

药物临床试验伦理审查工作指导原则

(2010 年)

国食药监注[2010]436 号

二〇一〇年十一月二日

第一章 总 则

第一条 为加强药物临床试验伦理审查工作的指导和监督管理,规范伦理委员会对药物临床试验的伦理审查工作,保证药物临床试验符合科学和伦理要求,根据《药物临床试验质量管理规范》(GCP)、世界医学学会《赫尔辛基宣言》、国际医学科学组织理事会《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》,制定本指导原则。

第二条 伦理委员会对药物临床试验项目的科学性、伦理合理性进行审查,旨在保证受试者尊严、安全和权益,促进药物临床试验科学、健康地发展,增强公众对药物临床试验的信任和支持。

第三条 伦理委员会须在遵守国家宪法、法律、法规和有关规定的前提下,独立开展药物临床试验的伦理审查工作,并接受药品监督管理部门的指导和监督。

第四条 药品监督管理部门需建立对伦理委员会药物临床试验伦理审查工作的检查和评价制度,实施对伦理委员会伦理审查工作的指导和监督管理。

第二章 伦理委员会的组织与管理

第五条 组建伦理委员会应符合国家相关的管理规定。伦理委员会应由多学科背景的人员组成,包括从事医药相关专业人员、非医药专业人员、法律专家,以及独立于研究/试验单位之外的人员,至少 5 人,且性别均衡。确保伦理委员有资格和经验共同对试验的科学性及伦理合理性进行审阅和评估。伦理委员会的组成和工作不应受任何参与试验者的影响。

第六条 伦理委员会应有书面文件说明伦理委员会的组织构架、主管部门、伦理委员会的职责、成员的资质要求、任职条件和任期、办公室工作职责,建立选择与任命伦理委员会委员与秘书的程序等。

第七条 组建伦理委员会的机构/部门应当向伦理委员会提供必要的支持。设立独立的办公室,具备必要的办公条件,以确保与申请人的沟通及相关文件的保密性。

第八条 伦理委员会委员可以采用招聘、推荐等方式产生。伦理委员会设主任委员一名,副主任委员若干名,由伦理委员会委员选举产生。

第九条 伦理委员会委员应同意公开其姓名、职业和隶属关系,签署有关审查项目、受试者信息和相关事宜的保密协议,签署利益冲突声明。

第十条 伦理委员会可以聘请独立顾问或委任常任独立顾问。独立顾问应伦理委员会的邀请,就试验方案中的一些问题向伦理委员会提供咨询意见,但独立顾问不具有伦理审查表决权。独立顾问可以是伦理或法律方面的、特定疾病或方法学的专家,或者是特殊疾病人群、特定地区人群/族群或其他特定利益团体的代表。

第十一条 伦理委员会应针对新委员和委员的继续教育建立培训机制,组织 GCP 等相关法律法规、药物临床试验伦理审查技术以及伦理委员会标准操作规程的培训。

第十二条 伦理委员会应制定标准操作规程和制度,以确保伦理审查工作的规范性与一致性。内容至少包括以下几个方面:

(一)标准操作规程与伦理审查申请指南的制定;

(二)伦理委员会的组织与管理:伦理委员会的组建,伦理审查的保密措施,利益冲突的管理,委员与工作人员的培训,独立顾问的选聘;

(三)伦理审查的方式:会议审查与紧急会议审查,快速审查;

(四)伦理审查的流程:审查申请的受理与处理,初始审查,跟踪审查,审查决定的传达;

(五)会议管理:会议准备,会议程序,会议记录;

(六)文件与档案管理:建档,保存,查阅与复印。

第三章 伦理委员会的职责要求

第十三条 伦理委员会应根据伦理审查工作的需要不断完善组织管理和制度建设,履行保护受试者的安全和权益的职责。

第十四条 伦理委员会应当对申请人提交的药物临床试验项目的伦理问题进行独立、公正、公平和及时的审查。伦理委员会除对本机构所承担实施的所有药物临床试验项目进行审查监督外,也可对其他机构委托的临床试验项目进行审查。

第十五条 伦理委员会对药物临床试验进行审查监督可以行使如下权力:

- (一)批准/不批准一项药物临床试验;
- (二)对批准的临床试验进行跟踪审查;
- (三)终止或暂停已经批准的临床试验。

第十六条 伦理委员会成立后应及时向国家食品药品监督管理局和所在地省级食品药品监督管理局备案。备案时应提交如下资料:伦理委员会主任委员和委员名单(附简历)、伦理委员会章程、伦理委员会相关工作程序和制度。

第十七条 伦理委员会应向国家食品药品监督管理局和所在地省级食品药品监督管理局报告年度伦理审查工作情况。

第四章 伦理审查的申请与受理

第十八条 伦理委员会应为伦理审查申请人提供涉及伦理审查事项的咨询服务,提供审查申请所需要的申请表格、知情同意书及其他文件的范本;伦理委员会应就受理伦理审查申请的相关事宜作出明确规定。

- (一)应明确提交伦理审查必须的文件目录和审查所需的文件份数;
- (二)应明确受理审查申请的基本要求、形式、标准、时限和程序;
- (三)应明确提交和受理更改申请、补充申请的基本要求、时限、程序、文件资料的条件与要求等。

第十九条 伦理委员会在收到伦理审查申请人的申请后,对于提交的审查文件资料不齐全或不符合规定要求的,应当一次性告知伦理审查申请人需要补正的内容。

伦理委员会受理伦理审查申请后应告知申请人召开伦理审查会议的预期时间。

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

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

第二十一条 伦理委员会决定受理项目的审查方式,选择主审委员,必要时聘请独立顾问。

第五章 伦理委员会的伦理审查

第二十二条 伦理委员会应规定召开审查会议所需的法定到会人数。最少到会委员人数应超过半数成员,并不少于五人。到会委员应包括医药专业、非医药专业,独立于研究/试验单位之外的人员、不同性别的人员。

第二十三条 主任委员(或被授权者)主持伦理委员会会议。必要时可邀请独立顾问参会提供咨询意见;主要研究者/申办者可参加会议阐述方案或就特定问题作详细说明。伦理委员会秘书应归纳会议讨论内容和审查决定,形成会议记录。会议记录应有批准程序。

第二十四条 伦理委员会可建立“主审制”:伦理委员会根据专业相关以及伦理问题相关的原则,可以为每个项目指定一至两名主审委员。

第二十五条 伦理委员会审查以会议审查为主要审查方式。有下列情形之一的,可实施快速审查:

(一)对伦理委员会已批准的临床试验方案的较小修正,不影响试验的风险受益比;

(二)尚未纳入受试者,或已完成干预措施的试验项目的年度/定期跟踪审查;

(三)预期的严重不良事件审查。

第二十六条 快速审查由一至两名委员负责审查。快速审查同意的试验项目应在下一次伦理委员会会议上通报。有下列情形之一的,快速审查项目应转入会议审查:

(一)审查为否定性意见;

(二)两名委员的意见不一致;

(三)委员提出需要会议审查。

第二十七条 研究过程中出现重大或严重问题,危及受试者安全时,伦理委员会应召开紧急会议进行审查,必要时应采取相应措施,保护受试者的安全与权益。

第二十八条 伦理审查的主要内容(附 1):

(一)研究方案的设计与实施;

(二)试验的风险与受益;

(三)受试者的招募;

(四)知情同意书告知的信息;

(五)知情同意的过程;

(六)受试者的医疗和保护;

(七)隐私和保密;

(八)涉及弱势群体的研究。

第二十九条 为保证伦理审查和审查会议的质量,伦理委员会应对伦理审查质量进行管理和控制,伦理审查会议应按规定的程序和议程进行,应对审查文件进行充分讨论,确保委员对讨论的问题能充分发表各自的不同意见。

第三十条 伦理审查会议应特别关注试验的科学性、安全性、公平性、受试者保护、知情同意文书及知情同意过程、利益冲突等问题。

第三十一条 多中心临床试验的伦理审查应以审查的一致性和及时性为基本原则。多中心临床试验可建立协作审查的工作程序:

(一)组长单位伦理委员会负责审查试验方案的科学性和伦理合理性。

(二)各参加单位伦理委员会在接受组长单位伦理委员会的审查意见的前提下,负责审查该项试验在本机构的可行性,包括机构研究者的资

格、经验与是否有充分的时间参加临床试验,人员配备与设备条件。参加单位伦理委员会有权批准或不批准在其机构进行的研究。

(三)参加单位伦理委员会审查认为必须做出的修改方案的建议,应形成书面文件并通报给申办者或负责整个试验计划的试验机构,供其考虑和形成一致意见,以确保各中心遵循同一试验方案。

(四)各中心的伦理委员会应对本机构的临床试验实施情况进行跟踪审查。发生严重不良事件,所在机构的伦理委员会应负责及时审查,并将审查意见通报申办者。基于对受试者的安全考虑,各中心的伦理委员会均有权中止试验在其机构继续进行。

(五)组长单位对临床试验的跟踪审查意见应及时让各参加单位备案。

第六章 伦理审查的决定与送达

第三十二条 伦理审查会议以投票表决的方式作出决定,以超过到会委员半数意见作为伦理委员会审查决定。

第三十三条 伦理委员会在作审查决定时,应符合以下条件:

- (一)申请文件齐全;
- (二)到会委员符合法定人数的规定;
- (三)遵循审查程序,对审查要点进行全面审查和充分讨论;
- (四)讨论和投票时,申请人和存在利益冲突的委员离场;
- (五)未参加审查会议的委员不得由其他委员代替投票。

第三十四条 批准临床试验项目必须至少符合以下标准:

- (一)对预期的试验风险采取了相应的风险控制管理措施;

- (二)受试者的风险相对于预期受益来说是合理的;
- (三)受试者的选择是公平和公正的;
- (四)知情同意书告知信息充分,获取知情同意过程符合规定;
- (五)如有需要,试验方案应有充分的数据与安全监察计划,以保证受试者的安全;
- (六)保护受试者的隐私和保证数据的保密性;
- (七)涉及弱势群体的研究,具有相应的特殊保护措施。

第三十五条 伦理委员会的审查意见有以下几种情形:

- (一)同意;
- (二)作必要的修正后同意;
- (三)作必要的修正后重审;
- (四)不同意;
- (五)终止或暂停已经批准的临床试验。

第三十六条 伦理委员会秘书应在会后及时整理会议记录,并根据会议记录和审查结论形成书面的伦理审查意见/批件。伦理审查意见/批件应有主任委员(或被授权者)签名,伦理委员会盖章。伦理审查意见/批件的信息包括:

(一)基本信息

1. 试验项目信息:项目名称、申办者、审查意见/批件号;
2. 临床试验机构和研究者;
3. 会议信息:会议时间、地点、审查类别、审查的文件,其中临床试验方案与知情同意书均应注明版本号/日期;

4. 伦理审查批件/意见的签发日期;

5. 伦理委员会联系人和联系方式。

(二)审查意见和决定

1. 审查决定为“同意”时,同时告知伦理委员会实施跟踪审查的要求;

2. 审查决定为“作必要修正后同意”和“作必要修正后重审”时,详细说明修正意见,并告知再次提交方案的要求和流程;

3. 审查决定为“不同意”和“终止或暂停已经批准的临床试验”时,必须充分说明理由,并告知申请人可就有关事项做出解释或提出申诉。

第三十七条 伦理审查意见/批件经伦理委员会主任委员(或授权者)审核签字后,应及时传达给申请人。

第七章 伦理审查后的跟踪审查

第三十八条 伦理委员会应对所有批准的临床试验进行跟踪审查,直至试验结束。

第三十九条 修正案审查是指对试验过程中试验方案的任何修改的审查。试验过程中对试验方案的任何修改均应提交伦理委员会审查批准后方可实施。伦理委员会应要求申办者和/或研究者就修正案审查提交相关信息,包括(但不限于):

(一)修改的内容及修改原因;

(二)修改方案对预期风险和受益的影响;

(三)修改方案对受试者权益与安全的影响。

伦理委员会主要针对方案修改后的试验风险和受益进行评估,做出审查意见。为了避免对受试者造成紧急伤害而修改方案,研究者可以在提交伦理委员会审查批准前实施,事后及时向伦理委员会作书面报告。

第四十条 年度/定期跟踪审查。伦理委员会初始审查时应根据试验的风险程度,决定年度/定期跟踪审查的频率,至少每年一次。伦理委员会应要求研究者按时提交报告,年度/定期跟踪审查报告信息包括(但不限于):

- (一)试验的进展;
- (二)受试者纳入例数,完成例数,退出例数等;
- (三)确认严重不良事件及时上报,妥善处理;
- (四)可能影响研究风险受益的任何事件或新信息。

伦理委员会在审查研究进展情况后,再次评估试验的风险与受益。

第四十一条 严重不良事件的审查是指对申办者和/或研究者报告的严重不良事件的审查,包括严重不良事件的程度与范围,对试验风险受益的影响,以及受试者的医疗保护措施。

第四十二条 不依从/违背方案的审查是指对临床试验进行中发生的不依从/违背方案事件的审查。伦理委员会应要求申办者和/或研究者就事件的原因、影响及处理措施予以说明,审查该事件是否影响受试者的安全和权益、是否影响试验的风险受益。

第四十三条 提前终止试验的审查是指对申办者和/或研究者提前终止试验的审查。伦理委员会应要求申办者和/或研究者报告提前终止

试验的原因,以及对受试者的后续处理,审查受试者的安全和权益是否得到保证。

第四十四条 结题审查是指对临床试验结题报告的审查。伦理委员会应要求申办者和/或研究者报告试验的完成情况,审查受试者安全和权益的保护。

第四十五条 跟踪审查的决定及其理由应及时传达给申请人。

第八章 伦理委员会审查文件的管理

第四十六条 伦理委员会应有独立的档案文件管理系统。伦理委员会建档存档的文件包括管理文件和项目审查文件。

第四十七条 伦理委员会管理文件包括(但不限于):

(一)伦理委员会的工作制度、岗位职责、标准操作规程和伦理审查申请指南;

(二)伦理委员会的委员任命文件,委员的履历与培训记录,以及委员签署的保密协议和利益冲突声明;

(三)伦理委员会年度工作计划和总结。

第四十八条 伦理委员会试验项目审查文件包括:

(一)研究者/申办者提交的所有送审材料;

(二)伦理审查工作表、会议签到表、投票单、会议记录、伦理委员会批件/意见和相关沟通信件。

伦理审查文件应妥善保管至临床试验结束后五年,或根据相关要求延长保存期限。存档的文件目录见附 2。

第四十九条 伦理委员会应对文件的查阅和复印作出相关规定,以保证文件档案的安全和保密性。

第九章 附 则

第五十条 伦理委员会之间可建立信息交流与工作机制,以促进伦理审查能力的提高。

第五十一条 本指导原则施行前已经成立的伦理委员会,应当自本指导原则实施之日起一年内参照本指导原则的有关要求完善组织管理与制度建设并向国家食品药品监督管理局和所在地省级食品药品监督管理局备案。

第五十二条 本指导原则自发布之日起施行。

附件 1:

伦理审查的主要内容

1. 试验方案的设计与实施

1.1 试验符合公认的科学原理,基于文献以及充分的实验室研究和动物实验。

1.2 与试验目的有关的试验设计和对照组设置的合理性。

1.3 受试者提前退出试验的标准,暂停或终止试验的标准。

1.4 试验实施过程中的监查和稽查计划,包括必要时成立独立的数据与安全监察委员会。

1.5 研究者的资格与经验、并有充分的时间开展临床试验,人员配备及设备条件等符合试验要求。

1.6 临床试验结果报告和发表的方式。

2. 试验的风险与受益

2.1 试验风险的性质、程度与发生概率的评估。

2.2 风险在可能的范围内最小化。

2.3 预期受益的评估:受试者的受益和社会的受益。

2.4 试验风险与受益的合理性:①对受试者有直接受益前景的试验,预期受益与风险应至少与目前可获得的替代治疗的受益与风险相当。试验风险相对于受试者预期的受益而言必须是合理的;②对受试者没有直接受益前景的试验,风险相对于社会预期受益而言,必须是合理的。

