**申办方、机构审查委员会、临床研究者和FDA工作人员指南**

**使用不能单独识别的剩余人类受试者进行体外诊断试剂研究的知情同意指南**

**文件发布日期2006年4月25日**

有关本文件的问题，请联系Sally Hojvat博士，电话：240-276-0496或发送电子邮件至sally.hojvat@fda.hhs.gov。

**美国卫生与公众服务部  
食品药品监督管理局  
器械与放射健康中心  
体外诊断试剂评估和安全办公室**

**生物学评价和研究中心  
血液研究和审查办公室**

**管理和预算办公室 控制编号0910-0582**

**截止日期：2016年4月30日**

**请参阅本指南第8节附加的文书削减法声明**

**前言**

**公共评论**

书面评论和建议可以随时提交给食品药品监督管理局文档管理部，5630 Fishers Lane，1061室（HFA-305），Rockville, MD, 20852，供部门审议。或者可以提交电子评论到http://www.fda.gov/dockets/ecomments。请使用文档号2006D-0150标识贵公司的评论。可能直到文件下次修订或更新时，意见才会被机构受理。

**其他副本**

其他副本可从互联网获得，网址为：

http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1588.pdf，或者要通过传真机接收此文档，请使用按键式电话致电CDRH资源索取自动回传系统800-899-0381或301-827- 0111。按1进入系统。在第二个语音提示下，按1订购文档。输入文档编号（1588），之后按井号键（＃）。按照剩余的语音提示完成请求。

有关本指南使用或解释的问题，请联系：Sally Hojvat，博士，电话240-276-0496或发送电子邮件至sally.hojvat@fda.hhs.gov。

**目录**

[**1.** **介绍** 4](#_Toc479438308)

[**2.** **范围** 5](#_Toc479438309)

[**3.** **背景** 6](#_Toc479438310)

[**4.** **在什么情况下FDA行使强制自由裁量权，符合FDA监管体外诊断试剂研究中有关使用标本的信息的要求？** 7](#_Toc479438311)

[**5.** **对于这些类型的研究应保持什么类型记录** 9](#_Toc479438312)

[**6.** **申办方是否在决定是否进行可能受本指南行使强制自由裁量权的研究时考虑其他事项？** 9](#_Toc479438313)

[**7.** **在审查本指南重点的体外诊断试剂研究类型时，伦理委员会应该做什么？** 9](#_Toc479438314)

[**8.** **1995年文书削减法** 10](#_Toc479438315)

申办方、机构审查委员会、临床研究者和FDA  
工作人员指南

**使用不能单独识别的剩余人类受试者进行体外诊断试剂  
研究的知情同意指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表食品药品监督管理局（FDA）目前对这一主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。如果贵公司希望讨论一种替代方法，请联系负责实施本指南的FDA工作人员。如果贵公司无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的合适的电话号码。*** |

1. **介绍**

FDA发布本指南，通知申办方、机构审查委员会（IRB）、临床研究者和机构工作人员，FDA在某些情况下，对用于FDA相关体外诊断（IVD）[[1]](#footnote-1)试剂的研究关于知情同意要求的条例目前行使强制自由裁量权。如下所述，FDA不打算反对在没有知情同意的情况下将剩余人类受试者用于 - 收集用于常规临床护理或分析的标本残余物，这些残余物如果不被利用将被丢弃 - 符合豁免标准的研究中，根据21 CFR 812.2（c）（3）的调查器械豁免（IDE）规定，只要在使用不能单独识别的标本时，标本的隐私被保护。只要这些样品不是可单独识别的，FDA还打算在此政策中包括从样品库[[2]](#footnote-2)获得的样品和从之前为其他无关研究收集的样品残留物。

根据FDA的关于进行体外诊断试剂研究的现行法规，人类受试者的定义是其标本用于研究器械的个体[见21CFR812.3（p）]。因为这些法规要求FDA监管的人类受试者研究需获得知情同意，法规规定的特定情况除外下，[[3]](#footnote-3)需要先获得知情同意，才能将其样品用于FDA监管的研究[见21 CFR第50部分]。

