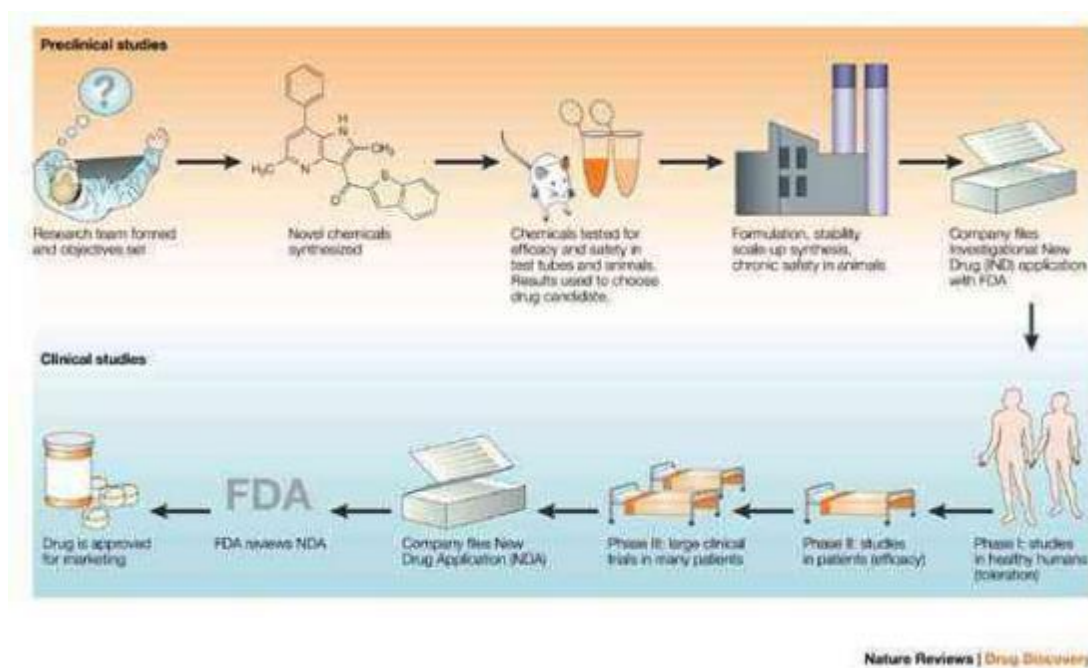


# 临床监查员 (CRA)

## 实用技能培训



孙晓春

葛兰素史克公司医学部

## 目 录

第一部分 GCP原则 、 药品研发过程以及临床试验流程 .....	5
GCP 的核心概念 .....	5
GCP 的基本原则 .....	5
药物研发的阶段 .....	6
药物临床研究分期.....	6
临床试验项目的生命周期 .....	7
临床试验项目的基本要素 .....	8
临床试验流程图 .....	8
第二部分 研究者的职责和选择 .....	9
研究者的职责 .....	9
研究者的责任 .....	12
选择研究者 .....	12
第三部分 申办者和监查员的职责 .....	15
申办者职责 .....	15
监查员的职责 .....	16
第四部分 临床试验方案的要求和制定 .....	18
基本要求 .....	18
临床研究方案的要求内容 .....	18
试验设计和方案 .....	19
第五部分 试验前监查员的责任及工作要点 .....	21
伦理委员会职责 .....	21

知情同意书 .....	22
研究者手册的内容和准备 .....	24
研究者合同的讨论和制定 .....	24
试验药物的要求及供应管理 .....	25
试验前 GCP 文件的收集.....	26
研究者文档的建立.....	27
试验前准备工作检查清单 .....	28
<b>第六部分 试验启动中监查员的责任及工作要点 .....</b>	<b>29</b>
临床试验启动会议.....	29
试验启动拜访 .....	29
患者录入计划 .....	29
<b>第七部分 试验进行中监查员的责任及工作要点 .....</b>	<b>30</b>
管理研究中心 .....	30
常规监查 .....	31
不良事件监查 .....	33
试验文件检查清单.....	34
应对重要稽查和视察.....	34
<b>第八部分 试验后监查员的责任及工作要点 .....</b>	<b>36</b>
主要工作 .....	36
试验结束拜访 .....	36
试验结束检查清单 .....	36
临床研究总结报告撰写 .....	37

第九部分 临床试验的数据管理与盲态审核 .....	42
药物临床试验过程 .....	42
临床试验的数据管理 .....	42
建立计算机系统的确认考核 .....	49
临床试验数据的盲态核查 .....	54
第十部分 统计分析计划书及统计分析报告的撰写要求 .....	56
统计分析计划书 .....	56
统计分析报告 .....	60
第十一部分 I期临床试验方案设计的原则和方法学验证及监查 .	64
主要内容 .....	64
I 期临床试验简介 .....	64
耐受性试验设计 .....	65
药代动力学试验方案设计 .....	66
生物等效性试验设计 .....	71
方法学考核 .....	72
监查员监查的侧重点 .....	73
总结 .....	73

## 第一部分 GCP 原则、 药品研发过程以及临床试验流程

### GCP 的核心概念

- 药物临床试验质量管理规范是临床试验全过程的标准规定，包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析总结和报告。
- 保护受试者的权益和保障其安全。
- 试验资料完整、 准确、 公正、 结果科学可靠。

