

中图分类号: R95; R969 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)14-0013-04  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.14.004



## 药物临床试验中违背方案事件类型分析\*

张梦琦<sup>1</sup>, 梁欣<sup>1</sup>, 夏瑞<sup>1</sup>, 裴宇盛<sup>2△</sup>, 张亚同<sup>3</sup>

(1. 首都医科大学附属北京潞河医院, 北京 101149; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050;  
3. 北京医院, 北京 100730)

**摘要:**目的 促进药物临床试验质量的提升。方法 提取医院药物临床试验伦理委员会2019年5月至2023年5月接收的药物临床试验违背方案报告, 分析违背方案事件的类型、责任主体、发生时间、产生的影响, 并比较国内外申办项目违背方案事件的发生情况。结果 共纳入违背方案报告304份, 涉及违背方案事件1 087例次, 以受试者筛选入组及方案执行(597例次, 54.92%), 未按方案用药(305例次, 28.06%), 试验用药品管理(82例次, 7.54%)违背方案事件发生较多, 且主要发生于Ⅱ期及Ⅲ期药物临床试验阶段; 责任主体主要为受试者(544例次, 50.05%)和研究者(344例次, 31.65%); 产生影响的违背方案事件发生率较低, 其中影响受试者安全15例次(1.38%), 影响受试者权益和显著影响研究结果均为9例次(0.83%); 共涉及108个申办项目, 其中国内申办项目较多(97项), 国外申办项目中发生知情同意签署、生物样本管理、受试者筛选入组及方案执行的违背方案事件数量均显著少于国内申办项目( $P < 0.05$ )。结论 建议机构及申办方加强对研究者《药物临床试验质量管理规范》和试验方案设计的培训, 医院药物临床试验伦理委员会需加强对违背方案的监管, 从而减少试验过程中违背方案事件的发生, 保障受试者的安全和权益, 提高药物临床试验质量。

**关键词:** 药物临床试验; 违背方案事件; 伦理审查; 责任主体

### Analysis of Types of Protocol Violation Events in Drug Clinical Trials

ZHANG Mengqi<sup>1</sup>, LIANG Xin<sup>1</sup>, XIA Rui<sup>1</sup>, PEI Yusheng<sup>2</sup>, ZHANG Yatong<sup>3</sup>

(1. Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, China 101149; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China 100050; 3. Beijing Hospital, Beijing, China 100730)

**Abstract: Objective** To improve the quality of drug clinical trials. **Methods** The protocol violation reports in drug clinical trials received by the Hospital Drug Clinical Trial Ethics Committee from May 2019 to May 2023 were extracted, the types, responsible body, occurrence time and effect of protocol violation events were analyzed, and the occurrence of protocol violation events in drug clinical trials supported by domestic and foreign sponsors was compared. **Results** A total of 304 protocol violation reports were included, involving 1 087 case times of protocol violation events, mainly involving subjects' screening, enrollment and protocol implementation (597 case times, 54.92%), failure to use drugs according to the protocol (305 case times, 28.06%), management of drugs for clinical trials (82 case times, 7.54%), and the above protocol violation events mainly occurred during the phases II and III of drug clinical trials. The main responsible bodies were the subjects (544 case times, 50.05%) and researchers (344 case times, 31.65%). The incidence of protocol violation events having an effect was low, in which 15 case times affecting the safety of subjects (1.38%), nine case times affecting the equities of subjects (0.83%), nine case times significantly affecting the research results (0.83%). A total of 108 sponsoring projects were involved, including more domestic projects (97 ones). The quantity of protocol violation events such as informed consent signing, biological sample management and subjects' screening, enrollment and protocol implementation in foreign sponsoring projects was significantly smaller than that in domestic projects ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** It is recommended that institutions and sponsors should strengthen the training for researchers on the *Good Clinical Practice* and trial protocol design, the Hospital Drug Clinical Trial Ethics Committee need to strengthen the supervision of protocol violations to decrease the occurrence of protocol violation events during the trials, ensure the safety and equities of subjects, and improve the quality of drug clinical trials.

