

伦理审查中方案主审表使用研究*

李 晓,吕晓东**,于 萍

(辽宁中医药大学附属医院 沈阳 110032)

摘 要 涉及人体的生物医学研究必须经过伦理审查,如何提高伦理委员的审查质量,不只靠委员自身,一个好的方案主审工作表是帮助伦理委员会提高方案审查质量的必要手段。主审委员在审查过程中,主审工作表有助于主审委员对临床研究项目的整体考量,提高审查效率及审查质量。

关键词 伦理审查 方案主审工作表 临床使用 审查质量

doi: 10.11842/wst.2013.05.070 中图分类号:R052 文献标识码:A

近 20 年来,由于生物医学研究突飞猛进发展,医学科研伦理审查越来越受到重视,我国伦理审查体系逐渐完善起来,伦理审查体系的产生对规范临床研究伦理审查工作、促进临床研究健康发展产生积极的影响^[1]。伦理委员会的职责是对伦理试验项目的科学性、伦理合理性进行审查,旨在保证受试者尊严、安全和权益,增强公众对临床试验的信任和支持。在伦理审查过程中抓住保证审查质量的主要环节对于提高伦理委员会水平有非常重要的作用。

会议审查中的预审及主审制在项目进行伦理审查时有着举足轻重的作用。每个临床试验项目会议审查前的预审,保证委员有充足的时间熟悉项目具体情况,选择与项目研究领域相关专业的委员作为主审,从科学性与伦理性 2 个角度进行审查。会议中,主审委员首先进行提问及发表主审意见,其他委员发表补充意见。保证对该项目全面综合的掌握。提升主审委员全面审查临床研究项目的能力是提升伦理审查质量的重中之重,主审委员在审查过程中,主审工作表有助于主审委员对临床研究项目

的整体考量,提高审查效率及审查质量。现将辽宁中医药大学附属医院伦理委员会方案主审工作表的应用体会介绍如下。

1 主审工作表体系

根据审查要素分为 8 大部分,即研究的科学设计与实施,研究风险与受益,受试者的招募,受试者的医疗和保护,隐私和保密,弱势群体的考虑,特定疾病人群,特定地区人群/族群的考虑及综合评定意见。委员审查方案时,均要根据审查要点进行细致的分析,每一部分结束后,应针对各个审查要素进行分析小结。在方案工作表中最后一部分综合评定意见时,委员应结合上述 7 部分中的小结意见撰写对方案科学性的总体意见,提出建议,并在会上发表与参会委员讨论。

2 审查要素

临床研究项目科学性审查需要注意以下几个方面。

2.1 研究的科学设计与实施

2.1.1 研究的科学和社会价值

研究是否符合公认的科学原理,应包括研究预期能否获得可推广的知识,是否改进现有的预防、

收稿日期:2013-08-12

修回日期:2013-08-19

* 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项(2012L02014):基于“以络论治”理论中药穴位贴敷对小儿肺炎易感体质的临床研究,负责人:吕晓东。

** 通讯作者 吕晓东 主任医师 教授 博士生导师 主要研究方向 医院管理研究。

诊断和治疗干预措施(治疗方法、操作程序),是否提供更多的预防、诊断和治疗干预措施的选择,满足社会不同的需求。具体见图 1。

2.1.2 研究的依据,药物组成中有毒成分的安全使用依据

研究的科学依据,包括是否有既往临床经验、文献资料、药学药理、前期临床研究的结果支持,中医辨证的合理性。具体见图 2。

2.1.3 研究设计

研究设计应包括方案的设计、随机化、盲法的设计、剂量选择、安慰剂或空白对照是否得当,样本量计算及其统计学依据。具体见图 3。

2.1.4 纳入/排除标准

纳入/排除标准应包括所选择的受试者能否代表目标人群,是否排除了对试验风险高危的人群,

是否限制了混杂因素。具体见图 4。

2.1.5 研究步骤是否具有控制风险的措施

控制风险的措施是避免将受试者暴露于不必要的风险之中,应包括筛选、剂量的选择/递增、常规治疗的干预、放射性侵入性诊断方法的应用、随访的安排、退出和终止研究的标准、紧急揭盲、不良事件处理预案、数据与安全监察计划。具体见图 5。

