

北京大学科研伦理与科研诚信培训第十七期（模块 B）日程

2018 年 4 月 12 日（星期四），时间：下午 01:00 - 04:30

地点：北京大学医学部逸夫教学楼 631

12:40 - 01:00	签到	
01:00 - 02:00	伦理审查相关重点：伦理委员视角的分享	万巧琴
02:00 - 03:00	项目质量控制及常见问题分析	李会娟
03:00 - 03:10	休息	
03:10 - 04:10	PU IRB 伦理审查经典案例解读	张海洪
04:10 - 04:30	问题与讨论	

1.

伦理委员会的审查要点 ——致研究者

北京大学护理学院 万巧琴



伦理委员会的职责

伦理委员会的职责是保护受试者的权益和安全，特别应关注弱势受试者。伦理委员会应对药物临床试验的科学性和伦理性进行审查。

《药物临床试验质量管理规范（修订稿）》（**2016**，食品药品监管总局）

第八条 伦理委员会的职责是保护受试者合法权益，维护受试者尊严，促进生物医学研究规范开展；对本机构开展涉及人的生物医学研究项目进行伦理审查，包括初始审查、跟踪审查和复审等；在本机构组织开展相关伦理审查培训。

《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》（**2016**，国家卫计委）

伦理委员会的职责



- 审查
- 培训
- 帮助研究者



IRB

Subject

写给研究者的“伦理委员会”*

赵励彦¹, 丛亚丽², 宋艳双¹

(1 北京大学生物医学伦理委员会, 北京 100191, zgywyls2006@bjmu.edu.cn;

2 北京大学医学部医学人文学院, 北京 100191)

[摘要]随着生物医学研究的迅速发展, 涉及人体的生物医学研究数量和复杂程度也在飞速增长。相应的对伦理审查的要求也在不断提高和完善, 如何满足审查要求使研究者感到困惑。因此, 对伦理委员会常见的审查方式、审查类型、材料准备过程中需要注意的事项、以及常见问题从研究者角度作一系统介绍, 以期让研究者更好的理解伦理委员会的工作制度、流程, 增加研究者和伦理委员会之间的沟通, 增进研究者对伦理审查工作的理解和支持, 共同提高伦理委员会工作效率, 促进生物医学研究健康发展。

[关键词]机构伦理委员会; 生物医学研究者; 审查标准; 管理制度



北京大学医学部

PEKING UNIVERSITY HEALTH SCIENCE CENTER

科学

北京大学医学部



规章制度

科研项目

科研成果

学科建设

技术转移

联系我们

» 首页 > 专栏 > 伦理委员会

伦理委员会>>

· 伦理审查送审指南-2013年12月试行版	2014-01-21
· 涉及人的生物医学研究：伦理审查送审申请与报告（2017）	2017-04-14
· 关于研究方案和知情同意书撰写的参考资料-2014版	2017-04-14
· 涉及人的生物医学研究：伦理审查相关法律法规	2013-06-19
· 动物实验伦理审查的材料、时间、方式和收费（2014年）	2014-04-01
· 动物实验伦理审查申请书(2013)	2013-12-09
· 实验动物设施使用证明(2012)	2012-04-26
· 动物实验方案伦理审查办法	2009-05-13
· 北京大学科研伦理与科研诚信培训第十五期（B模块）课件	2017-09-21

涉及人的生物医学研究：伦理审查送审申请与报告（2017）

发布日期：2017-04-14 浏览次数： 字号：[大 中 小]

提交须知

各位研究者：

您好！

提交伦理审查申请材料时，请注意：

1. 任何审查类型（包括免除审查、初始审查、修正案审查、持续审查、SAE、复审等等），都需**先提交电子版材料**，收到伦理委员会办公室反馈的“伦理审查受理通知”后，**仔细阅读受理通知**内容，并按受理通知要求提交纸质版材料。
2. 提交电子版材料时，邮件主题请标明：**项目负责人单位简称-项目负责人-审查类型**（如：公卫-张三-免审申请；北大医院-李四-修正案申请）。若您有其他需标注的内容，可简要概括。
3. 若您提交材料时或研究过程中遇到问题需要咨询，请致电伦理委员会办公室，或发送电子邮件。邮件主题请标明：**问题咨询**，以便办公室及时查阅和回复。
4. 为防止邮箱遗漏信件，若您提交电子版材料后十个工作日内没有收到回复，请致电伦理委员会办公室进行确认。

伦理委员会办公室

电话：010-8280579

邮箱：llwyh@bjmu

研究成员名单

01_免除审查申请_v3

02_初始审查申请_v4

03_复审申请_v2

04_重新审查申请_v2

05_修正案审查申请_v2

06_持续审查申请_v3

08_严重不良事件报告_v2

09_不依从事件报告_v2

10_暂停或中止研究申请_v2

11_重新开始研究申请_v2

12_结题报告_v2

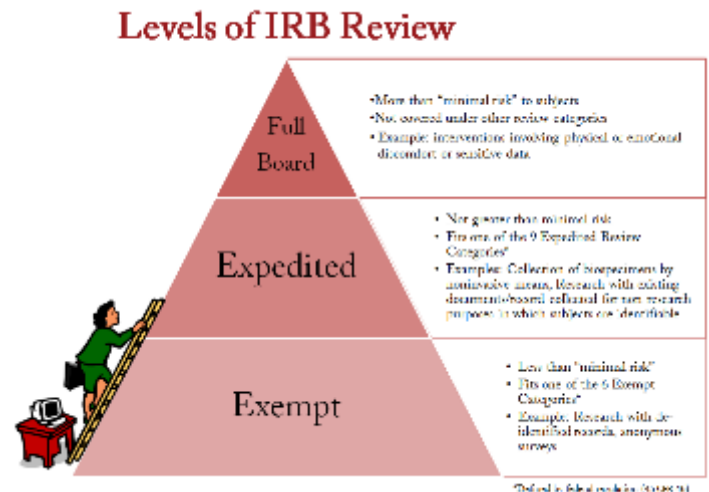
13_经济利益冲突声明_v2

打印本页 关闭窗口

审查类型

- ◆ 初始审查
- ◆ 持续审查
- ◆ 结题审查
- ◆ 方案修正
- ◆ 方案违背
- ◆ 严重不良事件

- ◆ 会议审查
- ◆ 非会议审查
- ◆ 免除知情同意
- ◆ 免签知情同意书



审查要点之初始审查

一、研究的科学设计与实施

- ◆ 符合公认的科学原理，并有充分的相关科学文献作为依据
- ◆ 研究方法合乎研究目的并适用于研究领域
- ◆ 研究者和其它研究人员胜任该项研究



审查要点之初始审查

二、研究的风险与受益

- ◆ 受试者的权益、安全和健康必须高于对科学和社会利益的考虑
- ◆ 受试者的风险相对于预期的受益应合理，并且风险最小化



三、受试者的招募

- ◆ 受试者的选择是公正的
- ◆ 考虑到研究目的、开展研究的环境、以及研究是否涉及弱势人群的参与等特殊问题；
- ◆ 从研究目的出发选择受试人群，避免以不正当的原因选择特殊人群（如该人群的易获得或易控制）；
- ◆ 试验的受益和风险在目标疾病人群中是否公平公正分配；
- ◆ 尊重受试者的隐私，避免胁迫和不正当的影响合理的激励与补偿，避免过度劝诱，也避免不当剥削

四、知情同意

- ◆ 在要求个体同意参加研究之前，研究者必须以其能理解的语言或其它交流形式提供信息
- ◆ 书面知情同意书以及其它提供给受试者的书面资料均应包括对下列内容的解释

知情同意书模版



The screenshot displays the website of the Peking University Health Science Center. At the top, there is a banner with the university's logo and name in Chinese and English. Below the banner is a navigation menu with links for '规章制度', '科研项目', '科研成果', '学科建设', '技术转移', and '联系我们'. A breadcrumb trail indicates the current page is '首页 > 专栏 > 伦理委员会'. The main content area features a title '关于研究方案和知情同意书撰写的参考资料-2014版', a publication date of '2017-04-14', and a '浏览次数' (view count) field. Below the title, there is a list of links for clinical research guidelines and informed consent forms from 2014.

