

临床试验常见方案违背及预防和减少措施的探讨

姚杉

海南橘井泉香供应链管理服务有限公司 海南海口

【摘要】目的 通过挖掘预防和减少方案违背的措施，有效提高临床试验数据的可靠性，提升临床试验项目的整体质量；**方法** 总结稽查中出现的方案违背，并分析其原因，找到相应的预防和减少方案违背的措施，进一步提升临床试验的质量；**结果** 通过分析临床试验中的方案违背及其原因，发现多数方案违背可以有效预防和减少，提高临床试验参与各方的依从性就是一种重要的措施；**结论** 临床试验数据的真实和可靠是保证临床试验质量的关键，通过分析影响数据可靠性的常见方案违背及其原因，提出相应的预防和减少方案违背的措施，临床试验的质量有望得到更好的改善和提升。

【关键词】 临床试验；方案违背；原因分析；预防措施；减少措施

【收稿日期】 2024年11月12日 **【出刊日期】** 2024年12月20日 **【DOI】** 10.12208/j.imrf.20240013

Discussion on common protocol violation in clinical trials and its prevention and reduction measures

Shan Yao

Hainan Jujingquanxiang Supply Chain Management Services Co., Ltd. Haikou, Hainan

【Abstract】Objective By digging measures to prevent and reduce protocol violations, the reliability of clinical trial data can be effectively improved and the overall quality of clinical trial projects can be improved; **Methods** Summarize the protocol violation in the inspection, analyze its reasons, find the corresponding measures to prevent and reduce the protocol violation, and further improve the quality of clinical trials; **Results** By analyzing the protocol violations in clinical trials and their causes, it is found that most protocol violations can be effectively prevented and reduced, and improving the compliance of all parties involved in clinical trials is an important measure. **Conclusion** The authenticity and reliability of clinical trial data is the key to ensure the quality of clinical trials. By analyzing the common protocol violations that affect the reliability of data and their causes, the corresponding measures to prevent and reduce protocol violations are put forward, and the quality of clinical trials is expected to be better improved and promoted.

【Keywords】 Clinical trials; Protocol violation; Cause analysis; Preventive measures; Reduction measures

临床试验，指以人体（患者或健康受试者）为对象试验，意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、不良反应，或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，以确定药物的疗效与安全性的系统性试验^[1]。方案违背，是指对伦理委员会审议批准的临床试验研究方案的所有偏离，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^[2]。随着临床试验数量的快速增长，对临床试验的质量也提出了更高的要求。通过稽查工作，

规范临床试验过程，预防和减少临床试验中的方案违背，才能保证临床试验产生的数据和结果更加科学、真实、可靠。

1 临床试验常见方案违背及原因分析

1.1 受试者不符合纳入标准或符合排除标准

纳入与排除标准是临床试验筛选受试者能否参加临床试验的决定性因素，为了使临床试验能够顺利、有序的开展，研究者应当依据临床试验方案中的入排标准，纳入符合全部纳入标准并且不符合任何一条排除标准的受试者。在稽查工作中，发现一

作者简介：姚杉（1986-），女，汉族，籍贯北京市丰台区，硕士研究生，主管药师，研究方向：药物临床研究、药物临床研究质量保证。

些常见的误纳情形，比如，ALT 和/或 AST 超过正常值上限属于排除标准，但被误纳进入临床试验，ALT 和/或 AST 是肝功能指标，超过正常值上限反映肝功能异常，服药后影响药物代谢，增加身体毒性反应。再比如，患者在外院的病历在本院系统中无法查询，研究者在询问患者病史时不够仔细，导致入组后才发现受试者违背了纳入标准^[3]。这些误纳情形都属于方案违背，研究者是责任主体，应当在纳入受试者的时候严格把关。

1.2 受试者知情同意书或知情过程不符合要求

获得受试者的书面知情同意是开展一项临床试验的首要条件，也是保护受试者安全与权益的重要措施，因此研究者应当对受试者进行充分知情。但在稽查工作中，仍然发现知情同意过程或知情同意书的签署不符合要求。比如，伦理委员会批准生效了新版知情同意书，但未出组的受试者未再次签署新版知情同意书，这种情形在稽查中出现频次比较高，应予以重视。再比如，筛选的时候，研究者为了节约时间，让受试者先做部分化验检查，然后再补上知情同意书，这种情形虽不多见，但严重违反 GCP 原则，损害受试者权益。以上这些情况都属于方案违背，研究者在知情过程中一定要加强 GCP 意识，严格遵守 GCP 原则。

1.3 受试者访视超窗或检查超窗

访视超窗或检查超窗是指受试者没有按照方案规定的要求在窗口期内到院访视或做相关检查。访视超窗通常伴随有检查超窗，在稽查中超窗问题有一定占比。

导致访视超窗的原因主要有：临床试验方案设计不合理，时间窗设计较窄；临床试验周期比较长，受试者需回院访视频繁；药物治疗效果不好，受试者身体状况欠佳；受试者在外地，路途遥远，回院访视不便；以及不可抗外力因素，如疫情、天气、地震等。访视超窗或检查超窗所造成的方案违背，会对临床试验数据的有效性及其可靠性产生影响，并最终影响整个临床试验的结果与质量。

1.4 受试者漏服药物或超剂量用药

在稽查工作中，漏服药物或超剂量用药是受试者药物使用不当中的主要方案违背。漏服药物是由于受试者没有在每天的同一时间服用药物，超剂量用药往往是受试者忘记已经服用药物而再次服药导致的。这些方案违背会对药物的临床试验评价产生影响。因为药物的治疗效果、不良反应、用药方案

等，都需要通过临床试验受试者的服药后产生的数据来评价药物，比如，I 期临床试验为制定给药依据提供方案，II 期临床试验为给药剂量提供方案，III 期临床试验进一步确证药物的安全性与治疗作用。因此，药物的评价指标贯穿整个临床试验，受试者提高服药的依从性，预防和减少药物使用不当的方案违背，显得更加重要。

1.5 受试者的合并用药存在禁忌用药情形

受试者使用试验用药品以外的任何药物都属于合并用药。当受试者患有身体其他疾病时，允许使用方案规定的且不影响试验参数的药物，属于允许使用的合并用药。但在方案允许之外，使用可能影响试验药物疗效的药物，属于禁止使用的合并用药。使用禁忌用药的原因有：有些疾病（如肿瘤疾病）病程长、病情复杂、合并用药多，受试者到外院或其他科室常规开药，不慎开具了方案禁止使用的合并用药；再比如，在临床试验期间，受试者发生不良事件，研究者为了保证受试者得到更好的妥善处理，使用了方案禁止使用的合并用药。在稽查工作中，使用禁止的合并用药的情形并不是很多，只要研究者更加依从方案，合并用药的方案违背会得到更好的控制。

1.6 符合退出标准的受试者未及时退出

在临床试验中，受试者的退出包括研究者决定的退出和受试者决定的退出。受试者决定的退出是指，受试者有权在试验的任何阶段随时退出临床试验而不会遭到歧视或者报复，其医疗待遇与权益不会受到影响^[4]。研究者决定的退出，受试者应当及时退出，退出情况主要有：受试者发生严重不良反应、受试者化验指标显著异常、受试者出现并发症、受试者使用了方案规定禁止使用的合并用药等。

当受试者符合这些退出标准，而研究者没有及时让受试者退出的，属于方案违背。不仅影响受试者的安全与权益，同时影响研究数据与结果。因此，研究者应当熟悉试验方案及 SOP，密切关注受试者的身体状况，减少此类方案违背的发生。

1.7 受试者日记卡漏填或填写不规范

日记卡是受试者参加临床试验，发放给受试者用来填写服药记录的。因此，受试者日记卡成为临床试验的原始数据，是临床试验的第一手资料，应该是准确、完整、可读的。但稽查工作中发现，受试者日记卡漏填或填写不规范常常发生。分析其原因主要有，申办者方面，日记卡设计考虑不周全，

特殊情况未在日记卡中体现，或日记卡设计过于复杂，填写不便。研究者方面，研究者对受试者日记卡填写培训不充分，受试者没有掌握日记卡的正确填写规范。受试者方面，受试者年龄比较大，容易忘事，导致漏填，或者受试者的文化背景及受教育程度，对日记卡的填写理解不到位。因此，此类方案违背应尽可能预防和减少，保证临床试验的原始数据，能够更加准确的反映试验药物的安全性和有效性的试验结果。

1.8 严重不良事件漏报或未及时上报

自受试者签署知情同意书到末次访视期间收集严重不良事件（SAE）。若受试者发生 SAE，研究者必须在获知 SAE 的 24 小时之内报告给申办者。申办者收到 SAE 后，判断是否为可疑且非预期严重不良反应。申办者应当将可疑且非预期严重不良反应快速报告给参加临床试验的所有研究者、临床试验机构、伦理委员会以及药品监督管理部门和卫生健康主管部门。严重不良事件报告是临床研究中保护受试者安全的重要措施，也是评价干预措施安全性的重要数据^[4]。因此，由研究者导致的获知受试者 SAE 时间滞后，以及申办者导致的未及时上报等问题，应当尽量予以避免以减少此类方案违背的发生。

1.9 生物样本的采集和处理不符合要求

生物样本的采集与处理是生物等效性临床试验的重要环节。在生物等效性临床试验中，采血超窗是生物样本采集最主要的方案违背。采血超窗主要的原因是，临床试验方案中采血点设计的时间窗比较窄，通常只有 1-2 分钟，如果遇到受试者血管比较细比较深，采血困难导致采血超窗。生物样本的处理同样重要。实际操作过程中常出现样本静置时间超窗，样本处理时间超窗，离心力、离心时间与方案或生物样本处理 SOP 不符等情况^[5]。临床试验生物样本的采集与处理，既关系着受试者的安全性，也关系着临床试验数据结果的真实性与准确性。因此，临床试验各方都应为规范生物样本的管理做出努力。

1.10 药物的储存存在不符合要求情况

试验用药物的使用贯穿整个临床试验，因此保障药品的质量就是保证受试者的安全与权益。试验药物在 GCP 药房储存过程中，出现的药品超温问题，是稽查中发现的较为常见的方案违背。在药物临床试验中，GCP 药房要根据不同药品的储存要求对药品进行储存，有些药品需要在 2-8 摄氏度的冰箱中

保存。冰箱储存药品的风险在于超温问题的发生，常见的超温原因主要有：冰箱开门时间过长；停电；冰箱故障。冰箱开门时间过长是由接收及摆放药品、拿取药品时，开启冰箱门的时间过长导致。停电往往是由于医院电路老化、检修等原因造成。这些超温问题及原因可直接导致药品超温问题发生，因此保障受试者用药安全，完善药品管理方法，是根本的要求。

2 临床试验常见方案违背的预防和减少措施

2.1 提高研究者依从性

2.1.1 严格遵守试验方案

临床试验方案是研究者开展临床试验的依据，研究者必须严格遵守伦理委员会批准的试验方案开展临床试验。为了保证研究者更好的依从试验方案，研究者应当在繁忙的临床医疗工作之余，尽可能的熟悉试验方案，以减少临床试验实施过程中的偏差。此外，研究者也可以参与到试验方案的设计中，让研究者结合临床实际工作，完善试验方案的可操作性，从而提高临床试验方案的依从性。

2.1.2 严格遵守试验 SOP

标准操作规程（SOP），是为了更加均一的完成临床试验而制定的统一、详细、标准的试验操作步骤。每个项目的 SOP 都是依据 GCP 法规及其他临床试验相关法规编写而成，是研究者开展临床试验的执行标准。研究者的任何不履行 SOP 的操作，都有可能造成临床试验的方案违背，进而影响试验数据的可靠性。因此，研究者应当严格遵守试验的 SOP，减少临床试验过程中的误差，保证临床试验数据的真实、可靠。

2.1.3 加强研究者培训

研究者是实施临床试验并对临床试验质量及受试者权益和安全负责的试验现场负责人^[1]。因此，研究者在临床试验工作中承担着大量的具体工作。为了保证临床试验的质量，提高研究者依从性，应当加强研究者的培训。研究者的培训包括：启动会培训、专项培训以及外派培训。项目启动培训应当受到重视，启动培训上要明确授权分工、熟悉试验过程、对试验方案的疑问进行解决等。专项培训由临床试验机构组织，培训包括：GCP 法规培训、不良事件相关内容培训等。外派培训是与其他医疗机构的研究者互相学习交流的好机会。研究者应当重视试验的相关培训，不断提升 GCP 意识，高质量的完成临床试验。

2.2 提高受试者依从性

2.2.1 尽量筛选出依从性较好的受试者

在临床试验早期,研究者筛选受试者是根据试验方案的纳入与排除标准,如果研究者筛选受试者能同时考虑受试者的个人因素与环境因素,将筛选出依从性较优的受试者。影响受试者依从性的个人因素主要包括:文化背景、年龄因素、经济条件、有无不良嗜好。文化背景影响受试者对临床试验的理解程度,年龄较大的受试者容易忘记服药或服药困难。环境因素主要包括:居住地的远近、亲戚家属的影响。受试者居住地距离研究中心比较远或者在外地,很大程度上会由于路途遥远、恶劣天气、疫情等因素错过访视期或脱落。亲戚家属的观点对受试者产生的不正确引导或者负面情绪也是影响受试者依从性的因素。因此,如果研究者在筛选受试者的时候,能够综合全面的考虑受试者的纳入条件,对于提高受试者依从性,减少临床试验过程中的方案违背起到重要作用。

2.2.2 增强受试者对临床试验的信心

受试者依从性贯穿了整个临床试验,增强受试者对临床试验的信心,能在很大程度上提高受试者依从性,从而提高整个临床试验的质量。增强受试者对临床试验的信心,可以从以下几个方面做出努力:研究者对受试者充分知情,让受试者清楚自己可以在保证安全与权益的情况下完成试验;帮助受试者对试验药物及治疗全过程有清晰的认识,以增强对试验的信心;对受试者及其家属进行依从性教育,让受试者了解遵从医嘱的重要性。通过这些努力,可以增强受试者对临床试验的信心,受试者依从性有望得到显著提升。

2.2.3 提高受试者服药依从性

在临床试验中,试验药物能否被准确的评价,首先取决与能否被正确的服用。因此,受试者服药的依从性成为临床试验的关键。可以从以下几个方面着手提高受试者服药依从性。药物不良反应会导致受试者产生不适,研究者提前充分告知药物会引起的不良反应及处理方法,受试者适当的心理准备会有效提高服药依从性。药物的设计也明显影响受试者服药依从性,比如:药物太苦、服药次数频繁、注射给药产生疼痛等。申办方应尽可能通过调整药物的剂型、剂量、给药途径等来改善受试者的服药依从性。

2.2.4 护理干预提高受试者依从性

研究护士是临床试验研究团队的一份子,通过干预受试者的护理参与到临床试验中。I期临床试验是研究护士参与度最高的试验,他们通过对受试者采集血样、饮食管理、生活安全管理以及心理护理,来体现护理干预对提高受试者依从性的必要性。I期临床试验中对受试者血样采集频繁,研究护士对受试者穿刺时减轻疼痛以及穿刺后的护理很重要。I期临床试验中,研究护士与受试者接触的机会比较多,研究护士应当重视受试者的心理状态,多进行积极地沟通,当受试者心理有波动的时候,多进行心理疏导。因此,研究护士通过积极的态度、严谨的工作对受试者进行护理干预,对临床试验受试者依从性起到了重要的辅助作用。

2.3 提高研究团队依从性

2.3.1 申办者

申办者是负责临床试验的发起、管理和提供临床试验经费的个人、组织或者机构^[1]。因此,申办者是提供临床试验方案和试验用药物的第一责任人。在制定临床试验方案方面,申办者应当组织召开方案讨论会,听取研究者等多方建议,完善试验方案的可操作性,制定更加严谨的入排标准、更加合理的访视频率、不漏查重要的化验指标等。在试验用药物方面,申办者应当保证药物的包装及标签清晰完整,包装内药物数量准确,盲法试验中,做到试验药物与安慰剂外观一致,研究者与受试者都无法辨认,达到双盲的目的。因此,申办者应当担负起从发起者就把控好临床试验质量的责任人。

2.3.2 临床试验机构

质量管理是临床试验机构的核心工作。临床试验机构通过对临床试验全过程的监管来达到规范试验项目质量的目的。规范临床试验质量,可以着重关注:培训、召开启动会、机构质控。培训方面,临床试验机构应当重视并积极组织 GCP 定期培训、专题培训及外派培训。临床试验机构组织召开启动会,应当对启动会做好充足的准备。启动会的成功召开,是临床试验的良好开端,预示着临床试验项目可以正式开始入组受试者。临床试验机构应当在既往流行的三级质控或二级质控模式下,探索并制定出一套适应自己机构的,且科学可行的质量控制体系,以保证临床试验高质量的完成。

2.3.3 GCP 药房

试验药物的质量管理,关系着受试者的用药安全。超温问题时有发生且最为常见,因此预防和减

少超温问题的对策成为试验药物管理的关键。相应对策有：增加手机报警功能，绑定药物管理员手机号，设置逐级报警，如果发生超温，软件会通过微信公众号自动发送报警信息到相关人员手机上^[6]。再者，增加备用冰箱，当储存试验药物的冰箱出现故障时，及时将试验药物转移到备用冰箱中。此外，还应当建立药品超温事件应急处理预案，有针对性的解决超温事件，将超温问题给试验药物带来的影响降到最低。

2.3.4 临床研究监查员（CRA）

CRA 是申办者和研究者之间的主要交流纽带，负责监督和报告临床试验的进度和核对试验数据，是顺利完成临床药物试验的重要保障^[7]。首先，应当对 CRA 的资质严格把关，对 CRA 进行一定的考核，对于缺乏专业知识以及法规意识的 CRA 不予以任用。其次，严格要求 CRA 的更换频率，一旦临床试验入组开始，就要求试验过程中对于更换 CRA 的次数进行限制。再次，对于入组速度快，入组例数多，试验复杂程度高的试验项目，应要求 CRA 加大监查频率。通过对 CRA 提出的要求，使监查工作能够在临床试验中切实发挥作用。

2.3.5 临床研究协调者（CRC）

CRC 作为研究者的助手，在研究者的授权下，进行非医学判断的相关工作，在临床试验过程中发挥着越来越重要的作用。但 CRC 流动快的问题，导致了临床试验项目交接不清楚，前期未及时解决的问题不断积累的情况时有发生，因此，应当要求与限制临床试验中 CRC 的更换次数。其次，CRC 应当尽职尽责的协助研究者做好受试者的随访工作，与受试者保持联系，提醒受试者按时随访及相关检查，提高受试者的依从性。

3 结语

临床试验的专业性及规范性对临床试验提出了很高的要求。临床试验过程中，方案违背不可避免，但通过稽查频率的增高，方案违背例次也不断减少，

临床试验的质量也得到显著提升。稽查对于研究团队的及时反馈起到积极的作用的同时，也对提高研究者依从性、受试者依从性以及整个研究团队的依从性给出了建议和方向。因此，面对临床试验的高复杂程度，保护受试者权益以及临床试验数据的真实、可靠成为临床试验各方共同努力的目标。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范[S].2020.
- [2] 国家药品监督管理局,药物临床试验伦理审查工作指导原则[S].2020.
- [3] 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(13):1554-1558.
- [4] 李庆娜,陆芳,高蕊. 临床研究不良事件报告标准及报告质量探讨[J].中国药物警戒,2015,12(5):302-304.
- [5] 谢江川,谢林利,马攀,等. 药物临床试验中生物样本管理常见问题及措施建议[J].中国药房,2024,35(05):524-528.
- [6] 叶红杏,武谦虎,吴玉华,等. 某医院临床试验机构试验用药品中心药房化集中管理模式的探索与构建[J].抗感染药学.2019,1690(4):648-650.
- [7] 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.

版权声明：©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS