



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.03

文章编号: 2095-1264(2024)06-0666-07

抗肿瘤药物临床试验中方案违背现状及原因分析

金艳¹, 于杨^{2*}

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院¹内三科, ²内八科, 黑龙江哈尔滨, 150081)

摘要: **目的** 分析抗肿瘤药物临床试验中方案违背现状及原因,以减少方案违背的发生。**方法** 采用回溯性分析、根因分析方法收集本院 2023 年 5 月至 2024 年 6 月开展 99 项抗肿瘤药物临床试验项目中的方案违背报告,并对导致方案违背的责任主体、违背行为类型及具体原因进行回顾性分析,从根源上降低方案违背率。**结果** 99 项抗肿瘤药物临床试验项目中累计产生方案违背行为 642 例次。导致方案违背的责任主体主要是受试者和研究者。方案违背的主要类型有超窗违背、漏做/未做访视或缺失访视中检查/其余操作、药物相关违背、生物样本相关违背、不良事件相关违背、随机系统录入违背等。方案违背的原因主要包括受试者自身因素、研究者对抗肿瘤药物临床试验方案的熟悉度与严谨度、临床研究协调员(CRC)对试验的配合度及质量把控等方面的人为因素,也包括抗肿瘤药物临床试验的材料、环境、流程、申办方,以及节假日等因素。国内申办方项目的方案违背率较国外申办方项目高。**结论** 方案违背情况在抗肿瘤药物临床试验中仍普遍存在,受试者及研究者是方案违背的主要责任主体,因此亟需加强抗肿瘤药物临床试验的质量控制。对方案违背发生的原因进行深层剖析,提出有效改进措施和指导方向,可以减少方案违背的发生,提高抗肿瘤药物临床试验质量。

关键词: 抗肿瘤药物; 药物临床试验; 方案违背

中图分类号: R730; R969.4 **文献标识码:** A

Analysis on the current situation and causes of protocol deviations in clinical trials of anti-tumor drugs

JIN Yan¹, YU Yang^{2*}

(Department of Internal Medicine Oncology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin, 150081, Heilongjiang, China)

Abstract: Objective To analyze the current situation and causes of protocol deviations in anti-tumor drug clinical trials, in order to reduce the occurrence of protocol deviations. **Methods** Retrospective analysis and root cause analysis (RCA) were used to collect protocol deviation reports from 99 clinical trials of anti-tumor drugs from May 2023 to June 2024. The responsible subjects, types and specific reasons of protocol deviations were retrospectively analyzed, so as to reduce the incidence of protocol deviations from the root problem. **Results** 99 clinical trials of anti-tumor drugs had a total of 642 cases of protocol deviations, and the subjects and investigators were mainly responsible for the protocol deviations. The main types of protocol deviations included exceeding the allowed time window of protocols, missed/no visits or lacking of examinations/other procedures in the visit, drug-related deviation, biological samples-related deviation, adverse event (AE)-related deviation, system entry deviation, etc. The main reasons for the protocol deviations included human factors such as subjects' own factors, the investigators' familiarity and rigor with the anti-tumor drug trial protocol, and clinical research coordinator's cooperation and quality control of the trial, as well as the influence of material, environment, process, sponsor, and holidays factors in the drug trial. The occurrence rate of protocol deviations in domestic projects was higher than that of

作者简介:金艳,女,硕士,主管护师,研究方向为抗肿瘤药物临床试验。

*通信作者:于杨,女,主管护师,研究方向为抗肿瘤药物临床试验。

foreign ones. **Conclusion** Protocol deviations still widespread in clinical anti-tumor drug trials. Subjects and researchers are the main responsible parties for protocol deviations. So it is urgent to strengthen the quality control of drug clinical trials. By making deep analysis of causes and providing guidance for the effective improvement measures, it is expected to reduce the protocol deviations and improve the quality of clinical trials of anti-tumor drugs.

