**知情同意信息表**

**IRB，临床研究者和申办方指南**

***指南草案***

**本指导性文件公布的目的仅用于征询意见、建议用途。**

关于本草案文件的任何评论及建议，请于*联邦公报*刊载草案文件发布通知的60天内提交。评论可提交至：美国食品药品监督管理局，案卷管理科（5630 Fishers Lane，rm. 1061（HFA-305），Rockville，MD，20852）。所有评论应注明案卷编号，该编号在*联邦公报*上公布的可用性通知中列出。

有关本指南草案的问题，请联系（OGCP）Marsha Melvin，电子邮件：marsha.melvin@fda.hhs.gov，（CDER）Kristen Miller，电话：301-796-0762，（CBER）交流、外联和发展办公室，电话：800-835- 4709或240-402-7800，或（CDRH）Sheila Brown，电话：301-796-6563（CDRH）。

美国卫生和人类服务署

食品药品监督管理局

良好临床试验管理规范办公室

药品评价和研究中心

生物制剂评估和研究中心

器械和放射卫生中心

2014年7月

**知情同意信息表**

**IRB，临床研究者和申办方指南**

*其他副本可得自：*

良好临床试验管理规范办公室

特殊医疗计划办公室，医疗产品和烟草办公室

食品药品监督管理局

10903 New Hampshire Avenue

WO32-5103

Silver Spring，MD 20993

（电话）（301）796-8340

[http：//www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/ProposedRegulations](http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/ProposedRegulations) [andDraftGuidancesZdefault.htm](http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/ProposedRegulationsandDraftGuidances/default.htm)

**美国卫生和人类服务署**

**食品药品监督管理局**

2014年7月

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc499801674)

[II. 同意过程概述 2](#_Toc499801675)

[III. FDA知情同意的要求和讨论 3](#_Toc499801676)

[**A.** **知情同意的一般要求** 3](#_Toc499801677)

[1. 知情同意的免责条款 4](#_Toc499801678)

[2. 胁迫和不当影响 4](#_Toc499801679)

[3. 受试者或其法定授权代表可以理解的语言 5](#_Toc499801680)

[4. 开脱性语言 5](#_Toc499801681)

[**B.** **知情同意的基本要素** 6](#_Toc499801682)

[1. 临床研究的描述 6](#_Toc499801683)

[2. 风险和不适 8](#_Toc499801684)

[3. 收益 9](#_Toc499801685)

[4. 替代程序或治疗 9](#_Toc499801686)

[5. 保密性 10](#_Toc499801687)

[6. 伤害事件的赔偿和医疗治疗 11](#_Toc499801688)

[7. 联系方式 12](#_Toc499801689)

[8. 自愿参加 12](#_Toc499801690)

[C. 知情同意的其他要素 12](#_Toc499801691)

[1. 不可预见的风险 13](#_Toc499801692)

[2. 受试者参加研究的非自愿终止 13](#_Toc499801693)

[3. 给受试者的额外费用 14](#_Toc499801694)

[4. 受试者决定退出的后果 15](#_Toc499801695)

[5. 提供给受试者的重大新发现 15](#_Toc499801696)

[6. 受试者数量 16](#_Toc499801697)

[D. “适用的临床试验”的知情同意要素 16](#_Toc499801698)

[E. 知情同意文件 16](#_Toc499801699)

[1. 书面知情同意文件的要求 16](#_Toc499801700)

[2. 获得知情同意的替代方法 17](#_Toc499801701)

[3. 签署同意书日期的要求 18](#_Toc499801702)

[4. 知情同意的文件表 19](#_Toc499801703)

[a. 长表 19](#_Toc499801704)

[b. 短表 19](#_Toc499801705)

[IV. 知情同意的责任 20](#_Toc499801706)

[A. IRB 20](#_Toc499801707)

[1. 审查所有知情同意的材料 20](#_Toc499801708)

[a. 措辞的充分性与适当性 21](#_Toc499801709)

[b. 标准化语言的使用 22](#_Toc499801710)

[2. 同意过程的审查 23](#_Toc499801711)

[3. IRB审查程序 24](#_Toc499801712)

[4. 修订同意书的标识 24](#_Toc499801713)

[B. 临床研究者 24](#_Toc499801714)

[1. 同意访谈的授权 25](#_Toc499801715)

[2. 财务关系和利益 26](#_Toc499801716)

[C. 申办方 26](#_Toc499801717)

[1. 多中心临床研究的考虑 27](#_Toc499801718)

[D. FDA 27](#_Toc499801719)

[1. 研究用新药和生物制剂 27](#_Toc499801720)

[2. 研究用医疗器械 28](#_Toc499801721)

[V. 其他考虑 29](#_Toc499801722)

[A. 患者记录的审查 29](#_Toc499801723)

[B. 非说英语的受试者 30](#_Toc499801724)

[C. 读写能力和算数能力较差的受试者 34](#_Toc499801725)

[D. 身体残障的受试者 34](#_Toc499801726)

[E. 同意能力受损 35](#_Toc499801727)

[F. 儿童受试者 36](#_Toc499801728)

[G. 受试者参加多项临床研究 39](#_Toc499801729)

[H. 研究的暂停／终止 40](#_Toc499801730)

[I. 受试者退出时的数据保留 41](#_Toc499801731)

[K. 报告临床研究的综合结果 41](#_Toc499801732)

**知情同意信息表**

**IRB，临床研究者和申办方指南[[1]](#footnote-1)**

|  |
| --- |
| 本指南草案代表食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该方法。如果您想讨论另一种方法，请联系FDA负责实施本指南的人员。如果您无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的适当号码。 |

1. 引言

本指南旨在向机构审查委员会（IRB）、临床研究者和研究申办方提供有关FDA知情同意法规的信息。本指南在最终确定后，将取代FDA卫生事务办公室于1998年9月发布的“知情同意指南”。为加强受试者保护并减轻监管负担，卫生和人类服务署、人类研究保护办公室和FDA一直在积极努力协调各机构对受试者的监管要求和指导意见。该指导性文件的制定是这些努力的一部分。

美国卫生和人类服务署在2011年宣布，联邦政府正在考虑各种方法来加强受试者研究的法规监督。在制定法规（1991年以来实施，通常称为“共同规则”）的拟定变更之前，政府发布了拟议法规的制定预告（ANPRM），征求公众对有关人体研究伦理、安全性和监督一系列问题的意见。正在考虑的变更见2011年7月26日的*联邦公报*中题为“受试者的研究保护：加强对研究受试者的保护并降低研究者的负担、延迟和歧义”的ANPRM（[www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/anprm2011page.html](http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/anprm2011page.html) ）。FDA发布该指南草案，而机构则将继续探索共同法规的可能变更。如果本指南草案中提出的问题与“共同法规”有相互交叉的范围，FDA计划与其他相关的联邦机构进行协调，以促进各项政策的一致性。

FDA在对于受试者保护的法规（21 CFR第50部分）中提出了FDA对知情同意的要求，这些法规适用于FDA监管的临床研究[[2]](#footnote-2)。21 CFR第50部分中的知情同意要求不是为了取代任何适用的联邦、州或地方法律，其对于知情同意要求披露的附加信息具有法律效力。（21 CFR 50.25（c））如果临床研究是由卫生和人类服务署（HHS）执行或支持的，且涉及FDA监管产品，则该研究同时适用45 CFR第46部分和21 CFR第50部分，表明必须遵守这两组法规。若法规存在差异，应遵守对受试者保护效力更强的法规。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不构成法律上的强制责任。相反，指南描述了本机构目前对某一主题的思考，只应被视为建议，除非引用了具体的法规或法规的要求。在本机构的指南中使用“*应*”这个字，意味着建议或推荐某事，但并不是必需的。

1. 同意过程概述

对许多人来说，知情同意这个词会被误认为是在同意书上获得一例受试者签名的同义词。 FDA认为，获得受试者的口头或书面的知情同意只是同意过程的一部分。知情同意包括向潜在受试者提供足够的信息，以便其对参加临床研究做出知情决策，促进潜在受试者对信息的理解，为潜在受试者提供足够的机会以提出问题并考虑是否参加，获得潜在受试者的自愿同意参加，并根据临床研究进展、受试者或情况需要继续提供信息。为保证有效，该过程必须为受试者提供足够的机会来考虑是否参加。（21 CFR 50.20）FDA认为，这包括允许有足够的时间让受试者考虑信息并提供时间和机会让受试者提出问题并回答这些问题。研究者（或正在进行知情同意访谈的其他研究人员）和受试者应交换信息并讨论知情同意书的内容。该过程的发生条件必须保证将胁迫或不当影响的可能性降至最低。（21 CFR 50.20）

同意程序从受试者招募开始，包括用于招募受试者入组临床试验的广告[[3]](#footnote-3)。一旦确定了潜在受试者，熟悉临床研究并能够回答潜在受试者提出问题的人员应进行同意访谈。

同意书必须包含能使受试者对参加临床研究做出知情决策的信息（见第III节，FDA知情同意的要求和讨论）[[4]](#footnote-4)。（21 CFR 50.20和21 CFR 50.25）同意书有多种用途，包括帮助确保受试者收到所需信息，提供“带回家”的临床研究内容提示，提供在产生其他问题或疑惑时的联系方式，并记录该受试者自愿参加同意。

知情同意程序通常在签署同意书后继续进行。根据临床研究，可能需要向受试者提供其他信息，受试者可能需要更多的机会在整个临床研究过程中提出问题并获得解答。（见第III.C.5节，向受试者提供重要的新发现，讨论在临床研究过程中发现的结果必须在何时传达给受试者）。

1. FDA知情同意的要求和讨论

对于所有FDA监管的临床研究（21 CFR 50.23和50.24中规定的除外[[5]](#footnote-5)），必须从受试者或受试者的合法授权代表处获得法律上有效的知情同意书。知情同意必须符合21 CFR 50.20的要求，并且必须包含21 CFR 50.25（a）要求的基本信息。如果适用于临床研究，还必须解决21 CFR 50.25（b）中的一个或多个附加信息要素。对于2012年3月7日或之后启动的“适用的临床试验”，21 CFR 50.25（c）要求增加知情同意的要素[[6]](#footnote-6)。

以下将21 CFR 50.20和21 CFR 50.25中的节段用斜体表示，然后就每项规定进行讨论。

1. **知情同意的一般要求**

除第50.23和50.24部分的情况外，研究者不得将个人作为本法规所涵盖研究的受试者，除非研究者已经获得了该受试者或该受试者合法授权代表在法律上有效的知情同意。研究者应向预期受试者或其代表提供充机会以考虑是否参加，并且要将胁迫或不当影响的可能性降至最低，在这种情况下，才能征求知情同意。提供给受试者或其代表的信息应以受试者或其代表可以理解的语言表达，任何口头或书面的知情同意均不得包含任何使受试者或其代表放弃或似乎放弃任何受试者合法权利的开脱性语言，或免除或似乎免除研究者、申办方、机构或其代理人的过失责任。（21 CFR50.20）

1. 知情同意的免责条款

除21 CFR 50.23（涉及某些危及生命的情况、军事行动或公共卫生紧急事件[[7]](#footnote-7)）和21 CFR 50.24（涉及紧急研究）所述的有限情况外，参加FDA监管的临床研究均需要知情同意，见21 CFR 50.20。FDA的知情同意法规中没有任何内容旨在限制医生根据适用的联邦、州或当地法律提供紧急医疗服务（21 CFR 50.25（d））。

1. 胁迫和不当影响

必须仔细考虑征求知情同意的情况以及受试者与获得同意人之间的关系，以尽量减少胁迫或不当影响的可能性（21 CFR 50.20）。根据Belmont报“胁迫是指，一个人对另一个人故意施加有明显伤害的威胁以取得服从。相反，不当影响是通过给予过度的、毫无根据的、不相称的或不适当的奖励或其他的提议以取得服从。”

例如，当雇主征求雇员参加由其申办或进行的临床研究时，方案应包括保障措施，以确保自愿参加，不存在由主管、同事或其他人造成的不当影响。同样，由于潜在的利益冲突和医患关系的性质，当研究者也是预期受试者的医生时，医生应确保该了解临床研究的预期受试者自愿入组，决定放弃入组并不会对其医疗造成不利影响。同意书应强调个人自愿参加。

请注意，胁迫和不当影响可能是由环境造成的。例如，在置入研究用医疗器械手术的临床研究中，等待获得潜在受试者的知情同意，直到其进入术前区域，可能无法将不当影响的可能性降至最低。

此外，禁止对研究用供试品声明其研究目的安全或有效（21 CFR 312.7（a）和21 CFR 812.7（d））。同样，应避免不恰当地夸大潜在收益的说明，因为这些说明可能会对潜在受试者产生不当影响。谨慎的措辞是为了避免夸大潜在收益，其可能造成受试者的治疗误解[[8]](#footnote-8)。

而且，应避免诸如“FDA已准许进行临床研究”或“FDA已批准临床研究”等陈述，因为这样的陈述可能会造成该研究得到了FDA支持的错误印象。

1. 受试者或其法定授权代表可以理解的语言[[9]](#footnote-9)

