

• 述 评 •

体外诊断试剂临床试验免除知情同意的伦理学探讨

赵强元, 刘 敏, 齐永志, 张 云, 荣 扬, 杨 明, 张雅芳, 郝秀红, 郭建巍

(中国人民解放军海军总医院检验科, 北京 100048)

关键词: 体外诊断试剂; 临床试验; 伦理学

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.18.001

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)18-2425-02

体外诊断试剂是医学检验辅助临床诊断的重要工具, 在获得食品药品监督管理部门注册许可进入临床使用前, 必须要经过临床试验。本文探讨了如何科学合理把握体外诊断试剂临床试验过程中的伦理学原则, 既做到规范严格, 同时又不影响临床试验的顺利进行。笔者分析了体外诊断试剂临床试验伦理审查的现状和存在问题, 从体外诊断试剂临床试验是否属于人体医学研究, 是否需要知情同意及其可行性, 患者/受试者的权益保护, 个人身份信息和隐私保护等方面分别进行了讨论, 提出体外诊断试剂临床试验应遵循“患者权益保护最大化、有利临床试验合理化”原则, 如符合《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》伦理考虑中规定的“例外情况”, 可免除知情同意。

1 相关背景和问题

《体外诊断试剂注册管理办法(试行)》第三条规定: 本办法所称的体外诊断试剂, 是指按医疗器械管理的体外诊断试剂^[1], 明确了体外诊断试剂的管理依据医疗器械管理的相关规定执行, 其临床试验的管理应参照《医疗器械临床试验规定》执行。依据《医疗器械临床试验规定》第二十一条规定: 承担医疗器械临床试验的医疗机构, 是指经过国务院食品药品监督管理部门会同国务院卫生行政部门认定的药品临床试验基地^[2]。但不同的药品临床试验基地对体外诊断试剂临床试验的伦理学认可把握的原则标准各不相同, 主要存在以下两种情况。

第一种情况是完全依据《医疗器械临床试验规定》执行。《世界医学大会赫尔辛基宣言》是对人体受试者的医学研究的伦理准则声明, 其中指出: 研究包括了对可识别身份的人体材料和数据进行的研究。对此, 一些药品临床试验基地的理解是: 体外诊断试剂临床试验是对可识别身份的人体材料和数据进行的研究, 属于《世界医学大会赫尔辛基宣言》规定的对人体受试者的医学研究, 故应严格执行《医疗器械临床试验规定》的相关条款。例如, 其中第四条规定: 医疗器械临床试验应当遵守《世界医学大会赫尔辛基宣言》的道德原则, 做到公正, 尊重人格, 力求使受试者最大程度受益和尽可能避免伤害; 第七条规定: 医疗器械临床试验不得向受试者收取费用; 第八条规定: 医疗器械临床试验负责人或其委托人应当向受试者或其法定代理人详细说明有关事项; 第九条规定: 受试者在充分了解医疗器械临床试验内容的基础上, 获得《知情同意书》; 第十一条规定: 医疗器械临床试验方案应当以最大限度地保障受试者权益、安全和健康为首要原则, 报伦理委员会认可后实施, 若有修改, 必须经伦理委员会同意^[2]。一些医疗机构的药品临床试验基地依据上述要求执行, 在进行体外诊断试剂临床试验时, 除按要求制定临床试验方案, 不向患者收取费用外, 还必须要经过医学伦理委员会的会议评审, 甚至要求对受试者进行详细说明, 并获得受试者签字同意的知情同意书后方可实施临床试验。此种方式固然非常严格, 但实际执行时非常复杂, 且药品临床试验基地组织伦理评审往往有一定时间间隔, 特别是承担

临床试验任务不多时, 可能需要数月才能组织 1 次, 此间只能等待, 在实际运作中非常影响体外诊断试剂临床试验的效率和进程。

第二种情况是结合《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》执行。除依据《医疗器械临床试验规定》的核心原则外, 部分药品临床试验基地依据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》(国食药监械[2007]240号), 对体外诊断试剂的临床试验采取了更为快捷的伦理审查方式, 主要依据为: 研究者应考虑临床研究用样本, 如血液、羊水、胸腔积液、腹腔积液、组织液、组织切片、骨髓等的获得或研究结果对受试者的风险性, 应提交伦理委员会的审查意见及受试者的知情同意书; 对于例外情况, 如客观上不可能获得受试者的知情同意或该临床研究对受试者几乎没有风险, 可不提交伦理委员会的审评意见及受试者的知情同意书, 但临床研究者应提供有关伦理事宜的说明^[3]。将部分体外诊断试剂的临床试验作为例外情况, 免除了知情同意, 采取专家函审方式进行伦理审查, 甚至免除了伦理审查, 只需要提交有关伦理事宜的说明并获得药品临床试验基地的审批后即实施试验, 采取此模式简化了体外诊断试剂临床试验的伦理审查程序, 使得临床试验更加顺利地得以实施。

