基础题( 应知应会题)

**1.何谓GCP?**

药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice,GCP)是药物临床试验全过程的质量标准,包括方案设计、组织实施、监查、稽查、记录、分析、总结和报告。

**2. GCP的核心(宗旨、目的)是什么?**

保证药物临床试验过程规范,数据和结果科学、真实、可靠，保护受试者的权益和安全。

**3.我国以往的GCP是什么时候施行?**

1999年9月1日施行第一版;2003年9月1日施行第二版。

**4.现行版GCP是何时颁布?何时施行?**

国家药品监督管理局(NMPA)根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》,制定本规范。药物临床试验的相关活动应当遵守本规范。本规范自2020年7月1日起施行。本规范适用于为申请药品注册而进行的药物临床试验。

**5.现行GCP有多少章,多少条?每一章的内容是什么?**

2020版GCP包括9章,83条。每一章的内容是:①第一章总则;②第二章术语及其定义;③第三章伦理委员会;④第四章研究者;⑤第五章申办者;⑥第六章试验方案;⑦第七章研究者手册;⑧第八章必备文件管理;⑨第九章附则。

**6.和药物临床试验有关的现行主要国家法规文件有哪些?**

①中华人民共和国国务院:中华人民共和国药品管理法(2019国家主席令第31号),2019;②国家市场监督管理总局:药品注册管理办法(国家市场监督管理总局令第27号),2020;③国家卫生健康委员会、国家药品监督管理局药物临床试验质量管理规范，2020;④国家卫生健康委员会:涉及人的生物医学研究伦理审查办法,2016;⑤国家卫生健康委员会、国家药品监督管理局:药物临床试验机构管理规定(2019年第101号) ,2019。

**7.名词解释**

**临床试验**：指以人体(患者或健康受试者)为对象的试验,意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、不良反应,或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，以确定药物的疗效与安全性的系统性试验。

**多中心试验**：是由多位研究者按同一试验方案在不同地点和单位同时进行的临床试验。

**国际多中心试验**：指由不同国家和地区的多个医疗中心参加的临床试验。

**开放性试验：**指一种不设盲的试验，所有人包括受试者、研究者和监查员都知道试验的随机分组方案。

**单臂试验：**是无对照组的开放性临床试验。

**试验现场：**指实施临床试验相关活动的场所。

**伦理委员会：**指由医学、药学及其他背景人员组成的委员会,其职责是通过独立地审查、同意、跟踪审查试验方案及相关文件、获得和记录受试者知情同意所用的方法和材料等，确保受试者的权益、安全受到保护。

**研究者：**指实施临床试验并对临床试验质量及受试者权益和安全负责的试验现场的负责人。

**申办者：**指负责临床试验的发起、管理和提供临床试验经费的个人、组织或者机构。

**合同研究组织（CRO）：**指通过签订合同授权，执行申办者或者研究者在临床试验中的某些职责和任务的单位。

**监查员（CRA）：**由申办者任命并对申办者负责的具备临床试验相关知识的人员,主要负责组织相关项目的临床监查，并负责制定相关项目的临床监查实施计划。监查员应具有临床医学、卫生统计学、药学等专业方面的知识,具有GCP证书,具有丰富的临床试验工作经验，具备较强的对外沟通协调能力和语言表达能力。

**临床研究协调员（CRC）：**是研究者、申办者与受试者之间的纽带，其工作职责是在研究者指导下,进行非医学性判断的事务性工作，可为研究者预约及接待受试者、填写病例报告表、收集和保存文件。

**受试者：**指参加一项临床试验,并作为试验用药品的接受者,包括患者、健康受试者。

**弱势受试者：**指维护自身意愿和权利的能力不足或者丧失的受试者,其自愿参加临床试验的意愿,有可能被试验的预期获益或者拒绝参加可能被报复而受到不正当影响。包括:研究者的学生和下级、申办者的员工、军人、犯人、无药可救疾病的患者、处于危急状况的患者,入住福利院的人、流浪者、未成年人和无能力知情同意的人等。

**试验方案：**指说明临床试验目的、设计、方法学、统计学考虑和组织实施的文件。试验方案通常还应当包括临床试验的背景和理论基础，该内容也可以在其他参考文件中给出。试验方案包括方案及其修订版。

**研究者手册：**指与开展临床试验相关的试验用药品的临床和非临床研究资料汇编。

**病例报告表：**指按照试验方案要求设计,向申办者报告的记录受试者相关信息的纸质或者电子文件。

**标准操作规程（SOP）：**指为保证某项特定操作的一致性而制定的详细的书面要求。

**受试者鉴认代码：**指临床试验中分配给受试者以辨识其身份的唯一代码。研究者在报告受试者出现的不良事件和其他与试验有关的数据时,用该代码代替受试者姓名以保护其隐私。

**临床试验的依从性**：指临床试验参与各方遵守与临床试验有关要求、规范和相关法律法规。

**受试者依从性：**受试者依从性是指受试者是否按试验方案的要求用药,是否按要求接受随访。受试者服药依从性的计算方法为实际用药量/应用药量X 100%。良好依从性范围是大于80%,小于120%。

**知情同意：**指受试者被告知可影响其做出参加临床试验决定的各方面情况后,确认同意自愿参加临床试验的过程。该过程应当以书面的、签署姓名和日期的知情同意书作为文件证明。

**公正见证人：**指与临床试验无关,不受临床试验相关人员不公正影响的个人,在受试者或者其监护人无阅读能力时,作为公正的见证人，阅读知情同意书和其他书面资料,并见证知情同意。

**试验用药品：**用于临床试验的试验药物、对照药品。

**对照药品：**指临床试验中用于与试验药物参比对照的其他研究药物、已上市药品或者安慰剂。

**安慰剂：**在双盲临床试验中，提供的与所模拟的药物在剂型、外观、气味等方面完全一致,并且不含有任何有效成分的制剂。

**阳性对照药物：**是指在临床试验中采用已上市并具有确切疗效的药物作为对照的试验药物。

**双盲双模拟技术：**在双盲试验中，当试验药与对照药剂型不相同时,为达到双盲试验的目的必须使用双模拟技术。例如,假设要比较一种剂型为片剂的药物和另一种剂型为胶囊的药物，为了使试验按双盲的方式进行，受试者每次服药时,必须要同时服一片药片和一粒胶囊。被分配用药片治疗的受试者(甲组)每次要服一片活性药片和一粒安慰剂胶囊。而分配用胶囊治疗的受试者(乙组)则每次要服一片安慰剂药片和一粒活性胶囊。利用该技术可以使受试者和研究者均不知道每个受试者得到的是何种治疗。该技术常用于对照临床试验中，称为双盲双模拟技术。

**洗脱期(导入期、清洗期) ：**临床试验中药物洗脱期包括导入期和清洗期。导入期是指开始使用试验药物治疗前，受试者停用研究中不允许使用的药物,或服用安慰剂的一段时间。清洗期是指在交叉设计试验中，第一阶段治疗与第二阶段治疗中间一段不服用试验药物,或者服用安慰剂的时期。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个试验阶段间机体内残留的药物。

**药物不良反应（ADR）：**指临床试验中发生的任何与试验用药品可能有关的对人体有害或者非期望的反应。试验用药品与不良事件之间的因果关系至少有一个合理的可能性,即不能排除相关性。

**不良事件：**指受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学事件,可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常,但不一定与试验用药品有因果关系。

**严重不良事件（SAE）：**指受试者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、受试者需要住院治疗或者延长住院时间，以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件。

**可疑且非预期严重不良反应（SUSAR）：**指临床表现的性质和严重程度超出了试验药物研究者手册、已上市药品的说明书或者产品特性摘要等已有资料信息的可疑并且非预期的严重不良反应。

**重要不良事件：**是指除严重不良事件外,任何导致采用针对性医疗措施(如停药、降低剂量和对症治疗)的不良事件和血液学或其他实验室检查明显异常。

**监查：**指监督临床试验的进展,并保证临床试验按照试验方案、标准操作规程和相关法律法规要求实施、记录和报告的行动。

**稽查：**指对临床试验相关活动和文件进行系统的、独立的检查，以评估确定临床试验相关活动的实施、试验数据的记录、分析和报告是否符合试验方案、标准操作规程和相关法律法规的要求。

**检查：**指药品监督管理部门对临床试验的有关文件、设施、记录和其他方面进行审核检查的行为，检查可以在试验现场、申办者或者合同研究组织所在地，以及药品监督管理部门认为必要的其他场所进行。

**直接在阅：**指对评估药物临床试验重要的记录和报告直接进行检查、分析、核实或者复制等。直接查阅的任何一方应当按照相关法律法规,采取合理的措施保护受试者隐私以及避免泄露申办者的权属信息和其他需要保密的信息。

**源文件：**指临床试验中产生的原始记录、文件和数据，如医院病历、医学图像、实验室记录、备忘录、受试者日记或者评估表、发药记录、仪器自动记录的数据、缩微胶片、照相底片、磁介质、X光片、受试者文件，药房、实验室和医技部门保存的临床试验相关的文件和记录，包括核证副本等。源文件包括了源数据，可以以纸质或者电子等形式的载体存在。