北京大學醫學部
PEKING UNIVERSITY HEALTH SCIENCE CENTER

规章制度 科研项目 科研成果 学科建设 技术转移 联系我们

» 首页 > 专栏 > 伦理委员会

关于研究方案和知情同意书撰写的参考资料-2014版

发布日期: 2017-04-14 浏览次数: 字号: [大 中 小]

临床研究方案撰写指南
知情同意书撰写指南(非干预以及风险不大于最小风险的干预研究)+2014
知情同意书撰写指南(临床研究)+2014
知情同意书撰写指南(生物样本库)-2014

知情的内容

- ◆ 研究的目的、持续时间、样本量、流程
- ◆ 受试者可能有的危险和不适
- ◆ 研究对受试者或其他人可能带来的好处
- ◆ 有没有对受试者有利的其他程序或办法
- ◆ 受试者资料的保密范围
- ◆ 如发生超过最低限度风险以上损伤的补偿和医疗
- ◆ 有疑问或问题与谁联系
- ◆ 说明参加和退出都是自愿的，不会因此而受到惩罚或其他不公平对待

语言要求

- ◆ 向受试者提供的信息必须以适合个体理解水平的语言来表达
- ◆ 根据研究人群组织语言
- ◆ 医学技术专业术语应以大众能理解的方式表达
- ◆ 伦理委员会中非医药专业成员在判断信息的语言表达方面非常重要，还可以请受试群体的代表（如儿童、临床病人）来审查知情同意书并指出他们不理解的部分

Case: 语言的通俗性

痰液潴留指的是不能有效清除呼吸道内的分泌物，痰液潴留的发生率较高。它可以导致局部肺不张、呼吸衰竭、肺部感染等呼吸系统并发症。重症监护病房（ICU）中的老年患者是发生痰液潴留的高危人群。执行痰液潴留的清理措施需要根据临床判断做出决定，目前痰液潴留的识别主要是通过临床专家依据自身工作经验与患者面对面地进行评估，没有明确的痰液潴留判定标准，……本研究目的是通过专家咨询构建重症监护病房老年患者痰液潴留的判定标准，并对该标准的可靠性和准确性进行研究。

Case 语言的通俗性

随着老年人口的增长，痴呆患者的数量急剧增加。痴呆的问题行为（如发脾气、骂人、打人、坐立不安、哭喊、没来由地猜疑和指责、重复问一个问题、四处游荡、行为举止异常等）在痴呆患者中发生率很高，并且导致痴呆患者生活质量下降，照顾者负担加重，医疗费用增加。因此，本研究通过对痴呆患者照顾者进行护理干预，帮助其应对痴呆患者的问题行为，同时提高照顾者应对这些问题行为的能力。

五、受试者的健康权益和隐私保密

- ◆ 受试者不会因参加研究而被剥夺获得合理治疗的权利
- ◆ 采取的措施足以保护受试者的隐私与数据的机密性

Q1. 本研究中谁将成为你的家庭保健员（单选）
 本人（请至第二部分） 家人

Q2. 家庭保健员姓名： _____

Q3. 家庭保健员手机号码： _____

Q4. 性别（单选）
 男 女

Q5. 家庭保健员与你的关系（单选）
 配偶

六、弱势群体保护

- ◆ 纳入弱势人群作为受试者的理由是正当与合理的
- ◆ 采取特殊的措施，确保该人群的权益和健康

Vulnerable Populations



Groups thought not to have autonomy to give informed consent:

- children
- mentally impaired, individuals with dementia
- Prisoners

OR

Who may be unduly influenced to participate:

- students
- subordinates
- pregnant women (actually, the fetuses)
- patients (care-giver vs. researcher)



七、特定疾病人群、特定地区人群/族群的考虑

- ◆ 考虑该人群/族群的特点，采取特殊的措施，确保该人群的权益和健康
- ◆ 促进当地的医疗保健与研究能力的发展

八、数据及/或生物样本的保存

- ◆ 保存时间、地点、二次使用（知情和隐私）

此外，诊断肾脏病或者在随访过程中进行的常规检测后剩余的血样、尿样标本和病理标本以及有关数据可能用于将来的有关肾脏病的研究（注意：所有将来有关研究会经过人类研究伦理委员会审批，并代表患者授予同意）。必要时可能

初始审查：提交材料

- ◆ 初始审查申请表
- ◆ 研究方案
- ◆ 知情同意书
- ◆ 招募广告
- ◆ 研究者履历
- ◆ 研究者伦理培训证明
- ◆ 其他



是否需要提交生物安全委员会审核			
研究是否针对数据收集、统计，档案管理，隐私保护等进行了合理设计			
研究是否制定了合理的数据安全监管计划			
研究者是否具备相应的资质和经验			
研究者是否存在利益冲突			
利益冲突管理计划是否合理			
研究场所和设备条件是否满足研究要求			
整体上该研究是否科学合理			
该研究需要返回到二级单位学术委员会给出科学性审查意见			
具体修改建议：			

四、知情同意（如果不涉及该内容，请跳过本部分）

审查原则：

- ✓ 在要求个体同意参加研究之前，研究者必须以其能理解的语言或其它交流形式提供信息
- ✓ 书面知情同意书以及其它提供给受试者的书面资料均应包括对下列内容的解释

审查要点	是	否	不适用
研究背景和目的			
研究计划招募的受试者人数和入选标准			
研究步骤（包括筛选、分组、试验性干预措施/程序及所有创伤性操作的说明等）			
客观介绍试验所用药品或其他干预的前期研究结果和不良反应			
受试者参加研究可能被终止的预期情况和/或原因，以及相关处理			

北京大学生物医学伦理委员会办公室：北京大学医学部逸夫教学楼 501 室（海淀区学院路 38 号）

电话：010-82805751

Email: llwyh@bjmu.edu.cn

审查要点之研究方案

- ◆ 研究背景/立题依据
- ◆ 研究对象
 - 选择、纳入&排除标准、样本量、分组方法
- ◆ 研究方法
 - 调查内容、调查实施（人、方法、地点）、标本/数据保存、数据分析、安全性评价、受试者保护
 - 干预方案、干预实施（人、方法、地点）、标本/数据保存、数据分析、安全性评价、受试者保护
- ◆ 研究管理
 - 质量管理、数据管理

