

# 临床试验质量管理规范指导原则（ICH-GCP）

（ICH 指导委员会，2016 年 R2 版）

## 前 言

临床试验管理规范(GCP)是设计、实施、记录和报告涉及人类对象参加的试验的国际性伦理和科学质量标准。遵循这一标准为保护受试者的权利、安全性和健康,为与源于赫尔辛基宣言的原则保持一致以及临床试验数据的可信性提供了公众保证。

ICH GCP 指导原则的目的是为欧盟、日本和美国提供统一的标准,以促进这些管理当局在其权限内相互接受临床数据。

本指导原则的发展考虑了欧盟、日本、美国,以及澳大利亚、加拿大、北欧国家和世界卫生组织(WHO)的现行 GCP。

在有意向提交给药政管理当局临床数据时应当遵循本指导原则。

本指导原则中确立的原则也可应用于可能影响人类对象安全和健康的其他临床研究。

自从 ICH GCP 发展以来,临床试验的规模、复杂性和成本在不断增加。技术和风险管理程序的创新,为提高临床试验效率和相关活动带来了新的发展机遇。当 ICH E6 (R1) 指南在制定时,大部分临床试验还是在用纸质流程进行操作。电子数据记录和报告的发展与进步促进了新的临床试验方法的产生。例如,如今大规模的临床试验,中心化监察比传统模式更有优势。因此,对本指南进行了修订,以鼓励在临床试验设计、实施、监督、记录和报告中更先进、有效的方法。同时,继续确保受试者得到保护,试验结果可靠。更新了电子记录标准和必要文件,旨在提高临床试验的质量和效率。

本指南应当结合其他临床试验实施相关的 ICH 指南一起阅读,如 E2A (临床安全性数据管理)、E3 (临床研究报告)、E7 (老年人)、E8 (临床试验总则)、E9 (统计原则) 和 E11 (儿科)。

本 ICH GCP 完整增补版指南为欧盟、日本、美国、加拿大和瑞士提供了统

一标准，以促进这些管理当局在其权限内相互认可彼此提供的临床数据。当 E6 (R1) 内容和 E6 (R2) 增补内容出现冲突时，以 E6 (R2) 内容为准。

## **1. 术语**

### **1.1 药品不良反应(ADR)**

在一个新的药品或药品的新用途在批准之前的临床实践，尤其是治疗剂量尚未确定前，ADR 是指与药物任何剂量有关的所有有害的和非预想的反应都应被考虑为药品不良反应。该术语用于药品是指在药品与不良反应之间的因果关系至少有一个合理的可能性，即不能排除这种关系。

对已上市药品，ADR 指人对用于预防、诊断或治疗疾病或改善生理功能的药物在常用剂量出现的有害和非预想的反应(参见 ICH 临床安全性数据管理指导原则：快速报告的定义和标准)。

### **1.2 不良事件(AE)**

正在用药病人或临床研究受试者中发生的任何不良医学事件，但不一定与治疗有因果关系。因此，一个不良事件(AE)可以是与使用(研究)药物在时间上相关的任何不利的和非预想的征兆(包括异常的实验室发现)、症状或疾病，而不管其是否与药物有关(参见 ICH 临床安全性数据管理指导原则：快速报告的定义和标准)。

### **1.3 修改 (试验方案)**

见试验方案修改。

### **1.4 适用的管理要求**

有关实施试验用药品临床试验的任何法律和法规。

### **1.5 批准(关于机构审评委员会)**

IRB 表示赞成的决定：指对一项临床试验已经进行审评，并可在 IRB、研究机构、GCP 和适用管理要求的前提下由研究机构方实施。

### **1.6 稽查**

对试验相关活动和文件进行系统和独立的检查，以判定试验的实施和数据的记录、分析与报告是否符合试验方案、申办者的标准操作程序(SOP)、临床试验管理规范(GCP)以及适用的管理要求。

### **1.7 稽查证书**

稽查员确认已进行过稽查的声明。

### **1.8 稽查报告**

由申办者方稽查员出具的关于稽查结果的书面评价。

### **1.9 稽查轨迹**

可重现整个稽查事件过程的对应文件。

### **1.10 设盲**

临床试验过程中使一方或多方人员不知道受试者治疗分配的程序。单盲指受试者不知；双盲指受试者、研究者、监查员以及在某些情况下数据分析者均不知治疗分配。

### **1.11 病例报告表(CRF)**

按试验方案所规定设计的一种印刷的、光学的或电子的文件，用来记录每一名受试者在研究过程中的全部信息报告给申办者。

### **1.12 临床试验研究**

在人类对象进行的任何意在发现或证实一种试验用药品的临床、药理学和/或其他药效学作用；和/或确定一种试验用药品的任何不良反应；和/或研究一种试验用药品的吸收、分布、代谢和排泄，以确定药物的安全性和/或有效性的研究。术语临床试验和临床研究同义。

### **1.13 临床试验/研究报告**

在人类对象进行的任何治疗、预防或诊断剂的试验研究的书面描述。临床和统计描述、陈述和分析全部列入该单份报告（见 ICH 临床研究报告的结构和内容指导原则）。

### **1.14 对照（药物）**

临床试验中用做对照的试验用药品或市售药物(即活性对照)或安慰剂。

### **1.15 依从性(关于试验的)**

遵循与试验有关的所有要求、临床试验管理规范(GCP)要求和相应的药政管理要求。

### **1.16 保密性**

不得向未经授权的个人泄露申办者所有的资料或受试者的身份。

### **1.17 合同**

在两方或多方之间的一份书面的、有日期和签字的协议，其中陈述了关于工作和责任的委托和分派的安排，以及相关财务问题的安排。试验方案可以作为合同的基础。

### **1.18 协调委员会**

由申办者组织的协调实施多中心试验的委员会。

### **1.19 协调研究者**

在多中心临床试验中负责协调参加各中心研究者工作的一名研究者。

### **1.20 合同研究组织(CRO)**

与申办者订立契约，受委托完成其执行临床试验中的某些任务和工作的个人或组织(商业性的，学术的或其他)。

### **1.21 直接访问**

允许检查、分析、核对和复制任何对于评价临床试验有重要意义的记录与报告。直接访问的任何一方(如国内和国外的管理当局，申办者方的监查员和稽查员)应当受适用管理要求约束，采取一切合理的预防措施维护受试者身份和申办者资料的保密性。

### **1.22 文件**

用于描述或记录试验的方法、实施和/或结果，影响试验的因素，以及采取的措施等的任何形式的记录(包括但不限于书面、电子、磁性和光学的记录，以及扫描、X 射线和心电图)。

### **1.23 必需文件**

指各自和合在一起允许评价一个研究的执行情况和所得数据的质量文件(见8.实施临床试验的必需文件)。

### **1.24 临床试验管理规范(GCP)**

是临床试验设计、实施、执行、监查、稽查、记录、分析和报告的标准，目的确保数据和所报告结果的可信性和准确性，并确保受试者的权利、完整性和机密性得到保护。

**1.25 独立的数据监查委员会 (IDMC)(数据和安全监查委员会，监查委员会，数据监查委员会)**

由申办者方设立一个独立的数据监查委员会，它定期对研究进展、安全性数据和有效性终点进行评估，向申办者建议是否继续、调整或停止试验。

### **1.26 公正见证人**

如果受试者或其法定代理人不能阅读，公正见证人将参与知情同意过程，并向受试者阅读提供给他们的知情同意书和其他书面资料，作为独立于临床试验的个人，其不受与试验有关人员的不公正影响。

### **1.27 独立的伦理委员会 (IEC)**

一个由医学专业人员和非医学专业人员组成的独立机构(研究机构的、地区的、国家的或超国家的审评机构或委员会)，其职责是确保受试者的权益、安全性和健康得到保护；并通过对试验方案、研究人员、设施以及用于获得和记录试验对象知情同意的方法和材料的合理性进行审评和批准/提供起促进作用的意见以对这种保护提供公众保证。在不同的国家，独立的伦理委员会的法律地位、组成、职责、操作和适用的管理要求可能不同，但是应当如本指导原则所述，允许独立的伦理委员会按 GCP 进行工作。

### **1.28 知情同意**

指向受试者告知一项试验的各方面情况后，受试者自愿确认其同意参加该项临床试验的过程。该过程须以书面的、签名和注明日期的知情同意书作为文件证明。

### **1.29 视察**

药政管理部门对一项临床试验的有关文件、设备、记录和其他方面进行官方审阅，视察可以在试验单位、申办者和/或合同研究组织或管理当局认为合适的其他机构进行。

### **1.30 (医学)研究单位**

实施临床试验的任何公共或私人的实体、代理机构、医学或牙科设施。

### **1.31 机构审评委员会 (IRB)**

由医学、科学和非科学成员组成的一个独立机构，其职责是通过对试验方案及其修订本，获得受试者知情同意所用的方法和资料进行审评、批准和继续审评，确保一项试验的受试者的权利、安全和健康得到保护。

### **1.32 临床试验/研究中期报告**

根据试验进行过程中所作的分析写出的中期结果和评价的报告。

### **1.33 试验用药品**

一种在临床试验中供试验的或作为对照的活性成分或安慰剂的药物制剂。包括一个已上市药品以不同于所批准的方式使用或组合(制剂或包装),或用于一个未经批准的适应证,或用于收集一个已批准用法的更多资料。

### **1.34 研究者**

负责在一个试验单位实施临床试验的人。如果在一个试验单位是由一组人员实施试验,研究者指这个组的负责人,也称为主要研究者。见次级研究人员。

### **1.35 研究者/研究机构**

表示“符合适用药政管理要求的研究者和/或研究机构”。

### **1.36 研究者手册**

是有关试验药品在进行人体试验室已有的该药品的临床和非临床资料的汇编(见 7.研究者手册)。

### **1.37 法定监护人**

在适用法律下,被授权可代表受试者同意参加临床试验的个人,或司法人员或其他主体。

### **1.38 监查**

监督一个临床试验的进展,保证临床试验按照试验方案、标准操作程序(SOP)、临床试验管理规范(GCP)和应的药政管理要求实施、记录和报告的活动。

### **1.39 监查报告**

监查员在结束每一次现场访问和/或完成其他与试验有关的交流后,根据申办者的 SOP 完成的一份提交给申办者的书面报告。

### **1.40 多中心试验**

按照同一个试验方案,在一个以上试验单位实施,由多名以上研究者共同完成的临床试验。

### **1.41 非临床试验**

在人体之外进行的生物医学研究。

### **1.42 意见(与独立的伦理委员会相关)**

由独立的伦理委员会(IEC)给出的评价和/或建议。

### **1.43 原始医学记录**

见源文件。

### **1.44 试验方案**

一个阐明试验目的、设计、方法学、统计学考虑和组织的文件。试验方案通常包括试验的背景和理论基础，但这也可以写在与方案有关的其他参考文件中。在 ICH 指导原则中，试验方案这一术语指试验方案和方案的修改。

### **1.45 试验方案的修改**

对试验方案的改变或正式澄清的书面描述。

### **1.46 质量保证(QA)**

为保证试验的进行和数据产生、记录以及报告都符合临床试验管理规范(GCP)和适用管理要求所建立的有计划的系统活动。

### **1.47 质量控制(QC)**

在质量保证系统内所采取的操作技术和活动，以查证与试验有关的活动都符合质量要求。

### **1.48 随机化**

为了减少偏倚，采用机遇决定分配的原理将受试者分配到治疗组或对照组的过程。

### **1.49 管理当局**

有权进行管理的机构。在 ICH GCP 指导原则中，管理当局一词包括审评所提交的临床数据和实施视察的机构(见 1.29)。这些机构有时指主管当局。

### **1.50 严重不良事件(SAE)或严重药品不良反应**

在任何剂量下发生的任何不利医学事件：导致死亡危及生命需要住院治疗或延长住院时间导致永久或严重的残疾/能力丧失，或先天性异常/出生缺陷。(见 ICH 临床安全性数据管理指导原则：快速报告的定义和标准)

