

试验用药品的冷链管理研究

裴彤, 胡朝英, 张兰*

首都医科大学宣武医院 药学部 I 期临床研究中心, 北京 100053

摘要: 试验用药品在规定的温度条件下运输和储存是保证试验用药品质量的前提, 是药物临床试验数据和结果真实、可靠的基础。通过查阅《药物临床试验质量管理规范》《药物临床试验数据现场核查要点》《中国药典》《美国药典》和相关国内外文献, 结合本机构试验用药物管理模式的特点, 探索试验用药品冷链管理的关键环节, 实现试验用药品冷链的闭环管理, 减少超温事件的发生。介绍本机构试验用药品的冷链管理经验, 为药物临床试验机构进行试验用药品的冷链管理提供借鉴和参考。

关键词: 试验用药品; 药物临床试验; 冷链管理; 超温

中图分类号: R965.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)09 - 1914 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.002

Cold chain management for investigational drugs

PEI Tong, HU Chao-ying, ZHANG Lan

Phase I Clinical Trial Center, Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Abstract: The transportation and storage of investigational drugs under specified temperature conditions is the premise of ensuring the quality of investigational drugs, and is the basis for the authenticity and reliability of drug clinical trial data and results. By consulting “Good Clinical Practice for Drugs”, “Key Points for On-site Inspection of Drug Clinical Trial Data”, “Chinese Pharmacopoeia”, “US Pharmacopoeia”, and related domestic and foreign documents, combined with the characteristics of investigational drug management model, we explore the key links of cold chain management of investigational drugs, realize closed-loop management of cold chain of investigational drugs, and reduce the occurrence of over-temperature events. This article introduces the cold chain management experience of investigational drugs, and provides reference for the cold chain management of investigational drugs in drug clinical trial institutions.

Key words: investigational drugs; clinical trial; cold chain management; temperature excursion

试验用药品是临床试验风险管理的主要关键因素之一, 不仅关系到临床试验的质量和结果, 更关乎受试者的安全和权益^[1]。试验用药品在规定的温度条件下运输和储存是保证试验用药品质量的前提, 是药物临床试验数据和结果真实、可靠的基础。根据原国家食品药品监督管理总局发布的临床试验数据验证阶段报告显示, 试验用药品管理过程和记录方面问题占 11.6%, 在所有缺陷分类中排名第 3 位, 其中不符合《药物临床试验数据现场核查要点》^[2]第 2.5.4 条“试验用药品/疫苗运输和储存过

程中的温度均符合要求”项下的缺陷占比 2.6%^[3-4]。试验用药品在规定的储存条件下保存是保证试验用药品质量安全、性质稳定的基础。本文介绍了本机构试验用药品的冷链管理经验, 希望为药物临床试验机构进行试验用药品的冷链管理提供借鉴和参考。

1 冷链管理的流程

1.1 日常冷链管理流程

本机构设立试验用药品的管理专职药师 3 人, 负责包括入库审核、接收入库、生物等效性试验

收稿日期: 2022-04-18

基金项目: 北京市医院管理中心“青苗”计划专项经费资助项目(QMS20200811); 北京市医院管理中心“登峰”计划专项经费资助项目(DFL20190803); 首都科技领军人才项目(Z191100006119017)

作者简介: 裴彤, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为药物临床试验药品管理。E-mail: peitong@xwhosp.org

*通信作者: 张兰, 女, 主任药师, 博士, 研究方向为神经药理学、中药药理学和临床药理学。E-mail: xwzhanglan@126.com

(BE) 药物留样、储存及养护、分装、发放和回收等工作。药师每日检查相关设备是否正常运转^[5], 登录冷链管理系统网站查看前一日的温度记录。每月的月末将本月的温度记录导出打印, 签名后将扫描件上传至公共网站上, 供各临床试验项目查看、存档。导出的温度记录作为临床试验必备文件, 需要按要求保存至药物被批准上市后 5 年或临床试验终止后 5 年^[6]。

