



国际人用药品注册技术协调会

ICH 协调指导原则

药物临床试验质量管理规范

E6 (R3)

草案

于 2023 年 5 月 19 日签署

目前正在征求公众意见

在 ICH 进程的第 2 阶段，根据国家或地区程序，ICH 专家工作组商定的共识性草案或指导原则，由 ICH 大会转交给 ICH 的地区监管机构，用于内部和外部征求意见。

E6 (R3)

文件历史

| 代码 | 历史 | 日期 |
|---------|--|-----------------|
| E6 | 指导委员会批准进入第 2 阶段，并发布公开征求意见。 | 1995 年 4 月 27 日 |
| E6 | 指导委员会批准进入第 4 阶段，并推荐给 ICH 三方监管机构采纳。 | 1996 年 5 月 1 日 |
| E6 (R1) | 指导委员会批准第 4 阶段之后编辑上的修正。 | 1996 年 6 月 10 日 |
| E6 (R2) | 在第 4 阶段由 ICH 大会的监管机构成员国采纳。 是 ICH E6(R1)文件的完整增补版。包括经修订直接增加至母版指导原则的下列章节：前言、1.63、1.64、1.65、2.10、2.13、4.2.5、4.2.6、4.9.0、5.0、5.0.1、5.0.2、5.0.3、5.0.4、5.0.5、5.0.6、5.0.7、5.2.2、5.5.3 (a)、5.5.3 (b)、.5.3 (h)、5.18.3、5.18.6 (e)、5.18.7、5.20.1、8.1。 | 2016 年 11 月 9 日 |
| E6 (R3) | 由 ICH 大会成员在第 2 阶段签署并发表用于公众征求意见。 | 2023 年 5 月 19 日 |

法律声明： 本指导原则受版权保护，在 ICH 版权已得到认可的情况下，除 ICH 标识外，可在公共许可的前提下使用、复制、引用、改编、调整、翻译或传播，在任何情形下需在文件中承认 ICH 版权。如需要修改或翻译，必须进行合理的处理，明确注明或以其他方式标注对原文或基于原文进行的更改。任何暗示 ICH 授权或支持对原版文件的改写、调整或翻译行为必须避免。

本文件按现有状态提供，不做任何形式的保证。任何情况下，ICH 或原版文件作者不会对任何由使用本文件造成的索赔、伤害或其他责任负责。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此，对版权归属第三方的文件，必须从该版权所有者处获得复制许可。

ICH E6(R3)指导原则

ICH 协调指导原则

药物临床试验质量管理规范（GCP）

E6（R3）

ICH 共识指导原则

目录

| | | |
|-------|--------------------------------|----|
| I. | 引言..... | 1 |
| | 适用范围..... | 1 |
| | 结构..... | 1 |
| II. | ICH GCP 原则..... | 2 |
| III. | 附件 1..... | 8 |
| 1. | 机构审评委员会/独立伦理委员会 (IRB/IEC)..... | 8 |
| 1.1 | 职责..... | 8 |
| 1.2 | 组成、职能和运行..... | 11 |
| 1.3 | 工作规程..... | 12 |
| 1.4 | 记录..... | 13 |
| 1.5 | 递交和沟通..... | 13 |
| 2. | 研究者..... | 14 |
| 2.1 | 资质和培训..... | 14 |
| 2.2 | 资源..... | 14 |
| 2.3 | 职责..... | 14 |
| 2.4 | 与 IRB/IEC 的沟通..... | 15 |
| 2.5 | 对试验方案的依从..... | 16 |
| 2.6 | 试验提前终止或暂停..... | 16 |
| 2.7 | 参与者医疗保健和安全性报告..... | 17 |
| 2.7.1 | 试验参与者的医疗保健..... | 17 |
| 2.7.2 | 安全性报告..... | 18 |
| 2.8 | 试验参与者的知情同意..... | 18 |
| 2.9 | 临床试验结束..... | 23 |

ICH E6(R3)指导原则

| | | |
|--------|--------------------------|----|
| 2.10 | 试验用药品管理..... | 24 |
| 2.11 | 随机化规程和破盲..... | 25 |
| 2.12 | 记录..... | 25 |
| 2.13 | 临床试验/研究报告 | 28 |
| 3. | 申办者 | 28 |
| 3.1 | 试验设计..... | 28 |
| 3.2 | 资源..... | 29 |
| 3.3 | 职责分配..... | 29 |
| 3.4 | 资质与培训..... | 29 |
| 3.4.1 | 医学专家 | 29 |
| 3.5 | 财务..... | 29 |
| 3.6 | 合同..... | 29 |
| 3.7 | 研究者的选择..... | 31 |
| 3.8 | 与 IRB/IEC 和监管机构的沟通 | 32 |
| 3.8.1 | 向监管机构通报/递交 | 32 |
| 3.8.2 | IRB/IEC 审查确认 | 32 |
| 3.9 | 申办者监督..... | 32 |
| 3.10 | 质量管理..... | 33 |
| 3.10.1 | 风险管理 | 34 |
| 3.11 | 质量保证和质量控制..... | 35 |
| 3.11.1 | 质量保证 | 35 |
| 3.11.2 | 稽查 | 36 |
| 3.11.3 | 质量控制 | 37 |
| 3.11.4 | 监查..... | 37 |
| 3.12 | 不依从..... | 43 |
| 3.13 | 安全性评估和报告..... | 44 |
| 3.13.1 | 申办者对安全性信息的审查..... | 44 |
| 3.13.2 | 安全性信息报告 | 44 |
| 3.13.3 | 紧急危害的消除..... | 45 |
| 3.14 | 保险/赔偿/对参与者和研究者的补偿 | 45 |

ICH E6(R3)指导原则

| | |
|-------------------------------|----|
| 3.15 试验用药品..... | 46 |
| 3.15.1 试验用药品信息..... | 46 |
| 3.15.2 试验用药品的制备、包装、标签和编码..... | 46 |
| 3.15.3 试验用药品的供应和管理..... | 47 |
| 3.16 数据和记录..... | 48 |
| 3.16.1 数据处理..... | 48 |
| 3.16.2 统计编程和数据分析..... | 52 |
| 3.16.3 记录保存和保留..... | 53 |
| 3.16.4 记录查阅..... | 53 |
| 3.17 报告..... | 54 |
| 3.17.1 试验提前终止或暂停..... | 54 |
| 3.17.2 临床试验/研究报告..... | 54 |
| 4. 数据治理-研究者和申办者..... | 55 |
| 4.1 数据治理中的盲态保持..... | 55 |
| 4.2 数据生命周期的要素..... | 56 |
| 4.2.1 数据采集..... | 56 |
| 4.2.2 相关的元数据，包括稽查轨迹..... | 56 |
| 4.2.3 数据和元数据审核..... | 57 |
| 4.2.4 数据更正..... | 57 |
| 4.2.5 数据传输、交换和迁移..... | 57 |
| 4.2.6 分析前数据集的最终确定..... | 58 |
| 4.3 计算机化系统..... | 58 |
| 4.3.1 计算机化系统的使用规程..... | 59 |
| 4.3.2 培训..... | 59 |
| 4.4 计算机化系统的安全性..... | 59 |
| 4.5 计算机化系统的验证..... | 59 |
| 4.6 系统故障..... | 61 |
| 4.7 技术支持..... | 61 |
| 4.8 用户管理..... | 61 |
| 术语..... | 62 |

ICH E6(R3)指导原则

| | |
|----------------------------|-----------|
| 附录 | 73 |
| 附录 A: 研究者手册..... | 73 |
| A.1 引言..... | 73 |
| A.2 一般考虑..... | 74 |
| A.2.1 标题页 | 74 |
| A.2.2 保密性说明 | 74 |
| A.3 研究者手册的内容..... | 75 |
| A.3.1 目录 | 75 |
| A.3.2 总结 | 75 |
| A.3.3 简介 | 75 |
| A.3.4 物理、化学和药学特性及结构式 | 75 |
| A.3.5 非临床研究 | 75 |
| A.3.6 对人体的影响 | 错误!未定义书签。 |
| A.3.7 数据和研究者指南摘要 | 79 |
| 附录 B. 临床试验方案和方案修订案 | 80 |
| B.1 试验基本信息..... | 80 |
| B.2 背景资料..... | 80 |
| B.3 试验目的..... | 81 |
| B.4 试验设计..... | 81 |
| B.5 参与者选择..... | 82 |
| B.6 撤回知情同意或退出临床试验..... | 82 |
| B.7 参与者的治疗和干预..... | 82 |
| B.8 有效性评价..... | 83 |
| B.9 安全性评价..... | 83 |
| B.10 统计考量..... | 83 |
| B.11 直接查阅原始文件..... | 84 |
| B.12 质量控制和质量保证..... | 84 |
| B.13 伦理..... | 84 |
| B.14 数据处理及记录保存..... | 84 |
| B.15 财务和保险..... | 84 |

ICH E6(R3)指导原则

| | | |
|------|------------------|----|
| B.16 | 结果发表政策..... | 84 |
| 附录 C | 实施临床试验的必备文件..... | 85 |
| C.1 | 引言..... | 85 |
| C.2 | 必备文件的管理..... | 85 |
| C.3 | 试验记录的必备性..... | 87 |

ICH E6(R3)指导原则

I. 引言

药物临床试验质量管理规范(GCP)是涉及人体参与者参加临床试验的国际性伦理和科学质量标准。遵循这一标准进行按照本标准进行的临床试验将有助于确保试验参与者的权益、安全和健康得到保护；确保试验的实施符合源于《赫尔辛基宣言》中的原则，并确保临床试验结果可靠。本规范中的术语“试验实施”包括从计划到报告的全过程，包括计划、启动、执行、记录、监督、评价、分析和报告活动（如适用）。

ICH GCP 指导原则的目的是提供统一的标准，以促进相关监管机构对 ICH 成员国和地区临床试验数据的互认。

本指导原则建立在 ICH E8 (R1) 临床研究的一般考虑中的关键概念的基础上。这包括促进质量文化，主动将质量设计到临床试验和药物开发计划中，确定关键质量因素，并以与涉及的风险相称的方式恰当地确保利益相关者参与。

临床试验的规模、复杂性和成本差异很大。仔细评估每项试验涉及的优先事项和与优先事项相关的风险将有助于通过关注和达到试验目标相关的关键活动来确保效率。

适用范围

本指导原则适用于拟进行监管机构递交的试验用药品¹的干预性临床试验。根据当地法规，本指导原则也可适用于不用于支持上市许可申请的试验用药品的干预性临床研究。

结构

本 ICH GCP 由原则和附件组成。附件是对原则的扩展，并针对不同类型的临床试验提供了具体要求。原则部分旨在适用于各种

¹ 本指导原则中，术语“试验用药品”应当视为药物，药品，医药产品，疫苗和生物制品的同义词。

ICH E6(R3)指导原则

临床试验类型和情形，并随着技术和方法学的进步而保持适用性。ICH GCP 中的原则可以使用不同的方法来满足，并且应该从满足临床试验的预期目的出发来运用这些原则。

附件-1 旨在提供有关如何将原则适当地应用于临床试验的信息。应利益相关者的需求，并应对试验设计和实施中不断出现的创新，后续可能会起草额外的附件。本指导原则应结合其他与临床试验（包括多区域试验）设计和实施相关的 ICH 指导原则应用。

II. ICH GCP 原则

临床试验是支持新药研发和拓展现有药品适应症的临床研究的重要组成部分。被充分设计和得到良好实施临床试验有助于回答医疗卫生和药物研发中的关键问题。临床试验的结果是医疗卫生决策的重要依据。设计不当和/或实施不良的试验可能会危害参与者安全，并产生不充分或不可靠的证据。这将浪费资源，研究者和参与者精力和时间。

GCP 的原则旨在提供灵活性且能够广泛适用于各类临床试验。本规范以及 ICH E8，鼓励进行深入充分的考虑和计划应对每个临床试验的具体和可能独特的方面。包括评估临床试验的特征，例如试验设计要素、所评价的试验药物、所解决的临床适应症、参与者特征、临床试验实施的条件、计划收集的数据的类型。每项临床试验都需要仔细考虑与确保试验质量相关的因素。

本规范中的原则旨在支持有效的试验设计和实施方法。例如，创新的数字健康技术，例如可穿戴设备和传感器，可能会扩展试验实施的方式。这些技术可以整合到现有的医疗保健基础设施中，使得更多更广泛的数据源可以在临床试验中得到应用。这将有助于使临床试验的实施与科学技术的发展保持同步。将技术手段应用到临床试验中时应进行调整，以适应各个试验的特有设计及参与者特征。本指导原则保持对媒介的中立态度，允许根据不同文件的用途选择相应的技术手段进行记录。

ICH E6(R3)指导原则

使用创新的临床试验设计和技术可能有助于适当地纳入不同的患者人群，并使更广泛的人群参与。为了确保试验质量且产生有意义的试验结果，试验的设计可考虑利益相关者的观点，例如患者和/或医疗专家。他们的意见可增加试验得出对参与者和未来的患者有意义结果的可能性。这些意见也可以指导确定数据收集工作的可行性，确保不增加试验参与者不必要的负担。

临床试验的设计应当保障参与者的权益、安全和健康，并确保试验结果可靠。应落实质量源于设计的理念，确定试验质量的关键因素（即关键数据和流程）以及影响这些关键因素完整性并最终影响试验结果可靠性的风险因素。临床试验过程中的实施流程和风险管理策略应与所收集数据的重要性以及对试验参与者安全性和数据可靠性的风险相称。试验设计应在操作上可行，并避免不必要的复杂性。

以下总体原则为临床试验实施提供了灵活的框架。该框架旨在为临床试验的全过程提供指导。这些原则适用于涉及人体参与者的试验。各个原则之间相互关联，应进行整体考虑，确保试验实施符合伦理要求及试验结果的可靠性。

1. 临床试验的实施应遵循《世界医学大会赫尔辛基宣言》原则及相关伦理要求，并符合 GCP 及相关法规要求。临床试验的设计和实施应当保障参与者的权益、安全和健康。

1.1 参与者的权益、安全和健康是考虑的首要因素，优先于对科学和社会的获益。

1.2 当可获得可能对参与者和试验实施有影响的新的安全性信息时，应对参与者安全进行定期审查。

1.3 临床试验应当权衡参与者和社会的预期风险及不便利性和获益。只有当预期的获益大于风险时，方可实施或者继续临床试验。

1.4 设计临床试验时，应仔细考虑试验的科学性目标和目的，以免不必要地排除特定参与人群。参与者选择过

ICH E6(R3)指导原则

程应代表可能在未来临床实践中使用该药品的预期人群，以便在更广泛的人群中推广试验结果。某些试验（如早期试验、概念验证试验、生物等效性研究）可能不需要异质性人群。

- 1.5 具备资质的医生，或在适当情况下，具备资质的牙医（或符合当地法规要求的其他具备资质的医疗专业人员）对为参与者提供的与试验相关的医疗护理和临床决策负全部责任。但是，实际操作以及医疗护理和临床决策可以根据相关法规要求，由具有适当资格的专业人员进行。
 - 1.6 应根据相关隐私和数据保护要求，保护参与者的隐私和其相关信息的保密性。
2. **知情同意是临床试验符合伦理的基本特征。临床试验的参与应该是自愿的，并基于确保参与者（或其法定代理人，如适用）得到充分知情的知情同意过程。**
- 2.1 在参与临床试验之前，应获得每例参与者主动提供的知情同意。对于无法提供知情同意的参与者，其法定代理人应在参加临床试验之前提供知情同意。
 - 2.2 提供知情同意的过程和信息应为实现主要目的的服务，使潜在的试验参与者能够评估参加试验的获益和风险，并就是否参加试验做出决定。知情同意过程中提供的信息应清晰简洁，便于潜在参与者或法定代理人能够理解。
 - 2.3 知情同意过程应考虑试验的相关方面，例如参与者的特征、试验设计、医疗干预的预期获益和风险、试验实施的环境和背景（例如，在紧急情况下进行的试验），以及告知参与者（或其法定代理人）并获得知情同意可能使用的技术手段。

ICH E6(R3)指导原则

3. 临床试验应接受机构审评委员会(institutional review board, IRB)/独立伦理委员会(independent ethics committee, IEC)的独立审查。
 - 3.1 应多地区始终按照机构审评委员会（IRB）/独立伦理委员会（IEC）事先批准/同意的方案实施临床试验。
 - 3.2 IRB/IEC 应按照适用的法规要求对试验进行定期审查。
4. 临床试验的预期目的应具备科学依据，并基于目前可靠的科学知识和方法。
 - 4.1 与临床试验用药品有关的现有非临床和临床信息应足以支持拟定的临床试验。
 - 4.2 临床试验应具备科学依据，并能反映对试验用药品的相关经验与知识；包括治疗的适应症，诊断或预防的疾病（如适用）；当下对潜在的生物学机制（疾病和治疗）的理解；以及该试验用药品治疗的目标人群。
 - 4.3 应定期评估开始试验后可能会出现新的或未预见的信息，应定期审查当前的科学知识和方法，以确定是否需要调整。
5. 临床试验应由有资质的人员设计和实施。
 - 5.1 在临床试验的各个阶段都需具备不同专业知识和经验的人员，比如医生、科学家、伦理专家、技术专家、临床研究协调员、监查员，稽查员和统计学家。参与试验的所有个人应当具有相应的教育，培训和经验资质以承担相关职责。
6. 质量应融入到临床试验的科学和操作层面的设计中及实施过程之中。

