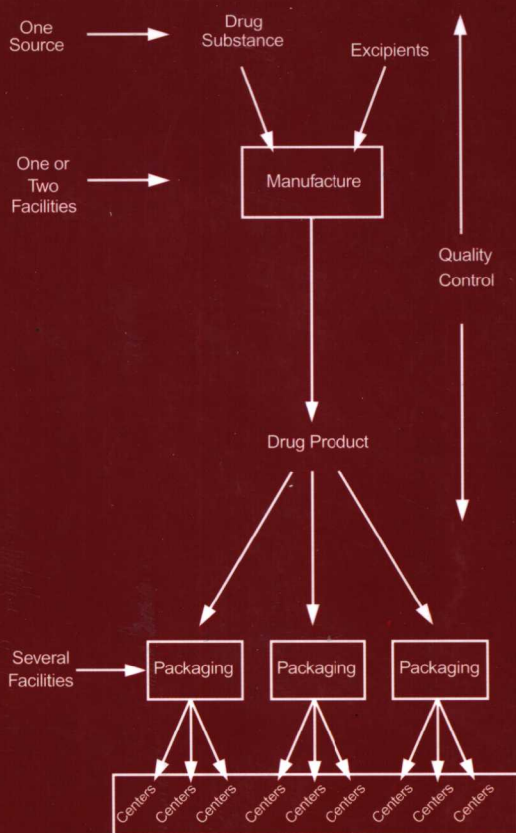


药品的临床试验

Drug Products for Clinical Trials

编著 · D.C.Monkhouse
C.T.Rhodes

主译 · 赵建



中国医药科技出版社

药品的临床试验

对处方、生产、质量控制的国际指导原则

D. C. Monkhouse, C. T. Rhodes 主编

赵建 主译

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药品的临床试验/ (美) 蒙克豪斯 (Monkhouse, D. C.),
(美) 罗兹 (Rhodes, C. T.) 著; 赵健, 俞天骥译.

北京: 中国医药科技出版社, 2004. 6

书名原文: Drug Products for Clinical Trials

ISBN 7-5067-2967-9

I. 药... II. ①蒙... ②罗... ③赵... ④俞...

III. 临床医学-药效-试验 IV. R969.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 043503 号

原书《Drug Products for Clinical Trials》之版权归 Marcel Dekker, Inc. 所有。经其授权, 中国医药科技出版社出版该书中文版, 中文版版权归中国医药科技出版社所有。

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100088

电话 010-62244206

网址 www.mpsky.com.cn

规格 787×1092mm $\frac{1}{16}$

印张 17

字数 334 千字

版次 2004 年 10 月第 1 版

印次 2004 年 10 月第 1 次印刷

印刷 三河富华印刷包装有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN7-5067-2967-9/R·2486

定价 60.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

译者名单

主 译 赵 健

译 者 赵 健 俞天骥

审 校 王东兴

前言

我们收集材料出版本书的目的在于引起人们注意到在药物开发领域中的核心竞争能力。我们要强调的事实是药物临床试验的领域对任何一家制药公司的运作都是基础性工作，通常快速和有效地生产和控制新药的能力将会产生竞争优势。尤其是将它和药理学学科的盛衰历史联系起来，在整个制药工业进行大规模改建时，我们感到对一些能使从业者在不断变化的环境中立于不败之地的项目和程序加强认识意义重大。所以，不要认为本书是“怎样做”的书，也不要将本书看作是包罗万象。当然，我们选择题目在于陈述属于同一时代的问题，告诉读者有关临床试验管理者在完成他的或她的任务中所面对的种种事情，以及强调某些影响临床试验物质生产方法的新技术。

在20世纪90年代前五年中，制药公司通过兼并和裁减员工应对因削减生产线而聚集起来的压力以及不断涌现的非品牌产品和崭露头角的经营性护理市场能力。虽然这些压力尚未消失，工业兼并仍将继续进行；而公司已开始把他们的注意力转移到长期增长的机遇和战略地位上去。因此，作为本书编辑我们确定题目时把题目选在最有意义的关于临床供应领域内的发展增长，将有助于确定最佳战略目标和策略，从业者工作能获得持续的成功和发展。因此，题目诸如怎样写标准操作规程（SOPs）和CANDAs，怎样最好地与FDA打交道，常设审查委员会（Institutional Review Board, IRB）的职责，标签和法律要求，病人/受试者/研究者都要遵守的制度，并不包括安全性监测，因为这种信息可在其他医学出版物中获取。保证稿件在临床供应的实践中增加了一件有价值的常备武器。

