

| | | | |
|------------------------------|-----|--------|-------------------|
| 南京中医药大学附属医院研究伦理委员会 伦理审查指南 | | 文件编号 | IRB SQ/02.01/04.0 |
| 修订者 | 王卯 | 版本号 | 4.0 |
| 审核者 | 陈玉根 | 版本日期 | 20200616 |
| 批准者 | 吴静 | 批准生效日期 | 20200616 |

临床研究主要伦理问题的审查指南

涉及人的生物医学研究，包括对可辨认身份的人体组织或数据的研究中，伦理学上具合理性的基本特征有：该研究采用的方法所获取的资料是用其他方法无法获取的；研究设计科学合理，所用研究方法应合乎研究的目的并适用于研究阶段与研究领域；研究风险相对于预期受益是合理的；在研究的实施中尊重、保护和公平地对待受试者，并且符合研究实施所在社会的道德规范；所有研究人员在教育和经验方面都有资格承担并胜任该项研究。

临床研究的主要伦理问题包括：研究的科学设计与实施，研究的风险与受益，受试者的招募，知情同意书告知的信息，知情同意的过程，受试者的医疗和保护，隐私和保密，涉及弱势群体的研究，涉及妇女、孕妇的研究，国外机构发起的研究。

第一章 研究的科学设计与实施

一、原则

- 涉及人体受试者的研究必须符合公认的科学原则，并以对科学文献、其他相关信息、充分的实验室研究，以及视情况而定，对动物实验的充分了解为基础。实验动物的福利必须得到尊重。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 21 条）。
- 惟有受过适当伦理和科学教育、培训并具备一定资格的人员方可开展涉及人体受试者的研究。针对患者或健康受试者的研究需要由一位胜任、并有资质的医生或其他医疗卫生专业人员负责监督。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 12 条）。
- 每项涉及人体受试者的研究在招募第一个受试者前，必须在公众可及的数据库上注册登记。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 35 条）。
- 阴性的或未得出结论的研究结果应同阳性结果一样发表，或通过其他途径使公众可及。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 36 条）。

二、审查要点

1. 研究依据

- 研究的目标病症、效应指标、给药剂量、疗程等的设计：符合公认的科学原理，并基于对科学文献、其他相关资料的充分了解，基于充分的实验室工作，必要时，包括动物实验。
- 研究具有科学价值和社会价值。将受试者暴露于风险而没有可能受益的不科学的研究是不道德的。

2. 研究设计

- 所用研究方法合乎研究的目的并适用于所研究的阶段与领域。
 - ◇ 明确的研究问题。
 - ◇ 研究阶段：探索性研究，确证性研究。I 期、II 期、III 期、IV 期。
 - ◇ 临床研究的两大领域：
 - ▲ 实验性研究：随机对照研究，非随机对照研究。
 - ▲ 观察性研究：有对照的分析性研究（队列研究，病例对照研究，横断面调查），无对照的描述性研究。
 - ◇ 样本量、随机、对照、盲法的设计
 - ▲ 样本量：样本量的计算及其依据；用最少的受试者人数获得可靠结论的可能性。
 - ▲ 随机化分配：随机化是临床试验分配受试者到各组别的首选方法，除非有另一种方法在科学或伦理上是合理的，如历史对照或文献对照。随机化治疗分配，除了它通常的科学性优势外，还具有使所有参加试验的受试者可预见的利益和风险均等的优点。但随机化分配可能使受试者被剥夺已知的有效疗法而受到损害，特别是随机化对照研究中的试验干预措施是用于防止或推迟致命的、或致残的后果，此时，应通过风险最小化设计，制订相应的对策。
 - ▲ 阳性对照的标准：①当前被证明的最佳干预措施。②经过随机盲法的临床研究，证明显著优于安慰剂的干预措施。（参见第一章“三、临床研究中对照的选择”）。
 - ◇ 受试人群的选择：代表目标人群，控制了混杂因素，排除高危人群。
 - ◇ 研究干预方案的设计。
 - ◇ 主要疗效指标和安全性指标的设计：可测量性，敏感性，临床相关性；替代指标与终点指标。
- 风险最小化设计
 - ◇ 预期风险：避免或最小化风险的措施，如纳入标准和排除标准对风险人群的限定，提前中止研究的标准，预期严重不良反应的处理方案与程序，紧急破盲的规定，对症处理的规定，叠加研究设计（研究性治疗的作用机理与标准治疗不同），等。
 - ◇ 未知风险：数据与安全监察的规定（参见第二章“五、数据与安全监察”）。
 - ◇ 受试者保护信息：明确定义多中心研究非预期不良事件报告与处理的程序与责任者，中期统计分析的规定（如有），方案修改的程序

3. 研究实施

3.1 研究条件与研究人员

- 医疗机构的设备和研究条件是否符合临床研究方案实施的要求。
- 主要研究者的资格、经验、是否有充分的时间参加临床研究。
 - ◇ 主要研究者和课题负责人，不得同时进行不同申办者相同品种的药品临床研究，并不得同时进行过多品种的临床研究（同时主持的药物临床试验项目和科

研课题一般不超过 3 项)。

- ✧ 主要研究者/课题负责人每三年应接受一次临床研究管理规范进展的培训
- 研究团队的人员配备满足临床研究实施的需要，研究岗位与其资格相符。
- 研究人员均经过 GCP 培训、受试者保护的培训、利益冲突政策的培训，以及临床研究方案与实施操作的培训。

3.2 利益冲突

- 根据医院《研究利益冲突政策》的规定，审核研究人员的经济利益声明。
- 研究者“研究经济利益声明”报告的经济利益超过医生的月平均收入，可采取以下限制性措施：
 - ✧ 向受试者公开研究经济利益冲突。
 - ✧ 告知其他参与研究人员，任命独立的第三方监督研究。
 - ✧ 不允许在申办者处拥有净资产的人员担任主要研究者。
 - ✧ 不允许有重大经济利益冲突的研究者招募受试者和获取知情同意。

3.3 研究的公开

- 临床研究注册
 - ✧ 以人为对象的前瞻性、干预性临床研究，在招募首例受试者之前完成临床研究注册。
 - ✧ 方案关于临床研究注册责任者的规定。
- 研究结果的发表方式
 - ✧ 多中心临床研究，应在合同中规定谁拥有发表研究结果的权力，并规定报告研究结果的文稿要与主要研究者一起准备、并服从主要研究者的意见。
 - ✧ 在阴性结果的情况下，通过公开发表或向药品注册当局报告途径，以保证可以得到这类结果。
 - ✧ 可能被认为不适合发表研究发现的情况，如流行病学、社会学或遗传学研究的发现可能损害对社会、或人群、或以种族或民族定义的群体的利益。

三、临床研究中对照的选择

1. 临床对照研究概论

为了获得可靠的结果，研究者必须将受试者分配到研究组和对照组，比较研究干预与对照干预的效应。一般而言，诊断、治疗或预防性干预试验中对照组的受试者，应得到公认有效的干预。当研究目标是评价研究性干预措施的有效性和安全性时，使用安慰剂对照通常比阳性对照更能产生科学可靠的结果。在很多情况下，除非是安慰剂对照，否则难以区分是有效干预、还是无效干预（研究的分析灵敏度问题）。然而，如果使用安慰剂剥夺了对照组的受试者接受公认有效干预的权利，因而使他们暴露于严重的损害，特别是如果损害是不可逆的，使用安慰剂显然是不道德的。

2. 安慰剂或不予治疗对照的标准

- 在当前不存在被证明有效的干预措施的情况下。
- 当不采用公认有效的干预，至多使受试者感到暂时的不适、或延迟症状的缓解时。
- 当采用一个公认有效的干预作为对照将会产生科学上不可靠的结果，出于令人信

服的以及科学合理的方法学上的理由，使用安慰剂是确定一种干预措施的有效性或安全性所必须的，而且使用安慰剂或不予治疗不会使患者遭受任何额外的严重的风险或不可逆的伤害。

3. 缺乏当前有效的替代干预时的安慰剂对照

- 当处于赫尔辛基宣言所述“缺乏已被证明的预防、诊断或治疗方法”的情况，临床试验的对照组使用安慰剂在伦理上是可接受的。通常在这种情况下，安慰剂比不干预更科学。
- 某种情况下，如果一种替代的设计方法既科学，又在伦理上是可接受的，可能是更可取的研究设计，例如：
 - ✧ 外科手术的临床试验：对于许多外科手术干预，设计一个合适的安慰剂是不可能的，或在伦理上是不被接受的。
 - ✧ 某些疫苗试验：研究者可为对照组选择一个和研究疫苗无关的疫苗。

4. 仅伴随较小风险的安慰剂对照

研究干预针对的病情相对较轻，不采用公认有效干预措施的风险确实很小而且很短暂，安慰剂对照设计在伦理上是可接受的，从科学依据上更可取。例如：

- 安慰剂或阳性治疗仅在生理测量上产生一个小的差别，如血压轻微增高、或血清胆固醇轻度增加。
- 延迟治疗、或不治疗仅导致暂时的不适（例如，普通头痛），并没有严重不良后果。

5. 当阳性对照不能产生可靠结果时的安慰剂对照

当阳性对照不能产生可靠结果时使用安慰剂对照，必须同时满足以下两个条件，在伦理上才是可被接受的：

- 文献经验证明公认有效的干预措施不足以为研究干预措施提供科学可靠的对比（例如，没有经过随机、对照的临床试验证明显著优于安慰剂的上市药物）。
- 采用安慰剂对照不会增加受试者严重损害、特别是不可逆损害的风险。

假如干预所针对的情况非常严重（如癌症或HIV/AIDS），不能剥夺对照组中受试者使用公认有效的干预措施。

当缩短安慰剂的使用时间，以及研究设计允许在无法忍受的症状发生时改用阳性治疗（避害性治疗，*escape treatment*），增加了这种安慰剂对照研究在伦理学上的可接受性。

伦理委员会应确信受试者的安全与权利得到充分地保护，可能的受试对象被充分告知了可替代的治疗方法，以及研究的目的和设计是科学合理的。

6. 等效性试验，作为安慰剂对照试验的替代

- 安慰剂对照设计的替代研究方法可以是“等效性试验”，将研究干预措施与公认有效的干预措施对比而产生科学可靠的数据。
- 等效性试验设计不是为了判断研究干预是否优于公认有效的干预；其目的是判断研究干预措施的有效性和安全性与公认有效的干预措施是否相等或几乎相等。

- 然而，与公认有效的干预措施相比等效或几乎等效的研究干预措施，比没有干预好，或优于其它干预措施，得出这样的结论是危险的。
 - ✧ 阳性对照药物的有效性是基于其随机盲法安慰剂对照临床试验的结果。如果等效性试验设计与该研究的条件不同，如诊断标准，纳入人群的疾病程度，合并疾病，干预药物的剂量和疗程，主要疗效指标及其观测时点和测量方法等，得出试验药物与阳性药物同样有效的结论可能是不科学的。
 - ✧ 不同国家、地区、机构进行的临床试验，其结果表面相同，实际可能因为研究实施环境的不同，导致其结果有相当大的差异。

7. 安慰剂对照，受试者损害最小化方法

如果伦理委员会审查认为安慰剂对照是合理的，还应确信风险已在可能的范围内最小化。安慰剂对照可能有的损害效应最小化的方法包括（但不限于）：

- 叠加设计（add-on design），在标准治疗基础上，加上试验治疗和安慰剂。这类研究的特定场合是：
 - ✧ 研究性治疗的作用机理与标准治疗不同时。
 - ✧ 已知标准治疗可以减少死亡率或不可逆损害的发病率，但试验采用标准治疗作阳性对照则难以实施，或难以做出解释时。
 - ✧ 方案应明确规定标准治疗方案，保证组间基线的一致性。
- 数据与安全监察
 - ✧ 当随机化对照试验中的试验干预措施是用于防止或推迟致命的、或残疾的后果，研究者在研究方案中规定一个独立的数据和安全监察委员会（DSMB）负责监查研究数据，使安慰剂对照研究的有害效应最小化。
 - ✧ 该委员会的一个职责是保护受试者避免以往未知的不良反应，另一个职责是避免不必要地长时间接受疗效较差的治疗。
- 提前中止：是指发生以下情况时，受试者应及时撤出临床试验：
 - ✧ 临床病情恶化。
 - ✧ 症状改善未达到预定的水平。
 - ✧ 出现研究干预措施预期可以防止的异常病症。
 - ✧ 出现新的并发症等情况，需要其他的治疗。

应事先设定“提前中止”情况的判断标准，并且测定的时间应当保证病情未得到良好控制时不至于没有阳性药物进行治疗。

四、中药的特点与科学性审查

1. 背景

- 中药的长期、广泛使用提示其具有良好的风险受益比，但并不确定，实际的风险与受益需要通过由现代临床科学原则支持并据此实施的临床试验来加以评价（WHO/TDR 操作指南：支持草药产品临床试验所必须的信息，2005年）。

