

药物临床试验 监查稽查·广东共识（2020年版）

广东省药学会 2020年8月1日发布

更新说明

监查与稽查，作为临床试验过程中质量管理的重要手段，随着我国临床试验监管与时俱进，与 ICH-GCP 接轨，其实施的具体环节需明确共同遵循的要求及做法。

近年来，国内外针对临床试验规范的相关法规发生一定的变化，而新一版《药物临床试验质量管理规范》（GCP）也已于今年7月1日起施行，5年前的共识中的部分内容已不能完全满足现有临床试验监查和稽查相关工作的需要。本次更新遵照近年来国家陆续出台及更新的政策法规文件，参照国外的相关法规，对监查稽查的实施过程及要求予以更新和明确。

药物临床试验过程的规范，数据及结果的科学、真实、可靠，受试者权益和安全的保护是临床试验相关活动管理的主要目的。监查和稽查作为药物临床试验质量控制和质量保证体系的重要组成部分，应制定规范的流程和明确的质量标准以保证临床试验的规范实施。药物临床试验过程中的监查与稽查活动，以及相关制度与标准操作规程的制定等均可以本共识作为参考。

本次修订得到专委会各位专家的指导以及各位同行在共识征求意见期间提供宝贵意见，在此谨向大家致以诚挚谢意！

共识撰写小组

2020年7月3日

目 录

1	监查.....	3
1.1	监查员资质.....	3
1.2	监查计划.....	3
1.3	现场监查访视类型.....	4
1.4	其他访视类型.....	8
1.5	监查过程中研究者的义务.....	9
1.6	现场监查流程.....	10
2	稽查.....	11
2.1	稽查的组织和管理.....	11
2.2	稽查类别.....	12
2.3	稽查计划.....	12
2.4	稽查内容.....	12
2.5	稽查流程.....	14
2.6	稽查报告撰写.....	17
	参考文献.....	18

1 监查

1.1 监查员资质

(1) 应有适当的临床医学、护理、药学等医药相关专业的大专及以上学历;(2)经过专业化的培训,熟悉药品注册管理办法、中国 GCP 及 ICH-GCP 等法律法规,取得国家局或行业认可的 GCP 培训证书;(3)熟悉有关试验药物的临床前和临床方面的信息以及临床试验方案及其相关的文件,能够有效履行监查职责;(4)具备较强的责任心,工作态度积极、细心且有耐心,具有良好的沟通能力,无同行业举报并查证属实的不良记录,由申办者委派并为研究者和临床试验机构所接受。

1.2 监查计划

申办者应根据每个项目的具体情况制定相适应的监查计划,描述监查的策略、方法、职责及要求,保证监查质量,确保监查员在试验执行过程中的一致性。

监查计划应遵守相关法律法规,通过建立基于风险的评估方法,明确监查过程中具体工作的优先顺序,根据监查效率及有效性的目标采用不同的监查方法;综合考虑临床试验的目的、设计、复杂性、盲法、样本大小和临床试验终点等,灵活设置监查的范围并明确监查性质。

监查计划需对监查策略、试验各方的监查职责以及监查的方法、应用不同监查方法的原因进行表述,同时确定可采用的沟通方式,并考虑监查工作中与 CRC 的沟通与配合。

监查计划应明确试验执行过程中须遵循的 SOP 或操作指南,规定监查频次及访视方式的要求,根据与机构的合作协议内容设定监查计划中相关

事项的具体内容。监查计划应当特别强调保护受试者的权益，保证数据的可溯源、清晰、同步记录、原始、准确和完整，尽可能覆盖临床试验中各类风险的应对措施。

监查计划需在项目或具体中心启动前确定，应考虑到项目实施过程中可能出现的特殊情况，并能对因受不可抗力等因素影响监查执行的突发事件拟定应急预案；项目实施过程中应定期回顾检查各中心是否按既定计划执行，同时在必要时根据实际情况对原定计划更新及调整，以适应项目需要。

1.3 现场监查访视类型

1.3.1 调研访视

(1) 调研试验单位的设备和人员与试验条件的匹配情况，收集可证明研究中心符合项目要求的文件；(2) 了解试验单位参与试验的意向情况；(3) 了解受试者的来源及数量情况；(4) 了解临床试验机构运行管理和伦理委员会的工作流程。

1.3.2 启动前访视

(1) 按要求准备伦理审查材料并提交，协助主要研究者上会，获得伦理委员会同意试验开展的审查意见；(2) 协助项目经理拟定试验合同，明确委托事项，与试验机构及研究者充分协商并签署；(3) 确认药物交接前药物管理员的资质经核实，并完成相关培训与授权，协助及监督药物交接过程。

1.3.3 启动访视

(1) 确认研究人员的资质，并确认所有研究人员在进行临床试验相关

工作前被 PI 授权，签署研究者履历表、签名样张。

(2) 确认试验相关资料、药物和设备等均已交接完毕、满足方案要求，运输和存放条件是否符合要求，再次确认药物管理流程已明确，中心调研后相关设备有任何变化均应进行评估，以确认中心继续满足开展试验的条件。

(3) 启动会培训：确保试验全部参与人员均参加培训，并有足够的时间以保证培训效果，人员包括研究者、药物管理人员、以及相关辅助科室人员等，培训内容包括 GCP 知识、试验方案、项目 SOP、数据采集、药物管理和标本处理、电子系统使用（如适用）等；应向中心研究人员讲解讨论招募计划，包括入组目标、时限、入组策略等，同时告知研究者在试验结束后研究文件保存的要求；对未能参加中心启动会相关人员单独培训，并完成试验的所需相关文件，确保未经培训及授权的研究者不能参与临床试验的相关操作；确认被授权研究人员的交互式语音/网络应答系统（IVRS/IWRS）、电子数据采集系统（EDC）等电子系统账号可用（如适用）；做好启动会培训记录，现场问答、后续跟进的问题及处理结果均应记录在启动培训相关记录文件中。

(4) 根据方案和研究者确定源文件规范与范围、保存位置。

(5) 收集实验室质控证明、该临床试验所要求的检测项目的正常值范围。

1.3.4 过程访视

(1) 核实筛选、入组等进度与计划是否存在偏差，与研究者和一起分析原因和制定跟进措施，汇报入组率及临床试验的进展情况。

(2) 确保研究者收到最新版的研究者手册、所有试验相关文件、试验必须用品，并按照相关法律法规的要求实施试验操作；核实资源和设备是否仍然足够且满足试验要求。

(3) 在需要时为研究中心人员提供任何新的培训，核实授权表得到及时更新，核实任何新加入临床试验中心人员已获得培训并且合格，确认其在临床试验的相关工作在授权范围内，确认新加入临床试验的人员已进行试验中适用的电子系统培训且权限已获得（如适用）。

(4) 确认受试者安全和权益得到保障，检查当前使用的是否是伦理委员会批准的最新版本知情同意书，确认入选的受试者合格。

(5) 检查研究者对试验方案的执行情况，确认在试验前取得所有受试者的知情同意书，核实知情同意过程已在受试者病历或其他源文件中记录。

(6) 按照监查计划要求进行源数据溯源，确认所有数据的记录与报告正确完整，试验记录和文件实时更新、保存完好，研究者提供的医学报告、记录和文件都是可溯源的、清晰的、同步记录的、原始的、准确的和完整的，注明日期和试验编号的；必要时可采用统计学抽样调查的方法核对数据。

确认所有病例报告表填写正确，并与原始资料一致；所有错误或遗漏均已改正或注明，经研究者签名并注明日期。

(7) 确认所有实验室检查已按照方案执行，研究者及时审核实验室报告并且已签字，所有异常结果均经过临床判定，且得到合适的处理，所有实验室样本按照实验室手册处理。

(8) 确认每一位受试者的试验用药、剂量改变、治疗变更、不良事件、

合并用药、并发症、失访、检查遗漏等均符合方案且有对应记录；

核实入选受试者的退出与失访均已在病例报告表中有记录并说明；确认研究者未能做到的随访、未实施的试验操作、未做的检查，以及对错误、遗漏作出纠正等在病例报告表中均有记录。

