

药物临床试验外包风险及管理策略分析

张凯平, 梁燕玲, 陈炜璇, 彭丽华, 成金乐*

1. 国家中医药管理局中药破壁饮片技术与应用重点实验室, 广东 中山 528437

2. 中山市中智药业集团有限公司, 广东 中山 528437

摘要: 药物临床试验作为新药研发的关键环节, 其实施质量至关重要。目前, 多数药品研发企业采用与合同研究组织(CRO)合作的方式, 将临床试验项目外包。而在实际合作过程中, CRO在组织架构、人员配备及管理、专业水平、项目质量控制、与申办方沟通等方面可能存在一定问题, 从而导致临床试验项目存在缺陷或失败。为了降低研发风险, 药品研发企业应选择合适的CRO, 同时建立质量控制体系, 对临床试验项目的实施质量及进展进行有效管理, 确保临床试验数据的真实性、完整性和准确性。对药物临床试验项目外包的风险及管理策略进行了阐述与分析, 为药物临床试验外包的管理提供参考。

关键词: 药物临床试验; 新药研发; 合同研究组织; 临床试验数据

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)01-0171-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.021

Analysis of outsourcing risks and management strategies of drug clinical trials

ZHANG Kaiping, LIANG Yanling, CHEN Weixuan, PENG Lihua, CHENG Jinle

1. Key Laboratory of Technologies and Applications of Ultrafine Granular Powder of Chinese Materia Medica State Administration of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528437, China

2. Zhongshan Zhongzhi Pharmaceutical Group Co. Ltd., Zhongshan 528437, China

Abstract: Drug clinical trials are a key link in drug development, and its quality is very important. In order to make effective use of resources, most drug R&D enterprises cooperate with CRO to outsource clinical trials. However, In the process of cooperation, CRO may have some problems in organizational structure, personnel management, professionalism, project quality control, communication and other aspects, which may lead to the failure of clinical trial projects. In order to reduce the risk, drug R&D companies should select the appropriate CRO and establish a quality control system, Manage projects well to ensure the authenticity, completeness and accuracy of clinical trial data. This paper analyzes the risk and management of drug clinical trial outsourcing.

Key words: drug clinical trials; drug discovery; contract research organization; clinical trial data

药物临床试验是新药研发的关键环节^[1], 其实施质量很大程度上决定了新药研发的成功与否^[2]。药物临床试验是一项涉及医学等领域的专业性强、复杂程度高的系统性工程, 由于人员配备、研究资源、实施成本等原因^[3], 越来越多的新药研发企业将药物临床试验项目外包予合同研究组织(contract research organization, CRO)^[4]。CRO是通过合同形式为制药企业和研发机构在药物研发过程中提供

专业化服务的一种学术性或商业性的科研机构^[5]。1996年MDS Pharma Service投资设立中国首家从事药物临床研究业务的CRO公司, 目前中国国内开展药物临床研究外包服务的各类机构已超500家^[6]。随着中国医疗产业的迅速发展, 研发市场需求不断增大, 合同研究组织凭借其低成本、高效率的特点, 已发展为当前国内研发外包的常用模式^[7], 但外包风险也随之而来^[8]。

收稿日期: 2021-08-25

基金项目: 国家地方联合工程研究中心项目(发改办高技[2019]180号); 广东省中药破壁饮片工程实验室项目(粤发改创新函[2018]3149号); 中山市重大科技专项(科技强企计划)项目(2018010308)

第一作者: 张凯平, 女, 执业药师, 主管药师, 研究方向为新药临床研究。Tel: (0760)85311007 E-mail: yydanppp@126.com

通信作者: 成金乐, 教授, 博士生导师, 主任药师, 研究方向为创新中药研究与开发。Tel: (0760)85311966 E-mail: gdcj19@126.com

2015年7月,原国家食品药品监督管理总局(简称总局)发布开展药物临床试验数据自查核查工作的公告,要求对1 622个已申报生产或进口的待审药品注册申请开展药物临床试验数据核查^[9]。依据后续总局发布的2015年第169号^[10]及2015年第172号公告^[11],涉及自查的1 622个品种中,申请人提交自查资料的注册申请1 094个,其中605个有第3方CRO参与研究,占总数的55.3%。后续,总局又发布了2015年第229号^[12]、第260号^[13]、2016年第92号公告^[14],对30个注册申请作出不予批准决定。根据公告内容,30个注册申请中13个有CRO参与研究,占总数的43.3%,此部分CRO参与的项目不予批准理由主要涉及“修改、隐瞒临床试验数据”“数据不可溯源”“违背方案合并用药”“分析测试系统无稽查轨迹”“研究者培训不充分”“无监查记录及授权分工”等问题。

2020年4月,国家药品监督管理局及国家卫生健康委员会联合发布的最新版《药物临床试验质量管理规范》(GCP)第三十三条规定:“申办者可以将其临床试验的部分或者全部工作和任务委托给合同研究组织,但申办者仍然是临床试验数据质量和可靠性的最终责任人,应当监督合同研究组织承担的各项工作”^[15]。在药物临床试验过程中,药物研发企业作为申办者,虽然将部分或全部工作委托给CRO,但其作为临床试验数据质量和可靠性的最终责任人,应当采取合适的措施以保证CRO所承担各项工作的质量。CRO作为受托方,在授权范围内,代表申办者在临床试验实施、管理及临床数据质量保证等方面肩负重任。因此,药物研发企业在将临床试验项目外包给CRO时应充分评估可能存在的风险,选择合适的CRO,并应采取相应的管理措施以保证项目的实施质量及进度,笔者根据自身的临床试验项目跟进经验,进行风险与对策分析如下:

1 临床试验项目外包可能存在的问题

临床试验项目外包给CRO,由于其规模、临床试验项目经验等不同,部分CRO在组织架构及人员配备、职员管理、临床试验组织设计与实施的专业水平、项目实施过程中的质量控制、与申办方沟通等方面可能存在一定问题^[16-17],具体表现总结为如下6个方面。

1.1 人员配置有限

中国对CRO的成立没有设置相应的准入制度,同时这类公司对资金和办公场地要求相对较低。处于创业型阶段的CRO大多组织架构单一,人员配

备少,能够承接的临床试验项目数量有限,一旦承接的项目突增而相应人员又无法提前储备到位,只能让同一员工承担更多的工作。同一员工兼管更多的项目或临床研究中心,则难以确保所承接项目的实施质量。

1.2 人员素质参差不齐且流动性大

临床试验行业主要依靠专业技术人员提供服务,是轻资产知识密集型行业^[18],人才优势是发展核心^[19]。但因中国临床试验发展时间较短,业内具有丰富经验的资深人才有限。部分CRO迫于企业经济实力和承接业务承诺时限的压力,放宽对从业人员专业背景及经验的要求,甚至缺乏必要的上岗培训及考核,导致从业人员的专业水准参差不齐。另外,因从业者数量不能满足需求,人才市场竞争激烈,临床试验资深人才倾向于选择知名度较高、福利待遇较好、在业内具有较强品牌声誉的CRO,导致中小型CRO的人才流动性很大^[20]。同一临床试验项目的项目经理(PM)和监查员(CRA)频繁变动,给临床试验项目的管理、质量控制、受试者权益的保护以及技术保密带来很大风险。

1.3 临床试验方案设计不合理

2020版GCP第六十一条指出“临床试验的科学性和试验数据的可靠性,主要取决于试验设计”^[15]。临床试验方案是确保临床试验科学实施、保护受试者权益、确保获取可靠结果的重要文件基础^[21]。若CRO方案设计人员对相关项目的经验不足或专业水准欠缺,所设计的临床试验方案不合理,出现如分组方法不当、适应症选择有误、检查项目及疗程不符合审评要求、或受试者入选排除标准与临床实际不符等问题,则可能使试验成本增加、周期延长,甚至导致试验失败。

1.4 临床资源相对匮乏

部分CRO因承接完成的项目较少,与其有过项目合作的临床试验中心和行业专家相对较少,临床试验资源相对匮乏,不利于临床试验项目前期方案的合理设计和后期试验的顺利开展。

1.5 质量管理体系不完善,项目管理不到位

临床试验项目开展涉及伦理审查、研究者培训、实施过程质量控制、数据统计分析、试验总结等多个环节^[22],每个环节均需要专业的技术人员支持,任何一个环节出现问题都可能影响到项目的进展、受试者的权益、试验的质量、数据以及结果的真实可靠,需要依靠完善的质量管理体系来保证试验的高质量实施。部分CRO由于缺少丰富经验的专

