**机构审查委员会、  
临床研究者和申办方的须知信息指南**

**FDA 临床研究者检查**

*更多副本请咨询：*

良好临床实践办公室

特殊医疗项目办公室，FDA局长办公室

10903 New Hampshire Avenue, WO32-5103 Silver Spring, MD 20993-002

(电话) (301)-796-8340

http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/GuidancesInformationSheetsandNotices/default.htm

**FDA美国卫生和人类服务署**

**2010年6月**

**程序**

**机构审查委员会、临床研究者和申办方的  
须知信息指南[[1]](#footnote-1)**

**FDA 临床研究者检查**

|  |
| --- |
| 本指南草案代表FDA目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该方法。如果您想讨论另一种方法，请联系FDA负责实施本指南的人员。如果您无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的适当号码。 |

## 引言

本指南旨在提供有关FDA根据FDA生物研究试验监查体系（BIMO）执行临床研究者检查的信息。本文件取代2006年1月的FDA信息表指南“FDA 临床研究者检查”。本文件进行了修订，编入了最新信息，并将根据代理机构的良好指南实践法规（21 CFR 10.115）印发。

包括本指南在内的FDA指导文件没有规定法律强制性义务。相反，指南描述了FDA对当前主题的思考，应仅视为推荐意见，除非引用具体的法律或法规要求。本FDA指南中使用的词语“应”表示“建议”或“推荐”意见，并不是强制性的。

## 背景

FDA制定了BIMO体系，以保护FDA监管的临床研究的人类研究受试者的权利、福利和安全性、确保研究或上市申请中提交给FDA的数据的质量和完好性、评价临床研究的法定要求和FDA法律的符合性。在其他方面，FDA的BIMO体系涉及现场考察临床研究者、申办方、监查员、合同研究组织、机构审查委员会（IRB）、非临床（动物）实验室、生物等效分析实验室。本文描述了FDA 21 USC 355(i)或21 USC 360j(g)监管的临床研究的临床研究者的现场考察。

## 临床研究者检查什么时候进行？

FDA进行临床研究者检查，以确定临床研究者是否按照适用的法律法规要求进行临床研究。实施FDA监管的临床研究的临床研究者应允许FDA调查员查阅、复印和核查临床研究者作出的记录和报告，包括研究产品及受试者病历的处理。请参见 21 CFR 312.68 和 812.145。FDA调查员通常通过现场检查来履行监督职能，目的是记录研究在临床研究者机构中是如何进行。对于新药研究，新药适应症上市申请批准之日起，临床研究者应保留研究记录至少2年，若适应症没有提交上市申请或申请未获批准，则自研究中断之日起研究记录保存2年，并通知FDA。请参见21 CFR 312.62(c)。对于研究器械的研究，临床研究者必须保留研究记录，保留时间为自如下两个日期中较晚日期之日起2年：研究终止或完成日期，或上市审批申请或产品开发方案完成通知不再需要记录支持的日期。请参见21 CFR 812.140(d)。

FDA通常在如下情况对临床研究者机构进行通知检查和飞行检查：

* + 需要核实提交给FDA的数据的准确性和可靠性；
  + FDA收到有关特定研究机构实施研究的投诉；
  + 答复申办方的顾虑；
* 临床机构处于停工状态时；
* 临床试验进行期间，以实时评价研究者在研究期间的行为并保护人类受试者；
  + 经FDA审查分部的要求；及
  + 涉及被FDA当前工作计划列为特殊产品的特定类别研究产品（例如，根据当前大众健康问题，进行针对性检查）。

## 临床研究者检查如何进行？

到达临床研究者的研究机构时，FDA调查员将出示他/她的FDA证书，并向临床研究者或相应的研究人员出具一份完整的FDA 482表（检查通知）。FDA有权在合理的时间访问、检查和复制临床研究有关的任意必要记录。请参见《联邦食品、药品和化妆品法》第704节（21 USC 374），21 CFR 312.68，21 CFR 812.145。

检查临床研究者所在临床研究机构时，FDA调查员通常检查是否遵循21 CFR第50部分、第56部分、第312部分，及/或812部分中规定的研究产品使用和人类受试者保护有关的法规，并与研究实施人员谈话，以确定：

