

【评价指南】

临床研究药物中心化管理现场评估标准

李树婷, 杨 丽, 张 黎, 房 虹, 程金莲, 赵 侠, 阎 昭, 严海泓, 陈勇川, 韩志春, 孙彬贤, 王菁菁, 赵 丹, 曹 彩*

中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟/中国 GCP 联盟, 北京 100034

摘要: 从起草背景、制定依据、检查内容、评估标准、适用范围、评分等级、结果评定等方面阐述《临床研究药物中心化管理现场评估标准》, 以期能够切实促进临床研究药物标准化管理, 提高药物中心化管理水平。

关键词: 临床研究药物; 中心化管理; 标准

中图分类号: R954

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2016)03-0335-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.03.002

The standard of on-site inspection for clinical investigational drug centralized management

LI Shu-ting, YANG Li, ZHANG Li, FANG Hong, CHENG Jin-lian, ZHAO Xia, YAN Zhao, YAN Hai-hong, CHEN Yong-chuan, HAN Zhi-chun, SUN Bin-xian, WANG Jing-jing, ZHAO Dan, CAO Cai

Zhongguancun Jiutai Drug Clinical Trial Technology Innovation Association/Chinese GCP Association, Beijing 100034, China

Objective: *The standard of on-site inspection for clinical investigational drug centralized management* which elaborates from the drafting background, the establishment basis, the inspection content, the assessment standard, the application scope, the rating, the evaluation of the results, etc. The purpose is to improve the standardized management of clinical investigational drug and to push the construction of the frame and the model of the drug centralized management.

Keywords: clinical investigational drug; centralized management; standard

一、为了促进临床研究药物标准化管理, 鼓励药物临床试验机构能够规范临床研究药物管理, 提高其管理质量, 确保临床试验过程的规范、结果的科学可靠, 最大程度保障受试者的权益和健康而设立本标准。本标准依据《药物临床试验质量管理规范》(局令第3号)和《药物临床试验机构资格认定检查细则》以及《药物临床试验数据现场核查要点》, 参考ICH-GCP、赫尔辛基宣言、WHO-GCP原则要求制定本检查标准(试行)。

二、本检查标准适用于药物临床试验机构临床研究药物中心化管理的现场评估工作。实施现场评估工作应在机构中心化管理工作正式运行至少2个月后进行。

三、对研究药物中心化管理的检查标准包括8个检查环节, 63个检查项目, 其中关键项目54项, 一般项目9项(标记为▲)。关键项目为要求达标的内容, 一般项目为鼓励达标的内容, 根据关键项目的达标率决定现场检查结果。

四、检查评估条件、评分标准及结果评定

1、评估条件: 中心化管理的试验药物项目数应达到全部在研项目数的60%, 或完成5项试验药物项目的全过程管理。

2、评分标准: 每个检查项目分为3个等级(不达标、不完善、达标)。

3、结果评定: 关键项目和一般项目独立计算。1项不完善, 折算为0.5项不达标; 2项不完善, 折

收稿日期: 2015-04-16

作者简介: 李树婷, 女, 副主任技师。

*通信作者: 曹 彩, 主任药师, 教授, 硕士生导师。

算为1项不达标。

关键项目达标率=关键项目达标数/(关键项目总数-关键项目中不适用项目数)×100%

一般项目达标率=一般项目达标数/(一般项目总数-一般项目中不适用项目数)×100%

关键项目达标率≥90%，评定等级为优；

关键项目达标率≥80%，评定等级为良；

关键项目达标率≥70%，评定等级为合格；

关键项目达标率<70%，按要求整改后，可以

再次进行评估。

五、基于联盟各机构的管理现状和现实条件，为了使临床研究药物中心化管理能够切实可行，并考虑临床试验的多样性和复杂性，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。

六、临床研究药物中心化管理的现场检查内容及评估标准，见表1。

表1 临床研究药物中心化管理的现场检查内容及评估标准

Table 1 Site inspection content and evaluation criteria of clinical investigational drug centralized management

