

ICS **. **. .
C**



团体标准

T/CACM ****—20**

中医药真实世界研究技术规范 伦理审查

Technical Specifications for Real-World Studies of Traditional Chinese Medicine:
Ethical Review

(文件类型：公示稿)

(完成时间：2021年6月)

20**-**-**发布

20**-**-**实施

中华中医药学会发布

目 次

前 言.....	II
引 言.....	III
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语及定义.....	1
4 真实世界研究的特征.....	2
4.1 真实世界研究研究的风险.....	2
4.2 真实世界研究的类型.....	3
5 真实世界研究的审查方式.....	3
6 伦理审查委员的资质.....	3
7 伦理审查要点.....	4
7.1 伦理审查的原则.....	4
7.2 项目来源.....	4
7.3 研究目的.....	4
7.4 研究人员资质及团队.....	4
7.5 设备和技术.....	4
7.6 采集数据的条件限定.....	4
7.7 隐私的保护.....	4
7.8 数据提取存储、流通、销毁.....	4
7.9 利益冲突.....	5
7.10 成果分享.....	5
7.11 弱势受试者的考虑.....	5
7.12 应急条件下的研究.....	5
7.13 跟踪审查.....	5
8 对真实世界回顾性研究（已获取数据）的伦理审查.....	5
8.1 数据提取方法的审查.....	5
8.2 知情同意方式.....	5
8.3 数据提供方的同意.....	6
9 对真实世界前瞻性研究（未来数据）的伦理审查.....	6
9.1 研究的时限.....	6
9.2 知情同意方式.....	6
参 考 文 献.....	8

前 言

《中医药真实世界数据应用技术系列规范》包括如下标准：

- T/CACM ***.1 中医药真实世界研究技术规范 数据库构建和数据预处理；
- T/CACM ***.2 中医药真实世界研究技术规范 统计分析计划制定；
- T/CACM ***.3 中医药真实世界研究技术规范 证据质量评价与报告；
- T/CACM ***.4 中医药真实世界研究技术规范 伦理审查；
- T/CACM ***.5 中医药真实世界研究技术规范 基于证据的中药有效性及安全性评价规范；

本文件是该系列规范的第4个文件。

本文件按照GB/T1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规定》的规则起草。

本文件由中国中医科学院西苑医院、中药临床疗效和安全性评价国家工程实验室、中药临床研究与评价重点实验室提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件起草单位：中国中医科学院西苑医院、中药临床疗效和安全性评价国家工程实验室、中药临床研究与评价重点实验室、上海中医药大学附属龙华医院、北京中医药大学、广州中医药大学第一附属医院、北京大学、上海中医药大学附属曙光医院、天津中医药大学第一附属医院、江苏省中医院

本文件主要起草人：訾明杰、高蕊、陈晓云、刘捷、孙明月、陆芳、费宇彤、杨忠奇、陈大方、刘胜

本文件起草人：闫泽玉、柴倩云、元唯安、胡思源、邹冲、李睿、曹唯仪、杨巧宁、张菀桐、邱攀博、王淑阁、李艳玲、栗蕊、李诗雨

引 言

真实世界数据用于中医药临床研究,将涉及真实世界研究的设计、真实世界数据的采集、提取、处理、利用等诸多环节以及真实世界证据的评价,只有满足适用性的真实世界数据经恰当和充分地分析后才有可能形成真实世界的证据。利用已有的、正在产生的、将要形成的真实世界数据并对这些证据进行评价后应用于中药有效性和安全性评价,应注意每种情况下因不同的设计涉及不同环节的伦理问题,应遵循一定的伦理审查技术规范。

伦理审查对于所有涉及人的生物医学研究都具有普适性,但在真实世界数据用于临床研究时,又面临着独特的挑战:数据产生的前提、数据提取所涉及的伦理问题、数据转移和存贮应注意的伦理问题、数据的反馈、数据共享及发表时所涉及的伦理问题。本规范旨在建立将真实世界数据应用于中医药临床研究,从而形成真实世界证据用于支持药物研发和审评过程中,各环节涉及的伦理问题的审查技术规范,为数据应用于临床研究从而转化为证据使用的过程符合科学性、伦理性提供技术参考。

