

美国 FDA 药物临床试验研发主体合规检查信息 公开情况的介绍和启示

刘艺迪,何 辉,周 刚

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100076)

[摘要] 美国 FDA 在药物临床试验研发主体合规检查信息的公开及数据库建设方面有着较为成熟的经验。本文对美国 FDA 管理和公开药物临床试验研发主体合规检查信息的方式进行系统介绍,并结合我国监管现状,为我国药品监管部门建立规范化的合规检查信息数据库、提高药物临床试验研发主体合规检查信息的可及性提出建议。

[关键词] 药物临床试验;合规检查;临床研究者;药物临床试验机构

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2024)02-0124-07

Introduction to FDA's disclosure of compliance inspection information of research and development entities of drug clinical trials and its implication for China

LIU Yi-di, HE Hui, ZHOU Gang

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

[Abstract] The Food and Drug Administration (FDA) of the United States has mature experience in the disclosure of compliance inspection information and database construction for research and development entities of drug clinical trials. This article provides a systematic introduction to this system of FDA. Based on the current regulatory status in China, suggestions were proposed for the drug regulatory authorities to establish a standardized compliance inspection information database and improve the accessibility of compliance inspection information of research and development entities of drug clinical trials.

[Key words] drug clinical trial; compliance inspection; clinical investigator; drug clinical institute

药物临床试验研发工作的参与主体通常包括临床研究者、药物临床试验机构、伦理委员会、申办方、合同研究组织、生物样本分析检测实验室等。目前,我国药品监管部门对药物临床试验研发主体的监管是通过监督检查、药品注册核查、有因检查等方式进行,相关检查结果主要在药物临床试验机构备案管

理信息平台上向公众公开^[1]。美国 FDA 通过生物研究监测项目 (bioresearch monitoring program, BI-MO) 对支持产品上市的临床研究和非临床研究进行检查,以确保受试者的权益得到保护、研究数据真实可靠^[2]。美国 FDA 在药物临床试验研发主体合规检查信息的公开及数据库建设方面较为成熟,其方式方法可为我国药品监管部门提供参考借鉴。本文对美国 FDA 管理和公开药物临床试验研发主体合规检查信息的方式进行介绍,并与我国监管现状进行比较,以期为我国监管部门后续相关工作提出建议。

[作者简介] 刘艺迪,男,助理研究员,主要从事药品注册合规审查和技术审评工作。联系电话:(010)85242563,E-mail:liuyd@cde.org.cn。

[通讯作者] 周刚,男,主任药师,主要从事药品注册技术审评和合规审查管理工作。联系电话:(010)85243393,E-mail:zhoug@cde.org.cn。

cn。

1 美国 FDA 临床试验研发主体合规检查信息及数据库介绍

1.1 美国 FDA 483 报告

483 报告是美国 FDA 检查员将检查过程中发现的合规性问题按相关要求以表格形式出具的报告。被检查单位可在检查结束后的闭门会议上对其内容进行口头或书面回复。美国 FDA 检查员将根据检查结果和被检查单位的回复说明,制定机构检查报告 (established inspection report, EIR)。美国 FDA 的监管事务办公室 (office of regulatory affairs, ORA) 将检查报告以及 483 报告反馈至美国 FDA 相应的审评中心,相关中心将依据 EIR 对检查结果进行审查,以确定缺陷的最终分级并采取相应的劝告、行政或司法措施^[3]。

1.1.1 483 报告年度缺陷统计列表和 483 报告数据库 美国 FDA 会按财政年公开其 483 报告年度缺陷统计列表,药品、食品、器械、兽药、生物研究监测等领域的检查数据均在其中^[4]。美国 FDA 当年进行的 BIMO 检查所发现的全部缺陷项的类别、所涉及法规条款和总发生次数在该列表中均有体现,并按发生次数降序排列。通过该列表,公众可以了解当前 BIMO 检查发现的最常见问题和检查关注点的变化趋势,列表也为研发主体提高合规依从性提供了方向。图 1 展示了美国 FDA 在 2022 财政年进行的 BIMO 检查中发现率最高的 5 项缺陷,依次是方案违背、病史记录不完整不准确、伦理委员会审查记录不规范、试验药物管理记录不完整、伦理审查未遵循标准操作规程。

