

# 临床试验审查： 伦理委员会指南

编者

Johan PE Karlberg 和 Marjorie A Speers

香港大学临床试验中心  
中华人民共和国香港特别行政区

人类研究保护项目有限公司认证委员会  
美国华盛顿哥伦比亚特别行政区





# 临床试验审查： 伦理委员会指南

编者

Johan PE Karlberg 和 Marjorie A Speers

香港大学临床试验中心  
中华人民共和国香港特别行政区

人类研究保护项目有限公司认证委员会  
美国华盛顿哥伦比亚特别行政区



**临床试验审查：伦理委员会指南**

中华人民共和国香港 2010 年 3 月出版

发行方： Karlberg, Johan Petter Einar

电子邮件：[editorialboard@ClinicalTrialMagnifier.com](mailto:editorialboard@ClinicalTrialMagnifier.com)

版权 © 2010 Karlberg, Johan Petter Einar

ISBN 978-988-19041-1-9

版权所有。除非拥有预先的书面许可，否则不得以任何形式或方式来复制或传播本书的任何一个部分，也不得将本书的任何一个部分存储在数据库或检索系统中。

# 目录

<b>目录</b>	<b>1</b>
<b>前言</b>	<b>5</b>
<b>项目参与者</b>	<b>7</b>
<b>项目参与者评注</b>	<b>8</b>
<b>使用条款</b>	<b>11</b>
<b>缩写</b>	<b>13</b>
<b>第 1 章 引言</b>	<b>15</b>
<b>    1.1 伦理学及生命伦理学</b>	<b>15</b>
伦理规范——赫尔辛基宣言	15
伦理规范——ICH GCP 指南	16
伦理规范——伦理委员会	17
伦理委员会的非通用伦理规范	17
伦理委员会的定义	18
<b>    1.2 生物医学研究中的临床试验</b>	<b>19</b>
医药产品的临床试验	19
低风险与高风险临床试验	20
临床试验申办方	22
<b>    1.3 临床试验各方及其职责</b>	<b>23</b>
药品监管机构	23
申办方	24
研究者	24
伦理委员会	25
试验受试者	26
临床试验服务提供商	26
中心支持组织	27
数据安全和监察委员会	27
<b>第 2 章 临床试验的特点</b>	<b>29</b>
<b>    2.1 临床试验的目标</b>	<b>29</b>
<b>    2.2 临床试验设计</b>	<b>30</b>
临床试验设计的重要性	30
临床均势	32
优效性、非劣效性和等效性临床试验	32
临床试验设计的类型	32
适应性临床试验设计	34
<b>    2.3 临床试验的对照</b>	<b>35</b>
安慰剂治疗	36
<b>    2.4 临床试验结果/终点</b>	<b>38</b>
定义临床试验结果/终点	38

主要和次要结果/终点	39
替代或临床结果/终点	40
使用替代结果/终点的不利因素	42
示例：心血管区域的替代结果/终点	42
<b>2.5 随机化</b>	<b>43</b>
<b>2.6 盲法处理</b>	<b>44</b>
<b>2.7 样本量</b>	<b>46</b>
<b>2.8 临床试验分期</b>	<b>47</b>
药物开发的一般过程	47
试验分期概要	48
0期试验	49
人体药理学研究/I期临床试验	50
人体药理学研究/I期试验的风险评估/处理	51
治疗探索/II期临床试验	52
治疗验证/III期临床试验	54
治疗应用/IV期临床试验	55
<b>2.9 多中心试验</b>	<b>56</b>
企业申办的临床试验不断国际化	58
<b>第3章 临床试验的科学、伦理以及质量保证</b>	<b>61</b>
<b>3.1 人体研究</b>	<b>61</b>
重要临床试验 EC 审查主题	62
人类研究保护保证	63
现今的临床试验——只有一个标准	63
<b>3.2 临床试验的科学</b>	<b>64</b>
<b>3.3 临床试验的伦理问题</b>	<b>65</b>
风险收益平衡	65
对临床试验方案的科学评估	66
知情同意过程	70
临床数据库的二次分析	73
弱势受试者	74
隐私和保密性	75
安全监察	75
受试者招募程序	77
研究者和研究人员的资格	79
经济利益冲突	79
临床试验保险与赔偿	80
必需的临床试验文件	82
临床试验注册	83
试验结果的发布	84
EC 的运作	85
<b>3.4 EC 程序的问题</b>	<b>86</b>
当地法律和机构准则	86
按比例原则的 EC 审查：快速审查/全面审查	86
试验的可接受性	87
持续审查	88
试验修订	88
不良事件报告	89

未预料到的问题	90
投诉	90
上诉	90
不合规	91
试验的暂停或终止	91
<b>3.5 临床试验的质量保证</b>	<b>92</b>
质量保证准则和法律强制性	92
总体保证	93
临床前和临床质量保证	94
监察试验中心的执行情况	95
<b>3.6 人类研究保护计划认证</b>	<b>96</b>
<b>3.7 AAHRPP 认证标准</b>	<b>97</b>
组织	97
伦理委员会	99
研究者和研究人员	100
质量保证和质量控制	101
<b>第 4 章 伦理委员会审查案例</b>	<b>103</b>
<b>4.1 实际 EC 审核概述</b>	<b>103</b>
风险收益平衡——案例	104
知情同意过程——案例	107
弱势受试者——案例	112
隐私和保密——案例	115
数据安全和监察——案例	117
受试者招募流程——案例	118
研究者的资质——案例	121
利益冲突——案例	123
临床试验保险和赔偿——案例	126
必要的临床试验文件——案例	129
临床试验注册——案例	130
临床试验结果的传播——案例	132
当地法律和机构方针——案例	133
按比例原则的 EC 审查：快速/全面——案例	134
连续审查——案例	137
试验的可接受性——案例	138
试验修订——案例	141
不良事件报告——案例	142
意料外问题——案例	144
试验暂停或终止——案例	147
投诉——案例	148
申诉——案例	149
违规——案例	150



## 前言

本指南的理念源自美国的辉瑞公司。辉瑞公司设立一项不具约束性的基金予中华人民共和国香港特别行政区的香港大学临床试验中心以撰写伦理学指南。2009年7月辉瑞公司接受了整个项目的基本协议。除了对其内容提出一些不具约束性的建议以外，辉瑞公司不以任何方式干涉该项目。

本指南的全部内容由 Johan PE Karlberg 撰写。Marjorie A Speers 对其内容和第一稿及后续各稿提出了大量的重要建议。一组国际人类研究保护专家（具体参见项目参与者名单）对内容和终稿进行了审查并提出了重要建议，他们大多数都在非盈利机构或组织中工作。他们完全为了促进人类研究保护临床试验受试者而集结在一起。

本指南将被翻译成多种语言，并可于網上

(<http://www.ClinicalTrialMagnifier.com>) 免费下载电子版本和訂購印刷版本。开展项目的目标还包括开展教育活动，以及围绕本指南与全世界范围内的顶尖学术机构展开合作。

美国纽约辉瑞公司临床试验策略和法规中心，首席法律事务顾问 Marc B Wilenzick 在 2009 年 5 月联系了 Johan PE Karlberg，提议在该项目中新增一份伦理指南。提出的第一个问题是：“为什么选择香港大学，而不是美国或欧洲的其他任何一家顶尖的医学机构？”答案是：“因为你们所主办的电子月报，即《Clinical Trial Magnifier》”(<http://www.ClinicalTrialMagnifier.com>)，不论如何，这可能都是一个合理的理由。这个项目既充满了挑战也包含着荣誉感。最终的成果可以说不辱“临床试验中心”这一亚洲顶尖医学研究机构的使命，也不辱作为美国唯一的一家非盈利性人类研究认证组织——华盛顿哥伦比亚特别行政区人类研究保护项目有限公司认证委员会的使命。

我们同意考虑这一提议后便安排了一场电话会议，辉瑞公司的十位全球高级员工参与讨论了这个项目的总体目标。很明显，世界上对于教育伦理委员会会员如何审查临床试验协议的需求非常之大，特别表现在临床试验新兴不久的国家的一些保健组织（顶尖学术机构之外）之中，这些国家包括巴西、中国、印度和俄罗斯，而且此情况在其他一些新兴地区也有明显表现，这些地区包括阿根廷、保加利亚、智利、哥伦比亚、克罗地亚、捷克共和国、爱沙尼亚、香港、匈牙利、拉脱维亚、立陶宛、马来西亚、墨西哥、秘鲁、菲律宾、波兰、罗马尼亚、俄罗斯、塞尔维亚、新加坡、斯洛文尼亚、南非、韩国、台湾、泰国、土耳其和乌克兰等。2009 年约 25% 的行业扶持临床试验中心落户在了新兴国家，并且每年相应增加 12,500 个中心，即每个工作日有 50 件临床试验伦理委员会审查案。

尽管该出版物题为《临床试验审查：伦理委员会指南》，但它对其他各类临床试验研究领域的专家也有相当的辅助作用。任何希望了解人类伦理研究和临床试验研究方法方面更多基本现代概念的人，无论是临床试验研究领域的新人还是熟手，我们都强烈建议他研习本指南。所有读者都可以成为这一领域的专家，并做好调查员、研究型护士、研究员、伦理委员会管理者、合同和预算规划管理员、监察员、项目经理、生物统计学家、临床数据管理员、监管人或巡查员的角色。

在此我们强调本指南中的所有内容均符合当地法律、法规和指导。本指南根据赫尔辛基宣言及 ICH GCP E6 指导方针中表明的普遍原理给出了临床试验领域的完

整理论背景。最后一章包括了 50 个伦理委员会案例，涵盖了人类研究伦理方面的绝大多数领域。其中的多数案例已被用于伦理委员会会员的教学活动，期间证明了这些案例有助于将理论转化为实践，而且在将新手培养为临床试验研究专家方面更是卓有成效。

本指南最终版本的定稿离不开各位顾问提出的好建议和中肯评价，更离不开辉瑞公司申办方代表 Marc B Wilenzick 先生的积极促进，在此对诸位表示衷心的感谢。所有项目参与者均以个人身份参与本项目，并不代表他们供职的机构、组织或公司。

尽管所有顾问均同意本指南中的全部内容，但并不排除某些顾问对其中的特定内容存在异议的可能。在任何时候各位顾问均保有公开发表异议的权利。

2010 年 3 月

中华人民共和国香港特别行政区和美国华盛顿哥伦比亚特别行政区

Johan PE Karlberg 和 Marjorie A Speers

## 项目参与者

### 编者

中华人民共和国香港特别行政区，香港大学李嘉诚医学院临床试验中心，医学博士、哲学博士和理科学士 **Johan PE Karlberg**

美国华盛顿哥伦比亚特别行政区，人类研究保护项目有限公司认证委员会，哲学博士、会长和首席行政官 **Marjorie A Speers**

### 作者

中华人民共和国香港特别行政区，香港大学李嘉诚医学院临床试验中心，医学博士、哲学博士和理科学士 **Johan PE Karlberg**

### 国际顾问

美国马萨诸塞州波斯顿，哈佛大学法学院和公共卫生学院，法学博士、法学硕士、律师、教务长高级研究顾问及哈佛大学首席法律事务研究官 **Mark Barnes**

南非约翰内斯堡，威特沃特斯兰德大学 **Steve Biko** 生物伦理中心，医学学士、妇产科医师学会会员、法学硕士、教授和导师 **Ames Dhai**

美国华盛顿奥林匹亚，西部伦理委员会法律事务办公室，法学博士、MA、CIP 和副主任 **David G Forster**

中华人民共和国香港特别行政区，香港大学李嘉诚医学院医学伦理学研究中心，医学博士、哲学博士、教授和导师 **Edwin C Hui**

瑞士日内瓦，世界卫生组织热带病 (TDR) 研究与培训特别规划署，医学博士、热带医学和公共卫生学位获得者及哲学博士 **Juntra Karbwang**

俄罗斯莫斯科，俄罗斯医学科学院医学史研究中心，医学博士、哲学博士和高级研究员 **Boleslav L Lichterman**

瑞典隆德，隆德大学医学院临床研究和试验中心，医学博士、哲学博士和领导 **Ulf Malmqvist**

意大利罗马，国家卫生研究所办公室，哲学博士、高级研究员、生物伦理研究中心负责人 **Carlo Petrini**

美国马萨诸塞州牛顿市，教育学博士、哈佛医学院医学伦理学临床副教授，以及教育发展中心有限公司副总裁 **Mildred Z Solomon**

加拿大渥太华，渥太华大学医学院，哲学博士、副教授 **John R Williams**

### 项目申办方联系人

美国纽约州纽约市，辉瑞公司临床试验策略和法规中心，首席法律事务顾问 **Marc B Wilenzick**

## 项目参与者评注

您在临床研究、人类伦理研究、研究设计、药物优良临床试验规范 (Good Clinical Practice - GCP) 以及质量保证领域有怎样的背景/经验？

在伦理研究和/或药物优良临床试验规范方面，本指南较其他书籍而言是否是更好的选择？

### **Mark Barnes** —— 美国哈佛大学

“多年来，我就一直与临床试验相关的问题向医学中心、医学院以及医药和医疗设备公司提出建议。我也曾直接监察过试验，并帮助在发展中国家的不同地区建立临床试验中心。

本指南向“略懂皮毛者”提供了有关临床试验的大量信息，帮助他们了解自己是谁以及应该怎么做，同时帮助他们在伦理研究委员会和IRB中建立自信。据我所知，之前从没有任何一种方便易得的指南在包含丰富知识的同时拥有如此的公开性。”

### **Ames Dhai** —— 南非威特沃特斯兰德大学

“我有近八年从事审查相关活动，包括担任伦理研究委员会会长的经历。我是伦理研究中心的主任，以及大学生物伦理和公共卫生法计划的专家带头人。并且我也是位研究员。

本指南可以填补其他读物在该领域留下的空白。”

### **David G Forster** —— 美国西部伦理委员会

“我已经做了15年的IRB会员和员工了，是医学伦理方面的法学博士和专家。这本指南相当不错，因为它不是针对一个国家的法规要求而是广泛适用于IRB的审查。”

### **Edwin C Hui** —— 中国香港大学

“我是医学伦理学家，在过去的20年中担任过许多人类研究委员会的会员。是的，它的内容足够广博和简洁，适合在下午阅读。”

### **Juntra Karbwang** —— 瑞士世界卫生组织

“在2000年我致力于协调制定WHO针对建立生物医药研究伦理委员会的可行性指导方针，自2000年起一直参与国家及地区伦理论坛。

较其他同类书籍而言我相信本指南是更好的选择，因为EC会员至少应该了解产品的研发以及不同的研究设计方案，从而更好地分摊风险，并且认清不同研究设计中存在的伦理问题。”

**Johan PE Karlberg** —— 中国香港大学

“在亚洲我涉足临床研究已经 26 年了，自 1998 年香港大学临床试验中心成立以来一直担任中心主任。

较其他同一主题书籍而言我相信本指南是更好的选择，因为它不仅简单明了还涵盖了临床试验的各种基本性质。”

**Boleslav L Lichterman** —— 俄罗斯，俄罗斯医学科学院

“我在 20 世纪 80 年代攻读脑外伤方面的博士。那时我完全不了解知会同意或 GCP。1997 年开始在俄罗斯国家医学期刊《Meditinskaya Gazeta》担任兼职科学编辑时，我开始对医学伦理感兴趣并就这个主题写了一些论文。

本书内容简洁、描述清晰，同时带有很多可见的图表作为辅助，另外还有一章介绍典型 EC 案例。这些充分证明了本指南优于其他大量伦理研究和 GCP 方面的出版物。”

**Ulf Malmqvist** —— 瑞典隆德大学医学院

“我是临床药物学家，在前期研究和临床研究领域已经工作超过 25 年。我是隆德地方伦理委员会的董事会成员。目前我是位于斯科耐郊区，斯科耐大学医学院地区临床研究认证中心的主任，在其中我承担了众多任务，包括负责就 GCP 进行授课以及为由研究员发起的研究项目提供质量保证。

本指南在临床试验伦理规范方面给出了很好的指导，并且它填补了伦理或药物优良临床试验规范方面书籍的不足。”

**Carlo Petrini** —— 意大利国家卫生研究所

“我是国家伦理委员会和地方伦理委员会的会员：意大利国家卫生研究所；国家新技术、能源与环境委员会等。

我认为本指南非常清晰、完整并提供了综合性概述。”

**Mildred Z Solomon** —— 美国哈佛医学院

“我的工作是向内科研究者教授伦理研究，我相信好的材料总是可以增强教学效果。

本伦理指南综合介绍了临床试验行为，有助于临床研究方法领域的新研究员了解复杂的伦理网络，以及解决本指南中研究的法规问题。”

**Marjorie A Speers —— 美国人类研究保护项目认证委员会**

“25 年前我开始进行传染病研究。在美国疾病控制与预防中心 (CDC) 时，我负责监察中心的所有国内和国际人类研究。在 1999 年我参与了国家生物伦理学顾问委员会，领导审查美国监管系统这一项目。自 2001 年起，我一直担任 AAHRPP（唯一的人类研究保护项目国际认证组织）的会长和首席执行官。

我强烈推荐这本指南。它内容详尽，简洁明了，涵盖了许多案例，有助于经验尚浅的伦理委员会委员审查研究。”

**Marc B Wilenzick —— 美国辉瑞公司**

“我是辉瑞公司的律师，也是研发方面的首席法律事务顾问。期间我花费了大量时间和研发团队、质检人员以及研发经理一起就与法规遵循性和制定本公司试验策略相关的问题展开工作。大多数这些策略不仅反应了法律规范和法规要求还反应了伦理标准和广泛遵循的研究标准 (CIOMS 和 ICH 等)。

在一家跨地区试验不断增加的大型制药公司，且越来越多的发展中和发达国家的地区涉及在其中，我们明白确保伦理委员会独立性的重要意义。本伦理指南是适用于多个伦理委员会（跨高资源和低资源区域）的珍贵资源。它连接起了 CIOMS 和赫尔辛基宣言等国际标准以及整个试验设计的科学和统计体系，为所有在临床试验设计和伦理委员会活动方面涉足未深的伦理委员会会员提供了帮助。我们对 Karlberg 和 Speers 博士，以及他们的国际顾问团所做的工作深表感谢，正是因为他们的工作，撰写这样一本指南（伦理委员会会员的必备资源）的想法才变成了现实。”

**John R Williams —— 加拿大渥太华大学**

“我是最近 (2006-7) 版本的赫尔辛基宣言的协调员。我是非洲项目伦理研究评估培训和资料（非洲 TRREE）顾问委员会的会员，以及加拿大卫生研究院干细胞研究监察委员会的会长。

本指南篇幅适中，是伦理研究方面介于简短声明和长篇报道之间的佳作。其发行方式将在很大程度上决定它的作用大小，比如以电子方式发行，可以方便读者按章节下载。”

## 使用条款

出版者（“发行方”）拥有本指南。开始阅读本指南即表明您同意本使用协议中的所有条款和条件。如果不同意，请勿阅读本指南。

### 承诺

本指南中的信息仅用于一般报告和教学之目的。开始阅读和使用本指南即表明您同意遵守和服从本使用协议中的所有条款和条件。

### 版权

本指南中的所有内容均受版权保护。您可以展示或复制本指南，但仅限于非商业用途。除非获得发行方的明确预先书面许可，否则不得因公共或商业目的以任何电子媒体或纸质形式复制、演示、分发、修改、再生、再出版或传播本指南中的任何和全部内容（包括但不限于数据、文本、表格和图片）。任何人均不得将此处所载视为以暗示或其他方式出售发行方或其他任何一方的版权许可证或其附带的权利。

### 担保和责任声明

发行方已作出合理努力，确保本指南中所含信息的可信性。但发行方并不对它的可信性、精确性、时效性、完整性和可操作性作任何类型的担保或陈述。您同意本指南中的信息以“原样”提供，使用本指南您需自行承担风险。发行方不作任何明示或暗示的担保，包括适销性担保、适用于某个特定目的担保，以及非侵权担保。无论是发行方还是涉及创建、制造和交付本指南的任何一方对所有损失均不负责，包括但不限于因为接触、使用或不当使用本指南，或由其内容的错误或疏漏造成的直接、间接、故意或偶然引起的损失。在任何情况下，发行方对您或其他任何人因相信本指南内容所做的任何决定均不负责。



## 缩写

<b>ADR</b>	不良药物反应
<b>AE</b>	不良事件
<b>CRA</b>	临床研究助理
<b>CRC</b>	临床研究协调员
<b>CRFs</b>	病例报告表
<b>CRO</b>	临床研究组织
<b>DSMC</b>	数据安全和监察委员会
<b>EC</b>	伦理委员会
<b>EMEA</b>	欧洲药品管理局
<b>ERB</b>	伦理审查委员会
<b>FDA</b>	食品和药物管理局
<b>GCP</b>	药物优良临床试验规范
<b>GLP</b>	药物优良实验室规范
<b>GMP</b>	药物优良制造规范
<b>HRPP</b>	人类研究保护项目
<b>ICH</b>	人用药品注册技术要求国际协调会
<b>ICH GCP</b>	ICH 药物优良临床试验规范 E6
<b>ICMJE</b>	国际医学期刊编辑委员会
<b>IDMC</b>	独立数据监察委员会
<b>IEC</b>	独立伦理委员会
<b>IND</b>	研究性新药物申请
<b>IRB</b>	机构审查委员会
<b>NDA</b>	新药物申请
<b>QoL</b>	生活质量
<b>REC</b>	研究伦理委员会
<b>SAE</b>	严重不良事件
<b>SOPs</b>	标准作业程序
<b>WMA</b>	世界医学协会



## 第1章 引言

本章简要概述了伦理学及生命伦理学内容，介绍了当今国际社会认同并适用的伦理规范，对伦理委员会进行了界定，说明了临床试验在生物医学研究中的地位，指出了参与临床试验的相关危险性及临床试验的参与各方，从整体上描绘出临床试验的全貌。后续章节对临床试验相关问题进行了更深入地分析。必须明确几点：无论理论上还是实践上，伦理学及生命伦理学都有其自身代表的广泛领域，并且历史悠久。此处我们不予深究，而只是介绍几个当前行之有效的人类研究伦理议题。

当前存在两个国际公认的人类研究指南，它们构成了执行临床试验的道德依据。我们选择使用术语“伦理规范”而非“伦理指南”，因为我们认为它们不仅仅是指南。行为规范就是根据特定专业的应有行为界定其专业性规则。过去的一百多年间产生了一些其他人类研究指南/行为规范，如二战结束后因纽伦堡审判而产生的一部人类试验科研伦理准则——纽伦堡规范。纽伦堡规范及其他早期指南都包含现仍适用的两个国际伦理规范之中，本章将就此予以介绍。

### 1.1 伦理学及生命伦理学

伦理学，也称道德哲学，致力于阐述道德方面的哲学问题。其历史可追溯到哲学及宗教著作。生命伦理学是对生物学及医学发展中带来的伦理争议进行哲学研究的科学。它探讨存在于生命科学、生物科技、医学、政治、法律、哲学和宗教之间的伦理问题。现代生命伦理学作为一门学科最早出现在 20 世纪 60 年代。

#### 伦理规范——赫尔辛基宣言

第一部由国际医学团体制定的人类研究伦理规范是 1964 年由世界医学协会 (WMA) 颁布的赫尔辛基宣言（宣言）。世界医学协会是代表众多医生的世界组织，成立于 1947 年。该组织的创立旨在确保医生一贯的独立性，致力于使全体医师一直坚持践行最高水平的伦理行为及医疗水准。

宣言包括许多现行的重要人类研究伦理规范。然而，宣言篇幅短小，只有五页纸的内容。它定义了伦理准则，但对其管理、执行及人类伦理委员会 (Ethics Committee, EC) 的职责说明甚少。此宣言在国际法上是不具有法律约束力的文件。它的权威性受到其编纂程度及对国家或地方立法和法规影响程度的限制。宣言可以被视为关于人类研究的重要指南，但是它无法逾越地方法规和法律。宣言有许多更新版本，最新版本于 2008 年获在韩国首尔举行的第 59 届世界医学协会联合国大会的批准。

赫尔辛基宣言：

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

## 伦理规范——ICH GCP 指南

ICH GCP E6 指南 (ICH GCP) 颁布于 1996 年。国际协调会的人用药品注册技术要求将欧盟、日本和美国三个成员国联合在一起。协调会的目标是消除全球在新药研发和可用性方面的不必要的延迟，并同时维持其在优质、安全、疗效方面的保证措施及监管义务，以便保护公共健康。ICH GCP 迄今只有一个版本，即颁布于 1997 年的原版。

**ICH GCP：**“药物优良临床试验规范 (GCP) 是国际上设计、执行、记录和报道人类受试者参与的试验的伦理及科学质量标准。符合该标准的试验才能如赫尔辛基宣言所要求的保证受试者的权利、安全及健康受到保护，才能保证临床试验数据的真实性（请参见文本框）。”

ICH GCP 已经成为临床试验所遵循的首要国际指南。与其说它是一份政策文件，不如说它是一份操作指南，该指南详细说明了临床试验执行时的操作事项及职责。ICH 指南参考了宣言的伦理准则，但是并未特定指出应该遵循哪个版本的宣言。ICH 也参考了 GCP 及其他适用法规要求。ICH GCP 对企业申办的临床研究的全球化有深远影响，因为在一个地区根据 ICH GCP 所收集的临床试验数据，现在可以用来在其他地区申请新药。

**ICH GCP E6:**

<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>

### ICH GCP E6 指南

“药物临床试验管理规范 (GCP) 是国际上设计、执行、记录和报道有人类受试者参与的试验的伦理及科学质量标准。符合该标准的试验才能如赫尔辛基宣言所要求的保证受试者的权利、安全及健康受到保护，才能保证临床试验数据的真实性。”

该指南的目标是为欧盟 (EU)、日本和美国制定统一的标准，由这些管辖地区的监管机构促进临床数据的相互认同。

该指南的制定参考了欧盟、日本、美国以及澳大利亚、加拿大、北欧国家和世界卫生组织 (WHO) 现行的药物临床试验管理规范。

在制作要向管理当局提交的临床试验数据时均应遵循该指南。

该指南中所确定的准则还适用于其他可能会对人类受试者的安全及健康产生影响的其他临床调查。

### ICH GCP 的准则

2. 1 临床试验的执行应当遵循赫尔辛基宣言确定的、与 GCP 及适用规范要求相符的伦理准则。

2. 2 临床试验执行前，应该根据个体试验受试者及社会的预期好处来权衡预计风险及所造成的不便。只有证明预期好处对受试者而言，虽有风险但非常值得时，试验才能进行。

2. 3 试验受试者的权利、安全及健康是最重要的考量，应该优先于科学上及社会方面的利益。

2. 4 所提议的临床试验应该有适宜的非临床及临床信息的支持。

2. 5 临床试验应该在理论上没有瑕疵，设计方案应该描述清晰、具体。

2. 6 试验必须依照获得机构审查委员会 (IRB)/独立伦理委员会 (IEC) 预先许可的设计方案进行。

2. 7 受试者的医疗措施及相关医疗决定必须由合格医师或某些情况下由合格牙医做出。

2. 8 参与试验的每个执行者必须有足够教育、培训资质，对负责的工作有足够的经验。

2. 9 必须获得参与临床试验的受试者在参与试验前自愿签署的知情同意书。

## 伦理规范——伦理委员会

赫尔辛基宣言中有一段文字阐述了伦理委员会在人类研究中的作用：“试验开始前，研究方案必须提交给研究伦理委员会进行考量、评价、指导并批准许可。该委员会必须独立于研究者、试验申办者及任何其他不当影响之外。委员会必须考虑进行试验的某个国家或几个国家的法律法规以及适用国际规范及标准，但是所有这些都不得减少或者撤除本宣言涉及的对受试人员的任何保护措施。”文中提到任何国家不得“减少或者撤除任何保护措施”不具法律强制性，而是一种强烈建议。

ICH GCP 针对伦理委员会的运作方式提供了指导并叙述了其职责所在。它涵盖的主题包括人员构成、组织功能、机构运作、工作程序、任务职责、备案记录、知情同意及不良事件报告。依据 ICH GCP，伦理委员会必须有其书面的标准操作规程(SOP)。伦理委员会的标准操作规程往往参照 ICH GCP 及当地法律规定及指南。

2.10 所有临床试验信息必须以可以保证其报告、说明及验证准确性的方式进行记录、整理及储存。

2.11 根据适用规范要求并隐私及保密原则，应该保护涉及可识别受试者身份的记录的保密性。

2.12 调查结果应该按照适用良好生产规范(GMP)的要求进行加工、整理及保存。

2.13 应履行可保证试验各方面质量的系统程序。

## 伦理委员会的非通用伦理规范

在对人类研究项目和研究执行进行伦理审查时，试验者及伦理委员会成员必须知悉机构要求及适用法律法规。法律法规和伦理准则并非总是一致，二者的管辖范围也大相径庭。没有哪个人类研究伦理指南可以解决人类研究中的所有伦理问题或可以反映全球法律要求的广泛多样性。该指南着眼于临床试验，目的在于指出设计、执行的最重要部分和人类研究在伦理上的疏漏之处。该指南的任何内容都不能凌驾于当地伦理规范要求及法律法规之上。某些内容描述需要参考特定指南及法律文书，特别是某些被广泛认可的规定性指南。但这并不意味着当与其他规定抵触时对特定文件不计内容一概赞同。

每个伦理委员会必须了解本地法律法规的细节内容。针对人类研究保护的大部分适用国际及地方法律、法规及指南在《2010 年版国际人类研究保护法目录》一书中都有叙述，该书由美国健康与人类服务部人类研究保护办公室编纂。它编录了 96 个国家约 1,100 部管理人类受试者参与研究的法律、法规及指南。该书专为参与国际科学的研究的伦理委员会、研究者及申办方而编制。它的目的是帮助这些团体有效了解当地的法律、法规及指南，不管试验在何地进行，以保证伦理标准的正确执行。比如：中国（MOH：人类受试者参与生物医学研究的伦理指南（2007）），巴西（CONEP：196/96 决议：人类受试者参与科学的研究的规定（1996）），印度（ICMR：人类受试者参与生物医学研究的伦理指南（2006）），俄罗斯（FSSHSD：2007 年 8 月第 2314-Pr/07 17 号命令，关于伦理委员会的命令）。该目录每年均会更新。

人类研究保护法目录：

<http://www.hhs.gov/ohrp/international/HSPCompilation.pdf>

### 伦理委员会的定义

伦理委员会审查并进而通过或否定研究者/试验者提交的研究方案。伦理委员会有不同类别。一些委员会主要审查动物研究的方案，一些则主要审查诸如心理学和教育学这类社会科学中的人类研究，另外一些则主要审查涉及病患或健康志愿者的临床试验。在此指南中，我们仅强调涉及人类干预性研究或者人类临床试验的设计方案的伦理审查原则。该指南将新药或疫苗、医疗设备、诊断和治疗程序的测试均称为供试品，许多国家都立法要求供试品的临床试验在开始前必须通过伦理委员会的批准。

正如赫尔辛基宣言中所叙述的：“研究开始前，研究方案必须提交给研究伦理委员会进行考量、评价、指导并批准许可。”

ICH GCP 指出：“试验必须依照获得机构审查委员会 (IRB)/独立伦理委员会 (IEC) 预先许可/赞成的设计方案进行。”

审查人类临床试验设计方案的伦理委员会被冠以不同名号，如伦理委员会 (EC)、科研伦理委员会 (REC) 或机构审查委员会 (IRB)。本指南中均使用简称术语“伦理委员会”，对应缩写为 EC。不管其称谓如何，每个伦理委员会的运作均遵循适用法律法规。

同时必须指出，大多数伦理委员会主要审查有或没有隶属机构的单一机构，如某个医院的试验研究计划；并审查多个机构或临床部门的试验方案。设立中央伦理委员会是为了减轻地方伦理委员会和调查员的管理负担，同时为人类研究受试者提供更好的保护。当研究者为个体医生的私人行为或者当调查涉及同一地域或行政区划的多个试验中心时，这一设置尤为有用。然而，无论地方还是中央伦理委员会都必须根据同样的标准进行操作。

人类研究伦理委员会 (EC) 应该与医院伦理委员会 (HEC) 相区别，后者审查在病人标准护理过程中可能出现的伦理和道德问题。伦理委员会审查临床试验计划方案，医院伦理委员会扮演着病人维护者的角色，界定医院临床操作及临床管理中的伦理准则。

## 1.2 生物医学研究中的临床试验

生物医学研究分为基础/临床前研究和临床研究（见图示）。

临床前生物医学研究对深入了解基本生物学机制具有重要意义。研究工作通常由各领域的临床前部门或机构进行，涉及领域包括解剖学、生物化学、细胞生物学、免疫学、微生物学、分子生物学、神经科学、药学及内科学等。临床前科学研究可帮助发现新的医疗治疗手段。

临床研究涵盖从临床实验室或观察性研究到新临床程序、新临床诊断工具及新药在人体上的测试。

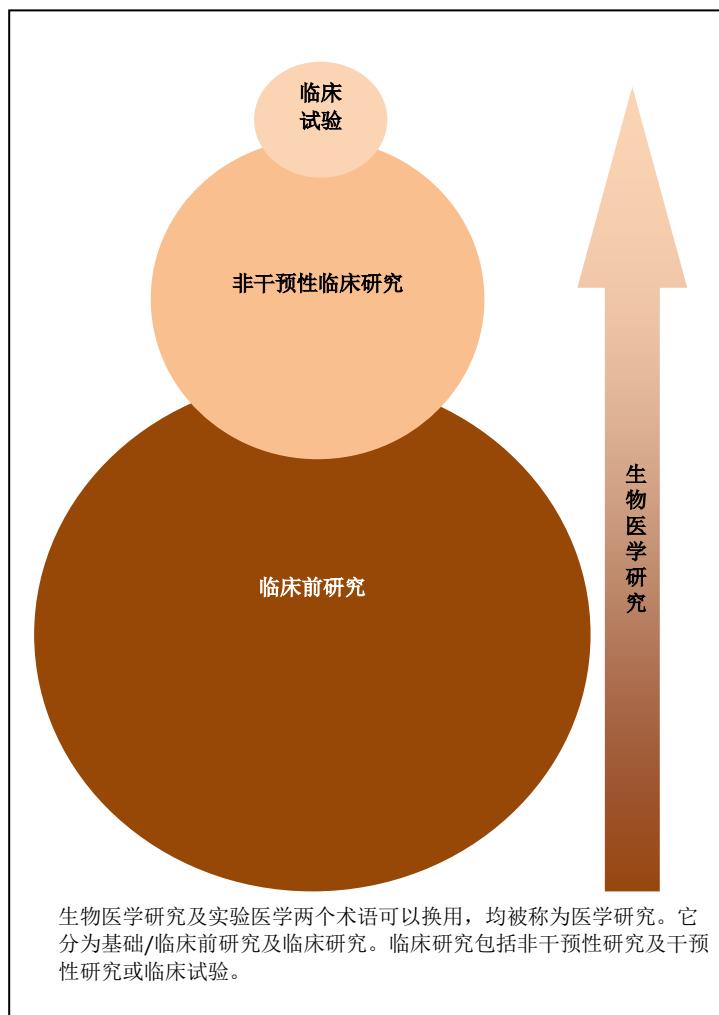
### 医药产品的临床试验

为特定类型的病患研发与现存治疗手段同样或更加安全、有效的医疗措施是一项持续且急迫的需求。研究有利于发现现有药物新的治疗作用，有利于对当前无法治愈疾病的治疗方法进行创新。新医药产品通常通过实验室研究及动物实验发现，然后经过临床试验在人体内进行测试，最终应用于医疗护理。

临床试验是新医药产品从临床前发现到普遍应用的必经之路。这意味着研究中的新医疗手段在应用于大众前，不管是作为处方药在柜台销售还是在诊所应用，都必须进行临床试验。

新医药产品的临床前测试仅能预测其对人体的治疗效应及副作用。平均来讲，进入临床测试阶段的新药，只有  $1/14$  能够最终引入临床应用。高脱落率的主要原因是未预见到的不良反应及疗效不足。临床前实验室及动物研究仅能部分说明对人体的疗效。

新医药产品（供试品），不管是药品、疫苗、医疗器械还是诊断工具，都必须有临床试验阶段收集的数据支持其进入后续的市场应用。比如一种新药的申请将涉及供试品的所有方面，从临床前信息包括分子结构及作用、制造信息、配方及动物研究，到说明其药效、剂量、预防或疗效及潜在副作用的人类试验结果。

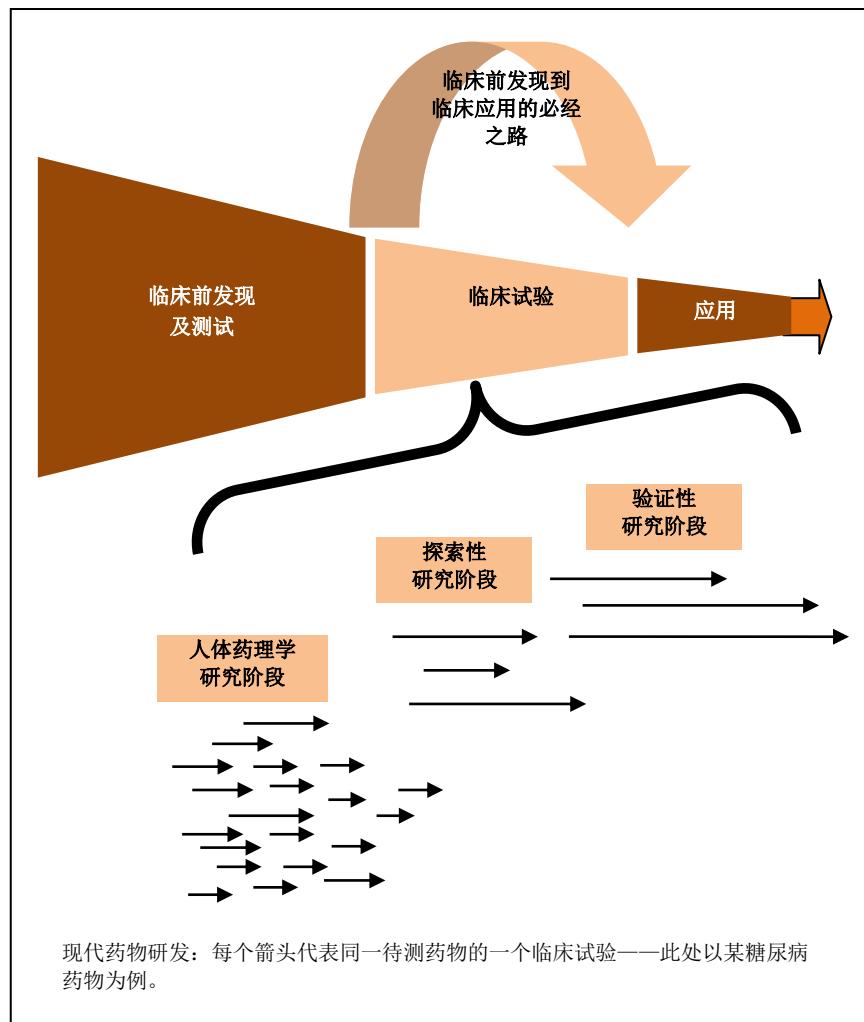


在大多数国家，临床前及临床研究均在严格的政府管理监督之下，以保证研究了药品的所有方面——并确保该研究以优质的方法使用了最恰当的试验设计，并且符合国际及地方人类研究的伦理标准。

医药产品的临床测试包括几个不同阶段：从人体药理学研究到特定疾患受试者参与的探索性研究，最后进入大规模临床试验与市场现有最佳治疗措施在安全性及疗效方面进行比较（见图示）。同一产品

平均要经过 25-30 个不同试验，每个试验都为了增加人们对该产品的进一步了解提供必要信息。试验以一种接近于序贯的方式进行，但是临床研发计划也可以根据在特定时间点获得的结果及时做出修改和调整。

大多数（约 85%）获得批准的医药产品的研发及测试工作，都是由药品及生物科技公司而不是由学术机构或非营利组织进行的。因此在营利性临床试验研究中，临床前研究和临床研究之间的联系比在非营利性临床研究中更为明显。



### 低风险与高风险临床试验

三个基本因素反映了临床试验造成危害的风险性：供试品的累积临床应用经验、目标受试人群及供试品的生物学特性。

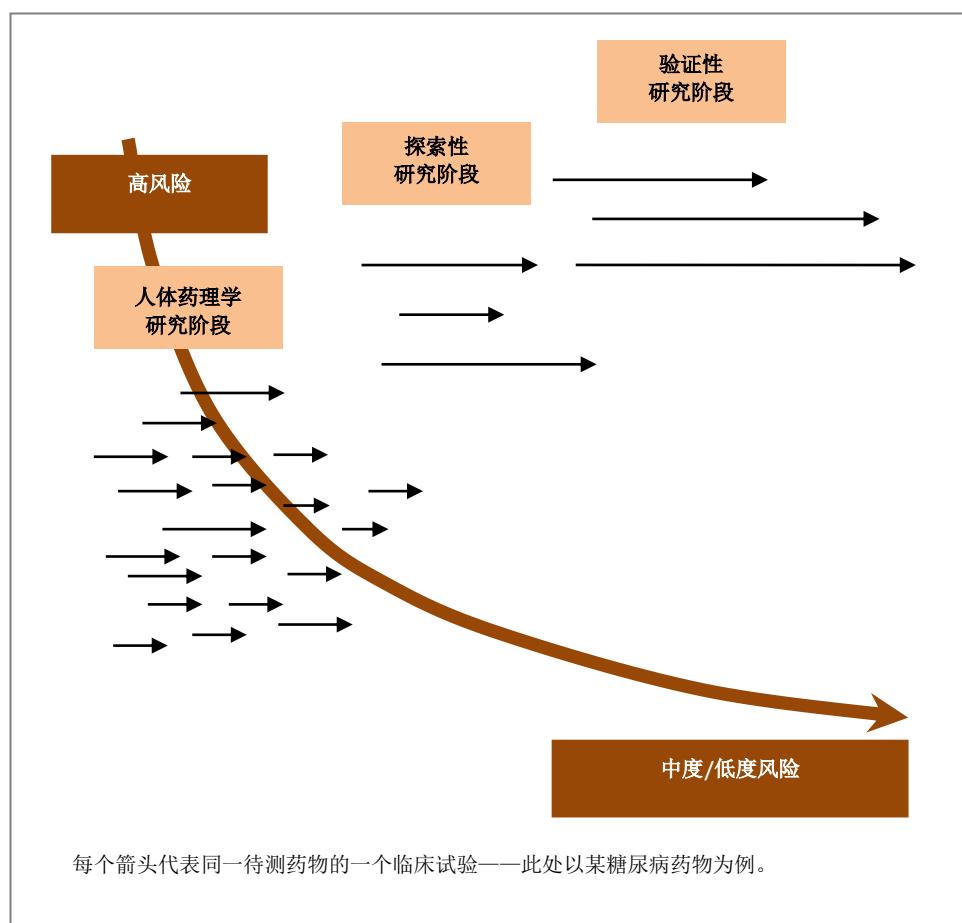
随着临床测试的推进，越来越多的受试者有机会接触供试品的试验。收集的信息用来评估产品对人体的疗效，包括负效应及积极疗效。因此，通常认为临床试验早期，如人体药理学研究阶段，产生危害的风险要远高于后续阶段。故此早期的临床试验相比后期临床试验需要更多监管。

产品第一次在人体测试（首次运用于人体的试验）时风险性最高，其次是剂量递增试验及多剂量给药试验时。这类试验的受试者大多是健康志愿者，而非目标疾病患者。首次人体药理学临床试验通常在健康志愿者身上进行，随后进行探索性试验，即，将供试品将首次应用于目标疾病患者。这些受试者的反应可能会不同于健康志愿者，所以通常认为首次运用于人体的试验造成危害的风险更高，因此需要进行严密的监管（见图示）。

无效和/或副作用过多的医药产品的临床试验在早期即会被终结。这意味着后期探索性及验证性临床试验只针对那些相对来讲可确定治疗作用并且诱发副作用风险较低的产品进行，因为其在安全性方面是可以接受的。

目标患者人群也会影响医药产品的风险程度。例如，致命性疾病如癌症通常需要药性强烈并因此有可能存在更多毒性的药物，这些药物造成危害风险性的可接受度与其他诸如抗流感的药物间存在差异。同样，儿童比成人可能有更高的风险发生副作用，因为生命早期器官尚在发育、机体功能尚未成熟。多药联合应用的受试者，如精神病患者或者药物滥用者，有因为药物相互作用而受到伤害的风险；这可能要比仅服用待测药物的受试者的风险高。

对一个试验做出正确的风险评估依赖于对产品在动物和人类上进行的以往试验结果的详细分析，以及对目标人群的仔细把握，还有对供试品特性的具体了解。任何试验方案均须包含这些信息。对于管理当局监管的试验，更多详细信息均记录在强制性的试验者手册之中。如果试验有试验方案及试验者手册，则必须提交给伦理委员会进行审查。

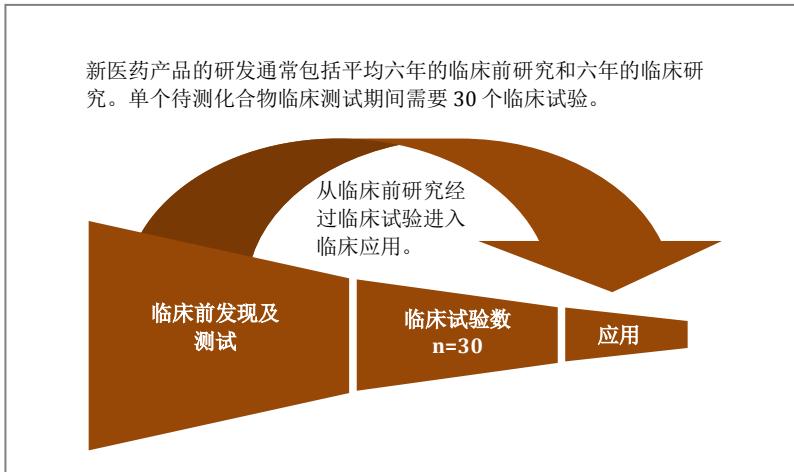


## 临床试验申办方

临床试验的申办方可以是商业公司（企业申办的试验）或者临床试验者/临床医师（非企业试验）。前者包括制药公司及生物技术公司，后者包括医学院校、生物医学研究所、政府机构或临床试验网络组织。根据研究主体，非企业试验是指非营利性、非企业申办、由研究者或研究机构申办的试验。

绝大多数企业申办的临床试验均注册在美国国家临床试验注册处 (<http://www.ClinicalTrials.gov>)，因为美国政府强制要求在美国申报的新药申请必须进行注册。由美国试验注册处进行注册的研究者申办的试验要多于企业申办的试验，前者的注册者主要是美国研究人员。全球范围内，研究者申办的临床试验也多于企业申办的临床试验。

生命科学商业公司对医学产品进行临床试验的主要目的是收集该产品对人类受试者的安全性和疗效信息，以便将产品从临床前发现和测试阶段投入到实际应用当中（见图示）。试验中收集和分析的数据是最终向国家药品管理机关申请将产品推向市场时必须提交的重要信息。因此商业公司会在科学上、伦理上及质量保证上确保试验遵循国际及地方法规，以及时且无异议的方式获得政府部门的产品上市批准。因此其主要目的是出于商业考虑。



新医药产品的研发通常包括平均六年的临床前研究和六年的临床研究。单个待测化合物临床测试期间需要 30 个临床试验。

从临床前研究经过临床试验进入临床应用。

临床前发现及  
测试                  临床试验数  
 $n=30$                   应用

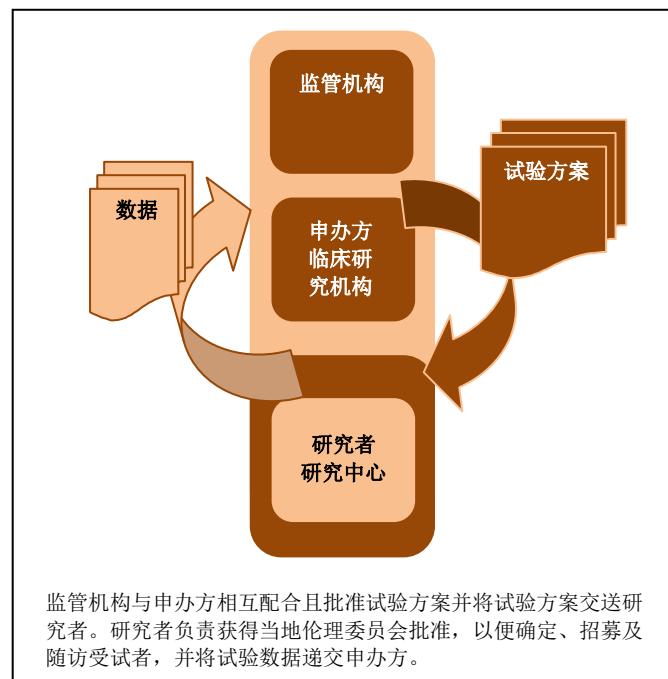
相反，研究者申办的临床试验主要是出于学术原因，而不是考虑将新医药产品投入市场。研究者的动机通常是科学成果，从而进行科学研究结果的发表，促进同行间最新知识的更新，很多情况下也是为了提高患者医疗、健康护理及人群健康水平。这样的试验可以比较新型的外科术式、健康干预计划或者临床诊断工具等。也可能会对联合治疗方案进行测试，检测已批准的商业医药产品的新适应症。少数研究者申办的试验用以验证其他研究者或研究机构发明的以商业化为目标的医疗产品。

