

北京大学科研伦理与科研诚信培训第十八期（模块 B）日程

2018 年 6 月 22 日（星期五），时间：下午 01:00 - 04:30

地点：北京大学医学部逸夫教学楼 502

12:40 - 01:00	签到	
01:00 - 02:00	项目质量控制及常见问题分析	李会娟
02:00 - 03:00	持续审查	宋艳双
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	



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

2018-6-22

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书

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）

研究人群、入选场地等改变

- 示例：

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



盲法未执行，关键数据计算错误

方案:为了保证类风湿关节炎病活动度评价客观性，
DAS28评价人员对患者入组和治疗情况处于盲态；

监查发现1： DAS28评价人员同时进行随机、治疗。

监查发现2： DAS28计算错误（ 核查80%患者错误）

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-未按照方案采集血液标本

示例：未按方案收集血样

方案规定:发生胸痛的 12 小时及 24 小时内分别获取血液样品;
监查发现：所有入组的患者均只采集了血样1次；其中，有12例（70%）是发生胸痛后24小时~6天采集血样。

方案违背-随访未按方案执行

- 举例：3个月CT主要终点未采集超过40%

方案违背的报告流程

临床研究过程中，未遵照方案及SOPs等进行的操作均属于不依从事件

例如：随访和评价没有按方案进行；
数据未及时录入；
入选不符合入排标准的受试者；

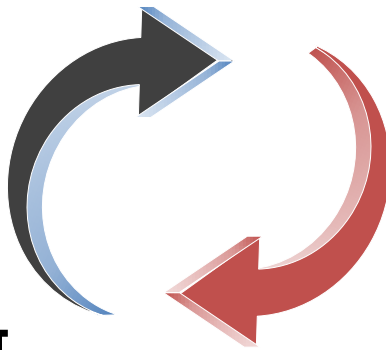
一旦发生不依从事件，研究者应：

判断造成的影响，根据情况给予处理措施并记录；
按照贵院伦理要求上报；
将报告表和相关医疗原始文件保存在文件册中；

方案违背的原因分析

主观的方案违背

- 方案执行存在实际困难
- 研究者对研究方案不认可
- 其他主观因素



- 对研究方案不熟悉
- 对相关法规不了解
- 研究方案不明确
- 操作失误等

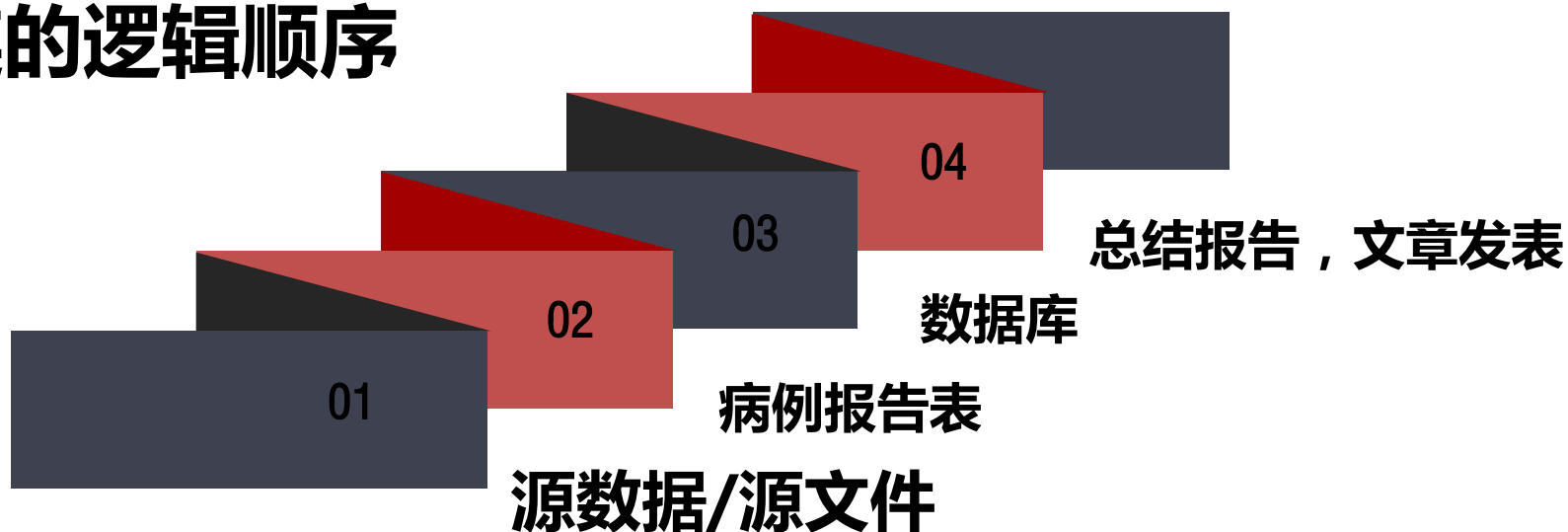
非故意的方案违背

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

源数据和原始文件的记录与修改要求

数据链的逻辑顺序



除源数据/源文件外，数据链中任一节点的信息进行更正，都应以最初的源数据/源文件的合理、规范更正为依据，并依次逐一往后更正，直至构建新的更正后数据链

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