ICH E6(R3)指导原则

- 6.1 就本指导原则而言，临床试验的质量应“切合目的”。临床试验期间生成的信息质量和数量应足以支持良好的决策。
 - 6.2 应识别临床试验的关键质量因素。这些关键质量因素是一项试验的本质，是试验参与者保护，试验结果可靠性和可解释性，以及基于试验结果做出决策的基础。质量源于设计包括关注试验的所有组成部分的设计，以使试验成功的可能性最大化（即试验结果能够回答研究问题）。
 - 6.3 应采取策略来避免、发现和解决严重违反 GCP、试验方案和相关法规要求的情况，以防止再次发生。
7. **临床试验过程、措施和实施方式应与对参与者的风险和所收集数据的重要性相称。**
- 7.1 试验流程应与试验固有的风险和所收集信息的重要性相称。风险包括对试验参与者的权益、安全和健康，以及对试验结果可靠性的风险。
 - 7.2 重点应放在临床试验中常规诊疗以外的对试验参与者的风险。在临床试验中使用已获得上市许可的试验用药品的相关风险可能与患者常规诊疗不同，应予以考虑。
 - 7.3 对关键质量因素的风险应进行前瞻性管理，并在试验开始后出现新的或非预期的问题时进行调整。
8. **临床试验方案应清晰、简洁、可操作。**
- 8.1 设计完善的试验方案是实现参与者保护并产生可靠结果的基础。
 - 8.2 方案中应清晰明确地规定试验的科学目的。

ICH E6(R3)指导原则

- 8.3 临床试验方案以及方案执行所需的计划或文件（例如统计分析计划，数据管理计划和监查计划）应清晰、简洁、可操作。
9. **临床试验应产生可靠的结果。**
- 9.1 临床试验中生成信息的质量和数量应足以对试验结果建立信心并支持做出良好的决策。
- 9.2 数据采集、管理和分析的系统和流程，以及确保试验产生的信息的质量的系统和流程，应符合目的，应采集方案要求的数据，并应以与对参与者的风险和获得数据的重要性相称。
- 9.3 试验规程应在操作上可行，并避免不必要的复杂性、操作流程和数据收集。临床试验流程应支持研究的主要目的。
- 9.4 临床试验中使用的计算机系统应符合目的，这些计算机系统在设计或适应临床试验目的时应考虑对其质量关键的因素。
- 9.5 临床试验应采取高效且管控良好的试验记录管理流程，通过对数据完整性，可追溯性和个人信息保护进行适当的管理，对试验有关信息进行准确的报告，解释和确认。
- 9.6 申办者和研究者应当按要求的时长妥善保存与临床试验有关的记录，并在监管机构要求时重现试验的实施情况和结果，以确保临床试验结果的可靠性。
- 9.7 药物研发中的临床试验透明度包括在可公开访问和公认的数据库中进行注册，以及公开发布临床试验的结果。
10. **临床试验各方的作用和职责应明确，并得到适当地文件记录。**

ICH E6(R3)指导原则

- 10.1 申办者和研究者可以授权其部分或全部工作、职责或功能（以下简称活动），但对各自及授权的工作负有总体责任。
- 10.2 协议中应明确定义临床试验的职责分工并适当地记录。对于委托给服务供应商的工作和任务，申办者和研究者仍然是临床试验数据质量和完整性的最终责任人。
- 10.3 申办者和研究者应分别对上述活动进行适当的监督。
11. 临床试验中使用的试验用药品的制备应符合药品生产质量管理（GMP）相关要求，并依照试验方案和药品说明进行贮存、运输和处置。
- 11.1 试验用药品的制备应当符合 GMP 相关要求。
- 11.2 应采取措施确保提供给试验参与者的试验用药品的质量。
- 11.3 应按照方案和相关研究文件使用试验用药品。
- 11.4 试验用药品的生产、处理和标签应与研究治疗分配保持一致，在盲法试验中应保持盲态，如适用。
- 11.5 试验用药品的标签应遵循相关法规要求。
- 11.6 应采取充分措施确保适当地处理和运输试验用药品。

III. 附件 1

1. 机构审评委员会/独立伦理委员会 (IRB/IEC)

IRB/IEC 负责对试验进行伦理审查。本指导原则中对 IRB/IEC 的要求应结合当地法规要求一并阅读。

1.1 职责

1.1.1 IRB/IEC 的目的是保护所有试验参与者的权益、安全和健康。

1.1.2 IRB/IEC 应审查以下信息（如适用）：

ICH E6(R3)指导原则

- (a) 试验方案及其修订版。
- (b) 知情同意材料、同意书（如适用）以及任何更新件，包括如何获取知情同意的过程描述。
- (c) 研究者手册或当前的科学信息，例如基本产品信息手册（例如，药品特性的概要(SmPC)、包装说明书或标签），包括其更新（如适用）。
- (d) 向试验参与者提供的其他任何信息，包括提供此类信息所使用的媒介的描述。
- (e) 招募参与者的广告（如果使用）和招募过程的信息。
- (f) 参与者补偿计划（如有）。
- (g) 安全性信息的持续更新（取决于IRB/IEC的要求）。
- (h) 研究者当前的简历和/或其他证明资质的文件。
- (i) IRB/IEC履行其职责可能所需要的其他任何文件。

1.1.3 IRB/IEC应在合理的时限内审查临床试验，提供书面审查意见如下，并明确说明审查的试验、审查的文件和日期：

ICH E6(R3)指导原则

- (a) 批准/同意意见。
- (b) 必要的修改后同意。
- (c) 不同意/否定意见。
- (d) 终止/暂停任何先前的批准/同意意见。

- 1.1.4 IRB/IEC应根据参与者的风险程度，对每项正在进行的试验以适当的频率进行持续审查。
- 1.1.5 为了更好判断在临床试验中能否确保参与者的权益、安全和健康，伦理委员会可以要求给予受试者提供第2.8.11节中所列内容给以外的信息。
- 1.1.6 若试验方案中明确说明参与者或者其法定代理人无法在试验前签署知情同意书（见第2.8.9节），IRB/IEC应当审查试验方案 and/或其他文件中是否充分考虑了相关的伦理问题并符合适用的法规要求(例如，紧急情况下)。
- 1.1.7 如果将未成年人纳入试验，IRB/IEC应审查同意书的信息，考虑参与临床研究的未成年人的年龄、成熟度和心理状态，以及适用的法规要求。
- 1.1.8 如果试验参与者因参加试验而获得补偿，IRB/IEC应审查参与者获得补偿的金额和方式，以确保不会出现强迫或不正当影响试验参与者的问题。给参与者的款项应按比例支付，而不是完全取决于参与者完成试验。合理报销参与者的差旅和住宿通常不属于胁迫。

ICH E6(R3)指导原则

1.1.9 IRB/IEC应当确保知情同意书、提供给参与者的其他书面资料说明了给参与者补偿的信息，包括补偿方式、数额和计划。

1.2 组成、职能和运行

1.2.1 IRB/IEC应由合理数量的成员组成，他们共同具有审查和评估试验的科学、医学和伦理学方面的资格和经验。建议IRB/IEC应包括：

(a) 至少五名成员。

(b) 至少1名成员的主要专业领域是非医学领域。

(c) 至少1名成员独立于该临床试验机构/试验现场。

只有独立于研究者和试验申办者的IRB/IEC成员才可就试验相关事项投票/提出意见。伦理委员会应当有其委员的详细信息，并保证其委员具备伦理审查的资格。

1.2.2 IRB/IEC应当按照其书面操作规程履行工作职能，应保留工作记录和审查会议纪要，并应遵守GCP和适用的法规要求。

1.2.3 IRB/IEC应在满足其书面操作规程中规定的法定人数的正式会议上作出决定。

1.2.4 只有参与IRB/IEC审查和讨论的成员才可投票/提出意见和/或建议。

1.2.5 研究者、试验现场工作人员和/或申办者（如适用）可提供试验任何方面的信息，但不应参与IRB/IEC审查的决定形成或IRB/IEC的投票/意见。

ICH E6(R3)指导原则

1.2.6 IRB/IEC可邀请具有特殊领域专业知识的非成员提供帮助。

1.3 工作规程

IRB/IEC应当建立以下书面或电子文件并执行：

1.3.1 确定其组成（成员的姓名和资格）以及其组建所依据的规定。

1.3.2 伦理委员会会议日程安排、会议通知和会议审查。

1.3.3 试验的初始审查和跟踪审查。

1.3.4 酌情确定持续审查频率。

1.3.5 根据适用的法规要求，对IRB/IEC批准/同意正在实施的试验方案的较小修正，采用快速审查并同意。

1.3.6 明确指明在IRB/IEC对试验做出书面批准/同意意见之前，不允许纳入任何参与者。

1.3.7 明确在未事先获得IRB/IEC书面批准/同意意见的情况下，不应偏离方案，除非在必要时为消除对参与者的紧急危害。

1.3.8 说明研究者/临床试验机构应立即向IRB/IEC报告以下内容（见第1.5节）：

(a) 为消除对试验参与者的紧急危害而产生的方案偏离（见第1.3.7、2.5.3和2.5.4节）。

(b) 增加参与者风险和/或明显影响试验实施的变更（见第2.4.6节）。

ICH E6(R3)指导原则

- (c) 所有符合适用法规要求的可疑且非预期严重不良反应（SUSARs）。
- (d) 可能对参与者安全或研究实施产生不利影响的新信息。

1.3.9 确保IRB/IEC（见第1.5节）以书面或电子方式及时通知研究者/临床试验机构或申办者如下问题：

- (a) 试验相关决定/意见。
- (b) IRB/IEC决定/意见的理由。
- (c) 对IRB/IEC决定/意见有不同意见的复审规程。

1.4 记录

1.4.1 IRB/IEC应根据适用的法规要求保留所有相关记录（例如，规程文件、成员名单、成员职业/隶属关系名单、递交的文件、会议纪要和相关往来记录），在监管机构要求提供时能提供。

1.4.2 研究者、申办者或者监管机构可以要求IRB/IEC提供其书面规程文件和伦理审查委员名单。

1.5 递交和沟通

对于向IRB/IEC递交或与IRB/IEC沟通，已认识到在大多数地区也存在向相关监管机构递交的要求，并且在某些地区根据适用的法规要求，可以合并在一份递交文件。此外，根据适用的法规要求，某些地区要求由研究者/临床试验机构向IRB/IEC递交，在其他地区要求由申办者向IRB/IEC递交。

ICH E6(R3)指导原则

2. 研究者

2.1 资质和培训

2.1.1 研究者应具备教育、培训和经验的资格，以承担正确实施试验的责任，并应提供此类资格的证据。

2.1.2 研究者应熟悉在试验方案、现行研究者手册、产品信息和/或申办者提供的其他信息资料中所描述的试验用药品的合适用法。

2.2 资源

2.2.1 研究者应能够证明（例如，基于回顾性或当前已有的数据）在与申办者约定的招募期限内招募到拟定数量的合格参与者的能力。

2.2.2 在预期的试验期限内，研究者应有充足的时间、足够数量可用的合格工作人员和设施，以正确和安全地实施试验。

2.3 职责

2.3.1 研究者可以将试验特定活动授权给其他人员或相关方。

申办者可能支持研究者确定合适的服务供应商；然而，根据申办者提供的信息，研究者保留最终决定是否选用服务供应商来支持研究者（见第 3.6.6 节）。

研究者将承担最终责任，并对执行所授权活动的人员或相关方进行适当监督，以确保试验参与者的权益、安全和健康以及数据的可靠性。

2.3.2 研究者应确保研究者授权试验特定活动的人员或相关方具备适当的资质并在其监督下，并充分了解方案、试验用药品及其分配的试验活动（包括由其他相关方提供的工作人员实施的活动，例如申办者安排的家庭护士）。对协助试

ICH E6(R3)指导原则

验的人员进行试验相关培训，应符合使他们能够完成被授权的试验活动要求，这些活动可能超出其常规培训和经验。

- 2.3.3 研究者应确保保存有研究者授权重要试验相关活动的人员和相关方的记录。在临床试验活动按照常规临床诊疗来实施的情况下，可以不需要授权文件。
- 2.3.4 研究者/临床试验机构与服务供应商就试验相关活动达成的协议应记录在案。
- 2.3.5 研究者/临床试验机构应允许申办者进行监查和稽查，以及相应监管机构的检查。
- 2.4 与 IRB/IEC 的沟通
 - 2.4.1 研究者/临床试验机构或申办者可根据适用的法规要求（见第 1.5 节）向 IRB/IEC 递交申请。
 - 2.4.2 在临床试验启动前，研究者/临床试验机构应获得 IRB/IEC 就试验方案、知情同意材料、参与者招募规程（例如广告）以及提供给参与者的其他资料的注明日期的书面批准/同意意见。
 - 2.4.3 作为研究者/临床试验机构或申办者（根据适用的法规要求）向 IRB/IEC 递交的一部分，应提供研究者手册或基本产品信息手册的当前副本（见附录 A：研究者手册第 A.1.1 节）。如果研究者手册在试验期间更新，IRB/IEC 应根据适用的法规要求获得当前版本。
 - 2.4.4 随着试验的进行，研究者/临床试验机构或申办者应根据适用的法规要求向参与者提供任何更新信息。

ICH E6(R3)指导原则

- 2.4.5 研究者或申办者应根据当地法规要求或根据要求向 IRB/IEC 递交试验状态的总结。
- 2.4.6 出现可能显著影响临床试验的实施和/或增加参与者风险的情况，研究者或申办者应当立即向 IRB/IEC（见第 1.3.8 节）和临床试验机构（适用时）报告。
- 2.5 对试验方案的依从
- 2.5.1 研究者应遵守研究方案、GCP 和适用的法规要求。研究者/临床试验机构应在试验方案或试验合同上签字，以确认与申办方达成一致。。
- 2.5.2 研究者应记录所有方案偏离并审查与申办者与其沟通的方案偏离。对于重要的偏离，研究者应解释偏离并采取适当的措施以防止再次发生（如适用，见第 3.9.3 节）。
- 2.5.3 研究者应遵循方案，仅在必要时为消除对试验参与者的紧急危害而发生方案偏离。如果为消除对试验参与者的紧急危害而发生方案偏离，研究者应立即通知申办者、IRB/IEC 和/或监管机构。
- 2.5.4 研究者应向 IRB/IEC 和/或监管机构报告关于紧急危害、实施的变更和随后拟定的方案修订的信息。
- 2.6 试验提前终止或暂停
- 2.6.1 如果试验因任何原因提前终止或暂停，研究者/临床试验机构应立即通知试验参与者，并确保参与者接受适当的治疗和随访。
- 2.6.2 如果研究者在未经申办者事先同意的情况下终止或暂停参与试验，研究者应根据适用的法规要求立即通知申办者、IRB/IEC 和监管机构，并应就原因提供详细的解释。

ICH E6(R3)指导原则

2.6.3 如果申办者终止或暂停试验，研究者/临床试验机构或申办者应根据适用的法规要求立即通知 IRB/IEC 和监管机构（见第 3.17.1 节）。

2.6.4 如果 IRB/IEC 终止或暂停对试验的批准/同意意见（见第 1.1.3 和 1.3.9 节），研究者应通知临床试验机构（如适用），研究者/临床试验机构应立即通知申办者。

2.7 参与者医疗保健和安全性报告

2.7.1 试验参与者的医疗保健

- (a) 作为试验的研究者或助理研究者的有资质的医生或有资质的牙医（或符合当地法规要求的其他有资质的医疗保健专业人员）应对试验相关的医疗保健和决策负全部责任。
- (b) 其他具有适当资质的医疗保健专业人员可能会参与试验参与者的医疗保健，应符合他们的常规活动并符合当地法规要求。
- (c) 在临床试验和随访期间，对于参与者出现与试验相关的不良事件，包括有临床意义的实验室异常值，研究者和临床试验机构应当保证参与者得到妥善的医疗处理。研究者或临床试验机构获知参与者存在合并疾病需要治疗时，应当告知参与者。
- (d) 如果参与者有家庭医师并同意告知家庭医师，则研究者应告知参与者的家庭医师有关参与者参加试验的情况。