不管临床试验的申办方是商业还是非商业实体，均应遵循相同的科学、伦理及质量标准，而且伦理委员会的审查程序也是相同的。企业申办试验的方案通常已接受第三方的审查，因为其产品的临床研发计划受到药品监管机构的持续监管。相反，研究者申办的试验在提交伦理委员会之前则缺乏独立的第三方审查。伦理委员会将要求其提供第三方审查结果的具体内容以及制定方案团队的详细资料。

无论申办方是谁，临床试验方案均应具体描述以下方面内容：方案的科学原理、试验设计及样本量的根据、盲法处理、风险收益平衡、受试者补偿、知情同意书、保险/赔偿，任何可能影响数据或结果采集的利益冲突，以及必要的质量保证措施。

### 1.3 临床试验各方及其职责

临床试验各环节主要涉及四方面参与者：药品监管机构、试验申办方（申办方）、临床研究人员（研究者）及伦理委员会（EC）。主要参与各方共同遵照严谨的互动模式协调工作，各司其职，以保证收集到符合安全要求和伦理规范的高质量临床数据。申办方在试验前、试验中及试验后分别保持与监管机构及研究人员的联系，研究人员则同独立于其他方面的伦理委员会进行沟通（见图示）。除非罕见的特殊情况，否则包括病人及健康志愿者在内的受试者均不是临床试验执行者，不能规划或监管临床试验进程或者报告试验结果。申办方或其代表不得知晓受试者身份，并且通常来说，不得与受试者直接联系，除非申办方拥有I期试验中心。



#### 药品监管机构

每个国家都有本国药品监管机构来制定本国法规，在新药及医药产品临床试验及审核过程中，审批其方案并规范其实施。一个新的医药产品的临床试验可以由一个或几个药品监管机构监管。此外，药品监管机构在药品研发过程中还担负着重要的质量保证职责，以及药品的生产、运输、标识和安全性监管中的质量保证，还包括已注册药品在上述环节中的质量保证工作。新药研发及测试过程必须遵循诸多当地及国际规范/指南。

不同国家的药品监管机构具有不同名号。例如：在美国，该部门是食品及药品管理局或者FDA；在欧盟，该部门被称为欧洲医药产品评估委员会(EMEA)；在日本则是健康、劳动及福利部(MHLW)。其他称谓包括加拿大健康署（加拿大）、国家食品及药品管理局(SFDA, 中国)、医疗物品管理局(TGA, 澳大利亚)、印度药品控制总管(DCGI, 印度)、国家健康卫生监察委员会(ANVISA, 巴西)、健康护理监管及社会发展服务联合会(Roszdravnadzor, 俄罗斯)。

监管机构的职责（举例）：

- 审查及批准临床试验方案。
- 保证临床试验遵循本国规范及国际指南。

## 申办方

临床试验申办方是指负责该临床试验的发起、管理及资金的个人、公司、机构或组织。申办方可以是制药公司或生物技术公司、非营利组织如科研基金、政府组织或执行试验的所在机构，或者研究者个人。申办方发起临床试验并承担许多责任，如：制定试验方案、资金支持及质量保证。申办方负责联系药品监管机构，当试验涉及多个国家时负责联系所有国家药品监管机构，获得进行该试验的批准。

临床试验项目经理协调试验的各个环节，如方案制定、规范执行、资金审计、临床数据管理、实验室测试、物品运输及监察员管理等。

试验监察员 (monitor) 或临床研究助理 (CRA) 受雇于申办方或者代表申办方行使权力的临床研究组织 (CRO，见第 26-27 页)，且负责监督参与临床试验的研究机构的工作进程。监察员定期与研究者及其团队成员联系，同时监察受试者知情同意过程、受试者招募进度、待测药物是否真正使用、试验方案的遵从程度以及付款日期。监察员基本上每月均巡查试验中心，将发现问题报告给项目经理，项目经理据此协调整个试验。

申办方的职责（举例）：

- 向监管机构提交临床试验计划以获得批准。
- 向试验者告知供试品的完整信息，包括其安全性及正确使用说明，并确保对相关人员进行了适当的培训并具备可用设备。
- 保证试验方案经过了一个合格伦理委员会的适当审查。
- 监察试验，保证遵照方案、数据收集精确、审查和报告不良事件并遵守了所有规范。

## 研究者

通常来讲会有一个研究团队，其中包括研究者（主要研究者）、一个或几个合作研究者、一个或几个研究护士（临床研究协调员，CRC）以及，如有必要，其他研究支持人员。研究团队可来自学术性医学中心、公共医院或门诊、私人保健组织、私人执业诊所或商业性研究中心。申办方为试验确定一位合格的主要研究者，并通过项目经理及试验监察员在整个试验过程中与研究团队保持沟通。在非商业性临床试验中，研究者、政府机构或其他资助实体充当申办方并承担相应职责。

研究者是在试验中心负责执行临床试验的个人。如果试验由试验中心中的一个团队来执行，研究者就是该团队的负责人。研究者更正式的定义是：“在其直接指导下给受试者施用、分配及使用供试品的个人或者在试验由一个团队执行时的该团队的首要负责人。”

合作研究者或者助理研究者是指临床试验团队中的每一个体成员，如助理、驻地研究员或研究人员；他们由研究者安排工作并受其监督，在试验中心从事具体试验相关操作和/或做出重要相关决定。临床研究协调员 (CRC) 处理临床试验的大多数管理工作，负责试验中心和申办方间的沟通联系，并在监察员进行监察之前审

阅所有数据及记录。以下词语为同义词：试验协调员、调查协调员、研究协调员、临床协调员、研究护士及试验方案护士。

研究者的职责（举例）：

- 保护受试者的权利及健康。
- 遵循 GCP 及其他指南。
- 能够使用所有必要设备。
- 遵从方案。
- 保证临床试验受到伦理委员会的审查。
- 将任何不良事件告知上述伦理委员会。
- 保证受试者持续知晓同意程序。
- 避免受试者身份信息泄漏。
- 妥善处理所有试验用药品/供给。
- 审查并报告试验中的不良事件。

### **伦理委员会**

伦理委员会的职责是保证潜在受试者及参与试验的受试者的权利、安全及健康得到保护。伦理委员会审查并批准或否决设计方案，确认研究者（们）具有执行试验的合格资格，确定设备条件适合，确定获得并记录受试者知情同意使用的方法及材料公允，并通过这些来保证上述保护职责的实现。

各国间独立伦理委员会的法律地位、构成、功能、运作及规范要求均有区别，但都应该遵循 GGP 的要求。

伦理委员会的职责（举例）：

- 保证所有受试者的权利、安全及健康；特别注意涉及有弱势受试者参与的试验，如儿童受试者以及有决定能力但无法使用该能力的受试者参与的试验，因为紧急情况下不能获得预先同意。
- 审查试验方案及相关文件，适时给出意见并及时书面记录其观点。
- 考量试验研究者的资格，通过其近期履历和/或伦理委员会要求的任何其他相关证明。
- 以与人类受试者风险程度相适宜的时间间隔，连续审阅每个进行中的试验，至少一年一次。
- 审查试验中某些类型的不良事件及发生的任何伤害。

在伦理委员会会议上，必须有人主持会议，保证所有成员都有机会表述观点及问题，需总结所有观点，清晰表述任何潜在异议并进行投票表决。一些伦理委员会投票决定其行动，而另一些伦理委员则利用共识来达成决议。

很多人指出以共识方式达成决议有诸多弊端。它要求赋予代表自身利益的少数派对决议的否决权；使做出决议的时间延长并使决议成员以集体思维修改自身观点。

以迎合他人意见。它也会导致个别强势个体的独裁，甚至在明显意见相左及利益相悖时致使决议流产。

伦理委员会成员应该包括一位或几位机构成员、一位或几位代表受试者观点的成员、一位或几位无科学专业背景的成员以及一位或几位具科学专业背景的成员。对于有弱势受试者参与的研究，伦理委员会必须包括一位或几位对这些受试者了解或富有经验的成员。伦理委员会成员间知识和经验的多样性对伦理委员会深入地审查试验方案至关重要。

### 试验受试者

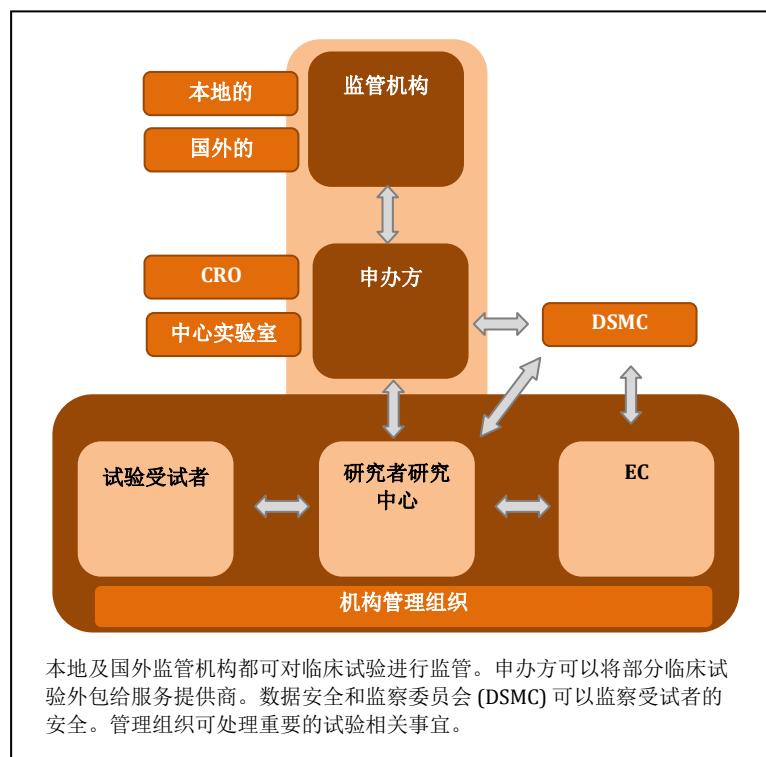
大多数临床试验受试者患有与待测药物、器械或诊断工具相对应的特定疾病，比如癌症或过敏性疾病等。受试者的招募来源通常是试验中心的常规病人人群，有时也通过其他门诊介绍或通过当地的广告宣传来招募。试验受试者均出于自愿，试验期间不需支付任何住院费用。

另外，一些临床试验的受试者为健康受试者或健康志愿者。比如诸如疫苗之类的预防用医药产品的试验，或者为确定产品安全性及使用剂量的首次运用于人体的试验等。通常应支付健康志愿者报酬，因为他们未直接受益而且试验期间必须停止正常工作。并且某些操作也会引起不适及疼痛。

### 临床试验服务提供商

过去二十年间，临床试验项目外包现象大幅增多。如今全球有成千上万的临床研究组织 (CRO) 提供相关服务。CRO 是向制药及生物科技公司提供研究服务的独立公司。这样的外包服务可涉及诸如动物研究之类的临床前测试阶段。在临床试验阶段，CRO 的服务的形式包括试验项目管理、试验监察及医学数据统计工作等。当 CRO 与申办方订立合同时，它会承担申办方的许多职责，而且有时候甚至会承担申办方的全部职责。

中心实验室服务也已成为临床试验的重要组成部分，承担的工作包括处理血液样本、分析心电图 (ECG)。申办方有时候是药物监管机构会要求由特定的中心实验室处理来自试验中心的所有血液标本或者分析所有心电图，不管这些试验中心在欧洲、美国、亚洲、南美洲还是澳大利亚（见图示）。同一临床试验使用同一中心实验室而非不同当地实验室的原因有三点：同一实



验室能实现处理及读数程序的标准化，使结果可信、可复制。任何时间均可获得结果，因为通常来讲中心实验室是一天 24 小时运转，而且更重要的是因为当供试品具有未知副作用时，这些血液样本及心电图的分析对健康志愿者及病人均是重要的安全性措施。因为同一试验所有试验中心的结果都存储在一个中央计算机内，其数据库可一天更新数次，这样就可以不断分析来自所有试验中心的数据以发现副作用。

### 中心支持组织

另一个兴起的临床试验组织——一个营利性或非营利性管理组织机构——可行使促进研究者和申办方之间的相互沟通的功能。它可以设立在学术机构或非学术健康护理组织内（见图示）。这些组织通常运作于被称为临床试验办公室或临床试验中心的中心机构内。支持组织为申办方或 CRO 确定研究者，帮助研究者评估试验预算、制定合同、进行 GCP 培训、建立给药体系、准备要提交给伦理委员会的申请材料以及其他管理工作。

### 数据安全和监察委员会

数据安全和监察委员会 (DSMC)，也称数据及安全监察委员会 (DSMB)、独立数据监察委员会 (IDMC) 或独立数据安全委员会 (IDSC)，由申办方建立且负责定期评估临床试验进程、安全性数据及准确的疗效终点，并建议申办方是否继续、修改或停止试验（见图示）。IDMC 通常由国际临床试验专家、申办方代表及医学统计人员组成，医学统计人员对来自所有中心的汇总数据进行统计学分析并将结果提交给 IDMC。伦理委员会能从 IDMC 的常规反馈中获得许多有用信息，保证将受试者的风险限定在最小水平。伦理委员会也可以要求某些高危害风险或复杂的试验将 IDMC 设立就绪，通常是在机构内部，但 IDMC 独立于试验中心。



## 第2章 临床试验的特点

第2章对临床试验的基本特点进行描述。本章内容繁杂，向读者详细讲述了临床试验设计的诸多方面。如果不了解这些，参加对临床试验方案的讨论对初次接触者或伦理委员会(EC)成员来说将会非常困难，因为在伦理委员会(EC)审查时需要审议该研究设计的方方面面。

接下来的第3章将涉及临床试验的科学、伦理及质量保证，也就是说，第2章与第3章有部分内容重叠。一些读者可能会感觉第2章中某些详细阐述的内容更适合在第三章中出现，或者第3章中的某些内容应该放在第2章中。例如，第2章中的某些内容同时涉及研究设计问题及伦理问题，如安慰剂疗法对照组的使用。对了解研究设计非常重要的问题将在第2章中进行详述，并随后在第3章中仅作简要提及，必要时二者将相互参照。

生物统计学也是临床试验设计及临床试验数据统计分析的重要部分。关于这方面的问题，读者可以参阅现有的生物统计学精品著作。互联网上也有许多这方面的资源。

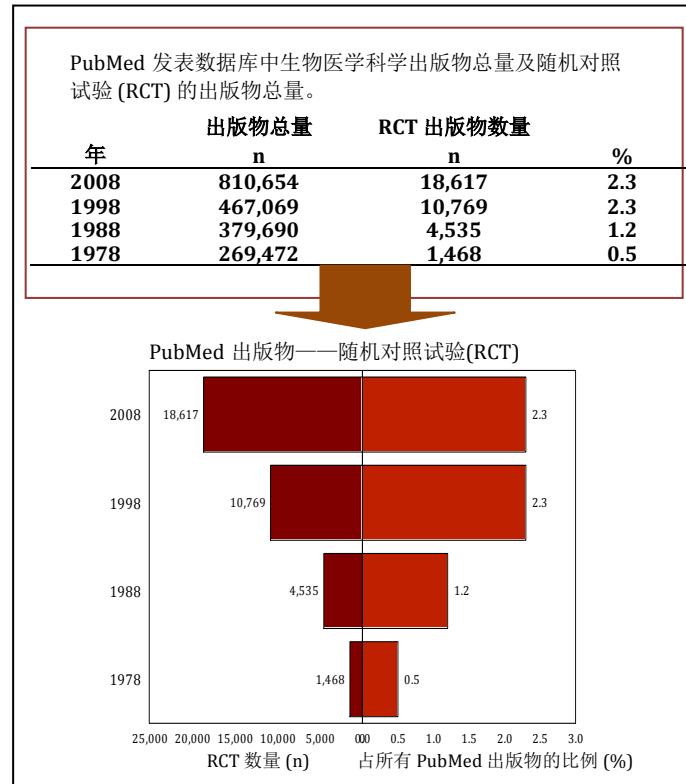
### 2.1 临床试验的目标

临床试验的目的是对人体测试最新医药产品或进行医疗手术。临床试验的最早记载见于旧约圣经，其中描述了丹尼尔听从国王贝尔莎撒尼布甲尼撒二世的建议从饮酒吃肉改为喝水和进食豆类。詹姆斯·林德是公认的临床试验之父。他于1747年首次通过采用对照组并记录道，食用柑橘类水果可预防坏血病。1800年以来，临床试验得到广泛应用，试验设计也越来越受到重视。1863年首次使用安慰剂。1923年首次提出随机化观点。1948年，英国医学研究委员会首次进行采用随机化处理和对照组的试验。该试验还运用了盲法评估，以便对结果进行公平客观地分析。现在临床试验设计的三个重要原则依然是对照、随机和盲法。本章将更详细地介绍这三个重要原则，以及临床试验的其他重要特点。

尽管临床试验设计已经存在了几十年，直到1990年左右才确定了其临床干预性研究首选试验设计的地位。如今不使用现代临床试验研究方法进行干预性临床试验，得出的结果很难被各类杂志接受。对照、随机和盲法的选择应用，是保证结果不会以非随机的方式受到外界因素影响的最佳方法。虽然外界因素——如参加试验所带来的特别关照及医疗护理——肯定会对试验受试者产生以这样或那样的影响，但它们不应该影响治疗组并使之产生不同。如果不使用对照、随机及盲法，那么所得结论便可能不会反映现实情况。

临床试验的目标是评估医药产品及医疗措施对人体的疗效和安全性，以便发现用于医学实践的新医疗手段。2008年，PubMed出版物数据库中已确认的所有生物医学科学出版物中，随机对照临床试验(RCT)仅占2.3%；即所有810,654项生物医学科学出版物中只有18,617项随机对照临床试验出版物。但是过去三十年间，该类型试验发表量增加了12倍以上，而相同时期内PubMed出版物总量只增加了3倍（见图示）。有人可能会反驳说，这样的数据不能准确衡量科研活动的水平。实际上临床试验周期很长，有的甚至几年；而许多其他生物医学研究周期则相对很短，并且是在实验室中进行而不是在人体上试验。然而，从插图的统计数据我们可以清楚地看到临床试验越来越普及，而且有理由相信未来会进一步快速增加。

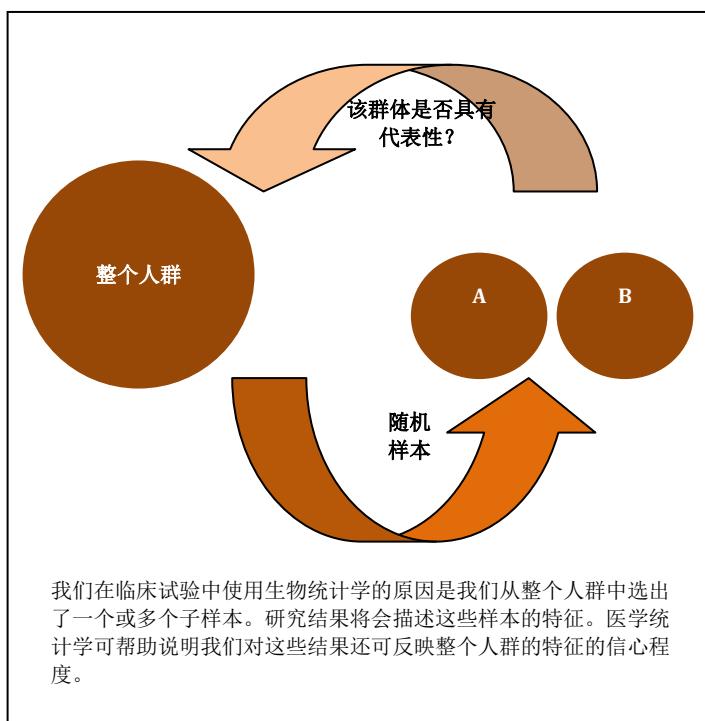
表面看来临床试验研究方法并不复杂，但是要设计一个好的试验需要考虑许多因素。临床试验设计最重要最关键的一个特点便是主要试验结果/终点；选择错误的试验结果/终点将使试验失去价值，因为很难正确且令人信服地解释结果并让大家认同。



## 2.2 临床试验设计

### 临床试验设计的重要性

设计临床试验的总体目标是为某个供试品的效果和/或安全性提供尽可能最可靠的估测。现在，这个估测永无可能做到具备绝对的确定性，因为它仅仅观测了整个参与人群中的部分子样本（见图示）。总有可能正在调查的样本实际上并不能代表所有人群。这将有可能会带来两种失误或错误：(I)当我们总结出两个治疗组之间存在差异时，实际上它们



并没有差异（假阳性结果），或者 (II) 当我们总结出两个治疗组之间没有差异时，实际上它们存在差异（假阴性结果）。目标就是要找出最优的试验设计，以降低得出错误结论的可能性；这取决于多个因素，例如试验目标、治疗领域、治疗对比以及临床试验的阶段。

生物统计学在临床试验中占有重要地位，因为它能估测出现这两种错误结论的概率。例如：我们抛一枚普通硬币一百次，理论上正面和背面会各出现 50 次——但实际上我们会得出不同结果，比如正面 60 次和背面 40 次。临床试验中也会出现这样的偏差，因为一次治疗中，随机选择的受试者中，通常会有大量使用一种方案比另一种方案更难或更容易治愈的受试者。治疗方案 A 的真实治疗成功率假设大约为 50%，但在 100 个受试者中，它也许只能成功治愈 30 个，而治疗方案 B 的真实治疗成功率假设大约为 40%，但在 100 个受试者中，它也许可以成功治愈 50 个。根据这 200 个样本，我们可能会得出错误的结论：治疗方案 B 优于治疗方案 A（错误结论）。

基本问题就是，随机样本的重要特征可能会也可能不会符合实际情况，即整个人群的实际情况。我们几乎无法得知子样本在多大程度上同真实情况相符。临床试验设计及其分析的重点在于减少出错，从而发现事实真相。我们得确定自身能够承担的风险程度并进行合理判定。注意，假阴性试验结果在实践中会使某个特定发展计划宣告终结。这不仅对试验申办方来说是一大损失，而且对社会来说也是如此，人们将与一种潜在有效的治疗方案失之交臂。

从一次临床试验中可能会产生出四种不同的解释：要么是上述两种错误结论，要么是与事实相符的正确分析，也就是说，治疗方案要么有效，要么无效（见图示），其中“假阳性”结论被称为“I型错误”，而“假阴性”结论被称为“II型错误”。得出错误结论的几率可以通过试验成本进行测量。如果我们能够承担的样本量很大——比如，有 10,000 个受试者而不是 10 个——那么出现 I/II 型错误的风险就会被降得很低。但是，这会使试验的执行成本增加 1,000 倍。从研究伦理的角度考虑，我们也没必要在未进行合理风险评估的前提下扩大样本数量，从而使大量试验受试者随之冒险。

所以，临床试验设计的主要目的在于使决策者得以测定风险概率，以便考量用于降低风险的经济成本。EC 在通过或否决某个临床试验设计方案时必须了解知悉该信息。

		一次临床试验可能得出的四种分析	
		试验分析	
		有效	无效
真实情况	有效	成功	假“阴性” II型错误
	无效	假“阳性” I型错误	成功

## 临床均势

均势可定义为“平衡”或“均等分配”。在临床试验中，“临床均势”涉及到任一干预疗法效果的不确定性，即，不确定例如两种研究治疗组其中之一的任一干预疗法是否能提供比另外一种疗法更好的效果。根据均势原则，只有在确实无法确定哪种干预疗法才能对受试者更加有利的情况下，才会让他们随机选择要参加的对照试验。临床均势是 EC 审查程序的一部分，因为它对于研究设计至关重要——例如，它将会设立研究假设和统计检验，还有可能会规定招募参加某一治疗组的受试者数量。它还可以作为试验过程中的中期数据分析的理据，以便确定能够改变临床均势状况的研究结果。

## 优效性、非劣效性和等效性临床试验

强烈建议参加临床试验的所有人员了解一下 ICH 准则第 E9 条——“临床试验的统计学指导原则”，此条提出了设计和分析临床试验的基本原则 (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA485.pdf>)。它非常容易理解。

此准则中有一部分内容涉及某些临床试验中所进行的对比类型。最常见的对比试验类型是所谓的优效性试验，它通过在安慰剂对照试验中证明安慰剂的优效性或通过体现活性对照治疗的优效性，来达到最令人信服的疗效。

但是，有时试验用药品与对照治疗做比较的目的并不是为了体现其优效性。某些活性对照试验被设计用于体现试验用药品的疗效不比活性对照治疗方案差，即，非劣效性试验。

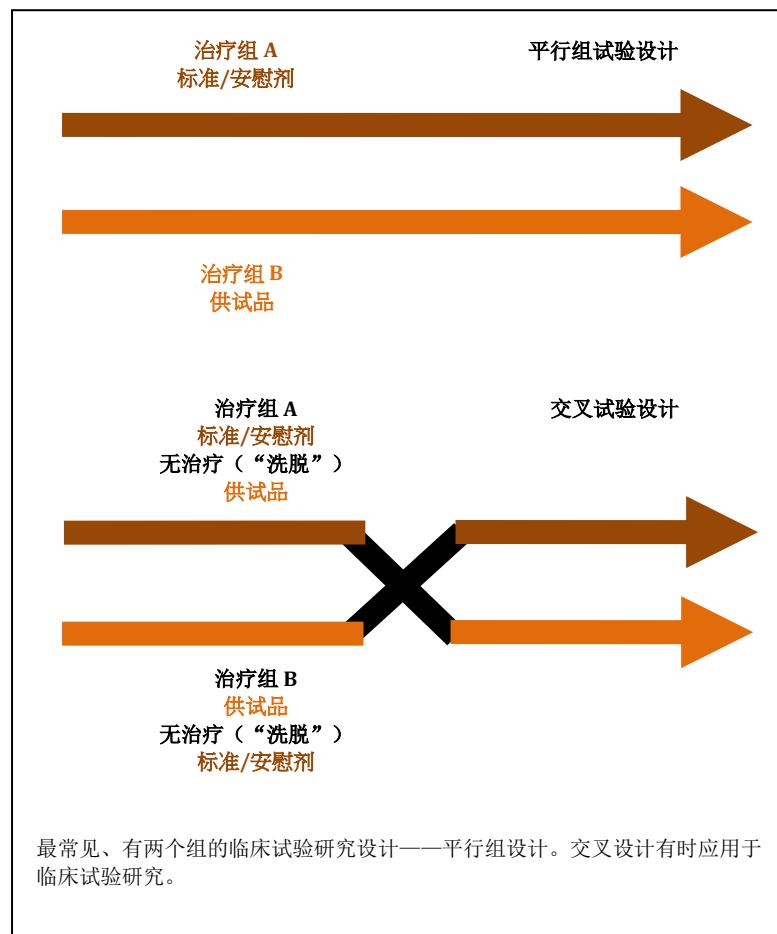
其他试验——等效性试验——的首要目标是为了表明对两种或更多治疗方案的反应的差异不超过一个小量，在临幊上可以忽略不计。要证明这一点，通常采用的方法是证明治疗方案的在实际应用中的差异处于临幊上可接受的差异等效性界值之内。

选择对比类型将会影响研究设计的技术方面、样本量以及统计分析，但该准则对此不会进行深入的讲解，在此，通常假定选择的是优效性试验。

## 临床试验设计的类型

大多数临床试验采用固定的设计，在试验过程中几乎不会更改。这种情况下，设计是在试验开始前确定的，这让 EC 的工作轻松不少。但有些试验也许信息不足，无法预先正确地估测样本量。这时，试验方案便会说明，样本量将会在未来及时地重新进行评估和补正——这通常会在一定数目的受试者完成了一定量的研究访视后进行。方案修订一般会伴随提高访视次数和延长随访时间。这些更改通常不会影响样本量和总体的试验设计，但任何有可能对受试者造成不利影响的方案修订都必须经过 EC 的审查。

临床试验设计有许多特征，本章的其他部分会对其中一些进行叙述，例如，对照、结果、随机抽样、设盲、样本量以及试验期。这里，我们讨论了一些一般、常见的基于治疗分组和可选治疗方案数量的试验设计。最常见的类型使用两个平行组——平行组设计（见图示）。在大多数情况下，试验受试者被随机分配到其中一个治疗组，使用随机分配可使他们拥有同样的可能性或几率被分配到任何一个治疗组。对其中一个组——称为B组——使用供试品，而对另外一组则频繁地使用安慰剂（虚拟）疗法或当前市场上最常用的疗法（标准疗法）。也可以对两个组都使用标准疗法，然后在其中一个组的治疗中加入供试品——作为辅助疗法或联合疗法。



还有一种试验设计类型被称为交叉试验设计（见图示）。在这种试验中，试验受试者依次接受两种疗法。交叉疗法代表了一种特殊的情况，即没有独立的对照组。实际上，每个受试者就是他自己的对照者。一些受试者会首先接受标准疗法或安慰剂疗法，然后再接受新的疗法(AB)。其他人将会首先接受新的疗法，然后接受标准疗法或安慰剂疗法(BA)。交叉设计的优点在于可以从整体治疗效果中排除单个受试者的差异。另一方面，在交叉试验中，潜在情况（例如，疾病）不会随着时间的推移而改变，并且一种疗法的疗效消失后，才能应用下一种疗法，这两点尤为重要。正因如此，交叉设计不像平行组设计那么常用。交叉设计在试验过程中更加容易失败，因为受试者既是活性治疗受试者，又是对照者。

**开放性试验**——尽管更少见——是研究者和受试者都知道将要采用哪种疗法的试验，通常试验受试者仍会被随机分配到其中一个治疗组中。如今，使用历史对照被看作是低标准的调查设计，因为标准治疗随着时间的推移在不断改变，随机治疗不再适用。有时一个试验会有两个以上的同期治疗组，例如，对比不同的剂量时。

## 适应性临床试验设计

越来越多的试验采用所谓的适应性试验设计——授权申办方对试验过程中收集的数据做出反应。适应性试验设计的案例包括放弃一个治疗组、更改样本量、使用适应性随机抽样来平衡治疗的分配或者由于试验成功或失败，在早期就终止试验（见图示）。在标准试验中，数据安全和监督委员会将在既定的中期分析报告中收集并审查安全及疗效数据。但是，除了出于安全原因终止试验外，几乎不能对这些数据作出任何反应。经常必须设计一个新的试验以便进一步研究重要的试验发现。

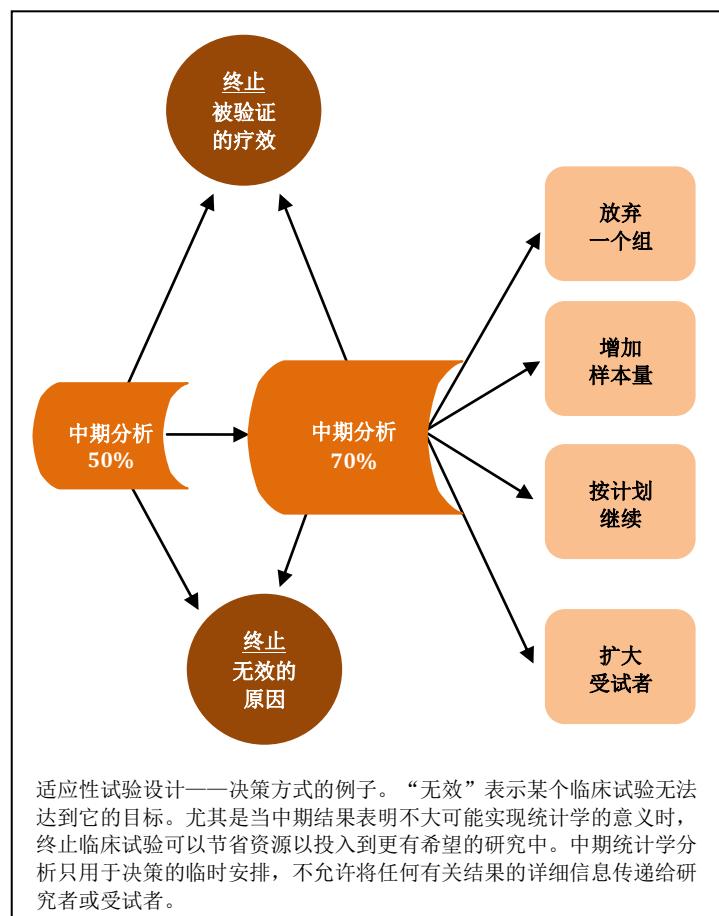
在适应性试验中，申办方可以采用多种不同方法来对中期安全和疗效数据做出反应，包括缩窄试验考

察范围或增加受试者数量。缩窄试验考察范围的方法包括舍弃一个或多个基于预定无效原则——临床试验无法达到它的目标——的治疗组。如果在审查时，无法根据得到的数据来确定有效或无效，那么，便会在最初设定的样本量的基础上对一个或多个治疗组增加受试者。

另一个适应性设计的例子是根据反应进行适应性分配。在这个设定中，受试者被随机分配到不同的治疗组的根据是这之前的受试者对治疗方案产生的反应。实时的受试者的安全性和疗效数据逐个加入到随机抽样策略中影响后续的适应性随机抽样决策。响应适应性随机抽样的一个例子是“胜者优先”，它会将受试者分配到可以产生更少不良事件或得到更好疗效的治疗组中。

正如这些例子所示，适应性设计概念可以多种方式用于提高试验的灵活性。在设计良好的适应性试验中，这种灵活性可以降低药物研究成本、缩短推向市场的时间并使受试者更加安全。快速识别成功的试验、放弃失败的治疗组或迅速确定用药方案可以降低成本。受试者的安全也更有保障，因为适应性试验往往减少不成功的治疗组的暴露并增加进入有效的治疗组的可能。

适应性试验设计要求现代化的数据收集技术，以便为研究小组提供实时信息，使他们能够针对这些信息快速计划并实施相应修订。举例来说，实时地通过互联网将电子数据收集到中央数据库的技术使适应性试验设计得以实现。



总体的感觉就是，适应性临床试验设计的应用将会越来越普遍。EC 在这个过程中将扮演重要的角色，因为根据要求，他们必须在很短的时间内对试验做出调整，使之能够以实时的方式进行调整。这要求 EC 同样得适应改变。适应性试验设计还在初级阶段，在未来也许会被广泛接受。

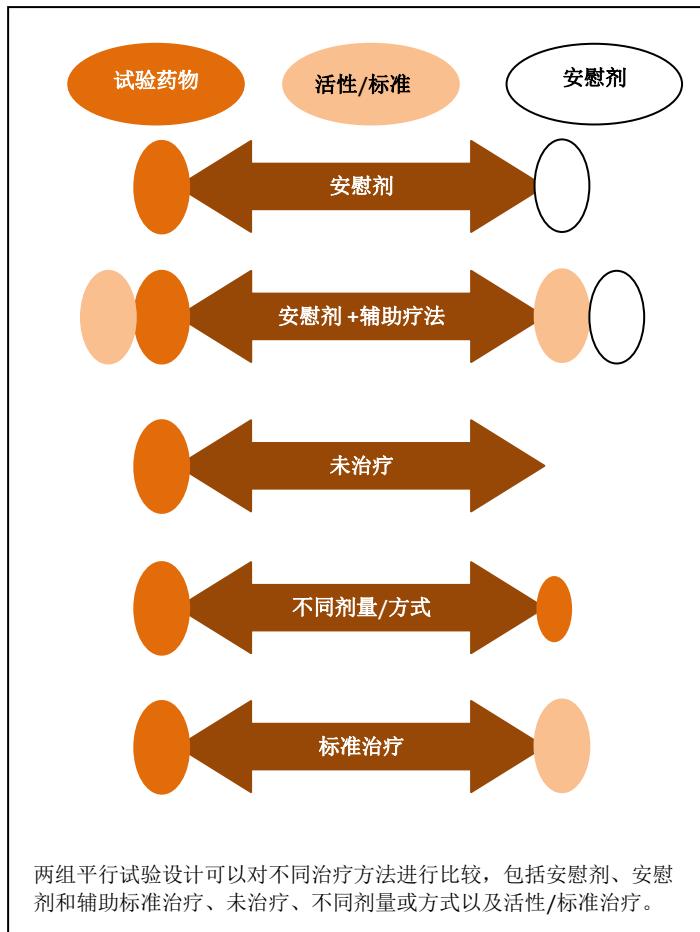
### 2.3 临床试验的对照

对照组的经验可使我们知道在受试者未接受测试治疗或者已接受经验证有效的不同疗法后，会出现什么情况。在研究待测治疗的试验中，对照组与试验组都来自同一人群，并按照给定的方案治疗。除了测试治疗，在试验开始时试验组和对照组的各项可能影响结果的变量都应相似。否则试验会产生偏倚。

ICH E10 议题临床试验中的对照组选择中讲到：“对照组的选择一直是设计临床试验的重要环节。它影响着试验结果的参考价值、试验的伦理可接受性、试验执行和分析过程产生的最小偏倚程度、试验招募的受试者类型及招募的速度、试验可研究的终点事件、试验结果的公众及科学可信度、管理部门对试验结果的接受度以及试验的许多其他特征、试验的执行及其分析等。”

对照可分为 (1) 安慰剂，(2) 无治疗，(3) 试验测试治疗的不同剂量或方式以及 (4) 标准治疗（见图示）：

- 安慰剂对照试验中，受试者随机分配接受测试治疗或者接受貌似相同但不含试验药物的疗法。这样的试验通常是双盲的。
- 未治疗对照试验中，受试者将被随机分配到接受或不接受测试治疗组中。这种情况下，受试者及研究者均知晓干预措施分配情况。这种设计只能在不能或无法使用盲法的情况下采用。
- 随机固定剂量的剂量反应试验中，受试者将被随机分配到不同的固定剂量分组中。剂量反应试验通常是双盲的。
- 活性对照试验中，受试者被随机分配到测试治疗或者活性对照治疗组中。该类试验通常是双盲的，但经常无法实现，因为不可能对两个治疗设盲。活性对照试验在



说明疗效方面有两个目标：通过证明测试治疗与标准治疗同样有效或者通过证明测试治疗比经验证有效的治疗疗效更好来证明测试治疗的疗效。

外部对照试验对一组接受测试治疗的受试者和一组试验以外的受试者进行比较。外部对照可以是较早时间前治疗过的受试者（历史对照）或者同时治疗但是在另一一体系中进行的受试者。这样的试验通常看作是非对照试验。同一试验可以使用一种以上的对照。例如同一试验可使用多个试验药物剂量组和多个活性对照剂量组，并使用或不使用安慰剂。

受试者——试验样本——的选择应该反映药物最终治疗的整个受试者群体。但是，早期试验并非如此，因为它的受试者选择可能会受到诸如人体药理学之类的研究问题的影响。然而晚期验证性试验受试者的选择必须真正反映目标患者群。但是试验受试者代表未来使用者的程度还受到医疗实践及特定研究者、临床机构或地理区域标准护理水平的影响。这些因素的影响应该在分析结果时进行概括和讨论。

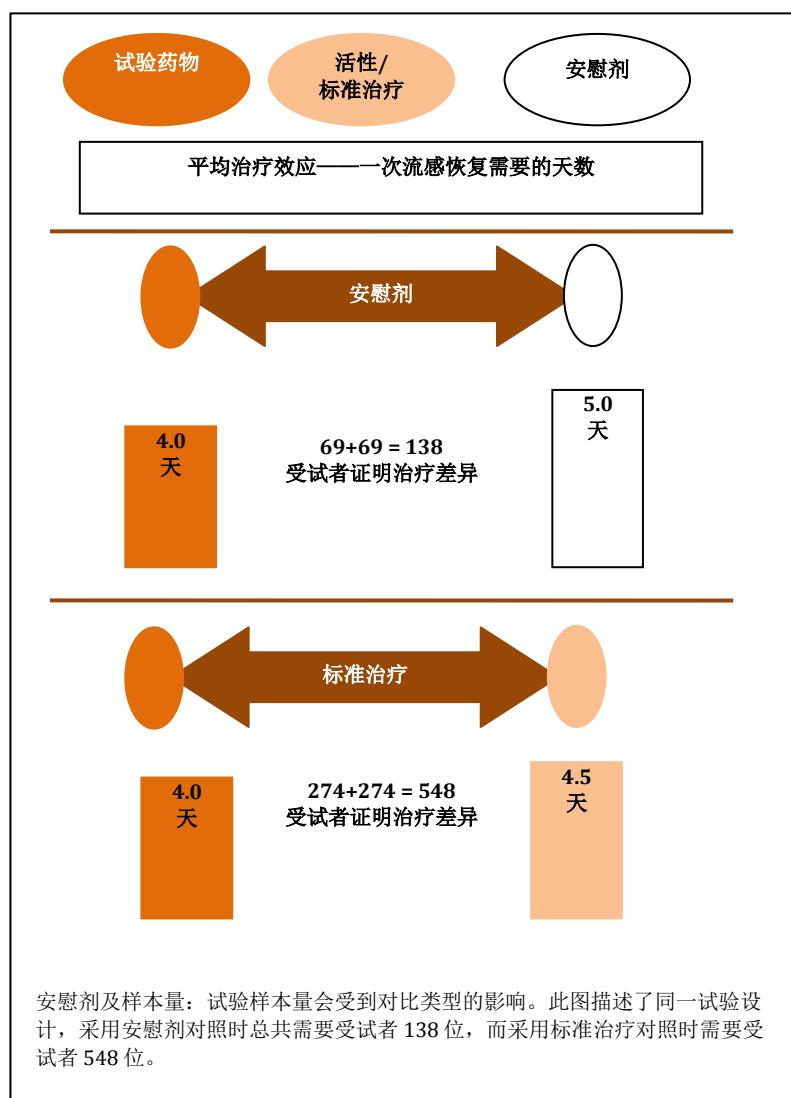
### 安慰剂治疗

赫尔辛基宣言中讲到：“一种新干预措施的益处、风险、负担及疗效必须同现有已验证的最佳干预措施进行测试比较，除非以下情况：可以在不存在现已验证的干预措施的研究中使用安慰剂或未治疗；或出于强制性科学方法论的原因考虑，有必要在确定某干预措施的疗效及安全性时使用安慰剂，并且接受安慰剂或未治疗的受试者不会被置于任何遭受严重的不可逆的损害的风险之中。必须严密关注，避免滥用该药物。”

如果正在针对没有经验证有效的治疗方法的疾病测试一种新的治疗方法，使用安慰剂组没有伦理问题。但是如果现已有有效的治疗方法，安慰剂对照的使用便会带来道德问题。当现有治疗方法已为人们知道可以预防严重危害，如死亡或不可逆疾病的发生时，使用安慰剂对照大多情况下是不合适的。也有例外情况，如标准治疗方法具有严重毒性，受试者无法接受。假设受试者被告知了现有疗法及延误治疗的后果，当安慰剂对照试验不会造成严重损害，那么即使会带来些许不适，安慰剂对照试验设计基本上也是符合伦理规范的。但无论如何安慰剂对照的使用都是充满争议的。最终需要研究者、受试者及 EC 的共同决定。安慰剂或未治疗对照并不意味着受试者不接受任何治疗。他们会获得最佳支持治疗及与活性治疗组同样的临床随访。安慰剂对照试验也可作为所有受试者均接受标准治疗的辅助试验进行。

安慰剂对照试验可测定治疗方法能产生的总的疗效，而活性对照试验或剂量对比试验则衡量相比其他疗法的疗效。它们也可以用来区别药物和潜在疾病引起的不良反应。安慰剂对照试验可以在较小样本中检测治疗疗效（见下文举例）。然而，其结果来自人工环境，与真实情况有区别也是言之有理的。同时应注意对于标准治疗方法的相对疗效，则提供了很少的有用信息。

**安慰剂及样本量：**假如不进行任何治疗，流行性感冒的“自然”恢复期平均为5天（见图示）。进行标准治疗方法后，症状恢复期平均为4.5天。某制药公司开发了一种具有研发价值的抗流感新药，准备进行首次运用于人体的探索性概念验证性II期试验。理论上，新药更加有效，能够将平均恢复期缩短为4.0天。如果与标准治疗方法相比较，以便获取两个治疗组的统计学差异，每组需要招募274位受试者（该数据基于某些假设，不予详述）。但是将如果未治疗——安慰剂——用作对比，每组只需要69位。当标准治疗方法作为对比案例时，将有410多名受试者有遭遇损害的风险。并且实际上我们不知道试验药物到底是否有效或者给受试者服用是否安全。因此三倍多数量的受试者被置于遭遇损害的风险之中，试验的预算可能要增加多达四百万美元。



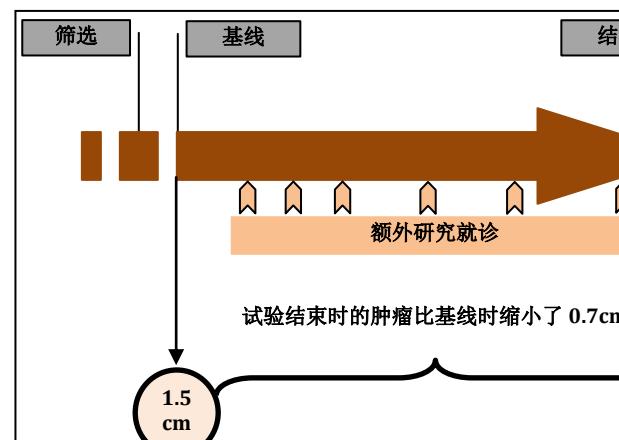
## 2.4 临床试验结果/终点

#### 定义临床试验结果/终点

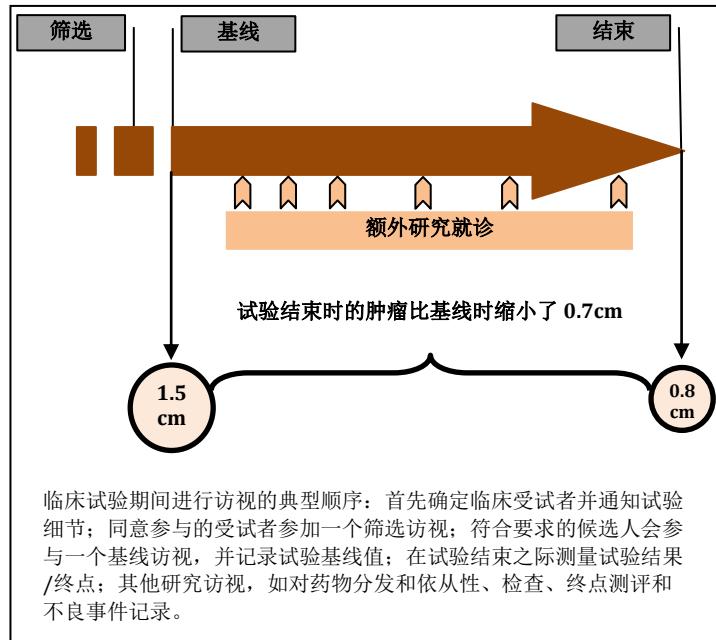
临床试验结果/终点是对受试者或受试群体中的一个样本的一项测定指标，用以评估临床试验的安全性、疗效或其他临床试验目标。临床试验的终点测量可分为几种类型。人们最广为接受的指标是疗效、安全性和生活质量：

- 疗效是一项是对试验药物在消除/减缓症状方面的效果或临床试验病情的长期终点的测评。有多种疗效测量方式，如血压、肿瘤大小、发烧、肝功能测试或体重指数。
  - 安全性和疗效一样，都是对临床测试非常重要的指标。受试者在临床试验过程中所有恶性副作用或不良事件都应记录在案。研究者监测临床试验中出现的恶性副作用或有害事件。此类信息用于描述测试治疗的安全特性。不良事件可能为轻度事件，如短期本体反应和头疼，或为重度事件，如中风和死亡。
  - 在临床试验中常被称为生活质量 (QoL) 的指标现在已成为公认术语。QoL 包括身体、精神的感觉和社会幸福感，而不仅仅是疾病或痼疾的康复。现在有一些并非完全针对疾病或病情的广义 QoL 指标——总体幸福感——也有一些更关注治疗和疾病感染的调查问卷，这些问卷只针对特定疾病。必须在保证所有调查问卷均真实有效之后，才能将其作为有效试验终点。

受试者通常要在至少三个不同时间点接受评估（见图示）：

- **筛选:** 临床试验的受试者通常要在试验开始之前接受检查，以测评受试者与特定试验入选/排除指标相关的健康状况。例如，可根据实验室测试样本设定此类筛选值标准。
  - **基线:** 如果一个受试者符合入选/排除指标，则记录临床试验终点指标的基线值。基线是临床试验开始的时间点，即所有治疗还未开始以前的时间。
  - **试验结束:** 在临床试验结束之际将重复试验终点指标。通常，科研小组会将基线终点值和临床试验结束时的终点值做一对比，以研究治疗疗效。

临床试验期间进行访视的典型顺序：首先确定临床受试者并通知试验细节；同意参与的受试者参加一个筛选访视；符合要求的候选人会参与一个基线访视，并记录试验基线值；在试验结束之际测量试验结果/终点；其他研究访视，如对药物分发和依从性、检查、终点测评和不良事件记录。



通常来说，试验终点是根据终点指标的终点值和基线值间的差异进行测评；在一些临床试验中，结束治疗访视之后仍会对受试者进行随访。例如，肿瘤直径在基线时测量为 1.5 cm，而在试验结束时测量为 0.8 cm（见图示）。肿瘤直径缩小了 0.7 cm。受试者在临床试验期间会数次到研究中心进行随访以便领取试验药物或其他药物，或进行身体检查和跟踪测验（见图示）。在临床试验过程中，通常来说，不良事件——副作用——和供试品配方说明/依从性信息会不断增加，并且一般会通过如实验室测试或家庭日志等方式进行。此类累积信息通常用于最终安全性统计分析。通常也会在每次或某些特定研究中心就诊时记录或测评主要和次要终点（见下文）。这样做的部分原因在于，如果受试者在试验活动期间退出，那么这些数据仍可用于某些终点统计分析。试验终点的所有细节——如何评估、在哪个时间点和如何分析等——必须在临床设计试验方案中详细标明。

### 主要和次要结果/终点

临床试验的主要终点是指可提供与该试验的主要目的最相关且最令人信服的证据的变量。一般来说只有一个主要变量——通常为疗效变量。偶尔也会将安全性作为主要变量，但是即使安全性被用作为次要终点，它通常也是一项重要的考虑因素。QoL 也可能成为主要变量。在设计一项临床试验时，选择主要变量是一项重要任务，因为它是承认试验结果的途径。我们必须提供证据证明主要变量代表了真实可信的指标，并反应了与临床相关且十分重要的治疗疗效。

在估算样本量时，应考虑主要终点。并且应该在方案中应明确规定主要终点、选择它的根本原因、在临床试验过程中何时进行测量及如何进行统计分析。不允许在试验结束后重新确定主要终点，因为这会违背试验设计初衷，也有损道德规范，特别是当最初真正的主要终点在治疗组之间无统计学意义时尤其不妥。

次要终点是主要目标的辅助性测量或与其他次要目标相关效果的测量。次要终点也应预先在方案中进行规定，并说明它们在阐释试验结果时的重要性和角色。

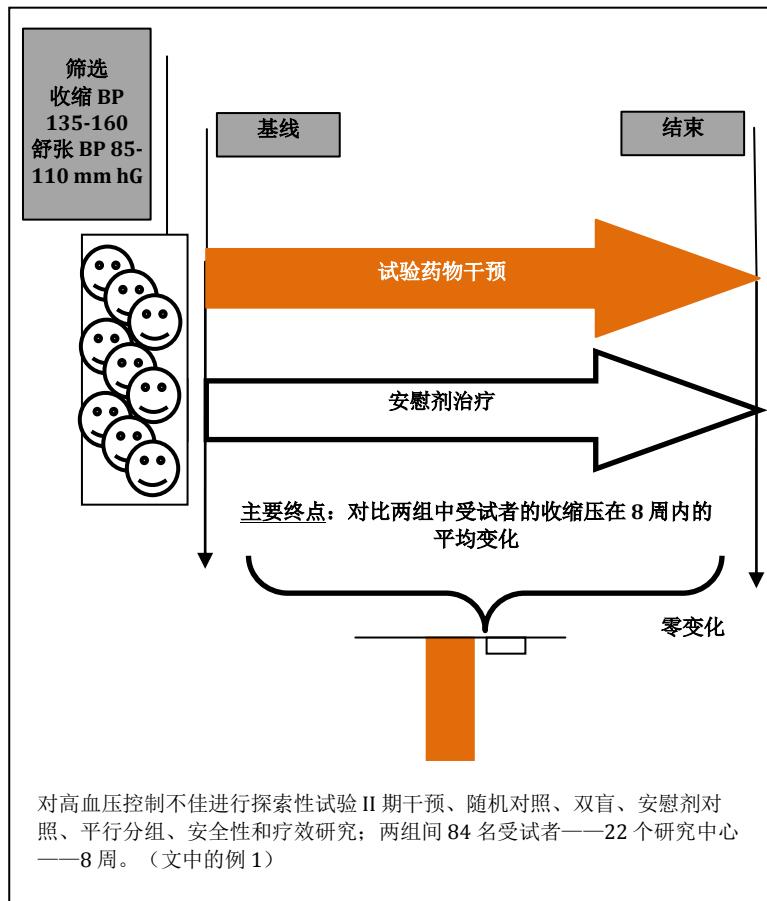
以下为两则基于美国临床试验注册中心实际试验方案的实例。第一个示例为使用安慰剂对照组的高血压 II 期试验，第二个示例是采用活性治疗对照的癌症 III 期试验。应明确规定主要和次要终点，两者都应包括将疗效作为主要终点，将安全性作为次要终点。癌症试验也应将 QoL 和卫生经济学列为次要终点。

**例 1——高血压，探索性试验 II 期，样本量为 84（42/组），22 个研究中心（见图示）**

- 目标：测定 XX 药物在高血压控制不佳的治疗中是否安全有效。
- 试验设计：治疗、随机对照、双盲、安慰剂对照、平行分组、安全性/疗效试验。
- 主要终点：控制不佳的高血压患者在治疗 8 周后动脉收缩压相对基线的改变。
- 次要终点：治疗 8 周后的动脉收缩压有所改变；eNOS 活性和血管内皮功能障碍和安全评估的基线有所改变。

**例 2**——结肠直肠癌，验证性试验 III 期，样本量为 102（51/组），39 个研究中心。

- 目标：对比接受过治疗的转移性表皮生长因子受体 (EGFR) 阳性的直肠癌受试者接受 XX1+XX2+XX3 或者 XX1+XX3 治疗后的总体生存期。
- 试验设计：治疗、随机对照、开放、活性对照、平行分组、安全性/疗效试验。
- 主要终点：对比两组中总体期。
- 次要终点：比较缓解率；比较无进展生存期；至缓解时间；对比安全特性；对比 QoL；进行经济评估以对比医疗资源利用情况。



### 替代或临床结果/终点

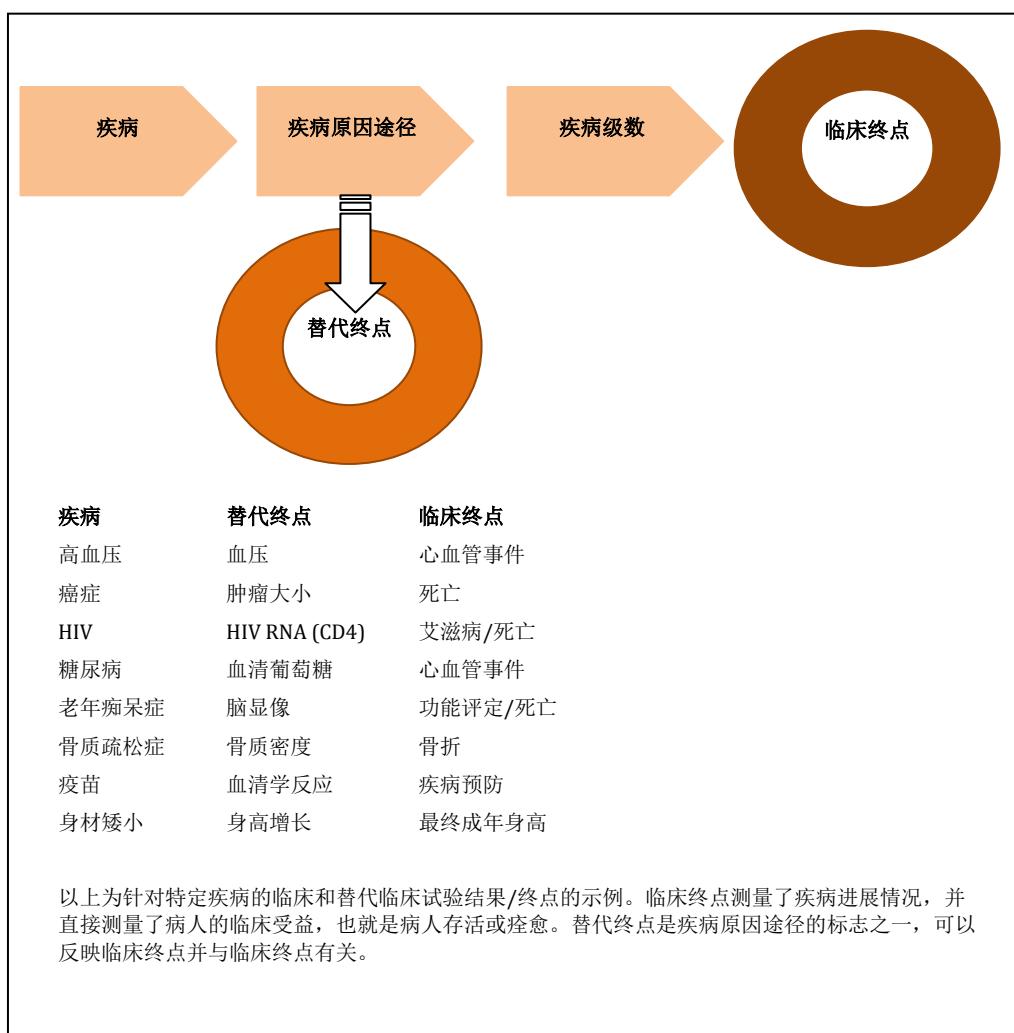
一项临床试验的试验终点应满足三个标准：(1) 为可测量和可评价终点，(2) 对试验目标十分敏感，(3) 临床相关。终点的性质可以为临床性或替代性。

- 临床终点可直接测量对受试者的实质性临床受益，例如存活或减缓病情。
- 替代终点是一项实验室测量或体征，用于代替直接衡量受试者感觉、身体机能运转或存活的有临床意义的终点。替代终点中由治疗引起的改变预计将反映有临床意义的终点的改变：例如，在替代指标反应和临床终点反应中应该有一种联系。

2008 年新闻报道：“美国 FDA 正在考虑要求治疗糖尿病的药物具有保证心血管安全和延长生命方面的疗效，而非控制血糖的功能。糖尿病患者最终会死于心血管并发症，因而 FDA 才会考虑坚持使用更加直接的临床手段对病人进行治疗，而非依赖于以控制血糖为目标的替代终点。例如，一种基于替代指标被批准的糖尿病治疗药物实际上与患心肌梗塞风险的上升有关联。”

使用替代终点的原因在于：它可以提早测量、更为方便或微创、可以更频繁地测量并能加速评估进程。其他优势包括：利用替代终点很可能会降低临床试验的样本量并缩短时长，从而降低成本。使用替代终点还能降低受试者对供试品发生不良反应的几率。关于临床试验中临床和替代终点有许多示例（见图示）。例如，在心血管疾病试验中，血压和胆固醇标准通常被用于当做替代指标，而实际临床终点则为心肌梗死和死亡。

通常来说，临床终点常用于新型药物疗法的大型最终验证性临床试验（III期），而替代终点在供试品的初始探索性试验（II期）更为常见。药品监管机构也许会要求使用临床终点，而不是替代终点作为特定疾病临床试验中最重要的健康指标。但此类事件极少发生，而且许多受试者需要在验证性试验中进行进一步研究。但是在一项新疗法的早期探索期，通常会使用替代终点。这即降低了样本量，又缩短了试验时长。

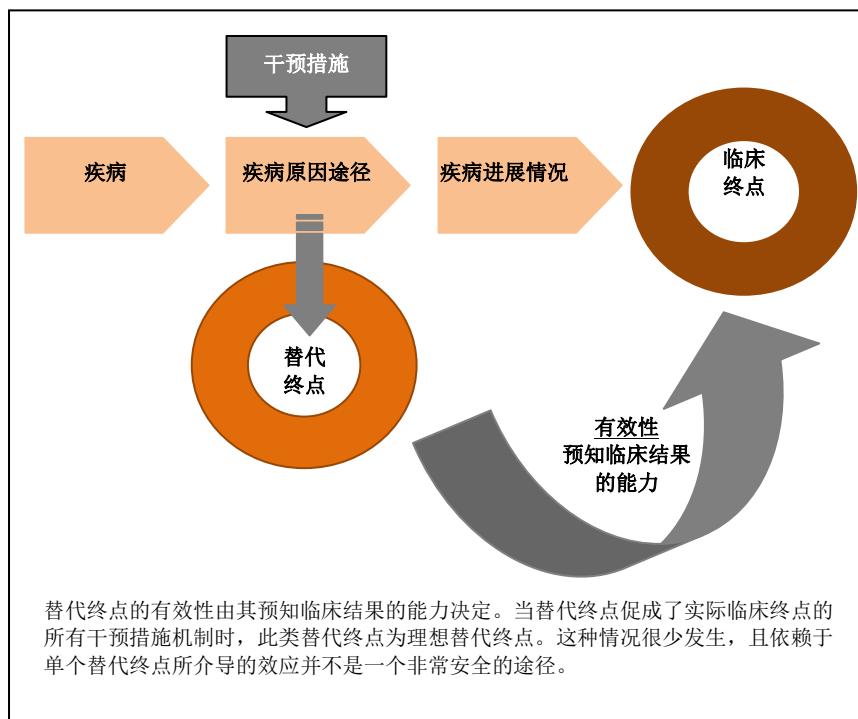


### 使用替代结果/终点的不利因素

如果干预措施对真正临床终点的作用机制全部通过该替代终点起作用的话，那么这样的替代终点就是一个理想的替代终点（见图示）。全面了解疾病进程的原因途径十分重要。

例如，老年痴呆症的实际临床终点改变之前，脑显像测量是否会发生变化？替代终点失败的主要原因在于替代终点在干预措施起效的途径中并没有发挥主要作用。

例如，干预措施可能会影响到替代终点，但不会影响到临床终点。最终，基于替代终点效果而对供试品进行的批准，其思路实际上是从一个已经存在的产品的经验推论另一个未经验证的供试品。很多示例都证实了在拟进行的替代终点中表现出了相当积极疗效的治疗最终都会对受试者的临床终点结果产生决定性影响。相反，也有很多示例证明，很多临床受益良好的治疗对拟进行的替代终点都未产生明显影响。



### 示例：心血管区域的替代结果/终点

以下是一项失败的替代结果的典型示例：心率失常抑制试验 (CAST) 致力于评估对受试者实施的心率失常抑制疗法的疗效和安全性，且受试者为在心肌梗死后无临床症状或有轻微症状的心律失常患者。一项预试验通过替代终点——无症状心律失常在 500 位受试者中评估了四种活性药物（英卡尼、吗拉西嗪、氟卡尼、丙咪嗪）对比安慰剂的疗效。基于这项预实验结果，一项全面临床试验于 1987 开始招募受试者，不到一年以后，英卡尼和氟卡尼试验组停止了试验，因为与安慰剂相比死亡率增加了三倍。这个示例表明，一种药物可以减轻病症——代表了一个替代终点——但从长期看来却会招致恶性临床结果（在此指死亡）。

心血管疾病是导致成人过早死亡的几种疾病之一。很多大型临床试验都致力于寻找有效的新型疗法，并努力防止在新的治疗中出现具有重要临床意义的终点——如心脏停搏或死亡。使用了替代——血清血脂水平——终点的降血脂治疗试验需要约 100 位受试者，试验时间持续 3 至 12 个月。但如果终点为发生心血管事

件，则需要几千名受试者，并进行持续多年的研究。大部分药物疗法都会产生多重作用，因此依赖于针对中间效应的单个替代终点并非十分安全的途径。一种方法是要求在长期的大型临床试验中使用新型药物疗法，以评估它们对临床终点的影响。可以以这种方式避免使用替代终点，且在投放市场之前了解主要健康终点。但这种方式延长了供试品批准和临床使用的时间，这对于尚无有效标准疗法的严重疾病来说影响尤为严重，且费用十分昂贵。人们越来越多的采用另一种方法，即在一项仅以替代结果为基础新型供试品获得监管机构批准以后，对这种新型药品的临床用法和经验进行长期IV期试验。专门设计IV期，高质量的试验评估供试品疗法对临床终点的影响。

通常这被称为“大样本简单试验”。当新型药品进入市场以后，他们的安全性和疗效也许会和临床试验中精心测量的结果有很大差异。在日常的临床实践中，规定此类药品不仅能用于临床试验中相对健康，且通常较为年轻的病人，也能用于身患多种疾病且较为年老的病人。在临床试验期间，可能无法检测到罕见的意外严重副作用。事实上，当检测到这些副作用时，已经无法准确确定它们的频率了。因此临床试验也许不能反映实际的临床疗效和/或安全性。“大样本简单临床试验”上市后旨在确定在临床实践中和临床试验行为中观察到的结果的实际差异。大样本简单试验的特征为规模大，类型单一，并随机挑选几千或上万名受试者加入两个或多个治疗组。设立普通医生内科门诊部或使用单一、可测量临床结果的门诊部等措施都会简化这种临床试验。数据质量并非主要问题，目标人群的典型性反而非常重要。例如，一项大样本简单试验可用于对比接受不同类型抗逆转录病毒疗法的HIV/AIDS患者存活率。这项试验要求人数众多的受试者，并在以社区为基础的初级保健环境中进行。可通过电话或网络交流基线数据，随机法和治疗分配与之相似。研究药物可连夜发到治疗医生手里。随访仅限于死亡和严重不良事件，同样可以通过电话/网络进行报告。

## 2.5 随机化

很多原因会导致临床试验的结果发生偏倚并使其倾向某一治疗方法。避免偏倚最重要的设计技巧是随机化和盲法，二者经常同时运用。绝大多数试验遵循双盲的原则——研究者和受试者均不知情——治疗措施遵循随机化原则已由诸如药剂师之类的人员提前准备。提供给研究中心的供试品只标有特定编号及治疗期，并且所有治疗组看起来都非常相似。这样研究中心工作人员就不清楚每一位受试者具体被分配了何种治疗。

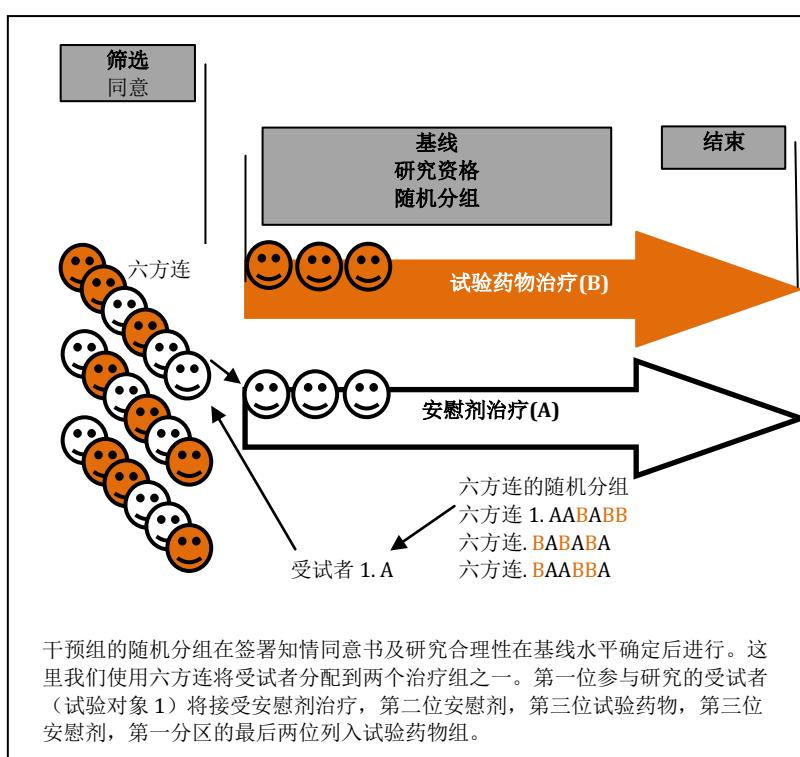
试验设计阶段已准备好随机分组目录并交给相关人员准备供试品。供试品通常由运送员送到研究中心，存放在医院药房、研究机构专用药房或研究中心的储物柜中。有新受试者加入并签署了知情同意书时，他/她就被按顺序编号，供试品也被编上与之相应的号码。每位受试者的供试品分发程序在试验过程中通常要重复数次。

随机化试验受试者减小了选择偏倚，选择偏倚是倾向于将特定受试者分入某治疗组而非另一治疗组引起的偏倚。例如，健康受试者往往倾向于被分入新疗法组。而预期发生反应较小的受试者可能在已知下一项治疗方法为对照时才被纳入。随机是按照机率将受试者纳入不同试验组或试验分支的方法。它使各分组具有可比

性，并减小偏倚。绝大多数试验中，受试者接受有效治疗及对照治疗的机率均为50%（见图示）。随机顺序通常在试验开始前由计算机生成，比如六方连。六方连中三个受试者被分入活性治疗组，三个被分入对照组。这一过程保证了两组受试者数目的理想均衡。

随机分组应该由不参与试验执行、不参与源数据及案例报告表格监管的第三方进行。随机分组目录应该在整个试验过程中对所有参与方保密，除了准备试验药物的人员及DSMC（防止产生不良事件）。应该能够随时取得一份处理编码，以应对为某一受试者解开编码的紧急情况，比如通过封口的信封揭盲或通过基于电子设备电话的揭盲程序。

随机分组有多种方法；例如不同治疗组分配不同数目的受试者，保证每一治疗组均出现重要的相似特征。分层随机化是保证各组男性/女性受试者数目相当或者各组处于疾病特定阶段的受试者数目相当的方法。



干预组的随机分组在签署知情同意书及研究合理性在基线水平确定后进行。这里我们使用六方连将受试者分配到两个治疗组之一。第一位参与研究的受试者（试验对象1）将接受安慰剂治疗，第二位安慰剂，第三位试验药物，第三位安慰剂，第一分区的最后两位列入试验药物组。

## 2.6 盲法处理

盲法处理是指不告知试验受试者、研究者或评价者所分配的干预措施。盲法处理应该贯穿试验执行的始终，因此采取的治疗方法应保持相似。双盲是很难实现的：治疗方法不同，比如外科及药物治疗；两种药物的剂型会有不同；两种治疗方法每天的施行模式会有差异；其治疗引发的疗效也会不同。这种情况下，不告知研究中心员工某些测试结果可以改善设盲。

单个受试者的破盲只有在出于受试者健康原因考虑且其医师认为必需了解其分配疗法时才能考虑。不管发生原因为何，任何故意或无意的破盲必须在试验结束时进行报告并做出解释。然而某些临床试验人员会知晓每位受试者接受的实际治疗方法，如准备治疗方法的药剂师或DSMC成员。

盲法处理有不同的水平：

- 单盲通常是指三类人员中的其中之一在试验过程中不知晓干预措施的分配。

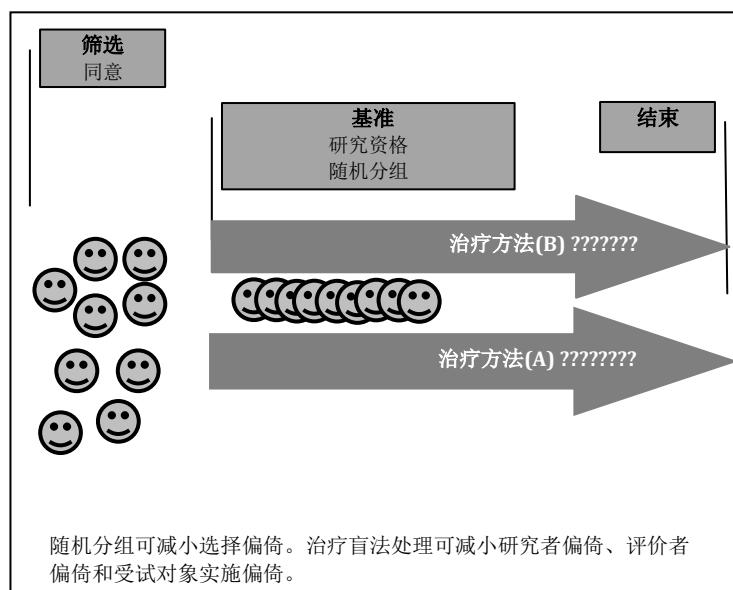
- 双盲通常是指受试者、研究者及评估者在试验过程中均不知晓干预措施的分配。然而在医学研究中研究者也会经常评估研究，这种情况下严格说来双盲涉及两类成员。
- 三盲通常是指对数据分析也执行盲法处理的双盲试验。

盲法处理或设盲的目的在于限制临床试验执行及结果分析过程中偏倚的发生。知晓治疗方法会影响以下方面：

- 受试者的招募。
- 受试者的治疗分组。
- 受试者的护理。
- 受试者对治疗的态度。
- 终点的评估。
- 退出的处理。
- 分析时数据的排除。
- 统计分析。

临床试验中可能发生的三种更严重的偏倚——研究者偏倚、评价者偏倚及实施偏倚——可以通过盲法处理来减小（见图示）。

- 研究者偏倚是指研究者有意或无意地倾向一组而忽视其他。例如，如果研究者知晓该组接受的治疗方法，他/她可能会更关注该组，因此对该组与对照组区别对待，这样会严重影响试验的终点。
- 评价者偏倚可以是研究者偏倚的一种，测量终点变量的人员有意或无意地影响测量，从而倾向一种干预措施而忽视其他。涉及主观终点及生活质量终点的研究特别容易出现此类偏倚。
- 实施偏倚是指受试者知晓了自己接受的治疗，不管该治疗有效还是无效。例如，安慰剂组的自我报告疾病症状可能会更高，因为受试者知道治疗方法为非活性治疗。同样该组更倾向于退出试验，因此造成两组间的中断性偏倚。



## 2.7 样本量

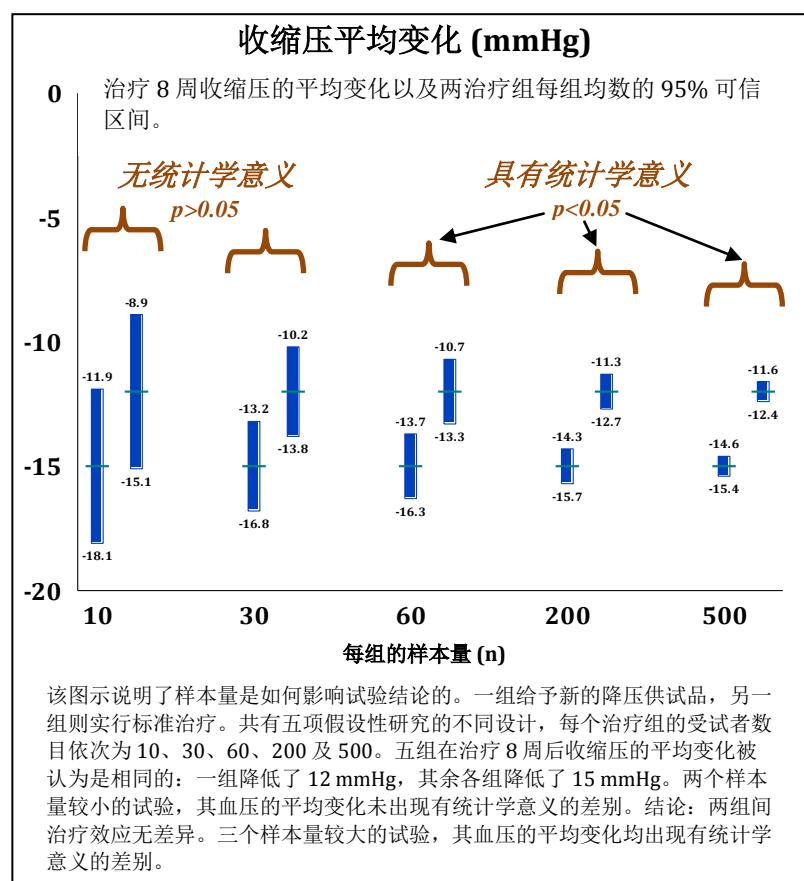
早期——现代临床试验研究方法学建立以前——许多临床试验的受试者数量都相对较少。小样本试验的问题在于即使结果表明各试验组的治疗效果存在临床差异，也往往不能证明存在统计学差异。早期的许多小样本试验获得都是假阴性结果，所谓 II 类错误，无法从中获得任何结论。如今，只有试验的受试者数量足够大，并且对探讨问题的分析具有可信性时，我们才认同其结果。

提前确定样本量——尤其对于晚期试验来说——非常必要，并且通常是根据试验的主要终点来确定。样本量的计算通常是在研究者制定了试验方案之后由生物统计学人员完成。设计方案可提供必需信息，包括临床假设、主要终点以及代表诸如血压之类的连续变量或诸如死亡率之类的百分比等的统计分布。选择用来计算样本量的公式是以两类统计学错误的值为根据的。I 类错误——即假阳性结果——可能性通常设定为 5%；II 类错误——即假阴性结果——可能性通常设定为 10% 或 20%。统计人员也需要知道临床意义的最小治疗差异，该试验应能够证明具有明显的有统计学意义的差异。例如，设定两治疗组血压的平均变化差异至少为 5 mmHg，样本量也应该进行调整，比如增加 5% 或 10%，以应对受试者可能退出的情况。

样本量计算在试验的设计阶段是必须的，因为它是估计试验成本及在一定时间内完成试验所需研究中

心数量的依据。我们不希望因为试验受试者数量不足而影响对结果的结论性分析；同样，我们也不希望耗费不必要的资源或者在完全没有必要的情况下将大量受试者置于遭受损害的危险之中。在设计方案中应该给出样本量的计算方法以及做出的所有假设，以便人们可以重新计算及确认样本量。

可以看到假设示例（见图示）。如果两组中每组的样本量为 10 或 30，两组间收缩压的平均变化是没有任何具有统计学意义的差异。因此我们得出结论：当一个实验包含的受试者数量为 20 (10+10) 而另一个实验为 60 时，无法确定任何治疗差异。然而，其他三个较大样本量假设试验均支持以下分析，



即两组间的治疗差异具有统计学意义。总样本量差异很大，从 120 到 1,000 不等。

设定“收缩压至少再降低 3 mmHg 才具有临床意义，才能够影响发生高血压引起的不良事件的风险”，通过样本量计算就可以确定符合该设定所需要的最佳或接近最佳的样本量。因此估算获得有统计学意义的治疗差异所需的样本量大约为每组 60 位受试者。

## 2.8 临床试验分期

### 药物开发的一般过程

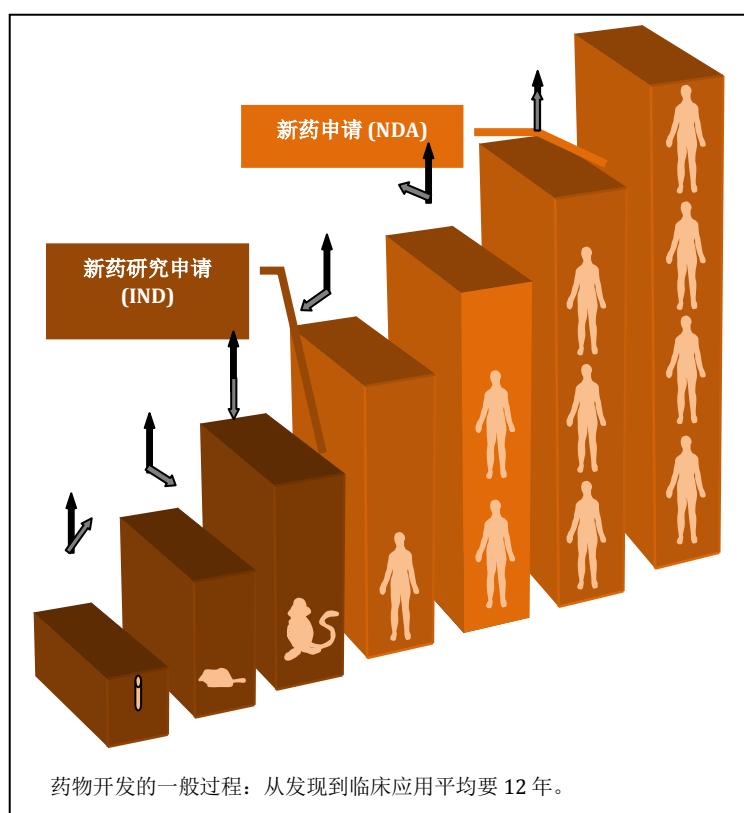
药物开发过程阶段是一个相当固定的模式，测试治疗必须经过这些阶段才能进入市场。向药品管理部门递交新药申请前，该药必需经历临床前研究阶段以及三期临床试验的临床阶段。四期及最终试验阶段是指上市后调查。

临床试验是长期缜密的研究过程的最终阶段之一。新疗法研究始于实验室，科学家在这里形成并试验新的想法。下一步便是在动物中试验某种供试品，如分子、疫苗或医疗器械等，观察它如何在活体中影响诸如肿瘤之类的组织以及它是否有危害效应。药物开发的临床前研究中，申办方通过 *体外* *in vitro*（拉丁语，意思是在玻璃瓶中）研究如试管测试和 *in vivo*（拉丁语，意思是在活体中）研究如动物实验来评估供试品的毒性及药理效应。它包括观察药物的吸收及代谢、药物代谢物的毒性以及药物及其代谢物从体内排出的速度。

关于临床前阶段，管理部门一般会要求申办方：

- 制定药物的药理学资料。
- 至少在两个动物物种中确定药物的急性毒性。
- 根据药物在拟进行的临床试验中的预期使用时间进行为期 2 周到 3 个月的短期毒性研究。

完成临床前测试后，公司向产品上市国家的药品管理部门提交新药研究申请(IND)（见图示）。IND 的内容包括临床前实验的



结果、新药化合物的化学结构、其在体内发挥作用的可能机制、动物研究中发现的任何毒性作用以及该化合物如何生产。IND 还应描述计划如何以及在哪里在人体中测试该化合物。开展人体研究必须得到独立 EC 的批准。

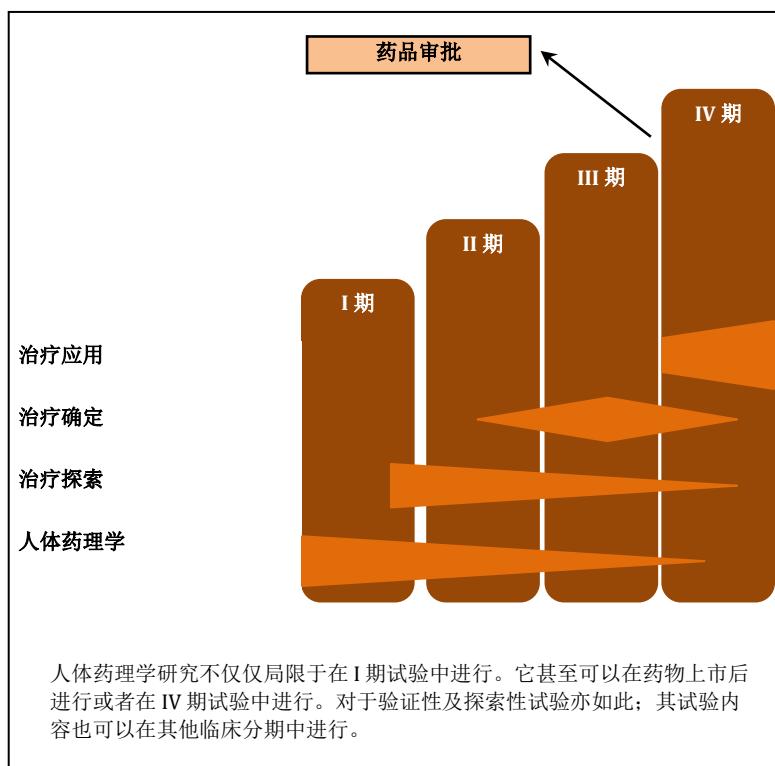
临床试验中根据从小样本受试者得出的结论推测对未来需要该治疗的一般受试者人群的治疗作用将会如何。大多数临床试验分步完成，称为分期。不同试验分期的目标在于发现不同信息。不同受试者可能适合于不同分期，根据其一般情况、所患疾病类型及阶段以及已经接受过何种治疗（如果有的话）。定期检查受试者情况以确定治疗效果，如果副作用特别严重，则治疗通常被终止。临床测试结束后，公司将关于该供试品的所有临床前及临床研究中的发现进行报告。如果结果清楚地显示出该药的安全性及疗效，公司将向药品管理部门提交新药申请 (NDA)。申请包含已知的所有结果。一年甚至多年后才能得知所提交 NDA 的最终审批结果。

### 试验分期概要

ICH 在 ICH E8 指南中提出了试验分期的概念，试验分期的依据是试验目的而非仅仅是从 I 到 IV 的次第序号，依次为：人体药理学研究、治疗探索、疗效确定及治疗应用。

此外，药物开发一般包括四个不同分期 (I-IV 分期) (见图示)。但是必须明白不必严格遵照这些分期的顺序，它们也不是医药产品开发计划中必须包含的内容。另外，过程的分期有时不适用于用来对临床试验进行分类，因为一项试验可能包含几个分期的不同基本内容。尽管如此，I-IV 期的分类方法依然是唯一在全球范围内广泛认同并采用的分类方法。由于临床试验多目标性的特点，其分期也经常有多种，例

如不只是 I 期而是早期 I 期 (IA) 或晚期 I 期 (IB)，亦或 I/II 期或 II/III 期，每一分期里分别研究不同的基本方面。人体药理学研究不仅仅局限于在 I 期试验中进行。它甚至可以在药物上市后进行或者在 IV 期试验中进行 (见图示)。对于验证性及探索性试验亦如此；其试验内容也可以在其他临床分期中进行。



不同化合物间特别是不同治疗领域间，供试品 I-IV 期试验的数量相差很大。单个供试品分别要经过平均 25 和 35 项试验，早期试验阶段的试验比晚期阶段要多。药物和治疗领域间的差异很大，很难描述所有的可能情况，比较现实的平均估算是一个供试品需经过 20 项 I 期试验、4 项 II 期试验、3 项 III 期试验及 2 项 IV 期试验，总计 29 项不同试验。单个同一供试品的所有试验需要的受试者数量平均为 2,000 位，其中约 10% 为健康志愿者，其余绝大多数是试验疾病的患者；以上数据均来自 GlaxoSmithKline 公共临床试验数据库。

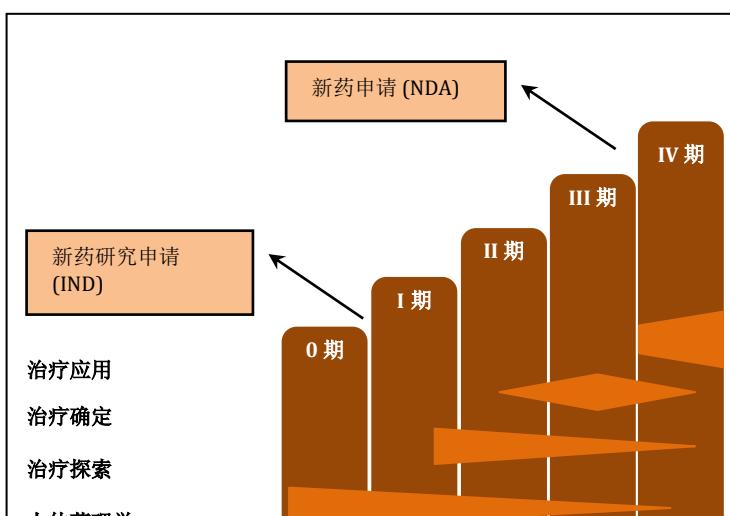
据估计每年约有 2,500 项试验，需要大约 50,000 个研究中心开展试验。这些试验大多是 I 期试验。其危害风险比晚期试验大，因此在成熟的临床试验地区的专门的 I 期试验单位内进行。必须保证大多数 I 期试验的简单性和低危害风险性。III 期试验是验证性试验，样本量最大，因此研究者或研究中心数量也最多。他们是成熟及新兴临床试验地区进行的试验的主要类型，经常在门诊或者病房进行。新兴试验地区的 EC 经常审议具有晚期特征的试验-对比供试品与标准治疗的验证型研究。这些试验也经常进行包括其他目的，如人体药理学及在新的年龄组或疾病进行探索性研究。它们也会强调其在治疗中的应用，就安全性终点、改善生活质量及健康经济学方面与现有标准治疗进行比较。

### 0 期试验

近年来出现了一个新的试验分期，所谓的 0(零) 期试验或微剂量试验（见图示）。其应用尚不广泛，但是也许会成为研究临床前药物研发阶段后期人体药理学某些基本要素的重要工具。因此这类研究早于传统的人体药理学剂量递增、安全及耐受性 I 期试验，即那些标志着一项临床药物研发计划开始的试验。0 期试验是临床前研究与 I 期研究间的过渡性步骤，少量志愿者接受小剂量的实验供试品，因此毒性风险很小。0 期试验的目的并不是为了确定其治疗作用；其目的是人体药理学研究而非确定任何毒性效应。受试者接受亚治疗剂量的药物，意味着比普通 I 期试验更小的危害风险，但是他们同样需要严密的监测。

设计 0 期试验在科学上的原理是发现某种新药是否能调节其预期的人体内靶点，确定它体内的分布情

2006 年媒体报道：“研究人员很高兴得知 FDA 已经批准在人体进行小量实验药物测试。小量药物临床试验的批准非常有利于研究人员了解药物在体内的路径及其有效性。如果证明小量测试药物有效，研究人员可以继续进行 I 期临床试验。”



近年来出现了一个新的试验分期。0(零)期或微剂量试验在临床前研发期和临床研发期之间进行。

况或者描述药物的代谢情况。这些情况通常是药物研发的关键，可以避免具有不良药理学性质药物更大规模的 I 期和 II 期试验。然而，0 期试验的结果并非总能预测预定剂量药物的人体药理学。这可能是微剂量还未被广泛应用的主要原因，因为它可能会错误的终止供试品的研发。

据称使用微剂量试验可以减少药物开发的总体费用，因为仅需要微克数量的化合物，不必进行昂贵耗时的规模生产。其他提倡其使用的理由是相比 I 期试验微剂量研究需要更少的动物研究，因此在伦理上及经济上有优势。

考虑到 0 期试验的设计及目的，几乎无法从中获得任何直接或间接的益处，I 期试验也是如此。0 期试验应该由临床药理学及毒理学专家进行审议。同样，0 期试验应该在专门的经验丰富的研究单位进行，比如高质量的 I 期住院病人单位。

ICH 近期（2009 年 6 月）颁布了 M3(R2) 指南，并且已经被欧盟接受。其间概括了微剂量试验的某些指南，指出微剂量试验，更确切地说是“探索性研究”的目的是收集研发早期的人体数据以及关于待测化合物特征的信息。其研究目的不在于观察治疗效果或安全性，人体只需接触有限剂量便可，即少于 100 $\mu\text{g}$  或少于活性药理剂量的 1/100。

### 人体药理学研究/I 期临床试验

人体药理学研究是典型的 I 期试验，是在人类受试者中进行测试的第一阶段。II-IV 期临床试验也可以包含人体药理学研究的内容，但是这些内容将不在本部分中讲述。正如本指南其他地方提到的，某些 I 期试验通常比其他试验具有较高的受到损害的风险，特别是所谓的首次运用于人体的试验和剂量递增试验。这些试验通常在少量健康人类受试者中进行，用来确定药物的毒性、吸收、分布、代谢、分泌、作用时间、与其他药物相互作用及与食物相互作用。

虽然在实验室及动物研究中已经对治疗方法进行了全面测试，但是还是无法完全预料在受试者身上可能出现的副作用。因此，I 期研究的风险显而易见。这些试验通常在专用的住院诊疗机构进行，受试者可以受到专人监护，通常要等到药物的几个半衰期过后（见图示）。



大约 20% 的 I 期试验是在病人而非健康志愿者中进行的。其原因是一些药物对于健康受试者来说毒性太强，例如抗肿瘤药物。此类 I 期试验可以提供一些基于替代终点的关于疗效的早期信息。

实例：2006 年，某德国公司在伦敦的一个商业 I 期试验单位对其研发的一个新药进行测试。临床前数据——包括在灵长类动物进行的高剂量研究——未显示任何安全性方面的问题，但是该药作用于免疫系统，这本该引起关注却未受到重视。在首次运用于人体的试验中，6 位健康志愿者被同时给药，几分钟内便都出现了全身炎性反应。所有受试者多器官衰竭，需要机器辅助治疗。幸运的是经过几周住院治疗，所有受试者均康复或仅残留后遗症。事件审议中发现申办方及商业 I 期试验单元供应商均遵守了当时临床前测试及 I 期试验操作的所有规程。副作用无法预期，事件的发生不是由不当操作引起的。事件引起了媒体的广泛关注，最终导致了欧洲 I 期试验新行为规范的产生。新规范强调顺序给药，即从只给一名受试者开始给药。同时指出对于高危害风险的 I 期试验必须使用专用医院病房或重症监护病房 (ICU)。

伦敦事件非常罕见。大多数 I 期试验单元均未发生受试者需要 ICU 医疗护理的严重不良事件 (SAE)。然而，因为早期临床试验阶段往往存在不可预知的风险，EC 应该确定任何安全方面的内容贯彻到位，以防意外严重不良事件反应的发生。

### 人体药理学研究/I 期试验的风险评估/处理

I 期试验前，特别是从临床前研究阶段进入首次运用于人体的研究阶段时，必须充分评估受试者遭受危害的风险。试验申办方必须把临床前研究的数据交由技术、科学及临床各方面的专家进行审议。评估危害风险时，申办方邀请的专家（们）必须考虑到供试品的所有方面，包括其所属分类、创新性、物种特异性、作用模式、作用效力、疗效及毒性与剂量及浓度反应的关系以及施行的途径等等。通常认为以下类型的 I 期试验具有较高风险：

1. 首次运用于人体的试验
2. 在新人群进行的试验、对认定为具有较高风险的生物产品的不同剂量或新配方进行的试验，详述如下：
  - 任何可能导致机体重要生命系统严重紊乱的制剂。
  - 具有刺激效应的制剂。
  - 全新制剂或效应机制没有先例的制剂。
  - 物种特异性，难以或不可能进行临床前风险评估。
  - 具有高效力，比如与一个自然的配体相比。
  - 多功能制剂，例如二价抗体。
  - 作用于细胞相关靶点。
  - 作用靶点不受正常调控机制调控。
  - 作用于免疫系统。
  - 作用靶点所在系统在体内具有潜在的生物放大作用。

**临床风险管理：**2007 年，英国制药行业委员会 (ABPI) 公布了一份 I 期试验指南，该指南对试验许多方面的风险管理进行了详细的介绍。这些方面包括但不限于以下内容：

- 起始剂量、剂量的增加以及剂量给药。
- I 期试验的安全记录。
- 试验方案的要求。
- 试验程序。
- 管理工作，例如申办方和研究者之间的合约。
- 地点、建筑物、空间、设备及员工。
- 试验受试者相关问题：招募、获得知情同意、筛查。

除了 ABPI 指南，尚需考虑其他的风险管理问题，例如：

- 申办方应该设立独立的数据安全及监管委员会，定期评估安全性数据，建议申办方是否继续、修改或停止一项试验。
- 第一名受试者在邻近 ICU 的医院病房内进行测试。
- 早晨给药，例如上午 8:00。
- 每项试验的开始 24 小时必须有医生在医院病房或者 I 期试验单元待命。
- 医院病房或 I 期试验单元必须有医院急救团队的夜间支持。急救团队必须在受试者被送至 ICU 前提前稳定其状况。

I 期试验伦敦事件后，欧洲药品管理局颁布了 I 期试验的一项指南 (EMEA / CHMP / SWP / 294648 / 2007)。指南强调了 I 期试验的本质，即“确定影响新医药产品风险性的因素，寻找各方面质量问题，包括非临床试验及临床试验的策略、首次运用于人体的临床试验的设计。给出了减小及处理风险的措施，包括首次运用于人体的给药剂量计算、后续的剂量增加以及临床试验的执行。”“应设计试验的关键方面以便减小那些危险因素，包括：②研究人群；研究中心；首剂量；给药途径及频率；每次剂量增加受试者的人数（队列研究）；同一队列受试者给药的顺序及间隔；剂量增加的幅度；向下一剂量队列的过渡；终止的条件；决定给药及剂量增加的责任划分。”

### 治疗探索/II 期临床试验

I 期试验顺利完成后，试验药物将在更多的患者及对应状况的人群中进一步测试其安全性及有效性。如果 II 期试验大多数受试者的治疗有反应，说明该治疗是有效的。试验的目的是在 3 到 6 项 II 期试验约 200 到 600 位受试者中评估药物的疗效。试验周期很短，通常为数周或数月。除了疗效，还评估药物的安全性，并对每一名受试者进行严密监护。经常会使用中间终点，即替代终点而非临床终点，因为其目标是获取有关疗效的迹象，即概念验证性，而非证明其疗效。

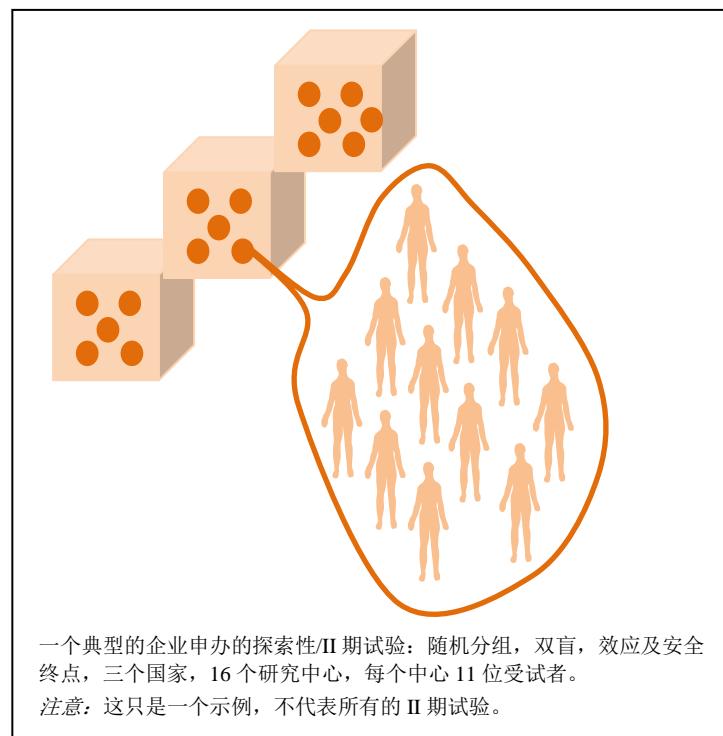
II期试验的首要目标是在目标患病人群中探索其治疗效果。它们也用来估计后续研究的适宜剂量，以及为验证性试验设计、试验终点及相关方法论提供依据。II期试验开始使用多种试验设计，但其后续试验通常是随机化的，使用同一对照组评价测试药物对特定治疗适应症的疗效和安全性。II期试验通常在少量确定的受试者群组中进行，因此人群相对均一。

探索性试验的一个重要目标是为后续II/III期试验确定药物剂量和制剂。剂量递增试验可以达成该目的，后续研究会确定对特定适应症的剂量反应关系。II期试验同样可以用来评估潜在试验终点、治疗领域、伴生药物及目标人群，例如年龄、性别、疾病阶段/程度等。

根据3,295项在美国临床试验登记处登记的企业申办的II期临床试验（从2005年10月到2009年7月），其平均样本量为179.1，平均研究中心数为16.2，平均参与国家数为2.7（见图示）。所有II期试验中，有72.6%采用了随机分组，55.9%使用了双盲，66.5%同时研究了安全性及疗效。有31.8%使用了安慰剂对照，有13.8%使用了活性对照。约三分之一的试验未就试验设计提供信息，但计算以上百分数时已纳入了这些试验。

2009年媒体报道：“Array生物制药公司今天公布了其进行的一项临床试验的初步分析结果，该试验是在201名受试者中进行的一项关于MEK抑制剂的为期12周的II期临床试验。受试者为活动性类风湿关节炎患者，并且甲氨蝶呤对其疗效不确切。该研究在稳定的甲氨蝶呤治疗前提下，设一个安慰剂对照组，三个不同剂量给药组。12周时没有治疗组与安慰剂组出现明显的具有统计学意义的差异。”

2009年媒体报道：“Auxilium制药公司今天宣布新英格兰医学杂志(NEJM)发表了其关键的CORD I III期临床试验的结果，CORD I试验的是一种全新的首次杜普伊特伦挛缩症的非外科疗法。CORD I试验是杜普伊特伦挛缩症领域迄今进行的最大的前瞻性临床试验。新治疗方法明显减小了杜普伊特伦挛缩症受试患者掌指关节及近端指间关节的挛缩角度，在病情较轻及较重的患者中均取得临床效果。”



### 治疗验证/III 期临床试验

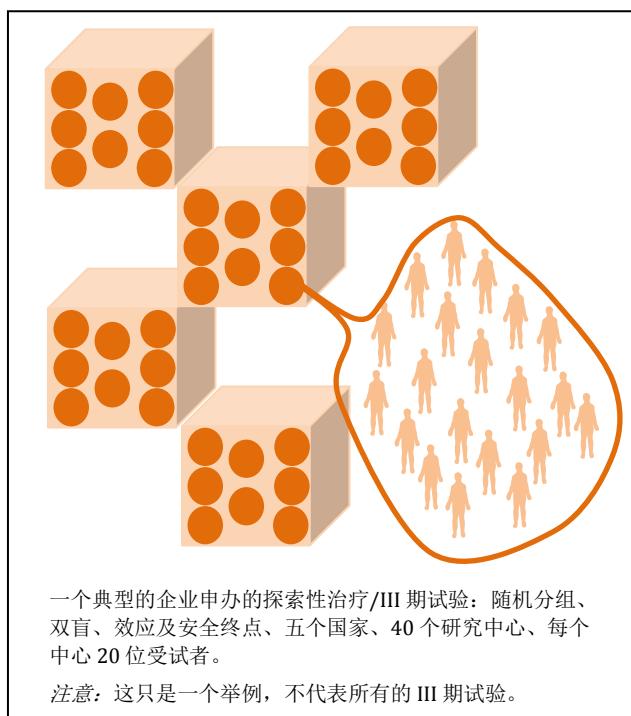
当一个药物显示出其合理疗效之后，必须在有足够多受试者参与的更大样本试验中同现有的相关疾病标准治疗进行比较。III 期试验，主要是随机对照试验，通常包含 500 到 3,000 名受试者。一些试验，如预防性试验像疫苗、骨质疏松及心血管试验等常包含多达 20,000 位受试者。

根据适应症的不同，通常有不止一项 III 期试验。持续时间从一周到数年不等。例如，对于单个受试者，一项治疗流感的 III 期试验可能会持续不到一周的时间，而一项儿童的生长促进试验则可以持续十年，即直到最终达到成人的身高。

验证性 III 期试验的主要目的是从重要的临床终点而不是替代终点出发，显示或确定治疗益处。这些试验被设计用来验证早先在探索性试验阶段收集的证据，也就是药物在特定患病人群对特定适应症是安全及有效的。这些研究是允许药品进入市场的依据。

其他研究目的包括研究供试品应用的扩展患病人群，包括在不同疾病阶段，或者与另一药物的联合治疗。

根据 3,357 项在美国临床试验登记处登记的企业申办的 III 期临床试验（从 2005 年 10 月到 2009 年 7 月），其平均样本量为 783.2，平均研究中心数为 40，平均参与国家数为 4.7（见图示）。有 77.6% 采用了随机分组，57.8% 使用了双盲，67.6% 同时研究了安全性及疗效。有 28.3% 使用了安慰剂对照，有 23.8% 使用了活性对照。约三分之一的试验未就试验设计提供信息，计算以上百分数时纳入了这些试验。



### 治疗应用/IV期临床试验

治疗应用/IV期试验在药物获准销售或上市后开始进行。在IV期试验或者上市后监测试验中，必须执行安全性监管——即药物警戒——并提供持续的技术支持。其他IV期试验在药品批准后继续研究治疗疗效。这样的试验越来越多，形成了一个领域称为结果研究。过去，IV期试验经常是上市试验，目的是把一种新药打入新的市场。这样的试验缺乏良好的研究设计及质量保证，具有很少的科学价值，如今也认为与伦理要求相悖。

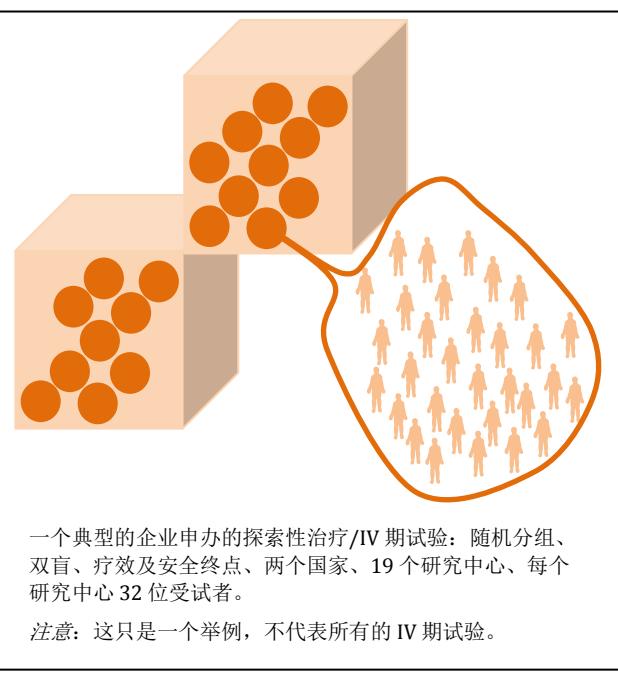
2006年媒体报道：“FDA应该鼓励并支持IV期试验中的独立临床研究。太多的药物制剂进入临床应用，而其潜在的致命结果只有通过治疗大量受试者之后才能认识。近期环氧合酶-2抑制剂便是一个明显的例子。药物对某些受试人群或增加剂量引起的毒性的认识必须在临床实践中尽早发现以保证用药者的安全。”

新药西立伐他汀，商品名拜可及拜斯亭；新药曲格列酮和罗非考昔，商品名分别为Rezulin和万络被批准上市销售后不久就被召回，因为发现患者健康遭受了严重的风险。因此，这些IV期试验通常由管理当局要求进行或者由申办方主动进行。

治疗应用试验不必进行药物审批，但是对优化药物的使用非常重要。例如更多药物与药物相互作用、药物反应或安全性研究以及支持批准适应症下使用的研究如死亡率或发病率研究。

上市后试验对于探索治疗方法新的应用也很重要，还有就是充分认识药物的性能及使用。获得初步批准后，药物研发可继续进行相关研究包括新的适应症、新的剂量范围及新的给药途径或新的适用患病人群。如果研究的是新的剂量、制剂或组合，那就意味着新的人体药理学研究，成为一项新的研发计划。批准药物新治疗作用的研究在药品管理部门的职责范围之内，同上市前阶段的II期及III期试验一样。

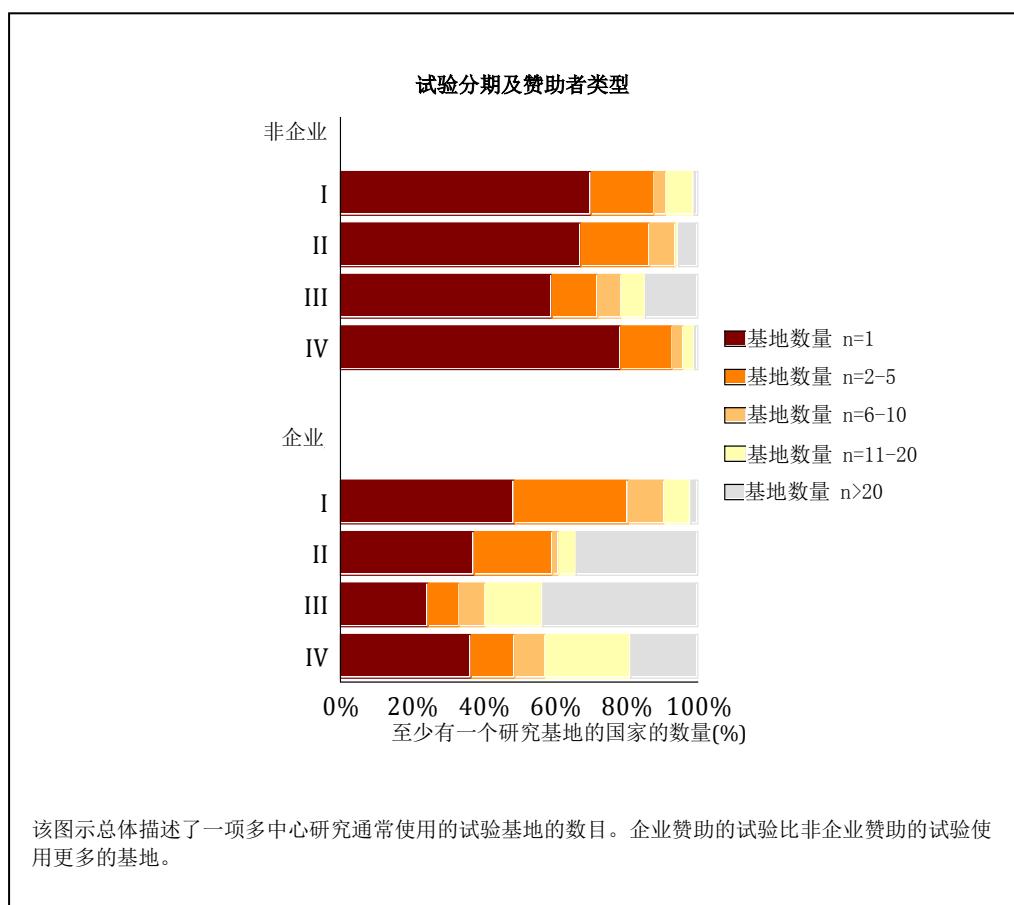
根据1,221项在美国临床试验登记处登记的企业申办的IV期临床试验（从2005年10月到2009年7月），其平均样本量为605.7，平均研究中心数为18.7，平均参与国家数为2.3（见图示）。有64.8%采用了随机分组，35.6%使用了双盲，54.5%同时研究了安全性及疗效。有14.9%使用了安慰剂对照，有24.2%使用了活性对照。约三分之一的试验未就其试验设计提供信息，计算以上数据时纳入了这些试验。请注意并非所有IV期试验均进行了注册，本段给出的数据的疗效需要商榷。



## 2.9 多中心试验

实施多中心试验有两个原因。第一，可以在合理时间内保证足够数量受试者的参与以达成试验目标。第二，从更广泛的人口更大范围的临床背景中招募受试者，从而出现更多的总的发现，即可以代表未来应用的更多典型使用情况。允许更多的研究者在早期参与使用可能有益的供试品。接触新的安全有效的治疗措施是研究者参与一项企业申办的临床试验的主要动机，同时还可以增加科学知识。

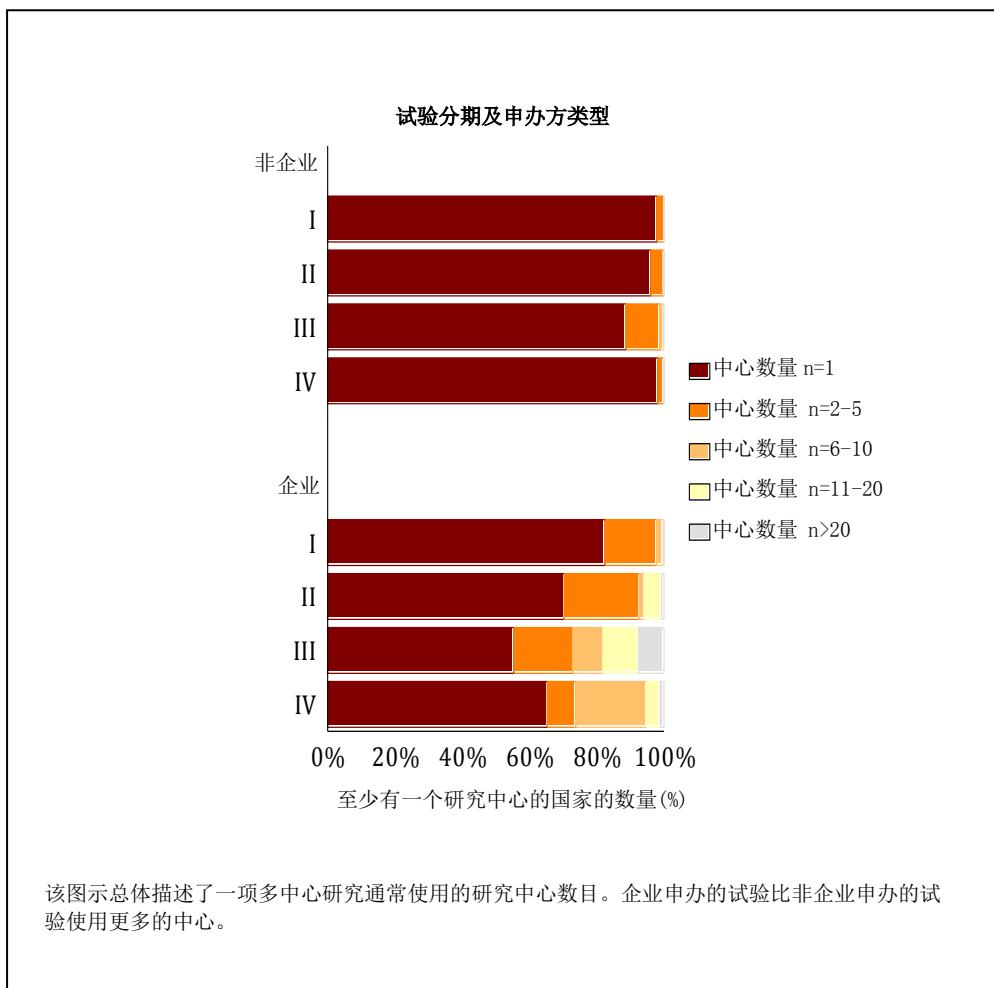
下侧的图示总体描述了一项多中心试验计划通常包含的研究中心数量。企业申办的试验比非企业申办的试验使用更多中心；企业申办的 III 期试验中有 59.4% 至少有 11 个中心甚至更多，而 IV 期、II 期、I 期试验中该比例分别为 42.6%、33.4% 和 9.3%。非企业申办的试验中，该比例在 III 期试验为 26.7%，IV 期、II 期、I 期试验分别为 4.8%、6.2% 和 8.8%（根据美国临床试验登记处从 2005 年 10 月到 2009 年 7 月的数据）。



多中心试验只有在所有研究中心均以相同方式进行才能具有意义。操作程序以及评价标准必须标准化。研究者选择、研究者会议交流、中心成员培训及监管都是保证遵守方案及试验执行标准化的重要方法。设计试验方案时因该考虑到这些因素，EC 应该认识到这点对保证质量来说非常重要，并且试验设计及设定参数不应随便更改。然而，即使注意了以上问题，EC 依然可能会否定一项试验方案。

随着临床试验的快速国际化，设计试验方案时还需要考虑其他许多因素。其中标准医疗护理的多样性和医疗实践的多样性变得愈加重要。

下侧图示大体描述了一项多中心试验通常的参与国家数目。企业申办的试验比非企业申办的试验实际中有更多的参与国家；44.6% 的企业申办的 III 期试验是多个国家参与的，且至少有两个国家；该比例在 IV 期、II 期、I 期试验分别为 34.7%、29.6% 和 17.5%。非企业申办的试验中，该比例在 III 期试验为 11.3%，IV 期、II 期、I 期试验分别为 1.9%、4.2% 和 2.1%（根据美国临床试验登记处从 2005 年 10 月到 2009 年 7 月的数据）。

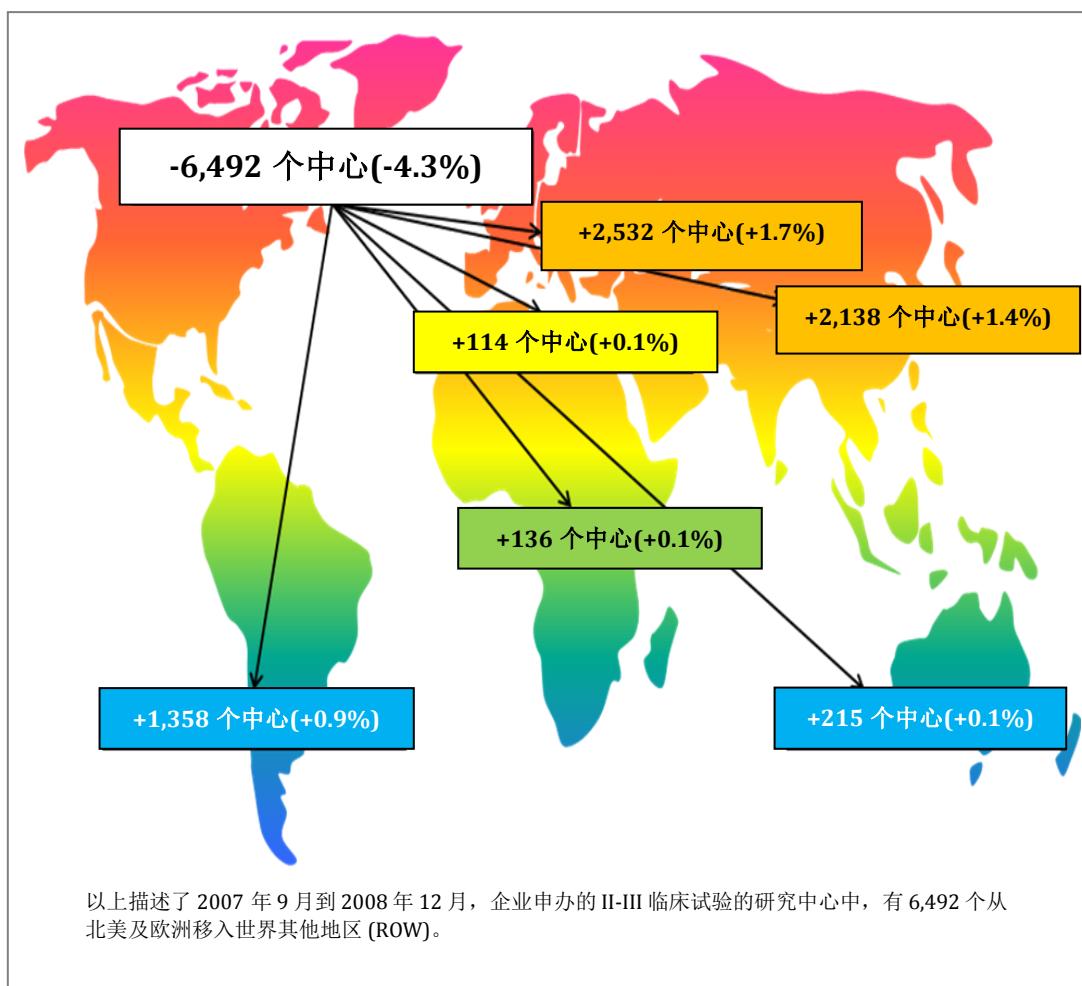


### 企业申办的临床试验不断国际化

企业申办的试验的国际化进程在不断加快。越来越多的研究中心出现在北美及欧洲之外的地方，特别是 III 期试验的研究中心。最新分析显示，世界其他地区 (ROW) 的 II-III 期研究中心的数量要多于欧洲本土，二者分别占 27.0% 和 24.6%。2008 年到 2009 年间，北美和欧洲总共有 4.3% 的研究中心移入 ROW，绝对数量约为 6,500 个。

主要的新兴地区依然是东欧、亚洲和拉丁美洲。实际上许多新兴国家拥有比很多发达国家更多的临床研究中心，该方面已经达到发达国家水平（见图示）。我们可以清楚地看到很多早先的临床试验新兴国家已经达到发达国家水平。

据估计该产业每年需要为临床试验寻找约 50,000 个新的研究中心/研究者。每年约 25% 的中心位于新兴地区，计 12,500 个研究中心。新兴地区 EC 平均每个工作日审议 50 项企业申办临床试验项目。







## 第3章 临床试验的科学、伦理以及质量保证

第3章着重说明了EC临床试验方案审查程序的实质。正如之前提到的，某些包含在第2章中的部分将不会在第3章中进行详细说明。但是，为了帮助理解，也许会再次提及它们。

EC试验方案审查程序包含3个不同的考虑因素：科学、伦理和数据质量。在科学、伦理或数据质量方面不达标的临床试验会将受试者置于不必要的危险之中，并有可能会遭到监管机构或国际生物医学界的否决。因此，EC应对上述所有三个方面都进行审查，以确保试验能够为已有的知识体系增添新的信息，同时不会以任何理由将受试者置于危险之中。

第3章的最后几页内容——描述了美国人类研究保护项目认证委员会(AAHRPP)认证标准——是由作者(JK)在起初并未咨询该准则的合著者(MS)的情况下独立撰写的，因为MS是美国人类医学研究保护程序认证委员会(AAHRPP)的现任主席兼首席执行官。JK发现，必须表明EC通常不是一个独立实体，而是处于某个组织/机构管理下的实体，这一点非常重要。出于这个原因，人类研究保护的某些方面应当是这个机构的职责，而不是EC的职责。通过阅读这个组织的AAHRPP标准，EC、研究者、研究工作人员以及读者可以对人类研究保护计划(HRPP)的现代化要求有一个全面清晰的了解。必须强调的是，在美国之外的其他国家也有一些EC认证计划，所以，这里的目标绝对不是要让其中一个计划取代其他计划。

### 3.1 人体研究

人体研究表明了我们渴望了解社会并让其进步的心愿。研究已经并将继续改善我们的生活，我们必须承认，优秀的研究能够造福社会。研究致力于探索未知的世界，这也同时意味着风险。已经有一些试验受试者在研究中遭到了不必要的伤害。但另一方面，现在已经有数以万计的符合伦理的研究取得了成功。人类研究伦理的本质就是在探寻潜在效益和保护受试者免受试验风险之间寻求平衡，换句话说，就是风险收益平衡。这个平衡用于确保受试者不会承担不必要的危险，同时也避免对研究进程造成不必要的障碍或延迟。涉及到审查人类研究项目的人员必须牢记，必须组织构建研究设计以便将风险降到最低。

必须对人类研究项目的伦理审查和研究的执行经过评估，同时还要考虑制度要求和适用法律。通过例如假设风险效益达到平衡、强调隐私、保密性以及知识产权之类的方法，法律部门制定了用于管理执行人类研究的细则。法律法规和伦理准则并非总是一致，二者的判裁大相径庭。没有哪个人类研究伦理准则可以放之四海皆准，解决所有的伦理问题；没有哪个准则可以反映法律要求的广泛多样性。该指南着眼于临床试验，目的在于指出设计、符合伦理要求的人类研究的行为及经常忽略的要点。其内容不能逾越当地的道德概念、伦理关怀及法律法规。

但是，临床试验应当遵循赫尔辛基宣言，即涉及人类受试者医学研究的伦理原则（请参见文本框）声明，包括使用可辨认的人体材料和现有数据进行的研究。

### 重要临床试验 EC 审查主题

必须正确商讨某些重要的伦理问题，以便获得 EC 批准，包括风险收益平衡、弱势受试者、敏感的隐私问题、知情同意书的内容、受试者招募广告、研究者的资格认定、利益冲突以及组织器官/血液抽样。每个 EC 都有自己的操作框架，不同的 EC 成员和不同的 EC 对伦理事件有着不同的观点。

赫尔辛基宣言和 ICH GCP 准则都明确地定义了临床试验的科学要求的各个方面。例如，涉及到受试者的医学研究必须遵循公认的科学原则、在合适的实验室中进行，同时必须有足够的科学文献和其他相关信息来源（例如，相关的动物实验）作为其理论基础。临床试验必须在清晰、详尽的方案中进行说明。EC 审查试验方案时，应当探讨它在科学上的合理性。如要开始进行有实据的详尽讨论，EC 成员必须能够理解方案背后的科学和临床原理。这就是 EC 成员必须得到一个详尽试验方案的原因。一个在科学和/或临床方面不健全的方案不应实施，因而应当被 EC 否决。

如果一个临床试验不能推动人们对某种医学供试品的了解，则不应执行，因为针对受试者的风险收益平衡将会高得无法接受。任何试验都会伴随风险——例如，可能出现各种预期的不利情况——包括前往研究中心时遇到意外、在健康护理环境中患上传染病或是在一次不必要的例行操作（而非标准的、与治疗相关的治疗程序）中遭遇不利事件。但即使结果是消极的——最终没有体现出供试品的任何疗效——这次试验仍然增进了我们的知识。

所有在临床试验过程中收集的数据都必须准确无误。在新的医药产品接受政府药物监管机构审查时，这些数据将成为重要的证物。在产品可以被用于医疗护理前，监管机构会审查该产品所有试验所得出的结果。批准通过后，该产品才能被大量应用于患者。因此，监管机构必须确保所有新药应用文件中所包含的支持数据真实可靠，从而准确建立该产品的疗效和安全档案。这就是质量保证在临床试验中如此重要的原因。

### 赫尔辛基宣言

#### 原则

简而言之就是：“在医学实践和医学研究中，大部分干预都会带来风险和负担。那些能够推动医学进步的研究最终都会涉及到人类受试者。有人类受试者参与的医学研究的基本目的是要了解疾病的起因、发展以及影响，并改进预防、诊断以及治疗性干预手段（方法、程序和治疗）”。

所有医学研究的原则，简而言之就是：

- 保护生命、健康、尊严、完整性、自主权、隐私权以及保密性。
- 可接受的科学原则。
- 在方案中进行说明。
- 方案必须经过 EC 的审查。
- 考虑到当地的法律法规。
- 评估可预测的风险、负担以及重要性。
- 针对研究者的相应训练和资格认证。
- 受试者的参与必须完全自愿。
- 必须给受试者知情同意书。

### 人类研究保护保证

合理的 EC 治理结构至关重要，这可确保 EC 能够根据明确的任务、权力和责任进行运作。为了履行这个职责，必须要求机构制定必要的组织机构，以便独立 EC 结构能够进行涉及人类的研究的审查。应该由该机构相应的最高等级的部门来建立 EC，同时 EC 也应当直接向其呈交报告。该机构授权 EC 代为审查人类研究的伦理合理性。

EC 的运作和职责必须在一套详细的书面标准操作规程 (SOP) 中明确规定，该规程必须遵循 GCP 准则、赫尔辛基宣言的基本原则以及适用的当地准则及法规。SOP 的内容应当包括多种主题，例如，EC 的目标、角色、成员和会议、研究受试者、知情同意书、组织取样、初步审查、持续审查、修订、不良事件报告、进度报告、试验监督、快速和全面审查、教育活动以及备案记录。

### 现今的临床试验——只有一个标准

在过去大约十年间，我们对临床试验执行方式的看法已经有了明显的改变。如今，临床实践中决策制定的基准点，是多年来政府监管部门的参与和医药产品研发过程中和循证医学的新兴学术范例中的法律实施的结合。临床试验研究方法论的现代概念和“循证医学”研究法均反映出了相同的见解；无论是单独还是结合起来看待，它们都代表着同一种标准。我们不再针对少数受试者测试医疗产品或疗法，然后查看结果。

现在，企业申办和非企业申办的临床研究都必须遵循同样的标准。两者在获得监管机构或国际医疗科学期刊的认可时，必须基于同样的理由进行解析。研究必须科学合理，在执行人类研究时必须遵循基本的伦理原则，同时必须证明数据优质可靠。如果临床试验不符合这些标准，其成果将不被接受，试验将毫无意义。

因此，EC 不仅要审查研究方案的伦理方面，例如知情同意过程、受试者的招募与广告、研究人员的适合性以及风险收益平衡，还应该理解方案后的科学原理、研究设计以及质量保证措施。如果试验结果有可能会被否决，或者由于各种原因，例如受试者人数不足、缺乏人力或经济资源，导致试验可能无法按原定计划完成，该临床试验将不得开始。

以下几页谈到了三个方面——科学、伦理和质量保证——这些都是 EC 在审查临床试验方案时应当考虑的。尽管没有涵盖所有方面，但已列出了最重要的几个方面。某些方面属于多个领域，但为避免重复，我们将会仅将它们列出一次。可能有人会对一个或多个强调的问题持不同观点。我们所有对人类研究伦理也有自己的看法，EC 会听取所有这些观点。如果无法达成统一，就会进行投票。

### 3.2 临床试验的科学

赫尔辛基宣言和 ICH GCP 准则都明确界定了临床试验科学要求的各个方面。例如，涉及到人类受试者的医学研究必须遵循公认的科学原则、必须以足够的科学文献和其他相关信息来源作为其理论基础、在合适的实验室中进行，如适用，使用动物实验进行。临床试验必须通过清晰、详尽的方案来说明。申办方应当在临床试验过程的所有阶段（从设计方案、病例报告表 (CRF) 和计划分析到分析和准备临时以及最终临床试验报告）都安排合格的工作人员——例如，视情况而定，安排合适的生物统计学家、临床药物学家以及内科医生。ICH GCP 同样为临床试验研究设计问题以及应当在实验方案中披露的临床前数据种类提供了详尽的指南。

EC 在审查试验方案时，需要探讨它在科学上的合理性。要做到有实据的详尽讨论，EC 成员必须理解方案背后的科学和临床原理。这就是为什么 EC 成员必须得到一份详尽的试验方案（涵盖了 ICH GCP 准则中列出的所有问题）或一份涵括了迄今为止所有有关供试品信息的小册子。

一个在科学或临床方面不健全的方案不应执行——因此应当被 EC 否决。举例如下：

- 缺乏足够的临床前研究信息的方案应该被否决，因为它可能会将受试者置于不必要的更大风险当中。
- 没有明显临床价值的方案应该被否决，因为它将不会增进人类知识发展，并且会将受试者置于风险之中，同时也会毫无理由地浪费人力和财力。
- 采用次优试验设计（例如，终点指标不正确或样本量过小）的方案应该被否决，因为其结果无法令人信服或没有任何用处，将无法在国际研究环境下注册和发表。原本应该使用对照、随机抽样或盲化治疗分配而实际却未使用的方案也是如此。
- 本质上为验证性的多国试验不应当采用替代终点、主要终点或没有使用目前可用的最佳治疗方案的对照组，因为这种试验的目的不是为了证明供试品优于目前的最佳治疗方案。
- 为了研究某个未经良好生产规范 (GMP) 证明便进行生产的供试品之疗效的方案应被否决，因为只有可以持续生产的供试品才能被用来正确预测治疗疗效和安全性。
- 安慰剂对照组的应用必须证明其合理性（请参见 36–37 页）。

EC 必须由不同专业领域的成员构成，这样便可从不同的角度对试验方案进行科学审查。委员会成员应当共同确认并讨论每个待审查临床试验的主要科学方面。下一页列出了一些主要的科学要点——但不是全部——在做出最终的通过或否决某个临床试验应用的决定前，EC 成员都必须把这些问题搞清楚。

### 3.3 临床试验的伦理问题

对某个治疗方案的发展没有助益的临床试验不应被执行，因为与受试者的潜在利益相比，试验的风险太高了。对于 EC 来说，要预测某个设计良好的临床试验的最终结果一直都很困难；而那恰恰就是我们进行研究的原因。但即使结果是消极的——最终供试品没有体现出任何疗效——这次试验仍然增进了我们的相关知识。但是，在某些情况下，EC 可以预测到——例如，出于科学考虑——其结果不可能有任何用处。在这种情况下，EC 应把试验方案视为不道德和无法接受。

EC 应当重点关注临床试验的科学、伦理和质量保证。例如，临床试验协议和预算通常不是 EC 要考虑的问题，而是研究者、相关部门和该机构的责任。通常的做法是，协议和预算由指定的机构代表签署。

#### 风险收益平衡

风险收益比率或风险收益平衡在临床试验的风险收益分析概念中具有相同的含义。比率在拉丁文中的意思是计算。从数学的角度来看，比率代表了两个数量之间的关系，通常表示为两者相除之商。很明显，不可能为某个临床试验的预期风险设置一个实际数值，试验对受试者或社会的收益也同样如此。尽管无法作出任何计算，风险收益比率这个术语仍被广泛应用。

### 对临床试验方案的科学评估

任何可能引起许多细小顾虑或一些较大顾虑的方案都应该被否决或必须在修订后再次接受评估。以下列出了一些——但不是全部——对临床试验方案的科学合理性进行正确评估所需的必要信息：

#### **有关事项**

第三方审查：

#### **潜在问题**

监管或科学机构是否审查并正式通过该方案的当前版本？  
该方案经过其他 EC 审查了吗？

方案制定：

是否提供了参与方案制定人员的名字、资格证书及其职责？

临床前信息：

供试品的安全性和疗效是什么？

供试品的生产：

产品是明显按照 GMP 规范进行生产的吗？

研究对象：

研究背后的科学原理是什么？

临床原理：

供试品在一般临床护理中的预期收益是什么？

研究设计——治疗：

如果使用了安慰剂对比而不是最好的标准疗法，其理由是什么？

研究设计——结果：

研究本质上是探索性研究还是验证性研究？  
试验的主要结果是临床结果还是替代结果？  
此结果是当前最有效并被国际广泛接受的结果吗？  
为了达到目的，试验使用了最优的对照组吗？

研究设计——随机抽样：

试验对治疗组使用随机抽样了吗？  
如果使用了，是怎么操作的？

研究设计——设盲：

对研究者、参与者和实验结果评估者设盲了吗？  
如果设盲了，是如何确保完成的？

研究设计——样本量：

进行合适的样本量计算了吗？  
谁计算的？  
样本量计算背后的假设是什么？

受试者可用性：

有足够的可用参与者吗？  
患者招募的预计持续时间是多久？  
有其他诊所或医院来确保达成预期的样本量吗？

资源：

拥有足够的财力和人力来确保完成试验？

平衡代表着处于均衡或均势的状态，是指在某个环境中，相互对立的元素——例如风险和收益——处于平衡的状态。因此我们认为，在评估临床试验方案时，使用风险收益平衡比风险收益比率更加合适。

许多人都认为，确定风险收益平衡是 EC 要解决的最困难的伦理议题。概括地说，它将参与实验所承担的风险同相关的潜在利益进行了对比。通常，针对那些可能给受试者带来高于最小风险的研究，研究者必须确保潜在的利益明显高于这些风险。“在涉及人类受试者的医学研究中，受试者的个人健康高于其他一切利益。”“只有当研究目标的重要性高于研究受试者需要承受的潜在风险和负担时，才可执行涉及人类受试者的医学研究。”（赫尔辛基宣言）。

收益并非一定与受试者相关，实际上它与社会利益联系地更紧密些，即，新知识的积累和科学的发展。显然，风险和潜在利益在很大程度上取决于临床试验的阶段、测试治疗剂的类型、试验针对的疾病、当前的最佳治疗方案以及所提供的医疗标准。就诊次数、临床调查的次数和类型以及受试者的人数也会影响到平衡。通常，根据预期的严重或不严重的不良反应（从最温和到最坏的情况），可以确定临床试验的风险。根据供试品的早期临床应用经验和临床前应用经验，可以对风险进行估测。强制规定，必须将使用供试品的所有历史经验总结进试验方案中，通常还要求在研究者手册中进行详细说明。

EC 负责决定一个临床试验是否拥有伦理上可接受的风险收益平衡，而潜在的受试者则自行确定参与试验是否符合自身的利益和健康。EC 必须确定研究已经过合理的设计和执行，同时还必须确保受试者不会遭受到不合理或不必要的风险。

受试者遭受到的潜在伤害通常被称为风险评估。必须同时评估潜在伤害的程度（例如，头痛或死亡）以及发生的几率（例如，百万分之一或五分之一），两者结合起来便构成了总体风险估测。拥有高于最低水平风险的临床试验将必须接受更严格的伦理审查。最低风险的概念引出了一些特殊问题，特别是在干预性研究中研究最新医疗产品时。这种研究中通常设计对可能出现伤害的种类及其影响程度的不确定性，这使得人们无法对风险做出可靠地预先确认。人们通常很难预测某个研究项目风险收益的确切性质和大小；因此，便出现了对数据和安全监管的需求。

应对风险进行系统评估，并考虑诸如身体伤害（例如，肉体伤害或只是造成不便）、心理伤害（情绪受挫或违反保密规定）、社会伤害（工作或社会歧视）以及经济风险（与参与试验有关的经济成本）之类的因素。同样，潜在收益应当身体获益（例如，疾病的改善）、心理获益（从帮助别人或感到帮助别人，而心里得到了安慰）、经济获利（与参与研究有关的经济收益）或科学/社会获益（未来总体知识进步、有效的药物干预或降低发病率和死亡率实践标准的改变）来进行系统地评估。最终，评估将确定潜在风险和利益的大小和持续时间。

临床试验在风险和潜在利益方面有着不可避免的不确定性。必须强调的是，潜在利益必须能够造福于社会并推动知识的发展。正在进行临床试验的新医疗产品被称为供试品，而不是被认可的医学疗法，所以我们无法确定它是否对于受试者有益。大多数受试者参与试验是因为他们需要进行治疗，其他受试者则认为试验具有治疗价值。EC 必须确保在招募和知情同意时强调研究和受试者另外接受的标准临床护理之间有所不同。受试者也许会获益，例如，会比特别是那些住在公共医疗资源稀缺地区的人得到更多的体检和后续治疗。但是，必须就风险方面对此

类试验进行仔细评估，因为人们可能会因为强制或不正当影响而去参与免费体检。

**风险收益平衡与 I 期试验：**最高的风险收益平衡会在 I 期试验中出现，在此阶段受试者几乎不会获得任何利益，无论他们是健康的志愿者还是患者。实际上参与试验对改善健康几乎没有任何帮助，因为所有的潜在治疗效果都是未知的，同时也未界定供试品的正确使用剂量。此外，治疗通常很短，一般是几天或几星期，所以实际治疗效果微乎其微。

另一方面，I 期试验也有可能会收集到最重要的信息。因此，有人认为社会将会从这些试验中获益良多，因为它们对于研发最新安全有效疗法的研究至关重要。

目前，大约 80% 的 I 期受试者是健康的志愿者，根据定义，他们不会从试验中获取任何治疗好处。不过，根据不适程度和试验持续时间，参加 I 期试验的健康志愿者和患者会得到一定的薪金。

I 期试验的主要安全问题是服药后的突发性严重不良反应，例如，过敏性休克或心律失常。审查 I 期的 EC 应当设立一个专家小组，因为风险高度取决于药物类型、临床前试验结果以及临床试验环境。因此，就 I 期试验的 EC 审查来说，医疗机构应当咨询自己的专家小组或外部的专家的意见。

对供试品首次运用于人体试验后可能会引发的严重不良反应的预测，涉及到识别风险因素。有多种原因可能引发问题，比如特定知识或对以下信息的需求：(1) 提议的剂量，(2) 作用方式，(3) 目标的本质，或 (4) 动物模型的相关性。要确保受试者在研究中的安全，在首次运用于人体时，药物剂量的估计至关重要。可序贯给药，第一天只给一位受试者服药，接着，在数据安全监察委员会进行审查和后续决定后，再给剩余的受试者服药。

I 期试验应在适当的临床设备上进行，由受训的研究者（拥有必要的专业技能和执行早期试验的经验）和医务人员（受过相应训练并拥有处理 I 期人类研究的经验）来执行。所有相关人员都应对供试品及其目标和作用原理有着清晰的理解（欧洲药品管理局，2007）。

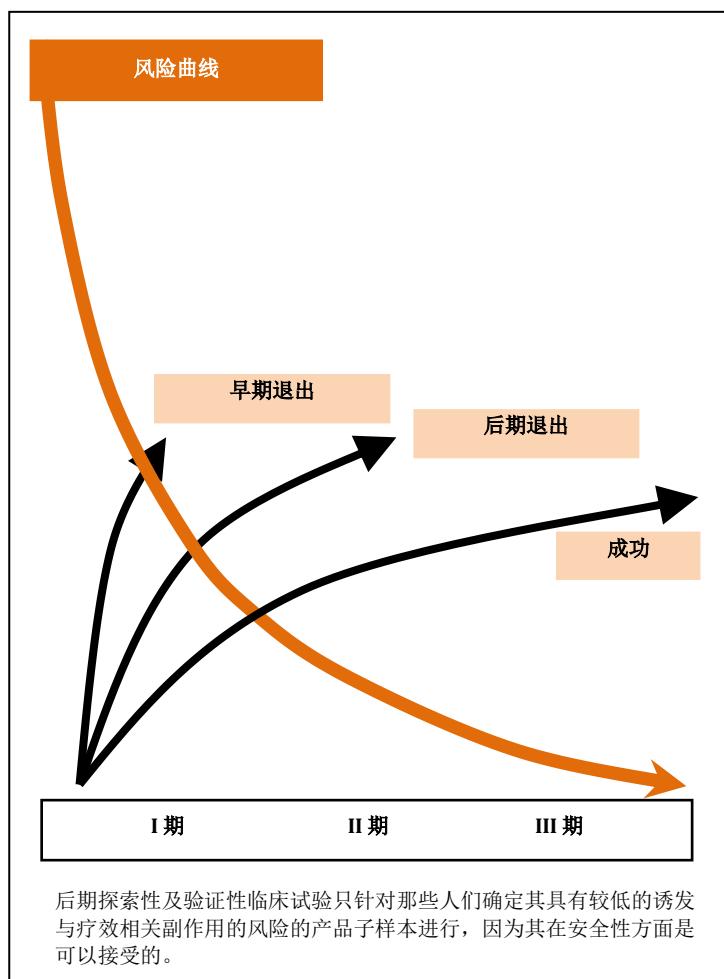
**风险收益比率与 II-III 期试验：**首次人体药理学临床试验通常在健康志愿者身上进行，随后进行探索性试验，即将供试品将首次运用于目标组患者。这些受试者（有时病情很严重）的反应可能会同健康志愿者有所不同，所以，这些首次运用于患者的试验同样被认为风险程度很高。但是，一旦将供试品用于第一组受试者，预测与治疗相关的风险和收益就变得简单多了。

请注意，重要的是，无效或副作用严重的医药产品的临床试验在早期即被终结。这意味着后期探索性（II期）及验证性（III期）临床试验只针对那些人们确定其具有较低的诱发与疗效相关副作用的风险的产品子样本进行，因为其在安全性方面是可以接受的（见图示）。

目标患者群可能会影响医药产品的风险程度评估。例如，致命性疾病如癌症可能需要药性强烈、因此可能存在更多毒性的供试品，这些药物造成危害风险性的可接受度与其他药物，如抗流感药物，存在差异。同样，儿童比成人可能有更高的发生副作用的风险，因为其器官和机体功能尚处于早期成长阶段的缘故。多药联合应用的受试者，如精神病患者或者药物滥用者，有可能会遭受因药物相互作用而受到损害的风险；这可能要比仅服用供试品的受试者的风险更高。

一旦供试品进入 II-III 期试验，试验受试者就会从试验中得到明显的好处。标准医疗护理得到增强，因为研究通常会要求进行额外的医疗体检和临床调查。此外，试验提供的医疗护理在原则上是免费的，特别是在那些几乎没有免费公共医疗的国家，这简直就是额外的奖励。

随着企业申办的临床试验的全球化进程正在继续，试验受试者也得到了越来越多的奖励。例如，对于发展中国家来说，能得到医疗护理是很大的奖励。许多发展中国家都没有有效的公共医疗部门，大部分人都负担不起私人医疗护理。因此，临床试验为人们提供了一条享受医疗护理服务的途径。



## 知情同意过程

人类研究伦理的一个基础就是，参与临床研究的个人应当完全自愿。自愿性是非常重要的，因为这是受试者根据自身偏好和意愿做出的选择。如要保持自愿原则，应允许受试者随时自由地退出研究。

EC 成员应对受试者招募方案有所了解，即，招募负责人、接近受试者的时间和方式。这些都是确保或危害自愿性的重要因素。主持试验的人员在接触潜在受试者时，也许会对其进行不正当的影响和宣传。任何依赖关系——包括内科医生和受试者之间的关系——都可能造成不合理的影响。主要是根据对受试者造成的时间损失和不便，特意对其进行经济赔偿。赔偿不可太过于诱人，以至于使人想为此付出高昂的代价。在临床试验的早期阶段，这一点对于受试者尤为重要。某些潜在受试者，例如儿童，没有能力自行决定是否参加试验，此时便适用一套特殊的规则，即授权第三方决策者进行干预。

要决定是否参与试验，就必须在同意参与前对风险和潜在利益进行评估。对重要问题的解释必须包含在研究者或他/她的代表和受试者之间进行的知情同意讨论、书面知情同意文件以及向受试者提供的任何其他书面信息中。这包括，例如，试验涉及研究；试验目的；治疗和手术；预期试验持续时间；受试者职责；可预见的风险或不便；合理的预期收益；在与试验有关的伤害事件中给予赔偿和/或治疗；报酬（如果有的话）；预期开支（如果有的话）；承认参与完全自愿，并能够自由退出（请参见本页以及以下页面的文本框）。

ICH GCP 同样也提出了一套规章，在需要受试者的合法代表的同意时应用，例如，受试者是未成年人，或是没有能力自行做出决策的成年人。同样也有适用于紧急情况的 ICH GCP 知情同意规则，比如，受试者无法作出先期同意时。

一般来说，只有在获得书面知情同意书并备有证明文件后，才能开始临床试验。

知情同意文件包含了临床试验方案的梗概，涉及它的目的、治疗、风险、潜在利益、可选疗法以及自愿参与。它还解释了受试者参与时的权利。

该文件用于开始知情同意过程或受试者与研究组之间的会话。如果受试者随后决定参与试验，他/她将通过签署知情同意文件来表示同意。并向受试者提供一份复本以作日后之用。

### ICH GCP 以及知情同意书

4.8 章节试验受试者的知情同意书中提到了知情同意书的概要。它简要的阐明了以下内容：

“研究者必须获取 EC 对书面知情同意文件以及任何其他提供给受试者的书面信息的书面批准；任何修订的书面知情同意文件和书面信息应当在使用前接受 EC 的批准；它不得包含将导致受试者放弃任何法律权利、或使研究者、机构以及主办方免于被追究其疏忽大意责任的语言；知情同意过程中使用的语言应具实用性，而非技术性。参与试验前，书面知情同意文件应当由受试者或其法律上可以接受的代表以及执行此次知情同意讨论的人签署并亲自注明日期。”

知情同意不是用于保护研究小组的法律利益，而是通过提供有关试验的必要信息以及告知受试者其作为受试者所拥有的权利，来保护受试者。但研究者应当意识到，仅有书面文件，可能无法确保受试者能够完全理解参与试验的后果。因此，研究者或其他小组成员应当同潜在受试者讨论研究的所有方面。当新的可能影响到受试者的信息出现时，研究组应当不断向受试者提供最新消息。知情同意过程将贯穿整个试验，同时会向（潜在）受试者提供一份知情同意书复本。

EC 只能审查并批准书面知情同意文件以及其他提交给受试者的书面信息。但 EC 不能确保知情同意过程实际上会在研究中心以适当方式进行；EC 有权进行实地参访和稽查，当然，通常不会发生这种事。当试验处于独立实体（例如，商业试验申办方）的监督时，必须确保受试者/法律授权代表在参与试验前签署了知情同意文件。然而，美国 FDA 对企业申办试验的研究中心的检查结果表明，8.9% 的接受检查的研究中心都没有做到足够的知情同意。

在试验过程中（除出现需要 EC 批准的试验方案修订时）更新某个知情同意文件与之前未知的、参与试验所必需了解的信息时，EC 也会遇到问题。EC 必须了解所有在涉及特定试验的地点发现的 SAE（严重不良事件）。有关供试品安全档案的新知识将会修正到书面知情同意书中。一般的报告途径是，某个研究中心的研究者向申办方举报在其地点发现的任何 SAE。申办方会随后将每个 SAE 报告给参与特定试验的研究者。每个研究者最终将把这些 SAE 报告给当地 EC。

总的来说，EC 仅会部分监管知情同意过程，同时只能确保提供给受试者的书面知情同意信息是正确的，并且会在某种程度上进行适当更新。但实际的知情同意过程本身通常不会经过 EC 的检验。

### 知情同意书的内容

ICH GCP 明确指出，应当使用非专业的语言，以书面知情同意书的形式，适当地强调以下 20 个议题。简而言之，这 20 个问题是：

- 试验涉及研究。
- 试验目的。
- 试验治疗。
- 试验程序。
- 受试者职责。
- 实验性试验方面。
- 可预见的风险和不便。
- 预期的收益。
- 可选的手术或疗法。
- 在与试验相关的伤害事件中给予赔偿或治疗。
- 受试者的报酬。
- 用于受试者的开支。
- 参与必须完全自愿，受试者可以随时拒绝或退出试验。
- 监督员、稽查员、EC 以及监管机构将被允许直接查看受试者的医疗记录。
- 可识别受试者身份的记录将被保密。
- 如果出现能够影响受试者及其代表继续参与试验的意愿的信息，则必须通知他们。
- 可与之联系并向其了解详细信息（有关试验、受试者的权利以及与试验相关的伤害事件）的人。
- 可导致受试者终止参与试验的环境和/或理由。
- 参与试验的预计时长。
- 试验涉及的受试者的大致人数。

**人体组织：**临床试验人体组织样本为试验结果提供了很多信息。此处伦理问题着重关注是否获取并同意使用组织器官以及潜在的个人隐私问题。人体组织可以是任何生物材料，包括血液之类的体液。它根据捐赠人的信息进行定义：已识别组织、未识别组织或匿名组织。它还可以根据采集方式进行定义；特定的研究目的，附带采集或是为日后未确定的研究进行采集。后两类可能会面对伦理困境，因为在采集时可能并未考虑到日后研究的二次使用。

涉及组织采集的初步研究必须经过 EC 的审查以及组织捐献者或其代表的同意。同意书必须强调几个方面，例如所采集组织的类型和数量；采集方式；该过程的安全性和侵害性；包含商业目的的潜在用途；保护隐私和机密性的措施；储存时间；储存方式；对临床相关信息的披露计划。为了能够对组织进行后续使用，知情同意文件应当提供涉及日后使用问题的选择，例如拒绝日后使用、仅允许匿名使用、允许用于确定用途、允许日后联系以针对用于其他研究征求同意，以及允许在日后任何试验中进行编码使用。

通常，EC 会批准对可识别的人体组织再次进行使用。研究者应当声明，组织的使用对于研究至关重要；并会采取相应的措施来保护隐私、尽量降低伤害以及确保机密性；捐赠者不反对在组织采集初始阶段再次使用其组织。

**常规护理中的组织取样：**通常在大多数临床环境中进行常规组织取样时需要使用知情同意书。这些同意书的措辞通常都很笼统和开放，可以根据临床实验室的需要，允许使用、保存和销毁样本，而不需要通知受试者。EC 通常都不知道常规组织样本都会出于研究目的而被再次使用。

### 受试者信息示例

“临床试验是医疗护理研究的重要组成部分。临床试验通常用于确定是否新的药物、手术或其他疗法比当前使用的药物或疗法更加安全或有效。

通常会设置一个对照组，来接受当前标准的医疗护理或可用的最佳疗法。一个或多个组接受测试治疗。

参与研究通常是无偿的。某些情况下受试者会收到报酬、药物、测试或免费的后续医疗。

在参与临床研究前，必须提交书面或口头知情同意书，以决定是否参与试验。用于临床研究的知情同意书应当包含以下信息：

- 为什么要执行该试验？
- 研究者想要获取的结果是什么？
- 试验中要做什么事情？
- 试验会持续多久？
- 参与会带来什么风险？
- 参与能带来什么收益？
- 如果决定不参与，还有其他可用的疗法吗？
- 随时退出试验的权利？

参与试验前，必须签署知情同意书。知情同意的过程将会贯穿整个试验，明白这一点十分重要。您随时都可以提问——试验前、试验中或试验后。

建议您在决定是否参与试验前，同家人或朋友就知情同意书进行商量。”

未发布信息，香港大学临床试验中心（2009）。

**人体生殖组织：**涉及人类胎儿、胎儿组织、胚胎、干细胞和配子（卵子/精子）的研究会引发特定的伦理问题。干细胞的特点是能够通过分裂和分化进行自我更新。许多人认为，人体生殖组织研究可能对治愈诸如糖尿病、帕金森症和老年痴呆症之类的疾病至关重要。对于人类生殖组织研究的伦理意见分歧很大，在持续地争论中宗教信仰是一个非常重要的因素。一些国家暂时禁止了这种研究，其他的则认为它在道德上是可以接受的，有助于实现长期追求的医学利益。每个国家都有关于人类生殖组织研究的特定准则，所以这里不再强调那些具体的伦理问题。

**人类遗传学研究：**人类遗传学研究旨在了解遗传对于健康和疾病的贡献，并发现新的预防和治疗疾病的方法。个人的遗传易感性可被用于预防或减缓疾病。人们对药物的反应各有不同，有时药效是无法预测的。遗传因素对成为药物靶标蛋白质的表达和功能的影响方面存在差异，这在极大程度上导致了个人反应的不同。遗传学和医学的这一交叉渗透拥有巨大的潜力，可能能够产生一套新的临床实验室诊断工具，以便个体化及优化药物治疗。

人类遗传学研究应当遵守人类组织研究的一般伦理原则。特别是在获取受试者的知情同意过程中通过 EC 批准制定计划以便管理可能揭示的信息时，它在伦理方面上显得尤为重要。此外，受试者应当有机会收到有关自己的基因信息，并决定是否将该信息向其他人公布。如果受试者得知了遗传学研究信息，那么就必须为其提供遗传学顾问咨询。

### 临床数据库的二次分析

二次数据库分析指的是在之前创建的数据集中包含的数据研究中进行使用，无论它们是被回顾性或前瞻性收集，还是代表了普通临床数据或研究数据。

数据库项目经常使用同一数据集来回答一些相关研究问题。已收集数据的二次使用（未经受试者同意）在不同地区/国家的管理方式也有所不同。用于医院管理目的的临床数据库分析通常不需要 EC 的审查或批准。但是，应许多国际生物医学期刊的要求，EC 必须对临床数据库研究二次分析进行审查批准。

大多数 EC 要求研究者呈交一份数据库二次分析项目的说明，包括数据库范围和目的；会用到数据库信息的研究的预期类型；预期收益；预期伤害和将其最小化的方式；可访问的患者信息来源；数据抽象信息；数据的结合；用于确保个人信息安全的措施；数据被送到别处时的详细信息。在使用数据时是否应当联系每个受试者，是否应征求每个受试者的同意，这得依据当地法规和准则和研究问题的本质和数据的敏感性。

## 弱势受试者

有关弱势的关键问题是评估潜在受试者表示同意的心理能力。有多种不同的弱势类型（请参见文本框）。EC 关心的是患者是否容易受到胁迫或不正当的影响。受试者智力受限（例如，小孩或患有痴呆的成人）无法表示同意时，会发生此类弱势问题。其他同意能力受限的人是学生、囚犯、某些文化中的妇女以及雇员。我们应注意的是，孕妇本身并没有不存在弱势，除非是在临产时；胎儿具有弱势。

EC 在监管临床试验的过程中扮演了重要的角色，可确保保护受试者（特别是那些最需要这些保护的弱势受试者）的权利、安全和健康。在当地实施 EC 保护功能是通过其操作程序来完成的；通常来说，这些操作程序对于每个机构来说都是独一无二的。因为在临床试验新兴不久的地区，临场试验会实施得更多，所有利益相关者都应意识到这些新挑战——及能够改进保护全世界弱势人群的方法。

同完善地区相比，在新兴地区执行的临床试验面对着一个独特的常见问题，那就是相对比较缺乏有经验的临床研究者来组成 EC。再加上文盲率较高和公共医疗服务机构稀缺，这就为弱势人群造就了一个独特的敏感环境。例如，不识字的人应当被允许参与临床试验吗？知情同意过程应当被更改吗？缺乏或没有公共医疗资源刺激了试验的参与，因为缺少其他可选的治疗。这也导致慢性病患者会陷入一个伦理困境，因为研究治疗通常在试验结束后就会终止。对弱势受试者的界定和保护是当地法规和准则管理的问题——毫无疑问，这也是一个新兴地区试验日益突出的主要问题。这里的新兴临床试验地区指的是北美以外的地区/国家和以前的西欧，不包括临床试验已非常成熟的国家，例如以色列、南非、澳大利亚、新西兰和日本。

**矛盾：**目前，监管机构既希望保护弱势受试者，又希望他们参与到临床试验中，这给 EC 增加了一些压力。例如，儿童被视作弱势试验人群，因为他们不能完全了解风险、收益和试验参与责任的概念；因此，他们可能更容易受到各种外界压力的影响。另一方面，非常少的医学产品会在儿童身上试验，这导致医疗产品都是根据成人人群的试验结果来制订说明书。

## 导致受试者弱势的因素有哪些？

ICH GCP 对弱势受试者的定义如下：“志愿参与临床试验的个人可能会受到某些期望（无论是否有正当理由）的不正当影响，比如，对参与试验获利的期望，或担心拒绝参与试验后会遭到上级的报复。举例来说，就是某个组的成员职位等级划分明显，例如医学、药剂学、牙科和护士专业的学生、下级医院和实验室的员工、制药业的雇员、军队成员以及拘留人员。其他弱势受试者包括患有绝症的受试者、疗养院患者、失业者或穷人、情况危急者、少数民族、无家可归者、流浪汉、难民、未成年人以及那些无法做出同意的人。”

## 隐私和保密性

隐私包括不受他人的侵扰——特别是个人信息、想法和意见，以及同他人的交流。

机密性包括有责任保护这些个人信息不受非授权访问、使用、公布、更改、遗失或被盗。研究者应当维持受试者个人信息的机密性，并应说明为履行保密义务而在研究所有阶段所采取的程序。在将已收集的个人数据用于新的（二次）研究项目时，需要获得 EC 的批准，并且根据 EC 的要求，需要获得相关受试者的知情同意。

## 安全监察

EC 必须确保临床试验包含对受试者安全进行评估的计划。EC 应拥有并遵守审查该计划的书面政策和程序，并判断数据和安全监察计划是否能为受试者提供足够的保护。EC 可以首先建议让一小部分受试者参与试验，之后通过独立的监察员来收集数据。接着生物统计学家会在试验继续前，对这些数据进行审查。对于高风险或复杂的试验，必须建立一个多学科的机构或外部数据安全和监察委员会 (DSMC)。DSMC 在试验中应拥有自主权，EC 应接受有关 DSMC 报告和建议的所有副本。通常，DSMC 会将调查结果报告给申办方，其任务是在出现巨大的安全问题时，建议暂停或终止试验。但是，最终的决定权在申办方手上。

建议在所有临床试验中考虑使用 DSMC，所有的例子都表明这非常必要。不同临床试验在本质上是有区别的，某些临床试验拥有可预测到有较高伤害风险，另一些试验则会持续很长时间才能预测到。因此，出于安全和其他原因，对这种试验的各个方面进行持续监察是很非常必要的（请参见文本框）。

独立 DSMC 的代表是一群独立于试验的专家，他们会审查来自于正在进行的临床试验的累积数据。通常，安全监察是 DSMC 的主要问题，但临床试验的其他方面（例如，试验设计）同样是它的职责。通常对来自正在进行的试验的治疗盲化汇总数据进行监察。偶尔，DSMC 可能会需要访问非盲法治疗信息。此时，很重要的一点就是确保试验的科学完整性，以便，将例如非盲法治疗信息之类的数据保存到 DSMC 中。

### ICH GCP 和 DSMC

在 ICH GCP 准则中，数据安全和监督委员会（正式名称为独立数据监督委员会，也就是 IDMC）的描述如下：

“独立数据监督委员会是由主办方建立，用于在试验间隙对试验的进展、安全性数据和关键功效终点进行评估，同时向主办方建议是要继续、修改或是终止试验。”

**外部团体监控临床试验：**实际上，尽管最终负责实施试验的是申办方和研究者，但是通常都是由不止一个外部团体来监察临床试验过程。对临床试验多个方面进行监察的外部团体实例就是 EC 和 DSMC。一些试验同样拥有筹划指导委员会，尤其是那些大型的多中心试验。这些委员会会监察许多方面，例如方案的科学价值、质量保证和最终试验报告的科学质量。

**DSMC 的建立：**在致命性疾病试验中，通常最初会从伦理角度设立一个 DSMC。除了伦理和安全问题，还有其他因素决定必须成立 DSMC，包括，需要在预先计划的中期分析时进行提早中止，或需要修改基于盲化中期数据分析的试验设计，这种盲化中期数据分析是针对往往更加复杂的适应性试验设计（请参见 34 页）。但是，重大的设计修改需要监管机构部门的建议和 EC 的审查和批准。

DSMC 的建立应在试验的计划阶段完成，试验开始前，DSMC 应已功能完备。并且应该确定 DSMC 的组成、成员的资格和独立性。委员会中需要一名合格的临床医生、一名医学统计学家和一名伦理学专家。出于现实原因，应该限制 DSMC 成员的数量。

为避免利益冲突，DSMC 成员不应是，例如，申办方的雇员，并且不应是试验随后的任何科学结果的作者。DSMC 通常不会完全独立于申办方，因为申办方负责建立该委员会并为其提供经济支持。DSMC 成员更像是申办方的独立顾问。

**DSMC 的职责：**申办方和研究者应在试验开始前，迅速以书面文件形式为 DSMC 提供其进行试验监察所需要的信息。DSMC 的重点是确保正在进行的试验的完整性，确保申办方拥有适当的政策来保证这种完整性。

DSMC 负责以恰当形式来传达其建议。如果在试验执行过程中 DSMC 建议进行任何更改，则必须提供足够的信息，以使申办方能够决定是否以及如何将这些建议付诸实践。DSMC 建议的实施仅是申办方的职责。

**DSMC 工作程序：**由于 DSMC 参与监察临床试验，因此允许其接触与试验有关的详细敏感信息——例如非盲法治疗信息。正是如此，就 DSMC 的工作程序而言，透明度很重要。应当记录并说明以下方面：职责、成员及资格、可能的利益冲突声明、会议的频率及形式、沟通程序、数据流、统计分析计划、与申办方或其他团体互动的程序、DSMC 评估分析的时间表和形式以及 DSMC 会议（公开会议和闭门会议）。

**研究者发起的研究调查：**同样会为研究者发起的试验确定成立 DSMC。在这种情况下，它的运作模式同以上描述的一样。在这里试验申办方的职责由试验主要研究者所承担。

**EC 和 DSMC 的交流：**EC 和 DSMC 之间的互动会根据单个试验和环境发生改变。EC 申请材料应包括必要信息，以证明特定试验已设立所需要的 DSMC。EC 也许会要求 DSMC 通过研究者向 EC 提供可能影响试验安全性或必要元素的信息。

### 受试者招募程序

**招募程序：**试验受试者的招募来源可能是研究地点的患者库、其他诊所的受试者转介、广告、直接接触或大众筛选。无论采用哪种招募办法，该信息都应在 EC 申请书中进行清晰说明，包括广告和其他招募信息（请参见文本框）。

EC 申请书提交前，允许研究者查阅其患者的医院记录，以便筛选出与试验方案指定的入选/排除标准有关的潜在受试者。但是，受试者必须预先知晓并同意以此为目的审查和使用他们的医疗记录。其他内科医生可以介绍患者到试验中心，但必须确保受试者预先知晓并同意以此为目的审查并使用其医疗记录。不过，这不是严格的规则，因为不同国家有不同的规则。某些国家，推荐患者的内科医生可能得到介绍费，这也必须在 EC 申请书中说明。介绍费必须合理，并且能够反应其参与了潜在受试者的筛选工作以及在试验期间收入方面的减少。一些生物伦理学家将介绍费或转介费看做是完全不道德的。在某些国家，没有征得受试者的同意是不能使用医疗计算机系统来查找潜在受试者的。

用于受试者招募的广告（例如，报纸、收音机、海报，等等）必须得到 EC 的审查和批准。如果受试者来自大众，那么很重要的一点就是将该试验告知治疗医生（在他/她允许与之联系后）并确保受试者不会有潜藏的健康问题以及药物治疗不会违反入选/排除标准。

**试验受试者类别的入选/排除：**应当对研究中的负担和利益进行合理分配。特殊的个人或群体既不应该承受过多的研究参与负担，也不应该被错误地排除在参与的潜在利益之外。例如，研究不应根据文化、某种语言技能的缺乏、宗教、种族、残疾、性取向、民族、性别或年龄来排除某人，除非是有科学的有效排除理由。如果试验受试者中有人不能做出知情同意，EC 应确定，研究的问题只有通过这些人的参与才能解决。

**受试者广告：**EC 应审查通过用于招募所有临床试验受试者的所有广告。可接受和不可接受的信息应定义明确，并能在广告中得到体现。陈述中不能包含暗示或明示的安全或疗效声明；过度强调赔偿（但可以提到赔偿）；明示或暗示地声明研究得到政府批准；使用术语“新”，例如，新研究药品、新实验性药品；供试品名称；或相关药品的促销。

#### ICH GCP 准则规定

#### EC 应当获得以下文件：

- 试验方案。
- 修订。
- 书面知情同意书。
- 受试者招募程序，例如，广告。
- 研究者手册。
- 有关受试者报酬和补偿的信息。
- 研究者的近期履历。

许多国家都允许并应用临床试验受试者广告，并且越来越多地使用媒体。对于呈现广告的方式，有几条准则。2002年，英国制药工业协会(ABPI)的医疗事务部制定了该准则，声明如下：

应邀请EC审查用于招募全部临床试验阶段受试者的所有材料，包括但不限于：

- 电视和收音机广告。
- 信、海报和时事通讯。
- 报纸广告。
- 互联网网站。

广告的必要信息：

- 表明试验涉及研究的陈述。
- 受试者使用的联系人姓名和电话号码。
- 一些合格标准。
- 受试者参与特定试验的可能持续时间。
- 该广告已通过EC的批准。
- 受试者的全科医师将会被告知他/她将参与临床试验。
- 任何对该广告的回应将会被记录，但这并不代表要承担责任。

其他许可内容：

- 可能要说明研究的目的。
- 研究的地点
- 必要时需列举相关公司或机构。

不应使用的陈述：

- 暗示或明示的安全或疗效声明。
- 对赔偿的过度强调，不过可以提及。
- 明示或暗示地声明研究已得到监管机构的批准。
- 滥用术语“新”，例如，新研究药品，新实验性药品。
- 化合物的名称。
- 应注意确保广告的目的不是促销相关药品。

## 研究者和研究人员的资格

ICH GCP 准则和赫尔辛基宣言都未能对研究者的资格提供完整的定义（请参见文本框）。

从这两条定义中，我们并不能确定是否研究者需要是拥有行医执照的医师，并以某个特定的治疗领域为专业。这两条资格定义均未对人体干预研究（例如，临床试验）和观察性研究进行区分。

但是，对合格研究者的定义通常指的是这两种的其中一个：由当地或海外政府监管机构监管的医药产品临床试验的研究者，或其他人类研究的研究者。

EC 应当根据研究者的教育、培训以及经验来评判他/她承担合理实施试验的职责的资格，并应确定研究者是否合格。对于受当地或海外政府监管机构监管的医药产品临床试验来说，研究者通常得是能够根据试验所在地法律提供医疗护理的合格内科医生。对于其他临床试验来说，研究者不需要总是合格的内科医师。但在 EC 申请中，必须包含一名指定的合格内科医生作为合作研究者，他愿意接受临床职责，包括在整个试验过程中接受临床团队成员的监督。

### ICH GCP——研究者资格证明：

“研究者应当在教育、培训以及经验方面合格，以承担起正确施行试验的职责；应当符合现行监管要求明确指定的所有条件；应当通过最新的履历和其他由申办方、IRB/IEC 和/或监管结构所要求的相关文件来证明这种资格。”

### 2008 年，赫尔辛基宣言——研究者资格证明：

“涉及人类受试者的医学研究必须仅由受过相应科学训练和资格认证的人来施行。针对患者或健康志愿者的研究必须接受有能力并且进行过相应资格认证的内科医生或其他医疗保健专家的监督。保护研究受试者的责任必须由内科医生或其他医疗保健专家来承担，而不是受试者本人，尽管他们签署过知情同意书。”

## 经济利益冲突

利益冲突可以定义为，个人或公司在履行专业职责的过程中，由于受到个人或公司利益因素的干扰，所发生的冲突情境和行为。存在利益冲突并不表明存在不道德行为，对于许多专业人员来说，几乎不可能避免利益冲突。被指控涉及利益冲突的人也许会否认利益冲突的存在，因为他/她并未有不当行为。然而，利益冲突是可以存在的，即使它没有导致任何不当行为。

制药业对医疗研究的影响是引人关注的主要原因。2009 年，一个研究表明，“大量学术机构”没有清晰的准则来界定他们的 EC 与企业之间的关系。向 EC 披露经济利益冲突使得我们有理由期待接受资助的研究的设计、执行和报告不会受到研究者相冲突的经济利益的不公正影响。利益冲突的例子包括但不限于：

- 服务工资或其他酬劳，例如，咨询费或酬金。
- 股本权益，例如，股票、股票期权或其他所有者权益。
- 知识产权，例如，专利、版权和此类权利的版税。

经济利益冲突可能危害到研究的真实性，对受试者的保护将不会被重视，不过现在，这些情况有时会在媒体报道中曝光。研究者、机构和 EC 成员应确定并重视潜在的利益冲突以及它们的管理方法，以确定所有相关团体的责任。机构应设有经济利益冲突政策和程序，以便发现、预防、披露和管理利益冲突。EC 成员也必须披露已知的利益冲突并在必要时从 EC 讨论和决策中退出。研究者也应向 EC 披露可能对研究造成影响的真实的、潜在的个人经济利益冲突。可以针对试验的执行情况，允许临床试验研究者接受合理的经济补偿。

**总的来说——如何缓和重大的利益冲突：**在存在冲突的决策中完全避免或压制它们；通过披露财政信息来发现利益冲突；通过伦理准则和同行审查来将利益冲突问题降到最低。

### 临床试验保险与赔偿

赔偿机制的目的是在受试者在临床试验过程中遭遇无法预料的不利情况时为其提供法律保护。赔偿是以合同的形式赔付个人的损失和伤害。为负担因提供赔偿机制而引发的费用，弥偿人可以购买临床试验保险。很重要的一点就是，临床试验受试者可以受保以便在遭遇由于参与试验而发生的不利事件时得到治疗（请参见文本框）。通常，医疗计划政策将临床试验定义为实验性或研究性。这种情况下，普通的健康保险也许不能赔付常规医疗的实际花费，也就是说，将包括就诊、住院和检查或治疗的费用，即使受试者不参与临床试验。

临床试验保险应承担以下责任：

- 执行临床试验过程中的职业性疏忽。
- 产品责任，以防研究中的产品造成伤害。
- 无过失责任——指的是根据可能性测评，受试者因参与临床试验试验而遭遇重大和持久的伤害（包括病症或疾病）后，不管责任在谁，均应而向受试者提供赔偿。

2009 年的新闻报道：“在一位律师的努力下，一所大学为死亡的研究参与者付出了数百万的赔偿金，现在，这位律师已经成了著名的临床试验出错原因调查专家；赔偿金的数目不详，但据说是大约一千万美元。据观察家称，该律师受理的美国案件将会是更大的挑战。这些案子包括，代表一位在试验中患上暂时性肝毒性妇女控告某所大学；根据受试者的申诉，指控某个癌症研究中心在致力于让骨髓移植更加安全的研究中使受试者受到伤害；代表一位患者及其丈夫指控某所大学，他们声称自己在一次协助神经再生的实验性药物治疗中受到了伤害；对四名大学科学家提出指控，声称受试者在一次黑素瘤癌症疫苗试验中受到了伤害；代表一名在研究者故意终止其药物治疗后自杀的精神分裂患者对某所大学提出了指控。”

企业申办的临床试验通常都应有临床试验保险，EC 可能会要求得到一份有效保险政策副本，除非申办方是大公司，有能力保证承保范围。一些 EC 不会在没有临床试验保险或赔偿副本的情况下审查申请书。通常只有当 EC 对申请书进行过合适的审查并批准后，才能批准承保范围。

对于非企业申办的临床试验来说，机构或其他非营利性申办方负责承保范围或赔偿。申办方提供的临床试验保险或赔偿保证可以在 EC 批准的临床试验的相关行为、错误或疏忽对受试者造成肉体伤害并且受试者要求索赔时使机构免于支付损坏赔偿金或补偿的法律责任。机构的不正当行为造成的伤害也可能不包括在保险或申办方的担保范围之内。不过，在非企业申办的申办方不愿意承担赔偿责任时例外，这些都必须在知情同意书中说明。

在一些地区，比如欧盟和澳大利亚，有一个基本要求：如果不提供保险和赔偿以便包括研究者和申办方的所有责任，就不能执行临床试验。但这不是通用准则。在一些国家，EC 可能会强加过多的责任，以至于保险公司都不愿意承担，在其他的国家，申办方甚至会为非自身过错而造成的伤害负责。

基本原则就是，无论是否企业申办方或非企业申办方，都应有临床试验保险/赔偿，但根据地域不同，责任/保险政策、法律和要求都会有很大差异。

**保险政策的要素：**须按要求向 EC 提交一份原始政策的原件或经认证的副本，必要时还有一份经公证的说明。保险可能是针对特定试验的，也可能会涵盖不止一个试验。在呈交给 EC 时，以下内容通常必须在临床保险政策中进行明确规定：

- 名字、姓氏、保险公司商标和地址。
- 针对治疗费用、疾病、残疾和死亡的承保风险。
- 承保的开始日期和终止日期。
- 责任范围——每人和全部。
- 保险金额、应付款日期和地点。
- 政策发布日期。
- 原始签名。
- 特殊条件。
- 附加承保。
- 政策提供承保的国家。
- 自付额或存在共同保险。

**赫尔辛基宣言和 ICH GCP：**赫尔辛基宣言和 ICH GCP 准则都没有围绕临床试验的责任和保险问题进行强调。

### 必需的临床试验文件

临床试验必需文件是指那些使试验执行和数据质量评估得以进行的文件。它们可用来表明研究者、申办方和监察员遵守了 GCP 和相应的监管机构的要求。通过在研究中心和申办方地点对必需文件进行登记备案，可以成功对试验进行管理。这些文件同样须经申办方的稽查和监管机构的调查。EC 应查阅并审查以下必需文件：

- 研究者手册：用来记录并证明当前与供试品相关的科学信息已呈交给研究者。
- 签署的方案和修订版本：用来记录并证明研究者和申办方就方案/修正达成的协议。
- 给受试者的调查问卷。
- 知情同意文件。
- 向受试者提供的其他书面信息。
- 受试者招募广告。
- 表明了研究者和合作研究者资格的近期履历和其他文件。
- SAE 报告和相关报告。
- 中期或进度报告。
- 最终报告。

除了这些 ICH GCP 准则建议的必需文件外，EC 可能还会要求其他文件，举例如下：

- 临床试验保险声明书。
- 病例报告表 (CRF) 和其他用于收集数据的表格。
- 申办方签署的赔偿声明书。
- 研究者签署的利益冲突声明。
- 部门主任签署的声明，表明研究者符合试验的资格，并且部门的资源是可用的。
- 机构有关申办方协议的声明。
- 机构有关临床试验保险的声明。
- 介绍费：支付给内科医生或其他医疗护理专家的费用，作为将受试者转介给研究者的酬劳。
- 奖金：支付给研究者或机构的报酬，作为其提高受试者人数的奖励。
- 支付给研究协调者或受试者的奖金：支付给研究协调者的酬劳，作为其提高参与人数的奖励。

### 临床试验注册

某些国家和机构有着强制性的制度，要求临床研究项目/临床试验开始前，必须在公共登记处进行注册。例如，对于公众来说，能够通过网络免费访问有关正在进行的临床试验的信息是很重要的。同时提供了对以往研究的说明，无论是成功还是失败的。可能还会要求 EC 根据当地法规和政策监察临床试验注册的遵从性。

过去十年见证了一个明显的趋势，那就是要求临床试验进行注册。两个不同的组织推动了这种发展：监管机构和科学期刊。

**监管机构和试验注册：**自 20 世纪 90 年代后期，药物监管机构开始着重关注在公众可查阅的试验注册处发布有关正在进行的临床试验的必要信息。这明确关注了那些患有致命疾病的人，例如，HIV/AIDS 和癌症，因为这能提升患者找到要参与的试验的几率。自 2007 年起，美国 FDA 开始强制根据法律进行 II/III 期试验（尽管不是 I 期试验）注册，因为收集的数据将被用于新药申请。所有试验必须在开始前进行注册，针对不遵从行为设立了罚款制度。

美国外的司法部门也采用了试验注册程序和要求，试验注册的局面正在迅速改变。EC 应熟悉当地的临床试验注册要求，并将其包含在操作程序内。

**科学期刊和试验注册：**自 2004 年起，国际医学期刊编辑委员会 (ICMJE) 设立了一条政策，加强干预性试验（II-IV 期）在普遍被接受的公共试验注册处进行注册，以便考虑将其在期刊中发表。该政策于 2005 年 7 月成为强制性政策，必须在患者参加前进行注册。该政策已扩展涵盖至 I 期试验。这一政策仅承认一些被世界卫生组织 (WHO) 认证的指定试验注册处。引入该政策的原因与所谓的“发表偏倚”现象有关；与失败的试验相比，成功的试验更有可能在科学期刊上发表。发表偏倚的影响便是科学文献中出现了太多“成功案例”，并对事实真相进行了扭曲。因此，试验注册处会对所有试验进行鉴定，包括那些从未发表的试验。

试验注册发表政策的后果便是，如果试验开始前没有进行恰当注册，那么研究者的手稿可能会被拒绝。遵守出版政策是研究者的首要职责。但是，应该提到的是，只有一部分期刊采用了该政策。大多数期刊在它们给作者的说明中不会提及该政策。只有一部分期刊要求使用经 WHO 认证的少数试验注册处。所有 EC 都应参考当地试验注册法规和机构准则，因为这决定了 EC 在监察试验注册遵从性的过程中的职责作用。

**ICH GCP/赫尔辛基宣言和试验注册：**ICH GCP 准则并未强调这一主题，但 2008 版的赫尔辛基宣言添加了一个简短的句子：“在招募第一个受试者前，所有临床试验都应在公众可查阅的数据库进行注册。”

**试验注册和现行实践：**无论其总部在哪里，如，以色列、日本、欧洲或北美，几乎所有营利性试验申办方都会在美国国家试验注册处

(<http://www.clinicaltrials.gov>) 注册他们的 II/III 期试验。一些申办方会注册 IV 期试验，而其他则不会。对于跨国制药和生物科技企业来说，美国试验注册处是唯一的注册选择，因为美国有用于注册的 FDA 法律信息资源并且拥有全球最大的生命科学市场。

研究者发起的临床试验（主要申办方为非营利组织）的数量超过了企业申办试验的数量。许多（但并非全部）研究者发起的试验必须接受美国 FDA 的审查，这些试验需要在美国试验注册处进行注册；接受美国 FDA 审查的研究者发起的试验被称为“申办研究者”试验。许多国家/地区建立了自己的试验注册处，这会成为一些研究者的首选。例如，中国、澳大利亚和新西兰、香港、荷兰、伊朗、日本、泛非洲和斯里兰卡都有本地试验注册处。

其中一些成为了 WHO 一级注册处，并定期并入单个试验数据库，也就是所谓的国际临床试验注册平台 (<http://www.who.int/ictrp/en/>)。但是，还有一些没有包含在 WHO 一级注册处中的注册处，因此它们并未被纳入 WHO 试验注册平台。

### **试验结果的发布**

申办方、研究者和机构在道德上有责任做出适当努力，将临床试验结果及时地公开。不过，负面的研究结果则较少在国际医学期刊上提交并出版，这也已被广泛接受。无论如何，研究者必须将试验的最终报告提交给 EC 进行审批，并提供有关试验主要成果的详细信息。现在日益要求将最终报告和试验注册一起张贴在公众可查阅的临床试验注册处。有关此点，某些国家的法律强制要求执行。对试验结果进行适当的发布公开首先是机构的职责。

### EC 的运作

EC 必须为大量问题设置一套书面的标准操作规程 (SOP)，例如，它的构成、成员的职责、会议准备、开会频率、申请程序和形式、安全监察、小组委员会、EC 成员的教育和归档

(请参见文本框)。EC 的 SOP 应包含 ICH GCP 准则和所有国家或当地 EC 指南中阐明的关键要素。之后的章节会进行详细说明。

所有 EC 都应建立一套适合当地情况的独特 SOP，因为并现在还没有通用的或典型的 EC SOP。

### ICH GCP

#### EC 职责——举例

- EC 应当确保所有试验受试者的权利、安全和健康。对包含弱势受试者的试验，应当给予特别关注。
- EC 应当根据近期的履历和/或 EC 要求的其他相关文件来考虑所提议试验的研究者的资格。
- EC 以与人类受试者风险级别相适宜的时间为间隔，连续审阅每个进行中的试验，至少一年一次。
- 如果方案中的某些内容无法得到研究受试者或其合法代表的预先同意，EC 应当判断所提议方案和/或其他文件是否适当强调了相关伦理问题及是否符合此类试验的适用监管要求（例如，在紧急情况下）。
- EC 应审查向受试者支付报酬的数目和方式，以确保不会出现威逼或向受试者施加不正当影响的问题。报酬应当按比例分配，而不是完全按照受试者参与试验的完成情况而定。
- EC 必须确保有关报酬支付的信息（包括支付方式、数目以及支付计划）在书面知情同意书以及其他将要提交给受试者的书面信息中阐明。如要按比例支付报酬，必须予以明确说明。

### ICH 的继续 EC 的 构成、功能以及运作 程序 记录

### 3.4 EC 程序的问题

#### 当地法律和机构准则

国际人类保护研究准则，例如，赫尔辛基宣言和 ICH GCP 准则，揭示了临床试验研究伦理学的基本概念和原则。但是，这些准则的解释和实施高度依赖于当地法律和指引。因此，EC 及其成员应熟知并精通相应的当地法律和指引。

#### 按比例原则的 EC 审查：快速审查/全面审查

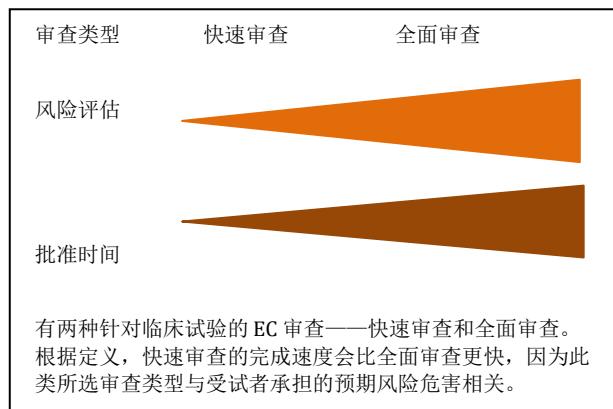
所有人类研究项目都应经过足够的审查，但伦理审查应当与风险级别和实质成比例。伦理均衡审查方案应当以评估与研究相关的风险和收益开始（见图示）。

“最小风险”的概念为均衡审查提供了基础，也为决定是由召集的 EC 执行“全体成员审查”还是采用快速流程的“快速审查”提供了基础。“最低风险”表示风险的概率和大小或研究中预期的不适不会高于日常生活遇到的风险或常规身体或心理检查及测试时遇到的风险。

执行快速审查的决定可以由 EC 的主席制定。这就要求主席采用一种使所有成员都知晓已通过快速审查批准的试验的方法。

几乎所有的试验都至少得在最初接受全面的 EC 审查，通常试验的后续审查会由整个 EC 来执行。EC 可能会在诸如“是否预定后续审查、安全性报告或方案修正适用于快速审查”之类的问题中出现意见分歧，这可根据当地法律和机构准则进行解决（请参见文本框）。

**赫尔辛基宣言和 EC 审查类型：**赫尔辛基宣言并没有指明可以/应该采用快速或全面 EC 审查的时间。但是，它指明了每个方案都应经 EC 审查、EC 应当被告知试验进展以及 EC 应对严重不良事件和方案修正进行审查。



#### US FDA 和 EC 审查的类型

1998 年，美国 FDA 说明了可以/应当采用快速或全面 EC 审查的时间。部分内容被包含其中，因为它们与涉及药物和设备的临床试验有关。以下内容涉及了从属于初始及后续 IRB 审查的研究类别列表。

“接受快速审查的研究类别。

符合条件 (a) 或 (b) 时的药物和医疗设备临床研究。

(a) 不需要研究性新药申请的药物研究。注意：快速审查不适用于某些已经上市的药物，这会明显提高风险或降低与产品使用有关的风险的可接受性。

(b) 两种医疗设备研究，(i) 不需要医疗器械临床试验申报；(ii) 医疗设备批准在市场销售并且遵循其获批准的标签说明进行使用。”

**ICH GCP 和 EC 审查类型：**ICH GCP 准则阐明了更多有关 EC 的运作、组成和职责的详细信息，但没有明确或具体地解述快速和全面 EC 审查。

### 试验的可接受性

EC 应认为所有的临床试验都应接受科学审查，以避免将受试者置于不必要的风险之中。科学审查会评判研究问题的重要性和方法的有效性；只能让那些对提议研究的原则和方法熟悉的人来进行评估。照惯例，让临床试验接受科学审查是 EC 审查程序的一部分，这一过程中将会用到 EC 成员的专业技能。监管机构监察的临床试验会在接受 EC 审查前，接受科学审查。因此，某个试验在接受 EC 审查前会接受例如由监管机构或出资单位执行的审查，从 EC 申请中收集有关该科学审查的信息，将是一个很好的做法。

任何可能引起许多细小问题或一些较大问题的方案都将被否决或必须在修正后接受再次评估。未遵守当前的科学知识、缺乏重要的临床前信息和/或使用了不合标准的试验设计的临床试验所得出的结果在大多数情况下是无法令人信服的，因此并无益处。这种试验会毫无科学根据地将受试者置于风险之中，同时也会耗费大量人力财力，而这些本可以用于其它更重要的研究项目之中。

### EC 模板示例的后续进度报告

通常要求后续进度报告中包含以下信息。

#### 研究者和研究人员的详细资料：

**研究的详细资料：**研究的题目；EC 参考号；首选伦理民意调查日期；申办方。

**开始和结束日期：**预期开始日期是哪天？研究完成了吗？预期完成日期是哪天？如果您不希望结束研究，请给出理由。

#### 地点信息：

**受试者的招募：**在原申请中提议的受试者招募数量；受试者的实际招募数量；完成试验的受试者数量；到目前为止，由于（a）撤销同意书、（b）后续跟踪失败以及（c）死亡而退出试验的数量；到目前为止，由于（a）不良事件和（b）疗效不足而导致治疗失败的数量；治疗失败总数；在招募受试者时遇到过巨大的困难吗？如果有，请具体说明；您打算在原计划基础上增加试验受试者的数量吗？

**安全性报告：**试验中出现过任何未预料到的不良反应吗？

**修订：**这一年中对试验进行过实质性的修订吗？如果有，请说明每个实质性的修订的日期和修订号。

**对方案的严重违反或药物临床试验质量管理规范：**这一年中，涉及试验时，出现过严重违反方案或 GCP 规范的情况吗？

**其他问题：**试验中还有其他您希望向委员会报告的状况吗？有需要进一步讨论的伦理问题吗？

**声明：**主要研究者的签名；使用正楷字体书写姓名；提交日期。

### 持续审查

在对临床试验方案进行初步审查之后，EC 还必须在试验期间对正在进行的研究进行审查。持续伦理审查的主要目标是确保研究在伦理上的持续可接受性。和初步审查一样，持续伦理审查必须基于相称性方法。EC 有权决定持续伦理审查的级别和频率，以及信息类型和频率。持续审查通常是一年一次，EC 的批准未更新时，项目不得继续。

国家法规和/或机构会要求提供经 EC 批准的临床试验进度报告（也叫做年度进度报告，试验的重新审批或更新）。进度报告应包括当前的受试人数、正在进行的招募、不良事件、退出、试验进度以及修正/更改（请参见前页的文本框）。

对临床试验设计适合性的审查包括很多方面，它们应当被混合评估而不是单独评估，本章会单独拿出一个章节来进行详述。

### 试验修订

临床试验方案获得 EC 批准后，主要研究者负责将提议的项目更改（也就是修订）告知给 EC。有两种可能的修订，即，重大修订和轻微修订。

**重大修订：**重大修订指的是那些能在试验执行和管理过程中对受试者的安全或身心完整性造成影响的更改。重大修订的例子有：改变试验目的或设计、明显改变试验步骤、改变试验受试人群（例如，估计的人数、年龄范围、入选/排除标准）、改变主要研究者，以及改变试验文件，例如受试者信息表和知情同意表。如果试验出现了重大修订，在实施前必须得到 EC 的批准。

**轻微修订：**轻微修订指的是不涉及高于受试者或试验执行过程的所遭遇的最低风险的修改。举例来说，轻微修订指的是：改正排版错误、对方案进行细微的解释，等等。如果出现了轻微修订，根据当地要求决定是否通知 EC。

EC 必须审查之前批准过的方案的所有修订，在 EC 批准前，这种方案修订是不会生效的。实质性修订指的是对申请书的条款、方案或其他支持文件进行的可能在很大程度上影响方案的更改，例如，试验受试者的安全性或身心完整性；试验的科学价值；试验的执行或管理；试验所用供试品的质量和安全性。有疑问时，研究者和申办方应向 EC 寻求建议。“最小风险”的概念同样为对方案修正进行相称性审查提供了基础，例如，是否应采用快速或全面 EC 审查。

**对轻微修订的全面审查：**一些申办方（企业或出资机构）要求对修订进行全面 EC 审查。研究者必须熟悉申办方的要求以确保执行相应的审查。如果对试验设计的重大修正、入选/排除标准或试验干预可能会让试验受试者承担额外的风险，通常需要进行全面 EC 审查。EC 主席将会最终决定是否需要进行全面 EC 审查。

### 不良事件报告

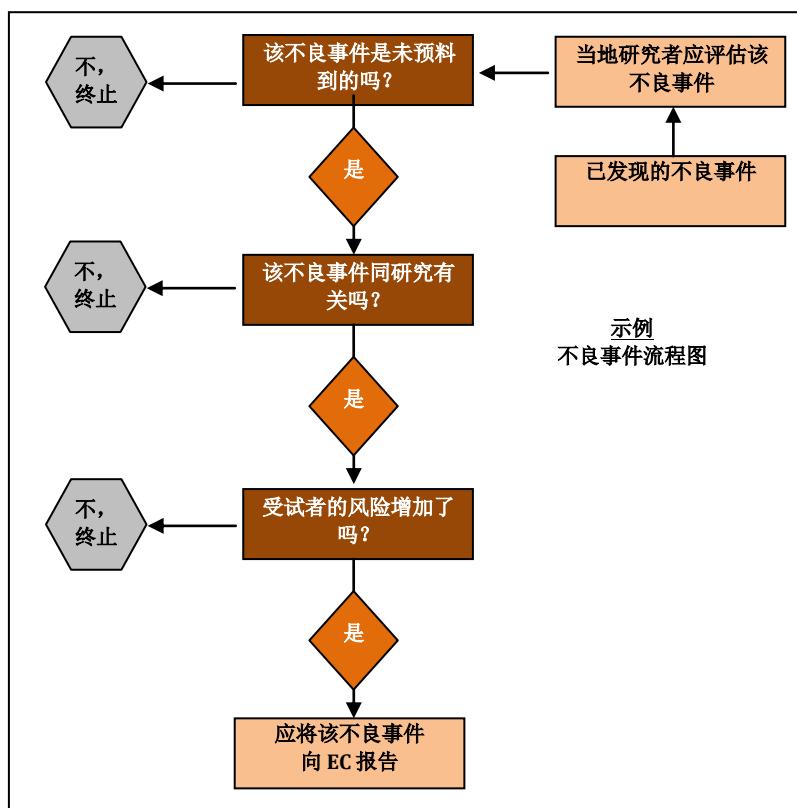
不良事件指的是出现不希望发生或未预计到的迹象、异常的实验室成果、与疗法或操作步骤相关的症状或疾病等事件，无论是否被认为是由疗法或步骤引发的。

**严重不良事件**指的是出现不良的供试品体验，不考虑剂量，它引发了以下结果：死亡、致命性不良供试品体验、患者住院或住院时间延长、持续或重大的残疾/失能或天生的异常/先天缺陷等事件。重大的医疗事故也许不会导致死亡，但却是致命性的或会导致住院，这也会被看作是重大的不良供试品体验，这时，根据医学判断，它们可能会让受试者陷入危险并且可能需要药物或外科的干预，以预防出现定义中所列的结果。

**不良事件的分级和属性：**当地研究者主要负责对不良事件的确认、文件编集、分级和属性的分配。分级包括6类：无不良事件、轻度不良事件、中度不良事件、严重或不良不良事件、致命性或致残性不良事件以及灾难性不良事件。不良事件的属性（同供试品的关系）被定义为无关的、可能的、较有可能的、很可能的和一定的。

**将不良事件报告给 EC：**只需要将不良事件的子集报告给 EC，例如，可能引发不曾预料的问题（可能会给受试者或他人带来风险）的不良事件（见图示）。需要报告给 EC 的不良事件和严重不良事件的定义各有不同。例如，一些 EC 需要获得与所有严重不良事件有关的报告，而另一些则需要与研究及所有未预计到的不良事件和严重不良事件（不是之前定义的）以及有关的报告。

所有多中心试验都应在持续审查时，将不良事件总结报告提交给参与该试验的 EC。在涉及对受试者造成意外严重伤害的中心，EC 有权暂停或终止对其研究的批准。EC 采取这种行动时，必须提供一份理由声明，并根据要求，立即向研究者、机构官员以及监管机构报告。



不良事件和严重不良事件报告给 EC 带来了特别的挑战，因为他们经常缺乏有关这些事件对于受试者安全的重要性的详细信息和说明。因此，大多数报告不能进行精确评估，EC 基于这些报告做出的决定可能不是最有利或最正确的。要避免这种令人遗憾的情况，就需要制定一种更高效准确的向 EC 报告不良事件的方法。一个选择就是要求特定试验的申办方为所有监察该试验的 EC 提供一份报告，以便对安全档案进行更新（大概每 3 个月进行一次更新）。实际上，这在当前是一种趋势，在不远的将来也许会成为惯例，例如，采用不良事件总结报告而不是每个单一不良事件的报告。

### 未预料到的问题

受试者保护问题经常被忽略，它指的是研究者该如何发现并管理在试验过程中出现的问题，这包括意外的、与试验相关并可能会给受试者带来风险的问题。研究者和 EC 在发现预期问题方面做得很好，例如不良事件和严重不良事件，但这些事件是在预料之中并且已为人所知。了解未预料到的不良事件或其他问题能改变试验的风险收益平衡。因此，EC 应说明研究者应向 EC 报告的问题类型。例如，不应报告已知和预期的不良事件，而应报告意外的、与研究相关的且可能增加风险的不良事件。这就是所有不良事件的子集。此外，也可能出现其他类型的意外问题，例如试管贴错标签、违反保密条款或是给药错误（尽管没有对受试者造成伤害）。EC 应拥有书面的政策和程序，以便可以按要求发现、管理和报告这些类型的未预计问题。

