

美国 FDA《知情同意指南》下的知情同意规则研究

作者：潘永建 | 朱晓阳 | 邓梓珊 | 王羽婷

临床试验中的“知情同意”不仅关系到受试者的个人信息与隐私保护，更事关受试者人身健康安全，因此各国对于临床试验的法律监管均强调知情同意的重要性。例如，中国法下，《民法典》中要求必须“向受试者或者受试者的监护人告知试验目的、用途和可能产生的风险等详细情况，并经其书面同意”；《药品管理法》明确，实施药物临床试验，应当向受试者或者其监护人如实说明和解释临床试验的目的和风险等详细情况，取得受试者或者其监护人自愿签署的知情同意书，并采取有效措施保护受试者合法权益；2020 年新版《药物临床试验质量管理规范》更是直接指出知情同意是保障受试者权益的重要措施。

国际层面上，FDA 在新药申报中历来关注原始数据取得的真实性和可靠性、数据存储及传输管理合规等问题。如知情同意存在瑕疵的，受试者的知情权无法得到保障，会直接影响知情同意的有效性、试验数据的有效性，而知情同意的瑕疵会使得临床试验的结果成为“毒树之果”，无法发挥其应有的效用。在各国纷纷考虑推动临床数据互认，促进发展多国平行审查计划的浪潮中，中国创新药能站上国际舞台固然需要技术研发力量，但也离不开包括知情同意在内的各项试验操作细节的妥善落实。

2023 年 8 月 15 日，FDA 发布了《知情同意指南》（《指南》），对知情同意的各项实操细节提供了指引。本文旨在介绍和评述《指南》《美国联邦法规》（CFR）的各项实务细节，以期对临床试验的相关参与主体的知情同意合规工作有所裨益。

.....
如您需要了解我们的出版物，
请联系：

Publication@llinkslaw.com

GUIDANCE DOCUMENT

Informed Consent*Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors***AUGUST 2023**[Download the Final Guidance Document](#)[Read the Federal Register Notice](#)

Final

一. 知情同意的一般要求

关于知情同意的一般要求,《指南》具体解释了 21 CFR 50.20 的规定,即:除了 50.23-24 的例外情形(例如:受试者处于危及生命的情况;军事行动或公共卫生紧急情况等),研究者在进行任何涉及受试者的研究前,应遵守以下规定:

第一,只有获得受试者或其合法授权代表(LAR)法律上有效的知情同意后,才可以开展研究。

第二,同意书的书面信息和同意讨论时的口头信息,应使用受试者或 LAR 能理解的语言和水平(包括对科学和医学术语的解释)。

第三,应为受试者或 LAR 提供充分的机会考虑是否参与研究,并最大限度上减少胁迫或不当影响的可能性。这一点在实践中的界限较为模糊,《指南》中引用了《贝尔蒙特报告》的定义并分别举例解释:

- 胁迫(coercion)是指一个人故意向另一个人发出伤害的公开威胁,以获得遵从。例如,威胁不向受试者支付已经承诺的付款;
- 不当影响(undue influence)是通过提供过度的、无理的、不适当或不正当的奖励或其他示好来获得服从。具体而言,下述行为均可能使受试者错误地理解参与研究对自身的风险或益处,从而影响他们作出同意:(1)在同意程序中向受试者声明研究所用的药品和器械是安全或有效的;(2)夸大受试者因参加研究获益的可能性;(3)将“临床研究”称作“治疗试验”。

同时在中国法下,《药物临床试验质量管理规范》也提出了不得采用强迫、利诱等不正当的方式影响受试者参加或者继续临床试验,同样强调了**受试者应在真正自愿的情形下作出参与研究的知情同意。**

第四,整个同意过程中,研究者不得通过口头或书面形式使用任何免责语言,使受试者或 LAR 放弃任何合法权利,或免除研究者、申办者、IRB 或其代理人的过失责任。《指南》将免责语言界定为具有使个人或实体免于渎职、疏忽、责任、过失或犯罪的效果的语言,并举例说明:

构成免责语言	- 我放弃任何赔偿的可能性，包括因参与本研究而受伤的任何起诉权。 - 如果您因参与本研究而受伤，无论是研究机构还是研究人员都不承担经济责任或治疗费用。
不构成免责语言	- 如果您因参与本研究而受伤，可以选择采取法律行动。 - 如果您因参与本研究而受伤，您或您的医疗保险公司将负责支付您的医疗费用。但是，签署本文件并不妨碍您就受伤提起法律诉讼。

二. 知情同意程序与责任分配

《指南》指出，很多人将知情同意错误地理解为获得受试者在同意书上签名即可，然而这只是同意程序的一部分。**知情同意程序是一个持续的信息交流过程**，在签署同意书后并没有结束，例如受试者需要在整个研究过程中获得更多向研究者提出问题并得到解答的机会。对此，《指南》规定了同意程序的开启和同意讨论的要求：