Key words: Anti-tumor drugs; Drug clinical trials; Protocol deviations

0 前言

近年来,我国医药健康事业取得了显著进展,创新药逐渐成为研发热点。在新药成功上市前,临床试验是不可或缺的关键环节^[1]。2017年7月,原国家食品药品监督管理局发布的《药物临床试验数据核查阶段性报告》显示^[2],药品注册申请现场核查中发现了5 111条缺陷项,依据《药物临床试验数据现场核查要点》对缺陷项进行分类统计,发现方案违背(protocol deviation, PD)在临床部分常见问题中位列第二,占比约12.0%。方案违背是指在临床试验中,任何有意或无意偏离和不遵循经伦理委员会批准的试验方案规定的治疗规程、检查或数据收集程序的行为^[3-4]。方案违背不仅影响受试者的安全性,增加其暴露风险,还可能导致数据的完整性、准确性和可靠性受到质疑,进而影响试验结果,最终导致药物临床试验失败^[5]。抗肿瘤药物临床试验与一般药物的临床试验相比,具有周期长、方案复杂、病程长、禁用及合并用药多、不良事件(adverse event, AE)及严重不良事件(serious adverse event, SAE)发生频率高、评估指标多、受试者预后差、受试者耐受性差、受试者心理敏感、试验设计和风险控制参差不齐等特点^[6-7],并且数据核查中也最容易在这些方面发现问题。查阅国外关于方案违背的相关文章发现,在国际临床研究环境中,方案违背仍然是影响临床试验质量的首要原因。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的统计数据显示,近1/3的方案违背影响研究的完整性或增加受试者风险,其中肿瘤相关临床试验方案违背率相对更高,每项试验中近40%的受试者受到影响^[8]。为保证抗肿瘤新药具有良好的安全性和有效性,本文通过收集本院(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)的方案违背报告,进行根因分析(root cause analysis, RCA),旨在从根本上控制并降低临床试验过程中的方案违背率,提升数据质量,从而推动临床试验行业健康发展。

本院为省级三级甲等肿瘤专科医院,是抗肿瘤药物研究的重要临床基地。本研究通过对2023年5

月至2024年6月本院开展的99项抗肿瘤药物临床试验中的方案违背资料进行分析,旨在明确试验过程中导致方案违背的责任主体、具体违背行为及其影响因素,为抗肿瘤药物临床试验质量管理提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2023年5月至2024年6月本院伦理委员会审查的方案违背报告资料,涉及99项抗肿瘤药物临床试验:I期20项、II期24项、III期55项,注射59项、口服22项、注射+口服18项。

1.2 方法

本研究采用回溯性分析和RCA方法,通过收集抗肿瘤药物临床试验项目的基本信息,包括项目名称及给药方式、试验分期、国际多中心或国内多中心、方案违背发生日期、方案违背内容、责任主体、方案违背严重程度等数据,通过对方案违背的现状及类型进行整理归纳,进而分析造成各个方案违背的人为原因(责任主体)、流程原因、材料原因、环境原因、申办方原因、节假日原因,并绘制鱼骨图。根据方案违背的严重程度,将其分为重大方案违背和一般方案违背。重大方案违背定义为损害受试者的安全和权益,且对试验结果产生显著影响;其余情况则归类为一般方案违背^[9]。

1.3 数据处理

采用Excel 2020及SAS 9.4软件对抗肿瘤药物临床试验中方案违背的类型、责任主体、行为、原因分布进行分析,并进行描述性统计。计数资料以“频数”和“百分率”(%)表示,组间比较行Pearson χ^2 检验或连续性校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 方案违背报告基本情况

在99项抗肿瘤药物临床试验中,共发生方案违背642例次(表1)。从方案违背的责任主体分布来看,受试者284例次,占44.24%;研究者231例次,占

35.98%; 临床研究协调员 (clinical research coordinator, CRC) 50 例次, 占 7.79%; 法定节假日 48 例次, 占 7.48%; 申办方 15 例次, 占 2.34%; 不可抗力 14 例次,

占 2.18%。对方案违背情况的严重程度进行分类统计, 一般方案违背 625 例次, 占 97.35%; 重大方案违背 17 例次, 占 2.65%。

表 1 方案违背报告的基本情况

Tab. 1 Basic information of the reported protocol deviation

方案违背类型	责任主体						违背性质		合计
	受试者	研究者	CRC	法定节假日	申办方	不可抗力	一般违背	重大违背	
超窗违背	113	45	0	47	12	2	217	2	219
漏做/未做访视或缺失访视中检查/其余操作	88	79	0	0	3	1	168	3	171
药物相关违背	61	29	0	0	0	3	93	0	93
生物样本相关违背	9	23	46	1	0	8	87	0	87
AE 相关违背	5	10	0	0	0	0	12	3	15
随机系统录入违背	0	8	4	0	0	0	12	0	12
其他(问卷、知情同意、不符合纳入和排除标准)	8	37	0	0	0	0	36	9	45
合计	284	231	50	48	15	14	625	17	642
百分比/%	44.24	35.98	7.79	7.48	2.34	2.18	97.35	2.65	100.00

注: 不可抗力因素为: (1) SAE 导致住院或不符合继续用药标准导致超出访视时间窗; (2) 受试者生物样本采集后发生乳糜血等现象; (3) 样本存储冰箱超温; (4) 本院没有条件检测试验方案中的次要检查指标导致方案违背, 发现此情况后通过伦理委员会备案取消该检查项。

Note: The force majeure factors included the follows. (1) The occurrence of SAE hospitalization or non-compliance with the standard of continued medication, resulting in the extension of the visit time window. (2) Chylous blood occurred after biological sample collection. (3) Over temperature of sample storage refrigerator; (4) The hospital did not have the conditions to test the secondary examination indicators in the experimental protocol, which led to the violation of the protocol. After finding this situation, the ethics committee put it on record and canceled the examination.

2.2 方案违背类型的具体情况

642 例次方案违背的类型主要包括超窗违背、漏做/未做访视或缺失访视中检查/其余操作、药物

相关违背、生物样本相关违背、AE 相关违背、随机系统录入违背和其他(问卷、知情同意、不符合纳入和排除标准), 具体情况见表 2。

表 2 方案违背类型的具体情况

Tab. 2 Details of different types of protocol deviation

方案违背类型	具体情况
超窗违背	访视超窗; 给药超窗; 检查超窗; 影像评估超窗
漏做/未做访视或缺失访视中检查/其余操作	访视未做; 访视数据缺失; 检查漏查; 未做治疗结束访视/生存期随访; 评估缺失
药物相关违背	药物漏服、少服、多服; 违背方案合并用药; 未充分交待患者用药禁忌证; 药物或包装丢失; 药物服用剂量未按试验方案规定执行, 未及时调整用量; 药物服用时间不符合试验要求; 未按规定返还未服药物; 服用禁用药物
生物样本相关违背	样本采集、处理不符合标准操作流程 (standard operating procedure, SOP); 样本存储不符合 SOP
AE 相关违背	SAE 上报超时; 针对 AE 的处理措施未按照方案标准执行
随机系统录入违背	随机系统录入受试者信息错误
其他(问卷、知情同意、不符合纳入和排除标准)	受试者问卷在访视内容之后; 研究者未在受试者问卷中填写评估时间; 知情同意书签字/版本错误; 不符合纳入和排除标准

2.3 国内外项目方案违背报告对比分析

642 例次方案违背事件涉及 99 项抗肿瘤药物临床试验项目。其中, 国内项目 81 项, 方案违背 561 例次, 占 87.38%; 国外项目 18 项, 方案违背 81 例次,

占 12.62%。国内外项目在其他原因(问卷、知情同意、不符合纳入和排除标准)导致的方案违背事件数量比较, 差异有统计学意义(国内 31/561 vs. 国外 14/81, $P < 0.001$)。在超窗违背、漏做/未做访视或缺

失访视中检查/其余操作、药物相关违背、生物样本相关违背和随机系统录入违背方面,虽然国内项目方案违背率略高于国外项目,但差异无统计学意义($P>0.05$)(表 3)。

表 3 国内外项目中的方案违背事件比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of protocol deviation between domestic and foreign sponsored projects [n (%)]

申办方	项目数	方案违背	超窗违背	漏做/未做访视或缺失访视中检查/其余操作	药物相关违背	生物样本相关违背	AE 相关违背	随机系统录入违背	其他(问卷、知情同意、不符合纳入和排除标准)
国内	81	561	192(34.22)	153(27.27)	83(14.80)	79(14.08)	12(2.14)	11(1.96)	31(5.53)
国外	18	81	27(33.33)	18(22.22)	10(12.35)	8(9.88)	3(3.70)	1(1.23)	14(17.28)
χ^2	/	/	0.025	0.924	0.343	1.069	0.229	0.000 2	15.013
P	/	/	0.874	0.336	0.558	0.301	0.633	0.99	0.000 1

注:国内代表申办方是内资企业;国外代表申办方是外资企业。

Note: Domestic indicates the sponsor is a domestic enterprise; Foreign indicates the sponsor is a foreign-funded enterprise.