注:试验方案中的灰色区域也应该是符合伦理性和科学性的。

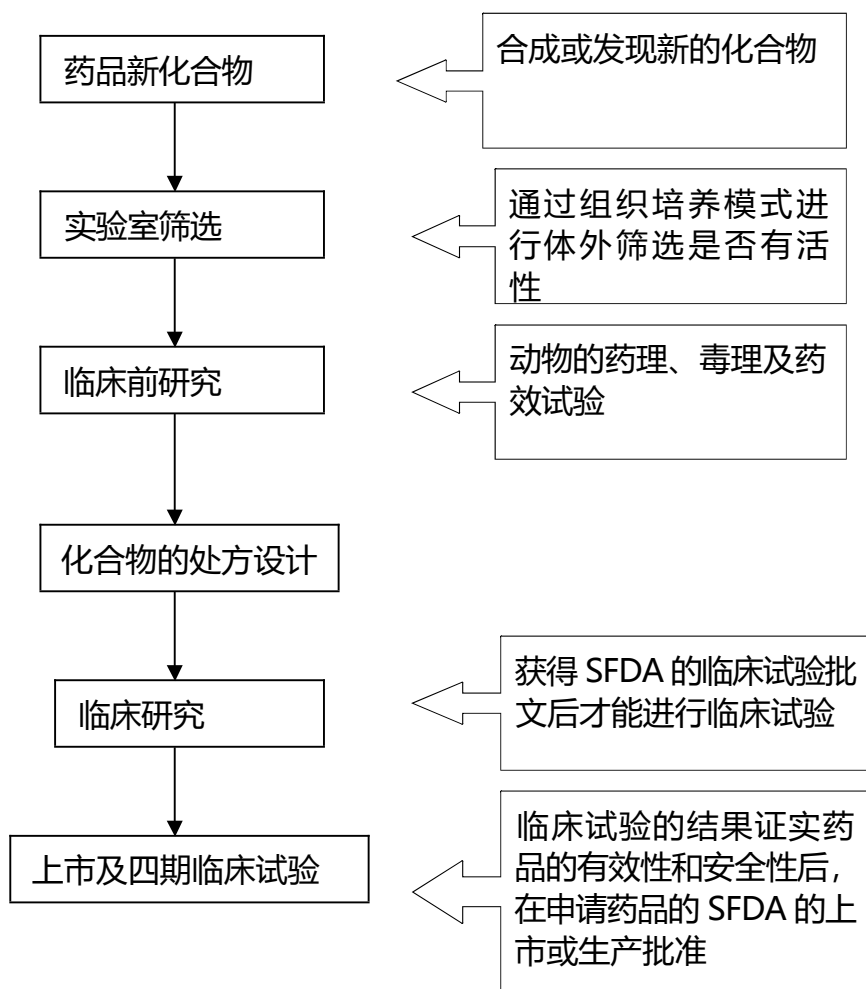
### GCP 的基本原则

- 临床试验必须过程规范，结果科学可靠，保护受试者的权益并保障其安全，根据《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国管理法实施条例》，参照国际公认原则，制定本规范。每个公司必须要有自己的 SOP 这是一项视察申办者能力的重要标准。
- 试验前，必须周密考虑该试验治疗效果和可能产生的危害;预期的受益应超过可能出现的损害。选择临床试验方法必须符合科学和伦理要求。 立项时就要考虑受益/风险比。
- 受试者的个人权益、安全应得到最大程度的保护，受试者的权益、安全与健康必须高于对科学和社会利益的考虑。伦理为天。
- 进行临床试验前，申办者必须提供试验药物的临床前研究资料，和临床资料，作为科学依据。
- 临床试验必须具有科学性，试验方案应具有详细的规定和描写。(作为监查员，要对试验方案充分了解，这样才能做到和医生进行平等对话，让医生尊重自己。)
- 临床试验必须遵循方案实施，该试验方案需经伦理委员会批准。受试者应在参加临床试验前签署知情同意书。应给受试者提供医疗关

爱。监查员监查的重点之一就是看是否有伦理委员会的批准文件。

- 研究者应具备承担该项临床试验的专业特长、 资格和能力。
- 所有临床试验文件应完整记录、处理及保存。原始资料是不能再生的， 没有记录就等于没做。 这也是监查的要点。

### 药物研发的阶段



### 药物临床研究分期

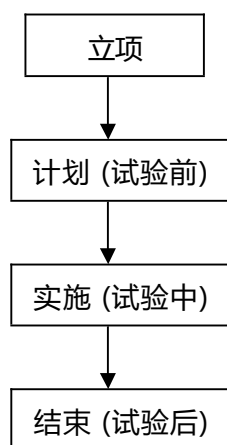
I 期临床试验:初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于新药的耐受程度和药物代谢动力学，为制定给药方案提供依据。

II 期临床试验 治疗作用摸索阶段。其目的是摸索药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，也包括为 III 期临床适应研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。此阶段的研究设计可以根据具体的研究目的，采用多种形式，包括随机临床对照试验

III 期临床试验 治疗作用确证阶段。其目的是进一步验证药物对预期适应症患者的治疗作用和安全性，并为利益与风险关系的评估提供依据，最终为药物注册申请获得标准提供充分的依据。试验一般是有足够样本量的随机盲法对照试验。

IV 期临床试验 新药上市后由申请人自主进行的应用研究阶段。其目的是考察在广泛使用条件下的药物治疗和不良反应 评价在普通或特殊人群中使用的利益与风险关系;改进给药剂量等。(改进给药剂量不能偏离药品说明书范围，不然需要重新申请注册新药)

