

# 美日药物临床试验中重大利益冲突的界定和管理探讨及对我国的启示

苏 娴<sup>1\*</sup>, 张 颖<sup>2</sup>(1.国家食品药品监督管理总局药品审评中心,北京 100038;2.国家食品药品监督管理总局法制司,北京 100038)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)17-2333-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.17.07

**摘要** 目的:为我国界定药物临床试验中重大利益冲突和制订相应的管理措施提出建议。方法:通过介绍利益冲突的概念,探讨美日对重大利益冲突的界定及药物临床试验中利益冲突管理体系(包括管理层次、管理对象和管理方式等),提出我国重大利益冲突的界定和管理建议。结果与结论:在临床试验中,利益冲突可能在研究者个人和研究机构两个层面发生。美国公共卫生署、美国医学院协会、美国《新英格兰医学杂志》,日本医学会均对研究者重大利益进行了界定。美国管理体系可分为联邦、协会以及美国临床试验研究机构和相关学术期刊制订的利益冲突管理政策三个层次;日本利益冲突管理体系的层次包括政府部门和协会;美日不同法规和指南的管理对象均包括主要研究者和其他主要管理对象;美国不同机构的研究者利益冲突管理方式不尽相同,而日本医学会对于研究者的重大利益冲突提出回避的管理方式。在借鉴美日对临床试验中研究者和研究机构的重大利益冲突的界定和管理的基础上,建议我国结合国情和借鉴其他领域法规界定重大利益冲突,对重大利益冲突实行回避管理,并在远期建立多层次的利益冲突管理体系,降低影响受试者安全和试验结果可靠性的风险,提高公众对药物临床试验行业的信任。

**关键词** 重大利益冲突;药物临床试验质量管理规范;研究者;研究机构;临床试验

## Definition and Management of Significant Conflict of Interest in Clinical Drug Trials in America and Japan and Enlightenment to China

SU Xian<sup>1</sup>, ZHANG Ying<sup>2</sup>(1.Center for Drug Evaluation, State Food and Drug Administration, Beijing 100038, China;2.Law Department, State Food and Drug Administration, Beijing 100038, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide suggestions for defining significant conflict of interest and in clinical drug trials formulating relevant management measures in China. METHODS: Through introducing the concept of interest conflict, the definition of significant interest conflict and management system of interest conflict in clinical drug trial were investigated (including management level, management object and management mode). The definition and management recommendations were put forward for significant conflicts of interest in China. RESULTS & CONCLUSIONS: In clinical trials, interest conflicts maybe occurred in researcher and research institutions. United States Public Health Service, Association of American Medical Colleges, American *New England Journal of Medicine* and the Japanese Medical Association had defined the significant interests of researchers. The American management system could be divided into three levels, namely, the management policy of interest conflict was formulated by the Federation, the Association, the American clinical trial research institutions and the relevant academic journals. Japanese management system of interest conflict included government departments and associations. Management objects of American and Japanese different regulations and guidelines included main researchers and other main management objects. There were different management methods of conflicts of interests among researchers from different institutions in the United States, while the Japanese Medical Association provided a way to avoid the significant conflicts of interest of the researchers. On the basis of the definition and management of significant conflicts of interest in clinical trials between researchers and research institutions in the United States and Japan, it is suggested to define significant conflicts of interest based on national conditions and referring to other laws and regulations of other fields, avoidance management of significant conflicts of interest and establish a long-term multi-level interest conflict management system so as to reduce the risk of affecting the safety of the subjects and the reliability of the test results, and improve public trust on the industry of drug clinical trials.

