



药物临床试验违背方案影响因素模型构建

陈仙萍¹, 张静², 汪卓赞¹, 鲁超^{1,3}

1. 安徽医科大学第二附属医院管理教研室, 2. 科研部, 安徽 合肥 230601; 3. 安徽理工大学医学院, 安徽 淮南 232001

摘要:为深入探究影响药物临床试验违背方案发生的因素,以扎根理论为基础对安徽省某大型综合医院2017—2019年药物临床试验违背方案记录进行整理分析,构建药物临床试验违背方案影响因素模型。结果显示,“药物临床试验风险预控”与“药物临床试验前提基础”对违背方案的发生存在显著影响。建议提升研究环境资源条件,加强研究者及研究团队相关培训,合理设计研究方案。建立安全监测系统,完善不良事件报告处理机制,引导研究人员道德伦理意识观念深层转变,为减少临床试验违背方案的发生,控制药物临床试验质量提供一定的思路和建议。

关键词:扎根理论;违背方案;影响因素

中图分类号:R-052

文献标志码:A

文章编号:1671-0479(2021)04-361-005

doi:10.7655/NYDXBSS20210410

药物临床试验是新药研发的重要组成部分,我国药物研发产业在医药卫生政策的支持下发展迅猛,试验项目数量逐年增加。2017年国家食品药品监督管理总局《关于开展药物临床研究数据自查核查工作报告》指出,方案违背是制约药物临床试验质量发展的重要环节,并引起了学者们的广泛关注。但现阶段药物临床试验中违背方案研究多采用定量分析探索并提出解决策略。而本篇以质性研究为切入点,在扎根理论的基础上运用质性分析方法建立模型探寻影响因素,制定有效防范策略,为保证我国药物临床试验质量,推动我国新药研发强国战略的进一步发展提供建议。

一、文献回顾

药物临床试验是新药研发的重要组成部分,主要是指研究者对受试者进行有意识的药物行为干预,根据试验结果确定试验药物的安全性和有效性,为新药的审评和批准上市提供重要依据。18世纪中叶,苏格兰James Lind开展了现代第一个临床试验。20世纪初西方国家逐步建立起药物临床试验监管体系。我国药物临床试验的雏形于20世

纪50年代末开始出现。1963年起,我国开始颁布一系列临床试验相关规定,并于2003年形成我国药物临床试验质量管理规范。目前,国内开展的药物临床试验分为两类:一类是国内外均未上市的新药;另一类是国外已上市的药品为进入国内市场,应我国《药品管理法》要求开展的临床试验。

随着医药卫生产业投入的不断深入,我国药物研发水平得到一定的提升,但仍存在不足。据2017年《关于开展药物临床研究数据自查核查工作报告》显示,方案违背在药物临床试验常见问题中所占比例较大,一定程度上制约了药物临床试验的发展^[1]。试验质量是药物临床研究的根本所在,方案偏离或违背方案的发生会直接影响受试者权益及数据的有效性和科学性。在临床试验中,任何有意、无意改变和不遵循临床试验方案设计、流程,且没有得到伦理委员会批准的行为都称为方案偏离。而方案违背作为方案偏离的特殊形式,是指当某个方案偏离影响到试验数据的可信性和受试者的安全性,且在程度上比方案偏离严重的事件^[2-3]。

基金项目:安徽省中医药管理局中医药传承创新科研项目(中医药课题)“金雀根治疗类风湿关节炎的作用及分子机制研究”(2020cczd05)

收稿日期:2021-04-19

作者简介:陈仙萍(1996—),女,安徽合肥人,硕士研究生在读,研究方向为医院管理学;鲁超(1969—),男,安徽合肥人,研究员,研究方向为医院管理学,通信作者,765385306@qq.com。

二、资料和方法

(一)研究方法

扎根理论是1967年由Barney Glaser和Anselm Strauss提出的一种归纳性的质性研究方法^[4]。其基本逻辑是将质性资料加以分解、对现象概念化后重新抽象,综合范畴以及提炼核心范畴的操作化过程

