

## ·学术探讨·

## I 期临床试验健康受试者保护的若干问题探讨

李睿<sup>1</sup>, 王淑阁<sup>1</sup>, 刘静<sup>2</sup>, 唐旭东<sup>1</sup>, 高蕊<sup>1</sup>, 訾明杰<sup>1</sup> (1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 北京电子科技职业学院, 北京 100176)

**摘要:** I 期临床试验作为新药首次在人体使用, 试验风险较大而受试者的获益较小, 甚至没有直接获益。针对如何保护受试者这一伦理问题, 本文从受试者权益保护的主要责任方即研究者和伦理委员会的角度, 探讨受试者保护的关注点以及具体措施, 将受试者的保护落到实处。

**关键词:** 健康受试者; 受试者保护; 医学伦理

**中图分类号:** R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2016)06-

**doi:** 10.19378/j.issn.1003-9783.2016.06

Discussion on Some Problems Concerning Healthy Subject Protection in Phase I Clinical Trial

Primary Discussion on Safety Evaluation of TCM Earlier Clinical Research

LI Rui<sup>1</sup>, WANG Shu-ge<sup>1</sup>, LIU Jing<sup>2</sup>, TANG Xu-dong<sup>1</sup>, GAO Rui<sup>1</sup>, ZI Ming-jie<sup>1</sup>

(1 Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China, 2 Beijing Polytechnic, Beijing 100176, China)

[Abstract] Aiming at the ethical issue in the Phase I clinical trial that the subject undertakes great risk but obtain small or little benefit, when the investigational product is used first in human, this paper discuss the concerns and measures of human subject protection, from the perspective of investigator and ethics committee, and point out only by cooperation, human subject protection could be implemented successfully.

**Keywords** Healthy subject, human subject protection, medical ethics.

I 期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验, 目的在于观察人体对新药的耐受程度和药代动力学, 通常多选用健康受试者, 以减少个体差异(尤其是机体对药物的敏感性和代谢能力的差异)对试验结果的影响。其存在的伦理问题主要是 I 期临床试验作为新药首次在人体使用, 试验风险较大而受试者的获益较小甚至没有直接获益, 因此如何平衡研究的科学性和伦理性, 如何更切实地实施受试者保护措施, 需要研究者和伦理委员会共同努力, 提出新的思路和策略。

受试者保护的宗旨是保护受试者应有的各项权益, 并尽可能地将风险最小化。在人体试验中受试者享有的基本权益包括健康权、知情权、自主决定权、隐私权, 以及发生损害后的医疗救治权和经济补偿权等<sup>[1]</sup>。I 期临床试验的风险主要来自药物首次在人体使用、侵入性医疗措施或手段所造成的轻微疼痛、不适或甚至明显损伤, 以及来自于药物可能出现的不良反应<sup>[2]</sup>。本文将从受试者权益保护的主要责任方, 即研究者和伦理委员会角度讨论如何保护受试者权益, 尽可能有效地规避临床试验的潜在风

收稿日期: 2016-06-21

**作者简介:** 李睿, 女, 博士, 主治医师, 研究方向: 中药早期临床研究, 中医药临床质量控制研究。Email: crystal005@163.com。通讯作者: 訾明杰, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 医学伦理学, 针灸学, 临床疗效评价。Email: drzimingjie@126.com。

**基金项目:** 中国中医科学院自主选题 (zz0908022); 国家中医药管理局中医药行业科研专项 (201407001-14); 中国中医科学院西苑医院苗圃课题 (XYKY-MP(2013)-52)。



险。

## 1 关注权益保护

**1.1 生命健康权** 生命健康权作为受试者最重要、最基础的权利应首先予以保障。I 期临床试验是药物首先应用于人体，受试者承担的风险很多情况下是无法预测的，因此要切实保证受试者的生命健康。研究者必须专注于研究设计，保证方案设计的严谨缜密。在方案中需明确中止标准或早期脱离标准等，必要时应在研究者手册中明确相关特殊不良反应/严重不良反应的急救流程。病房管理和建设方面，要求 I 期临床试验病房建立健全的紧急情况应对体系，由经过培训的具备实施 I 期临床试验所需技能和经验的研究者及医护人员进行；同时病房需配备在紧急条件下进行急救的设备和重症监护设施，并建立与邻近能够承担病人转移和护理的重症监护病房之间的联系程序，一旦受试者出现了严重不良事件，医护人员可在第一时间实施救治或转诊处理。伦理委员会审查 I 期项目时，对于这些内容也应关注，尤其是安全保障措施和应急预案等细节。