* + 研究方案各个环节的实施人（例如，入组和排除标准的检查人，知情同意书的获取人，不良事件数据的收集人）；
* IRB是否审核方案、知情同意书及在方案实施前审核方案修正案；
* 临床研究者和研究人员是否遵守申办方方案和研究计划，是否记录方案偏离并相应报告；
* 受试者或受试者法定代表是否在受试者参与研究前（即，研究相关程序执行前）签署知情同意书；
  + 是否授权其他人员执行研究的各个环节，如果是，临床研究者如何监督研究的实施[[2]](#footnote-2)；
  + 研究包括哪些具体环节；
  + 研究数据的获取方法及研究数据如何记录；
  + 研究产品的问责，包括运输记录和未使用研究产品的处置；
* 临床研究者是否披露其与申办方的财务利益关系和/或与助理研究者、配偶和抚养子女之间的利益关系。[[3]](#footnote-3)
  + 监察员与临床研究者之间的通信；
  + 监察员对研究进展的评价；及
* 根据先前FDA检查做出的纠正措施（若有），及监管通信或申办方和/或督察员通信。

FDA调查员也可审核提交给FDA或申办方的研究数据及临床研究相关的记录（若有）。此类记录可包括病例报告表、含有签名和日期的知情同意书等支持性源文件，及医生进度记录、受试者医院病历和护士笔记等医疗记录。这些记录可以是硬拷贝形式和/或电子格式。对于电子记录和/或电子签字，FDA调查员可以收集信息，确定是否满足了21 CFR第11部分的要求。[[4]](#footnote-4)

FDA还可检查临床研究有关的受试者医学记录，在研究前确认研究疾病是否确诊、研究合格标准是否满足、受试者是否服用方案禁止的可能干扰性药物。FDA调查员也可审核受试者完成研究相关活动后一段时间内的记录，以确定随访是否遵循方案、临床研究者是否提交所有应报告不良事件（包括所有临床体征和症状）。请参见 21 CFR 312.64(b) 和 812.150(a)。有关FDA实施临床研究机构检查期间使用的规程信息，请参见FDA合规计划指导手册（CPGM），及临床研究者和申办方-研究者生物学研究监查，计划7348.811。[[5]](#footnote-5)

## 国际检查

临床研究者的FDA检查并不局限于美国。当研究作为上市申报资料提交给FDA，并提供产品审批决策性数据时，进行国际检查。请参见FDA CPGM，计划7348.811, “临床研究者和申办方-临床研究者。”[[6]](#footnote-6) FDA新药临床试验申报（IND）研究及美国以外国家和地区的研究机构实施的非IND和非IDE研究。

### 研究药物和生物制剂相关的研究

FDA检查执行新药临床试验申请（IND）、新药上市申请（NDA）或生物制剂许可申请（BLA）的国外研究的临床研究者。虽然在美国以外国家和地区进行临床试验的申办方不需要提交IND申请，但向FDA提交非IND申请的国外临床研究的申办方应遵循21 CFR 312.120的要求。若临床研究者在美国以外的国家和地区进行IND申请研究，则临床研究者应遵循FDA法规，包括21 CFR第50部分、第56部分和第312部分的条款。根据上述第III节所列情况执行检查时，FDA确认数据的真实性、准确性和合规性。

FDA考虑是否接受用于IND申请、NDA申请或BLA申请的美国以外国家和地区的非IND临床研究时，FDA检查有助于确定研究是否符合21 CFR 312.120的要求。具体而言，检查将评估下列标准是否得到满足：

* 研究设计合理，严格实施。
* 研究依据良好临床实践（GCP）（临床试验设计、实施、性能、监查、稽查、记录、分析和报告的标准），以确保报告的数据和结果可靠、准确，且受试者的权利、安全和福祉受到保护。
* 研究在开始前由独立伦理委员会（IEC）进行审查和批准（或提供有利意见）、IEC持续审查进行中的研究、研究程序开始前记录无偿受试者（或，若受试者无法提供同意，受试者的法定授权代表）知情同意书。

### 研究器械相关的研究

执行国外研究的临床研究者的FDA检查包括用于上市前审批申请（PMA）或上市前通告（510(k)）提交资料的器械研究。

对于在美国以外国家和地区进行的器械研究，如果满足特定条件，FDA将接受支持PMA但未依据研究器械豁免（IDE）条款实施的研究。FDA检查有助于确定研究是否按照21 CFR 814.15进行。具体而言，检查将评估下列标准是否得到满足：

