

伦理审查临床研究中主要研究者资质存在的问题探讨

吴爵¹, 杜旭², 刘静², 蒋辉³, 孙云²

(1 四川泰康医院, 成都 610213; 2 成都医学院护理学院, 成都 610500; 3 福建医科大学
附属漳州市医院, 漳州 363000)

[摘要] 药物临床研究伦理审查主要研究者资质中存在证明材料不足以全面体现主要研究者资质、缺乏主要研究者资质标准的评估体系、审查方式简单与形式单一、重视程度不够、意识不强、独立性程度不高等问题, 建议采取明确规定资质证明递交的材料、构建资质综合评价指标体系、多种审查形式相结合以及加强伦理委员会能力建设等措施, 进一步为规范伦理委员会运行与提升综合审查能力提供经验借鉴。

[关键词] 临床研究; 主要研究者; 资质; 伦理审查

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)07-0724-04

Discussion of the problems existing in the qualification of principal investigator in ethical review clinical research

WU Jue¹, DU Xu², LIU Jing², JIANG Hui³, SUN Yun²

(1 Sichuan Taikang Hospital, Chengdu 610213, China; 2 Nursing College, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China; 3 Zhangzhou Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Zhangzhou 363000, China)

[Abstract] In the ethical review of the qualification of principal investigators, some problems such as insufficient certification materials to fully reflect the qualification of principal investigator, lack of qualification standard system of principal investigator, simple review method and single form, insufficient attention, weak awareness and low degree of independence were found. To further standardize the operation of the ethics committee and to improve the comprehensive review capacity, it is suggested to clearly specify the certification materials for qualification submission, building a comprehensive evaluation index system of qualification, taking a variety of review forms and strengthening the capacity-building of the ethics committee, so as to provide experience and reference.

[Key words] clinical research; principal investigator; qualification; ethical review

主要研究者 (principal investigator, PI) 是临床研

究项目的主导者, 是决定研究顺利实施的关键因素^[1], 因此 PI 应当具备临床研究相适应的资质, 是保证研究质量和保护受试者权益与安全的前提条件^[2]。PI 是否符合研究需要的资质不仅是申办方与临床研究管理部门首先要考虑的问题, 而且是伦理委员会重点审查与监督的内容之一^[3]。《赫尔辛基宣言》(2013) 规定, 涉及人类受试者的医学研究必须由受过适当伦理和科学培训, 且具备资质的人员来开展; 中国共产党中央委员会办公厅和中华人民共和国国务院办公厅发布的《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(2017) 指

[基金项目] 四川省哲学社会科学重点研究基地社会发展与社会风险控制研究中心项目: 老龄化社会背景下智能养老的伦理风险控制及对策研究 (SR21A07); 国家重点研发计划“主动健康和老龄化科技应对”重点专项资助项目: 中国老年人群衰弱的诊断标准及综合干预研究 (2018YFC2002000); 四川省护理学会项目: 药物临床试验中受试者服药依从性预测模型的构建 (H20002)

[作者简介] 吴爵, 男, 硕士, 研究方向: 临床研究管理、医学伦理学。联系电话: (028)83016976, E-mail: 365438559@qq.com。

[通讯作者] 孙云, 女, 主任护师, 研究生导师, 研究方向: 医院管理。E-mail: 188487007@qq.com。

出,临床试验机构应成立伦理委员会审核和监督临床试验研究者的资质^[4];我国《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》(2016)、《药物临床试验质量管理规范》(2020)、《医疗器械临床试验质量管理规范》(2022)、《医疗卫生机构开展研究者发起的临床试验管理暂行办法(试行)》(2021)等现行法规中对PI资质进行伦理审查也有明确规定。虽然以上法规均要求对PI资质进行伦理审查,但未对审查的具体内容、判断标准、评价依据等做具体明确表述,导致在实际伦理审查工作中,存在指导性不强、可操作性较差等问题,不利于伦理委员会规范开展审查工作,可直接影响伦理审查质量。因此,如何对PI资质进行规范审查与严格把关是当前伦理委员会面临的困惑之一。本研究拟通过对PI资质伦理审查中存在的主要问题进行深入分析与探讨,旨在为促进伦理委员会规范运行与提升综合审查能力提供一定的经验借鉴。

