
申办方-研究者准备和提交的研究新 药申请

行业指导原则

指导原则草案

本指导原则仅供征求意见。

关于本草案的建议和意见请在《联邦公报》刊登关于指导原则草案有效性的通知后60天内提交。以电子形式提交至下述网站<http://www.regulations.gov>，以书面形式提交至下述地址：Division of Dockets Management（HFA-305），Food and Drug Administration，5630 Fishers Lane，rm.1061，Rockville，MD 20852。所有建议均应标明《联邦公报》刊登的有效性通知中列出的文件编号。

关于本指导原则草案的问题，请联系 Amalia Himaya（CDER），电话：301-796-0700，或者对外信息、外联和发展办公室（CBER），电话：800-835-4709 或 240-402-7800。

美国卫生与人类服务部
食品药品监督管理局
药物评估和研究中心（CDER）
生物制品评估和研究中心（CBER）

2015年5月
程序

申办方-研究者准备和提交的研究新 药申请 行业指导原则

另外的副本可从以下部门得到:

对外信息办公室, 药物信息部

药物评估和研究中心

食品药品监督管理局

新罕布什尔大街 10001 号, Hillandale 大厦, 4 楼

银泉, 马里兰州 20993-0002

电话: 855-543-3784 或 301-796-3400; 传真: 301-431-6353; Email: druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

或者

对外信息、外联和发展办公室

生物制品评估和研究中心

食品药品监督管理局

新罕布什尔大街 10903 号, 71 号楼, 3128 室

银泉, 马里兰州 20993-0002

电话: 800-835-4709 或 240-402-7800; Email: ocod@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

美国卫生与人类服务部

食品药品监督管理局

药物评估和研究中心 (CDER)

生物制品评估和研究中心 (CBER)

2015 年 5 月

程序

目录

I.	前言	1
II.	背景	2
III.	获取IND所需的信息和与FDA沟通 (§§312.22, 312.23)	4
IV.	IND提交所需的特定信息	6
	A. 规定的表格 (§§312.23 (a) (1), 312.53 (c))	6
	B. 目录 (§312.23 (a) (2))	7
	C. 介绍性说明和总的研究计划 (§312.23 (a) (3))	7
	D. 研究者手册 (§§312.23 (a) (5), 312.55)	8
	E. 方案 (§312.23 (a) (6))	8
	F. 化学、生产和控制信息 (§312.23 (a) (7))	10
	G. 药理学和毒理学资料 (§312.23 (a) (8))	12
	H. 研究药物既往的人用经验 (§312.23 (a) (9))	13
	I. 其他重要信息 (§312.23 (a) (10) (i) - (iii))	13
	J. 相关信息 (§312.23 (a) (11))	14
V.	提交信息 (§312.22 (D))	14
VI.	IND过程和审评过程 (§§312.30, 312.31, 312.40-312.42, 312.110)	15
	A. 临床暂停和修改要求 (§312.42)	16
	B. IND修订 (§§312.23, 312.31)	18
	C. 进出口要求 (§312.110)	18
VII.	申办方-研究者的其他责任	19
	A. 药品临床试验质量管理规范, 包括人类受试者保护和IRB审评与批准 (§312.40, 21 CFR第 50 和 56 款)	19
	B. 监测正在进行的研究 (§312.50)	19
	C. 研究药物的推销或付费 (§§312.7, 312.8)	20
	D. 记录和报告 (§§312.57, 312.58, 312.62, 312.68)	20
	E. IND安全性报告 (§312.32)	20
	F. IND年度报告 (§312.33)	21
VIII.	撤回、终止、灭活或者重新激活IND (§§312.38, 312.44, 312.45)	22
	参考文献	23

申办方-研究者准备和提交的研究新药申请

行业指导原则¹

本草案一经定稿即代表食品药品监督管理局（FDA）关于这一主题的最新见解。本指导原则不为任何人建立或赋予任何权利，也不对 FDA 或公众具有约束力。如果其他方法能够满足适用法律、法规的要求，您可以使用其他方法。如果您希望就一种替代方法进行讨论，请与负责执行本指导原则的 FDA 工作人员联系。如果您不能确定相应的 FDA 工作人员，请拨打本指导原则标题页所列的相应电话号码。

I. 前言

本指导原则旨在帮助申办方-研究者准备和提交完整的研究新药申请（IND）给美国食品药品监督管理局药物评估和研究中心（CDER）与生物制品评估和研究中心（CBER）。寻求做临床研究的申办方-研究者往往并不具有法规知识或者资源，从而聘请专家帮助他们进行 IND 提交过程。虽然这不是一份详尽的循序渐进的指导手册，但是本指导原则强调了这个过程的某些元素，从而促进申办方-研究者成功地提交 IND。本指导原则还讨论了 IND 审评过程以及与临床研究有关的申办方-研究者的一般责任。

需要注意的是本指导原则并不包括适用于IND提交和审评过程或者实施临床研究的所有要求的讨论。申办方-研究者应该回顾这些完整的要求，这些要求的描述见美国联邦法规（CFR）²。本指导原则中描述或引用了适用于IND的许多法规章节（例如，21 CFR第 50、56 和 312 款）。本指导原则还提供了详细的IND信息内容及填写规定的表格所需要的信息。另外，本指导原则提供了有用的其他IND-相关信息资源的引用。

¹本指南由美国食品药品监督管理局（FDA）药物评估和研究中心（CDER）新药办公室与生物制品评估和研究中心（CBER）联合编写。

²CFR 是一部由美国联邦政府执行部门和机构在《联邦公报》中发布的一般性法规和永久性法规编纂，可分成 50 个标题，体现了联邦监管的广泛领域。本指南相应章节标题的括号中提供了与 IND 法规有关的 CFR 引用。可以在 <http://www.fda.gov> 获得电子版 CFR。

包含不具约束力的建议
草案-非执行版本

本指导原则主要是针对那些寻求评价目前已经批准药物或者根据已有的IND正在进行不同适应症研究药物的申办方-研究者³。本指导原则不是用于因商业目的（即寻求上市批准或许可）而开发药品的申办方-研究者，因而，并没有专注于涉及申办方和研究者间信息或材料交换的特定监管要求。本指导原则不适用于不需要按照IND实施的临床研究（即符合IND豁免资格）⁴。本指导原则也不准备处理扩大使用的IND或者生物器械⁵。申办方-研究者应该参考已有的FDA法规和指导原则和/或联系相关的CDER或者CBER审评部门，讨论并获得准备本指导原则没有涵盖的IND的额外信息（必要时）。

一般说来，FDA指导文件不会设立法律强制性职责。相反，指导原则描述了管理部门对一个议题的最新见解，仅作为一种推荐，除非引用了特定的监管或法令要求。在FDA指导文件中“应该”一词表示建议或推荐，而不是要求。

II. 背景 (§§ 312.1 - 312.3, 312.20 - 312.23)

一般来说，FDA法规要求申办方，包括希望在人体内评价药物或者生物制品的申办方-研究者，向FDA提交IND（21 CFR part 312）⁶。FDA审评IND的主要目的是帮助保护II期和III期研究中受试者的权利和安全，从而帮助保证临床试验的质量适合评价药物的有效性和安全性。

