

北京大学科研伦理与科研诚信培训第二十二期（模块 B）日程

2019 年 6 月 18 日（星期二），时间：下午 01:00 - 04:30

地点：北京大学医学部逸夫教学楼 514

12:40 - 01:00	签到	
01:00 - 02:00	伦理审查与项目管理研究者经验分享	刘菊芬
02:00 - 03:00	样本量相关问题及伦理考虑	康晓平/张海洪
03:00 - 03:10	休息	
03:10 - 04:10	公共卫生相关研究涉及的伦理问题	王海俊
04:10 - 04:30	问题与讨论	

伦理审查与项目管理经验分享

刘菊芬

北京大学生育健康研究所

liujufen@bjmu.edu.cn

北京大学科研伦理与科研诚信培训(22期)

June 18, 2019

分享内容

- 伦理审查申请及执行
- 受试者保护体系稽查

Perinatal Epidemiology

Maternal
consideration

Fetal
issue



流行病学

围产医学

课题申请和参与经历

国家自然科学基金

- 2011-2013 多环芳烃及其代谢酶基因多态性与胎儿**神经管畸形**发生危险性之间的关系
- 2013-2015 COMT和MTHFR基因单体型及其血浆蛋白的表达与**神经管畸形**的相关性研究
- 2015-2018 PCP通路相关基因罕见变异及异常甲基化与胎儿**无脑畸形**的关联研究
- 2018-2021 胎儿中枢神经组织体细胞突变与**神经管缺陷**的关系研究
- 2018-2021 华北典型地区育龄妇女**多环芳烃**的体外及体内暴露水平研究

科技部国家重点研发计划

- 2016-2020 环境因素导致**重要器官发育异常**的关键环节

其他课题

- 2016-2017 北京市残疾人提前退休政策课题研究
- 2015-2016 环境污染与**生育力受损和人群不良健康结局**研究

与伦理委员会的接触

- From 2010: 申请各类课题，结缘
- 2012: NSF——青年基金
- 2014: AAHRPP Site Visit
- 2018-2019: PU HRPP常规稽查

涉及人的生物医学研究的伦理审查

- 伦理审查组织
- 伦理审查标准
- 伦理审查内容
- 伦理审查程序
- 监督管理

一、伦理审查组织

- 开展涉及人的生物医学研究和相关技术应用活动的机构，包括医疗卫生机构、科研院所、疾病预防控制和妇幼保健机构等：设立**机构伦理委员会**
- “伦理委员会”
 - “生命伦理委员会”、“医学伦理委员会”、“机构审查委员会”、“医院伦理委员会”
- 北京大学**生物医学伦理委员会（PU IRB）**

The study protocol was reviewed and approved by the **Institutional Review Board of Peking University.**

二、伦理审查标准

- 国家法律、法规和规章的规定
- 公认的生命伦理原则
 - “尊重”；“有利”；“无伤”；“公正”
- **《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》**
 - 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第11号.
2016.12.1起施行

涉及人的生物医学研究伦理审查原则

1. 知情同意
2. 控制风险
3. 免费和补偿
4. 保护隐私
5. 依法赔偿
6. 特殊保护

三、伦理审查内容

- 伦理审查委员会：由不同学科专家组成的，对涉及人的生物医学研究进行科学审查和伦理审查的组织。
- 科学审查
 - 必要性：因为不科学的研究计划必然也是不合伦理的，而且科学性、安全性和有效性往往结合在一起，而安全性和有效性与不伤害和有利原则紧密相连
 - 考虑到科研设计，包括避免风险或使风险最低化以及对安全性的监督
- 伦理审查

伦理审查的具体内容

1. **研究者**的资格、经验、技术能力等是否符合试验要求
2. **研究方案**是否符合科学性和伦理原则的要求
3. **受试者**可能遭受的风险程度与研究预期的受益相比是否在合理范围之内
4. 知情同意书提供的有关信息资料是否**完整易懂**，获得知情同意的过程是否**合规恰当**；
5. 是否有对受试者个人信息及相关资料的**保密措施**；
6. 受试者**入选和排除的标准**是否恰当和公平；
7. 是否明确告知**享有的权益**
8. 受试者是否因参加研究而获得**合理补偿**；
9. 是否有**专人**负责处理知情同意和受试者安全的问题；
10. 对受试者可能承受的风险是否有**预防和应对措施**
11. 是否涉及**利益冲突**
12. 是否存在社会舆论风险
13. 其他

向伦理委员会提交伦理审查材料

1. 伦理审查申请表
2. 研究项目负责人信息、研究项目所涉及的相关机构的合法资质证明以及研究项目经费来源说明
3. 研究项目方案、相关资料，包括文献综述、临床前研究和动物实验数据等资料；
4. 受试者知情同意书
5. 伦理委员会认为需要提交的其他相关材料

<http://research.bjmu.edu.cn/zl/llwyk/sjrdyjbgsz/index.htm>

下载最新版伦理审查申请表

research.bjmu.edu.cn/zl/llwyk/sjrdyjbgsz/index.htm

Links for 常用 【TED】 社会 CDC - Mater folic acid,pr Genetics of https--mc.m http--wiley- JAMA Netw CDC NHANES - S No



北京大学医学部
PEKING UNIVERSITY HEALTH SCIENCE CENTER

研究处

学科建设 学术发展 基地平台 科研项目 科研成果 技术转移 联系我们 公示

❖ 首页 > 专栏 > 伦理委员会 > 涉及人的研究表格下载

伦理委员会

■ 通知公告

■ 法规文献

■ 涉及人的研究表格下载

■ 动物伦理审查表格下载

■ 联系我们

涉及人的研究表格下载 >>

- AF01-D026_免除审查申请_v4 2019-05-20
- AF02-D042_初始审查申请表_v6 2018-08-28
- AF03-D006_复审申请_v2 2017-12-28
- AF04-D084_重新审查申请_v2 2017-12-28
- AF05-D002_修正案审查申请_v2 2017-12-28
- AF06-D005_持续审查申请_v3 2017-12-28
- AF08-D093_严重不良事件报告_v2 2017-12-28
- AF09-D071_不依从事件报告_v2 2017-12-28
- AF10-D008_暂停或中止研究申请_v2 2017-12-28
- AF11-D007_重新开始研究申请_v2 2017-12-28
- AF12-D034_结题报告_v2 2017-12-28

北京大学生物医学伦理委员会 (PU·IRB)

初始审查申请表

一、项目概况	
项目名称	
经费来源	
项目负责人	
项目负责人单位	
项目负责人 E-mail	
项目负责人电话/手机	
项目协调人	
项目协调人 E-mail	
项目协调人电话/手机	


送审文件清单（版本信息）


		文件名称	
<input type="checkbox"/>	1	项目负责人专业履历（签名，签署日期）	研究者的资格、经验是否符合要求
<input type="checkbox"/>	2	项目负责人伦理培训证明（发证日期：_____）	
<input type="checkbox"/>	3	研究方案（版本号：_____ 版本日期：_____）	研究方案的科学性和可行性
<input type="checkbox"/>	4	知情同意书（版本号：_____ 版本日期：_____）	受试者相关、利益冲突
<input type="checkbox"/>	5	研究病历和/或病例报告表（版本号：_____ 版本日期：_____）	
<input type="checkbox"/>	6	受试者日记卡（版本号：_____ 版本日期：_____）	
<input type="checkbox"/>	7	调查问卷（版本号：_____ 版本日期：_____）	
<input type="checkbox"/>	8	招募受试者的材料（包括广告等）	
<input type="checkbox"/>	9	曾向其他机构伦理委员会提交申请的相关说明（附审查材料、审查决定文件）	


北京大学生物医学伦理委员会


伦理审查受理通知


研究课题1： 国家自然科学基金


 01_初始审查申请_v1

 送审文件1 研究方案

 送审文件2-1 case 知

 送审文件2-2 contrc

 送审文件3 调查问卷

 送审文件4 项目负责

受理号	2012074 (生育健康所)
项目名称	COMT 和 MTHFR 基因单体型及其血浆蛋白的表达与神经管畸形的相关性研究
项目负责人	
项目负责人所在单位	
资金来源	国家自然科学基金青年科学基金项目
受理项目	<input checked="" type="checkbox"/> 初始审查 <input type="checkbox"/> 不良事件报告 <input type="checkbox"/> 暂停/提前终止研究
审查类别	<input type="checkbox"/> 修改后送审 <input type="checkbox"/> 持续审查报告 <input type="checkbox"/> 结题报告 <input type="checkbox"/> 修正方案 <input type="checkbox"/> 违背方案报告
送审材料	
审查形式	<input checked="" type="checkbox"/> 会议审查 <input type="checkbox"/> 非会议审查 <input type="checkbox"/> 紧急会议审查
预定审查日期	2012-11-22 下午 1:30 - 4:00
预定审查地点	北大医学部行政楼 435 会议室
备注	请按照以下要求准备纸质版材料, 于 11 月 15 日前送至伦理委员会办公室: 上述材料各 3 份 其中包括原件一套和审查费 2000 元。
受理人	
受理日期	2012-11-12

审查类别	初始审查	审查方式	会议审查
审查时间	2012-11-22	审查地点	北大医学部行政楼 435 会议室
参会委员			
审查文件	1、+研究方案（版本号：v1.0 版本日期：2012.11.9） 2、+知情同意书（版本号：v1.0 版本日期：2012.11.12） 3、+调查问卷（版本号：--SBDS-CC/2011.3 版本日期：2011.3） 4、+项目负责人专业履历（签名，签署日期）		

审查意见

依据《中华人民共和国执业医师法》、《医疗机构管理条例》、《药物临床试验质量管理规范》、《涉及人的生物医学研究伦理审查办法（试行）》、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》、世界医学会《赫尔辛基宣言》、世界卫生组织《生物医学研究审查伦理委员会操作指南》、国际医学科学组织委员会《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》等法律、法规、规章、规范性文件和国际准则，本伦理委员会审查决定为**作必要修正后同意**，具体意见如下：+

方案修改意见：

无。

知情同意书修改意见：

- 1、建议删除第一段“每个家庭都希望.....因此很难有效预防”，以免增加受试者的不适感；
- 2、建议将第三段的“穿刺取血”更改为“静脉取血”，以避免歧义；
- 3、补偿部分：请说明四个项目的补偿总额（20 元的总额偏低）；
- 4、知情同意书中，原“我们将保持可能剩余的标本.....如果您不同意，就不符合参加研究的条件”。建议前移至第一页的第三段。

其他：

- 调查问卷：请修改问卷的标题，以明示其调查性质，避免治疗性误解；

知情同意书

(病例用)

每个家庭都希望生一个健康的孩子，但有许多孩子出生时有各种各样的缺陷，给家庭带来沉重的精神和经济负担。由于大多数先天缺陷的病因不清楚，因此很难进行有效预防。

我们正在开展有关胎儿神经管畸形病因方面的研究课题，您的情况符合入组条件，因此，我们邀请您参加这些研究。本知情同意书将向您介绍研究目的、步骤、获益、风险、不便或不适等，请仔细阅读后慎重做出是否参加研究的决定。当研究人员向您说明和讨论知情同意书时，您可以随时提问并让他/她向您解释您不明白的地方。您可以与家人、朋友以及您的经治大夫讨论之后再做决定。

如果您同意参加以上研究，我们将询问一些与您本次怀孕有关的问题。您的孩子出生时或终止妊娠时，我们会收集 8ml 的脐带血并采集完整胎盘标本。同时，我们还将请您填写问卷和回答部分问题，大约需要 15 分钟。期间，我们会为您提供相关健康知识，并回答您所关心的问题。如果您有需要其他化验检查，我们还需要利用您化验检查的机会，多抽取 8ml 肘静脉血。另外，采集您丈夫的 2ml 静脉血或唾液。如若没有此常规取血检查，我们需要额外穿刺取血（包括您的丈夫）。我们要检测这些标本内的环境污染物、营养素和免疫水平、酶活性，并检测神经管畸形的

完全修改

静脉取血

我们希望能保存余下的标本，在今后研究出生缺陷或妇女和儿童的其它健康问题时可能会用得到。如果您不愿意参加，您可以拒绝。即便您同意参加后，也可在中途退出，这对您接受保健和医疗服务没有任何不利的影响。

受理号	2012074 (生育健康所)		
项目名称	COMT和MTHFR基因单体型及其血浆蛋白的表达与神经管畸形的相关性研究		
项目负责人	[REDACTED]		
项目负责人所在单位	[REDACTED]		
审查类别	初始审查	审查方式	会议审查
审查时间	2012-11-22	审查地点	北大医学部行政楼 435 会议室
参会委员	[REDACTED]		
审查文件	1、+研究方案 (版本号: v1.0 版本日期: 2012.11.9) 2、+知情同意书 (版本号: v1.0 版本日期: 2012.11.12) 3、+调查问卷 (版本号: SBDS-CC/2011.3 版本日期: 2011.3) 4、+项目负责人专业履历 (签名, 签署日期)		

审查意见

依据《中华人民共和国执业医师法》、《医疗机构管理条例》、《药物临床试验质量管理规范》、《涉及人体的生物医学研究伦理审查办法(试行)》、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》、世界医学会《赫尔辛基宣言》、世界卫生组织《生物医学研究审查伦理委员会操作指南》、国际医学科学组织委员会《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》等法律、法规、规章、规范性文件和国际准则,本伦理委员会审查决定为**作必要修正后同意**,具体意见如下:

方案修改意见:

无。

知情同意书修改意见:

- 1、建议删除第一段“每个家庭都希望.....因此很难有效预防”,以免增加受试者的不适感;
- 2、建议将第三段的“穿刺取血”更改为“静脉取血”,以避免歧义;
- 3、补偿部分:请说明四个项目的补偿总额(20元的总额偏低);
- 4、知情同意书中,原“我们将保持可能剩余的标本.....如果您不同意,就不符合参加研究的条件”。建议前移至第一页的第三段。

其他:

·调查问卷:请修改问卷的标题,以明示其调查性质,避免治疗性误解;

复审申请

一、项目概况	
伦理审查意见号	2012074
项目全称	COMT和MTHFR基因单体型及其血浆蛋白的表达与神经管畸形的相关性研究
项目负责人	[REDACTED]
项目负责人单位	[REDACTED]
E-mail	[REDACTED]
电话/手机	[REDACTED]
项目联系人	[REDACTED]
E-mail	[REDACTED]
电话/手机	[REDACTED]

二、送审文件

另附,并参见附件“送审文件清单”

二、修正情况

完全按伦理审查意见进行修改的部分:

知情同意书的修改:

- 1、删除了第一段“每个家庭都希望.....因此很难有效预防”
- 2、将第三段的“穿刺取血”更改为“静脉取血”;
- 3、原“我们将保持可能剩余的标本.....如果您不同意,就不符合参加研究的条件”,前移至第一页的第三段。

参考伦理审查意见进行修改的部分:

其他: 调查问卷:请修改问卷的标题,以明示其调查性质,避免治疗性误解;

说明:将原“孕产妇登记表”修改为“孕产妇调查表”;如果将出生缺陷病因研究等字样出现在标题里,会增加受试者的困扰,关于调查性质将由调查员在开始调查前给予说明。

没有按照伦理审查意见进行修改的说明:

4、补偿部分:请说明四个项目的补偿总额(20元的总额偏低);

说明:补偿是因受试者回答问卷等占用了时间,不是对采集生物标本的回报。补偿标准过高反而可能会造成“购买”受试者标本的印象,且会给以后类似研究带来困难。以往我们只补偿10元,目前补偿20元我们认为是比较合适的回回。

附件：审查文件清单

北京大学生物医学伦理委员会 伦理审查批件

伦理审查批件号: IRB00001052-12068

受理号	2012074 (生育健康所)		
项目名称	COMT 和 MTHFR 基因单体型及其血浆蛋白的表达与神经管畸形的相关性研究		
项目负责人	[REDACTED]		
研究单位	[REDACTED]		
审查类别	复审	审查方式	会议审查
审查时间	2012-11-22	审查地点	北大医学部行政楼 435 会议室
审查委员	[REDACTED]		
审查文件	[REDACTED]		
审查意见:	<p>依据《中华人民共和国执业医师法》、《医疗机构管理条例》、《药物临床试验质量管理规范》、《涉及人体的生物医学研究伦理审查办法(试行)》、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》、世界卫生组织《赫尔辛基宣言》、世界卫生组织《生物医学研究审查伦理委员会操作指南》、国际医学科学组织委员会《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》等法律、法规、规章、规范性文件和国际准则,经本伦理委员会审查,同意按研究方案开展本项研究。</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 研究过程中若变更项目负责人,对研究方案、知情同意书、招募材料等的任何修改,请提交修正案审查申请; 发生严重不良事件,请在获知后的 7 个工作日内提交严重不良事件报告; 请按照伦理委员会规定的持续审查频率,在截止日期前 1 个月提交研究进展报告; 当出现任何可能显著影响试验进行、或增加受试者危险的情况时,请立即向伦理委员会提交书面报告; 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; 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; 研究结束时,请提交结题报告; 本批件自批准之日起一年内有效。 		
批准日期	2012-12-05	持续审查日期	2013-12-04
主任委员签字	[REDACTED]		签署日期 2012.12.10

附件：审查文件清单

No.	文件名称
1.	研究方案 (版本号: 第 1 版 版本日期: 2012-11-9)
2.	知情同意书 (版本号: 第 2 版 版本日期: 2012-11) (病例组, 对照组)
3.	调查问卷 (版本号: 第 2 版 版本日期: 2012-11)
4.	项目负责人专业履历

一、项目概况	
伦理审查批件号	IRB00001052-12068
项目全称	COMT 和 MTHFR 基因单体型及其血浆蛋白的表达与神经管畸形的相关性研究
项目负责人	[Redacted]
项目负责人单位	
E-mail	
电话/手机	
项目联系人	
E-mail	
电话/手机	
二、送审文件	
另附，并参见附件“送审文件清单”	
三、修正情况	
提出修正者： <input type="checkbox"/> 项目资助方 → <input type="checkbox"/> 研究中心 → <input checked="" type="checkbox"/> 项目负责人 (PI)	
修正类别： <input type="checkbox"/> 研究设计 → <input type="checkbox"/> 研究步骤 → <input type="checkbox"/> 受试者例数 → <input type="checkbox"/> 纳入排除标准 <input type="checkbox"/> 干预措施 → <input checked="" type="checkbox"/> 知情同意书 → <input type="checkbox"/> 招募材料 → <input type="checkbox"/> 其他 (请说明)：调查问卷	
为了避免对受试者造成紧急伤害，在提交伦理委员会审查批准前对方案进行了修改并实施： <input checked="" type="checkbox"/> 不适用 → <input type="checkbox"/> 是	
修正的具体内容与原因：	
病例对照	1. → 将病例和对照的分别的知情同意书合并为一个。病例和对照的知情同意书只有个别地方不同，在知情同意书用语上进行区别后，用一个知情同意书是可以的，也是国内外普遍的做法。我们单位有不同的课题在同一个单位对 3 种不同疾病（神经管畸形、唇腭裂、尿道下裂）进行研究，如果每个研究的知情同意书都为病例和对照，就会有 6 种不同的知情同意书，非常容易混淆。如果使用错了，不仅对研究来说是损失，对研究对象也是不利的。
	2. → 将标本保存 10 年修改为永久。首先，采集到标本非常不容易，如果一个研究结束后就销毁，是严重的浪费。以后的研究，还要继续采集标本，对研究对象也没有益处。另外，在不同的时间点将期满的标本挑选出来，需要投入大量时间和精力，操作起来难度很大。因此，在研究对象知情同意的情况下，永久保存是最合理的安排。

语言描述

版本号

3. → 建议将知情同意书内“研究中将检测神经管畸形的易感基因，可能会有隐私泄露、基因歧视等风险。”一句删除。我们的研究课题的目的不是寻找遵循孟德尔遗传的致病单基因突变，而是很多人都有的基因多态性。这种多态性并不一定是某种疾病的“易感基因”。另外，由于科研而发生基因歧视的可能性是极小的，将这种小概率事件写到知情同意书内，可能会引起研究对象的过度恐慌。通过我们和基层医务人员沟通，担心很多人会因此不同意参加研究，导致募集不到足够的研究对象。

4. → 将调查表修改为与其余 3 个研究相同的版本号。本研究与另外 3 个研究 (IRB00001052-12061、IRB00001052-12067、IRB00001052-11011) 使用的是相同的调查表，但调查表版本不同。建议统一修改为 3.0 或其他一致的版本号。

四、修正案对研究的影响	
修正案是否增加研究的预期风险：	<input type="checkbox"/> 是 → <input checked="" type="checkbox"/> 否
修正案是否降低受试者预期受益：	<input type="checkbox"/> 是 → <input checked="" type="checkbox"/> 否
修正案是否涉及弱势群体：	<input type="checkbox"/> 是 → <input checked="" type="checkbox"/> 否
修正案是否增加受试者参加研究的持续时间或花费：	<input type="checkbox"/> 是 → <input checked="" type="checkbox"/> 否
如果研究已经开始，修正案是否对已经纳入的受试者造成影响： <input checked="" type="checkbox"/> 不适用 → <input type="checkbox"/> 是 → <input type="checkbox"/> 否	
在研究受试者是否需要重新获取知情同意： <input type="checkbox"/> 是 → <input type="checkbox"/> 否	
项目负责人签字	
日期年.....月.....日

附件：送审文件清单：

	文件名称
<input type="checkbox"/>	研究方案 (版本号: _____ 版本日期: _____)
<input checked="" type="checkbox"/>	知情同意书 (版本号: <u>3.0</u> 版本日期: <u>2012.12</u>)
<input checked="" type="checkbox"/>	调查问卷 (版本号: <u>3.0</u> 版本日期: <u>2012.12</u>)
<input type="checkbox"/>	招募受试者的材料

病例对照

标本保存

复审申请

北京大学生物医学伦理委员会
伦理审查意见

受理号	IRB00001052-12068-修 1		
项目名称	COMT 和 MTHFR 基因单体型及其血浆蛋白的表达与神经管畸形相关性研究		
项目负责人	[Redacted]		
项目负责人所在单位	[Redacted]		
审查类别	修正案	审查方式	会议审查
审查日期	2012-12-27	审查地点	北大医学部行政楼 435 会议室
审查委员	[Redacted]		
审查文件	1、知情同意书 (版本号: 3.0 版本日期: 2012.12) 2、调查问卷 (版本号: 3.0 版本日期: 2012.12) 3、修正案申请表		

审查意见

依据《中华人民共和国执业医师法》《医疗机构管理条例》《药物临床试验质量管理规范》《涉及人体的生物医学研究伦理审查办法（试行）》《药物临床试验伦理审查工作基本原则》《世界医学会《赫尔辛基宣言》》《世界卫生组织《生物医学研究审查伦理委员会操作指南》》《国际医学科学组织委员会《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》》等法律、法规、规范性文件和国际准则，本伦理委员会审查决定为**不同意**，具体意见如下：

- 1、由于病例组和对照组的知情内容并不完全一致，知情同意书应当分开撰写；

北京大学生物医学伦理委员会

不同意

一、项目概况	
伦理审查受理号	IRB00001052-12068-修 1
项目全称	COMT 和 MTHFR 基因单体型及其血浆蛋白的表达与神经管畸形的相关性研究
项目负责人	[Redacted]
项目负责人单位	[Redacted]
E-mail	[Redacted]
电话/手机	[Redacted]
项目联系人	[Redacted]
E-mail	[Redacted]
电话/手机	[Redacted]
二、送审文件	
另附，并参见附件“送审文件清单”	
二、修正情况	
完全按伦理审查意见进行修改的部分：	
1、知情同意书分开撰写；	
2、按照审查意见完善其余修正申请的内容；	
参考伦理审查意见进行修改的部分：	
没有按照伦理审查意见进行修改的说明：	
其他陈述：	

完全修改

北京大学生物医学伦理委员会 伦理审查批件

伦理审查批件号: IRB00001052-12068

受理号	2012074 (生育健康所)		
项目名称	COMT 和 MTHFR 基因单体型及其血浆蛋白的表达与神经管畸形的相关性研究		
项目负责人	[REDACTED]		
研究单位	[REDACTED]		
审查类别	复审	审查方式	会议审查
审查时间	2012-11-22	审查地点	北大医学部行政楼 435 会议室
审查委员	[REDACTED]		
审查文件	详见“送审文件清单”		
审查意见:	<p>依据《中华人民共和国执业医师法》、《医疗机构管理条例》、《药物临床试验质量管理规范》、《涉及人体的生物医学研究伦理审查办法（试行）》、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》、世界医学学会《赫尔辛基宣言》、世界卫生组织《生物医学研究审查伦理委员会操作指南》、国际医学科学组织委员会《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》等法律、法规、规章、规范性文件和国际准则，经本伦理委员会审查，同意按研究方案开展本研究。</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 研究过程中若变更项目负责人，对研究方案、知情同意书、招募材料等的任何修改，请提交修正案审查申请； 发生严重不良事件，请在获知后的 7 个工作日内提交严重不良事件报告； 请按照伦理委员会规定的持续审查频率，在截止日期前 1 个月提交研究进展报告； 当出现任何可能显著影响试验进行、或增加受试者危险的情况时，请立即向伦理委员会提交书面报告； 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； 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； 研究结束时，请提交结题报告。 本批件自批准之日起一年内有效。 		
批准日期	2012-12-05	持续审查日期	2013-12-04
主任委员签字	[REDACTED]	签署日期	2012.12.10

北京大学生物伦理委员会办公室：北大医学部 1 号行政楼 422 室（海淀区学院路 38 号）
电话：010-82805751 Email: llwyb@bjmu.edu.cn

北京大学生物医学伦理委员会 伦理审查批件

伦理审查批件号: IRB00001052-12068

受理号	IRB00001052-12068-修 1		
项目名称	COMT 和 MTHFR 基因单体型及其血浆蛋白的表达与神经管畸形的相关性研究		
项目负责人	[REDACTED]		
研究单位	[REDACTED]		
审查类别	修正案	审查方式	会议审查
审查时间	2012-12-27	审查地点	北大医学部行政楼 435 会议室
审查委员	[REDACTED]		
审查文件	1、知情同意书（版本号：v4.0 版本日期：2013.1）（病例组、对照组） 2、调查问卷（版本号：v4.0 版本日期：2013.1）		
审查意见:	<p>依据《中华人民共和国执业医师法》、《医疗机构管理条例》、《药物临床试验质量管理规范》、《涉及人体的生物医学研究伦理审查办法（试行）》、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》、世界医学学会《赫尔辛基宣言》、世界卫生组织《生物医学研究审查伦理委员会操作指南》、国际医学科学组织委员会《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》等法律、法规、规章、规范性文件和国际准则，经本伦理委员会审查，同意按研究方案开展本研究。</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 研究过程中若变更项目负责人，对研究方案、知情同意书、招募材料等的任何修改，请提交修正案审查申请； 发生严重不良事件，请在获知后的 7 个工作日内提交严重不良事件报告； 请按照伦理委员会规定的持续审查频率，在截止日期前 1 个月提交研究进展报告； 当出现任何可能显著影响试验进行、或增加受试者危险的情况时，请立即向伦理委员会提交书面报告； 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； 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； 研究结束时，请提交结题报告。 本批件保留原批件有效期。 		
批准日期	2012-12-05	持续审查日期	2013-12-04
主任委员签字	[REDACTED]	签署日期	2012.12.10

北京大学生物伦理委员会办公室：北大医学部 1 号行政楼 422 室（海淀区学院路 38 号）
电话：010-82805751 Email: llwyb@bjmu.edu.cn

注意持续审查时间与第一次获批时间一样！！

年度进展报告

持续审查

北京大学生物医学伦理委员会

北京大学生物医学伦理委员会

伦理审查批件

伦理审查批件号: IRB00001052-12068

研究进展报告

一、项目概况	
伦理审查批件号	IRB00001052-12068
批件失效日期	2013-12-04
项目全称	COMT 和 MTHFR 基因单体型及其血浆蛋白的表达与神经管畸形的相关性研究
项目负责人	
项目负责人单位	
项目负责人 E-mail	
项目负责人电话/手机	
项目联系人	
项目联系人 E-mail	
项目联系人电话/手机	
目前使用的方案&知情同意书的版本号及版本日期	方案: (版本号: v1.0 版本日期: 2012. 11. 12) 知情同意书: (版本号: v4.0 版本日期: 2013. 1) (病例组、对照组)
其他相关材料	

二、受试者信息 (若为多中心研究, 仅描述本中心情况)			
计划纳入研究例数:	600	已入组例数:	126
已完成例数:	126	提前退出例数:	0
严重不良事件例数:	0	已报告的严重不良事件例数:	0
入组的弱势群体例数: 126 (儿童、孕妇、认知功能障碍的成年人、因病情严重无法进行知情同意者、经济教育地位低下者、身患绝症预期寿命少于3个月等)			

