

第九章 研究产品相关事项 (非药房工作人员)

本章为与 HPTN058 研究产品的订购、运输和递送有关的非药房工作人员提供了有关信息和用法说明。还为他们提供了相关记录保存的要求。与药房工作人员有关的使用说明已在 HPTN058 药剂师研究产品管理程序手册中记述，并由 DAIDS 方案药剂师确定每个研究现场的注册药剂师已经可以工作。除此之外，现场必须遵循 *DAIDS 临床试验网络的药房指南和用法说明*，以及由 DAIDS 药事部 (PAB) 批准的现场药房建立计划。

9.1 研究产品

在本章中，“研究产品”这个术语涉及丁丙诺啡 2mg+纳络酮 0.5mg (赛宝松 2mg 片剂) 和丁丙诺啡 8mg+纳络酮 2mg (赛宝松 8mg 片剂) 两个不同剂量的产品

9.1.1 研究产品的保存温度

药剂师准备的研究产品必须储存在一个 25°C (77°F) 温控房间里，在门诊许可的温度波动范围是 15-30 °C (59-86 °F)

在研究产品储存和通向药房的有限的门诊区域内的温度应该被控制，由指定的人员和使用一个能够连续监控的温度记录器或一个在门诊工作日内可用手工每日记录于日志的最低/最高温度计完成。现场 SOPs 应该详细说明读取和记录最低/最高温度计的程序，涉及上述程序中监控和记录储存温度的门诊工作人员应该接受培训，现场的培训记录应该存档。

注册药剂师将利用这个信息来决定是否发放参加者专用的研究产品，但在同一天退回的还没用的研究产品可存放给参加者下次服用。

9.1.2 HPTN058 研究产品

将给]每一个现场的注册药剂师提供：

- 丁丙诺啡 2mg+纳络酮 0.5mg (赛宝松 2mg) 片剂，每瓶 30 片装。
- 丁丙诺啡 8mg+纳络酮 2mg (赛宝松 8mg) 片剂，每瓶 30 片装。

9.1.3 航运至现场前的要求

在研究产品于现场提供给注册药剂师之前，现场必须：

- 有 PAB 批准的 HPTN 药房建立计划和药房标准操作规程
- 有在 DAIDS RCC 注册的研究方案
- 有地方药事权威部门批准的研究药物进口文件 (被递交给 DAIDS PAB 的)
- 有国家要求的任何附加的有关药物进口的文件

注册药剂师必须保存所有上述文件的复印件。

现场研究者和注册药剂师有责任知晓现场和国家有关研究产品管理的要求，并获得有关研究药物进口的必要的批件。临床研究产品管理中心 (CRPMC) 将通报受托人已经送出的每批研究药品出货信息

注册药剂师应该直接向 HPTN058 方案药剂师询问有关研究产品运至现场的问题。

Katherine Shin, PharmD

Protocol Pharmacist

Pharmaceutical Affairs Branch (PAB)

Division of AIDS (DAIDS)
National Institutes of Health
6700-B Rockledge Drive, Room 4227
Bethesda, MD 20892
Phone 301-594-1517
Fax 301-402-1506
E-mail: kashin@niaid.nih.gov

9.1.4 研究产品的获得

每个现场药房将收到一份研究产品初始订购单和补充供给。从 CRPMC 订购后续的研究产品，注册药剂师须完成一份 *研究产品请求表*，并传真给 CRPMC 或通过 Email 发送一个 PDF 文件。DAIDS 临床试验网络药房指南和使用说明中有一个空白表格。

在每次出货收据上，注册药剂师将根据来自 CRPMC 的包装清单表核实货物内容。一旦审核无误，注册药剂师将在收到单上签字，并将清单再传真给 CRPMC。如果研究产品缺失、毁损，或与清单不符，注册药剂师应该立即通过电话、传真或电子邮件联系方案药剂师和 CRPMC。

如果研究产品出现损坏，在收到方案药剂师或 CRPMC 有关研究产品是安全可用的通知前，注册药剂师不要分发药品。该通知和签字的接收确认的复印件应保留在现场药房记录中。

9.1.5 研究产品的计数

注册药剂师负责对 HPTN058 使用的所有研究产品进行持续和详细的记录。计数记录应该包括，但不限于，研究产品接收、分发、回收、毁损和贮存日志。注册药剂师负责所有有关研究产品分发信息的存档。研究产品计数表上的数量必须与实际点数的研

研究产品存货量总是相符的。注册药剂师负责所有研究产品有关的文件 (包括原始处方、航运发货单、研究产品毁损日志) 的持续存档。

HPTN058 指定的门诊工作人员负责从药房接收药剂师准备的，供参加者专用的研究产品，并负责给予参加者，并将没有给予参加者的研究产品退回药房。计数记录将包括，但不仅限于，参加者专用研究产品门诊接收、给予参加者日志，以及因没有给予参加者的退回药房日志。

