

126项抗肿瘤药物临床试验方案偏离的分析

魏立璇,孙涛,于慧会

(中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院,辽宁 沈阳 110042)

摘要: [目的] 发现抗肿瘤药物临床试验发生方案偏离的规律和特点,分析发生原因,提出有效措施,为提高试验质量提供一定的参考依据。 [方法] 收集2017—2019年辽宁省肿瘤医院开展的注册类抗肿瘤药物临床试验项目质量自查发现的方案偏离例数、例次、类别,按不同年份、不同科室、国际/国内多中心开展情况进行分组,比较组间方案偏离发生例次的统计学差异,计数资料用百分数表示,组间率的比较采用 χ^2 检验。 [结果] 126项抗肿瘤药物临床试验项目中,查阅1247例受试者资料,共437例受试者发生1155例次方案偏离。发生的方案偏离中观察/评价记录不全例次最多(467例次,40.43%),入排问题发生例次最少(12例次,1.04%),不同类型方案偏离发生例次差异有显著统计学意义($P<0.01$)。内、外科临床试验发生方案偏离最多的是观察/评价记录不全(内科324例次,37.41%;外科143例次,49.48%);发生方案偏离例次比率最低在内科是入排问题(7例次,0.81%),在外科是合并用药的使用(4例次,1.38%);内外科方案偏离发生例次差异有显著统计学意义($P<0.01$)。国际/国内多中心方案偏离发生例次比率前两位是观察/评价记录不全和药物使用不当,发生入排问题方案偏离例次比率最低(国际:5例次,0.85%,国内:7例次,1.23%);两种中心方式方案偏离发生例次差异有显著统计学意义($P<0.01$)。 [结论] 抗肿瘤药物临床试验用药周期长,观察指标复杂,易出现观察/评价记录不全、药物使用不当等方案偏离情况,通过项目自查、针对性培训、加强质量控制可以有效避免发生方案偏离,提高抗肿瘤药物临床试验质量。

关键词: 抗肿瘤药物;临床试验;方案偏离

中图分类号:R73-31 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2020)07-0526-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.07.A009

An Analysis on the Protocol Deviation of 126 Anti-tumor Drug Clinical Trials

WEI Li-Xuan, SUN Tao, YU Hui-hui

(Cancer Hospital of China Medical University/Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, China)

Abstract: [Purpose] To find out the pattern and characteristics of protocol deviation in clinical trials of anti-tumor drugs, to analyze the causes, and to propose possible effective measures to solve the problems, so as to provide scientific references to improve the quality of the trials. [Methods] Data including the number of deviation projects, cases and deviation categories were collected via self quality assessment of registered anti-tumor drug clinical trial projects from 2017 to 2019 in Liaoning Cancer Hospital, and were grouped in terms of different years, departments and centre approaches (global or domestic multicenters), and the differences between groups on protocol deviation cases were compared statistically, with count data being expressed in percentage, and rate difference between groups were analyzed by Chi-square test. [Results] Among the 126 clinical trials of anti-tumor drugs, the data of 1247 subjects were reviewed, and a total of 437 subjects had 1155 cases of protocol deviation. The number of incomplete observation/evaluation records cases was the largest (467 cases, 40.43%), and the number of inclusion and exclusion cases was the smallest (12 cases, 1.04%). There was a statistically significant difference in the number of cases among different categories ($P<0.01$). In both internal medicine and surgery departments, the rate of incomplete observation/evaluation records was the highest (internal medicine: 324 cases, 37.41%; surgery: 143 cases, 49.48%); The inclusion and exclusion problem in medicine (7 cases, 0.81%) and the combined medication in surgery (4 cases, 1.38%) showed the lowest rate of protocol deviation, respectively; There was a statistically significant difference in the number of cases between different departments ($P<0.01$). The top 2 most frequent categories of cases in global or domestic multicentre protocol deviation were incomplete observation/evaluation records and drug misuse cases; The rate of the inclusion and exclusion problems was lowest (global: 5 cases, 0.85%; domestic: 7 cases, 1.23%); There was a statistically significant difference in the number of cases between two approaches of centre ($P<0.01$). [Conclusion] Clinical trials of anti-tumor drugs have a long medication cycle with complicated observation indicators, and are prone to have protocol deviations including incomplete observation/evaluation records, drug misuse, et al. Protocol deviations can be effectively avoided by self-inspection, targeted training and quality control, therefore the quality of anti-tumor drug clinical trials.

