

临床试验伊始受试者风险识别及保护机制的探讨

姚 杉

海南橘井泉香供应链管理服务有限公司 海南海口

【摘要】目的 为了更好的保护受试者的安全和权益，在临床试验伊始就控制好受试者的风险因素，从源头上解决受试者保护问题。**方法** 分析临床试验伊始影响受试者权益和安全的风险因素，提出相应的受试者风险管理措施。**结果** 临床试验伊始受试者安全风险因素主要集中在知情同意书和临床试验方案上，通过临床试验各方的共同努力，建立风险管理措施，有效降低受试者的安全风险。**结论** 受试者的安全和权益贯穿整个临床试验，为了更好的保护受试者，在临床试验伊始就充分发掘和识别受试者安全风险因素，有效落实受试者保护机制。

【关键词】 临床试验；受试者；风险；知情同意书；临床试验方案；保护机制

【收稿日期】 2024 年 7 月 18 日 **【出刊日期】** 2024 年 8 月 24 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20240332

Discussion on standardizing informed consent to improve the quality of clinical trials

Shan Yao

Hainan Jujingquanxiang Supply Chain Management Services Co., Ltd., Haikou, Hainan

【Abstract】 Objective: In order to better protect the safety and rights of subjects, the risk factors of vulnerable subjects should be controlled at the beginning of clinical trials to solve the problem of subject protection from the source. **Methods:** To analyze the risk factors that affect the safety of subjects at the beginning of clinical trials, and put forward the risk management measures for subjects. **Results:** At the beginning of clinical trials, the safety risk factors of subjects mainly focus on informed consent and clinical trial scheme, through the joint efforts of all parties in clinical trial, risk management measures were established to effectively reduce the safety risk of subjects. **Conclusion:** The safety and rights of the subjects run through the whole clinical trial. In order to better protect the subjects, the safety risk factors of subjects should be fully explored and identified at the beginning of clinical trials, and the subject protection mechanism should be effectively implemented.

【Keywords】 Clinical trials; Subjects; Risk; Informed consent; Clinical trial scheme; Protection mechanism

临床试验，指以人体（患者或健康受试者）为对象的试验，意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、不良反应，或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，以确定药物的疗效与安全性的系统性试验^[1]。因此，临床试验是药物从研发到上市前的必经阶段，只有经过临床验证安全、有效的药物才能获得批准上市。近年来，药物临床试验在我国呈现持续快速增长趋势，受试者的安全与权益保障在面临更多挑战的同时也受到了更多的关注与重视。2023 年 7 月，国家药监局药审中心发布《以患者为中心的临床试验设计技术指导原则》，这标志着以受试者为中

心的理念将应用到临床试验的工作实践中。受试者的安全与权益贯穿整个临床试验，而在临床试验的初始阶段就充分考虑和把握受试者的安全风险，将更有利于保护受试者的权益。本文将对临床试验初始阶段的受试者风险因素发掘和识别，并提出相应的受试者保护机制。

1 临床试验初始阶段受试者风险来源

1.1 来源于知情同意书的风险

任何临床试验的开展，都需要首先获得受试者的知情同意。因此，在临床试验初始阶段，受试者的权益保障主要来自于知情同意书。但在实际工作中我们发

现,知情同意书的设计缺陷以及知情同意书的签署不规范是受试者的主要风险来源。

1.1.1 知情同意书的设计

1) 医学术语的使用

提供给受试者的知情同意书,书面资料应当通俗易懂,使受试者能够充分理解。但是我们发现很多知情同意书存在过多的医学术语,甚至医学英文缩写。受试者大多数为非医学专业人士,且文化背景不同,受教育程度不同,甚至有些受试者年龄较大,这样的内容设计增加了受试者对知情同意书的理解难度,不能充分知情成为受试者权益保障的风险来源。