审查要点之知情同意

- ◆ 信息充分
- ◆ 语言通俗
- ◆ 如实一致
- ◆ 同意过程

同意过程：资质、理解、自主

持续地同意



Who to inform

Who to sign

When to sign

Where to sign

How to sign

Case：知情同意

2008年6月，一支由中美科学家组成的科研团队在中国湖南衡阳的一所小学进行了相关实验，23名小学生在未被告知黄金大米系转基因产品的情况下，食用了黄金大米。68名6至8岁的中国湖南儿童，这些儿童被分为三组，让其中的试验组23名儿童（12名男童，11名女童）在学校午餐连续35天、每天食用60克转基因“黄金大米”，另两组控制组则分别食用30克菠菜加白米饭、添加了0.5毫克胡萝卜素的170毫克玉米食用油加白米饭。在这项试验后期的21天内，这项实验将会从68名儿童身上每人抽取5次血样对比检验。

——黄金大米事件

Case：知情同意过程

试验前，课题组曾召开学生家长 and 监护人知情通报会。现场仅发放了知情同意书的最后一页让家长 and 监护人签字，而该页上没有提及“黄金大米”，更未告知食用的是转基因水稻。项目负责人在签署知情同意书时故意使用“富含类胡萝卜素的大米”。

撤稿申明

《美国临床营养杂志》在网上预发表了一项撤稿声明：原本于2012年9月发表在该刊上的论文《 β -carotene in golden rice..》, 现已因如下三个原因被出版方撤稿：

- ◆ 论文作者未能提供足够的证据，证明这项研究以符合美国国立卫生研究院指南的方式得到了**中国当地伦理委员会**的审查和批准。
- ◆ 论文作者未能通过书面证据，证明这项研究向其所涉及的全部家长或孩子提供了内容完整的知情书。
- ◆ 这项研究中的2名被试存在特定的资格问题。

审查要点之招募

- ◆ 受试者的群体来源是否基于易得性而集中于弱势群体
- ◆ 考虑到研究的特点，招募就民族、性别、年龄而言，是否公正
- ◆ 接触与潜在受试者的方式不会侵犯/泄露受试者的隐私
- ◆ 招募材料避免夸大研究的潜在受益、低估研究的预期风险
- ◆ 招募者的身份不会对受试者造成不正当的影响（如雇佣关系、师生关系等）
- ◆ 激励与补偿的设置和支付是合理的

志愿者招募

您想了解饮食摄入与大气污染对我们健康有哪些影响吗？
机会来了！

【项目简介】

本项目由北京大学公共卫生学院和北京大学人民医院合作开展，旨在通过日常饮食营养干预的方法，探讨大气污染的营养干预对人体健康的影响。

【研究内容】

在研究随访期间，受试者需按照要求服用 2 周营养补充剂或安慰剂，需要佩戴大气污染物（如 PM_{2.5}）监测仪及 24 小时动态心电图和动态血压仪，测量静态血压及采血 4 次，1 次 5ml。服用安慰剂者，随访完成后将补发同等数量的营养补充剂。

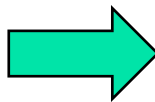
【基本要求】

年龄 50-75 岁，不吸烟，体重正常，无临床诊断慢性疾病；长期居住在北京。

【研究收获】

符合入选标准并参与研究的志愿者可获得以下收获：

1. 免费获得个体大气污染暴露水平的详细信息。
2. 免费获得 24 小时动态血压及心电图的报告。
3. 知道服用营养补充剂是否可以改善您暴露于大气污染后的机体反应。



志愿者招募

您想了解饮食摄入与大气污染对我们健康有哪些影响吗？

【项目简介】

本项目由北京大学公共卫生学院开展，旨在通过日常饮食营养干预的方法，探讨大气污染的营养干预对人体健康的影响。

【研究内容】

在研究随访期间，受试者需按照要求服用 2 周营养补充剂或安慰剂，需要佩戴大气污染物（如 PM_{2.5}）监测仪及 24 小时动态心电图和动态血压仪，测量静态血压及采血 4 次，1 次 5ml。为了降低您在研究期间的大气污染暴露，须尽量在家中使用空气净化器或者在外出时佩戴口罩。服用安慰剂者，随访完成后将补发同等数量的营养补充剂。

【基本要求】

年龄 50-75 岁，不吸烟，体重正常，无临床诊断慢性疾病；长期居住在北京。

【报名方式】

1. 请扫描下方二维码（或微信号：[miantiao123y](#)），添加好友，备注“志愿者”即可。



2. 发短信“姓名+志愿者”至

联系人：

李同学，18910303503

吴老师，13810867605

报名成功者，我们将会及时与您联系。

如您信息有误，请通过微信或电话进行更改。

受试者招募

为进一步研究前交叉韧带断裂与重建后对骨关节炎发生的影响及相关机制，现招募 18~30 岁前交叉韧带断裂患者。计划于术前一周、术后一周、术后一月、术后三月、术后六月和术后一年对入组的前交叉韧带断裂患者进行随访。随访内容包括膝关节主观评分、膝关节稳定性测试 (KT2000)、MRI 检测、血清和关节液中软骨生物标志物及相关炎症因子检测。

要求：膝关节外伤的时间在四周以内，无膝关节创伤史或骨折史，无复合膝关节其他韧带损伤，三个月内无膝关节腔类固醇注射史。

给予 1000 元交通补助。

联系人

电话：



尊敬的病友：

您好！您是否患有复发性尿路感染（膀胱炎）？同时符合以下要求？

1. 年龄为 18-65 岁（含首尾）的女性
2. 在过去一年内发生大于等于 3 次用抗生素治疗的尿路感染或者在过去 6 个月内发生至少 2 次尿路感染的病史
3. 愿意回答问卷并遵从研究要求
4. 能够吞咽胶囊
5. 提供书面知情同意

