

Hướng dẫn dành cho các tổ chức thực hiện nghiên cứu đánh giá tương đương sinh học in vivo

Bối cảnh

Tại buổi họp tham vấn không chính thức năm 2014 và cuộc họp của ủy ban chuyên gia của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) lần thứ 49 về Tiêu chuẩn chất lượng Dược phẩm, vấn đề liên quan đến sửa đổi tài liệu hướng dẫn dành cho các tổ chức thực hiện thử nghiệm đánh giá tương đương sinh học in vivo (Loạt Báo cáo Kỹ thuật của WHO, Số 937, Phụ lục 9, 2006) đã được đưa ra thảo luận. Ủy ban chuyên gia của WHO về Tiêu chuẩn chất lượng Dược phẩm đã nhất trí cần có một dự thảo sửa đổi những hướng dẫn này để phù hợp hơn với bối cảnh mới.

Tài liệu cập nhật này xem xét sửa đổi nội dung các hướng dẫn về dược phẩm (tham khảo từ nhiều hướng dẫn khác nhau), cũng như việc xây dựng các hướng dẫn mới về quản lý tốt dữ liệu. Việc sửa đổi cũng cần nhắc nhở những kinh nghiệm tích lũy được từ việc đánh giá và kiểm tra các nghiên cứu tương đương sinh học (BE) từ năm 2006. Trong các lĩnh vực mà các thanh tra viên nhận thấy có cùng những vấn đề thường xuyên lặp lại, hướng dẫn mới sẽ làm rõ, đồng thời bổ sung thêm chi tiết về phân tích sinh học. Hướng dẫn cũng nhấn mạnh yếu tố an toàn đối với đối tượng tham gia nghiên cứu và tính toàn vẹn của dữ liệu.

Trên cơ sở của dự thảo đầu tiên:¹ phiên bản thứ hai này kết hợp nhiều ý kiến đóng góp và phản hồi nhận được từ quá trình tham vấn cộng đồng, Nhóm chuyên viên phụ trách tiền thẩm định thuốc của WHO (WHO Prequalification Team - PQT) và kết quả tham vấn tổ chức năm 2015 về thanh tra quản lý dữ liệu, tương đương sinh học, GMP và dược phẩm.

Nhóm chuyên gia phụ trách tiền thẩm định WHO/PQT được thành lập năm 2001 nhằm đảm bảo các sản phẩm thuốc được cung cấp trong các chương trình mua sắm đáp ứng các nguyên tắc và tiêu chuẩn của WHO về chất lượng, an toàn và hiệu quả (<http://www.who.int/prequal/>). Cụ thể, WHO quy định hồ sơ sản phẩm được nộp đối với tất cả các nội dung cần thiết phải được đánh giá và được công nhận đáp ứng yêu cầu, đồng thời các cơ sở sản xuất thành phẩm thuốc (FPP), cũng như hoạt chất (API) phải được kiểm tra về tình trạng tuân thủ các tiêu chuẩn và nguyên tắc thực thành tốt của WHO (GMP). Do những sản phẩm được nộp cho WHO/PQT thẩm định thường là sản phẩm từ nhiều nguồn khác nhau (generic), tính tương đương trong điều trị thông thường được chứng minh thông qua việc thực hiện một nghiên cứu tương đương sinh học (BE), ví dụ như thông qua một tổ chức thực hiện nghiên cứu theo hợp

¹http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/BE-in-vivo-studies-guidance-QAS15-622_21052015.pdf?ua=1.

đồng (còn được gọi là tổ chức nghiên cứu lâm sàng) (CRO). Để tiền thẩm định một sản phẩm, ngoài những yêu cầu nêu trên, một điều rất quan trọng là CRO mà nhà tài trợ sử dụng để thực hiện nghiên cứu BE phải tuân thủ nguyên tắc và tiêu chuẩn WHO về thực hành tốt thử nghiệm thuốc trên lâm sàng (GCP), đồng thời cân nhắc các yếu tố liên quan về Thực hành tốt phòng thí nghiệm (GLP) và Thực hành tốt kiểm soát chất lượng (QC) phòng thí nghiệm của WHO nhằm bảo đảm tính toàn vẹn và khả năng truy xuất nguồn gốc của dữ liệu.

Ngoài ra, các CRO cũng phải được cơ quan quản lý dược quốc gia liên quan cấp phép phù hợp nếu có yêu cầu theo quy định tại các quốc gia đó. Tương tự như vậy tùy theo quy định của luật pháp quốc gia, việc thực hiện nghiên cứu BE phải được cơ quan chức năng quốc gia cấp phép phù hợp. Đối với những sản phẩm cần được WHO tiền thẩm định, những người tham gia vào việc tiến hành và phân tích nghiên cứu BE phải đảm bảo việc tuân thủ các chuẩn mực và tiêu chuẩn liên quan của WHO để chuẩn bị sẵn sàng cho bất kỳ lần thanh tra nào của WHO.

Phần giới thiệu	309
1. Phạm vi áp dụng	309
2. Giải thích từ ngữ	310
A. Phần TỔNG QUÁT	314
3. Tổ chức và quản lý	314
4. Hệ thống máy vi tính	316
Tổng quan	316
Phần cứng	316
Phần mềm	317
Hệ thống mạng	318
Quản lý dữ liệu	318
5. Quản lý chất lượng	319
6. Phương tiện lưu trữ hồ sơ	321
7. Cơ sở vật chất	321
8. Nhân sự	323
B. Phần LÂM SÀNG	324
9. Giai đoạn lâm sàng	324
10. Phòng thí nghiệm lâm sàng	325
11. Đạo đức trong nghiên cứu	326
11.1 Hội đồng đạo đức độc lập	326
11.2 Cung cấp thông tin và chấp thuận tham gia nghiên cứu	326

12. Giám sát	327
13. Nghiên cứu viên	328
14. Tiếp nhận, bảo quản và các thao tác liên quan đến sản phẩm nghiên cứu	329
15. Mẫu bệnh án nghiên cứu	332
16. Người tình nguyện tham gia nghiên cứu và phương pháp tuyển chọn	333
17. Thức ăn và đồ uống	335
18. An toàn, biến cố bất lợi và báo cáo các biến cố bất lợi	335
C. Phần PHÂN TÍCH SINH HỌC	336
19. Xây dựng phương pháp	336
20. Thẩm định phương pháp	336
21. Lấy mẫu, bảo quản và xử lý vật liệu sinh học	337
22. Phân tích mẫu nghiên cứu	337
23. Xử lý dữ liệu và lập hồ sơ	339
24. Thực hành tốt phòng thí nghiệm	340
D. Phần DƯỢC ĐỘNG HỌC, TÍNH TOÁN THỐNG KÊ VÀ BÁO CÁO	341
25. Tính toán thống kê và dược động học	341
26. Báo cáo về nghiên cứu	342
Tài liệu tham khảo	342
Phụ lục 1 Ví dụ về danh sách các quy trình thao tác chuẩn tại một tổ chức nghiên cứu lâm sàng	344

Phần giới thiệu

Sản phẩm được từ nguồn khác nhau phải đáp ứng cùng tiêu chuẩn về chất lượng, hiệu quả và an toàn như biệt dược gốc (sản phẩm so sánh). Cụ thể, sản phẩm từ nhiều nguồn khác nhau phải tương đương về điều trị và có thể sử dụng thay thế sản phẩm so sánh. Thử nghiệm đánh giá tương đương sinh học (BE) giữa một sản phẩm và một sản phẩm so sánh thích hợp (tương đương bào chế hoặc thể phẩm bào chế) trong nghiên cứu dược động học trên một số đối tượng nghiên cứu hạn chế là một cách chứng minh tính tương đương về điều trị mà không cần phải thực hiện thử nghiệm lâm sàng trên nhiều bệnh nhân.

Trong một nghiên cứu dược động học như vậy, bất kỳ tuyên bố nào về tính an toàn và hiệu quả của sản phẩm thử nghiệm cũng là dự đoán dựa trên việc đo lường nồng độ thuốc toàn thân, với giả định rằng cùng nồng độ hoạt chất (API) trong huyết tương và/hoặc chất chuyển hóa của hoạt chất sẽ dẫn đến cùng nồng độ tại vị trí tác dụng và do đó về cơ bản hai sản phẩm sẽ cùng cho kết quả điều trị tương tự như nhau. Do vậy, nghiên cứu BE cung cấp bằng chứng gián tiếp về tính hiệu quả và an toàn của dược phẩm từ nhiều nguồn khác nhau. Thông thường đây sẽ là bằng chứng duy nhất cho thấy một sản phẩm an toàn và hiệu quả. Do vậy, việc thực hiện nghiên cứu BE đúng cách là yếu tố vô cùng quan trọng. Một số tài liệu hướng dẫn nhấn mạnh tầm quan trọng của việc kiểm tra thực tế tại địa điểm nghiên cứu để thẩm tra tính tuân thủ đối với các tiêu chuẩn về thực hành tốt trong thử nghiệm thuốc trên lâm sàng (GCP) (1–3).

1. Phạm vi áp dụng

Tài liệu này nhằm cung cấp hướng dẫn cho các tổ chức có tham gia vào việc thực hiện và phân tích các nghiên cứu đánh giá tương đương sinh học (BE) in vivo. Hướng dẫn này thay thế phiên bản được phát hành trong Hướng dẫn Kỹ thuật của WHO (TRS), Số 937, 2006 (4).

Các nghiên cứu BE phải được thực hiện với sự tuân thủ các quy định quản lý chung và các khuyến nghị về thực hành tốt được nêu trong hướng dẫn của WHO về BE (5), thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng GCP (1) và thực hành tốt phòng thí nghiệm GLP (2). Tuy rằng GLP chính thức chỉ áp dụng cho những nghiên cứu về an toàn phi lâm sàng, nhưng hướng dẫn BE của WHO cũng yêu cầu việc thẩm định các phương pháp phân tích sinh học và việc phân tích các mẫu nghiên cứu BE phải được thực hiện theo các nguyên tắc của GLP. Điều này không có nghĩa là các phòng thí nghiệm phụ trách phân phân tích sinh học của nghiên cứu BE cần được giám sát như một phần của chương trình tuân

thủ GLP quốc gia.

Tài liệu này hướng dẫn cách tiến hành các nghiên cứu BE và phân tích sinh học các mẫu nghiên cứu. Cơ sở vật chất, thiết bị, tổ chức và quản lý cũng là những yếu tố được đặc biệt quan tâm. Những đề xuất về hồ sơ lưu trữ, tài liệu, quy trình thao tác chuẩn (SOPs) được liệt kê trong Phụ lục 1, tuy vậy đây không phải là một danh sách bao gồm tất cả - có thể cần thiết phải có thêm những tài liệu khác nữa tùy vào chức năng và nhu cầu tuân thủ của từng CRO cụ thể.

Tài liệu hướng dẫn này cung cấp thông tin về:

- Tổ chức và quản lý;
- Đề cương nghiên cứu;
- Giai đoạn lâm sàng của một nghiên cứu;
- Giai đoạn phân tích sinh học của một nghiên cứu;
- Phân tích thống kê và dược động học;
- Báo cáo về nghiên cứu;
- Hệ thống quản lý chất lượng.

Tài liệu này không thay thế các hướng dẫn GCP hoặc GLP được đề cập ở phần trên, do vậy, không phải là một tài liệu được sử dụng độc lập.

2. Giải thích từ ngữ

Các định nghĩa sau đây được áp dụng cho những thuật ngữ sử dụng trong hướng dẫn này. Những thuật ngữ này có thể có thể có ý nghĩa khác trong những ngữ cảnh khác nhau. Trừ khi có chú giải khác hơn, các định nghĩa này được trích dẫn từ *Hướng dẫn về thực hành tốt thử nghiệm thuốc trên lâm sàng (1)*.

Biến cố bất lợi: Là bất kỳ một biến cố nào xảy ra với một đối tượng tham gia thử nghiệm lâm sàng khi sử dụng một dược phẩm; không nhất thiết có mối liên hệ nhân quả giữa việc điều trị và biến cố đó.

Thanh tra một thử nghiệm: là một cuộc kiểm tra có hệ thống, được thực hiện độc lập với những người trực tiếp tham gia công việc thử nghiệm, để xác định xem thử nghiệm có được tiến hành theo đúng đề cương đã thỏa thuận hay không và liệu dữ liệu được báo cáo có nhất quán với hồ sơ tại địa điểm thử nghiệm hay không, ví dụ: liệu dữ liệu được báo cáo hoặc ghi lại trong các biểu mẫu bệnh án nghiên cứu có nhất quán với dữ liệu được tìm thấy trong hồ sơ của bệnh viện và hồ sơ gốc khác hay không.

Tương đương sinh học hai thuốc được coi là tương đương sinh học nếu

chúng là những thuốc tương đương bào chế hay là thể phẩm bào chế, và sinh khả dụng của chúng về cường độ và tốc độ (C_{\max} và t_{\max}) và mức độ hấp thụ (diện tích dưới đường cong) sau khi dùng, với cùng một mức liều trong cùng điều kiện thử nghiệm, là tương tự như nhau dẫn đến hiệu quả điều trị của chúng về cơ bản được coi là sẽ tương đương như nhau.

Mẫu đường chuẩn (hoặc chuẩn hiệu chuẩn): là một chất nền mà một lượng chất phân tích đã biết được thêm vào. Các chuẩn hiệu chuẩn được sử dụng để xây dựng đường chuẩn.

Bệnh án nghiên cứu: Một tài liệu được sử dụng để ghi lại dữ liệu về từng đối tượng trong suốt quá trình thử nghiệm, được xác định như trong đề cương. Dữ liệu phải được thu thập bằng các quy trình đảm bảo được việc bảo quản, lưu giữ và truy xuất thông tin và cho phép dễ dàng truy cập để thẩm tra, kiểm tra và thanh tra.

Sản phẩm so sánh (hoặc sản phẩm đối chứng): Sản phẩm so sánh là một dược phẩm mà sản phẩm từ nhiều nguồn khác nhau có thể thay thế được trong thực hành lâm sàng. Sản phẩm so sánh thông thường là một thuốc phát minh mà hiệu quả, tính an toàn và chất lượng đã được thiết lập. Nếu thuốc phát minh đó không còn lưu hành trên thị trường sở tại, thì áp dụng nguyên tắc lựa chọn được mô tả trong *Hướng dẫn lựa chọn thuốc đối chứng để đánh giá tính tương đương của các sản phẩm từ nhiều nguồn khác nhau (generic) có thể thay thế cho nhau* (5) để xác định sản phẩm so sánh thay thế phù hợp.

Hợp đồng: Là một tài liệu, có ghi ngày và có chữ ký của nghiên cứu viên, tổ chức và nhà tài trợ, ghi nhận mọi điều khoản được thỏa thuận về tài chính và ủy quyền/phân chia trách nhiệm. Đề cương cũng có thể được xem như một hợp đồng khi nội dung bao hàm những thông tin này và có chữ ký của các bên. Hợp đồng cũng có thể được ký kết với các bên khác như các nhà cung cấp cung cấp dịch vụ cho tổ chức nghiên cứu lâm sàng.

Tổ chức nghiên cứu lâm sàng (CRO): Là một tổ chức khoa học (thương mại, hàn lâm hoặc tổ chức khác) mà nhà tài trợ có thể chuyển giao một số nhiệm vụ và nghĩa vụ. Bất kỳ một chuyển giao nào như vậy đều phải được xác định bằng văn bản.