2) 受试者的补偿

受试者参加临床试验,应当得到相应的补偿,这些补偿主要是每次前往临床试验中心随访的交通费用。药物临床试验质量管理规范(以下简称GCP)中也作出相应规定,要求知情同意书在内容设计的时候确保说明了受试者交通费用的补偿的方式、数额和计划。但实际工作中我们发现,很多知情同意书只说明了交通补偿的单次费用、次数和总费用,但没有说明当受试者在临床试验中脱落或提前退出,补偿的金额是如何规定的。知情同意书中未明确的交通补偿设计内容有可能会给受试者造成经济损失,成为受试者风险影响因素。

3) 受试者的保险

受试者参加临床试验,申办者会为其购买保险。购买保险,一方面可以降低申办者在新药临床试验中遇到不良事件或严重不良事件而遭受经济损失的风险,另一方面可以降低受试者在遇到不良事件或严重不良事件得不到相应赔偿的风险。申办者为受试者购买保险的内容应当清楚详细的写在知情同意书中。但我们发现,知情同意书中未写明如果申办者给受试者购买的保险由于试验期过长致过期、购买的保险数量小于实际入组受试者数量,如发生严重不良事件、不良事件时所涉费用的支付、解决办法^[2]。因此,知情同意书中未明确的保险设计内容成为受试者风险影响因素。

4) 受试者妊娠

很多新药在参加临床试验的时候,还没有在妊娠妇女中的临床经验,因此几乎所有临床试验都强调预防妊娠的重要性。知情同意书中会告知受试者,正在哺乳、妊娠,或认为自己可能妊娠或备孕,将不能参加临床试验。并且还会告知受试者,参加临床试验必须避孕,如果受试者或伴侣妊娠,应立即告诉研究人员,并且临床试验中止,研究人员会与受试者讨论下一步的

治疗,妊娠有可能被建议终止。生殖风险是临床试验中的一项重要风险,只有对受试者做好充分的告知工作,以及研究期间按要求对育龄女性的妊娠检查,才能更好的保护受试者的安全和权益。

1.1.2 知情同意书的签署

1) 是否充分知情

很多研究者平时的医疗工作很繁重,由于时间紧张,对受试者的知情时间不够充足,知情内容不够充分。这会导致受试者无法充分理解临床试验的相关问题,忽视了受试者的权益保障。充分知情是研究者的一项重要责任,研究者即使工作繁忙也应当足够重视临床试验的知情过程,对受试者耐心的讲解开展研究的目的、研究是怎样进行的、对受试者的日常生活有什么影响、研究的风险和获益等受试者关心的问题,并且应当对受试者提出的问题认真、耐心的解答,只有做到对受试者充分知情,才能从源头上把控受试者的风险,让临床试验的后续流程开展的有序、顺利。

2) 签署的版本是否正确

GCP中指出,研究者应当使用经伦理委员会同意的最新版的知情同意书,如有必要,临床试验过程中的受试者应当再次签署知情同意书^[1]。虽然GCP中对知情同意书的签署做出了规定,但实际工作中我们发现,因为知情同意书版本签署出现的问题仍然不在少数。常见的问题有:申办者更新了知情同意书,受试者签署的知情同意书不是伦理批准生效的最新版本;申办者更新了知情同意书后未出组的受试者未再次签署最新版知情同意书;在新版知情同意书已经批准生效后入组的受试者重复的签署了新旧版本知情同意书。这些因为签署版本出现的问题是临床试验初始阶段为受试者保护带来风险的因素。

3) 监护人签署的情况

根据GCP中的规定,受试者为无民事行为能力的,应当取得其监护人的书面知情同意,受试者为限制民事行为能力的人的,应当取得本人及其监护人的书面知情同意^[1]。由监护人签署知情同意书的,应当注明与受试者关系。在实际工作中,阿尔茨海默病、儿童的疾病、以及急诊疾病,通常会遇到由监护人签署知情同意书的情况。我们常常见到监护人签署知情同意书遗漏了注明与受试者的关系,这很重要,因为监护人只有注明了与受试者的关系,我们才能确定监护人是否符合法定监护人的条件,是否符合监护人签署知情同意书的条件。因此,监护人签署知情同意书也是我们重点考察的风险因素。