1.2 超温处理流程

发生超温事件时, 报警短信将发送至药师手机上, 每 5 分钟发送 1 次, 直至温度恢复正常。收到短信后, 药师需要立即到现场查看超温原因。若是因为制冷系统故障导致的超温, 应立即转移药品至合格温度条件下, 并隔离存放; 及时填写超温报告发送给合同研究组织或申办方, 待收到回复后做进一步处理, 留存全部沟通记录和超温处理报告^[7]。若是因触碰探头或探头故障导致的误报, 应出具说明, 详细描述事件发生经过, 与温度导出记录一并保存。

2 试验用药品冷链管理的设施和设备

2.1 空调和冰箱/冷藏箱

本机构药物临床试验质量管理规范 (GCP) 药房为机构办公室管理下的中心药房的模式, 设立 2 个常温库 (10~30 °C)、1 个阴凉库 (<20 °C)、1 个冷库 (2~8 °C), 均由独立空调调节室内温度, 总面积约 40 m²; 冷藏冰箱 3 台 (2~8 °C), 恒温箱 2 台 (10~20 °C), 移动车载冰箱 1 台 (2~8 °C), 以满足不同温度条件试验用药品的储存和转运的需求。冰箱和恒温箱定期维护, 每月至少除霜 1 次, 以保证设备的正常运行^[8]。

2.2 温度监测设备

本机构使用经过专业检测计量机构校准的全时段覆盖的电子温度监测设备, 为避免因温度监测系统设备损坏造成数据缺失, 每个库房均放置 2 个温度探头, 温度监测系统每年校准 1 次, 确保温度采集数据的准确。温度监测系统具备以下功能: (1) 不间断的采集并记录温度。正常情况下 10~20 min 采集 1 次温度, 超温情况下 2 min 采集 1 次温度。(2) 超温报警。当温度超出预设的正常温度范围时, 温度监测系统将发出超温报警, 将报警信息通过短信或微信发送至药师手机。(3) 远程查看温度记录。登录温度监测系统网站即可查看当前和历史数据,

可根据需求导出全部温度数据或统计数据, 包括最大值、最小值、平均值和超温数据等信息。

2.3 应急管理设备

本机构冷库设计采用单冷库双制冷的模式, 两套制冷系统互为备用, 任意一套系统遇故障, 另一套自动启动, 保证冷库内的温度稳定。不间断电源可在电力中断时立即启动, 将不间断电源存储的直流电能通过逆变器切换转换的方法向负载继续供应 220 V 交流电^[9], 在恢复正常供电前, 使冷库或冷藏箱的制冷系统保持正常运行。

3 试验用药品冷链管理关键环节

3.1 入库前的准备

临床用药品在上市销售前经过大量的临床前研究和临床试验, 已获得可靠的药品稳定性数据, 并且通过国家药品监督管理局审批后上市。临床用药品的储存要求可以从药品包装或说明书中获得, 按照要求储存即可。对于某些试验的对照药物或参比药物为未在中国上市的国外进口药物, 需明确当地药典对于储存温度的规定, 根据药品的上市国家的具体要求执行。必要时, 请申办方出具药物储存温度的说明, 明确储存条件的温度区间。《中国药典》与《美国药典》对药品储存条件的描述的比较见表 1^[10-12]。对于大部分临床试验的新药, 试验用药品的稳定性数据不完善, 需要在药物入库前和申办方明确药物的储存温度要求。

在试验期间, 申办方还有可能不断更新试验用药品的稳定性数据, 修改试验用药品的保存条件或有效期。因此在每次入库前均需要查验试验方案、药物管理手册和药检报告, 明确药物的储存条件, 提前预留储存位置。

3.2 入库和储存

试验用药品运输应使用冷链物流, 并配备电子温度监测设备。药师在接收前, 首先查看电子温度监测设备温度是否符合药品的储存要求, 无超温记录方可接收入库, 运输过程的温度记录及时导出打印存档; 若出现超温记录, 应将药物隔离放置, 联系申办方进一步处理^[13]。冷藏 (2~8 °C) 的药品在接收清点时, 应在冷库中清点, 避免暴露在常温状态下。冷藏试验用药品在常温暴露时间越长, 温差越大, 试验用药品质量越不稳定。试验用药品储存期间, 药师每日查看 GCP 药房的温度和设备运行情况。