检查环节	检查项目	重要程度
1. 空间条件		
1.1	有独立、安全的药物储存房间	
1.2	有足够摆放药物的场地	
1.3	空间布局合理，环境整洁卫生	
1.4	不同功能区域分开，具有明显标示	
1.5	环境温湿度条件符合药物储存要求	
2. 硬件设备及设施		
2.1	药物常温储存柜，专柜专锁专人保管	
2.2	药物冷藏冰箱（2~8℃），有年检报告	
2.3	药物阴凉恒温柜/室（20℃以下），有年检报告	▲
2.4	空调	
2.5	除湿机、加湿器	▲
2.6	防火、防盗、防潮、防虫等	
2.7	应急设施，如：双路电/不间断电源（UPS）	
2.8	中央24 h温湿度监测，并具备报警功能	
2.9	温湿度监控设施有计量部门的校准证书	
2.10	满足避光条件	
3. 人员要求及资质		
3.1	本机构或医院的在职人员，具有药师及以上职称，并有本人签字的人员简历	
3.2	有年度体检合格报告	
3.3	熟悉临床研究药物管理流程	
3.4	接受过GCP方面培训，并有5年内培训证书	
3.5	根据工作需要，设有辅助人员作为备用药物管理员（可以是护士、医生等）	▲
4. 管理制度及标准操作规程		
4.1	临床研究药物管理制度	
4.2	临床研究药物接收 SOP	
4.3	临床研究药物保管 SOP 及丢失处理 SOP	
4.4	临床研究药物发放 SOP	
4.5	临床研究药物回收 SOP	
4.6	临床研究药物返回 SOP	
4.7	临床研究药物销毁 SOP	
4.8	不合格药物管理 SOP	
4.9	临床研究药物抽样和留样 SOP	
4.10	临床研究药物拆零使用 SOP	
4.11	临床研究特殊药物（毒、麻、精神、放射性药物）管理 SOP	
4.12	临床研究药物相关文件保管 SOP	
4.13	温湿度记录 SOP	

(续表1)

4.14	医疗垃圾处理 SOP	▲
4.15	来访人员登记 SOP	▲
4.16	应急事件处理 SOP 及严重差错应急预案	
5.	研究药物管理流程及总要求	
5.1	临床研究药物仅用于入组该试验的受试者, 不得挪作他用, 不得在市场上销售	
5.2	药物剂量与用法严格遵照临床试验方案	
5.3	药物储存条件符合要求, 温湿度记录完整	
5.4	试验开始前, 药物管理员接受项目相关培训, 并有培训记录	
5.5	药物管理员必需经过主要研究者 (PI) 授权	
5.6	有完整的临床研究药物接收、发放、回收、退回或销毁等记录	
5.7	接收	
5.7.1	有药检报告	
5.7.2	核对药物名称、规格、数量、批号、编号、有效期的记录	
5.7.3	临床研究药物有“仅供临床研究使用”特殊标签, 注明以下内容 (但不限于): 研究方案名称/编号, 药名, 药物编号, 规格 (具体到最小包装), 用法用量, 储存条件, 批号、生产日期、有效期, 生产厂家、申办方等内容	
5.7.4	有药物运送单, 并签名及日期	
5.7.5	有药物运输过程的温度记录	
5.7.6	药物在运送过程超温, 药物管理员及时与申办方/PI 沟通, 有超温报告及处理记录 (包括拒收、隔离等)	
5.8	保存	
5.8.1	每个试验项目设定相对独立的药物存放位置, 并有明显的标识	
5.8.2	出现超出储存温度范围或其他应急事件时, 要及时采取调控应急措施, 并有超温记录及事件处理记录	
5.9	发放	
5.9.1	凭试验项目授权的医师开具的处方/领药单进行试验用药物的发放, 内容包括但不限于临床试验名称/方案号, 受试者姓名及编号, 药物名称, 药物编号 (如适用), 数量、规格, 用法用量, 签字, 日期等信息齐全、清晰	
5.9.2	发药时核对处方中的内容, 并有核对记录, 双人核对, 核对人可以是药师、护士、医生、CRC 等研究相关人员	
5.9.3	发放药物时应向受试者解释用药方法、储存条件及注意事项等 (如适用)	▲
5.10	回收	
	清点、核对剩余的藥物以及已用藥物空包装等, 核对无误后进行回收, 并有相关记录	
5.11	退回	
	有完整的退回藥物记录	
5.12	销毁	
	如果由机构销毁回收藥物, 机构需保存销毁公司的资质文件、申办者的销毁授权和完整的销毁记录 (如适用)	▲
5.13	留样	
	根据国家相关标准留样, 有完整的留样藥物记录 (如适用)	▲
5.14	盘点和补领	
5.14.1	定期盘点临床研究藥物并有记录, 藥物数量不足或接近有效期时, 及时与申办方联系, 提醒供应藥物	
5.14.2	藥物丢失、破损、变质、失效, 隔离放置, 有明显标识, 有相应记录	
5.15	稽查与监查	
	协助配合临床试验项目的稽查、监查等工作, 有来访计划或记录	
6.	藥物记录档案管理	
	当试验结束时要清点所有记录, 作为临床试验资料, 按项目所规定的时间要求保存	
7.	特殊药物的管理	
	试验如涉及特殊藥物 (毒、麻、精神、放射性藥物), 除上述要求外还应符合国家有关特殊藥物管理规定	
8.	管理信息系统	▲

