

ICH E 6
OHJE HYVÄN KLIINISEN TUTKIMUSTAVAN NOUDATTAMISESTA
Step 4, konsolidoitu ohje 1.5.96

Ohje hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamisesta

(CPMP/ICH/135/95)

Siirto CPMP:lle heinäkuussa 1996

CPMP:n lopullinen hyväksyntä 17. heinäkuuta 1996

Voimaantulopäivä 17. tammikuuta 1997
(tutkimukset, jotka aloitetaan tämän jälkeen)

ESIPUHE

Lääketietokeskus on käännäntänyt kansainväliseen myyntilupadokumentaation teknisten vaatimusten yhdenmukaistamiseen (International Conference on Harmonisation, ICH) liittyvän ohjeen "Guideline for Good Clinical Practice" (CPMP/ICH/135/95).

Tutkijoiden, muun tutkimushenkilöstön, eettisten toimikuntien jäsenten, lääketeollisuuden kliinisen tutkimuksen parissa ja läheisissä toiminnoissa työskentelevien ja viranomaisten käyttöön tarvitaan suomenkielinen versio edesauttamaan koulutusta, hyvän kliinisen tutkimustavan kehittämistä ja suomenkielisen sanaston vaikiinnuttamista. ICH:n GCP-ohje on kansainvälisen yhteistyön tulos ja siten monen tahon toivomuksia myötäilevä, mikä kuvastuu ohjeen ilmaisuissa ja sanavalinnoissa.

Kyseessä on epävirallinen käännös, joten epäselvissä tapauksissa asia tulee varmistaa alkuperäisestä englanninkielisestä tekstistä. Ohjeen sisällön, terminologian oikeellisuuden ja sen vastaavuuden kansallisiin säännöksiin on tarkastanut monitorointiyksikön päällikkö Lena Nybond, Leiras Oy. Tutkimuspäällikkö Ritva Lehtonen, Aventis Pharma Oy ja paikallisjohtaja Päivi Itkonen, Quintiles Oy ovat osallistuneet ohjeen käytännön testaukseen.

Lämpimät kiitokset hyvästä yhteistyöstä kaikille mukana olleille.

Tammikuu 2000

LÄÄKETIETOKESKUS OY

Erkki Alanko
toimitusjohtaja

SISÄLLYSLUETTELO

JOHDANTO	4
1. SANASTOA	5
2. ICH:N MÄÄRITTELEMÄT HYVÄN KLIINISEN TUTKIMUSTAVAN PERIAATTEET	11
3. TUTKIMUSLAITOKSEN ARVIOINTILAUTAKUNTA / RIIPPUMATON EETTINEN TOIMIKUNTA	12
3.1 Vastuut	12
3.2 Kokoonpano, tehtävät ja toiminta	12
3.3 Toimintatavat	13
3.4 Dokumentointi	14
4. TUTKIJA	15
4.1 Tutkijan pätevyys ja sopimukset	15
4.2 Riittävät resurssit	15
4.3 Tutkimushenkilölle annettava lääketieteellinen hoito	15
4.4 Yhteydenpito eettiseen toimikuntaan	15
4.5 Tutkimussuunnitelman noudattaminen	16
4.6 Tutkimusvalmisteet	16
4.7 Satunnaistamismenettelyt ja sokkouttamiskoodien avaaminen	17
4.8 Tutkimushenkilöiden tietoinen suostumus	17
4.9 Dokumentit ja raportit	19
4.10 Tilanneraportit	20
4.11 Turvallisuusraportointi	20
4.12 Tutkimuksen ennakainen lopettaminen tai keskeyttäminen	20
4.13 Tutkijan loppuraportti	21
5. TOIMEKSIANTAJA	22
5.1 Laadunvarmistus ja laadunvalvonta	22
5.2 Toimeksiannon saanut tutkimusorganisaatio (CRO)	22
5.3 Lääketieteellinen asiantuntemus	22
5.4 Tutkimusasetelma	22
5.5 Tutkimuksen johtaminen, tietojen käsittely ja tutkimukseen liittyvien asiakirjojen ylläpito	22
5.6 Tutkijoiden valinta	23
5.7 Tehtävien ja toimintojen jakaminen	24
5.8 Tutkimushenkilöille ja tutkijoille maksettavat korvaukset	24
5.9 Rahoitus	24
5.10 Ilmoitukset ja hakemukset valvontaviranomaisille	24
5.11 Eettisen toimikunnan antamat vahvistukset arvioinnista	24
5.12 Tutkimusvalmisteita koskevat tiedot	25
5.13 Tutkimusvalmisteiden valmistus, pakkaaminen, merkintä ja koodaus	25
5.14 Tutkimusvalmisteiden toimittaminen ja käsittely	25
5.15 Tiedonsaanti	26
5.16 Turvallisuutta koskevat tiedot	26
5.17 Raportointi lääkkeiden haittavaikutuksista	26
5.18 Monitorointi	27
5.18.1 Tarkoitus	27
5.18.2 Tutkimuksen monitoroijan valinta ja pätevyys	27
5.18.3 Monitoroinnin laajuus ja luonne	27

5.18.4	Tutkimuksen monitoroijan vastuut	27
5.18.5	Monitorointimenettelyt	28
5.18.6	Monitorointiraportti	29
5.19	Auditointi	29
5.19.1	Tarkoitus	29
5.19.2	Auditoinnin valinta ja pätevyys	29
5.19.3	Auditointimenettelyt	29
5.20	Määräysten noudattamatta jättäminen	29
5.21	Tutkimuksen ennakoinnin lopettaminen tai keskeyttäminen	30
5.22	Kliiniset tutkimusraportit	30
5.23	Monikeskustutkimukset	30
6.	KLIININEN TUTKIMUSSUUNNITELMA JA TUTKIMUSSUUNNITELMAN MUUTOKSET	31
6.1	Yleiset tiedot	31
6.2	Taustatiedot	31
6.3	Tutkimuksen tavoitteet ja tarkoitus	31
6.4	Tutkimusasetelma	31
6.5	Tutkimushenkilöiden valinta ja poissulkeminen	32
6.6	Tutkimushenkilölle annettava hoito	32
6.7	Tehokkuuden määrittely	32
6.8	Turvallisuuden määrittely	32
6.9	Tilastollinen käsittely	32
6.10	Esteetön tiedonsaanti lähdetiedoista ja -dokumenteista	33
6.11	Laadunvalvonta ja laadunvarmistus	33
6.12	Etiikka	33
6.13	Tietojen käsittely ja tutkimukseen liittyvien asiakirjojen ylläpito	33
6.14	Rahoitus ja vakuutukset	33
6.15	Julkaisuperiaatteet	33
6.16	Lisäasiakirjat	33
7.	TUTKIJAN TIETOPAKETTI	34
7.1	Johdanto	34
7.2	Yleiset seikat	34
7.2.1	Kansilehti	34
7.2.2	Luottamuksellisuuslauseke	34
7.3	Tutkijan tietopaketin sisältö	34
7.3.1	Sisällysluettelo	34
7.3.2	Yhteenveto	35
7.3.3	Johdanto	35
7.3.4	Fysikaaliset, kemialliset ja farmaseuttiset ominaisuudet ja koostumus	35
7.3.5	Ei-kliiniset tutkimukset	35
7.3.6	Vaikutukset ihmisissä	36
7.3.7	Yhteenveto tiedoista ja ohjeita tutkijalle	37
7.4	Liite 1	37
7.5	Liite 2	37
8.	KESKEISET KLIINISTÄ TUTKIMUSTA KOSKEVAT DOKUMENTIT	38
8.1	Johdanto	38
8.2	Ennen tutkimuksen kliinisen vaiheen käynnistymistä	39
8.3	Tutkimuksen kliinisen vaiheen aikana	42
8.4	Tutkimuksen loppuun saattamisen tai lopettamisen jälkeen	46

JOHDANTO

Hyvä (lääkkeiden) kliininen tutkimustapa (good clinical practice, GCP) on ihmisillä tehtävien tutkimusten suunnittelua, toteuttamista, kirjausta ja raportointia koskeva kansainvälinen eettinen ja tieteellinen laatunormi. Tämän normin noudattaminen varmistaa yleisellä tasolla, että tutkimushenkilöiden oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi turvataan Helsingin Julistukseen perustuvien periaatteiden mukaisesti ja että kliinisten tutkimusten tulokset ovat luotettavia.

Näiden ICH:n (International Conference on Harmonisation) laatimien hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevien GCP-ohjeiden tarkoitus on luoda Euroopan unionille (EU), Japanille ja Yhdysvalloille yhtenäiset normit, jotka mahdollistavat näiden alueiden valvontaviranomaisten yhteisen kliinisten tietojen hyväksymisen.

Ohjeita laadittaessa on otettu huomioon EU:ssa, Japanissa ja Yhdysvalloissa omaksutun hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteet samoin kuin Australian, Kanadan, Pohjoismaiden ja Maailman Terveysjärjestön (WHO) vastaavat periaatteet.

Ohjeita tulisi noudattaa valvontaviranomaisille esitettäväksi aiottujen kliinisten tutkimustulosten tuottamisessa.

Näissä ohjeissa esitettyjä periaatteita voidaan soveltaa myös muihin kliinisiin tutkimuksiin, joilla voi olla vaikutusta tutkimushenkilöiden turvallisuuteen ja hyvinvointiin.

1. SANASTOA

1.1 Lääkkeen haittavaikutus (adverse drug reaction, ADR)

Kliinisessä tutkimusvaiheessa olevalla uudella lääkevalmisteella tai sen uusilla käyttötavoilla erityisesti, koska annostuksia ei tunneta: kaikkia lääkevalmisteiden tahansa annoksella aiheuttamia haitallisia ja tahattomia vaikutuksia tulisi pitää lääkkeen haittavaikutuksina. Ilmaisuihin 'lääkevalmisteiden aiheuttama vaikutus' tarkoittaa sitä, että lääkevalmisteiden ja haittavaikutuksen välillä on ainakin mahdollinen syy-yhteys, eli että syy-yhteyden olemassaoloa ei voida poissulkea.

Markkinoilla olevien lääkevalmisteiden osalta: lääkkeen aiheuttama haitallinen ja tahaton vaikutus, joka ilmenee, kun lääkettä annetaan ihmisille tavanomaisiin annostuksiin taudin ennaltaehkäisyyn, määritykseen, hoitoon tai elintoimintojen muuttamiseen (kts. *ICH Guideline E2A, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*).

1.2 Haittatapahtuma (adverse event, AE)

Jokainen lääkevalmistetta saaneelle potilaalle tai kliiniseen tutkimukseen osallistuneelle tutkimushenkilölle aiheutunut haitallinen tapahtuma, jolla ei ole välttämättä syy-yhteyttä kyseiseen hoitoon. Haittatapahtuma voi siis olla mikä tahansa epäsuotuisa ja tahaton havainto (mukaan luettuna epänormaali laboratoriolöydös), oire tai sairaus, joka on ajallisesti yhteydessä (tutkimus-) lääkevalmisteeseen, riippumatta siitä, liittyykö tapahtuma (tutkimus-)lääkevalmisteeseen (kts. *ICH Guideline E2A, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*).

1.3 Muutos (amendment)

Kts. *Tutkimussuunnitelman muutokset*.

1.4 Voimassa olevat säännökset (applicable regulatory requirements)

Kaikki lait ja määräykset, jotka koskevat tutkimusvalmisteilla tehtävien kliinisten tutkimusten toteuttamista.

1.5 Tutkimuslaitoksen arviointilautakunnan hyväksyntä (approval)

Arviointilautakunnan myöntäminen siitä, että kliinistä tutkimusta on arvioitu ja että se voidaan toteut-

taa laitoksen tiloissa arviointilautakunnan, tutkimuslaitoksen, hyvän kliinisen tutkimustavan ja voimassa olevien säännösten asettamien rajoitusten puitteissa.

1.6 Auditointi (audit)

Tutkimukseen liittyvien toimintojen ja dokumenttien järjestelmällinen ja riippumaton arviointi, jonka perusteella todetaan, onko arvioidut tutkimukseen liittyvät toimenpiteet suoritettu ja tiedot kirjattu, analysoitu ja raportoitu tarkasti tutkimussuunnitelman, toimeksiantajan toimintaohjeiden (standard operating procedures, SOP), hyvän kliinisen tutkimustavan ja voimassa olevien säännösten mukaisesti.

1.7 Auditointitodistus (audit certificate)

Tarkastajan antama todistus, jolla hän vahvistaa, että tarkastus on suoritettu.

1.8 Auditointiraportti (audit report)

Toimeksiantajan auditoijan kirjallinen arvio auditointin tuloksista.

1.9 Jäljitettävyyden jäljitys (audit trail)

Dokumentaatio, jonka perusteella tapahtumien kulku voidaan todentaa.

1.10 Sokkoutus (blinding/masking)

Menetelmä, jossa yksi tai useampi tutkimukseen osallistuvista tahoista ei ole tietoinen annetusta hoidosta. Yksinkertainen sokkoutus tarkoittaa yleensä sitä, että tutkimushenkilö(t) ei ole tietoinen käytetystä hoidosta ja kaksoissokkoutus sitä, että tutkimushenkilö(t), tutkija(t), tutkimuksen monitoroija(t) ja joskus myöskään tietojen analysoijat eivät ole tietoisia käytetystä hoidosta.

1.11 Tietojenkeruulomake (case report form, CRF)

Painetussa, optisessa tai elektronisessa muodossa oleva dokumentti, johon kirjataan kaikki tutkimussuunnitelman edellyttämät toimeksiantajalle raportoitavat tiedot jokaisesta tutkimushenkilöstä.

1.12 Kliininen (lääke)tutkimus (clinical trial/study)

Ihmiseen kohdistuva tutkimus, jonka tarkoituksena on osoittaa tai varmentaa tutkimusvalmisteiden kliiniset

farmakologiset ja/tai muut farmakodynaamiset vaikutukset ja/tai osoittaa niiden haittavaikutukset ja/tai tutkia niiden imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja erittymistä tavoitteena tutkimusvalmisteiden turvallisuuden ja/tai tehokkuuden varmistaminen.

1.13 Kliininen tutkimusraportti (clinical trial/study report)

Kirjallinen kuvaus ihmiseen kohdistuvasta hoitoon, ennaltaehkäisyyn tai taudin määrittämiseen käytettävän aineen tutkimuksesta, jossa kliininen ja tilastollinen kuvaus, esitykset ja analyysit sisältyvät kokonaisuudessaan yhteen raporttiin (kts. *ICH Guideline E3, Clinical Study Reports: Structure and Content*).

1.14 Vertailuvalmiste (comparator)

Tutkimusvalmiste tai markkinoilla oleva valmiste (ns. aktiivinen vertailuvalmiste) tai lume eli plasebo, jota käytetään kliinisen tutkimuksen verrokkina.

1.15 Komplianssi (compliance)

Kaikkien tutkimusta ja hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevien vaatimusten sekä voimassa olevien säännösten noudattaminen.

1.16 Luottamuksellisuus (confidentiality)

Toimeksiantajan yksinoikeuteen kuuluvien tietojen salaaminen ja tutkimushenkilön henkilöllisyyden salassa pitäminen muilta kuin tietojen saantiin oikeutetuilta henkilöiltä.

1.17 Sopimus (contract)

Kahden tai useamman osapuolen kesken tehty kirjallinen, päivätty ja allekirjoitettu sopimus, joka määrittelee tehtävien ja velvollisuuksien delegointiin, työnjakoon ja siltä osin kun on tarkoituksenmukaista taloudellisiin seikkoihin liittyvät järjestelyt. Tutkimussuunnitelmaa voidaan käyttää sopimuksen perustana.

1.18 Koordinointitoimikunta (coordinating committee)

Toimikunta, jonka toimeksiantaja voi muodostaa monikeskustutkimuksen toteutusta varten.

1.19 Koordinoiva tutkija (coordinating investigator)

Tutkija, jolle on annettu vastuu monikeskustutki-

mukseen osallistuvien eri tutkimuskeskusten tutkijoiden työn koordinoinnista.

1.20 Toimeksiannon saanut tutkimusorganisaatio (contract research organization, CRO)

Henkilö tai organisaatio (kaupallinen, akateeminen tai muu), jonka kanssa toimeksiantaja on sopinut tutkimuksen yhden tai useamman osa-alueen osalta toimeksiantajana toimimisesta.

1.21 Esteetön tiedonsaanti (direct access)

Lupa tutkia, analysoida, varmentaa ja kopioida kliinisen tutkimuksen arvioinnin kannalta tärkeitä dokumentteja ja raportteja. Jokaisen tahon (esim. koti- tai ulkomaiset valvontaviranomaiset, toimeksiantajan monitoroijat ja audittoijat), jolla on oikeus saada tietoja dokumenteista, tulisi käyttää kaikkia voimassa olevien säännösten edellyttämiä varotoimia tutkimushenkilöiden henkilöllisyyden ja toimeksiantajalle kuuluvien tietojen luottamuksellisuuden turvaamiseksi.

1.22 Dokumentaatio (documentation)

Kaikki kirjatut tiedot riippumatta siitä, missä muodossa ne ovat (mukaan luettuna mutta ei pelkästään kirjalliset, elektroniset, magneettiset ja optiset, röntgen- ja muut kuvat sekä elektrokardiogrammit), jotka kuvaavat tai kirjaavat tutkimuksen menetelmiä, toteuttamista ja/tai tuloksia, tutkimukseen vaikuttavia tekijöitä ja tehtyjä toimenpiteitä.

1.23 Keskeiset dokumentit (essential documents)

Dokumentit, jotka erikseen ja yhdessä mahdollistavat tutkimuksen toteuttamisen ja tuotetun tiedon laadun arvioinnin (kts. 8. *Keskeiset kliinistä tutkimusta koskevat dokumentit*).

1.24 Hyvä kliininen tutkimustapa (good clinical practice, GCP)

Normi, joka kattaa kliinisten tutkimusten suunnittelun, toteuttamisen, suorittamisen, monitoroinnin, auditoinnin, kirjauksen, analysoinnin ja raportoinnin ja varmistaa sen, että tiedot ja raportoidut tulokset ovat uskottavia ja täsmällisiä ja että tutkimushenkilöiden oikeuksista, loukkaamattomuudesta ja luottamuksellisuudesta on huolehdittu.

1.25 Riippumaton tietojenseurantatoimikunta (independent data-monitoring committee, IDMC)

Riippumaton tietojenseurantatoimikunta, jonka toimeksiantaja voi nimittää määrävälein arvioimaan kliinisten tutkimusten edistymistä, turvallisuustietoja ja tärkeitä tehokkuusmittareita ja suosittelemaan toimeksiantajalle tutkimuksen jatkamista, muuttamista tai keskeyttämistä.

1.26 Puolueeton todistaja (impartial witness)

Tutkimukseen liittymätön henkilö, johon tutkimukseen liittyvillä henkilöillä ei ole mahdollisuutta vaikuttaa epäoikeudenmukaisella tavalla ja joka on mukana tietoista suostumusta annettaessa, mikäli tutkimushenkilö tai tämän laillinen edustaja ei voi lukea. Puolueeton todistaja lukee tutkimushenkilölle tietoisesta suostumuksesta lomakkeen ja kaiken muun tutkimushenkilölle annettavan kirjallisen materiaalin.

1.27 Riippumaton eettinen toimikunta (independent ethics committee, IEC)

Riippumaton (tutkimuslaitoksen, alueellinen, kansallinen tai kansainvälinen arviointilautakunta tai -toimikunta) terveydenhuoltoalan ammattilaisista ja muista kuin lääketieteen alaa edustavista jäsenistä muodostettu toimikunta, jonka tehtävänä on varmistaa tutkimukseen osallistuvien tutkimushenkilöiden oikeuksien, turvallisuuden ja hyvinvoinnin suojelemisesta ja antaa tästä yleisesti uskottava varmistus muun muassa antamalla lausunto tutkimussuunnitelmasta, tutkijan/tutkijoiden soveltuvuudesta, laitteista sekä niistä menetelmistä ja aineistoista, joita käytetään tutkimushenkilöiden tietoisesta suostumuksesta saamiseksi.

Riippumattomien eettisten toimikuntien laillinen asema, koostumus, tehtävät, toiminta ja niitä koskevat säännökset voivat olla erilaisia eri maissa, mutta niiden pitäisi mahdollistaa eettisen toimikunnan toiminta siten, että se voi noudattaa näissä ohjeissa selostettua hyvää kliinistä tutkimustapaa.

1.28 Tietoinen suostumus (informed consent)

Prosessi, jonka mukaan tutkimushenkilö vapaasta tahdosta vahvistaa halukkuutensa osallistua tiettyyn

tutkimukseen sen jälkeen, kun hän on saanut tiedon kaikista siihen liittyvistä seikoista, joilla on merkitystä hänen osallistumis päätökselleen. Tietoinen suostumus dokumentoidaan kirjallisella, allekirjoitetulla ja päivätyllä tietoisesta suostumuksesta lomakkeella (suostumuslomake).

