

北京大学科研伦理与科研诚信培训第十三期（模块 B）日程

2017 年 4 月 11 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	科研诚信	丛亚丽
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	非预期问题及 IRB 相关审查政策解读	张海洪
04:10 - 04:30	讨论与答疑	

Research Misconduct—Individual and Environment

Yali Cong

Peking University Health Science Center

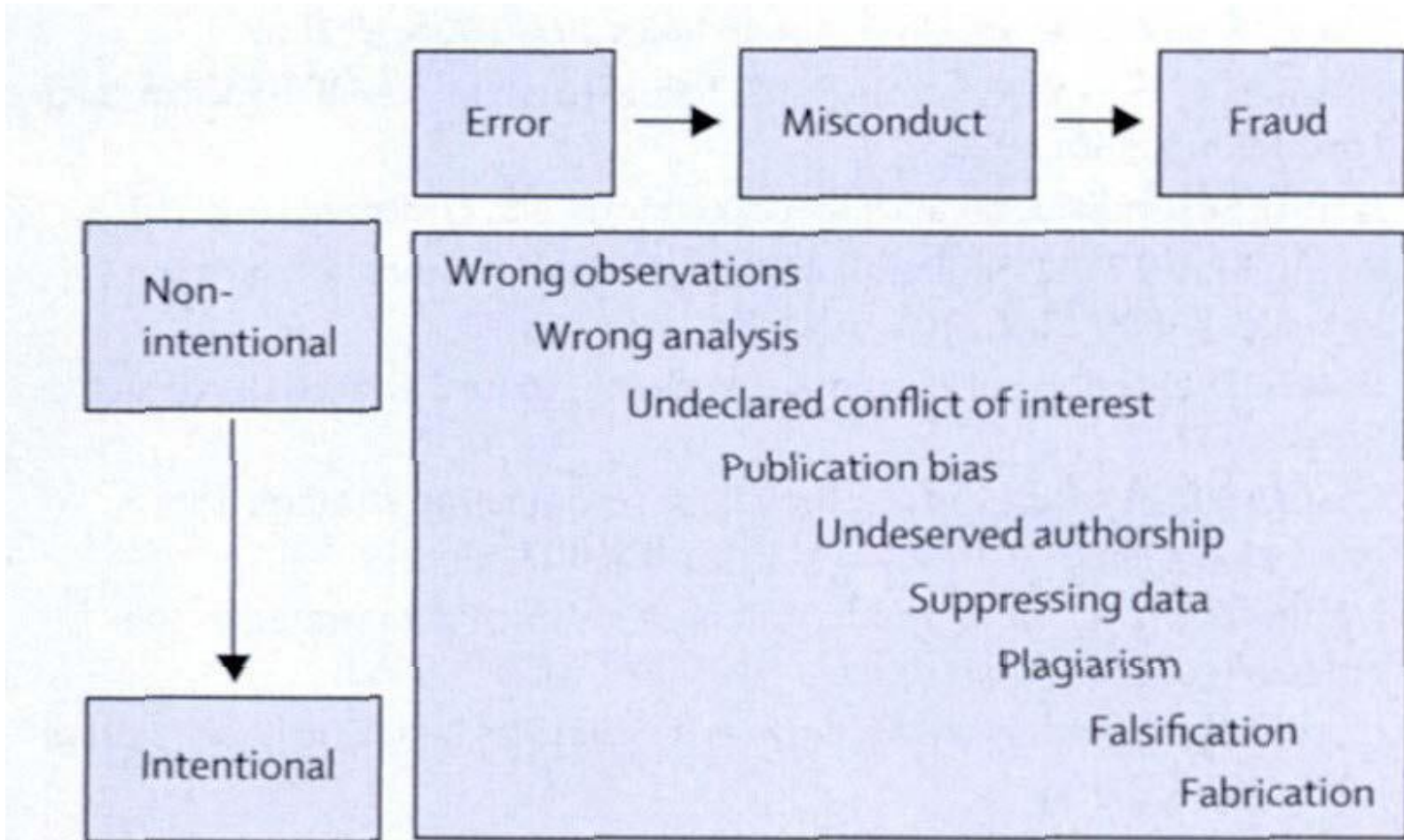
要 点

- 很多的案例
- 共性的问题
- 机构与环境
- 每人的角色
- 大背景和框架
- 厚道的北医

科研不端FFP：**Fabrication**——伪造、 **Falsification**——篡改、**Plagiarism**——剽窃

- Fabrication is making up data or results and recording or reporting them.
- Falsification is manipulating research materials, equipment, or processes, or changing or omitting data or results such that the research is not accurately represented in the research record.
- Plagiarism is the appropriation of another person's ideas, processes, results, or words without giving appropriate credit.
- 不包括诚实的错误和学术观点的不同

Slippery slope between honest errors and intentional fraud



Magne Nylenna; Sigmound Simonsen. *The Lancet*; 2006, 367, 9526, pg 1882

上海交大汉芯事件(2006)

从项目的评审——项目的中期评估——项目的终结
低端的造假，评审专家责任在那儿？

当时对当事人的惩处：没有制定；只是MOE撤销其长江学者，大学开除其职务

Scientific fraud: action needed in China

On Dec 19, 2009, editors at *Acta Crystallographica Section E* alerted the scientific community to a disgraceful pattern of fraud involving papers they had published in 2007. At least 70 false crystal structures were reported—mainly from two groups led by Hua Zhong and Tao Liu, both at Jinggangshan University, Jian, China. All authors have now agreed to retraction of 41 papers published by Zhong and 29 by Liu. It is rather surprising that wrongdoing on such a scale evaded detection during peer review and, considering that crystal structures are deposited in public databases upon publication, that the truth has been uncovered so slowly.

In China, the government controls almost all funding for research. As in other countries, to gain funding researchers need to publish as many papers in high impact journals as possible. According to *Science Citation Index* and other resources, Chinese authors published 271 000 papers in 2008, roughly 11.5% of the world's total. This incident is not the first time that scientific fraud has occurred in China. Regulations to monitor state-funded research projects were 2006 by the Ministry of Science

in response to six high-profile cases of scientific misconduct. A new circular was issued on March 19, 2009, aimed at preventing misconduct in higher education institutions—punishment for breaching the new rules could involve warnings, dismissal, or legal action. Research programmes could be suspended or terminated, funding could be withdrawn, or awards and honours revoked.

Such extensive fraud is disappointing—not only does it indicate a substantial waste of research time and money, but it is likely that, whatever punishments do result, damage to the reputations of the researchers, institutions, and journal concerned is likely to be disproportionately great. Clearly, China's Government needs to take this episode as a cue to reinvigorate standards for teaching research ethics and for the conduct of research itself, as well as establishing robust and transparent procedures for handling allegations of scientific misconduct to prevent further instances of fraud.

For Hu lintao's goal of China becoming a research

中国生命科学研究， 不断出现的对剽窃、 篡改数据和伪造简历 等行为的指控

《自然·医学》2006年8月 Vol 12, 8: 867

Frequent cases force China to face up to scientific fraud

Six high-profile cases of scientific misconduct over eight months: for China's biomedical research, still struggling for global credibility, the frequent accusations of plagiarism, falsified data and fabricated resumes spell out a serious warning—one that the government is finally preparing to heed.

Chinese universities have traditionally failed to investigate or even acknowledge cases of misconduct. But in early March, Beijing-based Tsinghua University fired Hui Liu, a professor of medicine, after he



Pressure cooker: Fierce competition for funds may be contributing to a rise in cases of scientific misconduct.

grants may have led some scientists to fabricate research, he says. "Previously, the funding and the level of competition in the field were much lower."

China's investment in life sciences has grown as much as 400% in the past five years to RMB13 billion (US\$1.6 billion).

China's large pool of patients and cheap skilled biotech researchers have been highly attractive for collaborators outside China, but the recent incidents have struck a note of caution for Chinese scientists abroad.