临床试验项目的生命周期



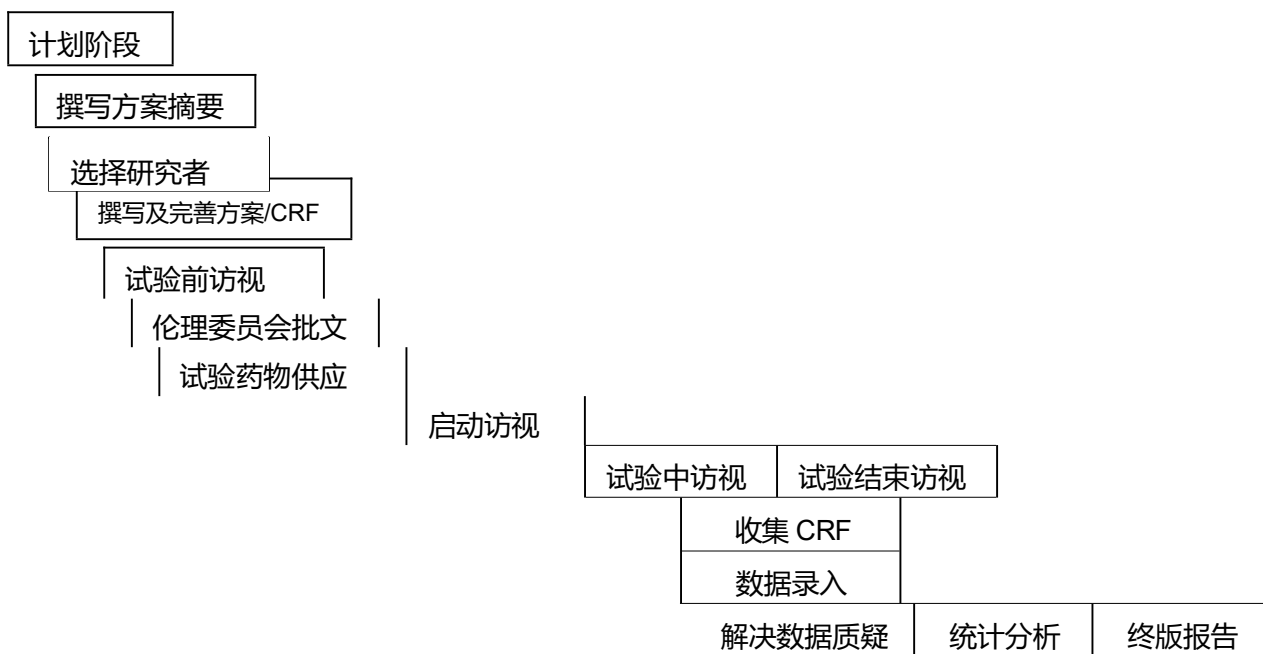
立项是整个项目最为重要的，在这个阶段要充分考虑项目的收益/

风险比， 以确定是否值得立项。

临床试验项目的基本要素

- 产品
- 资源: 包括经费和人员
- 时间表: 要制定一个研究者和申办者都能适应的时间表，符合试验的客观要求。

临床试验流程图



在这整个周期中， 选研究者是非常重要的， 可以说“选对研究者试验就成功了 80%” 。



## 第二部分 研究者的职责和选择

孙晓春

葛兰素史克公司医学部

### 研究者的职责

#### ➤ 主要研究者的资格

- 1 在医疗机构中具有相应专业技术职务任职和行医资格
- 1 具有试验方案中所要求的专业知识和经验对临床试验方法具有丰富经验或者能得到本单位有经验的研究者在学术上的指导
- 1 熟悉申办者所提供的与临床试验有关的资料与文献
- 1 有权支配参与该项试验的人员和使用该项试验所需的设备。(主要研究者的中心应该选择有权威的专家，而其他研究者应该选择有实权的研究者 当研究单位的人员即将发生变动时，最好等人员调整结束后再启动试验。)

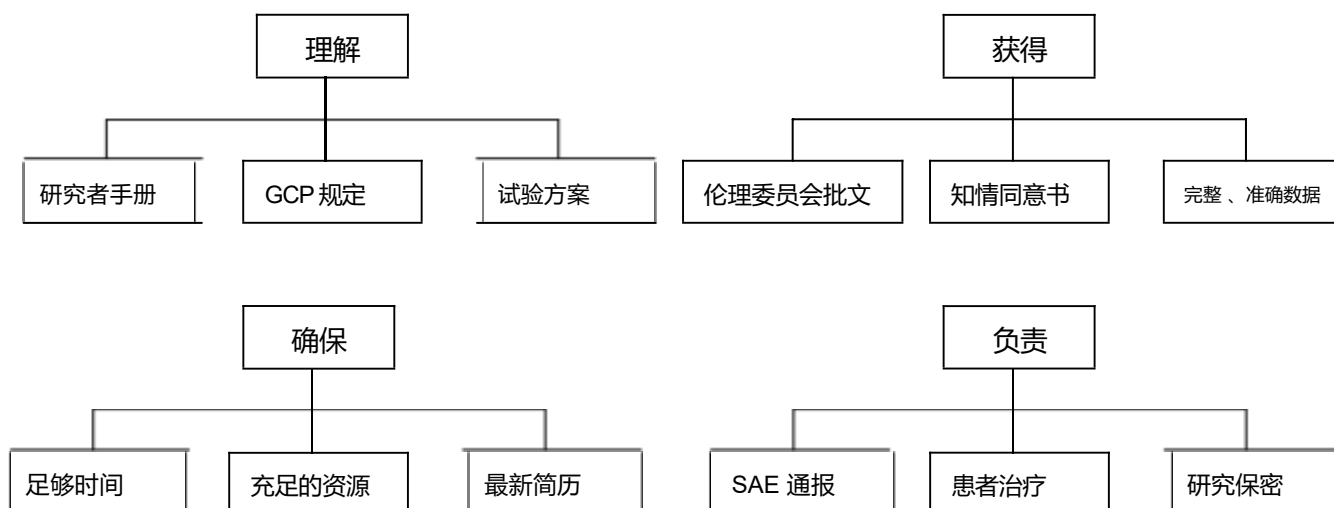
#### ➤ 研究者必须仔细阅读和了解试验方案的内容，并严格按照方案执行。

- 1 研究者需遵从申办者同意的方案实施试验 (专家通常希望使用新颖的指标，而临床试验要求使用金标准的指标，要针对这点对专家进行说明)
- 1 方案应获得伦理委员会的批准
- 1 研究者及申办者在方案上签字

