于药品临床试验中，在试验点用一台预先安装好特殊软件并可以上网的笔记本电脑(即eCRF)来替代长久以来一直使用的需要研究者填写的病例报告表。研究者通过上网与中央数据库联络，下载该试验点的电子病例报告表(eCRF)，同时可以收到有关前次传去数据的问题查询表(DQF)，在数据输入完成后，研究者再将数据传输回去。如果网络速度允许，研究者可以在线完成。试验监查员在做完SDV后，可以通知中央数据库并冻结数据，数据库在收到通知后，通过识别可以自动产生相关数据问题查询表，发送给研究者及试验监查员，或者对无疑问的数据锁定。

应用ECD将会为研究者及申办者带来极大的益处。首先，对于研究者来说，使用EDC不仅仅节省了试验相关文件存放的空间(如试验方案、病例报告表等)，更重要的是它可以省去许多原来需要重复填写的内容(如患者编号、姓名缩写等等)，减轻了工作负荷，提高了工作效率；其次，由于软件中已经预先设置好了一些质量控制的标准，当研究者在输入错误信息时，系统会立即提醒研究者需要复查或报告的项目，从而使得数据输入的速度及准确性提高，也使得研究者与试验监查员之间的合作效率得到提高。我们可以这样说，它不但缩短了试验数据锁定(Database Lock)的时间，可由原先的数周缩短到数天，将来，随着各方面技术的提高，时间将会缩短到数小时以内，而且提高了监查员和数据管理部门的工作效率，节省了大量的人力及经费。由于数据问讯表得以及时解决，因而使得试验数据的质量大大提高，进而大大缩短了试验结束后获得统计结果的时间。

另外，EDC也是比较安全的操作系统。使用者根据不同的授权，只能对其进行事先约定的操作。没有相应的授权就不能对数据进行修改，甚至不能进入该系统。系统也会自动记录数据的修改时间及次数，并要求记录修改原因，以便于查证。

总之，EDC的优越性是显而易见的。它不仅提高了试验数据输入的准确性与及时性，避免了试验数据的丢失，而且适时控制了试验质量(如对违背试验方案的快速反应等)，大大地减少了研究者、监查员、数据管理员的工作量，提高了试验管理的工作效率。

# 100、什么是IVRS?

IVRS是英文单词Interactive Voice Response System的缩写，即互动式语音应答系统。 许多跨国公司在临床试验中引入此项技术，使研究者仅仅通过按键话机拨打免费电话，即可与试验药品管理中心直接取得联系，完成患者录入、随机、药品分配及药品再供应等操作，试验管理人员以及试验监查员可通过电子邮件或传真获知研究中心患者入组情况。

该系统根据相应试验方案设计，通过对计算机系统的操作，时刻都可获得精确的患者入组人数，以达到准确、及时的药品供应/再供应，避免了原先人工估计导致的药品浪费或供应短缺。

该系统操作简便，并有汉语普通话及广东话语音设置，使用者根据语音提示就可完成相应的操作，并在结束后收到系统发来的确认传真。

在临床试验中应用IVRS，使得繁琐的药品供应工作得以简单化、精确化，它不仅方便了研究者，同时也使得试验药品管理科学化，方便试验管理人员时刻掌握试验进展。

# 附录 英文缩写

|  |  |
| --- | --- |
| GCP | Good Clinical Practice |
| ICH | International Conference on Harmonization GLP Good Laboratory Practice |
| PAL | Pharmaceutical Affairs Law |
| IB | Investigator Brochure |
| PI | Principal Investigator |
| CRF | Case Report Form |
| AE | Adverse Event |
| SAE | Serious Adverse Event |
| SOP | Standard Operating Procedure |
| FDA | Food & Drug Administration |
| SDV | Source Data Verification |
| IC | Inform Consent |
| ICF | Inform Consent Form |
| CRO | Contract Research Organization |
| DI | Diagnostic Index |
| EC | Ethical Committee |
| IVRS | Interactive Voice Response Systems EDC Electronic Data Capture |
| SDA | State Drug Administration |