### **1.51 源数据**

临床试验中的临床发现、观察或其他活动的原始记录及其可靠副本中的全部资料，它们对于重建和评价试验是必要的。源数据包含在源文件中(原始记录或可靠副本)。

### **1.52 源文件**

原始文件、数据和记录(如医院记录, 临床和办公室图表, 实验室笔记, 备忘录, 受试者日记卡或评价表, 药房发药记录, 自动仪器的记录数据, 在核对后作为准确副本的可靠复印件或抄件, 显微胶片, 摄影负片, 缩微胶卷或磁介质, X 线, 受试者文件, 以及保存在药房、实验室和与参与临床试验的医学技术科室中的记录)。

### **1.53 申办者**

发起一项临床试验的, 并对该试验的管理和财务负责的个人、公司、机构或组织。

### **1.54 申办者-研究者**

单独或与其他人一起, 发起并实施一个临床试验的个人。在他(们)的直接指示下, 给对象服用、发给对象或由对象使用试验用药品。该术语并不包括除了个人以外的任何人(如不包括一个公司和一个机构)。一个申办者-研究者的义务包括一个申办者和一个研究者两者的义务。

### **1.55 标准操作程序 (SOP)**

为达到均一性完成一个特定职责制订的详细书面说明。

### **1.56 次级研究人员**

在一个试验单位, 在主要研究者指定和监督下的临床试验组中完成与试验有关的重要程序和/或作出与有关试验的重大决定的成员(如同事, 住院医师, 特别是研究生)。见研究者。

### **1.57 对象/试验对象**

参加一个临床试验作为试验药品的接受者或作为对照的个人。

### **1.58 对象识别编码**

研究者为每一名受试者分配的一个独特识别号码, 以保护对象的身份并在研究者报告不良事件和其他与试验有关数据时用来代替受试者的姓名。

### **1.59 试验单位**

进行与临床试验有关活动的场所。

### **1.60 非预期的药品不良反应**

一种不良反应, 其性质或严重程度与现有的产品资料(如一种未批准的试验用药品的研究者手册, 或包装插入页/一个已经批准药物的产品性能摘要)不符的

不良反应(见 ICH 临床安全性数据管理指导原则：快速报告的定义和标准)。

### **1.61 弱势对象**

指受到不正当的影响而成为临床试验志愿者的人，他们可能由于期望（无论正当与否）参加试验而伴随的利益，或者拒绝参加会受到等级中资深成员的报复。有等级结构的团体的成员，如医学、药学、牙科和护理专业的学生，附属医院和实验室人员，制药公司的雇员，军人，以及被监禁的人。其他弱势对象包括无可救药疾病的病人，住在福利院中的人，失业者或穷人，处于危急状况的病人，少数民族，无家可归者，流浪者，难民，未成年者，和那些无能力给出知情同意的人。

### **1.62 (试验对象的)健康**

参加临床试验受试者的身体和精神的完整性。

### **1.63 核证副本**

经核实(如注明日期的签字或通过可验证的程序产生的)，与原始记录有相同信息（包括描述数据的上下文、内容和结构）的副本（无论使用何种媒介类型）。

### **1.64 监查计划**

一份描述试验监查策略、方法、职责和要求的文件。

### **1.65 计算机系统验证**

指建立并记录计算机系统符合规定要求的过程，该计算机系统需要持续满足设计要求，至系统退役或过渡至一个新的系统中。验证方法需要基于风险评估，考虑系统的预期用途和系统潜在影响受试者保护和试验结果可靠性的可能。

## **2. ICH GCP 的原则**

2.1 临床试验的实施应符合源自赫尔辛基宣言的伦理原则，与 GCP 和适用管理要求一致。

2.2 在开始一项试验之前，应当权衡该临床试验对于个体受试者和社会的可预见的风险、不方便和预期的受益。只有当预期的受益大于风险时，才可以开始和继续这项临床试验。

2.3 受试者的权利、安全和健康是最重要的考虑，应当高于对科学和社会的利益考虑。

2.4 应该有足够的关于试验用药品的非临床和临床资料提供，以支持所计划

进行的临床试验。

2.5 进行药物临床试验必须有充分的科学依据，应在试验方案中明确、详细地描述。

2.6 临床试验的实施应当遵循事先已经得到研究机构审查委员会(IRB)/独立的伦理委员会(IEC)批准/赞成的试验方案。

2.7 一名合格医生或合格牙医的职责永远是给予对象医疗保健，代表对象作出医学决定。

2.8 参与实施临床试验的每一个人应当在受教育、培训和经验方面都有资格完成他或她的预期任务。

2.9 在参加临床试验前,应获得每一个受试者主动给出的知情同意。

2.10 所有临床试验资料应被妥善的记录、处理和保存,以便确保相关资料能进行准确报告、解释和核对。

这个原则适用于本指南中的所有记录，不论使用何种类型媒介。

2.11 确保用于鉴别受试者身份的记录的保密性应当得到保护，根据相应的保密规定。

2.12 试验用药品应当按照适用的药品生产质量管理规范(GMP)生产、处理和储存。试验用药品应按照已批准的方案使用。

2.13 应当建立相应的程序系统来保证试验各方面质量。系统关注的重点应在确保受试者的保护和试验结果的可靠性这些必不可少方面。

### **3. 机构审评委员会/独立的伦理委员会 (IRB/IEC)**

#### **3.1 职责**

3.1.1 IRB/IEC 应当保护所有受试者的权利、安全和健康。应当特别注意那些可能有弱势对象参与的试验。

3.1.2 IRB/IEC 应当得到以下文件：试验方案/修改，研究人员申请用于试验的书面知情同意书及其更新件，受试者招募程序(如广告)，提供给受试者的书面资料，研究者手册(IB)，可得到的安全性资料，受试者可获得的付款和补偿，研究人员的最新简历和/或其他证明其资格的文件，以及 IRB/IEC 履行其职责所需要的任何其他文件。

IRB/IEC 应当在合理的时限内审查所提议的临床研究，提供书面审评意见，

明确地确认试验、所审评的文件和日期如下：

- 批准/赞成意见；
- 在批准/赞成之前所需要的修改；
- 不批准/负面的意见；
- 终止/暂停先前的批准/赞成意见。

3.1.3 IRB/IEC 应当参照研究人员最新简历和/或 IRB/IEC 要求的其他相关文件考虑参加所提议试验的研究人员的资格。

3.1.4 IRB/IEC 应当根据人类对象的危险度，间隔一定时间对正在进行的试验进行持续的审评，至少每年一次。

3.1.5 在 IRB/IEC 审评中，IRB/IEC 可能需要比 4.8.10 段概述中提供给受试者更多的资料，这些资料在对于增加保护对象的权利、安全和/或健康有意义。

3.1.6 当一个将进行的非治疗试验是由受试者的可接受的合法代表给出知情同意时 (见 4.8.12, 4.8.14)，IRB/IEC 应当确定，所建议的方案和/或其他文件已经充分说明了相关的伦理学考虑，并符合这一类试验的适用管理要求。

3.1.7 试验方案指出试验受试者或其合法的可接受的代表的不可先给出知情同意时 (见 4.8.15)，IRB/IEC 应当确定所提议的方案和/或其他文件充分说明了相关的伦理学考虑，并符合这一类试验的适用管理要求。

3.1.8 IRB/IEC 应当审评支付给受试者款项的数量和方式，以确信没有对试验对象的胁迫问题或不正当影响。给受试者的支付应当按比例分配，而不是完全以受试者完成试验而定。

3.1.9 IRB/IEC 应当保证，关于支付给受试者的资料，包括支付方式、数量和支付给试验受试者的时间表已列于知情同意书和将提供给受试者的任何其他书面资料上，应注明按比例支付的方式。

## **3.2 组成、职责和操作**

3.2.1 IRB/IEC 应由合理数目的成员组成，他们全体都有审评和评价科学、医学和所提议试验的伦理学方面问题的资格和经验。建议 IRB/IEC 应包括：

- (a) 至少 5 名成员；
- (b) 至少 1 名成员关心的主要领域是非科学领域；

(c)至少 1 名成员独立于研究机构/试验单位。

只有那些独立于试验研究者和申办者的 IRB/IEC 成员才能对一个试验的相关事项投票/提出意见。

应当提供一份 IRB/IEC 成员的名单和他们的资格表。

3.2.2 IRB/IEC 应当按照书面的操作程序完成其职责，应当保存其活动的书面记录和会议记录，并应当遵守 GCP 和适用的管理要求。

3.2.3 IRB/IEC 应当在达到其书面操作程序中规定的法定人数的正式会议上作出决定。

3.2.4 只有参加 IRB/IEC 审评和讨论的成员才可投票/提出他们的评价和/或意见。

3.2.5 研究者应当提供试验各方面的资料，但不应当参加 IRB/IEC 的审议或 IRB/IEC 的投票/意见。IRB/IEC 可邀请在特别领域有专门知识的非成员来帮助。

### 3.3 程序

IRB/IEC 应当建立书面文件和遵循其程序，程序应包括：

3.3.1 确定其组成(成员的姓名和资格)和授权；

3.3.2 安排时间，通知其成员，举行会议；

3.3.3 对试验进行初始审评和继续审评；

3.3.4 酌情确定继续审评的频度；

3.3.5 依照适用的管理要求，为已经获得 IRB/IEC 批准/赞成的正在进行的试验的较小修改提供快速审议和批准/赞成意见；

3.3.6 说明在 IRB/IEC 书面签署对试验的批准/赞成意见之前不得接纳对象进入试验；

3.3.7 说明在方案的适当修改预先得到 IRB/IEC 的书面批准/赞成之前，不能偏离或改变试验方案，除非有必要排除对于受试者的直接危害，或方案的改变只涉及试验的后勤或管理方面 (如更换监查员，改变电话号码)(见 4.5.2)；

3.3.8 说明研究人员应当立即报告 IRB/IEC 的事项：

(a)偏离或改变方案以消除对试验受试者的直接危害(见 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4)；

(b) 增加对象风险的变化和/或明显影响试验实施的变化 (见 4.10.2)；

(c) 所有严重的和非预期的药品不良反应(ADR)

(d)对试验的进行或受试者的安全可能有不利影响的新资料。

3.3.9 确保 IRB/IEC 迅速书面通知研究者/研究机构的事项：

(a)与试验有关的决定/意见；

(b)IRB/IEC 决定/意见的理由；

(c) 请求 IRB/IEC 决定/意见的程序。

### **3.4 记录**

IRB/IEC 应当保留全部有关记录 (如书写的程序, 成员名, 成员的职业/联系表, 提交的文件, 会议记录, 以及往来信件) 至完成试验后至少 3 年, 并在管理当局需要时可以提供。研究者、申办者或管理当局可能会要求 IRB/IEC 提供其书面程序和成员名单。

## **4. 研究者**

### **4.1 研究者的资格和协议**

4.1.1 研究者应当在受教育、培训和经验方面有资格承担实施试验的责任, 应当符合适用的管理要求所说明的所有条件, 并应当通过现时的个人简历和/或申办者、IRB/IEC 和/或管理当局要求的其他相关文件提供这种资格证明。