几个较重要的主题关系到现在和将来发展的机遇以及制药机构面对杂乱无序的卫生保健市场如何实现增长的挑战，本书中将加以详述。这些较重要的主题包括：

- * 制药公司的战略目标，在药品和生物技术两方面都必须包括产品的创新，不要把注意力仅仅集中在打赢价格战上。

此章由 Andrew J. Gorman 和 David Bergstrom 阐述在新药发现过程中创新如何受到鼓励，由 Vasken Paragamian 撰写的章节中讨论了创新在一种新药实体大量投产时发现经济的合成工艺的重要性。John M. Baldoni 和 Choon K. Oh 特

别关注如何使创新进入临床前工作领域中去,促使下决心将最好的候选化学物质导入临床试验。由 Jens T Carstensen 介绍的处理稳定性资料的新方法照例是他人无法模仿的强项。第 1 章的重点是新药临床试验的管理者必须坚持跟上新技术以保持自己的工作效率和专业化成长。

* 公司预期可在今后五年内和其它的制药和生物技术公司结成国内和国际的联盟。

由 Christopher J. Potter 编写的一章和下列五位作者 Peter J. Baines, Susan A. Charman, Gillian M. Clarke, Robin S. Roman, 和 Susan M. Walters 共同执笔的一章。均关注在跨国的环境下交叉一职能领域怎样影响临床试验物质管理。两章都陈述了在欧洲的不同规则和管理办法,后者说明了澳大利亚和日本的情况。

* 公司预期外购许多部件,即使是一次性外购,著名的全能的综合性的制药公司必须考虑到公司的核心职能。作出这种决定会受到战略目标,资源分配,市场竞争因素和价格的影响。某些较大的全能的综合性药厂将投资数百万美元来提升设备的档次,然而一些小生物技术公司将选择保存宝贵的资金,外购产品和对临床供应物质的管理。

考虑到外购,我们委托精通于逐日基础上的供求背景方面知识的 Maureen E. Spataro 和 Michael G. Dragoon 撰写精彩的一章。此外,本章强调了精确价格计算的重要性。另一方面,John E. Vogan 和 Jean Corriveau 叙述了保管有毒物质的困难方面,对外购而言,这种问题事实上是不现实的。

* 某些公司把在信息系统和企业文化上占优势作为对公司的内部发展以及在公司核心职能上保持一种竞争优势地位的最有价值的挑战。人力资源也被视为很有挑战性。我们相信这种关注反映了在吸引和留住人才上的困难。人才能够提供知识和领导才能来完成日益扩大的尖端领域内全方位地组织及时地高质量的临床试验物质的供应。

在第一章内,我们介绍了情感智力(emotional intelligence, 又称情商[EQ])的概念,它的功用在于选择员工来实现一个临床试验物质管理者的严格的角色。Nicholas P. Barker 在他写的章节中关于全面质量管理(Total Quality management)写了在临床供应部门怎样衡量质量的复杂性并为不断地改进人们的技能提供新思维。

* 今后几年内对信息系统和资料管理的重要性的认识将有明显的加强。将导致在生产部门中萌发对及时生产, 更好的通信系统, 精确的价格报表和签订合同资料的需求迅速增长。

从总体上看, 本书事实上是关于不同工作小组间怎样最好地进行沟通的著作。Cary Blume 的文章强调医疗部门和临床供应部门经常和坦诚交流信息的重要性。这种概念在 Graham J. Frank 和 Thomas L. Jeatran, James Clark 撰写的章节中得到强化。在 Donothy M. Dolfini 和 Frank J. Tiano 的优秀的章节中强调了为临床试验供应中设计包装系统怎样进行信息交流是重要的。Jeffrey D. Kosterich 涉及怎样用计算机使资料追踪的艰巨任务变得如此容易。第 1 章介绍了未来人工智能的应用和对临床试验处方界的迅速原方定型。Gray W. Goodson 和 William C. Stagner 专门考虑极端局面对临床供应生产的影响。

* 经管理当局批准的工艺流程经常性地制定和消除以及实际工作的协调将对临床试验方面产生有意义的和正面的影响。他们有机会在产品生命周期结束之前通过增加时间来鼓励研究和开发而努力奋斗。

此处我们选择了用大量工作来阐述这些出版物, 即由 Peter Baines 及其同事在先前引用的多个国家工作写的章节; 在第 1 章内介绍的一家以时间为基础的公司 (time based Company) 的概念; ChrietopheR J. Potter 将分析性论证的概念描绘成唯一的前途; Gray W. Goodson 和 William C. Stagner 描述不同的生产质量管理规范 (GMP) 考虑问题及生产。生物等效性从管理的前途考虑也由 C. T. Rhodes 在第 4 章中加以讨论。

最后, 我们相信我们所选用的题目构成为讨论、确定有关行政部门和从业人员关注的生产和管理临床试验物质的重要行为准则的目的。

Donald C. Monkhouse

C. T. Rhodes

译者的话

制药业仍然是新世纪大有可为的行业。

自从人类社会出现,就有人患病,就需要用药品治疗。随着人类社会的发展,各种疾病包括新发现疾病继续损害人体健康,需要不断地研究和开发各种新药供给人们与疾病作斗争。不断地,迅速地,高效地研究和开发新药,使新药及早投放市场,获取丰厚利润,使企业在剧烈的市场竞争中处于优势地位,所以说发明和创造新药是制药业的灵魂。

新药研究和开发是一项庞大而复杂的系统工程,耗资大(例如美国从1950年后每开发一个新药平均耗资8千万到2亿美元),费时久(一般为8~12年),涉及多种学科门类和专业(如药物合成化学,分析化学,生物学包括植物分类学,植物化学,海洋生物学,药理学,病理学,毒理学,药物及毒物动力学,药物及毒物代谢,统计学,制剂学,包装材料学,临床各科和辅助科室以及新技术应用等)。按工作程序可分成实验室试验和临床试验两个阶段。实验室试验又称临床前或非临床试验,对象为动物。进行药理学和毒理学试验,评定新药对动物的药效和安全性,由药理学家和毒理学家为主进行操作。临床试验以人为对象,观察新药对疾病的疗效和毒副作用,同时与已经上市的同类药作为参比药进行比较。新药临床试验分为4期,即Ⅰ期,Ⅱ期,Ⅲ期和Ⅳ期。由于新药临床试验以人为对象必须符合《赫尔辛基宣言》和国际医学科学组织委员会颁布的《人体生物医学研究国际道德指南》的道德原则,并遵守我国有关药品管理的法律法规。经申请新药注册(NDA),发放许可证书后,即可投入市场生产。

本书为药品临床试验专著,是药品和制剂科学丛书中的第87卷。撰稿人分别为美、英、法、日、澳等国的大学教师,制药集团和科研部门的研究人员,卫生行政部门管理者以及药厂的工程技术人员。全书共分17章,内容为临床试验一般原则。可供教学、研发、生产、管理部门的有关人员工作中参考。

二〇〇四年一月

目 录

1. 临床试验物质管理者角色的重要性	(1)
Donald C. Monkhouse C. T. Rhodes	(1)
2. 发现新药应考虑的问题	(13)
Andrew J. Gorman David Bergstrom	(13)
3. 一个新化学实体的临床开发	(26)
Graham J. Frank	(26)
4. 处方在临床试验和对市售药品生物等效性试验的运用	(38)
C. T. Rhodes	(38)
5. 药品开发项目在临床供应中的管理和生产	(48)
Vasken Paragamian	(48)
6. 处方设计应考虑的因素	(61)
Jopm M. Baldoni 和 ChoonK. Oh	(61)
7. 临床试验供应品计划：临床研究，临床生产和临床包装间的相互作用	(79)
Gary Blume	(79)
8. 临床供应品生产	(95)
Gary W. Goodson 和 William C. Stagnes	(95)
9. 临床供应品的包装	(111)
Dorothy M. Dolfini 和 Frank J. Tiano	(111)
10. 质量控制	(139)
Christopher J. Potter	(139)
11. 药物和药品在包装中的稳定性	(165)
Jens T. Carstensen	(165)
12. 临床供应的遏制设施	(176)
John E. Vogan 和 Jean Corriveau	(176)
13. 临床试验用材料的制造和包装合同	(189)
Maureen E. Spataro 和 Michael G. Dragoon	(189)
14. 海外试验	(204)
Deter J. Baines, Susan A. Charman, Gillian M. Clarke, Robin S Roman 和 Susan M. Walters	(204)
15. 盲法临床研究的供应	(224)
Thomas L. Jeatran 和 James Clark	(224)

16. 临床供应材料生产和控制中计算机的应用	(238)
Jeffrey D Kosterich	(238)
17. 临床实验供应的总的质量管理	(249)
Nicholas P. Barker	(249)

1

临床试验物质管理者角色的重要性

Donald C. Monkhouse

C. T. Rhodes

I. 概述

II. 完成新药开发的速度

- A. 组织机构
- B. 适用计划
- C. 现代计算机技术的运用
- D. 药品发现和开发中的新方法学
- E. 情感智力

III. 摘要

参考文献

I. 概 述

临床试验管理者的出现作为在药品开发小组中起真正重要作用的关键人物不是偶然发生的。说得确切一点，是累积了 30 年工作磨炼所获取的共识。这不是未经必要技能培训的个体获得合法职位，而是正确工作必需的、具有自信的、容易流失的管理人员。随着现代计算机技术的出现，对操作计算机的角色要专门加以培训，临床试验从业者现在要能完美地来证明他（或她）在现代药品开发中，在关键性竞争对手体系中是合适的角色。

在选定的制药公司中，开发，生产，评价，供应以及临床试验物质（主要是新药）的管理缺乏协调，原因是小组成员对于他们应有的责任感缺少理解。这样的缺少透明的组织机构将导致工作质量低劣，资金浪费；例如临床试验物质在一个地方积压过多，存放过期，而在另一个地方则又极度短缺。令人惊讶的是有许多制药公司在临床试验物质的开发，供应和评价中没有成本核算概念。缺少成本核算资料明显地妨碍效益。虽然成本通常不易分配，而且很可能预算的制定只是相对的而不是绝对的，但这些估算对于监控项目进展的趋势以及项目成本的估计都是很有用的。

当一家制药公司向美国国内税务署（Internal Revenue Service, IRS）证明它的“合格性研究”（qualified research）的纳税额是合理的时，药品临床试验的预算资料日益显得不可或缺。当税额有时一年能超过数百万美元时，这件事情显得更为重要。以往，许多制药公司会公布一种新药注册申请全部花费以达到 IRS 对“合格性研究”的要求。无论如何，

有理由相信有关当局 (Agency), 在不久的将来, 极可能会对这样一种做法产生一定程度的偏见。很可能的是 IRS 将越来越要求用更严厉的会计制度来证明税额的合法性。因为在许多制药公司和个人从事新药临床试验 (可能作为合格性研究被 IRS 接受) 可能也会花去他们的部份时间从事于生产难题的解决, 放大试验或上市产品的质量控制 (可能属非合格性研究), 将需要更完整的预算资料 (1)。

483 款 (药品不良反应发现的公告) 的检查提示 FDA 的审查人员当前不要让临床试验处方进行大规模生产并依据现行的药品生产质量管理规范 (current good manufacturing practices, cGMP) 优先抽查临床试验药品, 然而这种状况很容易矫枉过正, 我们可能突然地发现 FDA 的审查人员格外卖力去追查临床试验用药的全面工作成为一种“流行的 (fashionable)” 风气。事情果真如此, 某些制药公司可能完全成为滥用 483 款的不幸受害者, 因而危及过去和现在的 NDA 报批。

有一件极为成功和有力的实例, 就是要在药品临床试验中特有的问题上集中精力对参加药品临床试验的全体成员按 cGMP 要求进行培训。

制药工业日益加剧的国际竞争事实上影响了药品的研究、开发、生产和评价的方方面面。发生在 1995 年的接管和公司兼并事件结果形成了葛莱素 - 惠而康 (Glaxo - Wellcome) 和霍启士 - 马林恩 - 罗塞尔 (Hoechst - Marion - Roussel) 集团, 公司兼并造成它日益跻身于主要的制药公司之列, 作为国际或跨国公司实体而现实存在。如此大型化的制药公司在世界各地进行有计划的业务活动, 在少数地方设置临床试验用药的开发和投产能获得明显可观的利益。此外, 这类公司对制药业标准的全球化怀有特殊兴趣。这是强有力促使“协调化 (harmonization)” 的因素之一。

当我们涉及到制药工业内部国际协调化时, 我们中许多人会首先想到国际协调会议 (International Conference on Harmonization, ICH)。然而, 还有其他的双边或多边模式, 通过这些会议模式正在缓慢地促进标准化过程, 包括从药典的编纂和出版 [如美国药典 (USP), 国家处方集 (NF), 英国药典 (BP), 日本药典 (JP) 和欧洲药典 (EP)] 到标准化单印本出版。

当前, ICH 活动领域对临床试验药品有最直接影响作用的是稳定性指南 (Stability Guideline)。此文件比起 1987 版 FDA 指导原则 (FDA Guideline) 有明显差别。最重要的或许是 ICH 更着重把注意力放在原则上 (principles), 而 1987 版 FDA 指导原则考虑集中在规范上 (specifics)。气候带 (climate zone) 概念起源于欧洲 (2), 现在已被国际所采纳。ICH 规定药品存放条件要保持在 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 以及 $60 \pm 5\%$ 相对湿度 (RH); 药品的制剂正常情况在上述温度湿度条件下必须至少稳定 1 年。还有当进行强力破坏试验 (Stress test) 时, 药品在 $40 \pm 2^\circ\text{C}$, $75 \pm 5\%$ RH 药品保持稳定至少 6 个月。然而, 如果某些药品不能耐受强力破坏试验, 则用“回降”试验 (“fall-back” test), 在 $30 \pm 2^\circ\text{C}$ 和 $60 \pm 5\%$ RH 条件稳定期至少 1 年 (3)。

通过 ICH 管道对现行计划查询, 在近期内对临床试验药品没有迹象显示会有任何的具有特殊参考价值的进一步的政策出台。

II. 完成新药开发的速度

高速度开发带来的商业利益已是众所周知。更快地开发对已被批准的药品能提供较长的有效的市场排他性生命力。它还能通过新产品的投放市场抢在竞争对手的产品进入市场并获得巩固地位前已使其竞争优势成为现实。对一种经另一家公司许可生产的产品而言,快速开发能使获得许可的公司因延误而付出的罚金较少(或获得事实上的红利)。更深入地讲,较快的开发能防止代价昂贵的变换开发计划,当工作计划在不知不觉地被长期耽搁下去和缺乏明确方向时,这种计划变更不可避免地会发生。不用惊讶,如果药品开发更快,其纯现值(net present value, NPV)就会增加,这样药品开发在临床前阶段和临床阶段所消耗的资源(或财力)和时间就更少(5)。

临床药品供应的从业者是处在有利位置有机会为时间线路(timelines)的最优化提供有意义的建议从而对计划组(project team)作出很大贡献。他们中的每个人将被视为组员,这种主动参与和敬业精神值得赞扬。计划组同事应及早咨询他们对未来计划的意见。最差的形象是计划后因受到文书工作的管理和约束,不能或不做什么工作来加快药品的准备和发放。每个人都应该认识到运作得更快和找到更好的途径来完成工作是公司生产和竞争力最基本(必要)的保证。

临床药品供应从业者,象其他从业人员一样,要把目光紧紧地盯在快速跑道(fast-track)的行动方案上,确保他们没有脱轨(off-track)或偏离(side-track)。因为她/他为如此多的雇主服务,是许多计划组的组成部份,她/他有唯一的机会对任何特种方案与其他方案或该方案本身不协调作出判断。例如,如果一个方案中临床医师在国内复核局(Internal Review Board, IRB)[注:相当于欧洲国家的伦理委员会(Ethics Committee)]审批该方案前或在必要的内部管理文件资料归档前,申请一年用量的药品制剂,药品交付时间就可能会因另一早已注册登记而正在进行中的临床方案而被耽搁,从而面临供应不足的危险。同样,影响试验用新药/新药注册申请中化学、制造和管理部分的事件能引起项目管理部门的重视,例如在长期稳定性试验中出现了新降解产物,原料中粒径大小分布的改变必然导致制备过程的改变,或由于溶出速率随时间减慢而必须改变处方。很多这类的变化能够很大程度上影响到NDA上报的时机,总体计划方向上任何变化必须由计划组全体成员包临床药品供应从业者认真地加以评估。这样的争论处于暴风眼(eye of the storm)的正中央位置。重要的是用职业道德来平息过激情绪,平静地用规劝式语言对待提供错误信息的小组成员使其变为非情绪化。

在临床药品供应链上有哪些地方可以加速其进程?本章可提供某些答案。

A. 组织机构

当今时代,开发速度已成为制药公司用以衡量他们的竞争力的口号。商业管理顾问们最感兴趣技巧之一是重建工程,籍此以改建各种所谓限制速率功能(rate-limiting function, 又称瓶颈功能)。重建工程中最受人关注的目标领域之一是药物研究和开发(RCD)功能,其中一项附属项目为临床药品供应。重建工程的另一动力是对临床用药的制造,分

析,包装和运输方式的管理监督。这样,各种管理手段被强加于行业纪律之中。结果出现了两种趋势:创建一支精悍专业队伍和全球化集中。

在药物的研究和开发中,核心的关键问题之一就是质量控制 (quality control, QC) 单位的定位。联邦管理法规 (Code of Federal Regulations, CFR) 第 21 条 (Title 21) 联邦注册 (Federal Register) 的检查揭示有必要设立质量控制单位,尤其是在批准大批量药品用于商业销售时。此外,还必须严格地考查生产和分析记录。在某种程度上, FDA 的律师们能明确地区别检验和审计两种不同职能的要求,不能顾此失彼。关于药品不是为了出售而是仅仅用于研究,无论如何,法律比较含糊,在 CFR 内部没有特殊供应一类的目录。再者,“试验用新药制备指南 (Guideline on the Preparation of Investigational New Drug Products)” (6) 中没有涉及到药物研发 (RCD) 内部或外部需要有质量控制单位 (QC unit)。