**Key words:** drug clinical trial; protocol violation event; ethical review; responsible body

药物临床试验中违背方案指对药物临床试验伦理委员会批准试验方案的所有偏离, 且这种偏离未获得伦理委员会的事先批准或不依从/违背人体受试者保护规定和伦理委员会要求<sup>[1]</sup>。违背方案可能会影响受试

者的权益和安全, 可能会引起非预期的不良事件, 乃至严重不良事件(SAE), 且可能对受试者造成伤害<sup>[2]</sup>, 同时可能会影响药物临床试验结果的真实性、科学性及可靠性<sup>[3]</sup>。国家药品监督管理局在现场核查中发现违背

\*基金项目: 国家重点研发计划课题[2020YFC2009001]。

第一作者: 张梦琦, 女, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为药物临床试验管理, (电子信箱)18101287590@163.com。

△通信作者: 裴宇盛, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为药品质量控制及药理学, (电子信箱)pysh@nifdc.org.cn。

方案事件占比很大<sup>[4]</sup>。北京潞河医院(下文以“我院”指代)是北京城市副中心医产协同创新中心,在此,回顾性分析我院药物临床试验伦理委员会2019年5月至2023年5月接收的违背方案报告,立足于药物临床试验发展热点,涵盖国内外该类违背方案的基本情况,重点对医疗机构药物临床试验质量管理进行深入探讨,旨在加强违背方案的管理,提高临床试验质量,推动药物临床试验科学、规范及高质量地开展。

### 1 资料与方法

收集我院药物临床试验伦理委员会(药物临床试验管理系统)2019年5月至2023年5月接收的在我院立项的药物临床试验的违背方案事件报告与伦理审查的相关资料、信息。依据《药品注册核查要点与判定原则 < 药物临床试验 > (试行)》对违背方案事件进行分类,分析导致违背方案事件的责任主体,比较国内外申办方(一般为公司)及不同药物临床试验阶段违背方案事件的发生情况,以及违背方案事件对受试者安全/权益及研究结果产生的影响(由医院药物临床试验伦理委员会判定)。采用SPSS 23.0统计学软件分析。计数资料以频数表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验。检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 基本情况

共收集药物临床试验违背方案事件报告304份,共审查65次,涉及违背方案事件1087例次,最常见的违

背方案事件(大类)为受试者筛选入组及方案执行(597例次,54.92%),其次为未按方案用药(305例次,28.06%),再次为试验用药品管理(82例次,7.54%)。受试者不依从导致的违背方案事件(544例次)占50.05%,研究者为首任主体的违背方案事件(344例次)占31.65%。详见表1[其中CRC为临床协调员,CRA为临床监查员;疫情指新型冠状病毒(简称新冠病毒)感染疫情,纳排标准指纳入和排除标准;安全性信息处理与报告、设备未定期校准、伦理审查分别仅收集到SAE晚报、缺乏设备校准证书,跟踪审查过期的违背方案情况]。

#### 2.2 国内外对比分析

1087例次违背方案事件涉及申办项目108个,其中国内97个(985例次),国外11个(102例次)。国内外药物临床试验项目在知情同意签署、生物样本管理、受试者筛选入组及方案执行类别违背方案事件数量之间的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表2。

#### 2.3 不同药物临床试验阶段对比分析

受试者筛选入组及方案执行、未按方案用药类违背方案事件主要分布在II期、III期药物临床试验;试验用药品管理相关违背方案事件主要分布在III期药物临床试验。详见表3。

#### 2.4 违背方案事件产生的影响

1087例次违背方案事件,影响受试者安全15例次(1.38%),影响受试者权益9例次(0.83%),显著影响研究结果9例次(0.83%)。

表1 违背方案事件报告基本情况(例次)

Tab.1 Basic information of protocol violation events (case time)

