

药物临床试验中不依从/违背方案的伦理审查情况分析

曹 伟,王丹平

(厦门大学附属第一医院, 厦门 361003)

[摘要] 目的: 总结不依从/违背方案的报告与审查工作中存在的问题并提出相应改进意见。方法: 对某医院近年受理的不依从/违背方案报告进行分析, 了解报告上报及审查的相关情况以及存在的问题。结果: 247 份报告涉及不依从/违背方案事件 388 例次, 主要由研究者(60.05%)、受试者(38.92%)所致, 主要表现为研究药物的使用与管理不当、实验室检验检查漏查、试验操作流程有误、访视超窗等, 其中影响受试者安全/权益或显著影响研究结果的均为 13.40%。存在的主要问题包括对不依从/违背方案的判定标准不统一、报告不及时、内容不完整、未采取积极有效的处理措施。结论: 为尽可能避免不依从/违背方案的发生, 临床试验方案应兼顾科学性与可行性, 提高研究者与受试者的依从性。各伦理委员会也应采取措施加强对不依从/违背方案上报与审查工作的监管。

[关键词] 药物临床试验; 不依从/违背方案; 伦理审查

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2019)11-1355-05

Analysis on ethical review of noncompliance/violation protocol report in drug clinical research

CAO Wei, WANG Dan-ping

(The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China)

[Abstract] **Objective:** To summarize the existing problems in reporting and ethical review of non-compliance/violation protocol reports and to make corresponding recommendations. **Methods:** The noncompliance/violation protocol reports accepted by a hospital in recent years were analyzed to get knowledge of their profile and existing problems. **Results:** 388 instances were involved in 247 reports and mainly induced by investigators (60.05%) and subjects (38.92%). The main manifestations were the improper use and management of study drug, the omission of laboratory tests, the incorrect procedures, visits exceeded the time window and so on. The main problems were the disunion of criteria for non-compliance/violation protocol, failure to report timely, incomplete content, and failure to take proactive and effective measures. **Conclusion:** To minimize the non-compliance/violation protocol, the clinical trial protocol should take science and feasibility into account, and the compliance of researchers and subjects should be improved. The ethics committees should take measures to strengthen the regulation of reporting and ethical review of non-compliance/violation protocol reports.

[Key words] drug clinical research; noncompliance/violation protocol; ethical review

临床试验各参与方应按照国内外相关法律法规及伦理委员会批准的试验方案实施研究, 以尽可能

地保证试验过程规范、结果科学可靠, 且同时保护受试者的权益与安全。但实际工作中, 不依从/违背相关法律法规及试验方案的现象不可避免, 影响受试者的权益与安全及研究结果的可靠性, 须对其进行伦理审查。根据《药物临床试验伦理审查工作指导原则》^[1], 不依从/违背方案不属于快速审查的范

[作者简介] 曹伟, 女, 硕士, 主要从事临床药学及伦理委员会工作。联系电话: (0592) 2137569, E-mail: caowei2007@163.com。

[通讯作者] 王丹平, 男, 硕士, 副主任药师, 主要从事医院药学及伦理委员会工作。联系电话: (0592) 2139563, E-mail: xmflh2736@sina.com。

畴,但是日常工作中绝大部分不依从/违背方案不影响受试者的风险受益比及研究结果的可靠性。若均进行会议审查,将占用大量的会议审查时间。另外,目前国内外法律法规、申办方及合同研究组织(CRO)对不依从/违背方案的理解不统一,认为偏离方案无需伦理审查或只有研究者导致的不依从/违背方案方需上报^[2]。本文通过分析某医院药物临床试验中不依从/违背方案的报告及审查情况,结合国内现状,对不依从/违背方案的上报与审查工作提出改进意见。

资料与方法

1 资料

收集2014年1月至2018年6月本院药物临床试验伦理委员会接收的不依从/违背方案报告与伦理审查的相关资料、信息。

2 方法

根据不依从/违背方案的类型对不依从/违背方

案报告进行分类,分析相应责任主体、对受试者安全/权益以及研究结果的影响,同时采用Excel表统计发生的例次。另外,分析不依从/违背方案的上报与审查过程中存在的问题。

结 果

1 不依从/违背方案报告的基本情况

2014年1月—2018年6月本院药物临床试验伦理委员会对247份不依从/违背方案报告进行了132次审查,其中21.97%(29/132)为会议审查,78.03%(103/132)为快速审查。审查涉及不依从/违背方案事件共388例次,其中60.05%的不依从/违背方案由研究者造成,其次为受试者(38.92%)。最常见的不依从/违背方案为研究药物的使用与管理问题(101例次,占26.03%),其次是漏查实验室检验检查、试验操作流程有误、访视超窗。影响受试者安全/权益或显著影响研究结果的不依从/违背方案分别为13.40%,具体见表1。