2.1.6 研究实施条件

研究实施条件应包括主要研究者需经过 GCP 培训和伦理培训,具有试验方案中所要求的专业知识和经验,有充分的时间参加临床研究;参与研究的人员在教育与经验方面都有资格承担其研究任务;研究场所、仪器条件能够满足研究任务的需要。具体见图 6。

·研究是否具有科学和社会价值?	
☆研究预期能获得可推广的知识:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
☆将改进现有的预防、诊断和治疗干预措施(治疗方法、操作程序):	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
☆将提供更多的预防、诊断和治疗干预措施的选择,满足社会不同的需求:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
...	
意见:_____	

图 1 方案主审工作表研究的科学和社会价值

·研究是否有充分的依据?药物组成中有毒成分的使用是否有充分的依据?	
☆研究有既往临床经验、文献资料、药学药理、前期临床研究的结果支持:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
☆中医辨证是否符合研究要求:	<input type="checkbox"/> 不适用 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
...	
意见:_____	

图 2 方案主审工作表研究的科学依据

·研究设计能否能够回答研究问题?	
☆观察指标的选择合适:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
☆方案的设计(平行、配对、交叉.....)是否满足试验的要求:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
☆盲法的设计(单盲、双盲、非盲.....)是否满足试验的要求:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
☆研究期限(疗程)足以观察到终点指标/替代指标的变化:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
...	
意见:_____	

图 3 方案主审工作表研究设计

·纳入/排除标准是否恰当？

☆所选择的受试者能够代表目标人群：

☐是 ☐否

☆排除了对试验风险高危的人群：

☐是 ☐否

☆限制了混杂因素：

☐是 ☐否

...

意见：

图 4 方案主审工作表研究纳入/排除标准

·研究步骤是否具有控制风险的措施 ,避免将受试者暴露于不必要的风险？

☆筛选步骤合理：

☐是 ☐否

☆耐受性研究是剂量逐级递增 ,进行下一剂量组研究应基于上一剂量组的结果：

☐不适用 ☐是 ☐否

☆受试者参加该研究是否需要终止其现有治疗：

☐是 ☐否

☆参加该研究是否需要终止或推迟常规治疗：

☐是 ☐否

...

意见：

图 5 方案主审工作表研究控制风险的措施

·研究实施条件是否满足试验需要？

☆主要研究者经过 GCP 培训和伦理培训 ,具有试验方案中所要求的专业知识和经验 ,有充分的时间参加临床研究：

☐是 ☐否

☆参与研究的人员在教育与经验方面都有资格承担他们的研究任务：

☐是 ☐否

☆研究场所、仪器条件能够满足研究任务的需要：

☐是 ☐否

...

意见：

图 6 方案主审工作表研究实施条件

2.1.7 研究结果的发表或公开符合赫尔辛基宣言的要求

研究结果的发表或公开应符合赫尔辛基宣言的要求 ,方案中应规定阴性的或未得出结论的研究结果同阳性结果一样发表或公开。具体见图 7。

2.2 研究风险与受益

临床研究试验的科学性固然重要 ,但受试者的权益、安全 and 健康必须高于对科学和社会利益的考虑 ;包括以下几个方面。

风险等级的评估(最小风险、是否大于最小风险) ;个人受益的评估(直接受益、间接受益、没有受益) ;采取措施使风险最小化 (科学合理的研究设计、知情同意过程、研究资金、研究条件和研究者的

资质、利益冲突的管理、隐私和个人信息的保密、弱势群体的保护) ;受益最大化的措施(医疗保健、心理支持、提高当地的医疗和研究能力、研究结束后研究结果的共享) ;不伤害 ,有益 ,从发生的可能性和程度两方面对风险和受益同时进行评估 ;对不同类别的风险进行综合考虑 ;根据有无直接受益对风险的合理性进行判断 ;基于科学性和可行性 ,提出使“ 风险最小化 ”、“ 受益最大化 ”的合理建议。具体见图 8。