3 讨论

3.1 方案违背责任主体

通过分析唐琪等^[10]的研究数据发现,湖南省肿瘤医院 2019 年 1 月至 2020 年 12 月方案违背的责任主体中研究者(29.5%)和受试者(38.8%)占比较多,超过总数的一半,而从本院数据统计情况来看,方案违背的责任主体同样主要由研究者(35.98%)和受试者(44.23%)构成。642 例次方案违背主要为超窗违背、漏做/未做访视或缺失访视中检查/其余操作、药物相关违背、生物样本相关违背、AE 相关违背、随机系统录入违背、其他(问卷、知情同意、不符合纳入和排除标准),与唐琪^[10]和谭英红^[11]等学者的研究结果一致。

3.2 方案违背原因分析

根据 RCA 法绘制鱼骨图(图 1),从人为原因、流程、材料、环境、申办方、节假日等多方面进行回溯分析,深入探究导致药物方案违背的根本原因,进而探索减少方案违背的有效策略,以提升抗肿瘤药物临床试验的质量。

3.2.1 方案违背的人为原因分析 药物临床试验方案违背的人为原因主要围绕研究者、受试者、CRC 三者展开分析(表 4)。

3.2.2 方案违背的流程原因分析 在抗肿瘤药物临床试验中,方案违背在流程方面的原因主要是各环节缺乏更为细致的标准化流程,如访视流程、试验药物申请流程、药物使用及受试者后期服药的跟踪流程,以及对漏做/未做检查的受试者无预警及跟踪流程等。在访谈中发现,许多受试者因本身受肿

瘤疾病的困扰,身体状况较差,再加上后期复查、服药等繁琐操作,逐渐丧失了继续参与试验的信心。此外,试验流程的不完善导致抗肿瘤药物临床试验越到后期,受试者的依从性越差。而研究者因本身因承担临床工作,难以较好地兼顾试验,CRC 在实际工作中也未能充分发挥配合与监督作用,致使研究者、受试者和 CRC 三方无法在试验过程中紧密配合,从而影响试验质量。因此,在试验开始后,建立研究者、受试者与 CRC 之间的内部闭合微循环流程,以保证三者高效配合,显得尤为重要。

3.2.3 方案违背的材料原因分析 对 642 例次方案违背报告的分析发现,部分方案违背的发生是由于表单记录的不健全,甚至存在数据库录入缺失,或缺乏标准化的录入口径。表单不仅是对参与抗肿瘤药物临床试验研究人员的有效提示工具,也是重要的行为痕迹记录。在抗肿瘤药物临床试验的各个环节建立标准化表单,能够有效记录试验各个环节的情况及可能发生的方案违背,从而更好地提示研究者和 CRC 及时调整研究方法,减少方案违背的发生。

3.2.4 方案违背的环境原因分析 现阶段,我国肿瘤发病率呈逐年上升趋势,同时医疗资源紧张,医务人员数量存在较大缺口。研究者在承担日常诊疗工作的同时,还需兼顾药物临床试验,较大的工作压力可能导致其对临床试验的关注度降低,或诊疗措施偏离原方案^[12]。此外,对药物相关的环境因素进行分析发现,试验药物保存环境不符合要求,未设置独立的药物保存室,未按照规定位置存放药物。生物样本的存储空间及相应环境的物品配置

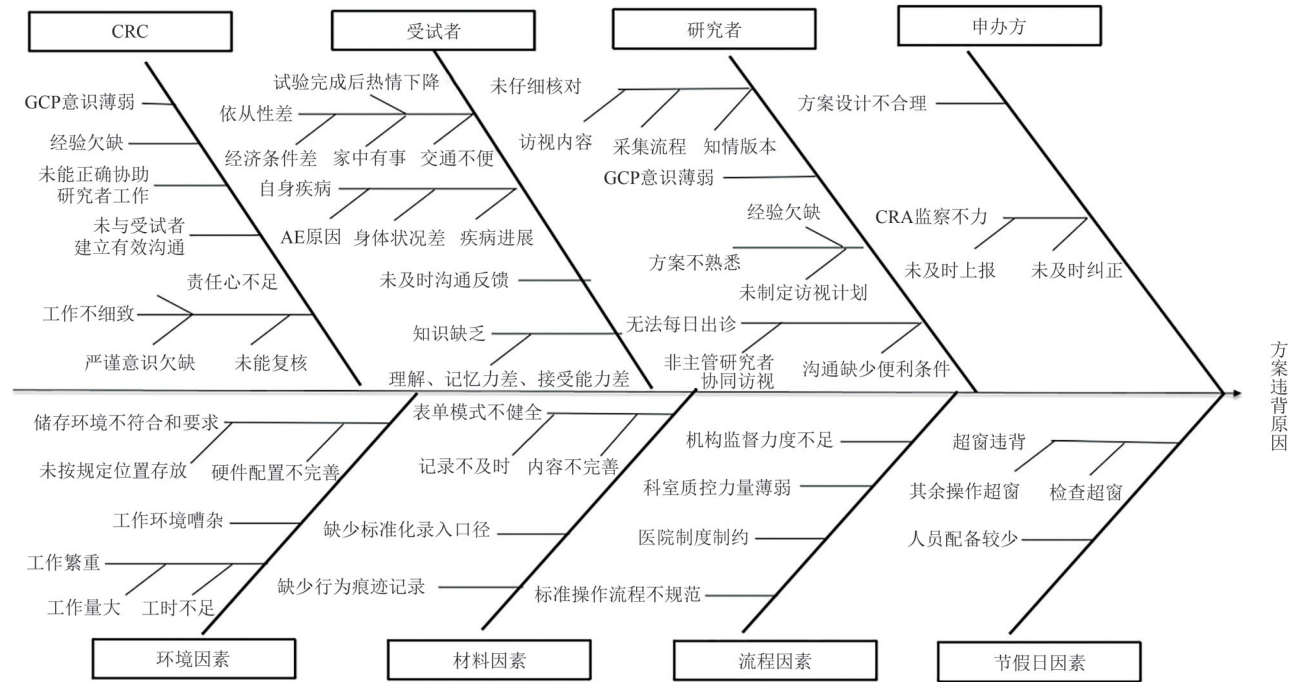


图 1 方案违背的 RCA 鱼骨图

Fig. 1 Protocol deviations the RCA fishbone diagram

均不够完善,是方案违背发生的环境原因。

3.2.5 方案违背的申办方原因分析 方案违背的申办方原因主要包括方案设计不合理、临床监查员 (clinical research associate, CRA) 监查不力等。一方面,申办方在制定方案时未充分结合临床常规综合考虑其可行性和安全性^[13]。如申办方设计的方案中要求 C5D1 访视用药需要在手术后 3 天内完成,

但部分受试者因术后身体状态较差无法按时访视用药。为确保受试者安全,15 例受试者访视用药延期,导致访视超窗,进而造成方案违背。另一方面,CRA 未能准确监查临床试验的进展,确保临床试验严格按照既定方案和 GCP 标准进行。如当出现未按方案执行的情况时,若 CRA 在监查过程中未能及时发现并纠正,后续试验进程中同类型的方案违背

表 4 642 例次方案违背的人为原因分析

Tab. 4 The human factor analysis of 642 protocol deviations

方案违背类型	违背主体		
	研究者	受试者	CRC
超窗违背	未按试验方案的时间要求,准确掌控访视内容及日期,严格执行访视;未按试验方案针对不同患者制定具体的给药时间计划;未按试验方案针对不同患者制定具体的检查及评估时间计划	试验药物出现不良反应,主观不愿来院现场访视;家中有事耽误未能按时来访;因肿瘤末期身体条件较差,未能如期来访;住家所在地距离医院较远,路途原因未能按时来访	未及时提醒研究者访视时间;未在访视期即将到达前联络受试者;未按照方案要求给药
漏做/未做访视或缺失访视中检查/其余操作	未认真核对方案内容,导致访视漏做,数据缺失;部分研究者每周仅出诊 1 次,受试者有时回访未能挂上号,或缺少便利条件与研究者的联系,导致检查漏做	身体条件无法耐受,未能配合访视、检查;外地受试者依从性较本地受试者差,复诊检查不及时导致检查漏做;受经济条件影响不能按时复诊、检查;与研究者的联络缺少便利条件,只能回医院挂号检查,导致许多受试者无法坚持完成后期试验	未及时联络与跟踪受试者;未提前确认受试者试验过程中的身体状态;未能为受试者提供便捷的访视与检查条件,如帮助预约检查、与研究者的建立便利联络方式等。

