

## · 卫生管理 ·

## 基于试验用药品管理建立质量风险管理体系研究\*

胡志琴<sup>1</sup>,汪小乐<sup>1</sup>,郑思超<sup>1</sup>,王腾华<sup>1</sup>,方翼<sup>1,2</sup>,李咏梅<sup>1△</sup>

(1. 广州医科大学附属第五医院临床研究中心, 广东 广州 510700;

2. 北京大学人民医院药剂科, 北京 100044)

**[摘要]** 为保证试验用药品管理和使用的合规性,保护受试者的安全,以及保证临床试验的质量,该院广州医科大学附属第五医院临床研究中心药房药物管理员基于试验用药品管理和使用过程中的风险因素,在系统层面和临床试验层面上建立了试验用药品管理和使用的质量风险管理体系。该文主要探讨临床试验全过程中试验用药品管理和使用的质量风险管理体系。

**[关键词]** 临床试验; 试验用药品; 质量风险管理

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.03.034

**中图分类号:**R952;R954

**文章编号:**1009-5519(2023)03-0528-03

**文献标识码:**C

药物临床试验是为评价新药的疗效和安全性而在人体进行的系统性研究,是新药研发过程中的重要环节,也是新药正式推向市场之前不可或缺的步骤<sup>[1]</sup>。临床试验过程涉及多个环节和参与方,存在着多种风险因素。不仅人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)针对产品整个生命周期的质量管理发布了 ICH Q9(R1)《质量风险管理》(征求意见稿)<sup>[2]</sup>和 ICH Q10《药品质量管理体系》指南<sup>[3]</sup>,而且我国现行的《药物临床试验质量管理规范》<sup>[4]</sup>强调了质量管理在临床试验过程中的重要性,因此,研究单位需要建立完善的质量风险管理体系来保护受试者安全和保证临床试验的质量。广州医科大学附属第五医院临床研究中心药房(以下简称:GCP 药房)药物管理员遵循《中华人民共和国药品管理法》<sup>[5]</sup>、《药物临床试验质量管理规范》<sup>[4]</sup>、《ICH E6 (R2) Good Clinical Practice》(简称:ICH-GCP)<sup>[6]</sup>、《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》<sup>[7]</sup>、《药物临床试验制度建设·广东共识(2020 年版)》<sup>[8]</sup>、《药物临床试验实施中盲态保持·广东共识(2021 年版)》<sup>[9]</sup>等相关法律法规与要求,建立了质量风险管理体系。本文拟探讨本院 GCP 药房药物管理员基于试验用药品管理和使用的风险因素,在系统层面(如设施设备、制度文件和人员)和临床试验层面(如试验用药品管理和使用)上建立的质量风险管理体系。

## 1 系统层面

### 1.1 设施设备 广州医科大学附属第五医院设置了

独立的 GCP 药房,实行试验用药品中心化管理的模式。GCP 药房进行分区管理,划分为接收区、储存区、分发区、回收区、留样区 and 不合格药物区并贴有明显标识。GCP 药房配备高稳定性能的医用药品冷藏箱、冷冻冰箱及阴凉柜和环境温湿度调控设备,这是保证试验用药品储存符合要求的重要保障。此外,GCP 药房还配备了不间断电源(UPS)、冷链温湿度监控及报警系统、门禁、独立控制的视频监控系统等设施,使其符合避光、通风、防尘、防霉、防污染、防虫鼠、防火等要求。

**1.2 制度文件** GCP 药房药物管理员遵循制度文件的合规性、适用性、必要性、简明扼要及实时性的制定原则<sup>[8]</sup>,持续完善试验用药品管理和使用相关的管理制度、人员职责、工作程序类和仪器操作类标准操作规程(SOP)及应急预案。其中,管理制度涵盖试验用药品、非盲态试验用药品、麻醉精神类药品、细胞毒性药品、高警示药品等特殊药品的管理。SOP 涉及试验用药品的接收、储存、分发、使用、回收、退还、留样和销毁、仪器设备使用和维护、试验用药品超温/湿度储存处理、盲态保持、紧急揭盲等操作。

**1.3 人员** 本院 GCP 药房配有 2 名具有硕士研究生学历的专职主管药师和 2 名具有硕士研究生学历的兼职药师,主要负责审核试验方案的科学性和可行性、试验用药品的管理和使用、查阅与试验用药品有相互作用的药物和食物、审核用药医嘱和总结报告、参与 I 期临床试验结果的汇报和试验结果的文章撰

\* 基金项目:广东省广州市科技局广州市基础研究计划基础与应用基础研究项目(202102020201);广东省广州市教育局高校科研项目(202032834)。

△ 通信作者,E-mail:liyongmei\_gz@126.com。

写等工作。GCP 药房药物管理员具有多年试验用药品管理的经验和扎实的专业知识,定期参加系统化的培训和考核,制定并完善药房的工作流程,建立试验用药品管理和使用的质量风险管理体系并持续改进。

## 2 临床试验层面

风险管理流程包括风险评估(如危害源识别、风险分析、风险评价)、风险控制和风险审核<sup>[2]</sup>。2019 年 2 月起,GCP 药房的药物管理员通过在试验启动前、试验进行阶段进行试验用药品管理和使用相关的风险评估,并制定相应的风险管理措施,进而在试验进行和试验结束阶段,定期与临床监察员(CRA)/研究者一同审核风险评估和风险控制措施,促进质量风险流程的持续改进,并持续完善质量风险管理体系。

**2.1 试验启动前** 在试验启动前,GCP 药房药物管理员识别试验用药品管理和使用的风险因素,从而制订相应的风险防控计划。

以试验用药品管理和使用为出发点,GCP 药房药物管理员通过参与审查/制定临床试验方案、研究者手册和药房手册,关注于试验用药品的储存、处方和药物过程记录表格的设计、药物随机方法、药物的配制方法、雾化吸入剂用药剂量的计算、受试者用药依从性管理、受试者日志卡的设计、药物可能引起的风险、紧急揭盲程序、盲态保持等过程,识别其潜在的风险因素。GCP 药房药物管理员进一步对这些风险因素进行风险评估,然后与 CRA 和研究者沟通,共同制定风险防控计划,采取相应的策略。

GCP 药房配备高稳定性能的医用药物冷藏箱、阴凉柜、冷冻箱和温湿度调控/报警系统是保证试验用药品储存符合要求的硬件条件。药房内按功能划分为接收区、储存区、分发区、留样区、回收区 and 不合格药物区,并贴有专用标识。其中,储存区设置了普通试验用药品、高警示药品、细胞毒性药品和麻精药品(麻醉药品和第一类精神药品)专用储存区并贴有专用标识。此外,对相同或相似的试验用药品贴有明显标识以规避发错药的风险。GCP 药房药物管理员针对不同的临床试验项目制定专门的处方/用药医嘱、试验用药品相关记录表及监察计划和记录表。当试验用药品为注射液或雾化剂时,GCP 药房药物管理员制定受试者用药情况评估的统一标准。

GCP 药房药物管理员对医院静脉配置中心药师、各专业组药物管理员和研究护士开展常规试验用药品管理和使用的培训,并针对专业组拟启动的项目进行特定试验用药品的培训,培训内容包括试验用药品的理化性质、药理作用、作用机制、药物相互作用、药物配制、试验用药品的管理和给药、预测试验用药品

可能引起的临床不良反应等注意事项。

对于设定了盲态研究人员的单盲试验及通过接触试验用药品可以分辨出受试者组别信息的部分双盲实验,GCP 药房药物管理员负责评估主要研究者(PD)对非盲人员(由非盲药物管理员、非盲静脉配置中心人员、非盲研究护士组成的非盲态研究团队人员)和盲态人员的授权分工的合理性,并审核项目承接专业组的盲态保持制度、盲法保持计划和声明、非盲人员的职责、非盲工作程序 SOP(如紧急揭盲、非盲试验用药品管理、药物配制、给药等)等非盲相关文件的规范性。此外,GCP 药房药物管理员参与评估申办者的风险质量管理计划适用性,如临床试验方案、研究者手册和药房手册中盲法设置、随机方法、盲态保持操作手册、盲态保持专项培训计划、非盲监察计划等内容。

**2.2 试验进行中** 在药物发放前,GCP 药房药物管理员针对试验用药品的使用进行风险防控。GCP 药房药物管理员审核处方/用药医嘱和受试者药物随机文件是否遵照了试验方案,仔细核对项目名称和编号、药物信息(如药物名称、编号、批号、效期、厂家、药物质量等)和受试者信息(筛选号、随机号、姓名、性别、年龄、身高、体重、体表面积等),叮嘱取药人(受试者或其监护人/专业组药物管理员/研究护士/临床协调员(CRC)/静脉配置中心药师)药物的用法用量、剂量调整、储存要求、药物配制流程(试验用药品为注射剂)等注意事项,还需要根据不同试验方案的要求采取适当的措施提高受试者用药依从性,如定期叮嘱受试者药物的用法用量和日志卡填写。对于以健康志愿者为受试者的多次给药设计的临床试验,通常要求受试者给药期间入住 I 期临床研究病房以保证受试者的用药依从性。