4) 提前做部分检查

临床试验所有的化验及检查项目都一定是在受试者签署了知情同意后书后才能开展的, 但实际工作中我们发现个别研究者为了节省时间或者遇到几个受试者同时筛选入组的情况时, 让受试者先做部分检查, 然后再补签知情同意书。知情同意书的正确签署是开展任何临床试验的先决条件, 研究者的这种操作严重违背了 GCP 原则, 严重损害了受试者的权益, 在临床试验中一定要杜绝在签署知情同意书之前做部分检查为受试者带来的风险。

1.2 来源于临床试验方案的风险

科学、合理的试验方案是降低试验风险、保障受试者权益及临床试验质量的首要策略^[3]。临床试验方案设计的规范性保证了临床试验执行的可靠性, 临床试验执行的规范性保证了临床试验数据的可靠性。因此, 我们要从临床试验方案的设计、方案的执行, 以及方案修订后如何降低受试者的风险着手, 降低受试者风险, 保障受试者的权益。

1.2.1 临床试验方案的设计

1) 人体安全性数据缺乏

临床试验分为 I 期、II 期、III 期、IV 期。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, 观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学, 为制定给药方案提供依据。II 期临床试验是摸索药物对目标适应症受试者的治疗作用和安全性。III 期临床试验是进一步验证药物目标适应症治疗作用和安全性。IV 期临床试验是上市后观察在广泛人群使用条件下药物的治疗作用和不良反应。因此 I 期临床试验是药物首次用于人体的试验, 方案中还没有试验药物用于人体的安全性数据。为此, 在临床试验方案设计中要格外谨慎 I 期临床试验的药物初步用于人体的起始剂量的选择、药理毒理、不良反应等事项。在临床试验方案设计时为受试者把好药物安全关。

2) 不良事件或严重不良事件

临床试验的目的是确证药物的有效性与安全性, 其中安全性评价的主要指标包括不良事件或严重不良事件。因此, 在临床试验方案设计的时候不良事件或严重不良事件的内容应当详尽。方案中应当单独设置章节详细描述不良事件或严重不良事件的发生与记录、发生不良事件或严重不良事件如何处理、不良事件严重程度的评级、不良事件或严重不良事件与试验用药品因果关系判定、不良事件或严重不良事件的转归。这些内容在方案中应当准确、详尽, 并具有可操作性, 当

发生不良事件或严重不良事件的时候有据可依, 降低因不良事件或严重不良事件处理不当为受试者带来的风险。

3) 受试者退出或脱落

签署知情同意书并筛选合格进入临床试验阶段的受试者, 不能继续按试验方案进行到试验随访结束的, 均作为脱落病例。根据 GCP 的规定, 受试者自觉疗效不佳, 或对药物不良反应难以耐受的, 受试者有权中途退出试验。当受试者退出或脱落后, 研究者应尽可能与受试者取得联系。当受试者是因治疗不佳或不良事件而退出试验的情况, 研究者应采取相应的治疗措施, 随访受试者至不良事件消失或恢复至治疗前水平。退出或脱落作为受试者的一项权利以及风险保护措施, 应当充分的体现在试验方案中。

1.2.2 临床试验方案的执行

1) 研究者依从性

研究者是临床试验方案的执行者, 研究者开展临床试验应当严格遵守试验方案, 因此研究者对试验方案的依从性决定着临床试验数据的真实性与可靠性。实际工作中我们发现, 临床试验方案过于复杂, 研究者对试验方案理解的不够透彻是影响研究者依从性的主要因素。因此, 过于复杂的试验方案导致的方案偏离是在方案执行中影响受试者风险的主要因素。此外, 临床试验中遵照试验方案产生的试验数据应当准确、如实的记录, 因此研究者对于原始记录和病例报告表填写的规范性也取决于研究者的依从性。研究者应当确保所有临床试验数据是从临床试验的源文件和试验记录中获得的, 是准确、完整、可读和及时的。所以研究者对于临床试验原始数据的记录和病历报告表的填写不规范是影响研究者依从性的另一因素。因此, 可以通过提高研究者的依从性来降低受试者在临床试验中承担的风险。

