

药物临床试验中专业组药物管理的质控问题及处理对策

马丽平 王铁军 李语玲

(上海市东方医院 上海 200120)

摘要:目的 探讨药物质控员发现的问题及应对方法,梳理出质控的关键时间节点,为不具备成立 GCP 中心药房的临床药物试验机构提供参考。方法 遵循质控的依据和方法,在 2017 年 12 月至 2020 年 5 月期间,药物质控员参与专业组药物管理(卫星药房)46 个项目的 200 余次质控,归纳分析发现的问题及应对方法,不断持续改进,梳理出 7 个常规的质控时间节点和增加质控时间的 7 种情形。结果 卫星药房未发生影响到药物试验的真实性与可靠性的重大偏离,未发生影响受试者的安全与权益的重大偏离,基本满足了临床试验的需求。结论 药物质控员从卫星药房的常规质控工作中梳理出的质控要点和难点,以及关键时间节点,依照关键时间节点开展质控,提高了质控效率和质量。

[关键词] 药物临床试验;质控;时间节点;药物管理;临床药师

Quality control problems and countermeasures of professional group drug management in drug clinical trials

Ma Liping, Wang Tiejun, Li Yuling (Shanghai Oriental Hospital, Shanghai 200120)

[Abstract] The clinical trial drugs in the branch area of our hospital are managed by the medical staff of professional departments, which is called satellite pharmacy. The full-time drug administrator of GCP central pharmacy basically guarantees the requirements of clinical trials, but the quality control time is more. The requirements of SOP for three-level quality control in most organizations are mostly limited to its content, and the requirements for quality control time node are not detailed enough. From December 2017 to May 2020, we summarized 46 projects and more than 200 times of quality control process of satellite pharmacy in our hospital, summarized the problems and their countermeasures found in the seven links of quality control and sorted out the key time nodes of quality control, and provided reference for clinical drug testing institutions without the establishment of GCP central pharmacy.

[Key words] Drug clinical trial; Quality control; Time node; Drug management; Clinical pharmacist

目前药物临床试验机构药物管理可分为中心药房管药和专业组管药两种模式,其各有利弊,国内机构经过多年的摸索和探讨,逐渐倾向于中心药房管理的模式^[1]。中心药房管药的模式已得到广泛的认同与推广,而对于项目较少的机构或急救类的药物试验项目,多采用专业组管药的模式。

我院试验药物管理采取中心药房管药和专业组管药(卫星药房)两种模式。后者的组织架构为:授权科室的医生或护士作为该项目的药物管理员,由机构办公室中心药房的专职药师担任药物质控员进行全程质控,该模式适用于需紧急用药的药物试验项目或试验项目数量较少或未配备专用药房和专职药学人员的试验机构。

新药临床研究程序繁琐,在专业组管药模式中,兼职药物管理的医护人员身兼数职,导致研究者执行研究方案的依从性不高^[2]。我院卫星药房实际工作状态是:科室的医生或护士作为该项目的药物管理员,由该项目的 CRC(第三方的临床机构管理组织 SMO 公司派驻医院的临床协调员)深入跟踪,提醒医生、护士履行药物管理员的职责。

结合我国现阶段的相关法规和指导原则,我们的质控内容包括:药物管理人员培训、药物文件管理、药物相关设备管理、以及试验药物的接收至返还的过程管理。我们梳理出药物质控的关键时间节点,在节点时机、抓住容易发生偏离的环节开展质控,可提高试验质量,缩短试验申报时间。

1 质控的相关依据

我院药物相关表格的采用规则是:国际多中心的项目采用申办方提供的表格填写;国内申办方的项目采用我院编制 SOP 中的表格填写。

我们以《药物临床试验数据现场核查要点》(2015 年第 228 号公告)、《药物临床试验机构资格认定检查细则》、《药物临床试验质量管理规范》(2020)为原则^[3],以临床研究药品中心化管理现场评估标准为参照^[4],开展质控。以上法规和操作标准更注重研究实施过程中的监督与跟踪管理^[5]。

2 质控的方法

2.1 重视培训

培训是质控工作的前提,重视项目启动前的沟通。培训方式有:组

织新授权的人员到中心药房实地培训;督查项目 CRA 的培训是否充分;新法规的培训;建立微信群,对质控中发现的共性问题、重大问题再次培训。

2.2 在项目过程中质控,发现问题、持续改进。

过程中质控的模式可以及早发现错误、弥补错误,不拖延试验结束上报的时间^[6]。

在项目伦理会议前,我院缺少专业药师参与药物相关的专项审查(于文惠等人的探索实践是:药师伦理会议前审查方案设计、包装标签、药检报告等^[7])。所以,项目启动前,药物质控员首先对项目方案、操作规程设计的合理性、可操作性进行把关(试验方案制订的好坏是药物临床试验是否能取得成功的决定性因素^[7])。我们在审核项目的方案设计、优化表格环节,用时较多。然后对存储场所、设备性能、人员操作设备的技能等检查合格后,才同意申办方寄送药物。

其次,在项目进行中,药物质控员依据项目进展中的 7 个关键时间节点,关注卫星药房实际操作的规范性、原始文件记录与管理的规范性。药品试验档案则是记录药品临床试验全过程的真实记录和第一手资料,也是国家药品监督管理部门进行审批的关键依据,是我国医药事业的发展所必需的条件,也具有重要的作用^[8]。

再次,针对卫星药房存放药物和文件的场所只能设置在科室的现状,药物质控员帮助被授权人员建立档案泄密、试验药物丢失的防范意识,并增加 7 种特殊情形的质控时间节点。未上市的药物实物中,包涵着申办方的多项技术。药物档案包括药物的处方、制作方法及工艺、试验数据等;受试者档案包括患者的个人信息、病情等,医学伦理学要求对患者的病情应严格保密。上述两个方面均需要严格的保密,以防损害新药申办者的利益和受试者的权益^[9]。

对质控中发现的问题,书面反馈给项目负责人,并提出限期整改要求,然后跟踪检查整改情况;对于项目执行过程中出现的质控否决项的问题,要求立即终止试验,按照规定进行处理^[1]。我们将项目的偏离风险点编制、并持续更新《CRA/CRC 须知》(以下简称《须知》),再培训;并对质控中发现的问题及对策进行总结,梳理出质控的关键时间节点,逐步实现了对所有项目的全过程依照关键时间节点开展质控。

