**与ClinicalTrials.gov数据库有关的民事罚款**

责任方、向美国食品药品监督管理局申请和申报特定资料的提交人以及美国食品药品监督管理局工作人员指南

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**临床试验质量管理规范办公室（OGCP）**

**药品审评和研究中心（CEDR）**

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

**监管事务办公室（ORA）**

**2020年8月**

**与ClinicalTrials.gov数据库有关的民事罚款**

责任方、向美国食品药品监督管理局申请和申报特定资料的提交人以及美国食品药品监督管理局工作人员指南

*更多副本可从以下获取：*

*药物临床试验质量管理规范办公室*

*临床政策和计划办公室*

*美国食品药品监督管理局*

*新罕布什尔大道10903号，邮编：WO32-5103*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*（电话）301-796-8340*

*（传真）301-847-8640*

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**临床试验质量管理规范办公室（OGCP）**

**药品审评和研究中心（CEDR）**

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

**监管事务办公室（ORA）**

**2020年8月**

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc97320070)

[II. 背景 2](#_Toc97320071)

[III. 讨论 3](#_Toc97320072)

[**A. 定义 3**](#_Toc97320073)

**[B. 中心拟如何确定某人是否：未能向ClinicalTrials.gov数据库提交所需的临床试验注册和/或结果信息；向数据库提交虚假或误导性信息；或者未能向FDA提交或故意提交虚假认证？ 4](#_Toc97320074)**

[**C. 在什么情况下，中心可以决定寻求民事罚款？ 5**](#_Toc97320075)

[**D. 当中心寻求民事罚款时，适用哪些程序？ 7**](#_Toc97320076)

[**E. 可以评估哪些民事罚款金额？ 8**](#_Toc97320077)

**与ClinicalTrials.gov数据库有关的民事罚款**

**责任方、向美国食品药品监督管理局申请和申报特定资料的提交人以及美国食品药品监督管理局工作人员指南[[1]](#footnote-1)**

|  |
| --- |
| ***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）对该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规 的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室。*** |

**I. 引言**

本指南旨在描述FDA药品审评和研究中心（CDER）、生物制品评价和研究中心（CBER）和医疗器械和放射健康中心（CDRH）（以下简称“中心”或统称“中心”）的当前想法，关于《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第303（f）（3）条规定的民事罚款。[[2]](#footnote-2)该部分授权FDA评估对责任方和/或提交某些申请和提交给FDA的药品、生物制品，以及违反《公共卫生服务法案》（《PHS法案》）第402（j）条相关要求的适用《FD&C法案》禁令的器械产品（以下简称“提交人”），[[3]](#footnote-3)包括42 CFR 11中的实施条例，向ClinicalTrials.gov数据库提交临床试验注册和/或结果信息，和/或向FDA提交某些认证。

指南解决了以下问题：

• 中心拟如何确定责任方是否未能向ClinicalTrials.gov数据库提交所需的临床试验注册和/或结果信息，或向数据库提交虚假或误导性信息，或者提交人是否未能向FDA提交《公共卫生服务法案》第402（j）（5）（B）条[[4]](#footnote-4)要求的认证，或故意向FDA提交虚假认证？

• 在什么情况下，中心可以决定对责任方或提交人寻求民事罚款？

• 当中心寻求民事罚款时，适用哪些程序？

• （1）未能向ClinicalTrials.gov数据库提交所需的临床试验注册和/或结果信息，（2）向数据库提交虚假或误导性信息，（3）未能向FDA提交所需的认证，或者（4）故意向FDA提交虚假认证？

FDA指南文件，包括本指南，并未规定具有法律强制力的责任。相反，指南描述了FDA对该主题的当前看法，除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。FDA指南中使用的“*应该（should）*”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**II. 背景**

《美国食品药品监督管理局2007修正案》（FDAAA）第801条修订了《公共卫生服务法案》[[5]](#footnote-5)第402（j）条，要求“责任方”向临床试验提交临床试验注册和结果信息。用于某些“适用临床试验”的政府数据库本节还要求提交人向FDA证明，在向FDA提交有关药品、生物制品和器械产品的某些申请和提交材料时，已满足第402（j）条的所有要求。《美国食品药品监督管理局2007修正案》还指示卫生和公共服务部长（部长）颁布法规，扩大向ClinicalTrials.gov数据库提交某些“适用临床试验”的临床试验注册和结果信息的要求。2016年9月21日，美国国立卫生研究院（NIH）和卫生与公共服务部发布了临床试验注册和结果信息提交的最终规则81 Fed. Reg. 64982（2016年9月21日），[[6]](#footnote-6)通过澄清和扩大临床试验注册和结果信息要求，实施《公共卫生服务法案》第402（j）条的规定。该法规在《美国联邦法规汇编》第42卷第11部分中编纂，于2017年1月18日生效，合规日期为2017年4月18日。

