

临床试验用药品的管理探讨

Management of drugs in clinical trials

张 强¹, 席红领¹, 单爱莲²

(1. 联勤保障部队第九四〇医院 国家药物临床试验机构, 甘肃 兰州 730050; 2. 北京大学 第一医院 临床药理研究所, 北京 100191)

ZHANG Qiang¹, XI Hong - ling¹,
SHAN Ai - lian²

(1. State Medical Institution, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force, Lanzhou 730050, Gansu Province, China;
2. Institute of Clinical Pharmacology, Peaking University First Hospital, Beijing 100191, China)

基金项目: 国家科技重大专项基金资助项目
(2008ZXJ09014 - 010)

作者简介: 张强(1972 -), 男, 副主任药师, 主要从事临床药学的相关研究和工作

通信作者: 单爱莲, 编审

Tel: (010) 82802540

E - mail: alssal1296@163.com

摘要: 规范化试验用药品的管理是保护受试者安全和确保试验结果科学可靠的重要手段之一。试验用药品管理贯穿于临床试验全过程, 有医院集中管理、有科室进行管理, 参与人员有医师、护士、药师等。本研究调查了 15 家医院的试验用药品管理情况, 结合国内相关法规及部分指南共识, 对试验用药品的管理过程进行归纳。应优先用中心药房配备专职药学人员管理模式, 若为科室管理模式, 由研究医师/护士或具备必要的资质和能力的药学人员担任药品管理员, 试验药品接收与验收入库、退回申办方由机构药品管理员来完成。临床试验用药品的发放可以授权专业背景为药学且取得专业技术资格证书或执业药师证书的人员, 若为非药师人员发放试验用药品, 应用同等效力的其他文件而不是根据处方发放试验药品。

关键词: 药物临床试验; 试验用药品; 管理模式; 管理人员

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.022

中图分类号: R97

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)02-0260-04

Abstract: Standardizing the management of drugs used in clinical trials is one of the important means to protect the safety of trial participants and ensure that the trial results are scientifically reliable. The management of trial drugs runs throughout the entire clinical trial process, with some hospitals centralizing the management and others managing it within departments. Participants in the process include doctors, nurses, and pharmacists, among others. Investigate the management of investigational drugs in 15 hospitals and combine domestic relevant regulations and guidelines to standardize the management process of investigational drugs. A central pharmacy staffed by dedicated pharmacy personnel should be preferred, and if a departmental management model is used, a research physician/nurse or a pharmacy personnel with the necessary qualifications and competencies should be appointed as the drug manager. The reception and inventory of clinical trial drugs, as well as the return of drugs to the sponsor, should be completed by the institutional drug manager. The distribution of clinical trial drugs can be authorized to individuals with a professional background in pharmacy who have obtained professional qualification certificates or licensed pharmacist certificates. If non-pharmacist personnel distribute clinical trial drugs, other equivalent documents should be used instead of dispensing drugs based on prescriptions.

Key words: drug clinical trial; clinical trial drug; management mode; managerial personnel

药物临床试验是验证药物安全性和有效性的关键环节,是药物研发过程中不可或缺的重要步骤。加强药物临床试验机构监督管理,进一步筑牢药物临床试验质量安全底线,近期国家药品监督管理局综合司《关于开展药物临床试验领域药品安全巩固提升行动专项工作的通知》和国家药品监督管理局食品药品审核查验中心关于发布《药物临床试验机构监督检查要点及判定原则(试行)》^[1](以下简称《要点》)的通告,更加明确了各个环节的具体要求。其中,试验用药品管理制度是否完善是检查的重要内容。针对检查中试验用药品管理模式为科室管理、管理人员为护理人员或授权临床研究协调员(clinical research coordinator, CRC)是否符合要求尚存在争议,本文就相关问题的法规依据进行探讨,以期为我国临床试验用药品的管理提供参考。

1 管理模式

《要点》要求:机构具有与药物临床试验相适应的独立的临床试验用药房及相关设备设施,满足试验用药品储存条件。那么中心药房是肯定满足该条规定和要求,若科室能够满足独立且专用的房间作为临床试验药房,配备温湿度仪等设施设备,本课题组认为也是符合要求的。广东省药学会发布的《药物临床试验药物管理·广东共识(2020年版)》^[2]指出:试验用药品管理应采取中心化管理模式,由机构设立中心化管理临床试验用药房,可根据临床试验项目或试验用药品的特殊性设立卫星药房。《临床研究药物中心化管理现场评估标准》^[3]鼓励临床研究药物中心化管理,允许建立研究药物卫星药房作为辅助,卫星药房的管理职责属于中心化药房管理的一部分,均由中心药房负责监管,监管标准一致。

美国临床试验药房有2种模式:大部分隶属于大型医院药事部门,少数情况下可以设置独立的临床试验药房,隶属于医院药事部门的试验药房,一般是配置规模较小的临床试验药物服务(investigational drug service, IDS),并由药事部门的兼职药师或药学技术人员负责临床试验用药物的管理。设置独立的临床试验药房,通常承接国际多中心IDS,需要专业知识和基础设施来支持国际多中心项目,一般由专职药师管理相关业务^[4]。

2 临床试验用药品的管理人员

《中华人民共和国药品管理法》^[5]规定:从事药品研制活动,应当遵守《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practices,以下简称GCP),GCP由国务院药品监督管理部门会同国务院有关部门制定。临床试验用药品管理就应遵守GCP^[6]。GCP明确规定:研究者和临床试验机构对申办者提供的试验用药品

有管理责任,应当指派有资格的药师或者其他人员管理试验用药品。《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》^[7]规定:机构建立试验用药品验收和退回制度,保证试验用药品的数量、检验报告、有效期、贮存和运输条件等符合试验方案要求;指派专人管理试验用药品,保存有药品出入库登记。《药品经营质量管理规范》^[8]明确规定:从事药品管理工作的,应当具有药学中专或者医学、生物、化学等相关专业大学专科以上学历或者具有药学初级以上专业技术职称,应当在职在岗,不得兼职其他业务工作。《临床研究药物中心化管理现场评估标准》^[3]指出:卫星药房药物管理员需获得主要研究者(principal investigator, PI)授权,并在GCP中心进行登记,可以是药师、医师、护士等,并经过药物管理培训。这里对人员类别没有特殊要求,只是强调需要授权、登记与培训。从上述可看出,对药品管理的专人并未要求只能是药学人员,其他取得执业资质的人员都可以管理试验药品,如研究医师、研究护士等。

那么专业科室管理模式中CRC是否能被授权管理试验用药品?GCP指出: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。《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》规定:①机构建立试验用药品验收和退回制度,保证试验用药品的数量、检验报告、有效期、贮存和运输条件等符合试验方案要求;②指派专人管理试验用药品,保存有药品出入库登记。从上述可看出,文件并没有将试验用药品的管理限定于某一特定角色,具备药师资格的、有能力的CRC可以被授权管理试验用药品,但需基于符合机构建立的制度及标准操作规程(standard operating procedure, SOP)。如果机构建立的制度及SOP明确规定:由专业科室的护士负责药品的存储管理,那么CRC就不适合被授权执行相同的任务。另外,一些盲态试验中CRC属于盲态人员,则试验用药品的管理工作不适合授权给盲态CRC。

3 临床试验用药品的管理范围

《要点》中A6的试验用药品的管理环节中,机构建立试验用药品验收和退回制度,对试验用药品的验收、接收、保管、存放、发放、使用、退回、销毁等环节均有明确规定。

按照《要点》的要求,为进一步探讨临床试验用药品的管理、发放等环节的规范性,本课题组调查了15家机构26名试验药品工作人员,从药物临床试验机构的药物管理模式到涉及管理、发放等环节的人员岗位类别,结果显示,有5家(33.3%)机构是中心药房管理模式。

式,有 3 家(20.0%)是专业科室管理模式,还有 7 家(46.7%)是中心药房与专业科室管理相结合模式。管理、发放等环节的人员岗位类别有药师、医师、护师及其他人员(CRC),其中,接收与入库验收、储存与管理环节以药学人员居多,而发放与使用、退回与销毁及记录与追溯环节则护理人员参与较多,见表 1。

表 1 临床试验用药品管理、发放等环节涉及的人员分布情况(人)

Table 1 The distribution of personnel involved in the management and distribution of drugs for clinical trials(person)

环节	药师	护师	医师	其他
接收与入库验收	8	5	1	1
储存与管理	8	5	1	1
发放与使用	5	19	1	1
退回与销毁	7	14	1	1
记录与追溯	5	8	1	1

