

## 临床试验中对受试者疼痛管理的伦理考虑

程金莲<sup>1</sup>, 谭刚<sup>2</sup>, 赵秀丽<sup>3</sup>, 王小宁<sup>4</sup>, 朱雪琦<sup>1</sup>, 肖爽<sup>1</sup>, 刘巧<sup>5</sup>, 曹彩<sup>5\*</sup>, 王少华<sup>5</sup>, 刘利军<sup>6</sup>, 王晓玲<sup>7</sup>, 丁倩<sup>7</sup>, 哈鹏程<sup>8</sup>, 曹诗琴<sup>5</sup>, 李挺<sup>9</sup>, 陈志刚<sup>10</sup>, 李思成<sup>11</sup>, 王美霞<sup>12</sup>, 张青松<sup>13</sup>

1. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010
2. 中国医学科学院北京协和医院, 北京 100730
3. 首都医科大学附属北京同仁医院, 北京 100730
4. 中国人民解放军总医院老年医学研究所, 北京 100853
5. 中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟, 北京 100027
6. 中国医学科学院血液学研究所血液病医院, 天津 300020
7. 首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045
8. 西斯比亚(北京)医药技术研究有限责任公司, 北京 102206
9. 温州医科大学附属第二医院, 浙江 温州 325027
10. 北京积水潭医院, 北京 100035
11. 宝创瑞海(北京)科技发展有限公司, 北京 100015
12. 首都医科大学附属北京佑安医院, 北京 100069
13. 成都和惠医药科技有限公司, 四川 成都 611137

**摘要:** 论述《临床试验中对受试者疼痛管理的伦理考虑》的起草背景、制定依据和适用范围, 以及临床试验中疼痛的主要来源, 临床试验中对受试者疼痛管理的伦理一般考虑和临床试验中试验操作程序引起的受试者疼痛等负担的伦理考虑等, 以期从伦理角度对临床试验中受试者疼痛管理提出指导意见。适用于伦理审查中对于受试者疼痛管理的伦理考虑, 以及研究者制定临床试验方案和试验流程对受试者疼痛管理的关注。对临床试验中受试者疼痛予以更多关注, 是保护受试者权益的措施之一, 有助于保障临床试验顺利开展。

**关键词:** 临床试验; 受试者; 疼痛; 风险; 负担; 伦理

**中图分类号:** R926 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2021)02-0298-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.02.007

## Ethical considerations for subject pain management in clinical trials

CHENG Jinlian<sup>1</sup>, TAN Gang<sup>2</sup>, ZHAO Xiuli<sup>3</sup>, WANG Xiaoning<sup>4</sup>, ZHU Xueqi<sup>1</sup>, XIAO Shuang<sup>1</sup>, LIU Qiao<sup>5</sup>, CAO Cai<sup>5</sup>, WANG Shaohua<sup>5</sup>, LIU Lijun<sup>6</sup>, WANG Xiaoling<sup>7</sup>, DING Qian<sup>7</sup>, HA Pengcheng<sup>8</sup>, CHAO Shiqin<sup>5</sup>, LI Ting<sup>9</sup>, CHEN Zhigang<sup>10</sup>, LI Sicheng<sup>11</sup>, WANG Meixia<sup>12</sup>, ZHANG Qingsong<sup>13</sup>

1. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China
2. Pecking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China
3. Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China
4. Institute of Geriatrics, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China
5. Zhongguancun Jiutai Good Clinical Practice Union, Beijing 100027, China
6. Institute of Hematology, Blood Diseases Hospital, CAMS, Tianjin 300020, China
7. Beijing Children's Hospital Affiliated to The Capital Medical University, Beijing 100045, China
8. CCBP (Beijing) Company Ltd., Beijing 102206, China
9. The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China
10. Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China
11. Baochuang Ruihai (Beijing) Technology Development Co.,Ltd., Beijing 100015, China
12. Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China
13. Chengdu Hehui Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Chengdu 611137, China

