

## 【审评规范】

## FDA“药物、生物制品和器械去中心化临床试验供企业、研究者和其他利益相关者用的指导原则”介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100076

**摘要:** 去中心化临床试验(DCT)是指在传统临床试验场所以外的场所进行部分或全部与试验相关活动的临床试验。DCT可以提高试验效率,减轻受试者负担,提高其参与度,吸纳更多的多样化受试人群,加速药物开发。美国食品药品监督管理局(FDA)于2023年5月发布了“药物、生物制品和器械去中心化临床试验供企业、研究者和其他利益相关者用的指导原则草案”。该指导原则草案对DCT下列诸多方面提出了很多具体建议:DCT设计、远程临床试验访问和临床试验相关活动、数字健康技术、申请人和研究者的作用和责任、知情同意和伦理审查委员会监督、DCT中的研究性药物、研究性药物的包装和运输、安全监测计划和DCT使用的软件。这些建议有重要参考价值,而中国目前还没有专门针对DCT的指导原则。详细介绍FDA该指导原则草案,期待对中国开展DCT及其监管有所益处。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局(FDA); 药物; 生物制品; 器械; 去中心化临床试验(DCT); 指导原则

**中图分类号:** R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)01-0001-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.01.001

## Introduction to FDA's Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders

XIAO Huilai

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

**Abstract:** The decentralized clinical trial (DCT) refers to a clinical trial where some or all of the trial-related activities occur at locations other than traditional clinical trial sites. DCTs can improve trial efficiencies, reduce the burden on subjects, improve their engagement, attract more diverse subjects, and accelerate drug development. The FDA issued the *Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices Draft Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders* in May 2023. The draft guidance provides many specific recommendations for the following aspects of DCT: DCT design, remote clinical trial visits and clinical trial-related activities, digital health technologies, roles and responsibilities of sponsors and investigators, informed consent and institutional review board oversight, investigational products (IPs) in a DCT, packaging and transportation of IP, safety monitoring plan, and software used in conducting DCTs. These recommendations have important reference value. There is currently no specific guidance for DCTs in China. This article provides a detailed introduction to the FDA draft guidance, hoping to be beneficial for China's DCTs and their supervision.

**Key words:** Food and Drug Administration (FDA); drug; biological product; device; decentralized clinical trial (DCT); guidance

美国食品药品监督管理局(FDA)于2023年5月发布了“药物、生物制品和器械去中心化临床试验供企业、研究者和其他利益相关者用的指导原则草案”<sup>[1]</sup>。该指导原则草案提出了对药物、生物制品和

器械的去中心化临床试验(DCT)的建议。在该指导原则草案中,DCT是指在传统临床试验场所以外的场所进行部分或全部与试验相关活动的临床试验。在完全DCT中,所有活动都在传统试验场所以

收稿日期: 2023-09-17

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

外的场所进行;而在混合型DCT中,一些试验活动仍需在传统的临床试验场所进行,而其他活动则在传统临床试验场所以外的场所进行。DCT可以提高试验效率,减轻受试者负担,提高其参与度,吸纳更多的多样化受试人群,加速药物开发。

我国目前还没有专门针对DCT的指导原则。本文详细介绍FDA该指导原则草案,期待对我国开展DCT及其监管有益。

## 1 该指导原则的前言

该指导原则草案由FDA药物评价与研究中心(CDER)与FDA生物制品评价与研究中心(CBER)、器械与放射卫生中心(CDRH)和肿瘤卓越中心(OCE)合作编制。

该指导原则草案向申请人、研究者和其他利益相关者提出了关于实施药物、生物制品和器械的DCT的建议。在该指导原则中,DCT是指在传统临床试验场所以外的场所,进行部分或全部试验相关活动的临床试验。

在完全DCT中,所有活动都在传统试验场所以外的场所进行。这些与试验相关的活动可以在试验参与者的家中进行,也可以在对试验参与者方便的当地医疗机构进行。在混合DCT中,一些试验活动包括试验参与者亲自访问传统临床试验场所,而其他活动则在传统临床试验场所以外的场所进行,如参与者家中。

FDA对DCT和传统的基于现场的临床试验的医疗产品研究的监管要求是相同的。“食品和药品综合改革法案”(FDORA)第3606(a)条,指令FDA在2023年12月29日之前,“发布或修订指导原则草案,其中包括澄清和推进去中心化临床研究的使用,以支持药物和器械开发的建议”。该指导原则草案提出了FDA对应用DCT的医疗产品研究相关要求的建议,并满足了FDORA第3606(a)(1)条中规定的要求。FDORA第3606(b)条中描述的内容,将通过该指导原则草案引用题为“临床研究中远程数据采集的数字健康技术(DHTs)的供企业、研究者和其他利益相关者用的指导原则草案”<sup>[2]</sup>(2021年12月)得到进一步解决。

