

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01182

· 论 著 ·

中国大陆部分多中心临床试验伦理审查模式现状调查

黄瑾¹, 刘厚佳², 胡晋红^{1*}

1. 第二军医大学长海医院药学部, 上海 200433

2. 第二军医大学长海医院科研科, 上海 200433

[摘要] **目的:**调查中国大陆部分多中心临床试验伦理审查模式的现状,分析原因,并结合国际趋势给出改进建议。**方法:**对来自辽宁、江苏、四川、上海和广东等省市共21家综合性或专科医院参加伦理审查执行能力培训班的代表进行匿名问卷调查;另外选择20家临床试验机构或伦理委员会进行电话调查,并填写调查表。回收所有调查表,判断其有效性后,对调研结果进行统计分析。**结果:**65.1%的受访者表示不采用中心伦理审查方式,主要原因是不能评估中心伦理审查的质量、出于对受试者保护责任的考虑、与中心伦理委员会沟通不畅、难以满足知情同意书本地化的要求。34.9%受访者表示接受中心伦理审查,主要原因是可以缩短审查周期、避免影响研究进度和中心伦理审查质量令人满意。**结论:**中心伦理审查方式没有得到广泛认可,有待于完善制度、提高审查质量、加强伦理委员会间交流与合作。

[关键词] 多中心研究; 临床试验; 临床伦理学委员会; 问卷调查

[中图分类号] R 197 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)10-1182-04

Inspection of ethical issues in multicenter clinical trails in China: a survey of current status

HUANG Jin¹, LIU Hou-jia², HU Jin-hong^{1*}

1. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Scientific Administration, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the inspection mode of ethical issues for multicenter clinical trails in China, and to make analysis and give suggestions while taking into consideration of the international conventions. **Methods:** Representatives from 21 general hospitals and specialized hospitals from Liaoning province, Jiangsu province, Sichuan province, Guangdong province and Shanghai participated in a training course on promotion of ethical review capability; they were surveyed by anonymous questionnaire. Another 20 clinical trial agencies and ethical committees were interviewed by telephone. The questionnaires were collected and valid questionnaires were subjected to statistical analysis. **Results:** We found that 65.1% of the interviewees never used a central institutional review board (IRB); the main reasons included that they could not assess the quality of central IRB, they wanted to protect the subjects, they had a poor communication with the IRB, and they could not obtain a satisfactorily-localized informed consent forms. There were 34.9% of the interviewees used a central IRB, because they wanted to shorten the inspection time, avoid influence to the research progress, and to have satisfactory quality of IRB. **Conclusion:** Central IRB is not widely accepted. The related system needs to be further completed so as to improve the outcome of the inspection. The communication and cooperation between the central and local IRBs should be strengthened.

[KEY WORDS] multicenter study; clinical trail; clinical ethics committees; questionnaires

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(10):1182-1185]

多中心临床研究是由研究者按照同一试验方案在不同地点和单位同时进行的临床试验^[1],目前国内外相关研究项目迅猛发展。国内临床试验机构都设立有伦理委员会,包括中心伦理委员会(central

IRB)和当地伦理委员会(local IRB),其中中心伦理委员会一般指牵头临床试验的组长单位所在机构的伦理委员会,而当地伦理委员会指参加研究的各成员单位的伦理委员会。多中心临床研究的伦理审查

[收稿日期] 2009-01-11 **[接受日期]** 2009-07-06

[基金项目] 第二军医大学长海医院2008年度科研创新基金. Supported by Science & Technology Creation Fund of Changhai Hospital, Second Military Medical University.

[作者简介] 黄瑾, 博士, 主管药师. E-mail: john70550@yahoo.com.cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873717, E-mail: hwangjin021@gmail.com

是由中心伦理委员会统一审查,还是由多家当地伦理委员会分别审查,目前仍有较大的分歧。国家食品药品监督管理局(FDA)颁布的药物临床试验质量管理规范(GCP)缺乏对多中心临床研究伦理审查的详细、明确的阐述^[1],导致各研究机构处理思路不一致,整体管理也较混乱。因此,本研究针对这一问题对中国大陆地区多家研究机构进行调查,全面了解目前中国大陆地区多中心临床研究伦理审查现状,提出建设性意见,为进一步采取针对性措施规范全国各研究机构伦理审查状况奠定基础。

1 资料和方法

采用匿名问卷和电话调查的方式进行现状调查。来自辽宁、江苏、四川、上海和广东等省市共 21 家综合性或专科医院参加伦理审查执行能力培训班的代表参与了匿名问卷调查。另外选择 20 家临床试验机构或伦理委员会进行了电话调查,并填写调查表。回收调查表,判断其有效性后,将问题及答案填入 Microsoft Excel 表,对各项结果进行统计,并计算百分比,做进一步分析。