Citation Program Area	Cite Id	Reference Number	Short Description	Long Description	Frequency
Bioresearch Monitoring	7560	21 CFR 312.60	FD-1572, protocol compliance	An investigation was not conducted in accordance with the [signed statement of investigator] [investigational plan]. Specifically,**	70
Bioresearch Monitoring	7530	21 CFR 312.62(b)	Case history records-inadequate or inadequate	Failure to prepare or maintain [adequate] [accurate] case histories with respect to [observations and data pertinent to the investigation] [informed consent]. Specifically,**	36
Bioresearch Monitoring	7318	21 CFR 56.115(a)(2)	Minutes of IRB meetings	Minutes of IRB meetings have not been [prepared] [maintained] in sufficient detail to show [attendance at the meetings] [actions taken by the IRB] [the vote on actions, including the number of members voting for, against and abstaining] [the basis for requiring changes in or disapproving research] [a written summary of the discussion of controverted issues and their resolution]. Specifically,**	13
Bioresearch Monitoring	7526	21 CFR 312.62(a)	Accountability records	Investigational drug disposition records are not adequate with respect to [dates] [quantity] [use by subjects]. Specifically,**	13
Bioresearch Monitoring	7281	21 CFR 56.108(a)(1)	Initial and continuing reviews	The IRB [has no] [did not follow its] written procedure for conducting its [initial] [continuing] review of research. Specifically,**	7

图 1 美国 FDA 2022 财政年 BIMO 检查缺陷统计列表示例图

在监管事务办公室的信息自由法案 (Freedom of Information Act, FOIA) 电子阅览室中,美国 FDA 公开了许多药品合规检查信息,其中包括临床研发主体合规检查 483 报告^[5]。电子阅览室提供了关键词检索和记录类型检索功能,检索得到的相关记录包含机构名称、记录日期、FDA 标识号 (FDA establishment identifier, FEI)、记录类型、机构所在州、机构类型等内容。截至 2023 年 2 月,监管事务办公室电子阅览室共公开了 1 480 条 483 报告,记录日期集中在 2015—2022 年,多数记录为药品生产企业和外包机构相关信息。涉及临床研发主体的记录较少,共检索到医疗机构记录 15 条、伦理委员会记录 5 条、个人研究者记录 1 条。

1.1.2 483 报告格式及内容示例 483 报告主要包

含 3 个部分内容:检查基本信息、报告内容相关说明和检查发现问题,示例见图 2。检查基本信息包括执行此次检查的监管部门的地址及联系方式、检查日期、FEI 号、报告签收人及职务、被检查单位的名称、地址和机构类型、检查员姓名、483 报告发布日期等。报告内容相关说明一般会对此次检查的性质予以说明,如“下述内容是 FDA 检查员在检查你单位时的观察发现,不代表 FDA 最终合规裁定结果”。第 3 项内容是检查中的具体观察发现,美国 FDA 检查员会在此部分对所发现问题进行详细描述,对于可能涉及患者隐私或研究项目具体信息的,则采用涂抹方式予以隐藏,在保护相关方秘密的同时最大化地公布检查结果。

