

在罕见疾病药物临床研发中应用去中心化临床试验的
技术指导原则
(征求意见稿)

目录

一、背景.....	1
二、开展罕见疾病药物 DCT 的基本原则	2
1.以患者为中心	3
2.切合目的	4
3.基于风险的质量管理.....	4
三、罕见疾病药物 DCT 的设计与实施	4
四、DCT 元素的应用场景	7
1. 受试者远程招募.....	7
2. 医患交流互动/患者教育.....	8
3. 电子知情同意.....	9
4. 临床试验的远程访视.....	10
5. 试验药物的直达和回收.....	11
6. 数字健康技术的应用	12
7. 远程评估/ eCOA.....	14
8. 就近使用医疗资源	14
9. 受试者的安全性监测.....	16
五、实施过程中需关注的问题	17
1. 预先明确 DCT 各方职责及沟通渠道	17
2. 制定有效的风险管理计划.....	19
3. 关注合规性与数据安全.....	19
4. 关注数据可溯源性.....	20

5. 加强与监管机构的沟通交流.....	21
参考文献.....	21

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

一、背景

罕见疾病是指发病率/患病率极低的一组疾病的统称。罕见疾病以遗传性疾病为主，多数在儿童期发病，具有发生率低、病死率较高等特点，且大部分罕见疾病尚缺乏有效的治疗手段，严重危及患者的生命健康。

罕见疾病药物临床研发存在诸多挑战：由于罕见疾病单病种人数少，患者居住分散，加剧了临床试验招募难度；不同类型的罕见疾病治疗方法的给药途径差异大（口服、静脉输注、皮下注射、鞘内注射等），试验流程复杂，访视方式多样，临床试验周期长，终点指标复杂，儿童等人群需要特殊保护等等，进一步加大了罕见疾病药物临床试验难度。此外，一些罕见疾病患者疾病症状严重，行动不便，限制了患者到研究中心参与临床试验的意愿和能力。因此，探索更有利于患者参与的临床试验新模式将有助于提高罕见疾病药物研发效率。

去中心化临床试验（Decentralized Clinical Trials, DCT）是指通过远程医疗和移动/本地医疗来执行部分或全部试验相关活动在传统临床试验中心以外地点进行的临床试验。DCT 可通过完全远程模式或者混合模式，结合应用数字健康技术（Digital health technologies, DHT），为罕见疾病药物临床试验提供更加灵活、可及的新方法、新路径。

利用 DHT 开展以患者为中心的 DCT，并在罕见疾病研

23 究领域予以推广，将有助于药物临床试验触达更多患者，使
24 患者不受地域限制地获得参与药物临床试验的机会；对于生
25 活在边远地区，或存在读写障碍的患者，也有助于最大限度
26 地保障其参加药物临床试验的权利；有利于减轻受试者负担，
27 增加受试者的代表性，打破传统受试者访视频次的限制。这
28 些优势，既保障了患者权益，增强了对受试者的保护，同时，
29 对于本身患者少、临床试验招募困难的罕见疾病药物临床试
30 验更是非常重要的助力。

31 本指导原则将结合罕见疾病特征，对罕见疾病药物临床
32 研发过程中如何应用 DCT 提出建议，为罕见疾病药物研发
33 中科学、规范地开展 DCT 提供参考。

34 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随
35 着医学科学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将
36 不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施研究时，请同
37 时参考药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice，
38 GCP）、人用药品技术要求国际协调理事会（International
39 Council for Harmonisation of Technical Requirements for
40 Pharmaceuticals for Human Use, ICH）和其他国内已发布的相
41 关指导原则。此外，DCT 可能涉及多个国家、地区的法律法
42 规，在实施 DCT 时，应确保符合相关法律法规的要求。

43 **二、开展罕见疾病药物 DCT 的基本原则**

44 无论是否采用 DCT 元素，均应遵循 GCP 的基本原则，

45 即保护受试者的安全与权益，以及确保数据真实、可靠、可
46 溯源。其中，保护受试者的安全与权益高于对其他因素的考
47 量。在罕见疾病药物临床研发过程中应用 DCT 元素不应增
48 加受试者的安全性风险。

49 除遵循 GCP 基本原则以外，在开展 DCT 时还需有以下
50 关注要点：（1）遵循“以患者为中心”的原则；（2）“切
51 合目的”的原则；（3）遵循“基于风险的质量管理”的原则。
52 上述三项原则之间是相辅相成的关系：要实现“以患者为中
53 心”，势必需要做到“切合目的”，以患者需求为“目的”
54 来进行 DCT 设计；做好“基于风险的质量管理”，保障临床
55 试验质量，才能有效地实现“切合目的”。