收稿日期: 2021-01-07

基金项目: 国家“十三五”重大新药创制专项课题(2019ZX09734001)

第一作者: 程金莲, 女, 主任医师, 研究方向为中药临床药理、伦理、中医针灸。E-mail: cjlitan@126.com

\*通信作者: 曹彩, 女, 主任药师, 教授, 硕士生导师, 研究方向为临床研究。E-mail: caocai2k@aliyun.com

**Abstract:** Mainly discusses the drafting background, basis and the applicable scope of *Ethical considerations for subject pain management in clinical trials*, as well as the main source of pain in clinical trials, the general ethical considerations for subject pain management in clinical trials and ethical considerations for subjects pain caused by some test operation procedures in clinical trials, in order to provide guidance for the pain management of subjects in clinical trials from an ethical perspective. It is applicable to the ethical consideration of subject pain management in the ethical review, as well as the attention of researchers to subject pain management in the development of clinical trial protocol and trial procedure. Paying more attention to subjects' pain in clinical trials is one of the measures to protect subjects' rights and interests, which helps to ensure the smooth development of clinical trials.

**Key words:** clinical trial; subjects; pain; risks; burden; ethics; standard

疼痛是一种令人不愉快的感觉和情绪体验,国际疼痛研究协会(International Association for the Study of Pain, IASP)将疼痛定义为“与实际或潜在的组织损伤相关联,或这种损伤中所描述的一种不愉快的感觉和情绪体验”,疼痛已被列为脉搏、血压、呼吸、心率之后的第五大生命体征。但是目前对疼痛的重视仍不够,尤其是在临床试验中,参加临床试验的受试者始终处于弱势地位,由于试验因素,导致其疼痛、不适、恐惧和痛苦,干扰他们的生活和个人活动,或造成其他不愉快的经历,是影响受试者参加试验的重要因素,不利于临床试验顺利开展,也伤害受试者的权益。目前尚无相关的法律法规对于临床试验中的疼痛管理提出具体的要求。

中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟组织专家学者依据国家相关法律法规和国际公认原则制定了《临床试验中对受试者疼痛管理的伦理考虑》,经过多轮修改后,整理成文,期望伦理委员会和研究者对临床试验中受试者疼痛予以更多关注。

## 1 制定依据

依据国家药品监督管理局发布的《药物临床试验质量管理规范》(2020年第57号)<sup>[1]</sup>、《药物临床试验伦理审查工作指导原则》(国食药监注[2010]436号)<sup>[2]</sup>、《儿科人群药物临床试验技术指导原则》(2016年第48号)<sup>[3]</sup>、人用药品注册技术国际协调会议(ICH)发布的《E6(R2):药物临床试验管理规范指导原则》(2016年)<sup>[4]</sup>、《E11(R1):用于儿科人群的医学产品的药物临床研究》(2017年)<sup>[5]</sup>,以及欧洲药品监督管理局发布的《临床试验专家组关于实施人用药品药物临床试验第536/2014号条例(欧盟)的建议:对未成年人进行药物临床试验的伦理学考虑》<sup>[6]</sup>和《制定特设专家组关于实施人用药品临床试验的良好临床实践的2001/20/ec指令执行指南的建议:对儿科人群进行的药品临床试验的伦理学考虑》<sup>[7]</sup>等要求制定。

## 2 适用范围

本标准阐述临床试验中疼痛的主要来源,对临床试验中受试者疼痛管理提出伦理一般考虑,并且通过列举临床试验中常见试验操作的风险和负担,提出临床试验中涉及试验操作时使疼痛等负担最小化的措施,对伦理审查时的考虑提出指导意见。