本研究计划在中国招募 150 名合格的患者参加此研究。

如果经过筛选确定您的情况符合要求，那么您将有机会进入高浓度蔓越莓胶囊的治疗。

如果您有意愿参与本临床研究，请您致电：

北京大学

XX 医生 联系电话：XXXXXXX

2017 年 X 月 X 日

方案编号：PAC-001 V1.0 2017 年 7 月 26 日

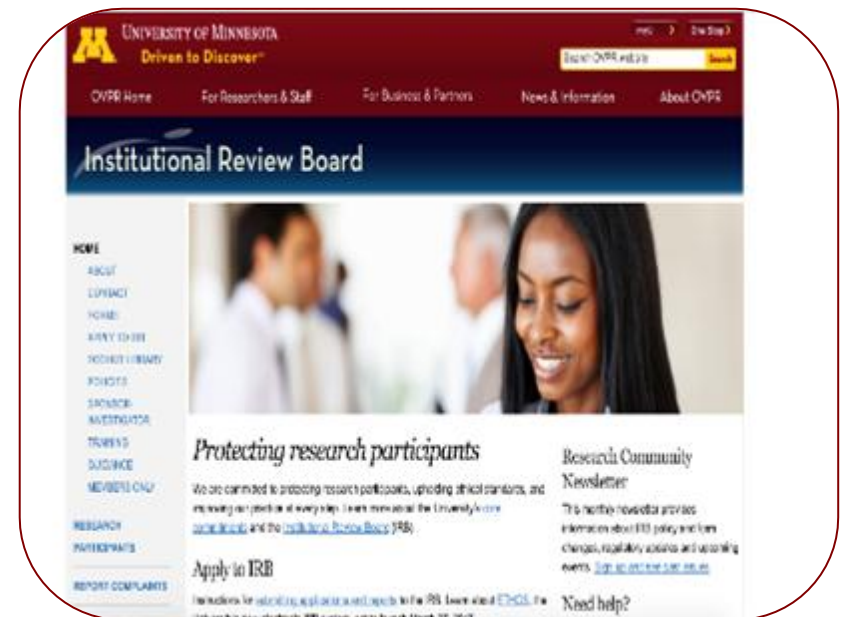
伦理审查要点之持续审查

- ◆ 研究进展评估
- ◆ 研究风险 / 获益
- ◆ 知情同意过程
- ◆ 不良事件
- ◆ 非预期事件

三、研究进展评估	
审查要点	是
自 IRB 初始审查或上次持续审查以来，是否有方案修正？	
研究方案修正是否按照 PUIRB 要求进行了审批	
研究是否发生方案违背/偏离	
研究团队对于方案违背/偏离的处理是否恰当	
研究是否进行过内部监查等质量控制	
研究是否针对内部监查相关发现采取了合理有效的整改措施	
研究是否设立数据安全监查委员会（DSMB）	
研究是否对数据安全监查委员会相关建议采取及时整改措施	
自上次 IRB 审查以来，研究是否进行过外部稽查	
研究是否对稽查相关发现采取了合理的整改措施	
受试者入组进度是否合理	
招募的受试者来源、范围或规模是否按 IRB 批准方案进行	
受试者的群体应满足且不能仅限于由研究者或其团队	

伦理审查要点之持续审查

- ◆ 研究质量管理
- ◆ 受试者抱怨
- ◆ 利益冲突
- ◆ 数据/生物样本的保存



伦理审查要点之不良事件

委员签名：_____ 日期：_____

+

审查要点	是	否	不适用
该事件是否造成受试者健康损害			
该事件是否损害受试者的权益			
该事件是否影响数据真实可靠			
对该事件采取的处理措施是否合适			
是否需要重新获得知情同意			
审查意见 <input type="checkbox"/> 同意研究继续进行 <input type="checkbox"/> 修改研究方案和/或知情同意书 <input type="checkbox"/> 重新获取知情同意			

伦理审查要点之不依从事件

委员签名：_____ 日期：_____

+

审查要点	是	否	不适用
该事件是否造成受试者健康损害			
该事件是否损害受试者的权益			
该事件是否影响数据真实可靠			
对该事件采取的处理措施是否合适			
是否需要重新获得知情同意			
审查意见 <input type="checkbox"/> 同意研究继续进行 <input type="checkbox"/> 修改研究方案和/或知情同意书 <input type="checkbox"/> 重新获取知情同意			

伦理审查要点之结题审查

委员签名：_____ 日期：_____

审查要点	是	否	不适用
是否遵循方案开展研究			
是否遵循了伦理委员会的相关要求			
是否在研究过程中伤害了受试者的权益			
审查意见			
<input type="checkbox"/> 同意结题			
<input type="checkbox"/> 对研究实施情况进行实地访查			
<input type="checkbox"/> 要求研究者进一步采取保护受试者的措施			
建议：			

伦理审查过程的注意事项

- ◆ 高度重视
- ◆ 材料齐全
- ◆ 有效沟通



谢谢！

E-mail: qiaoqinwan@bjmu.edu.cn





北京大学
PEKING UNIVERSITY

临床研究的质量管理及常见问题

李会娟

北京大学临床研究所

2018-4-12

主题

- 临床研究的质量要求是什么？
- 常见问题是什么？
- 常见质量管理原则和措施是什么？



主题

- **临床研究的质量要求是什么？**
- 常见质量管理挑战和问题是什么？
- 常见质量管理原则和措施是什么？



遵循GCP (Good Clinical Practice)

- ICH-GCP是国际统一的临床试验**科学和伦理标准**：全参与方、全过程、全面措施
 - 设计
 - 实施
 - 监查/稽查/视察
 - 记录
 - 分析与报告
 - 质量保证
- GCP基本原则：
 - 伦理性：保护受试者的权益和安全
 - 科学性：数据和所报告结果的科学、真实、可靠

GCP历史变更

国际进展

- 1995年第一版 ICH-E6 (GCP)
- 2016年11月首次修订版公布：强调电子化系统的验证和数据要求，基于风险的质量管理体系和监查
- ICH-E6 R2(FDA , 2018年3月)

国内GCP进展（9000字到3万字）

- 《药物临床试验质量管理规范》（SFDA,2003)
- 《药物临床试验质量管理规范》修订稿 (CFDA,2016年12月2日)

如何保证科学性？

- **第四条** 进行药物临床试验必须有**充分的科学依据**...
- **第五条** **临床试验方案必须清晰、详细、可操作**。临床试验方案在获得**伦理委员会的批准后方可执行**。
- **第六条** 研究者在**临床试验过程中必须遵守临床试验方案和医疗常规**，凡涉及医学判断或临床决策必须由临床医生作出。
- **第七条** 所有临床试验的纸质或电子资料均应被**妥善地记录、处理和保存**，并确保能正确用于临床试验的报告、解释和核对。
- **第八条** 试验药物的制备应符合《药品生产质量管理规范》（GMP）原则。试验药物的使用必须按照被批准的试验方案执行。
- **第九条** **临床试验各方应建立相应的质量保证体系**，以保证临床试验遵守临床试验方案和相关法律法规。

如何保护受试者权益？

- **第三条 药物临床试验必须符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》原则，受试者的权益和安全是临床试验考虑的首要因素，并高于对科学和社会获益的考虑。伦理委员会与知情同意书是保障受试者权益的主要措施。**
- **第四条 进行药物临床试验必须有充分的科学依据。临床试验开始前应权衡试验对受试者预期的风险和获益，判定是否有悖于社会责任和义务。只有当预期的获益大于风险时，方可开始和/或继续临床试验。**
- **第十条 参加临床试验的各方应遵守利益冲突回避的原则。**

什么是恰当的知情同意？

- **什么时候谈知情？**
 - **签署时间在所有研究相关活动启动之前**
- **谁来谈知情？**
 - **PI授权、经过培训的研究人员；**
- **知情同意书如何签署才规范？**
 - **需签署获得伦理会批准的最新版本**
 - **医生和受试者均需同时签署姓名与日期（年月日）**
 - **一式两份，医院保留一份、受试者带走一份**
 - **获得知情同意书的过程须记录在原始病历中**

伦理方面法规进展

- 2007年 **卫计委** 《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》 **试行**
- 2010年 **CFDA** 《药物临床试验伦理审查工作指导原则》
- 2016年 **卫计委** 《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》

2016年《办法》从一定程度上来说弥补了我国对于除了注册类药物、器械的临床研究之外，其他类型的涉及人的生物医学研究伦理审查的空白。

第一次在法律法规层面，明确了对违反规定的处罚

- 第四十七条 **项目研究者**违反本办法规定，有下列情形之一的，由县级以上地方卫生计生行政部门责令限期整改，并可根据情节轻重给予**通报批评、警告**；对主要负责人和其他责任人员，**依法给予处分**：

