

# BE试验的病房建设和运行管理

---

李雪宁

复旦大学附属中山医院

2017年02月28日

# 开场白

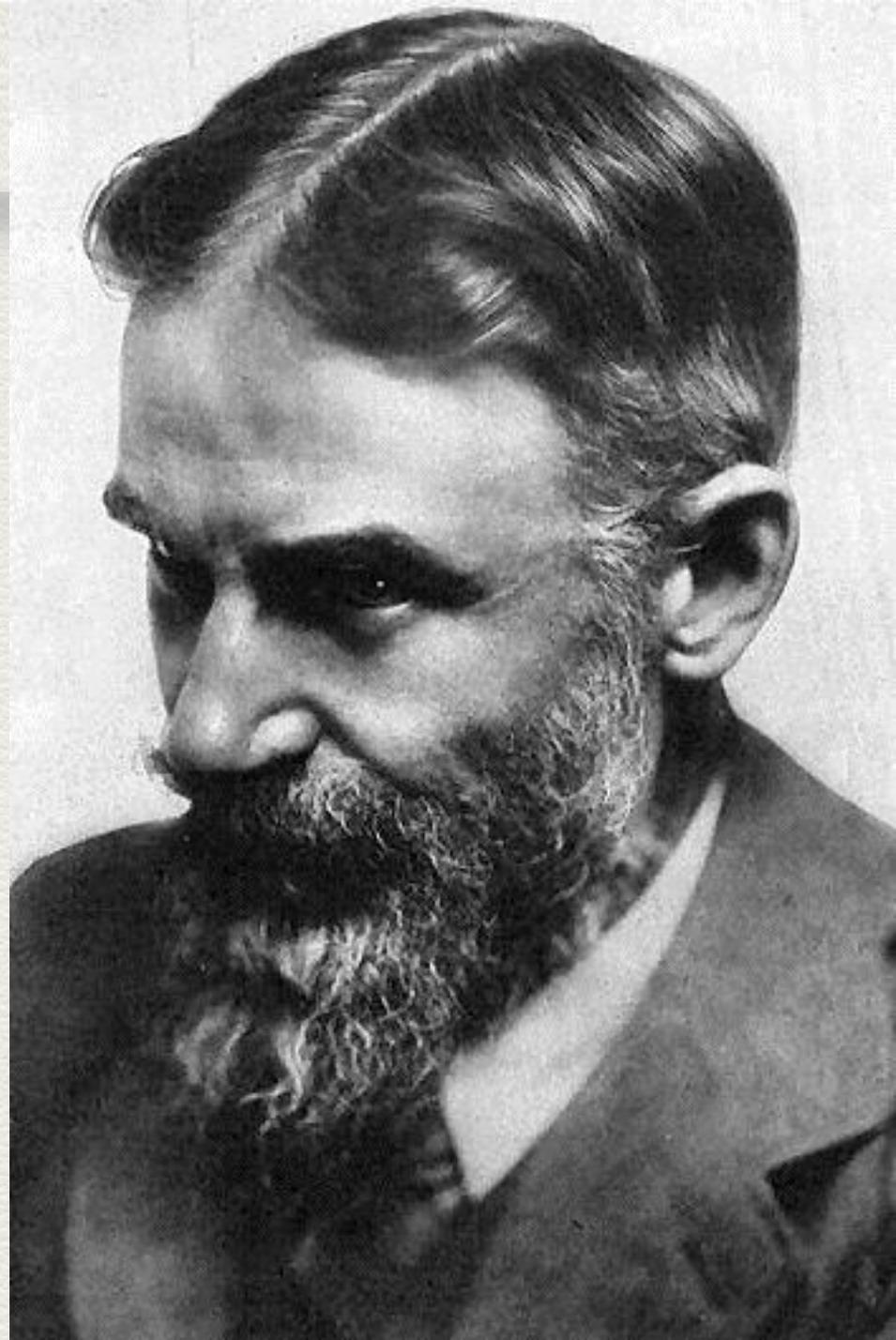
“ If you have an apple and I have an apple and we exchange these apples then you and I will still each have one apple. **But** if you have an idea and I have an idea and we exchange these ideas, then each of us will have two ideas.”