**KEYWORDS** Significant conflicts of interest; Good Clinical Practice; Researcher; Research institutions; Clinical trial

新药临床试验是试验药品市场准入的关键,与申办者、研究者都有重要的利益关系,而随着药物生产企业-

\* 硕士。研究方向:新药研发。电话:010-88330797。E-mail: Suxian6210@163.com

学术研究机构-研究机构(产-学-研)的深入合作的趋势,临床试验中的利益关系愈发复杂。利益冲突是导致受试者安全和试验结果可靠性的隐患,其中重大利益冲突的界定和管理更是成为国际医药领域关注的热点,美国

和日本都在政府部门、行业协会、学术期刊、研究机构层面建立了利益冲突的管理制度<sup>[1]</sup>。

我国也愈发重视药物临床试验中的利益冲突的管理,并在2016年发布的《药物临床试验质量管理规范(GCP)修订稿(征求意见稿)》中明确要求“参加临床试验的各方应遵守利益冲突回避的原则”<sup>[1-2]</sup>。但截至成稿时,我国尚未对重大利益冲突进行界定,为进一步丰富利益冲突管理体系的内容,笔者分析了美国和日本药物临床试验中利益冲突的监管体系,分析研究者和研究机构利益冲突的概念、危害,为我国界定药物临床试验中重大利益冲突和制订相应的管理措施提出建议。

## 1 利益冲突的概念

在药物临床试验中,经济利益冲突可能在研究者个人和研究机构两个层面发生。

### 1.1 研究者利益冲突

药物临床试验的研究者利益冲突,指药物临床试验实施过程中研究者对受试者安全性和试验可靠性的主要利益的专业判断与受到的如收入等次要利益的冲突,从而可能做出不科学、客观的判断与决策<sup>[3]</sup>。在临床试验中,引起研究者利益冲突的利益主要包括礼金、礼物、股票股权、咨询费和管理职位等。药物临床试验的研究者利益冲突形式可能表现在试验设计、实施、数据分析、结果发表等各个环节,如为协助申办者加快试验进度或者为突出产品有效和安全性采用违背科学的试验设计和知情同意书的设计;研究者在利益诱导下在实施临床试验中可能会采取多种违背试验方案和GCP的人为倾向措施控制试验的进展;为降低试验失败的可能性影响不良事件的报告和研究结果的报告等<sup>[4]</sup>。

### 1.2 研究机构利益冲突

保护受试者不受研究机构利益冲突的损害是学术研究机构的核心价值之一。研究机构的利益冲突是指研究机构的利益或是代表该研究机构行使权利的行政官员的利益可能影响临床试验的实施、审查或监督中的专业判断<sup>[5]</sup>。研究机构利益冲突需要关注研究机构的利益和研究机构管理者的利益两个层面,对于高层职位的研究机构责任人,如院长、系主任的冲突,不仅是个人冲突,更是制度的利益冲突,尤其是当研究机构负责人对从事试验的个人有直接监督责任时。

值得关注的是,研究机构利益冲突时有时会被认为是完成服务、教学和研究使命的需要,忽视了研究机构同样会考虑经济利益对试验可能产生影响,管理研究机构冲突可能会采用双重的道德标准<sup>[5]</sup>。

## 2 美日对重大利益冲突的界定

### 2.1 研究者重大利益的界定

2.1.1 美国 美国公共卫生署(Public health service, PHS)将重大利益定义为任何具有金钱价值的物品,包

括供职所得的薪水和其他收入、股权收益和知识产权等。需要报告的底线为:1年的薪水等收入总值超过1万美元;股权的价值超过1万美元或公司所有股权的5%<sup>[6]</sup>。美国FDA对重大利益中收入和股权的界定是:研究者从申办者获得除试验费用外超过2.5万美元的收入;研究者在申办者公司获得任何非公开交易的股权收益,或者价值超过5万美元的公开交易的股权收益<sup>[7]</sup>。

美国医学院协会(Association of American Medical Colleges, AAMC)对重大利益的界定是:①获得申办者与试验无直接相关的超过1万美元的费用;②获得申办者公司未公开交易的任何股权收益;③获得超过协议规定的申办者公开交易的股权收益;④研究直接涉及许可技术或工作的版税收入和专利许可;⑤任何试验相关但不符合试验合理开支的非特许使用金和付款权利,如试验奖金等;⑥在试验利益相关的公司担任管理等职位<sup>[4]</sup>。

美国的《新英格兰医学杂志》(NEJM)最早提倡作者在投稿时要注明稿件中所述药物临床试验的研究的所有资助来源,以及作者同相关公司的经济关系,比如担任顾问、拥有股票或专利等等。NEJM禁止刊登下列重大利益相关的人的撰写的社论和评论性文章:作者1年内从文章中所述临床试验相关公司内获得的收入超过1万美元;拥有公司股票、股票期权或专利权;在发表前两年内接受过相关公司较大的研究资助<sup>[8]</sup>。

