

抗甲型流感病毒药物临床试验质量管理

赵策力木格 斯钦图

(民族大学附属医院 通辽 028000)

【摘要】根据长期的临床试验管理工作经验,对其进行了分析,对其系统组成及质控的关键环节进行了论述,并对当前抗甲型流感病毒药物的临床试验中存在的问题进行了归纳,并给出了相应的对策。

【关键词】抗甲型流感病毒药物临床试验;质量管理;质量保证;质量控制

随着甲型流感病毒的传播,许多科研院所和企业都在加紧研制甲型流感病毒新药,相应的新药的临床实验也越来越多。2021年,药监局发布的新药审评结果显示,单独进行特殊审批的新药注册申请数量为81项,较上年同期增加37.29%,而同期,药品审评中心的全部注册申请较上年同期增加13.79%。从抗甲型流感病毒患者的临床研究特征出发,对其质控系统进行了研究,并对其主要的控制步骤及危险因子进行了剖析,旨在推动该研究工作的标准化,从而提升我国抗病毒新药研究的整体水平与效能。

抗甲型流感病毒药物临床试验的质量管理制度,应该涵盖整个临床试验的全流程,包括试验设计和执行,人员培训与评估,试验用药品管理,生物样本管理,安全事件处理与报告,数据档案管理,仪器设备管理,数据管理,统计分析等。品质管理系统包括品质保障与品质管制两个方面。品质保障是指在临床实验过程中,为确保其执行及数据的产生、记录与报告完全依照实验规程及有关的有关规定而制定的一套系统化的方法。质控,是指在一个临床实验的质控体系内,用来验证与检验有关的各项行为与品质标准一致的一种方法与行为。主办单位及临床实验单位应建立健全有效的临床实验质量控制制度,使临床实验的全流程得以标准化,切实保障患者的权利与安全。本文将从医疗实验组织的质控制度与质控实践出发,对医疗卫生事业单位抗甲型流感病毒病毒临床实验的质控进行详细的剖析与讨论。

1 质量保证体系

1.1 组织架构与研究团队

临床实验的组织结构和科研队伍构成是保障临床实验顺利进行的重要保障。由国家卫生计生委牵头,对本单位进行综合管理,对各有关科室进行综合、协调,以保证实验的正常进行。在抗甲型流感病毒药物的临床试验中,患者要尽可能早的进行用药,因此,临床试验组织要与影像科、检验科等科室进行积极的交流和协作,尽量减少检测结果的发放周期,让患者

能够按时入组。为了更好地满足甲型流感病毒病人在晚上和假期来院的需求,各大医院的药学部门都要求24小时值班,或者设立一个“卫星药店”来满足病人的需求。

中心设有秘书部、质量部、档案部和药品部,主要管理实验课题的操作和管理。从事抗甲型流感病毒临床实验工作的主要专业部门是医院感染科,应当设置专职负责人、专职秘书、质控人员、药品管理员、档案管理员等。各专科部门成立科研小组,开展临床研究工作。本研究小组包括主要研究人员、临床医师、临床护理人员及协调研究人员等。各临床试验专家及首席科研人员须在《药品临床试验注册与管理系统》中登记注册。研发小组的组成要合理分工,分工明确,具备相关的资格,比如具备GCP训练证明以及我们的专业技能认证。组织管理人员、专业组和研究小组的人员按照岗位需要,进行有关的法律法规、专业知识和技能、岗位职责、管理制度和标准操作流程等方面的训练,并且对抗甲型流感病毒病毒药物的临床试验方案要求、实施流程、疾病特点和紧急方案等都有所了解。在抗甲型流感病毒病毒药品的临床实验过程中,有关工作人员还要按照各自的职业性接触危险度,进行必要的职业感控制训练。

1.2 管理制度与标准操作规程

完善的管理体系和规范的工作流程是保证临床实验成功的重要保证。在制订相关的临床试验法律法规、甲型流感病毒治疗指导方针及防治方针等方面,使其更具科学性、合理性和可操作性。同时,也要对其进行定期的修改和完善,使之能够满足新的发展要求。各专科部门及临床实验单位应各自制订相关规定及规范。科研组织要完善实验项目的运作程序,包括资质申请、项目立项、伦理审查、合同签订、资金管理、药品管理、生物样本管理、质量管理、成果存档等各个方面,以保证试验项目的有序、规范、高效开展。在组织架构下,各部门应根据各自的特点,制订出符合自身特点的管理办法和规范。在进行抗甲型流感病

毒药物的临床试验时，还要根据传染源、传播途径、易感人群和院内的具体条件，制订出一套规范的预防和治疗方案。在此基础上，结合我国甲型流感病毒感染的重/危重型风险分级及预警指数，建立预防轻、重、危重症的紧急应对方案。各单位及各专科部门应按规定执行各项实验工作，收集资料，做好记录，做好报告，按时做好质量管理及修正工作。

1.3 设施设备

进行抗甲型流感病毒药物临床试验的专门部门，需要具备数据储存室、药物储存室和紧急保障设施，同时要具备满足防治需要的受试者会客室，具备较好的卫生与通风环境，并配置适当的消毒及感控设施，同时要保证受试者的个人信息安全。

1.4 质量控制活动

目前，在临床实验中，常见的质量管理手段主要有 PDCA 循环、危险因素监控等。PDCA 循环包括计划，实施，检查，处理，分解问题，分析原因，解决问题，从而实现对控制工作的不断改善。以风险为基础的质控，以评估、分析为基础，对其进行动态的质控。在进行临床实验之前，要对计划中的潜在危险因素进行全面的评价与分析，并及早对其进行训练，以达到对其进行危险程度的预警；在临床试验运作中，不仅局限于自身项目执行的进程，还包括了对法律法规、知识以及外部经验的不断更新，对新发生的危险进行实时评估、分析和汇总，并通过适当的训练和对其进行定期监测，从而实现对工程的整体、可持续地减少工程风险。将二者有机地联合应用于药品临床试验的质控工作中。

2 质量控制实施

2.1 质量控制分级

临床试验的质控隶属于质量保障系统，其目标是确保其按照有关法律规定及实验计划进行，收集和记载的数据具有科学性、准确性和可靠性。目前，我国的临床实验组织质控水平分为项目组质控、专业组质控和组织科室质控三个部分。

2.1.1 项目组质控。课题负责人对药品临床实验方案的质量负责。项目团队的质量控制工作是在首席研究员的指导下进行的。本课题的质量控制主要涉及到本课题的全流程，其中包含了参与者知情同意书、筛查、访视等，收集并保存原始数据，创建并管理原始文档，输入病例报表，发生安全事故的处置和汇报，实验用药物和生物样品的管理，档案信息的管理，人员配备，软件系统等。由项目管理部门的质量控制部门负责对整个项目实施的全程质量控制。

2.1.2 专业组质控。各专业小组的质量控制工作分为各专业小组组长和各小组组长。各科室质量控制部门负责临床实验的组织与执行。与此同时，以检验实验项目为依据，对项目组的质量控制工作开展督导，追踪核查前期发现的问题，对专家组内部存在的系统性问题及时报告给专家组组长，并进行后续的解决。

2.1.3 中心质控中心负责各科室的操作及实验方案的执行情况。在科室运作方面，组织质量控制人员主要负责科室的管理办法和规范作业规范的制订与执行，队伍建设和人员培训，科室内部设施和设施的配备和年检等工作。对于实验计划的执行，组织质量控制人员主要负责资料来源、原始纪录间的逻辑联系、安全事故的纪录、个案报告表格的资料录入、各个层级的质量控制工作等方面的工作。对于质量控制中出现的不足及问题，单位应进行定期总结，并进行相应的培训。

2.2 质量管理的关键

在开展临床实验质量管理之前，由质量管理部门依据实验项目的危险等级、实验方案等，制订出相关的质量管理计划。将试验准备阶段的质控分成了试验准备阶段的质控、试验进行阶段的质控和试验结束后的质控，在此过程中，还可以按照不同的风险情况，不时地进行有因质控。

2.2.1 临床试验准备阶段质控

在前期工作中，要加强对药物研发过程中的风险因素的研究，及时发现潜在的危险因素，从而提升药物的有效性和安全性。

目前抗甲型流感病毒药物临床试验方案设计中存在的问题：第一次用药与第一次出现症状之间的间隔有很高的限制；第二，由于病情进展及病人初次就诊的时间限制，从第一次就诊到第一次用药的间隔很小，但是在短期内，不能及时上报分筛期的检验检查。针对这一点，我们提出了对实验方案进行改进，比如，如果是在计算机上进行的话，可能要花费很大的功夫，才能将药品评估的需求与临床情况以及患者的病史相联系起来，从而建立起一套可行的纳入与剔除标准。

在临床试验开始之前，质量控制员需要对该计划的必要资料进行审查，包括但不限于伦理审查意见，签署的临床试验合同，人类遗传资源管理局的批准或备案书，CRA/CRC，并提供合作伙伴的资格证书和授权书；审查实验所需之样本资料，包括但不限于接受、储存、发放、回收、归还和未用处理等样本，及生物样本收集、处理、保存、运输、销毁等样本，及安全事故汇报样本表格；审查各种由主办方提出的各种标

准作业程序、紧急情况计划等。在课题立项会议上,质量控制员向课题组讲解课题的潜在危险,并对课题组成员进行了技术指导。

此外,在前期的临床实验前期,质量控制人员也要对相关的设施设备、人员构成、执行程序等进行审核,确保其符合计划实施的需要。本课题组前期质量控制中存在的问题是:抗甲型流感病毒疫苗的人群筛查以发热门诊为主,且流感和甲型流感病毒的临床表现类似,增加了研究人员的筛查难度,也增加了患者的筛查到纳入的周期。在这段时间里,我们提出了对发热门诊就诊流程进行改进,将抗甲型流感病毒临床试验中的知情同意流程提前到分诊点,使患者等候的时间得到最大程度的发挥,从而更好地发挥患者就诊的作用。

2.2.2 临床试验进行阶段和完成后质控

品质管理部门应根据工程质量管理方案实施质量管理。在研究实施过程中和完成之后,质量控制的临界时点是:纳入1-2名受试者,完成纳入,数据库锁定,最后完成研究。质量控制工作按照相关法律法规,临床试验计划,管理制度和操作规程,风险评价等方面实施质量控制。本课题的质量监控覆盖了整个方案的执行,其中包含但不局限于对患者的知情同意记录,对受试者既往史、现病史和体征的叙述,对纳入与不纳入的说明进行了详细的说明,对访视点和外访视的随访记录和体检记录,对研究中所用药物的使用情况进行分析,对实验中的药物进行处理,对实验中出现的异常情况进行判断和处理记录,对病例报告进行记录,对患者进行记录,记录患者的行为。质量控制人员主要负责对原始资料的收集和原始文档的记录进行审核,确保其符合相关的法律规定,符合临床的时间和医学逻辑,同时对医院的电子病案和各种化验检查信息系统进行追溯,对审计报告进行审核。在完成临床实验的终期,由管理部门及科研小组对本中心的临床实验总结及临床实验的总结进行评审,并对基金的核算、数据的归档等工作进行管理。

在抗甲型流感病毒病毒药品的临床研究中,我们在质量控制方面遇到了以下问题:①患者用药的控制问题。抗甲型流感病毒病毒的临床实验研究用药主要是口服(一般是一天两次,餐后服用),但因为患者正处在疾病阶段,又受到身体因素和饮食时间的影响,所以会出现服用“超窗口”或者“与用餐时间”之间的时间跨度过大。为此,课题组需要对实验对象进行训练与管理,并通过恰当的用药提示,促使实验对象按照计划进行用药。②临床表现的纪录与评估。在治疗过程中,除了病毒载量之外,还需要观察从患者出现症状到病情好转或

者消除所需的时间。因为甲型流感病毒病毒感染后,各种表现都会随着病情的发展,而不会一起表现出来。此外,现有的临床症状采集方法包括调查人员面对面或电话询问,症状评定表及自我评估表,电子或纸质日记簿等。甲型流感病毒感染后会出现一些阵发型的症状,比如发热、头痛、呼吸困难等,这些症状一般都是以天数来计算的。因当天各项纪录之时点有异,故有纪录或评价之差异。为此,本研究提出了改进的日间卡的设计,以代替日常的病历表,以设定病历期及病历期;标准化的治疗方案,将反复发作的、短暂的、反复发作的,当作是疾病的延续;在进行临床咨询和电话咨询之前,要对患者的电子日志或自我评价问卷进行检查,以保证信息的准确性。③资源调配问题。此外,甲型流感病毒期间,抗甲型流感病毒药物的临床研究通常需要大规模的病人筛查,因此,研究人员的选择、后续的研究都是非常重要的。同时,每天的临床工作也越来越多,这就给科研人员带来了压力。相反,在甲型流感病毒流行期间,甲型流感病毒疫苗研究却遇到了传染源较多、入选困难等难题。把握好流感季节是很重要的。所以要密切注意对甲型流感病毒的流行病学进行监控,对临床试验的病因进行正确的评价,并在发生的时候,对人员、物资和流程进行充分的准备,以便能够快速地进行调配,保证实验的正常进行。

2.2.3 质控工作评估

质量控制员向科研工作者提出的问题及意见,及时向科研工作者提出改进意见。质量控制人员对问题的处理结果进行了追踪,以防止此类问题再度出现。组织也要对各个层次的质控工作进行经常性的监督,主要内容有:发现问题的发现、发现问题的整改及培训、控制记录的归档等。

3 结语

近年来,我国出台了多项有关的政策,以激励和加快甲型流感病毒治疗药物的研制,以确保人民群众的用药需要。在新药开发的全流程中,临床实验是一个非常重要的步骤。在抗甲型流感病毒病毒药品的临床试验过程中,需要积累一些经验,并根据自身的具体状况,对新时期的药品质控模型进行持续地探讨,以保证药品的高品质发展。

参考文献:

- [1] 廖春梅,苏叶星,周昌明等.基于药物临床试验质控报告回顾性分析优化监测平台[J].中国新药与临床杂志,2022,41(12):733-737.
- [2] 何勃,季伟.科室药物临床试验质量管理探讨[J].中华医院管理杂志,2015,31(05):388.