ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 52379— 2005

НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2006

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели и принципы стандартизации в Российской Федерации установлены Федеральным законом от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании», а правила применения национальных стандартов Российской Федерации — ГОСТ Р 1.0—2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Ассоциацией международных фармацевтических производителей (AIPM), Международной конфедерацией обществ потребителей (КонфОП), Российской Академией медицинских наук (РАМН) по собственному аутентичному переводу, указанному в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 450 «Лекарственные средства»

3 УТВЕРЖДЕН Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст

4 Настоящий стандарт идентичен Руководству по надлежащей клинической практике (Consolidated Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH)

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячно издаваемых информационных указателях «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячно издаваемом информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте национального органа Российской Федерации по стандартизации в сети Интернет

6 ПЕРЕИЗДАНИЕ. Август 2006 г.

© Стандартинформ, 2005
© Стандартинформ, 2006

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

Область применения . . . 1
1 Термины и определения . . . 1
2 Принципы надлежащей клинической практики (GCP) . . . 6
3 Экспертный совет организации/Независимый этический комитет (ЭСО/НЭК) . . . 6
3.1 Обязанности . . . 6
3.2 Состав, функции и порядок работы . . . 7
3.3 Процедуры . . . 8
3.4 Документация . . . 8
4 Исследователь . . . 8
4.1 Квалификация и обязательства исследователя . . . 8
4.2 Соответствующие ресурсы . . . 9
4.3 Оказание медицинской помощи субъектам исследования . . . 9
4.4 Контакты с ЭСО/НЭК . . . 9
4.5 Соблюдение протокола . . . 9
4.6 Исследуемые продукты . . . 10
4.7 Рандомизация и раскрытие кода . . . 10
4.8 Информированное согласие субъектов исследования . . . 10
4.9 Записи и отчеты . . . 12
4.10 Отчеты о ходе исследования . . . 13
4.11 Отчетность по безопасности . . . 13
4.12 Преждевременное прекращение или приостановка исследования . . . 13
4.13 Итоговый отчет исследователя . . . 14
5 Спонсор . . . 14
5.1 Обеспечение качества и контроль качества . . . 14
5.2 Контрактная исследовательская организация . . . 14
5.3 Медицинская квалификация . . . 14
5.4 Дизайн исследования . . . 14
5.5 Менеджмент исследования, работа с данными и ведение документации . . . 14
5.6 Выбор исследователя . . . 15
5.7 Распределение обязанностей . . . 16
5.8 Компенсации субъектам и исследователям . . . 16
5.9 Финансирование . . . 16
5.10 Уведомление уполномоченных органов/подача заявки в уполномоченные органы . . . 16
5.11 Подтверждение рассмотрения ЭСО/НЭК . . . 16
5.12 Информация об исследуемых продуктах . . . 16
5.13 Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемых продуктов . . . 16
5.14 Поставка исследуемых продуктов и правила обращения с ними . . . 17
5.15 Доступ к записям . . . 17
5.16 Информация, относящаяся к безопасности . . . 17
5.17 Сообщения о нежелательных реакциях . . . 18

5.18 Мониторинг . . . 18
5.19 Аудит . . . 20
5.20 Несоблюдение применимых требований . . . 20
5.21 Досрочное прекращение или приостановка исследования . . . 20
5.22 Отчет о клиническом исследовании/испытании . . . 20
5.23 Многоцентровые исследования . . . 21
6 Протокол клинического исследования и поправки к протоколу . . . 21
6.1 Общая информация . . . 21
6.2 Обоснование исследования . . . 21
6.3 Цели и задачи исследования . . . 21
6.4 Дизайн исследования . . . 21
6.5 Отбор и исключение субъектов . . . 22
6.6 Лечение субъектов . . . 22
6.7 Оценка эффективности . . . 22
6.8 Оценка безопасности . . . 22
6.9 Статистика . . . 22
6.10 Прямой доступ к первичным данным/документации . . . 23
6.11 Контроль качества и обеспечение качества . . . 23
6.12 Этика . . . 23
6.13 Работа с данными и ведение записей . . . 23
6.14 Финансирование и страхование . . . 23
6.15 Публикации . . . 23
6.16 Приложения . . . 23
7 Брошюра исследователя . . . 23
7.1 Введение . . . 23
7.2 Общие положения . . . 24
7.3 Содержание брошюры исследователя . . . 24
7.4 Приложение 1 . . . 26
7.5 Приложение 2 . . . 27
8 Основные документы для проведения клинического исследования . . . 27
8.1 Введение . . . 27
8.2 Перед началом клинической фазы исследования . . . 27
8.3 Во время клинической фазы исследования . . . 30
8.4 После завершения или прекращения исследования . . . 33

Введение

Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice; GCP) представляет собой международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований.

Соблюдение указанного стандарта служит для общества гарантией того, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), и что данные клинического исследования достоверны.

Целью настоящего национального стандарта (далее — настоящий стандарт) является установление единых со странами Европейского Союза, Соединенными Штатами Америки и Японией правил, что должно способствовать взаимному признанию данных клинических исследований уполномоченными органами названных стран.

Настоящий стандарт идентичен ICH GCP — Руководству по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH), которое, в свою очередь, разработано с учетом действующих требований надлежащей клинической практики Европейского Союза, Соединенных Штатов Америки и Японии, а также Австралии, Канады и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Good Clinical Practice (GCP)

Дата введения — 2006—04—01

Область применения

Настоящий стандарт необходимо соблюдать при проведении клинических исследований, данные которых запланировано представить в уполномоченные органы.

Принципы, установленные настоящим стандартом, применимы также и к иным клиническим исследованиям, которые могут оказать влияние на безопасность и благополучие человека, выступающего в качестве субъекта.

1 Термины и определения

В настоящем стандарте применяются следующие термины с соответствующими определениями:

1.1 **аудит** (audit): Комплексная и независимая проверка относящихся к исследованию деятельности и документации, проводимая для подтверждения соответствия этой деятельности, а также процедур сбора, анализа и представления данных протоколу, стандартным операционным процедурам спонсора, надлежащей клинической практике (GCP) и нормативным требованиям.

1.2 **благополучие субъектов исследования** (well-being (of the trial subjects)): Физическое и психическое здоровье субъектов, участвующих в клиническом исследовании.

1.3 **брошюра исследователя** (investigator's brochure): Сводное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого продукта, значимых для его исследования на человеке (см. раздел 7 настоящего стандарта).

1.4 **договор** (contract): Датированное и подписанное соглашение между двумя или более сторонами, которое устанавливает договоренности, касающиеся распределения объема работ и обязанностей при проведении клинического исследования, а также, если уместно, финансовых вопросов. Основой договора может служить протокол исследования.

1.5 **документальный след** (audit trail): Документация, позволяющая восстановить ход событий.

1.6 **документация** (documentation): Все записи в любой форме (включая записи на бумажных, электронных, магнитных или оптических носителях, сканограммы, рентгеновские снимки, электрокардиограммы и т.п.), которые описывают либо регистрируют методы, организацию и/или результаты клинического исследования, а также влияющие на исследование факторы и принятые меры.

1.7 **заключение (применительно к Независимому этическому комитету)** (opinion (in relation to Independent Ethics Committee)): Заключение и/или рекомендации Независимого этического комитета.

1.8 **законный представитель** (legally acceptable representative): Физическое или юридическое лицо, или иной субъект права, имеющий в силу закона право давать согласие на участие в клиническом исследовании от имени потенциального субъекта исследования.

1.9 **идентификационный код субъекта** (subject identification code): Уникальный код, присваиваемый исследователем каждому субъекту исследования для обеспечения конфиденциальности его личных данных и используемый вместо имени субъекта в отчетах по нежелательным явлениям и/или других данных, относящихся к исследованию.

Издание официальное

1.10 **индивидуальная регистрационная карта;** ИРК (Case Report Form; CRF): Документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом и подлежащей передаче спонсору информации по каждому субъекту исследования.

1.11 **инспекция** (inspection): Действие уполномоченных органов, заключающееся в официальной проверке документации, оборудования, иных материалов, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к клиническому исследованию и находящихся в исследовательском центре, в помещениях спонсора и/или контрактной исследовательской организации, а также иных организациях, имеющих, по мнению уполномоченных органов, отношение к исследованию.

1.12 **информированное согласие** (informed consent): Процедура добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах исследования. Информированное согласие документируется посредством подписания и датирования формы информированного согласия.

1.13 **исследователь** (investigator): Физическое лицо, несущее ответственность за проведение клинического исследования в исследовательском центре. В случае проведения исследования в исследовательском центре группой лиц исследователем (главным исследователем) является руководитель группы. См. также термин «соисследователь» (1.54).

1.14 **исследователь-координатор** (coordinating investigator): Исследователь, отвечающий за координацию деятельности исследователей всех исследовательских центров, участвующих в многоцентровом клиническом исследовании.

1.15 **исследователь/организация** (investigator/institution): Термин, означающий: «исследователь и/или организация в зависимости от нормативных требований».

1.16 **исследовательский центр** (trial site): Фактическое место проведения клинического исследования.

1.17 **исследуемый продукт** (investigational product): Лекарственная форма активного вещества или плацебо, изучаемая или используемая для контроля в клиническом исследовании, в том числе зарегистрированный лекарственный продукт в случае, если способ его применения отличается от утвержденного, а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.

1.18 **клиническое испытание/исследование** (clinical trial/study): Любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность.

Термины «клиническое испытание» и «клиническое исследование» являются синонимами.

1.19 **контрактная исследовательская организация** (contract research organization; CRO): Физическое лицо или организация (коммерческая, научно-исследовательская или иная), которая в рамках договора со спонсором выполняет одну или более из его обязанностей и функций, связанных с проведением клинического исследования.

1.20 **контроль качества** (quality control; QC): Методы и меры, являющиеся частью системы обеспечения качества и используемые для проверки соответствия выполняемых при проведении исследования процедур предъявляемым требованиям к их качеству.

1.21 **координационный комитет** (coordinating committee): Комитет, который может быть организован спонсором для координации проведения многоцентрового клинического исследования.

1.22 **конфиденциальность** (confidentiality): Сохранение в тайне от неуполномоченных лиц информации, принадлежащей спонсору, или информации, позволяющей идентифицировать субъекта исследования.

1.23 **многоцентровое клиническое исследование** (multicentre trial): Клиническое исследование, проводимое по единому протоколу более чем в одном исследовательском центре и, значит, более чем одним исследователем.

1.24 **мониторинг** (monitoring): Деятельность, заключающаяся в контроле за ходом клинического исследования, обеспечении его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами, надлежащей клинической практикой (GCP) и нормативными требованиями.

1.25 **надлежащая клиническая практика** (Good Clinical Practice; GCP): Стандарт планирования, организации, проведения, мониторинга, аудита, документирования клинических исследований, а также анализа и представления их результатов, служащий гарантией достоверности и точности полученных

данных и представленных результатов, а также обеспечивающий защиту прав, здоровья и конфиденциальности субъектов исследования.

1.26 **нежелательная реакция;** НР (adverse drug reaction; ADR): Относительно предрегистрационного клинического применения нового лекарственного продукта или его применения по новым показаниям, особенно если терапевтические дозы точно не установлены, — все негативные реакции, связанные с применением любой дозы лекарственного продукта. Термин «связанные с применением лекарственного продукта» означает, что существует хотя бы минимальная возможность наличия причинно-следственной связи между лекарственным продуктом и нежелательным явлением, т.е. взаимосвязь не исключена.

Для зарегистрированных лекарственных продуктов этот термин означает все негативные реакции, связанные с применением лекарственного продукта в обычных дозах, используемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, а также для изменения физиологических функций (см. Руководство ICH «Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»).

1.27 **нежелательное явление;** НЯ (adverse event; AE): Любое выявленное у пациента или субъекта клинического исследования после применения лекарственного продукта неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может и не иметь причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, нежелательное явление (НЯ) может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением лекарственного (исследуемого) продукта вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи (см. руководство ICH «Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»).

1.28 **Независимый комитет по мониторингу данных;** НКМД (Independent Data-Monitoring Committee; IDMC (Data and Safety Monitoring Board, Monitoring Committee, Data Monitoring Committee)): Независимый комитет, который может быть образован по инициативе спонсора для периодического рассмотрения хода клинического исследования, данных по безопасности и/или основных параметров эффективности, а также для выработки рекомендаций спонсору о целесообразности продолжения, прекращения исследования или внесения в него изменений.

1.29 **Независимый этический комитет;** НЭК (Independent Ethics Committee; IEC): Независимый орган (экспертный совет или комитет, действующий на уровне организации, региональном, национальном или международном уровне), состоящий из медицинских работников, а также лиц, не имеющих отношения к медицине, который обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и выступает для общества гарантом такой защиты, в частности путем рассмотрения, утверждения/одобрения протокола исследования, кандидатур исследователей, исследовательских центров, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования.

Правовой статус, состав, функции, деятельность независимых этических комитетов, а также относящиеся к ним нормативные требования могут различаться в разных странах, тем не менее, НЭК должны функционировать в соответствии с GCP.

1.30 **незаинтересованный свидетель** (impartial witness): Физическое лицо, непричастное к проведению клинического исследования, на которое не могут оказать давление участники клинического исследования и которое в случае, если субъект исследования или его законный представитель не умеет или не может читать, присутствует во время получения информированного согласия, а также зачитывает текст информированного согласия и любые другие предоставляемые субъекту исследования письменные материалы.

1.31 **доклинические исследования** (nonclinical study): Биомедицинские исследования, проводимые без участия человека в качестве субъекта.

1.32 **непредвиденная нежелательная реакция** (unexpected adverse drug reaction): Нежелательная реакция, сущность или тяжесть которой не согласуется с известной информацией о продукте (например, с брошюрой исследователя для незарегистрированного исследуемого продукта или с листком-вкладышем/сводной характеристикой лекарственного продукта в случае зарегистрированного продукта) (см. руководство ICH «Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»).