pucri_lihj@bjmu.edu.cn

北京大学临床研究所

持续审查相关政策解读

宋艳双

北京大学生物医学伦理委员会办公室



2018-06-22

持续审查只是形式！

希望通过持续审查，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，提升研究质量



主要内容

- 1 • 什么是持续审查？
- 2 • 为什么要进行持续审查？
- 3 • 什么时候需要持续审查？
- 4 • 如何进行持续审查？
- 5 • 存在的问题及案例分析



◆ Z教授牵头负责T公司资助的一项国内多中心临床试验（未设盲），探讨不同剂量溶栓药R对脑卒中的疗效。该研究获得伦理审查批准后，严格按方案实施。研究进行半年后，专家委员会对已有数据分析认为，应适当增加溶栓药R的剂量，并在所有分中心同步实施。第二年，H省一家分中心一位受试者（对照组）由于脑出血死亡。受试者家属怀疑为研究用药所致，将此事诉诸法律程序。该研究在进行过程中按规定向伦理委员会上报了SAE，但未进行过其他审查。



主要内容

- 1 • 什么是持续审查？
- 2 • 为什么要进行持续审查？
- 3 • 什么时候需要持续审查？
- 4 • 如何进行持续审查？
- 5 • 存在的问题及案例分析



1、 什么是持续审查？

□ 持续审查 vs 跟踪审查

持续审查

年度/定期跟踪审查
(continuing review)

跟踪审查

年度/定期跟踪审查
修正案审查
方案违背审查
SAE审查
结题审查
.....



2、为什么要进行持续审查？

□ 法规和国际伦理准则：初始审查获得批准并不意味着伦理审查的终止

研究者

应对研究风险进行持续监测、评估和记录

• 赫尔辛基宣言

发表文章、项目
中期/结题检
查.....

伦理委员会

应对已批准研究进行监督和检查；跟踪审查至研究结束

- 涉及人的生物医学研究伦理审查办法（2016）
- 药物临床试验伦理审查工作指导原则（2010）



涉及人的生物医学研究伦理审查办法（2016年12月）

□ 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。



□ 持续审查的意义：

- ◆ 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，提升研究质量
- ◆ 帮助研究者更好地应对和解决**研究实施过程中**出现的问题



主要内容

- 1 • 什么是持续审查？
- 2 • 为什么要进行持续审查？
- 3 • 什么时候需要持续审查？
- 4 • 如何进行持续审查？
- 5 • 存在的问题及案例分析



3、什么时候需要持续审查？

□ 除免审项目外的所有**在研项目**应**定期**进行持续审查

□ **在研项目**指正在从事以下活动的**项目**：

- ◆ 研究准备活动：发布招募广告；**或**
- ◆ 与受试者或潜在受试者之间的**互动或干预**：招募、入组、研究相关的**干预或互动**、受试者随访；**或**
- ◆ 研究中使用可识别的个人信息：数据分析、数据转移、**监查**