2 讨 论

上述两种处理方式各有依据, 笔者遵循“患者权益保护最大化、有利临床试验合理化”的原则进行分析。

体外诊断试剂临床试验是否属于人体医学研究? 体外诊断试剂临床试验(包括与已上市产品进行比较研究在内的临床验证)是指在相应的临床环境中, 对体外诊断试剂的临床性能进行的系统性研究^[1], 需要检测标本采集试验数据。对人体受试者的医学研究还包括对可识别身份的人体材料和数据进行的研究。标本属于人体材料, 对于为临床试验专门采集的标本而言, 临床试验需采集受试者的诊断、性别、年龄等医疗记录信息, 可识别身份, 属于对人体受试者的医学研究, 需要遵守《世界医学大会赫尔辛基宣言》、《医疗器械临床试验规定》等相关规定。

体外诊断试剂临床试验中是否存在受试者及需要知情同意? 体外诊断试剂临床试验所利用的标本是按照诊疗目的采集并已完成诊疗需要的检测后, 等待废弃处理的临床标本, 非为试验目的而专门采集的, 此类标本已基本割裂了与其来源患者间的利害关系, 可理解为该试验不存在受试者或仅有间接的受试者, 可不需知情同意。但若患者/受试者先前已明确拒绝在将来的研究中使用其医疗记录和标本, 则该患者/受试者的医疗记录和标本只能在公共卫生紧急情况需要时才能被使用^[4]。

患者/受试者的权益是否得到最大化的保证? 利用待废弃处理的临床标本进行的体外诊断试剂临床试验, 不需要为试验专门采集标本, 对患者不存在因标本采集、检测对健康带来的伤害, 不需要患者支付任何费用, 不需要进行其他专门的配合,

可视作对患者几乎没有任何风险,或受试者的风险不大于最小风险。体外诊断试剂通过临床试验获得注册后投入使用,广大患者包括标本来源的患者都是可能的受益者。体外诊断试剂临床试验的任何检测结果一般不会利用到对患者的后续诊疗中,但只要有可能,研究者可以就患者因诊疗所需而进行检验项目中不包括的临床试验项目的结果,向患者或主治医师提供信息,也可以对患者的诊疗有所助益。

患者/受试者的隐私和个人身份信息能否得到保护? 临床试验需要采集患者/受试者的诊断、性别、年龄、ID 号等医疗记录信息,存在隐私和个人身份信息的安全问题,信息保密至关重要。临床研究者对受试者隐私保密负有极大的责任,应制定科学、符合伦理和法律法规的保密计划。其次,隐私保护措施应被优先选择,避免暴露受试者的可识别信息,制定严格的保密程序,尽早销毁可识别的信息^[3]。通过合理严谨地制定临床试验方案,进行详尽的隐私保护风险分析,采取严谨的管理措施,如:标本收集者、检测者、数据统计者各自独立,收集标本分组后随机编号,在进入检测前销毁标本所贴条码等,可以有效杜绝隐私和个人信息的泄密,防止研究对象因检测结果而受到歧视或伤害^[4]。

规定患者/受试者必须获取知情同意的可行性如何? 如规定必须获取知情同意,必然有一部分患者/受试者不同意,如由临床医生代为履行知情同意手续,研究者需要核查知情同意书后才能确定标本能否收集,增加了工作的环节和收集标本的困难,研究将可能无法进行。对于利用待废弃的已无临床检测价值的标本进行的体外诊断试剂临床试验来说,必须要求患者/受试者知情同意显得过于教条。

3 小 结

利用以往临床诊疗中获得的医疗记录和生物标本进行的研究,并且符合以下全部条件的情况属于《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》(国食药监械〔2007〕240 号)伦理考虑中规定的“例外情况”,可免除知情同意,可不提交召开伦理委员会会议评审提出审评意见,而仅提供有关伦理事宜的说明,由药品临床试验基地批复同意即可,也可由若干名业内专家通过函审审核临床试验方案,重点把握临床试验的安全风险,伦理委