2. 中药的特点与审查考量

2.1 特点一：多成分的混合物

- 不同于常规药物的是，中药制剂是混合物，至少有部分成分性质不明。假定混合物具有治疗优势，其中的未知成分与已知成分可能以附加或协同方式，从而比单独使用已知成分更有效。因此，中药制剂的评价不必试图将药物纯化至已知或单一化学成分。
- 质量均一，可重复的问题
 - ◇ 采用若干已知成分的定性、定量标准，难以控制尚有部分成分性质不明的多成分混合物的制剂质量。临床研究需要考虑：
 - ▲ 原料药材：要充分重视原料药材的固定产地，生产种植应符合 GAP，避免污染物、掺杂物（来源植物）。
 - ▲ 制剂生产：应符合 GMP。如有可能，对研究所需的全部原料药材或提取的中间体混匀，减少药材批次间的质量差异。
 - ▲ 制剂质量标准：①活性药物成分的分析：分析一种或多种假定活性成分；分析在总成分中占有相当大比例的某一化学成分；分析所有成分的化学指纹图谱。②制剂成分的含量应反映现有的最高标准，还要考虑不同批次的含量差异，可能需要多批次的分析对成分进行恰当的定量。
- 效应点广泛，效应强度低的问题
 - ◇ 中药临床评价应重视多成分效应点广泛的特点，根据研究目的，选择主要效应指标，可以同时观察其他效应指标。
 - ◇ 中药制剂的提取物比例高，制剂临床使用剂量普遍比汤剂处方剂量低，II 期临床评价应特别重视剂量-效应的研究。

2.2 特点二：正式研究之前大量的人体使用经验

- 充分利用大量人体使用的经验
 - ◇ 研究背景资料提供文献证据：有效性的证据，既往人体使用或动物实验的毒性证据。
 - ◇ 研究设计应充分利用大量的人体使用经验，包括临床剂量，目标疾病与适应证候，效应指标等。同时，要区分这种经验是个人经验还是中医医疗界的共识，这作为研究设计依据的证据强度有所不同。
 - ◇ 从制备工艺测算中药制剂临床研究的日剂量相当于生药材量，从传统经验和文献数据推断该临床研究剂量的有效性和安全性。
 - ◇ 尽管经验提示对中药制剂临床安全有信心，II 期试验仍应注重临床安全性参数的完整评估。
- 人体使用经验利用受限的情况
 - ◇ 提取有效部位或有效成分的现代中药制剂，或采用非传统工艺制成的现代中药制剂，人体使用经验的利用受到了限制。
 - ◇ 对于人体使用经验利用受限的情况，或研究基础证据强度较低的情况，需考虑采用探索性研究设计，包含科学有效剂量的探索。
 - ◇ 医生和患者认为中药治疗都是有益和安全的强烈信念可能会带来偏见。通过仔细关注研究的设计，包括适当的对照组，可以使这些偏见的影响最小化。

3. 研究阶段的考量

3.1 临床前研究

- 已经广泛使用且没有已知安全性问题的传统制剂的早期、小型研究可以无需动物毒理研究。
- 相对较新制剂的大型III期研究需要完整的常规动物毒理研究。
- 对于许多中药制剂来说，某些非临床研究可能是必要的，但是可以和临床试验同时进行。

3.2 I 期临床试验

- 旨在确定递增剂量对健康志愿者的安全性。另外，I 期研究还研究不同状态下的毒性和血药浓度可能发生的变化：餐前和餐后，肝脏或肾脏损害。I 期研究还研究作用机制。
- 一般来说，传统中药无需进行健康志愿者的 I 期研究。中药以往人体大量使用的传统剂量方案通常提示有合理的信心，这些剂量方案在 II 期试验严格监控情况下，用于少数受试者是安全的。

3.3 II 期临床研究：评价不同剂量用于患者的有效性

- 如果科学文献或先前研究并没有包含科学有效的剂量探索数据，研究人员应当首先进行 II 期试验以获得这些数据。
- 对于剂量探索研究，临床研究者应当向生物统计学家咨询剂量探索方案的案例，并确定哪种方案最适合特定临床问题的需要。
- 典型的 II 期研究的初始剂量为先前的 I 期健康志愿者研究所确定的最大耐受剂量。如果该剂量有效，则可以降低剂量进行研究。如果 I 期研究得出的剂量无效，可能略高的剂量会显示有效，并只有轻度的不耐受，则可以增加剂量进行研究。
- II 期剂量探索研究的每一剂量组采用少量病人。可以包括安慰剂组和标准干预组。
- 如果 II 期研究使用了替代指标而不是疾病终点指标，III 期研究采用更为有效的疾病终点指标重复剂量探索可能是必要的。
- 虽然先前人体使用的数据可能提示对制剂临床安全有信心，但是在 II 期试验病人中证实耐受性很重要。不论是文献综述还是研究方案的实施规定，都应当注重临床安全性参数的完整评估。

3.4 III 期临床研究

- 获得干预有效性的初步证据后进行。
- 剂量探索试验的证据显示：所选择的剂量在安全性和有效性方面可能是最佳选择。
 - ✧ 应当注意 III 期试验不能过早地进行，只有在获得 II 期剂量探索的数据之后才能开始。临床试验的目的是评价对某种临床状况的干预。阳性（或阴性）数据可能导致推荐使用（或不使用）该治疗。使用非最佳剂量虽然安全但无效，并不能满足社会的需要。尽管试验仅仅显示该干预方法的特定剂量无效，但是社会可能会得出该干预方法的所有剂量都无效的结论，病人将不能从该干预方法中得到可能的受益。因为在 III 期试验之前没有进行 II 期试验，导致在 III 期试验使用次佳剂量，从而造成不适当地拒绝中药干预是常见的；
- 如果 III 期试验受试人群的纳入标准比前期试验更宽，前期试验在有限的受试人群所显示的有利的安全性结果未必适用于 III 期扩大的人群。应当说明制剂在扩大的人群中使用是否安全存在争议，因此 III 期临床方案应当包括安全性参数的重新检

测。在III期临床试验中重新检测安全性参数的另一个理由是，III期临床试验更多的病例数可以有更大的机会发现罕见不良事件。

4. 中药制剂临床试验的不确定问题

- 制剂掺假：是否备有文件证明？
- 中药疗法和其他物质之间的相互作用：很少知道。
- 生殖和器官毒性数据：可能很少。
- 前期剂量研究结果：可能是不完全的。

这些问题的不确定性应向所有相关人员明确说明，包括在知情同意过程中。

第二章 研究的风险与受益

一、原则

- 世界医学会的《日内瓦宣言》用下列词语约束医生“患者的健康将是我的首要考虑”。《国际医学伦理准则》宣告：“医生应从患者的最佳利益出发提供医疗照护。”（赫尔辛基宣言 2013 年，第 3 条）。
- 涉及人体受试者的研究必须符合公认的科学原则，并以对科学文献、其他相关信息、充分的实验室研究，以及视情况而定，对动物实验的充分了解为基础。实验动物的福利必须得到尊重。（以说明其合理的成功概率而没有不适当的风险）（赫尔辛基宣言 2013 年，第 21 条）。
- 所有涉及人体受试者的研究在实施前，必须对参加研究的受试个体和群体，就预期的研究风险和负担，与带给他们及其他受到该疾病影响的个体或群体的可预见的受益对比，进行谨慎评估。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 17 条）。
- 除非医生确信研究相关的风险已得到充分评估，并能得到满意控制，否则不可以参与该涉及人体受试者的研究。一旦发现研究的风险大于潜在受益，或已获得了肯定的研究结论时，医生应当评估是否继续、修改或是立即停止该研究。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 18 条）。
- 惟有研究目的之重要性超出受试者承担的研究内在的风险和负担时，涉及人体受试者的研究方可开展。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 16 条）。

二、审查要点

对于所有人体生物医学研究，研究者必须保证潜在的利益和风险得到了合理地平衡，并且最小化了风险。

1. 研究风险的定义与评估

1.1 定义预期的研究风险

- 鉴别研究风险与医疗风险。
 - ◇ 研究风险：研究行为（包括研究干预和研究程序）可能造成的伤害。
 - ◇ 医疗风险：即使不参加临床研究也将承受的医疗风险。
 - ◇ 只有研究风险才在伦理审查的考虑范围之内。
- 从研究干预、研究程序等方面，分析并定义预期的研究风险，如身体伤害，心理伤

害，社会伤害和经济伤害。

1.2 研究风险的等级

- 最小风险：研究预期伤害或不适的可能性和程度不大于日常生活、或进行常规体格检查和心理测试时所遇到的风险。例如：
 - ✧ 不涉及危险性程序的非干预措施研究，抽血，营养评估，行为学调查等。
 - ✧ 不使用镇静剂的影像学检查。
 - ✧ 研究标本的二次利用，心电图，步态评估，调查/问卷表等。
- 低风险：研究风险稍大于最小风险；发生可逆性的、轻度不良事件（如活动引起的肌肉/关节疼痛或扭伤）的可能性增加。例如：
 - ✧ 低风险干预措施研究，其风险与临床实践中预期产生的风险相当，如内窥镜检查，口服糖耐量试验，皮肤或肌肉活检，鼻腔清洗，腰穿，骨髓活检，要求镇静的影像学检查等。
 - ✧ 非治疗性干预措施研究，如行为学研究，精神病学调查，营养性治疗等。
 - ✧ 涉及已知可能有安全性问题的制剂，但获准在本适应症和人群使用的治疗性试验。
- 中风险：研究风险大于低风险，但概率不是非常高；发生可逆性的、中度不良事件（如低血糖反应，支气管痉挛或感染）的可能性增加，但有充分的监督和保护措施使得其后果最小；严重伤害的可能性非常小到几乎没有。例如：
 - ✧ 既往有明确的人体安全性数据，提示为适度的、可接受的治疗或干预相关风险的 I 期或 II 期临床试验，如胰岛素钳夹试验，静脉糖耐量试验，器官活检等。
 - ✧ 涉及弱势群体的低风险研究。
 - ✧ 有较小的不可逆改变可能性的、涉及健康志愿者的研究。
- 高风险：研究风险大于中等度风险；发生严重而持续的、与研究相关不良事件的可能性增加；或者关于不良事件的性质或者可能性有很大的不确定性。例如：
 - ✧ 涉及新的化学药品、药物或装置，在人体几乎没有或完全没有毒性数据的试验。
 - ✧ 有已知潜在风险的涉及干预或侵入性措施的试验。
 - ✧ 病人的基础疾病可能会产生与研究治疗有关的严重不良事件。
 - ✧ 涉及集成电路设备的植入。
 - ✧ 基因治疗。
 - ✧ I 期临床试验，III 期多中心对照临床试验。

1.3 研究风险的影响因素

- 依据试验干预措施的临床经验、目标受试人群特征（如疾病状况、体质差异等）、试验药物的生物学特性，分析研究风险发生和风险程度的影响因素。

2. 风险在可能的范围内最小化

- 针对预期的风险及其易感因素，采取研究风险最小化的措施，例如：
 - ✧ 排除对研究风险更敏感或更易受伤害的个体或群体参与研究。
 - ✧ 预期不良事件的处理方案与程序，包括研究者应急处理能力的培训。
 - ✧ 无法忍受的症状发生时，允许采用阳性药物治疗的规定。
 - ✧ 紧急破盲的规定。

- ◇ 提前中止研究的标准。
- ◇ 数据与安全监察（参见第二章“五、数据与安全监察”）。
- ◇ 叠加设计：当研究性治疗的作用机理与标准治疗不同时，可以考虑在标准治疗的基础上，进行研究干预与安慰剂的对照设计。

3. 预期受益的评估

- 受试者的受益：具有诊断、治疗、或预防的直接益处。
 - ◇ 作为激励或报答向参加研究的受试者支付的报酬或其他形式的补偿，不应被考虑为研究的“受益”。
 - ◇ 个体研究受试者福祉必须高于所有其他利益。
- 科学和社会的受益。

4. 风险与受益比是否合理的评估

- 对受试者有直接受益前景的研究
 - ◇ 提供给受试者的具有直接诊断、治疗或预防益处的干预措施或治疗过程的合理性在于，从可预见的风险和受益的角度，与常规医疗任何可得到的替代方法相比至少是同样有利的。
 - ◇ 这种“有益的”干预措施或治疗过程的风险相对于受试者预期的受益而言必须是合理的。
- 对受试者没有直接受益前景的研究
 - ◇ 伦理委员会：对受试者没有直接诊断、治疗、或预防益处的干预措施的风险，相对于社会的预期受益（可概括为知识）而言必须是合理的。受试者的风险应能被社会的预期受益所辩护，风险相对于将要获得的知识的重要性而言必须是合理的。
 - ◇ 知情同意：并不限制充分知情、能够完全认识研究的风险和受益的志愿者，为了无私的理由或为了适度的报酬而参加研究。伦理审查应重点关注：
 - ▲ 充分告知风险。
 - ▲ 避免过度劝诱。

5. 跟踪审查的频率

- 研究风险的评估是基于已有证据的“预期”推断，应定期审查临床研究进行中受试者的风险程度。
- 根据风险的程度，确定定期跟踪审查的频率，最长不超过1年。

三、涉及不能给予知情同意受试者时关于风险的特殊限定

1. 不大于最小风险

- 涉及不能给予知情同意受试者的临床研究，同时研究对受试者没有直接受益前景时，研究风险应不大于最小风险。
- 此时，除了需要满足所有涉及该特殊人群研究的一般要求外（合法代表同意，有能力表达同意时的本人同意），无需专门的附加保护措施。

2. 略大于最小风险

- 当存在非常重要的科学或医学理由，并得到伦理委员会的批准，略大于最小风险也是允许的。伦理委员会必须判定：
 - ✧ 研究目的是针对受试者所患疾病，或针对他们特别易感的状态；
 - ✧ 在研究所处条件下或相应的临床环境下，研究干预措施的风险仅略大于对他们常规体格检查或心理检查的风险；
 - ✧ 研究目的十分重要，能证明受试者风险增大的合理性；
 - ✧ 研究干预措施与受试者在常规医疗情况下可能经历的临床干预措施比较是相当的。
- 略大于最小风险的判断
 - ✧ 以这类检查的临床医疗常规适应症为判断条件，要求研究的目的是针对受试者的有关疾病或症状。例如，腰椎穿刺或骨髓抽吸，要求研究受试者属于该项检查适应症范围内的患者，而不能对健康儿童使用这类干预措施。

