

医疗器械临床试验伦理审查意见的综合分析

梁欣^{1#}, 肖妍^{2#}, 张亚同³, 张梦琦¹, 夏瑞¹, 宁霄^{2*}, 王佳庆^{4*} (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: 研究不同注册分类医疗器械临床试验研究中伦理初始审查意见, 为今后医疗器械临床试验伦理审查材料准备提供参考。方法: 回顾性收集北京首都医科大学附属北京潞河医院伦理委员会2018年至2023年1月医疗器械临床试验伦理初始审查意见, 并对问题进行分类, 比较不同类型问题在不同注册分类医疗器械临床试验研究中及新版《医疗器械临床试验质量管理规范》颁布实施前后的发生率的差异。结果: 合计收集50份伦理初始审查意见, 主要集中于与志愿者知情同意及安全和获益相关的问题。两类问题的发生率分别为80.00%和66.00%。同时, 两类问题的发生率均在新版《医疗器械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临床试验伦理材料准备的时候一定要把志愿者的权益和保障放在首位, 并且不断更新对法律法规的认识, 以规范项目的伦理申报。

关键词: 伦理审查; 志愿者; 申办者; 医疗器械; 临床试验研究

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)01-0024-004

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.01.003

Comprehensive Analysis of Ethical Review Opinions on Clinical Trials of Medical Devices

Liang Xin^{1#}, Xiao Yan^{2#}, Zhang Yatong³, Zhang Mengqi¹, Xia Rui¹, Ning Xiao^{2*}, Wang Jiaqing^{4*} (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 reference for the preparation of ethical review materials for future clinical trials of medical devices by studying the initial ethical review opinions of clinical trials of different registration classifications of medical devices. **Methods:** The initial ethical review opinions of the ethics committee of Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University from 2018 to 2023 on clinical trial of medical devices were retrospectively collected, and the problems were classified, and the differences in the incidence of different types of problems in clinical trial of medical devices with different registration classifications and before and after the promulgation and implementation of the new version of "Quality Management Standards for Clinical Trial of Medical Apparatus and Instruments" were compared. **Results:** A total of 50 initial ethical reviews were collected, focusing on issues related to informed consent, safety and benefits of volunteers. The incidence of the two types

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) 067095153; 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

of problems was 80.00% and 66.00% respectively. Meanwhile, the incidence of the two types of problems showed a significant downward trend after the implementation of the new version of the "Quality Management Standards for Clinical Trial of Medical Apparatus and Instruments". **Conclusion:** The article suggests that the relevant practitioners must put the rights and interests of the volunteers in the first place when preparing the ethical materials for clinical trials, and constantly update their understanding of laws and regulations to standardize the ethical declaration of the project.

Keywords: ethical review; volunteer; sponsor; medical devices; clinical trial

医疗器械临床试验研究是指在具有相应资质的临床试验机构中开展的以评价拟申请注册的医疗器械正常使用条件下对人体的安全性及有效性。医疗器械临床试验开展之前需要医学伦理委员会对项目的科学性及伦理性进行审查。然而，医疗器械和药物在产品属性及用法用量等方面均存在诸多不同之处^[1-2]，伦理审查也有其特殊考量。为了规范医疗器械类临床试验项目的开展，国家药品监督管理局会同国家卫生健康委员会组织修订了《医疗器械临床试验质量管理规范》^[3]，新版已于2022年5月1日起实施^[4]。本研究回顾性地统计分析了2018年至2023年1月首都医科大学附属北京潞河医院（以下简称我院）医学伦理委员会对受理的医疗器械临床试验进行初始审查后给出的修改建议，并重点分析了其中的高频问题。本研究意在为医疗器械伦理审查资料准备提出若干改进的方向，并进一步促进伦理审查工作的规范化，最大程度地保护研究参与者的合法权益^[5]。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

2018年1月30日至2023年1月10日提交至我院医学伦理委员会的50份医疗器械临床试验的伦理初始审查意见函。

1.2 研究方法

根据2022年5月1日颁布实施的《医疗器械临床试验质量管理规范》中伦理审查应当重点关注的8项内容，对我院50份医疗器械伦理审查意见中的各类问题进行分类计数。分析伦理审查资料中常见的问题类型并比较它们在法规实施前后发生的差异性。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0进行数据的分析处理。计数资料采用频数和构成比表示。组间比较采用Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 伦理初始审查发生问题概况

2018年1月30日至2023年1月10日我院医学伦理委员会共受理50项医疗器械的伦理初始审查，包含7项注册分类为第二类和43项注册分类为第三类的医疗器械项目。其中，4项伦理初始审查意见为“修改后重审”，其余项目审查意见为“修改后同意”，无一项目的伦理审查材料一次性通过。

依据《医疗器械临床试验质量管理规范》中关于伦理审查应重点关注的内容，将伦理审查意见分为8类。第一类：主要研究者的资格、经验以及是否有充足的时间参加该临床试验；第二类：临床试验的人员配备及设备条件等是否符合试验要求；第三类：志愿者可能遭受的风险程度与试验预期的受益相比是否合适；第四类：临床试验方案是否充分考虑了伦理原则，是否符合科学性，包括研究目的是否适当、志愿者的权益和安全是否得到保障、其他人员可能遭受的风险是否得到充分保护；第五类：向志愿者提供的有关本试验的信息资料是否完整，是否明确告知其应当享有的权利；志愿者是否可以理解知情同意书的内容；获取知情同意书的方法是否适当；第六类：志愿者入选、排除是否科学和公平；第七类：志愿者是否因参加临床试验而获得合理补偿；志愿者若发生与临床试验相关的伤害或者死亡，给予的诊治和保障措施是否充分；第八类：对儿童、孕妇、老年人、智力低下者、精神障碍患者等特殊人群志愿者的保护是否充分。不同分类医疗器械临床试验中出现的各类问题的分布结果见表1。50份医疗器械临床试验项目中合计出现110项伦理审查意见。其中，注册分类为第二类和第三类的医疗器械项目中发生频次最高的问题均为第五类问题，合计发生次数高达40次，占比达80.00%。而第二类医疗器械临床试验研究所有项目的伦理审查意见中均出现了此类问题。其

次为第七类问题, 所统计50项研究中共产生33份意见, 占比超过了50%, 达到了66.00%。第四类、第三类和第六类分列第三至第五位, 发生率分别为

28.00%、20.00%和16.00%。而第一类、第二类和第八类问题发生频次较低, 发生次数分别为2、2和1次。

表1 不同分类医疗器械临床试验伦理初始审查意见分布结果

问题分类	注册第二类		注册第三类		合计	
	份数	占比/%	份数	占比/%	份数	占比/%
第一类问题	0	0	2	4.65	2	4
第二类问题	0	0	2	4.65	2	4
第三类问题	3	42.86	7	16.28	10	20
第四类问题	1	14.29	13	30.23	14	28
第五类问题	7	100	33	76.74	40	80
第六类问题	2	28.57	6	13.95	8	16
第七类问题	4	57.14	29	67.44	33	66
第八类问题	1	14.29	0	0	1	2

2.2 《医疗器械临床试验质量管理规范》实施前后不同注册分类医疗器械临床试验伦理初始审查问题发生情况比较

在上述统计分析的基础上, 本研究进一步分析了发生率超过50%的第五类和第七类问题在2022年5月1日新版《医疗器械临床试验质量管理规范》

的实施前后发生频次的变化, 结果列于表2。从表中可以看出, 两类问题的发生百分比均伴随着新版法规的颁布实施呈现下降趋势。其中, 第七类问题发生率的下降更为明显, 具有统计学差异 ($P < 0.05$)。

表2 新版《医疗器械临床试验质量管理规范》实施前后伦理初始审查意见中第五类问题和第七类问题的分布结果

时间	项目数	第五类问题		第七类问题	
		份数	占比/%	份数	占比/%
2022年5月1日之前	41	34	82.93	30	73.17
2022年5月1日之后	9	6	66.67	3	33.33

3 讨论

伴随着新版《医疗器械临床试验质量管理规范》的颁布实施, 监管机构对医疗器械的临床试验提出了更为明确的要求。与药物相比, 医疗器械具有产品跨度大、临床操作依赖性强及更新换代快等特点^[6]。因此, 对医疗器械临床试验项目的伦理审查更需要严格把控伦理性和科学性两大原则, 以最大程度地维护志愿者的合法权益^[7]。

本研究通过对我院近5年来所有医疗器械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与志愿者知情同意关联的“向志愿者提供的有关本试验的信息资料是否完整, 是否明确告知其应当享有的权利;

志愿者是否可以理解知情同意书的内容; 获取知情同意书的方法是否适当”和与志愿者安全及获益相关的“志愿者是否因参加临床试验而获得合理补偿; 志愿者若发生与临床试验相关的伤害或者死亡, 给予的诊治和保障措施是否充分”两类问题^[8]。

知情同意书是志愿者权益保障重要的文件之一^[9-10]。与知情同意相关的问题, 主要表现为试验信息告知不完全, 特别是对于一些不利于志愿者作出决定临床试验的信息。例如, 一项“评价棘突球囊治疗冠状动脉狭窄的安全性和有效性的前瞻性、多中心、随机对照临床研究”, 审查专家要求知情同意书中明确告知志愿者“无论受试产品还是参照产品对您所患的冠状动脉狭窄也许有效, 也有