**源数据：**指临床试验中的原始记录或者核证副本上记载的所有信息，包括临床发现、观测结果，以及用于重建和评价临床试验所需要的其他相关活动记录。

**必备文件：**指能够单独或者汇集后用于评价临床试验的实施过程和试验数据质量的文件。

**核证副本：**指经过审核验证,确认与原件的内容和结构等均相同的复制件,该复制件是经审核人签署姓名和日期,或者是由已验证过的系统直接生成，可以以纸质或者电子等形式的载体

存在。

**稽查轨迹：**指能够追溯还原事件发生过程的记录。

**电子数据采集：**是以数据库管理系统为平台，为申办者采集电子数据而非书面格式的临床试验数据的一项技术,从而有效、准确地管理电子化数据。研究者通过预先装有特殊软件的电脑将临床试验中收集到的数据直接输入eCRF(电子病例报告表),待监查员完成原始数据核查(SDV)后,通知中央数据库锁定数据,中央数据库会将自动生成的数据质疑表(DQF)反馈给研究者和监查员或是对无疑问数据进行锁定。

**互动式语音应答系统：**是研究者通过按键话机拨打免费电话,直接与申办者药品管理中心取得联系,完成患者录入、随机号获取、药物分配等操作的系统。

**质量保证：**指在临床试验中建立的有计划的系统性措施,以保证临床试验的实施和数据的生成、记录和报告均遵守试验方案和相关法律法规。

**质量控制：**指在临床试验质量保证系统中,为确证临床试验所有相关活动是否符合质量要求而实施的技术和活动。

**8.英文缩写名词**

**PI一主要研究者**

**CRO一合同研究组织**

**CRC一临床研究协调员**

**CRA -监查员**

**ICF一知情同意书**

**AE-不良事件**

**SAE -严重不良事件**

**ADR -不良反应**

**SUSAR一可疑且非预期严重不良反应**

**SOP一标准操作规程**

**QC一质量控制**

**QA一质量保证**

**CRF -病例报告表**

**EDC一电子数据采集**

**IVRS一互动式语音应答系统**

**RCT一随机对照试验**

**ADD ON一加载试验**

**9.受试者的权益包括哪些?**

受试者的权益有:①知情权;②隐私权;③自愿参加和随时退出权;④及时治疗权;⑤补偿与赔偿权。

**10.保护受试者权益的重要措施有哪些?**

保护受试者权益的措施有:伦理审查与知情同意。

分类题(各类人员应知应会)

**一、研究者:掌握研究者职责的基础上准备下列题目。**

**11.简述伦理委员会审查临床试验科学性、伦理合理性的目的。**

保证受试者尊严、安全和权益，促进临床试验科学、健康地发展,增强公众对临床试验的信任和支持。

1. **简述(赫尔辛基宣言)人体医学研究伦理准则核心.**

公正、尊重人格、力求使受试者最大程度受益和尽可能避免伤害。

**13.简述受试者试验风险的等级。**

受试者试验风险等级分为最小风险、低风险、中等风险、高风险四个等级。

①最小风险:是指试验预期伤害或不适的可能性和程度不大于日常生活或者进行常规体格检查和心理测试时所遇到的风险。

1. 低风险:是指稍大于最小风险,发生可逆性的轻度不良事件增加(活动引起的肌肉/关节疼痛或扭伤)。

③中等风险;是指大于低风险,但概率不是非常高，发生可逆的中度不良事件增加(低血糖反应、支气管痉挛或感染),但有充分的监督和保护控制和降低风险;严重伤害可能性非常小。

④高风险:是指大于中等风险,发生严重而持续的与试验相关不良事件增加,不良事件性质或可能性大小不确定。

**14. 伦理委员会的审查要点有哪些?**

伦理委员会对临床试验的科学性和伦理性进行审查，包括:①试验方案设计与实施;②试验风险与受益;③受试者招募;④知情同意过程;⑤知情同意书告知信息;⑥受试者医疗和保

护;⑦隐私和保密;⑧涉及弱势群体试验;⑨涉及特殊疾病人群、特定地区人群/族群试验。

**15.伦理委员会的审查意见有几种?**

伦理委员会的审查意见有四种:①同意;②必要的修改后同意;③不同意;④终止或暂停已同意的研究。审查意见应当说明要求修改的内容,或者否定的理由。

**16. 伦理委员会是独立于机构，还是独立于审查的试验项目?**

伦理委员会既独立于机构，也独立于审查的试验项目。

**17. 伦理委员会跟踪审查的内容有哪些?**

①修正案审查;②研究进展审查;③严重不良事件审查;④不依从/违背方案审查;⑤暂停/终止试验审查;⑥结题审查。

**18.研究者和临床试验机构应当具备的资格和要求主要包括哪些内容?**

①具有在临床试验机构的执业资格;具备临床试验所需的专业知识、培训经历和能力;能够根据申办者、伦理委员会和药品监督管理部门的要求提供最新的工作履历和相关资格文件;

②熟悉申办者提供的试验方案、研究者手册、试验药物相关资料信息;

③熟悉并遵守本规范和临床试验相关的法律法规;

④保存一份由研究者签署的职责分工授权表。

**19.主要研究者和临床试验机构应当具有完成临床试验所需的必要条件包括哪些内容?**

①研究者在临床试验约定的期限内有按照试验方案入组足够数量受试者的能力;②研究者在临床试验约定的期限内有足够的时间实施和完成临床试验;③研究者在临床试验期间有权支配参与临床试验的人员,具有使用临床试验所需医疗设施的权限，正确、安全地实施临床试验;④研究者在临床试验期间确保所有参加临床试验的人员充分了解试验方案及试验用药品,明确各自在试验中的分工和职责,确保临床试验数据的真实完整和准确:⑤研究者监管所有研究人员执行试验方案,并采取措施实施临床试验的质量管理;⑥临床试验机构应当设立相应的内部管理部门，承担临床试验的管理工作。

**20．主要研究者需具备哪些条件?其职责包括哪些?**

资质要求:①具有高级职称的执业医师,在本专业中具有较高造诣的专业负责人或学科带头人;②具有较强的科研能力及丰富的临床试验经验，参加过3个以上药物临床试验;③具有一定的组织管理与协调能力，并具有较强的责任心;④熟悉临床试验方案,并能严格执行临床试验方案;⑤能够保证临床试验数据真实、准确、及时、完整;⑥能够保证有充足的时间与精力参与临床试验。

职责包括:①负责临床试验方案、CRF、知情同意书等文件的起草或审核修改;②组织临床试验前试验方案培训;③监督、指导研究者按照试验方案进行临床试验;④负责做出与临床试验相关的医疗决定;⑤负责临床试验中出现不良事件的判断报告以及组织抢救治疗;⑥负责协调与临床试验有关的科室和所需配备;⑦负责向伦理委员会汇报试验方案、知情同意书等相关内容;⑧保证试验数据的真实、准确、及时、完整;⑨对临床试验全过程负责,负责审核病例报告表及签名;10.负责撰写临床试验中心小结和总结报告并签名。

**21.主要研究者在试验准备阶段的标准操作规程?**

①意向性联系时考虑是否有充足的研究时间及所要求的病例数;②提交申办者的所有证明文件至机构办公室;③与申办者共同起草制定试验方案以及相关附属文件(知情同意书、招募广告和病例报告表等);④参加研究者会,讨论试验方案、知情同意书等;⑤递交伦理委员会审查、批准;⑥与申办者正式签订合同;⑦对相关研究者进行方案培训;⑧受试者签署知情同意书后开始试验。

**22.主要研究者对项目的运行如何管理?**

立项评估:①意向性联系时和机构办公室共同评估项目，根据是否有充足的研究时间、满足项目要求的病例数和条件、研究团队在研的项目数、申办者的资质和能力等因素评估是否立项;②提交申办者的所有证明文件至机构办公室。