Trong nội dung của tài liệu hướng dẫn này, các nghiên cứu tương đương sinh học thường được nhà tài trợ ký kết hợp đồng với CRO, tổ chức này sẽ thực hiện một số nhiệm vụ của nhà tài trợ, nhưng cũng sẽ thực hiện thử nghiệm. Nghiên cứu viên (phần lâm sàng của nghiên cứu) và giám đốc nghiên cứu (phần phân tích sinh học của nghiên cứu) do vậy đều là

nhân viên của CRO.

Để dễ đọc, thuật ngữ “CRO” được sử dụng trong toàn bộ tài liệu này khi đề cập đến bất kỳ tổ chức nào thực hiện thử nghiệm, dù rằng trong thực tế một phần hoặc toàn bộ nghiên cứu có thể là do nội bộ nhà tài trợ thực hiện hoặc thực hiện tại một bệnh viện.

Hội đồng đạo đức (6): Là một cơ quan độc lập (hội đồng hoặc ủy ban xét duyệt thuộc một tổ chức, khu vực hoặc quốc gia), bao gồm những chuyên gia y tế và thành viên ngoài ngành y tế, có trách nhiệm thẩm định rằng sự an toàn, tính toàn vẹn và nhân quyền của các đối tượng tham gia một thử nghiệm cụ thể là được bảo vệ và xem xét khía cạnh đạo đức chung của thử nghiệm, qua đó đem lại sự yên tâm cho công chúng. Hội đồng đạo đức nên được thiết lập và hoạt động sao cho nhiệm vụ của họ có thể được thực hiện không thiên lệch và không bị chi phối bởi bất kỳ ảnh hưởng nào của những người tiến hành thử nghiệm.

Báo cáo cuối cùng: Mô tả toàn diện về thử nghiệm sau khi hoàn thành bao gồm phần mô tả các phương pháp thử nghiệm (bao gồm cả phương pháp thống kê) và vật tư, phân trình bày và đánh giá kết quả, phân tích thống kê và phân thẩm định kỹ lưỡng về bằng chứng, đạo đức, thống kê và lâm sàng.

Thực hành tốt trong thử nghiệm lâm sàng: Là tiêu chuẩn đối với nghiên cứu lâm sàng bao gồm việc thiết kế, thực hiện, giám sát, kết thúc, kiểm tra, phân tích, báo cáo và tài liệu hóa các nghiên cứu và nhằm đảm bảo rằng các nghiên cứu là vững chắc về mặt khoa học và đạo đức và rằng các đặc tính lâm sàng của dược phẩm nghiên cứu (chẩn đoán, điều trị hoặc dự phòng) được tài liệu hóa phù hợp.

Thực hành tốt phòng thí nghiệm: Một hệ thống chất lượng liên quan đến quá trình tổ chức và các điều kiện theo đó các nghiên cứu về sức khỏe và an toàn môi trường phi lâm sàng được lập kế hoạch, thực hiện, giám sát, ghi chép, lưu trữ và báo cáo.

Chấp thuận tham gia nghiên cứu: là sự xác nhận tự nguyện của đối tượng về sự sẵn sàng tham gia vào một thử nghiệm cụ thể và văn bản thể hiện lời xác nhận này. Việc chấp thuận chỉ được mong đợi từ đối tượng tham gia sau khi họ đã được cung cấp tất cả các thông tin thích hợp về thử nghiệm, bao gồm những giải thích về tính chất nghiên cứu của thử nghiệm, mục tiêu, lợi ích và rủi ro tiềm tàng và những điều bất tiện liên

quan, liệu pháp khác có thể có cũng như quyền và trách nhiệm của đối tượng phù hợp với phiên bản hiệu chỉnh hiện thời của Tuyên bố Helsinki.

Thanh tra: Một cuộc kiểm tra chính thức được tiến hành (tức là xem xét việc tiến hành thử nghiệm, bao gồm đảm bảo chất lượng, nhân sự tham gia, bất kỳ sự ủy quyền nào và thanh tra) bởi các cơ quan có liên quan tại địa điểm nghiên cứu và/ hoặc tại địa điểm của nhà tài trợ để thẩm tra sự tuân thủ để thực hành tốt thử nghiệm lâm sàng và thực hành tốt phòng thí nghiệm như được nêu trong tài liệu này.

Nội chuẩn: Là (các) hợp chất thử nghiệm (ví dụ: chất tương tự về cấu trúc

hoặc hợp chất đồng vị đánh dấu ổn định) được thêm vào chuẩn hiệu chuẩn, mẫu kiểm tra chất lượng và mẫu nghiên cứu ở nồng độ đã biết và không đổi để hiệu chỉnh sự biến đổi thực nghiệm trong quá trình chuẩn bị và phân tích mẫu.

Ghi nhãn nghiên cứu: Là việc ghi nhãn được tiến hành riêng cho các sản phẩm có liên quan đến thử nghiệm lâm sàng.

Sản phẩm nghiên cứu: Là bất kỳ sản phẩm dược nào (xem định nghĩa) hoặc giả dược đang được thử nghiệm hoặc sử dụng làm chất đối chứng trong một thử nghiệm lâm sàng.

Nghiên cứu viên: Là người chịu trách nhiệm về thử nghiệm và quyền, sức khỏe và phúc lợi của các đối tượng tham gia thử nghiệm. Nghiên cứu viên cần có trình độ và năng lực theo quy định và luật pháp địa phương, được chứng minh bằng lý lịch cập nhật và các bằng chứng khác. Các quyết định liên quan và việc cung cấp dịch vụ chăm sóc y tế hoặc nha khoa phải luôn thuộc trách nhiệm của người có năng lực về mặt lâm sàng được phép hành nghề y khoa hoặc nha khoa hợp pháp.

Giới hạn dưới của định lượng: Giới hạn định lượng dưới của một quy trình phân tích riêng lẻ là lượng chất phân tích thấp nhất trong mẫu có thể định lượng được với độ đúng và độ chính xác được xác định trước.

Siêu dữ liệu (metadata): là dữ liệu mô tả các thuộc tính của những dữ liệu khác, đồng thời cung cấp ngữ cảnh và ý nghĩa. Thông thường, đây là những dữ liệu mô tả cấu trúc, các yếu tố dữ liệu, mối quan hệ qua lại và các đặc điểm khác của dữ liệu. Chúng cũng cho phép dữ liệu được quy về cho một cá nhân. Ví dụ về siêu dữ liệu là các dấu vết kiểm tra được cung cấp bởi một số loại phần mềm nhất định.

Giám sát viên: Là một người do nhà tài trợ chỉ định và chịu trách nhiệm trước nhà tài trợ hoặc tổ chức thực hiện nghiên cứu để theo dõi và báo cáo tiến độ của thử nghiệm cũng như thẩm tra các dữ liệu.

Sản phẩm dược: Là chế phẩm có chứa chất hoặc sự kết hợp nào của các

chất có công dụng chữa bệnh, dự phòng hoặc chẩn đoán, hoặc nhằm mục đích điều chỉnh chức năng sinh lý và được sản xuất ở dạng bào chế thích hợp để sử dụng cho người.

Nghiên cứu viên chính: Là nghiên cứu viên có nhiệm vụ điều phối đối với một số loại thử nghiệm lâm sàng, ví dụ: thử nghiệm đa trung tâm.

Lưu ý: “nghiên cứu viên chính” cũng có một nghĩa cụ thể khác trong thực hành tốt phòng thí nghiệm, ít khi được sử dụng trong các nghiên cứu tương đương sinh học. Để tránh mọi hiểu lầm, thuật ngữ “nghiên cứu viên chính” sẽ chỉ được sử dụng trong tài liệu hướng dẫn này với ý nghĩa liên quan tới thực hành tốt thử nghiệm lâm sàng.

Đề cương: Là một tài liệu nêu rõ bối cảnh, lý do và mục tiêu của thử nghiệm cũng như mô tả thiết kế, phương pháp và tổ chức của thử nghiệm, bao gồm các cân nhắc về thống kê và các điều kiện mà thử nghiệm được thực hiện và quản lý. Đề cương phải có ghi ngày và chữ ký của nghiên cứu viên, tổ chức liên quan và nhà tài trợ. Đề cương cũng được sử dụng như là một hợp đồng.

Đảm bảo chất lượng liên quan đến thử nghiệm lâm sàng: Hệ thống và quy trình kiểm soát chất lượng được thiết lập để đảm bảo rằng thử nghiệm được thực hiện và dữ liệu được tạo ra theo cách tuân thủ các thực hành tốt về thử nghiệm lâm sàng và thực hành tốt phòng thí nghiệm. Hệ thống và quy trình đảm bảo chất lượng bao gồm các quy trình cần tuân thủ về đạo đức và ứng xử nghề nghiệp, các quy trình thao tác chuẩn, báo cáo và trình độ chuyên môn hoặc kỹ năng của nhân viên.

Mẫu kiểm tra chất lượng: Là mẫu thêm chuẩn được sử dụng để theo dõi hiệu quả của phương pháp phân tích sinh học và để đánh giá tính toàn vẹn và chuẩn xác của các kết quả của những mẫu chưa biết được phân tích trong một lô riêng lẻ.

Dữ liệu thô: Là mọi hồ sơ hoặc bản sao có chứng thực về các quan sát ban đầu, các phát hiện lâm sàng hoặc các hoạt động khác trong thử nghiệm lâm sàng cần thiết cho việc tái tạo và đánh giá nghiên cứu thử nghiệm. Những tài liệu này bao gồm các ghi chú phòng thí nghiệm, bản ghi nhớ, các tính toán và văn bản, cũng như tất cả các bản ghi dữ liệu từ các thiết bị tự động hoặc các bản sao chính xác, đã được kiểm chứng, ví dụ: dưới dạng bản sao hoặc vi bản. Dữ liệu thô cũng có thể bao gồm âm bản ảnh, vi phim, phương tiện từ tính (ví dụ: đĩa máy tính) và phương tiện quang học (CD-ROM).

Biến cố bất lợi nghiêm trọng: Là một biến cố liên quan đến tử vong, nhập viện, kéo dài thời gian nằm viện, khuyết tật hoặc mất năng lực đáng kể hoặc dai dẳng, hoặc đe dọa tính mạng liên quan đến một thử nghiệm lâm sàng.

Nhà tài trợ: Là một cá nhân, một công ty, một cơ quan hoặc một tổ

chức chịu trách nhiệm về việc khởi đầu, quản lý và/hoặc tài trợ cho một thử nghiệm lâm sàng. Khi một nghiên cứu viên khởi động và chịu trách nhiệm hoàn toàn về một thử nghiệm, nghiên cứu viên đó cũng đảm nhận vai trò của nhà tài trợ.

Quy trình thao tác chuẩn: Là những hướng dẫn chuẩn mực, chi tiết, bằng văn bản để quản lý các thử nghiệm lâm sàng. Quy trình thao tác chuẩn cung cấp một khuôn khổ chung cho phép triển khai và thực hiện hiệu quả tất cả các chức năng và hoạt động cho một thử nghiệm cụ thể như được mô tả trong tài liệu này.

Giám đốc nghiên cứu: Theo Nguyên tắc về thực hành tốt phòng thí nghiệm của Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế: là cá nhân chịu trách nhiệm về việc tiến hành tổng thể nghiên cứu về sức khỏe và an toàn môi trường phi lâm sàng. Trong một nghiên cứu tương đương sinh học, thì đó là cá nhân chịu trách nhiệm thực hiện phân phân tích sinh học của nghiên cứu.

Sản phẩm nghiên cứu: xem mục “*Sản phẩm nghiên cứu*”

Sản phẩm được thử nghiệm: Là bất kỳ sản phẩm dược nào (xem định nghĩa) hoặc giả dược đang được thử nghiệm so với thuốc đối chứng trong một thử nghiệm lâm sàng. Trong một nghiên cứu đánh giá tương đương sinh học, đó là sản phẩm từ nhiều nguồn khác nhau đang được thử nghiệm so với sản phẩm đối chứng.

Đối tượng tham gia thử nghiệm: Là một cá nhân tham gia thử nghiệm lâm sàng, với tư cách là đối tượng được sử dụng dược phẩm đang được nghiên cứu hoặc là đối tượng đối chứng. Đối tượng này có thể là:

- một người khỏe mạnh tình nguyện tham gia thử nghiệm;
- một người có tình trạng không liên quan đến việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu;
- một người (thường là bệnh nhân) có tình trạng sức khỏe liên quan đến việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu.

Giới hạn trên của định lượng: Giới hạn định lượng trên của một quy trình phân

tích riêng lẻ là lượng chất phân tích cao nhất trong một mẫu có thể được định

lượng được với độ đúng và độ chính xác được xác định trước.

Thẩm định: Là hành động chứng minh và tài liệu hóa, phù hợp với các nguyên tắc thực hành tốt thử nghiệm lâm sàng và thực hành tốt phòng thí

nghiệm, rằng bất kỳ quy trình, tiến trình, thiết bị nào (bao gồm cả phần mềm hoặc phần cứng được sử dụng), vật liệu, hoạt động hoặc hệ thống thực sự và nhất quán dẫn đến kết quả mong đợi.

Thẩm tra dữ liệu: Là các quy trình được thực hiện để đảm bảo rằng dữ liệu trong báo cáo cuối cùng phù hợp với các quan sát ban đầu. Các quy trình này có thể áp dụng đối với dữ liệu thô, dữ liệu trong các mẫu báo cáo ca bệnh (ở dạng bản in hoặc điện tử), bản in từ máy tính và phân tích thống kê và bảng biểu.

A. Phần TỔNG QUÁT

3. Tổ chức và quản lý

Lưu ý: từ viết tắt “CRO” được sử dụng trong toàn bộ tài liệu này không chỉ để chỉ một tổ chức thực hiện nghiên cứu theo hợp đồng mà còn cho bất kỳ tổ chức nào có tham gia vào việc thực hiện các nghiên cứu đánh giá tương đương sinh học (BE) *in vivo* hoặc trong việc phân tích các mẫu hoặc dữ liệu từ các nghiên cứu BE *in vivo* đó.

