抗肿瘤药物临床试验中观察/评价记录不全方案偏离的影响因素分析

魏立璇,孙涛,赵茜,陈健,王轶
(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] 对抗肿瘤药物临床试验中发生观察/评价记录不全方案偏离的影响因素进行分析,探讨各因素对此类方案偏离的影响,提出解决办法,提高项目质量。 [方法] 收集2017—2019年某肿瘤医院开展注册类抗肿瘤药物临床试验项目质量自查发现的467例次观察/评价记录不全方案偏离,影响因素按受试者、研究团队、客观因素、申办方、临床研究协调员(clinical research coordinators, CRC)分类,每个因素再次分组,比较各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] 2017—2019年注册类抗肿瘤药物临床试验共发生467例次观察/评价记录不全方案偏离,受试者因素引起方案偏离例次最多(193例次,41.44%),与研究协调员有关因素发生方案偏离例次最少(3例次,0.64%)。观察/评价记录不全方案偏离各影响因素统计学差异显著($P=0.000$)。受试者因素中,受试者依从性差引起方案偏离发生例次比率最高(140例次,72.54%);研究团队因素中,研究医生引起方案偏离发生例次比率最高(107例次,78.68%);客观因素中,假期因素引起方案偏离发生例次比率最高(41例次,49.40%);申办方因素中,方案设计问题引起方案偏离发生例次比率最高(32例次,61.54%)。各因素分组比较方案偏离发生例次统计学差异显著。 [结论] 抗肿瘤新药临床试验中的安全性评价是抗肿瘤药物上市前临床研究的最关键问题,观察/评价记录不全影响临床试验的安全性数据,提高受试者、研究团队的依从性、制定科学、可操作性强的临床试验方案,为受试者提供便利的就诊条件,为试验配备合格的CRC,是减少观察/评价记录不全方案偏离的有效手段,可提高临床试验质量,保证试验的顺利进行。

关键词: 肿瘤; 临床试验; 方案偏离; 观察/评价记录不全; 影响因素

中图分类号: R73 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2020)10-0792-07
doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2020.10.A012

Analysis of Factors Influencing the Deviation of Incomplete Observation / Evaluation Records in Clinical Trials of Anti-tumor Drugs

WEI Li-xuan, SUN Tao, ZHAO Qian, CHEN Jian, WANG Yi

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

Abstract: [Purpose] The influencing factors of observation/evaluation records incomplete protocol deviation in clinical trials of antitumor drugs were analyzed to explore the influence of each factor on such protocol deviation, solutions were proposed to improve the project quality. [Methods] A total of 467 cases of incomplete observation/evaluation records were collected from a tumor hospital during 2017—2019. The influencing factors according to the subjects, investigate team, objective, sponsor and clinical research coordinator (CRC), each factor was grouped again, 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] There were 467 cases of incomplete observation/evaluation records protocol deviation in clinical trials of registered anti-tumor drugs from 2017 to 2019. The number of protocol deviations caused by subject factors was the most (193 cases, 41.44%), the protocol deviations due to the CRC was the smallest (3 cases, 0.64%). There was statistically significant difference in the influencing factors of incomplete observation/evaluation records ($P=0.000$). Among the subject factors, protocol deviation caused by poor compliance of subjects had the highest incidence rate (140 cases, 72.54%); among the team factors, the investigate physician caused the highest rate of protocol deviation (107 cases, 78.68%); among the objective factors, the rate of protocol deviation caused by vacation was the highest (41 cases, 49.40%); among the factors of the sponsor, the protocol design caused the highest deviation rate (32 cases, 61.54%). There was statistically significant differences in each factor grouping. [Conclusion] The safety evaluation of new anti-tumor drugs in clinical trials is the most important issue in the pre marketing clinical research of anti-tumor drugs, safety data of clinical trials affected by incomplete observation/evaluation records, improving the compliance of the subjects and the investigate team, developing scientific and feasible clinical trial protocols, providing convenient medical treatment conditions for the subjects, and providing qualified CRC for the trial are effective means to reduce the deviation of incomplete observation/evaluation records protocol deviation, can improve the quality of clinical trials, ensure the smooth progress of the test.

