

从伦理审查批件看临床试验伦理委员会的组成及相关问题的探讨

张长泽, 杜瑜, 王政* (厦门大学附属中山医院药物临床试验机构, 厦门 361004)

摘要 目的: 对照现行法规要求, 了解临床试验伦理委员会的人员组成和审查会议情况, 发现存在问题并提出相关建议。方法: 调查临床试验伦理批件, 分析伦理委员会人员名单、会议签到表和审查决定。结果: 伦理委员会的人员组成基本符合法规要求, 审查会议出席情况有待改进。结论: 伦理委员会审查水平日渐提高, 人员组成有待优化, 独立性有待加强, 主管部门加强对伦理委员会的监管很有必要。

关键词: 伦理批件; 临床试验; 伦理委员会; 人员组成; 审查会议

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)03-0241-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.03.001

Discussion on the Composition of Clinical Trial Ethics Committee and Related Issues from the Approval of Ethical Review

Zhang Changze, Du Yu, Wang Zheng* (Drug Clinical Trial Institutions, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361004, China)

Abstract Objective: To understand current composition of the Clinical Trial Ethics Committee and review conferences according to requirements of current laws and regulations in order to identify problems and put forward relevant suggestions. **Methods:** Approvals of ethical review for clinical trials were investigated. Members of the ethical committee, attendance checklists, and review decisions were analyzed. **Results:** The composition of the ethics committee basically met the requirements of laws and regulations. Attendance of the review conferences needed to be improved. **Conclusion:** The review level of the ethics committee is improving, the composition needs to be optimized, independence needs to be strengthened, and it is necessary for the department in charge to strengthen the supervision of the ethics committee.

Keywords: approval of ethics; clinical trial; ethics committee; composition; review conference

随着国内外企业对创新研发的重视, 越来越多的药物和医疗器械进入临床试验阶段, 各类临床试验项目快速增加, 医疗机构临床试验伦理委员会(以下简称伦理委员会)的地位和作用显得越来越重要。综合《药物临床试验质量管理规范》(局令

[2003]第3号)^[1]、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》(国食药监注[2010]436号)^[2]、《医疗器械临床试验质量管理规范》(局令[2016]第25号)^[3]、《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》(委令[2016]第11号)^[4]等现行法规对伦理委员会人员组

作者简介: 张长泽, 副主任药师, 主要从事医院药学管理工作; E-mail: 1037057432@qq.com

通信作者: 王政, 主任药师, 硕士生导师, 主要从事临床试验管理工作; E-mail: wz2279@126.com

成和审查会议的规定,伦理委员会应由7人以上组成,设主任委员1人、副主任委员若干人,成员涵盖医药专业、法学、伦理学、社会学背景,并且性别不同且均衡,有机构外人员参加;召开审查会议时,应有不同性别、一半以上成员参加,并涵盖医药和非医药专业,必要时邀请独立顾问到会。

本文对照现行法规的要求,调查临床试验项目的伦理审查批件,了解伦理委员会的人员组成和审查会议情况,发现伦理委员会工作亟待解决的问题,提出自己的思考和建议,为推动伦理委员会规范化建设提供参考。

1 资料与方法

对照我国现行法规关于伦理委员会组成人员和审查会议的要求,收集2013年1月1日至2018年6月30日,厦门大学附属中山医院临床试验机构承担各类药物和医疗器械临床试验项目共109项,涉及医疗机构伦理委员会76家,组长单位伦理会议审查批件104份。调查104份伦理批件的委员名单、会议签到表和审查决定,使用Excel 2003软件进行数据

