

涉及人的生物医学研究 伦理审查指南

主 编
熊宁宁 刘海涛 李 昱 王思成



科学出版社

涉及人的生物医学研究 伦理审查指南

主 编 熊宁宁 刘海涛 李 昱 王思成

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书对涉及人的生物医学研究（包括利用人的健康信息和生物标本的研究）伦理审查所关注的主要伦理问题（研究的科学设计与实施，研究的风险与受益，受试者的招募，知情同意，受试者的医疗和保护，隐私和保密，弱势群体的特殊保护等），以及利用人的健康信息和生物标本的研究，跟踪审查和复审等审查类别，论述了伦理审查所应遵循的公认伦理原则，以及相应的审查要素和审查要点。

本书对研究伦理委员会的审查提供了指导性意见，也可供研究人员阅读参考。

图书在版编目（CIP）数据

涉及人的生物医学研究伦理审查指南 / 熊宁宁等主编. —北京: 科学出版社, 2014. 10

ISBN 978-7-03-042132-6

I. 涉… II. 熊… III. 医学伦理学-指南 IV. R-052

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 233069 号

责任编辑: 鲍 燕 曹丽英 / 责任校对: 胡小洁

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 范璧合

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

保定市中华美凯印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014 年 10 月第 一 版 开本: 720×1000 1/16

2014 年 10 月第一次印刷 印张: 5

字数: 93 000

定价: 28.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

编者名单

主 编 熊宁宁 刘海涛 李 昱 王思成
副主编 胡晋红 伍 蓉 奚益群 黄 瑾
关 鑫 陈晓云 曹国英 陆 麒
吴翠云 乔 洁 沈玉红

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

白 桦 曹国英 陈 莹 陈晓云
关 鑫 胡晋红 黄 瑾 李 昱
刘海涛 陆 麒 乔 洁 沈玉红
王 璐 王思成 王晓芸 吴 静
吴翠云 伍 蓉 奚益群 熊宁宁
徐春波

前 言

伦理委员会如何对涉及人的生物医学研究(包括利用人的健康信息和生物标本的研究)进行审查?伦理委员会审查主要关注的伦理问题有哪些?如何依据国际公认的伦理原则进行审查?审查要素和审查要点有哪些?这是伦理委员会委员和研究人员都关注的问题。

涉及人的生物医学研究的主要伦理问题有:研究的科学设计与实施,研究的风险与受益,受试者的招募,知情同意,受试者的医疗和保护,隐私和保密,弱势群体的特殊保护等。这些主要伦理问题的审查应遵循公认的伦理原则,也就是 ICH GCP,世界医学协会(World Medical Association)《赫尔辛基宣言》,以及国际医学科学理事会(Council for International Organizations of Medical Sciences)《涉及人的生物医学研究国际伦理指南》所提出的原则。本书依据上述指南并参考相关文献,制定了研究主要伦理问题审查所应遵循的伦理原则,以及相应的审查要素和审查要点。

希望本书能为伦理委员会的规范伦理审查提供切实可行的指导意见。

编 者

2014年9月

目 录

前言	
引言	1
第一章 研究的科学设计与实施	2
一、研究依据	2
二、研究设计	3
三、研究实施	11
第二章 研究的风险与受益	16
一、研究的风险	16
二、研究的受益	18
三、风险与受益的合理性	18
第三章 受试者的招募	20
一、招募对象的选择	20
二、招募方式	21
三、报酬与补偿	23
第四章 知情同意	26
一、知情同意书告知的信息	26
二、知情同意的过程	30
三、知情同意的例外：免除知情同意	33
四、知情同意的例外：免除签署知情同意书	35
五、紧急情况下无法获得知情同意的研究	36
第五章 受试者的医疗和保护	39
一、医疗保障	39
二、研究相关损害的补偿/赔偿和医疗	41
第六章 隐私和保密	43
第七章 弱势群体的特殊保护	46
一、选择的理由	46
二、特殊的保护措施	47
三、儿童	48
四、精神障碍	52