³寻求在临床试验中评价已上市未批准新药（即在美国上市的药品，但是不具备要求的FDA上市批准）的申办方-研究者应该联系相应的CDER或者CBER审评部门。

⁴关于一项试验是否需要按照IND实施的信息，请参见21 CFR 312.2与临床研究者、申办方和IRB指南研究新药申请（IND）-确定是否可在没有IND的情况下进行人体探索性研究。我们会定期更新指南。为了确保您拥有指南的最新版，请查阅FDA药品指南网页，网址为<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

⁵请参见行业指南草案为了治疗使用扩大研究药物的使用-问题和解答。定稿后，本指南将反映FDA关于这个主题的最新见解。

⁶第312款适用于，除了某些例外，服从于联邦食品、药品和化妆品法（21 U.S.C.355）第505款或者公共保健服务法（58stat. 632, 经修订（42 U.S.C. 201 以及下面的内容）许可规定药物和生物制品的所有临床研究。对实际上遵守第312款的IND的研究新药，豁免适用于新药并且出于实施该药临床研究的目的依法运输研究用新药的上市前批准要求。

包含不具约束力的建议
草案-非执行版本

申办方负责和启动临床研究，申办方可以是个人或者制药公司、政府机构、学术机构、私人组织或者其他组织⁷。研究者是实际实施研究的个人（即在其的直接指导下，研究药物被给予或者分发给受试者）。

申办方-研究者是启动和实施研究的个人，在其的直接指导下进行研究药物给药或者分发。这个术语，如FDA法规中定义的那样，并不包括个人以外的任何实体⁸。如其名称所示，申办方-研究者承担，并且必须遵守，适用于申办方和研究者的FDA法规的责任。这些责任包括提交和维护IND⁹。

首次 IND 提交需要包含的信息均在下面所列的大类范围内，详细内容见第 IV 节 IND 提交所需的特定信息，综合性列表见 21 CFR 312.23。

- *申办方-研究者信息*：关于打算实施研究的申办方-研究者资格的信息，该信息允许评价他或者她是否有资格履行他或者她的临床试验承诺。
- *研究者手册*（要求申办方，建议但是并不要求申办方-研究者）：研究药物的化学、毒理学和药代动力学方面的总结，包括从以前的临床试验中获得的关于其安全性和有效性的所有信息和所有预期风险、副作用、注意事项与特殊监测的描述。

⁷除了使用一名或者多名其员工进行其启动研究的个人之外的人为申办方，而不是申办方-研究者，员工为研究者。并不是所有参加研究实施的员工或者个人都被视为研究者。更多信息，请参见申办方、临床研究者和 IRB 指南 *常见问题-研究者声明* 第 VII 部分 31-33 的信息表（表格 FDA 1572）和行业指南 *研究者职责-保护研究受试者的权利、安全性和福利*，第 III 节。

⁸请参见 21 CFR 312.3 (b)。在有些情况下，助理研究者可以在研究的实施过程中帮助申办方-研究者。关于使用助理研究者的更多信息，请参见行业指南 *研究者职责-保护研究受试者的权利、安全性和福利*。

⁹启动和实施研究与使用一名或者多名研究者实施研究的个人不是申办方-研究者，但是，必须遵守所有适用于申办方和研究者的法规。本指南一般是指申办方-研究者的职务和职责，但是，对于启动和实施研究与还使用研究者来实施研究的某些个人也很有用（例如，申办方为个人，并且不是出于商业目的开发药品，但是帮助实施试验并且还使用研究者在多个中心实施试验）。然而，由于本指南的目的是帮助申办方-研究者，本指南并不专注于涉及申办方和研究者间信息或材料交换的特定监管要求。关于准备和提交 IND 的更多信息，申办方应该参考已有的 FDA 法规和指南，包括本指南结尾处所列的参考文献。

包含不具约束力的建议
草案-非执行版本

- **临床试验方案**：预期研究的详细描述，取决于药物开发阶段。
- **化学、生产和控制 (CMC) 信息**：保证研究药物正确鉴别、质量、纯度和规格的充分信息。
- **药理学和毒理学资料**：打算用来支持建议的临床试验安全性的非临床（体外或者动物）数据概述。
- **既往的人用经验概述**：如果适用的话，打算用来支持建议的临床试验安全性的所有临床试验结果概述。

可能不要求申办方-研究者提交依法上市药品研究的IND，例如，如果符合IND豁免的标准¹⁰。而且，在某些情况下，即使要求申办方-研究者提交IND，该IND可能不需要包括上面列出的全部信息。例如，如果申办方-研究者提出评价一种已有IND主题的药物，申办方-研究者可以寻求IND申办方（称为**商业的申办方**）提供的交叉引用授权信，允许申办方-研究者委托FDA查阅商业的申办方IND中所包含的信息^{11, 12}。如果申办方-研究者研究FDA已经批准的处方药或者非处方药，即使需要IND，IND提交所需的部分信息可以在FDA批准的说明书中找到。

III. 获取 IND 所需的信息和与 FDA 沟通 (§§312.22, 312.23)

在申办方-研究者确定需要提交给 FDA 的 IND 后，他或者她应该采集与建议试验有关的 IND 相关信息。在第 IV 部分 IND 提交所需的特定信息中深入地描述了这部分信息。如上文所述，如果药物是 FDA 已经批准的处方药或者非处方药，FDA 批准的说明书可以提供 FDA 审评新 IND 所需的部分信息，但是，可能存在这样的情况，商业的申办方收集的药品信息不属于说明书的内容或者一般是非公开资料并且可能是支持新 IND 所必需的。在这样的情况下，商业的申办方可以给申办方-研究者提供一封交叉引用授权信，通过名称、参考编号、能够找到信息的卷和页码标识 IND、新药申请(NDA)或者生物制品许可申请(BLA)文件，并给予申办方-研究者交叉引用申请的许可。这封交叉引用授权信应该包含在 IND 中，商业的申办方也可以提交一份引用 IND 的交叉引用授权信副本。

¹⁰请参见临床研究者、申办方和 IRB 指南 *研究新药申请 (IND) - 确定是否可以在没有 IND 的情况下进行人体探索性研究*。

¹¹在本指南中，术语 *商业的申办方* 指的是出于商业目的（上市批准或许可或者药品说明书变更）而开发药品并且提交药品 IND 的制药公司或者药品生产商。

¹²申办方-研究者也可以寻求 IND 非商业的申办方或者药品主文件持有者的交叉引用授权信。

*包含不具约束力的建议
草案-非执行版本*

交叉引用授权信允许 FDA 审评引用 IND、NDA 或者 BLA 中的特定内容并且依靠商业的申办方申请中已经提交信息的既往审评，从而申办方-研究者不需要再次提供这部分信息（例如，CMC、非临床和既往的人用经验数据）。申办方-研究者应该注明虽然交叉引用授权信允许 FDA 查阅商业的申办方的内容，它并未给予申办方-研究者直接访问并读取引用 IND、NDA 或者 BLA 中所包含的机密材料的权利。但是，申办方-研究者应该可以使用商业的申办方现行的研究者手册来帮助项目受试者。一份没有提供或者没有正确引用有关不良反应和支持安全使用信息（这部分信息可以在商业的申办方研究者手册中找到）的 IND 提交可能是不适当的。

