

• 中国临床试验变革 •

# 临床试验原始数据透明化与共享: 关于医学研究伦理的哲学命题及其对临床试验的意义



吴泰相<sup>1</sup>, 卞兆祥<sup>2</sup>, 李幼平<sup>1</sup>, 商洪才<sup>3</sup>, 姚新生<sup>4</sup>

1. 四川大学华西医院中国循证医学中心(成都 610041)
2. 香港浸会大学中医药学院(中国香港 999077)
3. 北京中医药大学东直门医院(北京 100029)
4. 暨南大学药学院(广州 510632)

**【摘要】** 临床试验透明化, 包括临床试验注册、无偏倚地报告结果和共享原始数据, 是继临床流行病学和循证医学之后临床医学领域又一革命性的理念。共享原始数据是关于医学研究伦理的哲学命题, 正在引领临床试验变革, 并将建立新的临床试验价值观和规则。从临床研究的本质目的出发, 临床试验原始数据应是全社会的公产, 共享原始数据是对受试者奉献的最好尊重, 是临床试验变革的关键之一。

**【关键词】** 临床试验透明化; 个体数据共享; 社会公共财产; 临床试验变革

## Transparency and sharing individual participant data of clinical trials: a philosophical proposition about the medical study ethics and implications for clinical trials

WU Taixiang<sup>1</sup>, BIAN Zhaoxiang<sup>2</sup>, LI Youping<sup>1</sup>, SHANG Hongcai<sup>3</sup>, YAO Xinshen<sup>4</sup>

1. Chinese Evidence-based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China
2. Hong Kong Chinese Medicine Clinical Study Centre, School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, Hongkong, 999077, P.R.China
3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, P.R.China
4. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou, 510632, P.R.China

Corresponding author: WU Taixiang, Email: chict@vip.qq.com; LI Youping, Email: yzmylab@hotmail.com

**【Abstract】** Clinical trial transparency, include clinical trial registration, unbiased reporting results and sharing individual participant data (IPD), is one of the most important revolutionary concepts following clinical epidemiology and evidence-based medicine in the medical field. Sharing IPD is a medical ethics issue reflected a new sense of worth and constructing new rules of clinical trials. Our viewpoint is that from the essential purpose of clinical research, IPD is a social public property. Sharing IPD is a one of the best ways for respecting the contributions of the participants, and one of the keys for changing face of clinical trials.

**【Key words】** Clinical trial transparency; Sharing individual participant data; Social public property; Changing face of clinical trials

临床试验透明化是继 1980 年代临床流行病学、1990 年代循证医学诞生以来, 临床医学领域里诞生的最重要的革命性理念之一, 对全球临床医学研究产生了和正在产生着深远影响。临床试验透明化理念形成于 2000 年前后, 其内涵为临床试验

注册<sup>[1]</sup>、共享临床试验原始数据和准确报告结果。其中, 准确报告结果形成了以 2001 年正式发表的“随机对照试验报告规范 (CONSORT)”<sup>[2]</sup> 及以后相继发表的 CONSORT 扩展系列为代表的临床试验报告指南。全球医学期刊均采用并推荐其为临床试验报告标准。2005 年, 世界卫生组织 (WHO) 牵头建立国际临床试验注册协作网 (WHO ICTRP), 标志着全球临床试验注册制度的建立。其后全球

DOI: 10.7507/1672-2531.201803099

通信作者: 吴泰相, Email: chict@vip.qq.com; 李幼平, Email: yzmylab@hotmail.com

医学期刊和医学伦理委员会均要求：所有临床试验在招募受试者前，必须在 WHO ICTRP 一级注册机构注册。这是二十一世纪初临床医学领域革命性变革的标志性事件。现在，共享临床试验原始数据的倡议正在引导临床试验的变革，建立起和正在建立临床试验的新价值观和新规则。