重要的：研究产品计数表或日志，和任何参加者特殊记录均是非常机密的，必须存放于各自区域的一个安全位置。这些记录应该仅由授权的药房和门诊工作人员可以接触。

9.2 保管链

除注册药剂师 (被方案药剂师列入 HPTN058 研究产品管理程序手册的) 之外，非药房研究人员必须帮助确保由完成的任何可适用的部分和/或下列文件组成的研究产品保管链，作为对每一位参加者的管理：

- HPTN058 处方
- 参加者专用研究产品的收到记录
- 参加者专用研究产品的退回记录
- 参加者专用研究产品的管理记录
- 运送者日志

每一个研究现场必须在 HPTN058 标准操作规程 (SOP) 中指定在临床访问期间参加者专用研究产品的分发方法。这些 SOPs 应该由药房和门诊人员完成，必须由 DAIDS 方案药剂师在研究实施前批准，可能为仅与 DAIDS 方案药剂师磋商后的修订。

9.3 在现场访问期间研究产品的分发

在 FDA1572 表上列出的经授权的处方医生必须签署一张手写处方，以便药剂师分发研究产品。负责直接给予参加者研究产品的人员可是一位知晓现场要求、被认定给予参加者研究产品的、受过培训的研究人员。

在收到一个完整而签字的 HPTN058 处方后，药房工作人员将依据方案药剂师提供的 HPTN058 药剂师研究产品管理程序手册中的使用说明分发研究产品给参加者。研究产品片剂将由药剂师装入塑料袋中在门诊分发，并由指定的现场人员给予参加者，或将处方剂量装入琥珀色小瓶中旋紧儿童防护帽带回家中继续服用参加者处方剂量。药剂师会按照美国和当地规章给装有参加者准备剂量的塑料袋和琥珀色小瓶贴上标签。标签一定包括参加者的 PTID，以便确定已准备了规定的剂量，且被分发/给予。

对于每一组 (第 1-3 天) 的导入期，被授权的临床医生必须为参加者每一天的每一个剂量递交一张处方。这些处方不能都立即递交，每一张处方将在参加者 COWS 评分的基础上完成。在这几天的每一张处方的递交都将遵循同样的方式，并将贯穿于整个试验的进程中。

在本章的其他部分，由药剂师准备的分发给参加者的研究产品将作为“参加者专用研究产品”被提到。

参加者专用的研究产品分发给参加者可能会遵照以下方式之一：

从药剂师到指定的门诊工作人员，为了管理将在门诊由指定人员递送参加者专用研究产品给参加者。

- 从药房到指定的运送人员（运送人），为了管理将在门诊由运送人转送参加者专用研究产品给指定的门诊工作人员，指定的人员再将参加者专用研究产品分发给参加者。

9.3.1 从药房到门诊工作人员的分发

若现场选择分发参加者专用研究产品给门诊工作人员，后者再将产品给予参加者方式，门诊人员会将处方递送到药房，注册药剂师将按照开写的处方准备参加者专用研究产品。参加者专用研究产品可能依据原件或传真复印件准备，但在处方原件未收到之前，不能发放参加者专用研究产品给门诊人员。

HPTN058 参加者专用研究产品记录（表 9-1）须被用来证明参加者专用研究产品分发给门诊人员。药房人员将完成上部分（现场名称、现场编码、门诊名称）及接收记录的前六栏。当从药房接收参加者专用研究产品时，门诊人员将核实参加者 PTID，确定从每一个 PTID 收到的 2 mg 和 8 mg 赛宝松片的数量，并完成每一份接收记录上剩余栏的填写。门诊人员或转送人接收研究产品的日期必须与药剂师分发日期相同。注释可被记录在分发栏中，如果需要，可在记录表的背面额外增加空间。所有接收记录保存在药房。

图 9-1 HPTN058 参加者专用研究产品接收记录

临床试验现场名称:	门诊位置:
临床试验现场编号:	

药房人员					门诊人员或运送者		注释/人员名字/ 日期 (English)
接收日期 dd-MMM-yy	PTID	剂量 (mg)	赛宝松 (2 mg)	赛宝松 (8mg)	药剂师名字首字母 缩写 s	从药房到门诊人员 或运送人的接收日期 dd-MMM-yy	

门诊工作人员负责控制参加者专用研究产品分发给他们保管的环节，并保证药片送到并予那些应该发给研究产品的参加者。门诊人员必须将研究产品分发和管理情况记录于参加者专用研究产品每日管理记录 (表 9-2) 上。门诊接收研究产品的工作人员将完成管理记录头 4 栏，门诊被指定给予参加者研究产品的人员将完成剩下的部分 (如果他/她既接收又派发研究产品，可由一名工作人员完成所有的接收和分发工作)。可将注释记录在指定的栏中，如果需要增加空间，可记录于表的背面。完成的管理记录的复印件在每日工作结束时必须送至药房，原始的将被存放在参加者专用研究产品每日管理记录夹中。

