

电子知情同意在药物临床试验中的可行性探讨

廖娟, 唐红*

四川大学华西医院 感染性疾病中心, 四川 成都 610041

摘要: 随着科技的发展, 电子化信息技术已深入到当今社会的方方面面。电子知情同意是适应临床试验信息化发展趋势的一种有效知情方式, 我国在此领域还处于起步阶段。2020年, 由于新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情, 对药物临床试验电子知情同意的需求尤为突出。结合自身的工作经验, 浅析传统知情同意过程中存在的问题及电子知情同意在我国目前应用的现状, 探讨电子知情同意在药物临床试验中运行的可行性。

关键词: 电子知情同意; 药物临床试验; 新型冠状病毒肺炎; 可行性

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 07-1568-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.07.031

Discussion on feasibility of electronic informed consent in drug clinical trials

LIAO Juan, TANG Hong

Center of Infectious Diseases, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: With the development of science and technology, electronic information technology has penetrated into many aspects of society now. Electronic informed consent is an effective way to adapt to development clinical trial. China is still at an early stage in this field. Affected by the outbreak of COVID-19 in 2020, the demand for electronic informed consent in clinical trial has become more urgent. Based on my own work experience, the author wants to analyze the problems in the traditional informed consent process and the current situations of electronic informed consent in China and explores the feasibility of electronic informed consent in clinical trials.

Key words: electronic informed consent; drug clinical trials; COVID-19; feasibility

新药研发离不开受试者的参与和贡献, 对受试者安全和利益的保护, 是现今药物临床试验中的重中之重, 而知情同意是保障受试者权益的重要措施之一。知情同意是生命伦理学的核心概念和基本原则, 被视为保护受试者和研究参与者的有效武器^[1]。一般来说, 知情同意是指在人体试验中, 研究者向受试者充分告知这项试验的各方面情况, 待受试者充分理解后, 自愿作出参与或不参与该项临床试验的过程; 而知情同意书则是以书面形式将此过程予以记录、知情双方共同签署姓名及日期作为确认的证明性文件^[2]。一个合格的知情同意必须具备信息告知、信息理解、自由同意和同意能力4个要素^[3]。

2020年, 受新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情的影响, 大部分药物临床试验均受到了近乎断崖

式的影响: 新项目启动暂停、在研项目暂停受试者的筛选入组等^[4]。随着全国各行各业的复工复产, 药物临床试验也开始逐步恢复, 但传统的操作模式已无法满足常态化疫情防控的需求: 医院作为高风险感染区域, 如何在项目允许的情况下, 减少受试者频繁来院, 避免感染的风险, 同时保障药物临床试验高质量地完成。为了应对减少突发重大公共卫生事件对药物临床试验的影响, 国家药品监督管理局药品审评中心出台了《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(试行)》^[5], 其中指出“受疫情影响, 传统临床试验面临着许多实际困难, 可尝试选择远程智能临床试验方法, 借助智能化临床试验管理平台及远程通讯技术, 以受试者为中心开展临床试验”。疫情下, 药物临床试验对智能化的发展需求尤为突出。电子知情同意(electronic

收稿日期: 2021-02-23

第一作者: 廖娟, 本科, 研究方向为感染性疾病。E-mail: ice_liaojuan@163.com

*通信作者: 唐红, 博士, 教授, 博士生导师, 专业方向为感染性疾病。Tel: (028)85421850 E-mail: htang6198@hotmail.com

informed consent, EIC)可实现远程操作,既避免了受试者来院感染的风险,降低了受试者的心理负担,又能够对受试者进行及时知情同意(特别是在研项目涉及知情同意更新时),提高了受试者的依从性。

1 传统知情同意面临的问题

知情同意是受试者自主权下的一项权利,在构建和谐医患关系的过程中起着重要的作用^[6]。目前传统的知情同意主要是通过受试者与研究者双方签署完整正确的知情同意书来进行体现,但事实上知情同意书并不能绝对地体现知情同意的真实性和完整性^[7]。笔者结合自身的工作经验,浅析传统知情同意过程中所存在的问题。

1.1 集中在研究中心进行知情同意

目前临床试验大都选择在研究中心或医院的专用受试者接待室,由研究者对有意向的受试者进行一对一、面对面的现场知情同意。研究者与受试者进行面对面的沟通,有利于受试者主观了解试验各方面情况,同时增进医患之间的信任感。弊端就是可能会导致受试者因单独知情同意增加,往返医院的次数增多(如知情同意更新时),有发生院内感染的风险,特别是在COVID-19疫情常态化下,频繁往返医院会增加感染的风险。

1.2 知情同意书内容偏专业,不利于受试者理解

《药物临床试验质量管理规范》(GCP)中明确要求“知情同意书等提供给受试者的口头和书面资料均应当采用通俗易懂的语言和表达方式,使受试者或者其监护人、见证人易于理解”。但知情同意书大多涉及试验概况、目的、步骤和流程、受试者责任与义务、风险与不便等内容,文字描述上难免会涉及专业术语,对于普通受试者,特别是文化程度不高的受试者来说,知情同意的内容偏专业,受试者一时之间无法彻底消化、理解也不全面。

1.3 知情同意过程缺乏监管

出于对受试者隐私及权益的保护,现行的知情同意方式,对整个知情过程无视频、音频记录,仅是通过在研究病历中进行相应的记录及知情同意书的签署来体现;知情同意书出现更新时,为了避免增加受试者来院的次数,往往采取电话知情的方式;受通讯网络等各方面的影响,知情同意效果并不理想,甚至出现由临床研究协调员(clinical research coordinator, CRC)代为执行的情况发生。监查或核查时也仅能通过文字记录浅显地核查,无法确定是否严格按照相关法规进行知情同意,存在

风险及隐患。在日常临床诊疗中,大部分医疗机构已对涉及受试者知情告知过程保留了视频、音频资料,以备检查。

1.4 研究者的问题

目前,我国药物临床试验知情同意的告知,仍采用的是研究者向受试者进行面对面地现场告知,主要以口头和书面资料相结合的形式实施。而我国大多数研究者非专职,同时还兼顾了医、教、研等多方面工作,常常处于超负荷工作状态。在实际操作过程中,有可能出现研究者知情告知时间不充裕、告知内容不全面的情况。

1.5 受试者的问题

受试者或监护人、见证人的文化程度及理解能力直接影响到知情同意的效果。有研究证明很多受试者对知情同意过程关注度低,或未完全了解知情内容,主要受文化教育水平影响^[8]。

1.6 知情同意书需手写签署

目前,我国知情同意书的签署大多以纸质版知情同意书为主,由受试者(或监护人、公正见证人)与研究双方进行面对面手写签名,而手写签名也是传统模式中唯一具有法律认证效力的签署方式。据了解,目前我国已有项目实现电子知情同意,但仅实现了电子版知情同意书,仍需手签纸质版知情同意书,再扫描成PDF文件进行保存,这样就增加了扫描以及纸质文件保存的工作量,而且对知情同意书的生成、更新无法做到有效管理。

2 电子知情同意运行的可行性

电子知情同意是知情同意的便捷工具和有效获取方式,是指通过多种电子化手段获得参与者或受试者知情记录的过程。目前国内对于电子知情同意的概念尚没有统一的定义,而美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)在2016年12月发布的关于使用电子知情同意的调查指南中明确提出了电子知情同意的定义,是指采用多元化电子媒体的电子系统和程序,它包括采用文本、图形、音频、视频、播客、被动或互动网站、生物识别器和读卡器去传达与研究有关的信息并获得知情同意记录^[9]。

按照我国2020版GCP相关规定,临床试验中的知情同意过程需以书面的、签署姓名和日期的知情同意书作为文件证明;但在实际操作过程中,研究者还需将知情同意过程以文字形式记录在研究病历中,并予以妥善保存,以备后续检查所用。这在一定程度上增加了研究者的工作量及受试者频繁

来往医院的可能,同时存在记录不完善、无法完全溯源的可能;而电子知情同意的运行恰好能有效地改善这些不足。笔者结合自身工作经验,浅析电子知情同意在我国应用的现状,探讨电子知情同意在我国药物临床试验中运行的可行性。

2.1 电子知情同意在我国的应用现状

目前,电子知情同意在我国还处于起步阶段,相关法律法规还未出台,在临床试验中使用电子知情同意的风险及应用,尚缺乏深入地研究。有文献指出,国外学者普遍认为电子知情同意可作为纸质知情同意的一种有效补充方式,不应完全替代纸质知情同意^[10]。据了解,在我国目前已有合同研究组织(contract research organization, CRO)在某些药物临床试验中试行电子知情同意。但仅是将知情同意书改进为电子版,让受试者在特定的设备如平板电脑阅读知情同意书,待受试者同意后打印电子知情同意书进行手签,最后扫描留存。这样的操作实际上并未体现电子知情同意的作用,受试者仍需往来于研究中心或医院,仍需与研究者的全面的现场知情,实际上并未减少受试者的进院次数,也未解决知情同意过程缺乏监管的现状,反而还增加了文件打印、扫描及纸质文件保存的工作量。