"We have heard some rumors before,

几个典型案例

- Peking University: Wang Mingming (2002)
- Shanghai Jiaotong University--Hanxin case (2006)
- Tsinghua University: Liu Hui case (2006)
- Jingtangshan University: Zhong Hua and Liu Tao (2009)
- Zhejiang University: He Haibo and Academician Li(2009)
- PUHSC: sue case of authorship between former student and mentor (2009)
- Golden rice: research ethics and(2012)
- 中国科研诚信网 “<http://www.sinori.cn/>”
- 2015年3月, Biomed Central.41/43;8yue ,springer, 64/64;2015,10月, E类似比尔, 9/9; 2017年2月, 将于近期陆续撤销在《Tumor Biology》106/106

自然科学基金委十年处罚学术不端者318人次

- 9月20日举行的第十三届中国科协年会科学道德建设论坛
- 国家自然科学基金委纪检监察审计监督局副局长陈越
- 过去10年间（2011-9-21）共有318人次因学术不端而受到国家自然科学基金委处罚。
- 从1999年到2010年，国家自然科学基金委员会共受理投诉举报1380件，其中292件立案调查，占投诉举报的两成。其中属于学术不端的案件有204件，占立案调查的73%，占投诉举报的15%。204件学术不端的案件中，实名举报53件，占26%，匿名举报151件，占74%。
- 318人次中，终止撤销项目的有100人次，69人次受到书面批评，58人次受到内部通报批评，19人次受到国家自然科学基金委“最严重的处罚”——通报批评，也就是网上公布。
- 此外，先后有15个基金项目依托单位受到了书面批评、内部通报批评或通报批评。

<http://news.sciencenet.cn/htmlnews/2011/9/252852.shtm>

国家自然科学基金委员会通报科研不端行为典型案例及近期查处的科研不端行为案件处理决定

日期 2016-12-12 来源: 作者: 【大 中 小】 【打印】 【关闭】

12月12日上午，国家自然科学基金委员会在北京召开2016年“捍卫科学道德反对科研不端”通报会，对外通报2015-2016年期间查处的8个科研不端行为典型案例，并公布近期查处的61份科研不端行为案件处理决定。

[附件：2015-2016年查处的科研不端行为案件处理决定](#)

2015-2016年查处的科研不端行为案件处理决定

关于印晓星、汤道权的处理决定

国科金监决定〔2015〕35号

国家自然科学基金委员会监督委员会收到举报，反映江苏某大学印晓星、汤道权等人的下列4篇论文涉嫌造假：

2015年8月，德国施普林格出版集团（Springer）宣布因伪造同行评审撤销旗下10家学术期刊已经发表的64篇论文，这些论文全部出自中国作者，在国际上产生极其恶劣的影响，其中包括福建某医院侯建明作为第一兼通讯作者与他人等发表的论文：Jian-ming Hou*, Man Wu, Qing-ming Lin, Fan Lin, Ying Xue, Xu-hua Lan, En-yu Chen, Mei-li Wang, Hai-yan Yang, Feng-xiong Wang. Lactoferrin promote primary rat osteoblast proliferation and differentiation via up-regulation of insulin-like growth factor-1 expression. *Molecular Biology Reports*, 2014, 41: 5019-5030（标注科学基金项目批准号81270968）。

经调查核实，该论文第一兼通讯作者侯建明在发表论文过程中委托“第三方”代为投稿，论文审稿人信息和同行评审意见虚假；该论文标注了侯建明主持的科学基金项目（批准号81270968），并作为工作基础列入侯建明2014年度和2015年度2项科学基金项目申请书（受理号分别为U140520029和8157041751）。

环境、制度因素

- 现在科研基金不是不多，而是不均衡；
- 评审机制需要更透明和更公平；
- 资源分配不合理，导致恶性竞争。胜败论英雄仍然存在——只看结果，不看手段（预设谁都不择手段）；
- 监督和惩罚标准缺乏，力度太弱，铤而走险；
- 缺乏对年轻科学家鼓励和倾斜；
- 财务制度：有钱开会买物，没有钱过日子（2016年之前）；
-

机构和个人

- 全国范围内，我国的科研不端，我国较少发生药物研发相关的高端领域，只因缺乏这样的研究而已；
- 政府层面，很关注，出于长期的科研发展，也部分出于政治压力和颜面；
- 机构层面，有的还主要看重对自己机构的利益，基金额度，忽略或牺牲的是社会公平和正义，以及社会对科研的信任；表现为，帮助研究者获得资源，而忽略监督研究者科研过程的合规性；
- 个人层面，不仅研究者群体没有引起关注，还有一个潜在的研究者群体——学生，只是完成“作业”的心理，走捷径的心理，没有把此当做科研和关涉自身名誉的事情；
- 面对曝光的镜头，各种学术不端者总是怀揣各种理由，其中最常见的是把责任推脱给不合理的考评制度和科研体制，而没有反观自身；
-

我们对待whistleblower的文化

中国科研诚信网

Promoting Research Integrity

科学技术部科研诚信建设办公室主办

管理部门 | 科研人员 | 高校师生 | 科教机构 | 学术团体 | 出版单位 |

站内搜索

搜索

首页 -- 文章正文

举报须知

作者: 中国科研诚信网

时间: 2009-10-10

来源: 中国科研诚信网

2112 次阅读

科学技术部

举报受理中的其他问题:

网上举报信

一般来说, 有关部门对属于下列情况的举报不予受理:

举报信件邮

1. 举报事项不属于本部门的受理或职责范围的;
2. 举报人系匿名或非实名举报, 且无法从举报人处取得或核实重要材料的;
3. 没有具体的违法事实, 或者举报事项难以查证的。

举报电话/作

为了维护科

对于科学基金和科学技术计划管理、科学技术奖励和中国科学院、中国工程院院士增选工作中的异议, 应按有关部门的规定执行。

目前, 部分单位会将不属于本部门或本单位受理范围的科研不端行为举报转送相关部门处理。接受举报的部门会对举报人情况及举报的内容保密, 并在调查过程中对被举报单位、被举报人和证人情况保密, 以保护相关各方的利益。还需要注意的是: 举报者应对所反映情况的真实性负责。按照有关规定, 如发现举报者捏造事实、故意损毁他人名誉的, 一经查实, 将追究举报者的相关责任。

每个人、机构的角色

- 中庸：「射有似乎君子，失诸正鹄，反求诸其身。」
- 《心经》第一句：观自在菩萨
- 我国药业研发，已看到不断出现的不端行为事件——高起点跻身国际话语圈
- 机构，应出台相关政策

Dishonesty: everyone

Tag: The (Honest) Truth about Dishonesty

Hi, I'm Dan Ariely. I do research in behavioral economics and try to describe it in plain language. These findings have enriched my life, and my hope is that they will do the same for you.

FACEBOOK TWITTER

Follow Blog via Email
Enter your email address to follow this blog and receive notifications of new posts by email.
Join 65,741 other followers
FOLLOW

I've written at (book) length about how all of us lie and cheat a little. Sometimes we're unaware of it, as is the case when we have a conflict of interest or begin believing exaggerated versions of our own stories, and sometimes we're not. Raise your hand if you've ever kept extra change after buying something or told someone you were busy when you weren't. Exactly. So how does identity (whether it's "liars" who do these kinds of things or just people who occasionally lie) play into cheating? If someone insinuated that you were a cheater before you even had the chance to bend the rules, would it make you cheat more, less, or the same?