表 1 药品保存温度比较

Table 1 Comparison of drug storage temperature

中国药典	美国药典
常温系指 10~30 °C	室温 (room temperature) 系指工作区域的温度 受控室温 (controlled room temperature) 指控制房间温度保持恒温, 包括通常温度 20~25 °C, 使计算平均温度不超过 25 °C, 允许 15~30 °C 的偏移。在平均动力学温度保持在允许范围内的情况下, 允许瞬态峰值达到 40 °C, 但不得超过 24 h
冷处指 2~10 °C	冷处 (cold) 指 2~8 °C 受控低温 (controlled cold temperature) 指温度保持在 2~8 °C, 允许存储、运输、和分发时的温度在 0~15 °C 的偏移, 使计算的平均动力学温度不超过 8 °C, 允许瞬态峰值达到 25 °C, 但不得超过 24 h
阴凉处指不超过 20 °C	阴凉处 (cool) 指 8~15 °C, 也可以在冰箱中储存和分发
凉暗处指避光并不超过 20 °C	暖处 (warm) 指 30~40 °C 过热 (excessive heat) 指超过 40 °C 冷冻 (freezer) 指 -25~-10 °C

3.3 转运

转运指试验用药品入库至 GCP 药房后到运输至各专业组的过程, 转运过程也要保证符合温度要求。若转运箱中冰袋数量放置太少, 或冷冻的冰袋直接接触试验用药, 则会导致试验用药品超温^[14]。本机构冷藏药物的转运有 2 种方式: 第 1 种是泡沫保温转运箱, 配合一定数量的冰盒使用。优点是成本低廉, 可保持较长时间的稳定温度 (约 4 h); 缺点是保温转运箱与冰盒的配比需要提前测试, 预冷时间较长, 大约需要 2 h。第 2 种为有源移动冷藏箱, 可以外接移动电源^[15]。优点是预冷时间短, 设定制冷温度 4 °C, 启动后约 20 min 可达到 2~8 °C; 缺点是温度波动大、可控性差, 需要观察温度波动情况, 计算温度达标的时间窗, 见图 1。试验过程中可根据转运的距离和时间要求选择适合的转运方式。

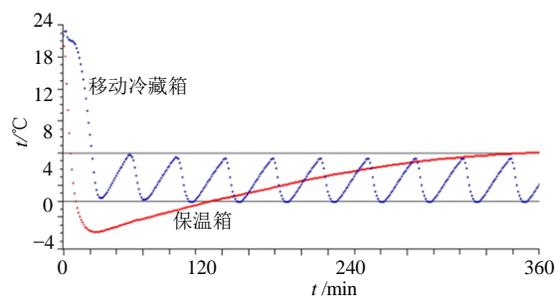


图 1 保温箱和移动冷藏箱温度曲线

Fig. 1 Temperature curves of heat preservation box and mobile refrigerator

3.4 留样

为了保证试验用药品的真实性和可溯源性, GCP 规定研究者应当对生物等效性试验的临床试验用药品进行随机抽取留样, 临床试验机构至少保存留样至药品上市后 2 年。临床试验机构可将留存样品委托具备条件的独立的第三方保存, 但不得返还申办者或与其利益相关的第三方^[6]。

由于临床试验机构的冷库面积有限, 对于需要大量冷藏储存的试验用药品留样, 本机构与具有资质的第三方冷链运输存储公司签订协议, 经申办方同意后将留样药品委托至第三方保存。

4 建议

4.1 细化法规要求

我国各临床试验机构所承接的试验项目的数量和难度不同, 临床试验用药品的模式也不同^[16], 冷链管理的流程和设备也参差不齐。国家药品监督管理局 2019 年 11 月发布的《药物临床试验机构管理规定》中, 对于试验用药品管理应具备的基本条件仅限于“具有与药物临床试验相适应的独立的工作场所、独立的临床试验药房, 以及必要的设备设施”^[17]。英国皇家药学会和临床研所在 2005 年编写的《临床试验药事服务专业指南》^[18]中对于试验用药品冷链管理就有明确的规定: “储存区域需配备经校准的温度监控装置, 记录最低和最高温度, 当温度超出规定范围时可以向工作人员发出警报。每台温度监测设备必须具备有效的校准证书, 以供参考。当储存条件超出规定范围时, 药房应该

