

北京大学科研伦理与科研诚信培训第十六期（模块 A）日程

2017 年 11 月 15 日（星期三），时间：下午 01:00 - 04:30

地点：北京大学医学部逸夫教学楼 631

| | | |
|---------------|-------------------|-------------|
| 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 | 医学研究中的样本含量估计与伦理审查 | 康晓平 |
| 03:00 - 03:10 | 休息 | |
| 03:10 - 03:40 | PI 的职责：研究者经验分享 | 吕筠 |
| 03:40 - 04:30 | 伦理审查常见问题 Q&A | 张海洪、 宋艳双 |



北京大学
PEKING UNIVERSITY

临床研究的质量管理

李会娟

北京大学临床研究所

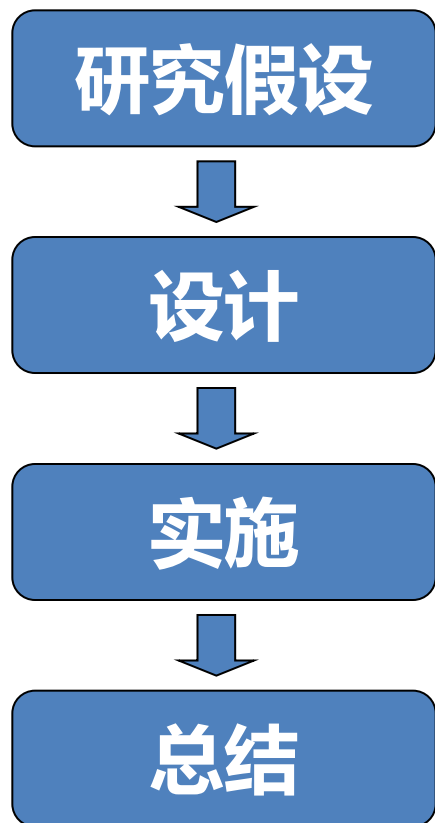
2017-11-15

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？



高质量的临床研究



研究问题是什么？

意义和创新性

解决问题的办法是什么？

科学性
可行性
符合伦理

收集资料

数据的可靠
结论的可信度
保护受试者权益

分析和回答问题

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

- 记录

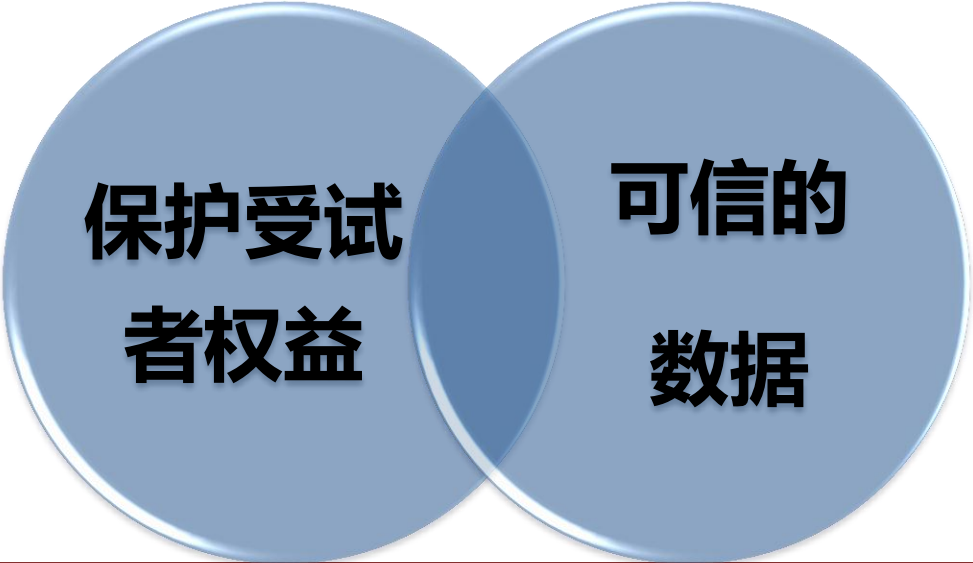
- 实施

- 分析与报告

- 监查/稽查/视察

- 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**；



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**

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**。



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）

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

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

13488727990

pucri_lihj@bjmu.edu.cn

北京大学临床研究所

医学研究中的样本含量估计及 伦理审查

康晓平

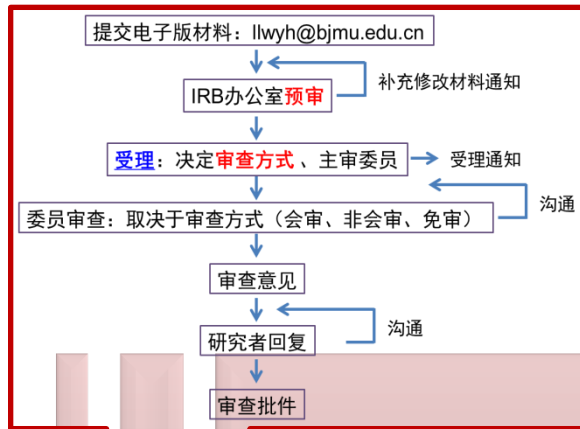
北京大学公共卫生学院
流行病学与卫生统计学系

2017.11.15

内容

1. 估计样本量的必要条件（参数）
2. 常用的样本量估计方法
3. 伦理审查中的案例分析

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 (新版)

六、研究摘要 (请逐项填写, 若某项不涉及, 填写“无”)

研究设计(可多选)

- 病例对照研究 队列研究 横断面研究
 非随机对照研究 随机对照研究 应用盲法
 其他:

研究目的

受试者选择
(包括入排标准)

对照设置

干预措施

主要观察指标

随访情况

样本量

统计分析

风险判断

- 不大于最小风险 大于最小风险

