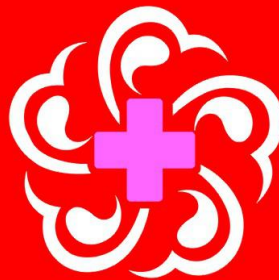


勤求博采 厚德精诚



成都中医药大学附属医院
Teaching Hospital of Chengdu University of T.C.M
四川省中医医院
Sichuan Province Traditional Chinese Medicine Hospital

临床研究伦理审查要点

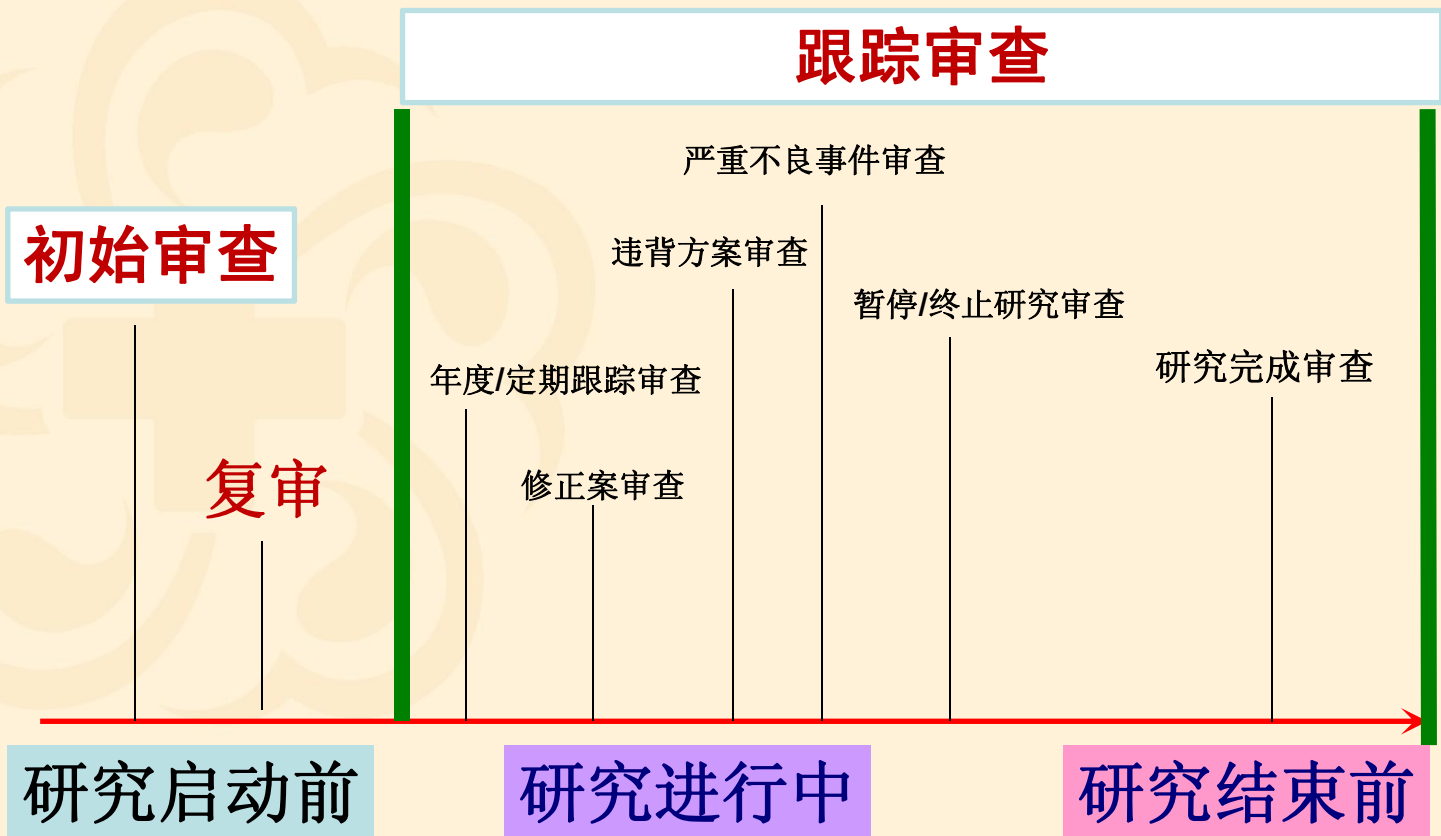
成都中医药大学附属医院伦理委员会办公室
2022年4月制作

目录

- 伦理审查流程
- 初始审查要素
- 复审要素
- 跟踪审查要素



伦理审查类别



初始审查所需资料

1	初始审查申请表（签名并注明日期）
2	临床研究方案（注明版本号）
3	知情同意书（注明版本号）
4	招募受试者的材料（如有）
5	研究病例和/或病例报告表，受试者日记卡和其他问卷表
6	研究者手册
7	主要研究者专业履历
8	临床试验参加研究者一览表
9	组长单位伦理委员会批件

+

药物

10	CFDA《药物临床试验批件》
11	试验药物合格检验报告

医疗器械

10	医疗器械说明书
11	注册产品标准或相应的国家、行业标准
12	产品质量检测报告

科研课题

10	科研立项证明
----	--------



法规依据

2020《药物临床试验质量管理规范》第12条

（一）伦理委员会应当审查的文件包括：

- 试验方案和试验方案修订版；
- 知情同意书及其更新件；
- 招募受试者的方式和信息；
- 提供给受试者的其他书面资料；
- 研究者手册；
- 现有的安全性资料；
- 包含受试者补偿信息的文件；
- 研究者资格的证明文件；
- 伦理委员会履行其职责所需要的其他文件。

《药物临床试验伦理审查指导原则》第20条

第二十条 伦理审查申请人须按伦理委员会的规定和要求向伦理委员会提交伦理审查申请。提交伦理审查申请的文件，包括（但不限于下述文件内容）：