第八章 利用人的健康信息和生物标本的研究	54
一、知情同意	54
二、隐私与保密	56
三、其他	57
第九章 跟踪审查和复审	60
一、修正案审查	60
二、年度/定期审查	62
三、严重不良事件审查	64
四、违背方案审查	66
五、暂停/终止研究审查	67
六、研究完成审查	68
七、复审	69
主要参考文献	70

引 言

涉及人的生物医学研究，包括对可辨认身份的人体组织或数据的研究，伦理学上具合理性的基本特征有：该研究采用的方法所获取的资料是用其他方法无法获取的；研究设计科学合理，所用研究方法应合乎研究目的并适用于研究阶段与研究类型；研究风险相对于预期受益是合理的；在研究的实施中尊重、保护和公平地对待受试者，并且符合研究实施所在社会的道德规范；所有研究人员在教育 and 经验方面都有资格承担并胜任该项研究。

临床研究的主要伦理问题包括：研究的科学设计与实施，研究的风险与受益，受试者的招募，知情同意书告知的信息，知情同意的过程，受试者的医疗和保护，隐私和保密，弱势群体的特殊保护等。

第一章 研究的科学设计与实施

一、研究依据

1. 伦理原则

人体生物医学研究的伦理合理性在于有望发现有益于人类健康的新方法（CIOMS 人体生物医学研究国际伦理指南 2002 年，第 1 条）

涉及人类受试者的医学研究必须遵循普遍接受的科学原则，必须建立在对科学文献和其他相关信息的全面了解的基础上，必须以充分的实验室研究和恰当的动物实验为基础（赫尔辛基宣言 2013 年，第 21 条）

2. 审查要点

2.1 研究的科学价值和社会价值

医学研究的主要目的是为了获得新的知识，包括对疾病的起因、发展和影响的认识，以及改进现有的预防、诊断和治疗措施。涉及人的医学研究的伦理合理性在于该研究是为了使人类健康获益，并且以人为研究对象是达到研究目的的唯一途径。没有任何科学价值和社会价值的研究，将受试者置于不必要的研究风险之中，这在伦理上是不被接受的。

研究方案需提供相关的研究背景，以说明研究问题的重要性和必要性，以及预期获益，并列出与研究背景相关的文献和数据。伦理委员会基于研究问题的背景信息判断该研究是否具有科学价值和社会价值。

2.2 研究的科学依据

研究方案应说明此项研究相关的前期研究结果，包括实验室研究、动物实验研究，以及科学文献和其他相关信息和数据，以支持研究的合理性。

伦理委员会应审查评估所提供的信息是否充分，证据的来源和可靠性，必要时，可进行相关文献检索，确认信息的真实性；评估研究方法和设计是否具有充分的科学依据，例如新药临床研究中目标病症、效应指标、给药途径、给药剂量和疗程等是否具有相应的依据；评估研究设计的依据是否符合公认的科学原理。

二、研究设计

1. 伦理原则

所用研究方法应合乎研究的目的,并适用于研究的阶段与类型(CIOMS. 人体生物医学研究国际伦理指南,第1条)

2. 审查要点

2.1 研究目的

任何一项研究都必须有明确的研究目的,即这个研究将要回答或解决什么问题。伦理委员会对方案进行科学性审查时,需要确认方案明确阐述了研究目的,包括主要目的和次要目的,进一步考虑该研究目的是否合理与可行。

以药物临床研究为例,研究目的基本围绕药物的安全性和有效性,但在药物研发的不同阶段,研究目的有所不同。早期阶段,侧重于药物的短期安全性与耐受性,获得药效学和药代动力学数据,为剂量探索提供依据。在完成探索性研究的基础上开展以确认疗效和安全性为目的的确证性研究¹。因此,可以参考研究所处阶段以及前期研究结果衡量研究目的是否合理。

研究目的的可行性受到客观条件的限制。过多的研究目的增加研究数据采集和结果分析的复杂性,对可行性会有影响。

2.2 研究阶段

临床研究的阶段可分为探索性研究和确证性研究。探索性研究是对新的科学问题进行初步了解,以探索和形成研究假设,发展适用的研究方法,为周密的研究设计提供基础。药物I期临床试验和II期临床试验的早期,属于探索性研究阶段²。确证性研究的确证探索性临床研究的原始证据,如药物III期临床试验是证明药物对预期适应证和受试人群的安全性和有效性³。