* + - 数据有效；及
    - 研究按照《赫尔辛基宣言》[[7]](#footnote-7)或研究所在国家的法律和法规进行，以二者中给人类受试者提供更大保护的为准。

根据上述第III节所列情况执行检查时，FDA确认数据的真实性、准确性和合规性。FDA调查员可要求有关研究是否依据美国以外国家和地区的法律法规和/或《赫尔辛基宣言》（以二者中给人类受试者提供更大保护的为准）进行的记录。

## 检查完成后应做什么？

检查结束时，FDA调查员与临床研究者和/或他的/她的代表进行总结面谈。面谈期间，FDA调查员审查并讨论检查意见，如果发现缺陷，向临床研究者或他的/她的代表发出书面FDA 483表格（检查意见；483）。483表格描述FDA调查者认为代表适用法律和法规偏离情况的检查意见。

FDA调查员在临床研究者检查期间发现的一些常见缺陷包括：

* 未能遵循研究计划和签署的研究者声明/协议（例如，未能按照有关的现行方案进行研究或监督）。请参见 21 CFR 312.60 和 812.110(b)。
* 方案偏离（例如，未能正确记录和报告医学上必要的方案偏离）。请参见 21 CFR 312.66 和 812.150(a)(4)。
* 记录不充分。请参见 21 CFR 312.62 和 812.140(a)。
* 研究产品的问责不充分。请参见 21 CFR 312.62(a)和 812.140(a)(2)。
* 受试者保护不充分，包括知情同意书问题。请参见 21 CFR 50、 312.60和812.100。

临床研究者可在总结面谈时回复483意见，和/或在检查后以书面形式回复。如果临床研究者选择书面答复483列出的缺陷，则应直接向483左上角列出的FDA地区办事处作出答复。[[8]](#footnote-8)(FDA网站列出了FDA地区办事处(<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/IOM/ucm124008.htm>)).

检查后，执行检查的FDA调查员出具书面现场检查报告（EIR）。EIR、FDA 483表（如果发出）、检查期间收集的所有材料及地区办事处收到的所有临床研究者答复均发送给相应的FDA中心，以进一步评价检查结果，并进行最终分类。完成该审评后，审评中心将向临床研究者发出如下其中一种类型的信函：

1. 一般描述“FDA没有发现严重偏离法规的情况”的信函。请注意，若FDA没有发现严重偏离，则不一定发送信函。参见FDA CPGM，计划7348.811，“临床研究者和申办方-临床研究者”[[9]](#footnote-9)
2. 确定不满足警告信函监管意义阈值的法律法规违背情况的通知函或无标题函。一般来说，此类信件要求临床研究者提供书面答复。有关启动无标题函程序的FDA规程，请参见第4-2章监管程序手册（RPM）。[[10]](#footnote-10)
3. 警告信函描述适用法律和法规的严重偏离情况。针对违背监管意义的警告函。重大违法行为是指如果不及时和适当纠正，可能导致强制行动的违法行为。发出警告函以实现自愿遵守，包括更正请求及对FDA的书面答复。有关启动取消资格程序的FDA规程，请参见第4-1章监管程序手册（RPM）。[[11]](#footnote-11)
4. 取消资格程序和解释机会的通知*(NIDPOE)*。若临床研究者屡次或蓄意不遵循适用法规要求或，蓄意或重复向申办方或FDA提交含有错误信息的报告，FDA将启动程序，根据第312部分取消临床研究者接收研究新药和/或生物制剂的资格或根据第812部分取消接收研究器械的资格。请参见 21 CFR 312.70 和 812.119。NIDPOE确定违规情况，并给临床研究者提供机会，以非正式会议或书面形式作出解释。若答复NIDPOE时，临床研究者提供的解释得到FDA的认可，则不一定取消资格，可能考虑其他决定，例如详细的纠正计划。若研究者的解释不被FDA认可，则FDA可依据21CFR第16部分发布“听证机会通知”。更多信息，请参见FDA的信息表指南，“临床研究行政行为[-取消资格](#_bookmark11)。”[[12]](#footnote-12)有关取消资格程序的FDA规程，请参见5-9章的监管程序手册。[[13]](#footnote-13)

为了确保临床研究者及时采取纠正措施并确保保护研究受试者，FDA将警告函和NIDPOE副本提交给研究申办方和审核IRB。[[14]](#footnote-14)

