

2010—2019年某CRO公司药物临床试验项目盲态审核中方案偏离的相关数据分析^Δ

董玉君*, 王 蓉, 余秋钰, 程国华[#](暨南大学药学院, 广州 510632)

中图分类号 R951;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)17-2065-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.17.04

摘要 目的:研究方案偏离对药物临床试验结果的影响,为提高药物临床试验的质量管理水平提供参考。方法:收集广州某合同研究组织(CRO)公司2010—2019年药物临床试验的盲态数据审核表,分析方案偏离总体特征、“722公告”(指国家食品药品监督管理总局2015年7月22日发布《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》)前后的方案偏离情况以及方案偏离对全分析集(FAS)人群划分的影响,并提出相应建议。结果:最终纳入45个试验项目,涉及454个中心、14 304例病例和5 562例次方案偏离。最常见的方案偏离类型依次是超窗、违背纳入与排除标准、脱落,分别占方案偏离的36.88%、20.71%、18.43%。不同试验分期和不同药物类型的项目发生方案偏离的程度无统计学意义($P>0.05$),而“722公告”前后不同阶段项目发生方案偏离的程度有显著性差异($P<0.05$);“722公告”后的超窗、违背纳入与排除标准和服药依从性的偏离发生率有所升高。发生方案偏离的病例有82.07%可以进入FAS,纳入FAS且未进入符合方案集(PPS)的人群占总体偏离人群的53.99%,其中脱落、合并用药偏离分别占19.51%、4.29%,服药依从性偏离的人群均未进入PPS。结论:脱落、违背纳入与排除标准、超窗是造成临床试验方案偏离的主要因素。“722公告”对药物临床试验人员的质量管理意识的提高起到了一定的促进作用。建议应选择恰当的统计方法控制偏倚,从试验设计、人员培训及机构管理建设各方面加强药物临床试验质量管理,减少方案偏离的发生。

关键词 方案偏离;药物临床试验;盲态审核;质量管理

Data Analysis on Protocol Deviation in Blind Review of Drug Clinical Trials of a CRO Company from 2010 to 2019

DONG Yujun, WANG Rong, YU Qiutian, CHENG Guohua (College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the effects of protocol deviation on the results of clinical trials, and to provide reference for rising the quality management of drug clinical trials. **METHODS:** Blind data review forms for clinical trials of a contract research organization (CRO) company in Guangzhou from 2010 to 2019 were collected to analyze general characteristics of protocol deviation, the situation of protocol deviation before and after the “722 announcement” (*Announcement on Carrying Out Self-inspection and Verification of Drug Clinical Trial Data* issued by CFDA on July 22, 2015) as well as the effects of protocol deviation on full analysis set (FAS) population division. The suggestions were put forward. **RESULTS:** A total of 45 trials were included, involving 454 centers, 14 304 disease cases and 5 562 cases of protocol deviation. The most common types of protocol deviations were over-window, violation of criteria of the inclusion and exclusion, and drop-out, which accounted for 36.88%, 20.71% and 18.43% respectively. There was no statistical significance in protocol deviation degree of clinical trials with different stages or drug types ($P>0.05$); there was significant difference in the degree of protocol deviations in clinical trials with different stages before and after the “722 announcement” ($P<0.05$); the incidence of deviations from over-window, violation of criteria of the inclusion and exclusion, and medication compliance had increased after the “722 announcement”; 82.07% of cases with protocol deviations could enter FAS, and the population who included in FAS but did not enter per protocol set (PPS) accounted for 53.99% of the total deviation, of which deviations from drop-out and combined medication accounted for 19.51% and 4.29% respectively. All cases with deviation from medication compliance did not enter PPS. **CONCLUSIONS:** Drop-out, violation of criteria of the inclusion and exclusion, and over-window are the main factors that cause clinical trial protocol deviations. The “722 announcement” played a certain role on improving the quality management awareness of the personnel in drug clinical trial. Appropriate statistical methods should be selected to control bias, and to strengthen the quality management of drug clinical trials

^Δ 基金项目:广东省省级科技计划项目(No.2015B090901053)

* 硕士研究生。研究方向:药物临床试验管理。电话:020-85223869。E-mail:302959184@qq.com

[#] 通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:药物临床试验管理。电话:020-85223869。E-mail:ghcheng661203@126.com

and reduce protocol deviations, by paying attention to trial design, staff training, institutional management and construction.

