

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
ПО ГАРМОНИЗАЦИИ ТЕХНИЧЕСКИХ ТРЕБОВАНИЙ  
К РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА (ICH)

**ГАРМОНИЗИРОВАННОЕ ТРЕХСТОРОННЕЕ  
РУКОВОДСТВО ICH  
РУКОВОДСТВО  
ПО НАДЛЕЖАЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ\***

Рекомендовано для принятия  
на этапе 4 процесса ICH  
1 мая 1996 г.  
Руководящим комитетом ICH

Данное руководство разработано соответствующей рабочей группой экспертов ICH и являлось объектом консультаций с регуляторными органами сторон в соответствии с процессом ICH. На этапе 4 процесса ICH окончательный проект рекомендован для принятия регуляторными органами Европейского Союза, Японии и США.

---

*\*Guideline for Good Clinical Practice. (1996) ICH Harmonised Tripartite Guideline, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (<http://www.ichpma.org/pdf/gcpa/e6.pdf>).*

*Настоящий документ не является официальным переводом на русский язык. Публикуется с разрешения Секретариата ICH.*

*В редакции А.Л. Спасокукоцкого, Т.К.Ефимцевой.*

# СТРУКТУРА РУКОВОДСТВА

## ВВЕДЕНИЕ

### 1. ТЕРМИНОЛОГИЯ

### 2. ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (GCP), ICH

### 3. ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ/ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ

- 3.1. Обязанности
- 3.2. Состав, функции и порядок работы
- 3.3. Процедуры
- 3.4. Документация

### 4. ИССЛЕДОВАТЕЛЬ

- 4.1. Квалификация и обязательства исследователя
- 4.2. Возможности исследователя
- 4.3. Медицинская помощь испытуемым
- 4.4. Контакты с Экспертным советом/Этическим комитетом
- 4.5. Соблюдение протокола
- 4.6. Исследуемый лекарственный препарат
- 4.7. Процедуры рандомизации и раскрытия кода
- 4.8. Информированное согласие
- 4.9. Документация и отчетность
- 4.10. Отчеты о ходе исследования
- 4.11. Отчетность по безопасности
- 4.12. Досрочное прекращение или приостановка исследования
- 4.13. Итоговый отчет исследователя

### 5. СПОНСОР

- 5.1. Обеспечение качества и контроль качества
- 5.2. Контрактная исследовательская организация
- 5.3. Медицинская квалификация
- 5.4. Дизайн исследования
- 5.5. Организация исследования, сбор данных и ведение записей
- 5.6. Выбор исследователя
- 5.7. Распределение функций и обязанностей
- 5.8. Выплаты испытуемым и исследователям
- 5.9. Финансирование
- 5.10. Подача заявки/уведомления уполномоченных регуляторных органов
- 5.11. Решение Экспертного совета/Этического комитета
- 5.12. Информация об исследуемом лекарственном препарате
- 5.13. Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемого лекарственного препарата

5.14. Поставка, учет и хранение исследуемого лекарственного препарата

5.15. Доступ к документации по исследованию

5.16. Информация по безопасности

5.17. Сообщение о побочных реакциях

5.18. Мониторинг

5.19. Аудит

5.20. Нарушение требований к проведению исследования

5.21. Досрочное прекращение или приостановка исследования

5.22. Отчеты о клиническом испытании/исследовании

5.23. Многоцентровые клинические исследования

### 6. ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ И ПОПРАВКИ К ПРОТОКОЛУ

6.1. Общие сведения

6.2. Обоснование исследования

6.3. Цели и задачи исследования

6.4. Дизайн исследования

6.5. Включение и исключение испытуемых

6.6. Лечение испытуемых

6.7. Оценка эффективности

6.8. Оценка безопасности

6.9. Статистика

6.10. Прямой доступ к первичным данным/документации

6.11. Контроль качества и обеспечение качества

6.12. Вопросы этического характера

6.13. Сбор данных и ведение записей

6.14. Финансирование и страхование

6.15. Публикации

6.16. Приложения

### 7. БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

7.1. Введение

7.2. Общие положения

7.3. Содержание Брошюры исследователя

7.4. Приложение 1

7.5. Приложение 2

### 8. ОСНОВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

8.1. Введение

8.2. Перед началом клинической фазы исследования

8.3. Во время клинической фазы исследования

8.4. После завершения или досрочного прекращения исследования

## ВВЕДЕНИЕ

Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice — GCP) представляет собой международный этический и научный стандарт качества планирования и проведения исследований на человеке, а также документального оформления и представления их результатов.

Соблюдение этих правил служит для общества гарантией достоверности результатов клинических испытаний, безопасности испытуемых, охраны их прав и здоровья в соответствии с основополагающими принципами Хельсинской декларации.

Задачей настоящего Руководства ICH GCP является установление единого для стран Европейского Сообщества, Японии и Соединенных Штатов Америки стандарта, призванного способствовать взаимопризнанию клинических данных для уполномоченных регуляторных органов этих государств.

Настоящее Руководство разработано с учетом действующих требований GCP Европейского Сообщества, Японии и Соединенных Штатов Америки, а также Австралии, Канады, Скандинавских стран и Всемирной организации здравоохранения.

Требования данного руководства следует соблюдать при проведении клинических испытаний, результаты которых планируется предоставлять в уполномоченные регуляторные органы.

Кроме того, принципы данного руководства могут быть распространены на другие клинические исследования, при проведении которых нельзя исключить нежелательное влияние на безопасность и благополучие человека.

## 1. ТЕРМИНОЛОГИЯ

### 1.1. Побочная реакция на лекарственный препарат

В рамках предрегистрационного клинического исследования нового лекарственного препарата или его изучения по новым показаниям, особенно в случае, если терапевтические дозы лекарственного средства не установлены, к побочным реакциям (ПР) на лекарственный препарат следует относить все негативные или непредвиденные реакции, связанные с введением любой дозы лекарственного препарата. Термин «связанные с применением лекарственного препарата» означает, что существует по крайней мере минимальная вероятность причинно-следственной связи между лекарственным препаратом и ПР, т.е. взаимосвязь нельзя исключить.

В отношении зарегистрированных лекарственных препаратов этот термин означает все негативные или непредвиденные реакции, связанные с применением лекарственного препарата в обычных дозах, использующихся для профилактики, диагностики или лечения заболеваний, или в целях изменения физиологических функций (см. руководство ICH «Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting» — «Обращение с

данными по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»).

### 1.2. Побочное явление

Любые неблагоприятные клинические проявления, обнаруженные у больного или испытуемого, который принимал лекарственный препарат, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, побочным явлением может быть любой нежелательный или непредвиденный симптом (включая патологические изменения лабораторных показателей), жалоба или заболевание, которое совпадает по времени с применением лекарственного (исследуемого) препарата, независимо от наличия причинной связи с его использованием (см. руководство ICH «Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting» — «Обращение с данными по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»)

### 1.3. Поправка

См. «Поправка к протоколу».

### 1.4. Действующие нормативные требования

(син.: требования регуляторных органов)

Все законы и подзаконные акты, регулирующие проведение клинических испытаний исследуемых лекарственных препаратов.

### 1.5. Утверждение или разрешение (Экспертного совета медицинского учреждения\*)

Принятое Экспертным советом медицинского учреждения заключение, подтверждающее факт проведения экспертизы клинического испытания и являющееся разрешением на его проведение в данном медицинском учреждении в соответствии с инструкциями Экспертного совета медицинского учреждения, а также требованиями GCP и регуляторных органов.

### 1.6. Аудит

Систематическая и независимая проверка документации и деятельности вовлеченных в проведение клинического испытания сторон, которая проводится для подтверждения факта осуществления этой деятельности, а также для оценки соответствия процедур сбора, обработки и представления данных требованиям протокола исследования, стандартных операционных процедур, GCP и соответствующих регуляторных требований.

### 1.7. Сертификат аудиторской проверки

Документ, составленный аудитором в подтверждение факта проведения аудита.

\* Экспертный совет медицинского учреждения (Institutional Review Board) аналогичен используемому в Украине термину «локальный этический комитет».

**1.8. Отчет об аудите**

Письменное заключение о результатах аудита, составленное аудитором спонсора.

**1.9. «Документальный след»**

Документация, которая позволяет полностью восстановить ход событий.

**1.10. Слепой метод, или маскирование**

Метод, при котором одной или нескольким участвующим в клиническом испытании сторонам не известно, какое лечение назначено испытуемому. Простой слепой метод предусматривает неосведомленность испытуемых о назначенном им виде лечения, в то время как двойной слепой метод обычно подразумевает неосведомленность испытуемых, исследователей, мониторов и в некоторых случаях лиц, выполняющих статистическую обработку данных.

**1.11. Индивидуальная регистрационная форма**

Представляет собой документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения в него всей предусмотренной протоколом исследования и подлежащей передаче спонсору информации по каждому испытуемому.

**1.12. Клиническое испытание/исследование**

Любое исследование с участием человека в качестве испытуемого, проводимое для выявления или подтверждения клинических, фармакологических и/или других фармакодинамических эффектов исследуемого лекарственного препарата, и/или выявления всех побочных реакций на него, и/или для изучения его всасывания, распределения, биотрансформации и выведения в целях установления его безопасности и эффективности.

**1.13. Отчет о клиническом испытании/исследовании**

Представленные в письменной форме результаты испытания/исследования на человеке какого-либо терапевтического, профилактического или диагностического средства. Отчет включает в себя описание клинических и статистических методов, а также наглядно представленные результаты анализа данных исследования (см. руководство ICH «Structure and Content of Clinical Study Reports» — «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании»).

**1.14. Препарат сравнения**

Исследуемый или зарегистрированный препарат (т. е. активный контроль) или плацебо, используемые для сравнения в рамках клинического испытания.

**1.15. Соблюдение требований (применительно к клиническим испытаниям)**

Выполнение всех связанных с клиническим испытанием требований, в том числе GCP и регуляторных органов.

**1.16. Конфиденциальность**

Сохранение в тайне от неуполномоченных лиц информации, принадлежащей спонсору или позволяющей установить личность испытуемого.

**1.17. Договор**

Письменное, датированное и подписанное соглашение между двумя или более сторонами, которое определяет какие-либо договоренности, касающиеся распределения объема работ и обязанностей, а также, если уместно, финансовых вопросов. Основой договора может быть протокол исследования.

**1.18. Координационный комитет**

Комитет, который может быть организован спонсором для координации проведения многоцентрового клинического испытания.

**1.19. Исследователь-координатор**

Исследователь, отвечающий за координацию деятельности всех исследователей в многоцентровом клиническом испытании.

**1.20. Контрактная исследовательская организация**

Физическое лицо или организация (коммерческая, государственная научно-исследовательская или другая), которые в рамках договора со спонсором выполняют одну или несколько его обязанностей или функций, связанных с проведением клинического испытания.

**1.21. Прямой доступ**

Разрешение на изучение, анализ, проверку и копирование каких-либо записей и отчетов, необходимых для оценки клинического испытания. Все имеющие право прямого доступа стороны (например, национальные или зарубежные уполномоченные регуляторные органы, спонсоры, мониторы и аудиторы) должны принимать разумные меры предосторожности для соблюдения нормативных требований по сохранению анонимности испытуемых и конфиденциальности информации, принадлежащей спонсору.

**1.22. Документация**

Все записи в любой форме (например, записи на бумажных, электронных, магнитных или оптических носителях, сканограммы, рентгеновские пленки и электрокардиограммы), которые описывают или регистрируют методы, процесс проведения и/или результаты клинического испытания, факторы, влияющие на его проведение, и принятые меры.

**1.23. Основные документы**

Документы, которые вместе или по отдельности позволяют оценить качество проведения исследования и полученных данных (см. раздел 8 «Основные документы клинического исследования»).

**1.24. Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice — GCP)**

Стандарт планирования, проведения, выполнения, мониторинга, аудита и документального оформления клинических испытаний, а также обработки и представления их результатов. Стандарт, который служит для общества гарантией достоверности и точности полученных данных и представленных результатов, а также защищенности прав, здоровья и анонимности испытуемых.

**1.25. Комитет по независимой оценке результатов исследования (Комитет по оценке результатов и безопасности исследования, Комитет по мониторингу исследования, Комитет по оценке результатов исследования)**

Комитет по независимой оценке результатов исследования, который может быть образован спонсором для периодического рассмотрения хода клинического испытания, данных по безопасности лекарственного средства, основных конечных точек оценки его эффективности, а также для подготовки рекомендаций для спонсора относительно продолжения, изменения методологии или прекращения испытания.

**1.26. Незаинтересованный свидетель**

Физическое лицо, непричастное к проведению клинического испытания, на которое не могут оказывать давление участники клинического испытания и которое в случае, если испытуемый или его законный представитель не могут читать, присутствует во время получения информированного согласия и зачитывает текст формы информированного согласия и другую предоставляемую испытуемому письменную информацию.

**1.27. Независимый этический комитет (этический комитет)**

Независимый орган (экспертный совет или комитет, действующий на уровне медицинского учреждения, региона, страны или сообщества государств), который включает в себя медицинских, научных специалистов и лиц, не являющихся научными или медицинскими работниками; отвечает за обеспечение защиты прав, безопасности и благополучия испытуемых; за предоставление общественных гарантий такой защиты, в том числе путем рассмотрения, утверждения/одобрения протокола исследования, оценки квалификации исследователей, возможностей медицинского учреждения, а также методов и средств получения у испытуемых информированного согласия и его документального оформления.

Хотя правовой статус, состав, функции, деятельность Независимого этического комитета, а также относящиеся к нему нормативные требования, могут отличаться в разных странах, они, тем не менее, не должны противоречить требованиям GCP, изложенным в настоящем руководстве.

**1.28. Информированное согласие**

Процедура, с помощью которой испытуемый подтверждает свое добровольное согласие на участие в определенном клиническом испытании после ознакомления со всеми особенностями исследования, которые могут повлиять на его решение. Информированное согласие документально оформляется посредством подписания и датирования его письменной формы.

**1.29. Инспекция**

Процедура официальной проверки представителем уполномоченного регуляторного органа документов, помещений, записей, а также других материалов, которые рассматриваются представителем уполномоченного регуляторного органа как относящиеся к клиническому испытанию и которые могут находиться в медицинском учреждении, в офисах спонсора и/или контрактной исследовательской организации, а также другого учреждения по усмотрению уполномоченного регуляторного органа.

**1.30. Медицинское учреждение**

Любое частное или государственное предприятие, ведомство, медицинское, стоматологическое учреждение, в котором проводят клинические испытания.

**1.31. Экспертный совет (медицинского учреждения)**

Независимый орган, включающий в себя медицинских и научных работников, а также лиц, не являющихся научными работниками, который отвечает за обеспечение прав, безопасности и благополучия испытуемых, в том числе путем рассмотрения, одобрения и пересмотра протокола исследования и поправок к нему, а также методов и средств получения у испытуемых информированного согласия и его документального оформления.

**1.32. Промежуточный отчет о клиническом испытании/исследовании**

Отчет о промежуточных результатах и их оценке, выполненный в ходе клинического испытания и основанный на статистической обработке данных.

**1.33. Исследуемый лекарственный препарат**

Лекарственная форма активного вещества или плацебо, являющаяся предметом изучения или используемая для сравнения в рамках клинического испытания, в том числе лекарственный препарат, разрешенный к медицинскому применению, в слу-

чае, если способ его применения или изготовления (состав или упаковка) отличается от утвержденного, в случае его использования по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.

### **1.34. Исследователь**

Физическое лицо, несущее ответственность за проведение испытания на клинической базе. В случае, если испытание проводится коллективом сотрудников клинической базы, исследователем (ответственным исследователем) является руководитель коллектива. См. 1.56 Субисследователь.