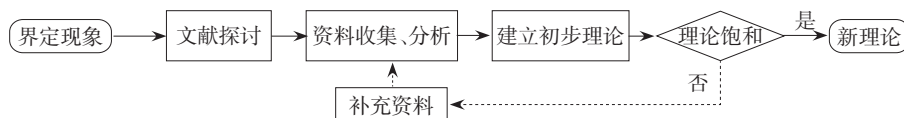


图1 扎根理论研究流程图

(二)资料收集

扎根理论的提出者Glaser认为“一切皆为数据”,收集的资料包括任何可以为研究问题带来线索的材料。本研究收集安徽某大型综合医院2017年至2019年药物临床试验违背方案记录作为分析材料进行整理,选取2017年和2018年的违背方案记录进行编码分析和模型构建,将2019年违背方案记录用来检验模型理论饱和度。

三、结果

(一)开放性编码

开放性编码是抽象、概念化资料的过程。通过逐级缩编分解收集的资料,不断比较资料里出现的现象并为其贴上标签,赋予概念,将新的概念以不同方式组合形成范畴^[8]。

根据开放性编码相关程序,数据整理借助质性资料分析软件Nvivo11.0来进行。这一阶段共计得到425个标签,65个概念,11个范畴。这11个范畴分别是数据有效性、方案设计、不可控因素、研究人员资质、有效培训、意识问题、条件资源、沟通协作、道德伦理、跟踪监管和专业技能。

(二)主轴性编码

主轴性编码的目的在于聚类分析开放式编码,发现概念类属潜在逻辑关系,根据不同范畴之间的相互关系和逻辑次序,将相似主题的范畴归类形成概括性综合性的抽象编码^[9]。Strauss和Corbin提出的典型范式模型可以将范畴有效联结深度挖掘范畴含义,包括因果条件—现象(主范畴)—脉络(具体维度指标)—中介条件—行动、互动策略—结果^[10-11]。通过建立典型模型,将各范畴加以联系,能有效梳理类属或概念间的因果关系。

以“风险预控”这个主范畴为现象,因果条件为道德伦理,即整个临床试验是在研究团队以及受试者的道德伦理前提基础下展开,其脉络指试验中发生的不可控因素事件,为研究者提前预判并控制风险提供了诞生条件。研究者资质作为主要中介条

(图1)^[5-6]。1990年Strauss和Corbin在《质性研究基础:扎根理论程序与技术》(Basics of Qualitative Research: Grounded Theory Procedures and Techniques)一书中提出“程序化扎根理论”,基于后实证主义的理论视角将资料按照开放性编码、主轴性编码、选择性编码进行整理分析^[7]。本研究主要以这一版本为参考理论。

件,在药物临床试验风险预控中起着举足轻重的作用,对药物临床试验中不良事件的跟踪监管是“风险预控”典范模型中的互动策略,最后的结果为临床试验的风险预控能力得到提升,药物临床试验的风险降低。

以“前提基础”这个主范畴为现象,研究团队人员的专业技能水平以及参与整个临床试验人员的意识问题为主要因果条件,临床试验中心的优渥条件与充足资源是试验顺利开展的中介条件。临床试验的方案设计以及整个试验的数据有效性为“前提基础”模型的脉络。对参与试验的所有人员进行有效培训,加强试验研究团队与受试者之间的沟通协调,最终获得有效保证临床试验质量的结果。

通过以上典范模型分析识别出“风险预控”“前提基础”两个主范畴,并对相应范畴的关系有了更为全面和准确的认识,如表1所示。

(三)选择性编码

选择性编码是为了整合凝练主轴性编码识别出的主范畴,基于此进一步找出核心范畴。通过描述现象的“故事线”来梳理和发现,选择能将大多数概念囊括在内的核心概念,建立逻辑严密且充分发展的扎根理论^[12-13]。

具体可从上述资料中开发出故事线,识别能够统领所有范畴的核心范畴:随着药物创新研发的不断深入,药物临床试验面临巨大挑战。特别是在我国医药产业进入创新驱动新阶段,在促进药品研发创新,加速药物临床试验审评和审批的背景下,保护受试者权益,严控临床试验风险尤为重要。良好的药物临床试验需要人员和优质资源的支撑,设施完备的研究环境有助于临床试验又好又快地开展。参加药物临床试验的研究者及研究团队人员需要有一定的研究资质前提,拥有过硬的专业技能,高尚的道德伦理高度,为受试者和整个试验负责的态度。在上述基础上,全面考虑试验进展中可能遇到的不可控因素,合理设计研究方案。在试验

表1 药物临床试验违背方案影响因素各级节点汇总

(点数)

一级节点 (主范畴)	二级节点 (范畴)	三级节点(概念)	一级节点 (主范畴)	二级节点 (范畴)	三级节点(概念)	
风险预控 (53)	不可控因素 (15)	不良事件(6)	数据有效性 (26)	其他(5)	未及时递交进展报告(2)	
		试验开始前受试者符合排除标准(1)			因出现SAE受试者自行停药(3)	
		受试者个人身体情况特殊(3)			中途退出未做出组检查(1)	
		因出现特殊情况采取手术与方案违(1)			检查做错,结果缺失(1)	
		因出现异常延迟给药随访未做(1)			受试者不符合入选标准后却完成试验(1)	
		因疾病退出未做访视(1)			数据缺失(10)	
		因紧急情况出组未完成检查(1)			未回中心进行检查,数据丢失(3)	
		用药前受试者不符合纳入标准(1)			因个人病情,数据缺失(2)	
		出现不良反应并未采取措施(12)			因个人疾病数据有异(1)	
		受试者伪造病史(1)			重复使用数据(2)	
	道德伦理 (13)	跟踪监管 (16)	SAE报告修改未上报(1)	条件资源 (5)	重要指标缺失(1)	生物样本超温(3)
			SAE未及时上报(9)			生物样本储存不当(1)
			报告晚报(1)			生物样本邮寄超窗(1)
			跟踪审查材料未及时递交(2)			拒绝检查(6)
			批件过期未及时递交(2)			拒绝随访(9)
研究者资质 (9)	研究者资质 (9)	申办方失误延迟上报SAE(1)	意识问题 (18)	受试者拒绝寄回药品(1)	受试者拒绝检查(2)	
		受试者误纳(2)			保管药物不当(8)	
		研究者忽视导致SAE(1)			操作失误(1)	
		研究者失误判断错误(2)			常规检查漏做(53)	
前提基础 (372)	方案设计 (65)	研究者失误用药剂量有误(4)	有效培训 (243)	非严重性失误(2)	发药时间超窗(3)	
		方案设计缺失(2)			检查超窗(29)	
		方案要求与实际情况冲突(1)			流程有误(24)	
		实验方案设计不合理(1)			使用禁用药(18)	
		未按试验方案要求执行(56)			受试者入排标准(6)	
		项目启动前进行方案修订(2)			随访超窗(33)	
		因个人体质与方案要求检查相违(1)			未按方案规定发放药物(8)	
		因假期访视超窗(2)			未按规定服药(42)	
		出现不良事件后受试者不依从(1)			样本采集超窗(10)	
		受试者失访(2)			因病情服用禁用药(5)	
受试者依从性差出组未做安全检(1)	肿瘤评估超窗(3)					
受试者主动退出(3)						

真正开展前,对研究者及研究团队人员进行培训,确保人员熟悉方案要求,避免操作失误。在试验过程中研究团队应加强与受试者的沟通交流,尽量了解并尊重受试者退出或拒绝试验检查的原因。机构办公室、数据监察委员会、伦理委员会应恪尽职守,履行监管试验质量的职责,保证临床试验数据的科学可靠。根据上述故事线可将核心问题范畴化为“临床试验质量管理”,本研究认为“质量管理”能容纳上述故事线,因此,将研究核心定为“药物临床试验质量管理”,尝试构建一个全新的理论构架,

如图2所示。

(四)理论饱和度检验

为了检验上述概念模型的饱和度,本研究对药物临床试验2019年的违背记录进行三级编码。结果显示,2019年药物临床试验的违背方案记录无法对已得出的理论模型做出新的贡献,即概念范畴已被图2包含,且类属之间也没有产生新的逻辑补充或因果关系。由此可见,本研所得理论模型的范畴已较为丰富,可以断定“药物临床试验违背方案影响因素”模型在理论上是饱和的^[14]。

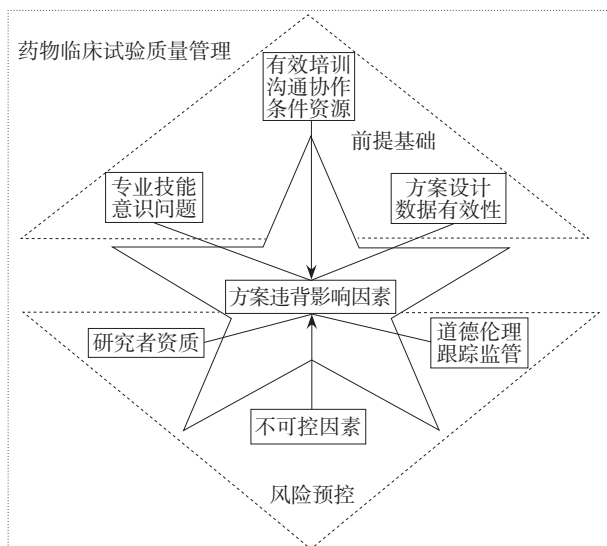


图2 药物临床试验违背方案影响因素模型

四、讨论

(一)有效培训高质量试验研究团队

根据上述模型,药物临床试验研究团队人员的资质、专业技能、道德伦理水平及意识能力是药物临床试验违背方案发生的主要影响因素。研究者是药物临床试验受试者保护的关键环节,研究者把控试验风险的能力将直接影响受试者的安全。有些研究者片面追求试验进度,忽视试验操作流程和标准操作规程导致违背方案发生。因此,研究者要有足够的资质,专业知识、道德伦理高度才有能力承担全部医学决策。除研究者以外的研究团队人员也要经过专业且真实有效的培训确保试验按照研究方案及操作规程操作。只有在理解药物临床试验质量管理规范深层内涵的基础上,临床试验各方人员相互配合沟通协作才能有效控制临床试验质量,切实保障受试者权益和试验数据的真实性。此外,我国有资格开展药物临床试验的医疗机构大多是三甲医院,承担试验项目的研究者同时肩负医疗、科研、教学任务,试验投入精力有限,需要对研究者进行有针对性、短时高效的培训。

(二)强化试验组织管理

临床试验的顺利开展离不开良好的组织架构和明确的职责分工。申办者作为临床试验发起者,负责临床试验设计管理,应在试验早期设计阶段,预判试验过程中可能影响试验质量的一系列因素,科学合理设计试验方案,把药物临床试验质量管理重点前移至试验设计和实施过程中,确保试验源头质量。强化临床监查员控制进度、沟通协调的作用,保证试验过程所需资源充足,各环节规范操作。本研究显示,由受试者引起的违背方案问题在于受试者依从意识较差,试验过程中出现的不可控

因素影响试验进度。由于受试者学历背景各异,理解知情同意时容易出现偏差,研究者应对受试者进行宣传教育,在试验过程中与受试者充分沟通后给予更多关注,提高受试者完成临床试验的信心,促进试验顺利展开。

(三)建立试验安全性监测系统

临床试验的顺利完成不仅需要职业化的人才,更需要专业化的研究队伍来共同加速临床成果转化,推动医药事业发展。数据的真实性与试验操作的规范程度决定试验质量的好坏,有研究者为追求自身利益,开展超负荷的试验项目,无法保证试验操作安全性与数据真实性。建立药物临床数据安全性监测系统,监管试验过程中的不良事件,对出现的矛盾数据进行示警,监督临床试验进展,有利于确保试验遵循研究方案、标准操作规程、质量管理规范等要求开展。同时,设计拟定《数据监查和安全性监查计划》,由试验协调委员会、数据监察委员会、试验管理团队负责监管,在保护受试者安全权益基础上确保研究科学性和数据可信度。

(四)完善不良事件报告处理机制

本研究发现不良事件报告不及时是药物临床试验常见的违背事件之一,且国家药监局对临床试验不良事件的处理和报告未明确作出说明,因此,跟踪监管药物临床试验各环节,完善不良事件报告处理机制有利于药物临床试验的风险评估及质量改进^[15]。在药物临床试验伦理审查中,鉴于研究项目存在一定不可预见的风险,伦理委员会应根据研究项目安全监查计划,严格监督试验过程中发生的预期或非预期不良事件,提醒研究方在规定时限内及时向伦理委员会递交报告。