提供给受试者的信息，可能包括在同意访谈时口头提供的信息或同意书中的书面信息，其语言必须是潜在受试者或其合法授权代表（21 CFR 50.20）所能理解的。“能理解”是指给予潜在受试者的信息是以该受试者能够理解的语言和水平呈现的（包括对科学和医学术语的解释）。为了确保信息是可以理解的，应该注意的是，超过三分之一的美国成年人（7700万人），具有基础的或低于基础的健康认知力[[10]](#footnote-10)，有限的健康认知影响了所有种族和族裔群体的成年人[[11]](#footnote-11)。此外，超过一半的美国成年人具有基础的或低于基础的读写能力[[12]](#footnote-12)，健康、风险和收益数据的数字对其是个挑战。

1. 开脱性语言

同意程序不得包含使受试者放弃或似乎放弃任何合法权利的开脱性语言，或豁免或似乎豁免研究者、申办方、机构或其代理人的过失责任。（21 CFR 50.20）。FDA认为，*开脱性语言*具有免除或似乎免除个人或实体的渎职、过失、责任、过错或罪责等一般效果的语言。

以下是违反21 CFR 50.20的开脱性语言的示例，因此不能出现在同意书中[[13]](#footnote-13)：

* 对于因参加本研究可能受到的伤害，我放弃任何赔偿的可能性，包括起诉权。
* 如果您遭受与研究相关的伤害，本机构和研究者均不承担因此类伤害所发生治疗费用的财务责任或赔偿责任。
* 如果您遭受与研究相关的伤害，您的医疗费用将由您个人承担，或由您的第三方付款人承担。

以下举例说明一例受试者在某些情况下，试图收集未放弃与研究相关的伤害赔偿的合法权利。其他同样表达这一概念的语言也是可以接受的（更多实例请参见第III.B.6节“伤害事件的赔偿和医疗治疗”）。

* 如果您遭受与研究相关的伤害，您的医疗费用将由您或您的第三方付款人承担，但是，不排除您试图收集研究所涉及的那些与渎职、错误或过失有关的损害赔偿的部分。
1. **知情同意的基本要素**
2. 知情同意的基本要素。在征求知情同意时，应向每例受试者提供以下信息：（21 CFR 50.25（a））
3. 临床研究的描述

该研究所涉及的研究声明，对研究目的的解释和受试者参加研究的预计持续时间，对应遵循程序的描述以及对任何实验性程序的识别。（21 CFR 50.25（a）（1））。

临床研究所涉及研究的清晰声明是非常重要的，以便使潜在受试者意识到尽管可能有初步的数据（台架测试、动物试验、初步研究、文献资料），但他们参加的目的主要是为了研究（例如，评估供试品的安全性和有效性，评估已批准药物的不同剂量或给药途径等），而不是出于个人医学治疗。

FDA建议，首先应告知潜在受试者患者可能会接受的治疗（如果不是研究的一部分），然后再提供有关研究的信息，这个顺序允许潜在受试者了解研究与他们可能获得治疗的不同之处。该说明应明确指出，将不会执行作为常规治疗一部分的检测或程序，并指出那些在方案中所要求的、在研究之外的不属于他们治疗的部分，例如，用于药代动力学研究的血液样品采集。所提供的信息还应告知潜在受试者关于这些治疗差异的可能后果。请注意，所有的实验程序都必须如此明确。（21 CFR 50.25（a）（1））。必须对仅与研究有关的程序（例如，方案的规定剂量与个体化剂量的对比，随机分配治疗，受试者和研究者的盲法，以及若为安慰剂对照研究则应接受安慰剂）进行解释。

临床研究的描述必须说明供试品和对照品，该描述应包括关于供试品和对照品的已知信息。例如，该描述应指出供试品是否批准／许可上市并说明其用途。可以澄清的是，已上市产品可由医疗保健从业者开具处方，用于标签所示适应症，以及用于其确定为合理的其他情况／疾病。该描述还应指出有关研究中使用的任何对照品相关信息。例如，对照品是医学上公认的治疗标准[[14]](#footnote-14)还是安慰剂（包括安慰剂的定义说明）。所提供的关于供试品和对照品的信息应包括关于二者各自收益和风险的适当而可靠的信息，只要这些信息是可用的。

同意过程应概述受试者具体的参加程序，以便其遵守方案，例如，门诊随访次数、日志维护，以及医疗或饮食限制（包括需要避免特定的药物或活动，如参加其他临床研究（参见VG节，受试者参加多项临床研究））。如果描述每个程序会使同意书过于冗长或详细，FDA建议在同意书中提供一般程序，并附上所有研究程序的附录说明。可提供一张图表以概括每次随访时会发生的情况，以简化同意书，并帮助受试者对将要参加的临床研究有所了解。FDA认为，从知情同意书中删除程序细节可减少其长度，增强其可读性，并突出更重要的内容，如风险和预期收益（如有）。

知情同意程序必须清楚描述受试者参加临床研究的预计持续时间（见21 CFR 50.25 （a）（1）），其中包括有效参加及长期随访时间（如适用）。必须告诉受试者在此类随访过程中将会发生的程序，如上所述可以图表提供。（21 CFR 50.25（a）（1））。

1. 风险和不适

*向受试者描述任何合理的、可预见的风险或不适。（21 CFR 50.25（a）（2）。）*

知情同意过程必须对受试者描述合理的、可预见的风险或不适，包括方案中所要求的检测、干预措施和程序带来的风险或不适（包括标准医疗程序、检查和检测），特别是会带来发病或死亡的重大风险或不适，也可以考虑由于受试者的医学治疗变更（例如，改变受试者的稳定用药方案或随机给予安慰剂）而可能带来的风险或不适。对于供试品和对照品（如有）潜在风险的解释，并根据方案、研究者手册、包装标签和此前的研究报告中所提供的信息，对这些风险发生的可能性进行评估。

还必须说明合理的、可预见的不适感。（21 CFR 50.25（a）（2））。例如，同意书应披露外科手术过程中疼痛的严重程度和持续时间，或MRI长时间的固定而造成不适的情况。

所有可能的风险并不需要在知情同意书中详细描述，特别是如果它可能会让受试者有阅读压力，而应包括更有可能发生的风险和那些严重风险的信息。讨论中可以涵盖风险是否可逆的信息以及风险发生的可能性（基于现有数据），应纳入的信息包括要考虑采取什么措施来缓解最有可能发生的、严重的风险和不适。

该说明不应低估合理的、可预见的风险和不适的发生概率和程度。如果适用的话，同意书应不仅包括对受试者、还应包括对“其他人”的合理可预见风险的描述（例如，术后对受试者进行的贴近放疗可能对其他人有一定的风险）。在适当的情况下，必须包括一项声明，说明临床研究可能涉及对受试者（或对受试者的胚胎或胎儿，如果受试者怀孕或可能怀孕）存在目前不可预见的风险。（21 CFR 50.25（b）（1）。）（见第III.C.1节“不可预见的风险”。）

1. 收益

对受试者或其他人可能从研究中得到的合理预期收益进行描述。（21 CFR 50.25（a）（3）。）

应基于可用资料范围内的可靠信息，对潜在收益进行清晰平衡的描述。这个要素不仅要描述对该受试者的潜在收益（例如，“本产品是为了减少XXX；但是，我们并不能保证您会收益）”，而对于“其他人”（例如，“您参加这项研究可能对您没有收益，但可能会因您的疾病或病症而使未来的患者收益”）。对临床研究过于乐观的陈述可能会产生误导，并可能违反FDA禁止推广研究用药物和器械的法规（见21 CFR 312.7和21 CFR 812.7）。因为研究的目的是确定供试品和对照品相比的安全性和／或有效性，所以目前还不知道供试品是否可以提供益处。

FDA认为，支付参加临床研究的受试者是对其付出和干扰所做的补偿，而不是参加研究的收益。如果提供了付款，同意程序不应将其识别为收益[[15]](#footnote-15)。

1. 替代程序或治疗

披露适当的替代程序或治疗方法（如有），可能对受试者有利。（21 CFR 50.25（a）（4））。

为了能够提供参加临床研究的知情决定，同意书必须披露入组临床研究适当的替代选择（如有），其可能对受试者有利。（21 CFR 50.25（a）（4））。如果潜在受试者选择不参加研究，则必须告知其可能会得到的治疗，包括替代选择，如针对患者病情的公认疗法，其他形式的治疗（例如手术）以及在疾病没有指导性疗法时可适当给予的支持性治疗[[16]](#footnote-16)。该披露必须包括当前医学公认标准治疗的描述[[17]](#footnote-17)，特别是对于严重疾病的研究。标准治疗可能包括未包含在产品获批标签中的用途或治疗方案（或者在510（k）程序下获得的医疗器械许可情况，在产品的预期用途中说明）[[18]](#footnote-18)。FDA认为，缺乏治疗价值证据的治疗方案不需要讨论。

当披露适当的替代程序或治疗过程时，FDA相信必须披露任何可合理预见的风险或不适以及与这些替代方案相关的潜在收益的描述。如果这些说明或披露可以包含量化的风险-收益对比评估（例如来自临床文献），则应该这样做。本机构认为，对每个案例施以如此严格的要求是不现实的或不适当的[[19]](#footnote-19)。如果无法进行此类明确评估，本机构认为，仅描述风险和收益就足够了。

就这个问题引荐一名可以更全面地讨论替代方案的医疗保健专业人员进行咨询可能是适当的，例如，当替代方案包括各种治疗组合，如某些癌症的放疗、手术治疗和化疗。这个引荐应先于受试者在同意书上签名和注明日期之前完成。

FDA认为，虽然一例受试者可能会符合一项以上的临床研究入选资格，但是关于哪一项试验最适合某一特定受试者的决定和决策将需要通过具体情况具体分析。FDA认为，对于该受试者可能符合资格的其他试验的讨论，最好留给知情同意的讨论过程，而不是知情同意文件，并可能需要包括该受试者的初级治疗者。

适用情况下，知情同意程序应建议，参加一项临床研究的个体没有资格参加具有相同的或其他的适应症的临床研究。当有多个临床研究用于评估特定疾病的治疗时，受试者参加方案的顺序可能是重要的，应与受试者和受试者的主要治疗者进行讨论（如适用）。

1. 保密性

一份声明，说明对识别受试者记录保存的机密程度（如有），并说明食品药品监督管理局可能会检查记录的可能性。（21 CFR 5Q.25（a）（5））

同意程序必须说明可识别受试者的记录保存的机密程度（21 CFR 50.25（a）（5）），并且应明确所有的实体，例如研究申办方，他们可以访问与临床研究相关的记录。同意程序还必须指出FDA可以检查记录的可能性（21 CFR 50.25（a）（5）），并且不应声明或暗示FDA需要获得记录访问权限。请注意，根据“健康保险携带与责任法案（HIPAA）隐私法规”，FDA检查含有健康信息的记录，无需得到许可（45 CFR 164.512）。 FDA可以检查研究记录，例如，评估研究者对研究方案的依从性以及申办方报告数据的有效性。

根据“联邦食品、药品和化妆品法案”（FD＆C法），FDA可以检查和复制与临床研究有关的所有记录。21 U.S.C. § 374 （a）（1），另见21 CFR 312.58（a），312.68和812.145（b）。除非有理由相信这些记录不代表所研究的真实病例或取得的结果，否则FDA一般不会复制包含该受试者姓名的记录。当FDA要求受试者姓名时，FDA通常会将这些信息视为保密信息，但在极少数情况下，FDA可能会被要求将此信息披露给第三方，例如法院。见21 CFR 20.63（a）和20.83（a）-（b）。因此，同意过程不应承诺或暗示对FDA的绝对保密。

1. 伤害事件的赔偿和医疗治疗

*对于涉及超过最低风险的研究，应解释是否有任何赔偿，如果发生伤害，应解释是否可以获得任何医疗治疗，如果有的话，具体治疗是什么，或者从何处可以获得更多的信息。（21 CFR 50.25（a）（6））。*

对于涉及超过最低风险的临床研究，知情同意过程必须说明，在发生伤害的情况下受试者可以得到的任何赔偿和医学治疗[[20]](#footnote-20)。（21 CFR 50.25（a）（6））。由于可得的赔偿和医学治疗可能会因受试者的医疗情况或机构的政策而有所不同，因此同意过程应包括其可从何处获得更多信息。一个恰当的说明实例是，“申办方已计划支付与研究相关伤害的医疗费用”，然后解释如何获得更多的信息。若无赔偿，同意程序应包括以下陈述[[21]](#footnote-21)：

* 由于医院的政策，如果您因参加本研究而受伤，医院将无法提供经济赔偿。但是，不排除您试图收集研究（包括医院）所涉及那些与渎职、错误或过失有关的损害赔偿的部分。
* 由于医院的政策，医院不承诺免费提供医疗服务或赔偿因参加本研究而导致的任何不利后果，医疗服务将正常收费。但是，不排除您试图收集研究（包括医院）所涉及的那些与渎职、错误或过失有关的损害赔偿的部分。

