



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.09

文章编号: 2095-1264(2023)04-0455-06

早期抗肿瘤药物临床试验受试者风险管理^{*}

邓俊, 衡建福, 陈勇, 李东芳^{*}, 王静^{*}, 李坤艳^{*}

(中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院/湖南省肿瘤医院, 湖南长沙, 410006)

摘要: 以保障受试者权益为核心, 为提高药物临床试验质量, 加快早期临床试验成果转化, 保障临床试验进程, 文章分别从早期药物临床试验中受试者权益保护及质量控制中的受试者管理两个方面探讨受试者的风险管理, 并结合药物临床试验质控中受试者风险管理新模式提出受试者风险管理策略, 以进一步提高临床试验主体在参与临床试验过程中对受试者的风险管理意识。

关键词: 早期药物临床试验; 风险控制; 受试者权益保护; 抗肿瘤药物; 质量控制

中图分类号: R969 **文献标识码:** A

Risk management of subjects in early anti-cancer drug clinical trials^{*}

DENG Jun, HENG Jianfu, CHEN Yong, LI Dongfang^{*}, WANG Jing^{*}, LI Kunyan^{*}

(The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University/ Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410006, Hunan, China)

Abstract: In order to take the protection of subjects' rights and interests as the core, improve the quality of drug clinical trials, accelerate the transformation of early clinical trial results and guarantee the progress of clinical trials, the risk management of subjects was discussed through two aspects separately in the article: the protection of subjects' rights and interests and the subject management in quality control of early clinical trials. Combined with the new model of subject risk management in drug clinical trial quality control, the subject risk management strategy was proposed to further improve the risk management awareness of the subjects in the clinical trial process.

Keywords: Early drug clinical trial; Risk control; Protection of subject's rights and interests; Anti-cancer drug; Quality control

前言

药物临床试验(clinical trial of drug)是指以药物作为研究对象,通过药物作用于人体并揭示药物在人体内的相互作用的科研活动^[1]。早期药物临床试验(early clinical trial of drug)以患者或健康人群为研究对象,揭示新药在人体内的耐受性、安全性以及药代动力学等的科学研究^[2],主要提供新药及其代谢产物在人体内准确、全面的吸收、分布、代谢和

排泄数据,药物间、药物与食物间的相互影响研究数据,安全性、耐受性等数据,在指导后续临床试验、探索新药用药方案、开发新的活性代谢物和新适应证等方面至关重要^[3]。

《药物临床试验质量管理规范》(good clinical practice, GCP)的实施使我国药物临床试验质量不断提高,受试者权益保障备受重视^[4-5],如何识别受试者风险并保障其安全是亟待解决的难题。广义上,受试者风险既包括受试者人身和财产方面受威

^{*}基金项目:湖南省自然科学基金科卫联合基金(2021JJ70099);湖南省肿瘤医院科研攀登计划项目(2020HITB001)。

作者简介:邓俊,女,硕士,主治医师,研究方向:临床肿瘤学。

^{*}通信作者:李坤艳,女,博士,主任药师,研究方向:临床药理学;王静,女,博士,主任医师,研究方向:妇科肿瘤学;李东芳,女,博士,主任医师,研究方向:中医肿瘤学。

胁的风险^[4],又包括受试者因自身或外界原因导致试验数据不理想、影响试验进程及试验质量的风险。受试者风险管理是实现“利益最大化、风险最小化”的动态管理过程^[6]。早期临床试验中的抗肿瘤药物试验是研发的重点和热点^[7-8]。本文将分别从早期药物临床试验中受试者安全性权益保护及临床试验质量控制中受试者风险管理两个方面,探讨早期抗肿瘤药物临床试验,包括生物等效性(Bioequivalency, BE)/药代动力学(pharmacokinetic, PK)(I a、I b)临床试验、部分 II 期临床试验中受试者的风险管理。