违背方案事件分类	详细分类	小计	责任主体																	
			受试者	研究者	申办方	检查科室	CRC	CRA	疫情	其他										
知情同意签署		6	3	3	0	0	0	0	0	0										
受试者筛选	违背纳排标准	35	0	35	0	0	0	0	0	0										
	入组及方案执行	32	1	31	0	0	0	0	0	0										
方案执行	访视/访视数据缺失	62	32	7	0	0	0	0	20	3										
	访视超窗	104	55	24	0	0	1	0	23	1										
	检查/生命体征/体格检查漏查	139	71	62	0	3	0	0	3	0										
	错开/多开检查	24	0	20	0	4	0	0	0	0										
	检查/生命体征/体格检查超窗	170	81	84	0	2	0	0	1	2										
	评估数据缺失	15	6	8	0	0	0	0	1	0										
	评估超窗	14	1	13	0	0	0	0	0	0										
	评估方法前后不一致	2	2	0	0	0	0	0	0	0										
	未按方案用药	少服/多服/漏服/误服药物	189	187	1	0	0	0	0	1	0									
		给药超窗	72	49	15	0	0	0	0	5	3									
给药剂量/途径有误		13	7	5	0	0	0	0	1	0										
使用方案规定的禁用药物	31	21	10	0	0	0	0	0	0											
试验用药品管理	药品超温	43	0	1	1	0	1	0	0	40										
	药品管理	6	0	0	0	0	0	0	0	6										
生物样本管理	药品发放错误	5	0	2	1	0	0	0	1	1										
	药品/外包装丢失	28	27	1	0	0	0	0	0	0										
	样本采集超窗	14	0	14	0	0	0	0	0	0										
	管理	15	0	0	0	0	0	15	0	0										
其他	样本处理不符合方案要求	26	0	0	0	0	0	26	0	0										
	样本储存超窗/超温/温度记录缺失	8	0	0	0	0	1	0	4	3										
	样本转运不符合方案要求	13	0	3	1	1	5	0	1	2										
	其他	3	0	3	0	0	0	0	0	0										
	安全性信息处理与报告	3	1	1	1	0	0	0	0	0										
临床试验数据记录和报告	4	0	1	2	0	1	0	0	0											
临床试验数据溯源	7	0	0	0	7	0	0	0	0											
设备未定期校准	4	0	0	0	0	0	4	0	0											
伦理审查	4	0	0	0	0	0	4	0	0											
合计		1087	544	344	6	17	50	4	61	61										

表2 国内外申办项目违背方案统计(例次)

Tab. 2 Statistics of protocol violation in domestic and foreign sponsoring projects (case time)

申办方	项目数	例次	知情同	受试者筛选入	试验用药	未按方	生物样	其他
			意签署	组及方案执行	品管理	案用药	本管理	
国内公司	97	985	4	552	73	281	58	18
国外公司	11	102	2	45	9	24	18	3
$\chi^2$ 值			1.730	5.310	0.264	1.144	19.650	0.160
P值			0.044	0.021	0.607	0.285	0.000	0.437

表3 不同药物临床试验阶段违背方案统计

Tab. 3 Statistics of protocol violation in drug clinical trials with different phases

分期	项目数	总例次	受试者筛选入组及方案执行		试验用品管理		未按方案用药	
			例次	占比(%)	例次	占比(%)	例次	占比(%)
I期	30	87	61	10.22	6	7.32	8	2.62
II期	23	347	193	32.33	21	25.61	94	30.82
III期	53	614	313	52.43	54	65.85	197	64.59
IV期	2	39	30	5.03	1	1.20	6	1.97
$\chi^2$ 值			19.664		3.924		23.531	
P			<0.05		>0.05		<0.05	

### 3 讨论

#### 3.1 违背方案事件责任主体

##### 3.1.1 受试者

既往的研究结果表明,违背方案事件的责任主体主要为受试者和研究者<sup>[3]</sup>,本研究中,以受试者为责任主体的占50.05%。在药物临床试验中,受试者依从性是指受试者按规定的药物剂量和疗程服用试验药物的程度和随访复诊复查意愿,是保证药物临床试验质量的关键因素。CHESNEY<sup>[5]</sup>的研究中,完全依从、依从性差、完全不依从受试者的比例相当<sup>[5]</sup>。本研究结果显示,常见受试者依从性问题包括少服/多服/漏服/误服药物,检查/生命体征/体格检查漏查或超窗,访视超窗,给药超窗等。受试者对试验理解不充分,知情同意不充分,研究者与受试者沟通不足,试验本身流程烦琐及不良事件发生频次多均会导致受试者依从性差<sup>[6]</sup>。对此,研究者应结合受试者的年龄、性格、受教育程度、居住地、病情、是否有人照护、心理因素等选择合适的受试者,确保受试者充分知情、自愿参与;对受试者进行依从性教育,确保其了解按方案执行试验流程的重要性;向受试者详细介绍药品不良反应,获得患者的理解及支持,建立紧密的护患关系<sup>[7]</sup>。药物临床试验方案应考虑其科学性和可行性,如方案过于复杂、试验周期长、访视次数密集、频繁采集血样、服药量大等因素均可能导致受试者不依从或脱落<sup>[8]</sup>。