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

- 观察性研究：样本量的计算依赖于研究背景。一般在研究计划早期计算样本量，这种计算的不确定性高于证实性研究中的样本量估算，**但是仍鼓励申办者正式恰当地报告样本量的计算。**
- 试验性研究：所需样本量与研究目的、观察指标的性质、个体间变异程度有关，还与**假设检验的具体内容**以及**I、II型误差、组间客观差异**的大小有关，不同类型研究设计对样本量也有影响。而以上参数，可以通过同类研究的文献回顾或者是小样本的预调查而获得。

-- 估计样本量的必要条件

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. 两个主要终点指标间的差值 $\delta = \mu_1 - \mu_2$, 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，计算法应用以下公式：

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

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：

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

案例一： 评价XXXX干预对XXX病患者术后疗效影响的随机对照研究

- 研究对象及分组
- 本研究采用方便取样的方法，选取2014年1月~6月期间在北京某所三甲医院xxx病患者作为研究对象进行调查。纳入标准、排除标准。
- 本研究采用随机分组，采用对照组和实验组1: 1配比，保证对照组最终有效病例50-60例，实验组最终有效病例50-60例。
- 根据前期研究情况，1年期自然脱落率为10-20%，因此最初纳入病例为120-150例。
- 问题：研究定位？（平行对照差异性研究）
- 样本量的依据：主要终点指标？允许误差？

案例二：XXX营养素对糖尿病合并XX病的人群干预 试验研究

- 本研究为**平行多组对照试验**，以**LDL-c**为首要结局指标进行样本量计算。
- 一项调查城市xx病患者的研究显示，xx病患者的平均LDL-c为**3.76mmol/L**，标准差是**0.80mmol/L**，因此将**3.76mmol/L**作为**对照组的预计LDL-c值**，**0.80mmol/L**作为**三组的标准差**。
- 2007年中国成人xxxx防治指南中提到每日**5-10g**的xxx营养素的摄入可使LDL-c下降约**3%-5%**，前期预实验显示xxx营养素干预可使LDL-c下降约**10%**，因此将**3.57mmol/L**和**3.38mmol/L**作为干预组预计达到的LDL-c值。
- 用PASS软件计算所需样本量，假设 **$\alpha=0.10$** ， **$1-\beta=0.80$** ， **$N1=N2=N3$** ， **$Mean1=3.76$** ， **$Mean2=3.57$** ， **$Mean3=3.38$** ， **$SD1=SD2=SD3=0.80$** ，计算得到 **$N1=N2=N3=70$** ，考虑到**20%的失访率**，得到计算样本量 **$N1=N2=N3=84$** ，一共需要招募**252人**。
- **问题：研究定位：平行多组对照试验**
- **样本量的4个参数**

