

北京大学科研伦理与科研诚信培训第十三期（模块 A）日程

2017 年 3 月 28 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 309

12:40 - 01:00	签到	
01:00 - 02:00	生物样本库相关伦理法律问题及知情同意	刘瑞爽
02:00 - 03:00	研究方案撰写及注意事项	汪海波
03:00 - 03:10	休息	
03:10 - 04:10	PU HRPP/IRB 最新政策解读	张海洪
04:10 - 04:30	讨论与答疑	



北京大学
PEKING UNIVERSITY

研究方案撰写及 注意事项

北京大学临床研究所
项目开发与管理部
汪海波 特聘研究员
2017.03.28

内容

- 立项依据
- 研究目的
- 研究对象
 - 伦理学考虑
- 研究设计方法
- 统计分析（样本量估算）
- 研究终点
- 其它相关内容



研究方案的作用

- 正式开展研究之前制订的整个课题研究工作计划
- 初步规定课题研究的具体内容和步骤
- 避免无从下手
- 保障整体研究工作有条不紊地进行
- 研究方案的水平直接决定着研究的质量和水平

立项依据

- 问题是什么
 - 问题的来源、现状和发展趋势
- 问题有何意义？
 - 问题在多大范围被认可？
 - 问题解决预期可能产生什么样的影响？
- 关键部分
 - 是否提出了重要的研究问题
 - 近期相关证据是否支持其研究问题
 - 对人类健康/疾病治疗是否至关重要



立项依据基本结构

- Why did you carry out this research?
 - What's known?
 - What's unknown?
 - What are the gaps in knowledge this study will fill?
- What are you going to do and what do you expect to find?
 - State your hypothesis or question clearly (Objectives, Aims)

立项依据示例1

COPD Case Finding

- What is known?
 - COPD is a costly disease
 - Often not diagnosed until late stages of disease
 - Under diagnosis due to lack of lung function testing in primary care
- What is unknown?
 - How to efficiently screen for COPD
- Why should I care about this issue?
 - NIH Workshop concluded this is an important research priority

立项依据示例2

Weight Loss Maintenance Study

- What is known?
 - Overweight/obesity 2nd leading cause of preventable death
 - Short term weight loss is achievable and reduces CVD risk factors
- What is unknown?
 - How to maintain weight loss over time
- Why should I care about this issue?
 - Professional societies, NIH, and US Surgeon General all recommend long term weight loss as a core component of CVD risk management

研究目的

- 清晰
- 简明
- 精确具体
- 科学有效



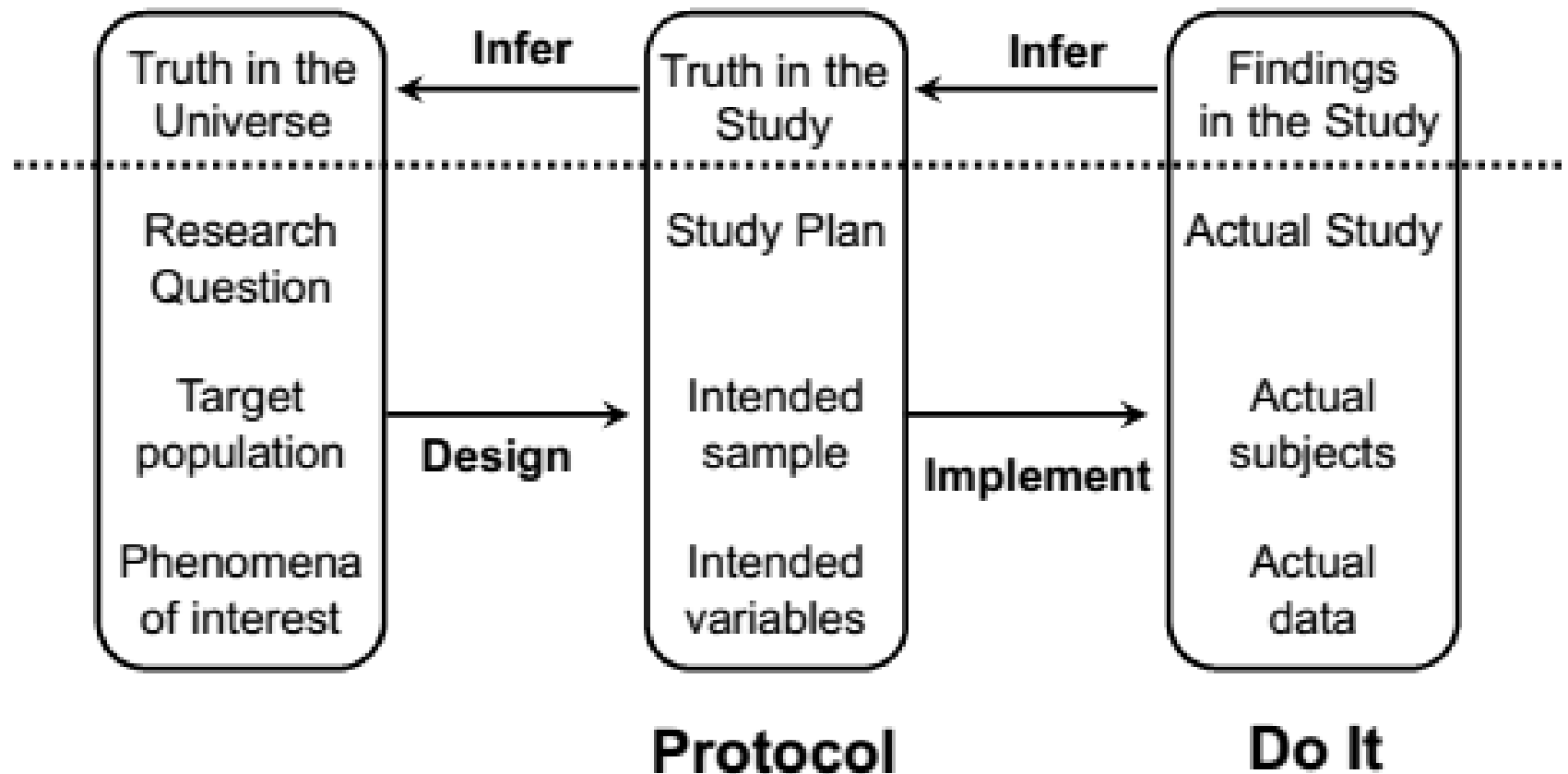
明确研究目的

- 研究目的：与安慰剂相比，评价试验药物对于治疗绝经后女性骨质疏松的有效性和安全性
- 主要目的：
 - 本试验是一项在X个中心进行的随机、双盲、安慰剂对照试验，根据骨密度（BMD）检测来评价试验药物治疗绝经后女性骨质疏松的有效性
 - 根据BMD检测来评价试验药物治疗绝经后女性骨质疏松的安全性
- 次要目的
 - 根据脊柱骨折的发生率评价试验药物的有效性
 - 根据骨转化生化指标评价试验药物的有效性

人群和样本



Sample vs Target Population





确定研究人群

研究对象定义

- 纳入标准
- 排除标准

纳入标准

- 与研究问题相关目标人群的主要特征
 - 人口学特征
 - 临床特征
 - 空间/地域特征
 - 时间特征

排除标准

- 对研究有潜在不良影响
 - 失访风险高
 - 配合研究能力受限
 - 接受随机意愿不高
 - 发生不良反应风险较高
 - 临床试验（治疗禁忌）
 - 伦理问题：脆弱人群
- 一般性原则
 - 排除标准尽可能少
 - 额外的排除标准会降低研究的外推性