- 3.1 Khi luật pháp quốc gia có quy định về tư cách pháp lý đối với CRO, những quy định này phải được tuân thủ. Điều này cũng áp dụng đối với các đơn vị nghiên cứu là công ty con của nhà sản xuất.
- 3.2 CRO nên có một sơ đồ tổ chức mô tả các vị trí chủ chốt và tên của những người chịu trách nhiệm. Sơ đồ tổ chức phải được ghi ngày tháng, được phê duyệt và cập nhật.
- 3.3 Cần có bản mô tả công việc cho tất cả nhân sự, bao gồm cả bản mô tả trách nhiệm của từng vị trí. Mọi bản mô tả công việc phải ghi ngày và có chữ ký của nhân viên đảm nhiệm công việc đó.
- 3.4 Cần có một danh sách chữ ký của những người được ủy quyền thực hiện các nhiệm vụ trong từng nghiên cứu.
- 3.5 Đối với phần phân tích sinh học của thử nghiệm, các nguyên tắc GLP thiết lập rõ ràng trách nhiệm của ban quản lý cơ sở xét nghiệm. Đối với phần lâm sàng của thử nghiệm, ban quản lý CRO cần nhận thức rõ ràng do nghiên cứu viên là nhân viên của CRO, một số trách nhiệm thường được giao cho nghiên cứu viên vẫn thuộc phạm vi trách nhiệm của ban quản lý CRO. Tối thiểu, ban quản lý CRO cần phải:
 - đảm bảo rằng các nguyên tắc GCP và GLP, nếu thích hợp, được tuân thủ trong CRO;
 - đảm bảo có đủ số lượng nhân viên có trình độ chuyên môn, các phương tiện, thiết bị và vật liệu thích hợp để tiến hành nghiên cứu một cách kịp thời và đúng mực;
 - đảm bảo duy trì hồ sơ về trình độ, đào tạo, kinh nghiệm và mô tả

- công việc cho từng chuyên viên và nhân viên kỹ thuật;
- đảm bảo rằng nhân viên hiểu rõ các chức năng mà họ phải thực hiện và khi cần thiết, đào tạo nhân viên về các chức năng này;
- đảm bảo rằng các quy trình thao tác chuẩn (SOP) thích hợp và còn hiệu lực về mặt kỹ thuật được thiết lập và tuân theo, và tất cả các SOP gốc và sửa đổi đều được phê duyệt, đồng thời đảm bảo duy trì các phiên bản trước đó của tất cả các SOP;
- đảm bảo rằng có một chương trình đảm bảo chất lượng (QA) với nhân viên được chỉ định và trách nhiệm QA được thực hiện theo đúng các nguyên tắc GLP và GCP;
- đảm bảo có một cá nhân được chỉ định phụ trách việc quản lý phòng lưu trữ hồ sơ và các tài liệu được chuyển vào nơi lưu trữ được bảo quản với điều kiện thích hợp trong thời hạn lưu trữ cần thiết;
- đảm bảo rằng vật tư được cung cấp đáp ứng các yêu cầu thích hợp để sử dụng cho một nghiên cứu;
- thiết lập các quy trình để đảm bảo các hệ thống được số hóa là phù hợp với mục đích đã định và được thẩm định, vận hành và duy trì theo các nguyên tắc GCP và GLP, khi cần thiết.

4. Hệ thống máy vi tính

Lưu ý: phần này chỉ nêu bật một số yêu cầu đối với hệ thống máy tính dành riêng cho các nghiên cứu BE. Các tổ chức tham gia vào các nghiên cứu BE cần đảm bảo rằng các nguyên tắc liên quan của những hướng dẫn sau đây được tuân thủ phù hợp:

- *GAMP 5: Phương pháp tiếp cận dựa trên rủi ro đối với các hệ thống số hóa tuân thủ GxP (7);*
- *Thực hành tốt các hệ thống số hóa trong môi trường “GXP”, hướng dẫn PIC / S (8);*
- *Hướng dẫn của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cho ngành: phần 11 (9);*
- *Hướng dẫn của EU về thực hành tốt sản xuất thuốc dùng cho người và cho thú y Phụ lục 11, Hệ thống số hóa (10);*
- *Hướng dẫn của WHO về thực hành quản lý tốt dữ liệu và hồ sơ (11).*

Tổng quan

4.1 Hệ thống máy tính phải đạt tiêu chuẩn và được thẩm định (phần cứng, phần mềm, mạng, các hệ thống lưu trữ dữ liệu và các giao diện (7–10). Xác định tình trạng đạt yêu cầu là việc lập kế hoạch, thực hiện và ghi lại các thử nghiệm trên thiết bị và hệ thống, là những hợp phần của một quá trình được thẩm định, để chứng minh

ràng thiết bị hoặc hệ thống sẽ hoạt động như dự kiến.

Phần cứng

4.2 Cần có đủ số lượng máy tính để cho phép nhân viên nhập dữ liệu và xử lý dữ liệu, thực hiện các tính toán theo yêu cầu và lập các báo cáo.

4.3 Máy tính phải có đủ dung lượng và bộ nhớ cho mục đích sử dụng.

Phần mềm

4.4 Cần có cơ chế kiểm soát quyền truy cập thông tin liên quan đến thử nghiệm được nhập vào và lưu trữ trong các máy tính. Phương pháp kiểm soát truy cập phải được quy định cụ thể (ví dụ: bảo vệ bằng mật khẩu) và phải duy trì một danh sách những người có quyền truy cập vào cơ sở dữ liệu. Nên sử dụng mã định danh an toàn và riêng biệt và mật khẩu cho từng cá nhân.

4.5. Các chương trình phần mềm được sử dụng để thực hiện các bước chính được nêu chi tiết trong hướng dẫn này phải phù hợp và được thẩm định cho đúng mục đích sử dụng. Cho dù là phần mềm chuẩn, có bán sẵn ngoài thị trường hay phần mềm chuyên biệt được lập trình riêng, cho dù lập trình viên, người bán và/hoặc nhà cung cấp dịch vụ có thể cung cấp chứng nhận đạt tiêu chuẩn và/hoặc chứng chỉ xác thực nhưng người sử dụng vẫn có trách nhiệm phải đảm bảo rằng phần mềm được thẩm định theo đúng mục đích sử dụng và được lập trình một cách có kiểm soát phù hợp với hệ thống quản lý chất lượng (QA).

4.6 Quy trình xác định tình trạng đạt yêu cầu hoặc thẩm định chính thức thông thường là do lập trình viên thực hiện. Xác định tình trạng đạt yêu cầu về hiệu quả sử dụng của một chương trình phần mềm cần được thực hiện từ góc độ yêu cầu cụ thể của người sử dụng, yêu cầu của quy định quản lý và hướng dẫn cho nghiên cứu BE, môi trường vận hành mà hệ thống sẽ được sử dụng và cách nhân viên của tổ chức sử dụng phần mềm đó trong bối cảnh nghiên cứu. Nên áp dụng nguyên tắc quản lý rủi ro về chất lượng khi quyết định thành phần nào của chương trình cần được thẩm định.

Mọi giai đoạn của vòng đời của một chương trình phần mềm đều cần được xem xét. Ví dụ: khi CRO ngừng sử dụng phần mềm cho công việc phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và khối phổ (MS) (ví dụ: HPLC-MS/MS), thì cần phải đảm bảo sao cho dữ liệu được thu thập bởi hệ thống sử dụng phần mềm này vẫn hoàn toàn có thể đọc được. Điều này có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách cài đặt phần mềm cũ trên một máy riêng chỉ dành cho mục đích kiểm tra và/hoặc xác thực.

4.7 Cần có các quy trình thao tác chuẩn (SOP) đối với mỗi một phần

mềm được sử dụng để thực hiện các hoạt động của một nghiên cứu BE.

- 4.8 Cần có một hệ thống để thực hiện việc thường xuyên cập nhật các chương trình phần mềm chính (ví dụ như những chương trình được sử dụng để kiểm soát và xử lý dữ liệu của các hệ thống sắc ký và MS) khi cần thiết, sau đó thực hiện đánh giá rủi ro thích hợp về tác động tiềm tàng mà việc cập nhật có thể gây ra đối với dữ liệu hiện tại và năng lực hoặc tình trạng thẩm định của các phần mềm đó.
- 4.9 Các chương trình phần mềm được sử dụng, tần suất kiểm tra vi rút, lưu trữ dữ liệu và quy trình sao lưu và lưu trữ lâu dài tất cả các dữ liệu điện tử liên quan phải được nêu rõ bằng văn bản. Tần suất sao lưu và lưu trữ phải được quy định cụ thể. Nếu dữ liệu sao lưu được ghi lại định kỳ như một phần của quy trình sao lưu, thì dữ liệu từ các bản sao lưu phải được lưu trữ định kỳ, tốt nhất là trước khi thực hiện thao tác ‘rewrite’.
- 4.10 Các chương trình được sử dụng phải có khả năng cung cấp thông tin quản lý và chất lượng cần thiết một cách đáng tin cậy và chính xác. Những chương trình cần thiết để quản lý dữ liệu bao gồm xử lý văn bản, nhập dữ liệu, cơ sở dữ liệu, đồ họa, được động học và các chương trình thống kê. Những chương trình phần mềm tự thiết kế phải phù hợp và được thẩm định cho đúng mục đích sử dụng.
- 4.11 Vì dữ liệu cho các nghiên cứu BE thường được chuyển giao dưới dạng điện tử giữa các tổ chức tham gia vào các nghiên cứu, nên việc thẩm tra các phần mềm các tổ chức sử dụng là tương thích với nhau và không gây ảnh hưởng đến dữ liệu được chuyển giao phải được tiến hành trước khi bắt đầu các công việc liên quan đến nghiên cứu.
- 4.12 Những yêu cầu này áp dụng cho tất cả các hệ thống được sử dụng trong các nghiên cứu BE lâm sàng, ví dụ. cơ sở dữ liệu về đối tượng tham gia nghiên cứu, biểu mẫu bệnh án nghiên cứu điện tử, phần mềm ghi điện tâm đồ (ECG), phần mềm HPLC-MS/MS, phần mềm dùng để phân tích được động học, phân tích thống kê và bất kỳ hệ thống liên quan nào khác.

Mạng máy vi tính

- 4.13 Mạng máy vi tính, bao gồm cơ cấu máy khách/máy chủ toàn phần và các giao diện như hệ thống quản lý thông tin phòng thí nghiệm, khi được sử dụng, phải được thiết kế, đáp ứng tiêu chuẩn, được quản lý và kiểm soát một cách phù hợp.
- 4.14 Quyền truy cập vào từng hợp phần của hệ thống bởi những người sử dụng khác nhau tại bất kỳ tổ chức cụ thể nào tham gia vào các nghiên cứu, cần được xác định, kiểm soát và ghi nhận bằng văn bản

phù hợp.

- 4.15 Cần có một bản kiểm kê tất cả các hệ thống số hóa trên mạng, với sự phân định rõ ràng về những hệ thống được quản lý theo nguyên tắc thực hành tốt (GxP). Bất kỳ thay đổi nào đối với hệ thống mạng, bao gồm cả việc bổ sung hoặc loại bỏ tạm thời các hệ thống khỏi mạng, phải được ghi chép lại bằng văn bản.

Quản lý dữ liệu

- 4.16 Nhập dữ liệu bao gồm việc chuyển vào hệ thống số hóa dữ liệu từ các mẫu bệnh án nghiên cứu (CRF), dữ liệu phân tích và bất kỳ dữ liệu nào khác liên quan đến độ tin cậy và tính toàn vẹn của một nghiên cứu.
- 4.17 Các quy trình nhập dữ liệu cần được thiết kế để ngăn ngừa lỗi. Quá trình nhập dữ liệu phải được chỉ rõ trong quy trình thao tác chuẩn.
- 4.18 Phương pháp thẩm tra dữ liệu (đọc rà soát, nhập dữ liệu kép, kiểm soát bằng logic điện tử) phải được quy định bằng văn bản và thực hiện.
- 4.19 Các thay đổi đối với dữ liệu được nhập vào cơ sở dữ liệu chỉ nên được thực hiện bởi những người có thẩm quyền. Các thay đổi cần được chỉ rõ và ghi chép lại bằng văn bản.
- 4.20 Dữ liệu điện tử nên được sao lưu định kỳ. Độ tin cậy và tính đầy đủ của các bản sao lưu này cần được thẩm tra - không nên chọn lọc dữ liệu, thay vào đó, phải sao lưu toàn bộ dữ liệu.
- 4.21 Tất cả các dữ liệu điện tử thô phải được lưu giữ, bao gồm:
- tất cả siêu dữ liệu được liên kết với một hệ thống số hóa và thiết bị liên kết (bao gồm các dấu vết kiểm tra cho phân tích hợp, các kết quả, các đề tài và cho toàn bộ dụng cụ);
 - dữ liệu thẩm định và siêu dữ liệu ở dạng tệp tin điện tử nguồn

Chỉ có bản sao PDF là không đủ, trừ khi có thể chứng minh rằng đó là dữ liệu thô và không thể sửa đổi sau khi chúng được tạo ra.

- 4.22 Tất cả các hồ sơ điện tử thu được từ phân tích HPLC và MS (ví dụ: HPLC- MS/MS) đều phải được lưu giữ, duy trì và sao lưu. Cần đảm bảo rằng dữ liệu sao lưu là chính xác và đầy đủ và chúng được bảo toàn sao cho không bị thay đổi, vô ý xóa đi hoặc làm mất. Bản sao giấy đã in của sắc ký đồ sẽ không được coi là “bản sao thật, chính xác và đầy đủ” của tất cả dữ liệu thô điện tử được sử dụng để tạo sắc ký đồ đó.

Sắc ký đồ đã in thường không bao gồm, ví dụ, trình tự mẫu, phương pháp đo, phương pháp xử lý, thông số cài cho tính năng đặt tích hợp hoặc toàn bộ dấu vết kiểm tra, tất cả đều là cơ sở để tạo sắc ký đồ hoặc

liên quan đến tính xác thực của sắc ký đồ. Do vậy, cần phải chú trọng nhiều hơn đến việc bảo tồn dữ liệu điện tử hơn là dữ liệu giấy, vì dữ liệu giấy thường không được coi là dữ liệu nguồn thực sự, ngoại trừ trường hợp sổ ghi chép giấy trong đó dữ liệu gốc được viết tay.

4.23 Nếu dữ liệu được chuyển đổi qua các bước xử lý (chẳng hạn như trong ví dụ về tích hợp lại dữ liệu sắc ký), thì phải luôn luôn có khả năng so sánh dữ liệu gốc với dữ liệu đã được xử lý.

5. Quản lý chất lượng

5.1 Tổ chức nghiên cứu lâm sàng (CRO) cần có các hệ thống bảo đảm chất lượng (QA) và kiểm soát chất lượng (QC) thích hợp với các quy trình thao tác chuẩn (SOP) bằng văn bản để đảm bảo rằng các thử nghiệm được tiến hành và dữ liệu được tạo ra, lập thành văn bản và báo cáo đều tuân thủ với đề cương, thực hành tốt thử nghiệm thuốc trên lâm sàng (GCP), thực hành tốt phòng thí nghiệm (GLP), thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP) và các quy định hiện hành.

5.1 Nhân viên QA phải độc lập đối với công việc mà họ phụ trách đảm bảo chất lượng, bao gồm các công việc:

- Tiến hành hoặc giám sát thử nghiệm;
- phân tích sinh học;
- thực hiện báo cáo; phân tích dược động học và thống kê.

Do đó, nhân viên QA không nên trực tiếp tham gia vào các hoạt động liên quan đến thử nghiệm và một cuộc thanh tra quy trình do nhân viên QA thực hiện không thay thế được sự giám sát của một người khác khi cần thiết.

5.3 Đơn vị phụ trách QA phải chịu trách nhiệm về:

- thẩm tra tất cả các hoạt động được thực hiện trong quá trình nghiên cứu;
- đảm bảo rằng hệ thống quản lý chất lượng được tuân thủ, rà soát lại và cập nhật;
- xác định rằng đề cương và các quy trình thao tác chuẩn (SOP) được cung cấp cho nhân viên nghiên cứu và được họ tuân thủ;
- kiểm tra tất cả các dữ liệu nghiên cứu về độ tin cậy và khả năng truy xuất;
- lập kế hoạch và thực hiện tự kiểm tra (đánh giá nội bộ) với tần suất thường xuyên và định kỳ phù hợp với SOP, và theo dõi bất kỳ kỳ hành động khắc phục nào khi được yêu cầu, để xác định xem tất cả các nghiên cứu có được tiến hành phù hợp với GCP và

GLP hay không;

- đảm bảo rằng các cơ sở cung cấp dịch vụ theo hợp đồng đều tuân thủ GCP và nếu liên quan, tuân thủ GLP: điều này sẽ bao gồm việc đánh giá các cơ sở đó và theo dõi bất kỳ hành động khắc phục nào được yêu cầu;
- xác minh báo cáo thử nghiệm phản ánh chính xác và đầy đủ các dữ liệu từ nghiên cứu và các phương pháp và quy trình được tuân theo;
- báo cáo kịp thời bằng văn bản các phát hiện từ các lần thanh tra cho ban giám đốc, nghiên cứu viên và giám đốc nghiên cứu, nếu có.