本标准适用于伦理审查中对于受试者疼痛管理的伦理考虑,也适用于研究者制定临床试验方案和试验流程对受试者疼痛管理的关注。

本标准中所述的疼痛泛指疼痛、不适、恐惧和痛苦,且因参加临床试验产生或者因临床试验因素加重。由于疾病本身和常规临床诊疗活动导致的疼痛不在本标准讨论范围之内。

## 3 术语和定义

### 3.1 疼痛(pain)<sup>[8]</sup>

IASP对疼痛的定义:与实际或潜在的组织损伤相关联,或这种损伤中所描述的一种不愉快的感觉和情绪体验。该定义强调了疼痛的身体和情绪特征。疼痛总是主观的。还有一个与儿童经受的疼痛有关的附注:“不能用语言来表达疼痛不代表其没有经受过疼痛或不需要进行适当的疼痛缓解治疗”。

### 3.2 临床试验(clinical trial/study)<sup>[1]</sup>

指以人体(患者或健康受试者)为对象的试验,意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、不良反应,或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄,以确定药物的疗效与安全性的系统性试验。

### 3.3 受试者(subject/trial subject)<sup>[1]</sup>

指参加一项临床试验,并作为试验用药品的接受者,包括患者、健康受试者。

### 3.4 弱势受试者(vulnerable subjects)<sup>[1]</sup>

弱势受试者,指维护自身意愿和权利的能力不足或者丧失的受试者,其自愿参加临床试验的意愿,有可能被试验的预期获益或者拒绝参加可能被报复而受到不正当影响。包括:研究者的学生和下级、申办者的员工、军人、犯人、无药可救疾病的患

者、处于危急状况的患者,入住福利院的人、流浪者、未成年人和无能力知情同意的人等。

### 3.5 最小风险(minimal risk)<sup>[2]</sup>

指试验中预期风险的可能性和程度不大于日常生活、或进行常规体格检查或心理测试的风险。

### 3.6 风险(risks)<sup>[7]</sup>

风险被定义为临床试验中受到预期伤害的概率及程度。

### 3.7 负担(burden)<sup>[7]</sup>

负担被定义为(大部分)主观压力,它影响着参与者、父母和家庭,由于试验因素,导致其痛苦、不适、恐惧,干扰他们的生活和个人活动,或其他不愉快的经历。它的定义是由负担者来决定。

## 4 疼痛的分类和临床试验中疼痛的主要来源

### 4.1 疼痛的分类<sup>[9-10]</sup>

疼痛是一种多维度现象,包括感官、生理、认知、情感、行为和精神因素。情绪(情感因素)、对疼痛的行为响应(行为因素)、信念、态度、关于疼痛和疼痛控制的精神文化态度(认知因素)均会改变伤害性(令人不适的)刺激向大脑的传输方式(生理因素),从而改变疼痛的感受方式(感知因素)。

根据疼痛持续时间,疼痛可以描述为急性或慢性。急性疼痛被认为是适应性的,意味着疼痛具有警告功能。其持续时间较短,并且随着潜在损伤或疾病的治愈而下降(例如术后疼痛)。然而,疼痛可能持续超过预期的治愈期,并且多种复杂的机制(例如持续性炎症、外周或中枢敏化、神经生长因子)可能导致转变为慢性疼痛。慢性疼痛通常被认为是适应不良的,对生物体缺乏生存价值。然而,识别这种转变的临界点具有挑战性。急性疼痛的常用定义为持续时间低于30 d的疼痛,慢性疼痛的常用定义为持续时间超过3个月的疼痛。

根据病理生理学,疼痛有两种主要类型:伤害性疼痛和神经性疼痛。伤害性疼痛的出现是因为组织损伤激活了名为伤害感受器的特定疼痛受体,它对伤害性刺激比较敏感。伤害感受器可对热、冷、震动、拉伸刺激,以及组织由于缺氧、破坏和炎症而释放化学物质做出回应。神经性疼痛是外周或中枢神经系统中,由结构损伤和(或)神经细胞功能障碍造成的疼痛。任何造成神经损伤的过程(如代谢性、创伤性、感染性、缺血性、毒性或免疫调节性病理学状态)均可导致神经性疼痛。此外,神经性疼痛还可由神经压迫或大脑和脊髓对疼痛信号的异常处理导致。