四、预防或推迟致命的、或致残后果的随机对照研究的风险最小化

随机对照试验的受试者有被分配接受已被证明疗效较差的治疗的风险。为评价一种干预措施预防或推迟致命的、或致残后果的随机对照试验，为使其风险最小化：

- 研究者决不能为了进行试验而不使用已知的标准治疗措施，除非这样做可以用第一章“三、临床研究中对照的选择”所提出的标准证明其是合理的。
- 应在研究方案中规定一个独立的委员会（数据和安全监察委员会）负责监查研究数据。
- 已经建立了提前终止研究的标准。

五、数据与安全监察

临床试验数据和安全监察的目的是保证受试者的安全，避免以往未知的不良反应，保证数据的有效性，以及当明显的受益或风险被证实时，或试验不可能成功获得结论时，适时中止试验，保护受试者不必要地长时间接受疗效较差的治疗。

1. 原则

- 所有的临床试验都应制定数据和安全监察计划。
- 安全监察的强度应该与研究风险的等级相当。
- 必要时需要建立数据和安全监察委员会。

2. 安全监察的强度

安全监察的强度应该与研究风险的等级相当。对于处于二者之间的风险等级，应该就高一级的风险等级进行监察。

研究风险的等级，参见第二章“二、审查要点，1. 研究风险的定义与评估”。

2.1 最小强度监察。如：

- 与研究干预有关的所有不良事件将被详细记录在受试者的医疗文件和病例报告表中，并且进入研究机构数据库。

- 研究者负责：
 - ✧ 研究是在获得了干预有效性的初步证据后进行的。
 - ✧ 对每一不良事件的发生、持续时间、程度、所需治疗、结果以及需要早期中止干预措施的情况提供文件证明。
 - ✧ 判断不良事件与研究干预措施的相关性。
 - ✧ 所有不良事件都必须跟踪到满意缓解或事件的稳定。
 - ✧ 及时向伦理委员会、申办者和药品监督管理部门报告非预期不良事件或严重不良事件。
 - ✧ 定期对所有不良事件进行累积性审查。
 - ✧ 负责提交临床研究年度报告，内容包括：预期不良事件与非预期不良事件发生率；不良事件等级和归因比例；不良事件处理的说明；受试者退出研究数及其原因的说明；违背/偏离方案数及其处理的说明。
- 双盲临床研究的监察要在盲态下进行，有可疑病例的揭盲程序。

2.2 低强度监察。如：

- 包括上述最小强度的监察行为。
- 定期召开研究会议，讨论研究的风险情况。

2.3 中等强度监察。如：

- 包括上述低强度的监察行为。
- 密切监察研究，如：
 - ✧ 主要研究者对不良事件进行实时监控。
 - ✧ 研究干预后的规定时间内随访病人，观察临床情况的变化。
- 研究方案应规定：
 - ✧ 最大耐受剂量的限定标准。
 - ✧ 中止研究或者终止受试者继续研究的标准。
- 外部监察者的介入，如必须由安全监察员或者数据安全监察委员会审查不良事件，并事先规定审查的频率，确定多少比例的严重不良事件或非预期的不良事件是可以接受的。

2.4 高强度监察。如：

- 包括上述中等强度的监察行为。
- 研究数据报告的时限规定，如按观察的随访时点进入电子 CRF 系统或寄送书面 CRF。
- 建立紧急情况下受试者的呼救系统，以及与研究者的有效联系方式。
- 大多数高风险临床研究还需要有数据和安全监察委员会，包括（但不限于）：
 - ✧ 高危、双盲临床研究。
 - ✧ 预防或推迟致命的或致残后果的随机对照研究。
 - ✧ 大于最小风险的多中心III期临床研究。
 - ✧ 涉及转基因或基因治疗的临床研究。

3. 数据和安全监察计划

数据与安全监察计划至少应包括：针对风险等级的安全监察强度，负责监察的人员和组

织，不良事件处理和报告。

3.1 研究风险等级的评估，以及基于风险等级的安全监察强度。

3.2 负责监察的人员或组织：

- 在大多数涉及人类受试者的研究中，任命一个数据和安全监察委员会是不必要的。为了保证研究受到密切监控，以早期发现不良事件，申办者或主要研究者指定一个人负责，对认为需要改善的不良事件监测系统或知情同意过程、乃至对终止研究提出建议。
- 数据和安全监察委员会的职责
 - ✧ 保护受试者避免以往未知的不良反应。
 - ✧ 避免不必要地长时间接受疗效较差的治疗。
 - ▲ 通过对有关干预效应的数据进行中期分析，以保证研究性治疗一旦被证明有效，研究就不再继续进行。
 - ▲ 通常在一个随机化对照研究开始时，已建立了提前终止的标准。
 - ▲ 有些情况下，通过设定检验效能计算例数（conditional power calculations），用来判断特定的临床研究显示研究性治疗有效的概率。如果概率很小，数据和安全监察委员会应建议终止临床研究，因为超过这个临界点再继续研究是不道德的。

3.3 不良事件处理和报告

- 预期不良事件，以及不良事件风险最小化的措施，包括不良事件的医疗计划，揭盲程序，中止研究的规定等。
- 不良事件分级标准和归因标准。
- 不同级别的不良事件报告程序。

六、特定人群的风险

某些领域的研究，如流行病学，遗传学或社会学，可能对团体、社会、或以人种或民族定义的人群的利益带来风险。可能发表的研究信息也许会给一个群体打上烙印，或使其成员受到歧视。这样的信息，可能正确或错误地提示，如某一人群的酒精中毒，精神病或性传播疾病的发病率比平均发病率要高，或特别易患某些遗传性疾病。实施这样的研究计划应注意这类问题：

- 需要注意研究期间和研究之后的保密。
- 需要注意要以一种尊重所有有关各方利益的方式发表研究结果，或者在某些情况下不发表研究结果。
- 伦理委员会应确认所有有关各方的利益都得到了适当考虑；明智的做法通常是征求个体知情同意、再辅以社会咨询。

第三章 受试者的招募

一、原则

- 申办方、研究者、政府机构、研究伦理委员会和其他利益方，须确保研究中受益和负担的公平分配。（CIOMS 涉及人的健康相关研究国际伦理指南 2016，准则 3）。

- 在寻求参与研究项目的知情同意时，如果潜在受试者与医生有依赖关系，或可能会被迫表示同意，医生应特别谨慎。在这些情况下，必须由一个适当的有资格且完全独立于这种关系之外的人来寻求知情同意。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 27 条）。

二、审查要点

招募合格的受试者是临床试验过程中至关重要的、而且可能是最困难、最富有挑战性的工作。作为伦理审查的一部分，招募材料必须经过伦理委员会的审查和批准，并且这些文件的任何修改都必须作为试验的正式修改再次提交审查。

1. 招募方式

- 招募受试者的步骤，媒介（如广告）或医疗过程。
- 尊重隐私的原则
 - ◇ 在招募期间采取的保护隐私和机密的措施。
- 合理说服、自愿参加的原则
 - ◇ 医生/研究者在知情同意过程中必须向受试者保证，不论他们决定参加研究与否，都不会影响医患关系或他们应得的其它利益。
 - ◇ 不可以诱导一位近亲或行政领导去影响一个可能的受试对象的决定。
- 避免强迫和不正当的影响
 - ◇ 不可以夸大研究的潜在受益，不可以承诺受益；不可以低估研究的风险。研究者不应做出关于研究的受益、风险或不便的不合理的保证。
 - ◇ 招募者的身份是否会对受试者造成不正当的影响：
 - ▲ 患者与医生之间的依赖关系：患有严重的、可能致残或致命疾病的患者，容易与医生产生很强的依赖关系。
 - ▲ 患者选择医生的自由度：如住院患者不能自由选择管床医生。
 - ▲ 如果患者与医生之间有很强的依赖关系，且不能自由选择诊治医生，就可能存在对受试者产生不正当影响的情况。伦理委员会可以考虑由与患者不存在直接诊治关系的研究者来获取知情同意。

2. 受试人群的选择

- 公平的原则：对所有受试者，不分群体和等级，其负担均不应超过其参加研究公平承担的负担。同样，任何人群都不应被剥夺其公平地获得研究利益，包括参加研究的直接受益，以及受益于研究所产生的新知识。受益和负担的公平分担的审查主要考虑：
 - ◇ 研究目的是否证明研究目标人群的选择是正当的。
 - ▲ 仅因为穷人更容易受到小额报酬的引诱而参加研究，就有选择地招募穷人作为受试者是不公平的。
 - ▲ 有选择地招募穷人作受试者参加针对该人群普遍存在的问题（如营养不良）的研究就不是不公平的。
 - ◇ 研究的受益和负担是否在目标疾病人群中公平分配。从研究的整个地理区域内的合格人群中招募受试者时，不应考虑种族，人种，经济地位或性别，除非存

在一个合理的科学理由需要以另外的方式去做。

- ◇ 承担研究风险的特定受试者/特定受试者群体是否从研究获益。
- ◇ 限制某些可能受益的人群参加研究的理由必须是合理的。弱势群体的成员也有同样的权利从对非弱势群体显示有治疗效应的研究干预措施中受益,特别是当没有更好的或等效的治疗方法时。
- 代表性的原则: 代表性人群通常是指研究应该包括男性、女性、少数民族和各年龄参加者,使其与试验疾病的人群分布比例保持一致。这样研究的发现可以使具有所研究疾病风险的所有人受益。因此,研究包含人群的代表性不仅是重要的,而且有时是强制性的。研究人群的代表性的审查主要考虑:
 - ◇ 受试者的种族、年龄和性别分布是否合适,是否符合代表性原则。
- 受试人群涉及弱势群体,参见第八章“涉及弱势群体的研究”。

3. 招募广告

- 广告仅限提供受试者是否决定或有兴趣参加的信息,如:
 - ◇ 研究者姓名和地址或研究设施。
 - ◇ 研究目的或研究的情形。
 - ◇ 概述研究内容,用于确定是否符合研究条件的标准。
 - ◇ 对受试者的受益(如果有)。
 - ◇ 受试者所需花费的时间和其他要求。
 - ◇ 研究所在的地点和联系人/办公室所获取更多信息。
- 广告没有以下内容:
 - ◇ 说明或暗示某种有利结果或受益(超出方案和知情同意书所描述的内容)。
 - ◇ 免责性语言。
 - ◇ 强调酬劳和支付的数量,例如用大写或者粗体字强调。
 - ◇ 研究必要的医疗检测项目,不应表述为“免费医疗”。

4. 激励与补偿

- 合理补偿的原则
 - ◇ 所有提供给受试者的报酬、补偿和免费医疗服务应是合理的,并必须得到伦理委员会批准。
- 补偿合理性的评估
 - ◇ 根据研究的复杂程度,占用受试者的时间,预期的风险、不适和不便,受试者参加研究的额外开支等,审查补偿数目是否合理。
 - ◇ 根据特定的文化背景(当地社会的礼物互赠及其他风俗和传统)和被提供补偿人群的经济状况进行评估,以确定补偿是否构成不适当影响。
 - ▲ 是否只有贫困者同意参加,或具有良好医疗条件者是否也同意参加。
 - ◇ 当不能提供直接受益前景的研究干预措施,或治疗过程的风险超过最小风险,应该谨慎地避免过度的物质利诱。
- 可接受的免费医疗服务和补偿
 - ◇ 出于研究目的,而非常规医疗所必需的理化检查和治疗,一般被认为是应该免

费的。

- ✧ 与研究有关的收入损失、路费、及其他开支。
- ✧ 没有从研究中直接受益者,可因带来的不便和花费的时间而被付给报酬或得到其它补偿。
- ✧ 注意:方案和知情同意书所承诺的免费医疗服务和补偿,应有相应的经费预算,确保承诺的落实。
- 不可接受的免费医疗服务和补偿
 - ✧ 当提供的钱或实物的补偿或报酬过大,或其它的免费医疗服务过多,足以诱感受试者愿意冒险参加研究(过度劝诱)。
- 不给予受试者激励与补偿是否合理
 - ✧ 没有直接受益前景的研究,不给予受试者合理的补偿,可能被认为“剥削利用”了受试者。
- 对无行为能力者的监护人
 - ✧ 无行为能力的人容易被其监护人为经济获利而利用。代表无行为能力者的监护人被要求给予其参加研究的许可,监护人除了陪同参加研究的交通费用和有关开支外不应得到其它补偿。
- 退出研究的补偿支付
 - ✧ 受试者因与研究有关的原因(如药物副作用、健康原因)退出研究,可作为完成全部研究而获报酬或补偿。
 - ✧ 受试者因其它理由退出研究,应按参加研究工作量的比例而获得报酬。
 - ✧ 因受试者故意不依从而必须从研究中淘汰,研究者有权扣除其部分或全部报酬。

第四章 知情同意书告知的信息

一、原则

- 涉及有知情同意能力受试者的医学研究,每位潜在受试者必须被充分告知:研究目的、方法、资金来源、任何可能的利益冲突、研究人员的机构隶属关系、研究预期的获益和潜在的风险、研究可能造成的不适,试验结束后的安排,以及任何与研究有关的其他信息。潜在受试者必须被告知有拒绝参加研究或随时撤回同意参加研究的意见而不会因此受到报复的权利。应特别关注个体潜在受试者对于特定信息的需求、以及传递信息的方式。(赫尔辛基宣言 2013 年,第 26 条)。
- 医生必须完全告知患者治疗的哪些方面与研究有关。绝不能因患者拒绝参加研究或决定退出研究而对医患关系造成不利影响。(赫尔辛基宣言 2013 年,第 31 条)。

二、审查要点

1. 实验性研究应告知受试者的信息(ICH GCP)
 - 试验为研究性质。
 - 研究目的。
 - 试验治疗,以及随机分到各组的可能性。

- 所需遵循的试验程序，包括所有侵入性操作。
- 受试者的责任。
- 试验性干预措施/程序的说明。
- 与试验相关的预期风险和不适（必要时，包括对胚胎、胎儿或哺乳婴儿）。
 - ✧ 应十分客观地告知试验干预的细节，它可能带来的疼痛和不适，以及已知的风险和可能的伤害。
 - ✧ HIV/AIDS 疫苗的研究，受试者应得到忠告，除非他们采取预防措施，否则仍有患病的风险。
- 合理预期的受益。如果对受试者没有预期受益，应加以告知。
- 受试者可能获得的其他备选治疗或疗法，及其重要的受益和风险。
- 如发生与试验有关的伤害事件，受试者可能获得的补偿和/或治疗。
- 对受试者参加研究所预定的、按比例支付的补偿（如有）。
- 受试者参加试验的预期花费（如有）。
- 受试者参加试验是自愿的，受试者可以拒绝参加或在任何时候退出试验而不会因此受到处罚或其应得利益不会遭受损失。
- 监查员、稽查员、机构审查委员会/独立伦理委员会和管理当局应被准予在不违反适用法律和法规所准许的范围内，在不侵犯受试者的隐私的情况下，直接查阅受试者的原始医疗记录以便核查临床试验的程序和/或数据受试者或其合法代理人在签署书面知情同意书时即授权这种查阅。
- 在适用法律和/或法规准许的范围内，有关识别受试者的记录应保密，不得公开这些记录，如公开发表试验结果，受试者的身份仍然是保密的。
- 如果得到可能影响受试者继续参加试验的信息，受试者或其合法代理人将及时得到通报。
- 需要进一步了解有关试验资料和受试者的权益时的联系人以及如发生试验相关的伤害时的联系人。
- 受试者参加试验可能被终止的预期情况和/或原因。
- 受试者参加试验的预期持续时间。
- 研究涉及受试者的大致人数。

此外，审查还应考虑：

- 知情同意书没有任何要求受试者或其合法代表放弃其合法权益的内容，没有免除研究者、研究机构、申办者或其合法代表逃避过失责任的内容。
- 告知信息的语言表述适合受试者群体的理解水平。
- 上述告知的信息（特别是受试人群、试验干预与试验程序）与方案一致。

2. 前瞻性研究受试者应知晓的信息（CIOMS. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, 2016）

在要求受试者同意参加研究之前，研究者必须以其能理解的语言或其他交流形式提供以下信息：

- 受试者是受邀参加研究，适合参加该项研究的理由，以及参加是自愿的。
- 受试者有权拒绝参加，并可在任何时候自由地退出研究而不会受到惩罚，也不会

丧失其应得利益。

- 研究的目的，研究者和受试者要进行的研究过程，以及说明该研究不同于常规医疗之处。
- 关于对照试验，要说明研究设计的特点（例如随机化，双盲），在研究完成或破盲以前受试者不会被告知所分配的治疗方法。
- 预期个体参加研究的持续时间（包括到研究中心随访的次数和持续时间，以及参加研究的总体时间），试验提前中止或受试者提前退出试验的可能性。
- 是否有金钱或其他形式的物质作为受试者参加研究的报酬，如果有，说明种类和数量。
- 通常在研究完成后，受试者将被告知研究的发现，每位受试者将被告知与他们自身健康状况有关的任何发现。
- 受试者有权利在提出要求时获得他们的数据，即使这些数据没有直接的临床用途（除非伦理委员会已经批准暂时或永久地不公开数据，在这种情况下受试者应被告知，并且给予不公开数据的理由）。
- 与参加研究有关的、给受试者（或他人）带来的任何可预见到的风险、疼痛、不适，或不便，包括给受试者的配偶或伴侣的健康或幸福带来的风险。
- 受试者参加研究任何预期的直接受益。
- 研究对于社区或整个社会的预期受益，或对科学知识的贡献。
- 受试者完成研究后，他们能否、何时、如何得到被研究证明是安全和有效的药品或干预方法，他们是否要为此付款。
- 任何现有的可替代的干预措施或治疗措施。
- 有关尊重受试者隐私，可识别受试者身份记录保密性的规定。
- 研究者保守机密能力受到法律和其他规定的限制，以及泄露机密的可能后果。
- 关于利用遗传试验结果和家族遗传信息的政策，以及在受试者同意的情况下，防止将受试者的遗传试验结果披露给直系亲属或其他人（如保险公司或雇主）的适当的预防措施。
- 研究的申办者，研究者隶属的机构，研究资金的性质和来源。
- 对受试者医疗过程中的病历记录和生物标本的直接研究利用和二次研究利用的可能性。
- 研究结束时是否计划将研究中收集的生物标本销毁，如果不是，关于它们贮存的细节（地点，如何存，存多久，最后的处置）和将来可能的利用，以及受试者有权做出关于将来的使用、拒绝贮存和让其销毁的决定。
- 是否会从生物标本中开发出商业产品，研究的受试者是否会从此类产品的开发中获得金钱或其它受益。
- 研究者是仅作为研究者，还是既做研究者、又做受试者的医生。
- 研究者为研究受试者提供医疗服务的职责范围。
- 对研究相关损害或并发症提供的免费治疗，这种治疗的性质和持续时间，提供治疗的组织或个人名称，以及关于这种治疗的资金是否存在任何不确定因素。
- 因此类损害引起的残疾或死亡，受试者或受试者的家属或受赡养人将以何种方式，通过什么组织得到赔偿（或者，说明没有提供此类赔偿的计划）。

- 我国对与试验相关的损害，受试者有获得赔偿权利的法律保证。
- 伦理委员会已经批准研究方案。

三、隐瞒信息

- 为了保证研究的有效性，有时候研究者在知情同意过程中隐瞒某些信息，典型做法是隐瞒特定程序的目的，如不告知受试者药物计数的目的是监测其依从性，因为如果他们知道其依从性正受到监测，他们可能改变行为，使结果变得无效。
- 不能隐瞒任何公开后将导致有理智的人拒绝参加研究的信息。
- 信息的任何隐瞒都必须得到伦理委员会明确的批准。

第五章 知情同意的过程

一、原则

- 有知情同意能力的个体作为受试者参加医学研究必须是自愿的。尽管同其家人或社区首领进行商议可能是合适的，除非他或她自由表达同意，否则不得将有知情同意能力的个体纳入研究中。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 25 条）。
- 在确保潜在研究受试者理解了告知信息后，医生或其他适当的有资格的人员必须寻求其自主的知情同意，最好是书面形式。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 26 条）。
- 对无知情同意能力的潜在受试者，医生必须寻求其法定代理人的知情同意。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 28 条）。
- 当一个原被认为无知情同意能力的潜在受试者能够做出同意参加研究的决定时，医生除了寻求法定代理人的同意之外，还必须寻求该受试者的赞同意见。该潜在受试者做出的不同意的意见应予以尊重。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 29 条）。
- 对于使用可识别身份的人体材料或数据的医学研究，例如采用生物标本库或类似来源的材料或数据，医生必须寻求受试者对其采集、储存和/或二次利用的知情同意。可能有一些例外的情况，如对这类研究而言，获得受试者同意已不可能或不现实，在这样的情况下，惟有经研究伦理委员会考虑并批准后，研究方可进行。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 32 条）。
- 研究涉及因身体或精神状况而不能做出同意意见的受试者时，如丧失意识的患者，惟有在阻碍给出知情同意的身体或精神状况是该研究人群的一个必要特征时，研究方可开展。这种情况下，医生应寻求法定代理人的知情同意。如果无法联系到法定代理人，而且研究不能延误时，研究可以在没有获得知情同意的情况下进行。前提是，研究方案中陈述了需要纳入处于不能做出同意意见情况下的受试者的特殊理由，且该研究已得到了伦理委员会的批准。研究者必须尽早地从受试者或法定代理人处获得继续参与研究的同意意见。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 30 条）。

二、审查要点

1. 基本规则

- 所有的人体生物医学研究，研究者必须获得受试者自愿做出的知情同意。
- 受试者不能给予知情同意的情况下，必须获得其法定代理人的许可。

- 免除知情同意被认为是不寻常的和例外的，在任何情况下都必须经伦理委员会批准。

2. 个体的知情同意

2.1 规则

- 知情同意是一项参加研究的决定，是由具有能力的个体获取必要的信息后做出的；其充分理解这些信息；并且经过考虑后，在没有受到强迫或不正当影响下做出的决定。
- 获取知情同意是一个过程，开始于和一个可能的受试对象的初次接触，并继续贯穿于研究的整个过程。
- 研究者向受试对象告知信息，重复和解释，回答他们提出的问题，并保证每个人理解每项程序；必须给予每个人足够的时间以做出决定，包括同家属或其他人商量的时间；研究者获取他们的知情同意；并在这个过程中表现出对受试者的尊严和自主权的尊重。
- 研究者应为知情同意过程留有充分的时间和精力。

2.2 过程

- 语言与文字表述
 - ✧ 采用受试者能够理解的语言。
 - ✧ 文字表述适合个体受试者的理解能力，如安慰剂或随机化科学概念的表述。
- 理解
 - ✧ 研究者经过培训，能保证受试对象充分地理解这些信息。
 - ✧ 知情同意的场所应避免干扰，有助于受试者理解研究信息。
 - ✧ 知情同意书应有鼓励受试者提问、以及对研究者回答评价的文字表述。
 - ✧ 知情同意书应鼓励受试者与亲属朋友商量，鼓励受试者经过充分的时间考虑后再做决定。
 - ✧ 知情同意书应留有研究人员的联系电话，方便随时回答受试者的提问。
 - ✧ 如果研究具有重大风险，而受试者的理解可能有困难，可以建议使用视听资料和小册子帮助理解，或要求使用一个口头的或书面的测验来判断受试者是否充分理解了这些信息，或委派代表见证研究者与受试者之间的信息交流，并判断受试者的理解程度。
- 知情同意的文件
 - ✧ 受试者自愿参加研究的意愿必须有签署姓名和日期的书面知情同意文件加以证明。
 - ✧ 对于无行为能力者，法定监护人或经正式授权的代表应签署知情同意书。
 - ✧ 免除知情同意以及免除知情同意书签字必须经过伦理委员会批准。
 - ✧ 研究者与受试者应各保存一份知情同意书。

3. 重新获取知情同意

- 研究的条件或程序发生实质性变化时。
- 得到了可能影响受试者继续参加研究意愿的新信息，例如：

- ◇ 从该研究或其他途径发现了有关试验产品非预期的严重不良反应,影响到研究的风险/受益比。
- ◇ 替代产品的新信息。

4. 临床试验中出于研究目的使用受试者的生物材料（包括遗传物质）的知情同意

- 如果受试者的生物标本用于另一项非临床试验所需的基础研究,知情同意书应包括单独的一个章节。研究者应请求受试者对此给予“单独的同意”。
- 如果受试者的生物标本是用于本项临床试验,则不必请求受试者给予“单独的同意”。

三、免除知情同意

1. 利用以往临床诊疗中获得的医疗记录和生物标本的研究

符合以下全部条件,伦理委员会可以部分或全部免除知情同意:

- 研究造成的风险极小,病人的权利或利益不会受到侵犯。
- 受试者的隐私和机密或匿名得到保证。
- 研究的设计是回答一个重要的问题。
- 若规定需获取知情同意,研究将无法进行(病人/受试者拒绝或不同意参加研究,不是研究无法实施、免除知情同意的理由)。
- 只要有可能,应在研究后的适当时候向受试者提供适当的有关信息。

病人有权知道他们的病历或标本可能用于研究。医疗机构可以通知所有新来病人,他们的病历档案可能会因研究目的被利用,给予患者同意或拒绝这种利用的机会。

若病人/受试者先前已明确拒绝在将来的研究中使用其医疗记录和标本,则该受试者的医疗记录和标本只有在公共卫生紧急情况需要时才可被使用。

2. 利用以往研究中获得的医疗记录和生物标本的研究

- 以往研究已获得受试者的书面同意,允许其他的研究项目使用其病历或标本。
- 本次研究符合原知情同意的许可条件。
- 受试者的隐私和身份信息的保密得到保证。
- ◇ 病历或标本中是否含有个人标识符,或能被联系到此类标识符,以及通过谁联系。

在最初的知情同意过程中最好能够预见将来利用这些病历或标本用于研究的计划(这在某种程度上是可行的),并与可能的受试对象讨论,如有必要,请求其同意:

- 将来是否肯定有或可能有二次利用,如有,这样的二次利用是否局限于原知情同意的研究类型。
- 在什么情况下要求研究者和受试者联系,为二次利用寻求再次授权。
- 研究者销毁或去除病历或标本上个人标识符的计划。
- 受试者有对生物标本、或病历、或他们认为特别敏感的部分(如照片、录像带或录音磁带)要求进行销毁或匿名的权利。

四、免除知情同意书签字

以下两种情况，伦理委员会可以批准免除签署知情同意书。

- 当一份签了字的知情同意书会对受试者的隐私构成不正当的威胁，联系受试者真实身份和研究的唯一记录是知情同意文件，并且主要风险就来自于受试者身份或个人隐私的泄露。在这种情况下，应该遵循每一位受试者本人的意愿是否签署书面知情同意文件。
- 研究风险不大于最小风险，并且如果在研究范围以外进行的、按照惯例不需要履行签署知情同意的程序，例如，访谈研究，邮件/电话调查。

对于批准免除签署书面知情同意文件的研究项目，伦理委员会仍然需要审查提供给受试者信息的书面文字，并可以考虑要求研究者向受试者提供书面告知信息。

五、紧急情况下无法获得知情同意的研究

1. 定义

- 本类研究应同时满足以下条件：
 - ✧ 处于危及生命的紧急状况，需要在发病后很快进行干预。
 - ✧ 在该紧急情况下，大部分病人无法给予知情同意，且没有时间找到合法代表人。
 - ✧ 缺乏已被证实有效的治疗方法，而试验药物或干预有望挽救生命，恢复健康，或减轻病痛。

2. 伦理的考量

- 方案根据目前的科学证据，制定了必须给予试验干预的治疗窗；该治疗窗包括了一个合适的联系合法代表人的时间段。
- 研究者承诺在开始研究之前，在治疗窗的分段时间内，尽力联系患者的合法代表人，并有证明努力尝试联系的文件记录。
- 一旦病人的状态许可，或找到其合法代表人，应告知所有相关信息，并尽可能早地获得其反对或继续参加研究的意见。
- 研究得到所在社会的支持。

3. 法律、规范与指南

《药物临床试验质量管理规范》第十二条：（六）若试验方案中明确说明紧急情况下受试者或者其监护人无法在试验前签署知情同意书，伦理委员会应当审查试验方案中是否充分考虑了相应的伦理学问题以及法律法规。

第二十三条：（十一）紧急情况下，参加临床试验前不能获得受试者的知情同意时，其监护人可以代表受试者知情同意，若其监护人也不在场时，受试者的入选方式应当在试验方案以及其他文件中清楚表述，并获得伦理委员会的书面同意；同时应当尽快得到受试者或者其监护人可以继续参加临床试验的知情同意。

《执业医师法》第二十六条：医师进行实验性临床医疗，应当经医院批准并征得患者本人或者其家属同意。

《执业医师法》第三十七条：医师在执业活动中，违反本法规定，有下列行为之一的，由县级以上人民政府卫生行政部门给予警告或者责令暂停六个月以上一年以下执业活动；情节严重的，吊销其医师执业证书；构成犯罪的，依法追究刑事责任：……（八）未经患者或

者其家属同意，对患者进行实验性临床医疗的。

CIOMS《涉及人的健康相关研究国际伦理指南》（2016）准则16：研究者预测参与者无法提供同意的急诊情形：有时候，研究方案的设计要考虑患者或参与者不能提供知情同意的突发状况。.....如果没有机会在参与者完全具有知情同意能力时获得其同意，则应该在可能的情况下，在研究开展的社区公布对无行为能力者的急诊研究计划。在研究设计和开展时，研究伦理委员会、研究者和申办方须对社区关注的问题做出回应，如研究未能获得相关社区实质性的支持，则不得实施。

第六章 受试者的医疗和保护

一、原则

- 促进和维护患者，包括那些参加医学研究人们的健康和权益，是医生的职责。医生奉献知识和良知履行这一职责。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 4 条）。
- 只有当研究潜在的预防、诊断或治疗价值被证明正当，而且医生有良好的理由相信患者作为受试者参加研究对其健康不会造成不良影响时，将医学研究与医疗照护相结合的医生才可以将他们的患者纳入研究。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 14 条）。
- 应当确保因参与研究受到伤害的受试者能得到适当的补偿和治疗。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 15 条）。
- 对于临床试验，研究方案也必须说明研究结束后的恰当安排。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 22 条）。
- 试验开始前，申办者、研究者和试验所在国政府就应拟定条款，内容针对研究结束后所有仍有需求的受试者如何获取研究业已证实的有益干预，这些信息应在知情同意过程中向受试者披露。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 34 条）。
- 在个体患者的治疗过程中，若尚没有被证明有效的干预措施，或其他已知干预措施已经无效，医生在寻求专家意见后，并得到患者或法定代理人的知情同意后，如果根据自己的判断，该干预措施有望挽救生命、使患者重获健康或减少痛苦，那么医生可以采用未被证实的干预措施。继而对该干预措施进行研究，旨在评价其安全性和有效性。无论何种情况，新信息都应被记录，并在适当情况下将其公开。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 37 条）。

二、审查要点

1. 研究受试者的医疗与保护

- 研究者具有试验方案中所要求的专业知识和经验，能胜任所承担的临床试验项目。
- 研究干预
 - ◇ 研究有充分的依据，具有潜在的预防、诊断或治疗价值，而且有充分的理由相信研究对受试者的健康不会造成不良影响。
- 对照干预
 - ◇ 一般而言，诊断、治疗或预防性干预试验中对照组的受试者，应得到公认有效的干预。
 - ◇ 安慰剂或不予治疗的对照，应符合第一章“三、临床研究中对照的选择”所提

出的标准。

- ◇ 如果研究剥夺了受试者接受公认有效干预的权利，因而使他们暴露于严重的损害，特别是如果损害是不可逆的，这样的研究显然是不道德的。
- 其他适当的医疗和保护措施
 - ◇ 受试者自愿退出研究或提前中止研究时拟采取的措施恰当。
 - ◇ 在研究过程中，为受试者提供适当的医疗保健。
 - ◇ 为受试者提供适当的医疗监测、心理与社会支持。

2. 发生与试验相关的损害时，受试者的治疗与补偿

2.1 规则

- 受试者因参加研究而受到伤害，应保证其有权获得对这类伤害的免费医疗，以及经济或其它补助，作为对于造成的任何损伤、残疾或障碍的公正补偿。
- 如果由于参加研究而死亡，他们的受赡养人有权得到补偿。
- 受试者决不能被要求放弃获得补偿的权力。

我国 GCP 规定

- 第二十四条 知情同意书和提供给受试者的其他资料应当包括：……
 - (十) 受试者发生与试验相关的损害时，可获得补偿以及治疗。
 - (十一) 受试者参加临床试验可能获得的补偿。(第 24 条)
- 申办者应当采取适当方式保证可以给予受试者和研究者补偿或者赔偿。
 - (一) 申办者应当向研究者和临床试验机构提供与临床试验相关的法律上、经济上的保险或者保证，并与临床试验的风险性质和风险程度相适应。但不包括研究者和临床试验机构自身的过失所致的损害。
 - (二) 申办者应当承担受试者与临床试验相关的损害或者死亡的诊疗费用，以及相应的补偿。申办者和研究者应当及时兑付给予受试者的补偿或者赔偿。
 - (三) 申办者提供给受试者补偿的方式方法，应当符合相关的法律法规。(第 39 条)

2.2 公正的补偿和免费医疗

- 可获得补偿和免费医疗的伤害类型，包括（但不限于）：
 - ◇ 完全为实现研究目的而执行研究程序或干预措施造成的损害，受试者有无可争议的免费医疗和补偿的权利。
 - ◇ 非预期的或不可预见的不良反应，必须被假定为是可获得免费医疗和补偿的。
 - ◇ 药物试验早期阶段（I 期试验和 II 期试验的早期），一般认为研究药物没有把握会给个体受试者提供直接受益的前景；因此，作为这种研究的受试者受到伤害或残疾，通常应得到补偿。
 - ◇ 受试者的死亡或残疾是参加研究的直接后果，其受赡养人有获得物质和经济补偿的权利。
- 可以不给予补偿和免费医疗的伤害类型
 - ◇ 研究性治疗、诊断或预防干预措施的预期不良反应，与标准医疗实践中公认的干预措施有关的不良反应种类相同（以阳性对照药物的说明书为准），并且在知情同意书中告知此类不良反应将不予补偿或免费医疗。

2.3 知情同意

- 知情同意应告知伦理委员会的审查决定：哪些伤害将获得补偿和免费医疗，哪些伤害将不能得到补偿。
- 受试者决不能被要求放弃他们获得赔偿的权利，知情同意书不能暗示受试者可能放弃他们为损伤、残疾或障碍寻求赔偿权利的文字。
- 受试者决不能被要求必须指出研究者的疏忽或缺乏比较好的技能才能索取免费医疗或赔偿，知情同意书不应包含如果发生意外伤害研究者将免于责任的文字。
- 受试者应被告知他们将不需要提出诉讼以得到他们因伤害而有权获得的免费医疗或补偿。
- 受试者应被告知负责对研究伤害提供医疗的机构，负责赔偿的组织。

2.4 申办者的责任

- 应对参加临床试验的受试者提供保险，对于发生与试验相关的损害或死亡的受试者承担治疗的费用及相应的经济补偿。
- 应向研究者提供法律上与经济上的担保，但由医疗事故所致者除外。
- 研究申办方非企业，研究者同时承担申办方的责任时，则研究者/研究机构负责承保或赔偿。

2.5 保险

- 申办者为临床研究受试者购买的保险，分担了申办者的赔偿风险，但并不降低临床研究受试者风险发生的概率。
- 为受试者购买了保险，不能因此免除申办者的责任。
 - ◇ 当试验相关的损害不属于保险赔付范围，申办方应提供免费医疗和补偿。
 - ◇ 不能免除申办者向保险公司索赔的责任。
 - ◇ 不能免除申办者先行赔付的责任。
- 伦理委员会应审核保险是否涵盖本项临床研究的受试者，损害赔偿的范围，以及保险公司的免责条款。
- 伦理委员会应关注保险是否涵盖研究者执行临床试验过程中的职业性疏忽。
- 申办者应寻求无需过错举证的研究保险。

3. 研究结束后的治疗安排

- 具备有效的常规治疗方法
 - ◇ 常规治疗的安排：方案应说明提供方式、负责支付费用的个人或组织、以及提供多长时间。研究后的常规治疗安排，也可以不免费，但应告知受试者继续医疗的途径。
 - ◇ 可以治愈的急性疾病，研究结束时没有痊愈：可与申办者商议，免费提供受试者标准治疗，直至疾病痊愈。这体现了受试者参加研究的受益与风险的平衡。
- 没有被证明有效的干预措施，或受试者对已有的干预措施无效
 - ◇ 受试者参加临床试验后，研究者和专家都认为，研究干预措施可能有益；研究结束后，疾病还需要继续治疗，能够继续给予研究干预措施吗？
 - ▲ 根据赫尔辛基宣言，研究结束后，受试者可以获得经研究确定为有益的干预措施。

- ▲ 根据我国药品管理法，试验药物在获准上市前不能用于临床医疗。
- ◇ 在这种情况下，如何既符合伦理准则，又符合法律法规？
 - ▲ 应针对没有被证明有效的干预措施，或受试者对已有的干预措施无效，而研究干预可能有效的情况，设计一项临床试验，与为上市注册而进行临床试验一起，申请 SFDA 临床研究批件，并获得批准。
 - ▲ 在为上市注册的临床研究结束后，确认受试者满足以下条件：没有被证明有效的干预措施，或已有的干预措施无效，研究者和专家都认为，研究干预措施可能有益，并得到患者或法定代理人的知情同意。
 - ▲ 在这种情况下，可进入第 2 项研究，继续为此类受试者提供研究干预措施，评估其安全性和有效性。

三、急诊紧急医疗，出于同情使用研究性治疗

1. 定义

急诊紧急医疗情况是指生命垂危或严重伤害的情况。生命垂危是指死亡可能性很大的疾病或疾病状况，除非该疾病进程得以中断。严重伤害是指可能导致重大不可逆性改变的疾病或疾病状况，包括失明、肢体缺失、手脚缺失、失聪、偏瘫或中风。

2. 规则

- 急诊紧急医疗情况下，出于同情或人道主义使用研究性治疗应像研究一样事先获得伦理委员会的审查和批准。
- 3. 未获得伦理委员会批准的特殊情况
 - 特殊情况下，如果满足以下三个标准，并且获得受试者或其法定代理人的知情同意，医生可以在获得伦理委员会批准前出于同情使用研究性治疗：
 - ◇ 一个病人处于生命垂危或严重伤害的状况，需要紧急医疗。
 - ◇ 有证据证明该研究性治疗可能有效。
 - ◇ 并且没有其他可利用的被认为是同样有效或更有效的疗法。
 - 出于同情使用研究性治疗的合理性的报告与证明
 - ◇ 医生必须在一星期之内，书面向伦理委员会报告病例的详细情况和所采取行动的合理性。
 - ◇ 并且有独立的医疗专业人员向伦理委员会书面证实，根据上述三条特定的标准，诊治医生使用研究性治疗的判断是合理的。
 - 伦理委员会对出于同情使用研究性治疗合理性报告的审查，以确认该研究性治疗是否符合急诊紧急医疗出于同情使用研究性治疗的规则。
 - 如果该研究性治疗没有获得伦理委员会的事先批准，应告知研究者，这个病人的数据不可用作研究数据，以后的类似研究性治疗的使用，需要获得伦理委员会的事先审查和批准。

第七章 隐私和保密

一、原则

- 必须采取一切防范措施保护研究受试者的隐私，并保守其个人信息的机密性。（赫尔辛基宣言 2013 年，第 24 条）。

二、审查要点

1. 基本规则

- 研究者必须采取安全措施，保护受试者的隐私和个人信息的机密。
- 受试者应被告知，研究者保守机密的能力受到法律和其他规定的限制，以及机密泄露的可能后果。

2. 研究者和受试者之间的机密

2.1 研究者的责任

- 研究者必须保护受试者的隐私和个人信息的机密，必要时，安全性措施包括（但不限于）：
 - ✧ 数据报告时隐藏可识别受试者身份的信息。
 - ✧ 限制接触和使用这些信息的权限。
 - ✧ 数据匿名。

2.2 知情告知

- 所采取的保守机密的防范措施。
- 应该告知受试者，由于法律和其他的原因，研究者严格保守机密的能力是有限制的，例如：
 - ✧ 研究者有责任向有关机构报告某些传染病。
 - ✧ 食品药品监督管理部门有权视查临床试验记录。
 - ✧ 申办者派出的临床试验监查员、稽查员可以要求访问研究数据。
 - ✧ 伦理委员会可以要求访问研究数据。
- 应该告知受试者，泄露机密可能产生的不良后果。

2.3 HIV/AIDS 药品和疫苗的临床试验

- 参加 HIV/AIDS 药品和疫苗试验可使受试者受到严重的社会歧视或伤害的风险；这类风险与药品、疫苗的不良医学后果一样值得考虑。必须努力减少风险的可能并减轻其严重后果。
- 向参加 HIV/AIDS 疫苗试验的健康受试者提供文件证明他们参加了疫苗试验，他们的艾滋病病毒或血清抗体阳性是由于接种疫苗而不是自然感染所致。

3. 医生和病人之间的机密

3.1 医生的责任

- 负责病人诊治的临床主管医生有责任严格保守病人信息的秘密，仅仅公开给：
 - ✧ 有合法权利得到这些信息的人，如与执行诊疗任务有关的其他主治医师、护士、或其他卫生保健工作人员等。
- 临床主管医生不应将任何可识别病人身份的信息公开给研究者，除非同时满足以下两个条件：

- ◇ 获得病人的同意。
- ◇ 伦理委员会批准这类公开行为。

3.2 利用医疗病历记录的研究

医生和其他卫生保健专业人员在病历或其他档案中记录了他们的观察和干预措施的详细信息。流行病学研究可能经常利用这些记录。

- 这类研究通常难以获得每位可识别身份病人的知情同意；当研究符合本指南第五章有关免除知情同意的规则，并有保守机密的安全措施，伦理委员会可以免除知情同意的要求。
- 对于临床医疗病历的研究，应在最初的知情同意时预见到将来的研究计划，并请求同意。例如，医疗机构可以通知所有新来病人，他们的病历档案可能会因研究目的被利用，给予患者同意或拒绝这种利用的机会。

三、遗传学研究的保密问题

1. 利用可识别受试者身份的生物标本，进行已知临床或预后价值的遗传学研究

- 必须获得受试者的知情同意，或法定代理人的同意。
- 如果符合免除知情同意的条件并得到伦理委员会批准，必须使生物标本完全的匿名并脱离有关联系，以保证从该研究不会得到有关具体个人的信息、或反馈给他们。

2. 生物标本不是完全匿名，并且预料到可能有正当的临床或研究的理由，需要将遗传学研究的结果和受试者相联系

- 研究者应向受试者保证，受试者的身份将通过生物标本的安全编码、限制访问数据库而得到保护。向受试者解释这些过程。
- 出于医学的、或者研究的理由，要将遗传试验的结果报告给受试者或受试者的医生时，受试者应该被告知将要发生这种公开、以及试验标本将被清楚的标记。
- 未经受试者同意，研究者不得将诊断性遗传学研究结果公开给受试者的亲属。
 - ◇ 研究方案应说明：没有受试者同意情况下防止将结果公开的措施。
 - ◇ 上述措施应在知情同意过程中清楚地加以解释。

第八章 弱势群体的特殊保护

一、原则

- 一些群体和个人特别脆弱，更有可能被虐待或遭受更多的伤害。

所有的弱势群体都应得到特殊的保护（赫尔辛基宣言 2013 年，第 19 条）。
- 涉及弱势人群的医学研究，惟有这项研究是针对该人群的健康需要或是此人群优先关注的问题，并且这个研究在非弱势人群中无法开展的情况下，方能认为这项研究是正当的。此外，该人群应当能从研究获得的知识、实践或干预措施中获益（赫尔辛基宣言 2013 年，第 20 条）。
- 对不知情同意能力的潜在受试者，医生必须寻求其法定代理人的知情同意。上述潜在受试者绝不能被纳入到一个不可能带给他们益处的研究中，除非研究旨在促进该

潜在受试者所代表的人群的健康,且研究不能以能够提供知情同意的受试者代为进行,同时研究仅造成最小风险和负担。(赫尔辛基宣言 2013 年,第 28 条)。

- 研究涉及因身体或精神状况而不能做出同意意见的受试者时,如丧失意识的患者,惟有在阻碍给出知情同意的身体或精神状况是该研究人群的一个必要特征时,研究方可开展。这种情况下,医生应寻求法定代理人的知情同意。如果无法联系到法定代理人,而且研究不能延误时,研究可以在没有获得知情同意的情况下进行。前提是,研究方案中陈述了需要纳入处于不能做出同意意见情况下的受试者的特殊理由,且该研究已得到了伦理委员会的批准。研究者必须尽早地从受试者或法定代理人处获得继续参与研究的同意意见(赫尔辛基宣言 2013 年,第 30 条)。

二、审查要点

1. 定义

弱势人群是指那些相对地(或绝对地)没有能力维护自身利益的人。更正式地说,他们没有足够的权力、智力、教育、财力、力量、或其他必需的属性来保护他们的自身利益。通常被认为弱势的群体,是指那些能力或自由受到限制而无法给予同意或拒绝同意的人。

- 无能力自主决定同意或拒绝的人群,如:
 - ✧ 儿童。
 - ✧ 因为精神障碍而不能给予知情同意的人。
- 可能受到强迫或不正当影响的人群,如:
 - ✧ 等级群体中处于下级或从属地位的成员,如:医学生和护理专业学生,实验室的工作人员,制药公司的雇员,部队的士兵等。该人群同意的性质需要谨慎考虑,因为他们同意自愿参加可能受到不适当地影响(不论合理与否)。
 - ✧ 老人通常被认为是弱势的,他们可能处在公共福利机构照料之下,或有不同程度的痴呆。
 - ✧ 接受生活福利费或社会援助的人,贫民和失业者,急诊室的病人,少数民族,无家可归者,流浪汉,难民或被迫流离者,服刑人员,患不治之症的病人,以及不熟悉现代医疗概念的社会成员。
 - ✧ 患有严重的、可能致残或致命疾病者。

2. 选择弱势群体参加研究的理由与特殊保护措施

涉及弱势群体临床研究的中心问题是,该研究可能导致参加研究的负担和利益分配不公平。

邀请弱势群体参加临床研究需要特殊的理由,如果选择他们,必须切实履行保护他们权利和健康的措施。

临床研究纳入弱势群体受试者,伦理委员会需要确信:

- 若以非弱势人群为受试对象,无法达到预期的研究目的。
- 研究是为获得该弱势群体(或者是受试者本人,或弱势人群中其他相同处境的成员)特有的、或独特的疾病、或其他健康问题的改良的诊断、预防或治疗的知识。
- 作为研究成果的诊断、预防或治疗产品成为可利用时,通常要保证能合理地用于受试者、以及从中招募受试者的弱势群体中的其他成员。

- 不能提供与健康相关的直接受益前景的研究干预措施或治疗程序，所伴随的风险不应超过对这类人常规体格检查或心理学检查的风险，除非伦理委员会批准可以比这个水平的风险略有增加。
- 当可能的受试对象无能力、或因其它原因不能充分地给予知情同意时，他们的同意要由他们的法定监护人或其他合法代表的许可作补充。

一般来说，临床研究必须先研究弱势程度较小的人群，再涉及弱势程度较大的人群。

三、涉及儿童的研究

1. 背景

我国《民法典》的规定：

- 第十七条 十八周岁以上的自然人为成年人。不满十八周岁的自然人为未成年人。
- 第十八条 成年人为完全民事行为能力人，可以独立实施民事法律行为。
- 十六周岁以上的未成年人，以自己的劳动收入为主要生活来源的，视为完全民事行为能力人。
- 第十九条 八周岁以上的未成年人为限制民事行为能力人，实施民事法律行为由其法定代理人代理或者经其法定代理人同意、追认；但是，可以独立实施纯获利益的民事法律行为或者与其年龄、智力相适应的民事法律行为。
- 第二十条 不满八周岁的未成年人为无民事行为能力人，由其法定代理人代理实施民事法律行为。
- 第二十一条 不能辨认自己行为的成年人为无民事行为能力人，由其法定代理人代理实施民事法律行为。
- 八周岁以上的未成年人不能辨认自己行为的，适用前款规定。

未成年人不具有完全民事行为能力，属于弱势群体，邀请他们参加临床试验，伦理审查需要考虑一些特殊问题。18 周岁以下的未成年人均界定为“儿童”。

2. 研究的合理性

研究儿童期疾病和儿童特别易感的状态（如疫苗试验）、以及既用于儿童又用于成人的药品的临床试验，儿童的参与是绝对必要的。现在已经普遍公认，作为一般规律，任何可能适用于儿童的新的治疗、诊断或预防产品在上市前，申办者必须评价其对儿童的安全性和有效性。

涉及儿童的临床研究，研究者必须确保：

- 以成人为受试对象，研究不能同样好地进行。
- 研究的目的是获得有关儿童健康需要的知识。
- 每位儿童的父母或法定代理人给予了同意。
- 已获得每位儿童在其能力范围所给予的同意（赞成）。
- 儿童拒绝参加、或拒绝继续参加研究的意见将得到尊重。

3. 风险的特殊考量

- 痛苦最小化和风险最小化的设计原则。
- 不大于最小风险。

- 大于最小风险，个体受试者有直接受益前景的研究：
 - ✧ 受试者的预期受益证明所涉及的风险是正当的。
 - ✧ 研究风险和受益比至少与现有备选的干预措施相当。
- 大于最小风险，个体受试者没有直接受益前景的研究：
 - ✧ 风险稍大于最小风险。
 - ✧ 研究干预措施对受试者的影响与他们实际的医疗状态相当。
 - ✧ 研究干预有望对受试者人群的疾病和身体状况产生普遍性知识，该知识对于理解和改善受试者人群的疾病和身体状况非常重要。

4. 儿童的赞同

4.1 赞同（同意参加研究的肯定意见）

- 儿童和未成年人参加临床试验应该获得其父母或法定代理人的知情同意，并在儿童发育和智力程度允许范围内告知其研究情况，征求儿童的合作意愿。
- 10周岁以上的儿童，应获得他们本人的同意。
- 通常，还没有达到法定知情同意年龄的儿童可以理解知情同意的含意，并能履行必要的程序；因此他们能够有意识的同意充当受试者。
- 没有表示反对，但是也没有给予肯定性同意，不应该被解释为赞同。
- 如果儿童受试者在研究期间成长为能够给予独立的知情同意，应该征求他们继续参加研究的知情同意并尊重他们的决定。

4.2 有意识的反对/明确的反对

- 定义：相当多的儿童发育尚不成熟，不能表示有理解力的同意或赞成，但可以对所提议的治疗程序表达一种“有意识的反对/明确的反对”，即不赞成或拒绝的表情。
- 年纪较大儿童明确的反对与婴儿的行为不同，婴儿可能对几乎所有刺激的反应都是啼哭或者退缩。较大儿童更有能力给予同意，应该优先于幼儿或婴儿被选为受试者，除非对先入选年幼儿童的年龄有合理的科学依据。
- 即使有父母的同意，儿童有意识的反对/明确的反对参加研究应无例外地得到尊重。

4.2.1 如果儿童需要的治疗在研究以外的条件下不能获得，研究干预措施预示有治疗效果，并且没有令人满意的替代疗法，孩子有意识的反对/明确的反对的处理可分为以下2类情况：

- 如果孩子非常年幼或发育不成熟，父母或者监护人可以不顾孩子的反对。
- 如果孩子年龄较大并且几乎能够给予独立的知情同意，除应获得父母或监护人的同意外，还应获得伦理委员会的批准。

4.2.2 患有可能致命疾病，研究干预有希望维持或延长生命，而且没有令人满意的替代疗法，孩子有意识的反对/明确的反对的处理原则：

- 父母可以违背孩子的意愿，坚持要求研究者继续实施研究干预措施。
- 获得伦理委员会的批准。

5. 父母或监护人的同意

- 未成年人参加临床研究，必须获得其父母或监护人的同意。

- ✧ 父母是未成年子女的监护人。
 - ✧ 未成年人的父母已经死亡或者没有监护能力的,由下列有监护能力的人按顺序担任监护人:
 - ✧ (一) 祖父母、外祖父母;
 - ✧ (二) 兄、姐;
 - ✧ (三) 其他愿意担任监护人的个人或者组织,但是须经未成年人住所地的居民委员会、村民委员会或者民政部门同意。(《民法典》)
 - 只需要获得父母一方的同意的临床试验:
 - ✧ 不大于最小风险。
 - ✧ 或大于最小风险,但受试者有直接受益的前景。
 - ✧ 如果父母一方去世,或身份无法确认,或无民事行为能力,或经过合理的努力仍无法联系,或者只有父母一方对未成年人的照顾和监管负有法律责任,可以只获得父母一方的知情同意。
 - 父母双方必须同时给予知情同意的临床试验:
 - ✧ 大于最小风险,并且受试者没有直接受益前景的研究。
6. 父母或监护人的参与
- 为儿童参加研究做出许可的父母或监护人应有机会,在适当的程度上参与观察研究的进行,以便能使孩子退出研究,如果父母或监护人判定这样做是从孩子的最大利益出发。
7. 心理学和医学支持
- 涉及儿童的研究应在儿童和父母能够获得充分的医学和心理上支持的情况下实施。
 - 作为对儿童的加强保护,研究者可以就关于孩子参加该研究的问题获得孩子的家庭医师、儿科医师或其他卫生保健工作者的建议。
 - 如果研究明显不同于常规治疗,应该邀请父母一方或双方在场给孩子安慰,必要时,代表儿童与未成年人处理相关事宜。
 - 如果研究不允许父母在场,应该加以解释,并且在知情同意书中明确说明。
8. 知情同意的特殊考量
- 儿童作为受试者,必须征得其法定监护人的知情同意并签署知情同意书。
 - 当儿童能做出同意参加研究的决定时,还必须征得其本人同意。
 - ✧ 提供给儿童和未成年人受试者的知情告知信息,应以符合他们年龄和理解水平的语言和文字表述解释研究信息。
 - ✧ 8周岁以上的未成年人,必须获得其参加研究的同意;如果其具备相应的阅读和理解能力,应要求其签署知情同意书。
 - ✧ 8周岁以下的儿童,如果能做出同意参加研究的决定时,也应获得其参加研究的同意。
 - 告知儿童的父母或监护人,他们可以在什么程度上观察研究的进行,并可以从孩

子的最大利益出发，决定孩子退出研究。

9. 涉及公共福利机构的儿童和未成年人的研究

- 公共福利机构中的儿童没有父母，或其父母在法律上无权给予同意，关于招募这些儿童进行研究的合理性，伦理委员会在审查中应寻求熟悉公共福利机构儿童情况的独立顾问的意见。
- 应获得法定监护人的同意。公共福利机构的工作人员，即使是合法监护人，一般不被认为是代理知情同意的合适人选。
- 对已经由法院指令由公共福利机构托管的儿童和未成年人，纳入他们参加研究需要法院授权代理人。
- 当儿童能做出同意参加研究的决定时，还必须征得其本人同意。

10. 药物 I 期临床试验或疫苗 I、II 期临床试验

- 一般而言，儿童不适合药物 I 期临床试验或疫苗 I、II 期临床试验，但这类试验在成人研究显示有治疗或预防效果后是允许的。
- 目标疾病为儿童所特有，或临床表现与成人不同，儿童参加试验是合适的。

四、涉及精神障碍人群的研究

1. 定义

- 精神障碍是各种精神或心理异常的总称，又称精神和行为障碍，或精神疾病。
- 大多数精神障碍的患者能够理解研究的性质和研究的风险，能够做出自主决定；本指南是指那些没有能力给予充分知情同意或由于病情恶化变得暂时没有能力的精神障碍。

2. 研究的合理性

- 研究的目的是为获得有关精神障碍者特有的健康需要的知识、并且只能在他们身上进行的试验。
 - ✧ 在给予充分知情同意能力没有受损的人身上能同样好地进行研究，这类人就不能成为受试者。
 - ✧ 对于探索某些严重智力或行为障碍的病因和治疗的大部分研究，他们显然是唯一合适的受试者。
- 已获得与每位受试者能力程度相应的同意，受试者拒绝参加研究应始终受到尊重。
- 应获得其法定监护人的同意。

3. 知情同意的特殊考量

- 监护人的同意。
 - ✧ 监护人：①配偶；②父母；③子女；④其他近亲属；⑤其他愿意担任监护人的个人或者组织，但是须经被监护人住所地的居民委员会、村民委员会或者民政部门同意。（《民法典》）
 - ✧ 即使有监护人的“同意”，仍应尊重“能力低下者”本人的感觉和意愿。

- ◇ 公共福利机构的工作人员，即使是合法监护人，一般不被认为是代理知情同意的合适人选。
- ◇ 对已经由法院指令由公共福利机构托管的精神障碍患者，纳入他们参加研究需要法院授权代理人。
- 对于能够理解研究的性质和研究的风险，给予知情同意的精神障碍的患者，应在他们精神状态许可范围内征得其本人对参加与否表示同意和拒绝，他们任何反对参加对他们没有直接受益的研究应始终受到尊重；绝对不可以在没有他本人同意的情况下将其纳入临床研究。
- 精神障碍患者被认为没有能力给予知情同意之前，应当有明确的证据表明其患有影响其推理或判断能力的严重精神障碍，或由于精神障碍病情恶化变得暂时没有能力。
 - ◇ 伦理委员会可以要求由独立的、有资格的专家评估受试者给予知情同意的能力。
 - ◇ 精神障碍病人的理解和决定能力可能会随着疾病的自然病程、治疗效果、药物的作用、全身健康状况、以及其它因素而波动；因此，知情同意能力应进行定期再评估。
 - ◇ 当精神障碍患者能做出同意参加研究的决定时，还必须征得其本人同意。

4. 由于精神障碍不能给予充分知情同意者，同时罹患其他严重疾病的情况

精神障碍不能给予充分知情同意者，同时患有严重疾病、或有患严重疾病的危险，如艾滋病病毒感染，癌症或肝炎：

- 不应排除他们参加有预期治疗或预防效果的研究药品、疫苗或医疗器械的临床研究，尤其当没有更好的或相同的治疗或预防措施的时候。

第九章 涉及妇女、孕妇的研究

一、涉及妇女的研究

1. 背景

- 育龄期妇女在研究期间有怀孕的可能，其本身不能作为排除或限制参加研究的理由。
- 涉及人类受试者的临床研究应包括不同的性别，这样研究结果可以使得患有该疾病的所有人群都能受益，特别是妇女易患疾病的研究。排除生物学上能够受孕的妇女参加临床研究的政策是不公平的，因其使妇女这一群体丧失从研究得出的新知识的利益。而且，这也是对妇女自主权的冒犯。
- 如果是在基于人群的研究中，某个性别被排除在外，研究者必须提供明确的有说服力的理由。
- 在进行研究设计和符合研究目的的样本量计算时应该考虑性别问题。

2. 选择育龄期妇女作为受试者的条件

- 详尽讨论研究对孕妇和胎儿的风险，是妇女做出参加临床研究理性决定的先决条

件。

- 应以妊娠试验确认受试者未受孕，并在研究开始之前采取有效的避孕方法；如果由于宗教或其它原因，不能采取避孕措施，则研究者不应招募可能怀孕的妇女进行可能有这类风险的研究。
- 如果研究的潜在风险足以要求排除孕妇参加，就必须明确排除可能妊娠妇女参加研究，或确保育龄期妇女在研究期间及其后一段时间不受孕，或者对她们进行单独的研究。

3. 知情同意的特殊考量

- 信息告知
 - ✧ 应帮助她们理解如果在研究期间受孕，特定治疗或研究程序可能对胚胎或胎儿、她本人或具有当前已知的、或不可预测的风险。
 - ✧ 建议在研究期间甚至在研究结束后的一段时间内避孕或中止哺乳。
 - ✧ 一旦怀孕，要立即通知研究者。
 - ✧ 如果受孕可在两个方案中选择：自愿地退出研究，或终止妊娠。如果不终止妊娠，应该向她们保证医疗随访。
- 知情同意的过程
 - ✧ 生活在某些地区的妇女习惯于服从权威或丈夫（甚至服从于儿子），在这张情况下，研究者在知情同意过程中要给予特别的关心，以保证她们有充分的时间、适当的环境、根据明确给予的信息做出决定。
- 同意的决定
 - ✧ 在涉及育龄期妇女的研究中，不论怀孕与否，只需要该妇女本人的知情同意，她就可参加研究。配偶或伴侣的许可决不能代替个体的知情同意。
 - ✧ 如果妇女希望在决定参加研究以前，和她们的配偶或伴侣商量、或自愿地获得他们的许可，这不仅在伦理上是允许的，而且在有些情况下是非常可取的。然而，严格要求配偶或伴侣的授权，有违尊重个人的独立原则。

二、涉及孕妇的研究

1. 背景

- 应假定孕妇有资格参加生物医学研究。

2. 研究的合理性

- 只有当研究是针对孕妇或胎儿特有的健康需要，或针对孕妇总体的健康需要，并且如果适用，有来自动物实验、尤其是关于致畸和致突变风险的可靠证据予以支持，才能在孕妇群体中实施研究。
- 涉及孕妇的研究可能对妇女及其胎儿，以及由胎儿成长的人，带来风险和可能的受益，因而要证明其合理性是复杂的。

3. 风险与受益的考量

- 出于科学的理由，临床前研究包括：怀孕动物和非怀孕妇女的研究，以实施并提供

数据以评估对胎儿和妇女的风险。

- 对胎儿的风险是由对孕妇和胎儿有预期受益的干预或程序所致。
- 对胎儿的风险不大于最小风险且能产生生物学知识，且不能以其他方式获得。
- 以最小的风险完成研究的目的。

4. 知情同意的特殊考量

- 信息告知
 - ✧ 充分告知有关她们自己、她们的身孕、胎儿和她们的后代、以及她们的生育力的风险和受益。
- 同意的决定
 - ✧ 关于风险可接受性的决定作为知情同意过程的一部分应该由母亲做出。
 - ✧ 针对胎儿健康的研究，即使没有或没有明确的有关风险的证据，如果可能，对胎儿风险可接受的决定也应征求父亲的意见，除非无法获得其同意，如无法到场、无行为能力、暂时失能、或怀孕是由于强奸或乱伦所致

5. 其他的特殊考量

- 不能向终止妊娠提供激励、金钱或其他补偿。
- 研究人员无权参与终止妊娠的时间、方法或措施的决定。
- 研究人员无权参与新生儿生存问题的决定。
- 在有些群体或地区，文化信仰认为胎儿比妇女的生命或健康更重要，妇女可能感到是被迫参加，或被迫不参加研究。应采取特别保护措施，防止不适当地劝诱孕妇参加对胎儿有直接受益前景的干预措施的研究，特别是当研究可能对孕妇造成伤害时。
- 在胎儿异常不被认为是流产适应症的地方，如果受试者参加研究确实可能导致胎儿异常，就不应招募孕妇参加研究。
- 研究者应在涉及孕妇的研究方案中包括监测怀孕结果的计划，即关于妇女的健康以及孩子近期和远期的健康。

第十章 国外机构发起的研究

国外机构发起的研究是指在我国（东道国）进行，但由一个国外的国际或国家的组织或医药公司与东道国有关当局、机构和个人合作或达成协议，来申办、资助，有时全部或部分承担实施的研究。

一、原则

- 在外部资助和多中心研究的情况下，来自不同机构或国家的研究伦理委员会，应当建立有效的沟通。对于外部资助的研究，东道国和资助机构均须开展伦理审查。
- 外部资助研究：研究可能由外部资助，这意味着它是由外部组织资助、提供资金，有时，根据与承办社区的合作协议，研究全部或部分由外部组织来开展。外部申办方必须与当地单位合作。（见“准则 8：研究及其审查中的合作伙伴关系和能力建设”）。如果研究者和申办方计划实施的研究，是在没有研究伦理委员会或伦

理委员会缺乏足够培训的地方进行，那么在研究启动之前，他们应根据当地的能力帮助建立和健全此类委员会，并提供研究伦理教育，（见“准则 8：研究及其审查中的合作伙伴关系和能力建设”）。

- 外部资助的研究必须在申办方所在地和研究实施地审核。伦理标准应该与申办单位所在的国家一样严格。见“准则 2：在资源贫乏地区开展的研究”。当地伦理委员会必须完全有权反对他们认为不伦理的研究。（CIOMS 涉及人的健康相关研究国际伦理指南 2016，准则 23）。

二、审查要点

1. 伦理审查的特殊职责

1.1 国外申办国或国际组织的伦理委员会的特殊职责

- 判定科学方法是否合理并符合研究目标。
- 所研究的药品、疫苗、设备或程序是否足够符合安全标准。
- 研究在东道国而不是在申办者所在国或其他国家实施是否存在合理的理由。
- 研究方案是否符合国外申办者所在国或国际组织的伦理标准。

1.2 我国伦理委员会的特殊职责

- 研究目标是否针对本国的健康需要。
- 根据我国的社会风俗和传统，判断研究方案各个方面的伦理可接受性。
 - ✧ 获取知情同意的方法、尊重可能的受试对象权利的其他方面、以及所提议的保护研究受试者健康的方法的可接受性。
 - ✧ 根据当地社会的礼物互赠及其他风俗和传统，就物质利益或激励措施是否合适提出建议。
- 根据我国受试人群的文化和道德标准，审查研究计划的依从性。

2. 东道国的健康需要

2.1 规则

- 研究是针对实施研究所在地人群或社会的健康需要。
- 任何干预措施或开发的产品，或获得的知识，都将被合理地用于使该人群或社会受益。

2.2 健康需要

- 研究是针对实施研究所在地人群或社会的健康需要：
 - ✧ 某一疾病在这一人群中流行，需要新的或进一步的研究。同时，该人群将获得成功的干预措施、或其他健康受益。
 - ✧ 如果研究实施国绝大部分人群负担不起试验产品，而研究所获得的知识主要使能够买得起试验产品的人群受益，那么该项研究就具有“出于私利的利用”的特征，因而是道德的。

三、国外申办者提供健康医疗服务的道德义务

国外申办者提供卫生保健服务的义务因特定的研究情况和东道国的需要而异。申办者在特定研究中的义务应在研究方案中阐明。

国外申办者在伦理上有义务确保可获得：

- 安全地进行研究所必须的卫生保健服务。
 - ✧ 研究方案应详细说明在研究期间及研究后，受试者本人、从中筛选受试者的人群或东道国、地区可得到的哪些卫生保健服务，服务持续多长时间并在知情同意的过程和文件中详细说明。
 - ✧ 虽然申办者一般不必提供实施研究所需范围以外的卫生保健服务，但如果这样做，在道德上是值得称赞的。典型的这类服务包括治疗在研究过程中所患的疾病。例如：可能同意治疗在针对传染病免疫的疫苗试验中感染的该传染病，或对与研究无关的伴随发生的病症提供治疗。
- 治疗由于研究干预措施而受到损害的受试者。
 - ✧ 有责任保证因研究干预措施而受到损害的受试者获得免费医疗，并有责任向这类损害而致死亡或残疾提供赔偿。
- 申办者承诺中的一个必须部分，将作为研究成果的有益干预措施或产品将合理地用于有关人群或社会，使之受益。

四、加强伦理和科学审查能力以及生物医学研究的能力

1. 国外申办者在伦理上的义务

国外申办者在伦理上有义务促进东道国、地区或机构可持续的、独立的科学和伦理审查能力以及生物医学研究的能力。

- 许多国家、地区或机构没有能力评审或确保在其管辖范围内所提议的或进行的生物医学研究的科学性或伦理的可接受性。
- 由国外机构发起的合作研究，申办者和研究者在伦理上有义务保证，在这些国家、地区或机构中由他们负责的生物医学研究项目将对该国或地区、机构的生物医学研究的设计和实施能力起到有效的促进作用，并为这类研究提供科学和伦理审查和监查。

2. 能力培养的工作，包括（但不限于）：

- 建立和加强独立的、有能力的伦理审查程序/伦理委员会。
- 加强研究能力。
- 发展适用的卫生保健以及生物医学研究的技术。
- 培训研究和卫生保健人员。
- 对从中筛选受试者的人群进行教育。

3. 能力培养的计划

- 研究方案中应有促进这些能力的具体计划。
- 合理预期培养的能力大小应与研究项目的规模相适应。例如
 - ✧ 仅涉及回顾性调查病历的简单流行病学研究，可能几乎不需要培养这些能力，而一个预期持续两、三年的大规模疫苗领域的试验，可能需要国外申办者做出相当大的努力。

4. 能力培养的目标

- 具体的能力培养目标应通过国外申办者与东道国、地区或机构的对话和协商来决定和完成。例如：
 - ✧ 国外申办者可能要雇用，必要时，训练当地的人作为研究者、研究助理或数据管理员。
 - ✧ 根据需要为能力培养提供适当的财务、教育和其它帮助。
 - ✧ 为避免利益冲突，保证伦理审查的独立性，经济资助不应直接提供给伦理委员会；资金应该提供给东道国的有关政府部门或伦理委员会所隶属的机构。

附录 1：人体生物医学研究方案（或相关文件）中包含的项目

- 研究题目；
- 非专业语言的研究摘要；
- 明确说明研究的理由，研究的重要性以及满足研究所在国家/人群的需求；
- 研究人员对该研究提出的伦理问题和考虑的看法，如果适当，提出如何处理这些问题的意见；
- 该主题的所有先前研究摘要，包括研究人员和申办者已知的未发表研究，以及该主题以前发表的研究信息，包括动物研究的性质，范围和相关性，以及其他临床前和临床研究
- 声明本指南规定的伦理原则将得到执行；
- 以前提交伦理审查的方案及其结果的说明；
- 研究实施场所的简要说明，包括研究安全和适当实施所需的足够设施的信息，以及涉及国家或地区相关的人口统计和流行病学的信息；
- 申办者的名称和地址；
- 主要研究人员和其他研究人员的姓名，地址，机构隶属关系，资格和经验；
- 试验或研究的目标，假说或研究问题，假设及其变量（Guideline.1）；
- 试验或研究设计的详细说明。在对照临床试验的情况下，描述应包括但不限于：是否随机分配到治疗组（包括随机化方法），以及该研究是盲法的（单盲，双盲）还是开放；
- 按研究目的所需受试者的数量，以及这是如何统计确定的；
- 潜在受试者的纳入或排除标准，以及根据年龄，性别，社会或经济因素或其他原因排除任何人群的理由；
- 研究受试者涉及儿童或青少年，无法给予知情同意的人，或弱势个人或群体的理由，描述针对该人群风险控制的特殊保护措施；
- 招募过程，例如广告，以及招募过程所采取的保护隐私和机密的步骤；
- 所有干预措施的描述和说明（所用治疗方法，包括试验药物和对照药物的给药途径，剂量，剂量间隔和疗程）；
- 研究过程中停止标准治疗或不给予标准治疗的计划和理由，包括对受试者造成的任何风险；
- 研究期间任何其他可能被给予、或允许给予、或禁忌的治疗（Guideline.6）；

- 临床和实验室检测，以及其他需要进行的检测；
- 所使用的标准化病例报告表的样本，记录治疗反应的方法（说明评估的方法，以及测量的频率），随访程序，以及如果适用的话，建议采取的措施以确定人员对治疗的依从程度；
- 受试者退出研究或临床试验、或者（在多中心临床研究中）一个中心的研究被终止、或者整个研究被终止的规则或标准；
- 记录和报告不良事件或不良反应的方法，以及处理并发症的规定（Guideline.4,23）；
- 不良反应的已知或可预测的风险，包括每一项建议的干预，以及对任何试验药物，疫苗或程序所附带的风险；
- 对受试者和其他人的研究潜在的个人利益；
- 研究对人群的预期受益，包括研究可能产生的新知识；
- 对伴有大于最小风险的身体损害的研究，为这种损害提供的治疗，治疗的资助，研究相关的残疾或死亡提供的补偿（Guideline.14）等计划的细节，包括保险覆盖的范围；
- 继续获得已证明显著有效的研究干预的规定，说明其方式，涉及继续获得研究干预的各方，以及负责支付费用的组织，以及继续将维持多久；
- 对孕妇的研究，如果适当的话，监测怀孕结果的计划，既要监测妇女的健康状况，也要监测儿童的短期和长期健康状况；
- 建议获得个人知情同意的方法，以及计划向潜在受试者告知信息的程序，包括负责获得
- 同意的人员的姓名和职位；
- 当受试者不具备知情同意的能力，令人满意的保证是获得正式授权人的许可，或者，如果孩子发育已经足够成熟能够了解知情同意的含义但尚未达到法定的同意年龄，应获得其知情同意或赞成，以及父母，法定监护人或其他正式授权代表的许可；
- 说明鼓励潜在受试者参加研究的任何经济的、或其他的劝诱或激励措施，例如提供支付现金，礼品，或免费服务或设施，以及受试者承担的任何财务义务，例如医疗护理的付款；
- 下列活动的计划和程序及其负责人：向受试者传达有关该研究的信息（例如损害或利益），或同一主题其它研究有关可能影响受试者继续进行研究意愿的信息；
- 向受试者告知研究结果的计划；
- 有关保护个人信息机密性和尊重个人隐私的规定，包括为防止在未经受试者同意的情况下，将受试者的基因检测结果泄露给直系亲属的预防措施；
- 关于如何建立个人身份的编码（如有），保存在何处，以及何时、如何、何人在紧急情况下破盲；
- 任何可预见的进一步使用个人数据或生物材料；
- 描述研究的统计分析计划，包括中期分析计划（如果有的话），以及必要时提前终止整个研究的标准；
- 因研究或试验目的而给予的药物或其他干预措施的持续性的安全监察计划，如果适当，为此目的任命一个独立的数据监察（数据和安全监察）委员会；

- 方案中引用的参考文献列表；
- 研究经费的来源和数额：赞助研究的组织，以及申办者对研究机构，研究人员，研究受试者，以及相关社区的财务承诺的详细说明；
- 对可能影响研究者或其他研究人员判断的经济利益冲突或其他利益冲突的处理安排：向机构利益冲突委员会报告此类利益冲突；该委员会将该信息的有关细节通报伦理审查委员会；以及伦理委员会关于利益冲突的信息应告知受试者的决定，将该决定信息告知受试者；
- 对于计划在低资源环境开展的研究，申办者对东道国健康相关研究的科学和伦理审查的能力建设做出的贡献，并保证能力建设目标符合受试者及其所在地区的价值观和期望；
- 向研究伦理委员会送审的研究方案或文件应包括（持续）社区参与计划的描述，以及为社区参与活动分配的资源。这些文件必须阐明已经完成和将要完成的工作，何时和由谁来确保社区被清晰地定位和定义，并且可以积极参与整个研究，以确保研究与社区相关并被社区接受。在可行的情况下，社区应参与研究方案和文件的实际讨论和准备；
- 特别是在企业申办者的情况下，合同约定谁有权出版研究结果，谁负责准备并向主要研究人员提交结果报告的文本草案这一强制性义务；
- 如果是阴性结果，酌情通过出版或向药物注册机构报告，保证结果是可获得的；
- 计划发表的研究结果，在某些领域（例如流行病学，遗传学，社会学）可能对社区、社会、家庭、或种族或族裔界定的群体的利益构成风险，为最大限度地降低这些群体的风险，特别是维护研究期间和研究后的机密性，并以尊重所有相关方利益的方式发布所得数据；
- 一项声明：任何证明数据伪造的证据都将根据申办者的政策处理，针对这些不可接受的行为采取适当的行动

附录 2：医疗器械临床试验的管理规定

1. 医疗器械的分类

- 第一类：风险程度低，实行常规管理可以保证其安全、有效的医疗器械。
- 第二类：具有中度风险，需要严格控制管理以保证其安全、有效的医疗器械。
- 第三类：具有较高风险，需要采取特别措施严格控制管理以保证其安全、有效的医疗器械。

2. 医疗器械临床试验的分类

医疗器械临床试验分为：医疗器械临床试用和医疗器械临床验证。

- 临床试用：
 - ◇ 是指通过临床使用来验证该医疗器械理论原理、基本结构、性能等要素能否保证安全性有效性。
 - ◇ 医疗器械临床试用的范围：市场上尚未出现过，安全性、有效性有待确认的医疗器械。
- 临床验证：
 - ◇ 是指通过临床使用来验证该医疗器械与已上市产品的主要结构、性能等要素是

否实质性等同，是否具有同样的安全性、有效性。

- ✧ 医疗器械临床验证的范围：同类产品已上市，其安全性、有效性需要进一步确认的医疗器械。

3. 医疗器械的管理

- 第一类医疗器械实行备案管理。第二类、第三类医疗器械实行注册管理。
- 境内第一类医疗器械备案，备案人向设区的市级食品药品监督管理部门提交备案资料。
- 境内第二类医疗器械由省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门审查，批准后发给医疗器械注册证。
- 境内第三类医疗器械由国家食品药品监督管理总局审查，批准后发给医疗器械注册证。
- 进口第一类医疗器械备案，备案人向国家食品药品监督管理总局提交备案资料。
- 进口第二类、第三类医疗器械由国家食品药品监督管理总局审查，批准后发给医疗器械注册证。
- 香港、澳门、台湾地区医疗器械的注册、备案，参照进口医疗器械办理。
- 临床试验应当获得医疗器械临床试验机构伦理委员会的同意。列入需进行临床试验审批的第三类医疗器械目录的，还应当获得国家食品药品监督管理总局的批准。
- 国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心以国家食品药品监督管理总局名义作出第三类高风险医疗器械临床试验审批决定。
- 办理第一类医疗器械备案，不需进行临床试验。申请第二类、第三类医疗器械注册，应当进行临床试验。

有下列情形之一的，可以免于进行临床试验：

- （一）工作机理明确、设计定型，生产工艺成熟，已上市的同品种医疗器械临床应用多年且无严重不良事件记录，不改变常规用途的；
- （二）通过非临床评价能够证明该医疗器械安全、有效的；
- （三）通过对同品种医疗器械临床试验或者临床使用获得的数据进行分析评价，能够证明该医疗器械安全、有效的。

4. 医疗器械临床试验的前提条件

- 该产品具有复核通过的注册产品标准或相应的国家、行业标准。
- 该产品具有自检报告。
- 该产品具有国务院食品药品监督管理部门会同国务院质量技术监督部门认可的检测机构出具的产品型式试验报告，且结论为合格。
- 受试产品为首次用于植入人体的医疗器械，应当具有该产品的动物试验报告。其它需要由动物试验确认产品对人体临床试验安全性的产品，也应当提交动物试验报告。

参考文献：

1. 中华人民共和国执业医师法，1998

2. 中华人民共和国药品管理法，2019
3. 国家卫生健康委员会《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》，（2016）
4. 国家食品药品监督管理局、国家卫生健康委员会、：《药物临床试验质量管理规范》，2020
5. 国家食品药品监督管理局：《药物临床试验伦理审查工作指导原则》，2010
6. 中华人民共和国国务院令：《医疗器械监督管理条例》，2017
7. 国家食品药品监督管理局：《医疗器械注册管理办法》，2014
8. 国家食品药品监督管理局，中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会：《医疗器械临床试验质量管理规范》，2016
9. WMA：Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013
10. CIOMS：International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, 2016
11. U.S. Department of Health and Human Services, et al：Guidance for Institutional Review Boards, Clinical Investigators, and Sponsors. Exception from Informed Consent Requirements for Emergency Research, 2006
12. UNICEF/UNDP/World Bank/WHO/TDR.：Operational Guidance: Information Needed to Support Clinical Trials of Herbal Products, 2005