*George Bernard Shaw*

Dublin, Ireland

Literature & Fiction, Theater

文学、小说、戏剧



# 主要内容

---

- 一．主要依据**
- 二．病房的基本条件**
- 三．病房的运行管理**
- 四．结语**

# 一. 主要依据 ①

**SFDA** 国家食品药品监督管理局  
State Food and Drug Administration



关于印发药物 I 期临床试验管理指导原则（试行）的通知

➤ **CFDA的国食药监注[2011]483号**

2011年12月02日 发布

**号的《药物I期临床试验管理指**

**导原则》共14章54条**

□ **第十三条 I期临床试验研究室：**

• **足够的试验病房**

附件：《药物 I 期临床试验管理指导原则（试行）》起草说明

• **临床试验生物样本**

**分析实验室**

国家食品药品监督管理局

二〇一一年十二月二日

# 一. 主要依据 ②

## ➤ 2008年10月 《药物临床试验质量管理规范》 现场检查模板3- I 期临床试验

二、I 期临床试验的临床研究部分	
1. I 期临床试验病房及基本设施	
1.1 是否具备 I 期临床试验病房的基本要求	
1.1.1 是否具有最低要求的床位数	
- 人体耐受性试验 8 张及以上	
- 人体药代动力学试验 12 张及以上	
- 人体生物等效性试验 20 张及以上	
- 试验病房仅供健康受试者使用	
1.1.2 试验病房是否相对独立	
1.1.3 试验病房是否有足够空间确保紧急救治时各种措施的执行	
1.1.4 男、女受试者是否有各自独立的病房	
1.2 I 期临床试验病房的基本设施	
1.2.1 是否配有以下必要的抢救设施	
- 重症监护室	
- 心电监护仪	
- 呼吸机	
- 除颤器	
- 负压装置或吸引器	
- 抢救车	
1.2.2 是否有受试者相对独立的活动和休息场所	
1.2.3 是否有专用生物样品采集室	
1.2.4 是否有医护人员值班室	
1.2.5 是否有试验用药品、试验用品专用储藏设施	
1.2.6 是否设有办公室和/或受试者接待室	
1.2.7 是否设有试验资料的保存柜	
1.2.8 试验病房是否具有同步时间显示和监控的设施	
1.2.9 是否有生物样本分离、储存以及运输的基本设备	
1.4 是否建立并确保应急抢救通道畅通	
1.5 抢救车内的抢救用药品是否达到如下要求	
1.5.1 必备的抢救用药品是否齐全	
1.5.2 必备的抢救用药品是否处于有效期内	
1.5.3 抢救用药品的保存和使用记录是否完整	
1.6 仪器设备是否处于可使用的正常状态	

# 一. 主要依据 ③

## ➤ BE试验病房：功能分区



# 二. 病房基本条件

## ➤ BE病房的特点:

- 相对独立
- 一致性: 作息时间、饮食、甚至服用的药物
- 人性化: 健康受试者
  - 日常生活需求: 会客? 快递?
  - 环境
  - 娱乐设施
  - 隐私保护
- 基础设施:
  - 病房
  - 卫生间
  - 洗浴等
- 安全性: 人、物

9.6 The study site should have the following facilities which should be separate areas where appropriate:

- rooms (areas) for subjects registration and screening;
- room (area) for individual subjects to obtain informed consent without compromising privacy;
- room for subjects housing;
- room (area) for subjects (recreation area);
- restricted-access room for pharmaceutical operations (e.g. storage, repacking, dispensing, documentation) (see also section 14);
- rooms (areas) for administration of the drug(s) under investigation and sample collection;
- room (area) for sample processing (e.g. plasma separation) and storage (freezer);
- controlled access storage areas for study materials, medication and documentation including CRFs;
- rooms (areas) in which to prepare standardized meals and a dining hall;
- availability of emergency or first-aid equipment and appropriate rescue medication for use in emergencies.
- adequate facilities for the proper care of subjects who require emergency or other medical care;
- archiving facilities.