1 早期抗肿瘤药物临床试验受试者安全及权益保护

1.1 受试者权益 临床试验中受试者的权益包括:生命健康权、隐私和尊严等人身权益^[7],知情权、补偿权、自愿参加与退出临床试验等基本权益。

1.2 早期临床试验受试者安全及权益保护

1.2.1 知情同意书的签署(权益保障的基础) 签署知情同意书是保护受试者的基础,任何临床试验操作均须在获得受试者知情同意后方可进行。受试者有权获知所参与的临床试验项目的相关信息,包括项目方案、试验风险、获益、相关治疗替代措施、隐私保密、赔偿措施等^[9-10],受试者有权选择自愿退出或参加临床试验。

1.2.2 合格的研究者(权益保障的前提) 研究者须接受标准 GCP 培训,通过考核获得 GCP 资格证书,并在 GCP 原则的指导下提高专业技术行医水平、GCP 意识,定期接受临床试验方案培训及督查^[10],以减少因研究者误纳、违背方案合并用药、违规操作、不良反应发现/处理不及时导致的受试者权益受损害。

1.2.3 伦理审查及安全数据管理(权益保障的坚实后盾) 伦理委员会作为受试者风险管理的重要主体之一,是药物临床试验中受试者权益保护的坚实后盾,其职责包括:对试验启动前的试验方案进行初始审查,对正在进行中的试验项目的严重不良事件(serious adverse events, SAE)及方案更新等进行跟踪审查,负责结题前的最终审查,要求研究者准确、及时、规范报告试验中受试者的不良事件(adverse events, AE)和 SAE^[7],涉及临床试验进行前、进行中以及完成后等全过程^[11],且须对受试者保护措施进行二次评价。新版 GCP 实施后,为做好临床试验风险把控及药物临床试验安全警戒,专家对

SAE 及可疑非预期严重不良反应(suspected unexpected serious adverse reactions, SUSAR)上报提出相关建议^[12],为机构和伦理委员会提供更好的受试者风险保障^[1]。此外,需加强伦理委员会伦理审查培训,提高伦理委员会审查能力,以保障临床研究安全数据得到及时、合理、合法审查^[13]。

1.2.4 试验药物的安全管理(受试者权益保障的关键) 试验药物最终使用对象是受试者,药物的安全性管理至关重要,早期临床研究药物须由研究中心药房统一管理,对于需提前领取存放于早期临床研究病房的试验药物,须由病房的研究护士/药师管理,并做好交接记录、温湿度监控记录、配药发药记录。早期临床研究病房护士分发药物过程严格参照试验方案流程,双人核对药物编号、受试者入组编号,杜绝漏发、错发。非口服药物配置过程需提前培训配置操作规程,保障剂量精准,配置条件符合方案要求,输注过程准确无误。

1.2.5 早期临床试验的受试者风险评估 风险严重程度决定损伤赔偿、不良事件治疗和报告等相关程度,因此风险分层评估至关重要^[14]。

2 早期临床试验质量控制中的受试者风险

质量控制中的受试者风险管理可从以下 3 个临床试验阶段进行分析:试验开展前、试验开展过程中、试验药物使用结束至随访阶段。

2.1 早期临床试验开展前风险管理

2.1.1 临床试验方案设计 科学、合理的试验方案是降低试验风险、保障受试者权益及临床试验质量的首要策略^[15]。为不增加研究成本,早期临床研究多为小样本研究设计,目的是探讨试验药物安全性及药代动力学特征等。其中,对于剂量递增阶段剂量限制性毒性(dose limiting toxicity, DLT)定义的把握是最关键的因素之一。不同药物(细胞毒性药物、非细胞毒性药物、免疫检查点抑制剂、分子靶向药物等)的“3+3”剂量递增/爬坡设计中,需把握好药物的安全性,给予足够的安全性观察期。特别是对于半衰期较长、毒副反应延迟发生的药物,必须明确 DLT 观察期是否可以与与研究药物相关的血液学毒性反应、非血液学毒性反应进行药物处理及干预。必要时须由相关专家讨论不同癌种受试者使用研究药物后发生相关不良事件的特异性事件的风险,酌情增减 DLT 定义中对应不良事件的等级标准、观察时间。这将降低早期临床研究医师在 DLT

判断实操中的出错风险^[16],保障受试者的 AE 得到及时救治,减少受试者在 DLT 观察期间暴露于高风险 AE/SAE 中的时间,同时不影响后期观察药物的最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)及开展安全有效的扩展剂量,以提高临床试验的质量。