1.29 Viranomaistarkastus (inspection)

Toimivaltaisen viranomaisen tekemä dokumenttien, tilojen ja laitteiden, pöytäkirjojen ja muiden sellaisten seikkojen virallinen arviointi, joiden toimivaltaisen viranomaisen katsoo liittyvän kliiniseen tutkimukseen ja jotka voivat olla sijoitettuna tutkimuspaikassa, toimeksiantajan ja/tai toimeksiannon saaneen tutkimusorganisaation tiloissa tai muussa laitoksessa, jonka toimivaltainen viranomainen katsoo sellaiseksi, että se on arvioitava.

1.30 Tutkimuslaitos (institution)

Mikä tahansa julkinen tai yksityinen yksikkö tai elin, lääketieteellinen tai hammaslääketieteellinen laitos, jossa suoritetaan kliinisiä tutkimuksia.

1.31 Tutkimuslaitoksen arviointilautakunta (institutional review board, IRB)

Riippumaton lääketieteen ja tieteen edustajista sekä maallikkajäsenistä koostuva elin, jonka tehtävänä on varmistaa tutkimukseen osallistuvien tutkimushenkilöiden oikeuksien, turvallisuuden ja hyvinvoinnin suojelemisesta sekä muun muassa arvioida ja hyväksyä tutkimussuunnitelma sekä suorittaa toistuvaa tutkimussuunnitelman, tutkimussuunnitelmanmuutoksien, tutkimushenkilön tietoisesta suostumuksesta saamiseen ja dokumentoimiseen käytettävien menetelmien arviointia.

1.32 Kliinisen tutkimuksen väliraportti (interim clinical trial/study report)

Kliinisen tutkimuksen kuluessa tehtävä raportti välivaiheen tuloksista ja niiden arviointi tutkimuksen aikana suoritettujen analyysien perusteella.

1.33 Tutkimusvalmiste (investigational product)

Kliinisessä tutkimuksessa tutkittava tai vertailuvalmisteena käytettävä vaikuttavaa ainetta sisältävä lääke tai lume, mukaan luettuna myyntiluvan saanut

valmiste, jos sitä käytetään eri tarkoitukseen tai eri muodossa (lääkemuoto tai pakkaus) kuin luvan saanutta valmistetta, muuta kuin hyväksytyssä indikaatiossa tai lisätietojen saamiseksi hyväksytystä lääke-muodosta.

1.34 Tutkija (investigator)

Kliinisen tutkimuksen toteuttamisesta tutkimuspaikassa vastaava henkilö. Jos tutkimuksen tietyssä tutkimuspaikassa suorittaa tutkimusryhmä, tutkijalla tarkoitetaan johtajana toimivaa tutkijaa, jota voidaan kutsua myös päätutkijaksi. *Kts. myös 1.56 Avustava tutkija.*

1.35 Tutkija/tutkimuslaitos (investigator/institution)

Tämä ilmaisu tarkoittaa tutkijaa ja/tai tutkimuslaitosta, kuten voimassa olevat säännökset edellyttävät.

1.36 Tutkijan tietopaketti (investigator's brochure)

Yhteenvedo tutkimusvalmistetta/tutkimusvalmistetta koskevista kliinisistä ja muista tiedoista, jotka ovat merkityksellisiä tutkittaessa kyseisen lääkkeen/lääkkeiden vaikutuksia ihmisessä (*kts. 7. Tutkijan tietopaketti*).

1.37 Laillinen edustaja (legally acceptable representative)

Luonnollinen tai juridinen henkilö tai muu taho, jolla on voimassa olevien säännösten nojalla oikeus antaa mahdollisen tutkimushenkilön puolesta suostumus tämän osallistumisesta kliiniseen tutkimukseen.

1.38 Monitorointi (monitoring)

Kliinisen tutkimuksen edistymisen valvonta ja siitä varmistuminen, että tutkimus toteutetaan, kirjataan ja raportoidaan tutkimussuunnitelman, vakioitujen toimintaohjeiden (SOP), hyvän kliinisen tutkimustavan (GCP) sekä voimassa olevien säännösten mukaisesti.

1.39 Monitorointiraportti (monitoring report)

Tutkimuksen monitoroijan kirjallinen raportti toimeksiantajalle jokaisen tutkimuspaikkakäynnin ja/tai muun tutkimukseen liittyvän yhteydenoton jälkeen toimeksiantajan vakioitujen toimintaohjeiden mukaisesti.

1.40 Monikeskustutkimus (multicentre trial)

Kliininen tutkimus, joka toteutetaan yhden tutkimussuunnitelman mukaisesti useissa tutkimuspaikoissa, ja jonka näin ollen suorittaa useampi kuin yksi tutkija.

1.41 Ei-kliininen tutkimus (nonclinical study)

Biolääketieteelliset tutkimukset, joita ei tehdä ihmisillä.

1.42 Eettisen toimikunnan lausunto (opinion)

Riippumattoman eettisen toimikunnan antama arvio ja/tai suositus.

1.43 Alkuperäinen sairauskertomus (original medical records)

Kts. 1.51 Lähdedokumentit.

1.44 Tutkimussuunnitelma (protocol)

Asiakirja, jossa esitetään tutkimuksen tavoite/tavoitteet, tutkimusasetelma, menetelmät, tilastolliset näkökohdat ja tutkimuksen organisointi. Tutkimussuunnitelmassa esitetään tavallisesti myös tutkimuksen taustat ja syyt, mutta ne voidaan myös esittää muissa tutkimussuunnitelmassa viitatuissa asiakirjoissa. ICH:n hyvää kliinistä tutkimustapaa koskevissa ohjeissa tutkimussuunnitelmalla tarkoitetaan tutkimussuunnitelmaa ja sen muutoksia.

1.45 Tutkimussuunnitelman muutos (protocol amendment)

Tutkimussuunnitelman muutoksia koskeva kirjallinen selostus tai tutkimussuunnitelman virallinen selvitys.

1.46 Laadunvarmistus (quality assurance, QA)

Kaikki suunnitellut ja järjestelmälliset toimenpiteet, joilla pyritään varmistamaan, että tutkimuksen toteuttaminen sekä tiedon tuottaminen, dokumentaatio (kirjaus) ja raportointi tapahtuu hyvän kliinisen tutkimustavan ja voimassa olevien säännösten mukaisesti.

1.47 Laadunvalvonta (quality control, QC)

Laadunvarmistusjärjestelmän mukaiset menetelmät ja toimenpiteet, joilla varmistetaan siitä, että tutki-

muksiin liittyvän toiminnan laatuvaatimuksia on noudatettu.

1.48 Satunnaistaminen (randomization)

Prosessi, jossa tutkimushenkilöt jaetaan hoito- tai verrokkiryhmiin käyttäen jaottelun määräämisessä sattumatekijää vinoutumien välttämiseksi.

1.49 Valvontaviranomaiset (regulatory authorities)

Valvontavallan omaava elin. ICH:n hyvää kliinistä tutkimustapaa koskeissa ohjeissa valvontaviranomaisen määritelmä kattaa sekä kliinisten tietojen arvioinnista vastaavat että tarkastuksia suorittavat viranomaiset (kts. 1.29). Näitä elimiä nimitetään joskus toimivaltaisiksi viranomaisiksi.

1.50 Vakava haittatapahtuma tai vakava lääkkeen haittavaikutus (serious adverse event, SAE, or serious adverse drug reaction, serious ADR)

Jokainen haitallinen lääketieteellinen tapahtuma/vaikutus, joka millä tahansa annoksella on:

- kuolemaan johtava;
- henkeä uhkaava;
- johtaa sairaalahoitoon tai pidentää sen kestoä;
- pysyvästi/merkittävästi vammauttava;
- toimintakykyä haittaava; tai
- aiheuttaa synnynnäisen epämuodostuman/syntymävaurion (kts. ICH Guideline E2A, *Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*).

1.51 Lähdetiedot (source data)

Kaikki alkuperäisissä dokumenteissa tai niiden oikeaksi todistetuissa jäljennöksissä olevat tiedot kliinisistä löydöksistä, havainnoista ja muista kliiniseen tutkimukseen liittyvistä toimenpiteistä, joita tarvitaan tutkimuksen todentamisessa ja arvioinnissa. Lähdetiedot säilytetään lähdedokumenteissa (alkuperäiset asiakirjat tai oikeaksi todistetut jäljennökset).

1.52 Lähdedokumentit (source documents)

Alkuperäiset dokumentit, tiedot ja tallenteet (mm. sairaalan asiakirjat, kliiniset ja toimistoraportit, laboratorion muistiinpanot, muistiot, tutkimushenkilöiden päiväkirjat tai arviointilistat, apteekin valmistetoi-

tusasiakirjat, automatisoitujen instrumenttien tallennetut tiedot, puretun tekstin kopio, jotka on varmentamisen jälkeen todistettu sisällöltään oikeiksi, mikrokortit, valokuvanegatiivit, mikrofilmit tai magneettisesti tallennettu tieto, röntgenkuvat, tutkimushenkilöitä koskevat tiedostot sekä tutkimukseen liittyvissä apteekeissa, laboratorioissa ja lääketieteellisteknisissä yksiköissä säilytettävät asiakirjat).

1.53 Toimeksiantaja (sponsor)

Yksityinen henkilö, yritys, laitos tai järjestö, joka vastaa kliinisen tutkimuksen aloittamisesta, johtamisesta ja rahoittamisesta tai pelkästään rahoittamisesta.

1.54 Toimeksiantaja-tutkija (sponsor-investigator)

Henkilö, joka sekä käynnistää että toteuttaa kliinisen tutkimuksen joko yksin tai muiden kanssa ja jonka välittömässä johdossa tutkimusvalmistetta annostellaan tai annetaan tutkimushenkilöille tai tutkimushenkilöiden käyttöön. Tämä määrittely kattaa ainoastaan yksityishenkilöt (ei esimerkiksi yhtiöitä tai laitoksia). Toimeksiantaja-tutkijan velvollisuuksiin kuuluvat sekä toimeksiantajan että tutkijan velvollisuudet.

1.55 Vakioidut toimintaohjeet (standard operating procedures, SOPs)

Yksityiskohtaiset kirjalliset ohjeet, joiden mukaan tietty toiminto voidaan suorittaa yhdenmukaisesti.

1.56 Avustava tutkija (subinvestigator)

Kaikki kliinisen tutkimusryhmän yksittäiset jäsenet, jotka tutkija on nimennyt suorittamaan merkittäviä tutkimukseen liittyviä toimenpiteitä tutkimuspaikassa ja/tai tekemään tärkeitä tutkimusta koskevia päätöksiä ja joiden toimintaa hän valvoo (mm. apulaiset, apulaislääkärit, tutkimusassistentit). Kts. myös *Tutkija*.

1.57 Tutkimushenkilö (subject/trial subject)

Henkilö, joka osallistuu kliiniseen tutkimukseen joko siten, että hänelle annetaan tutkimusvalmistetta, tai verrokkina. Kts. myös 1.34 *Tutkija*.

1.58 Tutkimushenkilön tunnistekoodi (subject identification code)

Tutkijan kullekin tutkimushenkilölle antama yksilöll-

nen tunniste, joka suojaaa tämän henkilöllisyyttä ja jota käytetään tutkimushenkilön nimen sijasta silloin, kun tutkija raportoi haittatapahtumista ja/tai muista tutkimukseen liittyvistä tiedoista.

1.59 Tutkimuspaikka (trial site)

Paikka tai paikat, missä tutkimukseen liittyvät toimenpiteet varsinaisesti suoritetaan.

1.60 Odottamaton lääkkeen haittavaikutus (unexpected adverse drug reaction)

Haittavaikutus, jonka luonne tai vakavuus ei vastaa valmisteesta annettuja tuotetietoja (esim. tutkijan tietopakettissa, joka koskee myyntilupaa vailla olevaa tutkimusvalmistetta, tai myyntiluvan saaneen valmisteeseen pakkausselosteessa/valmisteyhteenvedossa) (kts. *ICH Guideline E2A, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*).

1.61 Erityisasemassa olevat tutkimushenkilöt (vulnerable subjects)

Henkilöt, joiden halu osallistua vapaaehtoisesti kliiniseen tutkimukseen voi johtua liian suuressa mää-

rin hänen oikeutetuista tai epärealistisista odotuksistaan osallistumisesta saatavan hyödyn suhteen tai pelosta, että hierarkiassa korkeammalla oleva henkilö ryhtyy kostotoimiin, mikäli hän kieltäytyy osallistumasta. Tällaisia esimerkkejä ovat hierarkisen ryhmän jäsenet, esimerkiksi lääketieteen, farmasian, hammaslääketieteen tai hoitoalan opiskelijat, sairaaloiden tai laboratorioiden alaisasemassa olevat henkilöt, lääketeollisuuden työntekijät, puolustusvoimissa olevat henkilöt ja vangit. Muita erityisasemassa olevia tutkimushenkilöitä ovat parantumattomasti sairast potilaat, hoitokodeissa olevat henkilöt, työttömät tai varattomat henkilöt, hätätilanteessa olevat potilaat, etniset vähemmistöt, kodittomat, paimentolaiset, pakolaiset, alaikäiset tai henkilöt, jotka eivät kykene ilmaisemaan suostumustaan.

1.62 Tutkimushenkilöiden hyvinvointi (well-being of the trial subjects)

Kliiniseen tutkimukseen osallistuvien tutkimushenkilöiden ruumiillinen ja henkinen loukkaamattomuus.

2. ICH:N MÄÄRITTELEMÄT HYVÄN KLIINISEN TUTKIMUSTAVAN PERIAATTEET

2.1 Kliiniset tutkimukset tulisi toteuttaa sopusoinnussa niiden eettisten periaatteiden mukaan, jotka perustuvat Helsingin Julistukseen ja jotka ovat hyvän kliinisen tutkimustavan ja sovellettavien säännösten mukaisia.

2.2 Mahdollisia riskejä ja haittoja pitäisi verrata tutkimushenkilölle ja yhteiskunnalle mahdollisesti koi-tuviin hyötyihin ennen tutkimuksen aloittamista. Tutkimus pitäisi aloittaa ja sitä pitäisi jatkaa ainoastaan, jos riskit ovat oikeutettuja ennakoitujen hyötyjen perusteella.

2.3 Tutkimushenkilöiden oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi ovat kaikkein tärkeimmät lähtökohdat ja ne tulisi asettaa tieteellisten ja yhteiskunnallisten intressien edelle.

2.4 Tutkimusvalmisteesta tulisi olla riittävästi ei-kliinistä ja kliinistä tietoa, joka tukee ehdotetun kliinisen tutkimuksen toteuttamista.

2.5 Kliinisten tutkimusten pitäisi olla tieteellisesti perusteltuja ja ne pitäisi kuvata selkeässä yksityiskohtaisessa tutkimussuunnitelmassa.

2.6 Tutkimus tulisi toteuttaa tutkimuslaitoksen arviointilautakunnan tai riippumattoman eettisen toimikunnan ennakkohyväksynnän tai myönteisen lausunnon saaneen tutkimussuunnitelman mukaan.

2.7 Tutkimushenkilöille annettu lääketieteellinen hoito tai heidän puolestaan tehty lääketieteelliset

päätökset pitäisi aina olla laillistetun lääkärin, tai milloin se on tarkoituksenmukaista, laillistetun hammaslääkärin vastuulla.

2.8 Kaikilla tutkimuksen toteuttamiseen osallistuvilla henkilöillä tulisi olla tehtäviensä hoitamiseen tarvittava pätevyys, koulutus ja kokemus.

2.9 Kaikilta tutkimushenkilöiltä pitäisi saada heidän vapaasta tahdosta antamansa tietoinen suostumus ennen heidän osallistumistaan kliiniseen tutkimukseen.

2.10 Kaikki kliinistä tutkimusta koskevat tiedot pitäisi kirjata, käsitellä ja säilyttää sillä tavoin, että se mahdollistaa niiden raportoinnin, tulkinnan ja varmentamisen.

2.11 Milloin tutkimushenkilöt olisivat tunnistettavissa asiakirjoista, ne pitäisi säilyttää luottamuksellisesti kunnioittaen tietosuoja- ja luottamuksellisuussääntöjä voimassa olevien säännösten mukaisesti.

2.12 Tutkimusvalmisteita tulisi valmistaa, käsitellä ja varastoida voimassa olevan hyvän valmistustavan (good manufacturing practice, GMP) mukaisesti. Niitä tulisi käyttää hyväksytyyn tutkimussuunnitelman mukaan.

2.13 Tutkimuksessa tulisi käyttää järjestelmiä, joissa käytettävät menettelytavat varmistavat tutkimuksen kaikkien osatekijöiden laadun.

3. TUTKIMUSLAITOKSEN ARVIOINTILAUTAKUNTA / RIIPPUMATON EETTINEN TOIMIKUNTA

3.1 Vastuut

3.1.1 Tutkimuslaitoksen arviointilautakunnan tai riippumattoman eettisen toimikunnan (jatk. eettinen toimikunta) tulisi vastata kaikkien tutkimushenkilöiden oikeuksien, turvallisuuden ja hyvinvoinnin turvaamisesta. Erityistä huomiota tulisi kiinnittää erityisesti sellaisiin tutkimuksiin, joihin saattaa osallistua erityisasemassa olevia tutkimushenkilöitä.

3.1.2 Eettisen toimikunnan tulisi saada seuraavat asiakirjat: tutkimussuunnitelma(t)/suunnitelman muutokset, kirjallisen tietoisuuden suostumuksen lomakkeet ja niiden päivitykset, joita tutkija ehdottaa käytettäväksi tutkimuksessa, tutkimushenkilöiden rekrytointimenettelyt (esim. ilmoitukset), tutkimushenkilöille toimitettava kirjallinen informaatio, tutkijan tietopaketti, saatavissa oleva turvallisuutta koskeva tieto, tieto tutkimushenkilöille suoritettavista maksuista ja korvauksista, tutkijan ajan tasalla oleva ansioluettelo ja/tai muut asiakirjat, joista käy ilmi hänen pätevyytensä, sekä muut mahdolliset asiakirjat, joita eettinen toimikunta saattaa tarvita täyttääkseen velvollisuutensa.

Eettisen toimikunnan tulisi tutkia ehdotettu kliininen tutkimus kohtuullisessa ajassa ja dokumentoida mielipiteensä kirjallisesti niin, että asiakirjasta käy selvästi ilmi, mikä tutkimus on kyseessä, mitkä asiakirjat on käyty läpi ja seuraavien toimenpiteiden päivämäärät:

- hyväksyntä/myönteinen lausunto;
- tarvittavat muutokset, ennen kuin hyväksyntä tai myönteinen lausunto voidaan antaa;
- hylkääminen/kielteinen lausunto; ja
- aikaisemman hyväksynnän/myönteisen lausunnon peruuttaminen/lykkäys.

3.1.3 Eettisen toimikunnan tulisi ottaa huomioon ehdotetun tutkimuksen tutkijan pätevyys, joka käy ilmi hänen ajan tasalla olevasta ansioluettelostaan ja/tai muista eettisen toimikunnan pyytämistä asiainkuuluvista asiakirjoista.

3.1.4 Eettisen toimikunnan tulisi arvioida jokaista käynnissä olevaa tutkimusta niin usein kuin on taroituksenmukaista suhteessa sen ihmiselle aiheuttamaan riskiin, kuitenkin vähintään kerran vuodessa.

3.1.5 Eettinen toimikunta voi vaatia annettavaksi enemmän tietoja kuin kohdassa 4.8.10 tutkimushenkilöille edellytetään annettavan, mikäli se katsoo, että lisätietojen antamisella turvataisiin huomattavasti paremmin tutkimushenkilöiden oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi.

3.1.6 Jos tarkoitus on toteuttaa ei-terapeuttinen tutkimus tutkimushenkilön laillisen edustajan suostumuksella (kts. 4.8.12, 4.8.14), eettisen toimikunnan pitäisi todeta, täyttävätkö ehdotettu tutkimussuunnitelma ja/tai muut asiakirjat riittävästi sellaisiin tutkimuksiin liittyvät eettiset vaatimukset ja voimassa olevat säännökset.

3.1.7 Milloin tutkimussuunnitelmasta käy ilmi, että tutkimushenkilöltä tai tämän lailliselta edustajalta ei ole mahdollista saada suostumusta (esim. hätäta-pauksissa) (kts. 4.18.15), eettisen toimikunnan pitäisi todeta, kattavatko ehdotettu tutkimussuunnitelma ja/tai muut asiakirjat riittävästi sellaisiin tutkimuksiin liittyvät eettiset näkökohdat ja voimassa olevat säännökset.

3.1.8 Eettisen toimikunnan tulisi arvioida tutkimushenkilöille maksettavien korvausten määrää ja maksutapaa varmistaakseen, että kumpikaan ei johda tutkimushenkilöiden pakottamiseen tai painostamiseen. Tutkimushenkilöille suoritettavat korvaukset pitäisi jakaa määräsuhhteessa eivätkä ne saisi riippua yksinomaan siitä, onko tutkimushenkilö osallistunut tutkimukseen koko sen kestoajan.

3.1.9 Eettisen toimikunnan tulisi varmistaa, että tutkimushenkilöille suoritettavia maksuja koskevat tiedot, mm. maksutapa, maksun suuruus ja maksuaikataulu, on selostettu lomakkeella, jolla kirjallinen tietoinen suostumus annetaan, samoin kuin muussa tutkimushenkilöille annettavassa kirjallisessa informaatioissa. Maksun määrittelyperusteet pitäisi selostaa yksityiskohtaisesti.