New York Times Bestseller

The Honest Truth About Dishonesty: How We Lie to Everyone - Especially Ourselves

Order now:

Buy on Amazon.com

Buy at Barnes and Noble

我校曾经的政策，正在调整——不惟 SCI——现在的情况？

- 2000年北京大学医学部，修订了《北京大学医学部博士研究生在学期间发表论文的规定》，至少2篇在国际或国内期刊发表或被接受，其中1篇应发表在SCI影响因子 ≥ 0.5 以上。若 ≥ 2 ，1篇即可。后来，包括985，211在内的知名高校，都类似规定。
- 一调查显示，58.2%学生对此压力较大或非常大，只有31.2%认为可以讲压力转化为动力
- 中国科学技术信息研究所发表的信息现实，我国（除港澳台）在世界发表科技论文的份额8.3%，排世界第二；高校在2009和2010，均占82%左右。
- 科研诚信教育主战场，在高校和研究所

参考文献

- Ding Yimin, Beijing U. Issues First-Ever Rules, Science, 2002,296, 5567:448-449
- 马佰莲, 谢婧, 近十年国内科研诚信研究述评, 齐鲁师范学院学报, 2012, 6 (27) : 49-53
- Integrity from the top down, Nature,2002,6898(418):569
- Hepeng Jia, Frequent cases force China to face up to scientific fraud, Nature Medicine, 2006,6(12):867
- 吴勇, 朱卫东, 基金项目负责人科研失信行为的制度分析, 科学学研究, 2007, 12,supp2(25):354-358
- Jane Qiu, Publish or perish in China, News, Nature, 2010,P142-143
- 姚利民, 史曼莉, 研究生发表论文的调查研究, 现代大学教育, 2008 (1) : 94-99
- 叶继元, 美国社会科学研究经费的管理及其启示, 甘肃社会科学, 2011, 4, P46-48 , 等。

谢谢！



北京大学
PEKING UNIVERSITY

学术型临床研究常见质量问题

李会娟

北京大学临床研究所

2017-4-11

课程目标

- 临床研究的质量要求
- 常见质量问题
- 常见的质量管理原则及措施



什么样的临床研究质量好？

创基地产

生命质量绝不打折

3.15

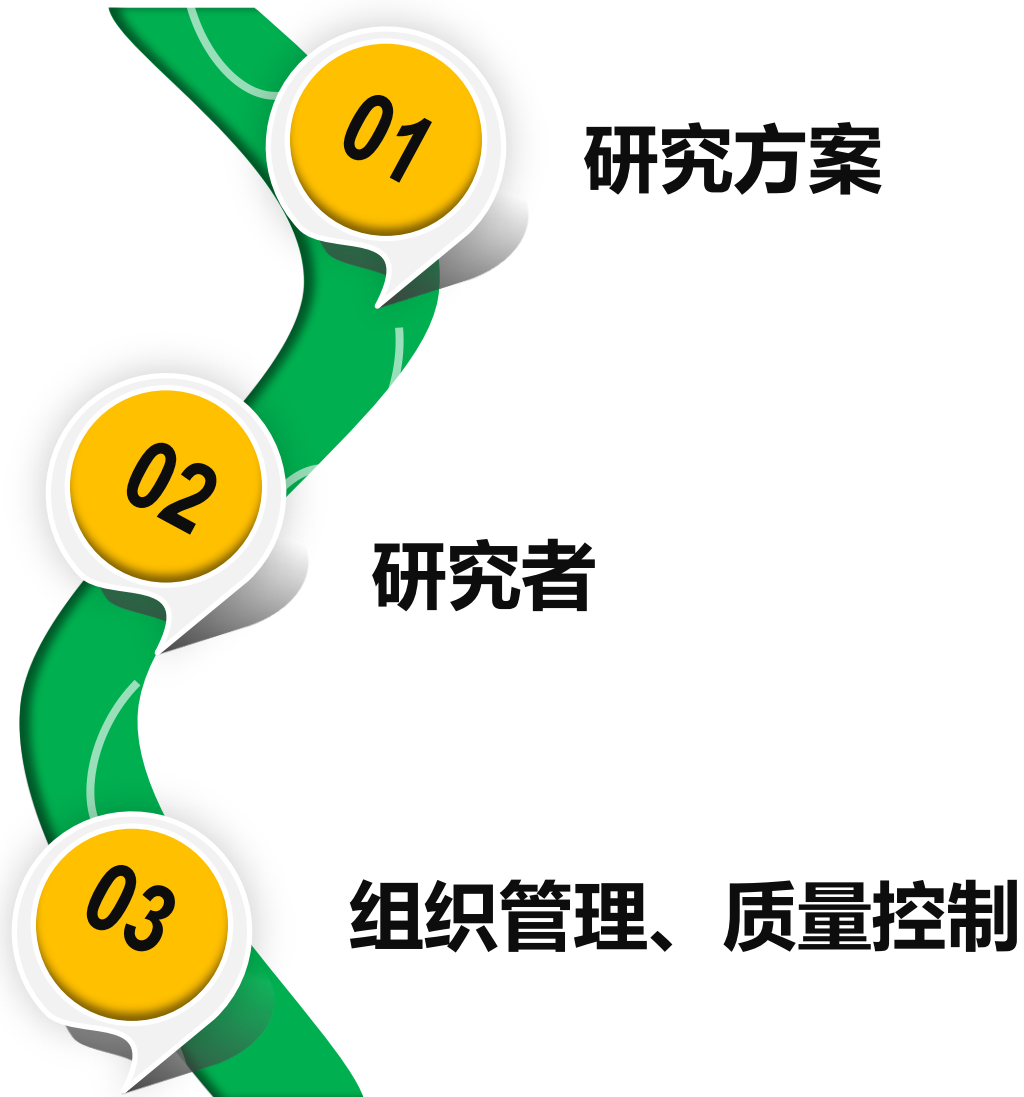
精装现房傲怀相迎，幸福所见即所得

STAY
HIGH QUALITY LIFE

sina 新浪乐居
house.sina.com.cn

如何做好临床研究？

关键因素



如何做好临床研究？

关键因素



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：

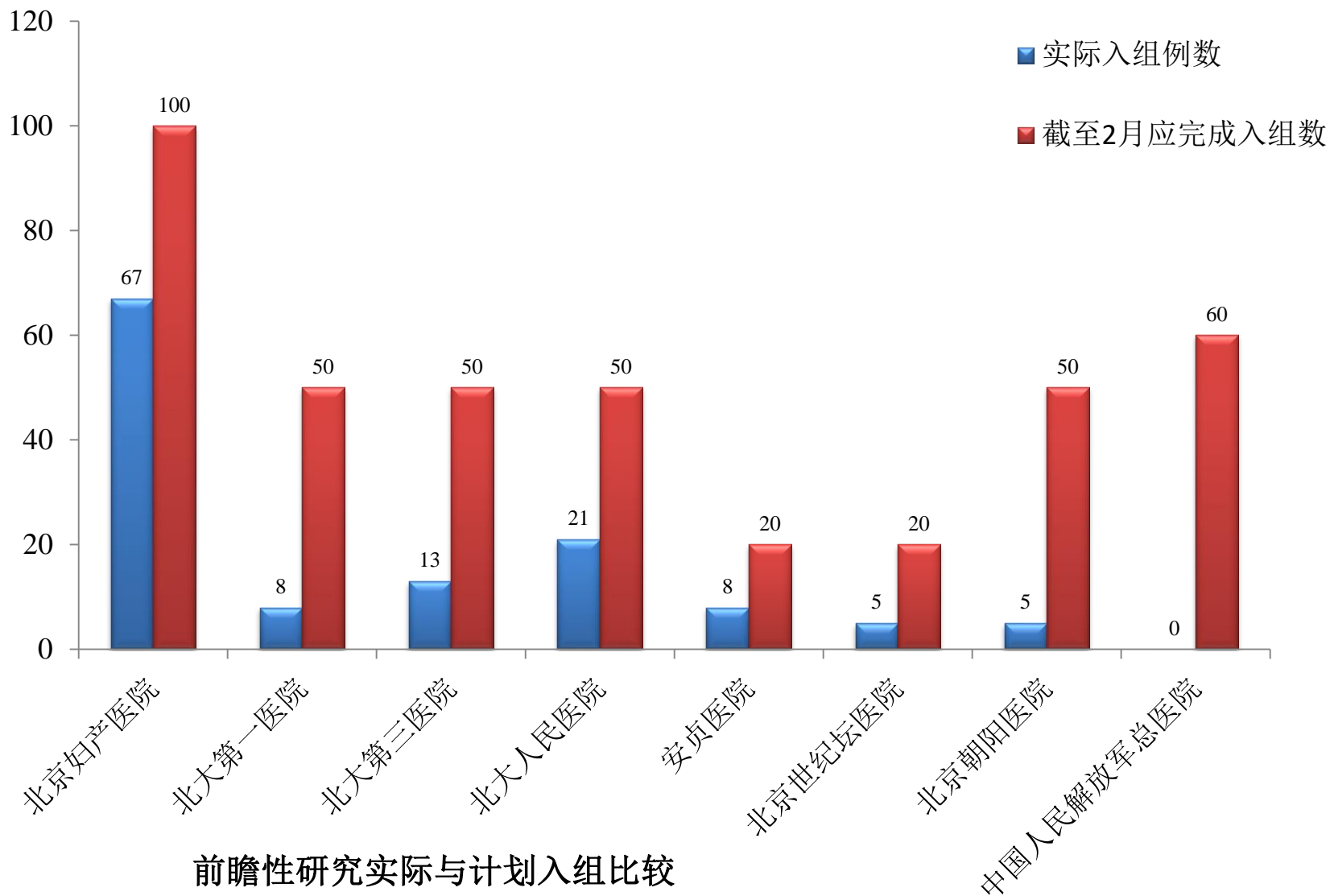
- 照搬模板，如观察性研究描述为干预性试验
- **信息与方案内容不符**
- 要素缺失或不详尽（研究流程、备选治疗、费用与补偿）
- 表述含糊，不准确、术语或缩写难以理解