七、研究药物卫星药房管理

1、卫星药房的设立标准：术中用药；放射性治疗药物；特殊试验人群药物（如：疫苗试验、急诊用药）；协作医院的临床研究等。

2、卫星药房的设立程序：确定卫星药房药物管理员是否符合要求，并有相关培训记录；确定药物储存地点及设施是否符合要求；制定卫星药房试验药物管理制度；向 GCP 中心申请卫星药房管理资格。

3、卫星药房的人员授权：卫星药房药物管理员需获得 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。

4、卫星药房的管理职责：保证卫星药房临床研究药物规范化管理，确保受试者安全有效使用试验用药物。

5、卫星药房的检查标准：根据各个临床试验具体情况，对卫星药房进行分阶段检查，并有检查记录。

6、卫星药房的质量控制：在试验任何阶段发现问题，临床试验药物专职管理员将及时纠正；问题严重时，将通报给研究者及 GCP 中心。

八、各国药典中温度标准及相关解释，仅供参考。见表 2。

表 2 各国药典中温度标准及相关解释

Table 2 Temperature standard and related explanation in Pharmacopoeia of each country

温度标准	美国药典 34	欧洲药典 7.0	中国药典 2015 版
冷冻储存	-25~-10℃	深冷	低于-15℃
冷处	不超过 8℃		冷处 2~10℃
控制的冷处	2~8℃，允许在 0~15℃	冰箱中储存	2~8℃
阴凉储存	8~15℃	阴凉储存	8~15℃
			阴凉处 不超过 20℃
			凉暗处 避光并不超过 20℃
室温	工作区的一般温度		
控制下的室温储存	20~25℃，允许在 15~30℃	室温储存	15~25℃
温暖	30~40℃	常温（室温）	10~30℃
过热	40℃以上		
干燥储存	控制室温下湿度不超过 40%		

九、本标准由中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟/中国 GCP 联盟临床研究药物中心化管理项目组起草，联盟会员大会审议发布，联盟成员单位试行。

本标准的起草及修订记录：

1. 讨论稿 1，撰写人：中国医学科学院血液病医院药理机构严海泓，2014 年 10 月 17 日

2. 讨论稿 2，修订人：中国医学科学院肿瘤医院 GCP 中心房虹、李树婷，2014 年 11 月 3 日

3. 讨论稿 3，修订人：GCP 联盟曹彩，2014 年 11 月 6 日

4. 讨论稿 4，修订人：临床研究药物中心化管理项目检查组全体成员，2014 年 11 月 25 日

5. 修订稿 1.0，修订人：临床研究药物中心化管理项目检查组全体成员，2014 年 12 月 25 日

6. 修订稿 2.0，修订人：临床研究药物中心化管理项目检查组全体成员，2015 年 1 月 9 日

7. 修订稿 3.0，修订人：临床研究药物中心化管理项目检查组全体成员，2015 年 4 月 16 日

8. 修订稿 3.1，修订人：临床研究药物中心化管理项目检查组全体成员，2015 年 4 月 30 日

9. 修订稿 3.2，修订人：临床研究药物中心化管理项目检查组全体成员，2015 年 7 月 31 日

10. 正式版 1.0，定稿人：临床研究药物中心化管理项目检查组全体成员，2016 年 1 月 15 日

临床研究药物中心化管理项目检查组全体成员：

李树婷 中国医学科学院肿瘤医院 副主任技师 组长

杨丽 北京大学第三医院 副主任药师 副组长

张黎 上海长海医院 副研究员 副组长

赵侠 北京大学第一医院 主任药师 成员

阎昭 天津医科大学肿瘤医院 主任药师 成员

严海泓 中国医学科学院血液病医院 副主任药师 成员

陈勇川 重庆第三军医大学西南医院 副主任药师 成员

程金莲 首都医科大学附属北京中医医院 副主任医师 成员
 韩志春 辉凌医药研究有限公司 临床研究副总监 成员
 孙彬贤 勃林格殷格翰制药公司 药物专员 成员
 王菁菁 赛诺菲制药有限公司 药物专员 成员
 赵丹 北京诺华制药有限公司 培训经理 成员
 曹彩 中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟 主任药师 特邀顾问