一般来说,FDA的指导文件并没有规定法律上可强制执行的责任。相反,指导原则描述了该机构目前对某一主题的想法,除非引用了具体的监管或法定要求,否则仅应视为建议。在FDA指导原则中使用“should”一词意思是“建议”或“推荐”某些事物,而不是“规定”。

## 2 该指导原则出台的背景

许多临床试验已经包括去中心化的元素,并非所有涉及参与者的试验相关活动都在传统的临床试验场所进行。例如,实验室检验通常使用临床实验室设施,在远离传统试验场所的地方进行。DCT有可能扩大访问更多样化的患者群,并提高试验效率<sup>[3]</sup>。使用电子通信和信息技术与不同地点的试验参与者互动(即远程医疗)的临床医疗的进步,使临床试验现场的亲自访问减少。例如,数字健康技术(DHT)扩大了范围,可从试验参与者远程获得试验相关数据的类型。通过实现远程参与,DCT可以提高试验参与者的便利性,减轻护理人员的负担,并促进对罕见病研究和影响行动不便人群或访问传统试验场所人群的疾病的研究。这可能有助于提高试验参与者的参与度、招募、登记和保留有意义的多样化临床人群。

完全去中心化试验可能适用于易于管理或使用、具有良好特征的安全性且不需要复杂医学评估的研究性药物(IP)。或者,在需要在临床试验场所进行IP或复杂医学评估的情况下,混合去中心化试验可能更合适,并且一些后续评估可以通过在线患者报告结局的测量、远程医疗、家访或由当地医疗保健提供者(HCP)远程进行,视情况而定。

与DCT相关的挑战可能包括与非传统临床试验场所的多个场所的个人和设施的试验活动的协调。DCT通常包括促进试验去中心化的具体计划。这些计划应酌情包括使用当地医疗保健设施、当地HCP和当地临床实验室设施;访问试验参与者的家庭;以及将IP直接分配给所在地的试验参与者。与DCT的可行性、设计、实施或分析有关的具体问题,应尽早与相关的FDA审评部门讨论<sup>[4-8]</sup>。适当的培训、监督和前期风险评估和管理将是成功实施DCT的关键。

## 3 实施DCTs的建议

下文各节提出了对DCT实施的具体主题的指导性建议。

### 3.1 DCT设计

在DCT中,一些或所有与试验相关的活动将在传统临床试验场所以外的场所进行(如参与者的家或当地医疗机构)。DCT可能涉及在研究者监督下的试验人员和当地HCP工作以及提供试验相关服务(如成像和实验室服务)地点的网络。

出于检查目的,应该有1个体检场所,在这里可以查阅研究者监督下的参与者所有临床试验相关

记录,并可以访问试验人员。该场所应列在FDA 1572表格中,或者研究性器械豁免(IDE)申请必须包含在IDE申请中。

DCT中获得的数据的可变性和准确性,可能不同于传统的基于场所的临床试验中的数据。这不会影响在使用这类数据的试验中,优效性发现的效度(validity,尽管其可以降低效应量),但可能影响非劣效性发现的效度<sup>[9]</sup>。远程评估可能与现场评估不同,尤其是当试验参与者负责进行自己的生理测试(如家庭肺活量测定)时。作为常规临床实践的一部分,由当地HCP进行的评估(如症状评价)也可能比由专门的试验人员进行的评估更具可变性和准确性较差。在非劣效性试验中,当阳性对照药的效应量仅在传统的基于现场的临床试验中确定时,假设阳性对照药与在DCT中的效应量相同,可能是不合理的。这可能在计算非劣效界值时面临挑战。在DCT环境中计划非劣效性试验时,应咨询FDA审评部门。

### 3.2 远程临床试验访问和临床试验相关活动

远程临床试验访问和临床试验相关活动是使试验参与者更方便、更容易参与试验的重要策略。在计划远程临床试验访问或临床试验相关活动时,应考虑以下内容:(1)一般来说,如果不需要面对面的互动,研究者可以考虑与试验参与者进行远程医疗访问,而不是亲自访问。方案应规定何时远程医疗访问试验参与者是合适的,以及何时应亲自观察参试者。(2)被派往参与者家中或首选地点的试验人员可以进行亲自访问和试验相关活动。(3)根据试验方案,位于试验参与者家附近而不属于试验人员的HCP,也可进行亲自访问和试验相关活动。这些当地HCP(如医生或护士)可被申请人或研究者用于进行某些试验相关活动,如按服务收费。他们提供的试验相关服务应与他们有资格在临床实践中提供的服务(如体检、阅读射线照片、获取生命体征)没有区别。这些服务不需要对方案或IP有详细的了解。(4)研究独有的和(或)需要详细了解方案或IP的试验相关活动,应由经过适当培训的合格试验人员进行。在适用的情况下,试验人员和试验参与者都应接受如何进行或参与远程医疗就诊的培训。(5)在每次远程试验访问期间,研究者应确认试验参与者的身份。FDA不认可任何具体的确认方法。申请人和(或)研究者可以考虑参考现有的数字身份指南<sup>[10]</sup>。(6)远程医疗就诊应填写病例报告表和其他文件,包括就诊日期和时间。(7)试验方案