（一）研究项目或者**研究方案未获得伦理委员会审查批准擅自开展项目研究工作的**；

（二）研究过程中发生严重不良反应或者**严重不良事件未及时报告伦理委员会的**；

（三）**违反知情同意相关规定开展项目研究的**；

（四）其他违反本办法规定的情形。

跟踪审查

第二十七条 对已批准实施的研究项目，伦理委员会应当指定委员进行跟踪审查。跟踪审查包括以下内容：

- （一）是否按照已通过伦理审查的研究方案进行试验；**
- （二）研究过程中是否擅自变更项目研究内容；**
- （三）是否发生严重不良反应或者不良事件；**
- （四）是否需要暂停或者提前终止研究项目；**
- （五）其他需要审查的内容。**

跟踪审查的委员不得少于2人，在跟踪审查时应当及时将审查情况报告伦理委员会。

委托书

PU HRPP 质量保证办公室：

经 PU HRPP 领导小组会议决定，拟委托你们继续开展 2017 年度常规稽查工作。现将需要你们开展常规稽查的项目信息通知如下：

项目名称：[REDACTED]

项目负责人：[REDACTED]

伦理批件编号：IRB00001052-[REDACTED]

请在收悉本委托书 15 个工作日内与北京大学生物医学伦理委员会签署“保密协议”和“利益冲突声明”。并按照相关操作流程，与项目负责人、项目协调员联系，推进稽查工作。

如有任何疑问，请随时联系 PU HRPP 办公室张海洪老师，联系电话：010-82805921；电子邮件：hrpp@bjmu.edu.cn。

北京大学医学部
PU HRPP 办公室
北京大学医学部科学研究处（盖章）
2017年4月26日
科学研究处

如何筛选稽查项目？

- 伦理委员会办公室依据在常规审查中的信息，选择被稽查的研究，如：
 - **风险程度**：根据预期的不良事件、研究类型或弱势群体的情况
 - 对于受试者权益方面，违反或未遵从法律法规的指控可信，而且经确定这可能是严重违反或持续违反；
 - **缺乏外部监督或监管**；
 - 研究者缺乏经验或缺乏培训；
 - 研究者的任务过多，但资源不足；
 - 在伦理批件到期之前，未向IRB提交进度报告和持续审查申请

主题

- 临床研究的质量要求是什么？
- **最常见质量管理问题是什么？（示例）**
- 常见质量管理原则和措施是什么？



中国药物临床试验数据“自查”冲击波

——722事件

2015年7月22日，国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布了《国家食品药品监督管理总局关于**开展药物临床试验数据自查核查工作**的公告：




**真实性和完整性是底线
建立长效机制**

“四最”公告

最严谨的标准
最严格的监管
最严厉的处罚
最严肃的问责



学术性临床研究质量问题？

	新药试验	学术性临床研究
专职的管理团队	有	无
原始数据核对比例	100%	0
		
数据质量问题	现场核查通过率 22.5% (2017/3/9)	

常见问题

- 研究设计方面
- 伦理及知情同意方面
- 不依从方案/方案违背
- 没有恰当充分的研究记录
- 数据分析阶段的问题

常见问题

- 研究设计方面
- 伦理及知情同意方面
- 不依从方案/方案违背
- 没有恰当充分的研究记录
- 数据分析阶段的问题

案例：研究人群入选标准定义不清晰

研究对象：经口服降糖药物治疗**控制不佳**，并开始接受胰岛素治疗的2型糖尿病患者

原方案入组标准：**最近3个月测过HbA1c**

监查发现问题：

1. HbA1c小于7%的患者入组占20%
2. 静脉血？
3. 是否为本院结果？

修改入组标准：最近3个月在本院测过静脉血HbA1c，
且 $\geq 7\%$



不重视病例报告表（CRF）设计

CRF设计注意事项：

- 与方案保持一致
- 与研究流程图核对
- 模拟填写
- 数据记录格式与原始数据一致
- 不要过多收集资料，将来也不分析

研究目的决定  需要采集的研究数据

不重视知情同意书（ICF）设计

知情同意书常见问题：

- 照搬模板，如观察性研究描述为干预性试验
- **信息与方案内容不符**
- 要素缺失或不详尽（研究流程、备选治疗、费用与补偿）
- 表述含糊，不准确、术语或缩写难以理解

常见问题

- 研究设计方面
- **伦理及知情同意方面**
- 不依从方案/方案违背
- 没有恰当充分的研究记录
- 数据分析阶段的问题

常见伦理问题

- **知情同意未正确签署：**
 - 做检查前只获得受试者的口头知情同意，之后才签署书面知情同意
 - 研究者未签署日期及姓名
 - 未向受试者提供副本
 - 不是由受试者本人签署，家属代签，未注明关系
- **未保护受试者隐私和信息保密**
- **未及时获得伦理持续审查批件，每年1次**
- **方案修改未按照规定流程报告伦理**
- **方案违背未按规定流程报告伦理**
- **严重不良事件未按规定流程报告伦理**

常见问题

- 研究设计方面
- 伦理及知情同意方面
- 不依从方案/方案违背**
- 没有恰当充分的研究记录
- 数据分析阶段的问题

常见方案不依从情况

- 研究人群、入选场地等改变
- 干预措施改变
- 随机分组及盲法未严格执行
- 采血次数和血量改变
- 随访未按时进行，超窗或失访
- 伦理程序违背：
 - 未提交伦理持续审查报告
 - 未按照流程上报严重不良事件（SAE）

方案违背-未遵循随机流程

举例：方案规定受试者根据随机分组结果实施 A治疗或B治疗

监查发现：研究者未按随机结果执行治疗，有的受试者继续在研究中随访，有的受试者提前退出研究。

原因分析：1.治疗操作失败 2.研究者治疗习惯 3.随机系统操作失误 4.方案未清晰定义

改进预防措施：1.修订方案，明确治疗操作失败的定义和处理；2.培训研究者；3.选择合格的研究者；4.随机系统的优化

方案违背-干预措施未按方案执行

- 举例：干预措施未按方案执行(6/38)：
 - **医院遇国家法定节假日无法给予干预组电刺激治疗（共4例干预）；
 - **医院1例患者应完成2两个疗程电刺激治疗，实际仅完成1个疗程；
 - **医院随机1例患者后未进行电刺激干预，未随访

方案违背-主要终点指标未采集

- 举例：关键指标未采集或超窗（8/38）：
 - 术后28天和3个月关键指标未采集或超窗；



方案违背-未按照方案采集血液标本及体格检查等

举例：

1) 血液采集：

- 研究方案：**方案中并未描述需要采集血液，知情同意书未说明需要采集血液，只描述抽血的风险；**
- 实际操作：需要在禁水后12小时，禁水后36小时、干预（饮水）后采集血液，**每次采集血液3管**，每管约2-3ml。

2) 体格检查，尿样采集及问卷调查：

- 研究方案：**第三天8点进行基线资料的调查和采集**，内容包括：身高、体重等体格检测、血压检测以及尿液采集，填写情绪及渴觉问卷，并进行认知功能测试”，干预30min后，“进行身高、体重等体格检测、血压检测以及尿液采集，填写情绪及渴觉问卷，并进行认知功能测试。磁共振成像（MRI）”
- 实际操作：**实际在禁水12小时，36小时，干预（饮水）后均**进行了体重等体格检测、血压检测以及尿液采集，填写情绪及渴觉问卷，认知功能测试，磁共振成像（MRI）检测，在试验第二天需要受试者收集24小时尿液。