- 1 研究者不可随意违反方案，除非有影响受试者安全的突发事件发生；
  - 1 研究者应记录和说明任何违背方案的现象。
- 有良好的医疗设备、实验室设备、人员配备的医疗结构进行临床试验，该机构具有处理紧急情况的一切设施，以确保受试者的安全，实验室检查结果应准确可靠。
- 应获得所在医疗机构主管单位的同意，保证在规定时间内完成临床试验，确保有足够数量并符合方案入选标准的受试者进入临床试验。
- 应了解并熟悉试验药物的性质、作用、疗效及安全性。确保试验协作者熟知试验相关信息。
  - 1 主要研究者负责试验用药；
  - 1 主要研究者指派药师或合适人员具体监管试验用药；
  - 1 药师应保留药品接收、分发、返回记录。这些记录应包括时间、数量、批号及失效期等；
  - 1 试验用药应按药品储存条件保存；
  - 1 研究者应确保试验用药仅用于试验人群；
  - 1 应指导受试者用药
- 研究者应向受试者说明经伦理委员会同意的有关试验的详细情况，并取得知情同意书。(监查员在对研究者进行培训时就要说明获得知情同意是研究者的责任，并说明知情同意书是保证病人依从性的重要环节，引起研究者的注意)

- 研究者负责做出与临床试验相关的医疗决定，保证受试者在试验期间出现不良事件时得到适当的治疗。
- 保障受试者的安全，及时报告严重不良事件，并采取适当的治疗措施。
- 在试验文件上签名，以确保数据真实、准确、完整、及时、合法地载入病历和病例报告表。
  - 1 研究者确保 CRF 中数据准确、完整、易认和及时;
  - 1 CRF 的任何信息均有原始资料支持;
  - 1 CRF 中的任何改动均应有日期、签名和解释;
  - 1 研究者应保存试验相关文件，并避免损毁;
  - 1 相关文件需保存上市后 5 年。
- 研究者应接受申办者派遣的监查员或稽查员的监查和稽查及药品监督管理部门的稽查和视察，确保临床试验的质量。(要花费时间接待监查员)。
- 研究者应与申办者商定有关临床试验的费用，并在合同中写明。不得向受试者收取试验用药所需的费用。(签订合同再开始试验)。
- 临床试验完成后，研究者必须写出总结报告，签名并注明日期后送申办者。
- 研究者提前中止或暂停一项临床试验必须通知受试者、申办者、伦理委员会和药品监督管理部门，并阐明理由。

## 研究者的责任



## 选择研究者

### 1、 谁是我们希望找到的研究者？

需要你花费精力和时间去选择研究者， 选对研究者你的研究就成功了  
80%

- 1 有充足的时间保证试验的实施 (要了解研究者处是否有竞争性试验、 家庭、 晋升情况)
- 1 对试验的科学性感兴趣
- 1 按时完成受试者的录用计划
- 1 不应同时参与其它同类药物的临床试验
- 1 遵守 GCP 要求的研究者的职责
- 1 人正派、 严谨、 团队

## 2、 如何选择研究者

### 1 主要研究者的选择 (与市场部沟通)

- ① 基地名单
- ② 新药审评中心
- ③ 医学会
- ④ 其他公司的合作经验

### 1 其他研究者的选择

- ① 主要研究者的推荐
- ② 基地名单
- ③ 其他公司的经验
- ④ 最好能有自己的意见 (最好能让主要研究者采纳你的建议 , 但是如果你的候选人和主要研究者有矛盾时 , 千万不要对主要研究者进行推荐)

### 1 获得研究者联系的信息

电话、E-mail、单位地址和邮编

### 1 准备拜访

- ① 临床研究相关文件准备
- ② 熟悉药物的机理和作用 (是医生对你尊重的起码条件)
- ③ 临床研究方案的设想
- ④ 明确拜访目的
- ⑤ 应具有职业化和自信

### 1 拜访

- ① 合适的时间和地点 (选择专家时间比较充分的时候 在建立自己的科学形象前不要轻易在饭桌上与专家谈)
- ② 准备好交谈内容
- ③ 研究者交流需解决的问题
- ④ 兴趣(事先了解专家的兴趣、观察专家办公室内物品捕捉专家的兴趣所在)
- ⑤ 团队情况
- ⑥ 时间和竞争试验的情况
- ⑦ 既往的临床研究经验
- ⑧ 在拜访后，完成随访记录，存放在申办者文档中

在拜访过程中，应注意探求研究者的需求，根据情况获得成功的沟通!(通过探求选择切入的话题、注意自己沟通时的语气)。

同时要坚持最为一个监查员最基本的道德和科学原则。

### 第三部分 申办者和监查员的职责

孙晓春

葛兰素史克公司医学部

#### 申办者职责

定义 申办者发起一项临床试验， 并对该试验的启动、 管理、 财务和监查负责的公司、 机构或组织。

- 申办者获得临床试验的申请和批文。
- 申办者选择临床试验的机构和研究者， 认可其资格及条件以保证试验的完成。 申办者的责任
- 申办者提供研究者手册， 其内容包括试验药物的化学、 药学、 毒理学、 药理学和临床的(包括以前的和正在进行的试验)资料和数据。
- 申办者在获得国家食品药品监督管理局批准并取得伦理委员会批准后方可按方案组织临床试验。 必须在得到伦理委员会的批文后才能将药品发送到各中心。 这也是监查的要点之一。
- 申办者、 研究者共同设计临床试验方案， 说明在方案实施、 数据管理、 统计分析、 结果报告、 发表论文方式等方面职责及分工。 签署双方同意的试验方案及合同。
- 申办者向研究者提供试验用药。
- 申办者任命合格的监查员， 并为研究者所接受。
- 申办者应建立对临床试验的质量控制和质量保证系统， 可组织对临