伦理学考虑

■ 风险 vs. 受益

➤ 风险

- 个人信息暴露
- 参加研究产生的额外风险
- 没有必要的评估或标本采集

➤ 受益

- 经济补助
- 临床治疗受益

■ 伦理审批

■ 知情同意

■ GCP培训



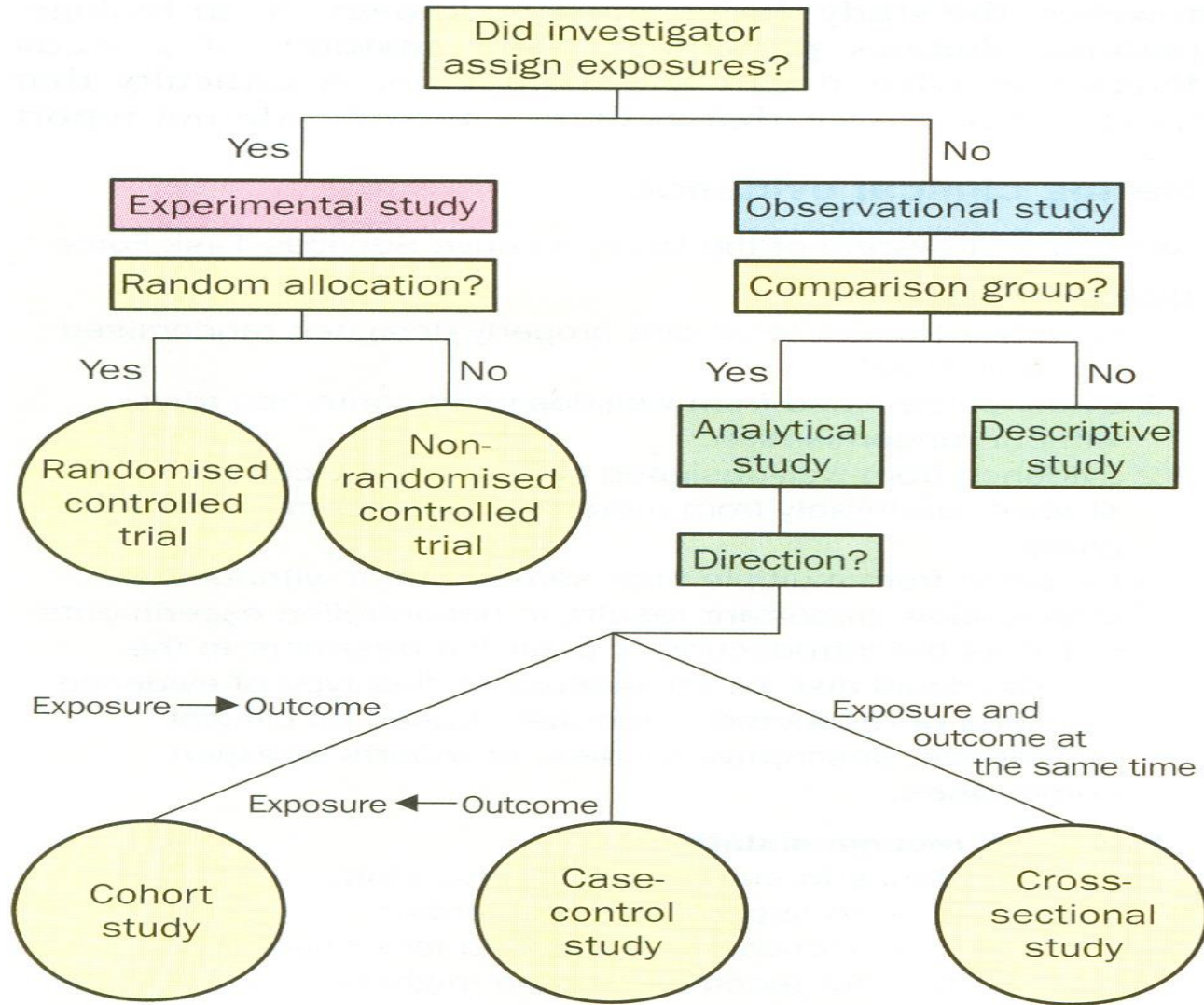
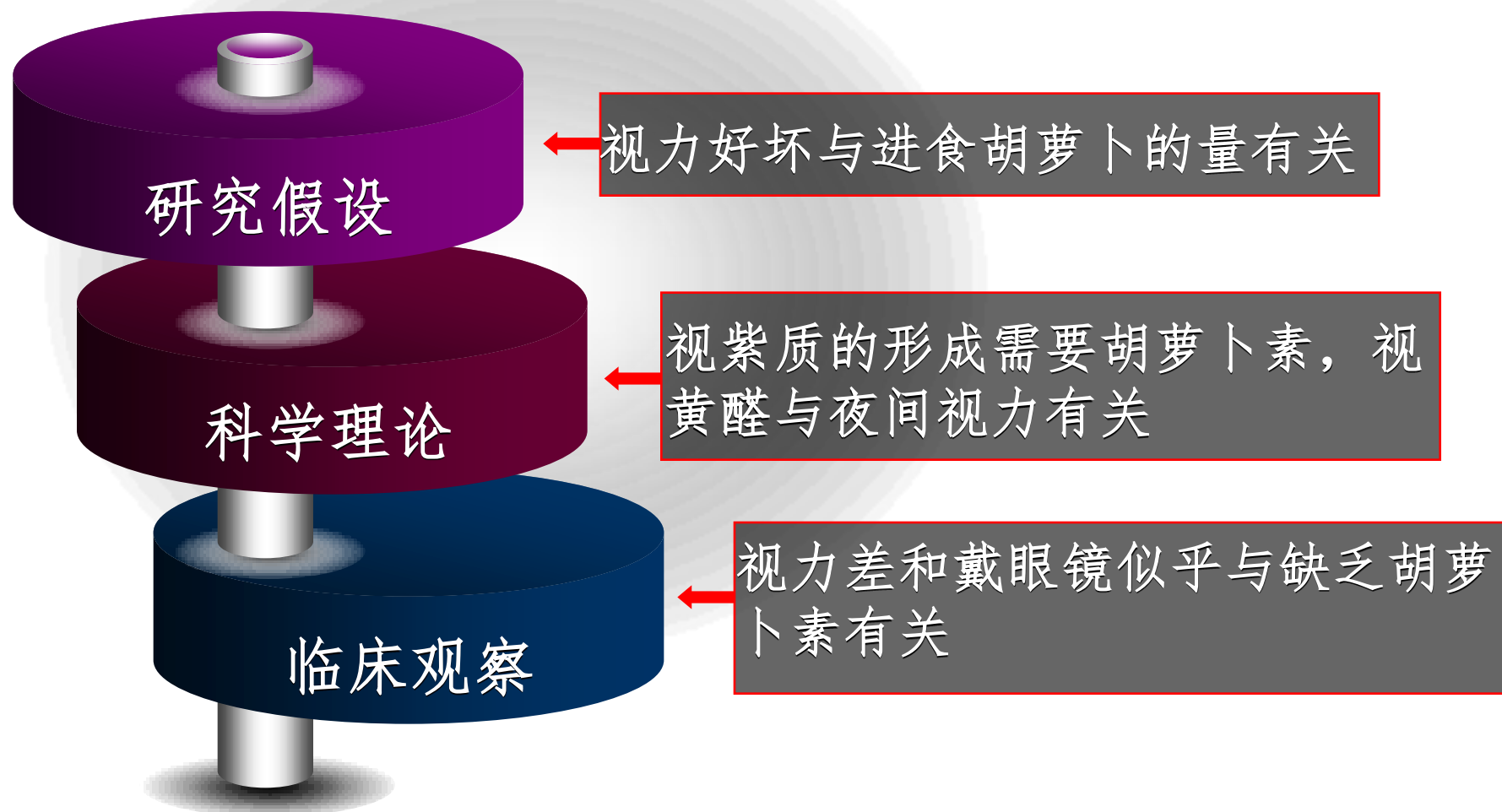
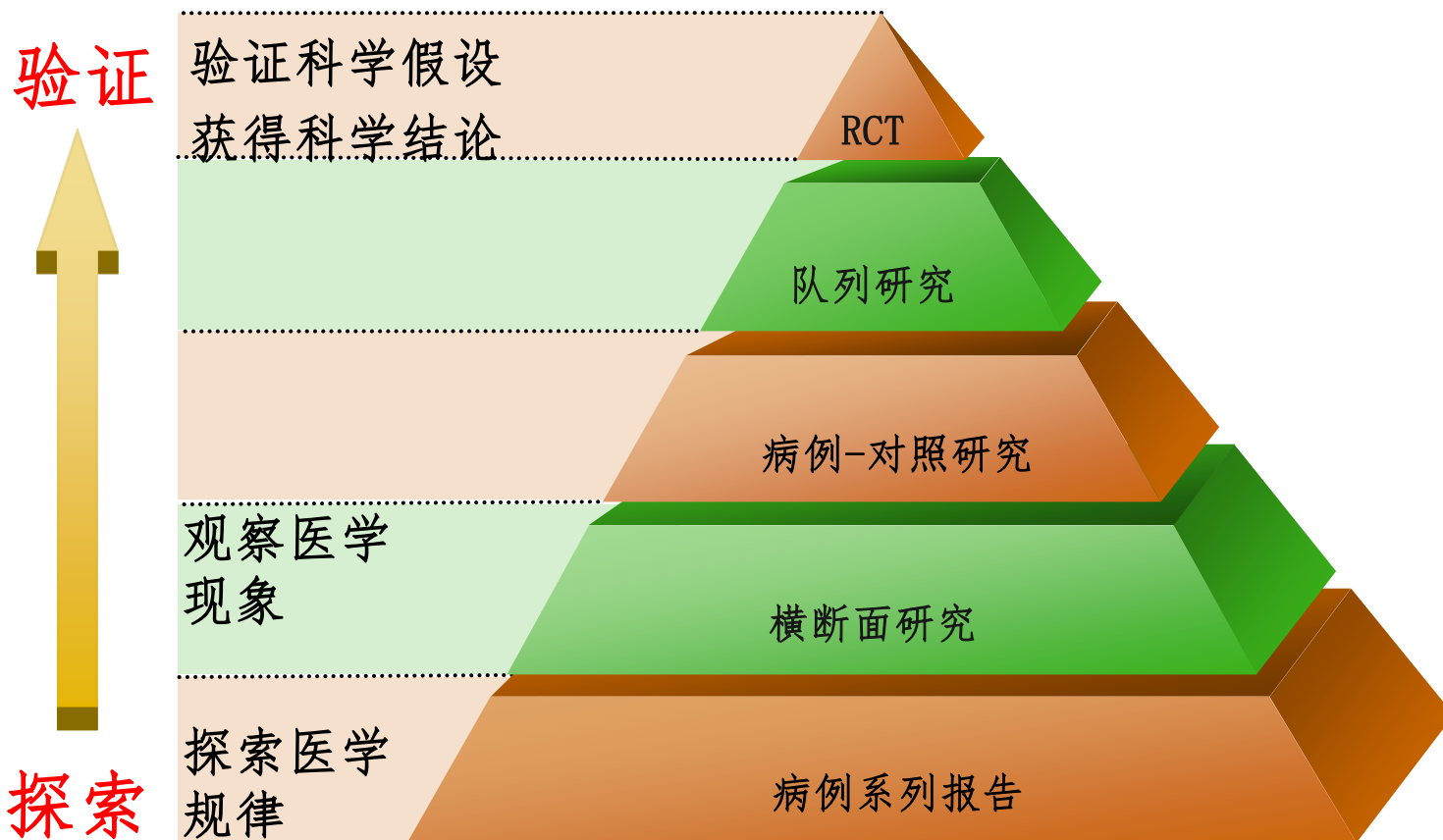