收集无法从商业的申办方处获得的必需信息、制定临床试验计划和提交完整的 FDA 审评申请可能是一项复杂的工程。如果申办方-研究者对准备申请有任何疑问，在提交申请前，他或者她应该联系相应的审评部门。

在 CDER，所有药品和大多数生物制品的审评部门均位于新药办公室(OND)，可以在参考部分找到包含 CDER 和 OND 组织结构架图和联系信息的网站。

在 CBER，审评血液制品、细胞、组织和基因疗法及疫苗的审评部门分别位于血液研究和审评办公室、细胞、组织和基因疗法办公室及疫苗研究和审评办公室，可以在参考部分找到包含 CBER 和 OND 组织结构架图和联系信息的网站。

如果不知道相关的审评部门，申办方-研究者应该联系 CDER 的药物信息部门或者 CBER 的生产商援助和培训部门、对外信息、外联和发展办公室（地址和电话号码见本指导原则的第二页）。

申办方-研究者应该包括准确的联系信息（例如，电话号码和 email 地址），从而 FDA 可以使用该信息与申办方-研究者进行沟通。申办方-研究者和 FDA 间的沟通有助于提交的审评。因此，申办方-研究者应该容易获得与 FDA 的沟通，尤其是在新 IND 提交后 30 天内。

IV. IND 提交所需的特定信息

A. 规定的表格 (§§312.23 (a) (1), 312.53 (c))

表格 FDA 1571 研究新药申请

根据§312.23 (a) (1) 的要求, 申办方-研究者的首次 IND 提交必须随附签字的表格 FDA 1571 研究新药申请 (表格 FDA 1571)。

向 FDA 提交 IND 需要一份签字的表格 FDA 1571, 签字的表格 FDA 1571 用文件证明申办方-研究者同意在 FDA 接收到 IND 的正式日期后 30 天之前不开始临床研究 (或者, 除非申办方-研究者提前收到 FDA 可以开始试验的通知), 不开始或者继续 IND 所涵盖的临床试验, 如果该试验被施加临床暂停的话, 保证遵循 FDA 法规的机构审查委员会 (IRB) 将会负责各个建议试验的启动和继续审评及批准, 并且按照所有其他适用的法规实施试验。这个表格基本上是不需要加以说明的, 包含了一系列简短的描述并对申请内容进行分类的填空格和复选框。正因为如此, 这张表格可以作为申办方-研究者的路线图、检查表, 和用作首次 IND 提交的首页。

表格 FDA 1572 研究者声明

在允许研究者开始参与研究之前, 要求申办方获得一份签字的研究者声明, 表格 FDA 1572 研究者声明 (表格 FDA 1572)。作为研究者, 申办方-研究者也被要求签署表格 FDA 1572。通过签署表格 FDA 1572, 申办方-研究者同意, 除了其它方面, 按照方案实施试验, 保证满足与获取知情同意书和 IRB 审评有关的要求, 并遵守临床研究者义务有关的所有要求 (例如, 记录保存、报告不良反应)。注意在 IND 提交之前并不需要获得 IRB 批准; 更确切地说, 申办方-研究者在表格 FDA 1572 上的签名是一个承诺, 承诺在启动试验前获得 IRB 批准。

表格 FDA 3674 依从性证书, 根据 42 U.S.C.282 (j) (5) (B), 符合 ClinicalTrials.gov 数据库要求 (42 U.S.C.282 (j))

2007 年 9 月 27 日制定了 2007 食品药品监督管理局修订法案 (FDAAA), FDAAA 的标题 VIII 增加新的章节 402 (j) 到公共保健服务法 (PHS 法案) (42 U.S.C.282 (j)) 并扩展了被称为 ClinicalTrials.gov 的国家卫生研究院 (NIH) 当前数据库。FDAAA 要求责任方, 可能是申办方, 或者在某些情况下, 人用药品、生物制品和器械特定临床试验的主要研究者 (在 FDAAA 中被称为适用的临床试验), 登记试验并提交结果信息, 以便纳入 ClinicalTrials.gov 数据库中。申办方-

研究者可能负责给ClinicalTrials.gov提交可靠的临床试验信息¹³。

FDAAA的一个条款要求某些人用药品、生物制品和器械的FDA申请和提交,包括根据联邦食品、药品和化妆品法第 505 条款的申请,应附有符合PHS法案 402 (j) 条款所有适用要求的证明 (42 U.S.C.282 (j) (6) (B))。FDA认为提交证明的法定要求同样适用于IND和IND新方案的提交¹⁴。如果可用,这样的证明必须包含在ClinicalTrials.gov登记试验时NIH签发的相应的国家临床试验编号。申办方-研究者应该使用表格FDA 3674 来证明符合 42 U.S.C.282 (j)。在填写表格FDA 3674 时,申办方-研究者应该回顾 42 U.S.C.282 (j),以确定该小节的要求是否适用于IND中引用的所有临床试验。

可以找到表格 FDA 1571、1572 和 3674 及填写表格说明的网站,请参见参考文献部分。

B. 目录 (§312.23 (a) (2))

要求申办方-研究者提供目录,并且应该提供分页和各个章节间分页式停顿,从而让 FDA 审评员可以更容易地浏览提交。

C. 介绍性说明和总的研究计划 (§312.23 (a) (3))

介绍性说明必须包括研究药物的名称与其所有的活性成分、药理类别、结构式(如果已知的话)、要使用的剂型配方、给药途径和推荐的临床试验的大概目的。还必须有研究药物既往人用经验的简短概述,包括在其他国家的研究和上市经验。对于按照商业开发的研究药物,这部分信息可以从商业的申办方处获得,通过商业 IND 的交叉引用授权信提交最为常见。对于 FDA 已经批准的处方药,申办方-研究者应该能够从该药物FDA批准的说明书获得所有或者大部分这些信息,但是,如果申办方-研究者研究这个药物未批准的用途或剂量,可能需要额外的信息。

总的研究计划必须总结支持建议的临床试验的依据(包括剂量、给药方案和患者人群)、待研究的适应症、评价研究药物的一般方法、计划的试验持续时间、下一年度的试验计划(和试验中使用研究药物的受试者预测人数)、根据毒理学预期的任何特别严重程度或严重性的风险。如果 IND 为单项试验,应该针对支持和描述该试验的信息。

¹³关于试验登记和结果报告职责的更多信息,请参见 <http://www.clinicaltrials.gov>。

¹⁴请参见申办方、行业、研究人员、研究者和食品药品监督管理局工作人员的指南*药品、生物制品和器械申请/提交时随附的证书:符合2007版食品药品监督管理局修订法案标题III增加的公共保健服务法第402(j)款的要求。*

D. 研究者手册 (§§312.23 (a) (5), 312.55)

对于申办方-研究者研究，虽然不要求提供研究者手册¹⁵，但是，在同时进行研究者手册开发的研究或者其他方面相关的商业研究时，申办方-研究者应该可以使用研究者手册。申办方-研究者应该在必要的范围内了解并理解商业的申办方研究者手册的内容，从而保证受试者的安全性，并促进可能需要迅速报告给FDA的严重非预期可疑不良反应的标识。研究者手册旨在为可能位于不同地理位置的其他研究者提供关于研究药物的信息，尤其是重要信息。如果商业的申办方给申办方-研究者提供研究者手册，对于申办方-研究者和FDA审评小组来说，IND包括该手册将非常有用。

E. 方案 (§312.23 (a) (6))

申办方-研究者必须描述根据IND实施的试验，对于I期试验，IND法规允许提交方案概述，而不是完整的方案，方案概述应该包含下列信息¹⁶：

- 预计参加的受试者数量。
- 安全性排除（和纳入标准）描述。
- 给药计划描述，包括持续时间、剂量、剂量递增、给药方案或者在确定的剂量中要使用的方法。
- 所有描述对于安全性来说至关重要的那些试验元素的详细信息，如必要的生命体征和血液化学监测。方案概述还应该包括剂量递增原则和停用标准。对于细胞和基因疗法的临床研究，包括异种细胞产品，根据FDA和PHS法规及PHS指导原则，方案可能需要包括长期监测受试者的规程。申办方-研究者应该联系相应的CBER审评部门进行咨询。

¹⁵请注明，根据§312.55，在研究开始之前，申办方必须给每位参加临床的研究者提供一份研究者手册。

¹⁶对于可能带有严重毒性风险，或者取决于试验人口的药物，可能需要更加完整的I期试验方案。如果不能确定的话，研究者应该联系相应的审评部门。

包含不具约束力的建议
草案-非执行版本

对于 II 期和 III 期研究，应该提交描述试验所有方面的详细方案，并且必须包含下列信息：

- 试验目标和目的声明
- 对于申办方-研究者，在研究者直接监督下工作的申办方-研究者姓名、地址和任职资格声明与各位研究助理的姓名（试验小组成员，如研究助理、居民）、要使用的研究机构名称和地址及审评 IRB 的名称和地址
- 受试者选择标准（入选标准），排除受试者的原因（排除标准）和预计的试验受试者数量
- 试验设计的描述，包括要使用的对照组类型，如果有的话，和用来减少受试者、申办方-研究者和分析人员偏差的方法描述
- 确定给药剂量的方法、计划的最大剂量和各位受试者暴露于研究药物的持续时间
- 实现试验目标所进行的观察和测量描述
- 为了监测研究药物在人类受试者中的作用和减小风险所采取的临床操作、实验室检查或者其他措施的描述

对于 II 期和 III 期试验，如果随着研究的进展，这些变得必不可少，申办方-研究者应该包括从最初的试验设计衍生而来的试验设计计划描述。例如，短期临床对照试验的方案可能包括无应答者提前交叉到另外一种疗法的计划。

在受试者入选之前，每份提交的方案必须由相应的 IRB 进行评估并批准¹⁷。方案通常包括知情同意书，并且我们鼓励提交知情同意书¹⁸。

¹⁷某些类别的临床研究被豁免 21 CFR 第 56 款中的 IRB 审评要求：（1）某些在 1981 年 7 月 27 日之前开始的研究、（2）供试品的应急使用，条件是在 5 个工作日内将这样的使用报告给 IRB 和（3）调味品和食品质量评价和消费者可接受的研究，如果符合特定的条件。请参见 21 CFR 56.104 IRB 要求豁免。

¹⁸关于知情同意的更多信息，请参见 21 CFR 第 50 款分部 B。关于知情同意和 IRB 审评，请参见 FDA 信息表和行业指南，网址分别为 <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidance/ucm126431.htm> 和 <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/GuidanceInformationSheetsandNotice/default.htm>。

F. 化学、生产和控制信息 (§312.23 (a) (7))

IND 必须包含足够的 CMC 信息，从而保证研究药物的正确鉴别、规格、质量和纯度。应该提供的 CMC 信息数量因研究阶段、推荐的研究持续时间、剂型和其他可用信息的数量而不同。

不管在什么样的情况下，申办方-研究者必须在 IND 中包括下列信息：

- 研究药物直接接触包装的说明书，该说明书必须包含声明“警告：新药-联邦（或者美国）法律限制研究使用” (§312.6 (a))
- 根据 21 CFR 25.40 所作的环境声明或者根据 21 CFR 25.31 (e) 中提供的规定申请明确从环境声明中排除的声明 (§312.23 (a) (7) (iv) (e))¹⁹

应该提供的 CMC 信息的数量取决于研究药物的性质和该药物是否已经依法在美国（或者外国）上市或者该药物是否是既往申请 IND 的主题。

如果研究药物没有依法在美国上市，并且没有已有的IND可以参考或者不能参考已有的IND，那么，必须提供完整的研究药物CMC信息。对于准备CMC部分的信息²⁰，申办方-研究者应该参照适用的行业指导原则，或者联系相关的审评部门。

如果研究药物没有依法在美国上市，但是，正在按照已有的 IND 进行研究，那么，申办方-研究者可以寻求该 IND 商业的申办方的交叉引用授权信，提供给 FDA（见第 II 部分，背景）。交叉引用授权信应该注明根据其他 IND 正在进行研究的研究药物的名称、规格和剂型。

如果研究药物是 FDA 已经批准的处方药或者非处方药，申办方-研究者应该提供的 CMC 信息取决于药物如何给药。如果研究药物采用其当前说明书中描述的剂型、规格和给药途径给药，申办方-研究者应该在 IND 中包括当前药品说明书和表明研究药物将采用其当前说明书中描述的剂型、规格和给药途径给药的声明。如果计划对标签的剂型、规格或者给药途径进行变更，那么申办方-研究者应该提供支持拟用用法的相关信息，例如，放行和稳定性数据。

¹⁹请参见行业指南人用药品和生物制品申请的环境评估。

²⁰请参见行业指南 I 期研究药物，包括经充分鉴定的治疗性生物技术来源产品，研究新药申请 (IND) 的内容和格式，和 II 期和 III 期研究的 IND：化学、生产和控制信息。

*包含不具约束力的建议
草案-非执行版本*

如果研究药物没有依法在美国上市，但是，在外国被批准和上市，或者研究药物已经上市，但是，不是作为药品（例如，作为食品包括膳食补充剂上市），如果可以的话，应该提供完整的研究药物 CMC 信息。但是，FDA 认为在大多数这样的情况下申办方-研究者可能无法获得 21 CFR 312.23 (a) (7) 要求的所有 CMC 信息。在这样的情况下，申办方-研究者可以申请 FDA 豁免完整的研究药物 CMC 信息的要求 (21 CFR 312.10)。IND 必须包括，作为豁免申请的一部分：

- 充分解释为什么不需要或者为什么不能达到符合 21 CFR 312.23(a)(7) 的全部要求；
- 通过帮助保证研究药物具有正确的标识、规格、质量和纯度，让信息满足要求的目的；或者
- 证明豁免的其他信息。

与研究药物是否具有正确的标识、规格、质量和纯度有关的信息可能包括，例如，表明研究药物是否已经被具有和 FDA 类似的科学和监管标准的监管机构（例如，国际协调会议 (ICH) 国家）许可的信息。这部分信息应该尽可能地包括国外监管机构公开的批准信息概述和现行的产品说明书。

除了豁免申请之外，申办方-研究者应该在 IND 包括尽可能多的 21 CFR 312.23 (a) (7) 要求的可用 CMC 信息。这部分信息至少应该包括下列内容：

- 研究药物生产商或者供应商的名称。
- 研究药物的英文版说明书，包括包装说明书。
- 用来将药品运送到美国临床研究中心的条件和容器的有关信息，和将被用来重新贴签研究用药品瓶子的重新贴签和重新包装的信息。这部分信息应该包括如何预防药品暴露于推荐储存条件以外的光照和温度条件的信息，还应该包括重新贴签操作可能会影响药品稳定性的风险评估。