56 **1.以患者为中心**

57 “以患者为中心”是 DCT 设计与实施过程中的重要原则。
58 在设计和实施 DCT 前，收集、倾听患者声音，了解特定的患
59 者人群在参与药物临床试验中存在的难点与痛点，并以解决
60 这些难点与痛点为目标而设计与实施 DCT，并将这些信息可
61 作为临床试验关键质量要素之一，纳入罕见疾病 DCT 试验
62 的全生命周期管理概念。另一方面，需充分考虑受试者需求
63 （例如，受试者有强烈的与研究者/研究医生面诊的沟通需
64 求），不应为了降低临床试验的操作难度，或以损害临床试
65 验质量为代价，而将必要的“中心化”临床试验流程/操作，改
66 为“去中心化”。

67 2.切合目的

68 在罕见疾病药物临床研发中应用 DCT，应符合“切合目的”（Fit for Purpose）的原则。DCT 元素的适用性取决于（包
69 括但不限于）特定试验人群、罕见疾病、评估类型、试验药
70 物的特性（包括其开发阶段）、目前对其疗效和安全性特征
71 的了解，以及其安全性风险是否可控。
72

73 建议在临床试验规划阶段，对拟采用的 DCT 元素进行
74 获益与风险评估。根据试验主要目的，并结合患者需求和试
75 验药物特点，合理采用具备可行性的 DCT 相关元素，并对试
76 验进行整体设计。

77 3.基于风险的质量管理

78 鉴于当前对罕见疾病的认知相对于常见疾病存在明显
79 不足，相关研究缺乏，建议当计划在罕见疾病药物临床研发
80 中开展 DCT 时，在试验开展之前就建立质量管理体系，及早
81 针对已知/潜在风险制定应对措施；同时，申办方还需具备对
82 发生的未知风险进行及时监测和处理的能力。根据质量源于
83 设计原则，建议申办方充分识别 DCT 模式和 DHT 应用过程
84 中可能的关键质量要素变化，并对其进行获益风险评估和风
85 险管理。

86 三、罕见疾病药物 DCT 的设计与实施

87 为精巧地设计罕见疾病药物临床试验并保证试验的顺
88 利推进，在试验方案设计之初，就需要进行 DCT 框架设计，

89 即在了解罕见疾病患者需求的基础上，预先设计在临床试验
90 中的部分/全部环节采用哪些 DCT 方法/元素，之后按照该计
91 划实施 DCT。

92 在罕见疾病药物临床试验设计中加入 DCT 元素需要仔
93 细考虑目标罕见疾病适应症人群的独特需求。在设计实施框
94 架时，可对以下要点（包括但不限于）进行考虑：

- 95 • 当在方案设计中计划利用 DCT 元素进行院外访视及数
96 据采集时，如果涉及到采集与药物安全性和/或有效性
97 评价相关的一些关键数据（如主要终点），需要预先进
98 行充分评估和必要的验证，避免 DCT 的实施影响关键
99 数据的质量。
- 100 • 选择符合研究目的的技术。例如，如果试验涉及可穿戴
101 设备，则需确保该设备适合目标年龄组人群，且该穿戴
102 设备的应用是“切合目的”(Fit for Purpose)的。必要时，
103 需在早期研究或者探索性队列中对所采用的技术进行
104 验证。
- 105 • 确保语言与受试者理解水平匹配。由于罕见疾病中大多
106 数涉及儿童患者，在开展儿科研究时，DCT 元素应根据
107 目标年龄段患儿的语言和理解水平进行调整。不同年龄
108 段的患儿可能具有各自独特的需求，可采用灵活的方法，
109 协助患儿理解和参与临床试验，例如可以在电子知情同
110 意中设计动画来帮助患儿理解知情内容。

