

我国药物临床试验机构与伦理委员会的职责界定[△]

陈勇川*, 杨 竟(第三军医大学第一附属医院药学部, 重庆 400038)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)31-4321-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.31.01

摘要 目的:明确我国药物临床试验机构与伦理委员会的职责,为药物临床试验管理工作的改进提供参考。方法:总结我国药物临床试验机构与伦理委员会职责冲突的表现,分析其原因并提出建议。结果与结论:我国药物临床试验机构与伦理委员会的职责冲突,主要表现在伦理审查资料递交主体不明确、多中心伦理审查职责界定不清、跟踪审查的管理普遍存在衔接力度不够等方面。可采取三个方面的措施,包括二者就职责分工达成协议;借鉴国外先进理念,完善我国的相关法律法规;深化管理,促进政策、协议的切实执行。以此来进一步明确药物临床试验机构与伦理委员会的职责,提升药物临床试验管理水平。

关键词 药物临床试验机构;伦理委员会;职责冲突;职责界定

Clarifying the Responsibilities of Drug Clinical Trial Institution and Ethics Committee in China

CHEN Yong-chuan, YANG Jing (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To clarify the responsibilities of drug clinical trial institution and ethics committee in China, and to provide reference for the improvement of drug clinical trial management. METHODS: The responsibility conflicts between drug clinical trial institution and ethics committee were summarized, and its reasons were analyzed to provide suggestions. RESULTS & CONCLUSIONS: The responsibility conflicts have been found between drug clinical trial institution and ethics committee, mainly manifesting as the essential person who submits protocol is not clear; the responsibilities in multicenter ethics investigation are controversial; the management of their track issues are not connected enough. 3 aspects of measures can be adopted, including reaching an agreement of responsibility assignment learning from foreign advanced ideas, improving laws and regulations; enhancing the management, promoting the implementation of policy and agreement. So, the responsibilities of drug clinical trial institution and ethics committee can be further clarified to improve the management of drug clinical trial.

KEYWORDS Drug clinical trial institution; Ethics committee; Responsibility conflicts; Responsibility clarification

由于历史原因,我国大多数医疗机构的伦理委员会都是随着药物临床试验的发展而建立的,因此其在组织架构、制度设计和职责划分等方面与药物临床试验机构有着千丝万缕的联系,二者既相互独立,又相互制约^[1]。笔者在实际工作中发现,我国医疗机构普遍存在药物临床试验机构与伦理委员会在工作职责上界定不清的问题,二者要么存在管理“真空”,要么职责分工不明确,这在一定程度上降低了药物临床试验的管理效率与质量。明确二者的职责界定,对医疗机构药物临床试验管理工作的高效运转和可持续发展具有重要意义。为此,笔者结合我国目前有关药物临床试验相关法律法规、管理规范,对药物临床试验机构与伦理委员会的职责要求进行分析,为药物临床试验管理工作的改进提供参考。

1 问题的提出

国家食品药品监督管理局(SFDA)于2010年颁布的《药物

[△]基金项目:国家“重大新药创制”科技重大专项项目(No.2011-ZX09302-005)

*副主任药师,副教授。研究方向:临床试验、抗生素临床药理。电话:023-68754462。E-mail:zwmcy@163.com

临床试验伦理审查工作指导原则》,是针对药物临床试验机构伦理委员会工作的纲领性文件^[2],其中多次强调伦理委员会工作的独立性。《药物临床试验伦理审查工作指导原则》第3条明确指出,伦理委员会“须在遵守国家宪法、法律、法规和有关规定的前提下,独立开展药物临床试验的伦理审查工作”;第7条指出,要“设立独立的办公室”;第14条指出,“伦理委员会应当对申请人提交的药物临床试验项目的伦理问题进行独立、公正、公平和及时的审查”。同时,在常见的药物临床试验机构的组织架构图(见图1)中,也可清晰地看到伦理委员会的“独立性”。

通过《药物临床试验伦理审查工作指导原则》与组织架构,可以看到伦理委员会“天生”具有工作的“独立性”。既然如此,又何来与药物临床试验机构的职责界定呢?要回答这一问题,需回到药物临床试验机构与伦理委员会本身各自的职责界定上来,即首先要找到二者职责的交集。