2.1.2 日本 日本医学会对需要回避的重大利益冲突界定为:持有申办者公司的股份;获取临床试验产品和技术的专利、专利权等;或者是申办者公司的高级职员职位,如董事、顾问等<sup>[9]</sup>。

### 2.2 研究机构重大利益的界定

不管是美国还是日本都尚未制定相应的法律或法规界定研究机构的经济利益冲突,美国大学联合会(Association of American Universities, AAU)和AAMC对研究机构的利益冲突发表报告并提出建议。但当前美国只有芝加哥大学、波士顿大学等为数不多的研究机构有独立的研究机构利益冲突政策,主要关注研究机构是否拥有试验产品的知识产权和相关利益、研究机构是否持有申办者公司股权或者股票、影响临床试验的研究机构核心管理层人员与申办者存在的利益冲突等<sup>[10]</sup>。

## 3 美日临床试验中利益冲突的管理体系

### 3.1 管理体系的层次

美国管理临床试验的利益冲突的体系可以分为三个层次:一是主要包括PHS、FDA、美国卫生部(Health and Human Services, HHS)的联邦管理层次;二是AAMC和AAU等协会层次;三是在政府要求和相关协会推动下,美国临床试验研究机构和相关学术期刊制订的利益冲突管理政策<sup>[11-12]</sup>。

日本利益冲突管理体系的层次包括政府部门(如厚

生劳动省)和协会(如医学会)。日本厚生劳动省制定的临床试验经济利益冲突政策包括《关于临床研究的伦理指南》和《关于厚生劳动科学研究中利益冲突管理的指南》,要求临床试验研究机构设置独立的利益冲突委员会。日本医学会制定了《医学研究利益冲突管理的指南》,规定了需要制定经济利益冲突政策的研究机构、团体;确定了经济利益冲突管理的对象;明确了对违反利益冲突政策的处置对策;规定了理事会、利益冲突委员会、编辑委员会、伦理委员会等各自的职责<sup>[9,13-14]</sup>。

笔者认为,目前在GCP中加入的利益冲突回避的条款对研究者、申办者、临床试验研究机构提出了原则性的要求,有利于规避临床试验中利益冲突潜在风险,但从长远来看,借鉴美日多层次的利益冲突的管理体系十分必要。

### 3.2 管理对象

在研究者经济利益层面,美日不同法规和指南的管理对象均包括主要研究者,其他主要管理对象的描述包括:研究者直系亲属,次要研究者、主要研究人员、影响试验设计实施的研究人员等<sup>[4-6]</sup>。其中,对直系亲属的要求,大部分法规和指南包括配偶和未成年子女,而有些则将成年子女和父母、姐妹等也纳入管理范围<sup>[7,9]</sup>。

在临床试验研究机构层面,管理对象不仅包括研究机构本身,还包括对临床试验负责的研究机构官员。

### 3.3 管理方式

3.3.1 研究者利益冲突管理方式 美国PHS要求临床试验研究机构制定利益冲突政策,委派专人收集并审查研究者所报告的利益信息;要求研究者公开重大利益,并规定相应的惩戒措施等。FDA要求申办者与研究者经济利益信息披露给政府并进行评估<sup>[3-4]</sup>。FDA将使用这些信息,并结合研究目的和设计等信息以及现场检查获得的信息,对临床试验数据的可靠性进行评估。HHS于2004年颁布了《经济关系和涉及人类受试者的研究利益:人类受试者保护指南》,此文件提供了研究机构审查委员会(Institutional Review Board, IRB)、研究机构和研究者,确保利益冲突不会影响受试者安全的管理框架,建议重视研究机构的经济利益冲突,加强利益冲突委员会和IRB的作用和协助AAU建议公开所有的研究者的利益冲突,确定需要管理和禁止的部分,明确受试者保护的原则,提出所有的重大经济利益冲突都可能存在着问题的预设,规定拥有重大经济利益的研究者除非特殊情况不得参与该试验<sup>[6-7]</sup>。

日本医学会对于研究者的重大利益冲突提出回避的管理方式<sup>[8]</sup>,并规定了需要制定利益冲突政策的机构、团体;确定了经济利益冲突管理的对象;明确了对违反利益冲突政策的处置对策;规定了理事会、利益冲突委员会、编辑委员会、伦理委员会等各自的职责。

笔者认为美国对临床试验利益冲突的管理体系十分健全,各职能各司其职,尤其大多数研究机构建立了一线的利益冲突委员会,可以对利益冲突进行更细化的管理。鉴于我国目前利益冲突的多层次体系正在建设中,建议可先借鉴AAU的建议和日本医学会的要求,现行界定需要回避的重大利益冲突。

3.3.2 研究机构利益冲突管理方式 美日政府层面均未对研究机构的利益冲突管理方式做出规定,而AAMC和AAU提出了许多可行的操作指南,主要包括对研究机构层面的利益冲突和可以影响临床试验决策的机构管理层额度的利益冲突的管理,并号召各大学制订和完善本校的研究机构经济利益冲突政策<sup>[3-5]</sup>。

人体研究保护项目水平鉴定协会(Association for the Accreditation of Human Research Protection Program, AAHRPP)认证是公认的人体医学研究保护最严格、最完整的国际共识准则,其由AAMC、AAU等5个与研究相关的组织组成,主要对进行人体试验的试验研究机构、审查研究机构、研究者、申办者、受试者这五个方面进行审议。AAHRPP对研究机构利益冲突非常重视,认证文件中要求研究机构制订并遵循利益冲突政策,识别、管理、减少或消除研究机构利益冲突,该研究机构与IRB共同承担利益冲突最小化或消除的责任<sup>[15]</sup>。

## 4 我国重大利益冲突的界定和管理建议

美国PHS、FDA、日本厚生劳动省制定了临床试验利益冲突的政策,对利益冲突的管理起到了指导和防范作用。同时各级协会组织、大学、临床试验研究机构、医学期刊也都结合自身要求制订了利益冲突政策。美日利益冲突管理的组织也较为完善,研究机构多设有专门的利益冲突委员会,与伦理委员会相互合作来管理临床试验中的利益冲突。

但是,需要注意的是,美日对研究机构利益冲突的管理比较薄弱。目前在我国临床试验研究机构与国内外企业的合作越来越多,关系越来越复杂,经济利益冲突风险也越来越高的情况下,我国应当及早重视研究机构利益冲突的管理<sup>[10,16]</sup>。

### 4.1 结合我国国情和借鉴其他领域法规界定重大利益冲突

结合美日对重大利益冲突的界定可以发现,重大利益冲突的范围通常包括费用、申办者公司的股权和股票、知识产权等,但对额度的界定和主体范围的不同:例如接收申办者与试验不相关的费用的额度如何界定;研究者的直系亲属包括哪些,是否要将所有参与试验的研究人员纳入管理等。解决这些问题需要在参考国外管理要求的同时结合我国国情,同时借鉴其他领域法规,例如公务人员利益冲突、证券投资基金利益冲突等法规<sup>[17]</sup>。

## 4.2 建议对重大利益冲突实行回避管理

美日在对利益冲突监管架构和组织较为完善,法规和政策较为健全,对利益冲突的管理方式根据利益冲突的严重程度多分为披露、减小、消除、禁止、回避等方式,而对于重大利益冲突的管理多采用禁止和回避的管理方式。在我国新药临床试验利益冲突管理法规不健全、组织不完善的情况下,建议首先关注临床试验中的重大利益冲突的回避,减少利益冲突潜在的重大受试者安全和数据可靠性问题。

## 4.3 远期构建多层次的利益冲突管理体系

新药临床试验中利益冲突复杂且易导致严重后果,因此不仅需要政府层面法律法规的引导,还需要学术协会出台细化的研究和技术指导,同时也需要各临床试验研究机构重视利益冲突,建立科学的利益冲突管理体制。同时,在管理的组织架构方面,远期则建议各临床试验研究机构能组成各研究机构的利益冲突委员会,担负起一线的管理利益冲突的职责。