1.33 **нормативные требования** (applicable regulatory requirement(s)): Все законы и подзаконные акты, регулирующие проведение клинических исследований исследуемых продуктов.

1.34 **обеспечение качества** (quality assurance; QA): Совокупность систематических и планомерных

действий, которые имеют целью обеспечить соответствие проведения исследования, сбора, регистрации и представления данных надлежащей клинической практике (GCP) и нормативным требованиям.

1.35 **организация (медицинская)** (institution (medical)): Любая организация вне зависимости от ее организационно-правовой формы либо медицинское, либо стоматологическое подразделение, где проводят клиническое исследование.

1.36 **оригинальные медицинские записи** (original medical record): См. термин «первичная документация» (1.41).

1.37 **основные документы** (essential documents): Документы, которые в совокупности или по отдельности позволяют оценить ход клинического исследования и качество полученных данных (см. раздел 8 настоящего стандарта).

1.38 **отчет монитора** (monitoring report): Письменный отчет монитора спонсору после каждого визита в исследовательский центр и/или контакта с исследователями в соответствии со стандартными операционными процедурами (СОП) спонсора.

1.39 **отчет об аудите** (audit report): Письменное заключение аудитора спонсора о результатах аудита.

1.40 **отчет о клиническом испытании/исследовании** (clinical trial/study report): Отчет в письменной форме, представляющий собой описание клинического испытания/исследования какого-либо терапевтического, профилактического или диагностического средства с участием человека в качестве субъекта, объединяющий клиническое и статистическое описания, представление данных и их анализ (см. руководство ICH «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании»).

1.41 **первичная документация** (source documents): Исходные документы, данные и записи (например, истории болезни, амбулаторные карты, лабораторные записи, заметки, дневники субъектов исследования, вопросники, журналы выдачи медикаментов, записи автоматических устройств, верифицированные и заверенные копии или выписки, микрофиши, фотонегативы, микропленки или магнитные носители, рентгеновские снимки, любые записи, относящиеся к пациенту, в том числе хранящиеся в аптеке, лабораториях и отделениях инструментальной диагностики, используемых в клиническом исследовании).

1.42 **первичные данные** (source data): Вся информация, содержащаяся в оригинальных медицинских записях и их заверенных копиях, описывающая результаты клинических наблюдений, обследований и другой деятельности, позволяющая воссоздать ход клинического исследования и оценить его. Первичные данные содержатся в первичной документации (подлинниках или их заверенных копиях).

1.43 **поправка (к протоколу)** (amendment (to the protocol)): См. термин «поправка к протоколу» (1.44).

1.44 **поправка к протоколу** (protocol amendment): Оформленное в письменном виде описание изменений или официальное разъяснение протокола.

1.45 **препарат сравнения** (comparator (product)): Исследуемый или зарегистрированный лекарственный продукт (т.е. активный контроль) либо плацебо, используемый(ое) как контроль в клиническом исследовании.

1.46 **промежуточный отчет о клиническом испытании/исследовании** (interim clinical trial/study report): Отчет о промежуточных результатах и их оценке, основанный на проведенном в ходе клинического исследования анализе данных.

1.47 **протокол** (protocol): Документ, который описывает цели, дизайн, методологию, статистические аспекты и организацию исследования. Помимо этого протокол обычно содержит полученные ранее данные и обоснование исследования, однако эта информация может быть представлена и в других документах, на которые ссылается протокол исследования. Применительно к настоящему стандарту термин «протокол» подразумевает как сам протокол исследования, так и поправки к нему.

1.48 **прямой доступ** (direct access): Разрешение на изучение, анализ, проверку и копирование любых записей и отчетов, необходимых для оценки клинического исследования. Лица, имеющие право прямого доступа (например, представители национальных или иностранных уполномоченных органов, мониторы и аудиторы спонсора), должны принимать все разумные меры для соблюдения нормативных требований по защите конфиденциальности информации, позволяющей идентифицировать субъектов, и информации, принадлежащей спонсору.

1.49 **рандомизация** (randomization): Процесс распределения субъектов исследования по группам лечения или контроля случайным образом, позволяющий свести к минимуму субъективность.

1.50 **сертификат аудита** (audit certificate): Документ, составленный аудитором в подтверждение факта проведения аудита.

1.51 **серьезное нежелательное явление; СНЯ и/или серьезная нежелательная реакция;** СНР (serious adverse event; SAE or serious adverse drug reaction; serious ADR): Любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного продукта:

- привело к смерти;
- представляет собой угрозу для жизни;
- требует госпитализации или ее продления;
- привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности

или

- представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения

(см. руководство ICH «Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»).

1.52 **слепой метод/маскировка** (blinding/masking): Метод, при применении которого одной или нескольким участвующим в клиническом исследовании сторонам неизвестно, какое лечение назначено субъекту исследования. Простой слепой метод предусматривает неосведомленность о назначенном им виде лечения субъектов исследования, в то время как двойной слепой метод подразумевает неосведомленность субъектов исследования, исследователей, мониторов и, в некоторых случаях, лиц, выполняющих статистическую обработку данных.

1.53 **соблюдение требований (применительно к клиническим исследованиям)** (compliance (in relation to trials)): Следование всем связанным с клиническим исследованием требованиям, надлежащей клинической практике (GCP) и нормативным требованиям.

1.54 **соисследователь** (subinvestigator): Любой член исследовательского коллектива, назначенный исследователем и осуществляющий под его контролем значимые процедуры клинического исследования в исследовательском центре (например, интерн, ординатор, научный сотрудник). См. также термин «исследователь» (1.13).

1.55 **спонсор** (sponsor): Физическое или юридическое лицо, являющееся инициатором клинического исследования и несущее ответственность за его организацию и/или финансирование.

1.56 **спонсор-исследователь** (sponsor-investigator): Лицо, которое самостоятельно или совместно с другими лицами инициирует и проводит клиническое исследование и под непосредственным руководством которого исследуемый продукт либо назначают, либо выдают субъекту исследования, либо последний принимает его. Спонсором-исследователем может быть только физическое лицо. Обязанности спонсора-исследователя включают в себя обязанности как спонсора, так и исследователя.

1.57 **стандартные операционные процедуры;** СОП (standard operating procedures; SOPs): Подробные письменные инструкции, предназначенные для достижения единообразия при осуществлении определенной деятельности.

1.58 **субъект/субъект исследования** (subject/trial subject): Физическое лицо, участвующее в клиническом исследовании в составе группы, получающей исследуемый продукт, либо в составе контрольной группы.

1.59 **уполномоченные органы** (regulatory authorities): Органы, обладающие правом осуществлять регулирующие функции. Применительно к настоящему стандарту термин «уполномоченные органы» включает в себя инстанции, уполномоченные рассматривать предоставленные им клинические данные, а также проводить инспекции (см. 1.11). Эти органы также иногда называют компетентными органами.

1.60 **утверждение (применительно к Экспертному совету организации)** (approval (in relation to Institutional Review Boards)): Принятое Экспертным советом организации (ЭСО) заключение, подтверждающее факт проведения экспертизы клинического исследования и являющееся разрешением на его проведение в данной организации в соответствии с инструкциями ЭСО, нормативными документами медицинской организации, а также надлежащей клинической практикой (GCP) и нормативными требованиями.

1.61 **уязвимые субъекты исследования** (vulnerable subjects): Лица, на чье желание участвовать в клиническом исследовании может оказать чрезмерное влияние ожидание (обоснованное или необоснованное) тех или иных преимуществ, связанных с участием в исследовании, или санкции вышестоящих в иерархии лиц в случае отказа от участия. В качестве примера членов иерархических структур могут быть названы учащиеся высших и средних медицинских, фармацевтических и стоматологических учебных заведений, младший персонал клиник и лабораторий, служащие фармацевтических компаний, военнослужащие и заключенные. К уязвимым субъектам исследования также относятся больные, страдающие неизлечимыми заболеваниями, лица, находящиеся в домах по уходу, нищие и безработные, пациенты, находящиеся в неотложном состоянии, представители национальных меньшинств, бездо-

мные, кочевники, беженцы, несовершеннолетние и лица, находящиеся под опекой или попечительством, а также лица, неспособные дать согласие.

1.62 **Экспертный совет организации;** ЭСО (Institutional Review Board; IRB): Независимый орган, состоящий из лиц, работающих в области медицины, в том числе научной, а также не относящихся к медицине специальностей, который обеспечивает защиту прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и предоставляет общественную гарантию такой защиты, в том числе путем рассмотрения, утверждения/одобрения протокола исследования и поправок к нему, а также материалов и методов, которые предполагается использовать для получения и документирования информированного согласия субъектов исследования.

2 Принципы надлежащей клинической практики (GCP)

2.1 Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией ВМА и отраженными в GCP и нормативных требованиях.

2.2 До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования и общества. Исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск.

2.3 Права, безопасность и благополучие субъекта исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.

2.4 Информация (доклиническая и клиническая) об исследуемом продукте должна быть достаточной для обоснования предполагаемого клинического исследования.

2.5 Клинические исследования должны отвечать научным требованиям и быть четко и подробно описаны в протоколе.

2.6 Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с протоколом, утвержденным/одобренным Экспертным советом организации (ЭСО)/Независимым этическим комитетом (НЭК).

2.7 Ответственность за оказываемую субъекту медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет врач.

2.8 Все привлекаемые к проведению исследования лица должны иметь соответствующие образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач.

2.9 Добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого субъекта до его включения в исследование.

2.10 Всю полученную в клиническом исследовании информацию необходимо регистрировать, передавать и хранить таким образом, чтобы были обеспечены точность и правильность ее представления, интерпретации и верификации.

2.11 Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, должна быть обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями.

2.12 Производство и хранение исследуемых продуктов, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (good manufacturing practice; GMP). Исследуемые продукты должны применяться в соответствии с утвержденным протоколом.

2.13 Для обеспечения качества каждого аспекта исследования должны быть внедрены соответствующие системы и операционные процедуры.

3 Экспертный совет организации/Независимый этический комитет (ЭСО/НЭК)

3.1 Обязанности

3.1.1 Экспертный совет организации/Независимый этический комитет призван защищать права, безопасность и благополучие всех субъектов исследования. Исследованиям с участием уязвимых субъектов должно быть уделено особое внимание.

3.1.2 ЭСО/НЭК должен получить следующие документы:

- протокол исследования/поправки;
- письменную форму информированного согласия и ее последующие редакции, предлагаемые исследователем для использования в исследовании;

- описание действий, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании (например, рекламные объявления);
- письменные материалы, которые будут предоставлены субъектам;
- брошюру исследователя;
- известную информацию, касающуюся безопасности;
- информацию о выплатах и компенсациях субъектам исследования;
- текущую версию научной биографии исследователя (curriculum vitae) и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию;
- любые другие документы, которые могут потребоваться ЭСО/НЭК для выполнения его обязанностей.

ЭСО/НЭК должен рассмотреть вопрос о проведении предлагаемого клинического исследования в разумные сроки и документально оформить свое мнение, четко идентифицируя исследование, рассмотренные документы и даты при вынесении следующих решений:
- утверждения/одобрения;
- требования о внесении изменений, необходимых для получения утверждения/одобрения;
- отрицательного заключения/неодобрения;
- отмены/приостановления данных ранее утверждения/одобрения.

3.1.3 ЭСО/НЭК должен оценить соответствие квалификации исследователя предлагаемому исследованию на основании его научной биографии (curriculum vitae) и/или другой соответствующей документации, запрошенной ЭСО/НЭК.

3.1.4 ЭСО/НЭК должен рассматривать каждое текущее исследование с периодичностью, адекватной риску для субъектов исследования, но не реже одного раза в год.

3.1.5 ЭСО/НЭК может потребовать, чтобы субъектам исследования помимо информации, указанной в 4.8.10, были предоставлены дополнительные сведения об исследовании, если, по мнению ЭСО/НЭК, эта информация позволит существенно повысить степень защиты прав, безопасности и/или благополучия субъектов.

3.1.6 Если согласие на участие субъекта в исследовании, не связанном с лечением, дает его законный представитель (см. 4.8.12 и 4.8.14), ЭСО/НЭК должен убедиться, что предоставленный протокол и/или другая документация соответствуют этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований.

3.1.7 Если протокол предусматривает невозможность получения согласия на участие в исследовании у субъекта или его законного представителя (см. 4.8.15) до момента включения субъекта в исследование, ЭСО/НЭК должен убедиться, что предоставленный протокол и/или другая документация соответствуют этическим нормам и нормативным требованиям для таких исследований (например, при неотложных состояниях).

3.1.8 ЭСО/НЭК рассматривает размер и порядок выплат субъекту исследования, чтобы убедиться в отсутствии необоснованной заинтересованности или принуждения субъектов исследования. Размер выплат субъектам должен быть заранее определен и не должен целиком зависеть от того, завершил субъект исследование полностью или нет.

3.1.9 ЭСО/НЭК должен убедиться в том, что информация, касающаяся выплат субъектам исследования, включая методы, суммы и график выплат, отражена в письменной форме информированного согласия и любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам. Должно быть указано, каким образом будет определен размер выплат.

3.2 Состав, функции и порядок работы

3.2.1 ЭСО/НЭК должен иметь в своем составе достаточное число лиц, суммарно обладающих необходимым опытом и квалификацией для оценки научных, медицинских и этических аспектов предлагаемого исследования. Рекомендуется, чтобы в ЭСО/НЭК входили:

а) не менее пяти членов;

б) как минимум один член, чьи интересы лежат вне сферы науки;

в) как минимум один член, который не зависит от организации/исследовательского центра.

Голосовать/выражать мнение по исследованию имеют право только те члены ЭСО/НЭК, которые не зависят от исследователя и спонсора данного исследования. ЭСО/НЭК должен вести список своих членов с указанием их квалификации.

