

北京大学科研伦理与科研诚信培训第十四期（模块 B）日程

2017 年 6 月 15 日（星期四），时间：下午 01:00 - 04:30

地点：北京大学医学部逸夫教学楼 514

12:40 - 01:00	签到	
01:00 - 02:00	研究中的利益冲突及其管理	谢广宽
02:00 - 03:00	知情同意模板解读及常见问题	宋艳双
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	

临床医学研究中的利益冲突

谢广宽

北京大学医学人文研究院

2016年6月15日

利益冲突声明

本人除担任华大基因（BGI）生命伦理委员会委员（无报酬的兼职）外，未在任何公司任职，无经济利益冲突。

主要内容

- * 什么是利益冲突？
 - * 含义、性质与分类
- * 为什么要妥善处理利益冲突？
 - * 利益冲突带来的伦理问题
- * 如何处理利益冲突？
 - * 处理利益冲突的常用策略
- * 我们应该怎么做？
 - * 相关政策要求

一、利益冲突：含义及分类

- * 利益冲突是一种境况，在这种境况中当事人对主要利益的专业判断有受到次要利益的不当影响的趋势。（Thompson, 1993）
 - * 主要利益：由职业责任和义务来确定的，如病人的福祉、研究的客观性与可靠性等
 - * 次要利益：如经济利益等，这些利益本身并不一定是非法的，但在做专业决定时对它们的考虑过多会危及主要利益

- * 利益冲突是一种情形，在这种情形中对主要利益的专业判断和相关行为有受次要利益的不当影响的风险。（IOM，2009）
 - * 属于一种情形/境况，而不是一种行为
 - * 体现为一种风险/趋向性
 - * 是次要利益通过对专业判断的影响与主要利益产生的冲突，实质上是自我利益与对特定人或团体的义务。（义利之辨）

君子防未然，不处嫌疑间
瓜田不纳履，李下不正冠



利益冲突的分类

- * 经济利益冲突VS非经济利益冲突
- * 个人利益冲突VS机构利益冲突
 - * 当研究者对其经济利益的考虑可能损害或看起来好像要损害（他在临床试验中的专业判断时，就形成了个人的经济利益冲突；
 - * 当研究机构的经济利益，或者是代表该研究机构行使权利的行政官员的经济利益，可能影响或者看起来影响了该机构在临床试验的实施、审查或监督中的专业判断时，就产生了机构的经济利益冲突。

利益冲突广泛存在

- * 广泛存在于医疗、律师、会计师等行业
 - * 律师：同行与当事人
 - * 法官：
 - * 公务员：
 - * 教师：课外辅导班
- * 共同特征：
 - * 信任关系：委托代理
 - * 信息不对称：道德风险
 - * 自由裁量空间比较大

医学职业中的利益冲突

- * 大量研究表明，利益冲突可能会在治疗、研究、继续教育等多个领域产生危害。

(IOM, 2009)

- * 治疗
- * 继续教育
- * 指南制定
- * 研究



临床研究中的经济利益冲突

- * 临床试验中的信任关系
- * 临床试验中涉及许多专业判断
- * 研究中存在种种可能对专业判断形成干扰的利益

临床试验中的信任关系

- * 研究者与受试者的信任关系。
 - * 当受试者同意参加临床试验时，他们将自己的健康和生命安全都托付给了研究者，研究者有义务维护受试者的利益在试验中不受到影响。
- * 研究者同行之间的信任关系。
 - * 客观地进行研究，诚实地报告研究结果，是科学研究的基本规范，也是避免不必要的重复，促进医学持续进步的保证。

临床试验中涉及许多专业判断

- * 从试验方案的设计与选择、受试者的招募、不良事件的报告到数据的分析和研究结果的解读和报告，无不~~需要~~需要专业的知识和洞见来进行判断。

临床试验中复杂的利益关系

- * 经济利益：

- * 礼物(Gift)

- * 股票和股票期权(Stock and Stock Option)

- * 专利许可使用费 (Royalties)

- * 寻找费(Finder Fee)

- * 顾问费等其他收入

- * 非经济利益：

- * 职称晋升、学术声誉，等等

二、为什么要妥善处理利益冲突

- * 利益冲突通过对方案的设计、试验的执行或试验结果公布的不当影响，给受试者的安全和健康带来了不必要的风险，损害了研究结果的客观性和可靠性，削弱了公众对研究事业的信心，最终阻碍了临床医学的发展和人民健康水平的提高。
- * 涉及到两个伦理问题
 - * 受试者保护
 - * 科研诚信

可能会给受试者带来不必要的风险， 危及他们的安全和健康

西雅图的Fred Hutchinson癌症研究中心，是美国著名的研究机构。移植物抗宿主疾病 (graft-versus-host disease, GVHD) 是骨髓移植中新的骨髓细胞攻击病人体内细胞产生的一种严重的负面效应，有时它甚至会导致病人的死亡。在1981年到1993年该中心进行的“126方案”研究中，研究者认为T细胞是导致GVHD疾病的发生，因此在试验中研究者将T细胞从受试者的骨髓中分离出去。在从骨髓中分离T细胞时要使用八种抗体，其中有三种是Genetic Systems公司生产的。问题在于，进行该试验的许多研究者，包括诺贝尔奖得主Donald Thomas在内，都拥有该公司的股票。研究中心在抗体的商业权利上还与此家公司有着其他的经济关系。起初，研究中心的机构审查委员会 (IRB) 否决了126方案，但后来又批准了。在长达12年的研究中，82名受试者中有20人死亡。据称受试者的死亡与试验有直接的关系，因为被去掉T细胞的骨髓无法成功植入并生产血细胞，通常认为这是一种非常罕见的并发症。此事被媒体公开后，引起了社会各方面的密切关注，人们对试验的结果与研究者的经济利益之间的关系提出了质疑。