员会审查医疗器械临床试验的安全风险应把握受试者风险最小化原则^[5],在专家函审方法时也应严格遵守。这些条件包括:(1)研究是有重要意义的;(2)研究对受试者的风险不大于最小风险;(3)免除知情同意不会对受试者的权利和健康产生不利的影响;(4)受试者的隐私和个人身份信息得到保护;(5)若规定需要获取知情同意,研究将无法进行(患者/受试者拒绝或不同意参加研究,不是研究无法实施、免除知情同意的理由);(6)只要有可能,应在研究后向受试者提供适当的有关信息。风险最小化的措施包括:研究机构或研究者具备开展该项试验的条件和资质,能够胜任该项研究,并与该项试验不存在利益冲突;试验过程有充分的措施发现和预防潜在风险的发生;试验中有充分的安全监察体系和措施等^[6],方案中设置了有效的患者隐私保护措施。审核通过后由药品临床试验基地批复同意。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 关于印发体外诊断试剂注册管理办法(试行)的通知[EB/OL]. (2007-04-19). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0059/9418.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 《医疗器械临床试验规定》(局令第 5 号)[EB/OL]. (2004-01-17). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24475.html>.
- [3] 曹毅. 研究者在临床研究中需考虑的伦理学问题探讨[J]. 药品评价, 2013, 10(22): 6-8.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 关于印发《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》及《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的通知[EB/OL]. (2007-04-19). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0059/9420.html>.
- [5] Ross S, Weijer C, Gafni A, et al. Ethics, economics and the regulation and adoption of new medical devices; case studies in pelvic floor surgery[J]. BMC Med Ethics, 2010, 11(1): 14.
- [6] 帅万钧, 晁勇, 王宁, 等. 医疗机构中医疗器械临床试验的伦理审查[J]. 中国医疗器械杂志, 2011, 35(4): 274-276.

(收稿日期: 2014-01-08)

血清标志物 ProGRP 有效改善肺癌管理

日前,“血清标志物如何改善肺癌管理专家会议”在济南举办,首都医科大学肺癌诊疗中心主任支修益教授、复旦大学附属中山医院潘柏申教授共同担任会议主席。全国近 90 位检验医学和肺癌专家共同呼吁重视血清标志物在肺癌管理中的医学价值,尤其是胃泌素释放肽前体(ProGRP)对小细胞肺癌(SCLC)管理的重要临床意义。

肺癌是我国发病率最高的恶性肿瘤,总体 5 年生存率仅为 10% 左右。若能早期发现肺癌,进行鉴别诊断和规范治疗,患者 5 年生存率可达 60% 以上。联合多种肿瘤标志物进行检测,可提供更高的敏感度与特异性,不仅能提高对疑似肺癌患者的诊断率,还可提示肺癌的组织学分型。

研究证实,针对 SCLC,联合神经元特异性烯醇化酶(NSE)和 ProGRP 可提高检测敏感性。当 ProGRP > 100 pg/mL 且 NSE > 30 ng/mL 时,一般提示 SCLC; 当 ProGRP < 100 pg/mL 且 NSE < 30 ng/mL,且 CEA、CYFRA21-1 和 SCC 水平升高,应提示 NSCLC。与其他肿瘤标志物相比,ProGRP 对 SCLC 诊断敏感性最高,是目前 SCLC 诊断的优选标志物。由四家欧洲医学中心联合开展的一项临床研究证实,在不同类型的良性或恶性肿瘤中,ProGRP 在 SCLC 中呈现高表达,而在其他恶性肿瘤中表达不明显。

中国医学科学院肿瘤医院、复旦大学附属肿瘤医院、北京大学肿瘤医院联合完成了一项 Elecsys ProGRP 检测试剂盒的临床研究,结果表明该检测试剂盒的灵敏度、特异性以及批内和批间精密度均符合国家要求。此外通过对抗体的优化设计, Elecsys ProGRP 检测试剂盒可同时用于血清和血浆样本检测,简化了采血复杂程度,使用一个采血管、在一个平台上就可完成多个肺癌血清指标检测。

基于血清学肿瘤标志物的联合检测可提高肺癌诊断的敏感性和特异性,即将发布的《原发性肺癌诊疗规范(2014 年版)》也将对肺癌肿瘤标志物的临床应用进行阐述。其作用包括:第一,辅助诊断、鉴别诊断,在诊断和治疗前都需要对肿瘤标志物进行检测;第二,治疗后应依据肿瘤标志物半衰期的不同,进行第二次检测以观察疗效,并对患者预后进行评估。