

附件 1

**北京市医学伦理审查互认联盟成员名单
(第一批)**

序号	单位
1	中国医学科学院北京协和医院
2	北京医院
3	中国医学科学院肿瘤医院
4	北京大学第一医院
5	北京大学第三医院
6	北京大学人民医院
7	北京大学口腔医院
8	北京大学第六医院
9	首都医科大学宣武医院（首任秘书单位）
10	首都医科大学附属北京安贞医院
11	首都医科大学附属北京友谊医院
12	首都医科大学附属北京天坛医院
13	首都医科大学附属北京儿童医院
14	首都医科大学附属北京安定医院
15	中国中医科学院西苑医院

附件 2

北京市医学伦理审查互认联盟工作规则 (2020 年版)

第一条 为推进医学伦理审查互认，提升伦理审查效率，实现伦理审查结果同质化，促进临床研究高质量发展，经市卫生健康委倡议，由医疗卫生机构发起组建北京市医学伦理审查互认联盟（以下简称“联盟”）。根据工作实际，制定本规则。

第二条 联盟的主要任务为探索并逐步完善伦理审查互认机制，建立联盟运行管理共识，依托多中心临床研究项目开展伦理审查互认。

第三条 联盟本着自愿、互信、共同发展的原则开展伦理审查互认。

第四条 按照同一研究方案，在一家以上的联盟成员单位间开展多中心的临床研究时，联盟成员单位依据本规则进行伦理审查互认。多中心临床研究包括药物与医疗器械临床试验，以及研究者发起的临床研究。

第五条 联盟成员单位在市卫生健康委的指导下，按照自愿原则，由北京地区符合条件的医疗卫生机构组成。

第六条 联盟设立秘书单位，由成员单位推荐或自荐产生。

每届任期 2 年。由市卫生健康委牵头，届满前 3 个月推选产生下届秘书单位。

第七条 联盟秘书单位应设立联盟办公室，并对外公布。办公室要委派相关工作人员负责联盟日常管理工作，包括制定联盟相关制度、联盟内沟通协调机制，并按需修改，管理成员单位的进入和退出事宜，协助成员单位明确沟通程序和联系人，指导开展伦理审查互认，总结工作中的成效及问题等。

第八条 联盟成员单位一般应参照《伦理审查申请文件清单》（附表 1）、《伦理审查申请书（初始审查）》（附表 2）、《伦理审查申请书（复审）》（附表 3）、《伦理审查批件》（附表 4）、《伦理审查意见函》（附表 5）的格式，完善伦理审查的相关文本格式，逐步采用统一的版本开展伦理审查和互认。

第九条 开展伦理审查互认时，联盟成员单位（含联盟秘书单位，下同）分为一家主审单位和若干家参与单位。

主审单位一般由多中心临床研究项目的组长单位担任。如组长单位不宜担任，或成员单位中无组长单位，可由联盟成员单位推选产生主审单位。

第十条 主审单位负责研究方案的伦理审查，除要求申请人提交申请材料外，还需提交《伦理审查申请自查表（初始审查）》（附表 6）。主审单位应在伦理正式受理项目后 20 日内出具伦理

审查意见，自批准后 3 个工作日内出具伦理审查批件。

第十一条 参与单位收到主审单位伦理审查批件后，采取简易审查程序，在正式受理项目后 5 个工作日内完成本机构研究者资格和能力、人员配备、设备条件和知情同意书等内容审查。最迟不晚于正式受理后 10 个工作日内出具伦理审查意见，并向主审单位反馈。

第十二条 重大传染病疫情防控期间，主审单位应加快与该传染病相关的临床研究的伦理审查，建议在正式受理项目后 3 日内出具伦理审查意见或批件。参与单位在收到主审单位伦理审查批件且正式受理项目后 2 日内完成伦理审查互认。

第十三条 主审单位和参与单位均应承担本机构受试者保护的主体责任，依规进行伦理审查，接受社会监督。项目开展中如出现损害受试者权益或安全问题，机构内主要负责人、研究者、项目管理部门、伦理委员会等处理相关事件的职责和程序不变。

第十四条 本规则自发布之日起正式实施。

第十五条 本规则由联盟成员单位共同遵守和解释。

附表1

伦理审查申请文件清单

一、初始审查文件

1. 药物临床试验初次申请审查提交文件

1	递交信（含所递交文件清单，注明所有递交文件的版本号和版本日期）
2	伦理审查申请书
3	国家药品监督管理局临床试验批件或临床试验通知书或受理通知书或药品注册批件（适合上市药物临床研究）
4	试验药及对照药检验合格报告
5	申办者资质证明：营业执照和生产许可证复印件
6	CRO 资质证明：营业执照复印件（如果适用）
7	研究方案（含版本号和版本日期，申办者和主要研究者/研究项目负责人签字、盖章）
8	知情同意书样本（含版本号和版本日期）/免除知情同意申请
9	招募材料（如果适用，含版本号和版本日期）
10	研究病历（如果适用，含版本号和版本日期）
11	病例报告表（如果适用，含版本号和版本日期）
12	研究者手册（含版本号和版本日期）
13	研究者简历
14	研究者的医师资格证书复印件、医师执业证书复印件或药师证书复印件、职称证书复印件和 GCP 培训证书复印件。
15	研究者的利益冲突声明和保密承诺文书
16	主审单位的伦理审查批件（适用于参与单位）
17	申办者给 CRO 的委托函（如果适用）
18	研究中心列表（标示其中的联盟单位）
19	保险凭证（如果适用）
20	方案讨论会议纪要（如果适用）
21	其他资料

2. 医疗器械临床试验初次申请审查提交文件

1	递交信（含所递交文件清单，注明所有递交文件的版本号和版本日期）
2	伦理审查申请书
3	国家药品监督管理局临床试验批件或器械注册批件（如果适用）
4	注册产品行业标准或技术要求
5	自检报告
6	产品注册检验合格报告（具有资质的检验机构出具的一年内）
7	临床试验机构的设施和条件能够满足试验的综述；
8	试验用医疗器械的研制符合适用的医疗器械质量管理体系相关要求的声明
9	申办者资质证明：营业执照和生产许可证复印件
10	CRO 资质证明：营业执照复印件（如果适用）
11	研究方案（含版本号和版本日期，申办者和主要研究者/研究项目负责人签字、盖章）
12	知情同意书样本（含版本号和版本日期）/免除知情同意申请
13	招募材料（如果适用，含版本号和版本日期）
14	研究病历（如果适用，含版本号和版本日期）
15	病例报告表（如果适用，含版本号和版本日期）
16	研究者手册（含版本号和版本日期）
17	研究者简历
18	研究者的医师资格证书复印件、医师执业证书复印件或药师证书复印件、职称证书复印件和 GCP 培训证书复印件。
19	研究者的利益冲突声明和保密承诺文书
20	主审单位的伦理审查批件（适用于参与单位）
21	申办者给 CRO 的委托函（如果适用）
22	研究中心列表（标示其中的联盟单位）
23	保险凭证（如果适用）
24	方案讨论会议纪要（如果适用）
25	其他资料

3. 临床科研项目初次申请审查需提交文件

1	递交信（含所递交文件清单，注明所有递交文件的版本号和版本日期）
2	伦理审查申请书
3	立项证明文件或资助证明复印件
4	新药上市许可证书或器械注册证（适用于上市后研究）
5	申办者资质证明：营业执照和生产许可证复印件（如果适用）
6	CRO 资质证明：营业执照复印件（如果适用）
7	研究方案（含版本号和版本日期，申办者和主要研究者/研究项目负责人签字）
8	知情同意书样本（含版本号和版本日期）/免除知情同意申请
9	招募材料（如果适用，含版本号和版本日期）
10	研究病历（如果适用，含版本号和版本日期）
11	病例报告表（如果适用，含版本号和版本日期）
12	研究者手册（如果适用，含版本号和版本日期）
13	研究项目负责人简历
14	研究项目负责人的医师资格证书复印件、医师执业证书复印件或药师证书复印件、职称证书及 GCP 培训证书复印件。
15	研究项目负责人的利益冲突声明和保密承诺文书
16	主审单位的伦理审查批件（适用于参与单位）
17	申办者给 CRO 的委托函（如果适用）
18	研究中心列表（标示其中的联盟单位）
19	保险凭证（如果适用）
20	方案讨论会议纪要（如果适用）
21	其他资料

二、复审文件

1	递交信（含所递交文件清单，注明所有递交文件的版本号和版本日期）
2	复审审查申请表
3	修正的研究方案（如果适用，含版本号和版本日期）及修改内容列表
4	修正的知情同意书（如果适用，含版本号和版本日期）及修改内容列表
5	修正的招募材料（如果适用，含版本号和版本日期）及修改内容列表
6	其他材料

附表2

伦理审查申请书（初始审查）

项 目 基 本 信 息	项目名称			
	申办者 (如果适用)			
	申请人联系人 及其联系电话			
	组长单位			
	参加单位			
	涉及国家 及地区			
	起止时间			
	总例数		本中心承担例数	
临床研究类别 (新药临床试验/ 医疗器械临床 试验/临床研究)	<input type="checkbox"/> 1. 新药临床试验 试验药物名称: _____ IND/备案号: _____ 注册分类: <input type="checkbox"/> 中药—— <input type="checkbox"/> 中药创新药; <input type="checkbox"/> 中药改良型新药; <input type="checkbox"/> 古代经典名方中药复方制剂; <input type="checkbox"/> 同名同方药; <input type="checkbox"/> 其它 <input type="checkbox"/> 化学药—— <input type="checkbox"/> 化学药创新药; <input type="checkbox"/> 化学药改良型新药; <input type="checkbox"/> 仿制药; <input type="checkbox"/> 其它 <input type="checkbox"/> 生物制品—— <input type="checkbox"/> 生物制品创新药; <input type="checkbox"/> 生物制品改良型新药; <input type="checkbox"/> 已上市生物制品(含生物类似药); <input type="checkbox"/> 其它 <input type="checkbox"/> 进口注册—— <input type="checkbox"/> 境外上市的原研药品和改良型药品申请在境内上市。 <input type="checkbox"/> 境外上市的仿制药申请在境内上市。			

		试验分期: <input type="checkbox"/> I 期临床试验 <input type="checkbox"/> II 期临床试验 <input type="checkbox"/> III 期临床试验 <input type="checkbox"/> IV 期临床试验 <input type="checkbox"/> 生物等效性试验 <input type="checkbox"/> 2. 医疗器械临床试验 医疗器械名称: 医疗器械类别: <input type="checkbox"/> 一类 <input type="checkbox"/> 二类 <input type="checkbox"/> 三类 <input type="checkbox"/> 体外诊断试剂 <input type="checkbox"/> 3. 临床科研项目 科研项目来源: <input type="checkbox"/> 国家级 <input type="checkbox"/> 省部级 <input type="checkbox"/> 市级 <input type="checkbox"/> 局级/校级 <input type="checkbox"/> 其他_____ 研究方案设计: <input type="checkbox"/> 干预性研究 <input type="checkbox"/> 观察性研究: <input type="checkbox"/> 回顾性分析 <input type="checkbox"/> 前瞻性研究 <input type="checkbox"/> 其他____		
本中心研究者/研究项目 负责人信息	姓 名		所在科室	
	专业技术职称			
	专业名称		临床试验机构是否批准/已备案: <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 不适用	
	电 话		传 真	
	电子邮箱		邮 编	
签名	本中心研究者/研究项目负责人: 日期:			

附表3

伦理审查申请书（复审）

研究项目名称		
申办者（如果适用）		
组长单位		
组长单位研究者/研究项目负责人		
本中心研究者/研究项目负责人		
修改情况（根据伦理委员会给出的审查意见逐条填写，已经根据审查意见修改的请列出修改后的内容，未根据审查意见修改的请阐述未修改的原因）：		
序号	审查意见	修改情况
1		<input type="checkbox"/> 按照审查意见修改，修改后的内容：_____ <input type="checkbox"/> 未修改，请阐述未修改的原因：_____
2		<input type="checkbox"/> 按照审查意见修改，修改后的内容：_____ <input type="checkbox"/> 未修改，请阐述未修改的原因：_____
...		<input type="checkbox"/> 按照审查意见修改，修改后的内容：_____ <input type="checkbox"/> 未修改，请阐述未修改的原因：_____
本中心研究者/研究项目负责人签字： 日期：		

附表 4

伦理审查批件

伦理批件号: _____

审查类别	<input type="checkbox"/> 初始审查 <input type="checkbox"/> 修正案审查	审查方式	<input type="checkbox"/> 紧急会议审查 <input type="checkbox"/> 会议审查 <input type="checkbox"/> 快速审查
会议日期		会议地点	
项目名称			
申办者/项目来源			
本中心研究者/研究项目负责人			
审查文件（含版本号 and 版本日期）:			
伦理委员会对该临床研究的审查结果:			
批准			

本批件有效期:

批准日期: _____

失效日期: _____

该临床研究是否需要定期跟踪审查?

☐ 否

☐ 是, 定期跟踪审查频率为:

☐ 3 个月

☐ 6 个月

☐ 12 个月

☐ 其它 (详细说明): _____

说明:

根据实际进展情况, 伦理委员会有权改变跟踪审查频率。

请研究者/研究项目负责人根据跟踪审查频率, 按时向伦理委员会递交定期/年度报告。

如果研究者/研究项目负责人或申办者对伦理委员会的审查结果有疑问或需要申诉, 请联络医院伦理委员会, 并提交书面申诉意见, 详细说明申诉理由。

主任委员 (或被授权的副主任委员/委员) 签名:

XXX 医院伦理委员会 (盖章):

年 月 日

说明:

1. 请按照 GCP 原则和伦理委员会批准的文件开展研究, 保护受试者的健康与权益。
2. 凡涉及人类遗传资源管理或者国家规定必须经有关部门审批的项目, 均需在执行前向有关部门申报并获得批准。
3. 研究过程中, 对已批准的研究方案、知情同意书(如有)、招募材料(如有)等的任何修改以及研究者/研究项目负责人的变更, 请提交修正案审查申请, 均须得到伦理委员会审查批准后方可实施。
4. 本中心发生的严重不良事件或影响受试者安全或权益的事件需在向监管部门上报的同时向伦理委员会作书面报告(药物临床试验仅报可疑且非预期严重不良反应), 伦理委员会有权对其评估做出新的决定。
5. 本中心发生偏离方案时, 请及时提交偏离方案报告。
6. 无论研究开始与否, 请按照伦理委员会规定的跟踪审查频率, 在截止日期前 1 个月提交研究进展报告。
7. 暂停或提前终止研究, 请及时提交暂停/终止研究报告。
8. 完成临床研究, 请提交结题报告。
9. 请在批件有效期内开展试验/研究, 逾期未开展的, 本伦理批件失效。
10. 伦理批件失效后的临床研究项目, 再次开展时, 需重新伦理审查。

声明:

本伦理委员会的组成及工作程序符合《赫尔辛基宣言》、《人体生物医学研究国际道德指南》、《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》、《药物临床试验质量管理规范》、《医疗器械临床试验质量管理规范》和《药物临床试验伦理审查工作指导原则》等国际伦理原则及我国相关规章和指导原则要求。

附表 5

伦理审查意见函

审查类别	<input type="checkbox"/> 初始审查 <input type="checkbox"/> 修正案审查	审查方式	<input type="checkbox"/> 紧急会议审查 <input type="checkbox"/> 会议审查 <input type="checkbox"/> 快速审查
会议日期		会议地点	
项目名称			
申办者/项目来源			
本中心研究者/研究项目负责人			
伦理意见号			
审查文件（含版本号 and 版本日期）:			
伦理委员会对该临床研究的审查意见:			
伦理委员会对该临床研究的审查结果: <div style="margin-left: 40px;"> <input type="checkbox"/> 修改后批准 <input type="checkbox"/> 修改后再审 <input type="checkbox"/> 暂停或者终止研究 <input type="checkbox"/> 不批准 </div>			
说明: 药物和医疗器械临床试验不能选择“修改后再审”			

如果研究者/研究项目负责人或申办者对伦理委员会的审查结果有疑问或需要申诉，请联络医院伦理委员会，并提交书面申诉意见，详细说明申诉理由。

主任委员（或被授权的副主任委员/委员）签名：

XXX医院伦理委员会（盖章）：

年 月 日

说明：

对于审查结果为“修改后批准”或“修改后再审”的研究项目，根据伦理委员会的审查意见对方案、知情同意书、招募广告等修改后，应以“复审”的方式再次送审，获得伦理委员会的批准后方可实施。

声明：

本伦理委员会的组成及工作程序符合《赫尔辛基宣言》、《人体生物医学研究国际道德指南》、《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》、《药物临床试验质量管理规范》、《医疗器械临床试验质量管理规范》和《药物临床试验伦理审查工作指导原则》等国际伦理原则及我国相关规章和指导原则的要求。

附表6

伦理审查申请自查表（初始审查）

研究方案

研究方案内容（包括但不限于）：

1 本研究是否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。

☐是 ☐否

2 与研究目的有关的研究设计和对照组设置是否具备合理性。

☐是 ☐否

3 是否制定受试者提前退出研究的标准，暂停或终止研究的标准。

☐是 ☐否

4 是否制定监查和稽查计划。

☐是 ☐否

5 研究者的资格与经验、并是否有充分的时间开展临床研究，人员配备及设备条件等是否符合研究要求。

☐是 ☐否

6 是否有临床研究结果报告和发表方式的规定。

☐是 ☐否

7 有无其他需要说明之处。

☐无 ☐有

知情同意书

知情同意书告知的信息,包括但不限于：

1 研究目的、应遵循的试验步骤（包括所有侵入性操作）、研究期限。

☐是 ☐否

2 受试者的风险和不便。

☐是 ☐否

3 预期的受益。当受试者没有直接受益时，应告知受试者。

☐是 ☐否

4 告知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。

☐是 ☐否

5 受试者参加研究是否获得报酬。

☐是 ☐否

6 受试者参加研究是否需要承担费用。

☐是 ☐否

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研究的受试者资料。

☐是 ☐否

8 如发生与研究相关的损害时，受试者可以获得的医疗和相应的补偿。

☐是 ☐否

9 说明参加研究是自愿的，可以拒绝参加或有权在研究的任何阶段随时退出研究而不会遭到歧视或报复，其医疗待遇与权益不会受到影响。

☐是 ☐否

10 当存在有关研究和受试者权利的问题，以及发生研究相关伤害时，有联系人及联系方式。

☐是 ☐否

知情同意的过程

1 方案中是否规定了知情告知过程要求。

☐是 ☐否

2 是否要求记录知情告知和同意签署过程。

☐是 ☐否

3 将以何种形式获得受试者的同意？

☐书面 ☐口头，（请说明选择“口头”的原因）

临床研究风险评估

临床研究风险评估（包括但不限于）：

1 研究者是否采取以及采取何种措施使得研究风险在可能的范围内最小化。

☐是 ☐否

2 此研究是否对受试者实干预？

☐是 ☐否

3 此研究是否会增加受试者的额外负担？

☐否 ☐是，请填写增加的额外负担：-----

4 此研究是否涉及弱势群体？

☐否 ☐是，请填写涉及的弱势群体：-----

预期受益的评估

1 研究可能给社会带来益处。

☐是 ☐否

2 研究会给受试者带来直接利益。

☐是 ☐否

3 是否给受试者支付一定补偿性报酬？

☐否 ☐是→填写下列选项

报酬金额（元）：-----

报酬支付方式：☐ 按随访观察时点，分次支付，

☐ 按完成的随访观察工作量，分批次性支付，

☐ 完成全部随访观察后支付

☐ 其他：-----

受试者招募

1 受试者的人群特征。

☐健康者（含年龄范围、性别、种族等）：

☐病人（含年龄范围、性别、种族等）：

☐其他（含年龄范围、性别、种族等）：

2 拟采取的招募方式：

受试者的医疗和保护

受试者的医疗和保护（包括但不限于）：

1 研究人员资格和经验与研究的要求相适应。

☐是 ☐否

2 因试验目的而不给予标准治疗的理由。

☐是 ☐否 ☐不适用

3 在研究过程中和试验结束后，为受试者提供的医疗保障。

☐是 ☐否 ☐不适用

4 为受试者提供适当的医疗监测、心理与社会支持。

☐是 ☐否 ☐不适用

5 受试者自愿退出研究时拟采取的措施。

☐是 ☐否 ☐不适用

6 延长使用、紧急使用或出于同情而提供试验用药的标准。

☐是 ☐否 ☐不适用

7 研究结束后，是否继续向受试者提供研究用药的说明。

☐是 ☐否 ☐不适用

8 受试者需要支付的费用说明。

☐是 ☐否 ☐不适用

9 由于参加研究造成受试者的损害/残疾/死亡时提供的补偿或治疗。

☐是 ☐否 ☐不适用

10 保险和损害赔偿

☐是 ☐否 ☐不适用

隐私和保密

1 此研究是否涉及个人隐私

☐否 ☐是，请说明如何保护隐私？

2 为保护受试者个人隐私和权利，研究者是否保证在论文报告中不公开个人姓名？

☐是 ☐否

研究者/研究项目负责人（签名）：

日期：

老年医学临床研究伦理审查指南

我国人口老龄化形势严峻。老年人慢病发病率高，具有多病共患、多重用药的特点，医疗需求大。目前药物治疗和疾病诊疗标准大多基于 18-60 岁成年人临床研究，不完全适合老年人。老年人因增龄带来的机体和器官功能减退导致药物不良反应和研究风险增加。此外，老年人认知障碍发生率高，难以独立做出是否参加临床研究的决定。为指导北京地区医疗卫生机构规范科学地开展老年医学临床研究伦理审查，保护老年受试者合法权益，降低老年受试者参加研究的风险，特制定本指南。

一、适用范围

本指南适用于在医疗卫生机构开展，针对 60 周岁及以上老年人特有或者常见疾病及健康问题，对老年人的生理、心理、病理现象，以及疾病病因、发病机制、发展过程、筛查、诊断、预防、治疗、康复和预后等进行研究活动的伦理审查，包括在老年人身上进行试验研究的医学新技术、新疗法和新产品等。

养老机构、居家养老、姑息治疗等特殊场所或特殊情形的老年临床研究及非临床研究伦理问题不在本指南阐述。

二、研究机构及伦理委员会的要求

开展临床研究的医疗卫生机构应当具备相应资质与条件，研究项目已按要求完成药物、器械临床试验或临床研究项目备案，

并在备案项目范围内开展研究。药物、器械临床试验应在具有临床试验资格的机构中进行。干细胞临床研究项目在已备案的机构中实施。

研究机构伦理委员会的组织构架、制度、标准操作规程除满足国家及北京市相关要求外，还应具备以下条件：

（一）委员组成应包含老年医学专业背景专家或聘请老年医学专家作为独立顾问。有条件的研究机构可增加全科医学和心理学专家。

（二）委员除接受常规医学伦理培训外，还应主动学习、了解老年医学、老年医学研究、老年医学伦理学方面的知识，以及人用药品注册技术要求国际协调会发布的药物质量管理规范中《特殊人群的研究：老年医学》（ICH-GCP E7）的相关内容。

（三）老年医学专业背景的委员参与初始审查到跟踪审查的全过程。涉及老年药代动力学研究和药物-药物相互作用研究的，建议由临床药理学专家作为主审或作为独立顾问提供咨询意见。

三、研究者及其团队条件

研究者及其团队除满足国家相关管理制度和指南要求外，还应具备以下条件：

（一）干预性研究的主要研究者应具有高级职称，有丰富的老年医学领域工作经验，经过药物临床试验管理规范培训，保证有充分的时间和精力投入到研究中。

（二）研究团队应包含目标疾病相关的老年医学专家和临床研究方法学专家，最好了解老年人常见的认知和精神问题。

(三) 研究团队成员应具有良好的沟通能力, 善于与老年人交流。

(四) 对于预期风险大的研究, 研究团队成员应具备急诊和急救能力。

四、研究方案审查要点

(一) 研究背景及前期基础

应充分阐明国内外研究现状和本研究的科学价值, 避免无意义的、重复的干预性研究。干预性研究开始前应有充分的前期研究基础, 必要时, 应先获得其他成年人或健康老年人的研究数据。

(二) 研究目的

涉及老年人的医学研究, 研究目的应针对老年人群特有的疾病或健康问题, 或疾病目标人群中包含相当数量的老年病人。

(三) 研究设计

1. 纳入和排除标准

根据疾病相关的临床及流行病学数据, 纳入的受试者需要充分代表研究目标疾病所在群体。

(1) 年龄。老年人群年龄定义为 60 周岁及以上, 如研究要设定受试者年龄上限, 应有充分合理的证据。纳入受试者的年龄应与目标疾病人群年龄相匹配, 目标疾病人群年龄越大, 越有必要在研究中包含高龄老年人。评价老年患者的疗效和安全性特征与非老年患者的一致性时, 应有代表不同年龄层的数据。

(2) 性别。除性别特异性疾病外, 纳入不同性别老年受试者数量和比例应能代表该目标疾病的全部老年群体。

(3) 公正原则。为保证公正原则，纳入、排除受试者应充分考虑获益人群范围并选择有代表性的研究人群，当目标疾病明显与老龄化相关时（如痴呆），老年病人应占受试人群的大多数。特殊居住条件，如独居、居住在长期照护机构或养老机构的老年人不应被排除在临床研究之外。

(4) 合并疾病。除非有充分合理的理由，否则不能将具有合并疾病或者多重用药的老年人排除在外。

(5) 认知障碍受试者。纳入认知障碍的受试者，研究通常对受试者有潜在的直接受益，如没有，则研究的风险应不大于最小风险，且有社会受益。

2. 样本量

样本量应基于研究类型、主要终点事件等计算，同时考虑以下因素：

(1) 纳入老年受试者的数量应为保证能够达到研究目的的最小受试者数量，如研究疾病的生理进程、影响因素等。大样本设计必须有充分的理论依据与前期研究基础。

(2) 样本量计算需要考虑老年受试者相对高的脱落率和老年受试者异质性问题，如多病共患、多重用药，必要时可针对相关因素采取分层设计。

(3) 不同年龄段老年人健康状况和机体功能不同，且随时间变化，估算样本量时应考虑年龄组间差异。

3. 研究设计注意事项

(1) 研究方案要使受试者受益最大化，风险最小化。

(2) 研究设计和分析应与研究目的相适应，结果评估指标应与评估疾病所处的阶段相对应。

(3) 药物临床试验的研究设计应考虑老年受试者的合并疾病、合并用药及老年人与非老年人的差别，主要关注药代动力学改变、肝肾功能不全及多重用药导致的药物-药物相互作用，这些情况可能会导致药物毒性反应增加，应根据老年人群和受试者的情况调整剂量。

(4) 在适合开展老年综合评估的领域，如衰弱、认知状况、营养状况、平衡功能、跌倒、尿失禁等，推荐使用老年综合评估协助判断受试者对于干预措施的耐受性和受试者的长期生存情况。

4. 对照的选择及安慰剂对照

阳性对照通常选择现有的标准或公认有效的预防、诊断和治疗手段。老年医学研究设计中应谨慎选择安慰剂作为对照。使用安慰剂对照应符合以下条件之一，且遵循风险最小化原则：

(1) 没有明确有效的干预措施。

(2) 为研究新的干预措施效果，可在所有受试者均接受现有明确有效干预措施的基础上，叠加使用安慰剂作为对照。

(3) 已明确有效的干预措施在某个地区的安全性和有效性不确定。

(4) 具有令人信服的科学理由，必须使用安慰剂对照才能确定干预措施的有效性，包括：对现有有效治疗方法的临床反应多变；目标疾病症状多变，且自发缓解率高；目标疾病对安慰剂有较高的反应。

5. 研究时限和随访

根据研究目标，避免不必要的延长研究期限和增加随访次数。对于随访的老年受试者，尤其是运动功能障碍的受试者，应提供合适的交通补偿，必要时提供协助随访陪护人员的交通补偿。如研究允许，可采用电话随访或者上门随访。

6. 干预性研究的观察指标

（1）与研究目的相关的有效性指标和干预措施相关的安全性指标。

（2）根据入组老年受试者的特点，增加因多病共患导致不良反应的监测指标及多重用药导致的药物相互作用指标。

7. 缺失数据处理

老年人群的长周期研究相对更容易脱落，易产生缺失数据。此类研究应提前准备缺失数据处理预案，或者在研究开始前建立缺失数据设计计划。

8. 风险管理

研究应根据受试者的年龄、并存疾病及风险等级，制定风险控制与质量管理方案。对于大于最小风险的研究，应制定风险识别、评估及管理方案。

（四）风险受益评估

1. 对于有潜在个体受益的研究，研究预期受益应大于研究风险。

2. 对于无潜在个体受益的研究，研究风险应控制到最低，且风险与所获得知识的社会和科学价值相当。

3. 对于知情同意能力受损的受试者

(1) 对于有潜在个体受益的研究，研究风险最小化，且不得大于预期潜在个体受益。

(2) 对于无个体受益的研究，研究风险不得超过最小风险。

(3) 对于无个体受益的但社会价值极大的研究，且研究无法在有知情同意能力的受试者开展，可允许研究风险提升至超过最小风险值的少许风险。

(五) 受试者的额外特殊保护

老年人中的弱势群体包括患有多种慢性疾病、精神疾病和认知障碍的患者，以及长期居住在养老机构、照护机构的老年人和疾病终末期老年患者。虽然老年受试者只有一部分属于弱势群体，但因增龄带来生理、病理相关改变，所有老年受试者在临床研究中都应给予特殊的保护。

在研究设计上要考虑老年人群固有的生活方式，包括作息、用餐、睡眠习惯等，在临床研究过程中辅以更多的陪护及照顾，对于需要陪护的老年受试者，应避免受试者与陪护人员分离。研究设计应考虑老年人的生理特点和生活习惯，减轻或消除老年受试者因参加临床研究产生的陌生、恐惧情绪。根据研究目的和风险，尽可能减少或降低研究过程中的检查次数、程度、侵入性操作、采血量等，如研究允许，可采用电话随访或者上门随访。

(六) 受试者的补偿和赔偿

补偿和赔偿应充分考虑老年受试者的特点，除常规的交通、营养、食宿等补偿外，研究最好覆盖老年受试者随访打车费用，

必要时覆盖陪护人员交通费用、照护费用。对于干预性研究，建议购买第三方保险，用于负担研究相关损害的治疗费用和赔偿。

五、知情同意审查要点

（一）原则

以老年受试者为中心进行知情同意。知情同意书信息应充分，知情同意过程应符合完全告知、充分理解、自主选择的要求。认知障碍的老年受试者应和认知健全的老年受试者受到同样的尊重。

（二）知情同意书

1. 知情同意书的文字表达

知情同意书的文字表达应基于老年受试者的理解能力，以老年受试者能够理解的文字阐述，文字精炼，避免使用大量医学术语。为便于阅读和理解，知情同意书可放大书写字体，借助插图、音像制品、典型案例等形式生动完整地传达信息，也可使用形象的比喻解释专业术语，如解释“随机”分组时，可将进入试验组或对照组比喻成丢硬币会出现正面或反面各 50%的几率。涉及老年受试者的国际多中心临床研究，应考虑受试者本国国情和语言习惯，避免外文直接翻译。

2. 知情同意书的内容

遵循要素完整原则，知情同意书告知的信息应参考国家相关法规和指南制定。

（三）知情同意的过程

1. 老年受试者知情同意的沟通原则

基于老年人生理和心理的特殊性，在知情同意获取的过程中，研究者应按照知情同意书的内容，实事求是地向老年受试者逐项说明、详细解释、充分告知。必要时，可增加谈话的次数和时间，采用老年受试者能够理解的语言和能够接受的方式交流。研究者应同时积极与其家属和陪护人员沟通，征得支持和理解。

2. 推荐使用老年受试者指导清单

推荐使用受试者指导清单作为知情同意书的辅助文件，降低知情同意书内容的复杂程度，改善老年受试者对知情同意书的理解。指导清单内容主要包括需要受试者配合的事项，如治疗方法、饮食控制、访视安排等；同时应包括研究项目简介、研究联系人等基本信息。

3. 避免影响老年受试者决策的自主性

部分老年患者由于疾病的原因，易形成对主管医生的依赖心理，从而易产生无奈和被迫参与研究情况，特别是研究方案中包含治疗内容的情况。主管医生作为研究者招募时，老年患者可能担心拒绝参与研究会遭遇医护的不公正对待，易被迫同意参加研究。为避免产生不当影响，建议由主管医生之外的其他研究者获得老年受试者的知情同意。在获得知情同意前，加强老年受试者的心理辅导，增加对疾病治疗与临床研究的客观认知，自主做出是否参加研究的决定。

4. 老年心理学研究的知情同意

在老年非干预性的心理学研究中，因知情同意可能影响受试者对问题的回答，进而影响研究结果的准确性，研究者可在研究

完成后充分告知受试者并获得知情同意书。此类事后知情同意的方式应获得伦理委员会的批准方可执行。

5. 老年受试者知情同意能力的评估

对可能存在知情能力受损的受试者，在获得知情同意前，研究者应对其进行知情同意能力评估。老年受试者知情同意能力评估应采取综合评估方式，包括受试者的认知功能和其他可能影响其决定能力的因素，如情绪状态、身体功能、心理状况、经济水平和生活环境等。研究者应接受知情同意能力评估的培训。

6. 注意监护人与老年受试者利益的一致性

在需要获取监护人知情同意的情况下，为避免因监护人因其他因素，如经济因素等，诱使或胁迫老年人参与研究，知情同意过程中应注意评估监护人与老年受试者利益的一致性，以保护老年受试者的权益。同时，研究者应观察是否有虐待问题存在的可能性。

（四）知情同意书的签署

对于具有完全行为能力的老年受试者，由其本人签署知情同意书。对于无行为能力的老年受试者，应由监护人为其做出是否同意参加研究的决定并签署知情同意书。对于限制行为能力的老年受试者，应征得其本人和监护人的同意，并取得双方签字确认。对于受试者本人不同意的意见应予尊重。监护人在代替老年受试者做出决定时，应以受试者先前愿望和长期的信念为基础，并考虑其当前愿望。如不明确，应遵从老年受试者本人利益最大化、风险最小化的原则做出替代决定。

(五) 患有认知障碍相关疾病的老年受试者的知情同意

认知障碍相关疾病影响老年受试者知情同意能力。随着疾病的进展，受试者的决策权逐渐由监护人替代。研究过程中，研究者应及时准确评估受试者残存的认知和决策能力。研究者应充分尊重认知障碍老年受试者在其有能力表述自己真实意愿时表述的意愿。研究者收集的信息和数据，应在老年认知障碍受试者及其监护人允许的条件下发布，且应在知情同意过程中予以体现。

鸣 谢

执笔人：于玲玲 北京医院 伦理委员会办公室主任

李晓玲 首都医科大学宣武医院 伦理委员会办公室主任

通信作者：张国君 首都医科大学宣武医院 党委书记

张鹏俊 北京医院 科研处副处长（主持工作）

专家组成员（按姓氏拼音排序）：曹国英（复旦大学附属华山医院药物临床试验机构）；陈彪（首都医科大学宣武医院神经内科）；陈琼（中南大学湘雅医院老年医学科）；崔焱（首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心）；方向华（首都医科大学宣武医院循证医学中心）；黄晓明（北京协和医院普通内科）；黄延焱（复旦大学附属华山医院老年病科）；李宁（中国医学科学院肿瘤医院药物临床试验研究中心）；李义庭（首都医科大学医学人文学院）；李耘（首都医科大学宣武医院老年医学科）；刘淼（中国人民解放军总医院研究生院统计学与流行病学教研室）；刘小慧（首都医科大学附属北京安贞医院心脏内科）；刘晓光（北京大

学第三医院骨科)；吕继成(北京大学第一医院肾内科)；毛永辉(北京医院肾内科)；母双(北京大学人民医院呼吸内科)；宋岳涛(北京老年医院老年病临床康复研究所)；唐北沙(中南大学湘雅医院神经内科)；田燕刚(北京市律理律师事务所)；万奔(北京医院泌尿外科)；王朝东(首都医科大学宣武医院神经内科)；汪芳(北京医院心血管内科)；王建业(北京医院 国家老年医学中心)；王凯戎(北京市律理律师事务所)；王香平(首都医科大学宣武医院伦理委员会)；汪秀琴(江苏省人民医院国际合作处)；王晓明(空军军医大学第一附属医院老年病科)；王雪芹(北京大学第六医院精神科)；王玉平(首都医科大学宣武医院神经内科)；杨茗(四川大学华西医院老年科)；于普林(北京医院老年医学研究所)；鱼锋(北京积水潭医院骨肿瘤科)；张存泰(华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科)；张铁梅(北京医院老年医学研究所)；张卓然(首都医科大学宣武医院医务处)；赵亚光(北京华城律师事务所)；郑华光(北京天坛医院神经病学中心)；周诚(北京医院放射科)；周钱(北京医院科研处)；朱赛楠(北京大学第一医院医学统计室)

附件4

涉及儿童的临床研究伦理审查指南

儿童是临床研究中的特殊和弱势群体，伦理审查应充分关注儿童生理和心理的特殊性，难度较大，且不同医疗卫生机构对伦理审查的要求和标准存在差异，审查质量参差不齐。为进一步规范儿童临床研究，加强伦理审查建设，促进伦理审查规范化、标准化、同质化，特制定本指南。

一、适用范围

本指南适用于医疗卫生机构开展，涉及0~<18周岁人群以防治疾病和促进健康等为目的进行的研究活动的伦理审查，包括药物临床试验、器械临床试验、研究者发起的研究等，不包括基础研究和动物实验。临床研究根据有无干预措施分为实验性和观察性研究。

二、研究机构及伦理委员会的要求

开展临床研究的机构应当具备相应资质与条件，研究项目已按要求完成药物、器械临床试验或临床研究项目备案，并在备案项目范围内开展研究。药物、器械临床试验应在具有临床试验资格的机构中进行。干细胞临床研究项目应在已备案的机构中实施。

研究机构伦理委员会的组织构架、制度、标准操作规程和除满足国家及北京市要求外，还应具备以下条件：

（一）委员组成应包括具备儿科临床医学、儿科药学、儿科相关学科研究者、律师和社区代表（幼儿园或学校老师、育有与受试人群同年龄段子女的人员），或聘请儿科临床医学专家担任独立顾问。

（二）委员除接受常规医学伦理培训外，还应主动学习儿童医学、儿童医学研究、儿童医学伦理学方面的知识。

三、研究者及其团队资质

（一）实验性研究的主要研究者应具有高级职称，有丰富的儿童医学领域工作经验，经过药物临床试验管理规范培训，保证有充分的时间和精力投入到研究中。观察性研究的主要研究者应具有中级以上职称。

（二）研究团队应包含目标疾病相关的儿童医学专家和研究护士。

（三）研究团队成员应具备儿科急救能力及突发事件的管理措施。

四、研究方案的审查要点

（一）研究背景及前期基础

应充分阐明国内外研究现状和本研究的科学价值，避免无意义的、重复的实验性研究。实验性研究开始前应有充分的前期研究基础，如幼龄动物实验、细胞体外实验、毒理研究等及既往成年人或国内外儿童生物医学研究资料。

（二）研究目的

研究应有足够证据证明仅以儿童人群作为受试者的科学价值，应是针对儿童人群特有的疾病或健康问题，且为儿童人群需优先关注的健康问题，不能以成年人或其他更能表达知情同意意愿的人群代替。

（三）研究设计

1. 纳入和排除标准

根据疾病相关的临床及流行病学数据，纳入的受试者应充分代表研究目标疾病所在群体。

（1）年龄：儿童人群年龄定义为 0- <18 周岁。纳入受试者的年龄应与目标疾病人群年龄相匹配，目标疾病人群年龄越低，越有必要在研究中包含低龄儿童。评价儿童患者的疗效和安全性时，应有代表不同年龄层的数据。

（2）高危儿童：如早产儿、低体重儿等。除非有充分合理的理由，否则不能纳入高危儿童。

（3）认知障碍受试者：纳入认知障碍的受试者，研究通常对受试者有潜在的直接受益。如没有，则研究的风险应不大于最小风险，且有社会受益。

3. 样本量

（1）纳入儿童受试者的数量应使用满足统计学要求的最小受试者样本量，避免更多的儿童暴露于研究风险。大样本设计应有充分的理论依据与前期研究基础。

（2）样本量计算应考虑儿童受试者的脱落率，必要时可针对相关因素采取分层设计。

4. 阳性对照的选择

阳性对照通常选择现有的标准或公认有效的预防、诊断和治疗手段。使用阳性对照应符合以下条件之一：

- (1) 有治疗该类疾病的经典药物、器械或产品；
- (2) 药物临床试验有指南推荐的一线药物；
- (3) 有临床广泛认可的治疗方案；
- (4) 有同疗效的药物。

此外，还应充分考虑若不采用阳性对照，是否对儿童疾病的进程有显著影响。

5. 安慰剂对照的选择

研究设计中应谨慎选择安慰剂作为对照。使用安慰剂对照应符合以下条件之一，且遵循风险最小化原则：

- (1) 当前尚无有效的替代疗法；
- (2) 无确切证据证明现有常规疗法的有效性；
- (3) 现有常规疗法有明确的、严重的、高发的不良反应，且现有常规疗法风险可能明显大于获益；
- (4) 研究目的是确定干预措施的绝对有效性，且研究的疾病有自限性治愈，或短期内（研究周期）不治疗，不会造成受试者严重损害或其他不可逆的损害；
- (5) 研究的干预手段是一种已被确证疗效的附加治疗；
- (6) 研究目的是研究疾病进程，且疾病进程不明确（如自发恶化或缓解）。

安慰剂对照的研究方案设计中应包括有针对可能治疗失败

的受试者早期评估方案。

6. 研究的观察指标

观察指标设计应充分考虑儿童身心发育及儿童的理解力及配合程度，如疼痛评估。

7. 剂量研究的设计

涉及剂量的研究应符合以下条件之一：

（1）剂量递增的耐受性研究，进行下一组剂量研究前已获得上一剂量组结果；

（2）成年人群剂量外推依据；

（3）国外儿童剂量外推依据；

（4）体外实验剂量外推依据。

8. 侵入性检测

涉及侵入性检测，应明确所有涉及的侵入性检测；有较高风险的侵入性检测手段操作应有相应规定及风险防控预案，侵入性操作的频率及强度与常规方法相比应无显著增加；侵入性操作对儿童生长发育及心理不应造成远期影响。

9. 临床研究启动时间

（1）通常情况下，儿童临床研究应在获取成人安全性研究结果之后开展。拟用于儿科特有疾病或患者主要为儿科人群的药物，如果成人无法提供充分信息，则在获得了成人的初步安全性和药代动力学数据之后，即可在目标年龄段儿科人群中开展临床研究。

（2）拟用于成人和儿童人群共患疾病的药物：如果疾病是

目前缺乏有效治疗的危重症或进展性预后不良疾病，应考虑在获得成人初步安全性及潜在获益的临床试验数据后，例如 II 期结束或完成概念验证性研究后，尽早地开展儿童人群临床试验；如果该疾病已有可选择的治疗药物，应在成人 III 期确证性研究证明了其在患者中的获益大于风险后，再启动儿童人群临床试验；如果预期有较大的安全性风险，建议在该药品上市应用后获得充分安全性数据时再开展儿童人群药物临床试验。

10. 风险控制与管理

应有严谨的筛选步骤。涉及药代动力学或药效学的试验，设计依据应充分。暂停、终止或退出研究结束后应有合理的医疗措施和不良事件处理预案。预期研究可能对生长发育有影响的，应制定针对儿童群体的远期随访计划，以观察对生长发育及生殖的影响。应考虑研究结束后持续性治疗的药物获得，以及由此可能导致的儿童受试者家庭的经济负担或不便。建议有适当的风险控制计划。

11. 隐私与保密

研究应有数据安全（保密）计划及安全措施，如：研究中应以匿名方式处理数据，对资料进行编码替代可识别身份信息；应保护儿童受试者及其家庭隐私，详细规定可查阅受试儿童及家庭资料的人员范围。涉及研究资料的保存及再使用时，应充分考虑匿名化及制定数据安全计划，并应再次获得受试者的知情同意。研究结果发布方式不应存在泄露受试者及其家庭信息的情况。

12. 研究损害的保障措施

应规定诊疗和赔偿的责任方，并有合理的诊疗和赔偿实施细则。对于实验性研究，建议购买第三方保险，用于负担研究相关损害的治疗费用和赔偿。

13. 补偿及费用

应明确可能获得的合理补偿，除常规的交通、营养、食宿等补偿外，研究还应覆盖法定监护人员的照护费用。应明确参与研究是否应缴纳费用，以及免费的项目明细。

（四）风险与受益评估

1. 研究风险应不超过最小风险。

2. 研究风险虽然超过最小风险，但儿童受试者具有可预见的直接受益，且该研究风险与儿童受试者的预期受益平衡，该受益至少与可替代的医疗措施相当。

3. 研究风险超过最小风险，且儿童受试者没有直接受益，但研究有助于获得该儿童受试者人群疾病相关的重要健康信息，研究的干预措施与儿童受试者正在接受或即将接受的医疗措施相当。

4. 根据临床或文献证据，参与研究可能影响或不能判定是否影响儿童的生长发育及心理时，研究不可开展。

（五）受试者的额外特殊保护

应关注儿童临床研究的特殊风险，如恐惧、疼痛、与父母家庭分离、对生长发育的影响等。尽可能使儿童受试者的疼痛、不适、可能遭受的风险、所受惊吓降低至最小；尽量减少在研究过程中的检查次数、侵入性操作程度、重复的有创性检测步骤、采

集样本（如：血液、组织）量等，寻求灵敏度更高的检测方法；侵入性检查治疗或采样由经验丰富技术熟练的人员实施。应避免或减少儿童焦虑或惊吓，研究者应使用与儿童受试者年龄相适应的语言；关注儿童的体验，体现对儿童受试者的尊重，注重保护儿童受试者的隐私，任何可能引起儿童羞耻感的操作应事先与儿童沟通、充分保护；避免儿童与父母或监护人的分离，如研究无法避免，则儿童受试者的父母或监护人应有机会适度观察研究，并保持与儿童的密切联系。

五、受试者招募的审查要点

受试者招募不应使儿童及其家庭受到社会歧视，不应侵犯儿童及家庭隐私，不应夸大研究潜在受益、低估研究预期风险。招募广告不应有经济、医疗优待等方面的诱导性语言。原则上不应纳入智障儿童和社会福利机构儿童，除非针对该人群特有的疾病且有明显受益。

六、知情同意的审查要点

（一）原则

应综合评估儿童的理解力，对于可以理解知情同意的含义但未到获取知情同意赞同年龄的儿童，应根据儿童发育、智力程度在允许范围内征求儿童的参加或合作意愿。

根据《中华人民共和国民法典》“以下简称《民法典》”第十九条规定八周岁以上的未成年人为限制民事行为能力人，实施民事法律行为由其法定代理人代理或者经其法定代理人同意、追认。因此，研究包含6周岁（含6周岁）到8周岁（不含8周

岁)学龄儿童时,建议予以口头告知获取其赞同;8周岁以上(含8周岁)到18周岁(含18周岁)儿童且能做出书面同意的,应给予儿童版知情同意书并获取其本人的书面同意。《民法典》第十八条还规定十六周岁以上的未成年人,以自己的劳动收入为主要生活来源的,视为完全民事行为能力人。因此,研究包含16周岁(含16周岁)到18周岁(含18周岁)未成年人时,若能提供是以自己劳动收入为主要生活来源的证明,并能完全理解参与临床研究的风险与受益,可单独签署知情同意书,其知情同意书应单独设计,内容应与监护人版知情同意书内容一致。

