

· 医院药事 ·

首都医科大学附属北京潞河医院I期临床试验药房试验用药品管理模式分析与探讨

郭俊荣¹, 梁欣¹, 李江帆¹, 庞宏贤¹, 贺晓辉¹, 王旭红^{1*}, 邵鑫迪² (1. 首都医科大学附属北京潞河医院, 北京 101149; 2. 天津医科大学, 天津 300070)

摘要 目的: 探讨首都医科大学附属北京潞河医院 I 期临床试验药房试验用药品管理模式, 总结经验和分析不足, 为其他临床试验机构中心药房管理模式提供参考。方法: 本文分析总结了 I 期临床试验药房基本情况、试验用药品管理流程、智能冷链监控系统的使用、药物信息化管理等。结果与结论: 首都医科大学附属北京潞河医院 I 期临床试验药房不同存储区域可满足试验用药品不同温度存储要求。采用智能冷链温度监控系统监测 24 h 环境及仪器设备温度, 可及时发现超温情况, 能尽早采取措施, 将试验风险降到最低。试验用药品的电子化管理可在线动态管理与实时记录, 提高数据管理的安全性和可靠性, 方便数据溯源, 提高数据质量。

关键词: 试验用药品管理; 临床试验; 质量管理; 冷链系统; 信息管理

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)08-0966-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.08.015

Analysis and Discussion on the Management Mode of Experimental Drugs in the Phase I Clinical Trial Pharmacy of Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University

Guo Junrong¹, Liang Xin¹, Li Jiangfan¹, Pang Hongxian¹, He Xiaohui¹, Wang Xuhong^{1*}, Shao Xindi² (1. Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101149, China; 2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To explore the management mode of experimental drugs in the Phase I clinical trial pharmacy of Beijing Luhe Hospital affiliated to Capital Medical University, summarize the experience and analyze the insufficiency, and provide references for the management mode of the central pharmacy of other clinical trial institutions. **Methods:** The basic situation of Phase I clinical trial pharmacy, the management process of experimental drugs, the use of intelligent cold chain monitoring system, and drug information management were analyzed and summarized in this article. **Results and Conclusion:** The different storage areas of Phase I clinical trial pharmacy in our hospital can meet the storage requirements of experimental drugs at different temperatures. The intelligent cold chain temperature monitoring system is used to monitor the temperature of the environment and equipment for 24 hours, so that the over-temperature situation can be detected in time, and measures can

基金项目: 2022年北京市通州区科委课题“利用智能化技术建立药物临床试验合并用药医嘱预警系统”(编号 KJ2021CX008-01)

作者简介: 郭俊荣 Tel: (010) 69543901-8407; E-mail: 280079547@qq.com

通信作者: 王旭红 E-mail: wangxuhong72@126.com

be taken as early as possible to minimize the risk of the test. The electronic management of experimental drugs can be dynamically managed online and recorded in real time, which improves the safety and reliability of data management, facilitates data traceability, and improves data quality.

Keywords: experimental drug management; clinical trial; quality control; cold chain system; information management

临床试验用药品包括试验药物、对照药物或安慰剂, 临床试验用药品的管理是临床试验的重要环节, 对临床试验质量起着举足轻重的作用。临床试验用药品的管理不仅影响试验的进度和试验结果, 而且影响受试者的安全。首都医科大学附属北京潞河医院(以下简称我院) I期临床试验药房自2018年1月成立, 截止目前共完成试验项目30余项, 其中生物等效性试验20余项, 创新药10项。我院I期临床试验药房在临床试验机构中心药房监管下依照《药物临床试验质量管理规范》^[1]对试验用药品进行管理, 现对我院I期临床试验药房管理模式进行分析和探讨, 为其他临床试验机构中心药房提供参考。

1 临床试验药房基本情况

1.1 仪器设施

国内临床试验用药品保管一般有3种模式: 1) 医疗机构药剂科药房; 2) 临床试验机构中心药房; 3) 专业科室药房^[2]。前2种模式需要多方沟通协调, 过程繁琐, 存在领取药品不方便的情况。我院I期临床试验药房采用第3种试验用药品管理模式, 药房实施权限管理, 非授权人员出入均需登记。试验药房内设药品冷藏箱2台、药品阴凉柜1台、恒温恒湿柜1台、超净工作台1台、除湿加湿一体机1台及带锁的常温储存柜, 药房不同存储区域可满足试验用药品不同温湿度存储要求。采用智能冷链温湿度监控系统监测24 h环境及仪器设备温湿度, 并配有移动温湿度记录仪, 以防止冷链出现异常无法记录数据等情况发生。

所有仪器设备均按照规定每年至少校准1次, 并贴上标签标识。标签内容包括设备管理员、设备编号、仪器校准日期等以方便查询, 不同颜色标签代表不同仪器状态, 如绿色标签为正常使用, 红色标签为停止使用等。仪器在使用前应确保校准证书在有效期范围内, 以保证试验数据准确可靠。

1.2 人员配置

目前国内试验用药品管理模式在人员配置方

面一般有3种^[3]: 1) 专职药师管理; 2) 专职药师与兼职护士管理; 3) 兼职药师与兼职护士管理。第1种模式药师负责药品接收、清点、入库、保管、分装、留样、退还、销毁等全部流程。第2、3种模式药师只负责试验药物的验收入库及分发至临床科室工作, 药物的用药交代、回收数量清点、相关数据记录等由医生或护士负责, 增加了医护人员的工作量, 容易出现记录差错的情况。

我院 I 期临床试验药房秉承“专业人做专业事”的原则, 试验用药品由专职药师管理, 试验用药品管理员均取得药师资格证书、国家药品监督管理局认可的药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)培训证书, 并经过法律法规及科室临床试验标准操作规程(Standard Operation Procedure, SOP)学习考核通过后上岗。药师具有较为系统的药学理论知识, 熟悉药理学、毒理学、药代动力学、药剂学及药事管理学等相关知识, 了解药物的安全性、有效性、不良反应、相互作用, 能对受试者进行用药指导, 并对药品不良反应监测提供参考意见^[4]。药师通过试验方案的学习能更深入了解试验用药品, 保证试验用药品质量, 将试验风险降到最低。

1.3 文件体系

我院I期临床试验药房制定了较为完善的药物管理制度和SOP, 包括试验用药品管理员的职责, 药品的接收、保管、发放、回收、返还、销毁、异常情况处理等。

2 临床试验用药品管理流程

2.1 试验用药品的接收

试验用药品管理员在经过项目培训后方可接收药品。药品在接收前, 申办方需跟药师提前沟通, 告知试验用药品保存条件、数量、到达日期等, 确保接收无问题后, 方可寄送药品。

试验用药品接收时需将药品运输途中温度导出打印, 确认运输条件符合说明书或试验方案规定的范围, 并将运输单据复印保存, 收集运输途中温

度计校准证书。查看试验用药品质检报告,检查药品包装及标签,核对实物药品名称、规格、剂型、数量、编号、批号、有效期等信息以确保与交接单及研究方案一致。若为双盲对照研究,应检查两种药物包装、外观、气味、颜色等是否完全一样,避免破盲情况发生。生物等效性试验应核对参比制剂的包装和购买凭证等。所有事项均无误后方可接收药品,验收合格的药品放入相应存放区,双人核对签字入库。

2.2 试验用药品的领用及发放

试验用药品管理员凭借医生开具领药凭证发放试验用药品,对于部分生物等效性试验应先调配分装后发放,并填写药物调配记录表,发放前核对药品编号、药品效期、外观包装等以确保药品质量。同时核对受试者信息,并告知用药方法及注意事项等。

2.3 试验用药品的回收、销毁或退还

试验用药品回收时需核对空包装及剩余药品数量,如有使用异常情况应详细记录。试验结束后清点所有剩余药品,确保药品使用数量、结余数量与接收时数量保持一致。剩余药品如果无需留样应退还至申办方,若需在试验中心销毁,应取得申办方的书面销毁授权材料,并在申办方或临床监察员(Clinical Research Associate, CRA)监督下销毁,药品销毁记录应详细说明销毁药品信息,如药品名称、编号、规格、剂型、批号、有效期、数量、销毁人、监督人、销毁日期等。特殊药品销毁应保存影像记录。

2.4 试验用药品相关资料归档

试验结束后,将试验用药品所有相关记录资料进行集中归档,并由科室内部质控员进行质控,以便尽早发现问题后更改,不断完善试验质量。

3 采用智能冷链监控系统监测存储环境

临床试验用药品具有特殊性,存储环境(温度、湿度、光照等)对药品质量影响较大,尤其是温度的影响,根据Vant Hoff的经验规则,当温度升高10℃时,一般化学反应速度增加2~4倍,其有效期将缩短1/4~1/2^[5],因此对试验用药品储存环境的监测至关重要。

以往温度记录采用每天定时查看的人工记录方法,存在对于周末或节假日无法记录时数据缺失的情况,即使在检查时发现超温,也无法知道何时

超温、超温时长等数据,使申办方无法准确评估药品质量,超温后采取措施具有滞后性,增加临床试验风险。纸质记录保存不方便,存在容易丢失、篡改数据、无法溯源等缺点。

我院I期临床试验药房采用智能冷链监控系统监测药品存储温度,每月将温控数据导出备份。通过设置报警范围、采集间隔时间等参数采集数据,一旦冷链采集温度超出设定的范围或数据缺失,将以报警信息方式发送至研究者,研究者收到信息后能立即返院采取应对措施,将试验风险降到最低。若为冰箱出现问题,将药品转移至其他冰箱隔离,若因探头放置位置导致采集数据有误,将探头放置合理位置。之后通过查看系统数据,记录超温开始时间、超温时长、超温范围等,将超温信息报告至申办方以评估试验用药品是否可以继续使用。

该冷链监控系统可导出不同设备任意时间段试验用药品储存温度,数据真实、规范,方便保存及审计,具有可溯源性,能保证试验质量^[6]。

4 逐步实现药物信息化管理

为了规范数据采集和管理以获得高质量数据,迎合大数据时代信息化管理的需求^[7-8],我院I期临床试验药房采用临床试验项目管理系统(Clinical Trial Management Systems, CTMS)管理试验用药品,实现无纸质化管理,试验用药品管理员授权后输入用户名和密码,可利用该系统对试验用药品进行管理。

该系统药物模块涵盖药物的接收、发放、回收、退还等环节。接收药品时将药物所有信息录入或上传系统(试验用药品运输途中的温度记录、物流信息、药品名称、批号、有效期、编号、数量等),双人核对,避免因人工记录大量繁琐信息容易出现错误的情况。医生直接在系统开具处方,避免人工处方出现字迹模糊、调配错误的情况发生,降低试验用药品发放的出错率^[9]。该系统具有近效期试验用药品预警提醒、过期试验用药品自动锁定的功能,避免人工审核疏漏的情况发生,保证受试者的用药安全。CTMS系统可在线方便查看试验用药品信息,试验用药品管理员对试验用药品的发放、回收、库存一目了然,当试验用药品库存不充足时能及早提醒申办方补发试验用药品,以免耽误试验进度,对于试验周期很长的受试者,设置访视

周期后,能准确计算访视日期,避免人为计算的错误。

试验用药品的电子化管理可实现在线动态管理与实时记录,提高数据管理的安全性和可靠性,方便数据溯源,提高数据质量。

5 结语

虽然目前临床研究机构中心药房是发展趋势,但是我院I期临床试验药房采用专业药师保管试验用药品的管理模式,仍具有一些优势:1)减少了与机构药房沟通协调的环节,有利于试验的顺利开展。2)方便试验用药品的领用,尤其是周末或节假日给药。3)试验用药品在从机构中心药房转运至本科室途中,需要特定转运设备和温度记录仪,对于温度要求较高的试验用药品(如恒温),容易发生超温,增加试验风险。我院I期临床试验药房能满足试验用药品储存的不同温度要求,且有智能冷链温控系统24 h监测温度,能及时发现问题并采取措施,降低试验风险。4)本科室是专业药师管理试验用药品,药师具备药理学理论知识,了解试验方案,熟悉试验用药品的理化性质,能更好地接收、保存、使用试验用药品,并方便试验用药品的清点,减少药物记录差错。同时可使用智能化信息管理系统管理试验用药品,药品记录数据由人工记录向信息平台转化,不断完善药物管理制度及标准操作规程,提高试验数据质量,确保试验结果的科学、可靠、可重复性^[10]。

我院I期临床试验药房管理在实践中不断完善,以后将进一步完善药物分区^[11],增加特殊药物管理的设施;开展临床试验用药品管理预算评估以提供临床试验精确成本,扩大药房的持续投入^[12]。

我国试验用药品管理制度虽然在逐步完善,《药物临床试验药物管理·广东共识(2020年版)》^[13]为临床试验用药品管理提供了参考,但药物管理仍需完善,期待国家层面相关法律法规的出台,以进一步规范试验药物管理,提高试验质量。

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[EB/OL]. (2020-04-23) [2022-06-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.

- [2] 黄义昆,毛晓丽,李红梅,等. 临床试验用药品的中心化管理[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(3): 314-318.
- [3] 裴彤,胡朝英,胡晓,等. 中美药物临床试验中的药品管理现状比较[J]. 中国药房, 2019, 30(3): 294-298.
- [4] 袁婷婷,余自成,杜静,等. 药师在药物临床试验中的角色与定位[J]. 中南药学, 2021, 19(3): 553-556.
- [5] 周心娜,王淑梅,谢铮铮,等. 临床试验用药物的质量控制[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(12): 1306-1307.
- [6] 金逸,胡盈盈,王晶晶,等. 智能冷链系统在临床试验中的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(3): 302-304.
- [7] 王菊勇,刘涛,陈潮,等. 药物信息化管理系统在临床试验中的应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(9): 1008-1010, 1019.
- [8] 蔡君龙,周晶晶,李晓晖,等. 临床试验用药品信息系统管理专家共识[J]. 药物评价研究, 2021, 44(5): 917-923.
- [9] 沈霞,王增,吴佳萍. 国内外药物临床试验中药品管理现状分析[J]. 中医药管理杂志, 2019, 27(24): 78-80.
- [10] 于文惠,梁雁,赵侠,等. 基于GCP药房的药物临床实验质量管理[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(3): 314-318.
- [11] 韩珊颖,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.
- [12] 王娟,刘晓慧,徐晓宇,等. 欧美与我国的临床试验用药品管理法规、指南及相关要求的比较分析[J]. 中国药事, 2022, 36(1): 84-91.
- [13] 广东省药学会. 药物临床试验药物管理·广东共识(2020年版)[J]. 今日药学, 2020, 30(12): 822-825.

(收稿日期 2022年7月7日 编辑 王丹)