

# 药物临床试验用药品全流程管理分析探讨

曹永仓 (泰安市中医医院, 泰安 271000)

**摘要** 目的: 研究国内外关于试验用药品的相关法规和文献, 分析相关问题和解决办法。方法: 从中国知网、万方、维普等数据库, 检索临床试验用药品相关文献, 按照试验流程, 分析试验各方如申办者/合同研究组织、研究者、药物临床试验机构、伦理审查委员会等职责和问题。结果: 药物临床试验质量管理体系建设是临床试验质量保证的重要内容, 从试验用药品生产、运输、使用、药物安全性等环节进行阐述, 现已得到较全面的研究成果。结论: 通过分析研究临床试验用药品管理流程中的政策和法规, 提出相关问题和解决办法, 有利于提高试验用药品管理质量, 保护受试者权益和安全, 保证试验顺利开展, 并有重要的借鉴学习作用。

**关键词:** 临床试验; 药品管理; 全流程管理; 质量控制; 试验风险

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)12-1375-006

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.12.005

## Analysis and Research on the Whole Process Management of Experimental Drugs for Clinical Trials

Cao Yongcang (Tai'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Tai'an 271000, China)

**Abstract Objective:** To study the relevant laws and regulations and literature on experimental drugs at home and abroad, and analyze the relevant problems and solutions. **Methods:** Literatures related to drugs used in clinical trials were retrieved from databases such as CNKI, Wanfang, VIP, etc. According to the trial process, the responsibilities and issues of trial parties such as the sponsors/contract research organization (CRO), researchers, drug clinical trial institutions, and ethical review committees were analyzed. **Results:** The construction of a quality system for drug clinical trials was an important part of quality assurance in clinical trials. These articles elaborated on the production, transportation, use, and safety of experimental drugs, and obtained more comprehensive research results. **Conclusion:** This article analyzes the policies and regulations in the management process of clinical experimental drugs, and propose the relevant problems and solutions, which is beneficial for improving the quality of experimental drug management, protecting the rights and safety of subjects, and ensuring the smooth progress of trials, and has an important reference and learning significance.

**Keywords:** clinical trials; drug management; whole process management; quality control; trail risks

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (编号 202213040613); 山东省中医药科技项目 (编号 M-2023323); 泰安市科技创新发展项目 (政策引导类编号 2021NS425); 泰安市中医医院院级课题2022; 山东省中医药科技发展计划项目 (编号 2017-426)

作者简介: 曹永仓 Tel: 18661351788; E-mail: smartcaoyongcang@163.com

为规范临床试验管理,国家药品监督管理局(以下简称国家药监局)和国家卫生健康委员会发布的2020年版《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)第十一条规定,试验用药品指用于临床试验的试验药物、对照药品。其中,第十七条、第二十一条、第三十六条、三十九条、四十四条、四十五条、四十七条、五十条、五十九条、六十四条、六十八条等条款涉及试验用药品使用、管理、安全性事件等方面,表明试验用药品的管理是临床试验的重要部分,直接影响临床试验数据和结果的科学性、真实性和可靠性,对试验能否成功、能否有利于保护受试者权益和安全发挥关键作用。2018年美国医院药剂师学会(American Society of Hospital Pharmacists, ASHP)颁布《临床试验药品管理指南》<sup>[1]</sup>,提出了临床试验药房、合作研究小组、制药厂家等临床试验用药品的标准管理方法,包括临床试验用药品的接收、清点、储存、准备、分配和最终处置,以确保符合相关法规。本文将从试验用药品生产、运输、使用、药物安全性等方面进行阐述,全面探讨试验用药品全流程管理。

## 1 试验用药品生产环节

《药物临床试验质量管理规范》第八条规定,试验药物的制备应当符合临床试验用药品生产质量管理相关要求。目前,我国有2种临床试验

用药品生产模式,一是申请人自行生产,另一种为申请人委托合同生产机构(Contract Manufacture Organization, CMO)生产。无论采取何种生产方式,上市许可持有人及生产研发企业均有义务保证试验用药品质量,确保相关原辅料采购、生产、包装、保管、运输、使用、管理环节文件的科学性、真实性和可追溯性<sup>[2-3]</sup>。

借鉴欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)和美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的监督管理措施,发现临床试验用药品与上市销售药品在生产管理方面有明显差异,具体详见表1。国家药监局出台了相应的制度规范,例如《临床试验用药物生产质量管理规范(征求意见稿)》(2018年7月)、《<药品生产质量管理规范>临床试验用药品附录(征求意见稿)》(2022年1月)、《中药新药临床试验用药品的制备研究技术指导原则(征求意见稿)》(2022年9月)、《药品共线生产质量风险管理指南》(2023年3月),用以加强生产监管,有利于提高试验用药品生产质量,夯实药物临床试验的基础<sup>[4-5]</sup>。FDA要求生产过程应遵循书面生产和工艺控制操作规程,保留足以重复生产过程的记录、中止该生产方法的解释、操作规程和工艺变更原因。EMA指出,临床试验用药品一般按每个受试者单独包装,应做必要的物料平衡计算。

表1 上市销售药品与临床试验用药品在生产管理环节的差异

差异点	上市销售药品	临床试验用药品
生产规模	大批量生产	小批量生产
生产工艺	生产工艺已固定,不能随意变更	生产工艺和参数不断完善
工艺验证	严格按照《药品生产质量管理规范》验证	工艺验证不完善
设施设备	符合《药品生产质量管理规范》	尽量使用专用或者独立设施设备
无菌要求	符合《药品生产质量管理规范》	符合《药品生产质量管理规范》
产品药效和毒理	基本掌握	可能不完全清楚
收率	符合《药品生产质量管理规范》	未提及,需摸索
产品质量标准	产品质量标准固定	产品质量标准不断完善中
包装设计	严格使用审批的包装	根据临床试验法规进行包装

续表 1

差异点	上市销售药品	临床试验用药品
标签	严格使用审批的标签	标签应有非常明确的要求, 防止混淆
运输	符合《药品生产质量管理规范》	运输需建立标准操作规程, 有记录
物料管理	严格进行物料审计	存在不能检测和不能到现场审计的情况

## 2 试验用药品运输环节

《药物临床试验质量管理规范》第四十四条、四十五条, 《<药品生产质量管理规范>临床试验用药品附录(征求意见稿)》第十五条、二十九条、三十八条、三十九条、四十二条等法规, 对临床试验用药品的运输储存提出了要求。医药物流行业按配送模式分为大型物流企业成立的医药物流公司(例如京东、顺丰)、冷链药品物流公司(例如中集冷云、松冷)、物流企业兼做药品储存配送公司(例如天津大田、西安乐畅), 按业务覆盖面分类为全国性、区域性、小型物流企业。

药品运输中的监控系统通过移动通信网络实现实时远程监控, 包括实时跟踪、预警温度、预警电量等, 并按照国家相关要求记录数据并保存。当药物到达药物临床试验机构后, 药品管理员及申办者/合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)人员需要保存运输过程中的资料, 核对账务相符, 信息无错误, 温度记录应以电子化形式导出并打印归档, 经手人签字确认<sup>[6]</sup>。

## 3 医疗机构试验用药品使用和管理环节

### 3.1 试验用药品管理模式

《药物临床试验机构管理规定》(2019年版)第五条规定, 药物临床试验机构需要具有独立的工作场所、临床试验用药房、资料室, 以及必要的设备设施。我国试验用药品管理模式有3种<sup>[7-9]</sup>, ①独立的临床试验用药房: GCP药师专职负责试验用药品的使用和管理, 专业化管理能节省人力物力, 管理过程更严谨、更规范, 有利于各方监管。临床试验用药房需要按功能进行分区, 包括接收区、发药区、储存区、回收区、不合格区等。药房应具有避光、防火、防盗、防潮、防虫、防鼠等措施, 配备可独立控制的中央空调和专用的除湿机, 带锁冷藏冰箱、阴凉柜和药柜, 有报警系统的

自动记录温湿度设备。②机构监管下的临床试验用药房: 住院或门诊药房设立临床试验用药品取药窗口, 兼职药师对GCP认识不够专业, 也不利于机构全程实时进行质量控制。③机构监管下的专业科室管理模式: 专业科室药品管理员负责试验用药品的领取、保存、分发、回收工作, 非专业人员对GCP法规制度和标准操作规程不熟悉, 容易引起药品管理不规范, 记录不完整、不及时, 给试验用药品管理带来隐患<sup>[10]</sup>。

1982年美国提出了临床试验药物服务(Investigational Drug Service, IDS)的概念, 在美国各大医学中心提供IDS服务, 协助临床试验用药品的应用及管理, 有2种模式: 医院药事部门下属临床试验药房和独立的临床试验药房。国际化多中心的IDS, 通过设立独立的临床试验药房, 使用专业知识和基础设施来支持国际化多中心试验<sup>[11]</sup>。

### 3.2 相关人员职责

药品管理员需熟悉试验用药品的性质、作用及安全性, 负责药品接收、储存、发放、回收和退回/销毁试验用药品以及用药交代、用药咨询, 注意受试者隐私保护, 做好相关记录。

研究者需熟悉临床试验方案及研究者手册, 严格按照试验方案开具试验用药品, 不得挪作他用, 密切关注受试者用药后不良反应和体征, 检查异常值, 准确判断试验用药品不良反应/不良事件相关性, 及时处理、报告、随访安全性事件。

受试者需了解试验方案和试验用药品, 正确使用试验用药品, 认真填写受试者日记卡, 向研究者和药品管理员及时反馈发生的任何不良反应/不良事件, 按约定进行随访, 未经研究者同意不随便使用其他药品, 如确需, 及时告诉研究者<sup>[2]</sup>。

临床研究协调员需了解试验方案和研究者手册, 协助药品管理员接收、发放和回收药物, 随访

时,告知受试者要携带剩余药品和用药记录,及时发现受试者用药后的异常情况,协助沟通申办者、CRO、临床试验机构、伦理委员会,协助提交方案违背。

### 3.3 试验用药品使用流程

药物临床试验机构药品使用流程主要包括接收、储存、分发、回收与退回、销毁等环节,试验用药品管理也包括辅助药品的管理,例如电解质类药物、造影剂、麻醉药、抗肿瘤药、细胞因子类药物等23种类药品<sup>[12]</sup>。

**药品接收:**申办者/CRO按储存要求托运/运送试验用药品至药物临床试验机构,药品管理员对试验用药品的包装标识、温湿度记录、药检报告、相关记录文件进行检查,认真核对药物名称、数量、编号、生产日期、有效期、临床试验专用标识(例如标明“临床试验专用”“临床试验备用药物”)。

**药品储存:**药品管理员按研究者手册要求储存药品,不同试验项目的药品要分类分区存放。每工作日进行药房温湿度记录,填写“温湿度记录表”,注意观察冰箱、冷藏箱温湿度数据,若发现异常,查找原因,解决问题,提交方案违背。

**药品分发:**药品管理员仔细审核研究者开具

的临床试验用处方,核对药品名称、编号、数量、规格、使用方法等药品信息和姓名、性别、诊断、筛选号、随机号等受试者信息,填写“试验用药品登记表”,交代药品使用、回收和运输注意事项,做好记录并签名。

**药品回收与退回:**受试者将剩余试验用药品及空包装交给研究者,后者核对后交给药品管理员,要仔细核对回收药品名称、规格、数量,评估受试者依从性,做好回收登记。回收药品需放置回收药品用冰箱、冷藏箱、药柜中,不得与未发放的药品混淆。将回收药品退回申办者时,要与申办者/CRO公司人员核对相关信息,做好登记。

**药品销毁:**试验用药品的销毁流程一般由申办者执行,如果由药物临床试验机构销毁,需获得申办者的书面委托,条件允许的话,请申办方人员在场,销毁的流程、程序、方式获得申办方认可。销毁过程应当完整记录,确保可以溯源<sup>[13-14]</sup>。

### 3.4 试验用药品使用过程中相关的问题

试验用药品贯穿于临床试验立项审核、启动培训,及药品接收、储存、发放、回收及退回环节,需要相关人员严格把控每个环节,减少相关问题的发生,有利于临床试验质量的提升<sup>[15]</sup>,具体见表2。

表2 试验用药品使用过程中相关的问题

序号	环节	存在问题
1	立项审核	①标签、表格设计不合理;②未提供生产证明文件;③药品有效期太近
2	启动会培训	①培训记录不完整;②变更或新增人员无培训记录;③药品管理员未提前培训
3	接收	①药品接收时账物不符;②运送单、接收单与包装信息不一致;③药品包装盒缺少标签;④药品批号与药检报告不一致,或者无药检报告;⑤运输过程中温度记录不完整、超出规定温度;⑥交接单据签字不完善
4	储存发放	①储存冰箱、冷藏箱无合格证及校准证书;温控系统无校准证书;②不同项目药品混放,未做明显标识;③近效期药品未单独储存,未做特殊标识;④温湿度记录人不是药品管理员,或者药品管理员未被授权;⑤温湿度记录不及时、缺项;⑥温湿度超出规定未做说明、未报方案违背,未采取措施;⑦随机单未能体现随机时间;⑧医嘱与试验方案不符;⑨药品发放、回收、库存记录不一致
5	回收	①回收药品与发放药品信息不一致;②回收时间不符合逻辑;③未返还或丢失的,未注明原因、处理措施;④回收记录不及时、不规范;⑤回收药品未做标记、未按规定储存;⑥不同项目的回收药品未分区存放
6	使用	①用法用量不符合方案规定;②药检报告未在伦理中心备案;③研究病历、日记卡、发药、回收记录不一致;④日记卡记录缺项,随意涂改;⑤配制药物记录不完整;⑥不良事件记录不规范、未随访

续表 2

序号	环节	存在问题
7	退回	①药品退回记录不完整；②退回空包装药物编号、数量与记录不符
8	质量控制	①监查员、质控员未及时质控，或质控次数不符合试验进度；②质控发现问题太少；③多次质控中发现同样的问题；④研究者对质控问题未及时整改，或整改流于形式

谢江川<sup>[16]</sup>报告的药物临床试验质控报告中，涉及试验用药品使用方面的方案违背60条，占总方案违背（258条）的23.26%。临床试验中，避免方案违背、减少严重的/重大的方案违背的发生，是保护受试者权益和安全，保证药物临床试验科学可靠的关键环节，申办者、CRO、研究者、临床试验机构及伦理委员会需要进行全过程参与<sup>[17]</sup>。

GCP 药房管理模式对临床试验的质量起着积极的推动作用，优化管理流程，专职药师全链条的药物管理，建立完整的管理体系，从药品的接收、发放及回收，到用药监护及指导，再到药物质控，避免重大方案违背（Protocol Violation）和减少方案偏离（Protocol Deviation）的发生，药师充分加入临床试验研究者的队伍中，增强了药品管理的质量，有利于提高临床试验质量，保障受试者权益和安全，保证药物临床结果的科学、真实和可靠。

#### 4 试验用药品安全性问题

药物安全管理是临床试验的重要组成部分，药物临床试验各方需严格遵守药物临床试验法律法规，结合现代信息技术及合理的软件硬件，梳理药品安全隐患，疏通沟通环节，制定药品安全管理制度和措施，及时排查、发现、报告、随访安全性事件，保护受试者权益和安全<sup>[18]</sup>。

国家药监局组织制定了《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》《E2B（R2）安全性消息处理和个例安全性报告技术规范》《药物临床试验期间安全性数据快速报告常见问答（1.0版）》《个例安全性报告E2B（R3）区域实施指南》等文件，明确了我国药物临床试验期间安全性信息报告相关要求与具体细则。可疑且非预期严重不良反应（Suspicious and Unexpected Serious Adverse Reactions, SUSAR）个例报告中存在的问题大致分为，报告不完整（例如未填写临床试验受理号、重要元素字段信息空缺等）、报告不准确