另请参见第III.A.4节“开脱性语言”。

1. 联系方式

说明可以回答有关研究和研究受试者权利相关问题的联系人，以及受试者发生研究相关伤害事件的联系人。（21 CFR 50.25（a）（7））。

同意程序必须提供信息，以告知如何与适当人员联系，获得有关临床研究和受试者权利相关问题的解答，以及在受试者发生与研究相关伤害事件时可以联系的人员。（21 CFR 50.25（a）（7））。此信息应包括联系人的姓名（或办公室）及电话号码。FDA建议，有关受试者权利问题的个人或办公室不应属于研究小组的一部分，受试者可能不愿意向作为研究小组一部分的人员报告具体的关注点或指出可能的问题。此外，同意程序应包括关于联系人的信息以及在紧急情况下如何处理，包括24小时的联系人信息（如适用）。[[22]](#footnote-22)

如果在临床研究过程中联系信息发生变化，则必须向受试者提供新的联系信息。（21 CFR 50.25（a）（7））。这可以通过多种方式进行，例如提供用于临床研究的相关联系人信息的卡片。

1. 自愿参加

关于自愿参加的声明，拒绝参加不会涉及受试者的处罚或失去其在其他方面的收益，而且受试者可以在任何时间停止参加，而不会受到处罚或失去其在其他方面的收益。（21 CFR 50.25（a）（8））。

这个要素要求告知受试者可以拒绝参加临床研究，或者可以随时停止参加，而不会受到任何处罚或损失收益。（21 CFR 50.25（a）（8））不得使用限制受试者拒绝参加或退出临床研究权利的语言。如果受试者必须遵循特殊程序才能退出临床研究，则同意过程必须对此程序进行概述和解释（21 CFR 50.25（b）（4）），见第III.C.4节“受试者决定退出的后果”）。还应注意，受试者不得撤回在其退出前所收集的有关他们的数据，如第V.I节“受试者退出的数据保留”中所讨论的。

1. 知情同意的其他要素

法规确定了知情同意应纳入的其他要素，如适用。（21 CFR 50.25（b））。

1. 知情同意的其他要素。如适用，还应为每例受试者提供一个或多个以下信息要素：

当IRB确定了对于预期受试者做出参加决定的重要信息时，应向预期受试者提供下列适用要素：

1. 不可预见的风险

声明特定的治疗或程序可能会对受试者（或对胚胎或胎儿，如果受试者怀孕或可能怀孕）存在目前不可预见的风险。（21 CFR 50.25（b）（1）。）

如适用，同意程序必须包含一个声明，说明特定的供试品或程序可能会对受试者（或胚胎或胎儿，如果受试者怀孕或可能怀孕）存在目前不可预见的风险。（21 CFR 50.25（b）（1））。如果没有完成长期安全性研究（如台架测试和动物试验），则知情同意过程应说明，研究者尚未完成研究，而该研究可能会识别潜在的风险，如致癌性或致畸性。

1. 受试者参加研究的非自愿终止

预期情况下，研究者可以终止受试者参加研究，而不必考虑受试者的同意。（21 CFR 50.25（b）（2））

如适用，同意过程必须告知受试者预期情况，研究者可以不经受试者同意而终止受试者参加研究。（21 CFR 50.25（b）（2））。例如，如果受试者不能遵守临床研究所要求的程序、受试者不再符合继续参加研究的资格标准、或者该中心退出研究。对于研究者或申办方可以在任何时候使受试者退出研究，一个简单的说明是不够的，其并未告知受试者可能引起他／她退出临床研究的预期情况。例如，同意过程可以告知受试者，如果受试者不遵循研究者给予他／她的指示，例如屡次未能按照方案要求返回门诊随访或屡次不遵循给药剂量或器械说明，研究者可以让受试者退出临床研究。如果受试者退出研究，临床研究者应向受试者解释退出的原因，讨论其他可用的治疗或研究选择，并在适当情况下讨论其在退出后的副作用追踪计划。

1. 给受试者的额外费用

因受试者参加研究可能引起的任何额外费用。（21 CFR 50.25（b）（3）。）

如果受试者因为参加临床研究可能引发额外费用，则同意过程中必须对额外的费用进行解释。（21 CFR 50.25（b）（3）。）FDA建议将可能由受试者、受试者保险或其他报销机制承担的任何检测、程序和／或产品的费用作为知情同意过程的一部分进行解释。应该让受试者知道，保险或其他报销机制可能不会为他们所接受的医疗提供资金，因为他们正在参加临床研究，即使该治疗是标准治疗，若他们不参加临床研究也会以其他方式接受[[23]](#footnote-23)。

此外，保险或其他形式的报销可能不会支付因参加临床研究而引起的并发症或伤害相关的治疗。（另见第III.B.6节“伤害事件的赔偿和医疗治疗”）。如果受试者的保险承担了费用，并且有免赔额或共付额，应告知受试者，他／她是否应对这些费用负责。如果基金可用于支付并非由保险或其他形式的报销所支付的费用，同意书应说明如何将这些基金提供给受试者或直接告知受试者如何获得进一步的信息。由于这些问题可能较为复杂，因此在签署同意书之前，受试者可以就费用、保险和报销的问题向专业财务顾问或偿付专家进行咨询以得到说明。

除了与参加研究直接相关的费用之外，应确定受试者可能产生的额外费用，例如当受试者请假参加临床研究造成的收入损失以及交通费用的支出。

在某些情况下，可能会向受试者收取研究用产品的费用。在涉及研究用器械的临床研究中，申办方被允许收回研究用器械的研究、开发、制造和处理费用（见21 CFR 812.7（b））。FDA可能会批准申办方在某些药物的临床研究中收回研究用药物所需的直接费用，如：制造、运输和处理（如：储存）的成本（如21 CFR 312.8）[[24]](#footnote-24)。当这些费用被转嫁给受试者时，同意过程中必须明确这些费用。

1. 受试者决定退出的后果

受试者决定退出临床研究的后果以及有序终止受试者参加的程序。（21 CFR 50.25（b）（4））。

如适用，同意程序必须描述受试者决定退出临床研究的后果以及有序终止受试者参加的程序。（21 CFR 50.25（b）（4））。例如，如果退出临床研究可能会对受试者产生不良影响，则知情同意程序必须说明为确保受试者安全而建议的退出程序，并特别说明这些程序为什么对该受试者的福利很重要。对于一些临床研究，应逐渐取消干预措施，或者在由于受试者退出而提前终止研究干预时，研究者可能会建议采取后续措施以确保受试者的安全。在这些情况下，同意过程必须明确告知受试者过早终止试验干预的潜在不良反应。如果适用，同意过程必须说明提前退出的受试者将来是否会获得赔偿。

1. 提供给受试者的重大新发现

声明在研究过程中形成的可能与受试者愿意继续参加研究相关的重大新发现将提供给受试者。（21 CFR 50.25（b）（5））。

如适用，同意过程必须包括一个声明，说明将提供给受试者可能与受试者愿意继续参加研究相关的重大新发现，如新的风险信息。（21 CFR 50.25（b）（5））。重大新发现可能包括发生了非预期的不良事件或比之前知情同意过程中所述的频率更多或程度更严重的不良事件。FDA鼓励将此声明纳入对风险认知有限的临床研究的知情同意书中，例如对于首次人体使用、新疗法和新分子实体的临床研究、或涉及重大风险的复杂临床研究。

1. 受试者数量

纳入研究受试者的大概数量。（21 CFR 50.25（b）（6））。

知情同意程序必须说明将会纳入临床研究的大概人数，如适用。（21 CFR 50.25（b）（6））。例如，受试者的决定可能受到以下认识的影响：临床研究是产品的小型初始试验（例如1期或2期药物临床研究或器械的可行性研究，只有少数受试者参加的临床研究）。

1. “适用的临床试验”的知情同意要素[[25]](#footnote-25)

*为适用的临床试验（根据42 U.S.C. 282（j）（1）（A）的定义）征求知情同意时，应在每例临床试验受试者的知情同意文件和程序中提供以下声明。这将告知临床试验受试者，根据“公共卫生服务法案”第402部分（j）段，临床试验信息已经或将要提交并纳入临床试验登记数据库。该声明为：“根据美国法律的要求，可以在http： //www.ClinicalTrials.gov网站上查到这个临床试验的描述。该网址不会包含可识别您的信息，网站最多只会包含结果综述，您可以随时搜索该网址。”*

2012年3月7日或之后启动的所有“适用的临床试验”[[26]](#footnote-26)的知情同意书和知情同意过程必须包含上述引用的声明[[27]](#footnote-27)。虽然可以给予附加的解释，但不得修改声明。

1. 知情同意文件

1. 书面知情同意文件的要求

1. 除第56.109（c）条规定的情况外，知情同意文件应使用经IRB批准的书面同意书，并在同意时由受试者或受试者的合法授权代表签署并注明日期，副本应给予签署同意书的人。（21 CFR 50.27（a））。

在获得知情同意的情况下，知情同意必须以有签字和日期的书面同意书形式作为记录，两种特殊情况除外（如FDA法规21 CFR 56.109（c）中所述）[[28]](#footnote-28)。（21 CFR 50.27）。在需要书面知情同意时，根据FDA法规，允许使用包括数字签名在内的电子签名，但须符合适用的法规[[29]](#footnote-29)。

如果IRB豁免了知情同意书面文件（根据21 CFR 56.109 （c）（1））的要求，FDA建议就知情同意的要素对受试者或受试者的合法授权代表进行口头审查。此外，IRB可能要求研究者向受试者提供关于临床研究的书面声明。（21 CFR 56.109（d）。）当IRB根据21 CFR 56.109 （c）（1）允许的最小伤害风险豁免了知情同意的文件要求时，FDA建议，同意过程和讨论应在有关临床研究的记录中进行描述和记录。[[30]](#footnote-30)

2. 获得知情同意的替代方法

一般使用书面同意书进行面对面访谈以获得知情同意。在知情同意过程中，新技术可以作为纸质同意书的替代形式。鼓励有兴趣寻求获得知情同意的替代方法的各方与FDA联系。[[31]](#footnote-31)目前，FDA正在考虑使用这些新技术的替代方法，并希望对这些替代方法提出意见。

即使在书面同意书的情况下，使用替代方法以取代面对面的同意访谈在有些情况下可能是适当的。例如，当受试者或受试者的合法授权代表不能亲临研究中心签署同意书时，或者如果临床研究的筛选程序需要事先行动时（例如禁食），这种需要同意但不需要亲临研究中心的情况，使用替代方法可能是适当的。当需要书面知情同意时，不能仅通过电话获得知情同意。对于风险不高于最低风险限度、并且在研究范围之外通常不需要书面同意的程序，根据21 CFR 56.109（c），允许受试者或受试者的合法授权代表进行口头同意。当使用口头同意时，FDA建议在研究记录中包含该过程的记录（提供的信息，获得同意的个人的名字，同意获得的日期）（见21 CFR 312.62（b）和21 CFR 812.140 （a）（3）））。

对于其他并非面对面同意访谈之外的方法，如其可以充分地交换信息和文件，并确保同意书的签署者是计划作为受试者入组临床研究的人或其合法授权代表，则可以接受这些方法。例如，可以通过传真或电子邮件将同意书发送给受试者或受试者的合法授权代表，并且在受试者或受试者的合法授权代表能够阅读并讨论该同意书的时候，可以通过电话进行同意访谈。在同意讨论后，受试者或受试者的合法授权代表可以签署同意书并注明日期，可通过传真将该文件返回临床研究者，可扫描同意书并通过安全的电子邮件账户返回，或者通过张贴到一个安全网址。或者，受试者可以将已签署姓名和日期的同意书在他／她下一次亲临临床中心时带给或邮寄给临床研究者。签署的文件应与受试者的病历一起备案。见21 CFR 312.62（b）和812.140 （a）（3）。此外，签署同意书的人必须收到同意书的副本（21 CFR 50.27（a））。虽然FDA法规并未要求受试者获得的签名副本，但FDA建议提供有签名的同意书副本。

3. 签署同意书日期的要求

除签署同意书外，受试者或受试者的合法授权代表必须在同意书上填写签名的日期（21 CFR 50.27（a）），以便确认根据21 CFR 50.20的要求，受试者或受试者的合法授权代表在参加临床研究之前已给予同意。在有些情况下，受试者给予同意与他／她开始参加临床研究是同一天[[32]](#footnote-32)，那么该受试者的病史必须能证明该受试者在参加研究之前给予了同意（见21 CFR 312.62（b）和21 CFR 812.140 （a）（3））。签署同意书的人必须收到同意书的副本（21 CFR 50.27（a）），并且受试者的病历应该包含签署了姓名和日期的同意书。虽然FDA法规未要求受试者获得签名副本，但FDA建议提供有签名的同意书副本。

4. 知情同意的文件表

根据21 CFR 50.27：

1. 除第56.109（c）条中的规定外，同意书可以是以下任何一种：
2. 体现第50.25条所要求的知情同意要素的书面同意文件。这种形式可以向受试者或受试者的合法授权代表宣读，但是在任何情况下，研究者应给受试者或其代表有充足的机会在签字之前阅读。
3. 短表形式的书面同意书，说明第50.25条要求的知情同意要素已经通过口头陈述传达给受试者或受试者的合法授权代表。使用这种方法时，应该有口头陈述的见证人。此外，IRB应批准对受试者或其代表进行口头陈述的书面概要。受试者或其代表只需对短表本身签字。但是，见证人应在短表和概要副本上签字，实际取得同意的人员应在概要副本上签字。除了短表副本外，概要的副本也应给予受试者或其代表。

