

论著·临床研究

药物临床试验 815 例次方案违背的帕累托图分析

陈云艳, 李晓晖, 文 娱[△]

(厦门市中医院药物临床试验办公室, 福建 厦门 361009)

[摘要] **目的** 分析药物临床试验的方案违背情况, 找出需重点关注的方案违背, 并提出解决方案, 以保证药物临床试验质量。**方法** 收集 2022 年 1—12 月该院 815 例次药物临床试验方案违背报告数据, 包括类别、例数等。采用 Excel2007 软件进行数据分析, 绘制帕累托图, 明确构成方案违背的主要因素。**结果** 815 例次药物临床试验中药物漏服/少服/多服、检查漏查、访视超窗是方案违背的主要因素。导致方案违背的责任主体中 61.84%(504/815)为受试者, 25.64%(209/815)为研究者。**结论** 药物临床试验实施过程中, 需重点关注药物服用情况, 检查完整性及访视窗问题, 加强研究者及受试者培训, 规范药物临床试验管理, 提高药物临床试验质量。

[关键词] 方案违背; 药物临床试验; 帕累托图; 质量控制

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.10.017

中图法分类号:R969

文章编号:1009-5519(2024)10-1700-03

文献标识码:A

Pareto chart analysis of 815 cases of protocol violations in drug clinical trials

CHEN Yunyan, LI Xiaohui, WEN Yu[△]

(Department of Clinical Pharmaceuticals Research Institution, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiamen, Fujian 361009, China)

[Abstract] **Objective** To analyze protocol violations in drug clinical trials, identify protocol violations that need to be focused on in order to propose solutions to ensure the quality of drug clinical trial. **Methods** A total of 815 cases of drug clinical trial protocol violation report data were collected from January to December 2022 in this hospital, including categories, number of cases, and so on. Excel2007 software was used to analyze the data, draw Pareto charts, and identify the main factors constituting protocol violations. **Results** Drug omission/underdose/overdose, examination omission, and visit over-window were the major factors for protocol violation in 815 drug clinical trials. 61.84%(504/815) of the responsible subjects for protocol violations were subjects and 25.64%(209/815) were investigators. **Conclusion** During the implementation of drug clinical trials, emphasis need to be placed on drug use, completeness of examinations and visit window issues, and investigator and participant training should be strengthened to standardize the management of drug clinical trials and improve the quality of drug clinical trials.

[Key words] Protocol violations; Drug clinical trial; Pareto diagram; Quality control

药物临床试验是新药上市、药物研发的重要环节。方案违背是指对医学伦理委员会批准的临床试验方案所有偏离, 是不规范的操作, 包括不依从/违背人体受试者保护规定等情况^[1]。2017 年国家食品药品监督管理局的数据核查结果也显示, 方案违背问题是导致数据问题的主要因素^[2], 会导致药物临床试验数据不可靠^[3-4], 影响药物上市, 所以, 加强药物临床试验方案管理、减少方案违背至关重要。帕累托图可直观地从大量数据中找出关键问题^[5-6]。本研究运用帕累托图法分析本院 2022 年 1—12 月药物临床试验方案违背情况, 以期减少方案违背的发生, 提高药物临床试验质量。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2022 年 1—12 月本院方案违

背报告资料, 涉及Ⅱ期药物临床试验项目 6 项, Ⅲ期 16 项, Ⅳ期 3 项, 共 25 项(815 例次)。

1.2 方法

1.2.1 方案违背主要因素分析 药物临床试验方案违背分为检查/访视相关违背、用药相关违背、超窗、生物样本相关违背等。分析 815 例次方案违背类型, 依据帕累托图分类原则区分构成方案违背的主要因素。

1.2.2 绘制帕累托图 以例次为纵坐标、方案违背类型为横坐标做直方图, 然后以横坐标为基准, 合并直方图和折线图, 绘制帕累托图。

1.3 数据处理 应用 Excel2007 软件进行数据分析, 计数资料以率或构成比表示, 采用描述性统计分析。

2 结果

2.1 方案违背报告基本情况 815 例次方案违背中

61.84%由受试者造成,25.64%由研究者造成。最常见的方案违背类型为用药相关违背[46.63%(380/815)],检查/访视相关违背[36.44%(297/815)]。见

表 1。用药相关违背中最常见者为漏服/少服/多服药物[42.25%(346/815)],检查/访视相关违背中最常见者为检查漏查[23.68%(193/815)]。见表 2。

