临床研究者、行业
及FDA工作人员指南

临床研究者财务披露

美国卫生和人类服务署

食品药品监督管理局

良好临床实践办公室

药物评估和研究中心

生物制剂评估和研究中心

器械和放射卫生中心

2013年2月

临床研究者、行业及FDA工作人员指南

临床研究者财务披露

*其他副本可通过以下方式获得：*

*交流办公室，药物信息司，51幢，2201室*

*药物评估和研究中心*

*食品药品监督管理局*

10903 New Hampshire Avenue, Bldg. 51, rm. 2201, Silver Spring, MD 20993-0002
电话：301-796-3400；传真：301-847-8714；E-mail：druginfo@fda.hhs.gov
[http://www.fda.sov/Druss/GuidanceComplianceResulatoryInformation/Guidances/default.htm](http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)

和/或

*交流、推广和发展办公室，HFM-40
生物制剂评估和研究中心*

食品药品监督管理局
1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448
电话：800-835-4709或301-827-1800；电子邮箱：ocod@fda.hhs.gov
[http://www.fda.sov/BiolosicsBloodVaccines/GuidanceComplianceResulatoryInformation/Guidances/default.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm)

和/或

小制造商、国际和消费者援助司
器械和放射卫生中心
食品药品监督管理局

10903 New Hampshire Avenue, Bldg. 66, rm. 4621, Silver Spring, MD 20993-0002 U.S.A.

电话：1-800-638-2041或301-796-7100；传真：301-847-8149；电子邮箱：dsmica@fda.hhs.gov
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm>

和/或

理事办公室，良好临床实践办公室
食品药品监督管理局

10903 New Hampshire Avenue, Bldg. 32, rm. 5173, Silver Spring, MD 20993-0002 U.S.A.

电话：301-796-8340；传真：301-847-8640；E-mail：gcp.questions@fda.hhs.gov
[http://www.fda.sov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunninsClinicalTrials/GuidancesInformationSheetsandNotices/ucm219433.htm](http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/GuidancesInformationSheetsandNotices/ucm219433.htm)

美国卫生和人类服务署

食品药品监督管理局

良好临床实践办公室

药物评估和研究中心

生物制剂评估和研究中心

器械和放射卫生中心

2013年2月

目录

[I. 简介 1](#_Toc496025795)

[II. 背景 1](#_Toc496025796)

[III. 财务披露的要求 2](#_Toc496025797)

[A. 定义 2](#_Toc496025798)

[B. 需披露的经济利益和协议 4](#_Toc496025799)

[C. 机构行动 4](#_Toc496025800)

[IV. 问答 5](#_Toc496025801)

[A. 一般问题 5](#_Toc496025802)

[B. 需提交的表格和信息 6](#_Toc496025803)

[C. 必须披露的经济利益和协议 11](#_Toc496025804)

[D. 临床研究者 15](#_Toc496025805)

[E. 申办方 17](#_Toc496025806)

[F. 申请人 21](#_Toc496025807)

[G. 涉及的临床研究 23](#_Toc496025808)

[H. FDA审查 26](#_Toc496025809)

[I. 记录保存 29](#_Toc496025810)

[J. FDA检查 30](#_Toc496025811)

[K. 联系方式 31](#_Toc496025812)

[附录 32](#_Toc496025813)

临床研究者、行业和食品药品监督管理局工作人员指南[[1]](#footnote-0)

临床研究者财务披露

|  |
| --- |
| 本指南代表了食品药品监督管理局（FDA）目前对于该主题的思考。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。如果替代方法可以满足适用的法规和/或法律要求，则可以使用该替代方法。如果您想讨论替代方法，可以联系负责实施本指南的FDA工作人员。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。 |

1. 简介

本指南旨在帮助临床研究者、行业和FDA工作人员解释和遵守21 CFR第54部分中临床研究者的财务披露管理条例。本文件是对“行业指南：临床研究者财务披露”（2001年3月20日）的修订。为了解决卫生与公众服务部监察长办公室（OIG）在其报告（OEI-05-01-00130）中提出的问题：*食品药品监督管理局对临床研究者财务信息的监督问题[[2]](#footnote-1)*以及FDA收到的来自行业和公众的问题，FDA于2011年5月发布了一份修订的指南草案，以征询公众意见。收到了来自13例个人和企业的意见，在起草最终版指南时考虑了这些意见。FDA鼓励申请人和申办方与机构联系，就财务披露的具体情况提出建议，这些可能会在产品的开发过程中尽可能早地引起关注。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不构成法律上的强制责任。相反，指南描述了机构目前对某一主题的看法，只应视为建议，除非引用了具体的法规或法律要求。在机构的指南中使用术语“应”，表示“建议”或“推荐”意见，但并不是必需的。

1. 背景

“临床研究者财务披露条例”（21 CFR第54部分）要求，提交药品、生物制剂或医疗器械上市申请的申请人，需提交有关该条例涉及的临床研究者所执行临床研究的任何报酬、经济利益和协议（见21 CFR第54.1部分中的目的）。

该条例于1999年2月2日生效，适用于上市申请中提交的临床研究，包括对原始申请的补充或修正，申请人或FDA据此而确认了该产品有效性，以及由个别研究者对证明产品的安全性做出了重大贡献的任何研究（21 CFR§§54.2（e）和54.3）。该条例要求申请人证明临床研究者不存在某些可能会影响提交至FDA的数据可靠性的经济利益和协议，或向机构披露那些经济利益和协议，并说明为了尽量减少可能的偏倚而采取的措施（21 CFR§54.4（a））。如果申请人没有在资料中提交证明和/或披露信息，或者尽管进行了尽职调查而未能取得资料，则机构可以拒收该申请提交（21 CFR§54.4（c））。

1. 财务披露的要求

根据适用的条例[[3]](#footnote-2)，申请人必须向FDA提交执行该申请所涉及临床研究的所有临床研究者名单，并确定每项研究涉及的申办方的全职或兼职人员（21 CFR§54.4）。对于不是临床研究申办方的全职或兼职人员的每名临床研究者，申请人必须提交一份证明（使用FDA 3454表），以证明不存在21 CFR§54.4（a）（3）中描述的任何经济利益或协议（见下文第III.B.节），或者完整而准确地向机构披露这些利益和协议的性质（使用FDA 3455表），并说明为了尽量减少因那些利益和协议而可能出现的偏倚所采取的任何措施（21 CFR§54.4（a））。如果申请人为获取所需信息而进行了尽职调查却未能获得，申请人可以证明其进行了尽职调查但无法获取信息，并列出无法获取信息的原因（21 CFR§ 54.4）。

FDA通常希望申请人能够提供此信息。在21 CFR§§312.53（c），812.20（b）（5）和812.43（c）中，申办方需要先获取临床研究者的财务信息，才能允许临床研究者参与所涉及的临床研究。根据21 CFR§54.4（b），涉及的临床研究中不属于申办方的全职或兼职员工的每名临床研究者，必须向申办方提供充分而准确的财务信息，以便于完全披露或证明，并在研究期间和研究完成后一年内发生任何相关变化时更新此信息。

1. 定义

**临床研究者 -** 就第54部分而言，“临床研究者”是指“直接参与治疗或评估研究受试者所列出或确定的研究者或次要研究者”，包括研究者或次要研究者的配偶及每名受抚养子女。（见21 CFR§54.2（d））。更多信息请参见章节IV.D“临床研究者”。即使没有全程参与研究的临床研究者，亦被纳入该定义。如果临床研究者没有参与研究全程，则收集的信息应该是他或她参与研究期间，以及结束参与研究后的一年。

**涉及的临床研究 –** 第54部分条例将“涉及的临床研究”定义为“在上市申请中提交的任何人体药物或医疗器械的研究，或基于此部分的重新分类申请，申请人或FDA据此而确认了该产品的有效性（包括与有效产品的等同性研究），或由个别研究者对证明产品的安全性做出了重大贡献的任何研究。这通常不包括：1期耐受性研究或药代动力学研究、多数临床药理学研究（除非其对疗效确定至关重要）、大型多中心开放的安全性研究、治疗方案和平行研究方案”（见21 CFR§54.2（e））。该定义包括支持以下申请提交的临床研究：根据“联邦食品、药品和化妆品法案”（FD&C 法案）505（b）部分的新药申请（NDA），根据FD&C法案505（j）部分的简略新药申请（ANDA），根据FD&C法案510（k）部分提交的上市前通告，根据FD&C法案513部分的重新分类申请，根据FD&C法案515部分的上市前批准申请（PMA），根据“公共卫生服务法”（PHS 法案）351部分的生物制剂认证申请（BLA），以及为支持任何此类申请的修订或补充而提交的临床研究（见21 CFR§§54.3和54.4（a））。涉及的临床研究一般不包括FD&C法案561部分的扩展性应用。如果申请人不确定特定的研究是否包括在该定义中，则可以向FDA咨询，哪些临床研究为“涉及的临床研究”，以符合财务披露的要求。（21 CFR§54.2（e））。有关更多信息，请参见章节IV.G“涉及的临床研究”。