法规规定可通过两种不同的方法获得书面知情同意：一种是体现知情同意所有要素的长表（见21 CFR 50.25），或是一种短表，表明知情同意的要素已经口头陈述给受试者或该受试者的合法授权代表。

1. 长表

长表体现了21 CFR 50.25要求的所有知情同意要素。使用长表时，必须向签署表格的人（即受试者或受试者的合法授权代表）提供一份副本。（21 CFR 50.27（a））。

1. 短表

IRB可以批准一个短表，在将21 CFR 50.25要求的知情同意要素以口头陈述传达给受试者或受试者的合法授权代表的适当情况下使用。（21 CFR 50.27（b）（2））。例如，IRB可以考虑批准在受试者或受试者的合法授权代表无法阅读的情况下（文盲或失明所致）使用短表（见V.C节，读写和算数能力较差的受试者，以及V.D节，身体残障的受试者）。

在使用短表时，IRB需要批准口头陈述信息的书面概要。（21 CFR 50.27（b）（2））。口头陈述的信息应与使用长表时的信息质量和数量相同[[33]](#footnote-33)，必须将短表和书面概要的副本提供给签署表格的人员（即受试者或受试者的合法授权代表）。（21 CFR 50.27（b）（2）。）

使用短表，要求在对受试者或受试者的合法授权代表口头陈述信息时，有见证人在场。（21 CFR 50.27（b）（2）。）FDA建议，应由公正的第三方，而非由与临床研究有关联的人员（例如，不参加研究的临床工作人员或患者的律师）担任见证人。FDA建议，见证人应出席整个同意过程（亲临现场或通过其他方式，例如通过电话或视频会议），而不仅仅是签署同意书的时候。见证人的目的通常是证明受试者同意的自愿性和同意过程的充分性，确保信息得到了准确传达，受试者的问题得到了回答。

受试者或受试者的合法授权代表只在短表上签名并注明日期。（21 CFR 50.27（a）和（b）（2））。见证人必须在短表和概要上签字，得到同意的人必须在概要上签字。（21 CFR 50.27（b）（2）。）

1. 知情同意的责任

IRB、临床研究者和申办方有责任确保知情同意过程是充分的，并符合FDA的监管要求，监管要求代表了需向知情同意的潜在受试者提供的信息的最低要求。IRB、申办方和研究者应考虑酌情提供附加信息。

1. IRB

FDA要求IRB对IRB法规（21 CFR 56.109（a））所涵盖的所有研究活动进行审查和批准、要求修改（以确保批准）或不批准。这一责任的一个关键部分是IRB确保有适当的知情同意过程来保护参加临床研究的受试者的权利和福利（21 CFR 56.109（b）和56.111 （a）（4））。

1. 审查所有知情同意的材料

IRB必须审查知情同意过程中使用的所有材料[[34]](#footnote-34)，除了知情同意书之外还包括提供的招募材料[[35]](#footnote-35)和信息（例如，说明每次研究访问时的预期事宜的图表或解释受试者费用的文

件）。IRB审查是为了确保作为同意过程的一部分所给予受试者的信息包含了21 CFR 50.25中确定的要素，并符合21 CFR 50.20的要求（见21 CFR 56.109（a），56.109（b）和56.111 （a）（4））。

在审查临床研究时，IRB必须确保同意过程将胁迫和不当影响的可能性降至最低（21 CFR 50.20和56.111 （a）（4））。当临床研究牵涉到可能会受到胁迫或不当影响的受试者时，IRB必须确定在临床研究中包括了额外的保护措施，以保护他们的权利和福利。35 [[36]](#footnote-36)（21 CFR 56.111（b）。）如果IRB会定期审查涉及弱势人群的临床研究，则对于此类临床研究，IRB的成员中应包括了解和／或具有与这些受试者相处经验的人员，以提供专业知识和鉴定技术来确保知情同意。

除了对受试者给予21 CFR 50.25中特别提到的信息外，基于IRB的判断，IRB有权要求增加对受试者的权利和福利有意义的保护信息（21 CFR 56.109（b））。例如，当地情况可能需要在知情同意过程中纳入与该特定社区的潜在受试者相关的其他信息。

HHS建议，IRB可考虑是否应告知受试者与临床研究有关的任何财务关系或利益，例如服务费用、股权或知识产权[[37]](#footnote-37)。正如脚注中提到的HHS指南所述，临床研究中的一些经济利益可能会影响受试者的权利和福利，IRB应考虑确保受试者得到充分保护的方法，包括向受试者提供有关财务关系和利益的信息。IRB应确定是否应向受试者提供有关资金来源、资金安排、参加临床研究的各方的财务利益以及所使用的任何财务利益管理技术方面的信息。IRB应考虑提供给受试者的信息种类、数量和详细程度。

1. 措辞的充分性与适当性

IRB有权力和责任要求作为知情同意一部分而给予受试者的信息应符合21 CFR 50.25。[[38]](#footnote-38)在审查临床研究时，如果根据知情同意法规的要求无法获得知情同意，IRB可以不批准该临床研究。（21 CFR 56.111（a）（4））。

除了21 CFR 56.109（c）的规定外，根据21 CFR 50.27，研究者在记录知情同意时，必须使用IRB批准的书面同意书。因此，IRB应审查同意材料中所有措词的充分性和适当性，以及信息的总体长度和表达方式。冗长、复杂、墨守法律的、具有较高阅读水平的同意书[[39]](#footnote-39)，可能会打击潜在受试者，并可能会妨碍其阅读全文和理解相关信息。

IRB应确保技术和科学的概念及术语得到解释，或者使用常用措辞替代，以便预期的受试者人群能够理解所有提供的信息（21 CFR 50.20）[[40]](#footnote-40)，可以使用图片或图表来提高对医学术语或研究产品功能的理解。IRB可能希望通过受试者访谈来评估同意材料如何传达关键信息的情况。

1. 标准化语言的使用

IRB也应解决机构的要求和适用的联邦、州和当地的法律法规问题。（21 CFR 56.103（c）和56.112）。机构可以制定标准语言或标准格式，在所有同意书的部分内容中使用（例如，涉及保密性、赔偿、问题解答和参加的自愿性等要素）以满足这些要求。

1. 同意过程的审查

研究者应将建议使用的同意过程告知IRB，用于受试者招募的材料和程序（通常包括广告）必须经IRB审查，以确保这些材料是适当的[[41]](#footnote-41)。IRB必须确保研究者是在将胁迫和不当影响（21 CFR 50.20和56.111 （a）（4））的可能性最小化的情况下征求受试者的同意。FDA认为，这包括确保研究者允许受试者有充分的时间考虑这些信息，提供时间和机会让受试者提出问题并解答，以及容许受试者有时间和机会充分考虑是否参加。IRB必须审查给予受试者招募奖励的所有信息，例如为潜在受试者进行费用报销并为其参加研究造成的不便支付费用（21 CFR 56.109（b））。此外，IRB必须审查拟议的付款金额和付款时间表，以确保付款与时间承诺和研究程序相适合，且受试者不会受到这些奖励措施的不当影响[[42]](#footnote-42)。

为了批准临床研究，IRB必须得到的结果是，将从每名预期的受试者或受试者的合法授权代表处征求知情同意，并且知情同意将被适当记录。（21 CFR 56.111（a）（4）和（5））。FDA建议IRB对谁将进行同意访谈以及将遵循哪些程序进行问询。如果提出不同于面对面的同意访谈程序，比如通过电话等方式，IRB应考虑该程序是否能提供有效的沟通并完成知情同意过程的目标。当临床研究涉及复杂的程序或风险可能难以了解时，替代程序可能会受到特别关注。

FDA法规授权IRB对同意的过程以及研究进行观察或让第三方进行观察（21 CFR 56.109（f））。IRB认为适当的时候[[43]](#footnote-43)应考虑使用这种权力，并会加强对受试者的保护（例如，当研究者也是潜在受试者的治疗医师时、进行面谈的人相对缺乏经验时、或临床研究涉及弱势群体时）。除了观察同意访谈样稿之外，IRB还可以采访受试者，来评估同意过程，并评估受试者对于临床研究的理解。

1. IRB审查程序

所有作为同意过程一部分的信息都将由IRB审查和批准[[44]](#footnote-44)。（21 CFR 56.109（a）和（b））。在临床研究期间，可能会出现影响受试者权利或福利的关于研究或临床研究变化的新信息。 FDA建议IRB有适当的程序，可以及时地、有效地对这些新的信息或变化进行有效审查，这将包括临床研究者和／或申办方向IRB通报临床研究过程中出现的任何重大新发现的程序，以及向受试者提供这些发现的程序（见第III.C.5节，向受试者提供重大的新发现），这些发现与受试者决定继续参加研究有关。当新的信息或临床研究的变化需要修改同意书（以及随附的方案变更）时，在修订开始前必须由IRB审查并批准此类修订，除非是有必要立即消除对受试者的明显危害。（21 CFR 56.108（a））。

按照21 CFR 56.110的规定，一些变更可以通过加速方法进行审查和批准。例如，IRB可以决定的适用于快速审查的变更：同意书中所反映的方案或招募计划的细微变化，例如在临床研究启动后用于受试者招募的新广告，该广告对批准的同意书进行了措辞合并，且与批准的同意书可以很容易地进行对比。当使用快速审查时，如果IRB审查人员不确定该变更是否符合21 CFR 56.110（b）中的快速审查要求，FDA建议审查人员（非IRB主席）向IRB主席咨询。如果仍对变更是否符合快速审查存疑，则应在IRB召开的会议上对变更进行审查。

1. 修订同意书的标识

IRB应确保有一种方法来标识修订同意书，以便不会继续使用以前批准的版本。尽管FDA法规中没有要求，但使用日期戳是确保使用最新批准的同意书版本的一种可能机制，研究者则可以复印加盖日期的同意书以供临床试验使用。

1. 临床研究者

临床研究者负责在临床研究期间保护受试者的权利、安全和福利，并确保在受试者参加临床研究之前从每例受试者获得合法有效的知情同意（见21 CFR 50.20，312.60，和812.100）。临床研究者应向IRB提供有关同意过程的建议，包括谁将进行同意访谈。任何提供给受试者作为知情同意的一部分以进行审查和讨论的信息，均必须提交给IRB审查和批准。（21 CFR 56.109（a）和（b））。在IRB审查并批准临床研究、知情同意书、以及作为同意过程的一部分给予受试者的信息之前，研究者不得与受试者开始知情同意过程。（21 CFR 50.20，56.103（a）和56.109）。

临床研究者的机构可以制定同意书的标准语言或标准格式（例如那些涉及保密性、赔偿、问题解答和参加的自愿性等要素）。 FDA认为，研究者还需要确定并符合机构的这些要求，并将其整合入同意书，交由IRB对临床研究进行启动审查。

在同意书中组织信息时，FDA建议临床研究者应考虑信息出现的顺序，以便向受试者首先出示的是决定参加研究最重要的要素，还鼓励临床研究者纳入任何可能影响受试者权利和福利的附加权益信息。例如，可能对受试者很重要的有关财务关系和利益的信息（见第IV.B.2节“财务关系和利益”）。

在临床研究期间，研究者可能需要针对方案的变化或新的信息来修改同意书，如重要的新发现。研究者需要获得IRB对修订版同意书的审核和批准。（21 CFR 56.109）。此外，由于同意书正在修改以反映方案或新信息的变化，二者中的任何一项都可能影响已经入组并有效参与的受试者继续进行临床研究的意愿，IRB应确定需要这些已入组受试者的重新同意。为了减少对于变更的混淆，研究者可以使用准备好的变更概要，有助于向已入组的受试者进行告知陈述。但是，该概要并不是修订版知情同意文件的组成部分。

1. 同意访谈的授权

FDA法规要求研究者获得或确保获得受试者合法有效的知情同意[[45]](#footnote-45)。如果研究者将这一责任进行授权，FDA建议被授权的个人应具备相应的教育、培训和经验资格以履行此项活动。获得知情同意的个人应对临床研究有足够的了解，并有适当的培训和证书；研究者应有详细的临床研究管理和监督计划，包括知情同意过程[[46]](#footnote-46)。即使将任务委托给另一个人，研究者仍有责任确保根据适用的FDA法规进行临床研究，并在临床研究期间保护受试者的权利、安全和福利（21 CFR 312.60和21 CFR 812.100）。

1. 财务关系和利益

临床研究者应考虑是否应向受试者提供与财务关系或利益相关的信息[[47]](#footnote-47)，临床研究者应考虑财务关系可能对临床研究或与受试者相互作用的潜在影响。当存在财务关系或利益时，临床研究者应考虑以下行动：

* 在知情同意书中包含信息，例如：
* 执行和审查临床研究的资金来源和资金安排，或
* 关于一个机构或一名研究者的财务安排或利益的信息（例如研究申办方的股票、研究用产品的专利）以及如何管理。
* 当存在潜在的或实际的利益冲突时，应采取特别措施以修改知情同意的过程，例如：
* 让另一个没有潜在或实际利益冲突的人参与同意过程，尤其是当潜在或实际的利益冲突可能会在同意过程中影响信息陈述的语气、表述或类型时。
* 使用独立的同意过程监控。
1. 申办方

申办方经常为临床研究者提供一份同意书模板，其可以由临床研究者进行调整以满足本地需求。当该同意书提交给FDA进行审查时，FDA的意见通常是针对申办方的，见第IV.D.1节，研究用新药和生物制剂，以及第IV.D.2节，研究用医疗器械。申办方应及时向临床研究者提供FDA的意见，以便对同意书进行修改。由于临床研究者在开始临床研究之前必须获得IRB批准（见21 CFR 312.66和21 CFR 812.110（a）），申办方应与临床研究者密切合作，以确定修改后的同意书是经IRB审查和批准的。 FDA建议临床研究者向申办方提供IRB批准的同意书副本。

1. 多中心临床研究的考虑

对于多中心临床研究，可能需要对同意书进行细微的修改，以满足当地和机构的要求。当IRB审查的结果对同意书有实质性修改时，即，有影响受试者的权利、安全或福利的修改，FDA建议申办方与研究者及IRB分享修订内容。如果临床研究有一个中心化IRB与当地IRB合作，那么这些修订应提交给中心化IRB[[48]](#footnote-48)。或者，中心化IRB可以根据当地IRB和中心化IRB之间的审查协议来解决当地的问题。

1. FDA

申办方无需为所有临床研究向FDA提交知情同意材料（例如，见21 CFR 312.2（b）和21 CFR 812.2（b）和（c））。 FDA针对药物（包括生物制剂）和医疗器械研究的法规对于申请中知情同意材料的提交有不同的要求（见第IV.D.1节，研究用新药和生物制剂，以及第IV.D.2节，研究用医疗器械，见下文）。

一般而言，在提交知情同意材料时，FDA审查员会考虑材料对合理可预见的安全性问题的沟通和21 CFR 50.25中要求的其他要素，以评估同意书的充分性。在某些情况下，FDA可能会发现同意书中有某种程度上的误导、不准确或不完整，从而使知情同意不充分和不符合21 CFR第50部分的要求。在这些情况下，FDA会要求在临床研究开始之前，做出特定的修改来解决这些问题。（21 CFR 312.42和812.30）

FDA对同意书的审查并不能代替IRB的责任或权力，IRB对同意书及同意过程的审查和批准是作为临床研究开始的条件。（21 CFR 56.103（a））。IRB负责确保同意书中信息的充分性，并可能酌情要求修改。（21 CFR 56.109）

1. 研究用新药和生物制剂[[49]](#footnote-49)

研究用新药（IND）法规（21 CFR第312部分）没有特别要求在IND申请提交给FDA时，提交同意书。但是，如果FDA确定，有必要对同意书进行审查方可确定临床研究是否可以安全地进行，FDA将要求申办方根据21 CFR 312.23 （a）（11）提交同意书以供审查。

一般情况下，根据21 CFR 50.25，对于治疗性IND和治疗方案（21 CFR第312部分，第I子部分）以及按紧急研究豁免知情同意要求的IND（21 CFR 50.24），将对知情同意书进行审查（见21 CFR 50.24 （a）（6）））。

对于其他临床研究，FDA在决定是否要求提交并审查同意书时，经常会考虑以下因素：

* 用来支持首次用于人体的药物，所提交的非临床研究中识别了一种不同寻常的毒性；
* 不同寻常的已知毒性与研究用药物、药物所属的药物种类或与研究药物有类似特征的不同药物有关；
* 弱势研究人群；
* 研究设计对于治疗类别是不同寻常的；
* 临床研究是上市后的安全性临床试验，根据FD＆C法案第505（o）要求评估严重风险；
* 临床研究对受试者存在重大可能性的严重风险；
* 临床研究涉及要求受试者放弃或延迟已知可以降低长期死亡率或不可逆转的发病率的有效治疗；
* FDA有其他的保密信息或专有资料（IRB所不知道的），这些信息影响了对知情同意书是否已充分解决风险的评估。

在审查同意材料后，如果FDA审查部门对同意材料的充分性或符合21 CFR第50部分的合规性有具体的关注点，通常会以书面形式向申办方传达关于这些关注的细节。在极少数情况下，FDA可能会发现同意书有某种程度上的误导、不准确或不完整，从而使知情同意不充分和不符合21 CFR第50部分，如此便会使受试者暴露于不合理的疾病或伤害的重大风险。在这些情况下，FDA可能会要求在进行临床研究之前做出特定的修改以解决问题（21 CFR 312.42）。

1. 研究用医疗器械

对于需要向FDA提交研究用器械豁免（IDE）申请的医疗器械的临床研究，申办方必须在申请中包含将提供给受试者以获得知情同意的所有表格和信息材料的副本。（21 CFR 812.20（b）（11）。）FDA会审查同意书，以确保其符合21 CFR第50部分的要求。审查后，FDA可以向申办方发出信函，指出有关同意书的缺陷。（21 CFR 812.30（a）和（b）（4））。只有在申办方修正了这些缺陷之后，临床研究才能开始。（21 CFR 812.30（a）和812.42）。如果IRB在FDA批准IDE后对知情同意书做出了实质性修改，即影响到受试者的权利、安全或福利的变更，则申办方必须在实施文件变更前，将修订后的知情同意文件提交给FDA进行审查和批准。（21 CFR 812.35（a））。

1. 其他考虑
2. 患者记录的审查

申办方和研究者可能会因为与临床研究有关的各种原因来设法审查患者的医疗记录。根据FDA的法规21 CFR 50.3（c）和21 CFR 56.102（c）的规定，记录审查是否被视为临床研究的一部分，是根据具体情况决定的。如果记录审查是临床研究的一部分，根据21 CFR第50部分的要求，则需要获得受试者的知情同意方可进行记录审查。

可以对某个中心的患者记录进行调查，以确定该中心是否具有足够数量满足条件的患者，使临床研究是可行的。这样的调查是为临床研究做准备，不在临床研究的定义范围内，因此不需要FDA法规要求[[50]](#footnote-50)的知情同意。在这种情况下，申办方和研究者需要遵守所有适用的HIPAA隐私保护措施。

患者的记录可能会被审查以确定患者是否有资格进行临床研究。为便于这一过程，可能会记录关于该潜在受试者的有限资料。但是，应该注意的是，只能记录确定患者的研究资格和联系方式的信息。对患者记录的初审和有限资料的记录被视为是为了临床研究做准备，不属于临床研究的定义范围，不需要知情同意[[51]](#footnote-51)。即使FDA在这些情况下未要求知情同意，也需要妥善维护这些记录，包括保护患者资料的隐私和机密性。许多机构都有隐私委员会来帮助履行这一职能，或者他们可能会将此责任交付给IRB。在进行这些记录的审查活动之前，可能会要求机构对这些实体进行审查。

如果患者的记录不包括确定他或她是否有资格进行临床研究所需的基本信息，则可能需要从潜在受试者收集其他信息，在获得其他信息之前可能需要获得知情同意。请参见

FDA信息表“研究入组前的筛选检查”[[52]](#footnote-52)，了解根据法规何时需要知情同意的讨论。

在某些限定的情况下，可以对之前参加过临床研究的受试者的记录进行回顾性审查，以收集额外的信息，而无需受试者的重新同意，符合原同意程序即可。如果这个回顾性审查是为了搜集本应收集而缺失的信息（即，方案要求收集的信息，但是在病例报告表中没有报告，并且审查的目的仅仅是在记录中填空），那么这一审查被认为涵盖在为临床研究而取得事先的知情同意范围内，而无需受试者的进一步同意。如果附加的信息超出了原始方案中确定的内容和原同意书中公开的信息，则需要取得关于附加信息的知情同意书。（21 CFR 50.20和50.25）。FDA建议临床研究者在可能的情况下，预计需要获得进一步的信息，并获得同意，这是初始同意过程的一部分。

在上述所有情况下，需要解决患者的隐私和保密问题。临床研究者、申办方和机构应考虑是否存在机构的政策或其他法定的或监管的要求可以解决这个问题（如根据健康保险携带和责任法案（HIPAA），HIPAA隐私规则（45 CFR第160和164部分）或45 CFR第46部分HHS受试者保护法规）[[53]](#footnote-53)。

1. 非说英语的受试者[[54]](#footnote-54)

不懂英语的人可能会要求或被要求在以英语为主要语言的地区参加临床试验。研究者和审查这些研究的IRB应当仔细考虑，当研究者与某些或全部的潜在受试者之间可能存在语言障碍时，对潜在受试者进行入组或排除的伦理影响。根据对受试者公平选择的符合性要求（21 CFR 56.111（a）（3）），不能仅因为某个人不懂英语而将其例行排除从而使其无法参加研究。

当不懂英语的人被纳入临床研究时，IRB和研究者必须确保提供给这些潜在受试者或其合法授权代表的信息对于该受试者或其代表来说是可理解的（21 CFR 50.20），*可理解的*意思是，提供给潜在受试者的信息是用一种他们能够理解的语言和水平呈现的，包括对科学和医学术语的解释。

IRB必须审查和批准研究者用于记录受试者知情同意的任何同意文件（长表或有书面摘要的短表）的所有英文和非英文版本（21 CFR 50.27（a）和21 CFR 56.111（a）（4）和（5））。在审查建议的知情同意程序时，涉及到提供给受试者的书面和口头信息翻译的，FDA建议IRB审查并在适当情况下批准程序，以确保翻译件是由合格的个人或机构进行翻译的。

研究者提议，在方案的修正案中加入翻译的知情同意文件，用于已经获得IRB批准的研究（英语同意文件），可以被视为只是对研究的微小变更，可以符合FDA法规21 CFR 56.110（b）项下的快速审查程序。

FDA指出，在整个研究过程中，知情同意应被视为一个持续的过程。因此，FDA建议，每当有不懂英语的受试者参加研究时，在整个研究过程中应提供适当的口译服务。

1. 预计有不懂英语的受试者入组时的知情同意程序

当研究者合理预计所提议研究的受试者人群将会包括不懂英语的人，并能预知他们可以理解的特定语言时，研究者应在初次审查之前向IRB提交适当的翻译版同意书（即，长表或有书面摘要的短表）。研究者还应向IRB提供在研究过程中，口译员如何对受试者进行口头交流的描述。例如，如果研究者合理地预期所提议的研究方案的受试者人群，将包括仅理解西班牙语的人和仅理解俄语的人，那么研究者应在初次审查之前向IRB提交翻译成西班牙语和俄语的同意文件（即，长表或有书面摘要的短表），同时说明口译者如何在研究过程中进行西班牙语和俄语的口头交流。

1. 无法预计有不懂英语的受试者入组时的知情同意程序

FDA认为，研究者有时会面临以下情况：（1）不懂英语的人有资格入组经IRB批准的研究方案；（2）研究者有IRB批准的英语长表，但是没有经过IRB适当批准的翻译版长表、短表或书面摘要。这可能是因为研究者和IRB都没有合理地预计到入组的受试者需要翻译。

对于一些研究来说，受试者招募的时间范围可以为准备一个适当翻译的长表或适当翻译的短表及书面摘要以及IRB的审查提供足够的时间。在这种情况下，翻译版同意书应在入组前经IRB审查和批准。

对于其他研究，不懂英语的受试者的入组时间范围可能不足以准备适当的翻译版同意书和进行IRB审查。作为这种情况的一个可能，许多IRB已经准备了一种通用的多语言翻译版短表，以满足FDA法规21 CFR 50.27 （b）（2）的要求，并且已经预先批准了这种短表用于不懂英语的受试者入组，任何研究方案均可按需使用。在这种情况下，FDA认为包括以下顺序步骤的程序是获得和记录受试者知情同意的一种可接受的方式：

步骤1 -确定有足够的理由在招募受试者时不使用翻译版长表来记录受试者的知情同意

研究者在可行的情况下与IRB主席（或主席指定的另一名IRB成员，以下称为指定人员）协商，确定有足够的理由（例如，由于限定的治疗窗）取得受试者的同意，而不必等待翻译版长表在受试者入组前获得IRB的审查和批准。在决定允许不懂英语的受试者入组研究方案而不等待书面的翻译版长表时，研究者（以及IRB主席或指定人员，如可行）应考虑在这种情况下同意程序是否会给受试者提供足够的机会来理解向其表述的信息。如果征求同意且研究者认为该预期的受试者没有理解向其提供的信息，那么此人不应参加研究。

步骤2 -根据FDA法规21 CFR 50.25和21 CFR 50.27，使用翻译版短表和英语版长表作为书面摘要，取得并记录受试者的知情同意

根据21 CFR 50.27 （b）（2）的要求，知情同意使用一个短表进行记录，该表已经翻译成预期受试者可以理解的语言，并经由IRB批准。作为使用该程序的一个先决条件，研究者必须提供一个短表，用预期受试者可以理解的语言进行编写，并事先经过IRB批准（21 CFR 50.27（a））。为了满足这个先决条件，IRB或研究者必须已经准备将通用的短表翻译成预期受试者可以理解的语言，并且IRB必须已经批准该短表可预期用于不懂英语的受试者入组（按需）。此外，IRB必须批准拟向受试者或其合法授权代表进行口述的书面摘要。（21 CFR 50.27（b）（2））。IRB批准的长表可以用作该书面摘要。

使用翻译版短表和英语版长表以获得并记录受试者知情同意的程序，包括以下内容：

1. 如果需要，研究者可在口译者的协助下获得知情同意，口译者可向受试者口述知情同意的要素（按FDA法规21 CFR 50.25的要求）以及在IRB批准的英文版长表中的任何其他相关信息，该陈述可能是对IRB批准的英文版长表的口头翻译，口述介绍必须用受试者可以理解的语言（21 CFR 50.20）。研究者在必要时可以在口译者的协助下，回答预期的受试者提出的所有问题，必须有口头陈述的见证人，其不得是获得知情同意的人（21 CFR 50.27（b）（2））。此外，见证人应通晓用于口头陈述的这种语言。
2. 在征求知情同意的时候，将IRB批准的翻译版短表和IRB批准的英语版长表副本作为书面摘要提供给受试者。
3. 短表由受试者签字并注明日期。
4. 见证人在短表和IRB批准的英文版长表副本上签字。（请注意，当口译者协助获得同意的人时，口译者可以作为见证人，但不需要这样做。）
5. 实际获得同意的人在IRB批准的英文版长表副本上签字。

步骤3 -在受试者入组后采取的其他措施

在受试者入组研究之后，研究者应采取以下其他措施：

1. 如果一例受试者未等待IRB审查和批准翻译版长表（作为书面摘要）就已入组，且如果研究者在入组该名不懂英语的受试者之前，没有事先与IRB主席（或指定人员）协商，则研究者在该受试者入组后应立即通知IRB主席（或指定人员）。
2. 对于FDA监管的研究，研究者必须及时获得IRB批准的英语版长表的翻译版本，作为书面摘要。研究者应立即将其提交给IRB审查和批准。一旦翻译版长表／书面摘要被IRB批准，研究者应尽快提供给受试者。FDA认为这一步骤对通过使用书面同意书记录知情同意的要求至关重要，并要提供一份副本给受试者（21 CFR 50.27）。 FDA监管的许多临床研究会涉及持续的干预措施，可能涉及长期随访。FDA认为，长表的翻译件作为向受试者提供他们可理解的持续信息的来源，这种方法至关重要。
3. 读写能力和算数能力较差的受试者

虽然一名无法正确读写的合格人员可以给予知情同意并参加临床研究，但申办方、临床研究者和IRB应考虑是否需要对知情同意过程进行修改以确保知情同意过程是可以理解的。

对于读写能力较差的受试者，口头陈述同意书中的内容尤为重要。当知情同意的内容以口头形式传达给受试者或受试者的合法授权代表时，IRB可能要考虑批准使用短表和书面摘要（21 CFR 50.27（b）（2）），其中包括口头陈述知情同意要素的见证人签署同意书（见第III.D.4.b节，短表）。应该注意的是，即使内容是通过口头陈述的，受试者或受试者的合法授权代表也必须在同意书上签字（不论是长表还是短表），除非IRB根据21 CFR 56.109（c）豁免了知情同意文件。

不会写字的受试者可以在符合适用的国家法律的情况下，通过在同意书上“做出他们的标记”以示同意。在这种情况下，受试者病历的进度记录中应说明没有签名的原因。

1. 身体残障的受试者

身体残障（例如，生理上不能说或写，或失去听力或视力）的人，如果能够符合适用的国家法律，并能够表示同意，则可以参加临床研究。有关临床研究的记录必须包括知情同意过程的文件（21 CFR 50.27），在21 CFR 56.109（c）项下规定的除外。FDA建议，受试者的病历记录应包括描述潜在受试者参加临床研究的具体方式，以及如何回答问题。 FDA建议研究者应适应研究人群的具体需求。例如，研究者可以使用同意书内容的录音带或放大字体的表格（取决于视力受损者的损伤程度）。

1. 同意能力受损[[55]](#footnote-55)

同意能力是一个人理解与决定参加研究相关信息的能力，即衡量参加的风险和收益，赞同可用的替代方案（包括不参加），达成有关参加的知情决定和自愿决定并传达该决定。同意能力也部分取决于个人面临的决策的复杂性，这可能会考虑研究设计、风险和预期收益等因素。

同意能力受损可能涉及部分受损，随时间而波动的受损或完全受损。例如，同意能力可能受到范围广泛的失常和病情的影响，如痴呆、中风、创伤性脑损伤、发育障碍、严重的精神疾病、中毒和精神错乱。

入组部分受损的受试者可能需要修改同意的形式和过程，以使这些受试者能够根据自己的意愿进行同意。当受试者的同意能力充分受损，以致受试者无法给予法律上有效的知情同意时，除非受试者的合法授权代表代表其做出了同意，否则该受试者不得入组。（21 CFR 50.3（1）和50.20）。

FDA法规明确将“智障者”确定为临床研究中易受伤害的受试者，IRB可能需要承担更多责任。（21 CFR 56.107（a）和56.111（b））。例如，在审查涉及可能受到胁迫或不当影响的“智障者”的研究时，IRB必须确保研究中纳入了额外的保障措施，其中可能包括修改知情同意过程、保护受试者的权利和福利。（21 CFR 56.111（b））。

IRB和研究者应仔细考虑，在研究中纳入缺乏同意能力的人在伦理上是否合适，在科学上是否必要。无论何时，当同意能力受损（部分、波动或完全）的患者被纳入或可能被纳入临床研究时，就会出现道德和程序方面的挑战。可能有助于应对这些挑战并提供额外保障措施的考虑因素包括：

* 评估潜在受试者的同意能力，例如，通过使用独立的、合格的专业人员[[56]](#footnote-56)和过程，包括：（i）记录能力的要素（如理解信息、表明选择的证据、表明理性的推理、理解情况的性质以及对选择结果的合理理解）；（ii）在同意时、在定期时段以及在受试者的家属对受试者参加的研究表示关注时，进行评估。
* 在决策过程中设置一个等待期，以便有更多时间进行决策。
* 通过（i）简化和／或重复信息，（ii）在分享有关临床研究的信息时，有受试者的律师或可信赖的家庭成员／朋友参加以提供帮助，以及（iii）在可能的情况下避免在损害加重期间进行讨论。
* 告知受试者有关临床研究的信息后，应对受试者的理解进行评价，例如通过使用问卷调查表。
* 对于患有进行性疾病的受试者，其认知功能可能会下降，在开始临床研究后，应对其同意的能力进行重新评价。
* 如果受试者的同意能力减弱，在其入组临床研究开始时或其后，受试者的合法授权代表应加入。
* 评价不能以自己的名义提供合法有效同意的个人，是否可以在研究开始时就给予某种形式的口头同意（如同意），并酌情在整个研究过程中（例如，对于患有进行性疾病的受试者）进行评价，以及如何记录这种口头同意。在这种情况下，合法授权的代表需要提供书面同意并记录。
* 确定IRB或第三方是否应遵守同意过程（更多信息请参见第IV.A.2节“同意过程的审查”）。
1. 儿童受试者[[57]](#footnote-57)

如果临床研究中有儿童入组，其父母或监护人必须提供许可，并在适当的情况下征得儿童的同意。（21 CFR 50.55）。根据知情同意的要求（21 CFR 50.55（e））[[58]](#footnote-58)，必须取得父母或监护人的许可，并根据21 CFR 50.27进行记录。（21 CFR 50.55（f））。）FDA法规为临床研究中入组的儿童提供的这些保护措施，如21 CFR第50部分的子部分D所述[[59]](#footnote-59)。就知情同意而言，21 CFR 50.23或21 CFR 50.24中的免责条款也适用于对父母许可的要求。[[60]](#footnote-60)（21 CFR 50.55（e））。

FDA法规还要求IRB确定同意儿童参加是否是适当的，如下所述。（21 CFR 50.55（a））

IRB可以确定，对于儿童的风险不高于最低限度的临床研究，（21 CFR 50.51），或者对于儿童的风险大于最低限度、但对个体受试者有直接收益前景的临床研究（21 CFR 50.52），一位家长的许可是足够的。（21 CFR 50.55（e）（1））。

对于由IRB根据21 CFR 50.53或21 CFR 50.54批准的临床研究[[61]](#footnote-61)，需要获得父母的许可，那么父母双方的许可是必需的，除非父母一方死亡、未知、不称职或无法合理可得，或者仅当父母一方对儿童的照顾和监护负有法律责任。（21 CFR 50.55（e）（2））。

在21 CFR 50.20，21 CFR 50.25和21 CFR 50.27中，对知情同意的一般要求适用于父母的许可。（21 CFR 50.55（e））。在获得父母的许可时，如果孩子的父母不懂英语，则必须使用该父母可以理解的语言获得许可并记录。（21 CFR 50.20）。FDA建议，不要让孩子作为翻译者，即使孩子能说流利的英语并可能同意这样做。同样，如果需要孩子的同意，提供给孩子的信息应该是其可以理解的语言。

“同意”是指孩子参加临床研究的肯定性同意，而不仅仅是不反对。（21 CFR 50.3（n））。合适的情况下，将孩子的同意和父母（或监护人）的许可合在一起符合伦理的要求，以获得知情同意。在不存在豁免同意要求（21 CFR 50.55（d））的情况下，IRB必须确定，在儿童有能力给予同意的情况下（根据IRB的判断），应有适当的规定来征求儿童的同意。（21 CFR 50.55（a））。在决定儿童是否有能力给予同意时，IRB必须考虑参加临床研究的儿童的年龄、成熟度和心理状态。[[62]](#footnote-62)（21 CFR 50.55（b））。如果孩子能够理解干预措施和相关程序，而不需要其为了给予同意而完全理解临床研究。对于一项复杂的临床试验，如果孩子对试验中的干预措施和／或程序（例如抽取血液样本进行检测）表示赞同和同意，则他／她可能能够理解并给予同意，即使他／她可能无法理解随机化的临床试验。

IRB可以决定在某些情况下不需要或豁免同意的要求。（21 CFR 50.55（c）和（d））。例如，如果IRB确定参加临床研究的干预措施或程序能够对儿童的健康或福利带来直接收益的前景，且只有在该临床研究的情况下才能获得，那么儿童的同意不是进行临床研究的必要条件。（21 CFR 50.55（c）（2））。另外，如果IRB发现并记录临床研究对受试者的风险不大于最低限度，IRB可以对有能力同意的儿童豁免同意的要求；豁免不会对受试者的权利和福利造成不利影响；没有豁免则临床研究不能切实执行；而且，适当情况下，应在受试者参加之后向其提供更多的相关信息。（21 CFR 50.55（d））。在这种情况下，仍保留对父母的许可要求。

当IRB确定需要同意时，还必须确定同意是否必须记录以及如何记录。（21 CFR 50.55（g））。在确定同意的形式是以书面形式还是口头形式时，应考虑上文中提到的与确定儿童是否有能力给予同意的一些相同的考虑因素。如果IRB确定口服同意是适当的，则应在与临床研究有关的受试者记录中描述并记录同意过程。对于IRB确定涉及儿童的临床研究需要书面同意的，应按照21 CFR 50.20和50.25的规定，为家长准备一份许可表以便其给予许可，FDA建议为儿童提供一份同意表，用于对临床研究进行概述。

FDA不要求使用书面同意表（见21 CFR 50.55（g））；然而，当书面同意程序是适当的或IRB有要求时，FDA强烈鼓励使用单独的“面向儿童的”和经过适当制定的同意表。单独的同意表不需要包括同意书的所有内容，而应该集中在可能会影响孩子参加临床研究意愿的那些方面。

在国立或任何其他当局、机构或实体的病房中的儿童，只要满足两个条件，即可纳入根据21 CFR 50.53和50.54批准的临床研究。首先，临床研究是：（1）与他们的病房状况有关；或（2）在学校、营地、医院、机构或类似环境中进行的（而不是在病房），其中大多数儿童均作为受试者。（21 CFR 50.56（a）（1）和（2））。换句话说，住院儿童只能参加的临床研究是，其风险大于最低限度，且没有直接收益前景，但可能生成关于受试者疾病或病情的概括性认识。（21 CFR 50.53）。或者，没有其他可批准的临床研究，其提供了一个机会去理解、预防或减轻影响儿童健康或福利的严重问题（21 CFR 50.54），如果可满足这两种情况之一。

其次，如果IRB在确定符合21 CFR 50.56（a）之后，根据21 CFR 50.53或50.54批准了研究，那么IRB必须要求为每名在住院儿童指定一名律师。（21 CFR 50.56（b））。IRB必须确保这样的律师已经到位，但IRB本身并不需要指定律师。该律师可以担任多个孩子的律师，除了代表孩子担任其监护人或代替父母（即，有法定权力和责任代替父母）的任何其他个人。（21 CFR 50.56（b）（1）和（2））。律师必须是有背景和经验的个人，在儿童参加临床研究期间，为儿童的最大收益而行动，以及同意为此而行动。律师具有的适当专业知识可能包括但不限于以下方面的教育和／或经验：儿科医学、法律、儿童辩护、寄养、行为科学或儿童心理学。律师应充分了解拟议的临床研究的潜在风险和收益，以及干预措施可能对每个孩子产生的影响。律师不得与临床研究、研究者或监护人组织有任何关联（除了作为律师或IRB成员的角色）。

FDA的法规并没有针对根据21 CFR 50.51（即不超过最低风险的研究）或21 CFR 50.52（即研究涉及的风险大于最小风险但表现出直接收益的前景）批准的临床研究中，对于儿童参与者的律师的指定。但是，IRB应该考虑在临床研究中指定一位律师，以确保在参加临床研究的过程中，会有人为住院患儿的最佳收益而行动。在入组任何一名住院患儿进入临床研究前，IRB应确保每个儿童都有一名监护人和／或律师，其具有背景、经验并承诺为保证儿童的最大收益而行动。

在整个临床研究期间，父母许可和儿童同意应被视为一个持续的过程。如果一名儿童经过父母的许可被纳入临床研究，当其达到法定的同意年龄时，那么就21 CFR第50部分的子部分D而言，该受试者不再被视为儿童，参见21 CFR 50.3（o），并且，根据21 CFR第50部分的子部分B，在进行涉及该受试者的任何进一步的研究干预和／或程序之前，研究者必须获得该受试者的知情同意。（21 CFR 50.20）

1. 受试者参加多项临床研究

有些受试者可能希望同时参加一个以上的临床试验或多次参加一个临床试验。FDA强烈反对这些做法，因为入组一个以上的临床研究可能会增加受试者的风险，特别是因为他们可能暴露于一种以上的研究用产品，因为这些产品的安全性特征可能不是十分清楚。此外，受试者可能难以理解所有的风险和提出的收益，更不用说满足多个方案的要求。

而且，可能存在潜在的药物或器械的相互作用，以及同时使用多个研究用产品可能会混淆临床研究的结果。

申办方通常在方案中包括了与共用药物有关的使用禁止，或限制（通过排除标准）在一定时间段内参加过另一个临床研究的受试者被纳入研究（例如，受试者要经过一个清洗期才可以入组一个新的临床研究）。在禁止共用药物方面暗示的想法是，受试者一次不应参加一个以上的临床研究。研究者应询问多次入组的情况，并在知情同意时和任何知情同意的讨论期间劝阻这种做法。

1. 研究的暂停／终止[[63]](#footnote-63)

临床试验可能由于各种原因而暂停并可能终止，这些原因可能包括识别了一个重大的安全性问题，缺乏有效性或对研究者不当行为的担忧。通常，在首次确定这些问题之一时，研究可能会暂停，同时对问题进行研究。根据所关注的类型和严重程度，可能需要对研究方案或知情同意（由于在上文III.C.5节中讨论的重大新发现）进行变更，或者可能需要做出决定以终止研究。在其他情况下，申办方可以因为商业原因终止研究或完全放弃产品开发。

当研究暂停时，IRB、申办方和研究者应考虑是否通知受试者，如果是，何时通知，特别是假如在研究暂停期间可能无法获得完整的信息时。各方都应考虑将与受试者分享哪些信息，以确保他们的权利和福利得到保护，不会处于风险之中，并且在被告知的情况下得到了适当的照顾。有关各方，包括受试者的治疗医师（如果不同于研究者），可能需要酌情确定以下情况是否可以给目前入组的受试者带来最佳收益：（a）继续在当前的研究中心接受对受试者施用的干预措施，（b）转移到另一个研究中心，以使受试者可以继续参加研究，或（c）在研究内容之外转换药物治疗。例如，当供试品对研究受试者有直接收益的前景或当暂停供试品会对研究受试者造成风险增加时，受试者继续使用供试品可能是适当的。一般而言，应该将与有关这些考虑的信息与受试者分享，以便他们了解影响他们参加研究的变化，并可以让他们对继续参加做出明智的决定。

如果一项研究被终止，应该向研究受试者提供尽可能多的有关终止原因的信息。这种讨论不仅认可了他们参加研究的价值，而且有助于解释由于他们愿意参加临床研究而获得的信息的科学价值。此外，这样的讨论提供了一个机会，可以解决受试者可能关于对其施用的研究用产品的问题（例如，即刻的安全性问题，是否能够参加另一项临床试验及适当的等待期），以及长期随访可能到什么程度或必要性。如果研究终止的原因涉及可能影响研究受试者未来治疗的安全性问题，则需要与受试者以及若可能的话与受试者的初级治疗者讨论适当的随访程序。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. 受试者退出时的数据保留

根据FDA法规，直到受试者退出临床研究时所收集的数据必须保留在研究数据库中[[64]](#footnote-64)，见21 CFR 312.62（b）和812.140 （a）（3）。如果一例受试者退出研究，就删除其已经收集的数据，可能会破坏研究的科学性，从而破坏了研究的伦理和完整性。这种数据的删除也可能使入组的受试者、未来的受试者和上市产品的最终用户处于不合理的风险中，并可能损害 FDA通过保证其监管的产品的安全性和有效性来履行其使命以保护公共健康和安全的能力。

在同意文件中应当告知受试者，数据的收集会一直到他们退出研究时，并保留在研究数据库成为数据库的一部分，不能被删除。研究者应询问一名正要退出的受试者，是否希望仅从研究干预中退出，而愿意继续就相关的临床结局信息进行临床研究的随访。如果受试者从临床研究的干预部分退出，但同意进行继续随访（未在原始同意书中涉及），则研究者必须为该项限定的参与而使用IRB批准的同意书，获得受试者的知情同意。（21 CFR 50.25（a）（1））。如果受试者退出临床研究的干预部分，并且不同意继续随访相关的临床结局信息，则研究者不得访问受试者的病历或其他保密记录，这将需要该受试者的额外同意。（21 CFR 50.20和50.25 （a）（1））。但是，这些记录可以在符合原知情同意过程的情况下获取，而无需额外的同意，以获得受试者在退出研究之前收集的信息。

研究者可以查阅公开可用的信息来源，以确定受试者在退出临床研究后的生存状态（以及死因，如果死亡）。这项行动不需要征得受试者的同意，因为这些信息是公开的。

K. 报告临床研究的综合结果

FDA认为，受试者经常对他们所参加的临床研究的综合结果感兴趣，综合研究结果应以清晰易懂的方式反馈给受试者。 FDAAA第八章中，要求药品、器械和生物制剂的某些临床试验（在FDAAA中称为“适用的临床试验”）的“责任方”（通常是申办方或主要研究者）要在一定时间内，登录政府运作的临床试验数据库[www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)，注册试验并提交总结结果[[65]](#footnote-65)，这些临床试验的总结结果将在数据库中公布[[66]](#footnote-66)。正如本指南的第III D部分（“适用的临床试验”的知情同意要素）中所说明的，FDA已经颁布了最终法规[[67]](#footnote-67)，修订了知情同意法规（21 CFR 50.25），要求在适用的药品、生物制剂和器械的临床试验知情同意文件中包括该法规中提供的特定声明，声明这种临床研究的临床试验信息将可见于[www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)，该网站将不会包含可识别个体参加者的信息。

对于不属于“适用的临床试验”的临床试验，根据FDAAA的第八章，申办方或主要研究者可自愿在数据库登记并报告结果。如果申办方或主要研究者计划自愿提交试验结果，则没有任何事情可以阻止研究者、申办方或IRB通知潜在受试者计划以适当的方式提交这些信息。知情同意书可以指导受试者登录www.ClinicalTrials.gov，在此，受试者可以获得某些综合研究结果。研究者和申办方可以在同意文件中对其他计划进行说明，以便通知受试者临床研究的结局。

1. 本指导性文件由医疗产品和烟草局（OMPT）、良好实验管理规范办公室（OGCP）、生物制剂评估和研究中心（CBER）、器械和放射卫生中心（CDRH)以及药品评估与研究中心（CDER）制定。 [↑](#footnote-ref-1)
2. 21 CFR第50部分“适用于美国食品药品监督管理局根据联邦食品、药品和化妆品法案第505（i）和520（g）节进行监管的所有临床研究，以及用于支持美国食品药品监督管理局监管产品的研究申请或上市申请所进行的临床研究，包括食品、膳食补充剂，对营养素含量有要求或有健康要求的食品，婴儿配方食品和食品添加剂，食品和色素添加剂，人用药品，人用医疗器械，人用生物制剂和电子产品”（21 CFR 50.1）。 [↑](#footnote-ref-2)
3. 更多信息请参见FDA信息表“研究受试者的招募”，可见于[http：//www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126428.htm](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126428.htm) 。 [↑](#footnote-ref-3)
4. 当知情同意要素以口头形式向受试者陈述时，法规允许使用“短表”同意书。有关短表书面同意书的讨论，请参见第III.E.4.b节，短表。 [↑](#footnote-ref-4)
5. 更多信息请参见第III.A.1节“知情同意的免责条款”。 [↑](#footnote-ref-5)
6. 更多信息请参见第III.D节“适用的临床试验”知情同意要素。 [↑](#footnote-ref-6)
7. 参见“机构审查委员会、临床研究者和申办方指南；紧急研究的知情同意要求豁免”，见[http：//www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM249673.pdf](http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM249673.pdf) 。 [↑](#footnote-ref-7)
8. 术语“治疗误解”用于描述研究受试者的假设，即仅根据收益做出治疗决定。参见Appelbaum，PS，Roth，LH和Lidz，C，“治疗误解：精神病学研究中的知情同意”，国际法律与精神病学杂志（1982），第5卷：319-329。 [↑](#footnote-ref-8)
9. 亦可见第VI节A.1.a“措辞的充分性和适当性”，第V节B，“非英语口语的受试者”和第V节C“读写能力和算数能力较差的受试者”。 [↑](#footnote-ref-9)
10. Kutner，M，Greenberg，E，Jin，Y和Paulsen，C，（2006）“美国成年人的健康认知力：2003年全国成年人读写能力的评估结果”（NCES 2006-483）。美国教育部，华盛顿特区，国家教育统计中心。[http：//nces.ed.gov/pubs2006/2006483.pdf](http://nces.ed.gov/pubs2006/2006483.pdf) 。 [↑](#footnote-ref-10)
11. 同上。 [↑](#footnote-ref-11)
12. 同上。 [↑](#footnote-ref-12)
13. 有关开脱性语言的进一步讨论，请参见人类研究保护办公室（OHRP）和FDA的“知情同意中的开脱性语言指南”的联合指南草案，可见于[http：//www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM271036.pdf](http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM271036.pdf)。当该指南完成时，这些例子可能会被修改。 [↑](#footnote-ref-13)
14. 仅出于本指南的目的，医学公认的治疗标准可以通过在同行评审的期刊上发表或由专业医学学会承认来证明。 [↑](#footnote-ref-14)
15. 更多信息请参见FDA信息表“支付研究受试者”，可见于[http：//www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126429.htm](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126429.htm) 。 [↑](#footnote-ref-15)
16. FDA注意到，OHRP可能对监管函中提到的“适当的替代程序或疗程或治疗”持有不同的解释。 [↑](#footnote-ref-16)
17. 仅出于本指南的目的，医学上公认的治疗标准可通过在同行评审的杂志发表或由专业医学学会承认来证明。 [↑](#footnote-ref-17)
18. FDA已经认识到以前的指南“标签【外】用途或治疗方案的潜在重要性，甚至可能构成医学公认的治疗标准。”FDA指南，“已获批药品和已获许可的医疗器械的未批准新用途在医学杂志文章和医学或科学参考文献上传播的良好重印实践”，可见于[http：//www.fda.gov/regulatoryinformation/guidances/ucm125126.htm](http://www.fda.gov/regulatoryinformation/guidances/ucm125126.htm) 。 [↑](#footnote-ref-18)
19. 联邦公报“受试者保护；知情同意书”（1981年1月27日，46 FR 8942），可见于[http：//www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/ucm113818.htm](http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/ucm113818.htm) 。参见对评论23的回复。 [↑](#footnote-ref-19)
20. FDA期望研究者确保受试者在参加临床研究期间能够获得合理的医学治疗。请参见FDA“行业研究者的责任-保护研究受试者的权利、安全和福利指南”第7-8页，可见于[http：//www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM187772.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM187772.pdf) 。 [↑](#footnote-ref-20)
21. 有关开脱性语言的进一步讨论，请参见人类研究保护办公室（OHRP）和FDA“知情同意中的开脱性语言指南”的联合指南草案，可见于[http：//www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM271036.pdf](http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM271036.pdf)。当该指南完成时，可能会修改此类示例。 [↑](#footnote-ref-21)
22. 参见FDA“行业研究者的责任-保护研究受试者的权利、安全和福利指南”第7-8页，可见于[http：//www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM187772.PDF](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM187772.PDF) [↑](#footnote-ref-22)
23. “患者保护和平价医疗法案”在“公共卫生服务法案”中增加了第2709部分。通常，本部分“参加批准的临床试验的个人的覆盖范围”将禁止医疗保险发放者因个人（需要治疗癌症或其他危及生命的疾病）选择参加临床试验而拒绝承保范围，医疗保险的发放者也不得拒绝因个人参加临床试验而应由他们提供的常规治疗的覆盖范围。 [↑](#footnote-ref-23)
24. 扩大应用研究的新药申请（IND）和治疗方案的申办方可能会收回这些直接成本以外的其他成本。见21 CFR 312.8 (d)（2）。 [↑](#footnote-ref-24)
25. 更多信息请参见FDA指南，“知情同意要素的问答，21 CFR§50.25（c）”，可见于[http：//www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM291085.pdf](http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM291085.pdf) 。 [↑](#footnote-ref-25)
26. 申办方和研究者有责任确定其临床试验是否符合“适用的临床试验”的定义，并确保符合最新的适用法定要求和监管要求。有关“适用的临床试验”的信息，请参见[http：//clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa](http://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa) 以及“责任方和适用的临床试验的定义及详细说明”，可见于[http：//prsinfo.clinicaltrials.gov/ElaborationsOnDefinitions.pdf](http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ElaborationsOnDefinitions.pdf) （见第4-10页）。 [↑](#footnote-ref-26)
27. 请注意，儿童同意不需要此声明。 [↑](#footnote-ref-27)
28. 21 CFR 56.109（c）规定：*“IRB应按照本章第50.27节要求知情同意文件，但下列情况除外：*