常见问题

- 研究设计方面
- 伦理及知情同意方面
- 不依从方案/方案违背
- **没有恰当充分的研究记录**
- 数据分析阶段的问题

数据记录常见问题

- 数据记录不明确、无法溯源

示例：门诊病历带走、B超未报告残余尿量

- 原始数据记录错误

- 缺失数据、不合逻辑的数据

- 数据填写不及时

示例：EDC录入54% (191/357)

- 数据疑问未及时解决

- 其他

示例：4例调查问卷



文件册不规范、研究过程记录不规范

- 没有记录就没有发生
 - 管理文档：立项通知、经费拨付、伦理批件、人员职责分配、培训记录等
 - 研究文件：终板及更新后方案、CRF和知情同意书打印存档
 - 受试者信息：受试者鉴定代码表、**签字版知情同意书、随访记录表、原始医疗文件、病例报告表**

常见问题

- 研究设计方面
- 伦理及知情同意方面
- 不依从方案/方案违背
- 没有恰当充分的研究记录
- **数据分析阶段的问题**

数据分析阶段常见问题

- 未清理数据库，需进一步加强数据管理概念
- 统计分析方法选择错误
- 未制定统计分析计划，为了获得显著性尝试各种不同的分析方法
- 未能清晰定义分析人群集（PPS、FAS和SS等）
- 临床意义和统计学意义的区别

找个靠谱的统计师

主题

- 临床研究的质量要求是什么？
- 常见质量问题是什么？（示例）
- **常见质量管理措施是什么？**



质量管理措施

设计

- 制定科学完善的研究方案
- 制定研究关键环节的标准操作规程(SOPs)
- 选择合格的研究者及研究中心
- **开展培训**

实施

- 合理的组织管理体系
- 定期内部自查
- **外部监督管理**
- 纠正预防措施
- 有效沟通管理

结束

- 正确的数据清理、数据分析
- 结果解读



加强学术临床研究的质量监管意识



质量监管的常见类型

类型	执行方	定义
监查 Monitoring	申请者、 资助方	<ul style="list-style-type: none">➤ 指直接参与，进行监督和检查一项临床试验进展的过程，和确保临床试验的实施、记录和报告符合试验方案、SOPs、GCP和现行管理法规的行为。➤ 质量控制的执行过程
稽查 Audit	申请者、 资助方、 HRPP QA办公室	<ul style="list-style-type: none">➤ 指由不直接涉及试验的人员所进行的一种系统性检查，以评价试验的实施、数据的记录和分析是否符合试验方案、SOPs、GCP和现行管理法规的行为。➤ 主要核查质量制度的贯彻程度以及效果
视察\检查 Inspection	药品监督管理 部门	<ul style="list-style-type: none">➤ 对一项临床试验的有关文件、设施、记录和其它方面进行官方审阅，视察可以在试验单位、申办者或CRO所在地进行。

基于风险的质量控制

- 二八定律（犹太法则）
 - 在任何一组东西之中，最重要的通常只占其中的一小部分（20%vs80%）
- 临床研究的关键点
 - 受试者保护，伦理问题
 - 随机化是否执行
 - 是否违背了入排标准
 - 干预/用药是否依从
 - 主要终点指标是否准确可靠，失访率情况



80
20

谢谢大家！

李会娟

13488727990

pucri_lihj@bjmu.edu.cn

北京大学临床研究所

PU IRB伦理审查经典案 例解读

张海洪：hrpp@bjmu.edu.cn

北京大学受试者保护体系办公室

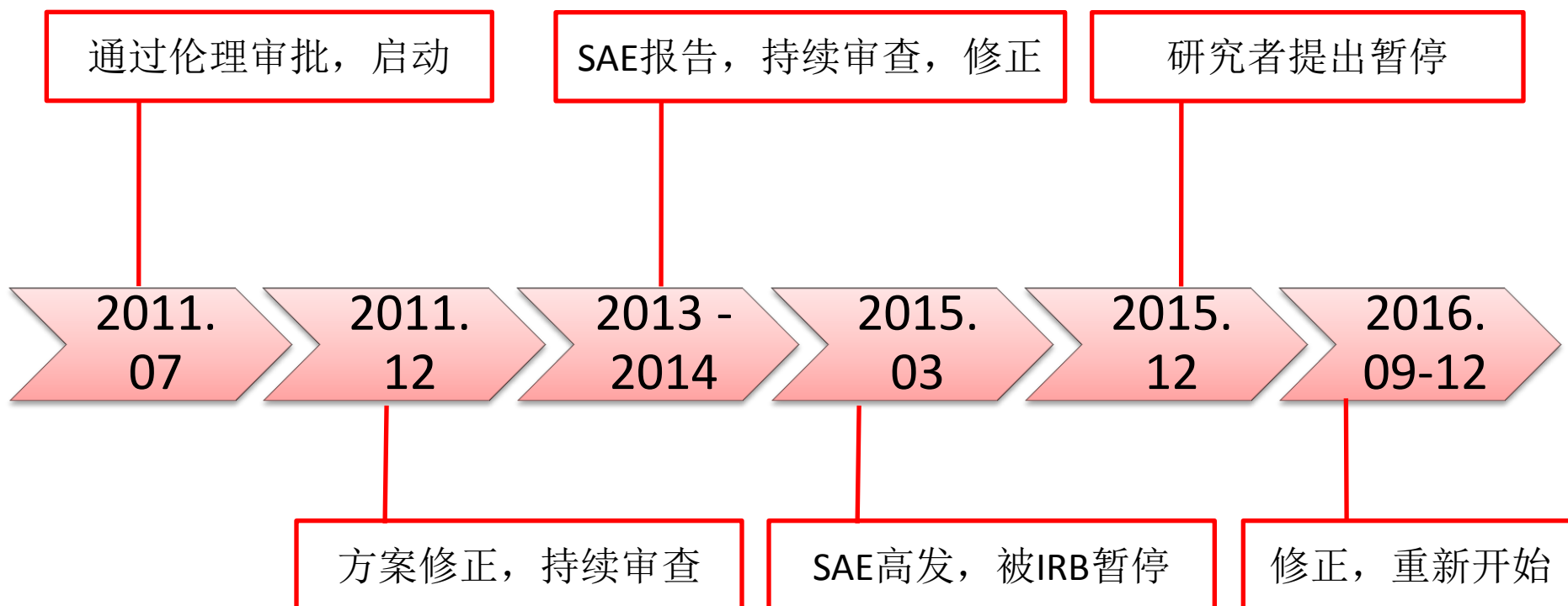
什么样的研究是“好”的研究？

案例一：

- 建立了特定疾病的队列和数据库
- 发表了1篇Lancet， 2篇JAMA
- 更多研究成果在撰写过程中.....