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION	
DISTRICT ADDRESS AND PHONE NUMBER One Montvale Avenue Stoneham, MA 02180 (781) 587-7500 Fax: (781) 587-7556	DATE(S) OF INSPECTION 12/7/2015-12/10/2015* FBI NUMBER 3012030543
NAME AND TITLE OF INDIVIDUAL TO WHOM REPORT ISSUED Susan W. Wante, Director of Risk Management	
FIRM NAME Brigham and Women's Hospital	STREET ADDRESS 75 Francis St, Device User Facility
CITY, STATE, ZIP CODE, COUNTRY Boston, MA 02115-6110	TYPE ESTABLISHMENT INSPECTED Hospital/ User Facility
<p>This document lists observations made by the FDA representative(s) during the inspection of your facility. They are inspectional observations, and do not represent a final Agency determination regarding your compliance. If you have an objection regarding an observation, or have implemented, or plan to implement, corrective action in response to an observation, you may discuss the objection or action with the FDA representative(s) during the inspection or submit this information to FDA at the address above. If you have any questions, please contact FDA at the phone number and address above.</p> <p><i>The observations noted in this Form FDA-483 are not an exhaustive listing of objectionable conditions. Under the law, your firm is responsible for conducting internal self-audits to identify and correct any and all violations of the quality system requirements.</i></p>	
<p>DURING AN INSPECTION OF YOUR FIRM I OBSERVED: OBSERVATION 1 The user facility did not submit FDA Form 3500A or electronic equivalent to within ten working days after becoming aware of information that reasonably suggests that a device has or may have caused or contributed to the death of a patient of the facility.</p> <p>Specifically, on or about b(3) b(6) Brigham and Woman's hospital became aware of a patient death associated with a previous b(3) model # b(3) Serial # b(3) b(6) procedure at this facility. This event was not reported to FDA.</p>	

图 2 美国 FDA 483 报告格式及内容示例

1.2 警告信 (warning letter) 和无标题信 (untitled letter)

警告信是美国 FDA 告知被检查单位或个人存在严重违反其法规情形的信件,属于对被检查者采取的非正式劝告措施。严重违反美国 FDA 法规的情形指的是如不及时予以纠正,将会导致行政或司法措施的违规情形。警告信的目的在于希望被检查者能自发地迅速整改,是美国 FDA 促使被检查者自发合规的主要手段^[6]。出具无标题信的情况通常是检查发现缺陷还不足以出具警告信,无标题信中不会出现如“不及时整改将导致行政措施”的警告语,也不强制要求跟进检查。下面重点介绍美国 FDA 警告信的相关情况。

1.2.1 警告信数据库 美国 FDA 在官方网站上公开警告信数据库并实时更新。网站页面提供了关键词检索的简单功能,页面还提供了按发布时间、发布年份、发布警告信的部门等检索功能,见图 3。发布的警告信数量方面,美国 FDA 在 2019 年发布的警告信数量为 485 封,2020—2022 年每年发布的警告信数量均为 600 余封。

Filter by ^

Issuing Office

Letter Issue Date **Letters with Response or Closeout**

Posted Date **Year**

图 3 美国 FDA 警告信数据库检索页面

1.2.2 警告信格式和内容 警告信是以信件的形式向受警告单位或个人签发的,一般会在信件正文开始前注明受警告方的相关信息(如通信地址、联系人信息等),在正文结束后给出美国 FDA 相关部门的联系方式。警告信正文内容大致可分为 3 个部分:检查基本信息和不合规问题的概括,检查发现的重要缺陷和违背条款的详细描述、监管要求和建议。第 1 部分对检查时间、检查地点、检查员姓名、研究项目、483 报告出具和回复情况、被检查者违反的法规条款进行概括。第 2 部分是对被检查者不合规研究行为的具体情况描述,这部分是警告信的最主要内容。监管部门会结合实例详细陈述违规行为,着

