**新型冠状病毒肺炎（COVID-19）突发公共卫生事件期间开展医疗产品临床试验的FDA指南**

**行业、研究者和机构审查委员会指南**

**2020年3月**

**更新日期：2020年9月21日**

可随时提交意见，供FDA审议。请将书面意见提交至美国食品药品监督管理局（5630 Fishers Lane, Rm.1061, Rockville, MD 20852）文档管理人员请提交电子意见至https://www.regulations.gov。所有意见均应标明*《联邦公报》*发布的通知中列出的档案编号。

如对COVID-19疫情期间临床试验的开展有疑问，请发送邮件至Clinicaltrialconduct-COVID19@fda.hhs.gov。

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**药品审评和研究中心（CEDR）**

**生物制品评审和研究中心（CBER）**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

**肿瘤卓越中心（OCE）**

**临床试验质量管理规范办公室（OGCP）**



**前言**

**公众意见**

本指南旨在解决新型冠状病毒肺炎（COVID-19）突发公共卫生事件。由于美国食品药品监督管理局（FDA）已确定，针对本指南开展事先公众参与不可行或不恰当（见《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第701（h）（1）（C）节和21 CFR 10.115（g）（2）），因此本指南在未事先征求公众意见的情况下实施。本指南文件将立即实施，但仍需根据FDA的良好指南规范吸收意见。

可随时提交意见，供FDA审议。请将书面意见提交至美国食品药品监督管理局（5630 Fishers Lane, Rm.1061, Rockville, MD 20852）文档管理人员请提交电子意见至https://www.regulations.gov。所有意见均应注明档案编号FDA-2020-D-1138和请求中指南的完整标题。

**更多副本**

其他副本可从FDA标题为“针对行业、FDA工作人员和其他利益相关者的COVID-19相关指南文件”的网页获得，网址：https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/covid-19-related-guidance-documents-industry-fda-staff-and-other-stakeholders, 以及 FDA标题为“搜索FDA指南文件”的网页，网址https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents.您也可以发送电子邮件至Clinicaltrialconduct-COVID19@fda.hhs.gov，以接收该指南的额外副本。请在请求中注明档案编号FDA-2020-D-1106和指南的完整标题。

**问题**

如对本文件有任何疑问，请通过电子邮件联系我们，邮箱：Clinicaltrialconduct-COVID19@fda.hhs.gov

**目录**

内容

[I. 前言 4](#_Toc97491829)

[II. 背景 5](#_Toc97491830)

[III. 讨论 6](#_Toc97491831)

[IV. 其他资源 9](#_Toc97491832)

[附录：问答 10](#_Toc97491833)

**新型冠状病毒肺炎（COVID-19）突发公共卫生事件期间开展医疗产品临**

**床试验的FDA指南**

**行业、研究者和机构审查委员会指南**

***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. 前言

FDA在保护美国免受新发传染病（包括新型冠状病毒肺炎（COVID-19）大流行）等威胁方面发挥着关键作用。FDA承诺及时提供指导，以支持应对这一大流行病的工作。

FDA发布本指南的目的是提供一般性考虑原则，以协助申办方在COVID-19突发公共卫生事件期间确保试验参与者的安全，[[1]](#footnote-2)遵循临床试验质量管理规范（GCP），并降低涉及试验完整性的风险。本指南附录通过回答管理局收到的关于在COVID-19突发公共卫生事件期间开展临床试验的问题，进一步解释了这些一般性考虑原则。

本政策仅在美国卫生与公众服务部部长（HHS）于2020年1月31日（生效日期：2020年1月27日）宣布的与COVID-19有关的突发公共卫生事件期间有效，包括HHS部长根据《公共卫生服务法案》（PHS法案）第319(a)(2)项（《美国法典》第42篇第247d(a)(2)项）做出的任何续展。

鉴于这一突发公共卫生事件，如2020年3月25日《联邦公报》中题为“新型冠状病毒肺炎相关指南文件的提供过程”的通知（查阅网址：https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-03-25/pdf/2020-06222.pdf）所述，本指南在未事先征求公众意见的情况下实施，因为已确定，针对本指南开展事先公众参与不可行或不恰当（见《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第701（h）（1）（C）节和21 CFR 10.115（g）（2））本指南文件将立即实施，但仍需根据FDA的良好指南规范吸收意见。

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

目前爆发了由一种新型冠状病毒引起的呼吸道病。该病毒被命名为“SARS-CoV-2”，其引起的疾病被命名为“新型冠状病毒肺炎”（COVID-19）。2020年1月31日，HHS发布了与COVID-19有关的突发公共卫生事件宣言，并动员了HHS运营部门。[[2]](#footnote-3)此外，2020年3月13日，总统宣布全国进入紧急状态，以应对COVID-19。[[3]](#footnote-4)

FDA认识到，新型冠状病毒肺炎突发公共卫生事件可能会影响医疗产品临床试验的开展。可能会出现一些挑战，例如来自隔离、临床试验机构关闭、出行限制、临床试验用产品供应链中断、临床试验机构人员或试验参与者感染COVID-19时的其他考虑的挑战。[[4]](#footnote-5)这些挑战可能导致难以满足方案规定的程序，包括施用或使用临床试验用产品或遵守方案规定的访视和实验室/诊断测试。FDA认识到，由于COVID-19疾病和/或COVID-19公共卫生控制措施，可能导致需要修改方案，并且可能会有不可避免的方案偏离。尽管COVID-19公共卫生控制措施对试验的必要性和影响取决于许多因素，包括研究疾病的性质、试验设计以及研究在哪些地区进行，FDA概述了以下一般性考虑原则，以帮助申办方确保试验参与者的安全，保持遵循临床试验质量管理规范（GCP），并降低涉及试验完整性的风险。附录通过回答在COVID-19突发公共卫生事件期间收到的有关开展临床试验的问题，进一步解释了这些一般性考虑原则。

# III. 讨论

## A. 关于进展中试验的考虑因素：

• 确保试验参与者的安全至关重要。申办方应考虑每一种情况，着重关注对试验参与者安全的潜在影响，并相应修改研究行为。研究决定可能包括关于继续试验招募、已参与试验的患者继续使用临床试验用产品以及在试验期间需要改变患者监查的决定。在所有情况下，让试验参与者了解可能影响他们的研究和监查计划的变化非常重要。

• 申办方可与临床研究者和机构审查委员会（IRB）/独立伦理委员会（IEC）协商，确定是否已通过促使研究参与者继续按照试验方案参与试验或停止施用或使用临床试验用产品或甚至停止参与试验来给予参与者最佳安全、福利和权利保护。这些决定将取决于具体情况，包括临床试验用产品的性质、执行适当安全监查的能力、临床试验用产品供应链受到的潜在影响以及试验中研究疾病的性质。

• 由于试验参与者可能无法到临床试验机构进行方案规定的访视，申办方应评估在必要和可行时是否可以针对安全性评价实施替代方法（例如，电话联系、虚拟访视、替代的评价地点，包括当地实验室或成像中心），并评估其是否足以确保试验参与者的安全。申办方应确定到场访视是否必要，以充分确保试验参与者的安全（例如，执行必要的程序，以适当评价临床试验用产品的安全性或安全使用）；在作出继续使用或施用临床试验用产品的决定时，申办方应考虑实施替代监查方法是否可以确保试验参与者的安全。

• 在某些情况下，对于不再能继续使用临床试验用产品或继续进入临床试验机构的试验参与者，可能需要对其进行额外安全性监查（例如，当其退出正在进行的试验治疗时）。

• 实施新流程或修改现有流程的必要性将因方案和当地情况而异。例如，这一评估可基于对“是否适当推迟对进展中试验的某些评价”的考虑，或者， 对“如果研究无法按照现行方案正确开展，是否停止正在进行的招募，或甚至使试验参与者退出试验”的考虑。

• 正在进行临床试验的医疗系统可能强制实施COVID-19筛查程序，如需实施筛查程序，则即使在临床研究访视期间进行筛查，也无需将筛查程序纳入方案修正案进行报告，除非申办方将此收集的数据纳入新的研究目标。

• 通常，如需对方案进行变更，则在IRB/IEC评审和批准之前，以及在某些情况下，在FDA审查和批准之前，不得实施该变更。如果因为COVID-2019，预期需对方案或知情同意书进行紧急或应急变更，鼓励申办方和临床研究者尽早与IRB/IEC沟通。在IRB未批准的情况下，或在提交试验新药（IND）或临床试验用器械豁免（IDE）修正案之前，可实施此类对研究方案或试验计划的变更，以尽量减少或消除直接危害或保护研究参与者的生命和福祉（例如，限制接触COVID-19），但必须在事后进行报告。[[5]](#footnote-6)FDA鼓励申办方和研究者与其IRB合作，以前瞻性地确定一些程序来优先报告可能影响试验参与者安全的偏差。

• 替代流程的实施应尽可能符合研究方案，如需实施任何应急措施，申办方和临床研究者应记录实施的原因。申办方和临床研究者应记录COVID-19相关限制如何导致研究开展方式的变更和变更的持续时间，并指出哪些试验参与者受到影响以及这些试验参与者如何受到影响。

• 研究访视时间表的变更、错过研究访视或患者停用试验产品可能造成信息缺失（例如，方案规定程序）。在病例报告表中记录解释数据缺失原因的特定信息非常重要，原因包括与方案规定信息缺失与COVID-19的关联（例如，由于COVID-19，患者错过研究访视或研究中断）。临床研究报告中总结的这些信息将对申办方和FDA有所帮助。

• 如果临床研究机构计划访视将受到重大影响，某些临床试验用产品，例如通常分发给患者让其自行施用的临床试验用产品，可能适用于替代的安全施用方法。对于通常在医疗保健环境下施用的其他临床试验用产品，建议咨询FDA审查部门关于替代施用方式的方案（例如，由受过培训但非研究者进行的家庭护理或在替代场所施用）。在所有情况下，仍应遵循关于维护临床试验用产品清点的现行监管要求，并应予以阐明和记录。

• 关于疗效评价，如需修改收集疗效终点的方案，则FDA建议就方案修改咨询相应的审查部门，如在可行情况下使用虚拟评价、延迟评价及施用特定研究样本的替代收集方法。对于未收集到疗效终点的个体病例，应记录未能获得疗效评价的原因（例如，明确COVID-19所致无法执行方案规定评价的特定限制）。

