

# 药物临床试验伦理审查常见问题及分析

梁欣<sup>1#</sup>, 肖妍<sup>2#</sup>, 张亚同<sup>3</sup>, 张梦琦<sup>1</sup>, 夏瑞<sup>1</sup>, 宁霄<sup>2\*</sup>, 王佳庆<sup>4\*</sup> (1. 首都医科大学附属北京潞河医院, 北京 101149; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 3. 北京医院, 北京 100730; 4. 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070)

**摘要** 目的: 通过研究不同分期药物临床试验研究中伦理初始审查意见, 为药物临床试验伦理审查提交材料的准备提供建议。方法: 回顾性统计分析首都医科大学附属北京潞河医院医学伦理委员会2017-2023年所有注册类药物临床试验伦理初始审查意见中常见的问题类型, 比较它们在不同分期药物临床试验研究及新版《药物临床试验质量管理规范》实施前后的差异。结果: 共计175份伦理初始审查, 无一份初始审查通过。与伦理性相关的问题主要聚焦于“知情同意书告知的信息”项中“预期的受益”和“志愿者的医疗与保护”项中的“提供志愿者的补偿”。涉及科学性的问题主要为“研究方案的设计与实施”项中“与试验目的有关的试验设计和对照组设置的合理性”。各类问题在不同分期药物临床试验研究中的发生率无差异。除“志愿者的医疗与保护”项中的“提供志愿者的补偿”外, 其它两类问题在新版《药物临床试验质量管理规范》实施后呈现明显下降趋势。结论: 提示相关从业人员在药物临床试验方案设计时要兼顾研究的科学性与伦理性, 并且加强相关法律法规的学习, 以规范项目的伦理申报, 提高进展速度。

**关键词:** 伦理审查; 志愿者; 申办方; 药物临床试验研究

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)12-1369-006

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.12.004

## Common Issues and Analysis on the Ethical Review for Drug Clinical Trials

Liang Xin<sup>1#</sup>, Xiao Yan<sup>2#</sup>, Zhang Yatong<sup>3</sup>, Zhang Mengqi<sup>1</sup>, Xia Rui<sup>1</sup>, Ning Xiao<sup>2\*</sup>, Wang Jiaqing<sup>4\*</sup> (1. Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101149, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 3. Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 4. Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100070, China)

**Abstract Objective:** To provide suggestions on the preparation of submission materials for ethical review of drug clinical trials by investigating the initial ethical review opinions in different stages of drug clinical trials.

**Methods:** The common types of problems in the initial ethical review opinions of all registered drug clinical trials in the Medical Ethics Committee of Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University from 2017 to 2023 were retrospectively analyzed, and the differences in different stages of drug clinical trials and before and after the implementation of the new version of "Good Quality Management for Drug Clinical Trials"

基金项目: 国家重点研发计划 (编号 2021YFC2401103)

作者简介: 梁欣 Tel: (010) 69543901; E-mail: lx03106607@163.com

共同第一作者: 肖妍 Tel: (010) 67095153; E-mail: xiaoyan@nifdc.org.cn

通信作者: 宁霄 Tel: (010) 67095070; E-mail: ningxiao@nifdc.org.cn

王佳庆 Tel: (010) 59975178; E-mail: jiaqingwang2013@163.com

were compared. **Results:** A total of 175 copies of ethical reviews were conducted, none of which passed. The issues related to ethics mainly focused on the "expected benefits" in the item "information informed by informed consent" and the "compensation provided to volunteers" in the item "medical care and protection of volunteers". "The rationality of the experimental design and control group setting related to the experimental purpose" in the item of "design and implementation of the research scheme" was mainly the scientific-related issues. There was no difference in the incidence of various problems in the clinical trial of drugs at different stages. In addition to "compensation provided to volunteers" in the item of "medical care and protection of volunteers", the other two types of problems showed a significant downward trend after the implementation of the new version of the "Good Management for Drug Clinical Trials". **Conclusion:** It is suggested that the relevant practitioners should consider both the scientific and ethical nature of the research when designing the drug clinical trial scheme, and strengthen the study of relevant laws and regulations to standardize the ethical declaration of the project and improve the speed of progress.

**Keywords:** ethical review; volunteer; sponsor; drug clinical trial

药物临床试验研究是在人体内（包含健康志愿者和患者）开展的以证实在研药物安全性及有效性的系统性研究。药物临床试验的开展应同时遵循研究的科学性和伦理的合理性两个原则<sup>[1]</sup>。其中，伦理委员会审查是使志愿者受益最大化和尽可能避免损害，并且保证药物临床试验设计具有科学性的重要举措之一，在药物临床试验的实施中发挥了非常重要的作用<sup>[2]</sup>。因此，伦理审查成为制约药物临床试验能否如期启动的重要环节<sup>[3-4]</sup>。本研究回顾性地统计了首都医科大学附属北京潞河医院（以下简称我院）2017-2023年所有药物临床试验初始审查意见函中的审查意见，分析伦理审查中常见的问题类型，创新性地分析国内外伦理审查意见的不同，并提出应对策略，旨在为今后伦理审查资料准备提出若干意见，进一步促进伦理审查工作的标准化，切实保护志愿者的合法权益，并促进药物临床试验研究的规范开展。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾2017年11月16日至2023年1月31日提交至我院医学伦理委员会的175份注册类药物临床试验的伦理初始审查意见。

### 1.2 研究方法

根据国家药品监督管理局颁布的《药物临床试验伦理审查意见指导原则》中伦理审查的8项主要内容，即“研究方案的设计与实施”“试验的风险与收益”“志愿者的招募”“知情同意书告知的信息”“知情同意的过程”“志愿者的医疗与保

护”“隐私和保密”和“涉及弱势群体的研究”，对175份伦理审查意见中的各类问题进行分类计数。分析常见问题类型，比较它们在不同分期的药物临床试验中的差异。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0进行统计分析。计数资料采用频数和构成比表示。组间比较采用卡方（ $\chi^2$ ）检验或Fisher确切概率法。检验标准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 伦理初始审查问题概况

共获得175份不同分期的药物临床试验伦理初始审查意见，详见表1。其中，生物等效性评价项目（Bioequivalence, BE）36项、I期24项、II期31项、III期79项和IV期5项。无1项初始审查通过，2项III期项目的伦理初始审查意见为修改后重审，其余项目的伦理审查意见均为修改后同意。

针对175份伦理初始审查意见，按照《药物临床试验伦理审查意见指导原则》中伦理审查的8项主要内容进行分类计数。结果表明，针对175份提交至我院医学伦理委员会的伦理审查资料，合计给出806条修改建议。平均每份项目的审查意见多达4.61个。该806条伦理审查意见中出现的问题，既包含科学性问题，也包含伦理学的问题。其中，在包含BE在内的各期药物临床试验研究中，伦理学问题出现频次最高的问题为“知情同意书告知的信息”项中的相关问题，806条修改建议中共出现404次，占比高达50.12%。其次，为针对科学性问题的“研究方案的设计与实施”项，审查共发现

177条意见, 占比为21.96%。而与“志愿者的医疗与保护”相关的问题, 占比15.26%。“志愿者的招募”“知情同意的过程”“试验的风险”“隐私

和保密”及“涉及弱势群体的研究”分列第四至第八位, 发生频次分别为56、24、15、7和0次。具体情况详见表1。

表1 伦理初始审查问题发生情况概况

问题	出现频次	占比 /%
知情同意书告知的信息	404	50.12
研究方案的设计与实施	177	21.96
志愿者的医疗与保护	123	15.26
志愿者的招募	56	6.95
知情同意的过程	24	2.98
试验的风险与收益	15	1.86
隐私和保密	7	0.87
涉及弱势群体的研究	0	0
总计	806	100

## 2.2 不同分期药物临床试验伦理初始审查问题发生情况比较

在上述计数结果的基础上, 进一步将“知情同意书告知的信息”“志愿者的医疗与保护”和“研究方案的设计与实施”3项中的问题细化分类, 并按照不同分期药物临床试验分别将每项中发生频次最高的问题计数列出, 详见表2。其中, “知情同意书告知的信息”项划分为10个问题类型, 合计出现147个问题, 出现频次最高项为“预期的收益应包含当志愿者没有直接受益时, 应告知志愿者”, 对应为38个。“志愿者的医疗与保

护”项中共有11个问题类型, 合计审查86个问题。其中, “提供志愿者的补偿(包括现金、服务和/或礼物)”发生率最高, 合计47个, 占比为27.33%。而“研究方案的设计与实施”项共细分为6个问题类型, 合计审查41个问题, 发生率最高的为“与试验目的有关的试验设计和对照组设置的合理性”项, 共计25个, 占比为14.53%。而上述3个问题的发生频次在各期药物临床试验研究中均未发现明显统计学差异( $P$ 值分别为0.093、0.771和0.239)。

