

多囊卵巢综合征不孕症临床试验偏离方案情况分析应对策略

沈文娟¹, 吴效科^{1*}, 马红丽¹, 王桂媛¹, 高敬书¹, 张跃辉¹, 丛晶¹, 常惠¹, 刘建平²

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江省哈尔滨市香坊区和平路 26 号, 150036; 2. 北京中医药大学循证医学中心)

摘要 药物临床试验设计和实施应遵循临床试验管理规范及标准操作规程的相关要求, 尽可能减少试验中偏离方案和违反方案的发生, 但在实施过程中偏离试验方案却难以避免。介绍方案偏离的定义及分类, 认为常见的原因多来源于受试者因素、研究者因素、试验组织者因素, 偏离方案的轻重将对研究结果产生不同程度的影响。以多囊卵巢综合征不孕症中医药临床研究为例, 对试验过程中偏离方案的基本情况进行分析, 提出解决策略, 以期提升中医临床试验研究质量提供思路。

关键词 多囊卵巢综合征; 不孕症; 偏离方案; 临床试验管理

临床试验的质量是验证干预措施有效性和安全性的关键, 是决定研究成败的重要因素^[1-3]。药物临床试验应严格执行经伦理委员会审批的试验方案, 依照临床试验管理规范 (good clinical practice, GCP) 及试验标准操作规程 (standard operating procedure, SOP) 实施^[4-5], 否则将影响结论的准确性和真实性。研究方案设计之初, 研究者应尽最大努力对试验的各种影响因素进行全面细致的考虑, 根据实施流程制定详尽细致、操作性强的 SOP, 最大限度减少试验中偏离及违反方案情况发生。然而, 实际操作过程中方案偏离很难避免。特别是临床试验实施过程如果发生重大或大量方案偏离情况, 研究质量则可能大打折扣, 甚至使研究结论受到严重不利影响, 导致研究失败。黑龙江中医药大学附属第一医院联合全国共 19 家分中心, 实施开展了不孕症的中医药大样本、多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验研究。在课题实施过程中, 课题组高度重视偏离方案的发生, 并采取一系列应对措施, 以保证研究方案的精准执行。本文参照国内国际临床试验的相关指南和法规, 对临床试

验偏离方案的定义和分类、常见原因及不良影响进行概述, 并以不孕症临床研究为例对试验过程中偏离方案的基本情况进行分析, 提出相应解决策略, 以期提升中医临床试验研究质量提升提供思路。

1 偏离方案

1.1 定义及分类

试验过程中无论何种原因所造成的未遵循经伦理委员会批准的试验方案及《药物临床试验质量管理规范 (GCP)》原则的行为均叫做方案偏离^[6-7]。若试验过程中的改变或变化没有严重影响受试者的权利、安全性和/或研究数据的完整性、精确度和可信度, 称为轻度偏离 (偏倚) 方案; 若试验设计或在研究方案执行中的任何改变或背离影响了受试者的权利、安全性和/或研究数据的完整性、精确度和可信度, 称为严重偏离 (违反) 方案^[7-8]。

1.2 常见原因

1.2.1 受试者因素 1) 轻视临床试验研究设计。个别受试者参与试验之初虽然了解试验方案, 签署知情同意后自愿参加临床随机双盲安慰剂对照试验研究, 但当领到治疗药物后, 通过各种方法对药物的“真假”进行辨识, 甚至自行到市面购买类似或同样的治疗药物暗中服用, 破坏了双盲试验设计^[9]; 2) 诚信意识薄弱。临床试验开始前研究者

基金项目: 国家自然科学基金 (81774136, 81803945); 中医药行业科研专项 (2008207021); 黑龙江省自然科学基金 (H2015046); 黑龙江省高校青年创新人才培养计划 (UNPYSCT-2016216); 黑龙江省博士后科研启动金 (LBH-Q17170)

* 通讯作者: xiaokewu2002@vip.sina.com

虽然已向受试者详细告知研究方案,受试者也知晓研究过程中需要按照试验方案进行服药和随访,但在治疗过程中,甚或未接受治疗前,就由于个人原因随意退出试验研究或不遵从研究方案进行检查和治疗干预,造成病例脱落或剔除;3) 医学知识不足。有些受试者参与临床试验过程中发生不良事件时,如生活中常见的腹泻、发热、疼痛等,由于缺乏医学知识,往往主观上认为与治疗药物有关,进而随意自行改变治疗方案或退出研究。还有些在试验过程中发生了与治疗并不相关的症状、体征或疾病,如被狗咬伤或不慎跌倒骨折等,自认为与治疗无关,而未能与研究者及时沟通并记录;4) 治疗方案的不便利因素。大部分临床试验根据方案设计的要求,需要受试者多次到医院进行干预治疗或定期就诊随访,在时间窗内接受相关检查,而受试者往往以身体不适、工作繁忙、交通不便、生活琐事等原由,未在规定的时间内到医院接受治疗或随访检查,影响了研究实施的进度和质量。

1.2.2 研究者因素 1) 研究设计考虑不够细致全面。对于国际标准化、规范化的临床试验的实施,我国尚处在发展完善阶段,研究者常将前期的主要精力放在研究方案的顶层设计上,而对研究开展前的客观医疗环境、参与研究的人员团队素质、研究者培训的具体内容和预期培训目标的评估制定不够细致深入;2) 研究时间投入不足。由于我国人口众多,医疗资源配置不合理,临床医生工作负担繁重,医生往往要承担医疗、教学、科研等多项工作,无法保证临床试验研究的时间投入,缺少充足的时间向患者详细介绍试验,进而患者不能全面仔细深层次了解试验研究;3) 研究人员不足。我国临床试验研究的模式和体制与国外存在较大的不同,在美国临床试验研究有专门的研究型护士协助研究者进行诸多细节方面的工作,能够耐心细致地与患者进行前期沟通,协助完成前期的一些检查,并且经验丰富^[10-11]。然而,在我国许多单位都没有研究型护士,临床试验研究往往由没有临床试验经历的研究生协助完成,学生经验不足,更换频繁,对患者的管理能力差,导致受试者依从性差、脱落率高;4) 医生存在自身医疗习惯。临床试验研究与医生的日常医疗习惯不同,需要临床医生完全遵照研究方案进行预筛查和治疗干预,而某些医生由于自身医疗习惯,自行依据个人经验对试验方案进行修改;5) 医生对研究方案理解不到位。由于医生对研究方案中诊断标准、纳入标准、排除标

准、药物干预时间和剂量掌握不准确,影响了受试者的选择和治疗效果,或是由于标准操作规程学习不到位造成测量偏差;6) 研究者对受试者的宣教和培训不够、或者知情告知的不够充分,导致受试者依从性差、脱落率高。

1.2.3 试验组织者因素 1) 未制定明确系统培训计划。试验组织者在试验开始前对试验实施过程可能出现的问题预估不足,未提前制定主题明确、系统合理的培训规划;2) 督促监管力度不强。在研究过程中,试验组织者缺少有效的定期到访检查,未能及时对试验过程中出现的问题加以总结分析,听之任之,缺少高效可行的解决方案,导致研究背道而驰。

1.3 偏离方案的影响

偏离方案的情况纷繁复杂,其产生的影响也不尽相同。轻度的方案偏离通常只是造成次要结局指标数据不精准,但不会影响研究结论的真实性和科学性;倘若违反方案情况严重或频次过多,如果没能及时纠正或避免,极有可能影响主要结局指标数据偏颇,导致研究结论不可信^[12-13],甚至危及受试者健康。

2 多囊卵巢综合征不孕症临床试验方案偏离及对策

黑龙江中医药大学附属第一医院作为国家中医临床研究基地(妇科病)承担的黄连素联合来曲唑治疗多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)不孕症的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验研究,其研究结果已在国际权威杂志发表^[14-15],现对 19 家分中心研究中发生的 306 例次方案偏离情况进行总结和分析。

2.1 方案偏离主要类型

对试验实施过程中发生方案偏离事件进行归纳分类,主要包括 7 种类型,详见表 1。19 家分中心方案偏离情况见表 2。

2.2 减少方案偏离的策略

2.2.1 提高科研意识,加强研究者培训 根据本研究参研单位多、科研基础不均衡以及试验周期长的客观情况,在研究实施的不同阶段分别进行具有针对性的研究者培训,如试验招募阶段围绕研究方案、随机方法、入组流程和招募策略等进行集中统一培训;试验实施过程中围绕标准操作规程、病例报告表记录和修改要求、质控监督中常见问题和解决办法、经验交流等进行会议统一培训,使参与研究人员明确自身职责,深层次清晰理解研究目标、方法及科学意义,规范化实施临床研究。

表 1 多囊卵巢综合征 (PCOS) 不孕症临床试验方案偏离主要类型及说明

序号	方案偏离主要类型 (按发生类别)	方案偏离主要类型 (亚型)	说 明
1	PCOS 诊断标准执行不准确	a. 诊断标准过于严格 b. 诊断标准严格性不够	PCOS 鹿特丹国际诊断标准: 月经稀发或闭经; 符合临床或生化高雄激素标准; 超声下卵巢呈多囊状态; 即 3 选 2 标准。标准过严: 要求必须符合上述 3 条标准。 仅月经稀发或闭经, 或仅符合临床或生化高雄激素标准, 或仅卵巢呈多囊状态即入选。
2	纳入标准、排除标准执行不严格	a. 入组前化验单缺失 b. 入组前化验单日期错误	源文件中缺失入组前性激素六项, 或妇科超声, 或子宫输卵管造影, 或精液分析报告单。 入组前化验单日期晚于入组日期
3	理化单据姓名不一致	a. 同音不同字 b. 姓同名不同	如患者姓名“李菲”, 但由于挂号生成错误或化验室打印错误, 呈现“李飞”。 患者身份证姓名与日常生活所用名字不一致, 如患者身份证姓名“李晓雪”, 日常生活所用名字“李佳”, 呈现理化单据姓名并不完全一致。
4	受试者依从性差	a. 用药依从性差 b. 合并使用了影响疗效判定的其他药物 c. 中途退出试验 d. 访视超窗 e. 失访	剂量依从性差: 发生漏服和服药不足量情况。时间依从性差: 没有按照方案计划的 6 个月内服完药物, 服药 4 个月或 5 个月, 甚或仅服用 3 个月。 受试者私自加用其他疗效类似的治疗药物, 如打促排卵针。 受试者因为发生不良事件而提前退出试验。 受试者未按照方案规定的访视时间进行访视, 如未在月经周期第 22 天及时进行孕酮测定。 受试者由于更换住址或电话失去联系, 无法按照方案完成访视和追踪。
5	研究者病例报告填写不规范	a. 记录不及时 b. 未按要求填写和修正	研究者未将治疗期间不良事件及时记录, 如发生感冒、腹泻、咳嗽、意外摔伤等。 病例报告表中信息填写不全或未按照要求进行书写修改标记。
6	知情同意书签署不及时		入组受试者知情同意书签署的时间晚于随机时间。
7	随机后未用药自然妊娠		受试者入组前检查均合格, 签署知情同意书完成随机, 但在开始用药前发现妊娠。

表 2 多囊卵巢综合征不孕症临床试验
各分中心方案偏离情况

分中心名称	方案偏离 (例次)
大庆油田总医院	27
江西省中医院	27
大庆龙南医院	26
黑龙江中医药大学附属第一医院	25
大连市妇产医院	21
陕西中医药大学附属医院	19
河南省中医院	17
淮安妇幼保健院	16
广州医科大学附属第一医院	16
广东省中医院	16
天津中医药大学第二附属医院	15
牡丹江市妇幼保健院	14
山西省中医院	14
宿迁市妇产医院	13
湖南中医药大学第一附属医院	12
浙江省中西医结合医院	10
天津中医药大学第一附属医院	8
安徽中医药大学第一附属医院	6
哈尔滨医科大学附属第一医院	4
合计	306

2.2.2 确定研究助手, 构建最小“研究单元”

为建立研究者与受试者的及时有效沟通, 保证受试者的治疗依从性, 降低脱落率, 各参研单位确定 1 或 2 名研究助手, 协助主要研究者与受试者沟通、完成受试的招募、筛选、知情同意、治疗和检查的指导、产科结局的追踪以及原始数据的记录和网络数据的录入等工作。通过采用“1 + 1 = 主研人员 + 研究助手”的合作模式, 努力做到试验实施规范, 管理高效及时, 工作认真细致。

2.2.3 制定全面详尽的标准操作规程

为保障研究的均一性、标准性、规范性, 课题组参照国内外临床试验 SOP 制定经验以及《药物临床试验质量管理规范(GCP)》和相关卫生法规^[6-17], 制定相关标准操作规程, 如病例筛选表填写指南、试验药品的管理、知情同意书签署指南、病例报告表(CRF)填写指南、试验标本的采集贮存与运输管理指南, 力争做到目的清晰、流程简单、内容全面、描述详细、方便可行, 注重临床试验研究的标准化。

2.2.4 注重现场监查,建立四级质控体系 有计划的分中心现场监查是质控方案的重要组成部分之一^[8-19]。通过分中心现场检查,能够及时发现课题实施过程中存在的问题,并有利于研究者与检查组面对面高效沟通,深度挖掘问题所在,及时解决建议。因此,本研究高度重视现场监查,制定了现场监查 SOP。为了达到设计科学、过程规范、结果可信的研究目标,共开展了百余次的分中心现场监查,形成监查报告,对到访分中心主要存在的问题进行总结,并与分中心现场商讨解决办法,及时发现并纠正研究实施过程中的违规行为。同时,为了保证临床研究质量,课题组通过不断地探索,逐步建立了四级质控体系,包括一级检查(质控检查),即分中心定期自查;二级检查(监查),即课题承担单位对参研单位定期全面检查;三级检查(稽查),即由独立的相关人员,如国家中医临床研究基地督导组专家对课题进行质控;四级检查(视察),由国家中医药管理局相关部门组织对课题进行官方审查。

2.2.5 增加多方位沟通途径 有效的沟通交流方式是临床研究各阶段所必需的。为了与分中心的主要参研人员建立多方位的沟通交流方式,研究团队编订了课题组通讯录、创建公共邮箱、即时通讯群,及时向参研人员发布课题进展情况、会议安排、讲座资料等。

2.2.6 鼓励科普阅读,提高受试者接受度 建议受试者通过各类医疗科普平台了解并正确认识临床试验,避免理解误区,明白参与临床试验的受试者并不是“小白鼠”,临床试验对于受试者权益和安全的考虑是优先于科学和社会获益的,受试者应自身提高对临床研究试验价值和社会价值认知度。

2.3 研究不足之处和建议

目前,我国标准化的中医临床试验研究尚在不断完善,尽管本研究在实施过程中项目组成员在方案实施过程中高度重视质控管理,但由于我国医疗国情和各种条件限制,本研究方案执行过程中尚存在许多不足之处。上报的 306 次方案偏离事件中有些情况在医患双方的共同努力下是可以避免的。一些中途退出的受试者,有的是因为无法预知的工作调转而退出,而有的则是为了尽快尝试新的疗法隐瞒可能退出研究的个人不稳定因素;还有个别受试者未能履行承诺,治疗期间加用其他促排卵药物,导致严重偏离(违反)情况的发生,增加了后期数据分析的工作难度。在将来的临床研究中希望研

究者和受试者均能够高度重视临床试验方案偏离情况,加强医患沟通,提高医学研究意识,尽可能减少方案偏离事件的发生。

3 小结

随着中医药临床试验研究规范化实施的迅猛发展,临床试验方案偏离问题也越来越受到申办者、研究者及各级监管部门的重视。尽管方案偏离在临床试验中是在所难免的,但研究者应针对方案偏离情况,深入探究偏离原因,积极探寻解决策略,极力避免同一方案偏离事件反复发生,保护受试者权益,保证研究质量,为中医药临床研究国际化飞跃发展夯实基础。

参考文献

- [1] 沈文娟,张跃辉,张多加,等. 国际临床试验规范化实施过程及其在中医药领域的应用 [J]. 中医杂志, 2018, 59(8): 649-653.
- [2] 高敬书,吴效科,马红丽,等. 大型不孕症临床试验的质量控制与方案依从性事件 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3666-3670.
- [3] 陆芳,李睿,张苑桐,等. 基于量化评价的临床研究过程质量控制及其案例分析 [J]. 中医杂志, 2017, 10(19): 1641-1645.
- [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] 李见明,孙振球,高荣,等. 我国药物临床试验的现状与发展方向 [J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(6): 473-476.
- [6] 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.
- [7] 朱俊. 如何在中国开展临床试验(二): 一个临床研究者的经验分享 [J]. 中国处方药, 2010, 103(10): 10-17.
- [8] 卜擎燕,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.
- [9] 朱赛楠,于永沛,阎小妍,等. 新药临床试验数据盲态审核中常见方案偏离情况分析 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(3): 283-288.
- [10] BRINKMAN-DENNEY S. An international comparison of the clinical trials nurse role [J]. Nurs Manag (Harrow), 2013, 20(8): 32-40.
- [11] VEAL GJ, MALIK S, LUPO M, et al. Investigating the roles and training of paediatric research nurses working across Europe: a questionnaire-based survey [J]. BMJ Paediatr Open, 2017, 1(1): e000170.
- [12] 张琳,曾涛,张炜. 美国食品和药物管理局针对临床试验研究者发出警告信的分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(8): 451-454.

- [[3] SHETTY YC, SAIYED AA. Analysis of warning letters issued by the US Food and Drug Administration to clinical investigators, institutional review boards and Sponsors: a retrospective study [J]. J Med Ethics, 2015, 41(5): 398-403.
- [[4] WU XK, WANG YY, LIU JP, et al. Randomized controlled trial of letrozole, berberine, or a combination for infertility in the polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2016, 106(3): 757-765.
- [[5] LI Y, KUANG H, SHEN W, et al. Letrozole, berberine, or a combination for infertility in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2015, 386: S70. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00651-0.
- [[6] 谢婷, 王子寿, 何韦静. 临床试验药物管理规范性要点探讨 [J]. 中药与临床, 2015, 6(1): 45-57.
- [[7] SAJDAK R, TREMBATH L, THOMAS KS. The importance of standard operating procedures in clinical trials [J]. J Nucl Med Technol, 2013, 41(3): 231-233.
- [[8] 沈文娟, 吴效科, 刘建平. 中医药多中心随机对照试验实施过程质量控制的经验体会 [J]. 现代中医临床, 2014, 21(3): 23-26.
- [[9] 刘恒, 谢雁鸣, 翁维良. 国家科技支撑计划课题的现场监查 [J]. 中医杂志, 2010, 10(S1): 8-9.

Analysis of the Deviation of Clinical Trials of Polycystic Ovary Syndrome Infertility and its Coping Strategies

SHEN Wenjuan¹, WU Xiaoke¹, MA Hongli¹, WANG Guiyuan¹, GAO Jingshu¹, ZHANG Yuehui¹, CONG Jing¹, CHANG Hui¹, LIU Jianping²

(1. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036; 2. Evidence-based Medicine Center, Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT The design and implementation of drug clinical trials should follow the relevant requirements of clinical trial management norms and standard operating procedures, minimize the occurrence of deviations and violations in the trial, but it is difficult to avoid deviation from the experimental scheme during the implementation process. This paper introduced the definition and classification of program deviations. It is believed that the common causes are mostly from the subject factors, the researcher factors, and the trial organizer factors. The weight of the deviation scheme will have different effects on the research results. Taking the clinical research on traditional Chinese medicine (TCM) infertility in polycystic ovary syndrome as an example, the basic situation of the deviation program in the test process was analyzed, and the solution strategy was proposed to provide ideas for improving the quality of TCM clinical trial research.

Keywords polycystic ovary syndrome; infertility; deviation program; clinical trial management

(收稿日期: 2018-10-17; 修回日期: 2019-01-29)

编辑: 柴倩云

腰痛宁胶囊临床研究与应用征文通知

腰痛宁胶囊是颈复康药业集团有限公司生产的治疗腰腿痛的首选药品之一。为了总结腰痛宁胶囊多年来研究及临床应用经验,更好地指导临床用药,中医杂志社与颈复康药业集团有限公司联合主办此次有奖征文活动,现将有关事项通知如下。

一、征文内容: 1. 腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症、坐骨神经痛、腰肌劳损、腰肌纤维炎、风湿性关节炎、症见腰腿痛、关节痛及肢体活动受限等病症的临床经验、体会与分析; 2. 腰痛宁胶囊临床用量、用法的研究与经验总结; 3. 腰痛宁胶囊组方研究、药理研究与探讨; 4. 腰痛宁胶囊临床扩大应用范围的探讨与研究; 5. 名医名家应用腰痛宁胶囊治疗腰椎间盘突出症等腰腿痛经验总结与分析; 6. 包括但不限于以上内容文章。

二、征文要求: 1. 来稿未公开发表,字数不低于3000字,请附单位介绍信,来稿不退; 2. 文章中涉及到的计量单位、实验数据等须采用法定标准方法表示; 3. 文题下署作者姓名、单位、通讯地址、邮编、联系电话等,请以Word形式投送电子稿件,不接受纸质投稿。

三、奖励办法: 由全国中医药界知名专家组成评审委员会,将评出一等奖1~2篇,每篇奖励5000元; 二等奖5~10篇,每篇奖励4000元; 三等奖10~15篇,每篇奖励3000元; 优秀奖若干篇,每篇奖励价值500元的精美礼品一份。获奖者将获得由主办单位颁发的获奖证书、奖金或礼品,获奖文章达到刊用标准者将在《中医杂志》等期刊上发表,其他获奖文章达到标准者将在《中医杂志》增刊发表,并赠送样刊1册。评选结果将在颈复康药业集团有限公司官网、《中医杂志》《中国医药报》《中国中医药报》等媒体上公布。主办单位将邀请部分获奖者免费参加颁奖大会及学术交流会与知名专家现场交流。颁奖大会具体时间、地点另行通知。

本次征文不收取任何费用,来稿请于2019年12月31日前发至邮箱: jtcn@163.com。联系地址: 北京市东直门内南小街16号中医杂志社,联系人: 22号编辑,邮编: 100700,电话: (010) 64035632。