2.3 受试者招募

考察受试者的选择公正性及负担和受益的公平性 ;尊重受试者的隐私 ;合理的激励与补偿、避免过度劝诱。

2.3.1 受试者选择

考虑到研究目的与开展研究的环境,计划招募的人群特征(包括性别、年龄、文化程度、文化背景、经济状况和种族)是否合理,病例报告表中应有相对应的人群信息采集。

2.3.2 招募方式

接触与招募受试者的方式应避免侵犯/泄漏受试者的隐私;招募材料避免扩大研究的潜在受益,低估研究的预期风险;应注意招募者的身份是否会对受试者造成不正当的影响。

2.3.3 激励与补偿方式

激励与补偿的支付方式是否合理以及不给予受试者激励与补偿是否合理。

受试者因与研究有关的原因(如药物副作用、健康原因)退出研究应作为完成全部研究而获得报酬或补偿。受试者因其它理由退出研究,应按参加工作量的比例而获得报酬;研究者因受试者不依从而必须从研究中剔除,有权扣除其部分或全部报酬;受试者监护人不应得到除交通费用和有关开支以外的其它补偿^[2]。具体见图9。

·研究结果的发表或公开是否符合赫尔辛基宣言的要求?	
☆方案规定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公开:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
...	
意见: _____	

图7 方案主审工作表研究符合要求

·风险与受益的评估	
☆风险的等级:	<input type="checkbox"/> 最小风险 <input type="checkbox"/> 大于最小风险
☆受试者的受益:	<input type="checkbox"/> 间接受益 <input type="checkbox"/> 有直接受益的前景 <input type="checkbox"/> 没有直接受益的前景
...	
风险评估及意见: _____	

图8 方案主审工作表研究风险与受益评估

·受试者选择是否公正?	
☆考虑到研究目的与开展研究的环境,计划招募的人群特征(包括性别、年龄、文化程度、文化背景、经济状况和种族)是合理的:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
·招募方式是否合理?	
☆接触与招募受试者的方式避免侵犯/泄露受试者的隐私:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
☆招募材料避免夸大研究的潜在受益、低估研究的预期风险:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
☆招募者的身份不会对受试者造成不正当的影响:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
·激励与补偿是否合理?	
☆是否给予受试者激励与补偿:	<input type="checkbox"/> 给予 <input type="checkbox"/> 不给予
☆给予受试者激励与补偿的数量是否合理:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
...	
意见: _____	

图9 方案主审工作表研究受试者选择

2.4 受试者医疗和保护

2.4.1 保证受试者医疗和保护

研究人员应具备医疗执业资格和经验,能胜任受试者的安全保护与医疗;研究人员需制定发生不良反应的预案及病情加重的应急处理预案;研究过程中受试者发生不良反应退出试验的评判标准合理;在研究过程中,为受试者提供适当的医疗保健,受试者提供适当的医疗监测、心理与社会支持;因研究目的而撤销或不给予标准治疗的设计理由合理;受试者自愿退出研究时拟采取的措施恰当。

2.4.2 受损伤受试者的治疗和补偿

参与研究造成受试者的损伤/残疾/死亡,应给予合理的补偿或治疗。具体见图 10。

2.5 隐私和保密

2.5.1 保密措施

保密措施应包括规定可以接触受试者个人资料(包括医疗记录、生物学标本)人员;制定了数据安全的措施(如数据匿名),保护受试者数据的机密。

2.5.2 研究结果发表或公开

研究结果发表或公开应规定了研究结果的发表将不会泄露受试者的个人信息;某些可能对团体、社会、或以人种或民族定义的人群利益带来的风险的研究,考虑了有关各方面的利益,以适当的

方式发表研究结果,或在某些情况下不公开。具体见图 11。

2.6 弱势群体考虑

2.6.1 弱势人群选择为受试者的理由

研究应是为获得该弱势群体特有的、或独特疾病/健康问题的诊断、预防或治疗知识;并且成功的研究成果将能合理地用于该人群。

2.6.2 弱势人群权益和健康考虑

依据风险程度,方案制定了专门的实质性或程序性保护措施;当受试者没有能力或不能充分地给予知情同意时(如未到法定年龄,或严重痴呆病人),应获得其合法监护人的同意;同时,应根据受试者可理解程度告知受试者有关试验情况;如可能,受试者应签署知情同意书并注明日期。具体见图 12。

2.7 特定疾病人群、特定地区人群或族群考虑

应考虑该人群/族群的特点,采取特殊的措施,确保该人群的权益和健康,应考虑该试验能否促进当地的医疗保健与研究能力的发展。

2.7.1 研究与地区人群健康状况的相关性

合理考虑了研究对特殊疾病人群、特定地区人群或族群造成的影响;考虑了外界因素对个人知情同意的影响;必要时应提议有向该人群进行咨询的计划。

·研究者能否胜任受试者的医疗与保护?	
☆ 研究人员是否制定了发生不良反应的预案:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
☆ 研究人员的医疗执业资格和经验,能胜任受试者的安全保护与医疗:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
·受损伤受试者的治疗和补偿是否合理?	
☆ 由于参与研究造成受试者的损伤/残疾/死亡的补偿或治疗的规定合理:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
...	
意见: _____	