2 药物临床试验机构与伦理委员会在实践中的职责冲突

《药物临床试验伦理审查工作指导原则》第3章对伦理委

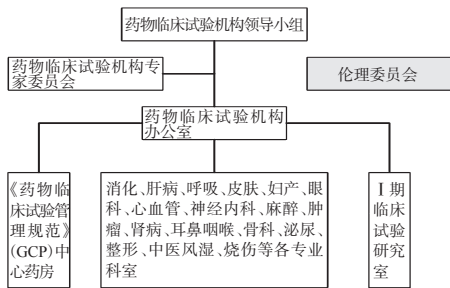


图1 我国常见的药物临床试验机构组织架构

Fig 1 The organizational structure of common drug clinical trial institution in China

员会的职责提出了明确的要求^[2]。概括之,其核心职责就是对临床试验项目中的伦理问题进行审查。在《药物临床试验机构管理指导原则》(征求意见稿, SFDA 内部资料)中,第3章第7~16条对药物临床试验机构的职责也提出了诸多明确的要求,概括起来即项目承接备案、签订合同、经费管理、药品管理、资料管理和总结报告审签盖章。从核心职责来看,两者似乎并无职责冲突,但在实际工作中却面临着以下几方面问题:

2.1 伦理审查资料递交的主体不明确

《药物临床试验伦理审查工作指导原则》第3章第14条指出,“伦理委员会应当对申请人提交的药物临床试验项目的伦理问题进行独立、公正、公平和及时的审查”,但对“申请人”的身份并无明确界定。而在《药物临床试验机构管理指导原则》(征求意见稿)第6条指出,“机构负责协调与药物临床试验相关的伦理审查”。这直接导致了实际工作中伦理审查资料递交主体不明缺的困惑。因此在实际工作中,不同的研究中心对伦理审查资料递交的主体有不同的要求,有的研究中心要求资料递交主体为主要研究者,有的则为申办者,有的则是药物临床试验机构办公室承接后转交伦理委员会。伦理审查资料递交主体的不明确,不仅会带来工作流程的无序,还可能涉及研究主体的合法性,其本质反映了药物临床试验机构与伦理委员会工作职责的界定问题。

2.2 多中心伦理审查的职责界定不清

在《药物临床试验伦理审查工作指导原则》第31条有关“多中心临床试验的伦理审查”中规定,“多中心临床试验可建立协作审查的工作程序。研究项目实施前,组长单位伦理委员会负责审查试验方案的科学性和伦理合理性。各参加单位伦理委员会在接受组长单位伦理委员会的审查意见的前提下,负责审查该项试验在本机构的可行性,包括机构研究者的资格、经验与是否有充分的时间参加临床试验,人员配备与设备条件等。参加单位伦理委员会有权批准或不批准在其机构进行的研究”。笔者认为,此条规定在实际工作中带来了两个方面的困惑:首先是试验项目的承接由谁来决定?如上所述,在现有体制下,药物临床试验机构的重要职责之一即为项目承接,而伦理委员会是不具有承接项目的职责的,因此伦理委员会“负责审查该项试验在本机构的可行性”从根本上混淆了药物临床试验机构与伦理委员会的职责。退一步说,即便认可伦理委员会“负责审查该项试验在本机构的可行性”,但以“机构研究者的资格、经验与是否有充分的时间参加临床试验,人员配备与设备条件”为核心的可行性的审查并不是伦理

委员会的强项,而这些信息恰是药物临床试验机构办公室所熟悉和掌握的。其次,参加单位针对多中心伦理审查到底应该审查什么?伦理审查工作指导原则虽然规定了组长单位与参研单位各自的审查内容,但并未就组长单位的伦理审查质量提出保障措施。各家医疗机构伦理委员会在实际审查过程中也并未完全严格按照此规定执行^[3]。在我国目前多中心伦理协作审查模式并不太成熟的情况下,参研单位审查的核心应该还是方案的科学性与伦理性,以确保审查的系统性和全面性。