- 111 ● 确保数据质量。由于在罕见疾病药物临床试验中的样本
112 量可能很小，因此单个数据的质量应予以特别关注，确
113 保数据可靠。例如，当受试者接受使用近医疗资源时，
114 要确保受试者在研究中心以外所接受的医疗活动都能
115 被合规地记录和追踪；再如，当受试者使用电子自报，
116 电子日志，可穿戴设备时，需尽可能提高受试者使用的
117 依从性，确保数据能被持续、完整地采集等。
- 118 ● 开发数字化试验终点。在方案的设计中可以考虑应用
119 DHT 采集的数据作为试验终点。在经过充分验证的前
120 提下，通过 DHT 持续、精准地采集高质量的客观数据，
121 可能用于支持试验药物的有效性和/或安全性评价。
- 122 ● 应用 DHT 开展适应性设计的临床试验。通过应用 DHT，
123 可以实现在罕见疾病药物临床试验中及时、持续地大量
124 采集临床试验数据，从而有助于采用适应性试验设计，
125 提高设计灵活性，缩短试验时间，提高研究效率。
- 126 ● 提供充分的培训。对临床试验参与的各方进行充分的培
127 训将有助于保障临床试验质量。培训可考虑包含以下内
128 容：（1）针对整体 DCT 设计和实施流程，以及预估的
129 关键风险因素和应对措施的培训。（2）针对 DHT 及其
130 软件的培训，通过集中培训和/或阅读操作手册以及模
131 拟操作，保证各方熟练使用。熟练使用 DHT 设备和软
132 件是保障 DCT 临床试验充分发挥其价值的基础。（3）

133 针对数据安全和个人信息保护的培训。(4)针对安全性
134 监测的培训,尤其是在计划开展远程访视时,需对如何
135 进行药物安全性监测、不良事件收集,受试者可采取的
136 紧急救助方式进行培训。

137 需关注的是,DCT 实施计划涵盖但不仅限于所使用的
138 DCT 元素的总结、使用目的、设计依据、任务范围和场景、
139 实施方案概要、项目涉及的平台和软件、评估与验证的数据、
140 数据管理和数据流程图、风险评估和风险控制措施、培训和
141 沟通计划等,还应在研究方案概述以及其他相关文件内详述
142 相关任务的职责分工、工作流程、项目实施的时间安排以及
143 在试验中拟采取的行动。

144 **四、DCT 元素的应用场景**

145 DCT 的试验设计和 DHT 的应用为药物临床研究提供了
146 全新的数字化模式。在罕见疾病药物临床研发中,DCT/DHT
147 可应用于以下场景:

148 **1. 受试者远程招募**

149 受试者招募是推进临床试验的瓶颈环节,在罕见疾病药
150 物研发领域尤为突出。寻找合适的罕见疾病患者参与临床试
151 验,不仅仅存在数量上的挑战,还涉及到患者对临床试验的
152 理解和参与的意愿。DCT/DHT 在罕见疾病药物临床试验的
153 受试者招募过程中,可有以下应用:

154 **1.1 研究中心外招募**

155 可考虑采用远程招募的形式让有需求的罕见疾病患者
156 参与合适的临床试验。例如，可利用互联网社交媒体和互联
157 网传播的优势，可控且持续地传播真实的、及时的、易懂的
158 药物临床试验相关信息；可通过患者组织、患者代表等渠道
159 为罕见疾病患者提供药物临床试验相关信息；还可利用大数
160 据技术，基于患者信息进行智能受试者筛查等。

161 1.2 研究中心内招募

162 可通过人工智能等技术加速罕见疾病药物临床试验受
163 试者招募。例如，采集多种电子源数据（如电子健康记录，
164 电子病历、影像、检验检查、电子化临床结局评估（**electronic**
165 **Clinical Outcome Assessment, eCOA**）、可穿戴设备等）进行
166 融合治理，并通过对医疗文本内容进行处理，根据试验方案
167 和医学规则构建智能化算法，将不同来源的患者信息与临床
168 试验方案入排标准进行识别和匹配，快速筛选匹配符合条件
169 患者。

170 2. 医患交流互动/患者教育

171 医患交流互动和患者教育对于确保药物临床试验的成
172 功和受试者安全至关重要。利用 DCT /DHT，研究人员可更
173 及时、更便利地提供药物临床试验相关的教育材料，以便向
174 受试者充分解释试验的目的、过程、可能的风险和潜在获益，
175 帮助受试者及其家庭了解临床试验的背景和重要性，获得更
176 清晰、透明的信息。同时 DCT/DHT 所提供的更便捷的沟通