Figure 1: **Algorithm for classification of types of clinical research**

实例1



常用的研究设计方法



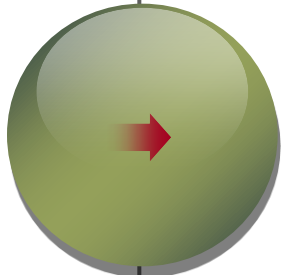
研究设计方法其它相关概念

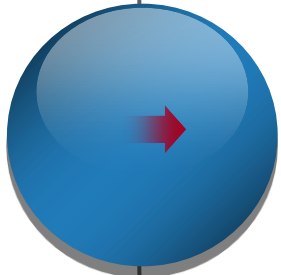
- 随机
- 盲法
- 对照



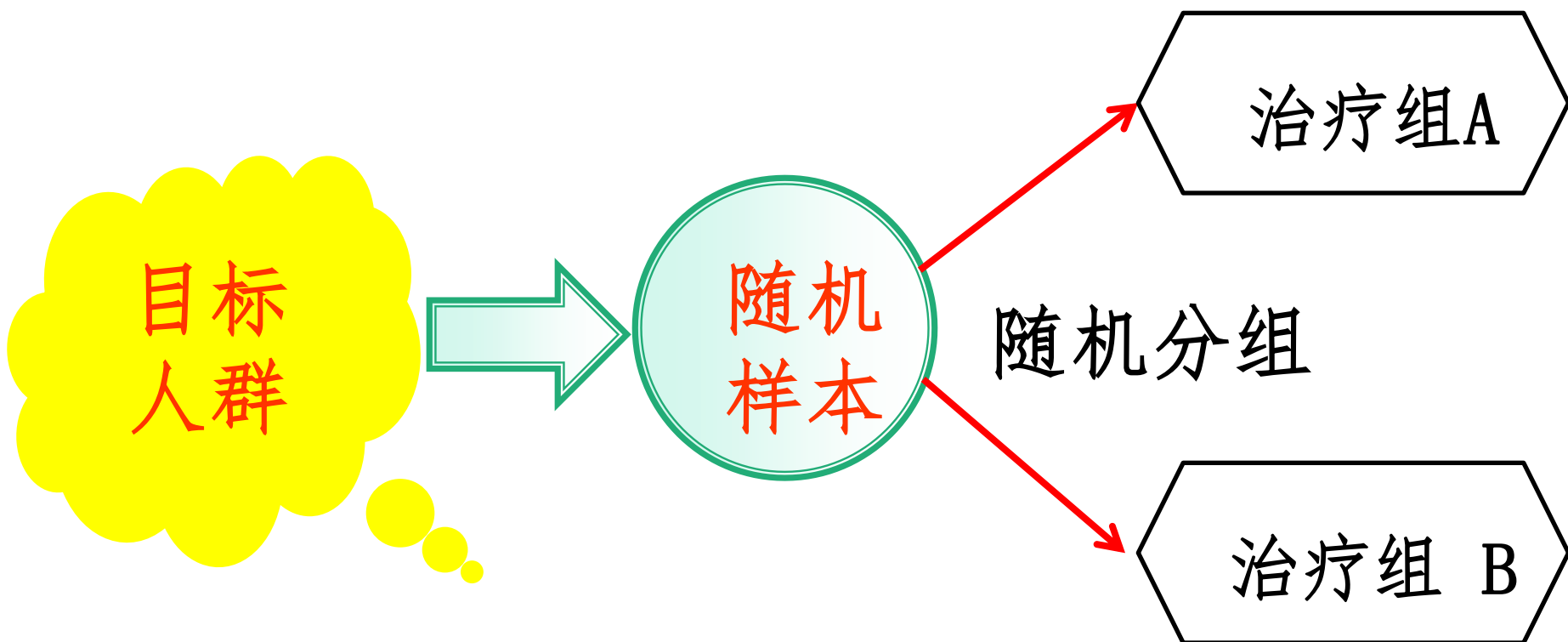
随机意义

- 
- 随机无处不在（彩票、两限房摇号、小客车摇号）
 - 随机 \neq 随意（单号进入A组，双号进入B组）

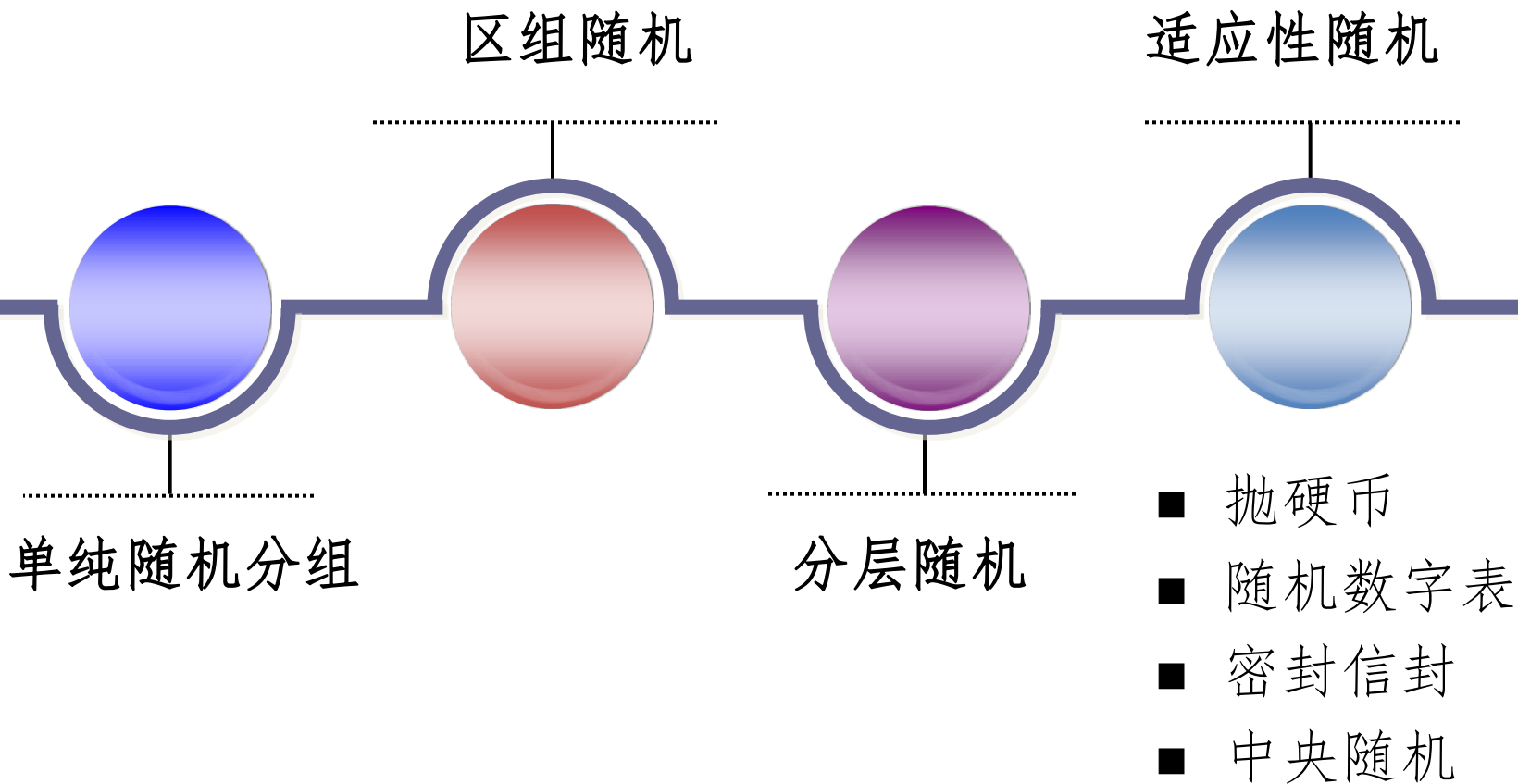
- 
- 随机选择的目标样本具有群体代表性
 - 临床试验随机，参加临床试验的每一个研究对象都有相同机会进入试验组或对照组

- 
- 避免试验组和对照组两组之间的系统差异
 - 组间基线特征均衡，具有可比性
 - 各种影响因素（包括已知和未知）在两组中趋于相似
 - 有助于消除选择偏倚和混杂偏倚

随机化 vs. 随机抽样



随机方法



盲法

■ Why?

- Co-intervention
- Biased assessment of outcome

■ Who?