受理号	IRB00001052-12068-持 1		
项目名称	COMT 和 MTHFR 基因单体型及其血浆蛋白的表达与神经管畸形的相关性研究		
项目负责人			
项目负责人所在单位			
资金来源	国家自然科学基金		
审查类别	持续审查	审查方式	非会议审查
审查文件	研究进展报告 (2012 年 12 月-2013 年 11 月)		
<p>审查意见:</p> <p>依据《中华人民共和国执业医师法》、《医疗机构管理条例》、《药物临床试验质量管理规范》、《涉及人的生物医学研究伦理审查办法 (试行)》、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》、世界医学会《赫尔辛基宣言》、世界卫生组织《生物医学研究审查伦理委员会操作指南》、国际医学科学组织委员会《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》等法律、法规、规章、规范性文件和国际准则, 经本伦理委员会审查, 同意按研究方案开展本研究。</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 研究过程中若变更项目负责人, 对研究方案、知情同意书、招募材料等的任何修改, 请提交修正案审查申请; 发生严重不良事件, 请在获知后的 7 个工作日内提交严重不良事件报告; 请按照伦理委员会规定的持续审查频率, 在截止日期前 1 个月提交研究进展报告; 当出现任何可能显著影响试验进行、或增加受试者危险的情况时, 请立即向伦理委员会提交书面报告; 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; 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; 研究结束时, 请提交结题报告。 本批件自批准之日起一年内有效。 			
批准日期	2013-11-27	持续审查日期	2014-11-26
主任委员签字		签署日期	2013-11-27



北京大学生物医学伦理委员会 (PU-IRB)

结题报告表

伦理审查批件号	IRB00001052-12068
批准日期	2014-10-30
项目全称	COMT 和 MTHFR 基因单体型及其血浆蛋白的表达与神经管畸形的相关性研究
经费来源	国家自然科学基金委员会
项目负责人	
项目负责人所在单位	
项目负责人 E-mail	
项目负责人电话/手机	
项目协调人	
项目协调人 E-mail	
项目负责人电话/手机	

1. 招募信息

招募终止日期	2015-10-29
招募终止原因	项目结束

2. 请根据实际情况适当的勾选下列方框。

D071-不依从事件报告表..... PU-IRB_AF_09_v2(2013-8-1)

北京大学生物医学伦理委员会 (PU-IRB)

不依从事件报告表

一、项目概况	
伦理审查批件号	IRB00001052-12068
项目全称	COMT 和 MTHFR 基因单体型及其血浆蛋白的表达与神经管畸形的相关性研究
经费来源	国家自然科学基金委员会
项目负责人	
项目负责人单位	
项目负责人 E-mail	
项目负责人电话/手机	
项目协调人	
项目协调人 E-mail	
项目协调人电话/手机	
二、不依从事件情况与原因 (请说明发生日期/发现日期/发现途径等)	
由于对于伦理审批流程不熟悉, 没有及时提交结题报告。	
三、不依从事件的影响	
是否造成受试者健康损害: <input type="checkbox"/> 是, <input checked="" type="checkbox"/> 否	
是否损害受试者的权益: <input type="checkbox"/> 是, <input checked="" type="checkbox"/> 否	
是否影响数据真实可靠: <input type="checkbox"/> 是, <input checked="" type="checkbox"/> 否	
四、不依从事件的 (计划) 处理措施	
补交结题报告。	
项目负责人签字	
日期	

北京大学生物医学伦理委员会 (PU-IRB)

伦理审查意见

受理号	IRB00001052-12068-结题+不依从		
项目全称	COMT 和 MTHFR 基因单体型及其血浆蛋白的表达与神经管畸形的相关性研究		
资金来源	国家自然科学基金委员会		
项目负责人			
项目负责人所在单位			
审查类别	结题审查+ 不依从审查	审查方式	非会议审查
审查文件	1. → 结题报告表 (2016年10月提交) (签字、签署日期) 2. → 不依从事件报告 (2016年10月提交) (签字、签署日期)		

审查意见

依据世界医学会《赫尔辛基宣言》国际医学科学组织委员会《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》《药物临床试验质量管理规范》《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》《药物临床试验伦理审查工作指导原则》等法律、法规、规章、规范性文件和国际准则, 以及北京大学受试者保护体系相关政策, 本伦理委员会审查决定为**同意结题**。

**按时提交
结题报告**

北京大学生物医学伦理委员会

主任委员 (签章):

日期: 2016-10-21

研究课题2：院校课题

环境污染物暴露与生育力受损及不良健康结局关系研究

Week	进展	
Week1	5.27 提交初始审查申请	
Week2	6.3 补充修改材料	
Week3	6.9 受理通知	
Week5	6.25 会议审查	
Week7	6.28 审查意见	6.30 重新审查申请
Week9	7.14 重审	7.17 重审-复审
Week10	7.23 批件	

初始审查

研究设计 (可多选)	<input checked="" type="checkbox"/> 病例对照研究 <input type="checkbox"/> 队列研究 <input checked="" type="checkbox"/> 横断面研究 <input type="checkbox"/> 非随机对照研究 <input type="checkbox"/> 随机对照研究 <input type="checkbox"/> 应用盲法 <input type="checkbox"/> 其他:
研究背景和目的 (100 字以内)	在燃煤污染严重的我国北方农村地区,研究燃煤污染与生育力受损及其他不良健康结局(呼吸心血管疾病)的关系。
受试者选择 (80 字以内)	(1) 生育力受损(怀孕时间延迟和不孕)妇女 (2) 燃煤污染高低发区一般人群
对照设置、干预措施、观察指标、随访情况 (200 字以内)	(1) 通过对生育力受损(怀孕时间延迟和不孕)妇女和正常怀孕妇女 PM _{2.5} 和 PAH 等环境污染物暴露水平比较,同时收集妇女尿液,分析环境污染物内外暴露与女性生育力受损之间的关联。 (2) 比较居住在燃煤污染高低发区的人群环境污染物外暴露和呼吸心血管疾患患病情况。
样本量、统计分析 (60 字以内):	(1) 生育力受损和正常怀孕妇女 30 对 (2) 燃煤污染高低发区一般人群 150 对(300 例) 采用 SPSS18.0 软件包进行数据分析。x ² 检验、多元 Logistic 回归模型进行分析。
风险/受益分析 (50 字以内)	对研究对象无特殊风险,研究结果可为研究对象提供环境暴露情况及预防建议。
拟研究时间	2015 年 7 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日

补充/修改材料通知↙

补充/修改材料通知

- 伦理培训证书
- 研究开始时间
- 纳入/排除标准
- 风险、获益
- 隐私保护
- 标本的二次利用
- 研究者资质
- 研究步骤、细节

受理号↙	↙
项目全称↙	环境污染物暴露与生育力受损及不良健康结局关系研究↙
经费来源↙	北京大学公共卫生学院↙
项目负责人↙	
项目负责人所在单位↙	
受理项目↙	<input type="checkbox"/> 免除审查 ···· <input type="checkbox"/> 修正方案 ····· <input type="checkbox"/> 暂停/提前终止研究↙
审查类别↙	<input checked="" type="checkbox"/> 初始审查 ···· <input type="checkbox"/> 持续审查报告 ···· <input type="checkbox"/> 重新开始研究 ···· <input type="checkbox"/> 复审 ······ <input type="checkbox"/> 不依从事件报告 <input type="checkbox"/> 严重不良事件报告↙ <input type="checkbox"/> 重新审查 ···· <input type="checkbox"/> 结题报告↙
补充申请材料↙	1.→项目负责人伦理培训证书(扫描件)↙
修改申请材料名称↙	修改内容↙
初始审查申请表↙	1.→研究开始时间原则上不得早于伦理审查批准时间;↙
研究方案↙	1.→请进一步明确受试者纳入/排除标准;↙ 2.→明确该研究涉及的风险以及受试者可能的获益;↙ 3.→补充受试者招募、知情同意及其过程等相关细节;↙ 4.→补充对受试者隐私保护及数据安全相关的考虑及对应措施↙ 5.→明确研究采集的血液、尿样标本是否仅用于此次研究, 剩余样本的后续处理等细节;↙ 6.→建议在研究团队中增加妇科专业且有临床资质的研究者, 并在研究团队名单中细化研究任务分工, 如受试者招募、受试者知情同意过程由谁负责;↙
知情同意书↙	1.→请统一对受试者的称谓, 统一用第二人称;↙ 2.→对“标本的二次使用”征求意见部分请前置;↙ 3.→请重新整合知情同意书第2和第3部分, 明确受试者的纳入标准、具体研究步骤等细节内容;↙ 4.→在“研究内容”部分, 进一步明确需要进行的检查, 血液、尿液标本的采集, 问卷填写等操作细节;↙ 5.→在“5. 参加本研究的获益”部分请调整现有表述, 使其更加清晰;↙ 6.→在“7. 研究费用和补偿”部分, 明确受试者可能获得的餐费和交通补助的具体金额;↙

伦理审查受理通知

受理通知

受理号	2015034 (公卫)
项目全称	环境污染暴露与生育力受损及不良健康结局关系研究
经费来源	
项目负责人	
项目负责人所在单位	北京大学生育健康研究所
受理项目 审查类别	<input type="checkbox"/> 免除审查 ···· <input type="checkbox"/> 修正方案 ······ <input type="checkbox"/> 暂停/提前终止研究 <input checked="" type="checkbox"/> 初始审查 ···· <input type="checkbox"/> 持续审查报告 ···· <input type="checkbox"/> 重新开始研究 ··· <input type="checkbox"/> 复审 ······ <input type="checkbox"/> 不依从事件报告 ·· <input type="checkbox"/> 严重不良事件报告 <input type="checkbox"/> 重新审查 ···· <input type="checkbox"/> 结题报告
送审材料	1. → 初始审查申请表 (签字、签署日期、盖章) 2. → 研究方案 (版本号: v1.0; 版本日期: 2015.5.25) (签字、签署日期) 3. → 知情同意书 (版本号: v1.0; 版本日期: 2015.5.25) 4. → 普通人群调查问卷 1 (版本号: v1.0; 版本日期: 2015.5.25) 5. → 婚检妇女调查问卷 (版本号: v1.0; 版本日期: 2015.5.25) 6. → 项目负责人专业履历 (签字、签署日期) 7. → 项目负责人伦理培训证明 (复印件)
审查形式	<input type="checkbox"/> 免除审查 ·· <input type="checkbox"/> 非会议审查 ·· <input checked="" type="checkbox"/> 会议审查 ·· <input type="checkbox"/> 紧急会议审查
预定审查日期	2015/06/25 下午 1:30~5:00
预定审查地点	北京大学医学部逸夫楼 504 会议室

3. → 自上次审查后所作修改。

这是第__1__次提交重审申请。

(请具体说明) 完全按照北京大学生物医学伦理委员会建议所实施的修改：

方案修改意见：

1. → 原方案中的两个研究内容不相关，建议将研究涉及的两个内容分开，分别进行申请；
2. → 明确方案中不孕症的临床检查是在该研究中进行，还是使用受试者的前期检查等临床信息；

知情同意书修改意见：

1. → 建议参照修改后的研究方案重新修改知情同意书；
2. → 调整知情同意书中过于专业的语言描述；如，PAHs 在第一次出现时应使用中文全称表述；研究内容等应使用简单直白的语言进行表述；
3. → 该研究涉及采集尿液，告知要二次使用，但没有告知标本将来的用途、存放地点，如果不同意二次使用将在何时销毁等细节；

对审查意见的回复：以上内容均完全按照伦理审查意见进行了修改，包括对原方案中的研究内容进行了拆分，考虑到时间和可行性等因素，本次仅仅对原研究方案中第一部分进行申请，原研究方案中的第二部分暂不开展；不孕症的临床检查在前期项目中已经完成，本研究不再进行相关检查；按照修改的方案对知情同意书进行了修改，对过于专业的语言和研究内容的语言表述均进行了修改；尿液的二次使用和存放等问题进行了补充。

重新
审查
申请

重新 审查 申请

(请具体说明) 参考北京大学生物医学伦理委员会建议所实施的修改: ↵

其他建议: ↵

1. → 补充提供“不孕症的环境危险因素研究”研究 (IRB00001052-13060) 的知情同意书, 明确收集血液标本时是否就标本的二次使用获得受试者同意; ↵

D084- 重新审查申请表..... PU-IRB_AF-04_v2-(2013-12-17)↵

对审查意见的回复: 补充了“不孕症的环境危险因素研究”研究 (IRB00001052-13060) 的知情同意书; 本研究仅仅是利用前期研究的相关数据 (血液标本的检测在前期项目中已经完成, 本研究不增加新的检测项目), 不存在对血液标本的二次利用问题。↵

未按照北京大学生物医学伦理委员会建议进行修改的说明 (如适用): ↵

无↵

其他解释说明 (如适用): ↵

1. → 本次修改增加了头发标本的收集, 在研究方案和知情同意书中均有明确说明。↵
2. → 本次修改增加了调查问卷, 内容包括对妇女的基本体格检查、居住地及周围环境、目前家庭室内环境情况、生活习惯、室内外活动时间等信息。↵

复审受理通知

伦理审查受理通知

受理号	2015034 (公卫) -重 1
项目全称	环境污染物暴露与生育力受损关系研究
经费来源	北京大学公共卫生学院
项目负责人	
项目负责人所在单位	
受理项目 审查类别	<input type="checkbox"/> 免除审查 ···· <input type="checkbox"/> 修正方案 ······ <input type="checkbox"/> 暂停/提前终止研究 <input type="checkbox"/> 初始审查 ···· <input type="checkbox"/> 持续审查报告 ···· <input type="checkbox"/> 重新开始研究 ··· <input type="checkbox"/> 复审 ······ <input type="checkbox"/> 不依从事件报告 ··· <input type="checkbox"/> 严重不良事件报告 <input checked="" type="checkbox"/> 重新审查 ···· <input type="checkbox"/> 结题报告
送审材料	1. → 重新审查申请表 (签字、签署日期、盖章) 2. → 研究方案 (版本号: v2.0; 版本日期: 2015.06.30) (签字、签署日期) 3. → 知情同意书 (版本号: v2.0; 版本日期: 2015.06.30) 4. → 育龄妇女调查问卷 (版本号: v1.0; 版本日期: 2015.06.30) 5. → 补充资料: “不孕症的环境危险因素研究” 研究 (IRB00001052-13060) 知情同意书 (v1.3·2014 年 9 月 30 日)
审查形式	<input type="checkbox"/> 免除审查 ···· <input checked="" type="checkbox"/> 非会议审查 ···· <input type="checkbox"/> 会议审查 ···· <input type="checkbox"/> 紧急会议审查
预定审查日期	NA
预定审查地点	NA
备注	1. → 请按照以下要求准备纸质版材料, 于 7 月 22 日前送至伦理委员会办公室: a) → 上述材料原件一套+此伦理审查受理通知 1 份。