准备阶段:①参与申办者起草制定试验方案以及相关附属文件(知情同意书、招募广告、研究病历和病例报告表等);②参加研究者会,修正试验方案、知情同意书、研究者手册、研究病历、病例报告表;③递交伦理委员会审查、批准;④参与和申办者正式签订合同。

启动阶段:①主持项目启动培训会,对研究团队人员进行方案培训并授权;②接收试验相关的物资。

实施阶段:与受试者签署知情同意书,按照试验方案开展试验。进行质量管理,处理试验中出现的问题，上报伦理跟踪审查资料。出现可能显著影响临床试验的实施或者增加受试者风险的情况,研究者应当尽快向申办者、伦理委员会和临床试验机构书面报告。

总结阶段:参与试验的统计和总结工作,审核总结报告。

结束阶段:临床试验完成后,研究者应当向临床试验机构报告,向伦理委员会提供临床试验结果的摘要和结题审查资料,向申办者提供药品监督管理部门所需要的临床试验相关报告,检查资料归档工作等。

**23.主要研究者在临床试验时应签署哪些文件?**

应签署的文件有:临床试验立项申请表、试验方案、临床试验伦理审查申请表、项目任务书、研究者声明、研究者履历表、研究者签到表、研究者授权表、实验室检查值正常值范围、病例报告表、分中心小结、总结报告、质量检查记录表、伦理跟踪审查申请与报告(修正案申请、研究进展报告、严重不良事件报告表、违背方案报告、暂停/终止研究报告、结题报告)。

**24.提交伦理委员会初始审查的文件有哪些?**

①试验方案和试验方案修订版；②知情同意书及其更新件；③招募受试者的方式和信息；④提供给受试者的其他书面资料；⑤研究者手册；⑥现有的安全性资料;⑦包含受试者补偿信息的文件;⑧研究者资格的证明文件;⑨伦理委员会履行其职责所需要的其他文件。

**25.临床试验过程中如何保护受试者?**

①制定《受试者损害应急预案》受试者突发事件应急预案；②院内成立防范和处理受试者损害协调组与技术指导组；③各专业科室成立急救小组；④试验开始前制定与试验相关的应急预案；⑤启动会时详细培训方案、应急预案及SOP等；⑥熟悉转运ICU救治的流程。

**26.简述临床试验准备阶段的流程。**

方案讨论会→主要研究者向机构办提出立项申请→机构办审查、同意立项→主要研究者向伦理办提出审查申请→伦理审查批准→签署合同→文件资料、药物、物资交接→方案启动培训。

**27.临床试验方案由谁制定?**

临床试验方案由申办者和研究者共同讨论确定,签字和注明日期，报伦理委员会审批后实施。

**28.临床试验方案共有多少条?如何撰写试验方案?**

临床试验方案通常包括基本信息、研究背景资料、试验目的、试验设计、实施方式(方法、内容、步骤)等内容,共15条。

(1)基本信息:①试验方案标题、编号、版本号和日期;②申办者的名称和地址;③申办者授权签署、修改试验方案的人员姓名、职务和单位;④申办者的医学专家姓名、职务、所在单位地址和电话；⑤研究者姓名、职称、职务,临床试验机构的地址和电话;⑥参与临床试验的单位及相关部门名称、地址。

(2)研究背景资料:①试验用药品名称与介绍;②试验药物在非临床研究和临床研究中与临床试验相关、具有潜在临床意义的发现;③对受试人群的已知和潜在的风险和获益;④试验用药品的给药途径、给药剂量、给药方法及治疗时程的描述，并说明理由;⑤强调临床试验需要按照试验方案、本规范及相关法律法规实施;⑥临床试验的目标人群;⑦临床试验相关的研究背景资料、参考文献和数据来源。

(3)临床试验的目的。

(4)试验设计:①明确临床试验的主要终点和次要终点；②对照组选择的理由和试验设计的描述(如双盲、安慰剂对照、平行组设计),并对研究设计、流程和不同阶段以流程图形式表示;③减少或者控制偏倚所采取的措施,包括随机化和盲法的方法和过程。采用单盲或者开放性试验需要说明理由和控制偏倚的措施;④治疗方法、试验用药品的剂量、给药方案,试验用

药品的剂型包装、标签;⑤受试者参与临床试验的预期时长和具体安排,包括随访等;⑥受试者、部分临床试验及全部临床试验的“暂停试验标准”“终止试验标准";⑦试验用药品管理流程;⑧盲底保存和揭盲的程序;⑨明确何种试验数据可作为源数据直接记录在病例报告表中。

(5)临床和实验室检查的项目内容。

(6)受试者的选择和退出:①受试者的入选标准;②受试者的排除标准;③受试者退出临床试验的标准和程序。

(7)受试者的治疗:①受试者在临床试验各组应用的所有试验用药品名称、给药剂量、给药方案、给药途径和治疗时间以及随访期限;②临床试验前和临床试验中允许的合并用药(包括急救治疗用药)或者治疗，以及禁止使用的药物或者治疗;③评价受试者依从性的方法。

（8)访视和随访计划:包括临床试验期间、临床试验终点、不良事件评估及试验结束后的随访和医疗处理。

(9)有效性评价:①详细描述临床试验的有效性指标;②详细描述有效性指标的评价、记录、分析方法和时间点。

(10)安全性评价:①详细描述临床试验的安全性指标;②详细描述安全性指标的评价、记录分析方法和时间点;③不良事件和伴随疾病的记录和报告程序;④不良事件的随访方式与期限。

(11)数据管理和统计方法。

(12)实施临床试验质量控制和质量保证。

(13)伦理学问题的考虑。

(14)数据的采集与管理流程。

(15)临床试验相关的直接查阅源文件、数据处理和记录保存、财务和保险。

**29.知情同意的原则是什么?如何遵守这个原则签署知情同意书?**

知情同意原则:完全告知、充分理解、自主选择。

(1)完全告知:研究者或者指定研究人员应当充分告知受试者有关临床试验的所有相关事宜，包括书面信息和伦理委员会的同意意见。研究者应当使用经伦理委员会同意的最新版的知情同意书和其他提供给受试者的信息。临床试验过程中如有新的信息,受试者应当再次签署知情同意书。研究者获得可能影响受试者继续参加试验的新信息时，应当及时告知受试者或者其监护人，并作相应记录。

(2)充分理解:知情同意书等提供给受试者的口头和书面资料均应当采用通俗易懂的语言和表达方式，使受试者或者其监护人、见证人易于理解。签署知情同意书之前，研究者或者指定研究人员应当给予受试者或者其监护人充分的时间和机会了解临床试验的详细情况，并详尽回答受试者或者其监护人提出的与临床试验相关问题。

(3)自主选择:研究人员不得采用强迫、利诱等不正当的方式影响受试者参加或者继续临床试验。受试者或者其监护人，以及执行知情同意的研究者应当在知情同意书上分别签名并注明日期，如非受试者本人签署,应当注明关系。

**30.知情同意书应一式几份?**

知情同意书应一式两份，一份由研究中心保存,另一份由受试者保存(如果为无碳复写,正本由研究中心保存，副本由受试者保存)。

**31.知情同意书分为哪两个部分?**

知情同意书分为“知情”与“同意”两部分，前者为“知情告知",后者为“同意签字”。

**32.知情同意书的内容包括哪些?**

完全告知的内容包括:1.临床试验概况;2.试验目的;3.试验治疗和随机分配至各组的可能性;4.受试者需要遵守的试验步骤,包括创伤性医疗操作;5.受试者的义务;6.临床试验所涉及试验性的内容;7.试验可能致受试者的风险或者不便,尤其是存在影响胚胎、胎儿或者哺乳婴儿的风险时;8.试验预期的获益,以及不能获益的可能性;9.其他可选的药物和治疗方法,及其重要的潜在获益和风险;10.受试者发生与试验相关的损害时,可获得的补偿以及治疗;11.受试者参加临床试验可能获得的补偿;12.受试者参加临床试验预期的花费;13受试者参加试验是自愿的，可以拒绝参加或者有权在试验任何阶段随时退出试验而不会遭到歧视或者报复,其医疗待遇与权益不会受到影响;14.在不违反保密原则和相关法规的情况下,监查员、稽查员、伦理委员会和药品监督管理部门检查人员可以查阅受试者的原始医学记录，以核实临床试验的过程和数据;15受试者相关身份鉴别记录的保密事宜，不公开使用，如果发布临床试验结果,受试者的身份信息仍保密;16.有新的可能影响受试者继续参加试验的信息时，将及时告知受试者或者其监护人;17.当存在有关试验信息和受试者权益的问题，以及发生试验相关损害时,受试者可联系的研究者和伦理委员会及其联系方式;18.受试者可能被终止试验的情况以及理由;19.受试者参加试验的预期持续时间;20.参加该试验的预计受试者人数。同意签字的内容:必须给受试者充分的时间以便考虑是否愿意参加试验,对无能力表达同意的受试者,应向其监护人提供上述介绍与说明。受试者或其监护人签字、日期,联系方式，研究者签字、日期.联系方式。