WHO-2015

## 二. 病房基本条件<sup>①</sup>

### ➤ 硬件要求：

- 床位：？张
- 安全性分区：
  - 清洁区
  - 污染区
- 资料室/档案室：安全
- 药物储存和准备室：超净台
- 网络和通讯设施：WIFI
- 温湿度监控系统：试验用药品  
( BE留样 )、生物样本
- 监查和稽查空间



## 二. 病房基本条件②

### ➤ 清洁区1：

#### □ 受试者：安全性

- 接待室：受试者信息录入
- 更衣/寄物区
- 活动室：娱乐设施、大？
- 配餐室、就餐区：饮水机



临床研究受试者数据库系统

登录方式： 密码登录

登录帐号：

登录密码：

验证码： 

## 二. 病房基本条件<sup>③</sup>

### ➤ 清洁区1：

#### □ 病房

- 床头设施-供氧、负压吸引、呼叫系统、电源插头、照明灯、监护设备等
- 床（可调？）、床头柜、床旁桌、拉帘？
- 应急抢救通道畅通



## 二. 病房基本条件④

### ➤ 清洁区2：

#### □ 研究者：

- 护士站：？个，根据功能采样、给药、中心监护
- 值班室、办公区
- 计算机/监控室

#### □ 抢救室

- 抢救设备：
- 抢救车：急救药品、简易抢救设备
- 移动平车、轮椅



## 二. 病房基本条件<sup>⑤</sup>

### ➤ 污染区：

- ❑ 生物样本采集
- ❑ 生物样本预处理
- ❑ 生物样本储存及运输
- ❑ 污物处理设施
- ❑ 卫生间：留样？



## 二. 病房基本条件<sup>⑥</sup>

### ➤ 其他硬件要求：

- 门禁系统？失火失效
- 窗？
- 病房同步时间显示
- 监控设施：位置？
- 紧急呼叫系统
- 淋浴室
- 洗衣设施？晾衣处？
- 消防设施



## 二. 病房基本条件<sup>⑦</sup>

### ➤ 软件要求：

- ❑ 管理制度和SOP
- ❑ 医生（急救知识）
- ❑ 护士（急救能力）
- ❑ 质量管理人员
- ❑ 营养师
- ❑ 药师
- ❑ 临床药理学人员
- ❑ CRC等



## 二. 病房基本条件⑧

### □ 管理制度和SOP：及时更新、修订

- 制度类
- 操作类包括急救类
- 仪器设备使用

SOP



- 临床部分
- 试验药物
- 数据管理
- 文档管理
- 仪器设备
- 质量保证
- 质量控制
- 总则

- (一)心肺复苏的标准操作规程 / 115
- (二)过敏性休克诊疗的标准操作规程 / 116
- (三)急性荨麻疹诊疗的标准操作规程 / 117
- (四)重症药疹诊疗的标准操作规程 / 118
- (五)低血糖诊疗的标准操作规程 / 119
- (六)急性肾功能衰竭诊疗的标准操作规程 / 120
- (七)上消化道出血诊疗的标准操作规程 / 122
- (八)急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊疗的标准操作规程
- (九)重型哮喘诊疗的标准操作规程 / 125
- (十)急性心肌梗死诊疗的标准操作规程 / 126
- (十一)脑出血诊疗的标准操作规程 / 127
- (十二)弥散性血管内凝血(DIC)诊疗的标准操作规程 / 129