表1 388例次不依从/违背方案报告基本情况

不依从/违背方案类型	例次	责任人例次			影响受试者安全/权益例次 ^c	显著影响研究结果例次 ^d
		研究者	受试者	申办方		
安全性报告未及时上报	3	3	0	0	0	0
拒绝治疗终止后访视	16	0	16	0	4	3
访视超窗	47	4	43	0	2	2
使用禁用药物	41	25	16	0	1	8
试验操作流程有误	51	51	0	0	3	4
实验室检验检查漏查	63	42	19	2	17	12
实验室检验检查超窗	16	10	6	0	0	0
试验药品超温	15	15	0	0	0	0
漏服、少服、多服、错用研究药物	39	11	27	1	11	11
试验药品使用与管理其他问题 ^a	47	26	20	1	1	0
受试者合格性	21	21	0	0	6	10
知情同意书	15	15	0	0	4	0
随机及盲态	3	3	0	0	2	1
其他 ^b	11	7	4	0	1	1
总计	388	233	151	4	52	52

a: 包括患者使用非申办方提供的药物5例次、丢失或拒归还剩余试验药或包装盒20例次、药物输注时间超时7例次、漏发急救药物1例次、药品使用超窗13例次、药品包装错误1例次; b: 包括受试者问卷及日志卡填写不规范3例次、检验检查使用非项目专用仪器6例次、研究者未经项目培训即被授权2例次; c: 影响受试者安全/权益的情况包括给予受试者错误的药物及给药剂量超量、未发放急救药物、误纳或随机错误使受试者面临巨大风险(如免疫抑制剂试验纳入既往有结核病病史者)、重要安全性指标漏查或访视/检查超窗致相关损害的处理延迟、未告知可能影响受试者继续参加研究意愿等影响受试者安全或权益的情况; d: 显著影响研究结果的情况包括主要疗效指标的缺失、使用影响主要疗效指标评估的禁用药物、违反入排标准纳入受试者或相关操作影响疗效评估、主要安全性指标缺失等情况

2 不依从/违背方案报告及审查存在的问题

2.1 对不依从/违背方案的判定标准不统一 报告

描述中可见轻度/中度/重度方案违背、轻度/中度/重度方案偏离,且各自的判断标准不一致。



2.2 报告不及时 388 例次不依从/违背方案事件中 196 例次可计算出事件发生距离上报的时间,其间隔时间范围为 10~760 d,均值为 138.6 d,中位数为 90 d。其中,一般认为应该在发生后 30 d 后上报的 22 例严重违背方案,其间隔时间范围为 18~760 d,均值为 220.9 d,中位数为 125 d。

2.3 报告内容不完整 47.40% 的不依从/违背方案报告对于事件的描述过于简单,内容一般仅限于某患者漏查某项检测指标或访视超窗几天,未包括发生时间、发生原因、事件的具体经过以及对受试者及研究结果有或无显著影响的依据等相关信息。

2.4 未对不依从/违背方案事件采取积极有效的处理措施 对不依从/违背方案的处理措施几乎为重新培训研究者或对受试者进行依从性教育并上报伦理,仅 4 个项目因类似的不依从/违背方案报告较多而修改方案,5 例受试者因不应入组或依从性不佳而退出研究,而伦理委员会给出的意见均为同意。

讨 论

对于不依从/违背方案报告中出现的方案违背或方案偏离概念,国内外相关法规没有明确定义以进行区分^[3],仅 2016 年 1 月 29 日国家药品审评中心下发的《药物临床试验数据管理和统计分析的计划和报告指导原则(征求意见稿)》中对两者进行了如下定义:① 方案偏离(protocol deviation)是指任何有意或无意偏离或不遵循未经 IRB 批准的试验方案规定的治疗规程、检查或数据收集程序的行为。一般来说,这种偏离只是逻辑的或管理性的偏离试验方案,不会对受试者的安全和福祉产生实质性的作用,也不会影响所收集数据的价值。② 方案违背(protocol violation)是指严重违反 GCP 原则、国家监管法规、申办者或研究机构 SOP 标准,以及伦理委员会批准的试验方案规定的治疗、检查或数据收集程序。这种违规危害研究的科学性和受试者的权益、安全性或福祉,改变风险/效益比或伦理原则,并且对试验数据的质量和可信性有严重影响。但 2016 年 7 月 27 日国家药品审评中心颁发的《药物临床试验数据管理和统计分析的计划和报告指导原则》仅保留了方案偏离的定义。2010 年国家食品药品监督管理局颁发的《药物临床试验伦理审查工作指导原则》中不依从/违背方案是指对伦理委员会批准试验方案的所有偏离,并且这种偏离没有获得伦理委员会的事先批准,或者不依从/违背人体受试者