Key words: anti-tumor; clinical trials; protocol deviation

收稿日期:2020-04-29;修回日期:2020-06-05

通信作者:孙涛, E-mail: jianong@126.com

在临床试验实施的过程中,任何有意或无意偏离或违反药物临床试验管理规范(good clinical practice,GCP)原则和试验方案的行为叫做偏离方案(protocol deviation,PD)^[1]。人用药物注册技术要求国际协议会议(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use,ICH) GCP对方案违背和方案偏离并无明确定义,但强调研究者/研究机构应当依从由申办者同意、管理当局(如有要求)批准,并已获得伦理委员会批准的试验方案。如没有和申办者达成一致并事先得到伦理委员会的审查和书面同意,研究者不能有任何偏离方案的行为,除非有必要排除其对受试者的伤害,或只是涉及事务上的或管理方面的变化(如监查员变更,电话号码的变更)^[2]。抗肿瘤新药研发、试验呈井喷式增长,临床试验数据质量关系到社会民众的用药安全,不可忽视,方案偏离是影响数据质量的重要因素之一^[3]。本文通过收集辽宁省肿瘤医院2017—2019年在研注册类抗肿瘤药物临床试验项目实施过程中发生的方案偏离,统计分析方案偏离在不同分组中的类型分布,分析方案偏离发生的原因,针对性提出加强质控措施,为今后的工作提供借鉴,以减少同类错误的发生,提高试验项目质量。

1 资料与方法

1.1 资料收集与统计

笔者依据《药物临床试验数据现场核查要点》(2015年第228号)^[4],对2017—2019年辽宁省肿瘤医院开展的注册类抗肿瘤药物临床试验项目质量自查情况进行回顾性分析。本研究将方案偏离归为7类,分别为:违反GCP原则、入排问题、观察/评价记录不全、药品管理、药物使用不当、合并用药的使用、生物样本等,本文仅比较不同年份、不同科室、国际/国内多中心项目等客观分类发生方案偏离的例数、例次差异,并分析产生这些差异的影响因素。

1.2 统计学处理

采用SPSS16.0进行统计分析,计数资料用百分数表示,组间率的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各年方案偏离数量、类别情况统计

按本院药物临床试验质量控制标准操作规程和质控频率的要求,3年间共对126项注册类抗肿瘤药物临床试验进行了质控,均纳入本研究。其中I期临床试验5项,II期21项,III期100项;申办方为国内厂家的104项,国外厂家的22项;试验剂型为注射剂的80项,口服药的为43项,注射剂、口服结合使用的3项。结果显示,在研临床试验项目数量和项目质量自查比率呈逐年升高趋势,3年项目自查比率差异有显著统计学意义($P<0.01$)(Table 1)。查阅1247例受试者试验资料,共437例受试者发生1155例次方案偏离,发生方案偏离的例次比率2018年最高(45.01%),2019年最低(29.70%),3年发生例次比率差异有显著统计学意义($P<0.01$)(Table 1)。3年发生方案偏离中观察/评价记录不全例次最多(467例次,40.43%),入排问题例次最少(12例次,1.04%),3年不同类型方案偏离发生例次差异有显著统计学意义($P<0.01$)(Table 2)。

2.2 内外科方案偏离情况比较

自查的抗肿瘤药物临床试验中,内科91项,外科35项。发生方案偏离内科发生866例次,外科发生289例次。内、外科临床试验发生方案偏离最多的是观察/评价记录不全(内科324例次,37.41%;外科143例次,49.48%)。发生方案偏离例次比率最低内科是入排问题(7例次,0.81%),外科是合并用药的使用(4例次,1.38%)。内外科方案偏离发生例次差异有显著统计学意义($P<0.01$)(Table 3)。

2.3 国际/国内多中心方案偏离情况比较

自查的抗肿瘤药物临床试验中,国际多中心34

Table 1 Statistics of protocol deviations from anti-tumor drug clinical trial,2017—2019

Year	Number of projects	Number of self-inspection projects (%)	χ^2	P	Number of cases	Number of protocol deviations (%)	χ^2	P
2017	74	11(14.86)			183	62(33.88)		
2018	110	39(35.45)	50.70	0.000	391	176(45.01)	131.35	<0.01
2019	178	76(42.70)			670	199(29.70)		

Table 2 Comparison of the protocol deviating of clinical trial for antitumor drugs,2017—2019

Type of protocol deviation	2017		2018		2019		Total(%)	χ^2	P
	Person time	Proportion (%)	Person time	Proportion (%)	Person time	Proportion (%)			
Violation of GCP principles	32	15.17	53	10.19	24	5.66	109(9.44)		
Inclusion and exclusion	1	0.47	5	0.96	6	1.42	12(1.04)		
Incomplete observation/evaluation records	63	29.86	210	40.38	194	45.75	467(40.43)		
Drug administration	16	7.58	51	9.81	18	4.25	85(7.36)	41.94	<0.01
Drug misuse	77	36.49	147	28.27	140	33.02	364(31.52)		
Combined medication	6	2.84	19	3.65	8	1.89	33(2.86)		
Biological samples	16	7.58	35	6.73	34	8.02	85(7.36)		

项,国内多中心 92 项。发生方案偏离国际多中心 588 例次,国内多中心 567 例次。国际/国内多中心方案偏离发生例次比率前两位的是观察/评价记录不全和药物使用不当,国际/国内多中心发生入排问题方案偏离例次比率最低(国际:5 例次,0.85%;国内:7 例次,1.23%),两种中心项目方案偏离发生例次差异有显著统计学意义($P<0.01$)(Table 4)。

3 讨论

3.1 方案偏离情况一般性分析

纳入分析的 126 项在研注册类抗肿瘤药物临床试验中,发生方案偏离的例次比率 2018 年最高,2019 年下降。医院 2012 年通过国家食品药品监督管理总局药物临床试验机构资格认定并开始承接项目,到 2017 年 12 月共开展试验 74 项,平均每年启动 15 项。2017 年底,国家监管部门出台《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》,将恶性肿瘤列为具有明显临床优势的防治疾病之一,申办方在医院开展抗肿瘤药物临床试验的数量迅速增加,到 2019 年在研项目数量已达 178 项,是 2017 年的 2 倍。新开试验科室研究团队经验不足,老科室项目累积增加,“722”^[6] 发布后质控细化和严格程度提高,

Table 3 Comparison of the protocol deviating of Internal Medicine and Surgery Departments

Type of protocol deviation	Internal Medicine (n=866)		Surgery(n=289)		χ^2	P
	Person time	Proportion (%)	Person time	Proportion (%)		
Violation of GCP principles	97	11.20	12	4.15		
Inclusion and exclusion	7	0.81	5	1.73		
Incomplete observation/evaluation records	324	37.41	143	49.48		
Drug administration	72	8.31	13	4.50	32.18	<0.01
Drug misuse	269	31.06	95	32.87		
Combined medication	29	3.35	4	1.38		
Biological samples	68	7.85	17	5.88		

Table 4 Comparison of the protocol deviating of global& domestic centres

Type of protocol deviation	Global(n=588)		Domestic(n=567)		χ^2	P
	Person time	Proportion (%)	Person time	Proportion (%)		
Violation of GCP principles	76	12.93	33	5.82		
Inclusion and exclusion	5	0.85	7	1.23		
Incomplete observation / evaluation records	206	35.03	261	46.03		
Drug administration	22	3.74	63	11.11	58.15	<0.01
Drug misuse	217	36.90	147	25.69		
Combined medication	20	3.40	13	2.29		
Biological samples	42	7.14	43	7.58		

一定程度上造成 2018 年方案偏离例次比率增加。通过加强对研究者和质控人员的培训、质控、规范化管理药品,督促申办方监查、稽查频率增高后,在 2019 年项目增速更快的情况下,方案偏离例次、例次比率下降,临床试验项目质量提高。

由结果可见,所有分组中观察/评价记录不全,药物使用不当方案偏离发生例次最多,占比高于其他方案偏离。467 次观察/评价记录不全方案偏离中,超出访视时间窗 191 例次,检查漏做 114 例次,未按方案检查要求操作有 92 例次,受试者拒绝回到中心做访视 70 例次。分析发现,这些方案偏离与受试者依从性不好及试验方案设计中访视时间窗考虑不周

全^[7]有关。

参加抗肿瘤药物临床试验的受试者多是没有标准治疗的晚期癌症患者,有试验药物治疗效果不理想情况出现,不能控制肿瘤进展,这部分受试者情绪波动大,参加临床试验的积极性受打击,拒绝回到医院做停止治疗的末次访视或进展后安全性随访,造成观察/评价记录不全方案偏离发生。恶性肿瘤药物治疗的特点是治疗用药周期长,静脉注射受试者需每周回到医院进行访视用药,很多受试者会因为身体状况不佳、治疗效果不理想、路途遥远、假期等原因不能及时回到医院进行访视,造成超窗、检查漏做。方案设计不合理、不可操作性也是导致访视超窗的一大原因,如某试验要求试验药物输注结束前5分钟做3次心电图且没有时间窗,每次间隔2~3min,造成实际操作时间经常超出5分钟时间窗,导致整个试验心电图超窗过多。

“未按方案检查要求操作”多为受试者未进行增强影像学检查。肿瘤临床试验疗效指标之一客观缓解率是以肿瘤影像评估为准,需定期对受试者进行肿瘤影像学检查以评价试验疗效,且要求前后进行的影像学检查操作标准一致。一般肿瘤临床试验受试者需接受增强影像学检查,但部分受试者在试验后期出现造影剂不耐受现象,不能继续接受增强影像学检查,造成前后影像学操作不一致,发生方案偏离。

药物使用不当方案偏离364例次中,口服药患者漏服药物128例次,用药不当82例次,输液配置不当55例次,超剂量用药和剂量不足为26、25例次,符合停药标准未停药18例次,辅助用药使用错误16例次,受试者丢药12例次,服错药物2例次。分析原因,口服药患者漏服药,用药不当,超剂量用药,受试者丢药也与受试者依从性不好有关。为保证药物治疗效果,方案建议受试者要在每治疗周期内尽量每日同一时间服药,受试者漏服药物,或忘记已服过药物再次服药造成超剂量用药。用药不当多为受试者没有按照方案要求的时间间隔服用口服药物。肿瘤药物多为细胞毒性药物,医院由配液中心统一配置药品,为保证临床试验受试者能及时输注药物,配液中心每天第一批配置临床试验药物,某些项目要求试验药品在配置后规定时间内输注完成,而受试者用药前还要获得重要安全性检查结果后才能用药,影响输注结束时间,造成输注配置不当方案

偏离发生。某些研究者认为方案规定药物剂量比常规用药高,出于对受试者安全考虑,降低剂量给药,造成剂量不足方案偏离的发生。

3.2 内外科方案偏离数量、类别情况分析

内科违反GCP原则方案偏离高发(97例次,11.20%),外科合并用药的使用(4例次,1.38%)发生例次最少。分析发现,内科违反GCP原则问题97例次中,多做检查74次,不良事件/严重不良事件(adverse event/serious adverse event,AE/SAE)报告问题11例次,入排分层错误11例次,项目负责人(principal investigator,PI)履职不当1次。对绝经受试者开具妊娠检查是多做检查方案偏离发生的主要原因,其次是研究者对医院临床试验免费检查开立系统操作不熟练,导致多开具检查,患者重复采血行实验室检测,违反了GCP原则。外科受试者病情简单,不似内科受试者病程长、合并症多,因此合并用药方案偏离发生例次少,符合外科临床试验特点。

3.3 国际/国内多中心方案偏离情况分析

国际多中心临床试验中违反GCP原则方案偏离发生例次比率排第3位,药品管理排第5位,国内多中心与国际多中心这两个方案偏离发生例次比率相反。分析发现,国内多中心临床试验项目,入组速度快,2018年前有从机构中心药库批量取走试验药物存放于科室冰箱,以便及时给受试者取用的操作习惯,由于生物制剂、肿瘤药物对温度要求较高,研究科室管理试验药物难以做到专人专管,人员可能无充分的药物管理经验^[8-9],造成药品管理方案偏离的发生。国际多中心临床试验药品都存放于机构中心药房,药品管理问题少。国内多中心临床试验项目还出现过物流超温或温度计不能导出温度的问题,这在国际多中心临床试验项目中也不曾出现。

国际多中心使用中心实验室对血常规等常规检测做集中检测,血样经过长途运输,易造成血小板等细胞的破坏而不能检测出指标,患者需要重新采集血样在本地进行检测,从而造成受试者多做检查,违反了GCP原则。国内多中心临床试验安全性指标都在各医院检测,抽血复测情况少发。

3.4 减少抗肿瘤药物临床试验常见方案偏离的措施

增强受试者对临床试验的认识^[10],提高受试者依从性,是减少方案偏离的有效措施。受试者是参与药物临床试验的评价主体,受试者对试验的依从性

直接影响试验质量^[11]。机构办下发临床试验宣传手册至各试验科室,普及临床试验知识。研究者在对受试者进行知情同意时,详细解释试验的方案和要求,及试验过程中受试者积极配合对治疗效果的正面作用,同时也告知受试者参与临床试验可能面临的风险和不良事件,经受试者充分思考后再签署知情同意书,可加强受试者依从性,减少方案偏离的发生。

细化培训层次,建立个体化 GCP 培训。在保证每年进行全院 GCP 培训 2~3 场的基础上,加强对研究者的培训是减少方案违背的重要手段^[12]。针对不同科室、不同研究角色的研究团队成员易发生方案偏离类型进行专题培训,举办沙龙形式的临床试验经验交流等。召开试验启动会,申办方与研究团队就方案细节、可操作性与临床试验实施的具体环节现场讨论,特别是邀请相关检查科室、配液中心人员一起参加方案培训^[13],从培训着手降低方案偏离的发生率。

提高研究者依从性,强调试验方案重要性。由于临床工作的紧张性,研究者在临床工作的同时参与到临床试验的工作中,对方案的不熟悉,会增加试验执行过程中方案偏离和方案违背的风险^[14]。研究者参与方案设计,结合临床实际工作考虑方案的可操作性,从设计角度尽可能避免研究者在试验实施过程中的方案违背^[15]。研究者承接临床试验后,需熟悉并严格执行方案,与日常诊疗工作区别开,不可随意降低给药剂量或停药,造成方案违背。

试验药品专人专库管理。试验用药品作为整个临床试验的核心环节,其管理规范与否,对受试者的安全性及试验结果的可靠性起至关重要的作用^[16]。机构成立之初即组建了中心药房,由医院药剂科工作人员兼管。随着医院对临床试验工作的重视和认识的提高,2018 年医院派专人专职管理机构中心药房,并对中心药房进行搬迁扩建、设备升级,在项目数量剧增的情况下,中心药房管理员科学有序安排在研项目试验药品存取、管理,所有环节均留痕记录,保证受试者用药安全和药品管理质量。

