

临床试验数据监查委员会的建立与工作 技术指导原则

2006 年 3 月 美国 FDA 发布

2009 年 6 月 药审中心组织翻译

第一制药株式会社翻译

北核协会审核

药审中心最终核准

目录

1. 前言与背景	1
1.1. DMC 的沿革	2
1.2. 现状	3
2. 确定是否需要 DMC.....	3
2.1. 对受试者有何风险?	4
2.2. DMC 评估是否实用?	4
3. DMC 和其它监督团体.....	5
3.1. 伦理委员会	5
3.2. 临床试验指导委员会	6
3.3. 终点评价/判定委员会	6
3.4. 研究中心/临床监查	7
3.5. 具有监查责任的其他团体.....	7
4. DMC 的建立和工作.....	7
4.1. 委员会的组成	7
4.2. 期中数据与分析的保密性.....	9
4.2.1. 期中数据	10
4.2.2. 向 DMC 递交的期中报告	10
4.3. 制定描述标准操作规则的章程.....	11
4.3.1. 对标准操作规则的考虑	12
4.3.1.1. 会议日程与形式.....	12
4.3.1.2. 会议结构	12
4.3.1.3. 启动会议	13
4.3.1.4. 向 DMC 递交的期中报告格式以及治疗组编码的使用	13
4.3.2. 统计方法	14
4.4. DMC 潜在的责任	16
4.4.1. 期中监查	16
4.4.1.1. 有效性监查.....	16
4.4.1.2. 安全性监查.....	16
4.4.1.3. 监查研究的执行.....	18
4.4.1.4. 外部数据的考虑.....	19
4.4.1.5. 较不严重的结果的研究.....	21
4.4.2. 早期研究	22
4.4.3. 其它责任	22
4.4.3.1. 提出建议	22
4.4.3.2. 保留会议记录.....	23
5. DMC 建议和法规要求的报告	24
6. DMC 的独立性.....	25

6.1.	DMC 独立的必要性	25
6.2.	申办者与 DMC 相互影响的重要性.....	26
6.3.	申办者获知期中比较性数据的风险.....	27
6.4.	进行期中分析的统计学家.....	27
6.5.	申办者为产品开发计划而获取期中数据.....	29
7.	申办者与 FDA 对 DMC 使用和操作的互动	30
7.1.	DMC 的规划.....	31
7.2.	接触期中数据	31
7.2.1.	DMC 对终止研究的建议.....	31
7.2.2.	FDA 与 DMC 的合作	32
7.3.	DMC 对方案变更的建议	32
8.	1995 年的文书削减法.....	32

临床试验数据监查委员会的建立与工作技术指导原则

1. 前言与背景

本指南讨论了数据监查委员会（DMC）（也称为数据和安全监查局（DSMB）或数据和安全监查委员会（DSMC））的作用、责任和操作程序，该委员会可能负责临床试验监查的重要方面。本指南的目的是协助临床试验申办者确定DMC在何时可能对研究监查是有用的以及此委员会应当如何操作。我们认识到在很多临床试验中，申办者将一些关于试验设计与决策委托给其他一些组织，例如指导委员会（见第3.2节）或合同研究组织（CRO）（见联邦管理法规（CFR）312.3（b））。该文件尽管主要与申办者进行试验管理和决策有关，但还可能与申办者把适当的管理责任委托于任何个人或团体有关（见第3节）。本指南为2001年11月标题为“临床试验申办者指南：临床试验数据监查委员会的建立与操作”的指南草案终稿。

评价研究新药、生物制品和医疗器械的申办者需要对这些研究进行监查（对于药品和生物制品，请见CFR 312.50和312.56，对于医疗器械，请见21 CFR 812.40和21 CFR 812.46）。不同的个人和团体可能在临床试验监查中发挥不同的作用。例如DMC这样的团体，是由申办者指定，评价临床试验中累积的结果数据¹。

临床试验DMC由具有相关专业知识的—组人员组成，定期评估从一项或多项正在进行的临床试验得到的累积数据。DMC会向申办者提出建议以确保已参加的受试者或将要被招募进试验的受试者的持续安全性以及保持试验的正确和科学价值。当一个DMC负责监查多个临床试验时，其建立和操作上的考虑一般与仅监查单个临床试验的DMC相似，但是准备工作（logistics）可能更复杂。例如，可能需要每个DMC成员决定多种利益冲突。

迄今已建立了多种DMC的操作模式。虽然不同的模式可能适用于不同的情形，但经验告诉我们某些方法具有特别的优点或缺点。在该文件中，我们会重点讨论这些优缺点，并将特别关注在具有良好对照的临床试验中，评价认为受试药有可能得到上市许可的这种情况。该指导性文件的目的在于确保大众知晓能被接

¹ 一些政府机构已要求临床研究申办者在某些临床试验中使用DMC。但是，现行FDA法规没有强迫要求在试验中使用DMC，只是在CFR 50.24（a）（7）（iv）规定的紧急情况下豁免知情同意的研究中要求建立独立的DMC。

受的做法和DMC在一些具体情况中可能会遇到的一些潜在担忧。

FDA的指导性文件包括本指南都不具有法律强制性责任，而是说明FDA对某个议题的当前看法，因此应仅仅将其视为一种建议，除非是被引用的具体部门规章或法令。FDA指南中所使用的词汇“应该”是指建议或推荐而不是要求。

1.1. DMC 的历史

早在二十世纪六十年代初期，DMC就已经成为许多临床试验的一部分。最初，DMC主要用于由联邦机构申请的大规模多中心随机试验，如美国国立卫生研究院（NIH）和退伍军人服务部（VA）以及国外相似机构，试验目的是提高生存率或降低主要发病率（如急性心肌梗塞）。在1967年，NIH外部咨询团体首次引入了正式委员会的概念，委员会负责评估随着试验进展而积累的数据，以监测其安全性、有效性和试验执行问题，以便于向国家心脏病学会提出系列建议（心脏病特殊项目委员会，“合作研究的组织、评估和管理”（Greenberg报告）：由心脏病特殊项目委员会递交给国家心脏病咨询委员会的报告，1967年05月；”*对照临床试验*，第9卷，137-148，1988）。建立此类委员会的建议是基于认识到对积累的研究数据进行期中监测对于确保正在进行的研究受试者的安全性是必要的，但是对于那些同研究设计和试验实施联系紧密的个人而言是不太可能客观评估期中数据中的潜在担忧。试验组织者、申办者和研究者以外的专家顾问的参与是为了确保首席研究者无偏倚的处理这些问题。根据几十年的经验，在1992年的NIH研讨会上讨论了这些委员会的操作和职能（Ellenberg, S., Geller, N., Simon, R.和Yusuf, S. (eds.): 临床试验数据监查的实施问题（研讨会会议录）*医学统计学*, 12:415-616, 1993）。

直到最近，才有制药/医疗器械企业申请的少数试验采纳了DMC审核。在企业所申请的试验中，由于以下因素DMC的使用逐渐增多：

- 企业申请的以死亡率或重大疾病发病率为研究终点的临床试验数量增多；
- 业界与政府之间在申请重要临床试验方面合作加强，从而导致企业的临床试验按照政府资助机构的政策进行，而其通常需要DMC；
- 学术界对临床试验实施和分析过程中所产生的可能导致结论错误和/或偏倚的问题认识程度有所提高，尤其是当因为有效性而提前终止研究的

可能，那么就有必要采取措施来避免出现上述问题；

- IRB出于对正在进行的试验监查和多中心试验的患者安全担忧。

1.2. 现状

目前DMC正以不同的操作模式用于多种情况。尽管还没有一种模式适用于所有情况，但也无需对任何特定情况的最佳模式达成一致。目前使用的各种方法均存在一定的优缺点。

如上所述，在某些试验中，申请临床研究的政府机构（如NIH和VA）在特定试验中已要求采用DMC。但是，目前FDA的部门规章并没有硬性要求在试验中使用DMC，除了根据CFR 50.24 (a) (7) (iv) 规定在紧急情况下豁免知情同意的研究。FDA认为本文所讨论的问题无论是私营企业赞助还是政府机构资助的试验均会出现。我们认识到政府申办者所面对的潜在利益冲突可能不同于企业申办者，所以对监查方法的理解特别是涉及到保密性和独立性时（见第4.2节和第6节）可能也在某些程度上有所不同。然而，我们认为不论申办者的资金来源（公共部门还是私营企业）、试验的研究背景（学术性或其他）、试验规模或研发阶段，讨论不同的DMC操作方法的优缺点与所有适合采用DMC的试验均相关。一般而言，在联邦资助的试验中所采用的DMC模式是按照出资机构的政策来确定并被FDA接受。

2. 确定是否需要 DMC

所有临床试验均需进行安全性监查，但并非所有试验均需通过试验组织者、申办者和研究者之外的正式委员会进行监查。如前所述，DMC通常用于评价那些旨在延长生命或减少主要威胁健康结局风险（如心血管事件或癌症复发）的药物而实施的大规模多中心随机研究。DMC通常推荐用于比较死亡率或主要发病率的任何规模的任一对照试验，但是多数临床研究不要求或不推荐使用DMC。例如，产品开发的早期试验一般不需要使用DMC。同样，除非评估认为试验人群存在更严重结局的风险（进一步的讨论请见第4.4.1.5和4.4.2节），那么探索次要结局（如缓解症状）的试验一般勿需使用DMC。

尽管DMC的重要性已在上述等情况下得到公认，但应认识到DMC会增加试验管理的复杂性、并需要增加额外的资源。所以，我们建议申办者在第2.1节所述的情况下限制使用DMC。在确定一项特定的试验是否建立DMC时，应主要考