### **1.35. Исследователь/медицинское учреждение**

Термин, означающий «исследователь и/или медицинское учреждение в зависимости от действующих нормативных требований».

### **1.36. Брошюра исследователя**

Реферативное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого лекарственного препарата, значимых для его исследования на человеке (см. раздел 7 «Брошюра исследователя»).

### **1.37. Законный представитель**

Физическое лицо, юридическая или другая организация, имеющая законное право дать от имени потенциального испытуемого согласие на участие в клиническом исследовании.

### **1.38. Мониторинг**

Процедуры контроля за ходом клинического испытания и обеспечения его проведения, сбора данных и представления результатов исследования согласно протоколу, стандартным операционным процедурам (СОП), GCP и действующим нормативным требованиям.

### **1.39. Отчет монитора**

Письменный отчет монитора спонсору о каждом визите на клиническую базу и/или переговорах/переписке в соответствии со стандартными операционными процедурами спонсора.

### **1.40. Многоцентровое клиническое испытание**

Клиническое испытание, проводимое по единому протоколу не на одной клинической базе и, следовательно, не одним исследователем.

### **1.41. Доклиническое исследование**

Биомедицинские исследования, не включающие в себя эксперименты на человеке.

### **1.42. Решение Независимого этического комитета**

Заключение и/или рекомендации Независимого этического комитета.

### **1.43. Исходная медицинская документация**

См. 1.52. Первичная документация.

### **1.44. Протокол**

Документ, в котором описываются задачи, дизайн, методология, статистические аспекты и организация испытания. Кроме того, протокол обычно содержит полученные ранее данные и обоснование исследования, однако эти разделы могут быть представлены в других документах, на которые имеются ссылки в протоколе. В рамках настоящего руководства ICH GCP термин «протокол» подразумевает как сам протокол исследования, так и поправки к нему.

### **1.45. Поправка к протоколу**

Письменное описание изменений или формальное разъяснение текста протокола.

### **1.46. Обеспечение (гарантия) качества**

Комплекс планомерных и систематических мероприятий, предусмотренных для обеспечения соблюдения правил GCP и действующих нормативных требований в процессе проведения клинического испытания, сбора данных, документального оформления (записей) и представления результатов исследования.

### **1.47. Контроль качества**

Методы и меры, являющиеся частью системы обеспечения качества и используемые для проверки качества выполняемых в рамках испытания процедур.

### **1.48. Рандомизация**

Процесс отнесения испытуемых к основным и контрольным группам случайным образом, позволяющий свести к минимуму систематическую ошибку.

### **1.49. Уполномоченные регуляторные органы**

Органы, обладающие правом осуществлять регуляторные функции. В рамках настоящего руководства ICH по GCP термин «уполномоченные регуляторные органы» включает в себя органы, уполномоченные рассматривать предоставленные им клинические данные, а также органы, уполномоченные проводить инспекции (см. пункт 1.29). Их иногда называют компетентными уполномоченными органами.

### **1.50. Серьезное побочное явление или серьезная побочная реакция**

Любые неблагоприятные клинические проявления, которые независимо от дозы лекарственного средства:

- приводят к смерти,
- представляют угрозу для жизни,
- требуют госпитализации или ее продления,

- приводят к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности,
- являются врожденной аномалией/пороком развития.

(см. руководство ICH «Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting» — «Обращение с данными по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»).

### **1.51. Первичные данные**

Вся информация, необходимая для воспроизведения картины клинического испытания и его оценки, содержится в исходных записях или в их заверенных копиях, которые отражают результаты клинического обследования, наблюдения или других действий в рамках исследования. Первичные данные содержатся в первичной документации (подлинниках или их заверенных копиях).

### **1.52. Первичная документация**

Подлинные документы, данные и записи (например, истории болезни, амбулаторные карты, лабораторные записи, служебные записки, дневники испытуемых или опросники, журналы выдачи медикаментов, распечатки данных приборов, верифицированные и заверенные копии или расшифровки данных, микрофиши, фотографические негативы, микроплёнки или магнитные носители, рентгеновские снимки, административные документы, записи, хранящиеся в участвующих в исследовании аптеке, лаборатории и отделении инструментальной диагностики).

### **1.53. Спонсор**

Физическое лицо, компания, учреждение или организация, принимающие решение о начале клинического испытания и несущие ответственность за его организацию, контроль и/или финансирование.

### **1.54. Спонсор-исследователь**

Лицо, которое единолично или в сотрудничестве с другими лицами организует и проводит клиническое испытание и под непосредственным руководством которого исследуемый лекарственный препарат вводится или выдается испытуемому, или принимается последним. Этот термин относится только к физическим лицам (не распространяется на частные компании или ведомства). Обязательства спонсора-исследователя включают в себя обязательство и спонсора, и исследователя.

### **1.55. Стандартные операционные процедуры (СОП)**

Подробные письменные инструкции, обеспечивающие единообразие выполнения определенных функций.

### **1.56. Субисследователь**

Член исследовательского коллектива (например, интерн, ординатор, научный сотрудник), находя-

щийся в подчинении у исследователя и уполномоченный им для выполнения важных процедур клинического испытания и/или принятия ответственных решений (см. также пункт 1.34).

### **1.57. Испытуемый**

Участник клинического испытания, который получает исследуемый лекарственный препарат или препарат сравнения.

### **1.58. Идентификационный код испытуемого**

Уникальный идентификатор, присваиваемый исследователем каждому испытуемому для обеспечения его анонимности и используемый вместо фамилии в отчетах о побочных явлениях и/или для другой отчетности по исследованию.

### **1.59. Клиническая база**

Место непосредственного проведения клинического испытания.

### **1.60. Непредвиденная побочная реакция (на лекарственный препарат)**

Побочная реакция, характер или тяжесть которой не согласуется с имеющейся информацией о препарате (например, с Брошюрой исследователя в случае незарегистрированного исследуемого лекарственного препарата или с листком-вкладышем в упаковку/краткой характеристикой лекарственного препарата в случае, если он зарегистрирован) (см. руководство ICH «Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting» — «Обращение с данными по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности»).

### **1.61. Уязвимые испытуемые**

Лица, чье добровольное согласие на участие в клиническом испытании может быть результатом их чрезмерной заинтересованности, связанной с обоснованными или необоснованными представлениями о преимуществах участия в исследовании или о санкциях со стороны руководства в случае отказа от участия. К уязвимым испытуемым относятся, в частности, представители подчиненного звена иерархических организаций: учащиеся высших и средних медицинских, фармацевтических и стоматологических учебных заведений, персонал клиник и лабораторий, сотрудники фармацевтических компаний, а также служащие вооруженных сил и заключенные. Кроме того, к уязвимым испытуемым относятся лица, страдающие неизлечимыми заболеваниями, содержащиеся в домах престарелых, безработные и малообеспеченные, пациенты, пребывающие в неотложном состоянии, представители национальных меньшинств, бездомные, бродяги, беженцы, несовершеннолетние, а также лица, не способные дать информированное согласие.

**1.62. Благополучие (испытуемых)**

Физическое и психическое благополучие испытуемых, участвующих в клинических испытаниях.

**2. ПРИНЦИПЫ НАДЛЕЖАЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (GCP), ICH**

2.1. Клинические испытания следует проводить в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинской декларации, правилами GCP и действующими нормативными требованиями.

2.2. До начала клинического испытания должна быть проведена оценка соотношения предполагаемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для испытуемого и общества. Клиническое испытание может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск.

2.3. Права, безопасность и благополучие испытуемых важнее интересов науки и общества.

2.4. Имеющиеся данные доклинического и клинического изучения исследуемого лекарственного препарата должны быть достаточными для обоснования планируемого клинического испытания.

2.5. Клиническое испытание должно быть научно обосновано, подробно и ясно описано в протоколе исследования.

2.6. Клиническое испытание следует проводить в соответствии с протоколом, заблаговременно утвержденным/одобренным Экспертным советом/Этическим комитетом.

2.7. Только квалифицированный врач или стоматолог может взять на себя ответственность за оказание испытуемым медицинской помощи и принятие решений медицинского характера.

2.8. Все участвующие в проведении клинического испытания лица должны иметь образование, профессиональную подготовку и опыт, соответствующие выполняемым функциям.

2.9. До включения испытуемого в клиническое исследование должно быть получено его добровольное информированное согласие.

2.10. Регистрация, обработка и хранение получаемой в ходе клинического испытания информации должны обеспечивать корректное представление, интерпретацию и верификацию данных.

2.11. Необходимо обеспечить конфиденциальность документов, позволяющих установить личность испытуемого, при соблюдении прав на неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность, гарантированные действующими нормативными требованиями.

2.12. Производство и хранение исследуемого лекарственного препарата, а также обращение с ним осуществляется в соответствии с правилами Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice — GMP). Препарат должен использоваться в соответствии с утвержденным протоколом исследования.

2.13. Должна использоваться система процедур, обеспечивающих качество клинического испытания во всех его аспектах.

**3. ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ/ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ****3.1. Обязанности**

3.1.1. Основной задачей Экспертного совета/Этического комитета является защита прав и здоровья испытуемых, а также гарантия их безопасности. Особое внимание необходимо уделять тем исследованиям, участниками которых могут быть уязвимые испытуемые.

3.1.2. Экспертный совет/Этический комитет должен получить на рассмотрение следующие документы: протокол исследования и поправки к нему; форму письменного информированного согласия и ее последующие редакции; материалы для набора испытуемых для участия в исследовании (например, объявления) и другие предоставляемые испытуемым письменные материалы; Брошюру исследователя; имеющуюся информацию по безопасности исследуемого лекарственного препарата; информацию о выплатах и компенсациях испытуемым; curriculum vitae исследователя на настоящий момент и/или другие материалы, подтверждающие его квалификацию; любые другие документы, которые могут потребоваться Экспертному совету/Этическому комитету для исполнения своих обязанностей. Экспертный совет/Этический комитет должен в разумные сроки рассматривать вопрос о проведении клинического испытания и дать заключение в письменном виде, точно указывая название исследования, рассмотренные документы и дату одного из следующих возможных решений:

- разрешения/одобрения на проведение исследования;
- требования о внесении изменений в предоставленную документацию для получения разрешения/одобрения на проведение испытания;
- отказа в разрешении/одобрении на проведение исследования;
- отмены/приостановки действия данного ранее разрешения/одобрения на проведение исследования.

3.1.3. Экспертный совет/Этический комитет должен оценить квалификацию исследователя на основании его curriculum vitae на настоящий момент и/или другой необходимой документации, полученной по запросу Экспертного совета/Этического комитета.

3.1.4. В процессе исследования Экспертный совет/Этический комитет должен периодически рассматривать документацию с периодичностью, зависящей от степени риска, которому подвергаются испытуемые, но не реже одного раза в год.

3.1.5. Экспертный совет/Этический комитет может потребовать, чтобы испытуемым помимо

информации, указанной в пункте 4.8.10, были предоставлены дополнительные сведения об исследовании, если по мнению Экспертного совета/Этического комитета это необходимо для защиты прав и здоровья испытуемых, а также для гарантии их безопасности.

3.1.6. В случае, когда согласие на участие испытуемого в нелечебном исследовании дает его законный представитель (см. пункты 4.8.12 и 4.8.14), Экспертный совет/Этический комитет должен убедиться в том, что в предоставленном протоколе и/или другой документации полноценно отражены этические аспекты данного исследования и что данная документация отвечает действующим нормативным требованиям к подобным клиническим испытаниям.

3.1.7. В случае, если протокол указывает на невозможность получения согласия на участие в исследовании у испытуемого или его законного представителя (см. пункт 4.8.15) до момента включения испытуемого в исследование (например, терапия неотложных состояний), Экспертный совет/Этический комитет должен убедиться в том, что в предоставленном протоколе и/или другой документации полноценно отражены этические аспекты этого исследования и что данная документация отвечает действующим нормативным требованиям к подробным клиническим испытаниям.

3.1.8. Экспертный совет/Этический комитет должен рассматривать порядок и суммы выплат испытуемым, чтобы убедиться в отсутствии как необоснованной заинтересованности, так и принуждения испытуемых. Суммы выплат должны быть пропорциональны длительности участия испытуемого в исследовании и не должны полностью зависеть от того, участвовал ли испытуемый в исследовании в течение всего установленного протоколом срока.

3.1.9. Экспертный совет/Этический комитет должен убедиться в том, что информация, касающаяся материального вознаграждения испытуемых, включая методы, суммы и порядок выплат, полностью отражена в форме письменного информированного согласия и других предоставляемых испытуемым материалах. Должно быть указано, на каких этапах исследования будут производиться выплаты и приведены их суммы.

### **3.2. Состав, функции и порядок работы**

3.2.1. В состав Экспертного совета/Этического комитета должно входить достаточное число лиц, обладающих необходимым суммарным опытом и квалификацией, для проведения экспертной оценки научных, медицинских и этических аспектов планируемого исследования. Рекомендуется включение в состав Экспертного совета/Этического комитета:

- а) как минимум пяти членов;
- б) как минимум одного члена, не являющегося научным работником;

с) как минимум одного члена, не являющегося сотрудником медицинского учреждения/клинической базы, где проводится испытание.

Только члены Экспертного совета/Этического комитета, которые не зависят от исследователя или спонсора, могут принимать участие в голосовании по вопросу разрешения/одобрения на проведение исследования.

Экспертный совет/Этический комитет должен вести список своих членов с указанием их квалификации.

3.2.2. Экспертный совет/Этический комитет должен действовать в соответствии с документально оформленными стандартными операционными процедурами, вести документацию в ходе своей работы и протоколировать свои заседания. Его деятельность должна соответствовать правилам GCP и действующим нормативным требованиям.

3.2.3. Экспертный совет/Этический комитет должен объявлять о проведении своих заседаний и принимать решения при наличии кворума, определенного соответствующей стандартной операционной процедурой.

3.2.4. Только те члены Экспертного совета/Этического комитета, которые принимают непосредственное участие в рассмотрении документации по исследованию и его обсуждению, могут участвовать в голосовании и/или давать рекомендации по вопросу разрешения/одобрения на проведение испытания.

3.2.5. Исследователь предоставляет информацию Экспертному совету/Этическому комитету по любым аспектам исследования, однако не принимает участие ни в прениях, ни в голосовании по вопросу разрешения/одобрения на проведение испытаний.

3.2.6. Экспертный совет/Этический комитет может прибегать к помощи независимых экспертов по специальным вопросам.

### **3.3. Процедуры**

Экспертный совет/Этический комитет должен разработать, документально оформить и соблюдать стандартные процедуры, регламентирующие или включающие в себя:

3.3.1. Состав Экспертного совета/Этического комитета (фамилии и квалификацию входящих в него лиц) и его организацию-учредителя.

3.3.2. Планирование и проведение заседаний, оповещение членов Экспертного совета/Этического комитета о предстоящих заседаниях.

3.3.3. Первичное и повторное рассмотрение документации по исследованию.

3.3.4. Определение периодичности рассмотрения документации по исследованию.

3.3.5. Рассмотрение, в соответствии с нормативными требованиями, по упрощенной процедуре и утверждение/одобрение незначительных изменений в ходе исследования, ранее разрешенного/

одобренного Экспертным советом/Этическим комитетом.

3.3.6. Указание на то, что ни один испытуемый не может быть включен в исследование до того, как Экспертный совет/Этический комитет не выдаст документ о разрешении/санкции на проведение клинического испытания.