3.2.2 ЭСО/НЭК должен осуществлять деятельность в соответствии с письменными процедурами, документировать свою работу, вести протоколы заседаний, а также соблюдать GCP и нормативные требования.

3.2.3 ЭСО/НЭК принимает решения на объявленных заседаниях при наличии кворума, установленного его письменными процедурами.

3.2.4 Право голосовать/высказывать свое мнение и/или рекомендации имеют только те члены ЭСО/НЭК, которые участвуют в рассмотрении документации и обсуждении.

3.2.5 Исследователь может предоставлять информацию по любым аспектам исследования, но не может участвовать в прениях или в голосовании/выработке мнения ЭСО/НЭК.

3.2.6 ЭСО/НЭК может обращаться за помощью к экспертам, не являющимся его членами.

3.3 Процедуры

ЭСО/НЭК должен разработать, документально оформить и соблюдать свои процедуры, определяющие:

3.3.1 Его состав (фамилии и квалификацию членов) и учредивший его орган.

3.3.2 Порядок назначения заседаний, оповещения его членов о предстоящих заседаниях, а также организацию заседаний.

3.3.3 Порядок первичного и последующего рассмотрения документации по исследованию.

3.3.4 Периодичность последующего рассмотрения документации по исследованию.

3.3.5 Порядок, согласно нормативным требованиям, ускоренного рассмотрения и утверждения/одобрения незначительных изменений для исследований, ранее утвержденных/одобренных им же.

3.3.6 Недопустимость включения субъектов в исследование до того, как ЭСО/НЭК выдаст письменное утверждение/одобрение на проведение исследования.

3.3.7 Недопустимость отклонений от протокола или его изменений без предварительного утверждения/одобрения соответствующих поправок ЭСО/НЭК, кроме тех случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу субъектам исследования или когда изменения касаются только административных или технических аспектов исследования (например, замена монитора, изменение номера телефона) (см. 4.5.2).

3.3.8 Обязанность исследователя незамедлительно сообщать ЭСО/НЭК:

а) об отклонениях от протокола или изменениях протокола, произведенных для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования (см. 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);

б) об изменениях, увеличивающих риск для субъектов и/или существенно влияющих на проведение исследования (см. 4.10.2);

в) обо всех нежелательных реакциях, которые являются одновременно серьезными и непредвиденными;

г) о новых данных, которые могут свидетельствовать о возрастании риска для субъектов или неблагоприятно повлиять на ход исследования.

3.3.9 Обязанность ЭСО/НЭК незамедлительно в письменном виде сообщать исследователю/организации:

а) о своих решениях/заключениях, касающихся исследования;

б) о причинах принятия решений/заключений;

в) о порядке обжалования его решений/заключений.

3.4 Документация

ЭСО/НЭК должен хранить все документы (например, свои процедуры, списки членов с указанием рода деятельности и места работы, представленные на рассмотрение документы, протоколы заседаний и переписку) в течение минимум трех лет после завершения исследования и предоставлять их по запросу уполномоченных органов. Исследователи, спонсор, уполномоченные органы могут запрашивать у ЭСО/НЭК его процедуры и списки членов.

4 Исследователь

4.1 Квалификация и обязательства исследователя

4.1.1 Исследователь должен иметь образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему принять на себя ответственность за надлежащее проведение клинического исследования. Квалификация исследователя должна соответствовать нормативным требованиям и быть подтверждена его научной биографией (curriculum vitae) и/или другими документами, которые могут быть запрошены спонсором, ЭСО/НЭК и/или уполномоченными органами.

4.1.2 Исследователь должен детально знать, как применять исследуемый продукт в соответствии с протоколом, текущей редакцией брошюры исследователя, информацией о продукте и другими источниками, предоставляемыми спонсором.

4.1.3 Исследователь должен знать и соблюдать GCP и нормативные требования.

4.1.4 Исследователь/организация не должны препятствовать мониторингу и аудиту со стороны спонсора, а также инспекциям уполномоченных органов.

4.1.5 Исследователь должен вести список обладающих необходимой квалификацией лиц, которые по его поручению осуществляют определенную деятельность в рамках исследования.

4.2 Соответствующие ресурсы

4.2.1 Исследователь должен быть способен продемонстрировать (например, на основании ретроспективных данных) возможность набора в течение оговоренного периода требуемого количества подходящих субъектов исследования.

4.2.2 Исследователь должен иметь достаточное количество времени, чтобы надлежащим образом провести и завершить исследование в течение оговоренного периода.

4.2.3 Исследователь должен располагать достаточным количеством квалифицированных сотрудников и материальных ресурсов (помещения, оборудование) в период исследования, для того чтобы провести это исследование надлежащим и безопасным образом.

4.2.4 Исследователь отвечает за то, чтобы все занятые в клиническом исследовании сотрудники были хорошо знакомы с протоколом и исследуемым продуктом, а также со своими функциями и обязанностями.

4.3 Оказание медицинской помощи субъектам исследования

4.3.1 Являющийся исследователем или соисследователем врач несет ответственность за все принимаемые в рамках исследования решения медицинского характера.

4.3.2 Во время и по завершении участия субъекта в исследовании исследователь/организация должны обеспечить оказание субъекту необходимой медицинской помощи в случае любых связанных с исследованием нежелательных явлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь/организация обязаны информировать субъекта о ставших известными исследователю интеркуррентных заболеваниях, требующих медицинской помощи.

4.3.3 Исследователю рекомендуется сообщить лечащему врачу, если таковой имеется, об участии субъекта в исследовании при условии, что субъект не возражает против информирования лечащего врача.

4.3.4 Хотя субъект не обязан сообщать о причинах, побудивших его досрочно прекратить участие в исследовании, исследователь должен попытаться установить эти причины, проявляя при этом полное уважение к правам субъекта.

4.4 Контакты с ЭСО/НЭК

4.4.1 Перед тем как начать исследование, исследователь/организация должны получить письменное и датированное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК протокола исследования, письменной формы информированного согласия и ее последующих редакций, мер, направленных на привлечение субъектов к участию в исследовании (например, рекламных объявлений), и любых других письменных материалов, которые предполагается предоставить субъектам.

4.4.2 Вместе с другими документами исследователь/организация должны предоставить ЭСО/НЭК последнюю редакцию брошюры исследователя. Если брошюру исследователя дополняют в ходе исследования, исследователь/организация обязаны предоставить ЭСО/НЭК новую редакцию брошюры исследователя.

4.4.3 В течение исследования исследователь/организация должны предоставлять ЭСО/НЭК все подлежащие рассмотрению документы.

4.5 Соблюдение протокола

4.5.1 Исследователь/организация должны проводить исследование в соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и, при необходимости, с уполномоченными органами, и утвержденным/одобренным ЭСО/НЭК. В подтверждение договоренности исследователь/организация и спонсор подписывают протокол или отдельный договор.

4.5.2 Исследователь не должен отклоняться от протокола или вносить в него изменения без согласия спонсора и без предварительного рассмотрения и документально оформленного утверждения/одобрения поправки к протоколу ЭСО/НЭК, кроме тех случаев, когда необходимо устранить непосредственную угрозу субъектам исследования или когда изменения касаются только административных или технических аспектов исследования (например, замена монитора, изменение номера телефона).

4.5.3 Исследователь или назначенное им лицо должно объяснять и документально оформлять любые отклонения от утвержденного протокола.

4.5.4 Исследователь может отклоняться от протокола или вносить в него изменения для устранения непосредственной угрозы субъектам исследования без предварительного утверждения/одобрения

ЭСО/НЭК. В кратчайшие сроки описание отклонений или изменений с указанием их причин и, при необходимости, предлагаемые поправки к протоколу должны быть направлены:

а) ЭСО/НЭК для рассмотрения и утверждения/одобрения;

б) спонсору для согласования с ним;

в) уполномоченным органам, если необходимо.

4.6 Исследуемые продукты

4.6.1 Ответственность за учет исследуемых продуктов в исследовательском центре возложена на исследователя/организацию.

4.6.2 Если это разрешено/требуется, исследователь/организация могут/должны передать некоторые или все обязанности исследователя/организации по учету исследуемых продуктов в исследовательском центре аптечному работнику или иному лицу, подконтрольному исследователю/организации.

4.6.3 Исследователь/организация и/или аптечный работник или иное уполномоченное исследователем/организацией лицо должны вести учет поставок продуктов в исследовательский центр, их фактического количества в центре, использования каждым субъектом, а также возврата спонсору либо иного распоряжения неиспользованными продуктами. Записи по учету должны включать в себя даты, количество, номера партий/серий, сроки годности (где применимо) и уникальные коды исследуемых продуктов и субъектов исследования. Исследователь должен вести записи, подтверждающие, что субъекты получали исследуемые продукты в дозах, предусмотренных протоколом, в количествах, согласующихся с общим количеством исследуемых продуктов, полученным от спонсора.

4.6.4 Исследуемые продукты следует хранить в соответствии с инструкциями спонсора (см. 5.13.2 и 5.14.3) и нормативными требованиями.

4.6.5 Исследователь должен обеспечить, чтобы исследуемые продукты были использованы только в соответствии с утвержденным протоколом.

4.6.6 Исследователь или уполномоченное исследователем/организацией лицо должно объяснить каждому субъекту правила применения исследуемых продуктов и через приемлемые интервалы времени (в зависимости от исследования) проверять соблюдение этих инструкций каждым субъектом.

4.7 Рандомизация и раскрытие кода

Исследователь должен соблюдать предусмотренную в исследовании методику рандомизации, если таковая имеется, и обеспечить раскрытие кода только в соответствии с протоколом. Если исследование проводится слепым методом, исследователь должен незамедлительно документально оформить и объяснить спонсору любое преждевременное раскрытие кода исследуемых продуктов (например, случайное раскрытие кода, раскрытие кода в связи с серьезным нежелательным явлением).

4.8 Информированное согласие субъектов исследования

4.8.1 При получении и документальном оформлении информированного согласия исследователь должен соблюдать нормативные требования, придерживаться GCP и этических принципов, заложенных в Хельсинкской декларации ВМА. До начала исследования исследователь должен получить письменное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК письменной формы информированного согласия и любых других письменных материалов, предоставляемых субъектам.

4.8.2 Письменная форма информированного согласия и любые другие письменные материалы, предоставляемые субъектам, следует дополнять/исправлять по мере появления новой важной информации, которая может оказаться существенной для согласия субъекта. Любая дополненная/исправленная письменная форма информированного согласия и любые другие дополненные/исправленные письменные материалы, предоставляемые субъектам, должны быть утверждены/одобрены ЭСО/НЭК до их использования в исследовании. Субъект или его законный представитель должен быть своевременно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на желание субъекта продолжать участие в исследовании. Факт передачи этой информации должен быть документально оформлен.

4.8.3 Ни исследователь, ни другие занятые в исследовании лица не должны принуждать субъекта или использовать иные некорректные методы воздействия с целью склонить его к участию либо продолжению участия в исследовании.

4.8.4 Ни устная, ни письменная информация, касающаяся исследования, включая письменную форму информированного согласия, не должна содержать формулировок, прямо или косвенно склоняющих субъекта или его законного представителя отказаться от законных прав, а также формулировок, прямо или косвенно освобождающих исследователя, организацию, спонсора или их представителей от ответственности за халатность.

4.8.5 Исследователь или назначенное им лицо должно в полной мере проинформировать субъекта или, если субъект не способен дать информированное согласие, его законного представителя обо всех

значимых аспектах исследования, в том числе ознакомить с письменной информацией об исследовании и одобрением/положительным заключением ЭСО/НЭК.

4.8.6 Устная и письменная информация об исследовании, включая письменную форму информированного согласия, должна содержать как можно меньше специальных терминов и быть понятна субъекту или, в соответствующих случаях, его законному представителю и незаинтересованному свидетелю.

4.8.7 Перед получением информированного согласия исследователь или назначенное им лицо должно предоставить субъекту или его законному представителю достаточное количество времени и возможность для получения более подробной информации об исследовании и принятия решения об участии в нем или отказе от такого участия. Субъект или его законный представитель должен получить исчерпывающие ответы на все вопросы об исследовании.

4.8.8 До начала участия в исследовании субъект или его законный представитель, а также лицо, проводившее разъяснительную беседу, должны подписать и собственноручно датировать письменную форму информированного согласия.

4.8.9 Если субъект или его законный представитель не способен читать, то в течение всей разъяснительной беседы должен присутствовать незаинтересованный свидетель. После того как субъекту или его законному представителю прочитали и разъяснили письменную форму информированного согласия и другие предоставляемые субъекту письменные материалы и после того как субъект или его законный представитель дал устное согласие на участие субъекта в исследовании и, если способен, подписал и собственноручно датировал письменную форму информированного согласия, свидетель должен ее подписать и собственноручно датировать. Подписывая форму согласия, свидетель подтверждает, что информация, содержащаяся в форме согласия и всех других письменных материалах, была точно разъяснена и понята субъектом или его законным представителем и что согласие на участие в исследовании дано субъектом или его законным представителем добровольно.

4.8.10 Как в ходе разъяснительной беседы, так и в письменной форме информированного согласия, а также любых других письменных материалах, предоставляемых субъектам, должно быть разъяснено следующее:

а) Исследование носит экспериментальный характер.

б) Цель исследования.

в) Варианты лечения в процессе исследования и вероятность случайного распределения в одну из групп лечения.

г) Процедуры исследования, включая все инвазивные процедуры.

д) Обязанности субъекта.

е) Те аспекты исследования, которые носят экспериментальный характер.

ж) Ожидаемый риск или неудобства для субъекта, а также, в соответствующих случаях, для эмбриона, плода или грудного ребенка.

з) Ожидаемые выгода и/или польза. Если пользы с медицинской точки зрения не предполагается, то субъект должен быть поставлен об этом в известность.