如何做好临床研究？

关键因素



示例：主研与分中心的差异



如何做好临床研究？

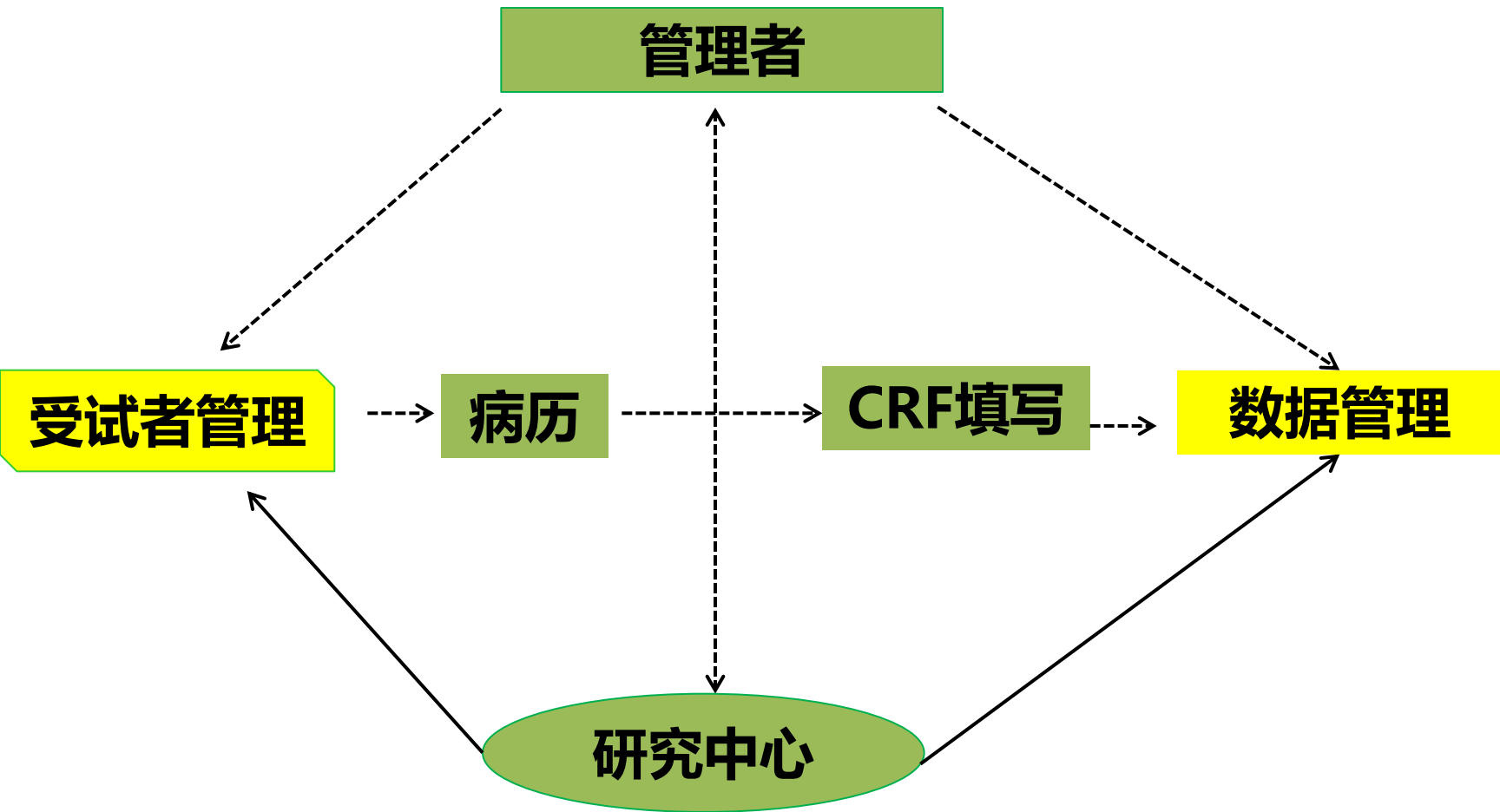
关键因素



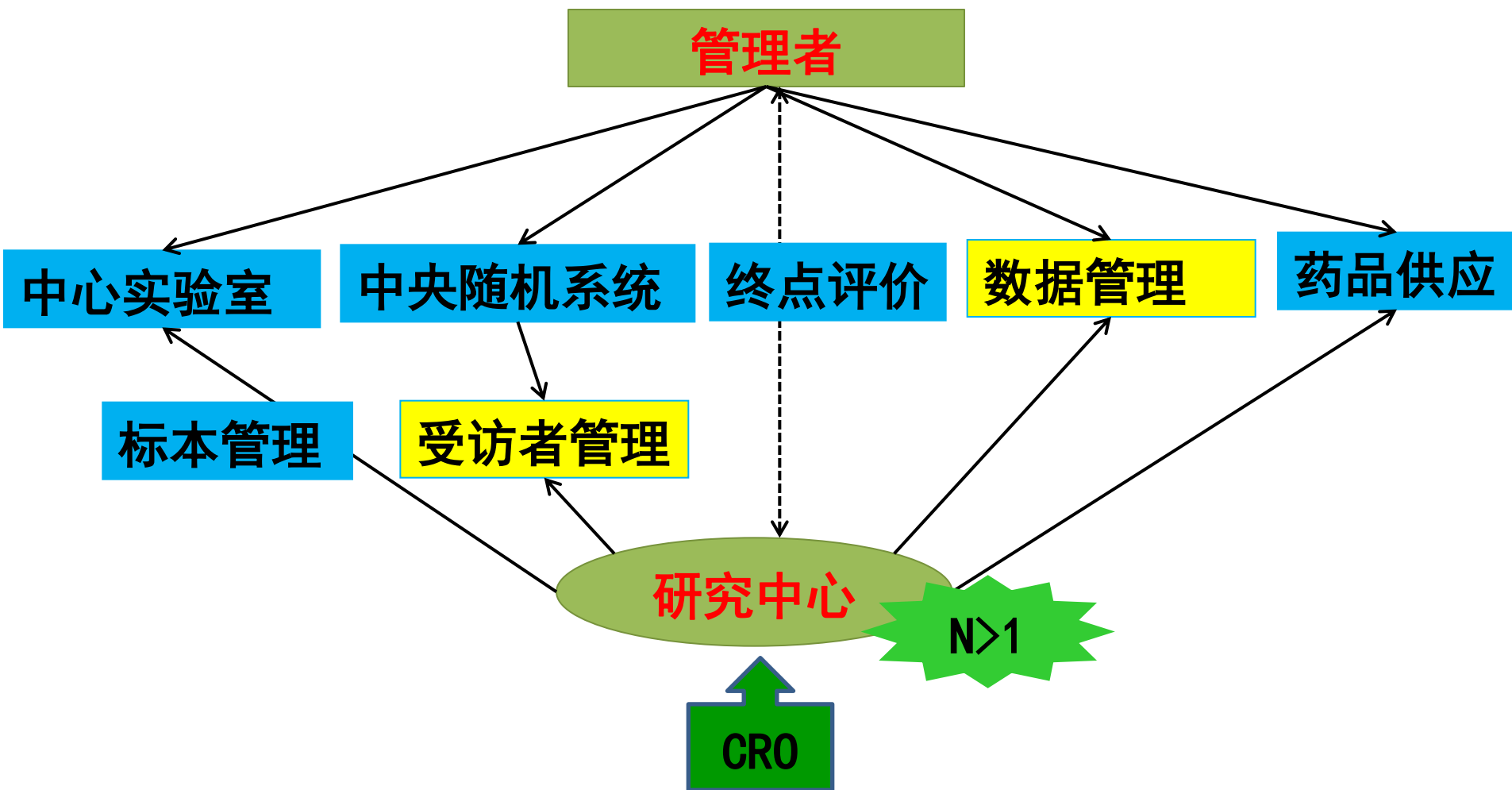
学术性临床研究需要良好的组织管理体系

- 好管的
 - 单中心
 - 设计类型：回顾性资料分析、病例总结、病例对照、诊断试验
 - 没有随访或短期随访
- 难管的
 - 多中心
 - 设计类型：队列研究、RCT
 - 有长期随访的

单中心/回顾性研究的管理



多中心、随机对照试验的管理



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
 - **保护受试者权益**
 - **可信的数据**

GCP基本原则1-保护受试者权益

- 实施临床试验需符合源于赫尔辛基宣言中的伦理原则，同时与GCP和当地法规相符；
- 受试者的权利、安全和健康是最主要的考虑因素，应置于社会的和科学的利益之上；
- 试验用药品的临床前与临床资料须足以支持拟进行的临床试验；
- 在进行临床试验前，需权衡给受试者和社会可能带来的风险和受益。只有在预计受益超过风险时，才可开始和继续临床试验；
- 临床试验的实施需**遵照试验方案进行**，试验方案须已获得了**伦理的批准**或支持意见；
- 参加临床试验前,须获得受试者自愿的**知情同意**；
- 为受试对象提供医疗服务或作出医疗决策者须为**有资质的医师**；
- 依照尊重**隐私**和保密的相关法规规定，**可以辨别受试者身份的记录应妥善保密**；



GCP基本原则2-可信的数据

- 临床试验须具备科学性并在**试验方案**中有详细明确的描述；
- 所有临床试验**参与者均应具备相应资质**，如接受过相关教育、培训或有工作经历；
- 所有临床试验**信息应以某种方式记录、处置和保存**，以便可以准确的报告、解释和核实；
- 临床试验用药品的制备、处置和保存应与适用的药品生产质量管理规范**(GMP)**相符合。试验用药品应**按照已批准的方案使用**；
- 应当建立保证试验**各方面质量的流程及系统**。



课程目标

- 临床研究的质量要求
- 常见质量问题
- 常见的质量管理原则及措施



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



“CFDA关于药品注册审评审批若干政策的公告”通知（2015年11月11日）

八、严惩临床试验数据造假行为

对参与临床试验数据弄虚作假的申请人、临床试验机构、合同研究组织及其直接责任人，依据《中华人民共和国药品管理法》第七十八条以及国家食品药品监督管理总局关于临床试验数据自查核查的有关规定查处，并将其列入黑名单，向社会公布相关组织机构代码、人员身份证号码等信息。涉嫌犯罪的，移交公安机关调查处理。

CFDA现场核查发现的主要问题

2015年11月11日发布

- 虚假数据、修改数据、选择性使用数据、隐瞒弃用实验数据
- 原始记录缺失、数据不可溯源、临床数据不完整
- 临床试验过程不可溯源、试验记录或过程存疑
- 方案违背
- 不良事件记录不完整
- 试验药品不真实

Most common violations in GCP inspection- FDA

- 不依从方案/方案违背
- 没有恰当充分的研究记录
- 监查不充分

学术性临床研究质量问题？

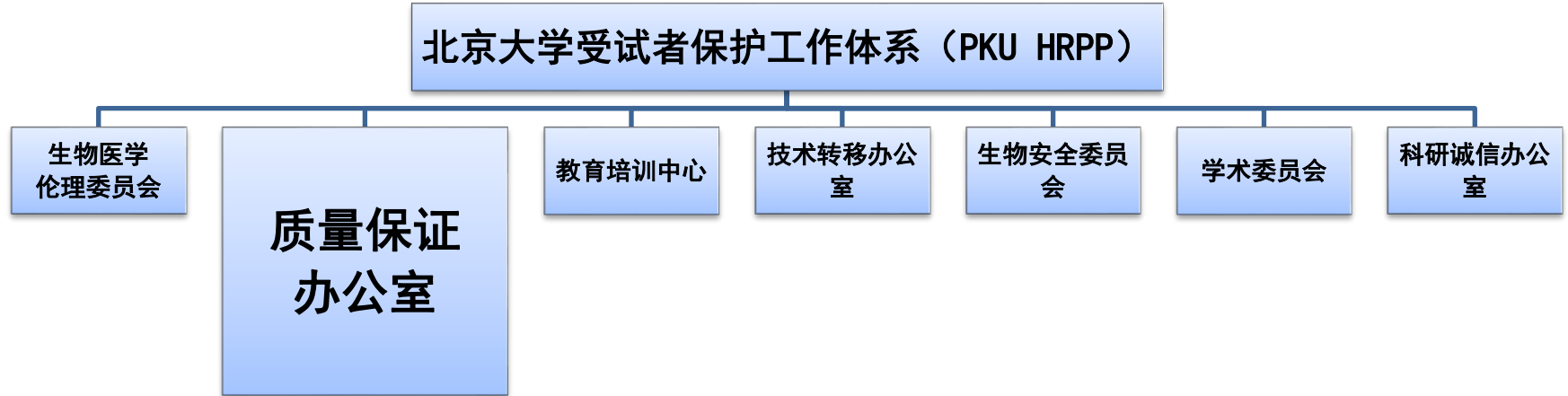
	新药试验	学术性临床研究
专职的管理团队	有	无
原始数据核对比例	100%	0