KEYWORDS Protocol deviation; Drug clinical trial; Blind review; Quality management

任何有意或无意偏离或违反《药物临床试验质量管理规范》(GCP)或试验方案的行为被称作方案偏离(Protocol deviation)或方案违背(Protocol violation)^[1]。当方案偏离积累到某种程度时将会影响试验的有效性和安全性评价结果。盲态审核是临床试验数据管理的关键步骤,是数据管理与统计分析衔接的桥梁^[2]。试验结束到揭盲之前,主要研究者、医学总监、生物统计学家、数据管理员和申办者会在盲态的情况下对数据质量进行核对评估,对偏离方案的人群是否进入全分析集(Full analysis set, FAS)、符合方案集(Per protocol set, PPS)、安全性分析集(Safety set, SS)进行讨论,以便确定统计分析计划^[3]。对盲态审核中方案偏离情况的分析和评价是研究结果科学可靠的必要保证。

为保证临床试验数据的真实性、可靠性和完整性,国家食品药品监督管理局(CFDA)于2015年7月22日发布了《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》(以下简称“722公告”)^[4],该公告规定已申报生产并且待审的新药申请以及相关药物临床试验项目均需申请人对临床试验数据进行自行检查。这是我国临床试验数据核查理念变革的关键节点,代表着我国药企、合同研究组织(Contract research organization, CRO)与药物临床试验机构将积极推动临床试验的合规性。为了解我国临床试验管理中常出现的问题,进一步完善我国药物临床试验法规与指导原则,本研究以某CRO公司的盲态数据审核表中临床试验项目的试验分期、药物种类、所处“722公告”前后时期作为分类标准,归纳项目所出现的偏离类型,分析偏离方案中的人群划分情况。通过偏离类型、方案偏离的差异性及对试验结果的影响分析,反映临床试验质量控制中存在的问题,提出改进措施,为药物临床试验的质量管理提供参考,促进临床试验高质量地完成。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集广州某CRO公司2010—2019年完成药物临床试验项目的盲态数据审核表。由于I期临床试验主要为药动学(PK)或药效学(PD)分析,偏离情况与其他分期差异较大,不易于合并分析,故本研究不纳入I期临床试验项目。

1.2 研究方法

1.2.1 收集试验项目基本信息 收集项目的临床试验分期、药物类型、试验时间、病例数、中心数等信息。本研究中的不同临床试验分期包括II、III、IV和未分期临床试验,不同药物类型包括中药、化学药及生物制品;另外以“722公告”为时间节点,将试验项目分为“722公告”前结束的项目(以下简称“722公告”前)、“722公告”前启

动且“722公告”后完成的项目(以下简称跨越“722公告”)和“722公告”后启动的项目(以下简称“722公告”后)三个阶段。

1.2.2 分析项目方案偏离总体特征 按照盲态数据审核表的方案偏离情况进行划分,定义超窗、违背纳入与排除标准、脱落、合并用药、未完成相应检查、服药依从性等不同方案偏离的类型。将参加试验的受试者的偏离情况进行分析、归类、量化、统计,将结果记录于数据提取表中。方案偏离的类型定义见表1。

表1 方案偏离的类型定义

Tab 1 Definition of protocol deviations types

方案偏离类型	定义
超窗	受试者的随访日期不在规定的时间窗内,访视/检查超窗
违背纳入与排除标准	受试者不符合入组标准,或者符合排除标准
脱落	受试者因外界原因如搬家、外出工作或者家人不同意等,不能按时随访而导致失访和退出
合并用药	使用了方案中的违禁用药或者合并使用影响疗效判定的药物
未完成相应的检查	方案中要求的检查没有完成,涉及疗效指标和安全性的指标漏查导致数据缺失
服药依从性	受试者未按照方案用药,包括不按时服药、漏服药、误服药