（例如药物名称不准确、对于严重性程度的判定结果不准确等）、报告不及时（例如未按规定时限快速报告）、报告错误（例如未破盲而按照SUSAR进行报告等）<sup>[19-20]</sup>。

在临床试验中，应重视对试验药物的安全管理，确保受试者有效使用药物，防止某些不安全因素的产生。所以，医疗机构应制定实施良好策略来提升工作质量，配备相关安全管理人员、完善质控管理体系以及制定安全管理制度等，从而使试验用药品安全性能真正得到保证，最终推动临床试验的持续健康发展，同时也是实现我国医疗行业更为长远的发展和不断进步的重要环节。

随着国家出台越来越多的法规和指导文件，申办者需要制定整套的药物临床试验流程管理和质量管理文件，临床试验参与单位与人员需要严格履职。医疗机构需制修订完善的药物临床试验制度、标准操作规程、应急预案、伦理委员会章程及文件，尤其要及时修订试验用药品管理文件，需加强临床试验培训，提高GCP药房软硬件建设，加强监查质控，促进试验用药品全流程规范管理，提高临床试验科学性和真实性，保护受试者权益和安全。

#### 参考文献：

- [1] Kay SC, Luke DG, Tamer HR. ASHP: Guidelines for the Management of Investigational Drug Products[J]. Am J Health Syst Pharm, 2018, 75 (8): 561-573.
- [2] 岳磊, 张勇. 我国临床试验用药品管理现状分析[J]. 中国处方药, 2022, 20 (8): 45-47.
- [3] 许丹, 王元, 张毅敏, 等. 临床试验用药品生产质量管理的初步探讨[J]. 中国新药杂志, 2021, 30 (8): 1649-1654.
- [4] 文占权, 毕元, 张彦昭, 等. 国际临床试验用药品生产质量监管经验借鉴[J]. 中国药师, 2018, 21 (3):

- 474-476, 489.
- [5] Todde S, Windhorst AD, Behe M, et al. EANM Guideline for the Preparation of an Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41 (11): 2175-2185.
- [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] 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.
- [8] 王佳庆, 徐春敏, 王维聪. 探讨GCP药房建设与发展之路[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28 (24): 3001-3003.
- [9] 蒋云, 衡建福. 临床试验用药品管理模式探讨及优化[J]. *中国当代医药*, 2022, 29 (24): 114-116, 120.
- [10] 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.
- [11] Jeon JE, Mighty J, Lane K, et al. Participation of Acoordinating Center Pharmacy in a Multicenter International Study[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2016, 73 (22): 1859-1868.
- [12] 王肖云, 卫丹, 陈光. 药物临床试验辅助药品管理系统的建设与应用[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42 (22): 2411-2414.
- [13] 刘金永, 李子玥. 药物临床试验过程中试验用药品管理的实践体会[J]. *中国药物评价*, 2020, 37 (5): 391-393.
- [14] 郑小敏, 刘艺群, 冯惠平, 等. 我院临床试验用药品管理模式的分析与探讨[J]. *海峡药学*, 2022, 34 (1): 224-226.
- [15] 孟新源, 宋建忠, 梁永红. 六西格玛管理模式在GCP药房质量管理中的应用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20 (8): 61-65.
- [16] 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.
- [17] 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, 2483.
- [18] 张倩, 梅璇. 临床试验中试验药物的安全性管理试验[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7 (7): 184.
- [19] 许重远, 白楠, 曹玉, 等. 临床试验安全性报告工作指引(试行版)[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36 (21): 352-3525, 3529.
- [20] 裴小静, 崔欢欢, 胡洋平, 等. 药物临床试验期间可疑且非预期严重不良反应个例安全性报告常见问题分析与思考[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29 (24): 2761-2765.

(收稿日期 2023年5月30日 编辑 李亚徽)