doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.19.004

《疫苗管理法》颁布背景下医疗机构开展疫苗Ⅰ期临床试验实践与探讨*

莫恩盼[1],陈 琳[1],谭秋彤[2],程国华[2△]

(1. 暨南大学附属第一医院,广东 广州 510630; 2. 暨南大学药学院,广东 广州 510632)

摘要:目的 提升医疗机构开展疫苗Ⅰ期临床试验的能力。**方法** 结合暨南大学附属第一医院Ⅰ期临床研究室组织实施的 1 项疫苗Ⅰ期临床试验,分析医疗机构开展疫苗Ⅰ期临床试验的环节及过程质量控制。**结果** 相较于疾病预防控制中心,医疗机构在疫苗Ⅰ期临床试验中具备医疗、急救、设施设备、临床试验经验等方面的独特优势。**结论** 医疗机构应充分利用自身优势及资源,为疫苗临床研究的发展提供优质平台。

关键词:疫苗管理法;医疗机构;Ⅰ期临床试验;过程质量控制

中图分类号:R95 **文献标志码:A** **文章编号:1006－4931(2021)19－0011－04**

Practice and Discussion on Phase Ⅰ Clinical Trials of Vaccine in Medical Institutions Based on the Promulgation of the *Vaccine Management Law*

MO Enpan[1], CHEN Lin[1], TAN Qiutong[2], CHENG Guohua[2]

(1. The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong, China 510630; 2. School of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou, Guangdong, China 510632)

Abstract: Objective To improve the ability of medical institutions to carry out phase Ⅰ clinical trials of the vaccine. **Methods** A phase Ⅰ clinical trial of vaccine organized and implemented by the Phase Ⅰ Clinical Laboratory in the First Affiliated Hospital of Jinan University was conducted to analyze the links, process quality control and advantages of phase Ⅰ clinical trial of the vaccine in medical institutions. **Results** Compared with the Center for Disease Control(CDC), medical institutions have particular advantages of medical treatments, first aid measures, medical facilities, clinical trial experience and so on. **Conclusion** The medical institutions should make full use of their advantages to provide a high－quality platform for the development of clinical researches of the vaccine.

Key words: *Vaccine Management Law*; medical institutions; phase Ⅰ clinical trial; process quality control

《疫苗管理法》颁布施行前,我国疫苗的临床研究主要依据《药品管理法》《疫苗临床试验质量指导原则(试行)》等法律法规,由省级及以上疾病预防控制中心(简称疾控中心)组织实施,市县级疾控中心或医疗机构作为试验现场[1]。由于管辖体系的不同,疫苗临床试验的组织单位及试验现场均由各级疾控中心承担,而医疗机构却鲜有参与[2]。拥有药物临床试验资质的医疗机构主要承接药物、医疗器械、试剂盒临床试验,极少承接疫苗临床试验,究其原因,除管辖体系壁垒外,主要在于医疗机构开展疫苗临床试验缺乏法律支持,医疗机构缺乏积极性和自主能动性。2019 年 12 月颁布施行的《疫苗管理法》鼓励符合条件的医疗机构组织实施疫苗临床试验[3],为具备医疗、急救、人员、设备、临床试验体系等优势的医疗机构承担疫苗临床研究提供了法律支持,使医疗机构获得了疫苗临床试验的准入资格。在此,结合暨南大学附属第一医院Ⅰ期临床研究室组织实施的 1 项疫苗Ⅰ期临床试验,探讨在医疗机构中组织实施疫苗Ⅰ期临床试验的环节及过程质量控制,为省内外符合条件的医疗机构开展疫苗临床试验提供参考。

1 试验启动前

1.1 医疗机构筛选

遵循《药品管理法》《药物临床试验质量管理规范》(简称 GCP)的要求,同时符合《疫苗管理法》《疫苗临床试验质量管理指导原则(试行)》等相关法律法规,综合新老法规、指导原则要求,组织实施疫苗临床试验的医疗机构应具备以下条件:1)三级医疗机构;2)药物临床试验机构资质;3)完善的临床试验质量管理体系;4)疫苗接种资质;5)急救能力;6)试验场地具备接待区、知情同意室、体检及问诊筛查室、生物标本采集室、疫苗接种室、急救室、医学观察室、疫苗储存室等功能分区[4－5]。