分析,包括百分数描述和卡方检验。

2 调查结果

2.1 76家伦理委员会委员的组成情况

调查显示,76家伦理委员会均由不同性别委员组成,人数9~25名,均有机构外委员参加,人数1~6名,覆盖医学和法学人员。从人数上看,委员的学科背景以医学为主,其次是药学、法学和管理学,具体见表1。此外,有59家伦理委员会名单显示主任委员、副主任委员和委员职务,其中主任委员有48名是医学人员,6名是非医药专业背景的行政领导,另有药学、护理学和辅助诊疗人员若干人;49家伦理委员会设有1~4名副主任委员。伦理委员会组成在委员人数、性别、单位来源上符合法规要求,99.30%的医药专业委员具备副高以上职称,97.70%的医药专业委员是本机构人员。专业背景上,高达3/4的伦理委员会没有伦理学委员,个别伦理委员会仅有1名法学的机构外委员,未能完全符合《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》要求。

表1 76家伦理委员会委员基本情况

项目	平均值/人	标准差/人	人数比例/%	类别比例/%
委员总数	13.61	3.34		
委员来源:				
本机构成员	10.78	3.23	79.17	100.00
机构外成员	2.84	1.12	20.83	100.00
委员性别分布:				
男性	7.71	2.34	56.69	100.00
女性	5.89	2.31	43.31	100.00
委员学科背景:				
医学	7.72	2.28	56.8	100.00
药学	1.28	0.80	9.43	94.74
法学	1.16	0.39	8.55	100.00
管理学	0.88	0.87	6.47	55.26
护理学	0.42	0.39	3.07	38.16
辅助诊疗	0.37	0.35	2.74	32.89

续表1

项目	平均值 / 人	标准差 / 人	人数比例 / %	类别比例 / %
社区服务	0.34	0.37	2.52	30.26
统计学	0.27	0.00	1.97	26.32
伦理学	0.27	0.24	1.97	25.00
教师	0.25	0.00	1.87	25.00
其他(公务员、工程师等)	0.63	0.49	4.61	51.32

2.2 伦理审查会议委员的出席情况

统计伦理委员会审查会议签到表,结果显示,104次会议在委员人数、性别、专业背景上符合法规要求,委员出席人数均在半数以上。其中,出席人数在2/3以上有92次,全员出席12次,均覆盖不同性别、医学和法学人员,具体见表2;有2次会议无机构以外人员出席,12次会议无法学人员出

席,5次会议有需要回避的成员出席,2次会议有独立顾问出席。采用卡方检验不同类别人员出席率的差异性,本机构委员与机构外委员无显著差异($P=0.171>0.05$),男性委员显著低于女性委员($P=0.004<0.05$),不同学科背景委员无显著性差异($P=0.142>0.05$)。

表2 104次伦理审查会议委员出席情况

项目	应到人数	出席人数	出席比例 / %	类别比例 / %
委员总数	1368	1062	77.63	
委员来源:				
本机构委员	1063	834	78.46	100.00
机构外委员	305	228	74.75	99.04
委员性别分布:				
男性	791	592	74.84	100.00
女性	577	470	81.46	100.00
委员学科背景:				
医学	777	583	75.03	100.00
药学	127	110	86.61	85.58
护理学	42	33	78.57	28.85
辅助诊疗	34	24	70.59	21.15
法学	117	94	80.34	89.42
伦理学	28	26	92.86	23.08
统计学	22	16	72.73	15.38
社会学(社区服务、管理、教师、公务员等)	221	176	79.64	91.35

2.3 伦理批件的审查决定情况

76家组长单位的104份伦理批件的审查决定见表3。采用卡方检验各类项目之间不同审查决定的差异性,审查决定为“同意”($P=0.069>0.05$)和“做必要修正后同意”($P=0.079>0.05$), 各类项目间无显著性差异;审查决定为“做必要修正后重审”($P=0.043<0.05$), 医疗器械项目显

著高于其他项目。众所周知,医疗器械项目无论从法规健全程度、申办方综合实力、从业人员素质等各方面均不如药物注册项目;由于目的不同,非注册项目的申办方、研究者等各方重视程度明显不如注册项目,因此“做必要修正后重审”的决定出现在医疗器械项目和药物非注册项目也就不足为奇。

