

# 临床医学伦理审查中的风险与防范机制研究

王岩<sup>1</sup> 蔡迎彬<sup>2</sup> 朱琳<sup>1</sup>

(1 新疆医科大学附属肿瘤医院, 乌鲁木齐, 830011; 2 新疆医科大学第五附属医院, 乌鲁木齐, 830011)

**摘要** 文章描述了受试者在临床研究中面临风险的特点,从伦理委员会组织机构与人员设置、培训、跟踪审查及伦理监管等方面列举了伦理审查风险的表现形式,剖析原因,并提出应通过加强监管、改进组织机构设置、加大培训力度、加强实地访查、完善跟踪验收机制、建立独立数据和安全监查委员会等措施规避风险。

**关键词** 临床医学;伦理审查;风险;防范;机制

## Risk and Prevention Mechanism in the Ethical review of clinical medicine

Wang Yan<sup>1</sup>, Cai Yingbin<sup>2</sup>, Zhu Lin<sup>1</sup>

(1 Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical university, Urumqi 830011, China; 2 The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical College, Urumqi 830011, China)

**Abstract** Describe the features of risk for subjects in clinical studies cited the risk manifestations of ethical review; the personnel organization of ethical review boards, and the composition of the ethical review board members. as well as ethical training, follow-up review and ethical regulatory. To avoid these risks, an analysis is made on the causes of ethical review risks, and recommendations are proposed on Strengthen supervision, reform of ethical review board setup, greater efforts on training, strengthen field visits, improving mechanism of tracking and acceptance, establishment of an independent data and safety monitoring board.

**Key Words** Clinical Medicine; Ethical review; Risk; Prevention

中图分类号: R-052 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.04.053

随着新药临床试验等不断增多,越来越多的研究者开始重视新药、新技术及先进诊疗方法的研发与推进等的临床研究<sup>[1]</sup>。但任何涉及人体的临床研究都可能具有风险性。因此这些项目引发的伦理审查问题也浮出水面。伦理审查是进行生物医学研究的国际通则<sup>[2]</sup>。如何从伦理角度权衡和比较临床试验的疗效与受试者的安全性而最终做出取舍,是伦理审查者承担的一项重要任务。同时,伦理审查者在一定程度上也承担了判断失误的风险<sup>[3]</sup>。因此,如何认识伦理审查中各种风险的表现形式,并采取相应防范风险措施,无疑具有重要意义。这对伦理委员会的审查和监管,以及科研管理也提出了挑战。

## 1 受试者在临床研究中面临风险的特点

1.1 受试者承担风险的必然性 为了证明某种药物的疗效、医疗器械的实用性某种诊断方法的有效性,在动物试验、机制研究证明有效后,必须进行人体试验进一步验证。这就使一部分人要承担临床试验造成的试验风险。试验风险包括:1)由研究中可能采取的某种干预措施等行为造成的风险,如I期药物临床试验可能导致志愿者承担未预测到的健康被损害的风险;或II期药物临床试验致患病的受试

者可能面临治疗效果不显著或无效果的风险,甚至出现不良反应;2)为保证研究科学性而使用的设计方法所造成的风险,如:接受安慰剂或对照组治疗的受试者则面临不治疗或延迟有效治疗的所造成疾病进行性加重的风险。

1.2 受试者承担风险的不可避免性 人与动物存在差异,虽然动物试验成功,但并不代表人体试验一定能成功。就人体试验而言,II期临床试验未发生AE或SAE,并不代表III期临床试验就一定是安全的。

基于以上特点,我们必须努力保护受试者的安全,风险肯定存在,即然不可避免,但可以努力被缩小或控制在最小的风险内。这就要求伦理委员会须确保风险最小化<sup>[4]</sup>,这也体现了伦理委员会建设和伦理审查的本质是防控受试者可能面临的风险最小化。

## 2 药物临床试验伦理审查风险的部分表现形式

### 2.1 伦理委员会组织机构与人员设置存在的风险

伦理委员会是伦理审查的核心,而伦理委员会的组织构架是确保伦理审查质量与伦理审查工作独立性的基础和保证<sup>[5]</sup>。《药物临床试验质量管理规范》要求伦理委员会相对独立,其成员应有从事医药、非医药专业人员、法律专家及来自外单位的人

基金项目:新疆医科大学人文社科基金(编号:2013XYSK60)

作者简介:王岩(1982.07—),女,硕士,主治医师,研究方向:医学伦理学,E-mail:xjwangyan2012@163.com

通信作者:朱琳(1969.06—),女,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:医学伦理学,E-mail:zhulint2002@126.com

员,至少五人组成,并包含不同性别、不同民族的委员,同时设有专职的伦理秘书<sup>[6]</sup>。在实际工作中,有些项目的伦理审查流于形式,只是多了一个伦理委员会的公章<sup>[7]</sup>。在伦理委员选择上医药相关人员多倾向于身份和专业,大多是科室主任,而这些主任往往又是项目的研究人员,这就存在机构内专家相互评审现象;其次非医药专业人员常是单位所在社区主任或书记等担任,法律专家常是单位法律顾问,这些人员均与医疗机构存在一定的利益关系,并非真正独立于研究机构,且其发言较少,话语权较弱<sup>[8-10]</sup>。因此,在伦理审查中并不能完全代表患者利益,这既违背了伦理审查的原则,也不利于规避伦理审查的风险。

**2.2 培训欠缺加大了审查风险** 根据一项对北京地区的调查资料显示,仅有一半左右的机构对伦理审查委员会秘书和院内委员进行了非强制性培训,外部委员很少参与,大多数受试者基本不知道医院伦理委员会的存在<sup>[11]</sup>。伦理委员会由不同教育背景、专业背景的代表不同人群的委员组成,其审查能力层差不齐。在伦理审查工作中,其审查能力不是简单的加和,更不是临时拼凑,而是要形成合力,这就需要加强培训,不断学习,更新知识,掌握最新法律法规等。委员知识的匮乏和无知往往容易被申办方的方案所误导,或在委员讨论时不敢发言,出现仅参会投票而非真正意义上的审查。

伦理委员的学习主要包括集中培训解决共性问题、个别学习解决具体问题2种方式。一般来说,医药卫生专业委员,尚需丰富伦理学、法学等知识;非医药卫生专业委员则应学习一些医药知识。具体来说,应以防范受试者风险为总目的,缺什么就补什么<sup>[12]</sup>。如就试验方案和受试者分组问题,2000年新修订的《赫尔辛基宣言》追加了关于对照组也应该给予有效治疗的条款,禁止任何已有被证实有效的诊疗方案的临床试验设立安慰剂对照组。这就要求伦理委员及时学习最新法律法规,并掌握随机化分配受试者的原则,注意选择安慰剂对照是否合理。例如对某一降压新药进行试验研究时,将一部分高血压患者分配进入安慰剂对照组,会直接对受试者构成潜在威胁,特别是病情严重者,接受安慰剂双盲研究可能发生危险更大。因此,必须警惕由于安慰剂对照标准的伦理审查不严,导致患者进入研究后可能失去治疗并发生意外的巨大伦理陷阱。

**2.3 跟踪审查、伦理监管不到位**<sup>[13-14]</sup> 跟踪审查不到位,伦理审查也就形同虚设<sup>[15]</sup>。大多数伦理委员

会,在初始审查过程中,研究设计的科学性、研究的风险与受益、受试者的招募、知情同意书及知情的过程、受试者的医疗和保护、受试者隐私和保密等是伦理审查的重点<sup>[16]</sup>,但是,项目批准实施后的进展情况、修改研究方案与更新知情同意书、不良事件发生情况以及项目完成后的结果如何等,大部分伦理委员会都未及时进行跟踪审查。审查整个过程前紧后松,使得部分已通过初审的项目存在着不少有悖医学伦理的行为,如伪造试验数据、随意修改研究方案、受试者补偿不到位、上报不良事件不及时、未签署知情同意书或签署过程违背伦理原则等。药品临床试验管理规范(GCP)要求伦理委员会应根据试验的风险程度,定期跟踪审查试验的进展情况,评估受试者的风险与受益,定期审查至少每年1次。作为伦理委员会,应依据研究风险程度制定相应的跟踪审查频率,且这种跟踪审查不应只停留于研究者主动递交的书面材料,应走进科室,加强实地访查,掌握最真实的实际情报。

### 3 药物临床试验伦理审查风险防范措施

**3.1 加强医药卫生行政部门对医学伦理委员会的监管** 伦理委员会的健康发展既需要通过多种方式不断提高自身审查能力,同时也需要有健全有力的外部监管体系,两者相辅相成。西方国家均设有专门的监管机构。我国的CFDA目前除了国家食品药品监督管理局会对药物临床试验项目进行检查、督导、监察外,其他部门对其的监管基本处于“真空”地带。省部级卫生行政部门应设立地区性的伦理监管机构,各级卫生行政部门应切实履行自己的职责,形成一套自上而下、上下齐管的监管体系,加强医疗机构对伦理委员会的重视,改善工作环境,规范各类标准化操作规程,促进委员、申报者、研究者、公众的伦理知识培训,对于需要整改的,提出具体意见,问题严重者,应取消其伦理审查资格。

#### 3.2 改进伦理审查组织机构设置

**3.2.1 设立专职伦理秘书** 建议秘书应具有医药背景,秘书除对申请人送审文件的完整性审查外,还会对申请人提交的研究方案、知情同意书和招募材料的内容提出初步建议。其次秘书负责完善伦理委员会规章制度和标准操作规程(SOP),在日常工作中发现问题应及时记录,做好标记,不断完善相关SOP。

**3.2.2 建立健全规章制度** 伦理委员会应建立委员会的组建与换届、独立顾问选聘等SOP,有机制保证伦理委员会工作的独立性和透明性。

3.2.3 组建独立顾问专家库 伦理审查由很强的专业背景, 附设稳定的独立顾问咨询库, 内含统计学、伦理学、不良反应监测等专家智库, 将有助于提高伦理审查质量。

3.3 制定培训计划, 加大培训力度, 建立多层次的伦理培训体系 伦理委员会秘书与委员首先必须获得国家食品药品监督管理总局 GCP 培训证书, 其次伦理委员会在每年工作计划中应对培训目的与内容、对象与方式、时间与经费以及培训工作的分配做出全面安排<sup>[17]</sup>; 培训范围从医疗机构人员延伸至非医药背景人员, 从秘书、委员延伸至研究者、申办者、志愿者及社区公众等。培训内容除生命伦理基本知识拓宽至药物临床试验研究设计原理等, 注重案例研究; 培训形式建议以现场培训为主, 网络培训为辅, 通过案例分析、专题讲座、学术会议等开展教育<sup>[18]</sup>。同时, 要“请进来, 走出去”, 邀请国内外伦理等专家来院开展讲座, 现场指导, 同时委派委员、研究者至药物临床试验较规范的医疗机构、研究基地现场学习, 积极搭建院际之间以及国内外交流的平台; 在培训经费方面应列入伦理年度预算。

3.4 加强实地访查, 完善跟踪、验收机制 伦理委员会可组织专门的工作小组, 对临床研究进行不定期的实地访查, 查看其研究方案、知情同意书是否有修改, 修改后的方案、知情同意书是否经伦理审查, 研究过程是否有漏报误报不良反应等情况, 以此方式更加客观地评估方案的依从性, 也可采用现场访谈等形式了解受试者知情同意的过程等, 从而掌握研究的真实情况。其次秘书应加强与研究者、申办方的沟通交流, 及时督促其递交年度/跟踪审查报道。伦理验收是对研究结题报道的抽样审查, 可将整个研究过程中受试者安全与权益保护进行定期回顾性分析, 不断提高审查质量。

3.5 建立独立数据和安全监查委员会 确保研究中有充分的安全措施也是保证风险最小化的一个有用方法, 如不定期的监查; 建立独立的数据安全监查委员会, 或指定专人负责安全性监察。在多中心临床试验中, 由数据安全监查委员会负责向伦理委员会报道最新信息, 包括非预期的不良事件等。伦理委员会重新评估后可要求修改研究方案或暂停中止试验, 也可要求研究者增加特殊的预防措施。以此尽量避免将受试者暴露于不必要的风险之中。

总之, 在审查实践中, 风险获益分析和评估是一个极具挑战的过程<sup>[19]</sup>。近年来, 临床试验在我国医药行业所占的比例越来越多。SFDA 的官方数据显

示, 2010 年我国共批准了 916 种“新药”开展临床试验, 比较 2008 年的 434 种, 增幅达 111%。非官方数据显示, 每年数百种新药的临床试验受试者人群约 50 万人。随着受试者数量的不断增加, 防范风险, 保护受试者安全和权益刻不容缓, 对伦理委员会审查能力的要求必然越来越高。我们应不断提高人体试验伦理审查风险管理水平, 加强伦理委员会审查能力建设, 完善制度, 落实制度, 有效防控人体试验中的各类风险。

#### 参考文献

- [1] 黄瑾, 刘厚佳, 蒲江, 等. 临床医学科研伦理审查面临的问题与对策[J]. 中国医院管理, 2011, 31(6): 45-46.
- [2] 李睿, 翁维良, 田元祥, 等. 中临床临床研究伦理质量控制及量化评价[J]. 世界中医药, 2015, 10(3): 431-433, 437.
- [3] 王晨, 姚铁男, 白彩珍. 药物临床试验伦理审查中的风险与防范[J]. 中华医院管理杂志, 2011, 27(9): 684-688.
- [4] 张金钟. 生物医药研究伦理审查的风险意识和风险管理[J]. 中国医学伦理学, 2013, 26(5): 539-544.
- [5] 刘建忠, 涂远超, 张馨. 刍议中医药临床研究伦理审查平台建设[J]. 世界中医药, 2013, 8(2): 209-211.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验伦理审查工作指导原则[S]. 北京: 国食药监注[2010]436号, 2010.
- [7] 刘激扬, 田勇泉. 提高生命科学中的伦理审查质量的思考[J]. 医学与哲学, 2007, 28(23): 8-9, 12.
- [8] 李永昌, 江春艳, 罗冰, 等. 医院医学伦理审查的规范化管理探析[J]. 医学与社会, 2014, 27(2): 15-17.
- [9] 李雪佳, 王卓青, 姜橙, 等. 医院科研项目伦理审查现状分析与对策[J]. 现代医院, 2016, 16(1): 80-81, 85.
- [10] 姚国庆, 王琳, 吴笑春, 等. 医学伦理审查实践中存在的主要问题与对策[J]. 医学与哲学, 2013, 34(3): 26-27.
- [11] 吴晓峰, 李义庭, 赵学志, 等. 北京地区机构伦理审查委员会现状的调查分析[J]. 医学与哲学, 2010, 31(5): 11-13.
- [12] 徐爱军. 基于内容分析法的我国公立医院社会责任行为表现探讨[J]. 南京社会科学, 2011, 22(4): 146-151.
- [13] 吴嘉瑞, 唐仕欢, 郭位先, 等. 基于数据挖掘的名老中医经验传承研究述评[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(4): 614-617.
- [14] 盛倩, 刘绍燕, 庄曾渊, 等. 基于中医传承辅助系统的李东垣眼病方剂用药规律研究[J]. 中国中医眼科杂志, 2014, 24(3): 177-180.
- [15] 张妞, 徐菊华, 张涛. 涉及人的医学科研项目伦理审查中存在的问题与对策[J]. 医学与社会, 2015, 28(4): 9-11.
- [16] 熊宁宁, 李昱, 王思成, 等. 伦理委员会制度与操作规程[M]. 北京: 科学出版社, 2012: 16-48.
- [17] 胡桂周, 薛莲. 加强 GCP 人员培训保证药物临床试验质量[J]. 广东药学院学报, 2006, 22(5): 535-536.
- [18] 邵蓉, 楼洪刚, 杨丹丹, 等. 临床研究伦理审查现状及其问题探讨[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(10): 830-833.
- [19] 张海洪. 伦理审查中的风险获益分析和评估[J]. 中国医学伦理学, 2014, 27(2): 186-188.