表2 不同分期药物临床试验伦理初始审查问题分类

分期	项目数 / 个	预期的收益		提供志愿者的补偿		合理性	
		个	占比 /%	个	占比 /%	个	占比 /%
BE	36	9	25.00	13	36.11	7	19.44
I 期	24	5	20.83	6	25.00	1	4.17
II 期	31	2	6.45	7	22.58	1	3.22
III 期	79	21	25.30	21	25.30	16	20.25
IV 期	5	1	20	0	0	0	0
合计	175	38	21.71	47	22.86	25	14.28

### 2.3 新版《药物临床试验质量管理规范》实施前后不同分期药物临床试验伦理初始审查问题发生情况比较

针对表2中列出的3个高发问题,本文也以2020年7月1日中国新版《药物临床试验质量管理规范》的颁布实施作为时间分界点,分别统计了法规实施

前及实施后此三类问题发生频次的变化,详见表3。从表中可以看出,除“提供志愿者的补偿”项外,“预期的收益”和“与试验目的有关的试验设计和对照组设置的合理性”项在新版法规实施之后的发生率均呈现明显的下降趋势,并且该差异具有统计学意义( $P$ 值分别为0.015和0.05)。

表3 《药物临床试验质量管理规范》(2020年版)实施前后伦理初始审查问题分类

日期	项目数/个	预期的收益		提供志愿者的补偿		合理性	
		个	占比/%	个	占比/%	个	占比/%
2017年11月16日至2020年7月1日	86	25	29.07	20	23.26	17	19.77
2020年7月2日至2023年01月31日	89	13	14.61	27	30.34	8	8.99

### 2.4 国内外申办方药物临床试验伦理初始审查问题发生情况比较

在806条伦理审查建议中,涉及国内申办方有733条,国外申办方有73条。按照伦理审查8项主要内容进行分类计数,国内外申办方之间进行卡方检验,结果如表4所示。知情同意过程及试验的风

险与收益两组之间差异有统计学意义, $P$ 值分别为0.04与0.02。知情同意书告知的信息、研究方案的设计与实施、志愿者的医疗与保护、志愿者的招募以及隐私和保密的研究组间差异无统计学意义( $P$ 值分别为0.73、0.77、0.08、0.14和0.63),国内外申办方伦理审查意见中均无弱势群体的研究。

表4 国内外申办方伦理审查意见情况对比

伦理意见	国内申办方/条	国外申办方/条	$P$ 值
知情同意书告知的信息	366	38	0.73
研究方案的设计与实施	160	17	0.77
志愿者的医疗与保护	117	6	0.08
志愿者的招募	54	2	0.14
知情同意的过程	19	5	0.04
试验的风险与收益	11	4	0.02
隐私和保密	6	1	0.63
涉及弱势群体的研究	0	0	NA
合计	733	73	

### 3 讨论

随着药物研发利好政策的不断兑现及创新能力的不断提高,我国药物临床试验研究进入一个全新阶段<sup>[5-6]</sup>。而作为药物临床试验启动阶段一个至关重要的环节,伦理初始审查速度慢成为制约药物临床试验研究进展的瓶颈<sup>[7-8]</sup>。因此,申办方、研究者及相关从业人员能否按照伦理委员会的审查要素积极准备资料,减少上报材料的反复修改次数,使其尽快通过医院伦理委员会审查,直接决定了在研项目能否按照计划如期开展。

伦理审查需兼顾伦理性和科学性两大原则。通过对我院2017-2023年所有药物临床试验研究的伦理初始审查意见进行分类统计,发现上报资料中的伦理审查意见主要集中于知情同意书告知的信息、志愿者的医疗和保护及研究方案的设计与实施,并以“知情同意书告知的信息”和“志愿者的医疗和保护”项最为突出。这也提醒研究者、申办方及相关从业人员在新的药物临床试验开展之前,除了需对方案的科学性设计进行严格把关外,一定要充分认识到志愿者的权益保护也是研究设计的一项重要内容<sup>[9-11]</sup>。志愿者对参与的临床试验研究享有知情同意权<sup>[12]</sup>,在志愿者对所有与试验有关的信息进行充分获取并且保证其正确理解的基础上,自主选择是否参与本研究。在此基础上,当出现与试验相关的损害时,志愿者也享有经济补偿权、免费治疗权和赔偿权等<sup>[13-14]</sup>。上述问题的出现,也间接反映出研究者及申办方等人员对我国现行法律法规没有达到充分的理解和掌握<sup>[15]</sup>。这也提示从业者在加强专业知识学习的基础上,也应定期进行相关法律法规的规范化培训,不断更新及完善理念,确保药物临床试验研究的规范开展,保障志愿者的健康和权益不受损害<sup>[16-19]</sup>。随着我国新版《药物临床试验管理规范》的颁布实施,我国药物临床试验研究有了长足的进步,这也从我院伦理初始审查意见的下降趋势得到有效验证。相信伴随着我国法律法规及药物临床试验研究参与各方制度的不断完善,药物临床试验项目伦理审查的速度和质量一定会有更大的改善与提高。

#### 参考文献:

[1] Zhao H, Zhang J, Yang F, et al. Improve the Ethical Review of Clinical Trials on Traditional Medicine: A

Cross-sectional Study of Clinical Trial Registration, Ethical Review, and Informed Consent in Clinical Trials of Traditional Chinese Medicine[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(47): e13062.

- [2] Dupont JC, Pritchard-Jones K, Doz F. Ethical Issues of Clinical Trials in Paediatric Oncology from 2003 to 2013: A Systematic Review[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): e187-197.
- [3] See HY, Mohamed MS, Mohd Noor SN, et al. Addressing Procedural Challenges of Ethical Review System: Towards a Better Ethical Quality of Clinical Trials Review in Malaysia[J]. *Account Res*, 2019, 26(1): 49-64.
- [4] 张伯然, 冯文. 药物临床试验初始伦理审查规范化程度研究[J]. *医学与哲学(A)*, 2018, 39(4): 32-34.
- [5] 班娜, 曹世奎. 中国创新药物研发现状[J]. *应用化学*, 2022, 39(5): 857-858.
- [6] 潘晓艳, 伦新强, 凌峰. 广西药物临床试验发展情况分析[J]. *中国药业*, 2022, 31(12): 10-14.
- [7] See HY, Mohamed MS, Nor SNM, et al. Challenges in the Ethical Review of Clinical and Biomedical Research in Malaysia: A Mixed Methods Study [J]. *J Empir Res Hum Res Ethics*, 2021, 16(5): 487-500.
- [8] Silaigwana B, Wassenaar D. Biomedical Research Ethics Committees in Sub-Saharan Africa: A Collective Review of Their Structure, Functioning, and Outcomes [J]. *J Empir Res Hum Res Ethics*, 2015, 10(2): 169-184.
- [9] 吴薇, 年宏蕾, 李天佐. 药物临床试验知情同意书伦理审查意见分析[J]. *医药导报*, 2021, 40(8): 1141-1145.
- [10] 姬蕾, 赵勤. 浅谈药物临床试验中知情同意问题与对策[J]. *中国药事*, 2015(4): 412-416.
- [11] 颜江瑛, 何继善, 张阳德. 我国药物临床试验中伦理审查存在的问题与对策[J]. *中国药事*, 2012, 26(4): 346-349.
- [12] 谢江川, 郭薇, 谢林利, 等. 药物临床试验知情同意过程中的常见问题及对策[J]. *中国医学伦理学*, 2021, 34(7): 835-838.
- [13] 付琦. 药物临床试验受试者的民事救济[J]. *中国卫生人才*, 2022, 292(8): 33-37.
- [14] 付琦, 张平华. 《民法典》背景下药物临床试验中的侵权责任[J]. *郑州航空工业管理学院学报(社会科学版)*, 2022, 41(4): 28-34.

- [15] 梁翊芳. 对药物临床试验受试者的法律保护之思考[J]. 科技创新导报, 2014, 11(18): 223-224.
- [16] 曹焯, 唐蕾, 刘孟斌, 等. 药物临床试验受试者损害处理·广东共识(2020年版)[J]. 今日药学, 2020, 30(7): 433-441.
- [17] 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, 25(24): 2804-2806.
- [18] 孙同波, 尹梅, 张雪, 等. 法律视域下药物临床试验受试者的权益保护[J]. 中国医院管理, 2016, 36(4): 73-74.
- [19] 郑君, 马小龙, 张瀛, 等. 药物临床试验受试者权益保护的述评及策略探讨[J]. 中国医学伦理学, 2014, 27(6): 790-793.

(收稿日期 2023年9月1日 编辑 李亚徽)