### 4.2 临床试验中疼痛的主要来源

对于受试者而言,临床试验中的风险和负担首先就是身体生理伤害,因直接或间接的医疗干预而造成的疼痛(或痛苦)、不适甚至明显损伤,包括但不限于身体不适(如暴露于寒冷、高温或光线、噪音),对受伤四肢定位固定或身体部位进行重复检查、侵入性操作程序,如采血(毛细管、静脉,尤其是动脉)、注射(肌内、皮内、皮下)、血管通路、口腔或鼻导管、尿道导管、气管插管和气道清除、活检、穿刺(腰椎、骨髓、肝)等<sup>[6-7,11]</sup>。

## 5 临床试验中对受试者疼痛管理的伦理一般考虑

(1)临床试验中应识别和监控受试者的风险和负担,这些负担应包括因参加临床试验而产生的或加重的疼痛、不适、恐惧和痛苦。

(2)参加临床试验所引起的风险和(或)负担的程序应被证明是合理的,包括试验中所采取的风险最小化的措施。

(3)应定期进行疼痛等负担评估,因为临床试验过程中产生疼痛的原因及其影响因素可能随时间的推移而改变,而且定期的评估可测量出所采取的治疗策略对于缓解疼痛的有效性。

(4)临床试验中应尽可能地减少涉及疼痛、不适、恐惧和任何其他可预见的伤害、风险和负担,应尽可能防止风险和负担发生。在可能的情况下,临床试验和常规临床流程应相结合,例如,在做常规护理时采集试验用血液样本<sup>[6-7]</sup>。

(5)应有在不可避免时接受有效治疗的保障措施,以尽可能地预防和减少生理和情感上的痛苦,如制定退出试验标准,应急用药使用标准等。

(6)在进行临床试验前,必须完全客观地讨论试验干预的细节,可能引起的疼痛或不适,以及已知的风险和可能的危害,以评估受试者和公众健康的预期风险、负担与受益比。

(7)对于受试者在临床试验中额外增加的疼痛等负担应考虑给予适当的补偿。

(8)应充分关注弱势受试者在临床试验中的疼痛等负担,如儿童,因其承受能力弱,疼痛表达不明显,增加了临床试验中疼痛评估的难度。

## 6 临床试验中试验操作引起受试者疼痛等负担的伦理考虑

### 6.1 临床试验中常见试验操作的风险和负担

临床试验操作,尤其是侵入性操作程序,直接或间接地造成受试者疼痛、不适或痛苦,如药理学(pharmacokinetics, PK)试验采血次数多,采血点

密集,是受试者疼痛等负担的来源之一。

不同临床试验操作具体的风险和负担不同,在表1中列举了一些常见的试验操作的风险和负担,

这些负担包括疼痛、恐惧、不适、时间投入和通勤方面的投入等,以供评估试验操作的风险和负担时参考<sup>[7]</sup>。

表1 常见试验操作的风险和负担举例

Table 1 Example of risk and burden of procedure

试验操作	风险和负担要素
麻醉(局部、区域、全身)	一系列的药剂和技术用于麻醉。局部、区域和全身麻醉是有区别的,一般代表着风险和负担的增加。麻醉越深越久,风险和负担的等级也可能增加。(制定麻醉方案之前,需有专业的麻醉科医生评估受试者的风险。)风险和负担包括缺氧、恶心和呕吐、心血管、呼吸和神经系统问题,以及需要专科医生。不适包括疼痛、恐惧、难受和需要专业卫生机构留观。
动脉血管通路(一次性穿刺、插管、脐导管)	获取动脉血,取样或很少注入药物的技术,包括固定上肢/下肢,用一根针刺穿动脉,一旦样品收集好就拔针,或使用针引导插管,可在一个地方停留一段时间(几小时或几天)。风险包括急性疼痛、出血(大出血),可能严重影响动脉通路、血管损伤,以及很少带有坏死风险的动脉血管堵塞。使用同一根导管重复取样可能会减少疼痛和侵袭力,但也可能增加过度失血和感染的风险。不适包括疼痛、恐惧和难受(如带有导管的限制活动),只能被部分预防。
活组织检查(如皮肤、骨髓、骨骼、肌肉、肺、肝、脑)	活组织检查可从身体或器官的不同部位提取,如皮肤、骨髓、肌肉、肺、肝或大脑,通常会增加风险和负担。麻醉(如前所述)是各种类型的活检所额外需要的。活检程序可能会因试验的目的而扩大,例如增加活检中心的数量,增加活检材料的收集量,或选择不同的活检仪器。皮肤活检通常是作为穿刺活检进行的;风险包括需要提前局部麻醉的疼痛和有疤痕的可能。骨髓取样可以通过抽吸进行,而骨骼取样可能需要骨活检;风险包括需要提前麻醉的疼痛和出血。肌肉活检会因需要麻醉引发疼痛、留疤和永久性减少肌肉质量的风险,这可能会特别影响患有肌肉萎缩症性疾病的患者。从使用密针活检到使用小切口和小钳子进行开腹活检,风险和诊断率似乎都在增加。肺活检的风险因所使用的技术而异(例如视频胸腔镜检查的风险可能低于开放肺活检的风险)。风险和负担可能包括需要放置胸管,需要专家背景和具有专业医疗背景的机构。肝脏活检具有隐性出血和心血管疾病的风险,并且需要专家背景和专业医疗背景的机构。与来自其他器官(例如大脑)的活检相关的风险和负担包括疼痛,可能的结构和/或功能受损以及需要设置专家(例如计算机辅助的计划和执行的小儿神经外科手术)。此类活检的技术和经验发展迅速。
双能X线吸收[D(E)XA]测量法	需要静脉通路和镇静或麻醉(如前所述)。D(E)XA扫描是使用X射线或光子进行的,并且辐射剂量随扫描频率的增加而增加。风险与这些程序的辐射剂量总量有关(可能导致组织损伤、突变和癌症),并与造影剂过敏/过敏反应有关;不适可能包括难受、恐惧,注射造影剂时的疼痛;需要专家支持。
(胸部或四肢)数字射线影像或数字放大X射线	这些放射线摄影程序已经发展到将所需的放射剂量最小化。除非使用静脉通路,镇静和/或麻醉(如前所述),否则此过程不会带来风险。如果在幼儿中使用约束器,不适可能包括疼痛和难受。
电生理测量(包括神经传导测试)	电生理测量技术在使用的刺激与否(在神经传导测试中是否痛苦),所需电极类型(有痛穿刺,体表应用),在所需的配合和持续时间(数分钟到一小时)等方面存在显著差异。风险似乎很少见,但可能包括疼痛,感觉异常或神经损伤以及感染。在操作过程中,不适包括疼痛和不舒服。
肠道内窥镜检查(如结肠镜检查)	当使用纤维内窥镜器械进行手术时,该过程通常需要静脉通路和镇静或全身麻醉(如前所述)。此外,结肠镜检查涉及禁食,服用药物和/或一定量的肠清洁液的准备工作。结肠镜检查可能需要进行活检和介入,例如组织切除。无特殊要求,视频胶囊内窥镜检查可用于上肠道。风险包括穿孔、出血、腹胀、恶心、疼痛。
测力计/跑步机设备	不适可能包括不舒服、疲惫、疼痛、需要长期康复。
心脏导管插入	风险和负担包括失血和出血,心血管功能下降(还取决于麻醉剂),血糖过低和酸中毒,心脏或肺功能恶化,需要专家背景和需要专业医疗背景的机构。不适可能包括疼痛、不舒服、痛苦。
足跟穿刺	对足跟采血收集少量血液,在一些试验中,这种方法通常被采用。风险随频率增加而增加,包括疼痛和感染(局部/皮肤或异常累及跟骨)。不适包括刺痛和经常有必要的约束带来的困扰和不适。
肌肉注射	风险包括某些物质可能会诱发毒性肌肉坏死,如果注射技术不是最佳的话,注射会产生神经损伤或骨感染。负担与疼痛和对针的恐惧有关。

续表1

试验操作	风险和负担要素
鞘内(蛛网膜下腔)取样或注射	风险是出血、感染、换气不足、尿潴留中毒或创伤性脊柱病变以及死亡。 不适包括疼痛、痛苦、恐惧和固定。
同位素使用	稳定的同位素不会引发风险。负担包括需要专家背景。 不适可能包括不舒服、恐惧、疼痛。
磁共振成像(MRI)扫描	风险包括与造影剂有关的风险,例如恶心、超敏反应以及造影剂在多个器官中的积累和功能影响。负担包括需要专家背景。 不适可能包括不舒服,幽闭恐惧症,恐惧,静脉穿刺引起的疼痛和在注射造影剂时的热感觉。
外周静脉穿刺、外周静脉通路	外周静脉通路被广泛用于采集样品或给药剂。对于静脉穿刺,通常可以使用局部麻醉剂和改变进入部位来减轻疼痛。 风险包括血管迷走神经反应,轻微出血和血管损伤。 不适包括中度疼痛以及可能的出现严重恐惧和痛苦。
正电子发射断层扫描(PET),单光子发射计算机断层扫描(SPECT),其他核医学扫描程序	风险主要与手术中使用的辐射剂量总量有关(可能导致组织损伤、突变和癌症)。负担包括需要专家背景。不适可能包括恐惧、痛苦。
镇静剂	镇静包括通过服用多种不同类型的镇静剂来降低意识、易怒和唤醒的程度。镇静可用于执行(促进)多种程序中的任何一种,特别是在年幼的儿童中。预期或达到的镇静水平/深度在很大程度上取决于镇静程度,从最低意识的镇静到全身麻醉(在深度镇静水平以上使用)。通常需要静脉通路。除镇静外,镇痛还用于某些痛苦的手术。 风险和负担包括缺氧、误吸、恶心和呕吐、心血管问题,这通常与镇静剂的水平/深度有关,以及对专家的需求和需要专业医疗背景的机构。 不适包括疼痛、恐惧。
脊椎(腰椎)穿刺皮下注射	不适和负担可能包括疼痛、恐惧和难受,包括与定位和约束有关,需要具有专业医疗背景的机构。 皮下注射很痛苦,特别是当注射量大时。使用局部麻醉剂并改变进入部位可减轻疼痛。 皮下注射可能需要较长的注射时间(大容量),由于需要携带注射泵,因此活动会受到固定或限制。 风险包括血管迷走神经反应、过敏反应、感染和出血。 不适包括疼痛和活动限制。
鼓膜穿刺术(鼓膜切开术、穿刺术)、气动耳镜检查	这些程序用于评估和治疗影响中耳的疾病。鼓膜通过小的外科切口(穿刺术)打开,通常在手术后疼痛程度有限。气动耳镜检查涉及转移鼓膜,这在急性疾病状态下可能会很痛苦。
尿液收集	使用经尿道导管的风险包括疼痛和尿路感染/败血症,以及随着导管停留时间的增加而增加存在暂时性的大小便失禁和痛苦的排尿。 使用耻骨上导管的风险包括疼痛和出现少见的败血症,风险随着导管放置时间的增加而增加。
静脉血管通路(插管/导管插入,脐带导管)	不适包括可以避免的疼痛、恐惧和难受(例如使用永久性导管会限制活动)。