**33.如何签署知情同意书?**

(1)知情同意书应由本人签署。经充分和详细介绍试验项目情况并回答受试者所有问题后，由受试者或其监护人在知情同意书上签字并注明日期及联系方式，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、日期及联系方式。

(2)不能获得受试者本人签署的情况:

①若受试者或者其监护人缺乏阅读能力。应当有一位公正的见证人见证整个知情同意过程。研究者应当向受试者或者其监护人、见证人详细说明知情同意书和其他文字资料的内容。如受试者或者其监护人口头同意参加试验,在有能力情况下应当尽量签署知情同意书,见证人还应当在知情同意书上签字并注明日期，以证明受试者或者其监护人就知情同意书和其他文字资料得到了研究者准确地解释,并理解了相关内容,同意参加临床试验。

②如受试者为无民事行为能力的人，应当取得其监护人的书面知情同意;如受试者为限制民事行为能力的人,应当取得本人及其监护人的书面知情同意。当监护人代表受试者知情同意时,应当在受试者可理解的范围内告知受试者临床试验的相关信息,并尽量让受试者亲自签署知情同意书并注明日期。

③紧急情况下，参加临床试验前不能获得受试者知情同意时,其监护人可以代表受试者知情同意,若其监护人也不在场时，受试者的人选方式应当在试验方案以及其他文件中清楚表述,并获得伦理委员会的书面同意;同时应当尽快得到受试者或者其监护人可以继续参加临床试验的知情同意。

④符合下列条件的非治疗临床试验可由监护人代表受试者知情同意:临床试验只能在无知情同意能力的受试者中实施;受试者的预期风险低;受试者健康的负面影响已减至最低,且法律法规不禁止该类临床试验的实施;该类受试者的入选已经得到伦理委员会审查同意。该类临床试验原则上只能在患有试验药物适用的疾病或者状况的患者中实施。在临床试验中应当严密观察受试者,若受试者出现过度痛苦或者不适的表现,应当让其退出试验，还应当给以必要的处置以保证受试者的安全。

(3)儿童知情同意书的签署:儿童作为受试者，应当征得其监护人的知情同意并签署知情同意书。当儿童有能力做出同意参加临床试验的决定时,还应当征得其本人同意，如果儿童受试者本人不同意参加临床试验或者中途决定退出临床试验时，即使监护人已经同意参加或者愿意继续参加，也应当以儿童受试者本人的决定为准,除非在严重或者危及生命疾病的治疗性临床试验中,研究者、其监护人认为儿童受试者若不参加研究其生命会受到危害,这时其监护人的同意即可使患者继续参与研究。在临床试验过程中,儿童受试者达到了签署知情同意的条件,则需要由本人签署知情同意之后方可继续实施。

**34.何谓无民事行为能力者?何谓限制民事行为能力者?上述二者能否作为受试者?**

无民事行为能力者是指不满8周岁的未成年人和不能辨认自己行为的精神病人。

限制民事行为能力的人是指8周岁以上的未成年人或不能完全辨认自己行为的成年人。

上述二者均可作为受试者。

**35.何时签署知情同意书?**

应在伦理委员会审批之后，筛选受试者之前，签署知情同意书。

**36.研究者与伦理委员会的沟通包括哪些内容?**

①临床试验实施前，研究者应当获得伦理委员会的书而同意;未获得伦理委员会书面同意前,不能筛选受试者;②临床试验过程中,研究者应当向伦理委员会提供伦理审查需要的所有文件。

**37.闸述受试者的筛选过程。**

①发布招募广告,告知试验的有关情况;②签署知情同意书;③通过询问病史、体格检查和必要的理化检查，筛选合格的受试者；④符合试验方案规定的纳入标准、不符合排除标准者，随机入组;不符合试验方案规定的纳入标准、符合排除标准者，不纳入试验,同时给予就医指导。

**38.受试者招募的形式有哪些?**

①个人联系;②招募广告;③数据库;④招募公司;⑤其他方式。

**39.试验中若出现偏离试验方案的情况，研究者需如何处理?**

偏离方案是指对伦理委员会批准试验方案的所有偏离,并且这种偏离没有获得伦理委员会的事先批准，或者违背人体试验受试者保护规定和伦理委员会要求的情况。

研究者或者其指定的研究人员应当对偏离试验方案予以记录和解释。为了消除对受试者的紧急危害,在未获得伦理委员会同意的情况下,研究者修改或者偏离试验方案,应当及时向伦理委员会、申办者报告,并说明理由,必要时报告药品监督管理部门。

**40.受试者参加试验的情况，研究者可以告知相关的临床医生吗?**

在受试者同意的情况下,研究者可以将受试者参加试验的情况告知相关的临床医生。

**41.病史记录中是否应记录受试者知情同意的具体时间和人员?**

是。

**42.临床试验的样本(如血样、尿样、细菌培养标本)和常规临床诊疗的样本管理有什么区别?**

临床试验的样本留取的时间、类型应根据试验方案的要求留取。

**43. 受试者要求退出临床试验，如何处理?**

受试者可以无理由退出临床试验。研究者在尊重受试者个人权利的同时,应当尽量了解其退出理由并记录。

**44.提前终止或者暂停临床试验时,研究者如何处理?**

①研究者应当及时通知受试者,并给予受试者适当的治疗和随访;②研究者未与申办者商议而终止或者暂停临床试验，研究者应当立即向临床试验机构、申办者和伦理委员会报告,并提供详细的书面说明;③申办者终止或者暂停临床试验，研究者应当立即向临床试验机构、伦理委员会报告,并提供详细书面说明;④伦理委员会终止或者暂停已经同意的临床试验，研究者应当立即向临床试验机构、申办者报告，并提供详细书面说明。

**45.受试者出现与试验相关的不良事件时，研究者应如何处理?**

在临床试验和随访期间,对于受试者出现与试验相关的不良事件，研究者和临床试验机构应当保证受试者得到妥善的医疗处理，并将相关情况如实告知受试者。研究者意识到受试者存在合并疾病需要治疗时,应当告知受试者,并关注可能干扰临床试验结果或者受试者安全的合并用药。试验方案中规定的、对安全性评价重要的不良事件和实验室异常值，应当按照试验方案的要求和时限向申办者报告。

**46.如何报告严重不良事件?**

(1)报告申办者:除试验方案或者其他文件(如研究者手册)中规定不需立即报告的严重不良事件外，研究者应当立即向申办者书面报告所有严重不良事件,随后应当及时提供详尽、书面的随访报告。

(2)申办者评估:申办者负责药物试验期间试验用药品的安全性评估。收到任何来源的安全性相关信息后，均应当立即分析评估,包括严重性、与试验药物的相关性以及是否为预期事件等。

(3)申办者报告:①应当将临床试验中发现的可能影响受试者安全、可能影响临床试验实施可能改变伦理委员会同意意见的问题，及时通知研究者和临床试验机构、药品监督管理部门;②快速报告:申办者应当将可疑且非预期严重不良反应(SUSAR)快速报告给所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会;申办者应当向药品监督管理部门和卫生健康主管部门报告可疑且非预期严重不良反应。

(4)研究者收到申办者评估后的处理:研究者收到申办者提供的临床试验相关安全性信息后,应当及时签收阅读,并考虑受试者的治疗是否需进行相应调整,必要时尽早与受试者沟通，并应当向伦理委员会报告由申办者提供的可疑且非预期严重不良反应。涉及死亡事件的报告,研究者应当向申办者和伦理委员会提供其他所需要的资料，如尸检报告和最终医学报告。(各中心根据实际情况制订本中心SAE处理及上报的SOP)

SAE 的记录与报告：

除试验方案或者其他文件（如研究者手册）中规定不需立即报告的严重不良事件外，研究者应当立即向申办者书面报告所有严重不良事件(通常为24小时内，除非在研究方案中另有规定)，随后（时限为7天内）应当及时提供详尽、书面的随访（随后的 8天内）报告。非致死或危及生命的SUSAR，研究者应在首次获知后尽快报告，但必须在15天之内。研究者在首次报告后，应继续跟踪严重不良事件，以随访报告的形式及时报送有关新信息或对前次报告的更新信息等，报告时限为获得新信息起 15天内。严重不良事件报告和随访报告应当注明受试者在临床试验中的鉴认代码，而不是受试者的真实姓名、公民身份号码和住址等身份信息。试验方案中规定的、对安全性评价重要的不良事件和实验室异常值，应当按照试验方案的要求和时限向申办者报告。