虑到与安全性、实用性和科学有效性有关的多种因素，下面将对此进行讨论。

2.1. 对受试者有何风险？

之所以要建立DMC是为了在安全性风险非常高的情形下强调对试验受试药的安全性予以关注，这样可以通过常规的对现有积累数据的期中分析去实施。我们建议申办者在下列情况下考虑使用DMC：

- 当研究终点是一个高度支持性或非支持性结果，那怕甚至是无效结果时，通过期中分析可以基于伦理要求终止尚在进行的临床试验；
- 对特殊安全问题的事先判断，如，治疗方法有明显侵害性；
- 以前的信息提示研究治疗可能具有严重毒性；
- 纳入潜在的弱势人群进行研究，如儿童、孕妇或高龄者及其他志愿人群（疾病终末期病人或智障的病人）；
- 即使当研究目的是为了说明次要终点，一旦研究中的受试人群出现有死亡或其它严重结局的风险；
- 作为一个大规模、长期、多中心临床研究。

对于具有以上一种或多种特征的研究，DMC提供的补充监督可以进一步保护研究受试者。其它研究（如上所述缓解症状的短期研究）一般不需要使用此类委员会。

2.2. DMC 评估是否实用？

第二个需要考虑的问题是 DMC 评估是否实用。如果试验可能很快就完成，DMC 就不具有重要作用。但在有重要安全性问题的短期试验中，DMC 可能仍然有价值。在这种情况下，一旦出现受关注的非预期结果，应迅速通知并召开 DMC，因此须制定允许 DMC 介入和评估的特别机制。此外，试验可设定“暂停”程序，以便在入组其他受试者前 DMC 可评估期中数据。

2.3. DMC是否有助于保证试验的科学性？

在决定试验是否需要DMC时，第三个需要考虑的问题是DMC是否有助于保证试验的科学性（以及此类概念）。任何评估期间的试验，会随着这个期间对疾病、受影响人群以及试验外所用的标准治疗等理解上的变化而受到影响。这些外在变化可能会促使人们随着试验的开展致力于修订试验的某些方面。当DMC只是委员会小组评估非盲期中数据时，如果不会担忧因期中数据的影响去作出调整

并危及试验的整体性，试验组织者在面临获取新的试验外部信息时可以考虑在所进行的试验中作一些调整。更改入选标准、试验终点或试验规模的建议最好由不知道现有数据的人提出（除DMC可能根据紧急安全性问题而建议的更改之外，如第4.4.1.2节所述）。当试验组织者只是一个人评估期中数据者，他们知晓期中比较结果会影响他们作出关于调整的决定。在这种情况下更改将必然会削弱研究结果的可信性。在第6.3节中，将会进一步讨论这个问题。

3. DMC 和其它监督团体

不同的团体和个人可能负责监督和审核临床试验的不同方面，认识到他们所发挥的作用各有不同非常重要。这些团体均属于协助申办者进行临床试验系统的一部分，以保障这些试验符合伦理要求且结果正确可信。试验的申办者负责并启动临床研究（21 CFR 50.3（e）；21 CFR 312.3；21 CFR 812.3（n））。申办者一般持有新药申请批件或医疗器械临床试验申报批件（IND/IDE）（21 CFR 312.40（a）（1）；21 CFR 812.40）²。

制造商和/或资助机构委托给指导委员会或合同研究组织（CRO）的责任大小变化可能很大。在合作开始时，重点在于明确产品制造商、资助机构（如果不同的话）和其他任何实体组织的权责义务，并确保各方均已理解。在确定权责义务时，应当谨慎考虑各方尤其是申办者与临床研究者的潜在利益冲突（见21 CFR Part 54）。

3.1. 伦理委员会

伦理委员会（IRB）负责评价试验，以确定“受试者的风险是否减到最小”以及“与预期获益相比，受试者的风险是否合理”等问题（21 CFR 56.111（a））。IRB须审评研究方案、相关背景信息、知情同意书、告知受试者的有关试验计划及试验有关的其它任何程序。为了确定受试者的风险是否可以通过“使用与合理研究设计一致的程序”（21 CFR 56.111（a）（1）（i））减到最小，IRB可能会适时要求提供关于试验监查方法的信息，包括提前终止研究的相关统计学依据

²本指南文件还可能与申办者外的以领导者身份参加临床研究的其他方有关，包括资助机构和/或具有试验决策制定权的机构。申办者可能是个人、委员会、公司、大学、政府机构或一些联合机构，他们持有IND或IDE，和/或负责设计、启动、资助、管理、协调、继续和/或结束临床试验。如果产品制造商启动试验，并将决策权委托给指导委员会代理，那么制造商和指导委员会也可能会共同负责申办者通常负责的某些责任。当IND或IDE持有者也是研究者时，那么，这个人就被视作申办者-研究者（21 CFR 312.3（b）；21 CFR 812.3（o））。

以及申办者采取何种措施将患者的风险减到最小。作为其监督程序的一部分，IRB可能会询问是否已建立了DMC，如果已建立，则询问DMC职责和组成信息。

对于正在进行的试验，IRB负责根据试验相关信息审查其监督的研究中心是否可以继续进行本研究（见21 CFR 56.103）。而DMC在试验期间获得的数据一般比IRB更多，包括疗效和安全性结果（按治疗组），其对整个试验提出建议。由于IRB有义务将患者风险减到最小，因此IRB可能会根据从任何适当来源得到的信息采取措施，包括由DMC向申办者提出的建议。一项试验可能具有多个IRB，每个IRB负责一个研究中心的患者，但DMC只有一个。按照21 CFR 56.103、21 CFR 312.66、21 CFR 812.40和 21 CFR 812.150（a）规定，各个研究者（或研究的申办者）均有责任保证IRB知道临床试验中出现的新的信息。这些信息可能包括DMC向申办者提出的建议，可直接告知IRB或者通过各个研究者或申办者转达给IRB。另外，在DMC会议时，甚至在未发现问题以及DMC建议按计划继续进行试验时，告知IRB相关信息可能对申办者有益。

3.2. 临床试验指导委员会

在一些临床试验中，申办者可能会任命指导委员会；该委员会可能由研究者、与试验无关的其他专家以及申办者代表（通常情况下）组成。申办者可能会把研究设计、研究实施的质控、实时监测个体毒性和不良事件，以及在多数情况下撰写和发表研究论文等主要责任委托给指导委员会。指导委员会存在时，申办者可能会决定让DMC与该委员会沟通，而不是使其直接与申办者沟通。指导委员会与DMC之间的合作主要包括在DMC会议期间举行“公开会议”（open session）（见第4.3节）进行讨论以及对DMC每次评估试验后提出的建议进行交流。在考虑提前终止研究或外界因素（如相关研究结果的发表）对正进行的试验有影响时，指导委员会与DMC之间的合作会更为广泛。

3.3. 终点评价/判定委员会

在某些试验中，申办者还可选择建立终点评价/判定委员会（也可称为临床事件委员会）评估试验研究者所报告的重要终点，以确定终点是否符合方案规定的标准。评估每个设定的终点所需要的信息可包括实验室数据、病理学和/或影像学数据、尸检报告、体检描述和其它任何相关的数据。在进行评估时，不管试验本身是否以盲法进行，委员会一般不知道受试者所分配的研究组。当终点具有

主观性或需要复杂定义，且干预又不是以盲法的方式进行时，该委员会就特别重要。尽管该委员会不具有像DMC负责期中比较评估的职责，但是通过该委员会的评估（如果在整个试验过程中以较频繁的时间间隔进行，且又及时将结果合并到数据库中）有助于保证DMC所评估的数据尽可能准确且无偏倚。

3.4. 研究中心/临床监查

申办者或申办者的合同团体一般会对临床试验进行研究中心/临床监查，以确保试验实施的高质量。他们会现场监查受试者的个人病历、评估方案依从性，确保数据的正确录入和试验质控措施的落实，并且通常还会评估GCP的依从性。在盲法研究中，这些监查员对研究分组情况保持盲态。

3.5. 具有监查责任的其他团体

除了上述团体之外，其他团体也具有重要的监查责任。当然，研究者负有证实研究中受试者所经历的潜在副作用，并据此调整治疗干预和向申办者报告相关情况的责任。

申办者负责监查和分析这些研究者的报告，并按要求递交FDA、其他管理部门（如适用）和其他研究者（21 CFR 312.32（c）、21 CFR 812.40）。并且申办者和FDA还将分别评估该产品所有试验中得到的不良经历报告（21 CFR 312.32（c）；21 CFR 812.150（b））。另外，对于医疗器械的研究，申办者有责任保证FDA和任何负责审查的IRB能迅速知道研究相关重要的新信息（21 CFR 812.40）。对于药品和生物制品的研究，如果申办者因安全性原因而取消了IND，申办者则必须通知IRB、FDA和其他研究者（21 CFR 312.38（c））。

4. DMC 的建立和操作

4.1. 委员会的构成

因为DMC的职责与试验受试者的安全性有关，所以其成员的选择非常重要。DMC人员组成不当可能注意不到本应关注的问题，或者提出一些无根据或造成不恰当后果的建议，因此不利于受试者的安全性和试验价值。因此，DMC对患者安全性和试验的完整性提供更多的保障能力，取决于恰当地选择DMC成员。

申办者和/或试验指导委员会一般会指定DMC的成员。在选择DMC各成员时，需考虑的因素一般包括是否具有相关专业知识、是否有临床试验经验、有无加入过其他DMC的经历以及没有重大利益冲突等（如下所讨论）。研究目的、