建立专科医院独特质控体系。改常见的三级质控体系^[17-18]为二级质控,在临床试验项目立项阶段,试验科室即确定该项目科室一级质控负责人,机构办质控人员负责二级质控。根据试验方案个体化定制质控计划,除在启动前质控、首例入组、入组过半、

归档前等常规节点做项目质控外,还会根据入组进度、速度,之前质控发现问题数量多少,做计划外质控。质控后给研究者发质控报告并要求整改。早发现问题、早改正、早杜绝,保证临床试验项目质量。

加强对临床试验监查员(CRA)、临床研究协调员(CRC)的管理。肿瘤临床试验方案实施复杂,试验立项阶段即要求 CRA、CRC 递交简历,需有肿瘤试验经验的人员才可在我机构参与试验。CRA、CRC 稳定,熟悉试验及每位受试者情况,对保证试验的质量至关重要。试验启动后,严格限制同一项目 CRA、CRC 因非离职原因更换超过 2 次,如不得不更换需写明更换原因、主研签字同意,并填写试验工作交接明细,写明交接试验目前遗留问题,解决方案,原 CRA、CRC 与新接手 CRA、CRC 双方均确认签字后递交机构,机构审核同意、面试通过后方可进行试验交接。对入组进度快、入组例数多的试验,要求 CRA 增加监查频率,扩大监查覆盖面,增加第三方稽查频率,以保证试验质量。

抗肿瘤药物临床试验治疗周期长、病程复杂、观察指标多^[19],因此对研究方案的严谨性、研究团队的专业性、受试者的依从性、机构办的监管及时性都提出了很高的要求。研究过程中的多角色、多流程也增加了方案违背发生的可能性,完全杜绝方案违背的发生也是不现实的。定期对项目进行质量自查,发现方案偏离后及时总结,及时纠正,避免再犯。保证临床试验的任何一个环节遵循 GCP 原则,才能保证良好的临床试验质量。

参考文献:

- [1] Bu QY, Xie LQ, Xiong NN. Management of protocol deviation in clinical trial[J]. Chinese Journal of New Drug, 2012, 21(18): 2121-2125. [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.]
- [2] ICH E6 guideline for good clinical practice[EB/OL]. <http://www.goodclinicalpractice.com>, 2016.
- [3] Wang JN, Qian X, Li JM. Drug clinical trial data inspection and common problems analysis[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2018, 27(11): 1273-1276. [王佳楠, 钱雪, 李见明. 药物临床试验数据核查工作及常见问题分析[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(11): 1273-1276.]
- [4] National Medical Products Administration. Announcement of key points for field verification of drug clinical trial da-

