

浅谈临床试验中药物管理要点及注意事项[△]

谢江川*, 郭薇, 谢林利, 李明红, 潘辛梅, 曹丽亚, 陈勇川[#](陆军军医大学第一附属医院药学部, 重庆400038)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)21-2894-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.21.04

摘要 目的:为完善临床试验药物管理相关标准操作规程及临床试验药物管理提供参考。方法:以《药物临床试验质量管理规范》(GCP)、《药物临床试验数据现场核查要点》《药物临床试验机构资格认定检查细则》为参照,结合我院自2016年7月起进行的质控项目,对临床试验过程药物管理中出现的不规范操作及关键流程的注意事项进行总结,讨论改进措施。结果与结论:试验过程中药物管理不规范是不规范操作的高发环节。其中,药物的接受、发放与使用是试验过程药品管理不规范操作发生率最高的三个环节,因此,各单位在制订相关管理制度时可根据自身情况加以重点关注,例如在接收临床试验药物时,要注意检查药物外包装完好程度;冷链运输的药品还应检查温度记录,遇有超温作出拒收处理;运货单复印后与原件共存档避免热敏纸褪色;对照药品及安慰剂的相关特征是否符合规定等。各机构可从试验过程药品管理的关键环节、立项时、项目启动时、质控与监查四个方面进行规范,制订并不断完善相关药物管理制度、标准操作规程(SOP),例如在项目启动时,需注意药物管理员参加启动会培训并签字、相关表格的设计是否完整、规范、可操作。临床试验机构有必要重视试验药物管理的标准化、精密化,注重临床试验过程中的关键环节。

关键词 药物临床试验;试验药物;管理;药物临床试验质量管理规范

Talking about the Key Points and Notices of Drug Management in Clinical Trials

XIE Jiangchuan, GUO Wei, XIE Linli, LI Minghong, PAN Xinmei, CAO Liya, CHEN Yongchuan (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide references for improving the standard operating procedures of drug management in clinical trials and drug management in clinical trials. METHODS: According to *Good Clinical Practice (GCP)*, *Data On-site Verification Points of Drugs Clinical Trial*, *Qualification Examination Rules of Drug Clinical Trial Institution*, based on the quality control

- [8] ZENG W. A price and use comparison of generic versus originator cardiovascular medicines: a hospital study in Chongqing, China[J]. *BMC Health Serv Res*, 2013, 13(1): 390-398.
- [9] 医米调研. 医师对仿制药一致性评价的看法[R/OL]. (2016-06-07) [2019-02-12]. http://www.sohu.com/a/81746306_397362.
- [10] ROHIT K, MOHAMED AH, FAHAD S. Knowledge and perceptions of physicians from private medical centres towards generic medicines: a nationwide survey from Malaysia[J]. *J Pharm Policy Pract*, 2015, 8(1): 11-20.
- [11] LOPES GL. Cost comparison and economic implications of commonly used originator and generic chemotherapy drugs in India [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(15): 13-16.
- [12] MACKRILL K, PETRIE KJ. What is associated with increased side effects and lower perceived efficacy following switching to a generic medicine? A New Zealand cross-sectional patient survey[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(10): e023667.
- [13] COLGAN S, FAASSE K, MARTIN LR, et al. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(12): e008915.
- [14] 蔡晓容, 王红梅, 周俊文, 等. 阿托伐他汀仿制药和原研药疗效与安全性的系统评价[J]. *中国药房*, 2016, 27(24): 3393-3396.
- [15] 国家计划委员会. 全国药品政府定价办法[J]. *粤港澳价格*, 2001(1): 33-35.
- [16] 李晗, 管晓东, 许立平, 等. 我国某省原研药与仿制药价格差异与市场份额实证研究[J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(24): 2853-2856, 2874.

△ 基金项目:重庆市技术预见与制度创新项目(No.cstc2018jsyj-zdcxX0079)

* 主管药师。研究方向:临床试验质控、药物新剂型与新技术。电话:023-68765491。E-mail: 15828676406@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床试验及伦理管理、临床药理学和药动学研究。电话:023-68765491。E-mail: zwmcyc@163.com

(收稿日期:2019-06-04 修回日期:2019-09-10)
(编辑:刘明伟)

project carried out in our hospital since July 2016, the matters needing attention in the non-standard operation and key process of drug management in clinical trial were summarized, and the improvement measures were discussed. RESULTS & CONCLUSIONS: Non-standard drug management is a high-incidence link of non-standard operation in the trial process. Among them, the acceptance, distribution and use of drugs are the three links with the highest incidence of non-standard operation of drug management in the trial process. Therefore, when formulating the relevant management system, each institution should pay attention to it according to its own situation; such as, when accepting drugs in clinical trials, attention should be paid to checking the intact degree of drug packaging; drugs transported in cold chain should also be checked for temperature records and rejected in case of over-temperature; the copies of the waybill should be kept in file with the original to avoid fading of the thermosensitive paper; whether the relevant characteristics of the control drugs and placebos meet the requirements. Institutions can standardize the key links of drug management in the trial process, the time of project establishment, project start-up, quality control and supervision, formulate and constantly improve the relevant drug management system and standard operating procedures (SOP). For example, when starting a project, attention should be paid to the participation of drug administrators in the training and signature of start-up meeting, whether the design of the form is complete, standardized and operable. It is necessary for clinical trial institutions to pay attention to the standardization and precision of drug management and the key links in clinical trials.

KEYWORDS Drug clinical trial; Trial drugs; Management; *Good Clinical Practice*

临床试验,是以确定试验药物的安全性和疗效为目的,在患病人体或者健康人体上进行的系统性研究^[1]。临床试验一方面可以用于证实或表明试验药物对人体的作用、不良反应等;另一方面也可以用于探索机体对试验药物的处置(吸收、分布、代谢、排泄)^[1]。临床试验一般分为多中心扩大临床项目、I~IV期临床试验等。

用于临床试验中的研究药物、对照药品、安慰剂均为试验药物^[2],具体而言试验药物包括I~IV期临床试验、人体生物利用度试验、等效性等试验中给受试者使用的所有药物。试验药物是各类临床试验的核心之一,其规范化使用和管理对研究结果的可靠、准确起着极为关键的作用。由于试验药物安全和疗效具有很大的不确定性,各机构必须加强对试验药物的管理,以保证试验药物的规范化使用,从而保护受试者的权益。国家食品药品监督管理局发布的2003年版《药物临床试验质量管理规范》^[1](*Good Clinical Practice*, GCP)中,第十章第五十六至六十条对试验药物的管理要求提出了明确规定;同时,《药物临床试验机构资格认定检查细则》中“机构部分”A5项对试验药物的规范化管理提出明确要求^[3]。国家食品药品监督管理总局发布的临床试验数据验证阶段报告对2015年7月—2017年6月间共计313个药品注册申请的现场核查报告进行了统计和分析,共计发现缺陷项5 000余项。以《药物临床试验数据现场核查要点》^[4]为标准对这5 000余项缺陷项进行分析可知,缺陷条款数量由多到少分别为:约28%的溯源相关问题(无法溯源、与原始记录不一致等),约12%为违背方案(使用违禁药、违反入组标准等),近12%为试验药物的管理与记录(发放与回收数目不一致、超温等),约10%为安全性信息的记录与上报(漏记不良事件、未上报严重不良事件等)。

试验过程中,试验药物管理与记录方面的问题在所有缺陷分类中排名第三。因此,重视临床试验中试验药物的管理,对临床试验的质量起着非常重要的作用。以GCP(2003版)、《药物临床试验数据现场核查要点》(2015年版)、《药物临床试验机构资格认定检查细则》为参照,结合本机构药物临床试验质控经验,笔者在本文中就对试验药物管理时发现的相关问题进行分析,为临床试验药物管理相关标准操作规程的完善、为规范临床试验药物管理提供参考。

1 资料与方法

以GCP(2003版)第十章第五十六至六十条、《药物临床试验数据现场核查要点》(2015年版)、《药物临床试验机构资格认定检查细则》A5.1~A5.4为参照,结合本机构相关质控经验,笔者对从2016年7月至今我院质控的项目在临床试验药物管理方面出现的问题进行分析。