## 二. 病房基本条件<sup>⑨</sup>

### □ 2008年现场检查模板3-SOP :

#### 3.3 是否建立并执行 I 期临床试验临床研究标准操作规程 (SOP)

3.3.1 是否制定各种抢救仪器操作 SOP

3.3.2 各种抢救仪器操作 SOP 是否有可操作性

3.3.3 是否制定生物样本分离用离心机操作 SOP

3.3.4 生物样本分离用离心机操作 SOP 是否有可操作性

3.3.5 是否制定抢救设备及实验仪器状态检查 SOP

3.3.6 抢救设备及实验仪器状态检查 SOP 是否有可操作性

3.3.7 是否制定 I 期临床试验项目培训 SOP

3.3.8 I 期临床试验项目培训 SOP 是否有可操作性

3.3.9 是否制定受试者招募 SOP

3.3.10 受试者招募 SOP 是否有可操作性

3.3.11 是否制定受试者筛选与入选 SOP

3.3.12 受试者筛选与入选 SOP 是否有可操作性

3.3.13 是否制定受试者知情同意 SOP

3.3.14 受试者知情同意 SOP 是否有可操作性

3.3.15 是否制定原始资料及病历报告表记录 SOP

3.3.16 原始资料及病历报告表记录 SOP 是否有可操作性

3.3.17 是否制定不良事件及严重不良事件处理的 SOP

3.3.18 不良事件及严重不良事件处理的 SOP 是否有可操作性

3.3.19 是否制定严重不良事件报告 SOP

3.3.20 严重不良事件报告 SOP 是否有可操作性

3.3.21 是否制定试验药物接受、保存、分发、回收、返还 SOP

3.3.22 试验药物接受、保存、分发、回收、返还 SOP 是否有可操作性

3.3.23 是否制定原始资料归档和保存 SOP

3.3.24 原始资料归档和保存 SOP 是否有可操作性

3.3.25 是否制定生物样本采集、分离、保存、运送和交接的 SOP

3.3.26 生物样本采集、分离、保存、运送和交接的 SOP 是否有可操作性

3.3.27 是否制定生物样本特定编码的 SOP

3.3.28 生物样本特定编码的 SOP 是否有可操作性

3.3.29 是否制定临床试验病房研究记录保密的 SOP

3.3.30 临床试验病房研究记录保密的 SOP 是否有可操作性

# 二. 病房基本条件<sup>⑩</sup>-1

## □ WHO-SOP1 :



World Health  
Organization

Working document QAS/15.622/Rev.1  
August 2015  
Draft document for comment

**GUIDANCE FOR ORGANIZATIONS PERFORMING IN VIVO  
BIOEQUIVALENCE STUDIES  
(August 2015)**

*REVISED DRAFT FOR COMMENT*

### Number and name of SOP

1. Conduct of BE study.
2. Archiving and retrieval of documents related to a BE study.
3. Quality assurance of a BE study; audits of clinical and bioanalytical part of the study and the study report.
4. Study files.
5. Preparation and review of the protocol for the study.
6. Amendment to the protocol for the study.
7. Protocol deviations/violation recording and reporting.
8. Sponsor/CRO quality assurance agreement in conducting the BE study.
9. Study approval process by ethical committee.
10. Bioavailability (BA)/BE report.
11. Study report.
12. Written informed consent.
13. Obtaining written informed consent for screening from study volunteers.
14. Allotment of identification numbers to volunteers at various stages in BE study.
15. Investigator's brochure.
16. Case-report form (CRF).
17. Preparation of CRF, review and completion.
18. Data collection and CRF completion.
19. Adverse/serious adverse event monitoring, recording and reporting.
20. Organization chart of the study.
21. Training of the personnel.
22. Responsibilities of the members of the research team.
23. Monitoring of the study by the sponsor.
24. Conduct of pre-study meeting.
25. Study start-up.
26. Subject management.
27. SOP on mobilization of individuals for registration into volunteer bank.
28. Eligibility criteria for registration and registration of individuals into volunteer bank.
29. Handling of subject withdrawal.
30. Allotment of identification numbers to volunteers at various stages in the biostudy.
31. Screening of enrolled volunteers for the study.
32. Collection of urine samples of subjects for detection of drugs of abuse and transportation of samples to pathology laboratory.
33. Custodian duties.