и) Иные, помимо предусмотренных в исследовании, процедуры или методы лечения, которые могут быть доступны субъекту, а также их значимые потенциальные выгода и/или польза, а также риск.

к) Компенсация и/или лечение, доступные субъекту в случае причинения вреда его здоровью в результате участия в исследовании.

л) Планируемые выплаты субъекту за его участие в исследовании, если таковые предусмотрены.

м) Планируемые расходы субъекта, если таковые ожидаются, связанные с его участием в исследовании.

н) Участие субъекта в исследовании является добровольным, и он может отказаться от участия или выйти из исследования в любой момент без каких-либо санкций для себя или потери положенных выгод.

о) Мониторы, аудиторы, ЭСО/НЭК и уполномоченные органы в той мере, в какой это допускается законодательством, будут иметь прямой доступ к оригинальным медицинским записям субъекта для проверки процедур и/или данных клинического исследования, не нарушая при этом конфиденциальности данных субъекта, и что субъект или его законный представитель, подписывая письменную форму информированного согласия, дает разрешение на такой доступ.

п) Записи, идентифицирующие субъекта, будут сохранены в тайне и могут быть раскрыты только в той мере, в какой это допускается законодательством. При публикации результатов исследования конфиденциальность данных субъекта будет сохранена.

р) Субъект или его законный представитель будет своевременно ознакомлен с новой информацией, способной повлиять на желание субъекта продолжать участие в исследовании.

с) Лица, к которым можно обратиться для получения дополнительной информации об исследовании и правах субъектов исследования, а также в случае причинения вреда здоровью субъекта в результате его участия в исследовании.

т) Возможные обстоятельства и/или причины, по которым участие субъекта в исследовании может быть прекращено.

у) Предполагаемая длительность участия субъекта в исследовании.

ф) Приблизительное количество субъектов, которое предполагается включить в исследование.

4.8.11 Перед включением в исследование субъект или его законный представитель должен получить подписанный и датированный экземпляр письменной формы информированного согласия и все другие предоставляемые субъектам письменные материалы. Во время участия субъекта в исследовании субъект или его законный представитель должен получать подписанные и датированные экземпляры всех последующих редакций формы информированного согласия и копии всех поправок к другим письменным материалам, предоставляемым субъектам.

4.8.12 Если в клиническом исследовании (связанном либо не связанном с лечением) участвуют субъекты, которые могут быть включены в исследование только на основании согласия их законных представителей (например, несовершеннолетние, пациенты с выраженным слабоумием), то субъект должен быть проинформирован об исследовании в соответствии с его способностью понять эту информацию, и, если субъект в состоянии, он должен подписать и собственноручно датировать письменную форму информированного согласия.

4.8.13 Кроме случаев, описанных в 4.8.14, в исследование, не связанное с лечением (т.е. исследование, в котором не предполагается непосредственной с медицинской точки зрения пользы для субъекта), могут быть включены только субъекты, которые лично дают свое согласие и собственноручно подписывают и датируют письменную форму информированного согласия.

4.8.14 В исследования, не связанные с лечением, субъекты могут быть включены с согласия их законных представителей при соблюдении следующих условий:

а) Цели исследования не могут быть достигнуты посредством исследования с участием субъектов, которые могут дать свое согласие лично.

б) Ожидаемый риск для субъектов незначителен.

в) Отрицательное воздействие на здоровье субъекта сведено к минимуму и незначительно.

г) Исследование не запрещено законодательством.

д) Для включения таких субъектов должно быть запрошено специальное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК, учитывающее этот аспект.

Подобные исследования (за исключением обоснованных случаев) должны проводиться с участием пациентов, имеющих заболевание, для лечения которого предназначен исследуемый продукт. Субъекты в таких исследованиях должны находиться под особо тщательным наблюдением, и их участие должно быть прекращено, если есть основания полагать, что они испытывают чрезмерный дискомфорт.

4.8.15 При неотложных состояниях, когда до включения в исследование невозможно получить согласие самого субъекта, оно должно быть запрошено у его законного представителя, если таковой присутствует. Если предварительное согласие самого субъекта невозможно и отсутствует его законный представитель, то для включения субъекта в исследование должны быть предприняты предусмотренные протоколом и/или другими документами и утвержденные/одобренные ЭСО/НЭК меры, направленные на защиту прав, безопасности и благополучия субъекта, а также обеспечивающие соответствие нормативным требованиям. Субъект или его законный представитель должен быть в кратчайшие сроки поставлен в известность об исследовании, и у него должно быть запрошено согласие на продолжение участия в исследовании, а также другое согласие, как это положено (см. 4.8.10).

4.9 Записи и отчеты

4.9.1 Исследователь должен обеспечивать правильность, полноту, разборчивость и своевременность предоставления спонсору данных, содержащихся в ИРК и во всех требуемых отчетах.

4.9.2 Данные в ИРК должны соответствовать первичной документации, из которой они перенесены; имеющиеся расхождения должны быть объяснены.

4.9.3 Любые изменения или исправления в ИРК должны быть подписаны, датированы, объяснены (при необходимости) и не должны скрывать первоначальную запись (т.е. должен быть сохранен «документальный след»); это относится как к письменным, так и к электронным изменениям или исправлениям (см. 5.18.4, о)). Спонсор должен предоставить исследователям и/или их уполномоченным представителям инструкцию о порядке оформления таких исправлений. Спонсор должен иметь письменные проце-

дуры, предусматривающие, что изменения или исправления в ИРК, вносимые его уполномоченными представителями, документально оформляются, являются необходимыми и одобряются исследователем. Исследователь должен хранить записи об этих изменениях и исправлениях.

4.9.4 Исследователь/организация должны вести документацию по исследованию согласно разделу 8 настоящего стандарта и нормативным требованиям. Исследователь/организация должны принимать меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение этих документов.

4.9.5 Основные документы должны храниться не менее двух лет после утверждения последней заявки на регистрацию препарата в России или стране — участнице ICH и до тех пор, пока ни одна из заявок не будет находиться на рассмотрении и не будет планироваться новых заявок, или не менее двух лет после официального прекращения клинической разработки исследуемого продукта. Эти документы должны храниться более длительный срок в случае, если это предусмотрено нормативными требованиями или договором со спонсором. Ответственностью спонсора является информирование исследователя/организации об истечении срока хранения документации (см. 5.5.12).

4.9.6 Финансовые аспекты исследования должны быть отражены в договоре между спонсором и исследователем/организацией.

4.9.7 По запросу монитора, аудитора, ЭСО/НЭК или уполномоченного органа исследователь/организация должны обеспечить прямой доступ ко всем записям, относящимся к исследованию.

4.10 Отчеты о ходе исследования

4.10.1 Исследователь должен представлять ЭСО/НЭК краткие письменные отчеты о ходе исследования ежегодно или чаще, если этого требует ЭСО/НЭК.

4.10.2 Исследователь должен незамедлительно предоставлять письменные отчеты спонсору, ЭСО/НЭК (см. 3.3.8) и, в соответствующих случаях, организации о любых изменениях, существенно влияющих на проведение исследования и/или увеличивающих риск для субъектов.

4.11 Отчетность по безопасности

4.11.1 Обо всех серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) необходимо немедленно сообщать спонсору, за исключением тех СНЯ, которые в протоколе или в другом документе (например, в брошюре исследователя) определены как не требующие немедленного сообщения. После первичного немедленного сообщения необходимо в кратчайшие сроки представить подробный письменный отчет. Первичный и последующие отчеты должны идентифицировать субъектов исследования по присвоенным им уникальным кодам, а не по именам субъектов, персональным идентификационным номерам и/или адресам. Исследователь должен также соблюдать нормативные требования, регламентирующие предоставление отчетов о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях уполномоченным органам и ЭСО/НЭК.

4.11.2 Обо всех нежелательных явлениях и/или отклонениях лабораторных показателей от нормы, определенных протоколом как критические для оценки безопасности, необходимо сообщать спонсору в соответствии с требованиями к отчетам и в сроки, определенные спонсором в протоколе.

4.11.3 При сообщениях о смерти исследователь обязан по запросу спонсора и ЭСО/НЭК предоставить любую дополнительную информацию (например, протокол вскрытия и посмертный эпикриз).

4.12 Преждевременное прекращение или приостановка исследования

Если по какой-либо причине исследование преждевременно прекращено или приостановлено, исследователь/организация должны незамедлительно информировать субъектов исследования, обеспечить им соответствующее лечение и наблюдение и, если предусмотрено нормативными требованиями, информировать уполномоченные органы. Кроме того:

4.12.1 Если исследователь преждевременно прекращает или приостанавливает исследование без предварительного согласия спонсора, он должен сообщить об этом организации, где применимо, и исследователь/организация должны незамедлительно проинформировать об этом спонсора и ЭСО/НЭК и предоставить спонсору и ЭСО/НЭК подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования.

4.12.2 Если спонсор прекращает или приостанавливает исследование (см. 5.21), исследователь должен незамедлительно сообщить об этом организации, где применимо, и исследователь/организация должны незамедлительно проинформировать об этом ЭСО/НЭК и предоставить ЭСО/НЭК подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования.

4.12.3 Если ЭСО/НЭК окончательно или временно отзывает утверждение/одобрение на проведение исследования (см. 3.1.2 и 3.3.9), исследователь должен сообщить об этом организации, где применимо, и исследователь/организация должны незамедлительно проинформировать об этом спонсора и предоставить спонсору подробное письменное объяснение причины приостановки или прекращения исследования.

4.13 Итоговый отчет исследователя

Если требуется, по завершении исследования исследователь должен сообщить об этом организации; исследователь/организация должны предоставить ЭСО/НЭК краткий отчет об итогах исследования, а также все требуемые отчеты уполномоченным органам.

5 Спонсор

5.1 Обеспечение качества и контроль качества

5.1.1 Спонсор отвечает за внедрение и поддержание систем обеспечения и контроля качества с письменными СОП, которые имеют своей целью обеспечить проведение исследования, сбор, регистрацию и представление данных в соответствии с протоколом, GCP и нормативными требованиями.

5.1.2 Спонсор отвечает за обеспечение согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа (см. 1.21) во все участвующие в исследовании центры, ко всем первичным данным/документам и отчетам в целях их мониторинга и аудита спонсором, а также инспекции национальными и иностранными уполномоченными органами.

5.1.3 Контроль качества следует осуществлять на всех этапах работы с данными, чтобы обеспечить их достоверность и правильность обработки.

5.1.4 Договоры между спонсором и исследователем/организацией или любой другой участвующей в исследовании стороной должны быть составлены в письменной форме как часть протокола или в качестве самостоятельных документов.

5.2 Контрактная исследовательская организация

5.2.1 Спонсор может полностью или частично передать обязанности и функции, связанные с проведением исследования, контрактной исследовательской организации, однако ответственность за качество и полноту полученных в ходе исследования данных всегда лежит на спонсоре. Контрактная исследовательская организация должна осуществлять меры по обеспечению и контролю качества.

5.2.2 Передача контрактной исследовательской организации любых связанных с исследованием обязанностей и функций должна быть документально оформлена.

5.2.3 Все связанные с исследованием обязанности и функции, не переданные контрактной исследовательской организации, остаются в компетенции спонсора.

5.2.4 Все, что в настоящем стандарте касается спонсора, также применимо к контрактной исследовательской организации в той мере, в которой контрактная исследовательская организация принимает на себя обязанности и функции спонсора по проведению исследования.

5.3 Медицинская квалификация

Спонсор должен назначить обладающий соответствующей медицинской квалификацией персонал, который должен быть всегда доступен для решения связанных с исследованием вопросов медицинского характера. При необходимости для этой цели могут быть привлечены внешние консультанты.

5.4 Дизайн исследования

5.4.1 Спонсор должен привлекать квалифицированных лиц (например, биостатистиков, клинических фармакологов, врачей) на всех этапах исследования — от разработки протокола, ИРК и плана статистического анализа до подготовки промежуточного и финального отчетов.

5.4.2 Также см. раздел 6 настоящего стандарта, руководство ICH «Структура и содержание отчета о клиническом исследовании» и другие соответствующие руководства ICH по дизайну, протоколу и организации исследования.

5.5 Менеджмент исследования, работа с данными и ведение документации

5.5.1 Спонсор обязан привлекать обладающих соответствующей квалификацией лиц для общего руководства исследованием, работы с данными, верификации данных, проведения статистического анализа и подготовки отчетов об исследовании.

5.5.2 Спонсор может принять решение об образовании независимого комитета по мониторингу данных (НКМД) для рассмотрения хода клинического исследования, включая рассмотрение данных по безопасности и основных параметров эффективности, а также для выработки рекомендаций спонсору о целесообразности продолжения, прекращения исследования или внесения в него изменений. НКМД должен иметь письменные операционные процедуры и вести письменные записи всех своих заседаний.

5.5.3 При использовании электронных систем для работы с данными исследования и/или электронных систем удаленного доступа к данным спонсор должен:

а) Обеспечить и документально оформить соответствие систем электронной обработки данных установленным спонсором требованиям к полноте, точности и надежности данных, а также стабильность достижения требуемого результата (т.е. валидацию).

б) Иметь СОП по использованию этих систем.

в) Обеспечить работу систем таким образом, чтобы можно было изменять данные и при этом вносимые изменения были бы задокументированы, а ранее введенные данные не были бы удалены (т.е. имелся документальный след).

г) Иметь систему защиты, предотвращающую несанкционированный доступ к данным.

д) Иметь список лиц, наделенных правом вносить изменения в данные (см. 4.1.5 и 4.9.3).

е) Обеспечивать адекватное резервное копирование данных.

ж) Сохранять маскировку в исследованиях, проводимых слепым методом (т.е. сохранять маскировку при вводе и обработке данных).

5.5.4 Если в процессе обработки данные трансформируются, всегда должна существовать возможность сравнения исходных данных с обработанными.

5.5.5 Спонсор должен использовать уникальный идентификационный код субъекта (см. 1.58), позволяющий идентифицировать все данные по каждому субъекту.