保护规定和伦理委员会要求的情况^[1]。这一定义未限制责任主体,且范围上包含了方案偏离与方案违背,与某些申办方认为方案偏离无需上报伦理委员会或伦理委员会仅需审查研究者导致的严重方案违背不符^[2]。严格来说,临床试验各参与方导致的方案偏离与方案违背均应上报审查。但目前国内有学者认为可仅上报影响受试者安全和权益及研究科学性的或违背 GCP 原则的不依从/违背方案,并按《药物临床试验伦理审查工作指导原则》进行会议审查^[3],但目前对影响严重性的判断存在困难,一般认为符合以下标准之一者即为严重不依从/违背方案^[4]:① 纳入不符合入组条件的受试者或应终止研究而未终止。② 未按要求进行安全性、主要疗效或关键次要疗效指标的检查并影响研究的科学性或受试者的安全。③ 受试者接受了错误治疗并影响其安全或研究结果。④ 受试者使用禁用药物。⑤ 严重违反 GCP 原则。⑥ 同一类型违背方案反复多次发生。但在实际工作中仍存在困难,此时可结合申办方的意见进行判断,毕竟申办方与研究共同商讨制定试验方案,他们对试验过程中出现相关问题的处理比伦理委员会委员的认识更为全面深入,并且申办方或合同研究组织制定的监查计划包括不依从/违背方案的判断标准,可作为伦理审查时严重性的判断依据之一。

不依从/违背方案报告大部分是监查员在监查工作中发现并上报,其及时性受限于监查频率,因此,保证每月 1 次的监查频率很重要。另外,鉴于临床研究协调员在协助研究者工作中会接触临床试验的全过程,如核对与录入检验检查结果、联系并接待受试者访视等,常第一时间发现不依从/违背方案事件,可由其督促研究者上报或及时告知监查员。各级质控人员在项目质控过程中发现不依从/违背方案也应要求研究者立即上报。严重的不依从/违背方案应立即上报,以便及时采取有效措施,也可参考某些医院要求的在发生后 30 d 内上报。不严重者可汇总后定期上报。

不依从/违背方案报告的内容过于简单将直接影响伦理委员会对事件严重性的判断并影响审查质量^[5],其报告可借鉴严重不良事件所需包含的内容,即列明何人何时因何原因发生何种不依从/违背方案事件,何人于何时发现上述事件并采取何种处理措施,该事件对受试者及研究结果的影响程度及判断依据为何。此外,与方案不一致之处,包括时间

点、检验检查结果、药物给药剂量及疗程、药物储存温度等需与试验方案要求进行对比,以便伦理委员会了解偏差的程度。

不依从/违背方案的相关处理措施既包括对具体事件的处理措施,如漏测的检验检查发现后及时补查、给药错误后加强对受试者的监护、药品超温提供药品稳定性报告等,也包括保证整个项目按试验方案及相关法规实施的措施,如重复发生的事件是否需要根据实际情况进行方案修改、整体依从性差的研究者或受试者是否需要退出研究等。而伦理委员会还可根据不依从/违背方案发生频率及性质给予在高年资研究人员指导下工作、限制参加研究的权利、拒绝受理来自该研究者的后续研究申请、建议医院相关职能部门进一步处理等处理意见。

不依从/违背方案是影响临床试验质量的首要问题^[6-7]。临床试验各参与方均需采取多种措施予以预防。本次调查显示 98.97% 不依从/违背方案是由研究者与受试者导致的,因此提高研究者与受试者的依从性至关重要。研究者不依从/违背方案主要体现在试验操作流程有误、漏查相关实验室检验检查、研究药物与禁用药物的使用、受试者合格性及知情同意等方面,均反映其未完全熟悉并掌握 GCP 原则及临床试验方案,需加强培训。另外,计算机软件可以在一定程度上解决漏查实验室检验检查、研究药物与禁用药物使用的问题,如针对项目将每个访视需要进行的实验室检验检查做成模板并根据访视次数命名,为受试者开具访视相关检查时只需选择相应的模板,可避免遗漏某些检查项目;在试验药物管理系统中录入其保存、使用的注意事项,研究者在开具处方时进行提示并打印在相应处方单上,可在一定程度上保证药物的正确使用与储存。受试者不依从/违背方案主要体现在访视超窗或缺失、研究药物与禁用药物的使用、实验室数据漏查或超窗方面,虽然受试者的依从性受多种因素影响,但知情不充分、受试者对临床试验缺乏正确认识是重要影响因素^[8]。在规范知情过程的同时,研究者应告知临床试验与平时临床诊疗的区别,受试者在享有相应权利的同时也需承担一定的义务,不依从方案可能对受试者的权益或研究结果造成的影响等,并请求其家属进行监督。在日常管理中,可让临床研究协调员建立微信群,在微信群里及时发布共性问题的注意事项,同时与受试者建立单独的微信交流,及时沟通交流相关事项^[9]。