177 方式，也有助于研究人员及时全面地倾听患者的声音，了解
178 患者的需求并及时调整试验设计，促进罕见疾病患者及早参
179 与到试验设计中。

180 在临床试验中向受试者（包括其家庭成员）提供更频繁
181 的医疗咨询和监测，有时可有助于减少临床试验的受试者脱
182 落。医患交互平台有助于研究医生进行远程咨询和随访，同
183 时也可利用平台将患者端的数据智能映射到电子数据收集
184 管理系统（Electronic Data Capture, EDC），协助形成完整的
185 受试者数据链。

186 3. 电子知情同意

187 电子知情同意是指采用多元化电子媒体的电子系统和
188 程序，包括采用文本、图形、音频、视频去传达与临床试验
189 有关的信息并获得知情同意记录。从呈现形式上而言，电子
190 知情同意包括采用电子化与纸质混合形式或完全电子化形
191 式。从过程上而言，电子知情同意可在研究现场进行，也可
192 以远程进行，通过电话、视频、线上会议等方式进行沟通。
193 当采用电子知情同意时，知情过程可通过网页、触屏设备等
194 方式呈现和归档存储，并确保可被溯源。

195 由于罕见疾病多发病于儿童期，因此在知情同意的过程
196 中，采用多媒体交互模式，例如视频、音频、图表等方式，
197 将更有利于儿童受试者的理解，帮助其充分知情。对于一些
198 存在认知障碍（如神经发育相关的读写障碍）或书写障碍（原

199 发性遗传性肌张力不全)的罕见疾病患者,可以引入监护人
200 (代理人)模式,以更好地保障受试者权益。

201 另一方面,参与临床试验的罕见疾病受试者数量少,分
202 布分散,因此在进行知情同意签署、受试者招募、数据收集
203 和处理等环节中,采用远程模式有助于降低受试者负担,特
204 别是对于行动不便的罕见疾病受试者,通过远程化的知情同
205 意方式,可以方便快捷地获知更新的知情同意书,并确保所
206 有受试者都能及时地获知最新版本。

207 在罕见病人群中使用电子知情同意应避免电子设备和
208 程序的使用给这类患者带来进一步的困扰,需要确保程序的
209 易用性,同时需要准备纸质知情以防受试者无法顺利操作设
210 备。使用电子知情同意时,需预先进行评估和验证,对受试
211 者做好使用说明介绍和必要的培训;充分告知受试者数据采
212 集范围,访问权限等,在知情同意过程中,确保数据安全性
213 及受试者(包括其监护人)隐私信息受到保护。

214 **4. 临床试验的远程访视**

215 远程访视是指研究者及项目成员以在线方式,通过视频、
216 音频或电话,即时通讯工具等,实时与患者进行互动,完成
217 方案要求的访视系列流程。

218 远程临床试验访视是使试验更方便、使受试者更易参与
219 的重要策略。药物临床试验是否适合完全使用远程访视或以
220 混合试验方式进行访视,取决于评估流程和所需收集的数据。

221 当计划采用远程访视时，可能需要对研究者、受试者开
222 展额外的、针对如何进行或参与远程访视的培训，以确保远
223 程访视时所执行流程和数据信息收集方法的一致性。计划远
224 程临床试验访视或临床试验相关活动时，试验方案应规定何
225 时适合与试验受试者进行远程访视以及何时应现场访视受
226 试者。此外，试验方案还应规定如何评判和管理远程发现的
227 不良事件。对需要紧急或现场关注的不良事件，方案应提供
228 应对处理措施。

229 5. 试验药物的直达和回收

230 罕见疾病受试者地理位置分布广泛，其中包括许多儿童
231 患者，部分患者受疾病影响而行动不便，因此药物直达
232 （Direct to Patient, DTP）和远程药物回收对于罕见疾病患者
233 而言是一种便捷且利于减轻受试者（包括监护人）负担的药
234 物管理方式。

235 在采用 DTP 时，需要充分考虑药物的类型和特性，例如，
236 采用口服途径给药、保质期较长、常温储存的药物通常更适
237 合采用 DTP；对于需要注射或低温保存的生物制品，需谨慎
238 评估 DTP 的可行性；对于采用静脉输注等需要医护人员操作
239 的给药途径的药物，在特定情况下，可以通过 DTP 方式结合
240 上门访视/当地医疗机构访视的方式，在受试者家中/就近进
241 行治疗给药。

242 在采用 DTP 前，研究者应确保受试者了解正确的用药和

243 药品储存方式，并提前制定安全事件应对计划；建议定期评
244 估药物治疗依从性。为确保药物管理的顺利执行，研究者和
245 临床试验机构应明确药物管理计划，包括药物的配送、回收
246 和安全处理，以及剩余药物的追踪和记录；同时预先对过程
247 中可能发生的问题（如发生超温）提出处理预案；此外，还
248 需定期对药物管理计划的执行情况进行评估。

249 为了确保试验药物质量，需要建立全流程的质量控制体
250 系，包括温度控制、药物监测、破损药物处理等。对于 DTP
251 订单，应实施处方、确认、取药、发药、运输、签收、服药
252 要求、受试者服药依从性跟进以及药物返还等全方位的质量
253 控制措施。对于需要温控运输的药物，应建立实时温度监测
254 系统，确保运输安全。

255 **6. 数字健康技术的应用**

256 DHT 是将现代计算机技术和信息技术应用于医疗过程
257 的新型现代化医疗方式，在药物临床试验中，可通过应用移
258 动医疗或远程监护设备，实现对受试者信息的远程收集。

259 **6.1 居家治疗性 DHT**

260 居家治疗性 DHT 是指利用数字化产品，在患者家中进
261 行疾病治疗和管理。数字化产品主要包括软件应用程序（如
262 交互式智能手机应用程序）、硬件设备和互联网连接设备等，
263 可单独使用或与药物、其他设备和疗法结合使用，以优化对
264 患者的护理。在药物临床试验中使用居家治疗性 DHT 时，需

265 要考虑罕见疾病受试者的实际情况和需求（患者的年龄、健
266 康状况、生活习惯和治疗目标等），选择符合目的、适合受
267 试者使用的 DHT，且该技术需经过临床验证，以确保其安全
268 性和有效性。

269 6.2 数字测量与可穿戴设备

270 可穿戴设备是指可以穿戴在人体上，监测和记录身体状
271 况的智能设备。使用可穿戴设备，可以连续地采集罕见疾病
272 患者日常生活中的测量数据。这些测量指标可以衍生为新终
273 点或更新现有终点。在使用 DHT 收集数据作为终点时，需要
274 仔细地计划和考虑，选择合适于目标患者群体的 DHT，同时
275 需要确保研究终点经过全面而充分的验证。在选择可穿戴设
276 备时，还须考虑罕见疾病患者的依从性，确保受试者对穿戴
277 设备的接受程度并可正确使用。

278 当计划采用 DHT 收集的数据作为试验终点时，鼓励申
279 办方从早期临床试验阶段即开展相关 DHT 验证工作，包括
280 验证和确认 DHT 的性能，以确保其灵敏度、特异性、准确
281 性、精密度，以及以该 DHT 在实践环境中所收集的数据作为
282 试验终点的可行性与合理性。

283 当疾病机制/症状具有相似性时，可以考虑从具有与罕见
284 疾病相似疾病机制/症状的常见疾病人群中验证 DHT 设备，
285 以及基于 DHT 收集的数据所开发的新型终点，建议申办方
286 与药审中心及早进行沟通交流。

287 7. 远程评估/ eCOA

288 罕见疾病药物临床试验终点的远程电子化临床结局评
289 估是罕见疾病药物 DCT 的重要组成部分。通过 DHT 等方法
290 实现测量的 eCOA 工具可以提供实时数据收集和监控，减少
291 数据记录的错误和漏报，提高数据质量和完整性。

292 临床结局评估（Clinical Outcome Assessment, COA）工
293 具的开发包括开发新的 COA 工具、对已有 COA 工具进行翻
294 译和/或文化调适、和对已有 COA 工具进行改进三种模式。
295 由于罕见疾病药物研发的经验往往不足，缺乏可参考的既往
296 案例，因此往往缺乏明确适用于该疾病患者群体的疗效终点。
297 在开展远程评估或应用 eCOA 时，申办方需审慎考虑所应用
298 /开发的 eCOA 工具的适用性。鼓励在药物研发早期开展
299 eCOA 的开发，并适时恰当地延续至后续临床研究和关键注
300 册研究中。

301 8. 就近使用医疗资源

302 上门医护或在居住地附近就医会为罕见疾病患者提
303 供更多便利，这对于儿童、老年、行动不便或存在免疫缺陷
304 的患者尤为重要。

305 上门医护或居住地附近医护包括多个场景，包括访视、
306 生物样本采集、护理、给药与药品回收和仪器维护等多个方
307 面。在采用上门或居住地附近访视和护理时，为了保证受试
308 者的安全及数据的科学、真实、可靠，应确保该医疗机构，