ICH E6(R3)指导原则

2.7.2 安全性报告

- (a) 根据安全性评价所需（如方案所述）的不良事件和/或实验室检查结果异常应根据报告要求和在试验方案中规定的时限内向申办者报告。
- (b) 所有严重不良事件(SAE, Serious Adverse Event)应立即（在研究者合理地获知事件后）报告给申办者。根据适用的法规要求，研究方案可以规定不需要立即报告的SAE，例如死亡或其他终点事件。必要时，后续信息应作为随访报告递交。
- (c) 对于死亡事件的报告，研究者应向申办者、IRB/IEC和监管机构（如适用）提供其他所需要的信息（例如尸检报告和最终医学报告）。
- (d) 研究者可将安全性报告活动委托给有资质的研究现场工作人员，但仍在其职责范围内且需对参与者的安全性负有全部责任，并遵守报告要求。

2.8 试验参与者的知情同意

2.8.1 在获取和记录知情同意（纸质或电子形式）过程中，研究者应遵守适用的法规要求，并应遵守GCP和源于《赫尔辛基宣言》的伦理原则。参见术语“知情同意”。知情同意过程应当包括以下内容：

- (a) 在获得同意书和招募参与者之前，研究者应获得IRB/IEC对知情同意材料和过程的书面批准/同意意见。
- (b) 信息应尽可能清晰简洁，使用简单的语言，避免不必要的内容和复杂性。这是为了确保试验参与者或其法

ICH E6(R3)指导原则

定代理人充分了解试验目的、替代治疗、潜在获益和风险、负担及其权利和义务，以便能够就其参与试验做出知情后的决定。

- (c) 在知情同意过程中，包括向参与者提供信息时，可能会使用不同的方法（例如文本、图像、视频和其他交互式方法）。在适当的情况下，可以考虑远程获取同意。

- 2.8.2 有新的可能影响参与者继续参加试验意愿的信息时，应当及时告知参与者或者其法定代理人。这些信息的沟通和继续参与试验意愿的确认应记录在案。

应评估可能影响参与者继续参与意愿的新信息，以确定是否需要重新同意（例如，根据试验的阶段，应考虑新信息是否仅与新参与者或现有参与者相关）。如果需要再次同意（例如，新出现的涉及安全性的信息），应在修订后的知情同意材料中清楚地表述新的信息。修订后的知情同意材料应在使用前获得 IRB/IEC 的批准/同意意见。

- 2.8.3 研究者或试验现场工作人员均不应强迫或不正当地影响参与者参与或继续参与试验。

- 2.8.4 在知情同意过程中，提供给参与者的信息，均不应包含会引起参与者或其法定代理人放弃或看起来像是放弃任何合法权益的语言文字，或免除或看起来像是免除研究者、临床试验机构、申办者或其服务供应商由于疏忽应负责的语言文字。

- 2.8.5 知情同意过程应由研究者或研究者授权的其他试验现场工作人员实施（依据适用的法规要求）。如果参与者本人无

ICH E6(R3)指导原则

法提供同意，则参与者的法定代理人应代表参与者提供同意。

- 2.8.6 知情同意过程和翻译中提供的信息，应与参与者或参与者的法定代理人和公正见证人（如适用）相关、清晰、简明扼要且易于理解。
- 2.8.7 在获得知情同意之前，研究者或研究者授权的试验现场工作人员应根据方案和 **IRB/IEC** 同意意见/批准的情况，为参与者或参与者的法定代理人提供充足的时间（除非有正当理由，例如在紧急情况下）和机会询问试验细节并决定是否参加试验。关于试验的所有疑问均应得到使参与者或参与者的法定代理人满意的答复。
- 2.8.8 在参与试验前，参与者或者其法定代理人、公正见证人（如适用）以及执行知情同意的研究者或被授权的研究现场工作人员，应当在知情同意书上签名并注明日期。知情同意过程可以采用手写签名或电子签名。
- 2.8.9 在紧急情况下，如果无法事先获得参与者的同意时，应要求获得参与者的法定代理人（如果在场）的同意。如果无法事先获得参与者的同意，并且参与者的法定代理人不在场，则参与者的入选方法需要表述在试验方案和其他文件中，并获得 **IRB/IEC** 的书面批准/同意意见，以保护参与者的权益、安全和健康，并确保遵循适用的法规要求。应尽快告知参与者或参与者的法定代理人有关试验的信息，并适时取得其同意（见第 2.8.10 节）。
- 2.8.10 如果参与者或参与者的法定代理人无法阅读和/或无法书写，则在整个知情同意讨论过程中应有公正的见证人在场（远程或当面）。在阅读知情同意书和其他任何信息并向

ICH E6(R3)指导原则

参与者或参与者的法定代理人解释后，他们已经口头同意参与者参加试验，并在知情同意书上签名及亲自注明日期（如果能够实现），见证人应同时在同意的同意书上签名及亲自注明日期。通过签署同意书，见证人证明参与者或参与者的法定代理人就同意书信息得到了准确地解释，且显然已理解，并证明知情同意是由参与者或参与者的法定代理人自愿提供的。

2.8.11 知情同意讨论和提供给参与者的知情同意材料应解释以下内容（如适用）：

- (a) 试验目的。
- (b) 该试验涉及研究性质和试验性特征的概要。
- (c) 试验的试验用药品和随机分配至试验用药品的概率（如适用）。
- (d) 参与者需要遵守的试验步骤，包括创伤性医疗操作。
- (e) 参与者的义务。
- (f) 试验可能致参与者（及参与者的配偶、胚胎、胎儿或哺乳婴儿，如适用）的可预见风险或不便。
- (g) 试验预期的获益。当对参与者不存在预期的临床获益时，应告知参与者。
- (h) 参与者其他可选的治疗规程和方法，及其重要的潜在获益和风险。
- (i) 参与者发生与试验相关的损害时，可获得的补偿和/或治疗。

ICH E6(R3)指导原则

- (j) 参与者参加试验可预期获得的按比例补偿。
- (k) 参与者参加试验的预期花费。
- (l) 参与者参与试验是自愿的，参与者可以拒绝参加或可以随时退出，而不会受到惩罚或损失参与者本应享有的利益。
- (m) 处理参与者数据的过程，包括根据法规要求退出研究的情况。
- (n) 通过同意参加试验，参与者或其法定代理人允许根据适用的法规要求直接查阅原始病历，同时保护参与者的个人信息。此查阅的目的仅限于 IRB/IEC、监管机构和申办者代表（例如监查员或稽查员）审查试验活动和/或审查或核实数据和记录。
- (o) 在适用的法规要求允许范围内，将对可识别参与者身份的记录保密，不得公开此类记录。如果试验结果被发表，参与者的身份信息仍将保密。根据适用的法规要求，该试验可以在可公开查阅和认可的数据库中注册。
- (p) 有新的可能影响参与者继续参加试验意愿的信息时，将及时告知参与者或者其法定代理人。
- (q) 进一步了解有关试验信息和试验参与者权利时的联系人以及发生可疑试验相关损害时的联系人。
- (r) 参与者可能被终止试验的情况和/或理由。
- (s) 参与者参加试验的预期持续时间。

ICH E6(R3)指导原则

- (t) 参加该试验的预计参与者人数。
- (u) 如果参与者需要，将向他们提供该试验结果和有关参与者实际治疗的信息（如适用）。

2.8.12 在参与之前，参与者或参与者的法定代理人应收到一份已签署的知情同意书的副本（纸质版或电子版）和提供给参与者的其他知情同意材料，或根据适用的法规要求。在试验参与期间，参与者或参与者的法定代理人应收到知情同意书更新的副本以及提供给参与者的其他更新的知情同意材料。

2.8.13 如果将未成年人作为参与者，则应提供与年龄相适应的赞同信息，并与未成年人进行讨论，作为同意过程的一部分，并应酌情获得未成年人的同意以入组试验。如果在试验过程中，根据适用的法规要求，未成年人达到法定的同意的年龄，则应考虑重新同意的过程。

2.8.14 当临床试验入组的参与者只能在其法定代理人同意下才能进入试验时（例如，未成年人，决策能力严重受损的患者），应在参与者可理解的范围内告知参与者有关试验的信息。如果参与者有能力，则应当亲自签署知情同意书或同意书（适用时）并注明日期。

2.8.15 在特殊情况下（例如，突发公共卫生事件），当无法使用常用方法获得和记录知情同意时，应考虑根据当地 IRB/IEC 和适用的法规要求使用替代措施和技术。

2.9 临床试验结束

2.9.1 当参与者决定停止使用试验用药品的治疗，停止试验访视或完全退出试验；被中止试验或达到常规试验终点时，研

ICH E6(R3)指导原则

究者均应遵循方案和申办者的其他知道，来确定适当的随访措施。这可能包括根据适用的法规要求避免已收集的关键数据不必要丢失的指导。

2.9.2 尽管参与者无义务提供永久退出试验的理由。研究者在充分尊重参与者个人权利的同时，应当尽量了解其退出理由。研究者应考虑与参与者或参与者的法定代理人讨论退出的原因，以确定是否有解决这些问题的方法。研究现场工作人员应尽力向参与者解释继续参加研究的价值和重要性，尽可能减少试验参与者的提前退出。

2.9.3 在相关情况下，根据参与者的需要，当研究者从申办者处获得试验揭盲后的信息时，应告知参与者试验结果和其所接受的治疗。

2.10 试验用药品管理

2.10.1 研究者/临床试验机构负责试验用药品的清点。申办者可协助该过程。

2.10.2 当研究者/临床试验机构将其部分或全部试验用药品责任活动授权给药师或其他个人时，他们应在研究者/临床试验机构的监督下工作。

2.10.3 研究者/临床试验机构和/或药师或其他适当的个人应保存药品运输、贮存、每名参与者使用的记录（包括记录为参与者提供的根据方案规定提供的药物剂量）以及将未使用的药品退还给申办者或其他处置方式的记录。试验用药品管理的记录应当包括日期、数量、批号/序列号、有效期（如适用）以及分配给试验用药品和试验参与者的唯一编码。对于已上市药品，根据当地法规要求，可考虑采用其他替代方法。

ICH E6(R3)指导原则

2.10.4 试验用药品应按照申办者的说明贮存并符合适用的法规要求。

2.10.5 研究者应确保仅根据已批准的试验方案使用试验用药品。

2.10.6 研究者或研究者/临床试验机构指定的人员应向每名参与者解释试验用药品的正确用法，并应在试验的合适时间间隔检查每例参与者是否依照使用说明用药。

2.11 随机化规程和破盲

研究者应遵循试验的随机化规程（如果有），并且在研究者设盲的试验中，应确保只能根据方案规定来破盲。在紧急情况下，为保护患者的安全，研究者应从试验开始就做好准备并有能力进行揭盲，而不会造成不必要的延迟和阻碍。研究者应及时记录并向申办者解释试验用药品的任何提前揭盲（例如，意外破盲、为保护试验参与者而紧急揭盲、因 SAE 而揭盲）。

2.12 记录

2.12.1 在生成、记录和报告试验数据时，研究者应确保其负责的数据的完整性，无论使用何种媒介。

2.12.2 研究者/临床试验机构应保存充分的源记录，包括对其负责的每名试验参与者的相关观察结果。源记录应当具有可归因性、易读性、同时性、原始性、准确性、和完整性。原始数据的变更应可追溯，不应掩盖初始数据，并在必要时进行解释（例如，通过稽查轨迹）。在开始试验之前，研究者应定义源记录的内容、数据采集的方法及其所在位置，并在需要时更新该定义。应避免在源记录和数据采集工具之间进行不必要的转录步骤。

2.12.3 研究者应及时查阅并负责及时审查数据，包括外部来源的相关数据（例如，中心实验室数据、中心阅片的影像数

ICH E6(R3)指导原则

据、其他机构的记录、电子化患者报告结局（ePRO）数据，如适用），这些数据可能会影响到，诸如参与者的入选资格、治疗或安全性。方案可能会提供查阅的例外情况，例如保护盲态。

- 2.12.4 研究者应确保按照方案或试验相关指导说明中的规定，使用申办者为临床试验部署的数据采集工具和其他系统。
- 2.12.5 研究者应确保报告给申办者的数据的准确性、完整性、易读性和及时性，数据的报告在试验现场采用数据采集工具（例如病例报告表(CRF, Case Report Form)来完成，并且要完成所有要求的报告。研究者应在与申办者商定的重要阶段时（例如中期分析）审查并认可报告的数据。
- 2.12.6 报告给申办者的数据应与源记录一致，或差异已被解释。报告数据中的修改或更正应可追溯，应进行解释（如有必要），并且不应掩盖初始数据。
- 2.12.7 研究者/临床试验机构应根据有关个人数据保护的适用法规要求，采取适当措施保护试验参与者个人信息的隐私和保密。报告给申办者的数据应通过明确的参与者鉴认代码进行识别，该代码可由研究者/临床试验机构追溯到参与者的身份。
- 2.12.8 对于由研究者/临床试验机构部署的维护和保留试验数据/信息的系统，研究者/临床试验机构应确保这些数据获得保护免受未经授权的查阅、披露、传播或更改以及不适当的破坏或意外丢失。
- 2.12.9 在临床试验中使用计算机化系统时，研究者/临床试验机构应执行以下操作：

ICH E6(R3)指导原则

- (a) 对于由研究者/临床试验机构部署的系统，确保适当的个人具有安全和可归因的查阅权限。
- (b) 对于研究者/临床试验机构专门为临床试验目的部署的系统，确保已解决第4节中计算机化系统的要求。
- (c) 如果研究者向试验参与者提供数据采集设备，确保保持可追溯性，并为参与者提供适当的培训。
- (d) 确保计算机化系统的使用和操作过程中发生的事件，根据他们的判断若可能对试验数据产生重大和/或持续影响，应报告给申办者，并在适用的情况下报告给IRB/IEC。

2.12.10 研究者/临床试验机构应按附录C.《实施临床试验的必备文件》所述和适用的法规要求保存试验文件。研究者/临床试验机构应在试验前、试验期间和试验后管理由研究者/临床试验机构生成的所有必备文件。研究者/临床试验机构应采取措施防止这些文件的意外损毁或过早销毁。如果研究者在临床试验期间或结束后关闭试验现场或离开试验现场，应将试验现场必备文件的合适负责人通知申办者。

2.12.11 研究者/临床试验机构应根据适用的法规要求应在必要的保留期间保留必备文件，或者直到申办者通知研究者/临床试验机构不再需要这些文件，以期限较长者为准（见附录C）。

2.12.12 根据监查员、稽查员、IRB/IEC或监管机构的要求，研究者/临床试验机构应当配合并提供与试验有关的所需文件，以供直接查阅。

ICH E6(R3)指导原则

2.13 临床试验/研究报告

- 2.13.1 试验完成后，研究者（如适用）应通知临床试验机构。研究者/临床试验机构应向 **IRB/IEC** 提供试验结果的概要，并向监管机构提供任何要求的报告（如适用）。
- 2.13.2 当有协调研究者参与试验时，应考虑他们作为临床试验报告的签字人（见 **ICH E3**：临床研究报告的结构和内容）。

3. 申办者

申办者的责任是通过实施与风险相称的流程，以确保整个临床试验生命周期中试验参与者的安全性和试验结果的可靠性。

3.1 试验设计

- 3.1.1 在计划试验时，申办者应确保从非临床研究和/或临床试验和/或真实世界数据中获得足够的安全性和有效性数据，以支持在试验中研究人群的药物暴露，包括给药途径、剂量、持续时间。
- 3.1.2 申办者应通过识别对试验质量至关重要的因素并管理这些因素的风险，将质量纳入临床试验的设计中。
- 3.1.3 申办者应考虑来自各种利益相关方的意见，例如，医疗专家和患者，从而支持 **ICH E8** 中描述的研发计划和临床试验方案，以及制定知情同意材料和任何其他提供给参与者的信息。
- 3.1.4 申办者应确保试验的各个方面都是可操作的，并应避免不必要的复杂性、操作流程和数据收集。方案、数据采集工具和其他操作文件应符合目的，可能的情况下应清晰、简明和一致。

ICH E6(R3)指导原则

3.2 资源

申办者应确保有足够的资源来适当地实施试验。

3.3 职责分配

在启动临床试验活动之前，申办者应明确职责并相应地分配与试验相关的活动。

3.4 资质与培训

在整个试验过程中，申办者应选用具有适当资质的人员承担其分配的活动（例如，生物统计学家、临床药理学家、医学专家、数据科学家/数据管理人员、稽查员和监查员）。

3.4.1 医学专家

申办者应指定有能力的医学专家，其可随时就具体试验相关的医学疑问或问题提供咨询。

3.5 财务

试验的财务方面事宜应体现在申办者和研究者/临床试验机构之间的合同中。

3.6 合同

3.6.1 申办者与研究者/机构、服务提供商和参与临床试验的任何其他方（例如，独立数据监查委员会(IDMC)、裁定委员会）达成的合同应在临床试验开始前记录在案。

3.6.2 必要时应更新合同，以反映所委托活动的显著变化。

3.6.3 申办者应获得研究者/临床试验机构和服务提供商（如适用）的合同：

(a) 按照批准的方案、GCP和适用的法规要求实施试验。

ICH E6(R3)指导原则

- (b) 遵循数据记录/报告规程。
 - (c) 根据适用的法规要求，在规定的保留期内保留试验相关的必备记录，或直至申办者通知研究者/临床试验机构或服务提供商（如适用）不再需要这些文件，以期限较长者为准。
 - (d) 允许申办者、IRB/IEC 和监管机构（国内和国外）进行监查、稽查和检查，包括直接查阅原始记录和设施（包括服务提供商的原始记录和设施）。
- 3.6.4 在临床试验开始前，应当有书面文件明确参加临床试验的各中心研究者的职责。
- 3.6.5 委托给服务提供商并由服务提供商承担的任何申办者的与试验相关的工作均应签订合同。未明确委托给服务提供商或由服务提供商承担的任何与试验有关的职责和职能仍然由申办者负责。
- 3.6.6 申办者应向研究者提供所有由申办者挑选用来承担研究者所负责活动的服务提供商信息。此类活动的责任仍由研究者负责。
- 3.6.7 申办者可以将其任何或所有与试验相关的活动委托给服务提供商；但是，与申办者相关的试验活动的最终责任由申办者承担，包括保护参与者的权益，安全和健康以及试验数据的可靠性。用于临床试验活动的任何服务提供商都应实施恰当的质量管理，并向申办者报告任何可能对试验参与者的安全或/和试验结果产生影响的事件。
- 3.6.8 申办者负责评估服务提供商的适用性并选择服务提供商，以确保他们能够充分承担委托给他们的活动。申办者应在

ICH E6(R3)指导原则

必要时向服务提供商提供方案以及执行其活动所需的相应文件。

3.6.9 申办者应获知相关信息（例如，SOP 和绩效指标）以选择和监督服务提供商。

3.6.10 申办者应确保对委托给服务提供商以及由服务商再次分包的重要试验活动进行适当监督。

3.6.11 服务提供商执行的试验相关的活动应通过其内部建立的流程来保障其符合相关 GCP 要求。

3.6.12 在适用的法规要求允许的情况下，临床试验可以有一个或几个申办者。在有多个申办者的试验中，申办者应根据当地法规要求和/或实践，有书面合同规定其各自的职责。如果书面合同没有明确规定个别活动的申办者负责方，则该责任由所有申办者承担。

3.7 研究者的选择

3.7.1 申办者负责选择研究者/临床试验机构。每名研究者都应具备教育、培训和经验的相应资质，并具备足够的资源和设施来满足试验的实施。如果在多中心试验中采用组建协调委员会和/或推选协调研究者，其组织和/或推选为申办者责任，协调委员会和/或协调研究者的职责应在参与试验之前书面定义。

3.7.2 申办者应向研究者/临床试验机构提供方案和最新的研究者手册，并对方案和所提供的信息留有足够的审阅时间。

ICH E6(R3)指导原则

3.8 与 IRB/IEC 和监管机构的沟通

3.8.1 向监管机构通报/递交

根据适用的监管要求，在启动临床试验之前，申办者（或申办者和研究者）应向相应监管机构递交所需要的申请，在试验开始前进行审查、接受和/或允许。任何通知/递交资料均应注明日期，并包含足以识别试验方案的信息。

3.8.2 IRB/IEC 审查确认

(a) 参考文件向 IRB/IEC 的递交，可由研究者/临床试验机构或申办者根据适用的法规要求（另见第 1.5 节）进行。

(b) 申办者应确保获得以下信息：

(i) 相关 IRB/IEC 的名称和地址以及：

(aa) 其组织和运作符合 GCP 和适用的监管要求的声明

(bb) 书面记录的初始和后续 IRB/IEC 批准/同意意见，以及任何试验终止或暂停的批准/意见

3.9 申办者监督

3.9.1 申办者应确保试验设计和试验实施、所进行的流程以及产生的信息和数据具有足够的质量，以确保可靠的试验结果、试验参与者的安全性和恰当的决策。

3.9.2 申办者应确保试验过程按照试验方案和相关文件以及适用的法规要求和伦理标准进行。

ICH E6(R3)指导原则

- 3.9.3 申办者应当确定必要的试验特定的重要方案偏离事件的分类标准，例如影响到试验参与者的安全，权利和权益以及结果可靠性的方案偏离。
- 3.9.4 应适当评估试验相关的决策对参与者的权益，安全和健康以及结果可靠性的影响。与此类决定相关的风险应在整个试验计划、实施和报告过程中得到适当管理。
- 3.9.5 监督措施的范围和程度应符合目的，并根据试验的复杂性和与试验相关的风险量身定制。研究者和服务提供商的选择和监督是监督过程的基本特征。申办者的监督包括对研究者和服务提供商的相关试验活动的质量保证和质量控制过程。
- 3.9.6 申办者应确保对问题进行适当和及时的汇报和跟进，以便及时实施恰当的措施。
- 3.9.7 申办者可以考虑建立一个独立的数据监查委员会（IDMC）以定期评价临床试验的进展情况，包括安全性数据和有效性终点数据。独立的数据监查委员会可以建议申办者是否可以继续进行、调整或者停止试验。
- 3.9.8 在适合的情况下，申办者还可以在某些试验中建立终点评估/裁定委员会，以审查研究者报告的重要终点，以确定试验终点是否符合方案规定的标准。无论试验本身是否以设盲方式进行，委员会应在盲态情况下对治疗进行评估，以确保审查尽可能无偏倚。
- 3.9.9 对于可能影响参与者安全性或试验结果可靠性的委员会，委员会设立应包括具有相关专业人员并充分管理成员的利益冲突，同时应有书面操作规程（例如章程）并记录其决定。

3.10 质量管理

申办者应当建立涵盖临床试验全过程的质量管理体系。质量管理包括设计和实施有效的临床试验方案，包括用于试验执行（包括数据收集和管理）的工具和规程，以支持试验参与者的权益，安

ICH E6(R3)指导原则

全和健康以及试验结果的可靠性。申办者应采用基于风险和与之相称的的质量管理方法，包括将质量纳入临床试验的设计（即质量源于设计），并确定那些可能对试验参与者的权益、

安全和健康以及结果的可靠性产生影响的因素（即 ICH E8 中描述的对关键质量因素）。申办者应当在试验总结报告中描述试验中所实施的质量管理方法（见 ICH E3）。

3.10.1 风险管理

采用具有相称性的风险识别和管理方式，描述如下：

3.10.1.1 风险识别

申办者应识别可能对关键质量因素产生有意义影响的风险。应考虑临床试验过程中使用的各个流程（例如，患者选择，知情同意流程，随机和试验用药品给药，数据处理和服务供应商活动）的风险。

3.10.1.2 风险评估

申办者应评估潜在风险，具体考虑：

- (a) 发生伤害/危害的可能性。
- (b) 该伤害/危害被监测到的程度。
- (c) 该伤害/危害对保护试验参与者和数据可靠性的影响。

3.10.1.3 风险控制

- (a) 风险控制应与对试验参与者的权益，安全和健康以及试验结果可靠性产生影响的风险的重要性相称。风险的控制措施可纳入方案设计和实施、监查计划、定义双方角色和职责的合同、确保遵守标准操作规程的系统保障措施以及流程和规程培训中。

ICH E6(R3)指导原则

- (b) 申办者应设定可接受的范围以支持该流程中哪些偏移可以接受。当出现超出这些范围的偏差时，应当评估以确定是否存在可能的系统性问题以及是否需要采取措施。

3.10.1.4 风险沟通

申办者应将已识别的风险和降低风险的控制活动（如适用）传达给参与采取行动或受此类活动影响的人员。沟通还有助于在临床试验进行期间进行风险回顾和持续改进。

3.10.1.5 风险回顾

申办者应当结合新知识和经验，定期回顾风险控制措施，以确保现行质量管理活动的有效性和适用性。

3.10.1.6 风险报告

申办者应总结和报告与可接受范围的重要偏差有关的风险和采取的改进措施，详见第 3.10.1.3(b)节，并将其记录在临床试验报告中（ICH E3）。

3.11 质量保证和质量控制

申办者负责建立、实施和维护适合的质量保证和质量控制流程，确保临床试验的实施、数据的产生、记录和报告均遵守试验方案、GCP 及适用的法规要求。

3.11.1 质量保证

质量保证应贯穿整个临床试验过程，包括相应的实施策略用以识别包括严重不依从研究方案、不符合 GCP 和/或相用的法规要求事件的可能或实际原因，以便采取预防或纠正措施。

ICH E6(R3)指导原则

3.11.2 稽查

在进行稽查时，应采用与试验实施相关风险相称的方式进行。

独立于常规监查或质量控制职能的申办者稽查，旨在评估与试验管理和执行相关流程的有效执行和遵从。

3.11.2.1 稽查员的选择和资格

- (a) 申办者应指定独立于被稽查临床试验的人员担任稽查员。
- (b) 申办者应确保稽查员经培训合格并有经验履行稽查职责。

3.11.2.2 稽查规程

- (a) 申办者应确保临床试验/流程的稽查按照申办者关于稽查内容、稽查方式（比如，现场或远程）、稽查次数以及稽查报告形式和内容的相关规程进行。
- (b) 申办者的稽查计划，项目和规程的制定应参考试验向监管机构递交的重要程度、试验参与者数量、试验类型和复杂程度、试验参与者的风险水平和已识别问题而定。
- (c) 稽查员在稽查过程中的发现和問題均应记录。
- (d) 为保持稽查职能的独立性和价值，监管机构常规不要求提供稽查报告。当存在严重不依从 GCP 的证据时，或在法律诉讼过程中，监管机构可根据个案情况寻求查阅稽查报告。

ICH E6(R3)指导原则

- (e) 当地有相关法律或法规要求时，申办者应提供稽查证书。

3.11.3 质量控制

数据处理的每个阶段均应进行质量控制，以保证数据可靠，处理过程正确。在临床试验中，监查和数据管理过程是主要的质量控制活动。

对于试验现场外的研究场所（例如中心化的影像阅读设施）的现场和/或中心化质量控制活动，可以应用基于风险的质量控制方式进行和报告。

3.11.4 监查

监查的目的是确保参与者的权益，安全和健康以及试验进行过程中试验结果的可靠性。监查是主要的质量控制活动之一。

监查涉及广泛的活动，包括但不限于与试验现场沟通、核实研究者和试验现场工作人员的资质和试验现场资源、培训和使用一系列方法审查试验文件和信息，包括原始数据审查、原始数据核实、数据分析和对试验相关活动的机构设施进行访视。其中一些监查活动可能由不同的方法和不同角色的人员进行。但是，监查应由不参与被监查试验临床实施的人员进行。监查方法应考虑所涉及的活动和服务，包括去中心化设置，并纳入监查计划中。监查员和其他试验工作人员应根据适用的监管要求、临床试验机构政策和已建立的数据安全标准，遵守数据保护和保密要求。

监查活动可能包括试验现场监查（现场或远程进行）和中心化监查，这取决于监查策略和临床试验的设计。

ICH E6(R3)指导原则

申办者应根据识别的风险确定监查的适当程度和性质。并考虑诸如目标、目的、设计、复杂性、盲态、试验参与者的数量、试验用药品、已获知的安全性特征和试验终点等因素。

3.11.4.1 研究现场监查

- (a) 可以在试验现场（例如，包括其药房和当地实验室，视情况而定）进行与临床试验活动相关的监查。监查的频率也应根据识别的风险来确定。应根据获得的知识酌情修改监查活动及其频率。
- (b) 根据监查活动的性质及其目标，监查可以在现场或远程进行。
- (c) 监查可能包括对原始记录、其他数据采集工具和必备记录存储系统所进行的安全的远程直接只读查阅。

3.11.4.2 中心化监查

- (a) 中心化监查是由申办者具有资质和经过培训的人员（例如，医学监查员、数据科学家/数据经理、生物统计学家）及时对累积数据进行的评价。
- (b) 中心化监查过程提供了额外的监查功能，可补充并减少了现场监查的范围和/或频率或单独使用。使用中心化数据分析可以帮助识别系统性或试验现场特定问题，包括方案不依从和潜在的不可靠数据。
- (c) 中心化监查可支持试验现场的选择和/或目标试验现场的监查过程。

3.11.4.3 监查计划

申办者应制定针对已识别的潜在安全性风险、数据质量风险和/或影响试验结果可靠性的其他风险量身定制监查计

ICH E6(R3)指导原则

划。应特别注意与参与者安全和试验终点相关的规程。监查计划应当描述监查的策略、对试验各方的监查职责、监查的方法和工具，以及应用不同监查方法的原因考量。监查策略应确保对试验进行适当的监督，并考虑试验现场的能力和潜在的负担。该计划应侧重于对试验质量重要的方面。监查计划应参考申办者适用的策略和规程。

在监查计划中应对在试验现场（例如，与主要终点和关键次要终点相关的数据和旨在确保患者安全的流程）之外进行的关键数据和流程（例如，中心阅片机构、中心实验室）进行监查。

3.11.4.4 监查规程

进行监查的人员应遵循申办者的监查计划和适用的监查规程。

3.11.4.5 监查活动

根据申办者的要求和监查计划进行的监查通常应包括临床试验生命周期内的以下活动（如适用）。

3.11.4.5.1 与实施试验各方的沟通

- (a) 在申办者和研究者以及参与试验实施的其他方和个人（例如，集中进行的活动）之间建立并保持沟通。一般情况下，每个试验现场都应指定一名监查员作为其联络人。
- (b) 通知研究者或参与试验实施的其他方和个人已发现的包括对方案、GCP和适用的法规要求在内的偏离，并采取适当的措施防止已经识别偏离的再次发生。应关注重要的偏离，并适当将其作为整改工作的重点。

ICH E6(R3)指导原则

- (c) 告知研究者或参与试验实施的其他方和个人关于原始记录或数据采集工具中的输入错误或遗漏，并确保恰当进行更正、添加或删除、注明日期、解释（如有必要），并适当记录变更的批准。
- (d) 对临床试验方案偏离、错误或遗漏采取的措施应与其重要性相称。

3.11.4.5.2 试验现场选择、启动、管理和关闭

- (a) 选择试验现场并确认代表申办者进行活动的研究者和参与试验实施的个人或其他方具有足够的资质、资源（见第 3.1、3.2 和 4.7 节）和设施，包括实验室、设备和试验现场工作人员，以安全和正确地进行试验。
- (b) 确认研究者、试验现场工作人员和参与试验实施的其他方以及个人已充分了解试验，并遵循当前批准的方案和其他方案相关文件，例如最新的研究者手册和与试验用药品相关的信息以及与其委托活动相关的说明。
- (c) 确认研究者保存必备记录（见附录 C）。
- (d) 确认试验现场所有入组参与者在参与试验前已获得知情同意书（见第 2.8 节）。
- (e) 确定不良事件是否在方案、GCP 和适用的法规要求要求的时间段内恰当报告。
- (f) 确认申办者对原始记录的方案要求和试验现场此类数据存在的位置。

ICH E6(R3)指导原则

- (g) 核实是否保持盲态（如适用）。
- (h) 审查和报告参与者的招募和留组率。
- (i) 确认研究者根据方案和试验规程提供了所需的报告、通知或其他信息。
- (j) 在试验现场关闭期间，确认必备记录的保存安排和试验用药品的最终清点（例如，返还和销毁，或替代处置，如适用）。

3.11.4.5.3 试验用药品管理的监查

- (a) 确认试验用药品：
 - (i) 储存条件是可接受的，并且符合方案中规定的储存要求。
 - (ii) 在整个试验期间供应充足且在其有效期内使用。
 - (iii) 正确的试验用药品仅提供给有资格以方案规定的剂量接受试验用药品的参与者，并在适当情况下根据随机化规程提供。
 - (iv) 向参与者、研究者、试验现场工作人员以及参与试验实施的其他相关方和个人提供关于正确使用、处理、储存、返还和销毁，或替代处置试验用药品的必要指导。

ICH E6(R3)指导原则

- (v) 试验用药品的接收、使用、返还和销毁，或替代处置均得到充分控制和记录。
- (vi) 试验中心对未使用试验用药品的处置是否符合适用的法规要求，以及是否符合申办者的要求。
- (vii) 如果已上市药品是按照其适用的法规要求进行分发和使用的，则前文概述的一些考虑因素可能不适用。

3.11.4.5.4 临床试验数据的监查

- (a) 确认研究者只入组了合格的试验参与者。
- (b) 对照原始记录和其他试验相关记录检查试验数据的准确性、完整性和一致性，以及这些数据是否及时报告。可采用抽样检查和在数据分析支持的基础上完成。样本量可能需要根据先前的监查结果或其他数据质量不足的指征进行调整。监查应：
 - (i) 确认方案要求的且在监查计划中确定为关键数据的数据与原始记录一致。
 - (ii) 识别缺失数据、不一致数据、离群值、缺乏非预期的变异性和方案偏离。
 - (iii) 检查数据趋势，例如临床试验现场内和临床试验机现场间数据的范围、一致性和变异性。
- (c) 识别临床试验现场或跨临床试验现场数据收集和报告中的重大错误；潜在的数据篡改和数据完整性问题。

