

· 国外药事 ·

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

王娟, 刘晓慧, 徐晓宇, 薛薇, 齐文渊, 刘岳, 赵飞, 丛端端, 李可欣* (北京医院临床试验研究中心, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究所, 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730)

摘要 **目的:** 为完善我国临床试验用药品管理的法规及相关要求提供参考与借鉴。**方法:** 比较国内外临床试验中试验用药品的法规、指南及相关要求的异同点, 并以“临床试验”“药品管理”“pharmacy-based investigational drug service”等为关键词或主题词, 查询中国知网、万方数据、PubMed、OVID等数据库中近年文献, 结合我国目前试验用药品的管理现状, 对比分析国内外管理差异。**结果与结论:** 可通过借鉴美国临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)、欧盟GCP、人用药品注册技术要求国际协调会议(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) GCP等相关法规及美国卫生系统药师协会(American Society of Health System Pharmacists, ASHP)和英国皇家医药学会(Royal Pharmaceutical Society of Britain, RPS)试验用药品管理相关指南, 在结合我国国情并遵循GCP及相关法规的基础上, 逐步建立并完善成本预算评估制度及相关标准操作规程(Standard Operating Procedures, SOP), 从而促进临床试验质量的进一步提升。

关键词: 临床试验; 试验用药品管理; 法规; 指南; 质量管理

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)01-0084-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.01.011

Comparative Analysis of Regulations, Guidelines and Requirements for Drug Management in Clinical Trials in Europe, America and China

Wang Juan, Liu Xiaohui, Xu Xiaoyu, Xue Wei, Qi Wenyuan, Liu Yue, Zhao Fei, Cong Duanduan, Li Kexin* (Clinical Trial Center of Beijing Hospital; National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Drug Clinical Risk and Personalized Medication Evaluation, Beijing 100730, China)

Abstract Objective: To provide references for improving the regulations and related requirements of drug management in clinical trials in China. **Methods:** To compare the similarities and differences of regulations, guidelines and relevant requirements for drug management in clinical trials at home and abroad. Recent literature in CNKI, Wanfang Data, PubMed, OVID and other databases were searched and reviewed by using "clinical trials", "drug management", "pharmacy-based investigational drug service", etc as key words to compare and

基金项目: 北京市科技计划课题“医药创新品种研发培育及产业支撑平台能力建设——格列喹酮、匹伐他汀等北京仿制药重大品种一致性评价关键技术及运行机制研究”(编号 Z191100007619038)

作者简介: 王娟 Tel: 18519659324; E-mail: wang_juan_chenxi@163.com

通信作者: 李可欣 Tel: 13501238006; E-mail: kexinli6202@163.com

analyze the management differences between domestic and foreign countries based on the current management status of experimental drugs in China. **Results and Conclusion:** By referring to relevant regulations such as the Good Clinical Practice of American clinical trials, the GCP of European Union, the GCP of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use and other relevant guidelines such as those of the American Society of Health System Pharmacists and the Royal Pharmaceutical Society of Britain for the administration of experimental medicinal products, the cost budget evaluation system and related standard operating procedures were gradually established and improved based on the national conditions, GCP and related laws and regulations in China, so as to further improve the quality of clinical trials.

Keywords: clinical trials; experimental drug management; regulations; guidelines; quality control

药物临床试验均以试验用药品为中心展开运行,在药物临床试验机构,试验用药品管理涉及药品的接收、贮存、调配、分发、返还、回收、退还及未使用的处置等多个环节。临床试验用药品管理是临床试验质量监管中的关键环节,高效优质的管理会极大地提高临床试验的质量及试验结果数据的可靠性。在2020年版《药物临床试验质量管理规范》(GCP)第四章第二十一条中强调“研究者和临床试验机构应当指派有资格的药师或者其他人员管理试验用药品”,相较于2003年版GCP,进一步细化了试验用药品管理要求^[1]。目前,我国缺少专门针对临床试验用药品管理这一项工作的指南,国内试验用药品管理仍存在问题^[2]。为了进一步完善我国临床试验用药品管理制度,为我国临床试验用药品管理科学发展提供借鉴依据,通过以“临床试验”“药品管理”“pharmacy-based investigational drug service”等为关键词或主题词,查询中国知网、万方数据、PubMed、OVID等数据库中近些年的收录文献,并通过检索其他国外专业官方网站,查询国内外临床试验中试验用药品相关法规、指南,研究比较国内外试验用药品管理的异同点。通过研究文献,对欧美临床试验用药品相关法规、指南、管理模式、预算评估、SOP等方面进行归纳整理,对比分析差异,并结合我国临床试验用药品管理现状,分析可借鉴之处。

1 美国临床试验用药品管理法规及指南

1.1 发展历程及现状

美国很早就已经开始涉足临床试验用药品管理领域,形成了基于药房的临床试验用药品服务(Pharmacy-based Investigational Drug Service,

IDS)理念^[3],并在各个试点积极推行,于1983年11月,获得医院管理人员和医学院的批准,于1984年7月正式开始提供服务^[4]。IDS在临床研究中试验用药品的获取、责任和分配方面发挥着关键作用。该服务的主要目标是确保试验用药品的储存、安全、包装、标签和库存维护符合管理药物使用过程的联邦、州和机构标准^[5]。1997年,《ICH: E6良好临床实践:综合指南》(International Conference on Harmonisation: E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guideline)在美国联邦公报中作为官方指南发布,指出“本ICH GCP指南的目的是为欧盟(EU)、日本和美国提供统一标准,以促进这些司法管辖区的监管机构对临床数据的相互接受”,此ICH GCP为美国、日本、欧盟的人类受试者参与的临床研究提供了统一的标准^[6-7]。2003年,美国卫生系统药师协会(American Society of Health System Pharmacists, ASHP)回顾了《ASHP药物临床研究指南》(ASHP Guidelines on Clinical Drug Research),该指南的目的:(1)概述临床研究的原则,(2)描述参与者在临床研究中的作用,(3)定义药师在临床研究中使用试验用药品的作用,(4)为药师和其他负责临床试验用药品管理的人员提供指导^[7]。2016年11月9日,ICH颁布了新版药物临床试验管理规范综合附录[GCP(E6) R2];2018年,ASHP发布了《ASHP临床试验用药品管理指南》(ASHP Guidelines for the Management of Investigational Drug Products),指出临床试验用药品标准化管理的最终目标是提高患者安全性、提高效率,并提供可靠的临床数据,使新药惠及需要它们的患者^[8]。

1.2 试验用药品管理指南

1.2.1 试验用药品管理模式

1998年, ASHP颁布的《ASHP药物临床研究指南》中^[7], 未详细说明试验用药品具体的管理模式及细节。相较于《ASHP药物临床研究指南》, 2018年ASHP颁布的《ASHP临床试验用药品管理指南》对试验用药品管理各环节均进行了细节化的规范指导, 同时阐述了临床研究药房的模式, 可以简单到由兼职药师组成, 也可以复杂到由专门的临床研究药师、技术人员和协调员组成的团队: (1) 通常隶属于大型药房组织的一部分, 例如医院药房^[8]; (2) 在少数情况下, 随着临床试验项目数量与复杂性的增加, 需要建立独立的临床试验药房, 配备训练有素的专业化人员和管理人员^[8]。

1.2.2 试验用药品管理预算评估

美国对IDS预算评估投入了大量研究^[9-10], 《ASHP临床试验用药品管理指南》^[8]中也提到需要建立资助模式来支持临床试验药房运行, 其中包括以下资助模式: (1) 从申办方或研究者处直接回收成本; (2) 间接资助(例如基于机构开销的拨款); (3) 基金会承销; (4) 机构承担。在临床研究预算评估的早期阶段, 应包括临床试验药房的预算, 对申办方免费向临床试验机构提供的用于临床试验的试验用药品, 不得向受试者收取费用^[8]。ASHP官网提供了IDS预算评估表格模板^[11], 依据提供的服务项目进行收费, 服务项目主要包括以下几方面: 管理设置、库存管理、人工费、制定随机方案, 其中, 对于管理设置, 费用取决于其复杂性。一项典型的研究项目需要设置30小时, 按照小时收费, 除非有重大修订, 否则不再额外收费。

