

我院临床试验用药品管理模式的构建

刘 韬*,王 艺,邓丽婷,叶娟平,张方予,黄红兵(华南肿瘤学国家重点实验室/肿瘤医学协同创新中心/中山大学肿瘤防治中心,广州 510060)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)34-4766-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.34.05

摘要 目的:探讨建立科学和规范化的临床试验用药品管理方法。方法:采用理论分析与实证分析相结合的方法,从临床试验药房的软硬件建设、药品管理制度和标准操作规程的制订、定期质控和药品信息化管理平台建设等方面,介绍我院临床试验用药品管理模式。结果:从我院实践情况来看,建立专门的临床试验用药品中心化管理药房,配置齐备的药品管理设施设备,由专职药学专业人员依据国家的法律法规、管理制度和标准操作规程集中管理试验用药品,并由质控小组定期对药品管理进行质控监督检查,可有效保障受试者用药安全,保证药物临床试验结果严谨科学。结论:药物临床试验机构严格遵照《药物临床试验质量管理规范》的要求,加强对试验用药品的管理,并不断提升信息化管理水平,对于构建规范化、精细化、高效能的临床试验用药品中心化管理药房具有重要意义。

关键词 临床试验用药品;管理模式;临床试验药房;抗肿瘤药

Construction of Management Model of Clinical Trial Drugs in Our Hospital

LIU Tao, WANG Yi, DENG Li-ting, YE Juan-ping, ZHANG Fang-yu, HUANG Hong-bing (State Key Laboratory of Oncology in South China/Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine/Sun Yat-sen University Cancer Prevention and Treatment Center, Guangzhou 510060, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the method for the scientific and standard management of clinical trial drugs. METHODS: By theory analysis and empirical analysis, the management model of clinical trial drugs in our hospital was introduced in terms of software and hardware construction of clinical trial pharmacy, the formulation of drug management system and standard operation procedure, regular quality control and drug information management platform construction, etc. RESULTS: In the experience of our hospital, it could safeguard the safety of drug use in subjects and scientificity and preciseness of drug clinical trial results through the concentrated administration trial drugs by full-time pharmacists according to national laws and regulations, management system and standard operation procedure, and regular quality control inspection by quality control group. CONCLUSIONS: Drug clinical trial institute strictly abide the requirements of *Good Clinical Practice*, strengthen the management of trial drugs and improve information management continuously, which is of important significance to construct standardized, detailed and high-efficiency centralized management system of clinical trial drugs.

KEYWORDS Clinical trial drugs; Management model; Clinical trial pharmacy; Anti-tumor drugs

我院临床试验研究中心是国内主要的抗肿瘤药临床试验机构之一,1996年被广东省科学技术委员会确定为“广东省新药(抗肿瘤药)临床试验研究中心”,2001年成为国内首家“国家新药(抗肿瘤药)临床试验研究中心”。抗肿瘤药临床试验是指在癌症患者人体进行的药品系统性研究,以证实或揭示试验药品的作用、不良反应,探索在人体的合理剂量,以及探究试验药品的吸收、分布、代谢和排泄等药动学特征,目的是确定试验药品的疗效与安全性。临床试验用药品作为整个临床试验的核心,其管理规范与否,对受试者的安全性及试验结果的可靠性起着至关重要的作用,任何一个微小的错误都可能导致整个试验以失败告终,甚至给受试者造成严重的健康损害。我国2003年版《药物临床试验质量管理规范(GCP)》^[1]

第10章第56~60条对试验用药品的管理作了相关规定;2014年9月5日由国家食品药品监督管理总局(CFDA)颁布的《药物临床试验机构资格认定检查细则(试行)》^[2]进一步明确了试验用药品的管理办法。各药物临床试验机构在遵照执行国家的相关规范和细则时,由于自身实际情况不同,因此制定的试验用药品管理制度和标准操作规程(SOP)并不完全相同,在药品的管理方式方法上亦存在一定差异。本文拟采用理论分析与实证分析相结合的方法,对我院临床试验用药品管理模式进行初步探讨和分析,以期与业界同行进行交流,共同为我国临床试验用药品的规范化、科学化管理提供参考。

1 建立清晰的药品管理组织架构,配备专职药品管理与质控监督人员

1.1 人员组织架构

试验用药品的管理是药物临床试验机构重要的基础工作

* 副主任药师。研究方向:药事管理、合理用药评价。电话:020-87343329。E-mail:liutao@sysucc.org.cn

之一。为确保抗肿瘤试验用药品的安全管理与使用,我院GCP中心建立了包括机构办公室、研究质控组及药品管理组在内的3级管控架构。机构办公室设办公室主任,研究质控组设组长和组员,药品管理组日常工作由药学部委派2名专职药师(药品管理员)负责,其业务工作同时向机构办主任和药学部主任汇报。

1.2 质控管理体系

1.2.1 定期质控抽查与整改 药品管理员负责日常试验用药品的接收、保管、分发、回收、退还以及销毁环节的管理工作。研究质控组中,有专职药品管理质控人员每月定期随机抽查研究项目中药品管理中存在的问题,并提出解决建议,形成药品管理质控报告反馈给药品管理员;药品管理员审阅后将整改措施于2周内提交机构办;机构办派质控组再定期监督整改落实情况,以实现持续改进的效果和目的。

1.2.2 定期召开质控管理汇报会 机构办每月定期召开临床研究协调员/研究护士/药品管理员会议,其中全体人员集中交流和反馈药品管理中出现的课题是主要议题之一;机构办每周定期召开核心小组成员会议,及时通报国内外临床试验用药品管理的最新信息和相关条例、规定。

1.2.3 积极参加项目启动培训会议 药品管理员参加每次由临床试验项目负责人发起的新项目启动会,参与其中的药品管理咨询,加深对试验药品的药理、毒理、药动学和药效学等专业知识的了解与掌握,以便深入理解项目实施的意义,从而更加规范地管理试验用药品。在工作实践中发现,由于每一个研究项目的申办方或者发起者的要求不尽相同,因此药品管理员应与申办方、监察员、研究护士进行有效沟通,制订相应的管理计划,避免项目实施过程中出现问题。

2 药品管理模式与设施设备硬件保障

2.1 临床试验用药品的管理模式

目前,国内的临床试验机构对试验用药品的管理模式主要有两种:一种是采用临床试验项目组内管理员管理药品的模式,由主要研究者指定专人(通常是研究护士或兼职医师)管理药品,筛选受试者入组后,直接由研究者发药;另一种是成立临床试验专用药房,集中统一管理所有试验用药品。前一种方式发药较为方便快捷,但存在药品管理人员缺乏系统的药专业知识与技能的不足;同时由于试验用药品管理区域分散在各个项目所在的科室,对试验用药品的日常养护以及药品管理的质量控制工作任务繁重;且药品管理人员的流动性较大,随着项目的更新及科室工作的交接而变动,因此对GCP各项法规、管理制度、SOP需要反复培训,从而增加了管理成本。我院的临床试验药房隶属于药学部统一管理,由药学部派遣专职药师集中管理试验用药品。专职药师的药专业知识较丰富,人员分工相对固定,通过培训后能够熟练掌握机构制定的各项管理制度和SOP,从而确保试验用药品的接收、发放、保管、回收、退还和销毁各个环节操作规范可靠,能够有效避免临床试验用药品储存不当、错发、漏发、用药交待不明等问题的发生。此外,试验用药品由非直接参与试验的人员管理,可保证试验随机化分组的隐匿性;不足之处是需要

研究护士或病区护士到GCP药房领取试验药品,流程较复杂、耗时较多,但这也是目前国内大多数临床试验机构采取的药品管理模式^[3-4]。

2.2 临床试验药房硬件保障

我院临床试验机构于2008年开始设置独立的临床试验药房,划分试验用药品集中管理区域,配备带锁专用药柜及专用冰箱、温湿度计以及空安瓿、药瓶、包装盒、说明书等物品的回收区域,并按项目编号对药品进行标识和定位,做到区域不混淆、药品不混放,以方便药品管理员能够快速找到所需药品。近年随着国家相关管理制度以及各申办方对试验用药品管理要求的不断提高,我院进一步加强了药品的冷链管理,设置双路电保障药房和冰箱的用电供应,对于需要冷藏、低温冷冻或者任何温度区间储存的药品,均采用24小时不间断的温湿度电子监控,温湿度如果出现异常变化,详细信息会发送到预先设置的管理员手机上进行报警,以提示需要采取措施进行紧急处理。

3 制定与修订药品管理制度和SOP

3.1 试验用药品管理的SOP

3.1.1 药品接收 申办方提供的试验用药品由临床试验药房统一接收,并需预先填写《临床试验项目启动表》;接收药品时,填写《临床试验用药品接收登记本》和《药品库存登记表》,核对并记录研究项目名称、申办者和研究者信息、药品名称、药包号、批号、有效期、入库日期、入库数量、出库日期、剩余库存等。同时,要求必须提供试验用药品(包括试验药、对照药或安慰剂)的药检报告,并注意核对申办方提供的药检报告与实际接收到的药品批号应保持一致。此外,移交人和接收人需共同签字并签署日期。

3.1.2 药品保存 试验用药品按照项目分门别类存放于专用带锁药柜或冰箱,设专人保管、专人发放、专册登记,每个试验项目的药品应独立存放,并做好相应标识。试验用药品必须严格按照储存条件储藏,温湿度要适宜,避免强光照射,管理员需每日定时测定并书面记录温度和湿度。临床试验开始后,药品管理员应定期检查试验用药品的储存方式和条件,检查是否有近效期药品,并及时清点以确保药品数量准确、库存充足。在实际工作中,遇到紧急停电或其他突发事件导致库存药品的储存温度出现超温的,应及时上报机构办公室并通报项目巡查员,由项目申办方温控小组查阅有关资料以明确药品储存条件变化对其质量的影响,以明确该批超温药品能否继续使用。药品管理员应将有关的书面文件妥善归档保管以便日后备查。突发事件影响临床试验用药的,应及时与巡查员联系,调配备用药品以保证受试者用药不受影响。

3.1.3 药品分发 临床试验药房依据印有“药物临床试验”专用公章的处方发放试验用药品,住院和门诊受试者的试验药品均由研究护士或临床护士凭专用处方领取。药品管理员在收到处方后,首先要核对签名医师是否为该试验项目的研究者,处方书写是否符合规范,药品的用法用量与试验方案规定是否一致,然后按照处方上开具的试验用药品编号和规格、数量发放相应药品,发药人和取药人需同时在处方上签名确

认。同时,药品管理员还需及时填写《试验用药品个人发药登记表》,记录研究项目名称、申办者和研究者信息、方案编号、受试者编号和受试者姓名拼音缩写,以及发药日期、药品名称、药品编号、规格、发药数量、剂量、发药人签名等;《个人发药登记表》上还有试验用药品的退还日期、退还数量和退还人、接收人签名等信息。发药后和退药后均应及时更新库存记录表。

3.1.4 药品使用 临床试验用药品不得销售,严禁向受试者收取费用。研究者必须保证所有试验用药品仅用于该临床试验的受试者,且不得转交给任何非临床试验参加者或随意用作其他用途。药品由护士按医嘱给受试者用药,并在受试者用药登记表上记录发放药量、用法用量、用药开始时间、用药结束时间、共用药量、剩余药量和空包装回收等信息。对于门诊受试者,应要求其将试验用药品的使用情况如实填写在《受试者日志》上,以便对受试者的实际用药情况进行正确评估。

3.1.5 药品回收、退还与销毁 对于住院受试者,研究护士应于下次领药时将上次剩余的药品或药瓶、药盒、说明书等空包装物退回临床试验药房;门诊受试者每次随访时应将剩余的药品和已使用药品的空包装物等交由研究护士或临床护士退回药房。药品管理员将回收情况记录在《受试者个人发药登记表》上,药品管理员要与研究护士共同清点所剩的试验用药品的数量,核算所用数量与临床试验所需数量是否一致;试验结束时,药品管理员与监查员按用药记录核查剩余药品无误后,将全部未使用的试验用药品、受试者退回的剩余药品及已使用试验用药品的外包装退回申办者,并填写《药品退还表》,详细记录中心编号、方案编号、研究中心信息、研究项目名称、研究药品名称、规格、剂量,以及受试者编号、姓名缩写、药品批号、药品编号、数量等。在实际工作中,由于我院大量的试验用药品均为抗肿瘤药,其中注射用细胞毒类或抗体靶向类药品对人体或环境均有较大的毒副作用或影响,因此在项目开始时就应和申办方商定这类药品及其包装物不予回收,给药完毕即予以当场销毁;申办方需填写《试验用药品销毁授权书》,授权医院按照销毁程序进行销毁。对于其他类别需销毁的包装物或剩余药品,可在项目结束后由监查员清点后带回销毁,或申办方和研究方签署《销毁授权书》后,由药品管理员和监查员共同销毁并在《试验用药品销毁登记本》上做好记录。

3.2 制度与SOP的定期修订与完善

在申报机构资格认定时,按照《药物临床试验机构资格认定标准》的要求,我院制定了《中山大学肿瘤防治中心药物临床试验常用制度/SOP汇编》,其中包括《试验用药品管理制度》《药品的接收、保存、分发、回收、退回的SOP》以及相关记录表单。在药物临床试验实际运行中,对管理制度的一些疏漏需不断进行修订和完善。例如我院2012年版SOP中要求申办方提供的试验用药品应有检验合格报告,2014年版将其修订为:申办方提供的试验用药品应有每个批次的检验合格报告;如试验用药品是生物制品,则申办方应提供由CFDA指定的药品检验所出具的检验合格报告。此外,由于增加了超低温冰箱

并安装了温湿度自动记录和报警系统,又新增了《超低温冰箱温度记录表》,同时还增加了《临床试验药房防盗防火防潮防鼠防蛀管理制度》《临床试验药房工作人员培训管理制度》《医疗垃圾处理制度》《临床试验药房突发事件应急处理预案》以及相应的登记表单等。

4 完善质控标准,发现问题及时反馈

依据《中山大学肿瘤防治中心药物临床试验常用制度/SOP汇编》,将试验用药品的管理纳入机构质量控制体系。根据机构的质控计划,在临床试验项目开展的启动期、运行期和结束期,由机构办派出质控组对每个研究项目的试验用药的接收、保存、分发、使用、退还、回收和销毁全过程各环节的管理进行定期的质量监督;发现问题及时与药品管理员、药学部负责人和机构办主任沟通,并进行限期整改,以不断提高药品的管理水平。在实际工作中,存在比较突出的常见质控问题包括:试验用药品的药检报告与批号不匹配,药品的外包装上没有药包号造成无法发药,药品运送单上药品的名称与药品标签的药品名称不一致,一次发放多日药量如何确保药品在病房的储存条件,《药物库存表》和《受试者个人发药登记表》的药品批号、有效期与药瓶显示不一致,申办方更改药品有效期缺乏依据,试验用药品的铝箔包装欠缺编号和有效期等。这些问题的存在会直接影响受试者用药的安全性以及临床试验最终结果的可靠性。因此,应不断完善质控标准,逐步使之标准化、规范化,以使药品管理人员能够科学规范地进行操作,确保临床试验用药品的科学规范管理。

5 加强专业培训与继续教育,提高试验药品管理水平

临床试验药房目前配备2名专职药师,所有参与药品管理的药师以及参与细胞毒药物静脉集中配置的护士或药师均经过GCP法规培训,必须持有CFDA认可的GCP培训证书,并参加每个研究项目的启动会,接受项目授权,熟悉试验方案、药品管理要求、给药流程,掌握药品性质、毒副作用及相关注意事项,特别是盲法的SOP等^[6]。同时,我院临床试验机构每2周定期举办临床研究沙龙,邀请国内外著名的临床试验专家、管理者、临床教授、统计学专家、伦理学专家、研究协调员/研究护士等就临床研究的意义、组织、实施、管理、方案设计、法规政策解读以及临床研究实施中的伦理考量、统计学考虑、职责与角色、文件资料的管理、药品管理、安全性评价、质量管理及项目实施中的启动、实施、结题等各个环节的具体工作举办讲座与培训,药品管理人员通过对临床研究各个知识层面的深入学习,以及与其他机构的同行学习交流,及时总结试验中有关药品管理的经验教训。

6 实现信息化管理的基本需求

临床试验中药品管理烦琐而细致,日常工作有大量表单需要人工记录,同时药品账物的清点工作也耗费大量的时间与精力,因此试验药房信息化系统的上线可最终实现办公的无纸化,减轻工作负担,并可对工作量进行精确量化^[6-7]。临床试验药房信息化系统基本功能需求包括:工作流程、药品库存、受试者发药、工作统计4大模块。

6.1 工作流程模块

6.1.1 接收药品基本流程 药品管理员在项目启动后,开始接收试验药品,需手动在系统中按项目填写接收记录,系统按项目自动增加相应药品库存。

6.1.2 分发药品基本流程 项目研究的医师按照项目和受试者开具处方;信息发送至试验药房后,由药品管理员进行确认,系统将自动减少对应药品库存;药品发放给受试者,自动生成受试者用药记录。