**申请人 –** “申请人”是指向FDA提交药品、医疗器械或生物制剂的上市申请，或提交重新分类申请的一方。申请人负责提交所需的证明和披露声明。（见21 CFR§54.2（g）。）注意，为了财务披露的目的，“申请人”一词包括了“提交者”，术语“申请”包括了“510（k）提交”。更多信息请参见章节IV.F，申请人。

**涉及临床研究的申办方 –** 基于第54部分的目的，“涉及临床研究的申办方”是指“在进行特定的临床研究时提供支持的一方”（见21 CFR§54.2（h））。一项涉及的临床研究可能有多个申办方需要收集财务信息。例如，如果一方设计并执行了该项涉及的临床研究，第二方提供了资金，第三方提供了试验产品，则该项涉及的临床研究有三个申办方。然而，如果本示例中的第三方为试验产品而获得了报销款，则不会视为该项涉及的临床研究的申办方，该研究将视为有两个申办方。还需注意，第54部分中提出的“申办方”定义不同于因研究用新药申请（IND）和研究用医疗器械豁免申请（IDE）而提出的“申办方”的定义（见21 CFR§§312.3（b） ）和812.3（n））。更多信息请参见章节E，申办方。

1. 需披露的经济利益和协议

必须披露的经济利益、协议和付款（见21 CFR§54.4（a）（3）），在此称为“需披露的经济利益和协议”）说明如下[[4]](#footnote-3)。请注意，触发报告的美元数额是研究者、配偶和受抚养子女的经济利益总额。

1. 任何所涉及临床研究的申办方给予研究者的任何报酬，其中，报酬值可能受到研究结果影响。
2. 对试验产品的所有权，包括但不限于专利、商标、版权或许可协议。
3. 所涉及临床研究的任何申办方的任何股权，即任何所有权权益、股票期权或其他不能通过参考公定价格而确定其价值的经济利益。这项要求适用于临床研究者在进行研究期间和研究完成后一年内所持有的利益。
4. 所涉及临床研究的任何申办方的任何股权（如果申办方是上市公司，且利益价值超过50,000美元）。这项要求适用于临床研究者在进行研究期间和研究完成后一年内所持有的利益。
5. 其他种类的巨额款项（SPOOS）是在临床研究期间和研究完成后一年内，由所涉及临床研究的任何申办方提供给研究者或研究机构的累积货币价值为25,000美元或更多的付款。这将包括支持研究者的活动（例如，向研究者或机构提供资金，以资助研究者正在进行的研究或以设备形式的补偿），不包括进行该临床研究或其他临床研究的费用，或者给予其他报销，例如长期咨询的预付聘金或酬金。有关SPOOS的更多信息，请参见第IV节中问题C.4、C.5和C.6。
6. 机构行动

机构可以拒绝接收的上市申请提交：未包含21 CFR第54部分所要求的财务信息或申请人对于已进行尽职调查但无法获得信息的充分理由的证明。（21 CFR§54.4（c））。

如果FDA确定任何临床研究者的经济利益或协议引起关于数据完整性的严重问题，FDA将采取其认为必要的任何措施，以确保数据的可靠性（21 CFR§54.5（c）），包括：

* 1. 对有问题的临床研究者的数据发起机构审计；
	2. 要求申请人进一步提交数据分析，例如评估该临床研究者的数据对整体研究结果的影响；
	3. 要求申请人进行额外的独立研究，以确证该问题研究的结果；以及
	4. 拒绝将所涉及的临床研究视为提供了可作为机构行动基础的数据。
1. 问答
2. 一般问题

A.1 问：为什么FDA制定了财务披露条例？

答：1991年6月，卫生与公众服务部监察长向FDA提交了一份管理咨询报告[[5]](#footnote-4)，该报告指出，FDA缺乏一项机制以收集临床研究者（其研究的产品接受FDA审查）的“经济利益冲突”信息，可能会构成“联邦管理财政综合法案”的重大缺陷。正如最终法规中的序言所述，虽然FDA认为不存在重大缺陷，但其确实认为有必要通过监管来解决该问题[[6]](#footnote-5)。在条例制定过程中，FDA还通过在报纸上发布文章、国会调查和公众证词和评论，了解到可能会有问题的经济利益和协议。根据收集到的信息，FDA决定，要求在某种程度上依赖于临床数据的上市申请人提交某些财务信息是适当的。

A.2 问：FDA对临床研究者财务信息披露审查的目的是什么？申办方如何将偏倚最小化？

答：FDA对临床研究者财务披露信息的审查，提醒FDA工作人员注意有可能导致所涉及临床研究偏倚的经济利益和协议。财务披露程序还向FDA提供了关于申办方是否、以及在多大程度上采取了措施以将偏倚的风险最小化。通过适当的研究设计（见21 CFR§54.5（b）），是使此类由经济利益和协议而产生的偏倚最小化的一项重要手段。例如，使用随机化和盲法有助于最大限度地降低受试者接受试验用药或安慰剂的分配偏倚以及评价研究结局和分析结果时的潜在偏倚。同样，让没有经济利益或协议的人来评估研究终点，特别是在非盲法研究中，可以有助于将评估治疗结果的潜在偏倚最小化。

FDA工作人员在审查上市申请以评估临床数据可靠性时，会考虑财务披露信息和申办方使偏倚最小化的方法（见21 CFR§54.1）。此外，由于在为IND和IDE而进行的研究开始之前[[7]](#footnote-6)，申办方需要收集临床研究者财务信息，申办方可以与FDA合作以尽可能减少任何潜在的偏倚。出于同样的原因，FDA强烈鼓励申办方对于并非按照IND / IDE而进行的研究，在研究开始之前收集财务信息。

1. 需提交的表格和信息

B.1 问：上市申请中需要包含哪些财务披露信息？

答：该申请中必须包含进行每项所涉及临床研究的所有临床研究者的名单（21 CFR§54.4）， 该名单中必须包括符合21 CFR§54.2（d）中“临床研究者”定义的研究者和次要研究者。请注意，临床研究者一词包括了临床研究者的配偶和每名受抚养子女（21 CFR§54.2（d））。该名单还必须明确所涉及研究中作为申办方的全职或兼职员工的临床研究者（21 CFR§54.4）。如果临床研究者的配偶或受抚养子女是申办方的雇员，则该临床研究者应确定为雇员而进行财务披露。对于未确定为申办方雇员的每名临床研究者，必须提交以下项目之一（21 CFR§54.4（a））：

* 1. FDA 3455表，披露声明[[8]](#footnote-7)，对于每名临床研究者，或其配偶或受抚养子女，与所涉及临床研究的任何申办方有关的需披露的经济利益和/或协议。该表格应包括关于这些经济利益和协议的详细信息的附件（例如，研究者或研究者的配偶或受抚养子女有支付性质或持有超过阈值的股权）以及因所披露的经济利益和协议可能造成的偏倚最小化而采取的措施（21 CFR§54.4（a）（3））。更多信息请参见第IV.C节。
	2. FDA 3454表（证明）适用于任何与所涉及临床研究（21 CFR§54.4（a）（1））的申办方不具有需披露的经济利益或协议的临床研究者；申请人可以将无需披露经济利益或协议的研究者附一份研究者名单于单独的一张FDA 3454表；或者
	3. 如果申请人无法获得需披露的部分或全部财务信息，或临床研究者的证明，申请人必须说明其所知悉的任何需披露的经济利益或协议，证明其已进行了尽职调查以获取信息（在FDA 3454表上列为选项3），并附上附件，明确无法获得任何缺失信息的原因（21 CFR§54.4）。FDA希望在绝大多数情况下，申请人能够提供完整的财务证明或披露声明，且需要他们进行尽职调查的情况会是罕见的。有关尽职调查的更多信息，请参见问题B.7和问题F.2。

FDA鼓励申请人以确保列出所有必需信息格式提交财务披露信息。例如，申请人应提供研究者的总人数和一份表格，说明对于确定为雇员的每名临床研究者，是否提供了证明（FDA 3454表）、披露声明（FDA 3455表）或其已进行了尽职调查但无法获取信息（FDA 3454表的选项3）的证明。申请人还应确保如上所述的所有必需附件均已纳入。有关提交财务信息披露的可接受格式问题，申请人应与指定的中心代表联系，请见问题K.1。

B.2 问：申请人是否可以依靠临床调查机构对于披露、审查和管理员工（包括配偶和受抚养子女）经济利益冲突的政策和程序？

答：每名申请人均有责任根据21 CFR第54部分的要求进行披露或证明。研究者遵守机构的政策或程序不能取代其遵守第54部分的规定。

虽然临床调查机构可能会采取措施对临床研究者的经济利益和协议进行管理，为了尽量减少研究偏倚，FDA必须对临床研究者的经济利益和协议进行所有权评估（21 CFR§54.5）。当临床研究者具有需披露的经济利益和协议时，向FDA提交的披露声明中必须包括对任何所披露的经济利益和协议造成的潜在偏倚最小化的措施描述（21 CFR 54.4（a）（3）（v））。如相关，披露声明中应包括该机构为使偏倚最小化而采取的措施说明。更多信息请参见第IV节，问题D.7。