应规定如何评价和管理远程识别的不良事件。该方案应描述如何为需要紧急或亲自关注的不良事件提供医疗。申请人和研究者有责任确保通过远程医疗进行的远程临床试验访问,符合美国相关州或地区以及其他国家(如适用)的远程医疗管理法律。

### 3.3 DHT

DHT可以允许从试验参与者所在的任何地方远程传输数据。申请人应考虑下列关于DCT中DHT使用的信息:(1)“临床研究中远程数据采集的数字健康技术的供企业、研究者和其他利益相关者用的指导原则草案”<sup>[2]</sup>,为申请人、临床研究者和其他各方提供了,使用DHT从药物、生物制品和器械临床试验参与者处,远程采集数据,监测临床事件和关注的特征的建议。该指导原则讨论了临床试验DHT的选择,验证、确认和可用性试验,使用DHT收集临床试验终点的数据,DHT使用培训,以及与临床试验中使用DHT相关的风险管理。FDA的其他指导原则中,讨论了在临床研究中使用DHT的其他问题<sup>[11-13]</sup>。(2)申请人应确保DCT中使用的DHT可用,并适合所有试验参与者使用。当试验允许参与者使用自己的DHT时,申请人提供的DHT应作为一种选择,以确保没有方案规定的DHT的参与者,不会因此而被排除在DCT之外(如负担不起DHT的社会经济地位较低的群体)。

### 3.4 作用和责任

该部分总结了申请人和研究者的作用和责任。

#### 3.4.1 申请人 申请人作用和责任包括7个方面。

(1)申请人的责任在DCT,与传统的现场临床试验是相同的。由于DCT可能涉及许多签约服务,申请人应确保,适当协调去中心化的活动(如使用流动护士进行家访、使用当地HCP、直接向参与者发送IP)。

(2)申请人应努力实现试验人群的多样性和包容性<sup>[14]</sup>。通过当地医疗保健机构(如药店、诊所)开展外联活动,可能有助于在传统临床试验场地有限或没有场地的地区招募不同的参与者。将试验相关活动带到参与者家中,包括通过使用DHT,可以减少旅行需求,并提高潜在参与者的参与度、招募和保留率,因为这些参与者进入传统临床试验场所面临挑战。在潜在参与者家附近使用当地HCP,可以提高不同参与者(如种族、族裔、年龄、性别和地理位置)的参与度、招募和保留率。此外,使用当地HCP可以减少参与临床试验的文化或语言障碍。



(3)为了说明DCT中的多个数据收集来源,申请人应在数据管理计划(DMP)中至少包括下列内容:①数据来源和从所有来源到申请人的数据流(见本文“3.9节”,如描绘从创建到最终存储的数据流的图表);②用于从试验参与者、试验人员和签约服务提供商(如当地临床实验室设施和执行试验相关活动的当地HCP)远程获取数据的方法<sup>[7,11]</sup>;③确定数据收集、处理和管理的供应商的列表。

(4)申请人应在试验方案中说明DCT的操作方面将如何实施。该说明应包括但不限于下列内容:①定期和非定期临床试验访问[远程和面对面(视情况而定)];②传输关于不同场所进行的活动的报告(如医学成像,临床实验室检验,以及在试验参与者的家中、工作场所或其他当地机构进行的医疗处理);③向试验参与者交付IPs(如适用)以及对IPs负责;④不良事件的安全监测和管理。

(5)病例报告表应确定何时何地收集数据以及由谁收集数据。

(6)申请人在进行DCT时,必须遵守管理医疗实践和IP管理的相关当地法律、法规和许可要求。这可能涉及解决美国多个州、地区和其他国家的法律问题。

(7)申请人必须确保对研究进行适当监测。与任何试验一样,申请人可以使用各种方法监测DCT,试验的监测计划应基于申请人的风险评估<sup>[15]</sup>。试验监测计划应描述如何实施监测,以评估方案依从性、数据质量和完整性;规定审查试验记录和原始文件的频率以及注意与DCT程序相关的任何独特方面。FDA鼓励采用基于风险的监测方法,并使用集中监测,识别和主动跟踪可能表明系统性或重大错误的缺失数据、不一致数据、数据异常值和潜在的方案偏离。

**3.4.2 试验相关活动的研究者和委托** 研究者负责DCT的实施和对被委托进行试验相关活动的个人的监督,包括确保这些被委托的活动和(或)任务是根据研究计划、适用法规和相关法律进行的<sup>[16]</sup>。DCT和传统的基于现场的临床试验之间的关键区别是,研究者在进行试验时使用远程医疗、远程工作的试验人员、当地HCP和(或)DHT的程度。试验可以完全使用远程访问或混合试验设计进行是否合适,取决于收集终点和监测安全性所需的评估类型和程序。试验的去中心化特点可能需要额外的培训、协调和标准操作程序,以确保执行一致。