2.3 跟踪审查的管理衔接力度不够

在严重不良事件(SAE)、方案违背及结题审查的管理方面,按现行的GCP规定,药物临床试验中一旦发生SAE,在医疗机构层面内研究者负责向伦理委员会报告^[4];按《药物临床试验机构管理指导原则》(征求意见稿)第39条规定,“机构应督促研究者及申办者妥善处理并及时上报SAE”。从字面上理解,二者似乎各司其职、衔接紧密:机构督促研究者处理并报告SAE——研究者向伦理委员会报告——伦理委员会进行审查;但在实际工作中,因SAE报告的“自发性”和“自觉性”,药物临床试验机构办公室并不能及时了解SAE发生的情况(包括已报给伦理委员会的),伦理委员会也不能掌握SAE“漏报”或“瞒报”的情况,造成彼此间的衔接力度不够(见图2)。同样,方案违背和结题审查也存在此问题。因此,如何建立起药物临床试验机构与伦理委员会在SAE、方案违背与结题审查管理上的沟通桥梁,是实际工作中应该努力探索和解决的问题。

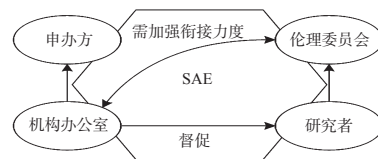


图2 SAE的管理

Fig 2 Management of SAE

3 药物临床试验机构与伦理委员会职责明确的解决办法

药物临床试验机构经过多年发展,为我国的新药研发提供了有力的技术支撑。时至今日,我国新药研发的内外环境已今非昔比,药物临床试验机构的管理职责也应与时俱进,进行改革创新以适应新的发展需要。具体来讲,药物临床试验机构在实际工作中不应成为实施临床试验的“行政”管理部门,仅对项目进行“形式化”监管^[1]。对此,笔者认为可从三个方面进一步明确药物临床试验机构与伦理委员会的职责。

3.1 药物临床试验机构与伦理委员会应就职责分工达成协议

伦理委员会不能过度强调管理的“独立性”而不与药物临床试验机构进行沟通、交流。二者的工作性质决定了双方不可能完全割裂开来、互不协商,最好的状态是相对独立、绝对衔接。对此,双方可收集、梳理在药物临床试验管理流程中的“真空”地带,就未明确的分工作出再次职责划分,确保整个流程衔接到位,达成一致协议,或体现在各自的标准操作规程中,或就某些棘手的、复杂的流程形成书面协议双方签字认可,并具有实际可操作性。如按照世界卫生组织于2000年发布的《生物医学研究审查伦理委员会操作指南》中对伦理审查

“申请人”的定义^[9],将申请人统一规定为主要研究者;对研究中出现的SAE、方案违背、结题材料,双方也可针对细节进行分工,如通过何种方式了解其发生情况、机构如何督促研究者上报、伦理委员会的审查结果、处理措施如何告知机构等,形成自己的特色。

3.2 借鉴国外的先进理念,完善我国的相关法律法规

美国国立卫生研究院(NIH)对于临床研究的管理理念包括:制订研究政策;提供临床试验的技术指导;对研究者进行专业培训;制订存在利益冲突的管理规范;对知识产权的政策性支持和保护等。现阶段,我国药物临床试验机构的职责本质上是负责行政和具体事务的处理,概括起来即项目承接备案、签订合同、经费管理、药品管理、资料管理和总结报告审签盖章等,并不具备NIH的制订研究政策等职能,不能自主营造良好的临床研究生态环境。我国不妨参考NIH管理理念,着力于机构职责的深化改革。诚然,在现有国情下,上述5条的实现不可能一蹴而就,但现阶段机构可深化管理职能,促进研究质量,循序渐进地完善相关法规指南。

3.3 深化管理,促进政策、协议的切实执行

药物临床试验机构与伦理委员会有义务和责任携手并进、共同促进临床试验的管理规范和质量提升。在有了政策与协议的保障后,必须将其落实到位。一是严格落实培训,提高人员素质。包括强化多层次的人员培训和考核,提高业务水平,提升试验质量。既可通过院内学术讲座的形式,组织全院相关研究人员集中学习GCP知识、分析讲评试验质量、交流试验管理心得和技巧,也可规定各专业科室试验前必须进行试验相关知识培训,并留存试验前培训记录,药物临床试验机构和伦理办公室通过定期对科室培训进行抽查等形式提高培训质量。二是建立健全质控体系,严格过程管理。持续强化机构、伦理办公室的监管和持续审查的职能,加强对试验过程的环节质量督导检查,将结果纳入医疗机构质控考评,确保做

