

GCP 稽查国际指南

作者:

JSQA:

Hiroyasu Yamashita

审阅及同意:

BARQA (现为 RQA):

Patricia Fitzgerald,

SQA:

MaryEllen Lander

中文译文:

中国质量保证论坛 CQAF (<http://www.cqaf.org/>) (人名按姓氏拼音顺序)

译文总负责人:

于桂琴

翻译人员:

蔡意、胡娟、洪婷、刘娟、孟巍、施丽娜、施媛媛、王佳彦、温冰、张兰晶

校译人员:

陈华、刘海涛、刘清月、Ellyne Setiawan、于桂琴、袁鹰、周清源

背景

自 1996 年开始，国际人用药品注册技术协调会临床试验质量管理规范(ICH GCP)已经被三个区域所采用和执行。ICH GCP 中并未提供关于 GCP 稽查的详细资料，也没有相关的国际性指南。JSQA (日本质量保证协会) 认为有必要制定 GCP 稽查的国际性指南，以确保国际临床试验质量保证中的 GCP 稽查的协调统一。

JSQA 经过参考 ENGAGE (The European Forum for Good Clinical Practice) Auditing Guideline (1998 and 2005)、ICH Proposed Guideline for GCP compliance and Quality System Auditing (1993)、ISO 9000 Quality management systems-Fundamentals and vocabulary (2000)、ISO 19011 Guidelines for quality and/or environmental management auditing (2002)等指南，从中获取很多有用的信息。

JSQA 完成了“JSQA GCP 稽查指南”并于 2005 年在第一届 GQAC 会议海报展示环节发布。

为了推广针对 GCP 稽查一致性的国际性讨论，JSQA 在 2007 年的 SQA 的 QA 杂志上(QAJ) (403 卷) 公布了“JSQA GCP 稽查指南”。

JSOA 提议在 2007 年 11 月召开的 BARQA 年会上与 SQA 和 BARQA 共同讨论 GCP 稽查

国际指南。来自全球的项目成员于 2008 年 4 月举行的第 24 届 SQA 年会上召开了启动会，并于 2008 年 10 月在爱丁堡举行的第二届国际 QA 大会及 2009 年 4 月举行的第 25 届 SQA 年会上讨论了该指南。

本指南是基于 SQA、BARQA 以及 JSQA 的国际性讨论的基础上完成的。本指南包括了申办者稽查部门的使命和组织架构，建立了稽查计划的制定、执行和报告的原则。期望该指南不仅对于申办者的稽查员提供最优的操作指南（Best Practice），而且对独立的稽查员以及合同研究组织（CRO）的稽查员在不同国家和不同申办者进行稽查时也提供最优的操作指南。

目录

- 1 指南的范围
- 2 定义
- 3 申办者稽查部门的使命
- 4 稽查部门
 - 4.1 独立的稽查部门
 - 4.2 合格的稽查员
 - 4.3 稽查员的资质
 - 4.4 稽查员的职责
- 5 稽查计划
 - 5.1 建立稽查目标
 - 5.2 制定和更新稽查计划
 - 5.3 确定稽查对象、时间和稽查方法
 - 5.4 稽查计划中的信息
- 6 稽查实施
 - 6.1 稽查流程介绍
 - 6.2 稽查的实施和信息收集
 - 6.3 稽查所见的确认及评估
- 7 报告稽查结果
 - 7.1 准备稽查报告
 - 7.2 接收稽查报告的人员
- 8 纠正和预防措施
- 9 稽查的完成
- 10 稽查证明
- 11 稽查文件的存档

1 指南的范围

本指南的目的是概述申办者稽查部门的主要使命及组织架构，以及稽查的计划、执行和报告的原则，上述原则在申办者的稽查人员对申办者自己的临床试验进行稽查时均需考虑。本指南旨在为申办者的稽查人员在不同的国家和不同申办者的情况下进行的稽查提供最优的操作指南。

2 定义

稽查 Audit

对试验相关的活动和文件进行的系统的和独立的检查，以判定试验相关活动的实施，以及试验数据的记录、分析和准确的报告是否遵循试验方案、申办者的标准操作流程（SOP）、临床试验质量管理规范（GCP）和适用的管理法规的要求(ICH GCP [1])。

稽查证明 Audit Certificate

稽查员确认一项稽查发生的声明 (ICH GCP [1])。

稽查清单 Audit Checklist

记录稽查所见的工作文件。

稽查问题 Audit Findings

稽查员根据参考文件评估稽查所见的结果。

稽查所见 Audit Observations

稽查中所观察到的事实的记录，由客观证据所支持。

稽查报告 Audit Report

申办者的稽查员就稽查结果做出的书面评价(ICH GCP [1])。

稽查轨迹 Audit Trail

允许重建事件经过的文件(ICH GCP [1])。

被稽查方 Auditee

被稽查的机构或者组织(ISO 19011 [2])。

纠正和预防措施 Corrective and Preventive Action (CAPA)

纠正措施是为了消除导致已经存在的不合规、缺陷或者其它非期望的情况的原因所采取的措施，其目的是防止该类事件的再次发生。预防措施是为了消除潜在的导致不合规、缺陷或者其它非期望情况的原因所采取的措施，其目的是预防此类事件的发生。

临床试验/研究系统 Clinical Trial/Study System

申办者组织、参加的医疗机构和其它的试验相关的中心（即：团体、机构、流程、设施和设备等）为实施临床试验所建立的系统。

依从性（与临床试验相关） Compliance (in relation to trials)

遵循所有的试验相关要求、临床试验质量管理规范（GCP）的要求和适用的法规要求(ICH GCP [1])。

保密性 Confidentiality

防止向未经授权的个人泄漏申办者的专利资料或受试者的身份信息 (subject's identity) (ICH GCP [1])。任何具有直接查阅许可的一方 (例如: 国内或者国外的法规监管部门、申办者的监查员和稽查员), 都应该在适用的法规要求的约束下采取合理的预防措施以保持受试者的身份信息和申办者专利信息的保密性 (见 ICH GCP [1] “直接查阅” 定义)。

直接查阅 Direct Access

检查、分析、核实和再现临床试验重要评估的任何记录和报告的许可 (ICH GCP [1])。

文件记录 Documentation

任何形式的记录 (包括但不限于书面的、电子的、磁的和光学的记录、扫描的文件、X 线片和心电图), 用于描述或者记录试验的方法、试验的实施和/或试验的结果、影响试验的因素及所采取的措施 (ICH GCP [1])。

有效性验证 Effectiveness Verification

通过记录和系统的流程以验证纠正和/或预防措施实施的有效性的方法。

必备文件 Essential Documents

可用于对试验的实施和所产生数据的质量进行评估的单个的和整体的文件 (ICH GCP [1])。

客观证据 Objective Evidence

支持某事物的存在或验证某事物的数据。

注释: 客观证据可通过观察、测量、检测或其它方法获得 (ISO 9000 [3])。

质量保证 Quality Assurance

建立的所有计划的和系统性的工作, 以确保试验的实施和数据的产生、文件 (记录) 和报告均遵循临床试验质量管理规范 (GCP) 和适用的法规要求 (ICH GCP [1])。

质量控制 Quality Control

质量保证体系下所从事的操作层面的技术和活动, 以验证试验相关工作的质量符合要求 (ICH GCP [1])。

质量管理 Quality Management

指导和控制组织质量的协调活动。

注释: 质量的指导和控制一般包括建立质量政策和确立质量目标、质量计划、质量控制、质量保证和质量改进 (ISO 9000 [3])。

质量管理系统 Quality Management System

用于指导和控制一个组织的质量的管理系统 (ISO 9000 [3])。

质量政策 Quality Policy

高级管理层正式公布的一个组织中关于质量的总体目的和方针 (ISO 9000 [3])。

参考文件 Reference Documents

用于评价依从性（例如：试验方案、申办者标准操作流程、临床试验质量管理规范、以及适用的法规要求）的文件。

风险评估 Risk Assessment

在风险管理的流程中系统性的组织信息以支持做出的风险决定。该流程包括识别危害，以及分析和评估暴露于那些危害的风险(ICH Q9 Quality Risk Management)。

风险管理 Risk Management

系统性地应用质量管理的政策、流程和操作来进行风险的评估、控制、沟通和审查的工作。

根本原因 Root Cause

指发生任何非期望的情况或问题的最根本的原因，消除或减缓该原因将预防或显著减少这些情况或者问题的影响。

分析根本原因 Root Cause Analysis

应用一类解决问题的方法来识别问题或事件的根本原因。相对于仅仅解决立即出现的明显症状，分析根本原因是相信尝试纠正或者消除根本原因是解决问题的最好方法。通过对根本原因的直接纠正和预防性措施，问题复发的可能性将降至最低。

申办者 Sponsor

承担临床试验的发起、管理和/或财务责任的个人、公司、机构或组织(ICH GCP [1])。

3 申办者稽查部门的使命

建立质量管理系统以确定质量政策和执行质量管理。遵循质量政策而实施质量控制(QC)和质量保证(QA)。作为质量保证执行的一部分，申办者的稽查通常遵循以下使命而进行：

1. 依照参考文件评价依从性，从而确保试验数据的可靠性和保护受试者的权益。
2. 评价临床试验系统的有效性和提供申办者改进的机会。

期望稽查结果作为被稽查方改进临床试验系统的必要信息，或者作为申办者的首席执行人员对临床试验质量做出商业判断的材料。为实现以上目的，申办者应建立一个独立的稽查部门并且确保稽查人员通过教育和培训具有适当的资质。

4 稽查部门

申办者为确保稽查活动的系统性和持续性，建立独立的稽查部门是非常有益的。为确保申办者稽查部门工作的有效性，申办者应该满足以下 4.1 节到 4.4 节详述的条件，详细描述稽查部门的角色和职责，并建立稽查的书面标准操作流程。申办者也可以定义该部门经理的职责，如有必要也可以指派该经理。

4.1 独立的稽查部门

为确保稽查本身的可信性，稽查部门应该独立于被稽查方。稽查是质量保证的一部分，它需要对临床试验进行独立和客观的评估。稽查部门履行申办者质量保证的部分职责。

4.2 合格的稽查员

申办者应该建立一个拥有合格稽查员的稽查部门，作为质量保证的一部分确保进行适当的稽查。每一个稽查员的资质都应该有文件记录，用以核实他/她是进行稽查的合适人选，例如：教育或者培训和从业经验的记录。

4.3 稽查员的资格要求

申办者应该在稽查流程中详述稽查人员所需的资质，并且考虑他/她的教育背景和培训、从业经验和个人能力，指派合格的人员为稽查员。例如：

知识：必要的法律和法规、临床试验质量管理规范（GCP）、相关的指导原则、赫尔辛基宣言、临床和制药的知识、标准操作流程、计算机系统验证等。

能力：沟通、写作、语言等。

性格：坚持、观察和分析的能力、决断力、伦理常识、成熟度等。

4.4 稽查员的职责

申办者应该在稽查开始前详细描述稽查员的角色和职责以确保公平顺利地进行稽查。稽查员有责任维护稽查过程中所获得的信息的保密性、并负责稽查计划（设计和更新）和实施稽查，以及报告稽查结果。

5 稽查计划

稽查前，稽查员（包括稽查部门经理）应根据书面的稽查流程而作出的风险评估的结果，撰写书面的稽查计划（例如年度计划、月度计划和单个试验或稽查的具体计划）。

5.1 设定稽查目标

基于临床试验递交到法规监管部门的重要性、试验的类型和复杂性、试验的风险水平以及之前确定的任何问题，稽查一般可以设定一个或多个目标。稽查计划中最重要的部分是详细描述稽查的目标。通过设定稽查的目标，决定稽查对象和方法，以确保稽查实施的一致性。可从以下例子中选择一个或多个目标：

- 对任何涉及到临床试验的机构的依从性的评估（资格预先认定）。
- 针对法规要求和受试者保护的依从性的评估。
- 通过直接查阅，对参加试验的医疗机构实施试验的适当性、所获得数据的可靠性和文件保存条件的确认。

- 监查实施的确认。
- 临床试验/研究报告可靠性的确认。
- 早期发现、纠正和预防任何已经存在的问题或者潜在的系统和/或流程的问题。
- 早期发现、纠正和预防在受委托的试验机构中任何已经存在的或者潜在问题的发生。

5.2 制定和更新稽查计划

在稽查部门中，考虑到资源管理，稽查计划对系统地、有效地和高效地实施一次稽查是非常必要的。稽查计划，比如年度计划、月度计划和针对某一特定试验或者某次稽查的计划的建立，都应该考虑以下因素：目标、内容（即对象和方法）、稽查的时机、目标试验的进展情况以及其它相关因素。稽查计划应该依照试验的进展情况或者稽查活动相应的更新。如有必要，稽查前稽查员和被稽查方应该就稽查计划进行讨论并在需要时调整稽查计划。

5.3 确定稽查对象、时间点和方法

应该基于稽查的目的确定稽查的对象（例如：医疗机构、合同研究组织、系统、临床试验/试验报告、计算机系统验证以及数据库）、时间点（例如：试验开始前、试验中、试验完成后或者周期性）和方法（例如：抽样、面谈或者现场访视）。

5.4 稽查计划的信息

尽管稽查计划的内容会因稽查的类型而有所不同（例如：年度计划、月度计划或针对某个特定试验或某个稽查的计划），一份稽查计划应该提供以下信息。

- 稽查的目标。
- 稽查的对象。
- 稽查的范围。
- 稽查的时间点。
- 稽查员（以及稽查部门经理）的姓名、职位和地址。
- 必要的参考文件。
- 稽查报告需要递交的人员。
- 稽查及稽查报告的时限（如果可能）。

6 稽查的实施

稽查员应依据书面的稽查计划和流程来实施稽查，通过查看稽查轨迹（如必备文件及标准操作流程 SOP）和试验中心（如设备和设施）以及与被稽查方面谈等方式收集信息，然后检查和评估所收集到的信息。为了确保稽查实施的公正合理，在稽查之前确认被稽查方在工作中所遵循的参考文件是非常重要的。稽查员据此评估依从性和合规程度。稽查员应在稽查实施前通知申办者。

6.1 稽查流程介绍

为了在稽查中高效准确地收集信息，稽查员应事先向被稽查方介绍稽查的实施过程（如：稽查目的和方法）。

介绍的时候，稽查员应明确告知被稽查方稽查的对象（即计划查看的材料和设备设施）、日程安排、和该次稽查的主要联系人，以便稽查双方对该次稽查均可获得必要和完整的理解。

6.2 稽查实施和信息收集

申办者稽查有两种类型：针对内部的试验相关部门的稽查，和针对外部的试验所涉及的机构的稽查，如医疗机构、实验室和/或合同研究组织（CRO）。预备性的内部稽查有助于外部稽查（参加试验的医疗机构、实验室和/或 CRO）的顺利开展。

实施稽查时，稽查员通过审阅稽查相关文件和与被稽查方面谈等方式收集稽查所见，并参考 GCP、所有适用的法规要求、标准操作流程、试验方案以及其它相关文件和流程等，确认和记录这些稽查所见是否合规。

稽查清单和抽样方法的使用有助于稽查工作的标准化和高效。

6.3 稽查所见的确认及评估

稽查员应与被稽查方讨论以确认稽查所见没有错误，然后审阅已确认的稽查所见，需要时可进一步收集信息。

稽查员应仔细检查以确认（限于稽查部门内部）这些稽查所见是否违背 GCP 或相关法规的要求、是否违背试验方案和申办者的标准操作流程、是否影响试验数据的可靠性，以决定这些稽查所见是否作为稽查问题来报告。稽查员还应判断这些稽查所见是否会影响其它试验、医疗机构、临床试验/研究系统等。报告稽查问题时根据严重程度对其作分级。

7 稽查结果的报告

稽查员应向申办者出具书面报告（即稽查报告）以得到被稽查方对稽查问题的认可并据此进行改进。向申办者提交稽查报告时，给稽查员一个机会解释稽查结果会有帮助。为了保持稽查活动的独立性，稽查员不应直接介入纠正和预防措施（CAPA）的流程中。

7.1 准备稽查报告

稽查员应根据对稽查所见的评估结果来准备稽查报告。稽查员负责撰写稽查报告，如有必要，指定的稽查部门经理应审阅或批准该报告。

稽查报告内容列举如下：

- 试验相关信息，如化合物名称或研究药物的编号、试验题目和方案编号
- 接收稽查报告的人员
- 稽查报告发布日期
- 稽查对象
- 稽查地点场所
- 稽查范围
- 稽查员的姓名、职位和地址（以及稽查部门经理的相关信息）
- 被稽查方的姓名和地址
- 稽查日期/稽查时间段
- 稽查结果，包括所有稽查问题（可能包括分级）
- 所有接收稽查报告的人员名单

根据不同的稽查目的，以下信息可能包含在稽查报告中：

- 对改进工作、纠正和预防措施的意见和建议
- 针对稽查问题的回复
- 稽查员确认被稽查方的回复

7.2 接收稽查报告的人员

稽查员应向申办者提交稽查报告。稽查员可以向申办者的被稽查方提供稽查报告。在这种情况下，稽查员应特别注意确保内容的保密并谨慎处理该报告。关于稽查报告，ICH GCP 5.19.3 (d) 指出：

“为保持稽查部门的独立性和工作价值，法规监管部门通常不要求提交稽查报告。只有在某些特殊情况下才做此要求，比如有证据提示可能存在严重的 GCP 不合规，或者应法律程序的要求。”

8 纠正和预防措施

在稽查之后有必要实施纠正和预防措施的计划，以消除引起现存的和潜在的不合规现象的根本原因，并预防不合规现象的重复发生或未来再次发生。稽查结束后，被稽查方应针对在稽查过程中发现的和潜在的不合规问题，向稽查员提交纠正和预防措施计划书。该计划书用来改正在稽查中发现的不合规和潜在不合规的问题。纠正和预防措施计划书至少应包含如下内容：要求被稽查方找出导致稽查问题的根本原因，并描述纠正和/或预防措施对解决稽查问题是否必要。

9 稽查完成

当被稽查方提交了针对纠正和预防措施的初步答复，稽查可视为完成。是否继续追踪这些措施应视稽查问题的严重程度而定。对纠正和预防措施的跟踪和核实这些措施的有效性应该通过被稽查方与稽查员持续的沟通，直到双方达成共识确认纠正和预防措施的完成。

10 稽查证明

如申办者要求，稽查员（包括稽查部门经理）应准备相应的稽查证明。申办者应将稽查证明与临床试验/试验报告放在一起。

稽查证明应包含如下信息：

- 临床试验相关信息，如化合物名称或研究药物编号、试验题目和方案编号。
- 稽查证明的出具日期。
- 稽查相关信息（如稽查对象、稽查日期、报告日期等）。
- 稽查员姓名、职位和地址（以及稽查部门经理）。
- 被稽查方姓名和工作地址。

11 稽查文件存档

稽查记录应根据申办者的标准操作流程进行存档。标准操作流程应明确稽查相关记录的保存或销毁流程、保存的地点、名称及保存期限。

参考文献

- [1] ICH GCP. ICH Harmonized Tripartite Guideline, Guideline for Good Clinical Practice, Recommended for Adoption at Step 4 of ICH process, 1 May 1996
- [2] ISO 19011. Guidelines for quality and/or environmental management systems auditing, first edition 1 October 2002
- [3] ISO 9000. Quality management systems – Fundamentals and vocabulary, second edition, 15 December 2000

致谢

The global project participants:

<SQA>

Discussion leader: MaryEllen
Lander Members

- Elliott Graham
- Eric Humes
- Ernest Pile
- Jenipher Dalton
- Tammy Lesko
- Tammy Schepp-Little
- Tobin Guarnacci

<BARQA> (now known as RQA)

Discussion leader: Patricia Fitzgerald
Members:

- Bruce Seymour-Taylor
- Vaska Tone

<JSQA>

Discussion leader: Hiroyasu Yamashita

Members:

- Kuniko Gotoh
- Kurumi Wada
- Masahiro Yogo
- Masayuki Takezawa
- Seiichi Hata
- Shigeru Makizaki
- Shu Abe
- Toshiaki Tamura
- Tsuyoshi Kurose
- Yoshiaki Yano
- Yuki Kusaka
- Yukiko Shiromoto

If you would like to submit comments, and improvement suggestions, please contact your association:

SQA: sqa.sqa.com

JSQA: jimukyoku@jsqa.com

RQA: GCP@therqa.com

附件的背景介绍

质量保证协会（Society of Quality Assurance , SQA）、研究质量保证协会（Research Quality Assurance , RQA, 以前称为 BARQA）和日本质量保证协会（Japan Society of Quality Assurance , JSQA）已经就 GCP 稽查国际指南（以下简称指南）达成了共识。本指南已经在各协会的网站上公布。另外，因为本指南仅涵盖了 GCP 稽查的基本原则，这三家协会决定起草该指南的附件。这些附件仅仅提供了 GCP 稽查的范例，应与该指南一并使用。本指南的附件已经由 SQA 讨论并批准。RQA 和 JSQA 认为使用者可以替代、修改或增补附件中的内容。

如有意见和改进的建议，请联系相应的协会：

SQA: sqa.sqa.com
JSQA: jimukyoku@jsqa.com
RQA: GCP@therqa.com

附件：

- 附件 1 基于风险的稽查计划
- 附件 2 纠正和预防措施
- 附件 3 稽查问题的分级
- 附件 4 临床试验中心稽查
- 附件 5 电子医疗记录（EMR）
- 附件 6 IRT (IVRS/IWRS) 供应商稽查
- 附件 7 实施数据管理或者电子数据采集系统的稽查
- 附件 8 CRO 稽查
- 附件 9 IRB/IEC 的稽查

1.0 背景介绍

一个有效的稽查部门应通过考虑风险因素来制定一个客观的、独立于业务活动的、并着重于那些更有可能产生重大影响的领域的稽查计划。影响可以根据多个利益相关方的需求来明确。任何基于风险的稽查计划应符合整体稽查计划的目标，并获得稽查客户和稽查部门高级管理层的同意。风险因素应该被预先定义，并且基于多种信息来源。但重要的是要允许在稽查范围内可以根据新出现的问题临时进行稽查的选择（ad-hoc audit selection），当然应该对其进行识别并记录，以供以后参考。

除了这些主要目标，由于认识到不可能对每个活动的各个方面进行稽查，所以应根据风险来确定稽查资源。保持独立性和采取抽样的方法，区分了稽查部门与质量控制部门的不同。由于稽查员资源有限的事实，必须基于最大的投资回报率来使用。此外，只有把质量建立在操作层面的系统和流程中才能保证质量。

2.0 范围

本指南制定了用来解释稽查计划中的风险水平和性质的一种系统方法；它使用了一个根据影响患者/受试者的健康和临床试验数据完整性的风险的严重性和可能性来计算的通用公式。

存在扩展这些想法的许多替代方案和可能性，它们都有着相同的最终目的。

3.0 定义

可以使用以下术语来确保风险管理在质量保证部门和其它相关部门中得到一致的理解和解读。举例说明如何在实践中使用这些概念：

- 风险评估Risk Assessment
- 风险管理Risk Management
- 危害Hazard
- 严重性Severity
- 可能性Likelihood
- 风险权重Risk Weighting

附件 01

基于风险的稽查计划

- **风险评估:** 一个组织信息的系统过程，用来支持风险管理过程中的风险决策。它包括对危害的识别以及对与这些危害相关的风险的分析和评估。
- **风险管理:** 将质量管理政策、流程和实践系统地应用于风险的评估、控制沟通和审查。
风险管理可以被看作是：
 - 了解每个试验的所有流程/活动，并根据该试验/临床项目了解风险可能发生的情况
 - 在确定质量保证评估和决策方面有明确的依据
 - 优先考虑和关注被认为是高风险的方面（取决于风险驱动因素），以确保有针对性地调整资源，以确认所有研究活动的可靠性
 - 根据风险改进流程和了解抽样的局限性
 - 采取务实、合理的方法，“对病人有什么影响？”，“对数据的完整性有什么影响？”
- **危害:** 潜在的损害来源。危害是一个与临床试验相关的常见方面的清单。这个清单的重点将由临床活动的类型决定，并需要经常审阅。
- **严重性:** 衡量危害的可能后果。

严重性	高 (红色)	中 (橙色)	低 (绿色)
定义	风险对患者（志愿者）和/或数据的完整性具有严重的潜在危害	如果不进行恰当的管理，风险对患者安全和/或数据完整性存在潜在的重要影响	风险对患者的安全和/或数据的完整性几乎或完全没有潜在的影响

- **可能性:** 已被识别的危害会造成损害的概率。应评估损害的可能性，以确定风险的可能性。将每个危害的可能性评为高（H）、中（M）或低（L）。这样可以确定每个类别的风险水平以获得风险权重。
- **风险权重:** 对每个危害分配风险权重。如果存在大量有高风险的危害，并且具有产生高风险等级的严重性和可能性，就需要质量保证部门优先考虑，并且可以根据已识别的危害提高抽样率。

图1展示了如何应用风险评分的示例。

4.0 内容

4.1 确定稽查选择优先级的风险标准

应该收集并一致地应用所采用的风险标准，风险标准的确定可以基于组织中已有的信息，来源于稽查部门或两者都有。应尽可能使用客观数据，但可能有必要将主观判断作为整体评估的一部分。

4.1.1 利益相关方

在质量保证和合规方面，可以考虑以下关键利益相关方的要求：

- 临床试验受试者
- 法规监管部门及相关法规和指南
- 稽查部门的高级管理层
- 申办者的高级管理人员（被稽查方管理层）

4.1.2 临床项目、试验或试验中心的优先级

如果要独立确保流程符合目标，必须逻辑性地应用抽样这一工具。这是优先级设定的重要组成部分。根据 ICH GCP 第 5.19.3 节，一个试验的稽查计划和流程应基于“试验向法规监管部门递交的重要性、试验中的受试者数量、试验的类型和复杂程度、对试验受试者的风险程度，以及任何已知的问题”。ISO10011 标准（第 1 部分）还为 GCP 稽查的质量体系和试验提供了一套有用的框架。另一个 ISO2859-1 标准可以帮助确定抽样的标准。

图 2 展示了可能用于在项目、试验和试验中心层面优先考虑和选择稽查目标的因素。总体来说，允许根据利益相关方认为的在试验实施层面的风险对风险进行差异化管理，或者使用该数据来影响未来产品使用的决策或采取其它的干预措施。基于风险的项目可以使用这些因素中的一些或全部（或更多），具体取决于所需的差异化程度。

4.1.3 系统/流程的优先级

临床试验的计划、实施和报告包括许多不同但相关的系统和流程。稽查部门可以定期对特定的系统或流程进行周期性稽查。然而，某些系统/流程本身就具有比其它系统更多的固有风险，因此需要更频繁或复杂的稽

附件 01

基于风险的稽查计划

查。风险因素可以包括：

- 系统/流程对以下方面的重要性：
 - 受试者安全或权益（包括安全性数据的报告）
 - 数据完整性
 - 试验的实施
 - GCP 和法规的依从性（包括法规监管部门关注的新问题）
- 流程控制的程度（如详细的流程和受控文件、操作部门执行的质量控制水平、质量控制/度量数据、培训）
- 合规历史（如既往稽查或检查结果）
- 流程稳定性（如新的或更新的流程）
- 距离上次稽查的时间

4.2 基于风险的稽查计划的记录和审核

建议对设计基于风险的稽查计划的依据进行记录，即记录所使用的风险因素和该时间段的优先排序结果。这样做可以允许在流程和试验发生变化时，对决策进行定期回顾并使用一致的方法。对试验执行中项目所预定的风险的记录可以证明稽查方法的有效性和客观性。

附件 01

基于风险的稽查计划

图 1：风险应用的延伸示例

一个临床试验内在的潜在危害是什么？

潜在的严重程度有多高？

可能性有多大？

应该采取什么风险策略或减缓行动来减少（1）危害发生的可能性和（2）可能的不利的严重程度？

针对每个风险区域

- 根据所选择的分类，确定低、中或高等级的分类和在所选分类中的位置（见表 1）。
- 根据所选择的分类，在所在的类别内确定风险发生可能性的低、中、高的等级，并对风险进行加权。
- 风险的权重由危害的严重性乘以可能性计算得出。
- 对所有危害进行总体评级（见表 2）。

表 1：风险的关键点

严重性		可能性		风险权重
低	输入数值	低	输入数值	$= \text{严重性} \times \text{可能性}$
中	输入数值	中	输入数值	
高	输入数值	高	输入数值	

例如：

步骤 1 给每个活动根据其关键性分配一个严重性。这代表了每个类别的风险范围，如严重性低、中或高。
分配最终结果有关的合适数值，如低。

步骤 2 分配事件发生的可能性（例如不依从）。风险概率由每个类别中的风险范围来表示。
如可能性低、中或高。
分配与最终结果有关的合适数值，如中。

步骤 3 由严重性乘以可能性来计算每个危害的风险权重。

附件 01
基于风险的稽查计划

一项研究可以被看作是包含多重危害，每一项危害都可以被包括在一个矩阵里，由此可以得出一个总体的风险权重。

表 2：识别危害/风险区域（可因研究活动而异）

危害/风 险区域 (如)	严重性 高	可能性			严重性 中	可能性			严重性 低	可能性			风险 权重
		高	中	低		高	中	低		高	中	低	
产品特征									X		x		低
治疗领域					X		x						中
试验人群									X			x	低
总体权重												低	

附件 01
基于风险的稽查计划

图 2：临床项目、研究或试验中心优先级

选择试验/项目的风险因素示例	选择试验中心的风险因素示例
<ul style="list-style-type: none">- 试验人群 (如大小、弱势群体、新适应症)- 产品特征 (如新的或有特殊风险的产品)- 治疗领域- 试验持续时间- 适用的法规 (如干预性相比非干预性试验)- 申办者责任 (如有商业利益申办者发起的试验相比研究者发起的试验)- 试验对未来上市申请的重要性 (如试验分期、关键性或支持性试验)- 申办者临床试验团队的经验水平- 对服务供应商的信心度- 外包业务的数量和性质，以及所涉及职责之间的界面- 试验的复杂程度和培训需求（如电子系统的使用/医疗器械的要求）- 试验中心的地理分布	<ul style="list-style-type: none">- 每家中心的受试者人数- 方案违背的数量- (严重) 不良事件数量- 已知的依从性问题- 其它与试验主要目标相关的方面- 试验中心的疗效结果- 停止试验的受试者人数- 地理位置- 研究者和/或试验中心的经验水平- 监查的水平和性质/监查人员的流动率- 多个供应商跨试验中心的监管- 使用临床试验现场管理组织(SMO) (单独使用或与供应商挑选的试验中心共同使用)

附件 01

基于风险的稽查计划

5.0 参考文献

EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9)

ICH Topic E6 (R1) Guidance for Good Clinical Practice - Note for Guidance on Good Clinical Practice

6.0 推荐阅读

Department of Health Toolkit (UK)

<http://www.ct-toolkit.ac.uk/>

Ensuring trial validity by Quality Assurance and Diversifying Monitoring Methods – Clinical Trials 2008

http://rds.epi-ucsf.org/ticr/syllabus/courses/26/2009/02/10/Other/readings/Biagent_08.pdf

ECRIN - Risk-Adapted Monitoring in Clinical Trials

http://www.ecrin.org/fileadmin/user_upload/public_documents/News/Activities/ECRIN_proposal_monitoring_final_28012013-1.pdf

EMA Inspectors' Working Group - Reflection paper on risk based quality management in clinical trials

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf

Institute of Risk Management – Risk Management Standard

http://www.theirm.org/media/886059/ARMS_2002_IRM.pdf

ISO/IEC Guide 73 Risk Management - Vocabulary - Guidelines for use in standards

http://www.iso.org/iso/home/store/catalogue_ics/catalogue_detail_ics.htm?csnumber=44651

ISO2859-1 - Sampling procedures for inspection by attributes

<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:2859:-1:ed-2:v1:en>

MRC/DH Trial Management and Monitoring – Clinical Trial Risk Assessment

<http://www.ct-toolkit.ac.uk/routemap/risk-assessment>

Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical Trials of Investigational Medicinal Products - MRC/DH/MHRA Joint Project

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/l-ctu/documents/websiteresources/con111784.pdf>

附件 02 纠正和预防措施

1.0 背景介绍

质量保证协会（Society of Quality Assurance , SQA）、研究质量保证协会（Research Quality Assurance , RQA）和日本质量保证协会（Japan Society of Quality Assurance , JSQA）已经就 GCP 稽查国际指南（以下简称指南）达成了共识。本指南已经在各协会的网站上公布。另外，因为本指南仅涵盖了 GCP 稽查的基本原则，这三家协会决定起草该指南的附件。

2.0 适用范围

本指南中描述的 CAPA 流程是一个指导性文件，仅对 GCP 稽查流程提供支持。本 CAPA 指南是为了帮助最终使用者定义一个有效的 CAPA 流程，以支持稽查后的跟进和关闭 GCP 稽查中发现的稽查问题。应把附件 02 视为一个实施 CAPA 流程的模型，本指南的使用者可以对它进行修改，来确保适应现有的组织系统。

3.0 定义

- 3.1 稽查员 (Auditor) — 经过培训的专业人员或专家组，对照预先定义好的已知的标准，对流程和系统进行系统性和客观性的检查。
- 3.2 被稽查方 (Auditee) — 接受稽查的个人或组织。
- 3.3 纠正措施 (Corrective Action) — 为了消除导致现有的不合格、缺陷或其它不希望出现的状况的原因而采取的有计划的行动，以防止问题重复出现。
- 3.4 预防措施 (Preventive Action) — 为了消除引起潜在的不合格、缺陷或其它不希望出现的状况的原因而采取的有计划的行动，以防止问题出现。
- 3.5 有效性验证 (Effectiveness Verification) — 通过有记录的系统化流程对实施的纠正和/或预防措施的有效性进行验证的方法。
- 3.6 孤立的稽查问题 (Isolated Audit Finding) — 可以归因于一个孤立的错误，但不反映系统/系统普遍性的稽查问题。
- 3.7 根本原因 (Root Cause) — 是引起任何不希望出现的状况或问题的根本原因，当其得以消除或减缓时，将可防止这个状况或问题的出现或显著降低其影响。
- 3.8 根本原因分析 (Root Cause Analysis, RCA) — 是一种结构化的方法，用于识别一个系统中被认为是造成某个不依从性问题的基本因素（即根本原因）。
- 3.9 系统的稽查问题 (Systemic Audit Finding) — 可以归因于某个根本

附件 02 纠正和预防措施

原因的、系统的、和/或具有重复出现趋势或特定模式的问题。

4.0 内容

4.1 稽查问题的升级报告

一个组织的质量保证/依从性流程中不可缺少的部分，应包括对于影响受试者安全性和/或数据完整性重大不依从性问题进行识别和升级报告的方法。这个流程至少应该明确以下的操作步骤：发现 GCP 稽查问题，对严重程度进行分级以及通过组织的各级管理层对重大问题进行升级报告。

组织应将稽查发现的升级流程与 CAPA 流程保持一致，以确保对稽查问题进行记录、跟踪和有效的解决。

4.2 介绍、稽查员和被稽查方的互动

CAPA 流程是质量稽查流程中不可缺少的一环。CAPA 流程给稽查员和被稽查方提供了一套结构化的方法，用以调查、跟进和解决稽查过程中发现的不依从性问题。CAPA 流程还为关闭稽查问题和后续的稽查周期提供支持性证据（即文件记录）。

最有效的 CAPA 流程，是通过组织的质量保证/依从性部门和被稽查方之间的互动，促使被稽查方来确定他们的 CAPA，从而确保稽查过程的客观性。与稽查组织的稽查员和/或质量保证/依从性部门的互动应包括对被稽查方的指导和通过讨论对其提供支持（尤其是当被稽查方对于 CAPA 流程不熟悉时）。稽查组织应避免提供建议（即替被稽查方确定 CAPA），因为这样会造成稽查过程的偏差。

总之，因为被稽查方最熟悉他们的流程和操作步骤，他们最有资质提供 CAPA 的回复。质量保证/依从性部门和质量稽查小组可以向被稽查方提供指导、咨询和反馈意见，但不能只从稽查员或质量稽查小组的视角出发对 CAPA 流程进行指示或强制要求。

4.3 启动一个 CAPA 流程

当被稽查方从稽查员或稽查组织收到稽查问题时，CAPA 流程就被启动了。被稽查方随后通过以下行动启动 CAPA 流程：

附件 02

纠正和预防措施

- 被稽查方通过对每个问题进行根本原因分析（RCA），确定其根本原因
- 被稽查方基于根本原因确定纠正和/或预防措施
- 被稽查方确定预期的 CAPA 关闭时间
- 稽查员和被稽查方互动，帮助对 CAPA 的接受、有效性验证和关闭。（参见图 1 及纠正和预防措施计划表）。

4.4 根本原因和根本原因分析

要求用根本原因分析（RCA）来确定导致在质量体系中的任何不希望出现状况的基本原因。有几种方法可以协助被稽查方找到根本原因。两种常用和有效的方法是：

- 5 个为什么（Five (5) Whys Technique）
- 鱼骨分析法（Fishbone Analysis）【石川图，Ishikawa Diagram】或因果分析（Cause and Effect Analysis）

4.4.1 **5 个为什么** — “5 个为什么”是一个探索特定问题背后因果关系的提问方法。这种方法可以有效地评估导致单一的或不太复杂的问题的根本原因。最终，运用“5 个为什么”方法的目标是为了确定一个缺陷或问题的根本原因。下面的示例演示了这种方法的基本过程：

例子

问题 — 我的车不能启动。

1. 为什么？— 电池没电了。（第一个为什么）
2. 为什么？— 发电机不能工作。（第二个为什么）
3. 为什么？— 发电机皮带坏了。（第三个为什么）
4. 为什么？— 发电机皮带的使用远超过了其使用寿命，并且没有被更换过。（第四个为什么）
5. 为什么？— 我没有按照推荐的保养计划对我的车进行维护保养。（第五个为什么，根本原因）
6. 为什么？— 没有可更换的零件，因为我的车太旧。（第六个为什么，可选脚注）

解决方案 — 我将开始根据建议的保养计划来维护保养我的车。

对于这个例子的提问还可以更进一步进行到第六层、第七层，甚或是更多层次，但通常并不需要这么多层次。

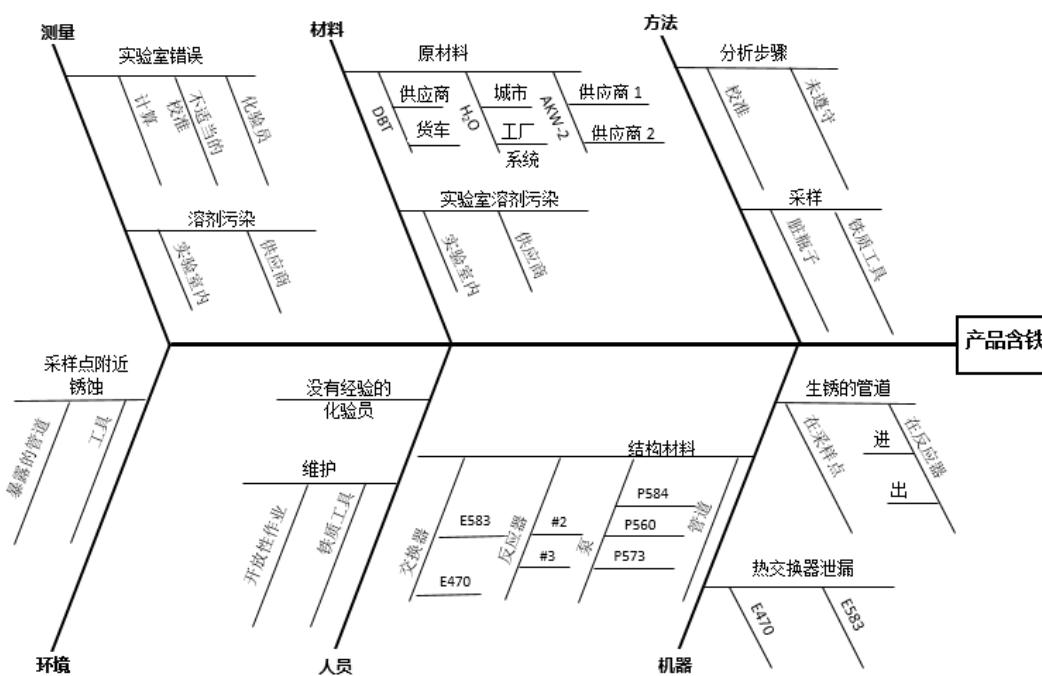
附件 02 纠正和预防措施

4.4.2 鱼骨分析法—这种 RCA 方法是用于评估更复杂/多因素的问题导致的不依从性问题。鱼骨图用于确定一个影响或问题的许多可能的原因。它可以用来帮助构造一个头脑风暴会议，因为它允许一个团队的成员按照功能类别将他们的想法进行分类。

鱼骨分析法帮助使用者得以解决更复杂的问题，它本身也表现为一个更复杂的过程。对于鱼骨分析过程的描述和说明如下：

- 4.4.2.1 将对当前问题有直接见解的成员组织成一个小组
- 4.4.2.2 材料 - 挂纸白板、白板和标记笔
- 4.4.2.3 小组应就问题的陈述（影响）达成一致性意见，并将其写在图右边中间的位置，然后集体讨论出问题/不依从可能归结的原因的主要类别（例如：方法、设备、测量、人员等）
- 4.4.2.4 将原因类别作为主要问题陈述的分支写下来，并集体头脑风暴讨论出所有可能的原因。这时候，应运用“5 个为什么”方法直到小组成员对每个问题的最根本原因一致赞同（参考下面的例子）。

鱼骨图示例



附件 02

纠正和预防措施

4.5 纠正和预防措施

一旦确定了根本原因，被稽查方便进入到描述如何确定和实施纠正和/或预防措施以解决稽查问题。值得注意的是，并非所有的问题都同时需要纠正和预防措施。如果一个在稽查中发现的不依从性问题情有可原且无法纠正（例如：距离问题发生的时间已过了太久），那么仅可以实施预防措施。同理，如果有一个与单个孤立问题相关的不依从性问题（例如：在病例报告表中的一个单次录入错误），那么可以认为只需实施纠正措施就可以关闭这个稽查问题。

一旦被稽查方确定了 CAPA 回复，被稽查方必须明确 CAPA 完成的时间表。被稽查方应确保提供可完成手头任务的切实可行的时间表。很多时候没有经验的被稽查方所提供的 CAPA 完成时间少于实际实施所需的时间。在这种情况下，稽查小组的成员可能需要指导被稽查方达成一个可被接受的 CAPA 回复。再次，应注意确保稽查员和稽查小组仅提出建议，不要直接指示被稽查方，因为这会造成稽查过程中的偏差。

4.6 有效性验证 (EV)

一旦稽查员和被稽查方都认同确定的 CAPA 和其完成时间表对于解决不依从性问题是可接受的，那么 CAPA 就进入稽查周期的最后完成阶段：有效性验证。

有效性验证是指通过有记录的系统化的流程来验证纠正和/或预防措施实施的有效性的方法。

可接受的有效性验证可以包括被稽查方提供证明文件以描述其解决了稽查问题所采取的行动（例如：提供一定合理程度的文件来反映被稽查方所采取的行动已有效解决了稽查问题，且该问题将不会再出现）。
注示：应避免以重新稽查为主要手段进行有效性验证，由于考虑到需要的资源，这种做法不切实际。

4.7 CAPA 管理和跟踪

为确保所有 CAPA 得到跟踪直至关闭，质量保证/依从性部门应制定并实施 CAPA 追踪系统。在许多组织，这个系统与他们的稽查管理或依从性部门的系统是有关联的。它确保在任何时候都可以明确知

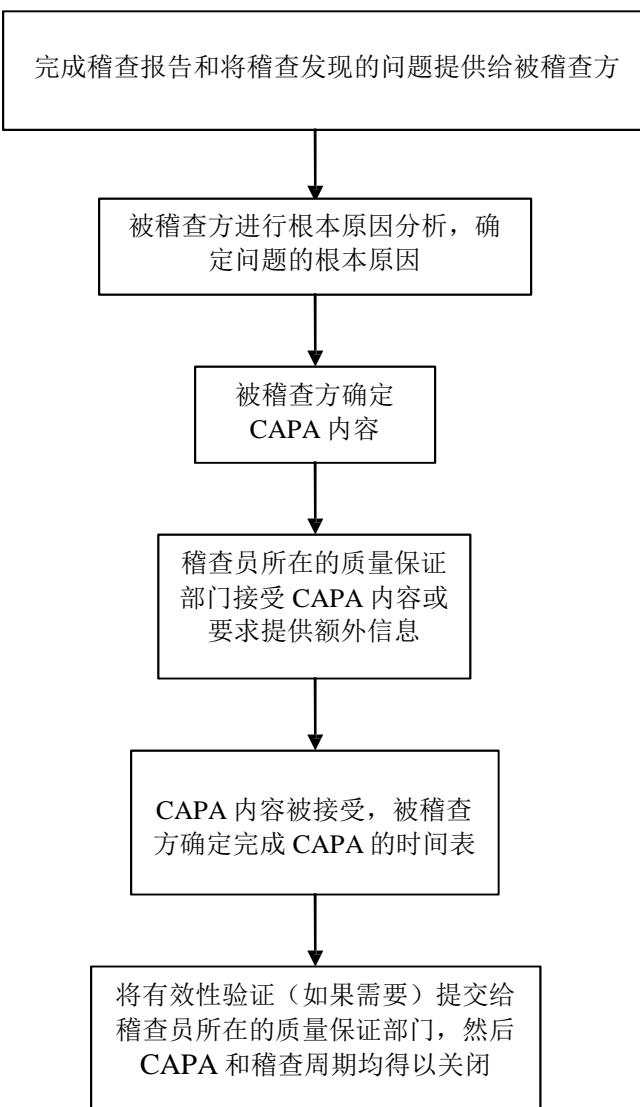
附件 02 纠正和预防措施

道 CAPA 及其状态（例如：开放或关闭），以满足组织管理层和/或法规监管部门的要求。

4.8 关闭 CAPA

当通过稽查员或稽查员所在组织与被稽查方的有记录的沟通互动（例如：通过依从性部门的文件控制和管理系统），满足并通过了 CAPA 流程的所有阶段，并且确认了 CAPA 流程和 CAPA 的有效性，那么就可以关闭 CAPA 了。稽查员的组织和被稽查方均应当在他们的正式文档中保留记录来支持他们在 CAPA 上所付出的努力。

注示：由于 CAPA 相关的文件记录是用于支持稽查相关活动的，并且体现了稽查发现的问题，不应将其保存于法规监管部门直接可见的文档中。



附件 02 纠正和预防措施

图 1 – CAPA 周期和稽查关闭

5.0 参考文献

CLINIQUAL International, Guarnacci, Tobin C, www.clinical-quality.com
American Society of Quality, Learn About Quality, Cause Analysis Tools

6.0 推荐阅读

Ishikawa, Kaoru (1990); (Translator: J. H. Loftus); *Introduction to Quality Control*

1.0 背景介绍

就如同在本指南 6.3 章节 “稽查所见确认和评估”里所述，稽查员应当评估稽查所见并向申办者报告稽查结果。稽查问题可按照重要性或影响程度来分级。对稽查问题进行分级的目的如下：

- 清晰明确稽查员/稽查部门/外包稽查员的决定，给被稽查对象采取必要措施提供标准。
- 帮助申办者确定稽查问题的重要程度，并采取有效果和有效率的纠正和预防措施，以确保数据的质量和真实可靠性，保护受试者的权益、安全或健康。
- 将不依从的趋势展示给被稽查对象，并和以前的稽查结果进行对比，找到系统性缺陷。
- 有助于找到将来稽查计划所要关注的方面。

2.0 范围

以下建议的稽查问题分级只适用于 GCP 稽查。法规部门对于检查分级的定义是由法规部门确定的。所以本文中关于 GCP 稽查问题的定义，适用于在申办者或合同研究组织使用。对于其它稽查类型的分级，例如 GMP 或者药物安全警戒稽查，应根据相关适用的法规单独予以定义。

3.0 定义

无

4.0 内容

4.1 稽查问题的分级

根据稽查问题的重要性或影响程度，可以根据标准操作流程（SOP）中规定的分级标准将稽查问题进行分级。通常，稽查问题会按照三到四个级别进行分级。例如：三级分级的标准及每一级的定义如下：

- **重大 Critical**

适用于当稽查问题被认为对受试者权益、安全或健康，和/或临床试验或试验数据的质量和真实可靠性造成不利的影响。

即使每个稽查问题都不是“重大”问题，多个“主要”稽查问题的集合可能被归类为一个“重大”的系统性稽查问题。

• **主要 Major**

适用于当没有被适当的管理，稽查问题对受试者权益、安全或健康，和/或临床试验或试验数据的质量和真实可靠性有可能造成不利的影响。即使每个稽查问题都不是“主要”问题，多个“轻微”稽查问题的集合可能被归类为一个“主要”的系统性问题。

• **轻微 Minor**

适用于对质量管理体系和/或 GCP 原则的偏离，但该情况、操作或过程的偏离对受试者权益、安全或健康和/或临床试验或试验数据的质量和真实可靠性均没有不利的影响。

4.2 重大问题升级报告

基于组织内可用的信息、稽查部门获得的信息，或者基于此两者的信息，应当收集所使用的风险标准并且保证其运用的一致性。尽可能使用客观数据，但可能需要进行主观判断以作为整体评估的一部分。

4.2.1 需升级报告的问题

以下问题可能需要升级报告：

- 根据质量管理文件或标准操作流程（SOP）的规定需要升级报告的重大问题。
对于稽查过程中发现的重大问题，将根据公司质量管理流程（SOP）常规汇报给公司高层管理人员。
- 疑似造假/行为不当/严重不遵从 GCP
当疑似为造假/行为不当/严重不遵从 GCP 时，应将该问题汇报给高层管理人员。
- 组织也可对其它类型需要升级报告的稽查问题进行定义。

4.2.2 升级报告流程

升级报告时，应汇报给组织中足够高级别的管理层，以便问题可以得到解决或者使问题的解决符合组织的政策和期望。可考虑建立问题顾问委员会，来讨论需要由管理层来解决的问题。

当可能需要进一步调查时，会将疑似造假/行为不当/严重不遵从 GCP 升级报告给更高级别的管理层（通常包括法律顾问），通常也需升级报告给质量保证部门的管理层。调查之后，在质量保证

部门的协作下，高层管理人员开始着手问题的解决。

4.2.3 升级报告的责任

升级报告流程后的执行结果是公司/组织管理层的责任。质量保证部门只负责通知管理层出现的问题或者需要解决的问题，并在升级报告或者需要调查时予以协作。

4.3 稽查问题分级的步骤

4.3.1 评级者

通常由准备稽查报告的稽查员对稽查问题进行分级，但组织也可以在标准操作流程（SOP）中定义不同的步骤。

4.3.2 分级评估的时限

首先，作为稽查问题的补充信息，对稽查问题的分级予以建议，然后在稽查报告定稿时最终确定其分级。对于需要采取立即和快速行动的重大稽查问题，应当迅速确定稽查问题的分级，而且要求被稽查对象立即和快速地采取相应的措施。

4.4 保持稽查问题分级的一致性

为了有助于稽查部门对于评估的可计量性和一致性，分级的结果需要和在同一时期，或同一项目内稽查问题的分级保持一致。为了保持分级结果的一致性，可以考虑以下几点。

4.4.1 培训

每位稽查员应熟悉稽查分级的原理。作为稽查员培训的一部分，可给稽查员提供每个分级下的典型稽查问题案例，以供他们在对实际稽查问题进行分级时参考。即使典型案例包含了很多部分，包括背景信息，使得分级任务复杂化，但使用同样的稽查问题分级政策仍然是重要的。稽查员之间讨论实际稽查问题总是会有所助益的。

4.4.2 同行评审

附件 03

稽查问题的分级

由进行现场稽查的稽查员（和去试验中心稽查的人员）准备的稽查报告可能包含的信息不充分，从而无法向未参与稽查的人员清晰解释稽查的问题。而且，分级结果可能会受稽查员的误解或曲解而受到影响。因此有时仅能基于稽查报告中提取的信息将稽查以客观的方式予以重现。与同行评审相同，有时也会咨询其他没有参与到特定稽查的稽查员，以确认其是否能基于稽查报告中的信息读懂报告中的稽查问题。通过标准化评估分级结果和同行评审可以使得稽查问题更加易于理解。一个可运用的保持分级一致性的方法是将稽查问题经有足够分级经验的选定人员来进行分级评估。此外，还可通过在不同稽查员间分享各自稽查问题的分级结果而达到更好的问题分级结果的一致性。所有的稽查报告经由质量保证的管理层审查，也是提高一致性的较好的方法。

4.4.3 数据库

在数据库中累积的稽查问题、稽查问题的分级和分类可在稽查员间分享，作为对其它稽查问题分级时的参考，或者用作培训稽查员的材料。此类数据库有助于找到稽查问题的趋势分析和发现相关风险。

*稽查问题的分类，可以作为汇报给申办者管理部门指标的一部分，例如：方案不依从、合同或协议。

4.4.4 分级算法

稽查员之间或者不同稽查类型（例如：试验中心稽查、药物安全警戒稽查或系统性稽查）之间分级结果的不一致，能够通过建立稽查问题的分级算法将其最小化。这样，可以帮助保持稽查问题分级结果的一致性。

附件 03 稽查问题的分级

5.0 参考文献

Grading of Inspection Findings of **PROCEDURE FOR REPORTING OF GCP INSPECTIONS REQUESTED BY THE COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)**

GCP INSPECTION FINDINGS CLASSIFICATION at MHRA Website

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/is-insp/documents/websiteresources/con2033551.pdf>

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)

Module IV – Pharmacovigilance audits

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/12/WC500136233.pdf#search='module+IV+Audit'

Grading of inspection findings at Good Pharmacovigilance Practice: The inspection process of MHRA Website

<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPharmacovigilancePractice/Theinspectionprocess/index.htm>

6.0 推荐阅读

ISO 9001 Quality management Systems –Requirements

ISO 9000 Quality management systems –Fundamentals and Vocabulary

ICH Guideline Quality Risk Management Q9

ICH Guideline Pharmaceutical Quality System Q10

1.0 背景介绍

为了满足 ICH 5.1.1 对申办者职责的要求进行临床试验中心稽查，以评估试验的进行是否符合国家或国际临床试验质量管理规范、国家相关法规及临床试验方案的要求，重点关注受试者的权益、安全和健康并对数据可靠性进行核实。

临床试验中心稽查的目的为：

- 判断试验中心是否遵循试验方案、标准操作流程（SOP）、临床试验质量管理规范（GCP）、ICH-GCP 指导原则及适用的国家、区域及地方法规。
- 确保科学数据可信、准确并可验证。
- 确保人类受试者的权益、隐私安全和健康得到充分的保护。
- 确保试验申办者和授权的监查员依据临床试验质量管理规范、ICH 指导原则及适用的国家、区域及地方法规的要求对试验进行监查。

需特别注意应确保试验中心处于随时可接受监管部门检查的状态。

2.0 范围

临床试验中心稽查可发生在任何进行对人类志愿者或受试者的临床试验的医疗场所或医疗机构。典型的临床试验中心稽查包括：

- 承担 II-III 期临床试验的临床试验中心
- 承担法规部门要求的 IV 期临床试验的临床试验中心
- 临床试验中心、合同研究组织或 I 期临床试验中心

3.0 定义

不适用

4.0 内容

4.1 稽查计划

依据 ICH-GCP，需要准备稽查计划。稽查计划可以基于整个试验的稽查或者基于单个稽查。如果申办者将临床试验中心监查委托给合同研究组织，申办者与合同研究组织的稽查计划需要互相协调。

基于整个试验的稽查计划通常会包括试验相关的所有稽查活动，例如临床试验中心稽查、合同研究组织稽查和其它试验相关稽查。稽查计划可能会包括实际被稽查的临床试验中心的选择，也可能只包括临床试验中心选择的方案，以及根据入组情况决定稽查时间点的考虑。被稽查的临床试验中心的选择及稽查时间的选择同时会在标准操作流程（SOP）中进行描述。

稽查员的数量和稽查持续时间可根据项目的复杂程度、筛选/入组例数、病历报告表的数量、和/或地理位置及预算来决定。稽查计划应该包括抽样计划，例如要审阅的受试者的选择、知情同意文件的选择、原始数据核查、药物计数及其它试验相关的要求。

4.2 被稽查的临床试验中心的选择

选择临床试验中心样本可以基于风险评估、既定的选择标准或稽查员个人的判断。在上述所有方法中，可能影响试验中心选择的典型因素包括：

- 试验中心受试者入选或入组的数量
- 关于研究者未履行职责或未遵循临床试验质量管理规范、试验方案或法规要求的担忧。
- 影响受试者安全的相关信息
- 病历报告表一致性差异或高数据质疑率的相关信息
- 试验运营团队要求（如可以被质量保证部门接受）
- 既往稽查经验
- 既往检查经验
- 地理位置和后勤安排的因素

对临床试验中心的抽样稽查可以确保临床试验运行相关的系统和流程的有效运行。

4.3 稽查员的选择和培训

应根据教育背景、培训、经验及语言能力选择承担稽查的稽查员。稽查团队需要对试验项目、试验方案、临床试验质量管理规范（GCP）和相关的标准操作流程有足够的了解以满足相应的职责。

4.4 时间安排

根据试验的组织架构，稽查员或监查员可与被选择的试验中心商定

双方可以接受的稽查时间。

推荐监查员参与现场稽查，目的如下：

- 1) 稽查员熟悉研究者、试验人员、试验中心的设施及原始文件，可以极大地协助稽查员的工作。
- 2) 作为监查员学习的机会。
- 3) 如稽查员不能理解试验中心的语言，可协助进行翻译。

应发送稽查确认信与被稽查的试验中心确认稽查的时间及安排，并说明稽查中需要的具体文件或者对出席人员的要求。

稽查的安排应考虑监查访视时间的安排，以确保在稽查前已有足够数量的数据被监查，并确保稽查与监查访视不冲突。

4.5 准备

稽查准备中，稽查员将审阅在申办者或合同研究组织保存的临床试验保存文件和研究者文件中的主要法规及必备文件。根据情况，审阅文件应包括：

- 试验方案及修订
- 研究者手册
- 法规部门/伦理委员会批准文件
- 临床试验方案同意函及其它试验合同文件
- 病历报告表（CRF）和试验中心知情同意书
- 试验药物相关文件（例如：药物清点及运输）
- 监查计划、监查报告、试验项目计划和手册
- 药物安全计划及安全性报告（例如： CIOMS）
- 重要沟通记录（安全信息相关、方案违背或重要决定）
- 研究者资质证明文件（例如：简历、行医执照、财务声明(如适用)）

如果以上任何文件不是纸质版，例如电子病历报告表或电子临床试验保存文件（eTMF），确保稽查员有审阅权限非常重要。稽查员可以申请自己的审阅权限，也可以参考并审阅打印的文件。现场稽查前，稽查员可抽取样本审阅完整的病历报告表及相关的数据质疑。

若使用第三方稽查公司，在确定试验中心稽查时间时，应把明确申办者和合同稽查员之间的责任作为另一个重要因素。包括沟通责任、遵循的稽查相关标准操作流程、稽查准备和稽查报告的审阅，以及稽查后续跟进的职责。

4.6 现场稽查活动

试验中心现场稽查包括，但不限于：

- 介绍会议：与主要研究者，次要研究者和/或试验协调员一起回顾稽查的目的，并获得试验中心医疗常规及试验实施的初步信息。
- 知情同意：审阅知情同意的原始记录及试验中心签署的书面知情同意书。
- 试验中心文件夹中保存的法规部门/伦理/试验中心临床试验必备文件：
法规部门/伦理委员会沟通函，及关于方案、方案修订、知情同意书、招募广告的批准、方案违背和严重不良事件的报告、以及递交法规部门的安全性报告、试验中心人员资质和培训证明文件、方案及方案修订的签字页、授权文件、财务披露文件、监查文件。
- 试验药物：接收、储存、安全及清点流程和相关文件。
- 原始数据核查(SDV)：稽查前确定病历报告表的抽样比例及抽样标准。
- 安全性：不良事件及严重不良事件的识别、记录及报告。不良事件的医学管理。
- 试验实施：试验方案及临床试验质量管理规范的依从性。
- 监查：审阅监查实施、原始数据核查和监查计划的依从性。
- 试验中心设施巡查（例如药房、实验室、档案室或其它相关设施）。巡查过程中应检查任何实验室和/或生成重要安全性/有效性数据的设备及相关记录。同时需要检查任何储存用于重要数据分析的生物样本的冰箱。
- 总结会议：与试验中心相关人员讨论稽查所见、解释稽查报告流程及答疑。

推荐建立针对稽查过程中可能发现的严重违规问题的快速上报流程。如恰当，该流程可提供稽查员与申办者直接讨论稽查问题的机会。

4.7 稽查报告

完成每个试验中心的稽查后，根据相关稽查标准操作流程的规定，在回到办公室后的一定时限内，使用最新模板完成全面的稽查报告，内容包括稽查活动的范围、主要稽查问题和稽查所见。稽查报告的完成通常不会晚于稽查结束后的一个月。

稽查报告发出后，监查员、试验协调员和任何其他主要试验中心人员应讨论稽查问题并决定每个稽查问题的回复。回复中应包括针对稽查问题的合理的纠正和预防措施，因此稽查问题的回复通常被称为纠正和预防措施计划（CAPA）。申办者的稽查标准操作流程通常包括 CAPA 准备、审阅、批准、跟进及完成的流程。

稽查之后通常发送致意或感谢信给临床试验中心。信中一般不会包含稽查问题。通常在稽查完成时产生稽查证明以记录稽查的完成。

5.0 参考文献

不适用

6.0 推荐阅读

不适用

1.0 背景介绍

电子医疗记录（Electronic Medical Records, EMR）是一种用于收集病人医疗信息的电子化数据形式，它可以通过电子计算机或其它电子浏览器（例如平板电脑或智能手机等）来查阅，并易于在医护人员之间分享。当临床研究使用电子医疗记录时，应特别关注数据的真实可靠性（data integrity）和受试者的安全性，可能不需要获得全部详尽的医疗信息：应主要关注临床研究方案的相关要求，以及该系统运行的方式以符合临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）的相关要求。试验中心在 EMR 中存储的某些数据可能不属于任何临床试验。

电子系统在医疗保健领域被称为电子医疗记录（EMR）和电子健康档案（Electronic Health Record, EHR），且该术语可以交替使用。但是，在医学信息学领域，这些系统具有不同的含义。术语 EHR 的使用源于 2009 年美国出台的促进经济和临床健康医疗信息技术法案（Health Information Technology for Economic and Clinical Health Act，简称 HITECH 法案）并被广泛知晓，然而术语 EMR 隶属于国际 GCP 领域，并与技术信息学更相关。具体定义，参见 3.0 节。

2.0 适用范围

本指导原则的目的在于关注 EMR 及其临床研究中的应用与整合，并给质量保证专业人员（QA）在稽查 EMR 系统应用时提供最佳的实践指导原则。

3.0 定义

3.1 电子医疗记录（Electronic Medical Record, EMR-美国国家癌症研究所 National Cancer Institute, 2009 年）

一种用于收集病人医疗信息的电子化数据形式，它可以通过电脑来查阅，并易于在医护人员之间分享。

3.2 电子健康档案（Electronic Health Record, EHR）

记录病人健康信息的一种纵向电子记录，可以是由一方或多边医疗保健机构共同产生的信息，包括病人人口统计学资料、病程记录、主诉、药物治疗、生命体征、既往病史、免疫接种、实验室检查数据和影像学报告等信息。

3.3 验证（Validation, 美国 FDA 计算机术语表, 1995）

建立书面记录以确保某特定程序能够持续地产生满足预先设定的技术参数和质量特性的产品。

3.4 软件验证（Software Validation, GAMP, 第五版）

通过测试并提供客观证据，用来确认软件性能可以满足用户需求和预期使用用途，并且该软件可以持续实现该特定要求。

3.5 系统的生命周期（System Life Cycle, SLC-美国 FDA 计算机术语表,

1995)

一个系统从初步构想到停止使用的发展变化过程。

3.6 安装确认 (Installation Qualification, IQ- USP 总章, 1058)

为了确认仪器是按照设计和指定的方式进行交付、被适当地安装在所选择的环境中，并且该环境适合仪器的使用所做的相关活动的文件记录。

3.7 运行确认 (Operational Qualification, OQ - USP 总章, 1058)

为了确认仪器在选定的环境中能根据其操作规范正常运行所做的相关活动的文件记录。

3.8 性能确认 (Performance Qualification, PQ – USP General Chapter 1058)

为了确认仪器始终按照用户定义的说明书运行，并符合其预期用途所做的各种活动的文件记录。

3.9 源数据 (Raw data, 基于 GLP 的定义)

用于重现和评估试验所需的记录原始观测结果和活动的工作表、记录、备忘录、笔记或经核证的副本。

3.10 原始数据 (Source data)

在原始记录和其核证副本中记录的所有信息，包括临床症状、临床观测指标或临床试验中的其它活动，这些信息用于重现和评估临床试验。原始数据包含于原始文件中（原始记录或核证副本）。

4.0 内容

4.1 介绍

在过去十年间，EMR 的使用在病人医疗保健领域得到迅速发展，它的广泛使用，弥补了纸质记录的不足，包括（但不局限于）纸质记录不易获得（只能集中存放）、可读性不一致、重复信息、记录的存储和维护、及信息的不一致性。但 EMR 也有其自身的挑战，例如对病人信息访问权限的管控、数据备份、已退役的系统数据的可追溯性和可恢复性、备份/灾难恢复和保护患者个人信息等。因此产生了系列指导原则、意见书 (position papers) 和法律文件，例如 Annex 11、计算机化系统、GAMP, PEACH, CDISC 和 21CFR Part 11，用以保证数据在控制的环境下管理使用。

随着临床研究自动化程度的提高，医疗机构电子医疗记录系统的使用也越来越广泛，逐步替代传统的受试者/病人招募模式（提高成本效益）、医学筛查和入选/排除数据的采集（减少简单的数据录入错误）和不良事件的快速识别（数据挖掘）。GCP 法规对于纸质系统或电子系统的要求是保持不变的。数据必须具有准确性（Accurate）、易读性（Legible）、同时性（及时 Contemporaneous (timely)）、原始性（Original）和可归因性（Attributable） – 通常被缩略为 ALCOA 或良好的文件记录规范（Good Documentation Practice (GDP)）。

在欧洲药品审评管理局（EMA）发布的指导文件(reflection paper, 2010 年 8 月 1 日生效) “对临床试验中电子原始数据和转录到电子数据采集工具中数据的有关要求” 中 (Expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials)，在原来传统 GDP 中 ALCOA 缩略语的要求之上，添加了另外四点标准，即完整性、一致性、持久性和随时可及性。这经常被引用为 ALCOA +。

针对电子医疗记录系统所进行的任何评估（稽查和/或检查）以及系统验证的方式，其基础在于评估文件记录的标准能提供客观证据以支持临床试验的实施和方案的依从性。用于采集原始数据的仪器应确保数据是按照方案中的规定来采集的。

对试验中心的资质确认与第一例病人入组 (First patient in, FPI) 后的试验中心稽查不同。本附录主要适用于对研究者的稽查，特别是评估 EMR 的使用是否适用于研究计划 (方案) 所规定的内容。对于试验中心研究者使用 EMR 或其它任何电子系统的资质确认，应在开始招募病人前就完成相关评估，并首要关注系统验证或对计算机环境的适用性测试。

4.2 稽查计划和准备

为了评估 EMR 系统是否适用于管理临床试验数据，需要开展相关适用性评估。这需要在选择临床试验中心阶段 (feasibility 可行性) 时对中心或私人诊所和系统进行评估。

在选择对哪家试验中心进行稽查时，推荐稽查员使用的最佳做法是基于风险的方法。对每家有病人入组的试验中心进行稽查是不可行的。下面列举了质量保证人员 (QA) 在选择试验中心进行稽查时，应考虑的典型风险因素或信息（并非详尽的清单）：

- 试验中心所使用的系统类型：市售系统、混合系统、定制系统、临床中使用的医疗应用并可能为临床试验提供数据的系统

附件 05

电子医疗记录 (EMR)

- 试验中心使用的 IT 系统的数量，和系统间以及系统与纸质原始数据之间的接口
- 基于风险的稽查计划（在其它附录中涵盖）

随着临床试验自动化程度的不断提高，必须要考虑临床试验中心因使用电子系统而存在的额外风险因素。在 GCP 环境中任何电子系统实施的关键环节是对该系统的操作和相关操作的记录。试验中心购买一套电子医疗记录系统（可配置的市售软件（COTS），适用于可自行配置而不需要硬编码的系统）或使用自己拥有的系统并声称其符合监管标准，但是它“打开即用”的简单操作，给申办者/CRO 带来了重大的法规风险。

建议开展试验中心稽查时使用一份基本的检查清单，作为备忘录，来评估有关数据访问权限、数据安全、数据存储、数据备份和数据归档程序的基本要求。当试验中心使用 EMR 时，推荐中心稽查清单应包括评估该系统使用的信息。对使用 EMR 的试验中心进行稽查准备时，推荐考虑如下要点（不以重要性为先后顺序）— 可将其整合至稽查清单中（推荐）：

1. EMR 系统访问权限和隐私规则

- a. 监查员和 QA 稽查员必须有权限访问原始的数据
- b. 基于隐私和数据保护的原则，监查员和 QA 可能无法在 EMR 系统中查看原始数据；如果已获得病人同意查看相关数据，试验中心应有书面流程提供系统中原始数据的核证副本。
 - i. 稽查员应熟悉试验中心所在国家/地区的有关隐私和数据保护的相关法规
 - ii. 隐私原则可能会影响稽查员查看原始数据的权限 — 应建立书面流程确保稽查员可以通过培训并授权只读的权限来查看那些已同意授权的病人数据；或者按照流程提供充分的核证副本，并选取样本通过被授权用户登录系统进行“实时查看（over the shoulder）”进行 QC 检查以确保数据的真实性。
- c. 进入系统应有唯一识别标识（如用户名）和密码
 - i. 不能共享密码
- d. EMR 系统应具有自动注销或一段时间不使用后自动暂停功能，以及强制密码到期功能，例如密码有效期为 90 天。应定义 EMR 终端用户角色，特别留意对某些功能的访问控制。
 - i. 试验中心应保留授权访问各个功能模块的个人用户列表
 - ii. 备注：稽查中，建议同时提供 1.d.i 中提及的个人用户列表和研究者分工授权表，以便于评估数据的属性和判断个人用户是否有资格担当其角色和使用系统。

2. EMR 系统终端用户的应用

- a. EMR 系统是如何使用的？
 - i. 直接输入数据 — 原始数据是电子数据

附件 05

电子医疗记录 (EMR)

1. 稽查员应有权限直接访问系统中的电子记录，或者如上文 1bii 中提及的流程来进行查看。
 - ii. 混合型 — 包括直接输入数据和从纸质记录中转录数据的组合
 1. 应建立对原始数据复印件的审核确证流程。同时保存纸质记录，并且在适当的情况下，至少进行抽样监查或稽查。
 - iii. 受试者/患者直接录入数据?
 1. 制定相关流程，并提供培训
 - b. 如何定义原始数据 — 是否区分原始数据 (source data) 与源数据 (raw data) ?
 - i. 研究者应保留原始文件的原件或核证副本
 - c. 培训
 - i. 职员是否接受过系统使用的培训?
 - ii. 是否培训过监查员使用系统？（对于已知情授权的受试者的数据，给予监查员只读权限，并在项目结束后，撤消该权限）
 - iii. 数据更正/稽查轨迹
 - iv. 对原始输入的修改，都能被独立的稽查轨迹系统所抓取并记录。
 1. 应保存修改前后的数据，便于审阅
 2. 修改应具有更改时间和日期戳
 3. 稽查轨迹应显示更改人和更改理由
 4. 稽查轨迹不能被修改
 5. 稽查轨迹功能不能关闭，并以可读格式提供。
 - v. 原始数据的修改只能在研究者知晓或同意的情况下进行
 - d. 电子签名
 - i. 电子签名应避免有意和无意的滥用
 - ii. 应用于一个记录中的电子签名不能被“剪切粘贴”到另一个记录中
 - iii. 电子签名应显示签名人的名字，以及该签名代表的含义
 - e. 应在数据采集的整个过程中明确定义原始文件和相关原始数据的位置。
3. EMR 系统验证、维护和管控
- a. 验证
 - i. 有系统验证的书面流程文件
 1. 系统验证的最佳规范为 SDLC (System Development Life Cycle) 方法
 2. 如不使用标准的 SDLC 方法进行验证，至少应有 IQ/OQ/PQ，详细记录系统在试验中心安装和建立的过程
 3. 应测试终端用户的需求，以证明系统在该组织中适合其使用目的。
 - ii. 如果没有进行用户接受度测试 (User Acceptance testing, UAT) 以进行供应商系统适用性验证，将无法满足 GCP 合规性要求。
 - b. 变更控制
 - i. 系统维护和升级的过程必须有书面的流程记录

附件 05

电子医疗记录 (EMR)

- ii. 系统的变更应当被记录并追踪，并且在需要时，应当对适用性进行重新验证或 UAT（用户接受度测试）
- c. 备份和灾难恢复
 - i. 研究机构应制定有效的灾难恢复计划，定期测试，并保存测试的客观证据
 - ii. 备份系统数据（异地和/或有防护的存储介质）
 - iii. 在适当的时间间隔进行恢复性测试
 - iv. 建立记录保存的要求，以满足相关法规的合规性要求
 - 1. 原始文件的存储应随时可以提取
 - 2. 原始文件和原始数据应避免毁损

上述要点列举了在准备试验中心稽查时应考虑的关键方面。使用 EMR 的试验中心应确保该系统能满足使用需求。一旦发生筛选/随机并且采集了数据，不满足 GCP 要求的 EMR 会对用来支持上市申请的数据的有效性带来重大的风险，并可能存在危害受试者安全和权益的风险。

5.0 参考文献

Computerized Systems in Clinical Research: Current Data Quality and Data Integrity Concepts (Peach - 2011)

EMEA Reflection Paper: Expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials; June 2010, Carl Anderson

Applied Clinical Trials (ACT), “The Ins and Outs of Electronic Medical Records: Shedding light on common EMR concerns about privacy, government regulations and data integrity.” September 2008

FDA Guidance: Computerized Systems Used in Clinical Trials; May 2007

FDA Guidance: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application; August 2003

Clinical Research Systems and Integration with Medical Systems, Joyce C. Niland and Layla Rouse; April 2011

ICH GCP E6: Good Clinical Practice: 1996

6.0 推荐阅读

Journal of the American Medical Association (JAMA), “Should Sensitive Information from Clinical Trials be included in Electronic Medical Records?” August 2010, Boadie W. Dunlop

Electronic Medical Records Utility in Clinical Trial Conduct; January 2009

FDA Guidance: Electronic Source Data in Clinical Investigations; September 2013

Electronic Medical Records in Australia and Clinical Trials; ARCS Australia Ltd., March 2008

FasterCures, White Paper – Think Research: Using Electronic Medical Records to Bridge Patient Care and Research; Fall 2005, Kathi E. Hanna

Clinical Data Interchange Standards Consortium(CDISC)

Good Automated Manufacturing Practices (GAMP)

附件 06

IRT（IVRS/IWRS）供应商稽查

1.0 背景介绍

交互式应答技术（Interactive Response Technology, IRT）是就交互式语音应答系统（Interactive Voice Response Systems, IVRS）和交互式网络应答系统（Interactive Web-based Response Systems, IWRS）的统称；是众多对系统/供应商不同稽查类型的一种。IVRS 基于电脑技术，通过电话方式，在临床试验中随机受试者和/或管理试验用药的分发。随着技术的进步，各公司目前采用 IWRS 来取代传统的 IVRS。本附件将使用通用词 IRT 来描述相关电子系统的评估。

2.0 范围

本文将阐述如何对 IRT 系统进行稽查，重点关注评估供应商提供 IRT 服务的可行性，不涉及供应商/系统稽查的常规条目。

3.0 定义

不适用

4.0 内容

4.1 稽查准备

首先应了解该 IRT 系统的用途：仅用于入组/随机受试者？仅用于试验用药的管理？或两者均包含？

其次，了解 IRT（以及它所收集的数据）如何与其它临床试验系统交互也很重要。例如：随机数据是否直接导入电子病例报告表？该系统如何与现存的药物管理系统交互？

在早期明确有哪些系统会受 IRT 影响至关重要，应尽早与这些系统的管理员进行沟通。

4.2 稽查实施

在实施 IRT 稽查时应关注如下要点：

- 质量管理系统，包括计算机系统验证的原则/标准
- 验证计划与报告
- 用户验收测试与报告
- 更改管理

附件 06

IRT（IVRS/IWRS）供应商稽查

- 安全措施
- 问题管理
- 培训、关键岗位资质认证
- 用户支持服务（如服务台）
- 系统停机时间（包括常规停机维护和计划外停机）
- 灾后恢复与业务持续
- 数据存储与备份
- 服务器机房

为了执行计算机系统验证，必须有一套书面的计算机系统验证流程作为原则或标准。IRT 供应商应建立一套包括质量保证/质量控制的质量管理系统。供应商建立包括质量保证的质量管理系统也是法规管理部门的要求。

IRT 产生的数据为电子数据。所有以上提及的活动/记录应在稽查过程中仔细检查。对于电子数据，必须在所有阶段确保数据的可靠性：从数据产生、转移到报告、存档。审阅验证计划和变更管理文件以确保该系统从设计到工作始终符合要求。问题管理和系统停机时间是建立/破坏电子系统的重要元素。IRT 供应商是否建立了足够的流程来管理这些问题？IRT 供应商是否能提供证据来证明其遵循操作流程？供应商能提供什么类型的系统运行/停机度量指标？供应商应设立合适的安保措施，比如建立用户账号和控制用户权限。供应商应确保只有接受了培训并被授权的个人才能获得账号，也要确保账号权限可被及时撤销。最后，供应商应为不同级别的用户提供相应的培训。

现场巡查服务器机房也很重要，有助于核实门禁措施、防火防灾、供电、数据备份等措施以及大体了解灾后恢复/业务持续计划。

4.3 IRT 稽查范围中的试验样本

该类稽查是评估为某项临床试验所建立的特定的书面流程。稽查应考虑随机化要求、区域和国家的设置要求包括任何可能需要的特殊报告。比如，某些国家要求出具对照药的阶段性报告。如果涉及对照药，系统应做相应设置以满足报告的要求、IRT 的验证和变更控制流程，重点关注如下要点：

- 试验要求 — 用户需求说明书，供应商启动会纪要

附件 06
IRT (IVRS/IWRS) 供应商稽查

- 相关人员 — 参与管理的业务部门与相应级别，申办者审阅与签署
- 现行流程 — 建立/维护/培训记录
 - 用户需求说明书 URS (User requirement specification)
 - 项目需求说明书 PRS (Project requirement specification)
 - 用户验收测试 UAT (User acceptance testing)
 - 关键项
 - 非关键项
 - 责任
 - 用户手册
- 触发水平
- 随机流程
 - 谁负责随机 — 如何与供应商沟通以及监查？
- CRO 监管 — 协议变更/谁负责签署和批准变更协议范围产生的费用
- IRT 用于监查入组、受试者依从性、药物回收
- 翻译流程（网页、电话、用户手册）
- 申办者与供应商之间的沟通流程/ 问题管理流程
- 数据疑问处理（比如：数据更正、手工变更、与主要研究者的确认）
- 风险管理流程
- 在试验中心/CRO 抽选一些文件进行检查
- 访问原始数据（如果 IRT 包含原始数据）

附件 06

IRT (IVRS/IWRS) 供应商稽查

5.1 参考文献

- ICH E6 Good Clinical Practice 1996
- Directive 2001/20/EC “Clinical Trials Directive”
- Directive 2005/28/EC “GCP Directive”
- Orange Guide, Annex 13
- PI 011-3 25 September 2007 - PICs (PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION)
- 09 June 2010 EMA/INS/GCP/454280/2010 GCP Inspectors Working Group (GCP IWG) - Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials
- EMEA/505620/2007 - REFLECTION PAPER ON EXPECTATIONS FOR ELECTRONIC SOURCE DOCUMENTS USED IN CLINICAL TRIALS
- Current GAMP Thinking on Quality Risk Management: Mapping of the GAMP QRM Concept to ICH Q9 and ISO 14971

6.0 推荐阅读

不适用

1.0 背景介绍

数据管理活动相关的系统与程序是确保临床试验数据的收集、核实和存储安全的关键，不仅为数据的质量和可靠性提供保证，也可以保障参与临床试验受试者的隐私（ref: ICH GCP section 5.5）。

数据管理过程中使用的关键工具是电子化临床试验数据库，通常是一个电子数据采集（EDC）系统。一般来说这些系统要么是现成市售的程序包，要么是数据管理部门使用的内部开发的系统。因此在实施数据管理稽查时，应特别考虑评估这些数据库的设计、建立和验证等方面。

2.0 范围

本文件提供了对临床试验数据管理职能和 EDC 系统进行稽查时的主要考虑事项的指导。它不包括统计分析、临床试验报告、或稽查任何类型的供应商时一般方面的考虑。

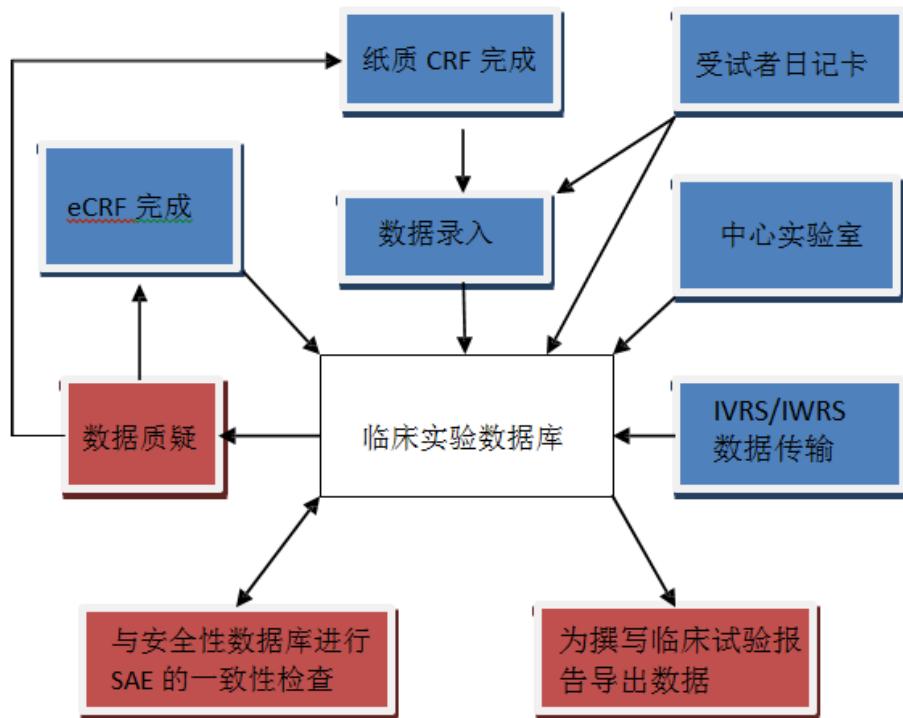
3.0 定义

不适用

4.0 内容

4.1 稽查准备

了解正在使用的有哪些数据管理系统有助于确定稽查的范围和时间。例如，如果稽查的目的是看支持特定试验的系统，那么范围可以局限在那些特别关注的领域，可能包括更多的数据检查（例如：如果只使用纸质病例报告表（CRF），那么就不需要评估 EDC 系统）。对数据库整体结构和相关接口的认识也将有助于稽查的准备（例如数据是否会从中心实验室等外部来源传输到数据库）。与相关的系统负责人讨论关注的系统将帮助稽查员理解哪些需要纳入到稽查范围内以及在数据管理过程中安排稽查的时间（例如：在数据库锁定之前）。使用简单的流程图或简单的图表作为工具有助于可视化整个系统并识别关键步骤和接口（输入和输出）。下面给出了一个简单的示意图示例。需要注意的是，这只是一个可能的例子，每个数据管理系统可能有不同的接口和流程。稽查员可以请求相关领域专家在数据管理的某些方面提供技术支持。



4.1 实施稽查

当进行数据管理或 EDC 系统稽查时，重点关注的项目通常包括：

	数据管理稽查	EDC 系统稽查
过程中所有方面的书面程序文件的维护	X	X
申办方恰当且清晰的授权	X	X
数据管理团队的角色和职责	X	X
数据管理计划	X	X
数据管理试验文件	X	X
数据库建立（性能规范/构建/验证/用户接受度测试）	X	X

附件 07
实施数据管理或者电子数据采集系统的稽查

	数据管理稽查	EDC 系统稽查
编程活动（如数据交换）	X	X
CRF 和其它数据收集工具的设计 (如病人日记或问卷)	X	X
资质和培训，包括临时/合同工作人员	X	X 包括试验试验 中心
对任何分包商的资格审核、合同和监管	X	X
接收和追踪已完成且上传的 CRF 或者 CRF 的部分	X	X
数据录入或者从 eCRF 和电子日记卡(e-diaries)到 数据库的数据传输	X	X
受试者的处置（即根据方案对筛选和随机的 病人数进行正确的管理）	X	X
CRF 数据的手动和自动验证检查，重点是试 验方案中的关键疗效性和安全性指标	X	X
数据质疑和解决	X	X
编码（比如 MedDRA, WHO-DDE 或者 WHO-ART）	X	X
QC 过程，包括双数据录入和按接受/拒绝标 准进行错误率监测	X	X
执行方案修订引起的变更	X	X
数据的引进和导出（如从中心实验 室引进数据，为统计分析导出数 据）	X	X
数据库锁定（包括中期分析的相关流程）	X	X
受控的揭盲（例如：为独立数据监查委员 会或数据库锁定）	X	

附件 07
实施数据管理或者电子数据采集系统的稽查

	数据管理稽查	EDC 系统稽查
SAE/AE 一致性检查（在临床试验数据库和安全数据库之间）	X	
数据隐私保护	X	X
用户技术支持	X	X
系统安全性，包括维护授权用户从激活到访问失活的列表，用户名 / 密码管理	X	X
计算机系统验证文件	X	X
变更控制流程	X	X
系统备份和恢复/业务可持续性	X	X
电子系统、数据服务器和纸质记录的物理安全，包括试验中心的设备	X	X
电子和纸质介质的存档安排	电子和纸质数据	仅电子数据
质量保证	X	X
根据合同或其职能流程要求承担的任何其它义务	X	X

4.2.1 数据管理稽查的考虑

一般而言，稽查时对数据管理系统的评估可分为四个主要活动：

a) 在外包的情况下，客户和供应商之间明确基本职能流程的分配 — 角色和责任、流程文件、培训、系统和纸质记录的一般物理安全。

b) 试验准备活动 — 这通常包括 CRF 设计和数据库建立和验证（性能规范/构建/验证/用户接受度测试）。

用于采集临床试验数据的工具（如 CRF/eCRF、患者日记、生活质量问卷），应设计为可采集试验方案要求的所有数据。因此，必须进行一定程度的校验，以确保满足上述要求，同时证明整个数据库按预期运行（即验证）。可以把 CRF 与方案的要求进行比较，以确保所需的所有关键数据字段满足方案的需要。

c) 试验进行中的活动 — 这通常包括系统权限维护、数据录入、数据质疑管理、QC 流程、数据导入到临床试验数据库（例如从中心实验室或互动语音/网络应答系统（IVRS/IWRS）供应商）、编码活动、指标报告的生成（数据质疑的数量、错误率、缺页/数据缺失、超期质疑的数量和超期时间）、为中期分析生成数据、基于方案修订执行数据库的变更、以及 SAE 在临床试验数据库和安全数据库之间的一致性检查。稽查员可以探索让医学监查员参与在这一过程中。

数据质疑管理流程的设计应保证数据的更改仅由授权的人员执行，并且通过采用适当的数据追溯功能（如数据澄清表和稽查轨迹，包括显而易见的更改和经过研究者同意所做的更改），使任何数据的修改都有据可循（不能永久删除之前的输入）。可以考虑从数据库中选择一些样本数据并与 CRF 和数据质疑文件记录进行比较，以评估此过程。

重大的方案修订会对 EDC 系统的变更造成一个特定的风险，因为虽然在技术上可以很快地执行这些变更，但一般应该在确认得到相关的法规和伦理批准之前不对研究者开放这些更改。这样就可能使得 EDC 的变更在获得批准之后分阶段来执行（比如一个国家接着一个国家）。

作为数据管理稽查的一部分，还应考虑与其它数据系统的接口（例如将实验室数据从中心实验室传输到临床试验数据库或导入到临床试验管理系统）。因此，对数据传输过程的评估应纳入到稽查内容以确保传输过程没有影响数据的完整性（例如格式化性能规范、传输测试和/或传输后 QC）。

d) 试验结束时活动 — 这将包括数据清理、数据库锁定、揭盲、为统计分析导出数据、归档流程（包括在试验中心 eCRF 数据的持续可及性）、撤消对电子系统的访问/特殊权限并且转移数据库至申办方。

额外的项目

除上述核心活动外，稽查还可涵盖 CRF 填写指南、用于执行适应性监查策略的数据管理报告、EDC 系统，以及取决于试验中心监查员是否完成原始数据核对而定的数据录入和更正的管理。

4.2.2 EDC 系统稽查的考虑

准备数据管理供应商稽查的一般原则也同样适用于对 EDC 系统的稽查。主要的区别是 EDC 的稽查范围通常会受到更多的限制（例如：相对纸质 CRF 的临床试验数据库而言，不可能对 EDC 执行一个标准的数据库稽查），或者可能更多关注于计算机系统方面（如验证、用户接受度测试、备份和安全）。

eCRF 稽查里一些额外的高层面内容可以在实施试验中心稽查时进行考虑，即：

- 在试验中心级别上进行了试验特定的用户接受测试
- 安装和访问级别已经测试过并正在被遵守
- 试验结束后研究者可以继续访问数据
- 系统有稳健的程序来采集有效的电子签名
- 程序中包括对过度使用或使用不足的帐户稽查轨迹的检查（试验中心员工共享帐户的提示）

5.0 参考文献

E6 Good Clinical Practice - Section 5.5 (International Conferences on Harmonisation, 1997)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf

European Commission Directive 2001/20/EC Article 3, Section 2 (c)
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

US Code of Federal Regulations, Title 21:
Part 11 – Electronic Records; Electronic Signatures
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=11> Part 312
– Investigational New Drug Application
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRsearch.cfm?CFRPart=312>

Guidance for Industry - Computerized Systems Used in Clinical Investigations (US Food and Drug Administration (FDA, May 2007)
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070266.pdf>

Reflection paper on expectations for electronic source data and data transcribed to electronic data collection tools in clinical trials (European Medicines Agency, 2010)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/08/WC500095754.pdf

6.0 推荐阅读

Guidelines to Facilitate the Production of a Data Handling Protocol (Association for Clinical Data Management)
http://www.acdm.org.uk/assets/DHP_Guidelines.pdf

Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) – Operational Data Model
<http://www.cdisc.org/odm>

Guidance for Industry - Electronic Source Data in Clinical Investigations (FDA, 2013)
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM328691.pdf>

Good Clinical Data Management Practices (Society for Clinical Data Management, 2009)
<http://www.scdm.org/sitecore/content/be-bruga/scdm/Publications/gcdmp.aspx>

1.0 背景介绍

申办者可以将部分或者全部临床试验相关职责与职能移交给合同研究组织（CRO）。为了有效地利用内部人力资源、降低固定支出及支持申办者运营业务的增长，近些年来，申办者已经更多地使用 CRO 的服务。

2.0 范围

此附件适用于将临床试验相关职责与职能通过合同外包给 CRO 的 CRO 稽查。对于其它外部供应商的稽查，如临床实验室和交互式应答技术（IVT）供应商的稽查，请参见其它相关的附录。

3.0 定义

3.1 合同研究组织（Contract Research Organization, CRO）

由申办者委托，履行单一或者多项申办者的试验相关职责和职能的个人或组织（商业组织、学术机构或其它）。

4.0 内容

4.1 CRO 稽查的目的

申办者对于临床试验数据的质量及真实可靠性负有最终责任，必须确保由 CRO 提供的服务满足申办者的质量要求。

尽管针对被委托的任务，CRO 通常会进行质量保证（QA）及质量控制（QC），申办者也需要确保合同的履行，包括确保质量保证/质量控制的工作，所有临床试验相关数据的可靠性以及试验数据处理的恰当性。

申办者的质量保证部门，对 CRO 的工作会进行独立的稽查，同时也会对申办者负责 CRO 工作授权的部门对其 CRO 的管理工作进行独立的稽查，并对移交的职责及职能是否符合申办者的要求进行客观评估，以确保试验数据的可靠性。

4.2 CRO 稽查的时限和类型

实施 CRO 稽查的必要性、稽查时限、稽查频率及稽查类型应当根据申办者事先制定的稽查策略来确定，包括委托给 CRO 任务的重要性和复杂性，以及基于以往稽查和外包经验进行的风险评估结果。此外，CRO 稽查不是必须在现场实施。其它适当的方法也可以用于确定 CRO 是否适合，如稽查问卷。CRO 稽查的类型包括：

4.2.1 合同签署前系统稽查（CRO 遴选调查或稽查）

当申办者在合同最终签署前需要进行资格认定稽查以便选定新的 CRO 时，需要通过合同签署前的系统稽查对候选 CRO 的能力以及系统/流程的可靠性进行评估，以确保其符合临床试验质量管理规范（GCP）、相应法规及申办者标准。

通常，在签署保密协议后，应当对于负责执行所移交的职责和职能相关的系统实施调查或者稽查。

因尚未有与外包工作相关的文件产生，稽查将关注于与移交职责和职能相关的组织架构、设备/设施、标准操作流程（SOP）、质量控制/质量保证系统以及人员的资质与培训。此外，如果可能，在某些情况下，应该进行设施的查看并与相关的负责人员进行面谈。

如果曾使用过该 CRO，此次对 CRO 的评估可以通过使用稽查问卷远程完成（包括自上次稽查之后系统和流程的更新）。在最终合同签署前，CRO 必须完成稽查问卷，且该稽查问卷的答复已与申办者 QA 部门达成一致。

4.2.2 在外包任务执行过程中/后的项目稽查（项目依从性和评估稽查）

应该在外包任务执行过程中或者之后进行项目稽查，以验证及评估由 CRO 执行的外包任务是否符合 GCP、相关法规以及申办者的质量要求。

稽查员审阅约定的外包任务相关的文件记录，并确认具有外包任务相关实施计划的记录、实际工作按照既定实施计划执行，对相关工作的结果进行记录并报告给申办者。尤其当偏离实施计划时，稽查员检查偏离的原因、偏离对试验结果影响的描述以及改善情况是否汇报给申办者是非常重要的。换句话说，申办者的稽查需要关注“计划—实施—检查—改善”的循环是否在外包任务中运行正常。

注释：申办者亦需预先与 CRO 进行协商以达成协议（如，签合同），以保证即使在外包任务完成之后申办者也可以顺利地实施稽查。

4.2.3 周期性的系统稽查（持续的 CRO 稽查）

对于持续使用的首选 CRO（如：与申办者有主协议的 CRO），申办者应该进行定期的系统稽查，稽查频率可以基于固定的周期（如：每 2-3 年），也可以根据绩效和质量评估指标进行风险评估的方法来确定。通常，稽查应包括选择不同阶段的项目作为样本（例如：正在进行或已完成的外包项目），以核实 CRO 的质量管理系统是否恰当运转并且被委托的任务是否符合申办者的质量要求。选择刚进入入组阶段的临床试验项目来稽查是有益的，因为有机会实施纠正及预防措施从而直接提高临床试验的效能和完整性。

周期性的系统稽查有利于对下一个外包项目候选者进行有效率的选择，并在任务委托后，对 CRO 进行有效率的管理。

周期性的系统稽查通常会在 CRO 处进行，然而，对于申办者 QA 部门认为是低风险的职责，对于 CRO 的评估（包括上次稽查之后的系统及流程的更新）可以通过使用稽查问卷进行远程收集。

4.2 CRO 稽查计划/范围

4.3.1 CRO 系统、设施及设备

应对执行外包任务的所有系统、设施及必要的设备进行稽查。具体详见附件中列明的稽查范围明细。

确定稽查范围时，应当考虑外包任务的内容和风险。

4.3.2 CRO 项目任务

申办者应评估外包项目任务的实施是否是依据 GCP、适用法规、共同确定的适用 SOP 以及合同条款进行的。

可包括如下方面：

4.2.2.1 项目管理（如：计划、组织架构、会议、

沟通)

- 4.2.2.2 监查(如:人员培训及操作流程)
- 4.2.2.3 数据管理及统计分析(如,人员培训及电子数据处理系统)
- 4.2.2.4 稽查(如:稽查流程及稽查效能)
- 4.2.2.5 临床实验室检测
- 4.2.2.6 药物警戒(PV)
- 4.2.2.7 交互式应答技术(交互式电话应答系统/交互式网络应答系统)(IRT(IVRS/IWRS))
- 4.2.2.8 试验药物生产、储存/控制及发放
- 4.2.2.9 医学写作(临床试验报告、方案及研究者手册)及其他

为了高效实施稽查,申办者应依据合同中约定的职责、既往稽查确认的风险、临床试验本身所特有的风险,以及基于既往经验预测的重大风险,从而确定稽查的领域(范围)。

4.4 稽查计划、稽查报告及稽查证明的准备与分发

4.4.1 稽查计划

稽查员应根据稽查类型制定稽查计划(参见“GCP 稽查的国际指南”的第 5 部分)

4.4.2 稽查报告

稽查员(无论是外包或者为申办者的雇员)应将稽查结果报告给申办者的负责人员。根据稽查结果,申办者的负责人员会要求 CRO 及申办者的 CRO 管理部门(如:CRO 经理)采取必要措施,比如:采取纠正及预防措施。稽查员应依据适用的稽查 SOP,给申办者的负责人员提供必要的支持,如告知 CRO 稽查的结果、要求采取措施/回复、措施的确认等。

稽查报告应该提交给能够实施纠正及预防措施或者能指导其他人员实施纠正及预防措施的申办者的负责人员。

依据适用的稽查 SOP,稽查员应从申办者的被稽查对象或者 CRO 获得关于稽查问题的回复。

在纠正及预防措施计划实施时,稽查员应依据适用的稽查流程跟进纠正及预防措施的完成情况。对于重大问题(依据适用的

分级标准进行分类），或不能确认纠正及预防措施是否完成的情况下，应实施进一步的调查（包括可能的随访稽查）。

4.4.3 稽查证明

关于准备稽查证明，请参见“GCP 稽查国际指南）第 10 部分。

4.4.4 申办者外包稽查相关活动

如下文件最好事先提供给申办者质量保证部门进行审阅及批准，以检查与申办者稽查策略/流程的一致性、稽查报告是否包含申办者标准所需要的适当的内容、以及是否有恰当的纠正及预防措施。

- 由 CRO 制定的稽查计划
- 由 CRO 制定的稽查报告
- 由 CRO 制定的纠正及预防措施

4.4.5 稽查关闭

为了稽查的顺利完成，如需要，应当与 CRO 的 QA 进行相互配合进行稽查的跟进和关闭。请参见“GCP 稽查国际指南）第 9 部分。

关于系统和/或设施/设备的 CRO 稽查范围列表

1. 组织架构及职责
1) 公司组织架构及履行合同的相关组织
现行的组织架构
现行的职位描述
2) 职位描述和简历或其它可以说明被选 CRO 人员资质的文件
3) 既往接受法规部门检查和/或客户稽查的经验
2. 培训
1) 培训系统及培训流程
2) 培训记录和被选 CRO 人员的情况
3) 人员资质和委派制度

附件 08
CRO 稽查

3. SOP 管理系统
1) SOP 批准及版本控制流程
2) 过期 SOP 的版本控制及修改记录
3) SOP 偏离管理
4) SOP 培训及记录
必学 SOP 培训列表及培训记录
4. 设施查看
1) 工作地点
2) 试验药物的储存与清点
3) 文件储存
4) 服务器机房
上锁及访问控制
温度及湿度管理
火灾风险及防火系统
服务器机房授权及访问控制（批准、取消授权及授权人员列表）
设施清洁、防治虫害的管理与记录
5. 法规事务部门的经验
6. 项目管理
7. 监查
8. 药物警戒/医学安全服务
9. 数据管理
10. 统计分析
11. 试验药物管理
12. 文件管理及归档
13. 翻译
14. 电脑系统验证
1) 电脑系统验证的政策及 SOP
2) 需依从的法规要求
3) 电脑系统验证计划、电脑系统验证报告和电脑系统验证的文件记录
4) 授权管理及授权人员列表
5) 识别码及密码管理
6) 备份
7) IT 供应商评估及管理
15. 质量管理系统
1) 质量控制系统及流程
2) 质量保证系统及流程

3) 证书/公共机构的资格认定
16. 信息安全及隐私保护
基于信息保密性的信息安全管理
文件加密及外部数据的传递
信息安全培训
17. BCP (Business Continuity Plan, 业务持续性计划)、DRP(Disaster Recovery Plan, 灾难恢复方案)
针对意外事故的预防、解决方案和/或应急方案
针对意外事件的演习及记录, 和/或对于以上提及计划而实际采取的措施
18. CRO 客户转包的管理和评估
19. 项目相关文件的生成
20. 问题上报流程
21. 管理层的监管
22. 合同, 如适用
23. 法务/保险, 如适用

5.0 参考文献

- International Conference on harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) 1 May 1996.
- ISO 9000:2000 Quality Management Systems - Fundamentals and Vocabulary. ISO December 2000
- ISO 19011:2002 Guidelines for Quality and /or Environmental Management Systems Auditing. ISO 2002
- Food and Drug Administration (FDA). 21 Code of Federal Regulations Part 11, 50, 54, 56, 312 and 314
- ICH Guideline – Quality Risk Management Q9
- ICH Guideline – Pharmaceutical Quality System Q10
- European laws and regulation contained in EudraLex, Volume 1-4, 9A and 10
- UK law, Statutory Instruments 2004/1031 and amendments 2006/1928

6.0 推荐阅读

- GCP Auditing: Methods and Experience - Edited by the German Society for Good Research Practice (DGGF) 2nd edition
- COMPLIANCE PROGRAM GUIDANCE MANUAL: CHAPTER 48 - Bioresearch Monitoring, SPONSORS, CONTRACT ORGANIZATIONS AND MONITORS by FDA

附件 08
CRO 稽查

- Good Clinical Practice Guide, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
- Reflection paper on risk based quality management in clinical trials, EMA/INS/GCP/394194/2011 Compliance and Inspection, 4 August 2011.
- GLOBAL COMPLIANCE & OVERSIGHT: A Primer on Vendor Oversight for Clinical Project Managers, FEBRUARY 2012
- GCP Quality Audit Manual: Second Edition, - Edited by James E. Sayre, Jr. Published 1990, 1994 by Interpharm Press, Inc.