业人才,未能建立完善的临床试验质量管理体系(cQMS)和相应的标准操作规程(SOP),无法对所承接临床试验项目的实施进行有效的质量管理,在临床试验项目实施的各环节中容易出现质量不过关和效率低下等问题,从而无法按照约定时间完成项目并进行成果交付,新药研发企业若选择与上述CRO开展合作将承担更高的风险。

1.6 与研发企业缺乏充分的沟通

部分CRO与申办者签订临床试验项目合作协议后,在项目实际开展过程中,对于临床试验过程中发生的如方案及知情同意书等文件的修改、受试者入组进度、安全性事件、研究中心药物储存等影响项目的重大问题上缺少与申办者的沟通,临床试验过程中的数据质量和受试者权益得不到有效保证,导致研发项目不能按照申办者前期设计的良好愿景向前推进。

申办者如果选择将临床试验项目外包给存在上述问题的CRO,临床试验项目的质量将无法保证,项目无法按时完成、甚至搁浅或终止,申办者往往因此失去新药研发的最佳时机;若重启项目,研发成本则会大大增加。

2 临床试验外包的管理策略

药品研发企业在考虑将临床试验项目外包时,对CRO的组织架构、人员、管理体系等内部管理情况及外部环境要予以充分考虑和合理评估,选择合适的CRO,并对项目采取有效的管理,以降低临床试验项目的外包风险。

2.1 筛选合适的CRO

通过招标通知或邮件发出项目信息,获得报价及项目实施计划书初稿,初筛取得意向CRO的名单,邀请各意向CRO进行项目现场答辩,了解对比各CRO的综合实力(必要时实地考察),从中筛选出合适的合作公司。考察内容包括以下6个方面。

2.1.1 组织架构及人力资源情况 考察该公司的组织架构、管理情况,各个主要团队及主要部门的职责情况。人力资源是CRO最重要的资本,CRO需要专业化人才,必须通晓政府有关药品管理的法规和实施细则,了解药品临床试验的国际惯例和指导思想,拥有在多个学科和领域从事药品临床试验的经验^[23-24]。另外还需要及时关注CRO公司的人员变动情况。

2.1.2 公司制度及质量管理体系 是否建立完备的符合GCP的cQMS和SOP。完善的管理制度及相应操作程序是保证试验数据和结果真实、准确、

可靠的基础。

2.1.3 临床试验合作资源及项目经验 CRO如有过同类型适应症或领域的项目操作经验,在该领域有优质资源,可邀请该领域知名专家参与研究、设计合理可行的临床试验方案,CRO对试验的关键点及难点亦能充分把握,能很好地预估风险并提前制定应对措施,避免走弯路。

2.1.4 既往履行合同情况及业内评价 通过CRO已完成项目的合同履行情况、客户评价和业内权威人士的评价,评估CRO的项目实施质量、业务能力及信誉^[24]。

2.1.5 报价情况 尽量多方了解,合理评估临床试验项目费用,选择报价合理、整体运营良好的CRO。

2.1.6 业务范围及专长 也可依据地理位置和服务模式^[24],对研究项目的不同阶段,与数家CRO建立合作关系,降低因第3方企业原因对研发项目造成的风险。并依据以往合作经验,按照不同供应需求,建立CRO列表供后期选择参考。

2.2 签订范围明确、权责分明的合作合同

2020版GCP第三十三条规定:“(二)申办者委托给合同研究组织的工作应当签订合同。合同中应当明确以下内容:委托的具体工作以及相应的标准操作规程;申办者有权确认被委托工作执行标准操作规程的情况;对被委托方的书面要求;被委托方需要提交给申办者的报告要求;与受试者的损害赔偿措施相关的事项;其他与委托工作有关的事项”^[15]。

具体工作中,与CRO签署合同,除注意按上述规定厘清和明确双方的工作职责,还应列明临床试验质量和进度的限制条款,以及可交付成果列表、验收标准、对应支付费用的条件和方式、技术保密和知识产权的归属等条款。

2.3 搭建内部专业监管团队,同时建立积极灵活的cQMS

申办者应配备可调配的资源,以及熟悉药品管理和临床试验相关法规、流程的专业人员,搭建内部的专业监管团队,参与临床试验实施的全过程,避免过度依赖于CRO。

(1)“临床试验的科学性和实验数据的可靠性,主要取决于试验设计”^[15],申办者应根据新药研发的要求、试验的目的,与研究共同参与临床试验的顶层设计。

(2)申办者应基于风险,建立明确的临床试验管理制度和可操作性强的标准操作程序,并根据管理

法规及项目实施经验持续进行改进^[25]。同时制定临床试验文件及保存相关流程,安排专人负责,妥善保存项目全过程的相关文件,确保所有数据、成果、事件都得到良好记录和保存。

(3)申办者应在每个项目实施过程中,明确整个项目过程中的关键质量要素,关注每个关键环节的数据生成,制定完善的项目风险计划,以避免有关问题的发生。

(4)应制定完善的人员培训计划,开展药品管理及临床试验相关法律法规知识的更新学习。

2.4 项目实施过程及时跟进

申办者在与CRO签订协议明确CRO责任的同时,在项目实施的过程中申办者应与CRO建立良好的沟通汇报程序,及时跟进并监督CRO的工作,并可于不同时期召开沟通会议以协调进度或共同解决试验中出现的问题。

2.5 制定稽查制度,按需对项目进行稽查

稽查指由不直接涉及试验的人员所进行的一种系统性检查,以评价试验的实施、数据的记录和分析是否符合试验方案、SOPs、GCP和现行管理法规的行为,主要核查质量规定的执行以及质量制度的贯彻程度和效果^[15,26]。申办者应当制定临床试验稽查制度及相应标准操作程序^[15,27],或与合适的第3方专业稽查公司开展合作^[28],根据项目关键节点需求、研究复杂程度、受试者入组或脱落人数、安全性事件发生频率等要素,按需开展稽查并对稽查中发现的问题采取相应的改正和预防措施,以保证药物临床试验的质量。

3 结语

CRO最显著的特点是将临床试验专业化和高效率化,其进行临床试验的经验与优势远大于一般的药品研发企业,并有利于医药企业提高资源集中度,也可帮助药品研发企业提高新药上市的速度,降低药品研发企业的管理和研发费用。如果临床试验外包,与CRO合作及管理的总成本或研发风险远超过药品研发企业自行开展研究的成本或风险,与CRO开展合作则失去意义。

CRO企业在中国发展近30年,得益于中国经济发展与医药政策改革,其规模和数量得到了迅速扩张,但从“722核查事件”(2015年7月22日,总局发布《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)),号称“史上最严的数据核查要求”)来看,医药研发企业选择与CRO合作并没有降低“临床试验数据质量风险”,且随着相关部门对

临床试验质量的进一步监管,外包成本也水涨船高。正因如此,许多大型创新型药企陆续自建内部临床研究团队,将外包业务转为内部研究。最近几年来,国家对医药领域也进行了一系列的政策改革,其中药品国家集中带量采购政策对医药行业产生了巨大影响,随着药品价格的不断降低,药品生产企业利润率大幅度下降,其投入研发的费用也随之降低,在全球因受新型冠状病毒肺炎疫情影响经济低迷的大环境中,CRO之间的竞争将会越来越激烈。

CRO只有不断提高自身的能力与水平,充分发挥自身优势,在追求利润的同时以项目质量与完成期限为导向,合理配备资源、降低员工离职率、积极主动保持与行业内专家的交流、建立完善的质量控制体系,并在研究过程中构建与申办方顺畅的沟通渠道,踏踏实实做好每个项目,才能在激烈的竞争中受到研发企业的青睐。

药品研发企业是药品研发的责任主体,如选择将临床试验外包给CRO公司,药品研发企业仍是临床试验环节的数据质量和可靠性的最终责任人。为保障临床试验项目的规范、顺利实施,药品研发企业在项目实施之前,应审慎评估,选择合适的CRO,并配备临床试验质量管理人员,建立对CRO和试验项目的管理制度,在临床试验项目实施过程中随时跟进,按需稽查,掌握项目动态,及时应对各项问题,避免过度依赖CRO,以降低因CRO选择不当造成的研发风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 胡慧慧,汤洁,彭朋,等.关于当前我国新药临床试验质量问题的思考[J].广东药科大学学报,2019,35(2): 279-284.
Hu Y H, Tang J, Peng P, et al. Thoughts on the quality of clinical trial of new drugs in China [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2019, 35(2): 279-284.
- [2] 安晓玲,黄文强,苏雨楠,等.新政策环境下创新药物临床试验风险识别及评估[J].中国药房,2021,32(10): 1153-1157.
An X L, Huang W Q, Su Y N, et al. Risk identification and evaluation of clinical trials of innovative drugs under new policy environment [J]. China Pharm, 2021, 32(10): 1153-1157.
- [3] 鲁菁.中国医药研发外包服务产业发展研究[D].长沙:中南大学,2012.
Lu Q. The research on development of pharmaceutical

- R&D outsourcing service industry in China [D]. Changsha: Central South University, 2012.
- [4] 白雨, 赵敏. 浅谈我国大型制药企业临床研究外包策略 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(8): 589-591.
Bai Y, Zhao M. Discussion on selection strategy of clinical- trial outsourced services in Chinese large pharmaceutical companies [J]. Chin J New Drug Clin Remed, 2015, 34(8): 589-591.
- [5] 百瑞信托有限责任公司. 医药研发外包(CRO)行业分析报告 [A] // 2017年信托行业研究报告 [R/OL]. (2007-12-19)[2021-05-08]. <https://www.askci.com/news/chanye/20171219/171259114279.shtml>.
Bairui Trust Limited Liability Company. Pharmaceutical R&D Outsourcing (CRO) Industry Analysis Report [A] // Trust Industry Research Report 2017 [R/OL]. (2007-12-19) [2021-05-08]. <https://www.askci.com/news/chanye/20171219/171259114279.shtml>.
- [6] 雷翔, 王晓晖, 李静, 等. 中国临床试验CRO的发展与变革 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(8): 783-786.
Lei X, Wang X H, Li J, et al. Development and changes of CRO of clinical trials in China [J]. Chin J Evid-Based Med, 2018, 18(8): 783-786.
- [7] 张蕾. 新药研发选择CRO外包合作伙伴风险管理 [D]. 上海: 华东理工大学, 2021.
Zhang L. Risk management of choice of cro outsourcing partners in new drug research [D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2021.
- [8] 李贤明. TS企业仿制药CRO委托项目风险管理研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2020.
Li X M. Research on risk management of CRO commissioned generic projects in TS enterprises [D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2020.
- [9] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药物临床试验数据核查阶段性报告 [EB/OL]. (2017-07-21) [2020-08-18]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/9136.html>.
Center for food and drug inspection of NMPA. Periodic report on drug clinical trial data verification [EB/OL]. (2017-07-21) [2020-08-18]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/9136.html>.
- [10] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 国家食品药品监督管理总局关于药物临床试验数据自查情况的公告 [EB/OL]. (2015-08-28) [2021-08-18]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/6920.html>.
Center for food and drug inspection of NMPA. Notice of State Administration for Market Regulation on Self-examination of Drug Clinical Trial Data [EB/OL]. (2015-08-28) [2021-08-18]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/6920.html>.
- [11] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 国家食品药品监督管理总局关于药物临床试验机构和合同研究组织开展临床试验情况的公告 [EB/OL]. (2015-09-11)[2021-08-18]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/6935.html>.
Center for food and drug inspection of NMPA. Notice of State Administration for Market Regulation on clinical Trials conducted by Drug clinical trial Institutions and CRO [EB/OL]. (2015-09-11) [2021-08-18]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/6935.html>.
- [12] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 国家食品药品监督管理总局关于8家企业11个药品注册申请不予批准的公告 [EB/OL]. (2015-11-11)[2021-09-18]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/7050.html>.
Center for food and drug inspection of NMPA. Announcement of the State Administration for Market Regulation on the disapproval of 11 drug registration applications from 8 companies [EB/OL]. (2015-11-11) [2021-08-18]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/7050.html>.
- [13] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 国家食品药品监督管理总局关于14家企业13个药品注册申请不予批准的公告 [EB/OL]. (2015-12-07)[2021-08-18]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/7122.html>.
Center for food and drug inspection of NMPA. Announcement of the State Administration for Market Regulation on the disapproval of 13 drug registration applications from 14 companies [EB/OL]. (2015-12-07) [2021-08-18]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/7122.html>.
- [14] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 总局关于7家企业6个药品注册申请不予批准的公告 [EB/OL]. (2016-04-28)[2021-09-18]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/7492.html>.
Center for food and drug inspection of NMPA. Announcement of the State Administration for Market Regulation on the disapproval of 6 drug registration applications from 7 companies [EB/OL]. (2016-04-28) [2021-08-18]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/7492.html>.
- [15] 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 [EB/OL]. (2020-04-26)[2020-08-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/20200426162401243.html>.
State Administration for Market Regulation, National Health Commission of the People's Republic of China. Guideline for Good Clinical Practice [EB/OL]. (2020-04-26) [2020-08-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/20200426162401243.html>.