床试验的稽查以保证质量。

- 申办者应与研究者共同迅速研究所发生的严重不良事件，采取必要的措施以保证受试者的安全和权益，并及时向药品监督管理部门和卫生行政部门报告，同时向涉及同一药物的临床试验的其他研究者通报。各中心都要有收到不良事件的报告的记录，并考虑要研究者协同处理。
- 申办者提前终止或暂停一项临床试验，须通知研究者、伦理委员会和国家食品药品监督管理局，并说明理由。
- 申办者应对参加临床试验的受试者提供保险，对于发生与试验相关的损害或死亡的受试者承担治疗的费用及相应的经济补偿。申办者应向研究者提供法律上与经济上的担保，但由医疗事故所致者除外。（目前国内没有一家保险公司提供临床试验的保险。临床试验之间差异非常大，加大保险难度）。
- 研究者不遵从已批准的方案或有关法规进行临床试验时，申办者应指出以求纠正，如情况严重或坚持不改，则应终止研究者参加临床试验并向药品监督管理部门报告。

## 监查员的职责

监查的目的是为了保证临床试验中受试者的权益受到保障，试验记录与报告的数据准确、完整无误，保证试验遵循已批准的方案和有关法规。

监查员是申办者与研究者之间的主要联系人。



- 工作内容包括
  - 1 在试验前确认研究单位及研究者
  - 1 确认在试验前取得所有受试者的知情同意书，了解试验的进展状况
  - 1 确认所有数据的记录与报告正确完整，所有病例报告表填写正确，并与原始资料一致。
  - 1 确认所有不良事件均记录在案，严重不良事件在规定时间内作出报告并记录在案
  - 1 核实试验用药品按照有关法规进行供应、储藏、分发、收回，并做相应的记录
  - 1 每次访视后做一书面报告递送申办者，报告应述明监查日期、时间、监查员姓名、监查的发现等。

## 第四部分 临床试验方案的要求和制定

### 基本要求

- ✓ 方案必须严格遵守中国注册法规要求
- ✓ 符合法规基本要求 (疗效指标要选择符合金标准和 SFDA 注册要求的指标, 不要选那些新的研究方向指标, 注册不是搞科研)
- ✓ 需要与主要研究者和新审中心讨论(新审中心没有针对方案内容做严格要求)
- ✓ 避免不应有的错误
- ✓ 方案的内容应该清晰和简洁

### 临床研究方案的要求内容

- ✓ 试验题目;
- ✓ 试验目的, 试验背景, 临床研究中有临床意义的发现和与该试验有关的临床试验结果、已知对人体的可能危险与受益, 及试验药物存在人种差异的可能;
- ✓ 申办者的名称和地址, 进行试验的场所, 研究者的姓名、资格和地址;
- ✓ 试验设计的类型, 随机化分组方法及设盲的水平;
- ✓ 受试者的入选标准, 排除标准和剔除标准, 选择受试者的步骤, 受试者分配的方法;
- ✓ 根据统计学原理计算要达到试验预期目的所需要的病例数;
- ✓ 试验药品的剂型、剂量、给药途径、给药方法、给药次数、疗程和有关合并用药的规定, 以及对包装和标签的说明;
- ✓ 拟进行临床和实验室检查的项目、测定的次数和药代动力学分析

等;

- ✓ 试验用药品的登记与使用记录、递送、分发方式及储藏条件;
- ✓ 临床观察、随访和保证受试者依从性的措施;
- ✓ 中止临床试验的标准, 结束临床试验的规定;
- ✓ 疗效评定标准, 包括评定参数的方法、观察时间、记录与分析;
- ✓ 受试者的编码、随机数字表及病例报告表的保存手续;
- ✓ 不良事件的记录要求和严重不良事件的报告方法、处理措施、随访的方式、时间和转归;
- ✓ 试验用药品编码的建立和保存, 揭盲方法和紧急情况下破盲的规定;
- ✓ 统计分析计划, 统计分析数据集的定义和选择;
- ✓ 数据管理和数据可溯性的规定;
- ✓ 临床试验的质量控制与质量保证;
- ✓ 试验相关的伦理学;
- ✓ 临床试验预期的进度和完成日期;
- ✓ 试验结束后的随访和医疗措施;
- ✓ 各方承担的职责及其他有关规定;
- ✓ 参考文献。

### 试验设计和方案

- ✓ 强调方案的伦理性和科学性。
- ✓ 试验设计 (平行组、交叉组和析因);
- ✓ 盲法 (单盲、双盲和双盲双模拟);
- ✓ 试验目的 (主要原因, 并定义明确、可达到)与指标相匹配;
- ✓ 试验的阶段和人群;