5.5.6 Спонсор или другие владельцы данных должны хранить все относящиеся к спонсору основные документы по исследованию (см. раздел 8 настоящего стандарта).

5.5.7 Спонсор должен хранить все относящиеся к нему основные документы по исследованию в соответствии с нормативными требованиями тех стран, в которых продукт одобрен и/или в которых спонсор собирается обратиться за одобрением.

5.5.8 Если спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого продукта (по одному или всем показаниям, путям введения, лекарственным формам), он должен хранить все относящиеся к спонсору основные документы по исследованию в течение по крайней мере двух лет с момента официального прекращения разработки или в соответствии с нормативными требованиями.

5.5.9 Если спонсор прекращает клиническую разработку исследуемого продукта, он должен сообщить об этом всем участвующим в исследовании исследователям/организациям и уполномоченным органам.

5.5.10 Любая передача прав собственности на данные должна быть доведена до сведения уполномоченных органов в соответствии с нормативными требованиями.

5.5.11 Относящиеся к спонсору основные документы должны храниться не менее двух лет после утверждения последней заявки на регистрацию препарата в России или стране — участнице ICH и до тех пор, пока ни одна из заявок не будет находиться на рассмотрении и не будет планироваться новых заявок, или не менее двух лет после официального прекращения клинической фазы разработки исследуемого продукта. Эти документы должны храниться более длительный срок в случае, если это предусмотрено нормативными требованиями или необходимо спонсору.

5.5.12 Спонсор должен в письменной форме информировать исследователей/организации о необходимости хранения связанных с исследованием записей, а также письменно известить их, как только необходимость в дальнейшем хранении отпадет.

5.6 Выбор исследователя

5.6.1 Спонсор несет ответственность за выбор исследователей/организаций. Каждый исследователь должен иметь квалификацию, опыт и ресурсы (см. 4.1, 4.2), достаточные для проведения исследования, для которого он выбран. Если в многоцентровых исследованиях необходимо организовать координационный комитет и/или выбрать координаторов из числа исследователей, то это является обязанностью спонсора.

5.6.2 До подписания договора с исследователем/организацией на проведение исследования спонсор должен предоставить исследователю/организации протокол и брошюру исследователя в текущей редакции и дать исследователю/организации достаточное время для ознакомления с протоколом и предоставленной информацией.

5.6.3 Спонсор должен получить согласие исследователя/организации:

а) проводить исследование в соответствии с GCP и нормативными требованиями (см. 4.1.3), а также с протоколом, согласованным со спонсором и утвержденным/одобренным ЭСО/НЭК (см. 4.5.1);

б) соблюдать процедуры регистрации/представления данных;

в) на проведение мониторинга, аудита и инспекций (см. 4.1.4);

г) хранить основные документы, связанные с исследованием, до тех пор, пока спонсор не сообщит исследователю/организации, что эти документы больше не требуются (см. 4.9.4 и 5.5.12).

Спонсор и исследователь/организация должны подписать протокол или иной документ, подтверждающий это согласие.

5.7 Распределение обязанностей

До начала исследования спонсор должен установить и распределить все связанные с исследованием обязанности и функции.

5.8 Компенсации субъектам и исследователям

5.8.1 Если предусмотрено нормативными требованиями, спонсор должен обеспечить страхование или гарантировать юридическую и финансовую поддержку исследователя/организации в случае предъявления им претензий, связанных с исследованием, за исключением тех претензий, которые возникли в результате умысла или неосторожности со стороны исследователя или членов исследовательского коллектива.

5.8.2 Правила и процедуры спонсора должны предусматривать возмещение расходов на лечение субъектов в случае причинения вреда их здоровью в результате их участия в исследовании в соответствии с нормативными требованиями.

5.8.3 Если субъекты исследования получают компенсацию, порядок и способ компенсации должны соответствовать нормативным требованиям.

5.9 Финансирование

Финансовые аспекты исследования должны быть документально оформлены в виде договора между спонсором и исследователем/организацией.

5.10 Уведомление уполномоченных органов/подача заявки в уполномоченные органы

До начала клинического исследования спонсор (или спонсор совместно с исследователем, если это предусмотрено нормативными требованиями) должен подать в соответствующие органы все требуемые заявки для их рассмотрения, принятия и/или получения разрешения начать исследование (в зависимости от нормативных требований). Все уведомления/заявки должны быть датированы и содержать достаточную информацию для идентификации протокола.

5.11 Подтверждение рассмотрения ЭСО/НЭК

5.11.1 Спонсор должен получить от исследователя/организации:

а) наименование и адрес ЭСО/НЭК исследователя/организации;

б) подтверждение от ЭСО/НЭК того, что он организован и действует согласно GCP и соответствующему законодательству;

в) документально оформленное утверждение/одобрение ЭСО/НЭК и, по требованию спонсора, копию текущей версии протокола, письменной формы информированного согласия и любых других предоставляемых субъектам письменных материалов, а также описание действий по привлечению субъектов к участию в исследовании, документов, относящихся к предусмотренным для субъектов выплатам и компенсациям, и любых иных документов, которые могли быть затребованы ЭСО/НЭК.

5.11.2 Если ЭСО/НЭК обусловливает выдачу своего утверждения/одобрения внесением изменений в какие-либо аспекты исследования, например в протокол, письменную форму информированного согласия или любые иные предоставляемые субъектам письменные материалы и/или другие процедуры, спонсор должен получить от исследователя/организации копии всех измененных документов и дату полученного утверждения/одобрения ЭСО/НЭК.

5.11.3 Спонсор должен получить от исследователя/организации документацию и даты любых повторных утверждений/одобрений ЭСО/НЭК, а также решений об отзыве или приостановке ранее выданного утверждения/одобрения.

5.12 Информация об исследуемых продуктах

5.12.1 При планировании исследований спонсор должен располагать достаточным объемом полученных в доклинических и/или клинических исследованиях данных по безопасности и эффективности, оправдывающих применение исследуемого продукта с использованием соответствующих путей введения и доз при соответствующей длительности и в соответствующей популяции.

5.12.2 Спонсор должен обновлять брошюру исследователя по мере получения новой существенной информации (см. раздел 7 настоящего стандарта).

5.13 Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемых продуктов

5.13.1 Спонсор должен обеспечить, чтобы исследуемые продукты (включая, в соответствующих случаях, активные препараты сравнения и плацебо) имели характеристики, соответствующие стадии разработки данных продуктов, были произведены в соответствии с применимыми требованиями GMP и, в соответствующих случаях, закодированы и маркированы таким образом, чтобы обеспечить защиту маскировки. Кроме того, маркировка должна соответствовать нормативным требованиям.

5.13.2 Спонсор должен определить для исследуемых продуктов температуру хранения, условия хранения (например, в защищенном от света месте), срок хранения, растворители и процедуры для разведения и восстановления, а также, если таковые предусмотрены, устройства для введения продук-

та. Спонсор должен информировать об этих требованиях все вовлеченные стороны (например, мониторов, исследователей, провизоров, лиц, ответственных за хранение).

5.13.3 Исследуемые продукты должны быть упакованы так, чтобы предотвратить их загрязнение и обеспечить их сохранность (пригодность) при транспортировке и хранении.

5.13.4 Для исследований, в которых используется слепой метод, система кодирования исследуемого продукта должна включать в себя механизм, позволяющий, в экстренных случаях, быстро идентифицировать продукт, но, в то же время, не допускающий возможности незаметно раскрыть код.

5.13.5 Если лекарственная форма исследуемого продукта или препарата сравнения на клиническом этапе изучения была существенно изменена, то до использования новой лекарственной формы в клинических исследованиях должны быть получены результаты любых дополнительных исследований данной лекарственной формы продукта (например, стабильности, растворимости, биодоступности), необходимые для оценки того, способны ли данные изменения существенно повлиять на фармакокинетический профиль продукта.

5.14 Поставка исследуемых продуктов и правила обращения с ними

5.14.1 Спонсор отвечает за поставку исследователю/организации исследуемого продукта.

5.14.2 Спонсор не должен поставлять исследуемый продукт исследователю/организации до тех пор, пока не получит всю требуемую документацию (например, утверждение/одобрение ЭСО/НЭК и уполномоченных органов).

5.14.3 Письменные процедуры спонсора должны включать в себя инструкции для исследователя/организации по правилам хранения исследуемого продукта и обращения с ним, а также по ведению соответствующей документации. Процедуры должны описывать безопасное получение исследуемого продукта, обращение с ним, его хранение и выдачу, изъятие неиспользованного исследуемого продукта у субъектов и возврат его спонсору (либо иное распоряжение неиспользованным продуктом, если это санкционировано спонсором и соответствует нормативным требованиям).

5.14.4 Спонсор должен:

а) обеспечить своевременную поставку исследуемых продуктов исследователям;

б) документировать поставки, получение, выдачу, возврат и уничтожение (либо иное распоряжение) исследуемых продуктов (см. раздел 8 настоящего стандарта);

в) иметь систему возврата исследуемого продукта и документирования подобного изъятия (например, отзыва бракованного продукта, возврата продукта после окончания исследования или по истечении срока годности);

г) иметь систему уничтожения (либо иного распоряжения) неиспользованных исследуемых продуктов и документирования подобного уничтожения (либо иного распоряжения).

5.14.5 Спонсор должен:

а) Принять меры по обеспечению стабильности исследуемых продуктов на протяжении всего периода использования.

б) Иметь достаточное количество используемого в исследованиях исследуемого продукта, чтобы подтвердить, в случае необходимости, его соответствие спецификациям, а также вести учет анализов и характеристик образцов продукта из партии. В зависимости от стабильности образцы должны быть сохранены либо до окончания анализа данных по исследованию, либо в течение срока, определенного соответствующими нормативными требованиями, исходя из того, какой период является более длительным.

5.15 Доступ к записям

5.15.1 Спонсор должен предусмотреть в протоколе или ином письменном соглашении обязанность исследователя/организации обеспечить прямой доступ к первичным данным/документации для целей мониторинга, аудита, экспертизы ЭСО/НЭК, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

5.15.2 Спонсор должен убедиться в том, что каждый субъект дал письменное согласие на прямой доступ к его оригинальным медицинским записям для целей мониторинга, аудита, экспертизы ЭСО/НЭК, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

5.16 Информация, относящаяся к безопасности

5.16.1 Спонсор отвечает за постоянную оценку безопасности исследуемых продуктов.

5.16.2 Спонсор должен незамедлительно уведомить всех занятых в исследовании исследователей/организации, а также уполномоченные органы о полученных данных, которые могут неблагоприятно отразиться на безопасности субъектов, повлиять на проведение исследования либо изменить утверждение/одобрение ЭСО/НЭК на продолжение исследования.

5.17 Сообщения о нежелательных реакциях

5.17.1 Спонсор должен в возможно более короткий срок сообщать всем участвующим в исследовании исследователям/организациям, ЭСО/НЭК, где это требуется, а также уполномоченным органам обо всех нежелательных реакциях, которые одновременно являются серьезными и непредвиденными.

5.17.2 Такие экспресс-отчеты должны соответствовать нормативным требованиям и руководству ICH «Оценка данных по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности».

5.17.3 Спонсор должен представлять на рассмотрение уполномоченным органам все новые данные и периодические отчеты по безопасности исследуемого продукта в соответствии с нормативными требованиями.

5.18 Мониторинг

5.18.1 Цель

Целью мониторинга исследования является проверка того, что:

а) Права и благополучие субъектов защищены.

б) Представленные данные являются точными, полными и подтверждаются первичной документацией.

в) Исследование проводится в соответствии с утвержденной текущей версией протокола/поправок, GCP и нормативными требованиями.

5.18.2 Выбор мониторов и их квалификация

а) Мониторы должны назначаться спонсором.

б) Мониторы должны иметь соответствующую подготовку, а также обладать научными и/или клиническими знаниями, необходимыми для проведения надлежащего мониторинга исследования. Квалификация мониторов должна быть подтверждена документально.

в) Мониторы должны детально знать исследуемые продукты, протокол, письменную форму информированного согласия и все другие предоставляемые субъектам письменные материалы, СОП спонсора, GCP и нормативные требования.

5.18.3 Объем и содержание мониторинга

Спонсор должен обеспечить надлежащий мониторинг исследований. Спонсор должен определить необходимые объем и содержание мониторинга исходя из целей, задач, методологии, сложности, маскировки, объема и оцениваемых параметров исследования. По общему правилу, с целью мониторинга требуется посещать исследовательские центры до, во время и после окончания исследования. Однако в исключительных случаях спонсор может решить, что мониторинг без визитов в исследовательские центры в сочетании с такими процедурами, как тренинг и проведение совещаний исследователей, предоставление им подробного письменного руководства может гарантированно обеспечить надлежащее проведение исследования в соответствии с GCP. Статистически определяемые контрольные выборки могут служить приемлемым методом для отбора проверяемых данных.

5.18.4 Обязанности монитора

Монитор, в соответствии с требованиями спонсора, должен обеспечить надлежащее проведение и документальное оформление исследования. С этой целью монитор, когда уместно и необходимо с учетом конкретного исследования и исследовательского центра, выполняет нижеперечисленные действия:

а) Выступает в качестве основного связующего звена между спонсором и исследователем.

б) Проверяет в начале и на протяжении всего исследования адекватность квалификации и ресурсов исследователя (см. 4.1, 4.2, 5.6), а также достаточность для безопасного и надлежащего проведения исследования имеющихся людских и материальных ресурсов, включая лаборатории, оборудование и персонал.