即使有父母的许可,儿童拒绝参加或拒绝继续参加研究的意见应得到尊重,除非参加研究预示有治疗效果,且目前尚无其它替代疗法。如果儿童年龄较大并且几乎能够给予独立的知情同意,研究者应获得伦理委员会的特别批准才可开始或继续研究性治疗。

(二) 监护人版知情同意书

监护人版知情同意书内容包括:

1. 应注明研究背景、目的及纳入儿童受试者的原因;
2. 建议注明参与研究的机构数量及样本量;
3. 涉及随机分组研究应说明分组概率以及参与研究的持续时间、随访频率和具体的随访内容;
4. 应注明受试者需自愿参与临床研究或在任何时候退出,不影响其医疗待遇与权益;
5. 应注明预期可能的受益、风险与不适以及采取的应急措

施；

6. 建议注明替代诊疗方法具体情况；

7. 应具体说明研究费用（具体免费项目，需受试者支付的具体项目）、研究补偿（如交通、食宿补贴总额及方式）以及参与研究损害的赔偿细则；

8. 应注明研究过程中遇任何问题时联系人及联系方式，伦理委员会联系方式；

9. 应保护受试者的隐私与保密，严格限定获取研究相关信息的人员范围；

10. 对不超过最小风险的或研究超过最小风险但儿童受试者有直接受益的，且该受益至少与可替代的医疗措施相当的研究，可以由父母一方或监护人签署知情同意书；

11. 对超过最小风险且受试者没有直接受益的，但该研究有助于了解或改善该疾病，且研究的干预措施与儿童受试者正在接受或即将接受的医疗措施相当，建议由父母双方或监护人签署知情同意书；

12. 涉及受试者生物标本出口检测或可能用于其他研究时，需明确告知，并注明应遵守《人类遗传资源管理条例》；

13. 涉及受试者基因检测或药代动力学或药效学检测时，建议单独设计知情同意书。

（三）儿童版知情同意书

1. 应注明研究背景、目的及纳入儿童受试者的原因；

2. 建议注明参与研究的机构数量及样本量；

3. 涉及随机分组研究应说明分组概率以及参与研究的持续时间、随访频率和具体的随访内容；

4. 应注明受试者需自愿参与医学临床研究或在任何时候退出应不影响其医疗待遇与权益；

5. 应注明预期可能的受益、风险与不适以及采取的应急措施；建议注明替代诊疗方法具体情况；

6. 应注明研究过程中遇任何问题时联系人及联系方式，伦理委员会联系方式；

7. 应保护受试者的隐私与保密，严格限定获取研究相关信息的人员范围。

（四）知情同意过程的特别要求

较长周期的研究应在过程中期判断儿童的成熟度，当儿童成长或成熟为能表达赞同或知情同意时，应再次获取儿童受试者的书面知情同意赞同；参与研究时不足 8 周岁而在研究过程中年满 8 周岁的儿童，应在年满 8 周岁时重新获得儿童受试者的书面赞同；已签署书面知情同意书但原知情同意书不能涵盖现年龄阶段知情同意范围的。

签署知情同意书时应将出生证明、户口、身份证等有效证明材料建档保存。研究者应在研究病历、门诊病历或住院病历中书面详细记录儿童及其监护人知情同意的内容及过程。无书写能力的儿童的口头赞同应有知情同意过程记录。

符合下列情况之一，父母一方去世或无法确认身份；有合法证明证实父母一方无民事行为能力；有合法证明证实只有父母一

方具有照顾和监护的法律责任；已和一方电话沟通并同意，并将沟通内容记录于研究病历、门诊病历或住院病历中的，可由一方监护人签署知情同意书。

（五）免除知情同意情况

以往研究已获得受试者的书面同意，允许其他研究项目使用其病历或标本的，或利用人体材料或者数据进行研究，但无法溯源到受试者的隐私和身份信息的，可免除知情同意审查。

鸣 谢

执笔人：郭春彦 首都医科大学附属北京儿童医院 伦理委员会办公室副主任

赵立波 首都医科大学附属北京儿童医院 临床研究中心办公室主任

郭永丽 首都医科大学附属北京儿童医院 伦理委员会办公室主任

通信作者：王天有 首都医科大学附属北京儿童医院 教授

专家组成员（按姓氏拼音排序）：白桦（北京协和医院）；白楠（中国人民解放军总医院）；白彩珍（首都医科大学附属北京天坛医院）；白月玲（北京大学肿瘤医院）；晁爽（清华大学附属北京清华长庚医院）；陈志华（北京陈志华律师事务所）；崔红（首都医科大学附属北京友谊医院）；丁倩（首都医科大学附属北京儿童医院）；董晓艳（上海市儿童医院）；高蕾莉（北京大学人民医院）；何丽（上海市儿童医院）；黑明燕（首都医科大

学附属北京儿童医院)；华子瑜(重庆医科大学附属儿童医院)；李敏(首都医科大学附属北京中医医院)；李晓玲(首都医科大学宣武医院)；李志刚(首都医科大学附属北京儿童医院)；李义庭(首都医科大学医学人文学院)；梁立智(首都医科大学)；廖红舞(北京大学肿瘤医院)；刘钢(首都医科大学附属北京儿童医院)；刘永(首都医科大学附属北京儿童医院)；刘海红(首都医科大学附属北京儿童医院)；刘华清(北京回龙观医院)；柳静(首都医科大学附属北京儿童医院)；庞琳(首都医科大学附属北京地坛医院)；彭晓霞(首都医科大学附属北京儿童医院)；戚小红(首都医科大学宣武医院)；秦选光(首都医科大学附属北京朝阳医院)；冉素娟(重庆医科大学附属儿童医院)；尚佳健(首都医科大学附属北京口腔医院)；孙宁(首都医科大学附属北京儿童医院)；陶斌权(北京市昆泰律师事务所)；涂途(首都医科大学附属北京儿童医院)；万乃君(北京积水潭医院)；王芳(首都医科大学附属北京儿童医院)；王晶(首都医科大学附属北京中医医院)；王谦(首都医科大学附属北京儿童医院)；王春水(首都医科大学附属北京妇产医院北京妇幼保健院)；王晓玲(首都医科大学附属北京儿童医院)；王雪芹(北京大学第六医院)；王亚娟(首都医科大学附属北京儿童医院)；吴娟(上海儿童医学中心)；吴柳娟(复旦大学附属儿科医院)；向莉(首都医科大学附属北京儿童医院)；许志飞(首都医科大学附属北京儿童医院)；杨禹欣(首都医科大学附属北京儿童医院)；袁静(首都医科大学附属北京儿童医院)；张怡(首都医科大学附

属北京儿童医院)；张楠(首都医科大学)；张卓然(首都医科大学宣武医院医务处)；周运翱(首都医科大学附属北京地坛医院)；訾明杰(中国中医科学院西苑医院)

附件 5

涉及精神障碍临床研究的伦理审查指南

涉及精神障碍临床研究的伦理审查在病耻感、传统文化、受试者知情同意能力评估与知情同意过程、安慰剂的心理效能等方面体现了一定的特殊性。为指导北京地区医疗卫生机构涉及精神障碍临床研究的伦理审查工作，提高伦理审查质量，保护精神障碍受试者权益，特制定本指南。

一、适用范围

本指南适用于医疗卫生机构开展的涉及精神障碍的临床研究，以精神障碍患者为研究对象，以精神障碍的诊断、治疗、预后、病因和预防为主要研究内容，以医疗卫生机构为研究场所，由精神科研究者组织或参与实施的科学研究活动，包括药物临床试验、器械临床试验、研究者发起的研究等，不包括基础研究和动物实验。

本指南与其他专业伦理审查内容有交叉，具体应用需依研究分类及内容确定。

二、研究机构和研究者的要求

（一）研究机构

开展临床研究的医疗卫生机构应当具备相应资质与条件，研究项目已按要求完成药物、器械临床试验或临床研究项目备案，并在备案项目范围内开展研究。药物、器械临床试验应在具有临

床试验资格的机构中进行。干细胞临床研究项目在已备案的机构中实施。

机构应成立伦理委员会对临床研究项目进行伦理审查,保障精神障碍受试者权益。不具备条件成立伦理委员会的,可与相关机构建立委托审查方式。机构应具备研究涉及的仪器设备或委托相关机构进行测试,满足研究任务需要。

(二) 研究者

研究者应接受《药物临床试验质量管理规范》或相关研究培训,获得资质方能参与研究。研究者应参加伦理培训,了解受试者权益保护相关规定。研究者要有充分时间和精力参加研究,组建的研究团队应能满足精神医学专业临床研究任务需要。

涉及交叉学科的临床研究,如精神医学中医研究,研究团队应包含中医专业成员,涉及精神障碍患者诊断、干预等内容研究,研究团队应包含具有执业医师资格的精神科医师。研究者、申办方及研究之间应不存在利益冲突。

三、研究方案审查要点

(一) 研究的科学设计与实施

1. 研究目的

应针对精神障碍患者特有的疾病和健康问题,且只能在此群体中开展。研究设计应符合公认的科学原理,基于充分的实验室研究和动物实验结果。

2. 研究方法

应符合研究目的，适用于精神医学研究领域。涉及随机、盲法时，应符合伦理原则，如对照组应用安慰剂、不治疗，应将研究周期科学地压缩至最短，并预估安慰剂应用对精神障碍受试者的风险，还需评估随机方法、安慰剂心理效应对研究结果的影响。

受试者的入排标准，既应考虑科学性，更应保证公平，以平衡风险与获益。应制定精神障碍受试者提前退出、暂停或终止研究的标准，尽可能降低严重不良事件发生率。纳入受试者的例数应合理，不应由过多受试者承担研究风险，但应满足获得研究结果的最低要求。应科学的降低安慰剂组的例数，以更好的保护精神障碍受试者治疗的权益。

（二）研究的风险与受益

受试者的权益、安全与健康应高于科学和社会利益。

1. 研究过程的风险

精神障碍多为慢性病程，不应因研究过长时间中断患者的治疗，精神障碍受试者如需终止或推迟常规治疗，应评估研究风险的性质、程度及发生概率。涉及精神障碍临床研究的风险评估，应进行风险等级的评估。

在研究过程中，跟踪审查应重视可疑且非预期严重不良反应的审查，必要时伦理委员会可中止/终止已经批准的临床研究，避免更多精神障碍受试者承担不必要或过高研究风险。

临床研究应制定实施过程中的监察和稽查计划，包括对研究项目开展独立、有效和及时的数据与安全监察，评价数据的安全性与有效性。

2. 精神、心理与行为风险的评估

在关注躯体风险的同时，应注重精神心理与行为风险的评估。需重点评估受试者的自杀风险，研究是否增加了受试者自杀的发生概率，或加重已有的自杀观念、企图、行为的程度。涉及重性精神障碍的临床研究，还须进行冲动风险的评估，保障受试者和他人的安全为伦理审查的重要内容。还应评估临床研究可能产生的长期精神心理与行为风险，必要时应进行长期随访，制定预案及时干预。

3. 风险与受益的平衡

预期受益评估从受试者的直接受益、间接受益两方面进行。受试者有直接受益前景的研究，预期受益与风险应至少与目前可获得的替代治疗相当，并明确告知受试者。受试者无直接受益前景的研究，风险相对于社会预期受益应是合理的。

4. 受试者完成或提前退出研究的风险

保证精神障碍受试者治疗的权益，需制定完成研究或提前退出研究后的干预或治疗预案。必要时应随访不良事件，及时获得受试者安全性相关指标，保障精神障碍受试者顺利、安全的获得研究出组后的医疗服务，保证临床干预、治疗的连续性，降低风险。

四、知情同意审查要点

（一）知情同意告知的信息

告知信息的基本内容应符合《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》，包括：研究的性质；研究应用的方法，如随机、盲法、

安慰剂的应用；研究步骤，包括所有侵入性操作；研究期限；纳入标准和排除标准；预计纳入受试者人数；预期风险或不便，包括躯体、心理、社会和经济等方面；预期受益，如无直接受益，应告知；可获得的备选治疗方案及备选治疗的潜在风险和受益；费用承担、研究补助；如发生与研究相关的损害时，可获得的治疗和相应补偿或赔偿；中止或终止的可能性；能识别受试者身份的有关记录保密程度及保存期限，必要时哪些部门可按规定查阅受试者资料；参加研究为自愿，可拒绝参加或有权在研究的任何阶段退出，不会遭到歧视或报复，医疗待遇与权益不会受到影响；研究相关的新信息出现后，将补充在知情同意书中；研究发现的新结果或新进展，尤其可能影响受试者是否参加或继续参加研究决定的，应及时告知受试者；研究中受益/风险比判断或研究风险等级提高，应在知情同意书中及时更新；提供研究者、伦理委员会联系人及联系方式。