# 二. 病房基本条件<sup>⑩</sup>-2

## □ WHO-SOP2 :

### 受试者管理

试验用药品管理：第58~67条，包括接收、储存、发放及留样保存等

34. Payments to research subjects for BA/BE studies.
35. Procedures for entry into and exit from clinical unit
36. Handling of subject check-in and check-out.
37. Housekeeping at clinical unit.
38. Planning, preparation, evaluation and service of standard
39. Distribution of meals to study subjects.
40. Operation and maintenance of nurse calling system.
41. Administration of oral solid dosage form of the drug to study.
42. Cannulation of study subjects.
43. Collection of blood samples from study subjects.
44. Identification of biological samples.
45. Recording of vital signs of subjects.
46. Operation and verification of fire alarm system.
47. Oxygen administration to subject from medical oxygen
48. Emergency care of subjects during BA/BE study.
49. Availability of ambulance during BA/BE study.
50. Centrifugation and separation of blood samples.
51. Storage of plasma/serum samples.
52. Segregation of bio-samples.
53. Transfer of plasma/serum samples to bioanalytical laboratory
54. Procedures for washing glassware.
55. Recording temperature and relative humidity of rooms
56. Instruction on operation and maintenance procedures for clinical unit.
57. Numbering the equipment and log books for use in the clinical unit.
58. Control of access to pharmacy.
59. Pharmacy area requirements.
60. Authorization related to drug storage, dispensing and retrieval from storage for BE study.
61. Study drug receipt, return and accountability documentation.
62. Study drug receipt and return procedures.
63. Storage of drugs in the pharmacy.
64. Line clearance before and after dispensing.
65. Documentation of line clearance and dispensing; packaging records and release of dispensed drugs.
66. Retention of samples of study drugs.
67. Disposal of archived study drugs.
68. Disposal of biological materials.
69. Procedures for bioanalytical laboratory (SOPs for the different equipment, analytical methods, reagent preparation).
70. Out-of-specification in the laboratory.
71. Acceptance criteria for analytical runs: acceptance of calibration curves, acceptance of the runs based on quality control samples results.
72. Chromatographic acceptance criteria, chromatogram integration.
73. Sample re-assay.
74. Pharmacokinetic data from bioanalytical data.
75. Statistics in a BE study.

# 三. 病房的运行管理<sup>①</sup>

## ➤ 试验过程1：

### The Schedule of the Study

#### Visit 1



1 Give informed consent



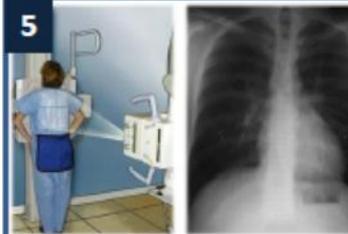
2 Give personal information



3 Undergo physical examination



4 Blood test



5 Chest x-ray



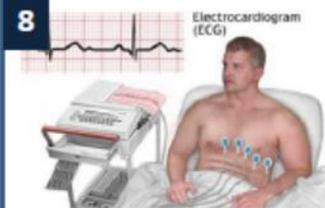
6 Stool exam



7 Urine exam



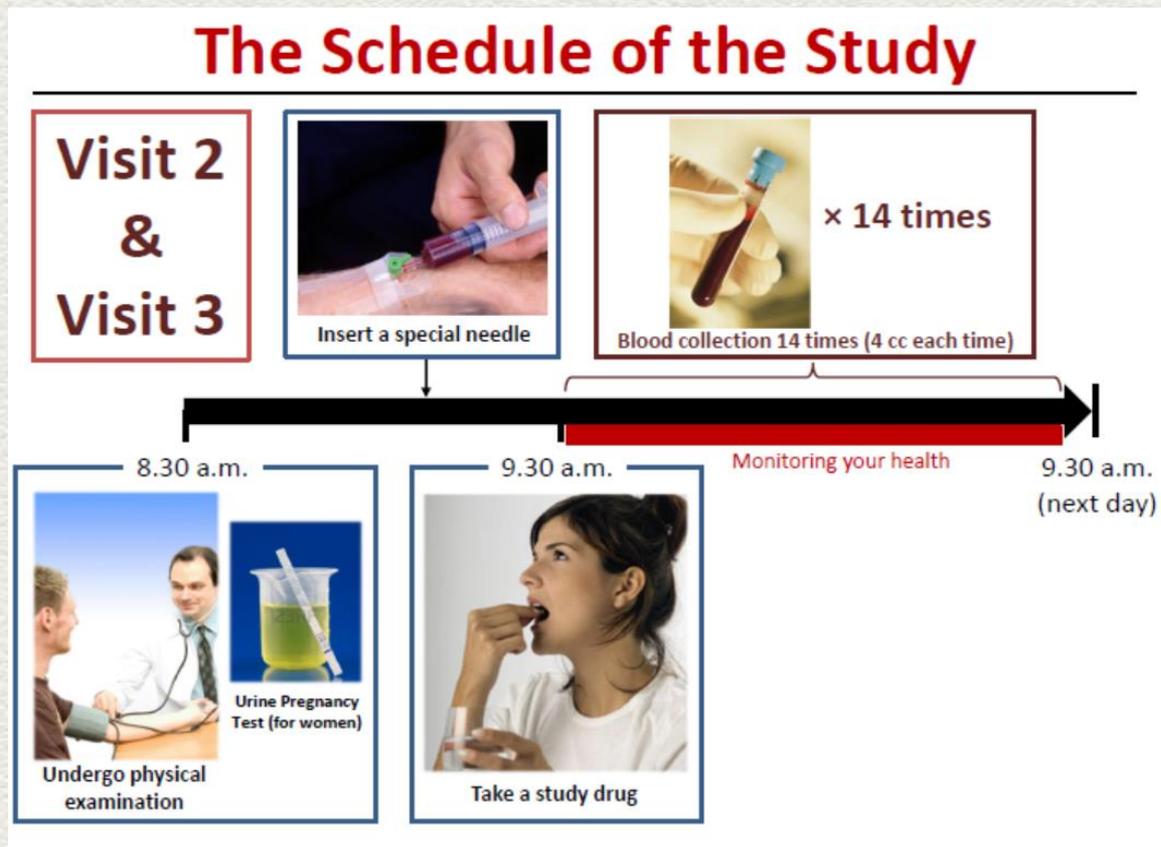
Urine Pregnancy Test (for women)