 如果方案的变化将导致需对数据管理和/或统计学分析计划进行修改，申办方应考虑与有关FDA审查部门协商进行修改。在锁定数据库之前，申办方应在统计学分析计划中阐明将如何处理COVID-19导致的关于预定分析的方案偏离。

 如果不再能够进行计划内的现场监查访视，申办方应考虑优化使用中央和远程监查程序，以保持对临床临床试验机构的监查。

## B. 一般而言，如果适用试验的政策和程序尚未落实到位：

• 在临床试验机构实施的COVID-19管控措施可能导致的研究中断期间，申办方、临床研究者和IRB应考虑建立和实施政策和程序，或修订现行政策和程序，以描述将用于保护试验参与者和管理研究开展方式的方法。政策和程序的变更，可以解决包括但不限于，对知情同意过程、研究访视和程序、数据收集、研究监查、不良事件报告，以及因出行限制、隔离措施或COVID-19疾病本身而发生的研究者、临床试验机构工作人员和/或监查员变更出行的影响。在COVID-19的管理和控制方面，政策和程序应符合适用的（区域或国家）政策。根据上述变更的性质，可能需要根据适用法规对方案进行修改。 [[6]](#footnote-7)

## C. 受COVID-19突发公共卫生事件影响的所有试验：

申办方应在临床研究报告的适当章节（或单独的特定研究文件）中描述：

1. 在COVID-19管控措施导致研究中断期间为管理研究开展方式而实施的应急措施。

2. 按照唯一试验参与者编号标识符和临床试验机构名称列出的受COVID-19所致研究中断影响的参与者的列表，以及关于个体参与发生何种变更的描述。

3. 阐明已实施应急措施（例如，试验参与者停用临床试验用产品和/或撤回研究，用于收集关键安全性和/或疗效数据的替代程序）对研究报告的安全性和疗效结果的影响的分析和相应讨论。

申办方、研究者和IRB/IEC要采取强有力的措施以维护试验参与者的安全和研究数据的完整性，且应将这些措施记录在案。如上所述，FDA认识到，研究方案可能需要修改，包括由于COVID-19疾病和/或COVID-19控制措施而不可避免的方案偏离。记录为降低对试验完整性的影响而采取的措施并记录方案偏离的原因将非常重要。

# IV. 其他资源

关于COVID-19突发公共卫生事件期间临床试验开展的进一步问题，请发送邮件至：

Clinicaltrialconduct-COVID19@fda.hhs.gov

FDA审查部门的联系信息如下：

CDER: https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/office-new-drugs

CBER: https://www.fda.gov/about-fda/center-biologics-evaluation-and-research-cber/contacts-center-biologics-evaluation-research-cber#indcont

CDRH: https://www.fda.gov/about-fda/cdrh-offices/cdrh-management-directory-organization

# 附录：问答

问题1. 决定是否暂停、继续或启动试验 11

问题2. 决定是否继续施用看似有益的产品 12

问题3. 管理方案偏离和修订 12

问题4. 提交对IND和IDE方案的变更 14

问题5. 进行远程（虚拟）诊所访视 14

问题6. 捕获方案和过程偏差的数据 15

问题7. 将低风险临床试验用产品送到家中 15

问题8. 更换交付高风险临床试验用产品的地点 15

问题9. 替代监查方法 16

问题10. 获得隔离患者的知情同意 16

问题11. 获得合法授权代表的知情同意 19

问题12. 无法提供电子和纸质表格时获得知情同意 19

问题13. 远程临床结局评价 21

问题14. 远程临床试验机构监查访视 23

问题15. eCTD的挑战和临时豁免 25

问题16. 将临床试验用产品运送至当地供应商‒表1572和责任 26

问题17. 使用商业产品与临床试验用产品 27

问题18. 安排与审查部门的会议 27

问题19. 使用替代实验室或成像中心 28

问题20. 使用视频会议进行试验访视 29

问题21. 药品、生物制品和器械上市后的要求 30

问题22. 报告用于治疗COVID-19的批准药物的严重不良事件 31

问题23. 报告非COVID试验中关于COVID-19的严重不良事件 32

问题24. 审查IND安全性报告 33

问题25. 收集电子签名和第11部分合规性 34

### 问题1. COVID-19突发公共卫生事件期间，在决定是否暂停或继续进行研究或启动新的研究时，申办方应该考虑哪些关键因素？

任何决策的核心都应是确保临床试验参与者的安全。申办方应与临床研究者和机构审查委员会（IRB）/独立伦理委员会（IEC）协商，评估是否已通过促使研究参与者继续按照试验方案参与试验或停止施用或使用临床试验用产品或甚至停止参与试验来给予参与者最佳安全、福利和权利保护。这些决定将取决于具体情况，包括临床试验用产品的性质、执行适当安全监查的能力、临床试验用产品供应链受到的潜在影响以及试验中研究疾病的性质。作为评估的一部分，申办方在决定如何或是否进行临床试验时应谨慎考虑临床试验行为的以下方面：

• 评估COVID-19突发公共卫生事件对研究方案的实施所施加的限制是否对患者的安全性带来了新的安全风险，以及通过修改研究流程和/或程序来减轻这些风险是否可行。

• 评估临床研究者/助理研究者的持续可及性，是否能继续提供试验监督，并适当评价和管理可能出现的安全问题。

• 评估考虑到不断变化的COVID-19形势及COVID-19形势对人员可及性的影响，是否会有足够的临床试验支持人员。是否有经过适当培训的人员可以处理预期任务？是否有足够的设备和材料可供临床试验支持人员使用？

• 评估临床研究者中心是否将对试验参与者保持开放以进行所需的到场评价，或者临床研究者是否有能力在可接受的替代地点提供所需的到场评价，或者，这种到场评价的方案是否可通过虚拟方式进行。

• 评估临床试验供应物资的持续可及性和供应商经营的可持续性，尤其是对维持适当安全监查或其他关键试验程序至关重要的临床试验用产品的供应和/或临床试验供应物资的供应。）。包括如果修改了治疗计划，或者临床临床试验机构无法在所需时间内正确储存产品，应考虑产品稳定性（储存寿命）。

• 评估支持试验所需的信息技术系统和任何其他技术工具的持续可及性和支持能力。当前的应急计划是否足以应对可能出现的中断类型？可以制定哪些其他计划来最大限度地减少任何潜在的中断？

• 评估IRB/IEC和数据监查委员会（DMC）工作人员（如适用）是否会继续运作并能与之充分沟通，以支持试验需求。

• 评估按照联邦政府和州当局为控制病毒而实施的COVID-19公共卫生措施开展试验是否可行。

研究DMC（如果已经建立）的参与可以为上述评估提供支持。DMC（数据监查委员会）的主要责任是确保参与试验参与者的安全，DMC对COVID-19所致试验行为修改的影响的评价很重要，值得考虑。

继续试验的风险和获益可能不同于决定启动试验（旨在评价COVID-19的研究治疗或疫苗的试验除外）。考虑到不断变化的形势可能对研究者、工作人员和供应链的影响越来越大，申办方应慎重考虑有效减轻风险的能力，从而确保患者的安全和试验完整性。此外，重要的是要考虑试验的启动是否会干扰联邦和州当局为控制病毒而实施的公共卫生措施。

### 问题2. COVID-19突发公共卫生事件期间，在决定是否继续施用或使用似乎对试验参与者有益的临床试验用产品时，申办方应该考虑哪些关键因素？

在某些情况下，临床试验用产品（药物、生物制品或医疗器械）可能会使试验参与者获益。在COVID-19突发公共卫生事件期间，在决定是否继续施用或使用此类产品时，申办方应谨慎考虑与上下文有关的问题，包括试验参与者是否受益于与临床试验用产品的治疗，是否有合理的替代治疗，正在治疗的疾病或病症的严重性，以及必要时改用替代治疗所涉及的风险。FDA认识到，在某些情况下（例如，由于产品供应不足或无法施用或无法确保安全使用临床试验用产品），可能有必要在试验中停用临床试验用产品。如果有个别试验参与者停用临床试验用产品可能会带来相当大的风险（例如，研究者认为临床试验用产品对试验参与者有临床益处），则申办方应考虑在与相关审查部门讨论后修改方案，将临床试验用产品仅用于明显获益的患者，而不再用于其他参与者。无论何种情况，如果试验参与者停止试验治疗，在停止治疗后进行适当管理都很重要。

### 问题3. COVID-19突发公共卫生事件期间，申办方如何应对方案偏离和对进展中试验进行修正？

FDA认识到，COVID-19突发公共卫生事件期间，临床试验的申办方可能需要修改方案规定的程序。 正如本指南正文内容所述，对于当前COVID-19突发公共卫生事件的影响所导致的方案偏离，申办方应记录具体的方案偏离和偏离的原因。申办方可以使用其标准流程记录方案偏离，或者如果此类偏离的预期数目较大，可以使用替代记录方法。例如，如果访视是通过电话/视频联系进行，而不是在方案中规定的临床试验机构进行，提供列明由于当前COVID-19形势而偏离方案的所有研究访视（例如，列明研究参考编号、患者ID、访视日期）的记录文件通常也可以接受。方案偏离应包括在最终研究报告中，也可包括在年度报告中。

对于方案执行中研究范围内的变更，根据IND法规，为防止试验参与者面临迫在眉睫的危害而需进行的方案修改通常可以立即实施，但之后应提交给IRB并由IRB正式批准，并通过向IND提交方案修正案通知到FDA。[[7]](#footnote-8)1

对于处于IND中的研究，21 CFR 312.30（b）规定，申办方必须向IND提交一份方案修正案，说明第一阶段方案中显著影响试验参与者安全的任何变更，或第二和第三阶段方案中显著影响试验参与者安全、研究范围或研究科学性的任何变更。为了减少COVID-19的潜在暴露而暂停试验入组通常不会显著影响试验参与者的安全、研究范围或研究科学性；因此，无需根据该条例针对此类暂停提交方案修正案。

对于并非需为了预防患者面临迫在眉睫的安全风险进行的方案修订，可以在提交给FDA和IRB批准后实施。[[8]](#footnote-9)2

FDA认识到，在当前COVID-19突发公共卫生事件快速进展期间，可能需要一系列变更来应对这些情况。在IRB批准以及提交方案修正案以实施修改之前，临床研究者必须将对方案规定程序的任何修改记录为方案偏离。[[9]](#footnote-10)3可以接受将若干方案修改项合并入一份方案修正案，但应尽快提交。