续表 4

方案违背类型	违背主体		
	研究者	受试者	CRC
药物相关违背	除需进行试验研究外,还需兼顾常规临床医疗工作,工作量较大,压力大,易出现给药错误;对试验方案不熟悉;与受试者试验前、中、后期的沟通不到位,未能充分告知试验药物的各类用药注意事项	不同肿瘤药物对受试者生活质量、个人身体状态的影响不同,导致推迟用药或减少用药频次;参与药物试验前未充分学习与了解试验药物的用药方案及用药禁忌;受文化程度、疾病特征、身体状况的影响,用药依从性差	未按照方案要求协助研究者督促受试者用药;未与研究者良好配合,起到试验辅助督促的作用
生物样本相关违背	对中心试验标本采集流程了解欠缺;未仔细核对采集时间、采集次数,未合理安排受试者访视	记忆及理解能力较差,记错样本采集时间;完成试验用药后,对治疗丧失热情,依从性下降;身体条件无法耐受,无法配合完成样本采集	既往无相关临床试验经验,试验严谨性意识不够;对试验中心手册学习和理解不透彻;血液标本处理时未按方案要求执行;未能加强对受试者的指导跟踪
AE 相关违背	负责的受试者较多,受试者出现 AE 级别降低或升高时,研究者监测不准确;与受试者欠缺沟通,未能充分告知受试者可能出现的 AE,发生 AE 后受试者未及时联系研究者并擅自停药;AE 未达到停药级别,但考虑受试者权益给予停药医嘱;获知 SAE 后未按照 GCP 要求时限上报	依从性较差,对停药标准理解有误,发生 AE 时未及时停药;未及时向研究者反馈不良事件	未及时联络受试者,跟踪 AE 发生发展情况;未能在试验过程起到辅助督促的作用
随机系统录入违背	未准确将受试者信息填报至随机系统中,出现受试者信息填报错误,导致受试者分层错误	无	原始数据录入系统时不细致,未仔细复核;未授权 CRC 录入试验数据
其他(问卷、知情同意、不符合纳入和排除标准)	签署知情同意书时未认真核对知情同意版本号;未仔细核对纳入和排除标准;临床试验经验欠缺,或对方案不熟悉;对药物临床试验质量管理规范法律法规不熟悉	未按照要求填写,或填写时间不符合要求;无书写能力,由家属代替签字	协助研究者工作时未再次核对研究信息;未在随访前进行完善的准备工作

将继续累积发生,致使方案违背率上升。

3.2.6 方案违背的节假日原因分析 因法定节假日导致的受试者访视或检查/其余操作超窗共计 47 例次。抗肿瘤药物临床试验的随访周期较长,且在试验过程中设置了窗口期,规定超过窗口期的访视或检查被视为超窗,未在窗口期内完成访视或检查即构成方案违背。在选择试验中心时,申办方通常倾向于选择病源量较大的肿瘤专科医院。然而,与综合性医院相比,肿瘤专科医院在节假日的人员配备和诊疗检验项目方面存在不足,常常因节假日未开诊导致检查或其他操作超窗,进而造成方案违背。

3.3 国内外抗肿瘤药物临床试验方案违背率差异分析

经统计分析发现,国内外抗肿瘤药物临床试验

项目在其他原因(问卷、知情同意及不符合纳入和排除标准)所导致的方案违背率方面存在显著差异(国内 31/561, 国外 14/81, $P < 0.001$),即国外项目因其他原因导致的方案违背率高于国内项目。在问卷录入方面,国外项目中受试者问卷大部分采用电子设备录入,受试者的修改会在设备中保留痕迹,督查轨迹完整且可控;而国内项目大多采取纸质问卷,记录错误时可进行人为干预修正,修改痕迹可擦除。在纳入和排除标准方面,国外项目的申办方通常不干预中心研究者的筛选过程;而国内项目中,医学会协助医生审核纳入和排除情况,减少这方面的方案违背。这一举措虽在一定程度上降低了纳入和排除标准方面的方案违背率,但是从 GCP 的原则来看,申办方不应参与临床研究者的试