表 1 方案违背报告基本情况

方案违背类型	责任主体					
	研究者	受试者	不可抗力因素	研究助理因素	检验科	申办方
检查/访视相关违背(例次)	166	52	32	8	37	2
用药相关违背(例次)	10	363	0	5	0	2
超窗(例次)	18	89	4	2	0	0
生物样本相关违背(例次)	15	0	0	8	0	0
违背入排(例次)	0	0	0	0	0	2
合计(例次)	209	504	36	23	37	6
构成比(%)	25.64	61.84	4.42	2.82	4.54	0.74
						100.00

表 2 主要方案违背分类(例次)

方案违背类型	责任主体			
	研究者	受试者	其他	合计
检查/访视相关违背				
访视数据缺失	2	10	42	54
检查漏查	126	31	36	193
停止治疗访视未做	1	0	0	1
评估缺失	32	0	0	32
其他	5	11	3	19
用药相关违背				
漏服/少服/多服药物	2	337	7	346
违背方案合并用药	6	8	0	14
未按要求调整剂量	2	0	0	2
药物或包装丢失	0	3	0	3
给药时间不符合要求	0	3	0	3
其他	0	12	0	12
超窗				
访视超窗	14	47	6	67
给药超窗	0	3	0	3
检查超窗	0	39	0	39
影响评估超窗	4	0	0	4
生物样本相关违背				
样本采集不符合标准操作规程(SOP)	15	0	0	15
中心内样本储存不符合 SOP	0	0	8	8

2.2 方案违背的帕累托图分析 漏服/少服/多服药物、检查漏查、访视超窗 3 项为主要因素,访视数据缺失为次要因素。见表 3、图 1。

表 3 815 例次方案违背构成比及因素类型

细分类型	例次	构成比(%)	累计构成比(%)	因素类型
漏服/少服/多服药物	346	42.45	42.45	A
检查漏查	193	23.68	66.13	
访视超窗	67	8.22	74.35	
访视数据缺失	54	6.63	80.98	B
检查超窗	39	4.79	85.76	
评估缺失	32	3.93	89.69	
其他	19	2.33	92.02	C
样本采集不符合 SOP	15	1.84	93.86	
违背方案合并用药	14	1.72	95.58	

续表 3 815 例次方案违背构成比及因素类型

细分类型	例次	构成比(%)	累计构成比(%)	因素类型
其他	12	1.47	97.05	
中心内样本储存不符合 SOP	8	0.98	98.03	
影响评估超窗	4	0.49	98.52	
给药超窗	3	0.37	98.89	
给药时间不符合要求	3	0.37	99.26	
药物或包装丢失	3	0.37	99.63	
未按要求调整剂量	2	0.25	99.87	
停止治疗访视未做	1	0.12	100.00	

注:A 类为 0~<80%;B 类为 80%~<90%;C 类为 90%~100%。

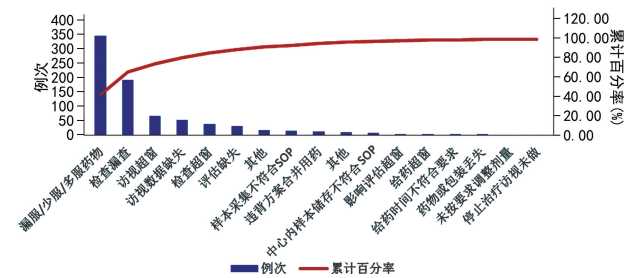


图 2 815 例次违背方案帕累托图

3 讨 论

3.1 方案违背责任主体方面的问题 唐琪等[7]进行的抗肿瘤药物方案违背研究发现,方案违背责任主体主要由研究者(29.5%)、受试者(38.8%)构成。与本研究结果一致,本研究中导致方案违背的责任主体中 61.84%为受试者,25.64%为研究者。

3.1.1 受试者依从性 受试者依从性会直接影响药物临床试验结果,是药物临床试验的重要主体。而 CHESNEY[8]研究表明,药物试验过程中仅有约 1/3 的受试者是完全依从,受试者的不依从性很常见。本研究帕累托图分析结果显示,方案违背的主要因素中漏服/少服/多服药物、访视超窗 2 项的责任主体主要为受试者。与肖爽等[9]研究结果一致。本研究发现,受试者漏服药物主要是因为对临床试验缺乏正确的认识,忘记服药;漏服/少服/多服药物有部分是因为

受试者本身是慢性疾病的患者,长期服用药物,根据自身情况随意加减药物;部分是因为受试者不耐受药物,出现不良反应而自行停止或减少用药。因此,在药物临床试验过程中及时与受试者沟通交流,让受试者充分了解试验流程、知晓如何服药、填写日记卡等。若出现不良反应及时救治,保障受试者安全的同时也可提高其依从性。

