

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2024.03.007

# GCP 药师在抗肿瘤药物临床试验配置管理中的作用

马雁, 汪丰

(复旦大学附属肿瘤医院药剂科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032)

**【摘要】目的** 临床试验中抗肿瘤药物的配置与普通药物不同。近年来, 抗肿瘤新药临床试验越来越多, 在试验过程中, 抗肿瘤药物的配置管理工作也越来越重要。该文主要探讨 GCP 药师在 II 期、III 期抗肿瘤药物临床试验配置管理中的作用, 以为同行提供经验参考。**方法** 回顾 2023 年 1—11 月我院 II 期、III 期抗肿瘤药物临床试验中的冲配工作, 总结 GCP 药师参与 II 期、III 期临床试验产生的积极作用。**结果** 2023 年 1—11 月的所有在研临床试验配置工作显示: ①冲配临床试验药物 4464 袋, 没有发生因冲配错误导致用药延迟的事件; ② GCP 药师拦截次数共 19 次, 主要涉及药物剂量错误、冲配表单不规范等; ③共发生不良反应事件 314 次, 其中 III 度、IV 度不良事件 83 次, 发生次数最多的不良反应主要有眼科毒性、中性粒细胞数降低、血小板数降低及白细胞数降低等, 涉及的药物主要有抗体偶联药物、紫杉醇、顺铂等; ④ GCP 药师不断优化工作流程, 制定相关 SOP 及标准化配置表单。**结论** GCP 药师参与抗肿瘤药物临床试验配置管理, 在方案审核、药物配置规范执行、人员防护、不良反应监测等各环节都能发挥积极的作用。同时他们可以极大地提高配置效率, 有效保证输液质量, 保障抗肿瘤药物临床试验用药安全。

**【关键词】** GCP 药师; II 期、III 期临床试验; 抗肿瘤药物配置**【中图分类号】** R9**【文献标志码】** A

文章编号: 1674-1242(2024)03-0234-04

## The Role of GCP Pharmacists in the Management of Clinical Trial Configuration of Anti-tumor Drugs

MA Yan, WANG Feng

(Department of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**【Abstract】Objective** The configuration of anti-tumor drugs in clinical trials is different from that of ordinary drugs. In recent years, there have been more and more clinical trials of new anti-tumor drugs, and the management of the configuration of anti-tumor drugs during the trial process has become increasingly important. This article mainly explores the role of GCP pharmacists in drug configuration management in phase II and III anti-tumor clinical trials, in order to provide experience reference for peers. **Methods** Review the preparation of anti-tumor drugs in phase II and III clinical trials of our hospital from January 2023 to November 2023, and summarize the positive effects of GCP pharmacists

收稿日期: 2024-01-06。

基金项目: 吴阶平医学基金会(课题编号: 320.6750.2023-10-6)。

作者简介: 马雁(1991—), 男, 主管药师, 从事临床药学研究。

通信作者: 汪丰, 女, 主管药师; 邮箱(E-mail): chuqi22@126.com。

participating in phase II and III clinical trials. **Results** All ongoing clinical trial configuration work in the first 11 months of 2023 showed that: ① 4464 bags of clinical trial drugs were dispensed without any incidents of medication delay caused by dispensing errors; ② GCP Pharmacists intercepted a total of 19 times, mainly involving errors in drug dosage and non-standard preparation forms; ③ A total of 314 adverse reactions occurred with anti-tumor drugs, including 83 grade III and IV adverse events. The most frequent adverse reactions were mainly ophthalmic toxicity, decreased neutrophil count, decreased platelet count, and decreased white blood cell count. The drugs involved mainly included antibody conjugated drugs, paclitaxel, cisplatin, etc.; ④ GCP pharmacists continuously optimize workflow, develop relevant SOPs, and standardize configuration forms. **Conclusion** GCP pharmacists participate in the management of infusion configuration in clinical trials of anti-tumor drugs, playing a positive role in various aspects such as scheme review, standardized drug configuration, personnel protection, and adverse reaction monitoring. At the same time, they greatly improve the efficiency of configuration, effectively ensure infusion quality, and ensure the safety of clinical trials of anti-tumor drugs.

**【Key words】** GCP Pharmacist; Phase II and III Clinical Trials; Anti-tumor Drug Configuration

## 0 引言

近年来,新型抗肿瘤药物的研发逐渐成为行业热点,抗肿瘤药物的临床试验开展得越来越广泛。在新药研发过程中,药物临床试验是不可或缺的一环,药物临床试验的安全性和有效性十分重要<sup>[1-2]</sup>。抗肿瘤药物的使用与配置要求不同于普通药物,目前临床试验药物的配置工作基本在临床科室由专职护士进行。如果将该工作纳入静脉用药调配中心进行统一配置,可以提高静脉输液的质量。同时,药品临床试验规范(Good Clinical Practice, GCP)药师在临床药理学、药动学、药剂学、药事管理等方面具有系统的专业知识,在临床试验中更是重要的成员之一<sup>[3]</sup>。因此,GCP药师全程参与抗肿瘤药物临床试验的配置管理工作,必将在试验方案审核、操作规范执行、药物标准配置、操作人员防护、药品不良反应监测等环节发挥积极而广泛的作用。