3. 结果

总结质控中发现问题、对策及关键时间节点，见表 1。

表2 质控环节中发现问题、对策及分析

| 内容 | 发现的问题 | 对策 | 发生偏离或干预事件 | 质控时间节点 |
|-------------------------------------|--|---|-----------------|------------------------------------|
| 方案设计、优化表格 | 在国际多中心的项目中多见：双盲药物二次包装后产生药包号，实物标签上的药包号与质检报告中的信息不一致；回收基础药品（指申办方提供的、试验药物以外的、已上市的品种）时，不要求记录剩余量刻度，如：舒利迭（沙美特罗替卡松粉吸入剂）仅以受试者日记卡的记录计算依从性；药物返还给申办方的表格，不体现出单品种总数量，药物或包装丢失不易被发现。 | 在药物表格中添加所缺内容；完善质检报告说明；完善药物返还表。 | 暂停新入组 1 次 | 启动前 |
| | 双盲试验的随机系统设计不严谨，若发生违反逻辑的操作，系统无相关提醒。 | 设计信息核对表（受试者编号、用药周期、药物品种及剂量等），以供随机后、发药前核对。 | 随机错误造成的发药偏离 1 次 | 第一次发药、回收后 |
| | 申办方将试验药物的名称、规格等标签黏贴覆盖在基础药品外包装上，易发药错误；试验药物延长有效期的相关文件不齐全、标签上的旧效期信息被覆盖。 | 完善到《须知》中 | 暂停新入组 1 次 | 药物第一次入库后 |
| | IV 期口服药物的项目未设计受试者日记卡，仅以剩余药品数量计算依从性；项目要求将受试者使用剩余的药物访视时清点、再发放，对温度敏感的药品易发生形状改变，且依从性计算容易有误。 | 要求项目组设计日记卡；要求二次发放药物的项目调整方案。 | | 启动前 |
| 有保持药物质量、保证受试者安全的意识 | 注射剂配置表中缺少冲配过程中销毁包装或药液的内容。 | 要求完善表格 | | 启动前 |
| | 机构的药物表格与个别项目的药物号、批号、回收情况匹配度不够。 | 建议机构调整表格，以契合项目的实际情况。 | 填写的批号笔误较多 | 启动前 |
| | 《药典》已将常温、室温、密闭保存的最新温度范围已更新为 10-30°，而非 2-30°。 | 及时培训更新的法规知识 | | 启动前 |
| 药物及包装摆放合理 | 收货时，未核对途中的温度数据与该药物的要求是否一致；发药前不查看温度；漏报超温偏离。 | 完善到《须知》中 | | 药物第一次入库后；不定期安全与温度专项检查。 |
| | 药物摆放不规范；从受试者处回收药物时，未仔细观察药物性状变化。 | 完善到《须知》中 | | 药物第一次入库后；第一次发药并回收后； |
| | 温度设备未及时校准；冰箱移动后制冷异常；人员操作设备不熟练；药物效期管理不规范；冰箱性能不稳定；温度计超温报警的提示不明显。 | 指定设备品牌与型号；考查人员操作设备的技能。 | 药物报损 2 次 | 启动前；每季度的设备校准日期、药物效期检查；储药冰箱移动前后的检查； |
| 发放、回收、返还过程操作规范 | 相同名称、不同规格的药物未按区域摆放；未按药包号的排列规则摆放；隔离药物未明显标识；效期不同的药物未明显标识。 | 到中心药房实地培训 | | 药物第一次入库后；每季度的设备校准日期、药物效期检查； |
| | 从受试者处回收的药物及包装未标识、摆放无规律。 | 到中心药房实地培训 | | 第一次发药并回收后； |
| | 平时不查看记录温度，手动温度表补登记痕迹明显。 | 反馈给项目组 | | 不定期安全与温度专项检查； |
| 原始文件的记录与管理规范 | 开放性的项目未按药物编号的顺序发药，使得清点、统计困难。 | 到中心药房实地培训 | | 药物第一次入库后； |
| | 双人核对制度执行不规范，未发现随机、发药错误。 | 培训所有人员 | 暂停新入组 1 次 | 第一次发药并回收后； |
| | CRA（监查员）对回收药物及包装清点不准确；返还申办方的表格填写不准确；CRA 未发现病历、处方、回收表中记录的内容不一致。 | 填写返还前的盘点表格 | | 每一次的药物返还至申办方前； |
| 有物资安全防范意识 | 物资交接快递单容易丢失；用反面作废的纸张作为原始文件；把未签字的打印件作为原始文件。 | 培训所有人员 | | 项目结题时 |
| | 未规范修改；修改时间常有逻辑性错误；批号更新时、批号由多个数字组成时，容易登记错误。 | 重点质控有修改痕迹处数据的一致性与逻辑合理性 | | 项目结题时 |
| | 发药正确，登记有误；有实际操作，未登记。 | 要求填写月盘点表 | | 每次质控时 |
| 对存放药物、回收包装及资料的冰箱、文件柜、门窗随时上锁的安全意识不强。 | 冰箱、文件柜等被迫摆放在无关人员经常出现的场所（病区走廊） | 应有监控设施 | 药物报损 1 次 | 启动前 |
| | | 培训所有人员 | 回收空包装丢失 1 次 | 节假日前的安全检查；不定期安全与温度专项检查； |

我们梳理出常规情况下,每个项目应质控的时间节点有7个,分别是:项目启动前;第一次寄送药物前;药物第一次入库后;第一次发药并回收后;每一次的药物返还至申办方前;每季度的设备校准日期、药物效期检查;项目结题时。

增加质控时间节点的情形有7种:节假日前的安全检查;不定期安全与温度专项检查;储药冰箱移动前后的检查;入组人次较多项目的多次检查;研究人员或CRC人员经验不足或人员更替前后的检查;第三方稽查前的检查;特殊事件后的专项检查。

4. 分析

表2 三个周期的项目数量及质控情况

| | 第1个时间周期 | 第2个时间周期 | 第3个时间周期 |
|---------------|---------|---------|---------|
| 进行的项目数量(个) | 13 | 19 | 27 |
| 质控频率(次) | 95 | 75 | 65 |
| 发现的偏离与干预事件(个) | 4 | 3 | 2 |

可见,第3周期在项目数量增加、质控次数下降的情况下,发生偏离的数量明显下降,体现出把握质控关键时间节点实施质控,提升试验质量的效果;而且,在过程中质控,实现了每个项目的药物管理资料,在药物最后一次返还申办方时,即达到核查标准,体现出质控管理的效率。

5. 讨论

目前,国内的卫星药房一般是把医生或护士授权为药物管理员,项目进行过程中,可能存在管理的缺陷和不足。相对于中心药房,GCP机构需投入更多的人力成本用于卫星药房的药物质控。多数机构对三级药物管理质控的要求仅关注其内容,对质控时间节点的要求并没有统一认识。我们从卫星药房的常规质控工作中梳理出的质控要点和难点,以及关键时间节点,提高了质控的效率和质量,进一步减少了偏离事件的发生,可为不具备成立GCP中心药房的临床药物试验机构提供参考。

参考文献:

[1] 陆明莹,张田香,张彩霞,等.药品临床试验机构在医院临床试验中的管理职能探讨[J].中国临床药理学杂志,2013,29(04):311-313.
[2] 汪朝晖,杨忠奇,杜彦萍,等.谈药品临床试验中研究者依从

性的管理[J].江西中医学院学报,2009,21(01):20-22.
[3] 谢江川,郭薇,谢林利,等.浅谈临床试验中药品管理要点及注意事项[J].中国药房,2019,30(21):2894-2898.
[4] 中关村玖泰药品临床试验技术创新联盟筹备成立大会暨2014年第一届药品临床试验学术大会成功召开[J].中国新药杂志,2014,23(06):697.
[5] 曹丽亚,郭薇,谢林利,等.药品临床试验机构对临床试验项目质量控制工作的实践与思考[J].中国药师,2020,23(04):713-715.
[6] 王白璐.药物临床试验质量管理评价研究[D].济南:山东大学,2012.
[7] 于文惠,梁雁,崔一民,等.基于GCP药房的药物临床试验质量管理[A].中国新药杂志,2019,28(03):314-318.
[8] 韩珊珊,钟绍金,邱英麒.GCP药房试验药品管理模式介绍[J].药学服务与研究,2018,18(03):225-228.
[9] 常晓霁.药物临床试验档案的特点分析及管理体会[B].世界最新医学信息文摘,2015(68):133-133.

4.1 2017年12月至2020年5月的共30个月份中,我们对46个项目进行了235余次质控,平均每个项目质控5次。46个项目经历了多次、来自各方的稽查、QC、QA,满足了GCP的要求。我院卫星药房未发生影响到药物试验的真实性与可靠性的重大偏离,未发生影响受试者的安全与权益的重大偏离。可见,高频次的质控是卫星药房不足之处的有效补充。

4.2 现以10个月份为1个时间周期,将上述时间段平均划分为3个时间周期。现将不同周期的项目数量、质控情况罗列,见表2。