**修订后的通则的某些规定对美国食品药品监督管理局监管的临床研究的影响**

申办者、研究者和机构审查委员会指南

可随时提交一组有关本指南的电子或书面意见。请提交电子意见至[https://www.regulations.gov](https://www.regulations.gov/)。请将书面意见提交至美国食品药品监督管理局备案文件管理部（5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852）。所有意见都应注明文件编号FDA-2018-D-3551。

可通过以下方式获取额外副本：药物临床试验质量管理规范办公室、特殊医疗项目办公室、医疗产品和烟草办公室、食品与药品监督管理局，地址：10903 New Hampshire Avenue, Silver Spring, MD 20993，或致电301-796-8340，或通过互联网访问<https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/GuidancesInformationSheetsandNotices/ucm219433.htm>。

如对本文件有任何疑问，请致电301-796-1612，与药物临床试验质量管理规范办公室的Karena Cooper联系。

**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）**

**2018年10月**

**目录**

I. 引言 1

II. 背景 2

III. 知情同意书 3

IV. 快速审查程序和清单 3

V. 伦理审查委员会持续审查 4

VI. 进一步说明 4

附录： 5

**修订后的通则的某些规定对****美国食品药品监督管理局监管的临床研究的影响**

**申办者、研究者和伦理审查委员会指南**

|  |
| --- |
| ***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. 引言

FDA关于人类受试者保护（21 CFR第50部）和伦理审查委员会（IRB；21 CFR第56部分）的规定有助于确保参与FDA监管的临床研究的人类受试者的权利、安全和福利得到保护。这些法规通常符合美国卫生与公众服务部（HHS）《保护人类研究受试者的联邦政策》（45 CFR 46，第A子部分；《通则》），该政策规定了对参与由美国卫生与公众服务部进行或支持的研究的人类受试者的保护要求。

在2017年1月19日发布的最终规则中，美国卫生与公众服务部和一些联邦部门和机构对《通则》进行了修订。[1](#bookmark6" \o "当前文件)修订后的《通则》的普遍遵守日期为2019年1月21日。[2](#bookmark7" \o "当前文件)

FDA有意发出通知并对规章制定提出意见，以在适用范围内使FDA的法规与修订后的《通则》相一致。由于FDA尚未修订其法规，因此FDA发布本指南，以减少遵守两套不同的人类受试者保护法规造成的困惑和负担。本指南旨在解决利益相关方提出的问题，即在FDA规则制定过程中，修订后的《通则》某些条款对受FDA监管的临床研究的影响。[3](#bookmark8)

如果临床研究由美国卫生与公众服务部进行或支持，并涉及FDA监管的产品，则该研究受45 CFR第46部和21 CFR第50和56部分的约束。正如FDA之前在人类受试者保护指南中所述，在法规不同的情况下，应遵循为人类受试者提供更大保护的法规。[4](#bookmark12" \o "当前文件)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 82 FR 7149，2017年1月19日[；https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2017-01-19/pdf/2017-01058.pdf。](%EF%BC%9Bhttps%3A//www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2017-01-19/pdf/2017-01058.pdf%E3%80%82)

2 83 FR 28497，2018年6月19日；[https://www.gpo.gov/fdsvs/pkg/FR-2018-06-19/pdf/2018-13187.pdf。](https://www.gpo.gov/fdsvs/pkg/FR-2018-06-19/pdf/2018-13187.pdf%E3%80%82)

3 有关相关指南的更多信息，请参阅FDA网页“临床试验指南文件”，请访问 [https://www.fda. gov/Re gulatoryInformation/Guidances/ucm122046.htm。](https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm122046.htm)

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

FDA关于人类受试者保护（21 CFR第50部）和伦理审查委员会（IRB；21 CFR第56部分）的规定有助于确保参与FDA监管的临床研究的人类受试者的权利、安全和福利得到保护。美国卫生与公众服务部通过应用《通则》，规范其进行或支持的人类受试者研究。《通则》的目的是促进对人类受试者保护的统一、理解和遵守，并在联邦部门和机构之间建立统一的法规体系。《通则》已被其他16个联邦部门和机构采用，并且FDA于1991年修订了21 CFR第50 和56部分中的规定，以符合《通则》，[5](#bookmark13)但由于FDA的使命或法规不同，有少数例外。

2016年12月13日，21世纪《治愈法案》（《治愈法案》）签署成为法律。[6](#bookmark14)第3023节规定，美国卫生与公众服务部部长，在切实可行且符合其他法定条文的范围内，协调美国卫生与公众服务部的人类受试者法规和FDA的人类受试者法规之间的差异。《治愈法案》支持美国卫生与公众服务部和FDA长期以来协调人类受试者保护法规的努力，从而在保护研究受试者的同时减轻了申办者、研究者和伦理审查委员会的负担。