3. 受试者的招募

3.1 受试者的人群特征(包括性别、年龄、种族等)。

3.2 试验的受益和风险在目标疾病人群中公平和公正分配。

3.3 拟采取的招募方式和方法。

3.4 向受试者或其代表告知有关试验信息的方式。

3.5 受试者的纳入与排除标准。

4. 知情同意书告知的信息

4.1 试验目的、应遵循的试验步骤(包括所有侵入性操作)、试验期限。

4.2 预期的受试者的风险和不便。

4.3 预期的受益。当受试者没有直接受益时,应告知受试者。

4.4 受试者可获得的备选治疗,以及备选治疗重要的潜在风险和受益。

4.5 受试者参加试验是否获得报酬。

4.6 受试者参加试验是否需要承担费用。

4.7 能识别受试者身份的有关记录的保密程度,并说明必要时,试验项目申办者、伦理委员会、政府管理部门按规定可以查阅参加试验的受试者资料。

4.8 如发生与试验相关的损害时,受试者可以获得的治疗和相应的补偿。

4.9 说明参加试验是自愿的,可以拒绝参加或有权在试验的任何阶段随时退出试验而不会遭到歧视或报复,其医疗待遇与权益不会受到影响。

4.10 当存在有关试验和受试者权利的问题,以及发生试验相关伤害时,有联系人及联系方式。

5. 知情同意的过程

5.1 知情同意应符合完全告知、充分理解、自主选择的原则。

5.2 知情同意的表述应通俗易懂,适合该受试者群体理解的水平。

5.3 对如何获得知情同意有详细的描述,包括明确由谁负责获取知情同意,以及签署知情同意书的规定。

5.4 计划纳入不能表达知情同意者作为受试者时,理由充分正当,对如何获得知情同意或授权同意有详细说明。

5.5 在研究过程中听取并答复受试者或其代表的疑问和意见的规定。

6. 受试者的医疗和保护

6.1 研究人员资格和经验与试验的要求相适应。

6.2 因试验目的而不给予标准治疗的理由。

6.3 在试验过程中和试验结束后,为受试者提供的医疗保障。

6.4 为受试者提供适当的医疗监测、心理与社会支持。

6.5 受试者自愿退出试验时拟采取的措施。

6.6 延长使用、紧急使用或出于同情而提供试验用药的标准。

6.7 试验结束后,是否继续向受试者提供试验用药的说明。

6.8 受试者需要支付的费用说明。

6.9 提供受试者的补偿(包括现金、服务、和/或礼物)。

6.10 由于参加试验造成受试者的损害/残疾/死亡时提供的补偿或治疗。

6.11 保险和损害赔偿。

7. 隐私和保密

7.1 可以查阅受试者个人信息(包括病历记录、生物学标本)人员的规定。

7.2 确保受试者个人信息保密和安全的措施。

8. 涉及弱势群体的试验

8.1 唯有以该弱势人群作为受试者,试验才能很好地进行。

8.2 试验针对该弱势群体特有的疾病或健康问题。

8.3 当试验对弱势群体受试者不提供直接受益可能,试验风险一般不得大于最小风险,除非伦理委员会同意风险程度可略有增加。

8.4 当受试者不能给予充分知情同意时,要获得其法定代理人的知情同意,如有可能还应同时获得受试者本人的同意。

9. 涉及特殊疾病人群、特定地区人群/族群的试验

9.1 该试验对特殊疾病人群、特定地区人群/族群造成的影响。

9.2 外界因素对个人知情同意的影响。

9.3 试验过程中,计划向该人群进行咨询。

9.4 该试验有利于当地的发展,如加强当地的医疗保健服务,提升研究能力,以及应对公共卫生需求的能力。

附件 2:

伦理委员会存档的文件目录

1. 管理文件类

1.1 伦理委员会工作制度与人员职责。

1.2 伦理委员会委员专业履历、任命文件。

1.3 伦理委员会委员的培训文件。

1.4 伦理审查申请指南。

1.5 伦理委员会标准操作规程。

1.6 临床试验主要伦理问题审查的技术指南。

1.7 经费管理文件与记录。

1.8 年度工作计划与工作总结。

2. 项目审查文件类

2.1 申请人提交的审查材料。

2.2 受理通知书。

2.3 伦理委员会审查工作表格。

2.4 伦理委员会会议议程。

2.5 伦理委员会会议签到表。

2.6 伦理委员会的投票单。

2.7 伦理委员会的会议记录。

2.8 伦理审查意见/伦理审查批件。

2.9 伦理审查申请人责任声明。

2.10 伦理委员会与申请人或其他有关人员就申请、审查和跟踪审查问题的往来信件。

2.11 跟踪审查的相关文件。

附件 3:

术语表

特殊疾病人群、特定地区人群/族群(Community):具有某种共同特点的人群,该特点可以是相同/相近的区域,或是相同的价值观,或是共同的利益,或是患有同样的疾病。

保密性(Confidentiality):防止将涉及所有权的信息或个人身份信息透露给无权知晓者。

利益冲突(Conflict of Interest):当伦理委员会委员因与所审查的试验项目之间存在相关利益,因而影响他/她从保护受试者的角度出发,对试验作出公正独立的审查。利益冲突的产生常见于伦理委员会委员与审查项目之间存在经济上、物质上、机构以及社会关系方面的利益关系。

数据安全监察委员会(Data and Safety Monitoring Board): 由申办者负责建立的一个独立的数据安全监察委员会,其职责是定期评估试

验进展,分析安全性数据以及重要的效应指标,并向申办者提出试验继续进行、或进行修正、或提前终止的建议。

伦理委员会(Ethics Committee, Institutional Review Board):由医学专业人员、法律专家及非医务人员组成的独立组织,其职责为核查临床试验方案及附件是否合乎道德,并为之提供公众保证,确保受试者的安全、健康和权益受到保护。该委员会的组成和一切活动不应受临床试验组织和实施者的干扰或影响。

知情同意(Informed Consent):指向受试者告知一项试验的各方面情况后,受试者自愿确认其同意参加该项临床试验的过程,须以签名和注明日期的知情同意书作为文件证明。

知情同意书(Informed Consent Form):是每位受试者表示自愿参加某一试验的文件证明。研究者需向受试者说明试验性质、试验目的、可能的受益和风险、可供选用的其他治疗方法以及符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者的权利和义务等,使受试者充分了解后表达其同意。

最小风险(Minimal Risk):指试验中预期风险的可能性和程度不大于日常生活、或进行常规体格检查或心理测试的风险。

多中心临床试验(Multicentre Trial):遵循同一方案,在多个试验中心,分别由多名研究者负责实施完成的临床试验。

不依从/违背方案(Non-compliance/Violation):指对伦理委员会批准试验方案的所有偏离,并且这种偏离没有获得伦理委员会的事先批准,或者不依从/违背人体受试者保护规定和伦理委员会要求的情况。

修正案 (Protocol Amendment): 对试验方案,以及有关试验组织实施的其它文件及信息的书面修改或澄清。

法定到会人数(Quorum):为对某项试验进行审查和决定而规定的必须参加会议的伦理委员会委员人数和资格要求,即有效会议应出席的委员人数和资格要求。

受试者(Research participant):参加生物医学研究的个人,可以作为试验组、或对照组、或观察组,包括健康志愿者,或是与试验目标人群无直接相关性的自愿参加者,或是来自试验用药所针对的患病人群。

标准操作规程(Standard Operating Procedure, SOP):为确保实施的一致性从而达到特定目的而制定的详细的书面操作说明。

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

非预期不良事件(Unexpected Adverse Event):不良事件的性质、严重程度或频度,不同于先前方案或其他相关资料(如研究者手册、药品说明)所描述的预期风险。

弱势群体(Vulnerable Persons):相对地(或绝对地)没有能力维护自身利益的人,通常是指那些能力或自由受到限制而无法给予同意或拒绝同意的人,包括儿童,因为精神障碍而不能给予知情同意的人等。