涉及死亡事件的报告，研究者应当向申办者和伦理委员会提供其他所需要的资料，如尸检报告和最终医学报告。

研究者收到申办者在规定时间内提供的临床试验的相关安全性信息后应当及时签收阅读，并考虑受试者的治疗，是否进行相应调整，必要时尽早与受试者沟通，并应当向伦理委员会报告由申办方提供的可疑且非预期严重不良反应。

**47.严重不良事件报告和随访报告如何填写受试者个人的基本信息?**

严重不良事件报告和随访报告应当注明受试者在临床试验中的鉴认代码，而不是受试者的真实姓名、居民身份证号和住址等身份信息。

**48.药物不良反应和不良事件的区别?**

药物不良反应(ADR)与不良事件(AE)的区别在于药物不良反应与药物有因果关系,而不良事件则不确定。

**49.对临床试验不良事件如何分级?**

临床试验不良事件分为五级:

1级:轻度,无症状或轻微;仅为临床或诊断所见:无须治疗。

2级:中度,需要较小、局部或非侵入性治疗:与年龄相当的工具性日常生活活动受限。

3级:严重或者具重要医学意义但不会立即危及生命;导致住院或者延长住院时间;致残;自理性日常生活活动受限。

4级:危及生命;需要紧急治疗。

5级:与AE相关的死亡。

**50.如何判断AE和试验药物的关系?**

五级分类法对不良事件和试验用药之间可能存在的关联作出评估。

①开始用药的时间和可疑出现的时间有无合理的先后关系;②可疑不良反应(ADR)是否符合该药品已知ADR类型;③所怀疑的ADR是否可以用患者的病理情况、合并用药、并用疗法或曾用疗法来解释;④停药或降低剂量可疑的ADR是否减轻或消失;⑤再次接触可疑药品后是否再次出现同样反应。

**51.受试者损害及突发事件包括哪些?**

受试者损害包括药物不良反应、不良事件、严重不良事件。突发事件包括突发公共卫生事件、自然灾害(例如水灾、火灾、地震)，以及紧急停水、停电等。

**52.管床医生是否可开具临床试验医嘱或处方?**

只有经主要研究者书面授权的研究者方可开具临床试验医嘱或处方。

**53.研究者在临床试验过程中如何提供试验进展及总结报告?**

①研究者应当向伦理委员会提交试验进展报告;②出现可能显著影响临床试验的实施或者增加受试者风险的情况,研究者应当尽快向申办者、伦理委员会和临床试验机构书面报告;③临床试验完成后,研究者应当向临床试验机构报告,并向伦理委员会提供临床试验结果的摘要,同时向申办者提供药品监督管理部门所需要的临床试验相关报告。

**54.研究者实施揭盲时应遵循哪些要求?**

盲法试验应当按照试验方案的要求实施揭盲。若意外破盲或者因严重不良事件等情况紧急揭盲时,研究者应当向申办者书面说明原因。

**55.源数据具有哪些特点?**

源数据应当具有可归因性、易读性、同时性、原始性、准确性、完整性、一致性和持久性。源数据的修改应当留痕,不能掩盖初始数据,并记录修改的理由。

**56.临床试验过程中,研究者是否可以在阅、录入和修改病例报告表的数据?**

可以。申办者应当确保研究者始终可以查阅和在试验过程中可以录入、更正报告给申办者的病例报告表中的数据,该数据不应该只由申办者控制。

**57.病例报告表数据研究者是否需要保存?**

需要保存。申办者应当确保研究者能保留已递交给申办者的病例报告表数据。

**58.研究者和申办者对病例报告表进行修改时需遵循哪些要求?**

研究者应当按照申办者提供的指导说明填写和修改病例报告表，确保各类病例报告表及其报告中的数据准确、完整、清晰和及时。病例报告表中数据应当与源文件一致，若存在不一致应当做出合理的解释。病例报告表中数据的修改,应当使初始记录清晰可辨，保留修改轨迹,必要时解释理由,修改者签名并注明日期。

申办者应当有书面程序确保其对病例报告表的改动是必要的,被记录的，并得到研究者的同意。研究者应当保留修改和更正的相关记录。

**59.何谓研究者手册?申办者提供研究者手册的目的是什么?**

研究者手册是关于试验药物的药学、非临床和临床资料的汇编,其内容包括试验药物的化学、药学、毒理学、药理学和临床的资料和数据。

目的是帮助研究者和参与试验的其他人员更好地理解和遵守试验方案,帮助研究者理解试验方案中诸多关键的基本要素。

**60.用作源文件的复印件应满足什么要求?**

用作源文件的复印件应当满足核证副本的要求。

**二、机构办公室主任**

掌握研究者的分类题及机构办主任职责的基础上准备下列题目。

**61.如何对临床试验过程进行质量管理?**

①全面负责临床试验的组织、协调、实施和质量保证。②各专业科室必须达到临床试验要求的床位数、门诊量、出院人次,并保证专业科室具有相应的设备条件(受试者接待室、药物/资料储藏室)、急救条件。③保证研究团队人员具有相应的资质(学历、职称) ,并经过GCP培训,具有相应的设备条件和急救条件,相应的管理制度、SOP。④保证参加试验相关人员参加方案启动培训，熟悉并严格执行试验方案。⑤保证受试者按GCP要求知情同意,保证受试者在试验期间出现受试者损害时得到适当的治疗。保证试验中的数据真实、准确、完整、及时、可溯源。⑥保证试验用药品的接收、领取、存放、发放、回收、返还流程及应急信件的管理规范。⑦保证试验资料的交接、存放、归档规范。⑧负责授权机构质控员,对临床试验过程进行具体的质量检查及管理，发现问题及时整改。⑨接受监查、稽查与检查。

**三、机构办公室秘书**

熟悉研究者的分类题及秘书职责的基础上,熟悉下列题目。

**62.临床试验开始前研究者应对申办者哪些资料进行审核?**

①NMPA药物临床试验批件或临床试验通知书;②研究者手册或试验药物的临床前整套研究资料和临床研究文献资料;③申办者的试验药物药检合格报告及对照药的省级以上药检部门药检合格报告;④申办者资质,包括企业法人营业执照、药品生产许可证、GMP证书(如有);⑤联系人的委托书原件、身份证复印件;⑥试验方案、知情同意书、研究病历、病例报告表等。

**63.提交伦理审查有哪些资料?**

①试验方案和试验方案修订版;②知情同意书及其更新件;③招募受试者的方式和信息;④提供给受试者的其他书面资料;⑤研究者手册;⑥现有的安全性资料;⑦包含受试者补偿信息的文件;⑧研究者资格的证明文件;⑨伦理委员会履行其职责所需要的其他文件。

**四、机构和专业的药物管理员**

《中华人民共和国药品管理法》于2019年12月1日起施行。

现行的《药品注册管理办法》于2020年7月1日起施行。

《药品注册管理办法》中药品注册按照中药、化学药和生物制品等进行分类注册管理。中药注册按照中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药等进行分类。化学药注册按照化学药创新药、化学药改良型新药、仿制药等进行分类。生物制品注册按照生物制品创新药、生物制品改良型新药、已上市生物制品（含生物类似药）等进行分类。

**64.化学药品注册分类有哪几类?**

根据国家药监局《化学药品注册分类及申报资料要求》，化学药品注册分为5类:

1类:境内外均未上市的创新药。

2类:境内外均未上市的改良型新药。

3类:境内申请人仿制境外上市但境内未上市原研药品的药品。

4类:境内申请人仿制已在境内上市原研药品的药品。

5类:境外上市的药品申请在境内上市。

**65.试验用药品的管理环节包括哪些?**

试验用药品的管理环节包括试验用药品的供给、接收、储存、分发、使用、回收、退还、销毁等。

**66.试验用药品管理的记录包括哪些?**

试验用药品管理的记录应当包括日期、数量批号/序列号、有效期、分配编码、签名等。研究者应当保存每位受试者使用试验用药品数量和剂量的记录。试验用药品的使用数量和剩余数量应当与申办者提供的数量一致。