## 1 共享临床试验原始数据的必要性

临床试验原始数据 (raw data)，近年亦称为“individual participant data (IPD)”，包括参试者个人信息、测量数据、试验流程管理数据。IPD 共享是指除参试者个人隐私信息外，共享试验的结果测量数据及试验流程管理数据。

早在 1901 年，英国著名学者 Francis Galton 提出：“我认为，没有人应该把一份整理好、装订好所有资料的手稿放在某一个地方，而不发表生物测定结果。在合理的限制下，应可被那些想要验证他工作的人所获得”<sup>[3]</sup>。他指出共享数据的目的包括：核实研究的真实性 (truth)，验证研究结果的有效性 (validity) 和可重复性 (repeatable)。

1991 ~ 1996 年，英国医学研究委员会、英国卒中学会和欧盟 BIOMED-1 计划资助实施了“国际卒中试验 (international stroke trial, IST)”，这是最早实现 IPD 共享的研究。该试验一开始就设计为原始数据可共享，并将其计划申请了伦理委员会的评估和批准<sup>[4]</sup>。

2003 年以后，很多学者提出了共享原始数据的主张<sup>[5-11]</sup>，其中美国 ClinicalTrials.gov 主管官员 Darin 关于临床试验三级报告系统 (overall three-level trial reporting system, TRS) 的阐述与我们关于临床试验透明化的定义完全一致。她认为：TRS 包括预注册临床试验、试验结果的总结报告、共享 IPD，共享 IPD 是 TRS 的一部分，其作用在于：提供对试验结果总结报告的监查途径、可对试验数据进行重新分析、可将试验数据与其它数据结合做新的研究<sup>[12-14]</sup>。

Ross 等<sup>[15]</sup>认为：通过共享 IPD 增加科学开放和信息交换将深化所有临床试验研究的价值。当临床研究者和医师为患者推荐治疗意见时，往往是基于存在偏倚影响和严重不完整的信息，这是临床实践和伦理标准均不能允许的。因此，必须通过临床试验数据充分了解药物、器材或其它治疗策略的安全性，以保障对其安全性和疗效的完全掌握。

Vickers 等<sup>[16]</sup>总结共享 IPD 的作用有：① 数据的再分析；② 检验衍生假设 (secondary hypotheses)；③ 开发和评估新的统计分析方法；④ 教学；⑤ 有

助于设计将来的试验；⑥ Meta 分析；⑦ 预防可能的错误、欺诈和选择性报告结果。

我们认为，除以上 7 点外，共享 IPD 还有 3 项作用也非常重要：① 有利于重建医学研究的公信力。美国和中国均出现了一些制药企业对临床试验数据造假，导致公众对制药企业和临床试验的信任度极度下降<sup>[17-19]</sup>，共享 IPD 将极大地有利于恢复公众对临床试验的信任度。② 有利于医疗技术的推广。一项新医疗技术出现后，一定要向其他医者和不同医院交流推广，以惠及更多患者。而新技术的特点只有通过 IPD 才能完整地呈现。其他医者了解 IPD 有利于更好地掌握这些特点，从而为患者提供更好的医疗服务。③ 提高社会公众对临床试验的参与度。临床试验注册制度大大方便了社会公众关注将要实施和正在实施的临床试验。很多患者正是通过注册信息参与到他们感兴趣的临床试验中。这也给研究团队招募受试者提供了一条方便途径。共享 IPD 将会增加社会公众对临床试验的了解，提高他们参加临床试验的积极性。