2) 受试者依从性

受试者的依从性反映了受试者在临床试验中是否按照试验方案使用试验药物及按时随访。在工作中我们发现, 影响受试者依从性的因素有很多, 在受试者个人因素方面, 受教育程度会导致受试者对试验的理解程度和接受程度的不同; 经济因素方面, 经济条件不好的受试者会因为交通不便或者交通费用高而中途脱落; 用药方面, 给药方案过于复杂, 给药时间过长, 直接影响着受试者的依从性。因此, 提高受试者依从性是试验方案执行中降低受试者风险的关键因素。

3) 试验用药物因素

受试者服用的试验药物直接影响受试者的安全性及依从性,由受试者服用试验药物产生的安全性及有效性数据是临床试验的核心内容。受试者服用试验药物的影响因素有很多,每天用药的次数太多、药物治疗的疗程太长、口服药物过大不方便吞咽、药物的味道太苦不愿服药、给药途径不方便、药物产生不适的不良反应,这些都会对受试者安全且依从的用药产生风险影响。因此,受试者服药的良好依从性是临床试验正确评价药物有效性与安全性的要素,也是保证受试者安全的直接影响因素。

1.2.3 临床试验方案的修订

临床试验方案是临床试验顺利有序开展依据,试验方案经伦理委员会批准生效后应当严格执行,任何对临床试验方案执行的改变、不遵守试验方案,都属于方案偏离或方案违背,会影响受试者的安全与权益,以及数据的精确性与可靠性。但在临床试验实际开展过程中,有时需要对试验方案进行必要的修订,因此试验方案的修订也是临床试验受试者风险的来源。试验方案微小的变更,如试验方案中错别字的修正、研究者联系方式的变更、药物名称的变更等,这些变更不会对受试者产生安全风险。但试验方案的重大变更,会对受试者产生安全风险,方案重大变更的情形包括:适应症的变更、纳入标准与排除标准的调整、给药方案的调整、有效性评价指标与安全性评价指标的变更、试验流程安排表的变化等。由此可见,试验方案的重大变更是临床试验中会对受试者产生安全影响的关键要素,直接决定着受试者的安全性、数据的有效性以及临床试验的完整性。因此试验方案的重大变更必须有确切依据,充分衡量了受试者的安全与获益,并在方案变更后由伦理委员会批准生效后才可在临床试验中执行。

2 临床试验受试者风险管理措施

2.1 申办者

临床试验的知情同意书和试验方案由申办者提供。申办者应当把保护受试者的权益和安全以及临床试验结果的真实、可靠作为临床试验的基本考虑^[1]。因此,方案设计之初须由多方专家共同对试验方案的科学性、合理性进行深度探讨^[4]。保证知情同意书和临床试验方案在内容设计上的质量,从源头上预防和减少受试者在临床试验中承担的风险。

2.2 研究者

研究者是临床试验的实施者,研究者对试验方案的熟悉程度,决定了对受试者知情的充分程度,以及临床试验实施的遵照程度。因此,临床试验应当制定标准

操作规程(以下简称 SOP),研究者严格按照 SOP 开展临床试验,提高研究者依从性,保护受试者权益。需要注意的是,如果是多中心临床试验,各中心应当严格遵循同一试验方案以及 SOP,确保试验数据的可靠性。

2.3 受试者

受试者的依从性是决定试验能否成功完成,并获得预期理想结果的关键因素^[5]。

提高受试者依从性,可以从以下几个方面努力:研究者在知情的时候,尽量帮助受试者对试验药物和治疗过程做到完全了解,增加受试者完成试验的信心^[6];对受试者的家属也应同时进行依从性教育,使其认识到遵从医嘱的重要性;临床研究协调员(简称 CRC)随访前联系受试者做好随访安排,减少不必要的往返;受试者出现药物不良反应或不良事件,要给予及时的治疗,并且在经济上避免受试者产生负担。由此,实现受试者依从性的提高,保护受试者的安全与权益。