**67.研究者和临床试验机构如何对申办者提供的试验用药品进行管理?**

①指派有资格的药师或者其他人员管理试验用药品:②试验用药品在临床试验机构的接收储存、分发、回收、退还及未使用的试验用药品的处置等管理应当遵守相应的规定并保存记录;③试验用药品的贮存应当符合相应的储存条件;④确保试验用药品按照试验方案使用;⑤对生物等效性试验的临床试验用药品进行随机抽取留样，至少保存留样至药品上市后2年。

**68.试验用药品的制备、包装.标签和编码应当符合哪些要求?**

①试验用药品的制备应当符合临床试验用药品生产质量管理相关要求;试验用药品的包装标签上应当标明仅用于临床试验、临床试验信息和临床试验用药品信息;在盲法试验中能够保持盲态;②申办者应当明确规定试验用药品的储存温度、运输条件(是否需要避光)、储存时限、药物溶液的配制方法和过程,及药物输注的装置要求等;③试验用药品的包装,应当能确保药物在运输和储存期间不被污染或者变质;④在盲法试验中,试验用药品的编码系统应当包括紧急揭盲程序。

**69.试验用药品的供给和管理要求包括哪些?**

①申办者负责向研究者和临床试验机构提供试验用药品:②在临床试验获得伦理委员会同意和药品监督管理部门许可或者备案之前,不得向研究者和临床试验机构提供试验用药品;③应当向研究者和临床试验机构提供试验用药品的书面说明，申办者制定试验用药品的供给和管理规程;④应当确保试验用药品及时送达研究者和临床试验机构;保存试验用药品的运输、接收、分发、回收和销毁记录;所有试验用药品的管理过程应当有书面记录，全过程计数准确;⑤应当采取措施确保试验期间试验用药品的稳定性。

**70.如何保证药物的冷链系统?**

①运输途中运输公司应有相应的保证药物保存的冷链包装,运输途中应有温度监控;②冷藏药物验收合格后应立即转移至冰箱，并有温度记录;③科室领取冷藏药物时应有相应的保温包(附有冰块) ,快速转移至科室的专用冰箱中。

**71.药物储存的设施条件有哪些要求?**

药物储存的设施条件有:药库面积能够满足试验药物储存数量要求;试验药物应分区存放;应有专用的试验用药品储藏架、储藏柜、保险柜、冰箱、恒温箱和阴凉柜;有温湿度监测设施;有避光装置;达到防火、防盗、防潮、防虫鼠等要求。

**72.如何进行药物储存管理?**

①应根据试验用药品相应的储存温度、湿度或需要避光等要求，分别将试验用药品储存于储藏架、储藏柜、阴凉柜恒温箱中,需要冷藏的试验用药品储存于冰箱中。②根据不同的季节来调节试验用药品储存空间的温湿度:用空气调节器调节温湿度;梅雨季节用抽湿机除湿,或在储藏柜、冰箱、阴凉柜、恒温箱中放置除湿包进行除湿，使湿度保持在规定的范围内;秋冬季节,空气干燥可用加湿器加湿，防止湿度过低。③注意防止药物霉变。

**73.如何确保机构药库冰箱/恒温箱/阴凉柜运行正常、试验用药品处于安全状态?**

①采用温度监控系统进行温度监控,必要时,记录冰箱/恒温箱/阴凉柜的温湿度;②当冰箱/恒温箱/阴凉柜内的温度达到最高、最低报警值时,温度监控系统及时短信通知机构药库管理员,药库管理员及时查看、处理，以确保温度监控系统运行正常,试验用药品处于安全状态。

**74.试验用药品的保存条件有哪些?其要求温度各是多少?一般湿度的范围是多少?**

①常温:控制在10~30℃;②阴凉处:不超过20℃;③凉暗处:避光并不超过20℃;④冷处:控制在2~8℃.一般相对湿度应控制在35% ~75%。

**75.如何处理不同批次的试验用药品?**

在临床试验过程中,试验用药品的批次可不同,但申办者需提供不同批次药物的药检报告,并向临床试验机构和伦理委员会备案。

**76.如何保证发药的随机性?**

试验用药品必须根据生物统计学专业人员产生的随机分配表进行编码，严格按照试验用药物编号或随机号的顺序入组，不得随意变动。

**77.双盲临床试验中，试验药品与对照药品在哪些特征上均应一致?**

双盲试验中,试验药品与对照药品在外形、气味、包装、标签和其他特征上均应一致。

**78.科室试验用药品的管理由谁负责?**

由科室药物管理员负责科室试验用药品的管理。

**79.科室药物接收、发放及回收流程?**

①科室药物管理员至GCP药库领取试验药物;②领药时，仔细核对药物批号、编号、有效期，查看药物包装是否完整，标签是否明确,有无破损,并与GCP药库管理员在试验药物出库记录表中签字;③科室药物管理员取回药物,按试验方案要求存放药物;④根据研究者开具的临床试验医嘱/处方发放药物并记录;⑤受试者每次访视时,将剩余药物及空包装退还至科室药物管理员并记录;⑥试验结束后,科室药物管理员清点剩余药物及空包装后,退还至GCP药库,双方签字确认;⑦GCP药库管理员将剩余药物及空包装退还申办者。(若机构设立的为中心药房，根据本中心SOP执行。)

**80.专业科室药物管理员在给受试者发药时应交代哪些注意事项?**

应交代药物的用法用量、保存条件;剩余药物及包装必须返还给科室药物管理员;试验药物绝对不得另给他人使用。

**81.试验用药品发放的随机性由谁管理?如何保证随机?**

试验用药品发放的随机性由药物管理员管理。一般按照受试者取药先后顺序，药物编号从小到大发放药物，或由IWRS系统随机后发放药物。

**82.试验药物回收后能否继续使用?**

不能。

**五、机构和专业的质量管理员**

掌握本机构质量控制的规章制度、SOP及质量管理员职责的基础上,熟悉质量管理员如何进行质量检查,包括检查开始时间，检查频次和数量检查内容、发现的问题如何解决等。

**83.质量控制与质量保证的区别是什么?**

质量控制(QC)是参与试验的层面的质量保证，质量保证(QA)是独立于试验之外的一种质量保证。

**六、机构档案管理员和专业资料管理员**

掌握机构文件管理规章制度、SOP及档案/资料管理员职责的基础上熟悉下列题目。

**84.保存文件的设施条件有哪些?**

保存文件的设施应当具备防止光线直接照射、防水、防火、防盗、防虫等条件。

**85.如何保存文件?**

制定文件管理的标准操作规程。被保存的文件需要易于识别、查找、调阅和归位。用于保存临床试验资料的介质应当确保源数据或者其核证副本在留存期内保存完整和可读取，并定期测试或者检查恢复读取的能力，以免被故意或者无意地更改或者丢失。

**86.文件保存的期限有哪些规定?**

用于申请药品注册的临床试验，必备文件应当至少保存至试验药物被批准上市后5年;未用于申请药品注册的临床试验，必备文件应当至少保存至临床试验终止后5年。

提高题

**87.简述Ⅰ期 、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期临床试验的定义、目的、最低病例数及入选年龄界限要求。**

Ⅰ期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验。其目的是观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学,为制定给药方案提供依据。Ⅰ期临床试验病例数20~30例。药代动力学研究与耐受性试验18~45岁,生物等效性试验18周岁以上。

Ⅱ期临床试验是治疗作用初步评价阶段。其目的是初步评价药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性，同时为Ⅲ期临床试验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，包括随机盲法对照临床试验。Ⅱ期临床试验病例数(试验组)为100例,要求试验组和对照组例数相等。

Ⅲ期临床试验是治疗作用确证阶段。其目的是进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,评价利益与风险关系,最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。试验一般为具有足够样本量的随机盲法对照试验。Ⅲ期临床试验病例数（试验组)300例，对照组病例数应小于或等于试验组,多为1 : 1或1:2。

Ⅳ期临床试验是新药上市后应用研究阶段。其目的是考察在广泛使用条件下药物的疗效和不良反应,评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系以及改进给药剂量等。Ⅳ期临床试验病例数为2 000例。