对于处于IDE中的研究，21 CFR 812.35（a）通常要求在实施研究方案变更前获得FDA的事先批准。这些要求不适用于在紧急情况下为保护试验参与者的生命或身体健康而紧急进行的变更，包括研究范围的变更，但此类偏离必须在5个工作日内向FDA报告。[[10]](#footnote-11)4此外，根据21 CFR 812.35（a）（3），对于申办方基于可靠信息确定的不影响研究结果有效性、潜在患者风险-获益关系、研究方案的科学合理性或试验参与者的权利、安全或福利的方案变更，如果申办方在实施变更后5天内向管理局报告变更，无需事先获得FDA批准申办方。由于与COVID-19影响紧密相关的特殊和不断变化的环境，我们理解在规定的时间范围内提交5个工作日报告/通知可能具有挑战性。可以在提交5个工作日报告/通知时合并提交已实施的更改，并应尽快更新IDE。

### 问题4 申办方应如何提交COVID-19突发公共卫生事件相关挑战导致的方案变更？

对于**IND研究**，申办方应向其IND提交一份正式修正案，并在附函标题行添加以下信息：

**方案修正案-COVID-19**

**方案标题**

申办方应在附函中总结COVID-19报告中的主要变化，并应包括方案的带修改标示版本，以便于审查。对于COVID-19导致的方案修正，与其他方案修正案一样，申办方可以在提交给FDA后IRB批准的情况下实施。申办方在实施前寻求FDA意见的应在附函中注明。

对于**IDE研究**，申办方应提交现有IDE的补充资料，并在附函标题行中添加以下信息：

**方案变更补充资料-COVID-19或IDE变更通知-COVID-19（如适用）**

**方案标题**

提交给IDE的资料应包含方案的带修改标示版本，以便于审查。

### 问题5. 如果申办方和研究者评价这些访视对于试验参与者的安全是必要的，并且不会影响数据完整性，那么申办方是否可以在不联系FDA的情况下发起虚拟临床试验访视来监查患者？

FDA法规允许在未经FDA事先审查或批准的情况下更改试验方案或研究方案，但前提是该更改旨在消除明显的直接危害或保护试验参与者的生命和健康。5[[11]](#footnote-12)5因此，为了当下确保患者安全而对方案行为进行的必要变更（例如进行电话或视频联系访视以进行安全监查，而不是临床试验机构访视）可立即实施，但后续须经IRB审查并通知FDA。由于这反映了方案偏离（直到修正案获得批准），通常可以接受以文件记录如上所述的所需偏离（即，以文件列出每项偏离、研究参考ID、患者ID和日期）。例如，记录所有方案规定访视将通过电话联系而不是临床试验机构访视完成，并且要求到场访视的程序将不会进行，或通过其他方式（视情况而定）进行。由于电话或视频联系访视的变更可能导致一些方案要求程序不再执行（例如用于安全性实验室研究的生命体征，血液样本），申办方必须评价不执行某些程序对患者安全的潜在影响，并考虑如何减轻患者面临的风险，包括是否有必要停用临床试验用产品。

对于IDE研究，申办方必须在获悉偏离后5个工作日内向FDA报告为解决紧迫的安全风险而实施的偏离。我们认识到，COVID-19相关挑战可能会使申办方满足该时间范围有难度。申办方可在提交5个工作日报告时整合已实施的偏离，并应尽快通知FDA。

### 问题6. 由于COVID-19突发公共卫生事件，临床试验开展快速变化，包括为解决患者安全问题而执行的多项偏离，在变化的情况下，申办方和研究者获取这些数据的最佳方式是什么？

如本指南正文中所述，获取解释个体参与者缺失方案规定信息的原因的“特定”信息非常重要，特定信息包括信息缺失与COVID-19的关联（例如，由于COVID-19患者错过研究访视或研究中断）。临床研究报告中总结的这些信息将对申办方和FDA有所帮助。如果无法在病例报告表中记录这些信息，申办方可以制定流程，以适当方式系统地记录各临床试验机构的这些数据，记录方式应能够允许FDA在收到提交的数据时对数据进行分析。申办方还可以制定流程，以获取临床试验机构层级的状态、临床试验机构层级的方案偏离或供应商层级的方案偏离以及流程偏离。

### 问题7.如果目前通过临床临床试验机构的药房向患者配给临床试验用产品，以便其在家中自行施用，申办方是否可以在不修改方案的情况下将配给改为送至家中？

如果担心COVID-19的暴露风险，为了不增加新的安全风险，可以在家交付临床试验用产品，以使患者不必进入临床试验机构。在所有情况下，FDA法规中关于维持所需临床试验用产品储存条件和临床试验用产品责任的要求仍然适用；这些要求必须得到阐述和记录。[[12]](#footnote-13)6如果方案规定药房配给以允许患者在家自行施用，且这一方式更改为直接向患者发放，则需要对方案进行修订，以允许将临床试验用产品送至患者家中。[[13]](#footnote-14)7如果“送至家中”的适用范围仅限于某些参与者，而不是方案中所述的全部人群，则也可以接受通过方案偏离记录临床试验用产品配给方法的变更。如果临床试验用产品配给方法的变更随后包含在方案修正案中，则此类变化可能是“累积”修正案的一部分，此类修正案包括的是一些累积的变化，而非紧急方案变更。[[14]](#footnote-15)8

### 问题8. 如果患者目前正在临床临床试验机构接受临床试验用产品输注，申办方能否将输注方式改为家中输注？

申办方应考虑因为无法前往临床临床试验机构而错过一次临床试验用产品输注的试验参与者面临的安全风险。如果申办方考虑为临床试验用产品施用提供替代安排（例如，由受过培训的非研究者提供家庭护理或替代场所），申办方应进行风险评估，评估时应考虑临床试验用产品的性质，以及对试验参与者和负责在替代场所施用临床试验用产品的医疗保健提供者面临的潜在风险。该风险评估应包括对风险缓解策略的评估。基于这种风险评估，申办方应考虑是否有必要针对通常在医疗保健场所施用的临床试验用产品的替代性安排的计划向有关FDA审查部门咨询。

对于复杂的临床试验用产品（如细胞治疗和基因治疗产品），其储存和处理条件可能会对产品稳定性产生不良影响，强烈建议向FDA咨询。在所有情况下，仍然必须阐明和记录维持所需临床试验用产品储存条件（复溶前和复溶后）的适用要求、《研究者手册》中规定的临床试验用产品复溶规范以及临床试验用产品的数量。如果对方案进行修改以允许替代临床试验机构输注，则应考虑储存条件和临床试验用产品的数量。确定停用临床试验用产品，且无法做出适当替代安排时，继续参与研究（尽管可能延迟评价）可能是一个适当的选择。

### 问题9. 考虑到COVID-19突发公共卫生事件期间，可能会出现临床试验现场监查延迟，FDA在这种情况下的期望是什么?

FDA认识到，COVID-19突发公共卫生事件期间，监查员可能无法按时到临床试验机构进行现场访视。申办方应在适当和可行的情况下努力寻找其他方法，以维护试验参与者的安全和试验数据的质量和完整性，如加强中央监查、与临床试验机构电话联系以审查研究程序、试验参与者状态和研究进展，或远程监查单个招募的试验参与者。FDA认识到，临床试验机构监查的延迟可能导致延迟识别到临床试验中心中不符合GCP规定（包括主要方案偏离）的情况（包括非因COVID-19影响而导致的方案偏离）。申办方应仔细记录监查员无法进入临床试验机构或不得不延迟监查的情况。申办方/监查员还应在其文件中记录在临床试验机构发现的方案偏离或其他不符合GCP的问题，以确定延迟识别是否是由于监查延迟所致。FDA理解，由于COVID-19控制措施，临床试验机构可能会发生特殊情况，FDA将在评价检查结果时考虑这些情况。

### 问题10.当COVID-19感染控制政策阻止我们进入住院患者的房间收集已签署的知情同意书时，如何获得隔离住院患者的已签署知情同意书？

FDA法规通常要求通过使用书面知情同意书对试验参与者（在本例中为住院患者）的知情同意进行记录，并要求由试验参与者或其合法授权代表签字并注明日期，该书面知情同意书通常包括知情同意要素（如21 CFR 50.25所述），并经IRB批准（21 CFR 50.27（a））。在可行的情况下，我们建议采用传统方法，通过签署同意书的纸质副本或电子版知情同意书，获取和记录知情同意书。[[15]](#footnote-16)9,[[16]](#footnote-17)10,[[17]](#footnote-18)11如果这两种方法都不可行，将考虑采用以下程序来满足FDA对知情同意文件的要求。[[18]](#footnote-19)12

**方法1：已签署的知情同意书的照片可以发送给试验工作人员**

1. 由进入房间的人员向患者提供未签字的同意书。

2. 由研究者/指定人员安排与患者（以及，如果需要和可行，患者要求的其他个人（例如，近亲））的电话或视频会议。

3. 为确保患者接触方式一致，应采用标准流程，完成以下流程：

○ 确认通话人员身份。

○ 研究者/指定人员与患者一起浏览知情同意书文件，并回答患者可能提出的任何问题。

○ 获得患者的口头确认，确认他们的问题已得到回答，他们愿意参与试验，并且他们已签署由其全权决定的知情同意书并注明日期。

4. 患者（或房间内的个人）为已签署知情同意书拍照，并将其发送给研究者/指定人员。

5. 试验团队成员在试验记录中输入照片，并附上一份证明，说明该照片是如何获得的，并且该照片是患者签署的知情同意书的照片。

**方法2：证人可以证明签署，但不能发送已签名知情同意书的照片**

1. 由进入房间的人员向患者提供未签字的同意书。

2. 由研究者/指定人员安排与患者、与临床研究无关的证人以及（如果需要和可行）患者要求的其他个人（如近亲）进行三方电话或视频会议。或者，可以对对话进行录音，代替使用证人。[[19]](#footnote-20)13

3. 为确保患者接触方式一致，应采用标准流程，完成以下流程：

○ 确认通话人员身份。

○ 研究者/指定人员与患者一起浏览知情同意书文件，并回答患者可能提出的任何问题。

○ 获得患者的口头确认，确认他们的问题已得到回答，他们愿意参与试验，并且他们已签署由其全权决定的知情同意书并注明日期。

4. 使用证人时，试验记录中的文件包括：（1） 参与电话对话的证人签署并注明日期的证明，证明患者确认同意参与试验并签署知情同意书，（2）由研究者/指定人员签署并注明日期的证明，说明未保留患者签署的书面知情同意书的原因（例如，由于文件可能受到感染性材料的污染）。