8 Electrocardiography

# 三. 病房的运行管理②

## ➤ 试验过程2 :



# 三. 病房的运行管理③

## ➤ 病房管理制度：

### □ 人：

- 受试者
- 研究者
- 来访人员

### □ 物：

- 设施设备
- 试验用药品



### 3 I 期临床试验临床研究的制度和标准操作规程

3.1 是否建立防范和处理药物临床试验中受试者损害及突发事件的应急预案

3.2 是否具备以下 I 期临床试验临床研究的制度

3.2.1 临床试验病房工作人员管理制度

3.2.2 临床试验病房受试者管理制度

3.2.3 I 期临床试验临床研究运行管理制度

3.2.4 I 期临床试验用药品管理制度

3.2.5 I 期临床试验抢救用药品管理制度

3.2.6 I 期临床研究仪器设备管理制度

3.2.7 I 期临床研究资料管理制度

# 三. 病房的运行管理④

## ➤ 受试者的管理：

- 耐心：介绍项目内容、回答疑问、主诉和要求
- 细心：受试者细微异常
- 责任心：
  - 环境介绍
  - 作息时间
  - 试验过程的安排
  - 注意事项告知
  - 饮食及饮水
  - 活动范围和程度
  - 试验样本和数据采集的配合
- 爱心：隐私保护、尤其不适关心



# 三. 病房的运行管理⑤

## ➤ 人员职责

- 研究医生
- 研究护士
- 药物管理员
- 资料管理员
- 其他人员：CRC等

## ➤ 相关SOP

- 受试者选择
- 受试者出/入院：补偿？多少？何时？
- 受试者住院期间：隐私、饮食、夜间巡视
- 医疗用品管理
- 设施设备管理



# 三. 病房的运行管理<sup>⑥</sup>

## ▶ 人员职责举例1：双人核对制度

日期	时间	操作步骤	研究者	记录核对	
筛选 2014-06-17		联系筛选受试者，预约筛选时间			
	7:30	受试者集中告知和教育			
		获取ICF			
		鉴认代码、受试者信息录入、身份证复印			
		体格检查、病史询问			
		酒精筛查			
		身高、体重			
		心电图检查（卧位10min）			
		卧位生命体征，耳温，呼吸			
		尿液收集			
	9:00~		血液检查：血常规、HbA1c、血生化、病毒学，血清HCG（女性）		
			尿药筛查		