- 5.4 CRO cần cho phép nhà tài trợ giám sát các nghiên cứu và thanh tra các thử nghiệm lâm sàng, thử nghiệm phân tích và địa điểm thực hiện nghiên cứu, đồng thời cung cấp mặt bằng văn phòng phù hợp cho các hoạt động này.
- 5.5 Cần thực hiện cả việc thẩm tra QA trên quy trình và hồi cứu (ví dụ: trong phân tích sinh học, khi các mẫu và chất chuẩn đang được chuẩn bị và thử nghiệm).
- 5.6 Hệ thống quản lý chất lượng phải bao gồm phân tích nguyên nhân gốc rễ, theo dõi các xu hướng, đảm bảo mọi khía cạnh về tính toàn vẹn của dữ liệu và thực hiện hành động khắc phục và phòng ngừa thích hợp (CAPA).

6. Phương tiện lưu trữ hồ sơ

- 6.1 CRO phải có đủ mặt bằng để lưu trữ hồ sơ an toàn và thích hợp, kho lưu trữ hồ sơ liên quan đến thử nghiệm phải có tính năng chống cháy, kiểm soát độ ẩm tương đối; côn trùng và sinh vật gây hại. Kho lưu trữ cũng cần được bảo vệ khỏi ngập lụt.
- 6.2 Cần có một quy trình thao tác chuẩn (SOP) cho hoạt động lưu trữ hồ sơ.
- 6.3 Quyền tiếp cận vào các khu vực lưu trữ tài liệu lưu trữ cần được kiểm soát và hạn chế, chỉ những người được ủy quyền mới được vào.
- 6.4 Cần duy trì sổ sách theo dõi việc sử dụng và trả lại hồ sơ.
- 6.5 Thời hạn lưu giữ hồ sơ về nghiên cứu, bao gồm cả dữ liệu thô, trong kho lưu trữ phải được quy định rõ trong SOP và có thể thay đổi tùy theo yêu cầu của quốc gia. Khoảng thời gian này nên được quy định

trong hợp đồng giữa nhà tài trợ và CRO, trong đó phải bao gồm các điều khoản về nguồn tài chính cho công việc lưu trữ.

6.6 Mọi dữ liệu, bao gồm cả phiên bản giấy và điện tử, phải có thể được truy xuất và khôi phục dễ dàng.

7. Cơ sở vật chất

7.1 Phòng ốc phải được giữ sạch sẽ và phải có đủ ánh sáng, thông gió và kiểm soát môi trường nếu cần. Sàn, tường và bề mặt bàn làm việc phải dễ lau chùi và khử nhiễm.

7.2 Các thử nghiệm lâm sàng phải được thực hiện trong điều kiện đảm bảo an toàn cho đối tượng tham gia. Địa điểm được chọn phải phù hợp tương ứng với những rủi ro tiềm tàng liên quan.

7.3 CRO phải có đủ diện tích để bố trí nhân sự và các hoạt động cần thiết cho việc thực hiện các nghiên cứu. Địa điểm thử nghiệm phải có đủ cơ sở vật chất, bao gồm phòng thí nghiệm và thiết bị. Cơ sở vật chất được sử dụng cho giai đoạn lâm sàng của nghiên cứu, bao gồm các khu vực được liệt kê trong đoạn 9.6, cần được tổ chức tốt để thực hiện các hoạt động theo một trình tự hợp lý.

7.4 Việc ra vào cơ sở cần được hạn chế và kiểm soát. Cần có hệ thống báo động để phát hiện khi các đối tượng ra khỏi cơ sở y tế, hoặc các cửa ra vào nên được khóa (nhưng chỉ khi có thể đảm bảo có lối thoát hiểm trong trường hợp khẩn cấp). Mọi sự ra vào cơ sở phải được ghi chép lại trong sổ theo dõi.

7.5 Tại địa điểm nơi các hoạt động lâm sàng được tiến hành nên có một nhà thuốc, tại đó các sản phẩm dùng cho nghiên cứu được bảo quản trong điều kiện thích hợp và việc xuất nhập phải được kiểm soát và hạn chế. Cần duy trì sổ theo dõi việc xuất nhập thuốc tại nhà thuốc cứ mỗi một lần có nhập hay xuất thuốc.

7.6 Các tiện ích như nước, khí, gas và điện phải được cung cấp đầy đủ, ổn định và không bị gián đoạn.

7.7 Các phương tiện liên lạc như điện thoại, email và fax phải có sẵn để đảm bảo việc thông tin liên lạc phù hợp. CRO cần trang bị các thiết bị văn phòng (máy in, máy photocopy) cần thiết cho việc thực hiện các hoạt động của nghiên cứu.

7.8 Phòng thí nghiệm phải được xây dựng và thiết kế phù hợp với các hoạt động được thực hiện tại đó. Mặt bằng phải đủ rộng để tránh lẫn lộn, nhiễm bản và nhiễm chéo. Cần có đủ không gian thích hợp để lưu trữ mẫu, chất chuẩn, dung môi, thuốc thử và hồ sơ.

7.9 Phòng thí nghiệm phải được xây dựng và thiết kế để cung cấp sự bảo vệ thích hợp cho tất cả nhân viên và các nhân viên có nhiệm vụ đến từ các cơ quan khác, bao gồm các kiểm tra viên, thanh tra viên, bằng cách đảm bảo an toàn cho họ trong các thao tác hoặc khi làm việc trong môi trường có hóa chất và mẫu sinh học. Điều kiện làm việc không phù hợp có thể có tác động tiêu cực đến chất lượng công việc được thực hiện và dữ liệu được tạo ra.

Các quy tắc chung về an toàn lao động phù hợp với các quy định quốc gia và các quy trình thao tác chuẩn thường bao gồm những yếu tố sau.

- Bảng dữ liệu an toàn phải có sẵn cho nhân viên trước khi xét nghiệm được tiến hành. Nhân viên làm việc trong phòng thí nghiệm phải quen thuộc và hiểu biết về các bảng dữ liệu an toàn vật liệu đối với hóa chất và dung môi mà họ đang xử lý.
- Cấm hút thuốc, ăn uống trong phòng thí nghiệm.
- Nhân viên phải biết cách sử dụng các thiết bị chữa cháy, bao gồm bình chữa cháy, mền chữa cháy và mặt nạ chống khí độc.
- Nhân viên phải mặc áo choàng phòng thí nghiệm hoặc quần áo bảo hộ khác, bao gồm cả bảo vệ mắt.
- Thận trọng đúng mực trong các thao tác khi xử lý, ví dụ, các chất có hoạt lực mạnh, lây nhiễm hoặc dễ bay hơi.
- Các mẫu có độc tính cao và/hoặc độc tính di truyền phải được xử lý trong một nơi được thiết kế đặc biệt để tránh nguy cơ lây nhiễm.
- Tất cả các dụng cụ thùng chứa hóa chất phải được dán nhãn đầy đủ và có ghi cảnh báo nổi bật (ví dụ: “chất độc”, “dễ cháy” hoặc “phóng xạ”) bất cứ khi nào thích hợp.
- Cần có hệ thống cách điện và chống tia lửa cho đường dây điện và thiết bị, kể cả tủ lạnh.
- Cần tuân thủ các quy tắc về xử lý an toàn đối với các bình khí nén và nhân viên phải nắm rõ các mã nhận dạng bằng màu sắc liên quan.
- Nhân viên nên nhận thức được sự cần thiết của việc tránh không làm việc một mình trong phòng thí nghiệm.
- Cần cung cấp các vật liệu sơ cứu và huấn luyện nhân viên về kỹ thuật sơ cứu, chăm sóc cấp cứu và sử dụng thuốc giải độc.
- Các dụng cụ chứa đựng dung môi hữu cơ dễ bay hơi,

chẳng hạn như pha động hoặc dung dịch/dung môi chiết lỏng cần được đậy kín bằng một khóa niêm phong thích hợp.

- Các hóa chất hữu cơ dễ bay hơi phải được xử lý trong tủ hút khí độc hoặc dưới máy hút khí có chứng nhận đạt chuẩn. Phòng thí nghiệm phải được trang bị vòi sen và vòi rửa mắt khẩn cấp.

7.10 Phải có hệ thống phù hợp trong khuôn viên cơ sở để xử lý chất thải, xử lý khói và bảo vệ môi trường phù hợp với các quy định của địa phương hoặc quốc gia.

8. Nhân sự

- 8.1 Cần có đủ số lượng nhân viên y tế, nhân viên cấp cứu ngoài bệnh viện, nhân viên kỹ thuật và hành chính văn thư với trình độ chuyên môn, được đào tạo và có kinh nghiệm thích hợp để hỗ trợ cho thử nghiệm và có thể ứng phó hiệu quả với tất cả các trường hợp khẩn cấp có thể lường trước. Số lượng nhân viên cần có phụ thuộc vào số lượng và độ phức tạp của các thử nghiệm CRO thực hiện. Ở tất cả các giai đoạn của thử nghiệm, kể cả vào ban đêm, cần có đủ số lượng nhân viên có trình độ và được đào tạo thích hợp để đảm bảo quyền, sự an toàn và an sinh của các đối tượng tham gia nghiên cứu và chăm sóc họ trong những tình huống khẩn cấp.
- 8.2 Việc ủy quyền các nhiệm vụ quan trọng liên quan đến thử nghiệm phải được ghi nhận bằng văn bản.
- 8.3 Có thể thuê nhân viên theo hợp đồng để thực hiện một số hoạt động nhất định. Mọi nhân viên hợp đồng nếu có quyền tiếp cận các khu vực lâm sàng hoặc phân tích sinh học hoặc tham gia thực hiện các hoạt động liên quan đến thử nghiệm đều phải được cung cấp đầy đủ thông tin, đào tạo và bản mô tả công việc. Hợp đồng của họ phải được ký kết trước khi họ bắt đầu công việc.
- 8.4 Cần lưu sơ yếu lý lịch hiện tại và hồ sơ về quá trình đào tạo của nhân viên làm việc toàn thời gian và nhân viên hợp đồng.
- 8.5 Nhân viên chịu trách nhiệm lập kế hoạch và tiến hành nghiên cứu phải có trình độ chuyên môn phù hợp, đủ kiến thức và kinh nghiệm trong lĩnh vực liên quan. Họ phải nhận được thông tin cụ thể về nghiên cứu và đào tạo cần thiết để thực hiện công việc được yêu cầu.
- 8.6 Cần duy trì hồ sơ đào tạo và đánh giá kiến thức về GCP, GLP và bất kỳ lĩnh vực hoặc kỹ thuật liên quan nào khác của nhân viên.

- 8.7 Cần có các biện pháp thích hợp để bảo vệ nhân viên khỏi bị nhiễm trùng do sự cố rủi ro (ví dụ do vô ý bị kim đâm) trong khi lấy mẫu máu từ đối tượng hoặc trong khi xử lý các mẫu có nguồn gốc từ các chế phẩm máu (ví dụ huyết tương và các chất chiết xuất từ huyết tương) hoặc trong khi xử lý hoặc thải bỏ chất thải lây nhiễm.

B. Phần LÂM SÀNG

9. Giai đoạn lâm sàng

Lưu ý: Vì các thử nghiệm đánh giá tương đương sinh học (BE) in vivo được coi là thử nghiệm lâm sàng, cụ thể là nghiên cứu Giai đoạn I, các yêu cầu và khuyến nghị chung về thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng (GCP) đều áp dụng cho tất cả các thử nghiệm BE. Thử nghiệm lâm sàng phải được thực hiện trong các điều kiện đảm bảo an toàn đầy đủ cho đối tượng tham gia. Giai đoạn lâm sàng của nghiên cứu có thể được thực hiện tại cơ sở của CRO hoặc thông qua hợp đồng sử dụng các cơ sở phù hợp trong một bệnh viện.

- 9.1 CRO phải có đủ phòng ốc đáp ứng những yêu cầu được liệt kê trong các phần sau đây.
- 9.2 Cần diện tích đủ rộng để tiếp nhận đối tượng tham gia nghiên cứu.
- 9.3 Tùy theo tình huống, cần bố trí giường nằm cho các đối tượng. Sự cần thiết phải bố trí giường và để đối tượng ở lại qua đêm theo dõi phụ thuộc vào kiểu thử nghiệm và loại sản phẩm nghiên cứu và cần được quy định trong đề cương nghiên cứu. Thông thường đối tượng nghiên cứu được yêu cầu ở lại từ đêm hôm trước trước khi dùng thuốc để đảm bảo các điều kiện được kiểm soát đầy đủ và không ăn hoặc uống thuốc trong một khoảng thời gian nhất định quy định trong đề cương.
- 9.4 Tại các cơ sở lưu trú phải có hệ thống liên lạc để các đối tượng tham gia có thể thông tin khẩn cấp với nhân viên CRO trong trường hợp cần thiết.
- 9.5 Chỗ thay và cất quần áo, giặt giũ và nhà vệ sinh phải sạch sẽ, ngăn nắp, dễ ra vào và phù hợp với số lượng người sử dụng. Nhà vệ sinh có cửa khóa được phải có chuông báo động bên trong và cửa phải được thiết kế sao cho có thể được mở từ bên ngoài khi có trường hợp y tế khẩn cấp.
- 9.6 Địa điểm nghiên cứu phải có phòng hoặc khu vực thích hợp cho các mục đích sau:

- 9.6.1. đăng ký và khám sàng lọc đối tượng;
- 9.6.2. lấy ý kiến chấp thuận tham gia nghiên cứu của từng đối tượng mà không ảnh hưởng đến quyền riêng tư của họ;
- 9.6.3. nơi lưu trú cho đối tượng tham gia nghiên cứu;
- 9.6.4. giải trí cho đối tượng tham gia nghiên cứu;
- 9.6.5. hoạt động nhà thuốc (phòng hạn chế ra vào, ví dụ để bảo quản, đóng gói lại, phân phát, ghi chép sổ sách) (xem thêm phần 14);
- 9.6.6. cho đối tượng dùng sản phẩm nghiên cứu và thu thập mẫu;
- 9.6.7. xử lý mẫu (ví dụ: tách huyết tương) và bảo quản (tủ đông);
- 9.6.8. khu vực ra vào có kiểm soát để lưu trữ tài liệu nghiên cứu, thuốc và hồ sơ bao gồm các bệnh án nghiên cứu;
- 9.6.9. chuẩn bị các bữa ăn chuẩn hóa và nhà ăn;
- 9.6.10. chăm sóc thích hợp các đối tượng cần cấp cứu hoặc chăm sóc y tế khác, với thiết bị cấp cứu hoặc sơ cứu và thuốc thích hợp để sử dụng trong trường hợp khẩn cấp;
- 9.6.11. lưu trữ hồ sơ.

9.7. Cần có quy định và sắp xếp để khi cần thiết có thể vận chuyển khẩn cấp các đối tượng đến bệnh viện hoặc phòng khám đủ điều kiện để cấp cứu cho họ.

9.8. Quyền truy cập vào các tài liệu chính yếu, chẳng hạn như danh sách ngẫu nhiên, nên được hạn chế và chỉ cho phép một số nhân sự cụ thể, chẳng hạn như dược sĩ phụ trách nghiên cứu quyền này. Những tài liệu này phải được bảo mật bằng mật khẩu (nếu ở dạng điện tử) hoặc được cất giữ trong tủ có khóa (nếu ở dạng bản giấy) và việc phân phối tài liệu phải được ghi chép vào sổ theo dõi.