в) В отношении исследуемых продуктов монитор проверяет следующее:

1) сроки и условия хранения приемлемы и количество достаточно до конца исследования;

2) исследуемые продукты получают только те субъекты, которым он назначен, и в дозах, установленных протоколом;

3) субъектам предоставлены необходимые инструкции по правильному применению исследуемых продуктов, обращению с ними, их хранению и возврату;

4) получение, применение и возврат исследуемых продуктов в исследовательском центре должным образом контролируют и оформляют документально;

5) уничтожение (либо иное распоряжение) неиспользованных исследуемых продуктов в исследовательском центре осуществляют в соответствии с нормативными требованиями и по согласованию со спонсором.

г) Проверяет соблюдение исследователем утвержденного протокола и всех утвержденных поправок к нему, если таковые имеются.

д) Проверяет, чтобы письменное информированное согласие каждого субъекта было получено до начала участия в исследовании.

е) Обеспечивает наличие у исследователя текущей редакции брошюры исследователя, всех других документов и материалов, необходимых для проведения исследования надлежащим образом и в соответствии с нормативными требованиями.

ж) Обеспечивает то, чтобы исследователь и его сотрудники, занятые в исследовании, были достаточно информированы об исследовании.

з) Проверяет, что исследователь и его сотрудники, занятые в исследовании, выполняют связанные с исследованием обязанности в соответствии с протоколом и всеми другими письменными соглашениями между спонсором и исследователем/организацией и не передают выполнение своих функций неуполномоченным лицам.

и) Проверяет соблюдение исследователем критериев отбора при включении субъектов исследования.

к) Сообщает о скорости набора субъектов в исследование.

л) Проверяет правильность, полноту и своевременность регистрации данных в первичных и других относящихся к исследованию документах, а также порядок их ведения.

м) Проверяет, что исследователь предоставляет все требуемые отчеты, уведомления, запросы и подобные документы и что они являются правильными, полными, своевременными, разборчивыми, датированы и идентифицируют исследование.

н) Проверяет правильность и полноту данных в ИРК, первичных документах и других относящихся к исследованию записях путем сопоставления их между собой. В особенности, монитор должен проверить следующее:

1) правильность внесения требуемых протоколом данных в ИРК и их соответствие данным в первичной документации;

2) любые изменения дозы и/или терапии четко документально оформляются для каждого субъекта исследования;

3) нежелательные явления, сопутствующее лечение и интеркуррентные заболевания регистрируются в ИРК в соответствии с протоколом;

4) пропущенные субъектом визиты, непроведенные анализы и невыполненные обследования ясно отражены в ИРК как таковые;

5) все случаи исключения и выбывания субъектов из исследования зарегистрированы и объяснены в ИРК.

о) Сообщает исследователю о любых допущенных в ИРК ошибках, пропусках и неразборчивых записях. Монитор должен проследить за тем, чтобы соответствующие исправления, добавления или вычеркивания были сделаны, датированы, объяснены (если необходимо) и подписаны самим исследователем либо уполномоченным на подписание за него изменений в ИРК членом исследовательского коллектива. Данные полномочия должны быть закреплены документально.

п) Проверяет соблюдение сроков сообщения о нежелательных явлениях, определенных GCP, протоколом, ЭСО/НЭК, спонсором и нормативными требованиями.

р) Проверяет ведение исследователем основных документов (см. раздел 8 настоящего стандарта).

с) Сообщает исследователю об отклонениях от протокола, СОП, GCP и нормативных требований, а также предпринимает необходимые действия с целью предотвратить повторение подобных отклонений.

5.18.5 Процедуры мониторинга

Монитор должен соблюдать письменные СОП спонсора, а также процедуры, специально определенные спонсором для мониторинга конкретного исследования.

5.18.6 Отчет монитора

а) После каждого визита в исследовательский центр или связанного с исследованием контакта монитор должен представить спонсору письменный отчет.

б) Отчеты должны включать в себя дату, наименование центра, имя монитора, имя исследователя или иного лица, с которым состоялся контакт.

в) Отчеты должны содержать краткое описание объектов проверки, сообщение монитора о существенных данных/фактах, отклонениях и недостатках, выводы, описание действий, предпринятых либо

планируемых и/или рекомендуемых для обеспечения соблюдения требований протокола, GCP и уполномоченных органов.

г) Проверка спонсором отчета и последующие действия по нему должны быть документально оформлены уполномоченным представителем спонсора.

5.19 Аудит

При проведении аудита в пределах мер, направленных на обеспечение качества, спонсоры должны учитывать:

5.19.1 Цель

Целью спонсорского аудита, проводимого отдельно и независимо от рутинных функций по мониторингу и контролю качества, является оценка соответствия проводимого исследования протоколу, СОП, GCP и нормативным требованиям.

5.19.2 Выбор и квалификация аудиторов

а) Для проведения аудита спонсор должен назначить лиц, независимых от клинических исследований.

б) Спонсор обязан удостовериться в том, что аудиторы обладают достаточной квалификацией, т.е. подготовкой и опытом, для проведения аудита надлежащим образом. Квалификация аудитора должна быть подтверждена документально.

5.19.3 Процедуры аудита

а) Спонсор должен убедиться, что аудит клинических исследований/программ проводится в соответствии с письменными процедурами спонсора, определяющими объект аудита, методы проведения аудита, частоту аудитов, а также форму и содержание отчетов об аудите.

б) Разработанный спонсором план аудита и процедуры аудита исследования должны быть определены значимостью данного исследования для подачи заявок в уполномоченные органы, количеством субъектов, участвующих в исследовании, типом и сложностью исследования, степенью риска для субъектов исследования, а также должны быть приняты во внимание любые выявленные проблемы.

в) Замечания и выводы аудита должны быть оформлены документально.

г) Для сохранения независимости и ценности функции аудита уполномоченные органы не должны в рутинном порядке запрашивать отчеты об аудите. Уполномоченные органы могут обращаться за допуском к отчетам об аудите, если имеются свидетельства серьезного несоответствия GCP, или в случае судебных разбирательств.

д) Если это требуется соответствующим местным законодательством или подзаконными актами, спонсор должен представить свидетельство о проведенном аудите.

5.20 Несоблюдение применимых требований

5.20.1 Несоблюдение протокола, СОП, GCP и/или соответствующих нормативных требований исследователем/организацией или сотрудником спонсора должно вести к безотлагательным действиям спонсора, направленным на обеспечение их соблюдения.

5.20.2 При обнаружении в ходе мониторинга или аудита серьезных и/или повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований со стороны исследователя/организации спонсор должен прекратить участие исследователя/организации в исследовании. Если участие исследователя/организации прекращено в результате серьезных и/или повторяющихся случаев несоблюдения применимых требований, спонсор должен безотлагательно уведомить об этом уполномоченные органы.

5.21 Досрочное прекращение или приостановка исследования

Если исследование досрочно прекращено или приостановлено, спонсор должен незамедлительно сообщить исследователям/организациям и уполномоченным органам о прекращении или приостановке, а также указать причины прекращения или приостановки. ЭСО/НЭК также должен быть немедленно информирован спонсором или исследователем/организацией (в соответствии с нормативными требованиями), в том числе и о причинах прекращения или приостановки исследования.

5.22 Отчет о клиническом исследовании/испытании

Независимо от того, было ли исследование завершено по протоколу или прекращено досрочно, спонсор должен обеспечить составление и представление в уполномоченные органы (в соответствии с нормативными требованиями) отчетов о клиническом исследовании. Спонсор также должен обеспечить соответствие отчетов о клиническом исследовании, входящих в состав заявки на регистрацию, стандартам руководства ICH «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании» (Примечание — Руководство ICH «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании» указывает, что в отдельных случаях могут быть приемлемы сокращенные отчеты.)

5.23 Многоцентровые исследования

При многоцентровых исследованиях спонсор должен обеспечить следующее:

5.23.1 Все исследователи проводят исследование в строгом соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и, если требуется, с уполномоченными органами и утвержденным/одобренным ЭСО/НЭК.

5.23.2 ИРК разработаны таким образом, чтобы собрать все требуемые данные из всех центров, участвующих в многоцентровом исследовании. Тем исследователям, которые собирают дополнительные данные, должны быть также предоставлены дополнительные ИРК, разработанные для сбора дополнительных данных.

5.23.3 Обязанности исследователей-координаторов и других исследователей документально закреплены до начала исследования.

5.23.4 Всем исследователям предоставлены инструкции по соблюдению протокола, единых стандартов оценки клинических и лабораторных данных, а также по заполнению ИРК.

5.23.5 Связь между исследователями не затруднена.

6 Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

По общему правилу, содержание протокола исследования должно иметь указанную ниже структуру. Однако информация, имеющая отношение только к одному исследовательскому центру, может быть представлена на отдельных страницах протокола или содержаться в отдельном соглашении, а часть приведенной ниже информации может также содержаться в других документах, ссылки на которые имеются в протоколе, например в брошюре исследователя.

6.1 Общая информация

6.1.1 Название протокола, идентификационный номер протокола и дата. Любая поправка также должна иметь номер поправки и дату.

6.1.2 Наименование/имя и адрес спонсора и монитора (если они различаются).

6.1.3 Имя и должность лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу.

6.1.4 Имя, должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию.

6.1.5 Имя и должность исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических центров.

6.1.6 Имя, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача, отвечающего за принятие всех решений медицинского характера (если данное лицо не является исследователем).

6.1.7 Наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских и/или технических служб и/или организаций, вовлеченных в исследование.

6.2 Обоснование исследования

6.2.1 Название и описание исследуемых продуктов.

6.2.2 Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования.

6.2.3 Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования, если таковые имеются.

6.2.4 Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения.

6.2.5 Указание на то, что исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, GCP и нормативными требованиями.

6.2.6 Описание исследуемой популяции.

6.2.7 Ссылки на литературные источники и данные, существенные для исследования и представляющие собой обоснование данного исследования.

6.3 Цели и задачи исследования

Детальное описание целей и задач исследования.

6.4 Дизайн исследования

Научная обоснованность исследования и достоверность полученных в исследовании данных существенно зависят от дизайна исследования. Описание дизайна исследования должно включать в себя:

6.4.1 Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе исследования.

6.4.2 Описание типа/дизайна проводимого исследования (например, двойное слепое, плацебо-кон-

тролируемое, параллельное) и графическую схему дизайна исследования, процедур и этапов исследования.

6.4.3 Описание мер, направленных на минимизацию/исключение субъективности, в том числе:

а) рандомизации;

б) слепого метода/маскировки.

6.4.4 Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых продуктов. Также включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых продуктов.

6.4.5 Ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.

6.4.6 Описание «правил остановки» или «критериев исключения» для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом.

6.4.7 Процедуры учета исследуемых продуктов, включая, при наличии, плацебо и препараты сравнения.

6.4.8 Хранение рандомизационных кодов и процедуры их раскрытия.

6.4.9 Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (т.е. без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных.

6.5 Отбор и исключение субъектов

6.5.1 Критерии включения субъектов.

6.5.2 Критерии невключения субъектов.

6.5.3 Критерии исключения субъектов (т.е. основания прекращения применения исследуемого продукта/исследуемого лечения), а также процедуры, определяющие:

а) Когда и как субъектов исключать из исследования/лечения исследуемым продуктом.

б) Какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам.

в) Заменены ли и каким образом выбывшие субъекты.

г) Последующее наблюдение за субъектами, исключенными из лечения исследуемым продуктом/исследуемым лечением.

6.6 Лечение субъектов

6.6.1 Осуществляемое лечение, включая названия всех продуктов, их дозировки, частоту приема, пути/способы введения, а также продолжительность лечения, включая периоды последующего наблюдения для каждой группы лечения исследуемыми продуктами.

6.6.2 Лекарства/способы лечения, применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и/или во время исследования.

6.6.3 Методы контроля за соблюдением процедур субъектами.

6.7 Оценка эффективности

6.7.1 Перечень параметров эффективности.

6.7.2 Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров эффективности.

6.8 Оценка безопасности

6.8.1 Перечень параметров безопасности.

6.8.2 Методы и сроки оценки, регистрации и анализа параметров безопасности.

6.8.3 Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях.

6.8.4 Метод и продолжительность наблюдения за субъектами после возникновения нежелательных явлений.

6.9 Статистика

6.9.1 Описание статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки каждого планируемого промежуточного анализа.

6.9.2 Планируемое количество субъектов. В случае многоцентровых исследований должно быть определено планируемое количество субъектов в каждом центре. Обоснование размера выборки, включая рассуждения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической правомерности исследования.

6.9.3 Применяемый уровень значимости.

6.9.4 Критерии прекращения исследования.

6.9.5 Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных.

6.9.6 Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана (все

отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в протоколе и/или финальном отчете об исследовании).

6.9.7 Отбор субъектов для анализа (например, все рандомизированные субъекты, все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, все субъекты, соответствующие критериям отбора, субъекты, данные которых пригодны для оценки).

6.10 Прямой доступ к первичным данным/документации

Спонсор должен предусмотреть в протоколе или ином письменном соглашении обязанность исследователей/организаций не препятствовать прямому доступу к первичным данным/документации для проведения связанных с исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

6.11 Контроль качества и обеспечение качества

6.12 Этика

Описание этических аспектов исследования.

6.13 Работа с данными и ведение записей

6.14 Финансирование и страхование

Финансирование и страхование, если они не описаны в отдельном договоре.

6.15 Публикации

Политика в отношении публикаций, если она не описана в отдельном договоре.

6.16 Приложения

(Примечание — Поскольку протокол исследования и отчет о клиническом исследовании/испытании тесно связаны, для дополнительной информации см. руководство ICH «Структура и содержание отчета о клиническом исследовании».)

7 Брошюра исследователя

7.1 Введение

Брошюра исследователя (БИ) представляет собой сводное изложение клинических и доклинических данных по исследуемому продукту, которые имеют значение для его изучения с участием человека в качестве субъекта исследования. Назначением БИ является предоставление исследователям и другим лицам, вовлеченным в проведение исследования, информации, помогающей пониманию и соблюдению многих существенных положений протокола, таких как доза, частота/периодичность доз, способы введения, а также процедуры мониторинга безопасности. БИ также обеспечивает понимание, способствующее клиническому ведению субъектов исследования в течение курса клинического исследования. Информация должна быть представлена в краткой, простой, объективной, взвешенной и лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей клиницисту или потенциальному исследователю понять ее и сформировать свою собственную объективную оценку целесообразности предлагаемого исследования исходя из соотношения риска и пользы. По этой причине в редактировании БИ обычно должен принимать участие медицинский эксперт, но содержание БИ должно быть одобрено специалистами тех областей, где были получены описываемые данные.