# 三. 病房的运行管理⑦

## ➤ 受试者信息录入内容：

系统功能 受试者试验信息

筛选 入组 标记未入组 标记黑名单 编辑 批量编辑 刷新 卡片 筛选时间 入组时间 试验状态 性别 导出 打印卡片

受试者筛选与入组 受试者快标记 试验信息编辑 数据刷... 显示模式 导出打印

受试者试验信息管理 x

进行中试验 <

试验信息

请输入关键字.. 查找 清除

拖动列标题到此处进行分组

<input type="checkbox"/>	状态	姓名	性别	身份证号	年龄	筛选号
--------------------------	----	----	----	------	----	-----

筛选日期	入组号	入组时间	末次给药日期	末次访视时间	应用性评价	建议下次试验间...	备注
------	-----	------	--------	--------	-------	------------	----

# 三. 病房的运行管理<sup>⑧</sup>

## ➤ 人员职责举例2：受试者入组和给药

日期	时间	操作步骤	操作者	记录核对者
	7: 30前	登记住院、佩戴腕带、注意事项的再次告知		
	7: 30~7: 50	<b>携带物品检查</b>		
	7: 50~8: 30	体格检查、治疗前事件评价及合并用药记录		
	7: 50~8: 30	酒精呼气试验		
	8: 00~8: 30	生命体征		
<b>day-1</b>	8: 00~8: 40	尿样留取（尿常规、尿妊娠、尿药筛查样本）		
	8: 00~9: 00	尿药筛查		
	8: 10~10: 10	ECG		
	8: 30~10: 30	实验室检查血样采集		
	8: 50~10: 50	早餐		
	7: 00~7: 30	留置针放置		
	7: 10~7: 30	简单体检、治疗前不良事件评价期合并用药		
<b>day1</b>	7: 30~8: 00	给药前生命体征		
	7: 35~8: 00	给药前PK尿样收集, 留样		
	8: 00~8: 30	给药前PK血样采集		
	8: 30~8: 54	给药		
	8: 45~9: 09	给药后15min的PK采样		