(1)在试验方案允许的情况下,研究者可以将

与试验相关的活动委托给当地HCP,以执行需要与试验参与者亲自互动的试验相关程序(如体检和其他医疗程序)。这些程序可以在参与者所在地或试验方案规定的其他当地医疗机构进行。

(2)视频会议和其他技术可能有助于让研究者监督试验人员在参与者所在地进行试验方案中描述的活动(如拍摄病变、安装可穿戴传感器)。

(3)研究者应该只招募他们能够适当管理的尽可能多的试验参与者,以确保对DCT相关活动进行充分监督。

(4)对于受《美国联邦法规汇编》第21卷312.53节(21 CFR 312.53)约束的任何药物试验,所有研究者必须填写FDA 1572表格。将个人作为助理研究者纳入DCT的决定,应基于其分配的职责。①当试验人员对试验数据有直接和重大贡献时,他们应作为辅助研究者列入FDA 1572表格<sup>[16-17]</sup>。②签约提供试验相关服务的当地HCP是常规临床实践的一部分(如进行体检、阅读射线照片、获取生命体征),并且不需要对方案、IP和研究者手册的详细了解,不应在FDA 1572表中列为助理研究者。但是,当地HCP应包含在任务日志中(如本节下文所述)。

(5)对于器械研究,根据《美国联邦法规汇编》第21卷第812部分(21 CFR part 812),研究者的职责包括要求研究者和申请人之间签署协议[见21 CFR 812.43(c)(4)和812.100]。作为IDE申请的一部分,还需要研究中所有研究者的名单[见21 CFR 812.20 and 812.150(b)(4)]。提供试验相关服务的签约的当地HCP,是常规临床实践的一部分,并且不需要对方案或IP的详细了解,通常不被视为研究者,也不应包括在IDE研究人员名单中。但是,这些当地HCP应包含在任务日志中。

(6)当将试验相关活动委托给当地HCP时,DCT中关键考虑因素是不同实践中方法(如记录生命体征、体检和不良事件评估)的可变性。质量控制措施应到位,以帮助减少可变性,包括研究者定期审查当地HCP输入的参与者数据,以评估所需程序的一致性和完整性。质量控制措施的类型和范围,应根据数据的关键性和当地HCP所做程序的复杂性调整。

(7)作为准备和维护足够病例的一部分,研究者必须维护,进行试验相关活动的当地HCP的任务日志。①任务日志应包括:当地HCP的名称和隶属关系;对其作用和分配任务的描述;将这些当地HCP添加到日志中的日期;以及开展这些活动的地

点。②任务日志应在最初创建时由研究者注明日期并签名,并在添加新的当地HCP时更新。任务日志应在检查时出示给FDA。③为试验参与者提供护理,但未作为试验一部分的未参加临床试验的其他医疗保健专业人员,不应列在FDA 1572表格、任务日志或医疗器械申请人的当前研究者名单上。这些专业人员可能包括急诊室人员、医院人员、家庭医生和护士,为患有紧急或现有疾病的试验参与者提供常规护理。

(8)一些试验方案将包括指定的临床实验室设施<sup>[17]</sup>,以进行方案要求的活动(如静脉切开术、X光检查)。其他试验方案可能允许使用试验参与者附近的各种临床实验室设施,进行这些活动。通常,指定的临床实验室设施最好能最大限度地减少变异性,特别是对于关键数据(如用于评价结果的数据)以及进行专门的研究和测试。如果合适,试验参与者的样品(如血液、痰)可以由远程试验人员、当地HCP或临床实验室设施收集,并送往指定设施进行处理。当地的临床实验室设施可能足以进行标准化的常规临床检验。

(9)所有临床实验室设施应列在FDA 1572表格或IDE下器械研究的研究计划中。

(10)临床实验室设施的技术人员和其他人员不应记录在任务日志或FDA 1572表格中。然而,对于某些设备研究(如体外诊断设备),可能有必要在任务日志或IDE应用程序中,确定设备测试所在实验室设施的负责人。

(11)与任何试验一样,经历任何健康紧急情况(如低血糖或心律失常)的试验参与者,应酌情到当地医疗机构(如急诊室)寻求医疗处置。在试验参与者的许可下,研究者应尝试从这些当地医疗机构获得报告,当进行与试验相关的活动时(如改变合并用药),研究者还应尝试从常规医疗的初级提供者获得报告。

### 3.5 知情同意和伦理审查委员会监督

远程获得知情同意可被视为DCT的一部分。伦理审查委员会(IRB)监督是必要的,以确保过程充分和适当。

(1)研究者可以在其远程位置,从试验参与者获得电子知情同意书,前提是符合有关知情同意书的所有适用监管要求<sup>[18]</sup>。远程获得电子知情同意书的过程可能包括在需要时进行远程访问。