4.1.2 研究者应当充分熟悉在试验方案、研究者手册、产品资料以及申办者提供的其他资料中所述的试验用药品的合适用途。

4.1.3 研究者应当了解并遵循 GCP 和适用的管理要求。

4.1.4 研究者/研究机构应当允许申办者的监查和稽查, 以及管理部门的视察。

4.1.5 研究者应当有一份有合适资格、并已委派给他们与试验相关的重要任务的人员名单。

### **4.2 足够的资源**

4.2.1 研究者应能证明(如根据以往的数据)在协议的招募期内接纳所需要数目的合适受试者的可能性。

4.2.2 研究者在协议的试验期内应当有足够的时间实施和完成试验。

4.2.3 在可预见的试验期内, 研究者应当有足够数量的合格职员和充足的设备来正确、安全地实施试验。

4.2.4 研究者应当保证所有的试验辅助人员已充分了解试验方案, 试验药品, 及他们与试验相关的责任和职能。

4.2.5 研究者负责监督被其授权在本试验中心实施试验相关职责和功能的个体和团体。

4.2.6 如果研究者/机构授权任何个人或团体执行试验相关的责任和职能，研究者应当保证这些被授权的个人或团体有资格执行这些试验相关的职责和功能。研究者应该建立并执行相应的程序以保证试验相关职责、功能的执行与任何数据生成的完整性。

### **4.3 受试者的医疗保健**

4.3.1 作为一名研究者或次级研究人员的合格医生(或牙医)应当对与试验有关的所有医学(牙科)决定负责。

4.3.2 在受试者参加一个试验期间或以后，研究者/研究机构应当保证为受试者的任何不良反应，包括与试验有关的临床上有意义的实验室测定值提供合宜的医疗保健。研究者在意识到合并疾病需要医疗保健时，应当通知受试者。

4.3.3 如果受试者有自己的主管医生并且受试者同意让自己的主管医生知道，建议研究者将受试者参加试验的事通知其主管医生。

4.3.4 尽管一名受试者没有义务给出他/她中途退出试验的理由，研究者仍应当在充分尊重其权利的同时作出合理的努力确认其退出理由。

### **4.4 与 IRB/IEC 的交流**

4.4.1 在开始一个试验前，研究者/研究机构应当有 IRB/IEC 对试验方案、知情同意书、知情同意书的更新、对象招募程序(如广告)、以及提供给受试者的任何其他书面资料的书面的、注明日期的批准/赞成意见。

4.4.2 作为研究者/研究机构向 IRB/IEC 书面申请的一部分，研究者/研究机构应当向 IRB/IEC 提供研究者手册的最新版本。如果研究者手册在试验中进行了更新，研究者/研究机构应当向 IRB/IEC 提供更新的研究者手册。

4.4.3 在试验期间，研究者/研究机构应当向 IRB/IEC 提供全部需要进行审评的文件。

### **4.5 对试验方案的依从性**

4.5.1 研究者/研究机构应当按照经申办者和(如有必要)管理当局同意、并得到 IRB/IEC 批准/赞成的方案实施试验。研究者/研究机构和申办者应当在方案上或试验合同上签字，确认同意方案。

4.5.2 研究者在没有取得申办者同意和事先得到 IRB/IEC 对于一个方案修改的审评与书面批准/赞成时，不应当偏离或改变方案，除非必须消除试验对象的直接危险或这些改变只涉及试验的供应或管理方面(如更换监查员，改变电话号码)。

4.5.3 研究者，或由研究者指定的人，应当记录和解释与已批准方案的任何偏离。

4.5.4 为了消除对试验对象的直接危险，研究者可以没有 IRB/IEC 的预先批准/赞成意见偏离或改变方案。所实施的偏离或改变、改变的理由、以及所提议的方案修改应尽可能快地提交给：

- (a) IRB/IEC 审评并得到批准/赞成；
- (b) 申办者征得同意和，如果需要；
- (c) 管理当局。

## **4.6 试验用药品**

4.6.1 在试验单位，试验用药品计数的责任归于研究者/研究机构。

4.6.2 只要允许/需要，研究者/研究机构可以/应当将试验单位研究者的/机构对试验用药品计数的责任部分或全部指派给在研究者/研究机构监督下的合适的药师或其他适当的人员。

4.6.3 研究者/研究机构和/或受研究者/研究机构指派的一名药师或其他合适的个人，应当保存试验用药品交到试验单位的记录，在试验单位的存货清单，每位受试者的使用记录，和未使用药品交还给申办者或另法处置的记录。这些记录应包括日期、数量、批号/系列号、失效期(如有)、和分配给试验用药品和试验受试者的特别编码。研究者应保持记载有按方案说明给予受试者药量的记录，并应与从申办者处收到的试验用药品总数一致。

4.6.4 试验用药品应当按申办者的说明储存 (见 5.13.2 和 5.14.3) 并符合适用的管理要求。

4.6.5 研究者应当保证试验用药品只按已批准的方案使用。

4.6.6 研究者或由研究者/研究机构指定的人，应当向每一位受试者解释试验用药品的正确用法，并应在适合于该试验的一定间隔检查每一位受试者完全遵照使用说明用药。

#### 4.7 随机化程序和破盲

研究者应当遵循试验的随机化程序(如果有), 并应保证依照方案打开随机号码。如果试验采用盲法, 研究者应当立即记录并向申办者解释试验药品的任何提前破盲(如意外破盲, 因严重不良事件破盲)。

#### 4.8 试验受试者的知情同意

4.8.1 在获得和证明知情同意过程中, 研究者应当遵循适用的管理规定, 应当符合 GCP 和源自赫尔辛基宣言的伦理原则。在开始试验前, 研究者应当有 IRB/IEC 对于书面的知情同意书和提供给受试者的其他文字资料的书面批准/赞成意见。

4.8.2 无论何时得到与受试者的知情同意可能相关的新的资料后, 提供给受试者的书面知情同意书和其他文字资料都应当进行修改。修改后的书面知情同意书和其他文字资料在使用前都应当得到 IRB/IEC 的批准/赞成。如果有与受试者继续参加试验的愿望可能相关的新资料, 应及时通知受试者和受试者的合法可接受代表。这种资料的交流应当被记录下来。

4.8.3 无论是研究人员或是试验职员, 都不应强迫或不正当地影响一个受试者参加或继续参加一个试验。

4.8.4 关于试验的口述或书面的资料, 包括书面的知情同意书, 都不应当包含会引起受试者或受试者的合法可接受代表放弃或看来像是放弃任何合法权益的语言; 或者免除或看来像是免除研究者、机构、申办者或他们的代理由于疏忽应负责任的语言。

4.8.5 研究者或由研究者指定的人, 至少应当告诉受试者, 或如果受试者不能提供知情同意时告诉受试者的合法可接受的代表, 所有与试验有关的方面, 包括文字资料和 IRB/IEC 的批准/赞成意见。

4.8.6 关于试验的口述和书面资料, 包括书面知情同意书, 所用的语言应当是非技术术语性的实用语言, 对于受试者或受试者的合法可接受代表或公正的见证人应当是易懂的。

4.8.7 在可能得到知情同意之前, 研究者或研究者指定的人应当让受试者或受试者的合法可接受代表有充足的时间和机会询问关于试验的详细情况和决定是否参加试验。应当回答关于试验的所有问题, 让受试者或受试者的合法可接受

代表满意。

4.8.8 在受试者参加试验之前，受试者或受试者的合法可接受代表以及执行知情同意讨论的人应亲自签署知情同意书并注明日期。

4.8.9 如果一名受试者不能阅读，或一位合法可接受的代表不能阅读，在整个知情同意讨论期间必须有一位公正的见证人在场。在书面的知情同意书和其他文字资料交给受试者后，向受试者或受试者的合法可接受代表进行阅读并解释，在受试者或受试者的合法可接受代表已经口头同意受试者参加试验、并且如果可能已在知情同意书上亲自签字和注明日期后，见证人应当亲自在知情同意书上签字并注明日期。见证人通过签署知情同意书证明，知情同意书和其他文字资料已被准确地向受试者或受试者的合法可接受代表作了解释，受试者或受试者的合法可接受代表显然懂得这些解释，知情同意是受试者或受试者的合法可接受代表自由地给出的。

4.8.10 知情同意讨论和提供给受试者的书面的知情同意书以及其他文字资料应当包括对下列问题的解释：

- (a) 试验涉及的研究。
- (b) 试验目的。
- (c) 试验治疗和随机分配到各种治疗的可能性。
- (d) 试验进行的操作，包括所有有创性操作。
- (e) 受试者的责任。
- (f) 试验的实验性方面。
- (g) 带给受试者、可能时带给胚胎、胎儿或哺乳婴儿的合理预见的危险或不方便。
- (h) 可合理预见的受益。不存在预期的临床受益时，受试者应当知道这一点。
- (i) 受试者可能得到的可替代治疗程序或措施，以及这些治疗的重要潜在受益和风险。
- (j) 在与试验有关的伤害事件中受试者可获得的补偿和/或治疗。
- (k) 给参加试验受试者的预期的按比例分配的支付（如果有）。受试者因参加试验的预期花费(如果有)。受试者参加试验是自愿的，可以拒绝参加试验，在任何时候退出试验而不会受到处罚或损失本来受试者有权利得到的利益。

(n) 监查员、稽查员、IRB/IEC 和管理当局将被准予在不违反对象的保密性、在适用法律与规定准许的程度直接访问受试者的原始医学记录以查证临床试验程序和/或数据，受试者或其他的合法可接受的代表通过签署书面的知情同意书授权这种访问。

(o) 在适用法律和/或规定允许的范围，能鉴别受试者的记录应保密，不得公开这些记录。如果试验结果发表，受试者鉴别仍然是保密的。

(p) 如果得到与受试者继续参加试验的愿望可能相关的资料，受试者或其他的合法可接受代表将得到及时通报。

(q) 需要进一步了解有关试验资料和试验受试者的权利时的联系人，以及在发生与试验有关的伤害时的联系人。受试者参加试验可能被终止的可预见情况和/或理由。受试者参加试验的预期持续时间。

(t) 参加试验受试者的大约人数。

4.8.11 在参加试验前，受试者或其合法的可接受代表应收到一份已签署并注明日期的书面知情同意书的复印件和其他提供给受试者的书面资料。受试者参加试验期间，也应当收到已签署并注明日期的知情同意书的更新的复印件和提供给受试者的书面资料的修改文本。

4.8.12 当一个临床试验(治疗的或非治疗的)包括那些只能由其合法可接受代表表示同意进入试验的受试者时(如未成年人，或严重痴呆病人)，应当在对象能理解的程度告知受试者关于试验的信息。如果可能，受试者应当亲自签署书面的知情同意并注明日期。

4.8.13 除非如 4.8.14 所描述的情况外，一个非治疗试验(如对于对象没有可预期的直接临床好处的试验)应当在那些亲自同意并在书面的知情同意书上签字和注明日期的受试者中进行。

4.8.14 只要符合下列条件，非治疗试验可以在由合法可接受代表同意的受试者中进行：

(a) 试验的目的不能通过在能亲自给出知情同意的受试者中进行的试验达到。

(b) 受试者的可预见风险很低。

(c) 对于受试者健康的负面影响被减到最小，并且是低的。

(d) 法律不禁止该试验。

(e) 明确地寻求 IRB/IEC 对接纳这些受试者的批准/赞成意见；书面的批准/赞成意见同意接纳这些受试者。

除非被证明是一个例外，这类试验应当在具有预期使用试验用药品的疾病或状况的病人中进行。这些试验中的受试者应当受到特别密切地监查，如果他们显得过分痛苦,应当退出试验。