Key words: tumor; clinical trials; protocol deviation; incomplete observation / evaluation records; influencing factor

收稿日期: 2020-05-18; 修回日期: 2020-08-24

通信作者: 孙涛, E-mail: jianong@126.com

抗肿瘤新药上市的前提是有良好的安全性和有效性。受试者在口服或注射试验药物后,收集其有关药物安全性的各项指标尤其重要,这对及时发现药物对受试者健康的影响,发现药物不良反应,为其他研究中心提供安全性数据支持,以及上市后保障患者安全用药都有深远意义^[1]。观察/评价记录不全是临床试验方案偏离的一种类型,指在临床试验过程中未能按照方案要求进行安全性指标、主要疗效指标或关键的次要疗效指标的检查,从而对研究的科学性、安全性产生影响^[2]。研究发现,在某肿瘤医院126项抗肿瘤新药临床试验中观察/评价记录不全方案偏离发生例次最多(467例次,40.43%),影响观察/评价记录不全的因素有受试者、研究团队、申办方、客观因素、CRC等。本文探讨这些因素对抗肿瘤新药临床试验观察/评价记录不全方案偏离的影响程度,提出改进措施,提高试验质量。

1 资料与方法

1.1 资料收集与统计

对2017—2019年在某肿瘤医院开展的注册类抗肿瘤药物临床试验进行项目质量自查,自查标准依据《药物临床试验数据现场核查要点》(2015年第228号)^[3],126项临床试验中,I期试验5项发生方案偏离16例次,II期试验21项发生方案偏离249例次,III期试验100项发生方案偏离890例次,共1155例次方案偏离。这些方案偏离中观察/评价记录不全方案偏离发生例次最多,为467例次。对467例次观察/评价记录不全方案偏离进行分析。

1.2 统计学方法

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 观察/评价记录不全方案偏离影响因素比较

2017—2019年抗肿瘤药物临床试验共发生467例次观察/评价记录不全方案偏离,其中与受试者有关因素发生方案偏离例次最多(193例次,41.44%),与研究协调员有关因素发生方案偏离例次最少(3例次,0.64%)。受试者拒绝回到医院进行访视全部由受试者因素引起(70例次,100.00%),在超过访视时间窗方案偏离中,受试者有关因素影响也最多(64例次,33.51%),检查漏做因研究团队有关因素影响最多(74例次,64.91%),未按方案检查要求操作方案偏离中因客观因素影响最多(38例次,41.30%),观察/评价记录不全方案偏离各影响因素统计学差异显著($P=0.000$)(Table 1)。

2.2 各因素分组后影响观察/评价不全方案偏离情况

将影响因素分类,分析其对观察/评价不全方案偏离的影响。受试者因素中,受试者依从性差引起方案偏离发生例次比率最高(140例次,72.54%),研究团队因素中,研究医生引起方案偏离发生例次比率最高(107例次,78.68%),客观因素中,假期因素引起方案偏离发生例次比率最高(41例次,49.40%),申办方/CRO因素中,方案设计问题引起方案偏离发生例次比率最高(32例次,61.54%),各因素分组比较方案偏离发生例次统计学意义差异显著(Table 2)。

3 讨论

3.1 受试者相关因素对观察/评价记录不全方案偏离的影响及情况分析

观察/评价记录不全方案偏离影响因素中,与受

Table 1 Comparison of influencing factors for incomplete observation/evaluation of anti-tumor drug clinical trials