试验设计和DMC所赋予的职责，决定了符合特定DMC的专家类型。

大多数DMC均由相关专业的临床专家组成，并至少有一位熟知临床试验统计方法和试验数据序贯分析的生物统计学家。对于那些经常性的高风险或有普遍公共卫生意义的试验，DMC可吸纳一名了解临床试验设计、实施和解释的医学伦理学家。在将委员会作为整体考虑时，先前的DMC经验非常重要；因而希望至少有一些成员具有DMC任职经验。如果DMC中只有一位统计学家任职，对于统计学DMC成员而言先前的DMC经验就更为重要。

一些试验可能需要其它类型的专家参加。例如，尤其是在相关专业知识对期中结果的解释说明非常重要时，DMC 可能需要毒理学家、流行病学家和临床药理学家的加入。

在某些情况下，一个人或多个人（通常不是科学家）可以协助将研究人群的观点传达给DMC，将其纳入DMC也是必要的补充。通常情况下，这样的DMC成员是不能参加试验的，因为其如若知道了当前收集的数据是可以影响到试验的执行或受试者其他方面。该成员可以是符合研究条件的患者或其亲属。

恰当的性别和族群代表对于一些试验可能特别重要。国际临床的DMC通常会纳入部分参与国或地区的代表；但是，在DMC中要想包括每个参与国的代表通常不可行。由于在第4.1节开始时所讨论的原因，我们建议选择所有成员的主要标准应当是他们各自的专业知识和经历。一个重要的现实考虑是他们能够保证参加DMC会议并对他们所评估过的期中结果保密（见第4.2节）。DMC至少应有3名成员，但在希望体现多个科学准则和其它准则或更广泛的观点时，可能需要扩大规模。由于准备工作(logistical)原因，申办者一般希望DMC尽可能的小，但仍然要有所有需要的专业 and 经验的代表。但是对于科学性 or 伦理学要求复杂的试验，以及预计研究周期较长的DMC或研究期间DMC必须频繁开会以至于并不是全体成员均能出席所有会议的试验，就可能需要配备充裕的人员。

在选择DMC成员时，应特别考虑到利益冲突。最明显的冲突是经济利益，其可以受到试验结果的显著影响。（详情请见第6节。也见卫生和人类服务部受试者有关研究的财政关系与利益：受试者保护指南，网址<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/finreltn/fguid.pdf>。）

纳入受试者进临床试验的研究者有不同情况的利益冲突——他们对期中结

果的了解可以影响他们对试验的实施。如果研究者意识到提前终止的趋势，就可能会改变其招募模式，或者改变其监查受试者状态通常所使用的方法。因此，我们建议对于特定试验，DMC成员应不包括该试验的研究者。

那些坚持认为试验中的治疗干预具有相对优势的个人可能会在理智上造成利益冲突，即不可能以完全客观的方式评估数据；因此，这些人是不适合作为DMC成员。我们建议申办者避免任命任何与研究者和申办者雇员有关的人加入DMC，因为这样可能影响他们的客观性。

我们建议申办者制定规则以完成下列工作：

- 评估被推荐的DMC成员的潜在利益冲突；
- 确保有重大利益冲突的人不能加入DMC；
- 向所有DMC成员公布任何不会阻碍客观性、且不会阻碍在DMC任职的潜在性冲突；
- 确定并公开任何DMC成员在相同、相关或竞争产品的其它DMC中同时任职的情况。

申办者通常会任命DMC主席，但可能向试验研究者或试验指导委员会征求建议。先前的DMC经历对主席比对其他DMC成员更加重要，因为成员将会依赖主席在管理和科学问题上的领导能力。申办者通常想要选择一个能促进讨论、整合不同观点并达成一致意见提供给申办者的主席。并且，申办者还可能想确认一点，即拟选主席愿意坚持承诺参加整个试验期的DMC工作（或因为任期，DMC主席可以监查多个试验）。

4.2. 期中数据与分析的保密性

如21 CFR 314.126 (b) (5) (药品)和21 CFR 860.7 (f) (1) (医疗器械)所述，严格控制的研究其申办者应当采取适当的措施将偏倚减到最小³³。试验实施者及申办者一般无需知道试验非盲态期中比较结果；此外，如果知道非盲态期中结果，会对研究的继续进行或分析计划造成不当影响，从而使研究结果产生偏倚。因此，除了DMC成员或进行这些分析并递交给DMC的统计学家之外，其他

³³在本指南中，与采取措施将偏倚减到最小有关的所有讨论均请见 21 CFR 314.126 关于适当、良好控制的药品临床试验和 21 CFR 860.7 (f) 关于严格控制的医疗器械临床试验中所述的最小偏倚。

任何人一般均不能获得非盲态期中数据和期中比较分析的结果（见id.）。这与21 CFR 314.126（b）（5）（药品）和21 CFR 860.7（f）（1）（医疗器械）要求一致，申办者应当制定书面规则，并在DMC章程中加入该规则，以确保将偏倚减到最小，例如期中数据的保密性（见第4.3.1.4节）。当然申办者也可在申办者与DMC成员的书面协议和申办者与研究者的书面协议中说明这些保密性问题。

即使不是以双盲方式进行的试验（研究者和患者知道所在中心的各种治疗分组情况和结果），除DMC外的其他任何人也通常不知道所有参加中心非盲态治疗比较结果的总结性评价。对于进行期中分析的统计学家/统计小组的保密性问题第6节有专门讨论。

4.2.1. 期中数据

不论治疗分组是非盲状态还是编码状态，如果数据用于独立于申办者和研究者的统计小组进行分析，即该小组与试验设计或实施无关，且与申办者或其他试验组织者没有经济或其它重要的联系，则期中比较性数据应妥善保存，以避免被申办者或其项目小组不慎或不当接触（见第6节）。首席研究者、研究指导委员会和/或申办者一般会制定分析计划（通常是共同制定），但是由于第6.4节所讨论的原因，当这些相同的人真正参与期中结果准备时，可能会出现一些问题。但是他们可与统计学家合作，在统计学家准备和进行期中分析前制定期中报告模板。应当制定规则以防止除DMC及进行期中分析的统计学家之外的任何人（包括项目小组、研究者和申办者代表）接触到保密的期中数据（见21 CFR 314.126（b）（5）（药品）和21 CFR 860.7（f）（1）（医疗器械））。

通常不鼓励将期中分析的职责分配给申办者所雇人员，但是如果有可靠的程序能确保这些分析的结果不会被泄露给其他申办者以及其他雇员或除DMC成员外的任何人，则指定该雇员负责期中分析还是合适的。我们建议在DMC章程中加入此类程序的描述（见第4.3节）。

4.2.2. 向 DMC 递交的期中报告

不论试验分组是盲态还是编码状态，在试验实施过程中（包括随访阶段），我们建议只有DMC成员才可以获得向DMC呈交的期中报告的任何部分，包括任何访视期间以及按研究组进行的有效性和安全性比较数据——即直到试验结束和揭盲时申办者和研究者才能接触到该期中报告。如果申办者提前接触到期中报

告，则不可能保证以没有偏倚的方式对试验设计或分析计划进行调整（见第6.3节）。即使是安全性和有效性的总体数据可能会提供一些信息，但基于试验管理（如样本量调整、集中的终点评估）的需要，这些数据最好仅限于实施试验管理而必需的人。

在某些情况下（例如对于具有特别安全性考虑的开放性试验），申办者和/或研究者为了持续监查需要得到尚在进行的比较性安全性数据。在研究方案中，应当详细说明并提供合理依据，此外还要被DMC所了解（见21 CFR 314.126（b）（5）（药品）和21 CFR 860.7（f）（1）医疗器械））。

在多数情况下，DMC会收到两部分报告：即一个是“公开”部分，该部分只会显示总体数据情况，主要针对于试验实施的相关问题，例如入组率(accumulation)、脱落率、数据递交是否及时、合格率和不合格的原因；另一个是“封闭”部分，该部分会显示比较的结果数据。这些报告的公开部分通常会提供给申办者，申办者将报告中的所有相关信息告知研究者、IRB和其他相关者，因为“公开”部分显示的数据不可能对以后的试验实施造成偏倚，并通常对改善试验的管理很重要。

4.3. 制定描述标准操作规则的章程

DMC一般会按照包含定义明确的标准操作程序的章程开展工作。这些章程与研究方案和分析计划均很重要，因为其事先书面规定了操作规则，从而减少了因受期中数据影响操作不当而对试验结果及解释造成偏倚的问题。申办者可起草该章程，并将其递交给DMC征得同意，或者由DMC起草后征得申办者同意。待讨论的问题通常包括会议的时间表及格式、提供数据的格式、规定何人可以获取期中数据以及何人可能出席所有或部分DMC会议、评估备选DMC成员利益冲突的程序、向DMC提供期中报告的方法及时限、与委员会操作有关的其它问题。FDA可能要求申办者在进行任何期中分析前（最好是在开始试验前）向FDA递交该章程（见21 CFR 312.23（a）（6）（iii）（g）；21 CFR 312.41（a）；21 CFR 312.150（b）（10））。在这种情况下，当FDA审评研究方案时通常也会审评该章程。

4.3.1. 对标准操作规则的考虑

4.3.1.1. 会议日程与形式

DMC初期会议频度将取决于在设计试验时预期的入组率(accumulation)、事件的发生率以及预计的试验和/或对照干预风险。有些研究举行年会即可满足；而其它试验则可能需要进行更加频繁的评估。在考虑到可能会出现安全性问题或出现试验以外的相关新的重要信息等情况下，可能需要举行更多的会议。研究方案一般会描述根据DMC或决定开会时机的因素而制定的期中会议时间表（例如，在已报告一定数量的主要结果后进行期中分析的计划）。并且，研究方案还会描述试验数据期中分析的统计方法。为了将潜在偏倚减到最小，在进行任何非盲态期中分析前，均应完成这些描述（见21 CFR 314.126（b）（5）（药品）和21 CFR 860.7（f）（1）（医疗器械））。