《美国食品药品监督管理局2007修正案》还修订了《FD&C法案》，增加了第301（jj）条，[[7]](#footnote-7)其中包括以下禁止行为：

1. 未能根据《公共卫生服务法案》第402（j）（5）（B）条向FDA提交或故意提交虚假证明；

2. 未能根据《公共卫生服务法案》第402（j）条提交所需的临床试验信息；和

3. 根据第402（j）条向ClinicalTrials.gov数据库提交的临床试验信息在第402（j）（5）（D）条中是虚假或误导的。

《美国食品药品监督管理局2007修正案》[[8]](#footnote-8)进一步修订了《FD&C法案》第303（f）（3）条，授权FDA评估对实施这些违禁行为的人的民事罚款。第III.E节讨论了寻求民事罚款时考虑的最高罚款金额和因素。

**III. 讨论**

**A. 定义**

中心拟使用以下定义来执行《FD&C法案》中有关向ClinicalTrials.gov数据库提交注册和结果信息以及向FDA提交某些认证的民事罚款规定。

1. **民事罚金或民事罚款：**术语“民事罚金”和“民事罚款”可以互换使用，指根据《FD&C法案》[[9]](#footnote-9)第303（f）（3）条对与向ClinicalTrials.gov提交临床试验注册和结果信息有关的违禁行为（见《FD&C法案》[[10]](#footnote-10)第301（jj）条）进行评估的罚款数据库和FDA的某些认证。

2. **适用临床试验：**术语“适用临床试验”指42 CFR 11.10（a）中定义的适用器械临床试验或适用药物临床试验。

3. **责任方：**术语“责任方”指根据42 CFR 11.10（a）的定义，需要提交适用临床试验的临床试验信息的个人或实体。

4. **临床试验信息：**术语“临床试验信息”指根据42 CFR 11.10（a）中的定义，需要提交给ClinicalTrials.gov数据库进行适用临床试验的临床试验注册和/或结果信息。

5. **FDA认证：**“FDA认证”一词指《公共卫生服务法案》[[11]](#footnote-11)第402（j）（5）（B）条要求的认证，必须随附《FD&C法案》[[12]](#footnote-12)第505、510（k）、515和520（m）条以及《公共卫生服务法案》第351条规定的申请或提交资料。[[13]](#footnote-13) FDA 3674表格用于证明《公共卫生服务法案》第402（j）条的所有适用要求，包括42 CFR 11中的实施条例，均已满足申请或提交文件中包含、依赖或以其他方式提及的所有适用临床试验的要求。[[14]](#footnote-14)

**6. 资料提交人：**“提交人”一词指根据《公共卫生服务法案》第402（j）（5）（B）条向FDA提交有关药品、生物制品和器械产品的特定申请和提交文件，并向FDA提供认证的个人或实体。[[15]](#footnote-15)在某些情况下，提交人可能不是认证中确定的适用临床试验的责任方。

**B. 中心拟如何确定某人是否：未能向ClinicalTrials.gov数据库提交所需的临床试验注册和/或结果信息；向数据库提交虚假或误导性信息；或者未能向FDA提交或故意提交虚假认证？**

这些中心通常拟通过在作为FDA生物研究监测计划（BIMO）一部分进行的检查期间收集的证据，识别违反《FD&C法案》中与ClinicalTrials.gov数据库有关的要求的行为。FDA将如何收集信息以评估这些要求的符合性，这在FDA针对申办者、合同研究组织和监督者的生物研究监测合规计划中有描述。[[16]](#footnote-16)

一般而言，中心还可以根据对FDA收到的起诉书的评估来识别违规行为。中心拟按照其现有的处理潜在违反FDA要求起诉书的流程来处理起诉。在评估起诉时，中心可审评FDA可获得的任何公开和非公开信息，包括但不限于提交给ClinicalTrials.gov数据库和FDA的信息。

**C. 在什么情况下，中心可以决定寻求民事罚款？**

当中心认为适用临床试验的责任方可能未遵守PHS法案的临床试验注册和结果信息提交要求，包括42 CFR 11中的规定，从而实施了《公共卫生服务法案》[[17]](#footnote-17)第301（jj）条项下的禁止行为时，中心通常拟向责任方发送一份初步不符合通知（预通知）信函，该信函描述了潜在的违规行为，并要求责任方在收到信函后30个日历日内采取任何必要的措施来解决潜在的违规行为。中心通常还拟向可能违反《公共卫生服务法案》第402（j）（5）（B）条中《美国食品药品监督管理局2007修正案》认证要求的提交人发送一封预先通知信。[[18]](#footnote-18) 预通知函通知收件人，自收到预通知函之日起30个日历日内，FDA将对提交给ClinicalTrials.gov的临床试验信息以及FDA可获得的任何其他相关信息进行进一步审评和评估，如果不遵守与适用临床试验相关的要求，可能会导致FDA采取进一步的监管行动，包括发布违规通知、民事罚款、禁令和/或刑事起诉。

如上所述，这些中心拟通过在作为FDA生物研究监测计划项目一部分进行的检查期间收集的证据，部分确定可能违反《FD&C法案》中与ClinicalTrials.gov数据库有关的要求的行为。[[19]](#footnote-19)通常，FDA生物研究监测计划活动与提交研究或营销申请有关，或者是FDA起诉调查的一部分。在评估这些活动中发现的潜在违规行为时，FDA拟利用基于风险的方法来确定将在何种情况下发出预先通知函，这与FDA的公共卫生任务以及FDA如何处理其他合规计划相一致。在应用这种基于风险的方法评估可能违反《FD&C法案》有关ClinicalTrials.gov数据库要求的行为时，中心拟将其执法和监管关注重点放在以下领域：

• 未能根据《公共卫生服务法案》第402（j）条（包括42 CFR 11中的实施条例）提交所需临床试验注册和/或结果信息的责任方，适用于可能对人类受试者造成更高风险的产品的适用临床试验，或用于解决重大公共卫生需求的产品的适用临床试验。示例可能包括但不限于之前未经批准、许可的药物产品、生物产品或器械产品的适用临床试验，或经FDA批准，用于治疗严重和/或危及生命的疾病或状况，以及适用的临床试验，涉及弱势人群（如儿科）、罕见疾病，或根据21 CFR 50.24条在未经知情同意的情况下进行的紧急研究。

• 根据《公共卫生服务法案》第402（j）条提交临床试验信息和/或认证的要求，包括42 CFR 11中的实施条例，之前存在不符合要求的责任方或提交人。

• 适用临床试验不符合《公共卫生服务法案》第402（j）条的要求，包括42 CFR 11中的实施条例，同时不符合与试验进行相关的其他法定和/或监管要求，例如，未能保留临床试验记录或未能获得知情同意。

预通知函将通过挂号信件、挂号信、邮递服务或专人递送的方式发送至适用临床试验的责任方，地址为ClinicalTrials.gov方案注册和结果系统（PRS）中指定的地址，或提交人，地址为FDA申请/提交文件中指定的地址。如果中心无法通过预通知函发送地址联系到该实体或其代理人，则中心拟尝试通过其他方式联系该实体或其代理人，例如，通过中心在提交给FDA的申请或提交文件中另行确定的其他地址。预通知函将包括一名FDA联系人，可向其提交回复，并可解决责任方/提交人的任何问题或担忧。

在收到预通知函且采取任何必要行动的30个日历日期限结束后，中心拟审评提交给ClinicalTrials.gov数据库的适用临床试验信息、FDA文件中的申请/提交资料信息和/或该机构可获得的任何其他信息，以确定是否存在违规行为。如果中心确定责任方未能向ClinicalTrials.gov数据库提交任何要求的临床试验信息和/或提交资料的信息在任何特定方面是虚假或误导性的，管理局将根据《公共卫生服务法案》第402（j）（5）（C）（ii）条向责任方发出不符合通知。[[20]](#footnote-20)如果中心确定提交人未能向FDA提交所需的认证，或故意提交虚假认证，该机构将向提交人发出不符合通知。不符合通知将通知中心的决定，并在不迟于通知后30个日历日内给予收件人纠正不符合的机会。FDA拟在该机构的网站上发布不合规通知，并将不合规通知发送给NIH，以便将《公共卫生服务法案》[[21]](#footnote-21)第402（j）（5）（E）条要求的不合规通知纳入ClinicalTrials.gov政府数据库。

在决定是否寻求民事罚款时，FDA拟考虑责任方或提交人在收到违规通知后采取的任何纠正措施。如果责任方或提交人在收到违规通知后的30个日历日内未对违规行为进行补救，中心通常拟寻求民事罚款，同时考虑到违规行为的类型以及与缺乏补救相关的情况。

**D. 当中心寻求民事罚款时，适用哪些程序？**

FDA关于民事罚款程序的规定见21 CFR 17。当对所涉事项具有主要管辖权的中心向FDA卷宗管理部门提出起诉，并将起诉送达被申请人（在本案中为责任方或提交人）时，将启动民事罚款行动。起诉书将由FDA中心首席法律顾问办公室签署，内容包括对被告的责任指控、构成指控责任基础的违规行为、被告对违规行为负责的原因，以及中心正在寻求的处罚和评估金额。此外，起诉书将包括提交回复请求听证会的说明，并将警告未在起诉书送达后30天内提交回复将导致按照21 CFR 17.11的规定施加建议的罚款和评估金额。[[22]](#footnote-22)

起诉书送达后，被申请人通常会做出以下回应：（1）支付起诉书中要求的罚款；或（2）向档案管理部门提交答复，并对中心的部分或全部指控提出质疑。[[23]](#footnote-23)

如果被申请人选择对该事项提出异议，则必须在起诉书送达之日起30天内提交答辩书。[[24]](#footnote-24)答辩书必须承认或否认起诉书中的每项指控，并包括对诉讼的任何和所有辩护，以及为什么罚款和评估应低于起诉书中要求金额的所有理由或解释。[[25]](#footnote-25)如果被申请人在规定的时间内提交答复，则被申请人有权根据21 CFR 17 FDA民事罚款程序条例中规定的程序进行听证。

在提交答复后，被申请人及其代表可以与中心就民事罚款进行和解讨论。[[26]](#footnote-26)被申请人可能会提出相关的缓解因素或论点为中心考虑减少处罚金额。在作出上诉决定之前，双方可随时同意解决全部或部分事宜。在被申请人支付任何商定的罚款金额，双方签署和解协议，并将该协议存档于该事项的案卷中后，该案件将按照和解协议的规定全部或部分解决。[[27]](#footnote-27)

未解决的案件将由审判长在行政听证后或[[28]](#footnote-28)在一方根据21 CFR 17.17提交简易裁决动议并完成简报后作出裁决。根据要求，出于适当原因，主持会议的官员可加快听证会各个方面的时间表。

在听证会之前，双方需要交换证物和书面证词。[[29]](#footnote-29)当事人可以选择在交换证物和书面证词后“休息”，或者请求在口头听证会上盘问对方当事人和/或提交法律摘要。休息后，或口头听证会和/或进一步简报后，会议主持人将根据行政记录做出初步决定。初步决定应包含事实调查结果、法律结论以及任何处罚和评估的金额。[[30]](#footnote-30)

根据《FD&C法案》[[31]](#footnote-31)第303（f）（6）条，在主持官做出初步决定后，任何一方均可向卫生和公共服务部（HHS）部门上诉委员会（DAB）提出上诉。[[32]](#footnote-32)被申请人可向美国哥伦比亚特区上诉法院或被申请人居住或经营业务的任何其他巡回法院对不利的DAB决定提出上诉。

**E. 可以评估哪些民事罚款金额？**

根据《FD&C法案》[[33]](#footnote-33)第301（jj）条的规定，民事罚款可能会因（1）未能向临床试验提交所需的临床试验注册和/或结果信息而被评估。政府数据库，（2）向临床实验室提交虚假或误导性信息。（3）未能向FDA提交要求的认证，或（4）故意向FDA提交虚假认证。

根据《FD&C法案》[[34]](#footnote-34)第303（f）（3）（A）条，对在一次诉讼中判决的所有违规行为，法定最高处罚不超过10000美元，如果在收到此类违规通知后30天内未纠正违规行为，则根据《FD&C法案》[[35]](#footnote-35)第303（f）（3）（B）条规定，在纠正违规行为之前，违规行为持续一段时间后，每天可额外处以不超过10000美元的民事罚款。[[36]](#footnote-36)

根据《FD&C法案》第303（f）（5）（B）条，[[37]](#footnote-37)在确定相关法定限额下的民事罚款金额时，应考虑以下因素：违规行为的性质、情况、程度和严重性，以及违规者的支付能力、对继续经营能力的影响、之前此类违规行为的任何历史，罪责的严重程度以及司法可能要求的其他事项。