中国人民解放军 307 医院
 长春中医药大学附属医院
 中国医科大学附属第一医院
 黑龙江中医药大学附属第一医院
 湖南省肿瘤医院
 上海市公共卫生临床中心
 上海市精神卫生中心
 上海中医药大学岳阳医院
 辽宁中医药大学附属第二医院

致谢：（排名不分先后）

北京大学第三医院
 北京大学第一医院
 首都医科大学附属北京中医医院
 中国医学科学院肿瘤医院
 中国医学科学院血液病医院
 天津医科大学肿瘤医院
 中国人民解放军第二军医大学长海医院

参考文献

- [1] 《药物临床试验质量管理规范》（局令第 3 号）[S]. 2003.
- [2] 关于征求《药物临床试验机构资格认定检查细则（试行）》意见和建议的通知[S]. 2014.
- [3] 《药物临床试验数据现场核查要点的公告》（2015 年第 228 号）[S]. 2015.

临床研究药物接收登记表(Investigational Drug Receipt Log)

试验名称/方案编号 (Study Title/Protocol No):
中心名称/编号 (Site Name/No): 主要研究者 (PI): 申办方 (Sponsor):

药物名称 Product	药物编号 Drug No.	规格 Dosage	数量 Quantity	单位 Unit	批号/包装号* Batch /Lot No.	有效期 Expiry Date

运输过程中的温度监控记录 (Temperature range in shipment):
最高温 Max: ; 最低温 Min: ; 当前值 Current: ; 平均值 Avg: ;
超过上限时间 Duration above: ; 超过下限时间 Duration below: ;
药物接收时的状态是否符合要求(Shipment received in good condition): 是 Yes 否 No (备注 comments:)
(如: 外包装/药物有无损坏、标签信息是否完整等)

接收批号信息是否与药检报告信息一致(Batch number consistent with CoA): 是 Yes 否 No (备注 comments:)

送药人 (Shipped by): 日期 (Date):
接收人 (Received by): 日期 (Date):
核对人 (Checked by): 日期 (Date):

*注: 批号/包装号, 可以是一下 4 种情况: Batch No., Lot No., PCA No., Reference No.。

附件 2

临床研究药物出入库记录表文件编号 IDM-S1-02

临床研究药物出入库记录表(Drug Inventory Log)

试验名称 (Study Title) / 方案号 (Protocol No.):申办方 (Sponsor):

主要研究者 (PI):中心名称 (Site Name):中心编号 (Site No.):

药品名称 (Product):规格 (Dosage):保存方法 (Storage):

批号/包装号 (Batch/Lot No.):有效期 (Expiry Date):

接收 Received from Sponsor		发放给受试者 Dispensed to Subject		退还申办方 Returned To Sponsor		剩余 Balance
日期 Date	数量 Total/ 药品编号 Med No.	日期 Date	数量 Total/ 药品编号 Med No.	日期 Date	数量 Total/ 药品编号 Med No.	数量 Total

临床研究药物受试者发放回收记录(Drug Dispensing / Accountability Log)

试验名称 (Study Title) / 方案编号 (Protocol No.):申办方 (Sponsor):

主要研究者 (PI):中心名称 (Site Name):中心编号 (Site No.):

受试者姓名缩写 (Subject Initials):受试者筛选号 (Screening No.):受试者入组号 (Randomized No.):

发放 Dispensed To Subject									回收 Returned By Subject			
日期 Date	药品名 Drug name	规格 Dosage	批号/包装号 Batch/Lot No.	有效期 Expiry Date	药物编号 Drug No.	数量 Total	发药人签字 Dispensed by	领药/核对人签字 Received/checked by	日期 Date	回收数量 #of unused	回收人签字 Recorder's Initials	备注 Comments

附件 4

临床研究药物退回申办方登记表文件编号 IDW-S1-04

临床研究药物退回申办方登记表 (Investigational Drug Return Form)