其中,Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期临床试验人选年龄界限为18~65岁。

1. **Ⅱ、 Ⅲ期临床试验给药间隔的依据是什么?**

根据药物半衰期确定Ⅱ、 Ⅲ期临床试验给药间隔。

**89.简述临床试验设计的基本原则。**

必须遵循对照、随机和重复的原则,这些原则是减少临床试验中出现偏倚的基本保障。

**90.何谓随机?随机的目的是什么?随机的分类有哪些?**

随机是指参加试验的每一个受试者都有相同的机会进入试验组或对照组。

随机的目的是为了避免组间的系统差异,使两组间具有可比性。

随机的分类包括简单随机、区组随机、分层随机。

**91.何谓盲法?常用的盲法是什么?何谓单盲,双盲?**

盲法是为了控制临床试验过程中产生偏倚的措施之一。

常用的盲法主要分为单盲和双盲。

单盲一般指受试者不知道;双盲一般指受试者,研究者、监查员以及数据分析人员均不知道治疗分配。

**92.何谓设盲?设盲的目的是什么?怎样设盲?**

设盲是临床试验中使一方或多方不知道受试者治疗分配的程序。

设育的目的是为了避免受试者和研究者评价治疗结果时的主观因素偏倚和安慰剂效应，以便获得可靠的试验数据。

设盲的方法:是将试验药和对照药均以密码或代号表示,全部试验过程中对受试者和(或)研究者保持未知，并由专人保存密码的内容，直到全部试验结束才可公开。除非受试者发生危急情况或安全需要时,才可紧急破盲。

**93.** **Ⅰ~ Ⅳ期药物临床试验中哪些需设盲?哪些不设盲?**

一般情况下，Ⅱ期和Ⅲ期临床试验需设盲，Ⅰ期和Ⅳ期临床试验不设盲，为开放性试验。

**94.何谓偏倚?控制偏倚的方法是什么?**

偏倚是指在临床试验的设计，实施和分析评价中由于某些非试验因素影响所致的系统误差。随机化和盲法是控制偏倚的重要措施。

**95.何谓胶囊技术?**

胶囊技术是将试验药与对照药装入外形相同的胶囊中达到双盲的技术。

**96.什么是盲底?盲底如何保存?**

盲底一般采用电子文件或书面文件形式予以保存，分别由申办者、主要研究者及统计单位保存。Ⅱ期临床试验双盲试验中每个盲底中有三个信封:①药物编号盲底,供对试验药物进行编码用;②第一次揭盲盲底;③第二次揭盲盲底。

**97.何谓揭盲?**

在盲法试验结束后,需要进行试验药和对照药的疗效及安全性比较,这时候就需要知道受试者具体使用的是哪个组别的药物,这个过程就是揭盲。

**98.何时揭盲?何谓一级揭盲、二级揭盲?**

在全部临床试验完成，资料收集齐全并全部上交至组长单位统计部门后进行揭盲。一级揭盲是指在对数据库数据盲态审核后,对数据进行锁定,不可再做修改,进行第一次揭盲，此次揭盲只列出每个受试者所属的处理组别(如A组或B组)而并不标明哪一个为试验组或对照组，交由生物统计学专业人员输入计算机，与数据文件进行连接后,进行统计分析。二级揭盲是指在统计分析完成和临床试验总结报告完成后,在总结会上进行第二次揭盲,以明确各组所接受的治疗药物是试验药还是对照药。

**99.何谓应急信件?**

盲法试验对应每个受试者都有一个应急信件。应急信件即破盲信件,内容为该编号的受试者所分入的组别及用药情况。在发生紧急情况时，由研究人员按试验方案规定的程序拆阅。

一旦被拆阅，该编号病例将中止试验研究者应将中止原因记录在研究病历中。

**100.如何确定样本量?**

样本量首先应当符合统计学原则(即根据检验方法和a、β的取值来计算) ,并满足各期临床试验的病例最低样本量要求。总样本量=计算样本量+20%脱落率。

**101.临床试验方案常用设计包括哪些?**

①平行组设计;②交叉设计;③析因设计;④成组序贯设计;⑤动态设计。

**102.简述试验方案中设立对照的原则与意义。**

遵循公认有效(国家标准、以往的研究资料)和同类可比(药物的组成或成分、药理作用、给药途径)的原则。对照组是指与试验组处于同样条件的一组受试者。对照组和试验组的唯一区别是试验组接受试验药治疗,对照组接受对照药治疗,而两组的其他条件一致。设立对照组的意义在于使试验组和对照组内的非处理因素基本一致，使处理因素的效应得以显示。

**103.何谓阳性对照?**

阳性对照是指在临床试验中采用已上市并具有确切疗效的药物作为试验药物的对照，是最常用的一种对照设计。

**104.在符合伦理学原则的情况下,设置对照时最好优先选择安慰剂对照的说法对吗?**

对的。因为临床试验的主要研究目标是评价研究性干预措施的有效性和安全性，使用安慰剂对照通常比阳性对照更能产生科学可靠的结果。

**105.简述提供安慰剂的要求。**

在双盲临床试验中,应保证所提供的安慰剂与所模拟的药物在剂型、外观、气味等方面完全一致,并且不含有任何有效成分。

**106.安慰剂是否需要提供药检报告?**

安慰剂需要提供检验报告，其形式和格式与阳性样品的药检报告的要求一致。

**107.空白对照和安慰剂对照有什么区别?**

空白对照是临床试验中的对照组不给予任何对照药物。空白对照一般适用于以下特殊情况:①试验组采用放射治疗等非常特殊的处理安慰剂盲法试验无法执行或执行起来极为困难;②试验药的不良反应非常特殊，无法使研究者处于盲态，使用安慰剂对照没有实际意义。安慰剂对照又称“假药对照" ,安慰剂在外形、颜色、大小、气味上均与试验药相近,但不含任何有效成分的制剂。使用安慰剂主要解决使用新药时疾病自愈和安慰剂效应问题，排除试验药以外的因素干扰，常与盲法结合使用。

**108.在何种条件下,对照药可以使用安慰剂?**

①目前国内无同类可比，公认有效的阳性对照药;②安慰剂的使用不会造成不可逆伤害;③使用安慰剂时采用叠加设计或缩小安慰剂组样本量严格排除高风险受试者等风险最小化措施;④使用安慰剂时密切随访观察受试者,制定应急预案处理的SOP,必要时及时终止研究。

**109.何谓入选标准、排除标准、退出标准、剔除标准?**

(1)入选标准:是指进入临床试验的受试者必须完全满足的条件，一般包括受试者的年龄范围、性别、特别检查或实验室的结果、诊断、允许的前期治疗、对器官功能的要求以及自愿参与并签署知情同意书等。

(2)排除标准:是指候选人不应被纳入临床试验的判断条件。候选人即使已完全满足入选标准,只要符合排除标准中的任何一条就不能进入试验。受试者不应同时参加一个以上的临床试验。

(3)退出标准:是指在试验过程中受试者不适合继续参加试验所制定的标准。

(4)剔除标准:是指对哪些受试者纳入统计分析制定的标准。

**110.何谓脱落?脱落的原因是什么?**

脱落是指所有填写了知情同意书并筛选合格进入临床试验的受试者,无论何时何种原因退出，只要没有完成试验所规定的周期均为脱落。脱落的原因一般有七种:失访、缺乏疗效、违背方案、不良事件、被申办者中止、自动退出、其他。

**111.脱落病例如何处理?**

当受试者脱落后，研究者应尽可能与受试者联系,完成所能完成的评估项目,并记录。对因不良事件而脱落,经随访最后判断与试验药物有关者,必须记录并通知申办者。

**112.简述中止研究的标准。**

中止研究的标准是:①受试者出现不能继续治疗的不良事件或严重不良事件;②不愿继续治疗的受试者;③未能遵守试验方案;④在试验期间使用该试验规定的禁用药;⑤受试者妊娠等。

**113.什么情况下终止临床试验?**

(1)申办者提出终止:①当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;②试验药物安全性被质疑;③能够预见试验是失败的，即发现试验药物是无效的;④由于经费、行政变更等因素需终止试验的;⑤双盲试验的全部盲底泄密,或者应急信件拆阅

率超过20%。

(2)伦理委员会提出终止:当发生较多与试验相关的严重不良事件，出于受试者安全性的考虑,需终止试验的。

(3) NMPA提出终止:①伦理委员会未履行职责;②不能有效保证受试者安全;③未按照规定时限报告严重不良事件;④有证据证明临床试验用药物无效;⑤临床试验用药物出现质量问题;⑥临床试验中弄虚作假;⑦其他违反GCP的情况。

1. **什么叫质疑表?由谁传送?能不能通过电话传达质疑表的内容?**

质疑表(querylist,queryform)是数据管理员清理数据发现问题后,要求研究者作出回答的文件。

监查员、研究者、数据管理员之间的各种疑问及解答的交换都由质疑表完成。质疑表应保存备查。

质疑表可由监查员传送给研究者,不能通过电话传达。

**115.什么是SS集?如何制定安全性评价数据集?**

SS集(Safety Set),安全性评价数据集。对安全性评价的数据集选择应在方案中明确定义，通常安全性数据集应包括所有随机化后至少接受一次治疗的受试者。即只要服用了一次药,做了一次安全性评价的受试者都应纳入。