4.8.15 在紧急情况下，不可能事先得到受试者的知情同意时，应该请求受试者的合法可接受代表(如果在场)的同意。当受试者的事先知情同意不可能、并且受试者的合法可接受代表不在场时，受试者的接纳需要按方案 and/或其他文件中描述的、得到 IRB/IEC 的书面批准/赞成意见的方法进行，以保护受试者的权利、安全和健康，并保证遵从适用的管理要求。应尽可能快地通知受试者或其的合法可接受代表关于试验的事，并应得到他们继续参加试验和其他事项(见 4.8.10)的知情同意。

## 4.9 记录和报告

4.9.0 研究者/机构应当保留足够和准确的原始文件和试验记录，包括中心每个试验受试者相关的观察。源数据应该是有来源的、清晰的、时间一致的、原始的、准确的和完整的。源数据的修改应该是可溯源的，不能遮掩最初的记录，必要时应进行解释（例如：通过稽查轨迹）。

4.9.1 研究者应当保证给申办者的病例记录表(CRF)和所有需要的报告中的数据准确性、完整性、易辨认和及时性。

4.9.2 CRF 中来自源文件的数据应当与源文件一致，如有不一致应作出解释。

4.9.3 CRF 中数据的任何改变或更正，应当注明日期、姓名首字母和说明(如有必要)，并应当使原来的记录依然可见(即应保留核查痕迹)；这同样适用于文字和电子的改变或更正(见 5.18.4(n))。申办者应当向研究者和/或研究者指定的代表提供关于进行这种更正的指南。申办者应当有书面的程序以保证在 CRF 中由申办者指定的代表作出的改变或更正是有记录的、有必要的，并得到研究者的认可。研究者应当保留改变和更正的记录。

4.9.4 研究者/研究机构应当按《实施临床试验的基本文件》(见 8.)所述和适用管理要求保存试验文件。研究者/研究机构应当采取措施防止这些文件的意外

或过早毁坏。

4.9.5 基本文件应当保留到最后批准在一个 ICH 地区上市后至少 2 年，和直到在一个 ICH 地区没有未决的或仍在考虑的上市应用，或试验用药品的临床研究正式停止后至少已过去 2 年，但是，如果适用的管理要求需要或与申办者签署的协议需要，这些文件应当被保存更长时间。申办者有责任通知研究者/研究机构，到什么时候这些文件不必再保存(见 5.5.12)。

4.9.6 试验的财务方面事宜应在申办者与研究者/研究机构的协议书中写明。

4.9.7 根据监查员、稽查员、IRB/IEC 或管理当局的要求，研究者/研究机构应当提供他们查阅所需的与试验有关的全部记录。

#### **4.10 进展报告**

4.10.1 研究者应当每年一次，或应 IRB/IEC 要求的频度向 IRB/IEC 提交书面的试验情况摘要。

4.10.2 研究者应当迅速向申办者、IRB/ICE(见 3.3.8)和(如果合适)向研究机构提供关于明显影响试验实施和/或增加受试者风险的任何改变的书面报告。

#### **4.11 安全性报告**

4.11.1 除了试验方案或其他文件(如研究者手册)认为不必即时报告的那些严重不良事件(SAE)以外，所有 SAE 都应当立即向申办者报告。即时报告应理解为迅速的详细书面报告。即时随访报告中的对象鉴别应当采用指定给试验对象的独特号码，而不是对象姓名、个人身份号码和/或地址。研究者还应当服从关于向管理当局和 IRB/IEC 报告非预期的药物严重不良反应的适用管理要求。

4.11.2 在试验方案中被确定为对安全性评价是关键的不良事件和/或实验室异常应当按照报告要求和申办者在方案中说明的时限内向申办者报告。

4.11.3 对于所报告的死亡事件，研究者应当向申办者和 IRB/IEC 提供所需要的全部附加资料(如解剖报告和最终医学报告)。

#### **4.12 试验的中止或暂停**

如果一个试验因为任何理由过早地停止或暂停，研究者/研究机构应当迅速通知试验对象，应当保证对象的合适治疗和随访，和根据适用的管理要求应当通知管理当局。

4.12.1 如果研究者未与申办者事先协议便中止或暂停一个试验，研究者应当

通知研究机构，研究者/研究机构应当立即通知申办者和 IRB/IEC，并应向申办者和 IRB/IEC 提供中止或暂停试验的详细书面解释。

4.12.2 如果申办者终止或暂停一个试验(见 5.21)，研究者应当立即通知研究机构，研究者/研究机构应立即通知 IRB/IEC 并向 IRB/IEC 提供终止和暂停的详细书面解释。

4.12.3 如果 IRB/IEC 终止或暂停它对一个试验的批准/赞成意见(见 3.12 和 3.3.9)，研究者应当通知研究机构，研究者/研究机构应当立即通报申办者并提供终止或暂停的详细书面解释。

4.13 研究者的最终报告在试验完成后，研究者应当通知研究机构，研究者/研究机构应当向 IRB/IEC 提供试验结果的摘要，向管理当局提供所需要的所有报告。

## 5. 申办者

### 5.0 质量管理

申办者应该建立一个系统来管理试验过程中的所有阶段的质量。申办者应该关注确保受试者得到保护和试验结果可靠性的试验活动。质量管理包括有效的临床试验方案的设计，数据收集、处理的工具和程序的设计，以及临床决策必需信息的收集。

保证和控制试验质量的方法应该与试验内在的风险和收集信息的重要性相称。申办者应该确保试验的所有方面都是可操作的，避免不必要的复杂性、过程和数据收集。方案、病例报告表和其它操作文件应该清晰、简洁、前后一致。

质量管理体系应该使用基于风险的方法，如下所述。

#### 5.0.1 关键流程和数据识别

在方案制定过程中，申办者应该识别对确保受试者得到保护和试验结果可靠至关重要的流程和数据。

#### 5.0.2 风险识别

申办者应该识别关键流程和数据的风险。申办者需要在两个层面考虑风险，系统层面（例如：标准操作规程，计算机系统，人员）和临床试验层面（例如：试验设计，数据收集，知情同意过程）。

#### 5.0.3 风险评估

申办者应该评估经确定的风险，对现有的风险控制考虑：

- ( a ) 错误发生的可能性；
- ( b ) 此类错误可被察觉的程度；
- ( c ) 错误对受试者保护和试验数据可靠性的影响；

#### **5.0.4 风险控制**

申办者应该决定哪些风险需要降低，哪些风险可被接受。将风险降低至可接受程度的方法应该与风险的重要性相称。降低风险的内容应该在方案设计和实施，监查计划，定义双（多）方角色和责任的协议，系统安全措施中体现，以确保遵循标准操作规程，过程和程序的培训。

申办者应预先设定质量容许限，统计设计试验时要考虑变量的医学和统计学特征，定义能影响受试者安全和试验结果可靠性的系统性问题。发现试验偏离预先设定的质量容许限时，要进行评估以确定是否要采取措施。

#### **5.0.5 风险沟通**

申办者应该记录质量管理活动。申办者应该与相关人员或受其活动影响的人员沟通质量管理活动，促使在临床试验执行中进行风险回顾和不断改进。

#### **5.0.6 风险回顾**

申办者应该定期回顾风险控制措施来确定所实施的质量管理活动依然有效、可行，要考虑新出现的知识和经验。

#### **5.0.7 风险报告**

申办者应该在临床试验报告中描述试验中实施的质量管理办法，总结严重偏离预先设定的质量容许限的事件及补救措施（ICH3，9.6 节数据质量保证）。

### **5.1 质量保证和质量控制**

5.1.1 申办者负责按照书面 SOP 执行和维持质量保证和质量控制系统，保证试验的实施和数据的产生、记录和报告遵循试验方案/GCP、及适用的管理要求。

5.1.2 申办者有责任保护各有关方面的协议，保证申办者方以监查和稽查为目的直接访问（见 1.21）各有关试验单位、源数据/文件、报告，以及保证国内和国外管理当局视察。

5.1.3 在数据处理的每一阶段都应当有质量控制，以保证所有的数据是可靠

的并已经得到正确处理。

5.1.4 申办者和研究者/研究机构以及参与临床试验的其他方应当订立书面协议；协议可以是方案的一部分，也可以是单独的协议。

## **5.2 合同研究机构(CRO)**

5.2.1 申办者可以将与试验有关的责任和任务部分或全部转移给一个 CRO，但是试验数据的质量和完整性的最终责任永远在申办者。CRO 应当建立质量保证和质量控制。

5.2.2 转移给 CRO 的或 CRO 承担的任何与试验有关的责任和职能应当有书面说明。申办者应该监督任何试验相关的责任和职能都被贯彻实施，包括由 CRO 外包给第三方的责任和职能。

5.2.3 没有明确转移给 CRO 或由 CRO 承担的任何与试验有关责任和职能仍然由申办者承担。

5.2.4 在本指导原则中涉及申办者的一切也适用于一个 CRO，就像 CRO 已经承担了一个申办者的与试验相关责任和职能。

## **5.3 医学专家**

申办者应当指定有合适资格的医学人员，他们能迅速对试验有关疑问或问题提出建议。如果必要，可以任命外来顾问。

## **5.4 试验设计**

5.4.1 在试验过程的各个阶段，从设计试验方案、CRF、计划分析到分析和准备中期与最终临床试验报告，申办者应当任用有合适资格的人(如生物统计学家，临床药理学家和医生)。

5.4.2 进一步的指导原则：《临床试验方案和方案修改》(见 6.)，《ICH 临床试验报告的结构和内容指导原则》和关于试验设计、方案和执行的其他 ICH 指导原则。

## **5.5 试验管理、数据处理和记录保存**

5.5.1 申办者应当任用有合适资格的人监督试验的全面实施、处理数据、核对数据，进行统计分析和准备试验报告。

5.5.2 申办者应考虑建立一个独立的数据监查委员会(IDMC)，定期评价临床试验的进展，包括安全性数据和关键的有效性终点；向申办者建议是否继续、修

改或停止试验。IDMC 应当有书面的操作程序并保存它所有的会议记录。

5.5.3 应用电子试验数据处理和/或遥控电子试验数据系统时，申办者应当：

(a) 确保并证明电子数据处理系统符合申办者所设定的关于完整、准确性、可靠性和一致预期的性能(如数据确认)的要求。

申办者应该给予他们的方法验证这些系统，进行风险评估，考虑系统的使用目的和系统影响受试者保护和试验结果可靠性的可能性。

(b) 有使用这些系统的 SOP。

SOP 应该包含系统设置、安装和使用。SOP 应该描述系统验证、功能测试，数据收集和处理，系统维护、系统安全措施、变更控制，数据备份、恢复，应急计划和系统退役。使用这些计算机系统的申办者、研究者和其它人员的职责应该清晰，使用前应当为用户提供相关培训。