1.2.3 试验用药品管理程序

1998年, ASHP颁布的《ASHP药物临床研究指南》中, 对药事服务, 明确指出了药师在药物临床试验中的职责, 建议每个卫生系统应针对其自身的需要和组织制定组织结构和程序, 并列出了14条内容, 其中包括: 应提供给药师经过伦理审批的研究方案以及研究者手册或试验用药品的数据资料等; 药师需要准备一份试验用药品数据表, 为医疗、护理和药房人员简要总结与试验用药品使用相关的信息; 在可行的情况下, 试验用药品应存放在药房中, 当在药房外(例如在研究者办公室或给药

诊所内少量存放)时, 为确保其储存、分配、责任和安全性符合联邦和州法律法规以及机构政策, 该药品使用的方法应由药师负责审核; 药师应建立试验用药品永久的库存记录; 试验用药品的分配应与药物使用系统的其余部分整合, 包括但不限于订单审查、档案维护、包装、标签、交付和质量保证程序; 研究方案应规定药剂师、授权的研究人员和研究团队其他成员提供受试者用药教育、治疗监测(包括药物不良反应监测); 研究结束时, 药师根据申办方要求和相关法规, 返还、转移或处置剩余药品; 药师应每年或每半年为药房主任和药房及治疗委员会编制一份试验用药品使用的描述性总结; 应适当分配和报销与药物研究相关的药物成本和其他费用(如记录保存和药物管理成本); 试验用药品应在可控的与常规药物分开有限访问的区域环境下储存, 并应定期盘点; 药师可能会遇到接受其他机构提供的试验用药品并因研究方案附带的护理而进入本机构的患者。在这些情况下, 药师应制定相应的试验用药品管理政策, 以符合FDA指南; 药师必须确保药物研究的科学完整性, 通过管理盲法研究中的治疗签署记录, 并确保药物分配正确, 药师、研究者和申办方必须对紧急揭盲的程序达成一致; 临床试验药师将某些试验用药品调配委托给其他药师时, 需要进行相关培训; 管理试验用药品的药师在监测患者对药物治疗方案的依从性方面处于独特的地位等^[7], 但未指出具体细节。

《ASHP临床试验用药品管理指南》针对试验用药品管理各个环节细节化, 并提出了相应要求, 主要包括: 临床试验药房的设施、安全和人员权限; 温度监控; 研究中心场地资质; 药房人员职责; 人员培训; 临床试验药房研究启动; 盲法试验; 试验用药品条形码; 试验用药品的管理责任制和文件; 试验用药品的接收、调配、分发、返还、处置; 临床试验药房研究档案管理; 临床试验药房的访视或审计; 访视日志; 临床试验药师作为机构审查委员会(Institutional Review Board, IRB)成员时的情况等, 并对其中某些环节提供了参考模板, 例如试验用药品计数模板、临床试验药房监督员/访客日志模板等^[8]。该指南指出运行大量临床研究的临床研究中心需以最佳实践为基础, 建立正式的IDS药房, 标准化临床试验用药品管理流程的建立, 在遵守法规的同时还可以提高受试者的安全性

和临床研究数据的完整性^[8]。采用最佳实践可以使临床试验药房通过调整流程和体系改善临床研究的运行,从而加强与申办方或生物制药企业的合作^[8]。尽管美国医疗体系大规模推广遵循基于临床试验药房的IDS,但各个机构的管理模式也不是固定的,在管理过程中仍出现了各种问题^[12]。

2 欧洲临床试验用药品相关管理法规及指南

2.1 发展历程及现状

除了英国临床试验法规的监管要求外,2005年4月8日发布的欧盟委员会指令2005/28/EC规定了关于人用试验用药品的良好临床实践的原则和详细指南,以及对此类药物的生产或进口授权的要求,并指出涉及试验用药品的临床试验应按照赫尔辛基宣言进行^[13]。2005年,由临床研究所(Institute of Clinical Research, ICR)的药学专家兴趣小组代表英国皇家药学会(Royal Pharmaceutical Society of Britain, RPS)和临床研究所编写了《临床试验药事服务专业指南》(Professional Guidance on Pharmacy Services for Clinical Trials),该指南通过了国家药学临床试验咨询小组(National Pharmacy Clinical Trials Advisory Group, NPCTAG)的审查和修订,并由医疗保健产品药品监管机构(Medicines for Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA)GCP检查局的Jason Wakelin-Smith审核,于2019年发布2.1版本,其中涉及到了临床试验用药品(Investigational Medicinal Products, IMPs)的管理,以及根据监管要求支持临床试验服务所需的设施,并为与IMPs相关的运营、战略和政策决策提供信息等内容^[14]。在2017年欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)发布的《GCP指南附录1-临床试验研究中心》(Annex I-To Guidance for the Conduct of Good Clinical Practice Inspections-Investigator Site)中,对IMPs和未批准的辅助性药品的管理也提出了相关监察要点^[15]。

2.2 试验用药品管理指南

2.2.1 试验用药品管理模式

RPS颁布的《临床试验药事服务专业指南》^[14]中并未单独提到IMPs管理模式,但在指南介绍部分提到,不同的试验场所下,IMPs管理有所不同:

(1)在医院进行临床试验的情况下,医院药房应按照当地药品管理政策,以上市药品的管理标准对IMPs进行管理;(2)对于在其他环境下进行

的临床试验,例如临床研究机构、临床试验单位和初级保健部门,IMPs的管理应尽可能遵守本指南。该指南对药房设施提出了以下要求:(1)试验前,确保药房有可用的设施,尤其是对前沿药物(Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs)或放射性药物;(2)药房设施应考虑到IMPs的良好隔离,IMPs在有权限限制的区域内储存,能与正常的药房库存分开,以最大程度地降低错误识别风险。只要有确保可追溯性的流程,用作IMPs的上市药品(具有英国或欧洲经济区营销授权)就不必单独存储;(3)受试者退回或已过期的IMPs与未使用的要分开存放。隔离的药物要有明确标识并与日常储存区隔离;(4)应定期监测IMPs储存设施的温度并保持记录。IMPs储存区域需配备经校准的温度监控装置,记录最低和最高温度,当温度超出规定范围时可以向工作人员发出警报。每台温度监测设备必须具备有效的校准证书,以供参考。当储存条件超出规定范围时,药房应该有书面的操作程序;(5)当使用电子数据处理系统处理试验数据(例如电子处方、电子温度记录系统)时,医疗保健提供者组织(Healthcare Provider Organisation, HPO)和药房输入信息必须基于风险评估来验证此类系统,该风险评估考虑了系统的预期用途和系统对受试者保护和试验结果可靠性的潜在影响;(6)药房必须有适当的药房试验档案存档。用于存档的系统必须可快速检索任何药房研究文件或非研究特定文件(例如药房标准操作程序、原始药房温度监测记录和药房员工培训记录)^[14]。在《ASHPI临床试验用药品管理指南》中药房设施项下提到,“根据GCP指南要求,试验用药品应按照申办方的规定和所有适用的监管要求储存在安全的位置”^[8]。相比较之下,《临床试验药事服务专业指南》对药房中IMPs的储存要求进行了更加全面、详细的阐述。

2.2.2 临床试验药事服务预算评估

在《临床试验药事服务专业指南》^[14]中提到,药房应为提供临床试验服务而获得资金,该资金应反映工作量和支付所涉及到的费用,且区别于处方费用。对于商业合同研究,HPO必须确保与申办方签订的临床试验协议范本(Model Clinical Trial Agreement, mCTA)包括适当的药房临床试验服务费用,以及临床试验所需的药房资源是可用的和

适当的；对于非商业研究，申办方和HPO之间必须达成协议，描述双方的义务和责任，非商业研究协议范本（Model Agreement for Non-Commercial Research, mNCA）记录了研究的非商业申办方和开展研究的HPO之间的关系和责任^[16]。除英格兰以外英国的其他地区已废除处方费用，处方费用仅适用于英格兰。若按照惯例或政策收取处方费用，则这些费用也将适用于IMPs，除非受试者获得豁免或为临床试验安慰剂对照组^[14]。该指南与《ASHP 临床试验用药品管理指南》^[8]推荐的资助模式种类存在一定差异，但方式较明确。

2.2.3 临床试验用药品管理程序

欧洲药品管理局发布的《GCP指南附录1-临床试验研究中心》中，对IMPs和未上市的辅助性药品的管理提到了以下监察要点：（1）IMPs和试验相关材料的处理说明（如果方案或研究者手册中未包含）；（2）研究性和未上市的辅助药品以及试验相关材料的运输记录、IMPs交付的收据日期和数量，该记录还应包含批号（检查该批号与申办方保存的信息的一致性）、有效期和分配给IMPs和试验对象的代码；（3）若安慰剂和IMPs仍在研究中心，观察两者的外观；（4）有关IMPs的治疗分配、随机化和密码破解的文件；（5）在研究中心，IMPs和未上市的辅助药品的管理责任制；（6）IMPs销毁的文件（如果IMPs在研究中心销毁）：日期和数量；（7）治疗依从性；（8）其他等^[15]。

在《临床试验药事服务专业指南》^[14]中涉及到了药房的职能、人员、设施、资源、处方费、HPO内外的沟通、药房及研发部门、伦理委员会、风险管理、研究的启动及批准、IMPs管理、IMPs处方等方面。在该指南中IMPs管理项下有以下要求：（1）药房应编写临床试验SOP；（2）药房负责保存包含足够信息的准确记录，以提供从IMPs接收到其分发和/或退回和/或从中心转移或销毁的完整审计跟踪；（3）IMPs应尽可能储存于药房，若在药房外存储，应进行风险评估；（4）在受试者入院时，药房工作人员评估其是否已有并打算继续使用的任何IMPs是否仍然适用，并将该情况告知研究者；（5）分发的IMPs标签要求；（6）指导受试者正确使用IMPs；（7）药房工作人员必须立即向研究者报告所有不良事件。相较于《ASHP

临床试验用药品管理指南》^[8]，该指南对于IMPs管理更侧重于细节，比如对于上述（1）药房应编写临床试验SOP，应包括以下内容：临床试验批件、IMPs安全交接记录、IMPs安全处理和贮存、温度监控和偏差报告、除药房外IMPs储存场所的风险评估、IMPs检疫隔离、到期后重新贴签、揭盲、IMPs调配及分发、未使用的IMPs返还及处置、IMPs对账、药物警戒和IMPs召回、人员培训、药品文件夹的管理、存档等SOP。此外，对于上述（3）IMPs贮存于除药房外的场所时，要求进行风险评估，评估的内容要求如下：（1）存放位置，（2）IMPs的储存是否适宜，（3）存储区域温度是否在适当范围内，需要定期监控，（4）哪些记录需要保留和由谁负责。记录处理过程保存并归档，若无合适的储存区域或相关文件不完善（如温度记录、IMPs的管理责任制）时，建议将IMPs仍保存在药房合适的设施中，直到问题解决^[14]。由此可见《临床试验药事服务专业指南》对IMPs的管理要求更加系统全面。

3 我国临床试验用药品管理法规及指南

3.1 发展历程及现状

2003年，我国颁布了《药物临床试验质量管理规范》^[17]，对试验用药品的管理进行了有关要求。2012年11月发布了《生物利用度和生物等效性试验用药品的处理和保存要求技术指导原则（征求意见稿）》^[18]。2014年，广东省药学会药物临床试验专业委员会发表了《药物临床试验药物管理·广东共识》，但应用较为局限^[19-20]。2017年6月我国正式成为ICH成员国^[21]，并深入研究其指导原则在我国的转化实施，并对试验用药品管理方面的指导也更加重视。在2020年版《药物临床试验质量管理规范》（GCP）第四章研究者第二十一条中提到研究者和临床试验机构应当指派有资格的药师或者其他人员管理试验用药品，相较于2003年版GCP，对负责临床试验用药品管理研究者的资质有了明确要求，并对生物等效性试验的试验用药品的留存、抽样及保存提出了明确要求^[1]。随着2019年新版《药品管理法》、2020年版《药品注册管理办法》及《药物临床试验质量管理规范》的颁布与执行，《药物临床试验药物管理·广东共识》的相关内容也进行了更新^[22]。

尽管我国并未效仿美国ASHP和英国RPS推行

临床试验用药品管理专业指南,但是在2020年版GCP以及《生物利用度和生物等效性试验用药品的处理和保存要求技术指导原则(征求意见稿)》等文件中都涉及了试验用药品管理的要求。

3.2 试验用药品管理模式

相较于美国、欧盟等国家,我国GCP药房起步较晚,管理经验不丰富,国内对临床试验用药品管理模式实施及相关政策也在不断完善中。通过查询中国知网、万方数据等数据库,目前我国临床试验用药品管理模式主要有3种:(1)药物临床试验机构中心药房(GCP药房)管理模式;(2)专业组自行管理模式;(3)药剂科代管理模式^[23-24],其中模式(1)与《ASHP临床试验用药品管理指南》中的药房管理模式类型有相似之处。国家药品监督管理局会同国家卫生健康委员会于2019年11月发布了《药物临床试验机构管理规定》,提到药物临床试验机构应当具备的基本条件中包括“具有与药物临床试验相适应的独立的工作场所、独立的临床试验用药房、独立的资料室,以及必要的设备设施”^[25],随着临床试验机构备案制的实施,临床试验用药品中心化管理也将是大势所趋^[26]。为了探索如何规范试验用药品信息化管理标准体系,探讨如何规范信息管理系统的建设要求,2021年,蔡君龙等发表了《临床试验用药品信息系统管理专家共识》,该共识提出了临床试验用药品信息管理系统的基本功能和要求,可适用于该系统的建设和管理^[27]。

3.3 临床试验用药品管理预算评估

我国对临床试验用药品管理预算评估研究较少,缺乏相应的指导建议^[20]。尽管我国没有专门的预算评估指导文件,但是在一些专家共识中,仍有涉及。《药物临床试验技术服务合同专家共识》(2015年版)^[28]对合同经费预算的制定涉及到了试验用药品管理及配置费内容,主要包括用于试验药房设备设施的保养、折旧以及药物配置的劳务费等,可见医疗机构药物临床试验经费管理中,对试验用药品管理的经费预算很模糊。在2019年版《药物临床试验机构经费管理·广东共识(2019)》经费预算的制定中,将与试验用药品管理相关的项目纳入了试验经费预算的考虑要点中,如试验用药品发放、管理表格记录、(如需)配置试验用药品、记录配置过程等^[29]。

有学者认为,医疗机构在临床试验的成本核算及预算上的缺位,在一定程度上对临床试验的质量是有影响的^[30]。在此方面,需要同行不断努力,以求进一步优化临床试验成本的预算管理。

4 结论

需要指出的是,本研究主要是介绍国内外的试验用药品管理相关的法规、指南,对于指南中涉及到的参考文献及网址并未一一列出。本研究主要通过比较美国、英国和我国的试验用药品管理法规及指南的发展现状,了解到英国对于临床试验药事服务的专业指南内容更全面、系统。而我国在试验用药品管理法规及指南、管理模式、预算评估、标准操作规程等方面正在不断完善和发展。希望通过借鉴国外临床试验用药品管理相关指南,在结合我国国情并遵循GCP及相关法规的基础上,有关部门能够制定出具有中国特色的临床试验用药品管理专业指南及相关SOP,为我国临床试验用药品管理更加规范化提供指导,进一步提高临床试验的质量及试验数据的可靠性。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2020-04-23) [2021-08-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypzhcgblbf/ypzhcgblbfzhewj/20200426162401243.html>.
- [2] 彭续男. 临床试验用药品管理缺陷与改进措施探讨[J]. 中医药管理杂志, 2019, 27(23): 112-114.
- [3] Benfell K, Powell SH, Kaul AF. Comprehensive Pharmacy-Based Investigational Drug Service[J]. Am J Hosp Pharm, 1983, 40(1): 64-67.
- [4] Ryan ML, Colvin CL, Tankanow RM. Development and Funding of a Pharmacy-based Investigational Drug Service[J]. Am J Hosp Pharm, 1987, 44(5): 1069-74.
- [5] Shehab N, Tamer H. Dispensing Investigational Drugs: Regulatory Issues and the Role of the Investigational Drug Service[J]. American Journal of Health-system Pharmacy, 2004, 61(18): 1882-1884.
- [6] Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. International Conference on Harmonisation: E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guideline[J]. Federal Register, 1997, 62(90):