复审审查意见

伦理审查意见

受理号	2015034 (公卫) -重 1		
项目全称	环境污染物暴露与生育力受损关系研究		
资金来源	北京大学公共卫生学院		
项目负责人	[REDACTED]		
项目负责人所在单位	[REDACTED]		
审查类别	重审	审查方式	非会议审查
审查文件	1.→ 重新审查申请表 (签字、签署日期、盖章) 2.→ 研究方案 (版本号: v2.0; 版本日期: 2015.06.30) (签字、签署日期) 3.→ 知情同意书 (版本号: v2.0; 版本日期: 2015.06.30) 4.→ 育龄妇女调查问卷 (版本号: v1.0; 版本日期: 2015.06.30) 5.→ 补充资料: “不孕症的环境危险因素研究” 研究 (IRB00001052-13060) 知情同意书 (v1.3-2014年9月30日)		

审查意见

依据世界医学会《赫尔辛基宣言》国际医学科学组织委员会《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》《药物临床试验质量管理规范》《涉及人体的生物医学研究伦理审查办法(试行)》《药物临床试验伦理审查工作指导原则》等法律、法规、规章、规范性文件和国际准则,以及北京大学受试者保护体系相关政策,本伦理委员会审查决定为**作必要修正后同意**,具体意见如下:

知情同意书修改意见:

- 1.→ 第三条中关于标本二次使用的选项,请将“=”修改为“□”;
- 2.→ 请进一步明确二次使用标本的可能目的,如:仅用于本研究;用于今后的类似的研究;用于今后不确定的研究,等;
- 3.→ 请明确告知受试者有权拒绝回答问卷调查中的任何问题。

伦理审查批件

伦理审查批件

伦理审查批件号：IRB00001052-15037

受理号	2015034-重 1-复 1		
项目名称	环境污染暴露与生有力受损关系研究		
经费来源	北京大学公共卫生学院		
项目负责人	[REDACTED]		
项目负责人所在单位	[REDACTED]		
审查类别	复审	审查方式	非会议审查
审查文件	1. 复审申请表（签字、签署日期） 2. 知情同意书（版本号：v3.0；版本日期：2015.07.17）		
审查意见：	<p>依据世界医学会《赫尔辛基宣言》、国际医学科学组织委员会《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》、《药物临床试验质量管理规范》、《涉及人的生物医学研究伦理审查办法（试行）》、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》、等法律、法规、规章、规范性文件和国际准则，以及北京大学受试者保护体系相关政策，经本伦理委员会审查，同意按研究方案开展本项研究。</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none">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；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；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；研究结束时，请提交结题报告。本批件自批准之日起一年内有效，请至少在失效日期前 1 个月提交持续审查申请。		
批准日期	2015/7/23	批件失效日期	2016/7/23
主任委员签字	[REDACTED]	签署日期	2015.7.23



结题报告

伦理审查意见

受理号	IRB00001052-15037-结题+不依从		
项目全称	环境污染物暴露与生育力受损关系研究		
资金来源	北京大学公共卫生学院		
项目负责人	[REDACTED]		
项目负责人所在单位	[REDACTED]		
审查类别	结题审查+ 不依从审查	审查方式	非会议审查
审查文件	1. → 结题报告表（2016年11月提交）（签字、签署日期） 2. → 不依从事件报告表（2016年11月提交）（签字、签署日期）		

审查意见

依据世界医学会《赫尔辛基宣言》、国际医学科学组织委员会《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》、《药物临床试验质量管理规范》、《涉及人的生物医学研究伦理审查办法（试行）》、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》、等法律、法规、规章、规范性文件和国际准则，以及北京大学受试者保护体系相关政策，本伦理委员会审查决定为**同意结题**。

北京大学生物医学伦理委员会

主任委员（签章）： [REDACTED]

日期：2016-11-28

研究课题3：重点研发计划

初审
复审
复审2
终审
持续审查
修正
持续审查
稽查

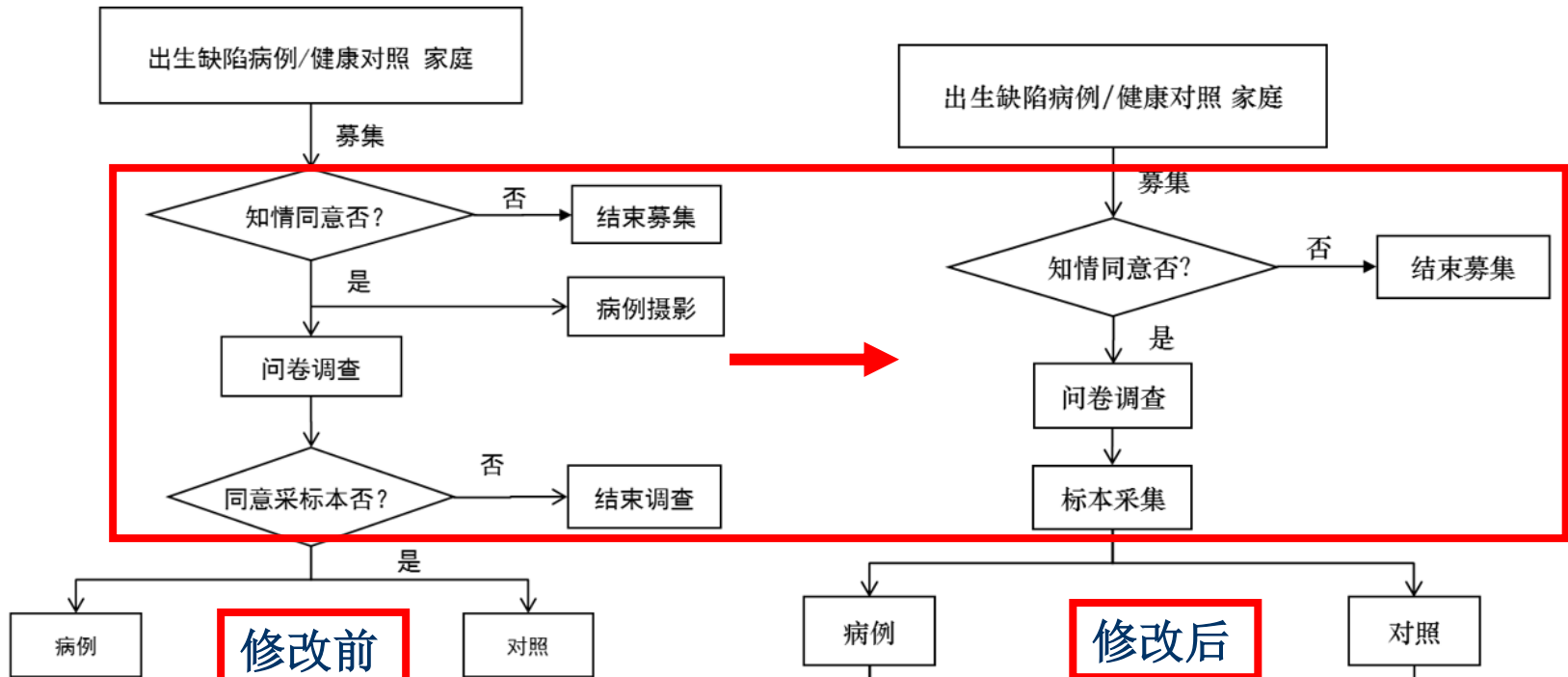
2016-5-11 预申请初始审查	2019/6/17 14:57
2016-10 初始审查(new)	2019/5/31 18:20
2016-11 复审	2019/5/31 18:22
2016-11-复审2	2018/11/12 11:28
2017.10 持续审查提交	2018/10/29 8:00
2017-1-修正案	2018/11/2 11:40
2019 GCP	2019/4/12 14:13
201808 修正案	2019/5/31 19:04
201810 持续审查	2019/2/4 10:25
201812 伦理稽查	2019/5/31 20:05
批件	2018/12/13 13:39

复审1

方案修改意见及修改

1. 研究流程图显示在问卷调查结束后根据受试者意愿采集标本，对不同同意采集标本的，调查结束。建议在同意采集标本后进行问卷调查。

对流程图进行了相应修改。



复审1

方案修改意见及修改

2. 补充生物样本长期保存计划，如存放地点及条件增加标本保存计划。

3. 生物标本长期保存。

生物标本将存放在生育健康研究所实验室-86℃超低温冰箱内保存。冰箱装配有温度监控系统，可以实时监测冰箱内的温度，并定期有专人检查记录冰箱的运行情况。

复审1

知情同意书修改意见

1. 对照组知情同意书：建议在“1.为什么进行这项研究”中增加告知作为对照组参加本研究，对研究有重要贡献。

- 增加了使用健康对照的意义和贡献。

1. 为什么进行这项研究？

某些环境致畸因素可能与出生缺陷的发病风险相关。本项目拟采用病例对照研究方法，筛选并鉴定与我国常见重大出生缺陷风险相关的环境因素并研究其致病机制；同时，寻找与胎儿发生缺陷可能相关的易感基因。进行这样的研究，需要将生育缺陷孩子的妇女和生育健康孩子的妇女进行比较。因此，生育健康孩子的妇女作为对照参加研究，对研究有重要贡献。

2.请补充告知研究内容包括问卷调查，并说明有权不回答敏感问题，告知填写问卷所需大概时间。

- 3. 本研究包括哪些内容？

如果您同意参加，我们将询问一些与您本次怀孕有关的问题，填写调查问卷，大约需要 15 分钟。有些问题如果您觉得不便回答，可不回答。

复审1

知情同意书修改意见

3. 请说明“拍摄先天缺陷胎儿的照片，用于专家诊断时参考”的具体用途。

- 增加了用于专家“确诊缺陷时”参考

4. 本研究的较大风险为隐私泄露，在风险评估中请告知文字或电子信息保存的地点和负责人。

- 增加了相应的描述：“您的档案将保存在生育健康研究所有锁的档案柜中，电子信息保存在设置密码的计算机中，锁钥密码由***博士负责，仅供研究人员查阅。”

复审1

没有按照伦理审查意见进行修改的说明

1. 建议将合作妇保院人员增加到研究团队中，并注意做引产决定的人不能是研究团队成员
 - 妇保院的工作涉及多家北京以外医院、人员众多，他们多是在常规工作的基础上，负责某一部分具体工作，对研究本身不具备实质贡献，作为研究团队成员不十分合理。
 - 另外，作为研究团队成员可能会带来利益冲突。

复审2

伦理审查意见进行修改的说明

- 建议将合作妇保院人员增加到研究团队中，并注意做引产决定的人不能是研究团队成员。
- 负责募集的妇保院的工作人员加入了研究团队。

研究团队成员名单

姓名	职称	单位	签字	日期
	研究员	北京大学生育健康研究所		
	研究员	北京大学生育健康研究所		
	研究员	北京大学生育健康研究所		
	研究员	北京大学生育健康研究所		
	理研究	北京大学生育健康研究所		
	理研究	北京大学生育健康研究所		
	理研究	北京大学生育健康研究所		
	主任医	日幼保健院		
	主任医	日幼保健院		
	主任医	日幼保健院		
	主任医	日幼保健院		
	主任医师	日幼保健院		

多中心

修正1

知情同意书

1. 病例和对照知情同意书内“7. 研究费用和补偿”部分内容表述和补偿方式变更

- 旧版：……我们将给您100元补助，用于支付您的误餐费和交通费。
- 新版：……我们将给您发放100元现金或提供不低于100元的等值医疗保健服务，用于补偿您的误餐费和交通费。
- 修正原因：
 - (1) 受试者对于金钱比较敏感，容易误认为我们的研究是为了赚钱；另外，根据医生的反馈，大多数受试者更乐意接受医疗保健服务。
 - (2) 协作医院均是公立医院，支付现金给受试者，在财务上操作有困难。

修正2

调查问卷

2. 简化调查问卷

- 旧版调查表有**3**页内容，参与调查的医生反馈过于复杂，影响受试者募集。
- 新版调查表缩减为**2**页。

（注：为了保持新旧版调查表内问题编号的一致性，新版调查表的问题编号不连续。在培训时，会特别强调。）

北京大学受试者保护体系认证实地访谈

- 美国人体研究保护项目认证协会：NGO/NPO

AAHRPP认证也被公认为人体医学研究保护的最严格、最完整的国际共识准则。从5个方面进行审议：

- (1) 人体研究项目执行机构，如医院、药物临床试验机构或者大学等
- (2) 人体研究项目审查机构，如医院/机构伦理审查委员会(IRB)
- (3) 研究项目负责人，主要是研究者和研究工作人员
- (4) 研究项目的资助机构，如生物医药企业或临床研究合同组织(Clinical Research Organization, CRO)等
- (5) 参与研究项目的受试者或其合法代理人

2014/11/4: AAHRPP Site Visit

质量监管

稽查 Audit

- 执行方：申请者、资助方、HRPP QA办公室
- 定义：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

受试者保护体系（PU HRPP）常规稽查

- 2018-9-14 PU HRPP启动2018年下半年常规稽查
(科研处-学院-项目负责人)
- 2018-10-31 PU HRPP常规稽查前沟通
(稽查员-项目负责人)
- 2018-11-7 项目现场稽查确认函
- 2018-11-13 项目现场稽查
- 2018-12-13 现场稽查

受试者保护体系（PU HRPP）常规稽查

- 2018-12-21 项目稽查报告相关沟通
- 2018-12-24 项目稽查报告回复
- 2019-1-4 项目稽查报告

（PU HRPP-IRB-项目负责人）

- 2019-1-4 填写不依从事件报告表

（项目负责人-IRB）

- 2019-1—2019.4 现场落实、整改

委托书

PU HRPP 质量保证办公室：

经 PU HRPP 工作小组会议决定，拟委托你们继续开展 2018 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：[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 [REDACTED]，联系电话：010-82805921；电子邮件：hrpp@bjmu.edu.cn。

北京大学受试者保护体系办公室
北京大学生物医学伦理委员会（代章）

2018 年 9 月 13 日



稽查主要内容

- 评价项目负责人及项目成员是否履行其主要职责
- 评价项目研究实施情况，如研究实施与方案、标准操作规程（SOP）的一致性；研究数据的质量，包括可溯源性、真实性和完整性等
- 评价研究对象的权益是否受到保障，如知情同意过程、信息保密等是否符合伦理要求

各司其责——按部就班——权益保障

稽查第一部分：现场（分中心）稽查

老师、老师：

您们好！

按照计划，我将按约定时间于**2018年11月13日(下周二)下午1:00**到县妇幼保健院《环境因素》项目现场稽查相关工作，约需半天时间，感谢您们的配合和支持。