- 患者
- 医生
- 评估人员
- 分析人员

研究设计者



研究者



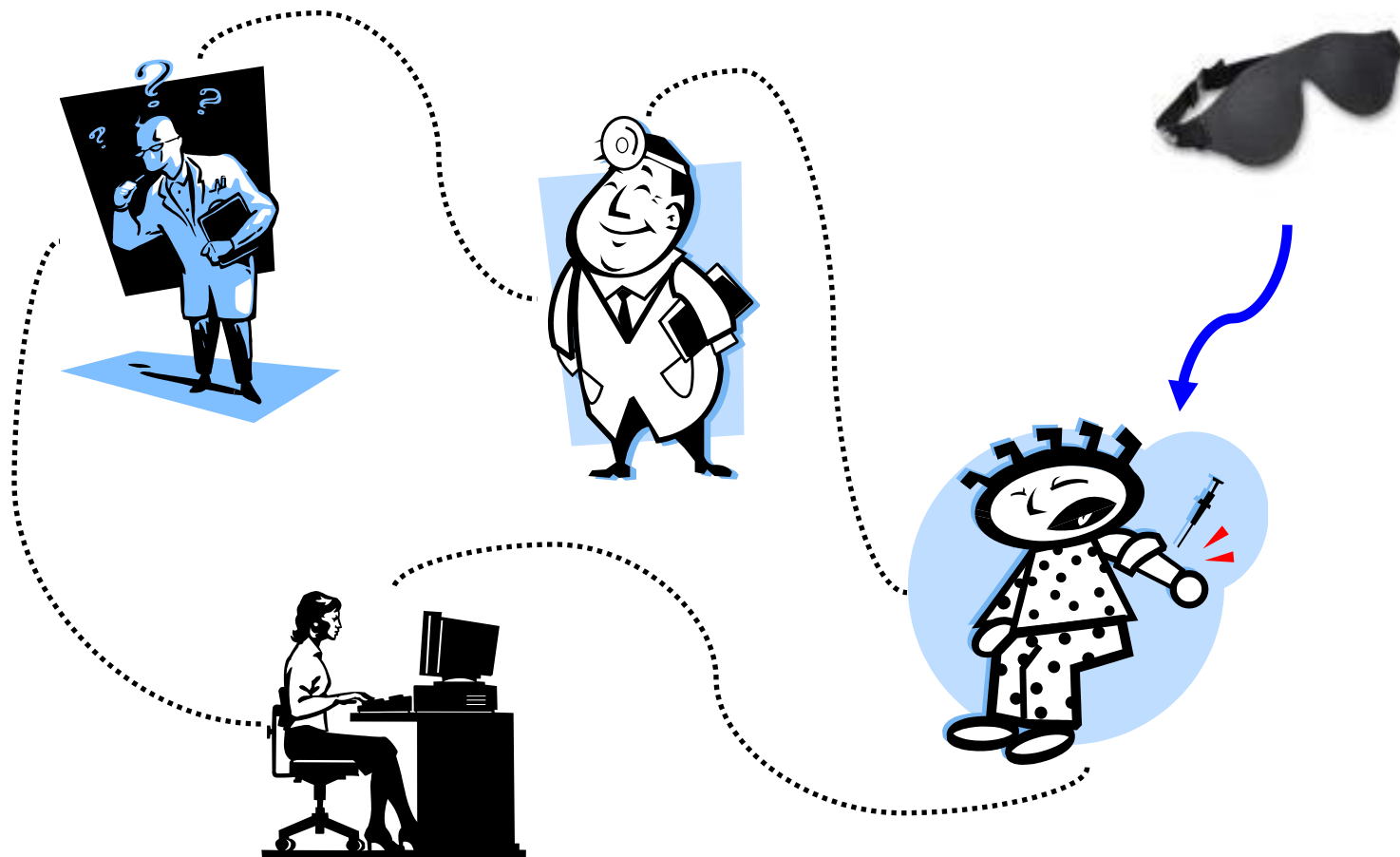
研究对象



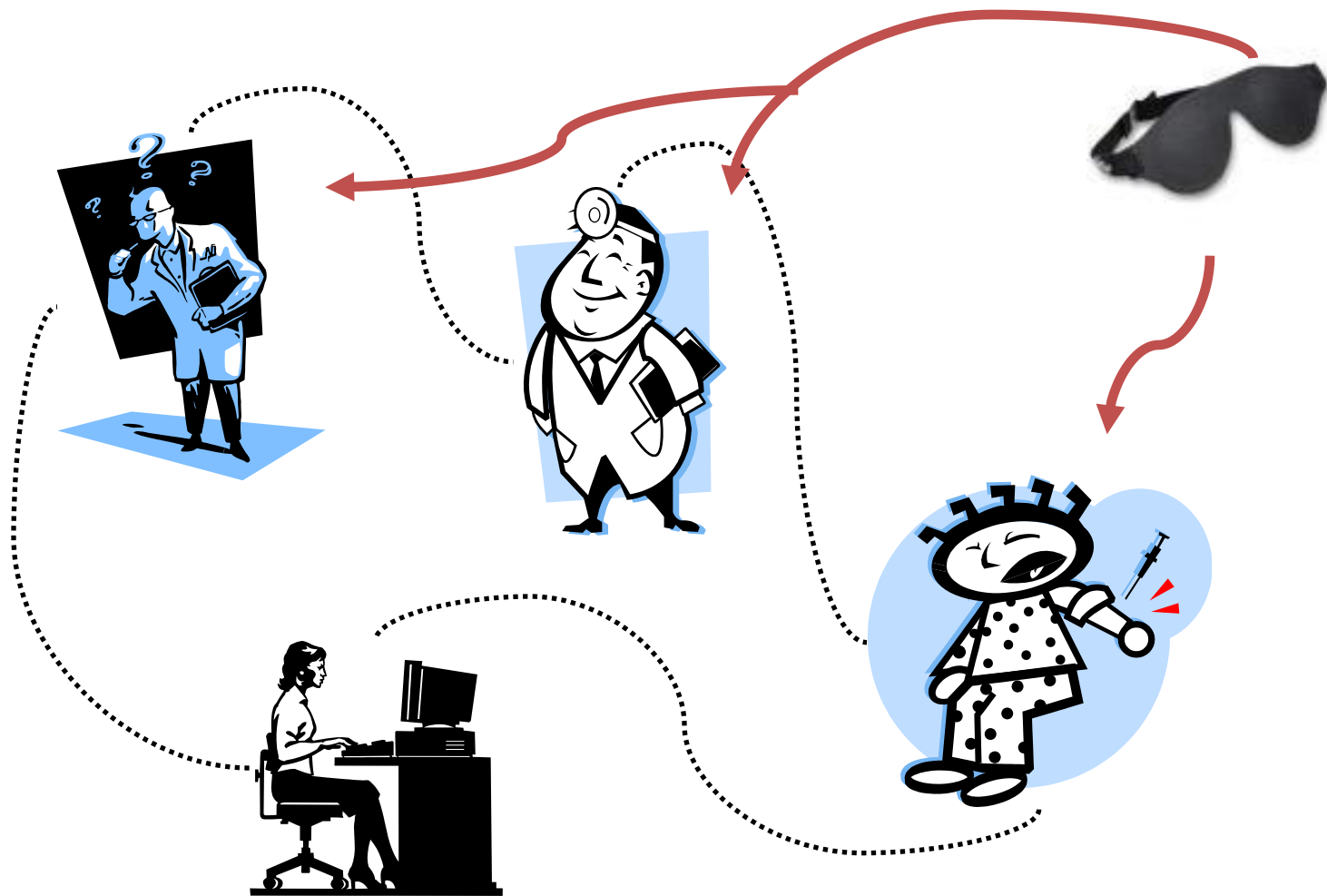
治疗收集分析人员



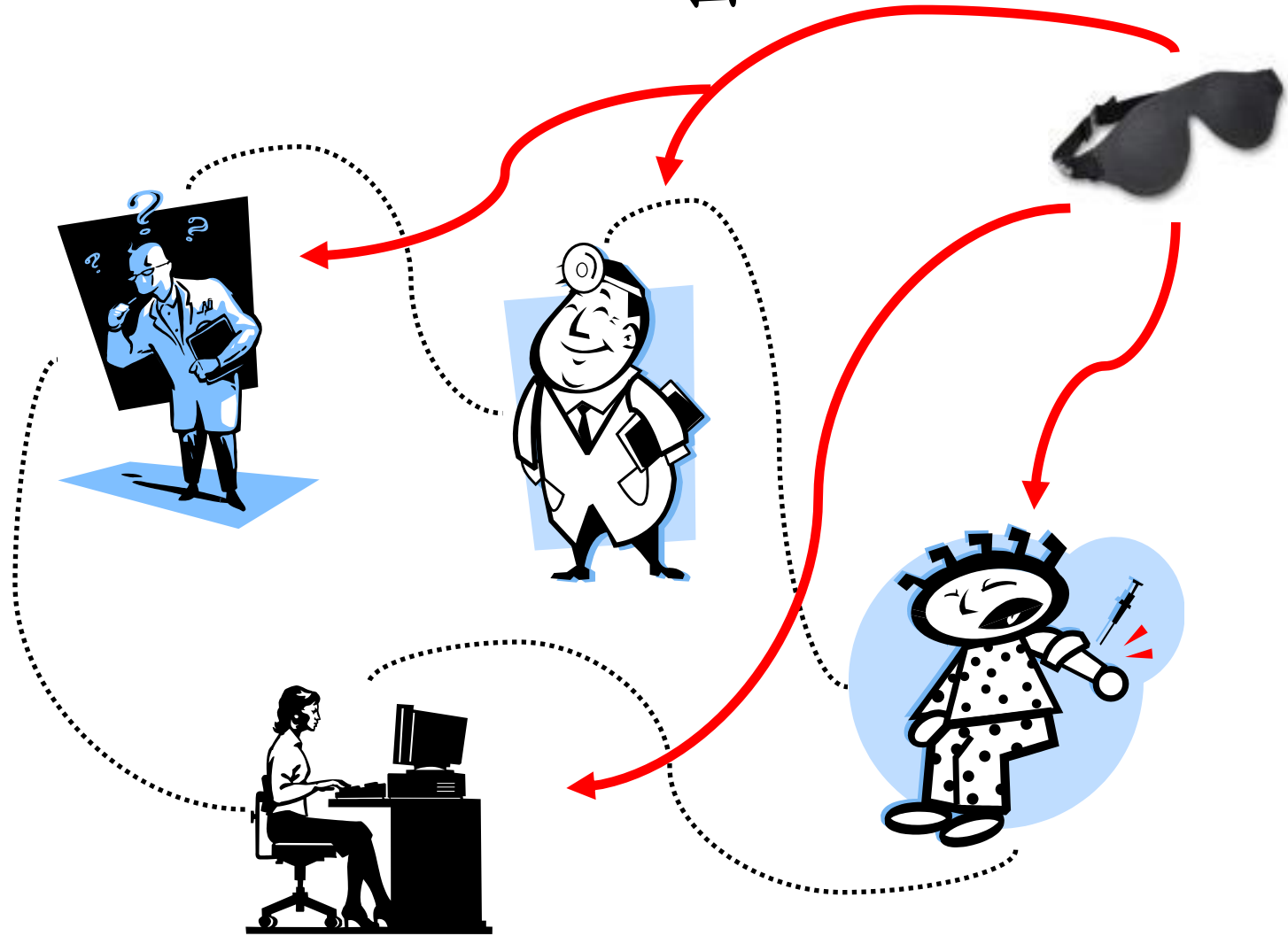
单盲



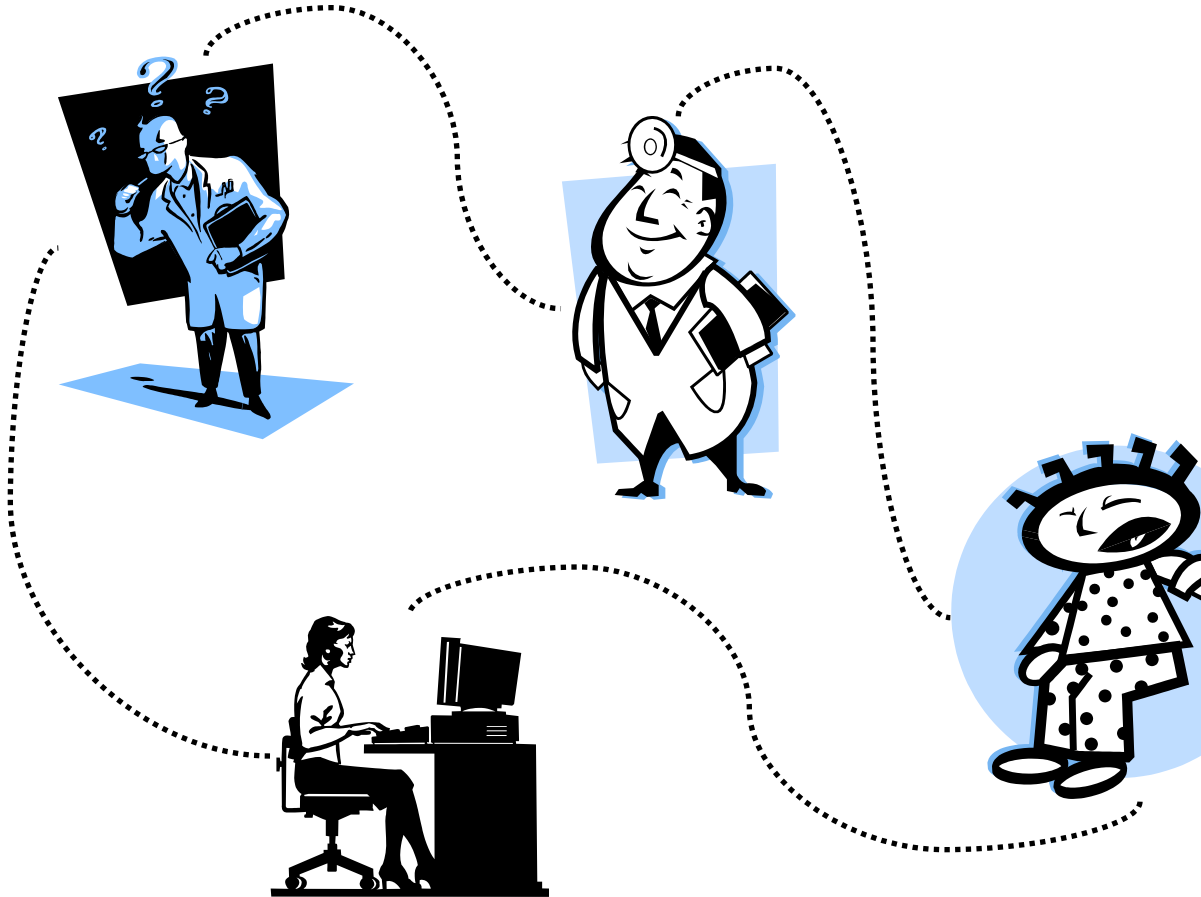
双盲



三盲



开放试验



较难实现盲法

- 😊 外科手术
- 😊 锻炼
- 😊 饮食
- 😊 教育
- 😊

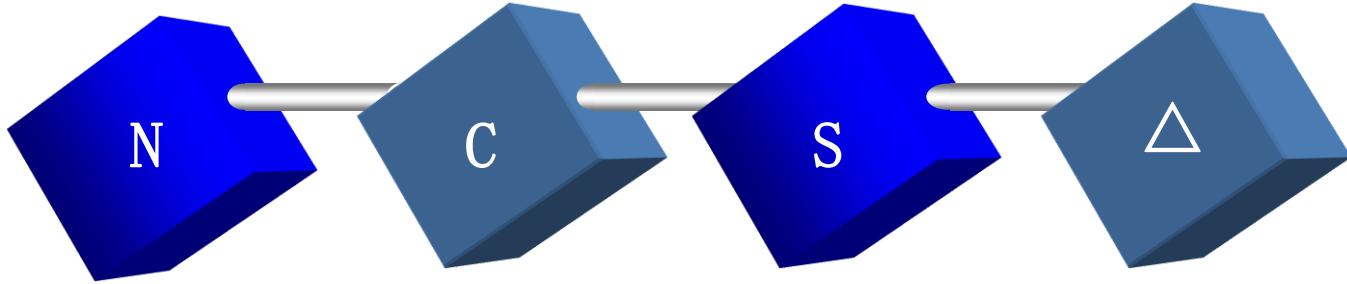
对照的选择

- 安慰剂对照
- 标准治疗
- 阳性对照
 - 等效性试验
 - 非劣效性试验
 - 优效性试验



样本量估算

$$N = c \left(\frac{S}{\Delta} \right)^2$$



每组样
本大小

常数，由
α 和 1 -
β 水平决
定

合并标
准差

有临床
意义的
差异

样本量估算

决定因素

- 研究经费
- 通过研究观察到所研究干预方法的临床效应差别

研究相关因素

- 研究设计方法
- 研究终点
- 疗效大小

统计学

- 数据变异性
- I 型错误
- II 型错误
- 单侧 vs. 双侧检验
- 治疗分组比例
- 期中分析
- ----

样本量的确定就是经费与研究目的之间的平衡取舍

样本量计算软件



caigou.com.cn

nQuery
Advisor



PASS 11

PASS 11



East 5.2.Ink

East

研究终点重要性

- 检验效能
- 样本量
 - 基于主要终点指标
- 成功的关键
 - 实现研究目标的概率
 - 可行性
 - 研究价值
 - ✓ 准确度
 - ✓ 精确度

研究终点类型

■ 数据类型

- 连续性变量
- 二分类变量
- 顺序变量
- 生存时间

■ 评价内容

- 疗效终点
- 安全性终点
- 探索性终点



研究终点类型

■ 临床终点

- 疾病、症状/体征、实验室异常值
- 硬终点 vs. 软终点
- 复合终点、协同主要终点

■ 替代终点

- 时间、经费或测量方面受限
- 颈动脉中膜厚度

■ 生物标记物终点

- 预示临床预后、治疗效果

■ 衍生终点

- 绝对变化值、相对变化、应答率

研究终点选择策略

- 最少的样本量实现研究目标
- 成功实现研究目标
- 业内广泛认可，具有可比性
- 能够得到监管部门审批同意

其它内容

- 研究程序或研究过程
- 研究内容/收集数据内容
- 研究流程图、随访程序
- 数据、统计分析
- 质量控制/项目管理

BMJ Reporting guidelines

Reporting guidelines

The guidelines listed below should be followed where appropriate. Please use these guidelines to structure your article. Completed applicable checklists, structured abstracts and flow diagrams should be uploaded with your submission; these will be published alongside the final version of your paper.

- **CONSORT Statement** (for reporting of randomised controlled trials: please use the appropriate extension to the CONSORT statement, including the extension for writing abstracts)
- **COREQ**(for reporting qualitative research)
- **STARD** (for reporting of diagnostic accuracy studies)