在药物回收时,GCP 药房药物管理员清点记录受试者药物使用和剩余数量,查看受试者用药情况的记录,评估受试者用药依从性。对用药依从性差的受试者,GCP 药房药物管理员与受试者和研究医生沟通用药情况,并采取相应的措施,如对受试者进行依从性再培训、定期远程叮嘱受试者用药、调整日志卡的设计、提高受试者补贴、受试者知情同意过程更加充分详尽、建立良好的医患关系等措施。

GCP 药房药物管理员每月盘点试验用药品,清点药物库存数量,检查药物质量,对近效期的药物做好标识,审核所有项目的药物记录文件,发现问题及时与 CRA/研究者沟通并采取整改和风险防控措施,促进质量风险流程的持续改进。GCP 药房药物管理员积极配合申办者组织的监察与稽查,以及药监部门的

检查活动,不断地总结和分析在试验过程中遇到的问题,与 CRA/研究者沟通,共同商讨制定问题的解决方案、整改和防控措施。

**2.3 试验结束** GCP 药房药物管理员对药房文件进行整理归档,并对该项目进行药物管理的工作总结,持续完善质量风险管理流程。此外,GCP 药房药物管理员负责审核临床试验的分中心小结和总结报告中试验用药品的相关内容,并在申办者和研究者的授权下参与 I 期临床试验结果的汇报和试验结果的文章撰写。

### 3 小 结

试验用药品的规范管理和使用是保证试验用药品的质量,保护受试者的安全,保证试验数据真实可靠的关键。自 2019 年初建立质量风险管理体系以来,本院 GCP 药房在 43 个临床试验项目的试验药品管理工作中运用风险的 PDCA 法[计划(plan)-执行(do)-检查(check)-处置(action)]质量管理方法不断完善质量风险管理的流程<sup>[10]</sup>,至今未发生药物配制不当、受试者用药错误等情况。随着承接临床试验项目数量的增多,以及对试验用药品管理的要求越来越高<sup>[11]</sup>,本院 GCP 药房正在启用 GCP 药房信息化系统,将 GCP 药房信息化系统与医院信息系统对接,实现药物管理的标准化、信息化、实时化和数据的安全化。此外,本院借鉴约翰霍普金斯医院等医院对临床研究药师的培养模式<sup>[12]</sup>,正着力培养一支专业性强的 GCP 药房药物管理团队。药物管理员从试验用药品管理和使用方面保证临床试验的质量,并逐步参与临床试验从启动到结果发表的全过程的质量风险管控,如审核试验方案和研究者手册的科学性与可行性、审核受试者的病程记录、参与受试者安全性和有效性的评价、受试者用药方案调整、受试者的不良事件、受试者治疗药物监测、试验数据的收集和成果的发表等工作。

### 参考文献

- [1] 田少雷,邵庆翔. 药物临床试验与 GCP 实用指南 [M]. 2 版. 北京:北京大学医学出版社,2010:23-58.
- [2] International Council for Harmonisation. ICH Q9 ICH harmonised tripartite guideline quality risk management Q9[EB/OL]. (2005-11-09)[2022-04-12]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
- [3] International Council for Harmonisation. ICH Q10 ICH harmonised tripartite guideline pharmaceutical quality system Q10 [EB/OL]. (2008-06-04) [2022-04-12]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
- [4] 国家药品监督管理局.《药物临床试验质量管理规范》(2020 年第 57 号)[EB/OL]. (2020-04-26)[2022-04-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzh-cglbf/ypzhcglbfzhcwj/20200426162401243.html>.
- [5] 国家药品监督管理局.《中华人民共和国药品管理法》[EB/OL]. (2019-08-27)[2022-04-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.
- [6] International Council for Harmonisation. ICH E6 (R2) Good Clinical Practice [EB/OL]. (2016-11-10)[2022-04-12]. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
- [7] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》(2021 年第 30 号)[EB/OL]. (2020-12-17)[2022-04-12]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14199.html>.
- [8] 广东省药学会. 药物临床试验制度建设·广东共识(2020 年版)[EB/OL]. (2020-08-01)[2022-04-11]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/2003.html>.
- [9] 广东省药学会. 药物临床试验实施中盲态保持·广东共识(2021 年版)[EB/OL]. (2021-10-13) [2022-04-12]. <http://www.sinopharmacy.com.cn/notification/2343.html>.
- [10] 吴伟,李劲彤. PDCA 循环在临床试验质量控制中的应用[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(3):377-378.
- [11] ICH Expert Working Group. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1) [EB/OL]. (2016-12-13) [2022-04-12]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/guidances/ucm125067.htm>.
- [12] KHANDOOBHAI A, POI M, KELLEY K, et al. National survey of comprehensive pharmacy services provided in cancer clinical trials [J]. Am J Health Syst Pharm, 2017, 74 (11 Suppl2): S35-S41.

(收稿日期:2022-05-12 修回日期:2023-01-05)