(c) 保证系统的设计允许数据修改按如下方式进行：数据的改变被记录下来而不删除已经录入的数据 (即保留稽查痕迹、数据痕迹和编辑痕迹)。

(d) 有一个防止未经授权访问数据的安全系统。

(e) 有一份被授权修改数据的人员名单 (见 4.1.5 和 4.9.3)。

(f) 保存足够的数据备份。

(g) 如采用盲法，保护盲法安全(在数据输入和处理期间维持盲法)。

(h) 确保数据的完整性，包括任何描述背景、内容和结构的数据。保证数据的完整性特别重要，尤其是当计算机系统需要进行修改时，如软件升级或数据转移。

5.5.4 如果在处理中数据作了转换，将原始数据和观测值与处理后的数据进行比较。

5.5.5 申办者应当使用明确的对象识别码 (见 1.58)，以鉴别所报告的每一位受试者的所有数据。

5.5.6 申办者或数据的其他拥有者应当保留申办者方的有关试验的所有基本文件 (见 8.实施临床试验的基本文件)。

5.5.7 申办者应当保留所有申办者方的、与产品被批准和/或申办者打算申请批准的国家的适用管理要求一致的基本文件。

5.5.8 如果申办者停止一个试验用药品的临床研究(如某个或所有适应证，给

药途径,或剂型),申办者应当保留所有申办者方的基本文件至正式停止后至少 2 年,或与适用管理规定一致。

5.5.9 如果申办者停止一个试验用药品的临床研究,申办者应当通报所有研究者/研究机构和所有管理部门。

5.5.10 数据所有权的转移应当根据适用的管理要求向适当的部门报告。

5.5.11 申办者方的基本文件应当被保留到最后批准在一个 ICH 地区上市应用之后至少 2 年,和直至在一个 ICH 地区没有未决的或仍在考虑的上市应用,或试验用药品的临床研究正式停止后已过去至少 2 年。但如果适用管理要求需要或申办者要求,这些文件应当被保留更长时间。

5.5.12 申办者应当以书面通知研究者/研究机构关于记录保存的要求,当试验相关记录不再需要时应书面通报研究者/研究机构。

## 5.6 研究者的选择

5.6.1 申办者有责任选择研究者及研究机构。每一个研究者应当是通过培训合格的和有经验的,应当有足够的资源(见 4.1, 4.2)正确地实施其被选择来进行的试验。如果在多中心试验中将组织一个协调委员会组织和/或选择协调研究者,他们的组织和/或选择是申办者的责任。

5.6.2 在与研究者/研究机构签署一个进行试验的协议之前,申办者应当向研究者/研究机构提供试验方案和最新的研究者手册,并应当提供足够的时间让研究者/研究机构去审议方案和所提供的资料。

5.6.3 申办者应当得到研究者/研究机构的同意:

(a) 按照 GCP、适用管理要求(见 4.1.3)和经申办者同意、IRB/IEC 批准/赞成(见 4.5.1)的方案实施临床试验;

(b) 遵循数据记录/报告程序;

(c) 允许监查、稽查和视察(见 4.1.4)以及

(d) 保留与试验有关的基本文件直至申办者通知研究者/研究机构这些文件不再需要为止(见 4.9.4 和 5.5.12)。申办者和研究者/研究机构应当共同签署方案或另外一个文件以确认协议。

## 5.7 责任的分配

在开始一个试验前,申办者应当定义、规定和分配与试验相关的责任和职能。

## **5.8 给受试者和研究者的补偿**

5.8.1 如果适用管理要求需要，申办者应当提供保险或应当补偿（法律和财政的范围）研究者/研究机构因试验而提出的要求，但因治疗不当和/或过失所致的除外。

5.8.2 申办者的保险单和程序应当说明符合适用管理要求的与试验相关的伤害事件中试验对象治疗的费用。

5.8.3 试验受试者收到补偿时，补偿的方法和方式应当符合适用管理要求。

## **5.9 财务**

试验的财务方面内容应当列入申办者和研究者/研究机构之间的协议中。

## **5.10 向管理当局通报/提交**

在开始临床试验之前，申办者(或适用管理要求需要，申办者与研究者)应当向相应的管理部门提交所需要的申请表，供审评、接受和/或许可(如适用管理要求需要)开始试验。通报/提交的资料应当注明日期，并包括足够鉴定试验方案的资料。

## **5.11 IRB/IEC 审评的确认**

5.11.1 申办者应当从研究者/研究机构方得到：

(a)研究者/研究机构方的 IRB/IEC 成员的姓名和地址。

(b)IRB/IEC 关于其组织和操作符合 GCP 和适用法律法规的陈述。

(c) 书面的 IRB/IEC 批准/赞成意见；如果申办者要求，最新的试验方案、书面知情同意书和其他将提供给受试者的书面资料的复印件，受试者接纳程序，和给予受试者的支付和补偿的有关文件，以及 IRB/IEC 所要的其他文件。

5.11.2 如果 IRB/IEC 以修改试验的某个方面作为批准/赞成的条件，如修改方案，书面的知情同意书和其他提供给受试者和/或其他程序的书面资料，申办者应当从研究者及研究机构得到已作出修改的副本和 IRB/IEC 给出批准/赞成日期。

5.11.3 申办者应当从研究者/研究机构得到所有 IRB/IEC 给出赞成意见的再批准/再评价，以及撤消或暂停批准/赞成的文件和日期。

## **5.12 有关试验用药品的资料**

5.12.1 计划试验时，申办者应当保证有足够的非临床研究和/或临床研究的

安全性与有效性数据支持所研究的试验人群暴露的给药途径、剂量和持续时间。

5.12.2 当有重要的新资料时，申办者应当更新研究者手册(见 7.研究者手册)。

### **5.13 试验用药品的生产、包装、标签和编码**

5.13.1 申办者应当保证试验用药品(包括活性对照品和安慰剂) 具有适合产品开发阶段的特性，按照适用的 GMP 生产、编码和标签的方式应适合于保护盲法。此外，标签应当符合适用管理要求。

5.13.2 申办者应当确定试验用药品的允许储存温度、储存条件(如避光)、储存时间、重组溶液和程序，以及必要时药物的输注装置。申办者应当将这些决定通知所有有关各方(如监查员、研究者、药师、储存管理人员)。

5.13.3 试验用药品的包装应当能防止在运输和储存期间受污染和不可接受的变质。

5.13.4 在盲法试验中，试验用药品的编码系统应当包括一种在医学紧急情况下允许迅速鉴别药品、但不允许不可监测的破盲机制。

5.13.5 在临床研究期间如果试验用药品或对照产品的配方有明显改变，应当在新制剂用于临床试验之前获得制剂产品的附加研究结果(如稳定性、溶出速率，生物利用度)，以评价这些改变是否明显改变产品药代动力学特征。

### **5.14 试验用药品的供应和管理**

5.14.1 申办者负责向研究者/研究机构提供试验用药品。

5.14.2 申办者在得到全部所需要文件(如 IRB/IEC 和管理当局的批准/赞成意见)之前不得向研究者/研究机构提供试验药物。

5.14.3 申办者应当确保书面操作程序包含研究者/研究机构应当遵循的关于试验用药品的处理和储存的说明及其文件。程序应当说明适当和安全地接收、处理、储存、分发、从对象处取回未使用的药物以及将未使用的试验用药品返回给申办者(或经申办者授权并遵照适用管理要求销毁)。

5.14.4 申办者应当：

(a)确保按时将试验用药品送达研究者。

(b)保存证明运输、接收、分发、收回和销毁试验用药品的记录(见 8.实施临床试验的基本文件)。

(c)有一个取回试验用药品和记录取回的规定(如有缺陷产品的收回，在试验

结束后归还，过期药品归还)。

(d)有一个处置未使用研究药品和记录这种处置的规定。

5.14.5 申办者应当：

(a)采取步骤以保证试验用药品在整个使用期内的稳定性。

(b) 维持足够数量的用于试验中的试验用药品，以在万一有必要时再确认其规格，并保存批样分析和特性记录。只要产品稳定性许可，样品应当被保到试验数据分析完成或适用管理要求的需要时间，取两者中较长的期限。

### **5.15 记录访问**

5.15.1 申办者应当确保在方案中或其他书面协议中已经说明，研究者/研究机构应允许试验有关的监查员、稽查员、IRB/IEC 审评和管理部门视察直接访问原始数据。

5.15.2 申办者应当核实，每一例对象已经书面同意，在进行与试验有关的监查、稽查、IRB/IEC 审评和管理部门视察时直接访问他/她的原始医学记录。

### **5.16 安全性资料**

5.16.1 申办者负责试验用药品正在进行的安全性评价。

5.16.2 申办者应当立即通知所有有关研究者/研究机构和管理当局关于可能对受试者的安全性有不良影响、影响试验实施的或改变 IRB/IEC 对继续试验的批准/赞成的发现。

### **5.17 药品不良反应报告**

5.17.1 申办者应当迅速向所有有关研究者/研究机构、有关的 IRB/IEC、管理当局报告所有严重的和非预期的药品不良反应。

5.17.2 这种快速报告应当符合适用管理要求和《ICH 临床安全性数据管理指导原则：快速报告的定义和标准》。

5.17.3 申办者应当根据使用管理要求向管理当局提交全部安全性更新和定期报告。

### **5.18 监查**

#### **5.18.1 目的**

试验监查的目的是核实：

(a) 受试者的权利和健康得到保护。

- (b) 所报告的试验数据是准确和完整的，并能从原始文件得到证实。
- (c) 试验的实施符合最近批准的方案/方案修改，符合 GCP 和适用管理要求。

### 5.18.2 监查员的选择和资格

- (a) 监查员应当由申办者指定。
- (b) 监查员应当受过合适的培训，应当有足够的监查试验的科学和/或临床知识。监查员的资格应当有文件证明。
- (c) 监查员应当透彻了解试验用药品、研究方案、知情同意书和其他提供给受试者的书面资料、申办者的各种 SOP、GCP 和适用管理要求。

### 5.18.3 监查的范围和性质

应当保证试验得到适当的监查。申办者应当决定监查的合适范围和性质。监查的范围和性质应当根据目标、目的、设计、复杂性、盲法、样本大小和试验终点确定。通常需要在试验前、试验期间和试验后进行现场监查。但是在特别的场合，申办者可以决定与某些步骤，如研究人员培训和研究人员会议，合在一起的重点监查。多方面的书面指导原则可以保证恰当地按照 GCP 实施试验。统计学上控制的抽样可能是一个可以接受的选择需要核对的数据的方法。

申办者应当建立一个系统的，优化的，基于风险的方法来监查临床试验。本节描述的监查范围和性质可以是灵活的，其目的就是允许不同方法来增加监查的效力和效率。申办者可以选择现场监查，现场监查与中心化监查相结合，或者有充分的理由，只做中央化监查。申办者应该用文件证明其选择该监查策略的理论依据（例如，在监查计划中写明）。

现场监查是在临床试验实施的中心进行。中央化监查是对收集的数据进行远程评估，及时由具有相应资质并经过培训的人员来完成（例如：数据管理员，生物统计师）。

中央化监查程序提供额外的监查功能，是对现场监查的补充，降低现场监查的范围和/或频率，并能帮助区分可靠数据与可能不可靠的数据。

对中央化监查的积累数据集进行审阅，可能包括统计分析，可用于：

- (a) 确定丢失数据，不一致的数据，数据异常值，非预期的变异性缺失，方案偏离。
- (b) 监查同一中心内和不同中心间的数据趋势，如数据的范围、一致性和

变异性。

(c) 评估同一中心内或者不同中心间数据收集和报告系统的或显著的错误，或潜在的数据处理或数据完整性问题。

(d) 分析中心特征和性能指标。

(e) 选择中心和流程进行有针对性的现场监查。

#### **5.18.4 监查员的职责**

按照申办者的要求，在对试验和试验单位恰当和必要时，监查员应当通过下列活动保证试验被正确地实施和记录：

(a) 监查员是申办者和研究者之间的主要联系人。

(b) 验证研究者有足够的资格和资源(见 4.1,4.2, 5.6)，并且在整个试验期间依然是足够的；设备，包括实验室、仪器和职员足以安全和正确地实施试验，并在整个试验期间也是足够的。