1.1 试验过程中药物管理时的注意事项

对笔者从2016年7月至今质控的项目进行分析,对在临床试验过程中药物管理上出现的不规范操作及注意事项进行归纳、讨论。

1.2 立项、项目启动、质控与监查时的注意事项

对笔者从2016年7月至今质控的项目进行分析,分别对在临床试验过程中立项、项目启动、质控与监查时的注意事项进行讨论。

2 结果

2.1 试验过程药物管理的关键环节

试验用药物管理应包括试验药物的接收、储存、发放、使用、回收、退回、销毁等环节^[3-5]。相对于普通药物来说,试验药物的管理更为细致、烦琐。笔者在质控工作中发现,与立项、项目启动、质控与监查等环节相比,试验过程中药物的管理不规范为不规范操作的高发环

节。其中,药物的接受、发放、使用是试验过程药物管理不规范操作发生率最高的三个环节。

2.1.1 接收 药物的接收是临床试验药物管理的关键环节之一。应注意以下几点:①经授权的临床试验药物管理员需要查验药物外包装的完好程度;核对试验药物的名称、剂型、试验用编码、规格、批号、效期、数量、临床试验专用标示等项目^[6];核对此次接受试验药物相应批号的药检报告与国家相关部门批准的临床试验批件、试验方案规定是否一致,若此次接受的试验药物更换了批号,还需核对更新了版本的药检报告。②如试验药物为冷链运输,药物管理员应导出与试验药物一同运送至中心的电子温度计中相应温度记录,并仔细查看是否存在超温现象。在本中心,机构明确规定若出现没有配备电子温度计或无法核实试验药物运输过程温度的情况时,药物管理员应对该批次药品做出拒收处理;若该批次试验药物运送过程中出现了超温现象,药物管理员应立即查询方案、查询药品手册或向申办方获取试验药物前期稳定性研究结果,了解试验药物短时偏离储存条件可能产生的后果,在解决此问题前应记录该时段药物的储存温度。若该批次药物可继续使用,应向申办方索取药品可以继续使用的相应说明及文件支撑,获取后递交伦理委员会(Ethics committee, EC)审查,经EC批准后,则解除隔离并可继续使用。若确认药物不可使用,应将药物退回至申办方并填写退回记录表以备查验。③本机构在迎接国家相关部门核查时发现,若运货单为热敏纸,由于热敏纸容易褪色,常导致运货单字迹无法辨认。故本中心的项目均要求药物管理员将运货单复印并将复印联与运货单原件共同存档。④若该临床试验为双盲试验,药物管理员应核对试验药物与对照品、安慰剂的标签、包装、外形、气味等特征是否一致^[1,7]。

药物管理员应针对以上情况进行核对,确定药物可接收之后,保留药物运送途中相关温度记录,及时在相应药物接收单上签字并署明日期,以确认药物送达。

2.1.2 储存 按照方案要求,试验药物应于适宜的温度、湿度中储存。药物管理员应每日记录并定期核对试验药物储存环境中的温度及湿度:①如果中心配备了温湿度自动化监测系统设施,药物管理员仅需定期按方案规定或药物管理标准操作规程(Standard operating procedure, SOP)导出试验药物温度、湿度记录并签字署明日期。②如果中心尚无自动监测与记录温度、湿度的设备,主要研究者(Principal investigator, PI)应对记录试验药物储存环境温湿度的药物管理员进行授权。笔者在质控中发现科室常出现温度湿度记录缺项的现象,笔者认为PI应考虑人员变动等原因,多授权几位药物管理员,以防因外因无法及时对温湿度进行记录,从而出现温度湿度记录缺项的现象。③若试验药物储存过程出

现了温度、湿度超过试验药物正常储存范围,药物管理员应立即启动药物隔离机制,隔离中的药物禁止继续发放、使用。与此同时,药物管理员应立即与申办方联系,确认该批次药物能否继续使用,若能,应向申办方索取相应文件说明并递交至EC,得到EC同意后解除隔离;若试验药物不能继续使用,药物管理员应将药物退回至申办方并做好相应退回记录^[9]。④本中心在重庆,夏季温度较高,所以机构规定药物管理员要注意药物超温现象;如果中心所在地气候条件特殊,药物管理员应做到防潮、防霉、防虫,并按照SOP定期检查试验药物,查看药物有效期。如试验药物失效或变质,药物管理员应立即隔离失效、变质药物,并告知研究者并通知申办方。

2.1.3 发放与使用 试验药物仅能用于入组的受试者,禁止在市场上售卖、转赠他人、另作他用,研究者应严格按照相应临床试验的方案来确定试验药物的使用剂量、用法等^[9]。试验药物应由PI授权的研究者来负责处方或医嘱的开具^[9]。若为双盲试验,研究者应根据受试者随机号拆开对应的随机分组信件,或者通过互动式语音应答系统、中央随机系统^[10-11]等随机方式来获取受试者本次访视应该使用药物的编号,开具相应处方或医嘱并将受试者此次药物信息详细记录在研究病历中以便溯源。

1)门诊受试者。门诊受试者药物发放时应注意以下几点:①本中心迎接国家相关部门核查时,常发现2015以前项目药物发放无法溯源情况居多,故规定PI授权的研究者必须通过门诊工作站以开具处方的形式开具试验药物,并在门诊病历中做好记录。②经PI授权的研究者、研究护士、临床研究协调员(Clinical research coordinator, CRC)持研究者开具的处方在药物管理员处领取试验药物,试验药物发放的数量应计算至最小包装^[12,13]。受试者在以下情况可自行取药:研究者仅开具1次访视期用量的药物。在本中心,若受试者因自身原因不能亲自取药,可以由受试者指定的人员代取。代领人领药时应签名、署明日期、注明与受试者关系,研究者在受试者日志及研究病历中详细记录受试者此次不能自行取药的原因。③试验药物发放时,授权的药物管理员应做到“四查十对”,仔细核对受试者姓名、年龄、性别是否与受试者一致,仔细核对处方中试验药物的剂型、规格、数量、药物编号、用法用量等是否与方案规定的一致。④药物管理员不应破坏试验随机性,应按照随机表给受试者发放试验药物。⑤如果试验药物领取后是由受试者自行保管并服用,发放药物的药物管理员需向受试者详细解释试验药物的储存条件、用法、用量、注意事项等。若该项目为受试者设计了用药日记卡,发放药物的药物管理员还需向受试者详细解释用药日记卡的填写方式。⑥研究者应在研究病历、门诊病历中记录受试者每次访视的详细用药情况。

2)住院受试者。住院部受试者药物发放时应注意以下几点:①研究者在住院医嘱中开具试验用药物^[12]。②结合质控经验笔者认为,住院部受试者所用试验药物的剂型通常为注射剂,风险性较大且使用具有一定的专业性,只能由经PI授权的研究者、研究护士、CRC凭研究者开具的医嘱领取试验药物;若方案使用试验用口服的辅助用药,如治疗肝癌试验药物的辅助用药为肝复乐,可由受试者自行取药。③领药时,发药人、领药人应对药物的编号、数量等进行交接,双方签字并签署日期。④执行医嘱的研究护士必须经研究者授权,且应在护理记录单中记录试验药物的执行情况,包括药物配置时间、受试者开始输液时间、结束输液时间、受试者输液前后体温、脉搏、呼吸、血压变化等。密切关注受试者输液期间有无不良反应的发生。⑤在本中心,药物领取后若不能立即使用,均要求药物管理员、授权的研究护士等将其存放在符合药物储存要求的设备中,并记录此段试验药物存放时间的温度、湿度。⑥研究者需在研究病历、受试者住院病历的病程记录中详细记录试验药物的使用情况以及输液期间有无不良反应的发生。

2.1.4 回收与销毁 每当受试者再次回访的时候,其需要将上一次访视时药物管理员发放的剩余药物和空包装返还。若该试验设计了受试者用药日记卡,研究者与药物管理员应仔细检查、核对日记卡,清点试验药物以确认回收剩余药物数目与服用数量总和与发放数目是否一致,并确认受试者是否存在漏服、多服、药品遗失等情况。若存在,应对受试者进行教育并将试验药物服用情况者记录在研究病历、门诊病历或住院记录中。在回收试验药物时,药物管理员应注意以下几点:①清点试验药物数目至最小包装以确定是否存在遗失情况。如果存在药物遗失,本中心均要求药物管理员仔细询问受试者此次药物遗失原因并以书面的形式进行记录;对受试者进行教育,嘱咐受试者妥善保存药物;将试验药物遗失情况反馈至研究者处,由研究者将遗失情况详细记录在研究病历、门诊病历或住院病历中,以便溯源用。②注意检查尚未使用试验药物的包装,并将剩余药物、空包装回收,将回收信息记录在相应表格中。③试验结束后,药物管理员应记录剩余药物的名称、规格、数量等,将剩余试验药物、空包装等按方案或SOP的规定退回至申办方处:如果由申办方派人取回,药物回收单上应由药物管理员、申办方共同签字并签署日期;若由药物管理员邮寄至申办方,需要保留寄出快递单底单,申办方确认收到回收药物后需通过快递或联络员返回对应收货单扫描件或复印件。④回收试验药物应由申办方专人按相应SOP进行销毁,并把销毁证明邮寄或专人交接至机构办公室存档,机构无权自行销毁回收试验药物及其空包装等^[13]。⑤在本中心,如试验需要使用细胞

毒类药物,而其空包装会对人体造成严重损害、污染环境,确需医院按照常规医疗毒性药品进行常规销毁,申办方应对机构自行处置剩余药物和空包装进行授权。申办方的授权应盖有公章,研究者应将此书面文件存放于项目的中心文件夹中以备查验。药物管理员需要保存好细胞毒类药物按医疗常规毒性药品处理时与医疗垃圾回收人员的交接记录,存档备查。

2.1.5 过程记录与资料归档 GCP要求临床试验所有操作记录必须真实、完整。试验用药品管理中,药物接收、储存、发放、使用、回收、退回或销毁等记录必须真实、完整^[9,14]。试验用药品相关文件包括符合《药物生产质量管理规范》条件下的相关药物说明书、药品检测报告、出厂证明、试验用标签、试验过程中产生的所有记录和表格,试验用药品管理的制度、相关标准操作规程等。项目特有的资料应待试验结束后,与其他资料一并递交机构办并于机构资料室存档。

2.2 立项时注意事项

笔者在质控工作中发现,立项环节因资料流程过于繁杂,易存在在立项资料审查时不够仔细的情况。机构办在对临床试验项目的资料进行审查时,对试验药物相关的文件与资料应仔细审核,审核文件应包括以下内容^[14]:国家药品监督管理局药物临床试验批件、试验药物的药检报告、对照药品的相关证明文件、申办方的药品生产质量管理规范证书^[9,15],若试验药物是由其他单位受申办方委托进行生产,机构办还需要审查相关委托生产合同、被委托单位的药物生产质量管理规范证书。

2.3 项目启动时注意事项

笔者在质控工作中发现,虽然项目启动时工作较为规范,但偶尔会出现检查漏项的情况。负责该项目的质控员在项目启动时应检查:(1)是否有药物管理员参加启动会培训。(2)药物管理员是否在启动会签到表上规范签名及日期,若填写错误是否按照GCP要求进行修改。(3)与试验药物相关的表格设计是否完整、规范、可操作。

2.4 质控与监查时注意事项

笔者在工作中发现,本中心的质控与监查是试验药物相关的四个环节中最规范的,但仍有一些关键点需要注意。

2.4.1 质控 机构办的质控员在对项目进行质控时,应及时跟踪试验药物相关所有过程,实时监管试验药物的保存、发放与使用、回收与销毁。机构办的质控员应按相应SOP定期或不定期对专业科室或中心药房试验药物相关的各个环节进行质控检查,应关注以下几点:①试验药物储存是否有温湿度记录,温度记录是否及时且完整。②如存在超温现象,药物管理员是否与申办方确认药物是否能继续使用,若能,申办方是否提供相应支

撑性文件,药物管理员是否将此情况及药物可继续使用的证明文件报EC及机构办备案。③试验药物发放、使用、回收记录是否及时填写,是否记录至试验药物的最小包装,是否有授权药物管理员的签名及签署日期。④药物管理员是否按方案的规定来进行试验药物的发放,是否存在破坏随机的现象,药物的用法用量是否跟方案一致。⑤药物是否在有效期内,过期药品是否与有效期内药品分开放置。⑥因笔者在质控工作中常发现记录不一致的情况,若为输注药物,需确认护理记录单、申办方提供的输液卡、医院信息系统的病程记录中药物配置时间、输液开始时间、输液结束时间是否一致,并确认关键数据有无异常修改。⑦试验药物保存是否做到有专人负责,同一个项目的试验药物存放于一个冰箱或专柜并上锁。⑧药物相关的文件、表格等是否存在填写错误的现象,若存在,是否按GCP要求进行了规范化的修改。

在本中心,质控员发现问题后,出具质控反馈、签字并注明质控日期,及时将试验药物相关问题反馈至药物管理员、研究者处。药物管理员、研究者在接到机构质控反馈后,应举一反三,组织人员针对存在类似问题进行整理、分类并且整改,之后出具整改报告并将整改报告,由研究者、药物管理员共同签字后递交至机构办。收到药物管理员回执后,质控员应再次检查,完成循环至问题彻底解决。

2.4.2 监查 监查员对中心进行监查时,对试验药物管理的监查应在中心药房或专业科室进行。监查员应与研究者、药物管理员及时沟通此次监查发现的问题,对避免再次出现此类问题提出建议,出具监查报告,发送至PI、研究者、药物管理员、机构办公室邮箱,试验结束后出具监查总结报告。监查报告、监查总结报告应归档至中心文件夹。药物管理员应积极配合监查员对药物的接收、发放、使用、回收的监查,积极配合申办方的监查工作,以便发现问题并及时整改。

3 讨论

试验药物的管理贯穿于临床试验的全过程。加强试验药物的管理是保证药物临床试验质量的重要环节,是保证试验结果真实性的重要环节^[16-17]。加强试验药物的管理也是临床试验管理的核心问题之一。因此,科学地管理试验药物是各临床试验机构探索的问题。药物临床试验机构办公室作为临床试验的质量管理部门,应根据本机构在临床试验进行中的实际情况,制定可行的试验用药物管理SOP和制度,从而保证试验结果的科学性、可靠性和真实性,为提高我国药物临床试验水平而努力。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范[S]. 2003-08-06.
- [2] 刘峰,邓贵新,李雪芹,等.试验药物管理中存在的问题及对策探讨[J].中国医药导报,2017,14(20):128-131.
- [3] 国家食品药品监督管理总局.《药物临床试验机构资格认定检查细则(试行)》征求意见稿[S]. 2014-09-05.
- [4] 国家食品药品监督管理总局.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[S]. 2015-11-10.
- [5] 国家食品药品监督管理总局.药物临床试验数据核查的阶段性报告[S]. 2017-07-21.
- [6] 王璐璐,刘慧,王健.我院临床试验用药品规范化管理模式的构建[J].中国临床药学杂志,2017,26(5):345-347.
- [7] 王晨静,柳艳平,李欣,等.药物临床试验过程中研究药物的管理特点[J].中国临床药理学杂志,2016,32(9):858-860.
- [8] 杨樱,容颖慈,喻丽元,等.药物临床试验药房冰箱超温原因分析及预防措施[J].中国药房,2016,27(28):4028-4029.
- [9] 刘好,陆明莹,张田香,等.临床试验用药品管理模式的探讨[J].中国新药与临床杂志,2017,36(9):522-525.
- [10] 刘红霞,孙杰,李兴珊,等.基于网络的随机化系统在临床试验中的应用及其评价[J].中国新药杂志,2010,19(8):657-661.
- [11] RUIKAR V. Interactive voice/web response system in clinical research[J]. *Perspectives Clin Res*, 2016,7(1):15.
- [12] 韩珊珊,钟绍金,邱英麒. GCP药房试验药品管理模式介绍[J].药学服务与研究,2018,18(3):225-228.
- [13] 马颖,彭朋,元唯安.关于临床试验药物中心药房的管理和思考[J].中国卫生产业,2016,13(33):177-179.
- [14] 王维瑄.药物临床试验的档案资料管理工作探讨[J].山东档案,2018(6):71-72.
- [15] 蔡君龙,吴建元,陈博,等.医疗机构对临床试验项目立项审查工作的改进方法[J].中国医药导报,2019,16(18):159-162.
- [16] 刘峰,邓贵新,李雪芹,等.实施药物临床试验存在问题的调查分析与对策研究[J].中国新药杂志,2017,26(17):2059-2063.
- [17] 郭薇,谢林利,曹丽亚,等.加入ICH对我国药物临床试验机构工作的影响和思考[J].中国药房,2019,30(11):1445-1448.

(收稿日期:2019-06-04 修回日期:2019-09-10)

(编辑:刘明伟)