

CBER 生物研究监测项目：临床和非临床检查

幻灯片 1

本演示文稿将介绍生物制品评价和研究中心（CBER）的生物研究监测项目（BIMO）。

“临床”一词是指对人体进行的研究。进行临床研究的要求也称为“药物临床试验质量管理规范”（GCP）。“非临床”一词是指对动物或组织培养物进行的研究，该研究用于将产品进行人体试验之前对其进行安全性评估。针对非临床实验室的相关规定称为“良好实验室规范”（GLP）。

幻灯片 2

BIMO 是 FDA 的一个项目。所有 FDA 总部产品中心均设有 BIMO 工作人员，日常工作遵守药物临床试验质量管理规范和/或良好实验室规范。

FDA 对 GCP 和 GLP 合规性的执行方式相同。此外，FDA 还设有跨部门委员会，为 FDA 制定 GCP 和 GLP 政策。

幻灯片 3

BIMO 项目有三个目标：确保人体研究对象的权利、安全和福祉得到保护；确定临床试验数据的准确性和可靠性；并在整个研究过程中评估对 FDA 法规的遵守情况。

幻灯片 4

FDA 的 BIMO 检查包括以下内容：第一，进行临床试验的临床研究人员。FDA 的大多数 GCP 检查都是针对临床研究人员的。第二，FDA 还对申办方、监督人和申办方雇用的承担其部分或全部研究职责的承包人进行检查。此类检查中的某些检查是基于 FDA 审评人员的投诉或疑虑、FDA 以外的投诉或其他检查中发现的问题。第三，FDA 还对伦理评审委员会进行检查，该委员会类似于在其他国家/地区设立的独立伦理委员会。最后，第四，FDA 还会检查在动物或组织培养系统中开展检测的非临床实验室。

如前所述，在 FDA 允许将研究性产品用于人体之前，非临床实验室会进行评估安全性的研究。

幻灯片 5

FDA 研究人员针对刚刚提到的每个检查类别都会遵循合规性项目。合规性项目是 FDA 现场检查员在检查过程中应遵循的一步步操作清单。

如果您想查阅上述文件，可以查看此演示文稿末尾的网址链接。

幻灯片 6

以下几张幻灯片将说明生物研究监测科为 CBER 所做的工作类型。

幻灯片 7

生物研究监测科的一个重要功能是协调批准前的检查，这些检查是为了核实申办方在上市申请中提交的数据。

检查工作要求由 CBER 的 BIMO 人员编写。检查由 FDA 监管事务办公室（ORA）的检查员开展。

CBER 的 BIMO 工作人员还开展检查跟进工作。

幻灯片 8

对于上市申请，CBER 通常会检查 3 到 5 个临床研究人员的试验场所，以评估这些试验场所是否遵循研究方案。在检查过程中，FDA 会核实申办方在上市申请中提交的关键安全性和有效性终点数据。但是，有时此类初次检查可能会产生针对整个研究的执行方式的问题，因此 FDA 可能会增加后续检查。对于单个申请会进行多次检查，包括对申办方和承包商的检查，以试图了解研究中的问题范围。

幻灯片 9

检查任务包括产品描述以及对研究方案目标的解释。生物研究监测科掌握着此类信息，因此 FDA 检查员可以很好地了解此项研究。此外，检查任务还包括由审评委员会针对申请提出的一些具体问题。

例如，可能对来自特定场所的数据存在具体疑问，或者对研究的特定技术方面存在疑问。检查任务包括收集所选研究试验场所的数据的副本，FDA 会将这些数据与试验场所本身的研究记录进行比较。核实的数据应是每个受试者的数据列表，而非经过合并或计算的数据。

检查任务还包括检查有关研究的药物管理、受试者的安排和随访以及研究的监测和监督等问题。

幻灯片 10

FDA 经常被问到如何选择要检查的试验场所，这基于许多因素，如受试者的分布就是一项很重要的因素。FDA 通常会选择较大的试验场所，但也会查看某个突出或不寻常的特定试验场所。

在某些特定的产品领域或针对某些罕见疾病，可能会对一些临床研究人员进行多次检查。如果 FDA 的最近检查记录显示某位研究人员最近是合规的，则即使试验场所招募的受试者人数较少，也会选择未接受检查的研究人员进行检查。审评申请可能发现某个试验场所招募了不合格的受试者，或者违反研究方案的发生率很高，则这些场所也是 FDA 可能选择检查的试验场所。

幻灯片 11

CBER 的生物研究监测工作人员会查看在研究时遇到问题的研究人员违反协议的清单。获得信息后，CBER 会尝试重建随机计划以查看该试验场所是否遵循该计划，但由于申办方使用集中、自动的随机化软件，这变得越来越困难，但是对于某些早期阶段的研究来说仍然是可行的。

出现问题的一种情况是申办方允许临床研究人员监督许多其他卫星试验场所。CBER 曾见过一位临床研究人员监督以某位研究人员的名义招募受试者的 20 多家卫星诊所。FDA 担心研究人员可能无法充分地监督研究。

CBER 正在开展更多的国际检查。

幻灯片 12

检查上市申请时（比如，生物制品许可申请或医疗器械的上市前批准申请），FDA 会查看此申请提交的数据，并将其与试验场所的医疗记录和其他记录进行比较。

幸运的是，大多数时候这些数据都是匹配的。但是，如果不匹配，则 FDA 必须找出原因。是计算机系统出现问题还是工作人员将数据输入计算机系统的方式存在问题？重要的是发现为什么会存在差异，因为 FDA 希望确保获取数据的系统是真实可靠的。

例如，FDA 发现了一种情况，原本应该管理数据的合同商实际上破坏了整个研究。在一次检查核实数据时，FDA 会寻找可能表明开展临床试验的系统存在问题的信号，而不仅仅是单独的局部事件。

幻灯片 13

此图向您展示了生物制品评价和研究中心审评标准生物制品许可申请（BLA）的时间表。这条线上方以白色列出的时间表即是生物制品评价和研究中心的时间表。生物制品评价和研究中心审评标准申请的时间为 10 个月，审评优先申请的时间为 6 个月。医疗器械上市前批准申请的审评期限为 6 个月。

这条线下方显示了生物研究监测的工作。BIMO 审评员是申请审评委员会的成员，因此审评员会参加在提交申请之前的与申办方举行的会议。委员会收到申请后不久，CBER 生物研究监测项目会发布检查任务。监管事务办公室会安排并进行临床数据核实检查，然后将检查报告尽快提交给生物制品评价和研究中心。

如果检查发现任何令人担忧的情况，CBER 生物研究监测项目会通知其余的审评委员会，并评估这些问题是否出现在特定的试验场所，或者这些问题是否会影响其他试验场所或整个研究，最终生物研究监测项目可能会致电申办方以获取更多信息。

幻灯片 14

检查结束后，将对发现的问题加以评估，大多数时候都是一些小问题。但是，如果存在许多问题或潜在的严重问题，CBER 会评估这些问题的重要性以及可能的范围和影响。

首先，CBER 会评估数据是否可靠和准确，因此直接影响 FDA 正在审评的数据。

其次，CBER 会评估问题是否存在于单独的试验场所，或者整个研究的管理是否存在缺陷。

此外，CBER 会核实申办方是否在申请中报告了此类问题。如果申办方并未报告此类问题，生物制品评价和研究中心将要求申办方做出解释，这可能会导致 CBER 对此申请提交的数据的完整性产生疑问。

如果在临床试验场所发现重大问题，则了解在此处进行过的或正在进行的其他研究是非常重要的，因为可能存在的问题会影响试验场所的每项研究。

例如，如果 CBER 得知某个合同商在某个试验场所违反了研究方案，则 FDA 就有理由得出结论，认为此类问题或做法可能在其他试验场所引起类似的问题。在这种情况下，FDA 将跟进对承包商和其他试验场所以及申办方的检查。

幻灯片 15

CBER 生物研究监测科还要求检查正在进行的临床试验，通常是在第一阶段和第二阶段的临床试验。

此类检查称为“常规监督”检查。

幻灯片 16

早在 15 年前基因疗法研究中一名受试者死亡后，CBER 就开始开展此类检查。自那时以来，常规检查项目已扩展到涵盖 CBER 的所有研究性产品类别。这些检查通常重点关注特定类型的产品或研究人群。

例如，CBER 近年来选择以儿科项目或特定类型的流感疫苗有关的研究作为重点领域。此外，近年来，CBER 检查了在多个试验场所进行研究的若干申办方的研究人员，因为 CBER 过去曾发现其中一些申办方并未对其他试验场所进行必要的监视。

常规检查的时间通常很短，一般为两到三天。重点会放在两到三个受试者的记录上，以确保他们符合研究

条件，以及检查临床研究人员是否遵循研究方案。此类检查不包括数据审核，因为研究正在进行之中，并未提交数据给 FDA，且研究通常还没有揭盲。

幻灯片 17

生物研究监测科还会调查与研究性产品和伦理评审委员会（IRB）相关的投诉。

幻灯片 18

CBER 负责生物研究监测的工作人员会收到可能涉及执行、管理或参与临床试验的任何人员的投诉。此类投诉可能会首先提交给 FDA 总部或其他 FDA 办公室，之后 FDA 则通过电子邮件、电话和信函将此类投诉告知生物研究监测人员，有些投诉是匿名投诉。

法规要求美国伦理评审委员会在暂停或终止研究时进行报告，申办方在终止临床研究人员参与研究时也必须进行报告。CBER 生物研究监测科管理此类报告通知的方式与其他投诉相同。

有时，投诉非常笼统或含糊，因此 CBER 可能无法获得足够的信息进行检查。有时 CBER 甚至不知道涉及哪种产品，因此不知道哪个 FDA 中心可以参与检查。某些投诉则非常具体，表明此人对机构的运作有所了解，这些人可能是在职员工或离职员工或被辞退的员工。

如果 CBER 有机会与此人交谈，则会尽可能收集更多的信息。当 CBER 可以与投诉人交谈时，工作人员会感谢其将问题告知 FDA，并鼓励其提供更多信息甚至发送文件副本（如有可能），以帮助开展有针对性的检查。

幻灯片 19

CBER 生物研究监测还会根据 FDA 工作人员提供的信息进行检查。以下示例就是从其他 CBER 员工那里收到的参考信息。

例如，每年会从 CBER 的药理学家那里收到几次报告，报告某项研究存在问题或此研究报告存在缺陷。若想知道一个特定的实验室如何才能符合非临床实验室的良好实验室规范的规定，请查阅《美国联邦法规》第 21 篇第 58 部分。

在一个案例中，参加会议的 FDA 产品审评员看到了某个产品的海报展示，该产品本应需要进行“新药临床试验申请”（IND），但其并未进行此项申请。于是 FDA 对该产品进行了检查，因其研究未进行新药临床试验申请，向研究人员发了一份警告信。

幻灯片 20

CBER 生物研究监测还会起草检查任务，并对执行良好实验室规范研究的非临床实验室质量体系检查的检查报告加以审核。

幻灯片 21

CBER 会根据 FDA 的参考信息或投诉发布良好实验室规范检查任务，其中一些检查会导致需要采取合规性措施，包括警告信。

幻灯片 22

为确保遵守药物临床试验质量管理规范和良好实验室规范的规定，采取的合规性措施有多种选择良好实验室规范。有些信息可能与其他演示文稿中的内容有所重复。

幻灯片 23

FDA 检查员或检查小组会撰写检查报告，并将其提交给生物制品评价和研究中心的生物研究监测工作人员。BIMO 工作人员会审核此类报告，确定需要采取的纠正措施，并根据以下三种类别对检查进行分类：第一，“无需采取监管措施”(NAI)；第二，“自愿采取监管措施”(VAI)；第三，“强制采取监管措施”(OAI)。

此三种分类适用于 FDA 在所有产品领域中的所有检查。

在接下来的两张幻灯片中，您将看到针对分类为强制采取监管措施的检查可能采取的措施。

幻灯片 24

此幻灯片列出了针对被检查方可能采取的措施。被检查方可能是指临床研究人员、申办方或合同商、伦理评审委员会或非临床实验室。

最常见的措施是发布警告信。警告信会列出违反 FDA 规定的行为，而非违反指导性文件的行为，并要求被检查方在 15 日内给予答复。此类警告信会在 FDA 网站上发布。

次级常见的措施是取消临床研究人员资格，即 FDA 会试图禁止研究人员参加研究性产品的临床试验，发起此程序的相关信函，发布在 FDA 的网站上。在发起程序进行过程中，研究人员仍可以进行研究。FDA 不会在美国以外地区取消临床研究人员的资格。

法规还允许 FDA 取消伦理评审委员会的资格。FDA 直到最近才首次取消了伦理评审委员会的资格。大多数不合规的伦理评审委员会都会在检查发现违规后迅速达到合规要求或停止其不合规操作。禁制令和扣押令是法院制止禁止行为或控制产品的命令。CBER 可能会将问题移交给 FDA 的刑事调查办公室，其在收集证据方面有不同的权限，可能会进行诉讼。如果某人被判有罪，则 FDA 可以禁止此人从事 FDA 所监管产品相关的工作。

幻灯片 25

对于已提交的进行审评的申请，FDA 也可以采取许多措施。如果检查表明研究性生物药品可能存在问题，或者研究并未适当开展，因此 FDA 可以选择暂停药品和临床生物学研究。可以对研究性医疗器械采取类似措施，称为不批准。也可以驳回整个研究或特定临床试验场所的数据。这样，申办方可能不得不进行另一项研究。

此幻灯片列出的其他措施很少用到。

幻灯片 26

CBER 生物研究监测的工作人员会针对有关药物临床试验质量管理规范和数据可靠性的问题进行解答，也会解答业界的有关问题，目的是防止临床试验出现问题。对于在研究性产品申请中发现问题的 CBER 工作人员来说，生物研究检测项目也是一个资源。

幻灯片 27

第一个网站包含有关检查、合规性、执法和刑事调查的信息。

第二个网站包含有关临床试验和人体受试者保护的信息。点击生物研究监测项目的链接，您可以了解合规性项目，此项目说明了 FDA 如何开展对临床研究人员、申办方及其合同商、伦理评审委员会和非临床实验室的检查。

幻灯片 28

关于“CBER 生物研究监测项目：临床和非临床检查”的演示文稿到此结束。在此感谢为其制作做出贡献的人员。谢谢！