- （一）伦理审查申请表（签名并注明日期）；
- （二）临床试验方案（注明版本号和日期）；
- （三）知情同意书（注明版本号和日期）；
- （四）招募受试者的相关材料；
- （五）病例报告表；
- （六）研究者手册；
- （七）主要研究者履历；
- （八）国家食品药品监督管理局《药物临床试验批件》；
- （九）其他伦理委员会对申请研究项目的重要决定的说明，应提供以前否定结论的理由；
- （十）试验药物的合格检验报告。

初始审查形式审查中的常见问题

形式上:

1、关于版本日期和版本号:

- 提交伦理的材料如方案，知情同意书，病例报告表，研究者手册必须提交版本信息（如版本日期20211213，版本号V1.0）；
- 版本信息一般在首页或页眉页脚注明，注意电子版与纸质材料相关信息应一致，立项证明材料等不容易变化的资料可以不标注版本号和版本日期）
- 大于1页的材料需要标注页码。

申请文件

- ◇ 临床研究方案（注明日期与版本号）
2.临床研究方案 (20211220,V1.0).docx(20211220, V1.0)
- ◇ 知情同意书（注明日期与版本号）
3.知情同意书(20211220,V1.0).docx(20211220, V1.0)
- ◇ 免除知情同意申请
- ◇ 招募受试者的材料（如有）
- ◇ 研究病历和/或病例报告表，受试者日记卡和其他问卷表
4.病例报告表(20211220,V1.0).docx(20211220, V1.0)
- ◇ 研究者手册
- ◇ 主要研究者专业履历
5.主要研究者专业履历.docx(20211220, V1.0)
- ◇ 临床试验参加研究者一览表
6.临床试验参加研究者一览表.docx(20211220, V1.0)
- ◇ 组长单位伦理委员会批件（如有）
- ◇ 国家食品药品监督管理局《药物临床试验批件》
- ◇ 试验药物的合格检验报告
- ◇ 其他未列出的伦理审查相关材料
科研立项证明.docx(20211220, V1.0)



- 2、**立项申报书≠方案!**（可行性！干预手段药物组成，用法用量，疗程，随访，合并用药等，方案的纳入和排除标准需清晰明白，同样一条内容不需重复表达）
- 3、知情同意书、招募材料：给患者看的，要通俗易懂，不能直接粘贴复制方案内容，**不能照抄模板!**
- 4、病例报告表：不能照抄药物临床试验的模板。
- 5、研究者履历和研究团队一览表：**建议PI参加药监局网络GCP培训。**
- 6、在网络系统提交材料时，**请反复核对，确保上传的电子版文档和纸质版材料保持一致，后期系统会根据申请人填写的信息自动生成伦理决定文件。**



一、初始审查

1、方案审查要素

- 研究是否符合公认的科学原理，有充分的依据（如临床经验、文献资料等），必要时要有充分的实验室研究和动物试验结论支持？
- 研究是否目的明确，设计科学，组别设置及纳入、排除标准是否合理？
- 是否有数据和安全监察计划，如成立独立的数据与安全监察委员会？
- 研究过程中受试者是否获得适当的医疗与保护？
- 因研究目的而撤销或者不给予标准治疗的设计理由是否合理？
- 在试验过程中和试验结束后，为受试者提供的医疗保障是否合理？
- 受试者自愿退出研究时的拟采取的措施是否恰当？
- 延长使用、紧急使用或出于同情而提供试验用药的标准是否合理？
- 试验结束后，是否继续向受试者提供试验用药的说明？
- 由于参加研究对受试者可能造成损伤时，其治疗和赔偿是否合理？



2、知情同意书（ICF）审查要素

- 试验目的、应遵循的试验步骤（包括所有侵入性操作）、试验期限。
- 预期的受试者的风险和不便。
- 预期的受益。当受试者没有直接受益时，应告知受试者。
- 受试者可获得的备选治疗，以及备选治疗重要的潜在风险和受益。
- 受试者参加试验是否获得报酬。
- 受试者参加试验是否需要承担费用。
- 能识别受试者身份的有关记录的保密程度，并说明必要时，试验项目申办者、伦理委员会、政府管理部门按规定可以查阅参加试验的受试者资料。
- 如发生与试验相关的损害时，受试者可以获得的~~治疗~~和相应的补偿。
- 说明参加试验是自愿的，可以拒绝参加或者有权在试验的任何阶段随时退出试验而不会遭到歧视或报复，其医疗待遇与权益不会受到影响。
- 当存在有关试验和受试者权利的问题及发生试验相关伤害时，有联系人及联系方式。



知情同意书审查中的常见问题

- 1、**方案和知情同意书的描述不一致**：方案修改后，知情同意书对应部分没有修改。
- 2、**知情同意书要清晰易懂**，不能直接照抄方案中的文本，出现英文缩写的，要注明其中文含义并加以解释。
- 3、**方案照抄模板**，科研项目不涉及“申办者”的，请把文本中涉及到“申办者”字样的内容删除。
- 4、**费用部分描述不清**，如“免费进行部分检查”，请明确受试者可免费接受的具体检查项目。



3、受试者招募

招募材料要素：

- 研究项目概况
- 招募对象的条件
- 联系人、联系方式

招募材料审查：

- 避免夸大受益，低估风险
- 避免不适当的承诺
- 避免以醒目字体等方式强调给予受试者的补偿
- 通俗易懂



案例

描述:

- 纳入标准: “符合亚急性湿疹诊断标准者”

审查意见:

- 描述不便于受试者及家属理解, 建议列举亚急性湿疹的主要临床表现帮助受试者初步判断自己是否符合纳入标准。



案例02

描述:

- “因名额有限，若您或您周围的人符合入选条件请尽快到我院***科门诊咨询。”