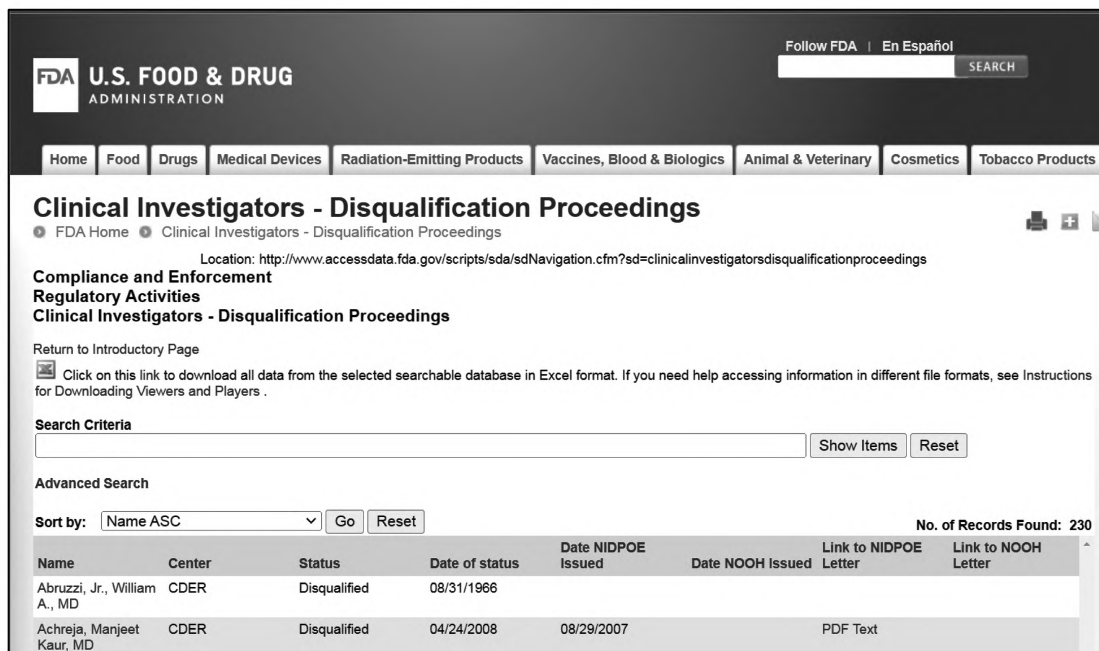
重强调被检查者的不合规行为对受试者权益、试验数据质量带来的危害,并进一步强调被检查者应履行的研究职责。第3部分是后续监管要求和建议,例如“被检查者通常应在收到警告信后的15个工作日内,向出具警告信的部门书面回复整改计划。倘若被检查者不能妥善解决检查发现问题,将可能导致行政或司法措施”。

1.3 被取消资格的临床研究者数据库

当美国FDA认为临床研究者存在严重损害受试者安全和权益或试验数据可靠性的行为时,可以采用取消其研究资格的监管手段^[7]。美国FDA首先发起一项名为通知启动取消资格程序并给予解释机会(notice of initiation of disqualification proceedings

and opportunity to explain, NIDPOE)的程序,如果研究者的解释不足以被监管部门接受,官方会出具听证通知(notice of opportunity for hearing, NOOH),经研究者申辩后最终决定是否取消其进行药物注册研究的资质。

美国FDA公开了被取消资格的临床研究者数据库(见图4),截至2023年2月共230名研究者的信息被公开。网页显示了临床研究者当前的监管状态,包括取消资格(disqualified)、未被取消资格(not disqualified)、经限制的临床研究者(restricted clinical investigator)、解除限制(restrictions removed)等,其具体违规行为可在相关NIDPOE和NOOH文件中供查询。



The screenshot shows the FDA website's search interface for disqualification proceedings. It includes a search bar, navigation tabs for various FDA categories, and a table of results. The table has columns for Name, Center, Status, Date of status, Date NIDPOE Issued, Date NOOH Issued, Link to NIDPOE Letter, and Link to NOOH Letter. Two records are visible:

Name	Center	Status	Date of status	Date NIDPOE Issued	Date NOOH Issued	Link to NIDPOE Letter	Link to NOOH Letter
Abruzzi, Jr., William A., MD	CDER	Disqualified	08/31/1966				
Achreja, Manjeet Kaur, MD	CDER	Disqualified	04/24/2008	08/29/2007		PDF Text	