影响研究结果的客观性、可靠性

- * 20世纪90年代中期，医学界对使用钙通道拮抗药治疗心血管疾病的安全性发生了争议，Stelfox等人通过对与这一争议有关的文章进行调查发现，在与钙通道拮抗药生产商有经济关系的作者中，96%的人都支持使用钙通道拮抗药；而在与钙通道拮抗药生产商没有经济联系的作者中，60%的人保持中立，37%的人对这种药的使用持批评的观点。
- * 乐于报喜，羞于报忧

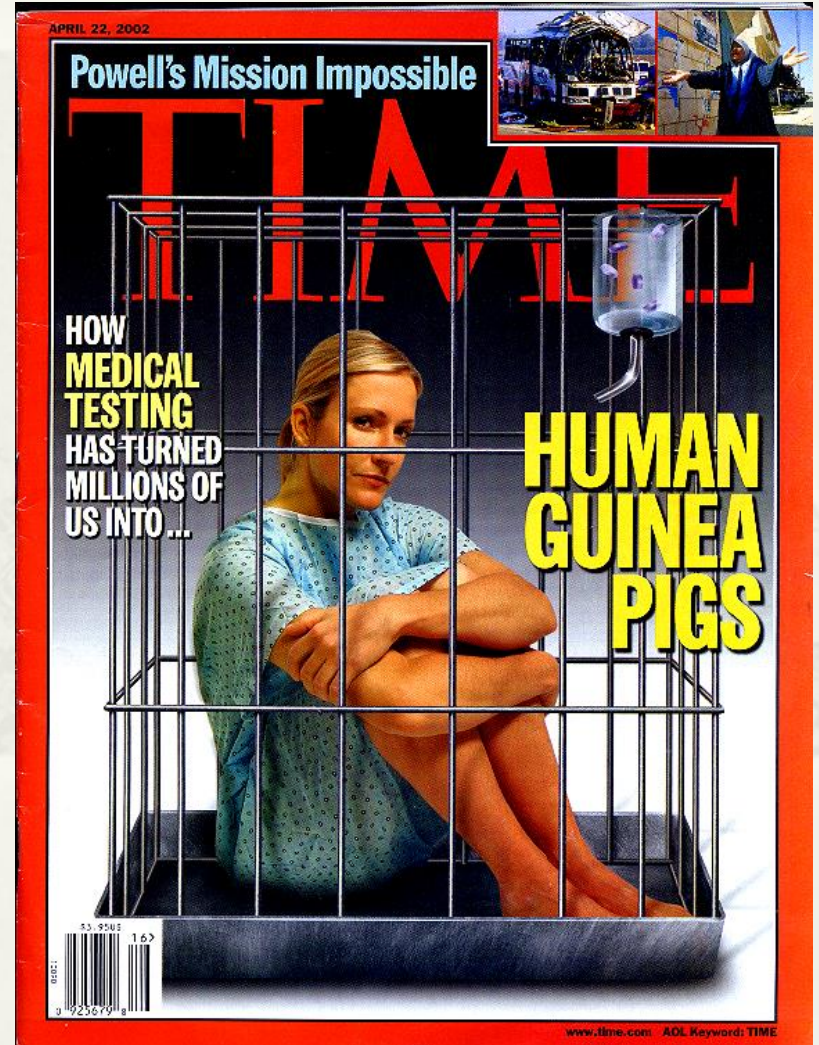
乐于报喜

- * 2001年研究者对370个药物试验的结论进行了研究，发现在非营利组织资助的试验中有16%在试验结论中推荐使用试验药品的试验，未表明资金来源的试验中30%推荐使用，非营利性组织和营利性组织共同资助的试验中35%推荐使用，而营利性组织资助的试验则有51%的试验推荐使用试验药品

怯于报忧

- * 一项研究通过对1988到1998年十年间与6种肿瘤新药相关的文章进行了研究，发现药业公司申办的研究报告得出试验药品质量不利结论的比例（5%），远低于非营利性组织申办的研究的比例（38%）。[Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. 1999]
- * 另一项研究通过对五种医学期刊发表的314份随机对照试验报告分析，发现在接受工业界资助的药物试验中得出阴性结果（negative findings）的只有13%，相比之下接受非工业界资助的药物试验中，有35%的人得出了阴性结果。（Yaphe J, Edman R, etc, 2001）

破坏医学研究的形象，削弱公众对医学研究的信心



三、处理利益冲突的常用策略

- * 处理临床试验研究者利益冲突的具体策略
 - * 公开 (report/disclosure, 报告/披露)
 - * 管理(management)
 - * 禁止(prohibition)
- * 美国大学联合会(AAU)建议对研究者的经济利益冲突应该：
 - * 所有的都要公开；
 - * 大部分的需要管理；
 - * 为了保护受试者的安康和研究的客观性，必要时应该禁止。

制定利益冲突政策

- * 为了减少偏见，保护专业判断的客观性、可靠性，维护公众信任，大多数美国医学院校都制定了相应的利益冲突政策
 - * 76%的AAMC成员在医学院设立了专门的委员会来评估利益冲突，21%的医学院还在委员会中聘请了校外人员（Ehringhaus and Korn, 2004）
 - * 2005年对从美国NIH获取资助最多的27所医学院校进行调查，在回复的21个医学院中全部都有利益冲突政策（谢广宽，2008）

反对者对利益冲突政策的质疑

- * 影响研究者声誉
- * 影响科研机构与企业的合作

对质疑的回应

- * 利益冲突政策是重塑医学院与环境的边界的尝试
 - * 封闭式（西门）学术象牙塔
 - * 开放式（推倒南墙）：产学研结合
 - * 半开放式（东门）：利益冲突政策