ICH E6(R3)指导原则

3.11.4.6 监查报告

- (a) 监查报告应包括所审查内容的概要、重大发现的描述、结论和解决这些问题所需的措施，以及对其解决的跟进包括以前报告中未解决的问题。监查报告的要求（包括其内容和频率）应在申办者的规程中描述。
- (b) 现场监查报告和或中央监查报告应根据申办者的规程及时提供给适当的申办者人员以便进行审阅和跟进。
- (c) 必要时，报告应描述监查发现的升级汇报需要以采取解决行动。申办者应当决定采取适当的行动，这些决策和必要时所涉及的行动的解决方案应进行记录。

3.12 不依从

3.12.1 如果研究者/临床试验机构或申办者工作人员不依从试验方案、SOP、GCP和/或适用的法规要求，申办者应立即采取措施以确保依从性。

3.12.2 当发现重要的或者可能对参与者的权益、安全和健康，或者对临床试验结果可靠性产生重大影响的依从性问题时，申办者应当及时进行根本原因分析，采取适当的纠正和预防措施，并确认其充分性，除非另有理由。如果申办者发现可能显著影响参与者的权益、安全和健康或试验结果可靠性的问题，申办者应根据适用的法规要求通知监管当局和/或IRB/IEC。

3.12.3 如果监查和/或稽查发现研究者、临床试验现场有严重的或者劝阻不改的不依从问题时，申办者应当终止该研究者/临床试验机构继续参加临床试验。当研究者/临床试验机构因不依从而被终止参与时，申办者应及时通报监管机构和IRB/IEC（如适用）。

ICH E6(R3)指导原则

3.13 安全性评估和报告

申办者负责对试验用药品进行持续的安全性评价。

研究者手册适用时，当前的科学信息如基本的产品信息手册构成了临床试验安全性评估和报告的基础。更多相关详细信息，请参阅附录 A。

3.13.1 申办者对安全性信息的审查

申办者应酌情汇总并定期审查相关的安全性信息。这可能会引出方案、研究者手册、知情同意材料和相关文件的更新。

申办者应审查可用的新出现的安全性信息，以评估是否有任何新数据可能影响参与者继续参加试验的意愿、影响试验的进行或改变 IRB/IEC 和/或监管机构（如适用）的批准/同意意见。任何此类信息均应及时告知参与者、研究者、IRB/IEC 和监管机构（如适用）。

3.13.2 安全性信息报告

- (a) 申办者应根据适用的法规要求向监管机构递交安全性更新和定期报告，包括研究者手册的变更。
- (b) 申办者应根据适用的法规要求和 ICH E2A 临床安全性数据管理:快速报告的定义和标准，将符合以下三个标准的所有 ADR 加速报告给监管机构:可疑、非预期和严重（即 SUSAR）。
- (c) 应根据适用的法规要求，采用适用的产品信息（例如，研究者手册或替代文件中包含的参考安全性信息 (RSI)）评估相关反应的预期性并进行报告。有关 RSI 的更多信息，请参阅 ICH E2F 研发期间安全性更新报告。
- (d) 向研究者/机构和 IRB/IEC 报告 SUSAR 的方式应该以反映所需行动的紧急程度进行，并应考虑不断扩展的

ICH E6(R3)指导原则

产品的安全概况。应根据监管要求向研究者/机构报告 SUSAR。在某些地区，定期报告安全性数据列表和总体安全性评估可能是适当的。

- (e) 需要立即关注或采取措施的紧急安全性问题应立即向 IRB/IEC 和/或监管机构和研究者报告，不得无故拖延，并按照监管要求中的规定进行报告。
- (f) 向监管机构、IRB/IEC、研究者报告安全性以及由研究人员向申办者报告的替代方案，应预先与监管机构和 IRB/IEC（如适用）达成一致，并在临床试验方案中描述（例如，严重不良事件被认为是疗效或安全性终点，不会受到揭盲和加速报告的影响，见 ICH E2A）。参见 ICH E19。

3.13.3 紧急危害的消除

申办者应考虑是否为响应紧急危害而进行方案修订。研究者/临床试验机构或申办者（根据适用的监管要求）应向 IRB/IEC 和/或监管机构递交关于紧急危害（如需要）和任何后续方案修订的信息。

3.14 保险/赔偿/对参与者和研究者的补偿

3.14.1 如果适用的法规要求需要，申办者应提供保险或应赔偿（法律和财务范围）研究者/临床试验机构因试验提出的索赔，但不包括因治疗不当和/或临床试验机构自身的过失引起的索赔。

3.14.2 申办者的规定和规程应根据适用的法规要求，承担与试验参与者与试验相关的损害的诊疗费用。

3.14.3 提供给试验参与者补偿的方式方法应符合相关的法律法规。

ICH E6(R3)指导原则

3.15 试验用药品

3.15.1 试验用药品信息

申办者应确保制定了研究者手册，并在获得试验用药品重要的新信息时更新研究者手册。另外，已上市的试验用药品，申办者应确定试验中使用的基本产品信息（见附录 A）。

3.15.2 试验用药品的制备、包装、标签和编码

- (a) 申办者应确保试验用药品（包括阳性对照药品和安慰剂，如适用）的特征符合产品开发阶段的要求，按照其适用的 **GMP** 生产，并以保持盲态的方式进行编码和标签（如适用）。此外，贴标应符合适用的法规要求。
- (b) 申办者应确定试验用药品的可接受储存温度和其他储存条件（例如，避光）、适当的复溶液体和规程以及用于产品输注的器械（如果有）。申办者应当将试验用药品的使用方法告知所有相关各方（例如监查员、研究者、药剂师、药物保管人员）。
- (c) 试验用药品的包装，应当能确保药物在运输和贮存期间不被污染或者变质。
- (d) 在盲态试验中，申办者应实施：
 - (i) 为申办者工作人员、试验参与者和/或研究者对试验用药品的标识和分配设盲的流程（如适用）以防止和发现不适当的破盲。
 - (ii) 紧急揭盲规程，以便在紧急医学状态揭盲为必要时，研究者能够迅速识别何种试验用药品，而不破坏临床试验其他参与者的盲态。

ICH E6(R3)指导原则

- (iii) 维持试验盲态的机制，在该机制中，为了向监管机构和/或 IRB/IEC 报告安全性，对参与者的治疗分配进行揭盲（如适用）。
- (e) 如果在临床开发过程中试验用药品（包括阳性对照药品和安慰剂，如适用）的制剂配方有明显改变，应在新配方用于临床试验之前获得制剂产品的其他研究结果（例如稳定性、溶出速率、生物利用度），以评估这些变化是否明显改变药物的药代动力学特征。

3.15.3 试验用药品的供应和管理

- (a) 申办者负责根据适用的法规要求向研究者/临床试验机构提供试验用药品，或在适当情况下，根据适用的法规要求，在获得 IRB/IEC 和监管机构的批准/同意意见后，向试验参与者提供试验用药品。
- (b) 申办者应确保向研究者/临床试验机构或试验参与者提供关于试验用药品处理和储存的指导。规程应考虑恰当和安全地接收、处理、贮存、分发、从参与者处回收未使用的药物，以及将未使用的试验用药品返还给申办者（或遵照适用的法规要求，经申办者授权的其他处置方式）。
- (c) 申办者应：
 - (i) 确保根据适用的法规要求及时向研究者或（如适用）向试验参与者交付试验用药品，以避免试验中断和影响参与者继续治疗。
 - (ii) 保存试验用药品的识别、运输、接收、分发、回收和销毁、或其他处置方式记录（见附录 C）

ICH E6(R3)指导原则

- (iii) 建立试验用药品的回收制度并记录回收情况（例如，缺陷产品召回、试验完成后回收和销毁、或替代处置、过期产品回收）。
- (iv) 建立未使用试验用药品的处置制度并记录。
- (v) 采取措施确保试验用药品在使用期间保持稳定，且仅在当前有效期内使用。
- (vi) 保持足够数量的试验用药品，以在必要时重新确认其规格，并保存批次样本分析和特性记录。试验用样本的留存应当保存至临床试验数据分析结束或者相关法规要求的时限，两者不一致时取其中较长的时限。在将已上市药品以未修改形式，作为试验药用药品用于临床试验中时，样品无需由申办者保存，因为样品由授权制造商保存。

3.16 数据和记录

3.16.1 数据处理

- (a) 申办者应确保生成和编辑的数据的完整性和机密性。
- (b) 申办者应对数据处理的相关阶段进行质量控制，以确保数据具有足够的质量以产生可靠的结果。申办者应将其质量保证和质量控制活动以及数据审查的重点放在关键数据上，包括其相关的元数据。
- (c) 申办者应在方案中预先规定要收集的数据及其收集方法（见附录 B. 临床试验方案和方案修订案）。必要时，应在方案相关文件（例如数据管理计划）中包含其他详细信息，包括数据流图。

ICH E6(R3)指导原则

- (d) 申办者应确保数据采集工具符合目的并设计用于采集方案要求的信息。在试验要求使用之前，应对其进行验证并准备好以便使用。
- (e) 申办者应执行所制定的流程，以确保整个数据生命周期的数据完整性。
- (f) 申办者应采取措施确保对盲态的保护（如有）（例如，在数据录入和处理期间保持盲态）。
- (g) 申办者应就数据采集、数据变更、数据保留和数据处理的预期（如相关）向研究者/临床试验机构、服务提供商和试验参与者提供指导。
- (h) 申办者不应对研究者或试验参与者输入的数据进行更改，除非申办者说明理由并记录，同时得到研究者的同意。
- (i) 申办者应允许在研究者/参与者要求的情况下更正数据错误，包括参与者输入的数据。此类数据更正应提供最初录入时的原始记录作为依据和支持。
- (j) 申办者应确保研究者有权查阅在试验过程中根据方案收集的数据，包括来自外部来源的相关数据，例如中心实验室数据、中心阅片影像数据，研究者做决定（例如，关于合格性、治疗、继续参与试验以及对个体试验参与者安全的护理）所必需的 ePRO 数据（如适用）。申办者应特别注意可能对研究者揭盲的数据，并在方案中包括适当的规定。
- (k) 申办者不应独家控制数据采集工具中采集的数据。

ICH E6(R3)指导原则

- (l) 申办者应确保研究者可以查阅用所需数据以供存案。
- (m) 申办者应确保研究者收到关于如何为其负责的试验参与者导航系统、数据和相关元数据的说明。
- (n) 申办者应在预定的节点上寻求研究者对其数据的认可。
- (o) 申办者应在数据分析之前记录要进行的数据管理步骤。这些步骤可能会有所不同，取决于要进行的分析的目的（例如，用于 IDMC、中期分析或最终分析的数据）。
- (p) 在提供用于分析的数据之前，应根据分析的目的适当地限制对数据采集工具的编辑权限；例如，对于中期分析，限制可能只是暂时的，或者与最终分析相比管理方式不同。
- (q) 在试验揭盲（如适用）后，应对计划的统计分析偏离或对数据分析集所做的变更进行明确记录并说明理由，并且仅应在特殊情况下发生（例如，为确保试验结果的可靠性而必须解决的数据差异）。数据变更应由研究者授权，并在稽查轨迹中反映。揭盲后数据变更和对于计划的统计分析的偏离，应当在临床试验报告中报告。
- (r) 申办者应使用明确的试验参与者鉴认代码（见术语），以识别每例参与者报告的所有数据。

ICH E6(R3)指导原则

- (s) 申办者应根据有关个人数据保护的适用法规要求，采取适当措施保护试验参与者个人信息的隐私和机密性。
- (t) 根据适用的法规要求，当参与者退出或终止试验时，申办者应记录对数据的处理。
- (u) 申办者应确保保护试验数据免受未经授权的访问、披露、传播或更改以及不适当的破坏或意外丢失。
- (v) 申办者应该有适当的流程和规程，以便向相关方（包括监管机构，如相关）报告对试验数据有重大影响的事件（包括安全漏洞）。
- (w) 在临床试验中使用计算机化系统时，申办者应：
 - (i) 记录临床试验中使用的计算机化系统。这应包括每个计算机化系统的使用、功能、接口和验证状态，并应描述负责其管理的人员。记录还应包括对已实施的访问控制以及内部和外部安全措施的描述。
 - (ii) 确保申办者部署的计算机化系统的要求（例如，验证、稽查轨迹、用户管理、备份、灾难恢复和IT安全的要求）得到解决和实施，并且有文件记录的规程和适当的培训，以确保计算机化系统在临床试验中的正确开发、维护和使用（见第4章）。这些要求应与计算机化系统预期处理的数据或活动的重要性相称。
 - (iii) 保存授权访问系统的个人用户、其角色和访问权限的记录。

ICH E6(R3)指导原则

- (iv) 确保授予试验现场工作人员的查阅权限与研究者的授权内容一致，并且研究者可以看到。
- (v) 对于由研究者/临床试验机构部署的系统，如果被认定为包含试验中的原始记录，则评估此类系统（例如，用于原始数据收集和研究者试验现场文件的电子健康记录和其他记录保存系统）是否适合其目的，或者已知问题是否可得到适当解决。该评估应在选择临床试验现场的过程中进行并记录。
- (vi) 确保服务提供商和研究者有适当的流程将已发现的系统缺陷或根据第 3.13 节可能潜在构成严重不依从临床试验方案、试验规程或 GCP 的事件通知申办者。

3.16.2. 统计编程和数据分析

本节涉及临床试验统计活动的操作方面的文件记录，应结合 ICH E9《临床试验的统计原则》来阅读，该原则为临床开发，试验设计，实施，分析和报告的统计原则提供了详细的指导。

- (a) 申办者应确保对统计编程和数据分析实施适当且有文件记录的质量控制（例如，用于样本量计算、IDMC 结果、临床试验报告输出、统计或中心化监测）。
- (b) 申办者应确保数据处理和分析过程中数据转换和推导的可追溯性。
- (c) 申办者应确保预先定义每个试验参与者的分配或从任何分析集中排除（例如，在方案或统计分析计划

ICH E6(R3)指导原则

中)。应明确描述和记录任何参与者（或特定数据点）的入选或排除依据。

- (d) 应制定描述揭盲的规程，这些描述应包括：
 - (i) 哪些人揭盲，在什么时间点和出于什么目的揭盲。
 - (ii) 谁应该保持盲态。
 - (iii) 适当的保护措施以保持盲态。
- (e) 申办者应保留与试验结果报告中包含或使用的数据结果相关的统计编程记录，包括所执行的质量控制/验证活动。输出应可追溯到统计软件程序，并注明日期和时间戳，并防止任何更改。

3.16.3 记录保存和保留

- (a) 申办者（或随后的数据所有者）应按照适用的法规要求保留与试验有关的所有申办者特定的必备记录。
- (b) 申办者应在需要保留必要记录时书面通知研究者/临床试验机构和服务提供商，并在不再需要试验相关记录时书面通知研究者/临床试验机构和服务提供商。
- (c) 根据适用的法规要求，申办者应将必备记录所有权的任何转移都报告给相应的监管机构。

3.16.4 记录查阅

- (a) 申办者应当在试验方案或者其它书面合同中明确，研究者/临床试验机构应提供对原始记录的直接查阅权

ICH E6(R3)指导原则

限，以进行试验相关的监查、稽查、IRB/IEC 审查和监管机构检查。

- (b) 申办者应确保试验参与者同意直接查阅其原始医疗记录和其他参与者相关的试验文件，以进行试验相关的监查、稽查、IRB/IEC 审查和监管检查，作为知情同意的一部分。

3.17 报告

3.17.1 试验提前终止或暂停

如果试验提前终止或暂停，申办者应立即通知研究者/临床试验机构和监管机构有关终止或暂停以及终止或暂停的原因。根据适用的法规要求，申办者或研究者/临床试验机构还应及时通知 IRB/IEC 并提供终止或暂停的原因。

3.17.2. 临床试验/研究报告

- (a) 无论试验已完成或提前终止，或进行中期分析以进行监管递交，申办者均应确保按照适用的监管要求编写临床试验报告（包括中期报告）并递交给监管机构。申办者还应确保上市申请中的临床试验报告符合 ICH E3 的标准，或符合适用的法规要求。（注：ICH E3 规定在某些情况下可以接受简略研究报告。）
- (b) 应向研究者提供试验结果的概要。
- (c) 应考虑向研究者提供有关其参与者在盲态试验中接受的最终治疗的信息以及试验总体结果的简要概要。如果向参与者提供这些信息，语言应该是非技术性的，外行可以理解，并且不得具有宣传性质。申办者应仅在试验揭盲且所有相关分析/结论均已完成和定稿后提供该信息。