## 1 抗肿瘤药物临床试验配置管理

### 1.1 试验方案的审核

临床试验方案的审核是药物配置的第一环节,也是保证临床试验运行质量的重要步骤。为了加强临床试验药物配置的安全,我院成立了抗肿瘤药物临床试验静脉用药方案审核小组,由临床药师、审方药师、配置药师组成,对研究方案的基本信息、背景资料、试验目的、试验设计、实施方式(方法、内容、步骤)、药物配置等内容进行多个维度的审核。

不同职责的GCP药师各司其职。①临床药师:主要审核方案设计,包括入排标准、剂量调整、不良反应监测处理等。例如,审核在PD-1类抗肿瘤药物的试验中是否配备细胞因子释放综合征治疗的白介素-6拮抗剂,以保证试验患者的安全<sup>[4-7]</sup>。②审方药师:主要审核药物的相互作用、给药顺序、用药注意事项、剂量调整等。例如,在TIGIT抑制剂临床试验期间应禁止使用常规全身性皮质类固醇和TNF- $\alpha$ 抑制剂,因为其可减弱TIGIT抑制剂的潜在免疫获益。③配置药师:主要完成静脉用抗肿瘤药物配置标准和方法的审核,尤其需要核对临床试验药物配置要求和常规药物配置要求是否一致。

### 1.2 试验方案的启动

临床试验项目在方案审核通过后进行启动培训,会议由GCP药师、临床监查员(Clinical Research Associate, CRA)和临床协调员(Clinical Research Coordinator, CRC)共同参加。CRA负责对参加项目的药师进行专项培训。在启动会上,GCP药师会结合培训内容,针对前期方案审核中的问题与CRA进行全方位沟通,同时对药物配置标准、操作规程进行交互确认和授权文书签字。

### 1.3 试验用药的配置

#### 1.3.1 配置预约

一些新型抗肿瘤药物配置后的稳定性有明确要求。为了优化药物配置流程,采用网络化“分时段”

预约管理模式，可以有效地将单位时间的配置速率和预约数量相匹配，缩短配置等候时间，提高配制效率。信息化管理还可以实现预约取消原因填报，让药师掌握入组研究患者的研究进度和不良反应的资料收集与分析统计。

### 1.3.2 医嘱审核

需要冲配的临床试验药物由授权的 CRC 送到静脉用药调配中心进行统一配置。GCP 药师在接收试验药物时会对医嘱处方进行审核，重点关注药物剂量、冷链温度、记录表单是否符合规范。对于不合格的处方、医嘱或配置记录单，GCP 药师会记录备案，同时要求修改正确以后再进行冲配。

### 1.3.3 药物配置

抗肿瘤临床试验药物的冲配除了参照静脉用药调配中心管理规范、操作标准、防护要求执行外，还要做到质控管理的独立性，即设备独立（用于临床试验药物冲配的生物安全柜不得同时配置其他药物）、人员独立（参与临床试验药物冲配的药师必须通过授权）、文档独立（用于记录温湿度、清洁记录等的表单应单独设置）。

药物配置过程严格参照本研究项目制定的配置方法与技术标准规范，在配置单上填写配置始末时间、余液/废液剂量等信息，冲配全过程应双人审核、双人签字，冲配完成的成品输液由授权的 CRC 核对无误后交病区护士执行医嘱。药物配置流程具体如图 1 所示。



图 1 药物配置流程  
Fig.1 Drug preparation process

## 1.4 配置文件的管理

对于药物临床试验过程中涉及的配置文件，严格按照新版《药物临床试验质量管理规范》<sup>[8]</sup> 中的保存办法、保存年限进行管理。

## 2 GCP 药师在抗肿瘤临床试验药物不良反应管理中的作用

2023 年前 11 个月的所有在研临床试验配置工作显示：发生不良反应事件共 314 次，其中 III 度、IV 度不良事件 83 次，发生次数最多的不良反应主要有眼科毒性、中性粒细胞数降低、血小板数降低及白细胞数降低等，涉及的药物主要有抗体偶联药物、紫杉醇、顺铂等，如表 1 所示。在一项新药临床试验中，一位复发转移乳腺癌患者发生细胞因子释放综合征<sup>[9]</sup>，在 GCP 药师的参与下予以抗感染及对症治疗，患者症状好转。这提示我们在参与涉及这类药物的临床试验时，GCP 药师应重点关注已有不良反应，对于将来这些新药上市以后的同类不良事件也应该予以重点关注。

表 1 部分不良事件及涉及药物  
Tab.1 Adverse events and related drugs

不良事件	主要涉及药物
中性粒细胞下降 3 度、4 度	紫杉醇、吉西他滨、顺铂、TDM-1、氟尿嘧啶
血小板下降 3 度	紫杉醇、顺铂、TDM-1、Polatuzumab Vedotin
白细胞下降 3 度、4 度	白蛋白结合型紫杉醇、顺铂、环磷酰胺
眼科毒性 3 度、4 度	抗体偶联药物
贫血 3 度	吉西他滨、顺铂、紫杉醇
间质性肺炎 3 度	Polatuzumab Vedotin
皮疹 3 度、4 度	白蛋白结合型紫杉醇