综上,我国临床试验监管部门对药物临床试验中利益冲突进行关注,不仅可以减少受试者安全和数据可靠性的潜在风险,更可以进一步提高公众对临床试验行业的信心。建议我国各职能部门和单位循序渐进地构建药物临床试验的管理体系,近期可以首先界定临床试验中个人和研究机构的重大利益冲突,远期可以从政府干预、学会引导、研究机构自身建设和学术期刊约束等各方面建立起管理职责明确、管理范围界定明确的多层次利益冲突管理体系,在技术指导文件和监管法律法规层面与国际接轨。

## 参考文献

[1] 谢广宽.医学研究者的经济利益冲突对临床试验的影响:美国的经验与启示[J].医学与哲学,2005,26(10):42-45.

[2] 国家食品药品监督管理局.《药物临床试验质量管理规范(修订稿)》(征求意见稿)[EB/OL].[2017-11-09].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/166981.html>.

[3] COHEN JJ. Trust us to make a difference: ensuring public confidence in the integrity of clinical research[J]. *Acad Med*,2001,76(6):209-214.

[4] Association of American Medical Colleges Protecting Subjects. *Preserving trust, promoting progress: policy and guidelines for the oversight of individual financial interests in human subjects research*[R/OL]. (2001-12-01) [2017-10-23].<http://www.aamc.org/members/coitf/firstreport.pdf>.

[5] Association of American Medical Colleges Protecting Sub-

jects. *Preserving trust, promoting progress II: principles and recommendations for oversight of an institution's financial interests in human subjects research*[R/OL]. (2002-12-01) [2017-10-23].<https://www.aamc.org/members/coitf/2002coireport.pdf>.

[6] U.S. Public Health Service. *Part 50 title 42 code federal regulations USA*[EB/OL].[2017-12-24].[https://grants.nih.gov/grants/compliance/42\\_CFR\\_50\\_Subpart\\_F.htm](https://grants.nih.gov/grants/compliance/42_CFR_50_Subpart_F.htm).

[7] U.S. Food and Drug Administration. *Financial disclosure by clinical investigators*[EB/OL].[2017-12-24].<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm>.

[8] THOMPSON DF. Understanding financial conflicts of interest[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(6): 573-576.

[9] 日本内科学会.医学研究の利益相反(COI)に関する共通指針[EB/OL].[2017-07-07].[http://www.naika.or.jp/meeting/115-info/nenji\\_academic\\_programs/](http://www.naika.or.jp/meeting/115-info/nenji_academic_programs/).

[10] Association of American Universities. *Task force on research accountability, report on individual and institutional financial conflict of interest*[R/OL]. (2008-11-01) [2017-10-23].[http://ccnmtl.columbia.edu/projects/rcr/rcr\\_conflicts/misc/Ref/AAU\\_Col.pdf](http://ccnmtl.columbia.edu/projects/rcr/rcr_conflicts/misc/Ref/AAU_Col.pdf).

[11] GROEGER JS, BARNES M. Conflict of interest in human subjects research[J]. *Critical Care Medicine*, 2003, 31 (Suppl 3): 137-142.

[12] American Medical Association. *Managing conflicts of interest in the conduct of clinical trials*[EB/OL].[2017-11-09].<http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/8471.html>.

[13] 加藤公敏.臨床研究の利益相反マネジメント[J].日大医誌,2014,73(5):235-236.

[14] 西尾好司.利益相反のマネジメントの現状と課題:米国の動向からの検討[EB/OL].[2017-09-18].<http://hdl.handle.net/10119/9271>.

[15] 李歆,王琼,刘利萍.药物临床试验中研究者经济利益冲突的法律调控初探[J].中国药房,2009,20(22):1687-1689.

[16] 平井昭光.大学における利益相反の論点及び今後の課題について:利益相反マネジメントを考える会[EB/OL].[2017-11-09].<http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/rieki/>.

[17] 唐焱.证券投资基金利益冲突的监管研究[D].苏州:苏州大学;2010.

(收稿日期:2018-02-12 修回日期:2018-06-27)

(编辑:刘明伟)