暨南大学附属第一医院为三级甲等医院,2013 年通过药物临床试验机构资格认定,且于 2020 年完成药

*基金项目:2019 年广东省本科高校教学质量与教学改革工程建设项目[82620246]。

第一作者:莫恩盼,男,硕士,主管药师,研究方向为临床试验管理及肿瘤免疫,(电子信箱)enpan1012@163.com。

△通信作者:程国华,男,博士,教授,研究方向为临床试验管理,(电子信箱)ghcheng66@163.com。

物临床试验机构备案工作，建有Ⅰ期临床研究室，拥有完善的临床试验制度及质量保证体系。医院设有预防保健专业，专业护理人员经过卫生主管部门组织的疫苗预防接种培训并取得《预防接种上岗证》，具备疫苗接种资质。Ⅰ期临床研究室按《药物Ⅰ期临床试验管理指导原则（试行）》标准设置知情区、体检筛选区、观察病房、中心药房、样本处理区、样本储藏室及抢救室等功能区[5]，功能分区完善、合理。在急救室中配备抢救床、除颤仪、呼吸机、转运气囊、转运床、急救药品等设施及物品，同时依托医院急诊资源建立了Ⅰ期临床试验绿色急救通道，可最大程度地保障受试者的安全。

1.2 疫苗临床试验制度制订及培训

拥有药物临床试验资格的医疗机构具有完善的药物临床试验质量保证体系，但疫苗临床试验具有特殊性，在此基础上需制订疫苗临床试验相关特色的制度及标准操作程序（SOP），如疫苗临床试验运行制度、试验疫苗配制SOP、疫苗接种SOP、免后观察、疫苗不良事件记录和上报SOP等；同时，一些特殊疫苗临床试验应制订特色SOP，做到疫苗临床试验管理和操作有据可依，保证其科学、规范[6]。

开展试验前，应对研究者开展理论培训。培训内容应涵盖方案流程，知情同意要点，疫苗可能出现的副作用及急救处理，受试者随访，相关表格的填写等；理论培训后应开展项目流程演练，演练结束后针对每个环节进行总结，对存在问题的环节再次讨论、优化，以保证正式试验流程顺畅进行[7]。

1.3 物资准备

机构在通过伦理审查正式开展疫苗临床试验前，应对所需物资进行准备及核对。1）试验疫苗：正式开展前，疫苗应提前送达研究机构；专业护理人员应核对疫苗数量是否足够，包装是否完好无损，疫苗状态是否符合要求。2）项目文件：核对知情同意书、疫苗接种报告卡、日记卡及各相关表格的名称、内容是否正确，数量是否满足需求。3）急救设备、物品：检查急救设备是否齐全，调试状态是否正常，核对急救药品数量及有效期是否符合要求。4）设备校准：检查体检器材如血压计、体重秤、温度计等设备是否经过计量校准，样本处理、保存设备（如离心机、冰箱）是否校准。5）其他物资：如注射器、采血管、移液枪头等物资是否准备充足。

2 试验过程

2.1 受试者招募

疫苗Ⅰ期临床试验受试群体主要为健康志愿者，招募时应综合考虑受试者的教育背景、工作状况，一般倾向于大学生或有稳定工作的人群，这些人群生活方式相对规律，可降低试验不良事件及纠纷发生风险。受试者招募可通过多种渠道发布招募广告，招募广告明确试验信息如试验目的、试验方法、风险及获益、试验时间、招募地点及时间；也可通过专业的招募公司进行受试者招募。应根据纳入和排除（简称入排）标准，综合考虑招募群体的特质确定合适的受试者招募比例，一般疫苗Ⅰ期临床试验的健康受试者建议按1∶1.5的比例进行招募[7]。

2.2 受试者知情及筛选

1）群体知情：签署知情同意书前，研究者秉承充分告知的原则对受试者开展群体知情。群体知情的内容应包括但不限于：疫苗的相关信息如试验疫苗类型、作用机制等；参加该试验获得的收益及风险等；受试者权利如可随时退出试验、发生损害获得救治及正常赔偿的权利；受试者的义务如依从方案、配合研究者后续访视，以及按照要求规范填写日期卡等[8]。

2）个体独立知情：群体知情结束后，研究者应在相对独立的空间对受试者进行一对一的独立知情。受试者在该环节可针对在群体知情环节不理解或涉及个人隐私的问题对研究者进行提问，研究者给予专业性回答。该环节，研究者对受试者的精神状态、性格进行判断，对该受试者依从性做评估预期，有利于采取措施规避可能存在的风险。谈话结束后，准备知情同意书，一式两份。受试者先行签署，研究者核对知情同意书受试者签署位置、姓名、联系方式无误后，签署姓名和联系方式。

