

临床研究者依从性不同维度及相关因素分析



刘智^{1,2}, 赵晨¹, 高睿¹, 王祯², 王辉^{1,2}, 商洪才³

1. 天津中医药大学(天津 300192)

2. 天津市现代中药重点实验室·省部共建国家重点实验室培育基地(天津 300192)

3. 北京中医药大学东直门医院, 中医内科学教育部和北京市重点实验室(北京 100700)

【摘要】 临床研究中依从性不佳是导致临床研究结果产生偏倚的一个危险因素,但在受试者依从性得到广泛重视的同时,研究者依从性却未引起充分关注。研究者依从性问题贯穿于临床研究过程的始终,如何控制、评价研究者依从性是临床研究中的关键问题。本文从临床研究者依从性不佳的现状入手,归纳、总结了临床研究中影响研究者依从性的5种不同维度的信息,明确临床研究过程中可能会影响研究者依从性的相关因素,并分析了研究者依从性相关因素对临床研究质量控制的影响,为进一步开展研究者依从性控制策略和评测技术研究奠定基础。

【关键词】 临床研究者; 依从性; 临床试验; 数据管理

Analysis of different dimensions and related factors of compliance of clinical researchers

LIU Zhi^{1,2}, ZHAO Chen¹, GAO Rui¹, WANG Zhen², WANG Hui^{1,2}, SHANG Hongcai³

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300192, P.R.China

2. Tianjin Modern Traditional Chinese Medicine Key Laboratory, Provincial Department to Build a National Key Laboratory Breeding Base, Tianjin, 300192, P.R.China

3. The Ministry of Internal Medicine of TCM and The Key Laboratory of Beijing, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing, 100700, P.R.China

Corresponding author: SHANG Hongcai, Email: shanghongcai@foxmail.com

【Abstract】 Poor compliance in clinical research is a biased result in clinical research results of a risk factor, however with the extensive attention participants compliance have earned, compliance was not caused enough attention. The researcher's adherence to the question of sex is a key scientific issue in clinical research. This paper summarizes the status quo of clinical researchers to poor compliance, clinical study influence researchers were summarized, compliance of the five different dimensions of information, clear clinical research that may occur in the process of the researchers compliance related factors, analyze the influence on related factors of researchers compliance to clinical research quality control, and established foundation on the further development of researchers compliance control strategy and evaluating technology research.

【Key words】 Clinical researchers; Compliance; Clinical trials; Data management

1 研究者依从性概述

临床研究者是临床试验中方案设计、技术操作、质量控制、受试者安全等诸多环节的直接负责人,对临床试验获取的证据质量起着关键作用^[1]。在临床研究中观察临床药物是否被正确、安全地

服用是一种药物能否发挥其疗效的首要条件,不依从或依从性不佳是导致缺乏疗效的最常见的原因^[2]。依从性是指受试者与研究者在临床研究中主观思想与客观执行的程度。研究者依从性在新药临床研究中定义为研究者对方案的遵从程度^[3],包括:研究者伦理依从性、研究者用药依从性、研究者治疗依从性、研究者数据管理依从性等相关内容。然而,依从性不佳是现阶段临床试验中,比较普遍的现象。由于临床试验周期较长,试验过程质量控制难度大,很难对临床研究者依从性进行有效

DOI: 10.7507/1672-2531.201711040

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(编号: 81503456)

通信作者: 商洪才, Email: shanghongcai@foxmail.com

地评价与控制。若研究者未能依从方案对受试者进行正确的用药指导,或在研究过程中偏离研究方案的规定,临床研究得到的数据将因人为因素存在相当大的偏倚,致使最终的研究证据不真实或缺少价值。

2 影响临床研究者依从性的不同维度及相关因素

临床研究中,影响研究者依从性的因素有很多,本文根据临床试验的经验及大量文献资料的归纳整理,将影响研究者依从性的因素归纳为5个维度的若干因素(图1)。

2.1 研究者伦理依从性 (IRB Adherence, IA)

根据我国药物临床试验管理规范(GCP),参与临床试验的研究者需严格遵循医学伦理的相关规定,在临床试验过程中,研究者需要格外关注参与试验的受试者,需要对受试者进行风险、受益的综合评价^[5]。必须评价和了解受试者在临床试验中是否具备对未来必要的计划能力,特别是对有认知障碍的患者,是否能自主抉择参与的临床试验^[4]。我国食品药品监督管理局(SFDA)颁布的GCP中明确规定,以人为研究对象的临床研究必须符合《赫尔辛基宣言》^[6],研究者必须严格、公正、尊重受试者,力求最大限度地保证受试者利益,减少损

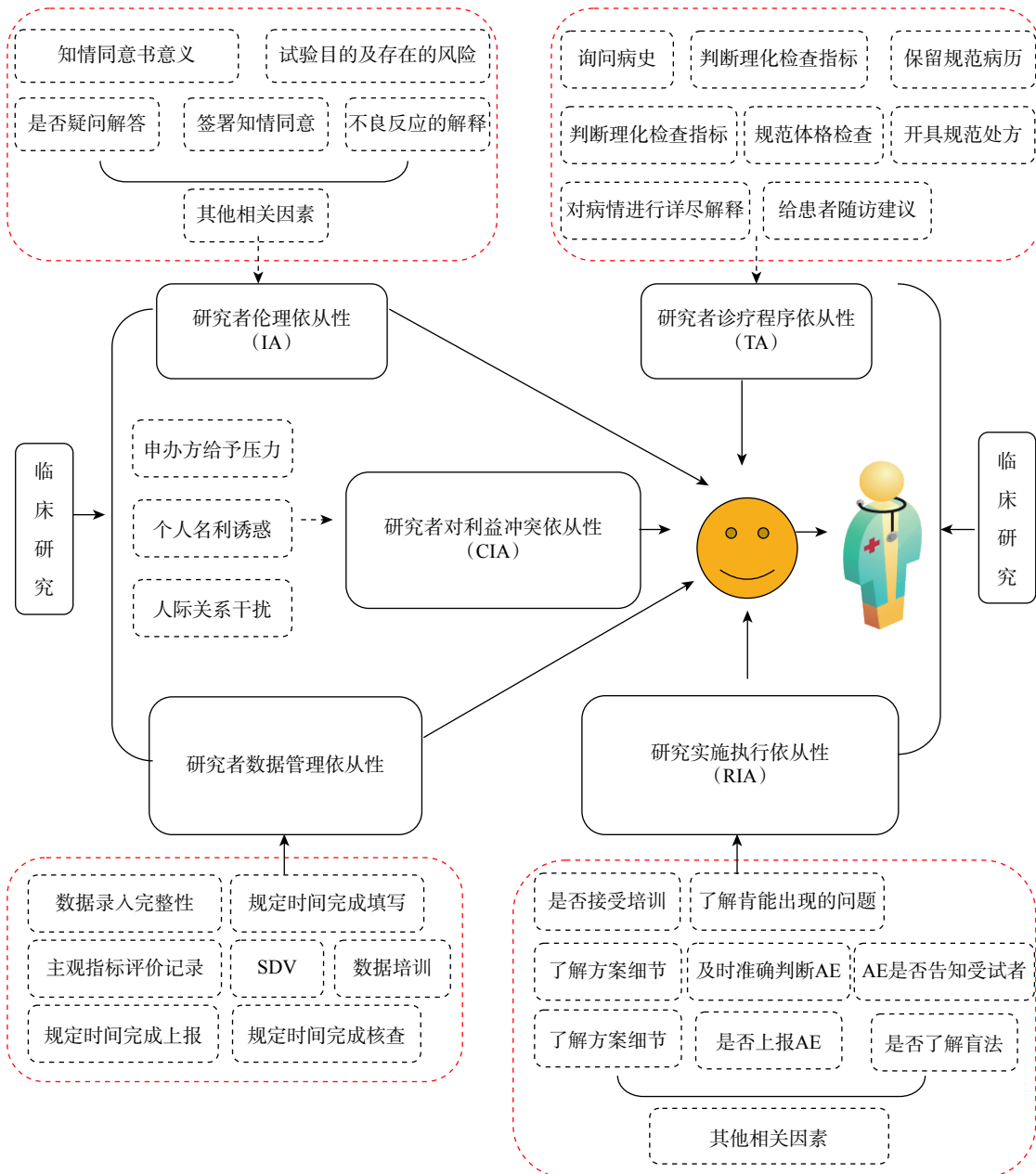


图1 研究者依从性不同维度及相关因素

害^[7]。在临床试验过程中,研究者如未充分考虑到伦理问题,将使研究进度缓慢,研究质量不能得到充分保证。例如:受试者需支付临床试验费用、纳入排除受试者标准改变、洗脱期时间长短不一、发生严重不良事件等相关问题。

影响研究者伦理依从性的因素归纳为以下几点:①是否向受试者解释说明知情同意书的意义;②受试者是否已充分了解试验目的及可能存在的风险;③对于受试者提出的疑问是否予以充分解答;④研究者与受试者是否同时签署知情同意书;⑤受试者是否充分理解试验用药的特殊性;⑥签署知情同意书前是否对于用药方案进行详尽的解释说明,包括用药途径、剂量及可能的不良反应;⑦签署知情同意书前是否对于随机化用药进行详尽的解释说明;⑧签署知情同意书前是否对于合并、伴随用药进行详尽的解释说明;⑨签署知情同意书前是否对不良反应的发生进行解释并宣讲处理方法?

2.2 研究者诊疗程序依从性 (Treatment Adherence, TA)

在日常的临床实践工作中,医生的主要任务就是借助医学知识帮助每一个患者解决疾病痛苦^[8]。随着循证医学与流行病学的快速发展,医生在承担原有诊疗工作的同时还被要求承担科学研究工作。这可能将导致了研究者与医生“角色”存在冲突。因为医生可以自由主观对病人进行相关病情的诊疗,而研究者需要客观严格地遵守研究方案治疗每一个独立的受试者,并将研究结果进行详细记录形成研究报告。因此,研究者严格执行一套完整的诊疗程序是研究者依从性重要的环节。

影响研究者诊疗依从性的因素归纳为以下几点:①研究者是否详细询问病史;②研究者是否对目标疾病关键指标的检查、化验结果进行判断和核实;③研究者是否进行了规范的体格检查;④研究者是否保留规范的纸质(或电子)病历;⑤研究者对受试者目标疾病的病情是否进行了详尽解释;⑥研究者是否开具规范的处方;⑦研究者是否给出有效的随访建议?

2.3 研究者实施依从性 (Research implementation Adherence, RIA)

药物临床研究需要严格把握药物治疗的特点,合理应用临床研究方法。高质量的临床研究需要研究者从研究目标、研究方法,配套技术等各个实施环节进行缜密的思考与严格的遵循^[9]。也可以说研究者依从性取决于在试验过程中对研究方案执

行程度的高低^[10]。因此,研究者高质量实施方案的过程是提高临床研究质量的基础,是保证获取科学和可靠的证据的前提^[11]。

影响研究者实施依从性的因素归纳为以下几点:①研究者在研究启动会前是否接受培训;②对研究过程中可能出现的问题及解决方案是否充分了解;③对于研究方案的细节是否了解充分;④研究者是否能及时准确地判定不良事件;⑤研究者是否将不良事件的判定告知受试者;⑥研究者是否将不良事件处理方案告知受试者;⑦不良事件上报是否按方案要求进行;⑧研究者是否了解随机及盲法原则;⑨研究者是否严格按照方案的随机及盲法要求进行操作;⑩在入组前是否充分告知受试者是否满足入组条件;⑪是否能按照研究方案调整入组进度;⑫研究者是否充分告知受试者是否符合排除标准;⑬研究开始后,研究者是否能严格按照研究方案对符合标准的受试者进行筛选;⑭研究者是否严格按照研究方案进行给药;⑮发生不良事件时,研究者是否能按照方案及时调整给药;⑯研究进行时,研究者是否按时督促受试者按方案进行服药;⑰研究进行时,研究者能否与受试者充分沟通、保持联系,对于受试者私自联合应用其他方法/方案的情况是否及时汇报;⑱研究者是否将下次随访时间充分告知受试者;⑲对于超窗事件,研究者是否提醒受试者;⑳研究者是否提醒受试者按时、按规定用药?

2.4 研究者数据管理依从性 (data management adherence, DMA)

全球医药研究领域每天都在进行大量的医学与药学研究,每天都会产生大量新的临床数据。截止到2017年5月19日全球最大的临床试验注册资料库(www.clinicaltrials.gov)中已有来自200个国家注册的245 042个临床研究,并且还呈上升趋势。目前在中国临床试验中心(www.chictr.org)注册的临床研究也增加到10 995个。然而随着临床试验数量逐渐增多,相关临床试验质量却没有提高,甚至出现下降,尤其是临床试验数据的质量。有证据表明研究者依从性对临床试验结果起着重要的作用,可以直接或间接影响临床试验数据的质量^[12]。2016年7月SFDA推出临床数据管理的相关指南,强烈要求在临床研究中提高对数据的要求与管理,并特别强调研究者对于临床数据管理的责任,随意编写或伪造数据都会受到严厉的处罚。因此,如何提高研究者对数据管理的依从性是亟待解决的一项重要科学问题。

影响研究者数据管理依从性的因素归纳为以下几点：① 研究数据的录入是否完整、一致；② 研究者是否能在研究方案规定的时限内完成纸质CRF的填写；③ 对于症状体征等主观指标的评价是否客观，并留有符合研究要求的记录；④ 电子化数据录入是否与纸质版CRF一致(SDV)；⑤ 研究者是否能在研究方案规定的时限内完成电子CRF的填写及上报；⑥ 研究者(或研究助理)在研究开始前是否接受过电子化数据管理的培训；⑦ 研究者是否能按照研究方案的要求及时录入和更新数据，并在操作过程中发现问题及时与数据管理人员反馈和解决；⑧ 研究者是否配合数据核查人员对存有质疑的数据进行溯源和核查，并及时完成修改？

2.5 研究者对利益冲突依从性 (Conflict of Interest Adherence, CIA)

新药上市前要通过临床试验证明药品的安全、有效方可上市，制药企业则需要甄选合适的临床试验机构及研究者对药品开展临床试验。药物临床试验研究者的利益冲突是指：临床试验的主体利益与研究者的利益产生了冲突，负面影响研究者进行科学判断与决策，从而对临床试验产生负面的结果^[13]。受研究者利益冲突的影响，为了符合预期结果，研究者可能会采取多种控制措施影响试验的进展，从而使试验结果满足研究者预期的结果^[14]。根据美国2001~2003年精神疾病领域的临床试验文献的统计结果显示，企业资助的药物临床研究结果的阳性率是没有企业资助的临床研究结果的4.5倍^[15]。另一项Meta分析结果显示，企业资助的临床研究数量是未资助研究的3.6倍^[16]。美国联邦法典^[17] (Code of Federal Regulations, CFR)第42款54条规定：对研究者经济利益冲突进行审查是新药审评过程不可缺少的部分，若申办方未能采取适合的方法控制、报告和分析利益冲突并使人为偏倚最小化，FDA将会认为提交数据不全面，拒绝该药品上市^[18]。由此可见，研究者利益冲突对临床试验的结果有重大的影响^[19]。

影响研究者利益冲突依从性的因素归纳为以下几点：① 申办方给予的压力；② 个人名利的诱惑；③ 人际关系的干扰。

3 讨论

GCP第七条明确指出：所有研究者都应该具备承担临床研究的专业特长、能力和相应的资格，并经过严格的培训^[20, 21]。《药物临床试验机构资格

认定检查细则》指出，研究人员在参与临床试验前均应经过GCP及相关法规、临床方法技术及相关标准操作规范的培训，有相关培训记录及文件^[22]。ICH于2016年11月9日在官网发布ICH E6 (R1)和Guideline for Good Clinical Practice (GCP)的增补件R2，并宣布其以达成Step 4，并将由各成员国正式推进Step 5阶段(贯彻执行)。ICH E6 (R2)新增内容中第4.5及第5.6条款均明确了研究者参与临床研究的重要性，并强调了研究者在临床研究中的责任^[23]。

综上所述，我们分析了药物临床试验中研究者依从性不足的相关因素。特别值得注意的是，在真实世界研究的安全性集中监测中，由于合作单位、研究者选择和培训不到位，研究者依从性不足往往会造成研究药物的不合理应用。由于药物试验中临床诊疗的过程与教育经历、工作限制等因素有密切关系，单纯的教育和短时间培训并不能使资质不足的研究者掌握药物治疗所需的临床诊断判别技能，也难以督促拥有合格资质的研究者发挥正常的临床诊疗水平。因此，在药物临床试验中提高研究者依从性不能仅仅依靠被动培训的方式，更需要开展主动有效的监测与实施全新的评价方法。

