



جمهوری اسلامی ایران  
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی  
معاونت غذا و دارو  
اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر

## راهنمای کارآزمایی بالینی مطلوب در ایران

### صفحه روی جلد

تصویب کننده	تأیید کننده	تهیه کننده	تاریخ بازنگری
دکتر محمدرضا شانه ساز	دکتر نازیلا یوسفی	دکتر ناصر هداوند	۸۸/۰۶/۲۲

## فهرست مندرجات

صفحه	موضوع
۳-۳	مقدمه
۳-۳	حوزه کاربرد
۳-۵	نقش ها و مسئولیت ها
۵-۵	تضمین کیفیت
۵-۵	گزارش دهی رویدادهای مضر جدی
۵-۵	بازرسی ها
۵-۱۷	ملزومات مطالعه
۱۷-۲۰	دستیابی مالی
۲۰-۲۷	ناظر
۲۲-۲۴	محقق
۲۴-۲۵	نگهداری داده های ثبت شده و حمل و نقل داده ها
۲۵-۲۶	آمار
۲۶-۲۷	ملاحظات خاص
۲۷-۳۲	کتابچه راهنمای محقق
۳۲-۳۸	اسناد ضروری برای هدایت و مدیریت یک مطالعه بالینی
۳۸-۴۳	تعاریف
۴۳-۴۵	ضمایم

## مقدمه

این دومین چاپ از راهنمای عملیات مطلوب در اجرای مطالعات بالینی در مشارکت کنندگان انسانی در ایران می‌باشد. این راهنما بصورت یک مرجع برای محققین، پشتیبانهای مالی تحقیق، وسایر افرادی که به تحقیق در زمینه کارآزمایی بالینی داروها در ایران تمایل دارند، تهیه شده است و حداقل استانداردهایی که برای اجرای مطالعات بالینی در ایران لازم است را مشخص می‌نماید. این راهنما با در نظر گرفتن قوانین جاری اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر بنا شده است، بنابراین لازم است کمیته‌های اخلاق مراکز تحقیقاتی، محققین، مشارکت کنندگان در مطالعه، محققین اصلی مطالعه و پشتیبانهای مالی همه آن را مد نظر قرار دهند تا از یکسان سازی و رعایت نکات اخلاقی در فعالیت هایی که در زمینه مطالعات بالینی در ایران انجام می‌شود، اطمینان حاصل گردد. این راهنما هم در تحقیق بالینی دانشگاهی و هم در تحقیق بالینی شرکتهای دارویی کاربرد دارند. این سند حاوی تمام جزئیات نمی‌باشد، اما به متون ملی و بین المللی که می‌تواند خواننده را در موضوعات مورد علاقه‌اش راهنمایی نمایند اشاره دارد.

این راهنما باید ضمن در نظر گرفتن اعلامیه<sup>۱</sup> هلسینکی مورخ اکتبر ۲۰۰۰ و راهنمای یکسان سازی شده سه جانبه آمریکا، اروپا، ژاپن در مورد کارآزمایی بالینی مطلوب مورخ ماه مه ۱۹۹۷ مطالعه گردد.

## حوزه کاربرد:

این راهنما بر مدیریت و مقررات مطالعات داروها در مشارکت کنندگان انسانی متمرکز شده است. این راهنما عمدتاً براساس مستندات زیر بنا نهاده شده است:

- اعلامیه<sup>۱</sup> هلسینکی، ۲۰۰۴
  - راهنمای بین المللی بررسی مطالعات اپیدمیولوژیکی تهیه شده توسط CIOMS
  - سازمان بهداشت جهانی، مجموعه گزارشات تکنیکی شماره ۸۵۰، راهنمای کارآزمایی بالینی مطلوب (GCP) برای مطالعات بر روی محصولات دارویی، ۱۹۹۵.
  - سازمان بهداشت جهانی (۲۰۰۰) راهنمای کاربردی برای کمیته‌های اخلاقی که تحقیق بیومدیکال را بازنگری می‌کنند، ژنو. TDR /PRD / Ethics / 2000. 1
  - راهنمایی عملیات مطلوب در اجرای مطالعات بالینی در مشارکت کنندگان انسانی در کشور آفریقای جنوبی.
  - راهنمای ICH برای کارآزمایی بالینی مطلوب، راهنمای سه جانبه<sup>۲</sup> یکسان سازی شده ICH، ماه مه ۱۹۹۷.
  - راهنمای عملیات مطلوب در اجرای مطالعات بالینی در مشارکت کنندگان انسانی در کشور هند
- در مواردی که این راهنما با هر یک از متون فوق الذکر تفاوتی داشته باشند، مفاد این راهنما ملاک عمل خواهد بود.

## الف- نقش‌ها و مسئولیت‌ها

این سند نقش‌ها و مسئولیت‌های ارگانهای مختلفی که در مطالعات بالینی در ایران درگیر هستند را فهرست می‌نماید. این ارگانها بطور مشخص عبارتند از:

الف-۱- اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر (National Regulatory Authority): تمام مطالعات بالینی داروهای جدید و داروهایی که در ایران ثبت نشده اند باید توسط اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر مورد بررسی قرارگیرد. اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر از نظر قانونی ملزم است تا از کیفیت، کارایی و بیضرری نسبی داروهایی که در کشور در دسترس هستند، اطمینان حاصل نماید. در مورد مطالعات بالینی در حال انجام در صورتی که تخلفات جدی از اصول کارآزمایی بالینی مطلوب وجود داشته باشد، اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر باید از ادامه مطالعه جلوگیری نماید.

#### الف-۲- کمیته کشوری اخلاق در پژوهشهای پزشکی

این کمیته مسئول اصلی ارتقاء، تضمین و نظارت بر عملکرد کمیته های اخلاق از نظر مطابقت با قوانین، مقررات و راهنماهای مربوطه از جمله راهنمای عملیات مطلوب در اجرای مطالعات بالینی در مشارکت کنندگان انسانی می باشد. این کمیته بر اساس لایحه قانونی وزارت بهداشت تاسیس شده است.

#### الف-۳- کمیته های اخلاق (Ethnics Committees):

مسئولیت اصلی کمیته های اخلاق در ایران، اطمینان از حفاظت از حقوق مشارکت کنندگان در مطالعه از نظر بی خطری، تندرستی و سلامت آنها و جلب اعتماد عمومی از نظر محافظت از افراد از طریق بازنگری، تایید و ادای توضیحات در مورد پروتکل های مطالعه، صلاحیت محقق ( محققین )، تسهیلات، روش ها و مراحل که برای اخذ رضایت آگاهانه استفاده می شود، می باشد. در ایفای این مسئولیت ها کمیته ها باید توسط راهنمای اخلاقی بین المللی، استانداردهای حرفه ای و کدهای حفاظت راهنمایی شوند. کمیته های اخلاق محلی ( Local ) در دانشگاه های علوم پزشکی و مراکز تحقیقات علوم پزشکی تاسیس می شوند. بیش از چهل کمیته اخلاق محلی در ایران فعالیت دارند.

#### الف-۴- محقق اصلی (The principal investigator):

محقق اصلی یک پژوهشگر ایرانی الاصل است که مسئولیت مطالعه از جمله طراحی، اجرا، تخصیص مسئولیت های مطالعه، آنالیز و گزارش دهی مطالعه را بر عهده دارد. محقق اصلی همانگونه که توسط این راهنما ضروری شمرده شده است، در مقابل پشتیبان مالی و اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر مسئول می باشد. محقق اصلی باید از دانش کافی برخوردار بوده و از دارو، توکسیکولوژی و بیضری آن درک کافی داشته باشد. در مورد مطالعاتی که در چند مرکز انجام می شوند، باید یک محقق اصلی ثانویه برای هر یک از مراکز تعیین گردد. داشتن یک محقق اصلی غایب که در کشور دیگری اقامت دارد، قابل قبول نمی باشد.

#### الف-۵- پشتیبان مالی:

فرد، شرکت، موسسه یا سازمانی که مسئولیت آغاز، مدیریت و/ یا حمایت مالی یک مطالعه بالینی را بر عهده دارد.

#### الف-۶- ناظر (Monitor):

ناظر توسط پشتیبان مالی معرفی و به وی گزارش می دهد. ناظر مسئول نظارت بر پیشرفت یک مطالعه بالینی و اطمینان از آنست که اجرا، ثبت داده ها و گزارش دهی مطالعه طبق پروتکل، روشهای اجرایی استاندارد کاری، کارآزمایی بالینی مطلوب (GCP)، عملیات مطلوب آزمایشگاهی (GLP) این راهنما و دیگر قوانین و مقررات کاربردی انجام می شود. در پروژه هایی که اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر لازم بداند ناظر باید با هماهنگی و انتخاب اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر انتخاب شود.

#### الف-۷- ممیز (Auditor):

ممیزین افرادی هستند که توسط پشتیبانهای مالی به منظور بررسی سیستماتیک و عمیق اجرای مطالعه مطابق با پروتکل، دستورالعملها، GMP، GLP، GCP و الزامات قانونی کاربردی معرفی می شوند. یک ممیزی از نظارت روتین یا عملیات کنترل کیفیت متمایز می باشد. اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر نیز ممکن است یک ممیز برای یک مطالعه معرفی نماید.

#### الف-۸- بازرس (Inspector):

بازرس فرد واجد شرایطی از پرسنل اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر است که مسئولیت وی انجام بازدیدهای اعلام شده یا اعلام نشده از مراکز انجام مطالعه بالینی بصورتی که توسط اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر مورد نیاز شمرده شده یا سازماندهی شده است، می باشد اغلب بازدیدها با هماهنگی قبلی صورت خواهد گرفت ولی بعضی از آنها بخصوص وقتی شواهدی دال بر ارتکاب تخلفات جدی از اصول کارآزمایی بالینی مطلوب در ایزان وجود داشته باشد، بدون اعلام قبلی خواهد بود.

## ب - تضمین کیفیت ( Quality assurance ) :

تضمین کیفیت به کلیه اعمالی که به منظور اطمینان از تطابق اجرای مطالعه، تولید و مستند سازی ( ثبت ) داده‌ها و گزارش دهی با این راهنما و الزامات قانونی انجام می شود اطلاق می گردد.

تضمین کیفیت مطالعات بالینی در ایران به طرق مختلف از جمله نظارت، ممیزی و بازرسی‌ها اعمال می گردد.

## ج - گزارش دهی رویدادهای مضر جدی :

محقق اصلی باید هر گونه رویداد مضر جدی یا پیش‌بینی نشده در خلال مطالعه را طی زمانی که در پروتکل مشخص شده است به اطلاع پشتیبان مالی برساند. یک فرم گزارش ابتدایی رویداد مضر و پس از آن اطلاعات مربوط به پیگیری رویداد مضر باید به پشتیبان مالی ارسال شود و پشتیبان مالی باید فوراً آن اطلاعات را به کمیته اخلاق مربوطه و اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر منعکس نماید. یک رویداد جدی باید ظرف ۲۴ ساعت گزارش شود و رویدادهای مضر پیش بینی نشده باید بدون تاخیر غیر موجه در اولین فرصت گزارش شوند.

## د- بازرسی ها :

اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر ، ممکن است بر اساس مقررات مربوطه از طریق بازدیدهای در محل از یک مطالعه بالینی بازرسی به عمل آورد. بازرسی ها عمدتاً زمانی که دلیلی مبنی بر لزوم بازنگری صلاحیت محل مطالعه بالینی وجود دارد یا شواهدی دال بر عدم انطباق با اصول کارآزمایی بالینی مطلوب وجود دارد بعمل می‌آید. بازرسی مجاز به انجام بازرسی‌های اعلام شده و اعلام نشده می‌باشند.

این بازرسی ها باید شامل مقایسه مراحل، مستندات و عملکرد محقق بالینی با تعهداتی که در پروتکل آمده و گزارشاتی که توسط محقق یا پشتیبان مالی به اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر ارسال شده، باشد.

بازرسی‌ها ممکن است بطور تصادفی و/یا به دلایل خاص انجام شوند. برای بازرسی اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر باید در تمام موارد ( اعلام شده یا اعلام نشده) امکان دسترسی به محل‌های مطالعه، آزمایشگاهها و مستندات مطالعه فراهم باشد. بازرسی (بازرسی) بررسی خواهند نمود که آیا محقق مسئولیت نگهداری سوابق مورد نیاز را برعهده دارد و اگر نه، چه کسی این مسئولیت را برعهده دارد. بازرسی‌ها ممکن است شامل ممیزی داده‌ها باشد. اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر باید دسترسی آسان به فایل‌های تمام بیماران و داده‌های خامی که در جریان مطالعه حاصل شده‌اند را داشته باشد. تمام داده‌ها و مستندات آن مرکز باید برای بررسی در دسترس باشند. تمام مشاهدات و یافته‌ها باید به منظور اطمینان از اعتبار داده‌ها و اینکه نتیجه‌گیری‌های ارائه شده به درستی از داده‌های خام به دست آمده‌اند قابل دستیابی باشد.

مستندات پشتیبان مالی و محل‌های تحقیق، تسهیلات و آزمایشگاه‌ها و تمام داده‌ها ( ز جمله داده‌های منبع ) و مستندات و گزارشات مرتبط با داده‌ها از جمله فایل‌های بیماران تحت مطالعه باید برای بازرسی توسط اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر در دسترس باشند.

## ۱- ملزومات مطالعه

### ۱-۱- مشخصات فرآورده دارویی تحت بررسی

خصوصیات فیزیکیوشیمیایی و فرمولاسیون فرآورده تحقیقاتی باید بصورت مستند درآید تا حد مناسبی از ایمنی در طی مطالعه فراهم شود. دستورالعمل شرایط نگهداری و حمل و نقل دارو باید مشخص شود. هر گونه تشابه ساختاری با سایر ترکیبات شناخته شده باید ذکر شود.

### ۱-۲- اطلاعات پیش بالینی

اطلاعات پیش بالینی و اطلاعات بالینی موجود در مورد فرآورده تحقیقاتی باید جهت حمایت از مطالعه پیشنهاد شده، کافی باشند.

### ۱-۳- پروتکل

یک مطالعه طراحی شده خوب اصولاً "تکیه بر پروتکل کامل و سازمان دهی شده دارد.

### ۱-۳-۱- اجزای تشکیل دهنده پروتکل

صفحه ۵ از ۴۵

### ۱-۳-۱-۱-اطلاعات عمومی

- الف- عنوان پروتکل، تاریخ و شماره مشخص کننده پروتکل. کلیه اصلاحیات باید شماره و تاریخ داشته باشند.
- ب- نام، آدرس و شماره تماس پشتیبان مالی، ناظر
- ج- نام و عنوان اشخاص مجاز در امضا پروتکل و اصلاحیات پروتکل برای پشتیبان مالی
- د- نام، عنوان، آدرس و شماره تماس افراد تیم تخصصی پشتیبان مطالعه
- ه- نام، عنوان، آدرس و شماره تماس محقق یا محققانی که مسئول اجرای مطالعه هستند به همراه موافقت کتبی آنها با اجرای پروتکل.
- و- نام، آدرس و شماره تماس موسسات، آزمایشگاههای بالینی و سایر بخش های مرتبط با مطالعه به همراه مشخصات سرپرست آنها و دپارتمان های مربوطه.

### ۱-۳-۱-۲-نکات مربوط به اهداف و توجیهات طرح

- الف-اهداف مطالعه، مشخص کننده فاز مطالعه خواهد بود.
- نام و خصوصیات فراورده (فراورده های) مورد بررسی.
- ج- خلاصه ای از یافته های غیر بالینی که اهمیت بالینی دارد و نیز مطالعات بالینی که با کارآزمایی بالینی حاضر مرتبط است.
- د- خلاصه ای از فواید و مضار شناخته شده احتمالی برای انسان در صورتی که وجود داشته باشند.
- ه- توضیح و توجیه (رفرانس) در مورد نحوه تجویز دارو، دوزاژ و طول درمان برای فراورده دارویی تحت مطالعه و فراورده کنترل .
- و- انجام مطالعه طبق پروتکل مطالعه ، اصول کارآزمایی بالینی مطلوب و قوانین کاربردی اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدرمورد تاکید مجدد قرار گیرد.
- ز- توضیح در مورد معیارهای ورود و خروج بیماران از مطالعه
- ح- آدرس منابع و ماخذ مقالات و اطلاعاتی که با مطالعه مرتبط می باشند و زمینه مطالعه را فراهم کرده اند.

### ۱-۳-۱-۳-۱-۳-ملاحظات اخلاقی

- الف- ملاحظات اخلاقی معمول مربوط به مطالعه
- ب- توضیح در مورد اینکه افراد بیمار یا سالم داوطلب چگونه اطلاع رسانی خواهند شد و چگونه رضایت آنها کسب شده است.
- ج- دلایل احتمالی عدم ارائه رضایت نامه

### ۱-۳-۱-۴-طراحی مطالعه

- اعتبار علمی و قابلیت اعتماد به داده ها در یک مطالعه به پگونگی طراحی مطالعه بستگی دارد. شرح طراحی مطالعه باید شامل موارد ذیل باشد.
- الف- مشخص نمودن پیامدهای اولیه و ثانویه ای که قرار است در طی مطالعه مورد ارزیابی قرار گیرد.
- ب- توضیح در مورد نوع مطالعه (تخصیص تصادفی، مقایسه ای، کور، باز، کنترل شده با دارونما) طراحی مطالعه (گروههای موازی و متقاطع)، روش کور ساختن مطالعه (دو سوکور یا یک سو کور)، تخصیص تصادفی (روش و مراحل) و استفاده از دارونما و یا عدم استفاده از آن.
- ج- دیاگرامی از طراحی، روش ها و مراحل مطالعه
- د- تعیین داروها و درمانهای مجاز (شامل داروهای ضروری) و غیر مجاز قبل و در حین مطالعه
- ه- توضیح در مورد روشهای درمانی، دوزاژ، راه تجویز و روش های کنترل پیشنهاد شده برای مطالعه
- و- توضیحی در مورد نحوه بسته بندی و برچسب زدن محصولات مورد تحقیق
- ز- طول مدت مشارکت فرد مورد مطالعه و توضیح در مورد ترتیب مراحل مطالعه بر روی او شامل پیگیری درمان و یا هر مورد دیگر.

ح- زمان پیشنهادی شروع مطالعه

ط- توضیحات درمورد زمان بندی طرح برای مثال توضیح در مورد اینکه : ایمن بودن اجزاء فعال یا فرآورده‌های دارویی تا چه اندازه بررسی شده است و توضیح در مورد طول بیماری مورد سوال

ی- معیارهای قطع مطالعه در افراد تحت مطالعه همراه با علت آن و توضیح پگونگی قطع درمان یا به تعلیق درآوردن کل مطالعه یا قسمتی از مطالعه.

ک- روش های محاسبه ای مورد استفاده برای فرآورده‌های موردتحقیق شامل فرآورده مقایسه ای

ل- نحوه کد گذاری کد های تصادفی در طول مطالعه و روش باز کردن آن.

م- مستند کردن هر مورد باز کردن کدها در طول مطالعه

ن- روش بررسی پذیرش افراد تحت مطالعه

۱-۳-۱-۵- ورود و عدم ورود و عدم ادامه مطالعه افراد تحت مطالعه

الف- معیار ورود افراد به مطالعه: توضیحات در مورد مشخصات افراد مورد مطالعه (بیمار یا داوطلب سالم) شامل سن، جنس، نژاد، فاکتورهای پیش آگهی و معیارهای تشخیصی و غیره در جای مربوط باید بصورت شفاف قید شوند.

ب- موارد عدم ورود افراد به مطالعه شامل توضیح کامل در مورد بررسی آنها می باشد.

ج- معیارهای عدم ادامه مطالعه در هر فرد (شامل زمان و چگونگی ختم درمان یا قطع مصرف فرآورده مورد تحقیق ) و مراحل چگونگی خروج از درمان و اینکه چگونه اشخاصی دیگر به جای او جایگزین شده اند و پیگیری افراد خارج شده از مطالعه.

د- توجه آماری از نظر تعداد افراد تحت مطالعه

۱-۳-۱-۶- حمل و نقل فرآورده تحت بررسی

الف- تدابیری که برای حصول اطمینان از حمل و نقل و نگهداری فرآورده‌های دارویی باید در نظر گرفته شود.

ب- سیستمی که برای برچسب زدن فرآورده ها (کد گذاری و غیره) استفاده خواهد شد.

ج- برچسب باید حتما شامل اطلاعات زیر باشد:

عبارت "فقط برای مطالعات بالینی"، نام، شماره شناسایی مطالعه، نام و شماره تماس محقق یا مرکز تحقیقات(موسسه) یا شرکت سازنده و شماره شناسایی فرد مورد مطالعه

۱-۳-۱-۷- ارزیابی اثر بخشی

الف- مشخصات شاخصهای اثربخشی که در مطالعه بکار خواهد رفت

ب- توضیح در مورد اینکه چگونه اثرات دارو اندازه گیری و ثبت خواهند شد

ج- زمان و تناوب ثبت اثرات

د- توضیح در مورد بررسی های کلینیکی و پاراکلینیکی خاصی که در طول مطالعه انجام خواهد شد (فارماکوکینتیک ، معاینه بالینی، تست های آزمایشگاهی، رادیولوژیکی و غیره)

۱-۳-۱-۸- ارزیابی بی خطری(ایمنی)

الف- مشخص ساختن پارامتر های بی خطری

ب- روش ها و تناوب ارزیابی و ثبت پارامترهای بی خطری

ج- مراحل استخراج ، ثبت و گزارش عوارض جانبی دارو، رویدادهای مضر و یا بیماریهای که در حین مطالعه تشخیص داده خواهد شد

د- چگونگی و طول مدت پیگیری افراد تحت مطالعه پس از بروز عوارض جانبی

ه- اطلاعات در مورد چگونگی ایجاد کدهای مطالعه، محل و چگونگی نگهداری، چگونگی باز شدن کدها در موارد اورژانس و کسانی که به کدها دسترسی خواهند داشت.

صفحه ۷ از ۴۵

- الف- توضیح در مورد روش های آماری که قرار است بکار رود و نیز زمان و یا هرگونه آنالیز قبل از مطالعه
- ب- تعداد افراد لازم جهت انجام مطالعه برای دستیابی به اهداف مطالعه و ملاحظات آماری که براساس آن حجم نمونه پیشنهاد شده است
- ج- گزارش جزء به جزء از تعداد افرادی که باید در هر مرکز وارد مطالعه شوند (در صورتیکه مطالعه در چند مرکز انجام می شود)
- د- سطحی که برای معنی دار شدن شاخص های آماری بکار خواهد رفت
- ر- فرایند گزارش انحرافها از طرح آمار اولیه (هر انحرافی از آمار ابتدایی باید در پروتکل و گزارش نهایی قید شود و به نحو مناسب توضیح داده شود).
- و- نحوه انتخاب افراد تحت مطالعه که در آنالیز نهایی وارد خواهد شد

۱-۳-۱-۱۰- انتقال و مدیریت داده ها

- باید عبارتی به وضوح در پروتکل آمده باشد که نشان دهد محقق یا محققان پذیرفته اند که ناظرین موسسه، ممیزین، بازرسین کمیته اخلاق و بازرسان اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر اجازه دسترسی مستقیم به منبع داده ها و یا مدارک را داشته باشند.
- یک نسخه از فرم گزارش بیمار باید در پروتکل وارد شود. بعلاوه جزئیات زیر باید قید شوند:
- الف- روشهای انتقال، فرآوری و اثرات جانبی محصولات تحت مطالعه
- ب- روش های نگهداری لیست اسامی بیماران و ثبت اسامی برای هر فرد شرکت کننده در مطالعه اطلاعات ثبت شده باید هویت هر فرد را به سهولت مشخص نماید.