(9) 确认所有不良事件、妊娠事件等均记录在案，根据相关法律法规、方案、伦理委员会和申办者的要求，在规定时间内作出报告并记录在案；关注可疑且非预期的严重不良反应，确认研究者已及时向伦理委员会及机构报告，同时应将该不良反应事件向申办者报告，协助申办者向药品监督管理部门和卫生健康主管部门、其他研究单位报告。

(10) 核实试验用药品分发及回收是否符合相关要求，并确认相关的文件记录均按要求保存归档。

(11) 对于盲态试验，确认盲态信息未泄露给参与试验的盲态人员。

(12) 协助研究者进行必要的通知及申请事宜，向申办者报告试验数据和结果。

(13) CRA 需定期向主要研究者/助理研究者进行汇报：当前项目整体进展，讨论本中心项目进展及存在的问题，如研究方案的实施进度、质量是否偏离预定计划；与主要研究者/助理研究者商定达成处理措施及计划。

(14) 每次访视后完成书面报告递送申办者，报告应当包括监查日期、地点、监查员姓名、监查员接触的研究者和其他人员的姓名等；报告应当包括监查工作的摘要、临床试验中所发现问题和事实陈述、与试验方案的偏离和缺陷，以及监查结论；报告应当说明对监查中发现的问题已采取的或者拟采取的纠正措施，为确保试验遵守试验方案实施的建议；报告应该

提供足够的细节，以便审核是否符合监查计划。

(15) 将更新的试验相关文件资料提交研究者、伦理委员会和机构办公室。

(16) 向伦理委员会提交项目年度/跟踪审查报告。

1.3.5 关闭中心访视

(1) 确认常规监查访视中遗留问题已解决（包括不良事件的跟踪）。

(2) 协助研究者将全部试验资料分类整理提交临床试验机构办公室，经过质控并完善；向 PI、临床试验机构办公室和伦理委员会提交结题或终止函。

(3) 确认关闭临床试验电子系统账户（包括电子数据采集系统、交互式语音/网络应答系统等）（如适用）。

(4) 回收紧急揭盲信封（如适用）、试验用设备（如适用），按规定时限保存的生物样本，再次核对储存条件是否合规；清点剩余药物/器械及包装，协助研究者将剩余物资邮寄申办者。

(5) 根据确定的研究中心试验完成情况，按临床试验合同要求与医院核算尾款；移交尾款结算函及打款凭证，取回相关发票。

1.4 其他访视类型

1.4.1 其他访视方式的选择

1.4.1.1 远程调研

(1) 近期与中心合作，且有相应文件可确认当前中心条件符合要求；

(2) 通过曾合作的研究者/机构人员、常驻 CRC 等渠道获得的中心信息；

(3) 满足相关条件且主要研究者、机构人员、伦理人员等相关人员能配合完成远程电话访谈，并完成相关调研评估工作。

1.4.1.2 中心化监查

中心化监查是现场监查的有效补充手段，建议当项目实施采用计算机化系统如 IWRS/IVRS、EDC 或 CTMS 等或中心实验室时，应适时考虑增加中心化监查的方法。

采用中心化监查的项目，需要规定中心化监查的实施条件及频率、中心化监查需关注的关键数据内容、风险程度及数据收集方式，规定关键数据分析及报告的要求，说明中心化监查工作涉及的人员/角色及负责的工作。

1.4.1.3 现场监查与中心化监查的安排

现场监查和中心化监查应当基于临床试验的风险结合进行。

现场监查是在临床试验现场进行监查，通常应当在临床试验开始前、实施中和结束后进行。对于监查现场的选择和监查程序，可以参考中心化监查的结果来确定。

中心化监查是及时地对正在实施的临床试验进行远程评估，以及汇总不同的临床试验机构采集的数据进行远程评估。中心化监查的过程有助于提高临床试验的监查效果，是对现场监查的补充。