309 包括其设备和人员，均经过相应资质评估和认可，有能力执
310 行临床试验相关职责和功能。相关人员应具有相应专业资质
311 并接受培训。在研究者认为必要时，研究者/申办方可提供培
312 训和指导，确保相关人员了解临床试验的要求和标准。不论
313 采用何种访视和护理方式，其诊疗及检查检验结果应及时传
314 输给研究者以进行充分地评估，避免受试者承担不必要的风
315 险。

316 如在家中或居住地附近进行采样,需严格遵照实验室手
317 册或者采集方案进行操作，确保样本采集质量，明确样本类
318 型，采集时间和采集技术。对于需要温度控制的样本，应在
319 适当的温度条件下进行运输，以保持样本的完整性。建立监
320 测系统，追踪样本的位置和状态，以确保安全性。

321 在制定上门或居住地附近医护计划时，方案中须清晰明
322 确每次访视的安排，确保其合理性和有效性。对于一些需要
323 医护人员操作的药物，例如静脉输注的药物，在特定情况下，
324 可以通过结合 DTP 和上门给药的方式，在受试者家中进行治
325 疗给药。为了确保受试者的安全，建议在给药后进行必要的
326 观察，并进行随访，以监测他们的状态。

327 需注意的是，并不是所有临床试验均适合使用就近的医
328 疗资源开展。例如，当试验药物采用静脉输注给药时，虽然
329 从提高便利性角度出发，可考虑使用就近医疗资源，但由于
330 静脉给药方式可能容易发生起病更急、进展更快、更严重的

331 不良反应（如输液反应），因此在其安全性特征未经充分暴
332 露的情况下，可能不宜采用上门医护或在居住地附近就医的
333 方式；但如果是已上市产品开展临床试验以增加适应症的情
334 形，考虑到临床实践中对该产品已有一定的使用经验，此时
335 则可考虑使用就近医疗资源。再如，对于口服给药途径的试
336 验药物，在其安全耐受性尚未被充分了解的早期临床试验阶
337 段，一般不宜采用就近医疗资源的方式；当早期研究显示试
338 验药物的治疗窗较宽，剂量限制毒性（Dose Limiting Toxicity,
339 DLT）较高，所接受的治疗剂量与 DLT/最大耐受剂量
340 （Maximal Tolerable Dose, MTD）之间存在差距时，则可能
341 适合采用上门医护或在居住地附近就医的方式。

342 9. 受试者的安全性监测

343 一些罕见疾病的特定症状和对药物的反应可能需要更
344 频繁和持续的监测，而传统临床研究可能无法满足这种需求。
345 开展 DCT 进行安全性监测，申办方可使用 DHT 对受试者的
346 安全性进行实时监测与报告，例如通过受试者的手机 APP、
347 远程访视平台或可穿戴设备，实时采集受试者安全性数据并
348 直接传递给研究者。

349 在开展 DCT 时，申办方需要制定明确的安全监测计划，
350 以确保受试者的安全和权益，数据的准确性和及时性；主要
351 研究者负责做好受试者的安全监测。建议在计划中明确何时、
352 在何种情况下以及如何收集安全性数据（包括受试者报告不

353 良事件的方式)。需注意的是,在计划开展 DCT 时,申办方
354 须向受试者特别强调在何时/何种情况下(例如发生特定不良
355 反应时)应该寻求当地医疗援助,以及后续治疗流程,例如
356 在某家特定医疗机构就诊、获取/沟通后续临床试验药物治疗
357 调整(例如减量、暂停、终止治疗)的方案等。

358 如果在 DCT 或试验药物使用期间出现重大安全性风险,
359 申办方必须立即停止 DCT,并及时通知监管部门、伦理委员
360 会以及所有研究者,予以谨慎和充分的评估后,再决定是否
361 可继续临床试验。

362 **五、实施过程中需关注的问题**

363 当前 DCT 在我国药物注册临床试验中的应用经验有限。
364 作为一种新兴的临床试验技术,在 DCT/DHT 的应用实施过
365 程中,须关注其可能带来的未知风险,以便在保障受试者的
366 安全与权益、保证数据可靠性的基础上,充分发挥新技术、
367 新方法的优势,促进、推动创新性的罕见疾病药物研发。

368 在罕见疾病药物临床研发中应用 DCT/DHT 时,建议申
369 办方关注以下问题(包括但不限于):