中医药真实世界研究技术规范 伦理审查

1 范围

本文件规定了真实世界数据用于临床研究的数据采集、转移、存储、利用、发表等环节的伦理审查技术规范。

本文件适用于药物审批机构、医疗机构、企业及研究机构的人员在审查相关类型的研究时使用。

2 规范性引用文件

下列文件对于本规范的应用是必不可少的。凡是注明日期的引用文件，仅所注明日期的版本适用于本规范。凡是不注明日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改版本）适用于本文件。

国家药品监督管理局2021年第27号 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）

国家药品监督管理局2020年第1号真实世界证据支持药物研发和审评的指导原则（试行）

国家药品监督管理局2018年第109号证候类中药新药临床研究技术指导原则

中国胸部肿瘤研究协作组2018年真实世界研究指南（2018年版）

中华中医药学会T/CACM 022—2017中医真实世界研究技术规范通则

国际医学科学组织委员会2016年涉及人的健康相关研究国际伦理指南

国家卫生健康委员会2016年第11号涉及人的生物医学研究伦理审查办法

国家药监局 国家卫生健康委2020年第57号 药物临床试验质量管理规范

世界医学大会2013年赫尔辛基宣言

3 术语及定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

真实世界研究 Real-World Research/Study, RWR/RWS

针对临床研究问题，在真实世界环境下收集与研究对象健康状况和/或诊疗及保健有关的数据（真实世界数据）或基于这些数据衍生的汇总数据，通过分析，获得药物的使用价值及潜在获益-风险的临床证据（真实世界证据）的研究过程。

[来源: 国家药监局2021年第27号 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)]

3.2

真实世界数据 Real-World Data, RWD

来源于日常所收集的各种与患者健康状况和/或诊疗及保健有关的数据。并非所有的真实世界数据经分析后就能成为真实世界证据，只有满足适用性的真实世界数据才有可能产生真实世界证据。

[来源：国家药监局 2021 年第 27 号 用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则（试行）]

3.3

伦理委员会 Ethic Committee

由医学、药学及其他背景人员组成的委员会，其职责是通过独立地审查、同意、跟踪审查试验方案及相关文件、获得和记录受试者知情同意所用的方法和材料等，确保受试者的权益、安全受到保护。

[来源：国家药品监督管理局国家卫生健康委员会 2020 年第 57 号 药物临床试验质量管理规范]

3.4

知情同意 Inform Consent

受试者被告知可影响其做出参加临床试验决定的各方面情况后，确认同意自愿参加临床试验的过程。该过程应当以书面的、签署姓名和日期的知情同意书作为文件证明。

[来源：国家药品监督管理局国家卫生健康委员会 2020 年第 57 号 药物临床试验质量管理规范]

3.5

最小风险 Minimal Risk

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。

[来源：国际医学科学组织委员会 2016 年 涉及人的健康相关研究国际伦理指南]

3.6

泛知情同意 Broad Consent

知情同意的特殊形式，是指健康数据或生物样本在将来研究的范围内受制于告知内容和/或过程的非特定知情同意。是对将来研究的一种事先知情同意方式。

4 真实世界研究的特征

4.1 真实世界研究研究的的风险

真实世界研究与经典随机对照试验在研究设计与实施的诸多关键环节存在不同，从而其风险考虑有所不同（如表 1）；

表 1 随机对照试验与真实世界研究及其风险对比

特点	随机对照临床试验	真实世界研究	风险考虑
----	----------	--------	------

目的	以效力研究为主 (Efficacy)	研究目的多样, 包括效果研究 (Effectiveness)	——
人群	理想世界人群, 严格的入排标准	真实世界人群, 较为宽泛的入排标准	是否涉及弱势群体; 样本人群的特征明确
样本量	根据统计学共识推算获得, 样本量较少	根据真实数据环境或统计学共识推算获得, 样本量可大可小	暴露于研究风险的样本量大小
时间	较短 (多以评估结局指标为终点)	短期或者长期 (以获得所有治疗以及长期临床结局为终点)	研究时长与暴露后风险的大小不同
结果	内部有效性高	外部推广性强	结果偏倚的风险
设计	前瞻性、随机对照研究	随机或者非随机抽样, 也可观察; 可前瞻, 也可回顾	因设计带来的风险不同
实施场景	理想世界; 高度标准化的场景	真实世界: 医疗机构、社区、家庭	不同研究场景的风险
数据	标准化、收集过程较严格规范	来源多样、异质性强	数据采集、来源、治理的风险

