

新型冠状病毒肺炎疫情防控常态化下临床试验用药品规范化应用的策略与实践

黄冰琳^a, 郭锦华^a, 郑佳冰^b, 方令平^a, 陈新峰^a, 刘茂柏^{a*} (福建医科大学附属协和医院, a.药学部, b.科教处, 福州 350001)

摘要: 目的 分析福建医科大学附属协和医院在新型冠状病毒肺炎疫情防控常态化下临床试验用药品应用情况, 优化管理策略, 为其他药物临床试验机构提供参考。方法 对试验用药品全流程中的关键环节和存在问题进行探讨分析, 制定疫情相关防控措施并优化流程, 对比优化前后 1 年间的试验用药品应用情况、差错事件数和工作效率。结果 影响试验用药品应用的主要因素是人员、环境、流程, 通过明确职责、加强培训和健全制度进行了流程优化。优化后 2020 年药物临床试验药房承担 160 项临床试验的药品管理工作, 涉及随访受试者总数 897 名, 负责应用 259 种临床试验用药品, 工作量与 2019 年(128 项)相比增长显著, 工作服务能力有效提高, 药品相关的差错事件发生频次显著下降($P<0.01$), 获得了研究者、申办方、监管部门等的高度认可。结论 新型冠状病毒肺炎疫情防控常态化下临床试验用药品应用造成持续影响, 专人专职采用优化后的流程使疫情下试验用药品的应用更为规范, 可保障受试者的用药安全, 提高药物临床试验质量。

关键词: 临床试验用药品; 药物临床试验药房; 新型冠状病毒肺炎疫情防控

中图分类号: R954 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)11-1489-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.11.015

引用本文: 黄冰琳, 郭锦华, 郑佳冰, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情防控常态化下临床试验用药品规范化应用的策略与实践[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(11): 1489-1494.

Strategies and Practice of Standardized Application of Investigational Products Under the Normalization of Corona Virus Disease 2019 Epidemic Prevention and Control

HUANG Binglin^a, GUO Jinhua^a, ZHENG Jiabing^b, FANG Lingping^a, CHEN Xinfeng^a, LIU Maobai^{a*} (Fujian Medical University Union Hospital, a. Department of Pharmacy, b. Department of Science and Education, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the application of investigational products in Fujian Medical University Union Hospital under the normalization of corona virus disease 2019(COVID-19) prevention and control, to optimize existing management strategies and to provide reference for other clinical drug trial institutions. **METHODS** The key links and existing problems in the overall process of investigational product application were discussed and analyzed, formulating epidemic prevention and control measures and optimizing procedures. The application of investigational products, number of error events and work efficiency were compared in one year before and after optimization. **RESULTS** The main factors affecting the application of investigational products were personal, environmental and procedural factors. Process optimization was carried out by clarifying responsibilities, strengthening training and perfecting guidelines. After the optimization, drug clinical trial pharmacy became responsible for the drug management of 160 clinical trials in 2020, involving a total of 897 follow-up subjects, and responsible for the application of 259 kinds of investigational products. Compared with the 128 items in 2019, the work capacity continued to increase, and drug-related error events were significantly decreased($P<0.01$), and work service efficiency had been effectively improved. These have received high praise from investigators, sponsors and the government regulator. **CONCLUSION** The COVID-19 epidemic has not had a lasting impact on the application of investigational products. The optimized procedures are used by dedicated personnel to standardize the use of investigational products under the epidemic situation, which can ensure the drug use safety on subjects and improve the quality of clinical trials.

KEYWORDS: investigational products; drug clinical trial pharmacy; COVID-19 epidemic prevention and control

新药研发是医药创新的核心, 药物临床试验是确认新药有效性和安全性的关键环节。试验用药品是指用于临床试验的试验药物、对照药品, 包括临床试验中用于与试验药物参比对照的其他

作者简介: 黄冰琳, 女, 硕士, 主管药师
liumb0591@sina.com

E-mail: hbl1256@qq.com

*通信作者: 刘茂柏, 男, 硕士, 主任药师

E-mail:

研究药物、已上市药品或者安慰剂^[1]。试验用药品的规范应用是临床试验的核心，与新药研发的成败及受试者用药安全息息相关。国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会 2019 年 11 月 29 日发布的《药物临床试验机构管理规定》明确要求药物临床试验机构应当具有与药物临床试验相适应的独立的临床试验用药房^[2]，2020 年 4 月 28 日发布的《药物临床试验质量管理规范》要求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，2018 年美国医院药剂师学会颁布《临床试验药品管理指南》^[3]提出管理临床试验用药品的标准方法，中心化集中管理模式已成为必然趋势。

自 2019 年 12 月新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)疫情暴发以来，我国疫情防控处于常态化状态，依旧面临疫情多点暴发的风险，已经影响到临床试验的顺利实施^[4]。目前关于疫情期间的临床试验用药品规范化应用的报道较少，有必要探索既能满足临床试验监管要求，又能尽量减少疫情对最终试验数据统计分析造成影响的管理策略。福建医科大学附属协和医院于 2012 年成立了临床试验药房，在前期通过集中管理模式保证试验用药品的规范使用^[5]，但如何在该模式下避免人员流动和聚集，尽量满足受试者用药需求的策略仍未完全阐明^[6-7]。本研究通过对疫情暴发前后笔者所在医院临床试验用药品应用情

况进行调查分析，优化全流程管理策略，旨在为其他药物临床试验机构提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集福建医科大学附属协和医院 2019 年 1 月—2020 年 12 月临床试验药房承接的所有临床试验项目的相关数据，统计涉及的临床试验用药品应用情况和管理记录。

1.2 方法

对试验全流程中的关键环节和风险因素进行探讨分析并绘制鱼骨图，根据福建省重大突发公共卫生事件一级响应要求和重大突发公共卫生事件(传染性疾病预防)一级响应下临床试验管理共识^[4]制定相关防控措施，绘制、完善并实施优化后的工作流程。按流程优化前后，分为对照组(2019 年度)和试验组(2020 年度)，比较临床试验项目承接情况、试验用药品应用情况、差错发生次数等指标。

1.3 统计学处理

使用 Microsoft Excel 2010 及 SPSS 24.0 软件进行数据录入和分析。计数资料用例数和百分比表示，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，分别采用 χ^2 检验和 t 检验分析差异性， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 试验用药品应用不规范影响因素分析

影响因素主要有人员、环境、流程等 3 方面原因，具体见图 1。针对以上原因，临床试验药房

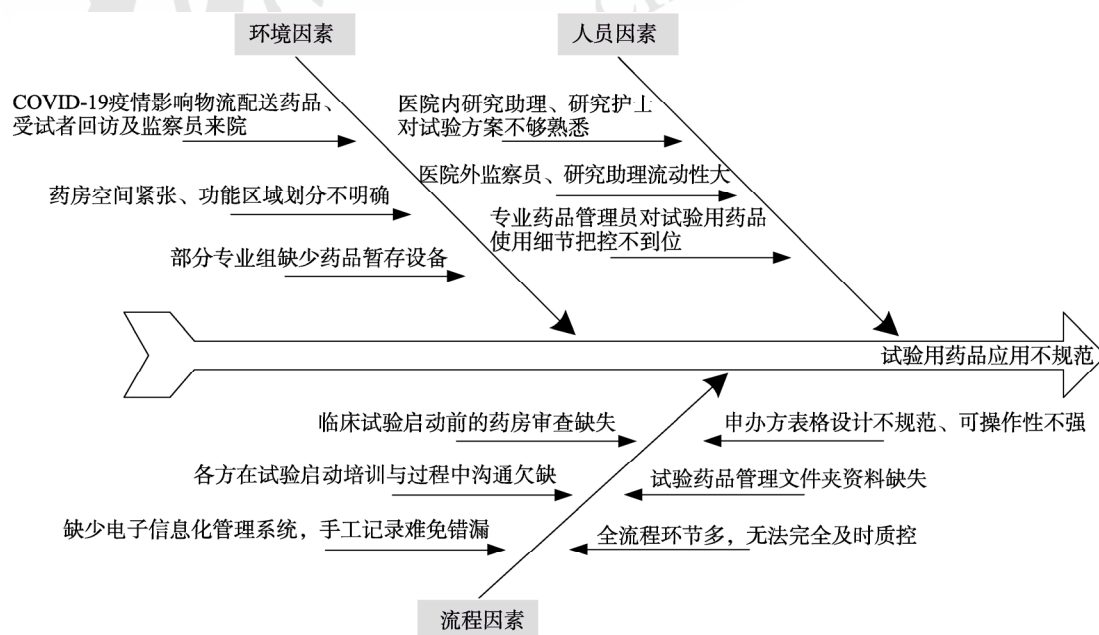


图 1 试验用药品应用不规范鱼骨图

Fig. 1 Fish bone diagram of non-standard application of the investigational products

管理人员分别采用明确职责、加强培训和监管、改善流程、健全相关制度等方式对现行的集中管理策略进行了改进。

2.2 临床试验药房工作流程优化及疫情防控措施

2.2.1 试验用药品应用流程优化

配合当前 COVID-19 疫情防控工作,保障受试者、药物临床试验从业人员的健康安全及临床试验的顺利进行,撰写了临床试验药房应对重大突发公共卫生事件一级响应下的试验用药品管理工作建议,更新并细化疫情期间试验用药品应用流程,见图 2。

2.2.2 临床试验药房日常管理

明确药房各功能

区域,在药房门外走廊设置缓冲区,相关工作人员做好防护措施,遵守医院各项消毒制度管理要求,安排专职人员每个工作日进行必需的清洁消毒工作,见图 3。

2.2.3 物资接收要求

①物流配送人员提供 48 h 内新冠病毒核酸检测阴性报告。②涉及进口或国内中高风险地区试验用药品的项目提供消毒证明、核酸检测证明和追溯凭证(若有)。③药房管理人员在缓冲区内查验物流人员及待接收物资相关防疫资料,并对包裹外包装进行消毒后再进行接收操作。

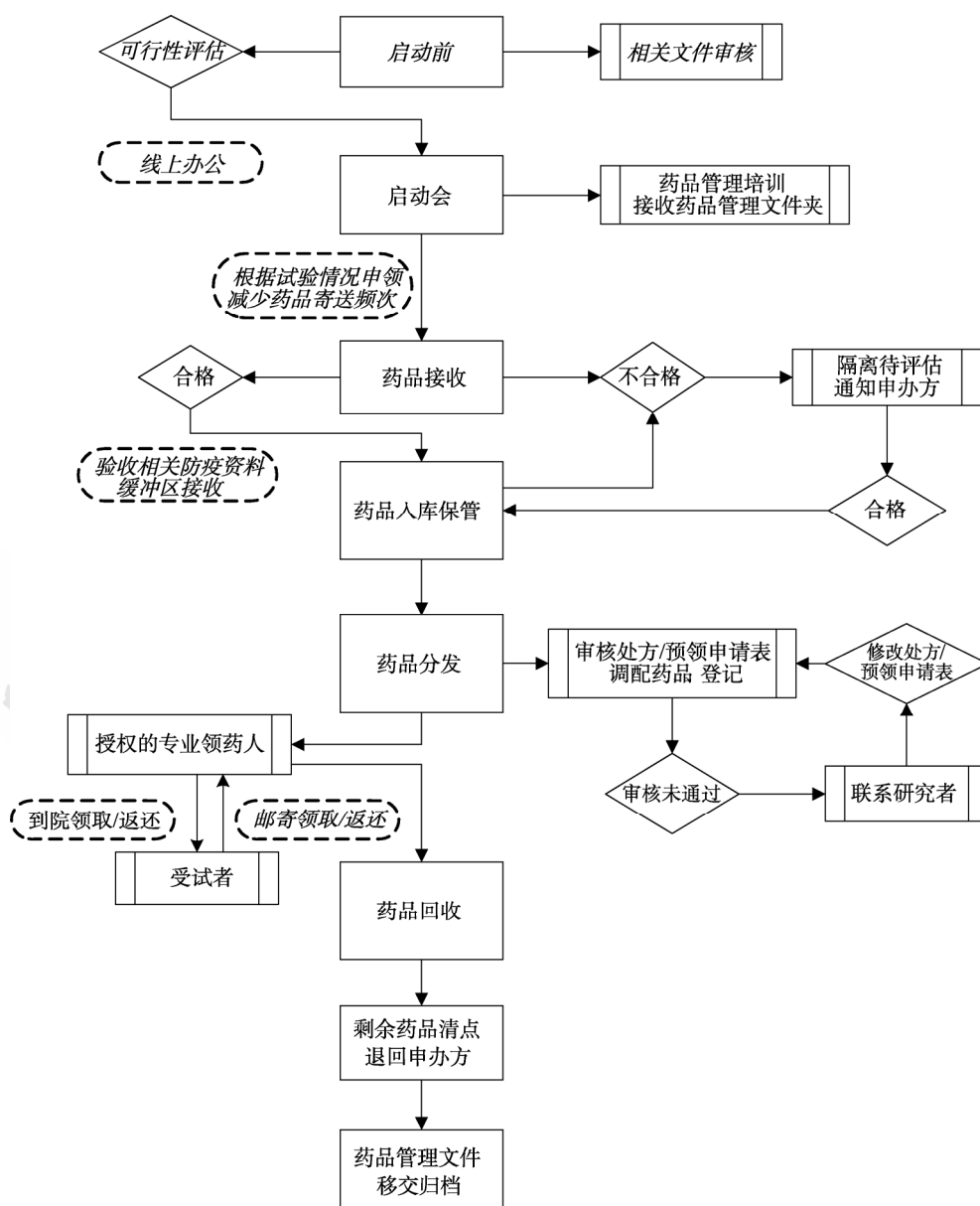


图 2 临床试验用药品应用流程
斜体字为新增流程。

Fig. 2 Procedures for the application of investigational products
Part in *italics* was the new process.

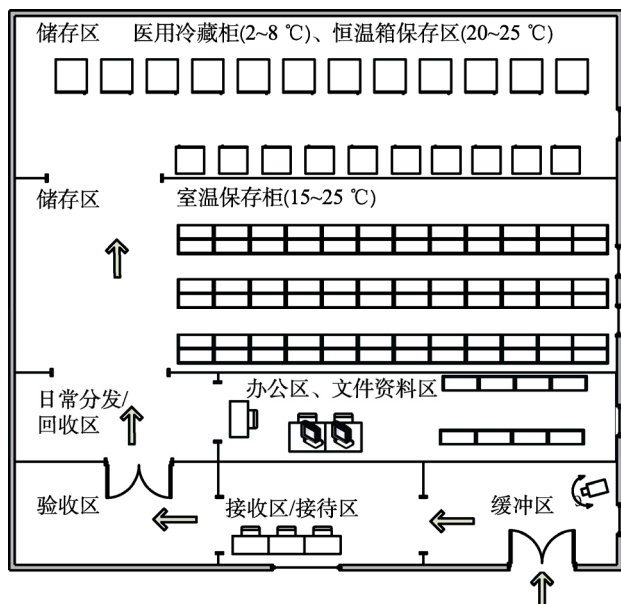


图3 临床试验药房分区示意图

Fig. 3 Schematic diagram of clinical trial pharmacy

2.2.4 人员来访要求 ①实行分时段预约来访,避免人员聚集,监察员等外院人员来访需经过本院临床试验机构审核同意。②来访人员佩戴医用口罩,进入药房前需当场测定体温并做好手卫生,登记来访信息和体温状况,征得药房管理人员同意后开展工作。

2.2.5 邮寄药品流程 ①经过研究者和申办者同意,对于无法来院访视的受试者采用“邮寄药品”的发药方式。因为疫情导致受试者随访方式改变以及发生的方案违背,均需研究者按照临床试验流程递交报告至医院伦理委员会和临床试验机构办公室进行备案。②试验用药品的寄送原则上采用冷链物流运送,考虑到实际情况,也可以采用普通快递随箱配备校准期内的温度计的方式。③确认受试者签收的药品无超温或经超温评估可用后,嘱咐受试者使用药品并封存上次发放的剩余药物。④剩余药品待来院访视时一并回收。若后续无来院访视,可采用邮寄方式寄回。⑤做好相关原始记录,保留并存档寄送药品的相关资料,包括药品交接单、物流单、温度记录等。

2.3 流程优化前后临床试验相关工作情况

2.3.1 临床试验项目承接情况 笔者所在医院临床试验药房配备2名专职药品管理员,通过优化流程显著提升了服务能力,保证了临床试验的顺利实施,见表1。2020年度临床试验药房新增53项临床试验的药品管理工作,以Ⅱ期、Ⅲ期为主,各专业中开展药物临床试验较多的有血液科64项

表1 临床试验药房服务能力情况表

Tab. 1 Clinical trial pharmacy service capacity table

年度	服务临床专业数量	承担临床试验数量	接待监察/稽查入次数	处方数量
2019年	12	128	653	1 101
2020年	15	160	654	1 376

(40.0%)、肿瘤内科48项(30.0%),同比2019年度新增47项,呈现持续增长态势。2020年涉及随访受试者总数897名,其中肿瘤内科313名(34.9%),血液科207名(23.1%),共有4个项目邮寄药品10人次。疫情期间无受试者及医务人员感染。

2.3.2 试验用药品应用情况 2020年度临床试验药房接收药品747次,分发药品次数为3 441次,储存的试验用药品品种为259种,同比2019年度接收药品677次,分发次数2 753次,储存215种分别增长10.3%,25.0%,20.5%。259个品种中进口药品116种(44.8%),口服药113种(43.6%)。试验用药品储存情况见表2,药品相关差错情况见表3。

表2 试验用药品储存情况

Tab. 2 Storage of the investigational products

储存位置(温度范围)	对照组品种数	试验组品种数
医用冷藏箱(2~8 °C)	69(32.1)	96(37.1)
室温药品柜(15~25 °C)	143(66.5)	160(61.8)
医用恒温箱(20~25 °C)	3(1.4)	3(1.1)

表3 试验用药品相关差错情况

Tab. 3 Errors related to investigational products

差错类别	对照组	试验组
处方差错/次(%)	17(24.3)	10(28.6)
调配差错/次(%)	4(5.7)	0(0.0)
记录不规范、错漏/次(%)	27(38.6)	15(42.9)
药品转运途中无温控措施/次(%)	9(12.9)	4(11.4)
药品存储条件不符合要求/次(%)	8(11.4)	4(11.4)
药品发放和回收数量不一致/次(%)	5(7.1)	2(5.7)
差错数总计/次(%)	70(100.0)	35(100.0) ¹⁾
总项目数/项	128	160

注:与对照组相比,¹⁾P<0.01。

Note: Compared with the control group, ¹⁾P<0.01.

2.3.3 试验用药品应用过程中的典型问题 在本中心的实践中,发现问题的阶段多为启动前的审核评估时期,最常见的问题是试验用药品包装与标识设计不合规。例如:①基础治疗药物未标明仅用于临床试验;②外包装未标明试验用药物的名称,仅以某某临床研究用药代替;③双盲试验中,应保持盲态的试验药物包装上名称为某药而

非某药/安慰剂；④同一申办方使用同一品种的研究药物开展不同的临床试验，却未在外包装标注不同的方案编号；⑤试验用药品包装标签上的储存温度、运输条件与研究者手册、试验方案中不一致。

临床试验药房管理人员根据 2020 版《药物临床试验质量管理规范》第八条、第十一条、第二十一条、第四十四条、第四十五条、第四十七条及第五十条中对试验用药品的制备、供给、使用和管理的规定，及时反馈申办方整改解决问题，避免影响后续试验开展。

3 讨论

3.1 临床试验用药品的规范应用

试验用药品的应用是临床试验中最重要的环节之一，试验用药品的规范化应用贯穿于临床试验的整个过程。本研究所在的医疗机构为综合性三甲公立医院，目前开展药物临床试验的专业已达 24 个，涉及的试验用药品品种丰富。临床试验药房药品管理人员通过提前沟通，在临床研究筛点或者立项阶段介入，将工作前置化，为临床试验项目启动后的顺利开展奠定坚实基础。对不同试验方案采用院方统一的药品记录表格，优化流程，提高工作效率。对方案偏离或违背事件及时汇报机构办和申办方，加强与研究助理的沟通，提供用药指导。对于用药方案复杂的临床试验，对研究护士或研究助理进行培训，并协助制作相关服药指导，分发给受试者。临床试验药房实行专库存放、专锁保管、专人管理、专册登记、专用处方管理，配备加锁药品储存柜、避光、冷藏、防潮、温控报警、防盗等设施及网络系统，定期进行调试，通过设定 3 个温控储存区间可以满足目前药品储藏需求。从笔者所在医院实践情况来看，药物临床试验药房专人专职集中管理模式具有显著优势，临床试验过程中存在的试验用药品应用相关问题基本能获得合理的解决。

3.2 COVID-19 疫情对临床试验药品应用的影响

医疗机构人流量大，易发生院内感染。临床试验在疫情期间，面临着项目进度推迟，尤其是疫情防控措施导致的受试者访视和用药受限等问题，无疑给临床试验的开展和试验用药品的应用带来巨大挑战。现有的研究多为观察短期内疫情对某个临床专业的影响，或从机构角度介绍疫情下的管理策略^[6-8]。本研究从药品管理全流程出发，

通过对比疫情暴发前后 1 年的相关数据，发现疫情未对本机构的临床试验用药品管理造成持续影响，这离不开本机构合理优化试验用药品应用流程的努力，也与本机构所处地区在此期间未发生大规模本土疫情有关。即使受 COVID-19 疫情的影响，2020 年度医院开展的药物临床试验项目仍然不断增长，日常工作量持续增多。可能的原因有：①药物临床试验周期较长，项目总数不断累积上升；②虽然疫情下药房人员针对项目实际入组情况进行药品申领的人工干预，但由于多数临床研究采用中央随机化系统控制药品库存和发放，对药品的供应数量更为精确，增加了供应的频率，导致临床试验药房的药品接收次数增加；③试验用药品应用相关工作繁琐，对研究助理进行药物规范化应用培训有利于减轻工作负担。疫情常态化防控后，各专业在研究助理的协助下，受试者入组人数不断增加。

3.3 试验用药品相关差错分析

2020 年差错发生总次数比 2019 减少，差错类型与其他机构类似^[9]。有研究表明^[10]，通过应用品管圈等管理学方法可以改善以上情况。药品相关记录问题发生率最高，根源在于目前笔者所在医院试验用药品应用过程中仍使用手写处方和人工记录模式，尚未在医院信息系统中进行信息化管理，存在差错风险。突发公共卫生事件背景下信息化管理的优势更为明显，采用信息化手段如网络会议，可以提高工作效率，同时降低传播风险^[11]；通过应用临床试验医院信息系统或者临床试验静脉用药调配中心可以实现电子化溯源^[12-13]。目前国内外已有机构进行相关实践^[14-19]，这将是本机构未来对试验用药品应用流程改进和发展的方向之一。