4. 数据治理-研究者和申办者

本章节为研究者和申办者（即责任方）提供关于数据完整性、可追溯性和安全性的适当管理指引，从而使得临床试验相关信息能够被准确地报告、核实和解释。阅读本章节应结合第2章和第3章中研究者和申办者的相应职责，以及 ICH E8 和 ICH E9。

临床试验所产生的信息的质量和数量应满足试验目的，确保试验结果可信并支持良好的决策。

为确保这样的质量，系统和流程的设计与实施应与参与者以及试验结果可靠性所面临的风险相称。

以下主要流程应覆盖整个数据生命周期，尤其关注数据的关键性，并应被相称地实施和适当地记录：

- (a) 针对试验参与者的保密数据的数据保护流程。
- (b) 确保计算机系统适用性和使用恰当的管理流程。
- (c) 保障临床试验基本要素的流程，例如随机化、剂量递增和盲法。
- (d) 支持关键决策的流程，例如分析前的数据最终确认、揭盲、分析数据集的划分、临床试验设计的变更以及其他适用的活动，例如独立数据监查委员会（IDMC）。

4.1 数据治理中的盲态保持

4.1.1 保持盲态的完整性在试验的所有适用阶段都非常重要，特别是系统设计、用户账号管理、试验现场数据处理和数据访问的职责授权、数据传输、计划性揭盲和统计分析前的数据库审核。

ICH E6(R3)指导原则

4.1.2 所有相关方均应根据方案制定并记录访问非盲信息的角色、职责和流程；这些信息也可能包括在数据管理计划和统计分析计划中。例如，在盲法试验中，参与试验操作并与试验现场研究人员直接或间接互动的申办者工作人员或指定第三方，不应有访问非盲信息的权限。

4.1.3 破盲的可能性应该纳入为盲法试验风险评估的一部分。任何计划外的破盲或计划性的揭盲，包括意外破盲或紧急揭盲，均应被记录，并评估其对试验结果的影响。

4.2 数据生命周期的要素

应制定涵盖整个数据生命周期的流程。

4.2.1 数据采集

- (a) 当纸质或电子健康记录采集的数据被手动转录到计算机化系统中时，数据验证的要求和范围应考虑到数据的关键性。关于在数据采集工具中直接录入数据，请参见第 4.2.3 节。
- (b) 从任何来源获取的数据都应附有相关的元数据。在数据采集时，自动数据验证检查的必要性应基于风险来考虑，其实施过程应当受控并被记录。

4.2.2 相关的元数据，包括稽查轨迹

责任方用于实施、评估、访问、管理和审核与关键数据相关元数据的方法应当：

- (a) 评估系统中可获取的元数据的类型和内容，以确保：
 - (i) 用户帐户创建、用户角色和权限变更以及用户访问应记录在计算机化系统的日志中。

ICH E6(R3)指导原则

- (ii) 系统设计的数据变更方式，应对初始数据录入和后续的变更或删除进行记录，包括在基于风险评估的适当情况下，记录变更原因（除非该原因是显而易见的）。
- (iii) 除了数据在系统中的直接录入/变更之外，系统还应记录工作流动作。
- (b) 确保稽查轨迹、报告和日志不会被禁用或修改，除非在极少数情况下，并且记录此类行动及其合理解释的日志必须被保存。
- (c) 确保稽查轨迹和日志可解读并有助于分析。
- (d) 确保在使用数据采集工具时，自动获取的数据录入或传输的日期和时间是明确的（例如，协调世界时间(UTC)）。
- (e) 确定需要审核和保存的元数据

4.2.3 数据和元数据审核

应制定审核试验数据、稽查轨迹和其他相关元数据的流程。这应该是计划性的活动，且其范围和性质应当适应不同的试验，并视试验过程中的情况进行调整。

4.2.4 数据更正

应制定流程以更正可能影响试验结果可靠性的数据错误。数据更正应能追溯做出该更正的主体，有原始记录来证明和支持，并应及时地进行。

4.2.5 数据传输、交换和迁移

应当有经过验证的流程，或其他恰当的流程，例如一致性核对，来确保电子数据在计算机化系统之间传输时，仍能

ICH E6(R3)指导原则

保持其完整性和保密性。传输过程应当被记录，以确保其可追溯性，并应根据需要进行数据一致性核对。

4.2.6 分析前数据集的最终确定

- (a) 为保证用于中期和最终分析的数据具备高质量，应在数据采集、校验、验证、审核环节实施及时而可靠的流程，以及更正对试验参与者的安全性和/或试验结果的可靠性有实质影响的错误和遗漏。
- (b) 在数据分析之前，为完成数据集的最终确定而进行的工作应按照预先制定的规程进行确认和记录。这些工作可能包括输入的数据和数据集的一致性核对，或相关数据库的一致性核对、更正数据错误和遗漏、医学编码、汇编和解决不符合项（包括方案违背）的影响。
- (c) 数据提取和数据分析集的最终确定应按照计划的统计分析进行并记录。

4.3 计算机化系统

如第2章和第3章所述，申办者和研究者的职责，以及其他各方关于临床试验中使用的计算机化系统的活动应明确并记录。总之，申办者负责确保其安装使用的计算机化系统，以与风险相称的方式，实施本节所述对计算机化系统的要求。申办者应审核研究者/临床试验机构使用的系统（例如，电子健康记录和其他用于原始数据收集的记录保存系统）是否合乎临床试验目的。如果研究者/临床试验机构配备专用于临床试验的系统，则研究者/临床试验机构应确保相关要求得到相称的实施。

责任方应确保在开发用于临床试验的计算机化系统时注意到其预期的使用目的和相应的法规要求。

ICH E6(R3)指导原则

建议预期参与人群的代表和医疗专家参与相关系统的设计，以确保计算机化系统适合目标用户群体使用。

4.3.1 计算机化系统的使用规程

应制定规程文件，以确保在临床试验数据采集、处理和管理相关的重要活动中，计算机化系统的使用是恰当的。

4.3.2 培训

责任方应确保使用计算机化系统的人员接受过系统使用相关的培训。

4.4 计算机化系统的安全性

4.4.1 数据安全性管理应涵盖试验数据和记录的整个数据生命周期。

4.4.2 责任方应确保对计算机化系统进行安全控制。这些控制应包括用户管理，以及采取持续措施来预防、检测和/或减少安全漏洞。应考虑例如用户验证要求和密码管理、防火墙设置、防病毒软件、安全修补、系统监控和渗透测试等方面。

4.4.3 责任方应保证数据有足够的备份。

4.4.4 规程应涵盖以下内容：系统安全措施、数据备份和灾难恢复。

4.5 计算机化系统的验证

4.5.1 责任方对系统在整个生命周期内的验证状态负责。计算机化系统采用的验证方法应基于对如下风险的评估：系统预期用途的；系统收集/生成、维护和保存的数据/记录的目的。

ICH E6(R3)指导原则

的和重要性；以及该系统对试验参与者的利益、权利和安全以及试验结果可靠性所可能产生的影响。

- 4.5.2 验证应证明系统符合完整性、准确性、可靠性的既定要求，并与预期性能一致。
- 4.5.3 系统应在使用前进行适当的验证，并实施充分的变更控制规程。
- 4.5.4 针对变更的验证应基于风险，并将已收集的和新的数据纳入考虑。
- 4.5.5 系统基本功能和方案特定的配置和定制都应经过验证，包括自动数据录入检查和计算。系统之间的接口也应被明确规定并经过验证。对于定制系统、可配置系统或无需改动的系统可能需要采用不同程度的确认/验证。
- 4.5.6 规程应视情况涵盖以下内容：系统设计、验证和功能测试；发布；设置；安装和变更控制，直至退出使用。
- 4.5.7 责任方应确保临床试验使用的计算机化系统是合格且经过验证的，包括由其他方开发的系统。应保存资质确认和验证文件。
- 4.5.8 验证通常应包括制定对系统的要求和说明及对应的检测，并配备相关文件，以确保系统符合目的，尤其是关键功能，例如随机化、给药以及剂量的调整，以及终点数据的采集。
- 4.5.9 如有尚未解决的问题，应有合理解释，并在继续使用系统之前和/或使用中，适时采用缓解措施。

ICH E6(R3)指导原则

4.5.10 只有在收到临床试验所有必要的批准后，试验特定的系统（包括因方案修订产生的更新）才能用来帮助研究者实施试验。

4.6 系统故障

应制定应急规程，以防止对参与者安全性、试验决策或试验结果至关重要的数据丢失或缺乏访问。

4.7 技术支持

4.7.1 应该设置适当的机制（例如，帮助台支持）来记录、评估和管理计算机化系统的问题（例如，用户提出的问题），并且应该定期审查累积的问题，以识别重复和/或系统性的问题。

4.7.2 缺陷和问题应根据其关键性予以解决。关键性高的问题应被及时解决。

4.8 用户管理

4.8.1 访问控制对于临床试验使用的计算机化系统是必不可少的，以确保仅授权用户可访问系统，并可确保对具体用户的可追溯性。安全措施的选择应确保其在达到预期安全性的同时不会过度影响用户方便性。

4.8.2 应制定规程以确保用户的访问权限是基于用户的职责和职能，盲法设置以及用户所属的组织来进行恰当的分配。当不再需要时，访问权限应被撤销。

4.8.3 授权用户和访问权限应被明确记录、维护和保存。这些记录应包括对用户角色，访问权限以及给予访问权限的时间（例如时间戳）的更新。

ICH E6(R3)指导原则

术语

不良事件和不良反应相关定义:

不良事件 (Adverse Event, AE): 试验参与者发生的任何不良医学事件。不良事件不一定与治疗有因果关系。

药物不良反应 (Adverse Drug Reaction, ADR):

- 一个新试验用药品或其新用途在批准前的临床经验（特别是治疗剂量尚未确定前）：不良和非预期的反应，例如与药品任何剂量有关的体征（如实验室结果）、症状或疾病，其中药品和不良事件之间的因果关系有合理的可能性。药物不良反应与试验用药品的相关性的确定性水平会有所不同。若怀疑 ADR 与药品相关且具有高度确定性，则应将其纳入安全性参考信息 (RSI)和/或研究者手册(IB)。
- 对于已上市药品：指在预防、诊断、治疗疾病或改善生理功能时使用常用人体剂量下出现的有害且非预期的药物反应。（见 ICH E2A 临床安全数据的管理：快速报告的定义和标准）。

严重不良事件 (Serious Adverse Event, SAE): 在任何剂量下发生的任何不良医学事件，如果符合以下情形则考虑是严重的：

- 导致死亡。
- 危及生命。
- 需要住院治疗或延长当前住院时间。
- 导致永久或严重的残疾/功能丧失。
- 先天性异常/出生缺陷（见 ICH E2A）。

可疑且非预期严重不良反应 (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR): 符合可疑、非预期和严重三个标准的不良反应。

- 可疑：存在由药品引起不良反应的合理可能性。

ICH E6(R3)指导原则

- 非预期：根据适用的法规要求，其性质或严重程度超出了研究者手册或替代文件中包含的适用产品信息（例如安全性参考信息(RSI)，见术语）的不良反应。有关 RSI 的更多信息，请参阅 ICH E2F 开发安全性更新报告。
- 严重性：见上文 SAE。

协议

一份或一套文件，描述了关于委托或转移、分配和/或共享活动的任何安排的详细信息，以及双方或更多方之间的财务事宜（如果适用）。可能是以合同的形式。试验方案可作为协议的基础。

适用的法规要求

任何涉及试验用药品的临床试验实施的法律和法规。

未成年人的同意

未成年人确定同意参加临床试验。不赞成或未表示赞成的情况不应被解释为同意。

稽查

由申办者、服务提供商（包括合同研究组织(CRO)）或临床试验机构对试验相关活动和记录进行系统的、独立的检查，以确定被评估的试验相关活动的实施、数据的记录、分析和准确报告是否符合方案、适用的标准操作规程(SOP)、《药物临床试验质量管理规范》(GCP)和适用的法规要求。

稽查证书

一份稽查员确认已进行稽查的声明。

稽查报告

一份描述稽查实施和结果的文件。

ICH E6(R3)指导原则

稽查轨迹

元数据记录，允许通过捕获与信息 and 数据收集有关的活动（手动或自动）实施的详细信息，以及在适用的情况下，通过计算机化系统中的活动来重现事件过程。稽查轨迹应显示活动内容、初始数据和数据字段或记录的变更，由谁、何时及原因（如适用）。在计算机化系统中，稽查轨迹应该是安全可靠的，由计算机生成并带有时间戳。

设盲

临床试验中使一方或多方不知道治疗分配的规程。单盲一般指参与者不知道，双盲一般指参与者、研究者或其他试验工作人员（如适用）不知道治疗分配。

病例报告表 (Case Report Form, CRF)

一种用于记录研究者向申办者报告每名试验参与者的方案要求信息的工具（见术语：数据采集工具）。

核证副本

一份经核实（例如审核人签署姓名和日期，或由已验证过的流程直接生成）的原件副本（不论使用何种媒介），且与原件的内容相同，包括相关元数据（如适用）。

临床试验

以人为参与者实施的任何干预性研究，意在发现或验证某种试验用药品的临床医学、药理学和/或其他药效学作用，和/或识别该

ICH E6(R3)指导原则

试验用药品的任何不良反应，和/或研究该试验用药品的吸收、分布、代谢和排泄，以确定药品的疗效和/或安全性。

临床试验/研究报告 (Clinical Trial/Study Report, CSR)

以人为参与者实施的任何试验用药品试验的书面描述，其中临床和统计学描述、说明和分析都全部整合在该报告中（见ICH E3: 临床研究报告的结构和内容）。

对照药品

临床试验中用于参比对照的试验用药品、已上市药品（即阳性对照）、安慰剂或标准治疗。

临床试验的依从性

遵守试验相关要求、GCP要求和适用的法规要求。

保密

不得向未授权个人披露申办者的权属信息或参与者的身份或其保密信息。

协调研究者

委派负责协调参加不同试验现场研究者参与多中心临床试验工作的研究者（如适用）。

计算机化系统验证

指建立和记录计算机化系统从设计到停止使用，或者转换至其他新系统的全生命周期均能够符合特定要求的过程。验证方案应当基于考虑系统的预计用途、系统对试验参与者的保护和临床试验结果可靠性的潜在影响等因素的风险评估而制定。

合同研究组织 (Contract Research Organisation, CRO)

见服务供应商。

数据采集工具 (Data Acquisition Tool, DAT)

ICH E6(R3)指导原则

一种纸质或电子工具，旨在根据方案从临床试验数据创建者处收集数据和相关元数据，并将数据报告给申办者。

数据创建者可以是人（例如参与者或试验工作人员）、机器（例如可穿戴设备和传感器）或数据从一个系统到另一个系统的电子传输（例如从电子健康记录或实验室系统中提取数据）。

DAT 的示例包括但不限于病例报告表(CRF)，交互式应答技术(IRT)，患者报告结局(PRO)，临床结果评估(COA)和可穿戴设备，无论使用何种媒介。

直接查阅

允许检查、分析和核实对临床试验评价很重要的记录，可以亲自或远程进行。直接查阅的任何一方（例如国内和国外监管机构、申办者的监查员和稽查员）应当按照适用的法规要求，采取合理的措施保护参与者身份和数据以及申办者的权属信息的保密。

必备文件

必备文件是与临床试验相关的任何格式的文件和数据（和相关元数据），有助于试验的持续管理，并共同允许对所使用的方法、影响试验的因素以及在试验实施期间采取的措施进行评估，以确定所产生的试验结果的可靠性，并核实试验按照GCP和适用的法规要求实施（见附录C.实施临床试验的必备文件）。

药物临床试验质量管理规范 (Good Clinical Practice, GCP)

药物临床试验全过程的质量标准，包括计划、启动、实施、记录、监督、评估、分析和报告，以确保数据和报告结果可靠，及试验参与者的权益、安全和健康受到保护。

公正见证人

与临床试验无关，不受临床试验相关人员不公正影响的个人，在参与者或者其法定代理人无阅读能力时，参与知情同意过程并阅

ICH E6(R3)指导原则

读知情同意书和其他书面资料，或读给参与者和/或其法定代理人听。

独立数据监查委员会 (Independent Data Monitoring Committee, IDMC)

由申办者设立的独立数据监查委员会（如数据安全监查委员会），定期对临床试验的进展、安全性数据和关键的有效性终点进行评估，并向申办者建议是否继续、调整或者停止试验。

知情同意

参与者或其法定代理人被告知并有机会讨论可影响其做出参加临床试验决定的各方面情况后，确认同意自愿参加临床试验的过程。可以使用不同的方法来提供有关试验的信息和讨论。例如包括提供不同格式的文本、图像和视频，以及与试验现场工作人员进行电话或视频会议。知情同意通过签署姓名和日期的书面或电子的知情同意书方式记录。如适用，可以考虑远程获取同意。