此外，根据FDA中心确定的检查的最终分类，检查结果与审核上市提交资料的FDA部门共享。指定审查部门在审查申办方上市提交资料时考虑检查结果。若检查发现严重违反FDA临床研究法规（例如，未能遵循研究计划）的情况，则指定的审查部门将要求对研究数据进行额外分析，或在FDA认为数据不可靠的特定情况下驳回受影响的数据。

FDA同时在其网站公布最终临床研究者检查分类[[15]](#footnote-15)、警告函、NIDPOE和临床研究者取消资格或被限制接收研究产品的其他信息：

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/DisqualifiedRestrictedAssuranceList/default.htm>

## 谁能提供更多的信息？

FDA检查期间或检查后，若临床研究者的问题没有得到FDA检查人员的答复，则可联系地区办事处主任或检查中心的联络人。FDA检查人员应提供地区办事处主任和中心联络人的姓名和电话号码。

1. 本指南由局长办公室良好临床实践办公室（OC）联合生物制剂评估和研究中心（CBER）、器械和放射学卫生中心（CDRH）、药品评价和研究中心（CDER）及法规事务办公室（ORA）共同制定。 [↑](#footnote-ref-1)
2. 临床研究者是临床研究的执行人或研究者团队的负责人。请参见 21 CFR 312.3 和 812.3(i)。临床研究者负责保护受研究者护理的受试者的权利、福利和健康。请参见 21 CFR 312.60 和 812.100。更多信息，请参阅“行业指南：研究者职责——保护研究受试者的权利、安全和福利”: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM187772.pdf>. [↑](#footnote-ref-2)
3. 有关研究者财务披露的要求，请参见21 CFR 第54部分和“行业指南-临床研究者的财务披露”：  
   <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126832.htm>. [↑](#footnote-ref-3)
4. 有关电子记录及第11部分要求的更多信息，请参见 21 CFR第11部分和“行业指南： 第11部分，电子记录，电子签名-范围和应用”：  
   <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125125.pdf>.此外，还可参阅临床研究中使用计算机系统的补充指南：<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070266.pdf>. [↑](#footnote-ref-4)
5. <http://www.fda.gov/downloads/ICECI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/ucm133773.pdf>. [↑](#footnote-ref-5)
6. [Ibid](http://www.fda.gov/downloads/ICECI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/ucm133773.pdf). [↑](#footnote-ref-6)
7. 21 CFR 第814部分指，1983年修订的《赫尔辛基宣言》。该宣言随后进行了修订，但FDA尚未正式采用后续版本。 [↑](#footnote-ref-7)
8. 一般来说，FDA规定，应在15个工作日内对FDA 483表检查意见作出答复。如果FDA在FDA 483发布后的15个工作日内收到FDA 483意见的答复，FDA将在决定是否发出警告信之前对该答复进行详细的审查。如果FDA在FDA 483发布后超过15个工作日才收到FDA 483意见的答复，FDA不会在警告函中明确地对纠正措施的充分性作出回应。请参见 74 FR 40211（2009年8月11日）：[http://www.regulations.gov/search/Regs/home.html#documentDetail?R=0900006480a0583c](http://www.regulations.gov/search/Regs/home.html%23documentDetail?R=0900006480a0583c). [↑](#footnote-ref-8)
9. <http://www.fda.gov/downloads/ICECI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/ucm133773.pdf>. [↑](#footnote-ref-9)
10. <http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/RegulatoryProceduresManual/ucm176871.htm>. [↑](#footnote-ref-10)
11. <http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/RegulatoryProceduresManual/ucm176870.htm>. [↑](#footnote-ref-11)
12. <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM214008.pdf>. [↑](#footnote-ref-12)
13. <http://www.fda.gov/downloads/ICECI/ComplianceManuals/RegulatoryProceduresManual/UCM074324.pdf>. [↑](#footnote-ref-13)
14. FDA向申办者和监管IRB披露此信息不违反1974年的《隐私法案》。请参见 63 FR 55873，1998年10月19日 [↑](#footnote-ref-14)
15. 此信息可用于涉及药品，

    http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/cliil/index.cfm,和生物制剂http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ComplianceA[ctivities/UCM167052.pdf.](http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ComplianceActivities/UCM167052.pdf)的研究。 [↑](#footnote-ref-15)