### 投诉

虽然试验设计同时考虑到了研究受试者的利益和安全，但有时受试者会感到不满并希望提出投诉。为确保研究者能重视受试者的投诉，EC 应设立一个独立于研究者的途径，以便受试者能够提出他们的问题或投诉，为试验提出意见。

### 上诉

不论何时 EC 否决了部分或整个试验，EC 应将该否决告知研究者，并提供相关理由。此外，EC 还应为研究者提供一个流程以供其向 EC 上诉。最后，EC 拥有最终的权限来批准或否决试验，但 EC 也应愿意倾听研究者的观点。根据某些国家的法律，所确立的上诉程序必须独立于 EC。这种情况下，机构必须确保上诉程序不会让 EC 失去权限或对 EC 造成不当影响。

### 不合规

一旦 EC 批准某个临床试验方案，研究者和研究人员就有责任根据方案中的参考条款和 EC 的决定因素来执行试验。但是，事实并不总是这样。EC 应设立相关机制来发现不合规行为，例如通过研究者和研究人员的报告、申办方监察员的报告以及内部稽查。当发现不合规行为时，应对其进行评估并采取相应措施来预防不合规行为的出现，以确保保护试验受试者。根据某些法律，出现重大或持续的不合规行为时应当向监管机构报告。

### 试验的暂停或终止

申办方、研究者或 EC 可以暂停部分或全部试验，或是彻底终止试验。当出现意外问题、重大或持续的不合规行为、研究结果导致 EC 开始质疑并重新评估风险收益平衡时，EC 可能会暂停或终止批准。EC 应设立相关程序，以确定何时暂停或终止部分或全部试验、将如何对研究受试者的权利和健康进行考虑以及是否应当将暂停或终止决定向监管机构或其他部门报告。

根据美国的试验注册情况，过去 4 年间，从 2006 年到 2009 年，有 9,878 例已完成或停止的由企业申办的试验；109 例暂停、990 例被终止及 142 例需要重新规划，因此，终止或暂停的试验一共占了 12.7%。相比之下，非企业申办试验中只有 18.0% 没有按计划完成。

临床试验的暂停可能与意外事件有关，例如受试者的死亡；试验期间出现不可接受的修改；不良事件的严重性或频率；研究者的不合规行为。这种暂停应当考虑到对所有科学信息和试验受试者的权利及健康的审查。

某些因素同样可能影响 EC 决定提早正在进行的临床试验，包括伦理问题、标准临床实践中的变更，或是早于预期地达到了阳性或阴性统计学终点。研究者或申办方都可能会推动试验的终止。DSMC 可能会，也可能不会，对决策的制定造成影响。终止也可能是出于财政原因，例如申办方先导化合物优先权的变更或财政资源的减少，包括破产。参与试验的单个研究中心也可能会由于各种原因而终结，例如，较低的招募率、中心人员的变更、研究利益的更改、财政或合同问题。

### 3.5 临床试验的质量保证

#### 质量保证准则和法律强制性

临床研究在过去十年中已经实现了全球化，这是因为用于执行企业申办的新药临床试验的准则已在国际范围内得到了认可——ICH GCP 准则。ICH 是这样定义的：“药物临床试验管理规范(GCP)是国际上设计、执行、记录和报道有人类受试者参与的试验的伦理及科学上的质量标准。符合该标准的试验才能使公众放心并根据赫尔辛基宣言的要求保证受试者的权利、安全及健康，才能保证临床试验数据的真实性。”

要求许多团体完全遵守该准则，不仅是监管机构、申办方和研究者，还包括研究中心人员、EC 成员、项目经理、监察员、临床实验室技术员、数据经理以及医疗统计学家。但是，很少临床试验内容会根据人类研究保护计划(HRPP) 定义的强制性教育要求或质量保证/控制措施进行实施。HRPP 的多数内容会靠自身来监管，通常依据的是组织而不是监管机构的要求。

根据定义，质量保证计划应包含教育活动和定期稽查，以确保遵循了书面标准操作规程。但是，ICH GCP 准则和赫尔辛基宣言中都没提到教育活动和 SOP。例如，ICH GCP 准则声明：

- “IRB/IEC 应根据其近期履历和/或 IRB/IEC 要求的任何其他相关文件来考量所提议试验的研究者的资质。”
- “研究者应通过教育、培训和经验达到资格，以承担合理实施试验的责任，并应符合所有适用监管要求所指定的资格。”

但是，这两条要求并没有定义合格的临床研究者需要知道什么，而是让组织自己来确定他们对程序问题的定义。研究者、员工和 EC 成员的强制性教育活动同样很难实施，因为缺乏标准的要求或实际的法律强制性。

质量保证(QA)是临床试验的重要内容，因为收集的数据必须有效无误，同时试验的执行必须同方案相符。在新的供试品医药产品接受政府监管机构审查时，这些数据将成为重要的证物进行使用。在本次以及接下来的几个会议中，会对不同的独立团体要求的企业申办临床试验中最重要的 QA 步骤进行说明，从监管机构在对临床前测试实验室的检查到对临床试验中心的检查。如果监管机构在产品研发过程中发现了质量问题，申请很可能会被否决，或者部分收集的数据可能会认为不够好，从而被从证据中删除。企业应绝对明白这一条件，并遵循被监管的质量保证步骤，以确保及时且准确地获得销售许可。

另一方面，非企业申办的临床试验通常不需要接受监察、第三方稽查或检查，因为该数据很少会支持需要监管批准的新药申请。但是许多非企业申办的试验提供了有关现存已经批准药品用于说明书之外的其他疾病或其他年龄组的受试者的安全和疗效方面的重要知识。许多这类试验研究的是已批准药物的联合疗法、诊断或预后实验室测试的修正或医疗设备，例如，超声波和 X 射线。许多医疗程序，例如外科手术，同样要进行临床试验。研究者发起的临床试验不会像企业申办的那样被详细检查，但也会在某些方面多加关注。例如，2004 年欧盟(EU) 临床试验指示声明，根据法律，任何临床试验申办方都必须遵守 ICH GCP 原则；该指示

明确表明“申办方”（无论是个人、公司或组织）必须承担起全部责任，包括试验的开始、管理和筹资、以及所有的质量保证内容。美国 FDA 拥有类似的规定。但是，这只是欧洲或美国的规定，因此并不适用于全球范围。

### 总体保证

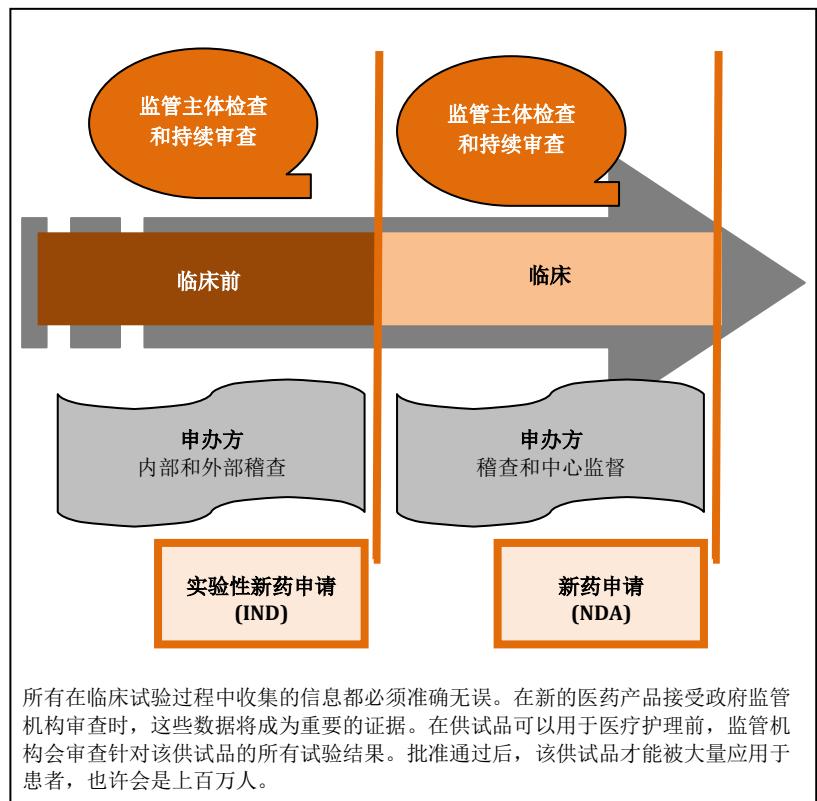
以下几页主要讨论药物产品研发过程中所必须执行的各种质量保证步骤。药物、疫苗、医疗设备和诊断/预后工具在某些方面可能会有所不同，但主要的问题是类似的。因为药物是由行业开发的主要产品，在这里它们是重点。政府监管机构同药物开发计划联系很深，无论是临床前还是临床，会对实验的每个步骤进行持续的审查，同时为研究的下个步骤提供建议和许可。

监管机构会执行现场检查，包括临床前检查实验室设施和药品制造厂（见图示）。从临床前设施收集的数据是开发计划的主要证据的来源，所以这一点非常重要：它们以一种高质量的方式执行，并且完全遵照药物实验室研究管理规范 (GLP)。所有临床前实验室必须经过经认可的非监管性独立认证组织（会定期执行检查）的认证。GLP 体现了一套原则，该原则提供了一套框架，使得相关人员可以在该框架内计划、执行、监督、报告和存档实验室研究。

另一个必要的质量保证内容出现在供试品的生产中。供试品必须采用一致的方法进行生产，例如，符合药物生产管理规范，这样才不会被污染或掺入次品。应对生产过程进行明确地定义和控制；所有的重要进程都要经过验证，以确保一致性并符合规格。

临床前和临床测试阶段中，申办方会进行大量的内部和外部稽查，包括设备条件、合同服务提供者和相关研究中心稽查。

临床前供试品的退出率很高。也许每 100 种化合物中只有 4 种能够用于动物实验。其中每 100 种又只有 7 种能够最终进入临床试验计划。毒性、缺乏耐受性和缺乏疗效是主要的退出原因。必须确保严格的临床前质量保证，这点至关重要，因为在实验性新药申请 (IND) 进入临床试验阶段中，所收集的信息是主要证据。



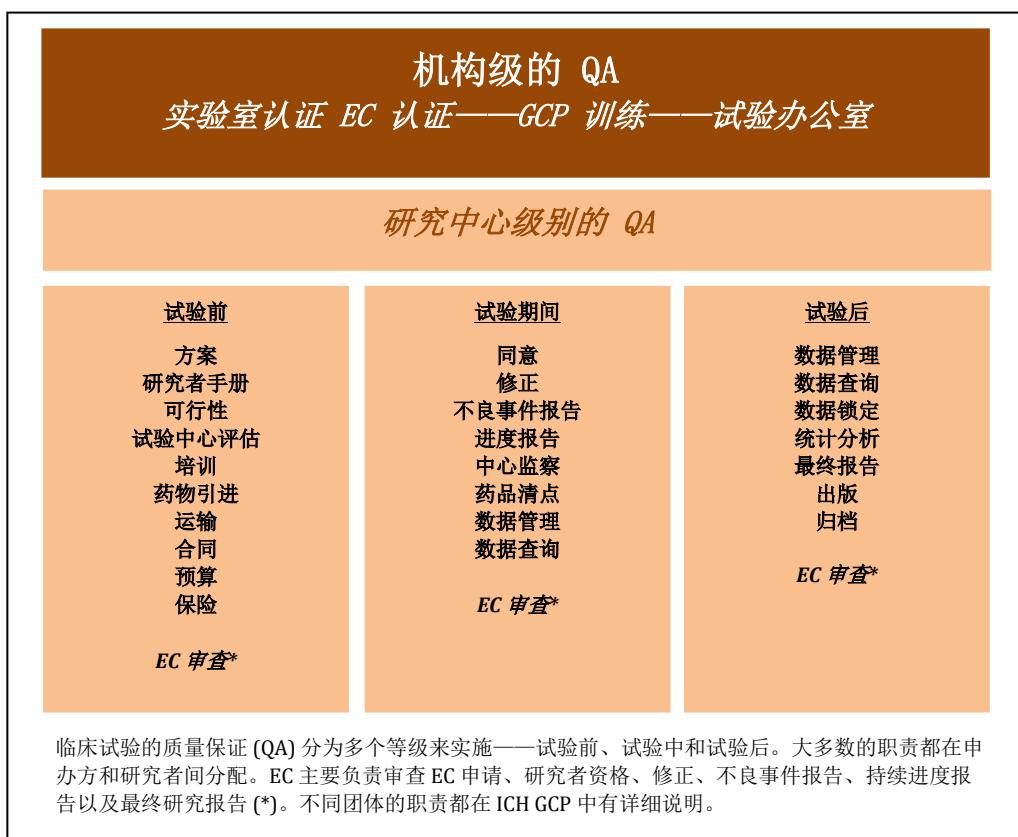
所有在临床试验过程中收集的信息都必须准确无误。在新的医药产品接受政府监管机构审查时，这些数据将成为重要的证据。在供试品可以用于医疗护理前，监管机构会审查针对该供试品的所有试验结果。批准通过后，该供试品才能被大量应用于患者，也许会是上百万。

## 临床前和临床质量保证

临床试验的质量保证可分为多个等级来实施——试验前、试验中和试验后（见图示）。

**试验前 QA 活动：**在试验的准备期，申办方应负责确保其方案科学合理且符合伦理，并经过相应监管机构的批准。申办方还负责确保供试品的 GMP 以及对研究者手册进行更新。

申办方会确定合适的研究者并进行可行性研究，以便确保试验中心能够招募足够的受试者、研究者具备相关资格，以及试验中心拥有充足的基础设施。机构级基础设施包括临床实验室认证、EC 认证、GCP 教育活动、存档设备和药学服务。某些机构建立了中央办公室（“临床试验办公室/临床试验中心”），以便处理所有有关试验的管理问题，包括质量保证。



一旦确定试验中心，申办方就有责任确保研究成员知晓 GCP、方案和必要的条例，这样试验中心才能遵循适用条例。培训将会包括方案指定的任务，以便使中心能够根据方案来执行试验。申办方应经常执行现场评估，机构级（临床实验室、药房、EC 和临床试验设施）和研究中心级都有，以确保员工对任务的适合度，并确定能够安全存放病例报告表格及供试品。试验开始前，申办方会向监管机构申请供试品许可证，并准备保险或赔偿的保证，以防止出现不良供试品反应的情况。大多数试验中，组织样本会通过送货员送到国外，为此，申办方同样需要签订运输服务合同。多数国家会要求用于人类组织样本的进/出口证书，有些国家甚至不允许出口此类物品。试验开始前，申办方和中心必须就合同和预算问题进行商讨，说明会完全遵守 ICH GCP 准则以及当地要求执行试验，并且研究者将确保完全遵从方案的内容。试验最终开始前，研究者有责任（通常在申办方协助下）提交 EC 申请以求批准。

**试验中的 QA 活动：**试验执行中会进行大量 QA 活动。最重要的活动就是研究者向申办方（必要时，向 EC）提交不良事件报告、对与源文件不符的数据进行验证、数据查询决议以及药物清点。申办方应快速将所有不良药物反应（严重的和未预料到的）向相关研究者和监管机构报告。这些安全报告应当遵守相应的监管要求。EC 应被告知所有未预料到的和可能影响整体风险收益平衡的相关不良事件。

试验监察的目的是要确定对受试者权利和健康的保护；试验数据精确、完整并且可通过源文件进行证实；试验的执行同方案、GCP 以及相应监管要求相符。申办方指定的监察员应当受过相应培训，并且熟悉供试品、方案、书面知情同意文件、申办方的 SOP、GCP 以及相应的监管要求。监察员是申办方和研究者进行沟通的桥梁。监察员应遵守申办方已有的书面 SOP 和申办方指定用于监察试验的特定程序。每次进行试验中心探访或与试验相关的沟通后，监察员应向申办方提交书面报告。

临床试验的数据管理十分重要，必须进行严格管控，因为收集的数据将用于统计分析和报告撰写，并会在随后接受监管审查。数据必须反映真实情况，即，会被收集并储存到研究中心的源数据。数据收集可以通过互联网进行，也可以在病例报告表上进行数据输入。所有收集数据将会检查是否存在缺失、偏离以及不一致值。数据管理团队把数据查询送交研究中心，然后监察员将会把决议返还给数据管理团队。

**试验后 QA 活动：**多数试验后 QA 活动是由申办方来处理的，除了剩余数据查询的决议、试验结果总结、出版以及试验文件的归档。后者是强制性的，因为监管机构也许会决定在之后进行现场检查，以审查所有的试验源数据。

### 监察试验中心的执行情况

尽管会在某些试验文件（例如，通过的试验方案、数据管理计划和附加项目计划）中详细阐明试验要求，但是预期和要求还是可能会在试验过程中发生改变。这就需要对方法进行修正并将这些修正清晰地传达给所有研究者和研究人员。

对中心选择和管理过程的内部稽查需要合适的员工来进行，并确保试验是根据方案和相应条例来执行的。通过试验开始后的内部程序评估来评价中心的执行情况，主要考虑多个与试验相关的项目，例如，按时完成的监察拜访百分比、能被评估的受试者百分比（没有违反方案）、24小时内报告的严重不良事件百分比、被合理执行的知情同意文件百分比、问题/病例报告表的页数以及缺失数据项/病例报告表页的数目。

QA 小组对中心的评估会贯穿整个试验，以审查方案和监管遵从性，从而确保关注受试者的安全和健康，并确保试验监察员报告的问题已被解决。用于中心选择的 QA 标准包括较多的受试者人数、人员流动率和/或不良事件的异常数量（高/低）。

要成为一个成功的监察员，很重要的一点就是要培养自己的直觉，以便能清楚地知道每个中心应当监察什么及对每项活动应当给予多少关注。这有助于找到在试验执行过程中最可能出现问题的地方。中心稽查/检查过程中，以下几项是出现最多的不足之处：没有遵循方案；没有保留足够的精确记录；知情同意书出现问题；没有按照法律法规或申办方的要求报告不良事件；没有解释对药物的处理。多数申办方制定了一套普遍的监察标准操作规程。但是此外，方案通过设立受试者必须经历的程序和评估计划来规定研究的执行过程。研究拜访过程中要求的活动越多，所需要的监察就会越多，同时监察员也越有可能发现不足。

试验中心监察拜访（I 期试验每日一次，II/III 期疫苗试验这种简单试验是每月一次或更少）需要定期执行。每次拜访后，监察员都要完成一份报告，并将其呈交给监察员的主管（通常是申办方/CRO 的项目经理）和研究者。最近的趋势是，如果监察员的调查结果可能会影响试验受试者的安全或试验的执行，机构会要求申办方向 EC 提供一份机构研究中心监察报告的副本。一些机构会将此要求添加到临床试验方案中，因为它构成了机构/组织的质量保证政策的一部分。

### 3.6 人类研究保护计划认证

一个确保临床试验能够得以执行同时又符合伦理的办法就是加入认证计划，以确保组织会遵从临床研究的现代理念。一个突出的例子就是美国的人类研究保护项目认证委员会 (AAHRPP，<http://www.AAHRPP.org>)。AAHRPP 成立于 2001 年，其目的是将认证发展为一种手段，以确保研究的高质量和伦理合理性。AAHRPP 是自愿的、同行驱动的和教育性质的认证模型。它致力于认可研究组织的优质 HRPP。

#### AAHRPP 认证标准

##### 领域 I：组织

**标准 I-1：**该组织应拥有系统化的综合性人类研究保护计划，可以为所有研究受试者提供保护。该组织中的人员应了解并严格遵从人类研究保护计划中的政策和程序。

- 纲要 I.1.A. 遵照书面的政策和程序，以确定通过人类研究保护计划监管各种活动的时间。
- 纲要 I.1.B. 该组织应将人类保护计划的职责委派给一位具有足够地位、权利以及独立性的官员，以确保该计划的实施和维持。
- 纲要 I.1.C. 该组织应拥有并遵守书面的政策和程序，以便允许机构审查委员会和伦理委员会独立于其他实体，并在保护研究受试者方面独立进行运作。
- 纲要 I.1.D. 该组织应拥有书面政策和程序，阐明人类研究保护计划的伦理标准和实践，并予以遵守。根据实际情况，申办方、研究者、研究人员、研究受试者、机构审查委员会或者伦理委员会都能接触到相关政策和程序。

该认证标准符合或超出国际和当地对保护的要求，但它同样也是合理的、可达到的并能代表当前的最优办法。寻求认证的组织/机构/公司/EC（都被称为“组织”），必须设有认证标准中定义的“人类研究保护计划”（请参见前页及本页的文本框）。

截止到2009年12月，共有200个组织获得了该认证；其中有176个研究或医疗组织，12个EC，1个临床试验服务供应商以及一个制药公司。全美最好的26所医学院中，已有14所获得了认证。

对于一个组织来说，认证的第一步是进行彻底的自我评估。这使得它可以发现并纠正计划中的缺点。申请认证前，组织应对要申请认证的计划单元有明确的概念。内部审查的结果要以申请的形式呈交给AAHRPP。

本章的以下部分列举了AAHRPP自我评估推荐的重要元素，针对三个领域的评估：(I) 组织 (II) EC (III) 研究者。这种尝试使得人类研究保护保证的两个重要方面得到强调。您的组织和您的EC达到可接受的标准了吗？EC管理、运作和责任的重要要素是什么？

### 3.7 AAHRPP 认证标准

#### 组织

本部分描述了申请认证的实体（为HRPP承担责任）的结构特点。组织结构指的是组织符合HRPP职责范围的办法（请参见文本框）。组织应将其HRPP应用于所有研究，而不考虑其资金来源、研究类型或执行研究的地点。组织通过与研究者和研究人员、EC、申办方、受试者和社区的关系来履行这些职责。

组织不仅有责任保护人类研究受试者的权利和健康，还必须确保他们参与到研究中。研究受试者在每个阶段的参与，能帮助所有人获得尊重他人的伦理原则。除了

- 纲要 I.1.E. 该组织应拥有教育计划，致力于改进负责保护研究受试者权利和健康的人员的资质和专业技能。
- 纲要 I.1.F. 该组织应拥有书面政策和程序，以用于审查提议的试验的科学及学术有效性，并予以遵守。这些程序与伦理审查同时进行。
- 纲要 I.1.G. 该组织应拥有书面政策和程序，以便确认人类研究执行地点的相应法律，并在审查和执行研究时将其纳入考虑，解决联邦或国家法同当地法律之间的冲突，并予以遵守。

标准 I-2：该组织必须确保人类研究保护计划拥有充足的资源，来保护研究受试者在该组织执行或监察的研究活动中的权利和健康。

标准 I-3：该组织的跨国研究活动必须符合其人类研究保护计划中阐明的伦理原则，并在研究中给受试者提供相应的保护。在该组织的主要地点执行试验必须遵守当地法律并对文化环境加以考虑。

标准 I-4：该组织应对研究受者的问题进行回应。

- 纲要 I.4.A. 该组织应拥书面政策和程序，以便为过去、现在或未来的研究受者及其委托代理人建立一条安全、保密且可靠的渠道，使之能够对顾虑、关心和问题进行讨论；获取信息；将输入信息提供给某个与研究方案或计划无关的知情人，并予以遵守。
- 纲要 I.4.B. 该组织应当在合适的时候，开办各种活动来加强受试者、未来的受试者或他们的团体对人类研究的理解。必须定期对这些活动进行评估改进。
- 纲要 I.4.C. 该组织应促进团体成员在合适时候参与研究的设计和实施以及成果的传播。

标准 I-5：该组织应在必要时评估和改进对组织的政策和程序、适用法律法规、准则以及指南的遵从性。该组织同样应在必要时对人类研究保护计划的质量、效力和有效性进行评估和改进。

- 纲要 I.5.A. 该组织应执行稽查、调查或使用其他方式来评估对组织的政策和程序、适用的法律法规、准则以及指南的遵从性。该组织应在必要时做出改进以提高遵从性。
- 纲要 I.5.B. 该组织应执行稽查、调查或使用其他方式来评估人类研究保护计划的质量、效力和有效性。该组织应在必要时找到人类研究保护计划的优点和弱点并做出改进，以提高该计划的质量、效力和有效性。
- 纲要 I.5.C. 该组织应拥有书面政策和程序，以便研究者和研究人员向该组织提出有关人类研究保护计划，包括伦理审查过程，的问题或建议，并予以遵守。
- 纲要 I.5.D. 该组织应拥有书面政策和程序，以便提交对未遵从人类研究保护计划要求的指控和调查结果，并予以遵守。该组织应在必要时同机构审查委员会或伦理委员会合作，以确保在出现不合规行为时保护受试者。这种政策和程序包括在必要时对这些行为进行举报。

增加相应的安全保护和保护研究受试者的权力健康外，让他们参与到试验过程中也能提高招募人数和剩余人数，还能改进研究的整体质量。

研究的执行非常依赖于组织和申办方的合作关系。申办方可以是公司、机构、捐赠人或政府机关，负责试验的开始、管理和融资。申办方可能会同代理商达成协议，例如临床试验服务供应商或协调中心。在申办研究时，申办方和组织都有义务保护人类受试者。在这点上，重点是组织的义务。申请认证过程中，组织应同所有申办方一起强调人类研究保护，并将其 HRPP 应用到所有申办的研究中。

**评论：**总的来说，AAHRPP 认证标准表明，“组织”有责任设立大量书面程序，以提出 HRPP 非常重要且必须的内容。

这里涉及的最重要的问题是，组织应当为独立 EC 设立书面程序，以及涉及到对研究方案的科学价值进行审查的书面程序。

组织还应通过为教育活动、内部稽查和利益冲突政策设立书面程序，来设立相应程序，以确保研究与相应法律法规相符。其他要在书面程序中提到的议题是安全储存和供试品的清点，以及要纳入申办方协议的 HRPP 议题。

**概要：**该组织应负责发展书面的人类研究保护计划程序，其中应涉及，例如：

- EC 的运作。
- 科学审查。
- 教育活动。
- 适用法律。
- 资源。
- 跨国研究。
- 受试者的问题。
- 遵从性稽查。
- 利益冲突。
- 实验性产品。
- 申办方协议。

**标准 I-6：**该组织应拥有书面政策和程序，并予以遵守，以确保研究得以施行，以便发现、管理、最小化或消除经济利益冲突。

- 纲要 I.6.A. 该组织应拥有书面政策和程序，并予以遵守，以便发现、管理、最小化或消除该组织中可能会影响试验执行或人类研究保护计划完整性的经济利益冲突。
- 纲要 I.6.B. 该组织应拥有书面政策和程序，并予以遵守，以便发现、管理、最小化或消除研究者和研究人员的可能会影响试验执行或人类研究保护计划完整性的个人经济利益冲突。该组织应在必要时同机构审查委员会或伦理委员会合作，以确保能够管理并最小化或消除经济利益冲突。

**标准 I-7：**组织应拥有书面政策和程序并予以遵守，以确保在使用任何实验性或未经许可的试验样品时遵守所有适用法律和监管要求。

- 纲要 I.7.A. 当研究设计实验性或未经许可的试验样品时，该组织应确认这种试验样品获得了相应的监管批准或符合免除申请的条件。
- 纲要 I.7.B. 该组织应拥有书面政策和程序并予以遵守，以确保在处理实验性或未经许可的试验样品时符合法律及监管要求。
- 纲要 I.7.C. 该组织应拥有书面政策和程序并予以遵守，以遵守法律及监管要求，并对实验性或未经许可的试验样品的紧急使用进行管理。

**标准 I-8：**该组织应同公众、工业以及私人主办方合作，以便强调对所有受试者应用人类研究保护计划的要求。

- 纲要 I.8.A. 该组织在必要时应同申办方达成书面协议，其中涉及对因试验受伤的研究受试者的医疗护理。
- 纲要 I.8.B. 在申办方会对研究中心进行监察访问或进行远程监控活动的研究中，该组织应同申办方达成书面协议，即申办方应即时向该组织报告可能会影响到受试者的安全或研究的施行的调查结果。
- 纲要 I.8.C. 由申办方负责执行数据和安全监察时，该组织应同申办方达成书面协议，其中要包含用以确保受试者的安全的有关数据监察的条款和向该组织提交数据和安全监察报告的条款。
- 纲要 I.8.D. 开始研究前，该组织应同申办方达成书面协议，该协议应主要是关于研究发现的宣传计划以及研究者和申办方在成果发表或公布时所扮演的角色。
- 纲要 I.8.E. 当研究结束后，研究结果可能直接影响到受试者的安全时，该组织应同申办方达成书面协议，确保该组织或研究者会被告知这些结果，以便考虑通知受试者。

## 伦理委员会

HRPP 有责任对研究提供伦理审查和监督。不同的组织中，这些责任的分配也有所不同；在许多组织中，由 EC、支持人员和支持系统来提供这些功能。在更加复杂的组织中，可能会存在多个 EC 和监督总务室。这一标准阐明了研究伦理审查的要求。

EC 是根据用于保护人类受试者权利健康的法律法规、准则和标准而设立的主体。HRPP 必须设立机制，以确保其伦理审查和监管功能独立于组织内其他单位，特别是与关于涉及人类受试者研究的道德规范的决策有关的单位（请参见文本框）。EC 结构、组成、运作和审查标准都在法律法规、准则和指南中有所阐明。以下是 AAHRPP 使用的与 EC 有关的认证标准。

**评论：**总的来说，AAHRPP 认证标准清楚的表明，伦理委员会必须根据涉及 HRPP 非常重要且必需的方面的书面程序进行运作。

**概要：**伦理委员会应负责以书面形式制定人类研究保护计划程序，其中应涉及，例如：

- EC 结构。
- EC 成员及组成。
- 科学审查。
- 豁免审查的研究。
- 快速/全面审查。
- 风险收益审查。
- 隐私和保密性。
- 同意的过程。
- 弱势受试者。
- 归档。

## AAHRPP 认证标准

### 领域 II：机构审查委员会或伦理委员会

标准 II-1: IRB 或 EC 的结构和组成同审查研究的量和实质相匹配，并且遵守相应法律法规、准则以及指引的要求。

- 纲要 II.1.A. IRB 或 EC 的成员被允许在会议上就审查中的研究类型进行陈述，这将在 IRB 或 EC 的花名册中得到体现。IRB 或 EC 拥有一个或多个独立成员；一个或多个能够代表普通受试者看法的成员；一个或多个没有专业科学技能的成员；一个或多个拥有专业科学或学术技能的成员；一个或多个熟悉或擅长同弱势受试者一起工作的成员，以便应对 IRB 或 EC 对涉及弱势受试者的研究进行的定期审查。
- 纲要 II.1.B. IRB 或 EC 应有合格的领导者（例如，主席和副主席）以及合格的成员和员工。会根据需要，对 IRB 或 EC 的成员及组成进行定期审查和调整。
- 纲要 II.1.C. 该组织应拥有并遵守书面政策和程序，将相互冲突的商业利益与伦理审查功能分离。
- 纲要 II.1.D. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面政策和程序，以便成员和顾问不会参与到他们会在其中遇到利益冲突的研究方案或计划的审查中去，除非是要向 IRB 或 EC 提供其要求的信息。
- 纲要 II.1.E. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面政策和程序，以便要求研究方案或计划必须经过专业人员的审查，该人员必须拥有相应的科学、学术或其他专业技能，或者熟知审查研究方案或计划的相关知识。

标准 II-2: IRB 或 EC 应评估每个研究方案或计划，以确保对受试者的保护。

- 纲要 II.2.A. 该组织应拥有并遵守书面的政策和程序，以确定何时活动可以免于受到相应法律法规的审查（当法律允许且活动由 IRB 或 EC 执行时）。这种政策和程序意味着豁免决定不是由研究者或其他有着利益冲突（与研究有关的）的人来制定。
- 纲要 II.2.B. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序，为免于受到相应法律法规的审查的研究的受试者提供保护。这些职能也许会被授权给某个 IRB 或 EC 之外的实体。
- 纲要 II.2.C. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序，以用于召集 IRB 或 EC 开展会议。
- 纲要 II.2.D. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序（用于召集 IRB 或 EC 开展审查）。
  - 纲要 II.2.D.1. ——初步审查
  - 纲要 II.2.D.2. ——后续审查
  - 纲要 II.2.D.3. ——审查之前通过的研究的提议修改
- 纲要 II.2.E. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序，在使用快速程序时，通过快速程序来执行审查。
  - 纲要 II.2.E.1. ——初步审查
  - 纲要 II.2.E.2. ——后续审查
  - 纲要 II.2.E.3. ——审查之前通过的研究的提议修改

几乎所有 AAHRPP 认证方案提及的要点都在本指南的其他章节进行了详细说明，还有一些则是在 ICH GCP 准则中进行说明。值得强调的是，EC 必须以书面形式设立操作程序，以便强调研究受试者保护的必要要素，这是由 AAHRPP 和其他当地或国家关于 EC 管理、运作和职责的指示共同定义的。不过，组织有责任确保 EC 的书面程序符合机构、当地和国际关于人类研究的指南和条例。组织还必须证明（例如，通过内部稽查），EC 完全遵守了自己的书面操作程序。

### 研究者和研究人员

研究者和研究人员执行研究的环境和研究类型影响了他们的角色和职责。胜任的、见多识广的、认真的、富有同情心的以及负责的研究者和研究人员能为人类受试者提供最好的保护。这一标准阐明了对涉及人类受试者的研究者和研究人员的要求（请参见文本框）。作为其 HRPP 的一部分，如果组织能够采取措施查清并增强研究者和研究人员的水平，将有助于改进其对受试者的保护。

**评论：**总的来说，AAHRPP 认证标准清楚的表明，**研究者和研究人员应根据人类研究保护计划程序的所有内容进行运作。**

- 纲要 II.2.F. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序，用于提出未曾预料到的会对受试者或其他人带来风险的问题，并在必要时报告这些活动。
- 纲要 II.2.G. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序，以便在必要时暂停或终止 IRB 或 EC 对研究的批准，并在必要时报告这些活动。
- 纲要 II.2.H. IRB 或 EC 应拥有并遵守政策和程序，以便通过定义实验中心的职责（与对研究受试者的保护有关，例如，报告意料外问题和中期结果）来管理多中心研究。

标准 II-3：IRB 或 EC 应根据基于相应法律法规、准则和指南的标准来批准研究方案或计划。

- 纲要 II.3.A. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序，以便发现和分析风险，并且执行相关措施来将这种风险降到最低。风险分析包括，确定相对于受试者和社会能获得的潜在收益来说，受试者所承担的风险是否合理。
- 纲要 II.3.B. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序，以便在必要时，对数据和安全监察计划进行审查，以及确定数据和安全监察计划能够为受试者提供足够的保护。
- 纲要 II.3.C. IRB 或 EC 拥有并遵守书面的政策和程序，以便对受试者的公平选择进行评估。
- 纲要 II.3.C.1. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序，以便对提议的受试者招募策略、广告材料和报酬计划进行审查，并确定这种安排是否公平、准确以及合理。
- 纲要 II.3.D. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序，以便在研究者参与试验时的某个必要时刻，对提议的研究者隐私利益保护计划进行评估。
- 纲要 II.3.E. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序，以便在研究前、研究中和研究后的某个必要时刻，对提议的可识别数据机密性保护计划进行评估。
- 纲要 II.3.F. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序，以便对知情同意过程进行评估并且要求研究者对同意过程提供适当的文件证明。
- 纲要 II.3.G. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序，以便对同意过程的弃权或变更以及对同意证明文件的放弃进行批准。

标准 II-4：IRB 或 EC 应为参与试验的弱势或收到不公正影响伤害的个人提供保护。

- 纲要 II.4.A. IRB 或 EC 拥有并遵守书面的政策和程序，以便确定未来的弱势或受不公正影响伤害的受试者可能承担的风险，并且确保遵照相应的法律法规、准则和指南，按照要求提供额外的保护。
- 纲要 II.4.B. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序，为未来那些无法提供知情同意书或缺乏决策能力的受试者提供保护。
- 纲要 II.4.C. IRB 或 EC 应拥有并遵守书面的政策和程序（用于为计划中的紧急研究制定独立于知情同意要求的例外情况），并且根据相应法律法规、准则和指南对这种例外情况进行审查。

## 质量保证和质量控制

过去数十年间，我们对保护人类研究受试者的理解在慢慢改进——不再忍受劣质的科学和研究伦理，这将使有关人类研究项目的指南和条例出现了令人欣喜的进步。

赫尔辛基宣言和 ICH GCP 准则这样的非机构指南代表了对人类研究的总体看法。这些被国际认可的文件是由一个国际专家核心小组制定的，他们代表了研究者、行业和监管机构。它们本身没有任何法律效力。但是，许多国家、申办方和/或组织采纳了这些经过国际验证的伦理文件，并将其视为强制性文件。

此外，每个司法机构也都为保护人类研究受试者设立了自己的法律框架。这种非机构性的 HRPP 提供了国际和国家性的人类研究操作框架，但它们没有执行质量控制，以确保单个组织、EC 或研究者及研究人员完全遵从。同样，监管机构从不或很少负责机构级的质量控制，尽管它们建立了法律上有效的质量保证体系。监管机构偶尔会在研究中心对特定临床试验进行检查。但并未针对组织、EC 或研究者和研究人员进行全面“稽查”，以确保对国家和组织条例或适用的书面 SOP 的整体遵从。

组织必须采取措施来确保试验受试者的健康、隐私和保密性得到很好的处理，尽管不是法律强制的，但是这种需求正在日益增加。EC 的运作现在有了很明确的界定，并且已被广泛接受。但是，最终能够在临床试验过程中控制受试者健康的，还是研究者和中心工作人员。

**标准 II-5:** IRB 或 EC 应保留其活动的文件证明。

- 纲要 II.5.A. IRB 或 EC 应遵守法律法规要求、申办方要求以及组织的政策和程序，在一段足够长的时间内保留一套有关研究方案或计划审查的完整材料。
- 纲要 II.5.B. IRB 或 EC 应根据法律法规要求、申办方要求以及（如果有的话）组织的政策和程序，为涉及试验研究和活动的讨论及决策提供文件证明。

## AAHRPP 认证标准

### 领域 III: 研究者和研究人员

**标准 III-1:** 除了遵守相应法律法规外，研究者研究人员还应遵守伦理原则以及与其纪律相符的标准。在设计和执行试验时，研究者和研究人员应将保护研究受试者的权利和健康作为第一考虑因素。

- 纲要 III.1.A. 研究者和研究人员应了解他们进行的活动中有哪些正处于人类研究保护计划的监督下，并且应在必要时寻求指引。
- 纲要 III.1.B. 研究者和研究人员应根据组织的策略和监管要求发现并公布经济利益，并且应同该组织一起，对经济利益冲突进行管理、最小化或消除。
- 纲要 III.1.C. 研究者应根据其纪律标准采用合理的研究设计。研究者应遵循将受试者承担的风险最小化的原则设计试验。
- 纲要 III.1.D. 研究者应确定，施行试验研究前，应备足用于保护受试者的资源。
- 纲要 III.1.E. 研究者和研究人员应遵循公平公正的原则招募受试者。
- 纲要 III.1.F. 研究者应采用与研究和研究人群类型相符的知情同意书程序及策略，以便强调理解和自愿参与的重要性，让受试者在知情的情况下做出决定。
- 纲要 III.1.G. 研究者和研究人员应制定一套程序来讨论受试者的顾虑、抱怨或对信息的要求。

**标准 III-2:** 研究者和研究人员应符合受试者进行研究的相关要求，并应遵守所有适用的法律法规、准则和指引；该组织用于保护研究受试者的政策和程序；以及 IRB 或 EC 的决定。

- 纲要 III.2.A. 研究者和研究人员应通过训练和历练为各自在研究中扮演的角色获得相应的资格，包括了解相应法律法规、准则和指引；相关职业标准；以及该组织与保护研究受试者有关的政策和程序。
- 纲要 III.2.B. 研究者、研究人员和受训者应对每个试验保持适当的监督，并且应对研究职责和职能进行合理分配。
- 纲要 III.2.C. 研究者和研究人员应遵循研究方案或计划的要求，并且应遵守该组织的政策和程序以及 IRB 或 EC 的决定。
- 纲要 III.2.D. 研究者和研究人员应根据相应法律法规、准则和指南；该组织的政策和程序；以及 IRB 和 EC 的要求，遵循报告要求。



## 第4章 伦理委员会审查案例

### 4.1 实际 EC 审核概述

本章为最后一章，内容包括针对不同主题的几个 EC 审查案例。这些案例涵盖多种与人类研究伦理道德有关的主题，从快速或全面 EC 审查到临床试验注册。请注意，虽然本文中的案例大都反应了真实事件，但均为简化版。而且由于仅提供简要信息，因而无法进行深入的叙述性审查。每一个案例都着重讨论了一个应被识别和重视的具体伦理问题。在每个案例结束时都会附有评论。大部分案例都用于对 EC 成员的教育活动之中，事实证明，它并在将理论转化为实践的过程中十分有用，尤其是对新进 EC 成员来说。

如果本指南由 EC 成员用于教育目的或由临床研究专家组使用，那么该案例及其评论便可供所有参与试验的人员使用，并在日后对此进行讨论以便达成共识。在此再次重申，您会发现您的观点很有可能会与本文或其他参与人员的观点有所差异。事实上，这就是一次有意义的审查过程所要反应的内容：人们在思索、研究和支持普遍意见时的不同想法。

这些案例涉及：

#### 临床试验的伦理问题：

- 风险收益平衡。
- 知情同意过程。
- 弱势受试者。
- 隐私和保密。
- 数据安全监测。
- 受试者招募流程。
- 研究者的资质。
- 利益冲突。
- 临床试验保险和赔偿。
- 必要的临床试验文件。
- 临床试验注册。
- 临床试验结果的发布。

#### EC 程序问题：

- 当地法律和机构方针。
- 按比例原则的 EC 审查。
- 快速/全面 EC 审查。
- 连续审查。
- 试验的可接受性。
- 试验修订。
- 不良事件报告。
- 预计问题。
- 试验暂停或终止。
- 投诉。
- 申诉。
- 违规。

### 风险收益平衡——案例

以下几页为关于风险收益平衡的案例。每个案例中的方案是否都阐明了可接受的风险收益平衡状况？请写下您的观点，并查看我们的评论。

#### **风险收益平衡——案例 1**

**Kristianna Haugen** 医生，一名肿瘤科顾问医生，被一家研究机构选中。这家研究机构受一家总部在美国的跨国医药公司所托，正在进行一种治疗急性小细胞肺癌的新药物的 I 期临床试验。待测药物将在一小组癌症晚期患者中进行测试，并要求研究者在两周内定期抽取总量不超过 800 ml 血样，并据此对血液参数、生物化学参数、药物代谢动力参数和药效参数进行全面评估。还需要测量肿瘤大小。**Haugen** 医生在数月前阅读过一些类似书籍，因而具备与该药物相关的临床前背景信息。她认为待评药物将为癌症治疗带来突破性进展。她自然十分期待能成为试验的研究者之一，并向所在医院 EC 正式提交了申请以供审议。

#### **风险收益平衡——案例 2**

**Chandra Sekaran** 教授是一名著名的儿科医师，任职于一家大学医学机构，他对小儿预防接种有浓厚的兴趣。早先某些时候，他曾经与美国的一位同事合作研发针对儿童特定感染的新疫苗。**Sekaran** 教授的一名受雇于一个国际疫苗研究组的同事，正在寻找愿意开展临床试验的合适研究者。出现与疫苗有关的轻度不良事件的风险概率为 5%，如手臂和腺体肿胀。而出现与疫苗有关的重度不良事件的风险概率为 0.02%，如出现抽搐和永久性脑损伤。但是 **Sekaran** 教授知道如果儿童因为未能接种疫苗从而遭受感染致病，那么将有 0.2% 儿童会发生严重、威胁生命并持续存在的并发症。**Sekaran** 教授向所属 EC 提交了一份申请以供审批。

#### **风险收益平衡——案例 3**

**Greta Garbo** 教授是一名儿科内分泌专家，她收到一笔有关小型研究的研究基金要求开展一项临床试验，以便确定与两种不同配方的婴儿食品有关的荷尔蒙增长开始产生作用的年龄。她拟定了一份试验方案，并打算询问在产科和妇科生产的孕妇是否同意自己的孩子参加临床试验。**Garbo** 教授拟定的试验方案表明，她将从婴儿出生起开始跟踪调查，直至婴儿年满 12 个月为止。她也会在每个婴儿 0、6、8、10 和 12 个月大的时候提取血液样本 (4 ml)，以进行生长因子测定。试验目标是确定儿童体内的生长激素开始产生作用的年龄。在备齐必要文件之后，**Garbo** 教授向该大学的 EC 提交了一份申请以供审批。

### 对风险收益平衡——案例 1 的评论

Haugen 医生想针对肺癌 I 期临床试验进行研究。该试验要求她在两周内定期提取总量小于 800 ml 的血液。EC 主席在阅读这份方案时感到十分惊讶，原因是是要从晚期癌症患者体内抽取多达 800 ml 的血液。作为一名血液学专家，他知道，健康个人每次正常献血量为 200 至 550 ml，依据该国法律，并且在八周之内不应再进行满额献血。主席注意到方案中将一所英国知名医科大学列为可能的研究中心，于是他向该大学的 EC 主席发送邮件以询问他对该方案的意见。几小时后他就收到回复邮件：“我们不接受该方案，因为这项要采集晚期患者 800 ml 血液的方案对患者有害且有损职业道德。对重症患者来说只有痛苦，没有回报。”EC 主席无法否决该方案，因为只有 EC 全体审查会议才有否决权。

**注意：**事实上，这个案例反应了一件真实事件；申办方也许认为即使一家 EC 否决了这项方案，或许还会有其他 EC 会接受方案。向设计同一方案的其他 EC 进行咨询是一种很好的做法，应该对这种做法予以鼓励。

### 对风险收益平衡——案例 2 的评论

Sekaran 教授正考虑参加一个他自己专业领域内的新型药物临床试验。EC 审查主要关注使用疫苗的严重不良事件的风险；因使用疫苗而发生抽搐或永久性脑部损伤的几率为 0.02%。另一方面，如果儿童不接受疫苗接种从而遭受感染致病，则会有 0.2% 的儿童的病情会日益严重、有生命危险并患持续并发症。EC 成员达成共识，他们认为对这种有效疫苗的研发十分有益，因为有 0.2% 的儿童会因这种疾病本身而导致严重的并发症。虽然在接种疫苗的儿童中会有 0.02% 的人出现严重副作用，但 EC 认为利大于弊。另外一条还有一条信息，这种疾病在开展临床试验的地区已经十分盛行，临床试验对该地区来说是潜在的社会效益，并可能对该地区患者提供保护。

**注意：**本案例中，将疾病并发症的风险与疫苗引发并发症的风险相对比的做法十分常见。对接种人群总体利益的争论仍在继续，因此在此点上我们的观点也存在分歧。

### 对风险收益权衡——案例 3 的评论

Garbo 教授想实施一项关于婴儿食品配方的临床试验，旨在确定生长荷尔蒙在儿童体内开始产生作用时的儿童年龄。这项试验方案中表明她将对出生的婴儿实施跟踪调查，直至他们年满 12 个月为止。她将在每个儿童年满 0、6、8、10 和 12 个月时采取血样 (4 ml)，以进行生长因子测评。EC 主席明白这项干预性试验的风险大于最低风险，但他也意识到受试者本质上为弱势受试者。因此 EC 申请将接受全面的 EC 审查。EC 成员未能发现任何重大相关风险，因而同意通过该项申请。这项试验被认定为有科学意义的正当试验。另外一个重要因素是在试验期间，研究者将会在每次访问时对儿童进行全面体检并将血液检验结果告知家长，而且提供所有与健康相关的咨询。EC 成员认为儿童和家长将受益匪浅。

注意：采取血样不会导致高于最小风险等级的风险，虽然可能会发生一定程度上的突发性和短期不适。

### 知情同意过程——案例

以下几页包括关于知情同意过程的案例。请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### 知情同意过程案例——研讨会

今天是7月13日，周五，EC按照惯例为13名研究所新成员和三名EC新成员安排了一次教育研讨会。整个研讨会的讨论重点都在于知情同意过程。EC副主席将与研讨会成员共同讨论五个案例。

副主席William Wang医生给出第一个案例。“第一个案例是最近提交的一项流行性感冒治疗临床试验的EC申请。潜在受试者均从医院的急诊部进行招募，他们都是前来就诊的急性流行性感冒患者。病房主管向受试者告知该项试验。同意参加试验的人会与研究者会面、参加全面体检和实验室测试并在签署知情同意书和开始实验治疗之前被告知试验详情。您们认为这种知情同意过程有问题吗？”研讨会的所有成员都没有回应，因而Wang医生接着说：“噢，朋友们，这一案例关注的是进行知情会谈和签署知情同意书过程的事情——也就是所谓的等候期。潜在受试者应该有足够的时间阅读知情同意书、提问并向亲友咨询。因而等候期不应短于一天。我听说在一些国家中，受试者甚至有几周时间做出决定。在这个案例中，我们面对的是一种相对温和的病症——流行性感冒。更重要的是，流行性感冒是急性病症，病情也许仅会持续五天，因而等候期不能过长，否则届时患者就会痊愈。我们建议这项试验的研究者为受试者留出充足的时间以研究知情同意书或咨询亲友——也许通过电话即可——接着在决定是否参加试验以前再次与研究者会面。”

**注意：**EC成员不仅要研究知情同意书，还要了解知情同意过程。这一点十分重要。这个程序中一个重要因素就是等候期。原则上应提供足够的等候期，以确保潜在受试者能了解关于知情同意书上的所有问题。

Wang医生继续讲述第二个案例。“第一个案例告诉我们，我们需要为潜在受试者提供充足的时间和支持，以便他们才能考虑并理解知情同意书的内容。达到这一目的的一个重要因素在于知情同意书中的信息清晰明了，并使用通俗易懂的语言。知情同意书应尽量简洁明了，不能妨碍潜在受试者对其内容的理解。我们EC偶尔也会遇到长达15-20页的知情同意书，内容只有律师才能明白。这是律师面向律师制定的文件，而不是面向潜在受试者的文件。谁知道如何才能避免出现此类知情同意书？”Wang医生环视参加研讨会的各位成员，接着他的视线定格在一位带着小圆眼镜的年轻女性身上。她摸了一下眼镜，看着Wang医生并回答道：“嗯，首先，我建议表格应该由研究者或熟知该试验方案和试验科学背景的人进行编制。其次，我认为律师不应参与到知情同意表的制定过程之中。主要原因是：这个表格不是法律文件，而是一个能促进受试者同意过程的标准文件。当涉及法律方面的问题时，文件过于专业或过长都会产生不利影响。”

Wang 医生看起来很惊讶，他说：“是的，您的回答非常正确。但是在知情同意表定稿中包含一些法律建议也许是一项有利的措施。而且知情同意表中的很多词组确实都是标准词组，这也是我们在 EC 主页中公布许多此类词组的原因。可以将一个知情同意表压缩至 3-4 页，即便这样也足够论述 ICH GCP E6 指南中所列的 20 个强制点。额外信息——同意表最好能简洁明了地涵盖临床试验所有方面的内容，否则受试者也许会因为不了解个人职责、治疗环境和检查类型而退出试验。”

注意：EC 用以确保知情同意过程达到可接受标准的规定 1：明确表格中不应包含技术和科学术语，并且表格越短越好。

“这样我们就可以将以上内容总结为：应给潜在受试者留出充裕的时间以思索试验相关信息，而且这些信息应该真实可靠，即使一个普通人也能完全理解。现在我们继续讨论知情同意过程中的另外一个重要方面，”Wang 医生说。“我们要讨论的是同意表中使用的语言。大家也许都有所了解，社会中有许多人的英语都非常好，但绝大部分人并不懂英语或略懂一点。这就是我们要将知情同意表从英文翻译至汉语的原因，这样就使得社会中所有或大部分人都有可能参与到临床试验之中。您们认为如果有翻译版本的话进展会不会更顺利？而什么样的人才是最佳翻译人选呢？”戴着小圆眼镜的年轻女子再一次建议说：

“最理想的翻译人员一定是研究者本人。”“嗯，小姐，这次您就未必完全正确了。您知道，以我们的经验来看，研究者有时并不是称职的翻译。就我个人的理解来说，只有在两名合格的翻译共同协作时才能做出最好的同意表翻译版本；一名翻译从英文翻译至中文，另外一名重新将中文翻译至英文，这样他们就可以讨论英文原文和重新翻译的英文译文间的差异。事实上，EC 审查会议中有很大一部分都是在讨论英汉同意表间的差异，但使用多名合格翻译就能避免这种误差。”

注意：翻译正确的知情同意表应确保将原始知情同意表中的信息正确无误地传达给非英语母语的潜在受试者。

“亲爱的同事们，现在我们就为潜在受试者留出了合理的等候期，让他们在做出决定以前能思考翻译准确、短小精悍且简单易懂的知情同意表。您们认为这样就足够了吗？”Wang 医生询问各位参会人员。研讨会成员之一——一名年轻的男医生——举起了手。他脖子上挂着一幅红色的听诊器，看上去很有风度。“嗯，Wong 医生，我想知道我们如何才能确保潜在受试者遵守一个公平的知情同意过程呢？我是说，理论上讲，这个表格的文字看起来无可推敲，但是它有何实际意义？风险就在于一个繁忙的研究者急于寻找受试者，他能巧妙地说服潜在受试者参与试验，但并未履行 EC 申请中的条例且未经 EC 批准。受试者也许不希望打扰到医生，因而也不会询问任何困难的问题或拒绝参加试验。”

Wang 医生看起来很是满意，他指着自己的头说：“您的理解很正确，但是您把我的名字拼错了，是 Wang 医生而不是 Wong 医生。EC 在确保公平真实的知情同意过程方面不承担责任或承担很少责任。该如何处理这一微妙问题呢？大家能否提点建议？”Wang 医生坐在会议桌最后的一张 EC 椅上，将手臂伸过头顶。“没人提议吗？接下来可能会令大家大吃一惊，因为一开始我要说的是：我希望所有人去征求潜在受试者的同意，而不是只有研究者。在我自己进行的研究中，我经常这样做。因为过去我也曾犯过同样的错误——例如急于完成知情同意过程。而现在，我通常委托研究护士完成这一过程，因为潜在受试者认为她最友好，而且他们知道自己可以向她询问“愚蠢”的问题，但其他人却听不到。”

**注意：**研究组的成员通常比研究者更适于执行知情同意过程。但在一些国家中，法律强制要求只有符合资质的医生才能进行知情同意进程。

“本次研讨会还有 10 分钟就结束了，大家可以轮流向我提 1-2 个问题，”Wang 医生说。一位成员在整个研讨会期间都在摆弄手机，在这时忽然有所醒悟，他说：“那些不理解同意信息内容的潜在受试者该怎么办呢？他们根本不知道什么是试验件或者什么是知情同意。我们是否能跳过对这些人的知情同意过程，直接让他们参加试验呢？”

Wang 医生并未对这个问题表现出丝毫厌烦。他轻声抱怨说：“一些人永远都不会明白。当一个潜在受试者无法理解知情同意表时，我们要为该潜在对象雇用一名代表以陪伴该潜在受试者完成整个同意过程。儿童和决定能力受损的受试者就是以上所说需要代表的对象——例如父母、亲属或监管人都可以成为代表。此类试验的知情同意过程必须由 EC 进行详细审核，以便能完全确保每位受试者都在一名代表的陪同下参加了知情同意过程，代表随后可能会为受试者作出决定。”

**注意：**如果知情同意过程中涉及弱势潜在受试者，则必须由代表陪伴，且代表必须参与整个同意过程。

最后，Wang 医生宣布：“会议结束。请在研讨会参与人列表上签名，我们将寄出参与证书。这是针对新进 EC 成员和经验不足的研究者的规定。”

### 知情同意过程——案例 1

在试验过程中可以向受试者收费吗？

Olle Bo 医生是一所大学附属医院的专业外科医生。他的专业领域之一为鼻鼾的外科手术疗法。部分鼻鼾治疗仪非常简单，但其他仪器则十分复杂。大部分类似仪器都可在药店或通过直递购买。但是，严重鼻鼾会导致病人出现呼吸疾病，因而他们就成为外科手术的理想候选人。在 Bo 医生就职的医院中，受试者会付一部分鼻鼾仪器手术的费用——700 美元是部分手术费用，而 500 美元是鼻鼾治疗仪的所有费用。一家美国医疗器械公司现在询问 Bo 医生是否愿意参与一项临床试验，这项试验旨在检测一项治疗软腭鼻鼾的新软腭移植手术的安全性和功效性。软腭是口腔顶部的中间部分。该鼻鼾治疗仪是一个聚酯丝编织物。Bo 医生同意加入研究者的队伍中，并开始起草知情同意表。“在这项临床试验中，受试者总共要交纳 700 美元的费用。即使患者选择不参加试验，他们所付的手术费用也与试验费用相当，但不参加试验的患者将接收普通非试验性手术。但是如果患者参加试验，就不必为待测鼻鼾治疗仪付费。这笔费用约为 500 美元。”在完成同意表之后，Bo 医生将同意表与其它申请文件一同提交给当地 EC。

### 知情同意过程——案例 2

这样的知情同意表能获得批准吗？

Elisabeth Crown 医生刚刚从医科大学毕业，并在该大学的附属医院中担任住院医生。Jonathan Boss 教授决定让 Crown 医生参与一项由研究者发起的临床试验，旨在从健康志愿者体内提取骨髓。Boss 教授询问 Crown 医生是否有兴趣参加研究，但 Crown 医生对此并不热衷，因为她对提取骨髓进行活组织检查的试验过程并不熟悉，她对与老年人相关的研究更有兴趣。但是她发现很难拒绝“当然。谢谢您能让我参与。”Boss 教授答道：“太好了。请您起草一份列明试验详情的知情同意表。我们没有资金，而且医院不会负责与活检过程中出现副作用有关的任何费用。而且因为我们肯定会申请一项专利，因此我们要保证告知受试者，他们对骨髓细胞没有任何所有权。”Crown 医生对起草知情同意表没有任何经验，但却羞于让人们知道这一事实。因而她起草了知情同意表，表中包含以下两句话：“作为试验受试者之一，我放弃对试验中可能出现的损伤的任何索赔。我同意加入这项试验，并放弃对试验过程中提取的血性体液或组织样本的所有权。”Boss 教授在将知情同意表提交给 EC 前并未仔细阅读。

### 对知情同意过程——案例1的评论

在试验过程中可以向受试者收费吗？

Bo 医生计划开始一项鼻鼾治疗仪外科试验。他在受试者知情同意表中写道：“在这项临床试验中，您作为受试者总共要交纳 700 美元的费用。即使患者选择不参加试验，他们所付的手术费用也与试验费用相当，但不参加试验的患者将接收普通非研究性手术。但是如果患者参加试验，就不必为待测鼻鼾治疗仪付费。这笔费用约为 500 美元。”

EC 成员认为向受试者收费一事颇具争议。经过讨论，EC 主席总结说：

“一些人认为这很合理，但其他人表示反对。在这个案例中，不应对受试者收取与标准治疗相同的费用。虽然在外科手术按照标准治疗方案进行时需要收取费用，但是我们仍然不应对待测鼻鼾治疗仪收费。但因为收费条例列于知情同意表顶端，且病人可以自由选择是否参加，因而看起来合情合理。不过，很多人都认为收取待测鼻鼾治疗仪的费用不符合伦理规范。这个仪器的安全性和功效性仍然有待测试，因而应该让受试者无偿使用。”

**注意：**根据我们的经验，不应对试验受试者收取任何检查、研究或治疗费用，这些费用都应包含在试验经费中——在这一案例中，费用应由申办方支付。不允许收取双重费用。

### 对知情同意过程——案例2的评论

知情同意表可以修正吗？

Boss 教授请住院医生 Crown 医生参与一项由研究者发起的、与骨髓收集有关的临床试验，并请 Crown 医生起草知情同意表。她完成了知情同意表，其中包括 Boss 教授所暗示的两句话：“我放弃接收任何可能由于参与此项研究引起的伤害赔偿。我同意加入这项试验，并放弃对试验过程中提取的体液或组织样本的所有权。”EC 主席查阅了同意表并回复如下：“这份由 Boss 教授提交的知情同意表非常不同寻常。同意表中不应有使受试者放弃任何法律权利的语句，也不能含有任何免除研究者、研究机构或申办方过失责任的语句。改为以下表述更为恰当：‘如果受试者在试验过程中受伤，医院将无法承担经济赔偿或医疗费用。在研究过程中从您体内提取的组织也许会被用于建立细胞系，大学可能会为此申请专利和许可。’”

**注意：**对于不向受试者赔偿试验损伤的道德问题，将在本指南其他章节中讨论。

### 弱势受试者——案例

以下几页包括与弱势受试者相关的案例。每个案例的方案中是否都包括弱势受试者？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **弱势受试者——案例 1**

敲门声响亮急促。“请进，”Gregoris Markantonis 医生说。“请进，请进；先请坐。来杯冷饮吗？”Stefanos 急于与 Markantonis 医生开门见山，讨论新的试验，但他仍然接受了 Markantonis 医生的好意，来了一点冰水。“现在说说吧，您这次来要和我商量什么事？”

Markantonis 医生问道。“您知道，我在进行另一项疫苗研究，我此次前来拜访是想询问您是否愿意进行这项临床试验，”Stefanos 说。

“您能说地详细一点吗？”Markantonis 医生医生问道。Stefanos 自公文包中取出试验方案。“方案中写的十分详细，”他说。“您是否浏览过我先前送来的那份文件？”“嗯，是的，我看过了，”Markantonis 医生说，“但是在向 EC 递交审批方案之前，我想再次简单地看一下这个方案。”Stefanos 转而开始介绍方案概要。“我们现在就看一下吧，医生，我们正在为此项试验寻找 12—18 个月大的婴儿。”

Markantonis 医生答道：“要说服母亲允许孩子参加试验，这十分困难，但我身边有一个出色的研究护士，她对这种类型的研究很有经验。”Stefanos 和 Markantonis 医生一起浏览剩余的方案概要。

Markantonis 医生最后说：“我会及时向 EC 提交申请，这样他们就能在下次会议中进行审查，我查看过知情同意文件，我认为没有问题。一旦得到 EC 的回复我会立即联络您。”

#### **弱势受试者——案例 2**

Dr.Jacqueline Dupont 是一位肿瘤科医生，她想针对一个 I 期临床试验进行研究。这项临床试验旨在评估一种治疗晚期小细胞肺癌的新药物在治疗中的药效性和药物代谢动力特性。在研发药物的公司开展的动物研究中，这种新药物的临床前期试验十分有效。但该公司对该药物的代谢几乎一无所知，而且也尚未明确该药物对人类的安全用量。鉴于这是对一种新药物的 I 期试验，因而所有血样都应在特定时间间隔内从受试者体内抽取，这样就能准确核算多种参数，这一点尤其重要。虽然如此，但申办方预计，需在两周内从每个受试者体内抽取约 300 ml 血液。这一点在试验方案和受试者信息表中都已列明，并在条目中向受试者说明他们参与试验的所有过程。申办方向 Dupont 医生提供了试验方案、涵盖以动物为对象的临床预科数据和研究的研究者手册、知情同意表和保险文件。申办方也签署了住院医疗保险文件并且提供了协助 Dupont 医生开展试验的必要设备。因而 Dupont 医生向所在医院的 EC 提交了开展试验的申请。

### 弱势受试者——案例3

Jane Higgins 是一名精神病顾问医生，她在一所当地医院的精神科工作。她专攻精神科疾病患者的治疗，尤其是痴呆症患者。由于她在这一个领域的表现出众，她接到一个跨国医药公司的医疗顾问的电话。

“您好，Higgins 医生，我是 Tim Lewis 医生。我是一家生物技术公司——Neuropharm 有限公司的医疗顾问，”他愉快地说。“我们是一家跨国生物技术公司，研究总部位于美国被卡罗来纳州。我公司即将开展一项临床试验，您是否愿意成为试验者的一员呢？”“请您再告知我一些试验详情，”Higgins 医生说。Lewis 医生接下来开始讲述这项试验：“基本上，我们想研究的是以小组为单位的受试者——患有轻度老年痴呆的老年公民——的血液，从他们体内提取一定量的血液，并进行与痴呆有关的遗传标记分析，此外还会研究两项治疗方案。我会将我公司拟定的方案复印件和知情同意文件发送给您。”“谢谢您，我很期待您的来信，”Higgins 医生回答。她随后收到了来自该生物技术公司的文件，并对开展这项试验产生了浓厚的兴趣。因此她向所在医院的 EC 提交了申请。

### 对弱势受试者——案例1的评论

Markantonis 医生即将成为一项疫苗临床试验的研究者，这项试验的对象为 12 到 18 个月大的健康婴儿。在 EC 审查中，委员会成员最初的讨论重点是向婴儿而非成人实施疫苗试验的伦理问题。EC 成员中有一名传染病专家，她向大家详细解释说疫苗试验通常都在婴儿或儿童身上进行，因为他们是感染病的目标人群。因此，不以婴儿或儿童为受试者才会引发伦理问题。提出的第二个问题与弱势受试者和知情同意过程有关。EC 主席引用了 EC 标准流程中的部分规定：

“因为根据法律规定，儿童不能自己同意参加试验，他们在参加试验之前必须经至少父母一方或法定监护人的同意，(1) 如果试验风险大于最低风险，则参加试验需要至少父母一方（或监护人）的同意；(2) 如果试验风险大于最低风险，但可能对受试者产生直接利益，则参加试验需要至少父母一方（或监护人）的同意；(3) 如果试验风险大于最低风险，且虽然不可能对受试者产生直接利益，但是会产生可推广性知识（社会效益），则参加试验需要父母双方的同意；(4) 试验也许会查明、防止或缓解严重问题对儿童健康或幸福的影响，但不会对受试者产生直接利益，或带来社会（间接）利益，则参加试验需要父母双方的同意。”

EC 决定通过此项申请。虽然所有成员都同意所讨论研究中的风险高于最低风险，但考虑该试验会给受试者个体带来直接利益，EC 决定需至少获得父母单方/监护人的同意方可进行。

注意：儿童的智商和情绪能力有限，因而被视为弱势受试人群，法律上也不认可儿童能够做出有效的知情同意。

### 对弱势受试者——案例 2 的评论

Dupont 医生是一位肿瘤科医生，她计划对一项 I 期临床试验进行研究，这个试验旨在研究一种治疗晚期小细胞肺癌的新药物。虽然受试人群由于处于癌症晚期因此属于弱势受试者，但是 EC 审查总结说让晚期重症患者参加相关临床试验十分重要，虽然他们接受祛病疗法的可能性为零，或几乎为零。大家一致公认这一试验背后的科学原因可以接受。因为癌症药物对于健康志愿者来说毒性过大；如果想找到治愈癌症的更好方法的话，我们别无选择。

**注意：**在邀请受试者参加临床试验的过程中，不应忽略弱势受试人群。最终的决定还要取决于这个案例中的受试者、受试者的父亲和/或母亲或病人的法定代表。

### 对弱势受试者——案例 3 的评论

Higgins 医生是一名精神病顾问医生，她致力于治疗有精神疾病的患者，尤其是痴呆症。有人邀请她参与一项临床试验。这项临床试验旨在化验患有轻度老年痴呆症的老年患者的血液，从而寻找遗传标记与疾病的关系。同时也会检测两项既定治疗方案。EC 很快就发现了试验目标人群存在潜在的弱势风险，但他们也发现这项试验从科学角度来说正确可靠，而且风险较低。在方案中列明了组织取样的知情同意过程和遗传标记，因而在这方面不牵涉任何问题。但是，知情同意文件仅由受试者签署，并未要求第三方代表的参与。只有在至少一名法定代表与受试者共同签署知情同意后，EC 才会接受该方案，以确保弱势受试者的权利不受侵害。

**注意：**痴呆症的诊断证明不是所有的患者都缺失决断能力。特别是对于早期痴呆症患者来说，很多人仍能做出大量的决定，包括决定是否参与临床试验。因此我们对于此项临床试验的知情同意过程的意见有所分歧。

### 隐私和保密——案例

以下几页中的一个案例包括一项基因试验的研究者和潜在受试者间的谈话。请试着回答潜在受试者提出的问题。

#### 隐私和保密——案例 1

Maria Lucia 医生是一家大学附属医院的临床生物化学师，她正在筹划自己的第一次基因治疗试验。她计划从 100 名已被确诊为骨质疏松症的年长女性体内提取血样并进行 DNA 分析，并用于一项企业申办的试验，以将 DNA 分析结果与治疗反应联系起来。简单来说，骨质疏松可通过骨骼 X 射线、实验室化验和骨密度检验的结果进行确诊。在这个试验的计划阶段，Lucia 医生邀请她的同事 Eugenio Bennato 医生作为潜在受试者，以便确定知情同意过程的要点。Lucia 医生问 Bennato 医生说：“这样的话，您已经了解了这项您被邀请加入的基因研究的详情。有什么需要我解释的问题或疑问吗？” Bennato 医生静静地看着窗外，过了一会儿，他声音犀利地说：“是的，事实上，我有六个主要问题。如何保护我的秘密和隐私？对于我的 DNA，我有何权利？我可以从试验中撤回我的 DNA 吗？你们计划将 DNA 保留多久？根据我的 DNA 检验结果我能发现什么？你们会将我的 DNA 用作其他用途吗？” Lucia 医生惊讶地看着她的同事，喃喃说道：“我的天啊！您是怎么提出这些复杂问题的呢？” Bennato 医生指着他桌上的一本书说：“我刚读完这本名为《临床试验审查：伦理委员会指南》的书。”

#### 对隐私和保密——案例 1 的评论

Bennato 医生是 Lucia 医生计划的基因临床试验的潜在受试者。这是 Lucia 医生第一次开展基因试验，她现在面临解决 Bennato 医生提出的六个问题。Bennato 医生说：“我会帮助你解决这些问题。”他拿起桌面上的书读道：

“如何保护我的保密和隐私权呢？”回答：“您的 DNA 将被储存并秘密保存在我的试验室中。Lucia 医生和申办这项试验的公司可能会研究您的 DNA。”

“对于我的 DNA，我有何权利？”回答：“Lucia 医生对决定 DNA 的使用负责。她可能会将您的 DNA 用于其他试验中。经试验证明，您的 DNA 也许会有治疗或经济价值。您同意她使用您的 DNA 吗？”

“我可以从试验中撤回我的 DNA 吗？”回答：“是的，您可以和 Lucia 医生说明，她会尽量停止其他研究的。但是，如果 DNA 已经与其他研究者共享，则也许很难找出并停止进一步研究。”

“你们计划将 DNA 保留多久？”回答：“Lucia 医生或其他共同研究者对您的 DNA 保存期限不超过 50 年。”

“根据我的DNA 检验结果我能发现什么？”回答 A：“您将不会从这项试验中获得直接利益，因为我们不会将DNA 检验结果告知于您。”回答 B：“如果我们获知影响您健康状况的信息，我们会将这一信息告知于您。届时您就可以决定是否希望了解其他详情。”

“你们会将我的DNA 用作其他用途么？”回答：“Lucia 医生或科学家可能会将您的DNA 用于其它研究中。”

Maria Lucia 医生严格按照这些回答拟定了知情同意表并与其他文件一起提交给当地 EC。在答复信中，EC 主席认为知情同意信息完美无缺，并邀请 Lucia 医生在下一次例行研究伦理研讨会中进行简短发言，向大家解释该如何告知 DNA 研究的受试者。

注意：现在已为 DNA 研究制定出详细的地方指南，应认真查阅以便透彻地理解此类指南。例如，一些国家要求 EC 在已知每个受试者身份的情况下，认真审查每一个基因研究。

### 数据安全和监察——案例

这些案例包括对数据安全性的监察情况。EC 应该采取何种措施呢？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **数据安全和监察——案例 1**

EC 要审查一项涉及 36 名受试者和一个研究中心的 I 期临床试验，该试验由一个海外生物技术公司申办。Ping Wang 医生是 EC 主席，他很担心这个试验的安全问题，因为败血症患者的死亡率较高——有时高达 30%。Wang 医生致电该试验的研究者——Su Liu 医生，并通知他说：“EC 现在无法审查你们的 EC 申请。EC 要求有一个独立的委员会来监察试验，因而你们需要有一个委员会并提交安全报告。”Liu 医生完全理解这一问题，他深知在试验过程中一些受试者将会死亡。Liu 医生明确表示会联络申办方，并随后拟定一份新的方案供 EC 审查。讨论之后，研究者和申办方决定为此项试验建立一个数据安全和监察委员会 (DSMC)——其中包含一位不参与试验的重病护理临床医生、一位生物统计学家和机构中的临床试验中心主管。试验检查员会在试验过程中将受试者的主要安全信息通过邮件发送给三位委员会成员。监察委员会主席可以在任何时间召开委员会会议。在 12 名受试者接受治疗以后，委员会将进行非盲性中期安全分析，并将在此向申办方和 EC 宣布他们的中期分析说明和对随后试验的建议。Liu 医生将基于这一新举措的 EC 申请修正稿提交给 EC。

#### **对数据安全和监察——案例 1 的评论**

EC 主席 Wang 医生迅速研究了 Liu 医生提交的 EC 申请修正稿。他特别留意了增添的 DSMC 部分并认为这份方案准确可信，甚至可以说是一份非常出色的方案。他想：“事实上，我会要求其他试验也采取类似的监察进程，特别是涉及患有多种病症的受试者的单中心试验。对我们来说，在 EC 层级很难确切了解试验室中发生的事情，但是独立的数据和安全监察会让 EC 和受试者更加放心。这个想法棒极了。我希望试验能证明供试品的疗效，因为我们现在还缺乏治疗败血病的有效疗法。”Wang 医生离开办公室去员工食堂，看到 Liu 医生正和其他一些同事一起进餐。他向 Liu 医生招招手，并竖起了大拇指。

**注意：**EC 应确保已制定监察计划并通过定期报告和持续审查报告对临床试验进行监察。但是，通过 DSMC 能进行更为有效的监察，因为这一委员会负责对某项具体试验进行监察，也会为该项试验设定操作流程。但要也应该选择性地成立 DSMC 委员会，只有针对特定类型的高风险、多中心试验或在试验过程中做出设计决策时才应成立 DSMC。

### 受试者招募流程——案例

以下几页中包含关于受试者招募进程的案例。EC 是否会批准此类招募进程？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **受试者招募流程——案例 1**

“我认为您需要的受试者很容易找到，”Karen Kim 医生说。“实际上，我立刻就想到一些事情。我希望能在该项研究中与您共同合作。”在 Kim 医生放下电话之后，她立刻开始重新思考这件事情。她并不确定为试验找到合适受试者的难度，因而她决定最好刊登一些广告，以寻找更多的病人。Kim 医生坐着思考了一会儿。只要她能为试验提供足够的受试者，她就能肯定试验申办方会允许她在试验结束后根据试验结果发表一篇论文。这种药物是一种新药物，且对治疗流感有确切疗效，这一点尤其重要。Kim 医生开始寻找助理研究员。在助理的协助下，Kim 医生拟定并向所在 EC 提交了如下广告及其他相关 EC 申请文件。

#### **您是流感患者吗？**

如果您回答“是”，那么您可以考虑成为候选受试者之一并加入我们的临床试验。这是一项研究一种治疗流感的有效新药物的试验。参加试验后，您会获取如下益处：

- 获得免费药物。
- 由合格的医师对您进行免费体检。
- 获得往返医院的交通费用补偿。

更多详细信息请联系：Kim 医生，电话：2020 2345

#### **受试者招募流程——案例 2**

Hirsch Barash 博士边查看正在阅读的文件，边向坐在对面的监察员说道：“我认为要想找到适合试验的对象比较困难。我们需要准备一些招募广告，并在公共报纸上刊登以鼓励人们参与。但这些都不是问题。我会让研究护士起草一些广告。”“那太好了，”监察员 Joyce 说着也站起身来。但在离开之前，她记起需要向 Barash 博士提醒一些事情：“不要忘记将广告提交给您的 EC 以供审批；否则我们将不能使用这些广告，”她说。“没问题，”Barash 博士大声答道，并打开门，示意她离开。“再见！”随后他们拟定了广告并将广告与其他 EC 申请文件一起提交给 EC。

### 特应性皮炎研究招募受试者

我们正在寻找愿意加入临床试验的对象。这项临床试验中会使用一种新药物来治疗特应性皮炎。要参加此项试验，您需要满足如下要求：8至60周岁、身体健康但已经确诊患有特应性皮炎。参加试验后，您将获得如下益处：

- 免费进行体检和实验室调查。
- 本试验持续两天，每天对每位受试者50美元。
- 免费茶点。
- 可向一位合格的执业医师进行免费医疗咨询。

欲知关于试验的更多信息，请联系Barash教授，电话：2345 6789

### 受试者招募流程——案例3

Tommy Norman医生是一位杰出的肝脏病学专家。他现在是国际临床试验的参与者之一，这项临床试验旨在研究一种新药物对慢性乙型肝炎患者的治疗效果。到目前为止，他只招募到6位合格的病人，但是试验需要20名病人参加。Norman医生非常着急，因为他答应申办方——一家大型跨国医药公司，要招募到20名病人。此外，他知道如果招募到20名受试者，就能确保自己成为这个公司另外一项临床试验的主要研究者。Norman医生决定刊登广告，他认为这是招募合适病人的最佳方案。因此他草拟并打印出一份可以张贴的广告，并计划将广告张贴在自己所在医院的不同区域。Norman医生将编辑好的广告作为修订版本送给所在医院的EC以供审批。

### T. Norman医生急寻慢性乙型肝炎患者

如果您患有慢性乙型肝炎，且年满18周岁或以上，您可以考虑参加一项持续18个月的临床试验，这项试验旨在对一种治疗慢性乙型肝炎的新药物进行研究。参加此项试验后，您将获取如下益处：

- Tommy Norman医生亲自为您进行免费体检。
- 获得往返医院的交通费用补偿。
- 我们会通知您的医生您正在参与此次临床试验。

这则广告通过了West East综合医院的临床试验伦理委员会的审查。

更多信息请联系West East综合医院Tommy Norman医生，电话：2876 0000。

### 对受试者招募流程——案例 1 的评论

经过一番考虑，Kim 医生并不认为能从自己的诊所中招募到足够的病人，以参加这种治疗流感的有效新试验品的临床试验。但是她确实对这项试验很感兴趣，因为这项试验很有可能成为下一本出版物的目标。Kim 医生热衷于收集学术出版物，因为她十分关心自己的学术事业。Kim 医生面向本地报纸拟定了一则广告，并将广告交由所在医院 EC 进行审阅。几天以后，EC 主席通过邮件告知 Kim 医生，在招募受试者的广告中不允许使用如“有效的新药物”之类的说法。既然这种药物是待测药物，则不允许使用“有效”或“新”之类的措辞。尚且不知这种药物是否会“有效”，而且在获得监管部门审批之后才能成为一种“新”药物。EC 主席还写道，他对广告内容没有进一步的意见，他很乐于在 Kim 医生提交一份恰当的广告之后加快审查进程。

**注意：**这则广告试着使用不恰当和不准确的词语吸引潜在受试者的注意，如“一种有效的新药物。”

### 对受试者招募流程——案例 2 的评论

Barash 教授正在寻找一位愿意加入临床试验的对象。这项临床试验中会使用一种新药物治疗遗传性皮炎。他决定在本地报纸中刊登一则受试者招募广告。但在此之前，必须将广告提交给所在机构的 EC 以供审批。受 EC 主席委托，一位 EC 成员正在快速审查这则广告。审查人发现这则广告在本质上过于“商业化”，它将“免费”一词重复了三遍，并写明了补贴数目。EC 在书面回复中建议，应将四个点句减为两个：“免费体检和实验室检查”及“对每位受试者有 50 美元的补贴”。信中也指出了“一种新药”的措辞不当，并建议将此类词语改为“正在进行临床检测的药物”。EC 代表成员要求提交一份修订后的广告以供审批。

**注意：**这则广告是过度强调补偿和免费医疗服务的典型案例。

### 对受试者招募流程——案例 3 的评论

Norman 医生在招募慢性乙型肝炎患者方面显然遇到了问题。Norman 医生必须找到更多病人。他急于与这家国际医药公司继续合作，因为这家公司在研发乙型和丙型肝炎药物方面处于世界领先地位。招募的问题在于 Norman 医生还面临其他三项有竞争性的申办试验，而且肝病专科的部门主管是一个大型研究机构的全球首席研究者——正是这家机构发起了慢性乙型肝炎的临床试验。Norman 医生必须从别处找寻潜在受试者，他希望在所在医院的周围张贴广告能加速招募流程。他起草了一份简短明了的广告，并让自己的博士生候选人将文件提交给 EC。仅仅几天过后，EC 就通知广告已经通过下了快速 EC 审查。

**注意：**这则广告清晰明了，信息丰富，而且不包含任何保证或夸张的语言。

### 研究者的资质——案例

以下是关于研究者资质的案例。每个案例中的研究者是否都符合试验资质？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **研究者的资质——案例 1**

Yu Lung Wong 医生是香港清水湾的一名合格中医医师。他的诊所很受当地居民的欢迎，以至于去年全年无休，人满为患。事实上，当地居民将他昵称为“七（点）至十一（点）”。虽然工作十分繁重，但是他仍同意成为一项研究中药对肿瘤疗效的临床试验研究者。这项临床试验由一家当地中药公司——Golden Trust 申办。他将从自己的诊所中挑选癌症患者。Wong 医生最后完成了 EC 申请，并准备将申请递交当地医疗教学机构的 EC。他是在该机构任临时讲师。

#### **研究者的资质——案例 2**

Christopher Lindbergh 先生是一家大学附属医院的主任药剂师，他热衷于对疫苗和疫苗研发的研究。他之前被邀请参加过几次疫苗试验，但只是合作研究者之一。在过去几年中，他自己拟定了一份试验方案，希望能对含有可注射流感疫苗的口服流感疫苗的疗效进行研究。其中一种疫苗由一家美国公司生产，另外一种疫苗由一家英国公司生产，两家公司都决定将疫苗免费提供给 Lindbergh 先生使用，而且幸运的是，他还从一家本地航空公司——Spirit Space 获得了充足的资金支持。他所在医院的两位小儿科医师愿意成为合作研究者，Lindbergh 自然非常乐意。当他将 EC 申请投递至当地医院 EC 办公室的申请邮箱时，他高兴地想：“我即将成为首席研究者了。太棒了！”

#### **研究者的资质——案例 3**

Susanna Black 医生是澳大利亚医学院的护理部主任。通过学习和实践，她成为一名护士，并于五年前在英国获得了博士学位。Black 医生可以确保健康促进研究基金会的研究资金支持，以开展一项干预性戒烟的随机性临床试验。受试者是分为两组的当前吸烟者；对其中一组不实施干预行为，并进行跟踪调查，对另外一组将通过讲座、视频和手册的方式进行教育信息宣传，并进行跟踪调查。Black 医生进入办公室，并在桌上发现了一个棕色的信封。她打开信封，惊奇地读道：

“伦理文员会在经过慎重考虑之后决定否决您的申请。”

#### **对研究者的资质——案例 1 的评论**

Wong 医生并未在现代医学院中接受正式教育，但他在传统中药 (TCM) 方面获得大学学位，并持有了传统中药医师的营业执照。EC 审核了中药治疗肿瘤的试验，委员会成员为此产生分歧。

一些会员认为 Wong 医生经过学习和实践确实符合资质，而且他有书面证明的经验；因此应该允许他作为这项试验的研究者开展试验。其他成员则强烈反对，他们认为试验者之中必须包含合格的西药医师，最少应有一名西药医师作为合作研究者，以确保在试验中对癌症患者进行恰当的护理。这个特定 EC 的强制性措施目的在于请研究者参加 EC 会议，并做简短发言。这样 EC 成员就可以向其提问。Wong 医生告诉 EC 成员说，他已经询问过周边几家医院的肿瘤科医生，没有人愿意成为这项试验的合作研究者。在 Wong 医生离会之后，EC 成员仍然无法达成共识。EC 主席决定将这一试验提交给学院研究委员会，这样就能制定出针对研究者资质的政策声明。研究委员会现在仍在研究这个微妙的问题。

**注意：**在一些国家中，互补和替代医学被视为医疗服务中恰如其分、不可或缺的部分。但是，一位有资质的互补医学医师也许不符合癌症患者临床试验研究者的要求。因为标准疗法通常需要西方和传统医疗技术相互结合。

### 对研究者的资质——案例 2 的评论

“您好，*Lindbergh* 先生。我叫 *Eva Karlquist*，是 EC 的秘书。EC 主席 *Per Ekholm* 教授让我向您致电，并通知您一些事情。我们在审查您的 EC 申请时遇到一些问题，因而我们将 EC 审查推迟至今天下午。您可以在明天给 *Ekholm* 教授打电话询问详情，他的电话是 121212。”

“您好，*Ekholm* 教授。我是口服流感疫苗的主要研究者 *Lindbergh*。您的秘书让我今天给您打电话询问审查事宜。”“是的，我们在审查这项试验时遇到了这样的问题，首席研究者并非具有资质的医学博士。鉴于受试者都是婴儿，我们比较担心他们的安全问题。而且疫苗在最失败的案例中会引发严重不良事件。我本人提出了这个问题。我并不反对您继续担任主要研究者，但我坚持认为在临床试验期间，应该有一至两名具有医学资质的合作研究者作为临床试验小组的组长。”“哦。这样当然很好，*Ekholm* 博士。我会妥善安排这些事情，并在今天下午重新提交我的 EC 申请。”在 *Lindbergh* 先生将修改后的 EC 申请投递至 EC 办公室邮箱时，他高兴地想：“我即将成为主要研究者了。太棒了！太棒了！太棒了！”

**注意：**一些国家不允许医生以外的人员担任临床试验的主要研究者。

### 对研究者的资质——案例 3 的评论

*Black* 医生的申请被拒绝了，因为一些 EC 成员认为在未向吸烟者告知吸烟危险信息的情况下，对吸烟者进行跟踪调查的行为不符合伦理道德。经过一番修改之后，EC 通过了修正后的 EC 申请。EC 成员并不反对 *Black* 医生作为唯一研究者的资质，因为这是一项反对吸烟的健康促进干预性试验。

### 利益冲突——案例

以下几页为关于利益冲突的案例。您能识别出任何可能影响到试验结果的利益冲突吗？如何应对利益冲突的影响？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **利益冲突——案例 1**

Bjorn Hanson 博士是一位资深研究员，也是一家大型大学教学医院的外科主任。他也是包含其他四位临床医生在内的科研组组长，他还有一项乳腺癌新诊断程序的专利。科研组的其他成员包括 Smith 医生，Hanson 博士的助理；Chan 医生，Smith 医生的副手；还有 Brown 医生，他是一位新医生，在数月前刚刚来到外科部门。Hanson 博士问 Smith 医生是否愿意担任一项临床试验的主要研究者，这项试验旨在研究新诊断程序在大量女性乳腺癌患者身上的疗效。Smith 医生很高兴自己能够应邀开展试验，他认为如果自己能够帮助 Chan 医生和 Smith 医生成为合作研究者的话，他们就能获得更多经验。因此 Smith 医生向所在医院 EC 提交了申请。

#### **利益冲突——案例 2**

三年前，James King 医生靠赛马赢取了一些奖金，他用这些钱购置了 PCure 医药公司的股票。最近，PCure 公司开始与 King 医生接洽。该公司计划开展一项临床试验，并询问他是否愿意担任该试验的全球主要研究者。King 医生在试验中要负责招募约 30% 的病人。King 医生自然十分高兴，因为这是涉及他所在研究所的首次大型临床试验。在接受邀请后，他向所属 EC 提交了一份申请，并填写了一份利益冲突表格。在表格中他说明在三年前曾购置了一家医药公司的股票，价值 100,000 美元，目前这家公司是该试验的申办方。

#### **利益冲突——案例 3**

Raymond Ronaldo 医生是一位就职于大型区医院的医生，也是一家大型跨国医药公司的研发委员会委员。虽然 Ronaldo 医生并未从委员会职务中获取任何利益，但该医药公司在几年前曾给 Ronaldo 医生拨发了 150,000 美元的研究基金。现在这家医药公司的主管正在与 Ronaldo 医生接洽，并邀请他担任一项临床试验的主要研究者。这是一项多中心、随机性且双盲的试验，旨在研究一种新的血管紧缩素——转化酶抑制剂药物。Ronaldo 医生向大学 EC 提交了申请及研究者利益冲突表格。

### 利益冲突——案例 4

Goran Bend 医生花费了 10 年时间研制一种脊柱侧弯治疗仪，现在他终于能使用这种仪器进行治疗了。这是一种非常新颖的仪器，因为在患者开始使用以后，它的初始曲度会随着治疗的进行而逐渐变直，但幅度会有所不同。为这个项目从政府研究基金获取了足够的资金支持，这项专利由 Bend 医生和他所在的大学共同所有。首次临床试验的受试者是五个患有脊柱侧弯的青少年，这次测验的主要目的是观察治疗仪的安全性。Bend 医生将担任主要研究者，并独立完成试验方案。“这是值得纪念的一天，”在 Bend 医生让秘书将申请和研究者利益冲突表送至所属 EC 时，他高兴地想。

### 利益冲突评论——案例 1

Hanson 教授有一项诊断程序的专利，由部门内几名初级医务人员进行实验。EC 成员认为存在影响或偏袒试验结果或数据的可能性极小。因为 Hanson 教授是这项专利的持有人。一名 EC 成员阐述道：“事实上，这几名初级医务人员对 Hanson 教授的依赖性较强，因为 Hanson 教授是外科主任，他决定了几位初级医务人员的工作、提升和薪水问题。而几名医务人员可能会因此而不上报与诊断程序有关的任何问题。因而可能会修改试验数据以得出更完美的结论。这是一种潜在风险。我建议 EC 应该确保能在不知情的情况下对该诊断程序进行评估，或建议由其他科室或其他医院组织此次试验。”

**注意：**利益冲突不一定会误导试验报告，但也许会因此而得出不可信赖的结论。

### 利益冲突评论——案例 2

James King 医生不仅在赛马上是一个幸运的男人，而且还是广受欢迎的临床试验研究者。King 医生将投注 7 号棕色马所赢的 100,000 美元购买了 PCure 公司的股票。这是一家积极进取、前途光明的医药公司。三年后，他受到 PCure 公司的邀请，作为该公司一项临床试验的全球主要研究者。EC 主席询问 EC 成员说：“James 医生是否会更改数据以使试验获得成功呢？这样他的股票就会升值了。我认为这一点说不通。股值不会因为一项临床试验的乐观结果而上升。也许在供药品获得批准并分配上市后，股值会有所上升。但这与其他多项临床试验结果都有关系，James 医生不可能影响这些试验。”

**注意：**一家国际公司研制了一种药物，该药物在几年内的销售都遥遥领先。临床试验的初始结果在 1985-86 年公布，但几年过去了，直到其他附加试验也完成之后，这种药物才获得审批进入美国市场，而该公司的股值在此时才有所上涨。

### 利益冲突评论——案例 3

Raymond Ronaldo 医生也许会在试验中出现利益冲突，因为他是一家大型医药公司研发委员会的会员，而且在几年前，这家公司曾给 Ronaldo 医生拨发过数目可观的科研补助金 150,000 美金。只要 Ronaldo 医生能恰当地宣布这些关系，那么这个案例就成为一个寻常的案例，而且也可能并不涉及利益冲突。例如，他可以在科研会上或在向科技期刊投稿时公布这一关系。但是在以上案例中，Ronaldo 医生也将作为该公司几种新药物的主要研究者。EC 要决定是否会出现可疑利益冲突情况，并加以避免。EC 决定和 Ronaldo 医生进行会谈以了解更多详情，如他是否希望该公司提供更多的资金支持，他作为主要研究者的职责等。再决定是否可能出现因利益冲突而更改或影响数据的情况。

**注意：**现在的做法是，应该公布此类信息，而非保密。一些国家通过法律强制要求公开此类信息。

### 利益冲突评论——案例 4

Bend 医生花费了十年时间研究一种脊柱侧弯治疗仪，并由他个人和医院共同所有。第一次临床试验共有五名受试者，作为此次试验的主要研究者，Bend 医生无可避免地陷入利益冲突的困境之中。这个仪器会给 Bend 医生带来巨大的经济效益，因而他可能会忽略或隐瞒任何不良试验结果。EC 决定不允许 Bend 医生担任主要研究者，他们建议请一位“中立”的骨外科医生担任主要研究者。

**注意：**减轻利益冲突的方法就是尽可能避免在试验中出现利益冲突。

### 临床试验保险和赔偿——案例

以下几页的案例与临床试验的保险和赔偿有关。是否要求保险/赔偿覆盖与治疗相关的所有不良事件或副作用？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **临床试验保险和赔偿——案例 1**

现已研制出从天然人参中主要成分中提取的高浓缩萃取物，并由一家本地生物技术公司进行精炼。公司确定这种物质对老年人很有帮助，很多轶事证据都证明这种萃取物有增强体质的作用。因为这是首次将如此高浓度的人参萃取物应用到人的身上，研究者决定先在老年受试者身上使用适量的萃取物进行小型预试验。这家生物科技公司主管请市场部找一些合适的研究者，以帮助公司开展临床试验。这家公司联系了 Salemi Ansari 医生。Salemi Ansari 医生在当地一家医院工作，他对开展关于另类疗法的临床试验十分感兴趣。Ansari 医生向该公司提议开展一项时长为 3 个月的预试验，并从当地招募 20 名身体健康的老年人作为受试者。Ansari 医生同意帮助公司拟定试验方案，并随后向所在医院的 EC 递交了试验申请。

#### **临床试验保险和赔偿——案例 2**

Mori Koyama 博士是一名骨科专家，在一家知名的大学医院工作。最近，博士和其他骨科的同事研发了一种生物可注射骨水泥。当将新型骨水泥注入裂开的脊椎腔时，这种骨水泥会使脊椎更加强健，并支持脊椎以免再度裂开。还能帮助此类病症的患者预防或减轻痛苦。目前只有一种类似骨水泥可以使用。但是，市面上骨水泥中的生物含量比 Koyama 博士所研制的要少，治愈时间也更长。Koyama 博士使用动物进行了多次临床前试验，收效良好。现在他希望能在病人身上进行此类骨水泥的临床试验。因此他整理了所有必要文件，如试验方案和知情同意文件，并向所在医院的 EC 提交了申请。

#### **临床试验保险和赔偿——案例 3**

Bing Huang 医生是医学院的顾问医师。一家国际医药公司的市场部最近与他联络，询问他是否愿意成为一项临床试验的主要研究者。这项试验旨在研究患者对该国内三种已注册的皮质类固醇药物的偏好和使用感觉。待测药物将通过鼻腔对患有长期季节性变应性鼻炎的受试者进行治疗。Huang 医生审查了试验方案，并注意到选择标准中包括男性和非孕妇、非哺乳期女性、年满 18 周岁且患有变应性鼻炎（长期性或季节性）两年以上。每位参加试验的患者都要以随机方式接受单次量的供试品治疗，并在 15 分钟后施用另一种供试品。试验药物将与两种不同药物一起分别进行实验。随后，每位受试者都会收到一份偏好调查表，调查结果将用于评估。Huang 医生认为试验非常简单明了，因而将其他相关文件和一份申请提交给所在医院的 EC。

### 临床试验保险和赔偿——案例4

Karen Gutter 博士是一家私人教学医院的资深外科医生，也是一名肝脏移植手术专家。她研发了好几款新的外科手术，特别是针对健康肝脏捐赠的手术。因此，该收拾并发症发病率降低了 70%。Gutter 博士现在致力于使用一种新的小型外科器械进一步改进移植过程，这样就能降低手术过程中的血液流失。这项预试验中有五名肝移植捐献者，而 Gutter 博士成为试验的主治医师和主要研究者。EC 申请完成后，Gutter 博士确定 EC 在两周内的下次会议中将通过此项试验。

#### 对临床试验保险——案例1的评论

在这个案例中，申办企业计划进行对 20 名老年受试者进行新入参浓缩萃取物的实验。人参萃取物作为一种传统疗法，已经流传了几十年甚至几个世纪。尤其是在较为年长、病弱等生命日渐衰弱的人群中。也许会有人因此认为人参是有证可查的安全中药萃取物，而广泛的使用范围也表明了人参的安全性。有事实根据的人参副作用包括焦虑、兴奋、注意力无法集中、血糖降低及出现类似雌激素的效果。据报道，还出现过哮喘和血压升高的症状。但是，此次的人参供试品与以往所用的人参萃取物有所不同，新的供试品经过提纯，并且高度浓缩。这种新型人参萃取物在人体中的副作用尚未明确，因此其风险可能大于动物试验的风险。事实上，EC 要求申办方提供临床试验赔偿协议和有效保险单副本。

**注意：**EC 也要求提交供试品生产的临床预科试验的安全数据和详情。EC 认为对老年人来说，这项临床试验的风险过高，因而要求将初始受试者定为年轻健康人群。

#### 对临床试验保险和赔偿——案例2的评论

Koyama 教授和他的同事研发出一种新的生物可注射骨水泥，为脊椎断裂的患者预防或减轻痛苦。EC 申请中描述了面向受试者的骨水泥试验。EC 成员认为临床预科试验的数据及对骨水泥的技术说明恰到好处，完全阐明了该骨水泥首次对象为人的临床试验的所有主要安全问题。但是这次试验的风险大于最低风险。因为这是一次由研究者发起的实验，而且大学必须为所有潜在赔偿负责，因而 EC 按照当前机构政策的要求，请研究者提交一份有效临床试验保单的复印件。

**注意：**医疗设施临床试验保险的费用通常要高于药品试验。在机构主要临床试验保单中，可能会将医疗设施排除在外。

### 对临床试验保险和赔偿——案例 3 的评论

Huang 医生提交了一份 EC 申请，以开展对三种已注册的皮质类固醇的研究。为了使试验更加明确，每种皮质类固醇都被贴上了用于治疗鼻炎的标签，但这三种药还未曾混合使用过。EC 讨论了这项计划，并确定由于该试验要进行组合治疗，因而试验风险高于最低风险。EC 请申办方出示赔偿和临床试验保险责任的主要原因在于：普通机构健康计划条例中并未涉及日常护理，而受试者由于参加了试验，他们可能会需要日常护理。

