

临床试验中心药房信息化建设相关思考

李济忱, 王远方, 沈亮, 徐娟, 翟优, 吴明兰, 吴佳妮, 赵青威*, 刘健* (浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310003)

摘要: 目的 从浙江大学医学院附属第一医院的相关经验出发, 探讨目前药物临床试验中心药房信息化建设的现状与挑战。**方法** 回顾临床试验药物管理及信息化的发展历程, 结合笔者所在医院实践经验, 从信息化系统的框架构建到具体操作细节等方面, 介绍试验药物中心化管理方法, 并对目前遇到的问题进行总结归纳并提出未来展望。**结果** 信息化建设对于临床试验中心药房管理具有重要作用, 使其能够适应复杂的试验用药物管理需求, 达到药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)和相关法律法规的高标准、严要求。但目前信息化系统的发展仍未完善, 存在需要解决的问题。**结论** 各研究中心需要重视临床试验中心药房信息化建设, 改进和完善试验药物中心化管理方法, 引入新的技术与设备, 这对于构建符合 GCP 及药物临床试验发展趋势的试验药物管理模式具有重要意义。

关键词: 临床试验; 药物临床试验中心药房; 信息化建设

中图分类号: R952

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2023)17-2341-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223132

引用本文: 李济忱, 王远方, 沈亮, 等. 临床试验中心药房信息化建设相关思考[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(17): 2341-2345.

Thinking of Informatization Construction for Clinical Trial Centralized Pharmacy

LI Jichen, WANG Yuanfang, SHEN Liang, XU Juan, ZHAI You, WU Minglan, WU Jiani, ZHAO Qingwei*, LIU Jian* (The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the current status and challenges of informatization construction for clinical trial centralized pharmacy based on the relevant experience of The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. **METHODS** Review the development of clinical trial drug management and informatization process, along with the management experience of the hospital where the author works, and then introduce the framework and specific operation details of the informatization system when conducting centralized management method, summarize the problems encountered at present and propose future prospects. **RESULTS** Informatization construction played a significant role in the management of central pharmacies in clinical trial, enabling them to adapt to the complex management needs of investigational products and meet the high standards and strict requirements of Good Clinical Practice(GCP) and related regulations. However, the development of the current information system was still not perfect, and there were problems that need to be solved. **CONCLUSION** Each hospital needs to pay attention to the informatization construction of the central pharmacy of the clinical trial, improve and perfect the centralized management method of the investigational products, and explore modern technologies and equipments, which are of immense importance for the construction of the clinical trial pharmacy management that conforms to the development trend of drug clinical trials and GCP.

KEYWORDS: clinical trial; clinical trial centralized pharmacy; informatization construction

临床试验, 指以人体(患者或健康受试者)为对象的试验, 意在发现或验证某种试验药物的临床医学、药理学以及其他药效学作用、不良反应, 或者试验药物的吸收、分布、代谢和排泄, 以确定药物的疗效与安全性的系统性试验。临床试验在新药上市的过程中作为重要且不可或缺的步骤之一, 其质量应受到严格控制与保证。临床试验药物, 不仅指被作为新药评价的未上市药物, 还

包括作为对照药品或试验药物的已上市药品, 以及试验中要求使用的辅助药物和急救药物。临床试验药物是药物临床试验管理围绕的核心, 从生产、检验、运输、入库、日常管理, 到发放、回收、销毁等, 整个过程的管理规范与否, 对受试者的安全及试验结果的可靠性起着至关重要的作用。任何一个环节的失误都有可能带来无法挽回的损失, 甚至整个试验的失败^[1]。

基金项目: “重大新药创制” 国家科技重大专项(2020ZX09201-003)

作者简介: 李济忱, 男, 硕士, 药师 E-mail: lijichen11@zju.edu.cn
赵青威, 女, 博士, 主任药师 E-mail: qwzhao@zju.edu.cn

