

หลักเกณฑ์การศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ดี  
สำหรับการทดสอบเภสัชภัณฑ์  
องค์การอนามัยโลก



**ชื่อหนังสือ :** หลักเกณฑ์การศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ดี  
สำหรับการทดสอบเภสัชภัณฑ์ องค์การอนามัยโลก  
Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products

**แปลโดย :** นายแพทย์วิชัย โชควิวัฒน์

**ISBN :** 978-974-299-182-1

**จัดทำโดย :** สถาบันพัฒนาการคุ้มครองการวิจัยในมนุษย์  
อาคาร 8 ชั้น 7 ตึกกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์  
กระทรวงสาธารณสุข ถ.ติวานนท์ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000  
โทร. 0-2591-3541 โทรสาร 0-2591-4125

**จำนวนพิมพ์ :** 3,000 เล่ม

**พิมพ์ที่ :** สำนักกิจการโรงพิมพ์ องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก

### ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

สถาบันพัฒนาการคุ้มครองและการวิจัยในมนุษย์.

หลักเกณฑ์การศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ดีสำหรับการทดสอบเภสัชภัณฑ์ องค์การอนามัยโลก.-

: สถาบันพัฒนาการคุ้มครองการวิจัยในมนุษย์ หน่วยงานต้นสังกัดสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข  
(สวรส.), 2555.

102 หน้า.

1.. I. นายแพทย์วิชัย โชควิวัฒน์, ผู้แปล. II..

ISBN 978-974-299-182-1

# คำนำ

อันที่จริง หลักเกณฑ์การศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ดีขององค์การอนามัยโลก ได้จัดทำแล้วเสร็จและเผยแพร่ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2538 ก่อนของไอซีเอกหนึ่งปี แต่เพราะ ฉบับของไอซีเอกได้รับความนิยมอย่างกว้างขวาง ทำให้ฉบับขององค์การอนามัยโลก ไม่แพร่หลายเท่าที่ควร ฉบับของไอซีเอกได้รับความนิยมอย่างกว้างขวาง เพราะเหตุ ปัจจัยสำคัญ ได้แก่ 1) ใช้วิธีการเขียนที่ทำให้เข้าใจและสามารถนำไปปฏิบัติได้โดยง่าย 2) เป็นหลักเกณฑ์ที่มีแรงจูงใจให้ผู้นำไปใช้มาก กล่าวคือ สามประเทศและกลุ่ม ประเทศที่ร่วมกันร่างหลักเกณฑ์นี้ขึ้นมาได้แก่สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป และญี่ปุ่น ให้การ ยอมรับผลการวิจัยที่ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ดังกล่าวให้สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลใน การขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์ได้. ในประเทศไทย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ก็ได้แปลฉบับของไอซีเอกเผยแพร่มานาน ซึ่งได้รับความนิยมจนต้องมีการตีพิมพ์ซ้ำ หลายครั้ง

แต่ที่จริงแล้ว ฉบับขององค์การอนามัยโลก ก็มีเนื้อหาสาระที่ดี ควรมีการ ศึกษาเปรียบเทียบกับฉบับของไอซีเอก เพื่อให้เกิดความเข้าใจในหลักการและวิธี ปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ได้ดียิ่งขึ้น สถาบันพัฒนาการคุ้มครองการวิจัยในมนุษย์ จึงได้ แปลและตีพิมพ์เผยแพร่เป็นสองภาษาเหมือนเอกสารฉบับอื่นๆ ของสถาบันฯ หวังว่า จะเป็นประโยชน์ต่อการส่งเสริมการวิจัยบนพื้นฐานจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ได้ ตามสมควร หากมีข้อเสนอแนะประการใดสถาบันฯ ยินดีน้อมรับเสมอ

สถาบันพัฒนาการคุ้มครองการวิจัยในมนุษย์

พฤษภาคม 2555

# สารบัญ

บทนำ	1
นิยามศัพท์	2
1. ข้อกำหนดและข้อมูลที่ต้องมีก่อนการวิจัยทางคลินิก	12
1.1 เหตุผลในการวิจัย	12
1.2 หลักจริยธรรม	12
1.3 ข้อมูลสนับสนุนสำหรับผลิตภัณฑ์ที่วิจัย	12
1.4 ผู้วิจัยและสถานที่วิจัย	13
1.5 ข้อกำหนดทางกฎหมาย	13
2. โครงร่างการวิจัย	14
3. การคุ้มครองอาสาสมัครวิจัย	14
3.1 ปฏิญญาเฮลซิงกิ	15
3.2 คณะกรรมการจริยธรรม	15
3.3 การยินยอมจากความเข้าใจอย่างแท้จริง	18
3.4 การรักษาความลับ	21
4. หน้าที่รับผิดชอบของผู้วิจัย	21
4.1 การดูแลรักษาอาสาสมัครวิจัย	21
4.2 คุณสมบัตินักวิจัย	21
4.3 การคัดเลือกอาสาสมัคร	22
4.4 การปฏิบัติตามโครงร่างการวิจัย	22
4.5 ข้อมูลสำหรับอาสาสมัครและการขอความยินยอม	23
4.6 ผลิตภัณฑ์ที่วิจัย	24
4.7 สถานที่วิจัย อุปกรณ์ และเจ้าหน้าที่	24
4.8 การแจ้งหรือการยื่นเสนอโครงการวิจัยต่อหน่วยที่ควบคุม ระเบียบกฎหมายยา	25

4.9	การทบทวนโดยคณะกรรมการจริยธรรม	25
4.10	เหตุการณ์ / อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง	25
4.11	การเงิน	25
4.12	การกำกับดูแล ตรวจสอบ และการตรวจตรา	26
4.13	การเก็บรักษาระเบียบและการจัดการกับข้อมูล	26
4.14	การจัดการและความรับผิดชอบต่อเภสัชภัณฑ์ที่วิจัย	26
4.15	การยุติโครงการวิจัย	26
4.16	รายงานฉบับสมบูรณ์	26
4.17	การวิจัยที่ผู้วิจัยเป็นผู้ให้ทุนเอง	27
<b>5.</b>	<b>หน้าที่รับผิดชอบของผู้ให้ทุนวิจัย</b>	<b>27</b>
5.1	การคัดเลือกผู้วิจัย	28
5.2	การมอบหมายหน้าที่รับผิดชอบ	28
5.3	การปฏิบัติตามโครงการวิจัย และวิธีดำเนินการมาตรฐาน	28
5.4	ข้อมูลผลิตภัณฑ์	29
5.5	ข้อมูลความปลอดภัย	29
5.6	ผลิตภัณฑ์ที่วิจัย	30
5.7	การจัดการการวิจัยและการจัดการข้อมูล	30
5.8	วิธีการดำเนินการมาตรฐาน	30
5.9	การชดเชยแก่อาสาสมัครและผู้วิจัย	31
5.10	การกำกับดูแล	31
5.11	การประกันคุณภาพ	31
5.12	รายงานการศึกษา	31
5.13	การจัดการกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	32
5.14	การยุติโครงการวิจัย	32

<b>6. หน้าที่รับผิดชอบของผู้กำกับดูแลการวิจัย</b>	<b>32</b>
6.1 คุณสมบัตินักวิจัย	33
6.2 การประเมินสถานที่วิจัย	33
6.3 การศึกษาของทีมงานและการปฏิบัติตามโครงการวิจัย	34
6.4 การจัดการข้อมูล	34
6.5 แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย	34
6.6 ผลิตภัณฑ์วิจัย	34
6.7 การติดต่อสื่อสาร	34
6.8 การแจ้งเกี่ยวกับการวิจัยหรือการยื่นเสนอเรื่องต่อหน่วยควบคุม ระเบียบกฎหมาย	35
6.9 รายงาน	35
<b>7. การกำกับดูแลความปลอดภัย</b>	<b>35</b>
7.1 การจัดการและการบันทึกเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	35
7.2 การรายงาน	36
<b>8. การเก็บรักษาและการจัดการข้อมูล</b>	<b>38</b>
8.1 หน้าที่รับผิดชอบของผู้วิจัย	39
8.2 หน้าที่รับผิดชอบของผู้ให้ทุนและผู้กำกับดูแลการวิจัย	41
8.3 การเก็บรักษาข้อมูลไว้ในห้องจดหมายเหตุ	41
<b>9. สถิติและการคำนวณ</b>	<b>42</b>
9.1 การออกแบบการทดลอง	43
9.2 การสุ่มเลือกและการปกปิด	43
9.3 การวิเคราะห์ทางสถิติ	43
<b>10. การจัดการและความรับผิดชอบต่อเภสัชภัณฑ์</b>	<b>44</b>
10.1 การจัดหาและการเก็บรักษา	45
10.2 การติดตามผลการวิจัยและการบรรจุหีบห่อ	45

10.3	หน้าที่รับผิดชอบของผู้วิจัย	46
10.4	หน้าที่รับผิดชอบของผู้ให้ทุนและผู้กำกับดูแลการวิจัย	46
11.	บทบาทหน้าที่ของหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมาย	47
11.1	หน้าที่รับผิดชอบทั่วไป	48
11.2	การตรวจตรา ณ สถานที่วิจัย	48
12.	การประกันคุณภาพการดำเนินการวิจัย	49
13.	ข้อพิจารณาสำหรับการวิจัยพหุสถาบัน	50

## เอกสารอ้างอิง

ภาคผนวก 1. ปฏิญญาเฮลซิงกิของแพทยสมาคมโลก (ฉบับภาษาอังกฤษ)

ภาคผนวก 2. ตัวอย่างหัวข้อที่ต้องมีในโครงร่างการวิจัย

หมายเหตุ หลักเกณฑ์นี้พัฒนาขึ้นโดยมีการปรึกษาหารือกับหน่วยงานที่มีอำนาจหน้าที่ระดับชาติในการควบคุมยาของประเทศสมาชิกขององค์การอนามัยโลก. มีการอภิปรายในการประชุมอย่างไม่เป็นทางการสองครั้ง ที่จัดโดยกองบริหารและนโยบายยาขององค์การอนามัยโลก ที่นครเจนีวา ระหว่างวันที่ 26-27 มิถุนายน และ วันที่ 29 มิถุนายน-3 กรกฎาคม พ.ศ. 2535. ผู้เข้าร่วมประชุมประกอบด้วย : (ฉบับภาษาอังกฤษ)

# บทนำ

วัตถุประสงค์ของหลักเกณฑ์การศึกษาวิจัยที่ดีสำหรับการทดสอบเภสัชภัณฑ์ขององค์การอนามัยโลกฉบับนี้ เพื่อวางมาตรฐานที่สามารถปฏิบัติได้ในระดับโลก สำหรับการศึกษาวิจัยทางชีวเวชศาสตร์ในมนุษย์. หลักเกณฑ์นี้พัฒนาขึ้นบนพื้นฐานของข้อกำหนดที่ประกาศใช้อยู่แล้วในประเทศที่พัฒนาสูง ได้แก่ ออสเตรเลีย แคนาดา ประเทศต่างๆ ในประชาคมยุโรป ญี่ปุ่น กลุ่มประเทศนอร์ดิก (เดนมาร์ค ฟินแลนด์ ไอซ์แลนด์ นอร์เวย์ และสวีเดน) และสหรัฐฯ. หลักเกณฑ์เหล่านี้มีความแตกต่างกันทั้งในเนื้อหาและจุดเน้น แต่ทั้งหมดล้วนสอดคล้องกับข้อกำหนดอันควรพึงพอใจ และสอดคล้องกับหลักที่ประยุกต์ใช้เพื่อเป็นพื้นฐานที่จะประกันทั้งด้านจริยธรรม และวิชาการของการศึกษาวิจัยทางคลินิก. ความจริงแล้วหลักเกณฑ์เหล่านี้เป็นพื้นฐานอย่างเป็นทางการ เพื่อให้มีการยอมรับข้อมูลทางคลินิกจากการศึกษาวิจัยซึ่งกันและกันในประเทศเหล่านี้. ในการพัฒนาหลักเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกฉบับนี้ จะมีการเอาใจใส่ในทุกประเด็นเพื่อให้เป็นเครื่องมือทางการบริหารที่สามารถปฏิบัติได้โดยประเทศสมาชิกขององค์การอนามัยโลก เพื่อประกันว่าหลักเกณฑ์เหล่านี้เข้าได้กับข้อกำหนดของชาติและข้อกำหนดอื่นๆ ของแต่ละประเทศ. หวังว่า ด้วยการขอคำปรึกษาหารือเพิ่มเติมต่อไป จะทำให้เกิดการยอมรับอย่างเป็นทางการของประเทศสมาชิก เพื่อการบรรสานมาตรฐานของประเทศต่างๆ และเพื่อช่วยเปิดทางสะดวกแก่การพัฒนาเภสัชภัณฑ์ระดับสากล. อย่างไรก็ตาม หลักเกณฑ์นี้ไม่มีวัตถุประสงค์ใดๆ ที่จะให้มีการเปลี่ยนแปลง หรือนำไปทดแทนกฎเกณฑ์และข้อกำหนดของแต่ละประเทศ. วัตถุประสงค์ของหลักเกณฑ์นี้เพื่อเป็นมาตรฐานเสริมที่สามารถนำไปใช้ได้ทั่วโลก. สำหรับประเทศที่ยังไม่มีกฎเกณฑ์หรือข้อกำหนดระดับชาติ หรือต้องการบทผนวกเพิ่มเติม เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องอาจกำหนดหรือรับเอาหลักเกณฑ์เหล่านี้ บางส่วนหรือทั้งหมด เพื่อเป็นหลักเกณฑ์สำหรับการศึกษาวิจัยทางคลินิกในประเทศ.



หลักเกณฑ์นี้ไม่เพียงระบุถึงหน้าที่ความรับผิดชอบของผู้วิจัยเท่านั้น แต่ครอบคลุมถึงคณะกรรมการจริยธรรม ผู้ผลิตยาและผู้สนับสนุนอื่นรวมทั้งหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมาย. มีการกำหนดหลักเกณฑ์ทั้งทางวิชาการและทางจริยธรรมของการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ เพื่อให้ข้อค้นพบและข้อมูลต่างๆ เชื่อถือได้ หลักเกณฑ์ฉบับนี้ไม่เพียงสนองความต้องการของผู้มีส่วนเกี่ยวข้องโดยตรงในกระบวนการศึกษาวิจัย แต่จะคุ้มครองสิทธิและความปลอดภัยของอาสาสมัครซึ่งรวมถึงผู้ป่วย และเพื่อประกันว่าผลการศึกษาวินิจฉัยจะนำไปสู่ความก้าวหน้าทางการสาธารณสุข

หลักเกณฑ์ฉบับนี้มีความประสงค์เฉพาะเพื่อให้มีการประยุกต์ใช้ทุกขั้นตอนของการพัฒนาฯ ทั้งก่อนและหลังการขึ้นทะเบียนและจำหน่าย และสามารถนำไปใช้กับการศึกษาวิจัยทางชีวเวชศาสตร์โดยทั่วไป ทั้งบางส่วนและทั้งหมดด้วย. หลักเกณฑ์นี้ บรรณาธิการวารสารวิชาการสามารถนำไปใช้ในการพิจารณาตีพิมพ์รายงาน โดยเฉพาะสำหรับการศึกษาใดๆ ที่จะมีผลต่อการใช้หรือการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์. นอกจากนั้นหลักเกณฑ์ฉบับนี้ยังเป็นอุปกรณ์การศึกษาสำหรับทุกคนที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยทางชีวเวชศาสตร์ โดยเฉพาะสำหรับแพทย์จบใหม่ควรทำความเข้าใจกับหลักเกณฑ์ฉบับนี้ให้ดี

## นิยามศัพท์

คำจำกัดความต่อไปนี้สำหรับใช้กับหลักเกณฑ์ฉบับนี้โดยเฉพาะ คำเหล่านี้ อาจมีความหมายแตกต่างกันไปในบริบทอื่น

### **เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Adverse Event)**

การเกิดสิ่งไม่พึงประสงค์ใดๆ ทางกายภาพในการทดลองทางคลินิกกับอาสาสมัครที่ได้รับเภสัชภัณฑ์ โดยไม่จำเป็นต้องมีความสัมพันธ์แบบเป็นผลจากการรักษาที่ให้

### **อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse Reaction)**

การตอบสนองต่อเภสัชภัณฑ์ที่รุนแรงและเกิดโดยไม่ตั้งใจ และเกิดกับขนาดยาปกติที่ใช้หรือที่ทดสอบ เพื่อการป้องกัน การวินิจฉัย หรือการบำบัดโรค หรือเพื่อการปรับเปลี่ยนการทำหน้าที่ทางสรีระ. ในการทดลองทางคลินิก การบาดเจ็บที่เกิดจากการใช้ยาเกินขนาด หรือการใช้ยาที่ผิด หรือการติดยา และปฏิกิริยาระหว่างยา กับผลิตภัณฑ์อื่นใด ควรพิจารณาว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ทั้งสิ้น

### **การตรวจสอบการวิจัย (Audit of a Trial)**

การตรวจสอบอย่างเป็นระบบ ซึ่งดำเนินการโดยอิสระจากผู้เกี่ยวข้องกับการวิจัยโดยตรง เพื่อตัดสินว่าการดำเนินการวิจัยได้ปฏิบัติตามโครงร่างการวิจัยที่ได้รับอนุมัติ และข้อมูลที่รายงานสอดคล้องกับระเบียบที่บันทึกไว้ ณ สถานที่วิจัย หรือไม่ เช่น ข้อมูลที่รายงานกับที่บันทึกไว้ในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย สอดคล้องกับที่พบในแฟ้มของโรงพยาบาล และบันทึกต้นตออื่นๆ หรือไม่

### **แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย หรือ ซีอาร์เอฟ (Case-Report Form : CRF)**

เอกสารที่ใช้บันทึกข้อมูลของอาสาสมัครแต่ละคนตลอดระยะเวลาการศึกษาวิจัย ตามที่กำหนดไว้ในโครงร่างการวิจัย. ข้อมูลควรมีการเก็บตามวิธีการซึ่งมีหลักประกันการเก็บถนอม การเก็บรักษา และการเรียกคืน ข้อมูลรวมทั้งสามารถเข้าถึงได้ง่ายเพื่อการทวนสอบ การตรวจสอบ และตรวจตรา

### **การวิจัยทางคลินิก (Clinical Trial)**

การศึกษาเภสัชภัณฑ์ในมนุษย์อย่างเป็นระบบ (ทั้งในผู้ป่วยและอาสาสมัครอื่น) เพื่อการค้นพบหรือการทวนสอบผล และ/หรือ เพื่อค้นหาอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ ของผลิตภัณฑ์ที่วิจัย และ/หรือ เพื่อการศึกษา การดูดซึม การกระจาย การเมแทบอลิซึม และการขับถ่ายผลิตภัณฑ์นั้น เพื่อวัตถุประสงค์เพื่อการยืนยันถึงประสิทธิผลและความปลอดภัย

โดยทั่วไปการวิจัยทางคลินิก แบ่งเป็น 4 ระยะ เราไม่สามารถขีดเส้นแบ่งอย่างชัดเจนระหว่างระยะทั้งสี่ และยังคงมีความเห็นที่แตกต่างหลากหลายเกี่ยวกับรายละเอียดและระเบียบวิธีวิจัย. รายละเอียดโดยสังเขปของแต่ละระยะ แยกตามวัตถุประสงค์ของการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ทางคลินิก มีดังนี้

### **ระยะที่หนึ่ง**

เป็นการศึกษาตัวยาใหม่หรือสูตรตำรับยาใหม่ในคนเป็นครั้งแรก มักศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี. วัตถุประสงค์เพื่อหาข้อสรุปเบื้องต้นเกี่ยวกับความปลอดภัย และเภสัชจลนศาสตร์โดยสังเขป และหากเป็นไปได้ คือหาเภสัชพลศาสตร์คร่าวๆ ของตัวยาลำคัญในมนุษย์

### **ระยะที่สอง**

เป็นการทดสอบในอาสาสมัครจำนวนจำกัด และในตอนท้าย มักออกแบบเป็นการศึกษาเปรียบเทียบ (เช่น กับยาหลอก). วัตถุประสงค์ของการศึกษาระยะนี้เพื่อแสดงให้เห็นผลการบำบัดและเพื่อประเมินความปลอดภัยระยะสั้นของตัวยาลำคัญในผู้ป่วย ด้วยโรคหรือภาวะที่ต้องการทดสอบตัวยาลำคัญนั้น. การศึกษาระยะนี้ยังมีวัตถุประสงค์เพื่อกำหนดช่วงขนาดยา หรือวิธีการรักษาที่เหมาะสม และ(ถ้าเป็นไปได้) คือหาความชัดเจนของความสัมพันธ์ระหว่างขนาดและผลเพื่อหาข้อมูลพื้นฐานที่เหมาะสมสำหรับการออกแบบการศึกษาวิจัยในอาสาสมัครจำนวนมากต่อไป

### **ระยะที่สาม**

เป็นการทดสอบในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น (และถ้าเป็นไปได้) ในกลุ่มผู้ป่วยหลากหลายขึ้น เพื่อพิจารณาสมดุระหว่างความปลอดภัย / ประสิทธิภาพ ทั้งระยะสั้นและระยะยาว และเพื่อประเมินภาพรวมของคุณประโยชน์ในการรักษาโดยสัมพันธ์. รูปแบบและภาพรวมอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจะต้องมีการสืบค้น และจะต้องมีการตรวจหาลักษณะพิเศษของผลิตภัณฑ์ (เช่น ปฏิกริยาระหว่างยาที่มีความสัมพันธ์ทางคลินิก ปัจจัยที่ทำให้เกิดผลแตกต่าง เช่น อายุ). การศึกษาระยะนี้ควรเป็นแบบสุ่มเปรียบเทียบปกปิดสองทาง แต่อาจเป็นแบบอื่นก็ได้ เช่น การศึกษาความปลอดภัยระยะยาว. โดยทั่วไป ภาวะที่จะทำการศึกษาในระยะที่ควรให้ใกล้เคียงกับภาวะที่จะใช้ยาตามปกติให้มากที่สุด

## **ระยะที่สี่**

เป็นการศึกษาหลังจากเกณฑ์ออกสู่ท้องตลาดแล้ว. การศึกษาระยะที่สี่ทำไปตามลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่มีอำนาจหน้าที่ทางการตลาดได้ออกฤทธิ์แล้ว และตามปกติจะอยู่ในรูปของการเฝ้าระวังหลังผลิตภัณฑ์ออกสู่ท้องตลาด หรือเพื่อประเมิน คุณค่าทางการบำบัด หรือยุทธวิธีการรักษา. แม้วิธีการศึกษาอาจแตกต่างกัน แต่การศึกษาระยะนี้ควรยึดถือตามมาตรฐานทางวิชาการและจริยธรรมเช่นเดียวกับการศึกษาก่อนออกตลาด. หลังผลิตภัณฑ์ออกสู่ตลาด การศึกษาเพื่อหาข้อบ่งชี้ใหม่ วิธีบริหารยาแบบใหม่ หรือ ส่วนผสมใหม่ เป็นต้น ตามปกติจะถือว่าเป็นการศึกษาวิจัยเภสัชภัณฑ์ใหม่ทั้งสิ้น

## **ผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ (Comparator Product)**

เภสัชภัณฑ์หรือผลิตภัณฑ์อื่น (ซึ่งอาจเป็นยาหลอก) เพื่อใช้เป็นตัวอ้างอิงในการศึกษาวิจัยทางคลินิก

## **การรักษาความลับ (Confidentiality)**

การรักษาความเป็นส่วนตัวของอาสาสมัครวิจัย รวมทั้งอัตลักษณ์ส่วนบุคคลและข้อมูลทางการแพทย์ของบุคคลทั้งหมด

## **สัญญา (Contract)**

เอกสารซึ่งลงนามและลงวันที่โดยผู้วิจัย สถาบันที่วิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย ซึ่งระบุข้อตกลงใดๆ เกี่ยวกับเรื่องทางการเงิน และการมอบหมาย / กระจาย หน้าที่รับผิดชอบทั้งปวง. โครงร่างการวิจัยอาจถือเป็นส่วนหนึ่งของสัญญาหากมีข้อมูลดังกล่าวและมีการลงนามแล้ว

## **องค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา หรือ ซีอาร์โอ (Contract Research Organization : CRO)**

องค์กรทางวิชาการ (ทางการค้า สถาบันการศึกษา หรืออื่นๆ) ซึ่งผู้สนับสนุนการวิจัยอาจถ่ายโอนงานหรือข้อผูกพันของตนให้. การถ่ายโอนดังกล่าวควรกระทำเป็นลายลักษณ์อักษร

## **การรักษาบรรเทา (Escape Treatment)**

การรักษาเสริมใดๆ เพื่อบรรเทาอาการของอาสาสมัครวิจัยที่เกิดจากโรคที่ทำการศึกษาวิจัยทางคลินิก. การรักษาบรรเทา มักใช้เพื่อลดความเจ็บปวดในการศึกษาแบบเปรียบเทียบกับยาหลอก

## **คณะกรรมการจริยธรรม (Ethics Committee)**

คณะกรรมการอิสระ (คณะกรรมการทบทวน ระดับสถาบัน ภูมิภาค หรือระดับชาติ) ประกอบด้วยบุคลากรวิชาชีพทางการแพทย์ และมีใช้บุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งมีหน้าที่รับผิดชอบในการทวนสอบว่า ความปลอดภัย เกียรติยศ และสิทธิมนุษยชนของอาสาสมัครที่ร่วมในการศึกษาวิจัยนั้นๆ ได้รับการคุ้มครอง และเป็นผู้พิจารณาจริยธรรมโดยรวมของกรวิจัย จึงเป็นผู้ให้ความมั่นใจแก่สาธารณชนด้วย. คณะกรรมการจริยธรรมควรประกอบขึ้นและดำเนินงานได้อย่างอิสระจากอดีต และอิทธิพลครอบงำใดๆ จากผู้วิจัย

## **รายงานฉบับสมบูรณ์ (Final Report)**

รายละเอียดที่ครอบคลุมของการวิจัยหลังการวิจัยเสร็จสิ้น ซึ่งรวมรายละเอียดของวิธีการทดลอง (รวมถึงวิธีการทางสถิติ) และวัสดุ การนำเสนอ และการประเมินผล การวิเคราะห์ทางสถิติรวมทั้งการประเมินที่สำคัญทางจริยธรรม สถิติ และทางคลินิก

## **หลักเกณฑ์การวิจัยทางคลินิกที่ดี หรือ จีซีพี (Good Clinical Practice : GCP)**

มาตรฐานสำหรับการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ครอบคลุมตั้งแต่การออกแบบ การดำเนินการ การกำกับดูแล การสิ้นสุด การตรวจสอบ การวิเคราะห์ การรายงาน และการบันทึกการศึกษา และเพื่อประกันว่าการศึกษาถูกต้องตามหลักวิชาการและจริยธรรม รวมทั้งเพื่อประกันว่าคุณสมบัติทางคลินิกของเภสัชภัณฑ์ (เพื่อการวินิจฉัย บำบัดรักษา หรือป้องกัน) ที่ทำการศึกษา วิจัย ได้รับการบันทึกไว้อย่างถูกต้อง

## **หลักเกณฑ์การผลิตที่ดี หรือ จีเอ็มพี (Good Manufacturing Practice : GMP)**

ส่วนของการประกันคุณภาพเภสัชภัณฑ์ ซึ่งประกันว่าผลิตภัณฑ์มีการผลิตและควบคุมอย่างสม่ำเสมอ เสมอปลาย ตามมาตรฐานคุณภาพที่เหมาะสมต่อการใช้ตามวัตถุประสงค์ และตามที่กำหนดโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ทางการตลาด. ในหลักเกณฑ์เหล่านี้ จีเอ็มพี หมายถึง จีเอ็มพีฉบับปัจจุบันขององค์การอนามัยโลก(1)