表 9-2 参加者专用研究产品每日管理记录

临床研究现场名称：	门诊位置：
临床研究现场代码：	日期 (dd-MMM-yy)：

门诊接收人员				门诊分发人员			注释/工作人员姓名和日期 (English)
PTID	赛宝松 (2 mg)	赛宝松 (8 mg)	接收人员 签首字母 s	赛宝松 (2 mg)	赛宝松 (8 mg)	分发人员首 字母缩写	

对于研究产品没有发给参加者的个别情况，门诊人员将记录于参加者研究记录表中，并在药房发药的当天尽可能快的送回药房。须用 HPTN058 研究产品回收记录 (表 9-3) 来记录参加者专用研究产品回收于药房中。门诊人员填写该表的顶端的部分 (县场名称、现场编号、门诊名称)、前 6 栏和注释区域。当药房人员从门诊人员那收到退回的研究产品时，须验证 PTID、确认 2 mg and 8 mg 片剂回收的数量，并完成剩余 2 栏的填写。门诊人员或运送人员将研究产品退回的日期必须与药剂师接收日期相同。退回的原因 (比如参加者没有拿到、温度偏离等) 必须记录于注释栏中，如果需要空间不够，可记录于该表的背面。

表 9-3 HPTN058 参加者专用研究产品回收记录

临床研究现场名称：	门诊位置：
临床研究现场代码：	

门诊工作人员或运送人					药房工作人员		注释 / 工作人员名字 / 日期 (English)
回收日期 (dd-MMM-yy)	PTID	赛宝松 (2 mg)	赛宝松 (8mg)	门诊工 作人员 或运送 人	回收日期 (dd-MMM-yy)	药剂师首 字母缩写	

9.3.2 从药房到运送人 (用于长途运送给临床人员)

若现场选择将研究产品给运送者，由运送者给门诊人员再转发给参加者的方式，处方可以传真的方式递送药房。注册药剂师将根据收到的完整而签字的处方上的描述准备参加者专用研究产品。可以根据原始处方或处方的传真件准备研究产品，但在收到原始处方之前不能将研究产品发给运送者。

发放研究产品给运送者须用 HPTN058 参加者专用研究产品接收记录 (表 9-1) 记录。药房人员完成该表的顶端 (现场名称、现场编码、门诊名称) 和前 6 栏。当从药房收到研究产品时，运送人须验证 PTID、确认收到的每一个 PTID 的 2 mg and 8 mg 赛宝松片的数量，并完成接收记录表中剩余内容的填写。门诊人员或运送人接收产品的日期必须与药剂师发放日期相同。记录注释于指定的栏中，如果需要增加空间，可记录于该表的背面。所有接收记录将留存于药房。

须用 HPTN058 转送者日志 (表 9-4 和 9-5) 记录研究产品从运送者到门诊人员的运送。尽管所有在转送者日志中的信息也将被记录于接收记录和参加者专用研究产品发放记录中，但这个记录的目的是，当研究产品不被继续保存在药房或研究门诊时以监察保存链。在每一个工作日的开始，运送者将完成运送者日志的顶部内容 (现场名称、现场编码、门诊名称)，当从药房收到研究产品时，完成每一个 PTID 的接收记录。运送人将完成运送者日志中每一个 PTID 的前 4 栏 (从运送者到门诊人员)。

表 9-4 HPTN058 运送者日志 (自运送人至门诊人员)

临床研究现场名称：
临床研究现场代码：

门诊位置：
日期 (dd-MMM-yy)：

运送人			门诊人员			注释/s 工作人员姓名/日期 (English)
PTID	赛宝松 (2 mg)	赛宝松 (8mg)	运送人首 字母缩写	赛宝松 (2 mg)	赛宝松 (8 mg)	

从药房拿到参加者专用研究产品后，运送人将把研究产品直接递送给被授权的门诊人员。在运送期间，研究产品应安全存放（比如，放入一个带锁的箱子里），交给被授权的门诊人员。运送人必须管控研究产品分发—保管渠道，只将研究产品递送给被授权的门诊工作人员。运送人还必须保存和管理他们的运送者日志，直到交回药房为止。交给药房后由药房人员负责。如果在一个工作日将结束时，完成的日志没有交回药房，注册药剂师应当通报门诊或药房监管人员（依据现场 SOP），并确保及时找到日志。如果完成的日志在 5 个日历日内没有被找到还回药房，注册药剂师应通过 Email 向 DAIDS 方案药剂师通报。