（二）知情同意过程

1. 重视理解度

告知的语言易理解，可附以其它帮助理解的信息，少数民族地区、其他国家或地区可采用当地语言文字。知情同意书应包含告知声明、知情同意声明。

2. 自主决定

精神医学临床治疗可能涉及患者隐私，或长期稳定的医患治疗关系，应避免由患者的主治医生进行知情同意，防止患者产生胁迫感。如研究医生同时为患者的主治医生，应请研究团队中的

其他研究医生进行知情同意。精神医学涉及中医研究时，知情同意告知过程应注意语言表达，避免诱导性内容。

3. 知情同意能力评估

若个体不能给予知情同意，应根据《中华人民共和国精神卫生法》获得其法定代理人或法定监护人的同意。针对潜在精神障碍受试者，可应用精神障碍知情同意能力量表评估其知情同意能力，也可由研究者根据临床经验判断，或两者结合。判断潜在受试者知情同意能力的方法可由研究者根据实际情况选择。

4. 知情同意的时间和场所

应给予受试者充分时间和机会考虑是否同意参加研究，保证潜在受试者充分了解参加研究的情况和后果，例如向研究者提问、征求家人、朋友等的意见、咨询其他人员等。

知情同意告知的场所应独立、安静，充分保护潜在受试者的隐私。

5. 口头知情同意

无法获得受试者书面知情同意的，经伦理委员会批准，应获口头知情同意，并提交证明材料，且应有知情同意书见证人的声明及签字。

6. 动态知情同意

精神障碍受试者的知情同意能力是受疾病严重程度等因素影响的，在研究过程中须进行动态评估，应充分尊重精神障碍受试者的自主权。

(三) 特殊心理学研究的知情同意

因知情同意可能对受试者心理反应造成影响，进而影响研究结果的准确性，经伦理委员会批准，可在权衡研究风险后，调整知情同意时间，但应保障受试者的知情权。

（四）知情同意书的签署

1. 签署规范

同意参加研究的受试者应在知情同意书上签字，并注明日期，签署版本应与伦理委员会批准版本一致。受试者、法定代理人或监护人、见证人和研究者签署知情同意书应规范，应注明法定代理人或法定监护人与受试者的关系，一般研究者签署时间不早于受试者。

2. 知情同意书签署数量

签署知情同意书的数量应与研究进展一致，知情同意书更新件的签署应根据具体更新内容而定。

3. 远程签署

因采用远程调研或其他原因无法签署纸版知情同意书的情况下，经伦理委员会批准，可采用远程电子签名的形式，但需提供受试者本人签署的证明资料，并提供受试者包含研究者签名的电子版知情同意书或邮寄签署好的打印知情同意书，并确保受试者本人收到。

（五）再次知情同意

1. 利用有身份标识的生物样本进行其他研究时，需要经伦理委员会审查，必要时再次知情同意，并注意其中隐私保护与知情同意书要素的审查。

2. 利用有身份标识的临床诊断、治疗资料进行研究时，在采集上述资料时须签署泛知情同意书，告知用于将来研究的可能性，并告知将来研究应用时再次知情同意的条件和方式。

3. 当研究方案的实施程序或条件发生变化，或者修改已批准的研究方案时，在伦理委员会审查批准后，须重新获得受试者的知情同意，并审查完成研究的受试者是否需要再次告知，及明确告知的形式。

（六）免除知情同意书签字

1. 保护受试者隐私

在某些特殊条件下，因知情同意书签字将造成受试者隐私泄露，可以在进行知情同意后，免除知情同意书签字。虽然可以免签知情同意书，但是应告受试者可以要求研究者提供其一份知情同意书，以便随时查阅。另外，伦理委员会需要评估是否存在免签知情同意书的文化因素。

2. 研究程序因素

研究风险符合最小风险，并且研究程序无法实现知情同意书签署步骤，经伦理委员会批准，可免除知情同意书签字的形式，但须提供进行了知情同意的证明资料。

（七）免除知情同意

利用记录在案的匿名或匿名化生物样本、临床数据和资料进行研究时，伦理委员会应严格审查免除知情同意的条件和隐私保护的措施。

（八）生物样本库的泛知情同意

生物样本的采集和储存均应获得伦理委员会批准。研究的知情同意书中应告知是否进行生物样本的采集、储存及可能应用于将来研究，或应用生物样本数据进行再分析。因将来研究的不确定性，生物样本库一般采用泛知情同意的方式，但应明确告知储存的生物样本将来会再次应用于研究，并告知撤回知情同意的方式及联系人。受试者签署生物样本库的泛知情同意书，再次使用该生物样本进行研究时，应经伦理委员会批准方可免除知情同意。

涉及人类遗传资源的研究，应遵守《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》。

五、招募资料和招募方式审查要点

招募广告应包含必要的信息，如研究基本信息、申办者和研究者信息、受试者的纳入与排除标准、研究者的联系方式等。招募广告不应包含利诱、胁迫等可能对受试者造成不当影响的内容，向受试者提供的其他文件也应符合伦理要求。招募方式应符合伦理要求，应在伦理委员会审查同意后方可应用。

六、隐私保护与保密

应妥善保存医疗记录，受试者个人信息应保密。在精神障碍患者知情同意的情况下，披露信息不违反保密原则，但应保证患者对披露的原因、内容以及可能的后果有全面理解。

在法律法规允许范围内，相关部门和人员可查阅受试者的个人信息，包括病历记录、生物样本。研究应根据法律法规确保受

试者身份信息不公开。公开发表研究结果时，受试者的身份应保密。

七、受试者权益保护

（一）受试者的选择和保护

研究纳入受试者的人群特征应符合科学和伦理的要求，包括诊断、性别、年龄、种族等。研究的受益在精神障碍群体中公平、公正的分配。拟采取的招募方式和方法获得伦理批准。应避免从公共福利机构中招募精神障碍受试者，必要时应向受试者法定代理人或法定监护人告知有关研究的信息。

（二）受试者的医疗和保护

伦理委员会应审查研究中不给予标准治疗的理由，在研究过程中和结束后，为受试者提供医疗保障，例如适当的医疗监测、心理与社会支持等。受试者自愿退出研究或研究结束后，不应继续提供受试者研究用药；特殊情况下，如紧急使用或出于同情而提供，或延长使用研究用药，均需制定相应的标准，并获伦理批准。

（三）受试者的补偿与赔偿

伦理委员会应审查受试者补偿，包括现金、服务、礼物等，补偿要适度，不能构成利诱。因参加临床研究造成受试者损害时，申办方应负责赔偿或治疗。临床研究应提供受试者保险，保险合同签订的主体和本项目的资助方应为相同主体，保险条款应符合伦理要求，包含以下方面：被保险人应该为受试者，投保金额足以覆盖伤害费用，保险条款公平，保险索赔程序不过于繁琐等。

如为国际多中心研究，应在中国有独立的保单，保险合同应提供原文及其中文版本。

八、涉及弱势群体的研究

（一）纳入精神障碍人群开展研究的条件

1. 研究是针对重性精神障碍特有的疾病或健康问题，仅以重性精神障碍人群作为受试者方可开展。

2. 为保障精神障碍受试者权益，当受试者无民事行为能力，不能给予知情同意时，要获得其法定代理人或法定监护人的知情同意，如有可能，还应同时获得受试者本人的同意；受试者为限制民事行为能力，知情同意能力受损，需要同时获得受试者本人及其法定代理人或法定监护人的知情同意；受试者为完全民事行为能力，应获得受试者的知情同意。

（二）涉及老年精神障碍受试者的研究

涉及老年精神障碍的临床研究应有充分的前期基础，避免重复研究，使老年精神障碍受试者承担不必要的风险。

1. 主审委员

伦理委员应包含老年精神医学专家，主审委员需接受老年精神医学及研究的知识培训。审查老年药代动力学研究、药物相互作用的研究，建议由临床精神药理学专家作为主审或独立顾问。

2. 研究团队

研究团队应包含目标疾病领域的老年医学专家。干预性的研究中，研究团队成员应具备急诊和急救的能力。

3. 知情同意

在知情同意过程中，老年精神障碍受试者应和老年健康受试者得到同样尊重。知情同意书的文字表达应基于老年受试者的理解能力，便于阅读、易于理解。可根据具体研究的老年精神障碍的认知水平应用不同形式的知情同意书。应评估法定代理人或法定监护人与老年受试者利益的一致性，避免诱导或胁迫老年精神障碍患者参与研究。

（三）涉及儿童精神障碍受试者的研究

1. 儿童受试者的选择与保护

应充分考虑儿童心身发育特点，参与研究不应影响儿童心理及生长发育，不会使儿童精神障碍受试者及其家庭受到歧视，不侵犯儿童及其家庭隐私。研究涉及儿童精神障碍患者、社会福利机构儿童时，仅限该人群特有疾病且有明显受益，方能开展。儿童临床研究，如为成人剂量外推或体外试验剂量外推，应提供依据。

2. 知情同意书的签署

根据《民法典》按小于8周岁、8-18周岁年龄段设计知情同意书，16-18岁具有独立经济能力的未成年人，可决定是否参加研究。

知情同意书的签署还应结合儿童精神障碍受试者生理和心理受损的程度，伦理审查时，须由儿童精神病学专家评估风险，根据具体研究纳入受试者的疾病特点、精神心理受损程度评估儿童的知情同意能力，严格把关。

签署知情同意书时，应保存受试者的出生证明、身份证等有效证明材料。长期、持续性或生物样本再次使用等研究，应取得该弱势群体持续性的知情同意。

九、涉及特定地区人群或种族的研究

涉及特殊遗传资源，特别是不同文化、特定地区或种族研究，审查应注意遗传资源的保护，评估该研究和研究结果对特殊疾病人群、特定地区人群或族群预期的影响。此外，应注意外界因素对个人知情同意的影响，研究过程中应了解该人群的文化特点。该类研究应有利于当地发展，例如加强当地的医疗卫生服务、提升研究能力、提高应对公共卫生需求的能力等。

十、精神医学的中医研究的审查

（一）中医药研究

精神医学中的中医药研究是有中国特色的，伦理审查应基于中医药长期临床使用经验，需注意中医辨证论治的依据，必要时应有充分的实验室研究和动物实验证据。多成分混合中药的伦理审查，应考虑中药精神药理学作用的特点及安全性，注意中医证候、症型的选择。

（二）针灸研究

中医干预方法为针灸时，知情同意书中应明确告知针灸穴位，可能出现的躯体不良反应，同时还应关注可能产生的精神心理反应，制定相应的告知程序、应急处理预案。

鸣 谢

执笔人：王雪芹 北京大学第六医院 伦理委员会办公室主任

通信作者：孙洪强 北京大学第六医院 医疗副院长

陆林 北京大学第六医院 院长

专家组成员（按姓氏拼音排序）：李义庭（首都医科大学、北京医学伦理学会）；丛亚丽（北京大学医学部）；王美霞（首都医科大学附属北京佑安医院）；盛艾娟（首都医科大学附属北京佑安医院）；母双（北京大学人民医院伦理委员会）；杨新春（首都医科大学附属北京朝阳医院）；郭蓉娟（北京中医药大学东方医院）；李兴旺（首都医科大学附属北京地坛医院）；胡昌清（首都医科大学附属北京安定医院）；贾京津（首都医科大学附属北京安定医院）；王志仁（北京回龙观医院）；陈楠（北京回龙观医院）；高淑英（北京市昌平区中西医结合医院）；柏林（北京市昌平区中西医结合医院）；李志武（北京市丰台区精神病防治院）；肖存利（北京市西城区平安医院）；黄悦勤（北京大学第六医院）；徐文静（北京大学第六医院）；郭春彦（首都医科大学附属北京儿童医院）；黄宇清（北京市海淀区医院）；梁力均（北京大学第三医院）。