FDA保护人类受试者的这一方面法规对于开发体外诊断试剂的研究者造成混乱和困难。许多临床医生、研究医院和公司已经认为对使用剩余标本进行体外诊断试剂研究，要求知情同意，对人类受试者进行保护是不必要的，并且过于繁重和昂贵。

FDA最近的“关键路径”[[4]](#footnote-4)倡议也集中重点关注该机构对医疗产品开发中不必要障碍。该机构已经收到来自贸易协会和研究机构的评论，指出使用剩余标本时需获得知情同意这一挑战是研究工作中不必要的障碍和花费。剩余标本可用时，通常很难找到捐助者并获得同意，即使这并非不可能。这种困难可能阻碍制造商的研究工作，这将使安全和有效的体外诊断无法更快上市。同时，许多研究者认为，对于这种特定类型的研究，知情同意旨在确保人类受试者的保护价值观，或者不涉及，或者可以通过较少繁琐的措施得到充分保护。

关于对体外诊断试剂的研究要求知情同意的混淆，以及对产品开发带来不必要障碍的关注，促使FDA发布本指南文件。FDA认为，该指南将以与人类受试者保护的价值观相一致的方式促进产品开发。FDA打算立即开始行使对本指南的强制自由裁量权。根据该机构的良好指导规范法规21 CFR 10.115，贵公司可以随时提交对本指南的评论。机构将考虑贵公司的评论，并决定是否在以后修订该指南。

1. **范围**

本文件仅适用于由FDA根据联邦食品、药品和化妆品法案（简称法案）第21 USC 360j（g）节第520（g）部分规定的体外诊断试剂研究，该研究根据21 CFR 812.2（c）（3）豁免IDE法规的大多数要求（21 CFR 812），并使用不能单独识别的剩余标本。剩余标本是收集用于常规临床护理或分析的人类标本残余物，如果不使用则会被丢弃。研究者或与研究相关的任何其他个人（包括申办方）不知道或很难确定受试者的身份时，则为标本不能单独识别。（见下文第4节）。本指南也适用于以前收集用于其他无关研究且无法单独识别的标本。

本指南将在发布之日实施。其适用于指南发布日期内现有剩余标本进行的研究，以及将在本指南发布后收集标本进行的研究，前提是标本和研究符合下述情况（见第4节）。

1. **背景**

FDA的研究器械法规定旨在鼓励符合公共卫生和安全以及符合道德标准的方式开发新型有效的器械。（参见21 U.S.C. 360j（g））。研究者应该有自由去追求实现这一目标的最小负担方法。然而，为了确保产品开发与保护公共卫生安全以及道德标准之间保持平衡，FDA已制定人类受试者保护法规，满足知情同意和伦理委员会审查的要求，这些要求适用于涉及人类的所有FDA监管的临床研究。特别的是，知情同意要求进一步考虑安全和伦理因素，允许潜在受试者在同意参加试验的情况下，考虑他们面对的生理和隐私风险。

根据FDA规定，使用人类标本进行的支持FDA上市前提交的临床研究被认为是人类受试者研究[见21 CFR 812.3（p）]。21 CFR 812.2（c）（3）的调查器械豁免条款下，许多体外诊断试剂研究依据21 CFR第812部分的大多数规定而豁免，但FDA关于保护人类受试者的规定（21 CFR第50和56部分）适用于所有由FDA监管的临床研究[见21 CFR 50.1；21 CFR 56.1；21 U.S.C. 360j（g）（3）（A）＆（D）]。

FDA确实对某些紧急和军事研究的知情同意通用要求有狭义的例外，[[5]](#footnote-5)但FDA法规里允许只有在标本不可识别或者收集用于常规临床护理或分析的人体标本残留物不使用将被丢弃时，才能例外地未经知情同意。FDA法规也不允许伦理委员会决定是否放弃对涉及残留或无法识别标本的研究的知情同意要求。