数据质量问题	现场核查通过率 22.5% (2017/3/9)
--------	-----------------------------

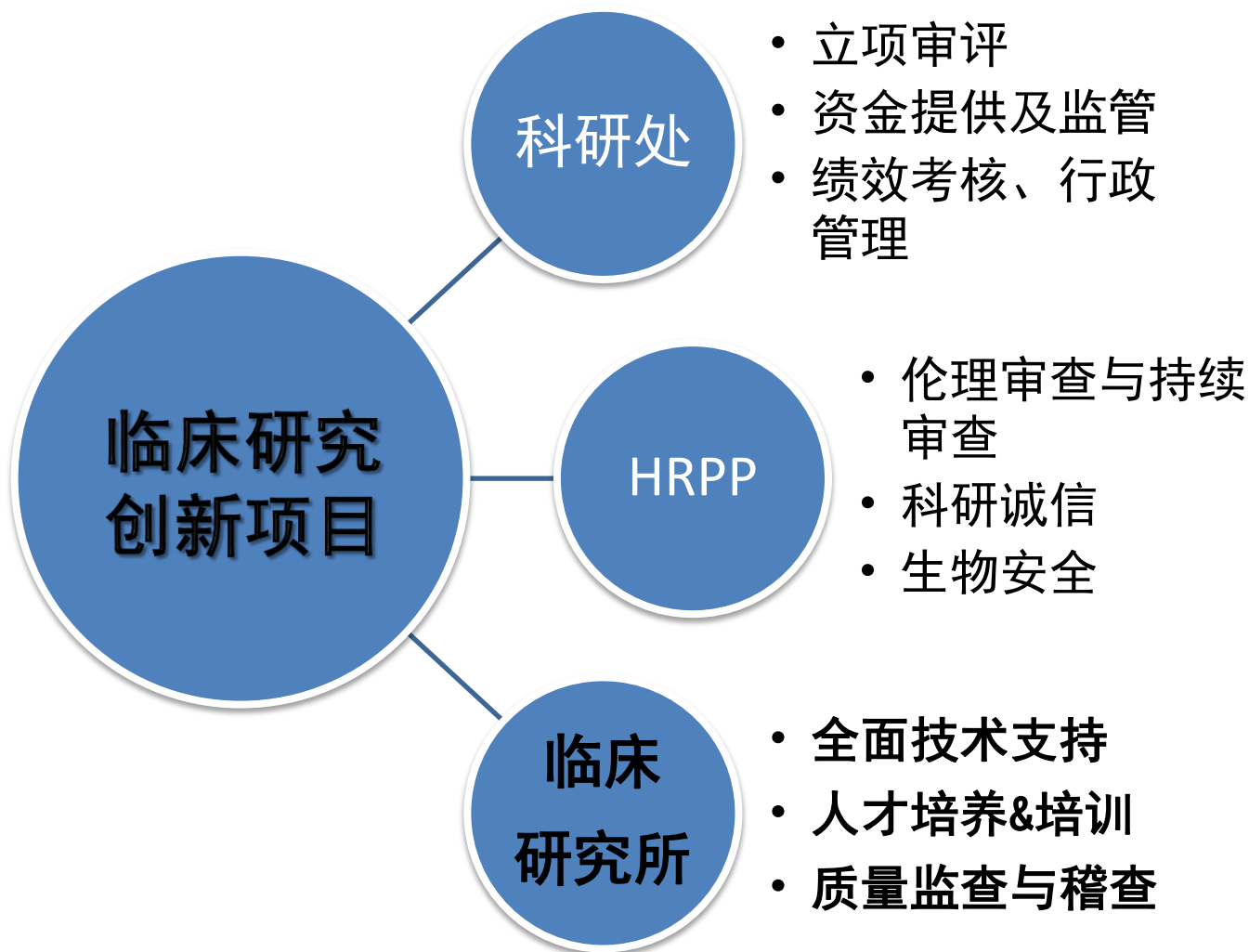


北京大学受试者保护工作体系 质量保证办公室



2016年开始对IRB审查项目稽查

北京大学临床研究创新与监管体系



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——受试者随访安排不正确

举例：方案规定为“随机后第1、3、6月+/-14天随访”

	随访日期 (按随机时间推算)	随访日期 (按当次访视时间推算)
V1(随机)	2013-1-1	2013-1-1
V2(随机+1月)	2013-2-1	2013-2-12
V3(随机+3月)	2013-4-1	2013-5-12
V4(随机+6月)	2013-7-1	2013-11-26

改进：

明确随访的正确时间安排：应该按入组/随机化的日期为基准来推算访视时间。

随访检查项目清单和培训：避免漏项

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**

伦理相关常见问题

■ 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



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

课程目标

- 临床研究的质量要求
- 常见质量问题
- **常见的质量管理原则及措施**

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。

识别关键数据和流程

- 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
 - 安全性



80
20

谢谢大家！

李会娟

13488727990

pucri_lihj@bjmu.edu.cn

北京大学临床研究所

涉及受试者或他人风险的非预期 问题 (UPIRSO)

Unanticipated Problems Involving Risks to Subject or Others

张海洪

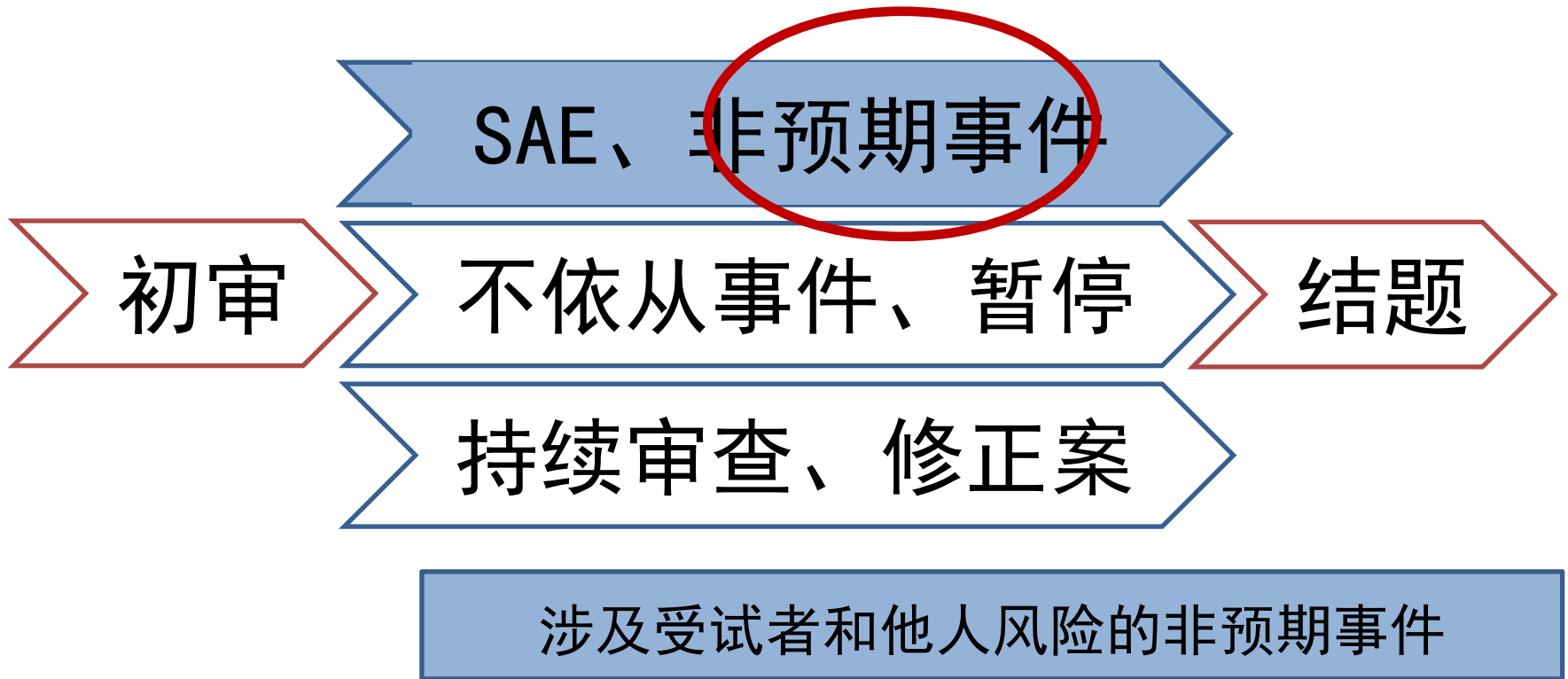
北京大学受试者保护体系办公室

010-82805921

hrpp@bjmu.edu.cn



伦理审查的生命周期



非预期事件（UPIRSO）定义

- 涉及受试者或他人风险的非预期问题
（Unanticipated Problems Involving Risks to Subject or Others）主要是指在研究实施过程中发生的满足以下特征的事件（incident）、经历（experience）或结果（outcome）
 - 非预期
 - 与研究相关或可能相关
 - （和预期相比）增加了受试者或他人可能承担的风险

参考SAE

- 非预期（unanticipated）
 - 性质、严重程度、发生概率
 - 受试人群的特点
 - 研究方案、知情同意书（ICF）、病例报告表（CRF）等IRB审批材料
- 相关或可能相关
 - 事件与研究之间存在合理的因果联系（reasonable possibility）
- 风险增加
 - 对象：受试者、他人.....
 - 风险的种类：生理心理，社会的，经济的，隐私.....

非预期问题的发生，可能引起.....

- 研究方案修订
- 纳入/排除标准修订
- 实施额外的隐私保护
- 知情同意书修订
- 重新知情
- 暂停或中止已批准的研究
-

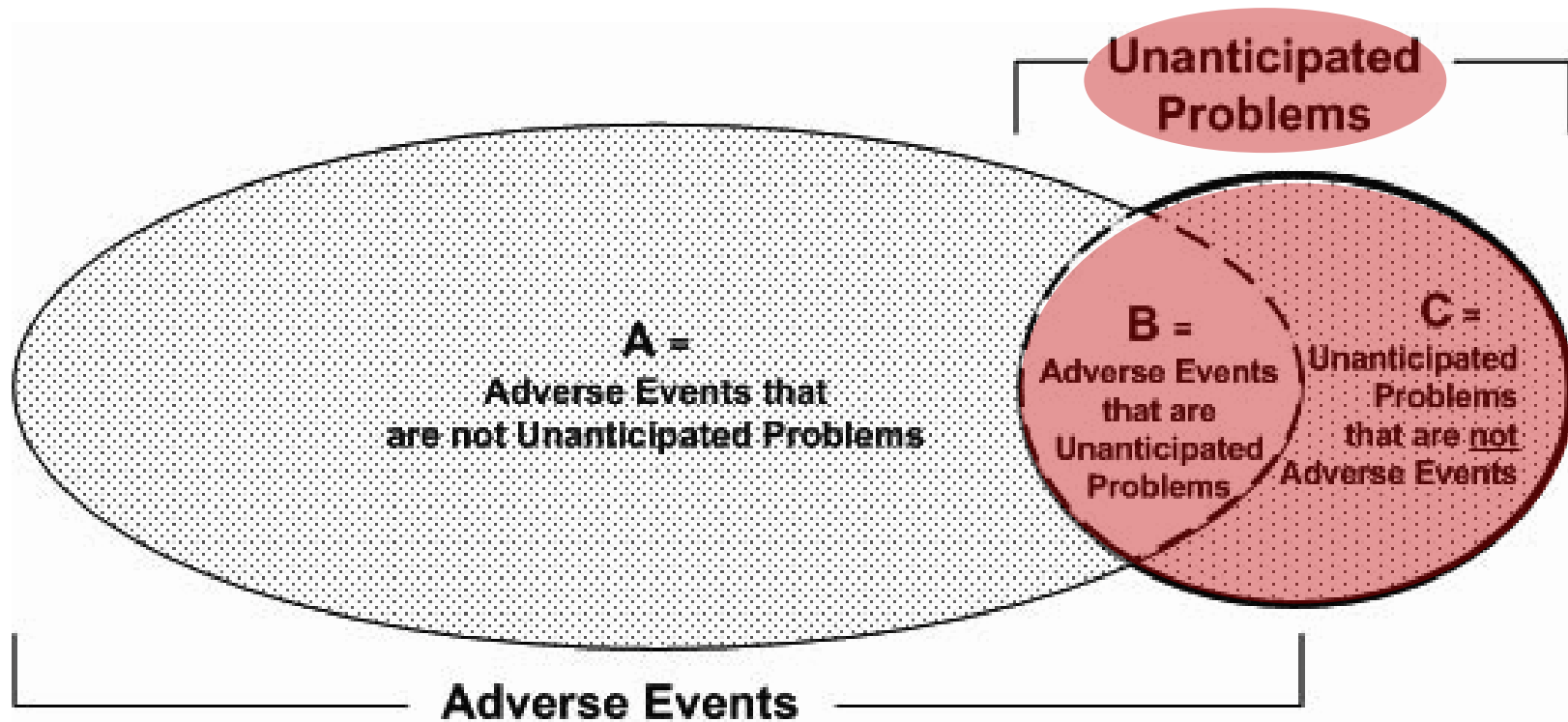
风险增加：
研究方法、步骤、
知情信息，等.....



非预期问题的进一步界定

不良事件 (AE)	严重不良事件 (SAE)	非预期问题 (UPIRSO)
病人或 临床试验 受试者接受一种药品后出现的 不良医学事件 ，但并不一定与治疗有因果关系	临床 试验 过程中发生需 住院治疗 、 延长住院时间 、 伤残 、 影响工作能力 、 危及生命 或 死亡 、 导致先天畸形 等事件	任何 非预期的 ， 与研究相关或可能相关的 ，增加了受试者或他人 风险的事件 、 经历或结果

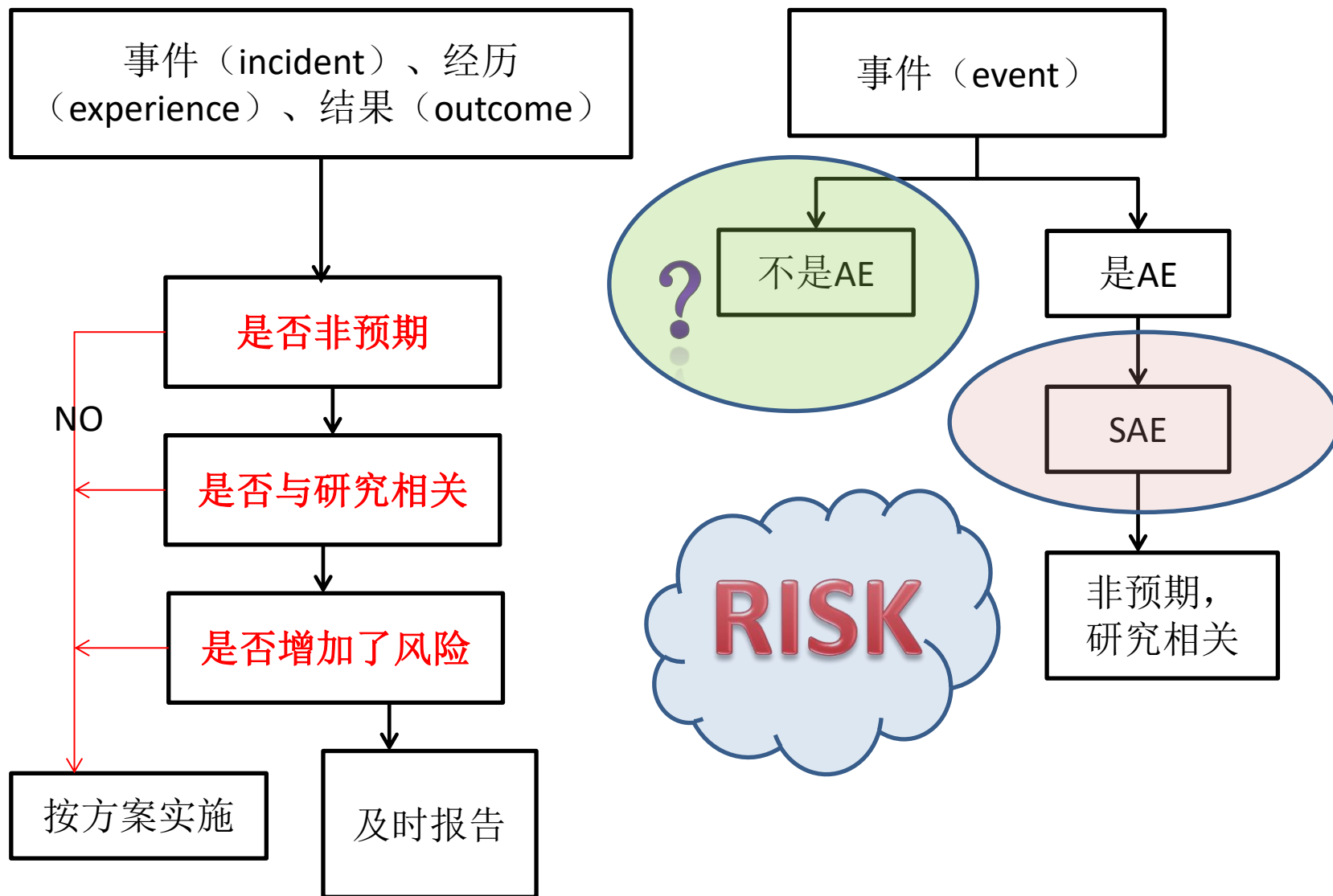
UPIRSO vs. AE



Under 45 CFR part 46: Do not report A, Do report (B+C)

美国受试者保护办公室, *Guidance on Reviewing and Reporting Unanticipated Problems Involving Risks to Subjects or Others and Adverse Events, 2007*

判断流程



案例1.

- 抗肿瘤药物的临床试验，研究方案说明试验药物的预期不良反应包括骨髓抑制。
- 该临床试验过程中出现1例受试者骨髓抑制，导致住院时间延长。

SAE ， 但不是非预期事件。

伦理委员会无需采取进一步的措施，可以让研究继续进行。该严重不良事件是预期的（研究方案已经说明会发生骨髓抑制），研究采取了相应的安全性措施

案例2.