研究者和受试者不依从/违背方案除了自身因素外,试验方案设计也是重要的影响因素。目前国内试验方案设计的主要问题为临床试验要求与医院常规操作不符、操作细节不清晰以及未纳入本地研究者意见^[10]。本次调查中与试验方案设计相关的不依从/违背方案主要包括:①某项研究皮肤试验需风团直径 $>3\text{ mm}$ 方判定为阳性,而本中心 10 例次未测量风团直径而是按临床诊疗常规判断。②研究试验过程中禁用非甾体抗炎药,但受试者因发热使用对乙酰氨基酚而出现 23 例次不依从/违背方案。③某项胰岛素临床试验要求访视前 3 d 连续监测每天的 5 点血糖,其因受试者漏测血糖而导致的不依从/违背方案明显多于仅要求访视前 1 d 测 5 点血糖的临床试验。因此申办方与研究设计临床试验方案时,在保证方案科学性的同时应考虑临床诊疗常规,以保证方案的可行性、研究者与受试者的依从性,如某些方案考虑到研究者对预期可能出现的不良事件进行处理时将不得不使用方案禁止的合并药物,会规定在某一剂量、疗程及时间段使用时不属于方案违背,以减少不必要的上报。

另外,伦理委员会应加强对不依从/违背方案上报与审查工作的监管。首先,可结合国内外对不依从/违背方案的管理经验,制定不依从/违背方案的审查制度,明确告知临床试验各参与方对方案偏离与方案违背的定义及审查方式以及上报时限。在接收不依从/违背方案报告时,审查报告的规范性与信息完整性,如不依从/违背方案事件的发生原因及过程是否描述清楚、对事件所造成的影响的严重性判断依据是否清晰且合理、对事件的处理措施是否合理等。若不符合要求,应当场与相关人员进行沟通并要求其按要求完善。笔者所在伦理委员会采用 2016 年 1 月 29 日国家药品审评中心下发的《药物临床试验数据管理和统计分析的计划和报告指导原则(征求意见稿)》定义方案偏离与方案违背,要求方案违背及时上报并进行会议审查,方案偏离每 6 个月汇总后上报并进行快速审查。

综上所述,为保证临床试验质量、尽可能减少不依从/违背方案事件的发生,设计临床试验方案时应兼顾方案的科学性与可行性,加强对研究者 GCP 原则及试验方案的培训,受试者入组时应充分知情并进行依从性教育。另外,各伦理委员会也应采取措施,加强对不依从/违背方案上报与审查工作的监管。

[参 考 文 献]

- [1] 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[S]. 2010.
- [2] 熊宁宁, 李昱, 王思成, 等. 伦理委员会制度与操作规程[M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2014: 98.
- [3] 吴翠云, 曹国英, 伍蓉, 等. 临床试验伦理委员会对临床研究中不依从/违背或偏离方案报告的管理[J]. 中国医学伦理学, 2018, 31(3): 328-331.
- [4] 卜肇燕, 谢立群, 熊宁宁. 临床试验中偏离方案的管理[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(18): 2121-2125.
- [5] 樊啸, 杨晓光, 宋茂民, 等. 违背方案伦理审查的分析与建议[J]. 医学科研伦理, 2017, 38(6A): 22-24.
- [6] 何高丽, 曾涛, 张炜, 等. 药物临床试验数据核查临床部分常见问题的原因分析及控制措施[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(1): 24-28.
- [7] 王佳楠, 钱雪, 李见明. 药物临床试验数据核查工作及常见问题分析[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(11): 1273-1276.
- [8] 赵淑华, 刘晓红, 傅志英. 药物临床试验中的知情同意常见问题及分析[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(23): 2692-2695.
- [9] 马逊, 吕小林. 微信交流在口服药物临床试验受试者管理中的应用[J]. 全科护理, 2016, 14(6): 614-617.
- [10] 刘焕, 杨莉. 临床试验质量影响因素分析[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(6): 678-681.

编辑: 杨青/接受日期: 2018-11-26