案例三：A药治疗已缓解的XX病预防复发的作用

- 本研究样本量计算以目的“探讨A药治疗已缓解的xx病，与停用B药相比，是否降低复发率”作为假设。设定Power为0.8， α 值0.05（双侧）。
- 根据文献，停用B药治疗的患者1年复发率约为38%。使用A药和B药联合治疗后，复发率推测在16%左右。试验假设联合治疗组复发率低于对照组，优效检验样本量每组为61例，三组按1:1:1入组，合计190例。考虑20%失访率，需接受随机分组纳入研究的病例数至少为240例。
- 问题：研究定位：优效性研究（单侧？）
- 样本量的3个参数，允许误差 $\delta = 0.38 - 0.16$

案例四：从X甲病发展为X乙病的进展

- **试验设计：**前瞻性病例对照研究
- **患者数量：**该研究的**试验组**为首次用某xx药治疗的**100例**患者，并且**设没有用某xx药**治疗的患者作为**对照组**。
- **样本量的计算：**检索PUB数据库，目前**尚未有xxxx指标与x甲病**相关关系、以及**该指标预测某xx药**治疗方法疗效的相关研究，**样本计算量基于临床专家、统计学家共同商讨而定**。目前三家中心每年接诊的行某xx药治疗的患者均在**100例**以上。
- **问题：**研究定位？前瞻性病例对照研究？
样本含量的参数？

案例五：北京市XXXX疾病的横断面调查研究

- 简单随机抽样方法估计样本量，需要考虑如下因素：
 - a. 总体比例P。令xxxx病现患率P的估计值为30%[6,9]。
 - b. 绝对误差d。令d为3.0%。
 - c. 置信度1- α 。令置信度为95%，则 $\mu_{\theta}=1.96$ 。由PASS软件计算简单随机抽样的样本量为：

Numeric Results

| Precision | C.C. Confidence Coefficient | N Sample Size | P0 Baseline Proportion |
|-----------|-----------------------------|---------------|------------------------|
| 0.03000 | 0.95016 | 870 | 0.30000 |

- 整群随机抽样的样本量估计，需要考虑如下因素：
 - a. 每个群抽取的平均个体数m。令每个群抽取的平均个体数m = 80。
 - b. 群的组内相关系数。令roh为0.02。将参数代入以下公式，得出整群随机抽样的设计效应（design effect, deff）为：
 $deff = 1 + (m - 1) \times roh = 1 + (80 - 1) \times 0.02 = 2.58$
由此，得出整群抽样的样本量为： $n_2 = deff \times n_1 = 870 \times 2.58 = 2245$
- 考虑无应答率
 - 在调查中可能由于各种原因出现无应答，所以按照20%的无应答率，共需调查人数为
 - $n_3 = n_2 \times (1+20\%) = 2245 \times 1.2 = 2694$ 人。实际调查可取2800人。

案例六：四种喂养方式对生长发育的影响研究

- 本研究为平行对照试验，采用非劣效性检验^[1]，样本量计算以主要结局变量体重变化为指标。

$$N = \left[\frac{\sigma(u_{1-\alpha} + u_{\beta})}{(\delta_0 - \delta)} \right]^2 \left(\frac{1}{k} + \frac{1}{1-k} \right)$$

δ = A喂养与B喂养的差值， δ_0 为接受的界值。针对本非劣性试验的具体情况，设定 δ_0 为1/2个标准差。

- 经PASS 11计算，在 $\beta=0.1$ ， $\alpha=0.009$ 的水平上，每组需样本量为47，考虑允许失访率为30~35%，则需总样本量280人，每组n=70。

- 问题：研究定位：非劣效性检验？差异性检验？**

- 样本量参数？ δ_{A-C} ？ δ_{A-D} ？**

- 统计检验方法？ 非劣效检验？ F 检验？**

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。

不科学就是

不伦理

谢谢!





项目负责人的 科研伦理经验分享

北京大学公共卫生学院
流行病学与卫生统计学系

吕筠



“伦理” 菜鸟成长记 (2007-2008, 2009-2017)

- 国家自然科学基金项目
 - 公益性行业科研专项
 - 国家重点研发计划
 - 国际合作项目
 - 国内横向合作项目
 - 校内教改项目
 - 大学生创新实验项目、研究生课题
- } 申报阶段的预审查、获批后正式审查

“伦理” 菜鸟成长记 (2007-2008, 2009-2017)

- 问卷调查
- 体格检查、体征测量
- 现场快速血生化检测
- 采集并保存血液标本
- 长期随访疾病死亡结局
- 实施社区、机构干预
- 利用既往保存的生物样本进行检测 (匹配已有遗传学信息)
- 利用既往已收集数据进行分析 (申请免审)

“伦理”菜鸟成长记

(2007-2008, 2009-2017)

研究成员名单

- ✓ 01_免除审查申请_v3
- ✓ 02_初始审查申请_v4
- ✓ 03_复审申请_v2
- 04_重新审查申请_v2
- ✓ 05_修正案审查申请_v2
- ✓ 06_持续审查申请_v3
- 08_严重不良事件报告_v2
- ✓ 09_不依从事件报告_v2
- 10_暂停或中止研究申请_v2
- 11_重新开始研究申请_v2
- ✓ 12_结题报告_v2
- 13_经济利益冲突声明_v2

项目实施前

- 项目申请阶段的伦理预审：
提前两周（9天）
- 项目实施前的正式审查：提前1-2个月

应在研究开始前将方案等有关材料提交伦理审查，经批准后方可实施。

研究成员名单

- ✓ 01_免除审查申请_v3
- ✓ 02_初始审查申请_v4
- ✓ 03_复审申请_v2
- 04_重新审查申请_v2
- ✓ 05_修正案审查申请_v2
- ✓ 06_持续审查申请_v3
- 08_严重不良事件报告_v2
- ✓ 09_不依从事件报告_v2
- 10_暂停或中止研究申请_v2
- 11_重新开始研究申请_v2
- ✓ 12_结题报告_v2
- 13_经济利益冲突声明_v2

项目实施前

- 尽量以“确定”的方案去申请

已获得伦理委员会批件的研究，在研究实施过程中的任何修改和变更，如更改基金资助方、主要研究者，研究方案、知情同意书、招募材料等等，都应向伦理委员会提交修正案审查申请，经批准后方可执行。

研究成员名单

- ✓ 01_免除审查申请_v3
- ✓ 02_初始审查申请_v4
- ✓ 03_复审申请_v2
- 04_重新审查申请_v2
- ✓ 05_修正案审查申请_v2
- ✓ 06_持续审查申请_v3
- 08_严重不良事件报告_v2
- ✓ 09_不依从事件报告_v2
- 10_暂停或中止研究申请_v2
- 11_重新开始研究申请_v2
- ✓ 12_结题报告_v2
- 13_经济利益冲突声明_v2

项目实施前

- 申请表：务必使用最新版本的申请表格！

研究成员名单

- ✓ 01_免除审查申请_v3
- ✓ 02_初始审查申请_v4
- ✓ 03_复审申请_v2
- 04_重新审查申请_v2
- ✓ 05_修正案审查申请_v2
- ✓ 06_持续审查申请_v3
- 08_严重不良事件报告_v2
- ✓ 09_不依从事件报告_v2
- 10_暂停或中止研究申请_v2
- 11_重新开始研究申请_v2
- ✓ 12_结题报告_v2
- 13_经济利益冲突声明_v2

项目实施前

- 研究方案：
 - 参考模板：通用模版、既往用于申请的方案
 - 内容来源：项目申请书、项目技术方案、开题报告……（需按要求改格式）

<http://research.bjmu.edu.cn/zl/llwyk/143317.htm>

关于研究方案和知情同意书撰写的参考资料-2014版

发布日期: 2017-04-14 浏览次数: 字号: [大 中 小]

临床研究方案撰写指南

知情同意书撰写指南(非干预以及风险不大于最小风险的干预研究)+2014

知情同意书撰写指南(临床研究)+2014

知情同意书撰写指南(生物样本库)+2014

项目方案中的措辞要与伦理申请内容相匹配

- 利用既往收集数据和样本：申请免审
 - 不是“研究设计”，而是“利用……数据……”
 - 说明数据来源、数据分析计划
 - **重点：**
 - 数据管理：安全性保障（数据保存，数据传递和分析不含任何可识别个体的信息）
 - 受试者保护：说明既往数据和样本的收集已获得相关伦理审批；本课程使用的既往收集数据不带有可识别的个人信息，不涉及个人DNA序列检测。

项目方案中的措辞要与伦理申请内容相匹配

- 利用既往收集收据和样本+开展新调查
 - 相对独立：只写与申请审查相关的内容
 - 有交集的：需要明确哪部分需要申请审查，哪部分已经获得伦理批准

项目实施前

- 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）
 - 既往知情同意书
 - 既往伦理审查批件

研究成员名单

- ✓ 01_免除审查申请_v3
- ✓ 02_初始审查申请_v4
- ✓ 03_复审申请_v2
- 04_重新审查申请_v2
- ✓ 05_修正案审查申请_v2
- ✓ 06_持续审查申请_v3
- 08_严重不良事件报告_v2
- ✓ 09_不依从事件报告_v2
- 10_暂停或中止研究申请_v2
- 11_重新开始研究申请_v2
- ✓ 12_结题报告_v2
- 13_经济利益冲突声明_v2