什么样的研究是“好”的研究？

- 案例二：

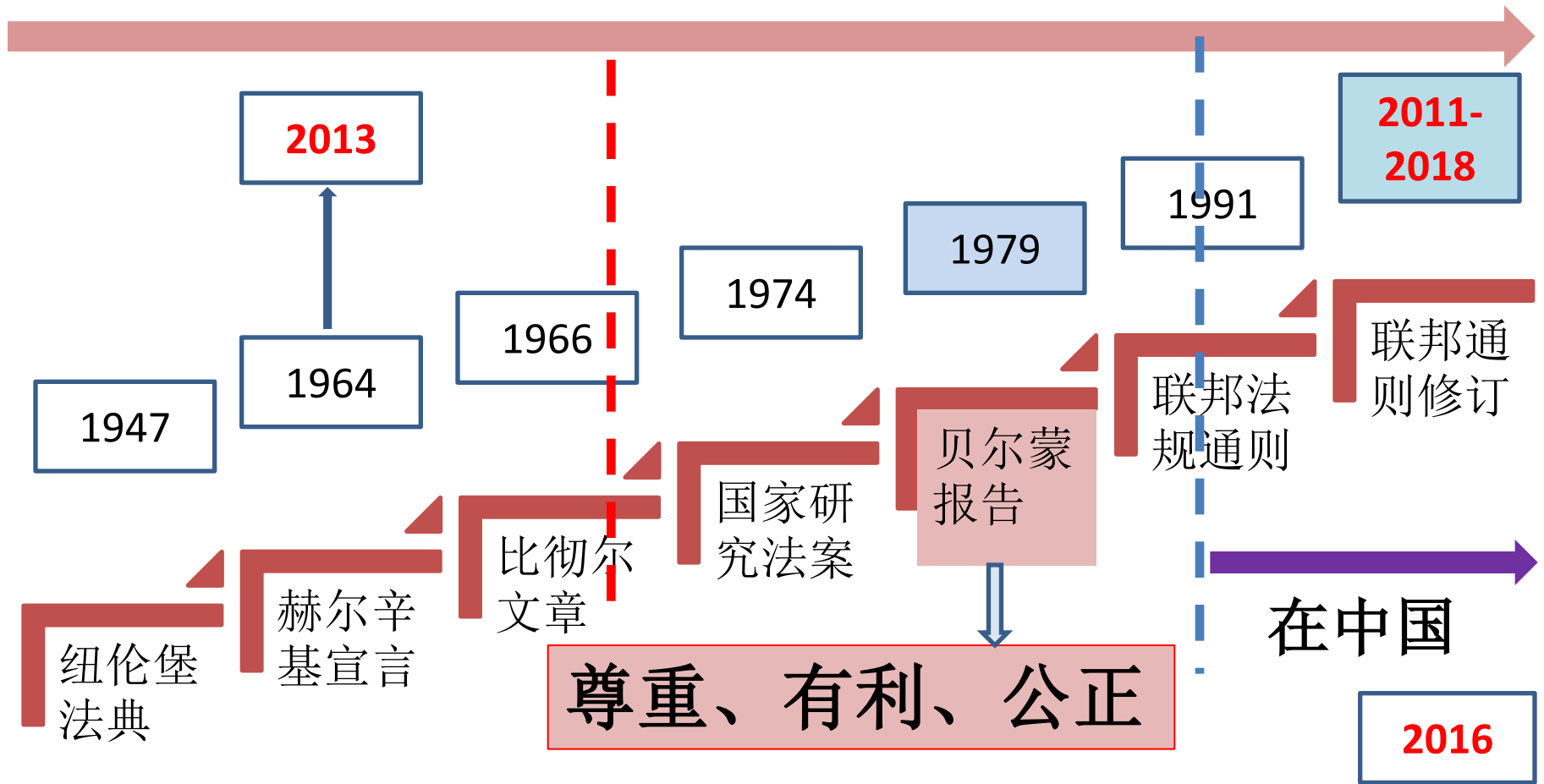


需要讨论（/澄清）的问题

- 1. 伦理审查对研究有何意义？
- 2. 为什么伦理审查要贯穿研究的全过程？



伦理审查的发展历史



贝尔蒙报告三大伦理原则

- 尊重原则

- 尊重自主性
- 知情同意

- 公正原则

- 相同的人相同对待
- 公平选择受试者
- 风险获益公平分配

- 有利原则

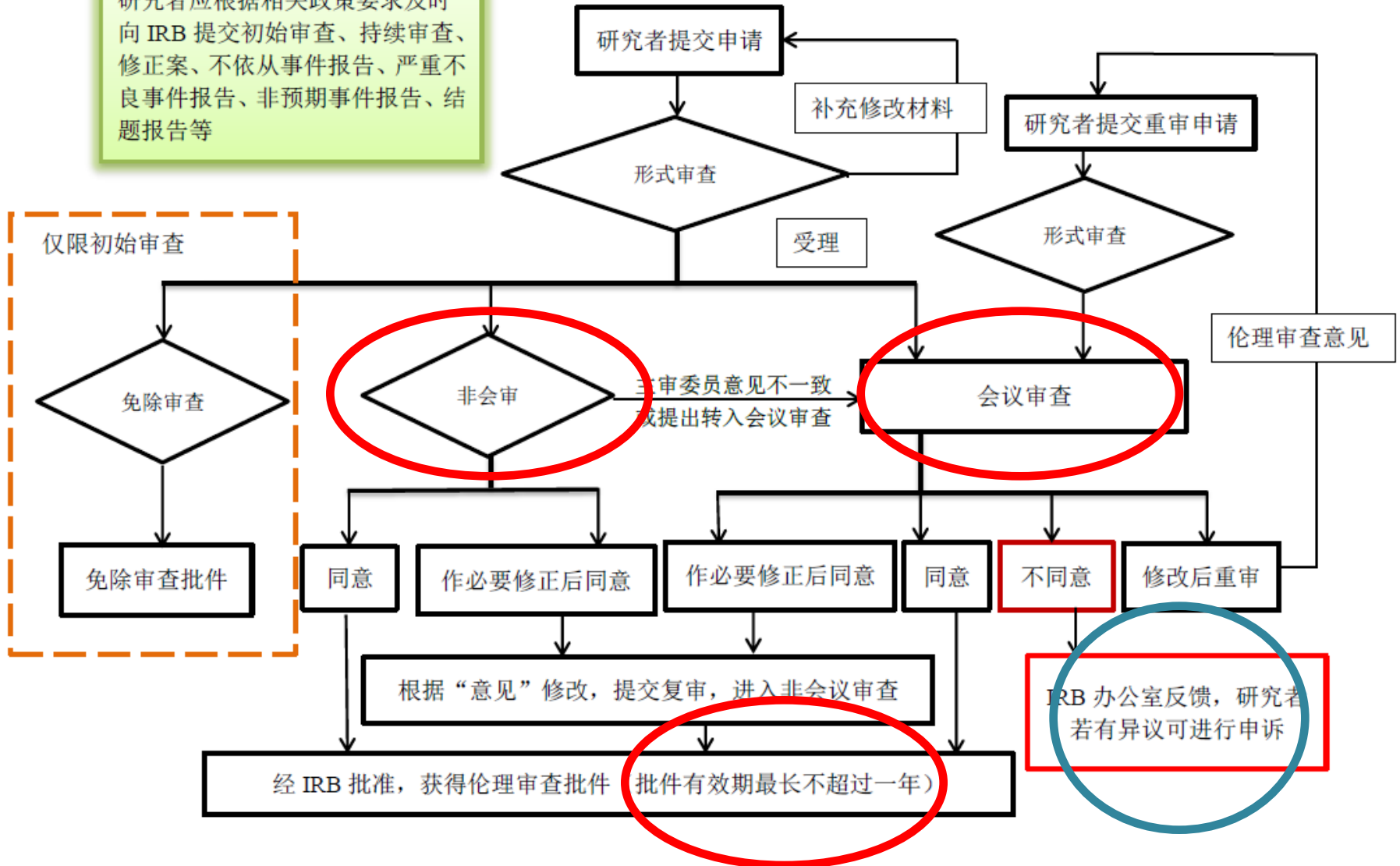
- 合理的风险获益比
- 风险获益评估



伦理审查、知情同意

北京大学生物医学伦理委员会伦理审查流程图

研究者应根据相关政策要求及时向 IRB 提交初始审查、持续审查、修正案、不依从事件报告、严重不良事件报告、非预期事件报告、结题报告等



伦理审查七大标准

↓
受理：决定**审查方式**、主审委员 → 受理通知

↓
委员审查：取决于审查方式（会审、非会审、免审）

← 沟通

审查标准：

1. 研究设计：科学性和有效性
2. 风险获益评估
3. 公平的选择受试者
4. 知情同意
5. 知情同意书存档
6. 数据安全监查计划（DSMP）
7. 弱势群体保护



PU IRB经典案例

- 一项
中心
 - 目的
接受的
的lg
有效
 - 2011年7月5日，PU IRB审批通过
 - 2012年11月8日，提交持续审查申请
1. 批件有效期最长不超过1年，提前30天提交“持续审查”；
 2. 如果没有按时提交，怎么办？ --- 提交不依从事件报告

案例续.....

- 2011年12月第三次**课题学术委员会**建议：
 - 把**入选标准**由原来的肾活检后5年内确诊的IgA肾病，修改为2年内，但是亦可延长至3年
 - 经学术委员会签字，国际统一研究方案编号（GI-12-2011），方案定稿日期（2011-12-13）

原来获得批准的方案，有任何变动，均需报告伦理委员会，提交“修正案审查申请”，获得批准后，再严格按照批准方案实施

案例续.....

- 2013年2月2日，提交SAE报告
 - 审查建议：加强研究风险管理
 - **2013年10月29日，提交第2次持续审查**
 - 2014年9月10日 提交SAE报告
 - 肯定相关，予
 - 审查建议：力
 - **2014年9月24**
 - 2015年3月31
 - 很可能有关，
- 同意研究继续进行，建议：
1. **暂停**入组新的受试者；
 2. 建议统计中国受试者中SAE的具体情况；如能统计该试验的全球数据则更好。

案例续.....

- 2015年5月17日， IRB受理第8次修正
- 2015年5月21日， 数据安全监查委员会（DSMB）电话会议：
 - 该委员会审阅了研究揭盲数据， 包括不良事件
 - The DSMB recommends **continuation of the trial**, to be informed of **major protocol amendments**
 - and the next data review and DSMB meeting in six months, November 2015, in San Diego, USA.
- 2015年6月3日， PU IRB批准（修正案）

案例续.....

- 2015年11月6日DSMB会议：
 - 全球数据审核
 - 发现SAE的发生率在试验组和对照组中出现不平衡性，且多数与研究药物相关
 - 提出应暂停招募和随机
 - 建议如果继续该研究需要进一步减少研究药物剂量以保障受试者安全

案例续.....

- 学术委员会于2015年11月24日
