

# 从保护受试者权益的角度探讨药物临床试验的伦理审查

任茜, 马忠英, 翟小虎, 徐焕春, 牛静, 强巧亮, 崔艳艳, 宋莲娜, 廖悠悠, 孙金, 张薇, 武倩文, 文爱东\* (空军军医大学第一附属医院/西京医院, 西安 710032)

**摘要** 目的: 从保护受试者权益的角度出发, 探讨国内药物临床试验的伦理审查, 并提出可行性建议, 为各医院伦理委员会的建设提供参考。方法: 通过总结国内药物临床试验的伦理审查现状, 结合我院药物临床试验机构的实际工作, 研讨提高伦理审查能力的方法。结果与结论: 我国现行的伦理审查程序存在审查标准有较大差异、审查功能发挥不足、审查过程流于形式及缺乏独立性等问题。通过建立完善的标准操作规程、建立并不断完善伦理审查标准、推动并加强持续审查、联合多部门协同审查、获取国际伦理协会认证及加强培训等方面, 提高医院伦理委员会的审查能力及水平, 确保临床试验的科学性和伦理道德性。

**关键词:** 受试者权益保护; 伦理审查; 药物临床试验; 独立审查; 连续审查; 风险规避

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)12-1603-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.12.003

## Discussion on Ethical Review of Drug Clinical Trials from the Perspective of Protecting the Rights and Interests of Subjects

Ren Qian, Ma Zhongying, Zhai Xiaohu, Xu Huanchun, Niu Jing, Qiang Qiaoliang, Cui Yanyan, Song Lianna, Liao Youyou, Sun Jin, Zhang Wei, Wu Qianwen, Wen Aidong\* (First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xijing Hospital, Xi'an 710032, China)

**Abstract Objective:** To Discuss the ethical review of domestic drug clinical trials from the perspective of protecting the rights and interests of the subjects, to put forward feasible suggestions, and to provide references for establishing the ethics committees in hospitals. **Methods:** By summarizing the current status of ethical review of domestic drug clinical trials, combining with the work of drug clinical trial institutions in our hospital, methods of improving the ethical review ability were discussed. **Results and Conclusion:** The current ethical review protocol in China has some problems, including significant differences in the review criteria, inadequate performance of the review function, formalized review process, and lack of independence, etc. The review level and ability of the hospital ethics committee would be improved by establishing a complete standard operating procedure, establishing and continuously improving ethical review standards, promoting and strengthening continuous review and multi-department joint reviewso as to acquire international ethics association certification and strengthen training in order to ensure the scientificity and ethicality of the clinical trials.

**Keywords:** protecting the rights and interests of subject; ethical review; drug clinical trial; independent review; consecutive review; risk aversion

药物临床试验是一种特殊的医疗行为,是指在遵循科学与伦理这两个基本原则下任何在人体(病人或健康志愿者)进行的药物相关的系统性研究,用以证实或揭示试验药物的吸收、分布、代谢和排泄或药物的不良反应,目的是确定试验药物的疗效与安全性。本文所讨论的伦理审查是指由医学专业人员、法律专家及非医务人员共同组成的独立组织,从医学伦理的角度对其所在医院承接或发起的临床试验的合理性、科学性和受试者风险受益进行评估的过程,目的为确保临床试验的设计和实施方案合乎道德和法律,同时保护受试者的安全、健康等权益。我国《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)中明确指出:在药物临床试验过程中各参与方对受试者的个人权益必须给予充分保障,对受试者权益的关注必须多于试验药物本身可能会产生的社会利益的关注。由此可见,伦理审查在临床试验中发挥着至关重要的作用<sup>[1]</sup>。

## 1 我国药物临床试验的伦理审查现状

我国自二十世纪90年代成立第一批医学伦理委员会,经过近30年的不断完善,医学伦理委员会从数量到质量,从政策层面、理念层面到操作层面均取得了突破性进展。随着医药科技的迅猛发展,国家对伦理委员会的伦理审查监管日益严格,加上受国际化伦理审查制度的冲击等多方环境变化,我国现行的伦理审查程序逐步暴露出了诸多问题<sup>[2]</sup>。

### 1.1 伦理审查标准存在差异

由于我国现行伦理审查方面的相关法规、文件和制度欠缺,致使伦理委员在履行具体的工作职责时因为国情、法规、体制、资源等多方限制,造成各伦理委员会之间审查尺度不一致、审查范围不统一、同一个临床试验方案在不同医学伦理委员会上的审查结果截然不同的情况。这充分说明我国现行的伦理审查标准存在较大差异,该差异的存在会直接影响临床试验的进展以及受试者权益保护<sup>[3]</sup>。目前,有部分伦理委员会参考了国外的伦理审查标准,甚至几乎完全复制了国外的伦理审查标准和审查指南,但这种刻板照搬的国外规章制度,并不能

完全适应我国实际情况,反而严重影响其伦理审查的进度和质量,对受试者权益造成很大损害<sup>[4]</sup>。

### 1.2 审查功能发挥不足,审查过程流于形式

2003年,原国家食品药品监督管理局颁布的GCP赋予伦理委员会对药物临床试验申请进行伦理审查及批准的重要职能。此后,国内各医疗机构及部分医科大学纷纷成立了伦理委员会,并对药物临床试验进行伦理审查。就目前情况来看,我国各医学伦理委员会未能完全发挥作用,导致伦理审查流于形式<sup>[5]</sup>。集中表现在以下两点:1)审查意识淡薄,部分委员在伦理审查中未能尽职尽责,充分履行伦理委员的权利和义务,根源在于思想懈怠,未能正确认知伦理审查在临床试验中的重要性;2)审查能力不足,大多数伦理委员基本都具备副高或以上职称,他们的临床业务能力一般不被质疑,但由于目前国内尚无明确的伦理委员评定标准和考核要求,造成很多伦理委员在进行具体的临床试验伦理审查时所储备的医学伦理知识相对欠缺,对临床试验的伦理审查职能缺乏重视和了解,对伦理审查的参考法规和审查指南掌握不透彻、理解不充分,致使伦理委员审查能力薄弱,审查水平有待进一步提高<sup>[6]</sup>。

### 1.3 审查过程缺乏独立性

具备独立审查能力的伦理委员会是保障受试者权益的重要前提,也关系到伦理审查结果的公平和公正。我国目前的实际情况是,大部分伦理委员会为了能够有效行使伦理审查职责、充分体现伦理委员会的权威性,医院伦理委员会主任委员大多由院机关领导兼任,伦理委员会成员大多为科室带头人或者科室核心人物所担任。因为涉及各种复杂关系,导致临床试验项目在具体的伦理审查过程中不可避免会受到来自不同伦理委员之间权力和利益的影响。不能严格避免各委员之间以及委员与临床试验项目之间的利益冲突,加上现有的利益冲突解决制度还不尽完善,很容易造成伦理委员会审查结果的偏差,公正性难以得到保证,伦理审查的独立性备受质疑。如果受试者在临床试验过程中发生严重不良事件,伦理委员会是决定优先维护受试者的权

益,还是优先考虑维护整个医院或者某个相关科室的利益,公众不得而知<sup>[7]</sup>。

## 2 提高伦理审查能力采取的方法

### 2.1 建立标准操作规程(SOP)

标准操作规程是将某一事件的标准操作步骤和要求以统一的格式描述出来,用来指导和规范日常的工作。它既来源于日常的工作经验,又能在经过总结和整理之后成为一套固定的操作标准和流程,对原来的工作进行指导和约束,以便达到更高的要求。为了便于伦理委员们开展审查工作,伦理委员会应该制定完善的审查制度和流程,充分学习并依据国内外的审查法规和指南,结合本单位的实际情况及操作经验,制定适合本单位伦理委员会的SOP,控制伦理审查的质量,加强对受试者权益的保护<sup>[8]</sup>。建议制定的SOP至少包括:伦理委员会组成的SOP,承接临床试验的SOP,方案审查的SOP,知情同意书审查的SOP,临床试验协议SOP,处理AE/SAE的SOP等。此处强调的是,临床试验开展之前,申办者提交的试验药物相关资料作为临床试验进行过程中重要的科学依据,伦理委员会应该严格按照相关SOP对其进行审阅<sup>[9]</sup>。其中,对建立方案审查SOP、知情同意书审查SOP和临床试验协议SOP需重点关注。在建立方案审查SOP时,必须对申办方提供的方案内容是否详尽、目的是否明确、论点是否清晰、论据是否充分进行审查;在建立知情同意书审查SOP时,对知情同意书的内容和格式能否起到充分告知的作用,是否做到尽量避免出现过多专业术语,以免受试者对该临床试验难以理解或给受试者造成不必要的心理负担;在建立临床试验方案SOP时必须对受试者保护作出详细规定,明确指出各个部门和人员在受试者保护体系中必须履行的职责,促使临床试验的各方行为规范化,保障临床试验顺利实施,使得受试者权益受到最大限度地保护<sup>[10]</sup>。

### 2.2 建立并不断完善伦理审查标准

尽管每项药物临床试验的方案设计与研究方法不尽相同,但是临床试验中为确保受试者获益与为受试者规避风险的伦理评判却是相通的,各伦理委员会应结合临床试验道德规范建立具体的伦理审查标准并不断完善。建议根据临床试验的前、中、后三个阶段分别建立临床试验启动前、进行中以及结题后的伦理审查标准,使伦理委员会在临床试验

的全过程中做到及时、全面的伦理审查。1) 试验启动前审查标准:应严格审核各项临床试验申办方提交至伦理委员会的伦理审查申请,除了对临床试验相关资料的严格审查之外还应仔细审查核实申办方的资质文件;2) 试验进行中审查标准:除了关注和审查临床试验本身的进展情况之外,还应定期对临床试验的主体—受试者进行跟踪随访,具体包括院内访视随访和电话随访两种方式,密切关注受试者的健康权益;3) 试验结题后审查标准:在临床试验结题之后,伦理委员会应根据临床试验协议的签订追踪受试者的补偿情况,同时,受试者在试验过程中若发生严重不良事件,还应针对受试者的权益赔偿进行进一步核实审查<sup>[11]</sup>。

### 2.3 推动并加强持续审查

持续审查是对临床试验进行质量控制的有效途径和关键环节,也是体现伦理审查能力、杜绝伦理审查流于形式,同时保护受试者权益的重要机制。涉及人体的研究方案只有通过伦理委员会的审查并且获得批准后方可实施,然而获得批准并不意味着伦理委员会审查职能的终止<sup>[12]</sup>。只有加强临床试验的持续审查,伦理委员会才能配合研究者更好地应对和解决临床试验实施过程中具体发生的问题和障碍,确保在严格依从试验方案的同时,更好地保证受试者权益,提高临床试验质量<sup>[13]</sup>。规范而完善的伦理持续审查制度应涵盖初始审查、修正案审查、年度/定期跟踪审查、严重不良事件的审查、不依从/违背方案的审查、提前终止试验的审查以及结题审查等。建议伦理委员会在初始审查时就根据试验方案的情况决定该项临床试验持续审查的频率,并且控制所有临床试验的持续审查频率不得少于每年一次。通常而言,研究风险越大,持续审查频率应该越高<sup>[14]</sup>。

### 2.4 联合多部门协同审查

需要明确的是受试者保护不仅是医院伦理委员会的主要责任,更是临床试验各参与方的共同职责。只有各参与方都认同并且尽力维护受试者的安全和健康远远高于试验药物带来的社会利益这一原则,才有可能换来广大受试者和公众对开展临床试验工作的信任与支持,进而提高伦理审查质量,促进我国医药研究行业的健康发展<sup>[15]</sup>。可协同部门有:1) 研究机构:保证参加本机构开展的所有涉及人的研究的受试者都得到保护,不管是新药临床

试验、医疗器械临床验证,还是各级课题研究,或者研究者自主发起的科研项目<sup>[16]</sup>。2) 研究者:除应该具备良好的研究素质和丰富的研究经验之外,还应具备合理处置突发事件、协调临床试验各个环节的能力,要善于发现试验过程中的各种疑点和安全隐患,力求受试者最大程度受益和尽可能地避免伤害。研究者在临床试验中对受试者的健康保护负有首要责任,当申办者利益、研究者利益与受试者安全和健康相冲突的时候,研究者应该毫不迟疑地将受试者的安全和健康放在首位<sup>[17]</sup>。3) 申办者:应严格遵守研究机构制定的关于受试者保护的相关政策,对于受试者在研究过程中发生的一切损害事件,特别是发生与试验药物相关的不良事件,应尽量提供免费医疗和相应补偿措施<sup>[18]</sup>。

### 2.5 申请国际伦理认证的同时,建设符合我国实际情况的伦理认证协会

目前,国际公认最高级别的伦理认证由美国创立的人体研究保护体系认证协会(Association for the Accreditation of Human Research Protection program, AAHRPP)颁发。AAHRPP是一个进行独立的、非政府的、非赢利性的伦理认证组织,旨在确保涉及人体医学研究试验的所有过程均遵循优先保护受试者的基本伦理道德原则,提高医学研究的规范性和伦理委员会的独立性<sup>[19]</sup>。国内的医学伦理委员会可通过申请该认证,来提高伦理委员会的独立审查能力,约束和规范参与临床试验各方的研究行为<sup>[20]</sup>。

伦理不分国界,对受试者的关爱和保护不分国界。建议国内的伦理委员会在充分掌握、学习、申请国际伦理认证的同时,多总结教训、积累经验,以期根据我国国情、法规以及医药行业的现状等建立起符合我国实际情况的临床试验伦理认证协会(如中医药临床研究伦理审查平台),在同样确保伦理审查独立、公正之余更好地为中国受试者服务,保障他们的健康和利益<sup>[21]</sup>。

### 2.6 加强培训,落实伦理委员考核制度

对委员们进行规范、持续的培训已经成为伦理委员会改进伦理审查质量的必要因素。随着医药行业的发展,我国伦理委员会的审查意识和审查能力面临着越来越严峻的挑战<sup>[22]</sup>。伦理委员们只有不断加强对专业知识的学习更新和掌握更多医学伦理的法规指南,才能适应现在临床试验的发展形势,

真正承担起在临床试验中对受试者权益保护和确保临床试验科学性的职责<sup>[23]</sup>。主要培训方式包括:医院定期、统一组织各伦理委员学习GCP知识,掌握国内外的医学伦理指南,了解目前国内外的医药发展情况;鼓励伦理委员通过主动报名或者推选,参加其他医院和机构组织的医学伦理相关培训会;若条件允许,可以邀请国内外著名的GCP领域或者伦理领域相关专家教授来院授课,为伦理委员们答疑解惑,解决他们在平时审查过程中发生的常见问题<sup>[24]</sup>。

建议成立伦理委员考核制度,要想成为伦理委员必须有标准、有门槛。所有备选委员必须经过医院统一进行的严格培训和各方考核之后才能持证上岗,不经过考核或者考核不通过者均不得成为伦理委员会成员。除此之外,实践是提高伦理委员审查能力的另外一个重要因素,委员应该积极参加伦理审查工作,积累经验,拓宽知识,不断提高临床试验的伦理审查能力和审查觉悟<sup>[25]</sup>。

## 3 结语

综上所述,在药物临床试验开展过程中,伦理委员会作为受试者权益监管的主体部门,在保障受试者的安全和权益上扮演着十分重要的角色。随着我国各大医院目前参与国内外临床试验的数量与日俱增,为了充分保障临床试验过程的科学性和伦理道德性,各伦理委员会必须提高对伦理审查工作的思想觉悟,提高现有的伦理审查水平,统一审查标准,加强对委员的培训,严格遵从不伤害、有利、尊重及公正的原则,维护临床试验中受试者的安全、健康等权益,共同努力提高我国伦理委员会伦理审查职能的专业性,加快我国的药物临床试验的科学发展。

### 参考文献:

- [1] 陈旻,莫楠.论研究者发起临床研究的伦理自律[J].中国医学伦理学,2017,(5):563-566.
- [2] 陈炜.无过错责任原则在临床试验受试者保护中的适用[J].西北医学教育,2006,14(5):536-538+585.
- [3] 代郑重,陈虎,李素娟,等.基于CRA视角的医院伦理委员会管理现状分析[J].中国医学伦理学,2017,(12):1530-1533.
- [4] 胡友利.严格责任在临床试验中受试者保护中的适用[J].医学与社会,2008,(11):27-29.

- [5] 黄春春, 陈昭辉. 论医学伦理委员会的意义和发展[J]. 中国医学伦理学, 2005, (2): 68-70.
- [6] 黄娟, 孙昌林, 张静, 等. 影响医务人员医学伦理审查认知的因素分析[J]. 中国医学伦理学, 2017, (7): 846-851.
- [7] 江学维, 曹江, 王冬, 等. 关于加强医学临床研究受试者保护的启示[J]. 中国医学伦理学, 2015, (4): 622-624.
- [8] 李歆, 王琼. 美国人体试验受试者保护的联邦法规及对我国的启示[J]. 上海医药, 2008, (9): 402-405.
- [9] 林昕, 周欣. 论如何在药物临床试验中保护弱势群体[J]. 中国医学伦理学, 2017, (5): 572-575.
- [10] 刘水冰, 刘雷, 王东光. 药物在临床前及临床试验研究中的伦理问题综述[J]. 中国医学伦理学, 2017, (4): 491-494.
- [11] 马长永, 马晓, 徐辉. 关于建立我国伦理审查委员会认证制度的展望与思考[J]. 中国医学伦理学, 2016, (1): 10-13.
- [12] 满洪杰. 论跨国人体试验的受试者保护——以国际规范的检讨为基础[J]. 山东大学学报(哲学社会科学版), 2012, (4): 39-46.
- [13] 钟皎, 王丽萍. 创新药物临床试验风险与受试者保护[J]. 中国新药杂志, 2016, (24): 2804-2806.
- [14] 彭朋, 元唯安, 胡慧慧, 等. 浅析临床试验保险中的问题及对策[J]. 中国医学伦理学, 2017, (3): 328-330, 335.
- [15] 郑逸飞, 张馥敏, 柴怡. 医院伦理委员会建设中的问题及对策[J]. 中国医院管理, 2011, (6): 42-44.
- [16] 邵蓉, 张玥, 王宗敏, 等. 从伦理委员会视角论中英药物临床研究受试者保护的比较[J]. 中国药事, 2012, (9): 931-935.
- [17] 张娟, 张会杰. 从受试者保护视角看医学伦理委员会的发展历程[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2017, (1): 1-3.
- [18] 滕黎, 蒲川. 国外伦理委员会的监管对我国的启示[J]. 医学与哲学(人文社会医学版), 2010, (6): 27-29.
- [19] 张海洪. 弱势群体概念探析及其对受试者保护的启示[J]. 医学与哲学(A), 2015, (2): 27-30.
- [20] 王思成, 汪秀琴, 熊宁宁. 推动伦理规范落实构建受试者保护体系[J]. 中医药管理杂志, 2011, (12): 1087-1089.
- [21] 王香平, 李晓玲, 王育琴. 我国医院伦理委员会现状及国际认证分析[J]. 医学与哲学(A), 2012, (04): 30-32.
- [22] 杨晓娟, 刘美佑, 伍晓晓, 等. 从受试者保护角度浅析临床试验合同审计的规范化[J]. 中国医学伦理学, 2017, (9): 1133-1136.
- [23] 文信, 冯先琼, 胡紫宜, 等. 以受试者为中心的知情同意方式在护理研究中的应用[J]. 中国医学伦理学, 2017, (9): 1130-1132.
- [24] 向宇, 谢囡, 刘云, 等. 伦理委员会审查临床试验方案的常见问题及对策[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, (2): 158-160.
- [25] 严康, 沈爱玲. 我国药物临床试验受试者保护问题研究[J]. 中国药房, 2015, 26(1): 12-14.

(收稿日期 2018年5月29日 编辑 郑丽娥)