2.2 电子知情同意在药物临床试验中的可行性

2.2.1 应用电子合同、电子签名等技术完成电子知情同意书的生成、更新及签署 随着互联网、云计算技术的快速发展,电子合同、电子签名已被广泛应用于电子商务、电子政务等领域。在我国,《中华人民共和国电子签名法》《中华人民共和国合同法》等相关法律法规对电子合同、电子签名等进行了明确的法律要求^[11-12]。电子合同具有运营成本低、操

作便捷、安全易管理、绿色环保等特点。1份合法的电子合同需同时具备4大要素^[13-15]:①真实身份:用于电子签名时的电子签名制作相关数据,属于电子签名人专有;②真实意愿:电子签名人对在签署时的电子签名制作数据享有绝对控制权;③签名未改:签署后对电子签名的任何改动都将被记录保存、查证;④原文未改:签署后对数据电文内容和形式的任何改动都将被记录保存、查证。如通过电子签章的应用等有效地加密技术手段,可防止电子合同被篡改、被伪造的可能,见图1^[16]。目前市面上应用电子合同服务平台较多,如e签宝、上上签、法大大等。

随着我国新医改的深入,各大医疗机构推行了电子病历应用,将电子签名应用到电子病历、电子档案等方面,帮助医疗机构形成了合法、完整的电子病历,同时帮助医院实现全业务的无纸化办公。如河南科技大学第一附属医院的“信手书系统”^[17]、北京宣武医院的电子档案管理系统^[18]等。

应用电子合同、电子签名等技术引入电子知情同意,完成电子知情同意书的生成、更新及签署,将有助于实现电子知情同意的远程操作,既避免了受试者出现院内感染的可能,又能及时进行知情同意;有效的电子签名能杜绝代签的可能,同时又规范了知情同意书的签署,更好地保障了受试者的权益。

2.2.2 借助远程视频会议平台进行电子知情同意 分为知情同意前准备、知情同意和知情同意的保存3部分。

(1) 知情同意前准备

知情同意前准备包括6个方面:①电子知情同

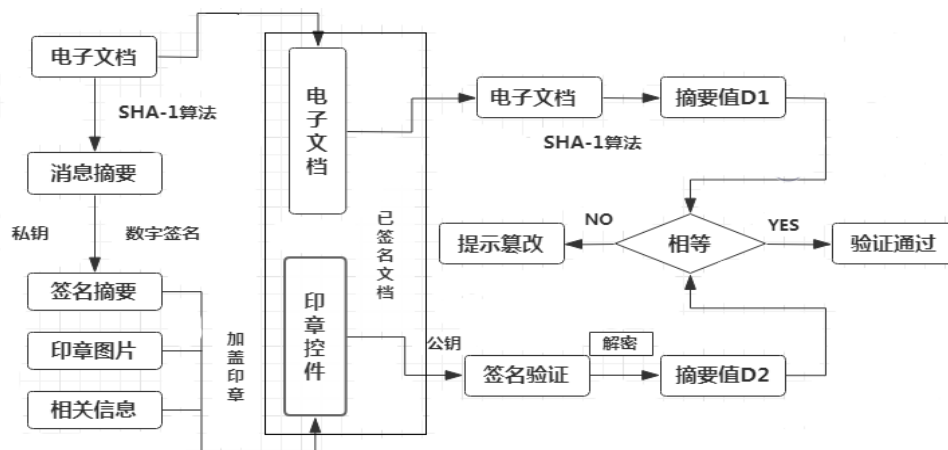


图1 电子签章系统功能设计图

Fig. 1 Electronic signature system function design drawing

意过程中所涉及的所有物资、文件均需得到伦理委员会批准方可使用,包括电子知情同意书、所需用到的设备或网站等。②要求参与知情人员,包括研究者、受试者或监护人、公正见证人所处环境具备必要的私密性,以确保受试者的隐私不被泄露。③提前做好知情同意电子讲解版,可将内容通过视频、可视图像、录音等多种形式进行制作,便于向受试者展示,帮助其充分理解,同时减少研究者的工作量。④对于有意向的受试者,在知情同意前须征得其同意,明确知情同意过程可能会涉及全程录音或录像。同时,进行必要的培训,使其能够完成相应操作。⑤远程视频会议平台软件的选择,要选择相对成熟、易用的平台,评定其是否满足会议需要的特定功能,包括:视频通讯的功能;关闭虚拟会议室的功能,即在必要时阻止外部主动接入的功能;同步录制音频、视频的功能。⑥选择较稳定的网络或通讯环境,保障会议的顺利进行^[19]。

(2) 知情同意

与网络视频会议不同,知情同意过程无单独的主持人,为保证受试者的隐私,建议由研究者兼任主持人角色。①开始前,研究者需要核对参与人员身份,并截屏保存;为保障受试者的隐私,还需核对各自所处的环境是否符合私密性要求,且没有无关人员在场,并再次确认受试者是否愿意接受全程录音或录像。②知情同意过程中,研究者首先应向受试者表明自己的身份,及在项目中所担任的角色与职责;并播放制作好的知情同意电子讲解版,供受试者全面理解该试验的各方面情况;研究者在根据受试者提出的问题,逐一进行详细的解答,直至受试者完全理解为止。③给予受试者充分的时间进行考虑是否愿意参与研究。若受试者愿意参与,研究者需将签署电子知情同意书的方式明确告知受试者,并指导受试者完成知情同意书的签署。

(3) 电子知情同意的保存

需将已签署的电子知情同意书,知情同意过程录音或录像资料,及讨论视频或音频等资料进行整理、归档,并妥善保存,以备后期核查。

3 结语

笔者结合自身实践工作经验,对在药物临床试验中实现电子知情同意的可能性进行探讨。应用电子合同、电子签名等技术完成电子知情同意书的生成、更新及签署;借助远程视频会议平台,对整个知情同意过程进行录像或录音,并保存所有的电子资料,有效地利用了空间及时间,实现了知情同意

的及时性及完整性,同时又很好地保存了整个知情过程,避免了事后记录知情过程的不完整性,提高了药物临床试验知情同意书签署的规范性,更好地保障了受试者的权益。电子知情同意可以将知情同意以多元化地形式进行展现,以更为便捷、清晰、简明易懂的形式进行,便于受试者更为全面地获知应知情内容;以更为便捷的方式实现了异地的沟通与签署等。

但在实际操作过程中,电子知情同意的实施对研究涉及各方均提出了要求:①参与各方需具备一定的文化程度,并能够熟练掌握电子设备。申办方在项目实施前,应制作与该研究电子知情同意方面软件的操作流程示意图或视频,便于给研究者或受试者进行培训;对于文化程度较低的受试者,建议其可指派一位有能力的家属陪同,协助其完成电子知情同意的操作,但全程必须在公平见证人的监督下进行,并予以保存。②要求所处环境保持网络通畅。③电子知情同意过程中产生的所有电子资料,需要一个庞大、安全的云端设备进行存储。我国电子知情同意相关的法律法规还不成熟,对于电子知情同意如何顺利运行,尚处于摸索阶段。在实施过程中,还可能会出现一些情况,如危重患者、其他特殊群体如何实行电子知情、家属代签知情同意等问题、如何规范操作、如何监管等,都需要有进一步的法规解释。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王美霞,李义庭.我国药物临床试验知情同意政策的变迁:从2003版与2020版GCP的对比说起[J].医学与哲学,2020,41(15):12-19.
Wang M X, Li Y T. Informed consent policies for drug clinical trials in China: A comparison between the 2003 edition and the 2020 edition of GCP [J]. J Med Philos, 2020, 41(15): 12-19.
- [2] 国家食品药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范(2020年第57号)[EB/OL].(2020-04-27)[2021-02-03].
<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202004/1d5d7ea301f04adba4c4e47d2e92eb96.shtml>.
National Medical Products Administration. Practice for quality management of drug clinical trials (No. 57, 2020) [EB/OL]. (2020-04-27)[2021-02-03]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202004/1d5d7ea301f04adba4c4e47d2e92eb96.shtml>.
- [3] 张晨韵,秦梦琪,黄慧玲,等.患者知情同意权法理之思[J].中国医学伦理学,2020,33(8):994-999.

- Zhang C Y, Qin M Q, Huang H L, et al. The legal theory of patient's right to informed consent [J]. Chin J Med Ethics, 2020, 33(8): 994-999.
- [4] 黄志军, 阳国平. 后新冠肺炎疫情下临床试验的发展及思考 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(5): 591-594.
- Huang Z J, Yang G P. Novel coronavirus pneumonia clinical trials development and thinking [J]. J Clin Pharmacol Ther, 2020, 25(5): 591-594.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(试行)》的通告(2020年第13号) [EB/OL]. (2020-07-15) [2021-02-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200715110101939.html>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. The novel coronavirus pneumonia center of the State Administration of Drug Administration (CDA) issued a circular on the guiding principles for the management of clinical trials of drugs during the period of the new crown pneumonia outbreak (2020 thirteenth) [EB/OL]. (2020-07-15) [2021-02-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200715110101939.html>.
- [6] 张玉鹏. 知情同意的反思与重构 [J]. 中国医学伦理学, 2020, 33(5): 590-595.
- Zhang Y P. Reflection and reconstruction of informed consent [J]. Chin J Med Ethics, 2020, 33(5): 590-595.
- [7] 齐铁莉, 王芳. 药物临床试验中知情同意的完整性 [J]. 医学信息, 2015(17): 78-79.
- Qi T L, Wang F. Integrity of informed consent in drug clinical trials [J]. Med Inform, 2015(17): 78-79.
- [8] 徐璐瑶, 南秋利, 李玲, 等. 浅析医疗器械临床试验中知情同意的电子化管理 [J]. 医学与哲学, 2018, 39(11): 20-22.
- Xu L L Y, Nan Q L, Li L, et al. Analysis of electronic management of informed consent in clinical trials of medical devices [J]. Med Philos, 2018, 39(11): 20-22.
- [9] HHS, OHRP, FDA. Use of Electronic Informed Consent Questions and Answers. Guidance for Institutional Review Boards, Investigators, and Sponsors [EB/OL]. (2016-12) [2019-02-18]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm436811.pdf>.
- [10] 胡蝶花, 黄志军, 阳国平, 等. 临床试验电子知情同意: 问题与展望 [J]. 中国医学伦理学, 2019, 32(11): 1410-1416.
- Hu D H, Huang Z J, Yang G P, et al. Electronic informed consent for clinical trials: Problems and prospects [J]. Chin J Med Ethics, 2019, 32(11): 1410-1416.
- [11] 中华人民共和国电子签名法 [S]. 2019.
- Law of the People's Republic of China on Electronic Signature [S]. 2019.
- [12] 中华人民共和国合同法 [S]. 2005.
- Contract Law of the People's Republic of China [S]. 2005.
- [13] 刘青哲. 电子商务中电子签名人的法律责任研究 [J]. 山西青年职业学院学报, 2020, 33(2): 80-83.
- Liu Q Z. Research on the legal liability of e-signer in e-commerce [J]. J Shanxi Youth Vocat Coll, 2020, 33(2): 80-83.
- [14] 吴卫明, 陈伟. 银行金融机构远程签约法律问题分析及建议 [J]. 金融科技时代, 2020, 28(4): 31-36.
- Wu W M, Chen W. Analysis and suggestions on legal issues of remote contract signing of banking and financial institutions [J]. Finan Technol Era, 2020, 28(4): 31-36.
- [15] 黄红丽. 浅析电子合同签订及其审查 [J]. 工商管理, 2006(17): 50-51.
- Huang H L. Analysis of electronic contract signature and its review [J]. Admin Indus Comm, 2006(17): 50-51.
- [16] 谭杰. 基于PKI/CA体系的电子签章系统研究与实现 [D]. 南昌: 南昌大学, 2013.
- Tan J. Research and implementation of electronic signature system based on PKI/CA system [D]. Nanchang: Nanchang University, 2013.
- [17] 崔志斌, 崔宇璇. 基于数字签名系统的可信知情文书在医疗机构的应用研究 [J]. 中国新通信, 2016, 18(18): 73-74.
- Cui Z B, Cui Y X. Research on the application of trusted informed documents based on digital signature system in medical institutions [J]. China New Commun, 2016, 18(18): 73-74.
- [18] 胡正航. 电子签名应用在医院电子档案管理系统的探索与实践 [J]. 电子世界, 2019(5): 67-68.
- Hu Z H. Exploration and practice of electronic signature application in hospital electronic records management system [J]. Electr World, 2019(5): 67-68.
- [19] 陈晓云, 刘强, 沈一峰, 等. 采用远程会议模式实施伦理审查的操作指引 [J]. 中国医学伦理学, 2020, 33(4): 462-466.
- Chen X Y, Liu Q, Shen Y F, et al. Guidelines for implementing ethical review by teleconference [J]. Chin Med Ethics, 2020, 33(4): 462-466.

[责任编辑 李红珠]