验诊疗过程。良好的研究设计往往从试验开始时就规避风险,故国外多中心项目会在方案设计上更加科学和严谨^[14],并在试验操作中设立高标准的操作规程,从而保证项目质量。此外,国外多中心项目中 CRA 的业务水平较高,能够及时发现并纠正方案违背,保证数据的真实性和完整性。

4 小结

本文通过收集抗肿瘤药物临床试验方案违背的发生情况,从多方面分析原因,并提出相应措施,以有效控制和降低方案违背率。具体措施包括:完善针对研究者、CRA、CRC、受试者的培训机制,提高研究人员的专业水平;充分发挥药物临床试验机构及其伦理委员会的质量控制和形式审查职能,切实维护受试者权益;建立健全的、与时俱进的临床试验环境,改善硬件设施,设置专门的临床试验诊疗单元,以利于临床试验的开展;设立临床试验专职研究人员或研究护士,使其熟练掌握方案,提高 GCP 意识;研究者作为临床试验的核心执行者,需确保受试者充分了解试验内容和流程并同意参与,同时规范管理受试者的参与过程,从源头把控试验质量,从而促进临床试验行业的良好发展。

参考文献

- [1] 陈云艳,李晓晖,文媛. 药物临床试验 815 例次方案违背的帕累托图分析[J]. 现代医药卫生, 2024, 40(10): 1700-1702. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.10.017.
- [2] 国家药品审核查验中心. 药物临床试验数据核查阶段性报告(2015年7月至2017年6月)[EB/OL]. (2017-07-21)[2024-07-08]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/9137.html>.
- [3] 赵姣,李金花,陈勇,等. 基于多学科全流程管理的抗肿瘤药物 I 期临床试验受试者管理模式探讨[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(2): 222-228. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.13.
- [4] 谢江川,谢林利,曹丽亚,等. 药物临床试验中常见方案偏

- 离及改进措施[J]. 中国药房, 2022, 33(13): 1554-1558. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.13.04.
- [5] 张雷,郝纯毅,李洁. 伦理审查视角下抗肿瘤药物临床试验方案违背的回顾性分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(23): 2411-2416. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2023.23.012.
- [6] 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讨论[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(22): 2943-2947. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.22.044.
- [7] 王肇聪,张峰,许芳,等. 临床试验用抗肿瘤药物管理模式构建与探索[J]. 医药导报, 2024, 43(7): 1161-1164. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2024.07.026.
- [8] GETZ K, SMITH Z, JAIN A, et al. Benchmarking protocol deviations and their variation by major disease categories [J]. Ther Innov Regul Sci, 2022, 56(4): 632-636. DOI: 10.1007/s43441-022-00401-4.
- [9] 李吉,漆林艳,毛建华,等. 儿科临床试验违背方案分析及应对措施[J]. 中国医学伦理学, 2023, 36(8): 847-852. DOI: 10.12026/j.issn.1001-8565.2023.08.04.
- [10] 唐琪,谭英红,衡建福,等. 抗肿瘤药物临床试验方案违背的现状及预防策略[J]. 中南药学, 2022, 20(8): 1941-1945. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2022.08.041.
- [11] 谭英红,尹永亮,李淑敏,等. 基于过程管理的药物临床试验管理系统构建与应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(7): 443-447. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2023.07.06.
- [12] 宋岩,胡晓,张兰. 药物临床试验中研究者团队建设的探索与实践[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 33(4): 299-302. DOI: 10.19577/j.1007-4406.2024.04.013.
- [13] 王妙新. 抗肿瘤创新药临床试验设计的一般路径[J]. 药学与临床研究, 2021, 29(4): 317-320. DOI: 10.13664/j.cnki.pcr.2021.04.021.
- [14] 祝文静. 我国多中心药物临床试验受试者知情同意权保护研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021. DOI: 10.26973/d.cnki.gbjzu.2021.000925.

校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 金艳,于杨. 抗肿瘤药物临床试验中方案违背现状及原因分析[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(6): 666-672. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.03.

Cite this article as: JIN Yan, YU Yang. Analysis on the current situation and causes of protocol deviations in clinical trials of anti-tumor drugs [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2024, 14(6): 666-672. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.03.