表3 104份伦理批件的审查情况

类别	数量	比例 / %	审查决定					
			同意	比例 / %	做必要修正后同意	比例 / %	做必要修正后重审	比例 / %
药物注册项目	64	61.54	27	42.19	37	57.81	/	/
药物非注册项目	21	20.19	12	57.14	8	38.09	1	4.76
医疗器械项目	15	14.42	5	33.33	8	53.33	2	13.33
体外诊断试剂项目	4	3.85	4	100.00	/	/	/	/
合计	104		48	46.15	53	50.96	3	2.88

3 讨论

3.1 伦理委员会审查水平逐步提高

审查能力的提高是一个长期积累的过程,伦理委员不但需要具有较强的专业技术知识,还需要拥有丰富的审查经验及对伦理学理论的不断实践,并且不断更新现有知识,才能实现对试验方案和知情同意书科学性和伦理性的有效审查,最终保护受试者的安全和权益^[5]。由于本次调查的所有项目最终都获得批准并进入临床实施,因此不存在“不同意”的伦理审查决定,初始审查决定为“做必要修正后同意”比例达到50.96%,个别决定为“做必要修正后重审”。各类项目存在问题主要集中在“试验风险与受益”“知情同意书告知内容”“知情同意书语言”等与受试者密切相关的内容上。调查显示,要求进行各种修正的伦理决定明显高于文献记载^[6],说明在法律法规不断完善、监督管理持续加强、医疗机构逐步重视的情况下,伦理委员会审查能力得到不断地加强和提高。

3.2 伦理委员会组成人员有待优化

首先,社会学人员普遍理解为除医药专业、法学、伦理学以外的机构外人员,而不仅仅限于社区服务人员或病人群体代表,他们主要站在受试者的角度,审查与受试者有关的招募、知情同意

文书及过程、受试者医疗和保护、隐私和保密等内容。其次,药物临床试验是伦理委员会审查工作的重点,药学人员具备药物管理知识,并能够从药剂学、药理学、药效学、药代动力学等方面分析和评价试验药物的安全性和有效性,理应加入委员队伍,调查显示仍有5.26%的伦理委员会没有药学人员。第三,仅有26.32%的伦理委员会拥有统计学人员,虽然法规没有对统计学人员提出要求,但生物统计在临床试验中的作用,远不止试验数据的统计分析,其原理和方法贯穿在临床试验的整个过程,包括临床试验的设计、实施、分析、总结^[7],如果统计学人员能加入伦理委员会,临床试验的科学性审查势必得到充分的加强。第四,调查显示13.16%的伦理委员会中,女性委员比例低于30%,一方面不利于提高审查会议的委员出席率,另一方面也不符合“性别均衡”的法规要求。最后,临床试验类别繁多,涉及的专业知识可能远超委员能力范围,独立顾问的设置有利于提高伦理委员会决策的科学性与权威性,他们可以是特定疾病或方法学的专家,也可以是病人或特定利益团体的代表,可发表意见、提供建议,但没有表决权^[8]。

3.3 伦理委员会的独立性有待加强

相对于伦理委员会的人员组成,在召开审查

会议的规定上,原有法规明显降低了对专业背景、单位来源的要求,仅要求至少1名机构外委员参加。调查显示,个别审查会议没有机构外委员参加,存在利益冲突的委员出席会议时也仅在表决环节回避,非专业行政领导担任主任委员主持会议,医药相关专业委员都是机构内部人员,这些情况在不同程度上影响了伦理审查的公平性和公正性。2013年《疫苗临床试验质量管理指导原则(试行)》(食药监药化管[2013]228号)^[9]强调,伦理审查会议应有各类别委员与相应领域的专家参与,原则上到会机构外委员不少于2/5,该法规凸显了机构外专业委员的重要性。《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字[2017]42号)^[10]指出,各地可根据需要设立区域伦理委员会,指导临床试验机构伦理审查工作,监督临床试验开展情况。增加机构外委员组成比例、提高机构外委员会议出席率、设立区域伦理委员会、鼓励第三方评估认证,都是加强伦理委员会独立性的有效方法,只有提高伦理委员会的独立性才能有效保障项目审查质量。