当从运送人那收到研究产品时，门诊人员须验证 PTID，确认已收到的每一个 PTID 的 2 mg 和 8 mg 赛宝松片的数量，并完成运送者日志中剩下的 3 栏。注释可记录于指定的栏中，如果需要增加空间，可记录于本日志的背面。

门诊人员负责管理已经转到他们那里的研究产品，确保研究产品储存适当，并保证将研究产品发给需分发的参加者。门诊人员须记录研究产品发给指定参加者于参加者专用研究产品管理记录（表 9-2）。接收研究产品的门诊人员将完成管理记录表的前 4 栏，被授权给予参加者研究产品的门诊人员完成剩余栏（如果她/他既接收又发放研究产品可由一位工作人员完成所有栏）。完成的管理记录的复印件应该在每一天工作结束时送到药房。该记录表的原件保存在门诊研究文档中。

如果分发给参加者的所有研究产品没有给予参加者，门诊人员将此记录于参加者的研究图表中，并在药剂师分发研究产品的同一天尽可能快地将没用过的研究产品送回药房。研究产品回收至药房须记录于研究产品回收记录表（表 9-3）中。门诊人员将完成该表的顶部（现场名称、现场编码、门诊名称）、前 6 栏，以及注释部分。当从门诊接收退回的研究产品时，药房人员应验证 PTID，确认退回片剂的数量，并完成剩余的 2 栏。经由门诊人员或运送人将研究产品退回药房的日期必须与药剂师接收日期相同。退回的原因（如参加者无法获得、温度偏离等）必须记录于注释栏中，如果空间不够，可记录于该表的背面。所有回收记录表将在药房保存。如果门诊人员将参加者专用研究产品交给运送人退回药房，必须完成一份运送者日志（自门诊人员到运送者，表 9-5）。

表 9-5 HPTN 058 运送者日志（自门诊人员至运送人员）

临床研究现场名称：				门诊位置：			
临床研究现场代码：				日期 (dd-MMM-yy)：			

门诊人员				运送者			注释/工作人员姓名及日期(English)
PTID	赛宝松 (2 mg)	赛宝松 (8 mg)	门诊人员 首字母缩 写	赛宝松 (2 mg)	赛宝松 (8 mg)	运送人首 字母缩写	

9.4 带回家剂量的分发

赛宝松的给药需要近距离的监督，包括在研究现场分发产品给参加者与给药的直接观察。可是，如果被国家权威部门许可，当参加者不能来研究现场服药（如，因为旅

行)时,研究人员可在这少有的情况下提供研究产品给参加者带回家。在罕见的情况下,比如参加者患有严重疾病或无能力,研究人员可去参加者家中访视(若参加者同意)发放研究药品。

关于带回家剂量,被授权的研究人员应遵循地方相关部门的要求开写处方。门诊人员须通知药房能持续到参加者返回门诊所需要的,并为地方和国家规章所允许的 2 mg 和 8 mg 赛宝松片剂的数量。药房将分发研究产品至带有儿童防护盖的琥珀色小瓶中,门诊和药房的工作人员应将带回家剂量记录于参加者研究夹中的接收记录和参加者专用研究产品管理记录中。药房人员也要完成 DAIDS 药剂师通知的其他文件。

9.5 从移动单位分发

一些现场可能需要分发研究产品给那些居住在偏远地区的参加者,这只有在获得地方卫生权威部门和研究方案小组的批准后才可实施。任何希望在这些区域分发研究产品的现场必须在批准前递交一份移动分发计划给 DAIDS。移动分发计划必须符合 HPTN058 研究方案、本 SSP 手册及 DAIDS 临床试验网络药房指南和用法说明的最低限度的要求。

9.6 参加者专用研究产品的管理

不管使用何种方法获得研究产品给参加者,大多数情况下剂量的给予必须在一位有资格的工作人员的观察下完成。这对于参加者完全服用赛宝松的剂量,达到被验证的最大作用是重要的。

工作人员会告知参加者赛宝松是舌下给药的（在舌下的）。可将所有药片一次放在舌下或每次至少放 2 片（如果参加者不能耐受 2 片以上）。在药品放于舌下之前，参加者可以喝一些水湿润她/他的口腔，但不能在药片放置舌下后喝水。药片应该持续放在舌下直到它们完全溶解。切记要告诉参加者，如果他们将药片吞咽下去药品将没有任何的功效。观察者应该检查参加者的舌下至少一次，以确认药片放的位置是正确的。

在导入期（第 1-3 天），参加者服用赛宝松后至少要被观察 1 个小时，这时会反复进行 COWS 评分和剂量调整。在导入期之后，没有对药片完全溶解后继续观察的要求。门诊人员应该参考赛宝松治疗手册进行一次有关研究产品管理的充分的讨论。任何副作用或不良经历均要被记录于参加者原始文件中，并根据研究方案的规范和本手册第 12 章进行操作。