##### 3.1.2 研究者

研究者是指实施药物临床试验并对其质量及受试者权益和安全负责的现场责任人<sup>[9]</sup>。本研究中研究者为责任主体的违背方案事件占比超30%,其中主要包括检查/生命体征/体格检查漏查或超窗,违背方案纳入、排除标准,未按方案随机等。这与研究者方案依从意识不足,遵循临床固有的操作模式,不熟悉药物临床试验质量管理规范(GCP)法规及方案,不能准确掌握纳入、排除标准,未让受试者充分知情,未及时妥善处理不良事件,未充分了解受试者的基本情况,与受试者沟通不足,未与受试者建立紧密的医-护-患关系有关<sup>[10-12]</sup>。方案最终由研究者实施,参与方案设计是研究者的重要职责和基本权利,故其应在试验开始前积极参与方案讨论会,结合自身经验完善方案,确保方案设计的科学性和可操作性<sup>[11]</sup>。申办方应加强研究者药物临床试验方案培训,要求研究者了解方案,明确职责,强化质量意识。机构管理部门应定期举行GCP培训,完善与试验相关的奖励制度与晋升机制,提高研究者GCP意识与参与药物临床试验的积极性。研究者应以通俗易懂的语言使受试者及其家属充分知情,让受试者全面了解试验流程、用药方法、药品不良事件等内容,提高其依从性。在试验过程中,研究者应及时、妥善处理不良事件,保障受试者安全,分析事件发生原因并对受试者进行思想疏导。研究者可全面了解受试者家庭和社会支持情况,定期开展受试者健康教育及临床试验宣传活动,与受试者建立坦诚、友好、相互信赖的医-护-患关系,提高受试者的依从性。

##### 3.1.3 其他

申办方应向受试者提供相应的营养补贴和交通补助,如经济补贴发放不及时也可影响受试者的依从性。药物包装携带不便,任何原因引起的交通不便,其他原因造成受试者死亡等均会影响受试者的依从性。药物临床试验方案设计常见问题包括试验要求与医院诊疗常规违背、方案撰写前后矛盾、操作细节不详细、操作复杂导致可行性差,均会直接影响项目的人组进程及研究者参与试验的积极性<sup>[6]</sup>。申办方在设计方案时应充分考虑可行性,尽量优化方案、降低方案的复杂性,减少访视次数,合理设计访视内容。本研究中疫情导致的违背方案事件类型主要包括访视/访视数据的缺失及访视超窗。有研究表明,疫情期间项目质量受影响的主要因素为访视计划被打乱导致访视超窗<sup>[13]</sup>。此外,CRA无法来院进行常规监查也会导致临床试验质量面临很大风险。对此,国家药品监督管理局药品审评中心建议,借助智能化临床试验管理平台及远程通信技术开展以受试者为中心的临床试验<sup>[14]</sup>。疫情期间,受试者不

能返院访视的,研究者应与申办方沟通,及时让受试者就近就医完成相关检查,由申办方联系物流,中心药房统一寄送给受试者,保证受试者用药,并在条件允许下帮助受试者尽量来院完成访视<sup>[15]</sup>。

### 3.2 国内外药物临床试验质量

国内药物临床试验违背方案事件发生数量多于国际多中心临床试验项目,分析原因,可能为国内相关试验缺乏严谨、科学的试验方案设计,规范、合理的试验操作<sup>[16]</sup>;且国内CRA业务水平良莠不齐,不能及时发现和弥补药物临床试验中的方案偏离,不能及时纠正引起方案偏离发生的行为,从而影响试验质量;试验数据处理的真实性和合理性欠佳等。为保证国内药物临床试验项目的质量,需保证方案设计严谨、CRA来院监查次数合规、相关法律法规完善、加强药物监管,以及提升研究者水平和依从性。