Настоящий стандарт определяет минимальный объем информации, которая должна быть включена в БИ, и дает рекомендации по структуре изложения данной информации. Предполагается, что характер и объем доступной информации будут изменяться в зависимости от стадии разработки исследуемого продукта. Если исследуемый продукт находится на рынке и большинству практикующих врачей хорошо известны его фармакологические свойства, БИ может быть менее подробной. Где это допускается уполномоченными органами, вместо БИ могут быть использованы материалы, содержащие основную информацию о продукте, листок-вкладыш или информация на этикетке при условии, что альтернативный вариант содержит актуальную, всестороннюю и подробную информацию обо всех характеристиках исследуемого продукта, которые могут быть важны для исследователя. Если зарегистрированный продукт исследуется на предмет нового применения (т.е. по новому показанию), БИ должна быть составлена с учетом нового применения. БИ следует пересматривать не реже одного раза в год и, при необходимости, дополнять в соответствии с письменными процедурами спонсора. В зависимости от стадии разработки продукта и по мере поступления новой значимой информации БИ можно дополнять и более часто. Однако в соответствии с надлежащей клинической практикой (GCP) новая информация может быть настолько важна, что ее необходимо сообщить исследователям и, возможно, ЭСО/НЭК и/или уполномоченным органам до ее включения в новую редакцию БИ.

Как правило, спонсор отвечает за предоставление исследователям актуальной редакции БИ, а исследователи отвечают за предоставление актуальной редакции БИ соответствующему ЭСО/НЭК.

Если спонсором исследования является исследователь, он должен удостовериться, доступна ли брошюра коммерческого производителя. Если исследуемый продукт предоставляется самим спонсором-исследователем, он должен довести необходимую информацию до сведения занятого в исследовании персонала. Если отсутствует практическая необходимость составления БИ стандартного формата, в качестве альтернативы спонсор-исследователь должен представить минимальный объем актуальной информации, описанной в настоящем стандарте, в расширенном разделе обоснования исследования.

7.2 Общие положения

БИ должна включать в себя:

7.2.1 Титульный лист

Должны быть указаны наименование спонсора, идентификаторы каждого исследуемого продукта (т.е. номер исследования, химическое или одобренное дженерическое название, а также торговые названия, где разрешено законодательством и по желанию спонсора) и дата редакции БИ. Рекомендуется указывать номер версии БИ, а также номер и дату предыдущей редакции БИ. Пример приведен в приложении 1.

7.2.2 Указание на конфиденциальность

По желанию спонсор может включить в БИ уведомление исследователей/получателей о том, что они должны рассматривать БИ как конфиденциальный документ, предназначенный исключительно для ознакомления и использования исследовательским коллективом и ЭСО/НЭК.

7.3 Содержание брошюры исследователя

БИ должна иметь следующие разделы, каждый из которых, где подходит, следует сопровождать списком ссылок на литературные источники:

7.3.1 Оглавление

Пример оглавления приведен в приложении 2.

7.3.2 Резюме

Должно быть представлено краткое резюме (желательно, не превышающее двух страниц) доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических, фармакокинетических, метаболических и клинических свойствах, соответствующей текущей стадии клинической разработки исследуемого продукта.

7.3.3 Введение

В кратком вводном разделе должны быть указаны химическое название (а также дженерическое и торговое названия, если одобрены) исследуемого продукта, все активные ингредиенты, фармакологическая группа, к которой относится исследуемый продукт, и место, на которое он в ней претендует (например, преимущества), обоснование для изучения исследуемого продукта, а также его ожидаемые профилактические, терапевтические или диагностические показания. Кроме того, в вводном разделе должен быть сформулирован общий подход к оценке исследуемого продукта.

7.3.4 Физические, химические и фармацевтические свойства и лекарственная форма

Должны быть представлены описание компонентов исследуемого продукта (включая химические и/или структурные формулы), а также краткая справка о его существенных физических, химических и фармацевтических свойствах.

Для обеспечения адекватных мер безопасности в ходе исследования должен быть указан и, если требуется, обоснован состав лекарственной формы, включая дополнительные вещества. Также должны быть предоставлены инструкции по хранению и использованию лекарственных форм.

Следует упомянуть любое структурное сходство с другими известными веществами.

7.3.5 Доклинические исследования

Введение

Должны быть представлены в краткой форме результаты всех существенных доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и метаболизма исследуемого продукта. Должны быть описаны использованные методы, представлены полученные результаты, а также их обсуждение в связи с исследуемыми терапевтическими и возможными неблагоприятными эффектами у человека. В зависимости от наличия/доступности информации указывают следующее:

Использованные в исследованиях виды животных.

Количество и пол животных в каждой группе.

Единицы измерения дозы (например, миллиграмм/килограмм (мг/кг)).

Кратность введения.

Путь введения.

Длительность курса введения.

Информация, относящаяся к системному распределению.

Продолжительность последующего наблюдения после окончания введения препарата.

Результаты, включая раскрытие следующих аспектов:

- характера и частоты фармакологических или токсических эффектов;
- выраженности или степени тяжести фармакологических или токсических эффектов;
- дозозависимости эффектов;
- времени до наступления эффектов;
- обратимости эффектов;
- продолжительности эффектов.

Для большей наглядности данные следует, по возможности, представлять в виде таблиц/списков. Последующие разделы должны содержать обсуждение наиболее важных результатов исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, их экстраполяцию на человека, а также любые иные аспекты, требующие исследования у человека. Там, где необходимо, должно быть проведено сравнение эффективных и нетоксических доз препарата на животных одного и того же вида (т.е. необходимо предоставить обсуждение терапевтического индекса). Следует указать, как эти данные соотносятся с дозировками, предлагаемыми для применения у человека. Во всех случаях, где возможно, при проведении сравнений рекомендуется указывать концентрации препарата в крови/ткани, а не дозировки, выраженные в мг/кг.

а) Доклиническая фармакология

Данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакологических свойств исследуемого продукта и, если это возможно, его основных метаболитов по результатам исследований на животных. Краткое описание должно включать в себя исследования по оценке возможной терапевтической активности (например, эффективность при экспериментальной патологии, лиганд-рецепторное взаимодействие и специфичность действия), а также исследования по оценке безопасности (например, специальные исследования для изучения иных, не имеющих терапевтической направленности, фармакологических эффектов).

б) Фармакокинетика и метаболизм продукта у животных

Данный раздел должен включать в себя краткое описание фармакокинетики, метаболизма и распределения исследуемого продукта в тканях животных всех видов, на которых проводились исследования. Должны быть освещены всасывание, местная и системная биодоступность исследуемого продукта и его метаболитов, а также их связь с данными фармакологических и токсикологических исследований на животных.

в) Токсикология

Данный раздел должен включать в себя краткое описание токсических эффектов исследуемого продукта, выявленных в исследованиях на животных разных видов. Следует, по возможности, придерживаться нижеприведенной структуры оглавления данного раздела:

- Токсичность при однократном введении.
- Токсичность при многократном введении.
- Канцерогенность.
- Специальные исследования (например, местно-раздражающее и аллергизирующее действие).
- Репродуктивная токсичность.
- Генотоксичность (мутагенность).

7.3.6 Действие у человека

Введение

В этом разделе подробно обсуждают известные эффекты исследуемого продукта у человека, включая информацию, относящуюся к фармакокинетике, метаболизму, фармакодинамике, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности, а также другим видам фармакологической активности. По возможности, должно быть дано краткое описание каждого завершенного клинического исследования. Также должна быть представлена информация о результатах любого использования исследуемого продукта вне рамок клинических исследований, например сведения, полученные во время пострегистрационного применения продукта.

а) Фармакокинетика и метаболизм у человека

Данный раздел должен содержать краткую информацию, относящуюся к фармакокинетике исследуемого продукта, и включать в себя следующее (в зависимости от наличия данных):

- Фармакокинетику (в том числе метаболизм, всасывание, связывание с белками плазмы, распределение и выведение).

- Биодоступность исследуемого продукта (абсолютную, где это возможно, и/или относительную) с использованием определенной лекарственной формы в качестве сравнения.

- Субпопуляции населения (например, различия по полу, возрасту или нарушениям функций органов).

- Взаимодействия (например, лекарственные взаимодействия и влияние приема пищи).

- Другие данные по фармакокинетике (например, результаты проведенных в рамках клинических испытаний фармакокинетических исследований на различных группах).

б) Безопасность и эффективность

Кратко должна быть представлена информация, относящаяся к безопасности, фармакодинамике, эффективности и дозозависимости эффектов исследуемого продукта (и его метаболитов, если есть данные), полученная в ходе проведенных клинических исследований (с участием здоровых добровольцев и/или пациентов). Должна быть представлена интерпретация этих данных. Если часть клинических исследований уже завершена, для более ясного восприятия данных рекомендуется представить по законченным исследованиям сводные отчеты по эффективности и безопасности исследуемого продукта по отдельным показаниям у различных популяций. Также рекомендуется использовать сводные таблицы нежелательных реакций по всем клиническим исследованиям (включая исследования для любых изучавшихся показаний). Должны быть освещены значимые различия в характере/частоте нежелательных реакций как для различных показаний, так и для различных популяций.

В БИ должны быть описаны возможные риски и нежелательные реакции, которые можно ожидать, основываясь на накопленном опыте применения как исследуемого продукта, так и сходных с ним продуктов. Должны быть также описаны меры предосторожности или специальные методы наблюдения, которые необходимо применять при использовании продукта с исследовательскими целями.

в) Пострегистрационный опыт применения

В БИ должны быть указаны страны, в которых исследуемый продукт уже имеется в продаже или был зарегистрирован. Любая значимая информация, полученная в ходе пострегистрационного применения продукта, должна быть представлена в обобщенном виде (например, лекарственные формы, дозировки, пути введения и нежелательные реакции). Также в БИ должны быть указаны страны, в которых заявителю было отказано в одобрении/регистрации продукта для коммерческого использования или же разрешение на продажу/свидетельство о регистрации было аннулировано.

7.3.7 Обсуждение данных и инструкции для исследователя

В этом разделе должно быть представлено обсуждение доклинических и клинических данных и обобщена информация, полученная из разных источников по различным свойствам исследуемого продукта. Таким образом, исследователю предоставляются наиболее информативная интерпретация имеющихся данных, а также выводы о значимости этой информации для последующих клинических исследований.

Должны быть освещены опубликованные работы по сходным продуктам, если таковые имеются. Это позволит исследователю быть готовым к нежелательным реакциям или другим проблемам, которые могут возникнуть в ходе клинических исследований.

Основная цель данного раздела заключается в том, чтобы помочь исследователю получить четкое представление о возможных рисках и нежелательных реакциях, а также о специальных тестах, методах наблюдения и мерах предосторожности, которые могут понадобиться в ходе клинического исследования. Это представление должно быть основано на доступной информации о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических и клинических свойствах исследуемого продукта. Клиническому исследователю также должны быть предоставлены инструкции по диагностике и лечению возможных передозировок и нежелательных реакций, которые основаны на предыдущем клиническом опыте и фармакологических свойствах исследуемого продукта.

7.4 Приложение 1

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ (пример)

НАЗВАНИЕ СПОНСОРА

Продукт:

Номер исследования:

Название(я): химическое, дженерическое (если подходит), торговое название (если разрешено законодательством и по желанию спонсора)

БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Номер редакции:

Дата версии:

Заменяет предыдущую редакцию номер:

Дата:

7.5 Приложение 2
ОГЛАВЛЕНИЕ БРОШЮРЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ
(пример)
Указание на конфиденциальность (необязательно)
Подписи (необязательно)
1 Оглавление
2 Резюме
3 Введение
4 Физические, химические, фармацевтические свойства и лекарственная форма
5 Доклинические исследования
5.1 Доклиническая фармакология
5.2 Фармакокинетика и метаболизм продукта у животных
5.3 Токсикология
6 Эффекты у человека
6.1 Фармакокинетика и метаболизм у человека
6.2 Безопасность и эффективность
6.3 Пострегистрационный опыт применения
7 Обсуждение данных и инструкции для исследователя
Ссылки на:
1 Публикации
2 Отчеты
Данные ссылки должны быть приведены в конце каждой главы.
Приложения (при наличии)

8 Основные документы для проведения клинического исследования

8.1 Введение

Основными документами являются те документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить проведение исследования и качество полученных данных. Эти документы служат доказательством соблюдения исследователем, спонсором и монитором стандартов надлежащей клинической практики (GCP) и нормативных требований.

Основные документы также служат большому числу иных важных целей. Своевременное помещение основных документов в файлы исследователя/организации и спонсора может существенно способствовать успешному выполнению в рамках клинического исследования своих функций исследователем, спонсором и монитором. Кроме того, эти документы обычно являются объектом независимого аудита со стороны спонсора и инспекции со стороны уполномоченных органов как части процесса подтверждения законности проведения исследования и достоверности собранных данных.

Ниже приведен минимальный перечень основных документов. Документы сгруппированы в три раздела в зависимости от стадии клинического исследования, на которой они обычно создаются:

1) перед началом клинической фазы исследования;

2) во время клинической фазы исследования;

3) после завершения или преждевременного прекращения исследования.

Дано объяснение целей каждого документа, указано, где документ должен храниться: в файлах исследователя/организации либо спонсора, либо в обоих местах. Допускается объединение некоторых документов при условии, что отдельные элементы легко идентифицируются.