- ✓ 治疗适应症及主要终点指标
- ✓ 对照的选择（阳性对照、安慰剂对照和历史对照）历史对照主要针对罕见疾病或难治性肿瘤
- ✓ 样本量的估计

### 方案目的和参数范例

试验阶段	目的	参数
I期 开放、剂量递增  I期 开放、单剂或多剂	确定新药的最大耐受量。  获得新药的药代动力学资料	不良事件、临床实验室结果，和其他特殊检查。  生物样本中的药物浓度，分析代谢、剂量与暴露的关系，及有无蓄积。
II 随机、双盲(也可不设盲)、对照试验	在特定的人群中，确定药物的有效性	有效性终点指标，和安全性资料。
III 随机、双盲、阳性药对照	在较大样本中确定药物的安全性和有效性	有效性终点指标，和安全性资料

## 第五部分 试验前监查员的责任及工作要点

### 伦理委员会职责

- ✓ 伦理委员会组成
  - 至少五人组成,
  - 有不同性别的委员 (一些药物只用于男性或女性, 如女性对于男性用药会关注程度较低。反之亦然。)
  - 有从事非医药专业人员(好是法律专家)(非医药专业人员可能代表更多受试者的利益);
  - 来自其他单位的人员;参与该临床试验的委员不投票;
  - 非委员的专家不投票。
- ✓ 从保障受试者权益的角度严格按下列各项审议试验方案
  - 研究者的资格、 经验、 是否有充分的时间参加临床试验;
  - 试验方案是否适当, 包括研究目的、 受试者及其他人员可能遭受的风险和受益及试验设计的科学性;
  - 受试者入选的方法, 知情同意书是否完整易懂, 获取知情同意书的方法是否适当;
  - 受试者因参加临床试验而受到损害甚至发生死亡时, 给予的治疗和/或保险措施;
  - 对试验方案提出的修正意见是否可接受;
  - 定期审查临床试验进行中受试者的风险程度。
- ✓ 伦理委员会接到申请后应及时召开会议, 审阅讨论, 签发书面意见,

并附出席会议的委员名单、专业情况及本人签名。

- ✓ 批文上应附方案号,及审阅文件。
- ✓ 伦理委员会的意见:
  - 同意;
  - 作必要的修正后同意;
  - 不同意;
  - 终止或暂停已批准的试验。

## 知情同意书

知情和同意是两个重要的方面,知情和同意这两个内容要装订在一起。

以保证病人在签署同书时是知情的。

- ✓ 受试者参加试验应是自愿的,而且有权在试验的任何阶段随时退出试验而不会遭到歧视或报复,其医疗待遇与权益不会受到影响;
- ✓ 必须使受试者了解,参加试验及在试验中的个人资料均属保密。必要时,药品监督管理部门、伦理委员会或申办者,按规定可以查阅参加试验的受试者资料;
- ✓ 试验目的、试验的过程与期限、检查操作、受试者预期可能的受益和风险,告知受试者可能被分配到试验的不同组别;
- ✓ 试验期间,受试者可随时了解与其有关的信息资料;
- ✓ 在获取知情同意书前,研究者应给予受试者或法定代理人足够的时间了解试验的细节,并有机会获得对试验质疑的满意回答。
- ✓ 知情同意书的过程应采用受试者或法定代理人能理解的语言和文

字。

- ✓ 如发生与试验相关的损害时,受试者可以获得治疗和相应的补偿。
- ✓ 由受试者或其法定代理人在知情同意书上签字并注明日期,执行知情同意过程的研究者也需在知情同意书上签署姓名和日期;(研究者不能代病人签时间;研究者本人也应该同时签字)。
- ✓ 对无行为能力的受试者,如果伦理委员会原则上同意、研究者认为受试者参加试验符合其本身利益时,则这些病人也可以进入试验,同时应经其法定监护人同意并签名及注明日期;
- ✓ 儿童作为受试者,必须征得其法定监护人的知情同意并签署知情同意书,当儿童能做出同意参加研究的决定时,还必须征得其本人同意;
- ✓ 在紧急情况下,无法取得本人及其合法代表人的知情同意书,如缺乏已被证实有效的治疗方法,而试验药物有望挽救生命,恢复健康,或减轻病痛,可考虑作为受试者,但需要在试验方案和有关文件中清楚说明接受这些受试者的方法,并事先取得伦理委员会同意;这种情况现实中非常少见
- ✓ 如发现涉及试验药物的重要新资料则必须将知情同意书作书面修改送伦理委员会批准后,再次取得受试者同意。(两份知情同意书均应保存)。

## 研究者手册的内容和准备

GCP 要求内容包括试验药物的化学、药学、毒理学、药理学 (药理学机制是与医生沟通时最好的话题, 同时也能增加自身的科学形象) 和临床的 (包括以前的和正在进行的试验) 资料和数据。

## 研究者合同的讨论和制定

### ✓ 合同内容

- 双方合作方式, 目的和内容
- 双方责任
- 合同履行期限和进度
- 合同结束后对技术的验收标准及方式
- 试验费用及支付方式、支付时间
- 知识产权归属
- 违约处理方法
- 合同变更及其他事项
- 合同生效

### ✓ 获得研究者合同

#### 针对主要内容讨论

- 充分讨论确保研究者与你有相同理解;
- 在中国, 可以中国 GCP 为双方约定规范;
- 合同谈判过程同样可以确定对方是否可作为合作伙伴;



- 1 完成合同后，再进行临床试验。

#### 针对费用

- 1 知道市场价 (建议不要通过同行了解，可以通过询问一些做过类似研究的研究者来了解)
- 1 不要抬高或过分压低研究者费用
- 1 充分发挥费用的作用 (钱要用到刀刃上，比如在一些受试者的交通费上可以适当投入以保证依从性)