如前所述，美国卫生与公众服务部于2017年1月19日发布了最终规则，对《通则》进行了修订。[7](#bookmark15" \o "当前文件)对《通则》的修订（“2018年要求”）导致FDA人类受试者法规与美国卫生与公众服务部的人类受试者法规之间存在某些差异。许多申办者、研究者和伦理审查委员会均参与了美国卫生与公众服务部监管的研究和FDA监管的临床研究。FDA监管的部分临床研究也可能由美国卫生与公众服务部进行或由其支持，故而会受到两套法规的约束。因此，许多申办者、研究者和伦理审查委员会需熟悉并遵守美国卫生与公众服务部和FDA的规定。尽管FDA打算制定规则，以在切实可行且符合其他法定条文的范围内，使其法规与2018年要求（与《治愈法案》第3023节一致）相一致，但我们认识到在此期间可能会出现困惑。本指南旨在阐明2018年要求的某些规定对受FDA监管的临床研究的影响。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

4 参见，如，“使用电子知情同意书问题和答案：伦理审查委员会、研究者和申办者指南”，（2016年12月），[https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm436811.pdf。](https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm436811.pdf)

5 56 FR 28025，1991年6月18日。

6 《公法》114-255，2016年12月13日颁布； [https://www.gpo.gov/fdsvs/pkg/PLAW-114publ255/pdf/PLAW -](https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-114publ255/pdf/PLAW-114publ255.pdf) [114publ255.pdf。](https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-114publ255/pdf/PLAW-114publ255.pdf)

7 2017年1月19日，修订了《通则》的最终规则于2018年1月19日生效并获得普遍遵守（82 FR 7149）。根据2018年1月22日发布的临时最终规则，生效和普遍遵守日期推迟了6个月，推迟到2018年7月19日（83 FR 2885）。2018年6月19日，发布了最终规则，将普遍遵守日期推迟到2019年1月21日（83 FR 28497）。修订后的《通则》，包括2018年1月22日临时最终规则和2018年6月19日最终规则做出的技术修订，被称为“2018年要求”。

III. 知情同意书

2018年要求包含几项新的知情同意书要求，包括知情同意书和知情同意过程中所包含的信息的内容、组织、报告方式（为方便预期受试者决定是否参与研究）的变更，以及对知情同意书的基本和附加要素的变更。FDA已收到利益相关方提出的问题，即这些规定是否可纳入FDA监管的临床研究的知情同意书和知情同意过程，或者是否有必要制定两份不同的知情同意书，分别用于联邦政府进行/支持的研究及受FDA监管的研究。

为回复利益相关方的询问，我们澄清，2018年要求中与同意表和过程中所包含的信息的内容、组织、报告方式以及知情同意书的基本和附加要素相关的规定，与FDA现行的政策和指南一致。这可避免申办者或研究者制定和伦理审查委员会审查两份不同的知情同意书。有关2018年要求中新增知情同意书条款的子集，见附录。

IV. 快速审查程序和清单

FDA在21 CFR 56.110中规定，对于某些风险不大于最低风险的研究，应加快伦理审查委员会审查程序。第56.110(a)节描述了可由伦理审查委员会通过《联邦公报通知》建立的快速审查程序进行审查的研究类别清单。FDA于1998年11月9日在《联邦公报》制定并公布了这份清单（1998年清单）。[8](#bookmark20" \o "当前文件)第56.110(b)节明确指出，在适当情况下，伦理审查委员会“审查员”必须确定清单上的研究风险不超过最低风险，以便伦理审查委员会启用快速审查程序。

FDA承认，根据2018年要求第45 CFR 46.110(b)条款的要求，伦理审查委员会可对快速审查清单上的研究启用快速程序，除非伦理审查委员会审查员确定该研究的风险超过最低风险。由于FDA尚未修订其法规，伦理审查委员会须继续遵守FDA 21 CFR 56.110(b)的法规，并使用1998年清单进行受FDA监管的临床研究，包括同时受美国卫生与公众服务部和FDA法规约束的研究。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

8 63 FR 60353，1998年11月9日；[https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1998-11-09/pdf/98-29748.pdf。](https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1998-11-09/pdf/98-29748.pdf)

