

• 临床评价 •

儿童参加临床试验知情同意书的设计与操作

贾景蕴, 胡思源*, 马 融, 颜 艳

天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

摘 要: 儿童参加临床试验是促进儿童用药健康发展和用药安全的重要手段, 但邀请儿童参加临床试验面临的风险高于成人。为了保护儿童的利益, 使其免受伤害, 作为保护受试者权益重要措施的知情同意和知情同意书, 在遵循一般医学伦理学原则基础上, 还应考虑儿童心理、思维发育尚未完全的特点, 本着保护儿童这一弱势群体合法权益、尊重儿童意愿的精神进行设计与操作。

关键词: 儿童用药; 药物临床试验; 知情同意; 知情同意书

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2014)02-0163-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.02.015

Design and process of informed consent form on clinical trial for children

JIA Jing-yun, HU Si-yuan, MA Rong, YAN Yan

First Teaching Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Clinical trial for children plays an important role to evaluate the efficacy and safety of medication for children. However, the risk to recruit children weighs more than to invite adults in clinical trial. In order to protect their rights and keep them away from harms, the informed consent procedure and written informed consent form, based on the general principle of medical ethics, would be fundamental to the clinical trial. What's more, to conduct the clinical trials in children, the protocol design and trials implementation should always take into account that children, as the disadvantaged group, are physically and psychologically underdeveloped, and thus their interests will be above everything.

Key words: medication for children; clinical trial of drug; informed consent; informed consent form

新药临床试验主要在成年人中开展, 儿童使用的大部分药品并未在儿童中开展过相应的研究, 儿童用药较之成人存在更多的安全隐患^[1]。而且, 越来越多的儿童患上了以前认为只有成年人才会患有的疾病, 之前只用于成年人的药物现在也越来越多地用于儿童, 如抗糖尿病药、抗高血压药、降脂药、精神类药物等。在儿童患者中进行新药的临床研究的需要变得越来越迫切, 因此开展儿童参加的临床试验是促进儿童用药健康发展、保障儿童用药安全的重要手段。儿童作为一个区别于成人的特殊群体, 因其生理方面的原因, 邀请他们参加临床试验面临的风险要高于成人。然而, 成人为研究对象的药物临床试验不能全面反映儿童用药的特性, 无法准确

得到儿童用药的安全性信息。因此, 成人为对象的新药临床试验无法替代儿童临床试验, 保证了伦理性和科学性的儿童临床试验是促进儿童用药健康发展和用药安全所不能或缺的。儿童因生理心理发育均未完善而归属于弱势群体, 在开展儿童为对象的药物临床试验时, 作为保护受试者权益重要措施的知情同意和知情同意书, 除了与成年人相同的项目外, 在遵循一般医学伦理学原则基础上, 还应考虑儿童这一群体的特点来进行设计与操作。

1 儿童知情同意的特点

1.1 知情同意

知情同意是指向受试者告知一项试验的各方面情况后, 受试者自愿确认其同意参加该项临床试验

收稿日期: 2013-12-09

基金项目: 国家科技重大专项十二五“重大新药创制”课题“儿科中药新药临床评价研究技术平台规范化建设”(2011ZX09302-006-03)

作者简介: 贾景蕴, 女, 副主任护师, 学士, 研究方向为医学伦理学。Tel: (022)27432276 E-mail: bubu2002@163.com

*通信作者 胡思源, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新药临床评价。Tel: (022)27432275 E-mail: yfyjdb@163.com

的过程,须以签名和注明日期的知情同意书作为文件证明^[2]。知情同意是受试者权益最为重要的保护措施,知情同意书是保障研究者和受试者双方科学伦理关系的重要文件。

1.2 儿童知情同意的特点

国际《儿童权利公约》指出:“儿童系指18岁以下的任何人,除非对其适用之法律规定成年年龄低于18岁”^[3]。《中华人民共和国民法通则》(以下简称《民法通则》)中指出:“十八周岁以上的公民是成年人,具有完全民事行为能力”^[4]。我国《未成年人保护法》中也明确指出:“本法所称未成年人是指未满十八周岁的公民”^[5]。可见,国内外一般将18岁以下者视为儿童,即未成年人。

从我国法律法规角度出发,儿童不具有完全民事行为能力,不可以独立进行民事活动。因此,邀请儿童参加临床试验,其知情同意必须由其法定代理人参与并执行,并由受试儿童的法定代理人签署知情同意书才符合法律层次的要求。