B.3 问：申请人在药品或生物制剂的上市申请中，应在何处纳入证明或披露的表格和附件？

答：使用FDA 356h表（适用于新药、生物制剂或抗生素类药物用于人体的上市申请）中所述格式的申请人，应将临床研究者名单和财务证明和/或披露表格及附件作为申请项19（财务信息）的一部分[[9]](#footnote-8)。使用通用技术文档（CTD）格式的申请人应在模块1.3.4中包含此信息[[10]](#footnote-9)。

B.4 问：在医疗器械的上市申请中，应在何处纳入该信息？

答：申请人应根据适当的申请提交指南中列出的格式，提交临床研究者名单和财务证明/披露表格及附件[[11]](#footnote-10)。

B.5 问：如何提交财务信息？

答：财务信息需使用FDA 3454表和/或3455表（21 CFR§54.4（a））提交，可见于如下网址：<http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/default.htm>

（表格按数字顺序列出）。

B.6 问：签署财务证明/披露表格的具体负责人？

答：表格将由申请人的首席财务官或其他的公司官方负责人或代表签署并注明日期。FDA建议“其他的公司官方负责人或代表”为公司高层，其有权确保将信息准确地收集和报告。根据公司架构，此类人员可以是负责法规或临床事务的人员。

B.7 问：FDA所述 “尽职调查”一词是什么意思？

答：“尽职调查”是在特定情况下对合理和审慎的人员预期活动的量度，在这种情况下，收集关于经济利益或协议的信息。FDA希望申请人通常可以获得所需的信息，因为研究者必须在参与临床研究之前向申办方提供财务披露信息。（21 CFR§§54.4，312.53（c），812.43（c）和812.20（b）（5））。在申请人无法获得所需财务信息的罕见情况下，申请人必须证明其进行了尽职调查，并解释无法获得信息的理由（21 CFR§54.4）。

如果无法获得来自申办方的完整证明或披露所需的所有信息，申请人应当以其他方式尽力去获取信息，这可能表示与个别研究者或次要研究者直接联系。如果研究者的行踪不明，例如因为研究者在研究完成前或在研究完成后一年内离开，FDA建议申办方和/或申请人尝试去找到临床研究者。申办方和申请人应在尝试联系研究者时，对需耗费的努力程度进行合理判断，其中可以包括对该研究者在研究中的作用以及研究者数据贡献的重要性进行考虑。

在大多数情况下，FDA建议，尝试联系研究者的次数超过一次是适当的，且应尝试多种联系方法。FDA还建议每一次联系研究者的尝试均应记录在案，例如，保留电子邮件和信件的副本，并通过书面备忘录对电话和沟通进行记录。FDA还建议申办方和申请人应考虑使用一种联系研究者的方法以允许收件验证，例如提供邮件的收件确认或可靠的快递服务，可提供收件人收到信件的通知。使用此类方法时，应保留交货运单或无法送达的通知副本。

如果研究者不再在进行研究的机构，FDA建议申办方或申请人合理地尝试去找到临床研究者，例如，向进行研究的机构或研究者隶属的机构请求获取联系信息，联系研究者可能隶属的专业协会和/或进行互联网搜索。

如果无法找到临床研究者，或者因某些其他原因而无法从研究者处获得信息，则申办方应利用某些公开的财务信息和协议，例如，专门支付给该研究者的款项或与产品销售相关的信息（因该研究者而产生的稿酬）。应申请人的要求，申办方应检查此类信息的记录，且应受制于任何隐私法律（注意，其他国家的法律可能与美国法律有所不同），申办方应向申请人提供需披露的信息。另外，在必要时还应努力从其他合理可靠的公共信息来源获取需披露的财务信息。例如，关于试验产品的专有权益信息，如专利和商标，应从公开来源获得[[12]](#footnote-11)。另一个可能的信息来源是临床调查机构，可能已经收集了财务信息，并且，如果符合他们的政策则可以根据要求向申请人提供此信息。根据获得的信息，应向FDA提供适当的证明、披露和/或解释。更多信息请参见问题F.2。

对所涉及的研究是否在国外或国内的中心进行，申请人必须进行尽职调查。机构希望合理和审慎的申请人应在第一时机采取积极措施，以了解根据第54部分完整的证明或披露所需的财务资料（第54部分）的收集和维护。这不仅是为了确保申请人能够提交完整的资料，而且还确保了研究申办方需采取措施以防止研究发生偏倚的可能性。更多信息请参见问题E.3、E.5和F.3。

B.8 问：在IND或IDE申请中是否需要临床研究者的财务披露信息？

**答**：不需要，IND/IDE的申办方无需在IND或IDE申请中提交有关临床研究者的经济利益或协议的信息。然而，在临床研究者参与临床研究之前（见21 CFR§§312.53（c）（4）、812.20（b）（5）和812.43（c）（5）），需要收集这些信息。而且临床研究者必须向申办方披露财务信息（见21 CFR§§312.64（d）和812.110（d））。在提交包含所涉临床研究结果（21 CFR§54.4）的上市申请之前，该信息不需要提交给FDA （21 CFR § 54.4）。

FDA鼓励研究申办方在临床研究前和临床研究期间对关于临床研究者可能存在潜在偏倚的具体情况的管理进行咨询。在这些咨询期间， FDA工作人员应注重对研究主题的保护，并尽量减少所有潜在来源的偏倚。

1. 必须披露的经济利益和协议

C.1 问：应向机构披露哪些经济利益或协议的信息？例如，如果个别研究者在一家上市公司拥有超过50,000美元的股票，申请人是否可以仅披露超过50,000美元阈值的收益，还是有必要以书面方式详细披露上述收益或协议？

**答**：申请人必须做出完整而准确的披露（21 CFR§54.4（a）（3））。应披露经济利益或协议的具体细节，包括其规模和性质，应采取任何措施尽量减少因利益或协议而产生研究偏倚的可能性。例如，在说明经济利益时，申请人可以列出：价值77,000美元的股票，7,500美元的发言费，22,000美元的咨询费和125,000美元的拨款，并包括为减少潜在偏倚而采取的具体措施。申办方应要求临床研究者提供有关其财务披露信息的充分细节，以允许进行适当的披露。

C.2 问：在临床研究过程中和研究完成后一年内，临床研究者是否应报告所有在50,000美元上下的波动？

**答：**鉴于股价的潜在波动，FDA认为，在研究过程中，研究者所持有的申办方公司股权可能会出现美元价值的波动。临床研究者应知悉，在持有量超过阈值时应报告股权收益，以及研究者应在股权超过50,000美元时做出更新和报告股权波动的判断。FDA不希望研究者在股权波动低于阈值时进行报告。更多信息请参见问题E.4。

C.3 问：共同基金和401（k）的股权收益是否需要报告？

**答：**FDA希望在绝大多数情况下，持有公开交易的共同基金的股权收益不必报告。但是，如果研究者能够在共同基金中支配股票买卖，则此类公开交易的共同基金股权收益需要报告。

如果研究者在401（k）或相当账户中持有超过50,000美元的申办方股权，并且可以支配是否购买或出售收益，则该收益需要报告。

C.4 问：其他种类的巨额款项（SPOOS）如何与申办方可能支付给个人或机构用以进行各种活动的款项相关联？

**答：**“其他种类的巨额款项”一词旨在捕捉到向研究者或机构提供价值超过25,000美元的大量付款或其他支持，使研究者或机构可能会对申办方产生一种义务感。

这些付款不包括根据合同协议对正在考虑的产品进行临床研究或其他产品的临床研究所支付的费用，但包括支付给研究者或支付给机构用于直接支持研究者的其他款项。

“其他种类的巨额款项”将包括，例如，申办方向临床研究者支付的款项、预付费用和酬金用于诸如参加委员会、提供咨询或指导服务等活动（21 CFR§54.2（f））。对持续研究的资助基金，包括实验室活动和设备以及以实验室/诊所的实物设备为形式的报酬，也将视为其他种类的巨额款项。这表示如果研究者获得设备或获得资金用于购买在实验室/诊所使用的设备，但与进行的临床研究无关，则该笔款项将视为其他种类的巨额款项（21 CFR§54.4（a）（3）（II））。然而，如果研究者获得计算机软件或者获得资金来购买临床研究所需的软件，则该笔款项就无需报告。

支付给机构的款项（不是为了向研究者支付），以及不是专门针对研究者的付款，通常无需报告。然而，在某些情况下，拨付给机构的捐款将视为针对研究者的支付（因此认为需要报告）；例如，若该捐款的措词方式是只有该研究者才能完成。

最后，符合“其他种类的巨额款项”标准、支付给该机构中其他研究者（未参与所涉及的研究）的款项，无需报告。

C.5 问：向研究者支付的差旅费（如交通、住宿和餐费）是否需要作为其他种类的巨额款项（SPOOS）报告？

**答：**一般来说，向研究者支付的合理报销费用，如交通、住宿和餐费等不属于SPOOS的定义，因此无需报告。通常认为的超出正常报销范围且并非研究所需的费用，将视为SPOOS。这些款项将包括，例如娱乐支出与家庭成员旅行相关的交通和/或提供的住宿和餐费，以及超出合理预期的其他付款（例如，如研究者在规定时间外的度假周）。这些类型的费用需要报告，应以SPOOS进行追溯。FDA知悉，此类支付可能会受到行业道德规范的限制或禁止[[13]](#footnote-12)。此类付款的程度将是SPOOS。

C.6 问：在研究过程中累积的美元数额是否会触发其他种类的巨额款项（SPOOS）报告？还是以每年收到的金额为基础？

**答：**报告SPOOS的25,000美元阈值是根据临床研究者在研究过程中和研究完成后一年内所收到的SPOOS累积金额（包括支付给其配偶和受扶养子女的款项）。

C.7 问：FDA希望如何收集财务信息？对于公司采用调查问卷来收集研究者的财务信息，而不是建立内部系统来收集和报告这些信息，FDA认为是否可以接受？

**答：**FDA法规中没有规定收集研究者财务信息的特定方法。申办方/申请人可以灵活地以最有效和负担最小化的方式收集信息，使其可以完整而准确地证明和披露。可以酌情使用由临床研究者完成的调查问卷和/或已经向申办方提供的信息。FDA未要求申办方建立精细化的系统去收集和跟踪财务信息。

如果申办方计划使用调查问卷来收集研究者的财务信息，FDA建议制定适合于此目的的表格。FDA 3455表旨在让申请人将其从临床研究者处收集的财务信息报告给FDA，该表格中未包括使临床研究者了解提供财务信息所需的背景信息。

例如，没有适用于研究者配偶及受抚养子女的报告要求的说明（如同对于研究者的说明一样）；没有关于美元数额触发股权报告或SPOOS的信息；也没有研究者必须报告经济利益和协议的详细声明，不仅声明，例如对大于50,000美元的股权报告。此外，如果财务披露涉及了多个申办方，研究者应该向每个申办方分别报告触发报告的美元金额。应向临床研究者提供此类说明资料，以确保所收集的财务披露信息尽可能地准确和完整。请参见附录，了解收集临床研究者财务信息的注意事项。

C.8 问：该法规要求研究者在研究过程中和研究完成后一年内提供有关经济利益和协议的信息（见21 CFR§54.4（b））。“在研究过程中”是什么意思？ “完成研究”是什么意思？

**答：**“在研究过程中”是指从临床研究者与申办方签署研究协议之日起直到研究完成的时间。基于按照第54部分财务披露的目的，完成研究指的是所有研究受试者均已入组，并且根据临床方案已经完成了所有受试者的主要终点数据的随访。许多研究不止一个阶段（例如，研究可能有短期终点和长期随访阶段）。此处的“完成研究”是指在申请中提交的研究部分。如果是基于长期数据的后续申请，研究的完成则定义为长期随访数据的完成。申请人在提交申请后不需要向FDA提交更新的财务信息，但申请人必须保留完整的记录（21 CFR§54.6）。如果有多个研究中心，申办方可以考虑在最后一个研究中心完成时认为是“完成研究”，或者可以考虑每个研究中心各自“完成研究”。

C.9 问：如果申办方在研究过程中或完成研究后一年内发生变化，例如通过收购或兼并，该怎么办？

**答**：机构的法规要求IND/IDE申办方收集所有临床研究者的财务信息，如果在研究过程中和研究完成后一年内发生任何相关变化，临床研究者应及时更新此信息（21 CFR§§54.4、312.53（c）（4）、312.64（d）、812.43（c）（5）和812.110（d））。因此，如果研究申办方在研究过程中发生变化，临床研究者应对新申办方更新其相关的财务披露信息。新申办方负责收集这些信息，以确保新申办方有完整的财务披露信息，新申办方应该从原申办方处寻求这些信息，而且机构鼓励原申办方与新申办方分享他们的记录。

关于并非按照IND或IDE程序、在美国以外进行的涉及的临床研究（例如根据§312.120或§814.15提交的研究），机构希望申请人尽早采取积极措施了解此类信息的收集情况并根据第54部分进行完整的披露和/或认证。

1. 临床研究者

D.1 问：被定义为“临床研究者”的对象是？

**答：**根据第54部分，“临床研究者仅指直接参与对研究受试者进行治疗或评估、列出或确定的研究者或次要研究者”（21 CFR§54.2（d））。该定义旨在确定需要根据本条例进行报告的个人。一般来说，这些人被认为是在给定的研究中心负责研究的研究者和次要研究者。该定义还包括了该研究者或次要研究者的配偶和每名受抚养子女。

应该注意的是，临床研究者的定义不包括医院工作人员，含护士、住院医生、研究员和办公室工作人员，其提供辅助或间歇性护理，但不对数据产生直接和重要的贡献。另外，只收集标本或进行常规检查（如血压、EKG、X射线）的人员，并不纳入以财务披露为目的而定义的临床研究者。

D.2 问：财务披露条例 （21 CFR第54部分）中“临床研究者”的定义与IND条例（21 CFR第312部分）中的定义有何相关性？

**答：**对于药品和生物制剂，根据21 CFR第312部分，研究者定义为“实际进行临床研究的个人（即在其直接主导下，对受试者进行给药或发药）。如果是一个团队进行研究，则研究者是该团队的负责人。‘次要研究者’包括该团队的其他各名成员”（21 CFR§312.3（b））。

基于财务披露条例的目的，临床研究者是直接参与对研究受试者进行治疗或评估的研究者或次要研究者（21 CFR§54.2（d））。因此，临床研究者一词由此而论，一般会包括符合以下任一标准的人员：签署FDA 1572表（研究者声明），根据IND进行首次提交或方案修订中确定为研究者，或在上市申请中确定为研究者。这可能包括在FDA 1572表上被确定为次要研究者的个人[[14]](#footnote-13)。

对于并非根据IND进行的研究，申办方需要考虑条例的规定以确定研究者和次要研究者，并酌情提供FDA 3454表和/或3455表。FDA希望在每个临床研究中心至少有一个这样的人。如果其他人负责某个中心的研究，则这些人也应该作为临床研究者。

D.3 问：财务披露条例 （21 CFR第54部分）中“临床研究者”的定义与医疗器械条例（21 CFR第812部分）中的定义有何相关性？

**答**：对于医疗器械，根据21 CFR第812部分，研究者定义为“在其直接主导下，对受试者进行治疗，并对其施与研究用器械，包括随访评估和治疗”的人员。如果是一个团队进行研究，则研究者是该团队的负责人。（21 CFR§812.3（i））

一般来说，研究者和次要研究者根据21 CFR§812.43（c）签署“研究者协议”，这些人员的经济利益和协议应按照21 CFR§54.2（d）的定义进行报告。对于未按FDA批准的IDE程序进行的研究（即非重大风险IDE或豁免研究），申办方需要考虑条例的规定以确定研究者和次要研究者，并酌情提供FDA 3454表和/或3455表。FDA希望在每个临床研究中心至少有一个这样的人。

D.4 问：是否有必要收集临床研究者的配偶和受抚养子女的财务信息？

**答**：是。21 CFR第54部分临床研究者的定义包括需要报告的研究者和次要研究者的配偶和受抚养子女。因此，每名研究者和次要研究者的配偶及其每名受抚养子女的经济利益和协议均将纳入此项披露（21 CFR§54.2（d））。触发报告的美元数额是研究者、其配偶及其受抚养子女的经济利益总额（21 CFR§54.2（d））。如果配偶或受抚养子女是申办方的雇员，临床研究者应确定为申办方的雇员，而无需进一步披露。（见21 CFR§54.4。）

D.5 问：谁被认为是“受抚养子女”？

**答**：根据第54部分临床研究者财务披露的目的，受抚养子女是研究者的未婚子女（无论是血亲或是收养）、继子女或养子女，研究者为该子女提供超过一半的抚养支持。这包括在研究过程中的任何时候及研究完成后一年内，不满19岁的儿童、24岁以下的全日制学生、或永久性和完全残疾的孩子。这样的孩子通常会与研究者住在一起。

D.6 问：根据财务披露条例，临床研究者有什么义务？

**答**：临床研究者应向申办方提供充分而准确的财务信息，以便申请人能够提交完整准确的证明或披露声明（见21 CFR§§54.4,312.53（c）（4）、312.64（d）、812.43（c）（5））和812.110（d））。临床研究者必须向申办方提供此信息，若在研究过程中和研究完成后一年内发生了相关变化，研究者应对信息进行及时更新（见21 CFR§§54.4（b）、312.53（c）（4）、312.64（d）、812.43（c）（5）和812.110（d））。亦可见于问题C.2。

D.7 问：临床研究者是否可以援用他/她提供的符合他/她的机构有关财务利益冲突的政策和程序的信息，以符合FDA规定的研究者财务披露义务？

**答：**根据机构的要求，临床研究者向其机构提供的财务信息不足以满足FDA的规定**。**FDA的条例要求临床研究者向申办方提供充分而准确的财务信息，以便申办方根据FDA的临床研究者财务披露条例（21 CFR§54.4（b））提交完整而准确的证明或披露声明。然而，如果研究者确定他/她向其机构提供的财务信息充分满足FDA规定的披露要求，则临床研究者可以向申办方提供相同的信息**。**如果在研究过程中和研究完成后一年内发生任何的相关变化，临床研究者仍然需要承诺及时更新财务信息。（21 CFR§54.4（b））。

1. 申办方

E.1 问：财务披露条例 （21 CFR第54部分）中“申办方”的定义与IND/IDE条例（21 CFR第312部分和第812部分）中的定义有何相关性？

**答**：在21 CFR第54部分中，“涉及临床研究的申办方”一词是指“在进行特定研究时提供支持的一方”（21 CFR§54.2（h））。FDA将“支持”解释为包括提供物质支持，例如货币支持或研究用产品。（关于“物质支持”的进一步说明，请参见问题E.9）。不同于其他FDA条例（如21 CFR 312和812）中的“申办方”含义，即申办方可以是发起或负责临床研究的人（21 CFR§§312.3（b）和812.3（n））。而根据第54部分的申办方定义通常包括IND/IDE的申办方（如21 CFR第312部分和812部分所定义），也包括为研究提供物质支持的任何其他个人。因此，基于财务披露的目的，涉及临床研究可能有多名申办方。当申办方超过1名时，FDA将此条例解释为触发报告的美元金额分别适用于每名申办方。

E.2 问：IND和IDE的申办方在研究开始之前有哪些关于信息收集的义务？

**答：**IND和IDE条例规定，在允许研究者开始参与研究之前，IND/IDE的申办方（即21 CFR第312部分和812部分中所规定的申办方）必须获得充分而准确的财务信息，以使申请人可以根据21 CFR第54部分（21 CFR§§312.53和812.43）的要求提交完整而准确的证明或披露声明。由于研究者并不了解提供支持的所有各方的身份，为了满足这些要求并确保完全披露，IND/IDE的申办方应对研究者明确所有的“涉及临床研究的申办方”（21 CFR第54.2（h）部分定义）。

如果在研究过程中和研究完成后一年内发生任何的相关变化，申办方还需要获得研究者将及时更新此信息的承诺（21 CFR§§312.53和812.43）。通过在研究开始之前收集信息，申办方将意识到任何潜在的问题，可以在早期向机构咨询，并可以采取措施以使任何偏倚的可能性最小化。

E.3 问：为什么IND/IDE申办方有责任从研究者处获得财务信息？

**答：**虽然向FDA提交报告是申请人的责任，但IND / IDE申办方必须在允许研究者参与临床研究之前收集财务信息（21 CFR§§312.53、812.20（b）（5））和812.43）。这个要求的有双重目的：

1. 在产品开发过程中，尽早提醒IND/IDE的申办方关于研究的经济利益或协议任何可能的问题，以尽量减少研究偏倚的可能性；
2. 便于准确收集直到几年后才需要提交的财务信息。

与研究者联系的IND/IDE申办方是咨询有关研究者的经济利益和协议的最佳人选，此义务适用于任何IND / IDE的申办方（如商业、政府或合同研究组织（CRO））。

IND/IDE申办方需要对涉及临床研究的申办方的任何经济利益或协议保留完整而准确的记录，如21 CFR§54.4（a）（3）（i-iv）（21CFR§§312.57（b）和812.140（b）（3））中所述。IND/IDE的申办方也是确保收集所需财务信息并提供给申请人公司的最佳人选，以便信息可以纳入上市申请中。（参见21 CFR§§54.4、312.53、312.57（b）、812.43和812.140（b）（3））。

IND / IDE的申办方在美国以外进行涉及的临床研究时应注意，第54部分条例对国外和国内没有区别。更多信息，请参见问题F.3。

E.4 问：IND/IDE的申办方是否有责任从临床研究者处获得1年的后续财务信息？

**答**：如上述E.2所答，IND/IDE申办方必须在允许研究者开始参与研究之前，获得临床研究者的财务信息，并得到研究者的承诺，如果在研究过程中和研究完成后一年内发生任何的相关变化，应及时更新此信息（21 CFR§§312.52和812.43）。该条例并未特别要求IND/IDE的申办方在研究完成后一年需获取临床研究者信息。然而，条例要求IND/IDE的申办方需保留第54部分（见21 CFR§§312.57（b）和812.140（b）（3））要求的临床研究者的所有经济利益和协议的完整而准确的记录，以确保研究者的合规性（见21 CFR§§312.56（b）和812.46（a））。因此，IND/IDE的申办方应采取措施确保临床研究者的顺应性，例如提醒临床研究者在研究过程中和研究完成后一年内发生任何相关变化时应及时更新其财务信息。

E.5 问：如果IND/IDE的申办方不是提交上市申请的一方，该怎么办？

**答**：在许多情况下，IND/IDE的申办方、第54部分所述申办方和申请人将是同一方。但是，可能有时候并不是。例如，一个学术机构作为IND/IDE的申办方，一家药物公司作为第54部分所述申办方并为研究提供资金或研究用药物。当提交上市申请时，该药物公司很可能是申请人。但是，如果该药物公司出售给另一家公司，申请人可能既不是IND/IDE申办方也不是第54部分所述的申办方。

但是应该指出的是，即使IND/IDE的申办方不提交上市申请，IND/IDE的申办方仍要负责收集临床研究者的财务信息。向FDA报告财务信息的责任在于申请人；也就是说，第54部分要求申请人在将上市申请提交给FDA（21 CFR§54.4（a））时提交财务信息。

如上所述，在问题E.3中，IND/IDE申办方负责收集国内外临床研究者的财务信息。如果申办方没有收集这些信息，例如，因为申办方进行了一项非IND/IDE的国外研究，且最初并未计划向FDA提交，由此申请人联系申办方和/或临床研究者以追溯获得财务披露信息。更多信息，请参见问题F.2和F3。

E.6 问：如果合同研究组织（CRO）代表另一家公司进行涉及的临床研究，CRO是否应收集研究者的财务信息？是否有必要收集与CRO有经济利益或协议的研究者的财务信息？

**答**：如果CRO符合IND/IDE申办方的定义，或者根据合同约定，其代表申办方收集临床研究者的财务信息，则CRO必须收集临床研究者的财务信息（涉及临床研究的任何申办方），参见21 CFR§312.52。为了满足第54部分的要求，如果CRO为涉及的临床研究提供物质支持，则应收集临床研究者与CRO的经济利益和协议相关的财务信息。如果另一个实体为研究提供物质支持，而CRO负责收集信息，则CRO还应收集与该实体相关的财务信息。

E.7 问：假设公立或学术机构在没有商业申办方支持的情况下进行了涉及的临床研究，但后来申请人将该研究用于支持其上市申请，在这种情况下，谁是研究的“申办方”，申请人应该提交什么信息？

**答**：在这种情况下，第54部分所述的研究申办方是公立或学术机构。因为这些机构往往不是商业实体，因此可能没有相关的股权报告。然而，如果临床研究者不是公立或学术机构的全职或兼职员工，则临床研究者需要根据21 CFR§54.4报告任何相关权益，例如试验产品的任何专有权益，包括但不限于专利、商标、版权或许可协议，以及与该机构相关的需报告的财务协议，例如受到研究结果影响的报酬或其他种类的巨额款项。临床研究者与申请人相关的经济利益和协议不需要报告，因为该公司不是涉及的临床研究的申办方。

然而，如果申请人为研究提供了物质支持（例如免费提供研究产品），则其将视为财务披露目的的申办方，进行研究的学术机构需要收集临床研究者与公司的经济利益和协议的相关信息。

E.8 问：如果一家大型母公司的子公司进行涉及的临床研究，是否只需报告临床研究者与子公司相关的经济利益和协议？或者，是否研究者与母公司相关的经济利益也需报告？

**答：**如果子公司符合21 CFR第54部分中涉及的研究申办方的定义，则IND/IDE申办方需要收集临床研究者与子公司相关的财务信息。如果母公司是21 CFR第54部分中定义的研究申办方，IND/IDE申办方也必须收集与母公司相关的财务信息。如果有多家公司为涉及的研究提供物质支持，IND/IDE申办方需负责收集与提供该支持的所有公司相关的临床研究者的财务信息（21 CFR§§54.4,312.53和812.43）。提交上市申请的公司最终有责任在向机构提交上市申请时，提交临床研究者与所有涉及研究的申办方相关的需披露的经济利益和协议，如21 CFR第54部分所定义（21 CFR§54.4）。

E.9 问：在确定涉及研究的申办方时，什么认为是“物质支持”？

**答：**提供“物质支持”的一方视为涉及的临床研究的申办方，包括提供直接资金或其他货币支持，例如通过捐款或提供服务或材料。如果一方提供的服务和/或材料得到了报销，则该方通常不视为申办方。例如，提供服务的CRO（申办方对其付款）不会视为涉及临床研究的申办方。材料可能包括正在研究的产品以及进行研究所需的其他产品和/或设备，例如方案所要求的辅助药物和用于检测的设备。