*通信作者: 刘健, 女, 硕士, 主任药师 E-mail: lindaliu87@

2020 年,国家药品监督管理局发布了国家药品监督管理局会同国家卫生健康委员会组织修订的新版《药物临床试验质量管理规范》,并于 2020 年 7 月 1 日起施行,其中详细规定了试验用药品的管理要点,指出了临床试验药物制备、包装、运输、保存、发放、使用以及回收应遵循的要求,强调了药物管理需要全程保留相应记录。此外,国家药品监督管理局于 2022 年 5 月发布了《临床试验用药品(试行)》附录,进一步细化了试验用药物管理在整个临床试验实施过程中所遵循的规范,对于研究中心提出了新的要求与挑战。创新药研发层出不穷,创新的临床试验方法越来越多地应用到方案设计中,使得临床试验药物管理更加多样化、具体化、个性化,极具挑战性,同时,各个环节清晰且可溯源成为临床试验药房管理需要达到的目标^[2]。利用信息化管理技术辅助试验药物管理流程,建立全过程的、动态的信息化管理流程有助于提高临床试验药物管理水平,从而为新药安全有效评价提供准确、完整、真实的数据依据^[3]。

1 不断发展的试验药物管理信息化建设

进入 21 世纪以来,医院信息化建设一直处于不断发展阶段。临床研究的管理也及时跟进了数字化的系统建设,其中包括临床研究管理平台及质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)药房系统^[2-3]。早期 GCP 药房系统的开发时,虽然系统开发人员已经意识到临床试验管理的特殊性,对于人员授权的管理比较到位,但仍未脱离医院药房的管理思维,将库存管理与统计作为了重点。随着临床试验的普及,系统开发人员更加专业化,GCP 药房系统的功能更加符合《药物临床试验质量管理规范》的要求。目前多数系统已经可以实现随机化管理,受试者信息绑定电子病历系统,处方电子化,记录返还药品的信息等一系列的功能,总体上已经能够实现贯穿药品的递送、接收、库存、发放、回收、销毁、退回等全流程闭环的信息化管理^[2-4]。同时,在建立功能完备的 GCP 药房系统基础上,如何与医院既有信息系统对接也受到了许多机构的重视,已有的解决方式包括直接在电子病历系统中内置临床试验模块以及由医院信息科二次开发购置的第三方软件等^[5]。然而,相对于 GCP 药房系统开发的不断专业化、完整化,其普及程度实际上仍处于较低水平。据不完全统计,截至 2022 年,浙江省目前于国家药品监督管

理局网站完成药物临床试验备案的 72 家机构中,只有 4 家引入了 GCP 药房系统实现了信息化管理试验药物。因此,从总体上看,试验药物信息化管理目前仍处于亟待推广和发展的阶段。

2 浙江大学医学院附属第一医院临床试验用药物管理及信息化建设实践

笔者所在医院于 2013 年设立药物临床试验中心药房,开始探索试验用药物集中化管理模式。并且自 2014 年开始,在笔者所在医院自行设计开发的临床研究管理平台(Clinical Trial Management System, CTMS)中内设单独的 GCP 药房系统,与医院的医疗相关系统紧密对接。利用上述 GCP 药房系统,药房采用中心化管理模式,对院内所有项目的试验用药物统一管理,严格控制药物的存储条件,使用电子温控系统进行监控并对超温进行报告。经过 8 年多的运行管理,目前 GCP 药房管理有>400 个项目,近 1 000 种药物,且已实现药物全程记录、在线管理的目标。

GCP 药房系统应至少具有项目管理及药物管理两大模块。笔者所在医院 GCP 药房系统整合在临床研究管理平台中,项目的信息在立项系统中已录入完毕并能导入 GCP 药房系统,因此对于项目的管理具有天然优势。在药物管理方面,对于不同项目的试验用药物,建立药物字典时可对其储存位置进行精准地记录,并且按照批次及有效期进行管理,设置了效期管理及库存管理等功能,方便药物管理员进行在库管理和统计,清点隔离近效期药物。除此以外,系统管理已覆盖试验用药物管理的全流程,且所有记录都可通过查询功能对单个项目的单个药物进行全程溯源。此外,由于 GCP 药房系统是由笔者所在医院医工信息部开发,药物管理系统与电子病历系统实现了互联互通,医嘱信息可同步至电子病历系统,方便后续进行原始记录溯源,符合 GCP 中关于药物管理的要求。

当试验用药物到达中心时,药物管理员会核对药物与交接单内容,在该项目下为首次到达中心的药物建立药物字典,录入药物名称、规格、厂家、剂型、给药方式、用法用量、储存位置等基本信息。若药物存在大包装及内部小包装,还需要录入大小包装比以及小包装与剂量比(如片、粒、毫克、毫升等)。接下来在该项目的该药物字典下录入到达药物的批号、效期等信息,若同一

批号药物效期延长,在系统中按照不同批号管理。之后在新建或已有的批号下录入药物编号及数量,完成入库。

本系统内受试者的处方信息可同步至药物管理平台并显示。研究者可根据随机单或按照药物编号顺序,在受试者管理平台医嘱界面中开具处方。处方信息包括系统自动获取的受试者编号,研究者选定的药物名称、编号,以及填入的具体剂量及用法用量。研究者可自行按顺序开具处方,也可根据随机单的药物编号在系统中选中并开具。特别是某些双盲试验可能无法做到试验药与对照药包装完全一致,或试验组与对照组药物剂量、数量不同,笔者所在医院的药物管理系统也为此类试验专门开发了盲态药物管理功能。在盲态试验的界面中,研究者无法获取药物库存及编号,仅能选择药物名称,开具药物用法用量,而药物管理员可根据项目组提供的随机单,手动选择药物的名称及数量,而实际发出药物的信息不会同步至电子病历系统,仅存储在药物管理系统中,从而保持了试验的盲态。在接收到处方后,药物管理员根据处方摆药,随后进行核对和发药,相应试验用药物自动从库存减去。

研究者还可在受试者管理平台登记受试者处返还的药物,选择待回收的药物名称、编号及剩余药物数量,点击提交,待药物管理员收到该条信息并在 GCP 药房系统中核对后即可再登记回收。当药物需返回申办方时,药物管理员可在系统中搜索、勾选应回收的药物信息,填写交接人姓名和联系方式,在系统中将库存清除,最后将药物交接给申办方指定人员。

在 GCP 药房系统中,参与本试验的人员权限分工明确,只有被本项目授权的研究者在临床试验管理平台中有该项目处方权,被授权的药师拥有调剂药物的权限。

药物临床试验中心药房信息化管理在笔者所在医院药物临床试验实践中取得了很好的效果,提高了效率,完善了各环节的不足之处。但是在具体实施过程中也存在不少问题。例如,人工核对随机单、电子处方与药物编号时,相近的编号往往会发生混淆,导致药物发放错误。另外,存在药物发放完毕,在后续给药前核对中才发现存在剂量、配伍等有误的现象,出库的药物不能再使用,造成了药物的浪费。上述问题的存在表明

试验用药物管理及信息化系统仍然存在较大改善的空间。

3 试验用药物信息化管理的展望

目前试验用药物信息化发展总体上呈现蓬勃态势,医院自行开发及第三方开发的系统正在不断地填补该领域的空白。但同时也需要看到信息化管理仍存在缺陷,存在需要进一步完善的内容。现根据笔者所在医院试验用药物管理的经验,提出以下几点展望。

3.1 引入智能终端设备提升管理效率

目前 GCP 药房使用的信息化管理系统与实际存放的药物及相应设备如冰箱、温度记录仪等未能实现自动绑定,人工处理仍是不可或缺的环节。目前已有相关研究可以将无线射频识别技术(radio frequency identification, RFID)引入临床试验信息系统中^[6],这项技术将可使试验药物所属项目、批号、有效期等相关信息储存在射频标签中,依据条形码和智能移动终端技术可实现自动识别处方信息、药物定位、药物发放信息跟踪等,防止手工操作误差,提高管理效率^[3]。在此基础上,引进智能药柜用于试验药物的存储也可大大提升管理效率。智能药柜由控制软件与硬件构成,控制软件通过医院内网与医院信息系统以及 CTMS 对接,系统预设每一个储药抽屉的编号信息,存储的药品种类和名称,从而实现系统信息与实物的绑定。以往医院临床药房的实践结果表明,此类智能终端设备实施后,专人药品管理时间、临时医嘱药品调剂时间及药品管理差错的发生率均明显降低,提示智能终端设备实施能够提升药物管理效率^[7]。

3.2 按照临床试验方案设置处方前置审核,保证准确率

临床试验的用药应严格遵守方案,相较于临床用药中按照说明书的方式有很大的区别,研究方案中对于不同受试者的剂量,不同药物需选择的溶媒,以及药物的随机编号等都有严格的要求。若中心药房药师仅核对处方进行药物发放而未能经过核对方案及时发现错误,将给受试者以及临床试验项目造成严重的损失。临床试验处方的审核主要由中心药房的药师完成,然而在研项目多、处方量大、审方时间短,造成人工审方的效率低下。日常工作中经常发现的处方问题包括:剂量计算错误、用法错误、配伍错误、药物编号错误

等。一种智能审方功能,即个性化地根据不同方案,通过预先设置规则的方式,将方案中规定涉及用药的内容进行限制的方法可解决目前存在的问题,在研究者开具医嘱时就禁止某些会造成方案违背的操作;另外,可设计自动抓取医院信息系统中受试者体质量、身高等信息的功能,根据该受试者所在剂量组自动判断给药剂量是否符合方案要求。由于临床试验的方案具有多样性,仅依靠药师对于方案内容的记忆进行审方往往效率很低,通过程序初步筛查核对则能大大提高准确率。笔者所在医院临床药学部已经在医院临床药房日常工作中实现了智能审方,该功能内嵌于医院信息系统,中心药房系统也可以采取同样的模式在受试者管理系统中设置类似的功能。此类基于人工智能进行处方前置的审核模式能够优化药房的工作流程,降低药师审方强度、提高药师审方效率^[8]。

3.3 实现无纸化记录,提高工作效率

随着信息化的迅速发展,国内部分药物临床试验机构通过信息化管理手段实现临床试验药物数据的数字化存储与处理已经成为一种大趋势、大方向,极大地提升了 GCP 药房的性能^[9]。然而,由于不同申办方的要求不同,系统验证方法和验证结果接受度以及其他原因,即使使用了信息化系统,纸质的记录仍是药物管理中不可避免的一环,大大增加了中心药房药师的工作负担。目前在发放药物时,药师需要核对随机单、药物管理平台上的处方、实际发放的药物,以及填写的各种表格是否一致,容易出现差错。如何逐渐迈向“真正无纸化”,成为一个亟待解决的课题。在 multicenter 临床试验成为主流趋势的环境下,即便某一家研究中心实现了“无纸化”,为了整个项目的一致性,申办方同样会要求每一家中心均完成纸质记录,从而无法避免双重工作量的问题。因此,解决上述问题不仅需要参与临床试验的研究中心的努力,也需要与各家申办方以及监管机构达成一定的共识,使各方均能认可电子系统内的药物管理信息作为可溯源的原始记录,才能使药物管理真正实现信息化。

3.4 配置统计及质量改进模块,促进试验方案高水平执行

统计功能是信息化建设的重要一环,能够使管理者及时掌握临床试验进行的情况,及时发现

出现的问题。药物管理员须关注某段时间内药物入库和出库的数量,涉及的专业组以及具体项目等信息,尤其是该项目剩余的药物和有效期是否足以支持项目继续开展,应回收的药物是否及时被回收。同时,系统中统计功能的设置也可以帮助机构办公室及主要研究者即时线上查看目前管理项目的概况,有利于进行系统化管理。

另外,新项目的开展,新授权研究者的参与,往往会导致方案执行的错误率上升,临床试验的质量无法得到保证。配备质量改进与统计模块可以较好地解决上述问题。通过在日常使用过程中的统计,汇总审方发现的问题、涉及药物的方案违背数量以及试验药物的合格执行情况,从而甄别出问题类别,实现有侧重点的质量改进。除此以外,还可以由统计数据的变化来评价质量改进的效果,对于落实改进的效果大有帮助。

3.5 实现“一码通扫”,完成试验药物同质化管理

在日常进行临床试验药物管理的过程中,药物管理员往往对于不同申办方、不同项目提供的药物信息格式多种多样、无法统一模式进行管理十分困扰。而针对上市药物,国家药品监督管理局于 2022 年在官网公布《药品追溯码标识规范》,要求实现药物“一物一码,物码同追”,其目的在于推进药品信息化追溯体系建设。这对于临床试验药物管理也具有相当的借鉴意义,即实现所有临床试验药物的“一物一码”。但与上市药物不同,临床试验药物追溯码包含的信息还应当包括临床试验申请人、试验方案编号、药物编号等 GCP 相关法律法规中规定的内容。如药物管理员在各项操作过程中可以通过扫码简单快捷地进行信息录入与核对,减少工作负担同时也能够提高正确率。临床使用时研究者也可仅通过扫码一项操作完成多项核对。药品追溯码贯穿临床试验各个环节,可真正实现临床试验药物闭环管理,全程追溯^[10]。同时,这也要求所有申办方采用统一的编码方式,消除管理壁垒,才能真正实现试验药物同质化管理。而在使用临床试验药物追溯码的过程中,如何保持试验盲态、如何保证各项隐私则仍是未来需要解决的技术课题。

4 讨论

笔者所在医院作为每年新开展临床试验项目数量排名全国前十的医疗机构,在实施临床试验方面积累了丰富的经验。同时,借鉴医院临床药

学部在医院临床药物管理中已经采用的先进理念和技术,整合到试验药物管理的日常工作当中来,从而使笔者所在医院临床试验药物管理水平得到持续提高。笔者所在医院的临床试验药物管理系统是药物临床试验机构管理办公室和医院信息中心软件开发人员以 GCP 理念为指引,经过多年合作、不断探索和改进、实用、方便的具有自主知识产权的系统,这样的工作也使笔者所在医院在临床试验信息化建设中发展中迈出了坚实一步。目前,市面上第三方开发的商业化系统大多数都是相对孤立的系统,医院系统对这样的系统通常无法开放或完全开放,也就无法做到临床与试验的无缝对接^[6]。然而,医院自行开发的系统往往由于信息部门人力的限制,跟不上医院临床试验发展的速度。实际工作当中,新的问题不断出现,需要各方磨合以及协调,采用新技术进行持续改进。笔者所在医院在系统开发时效性和本地化建设中取得了较好的平衡,收获了宝贵的经验。本文对于笔者所在医院临床试验药物管理信息化建设的经验以及遇到的问题作出了介绍,希望上述内容能对 GCP 药房的发展起到积极的作用。

REFERENCES

- [1] LIU L Y, HE H X, YANG H, et al. Application of central pharmacy in optimizing the management of experimental drugs[J]. Lab Med Clin(检验医学与临床), 2018, 15(3): 426-428.
- [2] CHEN C, YUAN J Y, CEN X X, et al. Design and implementation of integrated management GCP pharmacy system[J]. China Med Devices(中国医疗设备), 2021, 36(1): 115-118.
- [3] WANG L L, LIU H, ZHU Q, et al. Construction of centralized management mode of clinical trial drugs in a general hospital[J]. Pharm Clin Res(药学与临床研究), 2020, 28(1): 78-80.
- [4] ZHANG M H, LI X, KONG D J, et al. Construction and application of intelligent clinical trial management system based on big-data platform at hospitals[J]. China Food & Drug Adm Mag(中国食品药品监管), 2022(6): 26-33.
- [5] ZHOU W J, WEI H, LU Y, et al. Design and application of drug management information system for clinical trial[J]. Pharm Today(今日药学), 2020, 30(2): 132-134.
- [6] ZHANG G. The design and implementation of system for drug and subjects management in clinical trials based on radio frequency identification and cloud computing[D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2017.
- [7] LOU L H. Application of intelligent terminal equipment based on medical internet of things technology in drug management process optimization[J]. J Tradit Chin Med Manag(中医药管理杂志), 2021, 29(19): 192-193.
- [8] XU H, HUANG S J, JIANG H M. Practice and evaluation of outpatient prescription pre-audit model based artificial intelligence[J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2022, 34(1): 144-147.
- [9] LI J, SHEN J W, HUANG T M. Establishment and management of GCP pharmacy in our hospital[J]. Shanghai Med Pharm J(上海医药), 2022, 43(9): 54-57.
- [10] YAN X Y, GAO L L, YAO C. Drug traceability code: Application research from post-market drug regulation to pre-market clinical trial drug management[J]. China Food & Drug Adm Mag(中国食品药品监管), 2020(11): 84-93.

收稿日期: 2022-08-31

(本文责编: 沈倩)