4.2 真实世界研究的类型

真实世界数据用于研究, 根据数据已形成或未形成分为前瞻性和回顾性研究设计。根据是否有干预措施可以大致分为非干预性 (观察性) 研究和干预性研究。

5 真实世界研究的审查方式

干预性研究通常对于受试者的风险大于最小风险, 会议审查适用于此种类型。观察性研究以及医疗管理信息分析与大数据挖掘对于受试者的风险往往较小, 简易审查程序适用于此种类型。但仍需要结合具体的研究设计考虑风险, 从而判断具体适用的审查方式。不同的研究设计因研究方法不同而产生不同的风险, 应依据该研究涉及的风险与受试者的获益来判断伦理审查方式。

6 伦理审查委员会的资质

审查真实世界临床研究的伦理委员会的组成应合规并按照国家要求进行备案; 委员可事先接受真实世界研究的相关培训。

中医药真实世界研究项目的伦理审查委员会还应有中医药相关背景的委员, 或聘请中医药相关专业背景的独立顾问; 必要时还可以聘任数据管理、信息技术相关专业的人员作为独立顾问。

7 伦理审查要点

7.1 伦理审查的原则

真实世界的研究设计需要符合知情同意的原则、控制风险原则、保护隐私原则、依法赔偿原则和特殊保护原则。

7.2 项目来源

送审文件中应包含相应项目管理部门/科研管理部门的支持文件，如经各地方获国家科研审批获得资助的项目任务书如经各地方或国家科研审批获得资助的项目任务书、有关部门的委托函/批准函/立项通知等。如果为研究者发起的真实世界研究，也应有机构管理部门的批复或同意。

7.3 研究目的

伦理审查应着重关注研究的科学价值和社会价值。研究方案采用真实世界研究设计，其研究目的与研究设计应保持一致。

7.4 研究人员资质及团队

研究团队成员的人数、背景、能力、结构组成应能保证研究的实施。真实世界研究的主要研究者应具备相应的资质。研究成员中应具备相应的权限以合规获取相应的真实世界数据。

7.5 设备和技术

研究团队应具备相应的技术和设备，以保证数据采集、提取、转移、分析、存储、隐私保护等各个环节所需。

7.6 采集数据的条件限定

申请文件应明确包含采集数据的范围、数据筛选和整理规则，并有一定的限定条件，如时间点的限定、采集数据类型的限定等。

7.7 隐私的保护

文件应包含详尽的措施描述对采集得到的研究数据进行患者隐私保护的具体操作方法，如明确描述去标识化方法、必要时再链接的方法和管理权限。需注意在去除敏感信息的同时，保留必要时进行溯源的相关信息。

7.8 数据提取存储、流通、销毁

提供使用数据的知情同意/数据样本授权使用函。

明确数据的采集、提取、存储、流通、销毁环节的操作程序，参与该环节的人员、角色及其相应的职责。明确样本/数据的存储地点、方式、人员（即由谁管理、在哪里存储、如何存储）和研究结束后的处置、以及保密措施；如可能应考虑信息可能泄露时的补救措施、应急预案。

7.9 利益冲突

明确声明利益相关方的参与的限度。

7.10 成果分享

应关注真实世界研究成果的应用方、应用/获益的目标人群。研究成果的预期发表形式。应遵循客观性、科学性原则发表及公布研究结果。不会造成对目标人群尊严的负面影响。

如果可能，应明确研究成果产生后的经济利益（有形以及无形）的分享，并由此产生的法律问题。

7.11 弱势受试者的考虑

应关注真实世界研究是否涉及弱势受试者，对于这部分人群作为研究对象时应充分考虑其参与研究的安全和权益。

7.12 应急条件下的研究

在应急条件如疫情等紧急情况下开展真实世界研究，在考虑其重要的研究目的同时，也应满足相应的伦理原则及审查要点。

7.13 跟踪审查

应审查研究本身的风险并结合研究的时长，考虑跟踪审查的频次及审查决定的效期；对于修正案（包括研究方案和知情同意的修改等）、严重不良事件、非预期严重不良反应、违背方案等都应予以考虑。

8 对真实世界回顾性研究（已获取数据）的伦理审查

8.1 数据提取方法的审查

申请文件应明确数据提取的方法，并应经伦理审查，避免受试者（研究对象）的隐私泄漏、以及因提取数据可能带来的对受试者（研究对象）的歧视等，同时，应确保提取数据的完整性、准确性。

8.2 知情同意方式

根据研究涉及的风险，研究者申请免除知情同意，应考虑免除知情同意的合规合理性。应考虑到如下条件（所有条件都应满足）：

- a) 研究目的是重要的
- b) 研究对受试者（研究对象）的风险不大于最小风险
- c) 免知情同意不会对受试者（研究对象）的权利和健康产生不利影响
- d) 受试者（研究对象）的隐私和个人身份信息得到保护

e) 若规定知情同意研究将无法进行，或会影响研究结果准确性。真实世界的研究，不应以知情同意可能导致研究对象不愿意参加该研究而作为理由。

f) 不需要进一步跟踪受试者信息

8.3 数据提供方的同意

真实世界的数据因来源广泛，应在审查文件中提供数据提供方的认可/批准文件，如数据提供方/医疗机构的数据管理部门及相关管理部门批准文件。

9 对真实世界前瞻性研究（未来数据）的伦理审查

9.1 研究的时限

根据研究的目的考虑研究采集数据的时长，以及采集的时间跨度，长期随访的研究应考虑具体操作的可行性及具体程序。

9.2 知情同意方式

9.2.1 泛知情同意

应充分考虑泛知情的可操作性，及知情同意签署的可行性。应考虑到：

- a) 同意使用的范围——主要是临床诊疗数据的授权或临床诊疗样本的捐献（不牵涉干预措施可能带来的不良反应）；可能的研究目的（可以是用于将来的研究或某个领域的研究）；
- b) 生物样本（组学数据等涉及可识别信息的使用的情况除外）及临床数据可能被多家研究机构共享（也可以申明仅在本机构使用）；
- c) 患者是否同意捐献的结果不会影响其被获取的样本量，也不会影响诊疗措施及其与医护人员的关系；
- d) 将隐私保护申明和措施进行告知；
- e) 患者有权利可以随时提出终止或撤回捐献；
- f) 应有选项让患者选择是否同意捐献剩余样本或授权使用临床诊疗信息，同意授权用于哪些方面的研究；
- g) 捐献者的生物标本是否可能会用于商业利益，以及捐献者是否可以分享该商业利益；
- h) 捐献者存在疑虑或疑问时如何和研究团队联系。
- i) 泛知情同意书的编写必须简洁易懂明确
- j) 泛知情同意书的记录可以为纸质文件，也可为音、视频等资料等法律认可的媒体。对于患者本人无法签的，可由其监护人或近亲属或代替签署。

9.2.2 知情同意的撤回

应尊重受试者自主意愿，考虑知情同意撤回的路径及可行的操作。

9.2.3 常规的知情同意

根据研究设计采取常规知情同意，并请受试者或法定监护人签署的形式。

9.2.4.1 特殊知情同意方式：免知情同意签字

以下两种情况之一，伦理委员会可以考虑批准免知情同意签字：

- a) 研究对受试者的风险不大于最小风险，并且如果脱离“研究”背景，相同情况下的行为或程序不要求签署书面知情同意。例如，访谈研究，邮件/电话调查。
- b) 当一份签了字的知情同意书会对受试者的隐私构成不正当的威胁，联系受试者真实身份和研究的唯一记录是知情同意文件，并且主要风险就来自于受试者身份或个人隐私的泄露。在这种情况下，应该遵循每一位受试者本人的意愿是否签署书面知情同意文件。但研究者应按批准的知情同意书信息进行受试者知情同意告知。