## **การให้ความยินยอมโดยความเข้าใจอย่างแท้จริง (Informed Consent)**

การยินยอมของอาสาสมัครว่าเต็มใจในการเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัยนั้นๆ ซึ่งได้มีการบันทึกไว้. ความยินยอมนี้ควรขอภายหลังที่ได้มีการให้ข้อมูลที่เหมาะสมทั้งปวงเกี่ยวกับการศึกษาวินิจฉัย ซึ่งครอบคลุมถึงคำอธิบายเกี่ยวกับสถานภาพการวิจัย วัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้น ความเสี่ยง ความไม่สะดวกสบายต่างๆ ทางเลือกในการรักษาที่อาจจะมีอยู่ ตลอดจนสิทธิและหน้าที่ความรับผิดชอบของอาสาสมัครตามที่ระบุไว้ในปฏิญญาเฮลซิงกิ (ดูภาคผนวก 1)

## **การตรวจตรา (Inspection)**

การตรวจสอบอย่างเป็นทางการ (เช่น การทบทวนการดำเนินการวิจัย ซึ่งรวมถึง การประกันคุณภาพ บุคลากรที่เกี่ยวข้อง การมอบอำนาจ และการตรวจสอบใดๆ) โดยผู้มีอำนาจหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง ณ สถานที่วิจัย และ / หรือ ณ ที่ทำการของผู้สนับสนุนการวิจัยเพื่อทวนสอบการปฏิบัติตามจีซีพี ตามที่กำหนดไว้ในเอกสารฉบับนี้

## **ผู้วิจัย (Investigator)**

บุคคลผู้รับผิดชอบการวิจัย และต่อสิทธิ สุขภาพ และสวัสดิการของอาสาสมัครวิจัย. ผู้วิจัยควรมีคุณสมบัติและความรู้ความสามารถตามที่กำหนดไว้ในกฎหมาย และกฎระเบียบของท้องถิ่นตามหลักฐาน ประวัติผู้วิจัยฉบับที่ทันสมัย หรือหลักฐานเอกสารอื่น. การตัดสินใจที่เกี่ยวข้องกันหรือข้อ

กำหนดเกี่ยวกับการดูแลทางการแพทย์หรือทันตกรรม จะต้องเป็นหน้าที่รับผิดชอบของผู้ประกอบวิชาชีพที่ได้รับอนุญาตทางการแพทย์หรือทางทันตกรรมเสมอ

### **การติดฉลากการวิจัย (Investigational Labeling)**

การติดฉลากที่พัฒนาขึ้นเฉพาะสำหรับผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัยทางคลินิก

### **ผลิตภัณฑ์วิจัย (ไวพจน์ : ผลิตภัณฑ์ที่ศึกษา) [Investigational Product (Synonym : Study Product)]**

เภสัชภัณฑ์ใดๆ (ดูนิยาม) หรือยาหลอกที่ทดสอบหรือใช้เปรียบเทียบในการศึกษาวิจัยทางคลินิก

### **เอกสารคู่มือผู้วิจัย (Investigator's Brochure)**

เอกสารรวบรวมข้อมูลสำหรับผู้วิจัย ประกอบด้วย ข้อมูลที่เกี่ยวข้องของผลิตภัณฑ์วิจัย ครอบคลุมถึงข้อมูลทางเคมีและเภสัชวิทยา ข้อมูลพิษวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ ซึ่งได้จากการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลอง และในคน รวมทั้งผลของการศึกษาวิจัยทางคลินิกก่อนหน้านั้น. ควรจะมีข้อมูลที่เพียงพอสำหรับธรรมชาติ ขนาด และระยะเวลาของการศึกษาวิจัยที่เสนอและที่จะประเมินความปลอดภัย และความจำเป็นที่จะต้องมีค่าเตือนเป็นพิเศษ. ถ้ามีข้อมูลใหม่เกิดขึ้นจะต้องมีการปรับปรุงเอกสารคู่มือการวิจัยให้ทันสมัย

### **ผู้กำกับดูแล (Monitor)**

บุคคลผู้ได้รับแต่งตั้ง ซึ่งเป็นความรับผิดชอบของผู้ให้ทุนวิจัยหรือองค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา (ซีอาร์ไอ) หรือทำหน้าที่กำกับดูแลและรายงานความก้าวหน้าของการวิจัย และเพื่อทวนสอบข้อมูล

### **แฟ้มข้อมูลผู้ป่วย / อาสาสมัคร (Patient / Subject file)**

เอกสารรวบรวมข้อมูล ประกอบด้วย ข้อมูลที่เกี่ยวข้องทั้งหมดของผู้ป่วยหรืออาสาสมัคร (เช่น แฟ้มโรงพยาบาล บันทึกการปรึกษาแพทย์ หรือแฟ้มพิเศษของอาสาสมัคร) ซึ่งยอมให้มีการทวนสอบรับรองว่าข้อมูลที่แสดงไว้ในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย เป็นของแท้และในกรณีที่เป็น จำเป็น จะต้องเพิ่มเติมให้สมบูรณ์ หรือแก้ไขให้ถูกต้อง. เงื่อนไขที่กำหนดการใช้และการขอคำปรึกษาเกี่ยวกับเอกสารดังกล่าวจะต้องปฏิบัติตาม

### **เภสัชภัณฑ์ (Pharmaceutical Product)**

สารหรือสารประกอบใดๆ ซึ่งมีคุณสมบัติในการบำบัด ป้องกัน หรือใช้ในการวินิจฉัย หรือมุ่งใช้เพื่อปรับการทำงานทางสรีระ ซึ่งจัดทำในรูปแบบที่เหมาะสมแก่การใช้ในมนุษย์

### **ผู้วิจัยหลัก (Principal Investigator)**

ผู้วิจัยซึ่งทำหน้าที่เป็นผู้ประสานงานในการศึกษาวิจัยบางชนิด เช่น การวิจัยพหุสถาบัน

### **โครงสร้างการวิจัย (Protocol)**

เอกสารที่แสดงความเป็นมา เหตุผล และวัตถุประสงค์ของการวิจัยและบรรยายถึงรูปแบบ ระเบียบวิธีและการจัดโครงสร้างการวิจัยรวมถึงข้อพิจารณาทางสถิติ และเงื่อนไขที่จะต้องกระทำและจัดการ. โครงสร้างการวิจัยควรลงนามและลงวันที่โดยผู้วิจัยสถาบันที่วิจัย และผู้ให้ทุนวิจัย. เอกสารนี้อาจเป็นส่วนหนึ่งของสัญญา

### **การประกันคุณภาพที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยทางคลินิก (Quality Assurance Relating to Clinical Trials)**

ระบบและวิธีการควบคุมคุณภาพที่กำหนดไว้เพื่อประกันว่าการวิจัยจะดำเนินการ และข้อมูลที่เกิดขึ้นจะเป็นไปตามหลักเกณฑ์การวิจัยที่ดี. ระบบ



และวิธีการดังกล่าวนี้ครอบคลุมวิธีการต่างๆ ที่จะต้องทำตามโดยเป็นไปตามข้อกำหนดทางจริยธรรมและวิชาชีพ วิธีดำเนินการมาตรฐาน (SOP) การรายงาน และคุณสมบัติของผู้ประกอบวิชาชีพ หรือบุคลากร

### **ข้อมูลดิบ (Raw Data)**

บันทึกและสำเนาที่รับรองถูกต้องของต้นฉบับข้อสังเกตทั้งหมดรวมทั้งบันทึกผลทางคลินิก หรือกิจกรรมอื่นๆ ในการวิจัยทางคลินิกที่จำเป็นสำหรับการประมวลผลและการประเมินผลการวิจัย. เอกสารดังกล่าวประกอบด้วยบันทึกทางห้องปฏิบัติการ บันทึกช่วยจำ การคำนวณและเอกสารที่บันทึกไว้ รวมทั้งบันทึกข้อมูลทั้งหมดจากเครื่องอัตโนมัติ หรือต้นฉบับที่ทวนสอบแล้วในรูปของภาพถ่ายเอกสารไมโครฟิช เป็นต้น. ข้อมูลดิบอาจรวมถึงแผ่นฟิล์มเนกาติฟ ไมโครฟิล์ม หรือสื่อแม่เหล็ก (เช่น แผ่นดิสก์คอมพิวเตอร์)

### **เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (Serious Adverse Event)**

เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการตาย การต้องรับไว้ในโรงพยาบาล การต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น ความพิการหรือทุพพลภาพถาวรหรือสำคัญ หรือที่คุกคามชีวิต ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

### **ผู้ให้ทุนวิจัย (Sponsor)**

บุคคล บริษัท สถาบัน หรือองค์กร ที่รับผิดชอบในการริเริ่ม บริหาร และ/หรือ ให้ทุนการวิจัยทางคลินิก. ในกรณีที่ผู้วิจัยเป็นผู้ริเริ่มและรับผิดชอบการวิจัยทั้งหมด ถือว่าผู้วิจัยเป็นผู้มีบทบาทเป็นผู้ให้ทุนวิจัยด้วย

### **วิธีดำเนินการมาตรฐาน หรือ เอสโอพี (Standard Operating Procedure : SOP)**

มาตรฐาน รายละเอียด ที่ได้เขียนไว้เพื่อการบริหารการวิจัยทางคลินิก. เอกสารดังกล่าวจะแสดงเค้าโครงทั่วไปเพื่อช่วยให้สามารถปฏิบัติได้อย่างมีประสิทธิภาพ และยังแสดงถึงวิธีปฏิบัติงานและกิจกรรมต่างๆ ทั้งหมดสำหรับการศึกษาวิจัยนั้นๆ

**ผลิตภัณฑ์ที่ศึกษา (ไวยาจน์ : ผลิตภัณฑ์ที่วิจัย) Study Product  
(Synonym : Investigational Product)**

เภสัชภัณฑ์ใดๆ หรือยาหลอก ที่ทดสอบ หรือใช้เป็นตัวแทนเปรียบเทียบในการวิจัยทางคลินิก

**อาสาสมัครวิจัย (Trial Subject)**

บุคคลที่เข้าร่วมในการวิจัยทางคลินิก ทั้งในฐานะผู้รับเภสัชภัณฑ์ที่วิจัย หรือเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ. บุคคลเหล่านี้อาจเป็น:

- ผู้มีสุขภาพดีซึ่งอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย
- ผู้มีภาวะที่ไม่สัมพันธ์กับผลิตภัณฑ์ที่วิจัย
- ผู้ที่ (ปกติจะเป็นผู้ป่วย) ซึ่งมีภาวะที่เกี่ยวข้องกับการใช้ผลิตภัณฑ์ที่วิจัย

**การทดสอบ (Validation)**

การพิสูจน์ ตามหลักจีเอ็มพี ว่า วิธีการ กระบวนการ เครื่องมือ (รวมถึงซอฟต์แวร์ หรือ ฮาร์ดแวร์ที่ใช้), วัสดุ กิจกรรม หรือระบบต่างๆ สามารถนำไปสู่ผลที่คาดได้จริง

**การทดสอบข้อมูล [Verification (Validation) of Data]**

วิธีการที่ดำเนินไปเพื่อประกันว่า ข้อมูลที่เสนอในรายงานฉบับสมบูรณ์ตรงกับที่บันทึกไว้เดิม. วิธีการเหล่านี้อาจใช้กับข้อมูลดิบ ข้อมูลในแบบบันทึก ข้อมูลผู้ป่วย (ในแผ่นกระดาษ หรือในระบบอิเล็กทรอนิกส์) สิ่งพิมพ์จากคอมพิวเตอร์ การวิเคราะห์ทางสถิติ และตารางต่างๆ

**พยาน (Witness)**

บุคคลซึ่งไม่ตกอยู่ภายใต้อิทธิพลครอบงำใดๆ จากผู้ที่เกี่ยวข้องในการวิจัยทางคลินิก ซึ่งปรากฏตัวและอาจให้ความช่วยเหลือในกรณีที่ต้องการในขณะทำการขอความยินยอมจากอาสาสมัคร และเป็นพยานว่าการยินยอมนั้นให้มาโดยอิสระ โดยการลงชื่อและวันที่ในเอกสารการยินยอม

# 1. ข้อกำหนดและข้อมูลที่ต้องมีก่อนการวิจัยทางคลินิก

## 1.1 เหตุผลในการวิจัย

เป็นเรื่องสำคัญสำหรับบุคคลใดๆ ก็ตามที่เตรียมการศึกษาวินิจฉัยผลิตภัณฑ์ยาในมนุษย์ว่า จะต้องมีการพิจารณาถึงเป้าหมาย ปัญหาและความเสี่ยง หรือผลประโยชน์ของการวิจัยนั้นๆ อย่างถ่องแท้ และเลือกวิธีการที่ถูกต้องตามหลักวิชาการและหลักจริยธรรม

## 1.2 หลักจริยธรรม

การวิจัยทั้งปวงที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ควรดำเนินการตามหลักจริยธรรมที่กำหนดไว้ในปฏิญญาเฮลซิงกิฉบับล่าสุด (ดูภาคผนวก 1). จะต้องให้ความเคารพต่อหลักจริยธรรมสามประการ ได้แก่ ความยุติธรรม ความเคารพในบุคคล และหลักผลประโยชน์ (ประโยชน์สูงสุดและอันตรายหรือความผิดพลาดต่ำสุด) และหลักการไม่ก่ออันตราย ตามที่กำหนดไว้ในหลักเกณฑ์จริยธรรมสากล สำหรับการวิจัยทางชีวเวชศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ฉบับล่าสุดของสภาองค์การสากลด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ (2) หรือกฎหมาย และกฎระเบียบในประเทศที่ไปทำการวิจัย แล้วแต่ว่ากฎหมาย กฎระเบียบ หรือหลักเกณฑ์ใดจะให้ความคุ้มครองสูงกว่า. ทุกคนที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยทางคลินิกใดๆ จะต้องรับรู้รับทราบอย่างเต็มที่ และปฏิบัติตามหลักเหล่านี้โดยเคร่งครัด (ดูบทที่ 3 และ 4)

## 1.3 ข้อมูลสนับสนุนสำหรับผลิตภัณฑ์ที่วิจัย

สิ่งที่จะต้องมีการวิจัยทางคลินิก คือ การศึกษาวินิจฉัยก่อนเข้าสู่การวิจัยทางคลินิกที่ให้หลักฐานพอเพียงในเรื่องความปลอดภัย และการที่จะนำไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกของเภสัชภัณฑ์ที่จะวิจัย. จะต้องมีข้อมูลเกี่ยวกับกรรมวิธีการผลิต และข้อมูลจากการทดสอบผลิตภัณฑ์นั้นโดยตรง ที่สรุปได้ว่าผลิตภัณฑ์นั้นมีคุณภาพเหมาะสมสำหรับใช้ในการวิจัย. ข้อมูลการผลิตทั้งคลินิก และทางคลินิกควรมีการนำมาปรับใช้ให้เหมาะสมกับระยะต่างๆ ของการวิจัยและปริมาณของข้อมูลสนับสนุนเหล่านี้ควรเหมาะสมกับขนาด

และระยะเวลาของการวิจัยที่เสนอ. นอกจากนี้ข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิผลของผลิตภัณฑ์ที่วิจัยที่รวบรวมไว้ก่อนหน้าและระหว่างการวิจัยทางคลินิกเป็นสิ่งจำเป็นในการวางแผนและดำเนินการศึกษาวิจัยที่จะทำต่อไป

#### 1.4 ผู้วิจัยและสถานที่วิจัย

นักวิจัยแต่ละคนควรมีความชำนาญที่เหมาะสม มีคุณสมบัติและความรู้ความสามารถที่จะทำการศึกษาวิจัยที่เสนอ. ก่อนทำการวิจัยผู้วิจัยและผู้ให้ทุนวิจัยควรจัดทำข้อตกลงตามโครงการวิจัย ได้แก่ วิธีดำเนินการมาตรฐาน การกำกับดูแล และการตรวจสอบการวิจัย และมีการกำหนดหน้าที่รับผิดชอบที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย. สถานที่วิจัยควรมีความเหมาะสม และสามารถช่วยให้การวิจัยดำเนินไปอย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ (ดูบทที่ 4).

#### 1.5 ข้อกำหนดทางกฎหมาย

ประเทศที่ทำการวิจัยทางคลินิกควรมีกฎระเบียบควบคุมดูแลการวิจัย. ข้อตกลงที่จัดทำไว้ก่อนการวิจัยระหว่างผู้ให้ทุนวิจัยกับผู้วิจัย ควรกำหนดบุคคลที่รับผิดชอบต่อข้อกำหนดทางกฎหมายแต่ละข้ออย่างเหมาะสม (เช่น การยื่นเสนอ หรือ การแจ้งการวิจัยต่อผู้มีอำนาจหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง การขอแก้ไขเพิ่มเติม โครงการวิจัย การรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั้งปวง และการแจ้งต่อคณะกรรมการจริยธรรม). ทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยทางคลินิกควรปฏิบัติตามกฎระเบียบหรือข้อกำหนดของประเทศโดยเคร่งครัด. ในประเทศที่มีได้มีกฎระเบียบในเรื่องนี้ หรือต้องการข้อกำหนดเพิ่มเติม เจ้าหน้าที่ของรัฐที่เกี่ยวข้องอาจกำหนดให้ใช้หลักเกณฑ์นี้บางส่วนหรือทั้งหมดให้เป็นหลักเกณฑ์สำหรับการศึกษาวิจัยที่จะดำเนินการ. การใช้หลักเกณฑ์ฉบับนี้ไม่ควรขัดขวางการปรับใช้กับกฎหมายหรือกฎระเบียบของประเทศที่จะบังเกิดขึ้น. และหลักเกณฑ์ฉบับนี้ไม่ควรมีอำนาจเหนือข้อกำหนดที่มีอยู่ในประเทศในกรณีที่ข้อกำหนดของประเทศเคร่งครัดกว่า

## 2. โครงร่างการวิจัย

การวิจัยทางคลินิกควรดำเนินการตามที่เขียนไว้ในโครงร่างการวิจัยที่มีการตกลงและลงชื่อไว้โดยผู้วิจัย และผู้ให้ทุนวิจัย. การเปลี่ยนแปลงใดๆ ที่จะมีขึ้นจะต้องมีการตกลงและลงนามโดยผู้วิจัยและผู้ให้ทุนวิจัย และผนวกไว้ในโครงร่างการวิจัยในรูปของ ส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงร่างการวิจัย

โครงร่างการวิจัย ภาคผนวก และเอกสารที่เกี่ยวข้องอื่นๆ ควรแสดงวัตถุประสงค์ของการวิจัยและวิธีการวิจัยที่จะใช้; เหตุผลที่เสนอว่าโครงการวิจัยจะต้องกระทำในมนุษย์; ธรรมชาติและขนาดของความเสี่ยงใดๆ เท่าที่ทราบแล้ว; กลุ่มบุคคลใดที่เสนอว่าจะเลือกเป็นอาสาสมัครวิจัย และวิธีการที่ประกันว่าบุคคลเหล่านั้นจะได้รับข้อมูลอย่างพอเพียงและถูกต้องก่อนให้การยินยอม. เรื่องสำคัญอื่นๆ ที่จะต้องระบุไว้ในโครงร่างการวิจัย ปรากฏในภาคผนวก 2

โครงร่างการวิจัย ภาคผนวก และเอกสารที่เกี่ยวข้อง ควรได้รับการทบทวนจากมุมมองทางวิชาการ และจริยธรรม จากคณะกรรมการ 1 ชุด หรือมากกว่า (ตามที่กฎหมายหรือกฎระเบียบในท้องที่กำหนด) (เช่น คณะกรรมการทบทวนประจำสถาบัน คณะกรรมการทบทวนโดยผู้เชี่ยวชาญในสาขา คณะกรรมการจริยธรรม หน่วยงานผู้มิอำนาจหน้าที่) คณะกรรมการเหล่านี้พึงมีองค์ประกอบที่เหมาะสมสำหรับวัตถุประสงค์นี้ และเป็นอิสระจากผู้วิจัยและผู้ให้ทุนวิจัย

## 3. การคุ้มครองอาสาสมัครวิจัย

เกียรติยศ และสวัสดิการของบุคคลที่เป็นอาสาสมัครวิจัยตามที่กำหนดไว้ในปฏิญญาเฮลซิงกิก็ควรได้รับการเอาใจใส่อย่างยิ่ง จากทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยและการทบทวนโครงร่างการวิจัย ทั้งนี้เป็นหน้าที่รับผิดชอบสูงสุดของผู้วิจัย ซึ่งต้องพิจารณาความถูกต้องทางวิชาการของการวิจัยด้วย

### 3.1 ปฏิญญาเฮลซิงกิ

ปฏิญญาเฮลซิงกิฉบับล่าสุด (ภาคผนวก 1) ยอมรับหลักจริยธรรมการวิจัยทางคลินิก และจะต้องให้ความเคารพและปฏิบัติตามอย่างเคร่งครัดในการดำเนินการวิจัย. การเบี่ยงเบนใดๆ จากปฏิญญาจะต้องมีเหตุผลและระบุไว้ในโครงการวิจัย. จะต้องมีหลักประกันอย่างอิสระว่าอาสาสมัครจะได้รับการคุ้มครองโดยคณะกรรมการจริยธรรมและโดยการให้การยินยอมด้วยความเข้าใจอย่างถ่องแท้ และโดยอิสระเท่านั้น

### 3.2 คณะกรรมการจริยธรรม

บทบาทของคณะกรรมการจริยธรรม (หรือคณะกรรมการอื่นที่รับผิดชอบในการทบทวนการวิจัย) คือการประกันการคุ้มครองสิทธิและสวัสดิการของอาสาสมัครที่ร่วมในการวิจัย ตามที่กำหนดในปฏิญญาเฮลซิงกิฉบับล่าสุดและกฎระเบียบอื่น และเพื่อเป็นการประกันต่อสาธารณะโดยการทบทวนโครงการวิจัยก่อนการดำเนินการวิจัย และวิธีการอื่นๆ เป็นต้น (ดูบทที่ 2)

คณะกรรมการจริยธรรมควรประกอบขึ้น และดำเนินการเพื่อว่างานของคณะกรรมการสามารถดำเนินการได้โดยปลอดจากอคติ และจากอิทธิพลครอบงำใดๆ จากผู้ดำเนินการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมควรประกาศนโยบายและวิธีดำเนินการเพื่อเป็นหลักในการทำงาน ซึ่งเอกสารดังกล่าวควรเปิดเผยต่อสาธารณะ เอกสารนี้ควรแสดงอำนาจหน้าที่ตามที่คณะกรรมการได้รับแต่งตั้ง จำนวนกรรมการที่ได้รับการแต่งตั้งพร้อมคุณสมบัติ นิยามของสิ่งที่คณะกรรมการจะทบทวน และอำนาจหน้าที่ที่จะเข้าไปแทรกแซงและรักษำบันทึกการดำเนินการของคณะกรรมการ. เอกสารเหล่านี้ควรแสดงความถี่ในการประชุมของคณะกรรมการและวิธีการที่คณะกรรมการจะติดต่อกับผู้วิจัย และ / หรือ ผู้ให้ทุนวิจัย

ผู้วิจัย หรือ ผู้วิจัยกับผู้ให้ทุนวิจัย จะต้องปรึกษาคณะกรรมการจริยธรรมที่เกี่ยวข้อง เกี่ยวกับความเหมาะสมของโครงการวิจัยทางคลินิกที่เสนอ (รวมทั้งภาคผนวก และ ส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย) และวิธีการและวัสดุอุปกรณ์ที่จะใช้ในการขอรับและการบันทึกการยินยอมของอาสาสมัคร

คณะกรรมการจริยธรรมมีหน้าที่รับผิดชอบต่อเนืองระหว่างการดำเนินการวิจัย และดังนั้นจึงต้องมีการแจ้งการแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงใดๆ ที่เกิดขึ้น การวิจัย รวมทั้งข้อมูลใหม่ที่น่าจะมีผลต่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร หรือในการดำเนินการวิจัย. คณะกรรมการจริยธรรมควรสอบถามความเห็น ว่า ควรมีการประเมินด้านจริยธรรมของการวิจัยใหม่หรือไม่ หรือมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความสำคัญของการเปลี่ยนแปลงโครงการวิจัยหรือข้อมูลใหม่

อาสาสมัครจะต้องไม่เข้าสู่การวิจัยจนกว่า คณะกรรมการจริยธรรมที่เกี่ยวข้องจะให้ความเห็นในการสนับสนุนให้ดำเนินการวิจัยได้. คณะกรรมการจริยธรรมควรให้ความเห็นและคำแนะนำเป็นลายลักษณ์อักษรในเวลาอันสมควร ชัดเจนอย่างชัดเจนเกี่ยวกับโครงการวิจัย แยกแยะเอกสารรายการต่างๆ ที่ศึกษารวมทั้งวันที่ที่ทำการทบทวน. รายการของสิ่งที่น่าสนใจในการประชุมคณะกรรมการ รวมทั้งสถานะทางวิชาชีพของกรรมการ ควรแนบไปด้วย

ในการทบทวนโครงการวิจัยทางคลินิก คณะกรรมการควรพิจารณาสิ่งต่างๆ ดังนี้

- ก. ผู้วิจัยที่เสนอโครงการวิจัย ได้เสนอข้อมูลอย่างพอเพียงต่อคณะกรรมการหรือไม่ ในเรื่องของคุณสมบัติ ประสบการณ์ การให้เวลาตลอดระยะเวลาการวิจัย ทีมงานและสิ่งสนับสนุนต่างๆ ยอมรับได้หรือไม่

- ข. ความเหมาะสมของโครงร่างการวิจัย ซึ่งครอบคลุมถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ความชอบด้วยเหตุผลของความเสี่ยงกับผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับสำหรับอาสาสมัคร และ / หรือ ผู้อื่น ตลอดจนจริยธรรมของรูปแบบการวิจัย ได้แก่ โอกาสในการที่จะได้ข้อสรุปที่ชัดเจนโดยมีความเสี่ยงต่ออาสาสมัครน้อยที่สุดที่จะเป็นไปได้
- ค. วิธีการคัดเลือกอาสาสมัคร ข้อมูลที่จำเป็นและเหมาะสมที่จะให้และความยินยอมจะได้อะไร. ประเด็นเหล่านี้มีความสำคัญเป็นพิเศษในกรณีการวิจัยเกี่ยวข้องกับอาสาสมัครซึ่งอยู่ในกลุ่มที่อยู่ใต้การบังคับบัญชาตามลำดับชั้น หรืออยู่ในกลุ่มเปราะบางอื่นๆ (ดู บทที่ 3-3 จ-ฉ)
- ง. ความพอเพียงและความสมบูรณ์ของข้อมูล ซึ่งควรเขียนด้วยภาษาในระดับความซับซ้อนที่สามารถเข้าใจได้โดยทุกคนที่เกี่ยวข้อง ที่ให้แก่อาสาสมัคร ญาติ ผู้ดูแล หรือถ้าจำเป็น แก่ผู้แทนโดยชอบธรรม. ข้อมูลที่เป็นลายลักษณ์อักษรดังกล่าว ทั้งปวงจะต้องเสนอฉบับสมบูรณ์ต่อคณะกรรมการจริยธรรม
- จ. ข้อกำหนด ถ้ามี เกี่ยวกับการชดเชยหรือการรักษาในกรณีเสียชีวิต หรือความสูญเสียอื่น หรือการบาดเจ็บของอาสาสมัครที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยทางคลินิก และรายละเอียดของการประกันหรือการจ่ายสินไหมทดแทนใดๆ (แหล่งสนับสนุนทางกฎหมายและทางการเงิน) ที่จะคุ้มครองความรับผิดชอบของผู้วิจัย และผู้ให้ทุนวิจัย (ดูบทที่ 5.9)
- ฉ. ความเหมาะสมของขอบเขต และรูปแบบของการจ่ายที่ผู้ให้ทุนวิจัยจะจ่ายคืน หรือชดเชยให้แก่องค์กร และ / หรือ ผู้วิจัย ที่ดำเนินการวิจัย และอาสาสมัครวิจัย ตามที่กำหนดโดยกฎหมายและกฎระเบียบในท้องถิ่น
- ช. ความยอมรับได้ของการแก้ไขเพิ่มเติมโครงร่างการวิจัยที่เสนอ น่าจะมีผลต่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร หรือการดำเนินการวิจัย