剩余标本经常用于可行性研究和表征新型体外诊断试剂的性能研究有几个原因。新型体外诊断试剂的评价通常需要使用具有特定实验室特征的标本，例如对于特定疾病标志物为阳性或阴性，满足研究的纳入标准。常规临床护理检验可以提供关于标本的实验室特征信息，这使得研究者快速确定标本是否可以满足研究入选标准。因此，对于患者没有价值并且准备丢弃时，这些标本的残余物对研究很有价值。这些标本的成本较之前瞻性地用于研究的标本的成本要低，使得使用剩余标本的研究负担更低，允许制造商进行原本不可能进行的研究。此外，所存储的剩余标本是充足、独特并且可能是稀有标本的来源，能够允许快速完成研究，而这些研究在没有这些标本的情况下不可能在合理的时间框架进行。

FDA认为在某些情况下可以使用未经知情同意获得的剩余标本进行体外诊断试剂的研究，同时保护作为此类标本来源的人类受试者。体外诊断试剂研究申办方使用剩余标本，其受试者不能被识别，并且研究检验的结果不被传达给所识别的受试者或以其他方式与所识别的受试者相关联时，则可最小化减小隐私相关的担忧。此外，这些研究不会给最初收集标本的受试者造成新的医疗风险：患者作为受试者参与研究之前，患者的标本被收集用于自己的临床需要，来自标本收集的任何风险均消除，由于检验结果不用于受试者的临床管理，因此不存在来自错误检验结果的风险。与已收集用于常规临床护理的剩余标本一样，之前为其他研究目而收集的剩余标本的研究使用不涉及额外的医疗风险，并且通过本指南限制不可识别标本的适用性，减小隐私风险。

1. **在什么情况下FDA行使强制自由裁量权，符合FDA监管体外诊断试剂研究中有关使用标本的信息的要求？**

如果要进行体外诊断试剂的研究并且所有以下情况都是真实的，FDA打算对临床研究者、申办方和伦理委员会的知情同意要求行使强制自由裁量权：

* 1. 研究符合21 CFR 812.2（c）（3）的调查器械豁免标准。
  2. 研究使用剩余标本，即收集用于常规临床护理或分析的标本残留物，不使用将丢弃。研究还可以使用标本库中之前为其他研究目而收集的标本或剩余标本。
  3. 标本不能单独识别，即，研究人员研究者或与研究相关的任何其他个人（包括主办者申办方）不知道并且很难确定受试者的身份[[6]](#footnote-6)。如果样本标本是有编码的，研究人员研究者或与研究相关联的任何其他个人或主办者申办方都不能将样本标本与收集样本标本的受试者直接或 间接通过编码系统关联，则被认为不是单独可识别的。
  4. 标本可能附有临床信息，只要此信息不使研究者或与研究相关的任何其他个人（包括申办方）能够识别标本来源即可。
  5. 照顾患者的个人与进行研究的人不同并且不共享关于患者的信息。
  6. 将标本提供给没有识别符的研究者，并且标本的供应商制定防止个人信息泄露的政策和程序。
  7. 伦理委员会根据21 CFR第56部分对该研究进行审查，本指南文件第7部分对此作了说明。

**不在本指南中预期执行强制自由裁量权范围内的研究包括（但不限于）以下任何情况的研究：**

* 该研究不符合21 CFR 812.2（c）（3）的调查器械豁免标准；
* 标本是可单独识别的，即研究者或与研究相关联的任何其他个人（包括主办者）已知或可容易确定受试者的身份。
* 专门为提议的研究收集标本。也就是说，标本不会在常规临床护理或分析中剩余，也不会在其他研究中剩余。
* 研究所需的标本量比常规收集的用于常规临床分析的标本剩余量多

或者，

* 将检验结果报告给受试者的医护人员。例如，在涉及炭疽芽孢杆菌检验器械的比较研究过程中，如果研究过程中发现阳性结果，那么不报告阳性结果是不合适的。

1. **对于这些类型的研究应保持什么类型记录**

我们建议申办方保留关于本指南第4（a）-（g）部分所述因素的书面文件，包括标本提供者遵循的政策和程序，确保不能识别该受试者。FDA可能要求检查本文件。FDA建议伦理委员会在批准研究之前审查本文件，特别注意隐私和保密性以及临床患者管理研究信息的潜在使用。