检查

药品监督管理部门对临床试验的有关文件、设施、记录和任何其他资源进行审核检查的行为，检查可以在试验现场、申办者和/或服务供应商（包括合同研究组织(CRO)）所在地，以及药品监督管理部门认为必要的其他场所进行。某些方面的检查可以远程进行。

临床试验机构

实施临床试验的任何公共或私营实体、代理机构、医疗或牙科机构。

机构审查委员会/独立伦理委员会 (Institutional Review Board, IRB/Independent Ethics Committee, IEC)

由医学专业人员和非医学人员组成的独立机构（临床试验机构的、区域的、国家的或超国家的审查机构或委员会），其职责是

ICH E6(R3)指导原则

确保参与试验的人类参与者的权益、安全和健康得到保护，并通过对试验方案、研究者合适性、设施、以及获取和记录试验参与者的知情同意所用方法和材料的合理性进行审查和批准/提供同意意见，以对这种保护提供公众保证。在不同的国家，IRB/IEC的法律地位、组成、职责、运营和法规要求可能不同，但应当如本指导原则所述，允许IRB/IEC按照GCP进行工作。

临床试验/研究中期报告

一份根据试验过程中所作的分析来撰写的中期结果及其评价的报告。

试验用药品

一种在临床试验中供试验或作为对照使用的活性成分或安慰剂的药物制剂，包括已上市药品以不同于所批准方式的使用或组装（制剂或包装），或用于未经批准的适应证，或用于收集已批准用法的更多信息。

研究者

一名负责实施临床试验的人员，包括其在实施试验期间负责试验参与者。如果试验由一组人员实施，则研究者是其负责人，也称为主要研究者。本指导原则中使用的“研究者/临床试验机构”，描述了可能适用于某些地区的研究者和/或临床试验机构的情况。在适用的法规要求下，“研究者”可理解为“研究者和/或临床试验机构”。

研究者手册 (Investigator's Brochure, IB)

在以人体为参与者实施试验用药品研究时，该试验用药品的临床和非临床资料的汇编（见附录A：研究者手册）。

试验现场

在研究者/临床试验机构的监督下实施试验相关活动的场所。

法定代理人

ICH E6(R3)指导原则

在适用法律下，被授权可代表潜在参与者同意其参与临床试验的个人、司法人员或其他主体。

元数据

理解一个既定数据元素所需的背景信息。元数据是结构化信息，用以描述、解释数据或以其他方式使数据检索、使用或管理更加容易。就本指导原则而言，相关元数据是指重现试验执行所需的元数据。

监查

指监督临床试验的进展，并保证临床试验按照试验方案、标准操作规程（SOP）、GCP和相关法律法规要求实施、记录和报告的行动。

监查计划

指描述监查策略、方法、职责和要求的文件。

监查报告

指现场和/或中心化监查后的书面报告。

多中心试验

根据单一方案在多个试验现场进行的临床试验。

非临床研究

指不在人类参与者上进行的生物医学研究。

原始病历

参见源记录。

试验方案

指描述临床试验目的、设计、方法学、统计学考虑和组织实施的文件。试验方案通常还应当包括临床试验的背景和理论基础，该

ICH E6(R3)指导原则

内容也可以在其他参考文件中给出。在ICH GCP指导原则中，试验方案这一术语包括试验方案及其修订版。

试验方案修订版

一份方案变更的书面描述。

质量保证（Quality Assurance, QA）

建立有计划的系统性措施，以保证临床试验的实施和数据的生成、记录和报告均遵守GCP以及相关法规的要求。

质量控制（Quality Control, QC）

为确证临床试验所有相关活动是否符合质量要求而实施的技术和活动。

随机化

在将参与者分配到接受不同治疗组中时，为减少偏倚，有意地包含随机可能性的流程。

安全性参考信息（Reference Safety Information, RSI）

临床试验参与者接受试验用药品给药时预期发生的药物不良反应的累积列表。RSI包含在研究者手册中。

监管机构

有监管权力的机构，包括审查递交的方案和临床数据以及进行检查的机构。这些机构有时被称为主管部门。

服务供应商

向申办者或研究者提供临床试验实施过程中的服务，以承担其一项或多项试验相关活动的个人或组织（商业、学术或其他）。

签名

符合适用的法规要求和/或规范的独一无二标记、符号或输入，用于表达意愿并可作为签名人的身份验证。

ICH E6(R3)指导原则

源记录

原始文件或数据（包括相关元数据）或原始文件或数据的核证副本，无论其使用何种形式的载体。这可能包括试验参与者的医疗病历/健康记录/图像；试验参与者提供/录入的数据（例如，ePRO；来自药房，实验室和其他临床试验的场所的医疗工作者的记录；以及来自自动化仪器的数据，例如可穿戴设备和传感器。

申办者

一个负责临床试验的发起、管理和经费安排的个人、公司、机构或组织。在法规要求允许的情况下，临床试验可以有一个或多个申办者。所有申办者均应履行本指导原则中规定的申办者职责。根据法规要求，申办者可以在书面合同中商定各自的职责。如果某个职责未在合同中规定给哪个申办者，则由所有申办者承担。

申办者-研究者

单独或与他人一起发起并实施临床试验的个人。该临床试验由其直接指导试验用药品对参与者的给药、分发和使用。该术语不包括除个人以外的个体（例如，不包括公司或代理机构）。申办者-研究者应履行包括申办者和研究者两者的义务。

标准操作规程（Standard Operating Procedure, SOP）

为保证某项特定操作的一致性而制定的详细的书面要求。

助理研究者

在由研究者任命和监督的临床试验团队中，执行关键试验相关规程和/或做出试验相关重要决策的任意一名团队成员（例如，助理、住院医师、研究员）。

试验参与者

作为试验用药品的接受者或作为对照参加一项临床试验的个人。

ICH E6(R3)指导原则

试验参与者鉴认代码

指分配给每个试验参与者以辨识其身份的唯一代码。研究者在报告参与者出现的不良事件和其他与试验有关的数据时，用该代码代替参与者姓名以保护其隐私。

弱势参与者

个人自愿参加临床试验的意愿，有可能被试验的预期获益（无论正当与否）或者拒绝参加可能被报复而受到不正当影响。例如，具有等级结构的团体的成员，如医学、药学、牙科和护理专业的学生；医院和实验室的下级人员，制药行业的员工，军人以及犯人。其他弱势参与者可能包括入住福利院的人、失业或贫困者、处于危急状况的患者、少数人种群体、无家可归者、流浪者、难民、未成年人以及无能力知情同意的人。

附录

附录 A：研究者手册

A.1 引言

研究者手册（Investigator's Brochure, IB）是与人类参与者研究相关的试验用药品的药学、非临床和临床资料的汇编。其目的是帮助研究者和参与试验的其他人员更好地理解并遵守试验方案，帮助研究者理解试验方案中诸多关键的基本要素，如给药剂量、给药次数、给药间隔时间、给药方式和安全性监测规程。

A.1.1 研究者手册的制定

一般来说，申办者负责确保制定最新的**IB**。对于研究者主办的试验，申办者-研究者应确定手册是否可从生产商处获得。如果试验用药品是由申办者-研究者提供的，则其应向试验人员提供必要的信息。在监管机构允许的情况下，当前的科学信息，例如基本的产品信息手册（例如，产品特性概要summary of product characteristics (SmPC)，包装说明书或标签）可能是合适的替代研究者手册的方法，前提是它包括对研究者可能重要的有关试验用药品各个方面的最新，全面和详细的信息。如果正在研究已上市产品的新用途（即新适应症），则应编写专门针对该新用途的**IB**，除非有只用一个**IB**的理由。**IB** 应按照申办者规程文件至少每年审阅并在必要时修改，。根据研发阶段和产生的相关新信息，可能需要更高频率地进行修改。当新信息可能非常重要时，应在更新研究者手册之前，将其传达给研究者，也可能需要传达给**IRB/IEC**和/或监管机构。

A.1.2 安全性参考信息和风险获益评估

研究者手册中包含的安全性参考信息为临床试验中可疑非预期严重不良反应(**SUSAR**)的快速报告提供了重要参考。研究者手册还提供了信息以支持临床试验期间对研究参与

ICH E6(R3)指导原则

者的临床管理。研究者手册的信息应以简明、简单、客观、平衡、非促销性形式呈现，使临床医生或潜在研究者能够理解信息，并使其能够对试验的合理性作出无偏倚的风险-获益评估。因此，**IB**应由具备相关资质的医学人员参与制定，但**IB**的内容应由产生相关数据的专业学科人员批准。

A.2 一般考虑

这些考虑描述了**IB**中应包含的最少信息。可获得信息的类型和范围将随研究药物的研发阶段而变化。

IB应包括：

A.2.1 标题页

扉页应提供申办者名称、每种试验用药品的标识（即研究编号、化学名或批准的通用名，以及法律允许和申办者所取的商品名）以及发布日期。还建议提供版本号及所替代的版本号和日期，版本中包括的数据截止日期。在适当的情况下，可以包括签字页。

A.2.2 保密性说明

申办者可提供一份声明，指示研究者/其他的文件接收人将**IB**视为机密文件，仅供研究者/研究机构，研究团队，监管机构 and **IRB/IEC**参考和使用。

ICH E6(R3)指导原则

A.3 研究者手册的内容

IB应包含以下章节，在适当的情况下，每个章节的末尾均包含参考文献（出版物或报告）：

A.3.1 目录

A.3.2 总结

应提供简短的摘要（最好不超过2页），重点说明和试验用药品研发过程相关的重要的物理学、化学、制药学、药理学、毒理学、药代动力学，代谢和临床等内容。

A.3.3 简介

简介需要包括试验用药品的化学名称（通用名称、批准的商品名）；试验用药品的所有活性成分、药理学分类、及其在同类药品中的预期地位（如优势）；试验用药品实施临床试验的立题依据；预期的试验用药品用于预防、治疗和诊断的适应症。最后，应当说明评价试验药品的常规方法。

A.3.4 物理、化学和药学特性及结构式

在研究者手册中应当清楚说明试验用药品的化学式、结构式，简要描述其理化和药学特性。

说明试验药物的贮存方法和使用方法。试验药物的制剂信息可能影响临床试验时，应当说明辅料成分及配方理由，以便确保临床试验采取必要的安全性措施。

若试验药物与其他已知药物的结构相似，应当予以说明。
非临床研究

引言

简要描述试验药物非临床研究的药理学、毒理学、药代动力学研究发现的有关结果。说明这些非临床研究的方法

ICH E6(R3)指导原则

学、研究结果，讨论这些发现对人体临床治疗意义的提示、对人体可能的不利作用和对人体非预期效应的相关性。

如果已知/可用，所提供的信息可能包括以下内容（如适用）：

- 试验（动物）的种属
- 每组动物数及性别
- 给药剂量单位（例如毫克/千克（mg/kg））
- 给药剂量间隔
- 用药途径
- 给药持续时间
- 系统分布资料
- 暴露后随访期限
- 研究结果，包括以下几个方面：
 - 药理效应、毒性效应的特性和频度
 - 药理效应、毒性效应的严重性或者强度
 - 起效时间
 - 药效的可逆性
 - 药物作用持续时间
 - 剂量反应

应尽可能使用表格格式/列表，以提高呈现的清晰度。

后续章节应当讨论非临床研究中最重要发现，如量效反应、与人体可能的相关性及可能实施人体研究的多方面问题。若同一种属动物的有效剂量、非毒性剂量的结果可以进行比较研究，则该结果可用于治疗指数的讨论，并说明研究结果与拟定的人用剂量的相关性。比较研究尽可能基于血液或者器官组织水平，而非mg/kg。

(a) 非临床的药理学研究介绍

ICH E6(R3)指导原则

应当包括试验药物的药理学方面的摘要，如可能，还应当包括试验药物在动物体内的重要代谢研究。摘要中应当包括评价试验药物潜在治疗活性（如有效性模型，受体结合和特异性）的研究，以及评价试验药物安全性的研究（如不同于评价治疗作用的评价药理学作用的专门研究）。

(b) 动物的药代动力学介绍

应当包括试验药物在所研究种属动物中的药代动力学、生物转化以及分布的摘要。对发现的讨论应当说明试验用药品的吸收、局部以及系统的生物利用度及其代谢，以及它们与动物种属药理学和毒理学发现的关系。

(c) 毒理学介绍

在不同动物种属中相关研究所发现的毒理学作用摘要应当包括：

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

A.3.5 人体内作用

引言

应当充分讨论试验用药品在人体的已知作用，包括药代动力学、代谢、药效学、剂量反应、安全性、有效性和其他药理学信息。在可能的情况下，应提供每项已完成的临床试验和正在进行的试验其中期结果可用于安全性评估的摘要。还应当提供临床试验以外的试验用药品的使用结果，如上市期间的经验。

(a) 试验药物在人体的药代动力学信息摘要

ICH E6(R3)指导原则

应提供研究药物药代动力学信息的摘要，包括以下方面（如有）：

- 药代动力学（代谢，如适用，吸收，血浆蛋白结合，分布和清除）
- 试验用药品的一个参考剂型的生物利用度（绝对、相对生物利用度）
- 人群亚组（如性别、年龄和脏器功能受损）
- 相互作用（如药物-药物相互作用和食物的作用）
- 其他药代动力学数据（如在临床试验期间完成的群体研究结果）

(b) 试验药物安全性和有效性

应当提供从前期人体试验（健康志愿者和/或病人）中得到的关于试验用药品（包括代谢物）的安全性、药效学、有效性和剂量反应信息的摘要。应讨论这些信息的含义。如果已经完成多项临床试验，应当将多个研究和亚组人群的安全性和有效性数据按适应症进汇总并清晰地呈现。可考虑将所有临床试验的药物不良反应（包括所有被研究的适应症）以表格形式呈现。应该讨论不同适应症或亚组中药物不良反应模式/发生率的重要差异。

IB应根据试验用药品和相关药物的既往经验，提供预期的可能风险和药物不良反应的说明。应该有一个不良反应列表，明确标识为安全性参考信息的章节，包括其发生频率和性质。该列表应用于确定可疑严重不良反应的预期性，以及是否需要根据法规要求进行加速报告。作为药物研究使用一部分还应提供注意事项或需要特殊监查的内容。

(c) 上市使用情况

研究者手册应当说明试验用药品已经上市或者已获批准的主要国家和地区。从上市使用中得到的重要信息（如结构

ICH E6(R3)指导原则

式、剂量、给药途径和药物不良反应)应当予以概述。还应当说明试验用药品没有获得批准上市或者退出上市的主要国家和地区。

A.3.6 数据概要和研究者指南

本节应提供非临床和临床数据的全面讨论，并应尽可能总结各种来源的有关试验用药品不同方面的信息。这样，可以为研究者提供对现有数据最翔实的解释，以及评估这些信息对未来临床试验的影响。

在适当情况下，应对已发表的相关产品报告进行讨论。帮助研究者预见到药物不良反应或者临床试验中的其他问题。

本章节的目的是让研究者清楚的理解临床试验可能的风险和不良反应，以及可能需要的特殊检查、观察项目和防范措施。这种理解是基于试验用药品的物理、化学、药学、药理、毒理和临床资料。根据前期人体应用的经验和试验用药品的药理学，也应当向研究者提供可能的过量服药和药物不良反应的识别和处理措施的指导。

附录 B. 临床试验方案和方案修订案

临床试验应描述在一个清晰、简明、可操作的方案中。方案的设计应尽量减少不必要的复杂性，并降低或消除与试验参与者的权利、安全和健康以及数据可靠性相关的重要风险。方案制定过程应酌情纳入利益相关方的建议。将适应性设计纳入方案，例如，通过纳入特定方案规定的可接受范围，可以减少方案偏离的数量，或者在某些情况下减少对方案修订的要求。这些适应性设计不应参与者的安全性或试验的科学有效性产生不利影响。更多信息，请参见 ICH E8 临床试验的一般性考虑和 ICH E9 临床试验的统计原则。

试验方案的内容通常应包括以下主题，这些主题可能因试验设计而异。但是，试验现场的特定信息可列在试验方案的单独一（几）页上或写在单独的协议中，下列某些信息可能包含在其他方案参考文件中，例如研究者手册中。

B.1 试验基本信息

B.1.1 试验方案标题、方案识别号和日期。任何修订版本还应包含修订版本编号和日期。

B.1.2 申办者名称与地址

B.1.3 申办者授权签署试验方案和试验方案修订版的人员姓名和职务。

B.2 背景资料

B.2.1 研究药物的名称与介绍。

B.2.2 总结试验药物从非临床研究和临床研究得出的可能具有临床意义的发现和**相关临床研究中与**该**临床试验有关的发现。**

B.2.3 对参与者已知的和潜在的风险和获益（如有）的总结。

ICH E6(R3)指导原则

B.2.4 试验用药品的给药途径、给药剂量、给药方法及治疗时程的描述，并说明理由。

B.2.5 关于临床试验需要按照试验方案、本规范及相关法律法规实施的陈述。

B.2.6 临床试验的目标人群。

B.2.7 临床试验相关的研究背景资料、参考文献和数据来源。

B.3 试验目的

对科学目标和试验目的的清晰描述。在适当的情况下，如果其他试验相关文件中没有包含有关估计目标的信息，请参见ICH E9 (R1)《<临床试验的统计学原则>指导原则的增补 临床试验中的估计目标与敏感性分析》。