2.4 伦理委员会

保护受试者的权益和安全是伦理委员会的职责,伦理委员会应当审查的文件包括知情同意书和试验方案。伦理委员会在审查知情同意的过程中,需要做到审查结果能够确保知情同意书的内容完整、语言易懂以及知情同意的过程规范^[7]。对临床试验方案要审查是否充分考虑了伦理原则,是否符合科学性,研究目的是否适当,受试者的权益和安全是否得到保障。因此,伦理委员会要不断提高伦理意识,提升伦理审查水平,为临床试验受试者的权益与安全保驾护航。

2.5 临床试验机构

医院的临床试验机构具有组织协调和监督管理的职责。临床试验机构应当建立质量管理体系,不定期对临床试验的研究者进行培训,包括 GCP 法律法规培训、知情流程培训、方案培训、原始病例及病例报告表书写规范的培训、不良事件及严重不良事件记录、报告及处理的培训等,以提高研究者的 GCP 意识,提高临床试验的质量。临床试验机构承担的项目应严格执行质量控制的规定和要求,通过临床试验机构的质量控制及时反馈和改进问题,担负起受试者权益保护的监督者,并探索更有效的质量管理体系。

2.6 独立数据监查委员会

独立的数据监查委员会,指由申办者设立的独立的数据监查委员会,定期对临床试验的进展、安全性数据和重要的有效性终点进行评估,并向申办者建议是否继续、调整或者停止试验^[1]。独立数据监查委员会的首要任务是进行安全性监查以保护受试者的安全,尤

其对临床试验中可能存在的安全隐患予以格外关注。因此，设立独立的数据监查委员会为受试者的安全增加一道保护屏障。

3 结语

随着临床试验的快速发展，受试者的安全与权益问题越来越受到重视。我们发现在临床试验伊始识别受试者的风险来源，有助于从源头上保护好受试者的安全与权益，保证试验数据的真实性与可靠性。临床试验初始阶段，受试者风险主要来自知情同意书的设计与签署、临床试验方案的设计与执行、以及临床试验方案的变更。申办者是知情同意书及临床试验方案设计责任主体，因此，临床试验伊始控制受试者风险应着力于申办者对知情同意书及试验方案的优化设计。在临床试验初始阶段，研究者是签署知情同意书及试验方案的执行的责任主体，因此，研究者应当做到对受试者的充分知情以及对试验方案的严格执行。伦理委员会及临床试验机构作为受试者风险监管的责任主体，应当充分发挥监督管理职能，持续不断的建立健全受试者保护机制，切实维护受试者的安全与权益。通过临床试验多方的共同努力，最终保护好受试者的安全与权益，实现临床试验走向高质量发展。

参考文献

[1] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范[S]. 2020.

- [2] 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(07): 835-838.
- [3] 赵淑华, 刘晓红, 江旻. 抗肿瘤新药 I 期临床试验的风险管理[J]. 中国新药杂志. 2020, 29(7): 749-752.
- [4] 李丰杉, 余勤. 新形势下伦理委员会在受试者/患者权益保护中的作用[J]. 中国临床药理学杂志. 2020, 36(19): 3165-3168.
- [5] 刘丹丹, 陈玉文. 单克隆抗体药物临床试验阶段风险评估研究 [J]. 中国新药与临床杂志. 2021, 40(3): 230-235.
- [6] 王晓霞, 李育民, 高瑾, 等. 药物临床试验中受试者的依从性问题研究[J]. 中国药物与临床. 2009, 9(6): 507-508.
- [7] 耿雯倩, 耿苗苗, 李宪辰, 等. 伦理审查视角下临床研究知情同意书质量分析[J]. 中国医院管理. 2022, 42(02): 64-68.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS