**伦理审查委员会、临床研究者及申办方申请单指南**

**临床研究者管理操作——取消资格**

FDA根据21 CFR 10.115（g）（4）（i）发布本指导文件，用于立即执行。如果对本指南有任何评论，请将您的评论寄至档案管理办公室（【HFA-305】，5630 Fishers Lane，rm.1061，Rockville，MD 20852）。

*文件的其他副本可以从下列地址获取：*

*良好临床实践办公室*

*特殊医疗项目办公室，专员办公室*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave.，WO32-5129*

*Silver Spring，MD 20993-0002*

*（电话）（301）-796-8340*

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

**美国健康与人类服务部**

**食品药品监督管理局**

**良好临床实践办公室**

**2010年5月**

**（更新于2014年3月）**

**伦理审查委员会、临床研究者及申办方申请单指南**

**临床研究者管理操作——取消资格**

注意：FDA于2014年3月对本指南进行了以下修改：

* 在脚注3中更新了网址。
* 在章节A.5.和D.中更新了体现临床研究者取消资格最终规定的出版文本内容（77联邦注册25353，2012年4月30日）。
* 在章节C中，更新了网址，并简化了关于取消资格程序的信息查找。

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

2010年5月

（更新于2014年3月）

**目录**

1. 引言
2. 讨论
   1. 取消资格流程
      1. 关于启动取消资格程序的通知以及解释的机会
      2. 同意书
      3. 参加提议的取消资格听证机会的通知
      4. 第16部分关于取消资格的听证和最终决定
      5. 关于取消资格的行动
   2. 刑事诉讼
   3. 关于取消资格程序的信息告知
   4. 取消资格研究者复职
3. 参考文件

**伦理审查委员会、临床研究者及申办方员申请单指南**

**临床研究者管理操作——取消资格**

|  |
| --- |
| *本指南代表食品药品监督管理局（FDA）对此主题的最新见解。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、法规要求，可以使用该替代方法。如希望讨论替代方法，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电话。* |

1. **引言**

本指导文件面向伦理审查委员会（IRB）、临床研究者、以及申办方，旨在明确判定临床研究者不符合参与涉及研究性新药（包括生物制剂）或医疗器械研究资格的管理操作流程。[[1]](#footnote-0)如果FDA确定某名研究者多次故意违反机构规定，或在报告中多次故意向申办方或FDA提交虚假信息，则FDA可能会取消该研究者接受研究用药物（包括生物制剂）的资格。[[2]](#footnote-1)

FDA指导文件，包括本指南在内，不构成具有法律强制责任。相反，指南表明了FDA对某一主题的最新见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本FDA指南中使用词语“应当”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

1. **讨论**
   1. **取消资格流程**
      1. **关于启动取消资格程序的通知以及解释的机会**

FDA现场工作人员对涉及到FDA监管范围内产品研究的临床研究者进行现场检查。FDA通过对临床研究者的检查来对其行为和操作流程进行评估，确定是否符合适用法规的要求。FDA每年都会进行多次常规检查（即“监测”）。另外，FDA会收到关于可能的实验处理不当的信息，通常也会对研究者进行实地检查，已确定其合规情况。[[3]](#footnote-2)

如果在检查结果中，FDA标注为该研究者多次或故意违反，或可能存在多次或故意违反规定的行为，则负责管理该研究用产品的FDA中心[[4]](#footnote-3)可能会通过发布关于启动取消资格流程及申诉的通知（NIDPOE）来启动取消资格流程。一般来说，在下列情况下研究中心会考虑发布NIDPOE：（1）研究者治疗的患者即将或已经暴露于不合理的、重大的疾病或损伤风险中；或（2）患者的权利即将或已经受到严重损害；或（3）数据的完整性或可靠性即将或已经受到严重损害。NIDPOE描述了发现的不合规情况和/或提交的虚假信息情况，并向研究者提供了书面解释或按照其意愿与FDA进行非正式会面的机会。NIDPOE为研究者向FDA的反馈提供了确定的时间框架。

如果研究者申请非正式会面，则在申请发出后中心会尽快安排会面。研究者可以携律师一同前往。非正式会议内容可以转录为文字，但由于会议为非正式会议，因此对文字没有要求性或建议性预定格式。在会议后，中心会对新的证据或解释进行评估，并确定是否继续推进该过程。如果中心接受了研究者的解释，则中心将会以书面决定的形式通知研究者。

* + 1. **同意书**

中心向研究者提供了NIDPOE的同意书。如果研究者对NIDPOE中提出的内容没有异议，临床研究者也可以选择签署同意书。一般来说，同意书中的条款会声明研究者同意终止继续使用研究用产品进行研究。在委员会发布决定前，研究者在整个取消资格流程中的任何时候均可以选择签署同意书。[[5]](#footnote-4)

同意书通常采用下列两种格式：（1）研究者同意取消资格并不再接受研究用产品。该同意书与第16部分的听证会后的取消资格决定具有同等效力，取消资格的管理流程也随之终止；或（2）在于FDA讨论后，包括以书面或非正式会议的形式对提到的冲突作出解释后，研究者同意接受特定的研究用产品使用限制，例如由研究者和FDA双方均可接受的个人对研究者实施研究的过程进行监视等。如果研究者违反了限制性同意书，则FDA可以重新启动取消资格流程。

* + 1. **参加提议的取消资格听证机会的通知**

如果研究者（通过书面或非正式会面的方式提出）的解释无法被FDA所接受，或研究者在规定的时间期限内未对NIDPOE作出回应，则根据21 CFR第16部分（第16部分听证）的规定，FDA将为研究者提供非正式监管听证的机会，以确定该研究者是否仍然可以接受特定的研究用产品。FDA通过向研究者寄送听证机会通知（NOOH）的方式启动第16部分的听证程序。

NOOH明确了第16部分听证部分的内容所规定的试试和其他相关信息。如果研究者在NOOH所规定的时间期限内未作出回应，则FDA认为研究者放弃参加听证会机会，并取消第16部分的非正式听证会议（见21 CFR 16.22（b））。则委员会将考虑行政记录信息来确定是否取消该研究者资格。

* + 1. **第16部分关于取消资格的听证和最终决定**

如果研究者申请举行第16部分的听证，且具有真实、大量的事实需要举行听证会来确定[[6]](#footnote-5)，则委员会将指派一名指挥官员负责安排和执行听证会。

如果同意举行听证会，则双方（即中心和临床研究者）均应对全部或部分问题作出总结决定。指挥官员会审查所有记录在案的提议，并发布针对提出问题的总结决定，并确定是否存在真实且大量的事实问题需要在听证会中作出决定。（见CFR 16.26（b））。发布的总结决定将会纳入指挥官员的报告中。

另一方面，如果根据21 CFR 16.24举行听证会，如果可行的话，在听证会期间中心和研究者会就发表的文章或书面信息的书面意见进行交换（21 CFR 16.24（g））。

第16部分规定的听证会为非正式听证会，证据原则不适用。这意味着双方参与者都可以就所有的数据、信息和观点进行评论和驳斥（21 CFR 16.60（c））。在听证会的开始，中心工作人员/律师会对作为听证会主体的行动作出全面完整的阐述，并描述支持取消资格的信息和理由。中心工作人员/律师可以展示任何与听证相关的口头或书面信息。随后研究者（可能由律师代表）可以展示任何与听证相关的口头或书面信息。听证会主要由展示口头或书面信息，以及直接合理的交叉问询组成（见21 CFR 16.60（b））。

在听证会后，指挥官员会准备一份书面听证报告（见21 CFR 16.60（e））。所有在听证会上展示的书面材料均作为报告附件，并作为行政记录和听证转录稿的一部分（见21 CFR 16.80）。指挥官员的报告会包含建议决定书以及建议原因。如果时间允许，双方可以对指挥官员报告进行审查和评论（21 CFR 16.60（e））。

报告和各方评论会递交至委员会，委员会将其作为行政记录的一部分，以确定该研究者是否应取消资格。然后委员会会发布书面决定，作为最终行动的依据。（见21 CFR 16.95（b））

* + 1. **关于取消资格的措施**

如果委员会或其指派负责人确定研究者反复或故意不遵守使用的法规要求，或在要求的报告中反复或故意向FDA或申办方提交错误信息，则委员会会取消该研究者资格，并：

* + - 1. 通知研究者、研究者署名参与的所有研究的申办方、以及伦理审查委员会该研究者无资格接受特定的研究用产品。对研究者、申办方和伦理审查委员会的通知会提供关于此决定依据的陈述。同时该通知也会对如下事实作出解释，即确定无资格获取上述研究用产品的研究者也无资格开展任何支持FDA监管产品研究或上市申请的临床研究。（21 CFR 312.70（b）和812.119（b））。
      2. 通知所有的21 CFR 第314，814，或807 E部分监管范围内、包含了由该研究者所报告数据的研究性药物或医疗器械的研究申办方、已批准或通过上市申请的申办方，每项研究性新药申请（IND）、研究用医疗器械豁免（IDE）、以及每项已经批准或通过上市的申请均需要重新检查，确定该研究者是否提交了不可信数据，该数据对于继续研究、上市产品的批准和通过、以及FDA监管产品继续流通是否是至关重要的。（21 CFR 312.70（c）和812.119（c））。
      3. 确定包含该研究性药物或医疗器械的研究是否应继续。[[7]](#footnote-6)在排除了取消资格的研究者所提交的不可信数据后，如果委员会认为剩余的数据不足以支持继续该研究的安全性，则委员会会通知申办方，根据21 CFR第16部分的规定，申办方将有机会参加监管听证会。但如果对公众健康存在危害，则委员会将直接终止IND或IDE，并将终止决定通知申办方和负责审查的伦理审查委员会。[[8]](#footnote-7)申请者将有机会参加21 CFR第16部分所规定的监管听证会，确定IND或IDE是否应当恢复。[[9]](#footnote-8)（21 CFR 312.70（d）和21 CFR812.119（d））。
      4. 决定继续批准该产品是否合理（即所有该研究者的数据对FDA决策起到关键性作用的批准产品）。如果后续批准不合理，则委员会将根据联邦食品药品和化妆品法案的相关条款启动产品批准撤回程序。（21 CFR 312.70（e）和812.119（e））。
  1. **刑事诉讼**

取消资格并不妨碍启动对该研究者的刑事程序。涉及刑事犯罪的研究者通常为了解且有意违反法律法规的研究者。

* 1. **关于取消资格程序的信息告知**

FDA向临床研究者发布NIDPOE后，机构会向IRB和研究申办方提供文件副本。另外，如果临床研究者被取消资格，FDA会将该取消资格的决定告知IRB和申办方。[[10]](#footnote-9)IRB和申办方对于保证临床研究者符合适用法律法规要求十分重要。信息告知对于IRB和申办方知晓违反和可能违反FDA发布的法律法规的情况十分必要和适当。

在某些情况下，违规和潜在违规证据可能涉及该研究者的一个或多个临床研究。在这种情况下，FDA可能会在适当的情况下与这些临床研究的申办方和IRB共享涉及违规和潜在违规的信息。

根据上述内容，FDA在FDA官网[[11]](#footnote-10)上发布了存在下列情况的研究者清单：

* 无资格接受FDA监管下的研究用产品，或同意限制使用FDA监管下的研究用产品，
* 限制已撤销
* 发布NIDPOE
* 发布NOOH，和
* 为临床研究者取消资格程序指挥官员报告和委员会决定的对象。

网页内容会定期更新。FDA鼓励IRB和研究申办方就临床研究者遵守FDA法规的情况对该清单进行咨询。

* 1. **取消资格研究者复职**

如果委员会认为该研究者已经提供了足够的保证在使用所有的研究用产品，以及开展所有支持FDA监管产品的研究或上市申请的研究过程中均为遵守FDA法规，则该取消资格的研究者可能会复职。机构关于复职的指南，标题为“取消资格的临床研究者恢复接受研究性条款的流程”[[12]](#footnote-11)，可以通过向以下地址的FOI工作人员书面申请获取。

信息自由工作人员（HFI-35）

美国食品药品监督管理局

5600 Fishers Lane

Rockville，MD20857

1. **参考文件**
   * 1. FDA/ORA合规程序指南；项目7348.811，第48章——生物研究监测，临床研究者和申请研究者，发布于2008年12月8日；见于<http://www.fda.gov/downloads/ICECI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/ucm133773.pdf>。
     2. 监管流程手册，第5章——管理操作，第9节——临床研究者取消资格；见于[http://www.fda.gov/ora/compliance\_ref/rpm/chapter5/ch5-9.html#toppage](http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/rpm/chapter5/ch5-9.html" \l "toppage)。
     3. 工作人员手册指南，第IV卷——机构项目指令；合规活动；SMG 7711——临床研究者取消资格：听证流程，于2008年6月20日生效，网址：<http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/StaffManualGuides/ucm052928.htm>。



1. 编制本指导文件旨在解决涉及受试人群的FDA监管研究相关问题；但根据21 CFE 511.1的规定，对受到研究性新型动物药物应用（INAD）或新型动物药物应用（NADA）支持研究的研究者也可启动取消资格程序。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 见21 CFR 312.70和812.119。取消临床研究者参与支持INAD或NADA研究资格的授权来源于21 CFR 511.1(c)。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 见申请单信息指南，“FDA对于临床研究者的检查”，见<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126553.pdf>。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 药物评价和研究中心，医疗器械和放射卫生中心或生物制剂评价和研究中心。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 委员会将根据21 CFR 16.95和21 CFR 312.70或812.119发布决定。 [↑](#footnote-ref-4)
6. “如果负责做出最终决定的委员会成员或FDA工作人员确认所提交的材料没有提出真实且大量的事实，则可能会取消全部或部分听证会申请。”（21 CFR 16.26(a)）。不会就政策或法律问题举办听证会；或也不会就仅仅对动议方的证据作出陈述或否认的听证会，而需要展现能够建立真实事实的证据。如果对事实没有切实的争议，则可以作出总结决定。

   有真实且大量的事实需要举行听证会的案例是研究者对数据进行的反复修改是否为研究者所声称的合理的修改，或所做的修改是否为了欺骗性地更改临床研究结果。在上述案例中，指挥官员会在第16部分所规定的听证会中就研究者对于数据修改合理性陈述的真实性进行评估。 [↑](#footnote-ref-5)
7. FDA可能会判定应停止在研究者所在机构继续使用该研究性产品（或更大范围的暂停，取决于具体情况）。但如果该停止决定会对研究者所在机构的患者造成生命威胁，则FDA可能会允许这些患者继续接受或使用研究性产品。在进行监管听证时，机构会关注停止研究对患者造成的风险及其他相关问题。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 注：对公众健康的危害不仅包括问题研究中参与者的安全，也包括该研究者所参与的其他研究中的受试者的安全。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 但认为研究不可以支持研究调查、上市申请、通知、或申请书的决定并不影响申请人按照其他适用法规的要求向FDA提交研究结果的义务。（21 CFR 312.70(d)和21 CFR 812.119(d)）。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 见1998年10月19日63联邦公报55873部分。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 见临床研究者——取消资格流程，网址为<http://www.fda.gov/disqualificationproceedings>。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 见1982年11月18日47联邦公报。复职流程的更新正在进行中。 [↑](#footnote-ref-11)