### 3.3 การยินยอมจากความเข้าใจอย่างแท้จริง

หลักของการขอความยินยอมในปฏิญญาเฮลซิงกิฉบับล่าสุด (ภาคผนวก 1) และหลักเกณฑ์จริยธรรมสากลสำหรับการศึกษาวิจัยทางชีวเวชศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ (2) ควรได้รับการปฏิบัติตามในทุกการศึกษาวิจัยทางคลินิก

- ก. ข้อมูลที่ให้ควรใช้ภาษาและระดับความซับซ้อนที่สามารถเข้าใจได้สำหรับอาสาสมัคร ทั้งโดยวาจาและเป็นลายลักษณ์อักษรในกรณีที่เป็นไปได้. ไม่มีอาสาสมัครคนใดมีข้อผูกมัดที่จะต้องเข้าร่วมการวิจัย. อาสาสมัคร ญาติ ผู้ดูแล หรือถ้าจำเป็น ผู้แทนโดยชอบธรรมจะต้องได้รับโอกาสที่มากพอในการตั้งคำถามเกี่ยวกับรายละเอียดของการวิจัย. ข้อมูลต้องมีความชัดเจนว่าการทดสอบนั้นเป็นวิธีการวิจัย ซึ่งการเข้าร่วมเป็นความสมัครใจ และการปฏิเสธการเข้าร่วม หรือการถอนตัวจากการวิจัยไม่ว่าในระยะเวลาใดๆ จะไม่ทำให้เกิดอคติในการดูแลผู้ป่วย ตลอดจนสิทธิและสวัสดิการของผู้ป่วย. อาสาสมัครจะต้องได้รับเวลาอย่างพอเพียง โดยพิจารณาจากภาวะทางสุขภาพ และ / หรือ ความเจ็บป่วย ในการซักถามเกี่ยวกับรายละเอียดของการวิจัยและตัดสินใจว่าประสงค์จะเข้าร่วมการวิจัยหรือไม่
- ข. อาสาสมัครจะต้องได้รับการชี้แจงให้ตระหนักรู้และให้ความยินยอมว่า ข้อมูลส่วนบุคคลของตนอาจถูกตรวจสอบอย่างละเอียดละออระหว่างการกำกับดูแล การตรวจสอบ และการตรวจตราการวิจัยโดยบุคคลที่มีอำนาจหน้าที่ที่เหมาะสม ผู้ให้ทุนวิจัยและผู้มีอำนาจหน้าที่ที่เกี่ยวข้องนอกจากนี้ต้องตระหนักรู้ด้วยว่า การเข้าร่วมและข้อมูลส่วนบุคคลในการวิจัยจะได้รับการดูแล เป็นความลับ และไม่เปิดเผยต่อสาธารณะ. หลักการเหล่านี้อาจมีการดัดแปลงให้สอดคล้องกับกฎหมายและกฎระเบียบของประเทศ
- ค. อาสาสมัครต้องสามารถเข้าถึงข้อมูลเกี่ยวกับการประกันภัยถ้ามี และวิธีการชดเชยและการรักษาแก่พวกเขา กรณีบาดเจ็บหรือพิการจากการเข้าร่วมการวิจัย

ง. ถ้าความยินยอมของอาสาสมัครได้รับหลังจากได้อธิบายเกี่ยวกับการศึกษาวิจัยอย่างสมบูรณ์และครอบคลุมแล้ว การยินยอมดังกล่าวควรได้รับการบันทึกอย่างเหมาะสม. คำอธิบายควรครอบคลุมถึงวัตถุประสงค์ของการศึกษา; ผลประโยชน์แก่อาสาสมัคร และ / หรือ ผู้คนที่คาดว่าจะได้รับ; ความเป็นไปได้ที่อาสาสมัครจะได้รับยาเปรียบเทียบกับยาหลอก; ความเสี่ยงและความไม่สะดวกสบาย - เช่น วิธีการที่มีการล่วงล้ำ; และ หากเหมาะสม มีคำอธิบายถึงทางเลือก หรือวิธีการบำบัดรักษาที่ได้รับการยอมรับ. การยินยอมจะต้องมีการบันทึกโดยอาสาสมัครลงนามและวันที่ไว้ หรือในกรณีที่กฎหมายหรือกฎระเบียบในท้องถิ่นยินยอม อาจลงนามโดยพยานอิสระ ซึ่งเป็นผู้บันทึกการยินยอมของอาสาสมัคร. ในอีกกรณีหนึ่ง อาสาสมัครจะต้องได้รับการบอกกล่าวว่า ภายหลังนั้นยืนยันว่า การยินยอมอยู่บนพื้นฐานของข้อมูลที่ได้ให้ไว้แล้ว และอาสาสมัครได้ตัดสินใจเลือกอย่างอิสระว่าจะเข้าร่วมโดยปราศจากอคติต่อกฎหมายและสิทธิทางจริยธรรม โดยสงวนสิทธิที่จะขอถอนตัวจากการวิจัยโดยตนเองได้ทุกเมื่อ โดยไม่ต้องให้เหตุผลใดๆ อย่างไรก็ตาม หากเหตุผลในการถอนตัวเกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ควรบอกกล่าวให้ผู้วิจัยทราบ

จ. ควรมีการพิจารณาอย่างรอบคอบเพื่อประกันว่ามีเสรีภาพในการให้ความยินยอมของผู้เป็นสมาชิกในกลุ่มที่มีการบังคับบัญชาตามลำดับชั้น - เช่น นักศึกษาแพทย์ เภสัช และพยาบาล บุคลากรในโรงพยาบาล และในหัตถ์ปฏิบัติการ ลูกจ้างในอุตสาหกรรมยา และสมาชิกในกองทัพ. ในกรณีดังกล่าว ความตั้งใจที่จะเป็นอาสาสมัครจะต้องไม่ถูกอิทธิพลครอบงำอย่างไม่เหมาะสมโดยการคาดหวัง ที่มีเหตุผลหรือไม่ก็ตาม ถึงผลประโยชน์ที่สัมพันธ์กับการเข้าร่วม หรือกลัวถูกแกล้งจากผู้บังคับบัญชาถ้าปฏิเสธที่จะเข้าร่วม. กลุ่มบุคคลที่เปราะบางอื่นๆ ซึ่งการยินยอมควรต้องมีการพิจารณาเป็นพิเศษได้แก่ผู้ป่วยด้วยโรคที่รักษาไม่หาย ผู้ที่อยู่ในเนิร์สซิงโฮม นักโทษหรือผู้ต้องขัง คนว่างงาน หรือผู้มีรายได้น้อย ผู้ป่วยในแผนกผู้ป่วยฉุกเฉิน ชนเผ่าหรือชนกลุ่มน้อย บางกลุ่ม คนไร้บ้าน คนเร่ร่อนและผู้อพยพ. ถ้าคนเหล่านี้เป็นส่วนหนึ่ง

ของประชากรที่จะได้รับสมัครเข้ามาในโครงการวิจัยทางคลินิก คณะกรรมการจริยธรรมควรพิจารณาอย่างรอบคอบถึงความเหมาะสมของกระบวนการขอความยินยอม

- จ. ถ้าอาสาสมัครขาดความสามารถในการให้การยินยอมของตน (เช่น ในกรณีเป็นเด็ก หรือผู้ใหญ่ที่หมดสติ หรือเป็นโรคจิต หรือพิการรุนแรง) การนำบุคคลเหล่านี้เข้ามาเป็นอาสาสมัครจะได้รับการยอมรับก็ต่อเมื่อ : ได้รับการอนุญาตโดยกฎหมายและกฎระเบียบในท้องถิ่น; คณะกรรมการจริยธรรมยอมรับในหลักการ; และผู้วิจัยคิดว่า การเข้าร่วมจะช่วยส่งเสริมสวัสดิการ และเป็นประโยชน์ต่ออาสาสมัคร. ข้อตกลงของผู้แทนโดยชอบธรรมที่เป็นที่ยอมรับเห็นว่าการเข้าร่วมจะส่งเสริมสวัสดิการและมีประโยชน์ต่ออาสาสมัครควรได้รับการบันทึก โดยการลงชื่อและลงวันที่ด้วย. ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถลงชื่อให้ความยินยอมหรือพยานเป็นผู้ลงนามยืนยันการให้ความยินยอมด้วยวาจา ข้อเท็จจริงนี้จะต้องมีการบันทึกไว้โดยผู้วิจัย พร้อมอธิบายเหตุผลไว้ด้วย
- ข. ในการวิจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับการรักษา นั่นคือในกรณีที่ไม่มีผลประโยชน์ทางคลินิกโดยตรงต่ออาสาสมัคร การยินยอมจะต้องได้รับจากอาสาสมัครโดยตรงและมีการบันทึกไว้โดยการลงนาม
- ช. อาสาสมัครวิจัยควรได้รับการบอกกล่าวว่า สามารถเข้าถึงบุคคลที่เหมาะสม (ที่ระบุไว้) ที่สามารถได้รับข้อมูลเพิ่มเติม ตลอดจนคำแนะนำทางการแพทย์หรือการรักษาเพื่อบรรเทา ถ้าจำเป็น
- ฉ. ข้อมูลใดๆ ที่มีขึ้นระหว่างการดำเนินการวิจัยซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการวิจัย อาสาสมัครจะต้องได้รับรู้โดยเป็นหน้าที่ของผู้วิจัย
- ญ. อาสาสมัครควรได้รับการบอกกล่าวให้ทราบถึงสภาพแวดล้อมที่ผู้วิจัย หรือผู้ให้ทุนวิจัยอาจเป็นผู้ยุติการเข้าร่วมการวิจัยของอาสาสมัคร

### 3.4 การรักษาความลับ

ผู้วิจัยจะต้องวางระบบความปลอดภัยในการรักษาความลับของข้อมูลวิจัยตามที่ระบุไว้ในหลักเกณฑ์จริยธรรมสากลสำหรับการวิจัยทางชีวเวชศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ฉบับล่าสุด (2). (ดูบทที่ 3.3 ด้วย)

## 4. บทที่รับผิดชอบของผู้วิจัย

### 4.1 การดูแลรักษาอาสาสมัครวิจัย

ผู้วิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบให้การดูแลรักษาที่พอเพียงและปลอดภัย (รวมถึงการรักษาทางทันตกรรม ในกรณีที่เกี่ยวข้อง) ของอาสาสมัครตลอดระยะเวลาของการวิจัย และเพื่อประกันว่า การดูแลรักษาที่เหมาะสมและวิธีการติดตามในส่วนที่เกี่ยวข้องยังคงอยู่ภายหลังการวิจัยเสร็จสิ้นตามระยะเวลาที่สัมพันธ์กับธรรมชาติของโรค การวิจัยและการดำเนินการที่กระทำ

### 4.2 คุณสมบัติ

ผู้วิจัยควร:

- มีคุณสมบัติและความรู้ความสามารถสอดคล้องกับกฎหมายและกฎระเบียบของท้องถิ่น ตามหลักฐานที่ปรากฏในประวัติผู้วิจัยที่ทันสมัย และหลักฐานอื่นๆ (การตัดสินใจที่เกี่ยวข้องกัน และข้อกำหนดของการดูแลรักษาทางการแพทย์และทันตกรรม จะต้องเป็นหน้าที่รับผิดชอบของแพทย์หรือทันตแพทย์ที่มีใบอนุญาตประกอบวิชาชีพเสมอ)
- มีความรู้และประสบการณ์ที่ดีในสาขาการแพทย์ / ทันตกรรม ตามที่กำหนดไว้ในโครงร่างการวิจัย
- มีประสบการณ์ในวิธีการวิจัยทางคลินิก หรือได้รับการสนับสนุนทางวิชาการจากผู้ร่วมงานที่มีประสบการณ์
- ทราบดีถึงข้อมูลและวรรณกรรมตลอดจนข้อมูลข่าวสารที่เกี่ยวข้องที่มีอยู่ที่จัดทำโดยผู้ให้ทุนวิจัย

- สามารถเข้าถึงทรัพยากรบุคคลและทรัพยากรอื่นเพื่อให้สามารถทำหน้าที่รับผิดชอบอย่างเต็มที่ในการดำเนินการวิจัย
- ทราบดีถึงและปฏิบัติตามกฎระเบียบ กฎหมาย และข้อกำหนดทางจริยธรรม

### 4.3 การคัดเลือกอาสาสมัคร

ผู้วิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบที่จะประกันว่าจะมีการคัดเลือกอาสาสมัครอย่างปราศจากอคติ และอาสาสมัครมีจำนวนพอเพียงตามโครงร่างการวิจัย. อาจจำเป็นที่จะต้องประกันความร่วมมือกับแพทย์คนอื่นเพื่อให้ได้จำนวนอาสาสมัครพอเพียง

เพื่อประเมินความน่าจะเป็นไปได้ในการคัดเลือกอาสาสมัครอย่างพอเพียง อาจมีประโยชน์ที่จะพิจารณาไปข้างหน้าหรือทบทวนย้อนหลัง (เช่น ดูจากเวชระเบียนผู้ป่วย) ถึงผู้ที่อาจเป็นอาสาสมัคร. ผู้วิจัยควรตรวจสอบว่าอาสาสมัครที่ค้นหาได้สามารถหรืออาจเข้าร่วมตามโครงร่างการวิจัยหรือไม่

แพทย์เจ้าของไข้ของผู้ป่วยควรดำเนินการในส่วนที่เกี่ยวข้องและโดยความยินยอมของผู้ป่วย ได้รับทราบถึงการเข้าร่วมการวิจัยของผู้ป่วย

### 4.4 การปฏิบัติตามโครงร่างการวิจัย

ผู้วิจัยจะต้องเห็นชอบและลงชื่อในโครงร่างการวิจัย (หรือเอกสารอื่นที่กฎหมายยอมรับระบุถึงข้อตกลงตามโครงร่างการวิจัย) กับผู้ให้ทุนวิจัย และยืนยันเป็นลายลักษณ์อักษรว่าผู้วิจัยได้อ่าน เข้าใจ และจะดำเนินการตามโครงร่างการวิจัยและจีเอ็มพี. ผู้วิจัยเป็นผู้รับผิดชอบในการประกันว่าโครงร่างการวิจัยจะได้รับการปฏิบัติตามอย่างเคร่งครัด. ผู้วิจัยไม่ควรทำการเปลี่ยนแปลงใดๆ โดยมีได้รับข้อตกลงจากผู้ให้ทุนวิจัย เว้นแต่กรณีจำเป็นเพื่อขจัดอันตรายที่จะเกิดขึ้นต่ออาสาสมัครวิจัย. การเปลี่ยนแปลงใดๆ ควรกระทำในรูปของการแก้ไขเพิ่มเติมโครงร่างการวิจัย จัดทำเป็นภาคผนวก

ของโครงสร้างการวิจัยฉบับเดิม และลงนามโดยผู้วิจัยและผู้ให้ทุนวิจัย. ข้อแก้ไขเพิ่มเติมโครงสร้างการวิจัยซึ่งน่าจะมีผลต่อความปลอดภัยของอาสาสมัครหรือการดำเนินการวิจัยควรยื่นเสนอเป็นลายลักษณ์อักษรต่อคณะกรรมการจริยธรรม (ดูบทที่ 3.2) และผู้มีอำนาจหน้าที่ควบคุมยาและดำเนินการภายหลังจากได้รับอนุมัติแล้ว ผู้วิจัยอาจดำเนินการใดๆ เฉพาะเท่าที่จำเป็นในการคุ้มครองความปลอดภัยของอาสาสมัครวิจัย ไม่ว่าจะกำหนดไว้ในโครงสร้างการวิจัยหรือไม่. การดำเนินการใดๆ จะต้องมีการบันทึกไว้

#### 4.5 ข้อมูลสำหรับอาสาสมัครและการขอความยินยอม

ผู้วิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบในการให้ข้อมูลอย่างพอเพียงต่ออาสาสมัครเกี่ยวกับการวิจัย. ปฏิญญาเฮลซิงกินฉบับล่าสุด (ดูภาคผนวก 1) และหลักเกณฑ์จริยธรรมสากลสำหรับกรวิจัยทางชีวเวชศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ (2) ควรปฏิบัติตาม. ธรรมชาติของเอกลักษณ์ที่วิจัย ขั้นตอนของการพัฒนาและความซับซ้อนของการศึกษาควรมีการพิจารณาเพื่อกำหนดลักษณะและขอบเขตของข้อมูลที่ควรจะให้

ข้อมูลควรให้ทั้งในรูปวาจาและลายลักษณ์อักษร โดยใช้ภาษาที่อาสาสมัครเข้าใจได้ง่าย. โครงสร้างการวิจัยควรระบุว่าเมื่อไรและโดยใครที่จะเป็นผู้ให้ข้อมูล และการให้ข้อมูลควรได้รับการบันทึกไว้อย่างไร

การยินยอมโดยความเข้าใจต้องแก่การดำเนินการขอตามหลักที่อธิบายไว้แล้วในบทที่ 3.3

ผู้วิจัยควรให้ข้อมูล และกระตุ้นให้อาสาสมัครนำข้อมูลการเข้าร่วมการวิจัย และบุคคลที่สามารถติดต่อได้ติดต่อไว้เสมอเพื่อให้สามารถติดต่อได้ในกรณีฉุกเฉิน

## 4.6 ผลลัพธ์ที่วิจัย

ผู้วิจัยต้องมีความรู้ความเข้าใจอย่างทะลุปรุโปร่งเกี่ยวกับคุณสมบัติ ผล และความปลอดภัยของเภสัชภัณฑ์ที่วิจัยซึ่งครอบคลุมถึงข้อมูลก่อนการวิจัย ตามที่อธิบายไว้ หรือในวรรณกรรมที่ทบทวนในเอกสารคู่มือผู้วิจัย. ผู้วิจัย ควรทราบถึงข้อมูลใหม่ทั้งปวงที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับผลลัพธ์ที่ปรากฏ ระหว่างการดำเนินการศึกษาวิจัย

## 4.7 สถานที่วิจัย อุปกรณ์ และเจ้าหน้าที่

การวิจัยทางคลินิกจะต้องดำเนินการภายใต้เงื่อนไขที่ให้การประกันความปลอดภัยของอาสาสมัครอย่างพอเพียง. สถานที่ที่คัดเลือกเป็นสถานที่ วิจัยควรมีความเหมาะสมต่อขั้นตอนของการพัฒนาผลิตภัณฑ์และความ เสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น. สถานที่วิจัยต้องมีอุปกรณ์อย่างพอเพียง ได้แก่ ห้อง ปฏิบัติการ เครื่องมือและบุคลากรอย่างพอเพียงทั้งทางการแพทย์ บุคลากร ช่างเคียงแพทย์ และเจ้าหน้าที่ธุรการเพื่อสนับสนุนการวิจัยและแก้ไข ภาวะฉุกเฉินที่คาดว่าจะเกิดขึ้น. ขั้นตอนการตรวจทางห้องปฏิบัติการต้อง ได้รับการทวนสอบ และต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์การปฏิบัติที่ดีทาง ห้องปฏิบัติการ

ผู้วิจัยควรประกันว่าจะมีเวลาเพียงพอในการดำเนินการวิจัยจนเสร็จสิ้น และ ประกันว่าพันธะรับผิดชอบอื่น หรือการวิจัยอื่นจะต้องไม่ดึงเอาอาสาสมัคร ทรัพยากร หรือสิ่งสนับสนุนอื่นออกไปจากโครงการวิจัยที่กำลังดำเนินการ

ผู้วิจัยต้องให้ข้อมูลพอเพียงแก่เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ผู้วิจัยต้องแจ้งหรือขอรับอนุญาตให้ทำการวิจัยจากผู้บริหารโรงพยาบาลใน ห้องถิ่นที่เกี่ยวข้อง (ทางการแพทย์ การบริหาร) เพื่อให้เป็นไปตามกฎ ระเบียบที่มีอยู่

#### 4.8 การแจ้งหรือการยื่นเสนอโครงการวิจัยต่อหน่วยควบคุม ระเบียบกฎหมาย

ตามที่กำหนดโดยกฎระเบียบของประเทศ ผู้วิจัย ผู้ให้ทุนวิจัยหรือผู้วิจัยร่วมกับผู้ให้ทุนวิจัย ควรแจ้งโครงการวิจัยหรือขอรับการอนุมัติจากผู้มีอำนาจหน้าที่ควบคุมระเบียบกฎหมาย การยื่นเรื่องต่อหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมายควรกระทำเป็นลายลักษณ์อักษรและลงวันที่กำกับไว้ และมีข้อมูลพอเพียงให้สามารถระบุถึงโครงร่างการวิจัยที่ยื่นเสนอได้

#### 4.9 การทบทวนโดยคณะกรรมการจริยธรรม

ก่อนเริ่มต้นดำเนินการวิจัย ผู้วิจัยจะต้องประกันว่าโครงการวิจัยทางคลินิกที่เสนอได้รับการทบทวนและยอมรับเป็นลายลักษณ์อักษรโดยคณะกรรมการจริยธรรมอิสระที่เกี่ยวข้อง (ดูบทที่ 3.2). การยื่นเสนอและการรับโครงการโดยคณะกรรมการจริยธรรมควรกระทำเป็นลายลักษณ์อักษรและลงวันที่ไว้ และควรมีข้อมูลข่าวสารที่เพียงพอ เพื่อให้สามารถตรวจหาโครงร่างการวิจัยและเอกสารอื่นๆ ที่ยื่นเสนอได้

#### 4.10 เหตุการณ์ / อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง

ผู้วิจัยจะต้องมีมาตรการที่เหมาะสมเพื่อประกันความปลอดภัยของอาสาสมัครวิจัย (ดูบทที่ 7 ด้วย). ผู้วิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบในการแจ้ง (พร้อมเอกสาร) ต่อผู้มีอำนาจหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง, ผู้ให้ทุนวิจัย, และในกรณีที่เหมาะสมต่อคณะกรรมการจริยธรรม โดยทันที ในกรณีที่เกิดเหตุการณ์หรืออาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง ตามที่กำหนดโดยกฎระเบียบของประเทศ

#### 4.11 การเงิน

ความสัมพันธ์ระหว่างผู้วิจัยกับผู้ให้ทุนวิจัยในกรณีเช่นการให้ทุนสนับสนุนค่าธรรมเนียม การจ่ายค่าตอบแทนที่ไม่ใช่ตัวเงิน จะต้องมีการแสดงไว้เป็นลายลักษณ์อักษรในโครงร่างการวิจัยหรือสัญญา. โครงร่างการวิจัยหรือ



สัญญาควรจัดไว้พร้อมให้แก่หน่วยควบคุมระเบียบกฎหมาย และ คณะกรรมการจริยธรรมกรณีที่ต้องการ

#### 4.12 การกำกับดูแล ตรวจสอบ และการตรวจตรา

ผู้วิจัยต้องเตรียมรับและพร้อมรับการตรวจเยี่ยมเป็นระยะๆจากผู้กำกับดูแล และรับการแสดงเจตนาเป็นนัยจากการตรวจเยี่ยมดังกล่าว (ดูบทที่ 6 ด้วย). นอกจากนี้ผู้วิจัยต้องยอมรับการตรวจสอบ และ / หรือ การตรวจตรา โดย เจ้าพนักงานสาธารณสุขที่เกี่ยวข้อง และโดยบุคคลที่ได้รับมอบหมายโดยผู้ให้ทุนวิจัยเพื่อการประกันคุณภาพ

#### 4.13 การเก็บรักษาระเบียบและการจัดการกับข้อมูล

ดูบทที่ 8

#### 4.14 การจัดการและความรับผิดชอบต่อเอกลักษณ์ที่วิจัย

ดูบทที่ 10

#### 4.15 การยุติโครงการวิจัย

ในกรณียุติโครงการวิจัยก่อนกำหนด ผู้วิจัยต้องแจ้งต่อหน่วยควบคุม ระเบียบกฎหมายยา คณะกรรมการจริยธรรมและผู้ให้ทุนวิจัยในกรณีที่ สมควร. เหตุผลในการยุติโครงการจะต้องแสดงไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

#### 4.16 รายงานฉบับสมบูรณ์

หลังเสร็จสิ้นการวิจัย จะต้องมีการเขียนรายงานฉบับสมบูรณ์และยื่นเสนอ ต่อหน่วยควบคุมกฎระเบียบของท้องถิ่น เพื่อยืนยันหน้าที่รับผิดชอบความ เทียบตรงของข้อมูล

#### 4.17 การวิจัยที่ผู้วิจัยเป็นผู้ให้ตนเอง

โครงการวิจัยที่ผู้วิจัยเป็นผู้ให้ตนเอง ผู้วิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบในฐานะผู้ให้ทุนวิจัยด้วย (ดูบทที่ 5)

### 5. หน้าที่รับผิดชอบของนักทุนวิจัย

ผู้ให้ทุนวิจัยมักได้แก่บริษัทฯ แต่อาจจะเป็นปัจเจกบุคคล ผู้วิจัย หรือสถาบันหรือองค์กรอิสระ ที่เป็นผู้ริเริ่มให้ทุนจัดการ และดูแล การดำเนินการวิจัยทางคลินิก. ในกรณีที่บริษัทหรือองค์กรต่างชาติเป็นผู้ให้ทุนวิจัย ควรมีตัวแทนท้องถิ่นที่เหมาะสมที่จะทำหน้าที่รับผิดชอบงานในประเทศตามที่กำหนดโดยกฎหมายของประเทศ

ผู้ให้ทุนวิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบในการจัดทำผลิตภัณฑ์วิจัยและสิ่งเปรียบเทียบ (ถ้ามี) รวมทั้งข้อมูลข่าวสารที่เหมาะสมที่จะสนับสนุนการใช้ผลิตภัณฑ์นั้นอย่างปลอดภัย. นอกจากนี้ ผู้ให้ทุนวิจัยยังมีหน้าที่รับผิดชอบในการประกันว่าการวิจัยจะดำเนินไปอย่างถูกต้องตามหลักวิชาการ และมาตรฐานการวิจัยที่ดีโดยการคัดเลือกผู้วิจัยที่มีคุณสมบัติเหมาะสม จัดทำโครงการวิจัย และประกันว่าจะมีการปฏิบัติตามโครงการวิจัย รวมทั้งการกระจายอำนาจหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง ตลอดจนจัดหาเครื่องมือ อุปกรณ์ สิ่งอำนวยความสะดวก และเจ้าหน้าที่เพื่อการบริหารจัดการการวิจัย การเก็บรักษาบันทึกกระเบียนต่างๆ การจัดการข้อมูล การกำกับดูแล และการประกันคุณภาพ. ผู้ให้ทุนวิจัยยังมีหน้าที่รับผิดชอบสูงสุดในการประกันว่าจะมีการปฏิบัติตามกฎหมาย จริยธรรม และกฎระเบียบต่างๆ (แม้กฎหมายในท้องถิ่นจะกำหนดหน้าที่รับผิดชอบบางอย่างให้เป็นของผู้วิจัยก็ตาม) โดยผู้ให้ทุนวิจัยจะต้องเป็นผู้จ่ายค่าชดเชยและค่าเสียหายในกรณีที่มีการบาดเจ็บ หรือการตาย เนื่องจากการวิจัย ตามที่กฎหมายและกฎระเบียบในท้องถิ่นกำหนด

## 5.1 การคัดเลือกผู้วิจัย

ผู้ให้ทุนวิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบในการคัดเลือกผู้วิจัย โดยต้องคำนึงถึงความเหมาะสมและความมีอยู่ของสถานที่วิจัยและสิ่งสนับสนุนต่างๆ และต้องให้ความมั่นใจในคุณสมบัติและเวลาของผู้วิจัยที่จะอุทิศให้แก่การวิจัยนั้น

## 5.2 การมอบหมายหน้าที่รับผิดชอบ

ผู้ให้ทุนวิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบในการทำความเข้าใจผู้วิจัย ในการแบ่งหน้าที่รับผิดชอบที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ในเรื่องการประมวลผลข้อมูล การเปิดรหัสของการวิจัย การจัดการเรื่องสถิติ การเขียนรายงานวิจัย และการเตรียมการและการยื่นเสนอเอกสารต่อคณะกรรมการจริยธรรม หน่วยควบคุมระเบียบกฎหมาย และหน่วยทบทุนอื่นที่กำหนด. ข้อตกลงดังกล่าวนี้ควรมีการยืนยันเป็นลายลักษณ์อักษร (โครงการวิจัย สัญญา หรือเอกสารอื่น) ก่อนดำเนินการวิจัย

ผู้ให้ทุนวิจัยอาจถ่ายโอนกิจกรรมการวิจัยใดๆ หรือทั้งหมดให้แก่หน่วยงานวิชาการ (ทั้งที่เป็นการค้า หน่วยงานวิชาการ หรืออื่นๆ) หรือทำสัญญากับองค์กรที่รับทำวิจัยตามสัญญา. การถ่ายโอนใดๆ ดังกล่าวควรกระทำเป็นลายลักษณ์อักษร

## 5.3 การปฏิบัติตามโครงการวิจัย และวิธีดำเนินการมาตรฐาน

ผู้ให้ทุนวิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบในการประกันว่า ข้อตกลงจะกำหนดให้ผู้วิจัยดำเนินการวิจัยตามที่ระบุไว้ในโครงการวิจัย และตามหลักเกณฑ์การวิจัยที่ดี และยอมรับวิธีดำเนินการมาตรฐานในการบันทึกระเบียบต่างๆ (โดยเฉพาะในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย) การกำกับดูแล การตรวจสอบ และการตรวจตรา. ผู้ให้ทุนวิจัยและผู้วิจัยจะต้องลงนามในโครงการวิจัยหรือเอกสารอื่นเพื่อยืนยันข้อตกลงดังกล่าวในกรณีการแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย ทั้งผู้ให้ทุนวิจัย และผู้วิจัยจะต้องตกลงกันก่อนดำเนินการวิจัย และควรมีการบันทึกไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

การแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัยที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของอาสาสมัครหรือการดำเนินการวิจัย ควรยื่นเสนอเป็นลายลักษณ์อักษรต่อคณะกรรมการจริยธรรม (ดูบทที่ 3.2) ผ่านผู้วิจัย หรือ โดยผู้ให้ทุนวิจัยโดยตรง ในกรณีที่ทำได้. ผู้ให้ทุนวิจัยควรเป็นผู้แสดงเหตุผลความจำเป็นในการขอแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย. ในกรณีที่กฎหมายหรือกฎระเบียบกำหนดการแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัยควรยื่นเสนอต่อหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมายด้วย. การแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัยไม่ควรนำไปปฏิบัติจนกว่าจะได้รับอนุมัติจากทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง เว้นแต่ในกรณีที่การรอนั้นจะมีความโน้มเอียงให้อาสาสมัครเสี่ยงต่อภัยหรืออันตรายที่ใกล้จะถึง

#### 5.4 ข้อมูลผลิตภัณฑ์

ตามข้อกำหนดก่อนวางแผนทำวิจัยคลินิก ผู้ให้ทุนวิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบในการจัดหาข้อมูลแก่ผู้วิจัย ได้แก่ ข้อมูลทางเคมี / เภสัชภัณฑ์ พิษวิทยา เภสัชวิทยาและข้อมูลทางคลินิก ของผลิตภัณฑ์ที่วิจัยจากการศึกษาทั้งก่อนหน้าและที่กำลังดำเนินการอยู่ รวมทั้งในข้อมูลของตัวเปรียบเทียบด้วย ถ้ามีการใช้ตัวเปรียบเทียบ. ข้อมูลเหล่านี้ควรมีความเที่ยงตรงและพอเพียงสำหรับ วิธีการ ขนาด และระยะเวลาที่จะวิจัย. นอกจากนี้ ผู้ให้ทุนวิจัยจะต้องนำเสนอข้อมูลข่าวสารใหม่ใดๆ ที่เกี่ยวข้องที่เกิดขึ้นระหว่างการดำเนินการวิจัยให้ผู้วิจัยได้รับทราบและพิจารณา

ผู้ให้ทุนวิจัยยังมีหน้าที่รับผิดชอบในการเตรียมและจัดทำเอกสารคู่มือผู้วิจัย ซึ่งจะต้องมีข้อมูลข่าวสารที่เกี่ยวข้องทั้งหมดเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ และจะต้องเพิ่ม และ / หรือ ปรับข้อมูลให้ทันสมัยเมื่อใดก็ตามที่มีข้อมูลข่าวสารใหม่เกิดขึ้น

#### 5.5 ข้อมูลความปลอดภัย

ผู้ให้ทุนวิจัยจะต้องแจ้งผู้วิจัยโดยทันทีเมื่อมีข้อมูลข่าวสารใดๆ เกี่ยวกับความปลอดภัยที่มีขึ้นระหว่างการดำเนินการวิจัยคลินิก และประกันว่าคณะกรรมการจริยธรรมและหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมายได้รับแจ้งโดยผู้วิจัย ถ้ามีหลักเกณฑ์กำหนดไว้ (ดูบทที่ 7)

## 5.6 ผลិតภักษที่วักัย

ผู้ให้ทุนวักัยมีหน้าที่รับผิตชอบในการจัดหาผลิตภักษที่วักัย และผลิตภักษที่เปรียบเทียบถ้ามีการใช้ โดยผลิตภักษดังกล่าวต้องมีการผลิตตามหลักเกณฑ์วิธีการผลิตที่ดี (ดูบทที่ 10). ผลิตภักษควรมีการระบุลักษณะโดยสมบรูณ์ ใส่รหัสอย่างถูกต้องและบรรจุหีบห่ออย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันกาเลื่อมสภาพ และป้องกันวิธีการปกปิดฉลาก (ถ้ามี) รวมทั้งต้องมีการติดฉลากอย่างเหมาะสมด้วย

ตัวอย่างของแต่ละรุ่นที่ผลิตในจำนวนที่พอเพียง รวมทั้งมีการบันทึกผลการวิเคราะห์และลักษณะจะต้องมีการเก็บไว้เพื่อการอ้างอิง เพื่อว่าในกรณีจำเป็น ห้องปฏิบัติการอิสระสามารถตรวจผลิตภักษที่วักัยเข้าได้ เช่น เพื่อควบคุมคุณภาพ หรือชีวสมมูล บันทึกปริมาณของผลิตภักษที่วักัยที่ส่งให้จะต้องมีการเก็บรักษาไว้ทั้งรุ่นและเลขรหัส. ผู้ให้ทุนวักัยจะต้องประกันว่าผู้วักัยจะสามารถวางระบบในสถาบันของผู้วักัยเพื่อให้มีการจัดการเก็บรักษาใช้ และส่งคืนอย่างเหมาะสมและปลอดภัย (แก่ผู้วักัย หรือผู้ให้ทุนวักัย) และในกรณีที่เหมาะสม คือมีการทำลายผลิตภักษที่วักัยอย่างเหมาะสมและปลอดภัยด้วย

## 5.7 การจัดการการวักัยและการจัดการข้อมูล

ผู้ให้ทุนวักัยควรแต่งตั้งบุคคล และ / หรือ คณะกรรมการ ให้ทำหน้าที่จัดการและเนิเทศการดำเนินการวักัยทางคลินิก การจัดการและทวนสอบข้อมูลที่ได้รับ การประมวลผลทางสถิติ และการเตรียมการเขียนรายงาน (ดูบทที่ 8)

## 5.8 วิธีดำเนินการมาตรฐาน

เพื่อประกันโดยจำนวนหรือขนาดของการวักัยที่ดำเนินการ มีข้อแนะนำให้ผู้ให้ทุนวักัยกำหนดวิธีดำเนินการมาตรฐานเป็นลายลักษณ์อักษร เพื่อให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์วิธีการวักัยทางคลินิกที่ดี

## 5.9 การชดเชยแก่อาสาสมัครและผู้วิจัย

ตามที่กำหนดโดยกฎหมายหรือกฎระเบียบของประเทศ ผู้ให้ทุนวิจัยควรให้การชดเชยหรือการรักษาอย่างพอเพียงแก่อาสาสมัคร ในกรณีการบาดเจ็บหรือจากการตายที่เกิดจากการวิจัยและจัดหาค่าสินไหมทดแทนแก่ผู้วิจัย ยกเว้นในกรณีการเรียกค่าเสียหายเนื่องจากทฤษฎีปฏิบัติ และ/ หรือ ความประมาท (ดูบทที่ 3.2 จ-ฉ)

## 5.10 การกำกับดูแล

ผู้ให้ทุนวิจัยต้องแต่งตั้งผู้กำกับดูแลการวิจัย และผู้สนับสนุนงานวิจัยที่ผ่านการฝึกอบรมอย่างเหมาะสม และให้การฝึกอบรมต่อเนื่องเพื่อประกันว่าบุคลากรเหล่านี้จะมีคุณภาพเหมาะสม รวมทั้งต้องให้พวกเขาตามทันพัฒนาการใหม่ๆ ที่เกี่ยวกับการวิจัยที่ดำเนินการด้วย

## 5.11 การประกันคุณภาพ

ผู้ให้ทุนวิจัยควรวางระบบการประกันคุณภาพ (รวมทั้งผู้ตรวจสอบอิสระ) เพื่อประกันว่าการดำเนินการวิจัยและการเก็บข้อมูล การบันทึก และการรายงานเป็นไปตามโครงร่างการวิจัย และหลักเกณฑ์การวิจัยทางคลินิกที่ดี รวมทั้งข้อกำหนดทางกฎหมายอื่นที่เกี่ยวข้อง. ระบบดังกล่าวควรดำเนินการอย่างอิสระจากผู้ดำเนินการวิจัย หรือผู้กำกับดูแลการวิจัย (ดูบทที่ 12)

## 5.12 รายงานการศึกษา

ผู้ให้ทุนวิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบในการประกันการจัดเตรียม และการรับรอง รายงานฉบับสมบูรณ์ของการศึกษาวิจัยที่เป็นไปตามวัตถุประสงค์ที่หน่วยควบคุมระเบียบกฎหมายต้องการ ไม่ว่าจะการวิจัยจะเสร็จสิ้นหรือไม่ก็ตาม. ผู้ให้ทุนวิจัยต้องเป็นผู้ยื่นเสนอข้อมูลความปลอดภัยใดๆ ที่เกี่ยวข้อง (รวมทั้งเรื่องความปลอดภัย) ที่เกิดขึ้นระหว่างการวิจัย และ/ หรือ รายงานประจำปีตามที่กำหนดโดยเจ้าพนักงานสาธารณสุขที่เกี่ยวข้อง

### 5.13 การจัดการกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

ผู้ให้ทุนวิจัยควรเตรียมแบบรายงานพิเศษสำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใดๆที่เกิดขึ้นระหว่างการวิจัยทางคลินิก. ผู้ให้ทุนวิจัยต้องสืบค้นกรณีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงร่วมกับผู้วิจัยโดยทันที ดำเนินมาตรการที่เหมาะสมเพื่อประกันความปลอดภัยของอาสาสมัครวิจัย และรายงานเหตุการณ์เหล่านี้ต่อผู้มีอำนาจหน้าที่ที่เหมาะสมตามที่กฎระเบียบของประเทศกำหนด (ดูบทที่ 7)

### 5.14 การยุติโครงการวิจัย

ในกรณีที่ผู้ให้ทุนวิจัยเลือกหรือต้องการยุติการวิจัยก่อนกำหนดจะต้องแจ้งแก่ผู้วิจัย คณะกรรมการจริยธรรม และผู้มีอำนาจหน้าที่อื่นๆ ถึงการตัดสินใจนี้ และเหตุผลของการยุติโครงการ

## 6. บทที่รับผิดชอบของผู้กำกับดูแลการวิจัย

ผู้กำกับดูแลการวิจัย คือ ผู้มีหน้าที่หลักในการเชื่อมโยงระหว่างผู้ให้ทุนวิจัยกับผู้วิจัย โดยได้รับการแต่งตั้งจากผู้ให้ทุนวิจัย. จำนวนผู้กำกับดูแลการวิจัยที่ต้องการเพื่อประกันว่าจะมีการกำกับดูแลการวิจัยอย่างพอเพียงขึ้นกับความซับซ้อนและชนิดของศูนย์การวิจัยที่เกี่ยวข้อง

หน้าที่รับผิดชอบหลักของผู้กำกับดูแลการวิจัย คือ การติดตามดูแลความก้าวหน้าของการวิจัย และประกันว่าการวิจัย และการจัดการข้อมูลเป็นไปตามที่กำหนดในโครงการวิจัย หลักเกณฑ์การวิจัยคลินิกที่ดี และข้อกำหนดทางจริยธรรมและกฎหมายที่เกี่ยวข้อง. ผู้กำกับดูแลการวิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบในการควบคุมการปฏิบัติตามโครงการวิจัย ตลอดจนการประกันว่าข้อมูลได้รับการบันทึกและรายงานอย่างถูกต้องและสมบูรณ์ และยืนยันว่าการขอรับการยินยอมจากอาสาสมัครทุกคนได้ดำเนินการ

และบันทึกไว้ก่อนการเข้าร่วมการวิจัย. การเบี่ยงเบนใดๆ ที่ไม่ถูกต้องจาก  
โครงการวิจัย หรือการฝ่าฝืนหลักการใดๆ ที่กำหนดไว้ในหลักเกณฑ์  
การวิจัยทางคลินิกที่ดี จะต้องได้รับการรายงานโดยทันทีต่อผู้ให้ทุนวิจัย และ  
คณะกรรมการจริยธรรมที่เกี่ยวข้อง

ผู้กำกับดูแลการวิจัยควรปฏิบัติตามวิธีปฏิบัติงานมาตรฐานที่ได้กำหนดไว้  
ล่วงหน้าเป็นลายลักษณ์อักษร. ทุกครั้งที่มีการตรวจเยี่ยมหรือโทรศัพท์ติดต่อ  
หรือส่งจดหมายถึงผู้วิจัย จะต้องมีการบันทึกไว้เป็นลายลักษณ์อักษร

## 6.1 คุณสมบัติ

ผู้กำกับดูแลการวิจัยควรได้รับการฝึกอบรมอย่างเหมาะสม และตระหนักรู้  
ทุกแง่มุมของยาที่วิจัย ตลอดจนทุกข้อกำหนดในโครงการวิจัย รวมทั้ง  
ภาคผนวกและส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย. ผู้กำกับดูแลการวิจัยควรมี  
คุณสมบัติเหมาะสมทางการแพทย์ เกสัชภัณฑ์ และ / หรือ ทางวิทยาศาสตร์  
และมีประสบการณ์การวิจัยทางคลินิก. คุณสมบัติที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้  
กำกับดูแลการวิจัยขึ้นอยู่กับชนิดของการวิจัย และธรรมชาติของผลิตภัณฑ์  
ที่วิจัย

## 6.2 การประเมินสถานที่วิจัย

ผู้กำกับดูแลการวิจัยควรประเมินสถานที่วิจัยก่อนการดำเนินการวิจัยเพื่อ  
ประกันว่า สิ่งสนับสนุนต่างๆ (ได้แก่ ห้องปฏิบัติการ เครื่องมือ และทีมงาน)  
มีความพอเพียง และจำนวนอาสาสมัครวิจัยน่าจะมีพอเพียง และอยู่ร่วม  
ตลอดระยะเวลาการวิจัย. ผู้กำกับดูแลการวิจัยควรประเมินสถานที่วิจัยทั้ง  
ระหว่างและหลังเสร็จสิ้นการวิจัยด้วย เพื่อประกันว่าผู้วิจัยปฏิบัติตามโครง  
ร่างการวิจัย และข้อมูลได้รับการดูแลตามที่กำหนดไว้ล่วงหน้าในวิธีดําเนิน  
การมาตรฐาน



**6.3 การศึกษาของทีมงานและการปฏิบัติตามโครงสร้างการวิจัย**  
ผู้กำกับดูแลการวิจัย ควรประกันว่าทีมงานที่ช่วยงานผู้วิจัยได้รับแจ้งและจะปฏิบัติตามรายละเอียดที่กำหนดไว้ในโครงสร้างการวิจัย

#### **6.4 การจัดการข้อมูล**

ผู้กำกับดูแลการวิจัยควรช่วยผู้วิจัยในการรายงานข้อมูล และผลของการวิจัยต่อผู้ให้ทุนวิจัย เช่น โดยการให้คำแนะนำวิธีการปฏิบัติที่ถูกต้องในการกรอกข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยให้ครบถ้วน และโดยการทวนสอบความถูกต้องของข้อมูลที่ได้รับ (ดูบทที่ 8 ด้วย)

#### **6.5 แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย**

ผู้กำกับดูแลการวิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบในการประกันว่า แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยทุกฉบับมีการบันทึกอย่างถูกต้องตามข้อมูลต้นฉบับ. ข้อผิดพลาดหรือตกหล่นควรมีการทำความเข้าใจแล้วแก้ไขและอธิบายไว้ในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยโดย ผู้วิจัยต้องลงนามเต็ม หรือลงนามย่อ หรือวิธีการอื่นที่คล้ายคลึงกัน. วิธีปฏิบัติทั้งหมดเพื่อประกันความถูกต้องของแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยจะต้องถือปฏิบัติตลอดโครงการ

#### **6.6 ผลិតภัณฑ์วิจัย**

ผู้กำกับดูแลการวิจัยควรยืนยันว่าวิธีการเก็บรักษา จำาย และการคืนผลิตภัณฑ์ที่วิจัย มีความปลอดภัย พอเพียง และมีการบันทึกไว้อย่างถูกต้องตามที่กำหนดโดยกฎระเบียบท้องถิ่น และโครงสร้างการวิจัย (ดูบทที่ 10.4 ด้วย)

#### **6.7 การติดต่อสื่อสาร**

ผู้กำกับดูแลการวิจัยควรอำนวยความสะดวกเรื่องการติดต่อสื่อสารระหว่างผู้วิจัยและผู้ให้ทุนวิจัย. ผู้กำกับดูแลการวิจัย (หรือบุคคลอื่นที่ได้รับมอบหมายโดยผู้ให้ทุนวิจัยและเป็นที่ยอมรับโดยผู้วิจัยแล้ว) ควรมีเวลาพร้อมทุกเมื่อสำหรับผู้วิจัยในการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ หรือให้คำปรึกษาปัญหาใดๆ ที่เกี่ยวข้องกับกรวิจัย

## 6.8 การแจ้งเกี่ยวกับการวิจัยหรือการยื่นเสนอเรื่องต่อหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมาย

ผู้กำกับดูแลการวิจัยควรช่วยผู้วิจัยในการแจ้งเรื่องเกี่ยวกับการวิจัย และยื่นเอกสารที่จำเป็นใดๆ ต่อหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมาย

## 6.9 รายงาน

ผู้กำกับดูแลการวิจัยควรยื่นเสนอรายงานของผู้กำกับดูแลการวิจัยต่อผู้ให้ทุนวิจัยภายหลังการตรวจเยี่ยมสถานที่วิจัยแต่ละครั้ง และหลังการโทรศัพท์ติดต่อในเรื่องที่เกี่ยวข้องทุกครั้ง รวมทั้งกรณีมีจดหมายหรือการติดต่ออื่นๆ กับผู้วิจัย. รายงานควรมีรายละเอียดของสิ่งตรวจพบและการดำเนินการต่างๆ ที่ได้กระทำ

# 7. การกำกับดูแลความปลอดภัย

## 7.1 การจัดการและการบันทึกเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

เพื่อให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ บทที่ 4.1 และ 4.3 ของหลักเกณฑ์นี้ ผู้วิจัยต้องประกันความปลอดภัยของอาสาสมัคร. ทั้งนี้โดยการจัดการดูแลอาสาสมัครให้ดีที่สุดในกรณีมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใดๆ ที่เกี่ยวข้องกับ การวิจัย และโดยดำเนินการสืบค้นอันตรายต่างๆ ที่เกิดขึ้น

จะต้องมีการกำกับดูแลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างรอบคอบ และบันทึกรายละเอียดตลอดระยะเวลาของการวิจัย

โครงร่างการวิจัยควรแสดงไว้อย่างชัดเจนถึงวิธีต่างๆ ที่จะกำกับดูแลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์. จะต้องมีข้อกำหนดในการประกันว่าจะมีการลดขนาดหรือถอนการบำบัดโดยทันทีสำหรับผู้ป่วยที่แสดงอาการเป็นพิษที่ไม่อาจยอมรับได้. โครงร่างการวิจัยควรอธิบายถึงวิธีที่ข้อมูลข่าวสารเกี่ยวกับ

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จะได้รับการจัดการ วิเคราะห์ โดยผู้วิจัย และผู้ให้  
ทุนวิจัย และหน้าที่รับผิดชอบของผู้วิจัยและผู้ให้ทุนวิจัยที่จะต้องรายงาน  
ต่อกันและกัน และต่อหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมาย. ผู้ให้ทุนวิจัย  
ควรจัดทำแบบฟอร์มพิเศษสำหรับการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่  
เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ควรพิจารณาแต่งตั้งคณะกรรมการพิเศษเพื่อกำกับดูแลเหตุการณ์ไม่พึง  
ประสงค์ (ดูบทที่ 13 ด้วย)

## 7.2 การรายงาน

### *กฎระเบียบต่าง ๆ*

กฎระเบียบของประเทศต่างๆ มีความแตกต่างกันมาก เกี่ยวกับข้อกำหนด  
ในการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์. อย่างไรก็ตามสำหรับเหตุการณ์ไม่  
พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง กำหนดให้ต้องเร่งรายงานโดยเร็ว

กฎระเบียบของประเทศต่างๆ อาจกำหนดให้ผู้ให้ทุนวิจัย และ / หรือ ผู้วิจัย  
จะต้องรายงานเหตุการณ์หรืออาการไม่พึงประสงค์ตามที่กำหนด (เช่น ชนิด  
ร้ายแรง ที่ทราบมาก่อน) ต่อหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมายและ  
คณะกรรมการจริยธรรม. ถ้ากำหนดไว้ รายงานดังกล่าวทุกฉบับควรแนบ  
การประเมินความสัมพันธ์เชิงสาเหตุและผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นต่อการ  
วิจัยและการใช้ผลิตภัณฑ์วิจัยนั้นในอนาคต ไปด้วย. ในการรายงานควรมี  
มาตรการเพื่อหลีกเลี่ยงความซ้ำซ้อนที่ไม่จำเป็น

### *ผู้วิจัย*

ผู้วิจัยต้องรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงต่อผู้ให้ทุนวิจัยโดย  
ทันที และต่อหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมายกับคณะกรรมการจริย  
ธรรมตามที่กำหนดไว้ในโครงสร้างการวิจัย และให้เป็นไปตามกฎระเบียบ

ของประเทศ. ตามปกติ อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้ผลิตภัณฑ์จะต้องรายงานต่อหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมายภายในระยะเวลาที่กำหนด

รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ยื่นโดยผู้วิจัยต่อหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมายควรมีทั้งอาสาสมัครและข้อมูลแสดงตนในโครงการ (เช่น หมายเลขรหัสจำเพาะที่กำหนดให้อาสาสมัครแต่ละคนในโครงการวิจัย)

ในการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อผู้ให้ทุนวิจัย ผู้วิจัยควรปกป้องความลับของอาสาสมัครโดยตัดชื่อของอาสาสมัครแต่ละคน หมายเลขของบุคคล (เช่น หมายเลขในทะเบียนราษฎร์) หรือที่อยู่ ออก. หมายเลขรหัสจำเพาะที่กำหนดให้อาสาสมัครในโครงการวิจัยควรถูกใช้ในรายงาน และผู้วิจัยควรเก็บรักษาหัสไว้เพื่อการทวนสอบข้อมูลโดยผู้ให้ทุนวิจัยหรือหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมาย หรือเพื่อป้องกันการติดตามดูแลรักษาทางการแพทย์ใดๆ. จะต้องแสดงชื่อผู้วิจัยผู้รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไว้ด้วย

เมื่อการวิจัยเสร็จสิ้นหรือยุติลง ควรมีการทำบัญชีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไว้ทั้งหมด รวมทั้งมีการประเมินและอภิปรายในรายงานฉบับสมบูรณ์

### **ผู้ให้ทุนวิจัย**

ระหว่างการศึกษา ผู้ให้ทุนวิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบในการรายงานเหตุการณ์หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ที่วิจัยต่อหน่วยงานสาธารณสุขในท้องถิ่นตามที่กำหนดโดยกฎระเบียบของประเทศ และต่อผู้วิจัยอื่นที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยผลิตภัณฑ์เดียวกัน

ผู้ให้ทุนวิจัยควรรายงานโดยเร็วที่สุดต่อผู้วิจัย หน่วยควบคุมระเบียบกฎหมาย และหน่วยงานที่มีอำนาจหน้าที่หน่วยอื่นในประเทศอื่น เกี่ยวกับการวิจัยใดๆ กับผลิตภัณฑ์เดียวกัน ในกรณีที่มีการหยุดการวิจัยโดยหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมาย หรือในกรณีที่มีการถอนผลิตภัณฑ์นั้นออกจากตลาดเนื่องจากเหตุผลเรื่องความปลอดภัย. ผู้ให้ทุนวิจัยควร

แก้ไขเพิ่มเติมเอกสารคู่มือผู้วิจัยตามที่กำหนดเพื่อให้รายละเอียดเกี่ยวกับ  
อาการไม่พึงประสงค์มีความทันสมัย และได้มีการรวบรวมข้อมูลความ  
ปลอดภัยใหม่ๆ ที่สำคัญใดๆ ไว้

## 8. การเก็บรักษาและการจัดการข้อมูล

เป้าหมายของการเก็บรักษาและการจัดการข้อมูลคือ เพื่อบันทึก เก็บ เคลื่อน  
ย้าย และในกรณีจำเป็น สามารถแปลงข้อมูลข่าวสารที่รวบรวมไว้ของ  
อาสาสมัครแต่ละคนไปเป็น ข้อมูลที่นำไปใช้ในรายงานได้อย่างมี  
ประสิทธิภาพและเที่ยงตรง

ทุกขั้นตอนของการบริหารข้อมูลควรมีการลงบันทึกไว้เพื่อว่าจะได้สามารถ  
ประเมินคุณภาพ ข้อมูลและผลการดำเนินการวิจัยทางคลินิกย้อนหลังได้ที  
ละชั้นๆ (แนวคิด “ร่องรอยในเอกสารของการตรวจสอบ”). การบันทึก  
ข้อมูลจะสนับสนุนโดยวิธีการต่างๆ เช่น การใช้รายการให้เลือกและแบบ  
ฟอร์มที่มีรายละเอียดของการดำเนินการที่ได้กระทำ ลงวันที่ และบุคคล  
ต่างๆ ที่รับผิดชอบ เป็นต้น

การกำหนดหน้าที่รับผิดชอบในการเก็บรักษาระเบียบ และการจัดการ  
ข้อมูลควรมีการระบุไว้ในโครงสร้างการวิจัย หรือในแบบสัญญาที่เป็นลาย  
ลักษณ์อักษรอื่นระหว่างผู้ให้ทุน และผู้วิจัย. หลักการพื้นฐานของความ  
เชื่อถือได้ของข้อมูลก็จะต้องมีการปกป้อง “การปกปิด” การรักษาที่ให้  
แก่อาสาสมัคร. เริ่มต้นจากการ สุ่มเลือกผู้ป่วยเข้ากลุ่มการรักษาต่างๆ  
และการรักษาปกปิดไว้ตลอดทุกขั้นของการประมวลผลข้อมูลจนถึงช่วง  
ขณะที่จะตัดสินใจเปิดฉลากอย่างเป็นทางการ

ในกรณีที่มีการจัดการข้อมูลโดยระบบอิเล็กทรอนิกส์ จะต้องมีการปกป้อง  
ความลับของฐานข้อมูลโดยมาตรการความปลอดภัย เช่น การใช้รหัสผ่าน  
และมีการประกันเป็นลายลักษณ์อักษรจากเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องทุกคน.  
ข้อกำหนดดังกล่าวจะต้องกระทำเพื่อให้เป็นที่พอใจสำหรับระบบการบำรุง  
รักษาฐานข้อมูล รวมทั้งวิธีดำเนินการสนับสนุนฐานข้อมูลด้วย

## 8.1 หน้าที่ได้รับผิดชอบของผู้วิจัย

ก) ผู้วิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบโดยรวมในการประกันความเที่ยงตรงและความสมบูรณ์ของการป้อนข้อมูล. ผู้วิจัยจะต้องประกันว่าข้อสังเกตผลการวิจัยต่างๆ จะได้รับการบันทึกอย่างถูกต้องและสมบูรณ์ในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย และลงนามโดยผู้รับผิดชอบตามที่ระบุไว้ในโครงร่างการวิจัย

ขณะที่ดำเนินการวิจัยและใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยในการรายงานข้อมูลการวิจัยต่อผู้ให้ทุน ผู้วิจัยจะต้องประกันด้วยว่า การบันทึกข้อมูลในเอกสารต้นฉบับ (เช่น เวชระเบียนโรงพยาบาลและรายงานห้องปฏิบัติการ แพ้มการปรึกษาหารือ) ได้มาตรฐานตามข้อกำหนดโดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการรักษาที่ให้แก่อาสาศาสตร์และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ข) ถ้ามีการป้อนข้อมูลการวิจัยเข้าเครื่องคอมพิวเตอร์โดยตรงจะต้องมีระบบความปลอดภัยเพื่อประกันความถูกต้องเสมอ ซึ่งรวมทั้งจะต้องมีการลงนาม ลงวันที่พิมพ์ออกมา ตลอดจนมีระบบระเบียบสนับสนุนด้วย. ระบบคอมพิวเตอร์จะต้องมีการทวนสอบ และมีรายละเอียดในการใช้ รวมทั้งมีการดูแลให้เป็นปัจจุบันอยู่เสมอ

ค) การแก้ไขใดๆ ในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยและในข้อมูลดิบ จะต้องกระทำในลักษณะที่ไม่บดบังการบันทึกเริ่มแรก. การบันทึกข้อมูลที่ถูกต้องจะต้องกระทำด้วยเหตุผลเพื่อการแก้ไขให้ถูกต้อง (ถ้าไม่ชัดเจน) มีการลงวันที่ และลงนามย่อโดยผู้วิจัยหรือผู้มีอำนาจลงนาม. ในการประมวลผลข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ ผู้ได้รับอนุญาตเท่านั้นที่จะได้รับอนุญาตให้เข้าไปตัดแปลงข้อมูลในคอมพิวเตอร์ โดยควรจะมีการบันทึกการเปลี่ยนแปลงหรือการลบข้อมูลด้วย. ถ้าข้อมูลมีการเปลี่ยนแปลงระหว่างการประมวลผลจะต้องมีการบันทึกการเปลี่ยนแปลงไว้

- ง) ค่าต่างๆ ทางห้องปฏิบัติการรวมทั้งค่าช่วงปกติสำหรับอ้างอิง โดยควรจะมีค่าความจำเพาะและความไวของวิธีที่ใช้บันทึกไว้ด้วยเสมอในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย หรือแนบไว้กับแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย. ค่าต่างๆ ที่อยู่นอกช่วงค่าอ้างอิงที่เป็นที่ยอมรับ หรือค่าต่างๆ ที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากค่าก่อนหน้านั้นจะต้องมีการประเมินและให้ความเห็นโดยผู้วิจัย
- จ) ข้อมูลอื่นๆ นอกเหนือจากที่กำหนดไว้ในโครงร่างการวิจัย อาจปรากฏบนแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย โดยจะต้องมีการทำเครื่องหมายไว้อย่างชัดเจนว่าเป็นผลเพิ่มเติมหรือที่อาจเลือกใช้ได้ พร้อมมีคำอธิบายถึงนัยสำคัญของข้อมูลนั้น
- ฉ) จะต้องมีการระบุหน่วยของการวัดไว้เสมอ รวมทั้งมีการระบุหน่วยการแปลงค่าและบันทึกไว้ด้วยเสมอ
- ช) รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ควรมีการเขียนขึ้นตามที่ระบุไว้ในโครงร่างการวิจัย. รายงานควรมีการลงนามโดยผู้ให้ทุน ผู้กำกับดูแลการวิจัย และผู้วิจัย รวมทั้งผู้รับผิดชอบด้านสถิติ ให้สอดคล้องกับระเบียบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง
- ช) ผู้วิจัยควรรักษาความลับที่ยอมให้สามารถแปลรหัสซึ่งไม่กำกวมที่ใช้เพื่อปิดบังอัตลักษณ์ของอาสาสมัครในการวิจัยแต่ละคน (รหัสอัตลักษณ์อาสาสมัคร) ตลอดช่วงเวลาที่กฎหมายของประเทศกำหนด. ผู้วิจัยอาจส่งบัญชีรหัสอัตลักษณ์อาสาสมัครต่อผู้ควบคุมระเบียบกฎหมายภายหลังเสร็จสิ้นการวิจัย พร้อมกับรายงานการวิจัย ตามที่กฎหมายของประเทศกำหนด
- ฉ) ผู้วิจัยควรประกันว่า การเข้าร่วมอาสาสมัครในโครงการวิจัยจะได้มีการทำเครื่องหมายอย่างชัดเจนในเวชระเบียนของอาสาสมัคร

## 8.2 หน้าที่ได้รับผิดชอบของผู้ให้ทุนและผู้กำกับดูแลการวิจัย

- ก) เมื่อมีการใช้วิธีการจัดการข้อมูลทางอิเล็กทรอนิกส์ หรือมีระบบการป้องกันข้อมูลทางไกลทางอิเล็กทรอนิกส์ ผู้ให้ทุนจะต้องมีการทวนสอบโครงการประมวลผลข้อมูล โดยการบันทึกข้อมูลผู้ใช้อย่างพอเพียง. จะต้องมีการจัดทำชุดวิธีดำเนินการมาตรฐานของระบบดังกล่าวไว้ล่วงหน้า. ระบบดังกล่าวควรออกแบบในลักษณะที่อนุญาตให้มีการแก้ไขข้อมูลภายหลังการป้อนข้อมูล และการแก้ไขจะต้องปรากฏอยู่ในแฟ้มตรวจสอบ
- ข) ผู้กำกับดูแลการวิจัยจะต้องมีกรรมวิธีที่เหมาะสม เพื่อหลีกเลี่ยงมิให้มีการมองข้ามข้อมูลที่ตกหล่น หรือสิ่งที่ขัดแย้งกัน. ถ้าคอมพิวเตอร์กำหนดให้มีการแสดงค่าโดยอัตโนมัติในกรณีมีข้อมูลตกหล่น สิ่งนี้ควรจะทำให้ความชัดเจนไว้
- ค) ผู้ให้ทุนจะต้องประกันความเที่ยงตรงสูงสุดเท่าที่จะเป็นไปได้ในการประมวลผลข้อมูล ถ้าข้อมูลมีการแปลงค่าระหว่างการประมวลผล จะต้องมีการบันทึกการแปลงค่าและวิธีการทวนสอบไว้. ควรเปรียบเทียบข้อมูลที่พิมพ์ออกมากับข้อสังเกตหรือผลต้นฉบับได้เสมอ
- ง) ผู้ให้ทุนจะต้องสามารถระบุได้ว่าข้อมูลที่ป้อนเข้าทั้งหมดเป็นของอาสาสมัครคนใดโดยใช้รหัสที่ไม่กำวม
- จ) ผู้ให้ทุนจะต้องเก็บรักษาบัญชีรายชื่อผู้ได้รับอนุญาตให้ทำการแก้ไขข้อมูล และป้องกันผู้ไม่ได้รับอนุญาตมิให้เข้าถึงข้อมูลโดยระบบความปลอดภัยที่เหมาะสม

## 8.3 การเก็บรักษาข้อมูลไว้ในห้องจดหมายเหตุ

ตามที่กฎหมายของประเทศกำหนด ผู้วิจัยจะต้องเตรียมการเก็บรักษาหัตถ์อรรถลักษณะอาสาสมัครไว้ ตามช่วงระยะเวลาที่พอเพียงเพื่อประกันว่าจะสามารถติดตามผลการรักษาทั้งปวง รวมทั้งสามารถติดตามพิษที่อาจเกิด



ขึ้นภายหลังได้. จะต้องสามารถระบุชื่ออาสาสมัครแต่ละคนได้จากรหัส  
อัตลักษณ์อาสาสมัครและรหัสภาชนะบรรจุผลิตภัณฑ์ รวมทั้งการรักษาที่  
แต่ละคนได้รับ และแบบบันทึกข้อมูลนับสนุนอื่นๆ ไว้ตามที่ระเบียบ  
กฎหมายของท้องถิ่นกำหนด. ผู้ให้ทุนหรือผู้จัดหาผลิตภัณฑ์จะต้องจัด  
เตรียมเพื่อเก็บรักษาข้อมูลที่สำคัญทั้งหมดอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย  
ในรูปแบบที่สามารถเรียกหาได้เพื่อการอ้างอิงในอนาคต. ข้อมูลที่จะเก็บไว้  
ในห้องจดหมายเหตุอาจเก็บไว้ในรูปไมโครฟิช หรืออิเล็กทรอนิกส์ หรือ  
ออปติคัล (เช่น คอมแพคต์ดิสก์) โดยสามารถเรียกข้อมูลที่เป็นเอกสารได้  
ตามต้องการ

โครงการวิจัย เอกสารที่บันทึกไว้ เอกสารการอนุมัติหรือเอกสารสำคัญ  
อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย รวมทั้งใบรับรองถึงผลการตรวจสอบหรือการ  
ตรวจการที่เป็นที่พึงพอใจ จะต้องเก็บรักษาไว้โดยผู้ให้ทุน. จะต้องเก็บ  
รักษาข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไว้ด้วยเสมอ

ข้อมูลและเอกสารทั้งปวงควรมีให้เสมอเมื่อมีการขอจากผู้มีอำนาจหน้าที่ที่  
เกี่ยวข้อง

## 9. สถิติและการคำนวณ

จำเป็นต้องใช้นักสถิติที่เชี่ยวชาญตั้งแต่ก่อน และตลอดการศึกษารวบรวม  
คลินิก เริ่มต้นตั้งแต่การออกแบบโครงการวิจัยและแบบบันทึกข้อมูล  
ผู้ป่วย จนถึงเสร็จสิ้นการเขียนรายงานฉบับสมบูรณ์ และ/หรือ การตีพิมพ์  
ผลการวิจัย

ผู้ให้ทุนและผู้วิจัย ควรตกลงว่าจะต้องใช้งานทางสถิติที่ไหนและโดยใคร.  
ข้อมูลข่าวสารและชื่อของนักสถิติที่รับผิดชอบควรระบุไว้ในโครงการวิจัย

## 9.1 การออกแบบการทดลอง

ความถูกต้องตามหลักวิชาการของการวิจัยทางคลินิกและความเชื่อถือได้ของข้อมูลที่ได้จากการวิจัย ขึ้นโดยตรงกับการออกแบบการวิจัย. ในกรณีการศึกษาเปรียบเทียบ โครงร่างการวิจัยจะต้องระบุ:

- หลักการและเหตุผลพื้นฐานของความแตกต่างที่เป็นเป้าหมายระหว่างการรักษาที่ต้องการทดสอบกับอำนาจทางสถิติที่จะตรวจพบความแตกต่าง โดยพิจารณาจากข้อมูลทางวิชาการกับข้อมูลทางคลินิก รวมทั้งการตัดสินโดยผู้ประกอบวิชาชีพ ว่ามีนัยสำคัญทางคลินิกหรือไม่จากความแตกต่างทางสถิติ
- วิธีการที่ใช้ที่หลีกเลี่ยงอคติ โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการสุ่มเลือกเมื่อมีการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา

## 9.2 การสุ่มเลือกและการปกปิด

ในกรณีของการวิจัยแบบสุ่ม วิธีการสุ่มเลือกจะต้องมีการบันทึกไว้. ในกรณีที่มิรหัสปกปิดสำหรับการรักษาของแต่ละคนในการศึกษาวิจัยแบบสุ่มปกปิด ควรจะมีการเก็บหลักฐานไว้ทั้งในสถานที่ของผู้วิจัยและของผู้ให้ทุน

ในกรณีการวิจัยแบบปกปิด โครงร่างการวิจัยจะต้องระบุเงื่อนไขว่ากรณีใดบ้างที่จะให้เปิดรหัสได้และโดยผู้ใด. ระบบจะต้องสามารถให้เข้าถึงข้อมูลข่าวสารในกรณีฉุกเฉินว่าการรักษาที่ให้อาสาสมัครแต่ละคนคืออะไร. ระบบจะต้องอนุญาตให้เข้าถึงข้อมูลการรักษาของอาสาสมัครคนหนึ่งคนใดได้เพียงทีละคนเดี๋ยวนั้น. ถ้ามีการเปิดรหัส จะต้องมียุทธศาสตร์อันสมควรและบันทึกไว้ในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

## 9.3 การวิเคราะห์ทางสถิติ

วิธีวิเคราะห์ทางสถิติที่ใช้จะต้องระบุไว้ในโครงร่างการวิจัยและการเขียนแบบใด ๆ จากแผนที่กำหนดไว้จะต้องมีเหตุผลสมควรและอธิบายไว้ใน

รายงานฉบับสมบูรณ์. การวิเคราะห์ทางสถิติควรมีการวางแผนและดำเนินการหรือทวนสอบโดยนักสถิติที่มีประสบการณ์และมีความรู้ความสามารถเหมาะสมตามที่ระบุไว้. ความเป็นไปได้และสภาวะแวดล้อมที่จะมีการวิเคราะห์ระหว่างทางจะต้องระบุไว้ในโครงร่างการวิจัย

ผู้วิจัยและผู้กำกับดูแลการวิจัยจะต้องประกันว่า ข้อมูลมีคุณภาพดีที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ณ จุดที่มีการเก็บ ข้อมูล และนักสถิติจะต้องประกันความถูกต้องสมบูรณ์ของข้อมูลระหว่างประมวลผล

ผลของการวิเคราะห์ทางสถิติควรนำเสนอในลักษณะที่ช่วยในการแปลผลความสำคัญทางคลินิก เช่น การประมาณค่าขนาดของผลการรักษา ความแตกต่างระหว่างการรักษาและระดับความเชื่อมั่น มากกว่าที่จะนำเสนอในรูปแบบที่ใช้แสดงเฉพาะนัยสำคัญของการทดสอบเท่านั้น

จะต้องพิจารณากรณีข้อมูลที่ตกหล่น ไม่ได้ใช้ หรือข้อมูลที่เป็นเท็จ ที่มีการตัดออกระหว่างการวิเคราะห์ทางสถิติ. การตัดออกดังกล่าวจะต้องบันทึกไว้เพื่อให้สามารถทบทวนได้เมื่อจำเป็น

## 10. การจัดการและความรับผิดชอบต่ออภิชนิก

ผู้ให้ทุนมีหน้าที่รับผิดชอบในการประกันว่าเกณฑ์เกณฑ์ที่วิจัย และผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ-ถ้ามี ที่จัดไว้สำหรับการวิจัย จะต้องมีความเหมาะสมตามวิธีการประกันคุณภาพ (ดูข้อ 5.11)

ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญในการเตรียมผลิตภัณฑ์ที่วิจัยหรือผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบระหว่างการศึกษารวบรวม ผลของการศึกษาเพิ่มเติม (เช่น เรื่องความคงตัว อัตราการละลายเปรียบเทียบ หรือ อัตราสารเข้าระบบชีวภาพเปรียบเทียบ) จะต้องจัดทำไว้ก่อนจะมีการใช้ตำรับใหม่ในการวิจัย. การศึกษาควรแสดงว่าการเปลี่ยนแปลงจะไม่มีผลเปลี่ยนค่าทางเภสัชจลนศาสตร์หรือลักษณะทางคลินิกอื่นของผลิตภัณฑ์

## 10.1 การจัดหาและการเก็บรักษา

การจัดหาผลิตภัณฑ์ที่วิจัยโดยผู้ให้ทุนแก่ผู้วิจัยควรมีการอธิบายไว้ในโครงร่างการวิจัย. ควรมีการระบุวิธีการที่ผลิตภัณฑ์ที่วิจัยจะมีการบันทึก จัดส่ง การจ่าย และการเก็บรักษา ไว้อย่างละเอียด

ควรใช้หลักเกณฑ์วิธีการผลิตที่ดีไม่เฉพาะกับการจัดหาเภสัชภัณฑ์เท่านั้น แต่ควรใช้หลักดังกล่าวในการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ ชั่วคราวระหว่างทาง ทั้งหมดด้วย

จะต้องมีการเก็บรักษาส่งข้อมูลข่าวสารเกี่ยวกับการขนส่ง การจัดส่ง การรับ การเก็บรักษา การส่งคืน และการทำลายเภสัชภัณฑ์ที่เหลือทั้งหมด. ผู้วิจัยไม่ควรจ่ายผลิตภัณฑ์วิจัยให้แก่บุคคลอื่นใดที่มีใช้เป้าหมายที่ควรได้รับ. ควรให้ร้านยาท้องถิ่นหรือแผนกเภสัชกรรมของโรงพยาบาลท้องถิ่น เป็น ผู้รับผิดชอบในการเก็บ จัดส่ง คืน และเก็บรักษากระป๋องต่างๆ ของ ผลิตภัณฑ์ที่วิจัย และผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ. ในกรณีดังกล่าว วิธีการต่างๆ เหล่านี้จะต้องมีการบันทึกไว้เพื่อให้สามารถตรวจสอบได้

## 10.2 การติดตามการวิจัย และการบรรจุหีบห่อ

ผู้ให้ทุนเป็นผู้รับผิดชอบในการบรรจุหีบห่อและการติดตามผลิตภัณฑ์วิจัยที่ใช้ให้ถูกต้อง. ผลิตภัณฑ์ที่วิจัยควรมีการติดตามตามที่ระบุไว้ใน โครงร่างการวิจัยและระเบียบกฎหมายที่เกี่ยวข้อง. การติดตามการวิจัย ควรแสดงว่า ผลิตภัณฑ์นั้นใช้เพื่อวัตถุประสงค์ของการวิจัยเท่านั้น.

ข้อมูลในฉลากวิจัยควรถูกต้องและใช้ภาษาที่อาสาสมัครเข้าใจได้ง่าย

ในการวิจัยแบบปกปิด หีบห่อควรติดตามในลักษณะที่ไม่มีการเปิดเผย อัตลักษณ์ของผลิตภัณฑ์. ควรใช้ระบบรหัสที่มีการแสดงอัตลักษณ์ที่ถูกต้องของผลิตภัณฑ์ปกปิดที่จะให้แก่อาสาสมัครแต่ละคน (ในกรณีฉุกเฉิน). นอกจากนี้ ผลิตภัณฑ์ที่วิจัยทั้งหมด รวมทั้งผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ ควรจะ ไม่มีความแตกต่างในลักษณะ รส กลิ่น น้ำหนัก และลักษณะทางกายภาพ อื่นๆ

### 10.3 หน้าที่ได้รับผิดชอบของผู้วิจัย

ผู้วิจัยมีหน้าที่รับผิดชอบที่จะประกันว่า

- มีการจัดการผลิตภัณฑ์ที่วิจัย และผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ-ถ้ามี อย่างถูกต้องและปลอดภัย ในระหว่างและหลังเสร็จสิ้นการวิจัย โดยควรร่วมมือกับร้านยา (ดูข้อ 10.1)
- ผลิตภัณฑ์ที่วิจัยมีการใช้ถูกต้องตามโครงการวิจัยซึ่งหมายความว่า จะใช้กับอาสาสมัครที่คัดเลือกเข้าโครงการวิจัยเท่านั้น และใช้โดยเจ้าหน้าที่ที่ได้รับมอบหมายโดยผู้วิจัย และการใช้เหล่านี้จะต้องมีการบันทึกในลักษณะที่ประกันว่ามีการใช้ในขนาดที่เหมาะสม
- ขนาดและคำแนะนำวิธีใช้มีความถูกต้อง และอาสาสมัครทุกคนที่เกี่ยวข้องเข้าใจอย่างถูกต้อง
- ผลิตภัณฑ์วิจัยที่ไม่ได้ใช้ รวมทั้งผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ-ถ้ามี จะต้องส่งคืนตามที่ระบุไว้ในโครงการวิจัยแก่ร้านยา หรือ ผู้ให้ทุน หรือ ทำลายเสีย และจะต้องมีการเก็บรักษาบันทึกกิจกรรมเหล่านี้ไว้

### 10.4 หน้าที่ได้รับผิดชอบของผู้ให้ทุน และผู้กำกับดูแลการวิจัย (ดูข้อ 5 และ 6 ด้วย)

ผู้ให้ทุนมีหน้าที่รับผิดชอบ :

- จัดหาผลิตภัณฑ์ที่วิจัย และผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ-ถ้ามี ที่มีการจัดเตรียมตามหลักเกณฑ์วิธีการผลิตที่ดี. ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ควรมีการระบุอัตลักษณ์อย่างสมบูรณ์ ลงรหัสถูกต้อง บรรจุหีบห่ออย่างเหมาะสม ในลักษณะที่สามารถป้องกันการเสื่อมสภาพระหว่างการขนส่งและการเก็บรักษาระหว่างทาง รวมทั้งมีการติดตามวิจัยอย่างเหมาะสมประทับไว้ (ดูข้อ 10.2)

- ประกันว่าหีบห่อของผลิตภัณฑ์ที่วิจัย มีขนาดเหมาะสมสำหรับการวิจัย และเหมาะสมสำหรับอาสาสมัคร
- เก็บรักษาตัวอย่างจำนวนพอเพียงจากแต่ละรุ่นผลิตของผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในการวิจัย เพื่อไว้ใช้อ้างอิงสำหรับการทดสอบ และการทวนสอบข้อมูล ตามที่กำหนดไว้ในระเบียบกฎหมายของประเทศ
- จัดหาข้อมูลข่าวสารเกี่ยวกับวันหมดอายุ (เดือน/ปี) หรือข้อมูลข่าวสารวันที่ต้องทดสอบใหม่ ในลักษณะที่เข้าใจได้สำหรับเจ้าหน้าที่ทุกคนที่เกี่ยวข้องในการวิจัย

ระหว่างการเยี่ยมชมสถานีวิจัย ผู้กำกับดูแลการวิจัยควรตรวจ :

- ว่าผลิตภัณฑ์ที่วิจัยทั้งหมดสำหรับการวิจัยมีการใช้เฉพาะในขอบเขตที่ระบุไว้ในโครงสร้างการวิจัยเท่านั้น
- ว่าบันทึกจำนวนผลิตภัณฑ์ที่วิจัย มีความเรียบร้อย และพอเพียง
- ว่ายังไม่ถึงวันหมดอายุ หรือไม่น่าจะหมดอายุก่อนใช้
- ว่าสภาพการเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ที่วิจัยเหมาะสม
- วิธีการบันทึกเกี่ยวกับการคืนผลิตภัณฑ์วิจัยที่ไม่ได้ใช้

## 11. บทบาทหน้าที่ของหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมาย

บทบาทของรัฐคือการกำหนดโครงสร้างกฎหมายสำหรับการวิจัยทางคลินิก. วัตถุประสงค์ควรมี 2 ประการ ได้แก่ (1) เพื่อคุ้มครองความปลอดภัย และสิทธิของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัย และ (2) เพื่อประกันว่าการวิจัยมีการออกแบบอย่างเหมาะสม เพื่อให้สามารถบรรลุวัตถุประสงค์ทางวิชาการได้ด้วยดี. วัตถุประสงค์เหล่านี้อาจบรรลุได้หลายวิธี ซึ่งรวมถึงการกำหนดคุณสมบัติของผู้วิจัย และกำหนดให้ต้องมีการทบทวนและรับรองโครงสร้างการวิจัยโดยคณะกรรมการวิชาการ และ/หรือ คณะกรรมการจริยธรรม

หน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมายยาควรมีพันธกิจในการทบทวนโครงสร้างการวิจัย และในกรณีจำเป็น เพื่อการคุ้มครองความปลอดภัยของอาสาสมัคร และปรับปรุงแก้ไขโครงสร้างการวิจัย และ/หรือ การยุติการวิจัย

ระเบียบกฎหมายควรอนุญาตให้มีการตรวจสอบตราสารที่วิจัยในด้านคุณภาพและความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่ได้จากการวิจัย ทั้งนี้จะต้องระมัดระวังรักษาความลับด้วยเสมอ

## 11.1 หน้าที่รับผิดชอบทั่วไป

หน่วยควบคุมระเบียบกฎหมายของประเทศ ควรประกันว่าโครงสร้างการวิจัยทางคลินิกมีการยื่นเสนอล่วงหน้าเพื่อการทบทวน และเป็นไปตามระเบียบกฎหมายที่มีอยู่ของประเทศ. โดยพื้นฐานของการทบทวนโครงสร้างการวิจัยทางคลินิก และหรือรายงานการวิจัย หน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมายอาจเสนอให้มีการปรับปรุงแก้ไขหรือขอข้อมูลเพิ่มเติมหรือให้ยุติการวิจัย

หน่วยควบคุมระเบียบกฎหมายควรประเมินความเหมาะสมของกรณีศึกษาติดตามการวิจัยโดยทบทวนรายงานการกำกับดูแลที่ส่งให้ผู้ให้ทุน (ดูข้อ 6.9). นอกจากนี้ หน่วยควบคุมควรมีการตรวจสอบตราสารที่วิจัยเพื่อดูความน่าเชื่อถือและคุณภาพของรายงานผล

ระเบียบกฎหมายของประเทศควรกำหนดวิธีในการรายงานและการจัดการกรณีการปฏิบัติที่ผิดที่พบในการดำเนินการวิจัย

## 11.2 การตรวจสอบตรา ณ สถานที่วิจัย

ตามที่อนุญาตโดยระเบียบกฎหมายของประเทศ หน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมายอาจดำเนินการตรวจสอบตราสารที่วิจัย ณ สถานที่วิจัย. การตรวจสอบตราดังกล่าวอาจดำเนินการเป็นกิจวัตร หรือสุ่มตรวจ และ/หรือ ตรวจสอบตามวัตถุประสงค์เฉพาะและควรมีการเปรียบเทียบวิธีดำเนินการกับการปฏิบัติจริงของผู้วิจัยตามที่เขียนไว้ในโครงสร้างการวิจัย และตามรายงานที่ส่งให้หน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมายโดยผู้วิจัยหรือผู้ให้ทุน

การตรวจตราควรพิจารณาว่าผู้วิจัยได้มีการคุ้มครองดูแลและเป็นรายงานตามที่กำหนดหรือไม่ ถ้าไม่ ใครเป็นผู้รับผิดชอบหน้าที่นี้. ข้อมูลที่เก็บรักษาไว้ควรมีการทดสอบว่าสามารถเรียกดูได้โดยง่ายหรือไม่

การตรวจตราอาจครอบคลุมการตรวจสอบข้อมูล. หน่วยควบคุมระเบียบกฎหมายยาควรสามารถเข้าถึงแฟ้มข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดได้โดยง่าย รวมทั้งข้อมูลดิบที่ใช้หรือที่ได้จากการวิจัย

## 12. การประกันคุณภาพการดำเนินการวิจัย

ผู้ให้ทุนมีหน้าที่รับผิดชอบในการวางระบบประกันคุณภาพ เพื่อประกันว่าการวิจัยจะได้กระทำ และข้อมูลที่ได้ ตลอดจนการบันทึกและรายงาน เป็นไปตามโครงร่างการวิจัย หลักเกณฑ์การวิจัยที่ดีและระเบียบกฎหมายของประเทศ สถานที่วิจัยทางคลินิกทั้งหมด ข้อมูล และการบันทึกจะต้องมีไว้ให้ทวนสอบ. ข้อสังเกตและผลทั้งหมดควรทวนสอบได้เพื่อประกันความน่าเชื่อถือของข้อมูล และประกันว่าข้อสรุปที่เสนอได้มาจากข้อมูลดิบอย่างถูกต้อง. กระบวนการทวนสอบจะต้องมีการกำหนดและถูกต้องตามหลักวิชาการ. จำนวนตัวอย่างที่ได้จากการคำนวณทางสถิติ อาจใช้เพื่อทวนสอบข้อมูลการวิจัย

วิธีการควบคุมคุณภาพจะต้องดำเนินการในทุกขั้นตอนของการจัดการข้อมูลเพื่อประกันว่าข้อมูลทั้งหมดเชื่อถือได้และมีการประมวลผลอย่างถูกต้อง

ผู้ให้ทุน สถานที่วิจัย เครื่องมืออุปกรณ์และห้องปฏิบัติการ และข้อมูลที่เกี่ยวข้องทั้งหมด (รวมทั้งข้อมูลดิบ) ตลอดจนการบันทึกข้อมูลและรายงานที่เกี่ยวข้องกับข้อมูล (รวมทั้งแฟ้มข้อมูลอาสาสมัคร) จะต้องมิให้เพื่อการตรวจสอบ และตรวจตราโดยเจ้าหน้าที่สาธารณสุขที่เกี่ยวข้อง. การตรวจสอบควรดำเนินการโดยบุคคลหรือองค์กรที่ได้รับการเสนอชื่อ ซึ่งเป็นอิสระจากผู้ดำเนินการวิจัย



### 13. ข้อพิจารณาสำหรับการวิจัยพหุสถาบัน

เนื่องจากการวิจัยพหุสถาบันดำเนินการพร้อมกันโดยนักวิจัยจำนวนมาก ในสถานที่ต่างๆ กันตามโครงสร้างการวิจัยเดียวกัน จึงอาจจำเป็นต้องมีการจัดการทางการบริหารเป็นการเฉพาะบางอย่าง. โดยหลักการการวิจัยควรเริ่มต้นและสิ้นสุดพร้อมกันในทุกสถานที่วิจัย

มีหลายกรณีที่อาจมีความซับซ้อนมากขึ้นในการวิจัยพหุสถาบัน ตัวอย่างเช่น

- คำอธิบายขยายความ คำอภิปรายและการลงนามยอมรับในโครงสร้างการวิจัย และภาคผนวกทั้งหมดโดยผู้วิจัยทุกคน
- การยื่นเสนอโครงสร้างการวิจัย หรือการแก้ไขโครงสร้างการวิจัยต่อคณะกรรมการจริยธรรม และคณะกรรมการอื่นอีกจำนวนหนึ่ง เพื่อขอคำปรึกษา
- การจัดการให้มีการประชุมเริ่มต้นและระหว่างทางของกลุ่มผู้เกี่ยวข้องต่างๆ ในการวิจัย
- การดำเนินการวิจัย
- วิธีการที่ใช้ในการสุ่มเลือกอาสาสมัครวิจัย
- การประกันว่าจะมีการรักษาคุณภาพของผลิตภัณฑ์ที่วิจัยระหว่างการกระจาย และเก็บรักษาในสถานที่ต่างๆ
- การฝึกอบรมผู้วิจัยให้ปฏิบัติตามโครงสร้างการวิจัย
- การกำหนดมาตรฐาน วิธีการประเมินและวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ และข้อมูลการวินิจฉัย (เช่น การกำหนดระบบควบคุมคุณภาพภายนอกสำหรับการวิเคราะห์ของปริมาณทางห้องปฏิบัติการ)
- การควบคุมให้ปฏิบัติตามโครงสร้างการวิจัย รวมทั้งกรรมวิธีในการตัดสถานที่วิจัยบางแห่งออกจากโครงการวิจัยถ้าจำเป็น

- การจัดการและการวิเคราะห์ข้อมูลกลาง
- การร่างรายงานฉบับสมบูรณ์และการแก้ไขปัญหาเมื่อจำเป็น
- การตีพิมพ์ผลการวิจัย

การวิจัยพหุสถาบันจึงอาจต้องการระบบการบริหารจัดการจำเพาะ ในขนาดที่ขึ้นกับจำนวนสถานที่วิจัยที่เข้าร่วมตลอดจนจำนวนจุดสิ้นสุดการวิจัยที่กำหนด และความรู้เกี่ยวกับเอกลักษณ์ที่วิจัย. อาจมีการจัดตั้งคณะกรรมการขึ้นคณะหนึ่งหรือหลายคณะเพื่อจุดประสงค์นี้ หรืออาจมีการกำหนดตัวบุคคลคนหนึ่งหรือหลายคนขึ้นทำหน้าที่ที่จำเป็น. หน้าที่ความรับผิดชอบ และพันธกิจของคณะกรรมการหรือบุคคลเหล่านี้ ควรอธิบายไว้ในโครงร่างการวิจัยรวมทั้งวิธีการที่ควรกระทำในการเสนอข้อด้วย

ตัวอย่างเช่น คณะกรรมการคณะหนึ่งหรือบุคคลหนึ่งควรรับผิดชอบในการติดตามดูแลการดำเนินการต่างๆ ไปในการเริ่มต้นการวิจัย. เช่นเดียวกับคณะกรรมการหรือบุคคลคณะที่สองควรได้รับการแต่งตั้งเพื่อให้คำชี้แนะทางนโยบายและการเก็บรวบรวมข้อมูล. คณะกรรมการหรือบุคคลคณะที่สามอาจให้รับผิดชอบดูแลความถูกต้องและการทวนสอบข้อมูลที่ได้รับ. ควรมีการเขียนไว้ในโครงร่างการวิจัยว่ากรณีใดหรืออย่างไรที่คณะกรรมการหรือบุคคลนี้จะเปิดรหัส. คณะกรรมการหรือบุคคลเหล่านี้จำเป็นต้องมีการประสานงานกันด้วย

ควรมีการแต่งตั้งคณะกรรมการหรือผู้ประสานงาน ให้รับผิดชอบในการควบคุมการดำเนินการและความก้าวหน้าของการวิจัยและให้เป็นผู้คอยติดต่อประสานกับหน่วยควบคุมระเบียบกฎหมาย และคณะกรรมการจริยธรรมด้วย

การจัดการทางการบริหารเหล่านี้จะช่วยประกันว่าการวิจัยจะได้รับการวางแผนและดำเนินการตามหลักวิชาการที่เป็นที่ยอมรับทั่วไป และหลักเกณฑ์การวิจัยที่ดี

## ภาคผนวก 2

### ตัวอย่างหัวข้อที่ต้องมีในโครงร่างการวิจัย

โครงร่างการวิจัยควรมีเนื้อหาที่เกี่ยวข้อง ครอบคลุมหัวข้อต่อไปนี้ :

1. ชื่อและเหตุผลความจำเป็นที่ต้องวิจัย
2. ข้อความแสดงหลักการและเหตุผล วัตถุประสงค์และเป้าหมายของการวิจัย
3. ข้อมูลโดยสังเขปของสถานที่ที่จะทำการวิจัย
4. ชื่อและที่อยู่ของผู้ให้ทุน
5. ชื่อ ที่อยู่ และคุณสมบัติของผู้วิจัยแต่ละคน
6. คำอธิบายประเภทของการวิจัย (การสุ่ม ปกปิด หรือเปิด) การออกแบบการวิจัย (กลุ่มคู่ขนาน หรือเทคนิคข้ามสลับ) เทคนิคการปกปิด (ปกปิดสองทาง หรือปกปิดทางเดียว) และวิธีหรือวิธีดำเนินการในการสุ่มเลือก
7. คำอธิบายเรื่องอาสาสมัครวิจัย (เกณฑ์การคัดเลือก และเกณฑ์การคัดออก ของผู้ที่เป็นอาสาสมัคร) กระบวนการคัดเลือก ชนิด วิธี และการกำหนดเวลา การแบ่งอาสาสมัครเข้าสู่กลุ่มวิจัย
8. จำนวนอาสาสมัครที่ต้องการเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ของการวิจัย ตามข้อพิจารณาทางสถิติ
9. คำอธิบายและเหตุผลในการใช้วิธีการรักษา ขนาดการรักษา จำนวนครั้ง และระยะเวลาของการรักษาโดยผลิตภัณฑ์ที่วิจัยหรือผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ-ถ้ามี ควรพิจารณาเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างขนาดและการตอบสนองด้วย

10. การรักษาอื่นที่อาจให้หรืออนุญาตให้ใช้ร่วม
11. การตรวจทางคลินิก และทางห้องปฏิบัติการ การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เป็นต้น ที่จะดำเนินการ
12. คำอธิบายว่าจะบันทึกผลการตอบสนองอย่างไร (คำอธิบายและการประเมินผลของวิธีต่างๆ ที่ใช้และความถี่ของการวัด) วิธีการติดตามและมาตรการในการพิจารณาขนาดของการปฏิบัติตามวิธีการรักษาในหมู่อาสาสมัคร
13. เกณฑ์การตัดอาสาสมัครออกจากโครงการและคำแนะนำในการยุติโครงการบางส่วนหรือทั้งโครงการ
14. วิธีการบันทึกและรายงาน เหตุการณ์หรืออาการไม่พึงประสงค์ และข้อกำหนดในการจัดการกับภาวะแทรกซ้อน
15. วิธีการดูแลรักษาหัตถ์อัตลักษณ์อาสาสมัคร การบันทึกการรักษา บัญชีรายการการสุ่มเลือกอาสาสมัคร และ/หรือ แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ระเบียบต่างๆ ควรเปิดโอกาสให้สามารถระบุถึงผู้ป่วยหรืออาสาสมัครแต่ละคน รวมทั้งให้มีการตรวจสอบและการซ่อมสร้างข้อมูล
16. ข้อมูลข่าวสารเกี่ยวกับวิธีการสร้างรหัสโครงการ สถานที่เก็บรหัส และในกรณีฉุกเฉินจะเปิดรหัสได้เมื่อไร อย่างไร และโดยผู้ใด
17. มาตรการที่จะใช้เพื่อประกันความปลอดภัยในการจัดการและเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ที่วิจัยและที่ใช้เปรียบเทียบกับ-ถ้ามี และมาตรการในการส่งเสริมและพิจารณาขนาดของการปฏิบัติตาม วิธีการรักษาที่ให้และคำแนะนำอื่นๆ
18. คำอธิบายระเบียบวิธีที่ใช้ในการประเมินผล (รวมทั้งวิธีการทางสถิติ) และการรายงานกรณีผู้ป่วยหรืออาสาสมัครถอนตัวจากการวิจัย
19. ตารางเวลาการเสร็จสิ้นการวิจัย

20. ข้อมูลข่าวสารที่ให้แก่อสาสมัครรวมถึงวิธีการให้ข้อมูลเกี่ยวกับการวิจัย ตลอดจนวิธีการและเวลาที่จะขอการยินยอม
21. คำแนะนำเจ้าหน้าที่ที่ร่วมทีมวิจัย รวมถึงวิธีการให้ข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการดำเนินการวิจัย และข้อมูลเกี่ยวกับวิธีการใช้และการบริหารยา
22. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม และมาตรการต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย
23. การดูแลรักษาทางการแพทย์ที่จัดให้เมื่อเสร็จสิ้นการวิจัย วิธีการรักษาภายหลังการวิจัย
24. กรณีที่โครงการวิจัยมีลักษณะเป็นสัญญา ควรมีข้อความที่เกี่ยวกับทุน การประกัน ความรับผิดชอบละเมิด การมอบหมายหรือการกระจายความรับผิดชอบ และนโยบายในการตีพิมพ์
25. รายการวรรณกรรมที่อ้างอิงในโครงการวิจัย

ຕັ້ງລະບົບກາຣາອັງກິດ

World Health Organization  
WHO Technical Report Series, No. 850, 1995, Annex 3

## **Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products\***

58 หน้าว่าง



## **INTRODUCTION**

### **Glossary**

- 1. PROVISIONS AND PREREQUISITES FOR A CLINICAL TRIAL**
  - 1.1 Justification for the trial
  - 1.2 Ethical principles
  - 1.3 Supporting data for the investigational product
  - 1.4 Investigator and site(s) of investigation
  - 1.5 Regulatory requirements
  
- 2. THE PROTOCOL**
  
- 3. PROTECTION OF TRIAL SUBJECTS**
  - 3.1 Declaration of Helsinki
  - 3.2 Ethics committee
  - 3.3 Informed consent
  - 3.4 Confidentiality
  
- 4. RESPONSIBILITIES OF THE INVESTIGATOR**
  - 4.1 Medical care of trial subjects
  - 4.2 Qualifications
  - 4.3 Selection of trial subjects
  - 4.4 Compliance with the protocol
  - 4.5 Information for subjects and informed consent
  - 4.6 The investigational product
  - 4.7 The trial site
  - 4.8 Notification of the trial or submission to the drug regulatory authority
  - 4.9 Review by an ethics committee
  - 4.10 Serious adverse events or reactions
  - 4.11 Financing
  - 4.12 Monitoring, auditing and inspection
  - 4.13 Record-keeping and handling of data
  - 4.14 Handling of and accountability for pharmaceutical products for trial
  - 4.15 Termination of trial
  - 4.16 Final report
  - 4.17 Trials in which the investigator is the sponsor
  
- 5. RESPONSIBILITIES OF THE SPONSOR**
  - 5.1 Selection of the Investigator(s)
  - 5.2 Delegation of responsibilities
  - 5.3 Compliance with the protocol and procedures
  - 5.4 Product information
  - 5.5 Safety information
  - 5.6 Investigational product
  - 5.7 Trial management and handling of data
  - 5.8 Standard operating procedures
  - 5.9 Compensation for subjects and investigators
  - 5.10 Monitoring
  - 5.11 Quality assurance
  - 5.12 Study reports
  - 5.13 Handling of adverse events
  - 5.14 Termination of trial

- 6. RESPONSIBILITIES OF THE MONITOR**
  - 6.1 Qualifications
  - 6.2 Assessment of the trial site
  - 6.3 Staff education and compliance
  - 6.4 Data management
  - 6.5 Case-report forms
  - 6.6 Investigational product
  - 6.7 Communication
  - 6.8 Notification of the trial or submission to the regulatory authority
  - 6.9 Reports
  
- 7. MONITORING OF SAFETY**
  - 7.1 Handling and recording adverse events
  - 7.2 Reporting adverse events
  
- 8. RECORD-KEEPING AND HANDLING OF DATA**
  - 8.1 Responsibilities of the investigator
  - 8.2 Responsibilities of the sponsor and the monitor
  - 8.3 Archiving of data
  
- 9. STATISTICS AND CALCULATIONS**
  - 9.1 Experimental design
  - 9.2 Randomization and blinding
  - 9.3 Statistical analysis
  
- 10. HANDLING OF AND ACCOUNTABILITY FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS**
  - 10.1 Supply and storage
  - 10.2 Investigational labelling and packaging
  - 10.3 Responsibilities of the investigator
  - 10.4 Responsibilities of the sponsor and the monitor
  
- 11. ROLE OF THE DRUG REGULATORY AUTHORITY**
  - 11.1 General responsibilities
  - 11.2 On-site inspections
  
- 12. QUALITY ASSURANCE FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL**
  
- 13. CONSIDERATIONS FOR MULTICENTRE TRIALS**

## REFERENCES

- APPENDIX 1.** World Medical Association's Declaration of Helsinki
- APPENDIX 2.** Model list of items to be contained in a clinical trial protocol
- APPENDIX 3.** Considerations for multicentre trials

*\* This text was developed in consultation with national drug regulatory authorities within WHO's Member States. It was also discussed during two informal consultations convened by the Division of Drug Management and Policies, WHO, Geneva, from 26 to 27 June 1991 and 29 June*

to 3 July 1992. The participants were: Ms M. Cone, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA), Geneva, Switzerland; Professor P. Dayer, International Union of Pharmacology (IUPHAR), Brussels, Belgium; Professor I. Darmansjah, University of Jakarta, Jakarta, Indonesia; Dr J.F. Dunne, Director, Division of Drug Management and Policies, WHO, Geneva, Switzerland (Joint Secretary); Dr Y. Hirayama, New Drugs Division, Ministry of Health and Welfare, Tokyo, Japan; Professor E. Hvidberg, University Hospital, Copenhagen, Denmark (Chairman); Dr J. Idänpään-Heikkilä, Associate Director, Division of Drug Management and Policies, WHO, Geneva, Switzerland (Joint Secretary); Mr R. Laderman, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Bethesda, MD, USA; Professor V.H. Lepakhin, Russian State Center for Drug Expertise, Moscow, Russian Federation; Dr P. Maurice, Ciba-Geigy, Basel, Switzerland; Professor J.O.M. Pobebe, School of Medicine, Lusaka, Zambia; Mr M. Tsukano, New Drugs Division, Ministry of Health and Welfare, Tokyo, Japan; Dr S. Westman-Naeser, Medical Products Agency, Uppsala, Sweden; Professor A. Zanini, Institute of Biomedical Science, São Paulo, Brazil; Professor Zhu Jun-Ren, Shanghai Medical University, Shanghai, China.

## INTRODUCTION

The purpose of these WHO Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for trials on pharmaceutical products is to set globally applicable standards for the conduct of such biomedical research on human subjects. They are based on provisions already promulgated in a number of highly developed countries including Australia, Canada, European Community countries, Japan, Nordic Countries (Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden) and the United States. These guidelines inevitably vary somewhat in content and emphasis, but all are consonant with regards to the prerequisites to be satisfied and the principles to be applied as a basis for assuring the ethical and scientific integrity of clinical trials. Indeed, they have provided a formal basis for mutual recognition of clinical data generated within the interested countries. Every care has been taken, in developing the WHO Guidelines as a practicable administrative tool for use by WHO's Member States, to assure their compatibility with existing national and other provisions. It is hoped, on the basis of further consultation, to seek formal acceptance of the Guidelines by Member States as a contribution to harmonization of national standards and to facilitating movement of pharmaceutical products internationally. No question arises, however, of challenging or replacing existing national regulations or requirements. The objective is to provide a complementary standard that can be applied worldwide. In countries where national regulations or requirements do not exist or require supplementation, relevant government officials may designate or adopt, in part or in whole, these Guidelines as the basis on which clinical trials will be conducted.

The Guidelines are addressed not only to investigators, but also to ethics review committees, pharmaceutical manufacturers and other sponsors of research and drug regulatory authorities. By providing a basis both for the scientific and ethical integrity of research involving human subjects and for generating valid observations and sound documentation of the findings, these Guidelines not only serve the interests of the parties actively involved in the research process, but protect the rights and safety of subjects, including patients, and ensure that the investigations are directed to the advancement of public health objectives.

The Guidelines are intended specifically to be applied during all stages of drug development both prior to and subsequent to product registration and marketing, but they are also applicable, in whole or in part, to biomedical research in general. They should also provide a resource for editors to determine the acceptability of reported research for publication and, specifically, of any study that could influence the use or the terms of registration of a pharmaceutical product. Not least, they provide an educational tool that should become familiar to everyone engaged in biomedical research and, in particular, to every newly-trained doctor.

## Glossary

The definitions given below apply specifically to the terms used in this guide. They may have different meanings in other contexts.

### *adverse event*

Any untoward medical occurrence in a clinical trial subject administered a pharmaceutical product; it does not necessarily have a causal relationship with the treatment.

### *adverse reaction*

A response to a pharmaceutical product that is noxious and unintended and which occurs at doses normally used or tested in man for prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease, or for the modification of physiological function. In clinical trials, injuries caused by overdosing, abuse or dependence and interactions with any other product should be considered adverse reactions.

#### *audit of a trial*

A systematic examination, carried out independently of those directly involved in the trial, to determine whether the conduct of a trial complies with the agreed protocol and whether the data reported are consistent with the records on site, e.g. whether data reported or recorded in the case-report forms (CRFs) are consonant with those found in hospital files and other original records.

#### *case -report form (CRF)*

A document that is used to record data on each trial subject during the course of the trial, as defined by the protocol. The data should be collected by procedures which guarantee preservation, retention and retrieval of information and allow easy access for verification, audit and inspection.

#### *clinical trial*

A systematic study on pharmaceutical products in human subjects (including patients and other volunteers) in order to discover or verify the effects of and/or identify any adverse reaction to investigational products, and/or to study the absorption, distribution, metabolism and excretion of the products with the object of ascertaining their efficacy and safety.

Clinical trials are generally classified into Phases I to IV. It is not possible to draw distinct lines between the phases, and diverging opinions about details and methodology do exist. A brief description of the individual phases, based on their purposes as related to clinical development of pharmaceutical products, are given below:

#### **Phase I**

These are the first trials of a new active ingredient or new formulations in man, often carried out in healthy volunteers. Their purpose is to establish a preliminary evaluation of safety, and a first outline of the pharmacokinetic and, where possible, a pharmacodynamic profile of the active ingredient in humans.

#### **Phase II**

These trials are performed in a limited number of subjects and are often, at a later stage, of a comparative (e.g. placebo-controlled) design. Their purpose is to demonstrate therapeutic activity and to assess short-term safety of the active ingredient in patients suffering from a disease or condition for which the active ingredient is intended. This phase also aims at the determination of appropriate dose ranges or regimens and (if possible) clarification of dose-response relationships in order to provide an optimal background for the design of extensive therapeutic trials.

#### **Phase III**

Trials in larger (and possibly varied) patient groups with the purpose of determining the short- and long-term safety/efficacy balance of formulation(s) of the active ingredient, and of assessing its overall and relative therapeutic value. The pattern and profile of any frequent adverse reactions must be investigated and special features of the product must be explored (e.g. clinically-relevant drug interactions, factors leading to differences in effect such as age). These trials should preferably be of a randomized double-blind design, but other designs may be acceptable, e.g. long-term safety studies. Generally, the conditions under which these trials are carried out should be as close as possible to normal conditions of use.

#### **Phase IV**

Studies performed after marketing of the pharmaceutical product. Trials in phase IV are carried out on the basis of the product characteristics on which the marketing authorization was granted and are normally in the form of post-marketing surveillance, or assessment of therapeutic value or treatment strategies. Although methods may differ, these studies should

use the same scientific and ethical standards as applied in premarketing studies. After a product has been placed on the market, clinical trials designed to explore new indications, new methods of administration or new combinations, etc. are normally considered as trials for new pharmaceutical products.

*comparator product*

A pharmaceutical or other product (which may be a placebo) used as a reference in a clinical trial.

*confidentiality*

Maintenance of the privacy of trial subjects including their personal identity and all personal medical information.

*contract*

A document, dated and signed by the investigator, institution and sponsor, that sets out any agreements on financial matters and delegation/distribution of responsibilities. The protocol may also serve as a contract when it contains such information and is signed.

*contract research organization (CRO)*

A scientific organization (commercial, academic or other) to which a sponsor may transfer some of its tasks and obligations. Any such transfer should be defined in writing.

*escape treatment*

Any supplementary treatment provided to relieve the trial subject of symptoms caused by the investigated disease in the clinical trial. Escape treatment is often used in order to alleviate pain in placebo-controlled trials.

*ethics committee*

An independent body (a review board or a committee, institutional, regional or national), constituted of medical professionals and non-medical members, whose responsibility it is to verify that the safety, integrity and human rights of the subjects participating in a particular trial are protected and to consider the general ethics of the trial, thereby providing public reassurance. Ethics committees should be constituted and operated so that their tasks can be executed free from bias and from any influence of those who are conducting the trial.

*final report*

A comprehensive description of the trial after its completion including a description of experimental methods (including statistical methods) and materials, a presentation and evaluation of the results, statistical analyses and a critical, ethical, statistical and clinical appraisal.

*Good Clinical Practice (GCP)*

A standard for clinical studies which encompasses the design, conduct, monitoring, termination, audit, analyses, reporting and documentation of the studies and which ensures that the studies are scientifically and ethically sound and that the clinical properties of the pharmaceutical product (diagnostic, therapeutic or prophylactic) under investigation are properly documented.

*Good Manufacturing Practice (GMP)*

That part of pharmaceutical quality assurance which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorization. In these guidelines, GMP refers to the current GMP Guidelines published by WHO (1).

*informed consent*

A subject's voluntary confirmation of willingness to participate in a particular trial, and the documentation thereof. This consent should only be sought after all appropriate information has been given about the trial including an explanation of its status as research, its objectives, potential benefits, risks and inconveniences, alternative treatment that may be available, and of the subject's rights and responsibilities in accordance with the current revision of the Declaration of Helsinki (see Appendix 1).

*inspection*

An officially-conducted examination (i.e. review of the conduct of the trial, including quality assurance, personnel involved, any delegation of authority and audit) by relevant authorities at the site of investigation and/or at the site of the sponsor in order to verify adherence to Good Clinical Practice as set out in this document.

*investigator*

A person responsible for the trial and for the rights, health and welfare of the subjects in the trial. The investigator should have qualifications and competence in accordance with local laws and regulations as evidenced by an up-to-date curriculum vitae and other credentials. Decisions relating to, and the provision of, medical or dental care must always be the responsibility of a clinically competent person legally allowed to practise medicine or dentistry.

*investigational labelling*

Labelling developed specifically for products involved in a clinical trial.

*investigational product (synonym: study product)*

Any pharmaceutical product (see definition) or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial.

*investigator's brochure*

A collection of data for the investigator consisting of all the relevant information on the investigational product(s), including chemical and pharmaceutical data and toxicological, pharmacokinetic and pharmacodynamic data obtained from studies in animals as well as in humans, and the results of earlier clinical trials. There should be adequate data to justify the nature, scale and duration of the proposed trial and to evaluate the potential safety and need for special precautions. If new data are generated, the investigator's brochure must be updated.

*monitor*

A person appointed by, and responsible to, the sponsor or Contract Research Organization (CRO) for the monitoring and reporting of progress of the trial and for verification of data.

*patient/subject file*

A collection of data consisting of all relevant information on the patient or subject (such as hospital file, consultation records or special subject file) that permits the authenticity of the information presented in case-record forms to be verified and, where necessary, completed or corrected. The conditions regulating the use and consultation of such documents must be respected.

*pharmaceutical product*

Any substance or combination of substances which has a therapeutic, prophylactic or diagnostic use, or is intended to modify physiological functions, and is presented in a dosage form suitable for administration to humans.

*principal investigator*

The investigator serving as coordinator for certain kinds of clinical trials, e.g. multicentre trials.

#### *protocol*

A document which states the background, rationale and objectives of the trial and describes its design, methodology and organization, including statistical considerations, and the conditions under which it is to be performed and managed. The protocol should be dated and signed by the investigator, the institution involved and the sponsor. It can also function as a contract.

#### *quality assurance relating to clinical trials*

Systems and quality control procedures that are established to ensure that the trial is performed and the data are generated in compliance with Good Clinical Practice. These include procedures to be followed which apply to ethical and professional conduct, standard operating procedures (SOP), reporting, and professional or personnel qualifications.

#### *raw data*

All records or certified copies of original observations, clinical findings or other activities in a clinical trial necessary for the reconstruction and evaluation of the trial. Such material includes laboratory notes, memoranda, calculations and documents, as well as all records of data from automated instruments or exact, verified copies in the form of photocopies, microfiches etc. Raw data can also include photographic negatives, microfilm or magnetic media (e.g. computer diskettes).

#### *serious adverse event*

An event that is associated with death, admission to hospital, prolongation of a hospital stay, persistent or significant disability or incapacity, or is otherwise life-threatening in connection with a clinical trial.

#### *sponsor*

An individual, a company, an institution or an organization which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial. When an investigator initiates and takes full responsibility for a trial, the investigator then also assumes the role of the sponsor.

#### *standard operating procedures (SOP)*

Standard, detailed, written instructions for the management of clinical trials. They provide a general framework enabling the efficient implementation and performance of all the functions and activities for a particular trial as described in this document.

#### *study product (synonym: investigational product)*

Any pharmaceutical product or placebo being tested or used as reference in a clinical trial.

#### *trial subject*

An individual who participates in a clinical trial, either as a recipient of the pharmaceutical product under investigation or as a control. The individual may be:

- a healthy person who volunteers to participate in a trial;
- a person with a condition unrelated to the use of the investigational product;
- a person (usually a patient) whose condition is relevant to the use of the investigational product.

#### *validation*

Action of proving, in accordance with the principles of Good Clinical Practice, that any procedure, process, equipment (including the software or hardware used), material, activity or system actually leads to the expected results.

#### *verification (validation) of data*

The procedures carried out to ensure that the data contained in the final report match original observations. These procedures may apply to raw data, data in case-report forms (in hard copy or electronic form), computer print-outs and statistical analyses and tables.



*witness*

A person who will not be influenced in any way by those who are involved in the clinical trial, who is present and may provide assistance if required when the subject's informed consent is obtained, and documents that this consent is given freely by signing and dating the informed-consent form.

## **1. PROVISIONS AND PREREQUISITES FOR A CLINICAL TRIAL**

### **1.1 *Justification for the trial***

It is important for anyone preparing a trial of a medicinal product in humans that the specific aims, problems and risks or benefits of a particular clinical trial be thoroughly considered and that the chosen options be scientifically sound and ethically justified.

### **1.2 *Ethical principles***

All research involving human subjects should be conducted in accordance with the ethical principles contained in the current version of the Declaration of Helsinki (see Appendix 1). Three basic ethical principles should be respected, namely justice, respect for persons, and beneficence (maximizing benefits and minimizing harms and wrongs) and non-maleficence (doing no harm) as defined by the current revision of the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects issued by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)(2) or the laws and regulations of the country in which the research is conducted, whichever represents the greater protection for subjects. All individuals involved in the conduct of any clinical trial must be fully informed of and comply with these principles. (See chapters 3 and 4).

### **1.3 *Supporting data for the investigational product***

Pre-clinical studies that provide sufficient documentation of potential safety and eventual clinical application of a pharmaceutical product are a prerequisite for a clinical trial. Information about manufacturing procedures and data from tests performed on the actual product should establish that the it is of suitable quality for the intended investigational use. The pharmaceutical, pre-clinical and clinical data should be adapted to the appropriate phase of the trial, and the amount of supporting data should be appropriate to the size and duration of the proposed trial. In addition, a compilation of information on safety and efficacy of the investigational product obtained in previous and ongoing clinical trials is required for the planning and conducting of subsequent trials.

### **1.4 *Investigator and site(s) of investigation***

Each investigator should have appropriate expertise, qualifications and competence to undertake a proposed study. Prior to the trial, the investigator(s) and the sponsor should establish an agreement on the protocol, standard operating procedures (SOP), the monitoring, and auditing of the trial, and the allocation of trial-related responsibilities. The trial site should be adequate to enable the trial to be conducted safely and efficiently (see chapter 4).

### **1.5 *Regulatory requirements***

Countries in which clinical trials are performed should have regulations governing the way in which these studies can be conducted. The pre-trial agreement between the sponsor and investigator(s) should designate the parties responsible for meeting each applicable regulatory requirement (e.g. application to or notification of the trial to the relevant authority, amendments to the trial protocol, reporting of all adverse events, and notifications to ethics committee). All parties involved in a clinical trial should comply fully with the existing national regulations or requirements. In countries where regulations do not exist or require supplementation, relevant government officials may designate, in part or in whole, these Guidelines as the basis on which clinical trials will be conducted. The use of these Guidelines should not prevent their eventual adaptation into national regulations or laws. Neither should they be used to supersede an existing national requirement in countries where the national requirement is more rigorous.

## **2. THE PROTOCOL**

The clinical trial should be carried out in accordance with a written protocol agreed upon and signed by the investigator and the sponsor. Any change(s) subsequently required must be similarly agreed on and signed by the investigator and sponsor and appended to the protocol as amendments.

The protocol, appendices and any other relevant documentation should state the aim of the trial and the procedures to be used; the reasons for proposing that it should be undertaken on humans; the nature and degree of any known risks; the groups from which it is proposed that trial subjects be selected and the means for ensuring that they are adequately informed before they give their consent. Other important items to be included in a clinical trial protocol are listed in Appendix 2.

The protocol, appendices and other relevant documentation should be reviewed from a scientific and ethical standpoint by one or more (if required by local laws and regulations), review bodies (e.g. institutional review board, peer review committee, ethics committee, drug regulatory authority), constituted appropriately for this purpose and independent of the investigator(s) and sponsor.

## **3. PROTECTION OF TRIAL SUBJECTS**

The personal integrity and welfare of the trial subjects as defined in the Declaration of Helsinki should be the primary concern of all parties involved in the conduct of a clinical trial and the review of the protocol but it is the ultimate responsibility of the investigator, who must also take into consideration the scientific validity of the trial.

### ***3.1 Declaration of Helsinki***

The current revision of the Declaration of Helsinki (Appendix 1) is the accepted basis for clinical trial ethics, and must be fully followed and respected by all parties involved in the conduct of such trials. Any departures from the Declaration must be justified and stated in the protocol. Independent assurance that subjects are protected can only be provided by an ethics committee and freely obtained informed consent.

### ***3.2 Ethics committee***

The role of the ethics committee (or other board responsible for reviewing the trial) is to ensure the protection of the rights and welfare of human subjects participating in clinical trials, as defined by the current revision of the Declaration of Helsinki and national and other relevant regulations, and to provide public reassurance, inter alia, by previewing trial protocols, etc. (see Section 2).

The ethics committee should be constituted and operated so that its tasks can be executed free from bias and from any influence of those who are conducting the trial.

The ethics committee should have documented policies and procedures as a basis for its work, which should be available to the public. These should set out the authority under which the committee is established, the number of members elected and their qualifications, a definition of what it will review and its authority to intervene and maintain records of its activities. The documents should also state how frequently the committee will meet and how it interacts with the investigator and/or sponsor.

The investigator, or the investigator and the sponsor, must consult the relevant ethics committee(s) regarding the suitability of a proposed clinical trial protocol (including appendices

and amendments) and of the methods and materials to be used in obtaining and documenting the informed consent of the subjects.

The ethics committee has an ongoing responsibility for the ethical conduct of research, and therefore must be informed of all subsequent amendments to the protocol and of any serious adverse events occurring during the trial, or other new information likely to affect the safety of the subjects or the conduct of the trial. The ethics committee should be asked for its opinion if a re-evaluation of the ethical aspects of the trial appears to be required, or if there is any doubt regarding the importance of a protocol change or new information.

Subjects must not be entered into the trial until the relevant ethics committee(s) has issued its favourable opinion on the procedures. The ethics committee should give its opinion and advice in writing within a reasonable time, clearly identifying the trial protocol, itemizing the documents studied and stating the date of review. A list of those present at the committee meeting, including their professional status, should be attached.

When reviewing a clinical trial proposal the ethics committee should consider the following:

- a) The acceptability of the investigator for the proposed trial, on the basis of sufficient information made available to the committee, in terms of his or her qualifications, experience, availability for the duration of the study, supporting staff and available facilities.
- b) The suitability of the protocol including the objectives of the study and the justification of predictable risks and inconveniences weighed against the anticipated benefits for the subjects and/or others, and the efficiency of its design, i.e. the potential for reaching sound conclusions with the smallest possible exposure of subjects.
- c) The means by which trial subjects will be recruited, necessary or appropriate information will be given, and consent will be obtained. This is particularly important in the case of trials involving subjects who are members of a group with a hierarchical structure or another vulnerable group (see Section 3.3 e–f).
- d) The adequacy and completeness of the information, which should be written in a language and at a level of complexity understandable to everyone involved, to be given to the subjects, their relatives, guardians or, if necessary, legal representatives. All such written information must be submitted in its final form to the ethics committee.
- e) Provision, if any, for compensation or treatment in the case of death or other loss or injury of a subject, if attributable to a clinical trial, and details of any insurance or indemnity (a source of legal and financial support) to cover the liability of the investigator(s) and sponsor. (See Section 5.9).
- f) The appropriateness of the extent and form of payment through which the sponsor will remunerate or compensate the organization(s) and/or investigator(s) conducting the trial, and the trial subjects, as required by local laws and regulations.
- g) The acceptability of proposed amendments to the protocol that are likely to affect the safety of the subjects or the conduct of the trial.

### **3.3 Informed consent**

The principles of informed consent in the current revisions of the Declaration of Helsinki (Appendix 1) and the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (2) should be implemented in each clinical trial.

- a) Information should be given in a language and at a level of complexity understandable to the subject in both oral and written form whenever possible. No subject should be obliged to participate in the trial. Subjects, their relatives, guardians or, if necessary, legal representatives must be given ample opportunity to enquire about details of the trial. The information must make clear that the trial is a research procedure, that participation is voluntary and that refusal to participate or withdraw from the trial at any stage will not

prejudice the subject's care, rights and welfare. Subjects must be allowed sufficient time, determined by their health condition and/or the illness, to enquire about details of the trial and to decide whether or not they wish to participate.

- b) The subject must be made aware and consent that personal information may be scrutinized during monitoring, auditing or inspection of the trial by properly authorized persons, the sponsor or relevant authorities, and that participation and personal information in the trial will be treated as confidential and will not be publicly available. This principle may be modified by national laws and regulations.
- c) The subject must have access to information about insurance, if any, and other procedures for compensation and treatment should he or she be injured or disabled by participating in the trial.
- d) If a subject consents to participate after a full and comprehensive explanation of the study, this consent should be appropriately recorded. The explanation should include the aim of the study; the expected benefits for the subjects and/or others; the possibility of allocation to a reference treatment or placebo; the risks and inconveniences – e.g. invasive procedures; and, where appropriate, an explanation of alternative, recognized medical therapy. Consent must be documented either by the subject's dated signature or in agreement with local laws and regulations by the signature of an independent witness who records the subject's consent. In either case, the subject must be informed that signature confirms that the consent is based on information which has been given, and that the subject has freely chosen to participate without prejudice to legal and ethical rights, while reserving the right to withdraw from the study at his or her own initiative at any time, without having to give any reason. If, however, the reason for withdrawal relates to an adverse event(s), the investigator should be informed.
- e) Careful consideration should be given to ensuring the freedom of consent obtained from members of a group with a hierarchical structure – such as medical, pharmacy and nursing students, hospital and laboratory personnel, employees of the pharmaceutical industry, and members of the armed forces. In such cases the willingness to volunteer may be unduly influenced by the expectation, whether justified or not, of benefits associated with participation or of a retaliatory response from senior members of the hierarchy in case of refusal to participate. Other vulnerable groups whose consent also needs special consideration include patients with incurable diseases, people in nursing homes, prisoners or detainees, the unemployed or people on a very low income, patients in emergency departments, some ethnic and racial minority groups, the homeless, nomads and refugees. If such categories are part of the population to be enrolled in a clinical trial, the ethics committee should consider carefully the appropriateness of the informed-consent process.
- f) If the subject is incapable of giving personal consent (e.g. in the case of children or adults who are unconscious or suffering from severe mental illness or disability), the inclusion of such patients in a trial may be acceptable provided: it is permitted by local laws and regulations; the ethics committee is, in principle, in agreement; and the investigator thinks that participation will promote the welfare and be in the interest of the subject. The agreement of a legally acceptable representative that participation will promote the welfare and be in the interest of the subject should also be recorded by a dated signature. If the patient is incapable of giving either signed informed consent or witnessed signed verbal consent, this fact must be documented by the investigator, stating the reasons.
- g) In a non-therapeutic study, i.e. when there is no direct clinical benefit to the subject, consent must always be given by the subject and documented by his or her signature.
- h) The trial subjects should be informed that they have access to appropriate (identified) persons to obtain further information and medical advice or escape treatment, if necessary.

- i) Any information that becomes available during the trial which may be of relevance to the trial subjects must be made known to them by the investigator.
- j) The subjects should be informed of the circumstances under which the investigator or the sponsor might terminate their participation in the study.

### **3.4 Confidentiality**

The investigator must establish secure safeguards of confidentiality of research data as described in the current revision of the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (2). (See also Section 3.3.)

## **4. RESPONSIBILITIES OF THE INVESTIGATOR**

### **4.1 Medical care of trial subjects**

The investigator is responsible for adequate and safe medical care (or dental care, where appropriate) of subjects during the trial and for ensuring that appropriate medical care and relevant follow-up procedures are maintained after the trial for a period that is dependent upon the nature of the disease and the trial and the interventions made.

### **4.2 Qualifications**

The investigator should:

- have qualifications and competence in accordance with local laws and regulations as evidenced by an up-to-date curriculum vitae and other credentials (decisions relating to, and provision of, medical or dental care must always be the responsibility of a clinically competent person legally allowed to practice medicine or dentistry);
- have good knowledge and experience of the field of medicine/dentistry defined by the protocol;
- be experienced in clinical trial research methods or receive scientific support from an experienced colleague;
- be aware of available relevant data and literature and all information provided by the sponsor;
- have access to human and other resources to assume full responsibility for the proper conduct of the trial;
- be aware of and comply with national regulatory, legal and ethical requirements.

### **4.3 Selection of trial subjects**

The investigator is responsible for ensuring the unbiased selection and an adequate number of suitable subjects according to the protocol. It may be necessary to secure the cooperation of other physicians in order to obtain a sufficient number of subjects.

In order to assess the probability of recruiting an adequate number of subjects for the study, it may be useful to determine prospectively or to review retrospectively (e.g. on the basis of the clinic's records) the availability of potential subjects. The investigator should check whether subjects so identified can or could be included according to protocol.

The patient's own physician should, when relevant and with the patient's consent, be informed of the patient's participation in the clinical trial.

### **4.4 Compliance with the protocol**

The investigator must agree and sign the protocol ( or another legally acceptable document mentioning the agreement with the protocol) with the sponsor, and confirm in writing that he or she has read, understands and will work according to the protocol and Good Clinical Practice.

The investigator is responsible for ensuring that the protocol is strictly followed. The investigator should not make any changes in the study without the agreement of the sponsor, except when necessary to eliminate an apparent immediate hazard or danger to a trial subject. Any change should be in the form of a protocol amendment, appended to the original protocol and signed by the investigator and the sponsor. Amendments which are likely to affect the safety of a subject or the conduct of the clinical trial should be submitted in writing to the ethics committee (see Section 3.2) and drug regulatory authority and implemented only after approval has been received.

The investigator may take any steps judged necessary to protect the safety of the trial subject, whether specified in the protocol or not. Any such steps must be documented.

#### **4.5 Information for subjects and informed consent**

The investigator is responsible for giving adequate information to subjects about the trial. The current version of the Declaration of Helsinki (Appendix 1), and International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects(2) should be followed. The nature of the investigational pharmaceutical product, its stage of development and the complexity of the study should be considered in determining the nature and extent of the information that should be provided.

Information should be given in both oral and written form in a language understandable to the subject. The protocol should state when and by whom such information will be provided, and how the provision of information should be recorded.

Informed consent must be obtained according to the principles described in Section 3.3.

The investigator should also supply subjects with, and encourage them to carry with them, information about their participation in the trial and information about contact person(s) to contact in an emergency situation.

#### **4.6 The investigational product**

The investigator must be thoroughly familiar with the properties, effects and safety of the investigational pharmaceutical product(s), including pre-trial data, as described in the investigator's brochure or in the literature. The investigator should be aware of all relevant new data on the product that appears during the course of the clinical trial.

#### **4.7 Site of the trial, facilities and staff**

Clinical trials must be carried out under conditions which ensure adequate safety for the subjects. The site selected should be appropriate to the stage of development of the product and the potential risks involved. The trial site must have adequate facilities, including laboratories, equipment and sufficient medical, paramedical, and clerical staff to support the trial and to deal with all reasonable foreseeable emergencies. All laboratory assays must be validated, and principles of Good Laboratory Practice (GLP) should be observed.

The investigator should ensure that he or she has sufficient time to conduct and complete the trial, and that other commitments or trials do not divert essential subjects, resources or facilities away from the trial in hand.

The investigator must provide adequate information to all staff involved in the trial.

The investigator must notify or obtain approval for the trial from relevant local hospital (medical, administrative) management in compliance with existing regulations.

#### **4.8 Notification of the trial or submission to the drug regulatory authority**

As governed by national regulations, the investigator, sponsor, or investigator jointly with the sponsor, should give notification of the trial to, or obtain approval from, the drug regulatory authority. Any submission to the drug regulatory authority should be in writing and dated, and contain sufficient information to identify the protocol.

#### **4.9 Review by an ethics committee**

Prior to its commencement, the investigator must ensure that the proposed clinical trial has been reviewed and accepted in writing by the relevant independent ethics committee(s) (see Section 3.2). Any submission to and acceptance by the ethics committee should be in writing and dated, and contain sufficient information to identify the protocol or other submitted documents.

#### **4.10 Serious adverse events/reactions**

The investigator must take appropriate measures to ensure the safety of clinical trial subjects (see also Section 7). The investigator is also responsible for notifying (with documentation) the relevant health authorities, the sponsor and, when applicable, the ethics committee immediately in the case of serious adverse events or reactions, as governed by national regulations.

#### **4.11 Financing**

The relationship between the investigator and the sponsor in matters such as financial support, fees, honorarium payments in kind must be stated in writing in the protocol or contract. The protocol or contract should be available to the drug regulatory authority and ethics committee on demand.

#### **4.12 Monitoring, auditing and inspection**

The investigator must be prepared to receive and be available for periodic visits by the monitor(s) and accept the implications of such visits (see also Section 6). In addition, the investigator must accept auditing and/or inspection by the relevant health authorities and by persons appointed by the sponsor for quality assurance.

#### **4.13 Record-keeping and handling of data**

See Section 8.

#### **4.14 Handling of and accountability for pharmaceutical products for trial**

See Section 10.

#### **4.15 Termination of trial**

In the case of premature termination of the clinical trial, the investigator must inform the drug regulatory authority, the ethics committee and, where applicable, the sponsor. Reasons for termination must be stated in writing.

#### **4.16 Final report**

After completion of the trial, a final report must be drawn up and submitted to the drug regulatory authority. The report should be dated and signed by the investigator in accordance with local regulations to verify responsibility for the validity of the data.

#### **4.17 Trials in which the investigator is the sponsor**

In clinical trials in which the investigator is the sponsor, he or she is responsible for the corresponding functions (see Section 5).

## **5. RESPONSIBILITIES OF THE SPONSOR**

The sponsor is often a pharmaceutical company, but may also be an individual, the investigator, or an independent institution or organization that initiates, funds, organizes and oversees the conduct of a clinical trial. When the sponsor is a foreign company or organization it should have a local representative to fulfil the appropriate local responsibilities as governed by national regulations.

The sponsor is responsible for providing the investigational and comparator (if any) products, as well as appropriate information to support the safe use of those products. In addition, the sponsor is responsible for ensuring that the trial is conducted in accordance with sound scientific principles and Good Clinical Practice standards by selecting qualified investigators, providing a protocol and ensuring protocol compliance, establishing the distribution of trial-related responsibilities, and providing facilities, equipment and staff for management of the trial, record-keeping, handling of data, monitoring, and quality assurance. The sponsor is also ultimately responsible for ensuring compliance with applicable legal, ethical, and regulatory requirements (although local regulations may designate certain required activities as responsibilities of the investigator), and for providing compensation and indemnity in the event of trial-related injury or death, according to local laws and regulations.

### ***5.1 Selection of the investigator(s)***

The sponsor is responsible for selecting the investigator(s), taking into account the appropriateness and availability of the trial site and facilities, and being assured of the investigator's qualifications and availability to conduct the study.

### ***5.2 Delegation of responsibilities***

The sponsor is responsible for agreeing with the investigator(s) on the allocation of protocol-related responsibilities, including data processing, breaking of the trial code, handling of statistics, preparation of trial reports, and preparation and submission of documentation to the ethics committee, the drug regulatory authority, and any other required review bodies. This agreement should be confirmed in writing (protocol, contract, or alternative document) prior to the trial.

The sponsor may transfer any or all clinical trial-related activities to a scientific body (commercial, academic, or other), or to a contract research organization (CRO). Any such transfer should be documented in writing.

### ***5.3 Compliance with the protocol and procedures***

The sponsor is responsible for assuring the investigator's agreement to undertake the clinical trial as described in the protocol, and according to Good Clinical Practice, and to accept procedures for data recording (particularly in the case-report form or CRF), monitoring, audits, and inspections. The sponsor and the investigator must sign the protocol or an alternative document confirming this agreement.

Both the sponsor and the investigator should agree to any amendment to the protocol before it is implemented and this should be documented in writing.

Amendments which may affect the safety of the subjects or the conduct of the trial should be submitted in writing to the ethics committee (see Section 3.2) through the investigator or, if applicable, directly by the sponsor. The sponsor should provide justification for the amendments. If required, the amendments should be submitted to the drug regulatory authority. The amendments should not be implemented until all required approvals have been obtained, unless the delay caused by this process is likely to expose the subjects to an immediate hazard or danger.



#### **5.4 Product information**

As a prerequisite to planning the clinical trial, the sponsor is responsible for providing the investigator with available chemical/pharmaceutical, toxicological, pharmacological and clinical data (including data from previous and ongoing trials) regarding the investigational product and, where appropriate, the comparator product(s). This information should be accurate and adequate to justify the nature, scale and duration of the trial. In addition, the sponsor must bring any relevant new information arising during the trial to the attention of the investigator.

The sponsor is responsible for preparing and providing to investigators an Investigator's brochure, which must include all relevant information about the product(s) and must be supplemented and/or updated whenever any relevant new information is available.

#### **5.5 Safety information**

The sponsor must inform the investigator(s) promptly of any immediately relevant information on safety that becomes available during a clinical trial and ensure that the ethics committee and the drug regulatory authority are notified by the investigator(s) if required (see Section 7).

#### **5.6 Investigational product**

The sponsor is responsible for supplying the investigational pharmaceutical product(s) and, if applicable, comparator products, prepared in accordance with principles of Good Manufacturing Practice (GMP) (see also Section 10). The product(s) should be fully characterized, properly coded, and suitably packaged in such a way as to provide protection against deterioration and safeguard blinding procedures (if applicable); appropriate investigational labelling should be affixed.

Sufficient samples of each batch and a record of analyses and characteristics must be kept for reference so that, if necessary, an independent laboratory is able to re-check the investigational product(s), e.g. for quality control or bioequivalence.

Records of the quantities of investigational pharmaceutical products supplied must be maintained with batch or serial numbers. The sponsor must ensure that the investigator is able to establish a system within his or her institution for adequate and safe handling, storage, use, return (to the investigator or sponsor) and, if appropriate, destruction of the investigational product(s).

#### **5.7 Trial management and handling of data**

The sponsor should appoint appropriate individuals and/or committees for managing and supervising the clinical trial, handling and verifying the data obtained, statistical processing, and preparing the trial report (see Section 8).

#### **5.8 Standard operating procedures**

Where warranted by the number or scale of clinical trials conducted, it is recommended that the sponsor establish written standard operating procedures (SOP) to comply with Good Clinical Practice.

#### **5.9 Compensation to subjects and investigators**

As required by national law or regulations, the sponsor should provide adequate compensation or treatment for subjects in the event of trial-related injury or death, and provide indemnity for the investigator, except in the case of claims resulting from malpractice and/or negligence. (See Section 3.2 e–f).

#### **5.10 Monitoring**

The sponsor must appoint suitable and appropriately trained monitors and clinical research support personnel, and provide ongoing training to ensure that they are suitably qualified and to keep them up to date with new developments.

### **5.11 Quality assurance**

The sponsor should establish a system or systems of quality assurance (including independent auditing) to ensure that the conduct of the clinical trial and the generation, documentation, and reporting of data comply with the protocol, Good Clinical Practice standards and applicable regulatory requirements. The system should operate independently of those involved in conducting or monitoring the trial (see Section 12).

### **5.12 Study reports**

The sponsor is responsible for ensuring the preparation and appropriate approval(s) of a comprehensive final clinical study report suitable for regulatory purposes, whether or not the trial has been completed. The sponsor must also submit any relevant safety information (including safety) that becomes available during the trial and/or annual reports as required by the relevant health authorities.

### **5.13 Handling of adverse events**

The sponsor should provide special forms for reporting any adverse event that occur during the clinical trial. The sponsor must investigate promptly, together with the investigator(s), all serious adverse events, take appropriate measures to ensure the safety of trial subjects, and report these events to appropriate authorities in accordance with applicable national requirements (see Section 7).

### **5.14 Termination of trial**

If the sponsor elects or is required to terminate the clinical trial prematurely, then the investigator(s), ethics committee and relevant authorities must be notified of this decision, and of the reasons for termination.

## **6. RESPONSIBILITIES OF THE MONITOR**

The monitor is the principal communication link between the sponsor and the investigator and is appointed by the sponsor. The number of monitors needed to ensure adequate monitoring of the clinical trial will depend on its complexity and the types of centres involved.

The main responsibility of the monitor is to oversee progress of the trial and to ensure that the study is conducted and data are handled in accordance with the protocol, Good Clinical Practice, and applicable ethical and regulatory requirements. The monitor is responsible for controlling adherence to the protocol, ensuring that data are correctly and completely recorded and reported, and confirming that informed consent is being obtained and recorded for all subjects prior to their participation in the trial. Any unwarranted deviation from the protocol or any transgression of the principles embodied in Good Clinical Practice should be reported promptly to the sponsor and the relevant ethics committee(s).

The monitor should follow a predetermined written set of standard operating procedures (SOP). A written record should be kept of all visits, telephone calls and letters to the investigator.

### **6.1 Qualifications**

The monitor should be appropriately trained and fully aware of all aspects of the drug under investigation and the requirements of the protocol, including any annexes and amendments. The monitor should have adequate medical, pharmaceutical, and/or scientific qualifications, and clinical trial experience. The qualifications most appropriate for a monitor will depend on the type of trial and nature of the product under investigation.

### **6.2 Assessment of the trial site**

The monitor should assess the trial site prior to the clinical trial to ensure that the facilities (including laboratories, equipment and staff) are adequate, and that an adequate number of trial

subjects is likely to be available for the duration of the trial. The monitor should also assess the trial site during and after the trial to ensure that the investigator complies with the protocol and that data are handled in accordance with the predetermined set of standard operating procedures (SOP).

### **6.3 Staff education and compliance**

The monitor should ensure that all staff assisting the investigator in the trial have been adequately informed about and will comply with the details of the trial protocol.

### **6.4 Data management**

The monitor should assist the investigator in reporting the data and results of the trial to the sponsor, e.g. by providing guidance on correct procedures for completion of case-report forms (CRFs), and by verifying the accuracy of data obtained (see also Section 8).