6.1.3 回收或销毁药品基本流程 药品管理员按照项目手动填写回收记录,系统自动减少相应药品库存,药品返回申办方或按照事先授权进行现场销毁。

必须强调的是,每一次流程的进行,均需要遵循完整的“项目-药品-批号”原则,任何一项均不可混淆。

6.2 药品库存模块

药品库存模块见图1,树状分支显示构建以项目为分类基础的库存管理结构。

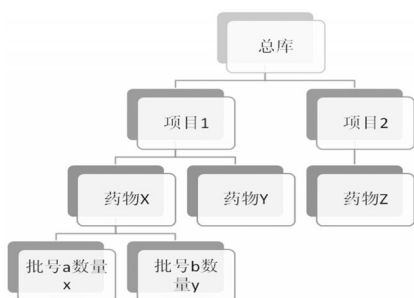


图1 药品库存模块

Fig 1 Drug stock module

6.3 受试者发药模块

受试者发药模块见图2,相同的树状分支结构表示每个受试者每次发药的详细情况。

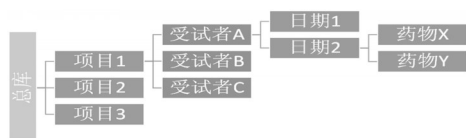


图2 受试者发药模块

Fig 2 Subject dispensing module

6.4 工作量统计模块

统计数据即为量化的工作量,可作为工作绩效的计算基础。包括发药处方统计和手工出入库条目统计。

6.4.1 处方统计 按照日、月、年为单位,可逐日、逐月、逐年进行发药处方数量的统计。

6.4.2 手动药品出、入库及回收、退还、销毁统计 按照日、月、年为单位,可逐日、逐月、逐年进行出入库次数和回收、退还、销毁次数的统计。

7 结语

药品要获得上市批准许可,临床试验是评价其有效性和安全性的关键环节。近年来,各国药政机构不断推出新的法规和技术要求以规范临床试验的开展,如2014年9月CFDA出台的《药物临床试验机构资格认定检查细则(试行)》中对机构所在单位的药学部就强调了“药学人员占医务人员比例不小于8%,其中临床药师不少于5名”的具体要求。试验用药品的管理是药物临床试验中最重要的环节之一,对受试者的安全用药以及试验结果的可靠性起着至关重要的作用。而随着国内转化医学的兴起,越来越多的临床研究项目纷纷开展,这对各机构试验用药品的管理提出了更多也更严格的要求,尤其是抗肿瘤药的临床试验,在管理与使用安全性方面亦有严格的标准^[9]。因此,药品管理员应在严格遵守国家相关法规条例的前提下,针对临床试验过程中试验药品管理存在的问题,不断完善制度建设和软硬件条件的配备,进一步构建适合医疗机构抗肿瘤药临床试验的管理与服务模式,以保障受试者用药安全,保证药物临床试验结果科学可靠,同时顺应临床研究蓬勃发展的机遇,为提高国内临床研究的质量共同努力。

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].2003-06-04.
- [2] 国家食品药品监督管理局.关于印发《药物临床试验机构资格认定办法(试行)》的通知[S].2004-02-19.
- [3] 陈晓华,杨茗钊,刘丽忠,等.临床试验中试验药品管理模式探讨[J].医药导报,2013,32(5):692.
- [4] 施燕,金丽,张小刚,等.我院药物临床试验机构规范化管理探讨[J].中国药房,2012,23(21):1933.
- [5] 刘文辉,易湛苗,赵荣生,等.药师在管理药物临床试验安全性事件中的作用与意义[J].药品评价,2011,8(16):16.
- [6] 陈燕鑫,林忠晓,蒋发焯,等.我院临床试验用药品信息化管理平台的构建与应用[J].中国药房,2014,25(29):2699.
- [7] 徐帆,徐贵丽,李浩瑜,等.药物临床试验电子化数据采集管理系统的设计与应用[J].中国药房,2010,21(41):3860.
- [8] 赵淑华,江旻.抗肿瘤药物临床试验质量控制体系的建立[J].中国新药杂志,2014,23(13):1546.

(收稿日期:2015-02-23 修回日期:2015-05-30)

(编辑:杨小军)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