有书面的操作程序”^[19]。期待我国的药品监督管理部门重视试验用药品冷链管理, 出台符合我国药物临床试验发展现状的试验用药品管理相关要求。

4.2 加强人员培训

试验用药品管理人员不仅要详细学习我国的法律法规和指导原则, 如《药物临床试验质量管理规范》《中国药典》《生物利用度和生物等效性试验用药品处理和保存要求技术指导原则(征求意见稿)》, 还需要参考地方性的专家共识或国外的指南, 如《药物临床试验用药品管理·广东共识》、美国医院药剂师学会《临床试验药品管理指南》和英国皇家药学会和临床研究所编写的《临床试验药事服务专业指南》等。认真学习临床试验方案、试验用药品管理手册, 同时加强对研究者进行试验用药品管理相关专题培训, 提高研究者规范意识。

4.3 完善设备设施和信息化建设

GCP 对于试验用药品的冷链管理要求获得真实、及时和可溯源的温度记录, 试验用药品的接收入库、储存和转运环节都需要经过校准的电子温度监控设备进行温度采集, 导出并留存温度记录^[20]。因此不推荐使用手工记录的方式记录试验用药品储存温度, 这种方法存在的问题是: (1) 温度的变化不能实现实时观察, 在温度升高超出药品要求的保存条件时也不能实现及时调控, 无法连续监测存储柜的温度, 很难发现夜间或非工作时间的超温现象^[21]; (2) 目前医院内使用的冷藏设备(冰箱或冰柜), 其标示温度并未经过专业机构年度验证或定期校正, 其准确性或可靠性未知^[22]; (3) 手工记录数据可能出现主观或笔误造成的记录错误, 源数据无法追溯, 随意性大, 不够可靠、准确^[23]。

通过设置预警温度或缩小报警温度的范围可为超温处理预留时间。如冷藏药品的温度要求为 2~8℃, 将冰箱的报警温度或预警温度设置为 3~7℃, 一旦超出该设定范围, 药师接收报警提醒后迅速处理, 可减少超温事件的发生^[24]。需要注意的是, 应避免将报警温度或预警温度设置范围过窄, 因假阳性报警造成对接收人的干扰, 从而麻痹大意, 反而忽视超温报警提醒。对于电子温度记录设备, 要注意查看设备的内存和电量, 使用前认真查看说明书, 避免因温度计内存不足、电量不足、未开机和导出温度时误删记录等情况导致的数据丢失^[25]。

未来利用 RFID 芯片、物联网和 5G 技术^[26],

将试验用药品、温度监测设备和试验用药品管理系统、温度监测系统对接, 实现试验用药品定位和状态跟踪^[23], 提高试验用药品管理的效率和水平, 有助于药物临床试验整体质量的提升。

5 结语

通过查阅《药物临床试验质量管理规范》《药物临床试验数据现场核查要点》《中国药典》《美国药典》和相关国内外文献, 结合本机构试验用药品管理模式的特点, 探索试验用药品冷链管理的关键环节, 实现试验用药品冷链的闭环管理, 减少超温事件的发生, 有效保证试验用药品的质量。