CAR-T 细胞免疫疗法临床研究伦理审查指南

在细胞治疗探索研究发展中, CAR-T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T 细胞免疫疗法)显示出良好的应用前景。但目前 CAR-T 技术仍属于新兴领域, 其技术标准、临床疗效与潜在风险尚需更多评估数据, 临床研究监管存在诸多挑战。为指导北京地区医疗卫生机构在现行政策下对 CAR-T 临床研究进行科学、规范地伦理审查, 充分评估研究的风险与获益比, 落实受试者权益, 特制定本指南。

一、适用范围

本指南适用于医疗卫生机构开展的 CAR-T 临床研究伦理审查, 包括药物临床试验及研究者发起的探索性临床研究。

二、CAR-T 细胞免疫疗法的定义

CAR-T 细胞免疫疗法, 指从受试者血液中分离 T 淋巴细胞, 通过基因工程技术导入含有特异性抗原识别片段、T 细胞受体活化分子、共刺激信号分子的 CAR 基因修饰 T 细胞, 使其不仅获得识别肿瘤细胞表面特异性抗原的能力, 又能获得细胞激活能力。将构建的这种 CAR-T 细胞经体外扩增、纯化后回输至受试者体内, 从而达到靶向杀伤肿瘤细胞, 治疗疾病的目的。

三、研究机构及伦理委员会要求

开展临床研究的医疗卫生机构应当具备相应资质与条件，建议参照《药物临床试验质量管理规范》（GCP）、《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）（2017）》、《干细胞临床研究管理办法（试行）》，研究项目已按要求完成药物临床试验或临床研究项目备案，并在备案项目范围内开展研究。药物、器械临床试验应在具有临床试验资格的机构中进行。

医疗机构承担研究的主体责任，应当建立完备的细胞制备及临床研究全过程质量管理体系、数据信息管理及相关风险管理机制。开展 CAR-T 临床研究的机构不得向受试者收取任何研究相关费用，且应购买第三方保险，对于发生与研究相关的损害或死亡的受试者承担治疗费用及相应的经济补偿或赔偿。

研究机构应具有与开展 CAR-T 临床研究相适应的、由高水平专家组成的独立伦理委员会。伦理委员会的组织架构、制度、标准操作规程除满足法规对伦理审查的一般要求外，还应参照《干细胞临床研究管理办法（试行）》相关要求，且满足以下必要条件：

（一）委员组成应包含细胞免疫治疗相关医学背景专家或聘请有 CAR-T 临床研究、基础医学背景的专家作为独立顾问。

（二）审查时，委员应签署保密协议及无利益冲突声明，须有三分之二以上法定出席成员同意方为有效。

（三）委员除接受常规医学伦理审查培训外，还应主动、持续参加相关新技术、新项目专题培训，以及适应的法规指南培训。

四、研究者及其团队要求

研究者及其团队除满足国家相关管理制度和指南要求外，还应具备以下条件：

（一）主要研究者应具有高级职称，有丰富的细胞治疗工作经验，对于研究中可能发生的风险具备相应的承担能力及调配相关紧急救治资源的能力。

（二）研究团队应包含相适应的临床医护人员、实验室人员、质量控制人员及其他相关人员。主要研究团队人员应经过药物临床试验质量管理规范培训，并获得相应资质。

五、研究方案审查要点

主要审查方案的科学性及伦理合理性，包括研究的科学设计与实施、受试者安全和权益保护措施。

（一）研究的科学及社会价值

1. 研究背景：应包含本适应证流行病学特征，如发病率、病理分型、易发人群；现阶段常规治疗手段，如化疗、放疗、免疫治疗、细胞治疗等；正在开展的适应证临床研究；研究药物结构及作用机制；临床前药效学安全性研究及前期临床数据等。

2. 可能的受益：受试者通过参加临床研究，进行治疗、诊断及检查，使疾病得到治愈、缓解或症状减轻，但也可能不获益。

3. 可能的风险：研究药物可能达不到预期的疗效，并且会产生毒性及不良反应，如细胞因子释放综合征（CRS）、免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）、不受控的T细胞扩增、发热、长时间的血细胞减少症与感染、感染巨噬细胞激活综合征/噬血细胞性淋巴组织细胞增多症、肿瘤溶解综合征（TLS）等。

(二) 研究依据（非临床研究数据及前期临床数据）

CAR-T 作为一种基因细胞药物，具有生物制品的多样性和复杂性，传统的药物临床试验项目设计不一定适用于 CAR-T 药物。同时，细胞治疗产品的非临床研究评价内容取决于细胞类型及临床用途。对于非临床研究数据及信息，建议参考《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》，以较为全面地反映细胞治疗产品的安全性和有效性。

1. 药效学：①靶抗原分布、CAR 分子与靶抗原之间的亲和力检测、脱靶效应检测。②体外药效：细胞杀伤与因子释放实验。③体内药效：荷瘤小鼠模型中的药效学研究。

2. 药代动力学：检测 CAR-T 细胞在荷瘤小鼠模型中的组织分布，在血液中的存续时间。

3. 毒理学：①非荷瘤小鼠模型中的单次给药毒性试验。②荷瘤小鼠模型中的单次给药毒性试验。③成瘤性试验。④遗传毒性：插入位点分析。⑤过敏性试验、溶血试验、局部刺激试验。

4. 对于探索性临床试验，需要考虑不同产品的作用机制、体内生物学行为、未来临床应用可能存在的差别和不确定性，以及未来临床应用的迫切性。总体上，应在体内、外模型中证明药物的有效性，检测 CAR-T 细胞在荷瘤小鼠模型中的组织分布，在血液中的存续时间。毒理学方面应至少完成单次给药毒性试验，初步证明药物和制剂的安全性。

(三) 入排标准（受试者选择）

1. 由于细胞治疗产品的风险不确定性和给药方式复杂性，早

期临床试验应充分考虑受试者疾病的严重程度和疾病的不同阶段以及现有治疗手段，选择不能从现有治疗手段中获益的受试者，血液肿瘤应考虑至少二线治疗失败后的受试者、原发耐药、移植后复发的受试者；实体肿瘤应考虑标准治疗失败或无标准治疗方案的晚期肿瘤受试者。

2. 不应在一项临床研究中同时招募儿童及青少年受试者与成年受试者，可在成人受试者研究积累经验后再招募儿童等未成年受试者，或基于不同年龄受试者的临床发病和治疗预后等方面的特点，设计科学合理的试验方案，在儿童及青少年受试者与成人受试者中分别开展研究。

（四）研究方法合理性（样本量计算、测量监测指标）

不同研究类型、不同研究阶段，其研究目的、研究设计、样本量和观测指标有所不同。

1. 给药剂量设置：由于不同物种间免疫系统的差异，以及CAR-T细胞的特殊性，无法用临床前研究动物的有效剂量或者耐受剂量推算或者换算人体起始剂量或者最大耐受剂量。研究设计中应科学考量起始剂量的合理性，既要充分考虑受试者的安全性和耐受性，也要避免受试者过多暴露于无效的低剂量。每一个递增剂量的设置应科学合理，提供相应的依据。在剂量递增过程中，建议设置合理的入组时间间隔，每个剂量水平的受试者回输给药间隔不少于2周。剂量限制性毒性（DLT）的定义要考虑CAR-T产品的特性和肿瘤临床试验的特点，并且至少要观察细胞输注后28天。

2. 样本量设计：不同类型、不同临床研究阶段、不同研究目的，其样本量要求不同，样本量计算要有科学依据、合理且可行。

3. 测量监测指标：需评价安全性、有效性、细胞增殖代谢、免疫功能状态检测等指标的科学性、必要性和可行性。需建立相应的检测方法及长期安全性评价，如复制性慢病毒（RCL）、抗药抗体（ADA）有关的检测。

（五）风险防控管理

CAR-T 临床研究应制定完备的安全性风险防控计划，明确申请人和研究者的责任及对受试者出现重大风险的保障措施，包括：

1. 应建立 CAR-T 临床研究质量管理及风险控制制度体系，并具有与所开展研究相适应的风险管理和承担能力。

2. 在开展临床研究前，应确保具备急救药物的储备、紧急救治条件及与 ICU 等相关科室的配合支持。

3. 受试者需住院进行 CAR-T 细胞输注，通常留院观察直到输注后第 14-21 天。如果研究者判断存在需要继续留院观察疾病状况的情况则可以继续住院。受试者出院时应发放研究者联系卡，并对受试者及家属进行健康教育，告知受试者及其家属出院后、输注后至少 4 周内应居住在医院附近或在 2 小时内能保证迅速就医的地点。

4. 针对临床意义重大和特别关注的不良反应，包括但不限于 CRS、ICANS 等不良反应，应提供监测、早期识别和临床处置的预案。

5. 方案中应明确受试者退出研究和临床研究终止的标准。受试者在任何时候均可按自己的意愿退出研究，或者在任何时候，因安全性、不依从研究方案的行为或管理原因，由研究者或申办者将受试者提前退出研究。此外，当 CAR-T 细胞制备不成功且不适合再次单采重新制备，不能获得符合质量标准的足量临床用细胞剂量时，应明确告知受试者，并进行合法、妥善、符合伦理的处理，允许受试者退出，但需要对受试者提供医学建议和指导，并进行安全性随访。

6. 方案中应明确对于接受细胞治疗的受试者应进行长期随访，最长可达治疗后 15 年，或随访直至死亡，以了解细胞治疗的远期安全性信息。对随访中发现的重要问题及处理情况应按照 GCP 要求及时报告上级卫生行政管理部门和药品监督管理部门。

7. 申办者应为研究者和研究机构提供足额临床试验保险等保障措施，对临床试验相关的受试者损害以及因此造成研究者或研究机构的损失予以赔偿或补偿。

8. 不良事件 (AE)、严重不良事件 (SAE) 或特殊关注不良事件 (AESI，如适用) 的记录和报告要求：包括但不限于 AE 的诊断或症状、AE 的开始和结束时间、持续时间、严重程度、是否需要治疗、对研究治疗的影响、与研究产品的相关性、与清淋预处理的相关性、是否为 SAE 和转归。对于 SAE/AESI，研究者及申办者应根据 GCP 及相关法规要求上报至药品监督管理部门、卫生行政管理部门、伦理委员会；对于临床研究期间发生的（包括中国境内和境外）可疑且非预期的严重不良反应（以下简称

“SUSAR”），申办者应按照《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》在规定的时限内向国家药品审评机构进行快速报告；鉴于 CAR-T 临床研究风险管理，对于本中心发生的 SAE/SUSAR，研究者应在获知 24 小时内及时上报至伦理委员会。

（六）制剂制备管理

1. 对于注册药物临床试验，细胞制备应在能满足生产质量管理规范（GMP）要求的生产车间内进行（提供资质证明）；载体制备系统和细胞制备系统应独立（提供细胞制备车间平面图）。

2. 细胞制备应在符合无菌生产洁净度要求的洁净室和无菌防护设施中进行，生产场所和设备需定期清洁消毒，有完整的标准操作流程保证全程的无菌工艺控制。

3. 细胞制备过程中应制定防止污染和交叉污染的措施，防止差错、污染和混淆。细胞制备过程中应建立产品追溯系统，以保证受试者的 CAR-T 细胞能够准确地自体回输。

4. 初步建立细胞生产工艺规程和检验规程，并提供产品质量标准。质量标准有效性指标包括剂量、规格，细胞数量、活率、CAR-T 细胞阳性率，安全性指标包括无菌、细菌内毒素、支原体、DNA 残留等。