- ta from NMP(2015, No.228)[EB/OL].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300066.html>. 2015-11-10.[国家药品监督管理局.国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告(2015年第228号)][EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300066.html>, 2015-11-10.]
- [5] National Medical Products Administration.Opinions on encouraging drug innovation to be reviewed and approved on a priority basis from NMPA (2017, No.126)[EB/OL].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/324193.html>, 2017-12-28.[国家药品监督管理局.关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见(2017年第126号)][EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/324193.html>, 2017-12-28.]
- [6] National Medical Products Administration.Announcement of the work of self-examination and verification of drug clinical trial datafro NMPA (2015, No.117)[EB/OL].<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/299803.html>, 2015-07-22.[国家药品监督管理局.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(2015年第117号)][EB/OL]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/299803.html>, 2015-07-22.]
- [7] Liu JH,Liu M,Liu YC,et al. Retrospective study on the protocol deviation in drug clinical trial implementation of our hospital[J]. China Pharmacy, 2017, 28(25):3474-3478.[刘金华,刘敏,刘雨村,等.我院药物临床试验实施中方案偏离的回顾性研究[J].中国药房, 2017, 28(25):3474-3478.]
- [8] Zhou XN,Wang SM,Xie ZZ,et al. The management and quality control of investigational products[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 35(12): 1306-1307.[周心娜,王淑梅,谢铮铮,等.临床试验用药物的质量控制[J].中国临床药理学杂志, 2019, 35(12): 1306-1307.]
- [9] Xie ZW,Fan HY,WangLY,et al. Common issues and recommendation for inspection of drug clinical trial data[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 33(22): 2299-2307.[谢振伟,范华莹,王璞珏,等.药物临床试验数据核查常见问题与对策建议[J].中国临床药理学杂志, 2017, 33(22): 2299-2307.]
- [10] Cao Y,Gao WC,Zheng SY,et al. Attitudes of patients to new drug clinical trials of cancer therapy [J]. China Cancer, 2011, 20(9):659-664.[曹焯,高文超,郑上游,等.肿瘤患者对新药临床试验的认知度与接受度调查[J].中国肿瘤, 2011, 20(9):659-664.]
- [11] Ruan SN,Wu XD.Analysis and improvement on the protocol deviation during the bioequivalence test in the hospital [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2019, 23(11): 2316-2319.[阮姝楠,吴旭东.医院生物等效性试验过程中方案偏离的分析与改进[J].安徽医药, 2019, 23(11): 2316-2319.]
- [12] He GL,Zeng T,Zhang W,et al. Cause analysis and control measures of common problems in clinical part from drug clinical trial data inspection [J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2018, 37(1):24-28.[何高丽,曾涛,张炜,等.药物临床试验数据核查临床部分常见问题原因分析及控制措施[J].中国新药与临床杂志, 2018, 37(1):24-28.]
- [13] Sha LL,Liu Y,Wei J,et al. Application of root cause analysis after protocol violation in drug clinical trials[J]. Southwest National Defense Medicine, 2019, 29(8):885-888.[沙莉莉,刘燕,魏嘉,等.根因分析在药物临床试验发生方案违背后的应用[J].西南国防医学, 2019, 29(8): 885-888.]
- [14] Qi L,Wang Y,Wang XH.Discussion on risk assessment and response in clinical trial for anti-tumor drug[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 35(10):1058-1060.[漆璐,王瑜,王兴河.抗肿瘤药物临床试验中风险评估与应对措施的探讨[J].中国临床药理学杂志, 2019, 35(10):1058-1060.]
- [15] Cao W,Wang DP.Analysis on ethical review of noncompliance / violation protocol report in drug clinical research [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2019, 28(11):1355-1359.[曹伟,王丹平.药物临床试验中不依从/方案违背的伦理审查情况分析[J].中国新药杂志, 2019, 28(11): 1355-1359.]
- [16] Zhao XL,Xia Y,Min J.Application of 7S management on clinical trial drugs management [J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2019, 38(3):144-147.[赵想玲,夏勇,闵捷.7S管理在试验用药品管理中的应用[J].中国新药与临床杂志, 2019, 38(3): 144-147.]
- [17] Gan Y,Zhang Q,Huang YP,et al. Practice and consideration of conducting drug clinical trials in new institutes[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2019, 28(22):2749-2753.[甘园,张琴,黄燕萍,等.新的药物临床试验机构开展药物临床试验工作的实践与思考[J].中国新药杂志, 2019, 22(22): 2749-2753.]
- [18] Shen YH,Zhang ZF,Zhang QG,et al. Analysis of defects and recommendation for "three levels quality control" system of clinical trials [J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2016, 35(10): 721-723.[沈玉红,张正付,张琼光,等.药物临床试验“三级质控”体系的常见问题与改进建议[J].中国新药与临床杂志, 2016, 35(10): 721-723.]
- [19] Gao R,Li M,Song FY,et al. Panel summarize and discussion for anti-cancer investigational new drug applications and clinical trial data inspection [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 35(22):2943-2947.[高荣,李萌,宋福鱼,等.抗肿瘤药临床试验特点及数据核查的常见问题探讨[J].中国临床药理学杂志, 2019, 35(22): 2943-2947.]