申办方-研究者还应该提供，如果可能的话，下列信息：

- 研究新药的成分和组成。

包含不具约束力的建议
草案-非执行版本

- 临床试验中使用的研究药物指定批次的药品质量标准和/或检验报告单 (COA) (如果在 IND 提交时无法获得指定的批号和 COA, 在能够获得它们的时候应该将它们提交给 IND)。

申办方-研究者应该咨询 FDA 相应的审评部门有关支持建议的临床试验必需的所有其他 CMC 信息。

对于植物药物, 如 *植物药行业指导原则* 中规定的那样, 对于 CMC 信息要求的特殊注意事项, 申办方-研究者应该参照指导原则并咨询 FDA。对于已经作为食品 (包括膳食补充剂) 上市的植物产品, 申办方-研究者应该从生产商处获取这类信息, 并提供在 IND 中。如果无法获得来自生产商的信息, FDA 可能会考虑具体情况 (例如, 药物历史和临床环境), 确定每个案例的 CMC 要求。

G. 药理学和毒理学资料 (§312.23 (a) (8))

申办方-研究者必须提供研究药物充分的药理学和毒理学研究信息, 包括实验室动物或体外, 以便支持申办方-研究者进行建议的临床试验是相当安全的结论。申办方-研究者应该包括建议试验中研究药物拟用剂量、持续时间、给药方案和给药途径的理论依据的讨论。这种理论依据, 尤其是对于 I 期试验, 最好是通过体外和已有的动物数据来支持, 如 *行业指导原则 I 期研究药物的研究新药申请 (IND) 的内容和格式, 包括经充分鉴定的治疗性生物技术制品* 中所述。

如果按照其现行说明书中描述的相同剂量、持续时间和给药途径使用 FDA 批准的药物, 申办方-研究者应该包括一份该作用的声明并且包括一份现行说明书的副本。

如果药物尚未被 FDA 批准, 但是, 正处于交叉引用 IND 的研究中, 申办方-研究者应该提供一封交叉引用该药物药理学和毒理学数据的交叉引用授权信。

如果药物尚未被 FDA 批准, 但是, 已经在联邦食品、药品、化妆品法案第 802 (b) (1) (A) 款所列的国家中批准上市或者作为食品 (例如膳食补充剂) 上市, 额外的毒理学资料取决于试验 (人群、剂量、持续时间)、国外使用程度、现行的说明书、公布的信息和所有从国外监管机构获得的信息。申办方-研究者应该提供所有适当的文件和/或这部分信息的概述。

对于尚未检测过或者已有安全性信息不足涉及剂量、持续时间或者给药途径变更 (例如, 静脉变更为口服) 的试验, 关于支持推荐用途所必需的相应毒理学研究, 申办方-研究者应该咨询审评部门。

应该在 IND 中提供所有要研究药物组合的使用依据，要考虑的因素是可能会影响组合安全性特征的可能的药代动力学或者毒理学相互作用。如果发生预期的相互作用，则应该考虑降低研究组合中一种或多种化合物的剂量。关于这个主题的更多讨论，请参见行业指导原则 *药品或生物制品组合的非临床安全性评价*。

对于在儿童患者中的研究，如果没有足够的证据支持 FDA 批准或者未批准药物在这部分患者人群中的安全性，可能需要额外的非临床研究。关于这个主题的更多讨论，请参见行业指导原则 *儿童用药品的非临床安全性评价*。

H. 研究药物既往的人用经验 (§312.23 (a) (9))

如果研究药物有既往的人用经验，要求申办方-研究者提供这部分信息的概述。如前文所述，对于商业的申办方来说，可能需要通过交叉授权信允许交叉引用被研究的研究药物的所有 IND。

如果研究药物曾经被研究或者已经上市，在美国或者其他国家，必须提供与建议试验安全性或者试验理论依据有关的详细信息。

应该提供与建议试验的安全性有关的所有已发布材料或者药物对其建议研究用途的有效性评价。提交应该包括与研究药物既往人用经验有关的参考文献列表或者重要的支持性已发布文献副本。虽然参考文献列表和已发布文献的副本非常有用，已有信息的综合评估和如何将其应用于当前研究将有助于证明申办方-研究者的推荐剂量、持续时间、药物组合、人群和其他试验信息。

申办方-研究者应该联系审评部门，如果他或者她有具体的问题，尤其是如果该药物或者药物组合以前曾经被研究过。

I. 其他重要信息 (§312.23 (a) (10) (i) - (iii))

在某些情况下，可能会要求申办方-研究者提供如下所述的关于特殊主题的其他类型重要信息，尤其是如果研究药物尚未被批准的话。

- **药物依赖性和滥用可能性**-如果研究药物是一种精神药物或者在其他方面具有滥用的可能性，那么必须提交描述相关临床试验和经验的信息及所有合适的动物数据。

- **放射性药物**-必须提交充分的动物研究或者人类临床试验数据,以便允许合理计算人类受试者给药后全身和关键器官的放射性吸收剂量。放射性药物的 I 期临床试验必须包括能够获得充分的放射量测定计算数据的试验。

J. 相关信息 (§312.23 (a) (11))

如果器械与研究药物一起使用(例如,吸入性药物的雾化器或者家庭使用的连续输液泵),FDA 可能会根据 21 CFR 312.23 (a) (11) 要求提供关于所用器械生产商和型号的其他相关信息和相关使用条件的一般描述(例如,载气、流速和温度)以及 FDA 是否已经批准或者清除该器械在试验中的预期使用。如果申办方-研究者打算在其清除或者批准的预期用途之外使用该器械,他或者她应该联系 CDER 或 CBER 的审评部门与器械和放射健康中心,或者组合产品办公室。

V. 提交信息 (§312.22 (D))

在获得所有必需的信息之后,IND 准备提交给 FDA。尽管 FDA 已经转向要求采用电子通过技术文件格式进行 IND 的电子提交,纸质提交也是可以接受的。希望电子提交 IND 给 CDER 的申办方-研究者可以采用便携文件格式提交文件,通过 email 或者 CD 加纸质拷贝将统计分析系统转移文件中的所有数据提交给审评部门项目经理。希望采用电子格式向 CBER 提交 IND 的申办方-研究者应该参考行业指导原则*采用电子格式向 CBER 提供注册提交-研究新药申请 (IND)*和/或应该联系 CBER 相应的审评部门,以确定采用电子格式向 CBER 提交 IND 的程序。

必须一式三份提供首次 IND 的纸质提交和后续的每次修订(一份原件和两份复印件是可以接受),要求采用唯一的三位序列号对与 IND 有关的每次提交进行连续编号。首次 IND 应该编号为“000”,要求按照时间先后顺序对后续的每次提交(例如,修订、报告或者通信)进行编号。

包含不具约束力的建议
草案-非执行版本

对于CDER审评的IND, 有两个不同的邮寄地址, 取决于IND提交是否与: (1) 治疗用生物制品, 包括单克隆抗体、用于治疗用途的蛋白质(例如, 细胞因子、干扰素、酶)和免疫调节剂; 或者(2) 与治疗用生物制品无关(即对于药品)相关, 无论提交方法如何(例如, 隔夜邮件和快递或者美国邮政服务)²¹。对于CBER审评的IND, 邮寄地址请参考提交研究新药申请网站上的信息²²。

VI. IND 过程和审评过程 (§§312.30, 312.31, 312.40-312.42, 312.110)

在FDA收到IND之后, 将会给申办方-研究者发一封IND确认信。这封信包括重要的信息, 如分配的审评部门、IND编号、部门联系方式和FDA的正式接收日期。后面这一点非常重要, 因为根据法规在FDA正式接收后30个自然日内不能开始建议的试验。这个时间周期允许部门的多学科审评小组, 由临床审评员、化学家、毒理学家、临床药理学家和项目经理(和微生物学家和/或统计学家, 取决于适应症和开发阶段)组成, 审评建议的临床试验材料。这个审评通常包括, 例如, 提供的建议研究药物的配方、毒性、非临床药理学和毒理学及所有既往人用经验信息。另外, 许多小组可能还会考虑类似药物的其他专有研究和临床试验, 并且可能会进行文献检索。

到这个30天审评周期结束时, 如果部门做出进行临床试验是安全的决定, FDA可能会(例如, 传达关于这个提交的所有评论)或者可能不会联系申办方-研究者, 告知其决定。除非FDA在30天内另外通知施加临床暂停, 否则, 只要获得IRB批准, 即可继续试验。如果部门在30天的审评周期内做出该试验应该被施加临床暂停的决定, FDA会在做出决定之后尽快地通知申办方-研究者(通常通过电话)不要启动试验。同样地, 如果FDA做出已经开始的试验需要暂停的决定, 也必须立即通知申办方-研究者, 进一步描述见图1 IND审评过程和临床暂停和修改要求第VI.A部分。

²¹相关的邮寄地址, 请参见网址

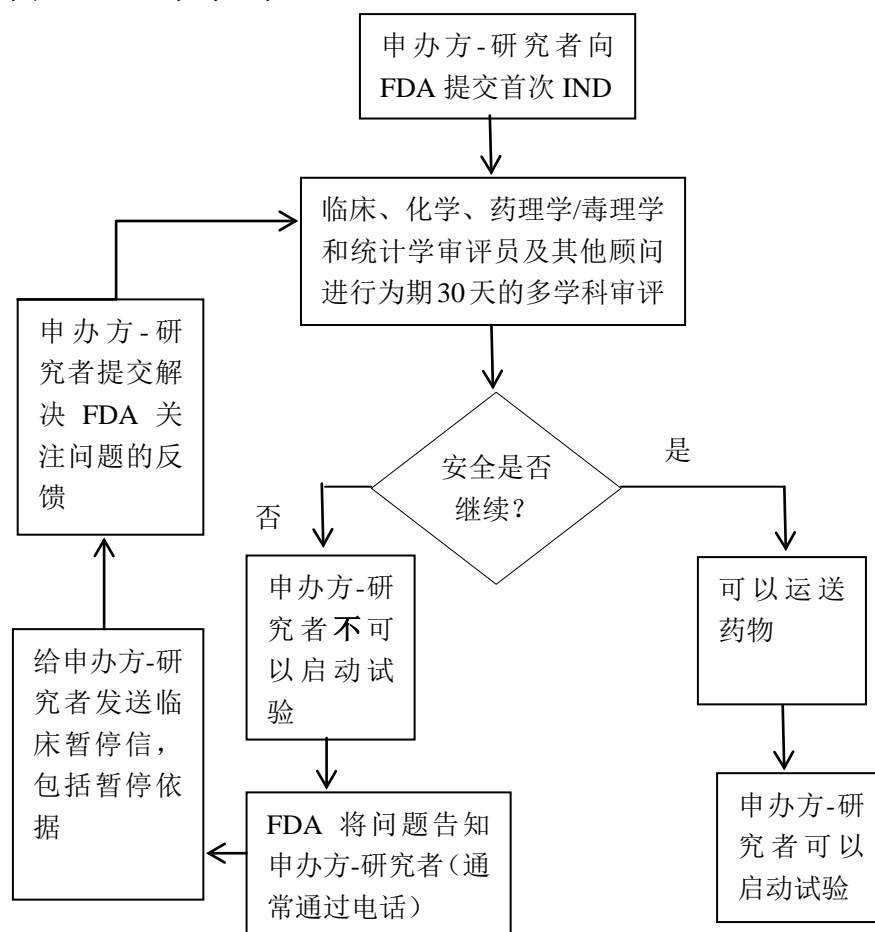
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm071098.htm>。

²²请参见网址

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/DevelopmentApprovalProcess/InvestigationalNewDrugINDorDeviceExemptionIDEPProcess/ucm094309.htm>。

包含不具约束力的建议
草案-非执行版本

图 1: IND 审评过程



A. 临床暂停和修改要求 (§312.42)

FDA 可能会给建议或者正在进行的试验施加临床暂停, 如果 FDA 证实这些结果, 包括:

- 人类受试者暴露或者将会暴露于不合理或者严重的疾病或损伤风险
- 申办方-研究者没有资格进行试验, 因为他或者她的科学培训和专业知识
- 研究者手册使人产生误解、错误或者不完整 (在有关或适合的地方)
- 对于 FDA 评估建议试验的受试者风险来说, IND 包含的信息不充分
- IND 是关于拟用于治疗某种疾病或者病症的药物研究和限制由于生殖毒性的风险或者潜在风险引起的未来受试者的入组资格

包含不具约束力的建议
草案-非执行版本

- 对于 II 期或者 III 期试验，研究计划或者研究方案在设计方面显著不足以满足其既定的目标

在有些情况下，FDA 可能还会对不是充分严格对照设计或者不符合 21 CFR 50.24 所述²³的试验知情同意例外标准的建议或者正在进行的试验施加临床暂停。

申办方-研究者他们自己应该熟悉法规中的临床暂停规定，从而避免这种可能的后果。

每当 FDA 认为临床研究中存在可能有理由施加临床暂停的缺陷时，FDA 会，除非受试者暴露于直接的严重风险，在签发临床暂停命令之前试图与申办方-研究者讨论并圆满解决此事。

在 IND 提交 30 天后或者 30 天之前，FDA 会联系申办方-研究者施加临床暂停，通常是通过电话；但是，FDA 可能会在 30 天周期之后施加试验临床暂停，如果 FDA 发现符合施加临床暂停的标准。FDA 会，尽快地，在施加临床暂停不超过 30 天内，给申办方-研究者发送一封信，为申办方-研究者提供暂停依据的书面解释。这封信可能还会描述引起暂停的具体问题和缺陷，为了让 FDA 取消临床暂停申办方-研究者必须做的事情和其他相关评论。

临床暂停意味着申办方-研究者不可以启动或者继续（如果试验已经开始，但是已经确定新的安全性问题）试验或者试验受试者进行这个活动，在申办方-研究者充分解决引起临床暂停的缺陷之前，临床暂停仍然有效，或者另外满足 FDA 试验可以继续或者由 FDA 告知解除临床暂停。申办方-研究者应该采用书面的形式向审评部门函告知这些缺陷和所有请求的数据。如果已经被施加临床暂停的 IND 的申办方-研究者以书面的形式申请取消临床暂停并且提交了临床暂停信中确定问题的完整答复（complete response），FDA 会在收到完整答复的 30 个自然日内以书面的形式向申办方-研究者反馈。FDA 的反馈是取消、维持或者修改临床暂停，反馈函会注明这样决定的原因。

虽然有 30 个自然日的响应时间，在申办方-研究者接到 FDA 取消暂停的通知之前，申办方-研究者不能继续实施临床暂停的临床试验。

²³注意，如果研究涉及 21 CFR §50.24 项下的知情同意例外，申办方-研究者必须在表格 1571 上明确标明研究以§50.24 中的要求为准（21 CFR 312.23 (f)）。

B. IND 修订 (§§312.23, 312.31)

在首次 IND 提交并且生效之后，申办方-研究者必须根据需要对 IND 进行变更，从而保证临床研究按照申请中包含的方案实施。申办方-研究者还需要提供不属于任何方案修订、IND 安全性或者年度报告范畴内的 IND 重要信息。所有这些提供给 FDA 的书面沟通被称为 IND 的修订，审评部门在收到这些修订时会对其进行审评。

在修订中标明是否期待 FDA 的回复非常重要。如果申办方-研究者想要 FDA 对提交进行评论，修订必须包括 FDA 回复的请求（例如，审评新信息并在某个预定的日期之前答复的具体请求），该请求可能被包含在修订的附信中。修订中除了包含这个请求外，申办方-研究者还可以直接联系审评部门（例如，进行座谈或者请求电话会议）。

与首次 IND 提交相反，如果 IND 没有被实施临床暂停，申办方-研究者可以在给 FDA 寄出修订后立即执行 IND 变更，无需等待 30 天（不过，正在进行试验的新方案或者方案变更仍然需要事先获得 IRB 的批准，除非方案的变更对消除人类受试者明显的直接危害是必要的）。请注意 FDA 保留在必须暂停的时候暂停正在进行的试验的权利（通过施加临床暂停，如临床暂停和修改要求的第 VI.A 部分所述）。

在某些情况下，可能尚不清楚已有方案的变更或者新方案是否应该作为已有 IND 或者新 IND 项下的修订进行沟通，或者是否 FDA 新的 30 天审评周期是必须的。在这样的情况下，申办方-研究者应该寻求相关 CDER 或者 CBER 审评部门的具体指导，以减少非预期临床暂停的机会。

C. 进出口要求 (§312.110)

申办方根据 IND 进口研究新药必须符合 21 CFR 312.110 (a)，如果其受制于根据§312.40 生效的 IND，则被获准进口到美国的研究新药需要符合这部分的要求，并且：（1）美国的收货人为 IND 的申办方，（2）收货人是 IND 中指定的有资格的研究者，或者（3）收货人为国外申办方的国内代理，收货人负责研究药物的控制和分配，IND 标明收货人并且描述收货人会对研究药物采取的措施，如果有的话。关于出口要求的详细信息，请参见§312.110 (b)。

VII. 申办方-研究者的其他责任

根据IND实施试验的申办方-研究者必须同时符合 21 CFR第 312.50 和 56 款中规定的申办方和研究者责任²⁴。申办方-研究者应该完整地阅读这些法规，熟悉他们的所有责任。下面总结了这些法规中讨论的部分而不是所有责任，并引用了更全面的讨论。

A. 药品临床试验质量管理规范，包括人类受试者保护和 IRB 审评与批准 (§312.40, 21 CFR 第 50 和 56 款)

一般说来，申办方-研究者应该按照药品临床试验质量管理规范（GCP）实施试验。GCP是设计、实施、记录和报告涉及人类受试者参与试验的国际伦理学和科学质量标准²⁵。GCP包括通过遵守IRB审评和批准试验的要求和获取每位临床试验受试者的知情同意要求给人类受试者提供保护（包含这些标准概述的网站，请参见参考文献部分的一般信息）。申办方-研究者必须按照FDA关于保护人类受试者²⁶与IRB审评和批准研究²⁷的法规实施试验。

B. 监测正在进行的研究 (§312.50)

申办方-研究者负责保护正确监测研究，我们建议申办方-研究者提交简短的IND概述，以证明有充分的临床研究监测证明按照法规要求、GCP和方案进行试验；保护人类受试者的权利和健康；数据报告，包括向申办方-研究者和IRB报告安全性，要准确和完整；申办方-研究者已经按照 21 CFR第 312 款D分部的描述对临床研究进行充分的监测²⁸。

²⁴如上所述，启动和实施研究与使用一名或多名研究人员实施研究的人，不是申办方-研究者，但是，必须同时遵守申办方和研究者的责任。因为本项指南旨在帮助申办方-研究者，可以是单独的个体，它并不专注于涉及申办方和研究者间信息或材料交换的具体法规要求（例如，申办方的责任为选择有资格的研究者，给他们提供正确实施研究所需的信息，并且，保证正确监测研究）。关于 IND 准备和提交的更多信息，申办方应该参考已有的 FDA 法规和指南，包括本指南结尾处所列的参考文献。

²⁵请参见 ICH 行业指南 E6 药品临床试验质量管理规范：综合指南。

²⁶请参见 21 CFR 第 50 款人类受试者的保护。

²⁷请参见 21 CFR 第 56 款机构审查委员会。

²⁸关于临床试验中申办方-研究者责任的更多信息，请参见关于 GCP 的 ICH 文件，见 <http://www.ich.org/products/guidance/efficacy/efficacy-single/article/good-clinical-practice.html>。

C. 研究药物的推销或付费 (§§312.7, 312.8)²⁹

不允许推销研究药物，仅在罕见并且获得 FDA 的事先书面批准的情况下才允许对研究药物进行收费。

D. 记录和报告 (§§312.57, 312.58, 312.62, 312.68)

申办方-研究者必须保留足够、准确的病例，病例包括病例报告表 (CRF) 和支持数据，包括，例如，签字和注明日期的知情同意书，所有可以作为支持 CRF 中记录信息来源文件的药品或临床试验记录。申办方-研究者还必须保留证明研究药物接收、运输或者其他处置的适当记录。药物处置记录必须包括给药日期、数量和受试者使用。

FDA 可能会定期检查试验中心，从而保证申办方-研究者正确采集和储存这些关键数据。未能遵守研究计划和记录不充分 (尤其是受试者病例) 是 FDA 检查时最常引用的 GCP 缺陷。要求申办方-研究者在上市申请批准后保留药品记录和报告 2 年，或者，如果药品申请未被批准，保留记录和报告直到研究用药物的运送和给药停止并且通知 FDA 2 年后 (21 CFR 312.57 (c))。

E. IND 安全性报告 (§312.32)

申办方-研究者负责及时审查与研究药物安全性有关的所有信息并且尽可能快地告知 FDA 任何非预期的致命或者危及生命的可疑的不良反应，不迟于收到信息后的 7 个自然日。申办方-研究者还必须在 IND 安全性报告中告知 FDA (并且申办方必须告知所有参加的研究者) 来源于临床试验或者任何其他来源的潜在严重风险，不迟于申办方根据§312.32 (c) (1) (i) - (iv) 确定信息符合报告后的 15 个自然日。

可以采用表格 FDA 3500A 或者叙述性格式提交 IND 安全性报告，但是，必须标记“IND 安全性报告”(可以找到表格 FDA 3500A 的网站，请参见参考文献部分)。审评部门可能会要求额外的信息。