#### 试验药物的要求及供应管理

##### 1、 试验用药品的管理

- ✓ 申办者负责对临床试验用药品作适当的包装与标签，并标明为临床试验专用。在双盲临床试验中，试验药物与对照药品或安慰剂在外形、 气味、 包装、 标签和其他特征上均应一致。(阳性药也要有药检报告，在购买阳性药的时候同时购买药检报告)
- ✓ 临床试验用药品不得销售。
- ✓ 试验用药品的使用记录应包括数量、装运、递送、接受、分配、应用后剩余药物的回收与销毁等方面的信息。
- ✓ 试验用药品的使用由研究者负责，研究者必须保证所有试验用药仅用于该临床试验的受试者，其剂量与用法应遵照试验方案，剩余的试验用药品退回申办者，上述过程需要由专人负责并记录在案，试验用药品须有专人管理。研究者不得把试验用药品转交任何非临床试验参加者。

- ✓ 试验用药的供给、使用、储藏及剩余药物的处理过程应接受相关人员的检查。 并要有证据证明接受了检查。

## 2、 试验药物的准备

- ✓ 选择合理的对照药物 ( 同类、金标准与安慰剂)
- ✓ 统计师提供盲底, 产生过程应具备 SOP, 并有相应文档;
- ✓ 试验药物包装的 SOP 及文件记录 (保存在试验药物提供处);
  - 药物准备
  - 文件准备
  - 过程规范
  - 完整记录
  - 双核对
  - 可溯源
  - GMP 条件
- ✓ 双盲模拟
- ✓ 药检部门的检验报告

## 试验前 GCP 文件的收集

- ✓ 试验文件 (研究者手册、签字方案、 病例报告表、知情同意书)
- ✓ 批文 (SDA 批文、伦理委员会批文)
- ✓ 签字合同 (研究者合同、 财务规定)
- ✓ 试验用药品接收单和药检报告
- ✓ 实验室文件 (正常值范围、质控证明)
- ✓ 研究者简历、研究者登记表及相关文件
- ✓ 沟通往来文件

✓ 建立自己公司的表格和操作规范

### 1、CRF 准备

设计原则 收集方案规定的所有信息 明快、逻辑 减少不必要的重复 可以从研究者处或 CRO 处得到帮助。

### 2、 药物接收表内容

- 试验方案编码、试验题目、 申办者、研究者、 中心编码、 时间
- 药品名称、批号、剂型、有效期、 药品量、规格
- 签字

### 3、研究者登记表

- 研究者姓名
- 在研究中的责任
- 开始时间
- 结束时间
- 登记

### 3、 查员报告

- 按照 GCP 的要求对研究者的评估
- 对试验相关内容的报告
  - ① 可能不满足的问题
  - ② 如何改进和随访

## 研究者文档的建立

### 1、研究文档

- 试验文档

- 1 中心文档
- 1 研究者文档
- 2、 内容要求
  - 1 各申办者应该建立自己的文档目录
  - 1 提供各自标准表格
  - 1 参照参考书籍

### 试验前准备工作检查清单

- 1 方案 (准备、讨论、签字)
- 1 研究者手册 (撰写、讨论、签字)
- 1 CRF (准备、讨论、印刷、运至中心)
- 1 试验药物 (准备、标签、运至中心)
- 1 选择研究者 (保密协议、研究者合同、 临床试验前访视、确定中心)
- 1 财务预算 包括研究者费用、检查费、研究者会议费、印刷费、Monitor 费、不良事件处理费、数据处理费、统计分析费等等。
- 1 注册需要文件 ( SFDA 临床批文、伦理委员会批文、知情同意书)
- 1 其他相关的供应
- 1 启动中心

在试验启动前就应该做好详细的准备工作， 通常在拿到临床试验批文前 5 个月就开始准备工作。 一个没有充分准备工作的临床试验就好比是“沙滩上盖楼”。

## 第六部分 试验启动中监查员的责任及工作要点

### 临床试验启动会议

参加人员 大会及各中心研究者、参与临床试验的所有人员

准备 (沟通、费用、文件、会议室);

地点 (酒店);

会议内容和控制会场

- 1 GCP 的核心内容 (研究者责任、不良事件报告);
- 1 药品和试验方案介绍;注意在启动会上不要让方案再引起争论。
- 1 特殊关键操作的培训;
- 1 CRF 的填写指导;
- 1 应该保留会议记录和研究者签到表。

### 试验启动拜访

- 1 目的 保证试验中心做好试验前准备, 及获得所有 GCP 相关文件。
- 1 准备 文件 (试验前要求的文件);试验供应 (试验用药、CRF 和其他供应)可准备一些方案缩写本, 方便研究者使用。
- 1 拜访 再次完整地回顾方案;CRF 填写;GCP 指导原则;研究药物管理;告知联系方法

### 患者录入计划

- 1 确定合理可行的患者录入计划;
- 1 应与各中心确立入组计划;  
应包括可能的加快入组手段 (广告、CRO)
- 1 如果实际录入明显落后于计划  
提供改善意见  
应考虑增加中心数

在实际执行中，如果某个中心入组速度进展的很快，不要高兴，要及时进行监查，因为刚开始入组时问题最大，要把可能出现的问题在试验早期就及时消灭。同时要非常注意与研究者沟通。