图 10 方案主审工作表研究受试者治疗和补偿

·保密措施是否恰当?	
☆ 规定了可以接触受试者个人资料(包括医疗记录、生物学标本)人员范围:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
☆ 制定了数据安全的措施(如数据匿名)。保护受试者数据的机密:	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
...	
意见: _____	

图 11 方案主审工作表研究保密措施

·研究是否涉及弱势群体 :☐否(请跳过本部分) ,☐是→请选择人员类别(可多选) :

☆☐儿童/未成年人 ☐认知障碍或因健康状况没有能力做出知情同意的成人 ☐申办者/研究者的雇员或学生 ☐教育/经济地位低下的人员 ☐疾病终末期患者 ☐囚犯 ☐其他

...

意见 : _____

图 12 方案主审工作表研究弱势群体考虑

·研究是否涉及特定疾病人群、特定地区人群/族群 :

☐否(请跳过本部分) ☐是

·研究与该人群特点的相互影响是否妥善处理 ?

☆合理考虑了研究对特殊疾病人群、特定地区人群/族群造成的影响 :

☐是 ☐否

☆合理考虑了外界因素对个人知情同意的影响 :

☐是 ☐否

☆必要时 ,有向该人群进行咨询的计划 :

☐是 ☐否

...

意见 : _____

图 13 方案主审工作表研究特定人群考虑

2.7.2 促进地区医疗保健与研究能力发展

应包括研究方法和过程中是否尊重该地区特殊的经济、文化、风俗等特点 ,是否应加强当地卫生保健服务 ,提高应对公共卫生需求的能力 ,提供必要的物质条件。具体见图 13。

2.8 综合评定意见

综合分析上述审查要点 ,伦理审查中方案主审表应以国内和国际法规和伦理原则为基础 ,着重从评估方案设计和实施的科学性、招募方式与渠道 ,受试者的治疗、保护及隐私的保护 ,弱势群体等考虑 ,研究所在社区的整体利益和文化风俗等多方面因素 ,给予审查意见及修改建议 ,同时提出针对在临床试验过程中应注意的问题 ,最大限度发挥医学伦理审查作用 ,最大限度地保护受试者 ,保证生物医学研究高质量的进行。

3 培训

教育与培训是伦理委员会提高审查质量的制约要素 ,伦理审查委员一般具有专业领域的知识 ,

但对伦理学的知识较为匮乏 ,规范的培训急需在委员及医院研究者中开展起来 ,培训课可采取“派出 ,请进来”等方式进行 ,通过实践、讨论、信息交流、会议、教材学习等使继续教育持续进行 ,注重培养应用相关规范、准则处理实际问题的能力。辽宁中医药大学附属医院针对新任伦理审查委员不仅有初始基础培训 ,同时单独设立主审工作表应用培训 ,有助于提高委员主审能力。

伦理审查主审工作表的合理应用 ,有助于提高伦理审查委员对临床试验项目的整体与细节的全面审查 ,在统一的标准之下 ,对各种临床试验进行伦理审查 ,对伦理委员会委员审查水平的提升有一定程度的帮助 ,高质量的伦理审查工作 ,将为临床试验研究的规范发展保驾护航。

参考文献

- 1 熊宁宁,刘芳,蒋萌,等.临床试验机构伦理委员会标准操作规程.中国临床药理学与治疗学,2003,8(4):477~480.
- 2 汪秀琴,熊宁宁,刘沈林,等.临床试验的伦理审查:利益冲突.中国临床药理学与治疗学,2004,9(3):358~360.

Research of Protocol Assessment Form in Ethical Review

Li Xiao, Lv Xiaodong, Yu Ping

(The Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

Abstract: Biomedical research involving human subjects must be approved by the ethical review. The method of improving ethics committee members of the examination quality is not only by the members themselves, but also a good plan of the work table, which is also a necessary means to improve the quality of the ethical review.

Keywords: Ethical review, protocol assessment form, clinical application, assessment quality

(责任编辑 张丰丰 张志华, 责任译审 汪 晶)