

研究者教育培训材料(三)

(一) 伦理审查常见问题

1. 研究方案编号与版本号有何区别？

答：编号类似于方案的身份证，一个方案对应一个编号。方案的编号是固定不变的。研究方案每修订一次为一个不同的版本，版本号与方案修订次数对应，一个研究方案根据修订次数，可以有多个版本号，版本号与修订次数对应。

2. 版本号与版本日期应该如何写，避免混乱？

答：常见版本号编写有 V1.0, 1.0... V1.1, 1.1 或 V2.0, 2.0, ...。根据申办方习惯编码。由于版本号与修订次数对应，版本日期为修订定稿日期。

通常编号、版本号与版本日期在研究方案首页注明，正文中在眉头或脚注注明，这样方便区分不同版本的资料，避免散落后不同版本的资料混淆。

如：有申办方将各版本的版本号与版本日期均在最新版本的研究方案、知情同意书等首页中列出，将属于该版本的版本号却在脚注中列出，同时还列有英文方案的版本号。这样编排非常容易造成混淆，需要避免。

3. 审查伦理审查材料递交有何要求？

答：递交资料按递交信顺序整理成套装订(建议做封面；注意目录中研究方案、知情同意书等的题目、编号、版本号与版本日期与正文要统一)。

注意：①目录、研究方案与伦理审查申请表中研究方案名称要保持一致；②研究方案等只给出该版本的版本号与日期，有与研究方案对应的编号；杜绝同时列出旧的版本号等内容；③必须使用我们的知情同意书模板及其他模板；④申请表必须填写研究方案的全称与编号，忌只填写药名等关键词。办公室受理项目多，关键词对于伦理委员会办公室来讲是常见词，非常容易混淆。经常有不同申办者申请试验同一药物，项目名称接近。

4. 是否需按照伦理委员会审查意见要求进行修改？

答：是的，不受理未根据伦理委员会审查意见进行修改的再次递交。

伦理委员会委员由有医药专业背景的专家与非专业背景的社区人士组成。在分配委员进行伦理审查时，会优先考虑有相关专业背景的委员审查研究方案的科学性与伦理合理性；非医药专业背景的委员审查知情同意书，目的是确保研究方案的设计科学合理，患者/受试者能够理解知情同意书所介绍内容。

5. 合同研究组织（CRO）如何在伦理审查申请与递交材料中体现？

答：申办方一旦与 CRO 签约，CRO 就直接与伦理委员会沟通。所以在递交材料中一定要有相关盖章的文件证明(如授权托书)；其次，在伦理审查申请中，也要表明 CRO。

6. 伦理委员会与申办方、研究者是什么关系？

答：伦理委员会职责是保护受试者权益与安全，似乎与申办方&研究者为对立关系。但是现实中三者是合作关系。伦理委员会对研究方案与知情同意书等提出建议，要求修改，在保护受试者的同时，也是为了完善研究方案，减少纰漏，提高试验质量，使试验能够顺利进行，为试验产品的上市申请保驾护航。

7. 知情同意书起草需要注意哪些方面？

答：用语要礼貌、规范。避免“须知”等强制性措辞出现；知情同意书分知情与同意两部分，建议在知情同意书中分为“知情同意书”与“知情同意书签字页”，避免使用“受试者须知”等字眼。

知情同意书一定要用受试者理解的语言，避免专业术语，更要杜绝将研究方案中的相关内容进行简单的复制与粘贴。

告知内容要充分，包括明确告知受试者是参加试验，该试验的目的，受试者参加试验有无受益，不参加试验对所患疾病是否有其他治疗选择；试验流程，受试者需要做什么，参加试验的条件要求，对受试者有无补偿，特别要明确随访产生的交通费用等的承担着，以及出现不良事件的相关费用承担者。具体要求请参考《药物临床试验伦理审查工作指导原则》。

伦理委员会的非医药专业背景委员就是主要审查知情同意书是否使用通俗易懂的语言，是否根据相关法规规定做得了完全告知。

8. 对国际多中心试验有哪些要求？

答：国际多中心试验通常递交中文和英文两套方案，同时在中文版本中标注“以英文版本为准”。这里需要注意：在翻译为中文版本时，一定要认真仔细，本机构受理的申请资料以中文版本为准，中国是以中文为官方语言。

知情同意书：申办方一定要考虑中国的实际情况起草在本机构使用的知情同意书。简单的翻译英文知情同意书版本不受理。可参考知情同意书模板。

9. 常见递交材料中的纰漏有哪些？

答：1) 需要填写研究方案名称的资料中名称不一致，如研究方案与伦理审查申请表中名称不一致，这容易导致伦理审查意见/批件中的方案名称与申办方在药监局备案名称不一致，引起不必要的麻烦。

2) 编号、版本号、版本日期混乱。编号类似于身份证，不管修改多少次，编号都是一致的；版本号与日期是每次修改都要有对应的版本号与日期。

3) 版本号、版本日期混乱。一个版本给出不同版本的版本号与日期，这样很容易出现差错。一个版本只给出本次版本的版本号与日期即可。

以上几点请在递交材料前仔细检查核对。

10. 发表论文时编辑部要求提交伦理委员会证明，如何办理？

答：论文属于临床科研范畴，如果涉及到病人资料，应该在论文设计阶段就递交伦理审查申请。如果延迟递交伦理审查申请，给您的批件日期是我们的审查时间，其余事宜自己处理

11. 药监局关于药物临床试验信息平台的公告：

答：凡获国家食品药品监督管理局临床试验批件并在我国进行临床试验（含生物等效性试验、PK 试验、I、II、III、IV 期试验等）的，均应登陆信息平台（网址：www.cde.org.cn），按要求进行临床试验登记与信息公示。

对新获得药物临床试验批件的，申请人须在获批件后 1 个月内完成试验预登记，以获取试验唯一登记号；在第 1 例受试者入组前完成后续信息登记，并首次提交公示。获批件 1 年内未完成首次提交公示的，申请人须提交说明；3 年内未完成首次提交公示的，批件自行废止。

对已获得药物临床试验批件且批件有效的，申请人须在本公告发布之日起 3 个月内完成信息登记。

药物临床试验启动后，申请人与研究者应根据相关规范性文件要求与《药物临床试验登记填写指南》，通过信息平台及时完成相关试验信息更新与登记公示。

（二） 临床试验的伦理审查

1. 临床试验前为什么要进行伦理审查？

答：保护参加临床试验的受试者（健康志愿者/患者）在试验期间的安全与权益。

二战期间，德国纳粹与日本侵略者利用集中营犹太人与战俘进行惨无人道的人体试验：烧伤 & 创伤实验、饥饿试验 - 观察饥饿症状、细菌试验 - 药物对感染的作用、冻伤试验等，以期获得如何治疗/预防这些疾患的方法。所以二战结束后的《纽伦堡法典》（1946）提出受试者参加试验必须是自愿的等保护受试者的基本原则；后来《赫尔辛基宣言》（1964）对进行人体试验提供了具体操作指导，要求临床试验需要独立的伦理委员会审查研究方案；以及受试者在签署知情同意书前，试验相关信息必需提供给受试者，包括预期的风险与不适，以及受试者可以随时无原因退出试验等，具体内容详见本网站“相关政策法规”栏目。

1950-1960 年期间欧美国家的孕妇服用沙利度胺缓解妊娠引起的呕吐等不适，结果导致许多先天畸形的婴儿出生（沙利度胺（Thalidomide）事件）；1932-1971 年在美国进行的 Tuskegee 梅毒研究，受试者选择偏远地区的贫困黑人，在 1945 年青霉素广泛应用，受试者未被治疗，目的是为了观察梅毒的自然病程。直到 1971 年，华盛顿邮报记者揭露此事，试验才被迫停止。

在此期间，还有几例其他有损受试者利益的临床试验发生。这些事件提醒我们保护受试者/患者权益是一个持续的过程，不可掉以轻心。

2. 哪个部门负责伦理审查?

答：根据药监局颁发的《药物临床试验质量管理规范》规定，伦理委员会负责伦理审查。通常进行临床试验的医院如三甲医院等均设有伦理委员会，委员聘任有相关专业背景的专家、社区代表、律师、外单位人员。

3. 什么是伦理委员会?

答：伦理委员会定义：由医学专业人员、法律专家及非医务人员组成的独立组织，其职责为核查临床试验方案及附件是否合乎道德，并为之提供公众保证，确保受试者的安全、健康和权益受到保护。

该委员会的组成和一切活动不应受临床试验组织和实施者的干扰或影响。

4. 伦理委员会的审查范围有哪些?

答：药物临床试验、医疗器械临床试验、临床科研项目 and 医疗技术临床试验。

5. 伦理审查的重点内容是什么?