一般情况下面对面的会议方式更好，但在一些情况下可能需要电话会议，尤其是在急需考虑新的信息时。在一些情况下，当DMC已举行过多次会议且委员会也对试验和所分析的问题非常熟悉时，举行电话会议即可。当召开电话会议时，须注意保证会议的保密性，并防止不当行为获得会议内容。

4.3.1.2. 会议结构

与获取提供给DMC的期中报告一样，出席会议也同样存在保密性问题。临床试验的中心原则是对期中比较性数据保密非常重要（见ICH E9指导原则--临床试验的统计原则，网址http://www.fda.gov/cder/guidance/ICH_E9-fnl.pdf）。尽管FDA通常期望维持期中数据的保密性，但是在阐明与试验实施、外部数据对试验的潜在影响或其它有关问题时，DMC与申办者和/或主要试验研究者（trial lead investigators）之间可能会相互配合开展工作。为了在不损害保密性的情况下开展此类工作，很多DMC会议会包括“公开”会议（open session），在此期间将讨论公开报告中的信息。这些非保密数据可能包括招募状况、基线特征、不合格比例、数据递交的准确性和及时性及其它管理数据等。申办者还可能利用公开会议（open session）向DMC提供可能与所监查的研究相关的外部数据。参加公开会议（open session）讨论的人员可能包括申办者代表、指导委员会、研究者、FDA代表或负责试验相关工作的其他人。多方人员参加会议较为有益，因为该会议为参会者提供了最为密切相关的研究信息，参会者可以与DMC分享他们的见解，

并提出问题供DMC考虑。DMC一般会在“封闭”会议期间评估封闭报告所包含的比较性期中数据，该“封闭”会议只有DMC成员以及撰写并向DMC递交期中分析报告的统计学家参加。在封闭会议结束后，DMC可能再次与申办者举行会议来传达DMC提出的建议。

第6节描述了如果申办者代表可以获取非盲态期中数据和出席DMC会议的封闭会议时对研究完整性带来的风险。如果申办者不考虑此风险而选择允许其代表或其他非DMC成员出席封闭会议时，我们建议DMC可以选择举行只有DMC成员参加的“执行”会议。

4.3.1.3. 启动会议

在研究启动前安排DMC启动会议有较多益处。在此会议中DMC可以讨论方案、分析计划、知情同意书模板、数据收集工具和其它重要的试验文件，并向申办者和/或指导委员会提出修改建议。此外，还可能讨论法规相关问题。会议参与者通常会讨论并完成安全性和有效性数据监查计划，包括：

- 会议时间安排；
- 向DMC递交的期中报告格式；
- 在会议前将报告递交给DMC成员的时限；
- DMC成员的“法定人数”（“quorum”）定义，包括基本的科学准则和其它准则；
- 会议记录的处理；
- 该程序的其他问题。

申办者与DMC对数据监查计划应达成一致意见很重要，其中包括提前终止研究的方法。

4.3.1.4. 向 DMC 递交的期中报告格式以及治疗组编码的使用

DMC能够接受向其递交的期中报告的一般格式和内容非常重要。如果申办者在第一次会议时建议一个报告模板，在首次递交期中数据前根据DMC要求进行修改，则可高效率完成该程序。但在试验过程中，随着经验的积累，模板可能需要有所改变。此外，DMC一般可方便及时地得到其认为重要的追加数据和分析，必要时还可要求得到这些追加资料。

我们建议DMC可以获得每个研究组的实际治疗分组情况。有些人坚持认为

只需向DMC提供分组编码信息而不告知哪一组接受了何种干预，DMC就可以比较研究组之间的数据，这样就可避免不慎公开非盲态期中数据，从而确保了期中评估更具客观性。但是在某些情况下，这种方法可能会导致出现风险与潜在获益不平衡的问题。例如，在不良事件将会显示出研究组所接受的干预信息时，为了维持实际治疗分组的盲态，必须按不同于有效性结果的编码对安全性结果进行编码。这将会妨碍DMC评价治疗干预（active intervention）的风险与获益平衡的情况，而该评价是DMC最为关键的职能。

此外，对研究组的试验决策也通常不对称；即DMC可能会根据数据提示建议终止有害趋势（根据试验数据）的研究，另一方面，在得出获益结论的情况下，则认为这些数据还不足以充分支持提前终止研究。同样，新的干预措施提示有趋势表明安全性问题就足以说明需要调整试验，而正好相反的类似趋势（新干预措施看起来比标准干预更好）可能就不能说明这一点。

常见的呈报方式是递交期中结果的打印副本，试验分组用编码表示（例如，组A和组B）以免因报告放错位置而不慎揭盲，由负责准备DMC报告的统计学小组负责向DMC成员提供单独的实际研究分组信息。为了确保DMC和申办者能迅速解决新出现的安全性问题，应当制定一个规则可以在必要时及时向DMC成员揭盲研究分组信息（cf.21 CFR 312.32（d）；21 CFR 812.46（b）（2））。例如，DMC通常会收到与期中报告分开的一个独立的非盲编码信封。

4.3.2. 统计方法

在ICH E9 指导原则 -- 临床试验的统计原则（网址http://www.fda.gov/cder/guidance/ICH_E9-fnl.pdf）⁴中，说明了监查试验的统计方法及其实施相关的原则。临床试验计划最常使用的是成组序贯分析法，在此方法中，根据时间顺序（chronological time）和累积的信息量定期进行期中分析，但也使用如以Bayesian方法为基础的其它方法。此外，统计方法还可以用于评估因无效而终止治疗的情况，即在根据期中数据显示所研究的治疗作用极不可能成立时可采用该统计方法。其它监查有关的统计策略也可适用。

申办者或试验指导委员会通常会为期中监查，建议特定的统计方法，但在最终定稿前DMC一般审阅该统计方法，从而确保DMC同意按照计划的方法开展工作。一旦确定了最终监查计划，在开始期中监查前，FDA一般会要求申办者递交

最终监查计划，因为此类计划通常被视作研究方案的重要组成部分（见21 CFR 312.23（a）（6）（iii）（g）；21 CFR 312.41（a）；21 CFR 812.150（b）（10））。由于以经典假设检验方法为基础的统计方法最为常见，因此，本节中其他讨论均是针对此框架内相关问题。如前所述，其它监查策略也可能合适。

DMC的主要职责之一就是根据方案规定的终点去评价相对治疗作用，从而确定是否达到研究目的。在随着组间差异数据的累积而多次评估此数据时，主要的问题是如果不对数据的多次评估进行调整，犯I类错误（假阳性）的机率可能会增加。监查计划一般会指定一种统计方法，该方法允许进行多次期中评估，并将I类错误率控制在所期望的水平。这些方法通常会为期中获益评估制定范围界限，在将犯I类错误的可能性控制在所期望水平情况下去确定获益大小是否支持按计划完成试验前的某个中期时点就终止试验。DMC可以根据这些范围界限来建议是否需要继续入组（Accrual）受试者进行试验。当超过范围阈值时，DMC一般会建议终止研究，但不强制这样做，因为期中数据的其它方面可能使问题变得复杂。例如，有效性数据可能非常有力，已经超过了停止试验的界限，但是，在此期中评估时，新出现的安全性问题可能导致不能确定风险-获益评估结果。在这种情况下，FDA

⁴ 尽管 ICH 文件旨在为药品和生物制品申办者提供指南，但是仍可以使用 ICH E9 中的统计监查原则评价医疗器械。

期望申办者引导 DMC 进行它自己的判断；在评估与停止试验范围相关的数据时，DMC 可以灵活进行评估。但是，在没有超过界限之前如果 DMC 因疗效而建议提前终止试验并实施该建议，则 I 类错误水平就无法维持，研究结果可能难以解释。

统计评估结果显示无效时（如前所定义）也可提示提前终止试验。在这种情况下，由于试验不可能达到研究目的，因而没有依据再继续入组和/或随访，DMC 则可能建议提前终止试验。因无效而建议终止试验前，DMC 一般会考虑 II 类错误和得出假阴性结论的概率。因无效而终止试验，由于试验结论为非阳性而不会引起该试验出现 I 类错误。然而，因为结果数据的期中评估总是存在这种可能性，即 DMC 可能会发现早期数据非常具有说服力，因而建议提前终止试验。即使是在这种仅因无效原因而有陈述性意向（stated intention）提前终止试验情况下，

避免I类错误仍非常重要。

4.4. DMC 可能的责任

4.4.1. 中期监查

大多数DMC经验是在讨论主要结果（如死亡率或严重的不可逆疾病）的研究背景下获得。尽管很多这样的研究均是针对短期终点，例如30天的存活率，其它研究也通常使用一些需要在实施干预后进行长期随访的终点。在这些研究中，因为存活率或其它严重结果的趋势可能只有在随访期内的某个时点才会明显，监查时间通常会延长到个体治疗期以后。因此，不论治疗期是多久，DMC一般负责监查研究至计划的随访结束时。

4.4.1.1. 有效性的监查

在具有严重结果的研究中，各方都希望任何重要的治疗进展都能尽快确定并可实际应用。但是，关键的是研究结果确定且有效。因此，可能会出现伦理与科学之间的紧张关系。例如，对于没有标准治疗的严重疾病或病情，可考虑进行新产品的安慰剂对照试验。如果试验数据显示接受治疗的患者效果较好，就可能期望DMC考虑是否应在计划日期之前提前终止研究。但是，在研究的早期对治疗效果的评估结果并不十分可靠，而且在一个无效产品的研究期间，在多次期中分析中的一次分析中观察到表面上具有统计学意义差异的机率较大（如 $p < 0.05$ ）（见第4.4.2节）。根据预先制定的DMC和首席研究者均接受的统计监查计划指导，只有在数据真正令人信服且假阳性结果风险低至可接受水平时，DMC一般才会根据阳性结果建议提前终止试验。