(2)对于DCT,知情同意程序必须包括通知参与者,获得有关研究和研究受试者权利的相关问题

答案的联系人,以及在受试者受到研究相关伤害时的联系人。

(3)知情同意书应说明谁可以访问DCT期间获得的试验参与者的个人健康信息。

(4)FDA建议在DCT中使用中心IRB,以促进对方案、知情同意书文件和其他相关试验相关信息的有效审查<sup>[19]</sup>。

### 3.6 DCT中的研究性药物

**3.6.1 药物和生物制品** 研究者必须仅在研究者本人监督下或在对研究者负责的助理研究者的监督下,把IP给予参与者。在确定DCT临床试验场所外给药是否合适时,应考虑IP的性质。涉及复杂给药方法的IP;具有高风险的安全特点,尤其是在用药后不久;或者处于开发的早期阶段,使得安全性特性没有很好地界定,可能需要研究者在试验现场亲自监督。

对于安全性特征良好且在给药后不久不涉及专门监测的IP,当地HCP或远程工作的试验人员,可能适合在当地医疗机构或参与者家中给予IP。混合DCT可以设计用于需要监督但不频繁(如每月)给药的药物,在这种情况下可以在试验场所给药,并远程进行随访。

根据IP的安全特性(如具有超敏反应、潜在滥用风险类别的药物)和试验类型(如剂量递增试验),申请人应根据与IP和参与者潜在状况相关的风险,估计可能需要医疗处理的紧迫性和复杂性。研究者应采取措施,帮助确保参与者能够获得适当水平的当地医疗处理。

最适合直接运往参与者家中的药物,包括保质期长的药物和稳定性好的药物。涉及特殊处理、运输和储存条件的药物,可能不适合直接运输到试验场所以外的地点。

**3.6.2 医疗器械** 在确定DCT中研究器械的适当使用或给药时,申请人应考虑医疗器械的类型、预期用途、使用说明,以及是否为重大风险器械及非重大风险器械<sup>[20]</sup>。

适合家庭使用的医疗器械(即非处方器械)对试验参与者没有重大风险,可能适合试验参与者在没有研究者直接监督的情况下使用。非自用医疗器械(即在医院或门诊医疗环境中使用的器械)或对试验参与者构成重大风险的医疗器械的使用,应由有资质的试验人员,在研究者的监督下,使用或给予。研究者不得向未经1 CFR part 812授权的任何人提供研究性器械。在使用医疗器械后或在试



验参与者中手术植入器械后,所需的某些后续程序可由适当资质且受过培训的当地HCP或试验人员,通过远程医疗访问,在试验参与者的家中,或在当地的医疗机构进行。如果在这种情况下的评估对试验参与者不产生重大风险,并且在这种情况下,可以(并且)适当地评估和记录不良事件,那么远程医疗访问可能是合适的。

### 3.7 研究性药物的包装和运输

通常,DCT可以允许将研究性药物,在参与者所在地直接分发给试验参与者。申请人应考虑下列关于DCT中IP包装、运输和贮存的建议:(1)方案应描述在向试验参与者装运期间,如何保持IP的物理完整性和稳定性,包括适当的包装材料和方法(如温度控制)。装运容器应包括搬运和贮存IP的明确说明以及退回未使用IP的说明<sup>[21-22]</sup>。(2)在相关情况下,DCT人员应接受有关处理、包装、运输和跟踪IP的程序和适当文件的培训。(3)可以使用中心分发服务,将IP直接运送给试验参与者。研究者或委托的试验人员必须控制经销商发放IP;根据方案中描述的程序,监督试验参与者(或参与者的合法授权代表)的接收和使用;并按照申请人的指示,监督任何未使用产品的退回或处置。(4)方案应描述研究者将如何跟踪和记录试验参与者(或参与者的合法授权代表)收到IP。(5)方案应描述研究者或参与者(或参与者的合法授权代表)退回或处置未使用IP应采用的程序,以及如何记录这些程序。(6)申请人和研究者必须遵守适用的联邦、州和国际法律法规,这些法律法规涉及各自管辖范围内的IP运输。

### 3.8 安全监测计划

申请人应确保对研究进行适当监测,并确保研究按照新药临床研究申请(IND)或IDE申请中包含的一般研究计划和方案进行<sup>[23]</sup>。申请人应实施安全监测计划,以确保DCT试验参与者的安全和福利。

(1)安全监测计划应考虑到临床试验的去中心化性质,并确保不良事件得到适当捕获和充分处理<sup>[24]</sup>。监测计划应预先规定是否以及何时安排试验人员或当地HCP进行远程医疗访问或亲自访问(如体检)。(2)与任何基于现场的临床试验一样,安全监测计划应描述参与者对不良事件的应对和报告,包括必要时在哪里寻求当地医疗救助,以及在哪里接受后续医疗<sup>[25]</sup>。(3)试验参与者必须能够联系试验人员,报告不良事件并回答相关问题。(4)