3.2 Kokoonpano, tehtävät ja toiminta

3.2.1 Eettisessä toimikunnassa tulisi olla riittävä määrä jäseniä, joilla yhteisesti on tarvittava pätevyys ja kokemus arvioida ja evaluoida ehdotetun tutki-

muksen tieteellisiä ja lääketieteellisiä näkökohtia ja etiikkaa. On suositeltavaa, että eettisessä toimikunnassa olisi:

- (a) Vähintään viisi jäsentä.
- (b) Vähintään yksi jäsen, jonka pääasiallinen erikoisala ei liity tieteisiin.
- (c) Vähintään yksi jäsen, joka ei ole sidoksissa tutkimuslaitokseen/tutkimuspaikkaan.

Vain niiden eettisen toimikunnan jäsenten, jotka ovat riippumattomia tutkimuksesta vastaavasta tutkijasta ja toimeksiantajasta, tulisi äänestää/antaa lausuntoja tutkimukseen liittyvästä asiasta.

Eettisen toimikunnan jäsenistä ja heidän pätevydestään tulisi pitää luetteloa.

3.2.2 Eettisen toimikunnan tulisi hoitaa tehtäviään kirjallisten toimintaohjeiden mukaan, dokumentoida toimenpiteensä kirjallisesti ja pitää kokouksistaan pöytäkirjaa sekä noudattaa hyvää kliinistä tutkimustapaa ja voimassaolevia säännöksiä.

3.2.3 Eettisen toimikunnan tulisi tehdä päätöksensä koolle kutsutuissa kokouksissa, joissa on läsnä ainakin kirjallisten toimintaohjeiden määrittelemä päätösvaltaisuuden edellyttämä määrä jäseniä.

3.2.4 Ainoastaan eettisen toimikunnan arviointityöhön ja keskusteluihin osallistuneiden jäsenten pitäisi voida äänestää/antaa lausuntoja tai suosituksia.

3.2.5 Tutkija voi antaa tietoja tutkimuksen kaikista seikoista, mutta hän ei saisi osallistua eettisen toimikunnan keskusteluihin tai äänestyksiin/lausuntojen antamiseen.

3.2.6 Eettinen toimikunta voi kutsua muita kuin jäseniä avustamaan asiantuntijoina johonkin erityisalaan liittyvissä kysymyksissä.

3.3 Toimintatavat

Eettisen toimikunnan tulisi laatia ja dokumentoida kirjalliset toimintaohjeet, joita se noudattaa. Niistä tulisi käydä ilmi ainakin seuraavat seikat:

3.3.1 Eettisen toimikunnan kokoonpano (jäsenten nimet ja pätevyys) ja kenen valtuuttamana se toimii.

3.3.2 Kokousten aikataulu, koollekutsuminen ja kokouskäytäntö.

3.3.3 Tutkimusten ensimmäinen ja sitä seuraava toistuva arviointi.

3.3.4 Toistuvan arvioinnin tiheys, mikäli tarpeen.

3.3.5 Meneillään olevien eettisen toimikunnan hyväksymien/myönteisen lausunnon saaneiden tutkimusten pienten muutosten nopea arviointi ja hyväksyntä/myönteisten lausuntojen antaminen voimassa olevien säännösten mukaisesti.

3.3.6 Nimenomainen maininta siitä, että ketään tutkimushenkilöä ei tulisi ottaa mukaan tutkimukseen ennen kuin eettinen toimikunta on antanut tutkimuksesta kirjallisen hyväksyntänsä/myönteisen lausuntonsa.

3.3.7 Nimenomainen maininta siitä, että tutkimussuunnitelmasta ei tulisi poiketa eikä siihen tulisi tehdä muutoksia ennen kuin eettinen toimikunta on kirjallisesti hyväksynyt muutoksen/antanut siitä kirjallisen myönteisen lausunnon, lukuun ottamatta tilanteita, joissa se on välttämätöntä tutkimushenkilöille aiheutetun välittömän vaaran välttämiseksi tai milloin muutoksissa on kyse tutkimuksen logististen tai hallinnollisten seikkojen muuttamisesta (tutkimuksen monitoriijien tai puhelinnumeroiden vaihtaminen tms.) (kts. 4.5.2).

3.3.8 Nimenomainen maininta siitä, että tutkijan tulisi viipymättä raportoida eettiselle toimikunnalle:

- (a) Tutkimussuunnitelmasta poikkeamisesta tai siihen tehdystä muutoksesta, jonka tarkoitus on estää välittömän vaaran aiheuttaminen tutkimushenkilöille (kts. 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).
- (b) Muutoksista, jotka lisäävät tutkimushenkilöihin kohdistuvaa riskiä ja/tai vaikuttavat merkittävästi tutkimuksen toteuttamiseen (kts. 4.10.2).
- (c) Kaikista vakavista ja odottamattomista lääkkeiden haittavaikutuksista.
- (d) Uusista tiedoista, joilla voi olla haitallinen vaikutus tutkimushenkilöiden turvallisuuteen tai tutkimuksen toteuttamiseen.

3.3.9 Varmistuminen siitä, että eettinen toimikunta ilmoittaa kirjallisesti viipymättä tutkijalle/laitokselle:

- (a) Tutkimusta koskevat päätöksensä/lausuntonsa.
- (b) Päätöstensä/lausuntojensa perustelut.
- (c) Päätöksiä/lausuntoja koskevat valitusmenettelyt.

3.4 Dokumentointi

Eettisen toimikunnan tulisi säilyttää kaikki asiaan kuuluvat asiakirjat (mm. kirjalliset toimintaohjeet, jäsenluettelot, luettelot jäsenten tehtävistä/yhteyksistä, esitetyt asiakirjat, kokousten pöytäkirjat ja kirjeenvaihto) ainakin kolmen vuoden ajan tutkimuksen päättymisestä ja esittää ne pyynnöstä valvontaviranomaisille.

Tutkijat, toimeksiantajat tai valvontaviranomaiset voivat pyytää eettistä toimikuntaa toimittamaan kirjalliset toimintaohjeet ja jäsenluettelot.

4. TUTKIJA

4.1 Tutkijan pätevyys ja sopimukset

4.1.1 Tutkijoilla tulisi olla riittävä tutkinto-, koulutus- ja kokemustausta voidakseen ottaa vastuun tutkimuksen asianmukaisesta toteutuksesta, heidän tulisi täyttää kaikkien voimassa olevien säännösten vaatimukset ja osoittaa pätevyytensä ajan tasalla olevan ansioluettelon ja/tai muiden asiaan kuuluvien toimeksiantajan, eettisen toimikunnan ja/tai valvontaviranomaisten edellyttämien asiakirjojen avulla.

4.1.2 Tutkijan tulisi tuntee perinpohjaisesti tutkimusvalmisteiden tarkoituksenmukainen käyttö siten kuin tutkimussuunnitelmassa, voimassa olevassa tutkijan tietopakettissa, valmisteyhteenvedossa ja muissa toimeksiantajan toimittamissa tietolähteissä selostetaan.

4.1.3 Tutkijan tulisi olla tietoinen hyvästä kliinisestä tutkimustavasta ja voimassa olevista säännöksistä ja noudatettava niitä.

4.1.4 Tutkijan/laitoksen tulisi antaa toimeksiantajalle mahdollisuus monitorointiin ja auditointiin sekä asianmukaisille valvontaviranomaisille tarkastusten suorittamiseen.

4.1.5 Tutkijan tulisi pitää luetteloa niistä asianmukaisista pätevyysvaatimukset täyttävistä henkilöistä, joille hän on delegoinut merkittäviä tutkimukseen liittyviä tehtäviä.

4.2 Riittävät resurssit

4.2.1 Tutkijan tulisi pystyä osoittamaan (esim. aikaisempien tietojen perusteella), että hänellä on mahdollisuus hankkia riittävä määrä sopivia tutkimushenkilöitä sovitun rekrytointiajan kuluessa.

4.2.2 Tutkijalla tulisi olla riittävästi aikaa toteuttaa ja suorittaa loppuun tutkimus asianmukaisesti sovitun tutkimusajan puitteissa.

4.2.3 Tutkijalla tulisi olla käytettävissään riittävä määrä pätevää henkilöstöä ja asianmukaiset tutkimustilat koko ennakoituksi tutkimusajaksi, että hän pystyy toteuttamaan tutkimuksen asianmukaisesti ja turvallisesti.

4.2.4 Tutkijan tulisi varmistaa, että kaikille tutkimuksessa avustaville henkilöille on tiedotettu riittävästi tutkimussuunnitelmasta, tutkimusvalmisteista ja heidän tutkimukseen liittyvistä velvollisuuksistaan ja tehtävistään.

4.3 Tutkimushenkilöille annettava lääketieteellinen hoito

4.3.1 Pätevän lääkärin (tai hammaslääkärin, milloin se on tarkoituksenmukaista), joka osallistuu tutkimukseen tutkijana tai avustavana tutkijana, tulisi vastata kaikista tutkimukseen liittyvistä lääketieteellisistä (tai hammaslääketieteellisistä) päätöksistä.

4.3.2 Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi taata tutkimushenkilöille tutkimuksen aikana tai sen jälkeen riittävä lääketieteellinen hoito, mikäli ilmenee tutkimukseen liittyviä haittatapahtumia, mukaan lukien kliinisesti merkittävät laboratorioarvot. Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi ilmoittaa tutkimushenkilöille, mikäli hoitoa tarvitaan tutkijan toteamien tutkimusenaikaisien muiden sairauksien vuoksi.

4.3.3 On suositeltavaa, että tutkija ilmoittaa tutkimushenkilön omalle lääkärille tutkimushenkilön osallistumisesta tutkimukseen, mikäli tällä on oma lääkäri ja mikäli tutkimushenkilö suostuu ilmoittamiseen.

4.3.4 Vaikka tutkimushenkilön ei tarvitse ilmoittaa syytä, jos hän ennenaikaisesti vetäytyy pois tutkimuksesta, tutkijan tulisi pyrkiä mahdollisuuksien mukaan saamaan se selvälle kunnioittaen kuitenkin kaikkia tutkimushenkilön oikeuksia.

4.4 Yhteydenpito eettiseen toimikuntaan

4.4.1 Tutkijalla/tutkimuslaitoksella tulisi olla ennen tutkimuksen aloittamista eettisen toimikunnan kirjallinen ja päivätty hyväksyntä/myönteinen lausunto tutkimussuunnitelmasta, kirjallisesta tietoisesta suostumuksesta, suostumuslomakkeen päivityksistä, tutkimushenkilöiden rekrytointimenettelyistä (esim. ilmoituksista) ja kaikesta muusta tutkimushenkilöille jaettavasta kirjallisesta tiedotusmateriaalista.

4.4.2 Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi toimittaa eettiselle toimikunnalle kirjallisen hakemuksensa mukana ajan tasalla oleva tutkijan tietopaketti. Jos tutkijan tietopakettia päivitetään tutkimuksen aikana, tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi toimittaa kopio päivitetystä tietopaketista eettiselle toimikunnalle.

4.4.3 Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi tutkimuksen aikana toimittaa eettiselle toimikunnalle kaikki arvioinnin kohteena olevat dokumentit.

4.5 Tutkimussuunnitelman noudattaminen

4.5.1 Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi toteuttaa tutkimus toimeksiantajan ja tarvittaessa valvontaviranomaisten kanssa sovitun tutkimussuunnitelman mukaan, jonka eettinen toimikunta on hyväksynyt tai jota se on myönteisellä lausunnollaan puoltanut. Tutkijan/tutkimuslaitoksen ja toimeksiantajan tulisi allekirjoittaa tutkimussuunnitelma tai muu sopimusasiakirja sopimuksen vahvistamiseksi.

4.5.2 Tutkijan ei tulisi poiketa tutkimussuunnitelmasta tai muuttaa sitä, ellei toimeksiantaja ole antanut siihen suostumustaan ja ellei eettinen toimikunta ole arvioinut tutkimussuunnitelman muutosta etukäteen ja antanut kirjallista hyväksymistään/myönteistä lausuntoaan, lukuun ottamatta tilanteita, jolloin se on välttämätöntä tutkimushenkilöille aiheutuvan välittömän vaaran välttämiseksi tai milloin muutos koskee ainoastaan tutkimuksen logistiikkaa tai hallintoa (esim. tutkimuksen monitoroijien tai puhelinnumeroiden vaihtumista).

4.5.3 Tutkijan tai tämän tehtävään nimeämän henkilön tulisi dokumentoida ja selittää kaikki poikkeamat hyväksytystä tutkimussuunnitelmasta.

4.5.4 Tutkija voi poiketa tutkimussuunnitelmasta tai muuttaa sitä ilman eettisen toimikunnan etukäteen antamaa hyväksyntää/myönteistä lausuntoa estääkseen tutkimushenkilöille aiheutuvan välittömän vaaran. Tieto poikkeamasta tai muutoksesta, sen syystä ja tarvittaessa myös ehdotetuista tutkimussuunnitelman muutoksista tulisi mahdollisimman pian toimittaa:

- (a) Eettiselle toimikunnalle arvioitavaksi ja hyväksynnän/myönteisen lausunnon saamista varten.
- (b) Toimeksiantajalle sopimista varten; ja tarvittaessa
- (c) Valvontaviranomaisille.

4.6 Tutkimusvalmisteet

4.6.1 Tutkija/tutkimuslaitos on vastuussa tutkimusvalmisteiden kulutusseurannasta tutkimuspaikassa.

4.6.2 Mikäli se on sallittua/vaadittua, tutkija/tutkimuslaitos voi/tulisi delegoida sopivalle proviisorille tai muulle tutkijan/tutkimuslaitoksen valvonnassa olevalle soveliaalle henkilölle osan tai koko vastuun tutkijan/tutkimuslaitoksen tutkimusvalmisteiden kulutusseurantaan liittyvistä velvollisuuksista tutkimuspaikassa.

4.6.3 Tutkijan/tutkimuslaitoksen ja/tai näiden tehtävään nimeämän proviisorin tai muun soveliaan henkilön tulisi pitää kirjaa valmisteiden toimituksesta tutkimuspaikkaan, varastosta tutkimuspaikalla ja jokaisen tutkimushenkilön käyttämistä määristä ja käyttämättömien valmisteiden palauttamisesta toimeksiantajalle tai vaihtoehtoisesti hävittämisestä. Asiakirjoista tulisi käydä ilmi päiväykset, määrät, erä- ja sarjanumerot, kelpoisuusajat (soveltuvin osin) sekä tutkimusvalmisteille ja tutkimushenkilöille annetut yksilölliset koodinumerot. Tutkijoiden tulisi ylläpitää asiakirjoja, joiden avulla pystytään riittävästi dokumentoimaan, että tutkimushenkilöille on annettu valmisteita tutkimussuunnitelman mukaisina annoksina ja että ne vastaavat toimeksiantajalta saajien valmisteiden määrää.

4.6.4 Tutkimusvalmisteita tulisi säilyttää toimeksiantajan määräämällä tavalla (kts. 5.13.2 ja 5.14.3) ja voimassa olevien säännösten mukaisesti.

4.6.5 Tutkijan tulisi huolehtia siitä, että tutkimuksessa käytettäviä valmisteita käytetään ainoastaan hyväksytyyn tutkimussuunnitelman mukaisesti.

4.6.6 Tutkijan tai tutkijan/tutkimuslaitoksen nimeämän henkilön tulisi selostaa tutkimusvalmistei-

den oikea käyttötapa jokaiselle tutkijushenkilölle ja tarkistaa tutkimuksen kannalta sopivin väliajoin, että jokainen tutkijushenkilö noudattaa ohjeita oikein.

4.7 Satunnaistamismenettelyt ja sokkouttamiskoodien avaaminen

Tutkijan tulisi noudattaa tutkimuksen mahdollista satunnaistamista ja huolehtia siitä, että koodi avataan ainoastaan tutkimussuunnitelman mukaisesti. Jos tutkimus tehdään sokkoutettuna, tutkijan tulisi viipymättä dokumentoida ja selvittää toimeksiantajalle kaikki mahdolliset ennenaikaiset sokkoutuksien paljastumiset (esim. vahingossa tai vakavan haittatahtuman vuoksi).

4.8 Tutkijushenkilöiden tietoinen suostumus

4.8.1 Tutkijan tulisi noudattaa tietoisin suostumusten saamisessa ja dokumentoinnissa voimassa olevia säännöksiä, hyvää kliinistä tutkimustapaa ja Helsingin Julistukseen sisältyviä eettisiä periaatteita. Tutkijalla tulisi olla ennen tutkimuksen aloittamista eettisen toimikunnan hyväksyntä/myönteinen lausunto kirjallisesta suostumuslomakkeesta (jatk. suostumuslomake) ja muusta tutkijushenkilöille annettavasta kirjallisesta tiedotusmateriaalista.

4.8.2 Suostumuslomake ja muu tutkijushenkilöille jaettava kirjallinen tiedotusmateriaali tulisi uusia aina, kun ilmenee tärkeää uutta tietoa, jolla voi olla merkitystä tutkijushenkilöiden suostumukselle. Muutetulle suostumuslomakkeelle ja kirjalliselle tiedotusmateriaalille tulisi aina saada eettisen toimikunnan hyväksyntä/myönteinen lausunto, ennen kuin niitä käytetään. Tutkijushenkilöille tai hänen lailliselle edustajalleen tulisi ilmoittaa riittävissä ajoissa, mikäli tulee uutta tietoa, jolla voi olla merkitystä tutkijushenkilön halukkuudelle jatkaa tutkimukseen osallistumista. Tällaisten tietojen ilmoittaminen tulisi dokumentoida.

4.8.3 Tutkija ja tutkimusta suorittava henkilöstö eivät saisi pakottaa tai painostaa tutkijushenkilöä osallistumaan tutkimukseen tai jatkamaan osallistumistaan.

4.8.4 Mikään tutkimusta koskeva suullinen tai kirjallinen tiedotusmateriaali, suostumuslomake mukaan lukien, ei saisi sisältää tekstiä, jonka mukaan tutkijushenkilö tai hänen laillinen edustajansa luopuisi tai näyttäisi luopuvan mistään laillisista oikeuksistaan tai joka vapauttaisi tai näyttäisi vapauttavan tutkijan, tutkimuslaitoksen, toimeksiantajan tai näiden edustajat tuottamuvastuusta.

4.8.5 Tutkijan tai hänen nimeämänsä henkilön tulisi perusteellisesti tiedottaa tutkijushenkilölle, tai jos tutkijushenkilö ei pysty antamaan tietoista suostumustaan, tämän lailliselle edustajalle kaikista tutkimukseen liittyvistä asioista kuuluvista seikoista, myös kirjallisesta tiedotusmateriaalista sekä eettisen toimikunnan antamasta hyväksynnästä/myönteisestä lausunnosta.

4.8.6 Tutkimusta koskevassa suullisessa ja kirjallisessa tiedotuksessa, suostumuslomake mukaan lukien, tulisi käyttää mahdollisimman vähän teknisiä ilmaisuja ja kielen tulisi olla sellaista, että tutkijushenkilö tai hänen laillinen edustajansa ja mahdollinen puolueeton todistaja pystyy ymmärtämään sen.

4.8.7 Ennen kuin tietoinen suostumus voidaan saada, tutkijan tai hänen nimeämänsä henkilön tulisi antaa tutkijushenkilölle tai tämän lailliselle edustajalle riittävästi aikaa ja mahdollisuuksia tiedustella tutkimuksen yksityiskohtia ja päättää siihen osallistumisesta. Kaikkiin tutkimusta koskeviin kysymyksiin tulisi vastata tutkijushenkilöä tai tämän laillista edustajaa tyydyttävällä tavalla.

4.8.8 Tutkijushenkilön tai hänen laillisen edustajansa samoin kuin sen henkilön, jonka kanssa tietoisesta suostumuksesta on keskusteltu, tulisi ennen tutkijushenkilön osallistumista tutkimukseen allekirjoittaa ja henkilökohtaisesti päivätä suostumuslomake.

4.8.9 Jos tutkijushenkilö tai tämän laillinen edustaja ei pysty lukemaan, koko tietoista suostumusta käsittelevän keskustelun ajan tulisi olla paikalla puolueeton todistaja. Kun tutkijushenkilöille annettava suostumuslomake ja muu tutkijushenkilöille annettava kirjallinen tiedotusmateriaali on luettu ja selitetty tutkijushenkilölle tai hänen lailliselle edustajalleen

ja kun tutkimushenkilö tai hänen laillinen edustajansa on antanut suullisen suostumuksensa tutkimukseen osallistumisesta ja allekirjoittanut ja henkilökohtaisesti päivännyt sen, mikäli hän kykenee sen tekemään, todistajan tulisi allekirjoittaa ja henkilökohtaisesti päivätä suostumuslomake. Allekirjoittamalla suostumuslomakkeen todistaja vakuuttaa, että suostumuslomakkeessa olevat tiedot ja muu tiedotusmateriaali oli selostettu tarkasti ja että tutkimushenkilö tai tämän laillinen edustaja oli ilmeisesti ymmärtänyt sen ja että tutkimushenkilö tai tämän laillinen edustaja oli antanut tietoisesti suostumuksen vapaaehtoisesti.