第二类问题是最终是否能达到假定的获益。如果期中数据表明新产品无效，即没有趋势显示新产品具有优效性，或者入组率（accrual rates）太低或依从性太差以致不能提供充足的把握度来确定是否能达到所规定的获益，DMC有可能会考虑继续研究是否有意义，并可能在此基础上建议提前终止试验。在这种情况下，假阴性结论与之有关；可采用统计程序指导此类决定（见第4.3.2节）。

4.4.1.2. 安全性的监查

在长期结果的研究中，安全性监查包括几个方面。首先，主要疗效终点本身通常会暗示安全性。如果发现给予研究干预的受试者出现所关注结果（如死亡率、疾病进展、器官功能损失）的风险较高且快于给予对照品的受试者，则DMC就

可能因安全性原因而考虑建议提前终止试验。这些评估可能会导致错误地推断存在不良作用，正如定期有效性评估可能导致得出关于获益的假阳性结论。

但是数据倾向于表明有危害时，提前终止的统计学考虑通常不同于数据倾向于表明获益时的情况。论证提前终止试验所需的危害证据通常没有要求获益结果的证据严格。但是，在某些情况下，明确说明危害作用较为适宜——例如，如果对主要终点的治疗效应（positive effect）已得到证实或者出现了，那么评价获益-风险时，可能需要精确评估潜在的重要安全性终点的负面趋势（negative trend）。在这些试验中，安全性监查的第二个重要方面是比较每个治疗组中的不良事件发生率。在某些情况下，可在试验之前确定特定的不良事件，并特别留意监查这些事件。例如，在激素替代治疗的大规模试验中，制定了特定的监查计划，以检测接受有效治疗的妇女中乳腺癌发生率可能的增加情况。由于在进行大规模研究前很多种不良反应是不可预测的，因此，一般应向DMC提供按治疗组观察到的不良事件期中总结，但不限于事先确定的那些事件。对于由正在治疗的疾病引起、干预引起的严重事件或者在研究人群中观察到的背景发生率相关严重事件

（occur at an observable background rate in the population under study），这是特别重要的。药物对这些事件的作用可能只能通过比较治疗组与对照组之间的事件率来测定。

以在抗糖尿病治疗研究期间发生的急性心肌梗塞（AMI）为例说明此过程。糖尿病患者的AMI风险增高，因此不能将受试者发生的特定AMI归因于新药。对于此类试验，DMC将会定期评估每个研究组中观察到的心肌梗塞次数。如果出现组间失衡的情况，则考虑一些心肌梗塞事件可能是由干预而不是疾病本身引起。由于可能需要在研究组之间观察和比较各类不良事件，DMC需要对多种问题具有敏感性（即在进行多元分析时“假阳性”的概率升高）。并不是所有潜在性风险均可在试验之前确定，所以预先具体说明相关风险也不总是可行的。

安全性监查的第三个方面是考虑特殊的单个事件。尽管DMC一般会评估总结性不良事件数据（如上所讨论），但通常不会详细评估报告的每件不良事件甚至每件严重的不良事件。该职责一般由申办者履行，其必须保证快速评估此类事件（例如，见21 CFR 312.32（b）； 21 CFR 812.42（d）； 21 CFR 812.46（b））。申办者有责任向FDA报告药品和生物制品试验中严重的非预期不良事件（21

CFR 312.32) 和医疗器械试验中非预期的不良事件 (21 CFR 812.150 (b) (1))。我们建议药品和生物制品的临床试验申办者告知DMC FDA许可的免除速报的某些严重事件。

DMC对单个不良事件报告的评估视具体情况而定。在一些研究中, 对DMC重要的可能是审查所有死亡或其它特定事件的详细信息, 尤其是可能因受试品引起的事件(如药物研究中的急性肝功能衰竭)。在其它研究中, 很多死亡或其它严重事件均是预期会发生的事件, DMC可能只会审查总结性列表和比较性统计数据, 以确定其中一个研究组是否出现过多的重要不良事件。不良后果的简单列表, 尤其是无分组情况的列表对DMC讨论帮助甚微。

申办者可能会要求DMC评估该研究医学监查员判断为具有重大意义的任何单个事件; 此类事件一般包括可能与干预具有因果关系的死亡或其它严重后果。当临床研究中心或治疗医生认为, 为了提供适合的干预而需要破盲时, 我们建议必须及时通知DMC, 以便DMC评估这些措施对研究整体盲态的潜在性影响作用。DMC评估个体病例不能替代申办者评价这些事件并按要求向FDA报告等上述法定责任。

当DMC评估干预的潜在获益不可能大于风险时, 观察到的关于不良事件程度和类型就可能会导致提前终止试验。在其它情况下, DMC可能会建议采取除终止试验以外的措施, 以减轻不良事件的风险。例如, DMC可能会建议:

- 如果干预风险集中出现在特殊的亚组中, 就更改变入选标准。
- 如果观察到的不良事件显示可能通过改变产品剂量和/或给药时间表而减少, 则进行这些更改。
- 制定筛选程序, 从而可以鉴别出发生特殊不良事件风险较高人群。
- 通过更改同意书以及在某些情况下通过获得当前受试者继续参加研究的再次同意, 告知当前和将来的参加研究受试者新确定的风险。

4.4.1.3. 监查研究的执行

DMC一般会与申办者、首席研究者(如指导委员会)以及在一定程度上与IRB共同负责评估研究实施有关的数据。除了有效性和安全性结果数据之外, DMC一般还会评估研究实施有关的数据(即研究的质量及其最终解决相关科学问题的

能力)。在其它情况下，这些数据可能包括：

- 总体及各中心入组率、不合格、不依从、方案违背和脱落；
- 数据的完整性和及时性；
- 研究中心对事件的评价与集中评估之间的一致程度；
- 重要预后变量各研究组间的平衡情况；
- 重要亚组的入组情况（accrual）。

当发现试验实施的一些方面可能会危及受试者的安全性或研究的完整性时，DMC可能会向申办者提出试验实施的建议。例如，如果向DMC递交的数据并不是当前的数据，DMC就无法履行其职责，不能保证继续进行研究对其目前和将来的受试者是安全的。又例如，过多脱落可能会影响到研究结果的最终解释。

4.4.1.4. 外部数据的考虑

DMC可能被要求考虑外部信息对所监查研究的影响。相关研究结果的发表可能会对正进行研究的设计甚至研究的继续进行具有意义。在某些情况下，尤其是在相关研究中出现非预期安全性问题时，申办者可能会要求DMC注意外部数据，在其它情况下，数据可能会公开报告。此类数据可能导致提出关于终止研究、终止一个或多个研究组、更改目标人群、干预剂量和/或持续时间、或者使用联合治疗的建议。DMC可能还会建议更改同意书或研究者手册和/或由申办者寄给研究受试者描述新结果的信函。

在考虑根据外部信息对研究方案或研究实施的其它方面进行更改时，DMC的作用可产生值得考虑的其他问题。

在多数情况下，根据外部数据提示，为了对正在进行试验作出最合适更改，则必须获得非盲态数据。例如，如果外部报告表明用于不同适应症的研究药物引起了严重的非预期安全性问题，那么对是否继续正在进行的试验所作出的决定就可能取决于期中数据是否显示有重要的获益，从而使新发现的风险可以接受，或者取决于在正进行的研究中新确定问题的明确程度。在一些情况下，当一项试验出现非预期安全性问题时，相互独立但是关系密切的临床试验（例如，同一产品在不同患者人群中的试验）的DMC可以考虑共享保密的期中数据，从两个试验中获得的信息有助于促进两个试验的决策。由于此类共享限制了考虑试验的独立性，因此仅在以下极少情况下使用，即考虑可能提前终止试验，但导致此情况的

问题又不明确，如出现生物学关系上不太合理的一个安全性问题。在共享此类信息前，两个DMC一般需要各自的申办者明确表示同意。

但是在一些情况下，由于DMC知道期中研究结果，DMC根据外部数据明显参与变更试验，会造成不良后果。如果在知道试验结果的情况下进行变更，则多种试验变更（如变更终点、变更或增加预定的分析亚组）就可能对I类错误和最终结果的解释产生明显影响。如果认识到新出现的结果可能会影响这类期中方案的变更，则试验的可信度就会受到严重损害。通常情况下，为了将潜在偏倚减到最小，不是DMC而是不知道期中数据的首席研究者应当负责提议除因安全性考虑外的变更，而不是因安全性考虑而变更（请见21 CFR 314.126（b）（5）、21 CFR 860.7（f）（1））。