值得指出在术语 cGMP 中的 c 使制药公司陷入进退两难的境地。c 暗示规则经常在改变,除非密切关注 FDA 职员在各种会议上或在科学/商贸刊物文章中所作的评论 [有时被认为指导方针 (podium policy)], 制药公司是不会遵守的。在极少数情况下,才会出版参考书,因为事实上 FDA 评解说临床药品供应已被 CFR 所涵盖。由于这些参考书被认为是说明而不是严格意义上的法律。制药公司在遵守 CFR 的同时对此采取随意的姿态。在最近的调查报告中 (7), 这样的随意性通过新药研究和开发内部的临床药品供应组的管理机构明显地得到表明。所有被调查的公司坚持称他们都遵守规定,对 483s 条款没有争议。以下几段文字扼要地阐述不同类型的管理机构。

按照公司的企业文化,无论以时间为根据 (time-based) 还是以质量保证为根据 (quality assurance-based), 组织形式可能采用适合公司内部执行的标准。对于以时间为根据的组织形式的竞争者,速度和灵活性成为关键性动力。因此,传统的组织机构要重建,以消除通常存在于所谓职能部门之间的隔阂。传统的组织机构中,不同的部门全力以赴为本部门争取最优秀的工作人员和优良的装备。然而这些“镀金的 (gold-plated)”支柱很少和他们相应部门的同事相互沟通,而往往是处于相互竞争状态。结果造成工作任务中的协调与团队观念脱节,导致外购供应品时效率低下。最近出现了由专业计划管理人员领导的具有奉献精神的工作组来推动计划彻底完成,反映出工作过程加速的趋势。然而,消除部门间的隔阂会导致减少工作中失察和不按标准操作规程操作的风险,以及集体决策情况的增加,尤其是当上级管理部门施压限期完成任务时。所以,在各种组织机构中,上述两种极端都存在,要在日常任务和适应远景设想间取得平衡。按照组织机构的文化修养素质找出其支点。对于以日常任务为主的机构在经费的审核和平衡上速度处于优先地位;对于以执行任务为主的机构质量优先于速度。

处于一个极端,献身于计划小组的人唯一的工作是制订一个计划。通常,小组领导者是专业的计划管理者,工作组每一成员直接向组长报告工作,而不向传统的职能部门领导汇报。事实上,组长对小组成员的加薪和工作进展的核查负完全责任,可设想获得下级全神贯注的关注。另一方面,名义上的部门领导监察 (monitor) 工作组成员在履行实验室工作时的表现。小组拥有的成员,来自不同的学科包括如下: GMP 制造,分析测试,方法的开发,稳定性,病人的依从性,药物释放,处方开发和管理事务。在这样充满奉献精神的气氛下,优先权的冲突不存在了;假定自我稽查 (self-auditing) 是以实现希望达到

的遵纪守法的程度。无论如何，完成新药开发的速度是成功与否的唯一衡量标志，是最普通不过的事，遵守制度被削弱了。而且缺少机构，训练和纪律松弛能明显地导致作为整体组织的结构和权限的衰落。职能部门领导常常降低到一个旁观者的位置，而不是处在关键岗位上，以及在传统的大药厂中一般认为（big pharma）好象恐龙一样面临绝灭境地。

处在另一个极端，完成新药开发速度因质量评价（quality assessment, QA）问题的最大限度的独立而被大大延缓了。在这种模式中，处方开发部和分析开发部通常向主管临床前事务的副总经理（vice president, VP）报告情况。临床试验用药是在生产部门制造的，它们的检验由质量控制（QC）组完成，向主管生产的 VP 报告。质量保证由一个独立部门主持直接向公司的总经理报告。这种方式，类似“教堂和政府（church and state）”明确分离。这样高度受约束而又传统的方式要最严格地遵守 cGMP（作为供应商品药），但是在开发计划实施过程中研究和开发工作内部要面临各种不同性质的方法和工艺流程，常常要求比原方案能提供更有灵活性的条件。实行这种模式来保护他们选择的基础论点使技术转化为生产力变成一种不间断的过程，此刻要坚持更高的标准并贯彻始终。在这里，职能部门的领导在培训问题和产品组问题两方面都要对部属人员切实负责，由于人性复杂，与所谓的计划负责人的联系变得复杂多变。因为计划组负责人对组员完成工作和增加薪金的影响很小，他们对计划成功影响也就甚少。这样常导致计划管理和部门管理之间制造紧张气氛。