Файлы исследования должны быть созданы в начале исследования как в месте нахождения исследователя/организации, так и в офисе спонсора. Исследование можно считать завершенным только после того, как монитор проверит файлы и исследователя/организации, и спонсора и подтвердит наличие всех необходимых документов в соответствующих файлах.

Перечисленные в настоящем стандарте документы как по отдельности, так и в совокупности могут быть подвергнуты аудиту спонсора и инспекции уполномоченных органов и должны быть предъявлены при проведении таковых.

8.2 Перед началом клинической фазы исследования

На стадии планирования исследования до его формального начала должны быть созданы и помещены в файл следующие документы:

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя/ организации	спонсора
8.2.1 Брошюра исследователя	Документально закрепить факт передачи исследователю необходимой и актуальной научной информации об исследуемом продукте	X	X
8.2.2 Подписанный протокол и поправки к нему (если таковые имеются), образец индивидуальной регистрационной карты (ИРК)	Документально закрепить факт утверждения спонсором и исследователем протокола/поправок и ИРК	X	X
8.2.3 Информация, предоставляемая субъекту исследования			
- Форма информированного согласия (включая все необходимые разъяснительные материалы)	Документально оформить факт получения информированного согласия	X	X
- Любая другая письменная информация	Документально подтвердить, что субъектам будет предоставлена соответствующая (с точки зрения содержания и доступности для понимания) письменная информация, помогающая им дать согласие на основе полной информированности	X	X
- Рекламные объявления для привлечения субъектов в исследование (если используются)	Документально подтвердить, что меры по привлечению субъектов адекватны и отсутствует элемент принуждения	X	
8.2.4 Финансовые аспекты исследования	Документально закрепить финансовое соглашение по исследованию между спонсором и исследователем/организацией	X	X
8.2.5 Страховое обязательство (если требуется)	Документально подтвердить, что в случае причинения ущерба, связанного с исследованием, субъектам будет доступна компенсация	X	X
8.2.6 Подписанное соглашение вовлеченных сторон, например:	Документально закрепить соглашения		
- между исследователем/организацией и спонсором		X	X
- между исследователем/организацией и контрактной исследовательской организацией		X	X (если требуется)
- между спонсором и контрактной исследовательской организацией			X
- между исследователем/организацией и уполномоченными органами (если требуется)		X	X
8.2.7 Датированное и документально оформленное утверждение/одобрение Экспертным советом организации (ЭСО)/Независимым этическим комитетом (НЭК) следующих документов:	Документально подтвердить, что данное исследование было рассмотрено и утверждено/одобрено ЭСО/НЭК. Указывают номер версии и дату документа	X	X
- протокола и любых поправок			
- ИРК (если требуется)			

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя/ организации	спонсора
- формы информированного согласия - любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используются) - информации о компенсации субъектам (при наличии) - любых иных утвержденных/одобренных документов			
8.2.8 Состав Экспертного совета организации/Независимого этического комитета	Документально закрепить соответствие состава ЭСО/НЭК требованиям GCP	X	X (где требуется)
8.2.9 Разрешение/одобрение протокола/уведомление о протоколе от уполномоченных органов (где требуется)	Документально подтвердить, что при наличии соответствующих нормативных требований разрешение/ одобрение/уведомление уполномоченных органов получено до начала исследования	X (где требуется)	X (где требуется)
8.2.10 Curriculum vitae и/или другие документы, подтверждающие квалификацию исследователей и соисследователей	Документально подтвердить квалификацию и пригодность для проведения исследования и/или осуществления медицинского наблюдения за субъектами	X	X
8.2.11 Нормальный диапазон значений для предусмотренных протоколом медицинских/лабораторных/технических процедур и/или тестов	Документально закрепить нормальный диапазон значений для лабораторных тестов	X	X
8.2.12 Медицинские/лабораторные/ технические процедуры/тесты: - сертификация - или аккредитация - или внутренний и/или внешний контроль качества - или другие методы подтверждения (где требуется)	Документально подтвердить пригодность оборудования для проведения требуемых тестов и обеспечения надежности результатов	X (где требуется)	X
8.2.13 Образцы этикеток на упаковках исследуемых продуктов	Документально подтвердить соблюдение соответствующих требований к маркировке исследуемого препарата и пригодность инструкций для субъектов		X
8.2.14 Инструкция по обращению с исследуемыми продуктами и расходными материалами (если не включено в протокол или брошюру исследователя)	Документально закрепить инструкции для обеспечения надлежащего хранения, упаковки, распределения и утилизации исследуемых продуктов и расходных материалов	X	X
8.2.15 Учет поставок исследуемых продуктов и расходных материалов	Документально закрепить даты и способ поставки, номера серий исследуемых продуктов и расходных материалов. Позволяет отследить серию продукта, контролировать условия поставки и вести учет	X	X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя/ организации	спонсора
8.2.16 Сертификаты анализов поставленных исследуемых продуктов	Документально подтвердить подлинность, чистоту и количественное содержание активного вещества (дозировку) исследуемых продуктов		X
8.2.17 Процедуры раскрытия кода для исследований, проводимых слепым методом	Документально закрепить процедуру экстренной идентификации маскированного исследуемого продукта без нарушения маскировки для остальных субъектов	X	X (в соответствующих случаях, третья сторона)
8.2.18 Рандомизационный список	Документально закрепить метод рандомизации субъектов исследования	X	X (в соответствующих случаях, третья сторона)
8.2.19 Отчет монитора о предварительном визите	Документально подтвердить приемлемость исследовательского центра для данного исследования (может быть объединено с 8.2.20)		X
8.2.20 Отчет монитора о стартовом визите	Документально подтвердить факт ознакомления исследователя и занятого в исследовании персонала с процедурами исследования (может быть объединено с 8.2.19)	X	X

8.3 Во время клинической фазы исследования

В подтверждение того, что вся необходимая новая информация документально оформляется по мере ее поступления, в дополнение к вышеперечисленным документам, имеющимся в файле, по ходу исследования необходимо добавлять следующие документы:

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя/ организации	спонсора
8.3.1 Обновленные версии брошюры исследователя	Документально закрепить факт своевременного сообщения исследователю необходимой информации по мере ее поступления	X	X
8.3.2 Любое изменение: - протокола/поправок и ИРК - формы информированного согласия - любой другой письменной информации, предоставляемой субъектам - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используются)	Документально закрепить изменения данных документов, произведенные во время исследования	X	X
8.3.3 Датированное и документально оформленное утверждение/одобрение Экспертным советом организации (ЭСО)/Независимым этическим комитетом (НЭК) следующих документов: - поправок к протоколу	Документально подтвердить факт рассмотрения и утверждения/одобрения ЭСО/НЭК поправок и/или новых редакций. Указываются редакция и дата документа	X	X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя/ организации	спонсора
- новых редакций: - формы информированного согласия - предоставляемых субъектам материалов - рекламных объявлений для привлечения субъектов в исследование (если используется) - других утвержденных/одобренных документов - результатов периодического рассмотрения документации по исследованию (где требуется)			
8.3.4 Где требуется, разрешение/ одобрение/уведомление уполномоченных органов для: - поправок к протоколу и других документов	Документально закрепить соответствие нормативным требованиям	X (где требуется)	X
8.3.5 Научную биографию (curriculum vitae) новых исследователей и/или соисследователей	См. 8.2.10	X	X
8.3.6 Изменения нормального диапазона значений для предусмотренных протоколом медицинских/лабораторных/технических процедур/тестов	Документально закрепить нормальный диапазон значений тестов, измененных в ходе исследования (см. 8.2.11)	X	X
8.3.7 Изменения в медицинских/ лабораторных/технических процедурах/ тестах: - сертификация - или аккредитация - или внутренний и/или внешний контроль качества - или другие методы подтверждения (где требуется)	Документально подтвердить, что тесты продолжают отвечать требованиям в течение периода исследования (см. 8.2.12)	X (где требуется)	X
8.3.8 Документация по поставкам исследуемых продуктов и расходных материалов	См. 8.2.15	X	X
8.3.9 Сертификаты анализа новых серий исследуемых продуктов	См. 8.2.16		X
8.3.10 Отчеты мониторов о визитах	Документально закрепить визиты мониторов и их результаты		X
8.3.11 Существенные для исследования переговоры/переписка (помимо визитов): - переписка - записи встреч - записи телефонных переговоров	Документально закрепить любые соглашения либо существенные переговоры, касающиеся вопросов проведения исследования, его административных аспектов, нарушений протокола, отчетности по нежелательным явлениям	X	X

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя/ организации	спонсора
8.3.12 Подписанные формы информированного согласия	Документально подтвердить, что согласие каждого субъекта получено в соответствии с GCP и протоколом до начала участия в исследовании. Кроме того, документально закрепить разрешение на прямой доступ (см. 8.2.3)	X	
8.3.13 Первичная документация	Документально подтвердить факт существования субъекта и достоверность собранных данных. Включить исходные документы, относящиеся к исследованию, лечению и анамнезу субъекта	X	
8.3.14 Заполненные, датированные и подписанные индивидуальные регистрационные карты (ИРК)	Документально оформить подтверждение исследователем или уполномоченными сотрудниками исследователя зарегистрированных данных	X (копия)	X (оригинал)
8.3.15 Документирование исправлений в ИРК	Документально закрепить все изменения/дополнения или исправления, сделанные в ИРК после записи первоначальных данных	X (копия)	X (оригинал)
8.3.16 Уведомление спонсора исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты	Уведомление спонсора исследователем о серьезных нежелательных явлениях и соответствующие отчеты согласно 4.11	X	X
8.3.17 Уведомление спонсором и/или исследователем (что применимо) уполномоченных органов и ЭСО/НЭК о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях и о другой информации по безопасности	Уведомление спонсором и/или исследователем (что применимо) уполномоченных органов и ЭСО/НЭК о непредвиденных серьезных нежелательных реакциях в соответствии с 5.17 и 4.11.1 и о другой информации по безопасности в соответствии с 5.16.2 и 4.11.2	X (где требуется)	X
8.3.18 Сообщение спонсором исследователю информации по безопасности	Сообщение спонсором исследователю информации по безопасности в соответствии с 5.16.2	X	X
8.3.19 Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые ЭСО/НЭК и уполномоченным органам	Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые ЭСО/НЭК в соответствии с 4.10 и уполномоченным органам в соответствии с 5.17.3	X	X (где требуется)
8.3.20 Журнал скрининга субъектов	Документально закрепить идентификацию субъектов, прошедших перед исследованием скрининг	X	X (где требуется)
8.3.21 Список идентификационных кодов субъектов	Документально подтвердить, что исследователь/организация хранят конфиденциальный список имен всех субъектов, которым при включении в исследование были присвоены идентификационные коды. Позволяет исследователю/организации идентифицировать любого субъекта	X	
8.3.22 Журнал регистрации включения субъектов	Документально закрепить хронологическую последовательность включения субъектов по идентификационным кодам	X	

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя/ организации	спонсора
8.3.23 Учет исследуемого продукта в исследовательском центре	Документально закрепить использование исследуемого продукта в соответствии с протоколом	X	X
8.3.24 Лист образцов подписей	Документально закрепить образцы подписей и инициалов всех лиц, уполномоченных вносить данные и/или исправления в ИРК	X	X
8.3.25 Учет хранящихся образцов биологических жидкостей/тканей (если имеются)	Документально закрепить местонахождение и идентификацию хранящихся образцов в случае необходимости проведения повторных анализов	X	X

8.4 После завершения или прекращения исследования

После завершения или прекращения исследования все документы, перечисленные в 8.2 и 8.3, должны содержаться в файле исследования вместе с нижеуказанными документами:

Наименование документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя/ организации	спонсора
8.4.1 Учет исследуемого продукта в исследовательском центре	Документально закрепить использование исследуемого продукта в соответствии с протоколом. Документально закрепить результаты окончательного подсчета количества исследуемого продукта, полученного исследовательским центром, выданного субъектам, возвращенного субъектами и возвращенного спонсору	X	X
8.4.2 Документация по уничтожению исследуемого продукта	Документально закрепить факт уничтожения неиспользованных исследуемых продуктов спонсором или в исследовательском центре	X (если уничтожен в клиническом центре)	X
8.4.3 Итоговый список идентификационных кодов субъектов	Сделать возможной идентификацию всех включенных в исследование субъектов в случае необходимости их последующего наблюдения. Список должен храниться с соблюдением требований конфиденциальности в течение согласованного срока	X	
8.4.4 Сертификат аудита (если имеется)	Документально закрепить факт проведения аудита		X
8.4.5 Отчет монитора о завершающем визите	Документально закрепить окончание всех мероприятий исследования, необходимых для завершающего визита, и наличие копий основных документов в соответствующих файлах		X
8.4.6 Документация по распределению субъектов по группам и раскрытию кодов	Возвращается спонсору для документального закрепления имевших место случаев вскрытия кодов		X
8.4.7 Итоговый отчет исследователя, предоставляемый ЭСО/НЭК (если требуется) и уполномоченным органам (где применимо)	Документально закрепить завершение исследования	X	
8.4.8 Отчет о клиническом исследовании	Документально закрепить результаты исследования и их интерпретацию	X (если применимо)	X

УДК 615.038(083.74):614.253:006.354 ОКС 11.120 19.020 Р26 ОКП 93 1000—93 7000

Ключевые слова: клинические исследования, исследуемый продукт, исследователь, субъект исследования, защита прав субъектов исследования

Редактор *Л.В. Афанасенко*
Технический редактор *Л.А. Гусева*
Корректор *М.С. Кабашова*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Подписано в печать 25.07.2006. Формат 60 × 84 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Ариал.
Печать офсетная. Усл. печ.л. 4,65. Уч.-изд.л. 4,60. Тираж 26 экз. Зак. 203. С 3102.

ФГУП «Стандартинформ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru
Набрано и отпечатано во ФГУП «Стандартинформ»

gost.e-ecolog.ru