3.1.2 研究者依从性 本研究结果显示,研究者也是导致方案违背的重要因素,主要体现在检查漏查、评估缺失、样本采集超窗、合并违禁药物等。研究者是药物临床试验的主要执行者,是保障药物临床试验质量的关键因素。杨玥等^[10]认为,药物临床试验质量在一定程度上受研究者的积极性及参与度的影响。研究者日常的临床诊疗工作繁忙、不熟悉药物临床试验方案^[11]、对访视的具体检查了解不透彻导致在执行方案时容易发生检查漏查、超窗等方案违背的情况,不熟悉违禁药物导致合并违禁用药等方案违背情况。本研究发现,研究者检查漏查与本院医院信息系统不定时更新有关。在启动会阶段研究者建立项目各访视的检查模板,以免漏查项目。但在具体的实施过程中本院医院信息系统不定时升级,导致模板内部分检查项目缺失,研究者在开具检查时未再次核对单项,以至于出现了大量的漏查项目。

3.2 改进措施 试验早期可对受试者及家属加强教育,充分知情,告知试验的风险与受益,同时,让受试者了解药物临床试验是将其安全和利益放在第一位的,也给足受试者信心,增强其依从性^[12]。目前,我国多家医院使用了临床试验管理系统,实行药物临床试验全流程管理,自动生成访视计划,预警提示合并用药的注意事项,提高工作效率,且自动提醒随访任务,保证研究者能快速、准确、及时开具每次访视各项检查医嘱,在一定程度上预防了检查漏项、访视超窗、违禁用药等方案违背情况^[13-16]。在建立健全软件体系的同时不能忽视研究者对受试者的人文关怀,应加强对研究者的培训,研究者应时刻将受试者安全放在首位,加强与受试者的联系,及时解答受试者的各种问题,增强受试者信心,减少脱落。

参考文献

[1] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验伦理审查工作指导原则 [EB/OL]. (2010-11-02) [2023-08-10]. <https://baike.baidu.com/item/%E8%8D%AF%E7%89%A9%E4%B8%B4%E5%BA%8A%E8%AF%95%E9%AA%8C%E4%BC%A6%E7%90%86%E5%AE%A1%E6%9F%A5%E5%B7%A5%E4%BD%9C%E6%8C%87%E5%AF%BC%E5%8E%9F%E5%88%99/7884594>.

[2] 国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验

中心. 药物临床试验数据核查阶段性报告(2015年7月—2017年6月)[EB/OL]. (2017-07-21) [2024-02-29]. <http://www.cfdi.org.cn/resource/news/9137.html>.

[3] 瞿明杰,李晓玲,母双,等. 方案违背的伦理审查与管理[J]. 中国医学伦理学,2020,33(2):165-168.

[4] 吉萍. 中国药物临床试验的质量管理[J]. 中国新药杂志,2013,22(1):13-16.

[5] THAKUR S,GRAY G C. The mandate for a global “one health” approach to antimicrobial resistance surveillance [J]. Am J Trop Med Hyg,2019,100(2):227-228.

[6] 左成淳,李晓宇,吕迁洲. 500例老年科病区药学服务的帕累托图分析[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(6):704-707.

[7] 唐琪,谭英红,衡建福,等. 抗肿瘤药物临床试验方案违背的现状与预防策略[J]. 中南药学,2022,20(8):1941-1945.

[8] CHESNEY M A. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy[J]. Clin Infect Dis,2000,30(Suppl 2):S171-176.

[9] 肖爽,程金莲,朱雪琦,等. 关于临床试验不依从方案问题的探讨[J]. 中药新药与临床药理,2018,29(6):832-835.

[10] 杨玥,蔡名敏,张如梦,等. 药物临床试验激励机制的实施与探讨[J]. 中国新药与临床杂志,2021,40(1):30-33.

[11] 李树,赵甯,成程,等. 临床试验中违背方案问题的分析与建议[J]. 中国医学伦理学,2021,34(2):211-215.

[12] 胡咏梅,赵嘉芸,江济华,等. 某院药物临床试验受试者脱落原因浅析及对策探讨[J]. 安徽医学,2012,33(2):214-216.

[13] 吴伟,杨克旭,张颖超,等. 对临床试验管理系统提高药物临床试验机构管理水平研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(13):1318-1320.

[14] 陈纯玉,胡智勇,胡彭博. 药物临床试验管理系统设计与应用[J]. 医学信息学杂志,2019,40(11):41-44.

[15] 王辉,李天萍,赵俊,等. 临床试验中信息系统的应用与思考[J]. 江苏卫生事业管理,2019,30(4):483-484.

[16] 孟啸,陈庆琳,朱玉洁,等. 药物临床试验医院信息系统互联互通实践研究[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(5):565-569.

(收稿日期:2023-10-17 修回日期:2024-02-03)