四、相关的政策要求

- * 科技部《科研活动诚信指南》的要求
- * 北京大学受试者保护体系政策的要求

(一) 科技部科研活动诚信指南

- * 在科学研究、同行评议、成果发表或决策咨询等活动中，应当避免使当事人身负的委托利益不恰当地受到其自身或小团体利益的影响，从而影响他人利益或社会公共利益。
 - * 科研人员
 - * 评议人或咨询人
 - * 评议或咨询活动组织者
 - * 编辑
 - * 科研资助机构
 - * 学术出版单位

科研人员

- * 1. 在选题、设计研究方案、收集数据、选择数据处理方法和论证研究发现时，应避免因私人利益或与自己利益相关企业的利益而有失客观和公正。
- * 2. 如果受企业或私人资助进行研究，在发表研究结果时应当明确说明。

评议人或咨询人

- * 1. 应当主动披露自己与被评议对象或咨询事项之间的所有利益冲突，必要时进行回避。
- * 2. 不得收取当事人的报酬作为对被评议对象给予有利评价的交换。
- * 3. 对于受企业或医疗机构资助的研究的成果，应当更加留意其研究方法或研究结论是否带有倾向性。

评议或咨询活动组织者

- * 1. 根据评议人与被评议人之间利益冲突的性质和可能产生的影响，作出评议人需要或不需要回避的决定。
- * 2. 不应当向评议人提出或暗示所希望的评议结果，并努力预防和减少外界因素对评议人可能产生的干扰。

编辑

- * 应当主动披露自己与作者、读者或相关单位的所有实际的或潜在的利益冲突。

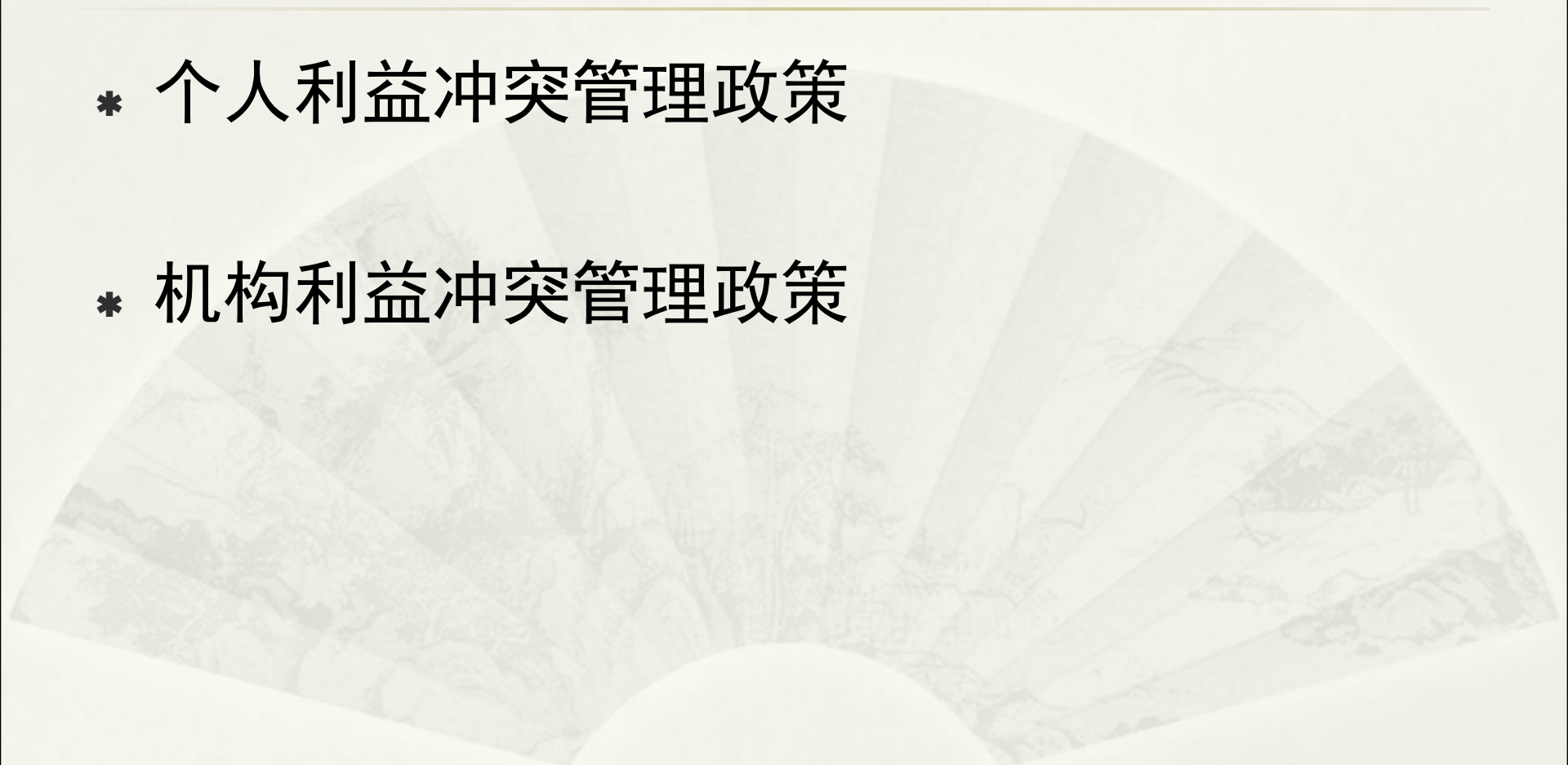
科研资助机构

- * 对于所资助的科研项目或科研人员发表的成果，不应当为了掩饰利益冲突而隐瞒提供资助的事实或虚构署名作者。

学术出版单位

- * 1.明可能会影响出版或发表过程的利益冲突
- * 2. 制定并在期刊、网络等媒介上公布本单位管理利益冲突的政策；要求作者、审稿人、编辑等声明各自的利益冲突，并监督相关程序的实施。
- * 3. 不刊登歪曲的、夸大的或不切实际的评估报告、陈述或其他形式的声明。