2 结果

2.1 一般情况 使用统一制定的调查表,通过问卷和电话采访的方式进行。共发放调查表 50 份(现场调查 30 份,电话采访填写 20 份),回收有效问卷 43 份,作废 7 份,有效率 86.0%。受访者中医院机构管理者最多,占 48.8%(21/43),伦理委员占 25.6%(11/43),研究者占 23.3%(10/43),申办者占 2.3%(1/43)。所有受访者所在的研究机构都曾经参加过多中心临床研究,其中 15 位受访者表示采用中心伦理审查,占 34.9%(15/43),而 28 位受访者表示不接受中心伦理审查 65.1%(28/43)。所有受访者中,表示本单位有明确的制度和操作流程规定“可以接受中心伦理审查”的占 16.3%(7/43),明确规定“不可以接受中心伦理审查”的占 30.2%(13/43)。以“是否接受中心伦理审查结果”为前导问题,将回答“是”的问卷(接受中心伦理审查)称为正方,将回答“否”的问卷(不接受中心伦理审查)的问卷称为反方,分别对两类问卷的相关部分进行进一步统计分析。

2.2 正方问卷信息分析 采用中心伦理审查的研究方案类别:最多的是企业申请的新药或器械临床试验,占 100%。此外,还包括其他类型的研究方案,如研究者自行申办临床试验(7/15),流行病学数据收集研究(7/15)及基因相关研究(11/15)等。选择中心伦理审查的经验:66.7%(10/15)的受访者表

示是否采用中心伦理审查由伦理委员会决定,也有个别单位 13.3%(2/15)是由研究机构决定。正方所有受访者都是选择组长单位伦理委员会作为中心伦理审查单位,而几乎没有受访者选择“审查管理流程符合 ICH GCP 的伦理委员会”及“独立于各研究中心以外的伦理委员会”。

采用中心伦理审查的原因(图 1):“可以缩短审查周期”(11/15),“避免影响研究进度”(10/15),“中心伦理审查质量令人满意”(9/15)。而对“可以节约开支”、“可以避免可能的利益冲突”、“中心伦理审查对受试者采取令人满意的保护措施”、“中心伦理审查能够对各单位的实施情况给予妥当的监管”和“有利于吸引企业申办者”等因素的赞同率都低于 40%。中心伦理审查对各单位研究项目实施情况进行跟踪管理的频率:66.7%(10/15)是在项目结束时进行 1 次,而能够每年度或每 6 个月进行跟踪的各占 13.3%(2/15)。

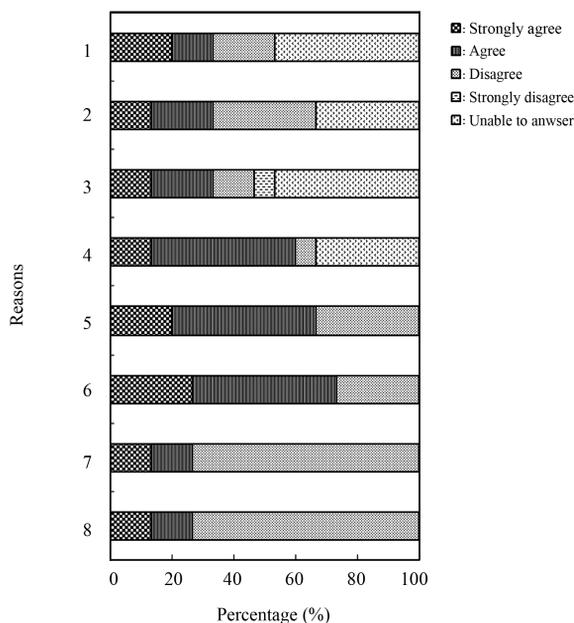


图 1 接受中心伦理审查的原因分布示意图
Fig 1 Analysis of reasons for acceptance of central IRB review (n=15)

1: Attractive to commercial sponsors; 2: Have proper supervision on individual study; 3: Satisfactory protection of the study subjects; 4: Satisfactory review quality; 5: Avoidance of influence to the progress of the studies; 6: Shorter time for approval; 7: Avoidance of conflicts of interests; 8: Save cost

2.3 反方问卷信息分析 重新审查的重点:100%都需要对研究方案和知情同意书进行重新审查。不接受中心伦理审查的主要原因(图 2):占第一位的原因因为“不能评估中心伦理审查质量”,“与中心伦理委