## 第七部分 试验进行中监查员的责任及工作要点

### 管理研究中心

#### 1、沟通的重要性

- 1 倾听
- 1 计划和控制
- 1 语言的选择
- 1 沟通手段的选择

沟通时要注意强调对方的利益，要制造一个双赢的局面。

#### 2、保留受试者

- 1 把握好知情同意书
- 1 访视前电话提醒
- 1 较好的访视环境
- 1 研究者的关爱
- 1 快速的服务
- 1 小礼品

不要认为受试者退出试验就是负面的信息，如果在各个环节都执行有力的情况下，有受试者退出，可能提示试验方案设计存在问题。

### 3、知情同意书

1 确保获得正确的知情同意书

1 过程规范

### 4、对试验中心帮助

1 试验方案缩写本及重要信息

1 日历:可标示患者访视时间

1 定期发送简报

## 常规监查

### 1、目的

确保受试者权益的保护和受试者的安全。 并保证资料的质量和真实准确。

### 2、准备

1 熟悉方案和药物和 CRF 填写:要让研究者觉得你就是方案的最高理解者

1 与研究者约定时间/地点

1 重要问题与主管沟通

1 备齐所需用品:建议准备一个监查员包， 装一些常用物品， 如订书机、打孔器、胶条等。

### 3、拜访

- 1 评估知情同意书的获得情况 知情同意书是临床试验的重要文件，再强调也不过分。
- 1 评估依从方案情况 主要是看原始记录。
- 1 CRF 与原始资料的比较
- 1 原始资料的核查 门诊病人的原始记录也要保留在研究者处，如果病人需要使用病例报销可让医生抄一份让其带走。
- 1 CRF 的填写和修改
- 1 研究药物的管理 (建议每个病人建立一个发药的表格)
- 1 不良事件报告(报告的事件，以及是否给各中心、申办者、SFDA 报告)
- 1 整理研究者文档资料 (注册要求文件)
- 4、 拜访后
  - 1 报告、 随访和回馈 (报告要有一个固定格式)
- 5、 需要调整拜访频度的原因
  - 1 试验中心的表现 一贯表现好的中心可以减少拜访频度。
  - 1 研究者变更 对新研究者培训。
  - 1 受试者入组速度 (如果过快要随时注意拜访;如果过慢，可能有入组困难。)
  - 1 中心出现特殊问题 有些发现问题，在解决不理想时，应该增加拜访频度。
  - 1 严重不良事件 通常在出现死亡时，应立即到中心。
  - 1 方案的修订 增加拜访，确保研究者知晓并执行。



- 1 试验长度 长期试验频度小, 短期试验频度大。
- 1 试验阶段 入组、治疗和随访应调整拜访频度。
- 1 患者和 CRF 的数量 决定周期拜访的频度。

## 不良事件监查

### 1、搞清不良事件定义

病人或临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件, 但不一定与治疗有因果关系。

### 2、不良事件的评估

- 1 试验药物
- 1 实验室检查结果
- 1 查体

### 3、记录不良事件

- 1 记录不良事件
- 1 严重不良事件的报告 检查不良事件电话记录和传真传出时间。
- 1 不良事件的处理 要告诉研究者, 发生不良事件时首先要热情救治。
- 1 破盲
- 1 不良事件的治疗费用 在病人利益受到干扰时, 要给予一定的治疗费用。

## 试验文件检查清单

- 1 研究者简历
- 1 伦理委员会批文 (呈递文件、 方案修订、 严重不良事件报告)
- 1 联系文件 (研究者和申办者) 根据申办者处的文档检查对应的研究者处文档。
- 1 知情同意书 (空白, 特别是已填写的)
- 1 方案 (原始签字方案和所有修订方案)
- 1 研究者手册
- 1 试验药物运送和分发记录
- 1 CRF (空白和完成签字的)
- 1 严重不良事件报告 (表格、 报告)
- 1 试验进展
- 1 实验室证书和正常值范围
- 1 监查报告、 电话监查报告、 监查登记表
- 1 费用管理和登记

## 应对重要稽查和视察

- 1、 申办者和研究者应做的工作
  - 1 通过研究者获知视察的信息, 尽可能帮助研究者作好相应的准备。
  - 1 应帮助研究者了解视察员/稽查员关心的问题。
  - 1 准备所有视察员要求的临床试验文件、 研究文档。

- 1 帮助主要研究者熟悉需向视察员介绍研究背景、解释试验目的、计划受试者人数、试验方法及步骤。
  - 1 试验人群、严重不良事件、退出人群等。
- 2、视察员/稽查员会关注试验方案的全过程
  - 1 研究者是否熟悉方案；是否制定了保证依从性的措施；是否按方案要求获得临床试验数据；是否依从方案实施各步骤检查。
    - 1 受试者是否签署知情同意后参加试验。
    - 1 确定参加人员的资格及对方案实施的培训。
    - 1 研究者是否了解并熟悉试验药品的性质及安全性；试验药品管理制度。
    - 1 试验方案要求的检查设备的视察。
    - 1 随机抽查 CRF 与原始资料进行比较。
    - 1 CRF 是否按规定及时填写，受试者不良事件的随访及治疗，严重不良事件的报告。
  - 1 双盲试验的破盲情况；偏态数据的核实及说明。

## 第八部分 试验后监查员的责任及工作要点

### 主要工作

- 1 试验用药的回收和销毁 (回收后放在办公室, 北京大兴有个销毁医疗垃圾的基地。)
- 1 CRF 的回收及数据的质疑
- 1 试验文件完整性的确认
- 1 伦理委员会的通报
- 1 临床试验的报告

### 试验结束拜访

- 1 目的 确保试验完成, 所有药物归还, 所有文件置放在相应部位, 确定文档资料完整, 所有 CRF 正确并送回申办者处。
- 1 准备 文件 (试验前要求的文件) 费用 (及时结清, 试验前做好预算)
- 1 拜访 完成常规的拜访 与研究者见面 核准各个文档的内容完整

要做到解决遗留问题/完成临床监查报告, 通知伦理委员会

### 试验结束检查清单

#### 1、试验药物

- 1 已用和未用药物, 以及所有表格

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/087124045103010006>