所列风险和负担并不全面,仅供评估试验操作时参考

Risks and burdens listed in table are not comprehensive and are for reference only when evaluating procedure

## 6.2 临床试验中涉及试验操作时使疼痛等负担最小化的措施

(1) 临床试验涉及试验操作时,在满足评价要求的前提下,应尽可能遵循“没有或者最小风险→大于最小风险→较大风险”的风险控制原则。不同临床试验操作涉及的风险不同,在表2中按照风险等级:没有或者最小风险、大于最小风险和较大风险,列举了常见的临床试验操作的风险等级。

(2) 尽量减少在研究过程中侵入性试验操作次数、侵入性试验操作程度、重复的侵入性试验操作

步骤,如必须采用侵入性试验操作时,应对操作方法和频率进行严格规定,尽量减少重复的创伤大、疼痛重的侵入性试验操作的步骤。

(3) 侵入性试验操作时,应在舒适安全的环境下,这将有助于减小受试者在试验过程的疼痛、紧张和不适感。

(4) 应由经过培训的,经验丰富的研究者实施侵入性试验操作,这样由研究引起的痛苦和不适可最大程度减轻。

(5) 在操作之前,应详细告知受试者侵入性试

表2 常见临床试验操作的风险等级举例

Table 2 Examples for levels of risks of common clinical trial operations

没有或者最小风险	大于最小风险	较大风险
病史记录	经腔内或耻骨上导管收集尿液	心导管插入术
临床检查	动脉穿刺	内窥镜检查
生长学测量	脐导管	活组织检查
发育分期	pH值测定法	作为医疗治疗的一部分而进行的手术或调整标准手术程序
行为测试	鼻胃管的插入和使用	镇静
心理测试*	经皮氧或二氧化碳张力监测	麻醉
生活质量评估	电生理测量(使用刺激)	系统性镇痛
静脉穿刺*	运动测验(脑测、肺测)	低血糖测试
脚后跟针刺*	肺功能测试(婴儿)	不稳定同位素使用
指尖点刺*	周围静脉管	PET扫描
皮下注射	多导睡眠描记术	
尿液收集袋*	禁食(≥1餐)	
呼吸冷凝物收集	脊髓脊髓液穿刺	
唾液或痰的收集	骨髓穿刺	
采集头发样本	MRI扫描	
收集作为医疗治疗的一部分从体内取出的组织*	X线(数字放大胸部或四肢X线除外)	
局部镇痛*	CT扫描*	
大便检查	X射线DEXA骨密度测量	
生物阻抗测定	使用造影剂	
经皮氧饱和度监测(脉搏测氧)*	穿刺术	
血压监测	皮肤穿刺活检	
脑电图	气道或皮肤高反应性刺激试验	
心电描记法		
视力或听力测试		
检眼镜检查		
鼓室测量法		
肺功能测试(峰值流量、呼出一氧化氮、肺活量测定)		
口服葡萄糖耐量试验		
超声波扫描		
数字放大胸部或四肢X线*		
稳定的同位素检验		

对某些试验操作(包括但不限于标记为\*的操作)的风险评估在很大程度上取决于使用环境以及在试验中使用这些试验操作的背景。此外,随着采取试验操作的频率的增加以及所涉及/暴露器官易受伤害的程度的增加,风险水平也随之增加

Risk evaluation of some of measures (including but not limited to those labeled \*), is very much dependent on such circumstances and on the context of its use in the trial. In addition, the risk level increases with the increase in frequency of the measures and with the susceptibility to harm of involved/exposed organs.

验操作的步骤、可能的不适,积极解决受试者的疑问和顾虑,可取得受试者在试验过程中的配合,减轻疼痛。

(6)适当使用麻醉剂,如无痛胃镜、无痛肠镜,可最大程度减轻疼痛。

(7)采用物理方法减轻疼痛,对受试者参加临床试验无任何程度的干扰。

### 6.3 伦理审查时考量

(1)伦理委员会委员或聘请的独立顾问熟悉方案中涉及的侵入性试验操作的适用范围及风险、

负担。

(2) 应关注试验的程序、应用这些侵入性试验操作是否科学合理,包括次数和持续时间。

(3) 应关注试验风险的管理与控制,控制预期的侵入性试验操作和试验程序带来的预期风险,同时做好应急预案。

(4) 应注意区分该侵入性试验操作是常规临床诊疗需要的,还是临床试验需要的,参加临床试验有无增加额外的风险。

(5) 需要充分知情,知情告知内容应包括受试者需要遵守的试验步骤,包括侵入性试验操作的次数、持续的时间、导致受试者的风险或者不便,有无可替代措施等。

(6) 对于受试者在临床试验中侵入性试验操作所额外增加的疼痛等负担应考虑给予适当的补偿。

(7) 应进行持续审查,关注侵入性试验操作相关的不良事件报告。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 国家药监局国家卫生健康委. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2020-04-23) [2021-01-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/20200426162401243.html>. National Medical Products Administration of China National Health Commission of the People's Republic of China. Good Clinical Practice [EB/OL]. (2020-04-23) [2021-01-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/20200426162401243.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验伦理审查工作指导原则 [EB/OL]. (2010-11-16) [2021-01-05]. [http://www.gov.cn/gzdt/2010-11/16/content\\_1746741.htm](http://www.gov.cn/gzdt/2010-11/16/content_1746741.htm). National Medical Products Administration of China. Guidelines for ethical review of drug clinical trials [EB/OL]. (2010-11-16) [2021-01-05]. [http://www.gov.cn/gzdt/2010-11/16/content\\_1746741.htm](http://www.gov.cn/gzdt/2010-11/16/content_1746741.htm).
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 儿科人群药物临床试验技术指导原则 [EB/OL]. (2016-03-01) [2021-01-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160307164401912.html>. National Medical Products Administration of China. Technical guidelines for clinical trials of drugs in pediatric populations [EB/OL]. (2016-03-01) [2021-01-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtggtg/20160307164401912.html>.
- [4] ICH. E6 (R2): Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline For Good Clinical Practice [EB/OL]. (2016-09-09) [2021-01-05]. [https://database.ich.org/sites/default/files/E6\\_R2\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf).
- [5] ICH. E11(R1): Addendum: Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population [EB/OL]. (2017-08-18) [2021-01-05]. [https://database.ich.org/sites/default/files/E11\\_R1\\_Addendum.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf).
- [6] EMA. Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use: Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population [EB/OL]. (2008) [2021-01-05]. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical\\_considerations\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf).
- [7] EMA. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use: Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors [EB/OL]. (2017-09-18) [2021-01-05]. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017\\_09\\_18\\_ethical\\_considerations\\_with\\_minors.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_09_18_ethical_considerations_with_minors.pdf).
- [8] Merskey H, Bogduk N. Part III: pain terms, a current list with definitions and notes on usage [J]. Pain, 1994, 24 (S1): S215-S221.
- [9] WHO. Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses [EB/OL]. (2012) [2021-01-05]. <http://www.cde.org.cn/guide.do?method=showGuide&id=4cb4b04a57f35c4c>.
- [10] EMA. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain [EB/OL]. (2015-12-17) [2021-01-05]. <http://www.cde.org.cn/guide.do?method=showGuide&id=0fb02f1e67fd1e4e>.
- [11] 王瑾, 汶柯, 范贞. 药物临床试验中受试者风险管理及基本权益保护 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34 (10): 748-753. Wang J, Wen K, Fan Z. Risk management and protection of subjects' benefits and rights in drug clinical trials [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2015, 34(10): 748-753.

[责任编辑 兰新新]