1.2.3 分析“722公告”前后的方案偏离情况 对“722公告”前后的方案偏离情况进行亚组分析,比较“722公告”前、跨越“722公告”和“722公告”后三个阶段的项目所发生的方案偏离情况。

1.2.4 分析方案偏离对FAS人群划分的影响 FAS是最大程度将入组的受试者都纳入统计分析的数据集,对于已经被分配随机号的受试者以最合理的方式最少地剔除,一般只有在发生重大方案违背、误纳、未服用过试验药物或随机分配后无任何观测数据的情况下才不纳入FAS^[5]。PPS是FAS中更加符合方案的病例。分析盲态数据审核表中方案偏离对FAS的影响以及方案偏离对纳入FAS的人群是否纳入PPS的影响,再结合方案偏离情况进一步分析对试验疗效结果的影响。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对所得数据进行分析。计数资料以率表示;通过集中趋势和离散趋势进行正态分布检验,非正态分布的计量资料以中位数与四分位间距 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。不同试验分期和试验时间所发生方案偏离的差异用多个样本比较的Kruskal-Wallis检验分析,不同药物类型发生方案偏离的差异用两样本比较的Mann-Whitney检验分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入项目的基本情况

通过归类分析,最终纳入45个符合条件的临床试验项目,共涉及454个中心、14 304例病例及5 562例次方案偏离。纳入研究的基本情况见表2[表中方案偏离指数代表每100个病例发生偏离的例次数,方案偏离指数=100×(偏离病例次数/病例数)]。

表2 纳入研究的基本情况

Tab 2 Basic information of the included studies

项目	分类	病例数	偏离例次	中心数	项目数	方案偏离指数 [M(P ₂₅ , P ₇₅)]	秩均值	χ^2	P	Z
试验分期	Ⅱ期临床试验	3 122	1 128	125	16	25.6(16.6,41.8)	22.53	4.197	0.241	
	Ⅲ期临床试验	7 097	2 404	223	20	30.5(15.4,52.3)	23.05			
	Ⅳ期临床试验	2 830	1 743	51	3	63.2(52.7,63.8)	36.33			
	未分期	1 255	287	55	6	19.0(12.8,37.2)	17.42			
药物类型	中药	5 730	1 986	179	19	23.8(17.9,32.3)	23.18	0.936	-0.08	
	化学药及生物制品	8 574	3 576	275	26	23.4(13.8,40.0)	22.87			
“722公告”前后	“722公告”前	9 134	2 561	271	30	19.1(13.5,32.0)	17.63	15.325	<0.001	
	跨越“722公告”	3 631	2 170	82	6	57.0(47.2,64.4)	36.00			
	“722公告”后	1 539	831	101	9	41.9(28.2,49.6)	32.22			

由表2可知,分别对不同临床试验分期、不同药物类型、“722公告”前后的偏离方案的差异性进行分析,结果显示,不同试验分期和不同药物类型的临床试验项目发生方案偏离的程度没有显著性差异($P>0.05$);“722公告”前、跨越“722公告”和“722公告”后临床试验项目的方案偏离指数的差异有统计学意义($\chi^2=15.325$, $P<0.001$),可认为三个阶段方案偏离的程度显著不同。

2.2 对盲态审核中临床试验方案偏离类型的总体分析

方案偏离常见类型的分布情况见表3。

表3 方案偏离常见类型分布

Tab 3 Type distribution of protocol deviations

方案偏离类型	例次	构成比,%
超窗	2 051	36.88
违背纳入与排除标准	1 152	20.71
脱落	1 025	18.43
合并用药	715	12.86
未完成相应的检查	470	8.45
服药依从性	149	2.68
合计	5 562	100

注:方案偏离情况的构成比=各类型方案偏离例次数/总体方案偏离例次数

Note: composition ratio of protocol deviations=the number of deviations from each type of protocol/the number of deviations from the overall protocol

由表3可知,临床试验中最常见的方案偏离类型依次是超窗、违背纳入与排除标准、脱落,分别占总体偏离情况的36.88%、20.71%、18.43%。

2.3 “722公告”前后偏离方案的亚组分析

以所处“722公告”前后时期为分类标准,对比“722公告”前、跨越“722公告”以及“722公告”后三个阶段方案偏离的分布情况,结果见表4。

由表4可知,“722公告”前后药物临床试验方案偏离情况的分布存在差异:跨越“722公告”期间的临床试验项目出现超窗偏离的比例高达51.01%，“722公告”后期开展的临床试验项目出现超窗、违背纳入与排除标准和服药依从性等偏离的比例均大于“722公告”前结束的试验项目所出现的情况。

表4 “722公告”前后方案偏离类型分布

Tab 4 Type distribution of protocol deviations before and after “722 announcement”

方案偏离类型	“722公告”前		跨越“722公告”		“722公告”后	
	例次	构成比,%	例次	构成比,%	例次	构成比,%
超窗	654	25.54	1 107	51.01	290	34.90
违背纳入与排除标准	549	21.44	392	18.06	211	25.39
脱落	664	25.93	230	10.60	131	15.76
合并用药	283	11.05	360	16.59	72	8.66
未完成相应的检查	361	14.10	58	2.67	51	6.14
服药依从性	50	1.95	23	1.06	76	9.14
合计	2 561	100	2 170	100	831	100

2.4 方案偏离对FAS人群划分的影响

本研究入选的项目中可纳入FAS的方案偏离有2 507例次,FAS中未进入PPS的方案偏离例次占53.99%,其中脱落、合并用药和服药依从性偏离例次分别占19.51%、4.29%和2.00%。而进入与未进入PPS的超窗和违背纳入与排除标准的方案偏离例次比例相当。方案偏离中纳入FAS中的PPS情况如表5所示。

表5 纳入FAS中的PPS的情况

Tab 5 Compositon of per protocol set in full analysis set

方案偏离类型	方案偏离总例次数	方案偏离纳入FAS例次数	纳入FAS构成比,%	方案偏离纳入FAS中的PPS			
				进入PPS		未进入PPS	
				例次	构成比,%	例次	构成比,%
超窗	875	847	27.72	422	13.81	425	13.91
违背纳入与排除标准	683	452	14.80	221	7.23	231	7.56
脱落	796	607	19.87	11	0.36	596	19.51
合并用药	227	157	5.14	26	0.85	131	4.29
未完成相应的检查	411	383	12.54	178	5.83	205	6.72
服药依从性	63	61	2.00	0	0	61	2.00
合计	3 055	2 507	82.07	858	28.08	1 649	53.99

3 讨论与建议

3.1 方案偏离类型的分析

超窗是临床试验中最常出现的问题,访视时间的延后或提前会引起高估或低估药物的疗效。根据超窗对试验结果的影响程度可分为严重超窗与轻度超窗两种类型:严重超窗是指受试者关键检查或访视日期远超出规定的时间窗口,会明确影响试验药物的有效性评价,如果涉及到主要疗效指标严重超窗的情况,最后会从FAS集中剔除;轻度超窗是时间窗在可容忍的范围内,依从性符合要求或非关键检查超窗,不影响有效性评价。超窗通常由受试者或者研究者依从性不佳引起^[6],如受试者对试验不配合、态度不重视或研究者对试验方案设计不恰当、不熟悉。本研究出现的超窗多由研究者间接造成,因此试验前应对研究者进行全方位的培训,增强研究者的GCP意识和对方案的熟悉程度,研究人员在访视前也需提前通知受试者。

违背纳入与排除标准也是临床试验中常出现的问题,多为研究人员对方案执行意识的薄弱导致误纳入,

以及由于纳入受试者病情较为复杂,在试验期间发生不可控的生理或病理变化引起。遵守纳入与排除标准、筛选合格的受试者是药物临床试验顺利开展的前提条件。筛选受试者时应去除病情过于复杂、可能影响疗效评价、不适合参与试验的人群,一般包括妊娠妇女、肝肾功能不全、对试验药物可能过敏或合并其他重大疾病等人群^[7-8]。方案执行前,研究者需对方案的科学性以及可操作性进行评估。在对临床监查员(CRA)和临床协调员(CRC)进行培训时,应重点强调纳入与排除标准,指出易违背的关键点,要求其严格按照方案执行,研究者及CRC需对相关结果认真核对,减少病例误纳入的可能性。在试验启动会上,还应向研究者强调试验操作应以方案要求为准,对试验过程中的疑问需及时记录并反馈给CRA或者项目组成员。

脱落为临床试验中较易发生的问题之一,可能会引起临床试验的疗效指标和安全指标缺失,产生结果偏倚。病例脱落与受试者的依从性存在较大的相关性。受试者常因外出打工、交通不方便、换工作、搬家、家人反对或怀疑试验药物的效果而要求退出或者失访。受试者的年龄、性别、受教育程度、性格、成长环境、病情程度不同,其对临床试验的依从性也会有所差异。研究者在筛选受试者时应多方面评估受试者的依从性,优先选择依从性良好的受试者;试验方案的设计方面,尽可能减少访视点,简化试验流程,增加方案的可操作性^[9]。CRA访视时要关注受试者的用药情况,通过查看病历报告、溯源医院信息系统、门诊开药信息,来确认合并治疗情况;一旦发现受试者合并使用方案禁止的其他药物,须及时记录,并报告方案偏离。

本研究表明,大部分偏离原因与质量保证和质量控制有关。在药物临床试验中,应加强第三方稽查、研究者监督、项目组成员质控及CRA的监查等,发生质量问题后及时采取纠正措施;对于多中心发现的问题应进行汇总分析,若项目存在共性问题,可对同类问题采取预防措施,降低同类型问题再次发生的概率。

3.2 方案偏离的差异性分析

“722公告”后,CFDA不断完善临床试验相关法律法规,颁布临床试验数据管理有关的指导规范与指南。在借鉴国际规范、技术指南并结合我国现状的基础上,CFDA于2016年发布《临床试验数据管理工作技术指南》《药物临床试验的生物统计学指导原则》《药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则》《临床试验的电子数据采集技术指导原则》,以确保药物临床试验数据的规范性、完整性和真实性。2017年6月1日,CFDA成为国际人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonization, ICH)成员,加入ICH是

国际对我国药品监管水平和能力认可的标志,也意味着对我国临床试验的质量提出了更高的要求^[10]。

本研究结果显示,“722公告”后,超窗、违背纳入与排除标准及服药依从性偏离情况的发生率升高,但这一趋势不代表“722公告”后开展的临床试验项目实际发生的偏离率较之前高。“722公告”核查公告的原则为自查纠错从宽、被查处处理从严、严惩故意造假、允许规范纠正,专家组成员需在此原则下开展现场检查工作,确保临床试验数据的真实、完整与可靠性,确保受试者的安全和权益受到保护。面对有史以来最严的数据核查要求,大部分项目被撤回或整改,以往被忽略的违背方案或者漏报的试验项目纷纷上报。跨越“722公告”阶段的项目正好面临整改阶段,方案偏离被发现并且上报的数量要高于“722公告”前开展的项目。可认为“722公告”政策出台后,研究者主动报告、自查等因素致使被发现并且上报的方案偏离更接近实际情况,发布药物临床试验数据核查公告后相关人员的GCP意识有所提升,对质量的控制更加规范,更加关注数据的真实性和完整性。

3.3 方案偏离对临床试验结果的影响

临床试验包括优效性、等效性和非劣效性临床试验,FAS和PPS常用于试验药物的疗效性分析,两者在不同的试验中所起的作用不同^[11]。由于FAS的分析结果比较保守,依从性差的受试者的加入可能导致药物疗效被低估,在优效性试验中宜采用FAS作为主要分析集。PPS可显示试验药物按规定使用的效果,相对于上市后的药物疗效,可能高估了实际疗效。在对等效性或非劣效性临床试验的再统计分析时,用FAS所得到的结果不一定保守,此时可以结合PPS的分析结果。

本研究发现,方案偏离的病例有82.07%可以进入FAS,进入FAS的人群主要存在超窗、脱落、违背纳入与排除标准、未完成相应的检查等偏离,该比例的偏离可能会导致最终疗效评估结果出现偏倚。纳入PPS的受试者需要满足以下要求:(1)服用药物的依从性需在方案要求的范围内,服药依从性一般为80%~120%;(2)可以获得受试者试验前后的关键数据,主要指标可以测定;(3)不会影响试验结果的轻度偏离方案者。不同项目的特征会使方案偏离程度的评价标准呈现差异,因此需要在盲态审核时共同讨论后考虑是否纳入分析集。本研究的项目中,服药依从性低的病例有63例,在盲态数据审核中这63例受试者都未纳入PPS,说明服药依从性会影响疗效评价。目前,服药的依从性计算常用服药天数算法^[12]和药片计数法^[13]。服药天数计算法下:服药依从性=(实际服药天数/理论服药天数)×100%;药片计数法下:服药依从性=(实际服药量/理论服药量)×100%。用药依从性过高或者过低可能引起治疗不足或

过量治疗影响药物的疗效,导致最后分析的结果偏离实际情况。因此,在招募以及知情阶段,项目成员应详细向受试者解释试验的目的、试验药物的基本情况、研究方案、试验流程、给药方案、临床观察、实验室检查、参加试验的潜在风险、补偿和赔偿等,使受试者在充分知情的前提下自愿参加临床试验,从而提高受试者服药的依从性。本研究偏离例次纳入FAS且未进入PPS的比例超过总体偏离比例的一半,但纳入FAS且进入PPS的偏离例次占总体偏离的比例也不小,其中超窗占13.81%。可见轻度超窗的病例,若不影响疗效评价是可以纳入FAS的。纳入FAS的人群中,有19.51%脱落和4.29%合并用药的偏离未能进入PPS,进入PPS的脱落和合并用药偏离仅占0.36%和0.85%,说明脱落、合并用药可能对药物临床试验的疗效评价产生较大影响,大部分脱落病例未完成疗效指标的采集即退出了试验。

本研究纳入FAS的违背纳入与排除标准偏离中,进入与未进入PPS的比例相近。大多数方案中规定对于违背纳入与排除标准而被误纳的病例应剔除,在实际操作中可能由于研究者的失误,在受试者已完成了全部试验流程出组后才发现其违背了纳入与排除标准,这种情况下病例是否需要被剔除掉,应由主要研究者、数据管理人员、统计分析人员等在数据审查会议时讨论决定。对于超窗、脱落、违背纳入与排除标准的病例,并非所有都应剔除,而应取决于该病例是否会影响结果的统计分析。有基线病情评价和试验期间进行过至少1次疗效或病情评价的病例,按照意向性治疗(Intention-to-treat, ITT)原则,可以把最后一次疗效观察值结转作为对主要指标缺失值的估计纳入FAS。ITT是以最初的治疗意向为基础,无论受试者是否接受治疗,最终都纳入到分配组中进行疗效分析的方法。该原则强调,只要是参与了随机分配的病例,都应当纳入结果的统计分析^[6]。对于已完成方案中所有访视的疗效指标采集的病例,尽管由于脱落导致安全性数据未采集,但由于不影响主要疗效评价,仍可纳入PPS。

脱落或未完成相关检查均可能导致临床试验观测指标无法获取,在某种程度上引起统计分析结果偏倚^[4]。当缺失达到一定比例时,会对临床试验结果的可信度造成影响。临床试验中应运用统计方法对缺失数据的影响进行校正,以达到偏差最小化^[15-16]。缺失数据常用的分析方法主要为完成者数据集分析法或简单数据填补机制法^[17],这两种分析方法更适用于低脱落率和组间差异小的情况。除此之外,应当根据数据脱落的特点选择适当的处理方法和分析模型,必要时进行敏感度分析以验证结论的稳健性^[18]。

4 结语

在临床试验的执行阶段,会出现各种各样的方案偏离。本研究通过分析总体偏离类型、“722公告”前后方案偏离的差异性及方案偏离对人群划分的影响,发现临床试验方案偏离产生的原因与质量管理有密切的联系。为减少超窗、脱落和违背纳入与排除标准等偏离的发生,提高试验结果统计的准确性和可靠性,研究人员应重视试验的前期设计,适当简化程序,加强研究人员和CRA/CRC对方案、GCP、药物临床试验相关法规和技术指南、相关标准操作规程以及项目具体环节的培训,提高各方依从性。在试验开始前应结合方案尽可能全面地列出可能发生的偏离,并说明预期偏离对分析病例和数据造成的影响,以采取对应的预防措施减少试验过程中偏离的发生。面对已发生方案偏离的数据,需综合考虑选取合适的统计方法进行分析。同时,合同研究组织和临床研究机构也需不断强化内部质量控制与完善内部管理模式,全面提升对临床试验数据的质量管理水平。

本研究是国内首个对临床试验盲态审核阶段的方案偏离以及“722公告”前后偏离差异性进行详细分析的研究,反映了药物临床试验中存在的方案偏离问题和我国法律法规对临床试验的约束规范作用,并探索了方案偏离对临床试验质量的影响,对此提出了可行的预防和解决措施,以期为我国药物临床试验组织机构和研究人员以及法律的完善提供指导和参考。由于不同组织机构对方案偏离的归类标准存在差异,因此归类分析上存在一定困难。本文选取具有代表性的某CRO公司对其试验数据进行研究,其归类标准的统一使得数据合并分析具有可行性。虽然样本数量存在一定局限性,但本研究反映出的方案偏离情况对临床试验质量管理的提高仍具有参考价值,并可为临床试验人员提供新的监管思路。为得出更具广泛参考价值的结论,建议后期可补充更多IV期项目、“722公告”后完成的以及具有统一归类标准的项目进行分析。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 药物临床试验质量管理规范[S]. 2003-08-06.
- [2] 于永沛,姚晨. 数据盲态核查对数据质量的作用[J]. 药学报, 2015, 50(11): 1498-1501.
- [3] International Conference on Harmonization. *Guidance for industry: e9 statistical principles for clinical trials*[S]. 1998-02-05.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告[EB/OL]. (2015-07-22) [2020-03-02]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2182/299803.html>.

江苏省不同规模药品生产企业药物警戒工作现状对比研究^Δ

王佳域^{1*}, 柳鹏程², 陈巧云³, 李明¹, 黄倩倩¹, 陈锦敏², 孙骏^{1#}(1.江苏省药品不良反应监测中心, 南京 210002; 2.中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198; 3.江苏省药品监督管理局, 南京 210000)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)17-2070-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.17.05

摘要 目的:研究江苏省大、中、小型药品生产企业的药物警戒工作现状,为不同规模企业的药物警戒工作开展提供参考。方法:通过问卷调查及检索相关网站,对江苏省内108家企业的药物警戒工作现状进行考察,调查不同规模企业的药物警戒情况(组织机构、人员及培训、药物警戒文件、计算机系统)、药品安全性监测情况(个例报告、定期安全性更新报告、上市后安全性研究)和药品风险管理情况(信号管理、风险管理计划、风险控制措施、药品安全性沟通),并分别提出建议。结果与结论:不同规模企业在组织机构设置(独立设置专门机构)方面无显著差异($P=0.60$),大部分企业在独立设置药物警戒专门机构上的比例均不足五成,在人员及培训(负责人专职情况、专职人员数、其中医学及临床药学类人员数)、文件(制定培训管理制度、委托管理与重点监测相关规程)和计算机系统3个方面存在显著差异($P<0.05$);不同规模企业在个例报告的主要收集途径上无显著差异,但大型企业2019年自主报告数量($P<0.01$)、针对定期安全性更新报告设有质量控制流程的比例($P=0.01$)、近5年开展过上市后安全性研究的比例($P<0.01$)均显著高于中、小型企业;大型企业(70.00%)和中型企业(84.38%)认为“缺乏技术指导原则”是影响信号管理的重要因素的比例高于小型企业(53.57%)($P=0.01$);大型企业(60.00%)和中型企业(50.00%)在近5年内开展过风险管理计划的比例高于小型企业(30.36%)($P=0.04$);大型企业(50.00%)在近5年内采取过说明书修订措施的比例高于中型企业(37.50%)和小型企业(25.00%)($P=0.05$);大型企业(70.00%)和中型企业(59.38%)针对药店药师实施沟通活动的比例高于小型企业(32.14%)($P<0.01$)。整体而言,大型企业在药物警戒体系、药品安全性监测、药品风险管理等方面优于中、小型企业。大型企业在主动开展风险管理计划方面、中型企业在专职负责人方面、小型企业在药物警戒体系等方面均有一定程度欠缺。因此,笔者建议大型企业以有效管控品种风险为目标,主动加强风险管理;中型企业继续提升主体责任意识,加强药物警戒工作的资源投入力度;小型企业应切实提高重视程度,重点改善药物警戒体系及具体工作的合规性。

关键词 药物警戒;药品上市许可持有人;药品生产企业;企业规模;现状

- [5] 国家食品药品监督管理总局.药物临床试验的生物统计学指导原则[S]. 2016-06-01.
- [6] 王晓霞,李育民,高瑾,等.药物临床试验中受试者的依从性问题研究[J].中国药物与临床,2009,9(6):507-508.
- [7] 张强,蒙萍,单爱莲.关于药物临床试验方案中纳入、排除标准的若干思考[J].中国临床药理学杂志,2017,33(2):99-101.
- [8] 李雪迎.临床实验设计三要素之研究对象[J].中国介入心脏病学杂志,2014,22(5):317.
- [9] 陈国霞.浅谈新药临床试验中受试者依从性的管理[J].中国民族医药杂志,2016,22(3):55-56.
- [10] 郭薇,谢林利,曹丽亚,等.加入ICH对我国药物临床试验机构工作的影响和思考[J].中国药房,2019,30(11):1445-1448.
- [11] 李雪迎.临床试验研究统计学设计方法简述-优效性设计、等效性设计以及非劣效性设计[J].中国介入心脏病学杂志,2014,22(8):482.
- [12] LESAFFRE E, DE K. Estimating the power of compliance-improving methods[J]. *Control Clin Trials*, 2000, 21(6):540-551.
- [13] URQUHART DJ. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 1994, 27(3):202-215.
- [14] 张抗,李文元,冯硕,等.临床试验中脱落、退出和失访病例的统计学处理和报告规范[J].中医杂志,2016,57(14):1204-1207.
- [15] CRUTZEN R, VIECHTBAUER W, KOTZ D, et al. No differential attrition was found in randomized controlled trials published in general medical journals: a meta-analysis[J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(9):948-954.
- [16] VAN DLM, LORENZ TJ. Addressing missing data in clinical trials[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(2):113-117.
- [17] 衡明莉,陈丽嫦,王骏.临床试验中缺失数据处理方法研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(22):2948-2952.
- [18] 张念先.临床试验常用缺失数据处理方法的局限性分析[J].中国新药与临床杂志,2009,28(9):659-662.

Δ 基金项目:江苏省食品药品监督管理局科研项目(No.20170103);中国药科大学“双一流”学科创新团队建设项目(No.CPU2018GY43)

* 副主任药师,硕士。研究方向:药品不良反应监测与评价。电话:025-83209394。E-mail:714390593@qq.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:药品不良反应监测与评价。电话:025-84543855。E-mail:574278909@qq.com

(收稿日期:2020-04-08 修回日期:2020-07-03)

(编辑:刘明伟)