当使用记录代替证人时，试验记录中的文件包括： （1） 电话会议记录，以及（2）参与电话会议的研究者/指定人员签署并注明日期的证明，说明未保留患者签署的书面知情同意书的原因（例如，由于文件可能受到感染性材料的污染）。

当使用方法1或方法2记录知情同意时，应（1）收集和备案所产生的文件，可以是原始纸质副本或经适当认证的电子副本（例如，使用经验证的流程扫描的纸质副本），[[20]](#footnote-21)14 和（2）根据适用FDA记录保留的要求保留，作为试验记录的一部分。[[21]](#footnote-22)15

如果患者无法提供知情同意，且有合法授权代表，研究者必须根据21 CFR 50.27（a）获得患者合法授权代表的书面同意书。

### 问题11.如果患者无法前往临床试验中心而电子版知情同意书又不能作为替代选择，该如何获得患者的知情同意书？

当由于COVID-19疫情或出行限制，这些个人无法前往研究者所在地点，研究者可能还是需要获得潜在试验参与者或其合法授权代表的知情同意书。当研究者不适用电子版知情同意书（eIC）时，[[22]](#footnote-23)16如果获得知情同意的方法（非面对面知情同意会谈）能够充分交换信息和文件，并且能够确保同意书的签字人是计划入组临床研究的人或是试验参与者的合法授权代表，则仍然可以接受这些方法。 例如，可以通过传真或电子邮件将同意书发送给试验参与者或其合法授权代表，然后，可在试验参与者或其合法授权代表可以在会谈期间阅读同意书时，通过电话进行知情同意会谈。在知情同意会谈之后，试验参与者或其合法授权代表可以在同意书上签字并注明日期。

将文件返回给临床研究者的选项可能包括传真、通过电子方式发送的照片图像、扫描同意书并通过安全电子邮件帐户返回，或将其发布到安全的互联网地址，特别是在担心参与者邮寄的同意书文件可能被污染的情况下。或者，如果前往临床试验中心的限制有所缓解，试验参与者可在其下次访视时将签署并注明日期的同意书带到临床临床试验机构，或者将其邮寄给临床研究者。每个试验参与者的病历必须证明，在参与者参与试验之前，已获得其知情同意。[[23]](#footnote-24)17 此外，签署同意书的人必须收到同意书的副本。[[24]](#footnote-25)18尽管FDA法规不要求试验参与者的副本为已签署副本，但FDA建议提供已签署同意书的副本。

试验参与者或其合法授权代表必须在知情同意书上签名并注明日期，然后研究者才能进行任何涉及参与者的研究相关程序。[[25]](#footnote-26)19如果研究者在开始研究相关程序之前无法收到已签署的同意书，研究者应让潜在试验参与者或合法授权代表在知情同意会谈期间口头确认该参与者或合法授权代表已在知情同意书上签名并注明日期。此外，负责监督的IRB必须审查和批准计划的知情同意流程。[[26]](#footnote-27)20

### 问题12.当潜在试验参与者（或合法授权代表）不能打印和签署研究者/指定人员以电子方式提供的同意书纸质副本，不能以电子方式签署知情同意书，并且在临床试验招募的时间范围内通过邮件/快递提供同意书纸质副本不可行时，如何获得并记录其知情同意？

如果潜在试验参与者（或合法授权代表）无法打印研究者/指定人员以电子方式提供的知情同意书，无法使用电子签名流程，且潜在试验参与者必须满足有时效性的资格标准，研究者可以考虑使用以下替代过程来满足FDA关于获得和记录知情同意的要求：

1. 研究者/指定人员向潜在参与者（或合法授权代表）提供知情同意书的电子版本。

2. 研究者/指定人员安排与潜在参与者（或合法授权代表）、研究者/指定人员、与临床研究无关的证人以及必要和可行的情况下潜在参与者要求的其他参与者（例如，近亲）的电话或视频会议。或者，可以对会谈进行录音，代替使用证人。[[27]](#footnote-28)21

3. 为确保以一致的方式与潜在参与者（或合法授权代表）接洽，应采用标准流程，完成以下流程：

a. 确认通话人员身份。

b. 研究者/指定人员与潜在参与者（或合法授权代表）一起阅读知情同意书文件，并回答潜在参与者（或合法授权代表）可能提出的任何问题。

c. 潜在参与者（或合法授权代表）口头确认他们的问题已得到回答，并且他们愿意参与试验。

4. 参与者（或合法授权代表）口头确认，其在一张空白纸上签名并注明日期，附上书面声明，表明其自愿同意参与本方案，并注明方案“编号”和简要方案标题。

5. 在新创建的文件上签名并注明日期后，试验参与者（或合法授权代表）通过传真、短信或电子邮件向研究者/指定人员发送一张签名并注明日期的声明的照片；或者在以后的某个日期通过邮件将文件返回给研究者，或在将来可能亲自进行研究访视时返还给研究者。

6. 当使用证人时，试验记录中的文件包括参与会谈的证人签署并注明日期的证明，即患者确认同意参与试验并签署了上述文件。

当使用录音代替证人时，试验记录中的文件包括电话会议录音。

7. 试验人员收到签名并注明日期的文件后，应将其附在同意书文件副本上，并与试验参与者（或其合法授权代表）一起审查，并保留在试验记录中，这与签署知情同意书通常应完成的流程一样。此外，应在试验记录中注明，解释通过替代方法获得知情同意的情况。每名试验参与者的病历必须证明，在参与者参与试验之前，已获得其知情同意。[[28]](#footnote-29)22

根据FDA法规的要求，这种替代方法必须由监督试验的IRB审查和批准。[[29]](#footnote-30)23

### 问题13.在COVID-19突发公共卫生事件期间，申办方在决定是否更改临床试验方案以包括远程临床结局评价时，应考虑哪些因素?

COVID-19突发公共卫生事件期间，一些临床结局评价（COA）[[30]](#footnote-31)24可以远程进行，包括性能结局（PerfO）的COA、基于访谈的临床医生报告结局（CYRRO），[[31]](#footnote-32)25患者报告结果（PRO）和观察者报告结果（OBIROR）。COVID-19突发公共卫生事件期间，申办方可能仍在对一些试验参与者进行到场评价，而对其他人可能必须进行远程评价，以保护他们的安全或响应政府当局为控制病毒而实施的COVID-19相关公共卫生措施。 在决定是否改变临床试验方案以纳入远程COA时，申办方应评估下述一般和具体的考虑因素。

一般考虑关于（1）试验参与者安全和隐私的优先顺序；（2） 维护数据质量和完整性，包括尽量减少丢失数据；（3）对人员和试验参与者的适当培训（在指南的其他部分讨论）也是所有COA的共同点。所有COA共有的其他一般考虑因素包括：（1）试验数据中增加可变性的可能性；（2） 根据使用环境，远程执行特定类型COA的可行性；（3） 文件和审计跟踪；（4）远程评价所需技术和技术支持的可及性。下面将更详细地解释这些注意事项。

数据的可变性增加：当从到场评价切换到远程评价时，申办方应以尽可能类似于到场评价的方式进行远程评价，同时保护试验参与者的安全和隐私。在可行的范围内，申办方应确保远程评价的方法和实施在不同地点、试验参与者和访视中保持一致，以尽量减少数据的可变性。例如，如果申办方决定在临床试验中视频是他们首选的远程评价方法，那么使用不同的方法（例如，在同一试验中使用电话和视频）进行评价可能会增加可变性。但是，应平衡评价方法的一致性与尽量减少缺失数据的需要，并在研究文件中证明使用不同方法的决定是合理的。

**评价方法在使用范围内的可行性：**研究者应评价远程实施特定类型COA的可行性，这将取决于相应的试验目标和需求（例如，以捕获试验终点所需评价的所有数据的方式进行评价的能力），鉴于并非所有评价在远程完成时都能提供准确的评价。

**文件和审查跟踪：**研究者应记录，申办方应在临床试验数据集中包括相关变量的数据，评价是亲自进行还是远程进行（包括使用的技术类型），以及评价日期和进行评价的人员。申办方还应确保远程数据采集、传输和存储安全，并保护试验参与者的隐私。当申办方使用电子平台执行远程评价，将数据直接传输到试验记录中时，这些平台应包括自动审查跟踪。

**技术和技术支持：**计划将远程电子评价作为临床研究的一部分的申办方应使用适当的技术，并制定向试验参与者、研究者和/或其他试验人员提供技术和技术支持的程序，以便利这些评价。例如，申办方可以制定一项计划，通过向试验参与者提供这些服务，为已经参加试验或将来可能参加试验但无法使用适当通信技术（如手机或互联网）的试验参与者提供帮助。

下文解释了某些COA类型的具体注意事项。

**基于性能和访谈的ClinRO特定注意事项：**对于这些类型的评价，申办方应考虑（1）远程评价对收集的临床数据类型的适当性；（2） 特殊的研究者培训，以远程管理基于性能或面谈的ClinRO评价；（3）评价和确认试验参与者安全、隐私、适当环境和资源以充分完成评价的程序。

认识到某些试验的基于PerfO和访谈的ClinRO评价的组成部分可能会指定可视化或与试验参与者的面对面交流，这可能难以通过远程交流进行复制，申办方应评价这些成分是否可以用另一种仍然允许准确临床评价的方式进行评价。当评价的组成部分无法在远程接触中完成时，研究者应记录他们无法远程完成的评价的任何方面，申办方应在临床试验数据集中报告。申办方应考虑远程收集的信息是否足以可靠地评价临床结局，并为研究提供强有力的结论。

**PRO-和ObsRO-特定注意事项：**对于这些类型的评价，申办方应考虑（1）从到场评价到远程评价时丢失数据的可能性；（2） 是否从使用独立完成的纸质或电子版PRO和ObsRO评价转换为由另一个人口头管理的评价可能会导致分数偏差（例如，如果试验参与者试图通过提供可能无法真实反映其经验的评分来取悦临床试验机构工作人员）；（3）通过口头执行的PROs和ObsRO收集的数据不应被视为整个试验期间所需的安全性监查的替代品。[[32]](#footnote-33)26

为了最大限度地减少因口头执行PRO和ObsRO评价而产生的潜在偏差，申办方应确保访谈官接受培训并使用访谈脚本。申办方也可以考虑使用自动虚拟访谈官或受过训练的中立的第三方访谈官管理远程评价。