1. **申办方是否在决定是否进行可能受本指南行使强制自由裁量权的研究时考虑其他事项？**

申办方应考虑研究是否符合第4节所述的执行强制自由裁量权相关条款，是否有足够的数据来支持他们正在考虑的产品申请。虽然FDA不打算仅仅是因为没有遵守21 CFR第50部分中知情同意要求，而拒绝第4节所述条款中所述研究的研究数据，FDA也不保证符合这些特征的研究所得数据将足以支持上市前许可或批准。FDA可以确定额外的临床信息对于评估检验结果的重要性。对于一些研究，隐藏临床信息可能会有问题并且可能收集带偏差的数据。申办方应该理解，即使选择与本指南相一致的方式进行研究，但未经知情同意，他们也应接受可能无法提供足够的信息来满足FDA的上市前审查需求的风险。

1. **在审查本指南重点的体外诊断试剂研究类型时，伦理委员会应该做什么？**

为了促进体外诊断试剂的开发，FDA打算对伦理委员会行使强制自由裁量权，伦理委员会批准与本指南第4部分中的条款一致的体外诊断试剂研究，伦理委员会的职责应根据21 CFR第56部分关于这些研究的知情同意要求。（不符合21CFR第56部分与知情同意无关的要求不受本指南的强制自由裁量权）。我们建议伦理委员会审查申办方关于第4节（a）至（f）条款所述的文件，包括标本提供者遵循的政策和程序，确保受试者不能被识别。伦理委员会应将现有的FDA法规，包括所有知情同意要求，应用于任何其他体外诊断试剂研究。如果对本指南或正在接受的特定研究有疑问，我们鼓励伦理委员会联系FDA（见本指南标题页上的FDA联系信息）。

1. **1995年文书削减法**

本指南包含信息收集规定，需要由管理和预算办公室根据1995年文书削减法（44 U.S.C. 3501-3520）进行审查。

完成此信息收集所需的时间估计每次回复平均为4小时，包括审查说明，搜索现有数据源，收集所需数据以及完成和查看信息收集的时间。关于减少这种负担的的评价或建议发送到：

卫生与公众服务部  
食品药品监督管理局  
首席信息官办公室  
文书削减法（PRA）员工  
1350 Piccard Drive，400室   
Rockville, MD 20850

|  |
| --- |
| 除非显示当前有效的管理和预算办公室控制编号，否则机构和申办方不得收集信息，并且个人不需要回复收集的信息。收集信息的管理和预算办公室控制编号为0910-0582，截止日期为2016年4月30日。 |

1. 体外诊断产品旨在用于诊断疾病或其他病症（包括确定健康状态，治愈、减轻、治疗或预防疾病或其后遗症）的那些试剂、工具和系统。此类产品旨在用于收集、制备和检查从人体采集的样本。21 CFR 809.3（a）。 [↑](#footnote-ref-1)
2. 样本库是用于存储可用于研究的人类生物标本的通常地点。 [↑](#footnote-ref-2)
3. 参见21 CFR 50.23（a）和50.24。 [↑](#footnote-ref-3)
4. “创新或停滞？- 新医药产品关键路径的挑战与机遇”  
   FDA报告于2004年3月16日发布。本文档可在以下网址获得：  
   http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html [↑](#footnote-ref-4)
5. 21 CFR 50.23 and 50.24. [↑](#footnote-ref-5)
6. 关于本文件，编码意味：1）数字，字母，符号或其组合（即代码）已替代能够使研究者或任何方面的识别信息（例如姓名或社会保险号），识别信息可使调查有关的其他个人（包括申办方）容易确定该标本所属的个人身份；和2）解密代码的钥匙，可连接识别信息与标本 [↑](#footnote-ref-6)