□ 何时不需再提交持续审查？

- ◆ 永久停止招募新受试者
- ◆ 所有参与者均已完成所有与研究相关的干预措施
- ◆ 已完成个人信息采集工作
- ◆ 已完成个人信息分析工作

□ **同时满足以上四条**，则该研究不需要再进行持续审查，
可以提交结题报告



□ **定期**：一年？两年？

□ **批件有效期/持续审查频率**

- ◆ 初始审查/每次持续审查时进行判断并确定
- ◆ 最长一年
- ◆ 研究风险是决定持续审查频率的主要因素（风险越大，持续审查频率可能越高）
- ◆ 其他影响因素：涉及弱势群体；研究团队的资质和经验；既往伦理审查记录（不依从、受试者抱怨等）；研究相关的质量控制计划（监察、稽查，数据安全计划等）；受试者招募进度等



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-xxxxxx

受理号			
项目名称			
经费来源			
项目负责人			
项目负责人所在单位			
审查类别		审查方式	
审查日期		审查地点	
审查委员			
审查文件	详见附件“审查文件清单”		
<p>审查意见:</p> <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> <p>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;</p> <p>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;</p> <p>3.→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;</p> <p>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;</p> <p>5.→研究结束时,请提交结题报告;</p> <p>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。</p>			
批准日期		批件失效日期	
主任委员签字		签署日期	

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: **年**月**日**

批件失效日期: **年**月**日**



2018/6/22

□ 以下哪些初始审查项目的持续审查频率可能为半年一次？

- ◆ 使用既往收集的病理标本检测新的大肠癌易感基因
- ◆ 横断面研究探讨健康成年人多环芳烃暴露水平与外周血氧化应激水平的关系
- ◆ 双生子队列研究探讨生活环境对糖尿病发生的影响
- ◆ 随机对照研究比较不同剂量糖皮质激素治疗IgA肾病的有效性
- ◆ 评估电话督导在产后盆底功能康复中的作用
- ◆ 比较强化铁吸收配方奶粉干预对婴幼儿缺铁性贫血的作用



□ 以下哪些持续审查项目的持续审查频率可能为半年一次？

- ◆ 第一次持续审查，研究进度比预计稍慢，未发生严重不良事件和不依从事件
- ◆ 第一次持续审查，过去一年发生多次受试者抱怨，主要抱怨内容为服用试验药物（糖皮质激素）后由于严重并发症增加医疗花费
- ◆ 第二次持续审查，研究已完成样本采集，正在进行样品检测，提交持续审查时批件已失效两周
- ◆ 第二次持续审查，由于人事变动，项目负责人最近更换为刚从国外回国任职的年轻医生，并已获得伦理委员会批准



主要内容

- 1 • 什么是持续审查？
- 2 • 为什么要进行持续审查？
- 3 • 什么时候需要持续审查？
- 4 • 如何进行持续审查？
- 5 • 存在的问题及案例分析