综上，本研究结果提示，COVID-19 疫情未对该院临床试验用药品应用造成持续影响，专人专职采用优化后的流程使疫情常态化防控背景下试验用药品的应用更为规范，为突发公共卫生事件下试验用药品的规范应用提供了借鉴和参考，可保障受试者的用药安全，提高药物临床试验质量，确保试验结果的科学性、可靠性。

REFERENCES

- [1] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 2020 年第 57 号关于发布药物临床试验质量管理规范的公告[EB/OL]. (2020-04-23) [2021-11-07]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm.

- [2] 国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会. 2019 年第 101 号关于发布药物临床试验机构管理规定的公告[EB/OL]. (2019-11-29) [2021-11-07]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5496785.htm.
- [3] KAY S C, LUKE D G, TAMER H R. ASHP guidelines for the management of investigational drug products[J]. Am J Health Syst Pharm, 2018, 75(8): 561-573.
- [4] 中国临床研究能力提升与受试者保护高峰论坛工作委员会. 重大突发公共卫生事件(传染病)一级响应下临床试验管理共识(2.0 版)[EB/OL]. (2020-02-02) [2021-10-07]. https://www.sohu.com/a/375968755_756690.
- [5] LIU T, WANG Y, DENG L T, et al. Construction of management model of clinical trial drugs in our hospital[J]. China Pharm(中国药房), 2015, 26(34): 4766-4769.
- [6] TAN Y H, LIU S H, YANG H, et al. Management of anti-cancer drugs in clinical trials during the epidemic of COVID-19[J]. J Mod Oncol(肿瘤药理学), 2020, 10(z1): 16-21.
- [7] LI D, LIU X H, LU D Q, et al. Analysis of follow-up for subjects of anti-cancer clinical trials under COVID-19[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2021, 30(12): 1099-1102.
- [8] JIA Y, CAI Y, LIANG B, et al. Guidance for central pharmacy management of clinical drug research institutions based on grade I response to major public health emergencies[J]. Chin J New Drugs, 2020, 29(7): 762-765.
- [9] PENG Z, WANG C W, CHEN Y, et al. Problems and countermeasures for data verification of drug clinical trial[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2018, 38(20): 2174-2178, 2184.
- [10] WANG L L, LIU H, WANG J. Application of quality control circle on reducing the inner error of the management of clinical trial drugs[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(4): 598-602.
- [11] HUANG Y J, ZHAI Y, LIU J, et al. Practice and consideration for good clinical practice during the period of COVID-19 epidemic situation[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020(7): 777-781.
- [12] GUAN H Y, SONG D, XU J. Feasibility of application of GCP-PIVAS[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2018, 38(3): 305-308.
- [13] BLACK L, KULKARNI D. Perspectives of oncology nursing and investigational pharmacy in oncology research[J]. Semin Oncol Nurs, 2020, 36(2): 151004.
- [14] MENG X, CHEN Q L, ZHU Y J, et al. Practice of interconnection of hospital information systems in drug clinical trials[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2020, 40(5): 565-569.
- [15] XU J Q. Standardized construction and management of clinical trial centralized pharmacy in the hospital[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(23): 2978-2982.
- [16] YE W, ZHAO J, LI T P, et al. Management experience of investigational product in clinical trial[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2021, 37(13): 1714-1715.
- [17] WANG J. Analysis on the current situation of safety information report management in drug clinical trial institutions[J]. Pharm Today(今日药理学), 2021, 31(11): 870-873.
- [18] PENG P, YUAN W A, HU Y H, et al. Countermeasures for drug clinical trial management under major public health emergencies[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2021, 30(1): 35-37.
- [19] JIA Y T, CAI Y, LIANG B B, et al. Guidance for central pharmacy management of clinical drug research institutions based on grade I response to major public health emergencies[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2020, 29(7): 762-765.

收稿日期: 2021-11-10
(本文责编: 沈倩)