**注意：**与采用其他医疗体系的国家相比，临床试验相关赔偿问题在效率高、公共医疗费用低的国家会产生不同影响。

### 对临床试验保险和赔偿——案例 4 的评论

Gutter 教授是肝脏移植手术专家。她正在研究一种新的肝脏移植手术过程，也许会降低手术中的出血量。预试验有五名肝脏移植捐献者。这项试验风险较高，因为该试验是以健康人为受试者，测试一种新的外科手术在部分肝脏移植手术中的作用。手术本身的风险较高，而且并未证实新的外科手术有益于受试者且保证安全。一些机构认为必须为类似研究者——发起某项外科手术试验的人购置保险，但其他机构并不赞同。当地政府和机构规章制度会使 EC 做出此类决定，但理想的方案是由机构处理所有赔偿事件。

**注意：**如果没有任何赔偿保证书和保险单，则应以书面知情同意表向潜在受试者告知后果。“如果受试者在试验过程中受伤，机构将不会承担经济赔偿或医疗费用。”

### 必要的临床试验文件——案例

本页的案例与必要临床试验文件有关。EC 应该采取何种态度呢？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **必要的临床试验文件——案例 1**

Sarko Kwabean 医生是一名初级医师，在首都最富盛名的大学医院工作。一家大型医药公司与他接洽，邀请他成为一项多国骨质疏松临床试验的试验者。Kwabean 医生接受了邀请，他将在下周五飞往南非 Johannesburg 参加一个研究者会议。这是他首次来到南非，因而感到十分骄傲。将有 23 人参会。五名申办方员工、一名中央试验室的服务商、一名 GCP 教员、十一名研究者和五名研究护士。会议持续了整整两天，大部分讨论都与临床试验、诊断标准、GCP 和其他主要临床试验文件有关。申办方是一家美国的公司。按美国食品和药品管理局规定，他们要求每位研究者都签署一份利益冲突表格。Kwabean 医生举手并问道，“我们为什么要签署利益冲突表？我们不是美国公民，而且我们在美国境外开展试验。”一位较为资深的研究者不客气地打断他说，“我想这是您第一次参加临床试验吧？你知道，利益冲突表被视为一份重要的临床试验文件，因为我们必须要确保自己没有任何利益冲突，否则将有可能歪曲试验过程中得到的数据。事实上，我们机构的 EC 也要求在提交签署过的利益冲突表后，才会开始 EC 申请的审查过程。Kwabean 医生签署了利益冲突表，并拿回一份复印件以便回去后提交给所在 EC。虽然他已经提交了 EC 申请，但他仍将提交利益冲突表。

#### **对必要的临床试验文件——案例 1 的评论**

在 Kwabean 医生从 Johannesburg 后回来的第二天，医学委员会全体成员召开了月会。这是 Kwabean 医生第一次参加委员会会议。在会议开始前，Charles Msrah 前来祝贺 Kwabean 医生被邀请参加这项多国骨质疏松临床试验，他说：“您知道，我被任命为新一届 EC 主席。我研究的第一个项目就是您的 EC 临床试验申请。申请中的每一项安排都很合理，但您为何要签署美国 FDA 利益冲突表呢？我们的管理部门或机构并无此项要求啊。我认为从您的立场出发，这是一个错误。如果您愿意，我明天就将签名的利益冲突表返还给您。”Kwabean 医生看起来很惊讶，他说：“噢！谢谢您。”但是他在安静地思索：这是否表明不同国家的要求不同？真奇怪。

注意：一些国家要求具备某些临床试验文件，但其他国家并无此项要求。

### 临床试验注册——案例

以下几页的案例与试验注册有关。EC 应该采取何种态度呢？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **临床试验注册——案例 1**

Bernard Registrar 博士计划开展一项多中心的、由研究者发起的糖尿病临床试验，该试验将由三个国家八个城市 17 个研究所中的研究者开展。每个研究所都拟定了协议和预算。当前重点是填写每个研究所的 EC 申请表——总共应填写 17 份不同的申请表，每个研究所的员工都要花费四天时间填写表格。Registrar 博士想道：“整整六十八个工作日！为什么所有的 EC 不能使用相同的 EC 申请表呢？我们需要更加标准化。”他的一名员工进入办公室，告诉他有一份 EC 申请表明确引用了临床试验注册事宜。这份 EC 申请要求该试验在进行 EC 审核前先进行本地试验注册，这样就能获取并证明认证信息。这项要求背后的根本原因在于“潜在受试者可能会通过试验注册表来确认面向受试者的潜在试验。”Registrar 博士闭上眼，叹息说：“就是这个问题。”

#### **临床试验注册——案例 2**

Steven Swan 医生已担任代理 EC 主席一周时间。在大学医院的个人办公室内，他阅读着下次 EC 审查会议的申请。他感觉很满意，因为这是他首次应邀担任 EC 主席。EC 秘书 Svennis Ericsson 将一个电话转接给 Swan 医生。“您好，我叫 Paula Editora，是科学透视杂志的一名医生。我们收到您大学里 Lisa Stin 医生的来稿。我们对她的来稿非常感兴趣，并决定将文章发给三名外聘审阅者。Sting 医生将她的试验邮寄给本地试验注册处，而且还提交了通过审核的 EC 申请详细信息。一切都很正常，但我们想通过您这里的 EC 记录核对一下 EC 申请 ID 号和试验注册机构所公布的审核日期。Swan 医生，您能否在核对这些信息之后给我回电？我的电话号码是 123459。谢谢您的帮助。”

#### **对临床试验注册——案例 1 的评论**

Registrar 博士非常焦虑，因为他开展的多国临床试验中，一个 EC 申请要求该试验应先在本地进行注册，再交由 EC 审核。这样就能获取并证明注册信息了。他从没听说过这样的要求，因而他决定致电本地 EC 主席 Anne Straight 医生，和她讨论并阐述这项古怪的 EC 要求。

Straight 医生回答：“我无法直接回答您的问题，因为我从没听说过这样的要求。事实上，我连想都没有想过。我们的书面程序要求受试者招募广告中的所有文本都必须交由 EC 审查批准。但是注册表算是广告吗？我认为这应由本地 EC 决定。”

但是我们知道潜在受试者通常会通过公共注册表寻找潜在试验。事实上，您提出的问题在很大程度上是一个伦理问题，因为网络上的文本通常为英语，而并无当地语言文本，如西班牙语。非常抱歉，但我无法直接答复您的问题。下周末我将去Barcelona 参加一个研究伦理会议，如果顺利的话，我会在返回后给您反馈。但是现在我至少可以告诉您：您必须遵守所属EC 的规定。Registra 教授，我下周会与您联络。”

**注意：**这个案例中阐述了一个与临床试验注册有关的，可能是一个很新颖的伦理问题。发布的试验注册表信息到底仅仅是一项监管条例或出版方针呢，或者同时还是一条试验招募广告呢？

### 对临床试验注册——案例 2 的评论

Swan 医生是代理 EC 主席，来自科学透视杂志的 Paula Editora 医生曾与他接洽。Editora 医生希望将注册表上的 EC 申请 ID 号和审查日期与 EC 记录进行核对。原因在于，该杂志正在审查一篇关于该试验的手稿。Swan 医生给 EC 秘书 Svennis 打电话，要求他协助此事。Swan 医生心存疑惑：“如果我发现该试验并未通过 EC 审查，或日期、EC 申请 ID 号与记录不符的话，我该怎么办？如果那样的话，我必须等到下周 EC 主席返回再做决定。”Svennis 再次打电话证实注册表细节与 EC 记录相符。几分钟后，Editora 医生就收到了 Swan 医生的电话。

**注意：**如本案例所示，可使用试验注册信息核对相关试验的重要细节。但是这个案例也引起了很多关注。要求审核信息的人身份可靠吗？EC 在对试验保密的前提下，可以向第三方披露哪些信息？

### 临床试验结果的传播——案例

本页案例与临床试验结果的发布有关。EC 应该采取何种态度呢？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **临床试验结果发布——案例 1**

Hans Beck 医生跳上一辆绿色的小型公共汽车，准备去地区老人医院上班。他依稀认得坐在前排的一个人，并对她点头致意，但却想不起她的名字。坐下后他开始阅读最新的医学会报纸。噢！Land 医院在招聘老年疾病顾问呢。我必须去应聘，他想。他感到有人拍他的肩膀，抬头一看，是那位眼睛湛蓝、坐在前面的女士。“您好，Beck 医生。这天气可真糟糕，而且预计还会一直持续到下周呢。我们以前见过。我叫Gretel Graf，是医院 EC 的秘书。我只是想提醒您，您关于老年痴呆症的临床试验在一年前结束，但尚未完成最终报告。我给您发送了三封提示信。请问您可以尽快完成报告吗？Beck 医生，我们 EC 计划在下月进行内部审核，如何审核组发现这篇未完的报告的话，恐怕会产生负面影响。”Beck 医生有点吃惊，又有些沮丧。这位女士竟然在很多人都能听到的场合下对他讲这些话。他严肃地回答道：“那项试验并不成功，因此无法完成报告。而且我还有很多重要的事情要做，而那篇报告对任何人都毫无价值。”汽车停在医院门口，Beck 医生快速跳下车，走上了风雨交加的人行道。

#### **对临床试验结果发布——案例 1 的评论**

Beck 医生进入办公室时电话仍在作响。打电话的是 EC 主席，他非常生气。“请问您能否在今天下午 6 点之前提交老年痴呆症临床试验的最终报告？这还需要我提醒吗？医院针对试验结果发布有非常严格的规定。试验结果最晚要在试验结束后 6 个月内上报，并使用 EC 内部网站上的特定 EC 表格。这样要求有三个理由，跟试验成功与否并无关联。我们的机构切实感到受试者有权获知试验结果，本地社区应该知道在本地医院中开展的研究类型，而国际研究群体应该被告知试验结果，不管试验成功与否。您的报告将被发布在我们的临床试验注册网站上。您已经了解了我们的内部条例，也签署了保证遵守条例的合同。请您记住在下午六点前提交报告。”

**注意：**一些机构对试验结果发布有非常严格的规定，其他机构的规定则相对宽松。事实上，这个 EC 决定以未完成报告作为衡量不遵守条例的研究者的标准。

### 当地法律和机构方针——案例

本页案例与当地法律和机构方针有关。EC 应该采取何种态度呢？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **当地法律和机构方针——案例 1**

Bernadette Bardot 医生自离开家乡法国 Nice 以来，一直在新西兰一所大学医院里担任皮肤病医生，至今已有八年。她笑着想道：如果当初我没做决定，现在什么都不会发生。我喜欢这个国家，但是总有一天我肯定会回到家乡的。Bardot 博士研发出一种也许会防止皮肤癌（如恶性黑素瘤）扩散的产品。在进行肿瘤切除手术之前，该产品被皮下注射到医生认为癌症开始扩散的区域。该供试品在老鼠和兔子身上都获得了良好效果。与其他国家相比，恶性黑素瘤在法国的患病率较高，因而 Bardot 将其视为与她先前所在的法国医院合作的机会。她给原来在 Nice 的顾问 Jack Lamarck 教授打电话，询问在他的医院里是否有愿意参加恶性黑素瘤临床试验的皮肤病医生。Lamarck 教授在几分钟后回答说：“几年后再次接到您的电话真是太好了。在新西兰的生活怎么样？”Bardot 博士说：“很好，好极了，谢谢您。我现在正在筹备一项黑素瘤临床试验，并希望在法国，最好是 Nice 寻找一名研究者共同进行实验。您有没有合适的人选？”过了一会儿，Lamarck 博士叹了口气，说道：“噢，Bernadette，您已经离开欧洲很多年了。您也许没听说在 2004 欧洲指令对临床试验的规定吧？现在，在欧洲开展的由研究者发起的试验和企业申办的临床试验一样，在申请、监控、GCP 训练、临床试验保险、恶性事件报告等方面必须严格遵守同样规定。现在很难开展一项实验，而资金问题尤其突出。我只想告诉您欧盟和法国的地方规定，但是我可以帮助您联络本地 EC 主席进行咨询。”

#### **对当地法律和机构方针——案例 1 的评论**

Bardot 教授离开法国已有八年，因而她并未听说在欧洲在 2004 年采取的新临床试验条例——欧洲指令 2001/20。她现在有机会在 Nice 的医院的与 EC 主席讨论这些条例和要求了。在与 EC 主席交谈之后，Bardot 医生决定按照计划开展试验。因为她能确保有私人赞助这次试验。她相信自己可以在法国开展这次试验，因而立即与她在 Nice 的新合作伙伴一起，开始着手准备 EC 申请。

**注意：**每个管辖区域中都有自身统治法律和条例，在向管理部门和/或当地 EC 申报临床试验时必须遵守这些法律和条例。

### 按比例原则的 EC 审查：快速/全面——案例

以下几页的案例与快速或全面 EC 审查有关。快速审查就已足够吗，还是需要开展全面审查呢？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **按比例原则的 EC 审查：快速/完全——案例 1**

Sam Carter 医生在周日总是很繁忙，有许多病人都在周日前来他的诊所就诊。更糟糕的是，他知道这段时间漫长而难熬，尤其是在空调失修的情况下。他没有多想这一天接下来要发生的事情，转而开始阅读秘书放在他办公桌上的文件。在他按次序阅读每个文件时，一家医药公司发来的大量文件吸引了他的注意。他目前正为这家公司开展一项临床试验。文件中包含两个报告，看似都与他作为试验者参与的临床试验有关。他慢慢地阅读这些报告，并惊奇地发现报告信息显示，临床试验中的一些受试者出现了不良事件——他现在正为这项试验招募病人。第一篇报告与一名女性患者有关，她在服下试验药物后死于车祸，而她本人正是司机。Carter 医生慢慢地揉着额头，继续读第二篇报告。第二篇报告中涉及其他两名受试者。一名 41 岁的男性自杀了，一名 27 岁的女性长期患有 II 型糖尿病，也突然死亡了。报告中继续说道，所有死者都参加了根据相同试验方案组织的临床试验，但这次试验是在一家欧洲研究所中进行的。在 Carter 医生继续阅读时，他忽然松了一口气，因为他读到了医药公司医疗顾问的声明，顾问说据欧洲研究所的试验者总结，患者死亡和试验药物间并无关系。Carter 医生快速看了一下手表，走出办公室并对秘书说：“请为我准备一份提交给 EC 的报告，我来签字。”说着，他轻快地走出诊所。

#### **按比例原则的 EC 审查：快速/完全——案例 2**

Steven Groth 医生是一项多中心、开放式临床试验的研究者，这项试验为期两年，主要研究慢性乙型肝炎。现在要求 Steven Groth 医生为这项试验再招募十名受试者。要求每个病人在第一年要到医院门诊部至少 20 次。Groth 医生向所在医院的 EC 提交了初始试验申请，并通过了审核。在招募到第一个病人六个月后，Groth 医生接到了该试验申办公司的医疗顾问的电话，并告知他公司希望能修改这项试验的方案。医疗顾问解释说，这次改动只是微调，将病人去往医院门诊部的次数从 20 次增加至 26 次。Groth 医生将修改后的方案提交至所属 EC。

### 按比例原则的 EC 审查：快速/完全——案例 3

Lars Strong 是一个心胸外科医生。他刚刚从美国的一个研讨会回来。这个研讨会是关于治疗动脉粥样硬化斑块的新治疗方法。在那里，Strong 医生遇到了 Bush 医生，他们在医学院就认识了，是很好的朋友。Bush 医生告诉 Strong 医生他现在正在 Academia 大学进行一项很有前景的研究。这项试验旨在研究动脉粥样硬化斑块，而且正在寻找愿意与他合作开展实验的研究者。Bush 医生认为 Strong 医生是合适的人选，会对试验有很大帮助。Strong 医生觉得十分幸运，他同意了参加试验。在他离开研讨会之前，Bush 医生告诉 Strong 医生说他已经将试验方案提交给所在 Academia 大学的 EC，而且也顺利通过了 EC 审核，没有什么明显问题。Strong 医生应该简单地向本地 EC 告知这一情况，这样他们也会“不假思索地同意”或通过他的 EC 申请，因为 Academia 大学已经通过了这一申请。

### 对按比例原则的 EC 审查快速/完全——案例 1 的评论

这一案例与临床试验的严重不良事件报告有关。Sam Carter 医生正在进行一项国际性的、由企业申办的临床试验，而且在任何试验中心发生的任何严重不良事件都应向每个试验研究者汇报。在这个案例中，由申办企业向研究者报告此类情况——这是公布信息的普遍方式——并包括两个严重不良事件：两例死亡事件。但是，申办企业的医疗顾问称在两例死亡患者所在的欧洲研究所内的研究者认为，两例死亡与试验药物并无关系。因此，显然并不能将这两例死亡归因为由 Carter 医生招募受试者并监察的试验有较高风险。Carter 医生的反应很正确。例如将含有两例死亡的报告提交给当地 EC 以确保对此事能独立审查并得出结论。EC 主席决定开展全面审查。

**注意：**有时每年提交给 EC 的关于大型多国试验的严重不良事件报告多达 10,000 份，涉及 100 个企业申办的试验。本案例中的 EC 主席审查了所有提交的不良事件报告，但只对与治疗相关的不良事件进行全面审查，而不会对与治疗无关的不良事件进行全面审查。

### 对按比例原则的 EC 审查：快速/完全——案例 2 的评论

药物试验的申办企业通知 Groth 医生说，决定要修改试验计划。将受试者去往医院的次数增加到 26 次，而非原始试验方案中确定的 20 次。对试验方案的任何改动都应该交由 EC 审查；而且只有在获得 EC 书面同意后才能修该试验。这就是 Groth 医生将修改后的方案提交给 EC 的原因。EC 主席认为增加受试者的到访次数就会增加临床试验过程的次数，进而增加了受试者的风险。因此他决定应进行全面 EC 审核。一些受试者也可能认为增加到访次数会使他们难以继续参加试验。EC 批准了修改后的知情同意表，随后交由每个受试者签字确认。

**注意：**这个案例十分普遍，例如，方案的修改。如果修改后的方案可能增加受试者的风险，或可能对受试者产生伤害，则要求进行全面 EC 审查。知情同意通知通常需要修改，且必须在更改试验前由每个受试者签字确认。

### 对按比例原则的 EC 审查：快速/完全——案例 3 的评论

Strong 医生的朋友邀请他参加一项由研究者发起的临床试验，研究一项外科手术过程。他的朋友说，这项试验方案已获得 Academia 大学 EC 的批准。Strong 医生由此相信他的 EC 将“不假思索地同意”或通过他的 EC 申请，因为他朋友所在大学的 EC 已经通过了这项申请。但是本地 EC 主席不同意进行快速审查，因为在 Academia 大学和本地机构之间并无相互接受 EC 审批的相关规定。两个机构间的医疗实践、研究者的经验、受试者人群和其他因素都可能有很大差异。因此需要对方案进行全面审查以确保第二个机构也认为该方案符合伦理道德。

**注意：**这个 EC 申请案例并不常见。但是需要强调的是，本地 EC 应该对人类干预性研究执行全面审查，并仅在与其他机构订立正式书面协议后才能接受其他 EC 的意见。例如下设几家机构的中央 EC 或两家独立机构所订的 EC 协议。

### 连续审查——案例

本页案例与连续审查有关。EC 要求采取哪些措施？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### 持续审查——案例 1

两年前，Stella Simpson 博士开展了一项单中心、随机性且设盲的肺癌临床试验，以研究两种最近注册的抗癌药物组合使用的疗效。她为了这项试验日夜操劳。令她满意的是，在试验要求的 120 名患者以外，她又多招募到 76 人，而且试验时间也相应延长了 18 个月。在例行晨间巡查病房之后，Simpson 医生在医院餐厅迅速地吃了早餐，并开始阅读她订阅的肿瘤学科学杂志。Simpson 医生忽然开始咳嗽，她的脸色刷地白了。她阅读文章中的临床试验开始与她正在开展的试验一摸一样。但是研究者能够证实组合治疗的效果略好于标准疗法，有 55% 的病人都对组合疗法有所反应。Simpson 注意到这篇文章的第一作者是一位以前的住院医生，这位医生两年前离职并前往一家欧洲大型国家癌症中心工作。“我该怎么办呢？”她想。“而且我今天必须完成年度 EC 试验持续审查进度报告。如果我将欧洲的试验结果通知 EC，EC 会停止我的试验吗？”

#### 对持续审查——案例 1 的评论

现在是 Simpson 医生一生中最糟糕的时刻。一个以往与她合作的医生剽窃了她的试验方案，并在一家知名的国际癌症期刊中刊登了试验结果。Simpson 医生思索着，接着想起被窃用的方案事实上并非最终方案；她在那个“强盗”前往欧洲后修改了基因组学和蛋白质组学的方法论。Simpson 医生在她的 EC 持续审查报告中写道：“让我欣慰的是，我在最近出版的刊物中找到了一篇文章，这篇文章内的试验的研究设计几乎与我正在开展的临床试验一摸一样。那项试验显示了组合疗法优于传统疗法，有 55% 的患者都对这项疗法有所反应。这意味着我的大部分参加试验的病人都会受益于此次试验。此外，我们的试验与文中涉及的试验有所不同，因为我们可以使用重要的生物标记，这样就能标明有反应者/无反应者的特性。”EC 主席在回复信件中写道，这项试验必须继续进行，因为这项试验明显有利于受试者，而且这项试验的方案的科学价值比原先预计的要高。主席也赞扬了他们在招募病人时的高效率。

**注意：**关于实验药物的新知识会激发对于一项临床试验价值的重新评估。新发布的其他类似试验的结果可能会有正面或负面效果。EC 持续审查报告是重新评估时的常规检查点之一。

### 试验的可接受性——案例

以下几页的案例与试验的可接受性有关——例如试验设计和试验的科学价值。每个案例的试验设计中存在问题吗？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **试验的可接受性——案例 1**

Susana Soares 医生是一名内分泌医师，就职于一家繁忙的地区医院。他已经从事这一职务 5 年有余。最近，Soares 医生受邀作为一家大型医药公司的研究者，并针对患有 2 型（非胰岛素依赖型）糖尿病的患者，开展一项治疗糖尿病的新型药物的 III 期临床试验。她要求申办企业将试验方案和研究者手册发送过来，这样她就能在做决定之前审查这项试验。第二天她就收到了试验文件。Soares 医生在方案中注意到这是一项随机型的 III 期双盲试验，将新注册的口服治疗糖尿病的药物与现在使用的治疗方法进行对比。此外，她还注意到这是一项多国的全球性试验，共招募 100 名病人，并要求她招募 10 名病人。更为重要的是，她注意到招募到的病人必须先经历为期 2 周的洗脱期，包含对饮食的规定和运动，在这以后，他们将随机进行试验治疗或对照治疗。Soares 医生认为这项试验简洁明了，因而与申办企业联系，表明自己愿意参加实验。同时，她要求申办企业发送剩余的试验相关文件。如知情同意文件。在收到所有的必要文件之后，Soares 医生向所在医院的 EC 提交了申请。

#### **试验的可接受性——案例 2**

Jose Hernández 医生是一名在大型地区医院工作的医师。几天前，他曾与一家大型跨国医药公司的代表 Silvia Calusi 通过电话谈论了一项临床试验，最近这位代表前来造访。Silvia 来到 Hernández 医生的办公室时，她招呼道：“您好。我阅读了一项肺炎研究的研究方案和文件，现在想和您讨论一下这项研究。在我们继续讨论研究详情以前，您能否签署这项保密协议？”她递给 Hernández 医生一支钢笔，Hernández 医生快速地签署了文件。之后，Silvia 和他一起简要查看了试验方案。Hernández 医生注意到，这项试验是随机对照的临床试验，试验中将对比肺炎的传统抗生素疗法和最新疗法间的区别。在随机分配病人之前，会有为时不长的准备期。前两天不会为病人提供任何药物，这样就能进行微生物实验以确定诊断结果。在此之后，每位病人将会被随机分配，进行传统药物治疗或新型试验药物治疗。在一起看完剩余的方案之后，Silvia 要求 Hernández 医生阅读研究者手册和其他文件，并向她告知自己是否愿意参加实验。Hernández 医生随后阅读了剩余方案和其他文件，通知了 Silvia，并决定向所在医院 EC 提交申请。

### 试验的可接受性——案例 3

ACME 现在正在美国生产并销售由管理部门批准的药物，这项药物治疗良性前列腺肥大。虽然这种药物十分安全，但会产生有趣、普遍但无害的副作用——这种药物会刺激头发生长。研发这种药物的医药公司正处于药物的开发阶段，他们希望能开展一项多中心 IIIb 期的开放式临床试验，以研究这种供试品的新适应症。ACME 联络了一家大学医院的皮肤病医师 Daniela Massironi 医生，询问他是否愿意作为这项试验的研究者。Massironi 医生审查了试验报告和与这种药物的可观测副作用和毒性的信息，以及为了研究新适应症所进行的其他研究。Massironi 医生同意作为一名研究者参加试验，随后向所在医院 EC 提交了申请。

### 试验的可接受性——案例 4

一家医药公司在日本销售一种治疗高血压的药物，这种药物已通过审批。现在日本的医生已经可以使用这种药物进行治疗，但是其他国家规定的药物使用剂量比这种药物多一倍。迄今为止，还未上报任何与使用这种治疗高血压药物有关的不良事件。现在，医药公司希望能在日本销售相同的高血压治疗药物，但根据世界标准，剂量将比现在出售的药物增加一倍。因为日本的监管机构禁止进行两倍于现行药物剂量的临床试验，这家医药公司希望能在其他没有此类规定的国家开展这项试验。这家公司联系了一位在南非一家大学医学机构工作的医师，这名医师愿意成为这项多中心、国际性试验的研究者，来进行这项研究含量较高的高血压治疗药物的疗效和安全性的试验，这项试验需要 300 名受试者。Victor Stone 医生就是与医药公司合作的研究者，在审查了试验方案及其他试验文件后，Stone 医生决定向 EC 提交申请。

### 对临床试验结果发布——案例 1 的评论

这一案例讲述了 Susana Soares 医生的一项 III 期糖尿病药物的试验，Susana Soares 医生是一名内分泌医师，她是这项试验的研究者。在 EC 审查会议中，所有成员都对受试者首先要进行的两周“洗脱期”表示担心，因为在这两周期间会对病人进行饮食和运动规定，并且不提供任何治疗糖尿病的药物。EC 成员要求研究者提交进一步解释，以说明洗脱期是如何影响病人和他们的糖尿病情况的。

**注意：**只要在临床试验设计中包含“洗脱期”环节，EC 成员就应保持警惕并考虑不为病人提供任何治疗所产生的风险。研究需要持续服药的疾病的临床试验——如严重哮喘病——不应使用此类“洗脱期”设计。

### 对临床试验结果发布——案例 2 的评论

Jose Hernández 医生正在准备一项企业申办的、研究肺炎的临床试验，而且他已经向本地 EC 递交申请。这项试验为随机对照试验，旨在对比传统抗生素药物与新型药物在治疗肺炎方面的疗效。在 EC 审查会议期间，一个会员注意到在随机将受试者分配至两个治疗组之前，会有为期两天的“准备期”。这个 EC 成员指出，本地标准的医疗试验在诊断室就会使用抗生素药物进行治疗，因而在开始治疗前的等待两天不符合伦理道德规范。出于这个原因，这一方案未通过 EC 审查。

**注意：**“准备期”即在进行临床试验之前不采取任何治疗措施的时间。通常适用于不适合或非依从性受试者。每个健康护理机构的肺炎标准治疗方法都有所不同，因而试验设定也应符合其他机构的标准。

### 对临床试验结果发布——案例 3 的评论

一种治疗良性前列腺肥大的药物经证实会产生有趣的副作用。这种药物看来会刺激头发生长。Daniela Massironi 医生是一名皮肤病医师，她同意作为研究者参加一项 IIIb 期开放式临床试验，旨在研究这种药物新适应症。她向所在机构 EC 提交了申请。EC 审查中，最受关注的是开放式的试验设计，而且 EC 立即决定应该采取更好的试验设计，如随机型双盲试验。EC 要求提供修改后的协议。

**注意：**一项开放式临床试验即研究者和受试者都了解正在进行的治疗。开放式临床试验有时不可避免，但是在大部分情况下可以采取盲性设计。如本案例所示，尤其是在 III 期验证性试验中，应避免采取开放性试验。

### 对临床试验结果发布——案例 4 的评论

Victor Stone 医生是南非的一名心脏病专家，他愿意参加一项由日本公司申办的高血压治疗临床试验，而且 EC 正在审查他提交的申请。EC 审查会议期间，大家达成了一致意见：该药物已获得批准在日本使用，但获批药物的含量要低于试验药物的含量。EC 成员认为在药物的安全性方面存在隐患，因为之前得到的药物使用经验均来自含量较少的药物。而含量较高的类似药物在本地也有售，因此 EC 成员仍然认为潜在风险较低。EC 决定该试验的前三名受试者应在医院环境内接受试验治疗，而且 EC 会在审阅这三名患者的安全报告之后再批准完整的试验方案。

**注意：**进行收集少量患者安全数据的适应性试验能有效减轻 EC 成员对试验安全性的担忧。

### 试验修订——案例

本页案例与试验修订案有关。EC 要求采取哪些措施？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **试验修订——案例 1**

Ben Bolt 医生是一项多中心、随机型、双盲性安慰剂临床试验的研究者，这项试验旨在研究  $\beta$  2 兴奋剂对哮喘和慢性支气管炎的治疗效果。要求临床试验研究者以受试者信息表的形式向所有受试者提供 24 小时联系人和联系电话。将联系人信息提供给受试者的目的在于，受试者在面临任何与试验药物有关的问题时，可以及时与某位研究者获得联系，或在紧急情况下向某人咨询特定医学问题。在进行受试者招募时，Bolt 医生决定应该改变受试者紧急联系人的姓名。这意味着要对知情同意表进行修订。Bolt 医生认为应该联络试验申办医药公司所雇用的试验监察员。监察员为 Bolt 医生修改了知情同意表，并告知 Bolt 医生说，她将给他发送一份修改后的文件，这样 Bolt 医生就能将文件提交给 EC 进行审查。第二天 Bolt 医生就收到了修订后的文件，他准备将文件及一份附函提交给所属 EC。

#### **对试验修订——案例 1 的评论**

Bolt 医生对研究团队成员进行了微调，这意为着需要修改临床试验中受试者的联系人信息还需要更新受试者知情同意表。试验监察员更改了这些信息，并建议将修订后的文件交由 EC 审批。因此，修订被提交给 EC。EC 主席批准了知情同意表中的修改，并请 EC 秘书将修订后的知情同意表放于该试验的文件夹内。

**注意：**一些试验变动也许不需要交由 EC 审批。但影响到知情同意表内容的微调则需要上报 EC，以便 EC 针对修改后的表格进行审批。

### 不良事件报告——案例

以下案例与不良事件报告有关。EC 应该采取何种措施呢？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **不良事件报告——案例 1**

Estrada Solano 教授是一名心胸外科医生，在一家非常繁忙的医院工作。他最近正在开展一项由研究者发起的临床试验，旨在研究一种新研发的心脏起搏器。试验期间，Solano 教授使用新型心脏起搏器在六周时间内为 10 名患者进行了手术。在完成 10 例心脏起搏器植入手术的两周以后，有两名患者出现了严重不良事件。其中一位患者出现了危及生命的血液动力问题，需要进入加护病房进行护理，另外一名患者出现了危及生命的肺栓塞，但现在病情已得到成功控制。两例事件的等级均为严重或恶性不良事件，而且属性与试验无关。其他八名接受新型心脏起搏器植入的患者均正常康复，而且病情仍在正常控制之下。Solano 博士在 24 小时内将两例严重不良事件报告给所在医院的 EC。

#### **不良事件报告——案例 2**

Pyatat Pourpongporn 医生是一名任职于大型医院外科部门的医师。他现在正在研究一种治疗肝癌患者的新型外科手术。过去五年内，Pourpongporn 医生对 100 名患者实施了新型手术。但是有 15 名病人死于术后并发症。在每例死亡发生的 24 小时内，Pourpongporn 医生都会将其作为严重不良事件告知所在医院的 EC。根据 Pourpongporn 医生以前向 EC 提交的信息，在他首次向 EC 提交申请时，辅助材料中就说明，通常在他的治疗过程中，在 3 个月内患有肝病疾病的病人的术后死亡率为 5%。

#### **对不良事件报告——案例 1 的评论**

Solano 教授向本地 EC 上报了同一试验中的两例不良事件；这两例事件的等级均为严重或恶性不良事件，但属性与试验无关。虽然这两例不良事件性质恶劣，但 EC 主席还是迅速审查了两例事件。两例不良事件报告中清楚地说明了在不良事件和心脏起搏器之间没有任何关系。事实上，这两位病人在开始进行试验以前就有过类似严重不良事件的经历。

**注意：**一些 EC 并不要求报告本例中所示的两例严重不良事件，因为并无证据证明这些事件与试验有关。但其他 EC 则要求报告所有不良事件。

### 对不良事件报告——案例2的评论

Pourpongporn 医生对 100 名肝癌患者实施了新型手术，其中有 15 名病人死亡。Pourpongporn 医生陆续将 15 例死亡事件报告给 EC，其中最近一次上报时间为上周。EC 主席审查了这次的最新死亡报告，并发现研究者认为死亡很可能与手术而非疾病本身相关。因为手术难度较大，持续时间较长，因而患者会出现术后腹部大出血。主席审查了此次临床试验中其他 14 例提交给 EC 的死亡报告，并发现这些患者都在手术后的几个月内死于肿瘤复发。因为最近一次报告的死亡事件与手术有关，主席决定在下次全面 EC 审核会议上进行审核。他也认为这次案例的审核对新进/经验不足的 EC 成员来说有很好的教育作用。

注意：通常规模较大的手术都会伴随较高的风险，因此很有可能出现风险收益权衡的状况。因此，应该认为有 5% 的肝癌患者在接受现有手术后会于 3 个月内死亡。现在正在等待实测肝癌死亡率，因而 EC 对此并不关注。

### 意料外问题——案例

本页案例与意料外问题有关。EC 要求采取哪些措施？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **意料外问题——案例 1**

Charles River 医生收到门诊部临床主任的紧急来电。“River 医生，您的一名患者突然病倒，而且正在昏迷之中。您现在能到门诊部吗？或者我们现在立即将病人送到 ICU？”“病人叫什么名字？是叫 *Katrina Carlsberg* 吗？她现在正在参加一项治疗哮喘病的临床试验，而且在 30 分钟前刚刚服药。立即将她送往 ICU。我会尽快赶到。”River 医生在第二天一早就向 EC 报告了此次意料外的严重不良事件。幸运的是，病人几乎完全康复，但仍处于 ICU 的观测之下。看来是因为试验研究助理忘记稀释供试品，而给病人服下的供试品比方案中要求的剂量高出五倍所致。

#### **意料外问题——案例 2**

Maxim Smirnoff 医生是一名普内科医师，在一家繁忙的医院工作。他受邀作为研究者参加一项临床试验。这项试验由一家国际医药公司发起，这家公司的研究所位于美国康涅狄格州。这是一项多中心、双盲的安慰剂对照实验，这项随机型试验旨在研究对高血压的治疗。最近，这家医药公司给 Smirnoff some 医生发送了一些事故的报告，这些报告说明有三名加拿大的受试者在研究所中没有先兆地晕倒了，并因为突然倒下而遭受了严重的脑震荡。医药公司的医疗顾问决定向 Smirnoff 医生告知这件紧急事故，因为加拿大的研究者报告说这种严重不良事件也许与试验药物有关。

#### **意料外问题——案例 3**

Louisa Coma 医生在一个周五的中午对精神科门诊部进行例行巡查。首先她会会见两位进行抑郁症临床试验的病人，接着会会见四名普通病人。她走向门诊部主管 Clara Stift，并向主管示意自己来值班了。当发现“问题”时，Clara 会习惯性地把头转向左边。她说，“Coma 医生，这里出现了问题。今天有一名受试者无法来诊。她正躺在 Grant 医院的 ICU 中。那家单位的主管希望您能给他打电话，他的电话是 84 84 84 84。”“我是 Coma 医生。请问我的病人怎么样了？为什么要将她送往 ICU？”“是这样的，Coma 医生，病人的状况不太好。她昨晚从一座桥上跳入河中，很明显她想要自杀。她现在的情况很稳定，但需要密切监察。在她口袋中的笔记本上，她写道自己是一项抑郁症临床试验的受试者，上面还记有您的联系方式。您知道她正在进行什么治疗吗？或者说，这项治疗是盲性的吗？”“我并不知道她在接受什么治疗，但我可以联系这项试验的申办方，得到反馈后回尽快与您联络。我完成两个小时的值班后就马上开车前往您的医院。”

Coma 医生立即联系了申办企业，并发现病人接受的治疗为供试品与标准医护的组合治疗。他们立即将该病人从试验中撤出。现将这起不良事件认定为意料外且威胁生命的事件，因而是严重不良事件，并且可能与供试品有关。因此应将此事上报本地 EC。

### 对意料外问题——案例 1 的评论

在本案例中，一位研究助手给病人服下了大于试验方案要求标准的供试品。这种不遵守规定的事件时有发生，例如在普通临床护理时就会发生这种状况。有时会引起损伤和包括死亡在内的长期健康影响。EC 并不会将不良事件与供试品相联系。但是 EC 会认为这种事故十分严重，因为这种事故是因违反试验方案引发，而且对受试者造成不必要的损伤。申办企业当然不承担任何责任，而且大学也为因未遵守条例而引起的必要住院治疗和额外费用购置了保险。EC 决定成立一个委员会以审查事故，并研究如何防止类似问题的发生。这里有两个主要问题：为什么会发生这种事故？为什么研究者没有在门诊部？

**注意：**EC 应该调查研究者失察的原因，并评估研究助理对试验方案的违反程度。普通临床护理中通常会发生由行为不当而引起的投诉，而通常会有预期处理此类问题的机制。同理，EC 或一个独立的委员会应时刻准备处理临床研究项目中的预期问题。

### 对意料外问题——案例 2 的评论

Smirnoff 医生刚得知他担任研究者的在临床试验中，其他研究所发生了三例与试验产品有关的严重事件。有三名高血压患者晕倒了，而且没有任何先兆，并由于突然倒地而遭受严重的脑震荡。Smirnoff 医生也知道很多治疗高血压的药物都有一定风险；很多药物可能会引发罕见但十分严重的不良事件。Smirnoff 医生认为势态紧急，想停止参加试验，并决定与申办企业的医疗顾问联络，以了解更多详细信息。他将三个不良事件上报给本地 EC，并在 AE 报告中阐释了自己的忧虑。EC 决定在 Smirnoff 医生与申办企业详谈整个事件以前，先暂停对三个不良事件的全面审查。但是，EC 主席已经决定在下次 EC 会议中提议如果此项临床试验继续进行，则为此项临床试验建立一个本地数据安全和监监察委员会。

**注意：**EC 不断处理着大量的不良事件报告，特别是具有大量样本的多国试验。

### 对意料外问题——案例 3 的评论

一位抑郁症患者正在参加一项抑郁症治疗的临床试验。在此过程中，她尝试跳河自杀。她现在在 ICU 监护之下，并逐渐痊愈。EC 主席决定在下次 EC 会议中对此次不良事件报告进行全面 EC 审查。主席也请 Coma 医生联系试验申办企业以了解供试品治疗和事故间是否有所联系。Coma 医生也受邀出席下次 EC 会议，这样 EC 就能更高效地审查这一事件。

**注意：**应严肃处理如本案例所示的预料外不良事件。EC 应该收集更多信息以确认本机构可以对此事做出正确解释并得出最佳决议。

### 试验暂停或终止——案例

本页案例与试验的暂停或终止有关。EC 要求采取哪些措施？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **试验暂停或终止——案例 1**

Carmen Lopez 医生能流利地说出六国语言，但她不仅有较高的语言天赋，还是国家著名的肿瘤科医生。事实上，所有的医药公司都希望能邀请她作为公司的研究者，因为她在大学癌症治疗中心和她位于首都市中心的私人诊所中都有庞大的病人库。Lopez 医生现在参加了多个正在进行的临床试验，其中一项是研究治疗白血病供试品的 II 期试验。她已经为这个试验成功招募到 34 名病人，其中有几位病人已有所好转，但其他病人的病情持续恶化，有几人已在试验过程中死亡。虽然 Lopez 医生还不能确定，但她强烈感受到这种供试品非常有效，因为她尚不清楚对每位病人实施的治疗类型。当她检查病情恶化的病人时，她总感觉非常沮丧，并对她所在的机构产生强烈不满。“如果供试品真的这么有效，那我们必须停止试验，这样所有的患者都能复用新型的有效实验药物，”她思考着。Lopez 医生决定致电 EC 主席 Roberto Carlos 教授。他的秘书说他正在开会，但是“他每天都会对邮件进行回复。”Carlos 教授正在 Myanmar 开会，但他仍在 10 分钟内回复了邮件。“缅甸语 Mingalaba，如果可以的话请您翻译一下，如果可以的话请您翻译一下。这次我理解了您的意思。您应该与申办企业联系以申明您的直觉，并要求他们进行中期非盲性数据分析。如果他们拒绝，EC 会在我回去后立即召开会议，这样我们就能正式要求该公 司进行分析。”

#### **对试验暂停或终止——案例 1 的评论**

Lopez 医生强烈感觉到这项白血病治疗试验的供试品非常有效，并希望能停止试验，这样就能使用新型供试品治疗所有患者的疾病了。她感到继续进行试验不符合伦理道德规范，因为新药物可以挽救生命。EC 主席 Carlos 教授建议她与试验申办企业联系，并进行中期非盲性数据分析。试验的申办企业是一家德国公司，他们对 Lopez 医生的要求反应迅速，并汇总了 78 名受试者的数据。经证实，新药物十分有效。在与管理部门联系之后，他们终止了此次试验。现在正在制定一项新方案，这样就能使用新型药物治疗所有的受试者，而且新的试验中没有对照组，是开放性试验。

注意：本案例与一列真实案例十分接近。在一项非盲性中期数据分析后，通常会有很好的原因以结束一项试验。但是要在做出决定之前对治疗代码保密，这一点十分重要。供试品与增加不良事件风险有关或如本例中所示与利益有关的情况并不经常发生。申办企业必须做出决定，而且必须征求管理部门的意见，这样就能保证各方能在暂停或终止试验之前达成共识。

### 投诉——案例

本页案例与临床受试者的投诉有关。EC 要求采取哪些措施？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **投诉——案例 1**

Bernadette Schumann 医生是一项临床试验的主要研究者，这项试验旨在对比新研发的鼻部连续气道正压通气 (CPAP) 压缩机对阻塞性睡眠呼吸暂停患者治疗的安全性能和疗效。申办方要求 Schumann 医生为试验招募六名经确诊患有阻塞性睡眠呼吸暂停的受试者。在进行测评之后，会以临时借贷的方式在试验期间为每位患者提供一台新型 CPAP 压缩机。接下来，研究者会测评受试者鼻鼾症状和生或质量的任何进展。Gerard Brücker 先生并未参加试验，他在 Schumann 医生处就诊已有几年，而且也患有阻塞性睡眠呼吸暂停。在首次确诊时，Schumann 医生告诉他说，因为医院不向病人免费提供仪器，因而他需要购买自己的鼻部 CPAP 压缩机。Brücker 先生随后发现 Schumann 医生为 Brücker 先生一位在医院相识的朋友提供了新型仪器以治疗睡眠呼吸暂停疾病。Brücker 先生十分气愤，他给医院院长和本地报刊写了一封投诉信，称 Schumann 医生偏向某些病人，并为这些病人免费提供 CPAP 压缩机。院长将这封信件的复印件转交给 Schumann 医生，而 Schumann 医生又在持续进度报告中说明了此事并上给所属 EC。

#### **对投诉——案例 1 的评论**

Schumann 医生收到病人 Brücker 先生的投诉，Brücker 先生认为 Schumann 医生偏向某些病人，并为这些病人免费提供 CPAP 压缩机，而经常来就诊的 Brücker 先生却要自费购买同样的设备。Schumann 医生在持续进度报告中将此事上报给 EC。EC 主席并未对报告中的事件进行快速审查，因为此次事件与研究伦理道德无关。但是 EC 主席仍认为应该在持续进度报告中发现此类非重要事件。因为媒体已对此事进行通报，而且未来还可能会出现“风言风语”。

**注意：**机构应建立一套处理临床受试者投诉的机制，包括受试者律师的姓名和联系方式、试验中心的独立性等，并以书面知情同意表的形式告知受试者。

### 申诉——案例

本页案例与申诉有关。EC 要求采取哪些措施？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **申诉——案例 1**

Svetlana Zhivago 医生在步行从大学回家路过中央公园时非常沮丧，甚至十分恼火。她刚刚得知她的 EC 申请被拒，因为她的受试者过少且缺乏科学依据。Zhivago 医生和她的同事在大学实验室中研制出一种重组基因生长激素。在健康志愿者身上开展的 I 期临床试验证明这种激素十分安全。现在科研组希望能以 20 名身材矮小的儿童为对象进行激素实验；其中 10 名儿童会接受活性生长激素治疗，另外 10 人会接受安慰剂治疗。以往多年试验的文件都证明在使用激素后，经激素治疗的身材矮小的儿童比未经治疗的儿童平均最少增高 4 厘米。大学的生物统计学家根据这一假设对试验的试验样品量进行的估算，并认为每组有 5 名受试者就已经足够。虽然如此，但科研组决定为每组招募 10 名受试者。这项举措是从安全角度出发，以防受试者流失率过高。在 Zhivago 医生进入公寓之前，她走到邻居 Nikitin 先生门前并敲了敲门，Nikitin 先生是 Zhivago 医生所在大学的法律顾问。他打开门。十分钟后，Zhivago 满心欢喜地回家了。Nikitin 先生告诉她大学设有一个申诉委员会，专门处理对 EC 申请的申诉和不满。这一委员会也处理欺诈和误导性事件，他们每两个月召开一次会议，而且下次会议就安排在明天。Nikitin 医生作为委员会主席，他邀请了 Zhivago 医生在上午 11 点到他的办公室并向委员会成员解释这一事件。

#### **对申诉——案例 1 的评论**

Nikitin 先生坐在家中的电脑跟前登录大学图书馆。很容易就能找到成长激素对矮小儿童治疗试验的相关信息——可能有 50 种以上出版物中都有此类信息。Zhivago 医生提供的信息看来是正确的。Nikitin 医生很期待明天的会议，因为这将是他的 EC 申诉委员会处理的第一起事件。

**注意：**EC 必须备有书面进程，这样就能以适当的方式对任何否定性决定进行申诉了。但是按照 EC 惯例，他们最后必须通过或不否决任何 EC 决议。

### 违规——案例

本页包括一位研究者未遵守相关规定的案例。EC 要求采取哪些措施？请写下您的感受，并查看我们的评论。

#### **违规——案例 1**

Ingemar Johansson 医生是一名整形手术专家医师，在髋关节置换术外科门诊工作。在过去的六个月中，他都在美国弗罗里达州一所极富盛名的教学医院进行参观考察。在 Johansson 医生外出考察期间，一位年轻的同事 Alex Fix 医生同意代替他作为研究者进行一项多国的、由研究者发起的髋关节置换术临床试验。Johansson 医生现在已经返回医院，并发现正在进行的髋关节置换术临床试验中出现一些问题。Fix 医生不仅更改了试验方案；还让受试者参与他们不应参与的试验。Fix 医生选择并实施手术的两名受试者现在处于高危风险之中，已不能再继续进行试验——其中一名身患哮喘，另一名患白血病。两名患者都未出现任何严重不良事件。但是 Johansson 医生必须按照试验协议要求将这些发现上报国际临床试验控制委员会。此外，Johansson 医生还在即将提交的持续进度报告中提及了两起违反试验方案的事件，并应所在医院的要求向本地 EC 提交了报告。

#### **对违规——案例 1 的评论**

Fix 医生在 Johansson 医生的学术休假期间将他的一项试验搞的一团糟，Johansson 医生发现后很不高兴。Fix 医生让两名弱势患者参与到试验之中，并对他们实施了手术。Johansson 医生在持续进度报告中向本地 EC 上报了两例违反试验方案的事件。大学近来建立了一个纪律委员会，以管理研究欺诈和误导。EC 主席决定将这个年度进度报告转交给纪律委员会处理。报告中的两名病人状况良好，并未出现任何与试验相关的不良事件。EC 主席决定在下次 EC 会议中讨论此次事件，这样他就能提议同意 Johansson 医生继续进行试验了。EC 主席还将在会议中提及由 Fix 医生引发的两例违反试验方案的事件，因为这表示他未遵守试验方案，而且 EC 必须处理此事。

**注意：**EC 对人类研究项目的持续审查十分重要，因为一些研究可能面临未能察觉的问题。并对风险收益平衡产生影响。











# ICH GCP E6:

临床试验全球化规范 ·

将成熟区域与新兴区域相联系起来



给予香港大学临床试验中心以用于创立伦理学指南  
的手册和无约束资金  
系由 **Pfizer** 提供