۱-۳-۱-۱۱- کنترل و تضمین کیفیت

- الف- برنامه اجرایی دقیق و مشخص برای مراحل مختلف مطالعه به منظور کنترل و نظارت بر مطالعه به بهترین وجه .
- ب- توضیح و راهنمایی در مواردی که ممکن است از پروتکل انحرافی صورت پذیرد.
- ج- شرح وظایف و مسئولیت برای کارکنان از جمله توضیح مطالعه (روش اجرایی مطالعه و مراحل استفاده دارو و تجویز آن)
- ه- آدرس ، شماره تلفن و یا هر راه دیگری که امکان تماس کارکنان را با گروه تحقیق در هر ساعتی از شبانه روز میسر می سازد
- و- در نظر گرفتن مسائل مربوط به حفاظت از اطلاعات در صورتی که لازم باشد
- ز- کنترل کیفیت روشها و مراحل ارزیابی

۱-۳-۱-۱۲- امور مالی و بیمه

- الف- کلیه جوانب مالی مربوط به اجرای مطالعه باید گزارش شود و بودجه ای در نظر گرفته شود.
- ب- اطلاعات در مورد منابع پشتیبانی مالی (مثل موسسان، منابع خصوصی یا عمومی، پشتیبان مالی، شرکت سازنده) باید در دسترس باشد. باید مشخص باشد که چگونه هزینه ها توزیع می شود. برای مثال پرداخت به افراد تحت مطالعه، هزینه های استرداد شده افراد تحت مطالعه، پرداخت هزینه برای آزمایش های خاص، کمک فنی، خرید لوازم، پرداخت احتمالی به اعضاء گروه تحقیق، پرداخت به محققان، موسسه و غیره.
- ج- توافقات مالی بین پشتیبان مالی، محققان، تولید کنندگان و موسسه در صورتیکه صراحتاً "ایجاد نشده، باید صورت گیرد.
- د- افراد تحت مطالعه باید به شکل قابل قبول توسط مجری یا حامی علیه صدمات احتمالی که در طول مطالعه ممکن است ایجاد شود، بیمه شوند یا نحوه جبران خسارات احتمالی مشخص گردد.

۱-۳-۱-۱۳- انتشار نتایج مطالعه

- اگر در مورد چگونگی انتشار مطالعه توافق نامه جداگانه ای تهیه نشده باشد، باید در پروتکل توضیح داده شود.



الف- چگونگی ارزیابی پاسخ باید بطور خاص توضیح داده شود

ب- روش های محاسبه و تعیین اثرات دارو باید مشخص شود

ج- توضیح در مورد چگونگی برخورد و نحوه گزارش افرادی که مطالعه را ترک کرده اند و یا از مطالعه حذف شده اند.

مدارک زیر باید به پروتکل ضمیمه شوند:

الف- اطلاعاتی که به افراد تحت مطالعه داده خواهد شد و روش ارائه این مطالعات

ب- شرح وظایف کارکنان

ج- توضیح در مورد روش ها یا مراحل خاص مطالعه.

کلیه محققان دخیل در تحقیقات بر روی انسان باید اصول اخلاقی مطابق با اصول انسانی را در نظر گرفته و به آن احترام بگذارند به شکلی

که بیشترین منفعت و کمترین ضررمند نظر قراربگیرد. این اصول بایستی تناقضی با معاهده هلسینکی (ضمیمه یک) نداشته باشد

اصول زیر باید دنبال شوند

الف- اصول ضروری، در جائیکه تحقیقات محدود به آزمایشات بر روی انسان می شود، باید کلیه جوانب و ضرورت چنین عملی در نظر

گرفته شود تا هیچ گونه خطری متوجه افراد تحت مطالعه نشود و در هنگام پیشنهاد طرح و شروع به کار، باید فرد مسئول و مناسب برای

انجام آزمایشات بر روی انسان انتخاب شود و کلیه ملاحظات لازم در نظر گرفته شود نظیر شرایط زیست محیطی و اینکه انجام این

آزمایشات علاوه بر خدمت رسانی به عموم جامعه بشری برای کره زمین نیز خطر افرین نباشد.

ب- اصول حق انتخاب، رضایت آگاهانه و توافق نامه جمعی

بدین معنی که افراد تحت مطالعه باید کاملاً از مطالعه مجاز هستند که در هر مرحله از مطالعات از شرکت در ادامه آن خودداری کنند و

هیچ مرجع قانونی و هیچ شخصی منجمله گروه تحقیق، اعتراضی به آنها نخواهد داشت.

ج- اصول عدم استثمار: به عنوان یک قانون کلی به افراد تحت تحقیق، بدلیل شرکت در مطالعه پاداش داده می شود و بدون در نظر

گرفتن شرایط اجتماعی یا اقتصادی و یا دانش و سطح معلومات باید از خطرت انجام آزمایشات بر روی آنان و همچنین احتمال مرگ و میر

و خطراتی که پیش بینی نشده است آگاه باشند.

د- اصول حفظ اسرار بیماران

به این معنا که هویت و اطلاعات ثبت شده از اشخاص در طول مطالعه حتی المقدور محرمانه می ماند و هیچگونه جزئیاتی از هویت افراد

تحت آزمایش فاش نمی شود مگر آنکه بنا به دلایل ارزشمند علمی و یا دلایل قانونی با هدف مداخلات درمانی و غیره ضرورت داشته

باشد به استثنای مواردی که از بیمار و یا نماینده قانونی وی رضایت جداگانه ای بدین منظور اخذ شده باشد و از نظر قانونی، حقوقی و

جنایی هیچ گونه خطری متوجه شخصی که هویتش فاش می شود نگردد.

ه- اصول احتیاط و کاهش خطرات

مراقبت و احتیاط در کلیه مراحل انجام آزمایشات و تحقیقات(ایده تحقیق، طراحی آن، اجرا و نهایتاً کاربری کردن آن) ضروری است و

طراحی تحقیقات باید بر اساس اصول رعایت ایمنی و کاهش خطرات باشد و این اطمینان حاصل شود که افراد تحت مطالعه در معرض

کمترین احتمال خطر خواهند بود و عوارض جانبی غیر قابل برگشت متوجه آنها نخواهد بود و بطور کلی این افراد از تحقیق سود خواهند

برد.

و- اصول صلاحیت تخصصی

تحقیقات در تمام مدت باید توسط افراد ذیصلاح و متخصص انجام شود که کاملاً بر موضوع اشراف داشته و از اصول اخلاقی کاملاً آگاه بوده و به آن احترام بگذارند.

ز- اصول مسئولیت پذیری و شفاف سازی

آزمایش یا تحقیق باید بصورت بیطرف، صحیح و بدون عیب و نقص هدایت شود و کلیه منافع افراد در مطالعه مشخص باشد و هرگونه تمایل به یک نتیجه خاص در طرح مشخص شود و اصول محرمانه بودن و تعهد محققان رعایت شود. همچنین کلیه اطلاعات ثبت شده باید محرمانه بماند و به نحو مناسب تا مدت زمان مناسبی کلیه اطلاعات جهت استفاده های بعدی نظیر مطالعات گسترده تر بعدی، نظارت و ارزیابی تحقیقات و نیز بازبینی احتمالی توسط مراجع دولتی نگهداری شود.

ح- اصول افزایش منفعت عمومی و عادلانه بودن آن از همه نظر:

آزمایشات و تحقیق باید براساس منفعت کل جامعه و بویژه کسانی که بر روی آنها مطالعه انجام می شود، طراحی و اجرا شود نه گروه خاصی از انسانها با شرایط اجتماعی خاص و بالاتر.

ک: قوانین مسئولیت تام

مسئولیت حرفه ای و اخلاقی به منظور رعایت کلیه قوانین و راهکارها و دستورات کلی و نیز اصول مربوط به آزمایش یا تحقیق به عهده تمامی افرادی است که به صورت مستقیم و یا غیر مستقیم با تحقیق یا آزمایش در ارتباط هستند از جمله: محققین، مسئولان امور مالی، موسسه یا موسساتی که مراحل تحقیق در آن انجام می شود به انضمام پرسنل همکار در اجرا مجموعه هایی که تحقیق را حمایت مالی کرده و از آن سود می برند و به عرضه محصول آن می پردازند (اگر محصول داشته باشد) و یا آن را تجویز می کنند.

اثر تحقیق یا آزمایش در زمان کاملاً کنترل شده و دائماً در معرض بررسی و بهسازی کار و همچنین بهبود کلیه مراحل تحقیق و آزمایش و استفاده های بعدی آن خواهد بود.

ل: پایبندی به اصول و قوانین

یک وظیفه مثبت و کلی برای تمامی افراد هدایت کننده و مرتبط با هر نوع امور تحقیقاتی که بر روی انسان انجام می گیرد از نظر اجرای مطالعه با دقت و وسواس زیاد و مطابق این راهنما رعایت و اجرا شوند. به نحوی که چه در روی کاغذ و چه در عمل پایبندی کامل به روح این راهنما و سایر مقررات و قوانین موضوع مطالعه وجود داشته باشد.

۱-۴-۲- کمیته اخلاق پزشکی

پشتیبان مالی یا محقق باید نظر کمیته اخلاق مستقل را جهت مناسب بودن پروتکل با روش ها و مدارک استفاده شده در انتخاب افراد و بدست آوردن رضایت آنها، ضمن تصدیق کفایت اطلاعات داده شده به بیماران جویا شود. این کمیته نه تنها مسئول بررسی پروتکل اولیه مطالعه و طرح پیشنهادی قبل از شروع مطالعه می باشد بلکه موظف به نظارت منظم و مداوم بر رعایت اصول اخلاقی تا پایان مطالعه می باشد.

۱-۴-۲-۱- وظایف پایه

مسئولیت پایه کمیته اخلاق پزشکی مستقل اطمینان از بازبینی کامل در پروژه پیشنهادی به لحاظ اصول اخلاقی و اجرای آن مطابق پروتکل و بدور از تمایل به سمت خاصی که بر روی اهداف مطالعه تاثیر گذار می باشد. کمیته اخلاق پزشکی مستقل باید بصورت مکتوب مجوزی که بر اساس آن تشکیل شده است مشخصات اعضاء، شرایط مرجع، شرایط عضویت، تعداد دفاتر و محل آنها و حداقل ملزومات را مشخص کنند. وظایف کمیته اخلاق پزشکی مستقل به شرح زیر است:

الف- حفاظت از ارزش ها، حقوق و سلامت شرکت کنندگان

ب- اطمینان از اینکه ارزشهای کمیته منطقه ای مطابق با ارزشهای اخلاقی جهانی و استاندارد های علمی بین المللی می باشد.

ج- کمک در گسترش و تحصیل کمیته تحقیقی در پاسخ به نیاز های سلامت منطقه.

۱-۴-۲-۲- ترکیب

الف- کمیته اخلاق پزشکی مستقل بایستی ترکیبی چندگانه و متنوع داشته باشد. استقلال و تبحر دو مشخصه اصلی اعضای آن است.

ب- تعداد افراد کمیته اخلاق اصولاً حدود ۷-۵ عضوی باشد. بطور معمول حداقل تعداد ۵ نفر برای تشکیل جلسه لازم هستند. هیچ توصیه خاصی برای حداکثر تعداد اعضا وجود ندارد ولی باید در نظر داشت که در کمیته بزرگ به نتیجه رسیدن به علت تفرق آرا مشکل می باشد. حداکثر ۱۲ تا ۱۵ نفر توصیه می شود.

ج- بر اساس ضوابط و مقررات کمیته کشوری اخلاق در پژوهشهای پزشکی رئیس کمیته باید " فردی از موسسه باشد( ترجیحاً رئیس یا معاون پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی). منشی معمولاً" متعلق به همان موسسه است و روند کاری کمیته را هدایت میکند. سایر اعضا باید ترکیبی از پزشک یا غیر پزشک، علمی یا غیر علمی باشند که بتوانند نظرات مختلفی را ابراز کنند. ترکیب اعضا ممکن است بصورت زیر باشد:

۱- رئیس

۲- ۱ یا ۲ محقق علوم پایه (ترجیحاً" یک دارو شناس)

۳- ۲ یا ۳ متخصص بالینی از موسسات مختلف ( ترجیحاً" یک داروساز بالینی)

۴- یک حقوقدان یا قاضی بازنشسته (فردی آگاه به امور پزشکی ترجیحاً" به پیشنهاد سازمان نظام پزشکی.)

۵- یک محقق اجتماعی که نماینده ارگانهای غیر دولتی داوطلبانه می باشد.

۶- یک فرد عادی از طبقات مختلف اجتماع

۷- منشی

د- کمیته اخلاق در هر موسسه می تواند اعضا خود را بطور مستقل از سایر موسسات یا تشکیلات داشته باشد. اعضا باید از محل، عادات اجتماعی و فرهنگی رایج به عنوان مهمترین عامل آگاه باشند و در صورت لزوم افراد متخصص دعوت شوند تا آگاهی های لازم ارائه شود.

۱-۴-۲-۳- شرایط مرجع

اعضای کمیته اخلاق پزشکی مستقل باید از وظایف و مسئولیت هایشان بعنوان عضو کمیته آگاه باشند. هر گونه تغییرات قوانین در این زمینه باید به اطلاع آنها برسد و در جریان کلیه پیشرفتهای علمی ملی و بین المللی قرار بگیرند. شرایط مراجع شامل: نحوه انتصاب، طول دوره عضویت، نحوه تعویض اعضا، جانشین و استعفا باید باشد و هر کمیته باید مراحل کاری را در اختیار اعضا قرار دهد.

۱-۴-۲-۴- مراحل بازبینی

کمیته اخلاق باید هر پیشنهاد تحقیقاتی را که بر روی انسان انجام می شود، بازبینی کند. باید اطمینان حاصل شود که ارزیابی علمی پیش از بازبینی اخلاقی انجام شده است. کمیته باید خطراتی که متوجه افراد تحت تحقیق می باشد را با قضاوت صحیح و با توجه به منافع آن در نظر بگیرد. بازبینی اخلاقی باید بصورت جلسه رسمی باشد و نباید بصورت چرخش پروتکل بین اعضا، ارسال نظر اعضا و تصمیم گیری مقایسه ای باشد.

۱-۴-۲-۵- تحویل درخواست

محقق باید نامه درخواست مناسبی را با فرمت مناسب همراه با پروتکل حداقل ۳ هفته جلوتر به کمیته اخلاق پزشکی مستقل تسلیم کند. پروتکل باید شامل موارد زیر باشد:

۱- اهداف تحقیق بطور شفاف و دلایل منطقی جهت انجام این تحقیق بر روی انسان با توجه به اطلاعات موجود.

۲- رزومه کاری جدید محققان که دلالت بر تجربیات و کیفیت کار آنان می کند.

۳- مراحل فراخوان داوطلبین شرکت در مطالعه

۴- معیارهای ورود و خروج افراد تحت آزمایش در مطالعه

۵- توضیح دقیق در مورد روش تحقیق پیشنهادی شامل دوزاژ مورد نظر و راههای مصرف دارو، طول مدت درمان و جزئیات پروسه های تهاجمی (در صورت لزوم به استفاده)

صفحه ۱۱ از ۴۵

۶- توضیح در مورد برنامه قطع موقت و یا دائم درمانهای استاندارد در طول تحقیق

۷- برنامه آنالیزهای آماری مطالعه

۸- روش های اخذ رضایت نامه به همراه نمونه برگه اطلاعات بیمار در رضایت نامه به زبان فارسی و مادری فرد مورد مطالعه

۹- ایمنی مداخله پیشنهاد شده و هر دارو یا واکسنی که باید تست شود، شامل نتایج آزمایشگاهی و تحقیقات بر روی حیوان

۱۰- برای تحقیقاتی که دارای خطر قابل ملاحظه ای هستند، باید طرحی تهیه شود که درمان پزشکی برای آن ریسک یا جراحت یا مسمومیت بعثت مصرف دز بالا را نیز شامل شود.

۱۱- پیش بینی جبران و یا بازپرداخت هزینه های پیش بینی نشده

۱۲- نگهداری کلیه دادههای جمع آوری شده در طول آزمایش

۱۳- طرح هایی برای چاپ نتایج اعم از مثبت یا منفی در حالیکه رعایت محرمانه بودن اطلاعات شرکت کنندگان در مطالعه مدنظر قرار گیرد.

۱۴- در نظر گرفته شدن مسائل اخلاقی احتمالی و اقدامات لازم در صورت وقوع این حالات

۱۵- کلیه مدارک وابسته به پروتکل از جمله موافقتهای لازم

۱۶- توافق و امضاء بر اجرای آزمایشات بر اساس پروتکل کارآزمایی بالینی مطلوب ملی و بین المللی.

۱۷- جزئیات آژانس موسس / پشتیبان مالی و تخصیص سرمایه برای کار پیشنهادی

۱-۴-۲-۶- روند تصمیم گیری

کمیته اخلاق پزشکی مستقل باید قادر به بازبینی کامل و کافی پیشنهادات تحقیقاتی ارائه شده به آنها باشد و بصورت دوره ای در فواصل مناسب جهت بررسی پیشنهادات جدید بررسی پیشرفت سالانه طرحهای در دست اجرا و ارزیابی گزارش نهایی کلیه فعالیتهای تحقیقاتی که بر روی انسان انجام میشود را بر اساس صورت جلسات تهیه شده از قبل و ضمائم آن تشکیل جلسه دهد.

۱- اولین جلسه تصمیم گیری برای هر پیشنهاد ثبت شده باید در حد امکان سریع و در کمتر از یک ماه تشکیل شود

۲- تصمیم گیری بر اساس نظر اکثریت اعضا به شرط به حد نصاب رسیدن تعداد آنها بصورت پذیرش، رد و یا پیشنهاد اصلاحات برای بازبینی مجدد می باشد و منشی مسئول درج تصمیمات و انتقال آن به افراد ذینفع خواهد بود.

۳- اعضاء در صورت دخیل بودن به هر نحو در پروژه مربوطه و به منظور بی طرفی باید داوطلبانه در حین تصمیم گیری در مورد آن پروتکل از حضور در جلسه خوداری نمایند و باید به فرد مسئول (رئیس) قبل از جلسه اطلاع داده و موضوع در صورتجلسه ثبت شود.

۴- رد پروژه ها باید همیشه با دلایل مشخص و روشن بیان شود.

۵- ممکن است کمیته اخلاق پزشکی مستقل تصمیم مثبت خود را به دلیل دریافت اطلاعات جدید که تناسب سود مندی و خطر را تحت تاثیر قرار می دهد، تغییر دهد.

۶- اگر کمیته اخلاق پزشکی مستقل دریابد که اهداف مطالعه در نیمه راه متوقف مانده و یا نتایج مثبت حاصل نشده، باید دستور به قطع انجام مطالعه دهد.

۷- در صورت اتمام نابهنگام (قبل از موعد) مطالعه، اطلاع رساندن این امر باید شامل دلایل ختم مطالعه و خلاصه ای از نتایج بدست آمده تا آن تاریخ باشد.

۸- کلیه شرایط زیر باید به اطلاع کمیته اخلاق پزشکی مستقل برسد:

الف- هر گونه اصلاحیه ای بر پروتکل پذیرفته شده قبلی البته با توجیحات و دلایل مناسب و کافی

ب- عوارض جانبی جدی و غیر قابل انتظار و مراحل درمانی بکار رفته در رفع آن

ج- هر گونه اطلاعات جدید که ممکن است جریان مطالعه را تحت تاثیر قرار دهد

۹- در صورت لزوم، درخواست کننده/محقق ممکن است جهت ارائه پروتکل یا شفاف سازی در جلسه دعوت شوند. نماینده گروه بیماران یا گروههای علاقمند جهت ارائه نقطه نظرات می توانند دعوت شوند.

۱۰- افراد متخصص در موضوع پروتکل جهت ارائه نقطه نظرات ممکن است دعوت شوند اما نباید در زمان تصمیم گیری دخالتی داشته باشند. به هر حال نظرات آنها باید ثبت گردد.

۱۱- از جلسات باید صورت جلسه تهیه شود و به تایید و امضاء شخص رئیس و حداقل ۲ عضو دیگر برسد.

۱-۴-۲-۷- بازبینی در حین انجام مطالعه

کمیته اخلاق پزشکی مستقل باید شرایط خاص و مکانیسم های خاصی را در بازبینی همزمان با انجام مطالعه به جای انتظار کشیدن برای رسیدن زمان جلسات بر اساس برنامه قبلی، تصمیم گیری و ثبت نماید. به هر حال، تصمیمات اتخاذ شده باید به نظر کمیته اصلی برسد. این امر می تواند در شرایط زیر صورت گیرد:

الف) بررسی مجدد پیشنهادی که اخیراً" توسط کمیته اخلاق پزشکی مستقل انجام شده

ب) بررسی مطالعات کوچک و کم اهمیت

ج) پروژه پیشنهادی فوری که از نظر ملی حائز اهمیت است.

۱-۴-۲-۸- ثبت اطلاعات

کلیه مدارک و ارتباطات کمیته اخلاق پزشکی مستقل باید تاریخ دار باشد، و بر اساس مراحل برنامه ریزی شده قبلی مرتب و نگهداری شود. محرمانه بودن اطلاعات چه در زمان مطالعه و چه پس از آن باید همواره در نظر گرفته شود. اطلاعات ثبت شده زیر باید نگهداری شوند:

الف) عنوان اساسنامه و ترکیب کمیته اخلاق پزشکی مستقل

ب) رزومه کاری جدید کلیه اعضا کمیته اخلاق پزشکی مستقل

ج) روند کاری کمیته اخلاق پزشکی مستقل

د) دستورالعمل ملی و بین المللی

ه) کپی پروتکل، فرم جمع آوری اطلاعات، فرم گزارش بیمار بروشورهای تحقیقاتی و غیره که جهت بازبینی پذیرفته شده اند.

و) کلیه مکاتبات با اعضا کمیته اخلاق پزشکی مستقل و محققان در خصوص درخواست ها، تصمیم گیری و پیگیری

ز) برنامه کلیه جلسات کمیته اخلاق پزشکی مستقل

ح) صورت جلسه کلیه جلسات کمیته اخلاق پزشکی مستقل

ط) کپی تصمیمات ابلاغ شده به درخواست کنندگان

ی) ثبت کلیه اطلاعیه های داده شده جهت ختم زود هنگام مطالعه به همراه خلاصه ای از دلایل

ک) گزارش نهایی مطالعه شامل میکروفیلم ها، CD ها و نوارهای ویدئویی

توصیه می شود کلیه اطلاعات ثبت شده پس از تکمیل و پایان مطالعه حداقل به مدت ۵ سال یا در صورت امکان به شکل دائمی در محل امنی نگهداری شود.

۱-۴-۲-۹- ملاحظات خاص اخلاقی

علاوه بر موارد ذکر شده که برای تحقیقات بیومدیkal صرف نظر از محدوده تخصصی آن ضروری است. ملاحظات خاصی در مواردی که نیاز به توجه بیشتر جهت حصول امنیت و بیخطری بیشتر مورد نیاز است باید در نظر گرفته شود. به عنوان مثال هنگامیکه مطالعه بر روی کودکان، زنان باردار و شیرده انجام می شود. در این موارد نظارت و پیشنهادات کمیته اخلاق پزشکی مستقل باید به شکل مکتوب و شفاف باشد و به قدری صریح باشد که نتوان از یک متن تفاسیر گوناگون ارائه کرد.

۱-۴-۳- روند رضایت نامه

۱-۴-۳-۱- روند اخذ رضایت نامه

پیش از شروع مطالعات، محققان باید تاییدیه کمیته اخلاق برای رضایت نامه مکتوب را بدست آورند و کلیه اطلاعات باید به فرد تحت مطالعه یا نماینده قانونی او و یا سرپرست او و یا شاهدان بی طرف داده شود. هیچیک از اطلاعات مکتوب و یا شفاهی که داده می شود اعم از رضایت نامه نباید به گونه ای باشد که فرد تحت مطالعه یا نماینده قانونی او و یا سرپرست او از حقوق خود چشم پوشی کند و یا چنین برداشتی از آن شود.

اطلاعات باید به فرد تحت مطالعه و یا نماینده قانونی او و یا سرپرست او در حد امکان به زبان و در سطحی قابل فهم گفته شود و بصورت شفاهی و مکتوب نیز ارائه گردد.

به فرد تحت مطالعه یا نماینده قانونی او و یا نگهدارنده وی باید فرصت کافی جهت بررسی جزئیات مطالعه داده شود و به کلیه سوالات آنها بطرز رضایت بخشی پاسخ داده شود.

محقق، پشتیبان مالی و یا کارکنان موسسه نباید به زور و یا بطرز نامناسب فرد را مجبور به شرکت در مطالعه یا ادامه انجام مطالعه کنند.

صفحه ۱۳ از ۴۵

دقت کافی جهت حصول اطمینان از رضایت آزادانه و آگاهانه افراد گروههایی که به شکل ساختاری ممکن است تحت اجبار و یا جوسازی و یا دستورپذیری قرار گیرند، نظیر دانشجویان پزشکی، داروسازی، پرستاری، پرسنل آزمایشگاه یا بیمارستان، کارکنان صنعت داروسازی، اعضای نیروهای مسلح و... بایستی به عمل آید. اگر بیماران لاعلاج، ساکنین درآسایشگاه، زندانیان، افراد بیکار، بینوا، بستری در بخش اورژانس، افراد بیخانمان، خانه به دوش، آواره و یا اقلیت های نژادی به عنوان گروه داوطلب در نظر گرفته شوند و نحوه رضایت آنها باید به شکل ویژه بررسی و توسط کمیته اخلاق تایید شود.

قبل از شرکت افراد تحت مطالعه در مطالعه، رضایت نامه مکتوب باید شخصا امضا گردد و تاریخ زده شود، توسط :

الف) فرد تحت مطالعه یا اگر فرد تحت مطالعه قادر به دادن رضایت نامه نیست مثل کودکان، افراد بیهوش یا بیمارانی که مشکلات روانی شدید رنج می برند و یا ناتوان هستند، رضایت نامه باید توسط نماینده قانونی یا سرپرست آنها امضا گردد. و اگر فرد تحت مطالعه و نماینده قانونی یا سرپرست او قادر به خواندن و نوشتن نباشد. توسط یک شاهد بی طرف در طول تنظیم رضایت نامه حضور داشته باشد، انجام شود.

ب) محقق با امضاء رضایت نامه شاهد گواهی می کند که اطلاعات رضایت نامه و هرگونه اطلاعات مکتوب کاملاً صحیح بوده و مطالب به فرد تحت مطالعه یا نماینده قانونی یا سرپرست او تفهیم شده و رضایت نامه کاملاً آزادانه از فرد تحت مطالعه یا نماینده قانونی و یا سرپرست او گرفته شده است.

افراد با ناتوانیهای ذهنی :

افراد با ناتوانیهای ذهنی شامل افراد با بیماریهای روانی، شناختی و یا نقایص رشد. قراردادن افراد در این گروهها، در لحاظ ظرفیت آنها در خصوص شرکت آنها در مطالعه و فهم اطلاعات تهیه شده برای آنها میباشد.

تحقیق در افراد با ناتوانیهای شناختی بایستی :

- ۱- مربوط به ناتوانیهای ذهنی باشد و تحقیق بر روی افرادی که ناتوانی ذهنی دارند الزامی میباشد
  - ۲- توجیهات کافی در دخیل کردن افراد با ناتوانی ذهنی که در مراکز نگهداری، بستری هستند وجود داشته باشد.
  - ۳- اطمینان کافی از روندهای ارزیابی برای توانایی شرکت کنندگان در مطالعه جهت دادن رضایت نامه اگر افراد شرکت کننده قادر به فهم و انتخاب نیستند حداقل دو نفر ترجیحاً از وابستگان نزدیک باید رضایت از شرکت آنها در مطالعه را اعلام کنند.
  - ۴- اطمینان از آنکه رضایت آزادانه و با در نظر گرفتن ریسک برای بیماری است.
  - ۵- اطمینان از آنکه بیش از ریسک حداقل، خطر دیگری وجود ندارد و یا مضرات دیگر از منافع شرکت در مطالعه کمتر است.
- نماینده قانونی فرد تحت مطالعه یا سرپرست او (در صورتیکه فرد تحت مطالعه قادر به ارائه رضایت نامه نباشد، نظیر کودکان، افراد بیهوش یا دارای مشکلات مغزی و یا ناتوانی) وارد شدن چنین افرادی در مطالعه در صورتیکه کمیته اخلاقی رضایت داشته باشد و یا محقق نظر بدهد که شرکت آنها در مطالعه سودمند است، مجاز می باشد. توافق نماینده قانونی یا سرپرست فرد تحت مطالعه باید ثبت گردد و تاریخ زده شود. در صورتیکه امضاء رضایت نامه و یا گواهی شاهد امکان پذیر نباشد، این امر باید سریعاً با ذکر دلیل در پرونده ثبت گردد و بدون هیچ گونه تاخیر به اطلاع کمیته اخلاق برسد.

۱- ۲-۳-۴- اطلاعات ضروری برای مطالعات آینده نگر بر روی افراد پیش از درخواست رضایت فرد برای شرکت در مطالعه، محقق باید اطلاعات زیر را به زبانی قابل فهم برای فرد تحت مطالعه ارائه کند، اطلاعات دقیق علمی نیاز نیست اما حساسیتهای اجتماعی و فرهنگی باید در نظر گرفته شود:

الف) اهداف و روشهای تحقیق

ب) مدت زمان شرکت افراد در مطالعه

ج) منافی که انتظار می رود در طول تحقیق حاصل شود.

د) هر روند یا روش درمانی جایگزین که ممکن است اثرات بهتری نسبت به درمان یا روند در نظر گرفته شده بر روی فرد داشته باشد.

ه) هرگونه ریسک قابل پیش بینی یا مشکلی که به علت شرکت در مطالعه متوجه فرد می شود.

و) عدم استفاده از نمونه های بیولوژیک شخص (DNA, CELL-LINE و غیره) در طول تحقیق بدون رضایت بیمار

ز) حیطة ای که محرمانه بودن اطلاعات ثبت شده در آن محفوظ باشد و عواقبی در صورت آشکار شدن آنها بدنبال خواهد داشت.

ح) درمان مجانی برای جراحات و صدمات ایجاد شده در اثر مطالعه توسط محقق یا موسسه

ط) پرداخت غرامت یا پاداش به افراد برای ناتوانی یا مرگ ایجاد شده در اثر جراحی، از طریق بیمه کردن آنها  
ی) آزادی فردی یا گروهی جهت شرکت در مطالعه و ترک مطالعه بدون در نظر گرفتن جریمه یا خدماتی که قرار بوده به بیمار ارائه شود.

ک) هویت افراد تماس گیرنده، آدرس و شماره تلفن های آنها

ل) اطلاعات قابل پیش بینی در مورد استفاده های احتمالی آنی و آنی از مواد بیولوژیکی و داده های حاصل از تحقیقات و یا اگر مواد ممکن است به قصد دیگری استفاده شده و یا با دیگران تقسیم شوند و یا اطلاعات بصورت مشترک مورد استفاده قرار گیرند، کاملاً" بصورت شفاف ذکر گردد.

م) چاپ و یا توزیع و انتشار علمی یا تصویر از شرکت کنندگان در مطالعه نیازمند رضایت خاص جداگانه ای می باشد. کیفیت رضایت گروه های اجتماعی خاص باید به دقت در نظر گرفته شود چون توافق آنها به داوطلب شدن ممکن است به ناروا تحت تاثیر محقق قرار گیرد.

۱-۴-۳- رضایت نامه در مطالعات غیر درمانی

در مطالعات غیر درمانی نیز رضایت نامه همیشه توسط فرد تحت مطالعه داده می شود. مطالعات غیر درمانی ممکن است بر روی افراد با رضایت نماینده قانونی یا سرپرست آنها انجام گیرد در صورتی که همه شرایط زیر وجود داشته باشد:

الف) - هدف مطالعه در گروهی که خود قادر به دادن رضایت نامه باشند، قابل حصول نباشد.

ب) - خطرات احتمالی بر روی فرد کم باشد.

ج) - گواهی مکتوب کمیته اخلاقی بر ورود این فرد یا افراد به تحقیق صحت گذاشته باشد.

۱-۴-۴- اطلاعات ضروری در مورد محرمانه بودن مطالعات آینده نگر

حفظ محرمانه بودن - محقق باید محرمانه ماندن داده های تحقیقاتی را که ممکن است باعث شناسایی افراد تحت مطالعه شود، حفظ کند. اطلاعات افراد تنها در محکمه قانونی و بنابر حکم قاضی مسئول و یا در شرایطی که ممکن است جهت ثبت دارو لازم باشد، حسب درخواست مسئولان دارویی یا بهداشتی فاش گردد. بنابراین محدودیت در حفظ محرمانه ماندن اطلاعات باید در نظر گرفته شود.

۱-۴-۵- پاداش برای شرکت در مطالعه

ممکن است به افراد تحت مطالعه به علت نامالایمت و یا زمان گرفته شده پاداش داده شود و هزینه های درمانی و جبرانی صدماتی که بدلیل حضور در مطالعه متوجه افراد شده است باید پرداخت گردد. همچنین ممکن است خدمات پزشکی درمانی رایگان دریافت کنند. به هر حال، مبالغ پرداختی یا خدمات ارائه شده نباید آنقدر زیاد باشد که باعث تاثیر در تصمیم گیری فرد برای شرکت در مطالعه شود. کلیه پرداختها، باز پرداختها و سرویس های پزشکی باید توسط کمیته اخلاق پزشکی مستقل تایید گردد. در موارد زیر باید دقت شود:

الف- هنگامیکه از سرپرست فرد، تقاضای دادن رضایت از طرف فرد ناتوان میشود، هیچ پاداشی نباید پیشنهاد شود مگر جبران هزینه های تحمیل شده.

ب) هنگامیکه فرد از تحقیق به دلایل پزشکی ناشی از مطالعه مجبور به ترک می شود، کلیه مزایا باید به شکل کامل به وی پرداخت گردد.

ج) اگر به هر دلیل دیگری فرد شخصاً" مطالعه را ترک می کند، بهتر است پاداش او به میزان شرکت در مطالعه بالنسبه پرداخت گردد. موسسات آکادمیک که کارهای تحقیقاتی رادر جهت همکاری با صنایع یا شرکتهای بازرگانی انجام می دهند، نیاز به بازبینی دقیق برای بررسی تداخل بین مسئولیت های علمی محققین و علایق تجاری (نظیر: مالکیت نسبی شرکت عرضه کننده محصول جدید) دارند. در مواردی که کمیته یا گروه بازبینی به این نتیجه برسد که تمایل به هدف خاصی ممکن است تأمین علمی پروژه را ضایع کند و یا به شرکت کنندگان آسیب برساند، کمیته باید راساً" توصیه و یا اقدام لازم را بنماید. موسسات به قواعد مخصوص خود جهت نظارت، جلوگیری و حل اینگونه مشکلات نیاز دارند. شرکت کنندگان در مطالعه باید از پشتیبان مالی تحقیقات مطلع باشند بصورتیکه از جوانب تجاری تحقیق و یا تمایل به نتیجه خاص تحقیق آگاهی داشته باشند. از ایجاد انگیزه های نامناسب به کمک پاداش دادن به شرکت کنندگان انفرادی، خانوادگی و جمعیتی خاص باید جلوگیری شود. با این حال این ممنوعیت شامل توافق بین افراد، خانواده ها، گروهها، انجمن ها یا جمعیت هایی نمی شود که به دنبال انتقال تکنولوژی، آموزش محلی، همکاری با شرکت های دیگر، باز پرداخت هزینه های درمانی، هزینه های سفر و غرامت عدم حضور بر سرکار(غیبت) و امکان استفاده از حق الامتیاز های انسانی، نمی شود.

#### ۱-۴-۶- انتخاب گروه‌های خاص به عنوان سوژه تحقیقاتی

##### ۱-۴-۶-۱- خانم‌های باردار و شیرده

خانم‌های باردار یا شیرده، تحت هیچ شرایطی نباید به عنوان سوژه تحقیقات استفاده شوند مگر آنکه هیچگونه ریسک یا خطری متوجه جنین یا نوزاد شیر خوار نباشد و موضوع تحقیقات یافتن دانسته‌هایی جدید در مورد جنین، حاملگی و شیردهی باشد. به عنوان یک قانون، خانم‌های باردار و شیرده نباید سوژه آزمایشات بالینی باشند مگر آنکه تحقیقات جهت حمایت یا بهبود سلامت خانم‌های باردار یا شیرده یا جنین یا کودک شیر خوار طراحی شده باشند و یا برای مواردی که خانم‌های غیر باردار و شیرده سوژه مناسبی نیستند.

الف- توجیه شرکت این گروه از خانم‌ها در آزمایشات بالینی باید بر این اساس باشد که آنها از بهره‌مندی و فرصت مشارکت داوطلبانه در تحقیقات داروها، واکسن‌ها یا سایر عوامل دیگر که سودمندی‌های پیشگیری یا درمانی دارند، محروم نمانند. مثالی از آنها آزمایشات می‌باشند که به منظور بررسی اثر بخشی و ایمن بودن داروها برای کاهش انتقال HIV پیش از تولد از مادر به جنین می‌باشد یا کارهای تحقیقاتی که به منظور تشخیص غیر طبیعی بودن جنین انجام می‌شود. و یا بررسی شرایطی که در اثر بارداری تشدید می‌شوند یا در ارتباط با بارداری می‌باشند و غیره. خانم‌ها نباید به قطع شیردهی به منظور شرکت در تحقیقات ترغیب شوند و اگر خانمی تصمیم به چنین کاری بگیرد، مضرات قطع شیردهی به کودک شیرخوار باید ارزیابی شده و مد نظر قرار گیرد مگر آنکه تغذیه از شیر مادر برای کودک مضر باشد.

ب- تحقیقات مربوط به تکنیک‌های تشخیصی پیش از تولد: در خانم‌های باردار، چنین تحقیقاتی باید به آشکارسازی غیر طبیعی بودن جنین یا مشکلات ژنتیکی محدود شود و ترجیحاً "باید غیر تهاجمی و غیر مضر باشند."

##### ۱-۴-۶-۲- کودکان

پیش از شروع آزمایشات بر روی کودکان، محقق باید اطمینان حاصل کند که:

الف- کودکان فقط زمانی در مطالعه دخیل شوند که به جای آنها نمی‌توان از بزرگسالان در همان شرایط استفاده کرد.

ب- هدف از مطالعه، بدست آوردن اطلاعاتی در مورد نیازهای بهداشتی خاص کودکان باشد. جهت ارزیابی بالینی داروهای جدید در کودکان، آزمایشات باید همیشه پس از فاز III بر روی بزرگسالان انجام شود. تنها هنگامی امکان مطالعه زودتر وجود دارد که دارو دارای ارزش درمانی باشد که در بیماری‌های که عمدتاً کودکان را درگیر می‌سازد کاربرد داشته باشد.

ج- هردوی والدین (پدر و مادر) از شرکت کودک در مطالعه رضایت دارند و رضایت سرپرست قانونی طفل در صورت غیاب پدر و مادر قابل قبول نیست.

د- موافقت کودک در حد توانایی ذهنی او باید حاصل گردد.

ه- تحقیقات باید به ترتیبی هدایت گردد که کودک و والدین حمایت پزشکی و روانی کافی در اختیار داشته باشند.

و- سود رسانی مداخلاتی که در زمینه تشخیص، درمان یا جلوگیری از بیماری برای کودک انجام می‌شود باید در برابر خطراتی که برای افراد شرکت کننده وجود دارد و منافع جامعه مورد سنجش قرار گیرد

ز- امتناع کودک از شرکت در تحقیقات همواره باید ارج نهاده شود مگر آنکه از لحاظ پزشکی درمان پذیرفته شده دیگری وجود نداشته باشد و رضایت والدین اخذ شده باشند

ح- مداخلات پزشکی که منافع درمانی در برداشته باشد، بایستی حداقل کارایی همسطح باروشهای درمانی موجود را داشته باشد.

ط- ریسک مداخلات که کاربرد درمانی ندارند در مقایسه با اهمیتی که از نظر علمی دارند، باید بسیار پایین تر باشد.

##### ۱-۴-۶-۳- گروه‌های آسیب پذیر

باید تلاش شود تا اطمینان حاصل شود که افراد یا مجموعه‌های دعوت شده برای تحقیقات به ترتیبی انتخاب شوند که مشکلات و منافع بطور مساوی پراکنده شود.

الف- تحقیق بر روی مطالعات ژنتیکی نباید به تبعیض نژادی منجر شود.

ب- افرادی که از نظر اجتماعی یا اقتصادی در سطح پایین تری هستند، نباید جهت سود رساندن بیشتر به افرادی در سطوح بالاتر مورد استفاده قرار گیرند.

ج- حقوق و آسایش افرادی که دارای اختلالات ذهنی یا رفتاری هستند و قادر به ارائه رضایت نامه نیستند باید کاملاً رعایت شده و محفوظ باشد.



د- توجه کافی در زمینه استفاده از سوژه هایی نظیر زندانیان، دانش آموزان، زیر دستان، کارمندان، کارکنان خدماتی و غیره که دارای خود مختاری کمتری برای مشارکت در تحقیقات هستند، باید وجود داشته باشد..

#### ۱-۴-۷- جبران آسیب های اتفاقی

سوژه های مطالعاتی که از جراحی فیزیکی به علت شرکت در مطالعه بالینی، رنج می برند، باید از مساعدت مالی و غیر مالی جهت جبران نقص یا ناتوانی موقت یا دائم ایجاد شده که توسط کمیته اخلاق پزشکی مستقل تایید میگردد، برخوردار شوند. در موارد منجر به فوت، وابستگان محق دریافت دیه میباشند. (حسب قوانین اسلامی)

#### ۱-۴-۷-۱- الزام پشتیبان مالی به پرداخت

پشتیبان مالی چه یک شرکت دارویی باشد چه دولت یا موسسه تحقیقاتی، باید قبل از شروع مطالعه با پرداخت غرامت در صورت بروز هر نوع جراحات فیزیکی یا ذهنی جدی که بیمار مستحق جبران آن باشد توافق یا موافقت نماید که پوشش کامل بیمه برای جراحات پیش بینی نشده را تامین کند.

#### ۲- پشتیبان مالی

#### ۲-۱- مسئولیت های پشتیبان مالی

#### ۲-۱-۱- انتخاب محقق و محل تحقیق

پشتیبان مالی مسئول انتخاب محقق یا محققان و محل مطالعه ضمن در نظر گرفتن امکانات و مناسب بودن آن می باشد پشتیبان مالی خود باید از قابلیت های محققان و توانایی اجرای مطالعه و در دسترس بودن آنها در طول مطالعه اطمینان حاصل نماید. در مطالعات چند مرکزی در صورت نیاز به تشکیل کمیته هماهنگ کننده یا انتخاب محققین هماهنگ کننده مطالعه این مسئولیت بر عهده پشتیبان مالی مطالعه خواهد بود. پیش از عقد قرارداد با محقق (محققان) یا موسسه جهت انجام مطالعه پشتیبان مالی موظف به ارائه پروتکل و بروشور های تحقیقی جدید موسسه به محقق (محققان) و موسسه می باشد. پشتیبان مالی باید زمان کافی جهت بازبینی پروتکل و بررسی بروشور تحقیقاتی را به محققان بدهد.

#### ۲-۱-۲- قرارداد

پشتیبان مالی باید توافق نامه/قرارداد رسمی و قانونی با محقق (محققان)/موسسه با در نظر گرفتن موارد زیر ببندد:

الف- اجرای مطالعات مطابق با کارآزمایی بالینی مطلوب، شرایط و قوانین دولتی کاربردی و پروتکل مورد موافقت قرار گرفته که نظرات کمیته اخلاق هم در آن اعمال شده باشد

ب- همکاری کامل در جهت ثبت دادهها و گزارش آن

ج- همکاری در نظارت، ممیزی و بازرسی بطور کامل

د- نگهداری مدارک لازم مربوط به مطالعه تا زمانیکه پشتیبان مالی به محقق یا محققان کتبا اعلام کند که دیگر نیازی به نگهداری مدارک نیست.

توافق نامه باید ارتباط بین محقق و پشتیبان مالی را در مواردی نظیر: حمایت های مالی، مبالغ، حق الوکاله، پاداش و غیره تعیین نماید.

#### ۲-۱-۳- مراحل استاندارد کاری

پشتیبان مالی باید جزئیات مراحل استاندارد کاری را تهیه نماید. پشتیبان مالی و محقق باید یک نسخه از پروتکل و مراحل استاندارد کاری و یا یک سند جایگزین که موید این دو سند باشد و توافق بین آنها را امضاء نمایند.

#### ۲-۱-۴- تخصیص وظایف و مسئولیتها

پیش از شروع مطالعه، پشتیبان مالی باید وظایف و مسئولیتهای کلیه اشخاص و سازمانها را بطور مشخص تعیین کند.

#### ۲-۱-۵- مدیریت مطالعه، انتقال داده ها و ثبت اطلاعات

پشتیبان مالی مسئول اخذ موافقت همه بخشهای دخیل در مطالعه بر اساس پروتکل در جهت انجام مسئولیتهای محوله است مانند:

الف- دسترسی به کل سایتهای مربوط به مطالعه، داده های ماخذ، مدارک و گزارشهایی که به منظور گزارش بازرسی، نظارت و پیگیری توسط گروههای مجاز و بازرسی توسط افراد مجاز نظارتی خارجی و ملی تهیه شده اند

ز- گزارش عوارض نا خواسته دارویی (ADR = Advers Drug Reaction) و حادثه نامطلوب

ب- پردازش اطلاعات

ج- بازکردن کدها

د- آنالیز آماری

ه- تهیه گزارش مطالعه

و- تهیه و تحویل مدارک به کمیته اخلاق، گروه های مجاز نظارتی و سایر بازبینی کنندگان  
(Advers Event = AE) به کمیته اخلاق

ح- سیستم های تضمین کیفیت و کنترل کیفیت به کمک روشهای اجرایی استاندارد مکتوب به منظور اطمینان از آنکه انجام مطالعه، تولید، ثبت و گزارش اطلاعات مطابق پروتکل، اصول کارآزمایی مطلوب بالینی و مقررات نظارتی کاربردی انجام خواهد شد.