9.2.4.2 特殊知情同意方式：弱势人群的知情同意

对于无完全行为能力或认知能力的研究对象，在知情同意的时候应根据研究对象的年龄或认知能力决定知情同意的签字。

参 考 文 献

- [1] 刘晓清, 孙晓川. 真实世界证据[J]. 协和医学杂志, 2017, 22: 305-310.
- [2] 孙鑫, 谭婧, 唐立, 等. 基于真实世界证据的上市后药品评价技术框架体系: 思考与建议[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 04: 277-283.
- [3] 孙鑫, 谭婧, 王雯, 等. 建立真实世界数据与研究技术规范, 促进中国真实世界证据的生产与使用[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 07: 755-762.
- [4] 刘露, 钟佑锦, 张宇晶, 等. 真实世界证据与医疗器械上市前临床评价: 思考与建议[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 08: 883-886.
- [5] 戴亮, 季光. 基于 FDA《真实世界证据计划框架》论析真实世界研究对中药新药研发的意义[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 11: 1403-1408.
- [6] 姚晨. 利用好真实世界数据生产高质量真实世界证据支持药械监管[J]. 中国食品药品监管, 2020, 02: 22-27.
- [7] 刘志勇. 真实世界证据将可用于药物研发[N]. 健康报, 2019-06-12(002). [11]
- [8] 黄志军, 阳国平. 后新冠肺炎疫情下临床试验的发展及思考[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 05: 591-594.
- [9] 李洪, 魏来, 郭晓蕙, 等. 真实世界研究伦理审查初探[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 11: 1198-1202.
- [10] 符宇, 邵明义, 燕树勋, 等. 真实世界研究与中医临床疗效评价[J]. 中医杂志, 2019, 07: 546-550.
- [11] 姚贺之, 孙明月, 高蕊. 基于 CIOMS 准则的真实世界研究伦理问题探讨[J]. 中国医学伦理学, 2019, 05: 559-563.
- [12] 曾琳, 陶立元, 赵一鸣. 真实世界临床研究容易忽视的几点问题[J]. 中华儿科杂志, 2015, 10: 746.
- [13] 张骐骐, 刘威, 王志东, 等. 适应真实世界研究的生物样本及数据资源库建设[J]. 中华医学科研管理杂志, 2019, 06: 423-426.
- [14] 郑晨思, 刘保延, 房馨恭. 基于注册登记研究的随机对照试验研究现状分析[J]. 中医杂志, 2020, 12: 1054-1058.
- [15] 汪旻晖, 赵杨, 邓亚中, 等. 真实世界数据/真实世界证据应用的政策法规及指导原则的比较研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 08: 878-889.
- [16] 李言生, 龚后武, 栗翊超, 等. 基于真实世界数据的疾病风险预测研究[J]. 医学信息, 2020, 23: 17-19.
- [17] 王雯, 谭婧, 任燕, 等. 重新认识真实世界数据研究: 更新与展望[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 11: 1241-1246.
- [18] 赵云霞, 邵明义, 陈晓琦, 等. 真实世界数据的真实性及其影响因素探讨[J]. 中医杂志, 2021, 04: 303-306+311.

- [19]CD Mack, LParmenter, EBrinkley, L et cl. 利用补充真实世界数据研究获得更深层次的认识[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 01:27-37.
- [20]耿莹, 赵德恒, 杨志敏. 我国儿童用药进行上市后真实世界数据收集的考虑[J]. 中国新药杂志, 2018, 18:2107-2110.
- [21]张妮楠, 史华新, 周洪伟, 等. 中医真实世界研究的特征探析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 09:1496-1500.
- [22]Christina D. Mack, NancyA. Dreyer, JaclynBosco, Alban Fabre. 利用真实世界数据为决策提供信息[J]. 药物流行病学杂志, 2014, 01:17-28.
- [23]庞博, 郑文科, 张俊华, 等. 中医药真实世界研究的应用场景[J]. 世界中医药, 2019, 12:3115-3118+3122.
- [24]张冬, 张俊华, 孙凤, 等. 真实世界研究与中医药大数据[J]. 世界中医药, 2019, 12:3119-3122.
- [25]翟静波, 郑文科, 王辉, 等. 真实世界研究样本量估计的统计学考虑[J]. 世界中医药, 2019, 12:3123-3126.
- [26]王雪, 乌兰其其格, 杨悦. 美国应用真实世界证据辅助医药产品监管决策的研究[J]. 中国药事, 2020, 09:1057-1062.
- [27]张俊华, 郑文科, 张伯礼, 等. 真实世界研究[J]. 世界中医药, 2019, 12:3101-3105.
- [28]张海洪, 姚晨, 李海燕. 真实世界研究的伦理挑战与伦理审查[J]. 中国食品药品监管, 2020, 11:56-63.
- [29]柏柳安宁, 夏结来, 王陵, 等. 真实世界研究中的常见偏倚及其控制[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 12:1422-1428.
- [30]杨松, 马龙腾, 张菁菁. 中国临床医学真实世界研究施行规范[J]. 解放军医学杂志, 2018, 01:1-6.
- [31]田磊, 岳彩宾, 管欣, 等. 真实世界研究与随机对照试验在临床实践及卫生决策中应用的比较[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 03:274-277.
- [32]王思成, 刘保延, 熊宁宁, 等. 真实世界临床研究伦理问题及策略探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(04):437-442.
- [33]邹冲, 丁红, 高蕊, 等. 中药新药多中心临床试验协作伦理审查共识 (1.0 版). 中国中药杂志. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20210304.501>