期中方案变更不应当受新出现结果的影响，这一原则对申办者具有重要意义，申办者将负责提出方案变更的请求，FDA人员将必须按照21 CFR 312.30（IND）和21 CFR 812.35（IDE）对任何此类方案变更情况进行评价。申办者期望在对研究不造成偏倚的情况下能够变更期中方案，因此他们应当制定相关规则将偏倚减到最小，例如保证他们完全不知道非盲态比较的数据（见21 CFR 314.126（b）（5）、21 CFR 860.7（f）（1））。如果使用盲态分组法进行研究，非盲态数据的访问权限则仅限于DMC，则申办者所要求的此类变更可行。如果治疗组分配不是盲态，则很难对期中比较出的结果保密，因为申办者的雇员（如医学监查员）将会对每例患者中的数据进行评估。在这种情况下，确保根据外部数据建议进行期中方案变更的人员不能获得期中比较出的结果，建立起这种“防火墙”可能对申办者非常有利。为了避免期中数据对方案变更的考虑产生任何影响作用，FDA也一般会对期中结果保持盲态。按照CFR 312.41（a）（药品）或21 CFR 812.150（b）（10）（医疗器械），我们可能要求提供其他的信息或数据，以协助FDA分别按IND或IDE审评临床试验的方案修正案和试验其它方面。在这些监管之下，我们通常要求一旦申办者查看了期中数据，假如此类数据是申办者提出修正研究方案的请求的依据，则FDA也应当可以获取此类数据。在极少情况下，在必须立即评价严重的安全性结果，尤其是在我们可能具有相关的重要信息，而DMC未获取此信息时，FDA可能需要对期中结果评价发挥更加积极的作用。但是，即使是在这种情况下，如果可能，FDA通常也最好向DMC提供此

类信息，而不是在期中评价中发挥直接的作用。

4.4.1.5. 较不严重结局的研究

多数临床试验会评价干预缓解症状的作用。这些研究一般为评价几天到几个月内的治疗作用的短期研究。这些研究的规模一般小于重要结果研究，因此结束也较快。由于此类短期研究的主要终点并不是严重的不可逆事件，而对主要结局的研究其终点是严重的不可逆事件，因此，两者监查的伦理学问题有所不同。在这些研究中，即使是在主要结果的结论是很明确时伦理上也可以采用有价值的次要目的，例如作用特征（即反应强度、持续时间以及产生反应的时间）、评估对亚组人群的作用、不同剂量的比较和/或新产品与阳性对照品的比较。在此类研究中，极少因有效性而提前终止试验。首先，在可以进行任何期中分析前研究可能基本上已结束。其次，干预缓解症状的有效性一般不会令人信服到不需要收集全部安全性数据或收集其他描述作用特征的重要信息（如上所述）。

干预缓解症状的短期研究通常不建立DMC。在这种情况下，并不强求建立外部团体定期监查数据来考虑因疗效或方案修正而提前终止试验问题。只有在因疗效而需终止试验的伦理方面原因超过获得更为完整的安全性信息时，才适合成立这样的外部团体。

与治愈或延迟严重疾病或病情的进展相反，对于仅用于缓解症状的产品，建立专家小组可能有益，这样就可以监督各个开发阶段的所有研究、监查进展中的安全性数据库并根据早期结果为后继的研究设计提出建议。申办者或研究者在保持自己在监查累积性结果中的主要作用的同时，可能委托此类专家小组评估研究中出现的不寻常的安全性问题。当患者人群发生严重事件的风险相对较高时，如在用于控制心绞痛、充血性心力衰竭或慢性阻塞性肺疾病症状的药物研究中，建立这样一个小组可能特别重要。外部小组将会独立的评估正在进行的研究中个体事件和全部事件的发生率，并就出现的问题向申办者提出建议。显然，此类监查临床性质强于统计学性质。申办者常建立内部小组监查这些类型的研究，而且在大多数情况下监查结果令人满意。然而，因较少受缚于现有的开发计划，外部顾问可能会比内部评估人员更容易发现一些问题。因此，申办者可能会发现在这些内部小组中增加一个或多个顾问很有价值。

4.4.2. 早期研究

在早期研究中（例如1期或早期2期研究或初期/可行性研究）通常不需要建立DMC，但对某种早期临床研究成立正式的监查小组可能有益。这些正式的监查小组经常包括申办者和/或研究者内部人员，当受试者风险高于通常情况时（例如，用一种特别新的方法来治疗疾病或病情），可能会考虑建立DMC以进行安全性监督。当研究者既为产品制造商或IND/IDE申办者，并因此可能对经济和/或认识动机（financial and/or intellectual incentives）产生明显影响时，DMC可以提供另外独立的监督，从而增强受试者的安全性和产品开发的可信性。因此，在这种情况下申办者可能考虑建立DMC。

在早期研究中，DMC的作用可能不同于其在晚期2期研究或3期研究中的作用。早期研究经常具有探索性；经常不是随机化或对照的研究，因此研究者和申办者会知道累积试验结果。因此，在这种情况下，不会产生关于期中数据的统计解释或期中数据的保密性的问题。然而，在一些难以评价的情况下，即在确保受试者权益的伦理学条件下评价是否继续一项研究的潜在科学获益时，尤其是在上述情况下，DMC可以提供独立、客观的专家建议，对研究者、申办者和IRB均有帮助。但是我们仍预期早期研究中独立的DMC需求较少见。

4.4.3. 其它责任

4.4.3.1. 提出建议

DMC的基本职责是就研究是否继续进行向申办者（和/或如引言中所述，申办者委托的指导委员会，以作出试验有关的决策）提出相关建议。最为常见的是在期中评估后DMC的建议是按计划继续进行研究。可能提出的其它建议包括终止研究、在进行较大或较小修正的情况下继续研究或暂停入组和/或研究干预，直到不确定性因素消除。

由于DMC的行动会潜在影响试验受试者的安全性，因此，DMC应当非常清楚地向申办者表达它的建议。书面建议和口头交流（有问题和讨论的机会）都非常重要。对于修正的建议最好还附有尽可能少的必要数据，以供申办者对建议作出合理的决定，而且提出此类建议的依据应当尽可能清楚和明确。申办者可能寻求制定内部规则，以在决定接受或拒绝建议前，限制DMC在提出建议后公开期中数据，以便在试验继续进行时对期中结果进行保密。我们建议DMC建立文件

记录其建议以及提出这些建议的依据，其格式可供申办者审核，以便适用时递交IRB、FDA和/或其他利益关系人。第5节和第7.2.1节讨论了向FDA报告DMC对重大研究变更所提出的建议（例如提前终止试验）的意义。

4.4.3.2. 保留会议记录

我们建议DMC保留所有会议的记录（见ICH E6指导原则--药品临床试验质量管理规范：统一指南，第5.5节第5.5.2小节，网址：<http://www.fda.gov/cder/guidance/959fnl.pdf>）。此外我们建议DMC根据是否有保密数据（通常是非盲态比较的数据）的讨论而将会议记录分为两部分。会议记录的第二个部分将总结非盲态数据比较出的结果的讨论，并为DMC对申办者所提出的建议提供依据。一般而言，试验终止前DMC不会将此部分的会议记录或封闭式会议期间的期中研究报告泄露到DMC成员外部。

我们还建议在每次会议后，DMC应根据会议记录向申办者发布书面报告。该报告不一定非常详细，但应当包括充足的信息以解释进行任何变更建议的依据。申办者应制定规则将潜在性偏倚减到最小，例如要求向申办者发布的报告只包括申办者通常可以获取的数据（如每个研究中心的筛选数量、入选数量）（见21 CFR 314.126（b）（5）（药品）和21 CFR 860.7（f）（1）（医疗器械））。如果没有更改的建议，则报告可能像“DMC建议按计划继续进行研究”一样简单。此外，我们还建议向申办者发布的报告应包括任何公开会议的讨论总结，并记录口头上向申办者提供的但又未包括在书面报告中的任何信息。申办者可能会向其它利益伙伴如研究者传达本报告中的相关信息，如果适当的话，这些人应当向有关的IRB提供此类信息。当然，申办者和/或研究者必须向有关的IRB和FDA报告根据DMC建议而对方案或研究程序做出的合理变更（见21 CFR 56.108（a）（3）和（4）（药品）和21 CFR 812.40（医疗器械））。

我们建议DMC或为DMC准备保密性期中报告的小组应保留所有会议记录，以最大程度保守期中数据的秘密。在研究结束时，我们可能要求提供这些记录的复印件（21 CFR 312.58（药品）；21 CFR 812.150（b）（10）（医疗器械））。并且，我们可能还要求可以进入每个期中分析集中使用的电子数据集。因此，我们建议申办者对此类电子数据集进行归档。

5. DMC 建议和法规要求的报告

按IND或IDE进行的所有临床试验均应按照法规要求进行安全性报告。这些要求包括向FDA快速呈报某些严重和非预期的不良事件（见21 CFR 312.32（c）、21 CFR 312.52, 21 CFR 812.46（b）、21 CFR 812.150（b）（1））。通常情况下，对于被认为与医药产品可能有关的严重事件个案（例如，药物研究中的粒细胞缺乏症、肝毒性），申办者（有时通过管理试验该方面的CRO，见21 CFR 312.52）有责任通知FDA（21 CFR 312.32, 21 CFR 812.150（b）（1））。申办者可根据情况在对个体病例揭盲或不揭盲的情况下通知FDA。

如上面第4.4.1.2节所讨论，可能只有通过比较对照试验两组中的发生率而不能通过评估个体病例，来查明许多严重不良事件与试验药物之间可能的关联证据。例如，在冠状动脉疾病患者的药物试验中，预计此患者人群会出现心脏病发作和卒中，除通过与对照组比较发生率外，无法确认心脏病发作或卒中的发生率增加。如果此类比较结果证明心脏病发作和卒中的发生率增加了，则可推测心脏病发作和卒中的发生率增加与药物有关。与一例严重不良事件有关的此类调查结果在表面上可以代表一例或多例严重的非预期不良事件报告，DMC会向申办者递交该结果及变更试验的建议（如设计、知情同意书）。按21 CFR 312.32（d）