图4 被取消资格的临床研究者数据库检索界面

1.4 美国FDA合规检查数据库

美国FDA在其官方网站上创建了合规数据库(compliance dashboards),数据库以直观易用的方式供公众检索分析美国FDA可公开信息,提升了监管行为的透明度和公信力^[8]。该数据库将美国FDA不同系统的数据予以整合,囊括了其合规和执法数据,覆盖检查、处罚、召回、进口等领域。合规数据库的检查栏目提供了关键词检索和筛选功能。通过关键词检索,使用者可以输入研发主体的名称检索其被检查历史。筛选功能则提供了检查年份、检查领域、产品类型、检查结果分级、境内境外、所在国家等

选项。例如:限定检索范围为美国FDA于2020—2022财政年进行的生物研究监测检查,可检索到2060次检查,共2205条检查记录(1次检查可能产生多条检查记录)。网页以图表的形式展示了检查的总体情况(境内境外占比、检查结果分级的占比、产品类型占比、最常违反的条款占比),公众可以借此了解到美国FDA在这一领域检查的总体情况和变化趋势。

紧接着图表,网页以列表的形式公布了每条检查记录的具体内容,包括FEI号、被检查单位或个人名称、所在区域、检查号、检查日期、产品类型、检查

结果分级等,见图 5。检查结果分级包括以下 3 类: 无需采取措施(no action indicated, NAI)、自愿采取措施(voluntary action indicated, VAI)、采取监管措施(official action indicated, OAI)。NAI 是指在检查时没有发现违规情况,或者违规情况并不需要采取监管措施。VAI 是指在检查中发现有违规情况并建议

整改,但尚不必须采取监管措施。OAI 则是指检查时发现的违规情况需要采取监管措施。点击 FEI 号进入详情界面,还可查询到被检查单位或个人的地址、被检查历史、本次检查的 483 缺陷项概括和所涉及条款、是否出具警告信等。

FEI Number	Legal Name	City	State	Zip	Country/Area	Fiscal Year	Inspection ID	Posted Citations	Inspection End Date	Classification	Project Area	Product Type
1819470	Eli Lilly & Company	Indianap...	Indiana	46221	United States	2022	1181732	No	09/30/2022	No Action Indicated (NAI)	Bioresearch Monitoring	Drugs
3022318887	Gregory K. Friedman, M.D.	Birmingh...	Alabama	35233	United States	2022	1182208	No	09/30/2022	No Action Indicated (NAI)	Bioresearch Monitoring	Biologics
3023371094	Gary Buchschacher	Los Angeles	California	90027	United States	2022	1182265	No	09/30/2022	No Action Indicated (NAI)	Bioresearch Monitoring	Drugs
3023658169	Tanios Bekali-Saab, M.D.	Phoenix	Arizona	85054	United States	2022	1181163	No	09/29/2022	No Action Indicated (NAI)	Bioresearch Monitoring	Drugs
3009054150	Novum Pharmaceutical Research Services Inc.	Scarboro...	-	-	Canada	2022	1181958	No	09/29/2022	No Action Indicated (NAI)	Bioresearch Monitoring	Drugs
3015537323	STOCKERT GMBH	Freiburg Im Breisgau	-	-	Germany	2022	1181969	No	09/29/2022	No Action Indicated (NAI)	Bioresearch Monitoring	Devices
3001593392	Paul R. Solomon, Ph.D.	Newton	Massachu...	02459	United States	2022	1180739	No	09/28/2022	No Action Indicated (NAI)	Bioresearch Monitoring	Drugs