现场稽查安排

- 与研究者面谈，至少需研究中心PI、临床研究协调员、负责研究具体实施的研究人员在场。内容包括：
- 介绍稽查流程；了解课题负责人、项目协调员及研究相关人员是否明确并履行其主要职责；确认研究人员配备分工及培训情况（职责分工授权表等）；了解项目进度及执行情况包括内部质控、数据管理等；了解源文件及研究物资的保存；
- 相关研究人员协助了解研究相关过程，包括招募受试者过程、谈署知情同意过程、筛选和入组记录管理情况、资料收集（调查问卷）、标本管理（采集、处理、保存、运送、以及检测以及记录）、方案违规事件与严重不良事件的上报、内部质控流程、调查问卷运送、数据录入等；

文件核查和标本核查

研究相关文件册和所有研究文件；

- 受试者**知情同意书**签署情况随机抽取受试者5%至少15例进行核查
- 核查数据质量：病例组与对照组各抽取2例受试者进行100%**原始数据**核查
- 核查标本管理情况

稽查第二部分：项目PI、协调员

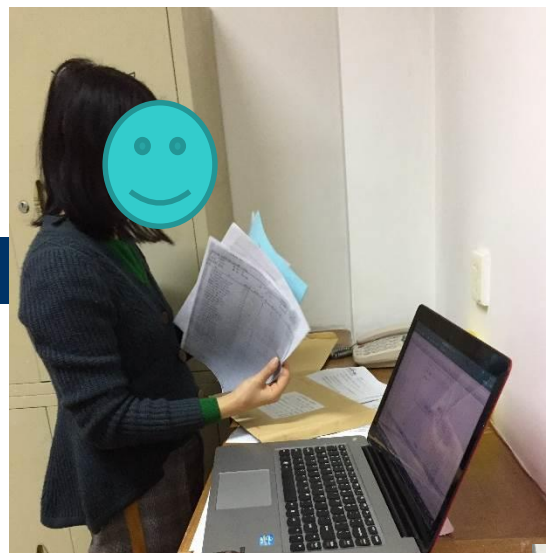
- 面谈了解本项目整体进展以及执行情况；
- 本项目相关文件册和所有研究文件（整体项目）；
- 核查数据质量：
- 调查问卷与数据库系统录入的一致性核查：病例组与对照组各抽取2例受试者进行100%原始数据一致性核查；
- 项目标本管理情况包括存储，检测以及记录情况（整体项目）
- 稽查后小结：讨论并确认稽查发现

稽查要准备的资料

提前准备好所有的研究文件：原始文件

- 签字版知情同意书
- 标本管理相关记录
- 调查问卷等

稽查现场



稽查发现的主要问题1：知情同意书签署

发现问题

- 本中心所有入组受试者（*例）均只签署一份知情同意书，未提供一份给受试者保存；
- 5例受试者未签署最新版知情同意书。

研究者澄清、解释、说明

- 培训时强调不到位，督导不够。已通知**县相关人员，提供给受试者一份签署的知情同意书。
- 通常耗材、知情同意书等会提前发到分中心，分中心再转发到各参加项目医院，因此会存在更新不及时的情况。

稽查发现的主要问题2：标本采集

- 胎盘收集率：88.9%(32/36) ●
 - 脐带收集率：88.9% (32/36)
 - 皮肤组织收集率：0%(0/36)
 - 脐带血收集率：13.9%(5/36)
 - 抽查的9例100%核查，其中5例受试者采集的头发量不足（6/9）
- 由于知情同意和技术操作方面的困难，只能要求尽可能按照研究设计实施。
- 本中心病例组皮肤组织采集困难：大夫心理上难以接受，故未采集。
 - 脐带血收集困难：孕中期引产后容易凝血，采集不到脐带血。

稽查发现的主要问题3：调查问卷

- 提交给伦理的调查问卷文件以版本号与日期命名，但正文内无版本号与日期
 - 5例受试者使用的调查问卷版本是V1.0 2016-09-19，应使用最新版调查问卷版本V2.0 2018-08:
- 11月13日发放的新问卷已将问题更正。目前最新的版本号是：V2.0 2018-08
 - 通常耗材、问卷等会提前发到分中心，分中心再转发到各参加项目医院，因此会存在更新不及时的情况。新发问卷已将问题更正。

稽查发现的主要问题4：研究文件

- 本研究有研究团队组织管理框架及研究人员分工，分中心亦有详细的研究人员任务分工，但北大课题组与医院组研究人员职责分工表均需要PI签字授权。
- **县妇幼计生服务中心（妇幼保健院）与合作医院（**市第二人民医院、**县人民医院）均无伦理委员会，故无医院相关项目伦理批件。建议补充接受北京大学生物医学伦理委员会批件的说明
- 之前没有意识到北大课题组与医院组研究人员职责分工表均需要PI签字授权的问题，以后增加
- 之前了解到医院无伦理委员会，但是项目已经经过北京大学生物医学伦理委员会的审批，不知道各参与医院也要接受学校伦理委员会批件，以后增加

现场工作人员的GCP培训

国家药品监督管理局高级研修学院

关于举办药物临床试验质量管理规范(GCP)网络培训的通知

2017年10月8日，中共中央办公厅和国务院办公厅联合印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，为规范药物临床试验过程，保障受试者权益和安全，保证药物临床试验质量，加强药物临床试验机构管理，帮助研究者、申办者和监查员严格遵循GCP原则，国家药品监督管理局高级研修学院在开办面授培训的基础上，将GCP培训制作成网络课程，供全国药物临床研究学习。现将有关事项通知如下：



保护受试者权益——知情同意

- WHO

PI授权，经过培训的研究人员

- WHEN

入组前，所有研究相关活动启动之前

- HOW

1. 签署获得IRB批准的**最新版本**
2. 医生和受试者均需同时**签署姓名和日期**
3. 一式**两份**，医生留一份，受试者带一份

科学与伦理

源于心，始于行；

早准备，多沟通；

年更新，报进展；

真科学，好伦理；

预祝大家科研工作多丰收！

样本量相关问题及 伦理考虑

康晓平

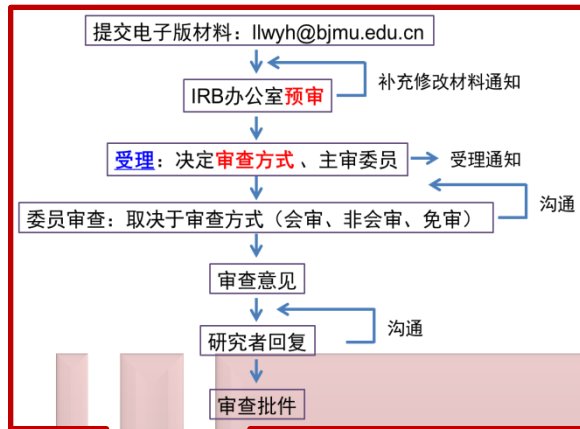
北京大学公共卫生学院

张海洪

北京大学受试者保护体系

2019.06.18

伦理审查的“生命周期”



初审

跟踪审查：持续审查、修正案、不依从/方案违背、严重不良事件/非预期问题，暂停或中止……

结题

北京大学生物医学伦理委员会 (PU IRB)

初始审查申请表

七、研究摘要

研究设计 (可多选)	<input type="checkbox"/> 病例对照研究 <input type="checkbox"/> 队列研究 <input type="checkbox"/> 横断面研究 <input type="checkbox"/> 非随机对照研究 <input type="checkbox"/> 随机对照研究 <input type="checkbox"/> 应用盲法 <input type="checkbox"/> 其他:
研究背景和目的 (100字以内)	
受试者选择 (80字以内)	
对照设置、干预措施、观察指标、随访情况 (200字以内)	
样本量、 统计分析	
风险/受益分析 (50字以内)	
拟研究时间	年 月 日至 年 月 日

北京大学生物医学伦理委员会 (PU IRB)

修正案审查申请表

三、修正情况

提出修正者： 项目资助方 研究中心 项目负责人

修正类别：

研究设计 研究步骤 受试者例数 纳入排除标准
 干预措施 知情同意书 招募材料
 其他（请说明）：

之前是否提请过修正案： 是 次数__
 否

内容

- 与样本量有关的主要参数
及常用的样本量估计方法
- 与样本量有关的伦理考虑

-- 样本量的主要参数

1. 检验水准 $\alpha=0.05$

2. 检验效能 (power) = $1-\beta$ 为 0.9 或 0.8

3. 标准差 S (σ 的估计值)

4. 两个总体参数间的差值 $\delta = \mu_1 - \mu_2$, 或
 $\delta = \pi_1 - \pi_2$

S 、 δ 这两个参数可来自预实验、相关文献、
或专业领域认可的经验值

常用的样本量计算公式 (1)

研究方法	样本量计算公式
病例对照 (因素探讨)	$n = \frac{(Z_{\alpha/2}\sqrt{2pq} + Z_{\beta}\sqrt{p_0q_0 + p_1q_1})^2}{(p_1 - p_0)^2}$
队列研究 (因素探讨)	同上
两组平行对照 的临床试验 (差异性研究)	$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2} [p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)]$
两生存率比较 (随访研究)	$n = \{Z_{\alpha}[p^2(Q_e^{-1} + Q_c^{-1})]^{1/2} + Z_{\beta}(p_e^2 Q_e^{-1} + p_c^2 Q_c^{-1})^{1/2}\}^2 / (p_e - p_c)^2$

常用的样本量计算公式（2）

研究方法		样本量计算公式
非劣性试验 (证实性研究)	定量指标	$n = 2 \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta) s}{\delta} \right]^2$
	率指标	$n = 2\pi(1 - \pi) \left[\frac{Z_\alpha + Z_\beta}{\delta} \right]^2$
等效性试验 (证实性研究)	定量指标	$n = 2 \left[\frac{(Z_\alpha + Z_{\beta/2}) s}{\delta} \right]^2$
	率指标	$n = 2\pi(1 - \pi) \left[\frac{Z_\alpha + Z_{\beta/2}}{\delta} \right]^2$

1、病例对照样本量计算

成组资料比较且人数相等时，算法应用以下公式：

$$\bullet n = \frac{(Z_{\alpha/2}\sqrt{2pq} + Z_{\beta}\sqrt{p_0q_0 + p_1q_1})^2}{(p_1 - p_0)^2} \quad (1)$$

公式（1）为双侧检验用；若为单侧检验，则式中的 $Z_{\alpha/2}$ 换成 Z_{α} 。式中 n 为所需的病例组和对照组人数， $Z_{\alpha/2}$ 或 Z_{α} 和 Z_{β} 分别与 α 和 β 取值对应的 Z 界值。 p_0 与 p_1 分别为对照组与病例组估计的某因素暴露史的比例。

$q_0 = 1 - p_0, q_1 = 1 - p_1, p = (p_0 + p_1) / 2, q = 1 - p$, 其 p_1 可用OR值推出

$$\bullet p_1 = (OR \times p_0) / (1 - p_0 + OR \times p_0) \quad (2)$$

例1:

- 在一项肺癌与吸烟的研究中，已知对照人群吸烟率为30%，预计吸烟的 $OR=3.0$ ，取 $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.10$ 。试估计病例组与对照组的例数？

- 已知 $p_0=0.30$ ， $q_0=1-p_0=0.70$ ， $OR=3.0$ ， $Z_{0.05/2}=1.96$ ， $Z_{0.1}=1.28$

$$p_1=(0.30)(3.0)/[1-0.30+(3.0 \times 0.30)]=0.5625$$

$$q_1=1-0.5625=0.4375$$

$$p=(0.5625+0.30)/2=0.4313$$

$$q=1-0.4313=0.5687$$

$$n=\frac{(1.96\sqrt{2 \times 0.4313 \times 0.5687} + 1.28\sqrt{0.30 \times 0.70 + 0.5625 \times 0.4375})^2}{(0.5625 - 0.30)^2} = 72.6 \approx 73 \text{ (人)}$$

本研究的病例组和对照组各需要73人。

2、队列研究的样本量计算

- 队列研究仍然可用公式 (1) 计算，但这里 p_1 为暴露组的发病率， p_0 为非暴露组的发病率，其余均同病例对照研究。

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} \sqrt{2pq} + Z_{\beta} \sqrt{p_0 q_0 + p_1 q_1})^2}{(p_1 - p_0)^2} \quad (1)$$

- 例2:

某研究者采用队列研究探讨孕妇服用某药与婴儿先天性心脏病的关系。文献报道，未服用此药先天性心脏病的发病率为1%。估计服用该药的RR为2.0，设 $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.10$ ，试计算该研究的样本量。

已知 $p_0=0.01$ ， $q_0=0.99$ ， $p_1=2.0 \times 0.01=0.02$ ， $q=0.98$

$p=(0.01+0.02)/2=0.015$ ， $q=0.985$

$$n = \frac{(1.96 \sqrt{2 \times 0.015 \times 0.985} + 1.28 \sqrt{0.01 \times 0.99 + 0.02 \times 0.98})^2}{(0.02 - 0.01)^2} = 3100 \text{ (人)}$$

本研究的暴露组和非暴露组各需要3100人。

3、两组平行对照的临床试验 (差异性检验)

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\delta^2} [p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)] \quad (2)$$

- p_1 为第一组的率， p_2 为第二组的率， δ 为具有临床意义的两组差值；比较的两组病例数相等，双侧检验。

4、两生存率比较样本含量的估计

- 估计公式为:

$$n = \{Z_\alpha [p^2(Q_e^{-1} + Q_c^{-1})]^{1/2} + Z_\beta (p_e^2 Q_e^{-1} + p_c^2 Q_c^{-1})^{1/2}\}^2 / (p_e - p_c)^2 \quad (3)$$

式中 p_e 、 p_c 为试验组、对照组事件发生率， Q_e 、 Q_c 分别为试验组、对照组样本含量构成比($Q_e + Q_c = 1$)；各组样本含量： $n_e = nQ_e$ ， $n_c = nQ_c$ ； α 有单、双侧之分， Z_α 、 Z_β 查Z界值表， $p = p_e Q_e + p_c Q_c$ 。

例3：

某医师，欲比较两种早期乳腺癌疗法的治疗效果，已知旧疗法5年生存率为52.5%，新疗法5年生存率为72.5%，当 $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.10$ 时要观察多大的样本量？

本例单侧检验， $p_e=0.725$ ， $p_c=0.525$ ， $Q_e=Q_c=0.5$ ，

$p=(0.5)(0.725)+(0.5)(0.525)=0.625$ ，查Z界值表 $Z_{0.05}=1.6449$ ， $Z_{0.10}=1.2816$ ，则

$$n = \frac{\{(1.6449)[(0.625)^2(0.5^{-1} + 0.5^{-1})]^{\frac{1}{2}} + (1.2816)[(0.625)^2 0.5^{-1} + (0.525)^2 0.5^{-1}]^{1/2}\}^2}{(0.725 - 0.525)^2}$$