可能疗效甚微，甚至无效”。而多个项目的知情同意书中出现的专业名词，例如“盲法”和“栓塞微球”等，妨碍了志愿者对知情同意书的全面及客观理解。这也提醒研究者、申办者及相关从业人员，一定要谨记知情同意书需要严格遵循“完全告知、充分理解及自主选择”的原则。这也是保证志愿者根据自主意愿权衡试验风险和受益并作出最终决定的关键所在^[11]。

同时，在临床试验开展中，志愿者的权益和安全必须优于对科学和社会利益的考虑^[12]。这也是在申报我院的伦理材料中发现的主要问题。此类问题主要聚焦于是否为参与试验志愿者购买保险。由于未上市的医疗器械尚无在人体安全性的可靠数据^[13]，因此，志愿者面临的风险是伦理审查应该重点考察的一个方面。临床试验保险有助于志愿者发生与试验相关的不良事件后及时得到医疗救助和经济补偿。这也解决了临床试验中经常面临由于各方责任划分不清而出现的相互推诿，最终致使志愿者不能得到及时救治而出现不可预估后果等严重问题。

医院伦理审查发现的问题也反映出我国从业人员在专业技能不断提高的基础上，也需要加强对相关法律、法规的学习，以保证试验的规范开展及志愿者权益的有效保障^[14-16]。随着法规的不断完善，我国医疗器械临床试验的质量有了很大的提高。伦理审查中发现的问题也呈现了降低趋势。伴随着研究各方对试验风险及志愿者权益认识的不断深入，在完善流程的基础上，医疗器械临床试验项目伦理上报材料的质量及伦理委员会审查的速度必将迎来革新。

参考文献：

- [1] Rezvova MA, Klyshnikov KY, Gritskevich AA, et al. Polymeric Heart Valves Will Displace Mechanical and Tissue Heart Valves: A New Era for the Medical Devices [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (4): 3963.
- [2] Pearce FJ, Rivera CS, Liu XX, et al. The Role of Patient-reported Outcome Measures in Trials of Artificial Intelligence Health Technologies: A Systematic Evaluation of ClinicalTrials.gov Records (1997-2022) [J]. *Lancet Digit Health*, 2023, 5 (3): e160-e167.
- [3] 潘辛梅, 谢林利, 马攀, 等. 新版《医疗器械临床试验质量管理规范》要点解读与思考[J]. *中国医疗设备*,

2023, 38 (4): 119-123, 135.

- [4] 国家药品监督管理局. 医疗器械临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2022-03-31) [2023-09-01]. <http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20220331144903101.html>.
- [5] 单爱莲, 梁雁, 崔一民. 在新药与医疗器械临床试验中为受试者提供保险的调查与分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29 (7): 483-487.
- [6] 熊培, 周唯, 阎雨, 等. 中国医疗器械临床试验机构备案现状及分析[J]. *癌症*, 2023, 42 (2): 117-122.
- [7] 范华莹, 王臻珏, 谢振伟, 等. 加强对医疗器械临床试验项目的质量管理[J]. *沈阳药科大学学报*, 2021, 38 (4): 428-432.
- [8] 朱丹丹, 高关心, 赵爱文, 等. 层次分析法在医疗器械临床试验质量评估与控制中的应用[J]. *中国医学装备*, 2021, 18 (9): 155-161.
- [9] Dingena CF, Mahendra A, Holmes MJ, et al. Protocol for the INFORMED (Individualised Patient Care and Treatment for Maternal Diabetes) Study: A Randomised Controlled Trial Embedded within Routine Care [J]. *BMJ Open*, 2023, 13 (2): e065388.
- [10] 张正付, 刘珊, 王佳楠, 等. 医疗器械临床试验监督抽查工作回顾与思考[J]. *中国食品药品监管*, 2021 (2): 90-95.
- [11] 刘珊珊, 张云娟, 王健, 等. 山东省医疗器械临床试验机构体外诊断试剂临床试验现状与质量提升策略[J]. *中国药事*, 2022, 36 (9): 1018-1025.
- [12] 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2020-04-26) [2023-09-01]. <http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401243.html>.
- [13] 王晓敏, 粟志英, 胡蝶花, 等. 基于伦理审查的视角对临床试验中非预期严重不良事件的分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019 (17): 3.
- [14] 胡慧慧, 元唯安. 《医疗器械临床试验现场检查要点》解读[J]. *中国药事*, 2018, 32 (12): 4.
- [15] 程毅, 李丽华, 布格拉·米吉提, 等. 基于风险的医疗器械临床试验伦理审查和质量管理[J]. *中国医学伦理学*, 2021, 34 (3): 314-318, 327.
- [16] 朱丹丹, 高关心, 王学军, 等. 医疗器械临床试验方案偏离的全周期质量控制研究[J]. *中国医学装备*, 2021, 18 (8): 162-165.

(收稿日期 2023年9月5日 编辑 李亚微)