伦理审查一般基于前期研究信息,判断该项研究所处的阶段;评估研究方法是否适用于研究的阶段。

2.3 研究类型

根据研究有无设计干预因素,可以将研究分为两大类型,即实验性研究

¹ ICH E8 General Consideration for Clinical Trials (Current Step 4 version): 2.2

² ICH E8 General Consideration for Clinical Trials (Current Step 4 version): 3.1.3

³ ICH E8 General Consideration for Clinical Trials (Current Step 4 version): 3.1.3

(experimental research) 和观察性研究 (observational research)⁴。

实验性研究包括随机对照研究和非随机对照研究。研究者按照研究目的，人为地对受试对象设置干预措施，按重复、对照、随机化原则控制非干预措施的影响，总结干预措施的效果。

观察性研究以客观、真实的观察为依据，对观察结果进行描述和客观分析。影响被观察者的因素是客观存在的，研究者只能被动地观察和如实地记录。观察性研究包括有对照的分析性研究（队列研究，病例对照研究，横断面调查），以及无对照的描述性研究。

就研究的证据强度而言，实验性研究的论证强度大于观察性研究，随机对照研究的论证强度大于非随机对照试验，描述性研究处于研究证据等级的最末位⁵。研究方法的选择取决于研究目的。伦理委员会应对每种研究方法的适用范围及优缺点有所了解，在审查时需要评估该研究方法是否能够回答研究问题。

观察性研究中，因为研究过程中不采取其他干预措施，这一特点决定了观察性研究的伦理审查要点及涉及的伦理问题和实验性研究不尽相同。

2.4 随机与盲法

对受试者以随机方式分配治疗方案，可以有效地控制选择和混杂偏倚，并有利于盲法的设置。因此，随机对照方法被公认为实验性研究的最佳标准⁶。

随机对照的研究，方案中应明确说明产生序列分配的方法，如通过计算机产生随机数字，说明执行分配序列的机制，如通过中央电话，描述如何确保不会在分组前获知序列号⁷。

伦理审查时应确认存在临床均势性 (clinical equipoise)，即不同治疗组之间对比治疗效果处于不确定的真实状态，这是在伦理上接受随机分组的前提。

在随机分组的基础上，为了避免测量偏倚，可以采用盲法。方案中说明对谁设盲（如受试者、研究者、结局评估者），单盲抑或双盲，以及如何实施盲法⁸。

⁴ Kenneth F. Schulz, David A. Grimes. The LANCET Handbook of Essential Concepts in Clinical Research

⁵ Kenneth F. Schulz, David A. Grimes. The LANCET Handbook of Essential Concepts in Clinical Research

⁶ Kenneth F. Schulz, David A. Grimes. The LANCET Handbook of Essential Concepts in Clinical Research

⁷ SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. Ann Intern med, 2013, 158:200-207

⁸ SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. Ann Intern med, 2013, 158:200-207

伦理委员会需要评估为了对受试者设盲而采用的模拟药物或模拟治疗对受试者带来的不便和风险是否在可接受范围。

对于没有按照随机方法进行分组（如外部对照），或不设盲的研究，方案中应说明理由，并描述如何控制由此产生的偏倚。伦理委员会需要评估设计的理由是否充分，对研究结果的影响，以及是否能达到研究目的。

2.5 对照

对照的选择包括：①安慰剂对照；②不予治疗，即“空白对照”；③阳性对照；④不同剂量组对照；⑤外部对照（包括历史对照）⁹。

不同剂量组对照研究是为了明确量-效关系，通常会设一个安慰剂组或其他阳性药作为对照。外部对照选择的是该研究以外的患者，包括通过病史回顾选择的既往患者或是同期接受治疗的患者。由于选择外部对照时对基线和影响因素缺乏可控性，研究结果的可靠性常令人质疑。