多中心研究（需要更充裕的准备时间 ≥ 2 个月）

• 参加单位**有**伦理委员会

– 接受北京大学生物医学伦理委员会的审查决定

- 参加单位接受北京大学生物医学伦理委员会的审查决定**说明**
- 参加单位简介
- 主要研究者简介
- 参加单位伦理委员会委员名单
- 参加单位伦理委员会相关规章制度

– 自行审查

- 参加单位伦理委员会伦理**审查批件**
- **参加单位伦理审查申请表**
- 参加单位简介
- 主要研究者简介
- 参加单位伦理委员会委员名单**及会议记录**
- 参加单位伦理委员会相关规章制度

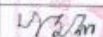
• 参加单位**无**伦理委员会

– 接受北京大学生物医学伦理委员会的审查决定

- 参加单位接受北京大学生物医学伦理委员会的审查决定**说明**
- 参加单位简介
- 主要研究者简介

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: IRB00001052-13055

| | | | |
|-----------|--|--------|------------|
| 受理号 | | | |
| 项目名称 | | | |
| 项目负责人 | | | |
| 项目负责人所在单位 | 北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系 | | |
| 资金来源 | 国家自然科学基金 | | |
| 审查类别 | 复审 | 审查方式 | 非会议审查 |
| 审查文件 | <ol style="list-style-type: none"> 1. 复审申请 (签字、签署日期) 2. 研究方案 (版本号: v1.2; 版本日期: 2013-10-13) 3. 知情同意书 (版本号: v1.3; 版本日期: 2013-10-17) 4. 基金申请书 5. 基金计划书 | | |
| 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"> 1. 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; 2. 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; 3. 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; 4. 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; 5. 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; 6. 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; 7. 研究结束时, 请提交结题报告。 8. 本批件自批准之日起一年内有效。 | | |
| 批准日期 | 2013-10-30 | 持续审查日期 | 2014-10-29 |
| 主任委员签字 |  | 签署日期 | 2013.11.1 |

北京大学生物医学伦理委员会办公室: 北京大学医学部逸夫教学楼 501 室 (海淀区学院路 38 号)
电话: 010-82805751 Email: llwyh@bjmu.edu.cn

获得批件

故事刚刚开始.....

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》、《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。

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；
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；
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内有效，请至少在失效日期前1个月提交持续审查申请。

研究成员名单

01_免除审查申请_v3

02_初始审查申请_v4

03_复审申请_v2

04_重新审查申请_v2

05_修正案审查申请_v2

06_持续审查申请_v3

08_严重不良事件报告_v2


09_不依从事件报告_v2

10_暂停或中止研究申请_v2

11_重新开始研究申请_v2

12_结题报告_v2

13_经济利益冲突声明_v2

| | | | |
|--------|---|--------|------------|
| 批准日期 | 2017-08-31 | 批件失效日期 | 2018-08-31 |
| 主任委员签字 |  | 签署日期 | 2017. 9. 5 |

项目实施期间和结题时（2011-2015）

• 忘记提交持续审查申请和结题报告

| 项目1 | |
|------------|-----------------------|
| 2015/03/05 | 邮件发伦理委员会：不依从事件报告/结题报告 |
| | |
| 2015/03/16 | 要求提交详细的说明材料，通知会审 |
| | |
| 2015/03/17 | 伦理委员会正式受理 |
| 2015/03/26 | 会议审查 |
| 2015/03/30 | 邮件确认是否涉及研究方案修正 |
| | |

| 项目2 | |
|------------|------------------------|
| 2015/03/05 | 邮件发伦理委员会：研究进展报告/持续审查申请 |
| 2015/03/12 | 伦理委员会正式受理 |
| 2015/03/26 | 拿到批件 |

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；撰写项目实施总结。
- **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。
- 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。

将“伦理”融入科研过程的各个环节

- 重视项目档案管理：

- 项目本身的各种研究方案、过程文件、实施总结、伦理材料等；
- 收集和保存合作单位、项目相关既往伦理批件、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

与IRB的沟通

- 多交流，可解释，有余地



科研伦理：

内化于心

外化于行