1. 申请人

F.1 问：申请人在研究完成后是否需要收集一年的信息？谁负责收集/提供这些信息？

**答：**在研究过程中和研究完成后一年内如发生任何的相关变化，研究者必须及时向申办方提供更新的财务信息（21 CFR§§54.4（b）、312.64（d）和812.110（D））。此外，申办方应记录支付给研究者或研究机构的累积货币价值超过25,000美元（不包括在研究期间及研究完成后一年内支付给涉及临床研究的费用）的SPOOS，以支持研究者的研究活动（21 CFR§§54.2（f）和54.4（a）（3）（ii））。FDA规定了一年的时间范围，因为付款的期望或工作的期望可能与已经收到的支付款一样具有影响力。申请人仅在提交上市申请时才报告这些经济利益和协议，但申办方和申请人有责任在公司档案中保持研究者的财务信息更新（21 CFR§§54.6,312.57和812.140）。

F.2 问：假设申请人已经获得了另一个申办方进行的临床研究的结果，且该申办方证实其文件中没有财务披露信息。申请人是否有义务使用尽职调查，尝试直接联系临床研究者以获取资料？申请人是否有义务提供任何有关专有权益的证明？申办方是否有义务向申请人提供关于结果付款的声明？

**答：**申请人必须在上市申请中提供财务披露信息，或证明其进行了尽职调查但无法获取必要的信息，并说明原因（21 CFR§54.4）。（进一步解释请参见问题B.7 “尽职调查”）。申办方应收集临床研究者的财务披露信息，以及无论是否收集到所有必要的财务信息，都应该有所有的结果付款信息（即，付款取决于研究结果）和/或支付给研究者的SPOOS。申请人应要求申办方提供此信息。申请人还应做出合理努力去联系临床研究者以获得需披露的财务信息。关于专有权益的信息，如专利和商标，申请人也应从公开的来源获得。

F.3 问：申请人舒服需要提供参与国外研究的研究者信息？

**答**：申请人对于在国外和国内进行的研究有相同的财务披露义务（21 CFR第54部分）。申请人必须为参与国外涉及研究的每名研究者提供证明或披露信息，或者在申请人无法获得充分的信息以证明或披露的情况下，必须证明其进行了尽职调查但无法获取信息，并说明原因（21 CFR§54.4）。

在国外进行的涉及研究的申办方应在研究开始之前获得临床研究者的财务信息，并向申请人提供此信息[[15]](#footnote-14)。

机构认为，审慎的申请人将尽早采取积极行动，收集与国外涉及研究相关的财务信息，或确保研究申办方收集了信息。在可能的情况下，机构强烈鼓励申请人在研究开始之前就安排收集财务信息ꟷ以确保信息得以保留，以便能够完整地提交信息，并采取必要措施使偏倚的可能性最小化。如不可能，例如，由于申请人正在提交的申请是由另一实体申办的国外涉及研究，申请人没有监督、支持或指导该研究，则申请人应采取适当的措施从研究申办方、研究者或其他合理的来源获得财务信息。请见问题F.2。

1. 涉及的临床研究

G.1 问：经济利益和协议的披露仅适用于涉及的临床研究，特别是据此而提供了产品的有效性支持的决定性研究，或是个别研究者对证明产品的安全性做出了重大贡献的研究（21 CFR§§54.2 （e）和54.3）。IND申办方应尽早采取措施，必须于确定研究在申请中的最终作用之前，对研究者的经济利益和协议（21 CFR§312.53）介入调查。IND申办方将如何确定哪些研究最终需要证明/披露声明？

**答：**IND申办方应基于研究规模、设计和其他考量，需要对特定研究的潜在作用进行考虑。几乎任何受到控制的有效性研究，根据结果，均可以成为上市申请的一部分，但是其他研究也可能至关重要，例如在亚组人群中的药效学研究或支持新剂型的生物等效性研究。因此，对于许多研究，如果该研究最终需要证明和披露声明，收集信息应谨慎。

G.2 问：报告的要求是否适用于包括大量研究者和多个中心的研究？该机构是否会考虑一项豁免机制使申请人免予收集进行这些研究的临床研究者信息？

**答**：许多有多名研究者参与的大型多中心有效性研究，被认为是条例中所指“涉及的临床研究”（21 CFR§54.2（e））。仅占受试者总人数一小部分的研究者数据（在有多名研究者参与的多中心研究中），仍然会影响整体的研究结果，这取决于其结果对整体研究结果的影响。或者如果申办方提交的数据来自包括数名受试者的一项大型多中心双盲研究，则在较大研究中心内的个别临床研究者可能会负责人数众多的研究受试者。无论哪种情况，如果研究者伪造数据或以其他方式影响了数据的完整性，均可能会影响结果。

相比之下，有大量研究者参与的大型开放的安全性研究和治疗方案一般不会认为是“涉及的临床研究”。正如最终法规的序言所述[[16]](#footnote-15)，在这些大型开放的安全性研究和治疗方案中，大量研究者通常意味着没有个别研究者会对数据产生重大影响。另外，重大不良事件一般是显而易见的，因为其会导致停止治疗并提交病例报告表。虽然经济利益在这些研究中可能很重要，但相对来说是不太可能。

该条例[[17]](#footnote-16)允许申办方寻求某些要求的豁免，包括财务披露要求。但是，FDA认为这是非常不可能的，因为申办方应该已经开始持续地收集信息，而豁免对于在1999年2月2日（条例生效日期）以后开始的研究是合理的。FDA将根据个案的具体情况评估任何豁免请求。

G.3 问：涉及的临床研究的定义包括“个别研究者对安全性证明作出重大贡献的任何研究”，这是什么意思？

**答**：举例来说，通常个别研究者对安全性证明做出重大贡献的研究是针对特定的安全性问题进行的研究。例如，一项内窥镜检查研究来评估产品对胃粘膜的影响，或者一项对于具有特定预先存在的病症或疾病的患者的亚组中进行的研究，比如显著的心血管危险因素或对其他治疗的无效（不良反应）的历史。这样的研究可能有1名单独的研究者，或者可能涉及1名以上的临床研究者，如果每名研究者对研究均做出了重大贡献，因此，为了证明安全性，这些研究将认为是“涉及的临床研究”并需进行财务披露。

大型开放的安全性研究（大量的临床研究者对受试者进行入组）通常不作为“涉及的临床研究”，这些研究旨在观察总体的不良事件，而不是关注特定的安全性问题。

G.4 问：是否可以将文献报道视为涉及的临床研究？

**答：**是的，如果申请人或FDA依据该文献确认了该产品是的有效性，或者有个别研究者对证明产品的安全性做出了重大贡献的文献[[18]](#footnote-17)，该文献可视作“涉及的临床研究”。当申请人以这种方式依据该文献报告时，需要临床研究者的财务披露。应联系研究的作者和临床研究者以获取此信息，以使申请人可以提交证明和/或披露表格，或者如果申请人无法获得信息，应证明该申请人已经为获取信息而进行了尽职调查。由于需要报告的是与所涉临床研究的申办方和研究产品相关的经济利益和协议，临床研究者不需要向申请人报告其经济利益和协议，除非申请人是所涉研究的申办方。

G.5 问：该条例是否包括简略新药申请（ANDA）？该条例是否包括有临床数据的510（k）？对于生物仿制药如何？

**答：**该条例要求申请人对于提交的资料中援用临床数据的部分需要披露这些经济利益和协议。“涉及的临床研究”是指用于上市申请的任何药物（包括生物制剂）或医疗器械的人体研究，申请人或FDA据此而确认了该产品的有效性（包括与有效产品的等同性研究），或者个别研究者对证明产品的安全性做出了重大贡献的任何研究。通常，这不包括1期耐受性研究或药代动力学研究、大多数临床药理学研究（除非其对疗效确定至关重要）、大型多中心开放的安全性研究、治疗方案和扩展应用的方案。（21 CFR§§54.2和54.3。）ANDA应符合21 CFR第54部分（21 CFR§314.94（a）（13））， 510（k）应符合（21 CFR§807.87（i））。此外，生物制剂的申请，包括根据“公共卫生服务法”351（k）提交的申请，也应符合该条例的规定。

G.6 问：该条例是否适用于支持标签变更的研究？

**答：**该条例适用于在补充申请中提交的研究（若这些研究符合“涉及的临床研究”的定义）。该定义包括支持安全性标签变更的研究，其中个别研究者会对安全性信息做出重大贡献，还包括支持新适应症有效性的研究。（21 CFR§§54.2和54.3。）

G.7 问：为支持药物从处方药转为非处方药（OTC）状态而进行的实际使用和标签理解研究，是否符合“涉及的临床研究”的定义？

**答**：申请人向FDA提交补充申请，申请将处方药转为OTC状态，或者提交OTC新药申请，经常进行实际使用和标签理解研究。这些可能是旨在证明该产品在没有执业医师的监管下使用是安全有效的；在其他情况下，他们可能会基于标签的理解或其他治疗方面对消费者进行测试。用于支持这些应用的实际使用研究，如果其是用于证明设定为OTC的药物有效性，或者如果其代表有任一研究者做出重大贡献的安全性研究（21 CFR§§54.2和54.3），则视为“涉及的临床研究”。标签理解研究不认为是“涉及的临床研究”。

G.8 问：本条例是否包括体外诊断试剂（IVD）的临床研究者？

**答**：是。提交IVD上市申请（包括了涉及的临床研究）的申请人，必须提供适当的财务证明或披露信息（21 CFR§54.3）。虽然IVD研究可能仅涉及试样，根据21 CFR§812.3（p），“受试者”定义为“参与研究的人，无论是作为个体或其试样用于研究用器械或对照研究”。根据21 CFR§812.3（h），“研究”定义为“涉及一名或多名受试者，用以确定器械的安全性或有效性的临床研究或研究”。因此，如果IVD的一项研究用于支持上市申请，并符合涉及的临床研究的定义，则应符合本条例（21 CFR§54.3）的规定。

1. FDA审查

H.1 问：在什么情况下，FDA将拒绝提交的申请？

**答：**FDA可以拒收任何以“涉及的临床研究”为支持但其中未包含以下资料的上市申请：对于非申办方雇员的每名研究者，证明其不存在如54.4（a）（3）中所规定的经济利益或协议；一份披露声明以确定具体的经济利益或协议以及使偏倚最小化的措施；或申请人为获取所需信息已进行了尽职调查却未能获得信息的证明，并说明原因（21 CFR§54.4（ C））。一般来说，如果在形式审查期间，FDA审查员会识别出缺失的信息，并尝试联系申请人以获取缺失的信息；然而，申请人应采取合理措施以确保提交的申请完整。鼓励申请人与FDA讨论有关财务信息的特殊事项的问题。

H.2 问：在上市申请中提交此类信息时，谁将审查指定的经济利益和协议的信息披露？

**答**：FDA评审员，可能包括项目经理、消费者安全性主管、医务人员和/或具有监管或科学专业知识或监管机构的其他人员，将评估财务披露信息。

H.3 问：在评估财务披露信息时，FDA审评员会考虑什么？

**答**：FDA审评员将评估在每项申请中披露的关于每项涉及的临床研究的信息，以确定所有披露的经济利益或协议对数据可靠性的影响。参见21 CFR§54.5（a）。FDA在评估时可能会考虑许多因素（21 CFR§§54.5（a）和（b））。

对于作为申办方全职或兼职雇员的临床研究者，第54部分并没有明确禁止经济利益或协议，但其要求申请人提交一份临床研究者名单，并就其他研究者提交披露或证明，以便FDA可以评估偏倚的可能性。所披露的经济利益或协议的类型很重要，因为在评估数据的可靠性时，会更关注某些经济利益和协议。例如，结果支付（即取决于研究结果的款项）会引起最高程度的关注，其次是试验样品中的专有权益（如专利、版税等）。关于股权和/或SPOOS，可以考虑股权和支付的金额和性质。

当一名临床研究者具有需披露的经济利益或协议时，FDA审评员会仔细考虑申办方采取的偏倚[[19]](#footnote-18)（如FDA 3455表附件中所述）最小化措施。这些措施可能包括研究设计、使用多名临床研究者和研究中心以及研究结果的复制。该机构还对来自临床研究者（申办方的全职或兼职雇员）的数据进行详细审查，因为在研究结果中可能有重大的经济利益。（下文中，我们将这些研究者类型合并称为“披露研究者”。）对于申请人虽进行了尽职调查而无法取得披露或证明的那些研究者，将根据具体情况予以考虑。

FDA审评员可以考虑研究设计的要素，包括随机分组的方法、盲法等级（双盲、单盲）、存在或不存在对照组、安慰剂或活性药物、主要和次要终点的性质（客观、主观）、终点评价的方法、评估方法（包括披露研究者以外的人是否对终点进行了判断）以及是否有多名研究者（其中大多数并非披露研究者）参加了研究。FDA审评员也可能考虑研究中的研究者和受试者的总数，披露研究者所入组的受试者数量和百分比，现场检查获得的信息，以及与其他研究者相比，披露研究者的数据（包括不良事件）。审评员可以查看由申请人或FDA进行的排除披露研究者结果后的数据再分析，其他相关类型的再分析和/或是否可将结果复制到多项研究中。

审评员将对披露的经济利益或协议是否影响研究结果的解释，或者要求采取进一步行动做出判断。例如，如果一名披露研究者参与了一项涉及的临床研究，其中（1）患者已随机化分配以接受治疗，（2）具有明确的客观终点（如存活）或由盲法观察员进行终点评估，而非临床研究者，（3）有多个研究中心（使得每名研究者入组的受试者人数所占比例较小），以及（4）结果与其他研究者的结果大致相似，则假如没有其他材料、反补贴考虑因素，评审员可能会确定，经济利益、雇佣关系、或者缺乏证明或披露不会对所涉临床研究的完整性产生严重的问题从而需要采取进一步措施。另一方面，如果披露研究者的结果明显比其他研究者或中心的结果更为有利，且披露研究者的结果可能会影响结果，则评审员通常需要考虑采取进一步措施。（21 CFR§54.5（c））。

FDA评审员应根据需要与其管理层进行商讨以确定适当的措施。

H.4 问：当临床研究者是申办方的雇员或具有需披露的经济利益或协议时，FDA可采取什么措施？

**答**：如果FDA确定研究者的经济利益对数据的完整性产生了严重的问题，FDA将采取其认为必要的任何措施来确保数据的可靠性（21 CFR§54.5（c））。有关可能采取的措施，请参见本指南第III.C节。

H.5 问：如何记录审查？

答：每个FDA中心都会为评审员提供审查模板或清单供使用，其中包括财务披露问题的部分。

一般来说，审查应记录所提供的每项涉及的临床研究的临床研究者名单，而且如适用，对于名单中每名非申办方雇员的研究者，都有需披露的经济利益和协议的证明或文件[[20]](#footnote-19)（21 CFR§54.4）。

当申请中包括经济利益和协议的披露（FDA 3455表）时，评审员应确保需披露的经济利益和协议的详细资料附于表格后，并附上申办方为使任何披露利益或协议的临床研究结果的潜在偏倚最小化而采取的措施（21 CFR§54.4（a）（3））。评审员将要解决的问题：这些利益和协议是否对数据的完整性产生问题并说明为使偏倚最小化而采取的任何措施。评审员还将说明机构会采取的所有措施，用以解决由需披露的经济利益而产生的任何问题，或者对为何不采取措施而做出解释（21 CFR§54.5）。该文件应纳入审查模板的适当部分。

当申办方证明他/她为获得有关临床研究者的经济利益和协议的信息而进行了尽职调查，但无法获得信息时，评审员应确保对于无法获得信息的原因解释以及为获取信息而做出的努力均附于FDA 3454表中（21 CFR§54.4）。有关尽职调查的讨论，请参见问题B.7。

H.6 问：FDA在什么情况下会对向机构披露的经济利益和协议进行公开讨论？

**答**：如1998年最终法规[[21]](#footnote-20)序言所述，FDA的政策是，根据该法规要求的某些类型的财务信息，特别是临床研究者的股权，将受到保护而免于公开披露，除非是公共利益明显超过临床研究者已明确的隐私权益的情况。FDA引用了财务利益或协议，因此影响研究的可靠性示例，以便顾问小组在研究评估期间保证其公开披露。FDA希望研究者的隐私权利绝少被公共利益所超越，因此需要披露经济利益或协议的细节。机构将根据具体事项来仔细评估每种情况。

然而，FDA认识到，在临床研究者及其所参与的临床试验的申办方之间，财务协议的利益不断增大。为此，FDA打算在新产品审查时，为了做出FDA的批准决定而要求提供有关需披露经济利益或协议的临床研究者数量的信息。这些信息不会以姓名来识别临床研究者，但可能会包括诸如研究中临床研究者的数量以及需披露经济利益或协议的研究者数量[[22]](#footnote-21)（如果有的话）。

1. 记录保存

I.1 问：对于财务披露信息的记录保存要求是什么？

**答**：21 CFR§54.6中描述了申请人的记录保存要求。申请人必须保留临床研究者经济利益和协议的一些信息（21 CFR§54.6（a）），并允许FDA工作人员在合理期限内获取信息并复制记录（21 CFR§54.6（b）（2））。记录将在申请批准之日后保存两年（21 CFR§54.6（b）（1））。

此外，IND和IDE的申办方必须保留财务披露信息的完整而准确的记录，作为研究记录的一部分（21 CFR§§312.57（b）和812.140（b）（3）），并根据IND和IDE条例中确定的要求保留期来保留记录（21 CFR§§312.57（c）和812.140（d））。

I.2 问：申请人需要以哪种性质的文件来保护有关证明和/或披露的问题？

**答：**若申请人将研究者作为可能披露的经济利益和协议的信息来源，则应保留基本文件（例如研究者交回的已完成的问卷调查副本、涉及财务披露的通信、邮件收到凭证等）。同样地，若申请人并未申办所涉及的临床研究而是依据申办方提供的信息，则应保留基本文件，包括与申办方相关的所有通信和报告。若申请人是根据内部获得的信息，则应保留有关经济利益或协议的所有适当的财务文件。例如，在其他种类的巨额款项情况下，申请人应保存文件，包括但不限于电子金融交易记录，邮件发送证明等（21 CFR§§54.6（a）、312.57（b）和812.140（b）（3））。