Influencing factors	Incomplete observation/evaluation(n=467)								χ^2	P	
	Time window exceeded (n=191)	Proportion (%)	Missed inspection (n=114)	Proportion (%)	Refuse to return (n=70)	Proportion (%)	Operation unfollow the protocol (n=92)	Proportion (%)			Total (%)
Subject	64	33.51	34	29.82	70	100.00	25	27.17	193(41.44)	271.648	0.000
Investigate team	40	20.94	74	64.91	0	0.00	22	23.91	136(29.12)		
Object	44	23.04	1	0.88	0	0.00	38	41.30	83(17.77)		
Sponsor	43	22.51	5	4.39	0	0.00	4	4.35	52(11.13)		
CRC	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	3.26	3(0.64)		

Table 2 Comparison of various factors affecting the deviation of observation / evaluation scheme after grouping

Influencing factors	Incomplete observation/evaluation (n=467)									χ^2	P
	Time window exceeded (n=191)	Proportion (%)	Missed inspection (n=114)	Proportion (%)	Refuse to return (n=70)	Proportion (%)	Operation unfollow the protocol (n=92)	Proportion (%)	Total (%)		
Subject											
Poor subject compliance	39	60.94	18	52.94	67	95.71	16	64.00	140(72.54)	30.669	0.000
Subject's objective reason	25	39.06	16	47.06	3	4.29	9	36.00	53(27.46)		
Investigate team											
Investigator	24	60.00	73	98.65	0	0.00	10	45.45	107(78.68)	47.093	0.000
Nurse	12	30.00	1	1.35	0	0.00	8	36.36	21(15.44)		
Medical technician	4	10.00	0	0.00	0	0.00	4	18.18	8(5.88)		
Object											
Holiday	38	86.36	1	100.00	0	0.00	2	5.26	41(49.40)	89.781	0.000
Equipment	6	13.64	0	0.00	0	0.00	2	5.26	8(9.64)		
Test can't be done	0	0.00	0	0.00	0	0.00	22	57.89	22(26.51)		
Limited medical resources	0	0.00	0	0.00	0	0.00	12	31.58	12(14.46)		
Sponsor											
Protocol	30	69.77	2	40.00	0	0.00	0	0.00	32(61.54)	9.860	0.007
Sponsor	13	30.23	3	60.00	0	0.00	4	100.00	20(38.46)		

试者相关因素引起方案偏离例次最多 (193 例次, 41.44%), 根据受试者主观依从性差和受试者身体状况不佳、发生不良事件等客观原因将受试者相关因素分为两组, 统计发现受试者依从性差是引起方案偏离的主要因素(140 例次, 72.54%), 这与其他研究结果一致^[4], 其也是受试者拒绝回医院进行访视检查的主要因素(67 例次, 95.71%), 两组统计学差异显著 ($P=0.000$)。

分析发现, 拒绝回到医院进行访视检查的 67 例次中 53 例次为受试者出组后拒绝回医院进行治疗结束访视(EOT 访视)、安全性及生存期访视。超窗情况: ①受试者因发生血项结果异常、乏力、腹泻等不良事件、身体状况不佳、路途远等个人原因返院访视时间超出方案规定的访视时间窗口期; ②受试者带输液泵离院, 输液泵中途停止工作受试者未发现, 导致受试者输液时间超过方案规定的试验药品输注窗口期; ③受试者急于开始其他肿瘤治疗, 不愿等到方案规定的治疗结束时间再进行访视, 而提前来院访视导致超窗。检查漏做情况: ①方案要求受试者回到医院进行用药后的安全性检查, 但受试者在外地, 不愿返回, 就在当地医院进行了用药后安全性检查,

外院实验室检查组套缺少方案要求的检查项目; ②受试者拒绝接受方案要求的检查; ③受试者忘记做检查。未按方案要求操作情况: ①方案要求受试者需在填写完成调查问卷后, 再进行其他检查, 但受试者来医院访视时自行先去做完其他检查后才来科室完成问卷填写; ②在试验治疗效果不理想, 发生肿瘤疾病进展时, 受试者在未告知研究者自己已开始接受其他肿瘤治疗的情况下, 来医院进行 EOT 访视; ③受试者试验期间不愿回医院进行实验室检查, 在外地医院检查; ④血压等测量结果不合格需复测时, 受试者不愿等待离开医院。

3.2 研究团队相关因素对观察/评价记录不全方案偏离的影响

观察/评价记录不全方案偏离影响因素中, 与研究团队因素相关的方案偏离发生例次居第 2 位(136 例次, 29.12%)。根据研究团队成员构成分为研究医生、研究护士、辅助科室三组, 统计发现研究医生是引起方案偏离的主要因素(107 例次, 78.68%), 其也是检查漏做方案偏离的主要因素 (73 例次, 98.65%), 三组统计学差异显著 ($P=0.000$)。

分析发现, 超窗情况: 研究医生因素引起 24 例

次(60.00%)方案偏离。研究医生不熟悉方案未及时通知受试者返回医院访视,考虑受试者安全性加做其他检查,或忙于日常诊疗工作忘记按时为受试者访视是主要原因;研究护士引起超窗是由于心电图测量或生物样本采集时间超过方案规定的操作时间窗;辅助科室引起的4例次受试者用药超窗中有3例次因为静脉输液药品配置中心对配置药品颜色有疑问,认为有质量问题拒绝配置,这种情况多年来仅出现过1次。检查漏做情况:研究医生因素引起的73例次检查漏做方案偏离中,70例次是因为研究医生漏开方案规定的检查项目。未按方案要求操作情况:研究医生未按方案要求开检查医嘱,未按方案要求操作顺序对受试者进行问卷调查后做其他检查;研究护士未按方案要求复测受试者不合格检查指标;辅助科室的影像学检查科室未按医生已开医嘱对受试者进行方案规定的影像学检查。

3.3 客观因素对观察/评价记录不全方案偏离的影响

观察/评价记录不全方案偏离影响因素中,客观因素引起方案偏离83例次,占比17.77%。根据实际情况将客观因素分为假期影响、设备原因、医院不能做某项方案规定的检测、医疗资源紧张4组,统计发现假期影响是引起方案偏离的主要因素(41例次,49.40%),其也是超窗方案偏离的主要因素(38例次,86.36%),4组统计学差异显著($P=0.000$)。

分析发现,假期影响与受试者依从性差引起超窗例次接近(假期:38例次,受试者依从性差:39例次),也是客观因素引起超窗的最主要因素,由于长假期间医院不能做方案中要求的某些检查,导致受试者在假期后返回检查,引起访视超窗。由于医院检验科不能做方案中要求的某些检测而造成22例次未按方案要求操作方案偏离的发生;受试者与正常诊疗患者共用医院检查资源,门诊心电图检查室患者多,受试者无法在进行心电图前按方案要求在仰卧位平躺至少10分钟,造成12例次方案偏离。

3.4 申办方相关因素对观察/评价记录不全方案偏离的影响

观察/评价记录不全方案偏离影响因素中,申办方因素引起方案偏离52例次,占比11.13%。根据实际情况将申办方因素分为方案设计因素、申办方因素2组,统计发现临床试验方案设计因素是引起方案偏离的主要因素(32例次,61.54%),其也是超窗

方案偏离的主要因素(30例次,69.77%),2组统计学差异显著($P=0.007$)。

分析发现,与申办方有关的因素引起超窗方案偏离最多(方案:30例次,申办方:13例次),多为检查操作超窗。方案设计不合理、不符合实际操作、未设计时间窗或时间窗过短、实际操作无法在方案规定的时间窗内完成,是造成操作超窗的主要原因;申办方提供的受试者入组随机系统、发药系统故障问题,或申办方对研究中心提出的疑问响应时间过慢是造成超窗的主要原因。申办方工作人员不熟悉方案,或不同级别工作人员对方案理解不统一,在研究中心培训时出现错误也是导致发生方案偏离的重要原因。

3.5 减少观察/评价记录不全方案偏离的措施

患者(受试者)依从性(compliance)又称遵从性,是指患者按医生要求进行治疗、与医嘱一致的行为^[5]。抗肿瘤药物临床试验与其他药物临床试验不同之处在于,抗肿瘤新药纳入的受试者多为既往经标准治疗后无效的晚期肿瘤患者,对参加临床试验期望早期获得新的有效的治疗^[6],延长生存期,提高生活质量抱有很大的期望。一项肿瘤患者参与临床试验意愿的调查发现,45.1%的患者选择参加肿瘤药物临床试验是因为目前无有效的常规治疗^[7]。一旦治疗的效果不能达到受试者的心理预期,或服用治疗肿瘤药物后恶心、呕吐、血项检查结果异常、皮疹等受试者感觉不适的不良反应多于以往的普通治疗,让受试者对临床试验的效果产生怀疑,继续治疗意愿不强时,受试者极易出现不依从行为。本研究发现受试者拒绝回到医院进行访视检查67例次中53例次是因为受试者治疗效果不理想,肿瘤疾病进展后出组,受试者拒绝回到医院进行治疗的末次访视(EOT访视)、出组后28天的安全性访视,以及随后的生存期访视。

提高受试者依从性,首先从试验源头抓起^[8]。知情同意书内容设计的通俗易懂,不要用过多专业术语,避免因为晦涩难懂,影响受试者参与试验。知情同意的过程做到“三个充分”,即研究者充分介绍试验方案,受试者充分了解试验方案,给受试者充分的时间考虑是否参加临床试验。研究者在向受试者进行知情同意时,不可片面介绍参加临床试验的获益和节省的费用,应在向受试者介绍临床试验时,在规

定内容基础上突出风险与不便,在有对照组的临床试验中,明确告知受试者有被分配到对照组服用非试验药物的可能性,使受试者和/或监护人的决定更客观冷静^[9]。告知受试者参加临床试验需要严格按试验方案执行,遵守方案要求的每一个步骤,包括会收集受试者血液、病理等生物样本,采血点、检查访视点多于普通治疗等。受试者在充分理解、充分思考,甚至可以把知情同意书带回家仔细阅读与家人商量后再回来告知研究者是否决定参加临床试验。告知受试者在外院或其他医生处接受治疗时,需告知接诊医生目前正在参加临床试验,需要做哪些实验室检查,不可开哪类合并用药等,充分提高受试者依从性。在日常管理中,可让临床研究协调员建立微信群,在微信群里及时发布共性问题的注意事项,同时与受试者建立单独的微信交流,及时沟通交流相关事项^[10]。

减少观察/评价记录不全方案偏离,除了提高受试者依从性,还需提高临床试验的另一个主体——研究团队的依从性^[11-12]。研究团队中承接临床试验科室的研究医生由于日常诊疗工作繁忙,对试验方案不够熟悉,没有重视按时随访是评估受试者安全、试验药物是否有效的措施^[13],发生算错受试者回医院的访视日期,未严格按方案要求安排^[14]。有的研究医生忙于日常临床操作,忘记按时给受试者做肿瘤评估,导致肿评超窗。作为肿瘤专科医院,科室细化到每个科室专攻一个瘤种,临床试验同一类药物临床试验方案除个别入排标准、联合用药不同外,访视周期、安全性实验室检查指标类似,一个研究者同时参与几个类似临床试验,易对方案要求实验室检查产生混淆,以致漏开、错开检查。对此,机构限制同一科室同类竞争项目同时启动,在立项和启动前质控阶段即要求主要研究者就科室是否存在竞争项目进行书面情况介绍,并承诺不可同时启动。但是为了受试者的受益,能够有更多的机会接受治疗,在即将启动的临床试验项目比已经启动的项目入选标准宽泛、排除标准收紧的情况下,可以启动该临床试验项目,在增加受试者受益的情况下,减少研究医生引起的方案偏离。肿瘤患者多是医院的常年就诊患者,有固定的接诊医生,了解受试者的既往病情,因此,临床试验采取专人随访模式^[15],每个受试者固定研究医生接待访视、随访,以促进受试者在接到研究医

生召唤时能按时回到医院进行访视,减少超窗、漏检,不良事件漏判错判晚判的情况。

研究护士在临床试验中起着举足轻重的作用,是研究医生的主要助手和重要补充,能及时发现研究医生错开或漏开的检查。培养一批能够发现护理临床问题、设计并开展护理相关临床试验的护理科研人员是未来护士培养工作的重点^[16]。

召开临床试验启动会,参会人员有研究医生、研究护士、试验涉及辅助检查科室医生、机构办工作人员、申办方、合同研究组织工作人员、研究协调员等。在启动会上详细培训试验方案,明确每一个试验步骤,比如入排标准、出现使用试验药物后血项检查结果异常等不良反应降低剂量的要求、禁用合并用药、肿瘤影像学检查参数设置、心电图检查次数及间隔时间、药品配置、保存、输注要求,生物样本采集管理运输过程等,对方案不理解的地方,可以由研究团队一起商量解决,统一各种操作标准^[13]。制定切合实际的各种操作流程、操作手册、操作卡等,如药物保管手册、实验室生物样本操作手册、影像学检查手册等,研究团队成员根据自己的角色分工不同,领取并熟悉不同手册的内容,以减少方案偏离的发生。

研究发现假期影响也是造成方案偏离的一大因素,为不耽误受试者检查用药,医院现已在短假期期间正常开展实验室检查工作,受试者可以来院做安全性访视,不影响受试者正常用药。因专科医院的原因,在参与临床试验之前,某些日常诊疗工作不常用的实验室检测医院未开展,随着临床试验数量的日益增加,医院向研究型医院的转变,相应科室也逐渐在加开临床试验需要的检验检查,并取得了相应的实验室室间质评证书,与GCP对机构应配置开展临床试验相关的临床检查化验相适应的仪器设备^[17]的要求相匹配。建议医院未来开通临床试验受试者检查绿色通道,保证临床试验受试者顺利、及时、按照方案要求完成检查。

研究方案是由主要研究者与申办者共同制定的,是临床试验实施的依据。临床试验的成功取决于试验方案的可操作性^[18],与临床诊疗常规习惯差异较大的试验方案本身就可以导致试验方案违背、受试者脱落等问题^[8]。目前国内试验方案设计的主要问题为临床试验要求与医院常规操作不符、操作细节不清晰以及未纳入本地研究者意见^[19]。申办方

在筛选临床试验中心阶段,即与医院相应部门及研究团队成员了解该院所有操作流程及日常诊疗习惯,核对方案要求的所有操作是否都可满足,将存在或不能解决的问题如实反应给申办方,由申办方在保证方案的科学性、严谨性前提下,根据各中心实际情况决定是否修改方案,以从试验方案设计角度降低方案偏离发生的可能性。方案的设计在保证科学性的情况下尽可能的简单、可操作性强。试验过程中,如发现发生方案偏离过多的操作应及时与研究沟通修改方案,并报伦理委员会批准后使用,避免系统性错误一直延续至试验结束。

另外,申办者应任命为研究者所接受的合格监查员及其他工作人员^[20]。并在试验开始前,对申办方任命的工作人员就方案和标准操作规程进行培训,保证其其对临床试验方案的认识和理解没有错误和分歧,避免误导研究团队,造成不必要的方案偏离。

随着临床试验数量的增加,国际多中心临床试验工作重心移入国内,研究团队成员的工作压力日益增大,CRC已成为每个临床试验的标准配置。CRC作为研究者的助手,可以亲自操作临床研究中那些繁琐细致的工作,把医生的宝贵时间解放出来用于知情同意、医学判断、处方开药、不良事件的处理等关键工作,提高了医生效率,促进入组,减少方案偏离,提高质量^[21]。但是由于CRC来源与背景复杂,人员构成层次参差不齐,流动性大^[22],频繁的工作交接,无肿瘤经验CRC的加入,不仅影响临床试验的质量,而且面对病情复杂的肿瘤受试者,交接后的CRC工作也不能很好地进行受试者情况的衔接,因此机构办建立了严格的CRC管理体系。SMO公司派固定CRC常驻医院,不可随意调换研究中心工作;CRC固定工作科室,不可超工时超负荷工作;无肿瘤经验CRC不可独立承接试验,需在医院被带教3~6个月后才可参加上岗考试,通过后方可发放工牌,独立开展工作;已启动项目不可更换CRC超过2次等。定期举办CRC工作经验交流活动,加强CRC的培训。通过一系列措施,既增加了CRC对医院的归属感,也提高了临床试验项目质量。

抗肿瘤新药临床试验中的安全性评价是抗肿瘤药物上市前临床研究的最关键问题,是抗肿瘤新药临床试验顺利进行的基石,是和疗效评价同样重要的关键环节^[23]。而观察/评价记录不全对临床试验结

果的安全性影响甚大,提高受试者、研究团队的依从性,制定科学、可操作性强的临床试验方案,为受试者提供便利的就诊条件,为项目配备合格的CRC,是减少观察/评价记录不全方案偏离的有效手段,进而提高临床试验质量,保证试验的顺利进行。

参考文献:

- [1] Jin Y,Zhang QY,Li LR. Cause analysis and countermeasures of patient's expulsion rate in breast cancer drug clinical trials [J]. Chinese Clinical Oncology,2017,22(2): 161-166. [金艳,张清媛,李丽茹. 乳腺癌药物临床试验受试者脱落的原因分析及对策 [J]. 临床肿瘤学杂志,2017,22(2): 161-166.]
- [2] Bu QY,Xie LQ,Xiong NN. Management of protocol deviation in clinical trial [J]. Chinese Journal of New Drugs, 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.]
- [3] National Medical Products Administration. Announcement of key points for field verification of drug clinical trial data 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.]
- [4] Zhao SH,Liu XH,Fu ZY,et al. Analysis of problems in clinical informed consent [J]. Chinese Journal of New Drugs,2016,25(23):2692-2695.[赵淑华,刘晓红,傅志英,等. 药物临床试验中的知情同意常见问题及分析[J]. 中国新药杂志,2016,25(23):2692-2695.]
- [5] Yu MK,Xu Y,Hu RX,et al. Characteristics of the methodological studies on patient compliance in clinical trials in China [J]. Chinese Journal of Evidence-based Medicine,2019,19(6):708-714.[于明坤,许云,胡瑞学,等. 临床试验受试者依从性方法学中文研究的特征分析[J]. 中国循证医学杂志,2019,19(6):708-714.]
- [6] Nipp RD, Lee H, Powell E, et al. Financial burden of cancer clinical trial participation and the impact of a cancer care equity program[J]. Oncologist,2016,21(4):467-474.
- [7] Zhang LY. Investigation on the willingness to participate in clinical trials of cancer patients and related factors[J]. Pharmaceutical and Clinical Research,2017,25(2):168-170. [张丽燕. 对肿瘤患者临床试验参与意愿与相关因素的调查[J]. 药学与临床研究,2017,25(2): 168-170.]