**116.谁可以建立独立的数据监查委员会,以定期评价临床试验的进展情况?**

申办者。

**117.申办者应当如何鉴别每一位受试者所有临床试验数据?**

使用受试者鉴认代码。

**118.申办者如何保证研究者和受试者损害的补偿或者赔偿?**

①应当向研究者和临床试验机构提供与临床试验相关的法律上、经济上的保险或者保证,并与临床试验的风险性质和风险程度相适应;②应当承担受试者与临床试验相关的损害或者死亡的诊疗费用，以及相应的补偿，并及时兑付给予受试者的补偿或者赔偿。

**1119.临床试验开始前,谁应当向药品监督管理部门提交相关的临床试验资料,并获得临床试验的许可或者完成备案?**

申办者。

**120.申办者在拟定临床试验方案时,应当获得哪些数据支持其给药途径、给药剂量和持续用药时间?**

足够的安全性和有效性数据。

**121.申办者提供的药物研发期间安全性更新报告应当包括哪些内容?有关信息通报给哪些部门?**

安全性更新报告应当包括临床试验风险与获益的评估。有关信息应通报所有参加临床试验的研究者及临床试验机构、伦理委员会。

**122.何谓现场监查?何谓中心化监查?两者存在何种关系?**

现场监查是指监查员在临床试验现场进行监查，通常应当在临床试验开始前、实施中和结束后进行。中心化监查是及时地对正在实施的临床试验进行远程评估，以及汇总不同的临床试验机构采集的数据进行远程评估。中心化监查的过程有助于提高临床试验的监查效果,是对现场监查的补充。

实例题

**123.“知情同意书上受试者的签名不可代签,但日期可以由研究者代签”，这句话对吗?**

不对。日期也应由受试者亲自签署。

**124.“必须给受试者充分的时间考虑其是否愿意参加试验”,这句话对吗?**

对的。可以让受试者将知情同意书带回去详细阅读清楚或与家人商量后再签署知情同意书。

**125.签署知情同意书示例:**

**[例1]**某14岁儿童的病情符合某临床试验的纳入标准,其家长也希望儿童使用该新药，但儿童不愿意,请问是否可由家长签署知情同意书?

不可以。因14岁儿童虽有限制民事行为能力,但具有判断能力，所以必须征得本人同意。凡具有良好判断能力的儿童,均应征得本人同意。

**[例2]**某肿瘤患者家属希望患者参加临床试验，但是不希望患者本人知道病情,是否可由家属代为签署知情同意书?

不可以。肿瘤受试者本人必须知情并签署知情同意书,不能由法定监护人代替。

**[例3]**在试验过程中发现试验药物导致受试者血糖有所降低，这时关于知情同意应如何处理?

须将知情同意书修正后送伦理委员会审查,待批准后,再次取得受试者知情同意。

**126.弱势群体示例:**

**[例1]**某制药公司需要血液样本用于试验分析,即采集其公司员工的血样,是否可以?

**[例2]**某医院招募其实习医学生作为临床试验受试者,是否可以?

以上均不合适。因为医学生、实验室工作人员、制药公司的雇员、部队的士兵等是等级群体中处于下级或从属地位的成员。该人群同意的性质需要谨慎考虑，因为他们同意自愿参加可能受到不适当的影响(不论合理与否)。在这些情况下,这些受试者应归为弱势群体。

**127.“试验方案制定后就不得更改"。这句话对吗?**

不对。临床试验过程中可按规定程序对试验方案修正,再次提交伦理委员会审查。

**128.对于II期临床试验,如何根据《药品注册管理办法》的规定确定总样本量?**

根据《药品注册管理办法》的规定, II期临床试验的试验组最低样本量至少为100例，因II期临床试验要求试验组与对照组病例数按1：1设计，故目标病例数为200例,考虑到20%脱落因素,最终确定总样本量为240例，即试验组、对照组各120例。

**129.研究者是否可以向受试者收取试验药费用?**

不可以。申办者应当免费向受试者提供试验用药品，支付与临床试验相关的医学检测费用。

**130.药物管理员给某受试者发药时,发现该受试者的随机编码药物有污损后,应如何处理?**

药物破碎或污染后，必须回收保存。如果有相同随机编码的备用药则发放备用药物以保证试验的正常进行如果没有相同随机编码的备用药物,则该受试者按照脱落病例处理。

**131.某受试者在受试期间应服用10份药物，但最后仅服用了7份药物，那么该受试者的服药依从性是多少?**

该受试者的服药依从性=实际用药/应服用药X100%=7/10X 100%=70%。

**132.当出现上级医师的医嘱与方案要求不符合时，是否按上级医师的医嘱处理?例如方案剂量为1.0 g，而上级医师要你开2.0g的量时，如何处理?**

应严格按照试验方案执行。

**133.可否用铅笔记录临床试验原始数据?为什么?**

不可以。因为用铅笔记录数据容易导致数据模糊或被涂改。应该用黑色或蓝色的钢笔、水笔书写。

**134.“病例报告表中必须如实填写受试者姓名",这句话对吗?**

不对。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。研究者应按受试者的编号及姓名拼音首字母缩写确认其身份并记录。

**135.监查员发现病例报告表有错误或遗漏,随即在病例报告表进行了修改，是否可以?**

不可以。监查员发现错误和遗漏时，应要求研究者及时改正。修改时需保持原有记录清晰可见,改正处需经研究者签名并注明日期。

**136.检验项目未查,研究者在病例报告表中应如何填写?**

应填写ND.

**137.受试者具体用药剂量和时间不明，研究者在原始病历及病例报告表中应如何填写?**

应填写UK.

**138.某CRC把检验报告单粘贴在病例报告表中，是否合适?**

不对。为保护受试者隐私权，受试者的姓名等信息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。

**139.出现与临床试验有关的严重不良事件后，知情同意书要不要及时修改?要不要送交伦理委员会再讨论?**

出现与试验有关的严重不良事件后,应及时将临床试验新发现的信息更新至知情同意书中,并报送伦理委员会审查批准后，再次取得受试者的知情同意。

**140.病例分析:李某,男,35岁,于2019年10月28日入组某试验药物的II期临床试验。预定试验观察周期为一个月,在2019年11月8日来试验中心取药回家的途中被出租车撞伤导致右股骨骨折，立即入院治疗。作为研究者,你该做哪些方面的处理?**

首先判断这是严重不良事件,研究者应对受试者进行医疗救治和处理,填写严重不良事件报告表，同时报告主要研究者和申办者。接受申办者进行安全评估意见后需要进行审阅签字，根据申办者的评估意见是否需要报告伦理委员会,并一直随访到受试者症状、体征消失或病情稳定,实验室检查正常或稳定为止。

**141.女性受试者出现意外怀孕时如何处理?如何避免这种情况发生?**

首先在试验前应对育龄受试者做好教育工作,告知采取有效的避孕措施和检测方法。当受试者发生妊娠时,必须立即向机构办公室、伦理委员会与申办者报告妊娠事件，并中止试验，安排其就诊与随访。如受试者要求流产,申办者可给予适当补贴。

**142.某一受试者在服用了申办者提供的对照药物而导致损害时，是否需要对受试者进行补偿?**

凡是发生与试验有关的损害,受试者都应得到及时的治疗和补偿。

**143.是否只要发生严重不良事件都要紧急揭盲(拆阅应急信件)?**

并不是。只有在发生严重不良事件并危及受试者生命,需立即查明所服药物的种类时,方可紧急揭盲。

**144.“任何试验都要采用二级揭育"，这句话对吗?**

不对。二级揭盲的前提是试验组和对照组按1 : 1双盲设计，当试验组和对照组病例数未按1: 1设计时，一级揭盲就可知道盲底，不存在二级揭盲。

**145.“试验中途脱落的病例因未完成试验，故可以不列入临床试验总结报告”。这句话对吗?**

不对。

**146.某口腔专业药物临床试验中需要第三方参与技术协作，研究者认为这是常规的医疗工作.没有必要报告和记录。是否合适?**

不合适。临床试验中有第三方参与应该对其资质等情况进行报告和记录。

**147.“研究者如有适当理由可不接受监查员的定期访问和主管部门的稽查和检查"。这句话对吗?**

不对。

**148.“没有记录就等于没有发生”,这句话对吗?**

对的。

**149.“在多中心试验中评价疗效时，应考虑中心间存在的差异及其影响”。这句话对吗?**

对的。