B.4 试验设计

临床试验的科学性和试验数据的可靠性，主要取决于试验设计，试验设计通常包括：

B.4.1 明确临床试验的主要终点和次要终点（如有）。

B.4.2 拟进行的试验的类型和设计的描述（例如，双盲、安慰剂对照、平行组设计、适应性设计、平台/伞式/篮子试验、具有去中心化元素的试验），并对研究设计、流程和不同阶段以流程图形式表示。

B.4.3 减少或者控制偏倚所采取的措施，包括：

(a) 随机化

(b) 盲法

B.4.4 治疗方法、试验用药品的剂量、给药方案；试验用药品的剂型、包装、标签。

B.4.5 参与者参与试验的预期时长和顺序安排，包括随访等。

ICH E6(R3)指导原则

B.4.6 个体参与者，部分试验和全部试验的“终止试验标准”或“停药标准”和“剂量调整”或“剂量中断”标准。

B.4.7 试验用药品的管理流程，包括安慰剂和对照药品（如有）。

B.4.8 盲底保存和揭盲的规程。

B.5 参与者选择

B.5.1 参与者入选标准。

B.5.2 参与者排除标准。

B.5.3 进行预筛选（如适用）和筛选参与者的流程。

B.6 撤回知情同意或退出临床试验

研究者可以选择终止参与者参与试验，或者参与者可以撤回知情同意。方案应规定：

(a) 何时以及如何让参与者终止试验/试验用药品治疗，

(b) 根据适用的法规要求，当参与者终止试验/试验用药品治疗时，可收集的数据类型和时间，包括数据处理的流程，

(c) 是否以及如何替换参与者，

(d) 停止使用试验用药品的参与者的随访。

B.7 参与者的治疗和干预

B.7.1 参与者在临床试验各组应用的所有试验用药品名称、给药剂量、给药方案、剂量调整标准、给药途径和治疗时间以及随访期限。

B.7.2 临床试验前和临床试验中允许的合并用药（包括急救治疗用药）或者治疗，和禁止使用的药物或者治疗。

B.7.3 评价参与者依从性的方法。

ICH E6(R3)指导原则

B.8 有效性评价

B.8.1 详细描述有效性指标（如适用）。

B.8.2 有效性指标的评价、记录、分析方法和时间点。如果使用任何试验相关委员会（例如，独立数据监查委员会（IDMC）/裁定委员会）来评估疗效数据，则应在方案或单独的文件中描述其流程、时间点和活动。

B.9 安全性评价

B.9.1 详细描述临床试验的安全性指标。

B.9.2 安全性指标的评价、记录、分析方法和时间点。如果使用任何试验相关委员会（例如IDMC）评估安全性数据，则应在方案或单独的文件中描述流程、时间点和活动。

B.9.3 不良事件和伴随疾病的记录和报告规程。

B.9.4 发生不良事件后参与者的随访方式和期限。

B.10 统计考量

B.10.1 描述将采用的统计方法，包括任何计划的中期分析的时间和目的以及停止试验的标准。

B.10.2 计划入组的参与者人数和样本量选择的原因，包括对试验统计效力和临床理由的思考或计算。

B.10.3 使用的显著性水平或贝叶斯设计中后验概率的成功阈值。

B.10.4 终止和暂停试验的标准。

B.10.5 明确定义用于统计分析的参与者数据集，包括所有参加随机化的参与者、所有服用过试验用药品的参与者、所有符合入选的参与者和可用于临床试验结果评价的参与者。

B.10.6 缺失数据、未用数据和不合逻辑数据的处理方法。

ICH E6(R3)指导原则

B.10.7 声明将在临床研究报告中描述和解释任何与统计分析计划的偏离。

B.11 直接查阅原始记录

申办者应确保在方案或其他书面协议中规定，研究者/临床试验机构将允许试验相关的监查、稽查、IRB/IEC审查和监管机构检查，并提供对原始数据/文件的直接查阅。

B.12 质量控制和质量保证

B.12.1 除非另有记录，否则应包括对试验中确定的质量因素和相关风险的描述。

B.12.2 作为临床试验质量控制过程一部分的临床试验监查方法的描述。

B.12.3 描述不符合方案或GCP的处理过程。

B.13 伦理

描述与试验有关的伦理学考虑。

B.14 数据处理及记录保存

B.14.1 详细说明需收集数据及其收集方法。必要时，应在临床试验相关文件中包含其他详细信息。

B.14.2 明确何种试验记录可作为原始数据直接记录在病例报告表中（即之前没有书面或电子记录的数据）。

B.14.3 明确应根据适用的法规要求保留的记录。

B.15 财务和保险

未在单独协议中说明的财务和保险内容。

B.16 结果发表政策

未在其他单独协议中说明的结果发表政策。

附录 C. 实施临床试验的必备文件

C.1 引言

C.1.1 许多记录是在临床试验开始前和实施期间产生的。产生和维护记录的性质和范围取决于试验设计、试验实施、与试验相称方法的应用以及该记录对试验的重要性和相关性。

C.1.2 基于本附录的指引来考虑并确定哪些记录是必备的。

C.1.3 必备文件允许并有助于评估试验的实施和所产生结果的可靠性。这些文件用于证明研究者和申办者遵循了《药物临床试验质量管理规范（GCP）》标准和所有适用的法规要求。必备文件被用作申办者监督或研究者监督试验的一部分。这些必备文件是申办者的独立稽查职能部门，以及监管机构检查期间用于评估试验实施和试验结果的可靠性的依据。研究者/临床试验机构应有权查阅并能够维护和保存研究者/临床试验机构在试验开始前、实施中和完成后所产生的必备文件。

C.2 必备文件的管理

C.2.1 记录应具有可识别性和版本控制，必要时应包括作者、审阅者和批准人（如适用）以及日期和签名（电子版或湿墨版）。

C.2.2 对于由申办者或研究者/临床试验机构转移或委托给服务提供商的活动，应保证在整个试验过程中对必备文件的查阅和管理，并在试验完成后对其进行保存。

C.2.3 这些必备文件应保存在存储库中或从存储库中引用，例如，包括试验主文件(TMF)或研究者中心文件(ISF)。TMF

ICH E6(R3)指导原则

由申办者或研究者持有；在后一种情况下，通常称为 ISF。

- C.2.4 申办者和研究者/临床试验机构应保存必备文件所在位置的记录，包括源记录。试验期间和存档期间使用的存储系统（无论使用何种媒介）应提供文件标识、版本历史，易于查找、调阅和归位。
- C.2.5 申办者和研究者/临床试验机构应确保及时收集和归档必备文件，包括在试验开始前要求的文件，这可以极大地帮助成功管理试验。
- C.2.6 申办者和研究者/临床试验机构应确保保存的必备文件的完整、可读和可随时调阅，并应监管机构的要求可直接查阅。必备文件记录的变更应可追溯。
- C.2.7 必备文件的原始版本应由责任方（申办者或研究者）保存。用作原始必备文件的复印件应当满足核证副本的要求。
- C.2.8 为了履行其在试验实施过程中的职责，申办者和研究者/临床试验机构可能需要在试验开始前、实施期间和完成之后查阅相关的必备文件或者必备文件的副本。这将确定文件是否保存在申办者、研究者/临床试验机构或两者的存储库中。在共享文件时，应仔细考虑数据保护相关法规的要求，并根据适用的法规要求考虑设盲。关于与服务供应商共享必备文件的信息，请参见第 C.2.2 节。
- C.2.9 某些必备文件可能不是试验特有的，但可能与多项试验实施所涉及的系统和流程有关，并保留在试验特定的存储库之外（例如 SOP、验证记录、主服务协议）。

ICH E6(R3)指导原则

C.3 试验记录的必备性

C.3.1 在试验开始前、实施期间和完成之后生成的临床试验特定文件是否是必备的并且需要保存，应考虑以下标准：

- (a) 是递交给监管当局或 IRB/IEC 或由其发布的文件，包括监管决策或批准/同意意见的相关信函和记录。
- (b) 是试验特定的规程或计划。
- (c) 与重要讨论和/或与试验实施和所用规程有关的试验相关决策的通信或会议的文件。
- (d) 相关试验规程的实施情况的记录。
- (e) 各方之间的安排和保险/赔偿安排的记录。
- (f) 对监管机构的要求和任何批准条件的依从性或机构审查委员会/独立伦理委员会（IRB/IEC）的赞成意见的记录。
- (g) 记录参与试验批准或实施的任何委员会的组成、职责、通信和决定的文件。
- (h) 证明试验专用的计算机化系统已得到验证，且非试验专用的系统已被评估为满足试验预期用途的记录。
- (i) 由申办者和/或研究者授权/签名以确认其审查或批准的文件。
- (j) 执行试验特定活动（例如，完成数据采集工具）的工作人员的签名/姓名首字母缩写的文件（必要时）。
- (k) 向潜在试验参与者提供了哪些信息的记录，并适当获得和保存的参与者的知情同意书。
- (l) 参与试验实施的申办者人员和代表其进行试验特定活动的个人在教育、培训和经验方面有资格进行其活动的文件。

ICH E6(R3)指导原则

- (m) 研究者和由研究者授权的试验特定活动的人员在教育、培训和经验方面有资格进行其活动的文件，特别不是其正常职责的活动。
- (n) 包含能够重建试验所需的数据以及相关元数据。
- (o) 与申办者和研究者在试验期间监督试验参与者的安全性有关的文件，包括申办者和研究者、监管机构和IRB/IEC之间遵守安全性报告的要求，在必要时通知试验参与者的安全性信息。
- (p) 服务供应商具备执行其委托或转移活动的资质文件。
- (q) 试验中使用的实验室活动和其他检测以满足试验的预期目的的文件。
- (r) 申办者对临床试验现场选择的监督以及对试验的监查和稽查（如适用）的记录，并提供出现的问题/发现的不合规和偏离的有关信息以及纠正和预防措施的实施。
- (s) 数据管理和统计分析以及任何中期报告和最终报告生成的对试验方案和/或规程依从性的记录。
- (t) 生物样本的收集、保管链、分析和保留或销毁的记录。
- (u) 提供试验用药品及其标签的相关信息。
- (v) 提供关于试验用药品运输、储存、包装、分发、随机化和设盲的信息。
- (w) 在适当的情况下，提供试验用药品从生产商放行到分发，试验参与者给药以及返还和销毁，或替代处置的可追溯性和清点信息。
- (x) 提供试验中使用的试验用药品的鉴别和质量信息。
- (y) 记录与揭盲相关的流程和活动。

ICH E6(R3)指导原则

(z) 试验参与者的招募、试验前筛选和同意过程，以及其身份和按时间顺序入选的适当记录。

(aa) 证明试验参与者的真实存在，并证实采集的试验数据的完整性的文件。包括与试验和医疗相关的原始记录以及试验参与者的病史。

(bb) 定义的发生安全漏洞时的流程/实践，以保护参与者的权益、安全和健康以及数据的完整性。

C.3.2 应用第 C.3.1 节中的标准，除有合理解释和记录的特殊情况外，每项试验的试验必备文件均在表 1 中列出，并应保留这些文件。

C.3.3 对于其他试验文件，其存在和性质取决于试验设计、实施和与风险相称的管理。表 2 列出了潜在的试验文件，若是在通过应用第 C.3.1 节的标准时生成的，则认定这些文件是必备的，并应保留。这不是一个详尽的清单，申办者或研究者也可能认为其他试验文件是必备的。

ICH E6(R3)指导原则

| 表 1-所有试验的必备文件 | |
|---------------|--|
| 1.1 | 研究者手册或基本产品信息手册（例如，药品特性概要（SMPC）、包装说明书或标签）和相关更新 |
| 1.2 | 试验期间签署的方案和修订案 |
| 1.3 | IRB/IEC 对试验开始前和试验期间提供的信息的书面批准/同意意见（注明日期） |
| 1.4 | IRB/IEC 组成 |
| 1.5 | 试验期间监管机构对方案和后续方案修订的授权、批准和/或通知（如需要） |
| 1.6 | 完成签署并注明日期的知情同意书 |
| 1.7 | 完成的参与者识别码列表和入选日志 |
| 1.8 | <ul style="list-style-type: none"> - 研究者向申办者通报的严重不良事件(SAE)及相关报告（如需要） - 申办者和/或研究者（如需要）向监管机构和 IRB/IEC 递交的可疑且非预期严重不良反应及其他安全性资料 - 申办者通知研究者的安全性信息（如需要） |
| 1.9 | 向 IRB/IEC 和监管机构递交的中期报告或年度报告 |
| 1.10 | 源记录 |
| 1.11 | 数据采集工具中的数据和相关元数据（包括数据更正文件） |
| 1.12 | 研究者向 IRB/IEC 和监管机构递交的最终报告（如需要） |
| 1.13 | 中期（如适用）和最终临床试验报告 |

ICH E6(R3)指导原则

| 表 2-潜在的必备文件 | |
|-------------|---|
| 2.1 | 提供给研究者和/或 IRB/IEC 的数据采集工具样本（例如，病例报告表(CRF)、日记、临床结局评估、患者报告结局） |
| 2.2 | 提供给试验参与者的信息样本和试验期间的修订 - 知情同意材料（包括所有适用的翻译件） - 任何其他记录的信息，例如试验用药品或器械的使用说明 - 招募参与者的广告 |
| 2.3 | 临床试验的财务 |
| 2.4 | 保险声明 |
| 2.5 | 参与临床试验各方之间签署的合同，例如： - 研究者/临床试验机构与申办者 - 研究者/临床试验机构和服务供应商 - 申办者和服务供应商 - 申办者和独立数据监查委员会(IDMC)成员 |
| 2.6 | 证明参与实施试验的研究者和助理研究者资质的简历和/或其他相关文件 |
| 2.7 | 试验特定培训记录 |
| 2.8 | 研究者将活动授权给试验现场工作人员的文件 |
| 2.9 | 记录授权试验现场工作人员签名和姓名首字母缩写的签名表 |
| 2.10 | 方案中包含的医学、实验室、专业技术规程和/或检测的正常值/范围，以及试验期间的更新 |
| 2.11 | 使用的医学、实验室、专业技术规程和相关检测的资质或认证，或已建立的质量控制和/或外部质量评估或其他验证（如需要），以及试验期间的更新 |
| 2.12 | 体液/组织样本采集、处理和运输的文件 |
| 2.13 | 体液/组织样本储存条件的记录 |

ICH E6(R3)指导原则

| 表 2-潜在的必备文件 | |
|-------------|---|
| 2.14 | 试验结束时保留的体液/组织样本的记录 |
| 2.15 | 试验用药品的包装盒标签样本 |
| 2.16 | 试验用药品和试验相关材料的处理说明（如果试验方案或研究者手册中未包含），如药房手册 |
| 2.17 | 试验用药品及试验相关材料的运送记录 |
| 2.18 | 所运送的试验用药品的检验报告 |
| 2.19 | 试验用药品在试验现场的清点计数表 |
| 2.20 | 试验用药品在运输期间和试验现场储存条件的文件 |
| 2.21 | 试验用药品在试验现场重新贴标签的记录 |
| 2.22 | 试验用药品销毁的记录 |
| 2.23 | 盲态试验的紧急揭盲规程 |
| 2.24 | 总随机表 |
| 2.25 | 关键试验专用系统的使用说明（例如，交互式响应技术 (IRT) 用户手册、电子 CRF (eCRF) 手册） |
| 2.26 | 关键试验专用设备的维护和校准记录 |
| 2.27 | 试验治疗分配和揭盲记录 |
| 2.28 | 完成的参与者筛选日志 |
| 2.29 | 试验现场监查报告（包括试验现场选择、启动、常规和关闭） |
| 2.30 | 中心化监查报告 |
| 2.31 | 方案和 GCP 不依从/偏离以及纠正和预防措施的记录和报告 |
| 2.32 | 相关沟通和会议的文件 |
| 2.33 | 稽查证书 |

ICH E6(R3)指导原则

| 表 2-潜在的必备文件 | |
|-------------|---|
| 2.34 | 与用于分析的数据定稿相关的文件（例如，数据质疑解决方案、SAE 核对、质量控制报告、编码完成、输出数据集） |
| 2.35 | 试验专用计算机化系统验证文件（例如，标准规定、检测、验证报告、变更控制） |
| 2.36 | 与统计考量和分析有关的文件（例如，样本量计算、分析集决策、分析数据集、分析程序、质量控制记录和输出） |
| 2.37 | 试验特定计划（例如，风险管理、监查、安全性、数据管理、数据验证和统计分析）和规程 |
| 2.38 | 规程、会议纪要和提交给 IDMC 的文件 |