پیش بینی تدابیر لازم جهت ایمنی و حفاظت از مدارک و اسناد مربوط به مطالعه به مدت ۳ سال پس از اتمام مطالعات و یا حتی تسلیم داده ها به مسئولان مجاز مربوطه در زمانهایی حتی بعد از آن، از مسئولیتهای پشتیبان مالی می باشد. پشتیبان مالی در صورتیکه در فرم قرارداد قید شده باشد، ممکن است کمیته مستقل نظارت بر داده ها را به منظور ارزیابی روند پیشرفت کار تشکیل دهد. این امر شامل داده های مربوط به بی خطری و پیامدهای ویژه و اصلی در فصول زمانی مشخص و توصیه به پشتیبان مالی جهت ادامه، تصحیح یا متوقف کردن مطالعه می باشد. کمیته مستقل نظارت بر داده ها باید روند اجرایی مکتوب داشته باشد و از کلیه جلسات صورت جلسه تهیه شود.

۲-۱-۶- پاداش برای مشارکت

به افراد تحت مطالعه ممکن است به علت شرکت در مطالعه بر اساس بند ۱-۴-۵- پاداش پرداخت شود.

۲-۱-۷- تایید بازبینی توسط کمیته اخلاق

پشتیبان مالی باید موارد زیر را از محقق (محققان) یا موسسه (موسسات) بدست آورد:

الف- مدرک دال بر تایید و نظر مساعد کمیته اخلاق قبل از شروع مطالعه

ب- یک کپی از توصیه های کمیته اخلاق در شرایطی که تاییدیه آن مشروط به تغییراتی در بعضی از ابعاد مطالعه شده است نظیر: تصحیح پروتکل، فرم رضایت نامه، یا هر گونه اطلاعات مکتوب و یا سایر روشهای مورد استفاده در مطالعه

ج- مدارک کمیته اخلاق مربوط به ارزیابی مجدد/ تایید مجدد/ با نظرات مساعد آن و یا ختم یا معلق کردن تاییدیه ها و نظرات قبلی.

۲-۱-۸- اطلاعات در مورد فرآورده های تحقیقاتی

به عنوان یک پیش نیاز در طراحی مطالعه، پشتیبان مالی موظف به تهیه بروشور تحقیقاتی برای محقق است. بروشور باید شامل اطلاعات مربوط به خواص مواد شیمیایی، دارویی، سمی، فارماکولوژیکی و بالینی به مطالعات قبلی و جاری در مورد فرآورده مورد تحقیق و گاهی اطلاعات مربوط به فرآورده های مشابه باشد. این اطلاعات باید جهت توجیه ماهیت، حجم و مدت زمان مطالعه دقیق و کافی باشد. به علاوه، پشتیبان مالی باید هرگونه اطلاعات جدید را که در حین مطالعه بدست میاید، به توجه محقق (محققین) و همینطور کمیته اخلاق برساند. از طرف دیگر محقق (محققان) و یا موسسات تحقیقی باید بپذیرند که از حقوق مربوط به پشتیبان مالی محافظت نمایند و امر بایستی به شکل شفاف در قرارداد مکتوب شده باشد.

۲-۱-۹- تامین، نگهداری و حمل فرآورده های دارویی

پشتیبان مالی موظف با تامین فرآورده های تحقیقاتی شامل دارونما و داروی مورد مقایسه (در صورت نیاز) می باشد. فرآورده ها باید بر اساس اصول GMP تولید شوند و باید به نحوی مناسب بسته بندی شوند بطوریکه محصول از خرابی در امان باشد و به کور بودن مطالعه (در صورت کور بودن) لطمه وارد نسازد و دارای یک برچسب تحقیقاتی مناسب باشد. پشتیبان مالی باید شرایط نگهداری، روش تهیه در زمان مصرف و وسیله تزریق محصولات تحقیقاتی را در صورت نیاز به شکل مکتوب تعیین کند و آن را به اطلاع همه قسمت های درگیر در مطالعه برساند و علاوه بر آن در صورت امکان در برچسب فرآورده بگنجانند.

در صورت هرگونه تغییر مشخص فرمولاسیون که در فرآورده تحقیقاتی در حین مطالعه اعمال می شود، نتایج هر گونه مطالعات دیگری که در مورد فرمولاسیون جدید (نظیر پایداری، فراهمی زیستی، میزان حلالیت) انجام شده باید به اطلاع گروه های دخیل در مطالعه برسد تا آنها بتوانند اثرات این تغییرات را در پروفایل فارماکوکینتیک قبل از استفاده در مطالعه مذکور تعیین کنند. پشتیبان مالی نباید محصول را برای محقق یا موسسه قبل از بدست آوردن مدارک لازم (نظیر تاییدیه، موافقت کمیته اخلاق و گروه های نظارتی دولتی) تامین کند.

پشتیبان مالی باید روند مطالعه را مستند نماید و وظایف را در موارد زیر مشخص کند:

الف- در یافت، حمل، نگهداری و توزیع ایمن و کافی فرآورده

ب- پس گرفتن محصول استفاده نشده از افراد تحت مطالعه

ج- بازگرداندن محصول استفاده نشده به پشتیبان مالی (یا روندهای انهدام فرآورده)

پشتیبان مالی باید اطلاعات مربوط به فرآورده (نظیر ارجاع پس از پایان مطالعه، ارجاع محصول تاریخ گذشته و غیره) را ثبت کند. همچنین پشتیبان مالی باید مقادیر محصولات تحقیقاتی را به همراه شماره سری ساخت آنها را ثبت کند. پشتیبان مالی باید اطمینان حاصل کند که محقق قادر به تثبیت سیستم در داخل موسسه جهت مدیریت مناسب محصولات می باشد. پشتیبان مالی باید نمونه های کافی از هر سری ساخت داشته باشد و آنالیز و مشخصات آنها را به عنوان رفرانس نگهداری و ثبت کند تا در صورت لزوم، آزمایشگاهی مستقل بتواند، آن نمونه ها را مجدد کنترل نماید.

۱-۱۰-۱۲- اطلاعات ایمنی

پشتیبان مالی مسئول ارزیابی ایمنی فرآورده ها به صورت مداوم می باشد. پشتیبان مالی باید سریعا" هر گونه یافته ای که بر روی ایمنی افراد تحت مطالعه و یا هدایت جریان مطالعه تاثیر می گذارد و یا تاییدیه کمیته اخلاق و نظر مساعد آن بر ادامه مطالعات تاثیر گذار است را اطلاع دهد. پشتیبان مالی به همراه محقق (محققان) باید نکات ایمنی لازم جهت محافظت افراد تحت مطالعه را بررسی و رعایت نماید.

۱-۱۱-۱۲- گزارش عوارض جانبی دارو

پشتیبان مالی باید فرم های گزارش رویداد نامطلوب (AE) را برای محقق (محققان) و موسسه (ها) تهیه کند. پشتیبان مالی باید گزارش چنین مواردی را به مراجع مربوط (شامل کمیته اخلاق و مسئولان نظارتی) تسریع نماید.

۱-۱۲-۱۲- گزارش های مطالعاتی

پشتیبان مالی باید از تهیه تایید گزارش نهایی مطالعه بالینی برای مقاصد بازاریابی و یا نظارتی چه مطالعه تمام شده باشد و چه نشده باشد، اطمینان حاصل کند. کلیه گزارش های تهیه شده باید مطابق دستورالعمل استاندارد کارآزمایی بالینی مطلوب از نظر قالب و محتوای گزارشات مطالعه بالینی باشد. پشتیبان مالی باید هرگونه گزارش های ایمنی جدید یا دوره ای را حسب درخواست مسئولان دولتی ارائه کند.

۱-۱۳-۱۲- نظارت

گرچه راهنمای مکتوب مناسب می تواند به هدایت مناسب مطالعه کمک کند، پشتیبان مالی باید اطمینان حاصل کند که مطالعه بمیزان کافی تحت نظارت است. تعیین حوزه و طبیعت نظارت باید بر اساس ملاحظات نظیر هدف، قصد، طراحی، پیچیدگی، کوربودن مطالعه، اندازه و نیز پیامدهای مطالعه باشد. پشتیبان مالی باید نظارت کنندگان کارآزموده جهت نظارت در روند مطالعه تعیین کند.

۱-۱۴-۱۲- ممیزی

پشتیبان مالی باید یک ممیز به عنوان جزئی از سیستم (QA) Quality Assurance تعیین کند. ممیزی باید بصورت مستقل و جدا از نظارت معمول عملکرد های کنترل کیفیت هدایت شود.

ممیز باید اجرای مطالعه و تطابق آن با پروتکل، روشهای اجرایی استاندارد، اصول کارآزمایی بالینی مطلوب و قوانین دولتی اجرائی را ارزیابی کند. به منظور انجام این وظیفه، پشتیبان مالی باید افراد با تجربه و آموزش دیده و مستقل را به عنوان ممیز تعیین کند. ممیزان باید از گروه های دخیل در مطالعات، مستقل باشند و تخصص های آنها باید مستند باشد.

پشتیبان مالی باید اطمینان حاصل کند که ممیزی مطابق با روشهای اجرایی استاندارد پشتیبان مالی از نظر آنچه باید بازرسی شود اینکه چگونه بازرسی شود، در چه تناوب هایی بازرسی شود و فرم و محتوای گزارش های بازرسی هدایت گردد. ممیزان باید مشاهدات خود را مکتوب نمایند تا توسط پشتیبان مالی بایگانی شود و در صورت تقاضا در دسترس مسئولان مربوطه قرار گیرد.

پشتیبان مالی باید در صورتیکه هر یک از گروه های دخیل مطابق با کارآزمایی بالینی مطلوب، روشهای اجرایی استاندارد و پروتکل یا قوانین اجرائی دولتی عمل نکنند، سریعا" وارد عمل شود. اگر نظارت یا ممیزی متوجه مشکلات جدی یا عدم همکاری مداوم شود، پشتیبان مالی باید مشارکت گروه مقصر را در مطالعات خاتمه دهد و سریعا" به مسئولان دولتی نظارتی اطلاع دهد.

از آنجا که مطالعات چند مرکزی بطور همزمان توسط چند محقق در موسسات مختلف و تحت یک پروتکل انجام می شود، پشتیبان مالی باید تدابیر اجرایی خاصی را برای هدایت آنها اتخاذ کند. این تدابیر اجرایی باید اطمینان دهد که مطالعات بر اساس کارآزمایی بالینی مطلوب طراحی و اجرا خواهند شد.

وظایف مختلفی که ممکن است نیاز به توجهات خاصی داشته باشد شامل: مسئولیت در شروع و اجرای کامل مطالعه، نظارت بر داده ها، پایش وقوع رویداد نامطلوب و سیاستگذاری در موارد مختلف دیگر..

عملکردها، مسئولیتها و اختیارات کمیته یا کمیته های خاص یا فرد یا افراد باید در پروتکل مطالعه به همراه روند انتخاب آنها، شرح داده شود.

ممکن است یک کمیته، یا فرد هماهنگ کننده با مسئولیت های کنترل عملیات اجرایی و پیشرفت مطالعه و برقراری تماس با مسئولین مربوطه دولتی و کمیته اخلاق انتخاب شود.

در حالت ایده آل، مطالعات باید در کلیه موسسات بطور همزمان آغاز و پایان یابد.

پشتیبان مالی باید ترتیبی اتخاذ نماید که ارتباط بین محققان در سایتهای مختلف تسهیل شود. کلیه محققان در سایتهای مختلف باید جهت عملکرد طبق پروتکل آموزش داده شوند. پشتیبان مالی باید از کلیه محققان و موسسات دخیل، موافقت نامه مکتوب در مورد پروتکل و ضامنه آن در دست داشته باشد. پیش از شروع مطالعات چند مرکزی، پشتیبان مالی باید موارد زیر را به دقت مستند نماید:

الف- موافقت کمیته اخلاق

ب- نقش و مسئولیت های محققان همکار

ج- نقش و مسئولیت های موسسه تحقیقات بالینی

د- روند انتخاب اتفاقی

ه- استاندارد کردن و اعتبار دهی روش های ارزیابی و آنالیز اطلاعات آزمایشگاهی و تشخیصی در مراکز مختلف

و- ساختار و عملکرد مرکز مدیریت داده ها

۲-۱-۱۶- ختم زودرس یا تعلیق مطالعه

در صورتیکه پشتیبان مالی بخواهد مطالعه را ختم و یا آن را به حالت تعلیق در آورد و یا چنین امری ضروری باشد، پشتیبان مالی باید محقق (محققان)، موسسه (موسسات)، کمیته اخلاق و مسئولان مربوطه را مطلع نماید.

اعلام ختم یا تعلیق مطالعات توسط پشتیبان مالی یا محقق یا موسسه باید با ذکر دلیل (دلایل) و بصورت مستند باشد.

۲-۱-۱۷- نقش پشتیبان مالی خارجی

اگر پشتیبان مالی، یک کمپانی، سازمان یا شخص خارجی باشد، باید یک نماینده محلی (ایرانی) یا سازمان تحقیقات بالینی جهت بر عهده گرفتن مسئولیت های محلی مناسب، همانطور که توسط قوانین ملی مقرر شده است، انتخاب نماید. پشتیبان مالی ممکن است همه یا بخشی از وظایف مربوط به مطالعه و عملکردها را به سازمان تحقیقات بالینی منتقل کند اما مسئولیت نهایی کیفیت و یکپارچه گی داده های مطالعه باید همواره بر عهده پشتیبان مالی باشد. هرگونه وظیفه، عملکرد یا مسئولیت مربوط به مطالعه که به نماینده محلی یا سازمان تحقیقات بالینی انتقال یا تفویض شده باشد، باید مکتوب شود. هر گونه وظیفه، عملکرد یا مسئولیتی که به نماینده محلی یا سازمان تحقیقات بالینی انتقال داده نشده باشد بر عهده پشتیبان مالی تلقی خواهد شد. پشتیبان مالی باید از افراد کار آزموده نظیر: متخصصان آمار حیاتی، داروسازان بالینی و پزشکان بنحو مقتضی در کلیه مراحل مطالعه از طراحی پروتکل و فرم گزارش بیمار و طراحی آنالیز تا تجزیه و تحلیل و تهیه و گزارش دوره ای و نهایی مطالعه بالینی استفاده نماید.

۳- ناظر

ناظر رابط اصلی بین پشتیبان مالی و محقق است که توسط پشتیبان مالی تعیین میگردد. (در پروژه هایی که منافع ملی مطرح باشد ناظر با هماهنگی اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر انتخاب می شود).

۳-۱- مشخصات

ناظر باید تجربیات و شایستگی کافی از نظر علوم پزشکی و دارویی و تجربه مطالعات بالینی داشته باشد که ترجیحا داروساز بالینی آگاه از تمام اطلاعات مربوط به محصول تحت بررسی و پروتکل (شامل ضامنه و متمم ها) به عنوان ناظر باید انتخاب شود.

وظیفه اصلی ناظر پایش روند مطالعه و اطمینان از آن است که اجرای مطالعه و انتقال داده ها مطابق پروتکل، کارآزمایی بالینی مطلوب و قوانین کاربردی دولت و اصول اخلاقی می باشد.

الف) ناظر باید بررسی کند که آیا محقق یا محققان صلاحیت تجربه و منابع کافی جهت انجام مطالعه را دارند. همچنین ناظر باید تایید کند که محقق در طول زمان مطالعه در دسترس خواهد بود.

ب) ناظر باید مشخص کند آیا تسهیلات موسسه نظیر لوازم آزمایشگاهی، تجهیزات، کارکنان، فضای انبار و غیره جهت اجرای مطمئن و صحیح مطالعه کافی هستند و در طول مطالعه در دسترس باقی خواهند ماند.

ج) ناظر باید صحت و سقم موارد زیر را بررسی کند: ( و یا هر جا لازم باشد شروطی را جهت اطمینان از موارد زیر معین نماید)

۱- فرآورده تحقیقاتی باید به میزان کافی در طول مطالعه در دسترس بوده و بطور مناسب نگهداری شود.

۲- فرآورده (های) تحقیقاتی تنها به افراد مجاز با دوز مشخص و در زمان مشخص قابل ارائه می باشد.

۳- افراد تحت مطالعه اطلاعات لازم در مورد نحوه صحیح حمل و نگهداری فرآورده را دریافت کرده اند.

۴- تحویل، استفاده، ارجاع و انهدام فرآورده (ها) در سایت کنترل می شود و طبق دستورات مستند می گردد.

۵- محقق بروشور تحقیقاتی جدید و سایر منابع لازم را که جهت انجام مطالعه بر اساس پروتکل مورد نیاز است دریافت می کند.

۶- محقق پروتکل را دنبال کند.

۷- محقق مدارک ضروری را تهیه و نگهداری کند.

۸- کلیه گروه های دخیل از جوانب مختلف مطالعه آگاهی کامل داشته واز دستوالعمل های کارآزمایی بالینی مطلوب و روشهای اجرایی استاندارد پیروی می کنند.

۹- بررسی اینکه هر بخش از گروه اجرایی مطالعه وظایف مشخص شده را بر طبق پروتکل و یا بر اساس توافق نامه فیما بین پشتیبان مالی و گروه مورد نظر انجام می دهد.

۱۰- تایید آنکه هیچ یک از گروهها، وظایف محول را به افراد غیر مسئول نمی سپارند.

د) ناظر باید در صورت مشاهده هر گونه انحراف از پروتکل یا تخلف از اصول اصلی کارآزمایی بالینی مطلوب مورد را سریعاً" به اطلاع پشتیبان مالی کمیته اخلاق برساند.

ه) ناظر باید بر اساس روشهای اجرایی استاندارد که قبلاً مکتوب شده است اقدام نماید .

بازدید ها، ارتباطات تلفنی و مکاتبات ناظر با محقق (محققین) و سایر گروه های حاضر در مطالعه باید به صورت مکتوب ثبت شود.

و) ناظر باید پیش از مطالعه، موسسه را ارزیابی کرده و اطمینان حاصل کند که تسهیلات لازم به مقدار کافی وجود دارد و تعداد افراد لازم برای مطالعه در طول مطالعه در دسترس هستند.

ز) ناظر باید میزان سرعت ورود افراد به مطالعه را بررسی و به پشتیبان مالی گزارش کند.

ح) ناظر باید اطمینان حاصل کند که کلیه همکاران محقق، اطلاعات کافی از پروتکل، روشهای اجرایی استاندارد و سایر جزئیات مطالعه دارند و به آن عمل میکنند.

ط) ناظر باید به محقق در گزارش داده ها و نتیجه مطالعه به پشتیبان مالی از طریق راه هایی مانند راهنمایی در مورد روش صحیح تکمیل فرم ثبت اطلاعات و چگونگی تصحیح داده ها در صورت لزوم کمک کند.

ی) ناظر باید اطمینان حاصل کند که تمامی فرمهای ثبت اطلاعات، صحیح و براساس مشاهدات اصلی تکمیل شده همچنین خوانا و کامل و تاریخ دار هستند. ناظر باید اختصاصاً صحت موارد ذیل را بررسی کند :

۱ - داده های مورد نیاز در پروتکل بطور صحیح در فرم گزارش بیمار گزارش شده اند و با مدارک اصلی همخوانی داشته باشند.

۲ - هر گونه تغییر در دوز و یا نحوه درمان بخوبی برای هر فرد تحت مطالعه مستند شده است.

۳ - عوارض جانبی داروهای همراه و بیماریهایی که در زمان مطالعه اتفاق افتاده است سریعاً در فرم گزارش بیمار و براساس پروتکل و روشهای اجرایی استاندارد گزارش شده اند

۴ - ویزیت هایی که انجام نگرفته اند، تستهای آزمایشگاهی، پاراکلینیکی و معیاناتی که انجام نشده اند بایستی به شکل شفاف در فرم ثبت اطلاعات ها آورده شود.

۵ - کلیه افرادی که مطالعه را ترک و یا از آن حذف شده اند باید در فرم گزارش بیمار گزارش و توضیح داده شود. ( ک ) هر گونه انحراف و اشتباه یا حذف، باید سریعاً با همکاری محقق روشن شود و طبق فرم ثبت اطلاعات بیماران تصحیح و توضیح داده شود. ناظر باید تصمیم مناسب جهت پیشگیری از وقوع مجدد انحرافات آشکار شده را اتخاذ نماید. ناظر باید اطمینان حاصل کند که محقق صحت فرم گزارش بیمار را با امضاء آن در محلی که به این منظور تهیه شده تصدیق می کند. کلیه روندهای اطمینان بخش در مورد صحت فرم ثبت اطلاعات باید در طول مطالعه اعمال گردد.

ل ( ناظر باید پس از هر ملاقات، ارتباط تلفنی، نامه و مکاتبات با محققان گزارش مکتوب به پشتیبان مالی بدهد. گزارش ناظر باید شامل تاریخ، نام محل، نام ناظر و مشخصات افرادی که با آنها تماس گرفته، خلاصه ای از آنچه ناظر بازبینی کرده، یافته ها، انحرافات و نقصان های مشاهده شده و تصمیم گرفته شده یا پیشنهاد شده، جهت حفظ تطابق با اصول مورد توافق باشد.

بازبینی و پیگیری گزارش ناظر با کمک و همراهی پشتیبان مالی باید توسط نماینده برگزیده پشتیبان مالی امضاء شود .

م ( ناظر باید تصدیق کند که مراحل توصیه شده برای انبار، حمل و نقل، توزیع و تجویز و ارجاع فرآورده های تحقیقاتی، پیگیری شده و تطابق آنها در فرمی طبق روشهای اجرایی استاندارد مستند سازی شده است.

۴- محقق

۴ - ۱- مشخصات

محقق باید از نظر تحصیلات، آموزش های داده شده و تجربیات، صلاحیت های لازم برای مسئولیت هدایت مطالعه را داشته باشد. و مجاز به تجویز دارو از طرف سازمان نظام پزشکی ایران باشد محقق باید یک نسخه از رزومه کاری یا سایر مدارک وابسته تقاضا شده توسط پشتیبان مالی، کمیته اخلاق، سازمان تحقیقات بالینی یا مسئولین دولتی ذیصلاح را تهیه کند. همچنین محقق باید اطمینان دهد که سایر مطالعات، افراد اصلی و یا امکانات اخیر را در طول مطالعه از دسترس دور نخواهد ساخت.

محقق باید کاملاً با ایمنی اثربخشی و استفاده مناسب فرآورده تحقیقی مطابق آنچه در پروتکل، بروشور تحقیقاتی و سایر منابع اطلاعاتی که توسط پشتیبان مالی هر چند وقت یکبار تهیه میگردد آشنا باشد.

محقق باید از مطابقت با کارآزمایی بالینی مطلوب، روشهای اجرایی استاندارد و قوانین کاربردی دولتی مربوطه آگاه باشد.

۴-۲ - مراقبت پزشکی از افراد تحت مطالعه

یک فرد پزشک ( یا دندانپزشک در صورت لزوم ) که محقق و یا همکار محقق در مطالعه است باید مسئول کلیه مشکلات پزشکی در تمام مراحل مطالعه باشد. محقق باید اطمینان حاصل کند که مراقبت پزشکی کافی برای افراد تحت مطالعه در برابر عوارض جانبی در هر زمان وجود داد محقق باید افراد تحت مطالعه را از نیاز به تدابیر درمانی در صورت بروز همزمان سایر مشکلات طبی آگاه کند و همچنین سایر پزشکان بیمار را از شرکت بیماران در طرح تحقیقاتی آگاه کند در صورتیکه افراد پزشک مراقب(خانوادگی) دیگری دارند و یا تمایل به داشتن چنین پزشکانی دارند) پس از تکمیل مطالعه یا ترک مطالعه توسط افراد شرکت کننده، محقق باید اطمینان حاصل کند که مراقبت های پزشکی و پیگیریهای لازم به اندازه کافی به شرایط طبی بیمار و نیز شرایط مطالعه و مداخلات انجام شده اعمال شده اند گرچه افراد تحت مطالعه مجبور به ارائه دلیل جهت ترک دائم مطالعه نیستند اما محقق باید تلاش موجهی جهت درک دلایل با حفظ رعایت حقوق افراد تحت مطالعه بنماید.

۴-۳ - پایش و ممیزی داده های ثبت شده

محقق یا موسسه باید پایش و ممیزی اطلاعات ثبت شده، مراحل، تسهیلات و امکانات محل مطالعه یا مسئولین دولتی مجاز بدانند و در این زمینه همکاری نمایند. محقق باید فهرستی از اشخاص صلاحیت دار که محقق به آنها وظایف مربوط به مطالعه را واگذار کرده است، همواره در دسترس داشته باشد.

محقق باید اطمینان حاصل کند که همه اشخاص دخیل در مطالعه بطور کافی از پروتکل، روشهای اجرایی استاندارد فرآورده ( های) مورد تحقیق و وظایف و عملکردهای خود در ارتباط با مطالعه، اطلاع دارند.

۴-۴ - ارتباط با کمیته اخلاق

پیش از شروع مطالعه محقق، مجری یا موسسه باید اطمینان حاصل کند که مطالعه پیشنهادی توسط کمیته اخلاق مربوطه بررسی شده و بصورت مکتوب توسط کمیته اخلاق برای پروتکل و فرم اخذ رضایت آگاهانه مراحل فراخوانی افراد تحت مطالعه ( نظیر آگهی ) و هر گونه اطلاعات مکتوب یا شفاهی که قرار است به اطلاع افراد تحت مطالعه برسد مجوز صادر شده است.

صفحه ۲۲ از ۴۵

محقق باید موارد زیر را سریعاً به اطلاع کمیته اخلاق ناظرو پشتیبان مالی برساند :

- ۱- انحرافات یا تغییرات در پروتکل به منظور حذف فوری آسیبهای جدی برای افراد تحت مطالعه
  - ۲- تغییراتی که باعث افزایش ریسک بر روی افراد تحت مطالعه میشود و یا بطور مشهود بر روی جریان مطالعه اثر میگذارد.
  - ۳- کلیه رویدادهای مضر (دارویی و غیره) که جدی و یا غیر قابل انتظار هستند.
  - ۴- اطلاعات جدیدی که ممکن است ایمنی افراد تحت مطالعه و یا جریان مطالعه را تحت تاثیر قرار دهد.
  - ۵- برای گزارش مرگ، محقق باید اطلاعات اضافی نظیر گزارش اتوپسی و گزارش پزشکی قبل از مرگ، را هم بفرستد.
- ۴-۵- پذیرش و رعایت پروتکل

محقق یا موسسه باید پروتکل و یا سایر مدارک قانونی جایگزین را همراه با قبول پشتیبان مالی امضا نماید ضمناً موافقت با پروتکل را ذکر نماید و بصورت مکتوب تایید نماید که پروتکل، اصول کارآزمایی بالینی مطلوب روشهای اجرایی استاندارد را کاملاً خوانده و متوجه شده و آنگونه که در آنها ذکر شده عمل خواهد کرد.

محقق ممکن است انحراف یا تغییراتی در پروتکل انجام دهد که منجر به حذف فوری عوامل مضر بر افراد تحت مطالعه شود پیش از آنکه به تایید کمیته اخلاق رسیده باشد. انحراف یا تغییر انجام شده و دلیل آن و یا اصلاحیه پیشنهادی پروتکل باید توسط محقق یا نماینده وی به نظر کمیته اخلاق (جهت بازبینی و تایید و یا نظر مساعد) و پشتیبان مالی (جهت موافقت) برسد.

محقق یا شخص برگزیده توسط او باید هر گونه انحراف از پروتکل تایید شده را مستند نموده و توضیح دهد محقق باید روند تخصیص تصادفی ارائه شده در پروتکل را دنبال کند و اطمینان حاصل کند که کد راندرم تنها براساس پروتکل شکسته خواهد شد. اگر مطالعه به صورت کور اجرا می شود محقق باید فوراً هر گونه آشکار شدن زودرس نظیر غیر کور شدن تصادفی و یا غیر کور شدن به لحاظ عوارض جانبی جهت فرآورده تحقیقاتی را بصورت مکتوب به پشتیبان مالی اطلاع دهد و توضیح کافی در مورد آن بدهد.

۴-۶- فرآورده (های) تحقیقاتی :

محققین مسئول اصلی حساب و کتاب فرآورده تحقیقاتی در محل مطالعه می باشند. محقق باید تعداد فرآورده های تحویل داده شده به محل مطالعه، فهرست تعداد موجود در محل مطالعه، میزان استفاده هر فرد تحت مطالعه، و میزان ارجاع به پشتیبان مالی یا از مقدار مفهوم شده از فرآورده های مصرف نشده را ثبت و نگهداری نماید. اطلاعات ثبت شده باید شامل تاریخ، مقدار، شماره سری ساخت / شماره سریال، تاریخ انقضاء در صورت لزوم و شماره کد واحد تعیین شده برای بسته فرآورده تحقیقاتی و افراد تحت مطالعه باشند. محقق باید اطلاعات مربوط به تخصیص دوزها مشخص شده توسط پروتکل برای افراد تحت مطالعه را نگهداری کند و آنرا با میزان فرآورده تحقیقاتی که از پشتیبان مالی دریافت نموده مطابقت دهد. محقق باید اطمینان حاصل کند که فرآورده ها تحت شرایط خاص نگهداری شده اند و تنها براساس پروتکل تایید شده، استفاده شده اند. محقق میتواند برخی یا همه وظایف در مورد حساب و کتاب فرآورده تحقیقاتی در محل مطالعه را به زیر مجموعه های خود که تحت سرپرستی خودش یا موسسه هستند واگذار نماید. محقق یا زیرمجموعه های او باید استفاده صحیح فرآورده را به هر یک از افراد تحت مطالعه توضیح دهد و در فواصل مناسب با توجه به مطالعه بررسی کند که هر یک از افراد دستور العمل مناسب را دنبال می کنند یا نه. فردی که این بررسی ها را انجام می دهد باید هر یک از کنترل های دوره ای را ثبت کند.

۴-۷- انتخاب و فراخوانی افراد برای مطالعه

محقق مسئول حصول اطمینان از انتخاب بدون جهت گیری و تعداد کافی از افراد مناسب طبق پروتکل میباشد. ممکن است لازم باشد از همکاری سایر پزشکان جهت بدست آوردن تعداد کافی از افراد برای شرکت در مطالعه استفاده شود و او باید بررسی کند که آیا افراد معرفی شده برطبق پروتکل می توانند در مطالعه شرکت کنند یا خیر. محقق باید لیستی محرمانه از اسامی کلیه افرادی که در آن مطالعه شرکت کرده اند، تهیه و نگهداری کند این لیست در صورت نیاز به محقق یا موسسه به آشکارسازی هویت افراد تحت مطالعه و یا اثبات وجود فرد در آن مطالعه کمک میکند. همچنین محقق یا موسسه باید لیستی را به ثبت مشخصات افرادی که در فاز غربالگری وارد مطالعه شده اند، اختصاص دهد. ثبت نام افراد تحت مطالعه باید به ترتیب زمانی شرکت در مطالعه باشد. محقق مسئول دادن اطلاعات کافی به افراد تحت مطالعه در مورد آزمایش مطابق با کارآزمایی بالینی مطلوب میباشد. ماهیت فرآورده تحقیقاتی و میزان پیشرفت و پیچیدگی مطالعه باید در تعیین نوع و محتوای اطلاعاتی که تهیه میشود، در نظر گرفته شود.

محقق باید از صحت، کامل بودن، خوانا بودن و بموقع بودن ثبت داده های گزارش شده به پشتیبان مالی در فرم گزارش بیمار و کلیه گزارش های مورد نیاز، اطمینان حاصل کند. داده های گزارش شده در فرم گزارش بیمار که در مدارک مأخذ مشتق شده اند باید با مدارک مأخذ همخوانی داشته باشند و یا هر گونه اختلافی توضیح داده شود.

هر گونه تغییر یا تصحیح در فرم گزارش بیمار باید تاریخ دار، امضا شده و در صورت لزوم مشروح باشد و نباید نوشته قبلی را مخدوش سازد این امر شامل تغییرات یا تصحیحات بصورت مکتوب و یا الکترونیکی میشود.

پشتیبان مالی باید دستور العمل برای محقق و یا نمایندگان انتخابی محقق جهت تصحیحات تهیه کند و مراحل مربوطه باید مکتوب گردد تا اطمینان حاصل شود که تغییرات در فرم گزارش بیمار مستند شده و توسط محقق امضا گردد (ظهرنویسی گردد). محقق باید اطلاعات مربوط به ثبت تغییرات و تصحیحات را نگهداری کند.

#### گزارش های پیشرفت کار :

محقق باید خلاصه ای مکتوب از مطالعات را در زمانهای مشخص شده در پروتکل جهت ارائه به اشخاص و سازمانهای مربوطه تهیه کند. در کلیه گزارش های تهیه شده توسط محقق باید ترجیحا فرد تحت مطالعه، با شماره های کد واحد که به افراد تخصیص داده شده به جای نام آنها، هویت شخصی و یا آدرس آنها مشخص شود.

#### ختم مطالعه و گزارش نهایی :

در مواردی که محقق یا پشتیبان مالی به هر دلیل توافق بر ختم زودرس یا معلق کردن مطالعه می کنند باید سریعا مورد را به کمیته اخلاق و همین طور مسئولین نظارتی دولتی (اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر) اطلاع دهند. محققان باید از درمان و پیگیری مناسب افراد تحت مطالعه اطمینان حاصل نمایند.

به هر حال، اگر محقق یا پشتیبان مالی یا کمیته اخلاق تصمیم به ختم یا تعلیق مطالعه بدون توافق قبلی با کلیه گروههای دخیل بگیرد، گروهی که به تعلیق یا ختم مطالعه اقدام می کند باید سریعا سایر قسمتها را با ارائه توضیحات بصورت مکتوب مطلع کند.

محقق باید مدارک را همانطور که در فهرست مدارک ضروری مشخص شده نگهداری کند و تدابیر لازم را جهت پیشگیری از تخریب تصادفی و یا زود هنگام مدارک اتخاذ نماید.

مطالعه تنها هنگامی بسته میشود که محقق (یا ناظر یا سازمان تحقیقات بالینی - اگر این مسئولیت به آنها داده شده باشد) فایل های پشتیبان مالی و محقق یا موسسه را بازبینی کرده باشد و تایید کنند که کلیه مدارک لازم در پرونده های مربوطه وجود دارند.

اتمام مطالعه باید توسط محقق به موسسه، پشتیبان مالی و کمیته اخلاق اطلاع داده شود محقق باید اطلاعات ( فرم ثبت اطلاعات و نتایج، تفاسیر، آنالیزها و گزارش ها) مطالعه مربوط به مرکز مطالعه خود را به پشتیبان مالی و کمیته اخلاق پس از امضا، ارسال نماید. محققان همکار و افراد مسئول آنالیز ( شامل آنالیزهای آماری ) و تفسیر نتایج باید قسمت هایی از گزارش مطالعه که به آنها مربوط میشود را امضا نمایند. محقق باید گزارش نهایی امضا شده و تاریخ دار خود را به موسسه، کمیته اخلاق و پشتیبان مالی همراه با قبول مسئولیت خود در قبال اعتبار داده ها، تسلیم نماید.

در مورد مطالعات چند مرکز، امضا محقق همکار در صورتیکه در پروتکل توافق شده باشد کفایت میکند.

در موردی که محقق، پشتیبان مالی است فرض بر آن است که مسئولیت های هر دو طرف را برای عملکرد برعهده دارد. محقق باید خود را با مسئولیت های مختلف که به وی براساس پروتکل تفویض شده آشنا سازد و اطمینان حاصل کند که همانطور که انتظار می رود از عهده آنها برمی آید.

#### ۵- نگهداری داده های ثبت شده و حمل و نقل داده ها :

مفهوم اصلی نگهداری داده های ثبت شده و حمل و نقل داده ها، ثبت کردن، نگهداری، انتقال و در صورت لزوم تبدیل موثر و صحیح اطلاعات جمع آوری شده در طول آزمایش به داده های است که جهت تالیف گزارش مطالعه بکار می رود.

#### ۵ - ۱ - مستند سازی :

کلیه مراحل دخیل در مدیریت داده ها باید مستند سازی شود تا امکان ارزیابی کیفیت داده ها و اجرای مطالعه به منظور بررسی وجود داشته باشد دنبال کردن روشهای اجرایی استاندارد مستندسازی را تسهیل میکند.

مستند سازی روشهای اجرایی استاندارد باید شامل جزییات، چک لیست ها و فرم هایی باشد که جزییات انجام شده تاریخ و وظایف فردی و... را نشان میدهد.



کلیه تصحیحات در فرم گزارش بیمار یا سایر مدارک وابسته باید به نحوی انجام شود که اطلاعات وارد شده اصلی را مخدوش یا مبهم نسازد. داده های صحیح باید جهت تصحیح با دلیل وارد شود اگر که دلیل آشکار نباشد تصحیحات باید شامل تاریخ و حروف اختصاری نام محقق یا شخص مجاز باشد.

## ۵ - ۳ - پردازش داده های الکترونیکی

جهت پردازش داده های الکترونیکی، تنها شخص مجاز با کد های مخصوص اجازه دارد که داده ها را در کامپیوتر وارد و یا تصحیح بنماید و باید تغییرات و حذف های انجام شده ثبت گردد. باید یک سیستم ایمنی تعبیه شود تا از دسترسی افراد غیر مجاز به داده ها، جلوگیری شود. اگر داده ها در طول پردازش تغییر یا اصلاح شود این تغییرات باید مستندسازی شده و سیستم تایید شود. سیستم باید به نحوی طراحی شود که اجازه تغییرات در داده ها به نحوی باشد که این تغییرات بصورت مدرک درآید و هیچ داده ای در سیستم از هنگام ورود، حذف نشود. فهرستی از افراد مجاز که میتوانند تغییرات را در کامپیوتر ایجاد کنند باید ذکر شوند. مقدار کافی نسخه پشتیبان (back up) از داده ها باید تهیه و نگهداری شود.

## ۵ - ۴ - اعتبار سیستم های پردازش داده های الکترونیکی

اگر داده ها مستقیماً به کامپیوتر وارد شود، باید همواره ایمنی کافی جهت معتبر بودن داده ها شامل امضا، تاریخ، چاپ و نسخه پشتیبان وجود داشته باشد. سیستم های کامپیوتری سخت افزار و نرم افزار باید معتبر باشند و به روز شوند.

## ۵ - ۵ - زبان

کلیه مدارک مکتوب، اطلاعات و سایر مواردی که در مطالعه مورد استفاده قرار می گیرند باید به زبانی باشد که شفاف و قابل فهم برای همه باشد (بعنوان مثال: افراد تحت مطالعه، کارکنان پیرا پزشکی، ناظرها و غیره).

## ۵ - ۶ - وظایف محقق:

محقق باید اطمینان حاصل کند که مشاهدات و یافته ها بطور صحیح و کامل در فرم گزارش اطلاعات ثبت شده اند و توسط مشخص مسئولی که در پروتکل تعیین شده، امضا گردیده اند.

مقادیر آزمایشگاهی همراه با مقادیر طبیعی آن باید همواره در فرم گزارش اطلاعات ثبت شوند. و یا ضمیمه فرم گزارش بیمار شوند. مقادیر خارج از سطوح قابل قبول بالینی یا مقادیری که نسبت به مقادیر قبلی تفاوت های قابل توجهی دارند باید ارزیابی شوند و توسط محقق تفسیر شوند. ممکن است داده های دیگری غیر از آنچه که بر اساس پروتکل خواسته شده در فرم گزارش بیمار ثبت شود که بعنوان یافته های اضافی تلقی میشوند و باید توسط محقق اهمیت آنها شرح داده شود. واحد مقادیر اندازه گیری شده با ید همواره بیان شود و تغییر واحدها باید همواره ذکر گردد و مستند شود.

در داده های ثبت شده پزشکی بیماران، باید بطور شفاف ذکر شود که این فرد در حال شرکت در مطالعه ای بالینی است.

## ۵ - ۷ - وظایف پشتیبان مالی و ناظر:

پشتیبان مالی باید اطمینان حاصل کند که سیستم پردازش داده های الکترونیکی داده ها با ملزومات مستند سازی از نظر کامل بودن، دقت، اطمینان و اعتبار مطابقت میکند. پشتیبان مالی باید روشهای اجرایی استاندارد را برای استفاده از این سیستم ها برقرار کند ناظر باید تدابیر کافی جهت اطمینان از آنکه از هیچ داده ای چشم پوشی نشده است، ببیند. اگر سیستم کامپیوتر بصورت خودکار مورد از قلم افتاده را ذکر کند، این امر باید بطور شفاف مستند شود.

پشتیبان مالی باید مراقب کور بودن مطالعه خصوصاً در طول ورود داده ها و پردازش باشد. پشتیبان مالی باید از کد شناسایی فرد استفاده کند که اجازه شناسایی کلیه داده های گزارش شده برای هر فرد تحت مطالعه را بدهد مالکیت داده ها و انتقال مالکیت داده ها باید مستند شود و به اطلاع گروههای مربوط برسد.

## ۶- آمار:

## ۶ - ۱ - نقش متخصص آمار حیاتی

حضور یک متخصص آمار حیاتی با تجربه و متبحر در مراحل طراحی و در طول مطالعه ضروری است. متخصصان آمار حیاتی باید یک مدل آماری جهت کمک به پشتیبان مالی، سازمان تحقیقات بالینی یا محقق در نوشتن پروتکل تهیه کنند. تعداد افرادی که در مطالعه شرکت میکنند با توجه به مدل آماری که پروتکل بر آن اساس بنا شده است تعیین میگردد.

صحت علمی مطالعات بالینی و معتبر بودن گزارش ها بستگی به طراحی مطالعه دارد. در مطالعات مقایسه ای، پروتکل باید موارد ذیل را شرح دهد:

۱ - سطوح شاخصهای آماری که معنی دار در نظر گرفته خواهد شد و میزان تغییرات ایجاد شده و قدرت مطالعه جهت نشان دادن این تغییرات ضمن در نظر گرفتن اطلاعات علمی و بالینی و قضاوت حرفه ای اهمیت بالینی تفاوت‌های آماری و ارزش آن در بالین.

۲ - تدابیر اتخاذ شده جهت کاهش جهت گیری مطالعه و علی الخصوص نحوه راندوم (تصادفی) کردن مطالعه .

۶ - ۳ - تخصیص تصادفی و کور کردن مطالعه

ایده کلیدی در مطالعات بالینی، مقایسه گروههایی است که تنها از نظرنوع درمان متفاوت میباشند اگر گروهها در سمت های دیگر تفاوت داشته باشند، مقایسه درمانی تحت تاثیر قرار میگیرد.

راندوم سازی بعنوان اصل بنیادی طراحی آزمایشات با جهت گیری احتمالی در درمان، مقابله میکند. این امر اطمینان میدهد که درمان در سوژه های انسانی از خصوصیات شخصی آنها مستقل است. پروتکل باید روش استفاده شده برای راندومیزاسیون را مشخص کند.

مطالعه باید بیشترین درجه کوری را تا حد امکان بکار برد. هر جا که کد مهر و موم شده برای هر فرد در مطالعات راندومی کور انتخاب میشود، باید در محل تحقیق و همچنین پشتیبان مالی به شکل محرمانه نگهداشته شود.

پروتکل باید شرایطی را که تحت آن اجازه باز کردن کد داده شده و همچنین شخص مجاز به بازکردن کد را، مشخص کند. سیستم کد گذاری برای فرآورده ( های ) تحقیقاتی باید شامل مکانیسمی باشد که بتوان در صورت بروز اورژانس های پزشکی به سرعت فرآورده را شناسایی کرد اما اجازه آشکارسازی غیر ملموس و مخفیانه وجود نداشته باشد.

۶ - ۴ - آنالیز آماری

نوع ( انواع ) آنالیزهای آماری استفاده شده باید بطور واضح مشخص باشد و باید اساس مدل آماری در مطالعه را نشان دهد. هر گونه انحراف ( انحرافات ) باید شرح داده شود و در گزارش نهایی توجیه شود. نیاز و وسعت یک آنالیز درحین مطالعه باید در پروتکل مشخص شود. نتایج آنالیزهای آماری باید به نحوی نمایش داده شود که بازگو کردن نتایج کلینیکی را تسهیل کند همچون بزرگی اثر درمانی ( اندازه حرکت اختلاف ) و محدوده اطمینان که برای یک مطالعه بالینی از ذکر معنی دار بودن آماری به تنهایی اهمیت بیشتری دارد. داده های از دست رفته، غیر قابل استفاده و جعلی باید در طی آنالیزهای آماری ذکر شوند. هر گونه حذفی باید جهت بازبینی مجدد مستند سازی شود.

۷- ملاحظات خاص

۱ - ۷ - آزمایشات بالینی واکسن ها

۱ - ۱ - ۷ - مراحل آزمایشات واکسن

دستور العملهای آزمایشات بالینی بر روی واکسن های تحقیقاتی مشابه آزمایشات بالینی مقرر شده است. مراحل آزمایشات با مراحل دارو از نقطه نظرات زیر متفاوت است:

فاز I - به معرفی اولیه واکسن به جمعیت انسانی جهت تخمین ایمنی و اثرات بیولوژیک شامل ایمونونیسیتی اطلاق میشود. این فاز شامل مطالعه بر روی دوز و راه تجویز میشود و باید بر روی افراد با ریسک پایین انجام شود. بعنوان مثال، ایمونونیسیتی واکسن هپاتیت نباید بر روی افراد با ریسک بالا امتحان شود.

فاز II - به آزمایشات اولیه اثر بخشی ( ایمونونیسیتی ) در تعداد محدودی از داوطلبان اطلاق میشود واکسن ها طبیعتاً پیشگیری کننده یا درمانی هستند درحالیکه واکسن های پیشگیری کننده به افراد سالم داده میشوند، واکسن های درمانی به افراد بیماری که از بیماری خاص رنج میبرند، داده میشود.

فاز III- این مرحله برروی ارزیابی ایمنی و اثر در پیش گیری از بیماری، متمرکز است وبصورت مطالعات کنترل شده برروی تعداد بیشتری از داوطلبان (هزاران نفر) در چند مرکز انجام میشود.

پشتیبان مالیو محقق باید از مراحل تایید آزمایشات بالینی واکنش ها مطلع باشند.

- برخی از واکسن هایی که حاوی میکروارگانسیم های زنده خفیف شده یا فعال هستند می توانند ریسک کمی در ایجاد آن عفونت خاص در شخص داشته باشند. افراد واکسینه شده باید از چنین امری مطلع باشند.
- افراد تحت مطالعه در گروه کنترل یا افرادی که در معرض واکسن های غیر موثر قرار میگیرند در معرض خطر ابتلا به آن بیماری قرار دارند.
- خطرات ایجاد شده در اثر واکسن هایی که با روش های DAN نو ترکیب ساخته میشوند، کاملاً شناخته شده نیست. با این حال، برای کلیه فرآورده های یا واکسن های نو ترکیب باید دستور العملهای تایید شده توسط بخش بیوتکنولوژی کاملاً دنبال شود.
- آزمایشات باید توسط محقق با تجربیات لازم و تجهیزات لازم برای ارزیابی آزمایشگاهی seroconversion انجام شود.
- پروتکل های چنین آزمایشاتی باید شامل معیارهای مناسب جهت انتخاب افراد تحت مطالعه، طرح تجدید متناوب واکسن مورد آزمایش در مقایسه با واکسن رفرانس، می باشد و باید جزئیات ارزیابی روش های آزمایش جهت آشکارسازی تیترا آنتی بادی را شامل شود.
- باید روش های مشخص جهت جلوگیری از سانتیفیوژ کردن سرم برای انجام تست ها وجود داشته باشد
- باید برای محقق داده های کنترل کیفی هر بیج آزمایشگاهی واکسن ساخته شده به منظور آزمایشات بالینی، فراهم شود.
- پشتیبان مالی باید تاییدیه کمیته اخلاق مستقل را برای انجام آزمایشات بالینی واکسن ها بدست آورد.
- نسخه ژنریک واکسن های جدید که اخیراً به سایر بازارها پس از انجام آزمایشات بالینی شامل فاز III معرفی شده اند باید با واکسن رفرانس جهت seroconversion به صورت مقایسه ای در اندازه نمونه مناسب، مقایسه شوند.
- مراقبت پس از ورود به بازار ( PMS ) متعاقب مطالعات seroconversion ضروری است داده های PMS باید در حجم نمونه ای مناسب که قابلیت مشاهده عوارض جانبی و سایر نکات ایمنی را فراهم میسازد، جمع آوری گردد.
- پروتکل برای تست کردن واکسن های جدید باید شامل جزئیات مراحل ساخت، معیارهای کنترل کیفی در طول ساخت، شرایط نگهداری، داده های پایداری و مراحل مختلف مورد توجه در تولید واکسن باشد. همچنین باید حاوی جزئیاتی از روش های کنترل کیفیت با رفرانس های مربوطه باشد.

#### ۱- کتابچه راهنمای محقق

مقدمه

کتابچه راهنمای محقق (IB) مجموعه ای از داده های بالینی و غیر بالینی درباره فرآورده های مورد تحقیق می باشد که با مطالعه فرآورده روی انسان مرتبط میباشند. هدف آن فراهم آوردن اطلاعات برای تسهیل درک و فهم محققین و دیگر افراد درگیر در مطالعه درباره علت اصلی مطالعه و پیروی ایشان از خصوصیات کلیدی پروتکل همچون دز، تواتر/ فاصله مابین دزها، روشهای تجویز و فرآیندهای نظارت بی خطری می باشد. همچنین بینشی برای حمایت از مدیریت بالینی افراد تحت مطالعه در طی دوره مطالعه بالینی فراهم می نماید. اطلاعات بالینی بطور خلاصه، ساده، عینی، متعادل و شکل غیر تبلیغی باشد که باعث میشود طبیب یا محقق مستعد آنرا درک نمایند و ارزیابی خطر- منافع را در خصوص تناسب مطالعه هدفمند انجام دهد. به همین دلیل - فرد صلاحیت دار پزشکی بایستی عموماً در ویرایش یک کتابچه راهنما برای محقق شرکت کند اما محتویات کتابچه راهنما برای محقق بایستی بوسیله دستورالعملهایی که داده های توضیحی را تولید میکند تأیید شود.

این راهنما حداقل اطلاعاتی را که بایستی در یک کتابچه راهنما برای محقق شامل شود توضیح می دهد و پیشنهادهای برای صفحه بندی آن فراهم می آورد. پیش بینی می شود که نوع و وسعت اطلاعات در دسترس با مرحله تکامل فرآورده تحت تحقیق متفاوت خواهد بود. چنانچه فرآورده تحت تحقیق مشخص باشد و داروشناسی آن بطور گسترده ای توسط پزشکان درک شده باشد. کتابچه راهنما برای محقق مفصلی ممکن است ضروری نباشد درجایی که بوسیله مسئولین نظارتی (اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر)

اجازه داده می شود یک کتابچه راهنمای اطلاعات اساسی فرآورده، بروشور بسته بندی، یا برچسب ممکن است یک جایگزین مناسب باشد که اطلاعاتی جاری، مقایسه ای و با جزئیات را در تمامی وجوه فرآورده تحت تحقیق فراهمی می آورد که ممکن است برای محقق مهم باشد. چنانچه یک فرآورده موجود در بازار برای یک کاربرد جدید در حال مطالعه میباشد ( برای مثال یک کاربرد جدید) یک کتابچه راهنمای مختص به آن کاربرد جدید بایستی آماده شود. بهر حال، بر اساس کارکرد بالینی مطلوب (کارآزمایی بالینی مطلوب)، اطلاعات مرتبط جدید ممکن است آن اندازه مهم باشد که پیش از آنکه در یک کتابچه راهنمای بازبینی شده آورده شود، به محققین منتقل شود و احتمالاً به کمیته های مستقل اخلاقیات و یا مسئولین نظارتی (اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر) نیز منتقل گردد.

عموماً پشتیبان مالی مسئول تضمین در دسترس بودن یک کتابچه راهنمای بروز برای محقق ( محققین ) میباشد و محققین مسئول فراهم کردن کتابچه راهنما برای محقق به روز به کمیته های مستقل اخلاقیات و یا مسئولین نظارتی (اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر) میباشد.

کتابچه راهنما بایستی شامل موارد زیر باشد:

#### ۸-۱- صفحه عنوان

این صفحه نام پشتیبان مالی، شناسه هر فرآورده تحت تحقیق ( شماره تحقیق، نام شیمیایی یا ژنریک مورد تأیید، و نام های تجاری در جایی که از نظر قانونی مجوز دارد) و تاریخ Release. همچنین پیشنهاد می شود که شماره ویرایش و تاریخ ویرایش ابتدایی ارائه شود. ( مثالی در ضمیمه ۱ ارائه می شود. )

پشتیبان مالی ممکن است بخواهد یک اعلامیه محرمانگی را شامل شود که به محقق / گیرنده ها دستوردهد که کتابچه راهنما برای محقق را به عنوان یک سند محرمانه برای فروش اطلاعات تهیه کند.

#### ۸-۲- جدول محتویات

مثالی از جدول محتویات در ضمیمه ۲ آورده می شود.

#### ۸-۳- خلاصه و مقدمه

یک خلاصه کوتاه ( ترجیحاً نه بیش از ۲ صفحه) بایستی ارائه شود در حالیکه اطلاعات مهم فیزیکی، شیمیایی، فارماسیوتیکال، فارماکولوژی، سم شناسی، فارماکوکینتیک، متابولیک و بالینی (در دسترس) که با مرحله تکامل بالینی فرآورده تحت تحقیق مرتبط میباشد. یک بیان مقدمه خلاصه بایستی فراهم شود که محتوی نام شیمیایی ( و نامهای ژنریک و تجاری زمانی که مورد تأیید قرار گیرد) از فرآورده های مورد تحقیق، تمامی اجزای فعال، گروه فارماکولوژی فرآورده های مورد تحقیق و وضعیت مورد انتظار آن درون این کلاس ( برای مثال فواید) استدلال برای انجام تحقیق با فرآورده های مورد تحقیق و موارد کاربرد پیش گیرانه، درمانی یا شناختی مورد انتظار میباشد. نهایتاً، بیان مقدمه بایستی دیدگاهی عمومی برای پیگیری و تبعیت در ارزیابی فرآورده مورد تحقیق فراهم آورد.

#### ۸-۴- خواص و فرمولاسیون فیزیکی، شیمیایی و فارماسیوتیکال

توضیحی درباره مواد فرآورده مورد تحقیق ( شامل فرمول شیمیایی و یا ساختاری) و خلاصه ای کوتاه از خواص مرتبط فیزیکی، شیمیایی و فارماسیوتیکال ارائه می دهد.

جهت دستیابی به یک روش بی خطر مناسب که در طول مطالعه ارائه می شود، توضیحی از فرمولاسیون های مورد استفاده شامل Excipients، بایستی فراهم شود و توجیه شود.

همچنین چنانچه از نظر بالینی مرتبط باشد دستورالعمل ها یی برای ذخیره سازی و حمل و نقل شکل های مختلف دارویی ارائه شود. هرگونه تشابهات ساختاری به دیگر ترکیبات شناخته شده بایستی مورد اشاره قرار گیرد.

#### ۸-۵- مطالعات غیر بالینی

مقدمه: نتایج تمامی مطالعات غیر بالینی فارماکولوژیکی، سم شناسی، فارماکوکینتیک و متابولیسم فرآورده مورد تحقیق در حیوانات در شکل خلاصه ارائه شود. این خلاصه باید متدولوژی مورد استفاده، نتایج و ارتباط یافته ها با اثرات درمانی تحقیق شده و احتمالاً اثرات نامطلوب و ناخواسته در انسانها را در برداشته باشد.

اطلاعات ارائه شده ممکن است در صورت تناسب و یا در دسترس بودن شامل موارد زیر باشد:

- گونه های مورد آزمایش
- تعداد و جنسیت حیوانات در هر گروه
- واحد دز (برای مثال میلی گرم بر کیلوگرم)
- فاصله زمانی دزها
- روش تجویز
- مدت زمان دز تجویز شده
- اطلاعات مربوط به توزیع سیستمیک
- مدت زمان پیگیری پس از در معرض قرار گرفتن
- نتایجی که موارد زیر را شامل شود:
- ۱. طبیعت و تواتر اثرات داروشناختی یا سمی
- ۲. شدت یا مدت اثرات داروشناختی یا سمی
- ۳. زمان که طول می کشد تا اثرات بروز کند
- ۴. برگشت پذیری اثرات
- ۵. مدت زمان اثرات
- ۶. رابطه دز - پاسخ

فهرستهای جدولی بایستی هر جا که ممکن است باشد برای افزایش وضوح نمایش موارد فوق استفاده شود.

بخشهای بعدی بایستی مهمترین یافته های مطالعات را مورد بحث قرار دهد. اطلاعاتی شامل رابطه دز - پاسخ درباره اثرات مشاهده شده، ارتباط با انسانها و هر گونه مطالعه ای که به نوعی قبل از مطالعه روی انسان مفید باشد. چنانچه عملی باشد، یافته های مربوط به دز موثر و غیر سمی در همان گونه های حیوانی بایستی مقایسه شود (بعبارت دیگر ضریب درمانی بایستی مورد بحث قرار گیرد).

ارتباط این یافته ها به دز انسانی پیشنهاد شده بایستی مورد اشاره قرار گیرد. در صورت امکان مقایسه ها در واژه های سطوح خونی / بافتی صورت گیرد بجای اینکه بر اساس  $mg/kg$  انجام گیرد.

*الف) فارماکولوژی غیر بالینی (فارماکودینامیک)*

خلاصه ای از وجوه فارماکولوژیک فرآورده مورد تحقیق و در جای مناسب، متابولیتهای مهم آن در حیوانات بایستی مد نظر قرار گیرد. چنین خلاصه ای باید مطالعاتی را که فعالیت درمانی بالقوه را ارزیابی میکند (به عنوان مثال، مدل های اثر بخشی، اتصال به گیرنده و اختصاصیت) همراه با مطالعاتی که بی خطری را ارزیابی میکند (برای مثال مطالعات اختصاصی که برای ارزیابی فعالیتهای فارماکولوژیک دیگر بجز اثرات درمانی هدفمند طراحی شده است) را در بر گیرد.

*ب) فارماکوکینتیک و متابولیسم فرآورده در حیوانات*

خلاصه ای از فارماکوکینتیک، تبادلات بیولوژیک و توزیع فرآورده مورد مطالعه در تمامی گونه های حیوانی مطالعه شده بایستی ارائه شود بحث درباره یافته ها بایستی جذب و زیست دستیابی موضعی و عمومی فرآورده مورد مطالعه و متابولیت های آن و ارتباطش را با یافته های فارماکولوژیک و سم شناسی در گونه های جانوری را در بر گیرد.

*ج) سم شناسی*

خلاصه ای اثرات سم شناسی یافته شده در مطالعات مرتبط که در گونه های جانوری متفاوتی هدایت شده بایستی تحت سرفصلهای زیر در جای مناسب توضیح داده شود:

- دز منفرد (Single dose)
- دز تکراری (Repeated dose)
- سرطان زایی (Carcinogenicity)
- مطالعات اختصاصی ( برای مثال تحریک کندگی و حساسیت زایی)
- ۱. سمیت بر تولید مثل
- ۲. سمیت برژن ( موتاژنیسیته)

۸-۶- اثرات در انسانها

یک بحث کامل درباره اثرات شناخته شده فرآورده های مورد مطالعه در انسان بایستی فراهم شود. آن شامل اطلاعاتی در خصوص فارماکوکینتیک متابولیسم، فارماکودینامیک، دز- پاسخ، بی ضرری، اثر بخشی و دیگر فعالیتهای فارماکولوژیک میباشد و درجای مناسب، خلاصه ای در هر مطالعه بالینی کامل شده بایستی ارائه شود. اطلاعات بایستی همچنین با در نظر گرفتن نتایج هرگونه استفاده از فرآورده های مورد تحقیق علاوه بر استفاده مورد نظر در مطالعه بالینی همچون تجربیات در طی فروش فرآورده ارائه شود.

الف) فارماکوکینتیک و متابولیسم فرآورده در انسان

خلاصه ای اطلاعات درباره فارماکوکینتیک فرآورده های مورد مطالعه بایستی ارائه شود که شامل موارد زیر میباشد:

- فارماکوکینتیک ( شامل متابولیسم، در صورت عملی بودن، جذب، اتصال با پروتئین پلاسما، توزیع و برداشت ( حذف)
- زیست دستیابی فرآورده مورد مطالعه ( در صورت امکان بصورت قطعی و یا نسبی ) با استفاده از شکل دارویی مرجع.
- زیر گروههای جمعیت ( برای مثال جنس، سن. نارسائی عملکرد اعضا)
- تداخلات ( برای مثال تداخلات فرآورده- فرآورده و اثرات غذا)
- دیگر داده های فارماکوکینتیک ( برای مثال نتایج مطالعات جمعیتی انجام شده در درون مطالعه بالینی
- بی ضرری و اثر بخشی
- بایستی خلاصه ای از اطلاعات درباره فرآورده/فرآورده های مورد مطالعه(شامل متابولیتها، در جای مناسب) در خصوص فارماکودینامیک بی ضرری، اثر بخشی و ارتباط دز- پاسخ که از مطالعات بالینی قبلی در انسان بدست آمده فراهم شود ( داوطلبین سالم و یا بیماران). برداشتها از این مطالعات بایستی مورد بحث قرار گیرد. در مواردی که تعدادی از مطالعات بالینی کامل شده اند، استفاده از خلاصه های مربوط به بی ضرری و اثر بخشی در عرض مطالعات بالینی چندگانه بوسیله موارد در زیر گروهها ممکن است یک نمایش آشکار از داده ها ارائه نماید. خلاصه های جدولی از واکنشهای ناخواسته دارو برای تمامی مطالعات بالینی (شامل همه آنها) که برای تمامی اندیکاسیونهای مطالعه شده) مفید خواهد بود.
- تفاوتهای مهم در بروزهای واکنش ناخواسته دارویی با کاربردهای مختلف ویا زیر گروههای مختلف بایستی مورد بحث قرار گیرد.
- باید کتابچه راهنمای محقق توضیح درباره خطرات و واکنش های ناخواسته دارویی محتمل که بر اساس تجربیات قبلی با فرآورده تحت آزمایش و فرآورده های مرتبط بدست آمده فراهم آورد. همچنین توضیحی درباره احتیاطات یا انجام نظارت اختصاصی به عنوان بخشی از کاربرد تحقیقی فرآورده ها فراهم شود.
- ج) تجربیات نظارتی دیگر کشورها و یا بعد از فروش
- کتابچه راهنمای محقق باید کشورهایی را که فرآورده مورد مطالعه بفروش رسیده یا مورد تأیید قرار گرفته است را مشخص نماید. هر گونه اطلاعات مهم ناشی از کاربردی که فرآورده برای آن بفروش رسیده است بایستی خلاصه شود ( برای مثال، فرمولاسیونها، دزها، روشهای تجویز و واکنشهای ناخواسته فرآورده) همچنین کتابچه محقق بایستی تمامی کشورهایی را که فرآورده مورد تحقیق را برای فروش تأیید و یا ثبت نکرده است و یا از بازار جمع آوری شده است را مشخص کند.

این بخش یک بحث کلی درباره داده های غیر بالینی و بالینی فراهم میکند و بایستی اطلاعات را از منابع مختلف درباره وجوه مختلف فرآورده های مورد مطالعه خلاصه کند. در جای مناسب، گزارشات منتشر شده در باره فرآورده های مرتبط مورد بحث قرار گیرد. این می تواند به محقق برای پیش بینی واکنشهای ناخواسته دارویی، دیگر مشکلات در مطالعات بالینی کمک نماید.

هدف کلی از این بخش آماده و تجهیز کردن محقق با درکی روشن از خطرات و واکنشهای ناخواسته احتمالی و آزمایشات اختصاصی، مشاهدات و احتیاطاتی است که ممکن است برای مطالعه بالینی لازم باشد. این فهم و دانش بایستی مبتنی بر اطلاعات فیزیکی، شیمیایی، فارماسیوتیکال، فارماکولوژیکال، سم شناختی و بالینی درباره فرآورده های مورد مطالعه باشد. راهنما همچنین به محقق درباره شناخت و درمان مصرف بیش از حد (Overdose) احتمالی و واکنشهای ناخواسته دارویی مبتنی بر تجربیات انسانی قبلی و فارماکولوژی فرآورده مورد مطالعه ارائه میدهد.

۸-۸- منابع

۸-۹- ضمیمه الف

صفحه عنوان ( مثال )

نام پشتیبان مالی

فرآورده:

شماره تحقیق:

نامها: شیمیایی، ژنریک ( در صورت تأیید)، نامهای تجاری در صورتیکه از نظر قانونی مجاز است

کتابچه راهنمای محقق

شماره ویرایش:

تاریخ تهیه :

شماره:

ویرایش قبلی جایگزین شده:

شماره:

تاریخ:

۸-۱۰- ضمیمه ب

کتابچه راهنمای محقق بایستی شامل موارد زیر باشد:

۱- صفحه عنوان

۲- جدول محتویات

۳- خلاصه و مقدمه

۴- خواص فیزیکی، شیمیایی و فارماسیوتیکال و پیرامتر های مربوط به فرمولاسیون

۵- مطالعات غیر بالینی

الف) فارماکولوژی غیر بالینی (فارماکودینامیک)  
ب) فارماکوکینتیک و متابولیسم فرآورده در حیوانات  
ج) سم شناسی

ع) اثرات در انسان

الف) فارماکوکینتیک و متابولیسم فرآورده در انسان  
ب) بی ضرری و اثر بخشی

ج) تجربیات نظارتی دیگر کشورها و یا بعد از فروش

۷- خلاصه داده ها و راهنمای محقق

۸- منابع ( ۱- نشریات ۲- گزارشات)

## ۹- اسناد ضروری برای هدایت و مدیریت یک مطالعه بالینی

مقدمه:

اسناد ضروری اسنادی هستند که انحصاراً و جمعاً ارزیابی هدایت و مدیریت یک مطالعه و کیفیت داده های تولید شده را اجازه می دهند. این اسناد برای نشان دادن تبعیت محقق، پشتیبان مالی و ناظر از استانداردهای کارکرد بالینی مطلوب کارآزمایی بالینی مطلوب و با تمامی ملزومات قانونی در دسترس بکار می رود.

اسناد ضروری همچنین برای تعدادی از اهداف مهم دیگر بکار کمی روند. اسناد ضروری دسته بندی شده در محلهای محقق/موسسه و پشتیبان مالی با یک شیوه زمان بندی شده می تواند کمک بزرگی به مدیریت موفقیت آمیز یک مطالعه بوسیله محقق، پشتیبان مالی و ناظر بنماید. این اسناد همچنین اسنادی هستند که معمولاً بوسیله فعالیت بازرسی مستقل پشتیبان مالی بازرسی می شوند و بوسیله مسئولین قانونگذاری (اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر) به عنوان بخشی از فرآیند تأیید اعتبار هدایت مطالعه و یکپارچگی داده های جمع آوری شده بازرسی و نظارت می شوند.

فایلهای اصلی مطالعه بایستی در ابتدای مطالعه راه اندازی شوند در هر دو محل محقق/موسسه و اداره پشتیبان مالی یک نظارت نهایی مطالعه فقط وقتی انجام می شود که ناظر فایلهای محقق/موسسه و پشتیبان مالی را مرور کند و تأیید نماید که تمامی اسناد ضروری در فایلهای مناسب می باشند.

هر کدام یا تمامی اسناد اشاره شده در این راهنما ممکن است موضوع بازرسی باشند و بایستی در دسترس بوده بوسیله بازرسی پشتیبان مالی بازرسی و بوسیله مسئولین قانونگذاری بازرسی و نظارت شوند.

۹-۱- قبل از شروع مطالعه بالینی

در طی این مرحله طراحی. اسناد ذیل بایستی تولید شود و بایستی در فایل قرار گیرد پیش از آنکه مطالعه رسماً شروع شود.