答：研究的依据与设计：①有效性：研究设计（如目标病证、剂量、效应指标等）的依据是否充分，包括临床经验、文献资料，必要时动物药效学实验结果的支持等；②安全性：研究设计的依据充分，必要时要有动物毒性实验结果的支持等；③研究目的：明确，研究设计类型与原则合理。

风险与受益：①风险最小化措施，即研究方案是否采取相应的措施使风险最小化；②风险与受益比是否合理。

受试者的选择：①受试者的选择是否公平；②受试者的选择是否具有代表性；③招募受试者过程是否避免胁迫和不正当的影响；④激励与补偿是否合理。

知情同意：①知情告知的信息符合“完全告知”的原则；②告知的语言和表达符合普通大众的理解水平；③获得并证明知情同意过程的描述符合“充分理解”、“自主选择”的原则；④明确与试验相关的费用承担者数据和安全监察计划：必要时，研究有充分的数据和安全监察计划，以保证受试者的安全保密；研究有充分的保护受试者隐私，保证数据机密性的措施。如果研究涉及弱势群体，对他们的附加保护：研究有相应的保护弱势群体受试者的措施。

研究者的资格、经验、时间，研究人员配备，仪器设备：①研究者经过GCP培训，有相应的专业技术工作经验，有充分的时间和精力参加临床研究；②研究团队能够满足承担研究任务的需要，研究人员组成包括主要研究者，研究者，研究助理，研究护士，等。③仪器设备能够满足研究任务的需要。

6. 为什么终止/暂停试验也需要递交伦理审查?

答：审查终止/暂停试验后对受试者的保护措施是否恰当。

7. 修正方案伦理审查主要包括哪些重点内容?

答：方案修正是否影响研究的风险与受益比；方案修正是否改变研究对受试者的受益；方案修正是否涉及弱势群体；方案修正是否改变受试者参加研究的持续时间或花费；如果研究已经开始，方案修正是否对已经纳入的受试者造成影响等。

8. 审查决定的形式与含义是什么？

答：同意：同意递交审查的研究项目开始临床试验；

作必要的修正后同意：需要对研究方案及其附属文件作出较小修改，二次递交进行复审快速审查；

作必要的修正后重审：需要就研究项目的重要问题做进一步答疑或修改或补充重要文件，二次递交需要会议审查；

不同意：不同意审查的研究项目进行临床试验；

终止/暂停已批准的试验：要求开始临床试验的研究项目停止试验。

9. 研究开始后何种情况需要报告伦理委员会审查？

答：以下情况需要报告伦理委员会审查：

修改研究方案，包括修改知情同意书，研究者手册更新，修改 CRF 表等；研究者手册备案；发生严重不良事件或非预期事件，伦理委员会经审查，如果没有干预性措施，将不特别通知研究者；

年度或定期跟踪审查，伦理委员会经审查，如果没有干预性措施，将不特别通知研究者；

不依从/违反方案报告，伦理委员会经审查，如果没有干预性措施，将不特别通知研究者；

提前中止/暂停研究，重新开始研究必须获得伦理委员会审查同意；

研究结题：需要提交结题报告，伦理委员会经审查，如果没有干预性措施，将不特别通知研究者。

上述情况填写相应的审查报告表，可从本院行政网（OA）下载。

10、临床试验中须保存的资料有哪些？

答：(1) 临床试验准备阶段研究者应保存：研究者手册；试验方案及其修正案（已签名）的原件；病例报告表（样表）；知情同意书原件；财务规定；多方协议（已签名）（研究者、申办者、合同研究组织）；伦理委员会批件原件；伦理委员会成员表原件；研究者履历及相关文件；临床试验有关的实验室检测正常值范围；医学或实验室操作的质控证明原件等。

(2) 临床试验阶段保存文件：研究者手册更新件；其他文件（方案、病例报告表、知情同意书、书面情况通知）的更新；新研究者的履历；医学、实验室检查的正常值范围更新；试验用药品与试验相关物资的运货单；已签名的知情同意书原件；原始医疗文件（病历）原件；病例报告表（已填写，签名，注明日期）副本；研究者致申办者的严重不良事件报告原件；申办者致药品监督管理局、

伦理委员会的严重不良事件报告；中期或年度报告；受试者鉴认代码表原件；受试者筛选表与入选表；试验用药品登记表；研究者签名样张等。

(3) 临床试验完成后保存的文件：试验药物销毁证明；完成试验受试者编码目录；总结报告等。

以上资料研究者应保存临床试验资料至临床试验终止后五年。

10. 临床试验总结报告内容包括什么？

答：（1）随机进入各组的实际病例数，脱落和剔除的病例及其理由；

（2）不同组间的基线特征比较，以确定可比性；

（3）对所有疗效评价指标进行统计分析和临床意义分析。统计结果的解释应着重考虑其临床意义；

（4）安全性评价应有临床不良事件和实验室指标合理的统计分析，对严重不良事件应详细描述和评价；

（5）多中心试验评价疗效，应考虑中心间存在的差异及其影响；

（6）对试验药物的疗效和安全性以及风险和受益之间的关系作出简要概述和讨论。