从上述结果可看出,不管是哪种药品管理模式,药师都在其中占有重要地位。《中华人民共和国药品管理法》^[5]第五十八条、第六十九条均有明确规定:依法经过资格认定的药师或者其他药学技术人员负责药品管理、处方审核和调配、合理用药指导等工作,从中可以看出药品管理不包括处方审核和调配及合理用药指导等工作。试验用药物为未上市的药品,但在 GCP 中明确规定:试验用药品是指用于临床试验的试验药物、对照药品,所以在医院进行的试验用药品管理中,除试验用药物外,应包含对照药品及由申办方提供的伴随使用药品,其管理方式应符合《中华人民共和国药品管理法》^[5]规定。用集中药房模式,由中心药房的药学人员统一管理,可以较好地解决科室非药学人员管理药品存在的不同问题^[9],并规避相关法律风险。

《要点》要求,试验用药品凭处方/医嘱或同等效力的其他文件发放。《处方管理办法》^[10]规定:处方是指由注册的执业医师和执业助理医师(以下简称医师)在诊疗活动中为患者开具的、由取得药学专业技术职务任职资格的药学专业技术人员(以下简称药师)审核、调配、核对,并作为患者用药凭证的医疗文书。这里特别提出了同等效力的其他文件,同等效力指的是具有与处方或医嘱相同或相似法律效力的文件。这意味着,除了处方或医嘱外,还有其他官方或正式的文件可以作为发放试验用药品的依据,这些文件在法律上具有与处方或医嘱相同的效力,确保试验用药品的合法使用和监管。申办方项目组制定的统一的临床试验专用处方就属于同等效力的其他文件。这也是临床试验药品发放与常规诊疗中药品发放的不同。那对于科室

管理模式的试验药品发放,可以让研究护士对试验药品进行发放登记,而不是根据处方进行发放。

那么专业科室管理模式中 CRC 是否能被授权发放试验用药品?在现今条件下,在医院的执业要求中,对医师、护士、技师有明确的执业要求,而对药师未有相关规定,如果 CRC 是药学背景且取得专业技术资格证书或执业药师证书,则被授权进行临床试验用药品发放工作,是不违反相关规定的。

4 讨论

试验用药品的接收、储存、发放、使用、记录及相关人员对药物管理熟悉程度是试验用药品管理工作顺利进行的重要保障环节。药品管理贯穿于药物临床试验的全过程,药品管理规范与否直接影响到临床试验的可靠性及受试者的安全,合法合规的管理试验用药品是避免缩小试验结果的偏差、保证药物临床试验质量的重要环节之一。试验用药品的管理应该是医院药事管理的一部分,在符合 GCP 要求的基础上,也应与《中华人民共和国药品管理法》中医疗机构药事管理的内容相符。国家市场监督管理总局颁布的《药品经营和使用质量监督管理办法》^[11](局令第 84 号)对医疗机构中药品的管理、储存及使用有明确的规定。叶玮等^[9]将试验药物的档案管理与办公区、试验药物的接收与发放区、试验药物常温储区、低温储区、试验药物回收区和分区化的中心药房管理的模式用于临床研究的全过程,对于药物管理质量的把控、受试者的安全及权益的保护保障和临床试验的成功具有重大意义与作用。按照 GCP 与医院药事管理的相关规定,结合对临床试验用药物的管理经验,临床试验用药品的管理模式最好是中心药房,配备专职药学人员管理,这也是《要点》中所要求的。在实际情况不允许时,科室单独设立卫星药房管理模式亦可,药品管理员应该授权经过培训且授权的有医院执业资格的研究医师/护士担任或具备必要的资质和能力 CRC,但试验药品接收与验收入库、退回申办方需由机构药品管理员参与来完成。临床试验用药品凭处方/医嘱发放,应由机构的药品管理员或研究者授权专业背景为药学且取得专业技术资格证书或执业药师证书的人员负责,若发放工作由非药学人员担任,则可以根据同等效力的其他文件发放而不是根据处方/医嘱发放试验药品。药物临床试验机构应严格遵守药物临床试验相关法律法规,不断完善试验用药品管理的制度和 SOP,配备齐全相应的软硬件设施,进一步探索科学、规范、有效的试验用药品管理模式,不断提高试验用药品管理水平,保障受试者的安全和权益,保证药物临床试

验结果的科学、真实、可靠。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 关于发布《药物临床试验机构监督检查要点及判定原则(试行)》的通告(2023年第9号)[EB/OL]. 2023-11-03 [2024-08-12]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15689.html>.
- [2] 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.
- [3] 李树婷, 杨丽, 张黎, 等. 临床研究药物中心化管理现场评估标准[J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 335—344.
- [4] 吴文文, 丁倩, 王谦, 等. 美国卫生系统药师协会临床试验药物管理指南关键点介绍[J]. 医药导报, 2020, 39(11): 1572—1575.
- [5] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. 2019-08-27 [2024-08-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fqwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.
- [6] 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》(局令第57号)[EB/OL]. 2020-04-23 [2024-08-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.
- [7] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 关于发布《药品注册核查工作程序(试行)》等5个文件的通告(2021年第30号)[EB/OL]. 2021-12-17 [2024-08-12]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14199.html>.
- [8] 国家药品监督管理局. 药品经营质量管理规范[EB/OL]. 2016-07-20 [2024-08-12]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgnr/bgt/art/2023/art_bc07f6db7a1c4e46be371ac5a4a65f9c.html.
- [9] 叶玮, 赵俊, 李天萍, 等. 临床药物管理经验[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(13): 1714—1715.
- [10] 国家卫生健康委员会. 《处方管理办法》(卫生部令第53号)[EB/OL]. 2007-02-14 [2024-08-12]. https://www.gov.cn/zhengce/2007-02/14/content_5713779.htm.
- [11] 国家市场监督管理总局. 药品经营和使用质量监督管理办法(局令第84号)[EB/OL]. 2024-01-01 [2024-08-12]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art_db526cfed7204874b8b23297fa3b02dc.html

(收稿日期 2024-09-15; 本文编辑 戴荣源)

· 科学文摘 ·

基于 mRNA - lncRNA 特征, 高危、可手术、三阴性乳腺癌患者的强化化疗与标准化疗

引自: HE M, *et al.* Intensive chemotherapy versus standard chemotherapy among patients with high risk, operable, triple negative breast cancer based on integrated mRNA - lncRNA signature (BCTOP - T - A01): Randomised, multi-centre, phase 3 trial [J/OL]. *BMJ*, 2024, 387: e079603. 2024-10-23 [2024-10-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39442958/>.

复旦大学附属肿瘤医院 HE 团队为了评估用多基因标记为可手术三阴性乳腺癌症患者量身定制个性化辅助治疗的可行性, 于 2016-01-03—2023-07-17, 在中国的 7 个癌症中心进行了一项随机、多中心、开放标签、3 期临床试验, 招募了 18~70 岁早期三阴性乳腺癌确诊手术后的女性患者。在用综合特征进行风险分层后, 高危患者被随机(1:1)接受强化辅助治疗, 包括 4 个周期的多西他赛、表柔比星和环磷酰胺, 然后是 4 个周期的吉西他滨和顺铂(A 组; $n=166$), 或接受 4 个周期表柔比星和环磷酰胺的标准治疗, 然后是 4 个周期的多西他赛(B 组; $n=170$); 低风险患者接受了与 B 组相同的辅助化疗(C 组; $n=168$)。主要终点是 A 组和 B 组的无病生存期。次要终点包括 C 组和 B 组的无病生存率、无复发生存率、总生存率和安全性。

在纳入的 504 例患者中, 有 498 例接受了研究治疗。在 45.1 个月的中位随访中, A 组和 B 组患者的 3 年无病生存率分别为 90.9% 和 80.6% [风险比为 0.51, 95% 置信区间 (confidence interval, CI) = 0.28 ~ 0.95, $P < 0.05$], 3 年无复发生存率分别为 92.6% 和 83.2% (风险比为 0.50, 95% CI = 0.25 ~ 0.98, $P < 0.05$), 3 年总生存率分别为 98.2% 和 91.3% (风险比为 0.58, 95% CI = 0.22 ~ 1.54, $P > 0.05$)。在相同化疗方案下, B 组和 C 组的 3 年无病生存率分别为 90.1% 和 80.6% (风险比为 0.57, 95% CI = 0.33 ~ 0.98, $P < 0.05$), 4 年无复发生存率分别为 94.5% 和 83.2%, 5 年总生存率分别为 100.0% 和 91.3%。A、B 和 C 组 3~4 级治疗相关不良事件的发生率分别为 64% (105 例/163 例)、51% (86 例/169 例) 和 54% (90 例/166 例)。没有发生与治疗相关的死亡。

该研究提示: 多基因标记显示为可手术的三阴性乳腺癌症患者量身定制辅助化疗的潜力; 将吉西他滨和顺铂纳入基于蒽环类/紫杉烷类药物的强化治疗方案可以显著提高患者的无病生存率, 且药物不良反应可控。

(戴荣源 摘录)