《赫尔辛基宣言》（2013 版）第 33 条规定：一种新的干预措施的益处、风险、负担和效力，必须与被证明的最佳干预措施进行对照试验，但下述情况除外：

- 在当前不存在被证明有效的干预措施的情况下，使用安慰剂或不予治疗是可以被接受的；或
- 出于令人信服的以及科学合理的方法学上的理由，必须使用一种效力欠佳的干预措施、安慰剂或是不予干预作为对照，以确定一种干预措施的有效性或安全性。而且，患者不会因为获得最佳干预措施而遭受任何额外的严重的风险或不可逆的伤害。

根据上述规定，对照首选当前被证明的最佳干预措施。因此，以阳性药物或其他治疗措施作为对照的研究，伦理审查时需要确认该治疗措施是当前被证明的最佳干预措施。对照为阳性药物时，方案中应明确药物的通用名、生产厂家、给药途径和给药剂量。对照为非药物治疗措施时，方案应准确详尽描述。

若当前不存在被证明有效的干预措施的情况下，使用安慰剂或不予治疗是符合伦理原则的。

不予治疗，又称“空白对照”，与安慰剂对照最主要的区别在于研究不设盲。当试验用药，如化疗药物，存在明显的毒副作用，而主要评价指标为客观指标，

⁹ ICH E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (Current Step 4 version): 1.3

并非主观感受时，可以采用“空白对照”。

安慰剂或空白对照并不等于对照组不接受任何治疗。如果存在标准基础治疗，尤其是该标准治疗能够降低死亡率或不可逆的发病率时¹⁰，方案应采用“叠加设计”，明确规定所有受试者都接受标准基础治疗。

当目前已存在被证明的最佳干预措施，采用次于最佳的干预措施、安慰剂或是不予干预作为对照，必须符合《赫尔辛基宣言》的要求，具备“令人信服的以及科学合理的方法学上的理由”。

如果最佳干预措施存在很大的毒副作用，或是出于可及性等问题、该最佳干预措施并非当地首选治疗，则有理由不选择最佳干预措施作为阳性对照。伦理委员会需要确认不提供最佳干预措施不会给受试者带来任何额外的严重风险或不可逆的伤害。

安慰剂对照的优点在于：①可以鉴别发生的不良事件是缘于药物还是疾病本身或其他干扰因素；②使用较小的样本量下即可发现治疗差异；③能够测出药物介导的全部治疗效果¹¹。如果所研究的疾病存在自限性，或者以阳性药物作对照需要很大的样本量，而目前研发仍处于探索阶段，鉴于上述安慰剂对照的优点，使用安慰剂存在科学合理的理由。此时伦理委员会同样必须确认不提供最佳干预措施不会给受试者带来任何额外的严重风险或不可逆的伤害。

2.6 样本量

实验性研究的样本量一般通过统计学方法计算得出，需要考虑的因素包括¹²：

- 研究设计类型。
- 主要评价指标的数量及相关统计学检验方法。
- 主要评价指标的变异性。
- 最小疗效差异。
- 统计学检验类型。
- 单侧检验或双侧检验。
- I类错误（ α ，假阳性）。
- II类错误（ β ，假阴性）。

¹⁰ ICH E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (Current Step 4 version): 2.1.5.2.1

¹¹ ICH E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (Current Step 4 version): 2.1.6

¹² Anthonella Bacchieri, Giovanni Della Cioppa. Fundamentals of Clinical Research: Bridging Medicine, Statistics and Operations

- 失访率。

研究目的决定了研究设计、主要评价指标、单侧/双侧检验，以及统计学检验类型。最小疗效差异和主要评价指标的变异性基于前期的研究数据和经验推断。

计算样本量的指导原则是样本量能确保研究有足够的把握 (power) 回答研究问题。通常情况下，临床研究结论的把握度 (power, 其值=1- β) 小于 80% 即不被接受¹³。

伦理审查时应确认方案中对样本量的计算和上述因素的考量有明确说明，必要时可咨询生物统计学专家的意见。从伦理角度评估样本量的合理性，在确认把握度的同时，考虑用最少的受试者人数获得可靠结论的可能性。

当样本量非计算获得时，方案中应予以解释，说明其合理性，如所研究的是非常罕见的疾病，或处于探索阶段的试验。

2.7 受试人群

方案中对于受试人群的描述，首先应该说明研究将在何处开展，研究所在地的地域特点，研究中心的数目¹⁴。伦理委员会根据上述信息，结合研究目的，评估受试者招募是否符合公平原则（参见第三章 受试者的招募）。

纳入/排除标准取决于目标适应证，以及对研究药物或治疗措施的安全性和有效性的认知程度。方案应明确规定的纳入/排除标准，包括：人口统计学信息（年龄，性别，人种等），健康状况和疾病要求，合并用药，既往治疗，其他影响因素等¹⁵。

纳入/排除标准中对于疾病及其严重程度的规定，建议采用公认的疾病诊断标准，避免为了研究目的而刻意修改诊断标准，这将影响研究结果的可靠性¹⁶。有关纳入受试者的疾病严重程度，除考虑目标适应证的要求外，伦理审查时需要关注研究步骤及相关的干预措施对于此类患者的健康是否会造成伤害，潜在的风险是否在可控范围内。对合并疾病的限制，以及行为和生活习惯的限制，如吸烟、

¹³ Anthonella Bacchieri, Giovanni Della Cioppa. Fundamentals of Clinical Research: Bridging Medicine, Statistics and Operations

¹⁴ SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. Ann Intern med, 2013, 158:200-207

¹⁵ SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. Ann Intern med, 2013, 158:200-207

¹⁶ Anthonella Bacchieri, Giovanni Della Cioppa. Fundamentals of Clinical Research: Bridging Medicine, Statistics and Operations

饮酒，目的在于控制混杂因素，便于发现治疗效果，并降低发生非预期严重不良事件的风险。但过多的限制条件，选择的受试者人群将无法代表患者人群的真实情况，造成研究结果的局限性¹⁷。通常在探索性研究阶段，纳入/排除标准的限制较严格。在确证性研究阶段，受试者人群特点应能代表目标患者人群的特点。

出于安全性考虑，通常规定受试者不可同时参加 ≥ 2 项临床试验；对于先前参加过药物临床试验的受试者，明确规定距离上次用药的洗脱期。通常情况下，要求处于生殖期的妇女在研究阶段采取有效的避孕措施。如果不能排除研究药物对于男性生殖系统的诱变或毒性可能，方案应该明确男性受试者在研究阶段应采取有效的避孕措施。

伦理审查应确认方案中受试者人群的选择具有代表性，纳入/排除标准的规定准确清晰，符合研究目的，控制了混杂因素，并排除了高危人群。

2.8 评价指标

临床研究的目的是为临床医疗决策提供依据，因此，选择的评价指标应该是那些对患者影响最大、最直接，患者最关心、最想避免的临床事件，如死亡和心脑血管突发事件。方法学上有效的评价指标应具有以下特点¹⁸：

- 适于回答研究所提出的问题，符合研究目标。
- 界定准确、敏感、可测量。
- 明确主要评价指标和次要评价指标。
- 可进行统计分析。
- 研究实施前即已明确。

临床研究的评价指标通常包括效应指标、安全性指标和耐受性指标。安全性指标和耐受性指标的区别在于：安全性指标是那些对患者的健康可能构成威胁的事件，而耐受性指标显示的是那些令人讨厌的，但并不存在危险的事件，例如瘙痒、恶心。

伦理审查时确认方案中明确说明了研究的评价指标及其测量或评估方法，伦理委员会在此基础上衡量评价指标的有效性。

作为真正疾病结局的终点指标，通常存在发生时间晚、试验所需时间较长、所需样本量大、花费大、研究过程中易受其他非干预因素影响的情况。有些临床

¹⁷ Anthonella Bacchieri, Giovanni Della Cioppa. Fundamentals of Clinical Research: Bridging Medicine, Statistics and Operations

¹⁸ Anthonella Bacchieri, Giovanni Della Cioppa. Fundamentals of Clinical Research: Bridging Medicine, Statistics and Operations