到问题早发现、早处理、早改进。把好“三关”,即临床试验入口关、试验过程质量关和试验结题出口关。

4 结语

近10年来,随着我国新药研发与国际化接轨的步伐加快,药物临床试验也以国际化为特征进入了一个全新的时期,但无论是企业的研发水平还是新药技术审评的能力均仍十分欠缺,亟需建立起一种“以试验方案为基础的申请和审评”的责任链条,让新药研发进程中所有的参与者均担负起相应责任。这势必带来药物临床试验机构与伦理委员会工作模式和管理审查职责的深刻变革。对于研究模式改变所带来的挑战,药物临床试验机构与伦理委员会有必要借鉴西方国家的先进运行模式和管理经验,以我国特有的实际情况为依托,调整自己的工作模式以适应不断变化的研究,充分发挥二者的作用。同时,也呼吁国家相关管理部门应不断完善现有的药物临床试验管理体系和制度,使我国的药物临床试验能最大程度地降低风险并快速发展。

参考文献

- [1] 中国药物临床研究综合能力报告编写组.中国药物临床研究综合能力报告[M].北京:科学出版社,2014:14.
- [2] 国家食品药品监督管理局.关于印发“药物临床试验伦理审查工作指导原则”的通知[S].2010-11-02.
- [3] 胡庆澧,沈铭贤.努力提高多中心临床研究的伦理审查质量[J].医学与哲学:人文社会医学版,2011,32(5):2.
- [4] 国家食品药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范[S].2003-08-06.
- [5] 世界卫生组织.生物医学研究审查伦理委员会操作指南[S].2000-01.

(收稿日期:2014-12-10 修回日期:2015-05-20)

(编辑:杨小军)

国家卫生和计划生育委员会主任李斌祝贺屠呦呦获奖并表示青蒿素研究具有伟大的生命价值

本刊讯 在南非时间2015年10月6日召开的第二届中非部长级卫生合作发展会议上,中国药学家屠呦呦获得2015年诺贝尔生理学或医学奖的消息进一步掀起了会场上的中国热。国家卫生和计划生育委员会主任李斌在接受记者采访时说,青蒿素的研究使上百个国家的数亿人口受益,挽救了数百万人的生命,不仅具有伟大的科学价值,更具有伟大的生命价值。

李斌说,在非洲参会期间,喜闻屠呦呦教授获奖,我们要向她表示热烈的祝贺。屠呦呦教授在对中国传统医药的研究中,先驱性地发现、提纯青蒿素,开创了疟疾治疗的新方法,以青蒿素为基础的复方药物是疟疾治疗的首选方案。生命是至上的,屠呦呦教授的研究对世界人类健康事业发展的贡献是巨大的,是中国的光荣和骄傲。我们要学习屠呦呦教授几十年如一日刻苦钻研,致力于科技创新,勇攀高峰、无私奉献的精神,进一步推动中国医学科技的创新,不断为中国人民的健康福祉和世界人民的健康福祉做出我们新的、应有的贡献。

李斌表示,中非已经在科摩罗联合开展青蒿素快速消除疟疾项目,8年内将使该国疟疾死亡人数降低到零。在此次会

议上,中非还将开展更多的抗疟疾合作项目,并有若干科技合作项目将要签署。

会议期间,与会非洲各国的卫生部长纷纷向中国代表团表示祝贺。世界卫生组织非洲区主任莫埃缇女士表示,青蒿素的发现让非洲极大受益,相关药物受到热烈欢迎,为近年来非洲人民尤其是儿童、妇女死亡率的降低做出了巨大贡献。科摩罗副总统福阿德·穆哈吉说,在科摩罗,曾经每个家庭都有两到三个人因为疟疾住院,疟疾的住院率高达42%。由于从2013年开展的中科抗疟项目获得极大成功,不仅现在疟疾的住院率降为零,而且自2014年开始没有出现1例死亡病例。因此,屠呦呦教授的贡献不仅体现在卫生领域,更是体现在社会经济发展领域。今后希望中科在卫生领域能够建立起全面的合作伙伴关系。南非卫生部部长莫措阿勒迪认为,这一奖项不仅对于中国,而且对于整个金砖国家都是一个喜讯,必将鼓舞大家坚定卫生发展和卫生合作的道路,携手并肩取得更大的突破。