### **6.5 Case-report forms**

The monitor is responsible for ensuring that all case-report forms (CRFs) are correctly filled out in accordance with original observations. Any errors or omissions should be clarified with the investigator, corrected, and explained on the CRF. Procedures should be established for the investigator's certification of the accuracy of CRFs by a signature, initials or similar method. All procedures for ensuring accuracy of CRFs must be maintained throughout the course of the clinical trial.

### **6.6 Investigational product**

The monitor should confirm that procedures for the storage, dispensing, and return of investigational product(s) are safe, adequate, and properly documented in accordance with local regulations and the trial protocol (see also Section 10.4).

### **6.7 Communication**

The monitor should facilitate communication between the investigator and sponsor. The monitor (or some other responsible person designated by the sponsor and known to the investigator) should be available to the investigator at all times for reporting of adverse events or consultation on other trial-related matters.

### **6.8 Notification of the trial or submission to the drug regulatory authority**

The monitor should assist the investigator in notifying the drug regulatory authority of the clinical trial and submitting any necessary documentation.

### **6.9 Reports**

The monitor should submit a written monitor report to the sponsor after each site visit and after all relevant telephone calls, letters and other contacts with the investigator. The report should include details of the findings and any actions taken.

## **7. MONITORING OF SAFETY**

### **7.1 Handling of and recording adverse events**

In accordance with Sections 4.1 and 4.3 of these guidelines, the investigator must ensure the safety of the trial subjects. This includes providing the best possible care for subjects experiencing any trial-related adverse events and conducting a thorough investigation to determine causality.

The occurrence of adverse events must be monitored carefully and recorded in detail during the course of the clinical trial.

The trial protocol should clearly state the method(s) by which adverse events will be monitored. Provisions should be included to ensure prompt dose reduction or withdrawal of therapy for patients experiencing unacceptable toxic effects. The protocol should describe how information relating to adverse events is to be handled and analysed by the investigator and sponsor, and their responsibilities to report to each other and to the drug regulatory authority. The sponsor should provide special forms for reporting trial-related adverse events.

Consideration should be given to establishing a special committee to monitor adverse events (see also Section 13).

## **7.2 Reporting**

### *Regulations*

National regulations vary considerably in their requirements for reporting of adverse events. For serious events, however, accelerated reporting is required.

National regulations may require the sponsor and/or the investigator to report certain types of adverse events or reactions (e.g. serious, previously unknown) to the drug regulatory authority and the ethics committee. If required, all such reports should be accompanied by an assessment of causality and possible impact on the trial and on the future use of the product. In reporting, measures should be taken to avoid unnecessary duplication.

### *The investigator*

The investigator has to report serious adverse events to the sponsor immediately and to the drug regulatory authority and the ethics committee as specified in the protocol and in accordance with national regulations. Normally, adverse events associated with the use of the product must be reported to the drug regulatory authority within a specified time limit.

Reports on adverse events submitted by the investigator to the drug regulatory authority should contain both subject and trial identification data (i.e. the unique code number assigned to each subject in the trial).

When reporting adverse events to the sponsor, the investigator should protect confidentiality by excluding the names of individual subjects, personal identification numbers (e.g. social security numbers) or addresses. The unique code number assigned to the trial subject should be used in the report and the investigator should retain the code to facilitate data verification by the sponsor or drug regulatory authority and any medical follow-up which may be warranted. The name of the investigator reporting the adverse events should be stated.

After the trial has been completed or terminated, all recorded adverse events should be listed, evaluated and discussed in the final report.

### *The sponsor*

During the trial, the sponsor is responsible for reporting and trial-related adverse events or reactions associated with the use of the investigational product to the local health authority as required by national regulations and to other investigators involved in clinical trials of the same product.

The sponsor should also report as soon as possible to the investigator as well as to the drug regulatory authority and relevant authorities in other countries any trial with the same product that has been stopped due to action taken by a regulatory authority, or any other withdrawals of the product from the market for safety reasons. The sponsor should amend the investigator's

brochure as required to keep the description of adverse events updated and to include any other significant new safety information.

## **8. RECORD KEEPING AND HANDLING OF DATA**

The aim of record-keeping and handling of data is to record, store, transfer and, where necessary, convert efficiently and accurately, the information gathered on each trial subject into data that can be used in the report.

All steps involved in data management should be documented in order to allow step-by-step retrospective assessment of quality of the data and the performance of the clinical trial (the "audit paper trail" concept). Documentation is facilitated by methods such as the use of check-lists and forms giving details of action taken, dates, the individuals responsible, etc.

The allocation of responsibilities for record-keeping and handling of data should be specified in the protocol or other written agreement(s) between the sponsor and investigator(s).

A basic aspect of the integrity of data is the safeguarding of "blinding" with regard to treatment assignment. It starts with the randomization of patients into treatment groups and is maintained through all steps of data processing up to the moment when the decision to break the code is formally taken.

In the event of electronic data handling, confidentiality of the database must be secured by safety procedures such as passwords and written assurances from all staff involved. Provision must be made for the satisfactory maintenance of the database and for back-up procedures.

### **8.1 Responsibilities of the investigator**

- a) The investigator has overall responsibility for ensuring the accuracy and completeness of data entry. The investigator must ensure that the observations and findings are recorded correctly and completely in the case-report forms (CRFs) and signed by the responsible person designated in the protocol.  
When conducting a study and using CRFs to report clinical trial data to the sponsor, the investigator must also ensure that the routine requirements for recording of data in the source documents (e.g. hospital and laboratory records, consultation files) are met, particularly those relating to the treatment given to the subject and adverse events.
- b) If trial data are entered directly into a computer, there must always be an adequate safeguard to ensure validation, including a signed and dated print-out and back-up records. Computerized systems should be validated and a detailed description for their use be produced and kept up-to-date.
- c) All corrections to CRFs and to raw data must be made in a way which does not obscure the original entry. The correct data must be inserted with the reason for the correction (if not obvious), the date, and the initials of the investigator or authorized person. For electronic data processing, only authorized persons should be permitted to enter or modify data in the computer and there should be a record of changes and deletions. If data are altered during processing, the alteration must be documented.
- d) Laboratory values with normal reference ranges, preferably together with the specificity and sensitivity of the methods used, should always be recorded on the CRF or be attached to it. Values outside a clinically accepted reference range or values that differ significantly from previous values must be evaluated and commented upon by the investigator.
- e) Data other than those required by the protocol may appear on the CRF, provided they are clearly marked as additional or optional findings, with an explanation of their significance.
- f) Units of measurement must always be stated, and conversion of units must always be indicated and documented.

- g) The final report of the trial should be drawn up as defined in the protocol. The report should be signed by the sponsor, monitor and investigator(s) as well as the responsible statistician, in accordance with the applicable regulations.
- h) For a period of time defined by national regulations, the investigator should maintain a confidential record to allow the translation of the unambiguous code used to conceal the identity of the individual subjects in the trial (subject identification code). The investigator may submit the subject identification code list to the drug regulatory authority after the trial, together with the final report, according to national regulations.
- i) The investigator should ensure that the subject's participation in the clinical trial is clearly marked in his or her medical records.

### **8.2 Responsibilities of the sponsor and the monitor**

- a) When electronic data handling or remote electronic data entry systems are employed, the sponsor must use validated, data processing programs with adequate user documentation. A predetermined set of standard operating procedures (SOP) for such systems must be available. Such systems should be designed to allow correction after loading, and the corrections made must appear in an audit file.
- b) Appropriate measures should be taken by the monitor to avoid overlooking missing data or including inconsistencies. If a computer assigns values automatically when data are missing, this should be made clear.
- c) The sponsor must ensure the greatest possible accuracy when processing data. If data are transformed during processing, the transformation must be documented and the method validated. It should always be possible to compare the data printout with the original observations and findings.
- d) The sponsor must be able to identify all data entered pertaining to each subject by means of an unambiguous code.
- e) The sponsor must maintain a list of persons authorized to make corrections, and prevent unauthorized access to the data by appropriate security systems.

### **8.3 Archiving of data**

As required by national regulations, the investigator must arrange for the retention of the subject identification codes for a sufficient period of time to permit any medical follow-up which may be warranted, including follow-up for delayed toxic reactions. It must be possible to identify each trial subject by name against subject and product container identification codes, treatment assignment, and the CRFs. Subject files and other supporting data must be kept for a period of time required by local regulations. The sponsor or supplier of the product must make appropriate arrangements for the retention of all other essential documentation pertaining to the clinical trial in a form which can be retrieved for future reference. Archived data may be kept on microfiche or electronic or optical record (e.g. compact disc), provided that a hard copy can be made available on request.

The protocol, documentation, approvals and all other essential documents related to the trial, including certificates that satisfactory audit and inspection procedures have been carried out, must be retained by the sponsor. Data on adverse events must always be included.

All data and documents should be made available if requested by relevant authorities.

## 9. STATISTICS AND CALCULATIONS

The use of qualified biostatistical expertise is necessary before and throughout the entire clinical trial procedure, commencing with the design of the protocol and case-report forms (CRFs) and ending with the completion of the final report and/or publication of the results.

The sponsor and the investigator should agree where and by whom the statistical work should be carried out. This information and the name of the responsible statistician should be recorded in the protocol.

### 9.1 *Experimental design*

The scientific integrity of a clinical trial and the credibility of the data produced depend primarily on the design of the trial. In the case of comparative trials, the protocol should therefore describe:

- an *a priori* rationale for the targeted difference between treatments that the trial is designed to detect, and the statistical power to detect that difference, taking into account clinical and scientific information and professional judgement on the clinical significance of statistical differences;
- measures taken to avoid bias, particularly with regard to the randomization, when relevant, and selection of patients.

### 9.2 *Randomization and blinding*

In case of a randomized clinical trial, the randomization procedure must be documented. Where a sealed code for each individual treatment has been supplied in a blinded, randomized study, it should be kept both at the site of the investigation and with the sponsor.

In the case of a blinded trial the protocol must state the conditions under which the code is allowed to be broken and by whom. A system is also required to enable immediate access to the information about treatment received by individual subjects in the case of an emergency. The system must only permit access to the treatment schedule of one trial subject at a time. If the code is broken, this must be justified and documented in the CRF.

### 9.3 *Statistical analysis*

The type(s) of statistical analyses to be used must be specified in the protocol, and any other subsequent deviations from this plan should be justified and described in the final report of the clinical trial. The statistical analysis should be planned and carried out or verified by an identified, appropriately qualified and experienced statistician. The possibility and circumstances of interim analyses must also be specified in the protocol.

The investigator and the monitor must ensure that the data are of the highest quality possible at the point of collection and the statistician must ensure the integrity of the data during processing.

The results of statistical analyses should be presented in such a manner as to facilitate interpretation of their clinical importance, e.g. as estimates of the magnitude of the treatment effect, the difference between treatments and confidence intervals, rather than in a form that relies solely on significance testing.

An account must be made of missing, unused or spurious data excluded during statistical analyses. All such exclusions must be documented so that they can be reviewed if necessary.

## 10. HANDLING OF AND ACCOUNTABILITY FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS

The sponsor is responsible for ensuring that the investigational pharmaceutical product(s) and, if applicable, comparator products supplied for the clinical trial are of appropriate quality and subject to quality assurance procedures (see Section 5.11).

If significant changes are made in the formulation of the investigational or comparator product during the course of the trial, the results of additional studies (e.g. on the stability, comparative dissolution rate or, as appropriate, comparative bioavailability) should be made available before the new formulation is used in the trial. The studies would demonstrate that the changes would not be expected to alter the pharmacokinetic profile or other clinical characteristics of the product.

### **10.1 Supply and storage**

The arrangements made by the sponsor to supply the investigator with pharmaceutical products for the trial should be described in the protocol. The manner in which study products are to be recorded, delivered, dispensed and stored should be detailed.

The principles of Good Manufacturing Practice(1) should be applied not only by the supplier of the pharmaceutical product(s), but also by any intermediaries responsible for storing the product(s) temporarily.

Records must be kept of information about the shipment, delivery, receipt, storage, return and destruction of any remaining pharmaceutical products. The investigator should not supply the investigational product to any person not targeted to receive it. Preferably a local pharmacy or the pharmacy department of the local hospital should assume responsibility for storage, delivery, return and keeping records of the investigational and, when appropriate, comparator product(s). If so, these procedures must be documented to make auditing possible.

### **10.2 Investigational labelling and packaging**

The sponsor is responsible for the proper packaging and investigational labelling of the pharmaceutical products used. Study products should be labelled in compliance with the protocol and any applicable national regulations. The investigational label should state that the product is for clinical research purposes only. Investigational label information should be accurate and in a language that is understandable to the subject.

In blinded trials, the package should be labelled in a way that does not reveal the identity of the product. A coding system should be used to allow for the proper identification of the blinded products given to individual subjects (in case of emergency). In addition, all study products, including comparator products, should be indistinguishable by appearance, taste, smell, weight and other physical characteristics.

### **10.3 Responsibilities of the investigator**

The investigator is responsible for ensuring:

- Proper and safe handling of the investigational and, when appropriate, comparator products during and after the clinical trial, preferably in cooperation with a pharmacy (see Section 10.1);
- That the investigational product is used only in accordance with the protocol, which implies use only for subjects included in the trial and by designated staff responsible to the investigator, and that this use is documented in such a way as to ensure appropriate dosage;
- That the dosage and instructions for use are correct and that every subject involved understands them properly;
- That unused investigational and, when appropriate, comparator products are returned in accordance with the protocol to the pharmacy or sponsor or destroyed, and that proper records of these activities are kept.



#### **10.4 Responsibilities of the sponsor and monitor (see also Sections 5 and 6)**

The sponsor is responsible for:

- Supplying the investigational and, when appropriate, comparator product(s), prepared in accordance with principles of Good Manufacturing Practice. The products should be fully characterized, properly coded, and suitably packaged in such a way as to provide protection against deterioration during transport and storage at intermediate destinations; appropriate investigational labelling should be affixed (see Section 10.2).
- Ensuring that the package of investigational product(s) is of a size suitable for the trial and adequate for the trial subjects.
- Keeping sufficient samples from each batch used in the trial as a reference for control tests and validation of data, as required in national regulations.
- Providing information about the expiry date (month/year) or retest date information in a manner understandable to all staff involved in the trial.

During the visits to the clinical trial site, the monitor should check:

- That all study products for the trial are used exclusively within the limits defined by the protocol.
- That inventory records of study products are in order and that there are sufficient supplies.
- That the expiry dates are not likely to be, or have not been, exceeded.
- That the storage conditions for study products are adequate.
- Procedures for and records of returned and/or unused study products.

### **11. ROLE OF THE DRUG REGULATORY AUTHORITY**

The role of governments is to provide the legal framework for clinical trials. The aim should be twofold: (i) to protect the safety and rights of the subjects participating in a trial, and (ii) to ensure that trials are adequately designed to meet scientifically sound objectives. These aims may be met by several means, including the specification of the investigator's qualifications and requirement for review and approval of the protocol by relevant scientific and/or ethics committees.

Drug regulatory authorities should have a mandate to review protocols and, where necessary, to protect the safety of subjects, to require protocol revisions and/or termination of trials.

Regulations should allow for on-site inspections of the quality and reliability of the data obtained, with due concern for confidentiality.

#### **11.1 General responsibilities**

The national drug regulatory authority should ensure that the protocols for clinical trials are submitted in advance for review and are in accordance with existing national regulations. On the basis of its review of clinical trial protocols and/or reports, the regulatory authority may propose revisions or request additional data on a clinical trial or terminate a trial.

The drug regulatory authority should evaluate the adequacy of supervision of the trial by reviewing the monitor's reports to the sponsor (see Section 6.9). In addition, the authority should be able to conduct on-site inspections of the reliability and quality of reported results.

National regulations should specify the procedures for reporting and handling cases of misconduct discovered in connection with clinical trials.

### **11.2 On-site inspections**

As permitted by national regulations, the drug regulatory authority may carry out on-site inspections of the clinical trial site. Such inspections may be carried out routinely, randomly and/or for specific reasons, and should consist of a comparison of the procedures and practices of the investigator with those set out in the protocol and reports submitted to the drug regulatory authority by the investigator or the sponsor.

The inspection should determine whether the investigator has custody of the required records or, if not, who has assumed this responsibility. The data archives should be tested for ease of retrieval.

Inspections may include data audit. The drug regulatory authority should have easy access to all patient files and raw data used for and generated during the trial.

## **12. QUALITY ASSURANCE FOR THE CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL**

The sponsor is responsible for implementing a system of quality assurance in order to ensure that the trial is performed and the data are generated, recorded, and reported in compliance with the protocol, Good Clinical Practice, and national regulations.

All clinical trial sites, data and documents must be available for verification. All observations and findings should be verifiable in order to ensure the credibility of data and to assure that the conclusions presented are derived correctly from the raw data. The verification processes must be specified and scientifically justified. Statistically controlled sampling may be used to verify data in a trial.

Quality control procedures must be applied to each stage of data handling to ensure that all data are reliable and have been processed correctly.

The sponsor, investigational sites, facilities and laboratories, and all relevant data (including raw data) and documentation and reports concerning the data (including subject files) must be available for an audit and for inspection by relevant health authorities. The audit should be conducted by a nominated person(s) or organization(s) independent of those carrying out the clinical trial.

## **13. CONSIDERATIONS FOR MULTICENTRE TRIALS**

Because a multicentre trial is conducted simultaneously by several investigators at different sites following the same protocol, some special administrative arrangements are normally needed. Ideally, the trial should begin and end simultaneously at all sites.

A number of aspects are rendered more complex in multi-centre trials, such as:

- the elaboration, discussion and written acceptance of the protocol and its annexes by all investigators;
- the submission of the proposed protocol or protocol amendments to the ethics committee(s), and the number of committees to be consulted;
- the organization of initial and intermediary meetings of parties involved in the trial; implementation of the trial;
- the procedures used for the randomization of trial subjects;

ensuring that the quality of the product is maintained during distribution and storage in different locations;  
the training of investigators to follow the same protocol;  
standardization of methods for evaluating and analysing laboratory and diagnostic data (e.g. establishment of an external quality control system for laboratory assays);  
control of adherence to the protocol, including measures to terminate participation of trial sites if necessary;  
the role of the monitor(s);  
centralized data management and analysis;  
drafting of the final report and clearances required;  
publication of the trial results.

A multicentre trial therefore may require a special administrative system, the scale of which will depend on the number of trial sites involved, study end-points and knowledge of the investigational pharmaceutical product. One or several committees may be set up for this purpose or the necessary functions may be performed by one or more designated person(s). The functions, responsibilities and mandate of the committee(s) or person(s) should be described in the trial protocol, as should the procedure for nomination.

For example, a committee or an individual could be responsible for overseeing the initiation overall performance of the trial. Similarly, a second committee or person could be appointed to provide advice on policy matters and data collection. A third committee or person could be made responsible to the accuracy and verification of the data obtained. It should be stated in the protocol under what circumstances and how this committee or person can break the trial code. Collaboration between these committee(s) or person(s) is necessary.

A coordinating committee could also be set up or a coordinator appointed with responsibility for the control of the performance and progress of the trial and maintaining contacts with the drug regulatory authorities and ethics committees.

These administrative arrangements will provide adequate assurance that the study will be planned and conducted according to generally accepted scientific principles and Good Clinical Practice.

---

## References

1. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Thirty-second report, Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 823), annex 1.
2. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva, CIOMS, 1993, Annex 1.

### **WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects**

Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the:  
29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975  
35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983  
41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989  
48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996  
52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000  
53th WMA General Assembly, Washington 2002 (Note of Clarification on paragraph 29 added)  
55th WMA General Assembly, Tokyo 2004 (Note of Clarification on Paragraph 30 added)  
59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008

#### **A. INTRODUCTION**

1. The World Medical Association (WMA) has developed the Declaration of Helsinki as a statement of ethical principles for medical research involving human subjects, including research on identifiable human material and data.

The Declaration is intended to be read as a whole and each of its constituent paragraphs should not be applied without consideration of all other relevant paragraphs.

2. Although the Declaration is addressed primarily to physicians, the WMA encourages other participants in medical research involving human subjects to adopt these principles.
3. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of patients, including those who are involved in medical research. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this duty.
4. The Declaration of Geneva of the WMA binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act in the patient's best interest when providing medical care."
5. Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects. Populations that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research.
6. In medical research involving human subjects, the well-being of the individual research subject must take precedence over all other interests.
7. The primary purpose of medical research involving human subjects is to understand the causes, development and effects of diseases and improve preventive, diagnostic and therapeutic interventions (methods, procedures and treatments). Even the best current interventions must be evaluated continually through research for their safety, effectiveness, efficiency, accessibility and quality.
8. In medical practice and in medical research, most interventions involve risks and burdens.

9. Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human subjects and protect their health and rights. Some research populations are particularly vulnerable and need special protection. These include those who cannot give or refuse consent for themselves and those who may be vulnerable to coercion or undue influence.
10. Physicians should consider the ethical, legal and regulatory norms and standards for research involving human subjects in their own countries as well as applicable international norms and standards. No national or international ethical, legal or regulatory requirement should reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration.

## **B. PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH**

11. It is the duty of physicians who participate in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects.
12. Medical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles, be based on a thorough knowledge of the scientific literature, other relevant sources of information, and adequate laboratory and, as appropriate, animal experimentation. The welfare of animals used for research must be respected.
13. Appropriate caution must be exercised in the conduct of medical research that may harm the environment.
14. The design and performance of each research study involving human subjects must be clearly described in a research protocol. The protocol should contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate how the principles in this Declaration have been addressed. The protocol should include information regarding funding, sponsors, institutional affiliations, other potential conflicts of interest, incentives for subjects and provisions for treating and/or compensating subjects who are harmed as a consequence of participation in the research study. The protocol should describe arrangements for post-study access by study subjects to interventions identified as beneficial in the study or access to other appropriate care or benefits.
15. The research protocol must be submitted for consideration, comment, guidance and approval to a research ethics committee before the study begins. This committee must be independent of the researcher, the sponsor and any other undue influence. It must take into consideration the laws and regulations of the country or countries in which the research is to be performed as well as applicable international norms and standards but these must not be allowed to reduce or eliminate any of the protections for research subjects set forth in this Declaration. The committee must have the right to monitor ongoing studies. The researcher must provide monitoring information to the committee, especially information about any serious adverse events. No change to the protocol may be made without consideration and approval by the committee.
16. Medical research involving human subjects must be conducted only by individuals with the appropriate scientific training and qualifications. Research on patients or healthy

volunteers requires the supervision of a competent and appropriately qualified physician or other health care professional. The responsibility for the protection of research subjects must always rest with the physician or other health care professional and never the research subjects, even though they have given consent.

17. Medical research involving a disadvantaged or vulnerable population or community is only justified if the research is responsive to the health needs and priorities of this population or community and if there is a reasonable likelihood that this population or community stands to benefit from the results of the research.
18. Every medical research study involving human subjects must be preceded by careful assessment of predictable risks and burdens to the individuals and communities involved in the research in comparison with foreseeable benefits to them and to other individuals or communities affected by the condition under investigation.
19. Every clinical trial must be registered in a publicly accessible database before recruitment of the first subject.
20. Physicians may not participate in a research study involving human subjects unless they are confident that the risks involved have been adequately assessed and can be satisfactorily managed. Physicians must immediately stop a study when the risks are found to outweigh the potential benefits or when there is conclusive proof of positive and beneficial results.
21. Medical research involving human subjects may only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the research subjects.
22. Participation by competent individuals as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no competent individual may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.
23. Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information and to minimize the impact of the study on their physical, mental and social integrity.
24. In medical research involving competent human subjects, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.

25. For medical research using identifiable human material or data, physicians must normally seek consent for the collection, analysis, storage and/or reuse. There may be situations where consent would be impossible or impractical to obtain for such research or would pose a threat to the validity of the research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.
26. When seeking informed consent for participation in a research study the physician should be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent should be sought by an appropriately qualified individual who is completely independent of this relationship.
27. For a potential research subject who is incompetent, the physician must seek informed consent from the legally authorized representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the population represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with competent persons, and the research entails only minimal risk and minimal burden.
28. When a potential research subject who is deemed incompetent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorized representative. The potential subject's dissent should be respected.
29. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research population. In such circumstances the physician should seek informed consent from the legally authorized representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research should be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorized representative.
30. Authors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication of the results of research. Authors have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. They should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results should be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest should be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.



### **C. ADDITIONAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH MEDICAL CARE**

31. The physician may combine medical research with medical care only to the extent that the research is justified by its potential preventive, diagnostic or therapeutic value and if the physician has good reason to believe that participation in the research study will not adversely affect the health of the patients who serve as research subjects.
32. The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new intervention must be tested against those of the best current proven intervention, except in the following circumstances:
  - The use of placebo, or no treatment, is acceptable in studies where no current proven intervention exists; or
  - Where for compelling and scientifically sound methodological reasons the use of placebo is necessary to determine the efficacy or safety of an intervention and the patients who receive placebo or no treatment will not be subject to any risk of serious or irreversible harm. Extreme care must be taken to avoid abuse of this option.
33. At the conclusion of the study, patients entered into the study are entitled to be informed about the outcome of the study and to share any benefits that result from it, for example, access to interventions identified as beneficial in the study or to other appropriate care or benefits.
34. The physician must fully inform the patient which aspects of the care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never interfere with the patient-physician relationship.
35. In the treatment of a patient, where proven interventions do not exist or have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with informed consent from the patient or a legally authorized representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. Where possible, this intervention should be made the object of research, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information should be recorded and, where appropriate, made publicly available.

### MODEL LIST OF ITEMS TO BE CONTAINED IN A CLINICAL TRIAL PROTOCOL

The trial protocol should, where relevant, be required to cover the following points:

1. Title and justification for the trial.
2. Statement of rationale, objectives and purpose of trial.
3. Brief description of the site(s) where the trial is to be conducted
4. Name and address of the sponsor.
5. Name, address and qualifications of each investigator.
6. Description of the type of trial (randomized, blinded, open), trial design (parallel groups, cross-over technique), blinding technique (double-blind, single-blind), and method of and procedure(s) for randomization.
7. Description of trial subjects (criteria for inclusion and exclusion of potential subjects), process of recruitment, types, method(s) and timing of allocation of subjects into investigational groups.
8. Number of trial subjects needed to achieve the trial objective, based on statistical considerations.
9. Description of and justification for the route of administration, dosage, dosage interval and treatment period for the investigational and comparator products, if used. Dose-response relationships should be considered.
10. Any other treatment that may be given or permitted concomitantly.
11. Clinical and laboratory tests, pharmacokinetic analysis, etc., that are to be carried out.
12. Description of how responses are recorded (description and evaluation of methods and frequency of measurement), follow-up procedures and measures to determine the extent of compliance with the treatment among trial subjects.
13. Discontinuation criteria for trial subjects and instructions on terminating the whole study or a part of the study.

14. Methods for recording and reporting adverse events or reactions, and provisions for dealing with complications.
15. Procedures for the maintenance of subject identification code lists, treatment records, lists for the randomization of subjects and/or case-report forms (CRFs). Records should permit identification of individual patients or participants as well as auditing and reconstruction of data.
16. Information about how the trial code is established, where it will be kept and when, how and by whom it can be broken in the event of an emergency.
17. Measures to be implemented to ensure the safe handling and storage of investigational and comparator products, if used, and to promote and determine the extent of compliance with the prescribed treatment and other instructions.
18. Description of methodology to be used to evaluate the results, (including statistical methods) and to report on patients or participants withdrawn from the trial.
19. Time schedule for completion of the trial.
20. Information to be presented to the trial subjects, including how they will be informed about the trial, and how and when their consent will be obtained.
21. Instructions for staff involved in the trial, including how they are to be informed about the way the trial is to be conducted and about the procedures for drug usage and administration.
22. Ethical considerations and measures relating to the trial.
23. Medical care to be provided after the trial, modalities of post-trial treatment.
24. When the protocol serves as a contract, statements regarding financing, insurance, liability, delegation or distribution of responsibilities, and publication policy.
25. List of literature referred to in the protocol.