另外的结构模式牵涉到引用较早的而又十分原始地根据质量保证/顺应性组（QA/Compliance group）的地理环境。一些公司向分析性的研究和开发负责。这些“因循守旧（old school）”的公司到目前为止缺乏可以通过创建研发（RCD）事业内部单独的组以免对有感兴趣的项目发生争执的智慧。另一些公司稍具有较时尚的理念已在分析性研发事业内部组成了次级组（subgroup）可独立地对相关的数据资料认可作出决定。进一步改进概念是由哪些从分析和处方两方面完成分离其顺应性职能的公司来完成，设置了负完全责任的副总经理（VP）作为临床前研发工作中发生纠纷的仲裁人。一个在高度独立的顺应性和可接受的新药研发速度之间较好的妥协办法就是让顺应性职能部门直接对高级研发行政领导负责，通常是总经理，至少在开发中可以越权进行管理。此处，分析检验由分析性研发组处理，检验结果复核和产品的正式投放市场由独立的顺应组办理。

把分析检验组安置在承担临床用药制造和包装组的附近，对于加速工作进程有重大潜力是一件具有诱惑力的事。还能减少各组之间尤其是地理位置上，语言交流和文明类型上的隔阂，熟悉计划进展和技术上难点的性质，造就成为一个更有效的小组和工艺流程。在这种模式中，顺应性思考问题是保护性措施，由于一个独立的顺应性组对全部分析数据进行复核，也对正式投放市场具权威性。

制药巨头合并出现，公司所追求的是在世界范围内变得更具竞争性，提供机会来增加效益和使临床试验管理更省事。合并运动的直接受益者是临床用药管理者的角色。在某些思想观念进步（forward-thinking）的公司中，这种角色是全球化的。这允许临床用药的制造，投放和分配在全球性基础上进行管理。这种概念，虽然不是新的，但实施很困难，因为从大西洋到太平洋即从西海岸到东海岸存在着各式各样的狭隘的和地方主义观念。无论如何，主流是减少对抗，促进协调，国际协调会议（International Conference on Harmoni-

zation, ICH) 本身的进程就说明了这点。一旦欧洲, 日本和美国各国政府间赞成实行协调, 很多看来不可调和的分歧便会迎刃而解。分歧之一是稳定性研究的实施方法, 通过与会者协调后, 稳定性试验指导原则现在已经达成协议, 为其他程序的解决开创了先例。

B. 适用计划

过程管理从根本上改变了制造业。公司在遍及世界各地的所属工厂中通过研究制造工艺流程中的每一步骤和工作量中的波动性, 通过各种途径减少变动和消灭瓶颈(注: 指生产中薄弱环节) 减少了生产周期的时间。临床用药的生产工艺用相同方式能使工作效率有很大程度的提高(8)。

临床用药从业者必须学习思考管理“工艺流程(process)”的项目。大多数传统制药公司, 尤其是“大型药厂(big Pharma)”思考临床用药的制备过份简单, 如同一张计划表, 而不是去想这是一件有给定的生产力和工作量的复杂性工作。对这样的工艺流程管理方法普遍反映是任务不完全是象重复性制造产品, 工作的标准化将扼杀创造性。每一种开发计划包含着独特的挑战, 需要用独特的答案, 但在药品开发中许多工作和其他智力劳动种类不是独特的。许多任务和任务序列贯彻在相同的计划中。工艺流程管理开发利用相似之处通过标准化与持续改进联系在一起而不用毁坏创造性。

在工艺流程管理中的关键性原则如下(8):

1. 如果组织每次承担任务较少, 计划可以较快结束。
2. 用投资来消除瓶颈产生不成比例的巨大的时间到临床效益(time-to-clinic benefits)。
3. 在工作量上消除非必要的变动和工作过程中消除精力分散和拖拉, 因而可不受限制地组织力量集中在指定任务的创造性部分。