4.8.10 Tietoista suostumusta käsittelevässä keskustelussa, suostumuslomakkeessa samoin kuin mahdollisessa muussa tutkimushenkilölle annettavassa tiedotusmateriaalissa tulisi selittää seuraavat seikat:

- (a) Että kyseessä on tieteellinen tutkimus.
- (b) Tutkimuksen tarkoitus.
- (c) Tutkimukseen sisältyvät hoidot ja kunkin hoidon saamisen satunnaistamiseen perustuva todennäköisyys.
- (d) Noudatettavat tutkimustoimenpiteet, mukaan lukien kaikki invasiiviset toimenpiteet.
- (e) Tutkimushenkilön velvollisuudet.
- (f) Tutkimukseen liittyvät kokeelliset osat.
- (g) Tutkimushenkilölle ja eräissä tapauksissa alkioille, sikiöille tai imeväisikäiselle lapselle kohtuudella ennakoitavissa olevat riskit ja haitat.
- (h) Kohtuudella odotettavissa olevat hyödyt. Jos tutkimushenkilön ei odoteta saavan mitään kliinistä hyötyä, hänelle tulisi kertoa siitä.
- (i) Tutkimushenkilöiden käytettävissä olevat mahdolliset vaihtoehtoiset menettelyt tai hoidot ja niiden mahdolliset merkittävät hyödyt ja riskit.
- (j) Tutkimushenkilöille tutkimuksen mahdollisesti aiheuttaman vamman vuoksi annettava korvaus ja/tai hoito.
- (k) Tutkimushenkilölle ennakoitavissa oleva ja määräsuhhteessa maksettu korvaus tutkimukseen osallistumisesta.
- (l) Tutkimushenkilölle tutkimukseen osallistumisesta aiheutuvat ennakoitavissa olevat kustannukset.

- (m) Että tutkimushenkilön osallistuminen tutkimukseen on vapaaehtoista ja että hän voi kieltäytyä osallistumasta tai vetäytyä tutkimuksesta milloin tahansa ilman seuraamuksia tai menettämättä niitä etuja, joihin hän olisi muutoin oikeutettu.
- (n) Että tutkimuksen monitoroijille, auditoijille, eettiselle toimikunnalle ja valvontaviranomaisille annetaan oikeus saada tietoja tutkimushenkilöiden alkuperäisistä terveystiedoista kliinisten tutkimusmenetelmien ja/tai tietojen varmistamiseksi loukkaamatta tutkimushenkilöiden identiteettisuojaaja voimassa olevien lakien ja säännösten sallimissa puitteissa ja että allekirjoittamalla suostumuslomakkeen tutkimushenkilö tai hänen laillinen edustajansa antavat valtuudet tietojen antamiseen.
- (o) Että tutkimushenkilön tunnistetiedot pidetään luottamuksellisena ja että niitä ei anneta julkisuuteen sikäli kuin se on mahdollista voimassa olevien lakien ja säännösten perusteella. Jos tutkimuksen tulokset julkaistaan, tutkimushenkilöiden henkilöllisyys pysyy luottamuksellisena.
- (p) Että tutkimushenkilölle tai hänen lailliselle edustajalleen ilmoitetaan hyvissä ajoin, mikäli esille tulee sellaista tietoa, jolla voi olla merkitystä tutkimushenkilön halukkuudelle jatkaa osallistumistaan.
- (q) Henkilöt, joilta voi saada lisätietoja tutkimuksesta ja tutkimushenkilöiden oikeuksista ja joihin voi ottaa yhteyttä mahdollisen tutkimuksesta johtuneen haitan vuoksi.
- (r) Ennakoitavissa olevat olosuhteet ja/tai syyt, joiden vuoksi tutkimushenkilön osallistuminen tutkimukseen voidaan keskeyttää.
- (s) Tutkimushenkilön tutkimukseen osallistumisen oletettu kesto.
- (t) Tutkimukseen osallistuvien tutkimushenkilöiden arvioitu määrä.

4.8.11 Ennen kuin tutkimushenkilö osallistuu tutkimukseen hänelle tai hänen lailliselle edustajalleen tu-

lisi antaa yksi kappale allekirjoitetusta ja päivätystä suostumuslomakkeesta ja kaikesta muusta tutkimushenkilöille toimitettavasta tiedotusmateriaalista. Niin kauan kuin tutkimushenkilö osallistuu tutkimukseen, hänelle tai hänen lailliselle edustajalleen tulisi toimittaa kappale päivitetystä suostumuslomakkeista ja kaikista tutkimushenkilöille toimitettavan kirjallisen materiaalin muutoksista.

4.8.12 Jos (terapeuttiseen tai ei-terapeuttiseen) kliiniseen tutkimukseen osallistuu tutkimushenkilöitä, jotka voivat osallistua siihen ainoastaan laillisen edustajansa suostumuksella (esim. alaikäiset tai vaikeasti dementoituneet potilaat), tutkimushenkilölle tulisi kertoa tutkimuksesta siinä määrin kuin he pystyvät sen käsittämään ja tutkimushenkilön tulisi allekirjoittaa ja henkilökohtaisesti päivätä suostumuslomake, mikäli hän kykenee sen tekemään.

4.8.13 Lukuun ottamatta sitä, mitä on selostettu kohdassa 4.8.14, ei-terapeuttinen tutkimus (toisin sanoen tutkimus, josta ei ole odotettavista tutkimushenkilölle suoranaista kliinistä hyötyä) tulisi toteuttaa tutkimushenkilöillä, jotka antavat itse suostumuksensa ja allekirjoittavat ja päiväävät suostumuslomakkeen henkilökohtaisesti.

4.8.14 Ei-terapeuttisia tutkimuksia voidaan tehdä seuraavilla edellytyksillä tutkimushenkilöillä, joiden laillinen edustaja antaa siihen suostumuksen:

- (a) Tutkimuksen tavoitteita ei voida saavuttaa käyttämällä sellaisia tutkimushenkilöitä, jotka voivat antaa tietoisensa henkilökohtaisesti.
- (b) Tutkimushenkilöille aiheutuvat ennakoitavissa olevat riskit ovat vähäisiä.
- (c) Kielteiset vaikutukset tutkimushenkilöiden hyvinvoinnille on minimoitu ja ne ovat vähäisiä.
- (d) Laki ei kiellä tutkimuksen tekemistä.
- (e) Tällaisten tutkimushenkilöiden osallistumisesta on pyydetty eettisen toimikunnan nimenomaista lupaa ja kirjallinen hyväksyminen/myönteinen lausunto kattaa tämän kysymyksen.

Tällaiset tutkimukset tulisi suorittaa potilailla, joiden sairauden tai ongelman hoitamiseen tutkimus-

valmisteet on tarkoitettu, ellei tästä poikkeaminen ole perusteltua. Näihin tutkimuksiin osallistuvia tutkimushenkilöitä tulisi seurata erittäin tarkasti ja heidän tulisi jättää tutkimuksesta pois, jos he näyttävät ahdistuvan tarpeettomasti.

4.8.15 Jos hätätapauksissa tutkimushenkilöltä ei ole mahdollista saada suostumusta etukäteen ja hänen laillinen edustajansa on läsnä, tältä tulisi pyytää suostumusta. Jos tutkimushenkilöltä ei ole mahdollista saada suostumusta etukäteen eikä hänen laillinen edustajansa ole tavoitettavissa, tutkimushenkilön osallistuminen edellyttäisi tutkimussuunnitelmassa tai muutoin selostettua menettelyä sekä eettisen toimikunnan kirjallista hyväksyntää/myönteistä lausuntoa jotta varmistettaisiin tutkimushenkilön oikeudet, turvallisuus ja hyvinvointi sekä voimassa olevien säännöksiä noudattaminen. Tutkimushenkilölle tai hänen lailliselle edustajalleen tulisi ilmoittaa tutkimuksesta mahdollisimman pian ja hänen suostumustaan tutkimuksen jatkamiselle tai muuta mahdollista suostumusta (*kts. 4.8.10*) tulisi pyytää.

4.9 Dokumentit ja raportit

4.9.1 Tutkijan tulisi huolehtia tietojenkeruulomakkeissa ja kaikissa vaadituissa raporteissa toimeksiantajalle annettujen tietojen tarkkuudesta, täydellisyydestä, luotettavuudesta ja oikea-aikaisuudesta.

4.9.2 Tietojenkeruulomakkeessa mainittujen, lähdedokumenteista saatujen tietojen tulisi olla yhdenmukaisia lähdedokumenttien kanssa tai erot tulisi selostaa.

4.9.3 Kaikki tietojenkeruulomakkeisiin tehtävät muutokset tai korjaukset tulisi päivätä, merkitä nimikirjaimin ja (tarvittaessa) selostaa, eikä niillä tulisi peittää alkuperäistä merkintää (toisin sanoen muutokset tulisi pystyä jäljittämään); tämä koskee sekä kirjallisia että elektronisesti tehtyjä muutoksia tai korjauksia (*kts. 5.18.4(n)*). Toimeksiantajien tulisi antaa tutkijoille ja/tai näiden nimetyille edustajille ohjeet korjausten tekemisestä. Toimeksiantajilla tulisi olla kirjalliset toimintaohjeet, joilla varmistetaan toimeksiantajan nimeämien edustajien tie-

tojenkeruulomakkeisiin tekemien muutosten dokumentointi ja niiden tarpeellisuus ja se, että tutkija on hyväksynyt ne. Tutkijan tulisi säilyttää muutosta korjausasiakirjat.

4.9.4 Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi säilyttää tutkimusasiakirjoja siten kuin kohdassa Keskeiset kliinistä tutkimusta koskevat dokumentit (*kts. 8*) on selostettu sekä voimassa olevien säännösten mukaisesti. Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi ryhtyä toimenpiteisiin, joilla estetään näiden asiakirjojen hävittäminen vahingossa tai liian aikaisin.

4.9.5 Keskeisiä asiakirjoja pitäisi säilyttää vähintään kahden vuoden ajan siitä, kun viimeinen myyntilupahakemus on hyväksytty jollakin ICH-alueella ja siihen saakka, kunnes millään ICH-alueella ei ole vireillä olevaa tai aiottua myyntilupahakemusta tai kunnes ainakin kaksi vuotta on kulunut siitä, kun tutkimusvalmisteen kehittäminen on virallisesti lopetettu. Näitä asiakirjoja pitäisi kuitenkin säilyttää kauemmin, jos niihin sovellettavat säännökset sitä edellyttävät tai jos toimeksiantajan kanssa on siitä sovittu. Toimeksiantajan velvollisuus on ilmoittaa tutkijalle/tutkimuslaitokselle, milloin näitä asiakirjoja ei enää tarvitse säilyttää (*kts. 5.5.12*).

4.9.6 Tutkimuksen taloudelliset seikat tulisi dokumentoida toimeksiantajan ja tutkijan/tutkimuslaitoksen välisessä sopimuksessa.

4.9.7 Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi antaa tutkimuksen monitoroijan, auditoijan, eettisen toimikunnan tai valvontaviranomaisen pyynnöstä näille mahdollisuus tutustua henkilökohtaisesti kaikkiin pyytämiinsä tutkimusta koskeviin asiakirjoihin.

4.10 Tilanneraportit

4.10.1 Tutkijan tulisi esittää eettiselle toimikunnalle kirjallinen yhteenveto tutkimustilanteesta joko vuosittain tai useamminkin, jos eettinen toimikunta sitä vaatii.

4.10.2 Tutkijan tulisi toimittaa viipymättä kirjalliset raportit toimeksiantajalle, eettiselle toimikunnalle (*kts. 3.3.8*) ja tarvittaessa tutkimuslaitokselle kaikis-

ta muutoksista, jotka vaikuttavat olennaisesti tutkimuksen toteuttamiseen ja/tai lisäävät tutkimushenkilöille aiheutuvia riskejä.

4.11 Turvallisuusraportointi

4.11.1 Kaikista vakavista haittatapahtumista tulisi raportoida välittömästi toimeksiantajalle lukuun ottamatta niitä, jotka tutkimussuunnitelman tai muun asiakirjan (esim. tutkijan tietopaketin) mukaan eivät vaadi välitöntä raportointia. Välittömän raportoinnin jälkeen tulisi viipymättä esittää yksityiskohtainen kirjallinen raportti. Välittömissä raporteissa ja jatkoraporteissa tulisi tutkimushenkilöiden tunnistena käyttää heille annettua erityistä koodinumeroa eikä heidän nimeään, henkilötunnustaan ja/tai osoitettaan. Tutkijan tulisi myös noudattaa voimassa olevia säännöksiä, jotka koskevat lääkeaineiden vakavien haittavaikutusten raportointia valvontaviranomaisille ja eettiselle toimikunnalle.

4.11.2 Haittatapahtumat ja/tai tutkimussuunnitelmassa mainitut turvallisuuden arvioinnin kannalta tärkeät epänormaalit laboratoriokeiden tulokset tulisi raportoida toimeksiantajalle noudattaen raportointivaatimuksia ja toimeksiantajan tutkimussuunnitelmassa määrittelemän määräajan kuluessa.

4.11.3 Tutkijan tulisi kuolemantapauksista raportoidessaan antaa toimeksiantajalle ja eettiselle toimikunnalle kaikki näiden pyytämät lisätiedot (esim. ruumiinavausraportit ja kuolintodistukset).

4.12 Tutkimuksen ennenaikainen lopettaminen tai keskeyttäminen

Jos tutkimus lopetetaan ennenaikaisesti tai keskeytetään mistä tahansa syystä, tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi ilmoittaa asiasta viipymättä tutkimushenkilöille, huolehtia heidän tarkoituksenmukaisesta hoidostaan ja seurannastaan ja ilmoittaa asiasta valvontaviranomaisille, mikäli voimassa olevat säännökset sitä edellyttävät. Lisäksi:

4.12.1 Jos tutkija lopettaa tai keskeyttää tutkimuksen sopimatta asiasta sitä ennen toimeksiantajan kanssa, tutkijan tulisi ilmoittaa tarvittaessa tutkimuslaitokselle ja tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi an-

taa toimeksiantajalle ja eettiselle toimikunnalle lopettamisesta tai keskeyttämisestä viipymättä yksityiskohtainen kirjallinen selvitys.

4.12.2 Jos toimeksiantaja lopettaa tai keskeyttää tutkimuksen (*kts. 5.21*), tutkijan tulisi ilmoittaa asiasta viipymättä tutkimuslaitokselle ja tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi ilmoittaa viipymättä lopettamisesta tai keskeyttämisestä eettiselle toimikunnalle ja toimittaa niille asiasta viipymättä yksityiskohtainen kirjallinen selvitys.

4.12.3 Jos eettinen toimikunta peruuttaa tai epää tutkimusta koskevan hyväksyntänsä/myönteisen lau-

suntonsa (*kts. 3.1.2 ja 3.3.9*), tutkijan tulisi ilmoittaa asiasta tutkimuslaitokselle ja tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi ilmoittaa asiasta viipymättä toimeksiantajalle ja antaa sille lopettamisesta tai keskeyttämisestä yksityiskohtainen kirjallinen selvitys.

4.13 Tutkijan loppuraportti

Kun tutkimus on saatu päätökseen, tutkijan tulisi ilmoittaa siitä tarvittaessa tutkimuslaitokselle. Tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi toimittaa eettiselle toimikunnalle yhteenveto tutkimuksen tuloksesta ja valvontaviranomaisille kaikki niiden edellyttämät raportit.

5. TOIMEKSIANTAJA

5.1 Laadunvarmistus ja laadunvalvonta

5.1.1 Toimeksiantaja vastaa laadunvarmistuksen toteuttamisesta ja sen ylläpitämisestä sekä laadunvalvontajärjestelmästä kirjallisten toimintaohjeiden avulla varmistuen sen, että tutkimukset toteutetaan ja tiedot tuotetaan, dokumentoidaan (kirjataan) ja raportoidaan tutkimussuunnitelman, hyvän kliinisen tutkimustavan ja voimassa olevien säännösten mukaisesti.

5.1.2 Toimeksiantaja vastaa suostumuksen hankkimisesta kaikilta osapuolilta varmistaa esteettömän pääsyn (*kts. 1.21*) kaikkiin tutkimukseen liittyviin paikkoihin, lähdetietoihin/-dokumentaatioon ja raportteihin toimeksiantajan monitoroinnin ja auditoinnin mahdollistamiseksi sekä kotimaisten ja ulkomaisten valvontaviranomaistarkastusten mahdollistamiseksi.

5.1.3 Laatua tulisi valvoa tietojen käsittelyn kaikissa vaiheissa, jotta voitaisiin varmistaa kaikkien tietojen luotettavuus ja oikea käsittely.

5.1.4 Toimeksiantajan sopimukset tutkijan/tutkimuslaitoksen ja muiden kliiniseen tutkimukseen osallistuvien osapuolten kanssa tulisi tehdä kirjallisina joko osana tutkimussuunnitelmaa tai erillisellä sopimuksella.

5.2 Toimeksiannon saanut tutkimusorganisaatio (CRO)

5.2.1 Toimeksiantaja voi siirtää osan tai kaikki tutkimukseen liittyvät velvollisuudet ja toiminnot toimeksiannon saaneelle tutkimusorganisaatiolle, mutta toimeksiantaja on aina viime kädessä vastuussa tutkimustietojen laadusta ja loukkaamattomuudesta. Tutkimusorganisaation tulisi huolehtia laadunvarmistuksesta ja laadunvalvonnasta.

5.2.2 Kaikki toimeksiannon saaneelle tutkimusorganisaatiolle siirretyt ja sen ottamat tutkimukseen liittyvät tehtävät ja toiminnot on määriteltävä kirjallisesti.

5.2.3 Kaikki tutkimukseen liittyvät tehtävät ja toiminnot, joita ei ole siirretty toimeksiannon saaneelle tutkimusorganisaatiolle, jäävät toimeksiantajan vastuulle.

5.2.4 Kaikki näiden ohjeiden viittaukset toimeksiantajaan ovat myös viittauksia toimeksiannon saaneeseen tutkimusorganisaatioon siltä osin kuin se on ottanut vastatakseen toimeksiantajan tehtävistä ja toiminnoista.

5.3 Lääketieteellinen asiantuntemus

Toimeksiantajan tulisi nimetä riittävän pätevyyden omaavia lääketieteellisiä neuvonantajia, jotka ovat käytettävissä tutkimukseen liittyvissä lääketieteellisissä kysymyksissä ja ongelmissa. Tähän tarkoitukseen voidaan tarvittaessa nimetä ulkopuolisia asiantuntijoita.

5.4 Tutkimusasetelma

5.4.1 Toimeksiantajan tulisi käyttää päteviä henkilöitä (esim. biostatistiikan ja kliinisen farmakologian asiantuntijoita ja lääkäreitä) tarpeen mukaan tutkimusprosessin kaikissa vaiheissa aina tutkimussuunnitelman, tiedonkeruulomakkeiden ja analyysien suunnittelusta analysointiin ja kliinisen tutkimuksen väli- ja loppuraporttien valmisteluun saakka.

5.4.2 Lisäohjeita: Kliininen tutkimussuunnitelma ja tutkimussuunnitelman muutokset (*kts. 6*), ICH:n ohjeet kliinisten tutkimusraporttien rakenteesta ja sisällöstä (*ICH Guideline E3, Clinical Study Reports: Structure and Content*) samoin kuin muut aiheeseen liittyvät ICH:n ohjeet tutkimuksen suunnittelusta, tutkimussuunnitelmasta ja toteuttamisesta.

5.5 Tutkimuksen johtaminen, tietojen käsittely ja tutkimukseen liittyvien asiakirjojen ylläpito

5.5.1 Toimeksiantajan tulisi käyttää riittävän päteviä henkilöitä tutkimuksen toteuttamisen yleisessä johtamisessa, tietojen käsittelyssä, tietojen oikeellisuuden varmentamisessa, statististen analyysien toteuttamisessa ja tutkimusraporttien laadinnassa.

5.5.2 Toimeksiantaja voi harkintansa mukaan perustaa itsenäisen tietojenseurantatoimikunnan, joka määräväläin arvioi kliinisen tutkimuksen edistymistä, mukaan lukien turvallisuustietoja sekä keskeisiä tehokkuustietoja ja suosittelee toimeksiantajalle tutki-

muksen jatkamista, muuttamista tai keskeyttämistä. Toimikunnalla tulisi olla kirjallisesti määritellyt toimintaohjeet ja sen tulisi pitää pöytäkirjaa kaikista kokouksistaan.