## 3 讨论

现阶段临床试验药物配置工作通常在病区由专职护士完成。将试验药物转入静脉用药调配中心配置以后，可以从根本上保障药物配置环境符合规范，同时提高工作人员的职业防护水平，且有利于临床试验药物“保盲”工作的开展。抗肿瘤临床试验药物在静脉用药调配中心进行统一配置，能够模拟药物上市后更真实的药物配置环境<sup>[10]</sup>。

临床试验过程中的药物不良反应同样值得关注。目前，肿瘤免疫治疗发展得如火如荼，多种

免疫治疗药物的临床试验正在开展。免疫治疗药物的不良反应累及全身,如肺炎、心肌炎等。如抗体偶联药物 TDXd 可能导致试验患者发生非感染性肺炎、左心室功能障碍等严重不良反应;新型 Claudin18.2 特异性抗体药物导致的胃肠道不良反应通常发生在输液后 30 ~ 40min,可以通过降低输液速度和预先给予止吐药进行预防<sup>[1]</sup>。这就提示我们,GCP 药师应当熟知研究方案,对药理作用、药物可能发生的不良反应及药物之间的相互作用有充分的了解。

综上所述,我院 GCP 药师将新型抗肿瘤药物临床试验配置流程规范化,全程保障试验药品符合配置要求,真实模拟药品上市以后的配置环境,高质高效地保障临床试验过程中患者的用药安全,在整个临床试验药物配置过程发挥积极作用。

#### 参考文献

- [1] 马丽平,李语玲,王铁军,等.药师在临床试验药物管理过程中的风险控制与思考[J].*中南药学*,2021,19(10):2217-2220.  
MA Liping, LI Yuling, WANG Tiejun, *et al.* Risk prevention and control strategies by pharmacists in clinical trial drug management[J]. *Central South Pharmacy*, 2021, 19(10): 2217-2220.
- [2] 唐铭婧,梅和坤,江学维,等.专职药师在临床试验用药品管理中的重要作用[J].*中国新药杂志*,2017,26(22):2710-2713.  
TANG Mingjing, MEI Hekun, JIANG Xuwei, *et al.* The important role of full-time pharmacists in drug administration of clinical trials[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2017, 26(22):2710-2713.
- [3] 周燕,刘小玲,杨宏昕,等.药师在药物临床试验机构建设中的作用[J].*中国医院用药评价与分析*,2020,20(4):508-509,512.  
ZHOU Yan, LIU Xiaoling, YANG Hongxin, *et al.* Role of pharmacists in the construction of institution for drug clinical trial[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-use in Hospitals of China*, 2020, 20(4): 508-509, 512.
- [4] LE R Q, LIANG L, WEI S Y, *et al.* FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome[J]. *The Oncologist*, 2018, 23(8): 943-947.
- [5] 闫莉萍,张旻,王庆利,等.双特异性抗体药物非临床研究的考虑要点[J].*中国新药杂志*,2017,26(17):2008-2013.  
YAN Liping, ZHANG Min, WANG Qingli, *et al.* Considerations on the nonclinical studies of bispecific antibody constructs[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2017, 26(17): 2008-2013.
- [6] ALEJANDRA G R, CÁNDIDO D L, LEZ E, *et al.* Cytokine release syndrome: reviewing a new entity in the intensive care unit[J]. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 2019, 43(8):480-488.
- [7] ANANDANI N, LESTER M C C M, CRUZ G R, *et al.* Improved CNS exposure to tocilizumab after cerebrospinal fluid compared to intravenous administration in rhesus macaques[J]. *Blood*, 2018, 132(6): 662-666.
- [8] 曹丽亚,谢林利,谢江川,等.2020版《药物临床试验质量管理规范》实施后药物临床试验数据现场核查的要点与浅析[J].*中国新药杂志*,2023,32(3):264-269.  
CAO Liya, XIE Linli, XIE Jiangchuan, *et al.* Key points and analysis for on site verification of drug clinical trial data after the implementation of the 2020 'Good Clinical Practice'[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2023, 32(3): 264-269.
- [9] NEELAPU S S, TUMMALA S, KEBRIAEI P, *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2018, 15(1): 47-62.
- [10] 王童超,杨悦.新医改形式下医院药剂科发展新思路[J].2018,5(18):159-160,162.  
WANG Tongchao, YANG Yue. New ideas for the development of hospital pharmacy in new medical reform[J]. *Journal of Clinical Medical*, 2018, 5(18): 159-160,162.
- [11] SCIALDONE L. Overview of supportive care in patients receiving chemotherapy: antiemetics, pain management, anemia, and neutropenia[J]. *Journal of Pharmacy Practice*, 2012, 25(2):209-221.