- ypggtg/20200426162401243.html.
- [16] 权菊香, 赵敏, 单爱莲. 合同研究组织在临床试验中的作用与存在的问题 [J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(7): 549-551.
- Quan J X, Zhao M, Shan A L. Function and existing some problem of Contract Research Organization in clinical trial [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2010, 26(7): 549-551.
- [17] 任芮, 褚淑贞. 中国本土CRO的SWOT分析 [J]. 现代商业, 2016(15): 34-36.
- Ren R, Zhu S Z. SWOT analysis of China's local CRO [J]. Mod Business, 2016(15): 34-36.
- [18] 黄越燕, 黄媛, 高广春. 从医药CRO行业发展谈复合型药学人才培养 [J]. 药学教育, 2021, 37(1): 7-10.
- Huang Y Y, Huang H, Gao G C. On the cultivation of compound pharmacy talents from the development of pharmaceutical CRO industry [J]. Pharm Edu, 2021, 37(1): 7-10.
- [19] 郁晓霜. 中国本土CRO企业人力资源管理优化分析 [J]. 现代营销: 经营版, 2020(5): 10-11.
- Yu X S. Analysis on human resource management optimization of local CRO enterprises in China [J]. Mod Market, 2020(5): 10-11.
- [20] 刘丽. 中小型CRO财务风险控制问题及对策探讨 [J]. 时代金融, 2021(11): 57-59.
- Liu L. Discussion on financial risk control problems and countermeasures of small and medium CRO [J]. Times Finance, 2021(11): 57-59.
- [21] 桂裕亮, 陈尊, 田国祥, 等. 临床研究设计方案要点之临床试验方案设计的几点思考 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(6): 641-643.
- Gui Y L, Chen Z, Tian G X, et al. Key point of clinical research protocol design-ponders on design clinical trial protocol [J]. Chin J Evid-Based Cardiovasc Med, 2017, 9(6): 641-643.
- [22] 贾玲昌, 朱华, 许建国. 实施药物临床试验质量全过程控制的探讨 [J]. 江苏卫生事业管理, 2016, 27(5): 53-55.
- Jia L C, Zhu H, Xu J G. Discussion on the whole process quality control of drug clinical trial [J]. Jiangsu Health System Manag, 2016, 27(5): 53-55.
- [23] 阿丽塔, 田玲. 合同研究组织的发展及我国应采取的对策 [J]. 医学信息学杂志, 2008, 29(5): 29-33.
- A L T, Tian L. The developments of CRO and strategies we should take [J]. J Med Inform, 2008, 29(5): 29-33.
- [24] 郭莹, 张诗语, 袁红梅, 等. 探析我国大型制药企业选择CRO公司的策略 [J]. 中国药事, 2012, 26(12): 1316-1318.
- Guo Y, Zhang S Y, Yuan H M, et al. Study of CRO selection strategy in Chinese large pharmaceutical companies [J]. Chin Pharm Aff, 2012, 26(12): 1316-1318.
- [25] 苏娴, 崔孟珣. 基于风险的质量管理体系在新药临床试验中的应用探讨 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(15): 1721-1725.
- Su X, Cui M X. Risk based quality management system in clinical trail [J]. Chin J New Drugs, 2018, 27(15): 1721-1725.
- [26] 吉萍. 中国药物临床试验的质量管理 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(1): 13-16.
- Ji P. Quality management of clinical trials in China [J]. Chin J New Drugs, 2013, 22(1): 13-16.
- [27] 袁靖, 李玉玺, 陈云华. 药物临床稽查要点和常见问题分析 [J]. 中国临床研究, 2015, 28(12): 1652-1655.
- Yuan J, Li Y X, Chen Y H. Analysis of key points and common problems in clinical inspection of drugs [J]. Chin J Clin Res, 2015, 28(12): 1652-1655.
- [28] 蔡绪柳, 金迪蒂, 张馨元, 等. 浅析独立第三方开展临床研究中心稽查的工作程序 [J]. 中国食品药品监管, 2018(7): 24-31.
- Cai X L, Jin D D, Zhang X Y, et al. Analysis of the independent third party to carry out the inspection procedures [J]. China Food Drug Admin Mag, 2018(7): 24-31.

[责任编辑 李红珠]