（1）的规定，申办者需要调查DMC提出的与这些与事件有关的建议是否需要向FDA报告（按照21 CFR 312.32）。如果申办者推断严重的非预期不良事件的发生率增加“与使用药物有关”，那么，则必须按严重的非预期不良事件递交该结果及其支持信息（可能包括DMC报告、任何分析和有关数据）。这对于医疗器械的非预期不良作用也适用（按照21 CFR 812.50（b）（1））。

因此，作为修正试验的建议的一部分，DMC向申办者递交调查结果意味着非预期严重不良事件正在发生中，按照21 CFR 312.32（c）（1）（B）（ii）（药物试验）和21 CFR 812.150（b）（1）（医疗器械试验）规定，申办者必须向FDA和所有研究者报告这些事件的分析结果。按照21 CFR 312.66（药物试验）和21 CFR 812.40（医疗器械试验）规定，虽然可能由申办者直接向有关的IRB报告并且在一些情况下这一途径更为适合（例如：当建立中心IRB时），通常研究者也负责向本医院的IRB报告这些结果。但是对于医疗器械试验，当对非预期不良事件进行评价时，申办者负责通知所相关的IRB（21 CFR 812.150（b）（1））。

在新药的临床试验中，根据21 CFR 312.32 (c) 规定，当DMC的建议与过多非严重事件有关时，以速报方式报告与严重不良事件有关的DMC建议的要求不适用。但我们建议申办者告知FDA所有与试验产品安全性有关的建议，不管所讨论的不良事件是否符合“严重”定义。例如，可能因过量毒性而建议降低研究药物的剂量或者告知目前和将来的试验受试者在试验开始时尚未知的新出现的安全性问题。

6. DMC 的独立性

DMC的独立性取决于其成员与试验申办、组织、实施和管理人员的关系。当成员除了DMC职责外不参与试验设计和实施，除了因在DMC任职而得到薪资外与申办者或可以影响（或认识到会影响）其评价试验数据的客观性的其他试验组织者没有经济或其它重要的关系时，独立性最强。

独立是在连续性上定义的。DMC极少（如果曾经有的话）完全独立于申办者，因为申办者一般会选择成员、向委员会提供费用，并对委员会成员的工作支付薪酬。但是，除因DMC成员的职责而得到酬劳外，我们建议这些成员一般应与试验的商业化申办者没有持续的经济关系，且不以除DMC成员外的其他任何身份参与试验的实施。

计划和管理DMC操作的一个关键问题就是，消除建立独立性最强的DMC与建立被明确告知试验目的、设计和实施等试验信息的DMC之间，可能出现的紧张局势。狭义的定义“独立性”可能导致不考虑一些有学识的研究者，因为他们可能与其专业知识领域内申办或进行研究的其他人员存在一些既往的相互影响。另外，尽管申办者参与评估比较性数据会威胁到独立性，申办者代表、该研究统计学家和研究者可能对试验提供有价值的观点，而委员会又不可能从更为独立的来源得到这些观点。对于申办者/研究者参与DMC，最好通过允许其以谨慎定义的限制性方式与委员会相互影响而消除（如第4.3.1.2节所述）这种紧张局势。这些个体参与DMC的情况一般在下列方面受到限制：可以评估哪些期中数据；可能出席哪个会议；可以讨论哪些主题以及可能以何种身份参加（如观察者、咨询者、成员）。下面将讨论在解决这些问题时的应注意的事项。

6.1. DMC 独立的必要性

DMC独立于申办者提供了下列优点：

- 独立于申办者有助于确保申办者的利益不会过度影响DMC，从而增强客观性，这有益于受试者和试验。
- 通过增强客观性和减少产生偏倚的可能性，DMC的独立性增强了试验结论的可信性。
- DMC的独立性以及申办者对期中结果数据完全为盲态的方式可以使申办者根据外部信息对试验进行某些修正时不造成偏倚。
- 在商业化申办者的试验中，通过将申办者维持在完全盲态的状态下，独立的DMC可以使申办者（和试验）免于安全性问题。

6.2. 申办者与 DMC 相互影响的重要性

申办者作出建立独立DMC的决定不足以排除申办者与DMC会相互影响。申办者参与DMC会议的公开会议具有显著的优点，在此期间，可能对入选、依从性和事件发生率等数据进行整体评估，但不会按研究分组进行审评。申办者可能会向DMC提供其目标、计划及DMC可以此后整合入审议中的资源等重要信息。此外，期中数据比较的评估可能会发现一些DMC将向申办者指出的问题。这些相互影响可能会提高监查过程的质量，并且也可向申办者提供有关研究费用、时间表和对研究可解释性的信息，这对于计划将来的研究和/或产品研发的其它方面具有重要意义。假如（1）适当地注意保证申办者不会按研究分组分别评估结果数据以及（2）申办者没有过度影响委员会的封闭审议，那么，申办者参与研究的风险就可受到很大的限制。

另一方面，如第6.1和6.3节所述，在评估非盲态数据的DMC会议期间，申办者代表和某些研究者的参与具有显著的缺点。即使是这样，此类参与也不是完全没有依据。在DMC根据期中安全性或疗效数据难以作出决定时，申办者代表、研究统计学家和研究者可能会提供有价值的观点，而这些观点不可能从更加独立的来源获得。例如，这些人可能指出在收集某些数据时遇到的非预期困难可能影响它们的可靠性。另外，这些人也可能从目前的试验或其它研究获得关于药物（或疾病）其它相关信息的详细知识，从而可以增强DMC监查当前试验的能力。通过对药物、疾病和试验非常熟悉的独立DMC成员以及只参与公开会议的申办者联合，可以在获得这些观点的同时将一些风险（见第6.3节）减到最小。当试验程序允许申办者代表或研究者与DMC一起评估非盲态数据时，DMC可能希望执

行会议期间提出其建议（见第4.3.1.2节）。

6.3. 申办者获知期中数据比较的风险

申办者通过DMC或其它方式获知非盲态期中数据可能对试验的完整性产生重要的风险。问题之一是，申办者的非盲态增加了更多的非盲态（例如受试者、可能的受试者或研究者）风险，从而可能危害到客观的安全性监查、均衡性、招募、治疗干预或试验的其它方面。在某些情况下，这种风险可能有限并易于管理。但是，即使在非盲态仅限于小组或申办组织内对结果保密的个人时，知道期中数据的个人也可能不慎泄露或被觉察到泄露信息，例如通过面部表情或肢体语言。

申办者可接触到期中数据引起的另一个问题是，申办者在不产生偏倚的情况下管理试验的能力降低了。大多数试验，尤其是建立DMC的试验，通常为期数年。在此期间，科学进展（例如开发新的试验、批准新的产品以及其它试验结果的发表）常会明显影响到某些特定试验。这些进展可能提示需要修正试验方案，如允许进行某些联合治疗、改变终点。非科学进展，如新的财务考虑、产品问题、入组问题和缺失数据可能也提示需要修改方案。如果申办者可以获得期中数据，在做出试验修正决策时可能不可避免地受这些知识影响；而外部审评者也不可能评估该影响作用。例如，如果根据外部进展，申办者考虑终止一个亚组的入组（accrual）或改变终点，知道该亚组或该终点目前的结果会产生不可避免且无法估量的偏倚。因此，知道期中数据时申办者可能会发现他很容易陷入这样一个境地：当修改方案显示对试验有利或是试验继续进行所必需时，做出决策时就可能无法避免的造成偏倚，而这种偏倚无法估量也无法纠正。这可能会造成对统计比较结果解释的困难。

在某些情况下，允许对期中数据进行严格保密会出现一些例外。例如，如前所述，在预期会产生严重毒性或其它严重疾病的试验中，必须持续监查以确保最大限度地保护受试者，则申办者可能必须更加积极地参与监查非盲态安全性数据，尽管这会对期中结果的保密性产生风险。

6.4. 进行期中分析的统计学家

如第2.1节所述，DMC会增加试验管理的复杂性，从而增加统计学家进行试验分析的复杂性。主要的试验统计学家通常会进行期中分析，并向DMC报告。

“主要试验统计学家”可能指的是与研究负责人和其他主要研究者合作，负责设

计试验并管理试验实施的统计学家个人或统计小组。这一安排可能较受青睐，因为主要试验统计学家对研究非常了解，因此能够与DMC进行最大信息量的交流。

但是指定主要的试验统计学家负责期中分析并向DMC报告可能会引发一些问题。当出现可能提示需要变更试验设计的问题时，负责主要合作和期中分析并向DMC报告的统计学家很可能是试验管理小组中知道期中数据的唯一成员。在考虑进行可能的变更时，知道这些变更可能对试验结果带来的影响不可避免地会影响到统计学家的客观性。当知道期中数据的统计学家参加试验管理会议讨论对试验规模、入选标准或终点的可能的变更时，可能会产生有偏倚的决策观点。即使统计学家对期中数据保持沉默，但他们可能表达的任何意见实质上也不可能不受这些已知数据的影响。当统计学家参加这些讨论，并知道哪些备选的行动方案更有可能导致试验干预显示有效时，即使是无意识的非语言交流也可能泄露（或可能被认为是在泄露）一些信息。此外，如果申办者必须作出具有重大财务意义的决定，而申办者雇用的统计学家掌握有对该决定非常关键的信息，那么他们也可能不太合适，以致口头或非语言传递期中数据信息的风险很高。

因此，当建立了DMC并具有期中分析的正规机制时，进行期中分析的统计学家不参与管理试验的实施，尤其是在作出关于变更试验设计更改的决策时是有利的。这可能意味着统计学家而不是主要的试验统计学家将负责期中分析并向DMC报告。或者主要的统计学家可仍然保持其职能，但是一旦进行了期中分析，则应放弃进一步参与试验管理。申办者可能确定和制定其它方法以降低期中数据对试验管理可能产生的不适当影响作用。