≈ 339

$$n_e = n_c = 0.5 \times 339 \approx 170$$

这项设计新、旧疗法各需要观早期乳腺癌患者170例。

5、非劣性试验

• 5.1 定量指标

非劣性试验应当采用单侧的检验水准 α ，假定允许的二类误差概率不超过 β ，则在2组总体均数相同，即 $T = S$ 的条件下，非劣性试验每组需要的样本含量为：

$$\bullet n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})s}{\delta} \right]^2 \quad (4)$$

式中 Z 为标准正态离差界值， Z_{α} 和 Z_{β} 均为单侧界值。 s 为2组的合并标准差。 n 为每组的样本含量。

例4：

为了对AII与ACEI疗效进行比较,确认AII是否不比ACEI的疗效差,假定AII与ACEI的降压作用相同,若事先确定 $\delta=0.40\text{kPa}$,已知2组合并标准差 $s=1.06\text{kPa}$,按单侧 $\alpha=0.05$,试计算得出非劣效结论有90%把握度(即 $\beta=0.10$)时的每组样本含量。

显然,本例试验为非劣性设计,代入有关量到公式(4),可求得每组的含量为:

$$n = 2 \left[\frac{(1.645 + 1.282) \times 1.06}{0.40} \right]^2 = 120.3 \approx 120$$

即每组用120例患者进行试验,即可有90%的把握度,在 $\alpha=0.05$ 的显著性水平、非劣性界值为 0.40kPa 的情况下得出非劣效结论。

5、非劣性试验

- 5.2 率指标

非劣性试验应当采用单侧的检验水准 α ，假定允许的二类误差概率不超过 β ，则在2组总体率相同，即 $T = S = \pi$ 的条件下，非劣性试验每组需要的样本含量为：

$$n = 2\pi(1 - \pi) \left[\frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{\delta} \right]^2 \quad (5)$$

例5：

治疗手足癣常规推荐伊曲康唑100mg 用药4周方案，考虑到该药有极高的组织亲和力，停药后可在角质层持续停留4周，这种药动学特性提示服药1周的短程疗法可能对皮肤真菌病同样有效。为此设计了400mg ×1周和100mg ×4周的比较试验，考察新方案的疗效是否不比常规方案差。以临床治愈率作为评价终点，假设两方案的疗效相同，根据以前的疗效及有关要求，取： $T = S = \pi = 0.80$ ， $\delta = 0.15$ ， $\alpha = 0.05$ ， $\beta = 0.20$ 。则单侧 $Z_{0.05} = 1.645$ ，单侧 $Z_{0.20} = 0.845$ ，每组需要的样本含量按公式(5) 计算如下：

$$n = 2 \times 0.80(1 - 0.80) \left[\frac{1.645 + 0.845}{0.15} \right]^2 = 88.2 \approx 88$$

研究方案已确定的样本量在研究实施过程中是否可以修改？

- **原则：**

- 科学依据

- 伦理依据

北京大学生物医学伦理委员会 (PU IRB)

修正案审查申请表

三、修正情况

提出修正者： 项目资助方 研究中心 项目负责人

修正类别：

研究设计 研究步骤 受试者例数 纳入排除标准

干预措施 知情同意书 招募材料

其他（请说明）：

之前是否提请过修正案： 是 次数__

否

为了避免对受试者造成紧急伤害，是否在提交伦理委员会审查批准前对方案进行了修改并实施：

是 否 不适用

修正的具体内容与原因：（也可另附文件说明）

见附件

北京大学生物医学伦理委员会（PU IRB）

研究进展报告

1. 受试者数目		
计划入组例数	轻症xxx病例 40例 ， 重症xxx病例 20例	
是否准备更改受试者人数	<input checked="" type="checkbox"/> 是（参见不依从事件报告） <input type="checkbox"/> 否	
1. 目前受试者入组信息汇总		
	过去一年（或上次持续审查至今）	累计数
1) 入组的受试者	228	228
1) 入选的潜在弱势群体数量	228	228
1) 已签署知情同意书、但自动退出的受试者数量	0	0
1) 已签署知情同意书、但失去联系的受试者数量	0	0
1) 已签署知情同意书、但被剔除的受试者数量	0	0
1) 已签署知情同意书并完成研究的受试者数量 (所有干预及随访都已完成)	228	228

研究人数、范围或规模是否已发生变化，或预期在未来一年内会发生变化，而这些变化将需要其他资源？

否

是。如果是，请说明：因为xxx病疫情较严重，为了更好的研究xxx病的发病机制和重症转归机制，我们扩大了采样的规模，详情见不依从事件报告。

北京大学生物医学伦理委员会（PU IRB） 不依从事件报告表

二、不依从事件情况与原因（请说明发生日期 / 发现日期 / 发现途径等）

原计划将40例轻症xxx病例和20例重症xxx病例纳入研究，但随着样本采集的深入，xxx病疫情于2014年夏季有所爆发，为了更好的研究xxx病的发病机制和重症转归机制，我们适当扩大了采样的规模，共收集143例轻症病例和85例重症病例。

- 是否想过为什么要估计样本量？

思考：

-----科学方面

-----伦理方面

Under-sampled Studies are more Harmful to Study Participants than Over-sampled Studies

Thomas E. Wasser, PhD, MEd, CIM
HealthCore, Inc., Wilmington, DE, USA

BACKGROUND

The concept of equipoise is known by ethics professionals. Under-sampled studies have the potential for more harm to participants than studies that are over-sampled.

Figure 1. Correctly sampled study. Equipoise assumed to be present.



Figure 2. Equipoise in an under-sampled study. IRB should reject this study.



This research demonstrates why under-sampling carries more risk for harm and presents methods that IRBs can use to identify and correct studies where under-sampling can occur.

METHODS

Using pretest-posttest control group design, a power analysis determines that $n=100$ participants are needed in each group ($n=200$ total). In scenario 1, a study enrolls 80% of the total and in scenario 2, a study enrolls 120% of the total. In the under-sampled study, all 80 patients have been exposed to risk with no study benefit. In the over-sampled study, the study had benefit and only the 20 additional participants were exposed to risk.

CONCLUSION

In minimal or high-risk studies where low enrollment might be anticipated, there are several procedures that hospital and academic IRBs can use to detect and remedy under-sampled studies. The following recommendations can be added to investigator questionnaires and included in either proxy or direct IRB presentations:

Table 1. Decision matrix for IRB when sampling issues are discussed.

IRB and Protocol Definitions (Assumes Minimal Risk or Greater)		Protocol contains		
		Under-Sample	Appropriate	Oversample
IRB Determines the following Exists	Under-sample	Reject	Table Ask for revision or clarification	Reject
	Appropriate	Table Ask for revision or clarification	Approve	Approve but Monitor
	Oversample	Reject	Approve but Monitor	Approve but Monitor

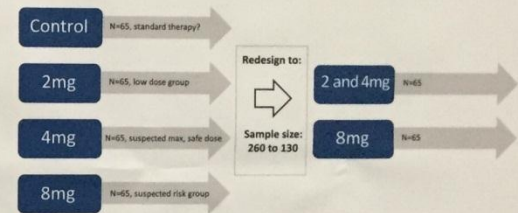
1. Ensure that all proposals submitted to the IRB have sample size/power sections indicating the number of participants needed for the study.
2. Confirm that the data analysis section of the proposal matches the sample size calculations and are appropriate for the statistics being used.
3. Require that the presenter (or IRB assigned/proxy presenter) be familiar with the sample size requirements for the study and can discuss them accurately.
4. Add questions regarding participant recruitment procedures.
5. Ask the presenter (or query an existing EMR system) to determine if the presenter has access to the patient population needed to complete the enrollment.
6. If the IRB is concerned that the study enrollment is problematic, require the presenter to provide more than annual reports on study recruitment. The IRB could require monthly reporting or reporting after each patient is enrolled.

Poster presented at PRIM&R Conference, San Diego, California, November 14–17, 2018.

7. Appoint IRB members or external members to monitor study or site enrollment and make recommendations back to the IRB.
8. If the study is multi-centered, base approval of the study contingent upon the sponsor providing data regarding these recommendations.

While this example included only one type of analytical design—t-tests for between group or within group comparisons. Every statistic has its own unique power formula, so risk to participants would need to be computed for each type of analytical procedure. IRBs should not hesitate to provide research design suggestions to improve sample size selection.

Figure 3. Method for IRB to suggest a research design modification to protect against over sampling



DISCUSSION

Research protocols should be closely examined for the effects of under and over sampling. Procedures or a checklist should be put in place by the IRB to continually monitor, on more than an annual basis, those studies that are not enrolling subjects as specified in the protocol. The steps for ensuring proper sampling procedures can be assembled into a Decision Tree to help facilitate this process.

HealthCore

Poster: **Under-sampled** studies are **more harmful** to study participants than **Over-sampled** studies

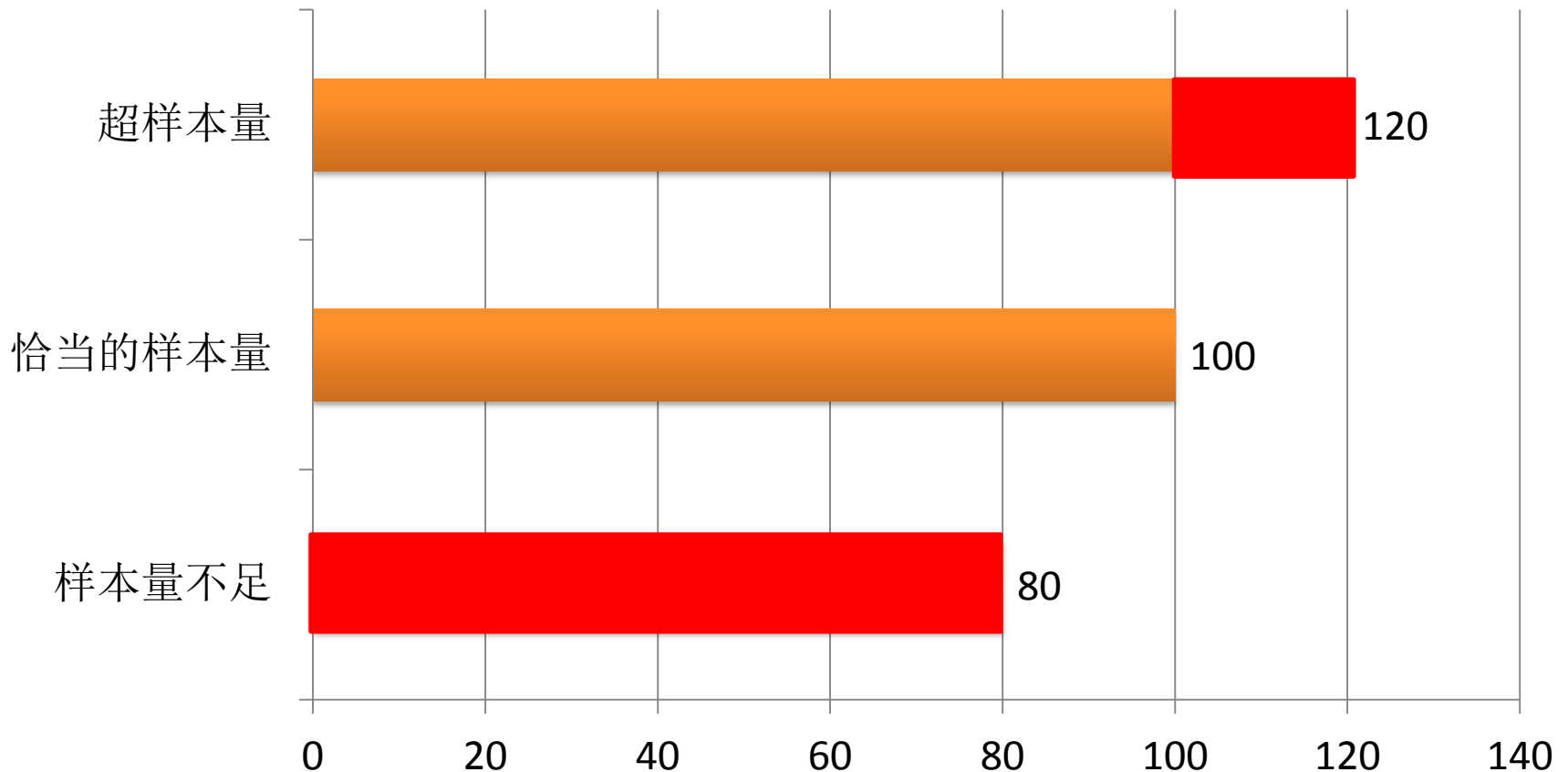
背景:

- 临床均势 (equipoise) —— 伦理角度
- 样本量不足对受试者造成的潜在风险更大

目的:

- 解释为什么样本量不足造成的风险更大
- IRB如何识别和管理那些可能存在样本量不足这一问题的研究

Poster: **Under-sampled** studies are **more harmful** to study participants than **Over-sampled** studies