### 3.3 不同药物临床试验分期违背方案事件发生情况

违背方案事件主要发生在Ⅱ期、Ⅲ期药物临床试验中,其中试验用药品管理相关违背方案事件在Ⅲ期药物临床试验中分布较多,主要包括药品超温及受试者药品/外包装丢失。药物超温事件集中出现在机构药房,原因为机构药房空调在非工作日出现异常关闭,药物管理员一旦发现立即对涉及药物进行物理隔离,并告知申办方进行药物稳定性评估。此次超温说明机构在药物管理方面仍存在缺陷,故应加大设备投入,增加设备检修频次,并完善相关标准操作流程。未按方案用药违背事件主要分布在Ⅱ期、Ⅲ期药物临床试验,主要为受试者少服/多服/漏服/误服药物及给药超窗,Ⅰ期项目周期短,病房采取封闭式管理更有利于按方案进行用药把控,但Ⅰ期项目违背方案事件具有易发性、聚集性及群发性特点<sup>[17]</sup>,本研究中受试者筛选入组及方案执行相关违背方案事件在Ⅰ期药物临床试验中的分布较其他类型多,这也与Ⅰ期项目方案设计采血密集、检查点密集有关。

### 3.4 违背方案事件的影响

经我院药物临床试验伦理委员会评估,约97%的违背方案事件均未对受试者的安全、权益及试验的科学性产生显著影响,故绝大多数违背方案事件均在可控范围内。下一步,申办方、研究者、机构管理部门及医院伦理委员会应在方案设计及培训、研究者依从性、受试者依从性等方面加强培训及监管。

### 3.5 小结

综上所述,违背方案事件可涉及药物临床试验的各环节,为尽量避免其发生,研究者、申办方、机构(及其管理部门)及医院伦理委员会应通力合作,保障受试者的安全及权益,提高试验的质量。

### 参考文献

- [1] 国家食品和药品监督管理局. 药物临床试验伦理审查工作指导原则[A/OL]. (2010-11-02)[2023-12-01]. [https://www.gov.cn/gzdt/2010-11/08/content\\_1740976.htm](https://www.gov.cn/gzdt/2010-11/08/content_1740976.htm).
- [2] 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.
- [3] 曹伟,王丹平. 药物临床试验中不依从/违背方案的伦理审查情况分析[J]. 中国新药杂志,2019,28(11):1355-1359.
- [4] 钟绍金,陈晓亮,邱英麒,等. 受试者用药依从性影响因素及药学干预效果分析[J]. 中南药学,2022,20(4):945-948.
- [5] CHESNEY MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy [J]. Clin Infect Dis, 2000, 30(Suppl 2):S171-S176.
- [6] 杨敏,程国华. 药物临床试验质量影响因素调查分析[J]. 中国药事,2023,37(2):163-170.
- [7] 杨琳. 护理干预措施对药物临床试验中受试者依从性的影响研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2020,7(48):116-117.
- [8] 周文菁,娄小焯,魏涵,等. 药物临床试验受试者依从性的影响因素评估和对策研究[J]. 药物流行病学杂志,2020,29(5):347-351.
- [9] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会. 国家药监局国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告[A/OL]. (2020-04-26)[2023-12-01]. [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content\\_5507145.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm).
- [10] 谢江川,谢林利,曹丽亚,等. 药物临床试验中常见方案偏离及改进措施[J]. 中国药房,2022,33(13):1554-1558.
- [11] 高荣,吕术超,李秀丽,等. 从药物临床试验数据核查看研究者的职责履行情况[J]. 中国新药杂志,2019,28(20):2508-2512.
- [12] 潘辛梅,谢林利,马攀,等. 某院药物临床试验质量控制存在的问题及改进措施[J]. 中国药业,2023,32(8):1-4.
- [13] 霍本念,李晨,贾运涛,等. 重庆市新型冠状病毒肺炎疫情期间临床试验开展现状调查[J]. 中国药业,2022,31(11):6-11.
- [14] 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)[A/OL]. (2020-07-14)[2023-12-01]. <http://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c09dd72f2c5c7241506fa5fbef80fed2>.
- [15] 陈雪,邓俊,邹敏,等. 新冠肺炎疫情下抗肿瘤药物临床试验研究者的职责[J]. 肿瘤药学,2020,10(S1):42-47.
- [16] 刘金华,刘敏,刘雨村,等. 我院药物临床试验实施方案偏离的回顾性研究[J]. 中国药房,2017,28(25):3474-3478.
- [17] 周运翔,田晓花,郝晓花,等. 药物生物等效性临床试验中不依从/违背方案特点分析及管理策略[J]. 中国新药杂志,2020,29(8):858-863.

(收稿日期:2023-09-21;修回日期:2023-12-20)