试验参与者应能够通过远程医疗或亲自就诊,酌情安排计划外就诊。(5)安全监测计划应描述DHT将收集的信息类型(当用于在DCT中收集数据时),如何使用和监测这些信息,以及试验参与者或人员应对异常发现或电子警戒采取什么行动。(6)如果由于IP的远程管理或使用,而出现重大安全风险,申请人必须停止远程管理或使用;通知FDA、IRB和所有参与试验的研究者;并确定试验是否应该继续。(7)如果方案授权,可使用试验参与者附近的当地临床实验室设施,进行涉及实验室检验和成像的常规安全监测。研究者应确保及时收到这些服务的报告,并及时进行审查。

### 3.9 用于进行DCT的软件

申请人应考虑下列有关DCT中使用的软件:(1)支持进行DCT的软件可以通过各种平台运行(如平板电脑、手机、台式电脑)。软件可用于执行多种功能,管理DCT操作,包括:①管理电子知情同意书(如维护知情同意书的批准版本、记录IRB批准、存档签名表格);②获取和存储来自远程试验人员、当地HCP和当地临床实验室设施的报告;③管理电子病例报告表(eCRF);④安排试验访问和其他DCT相关活动;⑤跟踪直接发送给试验参与者的IP;⑥同步DHT记录的信息;⑦作为DCT人员和试验参与者之间的沟通工具。

(2)应使用软件向所有各方(如试验人员、当地HCP和试验参与者)提供培训,以支持进行DCT。

(3)当地HCP可以通过多种方式提交试验相关数据,以纳入临床试验记录,包括但不限于以下内容:①如果本地HCP可以访问eCRF,他们可以直接将试验相关数据输入eCRF<sup>[26]</sup>。②当地HCP可以通过使用安全数据传输方法,向研究者上传表格或文件。然后,研究者或其他试验人员,负责将这些试验相关数据输入eCRF。

(4)直接向eCRF提交试验数据的远程试验人员或当地HCP,应包括在申请人的授权数据申请人名单中<sup>[26]</sup>。

(5)用于生成和处理“联邦食品,药品和化妆品法案”和FDA法规要求的试验记录的软件程序,受21 CFR part 11的约束。这些程序必须确保数据的可靠性、安全性、隐私性和机密性<sup>[11,26]</sup>。

(6)FDA认为包括远程医疗在内的实时视频互动,是试验人员和试验参与者之间的实时信息交流。这些实时互动不被视为电子记录,因此不受21 CFR part 11的约束,但管理远程医疗的当地法律

可能适用。应确保这些实时访问的隐私和安全性,并且访问必须记录在案。如果此文件是以电子形式获取的,则此类文件受21 CFR part 11的约束。

#### 4 词汇解释

下列术语是就该指导原则的目的而定义的。

**临床实验室设施:**有助于或支持临床研究的临床实验室或检测设施,如进行血液检查的诊断实验室、成像中心或心脏病学实验室。在适当情况下,这些临床实验室设施可能位于试验参与者家附近。

**数据管理计划(data management plan, DMP):**描述申请人希望在研究过程中获得或生成的数据的书面文件;申请人打算如何管理、描述、分析和存储所述数据;以及在研究结束时将使用什么机制来保存和共享研究数据。

**去中心化临床试验(decentralized clinical trial, DCT):**部分或全部试验相关活动在传统临床试验场所以外的场所进行的临床试验。

**数字健康技术(digital health technology, DHT):**一种将计算平台、连接、软件和(或)传感器用于医疗保健和相关用途的系统。这些技术涵盖了广泛的用途,从一般健康应用到医疗器械应用。它们包括拟用作医疗产品、用于医疗产品中或用作其他医疗产品(器械、药物和生物制品)附件的技术。它们也可用于开发或研究医疗产品。

**研究性药物(investigational product, IP):**临床试验中正在研究的人用药物、生物制品或器械。

**远程医疗(telehealth):**利用电子信息和电信技术支持和促进远程临床医疗。

#### 5 结语

FDA的“药物、生物制品和器械的DCT的供企业、研究者和其他利益相关者用的指导原则草案”对DCT下列诸多方面提出了具体建议:DCT设计、远程临床试验访问和临床试验相关活动、数字健康技术、申请人和研究者的作用和责任、知情同意和伦理审查委员会监督、DCT中的研究性药物、研究性药物的包装和运输、安全监测计划和DCT使用的软件。这些建议有重要参考价值。

##### 5.1 FDA该指导原则中特别值得关注的内容

最初DCT主要集中在罕见病或地理上较为分散的患者群的研究,在新型冠状病毒疫情期间,为迅速解决临床试验的问题,DCT模式的临床试验得到了快速发展。而在新型冠状病毒疫情之后,DCT逐渐发展为更全面的临床研究。中国近年来正在积极探索和促进DCT的发展。但DCT在保证受试