图 5 美国 FDA 合规检查数据库列表展示界面

2 我国药物临床试验机构合规检查信息及数据库

我国对药物临床试验机构采用备案管理,相关单位需在药物临床试验机构备案管理信息平台(以下简称“备案平台”)上进行备案,只有在完成备案后方可开展临床试验^[9]。备案平台是我国可以查看临床试验机构合规检查信息的主要数据库,备案的药物临床试验机构名称、地址、备案时间、备案专业、主要研究者等基本信息向社会公开,接受公众的

查阅、监督。备案平台提供了机构接受监督检查的历史情况,但仅有检查日期、检查类别、监督检查结果和处理情况,无法查看具体的检查内容,见图 6。此外,个别省(市)也逐渐开始公开本辖区内的药物临床试验机构监督检查信息,如北京市药品监督管理局在其网站日常监督检查信息栏目里公开了药物临床试验机构接受监督检查的基本信息,但同样未见被检查专业、主要研究者、发现问题等具体内容。

机构基本信息		备案专业和主要研究者信息 (400)		监督检查信息	
检查日期	检查类别	监督检查结果		处理情况	
2021-10-21	日常监督检查	基本符合规定,现场检查发现问题已改正。		无	
2021-10-21	日常监督检查	基本符合规定,现场检查发现问题已改正。		无	
2021-03-08	注册核查	未发现真实性问题。		无	
2021-01-18	注册核查	未发现真实性问题。		无	
2020-09-22	新增专业首次检查,日常监督检查	基本符合规定,现场检查发现问题已改正。		无	
2020-08-27	注册核查	未发现真实性问题。		无	
2020-08-24	注册核查	未发现真实性问题。		无	

图 6 我国药物临床试验机构备案管理信息平台监督检查信息界面

国家药品监督管理局审核查验中心在其网站上向公众开放了一部分药品生产管理规范检查、药品注册生产现场核查、飞行/跟踪检查的结果信息,但均与药品生产企业相关,未见药物临床试验研发主体的检查结果信息^[10]。目前,我国对药物临床试验研发主体合规检查信息的公开渠道还比较单一,只能通过药物临床试验机构备案管理信息平台进行查询,缺少专门的公开渠道。备案平台并非专门的合规检查信息数据库,可供查询到的检查相关信息粗犷、笼统,被检查专业、主要研究者、发现问题等具体内容未被公开。此外,药物临床试验机构以外的研发主体(如申办方、合同研究组织、生物样本分析检测实验室等)在临床试验过程中同样扮演重要角色,但其合规检查信息缺少公开渠道。

3 启示和建议

美国 FDA 通过 483 报告、警告信、合规检查数据库等多种方式公开药物临床试验研发主体的合规检查信息,其亮点一是对于临床试验研发主体接受检查的情况进行了系统梳理和公开,甚至具体到个人研究者,便于公众全面掌握相关主体的合规检查历史;二是建有专门的数据库和检索页面,具备针对性检索的功能,便于公众查看;三是内容翔实,甚至举例进行说明,同时对涉及具体研究方案和受试者隐私的内容予以保密更是其突出亮点。

随着药品审评审批制度改革不断向纵深推进^[11],我国药品注册核查的启动模式也发生了根本性变化。2020 年版《药品注册管理办法》正式确立了“基于风险”的注册核查启动模式,意味着既往“逢审必查”模式的终止。药品注册研发生产主体的合规检查历史成为药品监管部门研判是否对申报产品启动注册核查的重要依据^[12]。药品注册申请人在挑选研发主体开展药物临床试验时也迫切需要掌握相关单位的合规历史。基于上述背景和监管工作体会,笔者对我国药物临床试验研发主体的合规检查信息公开,提出如下思考和建议。

一是细化完善药物临床试验机构备案管理信息平台披露的监督检查信息。建议参考美国 FDA 合规检查数据库的信息公开方式,对备案平台的监督检查信息予以完善,增加检查发现的违规行为概括、严重程度描述、是否采取监管措施等。一方面可以让业界和公众了解被检查单位的真实合规情况;

另一方面便于统计缺陷项,以反映我国药物临床试验领域的常见问题,引导业界有针对性地改进完善。

二是扩大信息公开的渠道和范围。可以参考美国 FDA 的做法^[13],搭建向公众公开的合规检查整体数据库或单项数据库,如建立一套具有检索和筛选功能的临床研发主体注册核查数据库,系统公开研发主体接受注册核查的历次情况和核查发现问题,更好地反映被检查单位的合规历史。再比如建立专门的警告信、监管函数据库,对存在重大不合规问题的研发主体予以公开警示,同时尽量提供详细的缺陷说明。通过信息公开,一方面能够倡导药品注册申请人在选择药物临床试验研发主体时重视对其过往接受注册核查及发现问题整改情况的关注和甄别;另一方面强化对临床试验研发主体的警示作用,引导药物临床研发行业自主合规、规范自律,实现行业的良性发展。

三是加强不同药品监管部门间的信息共享和信息化平台建设。信息化工作方式和模式是提升监管效能的重要手段。当前我国药物临床试验研发主体的合规检查信息仍以“信息孤岛”的形式散落在不同监管部门(国家药品监督管理局审核查验中心、国家药品监督管理局药品审评中心、各省级药品监督管理局等)之间,不利于统筹掌握研发主体的合规历史、有针对性地进行注册核查和监督检查工作。建议加快建设跨单位的信息化共享平台,实现监管部门之间的药物临床试验研发主体合规检查信息共享、有效衔接和及时更新。

[参 考 文 献]

- [1] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药物临床试验机构备案管理信息平台 [EB/OL]. (2023) [2023-03-19]. <https://beian.cfdi.org.cn/CTMDS/apps/pub/public1.jsp>.
- [2] FDA. Bioresearch Monitoring Program Information [EB/OL]. (2022-08-04) [2023-03-19]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/fda-bioresearch-monitoring-information/bioresearch-monitoring-program-information>.
- [3] 陈方,李源,李艳蓉,等. 关于美国食品药品监督管理局药物临床研究者药物临床试验质量管理规范检查的简介 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(5): 630-634.
- [4] FDA. Inspection Observations [EB/OL]. (2022-11-21) [2023-03-19]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/inspection-observations>.



- [5] FDA. ORA FOIA Electronic Reading Room[EB/OL].(2023-02-24) [2023-03-19]. <https://www.fda.gov/about-fda/office-regulatory-affairs/ora-foia-electronic-reading-room>.
- [6] FDA. Regulatory Procedures Manual Chapter 4: ADVISORY ACTIONS[EB/OL].(2023) [2023-03-19]. <https://www.fda.gov/media/71878/download>.
- [7] FDA. Clinical Investigators-Disqualification Proceedings [EB/OL].(2016-03-31) [2023-03-19]. <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/clinical-investigators-disqualification-proceedings>.
- [8] FDA. FDA Dashboards-inspections[EB/OL].(2023) [2023-03-19]. <https://datadashboard.fda.gov/ora/cd/inspections.htm>.
- [9] 宁靖,吴昊,高荣. 药物临床试验机构备案要求及常见问题分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(1):3-7.
- [10] 申琦,李年苏,梁毅. 中美两国药品 GMP 合规检查信息及相关数据库的比较研究[J]. 中国药房, 2019, 30(22): 3035-3041.
- [11] 孔繁圃.持续深化药品审评审批制度改革以优异成绩迎接党的二十大胜利召开[J].中国新药杂志,2022,31(18):1761-1766.
- [12] 何辉,杨兰,高磊,等. 新形势下药品注册核查启动工作的实践和探索[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(11): 1293-1296.
- [13] 史扬帆,龚小玲,颜建周,等. FDA 复杂仿制药审评审批沟通机制的简介与启示[J].中国医药工业杂志,2023,54(6):945-949,964.

编辑:杨青/接受日期:2023-05-30