- **STROBE**(for reporting of observational studies in epidemiology)
 - Checklist for cohort, case-control, and cross-sectional studies (combined)
 - Checklist for cohort studies
 - Checklist for case-control studies
 - Checklist for cross-sectional studies
- **PRISMA** (for reporting of systematic reviews)
- **PRISMA-P** (for reporting of systematic review and meta-analysis protocols)
- **MOOSE** (for reporting of meta-analyses of observational studies)
- **SPIRIT** (for reporting protocols for RCTs)
- **STREGA** (for reporting of gene-disease association studies)
- **CHEERS** (for reporting of health economic evaluations)



表1 STROBE 声明:必需项目清单 第3版 (2005年9月)

条目	队列研究	病例对照研究	横断面研究
题目和摘要	1 ①在题目或摘要中有“队列研究” ②摘要应当是全文的一个内容丰富、结构化的摘要,包括了清单里的重要项目	①在题目或摘要中有“病例对照研究”	①在题目或摘要中有“横断面研究”
前言			
背景/原理	2 对所报告的研究背景和原理进行解释		
目标	3 阐明研究目标,包括任何预先确定的假设		
方法			
研究设计	4 陈述研究设计中的重要内容,如果文章是来自正在进行研究的系列文章之一,应陈述原始研究的目的		
研究现场	5 描述研究现场、数据收集的具体场所和时间范围		
研究对象	6 ①描述纳入和排除标准,研究对象的来源和选择方法 ②描述随访的时间范围和方法	①分别给出病例和对照的纳入和排除标准,来源和选择方法 ②给出精确的病例诊断标准和对照选择的原理 ③对匹配研究,应描述匹配标准和每个病例匹配的对照数	描述纳入和排除标准,研究对象的来源和选择方法
研究变量	7 对所有感兴趣的研究变量列出明确定义,并区分结局、暴露、潜在预测因子、潜在的混杂因子或效应修正因子		
测量	8* 对每个研究变量,描述详细的测量方法,还应描述各组之间测量方法的可比性		
偏倚	9 对可能的潜在偏倚进行描述		
样本大小	10 描述决定样本大小的原理,包括统计学计算和实际考虑		
统计学方法	11 ①描述统计方法,包括控制混杂的方法 ②描述对失访和缺失值的处理 ③如果可能,应描述亚组分析和敏感性分析的方法	②描述匹配和缺失值的处理	②描述设计效应和缺失值的处理
计量变量	12 ①解释计量变量如何分析,如怎样选择分组 ②如果可能,给出连续分析和分组分析的结果		
资助	13 给出当前研究的资助来源和资助者(如果可能,给出原始研究的资助情况)		
结果			
研究对象	14* ①报告研究的各个阶段研究对象的数量,如可能合格的数量、被检验是否合格的数量、证实合格的数量、纳入研究的数量、完成随访的数量和分析的数量 ②描述各个阶段未能参与者的原因 ③推荐使用流程图 ④报告研究对象征集的时间范围	⑤匹配研究应给出每个病例对应对照数量的分布	
描述性资料	15* ①描述研究对象的特征(如人口学、临床和社会特征)以及关于暴露和潜在混杂因子的信息 ②指出每个研究变量数据的完整程度 ③总结平均的和总的随访数量以及随访天数		

研究论文报告管理规范

- 随机平行对照试验报告规范（CONSORT）
- 观察性流行病学研究报告规范（STROBE）
- 诊断试验报告规范（STARD）
- 非随机对照试验报告规范（MOOSE）
- 肿瘤报告规范（REMARKS）
- 遗传风险评估报告规范（RECORD）
- 随机对照试验Meta分析的报告规范（QUOROM）
- 医院感染暴发报告和干预研究的透明报告规范（ORION）

中华流行病学杂志



Thank You!