工艺流程管理是一种特别有效的手段来减少堵塞现象, 这种现象几乎困扰了所有临床用药工作, 因为他们同时承担许多项目并且在这些项目中要共享人力和设备。典型的计划管理方法是创建具有交叉职能的同时存在多学科的小组(处方人员, 分析化学家, 制造和包装业的科学家)来鉴别和迅速地并及早地解决问题。具有代表性地, 这些小组短时间内承接许多计划, 因此导致过度的延误时间。最新“流行的(popular)”由那些在药品开发运动竞争中失败的公司所采用困境是创建自主的相关学科的计划组, 每个计划组一次仅忙于一种计划而且假定拥有所需的全部资源。这种做法很浪费, 因为它意味着工作重复而不是共享资源。此外, 这样的计划内部屡次出现工作堵塞现象, 尤其是在行政人员作计划时过份低估小组必须完成修改计划的工作量。由于这些公司忘掉以往的失败教训修改工作是不可避免的, 工作人员不再向学科专家负责, 而事实上已经没有富有经验而且可信赖的专家顾问了。因此造成了许多错误是由于“边工作边学习(learning on the job)”现象(注: 此处指毫无经验的人去承担不能胜任工作), 经验缺乏造成的失察, 同级人员的压力而采取走不明智的捷径。

成功的公司不容许临床用药供应交货成为限制进度的因素。他们使用下列原则来实现目标:

1. 在制订计划时花较多时间, 以顾主规定的原则在计划组内部反复磋商。此外试图

在“拉 (pull)”的系统上动手, 不选传统的“推 (push)”的方法。在一定程度上, 对每个新计划要经过严格的复核, 每当另一个计划完成和归档, 才尝试开展新的计划, 这样使可以获得的必需的资源来真正地应付新来临的计划。换言之, 维持着资源和工作量之间的平衡, 因此, 在组织内可以减轻许多压力。

2. 对工作人员采用严格的交叉培训程序 (cross - train program)。通过继续教育过程, 公司投资造就一批真正灵活又有工作效率的雇员。

3. 把管理—授权标准操作规程 (regulatory - mandated SOP) 系统的概念拓宽到“最佳实践 (best practices)”运转的概念。对于怎样完成工作任务的样板就是宣布那些办事重复和限速的程序。和那些采用独立自主方式的以及采用不同方式攻击每个新计划公司形成鲜明的对比, 这样的“工艺流程 (process)”公司懂得训练和避免“重蹈复辙 (nediscorering the wheel)”因而犯的错误较少和遇到较少的错误开端。一些前卫 (awant - garde) 公司有意识地选举样板思想 (template idea) 作为不必要地僵化的官僚制度来查看和一种关于脱离广大群众的秘诀, 现在却付出失掉基层机构的代价和由于大量外购增加了赔钱 (out - of - pocket) 的费用。当然, 交叉职业性培训程序提供机会和保证最佳实践灌输到日常生活习惯中去。这种实践经常不断地得到改进而使培训科目日趋完善。

C. 现代计算机技术的应用

信息系统正在提供精确, 及时的统计资料, 这对于管理部门很重要。新而优质的信息有赖其持续的原则和实时性 (continuo us basis - seal time)。这样的信息管理, 为病人服务和钱财必须是持续地受到监控。管理部门必须改进服务于这样过程的内部的人的表现。错误和误差发生经常是导致用户顺应性差和不尽全力的最重要的罪魁祸首。

信息的取得和同化需要训练有素的管理人员通过复杂的但又是便于用户使用的计算机及其软件系统的帮助进入明显的受控的操作步骤。这种技术之一是由音响工业 (voice response industry) 推出的计算机电话通讯系统 (computer telephony system)。在这一点上, 提出中央随机化 (centnal randomization) 通过提供 24 - 小时随机化行动给临床试验带来很多好处和通过音触电话 (touchtone telephone) 使研究人员易于存取计算机文件。传真电话 (telepacsimile) 用以确认注册登记。种类繁多的自动化报告使各临床小组可用来迅速地获得注册信息。通过应用这种系统 (9), 临床用药管理者有了任何特殊现场以及贯穿全部临床现场登记的实时 (minute - by - minute) 记录。当药品供应发生短缺或化学性质不稳定而保存在家用冰箱中时, 这样的信息显得特别有用。在后者事例中, 需要不过夜用快件把药品运送到现场去。在前者事例中, 可以在家列出有用药品的清单和计算出“及时 (just in time, JIT)”送到药品消耗最多的临床现场。通过知道首剂用药量, 哪些病人服用活性药品和哪些病人服了安慰剂, 以及什么时候病人需要到诊所再次取药, 就可以容许临床用药管理者正确地预测药品的消耗率。这样的方法可以避免运送药品到一处缺乏生气的地方而将药品闲置不用, 而当药品供应经预测存量不断地减少, 就要限期再生产一批药品和计算其成本和效益 (cost - effective)。

如果新技术不让临床用药管理者自行支配任意使用, 全球化从未在临床用药领域中考虑其可能性。这种技术给了临床用药管理者较好管理药品供应的地位。