1. 本指南由药物临床试验质量管理规范办公室与FDA生物制品评价和研究中心、药品审评和研究中心、医疗器械与放射健康中心以及监管事务办公室合作编制。 [↑](#footnote-ref-1)
2. 21 U.S.C. 333（f）（3）。 [↑](#footnote-ref-2)
3. 42 U.S.C. 282（j）。 [↑](#footnote-ref-3)
4. 42 U.S.C. 282（j）（5）（B）。 [↑](#footnote-ref-4)
5. 42 U.S.C. 282（j）。 [↑](#footnote-ref-5)
6. <https://www.regulations.gov/document?D=NIH-2011-0003-0907> [↑](#footnote-ref-6)
7. 21 U.S.C. 301（jj）。 [↑](#footnote-ref-7)
8. 21 U.S.C. 333（f）（3）。 [↑](#footnote-ref-8)
9. 21 U.S.C. 333（f）（3）。 [↑](#footnote-ref-9)
10. 21 U.S.C. 301（jj）。 [↑](#footnote-ref-10)
11. 42 U.S.C. 282（j）（5）（B）。 [↑](#footnote-ref-11)
12. 21 U.S.C. 355、360（k）、360e、360j（m）。 [↑](#footnote-ref-12)
13. 42 U.S.C. 262。 [↑](#footnote-ref-13)
14. *参见FDA 3674表 - 《药品、生物制品和器械申请/提交资料的认证》*，网址：<https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM562439.pdf>。 [↑](#footnote-ref-14)
15. 42 U.S.C. 282（j）（5）（B）。 [↑](#footnote-ref-15)
16. 参见FDA合规计划7348.810申办者、合同研究机构和监督者。 [↑](#footnote-ref-16)
17. 21 U.S.C. 301（jj）。 [↑](#footnote-ref-17)
18. 42 U.S.C. 282（j）（5）（B）。 [↑](#footnote-ref-18)
19. 因为研究人员可能无法评估所需的临床试验信息是否已提交给临床试验。在检查时，FDA不打算在FDA 483表格中包含任何关于可能违反与ClinicalTrials.gov数据库相关要求的观察结果；但是，调查人员收集的有关可能违反此类要求的信息将包含在机构检查报告中，并提供给相关中心进行进一步评估。 [↑](#footnote-ref-19)
20. 42 U.S.C. 282（j）（5）（C）（ii）。部长授权食品和药品专员根据本节发布不合规通知。参见https:/www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-09-26/pdf/2012-23598.pdf。 [↑](#footnote-ref-20)
21. 42 U.S.C. 282（j）（5）（E）。 [↑](#footnote-ref-21)
22. 21 CFR 17.5 [↑](#footnote-ref-22)
23. 21 CFR 17.9 [↑](#footnote-ref-23)
24. 21 CFR 17.9 [↑](#footnote-ref-24)
25. 21 CFR 17.9 [↑](#footnote-ref-25)
26. 21 CFR 17.15（b）。 [↑](#footnote-ref-26)
27. 21 CFR 17.15（b）。 [↑](#footnote-ref-27)
28. 条例将“审判长”定义为“符合《美国法典》第5篇第3105条规定的行政法法官”21 CFR 17.3（c）。 [↑](#footnote-ref-28)
29. 21 CFR 17.5和17.37。 [↑](#footnote-ref-29)
30. 21 CFR 17.45. [↑](#footnote-ref-30)
31. 21 U.S.C. 333（f）（6）。 [↑](#footnote-ref-31)
32. 21 CFR 17.47. [↑](#footnote-ref-32)
33. 21 U.S.C. 301（jj）。 [↑](#footnote-ref-33)
34. 21 U.S.C. 333（f）（3）（A）。 [↑](#footnote-ref-34)
35. 21 U.S.C. 333（f）（3）（B）。 [↑](#footnote-ref-35)
36. 本指南中列出的民事罚款金额反映了法规中列出的金额。根据1990年《联邦民事处罚通货膨胀调整法》（第101-410号《公法》，104 Stat.890（1990年）（编纂于《美国法典》第28篇第461条注2（a））的要求，这些金额每年更新一次，以反映通货膨胀，经2015年《联邦民事处罚通货膨胀调整法案改进法案》（2015年《两党预算法案》第701节，第114-74号《公法》，2015年11月2日）修订。有关最新金额，请参见45 CFR 102.3。 [↑](#footnote-ref-36)
37. 21 U.S.C. 333（f）（5）（B）。 [↑](#footnote-ref-37)