者安全、试验数据可靠性与试验质量等方面尚面临许多挑战。根据FDA该指导原则的主要内容,中国开展DCT值得特别关注的问题总结为9点,实际上可能不仅限于此:

(1)DCT可能影响非劣效性发现的效度。由当地HCP进行的评估可能比由专门的试验人员进行的评估,更具可变性和准确性较差。

(2)在远程临床试验访问或临床试验相关活动时,研究独有的和(或)需要详细了解方案或IP的试验相关活动,应由经过适当培训的合格试验人员进行。

(3)在DCT中使用数字健康技术(DHT)从试验参与者所在地远程传输数据,可参考“临床研究中远程数据采集的数字健康技术的供企业、研究者和其他利益相关者用的指导原则草案”<sup>[2]</sup>、“临床研究中的电子系统、电子记录和电子签名:问题和答案的供企业用的修订指导原则草案”<sup>[11]</sup>、“临床决策支持系统的供企业和FDA工作人员用的指导原则”<sup>[12]</sup>和“BEST(生物标志物、终点和其他工具)资源词汇表”<sup>[13]</sup>等文件。

(4)在DCT中申请人的责任应包括,协调去中心化活动,努力实现试验人群的多样性和包容性,制订完善的数据管理计划,试验方案中注意描述,如何实施DCT的操作以及对研究适当监测。而研究者则负责DCT的实施和对被委托进行试验相关活动的监督。在试验相关活动委托给当地HCP时,研究者应采取有效的质量控制措施,减少可变性,研究者必须维护试验相关活动的当地HCP的任务日志。

(5)研究者可以在其远程位置,从试验参与者获得电子知情同意书。在DCT中使用中心IRB。

(6)研究者必须仅在研究者本人或助理研究者的监督下,把IP给予参与者。在确定DCT临床试验场所外给药是否合适时,应考虑IP的性质。在确定DCT中研究器械的适当使用或给药时,申请人应考虑医疗器械的类型、预期用途、使用说明,以及它是重大风险器械还是非重大风险器械。

(7)方案应描述在向试验参与者装运IP期间,如何保持IP的物理完整性和稳定性。

(8)申请人应实施安全监测计划,以确保DCT试验参与者的安全和福利。

(9)支持进行DCT的软件应可以通过各种平台运行(如平板电脑、手机、个人台式电脑),可用于执行多种功能,管理DCT操作。

## 5.2 建议我国制定有关DCT的技术指导原则

为加速DCT在中国的开展和推进,中国药品监管部门有必要制定有关DCT的技术指导原则,规范DCT,应对实施DCT面临的挑战。

目前中国一些技术指导原则<sup>[27-31]</sup>已涉及DCT的一些元素。比如在《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(试行)》<sup>[30]</sup>的最末部分“四 疫情期间临床试验数字化技术的应用”中,描述了DCT的雏形,尽管没有使用DCT一词。该部分指明“受疫情影响,传统临床试验面临着许多实际困难,可尝试选择远程智能临床试验方法,借助智能化临床试验管理平台及远程通讯技术,以受试者为中心开展临床试验。包括采用受试者远程访视、中心化监查、电子问卷和电子文件来实现受试者安全信息的实时监测;采用电子化患者招募,如在社交媒体或者招募平台发布试验信息进行患者招募;进行远程知情,受试者注册成功后完成电子知情同意书并获得受试者ID;受试者通过具备药品第3方物流资质的企业在家接收试验药物以及所需的试验室试剂盒;应用智联沟通平台保证受试者与研究者及时沟通;利用验证过的传感器与医疗器械,并通过确定新型终点进行身体指标采集;选择上门护士及就近医疗机构参与远程临床试验;建立整合技术平台等各个业务和技术模块。”“随着临床试验电子化系统中远程监查和数据管理系统建设的逐渐成熟,疫情期间可采用中心化监查和远程监查相结合的数字化技术来开展药物临床试验。”