如果试验参与者或观察者未能在给定的时间范围内完成全部或部分问卷，则在使用纸质PRO或ObsRO评价从面对面切换到远程评价时，数据缺失的可能性也是一个限制因素。为了减轻缺失数据的可能性，申办方应考虑通过技术手段的远程电子方式获得评价，这些技术可以提醒试验参与者在所要求的时间完成调查问卷和/或口头执行（假设采取适当的步骤以尽量减少口头执行的偏倚）。

### 问题14.我是一名研究监查员，由于COVID-19突发公共卫生事件，无法进行现场监查访视。我可以远程执行临床试验机构的监查访视吗？FDA对我如何远程执行源文件审查有什么建议？

FDA法规要求申办方监查其临床研究的进行和进展。[[33]](#footnote-34)27条例没有具体规定申办方必须如何进行这种监查，因此与一系列监查方法相一致，这些方法可能因多种因素而有所不同。 因此，如果技术上可行，临床试验机构监查访视的某些方面可以远程进行。FDA理解，COVID-19突发公共卫生事件期间，临床试验机构现场监查访视时间可能与试验监查计划和程序存在偏差，申办方可考虑以远程监查访视代替临床试验机构现场监查访视。此外，如试验监查计划所述，临床试验机构现场监查访视可能存在无法远程完成的部分。

在COVID-19突发公共卫生事件期间，传统临床试验机构现场监查可能比较困难，例如（1）临床试验机构可能无法为监查访视提供空间（例如，由于人员限制或临床试验机构关闭）或（2）监查员可能无法被运送至试验中心。当无法进行计划的临床试验机构现场监查访视时，申办方应记录原因，可供申办方审查并在FDA检查期间供FDA审查。

申办方应考虑使用基于风险的方法来对远程监查的临床试验机构进行优先排序，可行时尽可能包括更多临床试验机构（并且在频率上尽可能接近临床试验机构监查计划中描述的频率）。在决定哪些临床试验机构优先进行远程监查时，决策应以集中监查或其他有关临床试验机构表现的可用信息为指导（例如，先前在监查访视期间确定的或目前通过集中监查确定的方案偏离的频率和严重程度，随机活跃试验参与者的数量，临床试验机构工作人员的经验，先前重大审查或检查结果的已知历史）。

远程监查应侧重于审查关键临床试验机构文件和源数据。如果确定要审查的材料包括通常会在临床试验机构审查的参与者病历（且此类审查与试验参与者知情同意书文件的审查一致），如下文所述，则可与试验中心探讨远程审查病历，以完成源文件审查。当临床监查无法进入临床试验机构审查关键源文件时，可能包括私人健康信息的源文件审查请求应符合当前研究监查计划或其他适当研究特定文件中所述的源文件验证和审查要求。如果申办方之前未描述远程监查过程和程序，则应建立这些过程和程序（例如，在修订的研究监查计划或现有申办方政策和程序的更新中）。

远程监查期间，临床监查员应关注对试验参与者安全和/或数据可靠性至关重要的试验活动。申办方和监测员不妨考虑以下一种或多种方案，以促进对临床中心记录的远程监查。

• 如果该临床试验机构能提供适当的资源和技术能力，请考虑建立一个安全的远程查看门户，允许临床试验机构工作人员提供该临床试验机构研究文档和/或试验参与者源文档，以供监查员的审查。 此外，可与试验中心一起探索通过远程访问方式访问试验参与者电子病历的可能性。

• 临床试验机构可以将源记录的经核证副本[[34]](#footnote-35)28上传到申办方控制的电子系统或包含适当安全控制的其他云存储库。 在设盲或部分设盲研究的设置中，如果源文件包含潜在的非设盲信息，则应在转移源文件之前实施保护研究盲态的控制措施（例如，使用非盲法临床监查员审查源文件，限制对包含源文件副本的文件夹的访问）。临床临床试验机构无需控制上传至此类存储库的源文件的认证副本；但是，临床研究者应管控原始来源记录。

关于用于远程审查的源文件副本的保留，如果临床研究者根据FDA关于保留记录[[35]](#footnote-36)29的规定保留原始源文件，则无需保留用于远程审查的源文件的认证副本。

此外，对于放置在临时存储位置以供远程审查并在远程监查结束后不再需要的源文件副本，还应建立处置流程和程序。

远程监查活动，包括源文件的远程审查，应以与临床试验机构监查活动相同的详细程度进行记录，任何解决远程源文件审查确定问题的措施应符合研究监查计划中描述的程序和流程。

### 问题15.我是商用IND的申办方，由于COVID-19突发公共卫生事件，无法满足电子通用技术文件（eCTD）的要求。我应该联系谁寻求帮助？

在特殊和罕见的情况下，商业申办方可在有限的期限内，根据《FD&C法案》第745A节的规定，有资格获得短期豁免。在COVID-19突发公共卫生事件期间，可能会出现申办方不能满足eCTD要求的罕见情况（例如，如果目前COVID-19公共卫生紧急事件影响了计算机操作）。 在向FDA发送电子提交文件时遇到技术困难的公司应咨询FDA电子提交工作人员（以下提供联系信息）以获得技术援助，而不是提交豁免请求。如FDA《关于以电子格式提交监管申请-使用eCTD规范的某些人用药品产品申请和相关申报资料的指南》第III.E节所述：

如果存在以下一个或多个事件或情况，FDA可批准临时豁免提交eCTD的请求：

• 发生了提交人无法控制的异常事件或情况，可以作为豁免的理由，包括但不限于影响计算机操作的自然灾害。

• 发生了计划外的长期互联网中断或其他计划外事件，阻止申办方以eCTD格式提交（例如恶意软件攻击）。

• 申办方打算要求撤回尚未转换为eCTD格式的申请。

• 申办方提交了撤回请求，但尚未收到FDA对撤回的确认。[[36]](#footnote-37)30

该指南还指出：

申办方或申请人豁免eCTD电子格式要求的请求必须包括以下所有内容作为证明文件，以证明豁免的合理性：

（a） 对导致豁免需要的情况或事件的描述，包括情况或事件的预期持续时间

（b） 请求的豁免期限

（c） 申办方或申请人在豁免期间将使用的拟议替代提交格式的说明

请求应提及豁免所涵盖的所有产品。豁免申请应在提交文件的第一页顶部以粗体大写字体清楚地标注标题“**豁免申请-eCTD要求**”。[[37]](#footnote-38)31

关于新药上市许可申请（NDA）、生物制品许可申请（BLA）、仿制药注册申请（ANDA）、药物主文件（DMF）和商业IND的豁免请求可通过电子邮件发送给FDA电子申请提交人员，CDER（esub@fda.hhs.gov）或CBER（esubprep@cber.fda.gov）。如果获得豁免，FDA将在回复信中提供有关如何传输申请文件的信息。FDA打算鼓励申办方和申请人以替代电子格式（例如，遵循eCTD结构的PDF文件）以电子方式发送提交文件。

### 问题16. 在COVID-19突发公共卫生事件期间，某些患者可能不再能够继续去中心地点接受基于方案定期安排的治疗。是否可以将拟用于输注的临床试验用产品运送给当地并非助理研究员的医疗保健提供者，以向患者提供输注，同时仍保持试验的完整性？如果可以，关于试验监查和机构审查委员会（IRB）的监督还需要什么？

特定临床试验的具体情况会影响将临床试验用产品（IP）运送至IND规定的临床试验机构以外的地点以及施用IP的可行性和适当性。如果在试验中被评价的IP是通过输注施用的IP，那么任何替代的输注中心都必须有经过适当培训的人员，并由在所涉及产品类别方面具有足够经验的医生进行监督，以确保试验参与者的安全与在试验中心给药相当。

就本指南而言，以与正常临床实践相同的方式给药的当地医疗保健提供者（HCP）将不被视为助理研究员，也无需列入FDA 1572表。[[38]](#footnote-39)32FDA建议将这些HCP列在临床试验机构记录中，如研究者负责的活动日志。为允许HCP施用临床试验用产品而对试验方案的任何变更通常必须由IRB审查和批准。[[39]](#footnote-40)33

上述段落描述了由在其执业范围内执业的当地HCP施用临床试验用产品的情况。相反，如果申办方要求当地医务人员执行特定研究的研究程序或评价，而这些程序或评价对研究临床数据具有直接和重大贡献（例如，评价患者的药物反应或执行研究特有的程序，而非常规医疗护理的一部分），这些HCP将被视为助理研究员，并应列在FDA 1572表中。

IP可从中央配给中心直接装运至HCP，前提是此类装运在研究者的监督下进行，使用确保清点数量和产品质量的程序（即装运过程中方案中定义的IP储存条件保持不变，药物包装在收到后完好无损）。

如果施用IP的HCP不被视为助理研究员，研究者应征求试验参与者的同意，允许从其本地HCP获取涉及试验相关数据（如测量生命体征）的医疗记录，以确保他们能够获得有关施用IP的记录，以及输注过程中出现的任何症状或体征的评价结果。提前向HCP沟通请求此类记录的目的可能有助于此过程。

根据上述问题8，还建议就替代给药的计划咨询适当的FDA审查部门。

### 问题17. 如果试验参与者无法从临床试验机构接收临床试验用产品，但该产品已经被FDA批准用于其他用途，患者或医疗保健提供者是否可以获得该产品的市售产品，或者这是否被视为21 CFR 312.8项下规定的申办方对临床试验用产品收费？对于试验参与者获取市售药物时的自付费用，申办方能否给予报销？

如果临床试验中的受试产品已获得FDA批准，并且该研究不需要设盲，则FDA可以接受参与者在当地购买受试产品（例如，让当地医生为产品开具处方，而不是直接将产品运送给患者）。COVID-19突发公共卫生事件期间，在不能确保试验药物离开临床试验机构的安全性时，FDA不允许试验参与者购买市售临床试验用产品，因为根据FDA 21 CFR 312.8法规的规定，申办方对临床试验用产品收费。如果申办方向患者报销购买市售试验产品所产生的任何费用或与输注相关的费用，FDA也不会反对。

根据FDA 21 CFR 312.6法规的规定，拟人用试验新药的直接包装上必须贴有“警告：新药 - 受联邦（或美国）法律限制用于研究用途。”FDA认识到，购买的市售试验产品的容器上不会有此声明。在COVID-19突发公共卫生事件的环境下，正在为不能进入临床试验机构的参与者提供配给试验药品的替代安排，FDA决定申办方无需根据21 CFR 312.10寻求豁免，可根据21 CFR 312.6 “研究标签要求”的要求，灵活采取措施。