- [8] Liang JS,Huang KW. Influence of drug clinical trial protocol on subject compliance and management strategy[J]. China Health Industry,2019,16(11):89-91.[梁锦诗,黄凯文.药物临床试验方案对受试者依从性的影响及管理策略[J].中国卫生产业,2019,16(11):89-91.]
- [9] Wang MX,Li YT. Changes of informed consent policy of drug clinical trials in China: the comparison between GCP 2003 version and 2020 version [J]. Medicine and Philosophy,2020,41(15):12-19.[王美霞,李义庭.我国药物临床试验知情同意政策的变迁——从2003版与2020版GCP的对比说起[J].医学与哲学,2020,41(15):12-19.]
- [10] Ma X,Lyu XL. Application of WeChat communication in the management of subjects in oral drug clinical trials[J]. Chinese General Practice Nursing,2016,14(6):614-617.[马逊,吕小林.微信交流在口服药物临床试验受试者管理中的应用[J].全科护理,2016,14(6):614-617.]
- [11] Qi L,Wang Y,Wang XH.Discussion on risk assessment and response in clinical trial for anti-tumor drug [J]. The 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.]
- [12] Amy K,Julia GD. Investigator responsibilities in clinical research[J]. Ochsner J,2020,20(1):44-49.
- [13] Wan K,Wang HR.How does the clinician turn into the investigator[J]. Renowned Doctor,2020,23(10):379-380.[万科,汪华蓉.临床医生如何转变为研究者的探讨[J].名医,2020,23(10):379-380.]
- [14] Gao R,Lyu SC,Li XL,et al. Perspectives on the performing of investigators' responsibilities from drug clinical trial data inspection[J]. Chinese Journal of New Drugs,2019,28(20):2508-2512.[高荣,吕术超,李秀丽,等.从药物临床试验数据核查看研究者的职责履行情况[J].中国新药杂志,2019,28(20):2508-2512.]
- [15] Chai Y,Liang NX,Wang XQ,et al. A retrospective research about the difference in efficiency and quality of two different clinical trial operation mode: authorized research assistant to follow up operation mode and authorized the whole investigator to follow up operation mode[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacy,2016,25(4):244-246.[柴怡,梁宁霞,汪秀琴,等.专人随访模式与全科参与模式对临床试验执行效率及质量的比较[J].中国临床药理学杂志,2016,25(4):244-246.]
- [16] Ma J,Wang WP,Zhang N,et al. Investigation and study on the awareness and views of issues related to clinical trials carried out by front-line nurses[J]. Clinical Research and Practice,2019,4(14):112-115.[马洁,王武平,张娜,等.关于一线护理人员对开展临床试验相关问题认识和看法调查研究 [J]. 临床医学研究与实践,2019,4(14):112-115.]
- [17] Gao R,Ning J,Wang AN,et al. Perspectives on the implementation of responsibilities of drug clinical trial institutions from drug clinical trial data inspection [J]. Chinese Journal of new Drugs,2019,28(20):2518-2523.[高荣,宁靖,王安娜,等.从药物临床试验数据核查看药物临床试验机构的职责履行情况 [J]. 中国新药杂志,2019,28(20):2518-2523.]
- [18] Jimmy B,Tina C,Annemarie F,et al. Improving the quality conduct and efficiency of clinical trials with training: recommendations for preparedness and qualification of investigators and delegates[J]. Contemp Clin Trial,2020,89:1-6.
- [19] Liu H,Yang L. Influencing factors of qualities of clinical trials[J]. Chinese Journal of New Drugs,2018,27(6):678-681.[刘焕,杨莉. 临床试验质量影响因素分析[J]. 中国新药杂志,2018,27(6):678-681.]
- [20] Gao R,Wang AN,Tang J,et al. Perspectives on the implementation of sponsors' responsibilities from the drug clinical trial data inspection [J]. Chinese Journal of New Drugs,2019,28(8):973-977.[高荣,王安娜,唐静,等.从药物临床试验数据核查看申办者的职责履行情况[J]. 中国新药杂志,2019,28(8):973-977.]
- [21] Fan SH. The role of clinical research coordinator for clinical trial in oncology [J]. China Health Industry,2015,12(3):78-79.[范颂华. 肿瘤药物临床试验中临床研究协调员的辅助作用[J]. 中国卫生产业,2015,12(3):78-79.]
- [22] Liu XH,Li D,Jiang M. Analysis of the scope of work and the present situation of clinical research coordinators[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology,2020,36(6):706-708.[刘晓红,李丹,江旻.临床研究协调员的工作范畴及现状分析 [J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(6):706-708.]
- [23] Shi YK,Mo HN,Sun Y. Significance and methods of implementing quality control in the preparation stage of clinical trials[J]. Chinese Journal of Drug Evaluation,2013,30(4):193-195,203.[石远凯,莫红楠,孙燕.实施临床试验准备阶段质量控制的意义与方法 [J]. 中国药物评价,2013,30(4):193-195,203.]