3.4 加强伦理委员会监管很有必要

2009年,原国家食品药品监督管理局发布《药物临床试验机构资格认定复核检查标准》(国食药监注[2009]203号)^[11],将伦理委员会的考核单独列为一部分,从人员组成、审查能力、规章制度、会议记录、文档管理、人员培训等10个方面加强对伦理委员会的监管。2016年,原国家卫生和计划生育委员会发布《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》,要求卫生行政部门加强对伦理审查工作的监管。从本次调查伦理委员会人员组成和会议召开情况看,药监部门的法规执行情况明显好于卫生行政部门,这与两个部门的监管力度密切相关。近几年,伦理委员会和临床试验机构一起频繁接受药监部门组织的数据核查、复核检查、日常视查等各种形式的检查,而卫生行政部门至今尚未设立或明确监管机构来评价和考核伦理委员会工作的开展情况,因此,卫生行政部门加强对伦理委员会注册备案、运作核查、随机考评、违规处理、培训教育等方面的监管显得很有必要^[12]。

总之,开展临床试验必须遵循公正、尊重人格、力求使受试者最大程度受益和尽可能避免伤害道德原则^[13]。从实际情况来看,需要一个长期而艰

巨的过程,在此过程中需要临床试验工作者尽职尽责,充分吸取国内外先进经验和成果,认真对待并解决临床试验中出现的各种伦理问题,才能切实保证伦理审查的科学性和伦理性,切实保障临床试验受试者的安全与权益^[14]。

参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理局. 局令[2003]第3号 药物临床试验质量管理规范[S]. 2003.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 国食药监注[2010]436号 药物临床试验伦理审查指导原则[S]. 2010-11-02.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 局令[2016]第25号 国家卫生和计划生育委员会. 医疗器械临床试验质量管理规范[S]. 2016.
- [4] 国家卫生和计划生育委员会. 委令[2016]第11号 涉及人的生物医学研究伦理审查办法[S]. 2016.
- [5] 全婷, 曾代文, 杨友松, 等. 临床试验伦理委员会初始审查中的主要问题[J]. 中国医学伦理学, 2015, 28(1): 47-49.
- [6] 蔡昱, 张金钟, 陆于宏, 等. 天津市伦理委员会现状调查分析[J]. 医学与哲学, 2013, 34(5): 29-32.
- [7] 周宏灏, 袁洪. 药物临床试验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 22.
- [8] 周萍, 张士珂, 伍蓉, 等. 上海市医院伦理委员会人员结构分析[J]. 中国卫生资源, 2008, 11(6): 265-266.
- [9] 国家食品药品监督管理局. 食药监药化管[2013]228号 疫苗临床试验质量管理指导原则(试行) [S]. 2013.
- [10] 中共中央办公厅, 国务院办公厅. 厅字[2017]42号 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见[S]. 2017.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 国食药监注[2009]203号 药物临床试验机构资格认定复核检查标准[S]. 2009.
- [12] 朱琳. 西方伦理委员会监管对我国的启示[J]. 西部中医药, 2017, 30(3): 72-74.
- [13] 王福玲. 世界医学会《赫尔辛基宣言》——涉及人类受试者的医学研究的伦理原则[J]. 中国医学伦理学, 2016, 29(3): 544-546.
- [14] 孙晓如, 王慧萍, 汪秀琴, 等. 伦理委员会机构外专业委员在伦理审查中的重要性以及面临的挑战和建议[J]. 中国医学伦理学, 2015, 28(10): 686-688.

(收稿日期 2018年10月30日 编辑 郑丽娥)