五、结论

根据上述理论模型,主范畴药物临床试验风险预控及基础前提是违背方案发生的主要影响因素。在药物临床试验研究过程中,为了得出科学真实、完整准确的试验数据,其各阶段标准要求极高,极易发生方案偏离或方案违背。只有加强临床试验风险控制,确保临床试验质量和数据质量,才能真正保护受试者减少试验风险,尽可能避免违背方案的发生,促进试验顺利结项。此外,本研究多以分析性归纳为主,总体主观性较强,存在主观偏倚。其次,仅收取一家医院的药物临床试验违背数据,代表性和典型性受到局限,建议后续研究收集不同地域、不同临床试验机构的数据,进一步展开深入研究论证。

参考文献

- [1] 曹江,汶柯,白楠,等. 基于风险的药物临床试验方案偏离交互管理模式探讨[J]. 中国临床药理学杂志,

- 2021,37(2):201-203
- [2] 周吉银. 2020年版《药物临床试验质量管理规范》研究者和申办者保护受试者的要求[J]. 中国医学伦理学, 2021,34(2):205-210
- [3] State Administration for Market Regulation. Provisions for Drug Registration of the People's Republic of China [EB/OL]. [2020-04-13]. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html
- [4] BARNEY G G, ANSELM L S. The discovery of grounded theory: strategies for qualitative research [M]. Chicago: Nursing Research, 1968: 10
- [5] 贾旭东, 衡量. 基于“扎根精神”的中国本土管理理论构建范式初探[J]. 管理学报, 2016, 13(3): 336-346
- [6] 陈向明. 扎根理论在中国教育研究中的运用探索[J]. 北京大学教育评论, 2015, 13(1): 2-15
- [7] 邓慧兰, 赵占波, 姚凯. 顾客价值视角下拼购小程序营销创新研究——基于扎根理论的案例分析[J/OL]. 南开管理评论: 1-10 [2021-04-02]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1288.f.20210318.1449.002.html>
- [8] 卢芸芝, 李浩, 卓丽军, 等. 基于扎根理论的区域医联体医疗资源整合障碍因素及对策研究[J]. 中国医院, 2021, 25(4): 1-5
- [9] 王一涛, 严纯顺, 李曼. 校外培训机构教师职业发展动力影响因素的质性研究——基于扎根理论的探索性分析[J]. 中国人民大学教育学报, 2021(1): 100-113
- [10] 刘建刚, 马德清, 陈昌杰, 等. 基于扎根理论的“互联网+”商业模式创新路径研究——滴滴出行为例[J]. 软科学, 2016, 30(7): 30-34
- [11] 王璐, 赵呈领, 万力勇. 基于扎根理论的在线开放课程质量评价指标体系构建研究——以国家精品资源共享课为例[J]. 中国远程教育, 2017(11): 70-76
- [12] 范培华, 高丽, 侯明君. 扎根理论在中国本土管理研究中的运用现状与展望[J]. 管理学报, 2017, 14(9): 1274-1282
- [13] 沈玖玖, 王志远, 戴家武, 等. 基于扎根理论的科研数据需求及影响因素分析[J]. 情报杂志, 2019, 38(4): 175-180
- [14] 贾旭东, 衡量. 扎根理论的“丛林”、过往与进路[J]. 科研管理, 2020, 41(5): 151-163
- [15] 曾繁典. 药物临床试验管理规范与医学伦理[J]. 医药导报, 2020, 39(11): 1466-1470
- (本文编辑:姜鑫)

Construction of a model of influencing factors of illegal events in drug clinical trials

CHEN Xianping¹, ZHANG Jing², WANG Zhuoyun¹, LU Chao^{1,3}

1. Hospital Management Teaching and Research Office, 2. Department of Scientific Research, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601; 3. School of Medicine, Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001, China

Abstract: In order to deeply explore the factors that affect the occurrence of illegal events in drug clinical trials, this study used the grounded theory to sort out and analyze the illegal records of drug clinical trials during 2017—2019 in a large general hospital in Anhui Province and construct a model of influencing factors of illegal events in drug clinical trials. The results showed that “pre-control of drug clinical trial risks” and “prerequisite basis for drug clinical trials” had significant impact on the occurrence of plan violations. It is recommended to improve the research environment and resource conditions, strengthen the relevant training of researchers and research teams, and rationally design research plans. It is suggested to establish a safety monitoring system, improve the reporting and handling mechanism for adverse events, guide researchers to deepen the transformation of moral concepts, and provide some ideas and suggestions for reducing the occurrence of illegal events in clinical trials and controlling the quality of drug clinical trials.

Key words: grounded theory; illegal event; influencing factor