期盼中国药品监管部门在这些技术指导原则及其实践的基础上,结合相关法律、法规制定符合中国国情的有关DCT的技术指导原则。在这期间可把本文介绍的FDA指导原则作为参考资料。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] FDA. Decentralized Clinical Trials for Drugs, Biological Products, and Devices Draft Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders [EB/OL]. (2023-05-03) [2023-08-05]. <https://www.fda.gov/media/167696/download>.
- [2] FDA. Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Investigations Draft Guidance for Industry, Investigators, and Other Stakeholders [EB/OL]. (2021-12-21) [2023-08-05]. <https://www.fda.gov/media/155022/download>.
- [3] FDA. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-11-09) [2023-08-05]. <https://www.fda.gov/media/127712/download>.
- [4] FDA. Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2017-12-29) [2023-08-05]. <https://www.fda.gov/media/109951/download>.
- [5] FDA. Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of BsUFA Products Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-08-11) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/113913/download>.
- [6] FDA. Requests for Feedback and Meetings for Medical Device Submissions: The Q-Submission Program Guidance for Industry and FDA Staff [EB/OL]. (2023-06-02) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/114034/download>.
- [7] FDA. Controlled Correspondence Related to Generic Drug Development Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-12-21) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/164111/download>.
- [8] FDA. Formal Meetings Between FDA and ANDA Applicants of Complex Products Under GDUFA Revised Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-10-05) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/107626/download>.
- [9] FDA. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness Guidance for Industry [EB/OL]. (2016-11-08) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/78504/download>.
- [10] NIST. Digital Identity Guidelines, NIST Special Publication 800-63A: Enrollment and Identity Proofing Requirements [EB/OL]. (2020-02-03) [2023-08-29]. <https://pages.nist.gov/800-63-3/sp800-63a.html>.
- [11] FDA. Electronic Systems, Electronic Records, and Electronic Signatures in Clinical Investigations: Questions and Answers Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-03-15) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/166215/download>.
- [12] FDA. Clinical Decision Support Software Guidance for Industry and FDA staff [EB/OL]. (2022-09-28) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/109618/download>.
- [13] FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource Glossary [EB/OL]. (2021-01-25) [2023-08-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791>.
- [14] FDA. Diversity Plans to Improve Enrollment of Participants from Underrepresented Racial and Ethnic Populations in Clinical Trials Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-04-13) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/127712/download>.



- gov/media/157635/download.
- [15] FDA. A Risk-Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations: Questions and Answers Guidance for Industry [EB/OL]. (2023-04-12) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/121479/download>.
- [16] FDA. Investigator Responsibilities — Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Trial Study Guidance for Industry [EB/OL]. (2009-10-23) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/77765/download>.
- [17] FDA. Frequently Asked Questions — Statement of Investigator (Form FDA 1572) Information Sheet Guidance for Sponsors, Clinical Investigators, and IRBs [EB/OL]. (2021-05-19) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/148810/download>.
- [18] FDA. Use of Electronic Informed Consent: Questions and Answers Guidance for IRBs, Investigators, and Sponsors [EB/OL]. (2016-12-15) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/116850/download>.
- [19] FDA. Using a Centralized IRB Review Process in Multicenter Clinical Trials Guidance for Industry [EB/OL]. (2006-03-16) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/75329/download>.
- [20] FDA. Significant Risk and Nonsignificant Risk Medical Device Studies Information Sheet Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors [EB/OL]. (2018-09-06) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/75459/download>.
- [21] FDA. CGMP for Phase 1 Investigational Drugs Guidance for Industry [EB/OL]. (2008-07-14) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/70975/download>.
- [22] FDA. Preparation of Investigational New Drug Products (Human and Animal) Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-08-24) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/71017/download>.
- [23] FDA. Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring Guidance for Industry [EB/OL]. (2013-08-07) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/116754/download>.
- [24] ICH. E19 A Selective Approach to Safety Data Collection in Specific Late-Stage Pre-Approval or Post-Approval Clinical Trials Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-12-05) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/163670/download>.
- [25] ICH. E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1) Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-03-01) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/93884/download>.
- [26] FDA. Electronic Source Data in Clinical Investigations Guidance for Industry [EB/OL]. (2013-09-18) [2023-08-23]. <https://www.fda.gov/media/85183/download>.
- [27] 国家药品监督管理局药品审评中心. 临床试验的电子数据采集技术指导原则 [EB/OL]. (2016-07-27) [2023-08-05]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Electronic Data Collection Technology in Clinical Trials Guidance [EB/OL]. (2016-07-27) [2023-08-05]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.
- [28] 国家药监局, 国家卫生健康委. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2020-04-26) [2023-08-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.  
National Medical Products Administration, National Health Commission. Good Clinical Practice [EB/OL]. (2020-04-26) [2023-08-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.
- [29] 国家药品监督管理局. 药品记录与数据管理要求(试行) [EB/OL]. (2020-07-01) [2023-08-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200701110301645.html>.  
National Medical Products Administration. Requirements for Drug Record and Data Management (Trial) [EB/OL]. (2020-07-01) [2023-08-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200701110301645.html>.
- [30] 国家药品监督管理局药品审评中心. 新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(试行) [EB/OL]. (2020-07-14) [2023-08-05]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Management of Drug clinical Trials During the COVID-19 Guidance (trial) [EB/OL]. (2020-07-14) [2023-08-05]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.
- [31] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以患者为中心的 药物临床试验实施技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2023-07-27) [2023-08-05]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Implementation of Patient-Focused Drug Clinical Trials Technical Guideline (Trial) [EB/OL]. (2023-07-27) [2023-08-05]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.

[责任编辑 李红珠]