这些观点从技术层面充分阐释了共享 IPD 的必要性。

## 2 共享 IPD 面临的挑战和现状

不同性质临床试验的研究者或发起人对共享 IPD 有不同的态度和观点。2006 年以前，Vickers 等<sup>[20]</sup>的研究显示：当他向一些临床试验研究者要求提供 IPD 以进行深入分析并建议合作时，多数要求遭到拒绝或无回应。拒绝的理由往往是“我们不准备发布这些数据”、“我们的统计师不愿意”，甚至回答“这是我的数据，凭什么要让你拥有？”。2007 年，美国国立卫生研究院 (national institute of health, NIH) 国家心、肺和血液研究所 (national heart, lung and blood institute, NHLBI) 建立的生物样本和数据储存信息协作中心 (biologic specimen and data repository information coordinating center, BioLINCC) 将该研究所立项资助的 100 多个项目数据向公众开放共享，公众只需简单地注册为会员即可方便地检索获取数据<sup>[21]</sup>。2014 年，Hopkins 等<sup>[22]</sup>对 45 个英国公共临床试验单位 (clinical trial unit, CTU) (相当于我国新药临床试验基地) 进行的调查发现：① 仅一半 CTU 回答了关于共享临床试验数据问题，其中部分 CTU 已经制订了 IPD 共享的政策；② 多数支持在管控下共享 IPD，但需提前申请；③ 基本上均不支持完全公开获取。同一时期对 NIH 立项资助的 397 个生物芯片研究的调查发

现：那些发表在要求提供 IPD 的期刊上的研究更倾向于公众能够共享数据资料<sup>[23]</sup>。

2018 年发表的 Johnson & Johnson 与耶鲁大学公开数据共享计划协议 (the Yale university open data access, YODA) 则允许第三方获取他们的试验数据, 推动其他研究者能够基于目前属于制造者或资助者的研究数据进行独立的分析研究<sup>[24]</sup>。尽管如此, 目前在心血管医学领域大多数临床试验的 IPD 还无法在科学和临床社群 (scientific and clinical communities) 中实现共享<sup>[15]</sup>。

针对共享要求屡屡遭拒, Vickers<sup>[16]</sup>提出: “临床试验数据究竟归谁所有 (Whose data set is it anyway?)” 的问题。他认为: “至少在美国, 从法律上说, IPD 属于试验研究者。但作为科学, 特别是医学科学, 我们必须考虑的不是法律而是怎样才是正确的。试想: 当患者把他们的血液交给我们, 为我们填复杂的问卷, 甚至在我们的试验中死去, 仅仅是为了使这些数据成为我们研究者的个人财产, 而不是为了医学科学获益吗?”。

我们无从得知美国是否真有 IPD 属于研究者所有的法律, 但从上述提问可看出: 至少在传统上, 甚至可能在法律上, 认为 IPD 属于研究者, 这是共享原始数据面临的巨大挑战。Vickers<sup>[16]</sup>认为: “在 IPD 属于谁的问题上, 认为 IPD 属于研究者的相关法律并不正确, 或至少有缺陷。” NIH NHLBI 的数据库 BioLINCC 及 YODA 均可视为是 “IPD 属于研究者私产” 传统理念的否定。

我们认为: ① 解决所有关于共享 IPD 的这些挑战仅从技术层面阐释其必要性显然不够, 但也不能把共享 IPD 看成是研究者的 “施舍”; ② 提出共享 IPD 本身就是对医学研究传统理念和价值观的更新, 甚至是颠覆, 要求我们必须从哲学层面进行辨析和阐释, 建立新的临床研究价值观。

### 3 共享 IPD 是关于医学研究伦理的哲学命题

Ross 等<sup>[15]</sup>呼吁: 由于 IPD 共享的复杂性, 科学社群尚需充分讨论和解决以下问题: ① 临床试验研究团队的责任是什么? 他们应该对提供给他人共享的数据有明确、清楚描述, 有准确的数据文件并切实保护患者/参试者隐私。② 建立该数据源的支持者是谁? ③ 可能有什么样的问题和要求? 谁来负责共享数据? ④ 临床试验数据归谁所有? 哪些人可被允许获取数据? 如果要通过申请才能获取数据, 由谁来批准这些申请? 是否应该有一个专

门机构来保存所有 IPD, 就像目前所实施的临床试验注册平台一样。⑤ 医学期刊可否于发表试验报告时提供一个获取数据的途径? 与 Vickers 的问题一样, Ross 等把主要问题归结到了 IPD 归谁所有的关键之点。

我们认为, 从临床研究的本质目的出发, 公众应是临床试验数据的拥有者, IPD 是全社会公产。因为医学卫生事业不同于任何其它产业, 有两个基本属性: ① 医疗卫生事业不是一项产业。现代社会中, 它是由国家主办的一项社会公益事业, 每位公民享有基本卫生保健是体现社会公平的起码要求。② 仁善济世是医生的社会职责, 不能将患者的病痛作为获取利益的机会是医生的道德规范和最基本的伦理准则。临床试验是医生为了寻求解决治病之道的研究, 而国家也通过严格的评审制度从政策和资金方面支撑医学研究。因此, 医学研究与临床医疗一样, 是医生/研究者社会职责的一部分, 是社会公益事业的一部分, 是医生/研究者对患者和社会奉献的仁善之德。无论患者参与医学研究的主观认识和意愿如何, 客观上都是将自身安全和健康奉献给了医学研究, 奉献给了全社会的健康事业, 其目的不是交给医生/研究者个人所用。绝大多数医生/研究者不应该、也不会将医学研究数据据为谋取个人利益的筹码。

医学研究是全社会和患者对医生/研究者解决疾病、促进健康的托付, 医生/研究者获得和使用患者疾病状况信息是其社会职责赋予的权利, 而医生/研究者的责任是准确全面地采集和使用疾病和防治信息数据, 在保护患者隐私和确保所有疾病防治数据安全的前提下共享 IPD。作为医学研究的发起者, 医生/研究者是研究的主导者和人类健康的守护人, 患者是医学研究中的合作者。双方都是医学研究的奉献者, 社会对双方的奉献都需要给以高度尊重。

我们认为表达这种尊重可有以下几种方式:

第一, 在公共数据库上永远记载和公开医生/研究者的名字: 当研究者把临床试验数据上传到公共数据库保存, 一起保存的应有临床试验研究者的名字, 公众可通过查阅数据知晓这些研究者和他们对某个科学问题和对社会的贡献;

第二, 通过研究者同意后实现数据共享。公共数据库可将共享方式设置为两种: ① 完全公开, 公众可直接查阅数据; ② 需要与研究者联系, 经过研究者同意后开放共享, 如此, 研究者会产生被尊重感;



第三,高薪维善。这里的善,指医生/研究者对患者的仁善之心和对社会的责任感。虽然“人之初,性本善”,仁善是人、特别是医生的本性,但人的仁善需要维护。尤其在我国现阶段的医疗条件下,临床医生是一种疾病和医患关系高风险的职业,采用高薪维护可促进医生/研究者仁善之心的持续和优质高效的医疗服务;也可以避免将医疗资源商业化,包括将临床试验数据商业化。适当的高薪维善既能体现社会对医生/研究者的高度尊重,也能促使医生/研究者对临床试验数据属于全社会公产的深层次理解。与高薪养廉不可能绝对杜绝腐败一样,尽管可能有瑕疵和缺陷,但仁善和社会责任感,一定是绝大多数医生/研究者所奉行的准则和共有的特质;

第四,充分利用临床试验数据是对参试者最好的尊重。参试者加入临床试验是他们对社会做出的伟大善举,共享 IPD 可以使参试者更加广泛地为社会服务,是对他们的善举最好的尊重。

医药卫生事业需要社会各相关行业和产业的理解、支持和参与,这就需要包括商业资本和慈善

资本的私立医院、私立药物和医疗设备研发生产企业作为对公立医院和生产企业的补充,实行在政府法规指导下的医疗卫生服务和药物及设备研发生产双轨制。但必须明确:凡是投入医药卫生事业,即使是商业资本,主要目的也只能是社会公益,商业利益必须服从社会公益的主要目的。由医院和企业发起的临床试验数据是花费了大量研究经费获得,但这样的临床试验数据仍然是全社会公有。医院和企业用自己的知识和资金为社会贡献公有知识,同样值得社会尊重。只要不是商业化的利益要求,他们要求有偿共享数据是合理的,不影响他们对社会的贡献和应该得到的尊重。对新药研发和涉及国家安全的医学研究项目需考虑保密要求,给与适当而严格的管控,可实行有一定限制条件的共享,如设定保密期后开始共享的时间点、仅开放某些特殊指标数据的共享等。

共享 IPD 的提出和正在形成的规则或制度(框 1),体现了医学研究者和医学从业者最高尚的人文精神和人性中最美好的无私奉献精神,是临床试验变革中具有决定性意义的关键一环。

#### 框 1 共享临床试验原始数据大事记

1. 从2007年成为世界卫生组织一级注册机构至今,中国临床试验注册中心完成以下工作:①建立起临床试验注册、临床试验公共管理平台(ResMan),包括临床试验数据采集和管理系统(electronic data capture, EDC)和原始数据共享平台(IPD Sharing Platform)的完整体系。②2016年3月14日开始将原始数据共享计划列入临床试验注册内容,在ResMan的IPD共享平台上传临床试验结果数据。③2017年12月1日ResMan对预注册临床试验开放,免费使用<sup>[25-29]</sup>,成为面向全国和全球的包括注册信息、试验结果数据、试验原始数据的临床试验信息源。
2. 2015年美国临床试验注册中心(clinicaltrials.gov)率先将临床试验结果数据共享计划列入临床试验注册内容<sup>[30]</sup>。
3. 2015年8月WHO ICTRP发布的关于临床试验数据共享申明中指出“鼓励和支持共享临床试验原始数据”<sup>[31]</sup>。
4. 2016年1月20日国际医学期刊编辑委员会发布关于共享临床试验原始数据的倡议,要求在临床试验注册时提供关于共享原始数据的计划,包括开放共享时间和途径<sup>[32]</sup>。
5. 2017年6月19日WHO发表临床试验透明化联合声明,要求临床试验结果数据上传至注册机构共享<sup>[33]</sup>。

#### 参考文献

- 1 Krleza-Jerić K, Chan AW, Dickersin K, *et al*. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa statement (part 1). *BMJ*, 2005, 330(7497): 956-958.
- 2 Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*, 2001, 357(9263): 1191-1194.
- 3 Perneger TV. Sharing raw data: another of Francis Galton's ideas. *BMJ*, 2011, 342: d3035.
- 4 International Stroke Trial Collaborative Group. The international stroke trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997, 349(9065): 1569-1581.
- 5 Drazen JM. Sharing individual patient data from clinical trials. *N Engl J Med*, 2015, 372(3): 201-202.
- 6 Koenig F, Slattery J, Groves T, *et al*. Sharing clinical trial data on patient level: opportunities and challenges. *Biom J*, 2015, 57(1): 8-26.
- 7 Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, *et al*. Open clinical trial data for all? A view from regulators. *PLoS Med*, 2012, 9(4): e1001202.
- 8 Krumholz HM, Peterson ED. Open access to clinical trials data. *JAMA*, 2014, 312(10): 1002-1003.
- 9 Mello MM, Francer JK, Wilenzick M, *et al*. Preparing for responsible sharing of clinical trial data. *N Engl J Med*, 2013, 369(17): 1651-1658.
- 10 Ebrahim S, Sohani ZN, Montoya L, *et al*. Reanalyses of randomized clinical trial data. *JAMA*, 2014, 312(10): 1024-1032.

- 11 Tudur Smith C, Dwan K, Altman DG, *et al.* Sharing individual participant data from clinical trials: an opinion survey regarding the establishment of a central repository. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97886.
- 12 Zarin DA, Tse T. Sharing individual participant data (IPD) within the context of the trial reporting system (TRS). *PLoS Med*, 2016, 13(1): e1001946.
- 13 Zarin DA, Tse T. Moving toward transparency of clinical trials. *Science*, 2008, 319(5868): 1340-1342.
- 14 Zarin DA. Participant-level data and the new frontier in trial transparency. *N Engl J Med*, 2013, 369(5): 468-469.
- 15 Ross JS, Lehman R, Gross CP. The importance of clinical trial data sharing: toward more open science. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5(2): 238-240.
- 16 Vickers AJ. Whose data set is it anyway? Sharing raw data from randomized trials. *Trials*, 2006, 7: 15.
- 17 Editorial. Establishing transparency to restore trust in clinical trials. *Lancet Neurol*, 2006, 5(7): 551.
- 18 临床数据造假, 政策逼出的潜规则. Available at: <http://news.163.com/15/0821/07/B1HCKC000014JHT.html>.
- 19 Fiona Macdonald: 80% of data in Chinese clinical trials have been fabricated. Available at: <https://www.sciencealert.com/80-of-the-data-in-chinese-clinical-trial-is-fabricated>.
- 20 Hopkins C, Sydes M, Murray G, *et al.* UK publicly funded Clinical Trials Units supported a controlled access approach to share individual participant data but highlighted concerns. *J Clin Epidemiol*, 2016, 70: 17-25.
- 21 US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. Biologic specimen and data repository information coordinating center. Available at: <https://biolincc.nhlbi.nih.gov/home/>.
- 22 Johnson & Johnson Announces Clinical Trial Data Sharing Agreement with Yale School of Medicine. Available at: <https://www.jnj.com/news/all/johnson-and-johnson-announces-clinical-trial-data-sharing-agreement-with-yale-school-of-medicine>.
- 23 Piwowar HA, Chapman WW. Public sharing of research datasets: a pilot study of associations. *J Informetr*, 2010, 4(2): 148-156.
- 24 ClinicalTrials.gov Protocol Registration Data Element Definitions for Interventional and Observational Studies. Available at: <https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html>.
- 25 新华社. 中国和印度加入世卫组织国际临床试验注册平台. 中华人民共和国中央人民政府门户网站. Available at: [http://www.gov.cn/jrzq/2007-07/25/content\\_697236.htm](http://www.gov.cn/jrzq/2007-07/25/content_697236.htm).
- 26 吴泰相, 李幼平, 刘关键, 等. 临床试验注册制度与循证医学. *中国循证医学杂志*, 2007, 7(4): 239-243.
- 27 中国临床试验注册中心关于共享临床试验原始数据的公告. Available at: <http://www.chictr.org.cn/uploads/documents/201801/6805c684f6ac4e4d8dae96ef8964d2a7.pdf>.
- 28 中国临床试验注册中心关于上传临床试验结果数据的公告. Available at: <http://www.chictr.org.cn/uploads/documents/727014d82f5a49f7a6de703b6c664af1.pdf>.
- 29 中国临床试验注册中心关于免费使用基于互联网的临床研究公共管理平台(电子数据收集管理系统)的公告. Available at: <http://www.chictr.org.cn/uploads/documents/201712/c9e00ca56df94f19aae642770545d501.pdf>.
- 30 USA FDA. FDA AA801 and the final rule. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaaa#WhichTrialsMustBeRegistered>.
- 31 Taichman DB, Backus J, Baethge C, *et al.* Sharing clinical trial data. *BMJ*, 2016, 532: i255.
- 32 WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results. Available at: [http://www.who.int/ictrp/results/WHO\\_Statement\\_results\\_reporting\\_clinical\\_trials.pdf](http://www.who.int/ictrp/results/WHO_Statement_results_reporting_clinical_trials.pdf).
- 33 Goldacre B. The WHO joint statement from funders on trials transparency. *BMJ*, 2017, 357: j2816.

收稿日期: 2018-03-28 修回日期: 2018-04-19

本文编辑: 熊鹰