医学伦理在基于法律的基础上对此提出了更高的标准,国际国内的相关法规和规范都对儿童临床试验知情同意有明确的要求。《赫尔辛基宣言》指出:“对无行为能力的潜在受试者,医生必须取得其合法授权代表的知情同意。当一个无行为能力的潜在受试者能够赞同参与研究的决定时,除了获得合法授权代表的同意外,医生必须获得其本人的同意。应该尊重无行为能力受试者不赞成的意见。”^[6]《人体生物医学研究国际伦理指南》规定在进行涉及儿童的研究之前,研究者必须确保:每位儿童的父母或法定代理人给予了许可;已获得每位儿童在其能力范围内所给予的同意(赞成);儿童拒绝参加、或拒绝继续参加研究将得到尊重^[7]。我国《药物临床试验质量管理规范》规定:“儿童作为受试者,必须征得其法定代理人的知情同意,并签署知情同意书,当儿童能做出参加研究的决定时,还必须征得其本人同意。”^[2]上述规范性文件均强调了儿童参加临床试验必须获得其法定代理人签署的知情同意书,与此同时,参试儿童本身的意愿也应得到充分的尊重。研究者应在儿童所能理解的范围内进行告知,并取得同意。在临床试验进行中,参试儿童对于中止和退出试验的意愿也应受到尊重。

2 儿童知情同意书的设计

知情同意书是每位受试者表示自愿参加某一试验的文件证明。研究者需向受试者说明试验性质、

试验目的、可能的受益和风险、可供选用的其他治疗方法以及符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者的权利和义务等,使受试者充分了解后表达其同意^[1]。知情同意书使用的语言文字应符合大众的理解和接受能力,国内外一般要求9年级教育水平者能够理解和接受,对于医学技术专业术语应尽量以大众能理解的方式来表达。

儿童参加临床试验,其法定代理人必须签署知情同意书。基于充分尊重儿童意愿、尽可能充分告知的出发点,分别为儿童及其法定代理人设计相应的知情同意书是更加符合伦理要求的方式。

参试儿童的知情同意书在遵循一般伦理原则的基础上,还应充分考虑儿童的心理、思维发育尚未完全,对事物和语言文字的理解和接受能力受限等生理特点。因此,儿童版本的知情同意书设计,应该尽可能应用符合儿童年龄和理解水平的语言文字来描述,如“我是否必须参加试验”、“参加试验会使我受到伤害吗”、“参与试验对我有用吗”、“我将要做什么”,并可配以便于儿童理解的图画形式等,在其能理解的范围内尽可能全面地告知药物试验相关信息。另外,因为儿童一直处于生长和发育的动态过程,生理、心理逐步成熟完善,不同年龄阶段的儿童在认知和表达能力方面也存在较大的差异,可能出现年长儿童已经能够基本理解和接受成人版本知情同意书,而低龄儿童即便对儿童版本的知情同意书也很难达到认知的情况。通常认为0~3岁儿童很难获得其真实的意愿表达,3~4岁儿童也许能部分了解其风险受益,而10岁以上的儿童可能了解有利和风险^[8]。

现阶段我国儿童临床试验的实际操作中,多数采用两种方式,第一种为儿童和法定代理人使用同一版本知情同意书,研究者同时向儿童及其法定代理人发出参加研究的邀请并进行告知,知情同意书设计双签署;第二种为同时设计儿童和成人两种版本的知情同意书,儿童及其法定代理人分别签署。针对不同年龄层次儿童设计不同版本知情同意书,因其在操作和实际实施中存在一定难度,故在当前较为少见,在未来应该是发展方向。

3 儿童知情同意的执行

知情同意实际上包括两个不可或缺的步骤:1)知情,即让受试者知晓和明了与临床试验有关的必要信息;2)同意,即受试者自愿确认其同意参加该项临床试验的过程^[9-10]。

3.1 告知与知情

充分告知是知情的前提和基础,也是整个知情同意过程中首要和关键的部分。相较于成年人,儿童更容易受到来自于外界的影响和压力,包括父母、医护人员、环境等。因此,在进行告知时,应选择温馨、舒适的环境以舒缓参试儿童的紧张情绪。并给予充足的时间,除了向其法定代理人全面告知孩子参加此项临床试验可能的受益和风险外,还应该充分与儿童进行沟通和交流,鼓励他们表达自己的意愿,保证其参加临床试验是真正的自愿。告知过程中,研究者不能从语言和行为上给参试儿童施加任何的暗示、引导甚至压力;否则即便取得知情同意书,也将被视为无效。

3.2 尊重与同意

在充分知情的基础上,自主选择是知情同意的另一个要素。受试者应在没有受到强迫、不正当影响或劝诱下做出决定。对于儿童而言,绝大多数在临床试验中不能独立进行知情同意,须征得法定代理人的同意。对于儿童本人的尊重,重点应体现在尽可能充分知情的过程、鼓励表达个人意愿,以及对其意愿的重视和采纳,而不是流于要求所有参加临床试验的儿童必须本人签署知情同意书的形式。一般认为10岁以上的儿童可能了解有利和风险,我国《民法通则》第十二条指出:“十周岁以上的未成年人是限制民事行为能力人,可以进行与他的年龄、智力相适应的民事活动;其他民事活动由他的法定代理人代理,或者征得他的法定代理人的同意。”因此,对于10岁以上的儿童参加临床试验,其知情同意书一般要求由法定代理人 and 参试儿童共同签署。

而且,知情同意书的签署,并不意味着知情同意的结束,知情同意应贯穿于整个临床试验。试验过程中,儿童要退出试验的任何举动、对于中止某项与试验相关的操作和退出试验的愿望都应受到充分尊重和认真考虑。

3.3 特例

在知情同意过程中还可能出现受试儿童的父母意见不能达成一致的情况,此时新药临床研究者则应进一步解释说明,并给予其充分的时间进行讨论和沟通,以取得父母双方同意。若最终仍不能达成一致,则建议研究者尊重反对方的意见,不纳入该儿童进入临床试验。

对于年长一些的儿童,还有一些特殊规定,《民

法通则》指出“十六周岁以上不满十八周岁的公民,以自己的劳动收入为主要生活来源的,视为完全民事行为能力人”^[4]。因此在我国符合上述条件的受试者,其本人签署的知情同意书即具有法律效力,符合法律层次的要求。但是伦理方面的要求不仅限于法律层面,所以如果他们参与试验时出现不希望法定代理人知情的情况,研究者在尊重孩子意愿为主的前提下,应劝导孩子让其法定代理人知情。

由此可见,儿童参加药物临床试验知情同意和知情同意书的设计与操作在遵循一般药物临床试验伦理原则的基础上,又增加了具有其特点的内容和要素,在设计和操作中应始终本着保护儿童这一弱势群体合法权益、尊重儿童意愿的精神,避免给儿童受试者带来不必要的损害。

参考文献

- [1] 田春华,沈璐. 儿科临床研究与儿童用药安全 [J]. 中国药物警戒, 2009, 6(9): 518-521.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范 [S/OL]. (2003-08-06) [2013-09-01]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [3] United Nations Human Rights Office of the High Commissioner for Human Rights. Convention on the Rights of the Child [DB/OL]. (1989-11-20) [2013-09-01]. <http://www.ohchr.org/en/professionalinterest/pages/crc.aspx>.
- [4] 中华人民共和国民法通则 [S/OL]. (1986-04-12) [2013-09-01]. http://www.npc.gov.cn/wxzl/wxzl/2000-12/06/content_4470.htm.
- [5] 未成年保护法 [S/OL]. (1991-09-04) [2013-09-01]. http://www.gov.cn/banshi/2005-05/26/content_982.htm.
- [6] 《药物评价研究》编辑部. 关于《赫尔辛基宣言》2008年修正版 [J]. 药物评价研究, 2009, 32(1): 70-74.
- [7] 卜擎燕,熊宁宁,吴静. 人体生物医学研究国际道德指南 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(1): 107-110.
- [8] 马融,胡思源,贾景蕴,等. 儿童中药新药临床试验的伦理学考虑 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(14): 1673-1675.
- [9] 钟旋,刘秋生,刘大钺,等. 药物临床试验知情同意书常见的伦理问题与对策 [J]. 中国医学伦理学, 2008, 20(6): 131-132.
- [10] 周鹄,刘文娜,石磊. 临床研究中知情同意书的设计与应用 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(3): 183-185.