### 问题18. 就整个指南而言，FDA建议申办方就正在进行的临床试验的某些变更咨询审查部门。对于药物和生物制品，这涉及安排A 类会议吗？关于器械临床试验，申办方应如何联系FDA？

正如我们在《关于药物开发期间IND申办方和FDA之间沟通最佳实践的指南》中所述，*[[40]](#footnote-41)34* 审查部门监管项目经理（RPM）是申办方和FDA之间沟通的主要联系人。FDA和申办方都使用各种沟通方法来集中讨论，以交流信息并有效解决问题。例如，申办方和FDA RPM之间的电话沟通对于时间敏感的问题可能更有效。FDA工作人员将努力在平衡FDA公共卫生优先事项和其他工作义务的同时，及时回答申办方的问题。请注意，为了确保参与者的安全，对安全相关询问的回复将优先于其他询问。更普遍地说，FDA认识到，由于COVID-19而导致的试验进行的变化将产生诸多问题，需要迅速解决。RPM将与申办方合作，确定最佳的推进路线，以快速回答他们对某些变更的问题。

如需讨论与CDRH中管理的IDE相关的紧急问题，申办方应联系主审人。对于在CBER中管理的IDE，申办方应联系RPM。对于拟议未来IDE研究的FDA反馈，或关于正在进行的非紧急研究的修改（如处理缺失数据的统计学分析计划），建议进行预申请。有关预申请的更多信息，请参考FDA《关于医疗器械申请反馈和会议要求的指南》：Q申请项目.[[41]](#footnote-42)35

有关COVID-19突发公共卫生事件期间FDA针对临床试验的政策一般问题，申办方应联系：Clinicaltrialconduct-COVID19@fda.hhs.gov。

### 问题19. 我是申办方，希望使用替代实验室或成像中心[[42]](#footnote-43)36进行方案评价。在这种方法的适用性，以及在选择替代实验室或成像设施方面，我应该考虑哪些因素？

鉴于试验参与者可能无法继续去临床试验机构进行方案规定的访视，在该访视期间将进行实验室检测或成像，申办方应对使用替代实验室或成像中心的可行性进行评价。根据方案规定的程序是否与资格标准、安全性评价或终点评价相关，此类替代安排的适用性可能会有所不同。

一般而言，如果试验参与者无法进入临床试验中心，则可使用替代临床试验机构进行实验室检测或影像学评价，这些检测或影像学评价的重点是，当这些检测和评价是在这些环境中例行进行时（例如，常规化学检查、血液计数、胸片）对试验参与者的安全性。[[43]](#footnote-44)37

但是，如果实验室测试或成像评价的结果是正式假设测试的基础，包括主要或次要疗效终点和一些安全性终点，申办方应咨询相关FDA审查部门。例如，实验室测量或成像方案中的差异将增加变异性，从而影响I类和II类错误率。

当需要进行基线检查以确定合格研究人群的特征时，与使用替代实验室或成像中心相关的测试性能或精度的潜在变化也可能需要与FDA审查部门进行讨论。例如，基于通常可用的常规检测作为安全筛查（例如代谢功能检查组合中的肾功能）、对研究结果影响最小的纳入标准可能适用于替代实验室收集。使用替代实验室进行与其他合格因素相关的测试可能更可能影响研究的完整性（例如，实验室测试以确定纳入所需的肿瘤生物标志物，基因测试以确定作为关键纳入标准的标志物）。在单个中心或最多几个中心标准化此类评价可能很重要。根据为方案评价目的进行的实验室试验的性质，为研究目的进行此类试验的替代实验室可能需要根据《临床实验室改进修正案》（CLIA）进行认证和满足其他要求。[[44]](#footnote-45)38其他实验室和成像中心也可能受其他法律监管。

### 问题20. 我们正在通过视频会议远程访视试验参与者。是否有关于最佳实践的建议？

随着远程医疗在临床实践中的使用越来越多，许多资源可以提供关于最佳实践的建议。FDA不认可任何特定远程医疗是最佳实践。但是，从FDA监管角度来看，通过视频会议进行试验访视的重要考虑因素包括：

• 进行远程访视的研究者或研究人员应接受如何进行实时视频会议访视的培训（例如，远程临床试验访视使用远程医疗的培训）。

• 应该制定程序来维护试验参与者的隐私，临床访视也一样。

• 根据申办方制定的身份验证计划，在进行实时视频会议访视之前，研究者和试验参与者应相互确认各自的身份。[[45]](#footnote-46)39

为了提供与面对面访视记录相同的信息，实时视频会议访视的日期应记录在试验记录中，如果方案中有规定，则应记录访视时间。在医疗紧急事故期间，研究者应考虑询问试验参与者的位置，以防在访视期间出现医疗紧急情况。

FDA将包括远程医疗在内的实时视频交互视为试验人员和试验参与者之间的实时信息交流。这些交互不被视为电子记录，因此不受 CFR第21篇第11部分的约束。

### 问题21. COVID-19突发公共卫生事件如何影响上市后要求（PMRS）下的药物和生物制品临床试验？如何影响要求的上市后器械研究？

本指南中的信息适用于所有临床试验，包括FDA要求申请人[[46]](#footnote-47)40 对药物和生物制品进行[[47]](#footnote-48)41的上市后临床试验。本指南中概述的很多注意事项也可能与上市后器械研究有关。[[48]](#footnote-49)42

要求完成药物或生物制品上市后临床试验的申请人遵循一个时间表，其中包括完成试验中某些里程碑的截止日期。如果申请人遇到与COVID-19相关的延误，可能会影响申请人满足中期报告、[[49]](#footnote-50)43试验完成和/或最终报告的提交，FDA鼓励申请人尽快通知FDA。这些申请人应为中期、试验完成和/或最终报告提交里程碑提出可行的修订里程碑。[[50]](#footnote-51)44

对于上市后器械研究，批准的上市后研究方案或上市后监督计划通常包括完成某些研究里程碑的截止日期。某些里程碑的截止日期也可以在要求进行上市后研究的顺序中明确列出。要求完成此类研究的申请人同样应尽快通知FDA可能影响申请人达到这些里程碑的与COVID-19相关的延误，并提出可行的修订里程碑。

PMR或上市后器械研究的申请人也应向FDA解释COVID-19如何影响里程碑。FDA将对所提供解释的事实和情况，以及申请人的行为进行评估，以在申请人错过里程碑后确定申请人是否符合要求进行上市后试验或上市后器械研究的适用当局的要求。

药物和生物制品PMR的其他注意事项包括：

• **法案第505（o）（3）节规定的PMR。**FDA将继续视情况而定对所有错过的里程碑做出“是否有正当理由”的决定，包括申请人声称其未能满足PMR中期、试验完成和/或最终报告提交里程碑与当前公共卫生紧急事件有关的情况。

• **根据《儿科研究平等法案》（PREA），推迟儿科研究PMR。[[51]](#footnote-52)45**如果COVID-19影响了申请人完成PREA PMR，申请人可以请求延迟最终报告提交里程碑。如果申请人未获得延期许可，并且未能在PREA PMR中列出的最终报告提交日期之前提交所需的PREA研究，FDA需向申请人发出不合规函。[[52]](#footnote-53)46

• **加速批准中的PMR。**对于验证性试验，如果申请人错过了中期、试验完成和/或最终报告提交里程碑，FDA将审查申请人对延迟的解释，并在当前突发公共卫生事件之前评估试验的进展，然后确定申请人是否遵守符合其里程碑的义务。

• **PMR的年度状况报告。**申请人必须继续遵守PMR[[53]](#footnote-54)47的年度报告要求，并应在其年度状态报告中记录错过中期、试验完成和/或最终报告提交里程碑的与新冠病毒相关的原因，以及为解决COVID-19相关因素而采取的任何步骤。

### 问题22. 我公司是经FDA批准的非COVID-19适应证药物的NDA持有人，也是COVID-19同类治疗药物的IND的申办方。如果我收到一份关于临床实践中用于治疗COVID-19的已批准药物发生严重不良事件的自发报告，我是否应将该事件报告为COVID-19研究用途IND事件？

对于在临床实践中使用经批准的药物或生物制品时发生的严重不良事件（SAE）的报告，无论该产品的标签中是否包含该用途，都必须根据FDA法规21 CFR 314.80和600.80中适用上市后报告要求进行报告。已批准疫苗的严重不良事件报告提交给疫苗不良事件报告系统（VAERS），而其他已批准药物和生物制品的严重不良事件报告提交给FDA不良事件报告系统（FAERS）。[[54]](#footnote-55)48

对于为经批准药物或生物制品治疗COVID-19的新治疗用途而进行的IND临床试验期间发生的严重不良事件，如果事件出乎意料，且申办方确定该药物可能导致SAE，必须根据FDA法规21 CFR 312.32的规定，以IND安全性报告形式进行报告。

对于SAE，不管是在在临床实践或临床试验过程中发生，不论是否是首次报告，NDA或BLA持有人，也作为研究COVID-19同类治疗药物的IND的申办方，都有责任监查其药物的安全性并评价所有累积的安全数据。[[55]](#footnote-56)49如果累积的安全数据（包括临床实践中的使用）表明存在与药物相关的新的严重风险，则需要向IND提交IND安全性报告，并且可能需要更新研究者手册和/或知情同意书文件。[[56]](#footnote-57)50 有关更多信息，请参见FDA《关于IND和BA/BE研究安全性报告要求的行业和研究者指南》（2012年12月）。[[57]](#footnote-58)51

### 问题23. 对于非COVID-19治疗药物的临床试验，如果在试验期间诊断为感染COVID-19的试验参与者经历与COVID-19相关的严重不良事件，那么应报告为IND安全性报告吗？是否应向IRB报告这些事件？

根据FDA法规21 CFR 312.32的规定，申办方必须向FDA报告任何意外的可能是药物引起的严重不良事件（SAE），即有证据表明药物与不良事件之间存在因果关系。