3.3.7. Указание на недопустимость отклонений от протокола или его изменения без предварительного утверждения/одобрения соответствующих поправок Экспертным советом/Этическим комитетом, за исключением тех случаев, когда изменения направлены на устранение непосредственной опасности, угрожающей испытуемым, или когда они касаются только административных и материально-технических аспектов исследования (например, замена монитора, изменение номера телефона) (см. пункт 4.5.2)

3.3.8. Указание на то, что исследователь должен своевременно сообщать Экспертному совету/Этическому комитету о следующих событиях:

а) об отклонениях от протокола или изменениях протокола с целью устранения непосредственной опасности, угрожающей испытуемым (см. пункты 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4);

б) об изменениях, повышающих степень риска для испытуемых и/или существенно влияющих на проведение клинического испытания в целом (см. пункт 4.10.2);

с) обо всех непредвиденных серьезных побочных реакциях на лекарственный препарат;

д) о появлении новых данных, которые могут свидетельствовать о повышении риска для испытуемых и повлиять на ход исследования в целом.

3.3.9. Указание на то, что Экспертный совет/Этический комитет должен своевременно в письменном виде сообщить исследователю/медицинскому учреждению о следующем:

а) о своих решениях/заключениях, касающихся проведения клинического исследования;

б) об основаниях для принятия решений/заклучений;

с) о процедуре обжалования решения/заклучения.

### 3.4. Документация

Экспертный совет/Этический комитет должен хранить относящуюся к исследованию документацию (в частности, стандартные процедуры, списки членов с указанием рода деятельности и места работы, представленные на рассмотрение документы, протоколы заседаний и корреспонденцию) в течение как минимум трех лет после завершения исследования и предоставлять ее по требованию уполномоченных регуляторных органов.

Исследователи, спонсор, представители уполномоченных регуляторных органов могут запросить у Экспертного совета/Этического комитета его стандартные процедуры и список его членов.

## 4. ИССЛЕДОВАТЕЛЬ

### 4.1. Квалификация и обязательства исследователя

4.1.1. Исследователь должен иметь образование, профессиональную подготовку и опыт, позволяющие ему взять на себя ответственность за надлежащее проведение клинического испытания. Исследователь должен обладать квалификацией, отвечающей действующим нормативным требованиям и подтверждаемой его curriculum vitae на настоящий момент и/или другими необходимыми документами, предъявляемыми по требованию спонсора, Экспертного совета/Этического комитета и/или уполномоченных регуляторных органов.

4.1.2. Исследователь должен внимательно ознакомиться со способом надлежащего применения исследуемого лекарственного препарата согласно протоколу, текущей редакции Брошюры исследователя, инструкции по применению лекарственного средства и другим источникам информации, полученным от спонсора.

4.1.3. Исследователь должен знать и соблюдать правила GCP и действующие нормативные требования.

4.1.4. Исследователь/медицинское учреждение не должны препятствовать проведению мониторинга и аудита спонсором, а также инспекции со стороны соответствующих уполномоченных регуляторных органов.

4.1.5. Исследователь должен составить список квалифицированных сотрудников, которым он передает важные обязанности по проведению исследования.

### 4.2. Возможности исследователя

4.2.1. Исследователь должен продемонстрировать (например, на основании ретроспективных данных) свою способность набрать необходимое число испытуемых, соответствующих критериям отбора, в течение установленного периода.

4.2.2. Исследователь должен иметь достаточно времени, чтобы надлежащим образом провести и завершить исследование в течение установленного срока.

4.2.3. Исследователь должен иметь в своем распоряжении достаточное количество квалифицированных сотрудников и соответствующие помещения в течение всего срока исследования для проведения его надлежащим и безопасным для испытуемых образом.

4.2.4. Исследователь должен убедиться в том, что весь персонал, принимающий участие в проведении исследования, ознакомлен с протоколом, информацией об исследуемом лекарственном препарате, а также своими функциями и обязанностями в испытании.

### 4.3. Медицинская помощь испытуемым

4.3.1. Квалифицированный врач (стоматолог), являющийся исследователем или субисследователем,

лем, несет ответственность за все решения по вопросам оказания медицинской (стоматологической) помощи в рамках исследования.

4.3.2. В течение и после окончания участия испытуемого в исследовании исследователь/медицинское учреждение должны обеспечить оказание ему необходимой медицинской помощи в случае любых выявленных в ходе исследования побочных явлений, включая клинически значимые изменения лабораторных показателей. Исследователь/медицинское учреждение обязаны сообщить испытуемому о необходимости лечения интеркуррентных заболеваний, выявленных в ходе испытания.

4.3.3. Исследователю следует сообщить участковому (семейному) врачу об участии испытуемого в исследовании, если он наблюдается у участкового (семейного) врача и не возражает против уведомления последнего.

4.3.4. Хотя испытуемый и не обязан сообщать о причинах, побудивших его досрочно прервать участие в испытании, исследователь должен попытаться выяснить эти причины, не нарушая при этом прав испытуемого.

#### **4.4. Контакты с Экспертным советом/Этическим комитетом**

4.4.1. Исследователь/медицинское учреждение не начинают испытание до тех пор, пока Экспертный совет/Этический комитет не утвердит/одобрит с указанием даты протокол исследования, форму письменного информированного согласия, ее новые редакции, материалы для набора испытуемых в исследование (например, объявления) и другие предназначенные для предоставления испытуемым материалы.

4.4.2. Вместе с другими документами исследователь/медицинское учреждение должны предоставить Экспертному совету/Этическому комитету копию Брошюры исследователя в последней редакции. Если Брошюра исследователя редактируется в процессе испытания, исследователь/медицинское учреждение предоставляет Экспертному совету/Этическому комитету экземпляр Брошюры исследователя в новой редакции.

4.4.3. Во время проведения исследования исследователь/медицинское учреждение должны предоставить Экспертному совету/Этическому комитету все подлежащие рассмотрению документы.

#### **4.5. Соблюдение протокола**

4.5.1. Исследователь/медицинское учреждение должны проводить испытание в соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и при необходимости с уполномоченными регуляторными органами и утвержденным/одобренным Экспертным советом/Этическим комитетом. В подтверждение достигнутой договоренности исследователь/медицинское учреждение и спонсор подписывают протокол или отдельное соглашение.

4.5.2. Исследователь не должен допускать никаких отклонений от протокола или вносить в него изменения без согласия спонсора и без предварительного рассмотрения и документально оформленного утверждения/одобрения поправкой Экспертным советом/Этическим комитетом, кроме случаев, когда необходимо устранить непосредственную опасность, угрожающую испытуемым, или когда изменения затрагивают только материально-технические или административные аспекты исследования (например, замена монитора, изменение номера телефона).

4.5.3. Исследователь или назначенный им сотрудник должны регистрировать любое отклонение от утвержденного протокола с указанием причин.

4.5.4. Исследователь может отступить от протокола или внести в него изменения для устранения непосредственной опасности, угрожающей испытуемым, без предварительного разрешения/одобрения Экспертного совета/Этического комитета. В кратчайшие сроки описание допущенного отклонения или изменения, их причина и, при необходимости, предлагаемая поправка к протоколу должны быть предоставлены:

- a) Экспертному совету/Этическому комитету для рассмотрения и утверждения/одобрения;
- b) спонсору для соглашения;
- c) уполномоченным регуляторным органам, если необходимо.

#### **4.6. Исследуемый лекарственный препарат**

4.6.1. Ответственность за учет исследуемого лекарственного препарата на клинической базе возлагается на исследователя/медицинское учреждение.

4.6.2. В случаях, когда это разрешено/требуется, исследователь/медицинское учреждение могут/должны передать некоторые или все обязанности по учету исследуемого лекарственного препарата на клинической базе провизору или иному специалисту, находящемуся в подчинении исследователя или являющемуся сотрудником медицинского учреждения.

4.6.3. Исследователь/медицинское учреждение и/или провизор или иной специалист, назначенный исследователем/медицинским учреждением, должны вести учет доставки лекарственного препарата на клиническую базу, проводить его инвентаризацию на клинической базе, регистрировать расход лекарственного препарата на каждого испытуемого, возврат лекарственного препарата спонсору или другие способы утилизации неиспользованного лекарственного препарата. В журнале учета указываются даты, количество, номера партий/серий, сроки годности (если установлены) и идентификационные коды исследуемого лекарственного препарата и испытуемого. Исследователь должен вести записи, подтверждающие, что испытуемые по-

лучают препарат в предусмотренных протоколом дозах и количество исследуемого лекарственного препарата, полученное от спонсора, полностью учитывается.

4.6.4. Исследуемый лекарственный препарат должен храниться в соответствии с инструкциями спонсора (см. пункты 5.13.2 и 5.14.3) и действующими нормативными требованиями.

4.6.5. Исследователь должен гарантировать использование исследуемого лекарственного препарата согласно утвержденному протоколу.

4.6.6. Исследователь/медицинское учреждение или назначенный ими сотрудник должны объяснить правила приема исследуемого лекарственного средства всем испытуемым и проверять через определенные промежутки времени (в зависимости от характера исследования) соблюдение испытуемыми этих правил.

### **4.7. Процедуры рандомизации и раскрытия кода**

Исследователь должен соблюдать процедуру рандомизации в ходе исследования, если таковая предусмотрена, и следить за тем, чтобы раскрытие кода осуществлялось только в соответствии с протоколом. Если исследование проводится слепым методом, исследователь должен немедленно зарегистрировать и объяснить спонсору любое преждевременное раскрытие рандомизационного кода (например, случайное раскрытие кода или раскрытие кода в связи с развитием серьезного побочного явления).

### **4.8. Информированное согласие**

4.8.1. При получении и документальном оформлении информированного согласия исследователь должен соблюдать действующие нормативные требования, придерживаться правил GCP и основополагающих этических принципов Хельсинской декларации. Исследователь/медицинское учреждение не должны начинать испытания пока Экспертный совет/Этический комитет в письменном виде не утвердит/одобрит форму письменного информированного согласия и другие материалы, предназначенные для предоставления испытуемым.

4.8.2. Форма письменного информированного согласия и другие предоставляемые испытуемым материалы следует пересматривать по мере появления важной информации, способной повлиять на согласие испытуемого. Новые редакции формы письменного согласия и других предоставляемых испытуемым материалов предварительно утверждаются/одобряются Экспертным советом/Этическим комитетом. Испытуемый или его законный представитель должны быть своевременно ознакомлены с новой информацией, способной повлиять на желание продолжить участие в исследовании. Факт сообщения этой информации должен быть документально подтвержден.

4.8.3. Ни исследователь, ни его сотрудники не должны оказывать давление на испытуемого или вызывать у него необоснованную заинтересованность в участии или продолжении участия в исследовании.

4.8.4. Ни устная информация, ни письменные материалы об исследовании, включая форму письменного информированного согласия, не должны содержать формулировок, прямо вынуждающих испытуемого или его законного представителя отказаться от своих законных прав или допускающих подобное толкование. Они также не должны содержать заявлений, освобождающих исследователя, медицинское учреждение, спонсора или его представителей от ответственности за допущенную халатность, или формулировок, позволяющих подобную интерпретацию.

4.8.5. Исследователь или назначенный им сотрудник должны в полной мере проинформировать испытуемого или, если испытуемый не способен дать информированное согласие, его законного представителя обо всех значимых аспектах исследования, в том числе ознакомить его с информационными материалами, утвержденными/одобренными Экспертным советом/Этическим комитетом.

4.8.6. Устная информация и письменные материалы об исследовании, включая форму информированного согласия, по возможности не должны содержать специальных терминов и должны быть понятны испытуемому или его законному представителю и, если потребуется, незаинтересованному свидетелю.

4.8.7. Исследователь или его сотрудник должны до получения информированного согласия дать испытуемому или его законному представителю достаточное количество времени для принятия решения об участии в исследовании и предоставить возможность запросить информацию о подробностях испытания. Испытуемый или его законный представитель должны получить исчерпывающие ответы на все вопросы об исследовании.

4.8.8. До включения испытуемого в исследование он сам или его законный представитель и лицо, проводившее разъяснительную беседу, подписывают и датируют форму письменного информированного согласия.

4.8.9. Если испытуемый или его законный представитель не могут читать, в течение всей разъяснительной беседы должен присутствовать незаинтересованный свидетель. После того как испытуемому или его законному представителю прочитали и разъяснили содержание письменного информированного согласия и других предоставляемых материалов, он или его представитель дают устное согласие на участие в исследовании и, если способны, то подписывают и датируют форму согласия. После этого свидетель также ставит дату и подпись на форме письменного согласия, чем подтверждает, что информация, содержащаяся в этом докумен-

те и других материалах, разъяснена и, судя по всему, понятна испытуемому или его законному представителю и что информированное согласие на участие в исследовании дано добровольно.

4.8.10. В разъяснительной беседе с испытуемым или его законным представителем, форме письменного информированного согласия и других предоставляемых испытуемым материалах должны быть затронуты следующие вопросы:

- a) Исследовательский характер испытания.
- b) Задачи исследования.
- c) Лечение исследуемым препаратом и вероятность случайного попадания в одну из групп исследования.
- d) Процедуры исследования, включая инвазивные методы.
- e) Обязанности испытуемого.
- f) Процедуры исследования, носящие экспериментальный характер.
- g) Неудобства для испытуемого, а также объективно предсказуемый риск как для самого испытуемого, так и для зародыша, плода или грудного ребенка.
- h) Объективно ожидаемая польза. В случае, если исследование не имеет терапевтических целей, необходимо сообщить об этом испытуемому.
- i) Другие виды медикаментозного или немедикаментозного лечения, которые могут быть назначены испытуемому, а также их потенциальные польза и риск.
- j) Компенсация и/или лечение, на которые испытуемый может рассчитывать в случае нанесения вреда его здоровью в ходе исследования.
- k) Размер выплат испытуемому, если таковые предусмотрены, пропорционально длительности его участия в исследовании.
- l) Расходы испытуемого, если таковые ожидаются, связанные с его участием в исследовании.
- m) Участие в исследовании является добровольным, и испытуемый может отказаться от участия в исследовании или выбыть из него в любой момент без каких либо санкций или ущемления своих прав на другие виды лечения.
- n) Мониторы, аудиторы, Экспертный совет/Этический комитет и уполномоченные регуляторные органы получают непосредственный доступ к записям в первичной медицинской документации испытуемого в объеме, определенном соответствующими законами и подзаконными актами, для проверки процедур и/или данных клинического исследования, не нарушая при этом анонимности испытуемого. Подписывая форму письменного информированного согласия, испытуемый или его законный представитель дают разрешение на доступ к этой документации.
- o) Сведения, идентифицирующие личность испытуемого, будут сохраняться в тайне и могут быть раскрыты только в пределах, установленных соответствующими законами и/или подзаконными ак-

тами. При публикации результатов исследования анонимность испытуемого будет сохранена.

p) Испытуемый или его законный представитель будут своевременно ознакомлены с новыми сведениями, которые могут повлиять на желание испытуемого продолжить участие в исследовании.

q) Список лиц, к которым можно обратиться для получения дополнительной информации об исследовании и правах испытуемого, а также специалистов, с которыми испытуемый может связаться в случае нанесения вреда его здоровью в ходе исследования.

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

s) Предполагаемая длительность участия испытуемого в исследовании.

t) Приблизительное число испытуемых, участвующих в исследовании.

4.8.11. До включения испытуемого в исследование он или его законный представитель должны получить подписанный, датированный экземпляр формы информированного согласия и другие информационные материалы. Копии датированной и подписанной испытуемым или его законным представителем новой редакции формы согласия и поправок к другим информационным материалам передаются им в ходе исследования.

4.8.12. Если в клиническом исследовании (лечебном или нелечебном) участвуют испытуемые, которые могут быть включены в исследование только на основании согласия их законных представителей (например, несовершеннолетние или пациенты с выраженным слабоумием), испытуемому должна быть предоставлена доступная его пониманию информация об исследовании, и, если испытуемый способен, он подписывает и ставит дату в письменном информированном согласии.

4.8.13. Кроме случаев, описанных в пункте 4.8.14, в нелечебные исследования (т.е. исследования, которые не предусматривают непосредственной терапевтической пользы для испытуемых), должны включаться только те испытуемые, которые лично дают свое согласие и ставят дату в письменном информированном согласии.

4.8.14. В нелечебные исследования можно включать испытуемых с согласия их законных представителей при соблюдении следующих положений:

- a) Цели исследования требуют включения испытуемых, состояние которых не позволяет им лично дать информированное согласие на участие.
- b) Возможный риск для испытуемых невысок.
- c) Вредное воздействие на здоровье испытуемых сведено к минимуму и невелико.
- d) Исследование не запрещено законом.
- e) Для включения таких испытуемых запрашивается специальное письменное разрешение/одобрение Экспертного совета/Этического комитета.

Подобные исследования должны проводиться с участием пациентов с заболеваниями, являющимися-

ся показаннями к применению исследуемого лекарственного препарата (исключения из этого правила возможны только при наличии достаточных оснований). В таких исследованиях состояние испытуемых должно особо тщательно контролироваться, и их участие в исследовании должно быть прекращено, если они испытывают неоправданные страдания.

4.8.15. Если испытуемый находится в неотложном состоянии и у него невозможно получить согласие до включения в исследование, оно должно быть получено у его законного представителя, если последний при этом присутствует. Когда невозможно получить предварительное согласие испытуемого и отсутствует его законный представитель, для включения испытуемого в исследование должны быть предприняты меры, предусмотренные протоколом и/или другим документом, утвержденным/одобренным Экспертным советом/Этическим комитетом для защиты прав и благополучия испытуемого, гарантии его безопасности и соблюдения действующих нормативных требований. Испытуемый или его законный представитель должны быть поставлены в известность об исследовании в кратчайшие сроки, и от них должно быть получено согласие на продолжение испытания в соответствии с положениями пункта 4.8.10.

#### **4.9. Документация и отчетность**

4.9.1. Исследователь обеспечивает точность, полноту, удобочитаемость и своевременное предоставление спонсору данных в индивидуальных регистрационных формах испытуемых и в другой отчетной документации.

4.9.2. Данные в индивидуальных регистрационных формах испытуемых должны соответствовать первичной документации, из которой они перенесены. Все расхождения должны быть объяснены.

4.9.3. Любые дополнения или исправления в индивидуальной регистрационной форме должны быть сделаны так, чтобы можно было прочитать первоначальную запись (т.е. должен быть сохранен «документальный след»), они должны быть подписаны, датированы и при необходимости объяснены. Это относится к изменениям и исправлениям как в бумажной, так и в электронной версии индивидуальной регистрационной формы (см. пункт 5.18.4, n). Спонсор должен проинструктировать исследователя и/или его сотрудников о порядке внесения исправлений. У спонсора должна быть стандартная процедура по порядку внесения изменений или исправлений в индивидуальные регистрационные формы испытуемых его сотрудниками, согласно которой все изменения и исправления должны быть зарегистрированы, обоснованы и согласованы с исследователем. Исследователь должен хранить записи об этих изменениях и исправлениях.

4.9.4. Исследователь/медицинское учреждение должны вести документацию согласно разделу 8

«Основные документы клинического исследования» и действующим нормативным требованиям. Исследователь/медицинское учреждение должны принимать меры, предотвращающие случайное или преждевременное уничтожение этих документов.

4.9.5. Основные документы должны храниться не менее 2 лет после утверждения последней заявки на регистрацию лекарственного средства в стране-участнице ИСН, т.е. когда ни одна из заявок не находится на рассмотрении и не планируется новых заявок, или не менее 2 лет после официального прекращения клинической разработки исследуемого лекарственного препарата. Эти документы должны храниться в течение более длительного срока в случае, если это предусматривается действующими нормативными требованиями или договором со спонсором. Спонсор должен поставить исследователя/медицинское учреждение в известность об истечении срока хранения документации (см. пункт 5.5.12).

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

4.9.7. По требованию мониторов, аудиторов, Экспертного совета/Этического комитета или уполномоченных регуляторных органов исследователь/медицинское учреждение должны обеспечить им прямой доступ ко всей относящейся к исследованию документации.

#### **4.10. Отчеты о ходе исследования**

4.10.1. Исследователь должен предоставлять Экспертному совету/Этическому комитету краткие письменные отчеты о ходе исследования ежегодно или чаще по требованию.

4.10.2. Исследователь должен немедленно предоставлять письменные отчеты спонсору, Экспертному совету/Этическому комитету (см. пункт 3.3.8) и, если необходимо, медицинскому учреждению обо всех изменениях, оказывающих существенное влияние на проведение исследования и/или повышающих риск для испытуемых.

#### **4.11. Отчетность по безопасности**

4.11.1. Исследователь должен немедленно уведомлять спонсора обо всех серьезных побочных явлениях, кроме указанных в протоколе или в другом документе (например, в Брошюре исследователя) как не требующих предоставления экспресс-отчета. Вслед за немедленным уведомлением о серьезном побочном явлении должен следовать подробный письменный отчет. Оба отчета должны идентифицировать испытуемых по их индивидуальным кодам, а не по фамилии, адресу или другим данным, позволяющим установить личность испытуемого, например, по номеру карты социального страхования. Исследователь должен соблюдать действующие нормативные требования, регламентирующие представление отчетов о серьезных непредвиден-

ных побочных реакциях на лекарственный препарат уполномоченным регуляторным органам и Экспертному совету/Этическому комитету.

4.11.2. В соответствии с требованиями к отчетности и в сроки, определенные спонсором в протоколе, исследователь должен сообщать спонсору о побочных явлениях и/или патологических изменениях лабораторных параметров, предусмотренных протоколом для оценки безопасности.

4.11.3. Вместе с сообщением о смерти испытуемого исследователь должен предоставить по требованию спонсора и Экспертного совета/Этического комитета любую информацию (например, протокол вскрытия и посмертный эпикриз).

#### **4.12. Досрочное прекращение или приостановка исследования**

В случае досрочного прекращения или приостановки исследования по любой причине исследователь/медицинское учреждение должны незамедлительно сообщить об этом испытуемым, обеспечить им соответствующее лечение и последующее наблюдение, а также уведомить уполномоченные регуляторные органы, если это предусмотрено действующими нормативными требованиями. Кроме того:

4.12.1. Если исследователь досрочно прекращает или приостанавливает исследование без предварительного согласия спонсора, он должен сообщить об этом администрации медицинского учреждения. Исследователь/медицинское учреждение должны незамедлительно проинформировать спонсора и Экспертный совет/Этический комитет о прекращении или приостановке исследования с подробным объяснением причин в письменной форме.

4.12.2. Если спонсор прекращает или приостанавливает испытание (см. пункт 5.21), исследователь должен незамедлительно сообщить об этом администрации медицинского учреждения. Исследователь/медицинское учреждение должны незамедлительно проинформировать Экспертный совет/Этический комитет о прекращении или приостановке исследования с подробным объяснением причин в письменной форме.

4.12.3. Если Экспертный совет/Этический комитет окончательно или временно отзывает решение/одобрение проведения исследования (см. пункты 3.1.2 и 3.3.9), исследователь должен сообщить об этом администрации медицинского учреждения. Исследователь/медицинское учреждение должны незамедлительно проинформировать спонсора об окончательном или временном отзыве решения/одобрения с подробным письменным объяснением причин.

#### **4.13. Итоговый отчет исследователя**

Исследователь должен сообщить администрации медицинского учреждения о завершении клинического испытания. Исследователь/медицинское

учреждение должны предоставить резюме результатов исследования в Экспертный совет/Этический комитет, а также любые отчеты в уполномоченные регуляторные органы по их требованию.

## **5. СПОНСОР**

### **5.1. Обеспечение качества и контроль качества**

5.1.1. Спонсор несет ответственность за внедрение системы мер по обеспечению и контролю качества исследования и их соблюдение, руководствуясь документально оформленными стандартными операционными процедурами с целью гарантировать проведение исследования, получение, регистрацию и представление данных в соответствии с протоколом исследования, правилами GCP и действующими нормативными требованиями.

5.1.2. Спонсор несет ответственность за получение письменного согласия всех вовлеченных сторон на предоставление прямого доступа (см. пункт 1.21) во все участвующие в испытании клинические базы, ко всем первичным данным/документам и отчетам для их мониторинга и аудиторских проверок со стороны спонсора, а также инспекций со стороны национальных и зарубежных уполномоченных регуляторных органов.

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

5.1.4. Договоры, заключаемые между спонсором и исследователем/медицинским учреждением или любой другой участвующей в исследовании стороной, должны существовать 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 в конечном счете ответственность за качество и полноту полученных в ходе исследования данных лежит на спонсоре. Контрактная исследовательская организация должна соблюдать меры по обеспечению и контролю качества.

5.2.2. Факт передачи контрактной исследовательской организации любых связанных с исследованием обязанностей и функций должен быть документально оформлен.

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

5.2.4. Требования данного руководства, касающиеся обязательств спонсора, также действительны и в отношении контрактной исследовательской

организации в той мере, в которой контрактная организация принимает на себя ответственность за проведение исследования.

### 5.3. Медицинская квалификация

Спонсор должен назначить обладающих соответствующей медицинской квалификацией сотрудников для решения вопросов медицинского характера, возникающих в ходе исследования. В случае необходимости для этой цели могут быть привлечены независимые консультанты.

### 5.4. Дизайн исследования

5.4.1. Спонсор должен привлекать квалифицированных сотрудников (биостатистиков, клинических фармакологов, врачей) на всех этапах проведения исследования, начиная со стадии создания протокола, индивидуальных регистрационных форм испытуемых, статистического плана и заканчивая обработкой данных, подготовкой промежуточного и окончательного отчетов.

5.4.2. Для получения дополнительной информации см. раздел 6 «Протокол клинического испытания и поправки к протоколу», руководство ИСН «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании», другие документы, в которых предъявляются требования к дизайну, протоколу и проведению исследования.

### 5.5. Организация исследования, сбор данных и ведение записей

5.5.1. Спонсор обязан привлекать лиц, обладающих соответствующей квалификацией, для осуществления общего контроля за проведением исследования, для сбора, верификации и обработки данных, а также подготовки отчетов об исследовании.

5.5.2. Спонсор может сформировать Комитет по независимой оценке результатов исследования для осуществления периодического контроля за ходом испытания, оценки данных по безопасности и основным конечным точкам оценки эффективности изучаемого лекарственного средства, а также для консультирования спонсора по вопросам продолжения, изменения методологии или прекращения исследования. Комитет должен иметь документально оформленные стандартные операционные процедуры и вести протоколы всех своих заседаний.

5.5.3. При использовании компьютерных способов сбора данных и/или системы удаленного ввода данных, спонсор должен:

а) обеспечить и документально оформить соответствие систем компьютерного сбора данных требованиям, предъявляемым спонсором к полноте сбора данных, точности, надежности и воспроизводимости операций, выполняемых системой (т.е. валидирование системы);

б) иметь стандартные операционные процедуры по использованию этих систем;

с) убедиться в том, что системы позволяют корректировать данные только при одновременной регистрации внесенных изменений и что однажды введенные данные не могут быть удалены (т.е. иметь компьютерный «документальный след»);

д) иметь систему защиты данных от несанкционированного доступа;

е) иметь список лиц, уполномоченных редактировать данные (см. пункты 4.1.5 и 4.9.3);

ф) регулярно осуществлять резервное копирование данных;

г) предусмотреть возможность соблюдения требований слепого метода (т.е. сохранять «слепоту» во время ввода и обработки данных).

5.5.4. Если данные подвергаются изменениям в процессе обработки, всегда должна существовать возможность их сравнения с исходными данными.

5.5.5. Для идентификации конкретного испытуемого спонсор должен использовать уникальные идентификационные коды испытуемых (см. пункт 1.5.8).

5.5.6. Спонсор или другие лица, обладающие правами собственности на данные по исследованию, должны хранить все основные документы клинического исследования, относящиеся к спонсору (см. раздел 8 «Основные документы клинического исследования»).

5.5.7. Спонсор должен хранить все относящиеся к нему основные документы по исследованию в соответствии с требованиями регуляторных уполномоченных органов тех стран, в которых препарат зарегистрирован и/или спонсор планирует подать заявку на его регистрацию.

5.5.8. При прекращении клинического этапа разработки исследуемого лекарственного препарата (по одному или всем показаниям, путям введения, лекарственным формам), спонсор должен хранить относящуюся к нему основную документацию по исследованию в течение по крайней мере 2 лет с момента официального прекращения клинической разработки лекарственного средства или в соответствии с действующими нормативными требованиями.

5.5.9. При прекращении клинической разработки исследуемого лекарственного препарата спонсор обязан сообщить об этом всем участвующим в испытании исследователям/медицинским учреждениям и уполномоченным регуляторным органам.

5.5.10. В соответствии с действующими нормативными требованиями факт передачи прав собственности на данные о препарате нужно доводить до сведения соответствующих инстанций.

5.5.11. Основные документы, относящиеся к спонсору, должны храниться не менее 2 лет после утверждения последней заявки на лицензирование лекарственного средства в стране-участнице ИСН и до тех пор, пока ни одна из заявок не находится на рассмотрении и не планируется подача новых заявок, или не менее 2 лет после официального прекращения кли-

нической разработки исследуемого лекарственного препарата. Эти документы должны храниться в течение более длительного срока в случае, если это предусматривается действующими нормативными требованиями или договором со спонсором.

5.5.12. Спонсор должен сообщить исследователю/медицинскому учреждению в письменной форме о необходимости хранить документацию по исследованию и уведомить его об истечении срока хранения.

### **5.6. Выбор исследователя**

5.6.1. Спонсор отвечает за выбор исследователя/медицинского учреждения. Исследователь должен обладать соответствующей профессиональной подготовкой и опытом, а также иметь все возможности (см. пункты 4.1 и 4.2) для полноценного проведения данного исследования. В обязанности спонсора также входит назначение координационного комитета и/или исследователя-координатора для многоцентровых исследований.

5.6.2. До подписания договора с исследователем/медицинским учреждением на проведение исследования спонсор должен заблаговременно предоставить исследователю/медицинскому учреждению для ознакомления протокол и Брошюру исследователя в текущей редакции.

5.6.3. Спонсор должен получить согласие исследователя/медицинского учреждения:

а) проводить исследование в соответствии с правилами GCP и действующими нормативными требованиями (см. пункт 4.1.3), а также с протоколом, согласованным со спонсором и утвержденным/одобренным Экспертным советом/Этическим комитетом (см. пункт 4.5.1);

б) соблюдать установленные процедуры сбора/предоставления данных;

в) не препятствовать проведению мониторинга, аудиторских проверок и инспекций (см. пункт 4.1.4);

г) хранить основную документацию по исследованию до тех пор, пока спонсор не сообщит исследователю/медицинскому учреждению об истечении срока хранения документации (см. пункты 4.9.4 и 5.5.12).

Спонсор и исследователь/медицинское учреждение должны подписать протокол или отдельное соглашение в подтверждение достигнутой договоренности.

### **5.7. Распределение функций и обязанностей**

До начала исследования спонсор должен сформулировать и распределить функциональные обязанности, связанные с проведением исследования.

### **5.8. Выплаты испытуемым и исследователям**

5.8.1. Если предусмотрено действующими нормативными требованиями, спонсор должен обес-

печить страхование испытуемым и взять на себя судебные и финансовые издержки исследователя/медицинского учреждения в случае предъявления им исков в связи с исследованием, за исключением тех из них, которые являются результатом преступной халатности и/или грубого недосмотра, допущенного врачом.

5.8.2. Рабочие документы спонсора должны содержать указание на то, что расходы на лечение испытуемых в случае нанесения вреда их здоровью в ходе исследования компенсирует спонсор в соответствии с действующими нормативными требованиями.

5.8.3. В случае, когда испытуемым оплачивают их участие в исследовании, размер и способ выплат должны соответствовать действующим нормативным требованиям.

### **5.9. Финансирование**

Финансовые аспекты исследования следует оговорить в письменном соглашении между спонсором и исследователем/медицинским учреждением.

### **5.10. Подача заявки/уведомления уполномоченных регуляторных органов (для получения разрешения на клиническое испытание)**

До начала клинического исследования спонсор (или спонсор совместно с исследователем, если это предусмотрено действующими нормативными требованиями) должен подать заявку и все необходимые документы в соответствующий уполномоченный орган, который их рассматривает, принимает и/или выдает разрешение (в соответствии с действующими нормативными требованиями) на проведение клинического исследования. Заявка/уведомление должны быть датированы и содержать информацию, позволяющую идентифицировать протокол исследования.

### **5.11. Решение Экспертного совета/Этического комитета**

5.11.1. Спонсор должен получить от исследователя/медицинского учреждения следующую информацию:

а) название и адрес Экспертного совета/Этического комитета, проводящего экспертизу исследования;

б) справку от Экспертного совета/Этического комитета о том, что он основан и действует согласно правилам GCP, соответствующим законам и действующим нормативным требованиям;

в) документально оформленное разрешение/одобрение проведения исследования, выданное Экспертным советом/Этическим комитетом и, если требуется, утвержденные/одобренные копии протокола, формы письменного информированного согласия и других материалов, предоставляемых испытуемым, а также материалы для набора испытуемых в исследование, документацию по выплатам

и компенсациям испытуемым и другие документы, затребованные Экспертным советом/Этическим комитетом.

5.11.2. В случае, если для выдачи разрешения/одобрения на проведение исследования Экспертный совет/Этический комитет требует внести изменения в документацию по исследованию, например, в протокол, стандартные процедуры, форму письменного информированного согласия или другие предоставляемые испытуемым материалы, спонсор должен получить от исследователя копии всех измененных документов и узнать дату получения разрешения/одобрения Экспертного совета/Этического комитета.

5.11.3. Спонсор должен получить от исследователя/медицинского учреждения копии датированных повторных разрешения/одобрения или решения об отзыве или приостановке ранее выданных разрешения/одобрения на проведение исследования.

### **5.12. Информация об исследуемом лекарственном препарате**

5.12.1. В ходе планирования клинического исследования спонсор должен предоставить достаточное количество доклинических и/или клинических данных о безопасности и эффективности лекарственного средства, оправдывающих его применение у человека, в данной популяции испытуемых, при использовании планируемых доз, курсов и способов введения.

5.12.2. Спонсор должен обновлять Брошюру исследователя по мере получения новой информации о препарате (см. раздел 7 «Брошюра исследователя»).

### **5.13. Производство, упаковка, маркировка и кодирование исследуемого лекарственного препарата**

5.13.1. Спонсор должен гарантировать, что исследуемый лекарственный препарат (включая активные препараты сравнения и плацебо) охарактеризован в соответствии со стадией его разработки, а также производится в соответствии с правилами GMP, и, если необходимо, кодируется и маркируется таким образом, чтобы обеспечить «слепоту» исследования. Кроме того, маркировка лекарственного средства должна отвечать действующим нормативным требованиям.

5.13.2. Спонсор должен указать температуру, срок и условия хранения исследуемого лекарственного препарата (например, хранить в защищенном от света месте), растворители и процедуры для растворения или восстановления препарата перед применением, а также, если необходимо, приспособления для инфузии лекарственного средства. Спонсор должен довести эти требования до сведения всех участников исследования (мониторы, ис-

следователей, провизоров, лиц, ответственных за хранение лекарственного средства).

5.13.3. Упаковка исследуемого лекарственного препарата должна защищать его от загрязнения или порчи при транспортировке и хранении.

5.13.4. В рамках слепого метода система кодирования исследуемого лекарственного препарата должна включать в себя механизм, позволяющий идентифицировать препарат в случае неотложных состояний, но в то же время не допускающий возможности незаметного раскрытия кода.

5.13.5. В случае существенного изменения в ходе клинических испытаний состава и/или технологии изготовления лекарственной формы исследуемого лекарственного препарата или лекарственного препарата сравнения, прежде чем лекарственный препарат с новым составом подвергнется клиническому изучению должны быть проведены дополнительные исследования (например, стабильности, растворимости, биодоступности) с целью оценить, насколько существенно данные изменения способны повлиять на фармакокинетику лекарственного средства.

### **5.14. Поставка, учет и хранение исследуемого лекарственного препарата**

5.14.1. Спонсор отвечает за обеспечение исследователя/медицинского учреждения исследуемым лекарственным препаратом.

5.14.2. Исследуемый лекарственный препарат может поставляться спонсором исследователю/в медицинское учреждение только после того, как от Экспертного совета/Этического комитета и уполномоченных регуляторных органов будут получены необходимые разрешение/одобрение на проведение исследования.

5.14.3. В письменных процедурах спонсора должны содержаться инструкции для исследователя/медицинского учреждения по правилам хранения и учета переданного исследуемого лекарственного препарата и ведения соответствующей документации. Должны быть описаны процедуры получения, учета, хранения, выдачи препарата, изъятия неиспользованного исследуемого лекарственного препарата у испытуемых и возвращения его спонсору (или другие способы утилизации препарата, установленные спонсором и не противоречащие действующим нормативным требованиям).

5.14.4. Спонсор обязан:

а) обеспечивать своевременную поставку исследуемого лекарственного препарата исследователю;

б) документально оформлять процедуры доставки, приемки, выдачи, возврата и уничтожения исследуемого лекарственного препарата (см. раздел 8 «Основные документы клинического исследования»);

с) отработать процедуру изъятия исследуемого лекарственного препарата и оформления соответ-

ствующих актов (например, при отзыве бракованных партий, возвращении лекарственного средства после окончания исследований или по истечении срока годности);

д) соблюдать процедуры утилизации остатков исследуемого лекарственного препарата и вести соответствующую документацию.

#### 5.14.5. Спонсор обязан:

а) принять меры, обеспечивающие стабильность исследуемого лекарственного препарата на протяжении всего исследования;

б) при необходимости иметь достаточное количество исследуемого лекарственного препарата для оценки его соответствия нормативно-технической документации, документально оформлять результаты выборочного анализа серий лекарственного препарата с указанием их характеристик. Если позволяет стабильность лекарственного препарата, хранить его образцы до окончания анализа данных по его исследованию или в течение срока, определенного действующими нормативными требованиями, в зависимости от того, какой период хранения является более продолжительным.

### 5.15. Доступ к документации по исследованию

5.15.1. Спонсор должен убедиться в том, что протокол или другое соглашение с исследователем/медицинским учреждением предусматривает непосредственный доступ к исходным данным/документам для проведения мониторинга исследования, аудита, проверок Экспертным советом/Этическим комитетом и инспекции регуляторными органами.

5.15.2. Спонсор должен убедиться в том, что каждый испытуемый дал письменное согласие на прямой доступ к его или ее первичной медицинской документации для проведения мониторинга, аудита, проверок Экспертным советом/Этическим комитетом и инспекции регуляторными органами.

### 5.16. Информация по безопасности

5.16.1. Спонсор несет ответственность за оценку безопасности исследуемого лекарственного препарата в течение всего клинического испытания.

5.16.2. Спонсор обязан незамедлительно уведомить исследователя/медицинское учреждение, а также уполномоченные регуляторные органы обо всех установленных фактах, которые могут неблагоприятно повлиять на безопасность испытуемых, проведение исследования или решение Экспертного совета/Этического комитета о продолжении исследования (разрешение/одобрение).

### 5.17. Сообщение о побочных реакциях

5.17.1. Спонсор обязан своевременно направлять отчеты обо всех серьезных и непредвиденных побочных реакциях на лекарственный препарат всем участвующим в испытании исследователям, Экспертному совету/Этическому комитету и, если требуется, уполномоченным регуляторным органам.

5.17.2. Такие экспресс-отчеты о побочных лекарственных реакциях должны соответствовать действующим нормативным требованиям и руководству ICH «Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting» — «Обращение с данными по клинической безопасности: терминология и стандарты экспресс-отчетности».

5.17.3. Спонсор должен предоставлять в уполномоченные регуляторные органы новые данные по безопасности исследуемого лекарственного средства и периодические отчеты в соответствии с действующими нормативными требованиями.

## 5.18. Мониторинг

### 5.18.1. Задачи

Мониторинг проводится, чтобы убедиться в том, что:

- а) обеспечена охрана прав и здоровья испытуемых;
- б) полученные данные являются точными, полными и не противоречат первичной документации;
- в) исследование проводится в соответствии с утвержденным протоколом/поправками в текущей редакции, правилами GCP и действующими нормативными требованиями.

### 5.18.2. Назначение мониторов и их квалификация

- а) Мониторы назначаются спонсором.
- б) Монитор должен иметь соответствующую подготовку, а также обладать научными и/или практическими медицинскими знаниями, необходимыми для надлежащего выполнения своих функций. Необходимо документальное подтверждение квалификации монитора.

в) Монитор должен быть хорошо знаком со свойствами исследуемого лекарственного препарата, протоколом исследования, формой письменного информированного согласия и другими предоставляемыми испытуемому материалами, стандартными операционными процедурами спонсора, правилами GCP и действующими нормативными требованиями.

### 5.18.3. Объем и особенности мониторинга

Спонсор обязан обеспечить проведение мониторинга исследования должным образом. Спонсор должен определить объем и особенности мониторинга, которые зависят от целей и задач, дизайна, сложности и «слепоты» исследования, количества испытуемых и конечных точек исследования. Обычно мониторинг проводится на клинической базе до, во время и после окончания исследования. В исключительных случаях спонсор может решить, что проведение мониторинга на клинической базе в сочетании с такими процедурами, как семинары и встречи с исследователями, предоставление исследователю подробного письменного руководства, обеспечивают проведение испытания в соответствии с требованиями GCP. Выбор данных для про-

верки может быть основан на статистических методах.

#### 5.18.4. Обязанности монитора

Выполняя следующие функции, монитор в соответствии с требованиями спонсора обязан следить за тем, чтобы исследование проводилось и документально оформлялось должным образом:

а) Действует как основное связующее звено между спонсором и исследователем.

б) Убеждается в том, что исследователь обладает должной квалификацией, опытом и возможностями для проведения исследования (см. пункты 4.1, 4.2 и 5.6); что помещения, отведенные для целей исследования, включая лаборатории и оборудование, а также персонал, соответствуют требованиям к проведению исследования безопасным и должным образом на протяжении всего испытания.

с) В отношении исследуемого лекарственного препарата монитор убеждается в том, что:

i) соблюдаются условия и сроки хранения лекарственного препарата и его поставляют в достаточном количестве на протяжении всего исследования;

ii) исследуемый лекарственный препарат получают только испытуемые, соответствующие критериям отбора в дозах, которые определены протоколом исследования;

iii) испытуемым предоставлены необходимые инструкции по правильному приему, хранению, учету и возврату исследуемого лекарственного препарата;

iv) получение, использование и возврат исследуемого лекарственного препарата на клинической базе контролируется и документально оформляется;

v) утилизация остатков исследуемого лекарственного препарата на клинической базе осуществляется в соответствии с требованиями регуляторных органов и спонсора.

д) Убеждается в том, что исследователь действует в соответствии с утвержденным протоколом и поправками к нему.

е) Удостоверяется в том, что информированное согласие получено в письменной форме у каждого испытуемого до его включения в исследование.

ф) Следит за тем, чтобы исследователь получил Брошюру исследователя в текущей редакции, все документы, препараты и расходные материалы, необходимые для надлежащего проведения исследования, в соответствии с действующими нормативными требованиями.

г) Следит за тем, чтобы исследователь и его сотрудники получили всю необходимую информацию о проводимом испытании.

h) Следит за тем, чтобы исследователь и его сотрудники выполняли связанные с исследованием обязанности в соответствии с требованиями протокола или другого письменного соглашения между спонсорами и исследователем/медицинским уч-

реждением и не передавали свои функции неуполномоченным лицам.

i) Следит за тем, чтобы исследователь включал в исследование только тех испытуемых, которые соответствуют критериям отбора.

j) Сообщает о темпах набора испытуемых в исследование.

к) Следит за тем, чтобы данные в первичных и других документах исследования были точными, исчерпывающими и заносились своевременно.

l) Следит за тем, чтобы отчеты, уведомления, заявки и другие документы предоставлялись исследователем своевременно, были удобочитаемы, датированы, идентифицировали исследование и сохранили точную и подробную информацию.

m) Сверяет записи в индивидуальных регистрационных формах испытуемых с первичными и другими документами на предмет полноты и точности представленных в них данных. С особой тщательностью монитор должен проверить, что:

i) данные, сбор которых предусмотрен протоколом исследования, правильно переносятся в карту испытуемого и соответствуют данным первичной документации;

ii) любые изменения дозы исследуемого лекарственного средства и/или проводимой терапии документально оформляются для каждого испытуемого;

iii) побочные явления, сопутствующее лечение и интеркуррентные заболевания регистрируются в индивидуальной регистрационной форме в соответствии с требованиями протокола;

iv) в индивидуальную регистрационную форму испытуемого заносятся сведения о пропущенных испытуемым визитах к врачу, обследованиях и осмотрах;

v) все случаи исключения и выбывания испытуемых из исследования регистрируются и объясняются в индивидуальной регистрационной форме.

n) Сообщает исследователю об ошибочных, пропущенных и неразборчивых записях в индивидуальной регистрационной форме. Монитор должен следить за тем, чтобы необходимые исправления, добавления или вычеркивания были сделаны, датированы, объяснены (если необходимо) и парафированы самим исследователем или уполномоченным им сотрудником (предоставление таких полномочий необходимо задокументировать).

o) Контролировать своевременность и правильность предоставления отчетов о побочных явлениях согласно требованиям GCP, протокола исследования, Экспертного совета/Этического комитета, спонсора и регуляторных органов.

p) Следить за тем, чтобы исследователь вел необходимую документацию по исследованию (см. раздел 8 «Основные документы клинического исследования»).

г) Указывает исследователю на нарушение протокола, стандартных операционных процедур, правил GCP, действующих нормативных требований, а также обеспечивает принятие надлежащих мер во избежание повторения обнаруженных нарушений.

#### 5.18.5. Процедуры мониторинга

Монитор соблюдает стандартные операционные и другие процедуры, установленные спонсором для мониторинга данного исследования.

#### 5.18.6. Отчет монитора

а) Каждый визит на клиническую базу или переговоры/переписка с исследователем или его сотрудниками по вопросам проведения исследования сопровождаются письменным отчетом, который необходимо направить спонсору.

б) В отчете указывают дату, название медицинского учреждения, фамилию монитора, исследователя или другого лица, с которым велись переговоры/переписка.

в) Отчет должен включать краткое описание объектов проверки, полученные результаты, выявленные недостатки и нарушения, выводы, описание принятых или планируемых мер и/или рекомендации по устранению нарушений.

г) Факт рассмотрения отчета и результаты последующего контроля по итогам отчета мониторинга документально оформляются уполномоченным представителем спонсора.

### 5.19. Аудит

При проведении аудита, являющегося одной из мер обеспечения качества исследования, спонсор должен принять во внимание следующие моменты:

#### 5.19.1. Задачи аудита

Задачей проводимого спонсором аудита является оценка соответствия проведения исследования протоколу, стандартным операционным процедурам, правилам GCP и действующим нормативным требованиям. Аудит является самостоятельной процедурой, не связанной с выполнением текущего мониторинга и контроля качества.

#### 5.19.2. Выбор аудитора и его квалификация

а) Для проведения аудита спонсор должен назначить лиц, не участвующих в проведении данного исследования и не зависящих от причастных к проведению этого исследования структур.

б) Спонсор должен убедиться в том, что аудиторы обладают достаточной подготовкой и опытом для проведения аудита должным образом. Квалификация аудитора должна быть документально подтверждена.

#### 5.19.3. Процедуры аудита

а) Спонсор должен гарантировать проведение аудита клинического исследования/причастных структур в соответствии с письменными стандартными процедурами, которые определяют объекты аудита, метод и частоту проведения проверок, а также форму и содержание отчетов аудитора.

б) План проведения аудита и процедуры аудита должны зависеть от значимости данного исследо-

вания с точки зрения подачи регистрационной заявки в уполномоченный регуляторный орган, количества испытуемых, типа и сложности исследования, степени риска для испытуемых и выявленных в ходе исследования проблем.

в) Результаты аудита необходимо документально оформить.

г) Уполномоченному регуляторному органу не обязательно регулярно запрашивать аудиторские отчеты, чтобы сохранить независимость и ценность функции аудита. Уполномоченный регуляторный орган может изъявить желание ознакомиться с содержанием аудиторского отчета в случае выявления серьезных нарушений требований GCP или в ходе судебных разбирательств.

д) В случаях, определенных законодательством или подзаконными актами, спонсор должен представить свидетельство о проведенном аудите.

### 5.20. Нарушение требований к проведению исследования

5.20.1. В случае нарушения требований протокола, стандартных операционных процедур, GCP и/или действующих нормативных требований исследователем/медицинским учреждением или сотрудниками спонсора, спонсор должен немедленно принять меры, направленные на устранение выявленных нарушений.

5.20.2. Если в ходе мониторинга и/или аудита выявляются серьезные и/или повторяющиеся нарушения требований к проведению исследования, спонсор должен отстранить исследователя/медицинское учреждение от участия в испытании. Если участие исследователя/медицинского учреждения в исследовании прекращено по причине нарушения ими вышеуказанных требований, спонсор должен немедленно сообщить об этом в уполномоченные регуляторные органы.

### 5.21. Досрочное прекращение или приостановка исследования

В случае, если исследование досрочно прекращено или приостановлено, спонсор должен немедленно сообщить об этом в уполномоченные регуляторные органы, а также исследователю/медицинскому учреждению с указанием причин прекращения или приостановки исследования. В соответствии с действующими нормативными требованиями спонсор или исследователь/медицинское учреждение немедленно извещают Экспертный совет/Этический комитет о факте и причинах прекращения или приостановки исследования.

### 5.22. Отчеты о клиническом испытании/исследовании

Вне зависимости от того, было ли исследование закончено или досрочно прекращено, спонсор должен обеспечить подготовку отчетов о клиническом исследовании и их предоставление в регуляторные органы в соответствии с действующими норматив-

ними требованиями. Спонсор также должен обеспечить соответствие отчетов о клинических испытаниях, входящих в состав заявки на лицензирование (регистрацию) лекарственного препарата, требованиям руководства ICH «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании».\*

### **5.23. Многоцентровые клинические исследования**

При проведении многоцентровых исследований спонсор должен обеспечить соблюдение следующих положений:

5.23.1. Все исследователи проводят клиническое испытание в строгом соответствии с протоколом, согласованным со спонсором и при необходимости с уполномоченными регуляторными органами и утверждением/одобрением Экспертного совета/Этического комитета.

5.23.2. Формат индивидуальной регистрационной формы позволяет внести в нее необходимые данные на всех клинических базах многоцентровых испытаний. Исследователям, осуществляющим сбор дополнительных данных, предоставляются вспомогательные регистрационные формы испытуемых, специально разработанные для внесения этой информации.

5.23.3. Обязанности исследователя-координатора и других исследователей документально оформляются до начала исследования.

5.23.4. Все исследователи получают инструкции по соблюдению протокола, единых стандартов оценки клинических и лабораторных данных, а также по заполнению индивидуальных регистрационных форм испытуемых.

5.23.5. Исследователи имеют возможность связаться друг с другом.

## **6. ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ И ПОПРАВКИ К ПРОТОКОЛУ**

Как правило, протокол клинического испытания включает в себя разделы, представленные ниже. Однако информация, касающаяся клинических баз, может быть представлена на отдельных страницах протокола или в отдельном договоре. Кроме того, некоторые из представленных ниже разделов могут входить в состав других документов, на которые имеются ссылки в протоколе исследования, например в Брошюре исследователя.

### **6.1. Общие сведения**

6.1.1. Название исследования, код протокола, дата. В поправках к протоколу должны быть указаны их номера и даты принятия.

6.1.2. Название спонсора и фамилия монитора, а также их адреса (если они отличаются).

*\*Примечание. В соответствии с этим руководством в некоторых случаях допускается представление сокращенного отчета об исследовании.*

6.1.3. Фамилия и должность лица, уполномоченного подписывать со стороны спонсора протокол и поправки к нему.

6.1.4. Фамилия, должность, адрес и телефон специалиста в области медицины (стоматологии), отвечающего за проведение исследования со стороны спонсора.

6.1.5. Фамилия и должность исследователя (исследователей), ответственного за проведение испытания. Адрес и телефон медицинского учреждения (клинической базы).

6.1.6. Фамилия, должность, адрес и телефон квалифицированного врача (стоматолога), несущего ответственность за принятие всех решений медицинского (стоматологического) характера на клинической базе (если данное лицо не является исследователем).

6.1.7. Название и адреса клинических лабораторий и других клинических и/или диагностических отделений и/или медицинских учреждений, участвующих в исследовании.

### **6.2. Обоснование исследования**

6.2.1. Название и описание исследуемого лекарственного препарата.

6.2.2. Резюме имеющих потенциально клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного испытания.

6.2.3. Краткое описание известных и предполагаемых рисков и пользы для испытуемых.

6.2.4. Описание и обоснование способа введения, дозирования, схемы и длительности введения исследуемого лекарственного средства.

6.2.5. Указание на то, что данное клиническое испытание будет проводиться с соблюдением протокола, GCP и действующих нормативных требований.

6.2.6. Характеристика популяции испытуемых.

6.2.7. Ссылки на публикации и другие источники информации, использованные при планировании и для обоснования исследования.

### **6.3. Цели и задачи исследования**

Подробное описание целей и задач исследования.

### **6.4. Дизайн исследования**

Научная обоснованность исследования и достоверность данных во многом зависят от дизайна исследования. Описание дизайна исследования должно включать:

6.4.1. Специальную формулировку о первичных и вторичных (если запланированы) конечных точках, которые будут измеряться в ходе исследования.

6.4.2. Описание вида/дизайна исследования (например, двойной слепой, плацебо-контролируемый метод, метод параллельных групп) и схематическое изображение дизайна, процедур и стадий исследования.

6.4.3. Описание мер, позволяющих снизить/избежать систематической ошибки, связанной с ходом исследований:

- a) рандомизация,
- b) применение слепого метода.

6.4.4. Описание исследуемого лекарственного препарата, его дозирования и схемы введения. Раздел включает в себя также описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемого лекарственного препарата.

6.4.5. Планируемая длительность участия испытуемых в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех этапов, включая период последующего наблюдения (если предусмотрен).

6.4.6. Описание правил прекращения или критериев прерывания всего исследования, его части или участия отдельных испытуемых.

6.4.7. Процедуры учета исследуемого лекарственного препарата, включая плацебо и препарат сравнения (если предусмотрен).

6.4.8. Сохранение «слепоты» исследования и процедура раскрытия рандомизационных кодов.

6.4.9. Перечень всех данных, вносимых непосредственно в индивидуальную регистрационную форму испытуемого (т.е. не перенесенных из других документов или компьютерных файлов) и рассматриваемых в качестве первичных данных.

### **6.5. Включение и исключение испытуемых**

6.5.1. Критерии включения испытуемых в исследование.

6.5.2. Критерии не включения испытуемых в исследование.

6.5.3. Критерии исключения испытуемых из исследования (т.е. критерии прекращения введения исследуемого лекарственного препарата/лечения в ходе испытания), а также процедуры, регламентирующие:

- a) обстоятельства и процедуры исключения испытуемого из испытания/прекращения введения исследуемого лекарственного препарата;
- b) перечень и сроки получения данных в отношении исключенных испытуемых;
- c) метод замены испытуемых;
- d) последующее наблюдение лиц, исключенных из испытания (или после досрочного прекращения введения исследуемого лекарственного препарата).

### **6.6. Лечение испытуемых**

6.6.1. Для каждой группы испытуемых должны быть представлены сведения о всех применяемых лекарственных препаратах, включая их названия, дозы, схемы, способы введения, периоды лечения, в том числе период последующего наблюдения испытуемых.

6.6.2. Способы лечения/препараты, которые протоколом разрешены к применению (включая

неотложную терапию) или же их не разрешено использовать перед и/или во время испытания.

6.6.3. Процедуры проверки соблюдения испытуемым режима лечения.

### **6.7. Оценка эффективности**

6.7.1. Перечень показателей эффективности.

6.7.2. Методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей эффективности.

### **6.8. Оценка безопасности**

6.8.1. Перечень показателей безопасности.

6.8.2. Методы и сроки оценки, регистрации и статистической обработки показателей безопасности.

6.8.3. Требования к отчетности, процедуры регистрации и сообщения о побочных явлениях и интеркуррентных заболеваниях.

6.8.4. Вид и продолжительность наблюдения испытуемых после возникновения побочных явлений.

### **6.9. Статистика**

6.9.1. Описание всех методов статистической обработки данных. Этапы исследования, на которых проводится промежуточный анализ.

6.9.2. Предполагаемое число испытуемых, включаемых в исследование. В случае многоцентрового клинического испытания число включаемых в исследование испытуемых указывается для каждой клинической базы отдельно. Обоснование размера выборки, включая рассуждения или вычисления, лежащие в основе определения статистической мощности исследования и клинической значимости различий.

6.9.3. Применяемый уровень значимости.

6.9.4. Критерии прекращения испытаний.

6.9.5. Процедуры регистрации отсутствующих, неанализируемых и фальсифицированных данных.

6.9.6. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального плана статистической обработки (все нарушения первоначального плана статистической обработки должны быть описаны и обоснованы в поправках к протоколу и/или окончательном отчете об исследовании).

6.9.7. Категории испытуемых, данные которых включаются в статистический анализ (например, все рандомизированные испытуемые, все испытуемые, хотя бы один раз получившие исследуемый препарат, или все испытуемые, хотя бы один раз получившие исследуемый препарат, или все испытуемые, удовлетворяющие специальным критериям включения в анализ).

### **6.10. Прямой доступ к первичным данным/документации**

Спонсор должен удостовериться, что в протоколе исследования или другом письменном соглашении есть указание на то, что исследователь/меди-

цинское учреждение будут предоставлять мониторам, аудиторам, представителям Экспертного совета/Этического комитета и инспекторам регуляторных органов прямой доступ к первичным данным/документации.

### **6.11. Контроль качества и обеспечение качества**

### **6.12. Вопросы этического характера**

Описание этических аспектов данного клинического испытания.

### **6.13. Сбор данных и ведение записей**

### **6.14. Финансирование и страхование**

Обсуждаются вопросы финансирования и страхования, если они не представлены в отдельном договоре.

### **6.15. Публикации**

Обсуждаются вопросы публикации данных по исследованию, если они не рассматриваются в отдельном договоре.

### **6.16. Приложения**

(Примечание. Поскольку протокол исследования и отчет о клиническом испытании взаимосвязаны, в качестве источника дополнительной информации следует использовать руководство ICH «Структура и содержание отчетов о клиническом исследовании».)

## **7. БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ**

### **7.1. Введение**

Брошюра исследователя представляет собой реферативное изложение клинических и доклинических данных по исследуемому лекарственному препарату, которые могут иметь значение для его изучения на человеке. Задачей этого документа является предоставление исследователям и всем, кто причастен к проведению клинического испытания, информации, способствующей наилучшему пониманию и соблюдению многих ключевых положений протокола исследования, таких, как доза лекарственного препарата, частота/периодичность и способ введения, а также процедура оценки безопасности изучаемого лекарственного препарата для испытуемых.

Брошюра исследователя должна также способствовать более глубокому пониманию аспектов оказания медицинской помощи испытуемым в ходе исследования. Информация должна быть изложена в лаконичной, доступной, объективной, взвешенной и лишенной рекламного оттенка форме, позволяющей клиницисту или потенциальному исследователю разобраться с ней и сформировать свое собственное непредвзятое мнение относительно целесообразности планируемого исследования, основанное на сопоставлении риска и пользы для

испытуемых. По этой причине в составлении Брошюры исследователя обычно принимает участие медицинский эксперт, однако содержание Брошюры исследователя согласовывается со специалистами в дисциплинах, в рамках которых были получены приведенные в брошюре данные.

Настоящее руководство определяет минимальный объем информации, которую необходимо включить в Брошюру исследователя, и предлагает последовательность ее изложения. Очевидно, что характер и объем доступной информации будут зависеть от стадии разработки исследуемого лекарственного препарата. Если исследуемый препарат находится в свободной продаже и его фармакологические свойства знакомы большинству практикующих врачей, Брошюра исследователя может быть менее подробной. С согласия уполномоченных регуляторных органов вместо Брошюры исследователя могут быть использованы стандартный информационный листок, инструкция по применению лекарственного средства или листок-вкладыш при условии, что они содержат современную, всестороннюю и достаточно подробную информацию обо всех свойствах исследуемого лекарственного препарата, знание которых может оказаться важным для исследователя. Если разрешенный для медицинского применения лекарственный препарат изучается в связи с новым показанием, должна быть составлена Брошюра исследователя с добавлением нового назначения лекарственного препарата.

Брошюра исследователя должна пересматриваться не реже одного раза в год и при необходимости исправляться и дополняться в соответствии со стандартными процедурами спонсора. Пересмотр можно осуществлять и чаще в зависимости от стадии разработки лекарственного средства и по мере поступления новой значимой информации. Причем, согласно требованиям GCP, новые данные могут быть настолько значимы, что с ними необходимо ознакомить исследователей, а также, возможно, Экспертный совет/Этический комитет и/или уполномоченные регуляторные органы, до того, как эти данные будут включены в новую редакцию Брошюры исследователя.

Как правило, спонсор несет ответственность за предоставление исследователю текущей редакции Брошюры исследователя, а исследователь отвечает за ее предоставление в соответствующий Экспертный совет/Этический комитет. В том случае, если спонсором испытания является исследователь, то спонсор-исследователь должен рассмотреть возможность получения брошюры от изготовителя лекарственного средства. Если исследуемый лекарственный препарат предоставлен самим спонсором-исследователем, то последний должен довести необходимую информацию до участвующих в проведении исследования сотрудников. В тех случаях, когда составление традиционной Брошюры иссле-

дователя неосуществимо, в качестве альтернативы спонсор-исследователь должен предоставить в дополненном разделе протокола испытания «Обоснование исследования» необходимую информацию, основанную на последних данных, в минимальном объеме, предусматриваемом настоящим руководством.

## 7.2. Общие положения

В состав Брошюры исследователя входят:

### 7.2.1. Титульный лист

На титульном листе указывается название спонсора, идентификаторы каждого исследуемого лекарственного препарата (т.е. его код, химическое или утвержденное общепринятое (генерическое) название, а также торговое название, если это согласуется с желанием спонсора и не противоречит действующему законодательству) и дата издания Брошюры исследователя. Рекомендуется указывать номер данного издания Брошюры исследователя, а также номер и дату предыдущей редакции. Пример титульного листа приводится в Приложении 1.

### 7.2.2. Гриф конфиденциальности

По желанию спонсор может включить в Брошюру исследователя уведомление исследователей-получателей документа о том, что Брошюра исследователя должна рассматриваться как конфиденциальная информация, предназначенная исключительно для ознакомления и использования коллективом исследователей и Экспертным советом/Этическим комитетом.

## 7.3. Содержание Брошюры исследователя

Брошюра исследователя содержит следующие разделы, каждый из которых сопровождается списком использованной литературы:

### 7.3.1. Содержание

Типовое содержание приводится в Приложении 2.

### 7.3.2. Резюме

В этом разделе Брошюры исследователя кратко (желательно не более чем на двух страницах) описываются наиболее значимые физические, химические и фармацевтические свойства исследуемого лекарственного препарата, а также данные по его фармакологии, токсикологии, фармакокинетики, метаболизму и данные клинических исследований применительно к соответствующей стадии клинической разработки исследуемого лекарственного препарата.

### 7.3.3. Введение

В кратком вводном разделе указывается химическое название исследуемого лекарственного препарата (а также общепринятое (генерическое) и торговое названия, если они зарегистрированы), все активные ингредиенты, фармакологическая группа, к которой относится исследуемый препарат, и место, которое он может в ней занять (например,

его преимущества), доводы в пользу дальнейшего изучения исследуемого лекарственного препарата, а также его потенциальные показания к профилактическому, терапевтическому или диагностическому применению.

Наконец, в этом разделе должен быть сформулирован общий подход к оценке исследуемого лекарственного препарата.

### 7.3.4. Физические, химические и фармацевтические свойства и состав лекарственной формы

Приводится описание субстанций исследуемого лекарственного препарата (включая химические и/или структурные формулы), а также краткая справка об их основных физических, химических и фармацевтических свойствах.

Для соблюдения мер предосторожности в ходе клинического испытания указывается состав лекарственной формы, включая вспомогательные вещества, и обосновывается их использование, если это имеет клиническое значение. Также предоставляется инструкция по хранению и использованию лекарственной формы.

Должно быть указано любое структурное сходство компонентов лекарственного средства с другими соединениями.

### 7.3.5. Доклинические исследования

#### Введение

В краткой форме следует представить результаты всех необходимых доклинических исследований фармакологических свойств, токсичности, фармакокинетики и биотрансформации исследуемого лекарственного препарата. В этом резюме следует привести описание использованных методов и результатов экспериментов и обсудить их клиническую значимость в отношении изучаемых лечебных и возможных неблагоприятных или непредвиденных эффектов у человека.

В зависимости от наличия/доступности данных указываются следующие сведения:

- Вид экспериментальных животных.
- Число и пол животных в каждой группе.
- Единицы измерения дозы (например, миллиграмм/килограмм (мг/кг)).
- Интервал между введениями.
- Путь введения.
- Длительность курса введения.
- Информация по системному распределению.
  - Продолжительность наблюдения после окончания применения лекарственного средства.
  - Результаты, в том числе:
    - характер фармакологических или частота токсических эффектов;
    - выраженность фармакологических и степень тяжести токсических эффектов;
    - скорость развития эффектов;
    - обратимость эффектов;
    - продолжительность эффектов;
    - дозозависимость эффектов.

Для большей наглядности данные по возможности следует представлять в виде таблиц.

В последующих разделах обсуждаются наиболее важные результаты выполненных исследований, включая дозозависимость наблюдаемых эффектов, их экстраполяцию на человека, а также необходимость их подтверждения в клинических исследованиях. При наличии данных следует провести сравнение результатов исследований на одном и том же виде животных при использовании как эффективных, так и нетоксических доз лекарственного средства (т.е. определить терапевтический индекс). Следует указать, как эти данные соотносятся с дозированием, планируемым для изучения на человеке. При проведении сравнений рекомендуется использовать концентрации лекарственного средства в крови/ткани, а не дозы, выраженные в мг/кг.

#### а) Экспериментальная фармакология

Приводится резюме фармакологических свойств исследуемого лекарственного препарата и, если это возможно, его основных метаболитов по результатам исследований на животных. В резюме должны входить результаты изучения потенциальной терапевтической активности (например, экспериментальные модели исследования эффективности, связывание с рецепторами и специфичность действия), а также тестов, направленных на оценку безопасности (например, специальные эксперименты для изучения фармакологических эффектов, выходящих за рамки предполагаемых терапевтических воздействий).

б) Фармакокинетика и метаболизм изучаемого лекарственного средства у животных

Приводится краткая справка по фармакокинетике, биотрансформации и распределению исследуемого лекарственного препарата в тканях для всех видов животных, на которых проводились эксперименты. В этом разделе следует охарактеризовать всасывание, местную и системную биодоступность исследуемого лекарственного средства и его метаболитов, а также корреляцию этих параметров с результатами фармакологических и токсикологических исследований на животных.

#### с) Токсикология

В сжатой форме описываются токсические эффекты исследуемого лекарственного препарата, изученные на разных видах животных. Данные предоставляются по следующим типам исследований:

- Токсичность при однократном введении.
- Токсичность при многократном введении.
- Канцерогенность.
- Специальные исследования (например, местнораздражающее и алергизирующее действие).
- Репродуктивная токсичность.
- Генотоксичность (мутатогенность).

#### 7.3.6. Клинические исследования

##### Введение

В этом разделе подробно обсуждаются результаты исследований изучаемого лекарственного сред-

ства на человеке, включая данные по фармакокинетике, биотрансформации, фармакодинамике, дозозависимости эффектов, безопасности, эффективности и другим фармакологическим свойствам. По возможности должно быть приведено резюме каждого из проведенных клинических исследований. Должна быть представлена информация, полученная не только в результате клинических испытаний исследуемого лекарственного препарата, но и из других источников, например, на основе обобщения пострегистрационного опыта его применения.

а) Фармакокинетика и биотрансформация у человека

Информация по фармакокинетике исследуемого лекарственного препарата представляется в краткой форме по следующим разделам (в зависимости от наличия данных):

- Фармакокинетика (включая биотрансформацию, всасывание, связывание с белками плазмы крови, распределение и элиминацию).
- Биодоступность исследуемого лекарственного препарата (абсолютная, где это возможно, и/или относительная) с использованием лекарственной формы сравнения.
- Фармакокинетика у различных групп испытуемых (например, зависимость от пола, возраста и нарушений функций органов).
- Взаимодействия (например, лекарственные взаимодействия и влияние пищи).
- Другие данные по фармакокинетике (например, результаты проведенных в рамках клинических испытаний фармакокинетических исследований на различных группах испытуемых).

#### б) Безопасность и эффективность

В краткой форме представляется информация по безопасности, фармакодинамике, эффективности и дозозависимости эффектов исследуемого лекарственного препарата (и его метаболитов, если это изучалось), полученная в ходе проведенных ранее клинических испытаний (на здоровых добровольцах и/или на больных). Приводится интерпретация этих данных. Если часть клинических исследований уже завершена, для более ясного восприятия данных рекомендуется представить сводные по всем испытаниям отчеты по эффективности и безопасности изучаемого лекарственного средства по отдельным показаниям у разных популяций испытуемых. Также целесообразно включить в этот раздел сводные таблицы побочных реакций на препарат по всем клиническим испытаниям для всех изученных показаний.

Следует обсудить существенные различия в характере/частоте развития побочных реакций на лекарственный препарат как между различными показаниями, так и между различными популяциями испытуемых.

В Брошюре исследователя должны обсуждаться возможные риски и побочные реакции на лекар-

ственный препарат, которые можно ожидать, основываясь на существующем опыте применения как исследуемого лекарственного препарата, так и сходных с ним лекарственных средств. Должны быть описаны меры предосторожности и рекомендуемые методы обследования, которые необходимо использовать при применении лекарственного средства с исследовательскими целями.

#### с) Пострегистрационный опыт

В Брошюре исследователя должны быть указаны страны, в которых исследуемый лекарственный препарат уже поступил в продажу или был зарегистрирован. В обобщенном виде приводится вся важная информация, полученная в ходе пострегистрационного применения лекарственного препарата (например, состав и лекарственная форма, дозирование, способы введения и побочные реакции). В Брошюре исследователя также должны быть указаны страны, в которых заявителю было отказано в регистрации исследуемого лекарственного препарата или он был изъят из обращения.

#### 7.3.7. Заключение и рекомендации для исследователя

В этом разделе обсуждаются доклинические и клинические данные и обобщается информация из разных источников по различным свойствам исследуемого лекарственного препарата. Таким образом, исследователю предоставляется наиболее информативная интерпретация существующих данных и делается вывод о значимости этой информации для последующих клинических испытаний.

Если это уместно, приводится обсуждение опубликованных отчетов по сходным лекарственным средствам. Это поможет исследователю быть готовым к возможным побочным реакциям на лекарственный препарат и другим проблемам, которые могут возникнуть в ходе клинических исследований.

Основная цель настоящего раздела заключается в том, чтобы помочь исследователю получить отчетливое представление о возможных рисках и побочных реакциях, а также о специальных тестах, методах обследования и мерах предосторожности, которые могут понадобиться в ходе клинического испытания. Это ясное представление должно быть основано на знакомстве с данными по физико-химическим, фармацевтическим, фармакологическим, токсикологическим и клиническим свойствам исследуемого лекарственного препарата. Исследователю также должны быть даны рекомендации по диагностике и лечению при возможных передозировках и побочных реакциях на лекарственный препарат, основываясь на существующем клиническом опыте и фармакологических свойствах исследуемого лекарственного препарата.

## 7.4. Приложение 1

### ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ (пример)

#### НАЗВАНИЕ СПОНСОРА

Лекарственный препарат:

Код лекарственного препарата:

**Названия:** химическое, общепринятое (генерическое) (если зарегистрировано); торговое название (если это является желанием спонсора и не противоречит действующему законодательству)

### БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Номер издания:

Дата издания:

Вводится взамен:

Дата:

## 7.5. Приложение 2

### ОГЛАВЛЕНИЕ БРОШЮРЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ (пример)

- Гриф конфиденциальности (необязательно)
  - Подписи (необязательно)
  - 1. Содержание
  - 2. Резюме
  - 3. Введение
  - 4. Физические, химические, фармацевтические свойства и состав лекарственной формы
  - 5. Доклинические исследования
    - 5.1. Экспериментальная фармакология
    - 5.2. Фармакокинетика и метаболизм изучаемого лекарственного средства у животных
    - 5.3. Токсикология
  - 6. Клинические исследования
    - 6.1. Фармакокинетика и биотрансформация у человека
    - 6.2. Безопасность и эффективность
    - 6.3. Пострегистрационный опыт
  - 7. Заключение и рекомендации для исследователя
- NB: Ссылки на
- 1. Публикации
  - 2. Отчеты
- Ссылки приводятся в конце каждого раздела. Приложения (если есть)

## 8. ОСНОВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 8.1. Введение

Основными документами клинического исследования являются документы, которые вместе или

по отдельности позволяют оценить качество проведения исследования и полученных данных. Они демонстрируют соблюдение исследователем, спонсором и мониторами правил GCP и действующих нормативных требований.

Основные документы клинического исследования необходимы также для выполнения ряда других важных задач.

Своевременное размещение основных документов в архивах исследователя/медицинского учреждения и спонсора в значительной мере способствует успешному проведению клинического испытания исследователем, помогает работе спонсора и мониторов. Эти документы обычно являются объектом независимого аудита со стороны спонсора и инспекции со стороны уполномоченных регуляторных органов в ходе оценки соответствия проведения исследования всем предъявляемым требованиям и полностью собранных данных.

Ниже приводится минимальный перечень основных документов клинического испытания. Эти документы подразделяются на три категории в зависимости от того, на какой стадии клинического исследования они создаются:

- 1) перед началом клинической фазы исследования;
- 2) в ходе клинической фазы исследования;
- 3) после завершения или досрочного прекращения исследования.

Объясняются цели создания/хранения каждого документа и указывается, где документ должен храниться: в архиве спонсора и/или в архиве исследователя/медицинского учреждения. Допустимо объединение некоторых документов, если при этом отдельные документы могут быть легко идентифицированы.

Основной файл (мастер-файл) исследования должен быть создан в начале клинического испытания как на клинической базе, так и в офисе спонсора. Исследование может считаться официально завершенным только после того, как монитор проверит файлы исследователя/медицинского учреждения и спонсора и подтвердит наличие всех основных документов.

Любой или все документы, перечисленные в данном руководстве, могут быть затребованы спонсором для аудита и уполномоченными регуляторными органами для инспекции и это требование необходимо выполнить.

## 8.2. Перед началом клинической фазы исследования

На этой стадии планирования необходимо подготовить и разместить в файлах исследования (до его официального начала) следующие документы:

Название документа	Цель	Находится в файлах	
		исследователя/медицинского учреждения	спонсора
8.2.1. БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ	Документально подтвердить факт передачи исследователю всей необходимой и неустаревшей информации об исследуемом препарате	+	+
8.2.2. ПОДПИСАННЫЙ ПРОТОКОЛ И ПОПРАВКИ К НЕМУ (если таковые имеются), ОБРАЗЕЦ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИОННОЙ ФОРМЫ (ИРФ)	Документально подтвердить факт утверждения спонсором и исследователем протокола/поправок и ИРФ	+	+
8.2.3. ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ИСПЫТУЕМЫМ МАТЕРИАЛЫ: — ФОРМА ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ (включая все необходимые разъяснительные материалы) — ДРУГИЕ ПИСЬМЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ  — ОБЪЯВЛЕНИЯ О НАБОРЕ ИСПЫТУЕМЫХ (если используются)	Документально подтвердить наличие формы информированного согласия	+	+
	Документально подтвердить наличие подробной и доступной для понимания информации, которая будет предоставлена испытуемым для получения их согласия на основе полной осведомленности	+	+
	Документально подтвердить адекватность мер, принимаемых для набора испытуемых, и отсутствие элемента принуждения	+	
8.2.4. ФИНАНСОВЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	Документально подтвердить финансовое соглашение между спонсором и исследователем/медицинским учреждением	+	+
8.2.5. СТРАХОВОЕ ОБЯЗАТЕЛЬСТВО (если требуется)	Документально подтвердить тот факт, что испытуемым будет выплачена компенсация в случае нанесения ущерба их здоровью в ходе исследования	+	+

Название документа		Цель	Находится в файлах	
			исследователя/ медицинского учреждения	спонсора
8.2.6.	ПОДПИСАННОЕ СОГЛАШЕНИЕ МЕЖДУ СТОРОНАМИ, например: — исследователем/медицинским учреждением и спонсором — исследователем/медицинским учреждением и контрактной исследовательской организацией — спонсором и контрактной исследовательской организацией — исследователем/медицинским учреждением и уполномоченными органами (если требуется)	Документально подтвердить достигнутые соглашения	+	+
			+	+
			+	(если требуется)
			+	+
8.2.7.	ДАТИРОВАННОЕ И ДОКУМЕНТАЛЬНО ОФОРМЛЕННОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ/ОДОБРЕНИЕ ЭКСПЕРТНЫМ СОВЕТОМ/ЭТИЧЕСКИМ КОМИТЕТОМ СЛЕДУЮЩИХ ДОКУМЕНТОВ: — протокола и поправок к нему — ИРФ (где необходимо) — формы информированного согласия — других предоставляемых испытуемым материалов — объявлений о наборе испытуемых (если имеются) — информации о выплатах испытуемым (если необходимо) — других документов, утвержденных/одобренных Экспертным советом/Этическим комитетом	Документальное подтверждение экспертизы исследования Экспертным советом/Этическим комитетом и разрешения/одобрения на его проведение. Указывается дата и номер редакции документа	+	+
8.2.8.	СОСТАВ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА/ЭТИЧЕСКОГО КОМИТЕТА	Документально подтвердить соответствие состава Экспертного совета/Этического комитета требованиям GCP	+	+
			+	(если требуется)
8.2.9.	УВЕДОМЛЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ О НАМЕРЕНИИ ПРОВЕСТИ ИССЛЕДОВАНИЕ ИЛИ (если требуется) РАЗРЕШЕНИЕ/УТВЕРЖДЕНИЕ ИМИ ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЯ	Документально подтвердить, что до начала исследования уполномоченные регуляторные органы были извещены или получено их разрешение/утверждение в соответствии с действующими нормативными требованиями	+	+
			(если требуется)	(если требуется)
8.2.10.	CURRICULUM VITAE ИССЛЕДОВАТЕЛЯ И СУБИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ И/ИЛИ ДРУГИЕ ДОКУМЕНТЫ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ИХ КВАЛИФИКАЦИЮ	Документально подтвердить, что уровень квалификации исследователей достаточный для проведения исследования и/или надлежащего медицинского наблюдения за испытуемыми	+	+
8.2.11.	НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ/ГРАНИЦЫ НОРМЫ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ/ЛАБОРАТОРНЫХ/ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ТЕСТОВ/ИССЛЕДОВАНИЙ, ПРЕДУСМОТРЕННЫХ ПРОТОКОЛОМ	Документально оформить нормальные значения/границы нормы для этих тестов	+	+
8.2.12.	КЛИНИЧЕСКИЕ/ЛАБОРАТОРНЫЕ/ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ/ИССЛЕДОВАНИЯ: — сертификация или — аккредитация или — внутренний и/или внешний контроль качества — другие методы верификации (если требуется)	Документально подтвердить возможность качественного проведения тестов и достоверность получаемых результатов	+	+
			(если требуется)	
8.2.13.	ОБРАЗЕЦ ЭТИКЕТКИ НА УПАКОВКЕ ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА	Документально подтвердить соблюдение регуляторных требований к маркировке исследуемого лекарственного препарата, включая инструкции для испытуемых	—	+
8.2.14.	ИНСТРУКЦИЯ ПО ОБРАЩЕНИЮ С ИССЛЕДУЕМОМ ПРЕПАРАТОМ И НЕОБХОДИМЫМИ РАСХОДНЫМИ МАТЕРИАЛАМИ (если не включена в протокол или Брошюру исследователя)	Документально подтвердить наличие инструкций по хранению, упаковке, расходованию и утилизации исследуемого лекарственного препарата и необходимых расходных материалов	+	+

	Название документа	Цель	Находится в файлах	
			исследователя/ медицинского учреждения	спонсора
8.2.15.	ТРАНСПОРТНЫЕ НАКЛАДНЫЕ (ПОЧТОВЫЕ КВИТАЦИИ) НА ПОСТАВКУ ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА И НЕОБХОДИМЫХ РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ	Зарегистрировать даты и способ доставки, номера серий исследуемого препарата и необходимых расходных материалов. Это позволяет вести учет номеров серий, оценить условия транспортировки, организовать учет препарата	+	+
8.2.16.	СЕРТИФИКАТ АНАЛИЗА ПОЛУЧЕННОГО ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА	Документально подтвердить подлинность, чистоту и силу действия исследуемого лекарственного препарата	–	+
8.2.17.	ПРОЦЕДУРА РАСКРЫТИЯ РАНДОМИЗАЦИОННОГО КОДА В РАМКАХ СЛЕПОГО МЕТОДА	Документально подтвердить наличие процедуры идентификации исследуемого лекарственного препарата в неотложных случаях без нарушения слепоты исследования для остальных испытуемых	+	+(третья сторона, если требуется)
8.2.18.	РАНДОМИЗАЦИОННЫЙ СПИСОК	Документально оформить процедуру рандомизации испытуемых	+	+(третья сторона, если требуется)
8.2.19.	ОТЧЕТ МОНИТОРА О ПРЕДВАРИТЕЛЬНОМ ВИЗИТЕ	Документально подтвердить приемлемость клинической базы для целей исследования (документ может быть объединен с указанным в п. 8.2.20).	–	+
8.2.20.	ОТЧЕТ МОНИТОРА О СТАРТОВОМ ВИЗИТЕ	Документально подтвердить факт ознакомления исследователя и его сотрудников с процедурами исследования (документ может быть объединен с 8.2.19)	+	+

### 8.3. Во время клинической фазы исследования

В ходе исследования к вышеперечисленным документам добавляются новые документы в подтверждение того, что вся необходимая информация документально оформляется по мере ее поступления.

8.3.1.	НОВЫЕ РЕДАКЦИИ БРОШЮРЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ	Документально подтвердить факт своевременного сообщения исследователю необходимой информации по мере ее поступления	+	+
8.3.2.	НОВЫЕ РЕДАКЦИИ: — протокола/поправок и ИРФ — формы информационного согласия — предоставляемых испытуемым письменных материалов — объявлений о наборе испытуемых (если используются)	Документально оформить новые редакции документов и подтвердить факт их вступления в силу	+	+
8.3.3.	ДАТИРОВАННОЕ И ДОКУМЕНТАЛЬНО ОФОРМЛЕННОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ/ОДОБРЕНИЕ ЭКСПЕРТНЫМ СОВЕТОМ/ЭТИЧЕСКИМ КОМИТЕТОМ: — поправок к протоколу — новых редакций: • формы информированного согласия • предоставляемых испытуемым письменных материалов • объявлений о наборе испытуемых (если используется) — других утвержденных/одобренных документов — результатов периодического рассмотрения документации по исследованию (если проводилось)	Документально подтвердить факт рассмотрения и утверждения/одобрения Экспертным советом/Комитетом по этике поправок и/или новых редакций документов. Указывается номер новой редакции каждого документа и дата	+	+
8.3.4.	РАЗРЕШЕНИЕ/УТВЕРЖДЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫМИ ОРГАНАМИ ИЛИ ИХ УВЕДОМЛЕНИЕ (В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТРЕБОВАНИЙ) ОТНОСИТЕЛЬНО: — поправок к протоколу и других документов	Документально подтвердить соблюдение нормативных требований	+(если требуется)	+

	Название документа	Цель	Находится в файлах	
			исследователя/ медицинского учреждения	спонсора
8.3.5.	CURRICULUM VITAE НОВОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЯ И/ИЛИ СУБИССЛЕДОВАТЕЛЯ	См. п. 8.2.10	+	+
8.3.6.	ПЕРЕСМОТР НОРМАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ/ГРАНИЦ НОРМЫ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ/ЛАБОРАТОРНЫХ/ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ТЕСТОВ/ИССЛЕДОВАНИЙ, ПРЕДУСМОТРЕННЫХ ПРОТОКОЛОМ	Документально оформить пересмотр во время исследования нормальных значений/границ нормы для этих тестов (см. п. 8.2.11)	+	+
8.3.7.	ИЗМЕНЕНИЯ В ПРОЦЕДУРАХ КЛИНИЧЕСКИХ/ЛАБОРАТОРНЫХ/ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ТЕСТОВ/ИССЛЕДОВАНИЙ: — сертификация или — аккредитация или — внутренний и/или внешний контроль качества — другие методы верификации (если требуется)	Документально подтвердить достоверность тестов на протяжении всего исследования (см. п. 8.2.12)	+(если требуется)	+
8.3.8.	ТРАНСПОРТНЫЕ НАКЛАДНЫЕ (ПОЧТОВЫЕ КВИТАНЦИИ) НА ПОСТАВКУ ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА И НЕОБХОДИМЫХ РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ	См. п. 8.2.15	+	+
8.3.9.	СЕРТИФИКАТЫ АНАЛИЗА НОВЫХ ПАРТИЙ ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА	См. п. 8.2.16	—	+
8.3.10.	ОТЧЕТЫ МОНИТОРОВ	Документально оформить визиты мониторов на клиническую базу и их результаты	—	+
8.3.11.	ПЕРЕГОВОРЫ/ПЕРЕПИСКА, СВЯЗАННЫЕ С ИССЛЕДОВАНИЕМ: — корреспонденция — протоколы заседаний — отчеты о телефонных переговорах	Документально оформить достигнутые договоренности и результаты обсуждения административных вопросов, нарушений протокола, вопросов проведения испытания и отчетности по побочным явлениям	+	+
8.3.12.	ПОДПИСАННЫЕ ФОРМЫ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ	Документально подтвердить получение согласия каждого испытуемого, датированного до начала исследования, в соответствии с требованиями протокола и GCP. Документально подтвердить разрешение на прямой доступ (см. пункт 8.2.3)	+	—
8.3.13.	ПЕРВИЧНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ	Документально подтвердить факт существования испытуемых и качество собранных данных. Включить в архив первичные документы, относящиеся к исследованию, лечению и анамнезу испытуемого	+	—
8.3.14.	ЗАПОЛНЕННЫЕ, ДАТИРОВАННЫЕ И ПОДПИСАННЫЕ ИРФ	Документально оформить подтверждение исследователем или его уполномоченным сотрудником подлинности данных, внесенных в ИРФ	+(копия)	+(оригинал)
8.3.15.	РЕГИСТРАЦИЯ ИСПРАВЛЕНИЙ В ИРФ	Документально оформить все изменения/дополнения или исправления первоначальных записей в ИРФ	+(копия)	+(оригинал)
8.3.16.	УВЕДОМЛЕНИЕ СПОНСОРА ИССЛЕДОВАТЕЛЕМ О СЕРЬЕЗНЫХ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЯХ И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ОТЧЕТЫ	Уведомление спонсора исследователем о серьезных побочных явлениях и связанные с этим отчеты в соответствии с п. 4.11	+	+
8.3.17.	УВЕДОМЛЕНИЕ УПОЛНОМОЧЕННЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ И ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА/ЭТИЧЕСКОГО КОМИТЕТА ИССЛЕДОВАТЕЛЕМ И/ИЛИ СПОНСОРОМ О СЕРЬЕЗНЫХ НЕПРЕДВИДЕННЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ И СООБЩЕНИЕ ДРУГОЙ ИНФОРМАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОСТИ	Уведомление уполномоченных регуляторных органов и Экспертного совета/Этического комитета исследователем и/или спонсором о непредвиденных серьезных побочных реакциях в соответствии с пп. 4.11.1 и 5.17 и другой информации в соответствии с п. 4.11.2 и 5.16.2	+(если требуется)	+
8.3.18.	СООБЩЕНИЕ СПОНСОРОМ ИССЛЕДОВАТЕЛЮ НОВОЙ ИНФОРМАЦИИ ПО БЕЗОПАСНОСТИ	Сообщение спонсором исследователю новой информации по безопасности в соответствии с п. 5.16.2	+	+

	Название документа	Цель	Находится в файлах	
			исследователя/ медицинского учреждения	спонсора
8.3.19.	ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ИЛИ ГОДОВЫЕ ОТЧЕТЫ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ЭКСПЕРТНОМУ СОВЕТУ/КОМИТЕТУ ПО ЭТИКЕ И УПОЛНОМОЧЕННЫМ РЕГУЛЯТОРНЫМ ОРГАНАМ	Промежуточные или годовые отчеты, предоставляемые Экспертному совету/Этическому комитету согласно п. 4.10 и регуляторным органам согласно п. 5.17.13	+	+(если требуется)
8.3.20.	ЖУРНАЛ СКРИНИНГА ИСПЫТУЕМЫХ	Документально оформить список испытуемых, прошедших скрининговое обследование до начала испытания	+	+(если требуется)
8.3.21.	СПИСОК ИДЕНТИФИКАЦИОННЫХ КОДОВ ИСПЫТУЕМЫХ	Документально подтвердить наличие у исследователя/медицинского учреждения списка фамилий всех испытуемых и их индивидуальных кодов, позволяющего установить личность каждого испытуемого	+	-
8.3.22.	ЖУРНАЛ РЕГИСТРАЦИИ ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ ИСПЫТУЕМЫХ	Документально оформить факт включения испытуемых в хронологическом порядке с указанием их индивидуальных кодов	+	-
8.3.23.	УЧЕТ ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА КЛИНИЧЕСКОЙ БАЗЕ	Документально подтвердить факт использования исследуемого лекарственного препарата в соответствии с протоколом	+	+
8.3.24.	ЛИСТ ОБРАЗЦОВ ПОДПИСЕЙ	Получить образцы подписей и инициалов всех лиц, уполномоченных вносить данные и/или исправления в ИРФ	+	+
8.3.25.	ЖУРНАЛ УЧЕТА ХРАНЯЩИХСЯ ОБРАЗЦОВ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ/ТКАНЕЙ	Указать местонахождение и маркировку образцов для проведения повторных анализов	+	+

#### 8.4. После завершения или досрочного прекращения исследования

После завершения или досрочного прекращения исследования все документы, перечисленные в п. 8.2 и 8.3, должны находиться в файлах исследования вместе со следующими документами:

8.4.1.	УЧЕТ ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА КЛИНИЧЕСКОЙ БАЗЕ	Документально подтвердить факт использования исследуемого препарата в соответствии с протоколом. Зарегистрировать результаты подсчета количества исследуемого лекарственного препарата, полученного клинической базой, выданного испытуемым, возвращенного ими и возвращенного спонсору	+	+
8.4.2.	АКТ УНИЧТОЖЕНИЯ ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА	Документально подтвердить факт уничтожения неиспользованного исследуемого препарата спонсором или на клинической базе	+(если уничтожен на клинической базе)	+
8.4.3.	ИТОГОВЫЙ СПИСОК ИДЕНТИФИКАЦИОННЫХ КОДОВ ИСПЫТУЕМЫХ	Установить личность испытуемых в случае необходимости последующего наблюдения. Список должен храниться с соблюдением требований конфиденциальности в течение оговоренного промежутка времени	+	-
8.4.4.	СЕРТИФИКАТ АУДИТОРСКОЙ ПРОВЕРКИ (если имеется)	Документально подтвердить факт проведения аудита	-	+
8.4.5.	ОТЧЕТ МОНИТОРА О ЗАВЕРШАЮЩЕМ ВИЗИТЕ	Документально подтвердить факт выполнения всех процедур завершения исследования и наличия копий основных документов в соответствующих файлах	-	+
8.4.6.	ИНФОРМАЦИЯ О РАСПРЕДЕЛЕНИИ ИСПЫТУЕМЫХ ПО ГРУППАМ И РАСКРЫТИИ КОДОВ	Возвращается спонсору для регистрации имевших место случаев раскрытия кодов	-	+
8.4.7.	ИТОГОВЫЙ ОТЧЕТ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЙ ЭКСПЕРТНОМУ СОВЕТУ/ЭТИЧЕСКОМУ КОМИТЕТУ (если требуется) И УПОЛНОМОЧЕННЫМ РЕГУЛЯТОРНЫМ ОРГАНАМ (если необходимо)	Документально подтвердить факт завершения исследования	+	-
8.4.8.	ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ	Документально оформить результаты исследования и их интерпретацию	+(если необходимо)	+