临床试验用药品的冷链管理是临床试验质量管理的重要环节, 临床试验机构应加强制度建设和人员培训, 配备能够满足临床试验用药品管理需求的设备和设施。药品管理员在试验用药品的接收入库、转运、储存、留样和退库等关键流程形成闭环管理。药品监督管理部门也应不断细化符合我国药物临床试验发展现状的规范和指导原则, 促进我国临床试验行业的高质量发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 钟皎, 王丽萍. 创新药物临床试验风险与受试者保护 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(24): 2804-2806.
- [2] 国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告(2015年第228号) [EB/OL]. (2015-11-10) [2022-03-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20151110203701981.html>.
- [3] 药物临床试验数据核查的阶段性报告(2015年7月~2017年6月) [EB/OL]. (2017-07-21). [2022-01-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhcjd/zhcjdyp/20170804155901831.html>.
- [4] 刘金永, 李子玥. 药物临床试验过程中试验用药品管理的实践体会 [J]. 中国药物评价, 2020, 37(5): 391-393.
- [5] 许红兰. 药师在管理药物临床试验安全性事件中的优势及定位 [J]. 健康必读, 2021, 5(14): 60.
- [6] 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告 [EB/OL]. (2020-04-23). [2022-01-03]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5525106.htm?ivk_sa=1024320u.
- [7] 杨英凯. 药物临床试验过程中研究药物的管理特点探究 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(6): 191.
- [8] 杨樱, 容颖慈, 喻丽元, 等. 药物临床试验药房冰箱超温原因分析及预防措施 [J]. 中国药房, 2016, 27(28): 4028-4029.

- [9] 王得水, 戴建荣, 蔡军, 等. 基于风险控制的医院 UPS 电源安全管理与对策研究 [J]. 中国医学装备, 2018, 15(6): 137-140.
- [10] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 248.
- [11] Okeke C C. Compendial activities relating to cold chain management issues: Drug products and compounded preparations [J]. *Int J Pharm Compd*, 2009, 13(2): 128-136.
- [12] 董光辉, 赵柳入, 叶明良, 等. 药品持续稳定性考察试验中温度超标的评估分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(11): 88-89.
- [13] 何丹, 徐贞. 药物临床试验机构冷藏药物管理中的问题与对策 [J]. 医药前沿, 2020, 10(35): 236-238.
- [14] 朱露莎, 季晓慧, 孔敏, 等. 试验用药品超温原因分析和处理对策 [J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(23): 168-169.
- [15] 蔡志敏, 蔡志坚, 曾碧新, 等. 医院药品冷链管理和相关设备工程技术问题探讨 [J]. 中国药业, 2015, 24(6): 4-7.
- [16] 裴彤, 胡朝英, 胡晓, 等. 中美药物临床试验中的药品管理现状比较 [J]. 中国药房, 2019, 30(3): 294-298.
- [17] 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验机构管理规定的公告(2019 年第 101 号) [EB/OL]. (2019-11-29) [2022-04-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggg/ypqgtg/20191129174401214.html>.
- [18] Royal Pharmaceutical Society. Professional Guidance on Pharmacy Services for Clinical Trials [EB/OL]. (2019) [2022-04-11]. https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Hospital%20Pharmacy%20Hub/Practice_Guidance_on_Pharmacy_Services_for_Clinical_Trials_v2.1.pdf?ver=2020-09-18-095937-733.
- [19] 王娟, 刘晓慧, 徐晓宇, 等. 欧美与我国的临床试验用药品管理法规、指南及相关要求的比较分析 [J]. 中国药事, 2022, 36(1): 84-91.
- [20] 吴加娣, 徐宏宇. 医院药品冷链管理的探讨 [J]. 中国药房, 2011, 22(5): 420-422.
- [21] 王槐蒂. 我院药物临床试验机构药房药品管理实践体会 [J]. 中国药房, 2015, 26(28): 3909-3911.
- [22] 王芳, 李莎, 王晓燕. 医院冷藏药品流通环节冷链管理的现状分析及对策探讨 [J]. 药学服务与研究, 2015, 15(2): 144-146.
- [23] 陈卫平, 陈敏亚, 陆靓亮. 物联网技术在智慧医院建设中的应用 [J]. 中国卫生信息管理杂志, 2020, 17(6): 710-744.
- [24] 李媛. 药库药品储存温湿度信息化管理分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(30): 5918.
- [25] 刘桂海, 王晓霞, 王洪, 等. 临床试验用药品管理的临床协调员问卷调查及分析 [J]. 中国药物与临床, 2022, 22(1): 17-20.
- [26] 孙丽君, 西娜, 赵己丞, 等. 我院信息化冷链物流系统建立与应用 [J]. 解放军药学学报, 2017, 33(5): 480-482.

[责任编辑 解学星]