- 25691-25709.
- [7] American Society of Health-system Pharmacists. ASHP Guidelines on Clinical Drug Research[J]. Am J Health-Syst Pharm, 1998, 55 (4): 369-376.
 - [8] Kay SC, Luke DG, Tamer HR. ASHP Guidelines for the Management of Investigational Drug Products[J]. American Journal of Health-system Pharmacy, 2018, 75 (8): 561-573.
 - [9] LaFleur J, Tyler LS, Sharma RR. Economic Benefits of Investigational Drug Services at an Academic Institution[J]. American Journal of Health-system Pharmacy, 2004, 61 (1): 27-32.
 - [10] Rogers SD, Lampasona V, Buchanan EC. The Financial Impact of Investigational Drug Services[J]. Topics in Hospital Pharmacy Management, 1994, 14 (1): 60-66.
 - [11] American Society of Health-system Pharmacists. Budget Estimate for Investigational Drug Services [EB/OL]. [2021-08-20]. <https://www.ashp.org/search?q=Budget%20estimate%20for%20investigational%20drug%20services>.
 - [12] 唐铭婧, 梅和坤, 江学维, 等. 专职药师在临床试验用药品管理中的重要作用[J]. 中国新药杂志, 2017, 26 (22): 2710-2713.
 - [13] The Commission of the European Communities Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 Laying Down Principles and Detailed Guidelines for Good Clinical Practice as Regards Investigational Medicinal Products for Human Use, as well as the Requirements for Authorisation of the Manufacturing or Importation of Such Products (Text with EEA Relevance) [EB/OL]. (2002-04-08) [2021-08-20]. <https://www.legislation.gov.uk/eudr/2005/28/article/3/2020-12-31>.
 - [14] Royal Pharmaceutical Society. Professional Guidance on Pharmacy Services for Clinical Trials[EB/OL]. (2019) [2021-08-20]. https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Hospital%20Pharmacy%20Hub/Practice_Guidance_on_Pharmacy_Services_for_Clinical_Trials_v2.1.pdf?ver=2020-09-18-095937-733.
 - [15] European Medicines Agency. Annex I-to Guidance for the Conduct of Good Clinical Practice Inspections-Investigator Site [EB/OL]. (2017-09-06) [2021-08-20]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/eudralex_vol10_chapter4_guidance-conduct_annex1.pdf.
 - [16] Integrated Research Application System. Model Agreement for Non-Commercial Research[EB/OL]. [2021-11-13]. <https://www.myresearchproject.org.uk/help/hlptemplatesfor.aspx>.
 - [17] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2003-08-06) [2021-08-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypfkgwj/ypfgbmgzh/20030806010101443.html>.
 - [18] 药品审评中心. 生物利用度和生物等效性试验用药品的处理和保存要求技术指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2012-11-15) [2021-08-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/090088c668fff3bac73af04337666298>.
 - [19] 杨忠奇, 赖育健, 吴波林, 等. 药物临床试验药物管理·广东共识(2014年) [J]. 今日药学, 2015, 25 (2): 75-76.
 - [20] 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.
 - [21] 袁林, 张皋彤, 孙蕾. 中国加入ICH 始末及其重要意义 [J]. 中国食品药品监管, 2018 (9): 4-20.
 - [22] 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.
 - [23] 叶红杏, 武谦虎, 吴玉华, 等. 某医院临床试验机构试验用药品中心药房化集中管理模式的探索与构建[J]. 抗感染药学, 2019, 16 (4): 648-650.
 - [24] 刘妍, 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.
 - [25] 国家食品药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 药物临床试验机构管理规定[EB/OL]. (2019-11-29) [2021-08-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20191129174401214.html>.
 - [26] 于文惠, 梁雁, 赵侠, 等. 基于GCP药房的药物临床试验质量管理[J]. 中国新药杂志, 2019, 28 (3): 314-318.
 - [27] 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.

- [28] 王岳, 刘唐威, 杨天伦, 等. 药物临床试验技术服务合同专家共识 (中国药理学会药物临床试验专业委员会) [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20 (4): 361-365.
- [29] 广东省药学会. 药物临床试验机构经费管理·广东共识 (2019) [J]. 今日药学, 2020, 30 (3): 145-149.
- [30] 张朝欣, 陈硕. 医疗机构药物临床试验经费管理中存在的若干问题及对策研究[J]. 中国卫生产业, 2016, 287 (24): 177-179.
- (收稿日期 2021年8月31日 编辑 王雅雯)