4、如何进行持续审查？

研究者

1. 提交材料（持续审查申请表）
2. 自我评估



伦理委员会

1. 再次风险评估
2. 获取知情同意的过程是否恰当
3. 研究者/机构存在的问题
4. 研究实施进展



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
风险

自IRB审查

重要报告

若发生
事件报告

自IRB审查

否

是

自IRB审查

是：

是否已

该研究

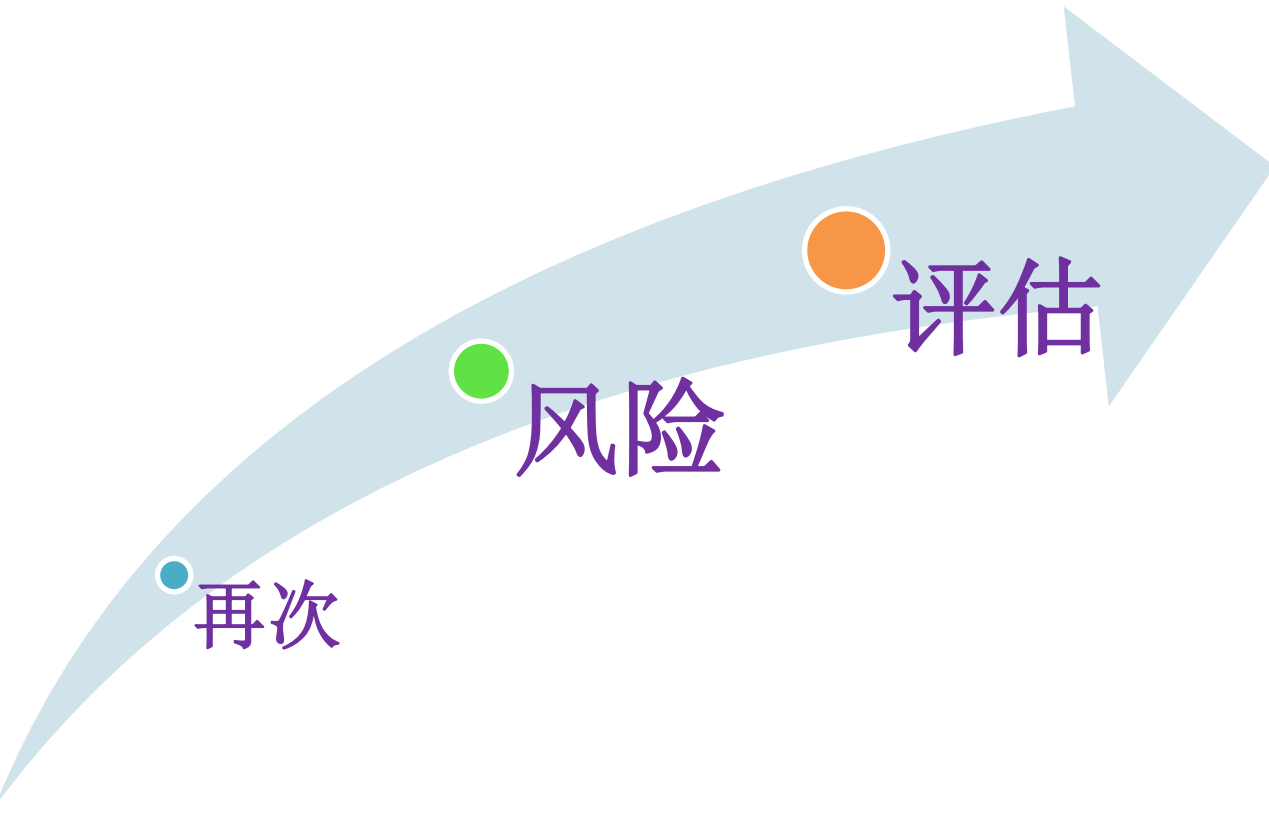
是

DSMB报告。

否

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**）？

是，请概括描述该事件：_____



“不依从

PV) ?

例

或提交



目前受试者入组信息汇总

过去一年（或上

累计数

入组的受

已签署知

已签署知

.....

自IRB初

题？

否

是。

研

知情同意

过程

合理性

其它问

自IRB初

知中且级上认时否中且级小，不即还作过任下，/ 信以已批批方案

执行知情同意过程？

是

否，请说明原因： _____



招募的受试者**人数、来源、范围或规模**是否按**IRB批准方案**实施？

是

否，请具体说明：

研究

是

否

自IRB

如关

相关

否

是

否

修订/更新

方案

知情同意书

出现，例
研究意愿

的任何重

自**IRB**初始审查或上次持续审查以来，是否已获得研究的**初步结果**？

否

是。如果是，请说明。（注意：可能与受试者继续参与研究意愿相关的任何重

大新发现都必须通过及时更新知情同意书传达给受试者。）



➤ 伦理委员会审查形式

◆ 非会议审查或会议审查

◆ 非会议审查：不大于最小风险且符合非会审要求的类别

- ✓ 该项研究已永久停止招募新的受试者，且所有受试者均已完成了与研究相关的干预，剩余的研究活动仅涉及长期随访 或
- ✓ 尚未入组受试者，也未发现其他任何新增的风险 或
- ✓ 剩余的研究活动仅涉及数据分析（不满足结题条件的）