1.0 背景介绍

稽查独立伦理委员会/机构审查委员会（IRB/IEC）在某种程度上有些挑战。从 ICH-GCP 原则来讲，独立伦理委员会/机构审查委员会的职能基本相同，然而他们的建立规则、法律地位、人员组成、职能运作和法规要求，属于国家和/或当地法规的管辖，因此会因所在国家的不同而存在差异。
稽查员对于各地区的法规要求必须有充分了解。

独立伦理委员会/机构审查委员会的建立有多种形式，例如：有在医院内部或当地社区建立的形式，或以独立组织或政府机构实体建立的形式。在欧洲一些国家有政府运作的独立伦理委员会/机构审查委员会，而在其它国家如日本和美国则没有。目前经常由申办者稽查员或其指定合作方（如合同研究组织）对商业的、学术的、或是医院相关的独立伦理委员会/机构审查委员会开展稽查。

取决于地域、合同状态或独立伦理委员会/机构审查委员会的接受度等情况，虽然不一定会对独立伦理委员会/机构审查委员会进行稽查，此附件可在需要时作为参考。

根据法规部门（如 FDA）的检查结果，不断出现与独立伦理委员会/机构审查委员会相关的发现，并且在某些情况下，由独立伦理委员会/机构审查委员会进行的审查被认为是无效的。因此，申办者对机构审查委员会运作程序的稽查，和/或涵盖机构审查委员会运作的资质稽查或试验稽查的需求日益增加。

一个有效的独立伦理委员会/机构审查委员会在整个临床试验过程中扮演着一个积极的、重要的角色，他们在研究开始阶段评审开展临床试验的合理性，及时地评审试验中的变化，例如方案和知情同意书的更新，并持续评审安全性信息。独立伦理委员会/机构审查委员会的评审缺陷会对临床试验的有效性造成重大影响；尤其在确保研究中的受试者的安全方面。因此申办者应该确认独立伦理委员会/机构审查委员会是否依从 ICH-GCP 和/或适用国家的法规要求。对独立伦理委员会/机构审查委员会进行稽查也是着重从受试者安全角度考虑，因为这一点也是独立伦理委员会/机构审查委员会评审的部分。独立伦理委员会/机构审查委员会的公开透明也将为独立伦理委员会/机构审查委员会运作的改进提供机会。

2.0 范围

如果所处的地域可以进行独立伦理委员会/机构审查委员会的稽查，此附件描述了对独立伦理委员会/机构审查委员会的稽查。

3.0 定义

此附件使用以下术语，以确保其在质量保证团队和其它参与部门达成一致的理解和阐述。

- 1) 审查会议（Review meeting）：独立伦理委员会/机构审查委员会用来评审相关临床试验的会议。当参会委员数符合之前约定的委员数目时，会议即为有效。
- 2) 快速审查（Expedited review）：快速审查是一种不需要召开审查会议的审查程序，那些不影响临床试验操作的行政事宜通过该程序获得审查和批复。
- 3) 独立伦理委员会 / 机构审查委员会确认回执（IRB/IEC acknowledgement）：当主要研究者或研究机构申请独立伦理委员会/机构审查委员会审查后，独立伦理委员会/机构审查委员会行政人员会出具回执。此回执确认了由主要研究者或研究机构提交给独立伦理委员会/机构审查委员会的申请。
- 4) 投票（Vote）：投票的执行是用以确认独立伦理委员会/机构审查委员会的成员的评审后意见。关于如何决定投票方法（多数或全部同意），以及如何处理投票中未能获得多数票，也是投票流程的一部分。

4.0 内容

4.1 独立伦理委员会/机构审查委员会的稽查

对独立伦理委员会/机构审查委员会开展稽查以确认独立伦理委员会/机构审查委员会系统是否妥善建立并良好运行。

稽查员或稽查小组在评估独立伦理委员会/机构审查委员会系统时能获得的客观证据多数来自于正式的会议记录或类似形式的文件中。

然而，当对一个独立伦理委员会/机构审查委员会进行资质稽查时，独立伦理委员会/机构审查委员会通常不会同意提供会议记录或其它能证明执行会议流程的客观证据。在独立伦理委员会/机构审查委员会的资质稽查中，确保对会议流程进行细致的评估很重要。

4.1.1 确定对独立伦理委员会/机构审查委员会开展稽查

独立伦理委员会/机构审查委员会的稽查在某些国家和地区属于规范操作，但在其它一些国家和地区并不是常规进行，或不能被接受。

基于此背景，需要考虑对独立伦理委员会/机构审查委员会进行稽查的必要性，选择哪些独立伦理委员会/机构审查委员会稽查，稽查独立伦理委员会/机构审查委员会的目的（例如，在试验开始前的系统稽查，针对某试验的独立伦理委员会/机构审查委员会的运作评估、有因稽查）。

强调稽查小组运作的独立性是非常重要的。专题专家（SME, Subject matter experts）常常被纳入到质量保证小组来支持独立伦理委员会/机构审查委员会的稽查工作。SME 必须独立于独立伦理委员会/机构审查委员会的流程，这样才能使稽查小组没有偏见地完成稽查。

4.1.2 申请对独立伦理委员会/机构审查委员会进行现场访视，或和独立伦理委员会/机构审查委员会人员的面谈

通常试验中心稽查不包括独立伦理委员会/机构审查委员会办公室的现场访视，所以当稽查员计划访视独立伦理委员会/机构审查委员会时，无论是隶属于试验中心稽查，还是一次独立的访视，其访问独立伦理委员会/机构审查委员会的安排，需要提前通知到独立伦理委员会/机构审查委员会。某些情况下，这种稽查目的的拜访会被独立伦理委员会/机构审查委员会拒绝。但仍有可能和机构审查委员会的秘书进行面谈，询问机构审查委员会如何执行其职能。这些信息会帮助稽查员们来理解试验过程中试验中心和独立伦理委员会/机构审查委员会之间的沟通/流程和有关文件。

4.1.3 应对多个独立伦理委员会/机构审查委员会的审查

有些临床试验不仅会被当地独立伦理委员会/机构审查委员会评审（例如，医院的独立伦理委员会/机构审查委员会），还会被中心的、联合的或是牵头的独立伦理委员会/机构审查委员会评审。在某些情况下，只有中心的、联合的或是牵头的独立伦理委员会/机构审查委员会进行评审。这时，需要确认中心的、联合的、或牵头的独立伦理委员会/机构审查委员会的职责分工（例如：中心的、联合的或牵头的独立伦理委员

会/机构审查委员会的作用，是否需要主要研究者所在医院附属的独立伦理委员会/机构审查委员会进行评审）。

另外，为防止各方评审内容的重复，需要事先决定评审结果的优先权（例如：哪些机构审查委员会评审结果会优先），与此相关的适用程序需要到位并被遵守。尤其是当各独立伦理委员会评审结果互相冲突时，应该避免出现研究者或申办者可以有意地选择更合意的独立伦理委员会/机构审查委员会评审结果的情况。

4.2 稽查领域

如果所处的地域可以进行独立伦理委员会/机构审查委员会的稽查，以下这部分说明了稽查员在稽查独立伦理委员会/机构审查委员会时需要关注的事项。

在对独立伦理委员会/机构审查委员会稽查中，应关注以下内容。

4.2.1 独立伦理委员会/机构审查委员会的系统

独立伦理委员会/机构审查委员会的系统包括独立伦理委员会/机构审查委员会在确保研究者/试验中心资质、独立伦理委员会/机构审查委员会的人员组成、独立伦理委员会/机构审查委员会的职能/运作和文档保存（纸质或电子）方面的职责。独立伦理委员会/机构审查委员会的标准操作流程（SOP）需要至少涵盖 ICH-GCP 及各国家和地区适用的法规的相关要求。需要通过审阅独立伦理委员会/机构审查委员会 SOP，或其它文件，或通过和独立伦理委员会/机构审查委员会工作人员进行面谈来确认以下 4.2.1.1 至 4.2.1.8 部分描述的事项。

4.2.1.1 研究者/试验中心的资质

- 独立伦理委员会/机构审查委员会是如何确保参与的研究者，包括主要研究者和试验中心有资质来运行临床试验（例如：审阅研究者和其他必要的研究人员的简历、确认专业背景和医疗执照，或审阅相关发表文章和 GCP 培训）

4.2.1.2 独立伦理委员会/机构审查委员会的人员

- 人员组成的要求（如：独立伦理委员会/机构审查

- 委员会人员数目、专业领域、性别、至少一名独立委员和一名非科学委员的出席)
- 有效审查会议的最少参会人数

如果以上相关委员的职业信息不能从文件（如：独立伦理委员会/机构审查委员会的委员名单）中确认，那么独立委员和非科学委员的委员类型必须通过与独立伦理委员会/机构审查委员会的工作人员面谈得以确认。独立伦理委员会/机构审查委员会的科学委员们的专业领域必须足以覆盖被审阅的临床试验的各种类型。例如：儿科临床试验需要儿科专业的委员。

4.2.1.3 评审方法及其标准

- 评审方法类型
(如：召开会议审查、快速审查、不需要审查仅需报告（审查会议中），或仅需独立伦理委员会/机构审查委员会的确认回执）。
- 评审研究者或试验中心提交的不同类型文件的标准和程序（如：临床试验的首次递交、年度审阅、安全性报告、违背报告、试验中行政事项的变更、违反 GCP、造假/不当行为）。

4.2.1.4 召开审查会议的程序

- 给独立伦理委员会/机构审查委员会的委员发送会议邀请和评审资料的程序
- 收集会前审查意见的程序
- 审查会议当日参会者的确认方法
- 如何执行议程
- 处理参会委员是研究团队人员的情况
- 投票方法（多数或全票同意）的决定
- 采用多数票决定时如何处理未能获得多数票的情况
- 报告独立伦理委员会/机构审查委员会的审查结果

4.2.1.5 快速审查的程序

- 如何选择可以快速审查的项目
- 快速审查的程序（谁来操作和如何进行）
- 通知快速审查结果的程序

- 如何在下次审查会议上报告快速审查结果（如适用）

4.2.1.6 独立伦理委员会/机构审查委员会处理安全性信息的程序

- 如何处理来自申办者或主要研究者的安全性信息
- 告知研究者独立伦理委员会/机构审查委员会审查结果的程序

4.2.1.7 违反 GCP、造假、行为不当或方案违背的审查程序

- 如何处理违反 GCP、造假、行为不当或方案违背
- 告知主要研究者独立伦理委员会/机构审查委员会审查结果的程序

4.2.1.8 独立伦理委员会/机构审查委员会办公室的职责和工作程序

- 独立伦理委员会/机构审查委员会办公室的职责
- SOP 管理、SOP 准备和修订的程序
- 关于如何准备评审资料，在审查会议时如何执行议程，如何准备和完成会议记录，以及如何确定批准的程序
- 记录独立伦理委员会/机构审查委员会参会委员的程序
- 文档保存

4.2.2 独立伦理委员会/机构审查委员会的运作

针对一个具体的试验对独立伦理委员会/机构审查委员会的稽查中，独立伦理委员会/机构审查委员会的会议程序和能证明其慎重审查的会议记录对遵循 GCP、确保受试者/患者的安全很关键。从这一点来说，评估会议程序和能证明程序执行的会议记录是稽查/检查的首要关注点。

会议记录或证明文件有时含有关于其他制药公司的机密信息。该研究相关的信息应该可以被查看和核实。

另外，应该核实以下内容

- 自临床试验开始以来的主要研究者（和试验中心）和

独立伦理委员会/机构审查委员会之间的沟通被记录和保存

- 获得的批准/不批准/暂时搁置/有条件批准的结论是否清晰
- 独立伦理委员会/机构审查委员会的问题是否充分解决。
- 有条件的批准的条件是否已满足和达成

4.2.2.1 独立伦理委员会/机构审查委员会审查会议的参会委员名单

- 参会委员和委员名单的一致性（例如：参会委员数目、他们的专业领域、性别、独立于机构的委员和非科学委员的出席）
- 当研究人员，包括主要研究者出席审查会议时，如何处理
- 是否达到法定人数

4.2.2.2 独立伦理委员会/机构审查委员会审查及结果报告

- 独立伦理委员会/机构审查委员会根据 SOP 确认和报告审查结果（包括被评审文件的完整性和准确性，含版本号/日期）
- 遵守 SOP 申请独立伦理委员会/机构审查委员会审查的行政程序、委员间的交流、提供资料（内部和外部委员）的程序、审查会议上评审/讨论时间、审查会议后的书面结果报告程序，以及会议记录的起草和定稿程序。

4.2.2.3 快速审查的处理

- 恰当地执行快速审查和告知快速审查的结果

4.2.3 记录

文档保存对于核实独立伦理委员会/机构审查委员会的妥善运行非常重要，包括独立伦理委员会/机构审查委员会 SOP 和运行记录，从提供资料的提交记录到批准文件。存档应该安全，并有防火和防虫措施。应该核实存档文件和存储期限的管理。如果独立伦理委员会/机构审查委员会使用了电子系统，还需要确认其系统的验证情况。

5.0 参考文献

- 21 CFR Part 56
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medical products for human use
- Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medical products for human use
- MHLW Ordinance number 28 issued on 27-Mar-1997 (only Japanese)
- Bioresearch Monitoring Metrics by FDA
<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/UCM341516.pdf>
- Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors - IRB Responsibilities for Reviewing the Qualifications of Investigators, Adequacy of Research Sites, and the Determination of Whether an IND/IDE is Needed -
<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM328855.pdf>

6.0 推荐阅读

- GCP Auditing. Methods and Experience – Edited by the German Society for Good Research Practice (DGGF) 2nd edition
- Clinical Trials Audit Preparation: a guide for good clinical practice (GCP) inspections. – Edited by Mihajlovic-Madzarevic , Published 2010 by John Wiley & Sons, Inc.
- 2011 Good Clinical Practice: A Question & Answer Reference Guide – Edited by Mark P. Mathieu, published BARNETT EDUCATIONAL SERVICES
- Guidance for Auditing Quality Systems of Independent Ethics Committees in Europe – by Nicky Dodsworth, Mary O’Flaherty, Colin Wilsher, Published 2008 by The European Forum for Good Clinical Practice.