试验名称/方案编号 (Study Title/ Protocol No.): _____

中心名称/编号 (Site Name/ No): _____ 主要研究者 (PI): _____ 申办方 (Sponsor): _____

药物名称 Product	药物编号 Drug No.	规格 Dosage	单位 Unit	数量 Quantity
备注 (Comments):				

药品管理员签名 (Returned by): _____ 日期 (Date): _____

监查员/接收人签名 (Received by): _____ 日期 (Date): _____

附

关于《临床研究药物中心化管理现场评估标准》的起草说明

为了加强临床研究药物规范化管理,中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟/中国 GCP 联盟 (Zhong Guan Cun Jiu Tai Clinical Trail Technology Innovation Union/China Good Clinical Practice Union 以下简称 CGCPU 联盟) 起草了《临床研究药物中心化管理现场评估标准》。现将相关问题说明如下:

一、起草目的、背景和制定过程:

药物管理是新药临床试验过程中重要的管理核心问题之一,临床研究药物管理水平关系到整个试验的质量,是确保试验结果科学可靠、保障受试者权益的前提。国家食品药品监督管理局修订发布的《药物临床试验质量管理规范》(局令第3号)和《药物临床试验机构资格认定检查细则》以及《药物临床试验数据现场核查要点》等部门规章和管理规定,均对临床研究药物的管理提出相应的规定和要求。但在实际工作中,各个药物临床试验机构的药物管理能力和水平参差不齐,部分机构缺乏认识、疏于管理、存在不少问题,以致影响药物临床试验安全和有效性的评价。

为了促进临床研究药物标准化管理,鼓励药物临床试验机构能够规范临床研究药物管理,2014年6月联盟与国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心 (Central for Food and Drug Inspection of China Food and Drug Administration, 以下简称 CFDA-CFDI) 领导沟通后于2014年8月8日发起了“临床研究药物中心化管理示范项目”,项目执行主席李树婷教授组建临床研究药物管理协作组 (简称 IDM 协作组),依据国内相关法律法规、参考 ICH-GCP、赫尔辛基宣言、WHO-GCP 等国际公认原则精神,组织全体协作组成员共同起草了《临床研究药物中心化管理现场评估标准》(《The standard of on-site inspection for clinical investigational drug centralized management》以下简称:标准),通过对16家机构的现场检查,不断验证评估标准的可行性和合理性,经多次协作组专家讨论、修改和完善,

现行检查标准已经过9次修订,力求更加全面和客观。2015年1月21日至3月31日“标准”在GCP联盟网站公开征求行业意见。之后协作组又进行了第十次修订。

二、基本框架和主要内容:

本标准共九条,主要包括以下几方面内容:

(一)明确了标准制定依据和适用范围,检查评估条件、评分标准及结果评定等要求。

(二)明确了现场检查内容及评估标准细则。包括8个检查环节,分别为空间条件要求、硬件设备及设施、人员要求及资质、管理制度及标准操作规程、研究药物管理流程及总要求、药物记录档案管理、特殊药物的管理、管理信息系统。共63个检查项目,其中关键项目54项,一般项目9项。关键项目为要求达标的内容,一般项目为鼓励达标的内容。

(三)明确了研究药物卫星药房的管理。包括设立标准、程序、人员授权、管理职责、检查标准、质量控制,共6个方面。

(四)明确了各国药典中温度标准及相关解释。

(五)明确了本标准的起草、审议发布、试行的过程,以及起草、修订记录。

三、制定人员及修订记录:

(一)起草及修订人员:

本评估标准由中国 GCP 联盟临床研究药物管理协作组全体成员负责起草、修订、完成:协助组由三方面人员组成,包括机构人员、药企/CRO 及国际协会组织成员、政府部门人员。

(二)制定及修订记录:

1、讨论稿 1-4 版,从2014年10月17日至2014年11月25日讨论并起草,共4版;

2、修订稿 1.0-3.2 版,从2014年12月25日至2015年7月31日进行修订并完善,共5版;

3、正式版 1.0 版,定稿日期为2016年1月15日。

本评估标准的建立旨在推进各个药物临床试验机构药物中心化管理的框架和模式的构建,树立中心化管理的工作理念,提高其管理质量,细化其管理流程,确保临床试验过程的规范性,为临床研究药物的管理提出了更高的要求和改进的方向。为愿意将临床研究药物进行中心化管理的机构提供一个可行的技术支撑。