م = محقق

پ = پشتیبان مالی

م.ن.ف = محل نگهداری فایل

ردیف	عنوان سند	هدف	م.ن.ف	
			م	پ
۱	کتابچه راهنمای محقق	مستند کردن اطلاعات مرتبط و جاری علمی درباره فرآورده مورد تحقیق که برای محقق فراهم شده است.	×	×
۲	پروتکل و اصلاحات امضا شده و در صورت وجود فرم ثبت اطلاعات	مستند کردن توافق محقق و پشتیبان مالی بر روی پروتکل/اصلاحات و فرم ثبت اطلاعات	×	×
۳	اطلاعات داده شده به فرد در مطالعه فرم اطلاع رضایتنامه (شامل تمامی ترجمه های قابل کاربرد) هرگونه اطلاعات نوشته شده دیگر تبلیغات برای داوطلب گیری(اگر استفاده می شود)	جهت مستند کردن رضایتنامه اطلاع داده شد جهت مستند کردن اینکه افراد اطلاعات نوشته شده مناسب را دریافت خواهند کرد (راضی کردن و مباحثه) برای حمایت از توانایی آنها در رضایتنامه کاملاً آگاهانه مستند کردن اینکه روشهای عضوگیری مناسب میباشند و از روی اجبار و اکراه نیستند	×	×
4	وجوه مالی مطالعه	جهت مستند کردن توافقنامه مالی بین محقق/موسسه و پشتیبان مالیبرای مطالعه	×	×
5	وضعیت بیمه( در جایی که لازم باشد)	برای مستند کردن در دسترس بودن جبران صدمات مربوط به مطالعه برای افراد	×	×
6	توافقنامه امضا شده بین بخشهای درگیر. برای مثال:-محقق/موسسه و پشتیبان مالی -محقق/موسسه و سازمان تحقیقات بالینی -پشتیبان مالیوسازمان تحقیقات بالینی -موسسه/محقق و مسئولین ( در جای لازم)	مستند کردن توافقات	×	×
7 م	تائیدیه یا رای مطلوب مستند تاریخ دار کمیته مستقل اخلاقیات (IEC) درباره مسائل ذیل: -پروتکل و هرگونه اصلاحات -فرم ثبت اطلاعات( در صورت کاربرد) -فرم های رضایتنامه آگاهانه -هرگونه اطلاعات نوشته شده دیگر که به افراد ارائه شده است. -تبلیغات برای عضوگیری افراد ( در صورت استفاده) -جبران برای فرد ( در صورت نیاز) -هرگونه اسناد دیگر که تائید شده یا رای مطلوب را دریافت کرده است.	برای مستند کردن اینکه مطالعه برای بازبینی کمیته اخلاق پزشکی مستقل ارائه شده است و تائیدیه/ رای مطلوب را دریافت کرده است. برای تعیین شماره ویرایش و تاریخ اسناد	×	×

×	×	مستند کردن اینکهمیته اخلاق پزشکی مستقل مطابق با کارآزمایی بالینی مطلوب تشکیل می یابد	ترکیب هویت کمیته مستقل اخلاقیات	۸
×	×	مستند کردن تاییدیه اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر و نکات توصیه شده در مورد پروتکل که پیش از شروع مطالعه در تبعیت از ملزومات قانونی قابل کاربرد بدست آمده است	تاییدیه اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر و نکات توصیه شده در مورد پروتکل ( در جای لازم)	۹
×	×	مستند کردن صلاحیتهای و واجد شرایط بودن برای هدایت و اجرای مطالعه و یا فراهم کردن نظارت پزشکی افراد	CV و یا دیگر اسناد مرتبط شاهد بر صلاحیتهای محققو همکاران محقق	۱۰
×	×	مستند کردن اعداد و یا طیفهای طبیعی آزمایشات	اعداد یا طیفهای طبیعی برای فرآیندهای طبی/آزمایشگاهی/تکنیکی و یا آزمایشات موجود در پروتکل	۱۱
×		مستند کردن تبعیت از قوانین در دسترس بر چسب زنی و متناسب بودن دستورالعمل های ارائه شده به افراد	نمونه برچسب های متصل شده به ظرف های فرآورده مورد مطالعه	۱۲
×	×	مستند کردن دستورالعمل های مورد نیاز برای اطمینان از ذخیره سازی. بسته بندی. توزیع و تعیین تکلیف فرآورده های مورد مطالعه و مواد مرتبط با مطالعه	دستورالعمل هایی برای کار با فرآورده های مورد مطالعه و مواد مرتبط با مطالعه ( چنانچه در پروتکل یا کتابچه راهنمای محقق ذکر شده باشد)	۱۳
×	×	مستند کردن تاریخهای حمل و نقل. شماره های بیج و روش ترابری فرآورده های مورد مطالعه و مواد مرتبط با مطالعه که ردیابی بیج فرآورده. مرور وضعیتهای حمل و نقل و پاسخگویی را اجازه می دهد.	ثبتهای حمل و نقل فرآورده های مورد مطالعه و مواد مرتبط با مطالعه	۱۴
×		مستند کردن شناخت. خلوص و قدرت فرآورده های مورد مطالعه که در مطالعه مورد استفاده قرار می گیرد.	گواهی های. آنالیز فرآورده های مورد مطالعه حمل شده	۱۵
×	×	مستند کردن چگونگی. در موارد اضطراری. تعیین و شناخت فرآورده مورد مطالعه کور شده که بدون شکستن اصل کوربودن برای باقی درمانی افراد آشکار میکند.	فرآیندهای رمزگشایی برای مطالعات کور	۱۶
×		مستند کردن روش تصادفی سازی جمعیت مطالعه	فهرست تصادفی سازی اصلی	۱۷
×		مستند کردن آن که محل برای مطالعه مناسب است ( ممکن است با شماره 19 ادغام شود)	گزارش ناظر پیش از مطالعه	۱۸
×	×	مستند کردن آن که فرآیندهای مطالعه با محقق و مسئول مطالعه محقق مرور می شوند ( ممکن است با شماره 18 ادغام شود)	گزارش ناظر شروع مطالعه	۱۹

علاوه بر داشتن فایل‌های در دسترس اسناد فوق. موارد زیر بایستی به فایلها در طی مطالعه به عنوان شاهدهی مبنی بر اینکه تمامی اطلاعات جدید مرتبط مستند می شوند به همان صورتی که در دسترس است، اضافه می شوند.

ردیف	عنوان سند	هدف	م.ن.ف	
			م	پ
۲۰	کتابچه راهنمای به روز شده	مستند کردن این که محقق در شیوه های زمان بندی شده از اطلاعات مرتبط زمانیکه قابل دسترس باشد مطلع می شود.	×	×
۲۱	هرگونه ویراستاری مجدد در: پروتکل /اصلاح (اصلاحات) و فرم ثبت اطلاعات -فرم رضایتنامه آگاهانه -هرگونه اطلاعات نوشته شده ارائه شده به افراد -تبلیغات برای عضوگیری افراد ( در صورت استفاده)	مستند کردن ویراستاری هایی از این اسناد مرتبط با مطالعه که در طی مطالعه موثر می باشد	×	×
۲۲	تائیدیه یا رای مطلوب مستند و تاریخ دار کمیته مستقل اخلاقیات ((IEC در خصوص موارد زیر: -اصلاحات پروتکل -ویرایش های -فرم رضایتنامه آگاهانه -هرگونه اطلاعات نوشته شده دیگر که به فرد ارائه می شود. تبلیغ برای عضوگیری فرد ( در صورت کاربرد) هرگونه اسناد دیگر دارای تائیدیه یا رای مطلوب تداوم مرور مطالعه ( هر جا که لازم باشد)	مستند کردن این که اصلاحات و یا ویرایش ها به رویت مرور کمیته اخلاق پزشکی مستقل رسیده و تائیدیه یا رای مطلوبرا دریافت داشته است. برای تعیین شماره ویرایش و تاریخ اسناد	×	×
۲۳	تائیدیه ها و یا اطلاعیه های اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر هرچاکه لازم باشد: -اصلاحات پروتکل و دیگر اسناد	مستند کردن تبعیت از ملزومات قابل کاربرد اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر	×	×

×	×	مستند کردن صلاحیتها و واجد شرایط بودن برای هدایت و اجرای مطالعه و یا فراهم کردن نظارت پزشکی افراد	شرح سوابق برای محققین جدید و یا همکاران محققین	۲۴
×	×	مستند کردن اعداد و طیفهایی که در طی مطالعه بازبینی می شوند	به روزکردنهای اعداد/طیفهای طبیعی برای فرآیندها یا آزمایشات طبی/آزمایشگاهی/ تکنیکی موجود در پروتکل	۲۵
×	×	مستند کردن تاریخهای حمل و نقل. شماره های بیج و روش ترابری فرآورده های مورد مطالعه و مواد مرتبط با مطالعه که ردیابی بیج فرآورده. مرور وضعیتهای حمل و نقل و پاسخگویی را اجازه می دهد.	مستند کردن حمل و نقل فرآورده های مورد مطالعه و موادی مرتبط با مطالعه	۲۶
×		مستند کردن شناخت. خلوص و قدرت فرآورده های مورد مطالعه که در مطالعه مورد استفاده قرار می گیرد.	گواهی های آنالیز برای بیج های جدید فرآورده های مورد مطالعه	۲۷
×		مستند کردن بازدیدها از محل و یافته های ناظر	گزارشات بازدید ناظر	۲۸
×	×	مستند کردن هرگونه توافقات یا بحثهای مهم با در نظر گرفتن گزارش دهی تجویز مطالعه. انحرافات از پروتکل. اجرای مطالعه و گزارش دهی رویداد نامطلوب	ارتباطات مرتبط علاوه بر بازدیدهای محل -نامه ها -یادداشتهای جلسات -یادداشت های تلفن ها	۲۹
	×	مستند کردن اینکه رضایتنامه بر چسب کارآزمایی بالینی مطلوب و پروتکل کسب شده و پیش از شرکت هر فرد در مطالعه تاریخ خورده است. همچنین مستند کردن اجازه دسترسی مستقیم	فرمهای رضایتنامه آگاهانه امضا شده	۳۰
	×	مستند کردن حضور فرد و یکپارچگی متعاقب داده های جمع آوری شده مطالعه. شامل اسناد اساسی مرتبط با مطالعه. درمان پزشکی و تاریخچه فرد	اسناد منبع	۳۱
	×	مستند کردن این که محقق یا اعضای مسئول اداره تحقیق مشاهدات قبت شده را تأیید میکند.	فرمهای گزارش مورد امضا شده تاریخ دارو و کامل	۳۲
X	×	مستند کردن تمامی تغییرات/اضافات یا اصلاحات انجام شده به فرم ثبت اطلاعات پس از ثبت داده های اولیه	مستند سازی اصلاحات فرم ثبت اطلاعات (CRF)	۳۳
×	×	اطلاعیه بوسیله محقق بنیانگذار به پشتیبان مالیدرباره عوارض ناخواسته جدی و گزارشات مربوط	اطلاعیه بوسیله محقق بنیانگذار مطالعه با پشتیبان مالی درباره عوارض ناخواسته جدی و گزارشات مربوط	۳۴

×	×	اطلاعیه بوسیله پشتیبان مالی یا محقق. درجایی که کاربرد داشته باشد به اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر و کمیته اخلاق پزشکی مستقل درباره واکنشهای ناخواسته غیر قابل انتظار دارویی و دیگر اطلاعات بی ضرری	اطلاعیه بوسیله پشتیبان مالی و یا محقق. در جایی که قابل کاربرد باشد. به اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر و IEC (S) درباره واکنشهای ناخواسته جدی دارویی و دیگر اطلاعات بی ضرری	۳۵
×	×	اطلاعیه بوسیله پشتیبان مالی به محققین درباره اطلاعات بی ضرری	اطلاعیه بوسیله پشتیبان مالی به محققین درباره اطلاعات بی ضرری	۳۶
×	×	گزارشات در طی مطالعه یا سالیانه به کمیته اخلاق پزشکی مستقل و به اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر	گزارشات در طی مطالعه یا سالیانه به کمیته اخلاق پزشکی مستقل و اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر	۳۷
×	×	مستند کردن شناخت(اسامی) افرادی که وارد غربالگری پیش از مطالعه می شوند	دفتر گزارش غربالگری افراد	۳۸
	×	مستند کردن این که محقق/ موسسه یک فهرست محرمانه از اسامی تمامی افراد تخصیص شده به شماره های مطالعه یا نام نویسی شده در مطالعه به محققین /موسسه اجازه داده می شود که شاخص هر فرد آشکار کند.	فهرست کد شناخت فرد	۳۹
×	×	مستند کردن این که فرآورده های مورد مطالعه بر حسب پروتکل استفاده شده اند.	مسئولیت فرآورده های مورد تحقیق	۴۰
×	×	مستند کردن امضا و شروع به همکاری تمامی افراد مسئول برای ورود و یا اصلاحات روی فرم ثبت اطلاعات	صفحه امضا	۴۱
×	×	مستند کردن محل و تعیین نمونه های نگهداری شده چنانچه ارزیابی به تکرار نیاز دارند	ثبت نمونه های مایع / نمونه های باقی نگهداری شده بدن ( در صورت لزوم)	۴۲

۹-۳- پس از تکمیل یا خاتمه مطالعه بالینی

پس از تکمیل یا خاتمه مطالعه. تمامی اسناد مشخص شده در بخشهای ۲-۸ و ۳-۸ بایستی در فایلها به همراه اسناد ذیل قرار گیرند.

		هدف	عنوان سند	ردیف
پ	م			
×	×	مستند کردن این که فرآورده های مورد مطالعه برحسب پروتکل استفاده شده اند. مستند کردن این که مسئولیت نهایی فرآورده های مورد مطالعه در محل. توزیع به افراد. مرجوع شده بوسیله افراد، مرجوع شده به پشتیبان مالی	مسئولیت فرآورده های مورد مطالعه در محل	۴۳

## تعاریف:

### رویداد نامطلوب (AE)

به هرگونه عارضه ناخواسته پزشکی (شامل علائم: بیماری یا یافته های غیر طبیعی آزمایشگاهی) که در طول مصرف فرآورده های دارویی در یک بیمار یا فرد داوطلب که لزوماً ارتباطی با درمان داده شده نداشته باشد، اطلاق می شود. (رجوع به عوارض جانبی جدی) واکنشهای جانبی دارو (ADR)

(الف) در مورد فرآورده های دارویی تایید شده، پاسخ مضر و ناخواسته ای که در دوزهای معمول استفاده شده یا آزمایش شده در انسان مشاهده شود.

(ب) در مورد فرآورده های دارویی ثبت نشده (یا فرآورده هایی که مصرف آنها در شرایط پزشکی خاصی هنوز اثبات نشده و در حال آزمایش می باشند) پاسخ مضر و ناخواسته در هر دوز.

در آزمایشات بالینی، بروز عوارض ناخواسته پزشکی بر اثر مصرف بیش از حد، سو استفاده، وابستگی و تداخل با سایر فرآورده های دارویی می بایست گزارش گردند.

ADR به دو نوع: A (فارماکولوژیک) و B (ایدیوسینکراتیک) می باشند.

عوارض نوع A، علائم فارماکولوژیکی گسترده تری از دارو نشان می دهند این عوارض وابسته به دوز بوده و بنابر این با کاهش یا قطع مصرف دارو قابل برگشت می باشند. بالعکس، نوع B غیر قابل پیش بینی و معمولاً شدید هستند.

### ممیزی یک مطالعه

تأیید سیستماتیک مطالعه که توسط اشخاصی که مستقیماً در مطالعه دخیل نیستند انجام پذیرد. همانند:

(الف) فعالیتهای مربوط به مطالعه جهت تعیین همسانی با پروتکل

(ب) داده های اطلاعاتی جهت اطمینان از صحت "مدارک منبع":

روش آزمایش باید داده های "مدارک منبع" را با گزارش نهایی یا حد واسط مقایسه کند، همچنین باید دریابد که روش آزمایش های بکار گرفته شده در بدست آوردن داده ها، باعث از بین رفتن اعتبار آنها نمی شود.

(ج) سازگاری با فرایندهای استاندارد بکار رفته (روشهای اجرایی استاندارد)

کور کردن BLINDING / پوشاندن MASKING

یک روش کنترل تجربیات است که در آن یک یا بیش از یک نفر از افراد مورد آزمایش از نحوه درمان اطلاعی ندارد.

در روش یک سو کور SINGLE BLIND موضوع مطالعه ناآگاهانه می باشد در حالیکه در دو سو کور DOUBLE BLIND موضوع مطالعه و یا محقق کنترل کننده و یا تحلیل گر آماری از روش درمان نا آگاه هستند.

### فرم ثبت اطلاعات (CRF)

مدرکی است که بر اساس پروتکل، برای ثبت داده ها و سایر اطلاعات هر فرد تحت مطالعه تهیه شده است.

فرم ثبت اطلاعات باید به شکلی باشد که اجازه دهد اطلاعات به صورت صحیح، وارد، ارائه، تصحیح و بازرسی شوند. فرم ثبت اطلاعات ممکن است چاپی و یا به شکل الکترونیکی باشد.

### کارآزمایی بالینی (مطالعات بالینی)

مطالعات سیستماتیک فرآورده های دارویی بر روی انسان (بیمار یا داوطلب سالم) است که جهت کشف و یا تایید اثرات بالینی، داروشناختی (شامل فارماکودینامیکی و فارماکوکینتیکی) و یا عوارض جانبی، به منظور تعیین اثر بخشی و غیر مضر بودن آن انجام می گیرد.

### مطالعات بالینی فارماکولوژیکی بر روی انسان (فاز I)

هدف از انجام مطالعات فاز I تعیین دوز ماکزیمم قابل تحمل در انسان، اثرات فارماکودینامیک، عوارض جانبی و یا هر کدام به تنهایی و بررسی فارماکوکینتیک دارو تا حد امکان می باشد. این مطالعات معمولاً بر روی افراد داوطلب سالم و بزرگسالان و بر اساس مشاهدات بالینی فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی انجام می شود.

مطالعات فاز I معمولاً توسط محققینی که در فارماکولوژی بالینی آموزش دیده اند و امکانات و تسهیلات لازم جهت مشاهده دقیق و پایش افراد را دارند، انجام می شود. این مطالعات ممکن است در یک یا چند مرکز انجام شوند.

## مطالعات اکتشافی (فاز II)

در مطالعات فاز ۲ تعداد محدودی از بیماران به دقت تحت مطالعه قرار می گیرند تا امکان موارد استفاده درمانی، دامنه دوز موثر، ارزیابی فراتر جهت تعیین ایمنی و فارماکوکینتیک تعیین گردد.

به طور طبیعی ۱۰ تا ۱۲ بیمار در هر دوز باید مورد مطالعه قرار گیرند. معمولاً این مطالعات به ۳ یا ۴ مرکز محدود می شود و توسط پزشکان متخصص که در آن زمینه درمانی تخصص دارند و دارای امکانات لازم جهت تحقیق در اثر بخشی و ایمنی دارو هستند و با مشاوره یک یا چند داروساز بالینی قابل انجام است.

## مطالعات تاییدی (فاز III confirmatory)

هدف از انجام این مطالعات بدست آوردن مدارک کافی در مورد اثر بخشی و ایمنی دارو در تعداد بیشتری از بیماران است که معمولاً در مقایسه با یک داروی استاندارد یا دارونمای مناسب انجام می گیرد. اگر اخیراً دارو در کشورهای دیگر تایید شده و یا وارد بازار شده باشد، مطالعات فاز ۳ باید حداقل بر روی ۱۰۰ بیمار و در ۳ تا ۴ مرکز انجام شود تا اثر بخشی و ایمن بودن دارو مورد تایید قرار گیرد.

در طول استفاده بالینی دارو داده های ADR مشاهده شده باید به همراه گزارشی از اثر بخشی دارو در فرم تجویز شده گزارش شود.

## مطالعات فاز PMS/IV

مطالعاتی است که پس از ورود فراورده دارویی به بازار انجام می شود. مطالعات فاز IV بر اساس کاربردهایی که محصول بر اساس آن وارد بازار شده انجام می شود و به طور معمول در غالب نظارت پس از عرضه و فروش دارو انجام می گیرد. مطالعات فاز IV باید بر اساس همان استاندارد های علمی و اخلاقی باشد که در مطالعات قبل از ورود دارو به بازار استفاده شده است.

پس از آنکه محصولی وارد بازار شد مطالعات بالینی جهت یافتن موارد استفاده جدیدتر، راهنمای تجویز جدیدتر و یا تجویز های توام جدیدتر و غیره انجام میگیرد که بطور طبیعی همانند مطالعات یافتن یک فراورده دارویی جدید در نظر گرفته می شود. تولیدکننده ملزم به ارائه برنامه انجام PMS جهت ثبت دارو خواهد بود.

## محصول مقایسه ای

یک فراورده دارویی است (فراورده یا دارونما) که به عنوان رفرانس در مطالعات بالینی استفاده می شود.

## حفظ اطلاعات

محرمانه ماندن اطلاعات افراد تحت مطالعه شامل هویت افراد و کلیه اطلاعات پزشکی چه قبلی و چه مواردی که در طول مطالعه حاصل می شود، این موضوع همچنین شامل عدم آشکار ساختن اطلاعات تجاری پشتیبان مالی به افراد غیر مجاز نیز میگردد.

## همکار اصلی CO-INVESTIGATOR

فردی است که قانوناً جهت تحقیقات انتخاب شده است و انجام بخشی از تحقیق را بعهده دارد. باشد.

## CO-ORDINATING INVESTIGATOR محقق هماهنگ کننده

به محقق اصلی مراجعه شود.

## سازمان تحقیقات بالینی (CRO)

سازمانی است که ممکن است پشتیبان مالی برخی یا تمامی موارد وظایف، تکالیف و یا مسوولیت های قانونی در خصوص مطالعات بالینی را به آن انتقال دهد. تمامی قراردادهای انتقالی باید به صورت مکتوب باشد. سازمان تحقیقات بالینی ممکن است یک فرد عملی، تجاری، آکادمیک و یا غیره باشد.

## قرارداد

به مدارک مکتوب، تاریخ دار و امضا شده ای اطلاق می شود که توافق بین دو یا چند فرد (یا موسسه) را که در مطالعات بیومدیكال دخیل هستند نشان میدهد. بطور معمول یک قرارداد شامل شرح وظایف تدابیر مالی و سایر موارد مهم مربوطه می باشد. پروتکل ممکن است مبنای اولیه "قرارداد" باشد.

## صنعت سازی

کلیه اطلاعات ثبت شده (شامل مدارک مکتوب، الکترونیکی، مغناطیسی، اپتیکی، اسکن، اشعه ایکس و غیره) که روش های آزمایش یا مطالعه را شرح میدهد و بر اساس آن نتیجه مطالعات بدست آمده است. صحت کلیه مدارک باید توسط محقق بررسی شده و امضا شود.

### مدارک ضروری

مدارکی است که ارزیابی روند مطالعه و کیفیت داده های بدست آمده را ممکن می سازد.

### کمیته اخلاق پزشکی

یک کمیته و یا مجمعی مستقل شامل اعضا پزشکی / غیر پزشکی و یا علمی / غیر علمی می باشد که وظیفه آنها بازبینی و بررسی و تایید رعایت حقوق افراد، ایمنی و مفیدبودن موضوعات مورد مطالعه بر روی انسان می باشد. بازبینی مستقل باعث جلب اعتماد عمومی و بازبینی وثبات پروتکل، تایید مناسب بودن محققین، تسهیلات روش ها و موارد بکاررفته جهت حصول نتیجه و یا مستند سازی در موضوعات مورد مطالعه و محرمانه بودن و ایمن بودن آنها می شود.

### گزارش نهایی

توضیح جامع و روشن از مطالعه، پس از اتمام آن می باشد و شامل توضیح آزمایشات و روش های آماری مواد بکاررفته، عرضه و ارزیابی نتایج، آنالیز آماری، و توضیح و توجیه حالات غیر مترقبه اخلاقی، آماری و بالینی میباشد. اعلام رسمی پایان مطالعه از طرف محقق هم یکی از قسمتهای گزارش نهایی می باشد.