此外，随着计算机网络及移动技术的发展，人们越来越关注移动医疗领域，移动技术的便利开始让人们逐渐脱离传统的医疗环境与设备。未来研究者依从性研究可借助于现代化网络与电子移动技术平台，通过嫁接先进的移动医疗技术理念，建立基于Android、iOS移动技术的多维度数据采集平台(人脸识别、舌诊识别、音频识别、指纹识别等)，集成多种方法和技术，将不同模式的计算识别方法嵌入移动设备，用于临床研究过程的质量控制。在不降低测试精度的前提下，大幅度提高研究者临床研究的便利性，节省时间，降低成本。移动医疗技术的优势与药物循证理念的结合将逐步解决研究者的依从性问题，进而提升药物临床研究的整体水平。

参考文献

- 1 张莉, 徐建江, 康长青, 等. 临床试验研究人员对培训的意向及行为分析. 中国医药导报, 2016, 13(4): 148-149.
- 2 张君, 李国信, 张锡玮. 谈新药临床试验中受试者和研究者依从性问题. 辽宁中医杂志, 2005, 32(8): 854.
- 3 曾倩, 陈冠民, 李汝霖. 新药临床试验中受试者的依从性问题. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(9): 568-569.
- 4 曾令峰, 刘军, 潘建科, 等. 药物临床试验痴呆弱势群体与权益保障伦理学问题研究. 中国新药杂志, 2016, 25(24): 2793-2794.
- 5 国家食品药品监督管理局. 药品临床试验管理规范(GCP), 1999-

- 09-01.
- 6 王嶝, 杨竟, 陈仲林, 等. 2013年版《赫尔辛基宣言》的修订及其意义的分析研究. 中国医学伦理学, 2015, 28(4): 618-621.
 - 7 赵金鑫, 张筱, 沈黎. 药物临床试验的伦理问题与对策分析. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(21): 2748.
 - 8 文谦, 吕建琴, 杨扬, 等. 提高研究者依从性, 提升针灸临床研究质量-关于针灸医生和针灸研究者角色冲突思考. 中国针灸, 2016, 36(6): 561-562.
 - 9 林洪生, 刘杰, 李勇, 等. 多中心中医临床研究的实施管理与质量控制实践. 世界科学技术-中医药现代化, 2012, 14(1): 1278.
 - 10 许卫华, 梁伟雄, 王奇, 等. 临床研究者低依从性的表现、原因及对策. 中药新药与临床药理, 2009, 20(3): 288-290.
 - 11 孙塑伦, 翁维良, 杨龙会. 中医临床研究实施过程质控与管理. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 58.
 - 12 Cao HB, Shang HC, Mu W, *et al.* Internal challenge to clinical trial project management: strategies for managing investigator compliance. *J Evid Based Med*, 2013, 6(3): 157-166.
 - 13 Bernard L, Marilyn J. Conflict of interest in medical research, education, and practice. Washington (DC): national academies press, 2009: 46.
 - 14 Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, *et al.* A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med*, 1994, 154(2): 157-163.
 - 15 Perlis RH, Perlis CS, Wu YP, *et al.* Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(10): 1957-1960.
 - 16 Bekelman Je, Li Y, Gross GP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*, 2003, 289(4): 454-465.
 - 17 U.S. Food and Drug Administration. Financial Disclosure by Clinical Investigators. Available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/efdoes/efefr/CFRSearch.cfm.2008-04-01.2008-07-14>.
 - 18 李歆, 王琼, 刘丽萍. 药物临床试验中研究者经济利益冲突的法律调控初探. 中国药房, 2009, 20(22): 1687-1688.
 - 19 张敏. 药物临床试验研究者利益冲突问题研究. 药物流行病学杂志, 2014, 23(1): 5.
 - 20 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范. 2003-09-01.
 - 21 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范修订稿(征求意见稿). 2015-02-06.
 - 22 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验机构资格认定检查细则(试行). 2014-09-05.
 - 23 Available at: <http://www.ich.org/ichnews/newsroom/read/article/ich-q3cr6-guideline-reaches-step-4-of-the-ich-process-copy-1.html>.
 - 24 杜武勋, 朱明丹, 袁宏伟, 等. 病证结合方证相应的系统-系统的方证相应动态研究. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 839-842.
 - 25 安宇, 王阶, 何庆勇, 等. 对中药新药研发的思考. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(4): 1-2.
 - 26 梁茂新, 王雪峰. 中医疗效评价指标和方法研究需要解决的认识问题. 世界科学技术, 2006, 8(1): 31-35.

收稿日期: 2017-11-09 修回日期: 2018-06-07

本文编辑: 张永刚