研究采用了替代指标,即那些能够代替重要的临床结局的实验室测量指标、临床症状或体征,经过干预可使其变化。合格的替代指标必须满足两个条件:一是该指标必须与真正的临床结局有因果关系,即替代指标与真正的临床结局有高相关性,并且可以预测疾病结局;二是它可以完全解释由治疗引起的临床结局变化的净效应¹⁹。现实中替代指标很难完全满足这两个条件,因此存在局限性。方案中应说明替代指标的合理性。伦理审查时评估选择的替代指标是否经过充分的验证,其存在的局限性是否影响研究目的。

2.9 控制研究风险的措施

临床研究的风险既来自干预措施,也来自研究设计本身。方案设计应采取针对性的措施控制研究风险。

在“对照”这一节中提及的叠加设计即是一种控制风险的措施。在安慰剂对照研究中,无论试验组还是安慰剂组的患者都将接受基础的标准治疗(standard treatment)。叠加设计中的标准治疗必须满足以下条件:①能够降低死亡率或不可逆的发病率;②并非百分之百有效;③作用机制不同于试验用药²⁰。

慢性病的临床研究中采用的“替换试验”(replacement study)类似叠加设计,在研究开始时患者均接受常规治疗,研究过程中根据疾病的稳定程度剂量逐渐减少,直至停用常规治疗。这样的设计曾用于激素依赖的患者,以及抗癫痫药物单药治疗的患者²¹。

当长期使用安慰剂不能被接受时,可以考虑缩短安慰剂的使用时间。这样的设计更适于那些侧重短期疗效和安全性观察的研究²²。

对于预期的不良反应,方案中应明确处理措施,包括如何进行监测和随访,以及如何调整干预措施和对症处理的规定。

方案中确定提前中止研究的标准能够保护患者的健康与安全。当患者的疾病状况未能改善或出现恶化,或是发生严重或不能耐受的药物不良反应时,患者将

¹⁹ Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria[J]. Stat Med, 1989; 8: 431-40

²⁰ ICH E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (Current Step 4 version): 2.1.5.2.1

²¹ ICH E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (Current Step 4 version): 2.1.5.2.2

²² ICH E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (Current Step 4 version): 2.1.5.2.3

被提前中止研究干预措施。方案应对判断标准作出明确规定，必要时应明确补救的治疗措施（rescue treatment）。

双盲设计的研究，方案中应有明确的紧急揭盲的规定，确保研究者能从患者的安全和健康出发，及时采取有效的救治措施，同时避免影响整个研究的有效性。

数据和安全监察委员会（Data and Safety Monitoring Board），ICH GCP 1.25 定义为“由申办者负责组建的一个独立的数据监察委员会，阶段性地对研究进展，安全数据及重要的效应评价指标进行评估，向申办者提出继续研究，修改方案，或提前终止研究的建议”。具有以下特点的临床研究可以考虑设置数据和安全监察委员会²³：

- 对照研究，以死亡或重大疾病的发病率为终点指标。
- 以评估有效性和安全性为目的，新的干预措施旨在降低死亡率或重大疾病的发病率。
- 干预措施高风险，且研究尚处于早期阶段。
- 对于在研的干预措施的安全信息知之甚少，或已知有潜在的毒性。
- 研究设计复杂，或研究过程中获得的数据结果可能对研究设计和受试者安全有影响。
- 受试者为弱势群体。
- 多中心、大样本量、持续时间长。
- 出于伦理的考虑，一旦得到阳性或阴性的结果，研究就应终止。

方案中应明确是否设置数据和安全监察委员会，提供有关组成、责任和具体章程的信息，说明如何进行中期分析以及研究终止的决定²⁴。虽然不是每项临床研究都需要设置数据和安全监察委员会，但对每项研究的安全性进行监查是必须的。

伦理委员会应确认研究的风险被充分评估并确信能被满意地控制，如所有研究相关步骤都是研究目的所需，且没有将受试者置于不必要的风险之中，包括研究用药剂量的选择和调整方案，研究过程中对常规治疗的影响（如需要延迟治疗或洗脱期的要求），放射性、侵入性诊断方法的应用，随访次数和频率的安排等。

²³ WHO TDR/GEN/Guidelines/05.1 Operational Guidelines for the Establishment and Functioning of Data and Safety Monitoring Boards

²⁴ SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. Ann Intern med, 2013, 158:200-207