首先，同意程序开始于研究者发布用于招募受试者参加临床研究的广告。该广告可以只包含潜在受试者确定参与兴趣和了解参与资格所需的信息，应与知情同意书保持一致。

其次，一旦广告发布后确定了潜在受试者，研究开始前应由一名了解临床研究并能回答问题的人员与潜在受试者或 LAR 进行同意讨论(consent discussion)。同意讨论中，研究人员应确保潜在受试者有机会就临床研究和同意书的信息提出问题。根据《指南》，同意讨论往往由研究者负责进行。

第三，同意讨论与同意书必须符合前述一般要求的规定，并包含知情同意基本要素(见后文)，以便潜在受试者在知情的情况下决定是否参加临床研究。

值得注意的是，21 CFR 50.25 中存在一条中国法没有的特殊规定，即在适当情况下，同意程序必须向受试者说明**决定退出研究的后果，以及有序终止参与研究的程序**。《指南》举例说明了此处的“适当情形”，包括：(1)当退出临床研究可能会对受试者产生不利影响时，为保障其安全，研究者必须解释推荐的退出程序(如何时停止用药)及该程序对其安康的重要性；(2)可以劝告潜在受试者，如果他们预计无法继续参与研究，则不应参与试验。

根据《指南》，就**知情同意程序中 IRB、研究者和申办者的责任分配**方面，同意书通常由申办者向研究者提供同意书范本，研究者可根据当地要求和后续情况变化(如出现新的治疗方案)进行修改和更新。而无论是申办者初步提供的同意书，还是研究者后续更新的同意书，还是其余的知情同意程序，均由 IRB 负责审核和批准。

就**申办者、研究者的义务**方面，申办者一方面须根据 FDA 的意见修改同意书，另一方面也应与研究者的密切合作，以确保修改后的同意书被 IRB 批准。同时，研究者有义务在研究期间保护受试者的权利、安全和福利，并有责任确保在受试者参加临床研究之前，从每个受试者或 LAR 获得合法有效的知情同意。

三. 知情同意的基本要素

整体而言,对于美国法下的知情同意程序,研究者、申办者和 IRB 应确保在征求知情同意时,向每位受试者提供了八类信息,包括: **临床研究说明、可预见风险或不适、益处、替代程序或疗法(如有)、保密性说明、受伤时的赔偿和医疗、联系方式、自愿参与说明。**

在适当情况下,可以向受试者提供六类信息,包括对不可预见风险、终止研究情况、额外费用、退出结果和程序、提供重要新发现的说明、受试者人数。

《指南》对 21 CFR 50.25 中规定的知情同意基本要素进行了逐项解释,本部分将就必须提供的八类信息,结合并概述了《指南》与 CFR 的相关规定。

(一) 临床研究说明

FDA 从目的、程序、内容方面,提出了研究者和申办者应向受试者说明的临床研究基本内容。

- 目的上,应说明受试者参与主要是为研究做出贡献,而非为了自己的治疗;
- 程序上, FDA 建议应先讨论如果不参与研究可能接受的治疗,后提供有关研究的信息,以帮助潜在受试者了解参加两者有何不同;
- 内容上,应包括: (1)方案所要求的测试及程序,并解释仅与研究有关联的程序; (2)试验品与对照品的潜在益处和风险、是否经批准上市等信息; (3)受试者为遵守方案须参加的活动,如门诊次数、日记记录、饮食限制; (4)研究预期持续时间。

(二) 可预见的风险或不适

《指南》提出没有必要说明所有可能的风险,因为可能给受试者带来阅读负担。因此同意程序中应说明更易出现和更严重的风险,且不能低估其出现的可能性和程度,以便受试者了解风险性质。此类应说明的风险或不适包括:

1. 方案所要求的测试、干预和程序的风险或不适,尤其是具有重大发病或死亡风险的;
2. 医疗护理发生变化(如改变受试者的稳定用药方案)可能带来的风险或不适;
3. 基于可靠信息得出的试验品、对照品潜在风险(如有);
4. 可以包括风险是否可逆、风险概率、如何减轻风险和不适的信息。

(三) 可预见的益处

《指南》对益处要素的描述提出了几项客观性方面的要求:

- 对于受试者因使用试验品而获得的益处,应以可靠信息为依据,并包括适当细节;

- FDA 提示, 在描述临床研究中正在研究试验品的益处时使用过于乐观的表述可能会产生误导, 可能违反有关禁止宣传研究用药物和器械的规定;
- 在受试者不会从研究中受益的情形, 应明确说明这一点。例如, 在一期药物实验的知情同意书中标明“您参加本研究并不会直接获得益处。”

(四) 替代程序或疗法(如有)