(二) PU HRPP 相关政策

- * 个人利益冲突管理政策
 - * 机构利益冲突管理政策
- 

个人利益冲突管理政策

- * PU IRB负责识别
- * 提交IRB申请表格时填写经济利益冲突声明
- * IRB办公室进行初步审查
- * 必要时提交IRB会议审查
- * 可能的审议结果
 - * 修改知情同意书
 - * 替换PI或主要研究人员
 - * 禁止存在利益冲突的人参与获取知情同意

机构利益冲突管理政策

- * 适用对象
 - * 领导干部
 - * 研究监管人员
- * 机构层面的重大经济利益：
 - * 技术转移和专利
 - * 申办方的捐赠
- * 负责机构
 - * 技术转移办公室
 - * 利益冲突委员会（COIC）

政策制定是一个逐步完善的过程

- * 美国的利益冲突政策也是不断完善到现在仍在不断完善的，在制定COI政策中也要有一个逐步推进的过程：
 - * 从理念到政策
 - * 从研究者的利益冲突政策到机构利益冲突政策
 - * 从经济利益冲突政策到非经济利益冲突政策
- * 中国的利益政策制定是一个由薄到厚、由软到硬的逐步推进过程，既要积极推动，又不能急于求成。



欢迎批评指正！

知情同意及常见问题

——涉及人体受试者的研究

北京大学生物医学伦理委员会 宋艳双

llwyh@bjmu.edu.cn

2017-06-15



大纲

- 背景故事
- 概念和要素
- 模板解读
- 常见问题

Story 1

- 1932年，美国公共卫生署开始了一项男性黑人梅毒患者的自然发展史和影响因素的研究，研究现场选在交通和信息闭塞的Macon Country
- 招募了399名感染了梅毒的病人和201名没有感染梅毒的健康者
- 被告知：得了血液疾病，特别的免费治疗（经常做脊髓穿刺进行后续分析），免费的丧葬服务（如果同意做尸检）
- 1947年，青霉素已经成为全美国治疗梅毒的标准疗法，政府有一系列公共卫生项目支持对梅毒患者的治疗，但是该研究的研究者并没有告知受试者，并千方百计阻止他们参加这样的青霉素治疗项目

Story 1

- 1970年，一位相关领域工作者把此事件捅给了媒体，华盛顿星报在1972年7月25日报道，第二天这个事件成了纽约时报的头条。国会召开听证。很快试验就被正式终止了
- 到1972年，399个感染梅毒的人中，28个直接死于梅毒，100个死于相关的并发症，有40个他们的妻子和19个他们的孩子也被感染了梅毒
- **Tuskegee梅毒研究**

Story 1

- 无伦理审查
 - **无知情同意**，欺骗、诱导、胁迫
 - 忽视个人权益，追求社会获益
 - 种族歧视
 -
- **推动了美国伦理审查相关法律的出台及伦理委员会的成立**

Story 2

- 2002年12月，美国塔夫茨大学T主持NIH资助的“儿童植物类胡萝卜素维生素A当量研究”项目，中国CDC的Y是该项目的成员之一。项目内容是研究菠菜、金水稻和 β -胡萝卜素胶囊中的类胡萝卜素在儿童体内的吸收和转化成维生素A的效率，探索预防儿童维生素A缺乏症的途径。2003年9月，该研究与浙江省医科院W签订合作协议。该研究在塔夫茨大学和浙江医科院均进行了伦理审查
- 2008年，该项目被转移至湖南省衡阳市衡南县，与中国CDC的Y在该地开展的国内项目“植物中类胡萝卜素在儿童体内转化成为维生素A的效率研究”合并进行。此次浙江省医科院W利用职务之便，私自加盖公章以浙江省医科院的名义出具了英文版“2003年的伦理审查结果仍然有效”的证明

Story 2

- 2008年5月22日，课题组召开学生家长 and 监护人知情通报会，没有向受试者家长和监护人说明试验将使用转基因的“黄金大米”，且仅发放了知情同意书的最后一页，该页上没有提及“黄金大米”，更未告知食用的是“转基因水稻”
-
- 2012年8月，该研究发表在《美国临床营养杂志》上，题目为《“黄金大米”中的 β -胡萝卜素与油胶囊中 β -胡萝卜素对儿童补充维生素A同样有效》
- **“黄金大米”事件**

Story 2

- 未按规定进行相应的伦理审查
- **不完善的知情同意**：刻意隐瞒了试验中使用的是转基因大米，没有向学生家长提供完整的知情同意书
- 学术不端
-

涉及人体受试者的研究应遵循：

- 纽伦堡法典（1946年）
- 贝尔蒙报告（1979年）
- 赫尔辛基宣言（世界医学大会，2013年）
- 药物临床试验质量管理规范（2003年，原SFDA）
- 药物临床试验伦理审查工作指导原则（2010年，原SFDA）
- 涉及人的生物医学研究伦理审查办法（2016年，卫计委）
-

大纲

- 背景故事
- 概念和要素
- 模板解读
- 常见问题

概念

知情同意过程：

- 指向受试者告知一项试验的各方面情况后，受试者自愿确认其同意参加该项临床试验的**过程**，须以签名和注明日期的知情同意书作为文件证明。

知情同意书：

- 是每位受试者表示自愿参加某一试验的**文件证明**。研究者需向受试者说明试验性质、试验目的、可能的受益和风险、可供选用的其他治疗方法以及符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者的权利和义务等，使受试者充分了解后表达其同意。

知情同意过程1

- **谁进行知情同意？项目负责人/研究者/医生/护士/其他？**
 - ✓ 资质：研究团队中 PI 授权的，经过培训，熟悉试验方案
 - ✓ 保证自愿参加
- **举例：**
 - ✓ 评估糖皮质激素在IgA肾病中治疗作用的临床研究（国际多中心，随机双盲，药物干预，安慰剂，替代治疗方法等）
 - ✓ 阿片类毒品成瘾规律、特征流行病学调查（强制隔离戒毒所）

知情同意过程2

- 知情同意地点？门诊？病房？医生工作室？

- ✓ 保护隐私：相对私密的环境

- ✓ 保证自愿参加

- 举例：

- ✓ 某省农村地区不孕症环境危险因素研究（病例-对照研究；妇科检查、男科检查）

- ✓ 人工椎间盘置换术治疗颈椎病的有效性和安全性研究（明确手术指征）

知情同意过程3

○ 知情同意程序？

- ✓ 提供知情同意书
- ✓ 充分讲解、沟通
- ✓ 给受试者足够的时间考虑
- ✓ 双方签署、分别保留

● 举例：

- ✓ 亚肺叶切除对比肺叶切除治疗老年人早期非小细胞肺癌临床试验

知情同意过程4

- 知情同意形式？

- 纸版知情同意/口头知情同意/电子知情同意/免除知情同意

- 举例：

- ✓ 软组织恶性肿瘤发生发展相关标志物筛选（石蜡标本，外地，电话随访术后情况，不大于最小风险）

- ✓ 关注自闭症--app手机应用程序研究（APP，微信公众号）

- ✓ 某省村医培训影响评估（角色扮演，情景测试）

- ✓ 离子通道基因突变在小儿癫痫中的作用研究（既往样本，已知情同意）

知情同意过程5

- 知情同意是否涉及代理？

- 监护人/法定代理人/其他

- 举例：

- 改进高血压管理和溶栓治疗的卒中研究（发病4.5小时之内的急性缺血性卒中患者）
- 抑郁障碍患者改良电痉挛治疗过程的相关数学模型（重度抑郁发作状态）
- 孤独症儿童糖耐量情况的病例对照研究（儿童）
- 西藏家庭空气污染与儿童疾病之间关联性的定量研究（藏族）



○ **伦理委员会如何审查知情同意过程？**

✓ **设计阶段：知情同意过程的详细计划**

✓ **实施阶段：委托质量保证办公室进行稽查、受试者抱怨**

- 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。

知情同意书1

○ 基本要素：

- ✓ 研究背景和目的
- ✓ 研究步骤（定义任何具有实验性质的步骤）
- ✓ 受试者参与研究的预期时间长度
- ✓ 风险和获益
- ✓ 费用和补偿
- ✓ 自愿原则
- ✓ 信息保密措施
- ✓ 联系方式
- ✓ 签字和日期

知情同意书2

○ 其他要素：

- ✓ 如果受试者目前已怀孕或将要怀孕，应向受试者说明特定的治疗或步骤可能对胚胎或胎儿造成目前无法预见的风险
- ✓ 说明研究者在哪些预期的情况下，可以不经受试者同意，要求受试者停止参与研究
- ✓ 受试者因参加研究可能需要支付的额外费用
- ✓ 受试者决定撤出研究会造成哪些后果
- ✓ 受试者有序的终止参与研究的步骤
- ✓ 将研究过程中发现的重大新发现告知给受试者，而且这些新发现可能关乎受试者是否愿意继续参与研究

大纲

- 背景故事
- 概念和要素
- 模板解读
- 常见问题

知情同意书模板

涉及建立生物
样本库的研究

非干预研究、
不大于最小风
险的干预研究

药物、医疗
器械、医疗
技术相关的
临床研究

非干预研究、不大于最小风险的干预研究

- 使用说明
- 开篇语：概况；PI及单位；经费来源；
 1. 为什么进行这项研究？
 2. 哪些人将被邀请参加这项研究？
 3. 多少人将参与这项研究？
 4. 本研究包括哪些内容？
 5. 这项研究会持续多久？
 6. 参加本项研究的风险是什么？
 7. 参加本项研究的获益是什么？
- 8. 是否一定要参加并完成本项研究？
- 9. 关于研究费用和补偿
- 10. 参加该项研究受试者是否获得报酬？
- 11. 发生研究相关伤害的处理？
- 12. 受试者的个人信息会得以保密吗
- 13. 如果有问题或困难，该与谁联系？
- 签字页：研究者声明、受试者声明

药物、医疗器械、医疗技术相关的临床研究1

4. **该研究是怎样进行的？**（详细说明受试者分组、随机和双盲的设置、干预措施、随访时间和内容等）
5. **参加该研究对受试者日常生活的影响？**（检查和随访对日常工作、家庭生活等的影响，每次回访的时间与交通问题，研究期间需要禁止服用的药物，对生育的影响和要求等）
6. **参加本研究受试者的风险和不良反应**（包括风险控制措施）

药物、医疗器械、医疗技术相关的临床研究2

8. 如果不参加此研究，有没有其他备选治疗方案？

10. 参加该项研究的花费由谁负责承担？

12. 发生研究相关伤害的处理？（采取必要的医疗措施。根据我国相关法规条例规定，发生研究相关的伤害时，申办方将承担相应的医疗费用及对此提供相应的经济补偿）

涉及建立生物样本库的研究1

- **本研究包括哪些内容？**（留取标本的种类和数量；需要收集的其他个人信息；是否要求随访及随访的次数）
- **参加本项研究的风险是什么？**（如果研究信息公开，获知结果后对个人和家庭造成的心理压力；私密信息如果泄露，是否带来社会歧视，以及对保险、就业、婚育、家庭关系等的负面影响；未知风险）

涉及建立生物样本库的研究2

- **研究信息的获取**（研究发现是否反馈给受试者，如何反馈给受试者；如果将来该研究发现有明确的临床应用价值，受试者是否愿意获知）
- **标本和/或信息的二次使用**（二次使用是否有明确的研究目的；是否愿意被再次联系）
- **我的信息会保密吗？**（标本是否设有身份标识；保存标本和信息的设备和条件）

大纲

- 背景故事
- 概念和要素
- 模板解读
- 常见问题

常见问题：形式审查

- 保留使用说明或提示语
- 无页眉、页脚，无版本信息，或修改后不更新版本信息
- 照搬方案，语言晦涩，专业术语过多
- 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
- 联系人信息缺失

常见问题：委员（会）审查

- 风险、获益描述不当
- 需要受试者配合的研究程序及所需时间介绍不清楚
- 录音、录像的告知及资料的保管和销毁期限
- 未告知二次使用相关内容
- 使用带有诱导的言语
- 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

举例——帕金森病早期诊断

- 本研究包括哪些内容？

- 在研究过程，将由门诊或病房医生对您进行病史采集，量表评估，并进行MRI、PET-CT等检查；由专业护士抽取您的血液5ml，脑脊液15ml；在入组后，每一年您会被随访一次，共计三次。

**需要受试者配合的研究程序及所需时间介绍不清楚。
频率？临床常规？**

举例——帕金森病早期诊断

- 参加本研究可能给您带来的风险如下：
 - 静脉抽血时您可能会发生局部疼痛或少量出血。脑脊液抽取时可能有轻度头晕或头疼。此外其他检查均为
- 参加本项研究的获益是什么？
 - 参加本研究，您将直接受益，您将得到一份详尽的帕金森病风险评估报告，有助于您及时发现风险并在早期应对。您还可以接受神经病学专业医生的免费健康咨询。

弱化风险，诱导性获益描述

举例——帕金森病早期诊断

- 关于研究费用和补偿

- 量表检查、体检和生物标志物检测费等均由本研究组承担。作为感谢，我们会给予受试者每人150元报酬。

补偿、报酬区分不清

建议

- 认真的态度
- 根据研究方案和知情同意书模板撰写
- 语言简明通俗易懂，针对研究对象不同
- 风险和获益要客观，风险要尽可能充分和全面，获益不应包括免费药物和免费检查
- 篇幅适度，可长可短

总结：“黄金大米”研究知情同意

- 执行人员、地点、形式、程序
- 全面介绍研究概况（各参与单位及负责人）
- 研究背景：“黄金大米”为转基因食品，相关研究基础
- 客观描述相关风险
- 提供完整的知情同意书副本

谢谢!
Q & A

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

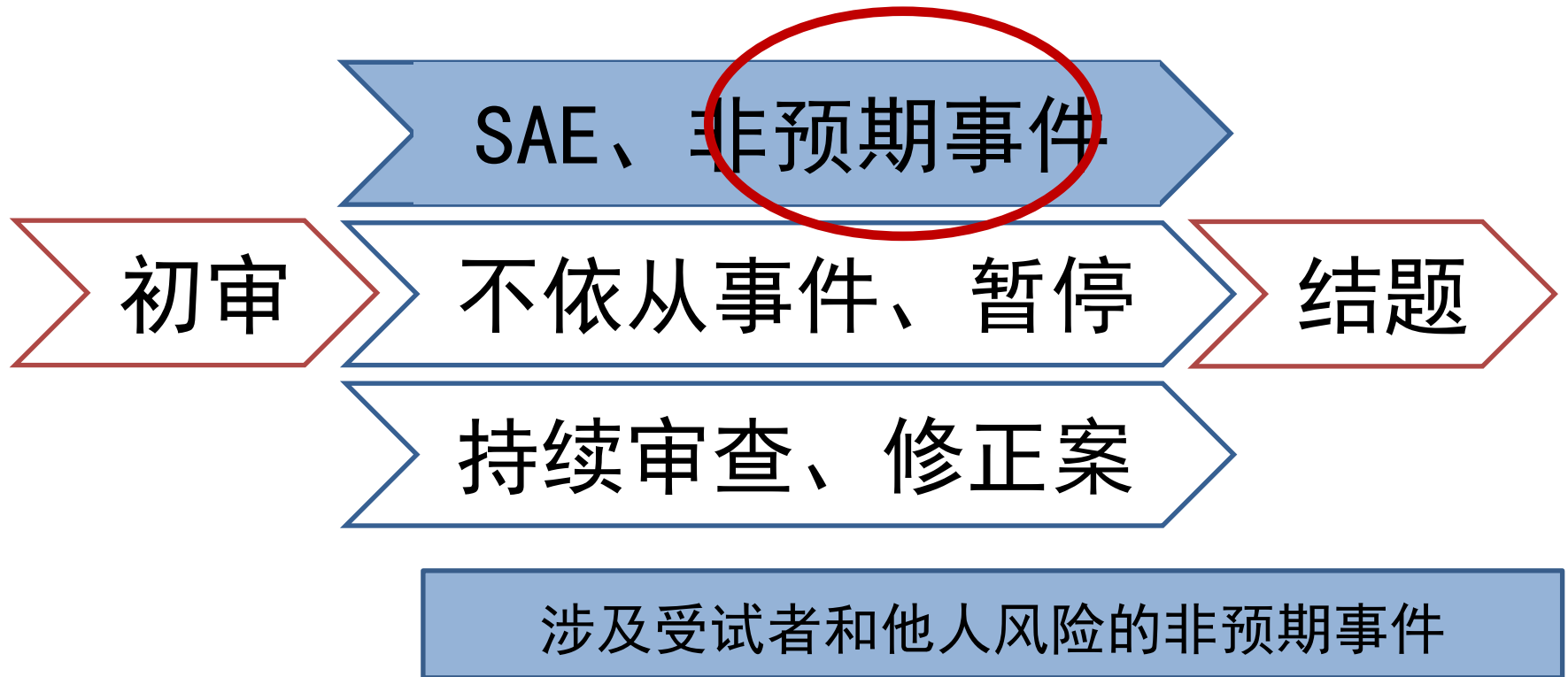
北京大学受试者保护体系办公室

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
-

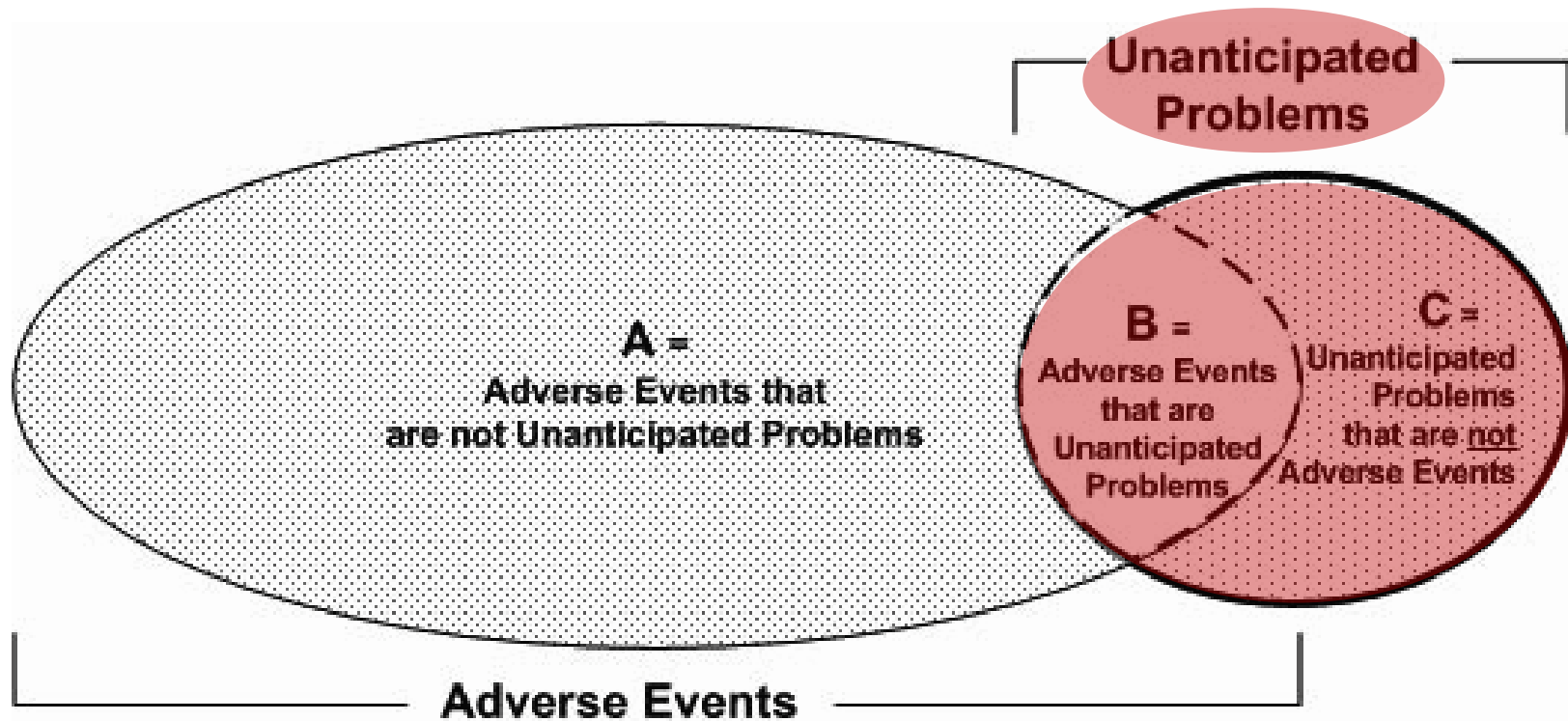
风险增加：
研究方法、步骤、
知情信息，等.....



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

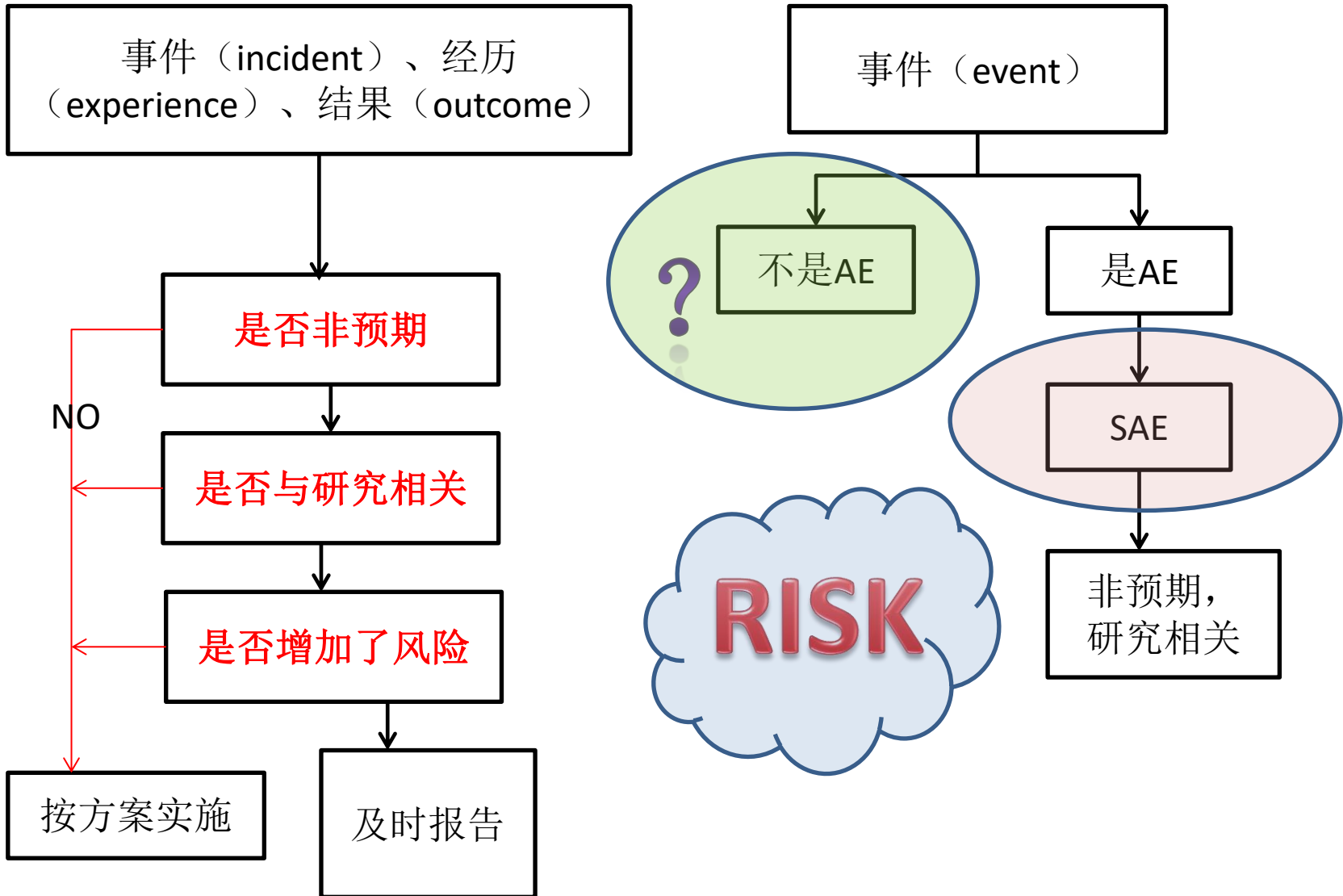
UPIRSO vs. AE



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.

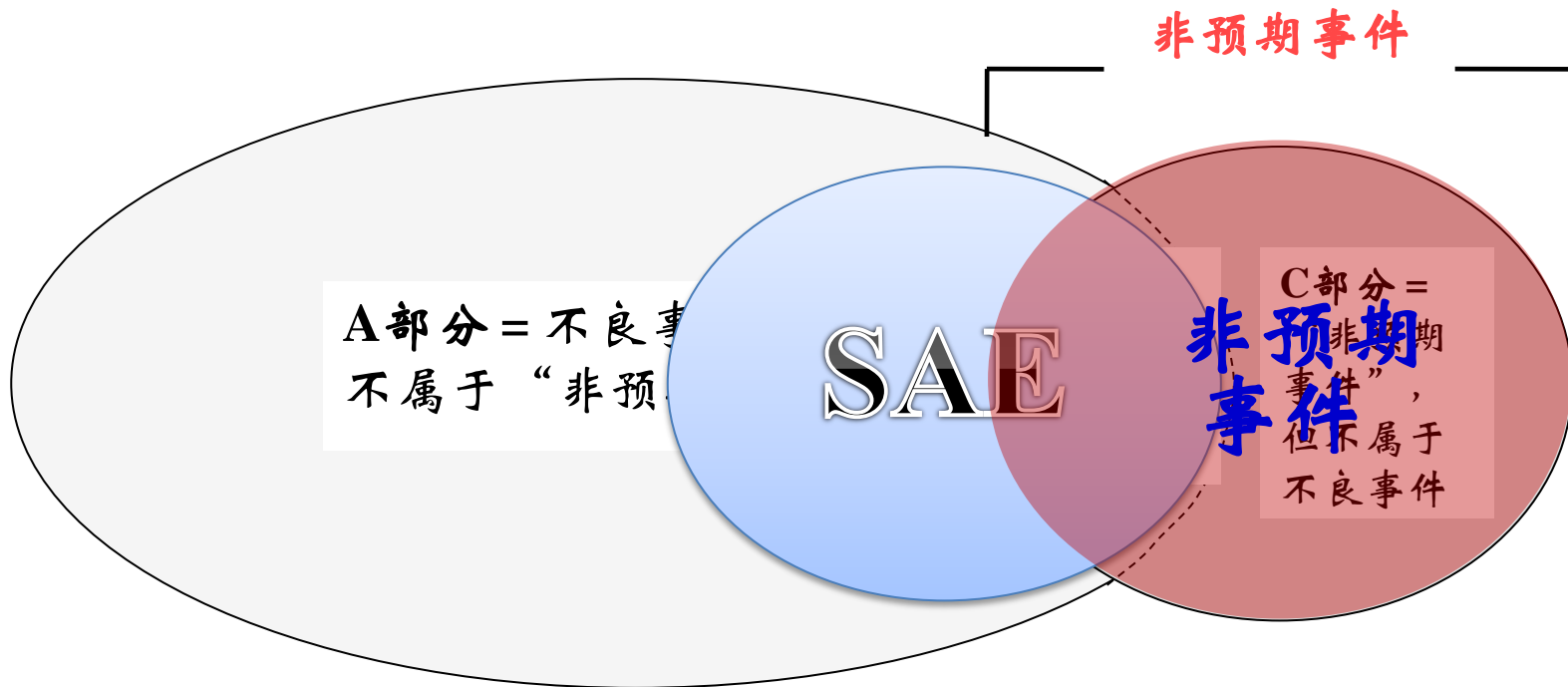
- 一临床试验由于药品管理员工作马虎、责任心不强，发药时误看，使得某受试者服用的试验药剂量为规定剂量的10倍，在经过适当的观察期后，没有发现该受试者出现任何不良反应。

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！