2.1.2 知情同意的理解度 早期临床试验受试者多为标准治疗失败的患者,多数来自临床医师的推荐。而各中心的临床试验能力不同,研究者知情能力及研究经验差别很大,且多数参与试验筛选知情的研究者无法第一责任接手受试者的全程筛选及入组后的全程管理,因此患者首先在信任度上有所质疑。此外,我国医疗现状导致多数患者对临床试验的理解较为片面,受思想观念束缚,无法接受在早期试验中沦为主观定义的“小白鼠”的风险,因而未能最大限度地筛选出依从性较好的受试者。

2.2 早期临床试验开展过程中的风险管理

2.2.1 受试者脱落风险 在试验过程中,受试者因为某些原因自行退出试验或研究者鉴于某些风险因素终止受试者参与试验。分析其原因:(1)早期临床试验受试者除了来源于临床科室推荐,还有一部分源于招募广告,且基于早期抗肿瘤药物临床试验的特殊性,受试者入组要求多为晚期恶性肿瘤经标准治疗失败或无法耐受标准治疗且 ECOG 评分 ≤ 1 分,研究者无法全面把控所招募受试者的质量。抗肿瘤新药首次应用于人体,毒副作用不明确,且瘤种多样、合并症多等,因此入组难度大,病源质量受限^[3],导致受试者本身对试验的期望下降,且受试者有权选择自行退出,最终导致受试者脱落。(2)试验本身的性质。早期抗肿瘤药物临床试验一般并非以治疗为目的,多是在晚期实体瘤中研究药物首次应用于人体后的安全性与耐受性,获取 PK 特征及剂量限制性毒性,确定最大耐受剂量、II 期临床试验推荐剂量(recommended phase 2 dose, RP2D),故受试者风险更大。且受试者病情变化快,PK 采血次数多,住院时间长,多数难以完成规定的访视周期而造成脱落。(3)受试者试验过程体验不满意,对研究者不信任。

受试者脱落将会影响整个试验项目进度,申办方将面临因延长试验导致的经济成本、时间成本、人力成本增加等问题。对双盲性试验而言,脱落有可能导致双盲多治疗组别的不平衡。除了对试验数据产生影响外,大面积的脱落还会影响申办者对此研究机构的信心及研究者的积极性^[7]。

2.2.2 受试者试验过程非依从性风险 早期临床试验中受试者不依从或依从性不佳是影响临床实验数据与结果偏倚的关键因素之一^[17-18]。究其原因:(1)受试者费用报销及时性差,补贴强度弱。(2)研究者积极性差,部分科室劳务费分配不合理,受试者感受到的研究团队的重视不够、经验不足等;此外,研究者承担多项社会工作,精力有限。(3)医疗机构临床试验项目管理模式不合理,未能及时实施有效监管职责。(4)受试者漏服、错服、丢失研究药物,可能导致试验结果丧失数据分析的完整性、可靠性,有效药物变成无效药物或者无效药物被视为有效药物而上市^[9, 17]。无论哪种情况,都可能因受试者依从性造成试验数据缺失。此外,因受试者依从性问题引发的生物样本处理失误、超窗、缺失,方案违背次数多,核查机构将严重质疑临床试验质量的可靠与严谨性。

2.3 试验药物使用结束至随访阶段的风险管理 试验药物使用结束后的随访阶段的风险包括安全性数据获取与判断延迟、缺失,研究者未能及时评估并给予专业的处理意见和指导;多数患者拒绝返院行用药结束后安全性访视及结束治疗访视的生物样本采集导致数据缺失;有的临床试验新药毒副作用具有滞后性或累及性等。因此,研究者更需要重视依据方案时限完成末次安全访视、出组访视的随访,做好未恢复 SAE 的跟踪随访及总结,保障受试者治疗结束至安全随访阶段的安全性权益,降低 SAE 发生风险。

3 风险规避措施建议

3.1 明确主体的职责 保护受试者权益,明确申办者、伦理委员会、研究者的职责不容忽视^[19]。首先,伦理、申办者应关注特殊疾病受试者的研究方案,在关键节点尽可能地将风险降到最低^[7]。其次,鉴于早期抗肿瘤药物临床试验风险的不确定性,申办者应根据试验要求在试验前与研究机构签订相应的临床试验协议,制定抢救应急预案,明确风险承担的责任主体、药物临床试验相关经费,购买受试者保险^[20]。《药物临床试验质量管理规范》第四十三条规定,申办者作为试验保障主体,可通过购买试验保险实行风险转移。如在临床试验过程中出现因试验药物导致的 AE、SAE,造成受试者人身伤亡,依知情同意书约定,根据药物相关性判断程度,由保险方承担补偿责任^[21]。保障受试者获得应有的

医疗监护及补偿,必要时可依据具体情况给予一定的人道主义补偿,建立临床试验质量保证体系,开展监查和稽查。

3.2 优化方案设计 科学合理地设定受试者入组例数、入排标准、DLT 观察参数、密集 PK/药效学(pharmacodynamics, PD)血样、尿液、粪便采集时间点及采集量、密集生命体征测量、试验周期、剂量递增方案及初始剂量选择、试验流程、安全性随访及评价指标,安全性访视频率的制定应兼顾临床试验数据、安全性需要与受试者。方案设计之初须由多方专家对试验方案的科学性、合理性进行深度探讨^[10]。前瞻性地从源头考虑试验设计方案的科学性、合理性,对于受试者权益与安全保护、临床试验质量保障的作用远高于试验实施过程中的回顾性及补救性风险管理策略^[22-23]。

3.3 保障受试者病源质量 保障入组病源质量是早期抗肿瘤药物临床试验中受试者风险管理的关键之一。建议:(1)加强与临床科室的密切合作与协作,研究者合理把握受试者毒副反应耐受情况与疗效筛选,把握入组进度^[16]。(2)建立合理合规的招募渠道及模式。(3)增加入组研究中心数量,虽一定程度上会增加试验成本,但其节约的时间成本与经济效益应该是相当可观且可评估的。(4)加强基层医院互动医联体,形成项目任务分流。就中国国情而言,大部分标准治疗失败的肿瘤患者一般会选择在基层医院就诊,故基层或下级医院将成为早期抗肿瘤药物临床试验病源的一个重要基地。(5)筛选高质量病源,从受试者体能状态、整体病情分析,综合评估受试者预期生存期(尽可能筛选预期生存期超过3个月的受试者),保障试验剂量递增阶段及初步有效性观察完成,降低无效治疗导致的疾病超进展及死亡风险,减少无效病例及脱落风险。

3.4 强化知情同意过程,提高知情的理解度 由于早期抗肿瘤药物临床试验的本质及特殊性,抗肿瘤新药机制复杂,相比于普通的医疗行为具有更大的风险,因此对抗肿瘤新药早期临床试验的知情同意应有更高的要求,必须一对一知情,保护受试者隐私,介绍的重点包括试验药物的主要适应证、新药相关疗效及安全数据、试验过程中可能的获益和风险、试验流程及试验日程、早期临床试验特殊的PK采血安排。早期临床试验受试者非常在乎采血的次数、总量以及访视频率、新药安全性,故知情同意书应简单易懂,研究者需用通俗的语言解释以上关

键事项,充分尊重受试者,介绍针对疗效较差受试者的应急治疗方案及试验过程抢救团队和设备设施、保障受试者安全的措施与制度,以及相应的能让受试者接受的采血补助、交通补助、住院补助等,使受试者摆脱恐惧、消除疑虑。

3.5 提高受试者依从性 早期临床试验样本量小、给药流程规范性要求极高,生物样本(血、尿、便等)采集处理流程复杂、特殊,须特别注重生物样本的采集时限及处理,避免密集 PK/PD 期间超窗需要受试者、研究者紧密配合,因此提高受试者依从性也至关重要^[8, 19]。建议:(1)在试验开始之前,研究者可根据患者住院期间的依从性和患者家属的沟通能力、支持力度等做初步评估,筛选出依从性较好的受试者,避免不必要的超窗。(2)早期临床研究多数药物药效不明确,故应筛选可能有一定适应证疗效的受试者,且给予相应的知情承诺:对于疗效评估有效的药物,待出组后将给予足够访视间期的药物治疗及随访安排,让受试者未来有效治疗期间得到保障。(3)对于招募的受试者,给予一定的经济补偿,包括但不限于交通补贴、采血补贴、住院补贴、入住奖励等,项目启动前申办方预付一部分比例的受试者报销费用,保障受试者费用报销支出。(4)在受试者已明确获知可能出现的不良反应后,介绍及时有效的抢救应急预案及出现 AE 后的经济补偿,消除受试者抗拒心理,减少受试者经济压力。(5)通过医嘱信息系统设定早期临床研究中心医生合并用药医嘱权限,同时制定禁用、慎用药品目录手册,便于提醒受试者避免使用有相互作用的其他药物,保障合理安全用药。

3.6 加强早期研究医护团队的培训 一个具有综合专业素质、经过专业培训的研究医护团队才能保障受试者安全及早期临床试验顺利完成。因此,团队需定期组织技术人员参加有关部门的国家级或省级相关临床研究 GCP 知识培训、熟悉岗位技能及职责,熟悉仪器设备标准操作规程(standard operating procedure, SOP),邀请临床相关专业骨干进行抢救、护理专业技能培训。临床试验中 AE 的处理流程不完全等同于普通患者,需严格按照 SOP、参考方案执行。项目启动前、启动中应强调早期临床研究医护团队参与讨论与培训,这也是规范整个试验的关键,可有效减少试验方案违背/偏倚的发生^[8, 19, 24]。筛选期、入组后发药前、药物使用过程中及 DLT 观察期受试者 AE 的风险评估十分重要。入住早期临

床研究病房前,早期临床研究医生会根据试验项目的相关类别设定符合不同种类药物试验风险的处理预案,评估受试者的风险程度,再次核对入排及评估受试者是否可使用此类药物使用。必要时请临床助理研究者(sub-investigator, SUB-I)、主要研究者(principal investigator, PI)查房,行给药前二次入组风险评估,填写筛选入组审核表,及时记录入排核对时发现的问题并追踪整改。对于已知报道的药物相关诱发因素及可能加重的基础疾病状态须严格把控,不予入组。试验过程中,受试者病情有可能恶化,试验药物相关 AE/SAE 也可能随时出现,因此,须加强研究者对于药物不良反应出现时间节点的培训,并在每个试验节点对受试者安全性访视检查项目进行合理评估;加强试验过程中药物相关不良反应等级判断及 AE/SAE 处理、报告流程培训^[7, 25],避免违背方案用药及处理;掌握调整用药剂量、暂停或停止继续用药标准判断,定期培训药物相关 SAE 抢救应急预案及 SOP,尽可能保障受试者安全并高质量完成试验。

3.7 加强早期临床研究病房建设 早期抗肿瘤药物临床试验需具备足够、独立、安全性好的专业研究病房,实行受试者集中统一管理,严格按照 SOP 执行临床研究操作,保障受试者参加临床研究过程的安全性及合规性。此外,早期抗肿瘤药物临床试验中新药的安全性不确定,存在安全隐患,配备齐全的病房急救抢救基础设施(一键警报系统、中心监控系统、严格门禁系统等)、设备(心电监护仪、吸痰器、呼吸机、除颤仪、气管插管包、紧急气切包等)及急救药品(目录)是保障受试者安全的前提。及时、定期做好使用登记、清洁记录和维护、校准,以积极措施应对受试者可能发生的安全性事件风险。

3.8 早期研究病房-ICU 绿色通道应急联动 早期抗肿瘤药物临床试验过程中发生 AE/SAE 的风险是客观存在的。研究团队应加强 AE 监测及报告,并在发生 AE 时参照方案应急预案/病房 SOP 进行 24 小时严密监护,关注受试者人身安全及心理状态。如发生 SAE 需紧急抢救的,及时启动 ICU-联动方案,并通知 PI、上级医师、护士长等,实施及时有效的抢救措施,实现受试者风险最小化^[10]。

3.9 建立早期病房“医-护-药”三级查房体系 医师-护士-药师三级查房制度可从医师专业诊断、全方面护理实施、药师用药规范指导三个方面保障受试者安全。在入住早期研究病房前,除复核受试者

资料外,须至少 1 次查看并评估受试者病情变化;入住期间每天至少 2 次查看受试者,评估受试者参与试验的风险及质控试验过程,以保障受试者人身安全及临床试验高质量完成。医师团队以试验项目 PI 为专业查房主体,包括管床医师、上级医师;护士团队包括护士长、管床护士;药师团队包括机构上级主任药师、普通药师。

3.10 基于风险分析的质量监督 监督机构研究者保障质量的同时应进一步关注受试者安全管理及实施操作的合规性^[15],以评价试验参与人员有无方案违背,保障临床试验质量;对出现损害受试者权益的行为及时予以控制,避免其他受试者权益受到侵犯^[26]。对项目进行风险评估(低风险:即受试者参与试验的预期伤害或不适可能性很小、程度轻微,临床试验质量可控;中风险:即风险增加,受试者发生轻微、可逆的 AE 增加,发生 SAE 的可能性小;高风险:即试验质量不可控,受试者发生 SAE 及损害风险增高)后进行机构内/基于风险的分层质量控制(quality control, QC)、监督检查,稽查的时间节点可涉及试验启动前、启动后入组首例受试者、试验入组 50%、试验结束关中心前等,并及时反馈整改^[27]。

3.11 探索新的质量风险管理模式 临床研究监查员(clinical research associate, CRA)/临床研究协调员(clinical research coordinator, CRC)的临床试验经验和流动性是决定其参与项目质量及降低受试者风险的重要因素。质量管理不仅是临床试验的生命线,更是为受试者增加的保护网。对此,我院形成“9 体系、4 借力、1 模式”,具体内容包项目管理员(subject project manager, SPM)一管到底、AB 角替代体系,现场管理组织(site management organization, SMO)、CRC 优选及淘汰体系,SMO 闭环质量稽查体系,试验药物集中管理体系,生物样本集中管理体系,借力患者形成一级证据 0 拖欠体系,借力 SMO 形成 CRC-SM-SPM 实时质控体系,借力 CRA 形成差异化质控体系,借力信息化形成质控预设体系,以及医生-CRC-CRA-SM-SPM 质控反馈整改互动模式,为临床试验质量控制提供助力,为受试者风险管理衍生出更多的创新模式。

4 总结

早期药物临床试验是医药科学发展必不可少的一步,而受试者管理一直是其重中之重^[6]。早期

临床研究团队应依据方案、从伦理及法律准则出发,合理管理受试者,全流程风险监控,全方位保护受试者权益^[28],同时在试验过程中不断优化管理流程和管理手段,建立规范、合理、符合自身实际的早期药物临床试验病房管理工作制度;积极评估和预防受试者风险的产生,制定有效可行的防范措施,最大程度地保护受试者权益,强化知情同意过程,提高受试者依从性,减少脱落风险;加强早期研究病房建设及管理,建立优质的早期病房“医-护-药”三级查房体系,建立基于风险分析的质量控制、监督检查,不断探索新的质量风险管理模式,降低非药物相关 AE 发生率,提升临床试验质量,确保早期临床试验顺利完成。

参考文献

[1] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范[2020 年第 57 号][S/OL]. (2020-04-23) [2020-06-08]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.

[2] 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. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.10.036.

[3] 王瑾,汶柯,范贞. 药物临床试验中受试者风险管理及基本权益保护[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(10): 748-753. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2015.10.004.

[4] 汶柯,王瑾,白楠,等. 药物临床试验中受试者风险最小化管理探讨[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(16): 1862-1866. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2010.03.012.

[5] 程晓华,李蒲,胡锦芳,等. 浅析仿制药一致性评价临床试验中受试者的风险管理[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37(12): 687-690. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2018.12.006.

[6] 傅志英,赵淑华,刘晓红,等. 抗肿瘤新药临床试验 134 例死亡严重不良事件质量管理分析[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(19): 2275-2280. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2020.19.019.

[7] 李岩,漆璐,刘龙,等. 新药 I 期临床试验过程中涉及特殊给药途径和样本时受试者的管理和培训[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(8): 1010-1012. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.08.020.

[8] 李轩,洪亮,邵蓉. 完善我国药物临床试验受试者管理分析:从风险管理的角度[J]. 现代商贸工业, 2013, 25(6): 140-142.

[9] 王兴河,漆璐,李天佐. 早期临床试验中风险评估与受试者权益保护的探讨[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(23): 2474-2478.

[10] 李丰杉,余勤. 新形势下伦理委员会在受试者/患者权益保护中的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 3165-3168. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.19.056.

[11] 曹焯,陈文娜,吴跃翰,等. 新版 GCP 施行后临床试验机构严重不良事件/可疑非预期严重不良反应报告现状分析与建议[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(10): 947-952. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2021.10.014.

[12] 李树婷. 推进我国临床研究健康发展建立有效的伦理审查

机制[J]. 中国食品药品监管, 2019(4): 42-46. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5390.2019.04.007.

[13] GUPTA A. Taking the 'Risk' out of risk-based monitoring [J]. Perspect Clin Res, 2013, 4(4): 193-195. DOI: 10.4103/2229-3485.120165.

[14] ROSENBERG M J. Key considerations in the transition to risk-based monitoring [J]. Ther Innov Regul Sci, 2014, 48(4): 428-435. DOI: 10.1177/2168479013519631.

[15] 赵淑华,刘晓红,江旻. 抗肿瘤新药 I 期临床试验的风险管理[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(7): 749-752. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2020.07.006.

[16] URQUHART J. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics [J]. Clin Pharmacokinet, 1994, 27(3): 202-215. DOI: 10.2165/00003088-199427030-00004.

[17] 曾婧,陈冠民,李汝霖. 新药临床试验中受试者的依从性问题[J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(9): 568-570. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7669.2003.09.016.

[18] 周运翔,田晓花,郝晓花,等. 药物生物等效性临床试验中不依从/违背方案特点分析及管理策略[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(8): 858-863. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2020.08.003.

[19] 汶柯,王瑾,王睿. 新药临床试验保险应成“必选项”[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(1): 19-21.

[20] 陈敏. 建立食品药品责任强制保险制度的法律思考[J]. 中国工商管理研究, 2009(2): 64-67.

[21] ALEMAYEHU D, ALVIR J, LEVENSTEIN M, et al. A data-driven approach to quality risk management [J]. Perspect Clin Res, 2013, 4(4): 221-226. DOI: 10.4103/2229-3485.120171.

[22] 刘剑锋,钟平,朱文玲,等. 在生物等效性研究中健康受试者的医疗风险及其防范策略[J]. 药学与临床研究, 2021, 29(2): 127-130. DOI:10.13664/j.cnki.pcr.2021.02.011.

[23] 谢洁琼. 我国新药临床试验参与主体的风险管理[J]. 中国药师, 2017, 20(6): 1100-1103. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2017.06.039.

[24] 刘龙,漆璐,王进,等. 抗肿瘤药物临床试验中不良事件规范化判断的探讨[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(4): 396-398. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.04.022.

[25] 吉萍. 药物临床试验监查的新方式[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(13): 1487-1490.

[26] 张玲. 肿瘤临床试验的风险评估和质量管理共识(2021 版)[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(12): 1188-1194. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2022.12.009.

[27] 仲星光. 药物临床试验伦理审查中受试者权益保护的思考[J]. 江苏卫生事业管理, 2015, 26(3): 102-103. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2013.04.053.

[28] 陈淑慧,熊欢,程晓华. 药物 I 期临床试验受试者全流程规范管理[J]. 医药导报, 2015, 34(8): 1125-1126. DOI: 10.3870/yydb.2015.08.040.

校稿:王娟 于静

本文引用格式: 邓俊, 衡建福, 陈勇, 等. 早期抗肿瘤药物临床试验受试者风险管理[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(4): 455-460. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.09.

Cite this article as: DENG Jun, HENG Jianfu, CHEN Yong, et al. Risk management of subjects in early anti-cancer drug clinical trials [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2023, 13(4): 455-460. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.09.