此外，住院期间受试者的身心健康也是需要特别关注的，尤其对于观察周期较长的临床试验，受试者由于长时间因试验要求被限制在试验病房，避免出现厌烦或焦虑的情绪。因此，除了为受试者提供干净、整洁的住院环境，无线网络、电视、棋牌等娱乐设施外，研究者还应经常与受试者沟通，了解其思想状态，积极解决受试者的疑问和顾虑；可在医护人员监控的情况下，定期组织受试者进行户外活动，保障受试者的身心健康。

**1.2 隐私权** 保护受试者的隐私就是保护受试者个人信息以及参加临床试验产生的全部信息，不得随意向第三方透露。从试验前获取受试者知情开始，到研究结果发表乃至试验资料的保存，全过程都需要保护受试者的信息。研究者首先应谨遵在知情告知时的保密承诺，确保只有经过授权的人员才能查阅记录；在发表研究结果时，使用群体综合数据而不是受试者的个体数据进行报告，对于数据相关的可辨识受试者的个人信息使用匿名数字替代；如果因后续研究需要必须保留受试者的个人信息，研究者必须有相应的数据储存保密方式以免个人信息的泄露。此外，随着涉及人体研究数据资源的不断积累、资源存储量的飙升，人体生物样本的隐私保密问题也受到关注。I 期临床试验过程中的人体血样、尿样采集后，往往需要送至第三方检测单位或中心检

测单位进行检测分析，在样本的运送、检测和处理的过程中如何保护受试者隐私，除了匿名化处理和研究者承诺外，有学者建议对现行的法规进行修订，以适应当前新的国际化数据环境，其中包括建立针对研究人员的安全机构区域，构建针对研究者批准与授权的系统等，同时结合统计研究的发展成果，优化监管模式，在研究医学信息使用层面进行综合分析<sup>[3-5]</sup>。

**1.3 知情同意权** 知情同意过程应遵循“真实完整，完全告知，充分理解，自主选择”的原则，研究者应用受试者完全能够理解的非专业性、通俗的语言，全面告知临床试验开展的过程以及可能面临的风险，受试者在充分了解试验相关信息的基础上，根据自主意愿权衡试验风险和受益并最终做出选择。不同于 II、III 期临床试验，I 期临床试验通常需要在一段时间内同时观察多名受试者，因此受试者招募也多采用分批招募及筛选、集中获取知情的形式，这种情况下可能存在的伦理问题有：集中获取知情，可能使在场的受试者有从众心理，不能独立思考；忽略了给予受试者充分的知情同意考虑时间，受试者很难在短时间内认真全面地阅读并理解知情同意书的主要内容<sup>[6]</sup>。但是要求研究者对每一位参加筛选的受试者进行一对一的知情同意也较难实现。因此，为更好地解决集中知情存在告知不完全的问题，可以考虑采取“互联网+”的方式进行知情告知，即在试验筛选前利用网络平台（微信或网站）对受试者进行研究过程信息介绍。研究者可将知情同意书的解释性文本制作成音频或视频进行播放，受试者自行登录网站或公众号阅读并了解研究信息，研究者就受试者提出的疑问与之进行线上交流，待受试者的所有疑问解决后，可在筛选当日双方共同签署知情同意书面文件。如果机构已建立了受试者数据库，建议可在依从性较好的既往受试者人群中进行选择，这类受试者往往能更好地理解研究信息和流程，配合研究者完成全部临床试验；研究者可组织一定数量的受试者集中知情告知，告知时由 2-3 位研究者同时分组进行，知情后给予受试者一定的时间进行询问并解答，如果仍有需要考虑的可将知情同意书带回家，筛选时双方再正式签署。在签署知情同意时研究者应留存 24 h 可联系到医护人员的联系方式，以保证受试者发生安全性事件后可以第一时间联系到医护人员，并获得及时的救治处理。

**1.4 获得补偿及赔偿权** 人体试验不同于普通的医疗



行为, 尤其 I 期临床试验受试者承担的风险常高于获益, 受试者是在协助研究者对人类健康之公共利益服务, 最终真正受益的是大众, 受试者可获得一定的经济补偿<sup>[7]</sup>。补偿费主要用于支付试验期间受试者的误工费、交通费、采血补偿费等, 补偿费制定需要有一定的依据, 研究者和申办者在确定补偿标准时需尽量平衡补偿和招募的关系, 如果为了利于受试者招募而将补偿费制定得过高, 存在利诱受试者的倾向, 很难通过伦理审查<sup>[8]</sup>。此外, GCP 中规定申办者应对参加临床试验的受试者提供保险, 对于发生与试验相关的损害或死亡的受试者承担治疗的费用及相应的经济补偿。因此, 在与申办者的合同中应细化受试者赔偿适用条款及赔偿责任, 研究者在知情同意时明确告知受试者享有的赔偿权利, 并建立药物临床试验保险购买制度, 是保证受试者在发生试验相关损害时获得赔偿的有效措施。

## 2 风险控制与伦理监管

**2.1 权衡风险受益比** 对于 I 期临床试验中受试者的风险控制, 研究者首先应仔细阅读临床前资料, 同时结合文献检索全面了解药物背景和安全性信息, 在制定方案时, 针对可能的安全性问题进行实验室检查或增加检查的频次, 并设计足够长的随访期; 其次, 对于初始剂量的计算、剂量递增方案的以及最大剂量的确定也应具有充分的依据, 并通过多种方法计算, 谨慎选择; 再次, 对于试验中止以及试验终止标准也应充分考虑受试者的安全性, 尽量避免受试者暴露于更大的已知风险之中, 必要时制定切实的应急预案。最后, 研究者应将试验相关的信息全面告知受试者, 不得隐瞒安全性问题, 不利诱, 不胁迫, 使受试者在完全自主意愿的基础上对是否参加临床试验作出选择。

伦理委员会是保护受试者权益和安全的重要主体之一, 对 I 期研究项目进行初始审查时, 应关注研究的~~风险受益比~~, 全面审查方案、知情同意书。在伦理委员会审查指南中可以单设章节, 细化 I 期的研究审查点。如研究设计是否规避了风险; 设计时是否已采取风险最小化措施; 是否有切实的应急预案; 研究者是否综合整理药物制剂、临床前研究安全性信息, 结合文献检索信息, 识别试验用药物的潜在风险影响因素, 为试验方案设计的风控措施提供合理的依据; 研究者是否已考虑既往研究结果, 合理地制定受试者选择标准、初始剂量、剂量递增方案、最大剂量、中止标准、不良事件报告等<sup>[9]</sup>。同

时伦理委员会还应关注 I 期试验方案的样本量计算依据、采血点设计科学性合理性、应急预案及急救措施等细节。在审查知情同意书时除了对告知信息的真实性、完整性、语言通俗性等做客观评估外, 更应关注是否明确告知可能涉及的风险、受益, 对于所提供的补偿金额、种类或数量的语言是否存在诱惑, 是否尊重受试者的自主意愿。在 I 期研究受试者是否出于自愿参与试验即对于受试者参与 I 期临床试验的动机, 不同学者持有不同意见。在我国临床研究志愿者的参与动机更多是从补偿和健康保健服务出发, 而较少考虑利他主义; 但有研究显示健康志愿者参与临床研究的意愿极强, 大部分健康志愿者选择愿意参与临床研究。绝大多数健康志愿者认为临床研究对社会是有益的, 认可临床研究或人体试验是开发新疗法的必要环节<sup>[10]</sup>。因此, I 期受试者对于科学研究的奉献精神不容质疑, 研究者及团队、伦理委员会保护受试者的职责也是毋庸置疑的。伦理委员会还应注意: 研究者是否考虑了在试验进程中因不断获得的安全性信息进行方案修订和调整的可能, 并针对试验中的潜在风险制定风险控制预案。