(c) 对于试验用药品，核实：

(i) 储存时间和条件是可接受的，在整个试验中供应充足。

(ii) 试验用药品只按试验方案规定的剂量提供给合格的对象。

(iii) 向受试者提供正确使用、处理、储存和归还试验用药品的说明。

(iv) 在试验单位，试验用药品的接收、使用和返还有良好控制和记录。

(v) 血试验单位对未使用的试验用药品的处置符合管理要求和申办者的要求。

(d) 核实研究者遵循已批准的方案和所有已批准的修改。

(e) 核实在每个受试者参加试验之前已经得到书面的知情同意。

(f) 确保研究者收到最近的研究者手册、所有的文件和按照适用管理要求正确实施试验必需的所有试验用品。

(g) 保证研究者及其试验职员对试验有充分的知识。

(h) 核实研究者及其试验职员正在按照方案和申办者与研究者/研究机构之间的其他书面协议执行特定的试验职责，没有将这些职责委派给未经授权的人。

(i) 核实研究者只招募合格的受试者。

(j) 报告受试者招募速度。

(k) 核实源文件和其他试验记录是准确的、完整的、保持更新并都保存着。

(l) 确保研究者提供所有需要的报告、通知、申请和递交的文件，并且这些文件都是准确、完整、按时、清晰易读、注明日期和试验鉴别。

(m) 彼此对照检查 CRF 记录、源文件和其他试验有关记录的准确性和完整性。监查员尤其应当核查：

(i) 试验方案需要的数据在 CRF 上有准确记录，并与源文件一致。

(ii) 每一位试验受试者的剂量和治疗的任何修改均有良好记录。

(iii) 不良事件，伴随用药和试验过程中发生的疾病根据方案在 CRF 上作了报告。

(iv) 受试者未来随访，未进行的检验，未完成的检查应同样在 CRF 上有清楚报告。

(v) 已接纳受试者的撤出或中途退出试验应在 CRF 上报告并给出说明。

(n) 通知研究者关于 CRF 的填写错误、遗漏或字迹不清楚。监查员应当确保所作的更正、附加或删除是合宜的、注明日期的、有说明的(如有必要)，并由研究者或研究者授权修正 CRF 的试验工作人员签上姓名首字母。授权应当有证明。

(o) 确定是否所有不良事件 (AE) 在 GCP、试验方案、IRB/ IEC、申办者和适用管理要求所规定的期限内恰当地作了报告。

(p) 确定研究者是否保持有基本文件 (见 8. 实施临床试验的基本文件)。

(q) 通知研究者关于与试验方案、SOP、GCP 和适用管理要求的偏离，并采取适当措施防止再发生上述偏离。

#### **5.18.5 监查程序**

监查者应当遵循申办者制订的各种 SOP 以及申办者为监查一个特定试验制订的特定程序。

#### **5.18.6 监查报告**

(a) 监查者在每一次进行试验单位现场访问或与试验有关的交流后，应当向申办者递交书面报告。

(b) 报告应当包括日期、地点、监查者姓名、研究者或所接触的其他人员的姓名。

(c) 报告应当包括监查者检查内容的摘要，监查员关于有意义发现/事实的陈述，偏离和不足，结论，已采取的或将采取的措施，和/或为保护依从性建议的

措施。

(d)申办者对监查报告的审评和随访应当有申办者指定的代表做成文件。

(e)现场监查或中央化监查报告应当及时递交给申办者（包括适当的负责试验和中心监督的管理层和员工）审评和跟进。监查活动的结果应当足够详细地记录，以便确认是否遵守监查计划。定期报告中央化监查活动，可独立于现场监查。

#### **5.18.7 监查计划**

申办者应当根据试验特定的受试者保护和数据完整性风险定制监查计划。监查计划应当描述监查策略，所涉及人员的监查责任，使用的不同监查方式及其理由。

监查计划应当强调关键数据和过程的监查，应当特别关注非常规临床实践和需要额外培训的方面。监查计划应当参考适用的策略和程序。

#### **5.19 稽查**

作为实现质量保证的一部分，申办者进行稽查时应当考虑：

##### **5.19.1 目的**

独立的、与常规监查或质量控制分开的申办者的稽查，其目的应当是评价试验的实施和对试验方案、SOP、GCP 和适用管理要求的依从性。

##### **5.19.2 稽查员的选择和资格**

(a)申办者应当指定一个独立于临床试验/体系的人实施稽查。

(b) 申办者应当保证稽查员是经过培训合格并有经验正确地实施稽查。稽查员的资格应当有证明。

##### **5.19.3 稽查程序**

(a)申办者应当保证临床试验/体系的稽查是按照申办者的关于稽查什么、如何稽查、稽查频度的书面程序、稽查报告表及其内容进行。

(b) 申办者方对一个试验稽查的稽查计划和程序应当根据试验对于向管理当局提交的重要性、试验中的对象数目、试验的类型和复杂程度、试验对象的风险水平以及所识别的其他问题而定。

(c) 稽查员的观察资料和发现应当做成文件。

(d)为保持稽查职能的独立性和价值，管理当局不应当例行公事地要求稽查报告。当有严重不依从 GCP 的证据存在时，或在法律诉讼期间，管理当局可能

寻求有权逐例使用稽查报告。

(e) 应适用法律或法规要求，申办者应当提供稽查许可证。

## **5.20 不依从**

5.20.1 一个研究者/研究机构或申办者方的职员对于试验方案、SOP、GCP 和/或适用管理要求不依从时，申办者应立即采取措施促成依从性。

如果发现显著影响或可能显著影响受试者保护或实验结果可靠性的不依从时，申办者应当进行根本原因分析，采取适当的矫正和预防措施。

5.20.2 如果监查和/或稽查发现研究者/研究机构的某一部门严重的和/或持续的不依从，申办者应当停止该研究者/研究机构参加临床试验。一个研究者/研究机构因为不依从被终止参加试验时，申办者应当立即通报管理当局。

## **5.21 试验的提前终止或暂停**

如果试验提前终止或暂停，申办者应当立即通知各研究者/研究机构以及管理当局关于终止或暂停事宜及其理由。根据适用管理要求的说明，申办者或研究者及研究机构还应当立即通知 IRB/IEC 并提供终止或暂停的理由。

## **5.22 临床试验/研究报告**

不管临床试验是完成了还是过早停止，申办者应当确保按照适用管理规定要求准备临床试验报告，并提供给管理部门。

申办者也应当保证，上市申请的临床试验报告符合《ICH 临床研究报告的结构和内容指导原则》的标准。(注：《ICH 临床研究报告的结构和内容指导原则》说明了在某些情况下简短的研究报告是可接受的。)

## **5.23 多中心试验**

对于多中心试验，申办者应当保证：

5.23.1 实施试验的所有研究者严格遵循经申办者同意的、必要时经管理当局同意并得到 IRB/IEC 批准/赞成意见的试验方案。

5.23.2 在多中心研究中，CRF 被设计用来记录所需要的数据。对于那些收集附加数据的研究者，应向他们提供设计来用于收集附加数据的补充 CRF。

5.23.3 向所有研究者提供关于理解试验方案、遵循评价临床和实验发现的统一标准以及完成 CRF 的指导性说明。

5.23.4 促进研究者之间的交流。

## 6. 临床试验方案和方案的修改

试验方案的内容通常应当包括以下主题。但是试验单位的特别信息可以分开列在方案的单独一(几)页上, 或写在一个单独的协议中, 下列的某些资料可写在方案的其他参考文件, 如研究者手册中。

### 6.1 概要资料

6.1.1 试验方案的题目, 方案鉴别号和日期。任何修改应当有修改编号和日期。

6.1.2 申办者与监查员(如与申办者非同一个人)的姓名和地址。

6.1.3 被授权为申办者签署试验方案和方案修改的人员的姓名和头衔。

6.1.4 申办者方的医学专家 (或牙医, 如合适)的姓名、头衔、地址和电话号码。

6.1.5 负责实施试验的研究者的姓名和头衔, 以及试验单位的电话号码。

6.1.6 负责试验单位所有医学(或牙科)决定的有资格医生(或牙医)(如与研究不是同一人)的姓名、头衔、地址及电话号码。

6.1.7 临床实验室和其他医学和/或技术部门、和/或参与试验的机构的名称和地址。

### 6.2 背景资料

6.2.1 试验用药品的名称和描述。

6.2.2 非临床研究中有潜在临床意义的发现, 临床试验中与试验有关的发现摘要。

6.2.3 对人类(如有)已知的和潜在的风险和利益的摘要。

6.2.4 所用的给药途径、剂量、剂量方案和治疗时间的描述和理由。

6.2.5 将会按照方案、GCP 和适用管理要求进行试验的陈述。

6.2.6 试验人群描述。

6.2.7 与试验相关, 并提供试验背景资料的文献和数据。

### 6.3 试验的目标和目的

详细描述试验的目标和目的。

### 6.4 试验设计

试验的科学完整性和试验数据的可信性主要取决于试验设计。试验设计的描

述应当包括：

6.4.1 试验期间要测量的主要终点和次要终点(如有)的详细说明。

6.4.2 要实施试验的类型/设计的描述(如双盲，安慰剂对照平行设计)，和试验设计、程度及步骤的系统示意图。

6.4.3 减少/避免偏倚所采取的措施的描述，包括：

a)随机化

b)盲法

6.4.4 试验治疗和试验用药品的剂量、剂量方案的描述，包括试验用药品的剂型、包装、标签的描述。

6.4.5 对象参加试验的预期持续时间；全部试验周期，包括随访的次序和期限的说明。

6.4.6 关于停止个别受试者、部分试验和全部试验的“停止规则”或“终止标准”的描述。

6.4.7 试验用药品，也包括安慰剂和对照药物的可计数性。

6.4.8 保持试验治疗随机化编码和破盲程序。

6.4.9 直接记录在 CRF 上的所有数据 (即不是先前写下的数据或电子记录数据) 和被考虑作为源数据的鉴别。

## **6.5 受试者的选择和退出**

6.5.1 受试者的入选标准。

6.5.2 受试者的排除标准。

6.5.3 受试者的停止标准(即停止试验用药品治疗/试验治疗)和程序说明：

(a)什么时候和怎样停止受试者的试验/试验用药品治疗。

(b)从退出受试者收集的数据的类型和时间选择。

(c)是否和如何替换受试者。

(d)退出试验用药品治疗/试验治疗的受试者的随访。

## **6.6 受试者的治疗**

6.6.1 所给予的治疗，包括所有试验药品的名称、剂量、给药方案、给药的途径/方法和疗程，包括受试者在每个试验用药品治疗/试验治疗组/试验追踪阶段的随访期。

6.6.2 在试验前和/或试验期间允许的(包括急救性治疗)和不允许的药物治疗/治疗。

6.6.3 监查受试者依从性的程序。

## **6.7 有效性评价**

6.7.1 有效性参数的说明。

6.7.2 评价、记录和分析有效性参数的方法和时间选择。

## **6.8 安全性评价**

6.8.1 安全性参数的说明。

6.8.2 评价、记录和分析安全性参数的方法和时间选择。

6.8.3 记录和报告不良事件与并发疾病的程序，和发出报告的程序。

6.8.4 经历不良事件后受试者的随访形式和期限。

## **6.9 统计**

6.9.1 描述将采用的统计方法，包括计划进行中期分析的时间选择。

6.9.2 计划招募的对象数目。如为多中心试验，应当说明每个试验点计划招募的对象数。样本大小的选择理由，包括试验的把握度计算和临床方面的理由。

6.9.3 所采用的显著性水平。

6.9.4 终止试验的标准。

6.9.5 处理缺失数据、未用数据和不合逻辑数据的程序。

6.9.6 报告偏离原定统计计划的程序(原定统计计划的任何变更应当在方案中和/或在最终报告中说明并给出理由)。

6.9.7 列入分析对象的选择(如所有随机化的对象，所有给药的对象，所有合格的对象，可评价的对象)。

## **6.10 直接访问源数据/文件**

申办者应当确保在方案中或在其他书面协议中说明了研究者/研究机构应当允许试验有关的监查、稽查、IRB/IEC 审评和管理部门视察，直接访问源数据/文件。

## **6.11 质量控制和质量保证**

## **6.12 伦理学**

描述与试验有关的伦理学考虑。

### 6.13 数据处理和记录保存

### 6.14 财务和保险

如果没有关于财务和保险的单独协议。

### 6.15 结果发表办法

如果没有结果发表办法的单独协议。

### 6.16 补充

(注：由于试验方案与临床试验/研究报告密切相关，在《ICH 临床研究报告的结构和内容指导原则》中可找到更多的相关资料。)