审查意见:

- 措辞欠妥当，有诱导嫌疑。





4、主要研究者履历及研究团队

- 审查原则:

- 专业胜任
- GCP培训经历和伦理培训经历
- 时间精力许可
- 对受试者保护能力的评估

- 举例:

- 针灸治疗痛经机制的研究，没有妇科医生的参与，不合适；
- 同一时期同一研究者参加同一病种的研究数量不能超过2个；
- 利益冲突声明



二、复审

意见是“修正后同意”的方案需要进行复审。

伦理审查意见通知

伦理批件号	2018KL-012		
项目名称	半夏泻心汤加味对脾胃热证2型糖尿病血糖波动影响的临床研究		
项目来源/申办者	成都中医药大学科技发展基金		
临床研究机构	成都中医药大学附属医院、成都市第一人民医院		
本中心主要研究者	马喜桃		
审查类别	初始审查	审查方式	会议审查
审查日期	2018-03-14	审查地点	医院行政楼5楼会议室
审查委员	马跃荣、何成诗、何燕、呼永河、谢洋、杨昆、张朝明、宋英、彭顺林、何春水、罗晓琼、周海洋、刘国强、黄祖斌、夏代宇、艾禾、孔文霞、蒋勇、石磊		
审查文件	1.初始审查申请表 2.临床研究方案（版本日期与版本号：20180223，V1.0） 3.知情同意书（版本日期与版本号：20180223，V1.0） 4.病例报告表 5.主要研究者履历 6.参加研究者一览表 7.组长单位伦理审查批件 8.科研立项证明		
审查意见	<p>根据CFDA颁布实施的2003年《药物临床试验质量管理规范》、2016年《医疗器械临床试验质量管理规范》、2010年《药物临床试验伦理审查工作指导原则》、卫计委2016年颁布实施的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》、国家中医药管理局2010年颁布实施的《中医药临床研究伦理审查管理规范》、WMA《赫尔辛基宣言》和CIOMS《人体生物医学研究国际道德指南》等伦理原则，经本伦理委员会审查，意见如下：</p> <p>建议对方案内容进行进一步调整，1）对血糖波动范围进行进一步的限定；2）因采用胰岛素治疗的患者一般第1周内血糖波动幅度最大，建议将整个研究周期缩短为2周。3）糖化血红蛋白的测定方法建议用HPLC法，准确性更高。</p> <p>知情同意书应该做相应的修改。</p> <p>注：如需修改相关文件，请以下划线或阴影的方式标注修改内容，并注明新的版本日期和版本号，报伦理委员会审查，经批准后执行。如对审查意见有不同观点，请书面向伦理委员会主任委员反映。</p>		
审查结论	作必要的修正后同意		
主任/副主任委员签字	何成诗		
	四川中医药区域伦理审查委员会（盖章） 成都中医药大学附属医院医学伦理委员会 日期：2018年03月16日		

复审申请表

项目名称	
项目来源/申办者	
本中心主要研究者	
提交复审的项目材料清单	
按伦理审查意见修改的部分	
没有修改，对伦理审查意见的说明	
主要研究者签名	
申请日期	
<p>注：1. 请详细注明具体修改情况，如“因…原因/根据…意见，将原方案第…页的…段内容加以修订，修订后的内容为…”。如修正内容较多，请列出修订的清单，简要说明修正情况。请将修正后的文本内容以下划线或阴影的方式与原文加以区分，对文档做修正后，请对相应的版本号予以更新。</p> <p>2. 请在第四栏“提交复审的项目材料清单”中一一注明修改后的文件名称，更新文件，请及时更新版本号，并加以注明。</p> <p>3. 修改情况说明不够可涂页。</p>	

请按照伦理审查意见上的顺序逐条概述修改情况。

对于没有修改的地方，也请标注并注明理由



三、跟踪审查

3.1 年度/定期跟踪审查

- 研究者应按照伦理审查批件/意见规定的年度/定期跟踪审查频率，在截止日期前1个月提交进展报告；申办者应当向组长单位伦理委员会提交各中心研究进展的汇总报告；当出现任何可能显著影响研究进行、或增加受试者危险的情况时，应以“研究进展报告”的方式，及时报告伦理委员会。如果伦理审查批件有效期到期，需要申请延长批件有效期，应通过“研究进展报告”申请。



跟踪审查审查要素

- 研究进度；
- 是否存在影响研究进行的情况，研究条件是否能够实际满足方案的需要；
- 受试者提前退出研究的原因是否与知情告知或管理有关；
- 根据不良事件报告情况审查实际发生的风险是否超过初始审查对研究风险的预期；
- 根据进展报告所提供的可能影响风险与受益的新信息，审查是否需要告知受试者。



3.2 修正案审查

- 研究过程中若变更主要研究者，对临床研究方案、知情同意书、招募材料等的任何修改，应向伦理委员会提交修正案审查申请。为避免研究对受试者的即刻危险，研究者可在伦理委员会批准前修改研究方案，事后应将修改研究方案的情况及原因，以“修正案审查申请”的方式及时提交伦理委员会审查



修正案伦理审查审查要素

- 是否影响研究的风险和受益；
- 是否有充分的科学依据；
- 是否可能增加受试者的负担（持续时间或花费），以及对应的补偿措施；
- 如果研究已经开始，方案修改是否对已纳入的受试者造成影响，以及采取的对应措施。



3.3 SAE审查

- 严重不良事件（SAE）：临床试验过程中发生的需住院治疗、延长住院时间、导致伤残影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。

SAE判断

- 判断SAE是否预期；
- 判断SAE与研究干预相关性。



SAE判断：是否预期？

- SAE的性质、严重程度、频率：是否符合研究方案、知情同意书、研究者手册、产品说明书等相关文件中描述的已知或可预见的不良事件。
- 受试者基础疾病的自然进程：受试者既往身体状况、有无合并疾病、合并用药、检查指标有无异常发现



SAE判断：是否与研究相关？

判断指标	判断结果					
	肯定	很可能	可能	可能无关	待评价	无法评价
开始用药时间和可疑出现的时间有无合理的先后关系？	+	+	+	+	需补充材料	评价的资料无法获得
反应是否符合该药品已知的不良反应类型？	+	+	+	-		
反应/事件是否可以用患者的病情进展、合并用药、并用疗法或曾用疗法来解释？	-	-	±	±		
停药或降低剂量反应是否减轻或消失？	+	+	±	-		
再次接触可疑药品后是否再次出现同样反应？	+	?	?	-		

SAE审查要素

- 严重不良事件是否影响研究预期风险与受益；
- 受损伤的受试者医疗保护措施是否合理；
- 其他受试者的医疗保护措施是否合理；
- 是否需要修改方案或知情同意书。



3.4 违背方案审查

- 严重违背方案：研究纳入了不符合纳入标准或符合排除标准的受试者，符合中止试验规定而未让受试者退出研究，给予错误治疗或剂量，给予方案禁止的合并用药等没有遵从方案开展研究的情况；或可能对受试者的权益/健康、以及研究的科学性造成显著影响等违背GCP原则的情况。
- 持续违背方案，或研究者不配合监查/稽查，或对违规事件不予以纠正。

以上2类违背方案需向伦理委员会报告。



分类

1 研究者不能控制的违背

- 受试者不按规定用药、脱落、天气原因、交通堵塞、节假日等

2 研究者能控制的违背

- 不准确记录数据、数据丢失、增加样本量、纳入不符合纳入标准的受试者、给予错误剂量等

EC重点审查研究者能控制的违背方案





违背方案审查要素

- 是否影响受试者的安全;
- 是否影响受试者的权益;
- 是否对研究结果产生显著影响;
- 是否对违背方案采取了合适的处理措施。





谢谢！

谢谢！