5.5.3 Jos käytössä on elektroninen tutkimustietojen käsittelyjärjestelmä ja/tai elektroninen tietojenkeruujärjestelmä, toimeksiantajan tulisi:

- (a) Varmistaa ja dokumentoida, että elektroninen tietojenkäsittelyjärjestelmä täyttää toimeksiantajan määrittelemät kattavuutta, tarkkuutta, luotettavuutta ja johdonmukaista toimintaa koskevat vaatimukset (esim. validointi).
- (b) Ylläpitää näiden järjestelmien käyttöä koskevia toimintaohjeita.
- (c) Varmistaa, että järjestelmien rakenne mahdollistaa tietojen muuttamisen siten, että muutokset dokumentoidaan ja että syötettyjä tietoja ei katoa (ts. mahdollistaa tarkastusten, tietojen ja editoinnin jäljitettävyyden).
- (d) Ylläpitää tietosuojajärjestelmää, joka estää luvattoman pääsyn tietoihin.
- (e) Ylläpitää luetteloa niistä henkilöistä, joilla on oikeus tehdä tietoihin muutoksia (*kts. 4.1.5 ja 4.9.3*).
- (f) Ylläpitää tietojen varmuuskopiointijärjestelmää.
- (g) Suojata mahdollista sokkoutusta (ts. ylläpitää sokkoutusta tallennuksen ja tiedon käsittelyn aikana).

5.5.4 Jos tiedot muuttuvat tietojenkäsittelyn aikana, käsitellyt tietoja pitäisi aina voida verrata alkuperäisiin tietoihin ja havaintoihin.

5.5.5 Toimeksiantajan tulisi käyttää yksiselitteistä tutkimushenkilöiden tunnistamiskoodia (*kts. 1.58*), jonka perusteella on mahdollista tunnistaa kaikki kunkin tutkimushenkilön osalta ilmoitetut tiedot.

5.5.6 Toimeksiantajan tai tiedon omistajien tulisi säilyttää kaikki toimeksiantajakohtaiset tutkimukseen liittyvät keskeiset dokumentit (*kts. 8. Keskeiset kliinistä tutkimusta koskevat dokumentit*).

5.5.7 Toimeksiantajan tulisi säilyttää kaikki toimeksiantajakohtaiset keskeiset asiakirjat niissä maissa sovellettavien säännösten mukaan, joissa valmiste on hyväksytty ja/tai joissa toimeksiantaja aikoo heakea hyväksyntää.

5.5.8 Jos toimeksiantaja keskeyttää tutkimuksessa käytettävän valmisteen kliinisen tuotekehityksen (ts. jonkin tai kaikkien indikaatioiden, antotavan tai annostelumuotojen suhteen), sen tulisi ylläpitää kaikkia toimeksiantajakohtaisia tärkeitä asiakirjoja ainakin kahden vuoden ajan virallisesta keskeyttämisestä tai voimassa olevien säännösten mukaisesti.

5.5.9 Jos toimeksiantaja keskeyttää tutkimuksessa käytettävän valmisteen kliinisen tuotekehityksen, sen tulisi ilmoittaa asiasta kaikille tutkimukseen osallistuville tutkijoille/tutkimuslaitoksille ja kaikille valvontaviranomaisille.

5.5.10 Tietojen omistusoikeuden siirrosta tulisi raportoida kyseisille valvontaviranomaisille voimassa olevien säännösten mukaisesti.

5.5.11 Toimeksiantajakohtaisia keskeisiä dokumentteja tulisi säilyttää ainakin kaksi vuotta sen jälkeen, kun viimeinen myyntilupa on hyväksytty jollakin ICH-alueella ja siihen saakka, kunnes ICH-alueella ei ole vireillä olevaa tai suunniteltua myyntilupahakemusta tai ainakin kaksi vuotta sen jälkeen, kun tutkimuksessa käytettyjen valmisteiden kliininen tuotekehitys on virallisesti lopetettu. Näitä asiakirjoja pitäisi kuitenkin säilyttää kauemmin, mikäli voimassa olevat säännökset sitä edellyttävät tai toimeksiantaja tarvitsee niitä.

5.5.12 Toimeksiantajan tulisi ilmoittaa tutkijoille/tutkimuslaitoksille kirjallisesti asiakirjojen säilytystarpeesta ja sen tulisi myös ilmoittaa niille kirjallisesti, milloin tutkimukseen liittyviä asiakirjoja ei enää tarvita.

5.6 Tutkijoiden valinta

5.6.1 Toimeksiantaja vastaa tutkijan/tutkijoiden ja tutkimuslaitoksen/tutkimuslaitosten valinnasta. Tutkijoilla tulisi olla riittävä koulutus ja kokemus ja heil-

lä tulisi olla riittävät resurssit (*kts. 4.1 ja 4.2*) toteuttaa se tutkimus, johon heidät on valittu. Jos monikeskustutkimuksissa organisoidaan koordinoititointimikunta ja/tai valitaan koordinoiva tutkija/tutkijoita, niiden organisoinnista ja/tai valinnasta vastaa toimeksiantaja.

5.6.2 Toimeksiantajan tulisi ennen tutkimussopimuksen solmimista tutkijoiden/tutkimuslaitosten kanssa toimittaa tutkijoille/tutkimuslaitoksille tutkimussuunnitelma ja ajan tasalla oleva tutkijan tietopaketti ja varata näille riittävästi aikaa tutkimussuunnitelmaan ja tutkijan tietopakettiin tutustumiseen.

5.6.3 Toimeksiantajan tulisi saada tutkijalta/tutkimuslaitokselta sitoumus, että ne:

- Toteuttavat tutkimuksen noudattaen hyvää kliinistä tutkimustapaa ja voimassa olevia säännöksiä (*kts. 4.1.3*) sekä toimeksiantajan hyväksymää ja eettisen toimikunnan hyväksynnän/myönteisen lausunnon saanutta tutkimussuunnitelmaa.
- Noudattavat tietojen kirjaamista ja raportointia koskevia toimintatapoja.
- Sallivat monitoroinnin, auditoinnin ja viranomaistarkastukset (*kts. 4.1.4*).
- Säilyttävät keskeiset dokumentit siihen saakka, kunnes toimeksiantaja ilmoittaa tutkijoille/tutkimuslaitoksille, että kyseisiä asiakirjoja ei enää tarvita (*kts. 4.9.4 ja 5.5.12*).

Toimeksiantajan ja tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi allekirjoittaa tutkimussuunnitelma tai muu vastaava asiakirja tämän sitoumuksen vahvistukseksi.

5.7 Tehtävien ja toimintojen jakaminen

Toimeksiantajan tulisi ennen tutkimuksen aloittamista määrittää, perustaa ja jakaa kaikki tutkimukseen liittyvät tehtävät ja toiminnot.

5.8 Tutkimushenkilöille ja tutkijoille maksettavat korvaukset

5.8.1 Jos voimassa olevat säännökset sitä edellyttävät, toimeksiantajan tulisi ottaa tutkijalle/tutkimuslaitokselle vakuutus tai korvata (oikeudellinen ja taloudellinen kattavuus) näille tutkimuksesta esitetyt vaatimukset

set lukuun ottamatta väärinkäytöksistä tai huolimattomuudesta johtuvia vaatimuksia.

5.8.2 Toimeksiantajan periaatteissa ja menettelytavoissa tulisi ottaa huomioon voimassa olevien säännösten edellyttämällä tavalla tutkimushenkilöiden tutkimuksesta johtuvien mahdollisten vammojen hoitokustannukset.

5.8.3 Kun tutkimushenkilöille maksetaan korvauksia, korvausmenetelmän ja -tavan tulisi noudattaa voimassa olevia säännöksiä.

5.9 Rahoitus

Tutkimuksen rahoitus tulisi dokumentoida toimeksiantajan ja tutkijan/tutkimuslaitoksen välisessä sopimuksessa.

5.10 Ilmoitukset ja hakemukset valvontaviranomaisille

Ennen tutkimuksen alkamista toimeksiantajan (tai mikäli säännökset niin vaativat, toimeksiantajan ja tutkijan) tulisi esittää kaikki vaaditut hakemukset kyseisille viranomaisille tutkittavaksi, hyväksyttäväksi ja/tai luvan saamiseksi (kyseisten valvontaviranomaisten määräysten mukaan) tutkimuksen aloittamista varten. Kaikki ilmoitukset/hakemukset tulisi päivätä ja niissä tulisi olla riittävät tutkimussuunnitelman tunnistetiedot.

5.11 Eettisen toimikunnan antamat vahvistukset arvioinnista

5.11.1 Toimeksiantajan tulisi saada tutkijalta/tutkimuslaitokselta:

- Eettisen toimikunnan nimi ja osoite.
- Eettisen toimikunnan antama lausunto, jossa todetaan, että se on perustettu ja se toimii hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteiden ja voimassa olevien lakien ja säännösten mukaan.
- Dokumentoitu eettisen toimikunnan hyväksyntä/myönteinen lausunto ja jos toimeksiantaja sitä vaatii, kirjallinen suostumuslomake/lomakkeet ja kaikki muu tutkimushenkilöille annettava kirjallinen tiedotusmateriaali, tutkimushenkilöiden

hankkimismenettelyt ja tutkimushenkilöille maksettavia korvauksia ja maksuja koskevat asiakirjat samoin kuin kaikki muut eettisen toimikunnan mahdollisesti vaatimat asiakirjat.

5.11.2 Jos eettisen toimikunnan hyväksyntä/myönteinen lausunto edellyttää muutoksia johonkin tutkimukseen liittyvään seikkaan kuten tutkimussuunnitelmaan, suostumuslomakkeeseen ja muuhun tutkimushenkilöille annettavaan kirjalliseen tiedotusmateriaaliin ja/tai muihin menettelyihin, toimeksiantajan tulisi saada tutkijalta/tutkimuslaitokselta jäljennös tehdystä muutoksista ja päivämäärästä, jolloin eettinen toimikunta on antanut hyväksyntänsä/myönteisen lausuntonsa.

5.11.3 Toimeksiantajan tulisi saada tutkijalta/tutkimuslaitokselta eettisen toimikunnan uutta hyväksyntää/uutta arviota ja sitä koskevaa myönteistä lausuntoa tai hyväksynnän/myönteisen lausunnon peruuttamista koskevat asiakirjat ja päivämäärät.

5.12 Tutkimusvalmisteita koskevat tiedot

5.12.1 Toimeksiantajan tulisi tutkimuksia suunniteltaessa huolehtia siitä, että ei-kliinisistä ja/tai kliinisistä tutkimuksista on käytettävissä riittävästi tietoa turvallisuudesta ja tehokkuudesta tukemaan ihmisten altistamista tutkittavalla antotavalla, annoksilla, kestoilla ja tutkittavassa populaatiossa.

5.12.2 Toimeksiantajan tulisi uusia tutkijan tietopaketti aina, kun merkittävää uutta tietoa tulee esille. (Kts. 7. Tutkijan tietopaketti).

5.13 Tutkimusvalmisteiden valmistus, pakkaaminen, merkintä ja koodaus

5.13.1 Toimeksiantajan tulisi varmistua siitä, että tutkimusvalmisteet (mukaan luettuna vertailuvalmisteena käytettävä vaikuttavaa ainetta sisältävää lääke tai mahdollinen lume) katsotaan kehitysvaiheensa puolesta tarkoituksenmukaisiksi ja että ne on valmistettu noudattaen hyviä tuotantotapoja (good manufacturing practice, GMP) sekä koodattu ja merkit-

ty siten että mahdollinen sokkoutus säilyy. Merkintöjen tulisi lisäksi noudattaa voimassa olevia säännöksiä.

5.13.2 Toimeksiantajan tulisi määrittellä tutkimusvalmisteille sopivat säilytyslämpötilat ja -olosuhteet (esim. valolta suojaaminen), säilytysajat, liuotinnesteet ja -menettelyt sekä mahdolliset infuusiolaitteet valmisteiden annostelemiseksi. Toimeksiantajan tulisi tiedottaa näistä määräyksistä kaikille osapuolille (esim. tutkimusmonitoreille, tutkijoille, proviisoreille, varastopäälliköille).

5.13.3 Tutkimusvalmisteet tulisi pakata siten, että ne eivät kontaminoidu tai liiallisesti hajoa kuljetuksen ja varastoinnin aikana.

5.13.4 Sokkoutettujen tutkimuksien osalta tulisi tutkimusvalmisteiden koodaamiseen sisällyttää mekanismi, jonka avulla lääketieteellisessä hätätapauksessa tutkimusvalmiste voidaan nopeasti identifioida mutta joka ei mahdollista sokkoutuksen paljastumista huomaamatta.

5.13.5 Jos tutkimusvalmisteiden tai vertailuvalmisteiden koostumukseen tehdään huomattavia muutoksia kliinisen tuotekehityksen aikana, niitä koskevien jatkotutkimusten tulokset (esim. säilyvyys, hajoamisnopeus, hyötyosuus), joiden avulla määritellään, aiheuttavatko nämä muutokset huomattavia vaihtelua valmisteiden farmakokineettisessä profiilissa, tulisi olla käytettävissä ennen kuin uutta koostumusta käytetään kliinisissä tutkimuksissa.

5.14 Tutkimusvalmisteiden toimittaminen ja käsittely

5.14.1 Toimeksiantaja vastaa tutkimusvalmisteiden toimittamisesta tutkijoille/tutkimuslaitoksille.

5.14.2 Toimeksiantajan ei tulisi toimittaa tutkimusvalmisteita tutkijalle/tutkimuslaitokselle ennen, kuin se on saanut kaiken vaaditun dokumentaation (esim. eettisen toimikunnan ja kyseisten valvontaviranomaisten hyväksynnän/myönteisen lausunnon).

5.14.3 Toimeksiantajan tulisi huolehtia siitä, että

kirjallisiin toimintaohjeisiin sisältyy ohjeet, joita tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi seurata tutkimusvalmisteiden käsittelyssä, varastoinnissa ja dokumentoinnissa. Toimintaohjeissa tulisi määritellä valmis-teille sopiva ja turvallinen vastaanotto-, käsittely-, varastointi-, ja jakelutapa, menettely käyttämättömien valmisteiden keräämiseksi tutkimushenkilöiltä ja niiden palauttaminen toimeksiantajalle (tai hävittäminen, jos toimeksiantaja antaa siihen luvan ja jos se noudattaa voimassa olevia säännöksiä).

5.14.4 Toimeksiantajan tulisi:

- (a) Huolehtia tutkimusvalmisteiden toimittamisesta tutkijoille ajoissa.
- (b) Ylläpitää kirjanpitoa, joista käy ilmi tutkimusvalmisteiden lähetys, vastaanotto, käyttö, palautus ja tuhoaminen (*kts. 8. Keskeiset kliinistä tutkimusta koskevat dokumentit*).
- (c) Ylläpitää järjestelmää tutkimusvalmisteiden toimittamiseksi takaisin toimeksiantajalle ja siihen liittyvää dokumentointia (esim. viallisten valmisteiden palautus, valmisteiden kerääminen tutkimuksen päätyttyä, vanhentuneiden valmisteiden kerääminen).
- (d) Ylläpitää järjestelmää tutkimuksessa käyttämättömien tutkimusvalmisteiden hävittämiselle ja siihen liittyvää dokumentointia.

5.14.5 Toimeksiantajan tulisi:

- (a) Huolehtia tutkimusvalmisteiden säilyvyydestä käytön aikana.
- (b) Pitää riittäviä määriä tutkimusvalmisteita saatavilla, että niiden spesifikaatiot voidaan tarvittaessa varmistaa uudelleen sekä ylläpitää tiedostoa eristä otettujen näytteiden analyyseistä ja spesifikaatioista. Mikäli näytteiden säilyvyyden puitteissa on mahdollista, näytteitä tulisi säilyttää joko siihen saakka, kunnes tutkimustietojen analyysit on saatu valmiiksi tai niin kauan kuin valvontaviranomaiset edellyttävät riippuen siitä, kumpi edellyttää pidempää säilytysaikaa.

5.15 Tiedonsaanti

5.15.1 Toimeksiantajan tulisi huolehtia siitä, että tutkimussuunnitelmassa tai muussa kirjallisessa sopimuksessa todetaan tutkijan/tutkimuslaitoksen mahdollistavan esteettömän tiedonsaannin lähdetiedoista/-dokumentaatiosta tutkimuksen monitorointiin, auditointiin, eettisen toimikunnan arviointiin ja viranomaistarkastusta varten.

5.15.2 Toimeksiantajan tulisi varmentaa, että kaikki tutkimushenkilöt ovat antaneet kirjallisen suostumuksensa siihen, että heidän potilas- ja hoitotietojansa voidaan antaa esteettömästi tutkimuksen monitorointia, auditointia, eettisen toimikunnan arviointia ja viranomaistarkastusta varten.

5.16 Turvallisuutta koskevat tiedot

5.16.1 Toimeksiantaja vastaa tutkimuksessa käytettyjen valmisteiden turvallisuuden jatkuvasta arvioinnista.

5.16.2 Toimeksiantajan tulisi viipymättä ilmoittaa kaikille asianomaisille tutkijoille/tutkimuslaitoksille ja valvontaviranomaisille havainnoista, jotka voisivat heikentää tutkimushenkilöiden turvallisuutta, vaikuttaa tutkimuksen toteuttamiseen tai muuttaa eettisen toimikunnan hyväksyntää/myönteistä lausuntoa tutkimuksen jatkamisesta.

5.17 Raportointi lääkkeiden haittavaikutuksista

5.17.1 Toimeksiantajan tulisi huolehtia kaikkien vakavien ja odottamattomien lääkkeiden haittavaikutusten nopeutetusta raportoinnista kaikille tutkimukseen liittyville tutkijoille/tutkimuslaitoksille, tarvittaessa eettiselle toimikunnalle sekä valvontaviranomaisille.

5.17.2 Toimitettujen raporttien tulisi noudattaa voimassa olevia säännöksiä ja ICH:n ohjetta kliinisten turvallisuustietojen hallinnasta, niiden määritelmistä ja raportointisäännöistä (*kts. ICH Guideline E2A, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*).

5.17.3 Toimeksiantajan tulisi toimittaa valvontaviranomaisille kaikki näiden edellyttämät päivitetty turvallisuustiedot ja turvallisuuskatsaukset.

5.18 Monitorointi

5.18.1 *Tarkoitus*

Tutkimuksen monitoroinnilla pyritään varmentamaan, että:

- (a) Tutkimushenkilöiden oikeuksia ja hyvinvointia suojelemaan.
- (b) Raportoidut tutkimustiedot ovat tarkkoja ja täydellisiä ja että ne ovat varmennettavissa lähdedokumentaatiosta.
- (c) Tutkimuksen toteuttamisessa noudatetaan voimassa olevaa hyväksyttyä tutkimussuunnitelmaa, hyvää kliinistä tutkimustapaa ja voimassa olevia säännöksiä.

5.18.2 *Tutkimuksen monitoroijan valinta ja pätevyys*

- (a) Toimeksiantajan tulisi nimetä tutkimuksen monitoroijat.
- (b) Tutkimuksen monitoroijilla tulisi olla tutkimuksen monitoroinnissa tarvittava tarkoituksenmukainen koulutus ja tieteellinen ja/tai kliininen tietämys. Tutkimuksen monitoroijan pätevyys tulisi dokumentoida.
- (c) Tutkimuksen monitoroijien tulisi olla hyvin selvillä tutkimusvalmisteista, tutkimussuunnitelmasta, suostumuslomakkeista ja muusta tutkimushenkilöille toimitettavasta kirjallisesta tiedotusmateriaalista, toimeksiantajan toimintaohjeista ja voimassa olevista säännöksistä.

5.18.3 *Monitoroinnin laajuus ja luonne*

Toimeksiantajan tulisi huolehtia tutkimusten riittävästä monitoroinnista. Toimeksiantajan tulisi määrittellä monitoroinnin tarkoituksenmukainen laajuus ja luonne. Määrittelyn tulisi perustua mm. seuraaviin seikkoihin: tavoitteet, tarkoitus, tutkimusasetelma, vaatavuus, sokkomenettely, koko ja tutkimuksen vastemittarit. Yleisesti ottaen monitorointia tarvitaan tutkimuspaikassa ennen tutkimusta, sen aikana ja sen jälkeen, mutta toimeksiantaja voi kuitenkin poikkeustapauksissa määrätä, että tutkimuksen asianmu-

kainen toteutus hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisesti voidaan varmistaa keskitetyllä monitoroinnilla yhdistettynä esimerkiksi tutkijoiden koulutukseen ja kokouksiin ja laaja-alaiseen kirjalliseen ohjaamiseen. Tilastollisesti kontrolloitu otanta voi olla hyväksyttävä tapa valita todennettavat tiedot.

5.18.4 *Tutkimuksen monitoroijan vastuut*

Tutkimuksen monitoroijan tulisi huolehtia tutkimuksen asianmukaisesta toteuttamisesta ja dokumentoinnista toimeksiantajan vaatimusten mukaisesti seuraavien toimenpiteiden avulla, niiltä osin kun ne ovat tärkeitä ja tarpeellisia tutkimukselle ja tutkimuspaikalle:

- (a) Toimia tärkeimpänä viestintäväylänä toimeksiantajan ja tutkijan välillä.
- (b) Varmentaa, että tutkijalla on riittävä pätevyys ja resurssit (*kts. 4.1, 4.2, 5.6*) ja että ne pysyvät riittävinä koko tutkimuksen ajan, että tilat mukaan luettuna laboratoriot, laitteet ja henkilöstö ovat riittävät tutkimuksen toteuttamiseksi turvallisesti ja asianmukaisesti ja että ne pysyvät riittävinä koko tutkimuksen ajan.
- (c) Varmentaa tutkimusvalmisteiden osalta:
 - (i) Että niiden säilytysajat ja -olosuhteet ovat hyväksyttävät ja että valmisteita on riittävästi koko tutkimuksen ajan.
 - (ii) Että tutkimusvalmisteita annetaan ainoastaan valintakelpoisille tutkimushenkilöille ja tutkimussuunnitelmassa määriteltynä annostuksina.
 - (iii) Että tutkimushenkilöille annetaan tarvittavat ohjeet tutkimusvalmisteiden asianmukaisesta käytöstä, käsittelystä, varastoinnista ja palauttamisesta.
 - (iv) Että tutkimusvalmisteiden vastaanottoa, käyttöä ja palautusta valvotaan ja dokumentoidaan asianmukaisesti.
 - (v) Että käyttämättömien valmisteiden hävittäminen tutkimuspaikassa noudattaa voimassa olevia säännöksiä ja tapahtuu toimeksiantajan mukaisesti.
- (d) Varmentaa, että tutkija noudattaa hyväksyttyä tutkimussuunnitelmaa ja kaikkia hyväksyttyjä tutkimussuunnitelman muutoksia.

- (e) Varmentaa, että kaikilta tutkimushenkilöiltä on saatu kirjallinen tietoinen suostumus ennen kuin he osallistuvat tutkimuksiin.
- (f) Huolehtia, että tutkija saa voimassa olevan tutkijan tietopaketin, kaikki dokumentit ja tutkimuksessa tarvittavat tarvikkeet voidakseen toteuttaa tutkimuksen asianmukaisesti ja noudattaa voimassa olevia säännöksiä.
- (g) Huolehtia tutkijan ja tutkimukseen osallistuvan henkilöstön riittävästä informoinnista tutkimuksen suhteen.
- (h) Varmentaa, että tutkija ja tutkimukseen osallistuva henkilöstö hoitavat heille määrätty tutkimustehtävien tutkimussuunnitelman ja muiden toimeksiantajan ja tutkijan/tutkimuslaitoksen välillä solmitun kirjallisen sopimuksen mukaan eivätkä ole delegoineet näitä toimintoja henkilöille, joilla ei ole siihen oikeutta.
- (i) Varmentaa, että tutkija ottaa tutkimukseen mukaan ainoastaan valintakelpoisia tutkimushenkilöitä.
- (j) Raportoida tutkimushenkilöiden rekrytointinopeudesta.
- (k) Varmentaa, että lähdedokumentit ja muut tutkimusta koskevat asiakirjat ovat tarkkoja, täydellisiä ja että niitä pidetään ajan tasalla ja niiden ylläpidosta huolehditaan.
- (l) Varmentaa, että tutkija toimittaa kaikki tarvittavat raportit, ilmoitukset, hakemukset ja muut esitykset ja että nämä asiakirjat ovat tarkkoja, täydellisiä, oikea-aikaisia, luotettavia, päivättyjä ja että niistä käy ilmi, mikä tutkimus on kyseessä.
- (m) Tarkistaa tietojenkeruulomakkeiden, lähdedokumenttien ja muiden tutkimukseen liittyvien tiedostojen merkintöjen keskinäisen tarkkuuden ja täydellisyyden. Tutkimuksen monitorioijan tulisi erityisesti varmentaa, että:
- (i) tutkimussuunnitelman edellyttämät tiedot merkitään tietojenkeruulomakkeisiin tarkasti ja että ne ovat yhdenmukaisia lähdedokumenttien kanssa;
- (ii) annostuksen ja/tai hoidon muutokset on dokumentoitu hyvin jokaisen tutkimushenkilön osalta;
- (iii) haittatapahtumat, samanaikaiset lääkitykset ja tutkimuksen aikana ilmenevät sairaudet ilmoitetaan tietojenkeruulomakkeissa tutkimussuunnitelman mukaisesti;
- (iv) käynnit, joilta tutkimushenkilöt jäävät pois, tekemättömät testit ja suorittamattomat tutkimukset raportoidaan selkeästi sellaisina tietojenkeruulomakkeissa; ja
- (v) tutkimushenkilöiden poissulkemiset ja poisjäämiset merkitään ja selitetään tietojenkeruulomakkeissa.
- (n) Ilmoittaa tutkijalle kaikista tietojenkeruulomakkeissa olevista virheellisistä merkinnöistä, puutteista tai niiden huonosta luettavuudesta. Tutkimuksen monitorioijan tulisi huolehtia siitä, että asianmukaiset korjaukset, lisäykset tai poistot tehdään, päivätään, selitetään (tarvittaessa) ja varustetaan nimikirjaimin tutkijan toimesta tai sellaisen tutkijan henkilöstöön kuuluvan henkilön toimesta, jolla on oikeus nimikirjaimin varmentaa tietojenkeruulomakkeisiin tehdyt muutokset tutkijan puolesta. Oikeus tulisi dokumentoida.
- (o) Todeta, onko kaikki haittatapahtumat ilmoitettu asianmukaisesti hyvän kliinisen tutkimustavan, tutkimussuunnitelman, eettisen toimikunnan, toimeksiantajan ja voimassaolevien säännösten edellyttämässä määräajassa.
- (p) Todeta, pitääkö tutkija yllä keskeisiä dokumentteja (*kts. 8. Keskeiset kliinistä tutkimusta koskevat dokumentit*).
- (q) Ilmoittaa poikkeamat tutkimussuunnitelmaperusteisista toimintaohjeista, hyvästä kliinisestä tutkimustavasta ja voimassaolevista säännöksistä tutkijalle ja ryhtyä tarkoituksenmukaisiin toimenpiteisiin, joiden tarkoituksena on estää ilmi tulleiden poikkeamien toistuminen.

5.18.5 Monitorointimenettelyt

Tutkimuksen monitorioijan tulisi noudattaa toimek-

siantajan kirjallisia toimintaohjeita samoin kuin menettelyjä, jotka toimeksiantaja on määritellyt tietyntutkimuksen seurantaan varten.

5.18.6 Monitorointiraportti

- Tutkimuksen monitoroijan tulisi esittää toimeksiantajalle kirjallinen raportti jokaisen tutkimuspaikkaan tehdyn käynnin tai tutkimukseen liittyvän yhteydenoton jälkeen.
- Raporteissa tulisi mainita päivä, paikka ja tutkimuksen monitoroijan nimi sekä tutkijan tai muiden sellaisten henkilöiden nimet, joihin on oltu yhteydessä.
- Raporteissa tulisi olla yhteenveto siitä, mitä tutkimuksen monitoroija on arvioinut samoin kuin tutkimuksen monitoroijan lausunto, joka koskee merkittäviä havaintoja/faktoja, poikkeuksia ja puutteellisuksia, johtopäätöksiä, toimenpiteitä, joihin on ryhdytty tai joihin ryhdytään ja suositeltuja toimenpiteitä, joilla sääntöjen noudattaminen varmistetaan.
- Toimeksiantajan nimeämän edustajan tulisi arvioida monitorointiraportti ja varmentaa siihen liittyvien toimenpiteiden toteutus.

5.19 Auditointi

Jos tai kun toimeksiantajat suorittavat auditointeja osana laadunvarmistusta, heidän tulisi ottaa huomioon:

5.19.1 Tarkoitus

Toimeksiantajan suorittaman auditoinnin, joka on itsenäinen ja tavanomaisesta monitoroinnista tai laadunvalvonnasta erillinen toimenpide, tulisi arvioida tutkimuksen toteuttamista ja sitä, onko se tutkimussuunnitelman, toimintaohjeiden, hyvän kliinisen tutkimustavan ja voimassa olevien säännösten mukainen.

5.19.2 Auditoidijan valinta ja pätevyys

- Toimeksiantajan tulisi valita auditoidijiksi tutkimuksista/järjestelmistä riippumattomia henkilöitä.
- Toimeksiantajan tulisi varmistaa, että auditoidijilla on riittävä koulutus ja kokemus tarkastuksien suorittamiseen asianmukaisella tavalla. Auditoidijan pätevyys tulisi dokumentoida.

5.19.3 Auditointimenettely

- Toimeksiantajan tulisi huolehtia siitä, että kliinisten tutkimusten/järjestelmien auditointi toteutetaan toimeksiantajan kirjallisten menettelytapojen mukaan, joissa määritellään mitä, miten ja miten usein auditointia suoritetaan sekä auditointiraporttien muoto ja sisältö.
- Toimeksiantajan auditointisuunnitelman ja auditointitapojen tulisi perustua siihen miten tärkeä tutkimus on valvontaviranomaisille esitettävien hakemusten, tutkimuksen luonteen ja vaativuuden, tutkimushenkilöille mahdollisesti aiheutuvien riskien ja mahdollisesti havaittujen ongelmien kannalta.
- Auditoidijien havainnot ja löydökset tulisi dokumentoida.
- Että auditointifunktio säilyttäisi riippumattomuutensa ja arvonsa, valvontaviranomaisten ei tulisi pyytää auditointiraportteja rutiininomaisesti. Valvontaviranomaiset voivat vaatia auditointiraporttia tapausittain, milloin on olemassa näyttö vakavasta hyvän kliinisen tutkimustavan loukkauksesta tai oikeudenkäyntien yhteydessä.
- Toimeksiantajan tulisi esittää auditoinnista todistus, mikäli voimassa olevat säännökset sitä edellyttävät.

5.20 Määräysten noudattamatta jättäminen

5.20.1 Jos tutkija/tutkimuslaitos tai toimeksiantajan henkilöstöön kuuluvat jättävät noudattamatta tutkimussuunnitelman, toimintaohjeiden, hyvän kliinisen tutkimustavan tai voimassa olevia säännösten määräyksiä, toimeksiantajan tulisi ryhtyä viipymättä toimenpiteisiin varmistukseksi niiden noudattamisen.

5.20.2 Jos monitoroinnin tai auditoinnin yhteydessä tulee ilmi, että tutkija/tutkimuslaitos on jättänyt vakavalla tavalla ja/tai jatkuvasti noudattamatta määräyksiä, toimeksiantajan tulisi irtisanoa tutkijan/tutkimuslaitoksen osallistuminen tutkimukseen. Mikäli tutkijan/tutkimuslaitoksen osallistuminen irtisanoon määräysten noudattamatta jättämisen

vuoksi, toimeksiantajan tulisi ilmoittaa siitä viipymättä valvontaviranomaisille.

5.21 Tutkimuksen ennenaikainen lopettaminen tai keskeyttäminen

Jos tutkimus lopetetaan ennenaikaisesti tai keskeytetään, toimeksiantajan tulisi ilmoittaa lopettamisesta tai keskeyttämisestä viipymättä tutkijoille/tutkimuslaitoksille ja valvontaviranomaisille. Myös eettiselle toimikunnalle tulisi ilmoittaa viipymättä ja toimeksiantajan tai tutkijan/tutkimuslaitoksen tulisi selvittää lopettamisen tai keskeyttämisen syyt valvontaviranomaisten määräämällä tavalla.

5.22 Kliiniset tutkimusraportit

Riippumatta siitä, onko tutkimus suoritettu loppuun vai lopetettu ennenaikaisesti, toimeksiantajan tulisi huolehtia kliinisten tutkimusraporttien laatimisesta ja toimittamisesta valvontaviranomaisille voimassa olevien säännösten mukaan. Toimeksiantajan tulisi myös huolehtia siitä, että myyntilupahakemuksissa olevat kliiniset tutkimusraportit täyttävät ICH:n kliinisten tutkimusraporttien rakennetta ja sisältöä koskevien ohjeiden säännöt (ICH Guideline E3, Clinical Study Reports: Structure and Content). (Huom. ICH:n kliinisten tutkimusraporttien rakennetta ja sisältöä koskevissa ohjeissa mainitaan, että joissakin tapauksissa voidaan hyväksyä myös tutkimusraportin lyhennelmä.)

5.23 Monikeskustutkimukset

Toimeksiantajan tulisi monikeskustutkimusten osalta huolehtia siitä, että:

5.23.1 Kaikki tutkijat tekevät tutkimusta noudattaen tarkoin toimeksiantajan ja tarvittaessa valvontaviranomaisten hyväksymää tutkimussuunnitelmaa, jonka eettinen toimikunta on hyväksynyt tai josta se on antanut myönteisen lausunnon.

5.23.2 Tietojenkeruulomakkeet suunnitellaan niin, että niihin voidaan kirjata jokaisesta monikeskustutkimukseen osallistuvasta keskuksista tarvittavat tiedot. Jos tutkijat keräävät lisätietoja, tällaisen tiedon kirjaamiseen suunnitellut lisätietojenkeruulomakkeet tulisi toimittaa tutkijalle.

5.23.3 Tutkijoiden ja koordinoivien tutkijoiden vastuut dokumentoidaan ennen tutkimuksen aloittamista.

5.23.4 Kaikille tutkijoille annetaan ohjeet noudattaa tutkimussuunnitelmaa, kliinisten ja laboratoriossa saatujen havaintojen arviointia koskevia normeja sekä tietojenkeruulomakkeiden täyttöön liittyviä ohjeita.

5.23.5 Tutkijoiden välistä viestintää edistetään.

6. KLIININEN TUTKIMUSSUUNNITELMA JA TUTKIMUSSUUNNITELMAN MUUTOKSET

Tutkimussuunnitelman tulisi yleisesti ottaen sisältää seuraavat seikat. Tutkimuspaikkakohtaisia tietoja voidaan kuitenkin esittää erillisillä tutkimussuunnitelman sivuilla tai sisällyttää erilliseen sopimukseen. Osa jäljempänä mainituista tiedoista voi sisältyä muihin asiakirjoihin, joihin tutkimussuunnitelmassa viitataan, esimerkiksi tutkijan tietopakettiin.

6.1 Yleiset tiedot

6.1.1 Tutkimussuunnitelman otsikko, tunnistenumero ja päivämäärä. Myös tutkimussuunnitelma-muutoksissa tulisi olla muutoksen numero ja päivämäärä.

6.1.2 Toimeksiantajan ja monitorioijan (jos muu kuin toimeksiantaja) nimi ja osoite.

6.1.3 Niiden henkilöiden nimet ja asema, joilla on oikeus allekirjoittaa tutkimussuunnitelma ja sen muutokset toimeksiantajan puolesta.

6.1.4 Toimeksiantajan tutkimukseen liittyvän lääketieteellisen asiantuntijan (tai hammaslääkärin, mikäli se on tarkoituksenmukaista) nimi, asema, osoite ja puhelinnumero(t).

6.1.5 Tutkimuksen toteuttamisesta vastaavan tutkijan nimi ja asema sekä tutkimuspaikkojen osoitteet ja puhelinnumerot.

6.1.6 Kaikista tutkimuspaikassa tehdyistä lääketieteellisistä päätöksistä vastaavan pätevän lääkärin (tai hammaslääkärin) (jos joku muu kuin tutkija) nimi, asema, osoite ja puhelinnumero(t).

6.1.7 Tutkimukseen osallistuvien kliinisten laboratorioroiden ja muiden lääketieteellisten ja/tai teknisten osastojen ja/tai laitosten nimet ja osoitteet.

6.2 Taustatiedot

6.2.1 Tutkimusvalmisteen nimi ja kuvaus.

6.2.2 Yhteenveto sellaisista ei-kliinisistä tutkimuksissa tehdyistä havainnoista, joilla voi olla kliinistä merkitystä ja kliinisissä tutkimuksissa tehdyistä tut-

kimuksen kannalta merkityksellisistä havainnoista.

6.2.3 Yhteenveto tutkimushenkilöille aiheutuvista tiedetyistä ja mahdollisista riskeistä ja hyödyistä.

6.2.4 Lääkkeen antotavan, annostelun, annostelukertojen lukumäärän ja hoitajaksojen kuvaukset ja perustelut.

6.2.5 Vakuutus siitä, että tutkimus toteutetaan noudattaen tutkimussuunnitelmaa, hyvää kliinistä tutkimustapaa ja voimassa olevia säännöksiä.

6.2.6 Tutkittavan populaation kuvaus.

6.2.7 Viittaukset kirjallisuuteen ja tietoihin, joilla on merkitystä tutkimuksen kannalta ja ovat tutkimuksen taustana.

6.3 Tutkimuksen tavoitteet ja tarkoitus

Yksityiskohtainen kuvaus tutkimuksen tavoitteista ja tarkoituksesta.

6.4 Tutkimusasetelma

Tutkimuksen tieteellinen luotettavuus ja tutkimuksesta saatavien tietojen uskottavuus riippuvat olennaisesti tutkimusasetelmasta. Tutkimusasetelman kuvauksesta tulisi käydä ilmi:

6.4.1 Nimenomainen lausunto tutkimuksen ensisijaisista tai toissijaisista vastemuuttujista.

6.4.2 Kuvaus toteutettavan tutkimuksen tyypistä/tutkimusasetelmasta (esim. kaksoissokkomenettely, lumevertailu, rinnakkaisryhmätutkimus) ja kaavio tutkimusasetelmasta, menettelytavoista ja vaiheista.

6.4.3 Kuvaus toimenpiteistä, joilla vinoutumat minimoidaan/vältetään, muun muassa:

- (a) Satunnaistaminen.
- (b) Sökkoutus.

6.4.4 Kuvaus tutkimushoidoista ja tutkimusvalmisteiden annostelusta ja annostelukertojen määrästä. Myös tutkimuksessa käytettävien valmisteiden annostelumuodosta, pakkauksesta ja merkinnästä tulee olla kuvaus.

6.4.5 Tutkimushenkilön osallistumisen arvioitu kesto ja kuvaus kaikkien tutkimusjaksojen järjestyksestä ja kestosta mukaan luettuna mahdolliset seurantajaksot.

6.4.6 Kuvaus yksittäisten tutkimushenkilöiden, tutkimuksen osan tai koko tutkimuksen "keskeyttämissäännöistä" tai "lopettamisperiaatteista".

6.4.7 Tutkimusvalmisteiden, myös lumeiden ja vertailuvalmisteiden kulutusseuranta.

6.4.8 Tutkimushoitojen satunnaistamiskoodien ja koodien avaamisenetelyjen ylläpitäminen.

6.4.9 Määrittely kaikista suoraan tietojenkeruulomakkeisiin merkittävistä tiedoista (toisin sanoen ei aikaisempaa tietoa kirjallisessa tai elektronisessa muodossa), jotka katsotaan lähdetiedoiksi.

6.5 Tutkimushenkilöiden valinta ja poissulkeminen

6.5.1 Tutkimushenkilöiden valintaperusteet.

6.5.2 Tutkimushenkilöiden poissulkuperusteet.

6.5.3 Tutkimushenkilöiden tutkimuksesta vetäytymistä koskevat periaatteet (toisin sanoen tutkimusvalmistella annettavan hoidon/tutkimushoidon lopettaminen) ja menettelyt, joissa mainitaan erityisesti:

- (a) Milloin ja miten lopettaa tutkimushenkilölle annettava tutkimushoito/tutkimusvalmistehoito.
- (b) Tutkimuksesta vetäytyneistä tutkimushenkilöistä kerättävät tiedot ja ajoitus.
- (c) Korvataanko tutkimushenkilöt ja jos korvataan, niin miten.
- (d) Tutkimusvalmistehoidosta/tutkimushoidosta vetäytyneiden tutkimushenkilöiden seuranta.

6.6 Tutkimushenkilöille annettava hoito

6.6.1 Tutkimushenkilöille annettavat hoidot mukaan luettuna kaikkien valmisteiden nimet, annostelu, annosteluajataulut, antotapa ja hoitajaksot mukaan luettuna kaikkien tutkimusvalmistella hoidettavien tutkimushenkilöryhmien/tutkimuksen osien seurantajaksot.

6.6.2 Sallittu ja kielletty lääkitys/hoito (mukaan luettuna lääkitys hätätapauksessa) ennen tutkimusta, tutkimuksen aikana ja sen jälkeen.

6.6.3 Menetelmät hoitomyöntyvyyden mittaamiseksi.

6.7 Tehokkuuden määrittely

6.7.1 Tehokkuusparametrien erittely.

6.7.2 Tehokkuusparametrien arviointi-, dokumentointi- ja analysointimenetelmät ja ajoitus.

6.8 Turvallisuuden määrittely

6.8.1 Turvallisuusparametrien erittely.

6.8.2 Turvallisuusparametrien arviointi-, dokumentointi- ja analysointimenetelmät ja ajoitus.

6.8.3 Haittatapahtumia ja tutkimuksen aikana ilmenneitä sairauksia koskevien ilmoitusten esittäminen, dokumentointi ja raportointi.

6.8.4 Tutkimushenkilöiden seuranta haittatapahtumien jälkeen.

6.9 Tilastollinen käsittely

6.9.1 Kuvaus käytettävistä tilastollisista menetelmistä mukaan luettuna mahdollisesti suunniteltujen välianalyysien ajoitus.

6.9.2 Mukaan otettavaksi aiottujen tutkimushenkilöiden määrä. Monikeskustutkimuksissa tulisi määritellä kuhunkin tutkimuspaikkaan liittyvien tutkimushenkilöiden aiottu määrä. Otannan kokovalinnan syy, mukaan luettuna tutkimuksen voima ja kliinisten perustelujen pohdinta (tai laskelmat).

6.9.3 Tutkimuksessa käytettävä (tilastollinen) merkitsevyystaso.

6.9.4 Tutkimuksen lopettamisperiaatteet.

6.9.5 Menettely, jolla seurataan puuttuvia, käyttämättömiä ja vääriä tietoja.

6.9.6 Menettely, jolla raportoidaan poikkeamat alkuperäisestä tilastointisuunnitelmasta (kaikki poikkeamat tulisi selostaa ja perustella tutkimussuunnitelmassa ja/tai tarvittaessa loppuraportissa).

6.9.7 Analyysiin mukaan otettavien tutkimushenkilöiden valinta (esim. kaikki satunnaistetut tutkimushenkilöt, kaikki tutkimushenkilöt, joille on annettu tutkimusvalmisteita, valintakelpoiset tutkimushenkilöt, arvioitavissa olevat tutkimushenkilöt).

6.10 Esteetön tiedonsaanti lähdetiedoista ja -dokumenteista

Toimeksiantajan tulisi huolehtia siitä, että tutkimussuunnitelmassa tai muussa kirjallisessa sopimuksessa todetaan tutkijoiden/tutkimuslaitosten suostuneen tutkimusta koskevaan monitorointiin, auditointiin, eettisen toimikunnan arviointiin ja lakisäätöihin tarkastuksiin ja sallivan niiden edellyttämän esteettömän saannin lähdetiedoista/-dokumenteista.

6.11 Laadunvalvonta ja laadunvarmistus

6.12 Etiikka

Tutkimukseen liittyvien eettisten kysymysten kuvaus.

6.13 Tietojen käsittely ja tutkimukseen liittyvien asiakirjojen ylläpito

6.14 Rahoitus ja vakuutukset

Rahoitus ja vakuutukset, ellei niitä määritellä erillisessä sopimuksessa.

6.15 Julkaisuperiaatteet

Julkaisuperiaatteet, ellei niitä määritellä erillisessä sopimuksessa.

6.16 Lisäasiakirjat

(Huom! Koska tutkimussuunnitelma ja kliininen tutkimusraportti liittyvät läheisesti toisiinsa, lisätietoja saa ICH:n kliinisten tutkimusraporttien rakennetta ja sisältöä koskevista ohjeista)(*ICH Guideline E3, Clinical Study Reports: Structure and Content*).

7. TUTKIJAN TIETOPAKETTI

7.1 Johdanto

Tutkijan tietopaketti (investigator's brochure, IB) on kooste tutkimuksessa käytettävien valmisteiden kliinisistä ja ei-kliinisistä tiedoista, joilla on merkitystä ihmisillä tehtävissä tutkimuksessa. Sen tarkoituksena on tuottaa tutkijalle ja muille tutkimukseen osallistuville tietoa, joka auttaa heitä ymmärtämään ja noudattamaan tutkimussuunnitelman yksityiskohtia, joita ovat mm. annostelu, annosteluväli, antotavat ja turvallisuuden seurannassa käytettävät menetelmät. Tutkijan tietopaketti esittää myös näkemyksiä, jotka tukevat tutkimushenkilöiden kliinistä hoitoa tutkimuksen aikana. Tiedot tulisi esittää tiiviissä, yksinkertaisessa, puolueettomassa ja tasapuolisessa muodossa, joka ei pyri myynninedistämiseen ja joka on kliinikolle tai mahdolliselle tutkijalle ymmärrettävässä muodossa, jotta hän voi tehdä oman riski-hyötyarvionsa ehdotetun tutkimuksen tarkoituksenmukaisuudesta. Tästä syystä tutkijan tietopakettin laatimiseen tulisi yleensä osallistua lääketieteellisen pätevyyden omaava henkilö, mutta tutkijan tietopakettin tulisi hyväksyä sen tieteenalan edustaja, joka on tuottanut siinä kuvatut tiedot.

Tämä ohje luettelee tutkijan tietopakettin minimi-tiedot ja sisältää sen asettelua koskevia ehdotuksia. Olettamuksena on, että käytettävissä olevien tietojen luonne ja laajuus vaihtelee tutkimusvalmisteiden eri kehitysvaiheissa. Jos tutkimusvalmistetta on saatavissa markkinoilla ja lääkärit ymmärtävät yleisesti sen farmakologian, ei laajaa tutkijan tietopakettia välttämättä tarvita. Mikäli valvontaviranomaiset sallivat sen, sopiva vaihtoehto voi olla valmisteinformaatio, pakkauseloste tai pakkausmerkintä, edellyttäen että ne sisältävät ajan tasalla olevat täydelliset ja yksityiskohtaiset tiedot kaikista tutkimusvalmisteen ominaisuuksista, joilla voi olla tutkijalle merkitystä. Jos markkinoilla olevaa valmistetta tutkitaan uutta käyttöä (eli uutta käyttöaihetta, indikaatiota) varten, tulisi laatia juuri kyseistä käyttöä koskeva tutkijan tietopaketti. Tutkijan tietopaketti pitäisi arvioida ainakin kerran vuodessa ja päivittää tarpeen mukaan noudattaen toimeksiantajan kirjallisia toimintaohjeita. Tiheimmin tapahtuva arviointi voi olla tarpeen riippuen kehitysvaiheesta ja merkittävän uuden tiedon saannista. Merkittävä uusi tieto voi hyvän kliinisen tutkimustavan mukaan olla niin tärkeä, että se

tulisi ilmoittaa tutkijoille ja mahdollisesti tutkimuslaitoksen eettisille toimikunnille ja valvontaviranomaisille, ennen kuin se liitetään osaksi päivitettyä tutkijan tietopakettia.

Toimeksiantaja vastaa yleensä ajan tasalla olevan tutkijan tietopakettin toimittamisesta tutkijoille ja tutkijat vastaavat sen toimittamisesta asiasta vastaaville eettisille toimikunnille. Jos kyseessä on tutkimus, jossa toimeksiantajana on tutkija, toimeksiantaja-tutkijan tulisi selvittää, onko tietopakettia saatavissa kaupalliselta valmistajalta. Jos toimeksiantaja-tutkija toimittaa tutkimuksessa käytettävät valmisteet, hänen tulisi myös toimittaa tutkimukseen osallistuvalla henkilöstölle tarvittavat tiedot. Milloin virallisen tutkijan tietopakettin laatiminen ei ole tarkoituksenmukaista, toimeksiantaja-tutkijan tulisi sen sijaan liittää tutkimussuunnitelmaan laajempi taustatieto-osuus, joka sisältää näissä ohjeissa selostetut voimassa olevat vähimmäistiedot.

7.2 Yleiset seikat

Tutkijan tietopakettissa tulisi olla:

7.2.1 Kansilehti

Kansilehdeltä tulisi käydä ilmi toimeksiantajan nimi, kaikki tutkimusvalmisteet yksilöityinä (ts. tutkimusnumero, kemiallinen tai hyväksytty geneerinen nimi sekä kaupanimet, mikäli laki sallii ja toimeksiantaja haluaa sen ilmoittaa) ja julkaisupäivä. On suositeltavaa ilmoittaa myös version numero ja viite sen korvaaman version numeroon ja päivään. Liitteessä 1 on esimerkki tästä.

7.2.2 Luottamuksellisuuslauseke

Toimeksiantaja voi haluta liittää tutkijan tietopakettiin luottamuksellisuuslausekkeen, jossa tutkijoita/vastaanottajia kehoitetaan suhtautumaan tutkijan tietopakettiin luottamuksellisena asiakirjana, joka on tarkoitettu yksinoman tutkijan ryhmän ja eettisen toimikunnan tiedoksi ja käyttöön.

7.3 Tutkijan tietopakettin sisältö

Tutkijan tietopakettissa tulisi olla seuraavat osat mahdollisine kirjallisuusviitteineen.

7.3.1 Sisällysluettelo

Esimerkki sisällysluettelosta on liitteessä 2.

7.3.2 Yhteenvedo

Lyhyt yhteenvedo (joka ei saisi olla yli kahden sivun pituinen), jossa mainitaan ne käytettävissä olevat tärkeät fysikaaliset, kemialliset, farmaseuttiset, farmakologiset, toksikologiset, farmakokineettiset, metaboliset ja kliiniset tiedot, joilla on merkitystä tutkimusvalmisteen senhetkisellet kliniselle tuotekehitysvaiheelle.

7.3.3 Johdanto

Lyhyt johdanto, jossa mainitaan tutkimusvalmisteen kemiallinen nimi (sekä geneerinen nimi että mahdollisesti hyväksytyt kaupalliset nimet), kaikki vaikuttavat aineet, valmisteen farmakologinen luokittelu ja sen odotettavissa oleva asema tässä luokassa (esim. hyödyt), tutkimuksessa käytettävällä valmisteella suoritettavan tutkimuksen syy ja sen ennakoitujen profylaktiset, terapeuttiset tai diagnostiset indikaatiot. Johdantolausemassa tulisi lisäksi mainita tutkimuksessa käytettävän valmisteen arvioinnissa käytettävä yleinen lähestymistapa.

7.3.4 Fysikaaliset, kemialliset ja farmaseuttiset ominaisuudet ja koostumus

Tutkimuksessa käytettävät valmisteen ainesosat (mukaan luettuna sen kemiallinen ja/tai rakennekaava) tulisi kuvata samoin kuin sen tärkeimmistä fysikaalisista, kemiallisista ja farmaseuttisista ominaisuuksista tulisi antaa lyhyt yhteenvedo.

Jotta tutkimuksen aikana voitaisiin ryhtyä tarvittaviin turvatoimiin, käytettävistä koostumuksista, mukaan luettuna apuaineet, tulisi antaa kuvaus ja perustelu jos se on kliinisesti tarkoituksenmukaista. Myös lääkemutojen varastointi- ja käsittelyohjeet tulisi selvittää.

Kaikki rakenteelliset samankaltaisuudet muiden tunnettujen ainesosien kanssa tulisi mainita.

7.3.5 Ei-kliiniset tutkimukset

Johdanto

Kaikkien merkittävien tutkimuksessa käytettävien valmisteen ei-kliinisten, farmakologisten, toksikologisten, farmakokineettisten ja tutkimustuotteen metaboliaa koskevien tutkimusten tulokset tulisi esittää yhteenvedon muodossa. Tässä yhteenvedossa tu-

lisi todeta käytetyt menetelmät ja tulokset ja käsiteltävä havaintojen merkitystä tutkittaville terapeuttisille ja mahdollisille epäsuotuisille ja tahattomille vaikutuksille ihmisissä.

Seuraavat tiedot tulisi antaa, jos ne ovat tiedossa tai saatavilla:

- Kokeissa käytetyt eläinlajit
- Kunkin ryhmän eläinten lukumäärä ja sukupuoli
- Annostusyksikkö (esim. milligramma/kilogramma (mg/kg))
- Annosteluväli
- Antotapa
- Annostelun kesto
- Tiedot aineen jakautumisesta
- Seurannan kesto altistuksen jälkeen
- Tulokset, mukaan luettuna seuraavat seikat:
 - farmakologisten tai toksisten vaikutusten luonne ja tiheys
 - farmakologisten tai toksisten vaikutusten vakavuus tai voimakkuus
 - vaikutusten alkamisen viive
 - vaikutusten palautuminen
 - vaikutusten kesto
 - annosvaste

Taulukkomuotoa tai luetteloita tulisi käyttää esityksen selkeyttämiseksi aina, kun se on mahdollista.

Seuraavissa jaksoissa tulisi käsitellä tutkimuksesta saatuja tärkeimpiä havaintoja kuten havaittujen vaikutusten annosvastetta, merkitystä ihmisille ja kaikkia ihmisillä tutkittavia näkökohtia. Tarvittaessa tulisi verrata vaikuttavia ja ei-toksisia annosteluhavaintoja saman lajin eläimissä (toisin sanoen tulisi käsitellä terapeuttista indeksia). Näiden tietojen merkitystä sille annokselle, joka on tarkoitettu ihmisille tulisi käsitellä. Vertailut tulisi mieluummin tehdä veren/kudoksien pitoisuuksien kuin mg/kg-pohjalta, kun se on mahdollista.

(a) Ei-kliininen farmakologia

Tulisi liittää yhteenvedo tutkimuksessa käytettävien valmisteen farmakologisista ominaisuuksista ja tarvittaessa niiden merkittävistä eläimillä tutkituista metaboliiteista. Yhteenvedossa tulisi mainita tutkimukset, joissa arvioidaan mahdollista terapeuttista vaikutusta (esim. tehokkuusmallit, reseptoreihin sitoutuminen ja spesifisyys) samoin kuin tutkimukset, joissa arvioidaan turvallisuutta (esim. erityistutki-

mukset, joissa arvioidaan muita farmakologisia toimintoja kuin haluttuja terapeuttisia vaikutuksia).

(b) *Farmakokinetiikka ja metabolia eläimissä*

Tutkimusvalmisteiden farmakokinetiikasta ja metaboliasta kaikissa tutkituissa lajeissa tulisi tehdä lyhyt yhteenveto. Havaintojen kuvauksessa tulisi käsitellä tutkimuksessa käytettyjen valmisteiden ja sen metaboliittien imeytymistä ja sen paikallista ja systeemistä hyötyosuutta ja niiden suhdetta farmakologisiin ja toksikologisiin havaintoihin tutkituissa eläinlajeissa.

(c) *Toksikologia*

Yhteenveto eri eläinlajeilla tehdyistä relevanteista tutkimuksista ja niissä havaituista toksikologisista vaikutuksista seuraavien otsikoiden alla:

- Kerta-annostelu
- Toistetut annostelut
- Karsinogeenisyys
- Erikoistutkimukset (esim. ärsytys ja herkkyys)
- Lisääntymistoksisuus
- Geneettinen toksisuus (mutageenisuus)

7.3.6 Vaikutukset ihmisissä

Johdanto

Perusteellinen selostus tulisi liittää tutkimusvalmisteiden tunnetuista vaikutuksista ihmisissä, mukaan luettuna tietoa farmakokinetiikasta, metaboliasta, farmakodynamiikasta, annosvasteesta, turvallisuudesta, tehokkuudesta ja muista farmakologisista vaikutuksista. Mikäli mahdollista, yhteenveto kaikista loppuun saatetuista kliinisistä tutkimuksista tulisi liittää. Tiedot myös tutkimusvalmisteiden käyttöä koskevista tuloksista, joita on saatu muista kuin kliinisistä tutkimuksista, esimerkiksi markkinoinnista saaduista kokemuksista tulisi sisällyttää.

(a) *Farmakokinetiikka ja metabolia ihmisissä*

- Yhteenveto tutkimusvalmisteiden farmakokinetiikasta tulisi liittää, mukaan luettuna seuraavat tiedot, mikäli ne ovat käytettävissä:
- Farmakokinetiikka (mukaan luettuna aineen metabolia, imeytyminen, sitoutuminen plasman proteiineihin, jakautuminen ja eliminoituminen).
- Tutkimusvalmisteiden hyötyosuus

(absoluuttinen, mikäli mahdollista ja/tai suhteellinen) käyttäen vertailuvalmistetta.

- Tutkitun populaation alaryhmät (esim. sukupuoli, ikä ja heikentynyt elimistön toiminta).
- Yhteisvaikutukset (esim. valmisteiden väliset yhteisvaikutukset ja ruoan vaikutukset).
- Muut farmakokineettiset tiedot (esim. kliinisten tutkimuksien puiteissa tehtyjen populaatiotutkimuksien tulokset).

(b) *Turvallisuus ja tehokkuus*

Tulisi liittää yhteenveto tutkimusvalmisteiden (mukaan lukien mahdollisten metaboliittien) turvallisuutta, farmakodynamiikkaa, tehokkuutta ja annosvasteesta koskevista tiedoista, jotka on saatu aikaisemmista ihmisillä (terveillä vapaaehtoisilla ja/tai potilailla) tehdyistä tutkimuksista. Näiden tietojen merkitystä tulisi käsitellä. Tapauksissa, joissa on saatettu valmiiksi useampia kliinisiä tutkimuksia, useamman tutkimuksen turvallisuus- ja tehokkuustiedon esittäminen yhteenvetona indikaatioittain eri alaryhmissä saattavat muodostaa selkeän esitystavan. Taulukko-yhteenvedot kaikissa kliinisissä tutkimuksissa (mukaan lukien tutkimukset kaikilla tutkittavilla indikaatiolla) havaituista lääkkeiden haittavaikutuksista ovat suositeltavia. Lääkkeiden haittavaikutusten/esiintyvyyden merkittäviä eroja kaikkien indikaatioiden tai alaryhmien suhteen on käsiteltävä.

Tutkijan tietopaketissa tulisi olla selostus aikaisempien kokemusten perusteella odotettavissa olevista tutkimuksessa käytettävän valmisteiden ja muiden samantapaisten valmisteiden haittavaikutuksista. Myös tutkimuksessa käytettävien valmisteiden käyttöön liittyvistä varoitoimenpiteistä tai erityis-seurannasta tulisi antaa selostus.

(c) *Markkinointikokemus*

Tutkijan tietopaketissa tulisi mainita ne maat, joissa tutkimuksessa käytettävä valmiste on tuotu markkinoille tai hyväksytty. Kaupallisesta käytöstä saadusta merkittävistä tiedoista tulisi tehdä yhteenveto (esim. koostumukset, annostelut, antotapa, ja valmisteiden haittavaikutukset). Tutkijan tietopaketissa tulisi myös mainita kaikki ne maat, joissa tutkimusvalmistetta ei ole hyväksytty/rekisteröity myyntiin tai joissa sen myyntilupa on peruutettu.

7.3.7 Yhteenvedo tiedoista ja ohjeita tutkijalle

Tässä jaksossa tulisi olla yleisluontoinen selostus ei-kliinisistä ja kliinisistä tiedoista ja siinä tulisi olla yhteenvedo tutkimuksessa käytettävien valmisteiden eri ominaisuuksia koskevista tiedoista, jotka on saatu eri lähteistä, mikäli tämä on mahdollista. Näin tutkija saa mahdollisimman informatiivisen tulkinnan käytettävissä olevista tiedoista ja arvion niiden merkityksestä tuleville kliinisille tutkimuksille.

Mikäli aiheellista, samantapaisista valmisteista julkistettuja raportteja tulisi selostaa. Tämä saattaisi auttaa tutkijaa ennakoimaan kliinisissä tutkimuksissa ilmeneviä vakavia haittavaikutuksia tai muita ongelmia.

Tämän jakson ensisijaisena tarkoituksena on antaa tutkijalle selkeä käsitys mahdollisista riskeistä ja haittavaikutuksista ja kliinisessä tutkimuksessa mahdollisesti tarvittavista erityisistä testeistä, huomioista ja varotoimista. Tämän käsityksen tulisi perustua tutkimuksessa käytettävistä valmisteista saatavissa oleviin fysikaalisiin, kemiallisiin, farmaseuttisiin, farmakologisiin, toksikologisiin ja kliinisiin tietoihin. Kliinistä tutkijaa tulisi myös opastaa tunnistamaan ja hoitamaan mahdollisen yliannostuksen vaikutuksia ja valmisteiden haittavaikutuksia aikaisemmin ihmisistä saatujen kokemusten ja tutkimusvalmisteen farmakologisten ominaisuuksien perusteella.

7.4 LIITE 1:

Kansilehti (esimerkki)

Toimeksiantajan nimi

Valmiste:

Tutkimuksen numero:

Nimi (nimet): kemiallinen, geneerinen (jos hyväksytty)
kaupallinen nimi (kaupalliset nimet),
jos laki sallii ja toimeksiantaja näin haluaa)

Tutkijan tietopaketti

Version numero:

Julkistamispäivä:

Korvaa aikaisemman version n:o:

Päiväys:

7.5 LIITE 2

Tutkijan tietopaketin sisällysluettelo (esimerkki)

- Luottamuksellisuuslauseke (valinnainen)
- Allekirjoitussivu (valinnainen)
- 1 Sisällysluettelo
- 2 Yhteenvedo
- 3 Johdanto
- 4 Fysikaaliset, kemialliset ja farmaseuttiset ominaisuudet ja koostumus
- 5 Ei-kliiniset tutkimukset
 - 5.1 Ei-kliininen farmakologia
 - 5.2 Farmakokinetiikka ja valmisteiden metabolia eläimissä
 - 5.3 Toksikologia
- 6 Vaikutukset ihmisissä
 - 6.1 Farmakokinetiikka ja valmisteiden metabolia ihmisissä
 - 6.2 Turvallisuus ja tehokkuus
 - 6.3 Markkinointikokemukset
- 7 Yhteenvedo tiedoista ja tutkijan opastaminen

Huom: Viittaukset

1. julkaisuihin
2. raportteihin

Viittausten tulisi olla näkyvissä kunkin jakson lopussa.

Liitteet (jos niitä on)

8. KESKEISET KLIINISTÄ TUTKIMUSTA KOSKEVAT DOKUMENTIT

8.1 Johdanto

Keskeisiksi dokumenteiksi katsotaan ne asiakirjat, jotka erikseen ja yhdessä mahdollistavat tutkimuksen toteuttamisen ja siinä tuotetun tiedon laadun arvioinnin. Näiden asiakirjojen tarkoitus on osoittaa, että tutkija, toimeksiantaja ja tutkimuksen monitoroija ovat noudattaneet hyvän kliinisen tutkimustavan normeja ja kaikkia voimassa olevia säännöksiä.

Keskeisillä dokumenteilla on monia muitakin tärkeitä käyttötarkoituksia. Keskeisten dokumenttien arkistointi tutkijan/tutkimuslaitoksen ja toimeksiantajan tiedostoihin ajoissa edesauttaa tutkijaa, toimeksiantajaa ja tutkimuksen monitoroijaa huomattavasti tutkimuksen hallinnassa. Nämä asiakirjat ovat myös niitä asiakirjoja, jotka tavallisesti tarkastetaan toimeksiantajan riippumattoman tarkastuksen yhteydessä tai valvontaviranomaisten taholta osana sitä prosessia, jolla vahvistetaan tutkimuksen pätevä toteutus ja kerättyjen tietojen täydellisyys.

Seuraavassa on esitetty minimivaatimuksena luettelo tärkeistä asiakirjoista. Asiakirjat on ryhmi-

tely kolmeen osaan sen perusteella, missä tutkimuksen vaiheessa ne tavallisesti laaditaan: 1) ennen kuin kliininen tutkimus on aloitettu, 2) kliinisen tutkimusvaiheen aikana ja 3) tutkimuksen loppuun saattamisen tai lopettamisen jälkeen. Jokaisen asiakirjan tarkoitus selostetaan ja mainitaan, tulisiko se arkistoida tutkijan/tutkimuslaitoksen vai toimeksiantajan vai molempien tiedostoihin. Joitakin asiakirjoja voidaan yhdistää edellyttäen, että niiden yksittäiset osat on helposti tunnistettavissa.

Tutkimustiedosto tulisi luoda tutkimuksen alussa sekä tutkijan/tutkimuslaitoksen tutkimuspaikassa että toimeksiantajan toimistossa. Tutkimus voidaan päättää lopullisesti vasta, kun tutkimuksen monitoroija on arvioinut sekä tutkijan/tutkimuslaitoksen tiedostot ja vahvistanut, että kaikki tarvittavat asiakirjat ovat oikeissa kansioissa.

Mikä tahansa tai kaikki näissä ohjeissa mainitut asiakirjat tulee olla käytettävissä toimeksiantajan auditointia tai valvontaviranomaisen tarkastusta varten.

8.2 Ennen tutkimuksen kliinisen vaiheen käynnistymistä

Seuraavat asiakirjat tulisi laatia tämän suunnitteluvaiheen aikana ja niiden tulisi olla valmiina tutkimustiedoissa ennen tutkimuksen virallista käynnistymistä.

Asiakirjan nimi	Tarkoitus	Tutkijan/ Tutkimus- laitoksen tiedosto	Toimeksi- antajan tiedosto
8.2.1 Tutkijan tietopaketti	Dokumentoi, että tutkijalle on toimitettu tarpeelliset ja ajan tasalla olevat tiedot tutkimusvalmisteista	x	x
8.2.2 Allekirjoitettu tutkimus-suunnitelma ja sen muutokset, tietojenkeruulomakkeiden malli (CRF)	Dokumentoi tutkijan ja toimeksiantajan välisen sitoutumisen tutkimussuunnitelmaan/muutokseen ja tietojenkeruulomakkeisiin	x	x
8.2.3 Tutkimushenkilölle annettavat tiedot Suostumuslomake (mukaan luettuna kaikki tarvittavat käännökset) Kaikki muu kirjallinen materiaali	Dokumentoi tietoisesta suostumuksesta	x	x
Tutkimushenkilöiden rekrytointi-ilmoitukset (mikäli käytetty)	Dokumentoi sen, että tutkimushenkilölle annetaan asianmukaista kirjallista tietoa (sisältö ja sananmuoto) täysin tietoisesta suostumuksesta antamisen tueksi Dokumentoi, että tutkimushenkilöiden rekrytointimenetelmät ovat soveliaita eivätkä pakottavia	x	x
8.2.4 Tutkimuksen taloudelliset näkökohdat	Dokumentoi tutkijan/tutkimuslaitoksen ja toimeksiantajan välisen tutkimusta koskevan taloudellisen sopimuksen	x	x
8.2.5 Vakuutuslausunto (tarvittaessa)	Dokumentoi, että tutkimushenkilöillä on mahdollisuus saada korvausta tutkimuksesta johtuvista vammoista	x	x
8.2.6 Eri osapuolten välinen allekirjoitettu sopimus, esim: – tutkijan/tutkimuslaitoksen ja toimeksiantajan – tutkijan/tutkimuslaitoksen ja tutkimusorganisaation – toimeksiantajan ja tutkimusorganisaation – tutkijan/tutkimuslaitoksen ja viranomaisten (tarvittaessa)	Dokumentoi sopimukset	x x x	x x (tarv.) x x

Asiakirjan nimi	Tarkoitus	Tutkijan/ Tutkimus- laitoksen tiedosto	Toimeksi- antajan tiedosto
<p>8.2.7 Päivätyt, dokumentoitu eettisen toimikunnan hyväksyntä/ myönteinen lausunto seuraavista asiakirjoista:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tutkimussuunnitelma ja sen muutokset - tietojenkeruulomakkeet (tarvittaessa) - suostumuslomakkeet - kaikki muu tutkimushenkilöille annettava kirjallinen tiedotusmateriaali - tutkimushenkilöiden rekrytointi - ilmoitus (mikäli käytetty) - tutkimushenkilöille (mahdollisesti) maksettava korvaus - kaikki muut asiakirjat, joille on annettu hyväksyntä/ myönteinen lausunto 	<p>Dokumentoi, että eettinen toimikunta on arvioinut dokumentit ja antanut hyväksynnän/myönteisen lausunnon. Osoittaa asiakirjojen version numeron ja päiväyksen</p>	x	x
<p>8.2.8 Eettisen toimikunnan kokoonpano</p>	<p>Dokumentoi, että eettinen toimikunta on muodostettu hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisesti</p>	x	x (tarv.)
<p>8.2.9 Valvontaviranomaisen tutkimussuunnitelmaa koskeva hyväksyntä/myönteinen lausunto/ilmoitus</p>	<p>Dokumentoi asianmukaisen valvontaviranomaisten luvan/hyväksynnän/ilmoituksen ennen tutkimuksen aloittamista voimassa olevien säännösten mukaisesti</p>	x (tarv.)	x (tarv.)
<p>8.2.10 Curriculm Vitae ja/tai muut tarpeelliset asiakirjat, jotka osoittavat tutkijoiden ja avustavien tutkijoiden pätevyyden</p>	<p>Dokumentoi pätevyyden ja kelpoisuuden tutkimuksen suorittamiseen ja/tai tutkimushenkilöiden lääketieteelliseen hoitoon</p>	x	x
<p>8.2.11 Tutkimussuunnitelmaan sisältyvien lääketieteellisten/ laboratorio-/teknisten menetelmien ja/tai testien normaaliarvot/-rajat</p>	<p>Dokumentoi testien normaaliarvot ja/tai -rajat</p>	x	x
<p>8.2.12 Lääketieteelliset/laboratorio-/tekniset menetelmät/testit</p> <ul style="list-style-type: none"> - sertifiointi tai - akkreditointi tai - vakiintunut laadunvalvonta ja/tai ulkopuolisen tahon suorittama laadun arviointi tai - muu validointi (tarvittaessa) 	<p>Dokumentoi laitoksen pätevyyden vaadittujen testien suorittamiseen ja tukee tulosten luotettavuutta</p>	x (tarv.)	x

Asiakirjan nimi	Tarkoitus	Tutkijan/ Tutkimus- laitoksen tiedosto	Toimeksi- antajan tiedosto
8.2.13 Näyte tutkimusvalmisteiden pakkausmerkinnöistä	Dokumentoi voimassa olevien merkintäsääntöjen noudattamisen ja tutkijushenkilöille annettavien ohjeiden tarkoituksenmukaisuuden		x
8.2.14 Tutkimusvalmisteiden ja tutkimukseen liittyvien tarvikkeiden käsittelyohjeet (elleivät sisälly tutkimussuunnitelmaan tai tutkijan tietopakettiin)	Dokumentoi tutkimusvalmisteiden ja tutkimukseen liittyvien tarvikkeiden asianmukaisen varastoinnin, jakamisen ja hävittämisen edellyttämät ohjeet	x	x
8.2.15 Tutkimusvalmisteiden ja tutkimukseen liittyvien tarvikkeiden lähetyssiakirjat	Dokumentoi tutkimusvalmisteiden ja tutkimukseen liittyvien tarvikkeiden lähetyspäivämäärät, eränumerot ja lähetystavan. Mahdollistaa valmiste-erien jäljitettävyyden, lähetysolosuhteiden ja laskennan tarkastuksen	x	x
8.2.16 Lähetettyjen tutkimusvalmisteiden analyysitodistukset	Dokumentoi tutkimusvalmisteiden identiteetin, puhtauden ja vahvuuden		x
8.2.17 Sökkoutettujen tutkimuksien koodien purkamismenettelyt	Dokumentoi miten sökkoutettu tutkimusvalmiste identifioidaan hätätapauksessa purkamatta muiden tutkijushenkilöiden sökkoutusta	x	x (tarv. muu osapuoli)
8.2.18 Satunnaistamislista	Dokumentoi tutkimusryhmän satunnaistamismenetelmän		x (tarv. muu osapuoli)
8.2.19 Raportti tutkimusta edeltävästä monitoroinnista	Dokumentoi tutkimuspaikan soveltuvuuden (voidaan yhdistää kohtaan 8.2.20)		x
8.2.20 Tutkimuksen aloituksen monitorointiraportti	Dokumentoi sen, että tutkimusmenetelmät on käyty läpi tutkijan ja tämän henkilöstön kanssa (voidaan yhdistää kohtaan 8.2.19)	x	x

8.3 Tutkimuksen kliinisen vaiheen aikana

Tutkimustiedostoihin tulisi edellä mainittujen asiakirjojen lisäksi lisätä tutkimuksen aikana tuotetut asiakirjat todisteeksi siitä, että kaikki merkittävät tiedot on dokumentoitu heti, kun ne ovat olleet käytettävissä.

Asiakirjan nimi	Tarkoitus	Tutkijan/ Tutkimus- laitoksen tiedosto	Toimeksi- antajan tiedosto
8.3.1 Tutkijan tietopaketin päivitykset	Dokumentoi sen, että tutkija on saanut tiedon merkittävistä tiedoista heti, kun ne ovat olleet käytettävissä	x	x
8.3.2 Muutokset seuraaviin dokumentteihin: – tutkimussuunnitelma/sen muutokset ja tietojenkeruulomakkeet – suostumuslomake – muu tutkimushenkilöille annettava kirjallinen tiedotusmateriaali – tutkimushenkilöiden rekrytointi-ilmoitus (mikäli käytetty)	Dokumentoi tutkimuksen aikana voimaan tulevien asiakirjojen päivityksen	x	x
8.3.3 Eettisen toimikunnan päivitetty ja dokumentoitu hyväksyntä/myönteinen lausunto seuraavista: – tutkimussuunnitelman muutokset – päivitetty versiot: – suostumuslomakkeesta – muusta tutkimushenkilöille annettavasta tiedotusmateriaalista – tutkimushenkilöiden rekrytointi-ilmoituksista (mikäli käytetty) – muut asiakirjat, joille on annettu hyväksyntä/myönteinen lausunto – tutkimuksen toistuva arviointi (tarvittaessa)	Dokumentoi sen, että eettinen toimikunta on arvioinut muutokset/päivitetyt versiot ja antanut hyväksynnän/myönteisen lausunnon. Ilmaisee asiakirjojen version numeron ja päiväyksen	x	x
8.3.4 Valvontaviranomaisten luvat/hyväksynnät/ilmoitukset tarvittaessa – tutkimussuunnitelmasta ja muista dokumenteista	Dokumentoi voimassa olevien viranomaismääräysten noudattamisen	x (tarv.)	x
8.3.5 Uusien tutkijoiden ja avustavien tutkijoiden Curriculum Vitaet	(kts. 8.2.10)	x	x

Asiakirjan nimi	Tarkoitus	Tutkijan/ Tutkimus- laitoksen tiedosto	Toimeksi- antajan tiedosto
8.3.6 Tutkimussuunnitelmaan sisältyvien lääketieteellisten/laboratorio-/teknisten menetelmien ja testien normaaliarvojen/-rajojen päivitykset	Dokumentoi normaaliarvot ja -rajat, joita päivitetään tutkimuksen aikana (kts. 8.2.11)	x	x
8.3.7 Lääketieteellisten/laboratorio-/teknisten menetelmien ja testien normaaliarvojen/-rajojen päivitykset – sertifiointi tai – akkreditointi tai – vakiintunut laadunvalvonta ja/tai ulkopuolisen tahon suorittama laadun arviointi tai – muu validointi (tarvittaessa)	Dokumentoi, että testit ovat asianmukaisia koko tutkimuksen ajan (kts. 8.2.12)	x	x (tarv.)
8.3.8 Tutkimusvalmisteiden ja tutkimukseen liittyvien tarvikkeiden lähetyssiakirjat	(kts. 8.2.15)	x	x
8.3.9 Tutkimusvalmisteiden uusia eriä koskevat analyysitodistukset	(kts. 8.2.16)		x
8.3.10 Monitorointiraportit	Dokumentoi tutkimuksen monitoroijan tutkimuspaikkaan tekemät käynnit ja havainnot		x
8.3.11 Tärkeä viestintä tutkimuspaikkakäyntien lisäksi – kirjeet – kokousmuistiinpanot – puhelinkeskustelumuistiinpanot	Dokumentoi sopimukset ja tärkeät keskustelut tutkimusten hallintoon, tutkimussuunnitelman loukkauksiin, tutkimuksen toteuttamiseen ja haitta-tapahtumien raportointiin liittyen	x	x
8.3.12 Allekirjoitetut suostumuslomakkeet	Dokumentoi sen, että suostumus on saatu hyvän kliinisen tutkimustavan ja tutkimussuunnitelman mukaisesti ja että se on päivätty ennen tutkimushenkilön osallistumista tutkimukseen. Dokumentoi myös suoran tiedonsaannin (kts. 8.2.3)	x	
8.3.13 Lähdedokumentit	Dokumentoi tutkimushenkilön olemassaolon ja vahvistaa kerättyjen tietojen täydellisyyden. Sisältää tutkimusta, lääketieteellistä hoitoa ja tutkimushenkilön taustaa koskevat alkuperäisdokumentit	x	

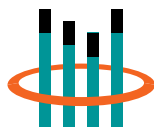
Asiakirjan nimi	Tarkoitus	Tutkijan/ Tutkimus- laitoksen tiedosto	Toimeksi- antajan tiedosto
8.3.14 Allekirjoitetut, päivätyt ja täytetyt tietojenkeruulomakkeet	Dokumentoi sen, että tutkija tai hänen ryhmänsä valtuutettu jäsen vahvistaa kirjatut havainnot	x (jälj.)	x (alkup.)
8.3.15 Tietojenkeruulomakkeiden korjausdokumentaatio	Dokumentoi kaikki alkuperäisen tiedon kirjauksen jälkeen tehdyt korjaukset/ muutokset tietojenkeruulomakkeisiin	x (jälj.)	x (alkup.)
8.3.16 Tutkijan ilmoitus toimeksi- antajalle vakavista haitta- vaikutuksista ja vastaavat raportit	Havainnon tehneen tutkijan ilmoitus toimeksiantajalle vakavasta haittatapahtumasta vastaavine raportteineen 4.11 mukaisesti	x	x
8.3.17 Toimeksiantajan ja/tai tutkijan ilmoitus valvonta- viranomaisille ja eettiselle toimikunnalle vakavista odottamattomista haittavaikutuksista ja muusta turvallisuustiedosta	Toimeksiantajan tai tutkijan (jos tulee kysymykseen) ilmoitus valvonta- viranomaisille ja eettiselle toimikunnalle vakavista odottamattomista valmisteen haittavaikutuksista kohtien 5.17 ja 4.11.1 mukaisesti ja muista turvallisuutta koskevista tiedoista kohdan 5.16.2 ja 4.11.2	x (tarv.)	x
8.3.18 Toimeksiantajan ilmoitus tutkijoille turvallisuutta koskevista tiedoista	Toimeksiantajan ilmoitus tutkijoille turvallisuutta koskevista tiedoista kohdan 5.16.2 mukaisesti	x	x
8.3.19 Väli- tai vuosiraportit eettiselle toimikunnalle ja viranomaisille	Väli- tai vuosiraportit eettiselle toimikunnalle kohdan 4.10 mukaisesti ja viranomaisille kohdan 5.17.3 mukaisesti	x	x (tarv.)
8.3.20 Tutkimushenkilöiden seulantapäiväkirja	Dokumentoi tutkimusta edeltävään seulontaan osallistuneiden tutkimushenkilöiden henkilöllisyyden	x	x (tarv.)
8.3.21 Tutkimushenkilöiden henkilökoodien luettelo	Dokumentoi sen, että tutkija/ tutkimuslaitos pitää luottamuksellista luetteloa kaikista tutkimushenkilöistä, joille on annettu tutkimusnumero tutkimukseen osallistumisen yhteydessä. Mahdollistaa sen, että tutkija/tutkimuslaitos pystyy osoittamaan kunkin tutkimushenkilön henkilöllisyyden	x	
8.3.22 Tutkimushenkilöiden aloitusta koskeva päiväkirja	Dokumentoi tutkimushenkilöiden tutkimukseen liittymisen kronologisessa tutkimusnumeron mukaisessa järjestyksessä	x	

Asiakirjan nimi	Tarkoitus	Tutkijan/ Tutkimus- laitoksen tiedosto	Toimeksi- antajan tiedosto
8.3.23 Tutkimusvalmisteiden kulutusseuranta tutkimuspaikassa	Dokumentoi sen, että tutkimusvalmisteita on käytetty tutkimussuunnitelman mukaisesti	x	x
8.3.24 Allekirjoitussivu	Dokumentoi kaikkien niiden henkilöiden nimikirjoitus- ja nimikirjainnäytteet, joilla on oikeus tehdä merkintöjä tai muutoksia tietojenkeruulomakkeisiin	x	x
8.3.25 Tieto säilytetyistä ruumiinnesteistä/kudosnäytteistä	Dokumentoi näytteiden säilytyspaikan ja tunnistuksen siltä varalta, että määritykset olisi uusittava	x	x

8.4 Tutkimuksen loppuun saattamisen tai lopettamisen jälkeen

Kun tutkimus on saatettu loppuun tai lopetettu, tiedostoissa tulisi olla kaikki kohdissa 8.2–8.3 eritellyt asiakirjat sekä lisäksi seuraavat asiakirjat:

Asiakirjan nimi	Tarkoitus	Tutkijan/ Tutkimus- laitoksen tiedosto	Toimeksi- antajan tiedosto
8.4.1 Tutkimusvalmisteiden kulutusseuranta tutkimuspaikassa	Dokumentoi sen, että tutkimusvalmisteita on käytetty tutkimussuunnitelman mukaisesti. Dokumentoi lopullisesti tutkimuspaikkaan toimitettujen valmisteiden varastotilanteen, tutkimushenkilöille annetut ja näiden palauttama määrät ja toimeksiantajalle palautetut määrät	x	x
8.4.2 Tutkimusvalmisteiden hävittämistä koskeva dokumentaatio	Dokumentoi toimeksiantajan suorittaman käyttämättömien valmisteiden hävittämisen tai hävittämisen tutkimuspaikassa	x (jos hävitetty tutkimuspaikassa)	x
8.4.3 Valmis luettelo tutkimushenkilöiden tunnistuskodeista	Mahdollistaa tutkimukseen osallistuneiden tutkimushenkilöiden tunnistamisen, mikäli seuranta on tarpeen. Luettelot tulisi pitää luottamuksellisina ja säilyttää sovitun ajan	x	
8.4.4 Auditointitodistus (mikäli saatavilla)	Dokumentoi auditoinnin suorittamisen		x
8.4.5 Tutkimuksen lopullinen päätösmonitorointiraportti	Dokumentoi sen, että kaikki tutkimuksen toteuttamisen edellyttämät toimenpiteet on saatu päätökseen ja että asianmukaisissa tiedostoissa on jäljennökset keskeisistä dokumenteista		x
8.4.6 Hoidon määrittely ja koodin avaamista koskeva dokumentaatio	Palautetaan toimeksiantajalle ja dokumentoi mahdollisen koodien avaamisen		x
8.4.7 Tutkijan loppuraportti eettiselle toimikunnalle ja valvontaviranomaisille tarvittaessa	Dokumentoi tutkimuksen loppuun saattamisen	x	
8.4.8 Kliininen tutkimusraportti	Dokumentoi tutkimustulokset ja niiden tulkinnan	x (tarv.)	x



Läketietokeskus

Sörnäisten rantatie 23, PL 108, 00501 Helsinki
Puhelin (09) 584 2400, faksi (09) 5842 4729