hbwang2005@163.com



PU HRPP/IRB最新政策解读

张海洪：hrpp@bjmu.edu.cn

北京大学受试者保护体系办公室

2017.03.28 北京

大纲



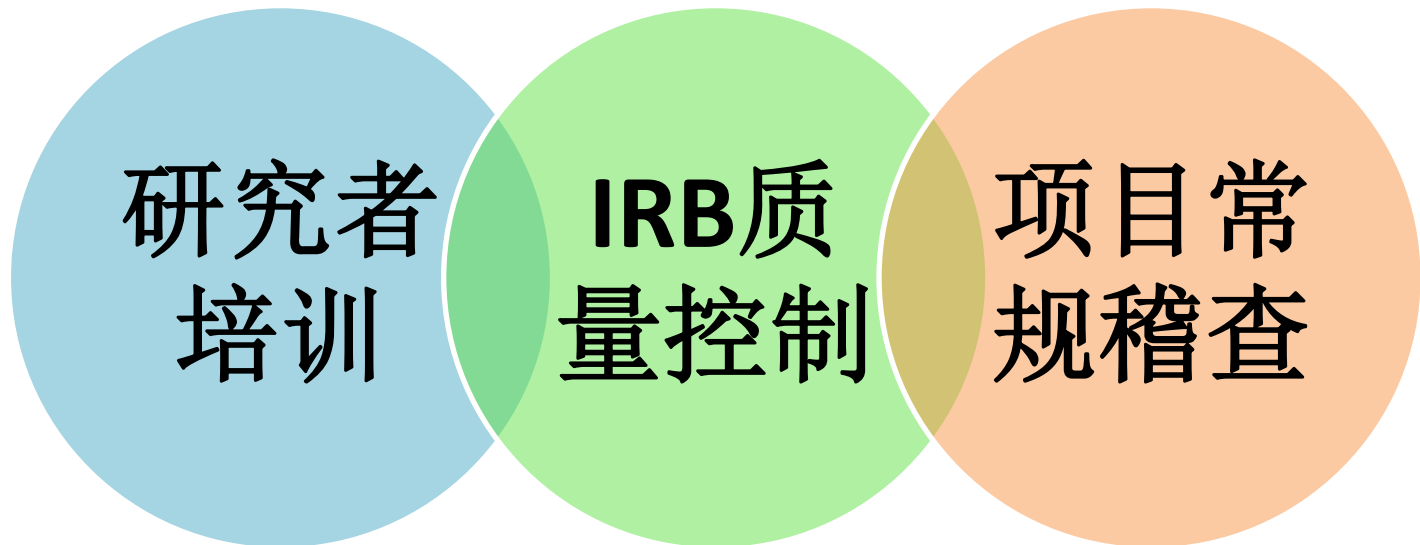
项目常规稽查政策 - 质量改进

更新版本初始审查申请表解读

更新版本持续审查申请表解读

PU HRPP质量改进举措

- 2015年6月，通过美国AAHRPP最高认证
- 2016年11月，启动首轮复核认证
- 2016年以来，三大质量改进措施：



PU HRPP质量改进 – 研究者培训

1. 培训：2016年五期（10次）；1200人次

2. 所有既往课件网址：

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

3. 2017年：计划四期（8次）

4. 欢迎反馈任何相关的意见和建议：

hrpp@bjmu.edu.cn



PU HRPP质量改进 – 在研项目稽查

- 旨在通过稽查帮助研究者发现研究实施过程中存在的问题，辅助PU IRB进行高质量的持续审查和过程管理
- 委托北京大学临床研究所“质量保证办公室”进行
- 2016年5月启动

北京大学受试者保护体系关于启动项目常规稽查工作的

通知

质量保证办公室：

北京大学受试者保护体系（PU HRPP）自2010年成立以来，一直致力于为我校研究者提供独立、及时和高效的伦理审查服务，推进我校受试者保护制度建设和能力建设。2015年6月18日，PU HRPP正式通过美国受试者保护体系认证组织（AAHRPP）最高认证，取得重要阶段性成果。为进一步全面推进PU HRPP能力建设和质量改进，PU HRPP办公室特发起项目常规稽查工作，并委托北京大学受试者保护体系质量保证办公室负责具体实施。

项目常规稽查作为PU HRPP质量改进的重要工作举措，旨在通过项目稽查帮助研究者发现研究实施过程中可能存在的问题，辅助北京大学生物医学伦理委员会进行高质量的持续审查和伦理管理。项目稽查相关细节和具体流程，请参照PU HRPP相关政策制度要求。

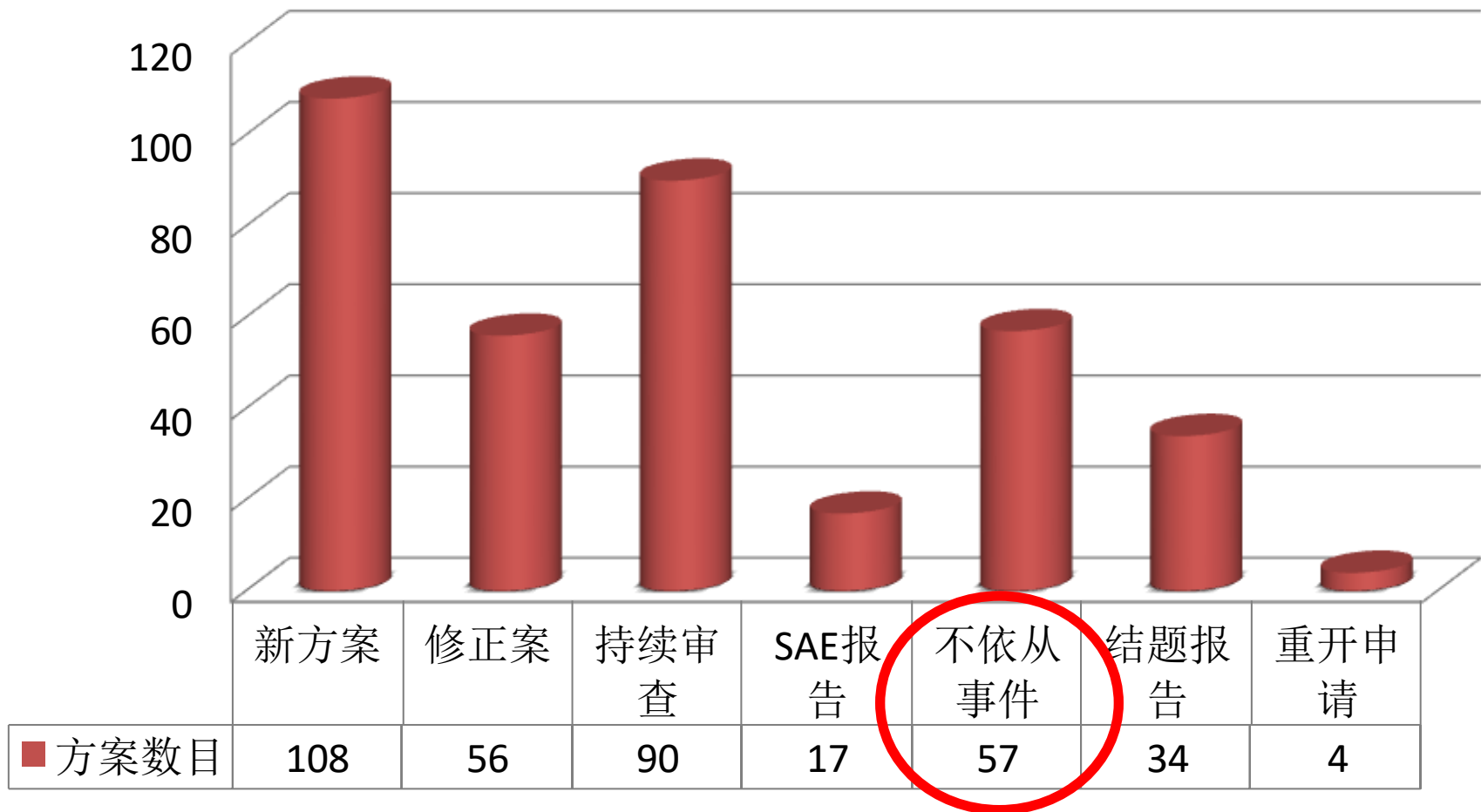
如有问题，请与PU HRPP办公室联系咨询。联系人：张海洪；
联系电话：010-82805921；电子邮件：hrop@bjmu.edu.cn。

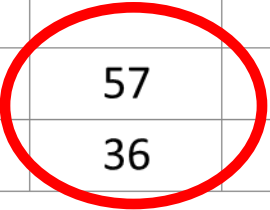
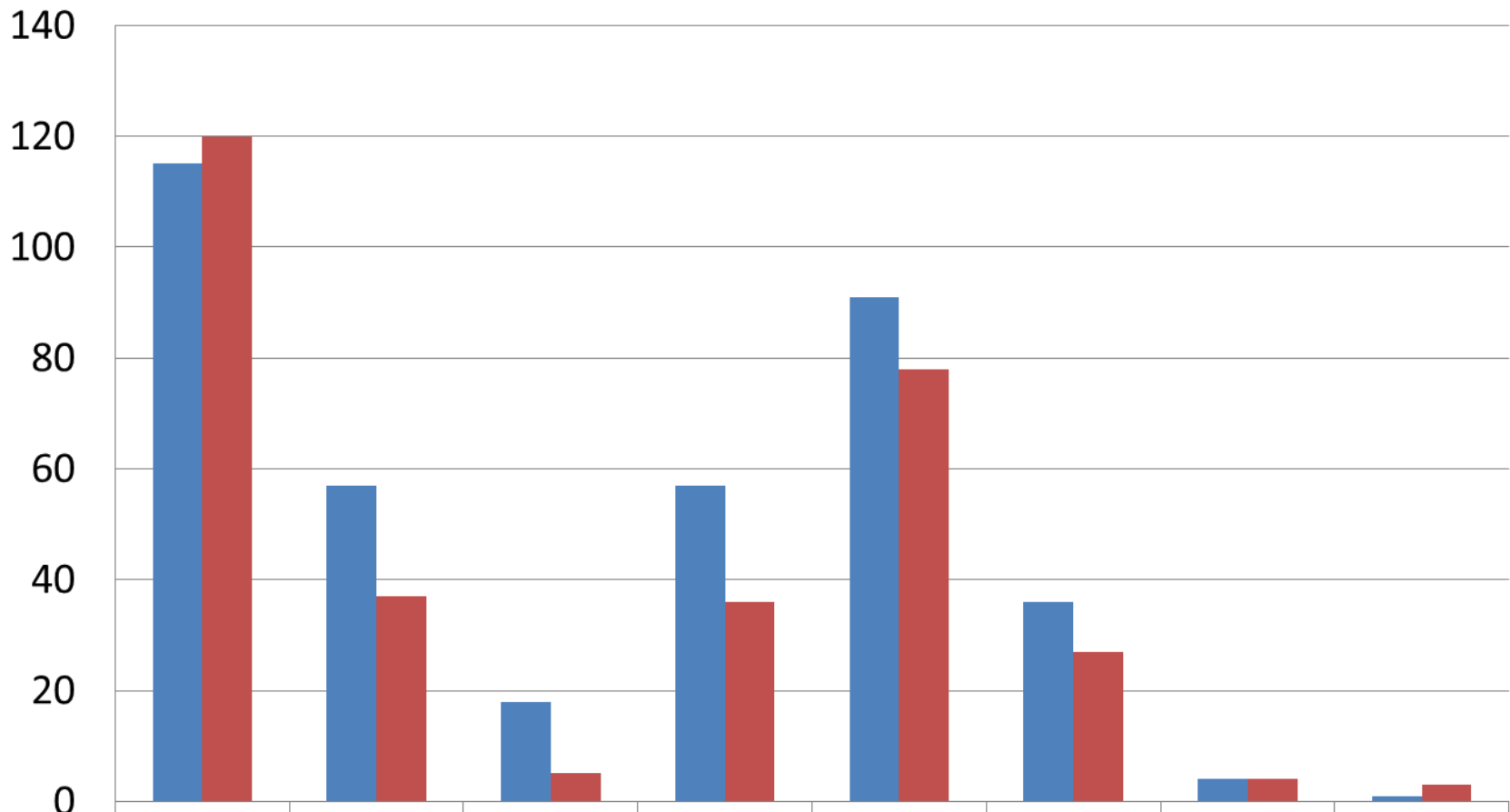
北京大学受试者保护体系/北京大学医学部科研处