9.9. Thiết bị được sử dụng phải được hiệu chuẩn theo định kỳ thích hợp.

9.10. Thiết bị sử dụng cho trường hợp khẩn cấp (ví dụ: máy khử rung tim) phải được kiểm tra theo định kỳ thích hợp để bảo đảm luôn hoạt động tốt.

10. Phòng thí nghiệm lâm sàng

10.1 Cần sử dụng phòng thí nghiệm lâm sàng thích hợp để phân tích mẫu. Trong chừng mực có thể, thì nên là một phòng thí nghiệm được công nhận.

10.2 Các xét nghiệm huyết học, phân tích nước tiểu và các xét nghiệm khác phải được thực hiện trong quá trình thử nghiệm lâm sàng như quy định trong đề cương nghiên cứu.

- 10.3 Việc ghi nhãn, tiếp nhận, lưu trữ và chuỗi hành trình sản phẩm mẫu phải đảm bảo hoàn toàn khả năng truy xuất và tính toàn vẹn của mẫu (9).
- 10.4 CRO phải nhận được thông tin về các phương pháp phân tích được sử dụng trong phòng thí nghiệm, danh sách có dấu ngày các phạm vi giá trị bình thường của phòng thí nghiệm và, nếu có, chứng chỉ công nhận của phòng thí nghiệm. Đây là những tài liệu phải có sẵn để cơ quan quản lý kiểm tra khi có yêu cầu.
- 10.5 Phòng thí nghiệm phải cung cấp cho CRO bản lý lịch hiện hành và có chữ ký của các cá nhân nhân viên phụ trách.
- 10.6 Phòng thí nghiệm cần chuẩn bị các báo cáo riêng cho từng đối tượng nghiên cứu và báo cáo phải được đưa vào mẫu bệnh án nghiên cứu (CRF). Dữ liệu nguồn hoặc dữ liệu thô cho tất cả các thử nghiệm đã thực hiện phải được phòng thí nghiệm lưu trữ ở dạng điện tử hoặc bản giấy, tùy thuộc vào nguồn tạo ra và khả năng lưu trữ của phòng thí nghiệm. Dạng báo cáo điện tử là lựa chọn được ưu tiên hơn.
- 10.7 Yêu cầu về tính toàn vẹn của dữ liệu áp dụng cho tất cả các thử nghiệm liên quan đến nghiên cứu (11). Ví dụ, dữ liệu thô phải được bảo vệ sao cho không bị sửa đổi hoặc xóa.

11. Đạo đức trong nghiên cứu

11.1 Hội đồng đạo đức độc lập

Các thử nghiệm phải được một Hội đồng đạo đức độc lập (IEC) (hoặc tương đương) phê duyệt trước khi tiến hành bất kỳ nghiên cứu nào, phù hợp với *Hướng dẫn của WHO về hoạt động của các hội đồng đạo đức phê duyệt nghiên cứu y sinh* (6) và pháp luật hiện hành. Hội đồng này phải độc lập với nhà tài trợ, nghiên cứu viên và CRO. Cần lưu giữ các biên bản chi tiết về những cuộc thảo luận, khuyến nghị và quyết định của các cuộc họp IEC. IEC cần có đủ thời gian để xem xét đề cương, phiếu cung cấp thông tin và chấp thuận tham gia nghiên cứu (ICF) và những tài liệu liên quan.

11.2 Chấp thuận tham gia nghiên cứu

Cần lưu ý những điểm sau liên quan đến việc cung cấp thông tin và ý kiến chấp thuận của người tình nguyện tham gia nghiên cứu.

- Thông tin cung cấp cho người tham gia nghiên cứu phải được trình bày bằng ngôn ngữ và ở mức độ phức tạp phù hợp với sự hiểu biết của họ, cả bằng lời nói và văn bản.
- Ý kiến chấp thuận tham gia nghiên cứu phải luôn luôn do chính đối tượng đưa ra và lập thành văn bản trước khi khởi

đầu bất kỳ hoạt động nào liên quan tới thử nghiệm, theo hướng dẫn của nguyên tắc thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng (GCP). Nếu sự chấp thuận được đồng thời ghi lại bằng video, thì bản ghi này phải được lưu giữ lại theo quy định về pháp luật của địa phương.

- Thông tin cung cấp phải làm rõ rằng việc tham gia là tự nguyện và đối tượng có quyền tự ý rút lui khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào mà không cần phải đưa ra lý do (tiền thù lao nên được trả cho họ tương ứng với thời gian tham gia). Nếu đối tượng rút khỏi nghiên cứu và có nêu lý do thì những lý do đó phải được ghi nhận trong hồ sơ nghiên cứu.
- Đối tượng phải có quyền tiếp cận được thông tin về bảo hiểm và các thủ tục khác để được bồi thường hoặc điều trị nếu họ bị tổn thương hoặc tàn phế do tham gia thử nghiệm hoặc trong giai đoạn sàng lọc.
- Tình nguyện viên hoặc đối tượng tham gia nghiên cứu cần được tạo cơ hội để thảo luận với bác sĩ về những quan ngại của họ về các tác dụng phụ tiềm tàng hoặc phản ứng từ việc sử dụng thuốc nghiên cứu trước khi tham gia thử nghiệm. Họ cũng cần được tạo cơ hội và đủ thời gian để thảo luận về mối quan ngại của họ với những người khác ngoài CRO về việc tham gia, như là bạn bè và thành viên gia đình, nếu họ muốn.
- Nếu có sẵn phiếu cung cấp thông tin và chấp thuận tham gia nghiên cứu (ICF) bằng nhiều ngôn ngữ (ví dụ như tiếng Anh và tiếng địa phương, hoặc bằng một số ngôn ngữ bản địa) thì cần đảm bảo rằng nội dung thông tin của các phiên bản là giống nhau.

12. Giám sát

Lưu ý: giám sát là hoạt động cần thiết để đảm bảo chất lượng của thử nghiệm lâm sàng.

12.1 Giám sát viên phải có trình độ chuyên môn thích hợp (xem phần 8: Nhân sự). Trách nhiệm chính của giám sát viên đối với một nghiên cứu BE là đảm bảo sao cho nghiên cứu được tiến hành phù hợp với đề cương, nguyên tắc và tiêu chuẩn Thực hành tốt thử thuốc trên lâm sàng (GCP), Thực hành tốt phòng thí nghiệm (GLP) và các yêu cầu về đạo đức trong nghiên cứu và quy định hiện hành. Điều này bao gồm kiểm tra để bảo đảm mẫu bệnh án nghiên cứu (CRF) được lập theo những quy trình phù hợp và dữ liệu thu thập được là chính xác.

12.2 Nhà tài trợ có thể ủy quyền công việc giám sát cho CRO. Trong

trường hợp này, CRO có thể sắp xếp để việc giám sát nghiên cứu thử nghiệm được thực hiện theo các yêu cầu của quy định hiện hành. Trong tình huống này, cần chú ý đến tính độc lập của chức năng giám sát để tránh xung đột lợi ích và áp lực cho các giám sát viên. Các báo cáo giám sát phải luôn luôn được cung cấp cho nhà tài trợ.

- 12.3 Có thể cân nhắc áp dụng cách tiếp cận dựa trên rủi ro để giám sát. Tuy vậy thông thường thì sẽ có một lần viếng thăm trước và sau nghiên cứu, cũng như một lần viếng thăm giám sát trong khi thử nghiệm đang tiến hành được thực hiện. Giám sát viên phải chuẩn bị một báo cáo bằng văn bản sau mỗi lần viếng thăm tại địa điểm nghiên cứu và thông báo bất kỳ vấn đề nào cho CRO và nhà tài trợ càng nhanh càng tốt, ngay cả khi nghiên cứu đang được tiến hành, nếu có thể, để có thể có hành động khắc phục nhanh chóng. Những thông tin liên lạc và hành động khắc phục như vậy cần được lập thành văn bản.
- 12.4 Khi việc giám sát được ủy quyền cho CRO, thì cần có các quy trình thao tác chuẩn (SOP) để mô tả:
- Việc chỉ định giám sát viên, là người phải độc lập với nhân Viên thực hiện thử nghiệm;
 - Vác quy trình cho chuyến thăm giám sát;
 - Mức độ thẩm tra dữ liệu nguồn, bao gồm cả trách nhiệm giải trình đối với các sản phẩm nghiên cứu và việc tuân thủ theo đề cương.
- Mức độ giám sát, bao gồm cả số lần viếng thăm được thực hiện, cần được thỏa thuận với nhà tài trợ.
- 12.5 Nên có SOP riêng (với bảng kiểm kèm theo cho giám sát viên) cho lần viếng thăm khởi đầu, các lần viếng thăm giám sát định kỳ và lần viếng thăm kết thúc.
- 12.6 Cần duy trì sổ sách theo dõi thích hợp ghi chép việc vào/ra của mỗi cuộc giám sát.

13. Nghiên cứu viên

- 13.1 Nghiên cứu viên chính (PI) phải có trách nhiệm bao quát đối với việc thực hiện hành nghiên cứu lâm sàng, bao gồm các khía cạnh lâm sàng của thiết kế nghiên cứu, quản lý các sản phẩm nghiên cứu, liên hệ với chính quyền địa phương và hội đồng đạo đức và ký đề cương và báo cáo nghiên cứu cuối cùng.
- 13.2 (Các) nghiên cứu viên phải có trình độ chuyên môn phù hợp, được đào tạo thích hợp và có kinh nghiệm trong việc thực hiện các nghiên cứu BE (tư cách pháp lý của những người được phép làm

nhà nghiên cứu viên thì khác nhau giữa các quốc gia) và ít nhất phải có một nhà nghiên cứu viên được phép hành nghề y khoa hợp pháp.

- 13.3 Nhà nghiên cứu viên đủ điều kiện về trình độ và kinh nghiệm y tế phải chịu trách nhiệm về tính toàn vẹn, sức khỏe và phúc lợi của các đối tượng trong quá trình thử nghiệm và về việc tài liệu hóa chính xác mọi dữ liệu lâm sàng liên quan đến thử nghiệm.
- 13.4 CRO chịu trách nhiệm lựa chọn (các) nhà nghiên cứu viên. Nếu các nhà nghiên cứu viên không phải là nhân viên thường trực của CRO, thì cần có hợp đồng thuê nhà nghiên cứu viên bên ngoài và họ phải được đào tạo đầy đủ.

14. Tiếp nhận, bảo quản và các thao tác liên quan tới sản phẩm nghiên cứu

- 14.1 Các CRO phải ghi chép lại tất cả các thông tin liên quan đến việc tiếp nhận, bảo quản, xử lý và trách nhiệm giải trình đối với các sản phẩm nghiên cứu ở mọi giai đoạn của thử nghiệm. CRO phải lưu giữ hồ sơ thông tin về lô hàng, giao, nhận, mô tả, bảo quản (bao gồm cả điều kiện bảo quản), cấp phát, quản lý, đối chiếu, trả lại và / hoặc tiêu hủy bất kỳ sản phẩm thuốc nào còn lại. Thông tin chi tiết về thuốc được sử dụng phải bao gồm dạng bào chế và hàm lượng, số lô, hạn sử dụng và bất kỳ mã nào khác xác định đặc tính cụ thể của sản phẩm được thử nghiệm.
- 14.2 Phải có một người có trình độ và kinh nghiệm phù hợp trong CRO hoặc nhà thuốc địa phương hoặc nhà thuốc bệnh viện chịu trách nhiệm bảo quản, giao, trả và lưu giữ hồ sơ của các sản phẩm nghiên cứu.
- 14.3 Các sản phẩm thuốc cần được bảo quản trong điều kiện thích hợp ghi trong tờ thông tin sản phẩm chính thức do nhà tài trợ cung cấp.
- 14.4 Tất cả thuốc nghiên cứu phải được giữ trong một khu vực được khóa an toàn mà chỉ nhân viên được ủy quyền mới có thể tiếp cận được.
- 14.5 Việc phân nhóm ngẫu nhiên phải được thực hiện theo một quy trình thao tác chuẩn (SOP) và phải ghi chép vào hồ sơ, bao gồm danh sách ngẫu nhiên và số nguồn, nếu có. Danh sách ngẫu nhiên thường chỉ có thể được tiếp cận bởi chính người tạo ra nó, một dược sĩ cấp phát thuốc và chuyên viên thống kê, và không được lưu hành hoặc cung cấp cho các nhân viên khác thông qua bất kỳ phương tiện nào. Cần có cơ chế để cho phép nhà nghiên cứu viên chính hoặc nhân viên được ủy quyền truy cập vào danh sách ngẫu nhiên trong trường hợp khẩn cấp.
- 14.6 Việc ghi nhãn phải được thực hiện sao cho đáp ứng những yêu

câu sau đây:

- Khâu in nhãn phải được thực hiện sao cho giảm thiểu rủi ro ghi nhãn sai và phù hợp với SOP.
- Mỗi một nhãn phải bao gồm những thông tin sau:
 - Tên nhà tài trợ,
 - Một dòng chữ “chỉ sử dụng cho thử nghiệm lâm sàng”,
 - Số tham chiếu của thử nghiệm hoặc số của nghiên cứu,
 - Số lô
 - Mã số định danh đối tượng (người sẽ được dùng sản phẩm đó),
 - Giai đoạn nghiên cứu,
 - Hoạt chất và liều lượng,
 - Điều kiện bảo quản,
 - Ngày hết hạn (tháng/năm) hoặc ngày kiểm nghiệm lại,
 - Nhận dạng sản phẩm (nghĩa là sản phẩm thử nghiệm hoặc đối chứng).
- Tất cả nhãn sau khi in ra và trước khi dán vào lọ đựng thuốc phải được kiểm tra để bảo đảm chính xác so với danh sách ngẫu nhiên.
- Các nhãn phải được dán vào thân lọ thuốc, không phải trên nắp, để đảm bảo rằng thông tin không bị mất sau khi mở nắp.
- Hệ thống được sử dụng để ghi nhãn và ghi chép việc quản lý sản phẩm giúp kiểm tra được rằng mỗi đối tượng đều nhận được sản phẩm cấp phát cho họ, ví dụ, bằng cách sử dụng nhãn có phần có thể xé rời. Khi đó, các nhãn phải được thiết kế sao cho hai nhãn giống nhau được cùng dán lên lọ đựng thuốc và nhãn thứ hai có thể dễ dàng được cắt hoặc tách ra và dán lên mẫu bệnh án nghiên cứu (CRF) tại thời điểm cho đối tượng sử dụng thuốc (có nghĩa là hai nhãn được in song song kề bên nhau, một nhãn thì được dán dính vào lọ và nhãn còn lại thì vẫn dính liền nhưng chưa được dán dính. Tránh không sử dụng hai nhãn tách rời hẳn với nhau – tức là một thì dán dính trên lọ một nhãn còn lại để riêng – vì như thế sẽ dễ bị lẫn lộn và dán nhầm.
- Các lọ rỗng phải được dán nhãn cho sản phẩm thử nghiệm tách riêng với sản phẩm đối chứng của nghiên cứu, và phải được giữ tách riêng thích hợp trong khu vực an toàn có khóa để tránh nguy cơ bị lẫn lộn cho đến giai đoạn cấp phát thuốc.
- Cần kiểm tra để bảo đảm số nhãn được in khớp với số lượng sử dụng.
- Duy trì hồ sơ ghi chép chi tiết thích hợp đối với từng bước của

các thao tác trên.