如果存在存储空间问题，申办方和申请人可以使用电子存储。例如，所需记录可以作为原始的认证副本[[23]](#footnote-22)进行扫描，并以电子方式存储，只要记录仍可供FDA检查和复制即可（参见问题J.1）。如果使用电子记录，贵公司应参考“临床研究记录的电子存储指南”第11部分“临床研究中使用的计算机化系统”[[24]](#footnote-23)，以获取关于维护扫描文件的更多信息。

1. FDA检查

J.1 问：在申办方的生物研究监测计划（BIMO）检查期间是否会审查财务披露信息？

**答：**在申办方检查期间，FDA的政策是审查临床研究者向申办方提供的财务披露信息，尽管FDA可能会在其他适当的时间要求访问这些记录。FDA有权访问和复制申请人在上市申请中提交的证明或披露声明等支持性文件（21 CFR§54.6（b）（2））。FDA的条例要求申办方建立和维护在药品、生物制剂和医疗器械的临床研究过程中获得的数据记录，使机构能够评估产品的安全性和有效性[[25]](#footnote-24)。

J.2 问：财务披露是否是临床中心BIMO检查的一部分？

**答：**FDA的政策是，FDA审查员应向临床研究者询问他/她是否在研究开始前向申办方提交了信息，并根据需要在该中心完成研究后一年内更新该信息。

J.3 问：有关财务披露的记录审查，对于FDA的检查人员是否有指示说明？

答：FDA已经在“合规性程序指导手册”（CPGM）的章节中提供了有关临床研究者检查[[26]](#footnote-25)和申办方检查[[27]](#footnote-26)的说明。

1. 联系方式

K.1 问：每个FDA中心联系谁来回答关于本条例的问题？

**答：**可联系以下机构：药物评估和研究中心的药物信息部，电话：888-463-6332或301-796-3400，器械和放射健康中心的小制造商、国际、和消费者援助司，电话：800-638-2041或301-796-7100，以及生物制剂评估和研究中心的交流、推广和发展办公室，电话：800-835-4709或301-827-1800。

**附录**

**收集临床研究者财务披露信息的注意事项**

提供给临床研究者的建议项目，以协助其遵守财务披露报告的要求：

* + 1. 明确涉及的临床研究的申办方。参见第IV.E节。
		2. 明确哪些经济利益和协议需要报告（例如，临床研究者、其配偶和受抚养子女）。参见第IV.D节。
		3. 明确必须披露的经济利益和协议。参见第III.B节和问题C.1。

**注意：**阈值分别适用于每名申办方（见问题E.1），但对于研究者及其配偶和受抚养子女来说是累积金额（参见第III.B节）。

* + - 1. 任何申办方的雇员。参见第III节和问题B.1和D.4。
			2. 任何申办方支付的任何酬金（酬金金额受到研究结果影响）。参见第III.B.1节。
			3. 试验产品的任何所有权。参见第III.B.2节。
			4. 所涉及临床研究的任何申办方的任何股权，其价值不能通过参考公开价格轻易确定。参见第III.B.3节。
			5. 所涉及临床研究的任何申办方的任何股权，若申办方是上市公司且收益超过50,000美元。参见第III.B.4节和问题C.2和C.3。
			6. 向研究者或研究机构支付的累积货币价值25,000美元及以上的其他种类的巨额款项（SPOOS）。参见第III.B.5节和问题C.4，C.5和C.6。
		1. 提醒研究者有义务在研究过程中和研究完成后一年内在财务披露信息发生相关变化时进行及时更新。参见问题C.2和D.6。



1. 该修订版指南由理事办公室起草，由药物评估和研究中心（CDER）、生物制品评估和研究中心（CBER）和器械与放射卫生中心（CDRH）提供。 [↑](#footnote-ref-0)
2. OIG报告可见于http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-05-07-00730.pdf。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 21 CFR 第 54、312、314、320、330、601、807、812、814和860部分 [↑](#footnote-ref-2)
4. 这些是对于在1999年2月2日第54部分条例生效之日起或之后启动的研究的要求。对于此前的研究，披露要求根据截止至该条例生效之日的研究状况而有所不同。对于1999年2月2日之前完成的研究，需披露第1至3段所述的财务利益和协议；截止日为1999年2月2日的研究，需披露第1至4段所述的财务利益和协议；以及在1999年2月2日或之后进行的研究需披露第5段所述的付款。（见*联邦公报*， 第63卷，1998年12月31日，第72172-3页。） [↑](#footnote-ref-3)
5. 监察长办公室（OIG），卫生与公众服务部（DHHS），管理咨询报告 – 向FDA申请上市批准的临床研究者与研究申办者的财务牵连，1991年6月，OI-HQ-91-003。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 在联邦公报上发表的最终法规。第63卷，1998年2月2日，第5233-5254页。该引述见于第5235页。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 21 CFR §§ 312.53（c）（4），812.20（b）（5）和812.43（c） [↑](#footnote-ref-6)
8. 作为替代方案，对于每名需披露信息的临床研究者各自的FDA 3455表，申请人可以提交一份单独的FDA 3455表，在附件中清楚地确定所有需披露信息的临床研究者，对于每名研究者，说明研究的情况，其经济利益和协议的具体细节以及为使潜在偏倚的最小化而采取的措施。有关替代格式的问题，申请人应联系指定的中心代表，请见问题K.1。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 新药、生物制品或抗生素类药物用于人体的上市申请，请见于：

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM082348.pdf>. [↑](#footnote-ref-8)
10. eCTD主干文件规范，模块1，请见于：

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/UCM163552.pdf>. [↑](#footnote-ref-9)
11. 上市前通告提交，请参见“行业和FDA工作人员指南：传统和简化的510（k）格式”，可见于：[www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm084365.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm084365.htm).

上市前批准提交，请参见“行业和FDA工作人员指南：上市前批准申请的文件审查”，可见于：

http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089430.htm. [↑](#footnote-ref-10)
12. 这些来源包括专利和商标局网站，一旦可用，根据“患者保护和平价医疗法案”第6002节的要求，由“医疗保险和医疗补助服务中心”向联邦报告网站提出建议。请见最终法规，“透明度报告和医师所有权或投资利益的报告”，*联邦公报*，第78卷，2013年2月8日，第9458页。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 行业道德规范举例，来自美国药品研究与制造商协会（PhRMA）的“临床试验的执行和临床试验结果的沟通原则”以及来自先进医疗技术协会（AdvaMed）的“与医疗保健专业人员相互交流的道德规范”。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 有关谁应该列为FDA 1572表中研究者或次要研究者的指南，请参见FDA的信息表指南”常见问题 – 研究者声明（FDA 1572表）”，可见于：<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM214282.pdf> [↑](#footnote-ref-13)
15. 如果是根据IND或IDE进行的国外研究，则申办者有法律义务遵守适用的法规，包括收集和维护财务披露信息的要求。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 见*联邦公报*，第63卷，1998年2月2日，第5239页 [↑](#footnote-ref-15)
17. 请参见 21 CFR §§ 312.10、812.10、314.90和 814.20 [↑](#footnote-ref-16)
18. 申请人应注意，可能需要更多信息，以便机构能够使用已发表的文献报告来支持上市申请。例如，可能需要研究方法学、实际产品研究、患者人群特征、患者人数等细节。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 关于偏倚最小化方法的讨论，请参见问题A.2 [↑](#footnote-ref-18)
20. 如果研究者的配偶或受抚养子女是申办者的雇员，研究者应确定为雇员，不需要根据本规定进行进一步的财务披露。 [↑](#footnote-ref-19)
21. *联邦公报*，1998年2月2日，63 FR 5233 [↑](#footnote-ref-20)
22. FDA还认识到，参与临床研究的受试者在研究中心考虑参加研究时，可能会对临床研究者的财务利益/协议感兴趣。卫生与公众服务部指南文件在“涉及人体受试者的研究中的财务关系与利益：人体受试者保护指南”，适用于FDA规定的研究，建议考虑向潜在受试者提供参与研究的各方有关经济利益和协议的信息。本指南可见于：<http://www.hhs.gov/ohrp/policy/fguid.pdf>. [↑](#footnote-ref-21)
23. FDA指南：”临床研究中使用的计算机化系统”将”认证副本”定义为经过验证的原始信息的副本，以有日期的签名为指示，作为与原件具有完全相同的属性和信息的精确副本 [↑](#footnote-ref-22)
24. 该指南可见于<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070266.pdf>。 [↑](#footnote-ref-23)
25. CFR §§ 54.6、312.57、312.58、812.140和812.145 [↑](#footnote-ref-24)
26. <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/ucm133562.htm> [↑](#footnote-ref-25)
27. <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/ucm133777.htm> [↑](#footnote-ref-26)