## 7. 研究者手册

### 7.1 前言

研究者手册(IB)是与试验用药品的人类对象研究有关的临床资料和非临床资料的汇编。手册的目的是向研究者和参与试验的其他人员提供资料，帮助他们了解方案的许多关键特征的基本原理并遵循这些关键特征，如剂量，剂量频度/间隔，给药方法和安全性监查程序。IB 也提供支持在临床试验期间对研究对象的临床管理的见解。资料应当是简明、简单、客观、均衡、非宣传性的形式，使医生或潜在的研究者了解手册的内容，对于所提议的试验的合理性作出他们自己的无偏倚的风险-利益评价。因此，合格的医学人士一般会参加 IB 的编写，但是 IB 的内容应当得到产生所描述数据的学科的认可。

本指导原则描绘的是 IB 应当包括的最低限度资料并为其编排提出建议。可以预料，可用到的资料类型和范围将随试验用药品的开发阶段变化。如果试验用药品上市，并且它的药理学为广大医学从业者了解，可能就不需要一本详尽的 IB。若管理当局许可，一本基本的产品资料手册，包装说明，或标签可能是合适的选择，只要它们包括对研究者是重要的关于试验用药品最近的、综合性的、详细的各方面的资料。如果正在研究一个已上市产品的新用途(即一个新的适应证)，应当特别准备一份关于该新用途的 IB。IB 至少应当一年审评一次，必要时按照申办者的书面程序修改。根据新药的发展阶段和得到的有关新资料，或许需要更频繁地进行修改。但是，依照 GCP 要求，有关的新资料可能很重要，在将其列入修改的 IB 之前，需要通知研究者、机构审评委员会(IRB)/独立的伦理委员会(IEC)，和/ 或管理当局。

通常，申办者负责保证向研究者提供最新的 IB，研究者有责任将最新的 IB 提供给负责的 IRB/IEC。在由研究者申办试验时，申办者-研究者应当决定手册是否可从制造商处得到。如果由申办者-研究者提供试验用药品，那么他或她应当向试验人员提供必要的资料。当准备一个正式的 IB 是不切合实际时，作为一种替代，申办者-研究者应当在试验方案中提供扩展的背景资料，包含本指导原则所述的最低限度的最近资料。

## **7.2 一般考虑**

IB 应当包含：

### **7.2.1 扉页**

扉页应当提供申办者姓名，每一个试验用药品的鉴别（即研究编号，化学名或已批准的通用名，法律允许的申办者所希望的商品名），以及发布日期。还建议列出版本号码以及该号码的参考索引，以及该版本替换和被批准的日期。示例见附录 1。

### **7.2.2 保密性陈述**

申办者可能希望包括一段陈述，指示研究者/收件人将 IB 作机密文件处理，仅供研究人员小组和 IRB/IEC 使用。

## **7.3 研究员手册的内容**

IB 应当包括下列章节，每一节附参考文献：

### **7.3.1 目录**

附录 2 为目录的例子。

### **7.3.2 摘要**

应当有一个简短的摘要(最好不超过 2 页)，重点是与试验用药品发展阶段有关的、有意义的物理、化学、药学、药理学、毒理学、药代动力学、代谢和临床资料。

### **7.3.3 前言**

应当有一个简短的前言，说明试验用药品的化学名(批准时的通用名和商品名)，所有活性成分，试验用药品的药理学分类和它在这一类中的预期位置(如优势)，试验用药品正在进行研究的基本原理，预期的预防、治疗或诊断适应证。最后，前言应当提供评价试验用药品的一般方法。

#### 7.3.4 物理学、化学和药学特性和处方

应当有关于试验用药品的描述(包括化学式和/或结构式), 以及关于物理学、化学和药学特性的简短摘要。

在试验过程中允许采取合宜的安全措施, 如果临床上相关, 应当提供所用配方包括赋形剂的描述, 并应提出配方理由。也应当给出制剂储存和处理的说明。

应当提及与其他已知化合物的结构相似性。

#### 7.3.5 非临床研究

##### 前言

应当以摘要形式提供所有非临床的药理学、毒理学、药代动力学和试验用药品的代谢研究的有关结果。摘要应当说明所采用的方法学、结果, 以及这些发现对所研究的治疗的关系, 和对人类可能的不利与意外的影响。

如果知道/可以得到, 可以适当提供下列资料:

- 试验的(动物)种属
- 每组动物的数目和性别
- 剂量单位 (如, 毫克/公斤(mg/kg))
- 剂量间隔
- 给药途径
- 给药持续时间
- 系统分布的资料
- 暴露后随访的期限
- 结果, 包括下列方面:
  - 药理或毒性作用的性质和频度
  - 药理或毒性作用的严重性或强度
  - 开始作用时间
  - 作用的可逆性
  - 作用持续时间
  - 剂量反应

只要可能应采用表格/列表增强陈述的清晰度。随后的章节应当讨论研究的最重要发现, 包括所观察到的作用的剂量反应关系, 与人类的相关性, 以及在人

类中研究的各个方面。如果合适，在同一动物种属的有效剂量和非毒性剂量的发现应当作比较(即应当讨论治疗指数)。应当说明这一资料与所提议的人用剂量的相关性。只要可能，应根据血/组织水平而非 mg/kg 进行比较。

#### (a)非临床药理学

应当包括试验用药品的药理学方面的摘要，如有可能还包括药品在动物的重要代谢研究摘要。这样一个摘要应当合并评价潜在治疗活性(如有效性模型，受体结合和特异性)以及评价安全性的研究(如不同于评价治疗作用的评价药理学作用的专门研究)。

#### (b)动物的药物动力学和药物代谢

应当给出试验用药品在所研究种属动物中的药物动力学、生物转化以及处置的摘要。对发现物的讨论应当说明试验用药品的吸收及其部位、系统的生物利用度及其代谢，以及它们与人类的药理学和毒理学发现物的关系。

#### (c)毒理学

在不同动物种属中进行的相关研究所发现的毒理学作用摘要应按以下栏目描述：

- 单剂量给药
- 重复给药
- 致癌性
- 特殊毒理研究(如刺激性和致敏性)
- 生殖毒性
- 遗传毒性(致突变性)

### 7.3.6 在人类的作用

#### 前言

应当提供试验用药品在人类的已知作用的充分讨论，包括关于药物动力学、代谢、药效学、剂量反应、安全性、有效性和其他药理学领域。只要可能，应当提供每

一个已经完成的临床试验的摘要。还应当提供试验用药品在临床试验以外的用途的结果，如上市期间的经验。

(a)试验用药品在人体的药物动力学和代谢应当写出试验用药品的药物动力

学资料摘要，包括以下方面：

- 药物动力学(包括代谢和吸收，血浆蛋白结合，分布和消除)。
- 试验用药品的一个参考剂型的生物利用度(绝对和/ 或相对生物利用度)。
- 人群亚组(如性别、年龄和脏器功能受损)。
- 相互作用(如药物-药物相互作用和药物与食物的相互作用)。
- 其他药物动力学数据(如在临床试验期间完成的群体研究结果)。

#### (b)安全性和有效性

应当提供从先前人体试验(健康志愿者和/或病人)中得到的关于试验用药品(包括代谢物)的安全性、药效学、有效性和剂量反应资料的摘要。应讨论这些资料的含义。如果已经完成许多临床试验，从多个研究以及亚组适应证的安全性和有效性得出的摘要可能清楚地展示有关数据。将所有临床试验的药品不良反应制成表格的摘要(包括所有被研究的适应证)将是有益的。对于在适应证或亚组之间药品不良反应类型/发生率的重要差异应当进行讨论。

#### (c)销售经验

IB 应当识别试验用药品已经上市或已经批准的国家。从上市使用中得到的任何重要资料应当摘要陈述(如处方、剂量、给药途径和药品不良反应)。IB 也应当

识别试验用药品还没有得到批准/注册上市或退出上市/注册的所有国家。

#### 7.3.7 数据和研究人员指南摘要

本节应当提供一个非临床和临床数据的全面讨论，只要可能，对试验用药品不同方面的各种来源的资料作一摘要。这样，研究者可以得到现有数据的最见闻博广的解释，和这些资料对于将来临床试验意义的评价。只要合适，应对有关产品已发表的报告进行讨论。这有助于研究者预料药品不良反应或临床试验中的其他问题。

这一节的总目的是让研究者对可能的风险和不良反应，以及临床试验中可能需要的特殊检查、观察资料和防范措施有一个清楚的了解。这种了解应当以可得到的关于研究该药物的物理、化学、药学、药理、毒理和临床资料为基础。根据先前人类的经验和试验用药品的药理学，指南也应向临床研究者提供可能的过量服药和药品不良反应的识别和处理。

## 7.4 附录 1

扉页(样本)

申办者名称

药品:

研究代号:

名称: 化学名, 通用名(已批准)

商品名(合法而且符合申办者意愿)

研究者手册

版本编号:

发布日期:

被替代的版本编号:

日期:

## 7.5 附录 2

研究者手册目录(举例)

— 保密性陈述(供选择)

— 签字页 (供选择)

目录

概要

引言

物理、化学及药学特性和处方

非临床研究

5.1 非临床药理学

5.2 动物体内药物动力学和药物代谢

5.3 毒理学

人体内作用

人体内的药物动力学和药物代谢

安全性和有效性

上市经验

数据概要和研究者准则

注意：参考资料 1.公开发表物

2.报告

参考资料应在每一章节末列出附录（若有）

## 8. 临床试验必需文件

### 8.1 引言

必需文件是指那些可单独和合起来用于评价试验的实施及所产生的数据质量的文件。这些文件反映研究者、申办者和监查员对 GCP 和所有的现行管理要求的依从性。

必需文件也用于其他一些目的。在研究者/研究机构和申办者驻地现场及时地将必需文件归档，能够极大地帮助研究者、申办者和监查员对试验进行成功的管理。作为确认试验实施的有效性和所收集数据完整性的过程的一部分，这些文件也经常受申办者委派的独立稽查员稽查并接受管理当局视察。