- 决定停止随访
- 对于在筛选
- 对于仍在接受研究药物治疗的受试者予以破盲，试验组受试者予以药物减量，并给予预防感染的治疗，密切关注受试者安全性
- 对于已经完成研究治疗的受试者按原方案继续随访至研究结束
- 2015年11月24日，研究者提交“暂停研究申请”，12月8日，PU IRB同意其申请

案例续.....

- 2016年9月，递交“重新开始研究”申请
 - 2015年底，出于安全性考虑暂停研究
 - 整改，降低试验用药剂量
 - 为预防重度感染，在随机分配后的前3个月使用预防药物干预
- 拟重新开始研究，提交伦理审查，3次复审，2016年12月30日获得批准
 - 知情同意书

案例续.....

- 2017年4月，第7次持续审查+不依从事件报告
 - 2016年10月13日获得持续审查批件，有效期为半年，失效日期为2017年4月12日
 - 项目负责人于2017年4月17日整理伦理资料时发现方案修订案批件的有效期为2017年4月12日，遂于**2017年4月18日**向伦理委员会提交持续审查申请#7
 - 2016年12月30日获得修正案#12的批件，误以为批件有效期的开始时间为2016年12月30日

TIP #1: 伦理审查获批后...

委员审查：取决于审查方式（会审、非会审、免审）

审查意见

研究者回复

审查批件

沟通

获得批件

务必仔细阅读批件说明、关注重要日期

请遵循伦理委员会批准的方案开展研究，保护受试者的健康与权益。↵

1. 研究过程中若变更项目负责人，对研究方案、知情同意书、病例报告表、调查问卷、招募材料等的任何修改，请提交修正案审查申请；↵
2. 请按照相关法律法规规定以及研究方案中对于安全性事件报告计划，及时向北京大学生物医学伦理委员会提交书面不良事件报告；↵

研究者没有遵从方案开展研究，可能对受试者的权益/健康、以及研究的科学性造成不良影响，请提交违规事件报告；↵

4. 申请人暂停或提前终止临床研究，请及时提交暂停/中止研究报告；↵

5. 研究结束时，请提交结题报告。↵

6. 本批件自批准之日起一年/半年/其他__内有效，请至少在失效日期前1个月提交持续审查申请。↵

批准日期

批件失效日期

主任委员签字

签署日期

TIP #2

- 伦理审查贯穿研究全过程
- 在研究团队中**落实责任人**，具体负责：
 - 跟进伦理审查
 - 伦理审查相关档案管理
 - 与IRB办公室进行及时沟通



TIP #3

**Always ask
Work together**



**IRB办公室: 010-82805751
llwyh@bjmu.edu.cn**



附件：伦理审查的审批标准

伦理审查审批标准（1）

研究设计：科学性和有效性

- 体现有利原则
- 研究目的（清楚、明确）
- 可行性：研究设计、方法、样本量等

伦理审查审批标准（2）

风险获益评估

- 有利原则的直接体现
- 风险最小化
- 尽可能避免不必要的风险
- 合理的风险获益比（个人VS.社会）

伦理审查审批标准（3）

公平地选择受试者

- 公平原则的体现
- 合目的性是首要前提
- 清晰明确的纳入/排除标准
- 合理地关注弱势群体

伦理审查审批标准（4,5）

知情同意：过程及存档

- 知情同意过程：如何接触
- 知情同意书文件存档
- 知情同意的免除（过程vs.签字）

伦理审查审批标准（6）

数据安全监查计划（DSMP）

- 主要依据：研究可能涉及的风险
- 不大于最小风险VS.大于最小风险
- 数据安全监查计划制定及批准
- 数据安全检查委员会（如适用）

伦理审查审批标准（7）

弱势群体保护

- 尊重原则、公平原则
- 弱势群体界定
- 额外的保护（胁迫vs.不当诱惑）

谢谢！

提问与讨论