# 三. 病房的运行管理<sup>⑨</sup>

## ➤ 设施设备：维护、**检定**

- ❑ 抢救设备：除颤仪、呼吸机、吸引器
- ❑ 监护仪器设备
- ❑ ECG仪
- ❑ 血压计
- ❑ 耳温仪
- ❑ 酒精呼气测试仪
- ❑ 简易血糖仪

## ➤ 环境：

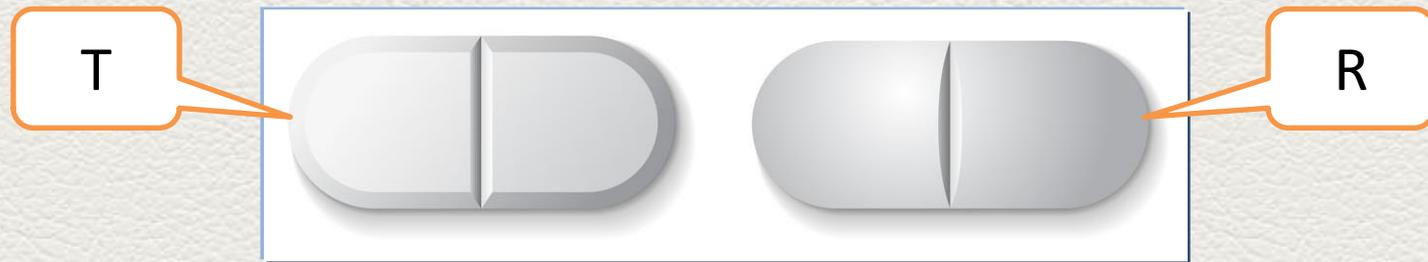
- ❑ 温湿度监控
- ❑ 消毒：**甲类传染病？**
- ❑ 整洁



# 三. 药房的运行管理<sup>⑩</sup>-1

## ➤ BE试验关键步骤1：

□ 受试者给药：受试者之间的给药间隔？

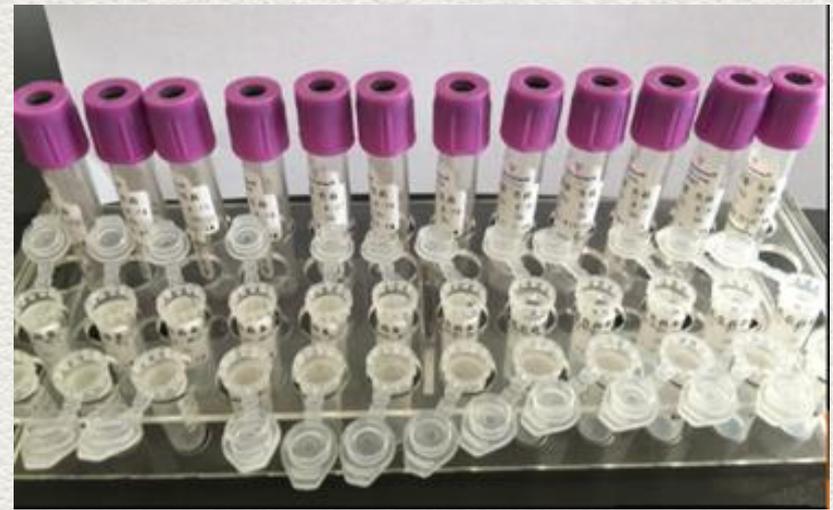


入选号	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
P1	R	T	R	T	R	T	R	T	R	R	T	T
P2	T	R	T	R	T	R	T	R	T	T	R	R
入选号	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
P1	R	T	R	T	T	T	R	T	R	R	T	R
P2	T	R	T	R	R	R	T	R	T	T	R	T

# 三. 药房的运行管理<sup>⑩</sup>-2

## ➤ BE试验关键步骤2：受试者血样采集

- ❑ 受试者腕带和采样管标签核对，留置针不畅？ $T_{max}$ 附近？
- ❑ 血样离心后的分离



# 三. 病房的运行管理<sup>⑩</sup>-3

## ➤ 问题举例：

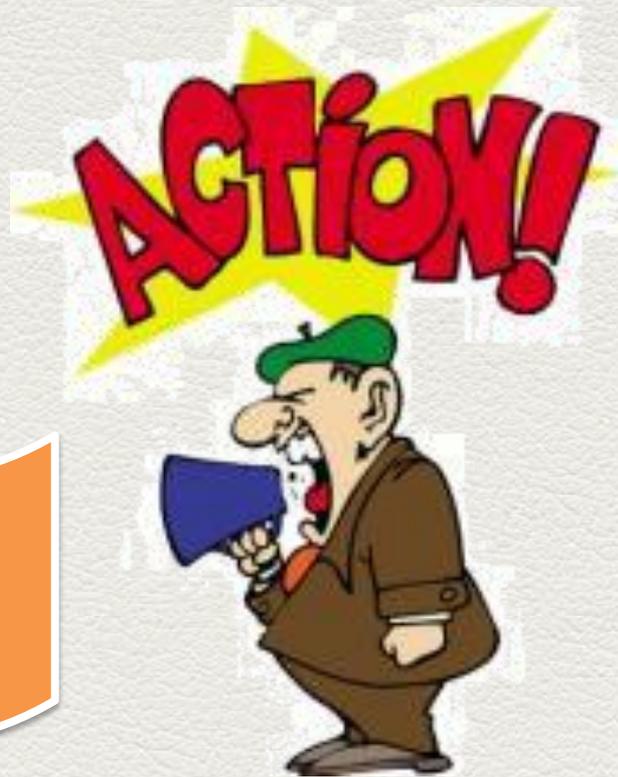
- ❑ \*样本处理SOP要求采血后静置30分钟，1小时内离心，离心时间15分钟

日期	受试者号	采血时间	离心时间
2014.7.5	49	11: 20	12: 20
	64	11: 25	12: 30
	44	11: 30	12: 25
2014.7.14	52	12: 10	12: 20
	70	8: 20	9: 05
	54	8: 30	9: 10
	65	8: 40	9: 20

# 四. 结 语

- **BE试验病房：配置相对较低**
- **受试者：低风险、但病例数多**
- **各方人员配合：效率、准时**
- **保证数据准确性和完整性**

**细节决定成败**



# Thanks

欢迎交流！

[li.xuening@zs-hospital.sh.cn](mailto:li.xuening@zs-hospital.sh.cn)

021-60267666