1 相关概念

1.1 PI 每一项临床研究由1位研究人员总负责,其他研究人员在其指导和协调下开展工作,该研究总负责人被称为PI或负责研究者,亦可表述为项目负责人或课题组长,即临床研究开展实施、组织管理并对其质量保证及受试者权益与安全保护的现场负责人^[5]。本研究所指PI包括药物、医疗器械(含诊断试剂)以及研究者自己发起临床研究的项目负责人。

1.2 资质 资质一词泛指从事某种工作或活动所具备的条件、资格、能力等,本文中PI资质指PI开展临床研究应当具备的资格、能力和条件等^[6]。

2 存在的主要问题

2.1 证明材料不足以全面体现PI资质 我国绝大多数伦理委员会对PI资质审查的主要方式仍通过PI递交的证明材料来决策。而如果PI资质材料过于简单化,将会影响伦理委员会审查判断。例如,PI仅向伦理委员会提供了个人简历及部分证书,甚至简历也很简单且缺乏必要的信息,简单认为有执业医师执照和副高级职称就具备了研究者资格,甚至培训证书等也是几年之前取得的,近1年内未继续参加研究相关的培训,显然达不到证明PI能力的目的^[7]。对于某些风险较高、实施难度大的临床研究,所递交材料也未能体现PI拥有必要的研究平台和项目必需的资源,包括病例、团队、设备和场所、制度保障等,以及可能需要相关管理部门提供相关的协助证明等。此外,针对具体的研究项目,PI

具体需要具备哪些资格、条件与能力,一般在研究方案中也未明确提出,加之在相关法规中也没有提供PI简历模板与资质材料的详细清单与说明,增加了伦理委员会的审查难度,可能导致对PI资质审查过程流于形式,最终影响伦理审查质量等。

2.2 缺乏PI资质标准的评估体系 临床研究都存在一定的风险,PI必须符合相关法律法规里所规定的资质条件,但从伦理角度来看,受试者安全与权益应当首要考虑,除了要求PI具备基本资质,还应当对PI提出更高要求,最大限度地保护受试者及达到最佳研究效果。但目前如何对PI资质进行全面综合评估仍缺乏较科学的评价体系,为高质量伦理审查带来了诸多不便。在实际审查工作中,当PI符合基本资质要求时,伦理委员会则采用默认许可通过审查。例如,在一些研究机构具备某专业条件的PI较少,可能没有选择比较的余地,只要资质基本符合,就容易顺利通过资质审查,否则项目无法开展。在这种情况下,虽然伦理审查通过,但如果伦理委员会未指出PI资质存在的不足及改进意见,容易为后续研究埋下隐患的种子;另一方面,如果符合条件的PI数量较多,如何才能选择最合适的PI不能主观臆断,而应当结合具体情况综合考虑。但在缺乏PI资质综合评估体系时,仅通过申办方、机构的推荐或伦理委员会的简单粗略审查,有失伦理审查的规范性与公正性。

2.3 伦理审查PI资质的方式简单与形式单一 我国伦理委员会建设发展相对西方较晚,仅30余年。从运行情况来看,伦理委员会的审查机制与运行模式创新不足,存在审查形式简单及审查方式单一等问题。例如,PI资质审查中,通常采用伦理委员会统一制定的简历模板,并附带证明材料,然后递交伦理委员会审查,此种方法是目前审查的主要形式之一。近年来,此种模式的缺陷与不足问题愈发明显。首先,伦理委员会与申办方、机构(管理部门)、PI之间缺少紧密联系与充分沟通,伦理委员会对项目情况与PI实际研究能力了解不够深入;其次,委员在会议上未对PI资质情况进行提问或未充分讨论而导致审查内容缺陷;最后,在研究项目启动运行后,对PI是否真正胜任研究缺少跟踪审查与动态评估等,不利于受试者安全与权益的持续保护。基于以上原因,且随着目前临床研究日益复杂化,伦理委员会也面临极其严峻的挑战,需要持续改进审查方式方法,更好地适应与满足当前伦理审查的需求。

2.4 其他存在的问题 PI 资质审查还受到以下因素的影响:① 伦理委员会对 PI 资质的重视程度不够。通过对一些伦理审查意见函分析,极少有审查意见函里面提到研究者资质材料及相应审查意见,普遍认为研究方案、知情同意书才是审核的重点。② 审查意识不强。未认识到 PI 资质对受试者安全权益保护及研究质量的重要性,从主观意识上认为 PI 资质能力基本达到要求即可,准入的尺度相对较宽,把关不严。③ 独立性程度不高。独立性影响 PI 资质审查主要体现在伦理委员会的组织结构、管理水平、审查能力等方面,也值得特别关注与重视^[8]。

3 应对策略探讨

3.1 明确规定 PI 资质证明递交的材料 根据临床不同的研究类别及风险等级,制定供伦理审查的详细清单(含附加说明)。证明材料主要包含以下几个方面:① 资格证明文件。包括 PI 执业资格、专业学历、最新职称证书以及按照法律法规所要求的特殊证明(如备案信息)。② 具备的能力证明材料。可证明 PI 在行业内的声望与学术地位情况,如担任的学术职务等;在研究单位所承担的职务证明文件,是否具有相应的研究能力;工作经历、临床研究相关培训(特别是与该研究相关的、近 1 年以内)、以往参与或主持的临床研究项目证明材料。③ 具备条件。研究团队人员组成是否符合研究需要且可服从安排指挥;可支配的临床资源,硬件设施是否满足研究需求,是否具有足够的床位。④ 其他证明材料。PI 的临床研究信誉度证明,如相关部门协助提供无科研诚信、临床研究相关不良记录和无重大医疗差错事故等证明,与研究项目之间是否存在利益冲突的证明材料等。资质材料充分、准备齐全,不仅有利于 PI 自我评价是否能胜任该研究项目,而且有助于伦理委员会全面评估 PI 资质能力与研究风险。

3.2 构建 PI 资质综合评价指标体系 PI 资质是由非常复杂的主观因素与客观因素、内部条件与外部条件共同决定,从整体上体现出一种具备完成某项临床研究的最大可能性。具体来讲,PI 资质是其专业资格、临床研究能力及拥有研究条件等多因素的总和,但 PI 综合能力又不能将以上条件进行简单相加,而应当进行合理组合与科学评价。建议对 PI 所具备的资质进行全面详细梳理与筛选,形成 PI 资质评价指标条目库,根据法律法规的规定,并结合同行专家咨询意见,将不同指标所体现的重要程度进行赋值,形成 PI 资质的评价指标体系。在构建指标

体系时应注意以下几点:① 该指标体系能全面覆盖 PI 资质所有要素且各指标内容要具体,易于实际操作。② 对各级各类指标进行标准化与量化,使评价结果更直观。③ 该指标体系不是永久固定不变的,而是根据实际情况变化而进行动态调整,达到最佳评价效果。

3.3 采取多种审查形式相结合对 PI 资质进行审查 针对目前伦理委员会对 PI 资质审查形式较为单一的问题,建议采取多种形式相结合的审查方式,共同保证 PI 资质审查的科学性与可靠性。① 多方协助审查为前提。审查 PI 资质不仅是伦理委员会的职责,还应当由项目资助方、临床研究管理部门、立项专家委员会、学术委员会、利益冲突监督委员会等多方进行评估^[9],相关部门要对 PI 资格进行评估,并出具相关证明文件,最后才能申请伦理审查。伦理委员会有权要求相关部门和研究者对证明文件的效力做出说明解释,当存在疑问时,可要求相关部门重新进行评估,并出具新的证明文件。② PI 资质证明材料审查为基础。对 PI 资质证明材料审查目前仍是伦理委员会审查的主要措施之一,尽管存在一定的局限性,但仍要求伦理委员会认真谨慎对待,结合项目要求与提供的资质证明材料逐一对比分析,作为证明 PI 资质的基本凭证。③ 现场答辩审查为辅助。在审查会议上,PI 作为伦理审查申请者进行项目汇报,所有委员们都有机会向 PI 询问资质问题,并对存在的质疑进行提问,从而进一步明确资质是否符合要求。PI 应主动亲自参与伦理会议评审,积极与伦理委员进行面对面的直接沟通,头脑风暴式的问答环节有利于双方获得更全面、更准确的信息。对研究者而言也是一个伦理培训过程,伦理委员针对项目从各个角度提出伦理问题,使 PI 清晰掌握伦理委员审查的重点和关注点,根据所获意见建议,PI 亲自进行相关资料的修订并组织管理试验,以保证伦理审查的效果。④ 动态跟踪审查为补充。PI 资质不能仅凭伦理委员会的一次审查就完全定论,特别是涉及一些难度比较大、风险程度较高的研究,需要在整个研究过程中持续监督 PI 资格、能力及条件,必要时对 PI 资质进行重新审查、暂停/终止项目及对 PI 资质进行重新规定,因此只有对 PI 资质进行动态持续跟踪审查,才能在研究整个过程中及时发现问题,更好地保证研究质量与受试者权益。

3.4 其他改进措施 伦理委员会应当充分认识到

PI 资质对临床研究质量与受试者保护的重要性, 严格进行审核与查验, 还应当注意以下几点: ① 增强伦理委员会对 PI 资质审查的重视程度。根据相关法规要求, 伦理委员会应当对 PI 的资质进行严格审查, 重视 PI 资质审查, 提高审查意识。在审查工作中不能流于形式, 不能主观上进行判断, 而应当从项目实际需求与 PI 的客观条件来综合判断。② 加强伦理委员会综合能力的培训。随着生物医学研究日益复杂化, 对 PI 资质也提出了更高的要求与挑战, 因此, 伦理委员应当不断进行学习培训, 提升自身的综合审查能力^[10-11]。在对 PI 资质审查过程中, 反复权衡 PI 是否具备相应的研究能力与必要资源匹配, 早期能敏锐地识别因 PI 资质问题而存在的研究风险, 及时进行调整或给研究机构提供可靠的审查意见。③ 充分保障伦理委员的独立性。包括采取一切措施保证伦理委员会建设、运行程序及审查决定方面不受任何组织及个人的任何不适当的干预, 从而确保伦理委员会对 PI 资质客观、公正地审查评价^[12]。

4 小结

综上所述, 在伦理审查 PI 资质中, 存在证明材料不足以全面体现 PI 资质、缺乏 PI 资质标准的评估体系、审查方式简单与形式单一、重视程度不够、意识不强、独立性不够等问题, 建议明确规定递交的资质证明材料、构建资质综合评价指标体系、采取多种审查形式相结合以及加强伦理委员会能力建设等

措施, 进一步规范伦理委员会运行与提升综合审查能力。

[参 考 文 献]

- [1] 房虹, 樊琦, 王欣, 等. 中国药物临床试验机构备案情况分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(4): 458-460, 483.
- [2] 王晶, 刘清泉. 临床试验研究者伦理意识提升的重要性及策略分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(12): 4205-4210.
- [3] 甄红, 许锋. IIT 研究中研究者的责任探究[J]. 中国医学伦理学, 2021, 34(5): 546-550.
- [4] 中共中央办公厅和国务院办公厅. 《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字[2017]42号)[EB/OL]. (2017-10-08)[2022-03-20]. http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [5] 胡兴江, 徐娜, 赵青威, 等. 高水平临床试验研究者的培养[J]. 药学教育, 2022, 38(1): 17-20.
- [6] 高荣, 吕术超, 李秀丽, 等. 从药物临床试验数据核查看研究者的职责履行情况[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(20): 2508-2512.
- [7] 杜荣光, 李以圣, 吴淑金, 等. 临床研究的医学伦理审查存在问题和改进措施[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(18): 2960-2962.
- [8] 吴爵, 孙云, 蒋辉. 影响伦理审查工作独立性的因素及对策分析[J]. 中国医学伦理学, 2019, 32(11): 1383-1387.
- [9] 王晶. 受试者保护体系内各部门职责与协作研究[J]. 中国医院, 2022, 26(2): 67-69.
- [10] 杨建红, 张彦彦, 李长青, 等. 关于完善我国伦理委员会管理制度的建议[J]. 药学进展, 2021, 45(9): 663-668.
- [11] 王辉, 吴大维, 阎昭, 等. 伦理审查信息化建设的实践与思考[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(10): 978-982.
- [12] 吴爵, 杜旭, 刘静, 等. 医疗机构伦理委员综合能力评价指标体系的构建[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(11): 1091-1095.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022-04-20