1.4.2 提前关闭中心

若评估研究中心实际情况，在临床试验结束前需提前关闭中心（含个别中心提前退出关闭及临床试验中止两种情况），必要时需协助整理相关中心评估材料。

1.5 监查过程中研究者的义务

(1) 资质文件确认：提供填写完整的 CRF/e-CRF 及试验相关资料，并为监查提供便利，如数据溯源条件、原始资料、场所等。

(2) 配合梳理医院常规诊疗流程，在符合常规诊疗要求的基础上按照临床试验相关法规及试验方案要求收集并记录数据；对于监查过程中提出的问题，需纠正完善的应配合处理。

(3) 协调试验相关人员配合监查。

1.6 现场监查流程

1.6.1 准备工作

(1) 访视前监查员需至少提前 3 个工作日通知 PI，必要时知会临床试验机构办公室；预约访视的日程安排，包括但不限于：访视时间、需要研究者提前做好监查所需的文件，访视期间需要拜访的研究人员，需要研究人员提前完成的工作和解决的问题；当院方处于特殊管控时期或因其他因素对到访人员存在限制或要求时，监查员应提前了解并按照医院流程安排访视工作。

(2) 提前做好准备工作，包括但不限于：前一次访视报告未解决的问题，本次访视需要提供给研究中心的文件，试验文档或系统中研究中心相关的各项缺失信息，其他需要现场监查访视完成的工作。

(3) 访视执行前应明确记录文件，要求清晰，突出访视重点关注内容，必要时与项目经理沟通确认，记录文件应能满足访视过程及结果的记录需要。

(4) 监查员在关闭中心前应参与关闭中心会议，接受培训；关闭中心前应与申办者确认剩余试验物资和药物的处置方法，包括但不限于：回收

要求和流程、联系人和联系方式及寄送地址等。

1.6.2 监查过程中，监查员应就发现的问题及时同研究者进行沟通处理，并确保更正、添加或删除数据的操作符合要求；对偏离试验方案、标准操作规程、相关法律要求的情况，及时与研究者的沟通，并采取适当措施防止再次发生。

1.6.3 监查访视过程发现的问题及处理结果均应记录，同时书写问题反馈表提交研究者，必要时，提交机构办公室；如在访视过程中存在就某重要问题的沟通，或两次访视之间存在通过电话等形式的其他沟通，应以沟通报告的形式予以记录并与相关人员确认。

1.6.4 根据具体问题核实原因并确定问题的处理措施，能够当场解决应及时处理；对于无法当场处理的问题，应记录与相关人员商定的处理措施和计划。跟踪并记录本次监查访视中发现的问题，督促研究者及时解决监查发现的问题，直至解决。

1.6.5 监查结束后，书写监查访视报告提交项目负责人。

2 稽查

2.1 稽查的组织和管理

(1) 申办者应当制定符合临床试验和试验质量管理体系的稽查规程，在规程中明确稽查目的、稽查方法、稽查次数和稽查报告的格式和内容；

(2) 稽查由申办者发起，稽查员需获得派出机构的稽查授权书或委托书；

(3) 稽查工作由不直接涉及该临床试验的人员执行，不可由监查员兼

任；稽查员应当经过相应的培训和具有稽查经验，能够有效履行稽查职责。

2.2 稽查类别

2.2.1 常规稽查 每个项目按照一定比例选择相应的研究单位开展常规稽查工作，如组长单位、入组例数较多或试验进度较快的研究单位等。

2.2.2 有因稽查 试验过程中发现重大问题、特殊情况等，或接到相关人员举报后应及时开展有因稽查工作，如筛选入选比例与其他中心相差较大、AE/SAE 较多、偏离数据较多和方案违背较多等。

2.3 稽查计划

稽查员制定稽查计划，应当依据向药品监督管理部门提交的资料内容、临床试验中受试者的例数、临床试验的类型和复杂程度、影响受试者的风险水平和其他已知的相关问题制定，并提交委托单位审核；稽查计划应包括被稽查单位、稽查时间、稽查目的、稽查涉及范围、具体稽查流程等。

被稽查中心的选择应综合考虑：入组的受试者数量、受试者的入选率、已上报 AE 的数量和种类、退出的受试者数量、方案偏离数量、研究者依从性、研究者临床试验经验、该研究中心管理人员、项目经理或监查员的特殊要求。

应该在稽查计划中对稽查组成员明确分工，每个中心次稽查应有主要负责的稽查员，作为与项目经理或申办者沟通的主要负责人，同时负责主导制定稽查工作安排，分配稽查过程中稽查组内成员分工，主持现场稽查启动会议和现场稽查总结会议等。

2.4 稽查内容

2.4.1 办公室稽查

(1) 在对研究中心进行现场稽查前，应查阅研究主文档（TMF）中与该研究中心有关的文件，熟悉相关文件；关注已发现的问题，在现场稽查过程中进行核对或核实。

应查阅的研究文件包括但不限于：研究方案资料以及该研究的特殊规定（以及所有修改部分的内容）、知情同意书样稿、病例报告表（CRF）填写指南、监查计划、临床试验开展过程中各个关键流程（如中心调研、物资交接及管理、中心启动、受试者筛选及入组、监查访视等）的记录文件、安全性事件记录等。

(2) 有条件情况下查阅该研究中心至少最近3次的访视报告以及相关沟通报告（包括书面和电话沟通），了解研究中心的管理情况及访视中发现的问题。

(3) 提前了解该中心已发现的研究方案偏离和安全性事件数量，必要时可对相关文件进行复印或拍照，以便在现场稽查时查阅核对文件。

2.4.2 现场稽查

2.4.2.1 单位资质及人员管理 (1) 临床试验机构是否具备相应资质并完成备案，质控工作是否按既定规程实施，并有相应的记录；(2) 文档管理体系是否健全，并严格执行；(3) 实验室检查正常值范围、实验室质控证明是否定期更新；(4) 研究人员的资质、培训、授权是否符合 GCP 要求，相关文件齐全。

2.4.2.2 必备文件 (1) 方案资料：关注方案资料的版本控制，方案增补的递交和使用，研究者签字等；关注知情同意书的内容是否包含了所有的必须要素并确保使用的是最新版本，是否有研究中心特定的版本，其审

批和翻译等是否符合 SOP 流程；知情同意书的增补，知情同意的流程和记录。（2）中心保存项目关键文件是否与 TMF 中保存的一致。

2.4.2.3 伦理委员会 （1）人员组成是否符合要求；（2）伦理审查及定期报告的流程、通知下达；（3）文件递交情况及记录、批件内容。

2.4.2.4 依从性 （1）知情同意和知情同意书签署是否符合 GCP，受试者的权益是否得到充分保障，项目实施过程是否符合伦理和 GCP 规范；（2）入选的受试者是否合格；（3）试验样本的处理及分析是否符合既定的规程；（4）方案偏离的管理及报告情况，有无相应纠正措施。

2.4.2.5 研究产品管理 （1）申办者流程（订购、生产、储存、包装、标签粘贴、盲底制作、运输、研究产品使用、回收指导等）；（2）研究者流程（接收、储存、分发、指导受试者使用、随机信封保管、返还、清点、药物销毁等）。

2.4.2.6 数据收集与管理 （1）源文件是否完整，源数据是否准确；（2）研究数据的记录与报告是否及时、完整、准确无误。

2.4.2.7 安全性 （1）安全性事件关注及处理；（2）安全性报告及跟进情况；（3）研究者手册和必要的修订。

2.4.2.8 申办者/监查员职责 （1）是否按照监查计划（时点、频率）开展监查工作，并有相应的记录；（2）对于访视发现是否及时与研究人员沟通，确定处理措施，并及时跟进至问题解决；（3）试验实施相关 SOP 的保持和培训。

2.5 稽查流程

2.5.1 接收委托方提供的中心相关项目资料

包括但不限于如下文件类型：（1）项目一般资料及试验过程中使用的表格模板、试验相关的标准操作规程；（2）参与试验的研究者及相关人员列表、职责分工等信息及文件；（3）既往的访视报告、安全性报告汇总；（4）方案偏离汇总表；（5）该试验的期中分析报告、总结报告以及分中心的小结报告（如有）。

2.5.2 根据稽查安排，制定稽查函

常规稽查需至少提前 5 个工作日向 PI 和临床试验机构办公室发出稽查通知函，其内容应涵盖该次稽查的目的/范围、时间，确定现场稽查期间主要研究者或其他研究者可配合参与的相关工作。

临床试验机构办公室获得稽查通知函后，应协调各相关科室/部门配合稽查工作；若有任何与试验层面或该研究中心相关的特殊情况或事项，应及时在现场稽查前通知稽查员。

2.5.3 项目概况梳理

了解项目组人员待查试验资料的准备情况，确认使用 eCRF 的试验项目需要向稽查员开通只读权限的账户（如适用），收集即将接受稽查的文件和设施设备的情况。

熟悉项目资料，查阅文献熟悉本试验适应症以及研究产品相关的知识；结合项目资料、质量管理计划及项目组成员反馈的信息（如适用），评估该项目、该中心的重要风险点，拟定稽查重点内容，明确核查的文件类别、范围以及抽查比例等。

2.5.4 工具表制定

应在实施现场稽查前分析本次现场稽查的操作难点及特殊点，设计相

应的工具表格，准备稽查事项清单，以便更好实施现场稽查工作。

2.5.5 稽查前准备会议

稽查员团队应召开稽查准备会议（必要时与申办者召开讨论会），对项目组提供的文件进行总结分析，明确现场稽查中应关注的特殊要求、关键点、难点以及重要内容。

2.5.6 稽查启动会议

稽查开始前召开稽查启动会议，参加人员应包括机构相关人员、研究者、药品管理员、辅助科室人员、CRC 和 CRA；说明稽查内容、范围、具体时间安排等。

议程一般包括：介绍稽查团队、介绍稽查目的、流程、时间安排以及需要配合的工作，主要研究者对研究团队、试验进展等情况进行介绍，对稽查安排和试验内容进行讨论，机构代表和主要研究者对稽查需要配合的工作进行安排，确保稽查的顺利进行。

2.5.7 稽查过程

稽查员就发现的问题与试验相关人员进行充分的沟通及讨论，同时就稽查实施过程进行完整的记录。

2.5.8 稽查结束会议

稽查结束后召开，向研究者、CRA 及相关人员通报稽查的实施情况，主要包括以下内容：（1）对稽查所发现的主要问题、重大问题和存疑情况进行汇报和确认；（2）获得试验执行人员对相关问题进行说明和解释；（3）与主要研究者对所发现的问题进行讨论和确认，进行部分问题的原因分析，并提出纠正和预防措施建议；（4）说明现场稽查后流程，向被稽查单位提

供稽查证明。

2.6 稽查报告撰写

稽查报告是稽查的总结，是在对稽查发现的统计分析基础上，提供对被稽查方相关临床试验项目运行及文件质量的总体评价的正式文件。稽查报告经批准后向相关人员发放，稽查报告的主要内容有：（1）被稽查方组织名称、地址，涉及项目名称以及项目范围；（2）稽查目的、范围和稽查日期；（3）稽查准则；（4）稽查组成员和被稽查单位主要成员；（5）稽查过程、稽查发现概述；（6）稽查结论，主要是对被稽查方相关项目运行及文件质量的整体评价，以及后续工作开展的建议；（7）附件，包括不符合项报告、稽查计划、首次和末次会议记录、其他认为必须的见证资料。

报告定稿后，提交委托单位，必要时监督稽查发现问题的处理情况，当有对应要求时须向药品监督管理部门提供。

共识撰写小组成员：谭波 吴炜毅 杨千惠 冯思民

审核：王廷春

参考文献:

- [1] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法 (主席令第 31 号) [S/OL]. [2019-08-26].
- [2] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法 (局令第 27 号) [S/OL]. [2020-01-22].
- [3] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范 [S/OL]. [2020-04-27].
- [4] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范 (局令第 3 号) [S/OL]. [2003-08-06].
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 药品生产质量管理规范 (2010 年修订) (卫生部令第 79 号) [S/OL]. [2011-01-17].
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 药品经营质量管理规范 (卫生部令第 79 号) [S/OL]. [2013-02-19]
- [7] ICH E6(R2). INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1):GUIDELINEFOR GOOD CLINICAL PRACTICE.[2016-11-09].
- [8] Oversight of clinical investigations- A risk based approach to monitoring.[2013-07-08].
- [9] 田少雷, 邵庆翔. 药物临床试验与 GCP 实用指南[M]. 第 2 版.北京: 北京大学医学出版社, 2010: 211-217.