考虑到COVID-19公共卫生事件的传播，试验参与者可能被诊断为COVID-19，并体验与疾病有关而与研究药物无关的SAE。但是，试验药物可能使试验参与者更容易感受到COVID-19的合并症，而使患者认为原本与药物有关的SAE是由COVID-19导致。 确定这种潜在的因果关系可能需要不止一个甚至几个病例。为了在随机对照试验中确定研究药物和SAE之间是否存在合理可能的因果关系，FDA 建议将在研究药物组中感染 COVID-19 的试验参与者与对照组中感染 COVID-19 的试验参与者中观察到 SAE 的发生率进行比较。鉴于此类分析需要对非盲数据进行检查，此类评价应仅由定期审查非盲数据的数据监查委员会或专门成立的安全委员会进行，该委员会应适用“防火墙”，独立于进行试验和进行其他研究分析的人员。如果是后者，该委员会应仅审查安全性数据，而不是疗效数据。如果试验不是随机的，在某些情况下，可能需要通过将诊断为COVID-19 的此类事件的发生率与诊断为 COVID-19 的外部类似人群进行比较来确定试验参与者是否存在过多的 SAE，并分辨COVID-19患者的SAE报告率和死亡率是否有很大的差异。将试验中的发生率与已发表的文献进行比较时，申办方应该考虑具有相似合并症和护理水平的患者的报告。如果治疗组之间的 SAE 差异或与外部人群相比表明临床试验用产品与被诊断为感染 COVID-19 的试验参与者的 SAE 之间存在因果关系，则必须按照21 CFR 312.32，将这一结果作为IND安全性报告提交给FDA。

FDA在《关于IND和BA/BE研究安全性报告要求的行业和研究者指南》（2012年12月）[[58]](#footnote-59)52中提供了关于IND综合安全性评价和报告的更多信息，并在《关于行业IND安全性报告中安全性评价的指南草案》（2015年12月）中提出了建议。[[59]](#footnote-60)53

如果根据21 CFR 312.32的要求向FDA提交IND安全性报告，研究者还必须将该IND安全性报告发送给IRB。[[60]](#footnote-61)54临床试验期间IRB可能COVID-19有额外的报告要求。

### 问题24. 感染COVID-19的试验参与者可能会遇到一些严重和意外的不良临床事件，这可能会增加相应IND安全性报告的数量。如果研究者收到申办方的IND安全性报告，是否可以只审查申办方表示会导致研究者手册、知情同意书或方案变更的报告？研究者必须向IRB发送哪些IND安全性报告？

否，研究者仅审查某些IND安全性报告不可接受。根据21 CFR 312.60，研究者负责保护临床研究中试验参与者的安全。[[61]](#footnote-62)55 当申办方确定严重不良事件是超出预期的，并且药物有合理可能性会导致严重不良事件时，即有证据表明药物与不良事件之间存在因果关系时，申办方必须将IND安全性报告发送给FDA和所有参与研究者。[[62]](#footnote-63)56审查IND安全性报告对于保护试验参与者的安全至关重要，因为严重和意外不良事件代表了与临床试验用产品相关的新的潜在风险。FDA认为，审查所有IND安全性报告对于履行研究者职责，保护临床研究中试验参与者的安全至关重要。[[63]](#footnote-64)57

此外， 21 CFR 312.66要求研究者向IRB报告所有“涉及人体受试者或其他人风险的意外问题”。根据21 CFR 312.32，FDA认为，严重和意外不良事件符合申办方在IND安全性报告中向FDA和所有研究者报告的标准，一般认为严重不良事件符合21 CFR 320.31（D）（3）下关于可避免生物安全性/生物等同性研究的安全性报告标准，是涉及到人类受试者或其他人的风险的“意外问题”，因此研究者必须向IRB报告。[[64]](#footnote-65)58,[[65]](#footnote-66)59

有关安全性报告的更多信息，请参见FDA《关于IND和BA/BE研究安全性报告要求的行业和研究者指南》（2012年12月）[[66]](#footnote-67)60和向IRB报告不良事件-改善人类受试者保护（2009年1月）。[[67]](#footnote-68)61

### 问题25. COVID-19突发公共卫生事件期间，关于用于生成临床试验记录（包括知情同意文件）的电子签名的电子系统，需要考虑哪些因素？

可行时，COVID-19突发公共卫生事件期间，用于在临床试验记录（包括知情同意文件）上生成电子签名[[68]](#footnote-69)63的电子系统[[69]](#footnote-70)62必须遵守FDA法规第21 CFR第11部分所述的要求。[[70]](#footnote-71)64,[[71]](#footnote-72)65

FDA了解到，有多个商用成品（COTS）软件系统为临床试验记录提供电子签名服务。FDA未认证单个电子系统或获取符合“第11部分”的电子签名的方法，但COTS供应商可以向申办方和其他受监管实体提供有关其系统是否符合“第11部分”的信息。当供应商无法提供此类信息，且需要符合“第11部分”要求的电子系统时，申办方和其他受监管实体必须采取其他措施，确保使用的电子系统或软件符合“第11部分”的要求。有关“第11部分”合规性的更多信息，请参见FDA行业指南《电子记录；电子签名-范围和应用》（2003年8月）第11部分，[[72]](#footnote-73)66 以及《关于21 CFR第11部分下临床研究中电子记录和电子签名行业使用-问题和答复的指南草案》（2017年6月）中提出的补充建议。[[73]](#footnote-74)67

当无法使用符合“第11部分”的电子系统时，受监管实体必须有另一种获得所需签名的方式（例如[[74]](#footnote-75)68 在文档上签署的湿墨水手写签名，在电子文档上签署的手写笔手写或手指画签名，然后打印或适当见证）。本指南问题10和问题11中描述了COVID-19突发公共卫生事件期间获得知情同意文件的替代方法。当使用手写方式时，申办方和其他受监管实体应确保收集并备案包含原始手写签名的所有记录（1），作为原始纸质副本或适当认证的电子副本（例如，使用经验证的流程扫描纸质副本），（2）根据适用的FDA记录保留要求保留。[[75]](#footnote-76)69