### کارآزمایی بالینی مطلوب (GCP)

استانداردی در مطالعات یا آزمایشات بالینی است که شامل طراحی، هدایت، نظارت، نتیجه گیری، ختم مطالعه، بازبینی، روش آنالیز، گزارش و مستند سازی می شود. کارآزمایی بالینی مطلوب نشان می دهد که مطالعات انجام شده و گزارش های داده شده به روش قابل اعتماد انجام شده و داده های بدست آمده صحیح و دقیق بوده و رعایت محرمانه بودن موضوعات مورد مطالعه شده است. هدف GCP اطمینان در صحت علمی مطالعات انجام شده و مستند شدن کلیه مطالعات بالینی و محصولات تحت مطالعه است.

### شاهد بی طرف

فردی مستقل و بیطرف است که در هیچ شرایطی تحت تاثیر افراد دخیل در مطالعه بالینی قرار نمی گیرد و در مراحل تهیه رضایت نامه بیمار و سایر مدارک آزادانه و شفاه " و یا با امضا کردن و تاریخ زدن و مکتوب کردن، صحت آن را تایید کرده و کمک مینماید. چنین فردی باید کاملاً آگاه و تحصیل کرده ( حداقل لیسانس) و کاملاً مستقل باشد.

### رضایت آگاهانه

رضایت نامه ای مکتوب و داوطلبانه است که توسط فرد شرکت کننده در مطالعه کامل می گردد که بایستی شامل وضعیت مطالعه، اهداف، مزایای احتمالی، خطرات احتمالی، راه های درمان جایگزین، حقوق شرکت کننده و کلیه اطلاعات مربوط به این زمینه باشد. آدرس و شماره تلفن افراد باید ضمیمه گردد.

### بازرسی

مرور و یا بررسی رسمی است که در زوینه اسناد، تسهیلات، مدارک ثبت شده، سایر منابعی که از نظر اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر مرتبط با مطالعه می باشد. و توسط بازرسین اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر انجام می شود. بازرسی از محل انجام آزمایشات و یا سازمان تحقیقات بالینی جهت تایید صحت کارآزمایی بالینی مطلوب انجام می شود.



هرگونه مکان پزشکی خصوصی و یا عمومی که جهت انجام مطالعات بالینی استفاده می شود.

#### محقق

فردی است که مسئول انجام مطالعات در محل انجام تحقیق می باشد. محقق مسئول صحت، سلامتی و کمک به افراد تحت مطالعه است. در مواردی که مطالعات توسط گروهی از محققین انجام می شود، رهبر تیم به عنوان محقق اصلی PRINCIPAL INVESTIGATOR مسئول می باشد.

#### محصول تحقیقاتی

یک فرآورده دارویی (شامل فرآورده مورد مقایسه) است که به عنوان رفرانس در مطالعات بالینی استفاده و یا تست می شود. محصول تحقیقاتی ممکن است ماده شیمیایی فعال و یا به یکی از اشکال دارویی فرموله شده باشد.

#### کتابچه راهنمای محقق

مجموعه ای از داده ها (شامل توجیهات در مورد مطالعه پیشنهادی) برای محقق است که شامل کلیه اطلاعات بالینی و غیر بالینی در مورد محصول تحقیقاتی می باشد. باید داده های کافی جهت توجیه ماهیت، مقیاس و مدت زمان آزمایش پیشنهادی جهت ارزیابی ایمنی و احتیاطات خاص در دست باشد. اگر داده های مرتبط در طول آزمایش بدست آید، باید اطلاعات بدست آمده در بروشور تحقیقاتی وارد شده و به روز شود.

#### ناظر

فردی است که توسط پشتیبان مالی یا سازمان تحقیقات بالینی جهت نظارت و گزارش کردن پیشرفت مطالعه و بررسی صحت داده ها برگزیده می شود. ناظر باید اطمینان دهد که آزمایشات انجام شده و گزارش شده مطابق با پروتکل روشهای اجرایی استاندارد و کارآزمایی بالینی مطلوب است.

#### مطالعات چند مرکزی multi-centers

آزمایش بالینی است که بر اساس یک پروتکل ولی در سایت های تحقیقاتی مختلف و توسط بیش از یک محقق انجام می شود.

#### مطالعات غیر بالینی

مطالعات بیومدیkal است که بر روی انسان انجام نمی شود.

#### مطالعات غیر دارویی

مطالعاتی است که در آن منفعت بالینی مستقیم برای فرد یا افراد تحت مطالعه وجود ندارد. چنین مطالعاتی بجز در موارد استثنایی باید بر روی بیمارانی انجام شود که دارای بیماری خاص و یا شرایطی هستند که محصول تحقیقاتی به آن منظور قرار است استفاده می شود. افراد تحت مطالعه باید از نزدیک نظارت شوند و در صورت ظهور علائم نا مطلوب درمان قطع شود.

#### فرآورده های دارویی

مواد و یا ترکیبی از مواد است که دارای اثر درمانی، پیشگیری و یا تشخیص می باشد و یا جهت تصحیح فعالیتهای فیزیولوژیکی استفاده می شود و در شکل دارویی مناسب جهت تجویز در انسان عرضه می شود.

#### محقق اصلی (مجری)

محققی است که مسئول همکاری بین محققان در یک محل و یا محل های متفاوت مثل مطالعات چند مرکزی می باشد.

#### اصلاح پروتکل

هر گونه تغییر و یا توضیح رسمی است که به پروتکل الحاق می شود. کلیه اصلاحات پروتکل باید مورد توافق قرار گیرد و توسط اشخاصی که صاحب امضا پروتکل هستند امضا شود.

#### تضمین کیفیت QA

سیستم و یا پروسه ای است که جهت اطمینان از اجزاء مطالعه و تولید داده ها مطابق با اصول GCP بنا نهاده شده است. تضمین کیفیت از طریق کنترل کیفیت حین روند و ممیزی حین و پس از انجام کارآزمایی بالینی و نیز ممیزی داده ها موجب اعتبار می گردد.

تکنیکها و یا فعالیتهای عملی است که بعنوان جزئی از سیستم تضمین کیفیت (QA) انجام می شود و صحت مفروضات برای کیفیت آزمایشات انجام شده را تایید می کند. فعالیتهای کنترل کیفیت کلیه افراد دخیل در طراحی هدایت نظارت کردن ارزیابی جمع آوری و گزارش داده ها را شامل می شود.

فردی که اطمینان از کیفیت را انجام می دهد باید از در معرض قرار دادن افراد تحت مطالعه در شرایط پر خطر غیر ضروری اجتناب کند و از نتیجه گیری غلط بر اساس داده های غیر قابل اعتماد پرهیز کند.

### تخصیص تصادفی

پروژه انتخاب افراد مورد مطالعه جهت درمان یا گروه کنترل می باشد. انتخاب اتفاقی شناس یکسان جهت قرار گرفتن در هر یک از گروه ها را برای افراد فراهم نموده و احتمال جهت گیری (بایاس) مطالعه را از بین می برد.

### داده های خام

به کلیه اطلاعات ثبت شده، کپی های تایید شده ویاصلی مطالعات بالینی ویافته های آزمایشگاهی ویا سایر فعالیت هادرمطالعه بالینی اطلاق می شودکه جهت بازسازی و ارزیابی آزمایشات ضروری است.

### حادثه نامطلوب وخیم (SAE) و یا واکنش های جانبی جدی (SADR)

حادثه نامطلوب و یا عارضه جانبی دارویی که با مرگ، بستری شدن (در شرایطی که مطالعه بر روی افراد سالم یا بیماران سر پای انجام شده باشد)، طولانی شدن مدت بستری(در شرایطی که مطالعه بر روی بیماران بستری انجام شده باشد) ناتوانی، معلولیت دائم یا شدید، نا هنجاری مادر زادیا بطور کلی مسائل تهدید کننده حیات همراه باشد.

### داده های منبع

مدارک اصلی ضروری (یا کپی های تایید شده و تصحیح شده آنها) جهت ارزیابی آزمایشات بالینی را گویند. این مدارک ممکن است شامل فایل های اشخاص تحت مطالعه، داده های بدست آمده ازدستگاه های خودکار، یافته های رادیولوژیک، یادداشت های آزمایشگاهی، مدارک ثبت شده بیمارستانی، جداول بالینی ودفتری، یادداشت های موضوعات مورد مطالعه، ارزیابی چک لیستها و مدارک ثبت شده داروخانه و هرگونه یافته کلینیکی و پاراکلینیکی می باشد.

### پشتیبان مالی

یک فرد مستقل و یا شرکت یا موسسه ای است که مسئولیت پایه گذاری، مدیریت و یا حمایت مالی مطالعات بالینی را به عهده دارد. محقق که بطور مستقل یک مطالعه بالینی را شروع می کند و کلیه مسئولیت های آن را بر عهده می گیرد نقش پشتیبان مالی را هم بر عهده دارد.

### محصول تحت مطالعه

هر فرآورده دارویی یا فرآورده مقایسه ای که در مطالعه بالینی استفاده می شود.

### فایلهای افرادتحت مطالعه یا بیمار

فایلی است که شامل اطلاعات بالینی و دموگراف در مورد افراد مورد مطالعه است و شامل فایل های بیمارستانی دادهای ثبت شده مورد مشاوره یا فایل های موضوعات خاص است که اجازه می دهد صحت اطلاعاتی مندرج در فرم گزارش بیمار مورد بررسی قرارگیرد و در صورت لزوم کامل یا تصحیح شود. شرایط استفاده از این اسناد در قسمت محرمانه بودن آورده شده است.

### فرد تحت مطالعه

فردی است که به عنوان دریافت کننده فرآورده مورد تحقیق، تحت آزمایشات بالینی قرار می گیرد. فرد تحت مطالعه ممکن است فرد سالم داوطلب در انجام آزمایش و یا فردی با شرایط پزشکی خاص(بیماری) باشد که ارتباطی به مصرف فرآورده مورد تحقیق نداشته باشد و یا فردی با شرایط پزشکی خاص باشد که مرتبط بافرآورده مورد تحقیق است.

### روش اجرایی/استاندارد

استانداردی است که به طور کامل و مکتوب شده و جهت انجام یکسان و متعدد آزمایشات بالینی استفاده می شود. روشهای اجرایی استانداردچهار چوب کارمتداولی جهت انجام کلیه فعالیت ها و اعمال در طول یک مطالعه ارائه می دهد.

عدد شناسایی یا کد مشخص شده توسط محقق است که به هر فرد مورد مطالعه داده می شود تا هویت وی محفوظ بماند. کد شناسایی فرد تحت مطالعه به جای نام فرد در کلیه موارد مربوط به مطالعات استفاده می شود.

#### مدیریت مطالعه

هدایت، نظارت، مدیریت و بررسی صحت داده ها، عملیات آماری و آماده سازی گزارش مطالعه را گویند.

#### معتبر سازی

معتبر سازی مطالعات: پروسه اثبات اعتبار مطالعات بر اساس کارآزمایی بالینی مطلوب را گویند که هر فرایند و کارایی، وسائل، مواد... را که منجر به نتیجه مورد انتظار میشود را در بردارد.

#### معتبر سازی داده ها

فرایندی است که جهت اطمینان و اثبات صحت داده های که در گزارش نهایی قید می شوند با مشاهدات اصلی انجام می شود. پروسه بررسی داده های خام، فرم ثبت اطلاعات، برنامه نرم افزاری کامپیوتری آنالیز آماری و محصولات مورد مطالعه یا محصول مقایسه ای انجام می شود.

#### ضمایم

#### ضمیمه یک:

#### اصول ICH GCP :

۱. مطالعات بالینی باید با توجه به اصول اخلاقی که منشاء آن موافقت نامه هلسینکی است انجام شود و با کارآزمایی بالینی مطلوب سازگار باشد و الزامات قانونی اجرایی را رعایت نماید.
۲. قبل از شروع یک مطالعه، خطرات و ناراحتی های قابل پیش بینی باید در مقابل مزایای پیش بینی شده برای هر یک از سوژه های مطالعه و اجتماع سبک و سنگین شود. یک مطالعه باید تنها در صورتی آغاز شده و ادامه یابد که مزایای پیش بینی شده بر خطرات بچربد.
۳. حقوق، بی ضرری و بهینه بودن سوژه های مطالعه مهمترین ملاحظات هستند و باید بر علاقه به علم و جامعه غالب باشند.
۴. اطلاعات بالینی و غیر بالینی در مورد یک محصول تحقیقاتی باید به حد کافی در دسترس باشند تا مطالعه بالینی مورد نظر را حمایت کنند.
۵. مطالعات بالینی باید از نظر علمی درست بوده و در یک پروتکل بطور شفاف و با ذکر جزئیات تشریح شده باشند.
۶. یک مطالعه باید با رعایت پروتکلی که قبلاً نظر مثبت کمیته مستقل اخلاق را اخذ نموده است انجام شود.
۷. مراقبت های پزشکی که برای یک سوژه بعمل می آید و تصمیماتی که در مورد وی گرفته می شود باید همیشه مسئولیت یک پزشک صلاحیت دار یا در صورت لزوم داندانپزشک صلاحیت دار باشد.
۸. هر یک از افراد درگیر در یک مطالعه باید از طریق آموزش و تجربه اعتبار لازم برای انجام امور مربوط به خود را بدست آورند.
۹. رضایت آگاهانه و آزادانه باید از هر یک از سوژه ها قبل از مشارکت آنان در مطالعه بالینی گرفته شود.
۱۰. تمام اطلاعات مطالعه بالینی باید بصورتی ثبت، پرورده و ذخیره شوند که امکان گزارش دهی صحیح، تفسیر و اثبات آن وجود داشته باشد.
۱۱. محرمانه ماندن سوابقی که می تواند باعث شناسایی سوژه ها شود باید رعایت شود. احترام به قوانین حریم خصوصی و محرمانه ماندن با توجه به الزامات قانونی اجرایی باید باشد.
۱۲. محصولات تحقیقاتی باید با در نظر گرفتن عملیات مطلوب تولید (GMP)، تولید، حمل و نقل و ذخیره سازی شوند. آنها باید با توجه به پروتکل تصویب شده مورد استفاده قرار گیرد.
۱۳. سیستم ها با محالی که کیفیت تمام جنبه های مطالعه را تضمین می کنند باید مورد استفاده قرار گیرند.

## ضمیمه دو :

### بیانیه هلسینکی

در سال ۱۹۶۴ در هجدهمین گردهمایی جامعه جهانی پزشکی (WMA) در هلسینکی برای راهنمایی پزشکانی که دست‌اندرکار پژوهشهای زیست پزشکی روی انسانها بودند مقرراتی تدوین گردید که به بیانیه هلسینکی معروف شد. این مقررات چهار بار در جلسه‌های بعدی WMA مورد تجدید نظر و اصلاح قرار گرفت که آخرین بار آن در اجلاس چهل و هشتم در Somerset West آفریقای جنوبی در سال ۱۹۹۶ بوده است. بیانیه هلسینکی به عنوان مهمترین مقررات بین‌المللی در تحقیقات زیست پزشکی شناخته می‌شود و شامل یک مقدمه، سه فصل و ۲۲ بند به شرح ذیل می‌باشد:

#### • مقدمه

رسالت پزشک حفظ سلامت مردم است و دانش و وجدان او در خدمت این رسالت است. بیانیه ژنو "جامعه جهانی پزشکی" پزشکان را با جمله "سلامت بیمار من اولین مسأله‌ای است که باید مد نظر داشته باشم" مسوول و موظف می‌نماید و آئین‌نامه بین‌المللی اخلاق پزشکی می‌گوید که هر رفتار یا توصیه‌ای که مقاومت جسمی یا روحی انسانی را تضعیف کند، تنها در صورتی مجاز است که به نفع بیمار باشد. تحقیق زیست پزشکی روی موضوعات انسانی باید به منظور ارتقای روشهای تشخیصی، درمانی، پیشگیری و شناخت اتیولوژی و پاتوژنز بیماری باشد.

در حرفه پزشکی روشهای تشخیصی، درمانی و پیشگیری، خطراتی را نیز در بردارند. این امر در مسأله تحقیقات زیست پزشکی بیشتر مصداق دارد. پیشرفت دانش پزشکی براساس انجام تحقیقاتی است که نهایتاً بخشی از آن با انجام آزمایش بر روی انسان بدست می‌آید. در زمینه تحقیقات پزشکی بایستی بین تحقیقی که هدفش تشخیص یا درمان یک بیمار است با تحقیقی که هدفش صرفاً علمی بوده و فایده آن مستقیماً به بیمار مورد مطالعه نمی‌رسد تفاوت قایل شد. در تحقیقات باید به حفظ محیط زیست و آسایش حیوانات آزمایشگاهی توجه خاصی معطوف شود.

از آنجا که نتایج تجربیات آزمایشگاهی باید روی انسان پیاده شود تا سبب ارتقای دانش شده و از آلام بشر کاسته گردد، انجمن بین‌المللی پزشکی موارد زیر را به عنوان راهنمای پزشکان و متخصصان که به تحقیقات زیست پزشکی روی انسان می‌پردازند توصیه می‌نماید. این توصیه‌ها در آینده باید دائماً تجدید نظر شوند. باید خاطر نشان ساخت که معیارهای پیشنهادی صرفاً به عنوان راهنما برای پزشکان در سراسر دنیاست و آنها را از ضوابط اخلاقی و مقررات و مسوولیت‌هایی که طبق قوانین کشور خودشان نسبت به آنها مسوول هستند، معاف نمی‌کند. در ذیل به ذکر این ضوابط می‌پردازیم.

#### • اصول اساسی

۱- انجام تحقیق زیست پزشکی بر روی انسان بایستی با موازین پذیرفته شده علمی مطابقت داشته باشد و براساس تجربیات آزمایشگاهی و حیوانی کافی و شناخت کامل از اطلاعات علمی وجود تدوین شود.

۲- طراحی و اجرای هر روش تجربی<sup>(۱)</sup> روی انسان باید به روشنی در یک پروتکل تحقیقاتی تدوین شده و توسط یک کمیته مستقل مورد بررسی و آرایه نظر و راهنمایی قرار گیرد.

۳- تحقیقات زیست پزشکی روی انسان باید منحصرأ توسط افرادی که از نظر علمی صلاحیت دارند و زیر نظر پزشکی که از نظر بالینی کارآمد باشد، انجام گیرد.

۴- تحقیق زیست پزشکی روی انسان تنها در صورتی موجه است که اهمیت هدف تحقیق بر خطرات انجام آن برتری داشته باشد.

۵- هر تحقیق زیست پزشکی روی انسان باید قبلاً بدقت ارزیابی شده باشد، به گونه‌ای که خطرات قابل پیش‌بینی با منافع احتمالی آن برای افراد مورد آزمایش یا دیگران مقایسه و سنجیده شود. رعایت منافع این افراد باید همیشه بر منافع جامعه یا علم اولویت داشته باشد.

۶- حق فرد مورد آزمایش برای حفظ تمامیت او باید محفوظ باشد تمام تمهیدات لازم را باید در جهت حفظ حریم خصوصی وی به کار برد تا آسیب کمتری بر سلامت جسمی، فکری و شخصیت او وارد شود.

۱. Experimental

۷- پزشک باید زمانی پژوهش روی انسان را آغاز کند که باور داشته باشد خطرات احتمالی قابل پیش‌بینی است. پزشک هر زمان احساس کند که خطرات تحقیق بر منافع بالقوه فزونی دارد، باید تحقیق خود را متوقف نماید.

۸- در انتشار نتایج، پزشک باید صحت اطلاعات را رعایت کند. نتایج تحقیقاتی که بر طبق ضوابط این بیانیه نباشد، نباید برای انتشار پذیرفته شود.

۹- در هر تحقیق روی انسان، افراد باید به روشنی نسبت به اهداف، روشها، فواید احتمالی و خطرات بالقوه تحقیق و ناراحتیهایی که ممکن است در پی داشته باشد، آگاه گردند و به آنان گوشزد شود که هر زمان مایل باشند می‌توانند تحقیق را ترک کنند. پزشک سپس باید رضایت آگاهانه و آزادانه آنان را، ترجیحاً به صورت کتبی، دریافت کند.

۱۰- هنگام اخذ موافقت‌نامه، پزشک باید دقت کند که افراد در محظور قرار نگرفته باشند. اگر محقق مسوولیت درمان افراد مورد آزمایش را دارد بهتر است موافقت توسط محقق دیگری که چنین ارتباطی با آن افراد را ندارد گرفته شود.

۱۱- در مورد مجبوران، موافقت آگاهانه باید از قیم آنان بر طبق قوانین کشوری اخذ شود. اگر شرایط جسمی و فکری فرد مانع از کسب موافقت از او شود، و یا در مورد افراد صغیر، رضایت باید از سرپرست آنان گرفته شود.

۱۲- طرح تحقیقاتی باید همیشه شامل ذکر ملاحظات اخلاقی باشد و مشخص کند که موازین ذکر شده در این بیانیه در آن رعایت شده است.

#### • تحقیقات پزشکی توأم با مراقبت‌های حرفه‌ای (پژوهش بالینی)

۱- در درمان بیمار، پزشک باید بتواند آزادانه روش تشخیصی یا درمانی جدیدی را به کار گیرد، مشروط بر آن که به نظر او این کار امید به حفظ جان، کاهش آلام و بهبود سلامت بیمار را در برداشته باشد.

۲- فواید، خطرات و ناراحتیهایی بالقوه روش جدید را باید نسبت به مزایای بهترین روشهای درمانی و تشخیصی موجود ارزیابی کند.

۳- در هر مطالعه پزشکی، هر بیمار، از جمله افراد گروه شاهد، بایستی از بهترین روشهای تشخیصی و درمانی موجود بهره‌مند شوند.

۴- امتناع بیمار از شرکت در روند اجرایی پژوهش هیچگاه بایستی بر رابطه بین بیمار با پزشک تأثیر بگذارد.

۵- اگر بنا به تشخیص پزشک، اخذ موافقت‌نامه آگاهانه بیمار ضروری نیست، دلیل آن باید مشخصاً در طرح تحقیقاتی ذکر شده و به نظر کمیته‌ای مستقل برسد.

۶- پزشکان تنها در صورتی مجاز هستند تحقیق را با طبابت خود توأم نمایند که این امر از نظر تشخیصی و درمانی به نفع بیمار باشد.

#### • تحقیقات زیست پزشکی غیر درمانی روی انسان (پژوهش زیست پزشکی غیربالینی)

۱- در انجام یک تحقیق پزشکی که صرفاً جنبه علمی داشته باشد، پزشک باید حافظ جان و سلامت افرادی باشد که مورد آزمایش قرار می‌گیرند.

۲- افراد مورد آزمایش باید داوطلبانه وارد تحقیق شوند، یعنی افراد سالم یا بیماری که طرح آزمایشی ارتباطی به بیماری آنان نداشته باشد.

۳- محقق یا محققان به محض آن که احساس کنند انجام تحقیق یا ادامه آن موجب صدمه به افراد می‌شوند باید آن را متوقف نمایند.

۴- در تحقیق روی انسان، منافع اجتماع و علم هیچگاه نباید بر منافع بیمار و سلامت او غلبه کند.