样本量 vs. 伦理考虑

- 研究样本量的决定因素？
 - 统计学依据
 - 成本/预算
 - 受试者的参加意愿，等



样本量 VS. 伦理考虑

- 研究方案

- 样本量及其计算依据
- 数据分析
- 受试者招募

- 伦理审查

- 资源/资质
- 样本量是否合理
- 招募计划/材料是否合适

样本量 VS. 伦理考虑

- 研究实施

- 受试者招募

- 进展
 - 人群
 - 样本量

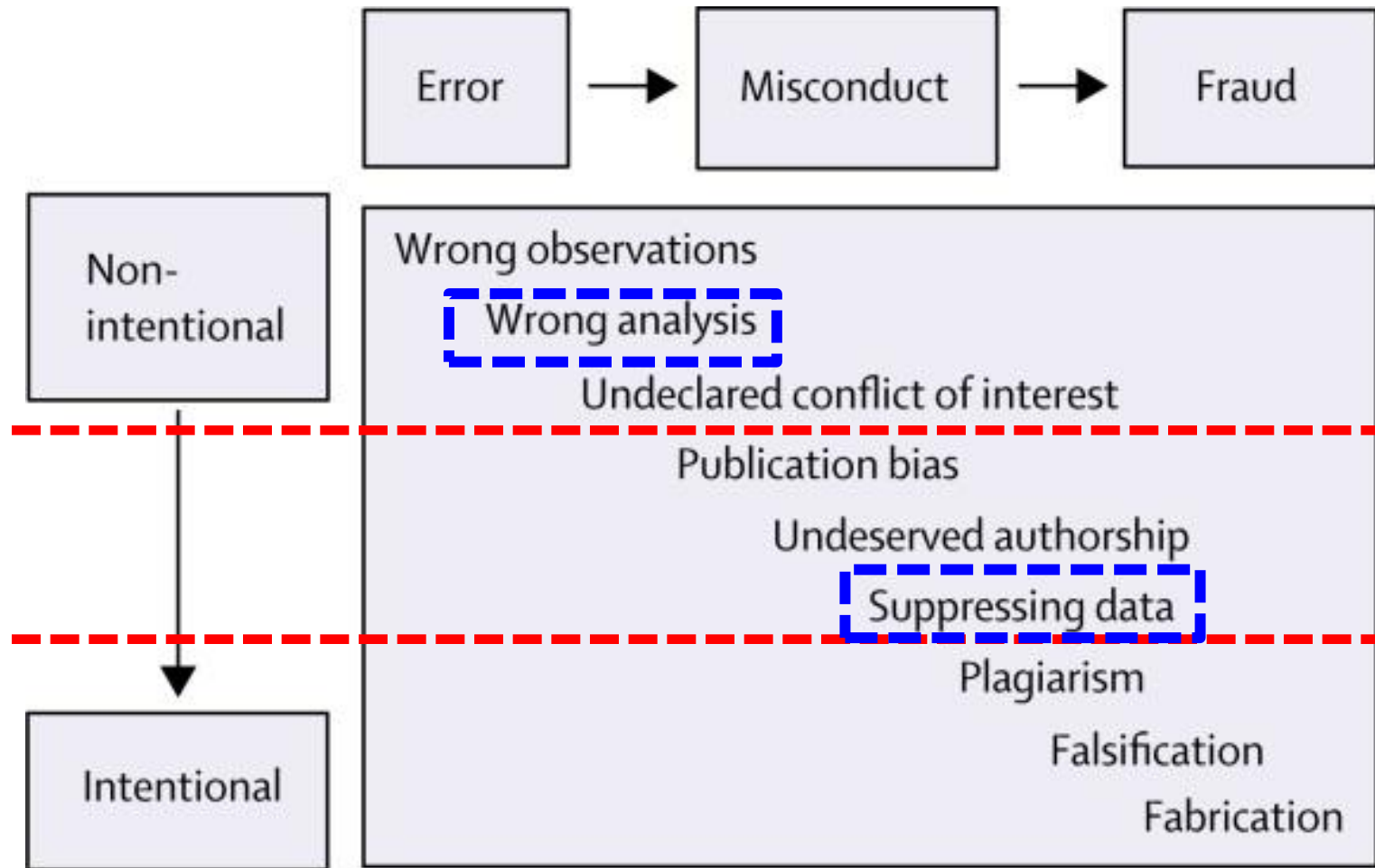
- 伦理审查

- 年度持续/跟踪审查
 - 修正案审查
 - 方案违背

举例&讨论

- 研究者开展一项功能食品试食试验，在伦理申请表中声明“无项目资助”
- 一项临床研究计划在3年内纳入100例受试者，第二年持续审查时，共计纳入受试者15例
- 一项流行病学调查研究（不大于最小风险）原计划纳入800名受试者，实际纳入1800例

拓展：数据分析与样本量（伦理角度）



Magne Nylenna, Sigmund Simonsen, Scientific misconduct: a new approach to prevention, In The Lancet, Volume 367, Issue 9526, 2006, Pages 1882-1884.

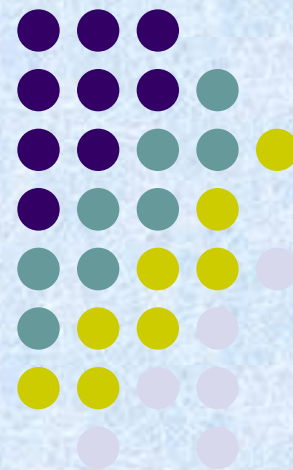
谢谢！

问题与讨论



公共卫生相关研究 涉及的伦理问题

王海俊 教授
北京大学公共卫生学院
妇幼卫生学系
whjun1@bjmu.edu.cn





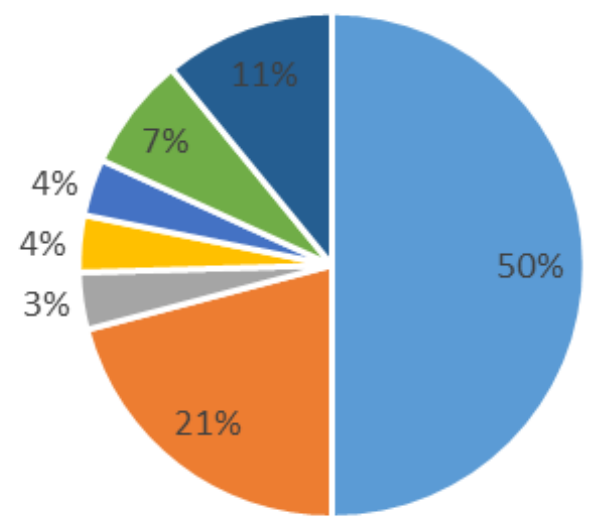
主要内容

- 公共卫生伦理概念与原则
- 公共卫生伦理审查及问题
- 来自**PI**的建议



北京大学IRB审查项目的申请单位

2018



■ 公卫 ■ 护理 ■ 基础 ■ 公教部 ■ 药学院 ■ 校本部 ■ 附属医院



公共卫生定义

Public Health

公共卫生是预防和控制疾病、维护和促进健康、提高生活质量、延长健康寿命的行业与科学；是以群体为对象，通过有组织的社会活动达到其目的的艺术。

李立明，姜庆五主编，中国公共卫生理论与实践，2015



流行病学定义

Epidemiology

流行病学是研究人群中疾病与健康状况的分布及其影响因素，并研究防制疾病及促进健康的策略和措施的科学。



流行病学研究

- Epidemiological research today encompasses a wide spectrum of research ranging from the investigation of disease causation using the tools of molecular biology in populations (运用分子生物学开展病因学研究) to the evaluation of health services (卫生服务评价) and from analysis of the social factors conditioning health and disease (健康和疾病的社会因素分析) to large-scale studies of new public health interventions to prevent disease (大规模干预研究).



公共卫生与临床医疗的区别

公共卫生	临床医疗
以人群为基础的视角	以个体为中心的视角
注重群体预防	注重个体治愈
寻求了解不良健康和良好健康的条件和原因，寻求一种能够使人们保持健康的优良环境	医生诊断疾病，提供治疗减轻症状或治愈疾病
政府的行为，强制性的权力	个人的行为
社会利益优于个人利益	强调个人利益
公共卫生在制订、实施和评估干预计划是涉及社区或社会许多专业人员以及政府机构之间的互动和关系	医患关系是医疗的中心



基本伦理原则（贝尔蒙报告）

- **Respect for persons** 尊重

Respect for persons incorporates at least two ethical convictions: first, that individuals should be treated as autonomous agents, and second, that persons with diminished autonomy are entitled to protection.



基本伦理原则

- **Beneficence**有益

Persons are treated in an ethical manner not only by respecting their decisions and protecting them from harm, but also by making efforts to secure their well-being.

(1) do not harm

(2) maximize possible benefits and minimize possible harms



基本伦理原则

- **Justice**公正

Who ought to receive the benefits of research and bear its burdens? This is a question of justice, in the sense of "fairness in distribution" or "what is deserved."



公共卫生伦理的核心价值

- 促进健康公平
- 平衡公共善与个人自由的张力
- 团结协作
- 信息公开透明、公众知情
- 最小伤害、适度干预

丛亚丽等, 公共卫生伦理核心价值探讨, 医学与哲学, 2015



公共卫生研究的伦理审查原则和要点

基本原则：尊重、有益、公正

审查要点（体现基本原则）：

- 公平地选择受试者
- 知情同意
- 风险受益评估
- 隐私与保密
- 弱势人群的保护

丛亚丽等，人群流行病学研究的伦理审查，医学与哲学，2017



主要内容

- 公共卫生伦理概念与原则
- 公共卫生伦理审查及问题
- 来自**PI**的建议



Q：流行病学调查都要申请伦理审查吗？

《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》

中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令 第11号，中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会，2016-10-21发布

涉及人的生物医学研究：

- （一）采用现代物理学、化学、生物学、中医药学和心理学等方法对人的生理、心理行为、病理现象、疾病病因和发病机制，以及疾病的预防、诊断、治疗和康复进行**研究的活动**；
- （二）医学新技术或者医疗新产品在人体上进行**试验研究的活动**；
- （三）采用**流行病学**、社会学、心理学等方法收集、记录、使用、报告或者储存有关人的样本、医疗记录、行为等**科学研究资料的活动**。



流行病学研究与实践的区别

- Epidemiological studies denote epidemiological research (研究) rather than practice (实践/日常工作).
- It is conventional to define “research” as involving activities that are designed to develop or contribute to generalizable knowledge.

1. 目的不同
2. 对象的获益与风险不同
3. 实施力度不同
4. 行为主体不同
5. 隐私信息的保护方式不同

丛亚丽等, 人群流行病学研究的伦理审查, 医学与哲学, 2017

Q: 政府部门常规开展的人群流行病学调查（如监测）属于研究吗？



- Some activities that are routinely carried out by epidemiologists do raise ethical issues that may benefit from careful scrutiny or even reconsideration, even if they have long traditions and are sanctioned by regulations or statutes.
- 一些特殊疾病或健康问题的公共卫生监测和疾病预防控制工作中，可能涉及很多复杂的伦理学难题，比如艾滋病、吸毒等。



常见问题

流行病学研究未申请伦理审查

- 不知道需要伦理审查
- 不大确定研究是否需要伦理审查
- 认为不需要伦理审查

建议：尽早随时咨询伦理委员会办公室

北医：82805751；llwyh@bjmu.edu.cn



伦理审查

1. 初始审查
2. 持续审查
3. 修正案审查
4. 不依从事件审查



伦理审查

1. 初始审查：研究者从事涉及人的研究，须在研究开始前向伦理委员会递交初始审查申请/免除审查申请。

	免审项目	非会审项目	会审项目
从提交到审查 (天, 中位数)	NA	2013年: 18 2017年: 8	2013年: 23 2017年: 14
从提交到获批 (天, 中位数)	2013年: 24 2017年: 7	2013年: 48 2017年: 21	2013年: 64 2017年: 45

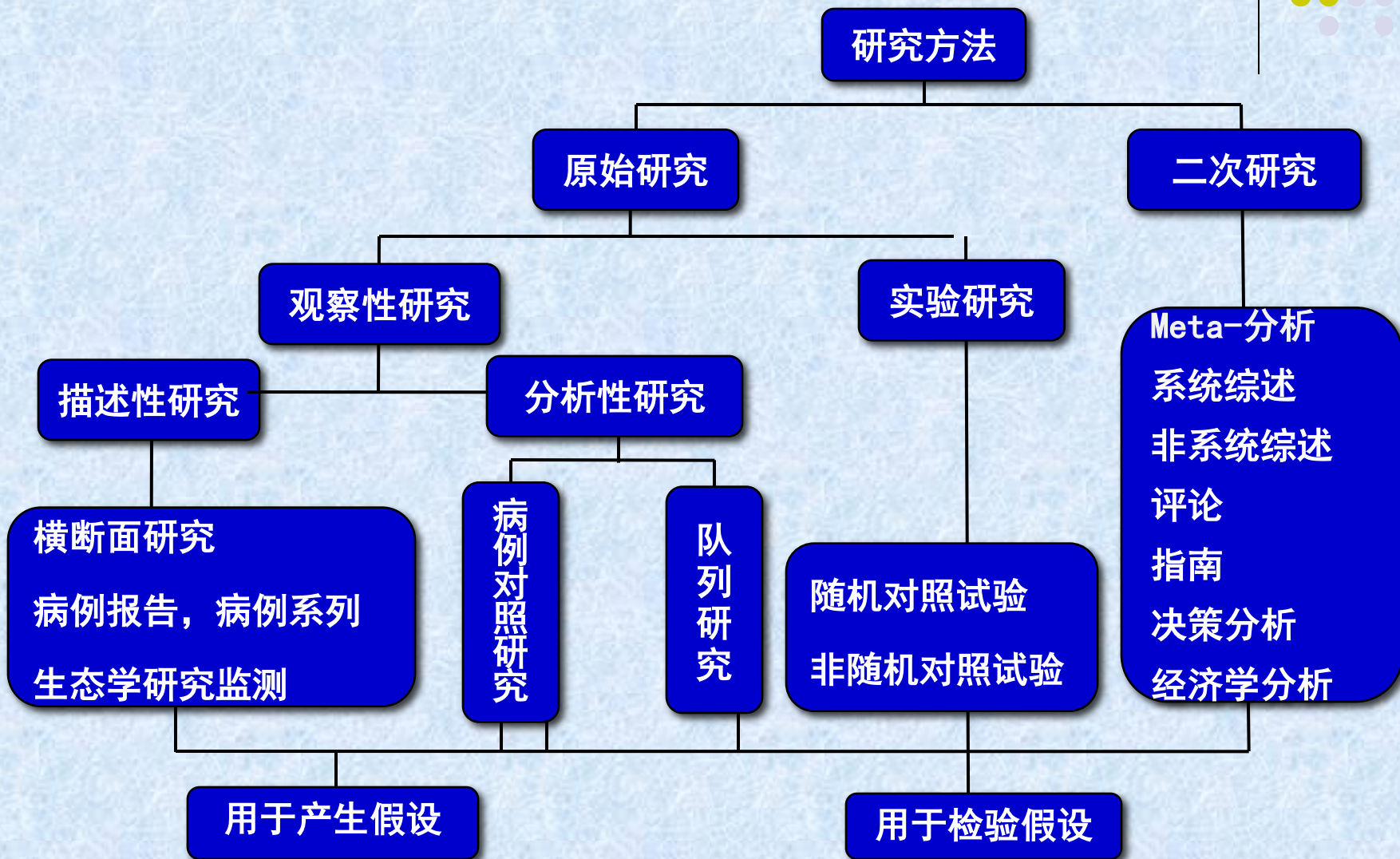


Q: 不同类型流行病学研究用什么审查方式？

初始审查方式:

1. 免除伦理审查
2. 非会议审查（快速审查）
3. 会议审查

流行病学研究方法





流行病学研究风险

心理影响/烦恼

死亡

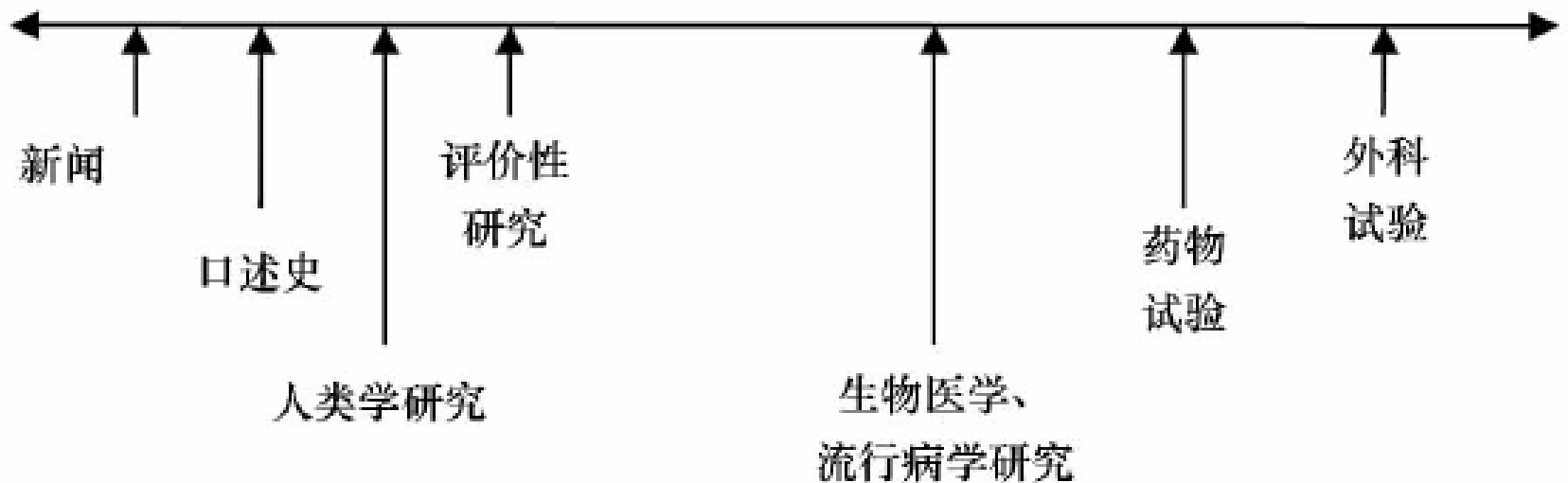


图 1 不同研究种类和方法可能导致的典型风险对比

- 流行病学研究有可能有社会影响，引起公众的不信任，如“黄金大米”事件。



审查知情同意

- 指研究者向受试者告知一项研究的各方面情况后，受试者自愿确认其同意参加该项临床研究的过程。

1. 知情部分：

前言、背景、目的、方法、获益、风险、应急措施、费用、损伤补偿、权力、保密、联系方式、参研时间、参研人数

2. 同意部分：

研究者声明及签字

受试者/法定代理人声明及签字



知情同意的重要性

反映了尊重个人的基本原则

- 保证了可能的受试者在理解研究性质的基础上自由选择是否参加研究的权利
- 保护了所有的当事人
 - 自主权得到尊重的受试者
 - 否则会面临法律危险的研究者



Q: 知情同意是科学研究必须的吗?

免除知情同意:

- 研究不大于最小风险
- 免除知情同意不会影响受试者权利和福利
- 不免除知情同意, 则研究不能正常进行, 或者获取知情同意不具有可行性
- 如可能, 在合适的时间要将相关信息告知受试者



Q: 知情同意是科学研究必须的吗?

免签知情同意书: 需要完成知情同意过程!

例如, 电话方式进行知情同意

第一类

- 知情同意书签字暴露受试者个人信息会给受试者带来伤害, 并且该签字是唯一可以暴露受试者的信息, 受试者有选择是否免签字的权

第二类

- 研究不大于最小风险
- 研究不涉及在通常情况下需要获得知情同意的步骤 (如手术)
- 不适用于涉及采血的研究 (不同法律有不同要求)

第三类

- 文化上不能接受 (例如, 意味着不信任, 代表丧失权利)



案例：

用整群抽样法抽取某大学1—3年级在校大学生8138名，以自填式结构问卷调查学生的心理压力、自身和同伴吸烟情况及社会学指标，虽然该问卷中使用了个人可识别的信息（姓名和班级），但给个人带来的风险很小，不高于最低风险，因此，申请免签知情同意，用问卷指导语提供知情信息，学生可以不参加。



Q: 怎么写好知情同意书?

- 知情同意书的读者? 受试者!
从受试者的角度看知情同意
受试者可能存在的理解误区



我不想参加……

我想参加……





知情同意书整体的通俗易懂性

- 勿过多专业术语：初中毕业水平
- 勿直接翻译、不符合中文习惯
- 勿过于冗长或过于简单

北京大学IRB知情同意书模版



下载网址:

<http://research.bjmu.edu.cn/zl/llwyk/sjrdyjbgxz/index.htm>



Q: 怎么签署知情同意书?

- 知情同意书要在所有筛选检查之前签署
- 研究者应向受试者当面讲解知情同意书
- 签署知情同意书的“研究者”是具有获得知情同意资质的人员
- 受试者和研究者双方共同签字和签署日期
- 研究者不能代替受试者签名、签日期
- 研究者和受试者签署应在同一天
- 知情同意书一式两份，确保签署版本准确，须给受试者一份签署好的知情同意书（副本）



审查获益

- 个人获益/直接获益
- 社会获益/间接获益
- 是否客观：可能？有可能不？
- 是否夸大？

审查受试者参研、退出、再获信息等权益



- 参研是否自愿？
- 退出是否自由？
- 退出安排合理与否？
- 终止研究的安排？
- 联系方式：
 - 研究相关问题——24小时联系方式
 - 权益相关问题——伦理委员会办公室联系方式
- 新消息提供？ 如：Tuskegee（塔斯基吉）梅毒研究



审查费用与补偿

- 是否明确研究相关费用的情况？免费项目？
- 有无补偿？标准如何？

注意：补偿不是获益

初始审查常见问题



- 预留的伦理审查时间不足
- 送审文件版本信息标注不清或缺失
- 研究人员资质
- 研究方案细节没写清楚：如入选排除标准、样本量、招募过程、抽样、分组方法、样本收集、检测时间和内容等
- 风险、获益描述不当，研究费用、补偿、报酬区分不清，未明确研究相关伤害的处理和赔偿
- 缺乏信息保密措施
- 录音、录像的告知及资料的保管和销毁期限

初始审查常见问题



- 知情同意书问题：
 - 自行简化，缺少必要要素
 - 与研究方案脱节或不一致，如纳入标准、例数、步骤等
 - 需要受试者配合的研究程序及所需时间介绍不清楚
 - 照搬研究方案中的相关内容，专业术语过多
 - 使用带有诱导的言语
 - 未告知二次使用相关内容
 - 联系人信息缺失



伦理审查

1. 初始审查
2. 持续审查
3. 修正案审查
4. 不依从事件审查

伦理审查



2. 持续审查

- 所有获批的项目（免审除外）均要根据持续审查频率定期提交持续审查申请，至少一年提交一次。
- 审查要点：通过研究实际执行情况判断研究的风险/受益是否发生改变，受试者权益是否得到保障。
- 通过持续审查，促进研究者进行持续的质量管理，确保方案依从性，及时发现和纠正问题，从而更好地保护受试者权益。
- 至少在失效日期前1个月提交持续审查申请。



持续审查常见问题

未（按时）提交持续审查申请

- 不知道要持续审查
- 忘记（按时）提交

建议：

- 获得批件时关注批件失效日期
- 提前设置日程提醒
- 安排研究团队内部专人负责跟进



伦理审查

1. 初始审查
2. 持续审查
3. 修正案审查
4. 不依从事件审查

伦理审查



3. 修正案审查

- 先前获批的研究活动的任何更改（包括研究方案、知情同意书、问卷、招募广告等），均需要获得伦理委员会批准后实施。
- 审查要点：是否增加受试者风险/受益、是否影响受试者参加研究的意愿。

修正案审查常见问题



- 在原方案中增加一部分新的研究内容？如果不是新研究，可以提交修正案。
- 调查问卷反复修改
- 现场工作前临时修改，时间来不及？
- 入组标准太严格，调查问卷项目开始后入组困难，反复修正方案



伦理审查

1. 初始审查
2. 持续审查
3. 修正案审查
4. 不依从事件审查

伦理审查



4. 不依从事件审查

- 研究者没有遵守相关的法律法规、受试者保护相关政策或伦理委员会的相关规定和决定，需提交不依从事件报告。

审查要点：是否损害受试者的权益、是否影响数据真实可靠、处理措施是否合适



不依从事件 VS. 方案违背

不依从 (Non-compliance)

—未遵循法规相关要求

- 没有申请伦理审查
- 未经伦理委员会批准便开始研究
- 没有按时提交持续审查，研究失效期内没有停止研究相关活动

—未按照既定版本方案实施 (方案违背 PV/PD)

- 研究方案、知情同意书等文件



常见的方案违背问题

- 知情同意：
 - 知情同意书版本
 - 知情同意书签署
- 签署时间有问题
- 签署不规范：研究者签名、日期等信息缺失
- 签署**2**份，其中**1**份没有给到受试者

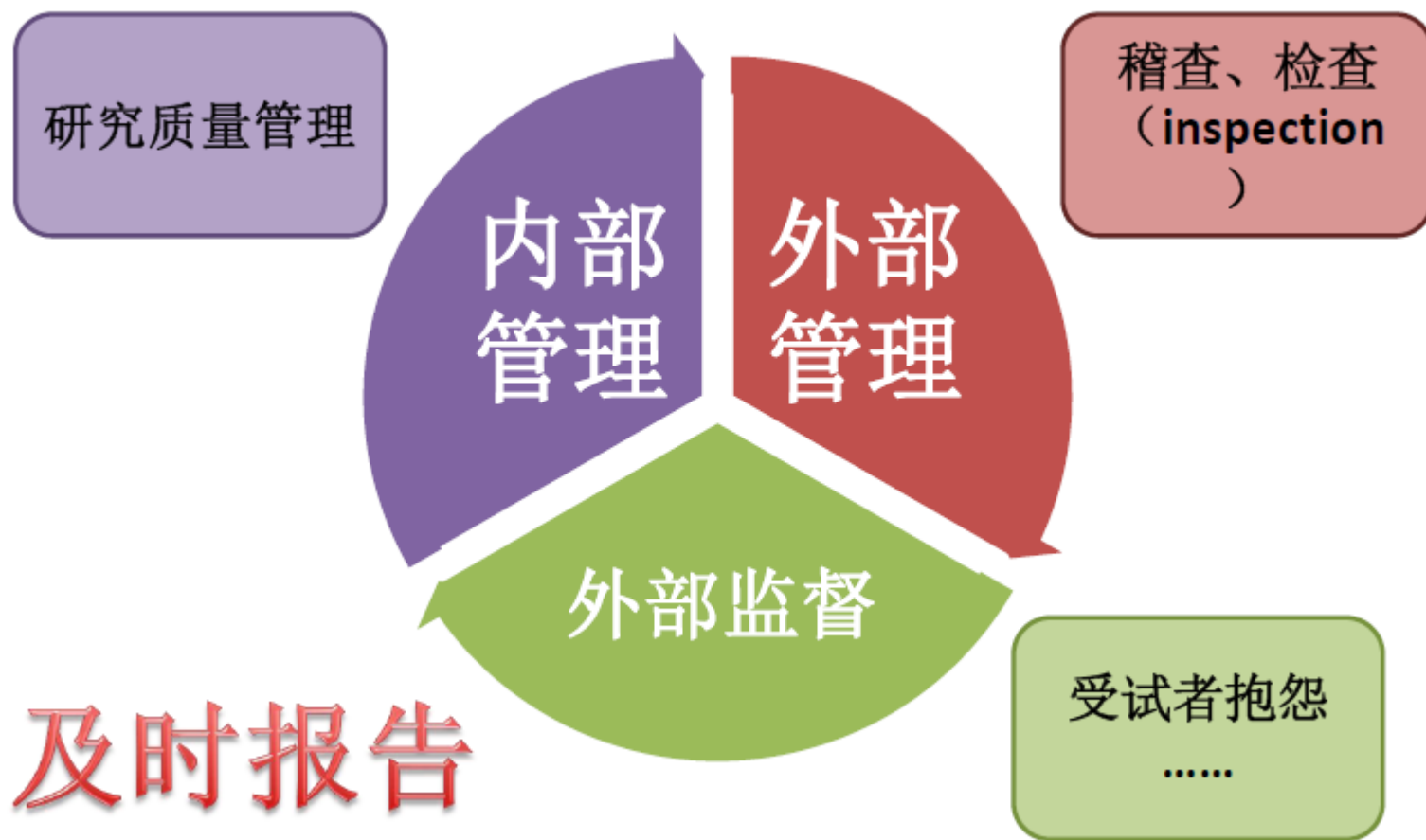


常见的方案违背问题

- 招募不满足纳入/排除标准的受试者；
- 执行未经**IRB**批准的研究步骤或程序；
- 大幅度改变样本量但未向**IRB**报告；
- 未向**IRB**和申办方（如适用）报告涉及对受试者造成风险的非预期问题/不良事件
-



不依从事件的发现途径





主要内容

- 公共卫生伦理概念与原则
- 公共卫生伦理审查及问题
- 来自PI的建议



来自PI的建议

将“伦理”融入科研过程的各个环节：

- 好记性不如烂笔头：细化研究设计、实施方案的撰写；加强项目实施进度、现场问题和解决方案等记录。
- 重要的事情说三遍：项目培训中不断与项目组临时工作人员、合作单位、调查员等强调。
- 将知情同意书的获取和规范性纳入质量控制指标。结束调查时，对所有知情同意书进行清理、存档。
- 最终确认没有知情同意书的记录一律不纳入后续数据分析。

来自PI的建议



将“伦理”融入科研过程的各个环节：

- 数据保存、传输和分析中的安全性保障（去除任何可识别个体的信息）
- 远期纸质问卷的销毁。



来自PI的建议

- 重视项目档案管理：
 - 项目本身的各种研究方案、记录文件等；
 - 收集和保存合作单位协议
 - 项目相关伦理批件、知情同意书等资料。
- 项目伦理审查持续管理：
 - 定人（或注意工作移交）
 - 拿到批件：先扫描存档，再设置定时提醒



向伦理委员会咨询

- 伦理审查流程相关问题
- 研究可能涉及的伦理问题

多交流，可解决！

提问与讨论