1. 在本文件中，使用了“试验参与者”或“参与者”两个术语，并可与引用的FDA法规中使用的术语“受试者”互换。 [↑](#footnote-ref-2)
2. 卫生与公共服务部部长Alex M.Azar，确定存在突发公共卫生事件。（2020年1月31日，更新于2020年4月21日和2020年7月23日），查阅网址：https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/default.aspx. [↑](#footnote-ref-3)
3. 《关于全国进入新型冠状病毒肺炎（COVID-19）爆发紧急状态的公告》（2020年3月13日），查阅网址：https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/proclamation-declaring-national- emergency-concerning-novel-coronavirus-disease-covid-19-outbreak/. [↑](#footnote-ref-4)
4. 就本指南而言，术语“临床试验用产品”指人用药物、生物制品和医疗器械。 [↑](#footnote-ref-5)
5. 见21 CFR 56.108（a）（4）、56.104（c）、312.30（b）（2）（ii）和812.35（a）（2）。 [↑](#footnote-ref-6)
6. 见21 CFR 312.30（b）和812.35（a）。根据适用联邦法规，当研究方案修改涉及《管制物质法案》规定的I类管制物品时，研究者必须与美国缉毒局进行沟通，请求对特定研究中心研究者登记进行修改。见《美国联邦法规》第21篇第1301.18部分。 [↑](#footnote-ref-7)
7. 见21 CFR 56.108（a）（4）和312.30（b）（2）（ii）。 [↑](#footnote-ref-8)
8. 2 见21 CFR 312.30（b）（2）。 [↑](#footnote-ref-9)
9. 3 见21 CFR 312.62。 [↑](#footnote-ref-10)
10. 4 见21 CFR 812.35（a）（2）。 [↑](#footnote-ref-11)
11. 5 见21 CFR 56.108（a）（4）、312.30（b）（2）（ii）和812.35（a）（2）。 [↑](#footnote-ref-12)
12. 6 见21 CFR 312.60、312.62和812.140。 [↑](#footnote-ref-13)
13. 7 见21 CFR 312.30（b）和812.35（a）。 [↑](#footnote-ref-14)
14. 7 见21 CFR 312.30（b）、812.35（a）和812.150（a）（4）。 [↑](#footnote-ref-15)
15. 9 参见适用于机构审查委员会、研究者和申办方的《关于在临床研究中使用电子版知情同意书的指南》（2016年12月），获取网址：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance- documents/use-electronic-informed-consent-clinical-investigations-questions-and-answers. [↑](#footnote-ref-16)
16. 10 例如，对于在COVID-19突发公共卫生事件期间进行的FDA监管试验，FDA在苹果APP和谷歌Play商店中提供了COVID MyStudies申请，作为一个当由于控制病毒的COVID-19公共卫生措施面对面接触不合理或不实际时使研究者能够获得患者知情同意书的平台。为了便于在突发公共卫生事件期间免费使用该申请，FDA打算在资源允许的情况下，资助运营COVID MyStudies申请所需的技术支持， 该程序将由Harvard Pilgrim Healthcare Institute提供。如研究者对使用该APP感相关，有关更多信息，应访视： https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/covid-mystudies-application-app. [↑](#footnote-ref-17)
17. 11 见问题24. [↑](#footnote-ref-18)
18. 12 建议的程序不适用于21 CFR 50.23下一般知情同意要求的例外情况或21 CFR 50.24下紧急研究的知情同意要求的例外情况。 [↑](#footnote-ref-19)
19. 13 如果研究者想要对电话或视频会议通话进行录音，研究者/指定人员应确保录音方式符合适用的州和地方法律，并且各方同意录音。 [↑](#footnote-ref-20)
20. 14 FDA与国际人用药品注册技术要求协调会（ICH）共同制定的《临床试验质量管理规范指南》将认证副本定义为“已验证（（即，通过注明日期的签名或通过经验证的流程生成））原始记录的副本（无论使用何种介质），具有与原始信息相同的信息，包括描述背景、内容和结构的数据。”参见行业指南E6（R2）“临床试验质量管理规范：ICH E6（R1）的综合附录（2018年3月）”，获取网址，https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated- addendum-ich-e6r1. [↑](#footnote-ref-21)
21. 15 见21 CFR 312.57、312.62和812.140. [↑](#footnote-ref-22)
22. 16 见脚注9。 [↑](#footnote-ref-23)
23. 17 见21 CFR 312.62（b）和812.140（a）（3） [↑](#footnote-ref-24)
24. 18 见21 CFR 50.27（a）。 [↑](#footnote-ref-25)
25. 19 见21 CFR 50.20和50.27（a）。 [↑](#footnote-ref-26)
26. 20 见21 CFR 50.27（a）、56.103（a）和56.111（a）。 [↑](#footnote-ref-27)
27. 21 如果研究者想要对电话或视频会议通话进行录音，研究者/指定人员应确保录音方式符合适用的州和地方法律，并且各方同意录音。 [↑](#footnote-ref-28)
28. 22 见21 CFR 312.62（b）和812.140（a）（3） [↑](#footnote-ref-29)
29. 23 见21 CFR 50.27、56.103和56.108（a）。 [↑](#footnote-ref-30)
30. 24 就本指南而言，COA是对临床结局的评估（即，描述或反映患者感觉、功能或生存率的结局）; ClinRO是由经培训医疗专业人员在观察试验参与者的健康状况后进行的测量，PerfO是基于参与者执行的标准化任务进行的测量，该任务由经过适当培训的个人管理和评价，或由个人完成；PRO是基于直接来自参与者的关于患者健康状况的报告的测量，无需临床医生或任何其他人修改或解释参与者的反应，ObsRO是基于可观察到的体征、事件报告的测量，或参与者或健康专业人员（如父母或护理者）以外的其他人与参与者健康状况相关的行为。见FDA-NIH生物标志物工作组。BEST（生物标志物、终点和其他工具）资源[互联网]。Silver Spring（MD）：食品药品监督管理局（美国）；2016年，获取网址：https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/.由美国国立卫生研究院（美国）与Bethesda（马里兰州）联合出版。 [↑](#footnote-ref-31)
31. 25 基于非面谈的临床评价，如依赖诊断成像或体检的评价，提出了一系列独特的挑战，本指南未涉及这些挑战。 [↑](#footnote-ref-32)
32. 26 见21 CFR 312.32（b）、312.56（c）和812.46. [↑](#footnote-ref-33)
33. 27 见21 CFR 312.50、312.53（d）、312.56（a）、812.40、812.43（d）和812.46. [↑](#footnote-ref-34)
34. 28 见脚注14. [↑](#footnote-ref-35)
35. 29 见21 CFR 312.62和812.140（a） [↑](#footnote-ref-36)
36. 30见《关于以电子格式提交监管申请-使用eCTD规范的某些人用药品产品申请和相关申报资料的指南》（2020年2月），获取网址：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/providing-regulatory-submissions- electronic-format-certain-human-pharmaceutical-product-applications-0.根据《FD&C法案》第745A（a）节，该指南规定了eCTD报告要求的豁免标准，根据法规，其具有约束力。 [↑](#footnote-ref-37)
37. 31 同上 [↑](#footnote-ref-38)
38. 32 关于助理研究员的定义，见21 CFR 312.3（b）；关于在FDA 1572表中列出助理研究员的要求，见21 CFR 312.53（c）（1）。 [↑](#footnote-ref-39)
39. 33 如上文问题3回复中所述，在FDA和IRB审查和批准之前，可对方案进行必要的变更，以消除对试验参与者的明显直接危害。见21 CFR 56.108（a）（4）和21 CFR 312.30（b）（2）（ii）。 [↑](#footnote-ref-40)
40. 34 见《关于药物开发过程中IND申办方与FDA之间沟通最佳实践的指南》（2017年12月），获取网址：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/best-practices-communication-between-ind-sponsors-and-fda-during-drug-development. [↑](#footnote-ref-41)
41. 35 参见《关于医疗器械申请反馈和会议要求：Q-申请计划（2019年5月），获取网址：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program。 [↑](#footnote-ref-42)
42. 36 对于IND研究，这将是FDA 1572表中未列出的实验室和成像中心。 [↑](#footnote-ref-43)
43. 37 如果当地实验室或成像中心将用于某些患者，并且不会取代FDA 1572表格中规定的所有患者的实验室和成像中心，则这些替代设施无需在FDA 1572表格中列出；保留此类设施何时用于方案规定试验的文件就足够了。申办方可以累积这些变更，并将这些信息提交给IND，例如，信息修改或方案修改。 [↑](#footnote-ref-44)
44. 38 有关CLIA的更多信息，请参见： https://www.cms.gov/Regulations-and- Guidance/Legislation/CLIA/Downloads/Research-Testing-and-CLIA.pdf. [↑](#footnote-ref-45)
45. 39 FDA不强制任何特定的确认方法。申办方可考虑国家标准与技术研究所（NIST）数字身份指南，特别出版物800—63A -《在开发身份验证计划时的招募和身份验证要求》，获取网址：https://pages.nist.gov/800-63-3/sp800- 63a.html. [↑](#footnote-ref-46)
46. 40 在公司提交上市申请（例如新药申请（NDA）、生物制品许可申请（BLA）、上市前批准申请（PMA）、重新分类申请或上市前通知（510（k））以供审查后，该公司被视为“申请人”。发起临床研究的人被称为“申办方”。21 CFR 312.3和812.3（n）。 [↑](#footnote-ref-47)
47. 41 具体而言，本回复旨在适用于《FD&C法案》（21 U.S.C.355（o）（3））第505（o）（3）条要求的研究或临床试验、根据加速批准途径批准的药物的验证性试验（21 U.S.C.356（C）（2）（A））和延迟儿科研究（21 U.S.C.355B）。 [↑](#footnote-ref-48)
48. 42 对于处于PMA中的器械，FDA可能要求进行批准后研究，作为批准的条件。21 CFR 814.82（a）（2）。FDA还可能要求制造商根据《FD&C法案》第522节（21 U.S.C.360l）对某些II类和III类器械进行上市后监督研究。 [↑](#footnote-ref-49)
49. 43 “中期重要时间节点”指计划在最终方案提交和试验完成重要时间节点之间的计划止日期。 [↑](#footnote-ref-50)
50. 44 虽然FDA可能会确认修订后的试验完成日期，但对于药品和生物制品PMR，最初预计的完成日期将继续显示在FDA的上市后要求和承诺网址上。 [↑](#footnote-ref-51)
51. 45 第505B（a）（3）（B）节规定了《FD&C法案》（21 U.S.C.355c）第505B节（通常称为“PREA PMR”）规定的延迟儿科研究延期请求所需的流程和时间表。 [↑](#footnote-ref-52)
52. 46 《FD&C法案》第505B（d）（1）节（21 U.S.C. 355c（d）（1））。 [↑](#footnote-ref-53)
53. 47 《FD&C法案》第506B节（21 U.S.C.356b）、第506B节第314.81（b）（2）（vii）节和第601.70（b）节。 [↑](#footnote-ref-54)
54. 48 有关更多信息，请访问“疫苗不良事件报告系统”，访问网址：https://vaers.hhs.gov/reportevent.html, 和“FDA不良事件报告系统（FAERS）公共模板”，访问网址：https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard. [↑](#footnote-ref-55)
55. 49 见21 CFR 312.32（b）。 [↑](#footnote-ref-56)
56. 49 见21 CFR 312.32（c）。 [↑](#footnote-ref-57)
57. 51 参见《关于IND和BA/BE研究安全性报告要求的行业和研究者指南》（2012年12月），获取网址：https://www.fda.gov/media/79394/download. [↑](#footnote-ref-58)
58. 52 同上 [↑](#footnote-ref-59)
59. 53 见《关于行业IND安全性报告中安全性评价的指南草案》（2015年12月），获取网址：https://www.fda.gov/media/94879/download.该指南定稿后将表达FDA对这些问题的当前观点。 [↑](#footnote-ref-60)
60. 54 见21 CFR 312.53（c）（1）（vii）和312.66。 另请参见《关于向IRB报告不良事件-改善人类受试者保护的临床研究者、申办方和IRB指南》（2009年1月），获取网址：https://www.fda.gov/media/72267/download. [↑](#footnote-ref-61)
61. 55 21 CFR 312.32（c）（1）。 [↑](#footnote-ref-62)
62. 56 见21 CFR 312.32。IND安全性报告必须尽快提交，但不得晚于申办方确定信息符合报告条件后的15个日历日。对于非预期的致命或危及生命的可疑不良反应，须在申办方首次收到信息后7个日历日内提交（21 CFR 312.32（c）（2））。 [↑](#footnote-ref-63)
63. 57 21 CFR 312.60. [↑](#footnote-ref-64)
64. 58 见21 CFR 312.66。 [↑](#footnote-ref-65)
65. 59 许多研究方案规定，申办方将代表研究者向IRB提交IND安全性报告。在这种情况下,，如果研究者收到报告已发送给IRB的确认书（例如，申办方发送给IRB的报告上备注了 研究者），则FDA不打算反对申办方代表研究者向IRB提交报告，也不要求研究者向IRB提供报告的副本。 [↑](#footnote-ref-66)
66. 60 参见《关于IND和BA/BE研究安全性报告要求的行业和研究者指南》（2012年12月），获取网址：https://www.fda.gov/media/79394/download. [↑](#footnote-ref-67)
67. 61 见《关于向IRB报告不良事件-改善人类受试者保护的临床研究者、申办方和IRB指南》（2009年1月），获取网址：https://www.fda.gov/media/72267/download. [↑](#footnote-ref-68)
68. 63 就本指南而言，术语“电子签名”指由个人执行、采用或授权的任何符号或符号系列的计算机数据汇编，该符号或符号系列与个人手写签名具有同等法律约束力（21 CFR 11.3（b）（7））。 [↑](#footnote-ref-69)
69. 62 就本指南而言，术语“电子系统”指产生电子记录的系统，包括硬件和软件。 [↑](#footnote-ref-70)
70. 64 见21 CFR 11.1（b）。另见行业指南《电子记录；电子签名-范围和应用》（2003年8月）第11部分，获取网址：https://www.fda.gov/media/75414/download. [↑](#footnote-ref-71)
71. 65 对于不受“第11部分”约束的记录，申办方和其他受监管实体应依靠其内部商业惯例来确定可接受的电子签名方法和控制措施。 [↑](#footnote-ref-72)
72. 66 见行业指南《电子记录；电子签名 - 范围和应用》第11部分，（2003年8月），获取网址https://www.fda.gov/media/75414/download。 [↑](#footnote-ref-73)
73. 67 参见《关于21 CFR第11部分下临床研究中电子记录和电子签名行业使用-问题和答复的指南草案》（2017年6月），获取网址：https://www.fda.gov/media/105557/download. [↑](#footnote-ref-74)
74. 68 手写签名的定义见21 CFR 11.3（b）（8）。 [↑](#footnote-ref-75)
75. 69 见21 CFR 312.57、312.62和812.140. [↑](#footnote-ref-76)