◆ 发生方案修正或其他可能影响研究风险的事件，持续审查的审查形式可能改变



➤ 伦理委员会审查决定

- ◆ 同意
- ◆ 作必要修正后同意：如措辞修改；补充知情同意书中细节
- ◆ 修改后重审：如需要补充风险相关必要信息后重新判断
- ◆ 暂停/终止研究：如风险/受益发生明显变化，且未得到恰当处理



主要内容

- 1 • 什么是持续审查？
- 2 • 为什么要进行持续审查？
- 3 • 什么时候需要持续审查？
- 4 • 如何进行持续审查？
- 5 • 存在的问题及案例分析



5、存在的问题及案例分析

➤ 伦理委员会

- ◆ 制度和表格有待完善→减少负担、保证质量
- ◆ 审查时效性：太慢？太快？！
- ◆ 审查标准有待统一
- ◆ 缺少实地访查，稽查频率低，多依赖于研究者报告
- ◆



➤ 研究者

◆ 不能按时提交持续审查申请

- ✓ 不知道需要持续审查
- ✓ 提交时批件已失效
- ✓ 提交时间与批件失效时间间隔太短
- ✓ 项目暂停期间未提交

伦理委员会定期提醒机制



➤ 研究者

◆ 批件失效期内没有停止研究活动

- ✓ 入组新的受试者
- ✓ 对已入组受试者进行研究相关干预和随访
- ✓ 收集受试者可识别信息
- ✓ 分析带有受试者可识别信息的数据



◆ 一项观察糖皮质激素对IgA肾病疗效的研究，最新批件2016年2月25日到期，研究者已于2016年1月1日提交持续审查申请，审查后认为需要补充材料，2016年2月24日尚未获批。研究者应怎样做？

暂停入组新的受试者

为了避免对受试者造成紧急伤害，对已入组的受试者继续干预和随访



➤ 研究者

◆ 偏离或违背获批的研究方案

- 某研究在获批的研究方案中说明将在北京某医院进行患者住院期间对护理服务满意度问卷调查，预计样本量为**200例**。在实施过程中因合作医院实施困难，将调查地点改为山东某医院，而此医院可获得的受试者人数增加，最终纳入符合研究标准的受试者**900例**。研究者未提交修正案审查。在项目结题时发现。
- 某研究计划招募**社会家庭**3~6岁儿童进行糖耐量测试，由于操作困难，多数入组受试儿童提前退出，研究者将研究地点改为在**社会福利机构**进行。研究者未提及修正案审查。在项目稽查时发现。



➤ 研究者

◆ 知情同意不规范

- 某研究在丰台区对老年人健康状况进行调查，包括采集血样检测血糖和肝功能，知情同意书中承诺将在采样后一个月内向受试者反馈检测结果。研究进行期间，伦理委员会办公室收到受试者咨询，问是否能反馈检测结果？办公室进一步沟通发现，研究者并未向受试者讲解知情同意书内容，且未签字，只是留给了受试者知情同意书样本。



◆ Z教授牵头负责T公司资助的一项国内多中心临床试验（未设盲），探讨不同剂量溶栓药R对脑卒中的疗效。该研究获得伦理审查批准后，严格按照方案实施。研究进行半年后，专家委员会对已有数据分析认为，应适当增加溶栓药R的剂量，并在所有分中心同步实施。第二年，H省一家分中心一位受试者（对照组）由于脑出血死亡。受试者家属怀疑为研究用药所致，将此事诉诸法律程序。该研究在进行过程中按规定向伦理委员会上报了SAE，但未进行过其他审查。