370 **1. 预先明确 DCT 各方职责及沟通渠道**

371 应用 DCT 模式开展罕见疾病药物临床研发时,申办方、
372 临床研究机构与研究者、伦理委员会等临床试验各方需履行
373 GCP 以及其他法规文件规定的职责义务。

374 除此之外,当开展 DCT 时还可能涉及众多 DCT 服务供

375 应商、当地医疗资源（包括就近医疗机构和上门医护）等相
376 关方。当药物临床试验在研究中心以外开展和/或由其他服务
377 供应方参与时，须在临床试验开始前明确申办方、研究者和
378 任何其他各方的具体职责。

379 申办方在 DCT 中的职责与传统的基于研究中心的临床
380 试验相同，协调与管理临床研发过程中的 DCT 活动，为各个
381 DCT 元素建立可行的操作流程；申办方可采用适应的措施确
382 保参与患者的多样性，制定科学的数据管理计划（Data
383 Management Plan, DMP），确保数据的可靠和稳健，在试验
384 方案中描述如何实施 DCT 的相关操作。

385 在药物临床试验中，研究者承担受试者医疗护理和安全的
386 的责任；申办方承担对临床试验的实施进行充分监督的责任。
387 在 DCT 中，研究者和申办方在履行职责的过程可能存在挑
388 战，因此须预先建立所有相关方之间（包括受试者、研究者、
389 申办方和任何服务供应商）有效的沟通渠道；所有相关方均
390 应随时了解和履行其与临床试验实施相关的职责和信息；须
391 预先制定紧急情况下的有效沟通计划，以便所有相关方可以
392 及时共享信息并迅速应对紧急情况。申办方须在临床试验开
393 展前确保受试者已充分了解研究中的沟通途径和联系方式
394 （例如，发生紧急医疗事件时的联系人，发生器械故障、家
395 庭访视问题等时的联系人等）。

396 2. 制定有效的风险管理计划

397 在计划开展 DCT 时，可能存在 DCT 相关的潜在风险和
398 挑战。例如，如何保障数据的完整性、隐私和安全，以及如
399 何开展远程数据收集和监控管理等。

400 在计划实施 DCT 时，建议申办方进行全面的风险评估，
401 识别 DCT 中与数据质量、隐私和安全相关的潜在挑战，建
402 议制定应急预案，以尽量降低相关风险（例如 DHT 故障可能
403 导致数据丢失或损失、计划访视的中断）的影响，并确保对
404 试验进度和患者安全的影响降至最低。

405 若出现 DCT 计划或实施过程变更，应该描述和记录在
406 研究过程中出现变更的时间和原因、决定变更的过程、负责
407 变更的个人或群体，以及进行变更后对试验的影响和后续行
408 动计划。

409 3. 关注合规性与数据安全

410 DCT 采用新方法、新模式，涉及受试者个人隐私保护、
411 数据安全及其他合规问题，需在传统临床试验实施基础上，
412 对 DCT 流程进行特别考量。

413 DCT 可能涉及多个国家、地区的法律法规，在实施 DCT
414 时，应确保符合相关法律法规的要求。在符合法律法规的前
415 提下，根据临床试验需求进行必要的授权，例如在 DCT 中，
416 若需要委托服务提供商提供 DTP 服务，需要研究机构和研究
417 者向 DTP 服务提供商授权；当计划使用就近医疗资源时，需

418 确认其资质，必要时通过研究者对当地或上门医疗服务提供
419 者进行授权，以确保其能够提供符合方案规定和标准的医疗
420 服务；再如在进行远程电子知情同意时，可能需要受试者提
421 供电子签名。

422 在使用 DHT 相关工具（例如远程医疗、实时视频会议、
423 电子健康记录、可穿戴设备）时，需关注是否存在冲突的数
424 据隐私安全法律法规，实施数据安全和隐私保护措施，以确
425 保受试者个人信息的安全和隐私。

426 **4. 关注数据可溯源性**

427 在 DCT 的实施过程中，申办方需关注并确保所产生的
428 数据被良好、真实、完整地记录，且可被溯源。

429 申办方应对 DCT 系统的源数据、源文件在试验实施前
430 进行明确定义，必要时可与研究机构/研究者协商确定或与药
431 审中心进行沟通。申办方、临床研究机构/研究者、服务提供
432 商、受试者等各相关方均应对各自所涉及的源数据、源文件
433 进行良好的记录和保存。DCT 系统的源数据、源文件应当能
434 够充分地重建和评价临床试验相关过程，反映受试者保护、
435 方案执行、数据记录、结果报告等方面情况，在需要时以供
436 查阅，以满足监查、稽查和检查的需要。