2016年7月6日

抄送：北京大学生物医学伦理委员会办公室

PU IRB数据 (2015.01.01 -12.24)



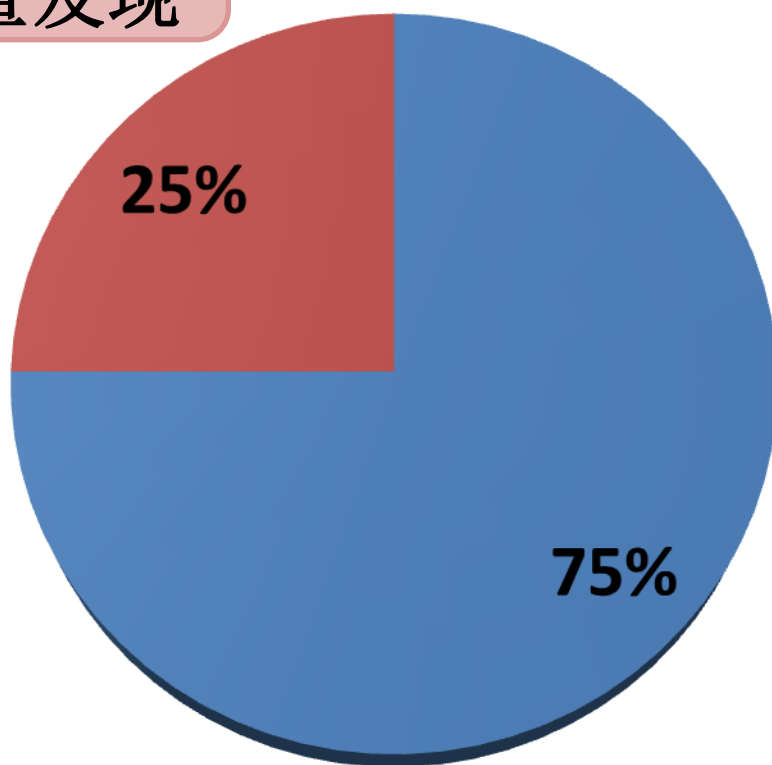


■ 2015年
■ 2016年

	新方案 (含免 审)	修正案	SAE	不依从	持续审 查	结题	暂停/重 开	研究者 抱怨
2015年	115	57	18	57	91	36	4	1
2016年	120	37	5	36	78	27	4	3

2016年度不依从事件分布

绝大部分通过稽查发现



■ 未及时发现持续审查

■ 其他不依从事件

IRB办公室邮件、电话提醒，研究者记录

项目常规稽查- 政策宗旨和目标



项目常规稽查筛选标准

- 研究涉及的风险
- 缺少外部监管
- 可能存在严重或持续违背方案
- 研究者经验
- 研究者课题任务过多
- 伦理批件到期，未及时申请持续审查
- 未及时对IRB要求提交的资料或修改进行回复
- 其他.....

项目稽查流程

HRPP办公室与IRB办公室共同筛选稽查项目

启动邮件

QA办公室进行稽查

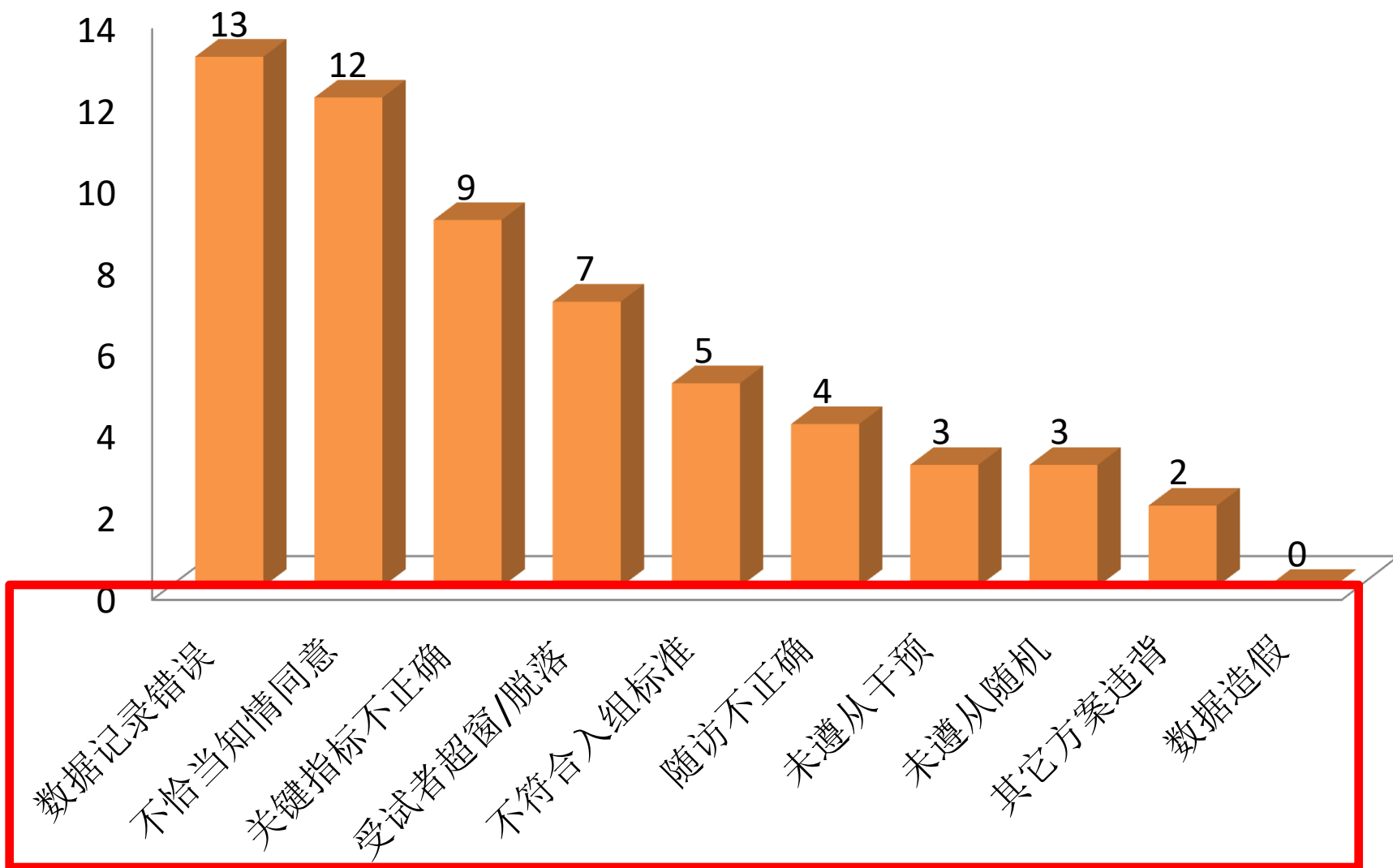
QA办公室撰写稽查报告

研究者对稽查发现进行确认、解释和说明

QA办公室对稽查发现给出定性建议，并发送IRB办公室，抄送HRPP办公室

IRB办公室对稽查报告进行初审，提醒研究者提交相关报告，进入伦理审查流程

常见稽查发现举例（QA办公室）



常见稽查发现举例

- 不能及时提交持续审查 (>85%，至2015；2016 – 75%)
- 未按经IRB批准的研究方案实施



- 不提交或不及时提交修正案审查

其他常见稽查发现（续）

- 知情同意书的文本不完善，版本错误，等
- 招募人数超过批准版本方案的样本量；
- 在批件到期前未向IRB提交持续审查申请
- 在批件到期或失效后招募受试者；
-

不依从事件

不依从事件的注意事项

- 不依从事件，**如何发现**？

PI
协调员
团队

内部

外部

IRB
QA
申办方...

定期自查，培
训，随时总结，
明确职责分工，
内部质量控制.....

伦理审查（持续
审查）；监查，
稽查，访视.....

大纲



项目常规稽查政策 - 质量改进

更新版本初始审查申请表解读

更新版本持续审查申请表解读

重要提示

- IRB部分表格更新，请在申请前登陆IRB网页
下载最新表格
初始审查申请
持续审查申请
- 网址：
<http://research.bjmu.edu.cn/zt/llwyk/143303.htm>

新版初始审查申请表解读1

四、研究团队主要成员（请根据实际情况增加表格）					
姓名	学历	专业/职称	隶属机构	承担角色	近两年是否参加过伦理培训

研究者资质考察

PI可以组织内部培训

新版初始审查申请表解读2

- 申请表“六、研究摘要”部分：风险

风险判断	<input type="checkbox"/> 不大于最小风险 <input type="checkbox"/> 大于最小风险
研究可能涉及的风险包括	尽量具体的描述
风险控制措施包括： (请具体描述)	根据研究涉及的风险设计

新版初始审查申请表解读3

研究获益属于	<input type="checkbox"/> 直接； <input type="checkbox"/> 间接； <input type="checkbox"/> 两者都有
研究可能的获益是：（请具体描述）	
数据安全监管计划（隐私保护、数据安全等质量保障措施等，请具体描述）	

（data safety monitoring plan, DSMP）

根据：研究风险

不大于最小风险：隐私保护，数据保密

大于最小风险：更多的保护措施，e. g. : 临床专业团队进行相关步骤操作……

新版初始审查申请表解读4

• 申请表第七部分：知情同意

知情同意形式	<input type="checkbox"/> 纸版知情同意 <input type="checkbox"/> 口头知情同意 <input type="checkbox"/> 电子知情同意 <input type="checkbox"/> 不适用（拟申请免除知情同意）
知情同意是否涉及代理同意	<input type="checkbox"/> 是，请明确： <input type="checkbox"/> 监护人/法定代理人； <input type="checkbox"/> 其他（请注明）： _____ <input type="checkbox"/> 否

新版初始审查申请表解读5

- 申请表第七部分：知情同意过程

知情同意过程质量控制措施（请具体描述）

知情同意文档管理计划

获取知情同意的人员是否具备资质；知情同意过程是否充分；是否能够保护隐私；是否预留充分考虑时间；是否允许受试者与相关人员充分讨论……

隐私保护，数据安全

纸质版本保存；

电子知情同意？

新版初始审查申请表解读6

- 申请表第十部分：

十、项目负责人声明：

我确保该表格所有填写内容以及所有送审文件的真实性。我声明将遵循国际公认伦理准则、国内相关法规以及北京大学受试者保护体系、北京大学生物医学伦理委员会相关要求，开展本项研究。

项目负责人签字：_____； 日期：_____

新版初始审查申请表解读7

- 送审文件清单

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)

注意事项：

1. 请主动告知PU IRB办公室
2. 请提交前期审查相关文件

大纲



项目常规稽查政策 - 质量改进

更新版本初始审查申请表解读

更新版本持续审查申请表解读

持续审查申请更新

最大的变动：

- 持续审查申请表（整合涵盖了原来的“**研究进展报告**”）
- 送审文件（电子版）需要提交：
 - 持续审查申请表
 - 研究方案（最新版本）
 - 知情同意书（最新版本）
 - 研究相关材料.....

新版持续审查申请表解读1

- 伦理审查批件号

北京大学生物医学伦理委员会 (PU IRB)

伦理审查批件

伦理审查批件号: IRB00001052-xxxxx

受理号	
项目全称	

新版持续审查申请表解读2

提交持续审查次数 第_____次

研究初始批准日期（原始批件）

上一次持续审查批准日期

上一次持续审查批件失效日期

第1次持续
审查不适用

批准日期		批件失效日期	
主任委员签字		签署日期	

新版持续审查申请表解读3

1. 研究目的概述：
2. 研究设计概述：
3. 研究纳入/排除标准是：

提示：

- 请务必根据研究实施情况，提供最新信息
- 注意可能涉及的“方案修正”

新版持续审查申请表解读4

5. 研究可能涉及的风险包括：

6. 研究风险评估：不大于最小风险 大于最小风险

7. 研究可能的获益包括：

8. 研究实施过程中采取的隐私保护、数据安全等质量保障措施包括：

更新版本“初始审查申请表”也增加了相同的问题

持续审查申请中，请务必重新考虑上述问题及其回答

新版持续审查申请表解读5

9. 自IRB初始审查或上次持续审查以来，该研究的风险/获益是否改变？

- 风险：增加；降低；不变；
- 获益：增加；降低；不变；
- 风险获益比：增加；降低；不变；

风险获益再评估，

可能涉及：方案修正、非预期事件、SAE、新的研究进展或相关发现……

新版持续审查申请表解读6

- 问题11：自IRB初始审查或上次持续审查以来，是否发生过方案修正？

最近一次修正案获得批准日期

最近一次修正案批件失效日期

请进行自查，

- 确保研究相关的所有修正，都及时报告IRB并获得批准；
- 若发生方案修正，但没有提交申请，请务必**第一时间**提交“修正案申请”及“不依从事件报告”

新版持续审查申请表解读7

- 问题12: 方案违背 可能涉及方案修正, 等
- 问题13: 内部监查等质量控制 内部培训, 等
- 问题14: 数据安全监查委员会 多中心临床研究
- 问题15: 外部稽查

新版持续审查申请表解读8

- 问题16：目前受试者入组信息
- 问题17：拟入组受试者数目

提示：

- 若入组人数超过获批的拟入组人数，请向IRB提交“不依从事件报告”
- 根据入组情况，若需要改变（增加或减少）入组人数，请及时向IRB提交方案修正

新版持续审查申请表解读9

- 问题18-23，知情同意过程
- 问题23：请描述研究实施过程中采取的知情同意过程质量控制措施

初始审查时，主要考察“实施计划”；

持续审查更注重实际操作，请填写实际操作流程。

如果实际操作与初始审批时不一样，可能存在**方案违背**，
或需要进行**方案修正**

新版持续审查申请表解读10

- 问题28：研究受试者入组进度评估：
 - 进展顺利
 - 招募速度慢于预期；请说明相关原因和/或拟采取的措施
- 问题29：自IRB初始审查或上次持续审查以来，实际操作过程中受试者招募方式是否可行：
 - 是
 - 否，拟改进计划

**根据客观情况进行自评估，说明即可
可能涉及方案违背或方案修正**

新版持续审查申请表解读11

- 问题32: SAE
- 问题33: 不良事件的发生频率和严重程度是否与研究方案、知情同意书等描述一致
- 问题34: 自IRB初始审查或上次持续审查以来, 是否发生了涉及受试者或其他人风险的**非预期问题** (UPIRTSO)

风险:

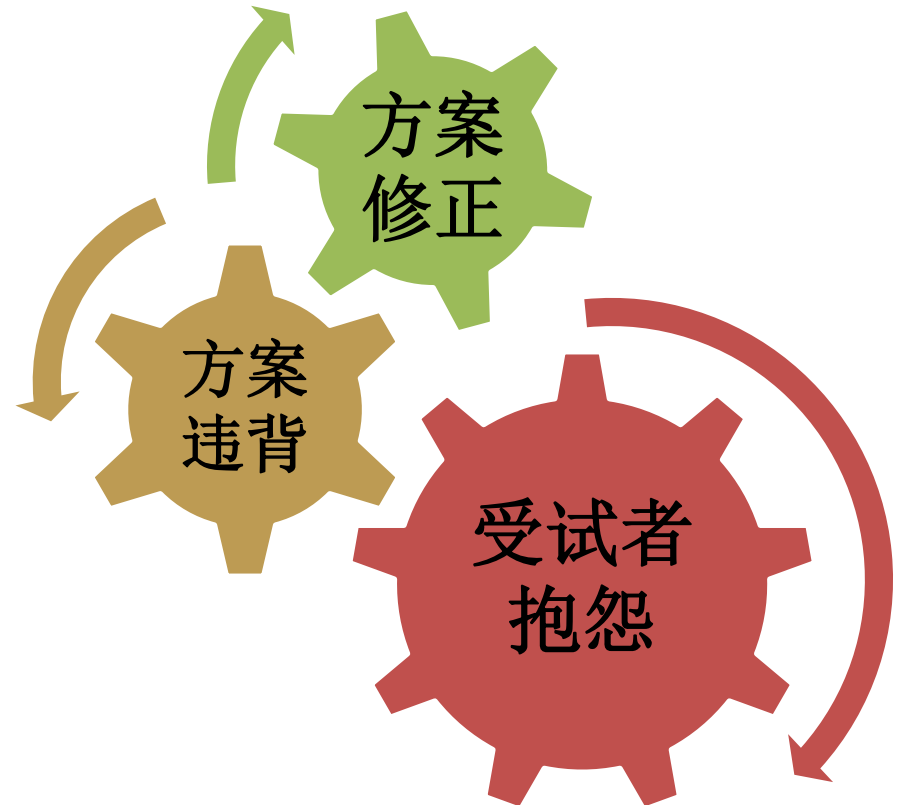
- SAE等不良事件, 不仅关注其是否发生, 进一步注意发生的频率和严重程度
- 非预期事件: 非预期、与研究相关、增加风险

新版持续审查申请表解读12

- **问题36：** 自IRB初始审查或上次持续审查以来，是否有与研究相关的文献出版物或新信息出现，例如关于该研究可能涉及的潜在风险或者其他与受试者继续参与研究的意愿相关的重大新发现
 - 是否发现新的研究风险，
 - 这些风险是否会影响受试者继续参与研究的意愿
 - 是否需要重新进行知情同意

新版持续审查申请表解读13

- **问题37：** 自IRB初始审查或上次持续审查以来，是否发生过受试者抱怨事件或者其它问题



新版持续审查申请表解读14

- 问题38：参与课题的研究者或其他主要人员（或其直系亲属等）的利益冲突是否发生变化？

若有，请提交“经济利益冲突声明”

- 问题39：自IRB初始审查或上次持续审查以来，是否已获得初步研究结果？

**若有重大新发现，请及时更新知情同意书，
并告知受试者**

新版持续审查申请表解读15

送审文件（无论是否有修正，请提交已获批的最新版本，并注明版本号 and 版本日期）

研究方案（版本号：_____ 版本日期：_____）

知情同意书（版本号：_____ 版本日期：_____）

研究病例报告表（版本号：_____ 版本日期：_____）

受试者日记卡（版本号：_____ 版本日期：_____）

调查问卷（版本号：_____ 版本日期：_____）

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）

问题、咨询与建议

- 伦理委员会办公室

赵励彦、宋艳双

82825751, llwyh@bjmu.edu.cn

逸夫楼501

- 受试者保护体系办公室

张海洪

82805921, hrpp@bjmu.edu.cn

行政一号楼422

谢谢！

提问与讨论