- ✘ 未按时提交修正案审查和持续审查
- ✘ 批件失效期内进行研究活动
- ✘ 违背已获批的研究方案
- ✘ 知情同意不规范



持续审查只是形式！

**希望通过持续审查，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，提升
研究质量**



资料下载网址

- 北京大学生物医学伦理委员会（伦理审查申请材料和模板）

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

- 北京大学受试者保护体系（受试者保护体系政策、培训资料）

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

联系我们

- IRB办公室：赵励彦、宋艳双、刘珍慧
 - 北京大学医学部逸夫楼501
 - 010-82805751
 - llwyh@bjmu.edu.cn

谢谢!

Q & A



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

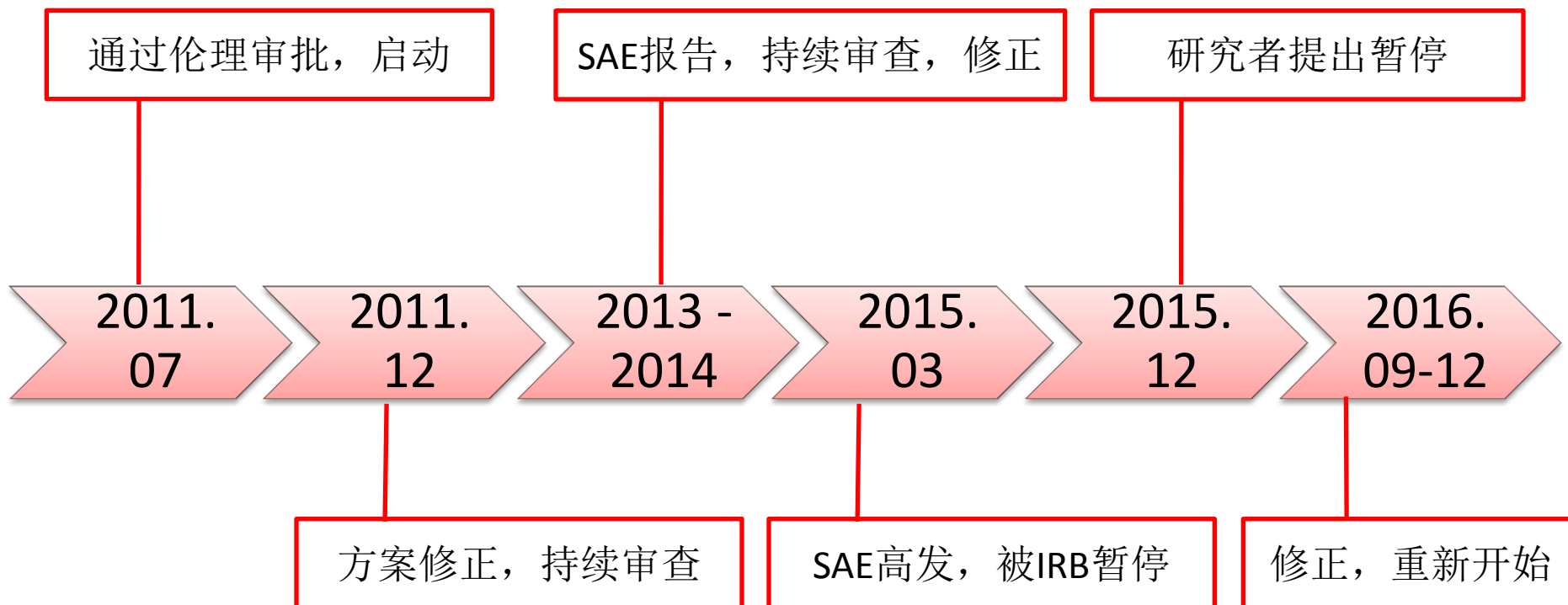
什么样的研究是“好”的研究？

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：

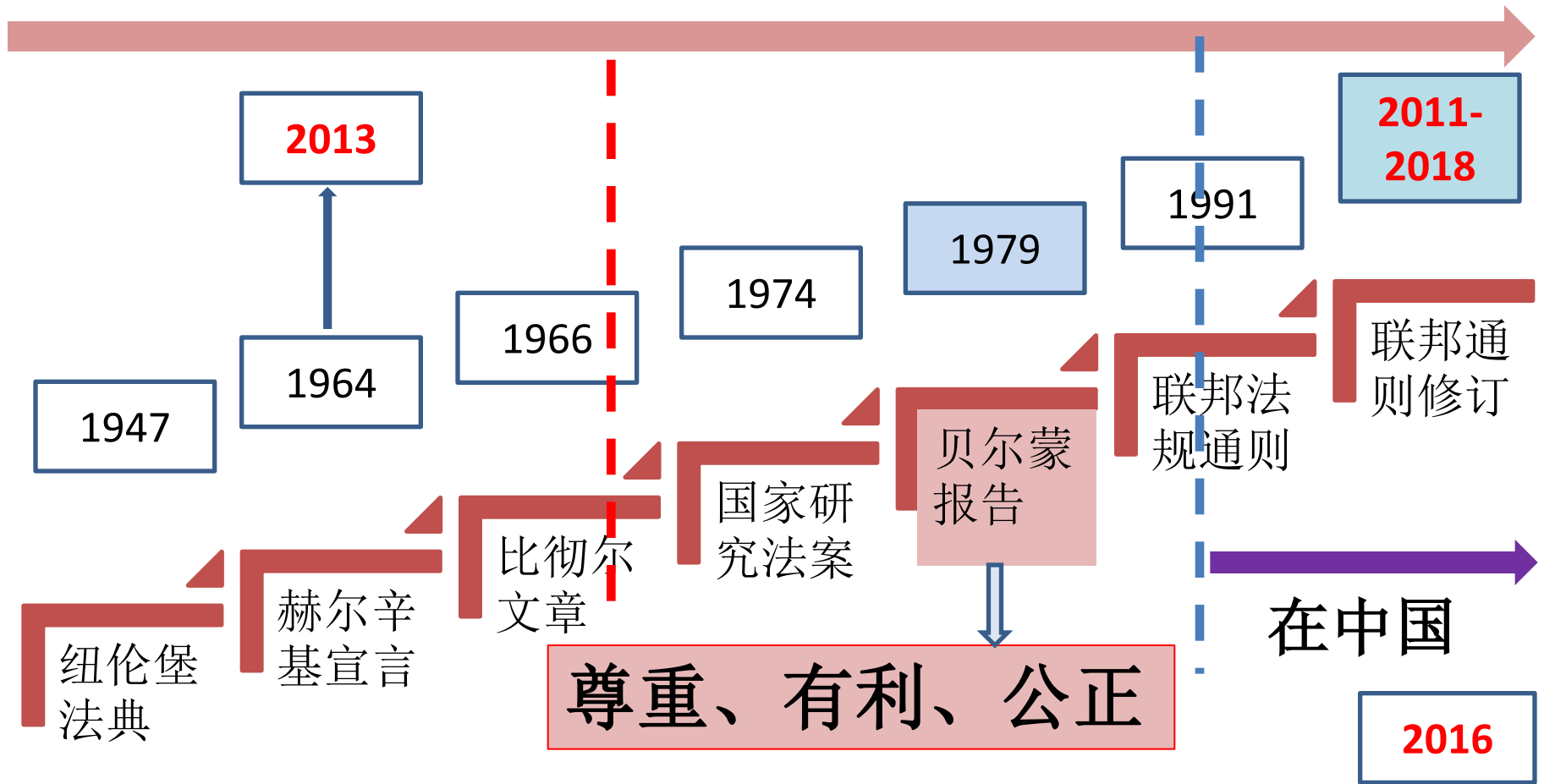


需要讨论（/澄清）的问题

- 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

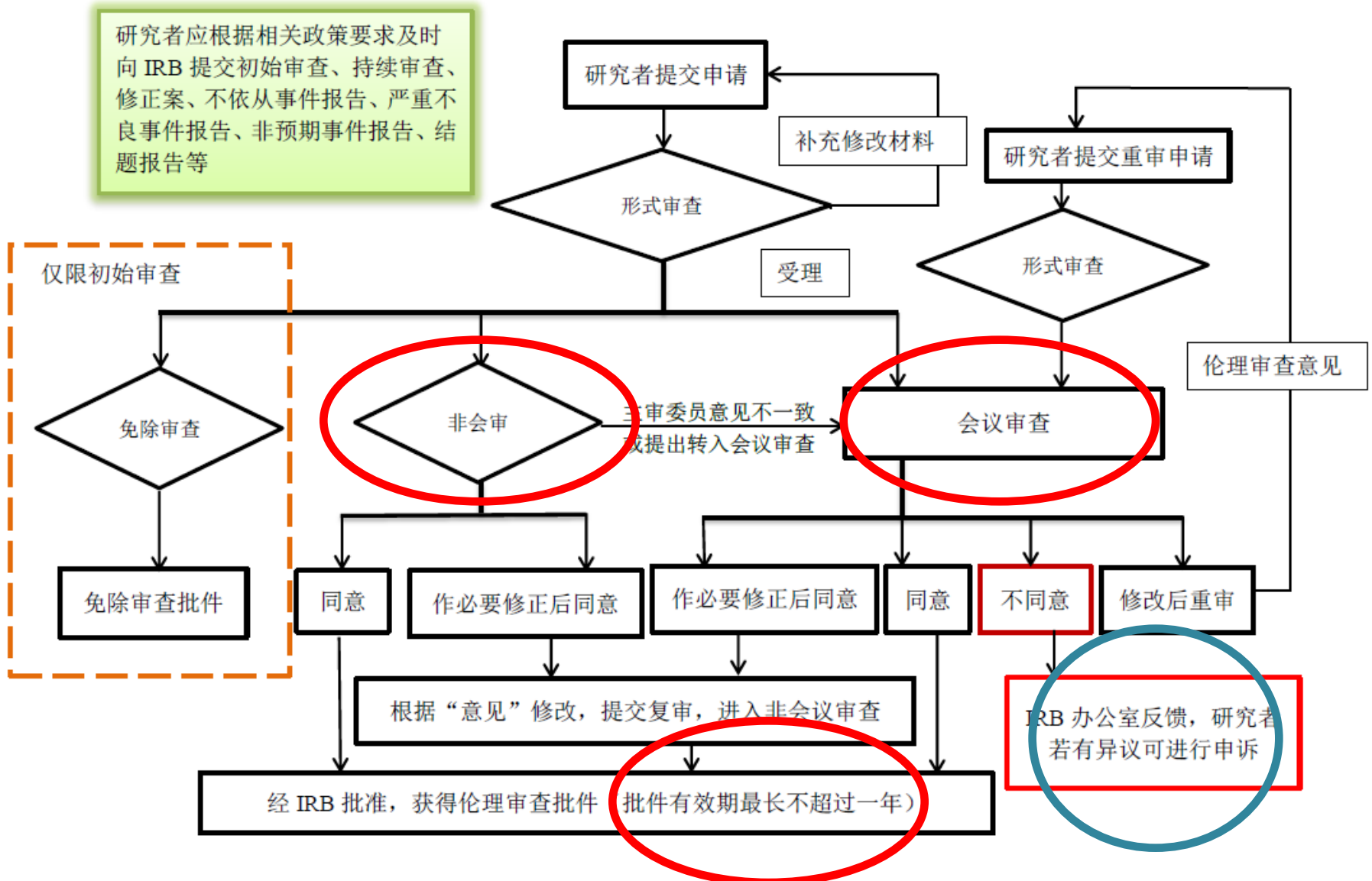
- 合理的风险获益比
- 风险获益评估



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（

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  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，[REDACTED]
 - 为预防重度感染，在随机分配后的前 [REDACTED] 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

沟通

审查批件

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