437 临床试验必备文件的管理应遵循 GCP 和相关法律法规
438 的要求，保证保存的必备文件的完整、可读，并应监管机构
439 的要求可直接查阅。

440 5. 加强与监管机构的沟通交流

441 在新技术、新方法的实施过程中，特别是在早期实施阶
442 段，由于缺乏相关经验，可能存在一些未知风险，因此建议
443 申请人/申办方在计划将 DCT 元素及 DHT 纳入临床开发计
444 划中时，及早与药审中心进行沟通交流，并在整体的实施过
445 程中，与药审中心保持密切的沟通。

446 当在临床试验中采用新技术、新模式等相关元素时，申
447 请人应在方案中阐述其必要性、科学性、可行性，并与药审
448 中心形成共识。药审中心鼓励申请人继续探索和开发多方合
449 作的新研究方法，实施的新技术，以支持以患者为中心的罕
450 见疾病药物研发。

451

452 参考文献

- 453 1. 丁洁, 王琳. 中国罕见疾病研究报告 (2018) [R]. 北京:
454 中国医药科技出版社, 2018.
- 455 2. 张抒扬, 董咚, 李林康, 等. 2020 中国罕见疾病综合社会
456 调研[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- 457 3. 中国罕见疾病联盟. 罕见.数读[R]. 北京: 中国罕见疾病
458 联盟, 2020.
- 459 4. 李高扬. 远程智能临床试验蓝皮书. DIA 中国数字健康社
460 区蓝皮书专家组.
- 461 5. Moore, J., Goodson, N., Wicks, P. et al. What role can

- 462 decentralized trial designs play to improve rare disease
463 studies?. *Orphanet J Rare Dis* 17, 240 (2022).
- 464 6. FDA Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological
465 Products, and Devices Guidance for Industry, Investigators,
466 and Other Stakeholders DRAFT GUIDANCE
- 467 7. Inan OT, et al. Digitizing clinical trials. *NPJ Digit Med*. 2020
468 Jul 31;3:101. doi: 10.1038/s41746-020-0302-y.
- 469 8. LIU C, YUAN C, BUTLER A M, et al. DQueST: Dynamic
470 questionnaire for search of clinical trial[s J]. *J Am Med Inform*
471 *Assoc*, 2019, 26(11) : 1333 - 1343.
- 472 9. Ghadessi, M. et al. Decentralized clinical trials and rare
473 diseases: a Drug Information Association Innovative Design
474 Scientific Working Group (DIA-IDSWG) perspective.
475 *Orphanet Journal of Rare Diseases* 18, 79 (2023).
- 476 10. Garcia-Gancedo, L. et al. Objectively Monitoring
477 Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient Symptoms During
478 Clinical Trials With Sensors: Observational Study. *JMIR*
479 *Mhealth Uhealth* 7, e13433 (2019).
- 480 11. Cialone, J. et al. Quantitative telemedicine ratings in Batten
481 disease: Implications for rare disease research. *Neurology* 77,
482 1808–1811 (2011).
- 483 12. Defer, G. et al. Adverse Drug Reaction Reporting Using a

- 484 Mobile Device Application by Persons with Multiple
485 Sclerosis: A Cluster Randomized Controlled Trial. Drug Saf
486 44, 223–233 (2021).
- 487 13.FDA, Discussion Document for Patient-Focused Drug
488 Development Public Workshop on Guidance 3: SELECT,
489 DEVELOP OR MODIFY FIT-FOR-PURPOSE CLINICAL
490 OUTCOME ASSESSMENTS, October, 2018
- 491 14.国家药品监督管理局药审中心. 《以患者为中心的临床试
492 验实施技术指导原则（试行）》
- 493 15.Thorpe, K.; Fettiplace, J.; Gorey, C.; Kang, E. G.; Madden, K.;
494 Bhat, S.; Zhang, S.; McLaughlin, M. M..Decentralized
495 Clinical Trial (Dct) Design with the Potential to Improve
496 Patient Recruitment and Retention in Glisten: A Phase 3 Study
497 of Limerixibat for Cholestatic Pruritus in Patients with Primary
498 Biliary Cholangitis (Pbc). Hepatology ; 76(Supplement
499 1):S1479, 2022.