5. 制备后的 CAR-T 细胞成品应按照预定的质量要求进行检验，提供质检报告，按照 GMP 要求放行。

6. 制定放行后的风控管理计划。

7. 提供第三方物流运输公司资质证明及与第三方物流运输公司的合作协议，以保证细胞运输过程中的稳定性。

8. 研究机构应具备规范单采设施设备和单采操作规程。方案中应规定单采所需采集的 PBMC 数量、以及 PBMC 运输条件和时限。

9. 研究机构应具备 CAR-T 细胞复苏和输注的条件，并建立相应的规程。方案中应规定 CAR-T 细胞运输条件和时限、细胞复苏所需条件和输注所需时间。

10. 回输后剩余的 CAR-T 细胞应建立符合法律、伦理以及技术要求的程序进行销毁并记录。

11. 研究者发起的 CAR-T 探索性临床研究，细胞制备应当参照《干细胞临床研究管理办法（试行）》的基本原则和相关要求，应当优先采用已经获得批准用于人体的或符合药典标准的原材料，最大限度地降低制备过程中的污染、交叉污染，确保持续稳定地制备符合预定用途和质量要求的细胞。每批次制备的体细胞必须留样备查。

（七）受试者准备管理（清淋方案等）

1. 在制备 CAR-T 细胞期间，可允许使用低剂量化疗桥接治疗以控制病情快速进展。如果存在未经放疗的 PET-CT 诊断阳性的淋巴瘤病灶，可允许局部放射治疗单一病灶或子病灶。如果进行了桥接抗肿瘤治疗，则必须在抗肿瘤治疗完成后进行 PET-CT 扫描（淋巴瘤病人必须检查）以及其他治疗前评估。

2. 无论是否进行了桥接治疗，若筛选期距离 CAR-T 细胞回输时间过长（如超过 6 周），应在淋巴细胞清除之前再次进行肿瘤评估；同时也应再次收集其他数据，如体格检查、实验室检查、炎性标志物、细胞因子等。

3. 淋巴细胞清除治疗可降低回输后 CRS 和 ICANS 的发生并提高 CAR-T 治疗的抗肿瘤活性，CAR-T 细胞回输前推荐采用低剂量清淋方案，应在回输前 2-7 天内完成。

4. 清淋前后应持续对受试者进行评估：是否合并发热、感染、严重的血细胞减少或严重的器官功能障碍。若不满足清淋标准应暂缓清淋；若清淋后受试者病情变化，不满足继续回输标准，则应暂缓回输。

5. CAR-T 回输前应避免给予类固醇激素，若已使用类固醇激素则应预留充足的洗脱期。在 CAR-T 给药之前 1 小时内可给予解热镇痛和抗过敏药物。申办者应协助受试者所在医院预留并妥善保管治疗 CRS 和 ICANS 的药物，如激素、妥珠单抗、左乙拉西坦等。

（八）其他关键要素

为落实受试者安全及权益保护，研究方案中还应描述：

1. 在研究入组开始前，研究者应向受试者解释参加本研究的性质、目的、获益及风险，给予受试者充分时间阅读知情同意书和提问，并讨论与研究相关的任何问题。研究者必须使用已获得伦理委员会同意的知情同意书进行知情同意及书面签署。如果在研究过程中修改了知情同意书，研究中心必须给新入组的受试者签署获得伦理委员会同意的修订版的知情同意书，且对所有正在研究中的受试者就修订的知情同意书重新知情同意并签名和日期。

2. 方案中应明确受试者隐私保护和具体措施，以确保数据安

全。申办者应仅收集与研究相关且必须的受试者信息，对受试者的其他基本信息、生物样本、遗传检测信息，以及研究方案、文件、数据等其他信息均应采取相关措施严格保密。

3. 涉及人类遗传资源采集、储藏、使用、共享与对外合作的CAR-T临床研究除遵循伦理审查相关法规之外，必须确保符合《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》相关规定，按要求获得审批或进行备案。

4. 与研究相关的药物、检查及治疗均不得收取任何费用。当受试者出现不良事件时，应首先得到及时的诊疗、救治，确保受试者安全。研究者应充分保护受试者、平等对待受试者并积极协调申办者帮助受试者依法获取合理赔偿。受试者无法及时获得保险赔付时，申办者应先行赔付。

5. 研究应遵循国际公认的伦理原则及国内相关法规要求，定期汇报研究进展。

六、知情同意审查要点

（一）告知过程

临床研究应当获得受试者的知情同意，签署知情同意书，并记录知情同意过程。受试者不能以书面方式知情同意时（不会写字），项目研究者应当获得其口头知情同意，并提供见证人签字及见证过程相关说明。知情同意过程应确保受试者知晓并理解这些内容，并明确具体的维权途径和程序。

（二）告知内容

知情同意书应包含必要、客观、充分、完整的信息，并以受

试者能够理解的语言文字或相应形式进行表达。具体内容包括：研究的性质、研究背景、目的、研究流程、预期受益及潜在的风险，替代治疗方案、生物标本相关信息、隐私和数据保护、费用与补偿、赔偿、受试者权益等。

（三）受试者选择

研究者应严格按照方案要求筛选适合的受试者。受试者受益不明确时，尽量排除未成年人、精神病受试者、聋哑等生理缺陷者、认读明显受限者等弱势人群入选研究。

（四）自愿参加与随时退出

知情同意书中应告知受试者有自愿参加研究，并随时无需任何理由退出的权利。研究者应确保受试者完整了解知情同意书的内容并能随时查阅，不得采取强迫或不当诱导等方式对受试者的自愿决定产生影响。如，威胁受试者如不参加研究则无法获得常规医疗，或威胁受试者中途退出研究无法获得补偿。

如在研究期间受试者考虑或确定退出，为保证安全，应当告知受试者需通知研究医生，以确认是否需要完成必要的体检，并告知受试者退出时有权要求研究者销毁退出之前收集的样本和信息及告知此权益的处理途径。但是，如果受试者退出之前的数据已经整合到研究项目中，这些信息通常是不可能识别出受试者个人的，在保护受试者隐私的前提下研究者仍可继续在本研究中使用。

（五）风险及受益告知

建议首先告诉受试者参加本研究可能没有直接受益（特别是

早期临床研究), 再告知可能受益(包括疾病得到控制、症状得到改善), 需注意补偿、免费检查、提供免费药物、特别医疗关注等不属于直接受益。

风险告知应按研究方案中提及的内容详尽列举, 如, 细胞因子释放综合征(CRS)、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)、不受控的T细胞扩增、发热、长时间的血细胞减少症与感染、感染巨噬细胞激活综合征/噬血细胞性淋巴组织细胞增多症、肿瘤溶解综合征(TLS)等等。可以按照发生几率告知(很常见、常见、不常见、罕见), 也可以按照严重程度告知, 对于严重的不良反应即使发生概率很低也应该突出强调。关于风险的防范措施与后果也应充分告知并告知可能存在目前未知风险。

(六) 生物标本信息

应详细列出血液、肿瘤组织等标本的采集量、保存机构、检测机构、何时销毁, 并明确告知受试者组织样本分析仅用于本知情同意书描述之内的用途研究, 不会用于其他目的。如生物样本的使用涉及商业目的, 应在知情同意书中明确。

(七) 隐私及数据保护

应明确告知研究中所采集受试者的信息数据如何保存, 如何做到隐私保护, 是否以及如何与第三方共享数据, 若有国际合作, 信息数据传输如何做到隐私保护等。

(八) 费用与补偿(合理性、可能带来的额外花费)

应明确告知受试者, 与研究相关的药物、检查及相应程序均为免费, 建议详细列出, 并明确受试者是否承担筛选期检查费用,

如检查以服务研究为首要目的则应当免费。知情同意书中应列明参加试验是否获得补偿，以及补偿数额、发放计划，并在研究方案或合同中明确补偿的计算方法。

（九）赔偿与补偿的要求

研究者或申办者应为 CAR-T 临床研究购买临床试验保险。应告知受试者参加该项临床研究期间，如果出现任何与本研究有关的损害或发生与研究相关的严重不良事件时，可以获得免费治疗和根据中国法律获得相应的赔偿及相应的经济补偿。即使签署本知情同意书，丝毫不影响受试者依法享有的权利。告知受试者发起本研究项目（临床试验）的赔偿主体为临床试验申办者和/或研究机构，如国际多中心临床试验，应明确告知国内代理赔偿机构承担赔偿责任，以保护受试者权益。

（十）替代治疗方案

应告知受试者如不参加本临床试验（或临床研究）的替代治疗方案。替代治疗方案告知应当符合目前诊疗指南或专家共识。

（十一）联系人信息

为方便受试者了解与本研究有关的信息资料和研究进展，在知情同意书中应明确研究者及有关人员的姓名、联系电话（保证随时畅通）；知情同意书中还应明确如果受试者在研究过程中需要了解相关受试者权益方面的问题，可以随时与伦理委员会取得联系，并告知伦理委员会的联系方式。

（十二）新信息的再次知情

在研究期间甚至在研究结束之后，如果研究团队发现了一些

可能影响受试者继续参加研究的信息，研究团队应及时将信息告知给受试者，受试者可以根据这些信息确定是否继续或退出研究，并告知受试者可能需要签署新的知情同意书。

(十三) 其他需要告知的特殊注意事项

治疗结束后的安排(包括研究结束后如果有效是否继续免费供给等)、长期随访的要求(最长可达治疗后 15 年，或随访直至死亡，以期了解细胞治疗的远期安全性信息。)、随访中发现重要问题及处理情况应及时报告上级卫生行政管理部门和药品监督管理部门。研究中的妊娠风险、商业利益分享、全基因测序(如有)的意义与风险也应充分告知受试者。

七、持续跟踪审查要点

研究中的方案修订、SAE/SUSAR、方案违背、定期跟踪报告等应当及时报告伦理委员会，项目跟踪审查的委员不得少于 2 人。**具体要求：**

(一) 方案修正案审查

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)：

1. 修改的内容及修改原因
2. 修改方案对预期风险和受益的影响
3. 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。

(二) 严重不良事件/方案违背审查

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,与试验措施的关系,是否为非预期不良事件,对试验风险受益的影响,以及受试者的医疗保护措施是否得到妥善的临床处理,如果与试验相关,相应的诊治应免费。鉴于 CAR-T 临床研究的风险,对于本中心发生的 SAE/SUSAR,研究者应在获知 24 小时内及时上报至伦理委员会。对于本中心发生的 SUSAR,伦理委员会进行会议审查,必要时建议修改方案及知情同意书中的安全信息。

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。如果有重大方案违背事件或持续不依从事件反复发生,对受试者安全、权益或研究结果可靠性造成影响的,伦理委员会应会议审查,必要时至现场进行实地访查,情况严重时,伦理委员会可作出暂停研究并整改或终止研究的决定。

(三) 定期跟踪报告

伦理委员会应对批准的临床研究进行持续跟踪审查,直至试验结束。伦理委员会初始审查时应根据试验的风险程度,决定定

期跟踪审查的频率，CAR-T 临床研究建议最长不超过 6 个月，甚至缩短审查频率至 3 个月或每入组 1 例受试者报告一次。伦理委员会应在初始审查批件上注明定期跟踪审查频率，申请人须根据跟踪审查频率的要求及时递交进展报告。进展报告信息包括（但不限于）：

1. 试验的进展

2. 受试者的纳入例数，完成例数，退出例数等（对于退出的受试者应说明原因）

3. 严重不良事件、不依从/违背方案的发生、上报及相关处理措施

4. 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，再次评估研究的风险和受益，并给出是否变更频率的意见。

（四）提前终止试验和结题的审查

提前终止试验的审查是指对研究者或申办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。

结题审查是指对临床试验结题报告的审查。伦理委员会应要求研究者或申办者提交研究总的入组情况报告及试验的完成情况，审查受试者安全和权益的保护，以及是否有后续保障措施等。

鸣 谢

执笔人：李洁 北京大学肿瘤医院 医学伦理委员会主任委员

撰写组成员：

赵军(北京大学肿瘤医院);应志涛(北京大学肿瘤医院);齐长松(北京大学肿瘤医院);廖红舞(北京大学肿瘤医院);张迪(北京协和医学院生命伦理学研究中心);张海洪(北京大学医学部北京大学受试者保护体系办公室);刘瑞爽(北京大学医学部医学伦理与法律学系);范贞(北京市百瑞律师事务所);鲁薪安(北京艺妙神州医药科技有限公司);郑洪霞(上海药明巨诺生物科技有限公司);李新燕(科济生物医药(上海)有限公司,现为芳拓生物科技(上海)有限公司)

(此件公开发布)

北京市卫生健康委办公室

2020年11月27日印发