**2.2 全程跟踪、切实监管** 即使在研究设计时采取了风险最小化的措施, 研究进程中受试者仍难以避免风险, 应该采取降低风险程度的措施。研究者应在试验全过程中严密观察受试者的安全性问题, 如有出现严重安全性问题应向伦理委员会报告; 如果安全性问题导致方案和知情同意书的修订, 应再次获得伦理委员会的批准。伦理委员会在伦理审查的不同阶段应有不同的关注重点。伦理初始审查方案时, 应充分参考临床前实验资料, 在对药物的毒理、药理学信息充分了解的基础上, 依据 I 期临床试验涉及的风险决定跟踪审查的频次, 必要时可以半年跟踪审查一次或更短的时间。

**2.3 关注重要的不良事件** 如果在研究进程中, 出现了非预期的不良事件或重要的不良事件, 研究人员和伦理委员会都应当足够重视。只有研究者和伦理委员会对重要的不良事件或非预期的不良事件/严重不良事件足够重视, 并采取积极措施, 才能将受试者的损害或不适降到最低限度。如某拟用于治疗血管性痴呆片剂, 在 I 期耐受性临床试验中, 发现服药后少数受试者出现尿 N-乙酰 β-D 氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 酶升高, 虽然受试者的肝肾功能、尿常规及镜检均未出现异常, 同时受试者也并未感到任何不适, 研究者仍报送伦理委员会, 并邀请专家及时讨

进行



论,经讨论专家一致认为该药物可能导致肾小管损伤。伦理委员会在接到该AE报告后,及时组织了会议讨论,并邀请肾脏病临床专家和检验医学相关专家共同探讨,并要求研究者提供专家讨论的会议结论,经审查决定研究继续进行,但需要加强肾功能、尿NAG酶的监测,并对出现异常值的受试者加强随访。研究者在接到伦理委员会的书面通知后,及时修正方案和知情同意书。又如某拟用于治疗脑梗塞药物,在I期临床试验中受试者普遍出现凝血时间延长,但并未达到异常标准,研究者报告了伦理委员会。伦理委员会在接到报告后召开会议审查,邀请相关脑血管病专家、检验医学专家、药理学专家一同讨论,经审查决定同意该项目继续进行,但需增加凝血四项的监测,并增加对受试者出血倾向的观察。以上都说明了关注受试者的安全和权益,需要研究人员和伦理委员会都共同努力,提高警惕,随时应对。

对于I期临床试验健康受试者,研究者应秉持“严谨设计,充分尊重,加强保护意识”的操作理念,切实采取措施保护受试者的生命健康权、隐私权、知情同意权以及补偿和赔偿权;伦理委员会应秉持“严格审查,全程跟踪”的监管理念,在临床试验的整个过程中全面权衡受试者的风险受益比,二者共同合作将受试者保护落到实处。

#### 参考文献:

[1] 顾加栋. 医学研究受试者权利及其保护的基本问题[J]. 医学与哲

学, 2015, 36(5A): 32-34.

- [2] 王瑾, 汶柯, 范贞. 药物临床试验中受试者风险管理及基本权益保护[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(10): 748-753
- [3] 曾令烽, 刘军, 潘建科, 等. 生物样本研究数据环境与受试者隐私保护伦理问题[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(7): 1567-1576.
- [4] Critchley C, Nicol D, Otlowski M. The impact of commercialisation and genetic data sharing arrangements on public trust and the intention to participate in Biobank research[J]. Public Health Genomics, 2015, 18(3): 160-172.
- [5] Colledge F, Persson K, Elger B, et al. Sample and data sharing barriers in biobanking: consent, committees, and compromises. Ann Diagn Pathol, 2014, 18(2): 78-81.
- [6] 张正付, 沈玉红, 李正奇. 我国药物I期临床试验受试者招募及管理存在的问题[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(5): 481-484.
- [7] 贾品荣, 胡朝英, 刘烨, 等. 从研究者角度谈I期临床试验健康受试者的管理和权益保护[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(2): 99-101.
- [8] 毕京烽, 王, 陈大为, 等. 药物临床试验中“医”、“患”权益保障所面临的问题与挑战[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(3): 331-333.
- [9] 欧洲药品监管局(European Medicines Evaluation Agency, EMEA). 识别和降低研究用新药在首次人体临床试验中风险的策略指导原则[S]. 2010 [2016-09-23]. <http://www.cde.org.cn/guide.do?method=showGuide&id=321>.
- [10] 魏豫东, 杨丽, 张双, 等. 健康志愿者对临床研究的认知调查[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 828-829.

(编辑: 梁进权)