员会沟通不畅”、“出于受试者保护责任的考虑”和“难以满足知情同意书本地化要求”也是不接受中心伦理审查的重要因素。反方有 78.6%(22/28)认为当地伦理委员会能够高效率地完成审查工作,不必其他单位进行伦理审查。重新审查从送审到批准需要 4 周完成的占 53.6%(15/28);3 周占 7.1%(2/28);最快少于 2 周,占 25.0%(7/28)。将来选择中心伦理审查的意愿:46.4%(13/28)明确表示将来没有接受或采用中心伦理审查的计划,而有 53.6%(15/28)受访者暂时“无法回答”或正在考虑中。而如果选择中心伦理审查,75.0%(21/28)表示将来会选择“审查管理流程符合 ICH GCP 的伦理委员会”或者“独立于研究中心以外的伦理委员会”,没有选择“组长单位伦理委员会”的。

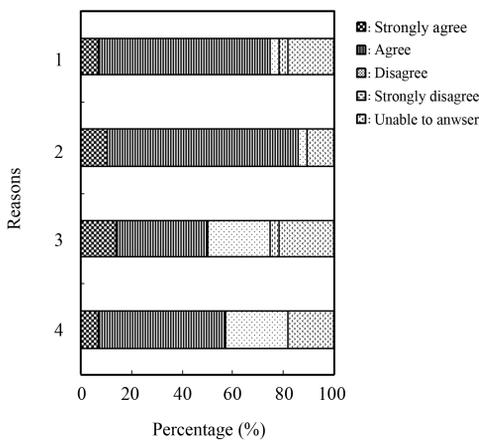


图 2 不接受中心伦理审查的原因分布示意图

Fig 2 Analysis of reasons for not accepting central IRB review (n=28)

1:Bad communication with central IRB;2:Unable to assess the quality/outcomes of central IRB;3:Not meet the requirement for localization of informed consent form;4:Consideration of human subject protection

3 讨论

3.1 现状及存在问题

3.1.1 单独审查所占比例较大 目前多中心临床试验在国内占主要地位,几乎所有的大型综合医院或专科医院的药物临床试验机构都承担或正在承担多中心临床试验。但不接受中心伦理审查的机构占 65.1%,比例较大,这也是普遍现象。而这样操作将大大增加研究的成本,主要是时间成本。53.6%的伦理审查需要花费 4 周,这也将降低研究展开的效率。从正方的结果可以看出其接受中心伦理审查的突出原因就是“可以缩短审查周期”(11/15)和“可以

避免影响研究进度”(10/15)。如果考虑到试验过程中出现研究方案或知情同意书修改,每个中心再单独进行审查,这将严重影响试验的顺利进行。

3.1.2 中心伦理审查的职能没有充分发挥 调查结果表明反方超过 80%的单位是由于不能评估中心伦理审查的质量而提出需单独审查的。正方中也有人认为中心伦理审查充分履行了对各参加单位研究实施的持续监管责任及对各单位受试者利益采取了令人满意的保护各占 66.7%(10/15)。这也就支持 57.7%(16/28)反方持有的“出于受试者保护责任的考虑需重新审查”的观点,也就是其将担负起单独监管本机构参与研究受试者权利的责任。

3.1.3 中心伦理审查处于不规范状态 所有受访者中,无论接受还是不接受中心伦理审查,表示本单位对此具有明确制度规定和具有操作流程的低于 50%(20/43),仍然有一半以上(23/43)的受访者表示没有明确规定,这也可能是造成对此环节认识不统一、操作不确定的重要原因之一。伦理委员会掌握了作出是否接受中心伦理审查的决定权,但也有个别单位由研究机构决定。在国家尚未对此流程作出明确规定的特殊历史时期,本单位根据具体情况从制度上加以明确和规范显得尤为重要。

3.1.4 有些重要伦理问题没有得到足够重视 与本地文化、社情相统一的地方版知情同意书在多中心临床试验中具有诸多的优点^[2]。通过分析问卷可以看出,反方对于知情同意书本地化问题重视程度也不够,有 50%(14/28)的受访者并没有将其列入主要考虑因素,还有 43.9%(12/28)的受访者没有将受试者权益保护放在首位。

3.1.5 对中心伦理审查的选择将发生变化 通过分析正方选择中心伦理审查的经验和反方选择中心伦理审查的意愿,研究发现所有的正方都曾选择组长单位伦理委员会作为中心伦理审查机构。而反方,除 28.6%(8/28)仍不能明确态度外,有 71.4%(20/28)表示将来会选择“审查管理流程符合 ICH GCP 的伦理委员会”或者“独立于研究中心以外的伦理委员会”,没有一个选择“组长单位伦理委员会”的。

3.2 应对策略

3.2.1 根据研究的风险程度有条件采用中心伦理审查方式 在目前没有针对伦理委员会出台统一的注册和认证制度的条件下,各地伦理委员会审查质量参差不齐。出于保护本地受试者权益的考虑,应鼓励各单位伦理委员会充分履行保护受试者权益的职责。由于各个地方的文化背景有差异,当地伦理

委员会也有必要代表本地受试者权益进行审查。但由于伦理委员会处于非完全独立地位,行使保护受试者权益职能的同时,不得不兼顾研究机构和试验进行效率,以至于不得不采取合适的审查模式以寻求二者平衡点,建议采用“有条件接受”的方式决定是否采纳中心伦理审查。根据本单位的规定,判断试验的风险性,对于那些风险不大的试验,如Ⅳ期临床试验,可以通过快速审查的方式,或者中心伦理承诺并能够充分履行伦理保护职责的情况下,接受中心伦理审查。而对于那些风险大的试验,如药物Ⅱ期临床和二类、三类器械等,可以要求单独审查和监管。这样一方面最大程度地保护了受试者权益,另一方面也兼顾了效率。

3.2.2 积极推动伦理审查的制度和规范化 根据目前正方选择中心伦理审查的经验看,全部选择组长单位作为中心伦理审查单位。而反方选择中心伦理审查的意愿表明,越来越多的伦理委员会已经意识到审查质量和独立性对于伦理委员会的重要影响,将来可能不再囿于选择组长单位伦理审查的限制,而是以审查流程是否符合 ICH GCP 为代表的国际指南的要求作为评价审查质量的依据,并期望能选择独立于各中心之外的伦理委员会。美国 FDA 出台的指南就指出采纳中心伦理审查方式应该遵循规范的操作流程^[3]。目前国内已经有多家伦理委员会着手自身的规范化、制度化建设,加快国际化进程^[4]。在努力提升各个伦理委员会的审查质量和质量管理质量,制定指南或者标准操作规程的基础上,由国家统一的部门或者第三方组织来推行认证制度,使各单位伦理审查标准尽可能一致,这是将来能够全面采纳中心伦理审查的基本条件。

3.2.3 加强伦理委员会之间的交流与合作 伦理委员会间沟通不畅是中心伦理审查不能对各参与单位研究进程进行有效跟踪监管,以及不能有效保护各单位受试者权益的重要原因之一。将来,在接受中心伦理审查的条件下,中心伦理委员会可以委托当地伦理委员会或者聘请当地的伦理委员协助履行持续审查的职能,弥补中心伦理审查不能有效跟踪评估受试者风险/收益的缺陷。通过增进伦理委员会之间的交流,既能增强中心伦理审查履行职能的意识,又能充分发挥地方伦理委员会的地缘优势,既可以保证试验进展的效率,又可充分保护受试者权益。

3.3 结语及展望 多中心临床试验的伦理审查模式对规范临床基础研究具有重要作用,在我国现有临床研究的政策和体制下,按照国际管理标准努力提升伦理委员会的自身建设,充分尊重地区文化的特点,是伦理审查发展的重要基础和原则,值得深入研究和探讨。

[参 考 文 献]

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范(局令第 3 号). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>. 2003-08-06
- [2] 李树婷. 试论国际多中心临床研究中知情同意书的本地化问题[J]. 中国新药杂志, 2002, 11: 430-431.
- [3] Guidance for Industry. Using a centralized IRB review process in multicenter clinical trials. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. 2008-11-09
- [4] 胡晋红, 黄 瑾. 第二军医大学长海医院伦理委员会标准操作规程[J]. 药学服务与研究, 2006, 6: 473-475.

[本文编辑] 贾泽军

第二军医大学历年获国家级科技成果奖励项目一览(Ⅵ)

1997 年 4 项

国家自然科学奖四等奖 1 项

糖皮质激素对神经元作用的非基因组机制:膜受体假说 (陈宜张 华少莹 郭 佐 傅 红 王春安)

国家发明奖四等奖 1 项

皮肤组织扩张方法和外扩张器的研制及临床应用 (张明利 王大为 张晓松 潘银根)

国家科技进步奖二等奖 1 项

颈椎损伤的基础与临床研究 (贾连顺 袁 文 戴力扬 卢一生 李家顺 倪 斌 朱海波 张光霁 徐印坎)

国家科技进步奖三等奖 1 项

血小板活化因子和白三烯对脑血管的损伤及药物保护作用研究 (芮耀诚 曾国钱 孙笃新 林爱友 胡晋红)