*“（1）对于部分或全体受试者，如果发现研究对受试者的风险不高于最小伤害的风险，且不涉及在研究范围之外通常需要书面同意的程序，IRB可以豁免受试者或受试者的合法授权代表签署书面同意书的要求；或*

*“（2）对于部分或全体受试者，IRB可能会发现本章第50.24节的要求符合紧急研究知情同意的例外情况。”* [↑](#footnote-ref-28)
29. 见21 CFR第11部分“电子记录”；电子签名。指南也可见于[http：//www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126953.pdf](http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126953.pdf) ，题为“行业指南第11部分，电子记录；电子签名-范围和应用”。 [↑](#footnote-ref-29)
30. 与紧急研究（如21 CFR 56.109 (c)（2）中所述）相关的文件要求，可见于21 CFR 50.24，这些研究在单独的指南中进行讨论，“机构审查委员会、临床研究者和申办方指南；用于紧急研究的知情同意要求豁免”，可见于[http：//www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM249673.pdf](http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM249673.pdf) 。 [↑](#footnote-ref-30)
31. 可以联系研究用产品领域的FDA审查部门，讨论获得知情同意的替代方法。 [↑](#footnote-ref-31)
32. 潜在受试者应有足够的机会和时间来考虑入组研究，从而将胁迫和不当影响降至最低。见第III.A.2节“胁迫和不当影响”。 [↑](#footnote-ref-32)
33. 参见1981年1月27日*联邦公报（*46 FR 8949）的最终法规序言。 [↑](#footnote-ref-33)
34. 根据21 CFR第56部分，IRB不需要审查独立的健康保险携带和责任法案（HIPAA）授权，只要可以采用21 CFR 56.108（a）规定的IRB书面程序，就不需要此类审查和批准。请参见FDA“行业指南：FDA法规下独立HIPAA授权的IRB审查”第8页（可见于[http：//www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126952.pdf](http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126952.pdf) ）。 [↑](#footnote-ref-34)
35. 如FDA信息表“招募研究受试者”（可见于[http：//www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126428.htm](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126428.htm)）中所述，FDA考虑了广告宣传，包括但不限于报纸、广播、电视、公告栏、海报、传单和网络帖子，均为同意过程的一部分。但是，FDA并不考虑将临床研究的基本信息列入招募广告。有关临床研究的基本信息为：临床研究的名称、临床研究的目的、方案摘要、基本的入组标准、研究中心的位置，以及如何联系中心以获取更多信息。基本信息表的一个例子是美国国立卫生研究院临床试验登记处（[http：//clinicaltrials.gov/](http://clinicaltrials.gov/)），许多FDA监管的临床研究需要在此登记。任何因格式所限而只能提供基本信息的临床研究贴子都不需要由IRB进行审查，而任何可以提供多于基本信息的帖子均需由IRB进行审查。 [↑](#footnote-ref-35)
36. FDA规定的弱势人群包括儿童、囚犯、孕妇、残疾人或智障人士、或经济或教育上处于劣势的人（21 CFR 56.111（a）（3）和（b））；然而，IRB可以认为更多的人易受不当影响，并应决定为这些人群提供额外的保护。 [↑](#footnote-ref-36)
37. 卫生和人类服务署的指南文件“涉及受试者的研究中的财务关系和利益：受试者的保护指南”中讨论了这个问题。该指南适用于FDA监管的临床研究，可见于[http：//www.hhs.gov/ohrp/policy/fguid.pdf](http://www.hhs.gov/ohrp/policy/fguid.pdf) 。 [↑](#footnote-ref-37)
38. 见21 CFR 56.109（b）。 [↑](#footnote-ref-38)
39. 建议以阅读水平为八年级或更低的水平来书写同意书，由国家癌症研究所（NCI）组建的工作组以及研究风险防护办公室（现为人类研究保护办公室，OHRP）和FDA在1998年制定，“为癌症临床试验制定知情同意文件的建议”，可见于[http：//www.cancer.gov/clinicaltrials/conducting/simplification-of-informed-consent-docs/page2](http://www.cancer.gov/clinicaltrials/conducting/simplification-of-informed-consent-docs/page2) 。 [↑](#footnote-ref-39)
40. 有多种策略可以改善与患者的沟通，例如，请见：Doak，CC，Doak，LG，Friedell，GH，Meade，CD，“改善低识字能力的癌症患者的理解力：临床医生的策略”，Cancer： A Journal for Clinicians第48卷，第3期（1998年5/6月）： 151-162，[http：//onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.48.3.151/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.48.3.151/full) 。 [↑](#footnote-ref-40)
41. 更多信息请参见FDA信息表“招募研究受试者”，可见于[http：//www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126428.htm](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126428.htm) 。 [↑](#footnote-ref-41)
42. 更多信息请参见FDA信息表“向研究受试者支付”，可见于[http：//www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126429.htm](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126429.htm) 。 [↑](#footnote-ref-42)
43. 在1978年11月30日*联邦公报（*43 FR 56174）上发表的“机构审查委员会；生物医学和行为研究的受试者保护国家委员会的报告和建议”中，委员会指出：

观察同意过程或研究的进行是一项困难又微妙的任务。指定IRB的工作人员或成员观察研究活动，会对IRB的有限资源造成实质性的压力。此外，这种观察可能会侵犯受试者的保密关系或个人隐私。在确定继续审查方案的适当方法时，IRB应考虑到这些因素，并考虑替代方法，比如对研究者的报告要求。然而，某些研究需要进行观察，以确保受试者的保护，在这种情况下，IRB有义务采取适当的措施。Id.在56179。 [↑](#footnote-ref-43)
44. 这将包括同意书的所有附件以及同意过程中使用的其他材料。 [↑](#footnote-ref-44)
45. 参见21 CFR 312.60和812.100。 [↑](#footnote-ref-45)
46. 参见FDA“行业指南：研究者责任-保护受试者的权利、安全和福利”，2009年10月，可见于：[http：//www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM187772.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM187772.pdf) 。 [↑](#footnote-ref-46)
47. 该主题在卫生和人类服务署的指导性文件“在涉及受试者的研究中的财务关系和利益：受试者的保护指南”中进行了阐述。该指南适用于FDA监管的研究，可见于[http：//www.hhs.gov/ohrp/policy/fguid.pdf](http://www.hhs.gov/ohrp/policy/fguid.pdf) 。 [↑](#footnote-ref-47)
48. 参见：“行业指南：在多中心临床试验中使用中心化IRB审查程序”，可见于[http：//www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm127004.htm](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm127004.htm) 。 [↑](#footnote-ref-48)
49. 就本文件而言，除非另有说明，所有提及“药品”或“药物产品”的内容都包括人用药物产品和生物制剂（也是药品）。 [↑](#footnote-ref-49)
50. 对于由HHS进行或支持的临床研究，此处描述的活动一般应被视为涉及受试者的研究，但可根据45 CFR 46.101 (b)（4）予以豁免。如果这项研究为非豁免，那么为了进行这些活动，需要满足HHS的规定，要求获得和记录受试者的知情同意（或豁免知情同意要求的要求）。 [↑](#footnote-ref-50)
51. 同上。 [↑](#footnote-ref-51)
52. 此信息表可见于[http：//www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126430.htm](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126430.htm) 。 [↑](#footnote-ref-52)
53. 更多有关HIPAA和隐私权的规定，请联系民权办公室（[http：//www.hhs.gov/ocr/hipaa/](http://www.hhs.gov/ocr/hipaa/) ），或人体研究保护办公（[http：//www.hhs.gov/ohrp/](http://www.hhs.gov/ohrp/) ），以获取有关45 CFR第46部分的更多信息。 [↑](#footnote-ref-53)
54. 对于HHS资助或进行的研究，请参见OHRP的指南，“获得并记录不说英语的受试者的知情同意”，可见于[http：//www.hhs.gov/ohrp/policy/ic-non-e.html](http://www.hhs.gov/ohrp/policy/ic-non-e.html) 。FDA指出，OHRP关于这一主题的指导性文件没有变更。 [↑](#footnote-ref-54)
55. 更多关于同意能力的信息，请参见“涉及同意能力有疑问的个体研究：需要考虑的问题”，国立卫生研究院（NIH），校外研究办公室，可见于：[http：//grants.nih.gov/grants/policy/questionablecapacity.htm](http://grants.nih.gov/grants/policy/questionablecapacity.htm) 。 [↑](#footnote-ref-55)
56. 具有与同意能力受损的个人合作的适当背景、培训和经验的专业人员。更多信息请参见脚注55中的参考。 [↑](#footnote-ref-56)
57. 就21 CFR第50部分而言，儿童是指“根据进行临床研究的司法管辖区的适用法律，尚未达到同意临床研究所涉及的治疗或程序的法定年龄的人”，见21 CFR 50.3（o）。 [↑](#footnote-ref-57)
58. 请注意，根据FDA法规，45 CFR 46.408（c）中的免予父母许可的规定不可用。 [↑](#footnote-ref-58)
59. FDA于2001年4月采用了21 CFR第50部分的子部分D“临床研究中对儿童的额外保障”，作为临时的最终法规21 CFR第50部分的D子部分（子部分D）（见66 FR 20598，2001年4月24日），并于2013年2月发布了最终法规（见78 FR 12937，2013年2月26日）。 [↑](#footnote-ref-59)
60. 21 CFR 50.23下的免责条款涉及某些危及生命的情况，如果没有合适的替代疗法且没有足够的时间取得知情同意，军事行动和突发性公共卫生事件。免责条款在21 CFR 50.24下涉及紧急研究。 [↑](#footnote-ref-60)
61. 21 CFR 50.53适用的临床试验，其风险大于最低限度，且对个体受试者没有直接获益前景，但可能生成关于受试者疾病或病情的概括性认识。21 CFR 50.54适用于不属于21 CFR 50.51，50.52或50.53范围的临床研究，但是提供了一个合理的机会去理解、预防或减轻影响儿童健康或福利的严重问题。 [↑](#footnote-ref-61)
62. FDA认为，IRB可以采取程序以规定一个年龄，低于该年龄的儿童被推定为无法提供同意。 [↑](#footnote-ref-62)
63. 有关进一步讨论，请参见“IRB、临床研究者和申办方指南：临床研究批准后的IRB持续评估”，可见于[http：//www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM294558.pdf](http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM294558.pdf) 。见第III.H.2节“IRB批准的暂停或终止”。 [↑](#footnote-ref-63)
64. 有关进一步的讨论，请参见“申办方、临床研究者和IRB指南：当受试者退出FDA监管的临床试验时的数据保留”，可见于[http：//www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126489.pdf。FDA](http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126489.pdf%E3%80%82FDA)法规（参见，例如21 CFR 312.62和812.140 (a)（3））要求，研究者应撰写并保留适当的病史，以记录研究中的每名个体与药物治疗或器械暴露有关的所有观察结果和其他数据。同时请参见OHRP关于该主题的指南：“从研究中退出的受试者指南：数据保留和其他相关问题”，可见于[http：//www.hhs.gov/ohrp/policy/subjectwithdrawal.pdf](http://www.hhs.gov/ohrp/policy/subjectwithdrawal.pdf) 。 [↑](#footnote-ref-64)
65. 参见2007年美国食品和药物管理局修正法案第801（a）条，Pub. L. 110-85，增加42 U.S.C.§282（j）。 [↑](#footnote-ref-65)
66. 42 U.S.C.§282 (J) (2) (A) (ii)（LL）。 [↑](#footnote-ref-66)
67. 最终法规（联邦公报，第76卷，第256-270页）可见于[http：//edocket.access.gpo.gov/2011/pdf/2010-33193.pdf](http://edocket.access.gpo.gov/2011/pdf/2010-33193.pdf) [↑](#footnote-ref-67)