申办者雇用统计学家会产生另一个与统计学家职能相关的重要问题。在本指南的其他部分我们已描述了与申办者知道期中比较性数据有关的问题。为了保证质量，申办者经常希望保持对数据的控制，并指定他们自己的统计学家进行分析，包括DMC的非盲态分析。这些统计学家通常被要求不得向申办组织内的其他人泄露期中数据。但是总是令人产生疑问的是统计学家是否与申办组织内参与管理试验的其他人完全分开。

因此，当为DMC准备非盲态数据的统计学家为申办者之外人员，且在试验进行时不参加讨论试验设计可能的更改，则可能最大程度的保护了试验的完整性。这对于以提供确定的有效性证据为目的的关键研究尤其重要。但需与此问题

均衡考虑的是向DMC报告的统计学家需要非常熟悉研究的详细内容并有充分评估期中数据的机会。不论是否由申办者雇用，主要试验统计学家通常最适合发挥这种作用。我们承认与申办者签订合同进行期中分析的外部统计学家不可能完全不受申办者雇用的统计学家所担负的压力和担忧的影响。

主要试验统计学家分析期中数据并向DMC报告的模式已有大量的使用经验。这种安排通常完成得非常好。但在考虑变更期中方案这一不常见的情况下，知道期中数据的统计学家的参与可能使数据的可解释性变得复杂。在制定DMC操作规则和期中监查程序时希望申办者考虑到上述因素。

如果向DMC报告非盲态数据的统计学家不是主要试验统计学家，那么尽力保证非盲态的统计学家非常熟悉试验设计、背景和目标，并有足够的时间获取数据以提供有见解性的分析来对应DMC的需要，这一点特别重要。

如果主要试验统计学家负责进行期中分析并向DMC报告，我们建议一旦期中分析开始该统计学家就不再负责管理试验并尽量少接触试验管理人员。在这种情况下，我们建议申办者制定章程文件以确保这种分离形式，并指定另一个统计学家对试验管理提出建议。

如果主要试验统计学家负责进行期中分析并向DMC报告，且显示其他统计学家负责试验管理相关工作不可行或极不切实际时，我们建议申办者考虑制定章程文件以将与此类安排有关的偏倚风险减到最小（如上所述）。

如果负责进行期中分析并向DMC报告的统计学家是由申办者雇用，则应特别谨慎，以将可能的偏倚减到最小，例如，确保保密的期中数据不被泄露给申办者组织内的其他任何人（见21 CFR 314.126（b）（5）（药品）和21 CFR 860.7（f）（1）（医疗器械））。

尽管申办者或DMC可能向统计学家建议他们希望向DMC报告的分析性质和表格，我们建议统计学家也应当熟悉研究并可以获取进行补充分析所必需的数据，累积性数据可能会提示和/或DMC要求进行这些分析。

6.5. 申办者为产品开发计划而获取期中数据

申办者在制定产品开发计划时，如设计/启动更进一步的试验或者对生产设施做出决策时，常希望能知道非盲态期中数据。这一关注是可以理解的，但由于前述原因，获知这些信息会引发一些问题。通常建议申办者应尽量不要寻求非盲

态期中数据信息，因为如果获知这些信息后，他们很有可能会损害试验管理或者使试验结果难以解释。此外，根据统计学不精确的期中数据而制定的计划或决策可能通常欠佳。但当申办者有评估这些信息的强制需要时，某些方法虽然不会消除影响试验的风险，但可能会减小试验的风险：

- 事先与 FDA 讨论此类行动。当申办者想使用研究支持批准上市或上市申请时特别适合采用此方法。
- 在进行任何非盲态分析前，制定适当的终止规则并分配 I 类错误 (α)。这一点非常重要，因为在严重疾病的研究中，DMC 和/或申办者评估特定研究组有效性数据时有可能会发现一些非预期的极端有效性结果，而伦理学会因此必须终止研究。如果在数据评估前没有制定监查计划，就无法对数据提供的证据水平进行定量。
- 确定最少需求的信息量。例如，为了协助定义续试验入选标准，申办者可能希望只知道亚组的治疗作用是小于还是大于整个数据集中的作用。
- 制作书面问题模式，回答最好使用“是”或“否”，而不是数字，从而只会得到需要的最少量信息。
- 只接受所需数据的书面信息（用文件证明接受了何种信息，避免其他不必要的交流）、不参加 DMC 封闭会议和与非盲态 DMC 成员讨论数据（DMC 另外要求的除外）。
- 界定好关键的“必须知情”的申办者雇员，并限制只有这些人才可以访问此类信息。
- 确保获知信息的个人此后不参与管理试验，并将其与其他管理试验人员之间的相互影响减到最小。
- 确保可获知信息的个人尽量避免采取行动协助其他人推断是何种信息。
- 如参与试验管理人员对期中数据有任何接触，确保研究结果报告中有描述，并记录为防止接触到期中数据可能对研究结果产生偏倚而采取的措施。

7. 申办者与 FDA 对 DMC 使用 and 操作的互动

如前所述，在许多情况下申办者就 DMC 有关的问题咨询 FDA 是一种合理的方法。

7.1. DMC 的规划

在计划临床试验时，申办者对 DMC 的使用、成员类型和运行方式作出几种决策。其中许多决策对试验成功满足法规要求具有决定性意义。该指南文件的目的是对这些决策提供一般的 FDA 指导，但具体情况还需具体分析。在申办者的请求下，召开 FDA 和申办者会议（当面或通过电话）讨论 DMC 使用相关问题较为适宜。

7.2. 接触期中数据

如上所讨论，申办者接触期中数据会产生很多风险，申办者并不能充分意识到所有的风险。因此，就如何接触一个试验的期中数据（可能是向监管部门递交资料中的重要部分），我们建议申办者在开始与 DMC 沟通前先与 FDA 讨论。虽然接触期中数据无需获得 FDA 许可，但与 FDA 讨论潜在风险和这一行动的意义以及限制风险的方法可能有助于作出合理决策。

7.2.1. DMC 对终止研究的建议

在几乎所有的情况下，DMC 只是向申办者提供建议；申办者决定是否接受终止试验的建议；FDA 极少会（即使曾经有的话）告诉申办者作出何种决定。但是，对于因观察到重要益处而可能提前终止的试验，仍需要考虑关于其它问题的数据的充分性，例如安全性、获益持续时间、重要亚组中的结果和重要的次要终点。我们建议可能会因疗效原因而提前终止的试验的申办者在实施试验前制定统计监查计划和提前终止的界限时与 FDA 讨论这些问题。在这些情况下，咨询 FDA 可能为申办者在决策的法规和科学层面提供重要信息，从而可能促使做出更好的决策。在考虑 DMC 提出的提前终止试验的建议时，如果出现新的问题和/或在试验开始时还不能充分明确提前终止试验在监管方面的意义，则鼓励申办者与 FDA 再次讨论这些问题。

对于因安全性问题而可能终止试验，常常需要及时与 FDA 进行沟通（例如，见 21 CFR 312.56 (d) (药品)；21 CFR 812.150 (医疗器械)）。在这种情况下，我们建议申办者尽快与 FDA 讨论对存在这一问题的试验和使用本研究产品的其他试验所采取的合理措施。

我们强烈建议申办者在任何试验提前终止前与 FDA 开始进行讨论，尤其是对于研究潜在的安全性问题。

7.2.2. FDA 与 DMC 的合作

在极少情况下我们可能希望与正进行试验的DMC合作，以确保DMC充分考虑了FDA迫切关注的特定问题，或者向DMC提出正进行试验中的安全性数据与早期试验中数据的一致性问题，从而优化监管决策。例如，在FDA对一上市申请的安全性问题担忧，而申办者该药物研究的第二项试验正在进行中。在这种情况下，我们可能希望确保正在进行的试验中的DMC知道申报资料中所包含的现有安全性数据，并在评价正在进行的试验期中安全性数据时考虑到这些数据。在这种情况下，我们可能要求申办者与FDA进行沟通或者甚至与DMC召开会议（21 CFR 312.41（a）； 21 CFR 812.150（b）（10）），并应当注意将影响正在进行的试验的完整性的可能性减到最小。

7.3. DMC 对方案变更的建议

在某些情况下，尤其是在负责监查患者安全性时，DMC 可能建议更改研究方案。大多数方案变更对试验获得监管部门批准的有效性产生很小的影响。但是有些类型的方案变更，如主要终点的变更，则可能对试验的有效性和/或其支持所期望的监管部门的决策（如果这些变更是受期中数据启发）产生重要的影响。我们建议申办者在实施后一种类型的变更建议前与 FDA 进行讨论。

8. 1995 年的文书削减法

本指南包含有信息收集规定，管理和预算办公室（OMB）将按照1995年文书削减法（44 U.S.C. 3501-3520）对其进行审评。

估计完成此信息收集所需的时间平均为每次反馈11.75小时，包括审评说明书、搜索现有的数据资源、收集所需数据以及完成和审评信息收集的时间。请将关于该负担评估的意见或减轻该负担的建议寄送到下列单位：

食品药品监督管理局

生物制品审评与研究中心（HFM-99）

1401 Rockville Pike, Suite 200N

Rockville, MD 20852-1448

该指南还参考了在 FDA 法规中以前批准的信息资源收集。按照 OMB 管理号 0910-0014，已批准了§§ 312.30、312.32、 312.38、312.55 和 312.56 中的信息收集；按照 OMB 管理号 0910-0001，已批准了§314.50 中的信息收集；按照 OMB

管理号 0190-0078，已批准了 §§ 812.35 和 812.150 中的信息收集。