V. 伦理审查委员会持续审查

2018年要求删除了在某些情况下进行持续审查的要求（见45 CFR 46.109(f)(1)）。根据45 CFR 46.109(f)(1)(i)和(iii)，对于符合45 CFR 46.110要求的快速审查条件的研究，或已进展到仅剩数据分析，和/或从受试者应接受的作为临床护理一部分的程序获取随访临床数据的研究，无需继续审查，但伦理审查委员会另有规定的除外。

由于FDA尚未修订其法规，伦理审查委员会须继续遵守现行21 CFR 56.109(f)对伦理审查委员会持续审查的要求，包括受美国卫生与公众服务部和FDA管辖的临床研究。伦理审查委员会须视风险程度，以每年至少一次的时间间隔对研究进行持续审查（21 CFR 56.109(f)）。[9](#bookmark25" \o "当前文件)

VI. 进一步说明

FDA正在积极努力使其人类受试者保护法规与《治愈法案》相一致。我们认识到，在此过渡期间，将2018年要求的其他规定应用于FDA监管的临床研究可能存在问题。若有要求，进一步澄清的问题和/或意见可随时提交给本指南的公共档案，FDA将考虑在必要时发布其他指南以明确其他规定。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

9如需更多信息，参见FDA的“伦理审查委员会、临床研究者和申办者指南；伦理审查委员会在临床研究批准后继续审查，”（2012年2月），[（https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm294558.pdf）](https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm294558.pdf)。

附录：

**从2018年要求选择的部分知情同意书条款**

**A. 知情同意书一般要求**

2018年要求包含知情同意书的新的一般要求，这些要求涉及知情同意书和知情同意过程中所包含的信息的内容、组织、报告方式，以方便预期受试者决定是否参与研究。

新的或包含新信息的规定如下：

**46.116(a)(4)** 须向潜在受试者或法定授权代表提供正常人希望获得的信息，以便就是否参与研究做出明智的决定，并提供讨论此类信息的机会。

**46.116(a)(5)(i)** 知情同意书首先须简明扼要地介绍关键信息，这些信息最有可能帮助潜在受试者或合法授权代表了解人们参与或不参与研究的原因。知情同意书的该部分内容须以便于理解的方式组织和呈现。

**46.116(a)(5)(ii)** 知情同意书作为一个整体，须提供与研究有关的足够详细的信息，而且须以一种不只是提供独立事实清单的方式组织和呈现，而是有助于潜在受试者或合法授权代表了解人们参与或不参与研究的原因。

**46.117(b)(2)** 提供了一份简短的书面知情同意书，说明45 CFR 46.116要求的知情同意书的必要要素已口头提交给受试者或受试者的合法授权代表，并且45 CFR 46.116(a)(5)(i)要求的关键信息先提供给受试者，然后再提供其他信息（如有）。

**B. 知情同意书的基本和附加要素**

2018年要求包含一项新的基本要素和三项附加的知情同意书要素，如下所示：

**45 CFR 46.116(b)(9)中的新基本要素**

下列任何涉及收集可识别个人信息或可识别生物样本研究的一项声明：[10](#bookmark31" \o "Current Document)

(i) 声明可能会从可识别个人信息或可识别生物样本中删除标识，并且在删除后，该信息或生物样本可用于未来研究或分发给另一位研究者，以进行未来研究，而无需获得受试者或合法授权代表的额外知情同意书，如果可能；或

(ii) 声明作为研究的一部分收集的受试者信息或生物样本，即使标识删除，也不会用于或分发用于未来研究。

**45 CFR 46.116(c)(7)-(9)的新附加要素**

**46.116(c)(7)** 声明受试者的生物样本（即使已删除标识）可用于商业利润以及受试者是否会对商业利润分红；

**46.116(c)(8)** 声明是否向受试者披露临床相关研究结果（包括个人研究结果）以及如果披露，在何种条件下披露；及

**46.116(c)(9)** 声明对于涉及生物样本的研究，研究是否会（如果已知）或可能包括全基因组测序（即，对人类种系或体细胞样本进行测序，以生成该样本的基因组或外显子组序列）。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

10*个人信息*包括个人可合理预期没有观察或记录的情况下发生的行为的信息，以及个人出于特定目的提供且个人可以合理预期不会公开的信息（例如，医疗记录）。（45 CFR 46.102(e)(4)）。

*可识别个人信息*指研究者可以或很容易确定受试者身份的信息或与该信息相关的个人信息。（45 CFR 46.102(e)(5)）。

*可识别生物样本*指研究者可以或很容易确定受试者身份的生物样本或与该生物样本相关的生物样本。（45 CFR 46.102(e)(6)）。