为了保障受试者在知情的情况下决定是否参加临床研究, FDA 提出, 研究者和受试者应向受试者描述当前医学界公认的治疗标准, 尤其在研究用于治疗或诊断严重疾病或病症的医疗产品时。此处当前医学界公认的治疗标准可能包括**合法销售的药物或器械的用途或治疗方案**, 研究者和受试者也可以酌情提供该药物或器械尚未经批准的用途或治疗方案的信息, 但注意不得以促销方式提供。

程序上, FDA 认为为了让知情同意文件更便于阅读, 无须以将试验品与替代品的风险及不适量化后再比较, 这样既不现实也不合适, 因此可以**仅在讨论中由研究者描述风险和益处**。

人员上, 可以由**受试者的主治医生或其他医疗保健专业人员**讨论受试者治疗的替代方案与参加临床研究的顺序。例如, 当受试者参加某一特定治疗类别药物的研究, 却可能因此符合了另一项研究的排除标准时, 此情形下受试者可酌情与其主治医生讨论。

(五) 保密性说明

根据 21 CFR 50.25(a)(5), FDA 要求研究者对标明受试者身份的记录保密, 并向受试者说明这些记录的保密程度。此外, FDA 无须获得受试者许可即可检查这些记录, 以评估研究者遵守研究协议的情况和申办者报告数据的有效性, 且可以检查和复制和临床调查相关的部分记录。

(六) 受伤时的赔偿和医疗

根据 21 CFR 50.25(a)(6), 对于涉及风险超过最低限度的临床研究, 知情同意程序必须说明受试者在受伤时可获得的任何赔偿和医疗, 以及受试者可以从何处获得更多信息。

对此, 《指南》对有无赔偿两种情形分别举例说明:

- 若有赔偿, 同意程序中可包括“申办者已计划支付与研究相关的医疗费用”, 随后说明如何获取进一步信息;
- 若无赔偿, 同意程序中可提出: 根据医院政策, 如果您因参与本研究而受伤, 医院将不承担您的医疗费用。如果您因参与本研究而受伤, 您或您的保险公司将负责支付您的医疗费用。但是, 您并没有因为参与本研究而放弃任何法律权利, 如果您因参与本研究而受伤, 您可以选择采取法律行动。

(七) 联系方式

FDA 提出, 就提供联系方式的个人和内容, 研究者和申办者应该同意书或口头陈述中, 提供下述联系人的姓名(或办公室)、电子邮箱及电话号码: (1)解答有关临床研究和受试者权利问题的联系人; (2)受试者受到与研究相关的伤害后的联系人; (3)发生紧急情况时的联系人和处理方法, 包括 24 小时联系信息(如适用)。

FDA 建议, 考虑到受试者可能不愿向研究小组的成员报告具体问题或指出可能存在的问题, 所以应由 IRB 办公室、医疗机构的患者权益维护办公室、或其他接受过受试者权利培训的工作人员回答他们的问题, 而非研究小组的成员。

(八) 自愿参与说明

结合《指南》和 CFR 的规定, 自愿参与说明必须包括下述事宜:

- 受试者参与研究是自愿的;
- 受试者可以拒绝参加临床研究, 也可以随时停止参与, 而不会受到惩罚或丧失福利;
- 同意程序中应向受试者说明退出研究的程序, 且不强制要求受试者须以书面形式退出研究, 研究机构的工作人员应记录其退出日期。

如您希望就相关问题进一步交流, 请联系:



潘永建
+86 21 3135 8701
david.pan@llinkslaw.com



朱晓阳
+86 21 3135 8683
nigel.zhu@llinkslaw.com

如您希望就其他问题进一步交流或有其他业务咨询需求, 请随时与我们联系: master@llinkslaw.com

上海

上海市银城中路 68 号
时代金融中心 19 楼
T: +86 21 3135 8666
F: +86 21 3135 8600

北京

北京市朝阳区光华东里 8 号
中海广场中楼 30 层
T: +86 10 5081 3888
F: +86 10 5081 3866

深圳

深圳市南山区科苑南路 2666 号
中国华润大厦 18 楼
T: +86 755 3391 7666
F: +86 755 3391 7668

香港

香港中环遮打道 18 号
历山大厦 32 楼 3201 室
T: +852 2592 1978
F: +852 2868 0883

伦敦

1/F, 3 More London Riverside
London SE1 2RE
T: +44 (0)20 3283 4337
D: +44 (0)20 3283 4323



www.llinkslaw.com



Wechat: LlinksLaw

本土化资源 国际化视野

免责声明:

本出版物仅供一般性参考, 并无意提供任何法律或其他建议。我们明示不对任何依赖本出版物的任何内容而采取或不采取行动所导致的后果承担责任。我们保留所有对本出版物的权利。

© 通力律师事务所 2023