下面简要列出最低限度的必要文件。根据其在试验的不同阶段的正常产生，可将不同文件分为三个部分：

（1）在临床试验开始之前；（2）临床试验进行期间；

（3）完成或终止试验后。每一文件都要说明其目的，以及是否将该文件列入研究者/研究机构或申办者或双方的档案中。如果每个部分都易于辨认的，那么将一些文件合并也是可以接受的。

试验开始时，在研究者/研究机构驻地及申办者办公室都应该建议试验总档案。只有当监查员审核了研究者/研究机构及申办者双方的档案并确定所有必要的文件都在适宜的档案卷宗内，试验才能最后结束。

在该指导原则中提及的任何或所有文件可能受到，也应当提供让申办者方稽查员的稽查和主管部门的视察。

申办者和研究者/机构应当保留一份关于他们各自必需文件包括原始文件存档地点的记录。试验过程中和存档（不论使用媒介类型）的存储系统应当提供文档标识，版本历史，搜索和检索。

临床试验必需文件应当可以基于试验特定文件的重要性和关联性进行适当增补或缩减（在试验启动前进行调整）。

申办者应当确保研究者可以控制并能持续访问报告给申办者的 CRF 数据。

申办者不应当独自控制这些数据。

当需要使用副本代替源文件时（如：原始文件，CRF），副本应该满足“经核证副本”的要求。

在试验开始之前，试验进行期间和完成试验后，研究者/机构应当控制由他们产生的所有必需文件和记录。

## 8.2 临床试验开始之前

在研究计划阶段，应在试验正式开始之前生成和归档下列文件。

	文件标题	目的	归档在	
			研究者/研究机构	申办者
8.2.1	研究者手册	证明有关试验药品的相关信息和最新科研动态已经提供给研究者	X	X
8.2.2	已签字的试验方案和修改(若有)及病例报告表(CRF)样本	证明研究者和申办者同意试验方案/修改和 CRF	X	X
8.2.3	受试对象应知信息		X	X
	—知情同意书（包括所有实用的译文）	证明知情同意	X	X
	—任何其他书面信息	证明受试对象获得恰当的书面信息（内容及措辞）以支持他们提供完全知情同意的能力	X	X
	—招募对象的广告（若使用）	证明招募手段是合宜的且无胁迫嫌疑	X	X
8.2.4	试验的财务状况	记录研究者/研究机构和申办者之间关于试验的财务协议	X	X
8.2.5	保险陈述（必要时）	证明受试对象遭受与试验相关伤害时将获得补偿	X	X

	文件标题	目的	归档在	
			研究者/研究机构	申办者
8.2.6	参与试验各方之间签署的协议，例如： —研究者/研究机构和申办者 —研究者/研究机构和 CRO —申办者和 CRO —研究者/研究机构和主管部门（必要时）	证明一致同意	X  X  X	X X (需要时)  X
8.2.7	IRB/IEC 对以下各项内容的书面批准/赞成意见并注明日期 —试验方案 and 任何修改 —CRF(如适用) —知情同意书 —任何其他提供给受试对象的书面资料 —招募志愿者广告（若使用） —对受试对象的补偿（若有） —任何其他获得批准/赞成意见的文件	证明试验已经过 IRB/IEC 评估并获得批准/赞成意见。确认文件的版本编号和形成日期	X	X
8.2.8	IRB/IEC 的组成	证明 IRB/IEC 的组成符合 GCP 要求	X	X(必要时)
8.2.9	主管部门对试验方案的认可/批准/通报（必要时）	证明在试验开始之前已经按照现行的管理要求获得了主管部门适宜的任何/批准/通报	X (必要时)	X (必要时)
8.2.10	研究者和次级研究人员履历和/或证明其资格的其他相关文件	证明有资格并适合执行试验和/或为受试对象提供医疗指导	X	X
8.2.11	试验方案中涉及的医学/实验室/技术程序和/或测试的正常值和/或正常范围	记录各项测试的正常值和/或正常范围	X	X
8.2.12	医疗/实验室/技术程序/测试 —资格证明，或 —认可证明，或 —已建立的质量控制和/或外部质量评价，或 —其他验证体系（必要时）	证明研究设备完成所需要测试项目的的能力，支持研究结果的可靠性	X (必要时)	X

	文件标题	目的	归档在	
			研究者/研究机构	申办者
8.2.13	研究药物容器标签样本	证明对现行标签规定的依从性及提供给受试对象的用法说明书的适宜性		X
8.2.14	研究药物及试验相关材料（如果在试验方案或研究者手册没有提及）传递指南	记录确保研究药物和试验相关材料被恰当贮存、包装、分发和处置的指导原则	X	X
8.2.15	研究药物及试验相关材料的物理运送	证明研究药物及试验相关材料的运送日期、批号和运送方法。允许追踪药物批号、运送条件状况和责任	X	X
8.2.16	所运送的研究药物的分析证明	证明用于试验的研究药物的成分、纯度和浓度		X
8.2.17	盲法试验的解码程序	说明在紧急状况下，如何揭示加盲研究药物的身份而不使其余受试对象的治疗破盲	X	X (若可行应有第三方)
8.2.18	总随机表	证明受试人群的随机化方法		X (若可行应有第三方)
8.2.19	试验前监察报告	证明试验场所适于开展试验(可与8.2.20合并)		X
8.2.20	试验开始的监察报告	证明研究者及研究小组成员已评估了试验程序(可与8.2.19合并)	X	X

### 8.3 临床试验进行期间

除了上述文件应归档外，在试验进行过程中，下述文件也应添加到档案中以证明所有获得的新的相关资料都记录在案。

8.3.1	更新的研究者手册	证明所获得的相关信息被及时反馈给研究者	X	X
8.3.2	对下列内容任何的更改： — 试验方案/修改和 CRF — 知情同意书 — 任何提供给受试对象的书面资料 — 招募受试对象的广告（若使用）	记录对这些试验相关文件的修改，这些改变在试验期间生效	X	X

	文件标题	目的	归档在	
			研究者/研究机构	申办者
8.3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>—IRB/IEC 对以下各项内容的书面批准/赞成意见（注明日期）</li> <li>— 试验方案修改</li> <li>— 下列文件修订本</li> <li>— 知情同意书</li> <li>— 任何其他提供给受试对象的书面资料</li> <li>— 招募志愿者广告（若使用）</li> <li>— 任何其他获得批准/赞成意见的文件</li> <li>— 对试验的持续审评（必要时）</li> </ul>	证明这些修改和修订都经过IRB/IEC 的审评并获得批准/赞成意见。确认记录的版本的编号和日期	X	X
8.3.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>必要时管理当局对下列内容的认可/批准/通报</li> <li>— 试验方案修改及其他文件</li> </ul>	证明符合现行管理要求	X (必要时)	X
8.3.5	新的研究者和/或次级研究人员的履历	(见 8.2.10)	X	X
8.3.6	试验方案中涉及的医学/实验室/技术程序和/或测试的正常值范围的更新	记录在试验期间修订的正常值和正常范围（见 8.2.11）	X	X
8.3.7	<ul style="list-style-type: none"> <li>医学/实验室/技术程序和/测试的更新</li> <li>— 资格证明，或</li> <li>— 认可证明，或</li> <li>— 已建立的质量控制和/或外部质量评价，或</li> <li>— 其他验证体系（必要时）</li> </ul>	证明在整个试验期间各项测试都是符合要求的（见 8.2.12）	X (必要时)	X
8.3.8	研究药物及试验相关材料运送记录	(见 8.2.15)	X	X
8.3.9	新批次研究药物的分析证明	(见 8.2.16)		X
8.3.10	监察随访报告	记录监察员的现场访问及结论		X
8.3.11	<ul style="list-style-type: none"> <li>现场访问之外的相关通讯联络记录</li> <li>— 信件</li> <li>— 会议记录</li> <li>— 电话记录</li> </ul>	记录关于试验管理、违背试验方案、试验实施、不良事件（AE）报告等方面的协议或重要讨论	X	X

	文件标题	目的	归档在	
			研究者/研究机构	申办者
8.3.12	署名的知情同意书	证明知情同意遵照 GCP 和试验方案在每一受试对象参加研究之前获得；并证明受试对象对直接访问数据的许可（见 8.2.3）	X	
8.3.13	原始记录 源文件	记录受试对象的状态，证明所收集试验数据的完整性。包括与试验和医学治疗有关的原始文件以及受试对象的病史记录	X	
8.3.14	已签字、注明日期且完整的病例记录表（CRF）	证明研究者或授权的研究小组成员确认所记录的观测值	X (复印件)	X (复印件)
8.3.15	CRF 更正记录	证明获得初始数据记录后对 CRF 的所有更改/补充或更正	X (复印件)	X (复印件)
8.3.16	一线研究者向申办者通报有关严重不良事件及相关报告	一线研究者根据 4.11 向申办者通报严重不良事件及相关报告	X	X
8.3.17	申办者和/或研究者向主管部门和 IRB/IEC 提交的非预期的药物严重不良反应及其他安全性资料	申办者和/或研究者向主管部门和 IRB/IEC 通报非预期的药物严重不良反应（根据 5.17 和 4.11.1）及其他安全性资料（根据 5.16.2 和 4.11.2）	X (必要时)	X
8.3.18	申办者向研究者通报的安全性资料	申办者根据 5.16.2 向研究者通报安全性资料	X	X
8.3.19	向 IRB/IEC 和主管部门提交的中期报告或年度报告	分别根据 4.1 和 5.17.3 向 IRB/IEC 和管理当局提交中期报告或年度报告	X	X（必要时）
8.3.20	受试对象筛选记录	记录进入试验前筛选程序的受试对象的身份证明	X	X（必要时）
8.3.21	受试对象身份证明编码表	研究人员/研究机构保存得一份被招募进入试验并获得试验号码得所有受试对象姓名得保密名单	X	
8.3.22	受试对象招募日志	记录按试验流水号根据时间顺序招募试验对象	X	
8.3.23	研究药物在试验点的可计数性	证明试验药品是按咋后试验方案使用的	X	X
8.3.24	签字页	记录所有授权在 CRF 上进行数据登录和/或更正的人员的签名及姓名首字母	X	X
8.3.25	保存体液/组织样本的记录（若有）	记录如果需重复分析时保留样本的存放位置和标识	X	X

	文件标题	目的	归档在	
			研究者/研究机构	申办者

#### 8.4 临床试验完成或终止之后：

在试验完成或中止之后，8.2 及 8.3 节所列文件及下列文件皆应归档。

8.4.1	试验药品在试验点的可计数性	证明试验药品是根据试验方案使用。证明在研究现场收到的、发放给受试对象的、受试对象送还的、返还给申办者的试验药品的最后计数。	X	X
8.4.2	试验药品销毁记录	证明未被使用的试验药品由申办者或在研究现场销毁的情况	X（若在研究现场销毁的话）	X
8.4.3	完整的受试对象身份鉴别编码表	在需要随访时允许鉴别被招募进入试验的所有受试对象的身份。编码表必需保密并存放至约定时间	X	
8.4.4	稽查证明（如需要）	证明已进行过稽查		X
8.4.5	试验结束监察报告	证明所有试验结束所必需的活动都已完成，必需文件的副本保存在合适的档案中		X
8.4.6	治疗分配表及解码记录	返还给申办者以证明任何发生过的解码操作		X
8.4.7	必要时研究者向 IRB/IEC 及合适时向主管部门提交的总结报告	证明试验的完成	X	X
8.4.8	临床研究报告	提供试验的结果和解释	X（如合适）	X