- 一名受试者参加治疗骨关节炎的抗药物的随机、双盲、安慰剂对照研究，入组后一个月发生严重的腹痛和呕吐，检查发现为胃溃疡。
- 研究方案和知情同意书中信息显示发生轻度到中度胃炎的可能性为10%，发生胃溃疡的可能性为2%。

案例3.

- 一名惊厥患者参加一项抗惊厥药物的随机、双盲III期临床研究，入组后1个月因严重疲乏住院，检查发现有严重溶血性贫血，红细胞压积从45%降到20%；
- 研究已知的风险不包含贫血，方案和知情同意书也没有显示有贫血风险；
- 研究者判定该事件与研究很可能有关

案例4.

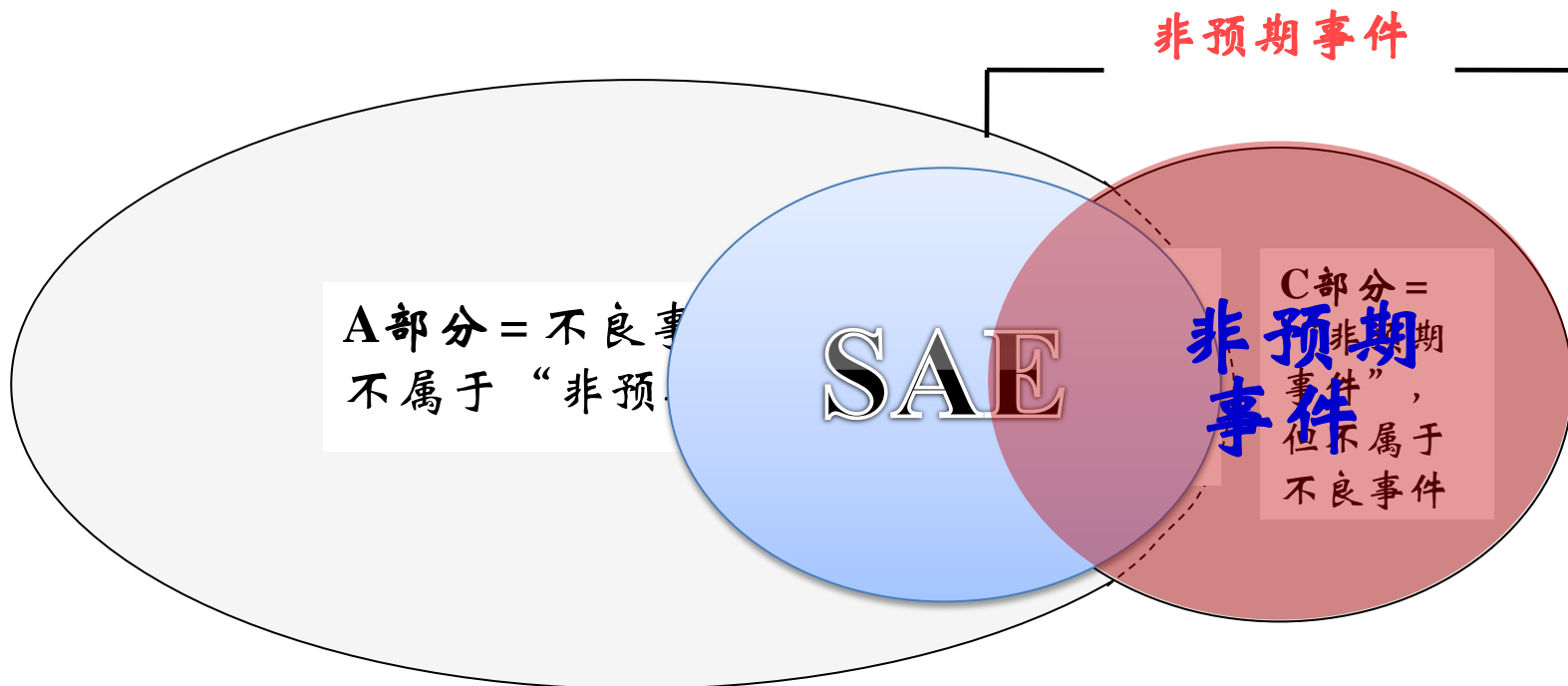
- 一临床试验由于药品管理员工作马虎、责任心不强，发药时误看，使得某受试者服用的试验药剂量为规定剂量的10倍，在经过适当的观察期后，没有发现该受试者出现任何不良反应。

该事件不满足AE的定义，但属于UPIRSO（非预期、与研究有关、对受试者或其他人更大的伤害风险）

其他类似案例.....

- HIV研究，装有受试者可识别信息的电脑/U盘/记录本掉了
- 母亲参加药物试验，药片是红色的，没有保管好，3岁的女儿当糖果吃了，没有出现不良反应，因为是安慰剂
- 母亲参加药物试验，药片是红色的，没有保管好，3岁的女儿当糖果吃了，出现了皮疹
- 一小伙子参加基因研究，得知他的父亲不是亲生父亲，回家吵架了.....

UPIRSO VS. SAE



UPIRSO报告政策解读（PU IRB）

- PU IRB政策：需及时上报给伦理委员会的问题或事件（关于涉及受试者或他人风险的非预期事件）
- 向PU IRB报告UPRISO, e.g.:
 - 临床试验中发生一件与药物管理相关的严重的、非预期的问题；
 - 研究者丢失含有受试者隐私数据的电脑/U盘.....
 - 研究中期分析报告或其他相关研究显示研究的风险增加或风险获益比改变.....

UPIRSO报告要求

- 属于SAE的，按照SAE的相关要求报告：
 - 死亡
 - 危及生命
 - 需要住院治疗或延长住院时间
 - 导致永久或严重残疾或丧失能力
 - 先天畸形或出生后缺陷
- 不属于SAE的UPIRSO报告时限要求：
 - 研究者需在获知后的**10个工作日**内向IRB报告

UPIRSO报告内容

- 主要应涵盖四部分内容：

- 研究相关基本信息：项目名称、项目负责人、资金来源，等等；

- 对具体事件的详细描述；

- 研究者对认定该事件属于“涉及受试者或他人风险的非预期问题”的阐述和说明；

- 相关应对措施或整改计划。

修改研究方案（纳排标准，数据安全监查计划，等）、修改知情同意书；重新获取知情同意；研究团队培训……

非预期问题申请表（版本号20170324）


项目基本信息（联系人等）

1. 研究（方案）概述
2. 非预期事件描述
3. 风险获益自评
4. 采取（或将要采取）的整改措施

案例4.（示例）

- 一临床试验由于药品管理员工作马虎、责任心不强，发药时误看，使得某受试者服用的试验药剂量为规定剂量的**10倍**，在经过适当的观察期后，没有发现该受试者出现任何不良反应。

该事件不满足**AE**的定义，但属于**UPIRSO**（非预期、与研究有关、对受试者或其他人更大的伤害风险）

<p>非预期事件描述</p>	<p>药品管理员发药时误看，发药剂量错误 </p> <p>药品管理员发药时误看，使得某受试者服用的试验药剂量为规定剂量的10倍，在经过X天观察期后，发现该受试者XXXX。</p>
<p>风险获益自评</p>	<p>风险 获益 风险获益比 } 选择对应选项</p> <p>是否发现新风险-准确描述</p>
<p>采取的整改措施</p>	<p>项目负责人已于X年X月X日对研究团队成员进行培训，强调在研究过程中遵循SOP进一步制定项目内部质量控制措施，……</p> <p>谁，何时，做了什么</p>

PU IRB对UPRISO报告的审查

- 首先，由主任委员或有经验的委员进行初步审查，若主审委员判定：

- 不属于UPRISO，则不需采取进一步措施；
- 属于UPRISO，但涉及的风险不超过最小风险：
一些必要的修改

非会议审查

- 属于UPRISO，且涉及的风险大于最小风险：转入IRB会议审查

IRB会议审查可能的决定

- 修订方案
- 修订研究纳入排除标准
- 暂停招募受试者
- 对在研受试者暂停用药（或相关研究步骤）
- 修订知情同意书，并增补有关新增风险的信息
- 告知已招募的受试者新增风险，并尊重其是否继续参与研究的意愿
- 暂停或终止研究

问题与讨论

谢谢！