14.7 Việc phân phát và phân chia thuốc vào lọ đựng phải đáp ứng các yêu cầu sau đây:

- Bề mặt sử dụng cho các thao tác cấp phát và phân chia phải được làm sạch kỹ lưỡng trước khi mang các chai sản phẩm vào. Bất kỳ dụng cụ lọ đựng sản phẩm nào (đầy hoặc rỗng), liều thuốc đơn lẻ, vật liệu ghi nhãn, tác nhân gây nhiễm, bụi bẩn và mảnh vụn đều phải được loại bỏ khỏi khu vực làm việc.
- Một người thứ hai phải kiểm tra để bảo đảm rằng bề mặt làm việc (hay còn gọi là “theo dây chuyền”) thực sự trống và sạch sẽ trước khi mang vào và mở nắp các lọ đựng thuốc.
- Các sản phẩm thử nghiệm và sản phẩm đối chứng phải được san chiết và phân chia bằng dụng cụ thích hợp, chẳng hạn như phới dẹt hoặc muỗng, thay vì dùng tay đeo găng.
- Thuốc viên nén phải được phân vào từng vật chứa theo danh sách ngẫu nhiên đối với sản phẩm đối chứng hoặc sản phẩm thử nghiệm một cách thích hợp. Không thao tác với cả hai loại sản phẩm này cùng một lúc. Nguyên tắc này cũng áp dụng đối với các vật đựng có dán nhãn sẵn.
- Việc ghi chép bước thao tác này vào sổ sách phải được thực hiện tương tự như đối với hồ sơ lô sản xuất, như được mô tả trong hướng dẫn thực hành tốt sản xuất thuốc (GMP) của WHO, tức là từng bước tuân tự phải được ghi chép lại một cách chi tiết.
- Bề mặt để thực hiện các thao tác cấp phát sản phẩm này và không gian xung quanh phải được dọn trống và làm sạch sẽ ngay trước và sau khi bắt đầu thao tác với sản phẩm tiếp theo. Điều quan trọng cần lưu ý là những yêu cầu này cũng áp dụng cho các sản phẩm khác nhau được sử dụng trong cùng một nghiên cứu.
- Phải luôn duy trì trách nhiệm giải trình đối với sản phẩm nghiên cứu và hồ sơ, sổ sách ghi chép hoạt động cấp phát. Mỗi hoạt động phải được ghi lại tại thời điểm thực hiện. Điều này bao gồm:
 - sổ sách ghi chép về các liều thuốc đã được phân phát và trả lại hoặc hủy,
 - sổ sách ghi chép về việc làm sạch và dọn trống khu vực trước khi cấp phát thuốc,
 - sổ sách ghi chép việc kiểm tra xác thực khu vực được làm sạch và dọn trống đầy đủ,

- sổ sách ghi chép về việc thẩm tra bởi người thứ hai đối với từng bước nêu trên.

Bất kỳ yếu tố nào có thể ảnh hưởng đến tính toàn vẹn của dữ liệu liên quan đến các sản phẩm thuốc nghiên cứu và thuốc đối chứng phải được ghi chép lại, theo dõi và kiểm soát.

Để có thêm hướng dẫn thêm về ghi nhãn và cấp phát, vui lòng tham khảo Thực hành tốt sản xuất tốt thuốc của WHO: hướng dẫn bổ sung về sản xuất dược phẩm nghiên cứu dành cho thử nghiệm lâm sàng ở người (12).

14.8 Sử dụng liều dùng thuốc phải đáp ứng các yêu cầu sau.

- Sử dụng liều dùng thuốc phải được thực hiện theo Quy trình thao tác chuẩn (SOP).
- Việc cho đối tượng dùng thuốc phải được thực hiện dưới sự giám sát của nghiên cứu viên hoặc của một nhân viên có trình độ chuyên môn mà nhiệm vụ này đã được ủy quyền rõ cho họ bằng văn bản.
- Bất cứ khi nào có thể, ngay trước khi cho dùng thuốc, cần kiểm tra để đảm bảo rằng thành phần thuốc trong lọ khớp với thông tin ghi trên nhãn.
- Thời gian cho đối tượng dùng thuốc chính xác phải được ghi chép lại.
- Để đảm bảo đối tượng đã nuốt hẳn sản phẩm, nên kiểm tra miệng bằng cách nhìn dưới lưỡi, dưới môi, ở khe miệng và giữa nướu và má, sử dụng dụng cụ đè lưỡi hoặc thìa và bút chiếu đèn, đối với thuốc uống dạng rắn. Đối với các dạng bào chế khác, cần kiểm tra đối tượng đã được cho dùng thuốc đầy đủ bằng các phương tiện thích hợp khác. Ghi chép điều này vào sổ theo dõi.
- Phải ghi chép rõ nếu đối tượng nghiên cứu được cho dùng nhiều hơn một đơn vị liều.
- Có thể ghi chép việc cho đối tượng dùng thuốc trực tiếp vào bệnh án nghiên cứu (CRF). Nếu thông tin này được sao chép lại vào CRF từ các hồ sơ khác thì phải lưu giữ lại tài liệu gốc đó.
- Việc đối chiếu số lượng các sản phẩm nghiên cứu sau khi cho đối tượng nghiên cứu dùng thuốc xem có khớp hay không phải được xác nhận bởi người có trách nhiệm thứ hai.

14.9 Nghiên cứu viên phải tuân theo các yêu cầu của đề cương, phương án phân nhóm ngẫu nhiên và, khi có yêu cầu, phương án làm mù. Nghiên cứu viên phải đảm bảo rằng việc sử dụng sản phẩm nghiên cứu được ghi chép lại, đảm bảo được liều lượng sử dụng là thích

hợp.

- 14.10 Mẫu của sản phẩm trong dụng cụ chứa đựng ban đầu phải được lưu giữ lại trong thời gian ít nhất một năm sau ngày hết hạn của sản phẩm mới nhất (sản phẩm thử nghiệm hoặc sản phẩm đối chứng) hoặc theo quy định hiện hành của quốc gia hoặc các khuyến nghị quốc tế phù hợp, để trong tương lai có thể thực hiện xét nghiệm khẳng định nếu cần. Việc lưu giữ mẫu phải được quy định cụ thể và mô tả trong SOP và trong hợp đồng giữa nhà tài trợ và CRO. Các sản phẩm đã phân phát nhưng không được dùng cho đối tượng nghiên cứu cũng cần được giữ lại.

15. Mẫu bệnh án nghiên cứu

- 15.1 Phải có mẫu bệnh án nghiên cứu (CRF) để ghi chép lại dữ liệu về từng đối tượng trong quá trình thử nghiệm.
- 15.2 Nếu nhà tài trợ yêu cầu CRO có thiết kế CRF thì CRO cần có một quy trình để thực hiện điều này. Nên sử dụng biểu mẫu hoặc một định dạng chuẩn hóa cho CRF. Các biểu mẫu như vậy cần được điều chỉnh cho thích hợp với từng đề cương nghiên cứu tùy ứng với các yêu cầu của nghiên cứu cụ thể đó. CRF nên được rà soát lại dựa trên các tài liệu khác của thử nghiệm, chẳng hạn như đề cương và cơ sở dữ liệu thử nghiệm, để đảm bảo thu thập được thông tin và dữ liệu thích hợp và nội dung CRF nhất quán với các tài liệu khác của thử nghiệm.
- 15.3 Dữ liệu cần thu thập trên mỗi tình nguyện viên phải được quy định rõ trong đề cương thử nghiệm. Bất kỳ dữ liệu nào được ghi trực tiếp trên CRF (tức là không có bản ghi dữ liệu bằng văn bản hoặc điện tử trước), và được coi là dữ liệu nguồn, đều phải được xác định trước trong đề cương.
- 15.4 CRF phải phản ánh kết quả thực tế thu được trong quá trình nghiên cứu và cho phép dễ dàng truy cập để thẩm tra, thanh tra và kiểm tra dữ liệu.
- 15.5 Việc ghi chép lại thành văn bản chứng nhận của nghiên cứu viên về tính chính xác của CRF phải được thực hiện theo một quy trình được phù hợp được thiết lập sẵn. Bất kỳ sai sót hoặc thiếu sót nào phải được làm rõ với nghiên cứu viên, sửa chữa, ghi ngày tháng và ký tên và giải thích trên CRF.
- 15.6 Các bản sao của báo cáo phòng thí nghiệm lâm sàng và tất cả các điện tâm đồ phải được gộp cùng với CRF cho từng đối tượng nghiên cứu và phải được nộp cùng với hồ sơ, nếu có, phù hợp với yêu cầu của cơ quan quản lý nơi hồ sơ được nộp.

16. Tình nguyện viên và phương pháp tuyển chọn

Lưu ý: Việc tuyển chọn tình nguyện viên tương tham gia nghiên cứu cần được tiến hành đủ sớm để đảm bảo có đủ số lượng đối tượng cho nghiên cứu. Việc lựa chọn đối tượng bổ sung vào phút cuối có thể dẫn đến tình trạng không tuân thủ các tiêu chí chọn và tiêu chí loại trừ, có thể ảnh hưởng đến sự an toàn của đối tượng và tính toàn vẹn của dữ liệu thử nghiệm. Áp dụng một quy trình sàng lọc chung để chọn một nhóm các đối tượng đủ điều kiện tham gia vào bất kỳ nghiên cứu đánh giá tương đương sinh học (BE) nào thực hiện tại CRO (trừ khi đề cương dự kiến trước các tiêu chí chọn hoặc loại trừ cụ thể) có thể giúp đạt được mục tiêu này.

- 16.1 Cần có sẵn các quy trình tuyển dụng tình nguyện viên, bao gồm bản mô tả về các phương pháp tiềm năng mà CRO có thể sử dụng cho mục đích này. Cơ sở dữ liệu cần được duy trì về các tình nguyện viên, để tránh tình trạng tham gia chéo và xác định một khoảng cách tối thiểu về thời gian trước khi một tình nguyện có thể tham gia một nghiên cứu tiếp theo sau khi chấm dứt một nghiên cứu khác trước đó. Việc truy cập vào cơ sở dữ liệu phải được kiểm soát bằng mật khẩu để bảo vệ thông tin mật về tình nguyện viên hoặc đối tượng nghiên cứu.
- 16.2 Việc xác định danh tính các tình nguyện viên và đối tượng cần được đảm bảo bằng các phương tiện đáng tin cậy. Nếu sử dụng hệ thống sinh trắc học, hệ thống này phải được thẩm định định kỳ, cũng như mỗi khi có bất kỳ thay đổi nào có khả năng ảnh hưởng đến khả năng vận hành của hệ thống đã thẩm định.
- 16.3 Cần có được ý kiến chấp thuận của các đối tượng nghiên cứu tham gia trong bất kỳ quy trình sàng lọc nào có yêu cầu khả năng đủ điều kiện tham gia, ngoài ý kiến chấp thuận tham gia thử nghiệm từng phần của nghiên cứu..
- 16.4 Các tiêu chí lựa chọn đối tượng nghiên cứu (tiêu chí lựa chọn và tiêu chí loại trừ) và quy trình sàng lọc cần được mô tả trong đề cương thử nghiệm lâm sàng.
- 16.5 Kết quả sàng lọc đối tượng nghiên cứu và tham gia thử nghiệm cần được lưu giữ trong một cơ sở dữ liệu đã được thẩm định và do CRO quản lý. Nếu có thông tin về tình nguyện viên cấp khu vực hoặc quốc gia, thì nên kiểm tra xem có đối tượng nào đã tham gia thử nghiệm trước đó hay không và dữ liệu về đối tượng này cần được lưu trên kho lưu trữ trung tâm để tránh trường hợp tình nguyện viên tham gia thử nghiệm lâm sàng quá thường xuyên. Quyền truy cập vào cơ sở dữ liệu phải được kiểm soát bằng mật khẩu để bảo mật thông tin về các đối tượng tham gia.

16.6 Lý tưởng nhất là cơ sở dữ liệu của CRO nên lưu giữ và cho phép người dùng truy cập những thông tin sau đây:

- thông tin liên lạc;
- giới tính;
- tình trạng hiện tại: ví dụ: đủ điều kiện tham gia, bị loại, không đủ điều kiện, bị cách ly kèm lý do nếu có;
- ngày và địa điểm tham gia nghiên cứu cuối cùng, nếu có/nếu biết;
- ngày sàng lọc cuối cùng;
- mã của đối tượng nghiên cứu (duy nhất và không thay đổi trong suốt nghiên cứu);
- kết quả của thử nghiệm cuối cùng: ví dụ: hoàn thành, đã được phân nhóm ngẫu nhiên nhưng chưa được dùng thuốc, rút khỏi nghiên cứu vì lý do cá nhân, rút khỏi nghiên cứu vì lý do sức khỏe.

Những dữ liệu này phải được sao lưu hàng ngày và luôn luôn có sẵn.

16.7 Hồ sơ sức khỏe phải được lập cho từng đối tượng nghiên cứu và phải bao gồm thông tin trong mỗi lần khám sàng lọc cũng như từ mỗi nghiên cứu mà đối tượng đã tham gia. Những thông tin này có thể hữu ích trong việc tuyển chọn và theo dõi tiếp đối tượng trong những nghiên cứu tiếp theo. Hồ sơ sức khỏe trước đó của các đối tượng nghiên cứu phải có sẵn và cần đối chiếu để kiểm tra tính nhất quán của hồ sơ. Điều này rất quan trọng để đảm bảo các vấn đề toàn đã được đánh giá trước khi đưa đối tượng vào danh sách tham gia nghiên cứu.

17. Thức ăn và đồ uống

17.1 Do sự hấp thu hoạt chất có thể bị ảnh hưởng đáng kể bởi bữa ăn, việc nhịn ăn và thời điểm các bữa ăn phải được chuẩn hóa và kiểm soát đầy đủ và lên lịch trong những ngày nghiên cứu. CRO phải có khả năng sắp xếp các bữa ăn chính, bữa ăn nhẹ và đồ uống uống cho các đối tượng nghiên cứu giống như mô tả trong đề cương thử nghiệm lâm sàng.

17.2 Cần lưu giữ thông tin về thời gian, thời lượng và lượng thức ăn và nước uống đã dùng Trước khi lấy mẫu từ các đối tượng cứu thương, cần hỏi xem họ đã ăn, uống gì trước đó chưa nếu đề cương có yêu cầu cụ thể.

17.3 Bữa ăn tiêu chuẩn cần được thiết kế bởi một chuyên viên dinh dưỡng có trình độ, được đào tạo và có kinh nghiệm phù hợp. Nếu

thuê các dịch vụ đó từ bên ngoài, cần có hợp đồng chính thức với các điều khoản tham chiếu cụ thể.

18. An toàn, biến cố bất lợi và báo cáo biến cố bất lợi

- 18.1 Kế hoạch nghiên cứu phù hợp bao gồm việc đánh giá rủi ro đầy đủ đối với các đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu cần được lập kế hoạch, tổ chức, thực hiện và giám sát sao cho hồ sơ an toàn của nghiên cứu được chấp nhận bởi các bên liên quan, kể cả đối với các tình nguyện viên.
- 18.2 Trang thiết bị sơ cứu và thuốc cấp cứu thích hợp phải có sẵn và sẵn sàng để sử dụng trong trường hợp khẩn cấp tại địa điểm nghiên cứu, nơi có đủ phương tiện để chăm sóc thích hợp cho các đối tượng cần cấp cứu hoặc điều trị y tế khác. Bất kỳ phương án điều trị nào được áp dụng cho đối tượng nghiên cứu đều phải được ghi lại và đưa vào bệnh án nghiên cứu (CRF) và trong các tài liệu chứng minh liên quan nếu có..
- 18.3 Bác sĩ y khoa phải chịu trách nhiệm về các quyết định y tế trong trường hợp xảy ra biến cố bất lợi và thông báo ngay lập tức cho các cơ quan y tế liên quan, nhà tài trợ và hội đồng đạo đức (nếu cần thiết), trong trường hợp xảy ra các sự cố bất lợi nghiêm trọng. Phải tuân thủ thời gian báo cáo theo quy định của quốc gia.
- 18.4 CRO phải có các biểu mẫu ghi nhận và báo cáo biến cố bất lợi phù hợp, những biểu mẫu này phải được cung cấp cho nghiên cứu viên; và có thể là một phần của CRF. Nếu được yêu cầu thì có thể sử dụng các biểu mẫu của nhà tài trợ.

C. PHÂN TÍCH SINH HỌC

Lưu ý: Việc đo nồng độ chất phân tích (hoạt chất hoặc chất chuyển hóa) có thể do chính CRO thực hiện nghiên cứu lâm sàng tiến hành, hoặc công việc này có thể được thực hiện theo hợp đồng dịch vụ ký kết với phòng thí nghiệm hoặc CRO khác.

19. Phát triển phương pháp

- 19.1 Phòng thí nghiệm phân tích sinh học cần cung cấp bản mô tả chi tiết một phương pháp phân tích sinh học đã được phát triển như thế nào. Phòng thí nghiệm cần giữ bản sao của bất kỳ ấn phẩm nào được sử dụng để phát triển phương pháp phân tích sinh học. Các sửa đổi và điều chỉnh đối với phương pháp đã công bố do phòng thí nghiệm thực hiện phải được ghi chép và lưu giữ.
- 19.2 Việc lựa chọn nội chuẩn phải được lý giải bằng các nguyên tắc

khoa học vững chắc. Nói chung, các tính chất hóa học và vật lý của chất nội chuẩn phải càng gần với đặc tính của chất phân tích càng tốt. Cả nội chuẩn ghi nhãn đồng vị và không ghi nhãn đồng vị đều được chấp nhận, mặc dù việc sử dụng chất nội chuẩn ghi nhãn đồng vị được khuyến nghị khi áp dụng phương pháp MS. Việc lựa chọn nội chuẩn ghi nhãn đồng vị cần xem xét các yếu tố như vị trí đánh dấu đồng vị để hạn chế rủi ro có các phản ứng trao đổi xảy ra.

19.3 Quy trình phát triển phương pháp phải đảm bảo giảm thiểu tối đa mọi sai sót tiềm tàng của con người.

20. Thẩm định phương pháp

Cần tuân theo các hướng dẫn cập nhật nhất của các cơ quan quản lý được chặt chẽ (SRA) đối với việc thẩm định phương pháp phân tích sinh học.

20.1. Các yêu cầu về thẩm định phương pháp phân tích phải được mô tả trong đề cương nghiên cứu. Cần có các quy trình thao tác chuẩn cho việc thẩm định phương pháp phân tích.

20.2. Cần có sẵn dữ liệu chứng minh độ ổn định của mẫu trong điều kiện đã công bố và thời gian bảo quản yêu cầu, tốt nhất là trước khi bắt đầu nghiên cứu.

20.3 Việc thẩm định phương pháp phải được thực hiện với ít nhất một lần chạy phân tích với thời lượng tương đương với thời lượng dự kiến sử dụng để phân tích mẫu.

21. Lấy mẫu, bảo quản và xử lý vật liệu sinh học

21.1 Tiêu chuẩn đối với các loại mẫu (huyết thanh, huyết tương hoặc nước tiểu), phương pháp lấy mẫu, thể tích và số lượng mẫu phải được nêu rõ trong đề cương thử nghiệm lâm sàng và trong thông tin cung cấp cho tình nguyện viên.

21.2 Cần có các quy trình bằng văn bản để thu thập, chuẩn bị, di chuyển hoặc vận chuyển và bảo quản mẫu.

21.3 Phải tuân thủ điều kiện ánh sáng được quy định trước trong đề cương hoặc các tài liệu khác. Điều này cần được ghi chép lại thành văn bản.

21.4 Cần ghi lại thời gian lấy mẫu thực tế và độ lệch so với thời gian lấy mẫu đã xác định trước. Mọi sai lệch cần được ghi nhận trong báo cáo nghiên cứu và cần được xem xét khi tính toán các thông số được động học.

21.5 Các mẫu thu thập được phải được ghi nhãn rõ ràng để đảm bảo nhận diện chính xác và truy xuất nguồn gốc của từng mẫu.

- 21.6 Điều kiện bảo quản mẫu phụ thuộc vào chất phân tích. Tuy nhiên, mọi điều kiện bảo quản (ví dụ nhiệt độ tủ đông) phải được quy định trong đề cương nghiên cứu, được kiểm soát, giám sát và ghi chép lại trong suốt thời gian bảo quản và trong quá trình vận chuyển. Cần có quy trình để đảm bảo duy trì tính toàn vẹn của mẫu trong trường hợp hệ thống bị lỗi.
- 21.7 Việc bảo quản và lấy mẫu ra từ kho bảo quản phải được theo dõi bằng sổ sách và duy trì hồ sơ.
- 21.8 Nên giữ thêm một mẫu lưu hoặc mẫu dự phòng, và lưu giữ, vận chuyển chúng riêng biệt.
- 21.9 Thời hạn lưu giữ mẫu phân tích sinh học phải được quy định trong hợp đồng giữa nhà tài trợ và CRO.
- 21.10 Phải tuân thủ các yêu cầu của địa phương đối với việc xử lý và tiêu hủy vật liệu sinh học còn lại.

22. Phân tích mẫu nghiên cứu

Cần tuân thủ các hướng dẫn cập nhật nhất từ các cơ quan quản lý dược chặt chẽ (SRA) về chủ đề thẩm định phương pháp phân tích sinh học. Ngoài ra:

- 22.1 Các kết quả thẩm định phương pháp phải có sẵn trước khi bắt đầu phân tích mẫu nghiên cứu, với ngoại lệ có thể cho phép đối với việc đánh giá độ ổn định dài hạn của chất phân tích trong chất nền. Tuy nhiên, các kết quả này phải có trước khi báo cáo nghiên cứu được ban hành và phải được nộp cùng với báo cáo thẩm định trong hồ sơ đăng ký.
- 22.2 Mỗi một lần chạy phân tích đều phải bao gồm các chất chuẩn đường chuẩn (CC), mẫu kiểm tra chất lượng (QC) và mẫu nghiên cứu được xử lý đồng thời. Trình tự xử lý chính xác cần được ghi chép lại. Tất cả các mẫu được thu thập từ một đối tượng nhất định trong tất cả các giai đoạn thử nghiệm phải được phân tích trong cùng một lần chạy trừ khi có giải trình kỹ thuật (ví dụ khi độ ổn định hạn chế của mẫu đòi hỏi phải phân tích mẫu của giai đoạn một trước khi tiến hành với mẫu của giai đoạn hai).
- 22.3 Cần sử dụng thiết bị có công suất thích hợp để có thể xử lý đồng thời tất cả các mẫu trong một lần chạy, thay vì chia nhỏ các mẫu thành nhiều lô chiết. Tuy nhiên, nếu không thể tránh được việc sử dụng nhiều lô chiết trong một lần chạy phân tích thì mỗi lô phải bao gồm các mẫu QC. Các tiêu chuẩn chấp nhận cho lần phân tích phải được xác định trước trong quy trình thao tác chuẩn (SOP) cho lần một chạy đầy đủ các mẫu, sau đó nếu lần chạy cho từng lô chiết

riêng lẻ nếu có thể chấp nhận.

22.4 Cần nỗ lực tối đa trong quá trình phát triển phương pháp để tránh hiệu ứng nhiễu chéo. Nếu không thể tránh được chất còn tồn dư, cần thực hiện các quy trình để hạn chế ảnh hưởng của nó, ví dụ, bằng cách chạy xen kẽ các mẫu rửa vào các lần chạy phân tích sau khi chạy các mẫu có nồng độ cao.

22.5 Đối với việc sử dụng mẫu huyết tương trắng (blank) để chuẩn bị chất chuẩn đường chuẩn CC và mẫu QC:

- Phải hạn chế tối đa số chu kỳ đông - rã đông và thời gian lưu trữ đối với một mẫu huyết tương trắng nhất định để đảm bảo rằng không có sự thoái hóa và /hoặc bất kỳ thay đổi nào về đặc tính của mẫu. Nên xem xét việc làm đông huyết tương trắng theo từng đơn vị thể tích nhỏ để giúp hạn chế số chu kỳ đông-rã đông đối với bất kỳ một mẫu huyết tương trắng nào;
- chất chống đông máu được sử dụng cho mẫu huyết tương trắng phải được ghi chép lại và phải khớp về bản chất và tỷ lệ với chất chống đông máu đã được sử dụng trong các mẫu nghiên cứu.

22.6 Đối với việc phân tích lặp lại (iuncurred sample reanalysis) đối tượng nghiên cứu:

- Việc phân tích lặp lại đối tượng nghiên cứu phải được thực hiện theo *Hướng dẫn của Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) về thẩm định phương pháp phân tích sinh học (13)*;
- Những khác biệt lớn giữa các kết quả có thể chỉ ra các vấn đề về phân tích và cần được điều tra.

23. Xử lý thông tin và ghi chép thành văn bản

23.1 Thông số cài đặt tính năng tích hợp phải dựa trên cơ sở khoa học và có thể hoàn toàn lý giải được. Việc làm mịn dữ liệu phải được giữ ở mức đủ thấp để không che khuất các loại nhiễu có thể xảy ra và những thay đổi về hình dạng đỉnh.

23.2 Các bước lập khác nhau được thực hiện để có được đường chuẩn (CC) cần được lưu lại - nếu một đường chuẩn CC nhất định không đạt, không được loại bỏ các chất chuẩn CC đáp ứng các tiêu chí chấp nhận hoặc, tương tự như vậy, không được sử dụng các chất chuẩn CC không đáp ứng tiêu chí, chỉ để nhằm mục đích làm cho việc hiệu chuẩn hoặc các mẫu QC được xem là đạt. Dữ liệu nguồn phải có kết quả đánh giá gốc, đầu tiên, của các lần chạy (với tất cả các mẫu hiệu chuẩn). Nếu tuân tự loại trừ một số mẫu hiệu chuẩn

thì đường chuẩn thu được ở mỗi bước phải được lưu giữ lại để làm tài liệu chứng minh rằng các mẫu loại trừ tiếp theo đáp ứng tiêu chí loại trừ. Nếu dữ liệu thô điện tử được sử dụng, có thể chấp nhận chỉ lưu lại lần hiệu chuẩn cuối cùng nếu có thể quay lại lần hiệu chuẩn ban đầu cho mục đích kiểm tra sau đó. Quy trình và tiêu chí để chấp nhận và loại trừ các chuẩn CC cần được mô tả trong quy trình thao tác chuẩn.

- 23.3 Nếu mẫu hiệu chuẩn đầu tiên hoặc cuối cùng bị loại, dải giá trị hiệu chuẩn cần được cắt bớt, tức là mẫu hiệu chuẩn thứ hai trở thành giới hạn dưới của định lượng (LLOQ) trong lần chạy đó (hoặc mẫu hiệu chuẩn áp chót trở thành giới hạn trên của định lượng (ULOQ) . Các mẫu có nồng độ thấp hơn LLOQ đã điều chỉnh (hoặc cao hơn ULOQ đã điều chỉnh) cần được phân tích lại. Hoặc thay vào đó, toàn bộ lần chạy có thể được lặp lại, nhưng đây không phải là cách làm được lựa chọn ưu tiên.
- 23.4 Độ biến thiên của nội chuẩn cần được lập thành đường xu hướng và được sử dụng như một phần của quá trình thẩm tra tính xác thực của kết quả. Những thay đổi đáng kể trong hệ số đáp ứng với nội chuẩn có thể báo hiệu một vấn đề phân tích cần điều tra và/hoặc phân tích lại mẫu thử. Sự khác biệt đáng kể giữa kết quả nội chuẩn của chuẩn CC hoặc chuẩn QC so với các mẫu thử cũng có thể báo hiệu các vấn đề ảnh hưởng đến độ tin cậy của kết quả.
- 23.5 Toàn bộ các dấu vết kiểm tra phải luôn được kích hoạt và với tất cả các dụng cụ phân tích trong một cơ sở nhất định, trước, trong và sau khi thẩm định phương pháp và nghiên cứu.
- 23.6 Tất cả dữ liệu phân tích thô gốc (ví dụ: các tính toán, sắc ký đồ và các dấu vết kiểm tra liên quan) phải được lập thành văn bản sao cho đảm bảo được khả năng truy xuất nguồn gốc liên quan đến số lượng mẫu, thiết bị được sử dụng, ngày và giờ phân tích và (các) tên của (các) kỹ thuật viên. Nếu có một số tài liệu về dấu vết kiểm tra được tạo ra, tất cả phải được lưu giữ (ví dụ: dấu vết kiểm tra của bảng kết quả, dấu vết kiểm tra các đề tài và dấu vết kiểm tra dụng cụ).
- 23.7 Mỗi điểm dữ liệu đều phải được truy về một mẫu cụ thể, bao gồm số lượng mẫu, thời gian lấy mẫu, thời gian ly tâm nếu có, thời gian mẫu được đặt trong tủ đông và thời gian phân tích mẫu, để có thể xác định xem có thể có bất kỳ kết quả nào bị sai lệch do mẫu đã không được xử lý đúng cách hay không.

24. Thực hành tốt phòng thí nghiệm

- 24.1 Mặc dù hầu hết các hướng dẫn Thực hành tốt phòng thí nghiệm (GLP) (2) chỉ áp dụng chính thức cho các nghiên cứu an toàn phi

lâm sàng, những nguyên tắc chung của GLP cũng cần được tuân thủ trong phần phân tích sinh học của các nghiên cứu đánh giá tương đương sinh học (BE)

- 24.2 Việc phân tích phải được thực hiện trong phòng thí nghiệm có hệ thống bảo đảm chất lượng (QA) đã được thiết lập (14).
- 24.3 Các hệ thống lưu trữ mẫu chính yếu hoặc các khu vực khác có yêu cầu kiểm soát môi trường đều phải đủ tiêu chuẩn, được hiệu chuẩn và duy trì. Cần có hệ thống báo động hoặc hệ thống giám sát thích hợp để kiểm soát nhiệt độ của các khu vực có công đoạn quan trọng và hệ thống lưu trữ mẫu chính, chẳng hạn như tủ đông. Hệ thống báo động tự động, nếu có, phải được kiểm tra thường xuyên để bảo đảm luôn vận hành tốt. Việc theo dõi hàng ngày và kiểm tra hệ thống báo động phải được ghi chép lại. Cần có một cơ chế để đảm bảo rằng các hành động kịp thời và thích hợp được thực hiện sau khi có báo động.
- 24.4 Nhằm bảo đảm và duy trì hệ thống bảo quản đạt yêu cầu, việc lập bản đồ nhiệt của tủ đông và tủ lạnh phải được chạy trong khoảng từ 24 đến 72 giờ, hoặc lâu hơn nếu phù hợp. Cần thực hiện lại việc lập bản đồ nhiệt này sau mỗi khi có bất kỳ sửa đổi đáng kể nào đối với các khu vực bảo quản.
- 24.5 Cần xem xét sửa chữa thích hợp và/hoặc chuyển các mẫu sang các khu vực bảo quản tương đương khác bất cứ khi nào việc phân tích hồ sơ theo dõi nhiệt độ cho thấy có sự thay đổi vượt ngoài giới hạn vận hành bình thường không giải thích được.
- 24.6 Cân, các công cụ đo lường khác và thiết bị, dụng cụ sử dụng trong quá trình thử nghiệm phải được hiệu chuẩn theo định kỳ và kiểm định trước khi sử dụng và phải phù hợp với mục đích sử dụng
- 24.7 Cần có các quy trình thao tác chuẩn hướng dẫn việc vận hành, sử dụng, hiệu chuẩn, kiểm tra và bảo trì phòng ngừa cho thiết bị. Những công việc đều phải được ghi chép lại. Các hạng mục thiết bị được sử dụng trong quá trình thử nghiệm cần được xác định để có thể bảo đảm chúng được kiểm tra và hiệu chuẩn phù hợp.
- 24.8 Hóa chất, chất đối chứng, thuốc thử, dung môi và dung dịch phải được dán nhãn để nhận dạng, chỉ rõ độ tinh khiết, nồng độ (nếu cần), hạn sử dụng và hướng dẫn bảo quản cụ thể. Thông tin liên quan đến nguồn gốc, ngày pha chế và độ ổn định cũng phải có sẵn.

D. Phần DƯỢC ĐỘNG HỌC, TÍNH TOÁN THỐNG KÊ VÀ BÁO CÁO

25. Dược động học và tính toán thống kê

- 25.1 Mô hình thống kê làm cơ sở cho bất kỳ phân tích BE sơ cấp nào cũng phải được nêu trong đề cương và/hoặc kế hoạch phân tích thống kê. Cần làm rõ yếu tố nào là cố định và yếu tố nào là ngẫu nhiên và đó có phải là mô hình hiệu ứng hỗn hợp, mô hình tuyến tính thông thường hay một kiểu mô hình khác. Nếu các phương pháp phân tích thống kê được sửa đổi sau khi phê duyệt đề cương thì điều này phải được ghi lại trong bản sửa đổi đề cương và cũng phải được báo cáo trong báo cáo nghiên cứu lâm sàng cùng với lý do thay đổi.
- 25.2 Các tính toán phải do nhân viên có trình độ và kinh nghiệm phù hợp thực hiện (xem phần 8: Nhân sự).
- 25.3 Các phương tiện thực hiện tính toán thống kê và dược động học (cả phần mềm và tập lệnh) cần được quy định rõ trong đề cương nghiên cứu và/hoặc kế hoạch phân tích dược động học và kế hoạch phân tích thống kê. Việc phân tích dữ liệu phải tuân thủ những yêu cầu này. Điều này phải bao gồm cách suy ra vùng dưới đường cong từ thời điểm không đến vô tận (AUC_{inf}) (tức là cách chọn các điểm được sử dụng để ngoại suy).
- 25.4 Các phép tính phải được thực hiện bằng một phần mềm và tập lệnh đã được thẩm định. Phần mềm và tập lệnh phải được thẩm định hoặc kiểm định đạt yêu cầu theo một quy trình thao tác chuẩn, lý tưởng là với các bộ dữ liệu có độ phức hợp khác nhau và với (các) mức giá trị alpha trong thực tế. Phần mềm tự thiết kế phải được chứng minh là phù hợp với mục đích sử dụng. Để có thêm hướng dẫn sử dụng các hệ thống số hóa: xem phần 4: Hệ thống máy tính (8).
- 25.5 Các giá trị dữ liệu nhập hệ thống vào phải được kiểm tra kỹ lưỡng bởi một người thứ hai có trình độ và kinh nghiệm phù hợp theo một quy trình thao tác chuẩn.
- 25.6 Một cơ sở dữ liệu về hồ sơ thử nghiệm cần được duy trì và lý tưởng là nên khóa cơ sở dữ liệu này càng sớm càng tốt sau khi hoàn thành nghiên cứu. Sau khi cơ sở dữ liệu được khóa, nghiên cứu có thể được mở mù và phân tích thống kê được tiến hành. Ngày khóa và phân tích thống kê phải được ghi chép lại và đề cập trong báo cáo nghiên cứu, và điều này cần được xác định rõ trong một quy trình phù hợp.

26. Báo cáo nghiên cứu

- 26.1 Báo cáo nghiên cứu lâm sàng phải phản ánh chính xác tất cả các quy trình và kết quả nghiên cứu.
- 26.2 Báo cáo nghiên cứu lâm sàng phải được viết và trình bày tốt. Mọi

- sai lệch so với đề cương trong quá trình thực hiện nghiên cứu đều phải được báo cáo.
- 26.3 Không được có sự khác biệt giữa kết quả được thể hiện trong báo cáo và dữ liệu gốc (thô) thực tế.
 - 26.4 Báo cáo phải tuân thủ các quy định nếu có và được trình bày theo định dạng chuẩn.
 - 26.5 Báo cáo nghiên cứu phải bao gồm một báo cáo về phân phân tích sinh học của thử nghiệm, bao gồm phần mô tả về phương pháp phân tích sinh học áp dụng và báo cáo về việc thẩm định phương pháp này.
 - 26.6 Báo cáo nghiên cứu lâm sàng phải được nghiên cứu viên và nhà tài trợ phê duyệt. Báo cáo phân tích sinh học phải được giám đốc nghiên cứu phê duyệt.
 - 26.7 Báo cáo phải người có trách nhiệm phê duyệt (ký và ghi ngày).
 - 26.8 Tất cả các báo cáo giám sát và báo cáo thanh tra phải có sẵn trước khi phát hành báo cáo nghiên cứu cuối cùng.

Tài liệu tham khảo

1. Guidelines for good clinical practice for trials on pharmaceutical products. In: WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines: sixth report. Geneva: World Health Organization; 1995: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 850), pp. 97–137.
2. WHO handbook on good laboratory practice: Quality practices for regulated non-clinical research and development. Geneva: World Health Organization; 2009.
3. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, number 1: OECD principles on good laboratory practice (as revised in 1997). Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development; 1998 (ENV/MC/CHEM(98)17.26).
4. Additional guidance for organizations performing in vivo bioequivalence studies. In: WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines: fortieth report. Geneva: World Health Organization; 2006: Annex 9 (WHO Technical Report Series, No. 937).
5. Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report. Geneva: World Health Organization; 2015: Annex 8 (WHO Technical Report Series, No. 992).

6. WHO Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research. Geneva: World Health Organization; 2000 (WHO, TDR/PRD/ETHICS/2000.1) (<http://www.who.int/tdr/publications/documents/ethics.pdf?ua=1>, accessed 11 January 2016).
7. The good automated manufacturing practice (GAMP) guide – A risk-based approach to compliant GxP computerized systems (GAMP5). Tampa (FL): International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE); 2009.
8. Good practices for computerised systems in regulated “GXP” environments, PIC/S Guidance. Geneva: Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme; 2007 (PI 011–3, 25).
9. Guidance for industry: part 11, electronic records; electronic signatures – scope and application. US Food and Drug Administration; 2003 (<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125125.pdf>, accessed 27 February 2016).
10. EU guidelines for good manufacturing practice and medicinal products for human and veterinary use. Annex 11, Computerised systems. Brussels: European Commission (SANCO/C8/AM/sl/ares(2010)1064599).
11. Guidance on good data and record management practices. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fiftieth report. Geneva: World Health Organization; 2016: Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 996).
12. WHO good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of investigational pharmaceutical products for clinical trials in humans. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-fourth report. Geneva: World Health Organization; 1996: Annex 7 (WHO Technical Report Series, No. 863).
13. Guidelines on bioanalytical method validation. London: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2012 (EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.*).
14. Reflection paper for laboratories that perform the analysis or evaluation of clinical trial samples. London: European Medicines Agency; 2012 (EMA/INS/GCP/532137/2010).

Phụ lục 1

Danh mục các quy trình thao tác chuẩn điển hình sử dụng tại một Tổ chức nghiên cứu lâm sàng

Sau đây là ví dụ một danh sách các quy trình thao tác chuẩn (SOP) được sử dụng tại các tổ chức nghiên cứu lâm sàng (CRO). Đây không phải là một danh sách bao hàm tất cả mọi quy trình. Tùy thuộc vào những yêu cầu về chức năng và tuân thủ tại một cơ sở cụ thể, có thể cần bổ sung thêm các quy trình thao tác chuẩn cần thiết khác.

Tất cả các tài liệu sử dụng tại CRO liên quan đến thử nghiệm lâm sàng đánh giá tương đương sinh học (BE) phải được kiểm soát (ví dụ: ngày của phiên bản, ngày được phê duyệt, v.v.). Việc kiểm soát này sẽ dễ dàng hơn nếu các tài liệu được soạn thảo theo một định dạng SOP hoặc được đính kèm vào các SOP.

Ít nhất phải có SOP cho mọi hoạt động quan trọng và chính yếu của nghiên cứu đánh giá tương đương sinh học/thử nghiệm lâm sàng.

Số và tên của SOP

1. Thực hiện nghiên cứu BE
2. Lưu trữ và truy xuất tài liệu liên quan tới một nghiên cứu BE
3. Bảo đảm chất lượng cho một nghiên cứu BE; thanh tra phần lâm sàng và phân tích sinh học của nghiên cứu và báo cáo nghiên cứu
4. Hồ sơ nghiên cứu
5. Chuẩn bị và rà soát lại đề cương nghiên cứu
6. Sửa đổi đề cương nghiên cứu
7. Báo cáo và ghi chép về sai lệch/ vi phạm so với đề cương.
8. Thỏa thuận giữa nhà tài trợ và CRO về bảo đảm chất lượng việc thực hiện nghiên cứu BE
9. Quy trình Hội đồng đạo đức phê duyệt nghiên cứu
10. Báo cáo sinh khả dụng (BA)/tương đương sinh học (BE)
11. Báo cáo nghiên cứu
12. Văn bản chấp thuận tham gia nghiên cứu của tình nguyện viên
13. Lấy văn bản chấp thuận tham gia nghiên cứu từ tình nguyện viên cho các bước sàng lọc
14. Phân bổ mã số định danh cho các tình nguyện viên ở các giai đoạn khác nhau trong nghiên cứu BE
15. Hồ sơ sản phẩm dành cho nghiên cứu viên
16. Mẫu bệnh án nghiên cứu (CRF)
17. Chuẩn bị CRF, rà soát lại và hoàn tất
18. Thu thập dữ liệu và hoàn tất CRF
19. Theo dõi, ghi chép và báo cáo biến cố bất lợi/biến cố bất lợi nghiêm

trọng

20. Sơ đồ tổ chức của nghiên cứu
21. Đào tạo nhân viên
22. Trách nhiệm của thành viên nhóm nghiên cứu
23. Giám sát nghiên cứu do nhà tài trợ thực hiện
24. Tổ chức cuộc họp trước nghiên cứu
25. Khởi động nghiên cứu
26. Quản lý đối tượng nghiên cứu
27. SOP cho việc vận động các cá nhân đăng ký vào ngân hàng dữ liệu tình nguyện viên
28. Tiêu chí đánh giá tính hợp lệ để đăng ký và ghi danh các cá nhân vào ngân hàng dữ liệu tình nguyện viên
29. Giải quyết trường hợp đối tượng rút khỏi nghiên cứu
30. Phân bổ mã số định danh cho tình nguyện viên ở các giai đoạn khác nhau của nghiên cứu sinh học
31. Sàng lọc tình nguyện viên đăng ký tham gia nghiên cứu
32. Thu thập mẫu nước tiểu từ đối tượng tham gia nghiên cứu để phát hiện việc lạm dụng thuốc và vận chuyển mẫu đến phòng xét nghiệm bệnh học
33. Nhiệm vụ trông coi, bảo quản
34. Trả tiền cho đối tượng tham gia nghiên cứu BE
35. Quy trình ra vào cơ sở đơn vị nghiên cứu lâm sàng
36. Thủ tục tiếp nhận và cho đối tượng tham gia nghiên cứu ra về (check in/check out)
37. Công việc dọn dẹp tại cơ sở đơn vị nghiên cứu lâm sàng
38. Lập kế hoạch, chuẩn bị, đánh giá và phục vụ các bữa ăn tiêu chuẩn cho các nghiên cứu sinh học
39. Phân phát bữa ăn cho đối tượng tham gia nghiên cứu
40. Vận hành và duy trì hệ thống gọi điều dưỡng
41. Cho đối tượng người tham gia nghiên cứu BE uống sản phẩm nghiên cứu dạng rắn
42. Đặt canuyn cho đối tượng tham gia nghiên cứu
43. Lấy mẫu máu của đối tượng tham gia nghiên cứu
44. Nhận diện các mẫu sinh học
45. Ghi chép các dấu hiệu sinh tồn của đối tượng tham gia nghiên cứu
46. Vận hành và kiểm tra hệ thống báo cháy
47. Tiếp oxygen cho đối tượng tham gia nghiên cứu từ bình oxygen
48. Chăm sóc khẩn cấp đối tượng tham gia nghiên cứu trong quá trình nghiên cứu BA/BE
49. Sự sẵn có của cứu thương trong quá trình nghiên cứu BA/BE
50. Ly tâm và tách mẫu máu

51. Bảo quản mẫu huyết tương và huyết thanh
52. Tách các mẫu sinh phẩm.
53. Chuyển mẫu huyết tương và huyết thanh đến phòng thí nghiệm phân tích sinh học
54. Quy trình rửa dụng cụ thủy tinh
55. Ghi chép nhiệt độ và độ ẩm tương đối của các phòng
56. Hướng dẫn quy trình vận hành và bảo trì tất cả các thiết bị trong cơ sở đơn vị nghiên cứu lâm sàng
57. Đánh số trang thiết bị và sổ theo dõi việc sử dụng thiết bị trong đơn vị nghiên cứu lâm sàng
58. Kiểm soát việc ra vào nhà thuốc
59. Yêu cầu về khu vực nhà thuốc
60. Ủy quyền liên quan tới việc bảo quản, cấp phát và lấy sản phẩm nghiên cứu từ kho bảo quản để sử dụng cho nghiên cứu BE
61. Hồ sơ ghi chép việc nhận, trả và trách nhiệm giải trình đối với sản phẩm nghiên cứu
62. Quy trình nhận và trả sản phẩm nghiên cứu
63. Lưu trữ sản phẩm nghiên cứu trong nhà thuốc
64. Dọn sạch dây chuyền trước và sau khi cấp phát thuốc
65. Ghi chép công việc dọn sạch dây chuyền và cấp phát thuốc; sổ sách ghi chép việc đóng gói và xuất sản phẩm nghiên cứu đã phân chia
66. Lưu giữ mẫu sản phẩm nghiên cứu
67. Thải bỏ các sản phẩm nghiên cứu được lưu trữ
68. Thải bỏ vật liệu sinh học
69. Quy trình cho phòng thí nghiệm phân tích sinh học (SOP cho các hạng mục khác nhau của thiết bị, phương pháp phân tích, chuẩn bị thuốc thử)
70. Trạng thái không đạt tiêu chuẩn trong phòng thí nghiệm
71. Tiêu chí chấp nhận các lần chạy phân tích: chấp nhận các đường chuẩn, chấp nhận các lần chạy dựa trên kết quả mẫu kiểm tra chất lượng
72. Tiêu chí chấp nhận sắc ký và tích hợp sắc ký
73. Phân tích lại mẫu
74. Dữ liệu được động học từ dữ liệu phân tích sinh học
75. Quy trình phân tích thống kê trong một nghiên cứu BE