如果以前曾经提交过关于类似的可疑不良反应的其他 IND 安全性报告，那么申办方-研究者必须标识这些报告并根据既往类似的报告或者任何其他相关信息分析这个事件的意义。

²⁹请参见行业指南 *IND 研究药物的付费-问题和解答*，定稿后，该指南将体现 FDA 关于这个主题的最新见解。

关于 IND 安全性报告要求的更多信息和申办方-研究者对安全性信息进行随访义务的信息，请参见行业和研究者指导原则 *IND 和 BA/BE 研究的安全性报告要求*。

申办方-研究者还负责及时告知 IRB 所有涉及人类受试者风险或其他的非预期问题（请参见§312.66）。

F. IND 年度报告（§312.33）

在 IND 生效届满一年之日 60 天内，申办方-研究者必须提交简短的试验进展年度报告。年度报告旨在更新审评部门上一个年度内的所有相关进展，这份年度报告必须包含特定的信息，包括，但是，不限于，下列内容：

- 独立的试验进展（即入选、脱落）与结果，如果试验已经完成或者如果中期结果已知
- 按照身体系统显示最常见和最严重不良事件的叙述性或者列表性概述
- 上一年度期间提交的所有 IND 安全性报告概述
- 因为不良事件而脱落的受试者列表和不良事件的描述
- 关于研究药物作用（例如，剂量反应）的新信息、完成的非临床研究和任何 CMC 变更，如果有的话
- 下一年度总的研究计划、重要的外国市场开发

如果试验已经完成，应该向FDA提交总结报告，还应该向FDA提交临床试验结果任何出版清单。除了向FDA提交外，申办方-研究者应该考虑FDAAA标题VIII下与适用于临床试验数据提交给NIH ClinicalTrials.gov数据库有关的所有责任³⁰。责任方有法定义务更新ClinicalTrials.gov中的临床试验登记信息（42 U.S.C282（j）（4）（C））。另外，对于某些已经完成的适用的临床试验，必须提交试验结果概述（42 U.S.C282（j）（3））。

³⁰请参见上述注释 13。

VIII. 撤回、终止、暂停或者重新激活 IND (§§312.38, 312.44, 312.45)

一般说来，申办方-研究者可以通过告知审评部门随时撤回 IND（例如，在试验已经完成后）。如果 IND 被撤回，必须结束所有根据 IND 实施的临床试验。如果申办方-研究者因为安全性原因撤回 IND，必须及时通知 FDA 和 IRB。

在有些情况下，FDA 可以终止 IND。如果 IND 被终止，申办方-研究者必须结束根据 IND 实施的所有临床研究，通知 IRB³¹，并召回所有未使用的药物供应或者提供所有未使用药物供应的处置措施。终止行动可能是基于 IND 中的缺陷或者根据 IND 实施研究中的缺陷。总之，在首次尝试通过本指导原则前面所述的临床暂停程序非正式地解决差异之后，FDA 只能根据 §312.44 启动终止 IND 的行动。

申办方-研究者可以申请将 IND 置于暂停状态（inactive status），如果在 2 年或者 2 年以上的时间内没有受试者入组 IND 临床试验，或者如果所有根据 IND 进行的研究保持临床暂停超过 1 年。IND 的暂停状态有助于将申办方-研究者从提交年度报告给 FDA 的义务中解脱出来。

与撤回相反，申办方-研究者可以通过提交重新激活失活 IND 的申请寻求重新激活失活的 IND，包括包含推荐的下一年度总的研究计划和 IRB 批准的适宜方案的方案修订³²。如果方案修订依靠既往提交的信息，计划应该参考这类信息。应该采用信息修订的形式提交支持建议研究的额外信息，如果有的话。提交的信息应经过第 VI 部分 IND 过程和审评程序中描述的新 30 天安全性审评。处于暂停状态的根据 IND 开展的试验只能在 FDA 收到方案修订后继续等待 30 天，除非 FDA 通知申办方-研究者修订中描述的研究要接受临床暂停或者 FDA 提前通知申办方-研究者可以开始方案修订中描述的临床研究。

³¹请参见 21 CFR 312.66。

³²请参见 21 CFR 312.66。

参考文献

联系信息

联系 FDA: <http://www.fda.gov/AboutFDA/ContactFDA/default.htm>

CDER 监察专员联系信息:

<http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/contactcder/cderombudsman/default.htm>

CDER 和 OND 组织架构图:

<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OrganizationCharts/ucm347877.htm>

OND 联系信息:

<http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm184426.htm>

CBER 监察专员联系信息:

<http://www.fda.gov/aboutfda/centersoffices/oc/officeofscientificandmedicalprograms/ucm2005612.htm>

CBER 组织架构图和联系信息:

<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CBER/default.htm>

组合产品办公室:

<http://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm>

CDRH:

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/default.htm>

一般信息

IND 过程和有用的链接:

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/default.htm>

橙皮书中所列的 FDA 批准药物: 具有治疗等效性评价的批准药品:

<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm129662.htm>

表格 1571、1572、3674 和 3500A

<http://www.fda.gov/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/default.htm>

与 FDA 管理临床试验有关的药品临床试验质量管理规范:

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

行业指导原则³³

行业指导原则草案IND研究新药付费-问题和解答³⁴

行业指导原则草案扩大治疗使用的研究药物的使用-问题和解答³⁵

临床研究者、申办方和 IRB 指导原则 研究新药申请 (IND) - 确定是否可以在没有 IND 的情况下进行人体探索性研究

FDA 审评员和申办方指导原则 人类基因疗法研究新药申请 (IND) 的化学、生产和控制 (CMC) 信息的内容和审查

FDA 审评员和申办方指导原则 人类体细胞疗法研究新药申请 (IND) 的化学、生产和控制 (CMC) 信息的内容和审查

植物药的行业指导原则

行业指导原则 I 期研究药物的研究新药申请 (IND) 的内容和格式, 包括经充分鉴定的治疗性生物技术制品

行业指导原则 人用药品和生物制品申请的环境评估

行业指导原则 依法上市药品或生物制品治疗癌症研究的 IND 豁免

行业指导原则: II 期和 III 期研究的 IND: 化学、生产和控制信息

行业指导原则 研究者职责-保护研究受试者的权利、安全性和福利

行业指导原则 药品或者生物制品组合的非临床安全性评价

行业指导原则 儿童用药品的非临床安全性评价

³³可以在 FDA 药品指南网页找到这些指南:

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

³⁴定稿后, 本指南将体现 FDA 对于这个主题在当前看法。

³⁵定稿后, 本指南将体现 FDA 对于这个主题在当前看法。

包含不具约束力的建议
草案-非执行版本

行业指导原则 采用电子格式给 CBER 提供注册提交-研究新药申请 (IND)

指导原则和研究者行业 IND 和 BA/BE 研究的安全性报告要求

申办方、行业、研究人员、研究者和食品药品监督管理局工作人员指导原则与药品、生物制品和装置申请/提交一起递交的证书：符合公共保健服务法第 402 (j) 部分，增加 2007 食品药品监督管理局修订法 VIII 的标题

ICH 行业指导原则：E6 药品临床试验质量管理规范：综合指导原则

ICH 行业指导原则 E11 儿童患者用药品的临床研究