3）入排筛选：知情环节结束后，受试者获得筛选号，并根据方案要求检查生命体征，包括对部分入排标准的问询，如病史及用药情况；在门诊及住院系统中查询受试者近期的就诊及用药情况，排除可能影响受试者安全的疾病和违禁用药。在具备条件的机构，可通过查重系统对受试者近期参加试验情况进行溯源，进一步保障试验质量和受试者的安全。

2.3 随机号分配

经过筛选期问诊及检查后，研究者及临床协调员（CRC）对相关结果再次核对入排标准，确认受试者符合入组标准、不符合排除标准后分配随机号。随机号分配遵循方案规定，随机时应再次核对受试者身份，确定无误。分配的随机号填写在受试者的研究记录本上，同时CRC将随机号写在圆贴纸上贴在受试者胸前，以便后续接种人员在接种疫苗时核对身份。

2.4 接种疫苗

受试者取得随机号后，在工作人员的指引下到疫苗接种室准备接种疫苗。接种人员需核对受试者研究病历上的姓名、随机号及胸前圆贴上的随机号，确认无误再接种疫苗。为避免因疫苗注射剂温度过低导致不良事件，疫苗一般提前5 min从冰箱中取出进行回温处理。

疫苗配置前，双人核对疫苗编号，核对无误后再进行配置和注射。注射前，做好皮肤消毒，接种时每例受试者的接种部位应尽量保持一致。接种完毕后，回收疫苗空瓶以备溯源，妥善收集注射器、止血棉签等，并处理好医疗废弃物。

2.5 免后观察

疫苗注射完成后，工作人员引导受试者进入免后观察区。观察时间不少于 30 min，在观察时间内需研究医师全程在场，以应对可能发生的紧急情况。每位受试者接种完毕后会得到一个事先定好时间的计时器，30 min 后会提醒受试者前往研究者处进行注射后访视，研究者量取受试者生命体征数据，观察注射部位是否红肿及问询其他不适情况，并及时、完整地记录在研究记录本中。

2.6 随访宣教

受试者免后观察结束时，研究者对每位受试者进行随访和宣教。宣教时应考虑受试者的教育背景及工作背景，组织通俗易懂的语言指导受试者每日填写日记卡，如何观察自身情况如区分征集性不良事件和非征集性不良事件，不同的事件在日记卡的填写位置，并约定下次的随访时间。

3 随访及试验结束阶段

3.1 受试者随访管理

随访期间，通过微信群跟踪受试者的动态，由 CRC 在群内每日提醒受试者填写日记卡，并询问是否有不适情况发生，一旦有异常情况，则需联系研究医师详细问询受试者的情况，并指导受试者处理，必要时预约受试者回医疗机构做进一步处理。

3.2 资料记录及整理

试验资料应保持完整，研究病历及日记卡的原始记录应保证准确、规范、完整、真实，有完整的溯源证据链[8]。每次随访时，研究者应核对受试者的日记卡，如日记卡中体温、合并用药、注射部位红肿及其他不良事件的填写是否完整、规范；并通过日记卡填写情况评估受试者的依从性，必要时进行再次培训。同时，问询上个访视期间是否有其他不适及用药，并在研究病历中做好相应记录。试验结束后，应着重核对安全性指标数据，如方案违背、不良事件、严重不良事件的报告是否记录完全、准确、规范，临床试验观察表（CRF）与研究病历的一致性，溯源受试者试验期间在医疗机构的就诊及开药信息，确认不良事件、合并用药（包括禁用药物）记录是否完整。

4 其他管理

4.1 疫苗管理

疫苗保存是试验的关键环节，一般需要特定冷藏（2～8 ℃）或冷冻（－20 ℃）保存，温度过高或过低都会直接影响疫苗的质量，对试验产生影响。疫苗的储存、发放、回收都应按规定进行，并做好记录[6]。

疫苗的储存：疫苗按照方案要求储存于经过校准、稳定的具有冷链系统的药品冷藏箱内，温度设定按照方案要求，24 h 温湿度监控。疫苗管理员根据 SOP 定期对试验用疫苗进行盘点，每日定时登记 1 次最高及最低温度，并观察冷藏箱工作状态。若发生超温等情况，疫苗管理员应即刻查看超温时间及原因，若冰箱故障应立刻将疫苗转移至备用冰箱进行隔离，上报主要研究者并联系申办方进一步分析，共同决定是否继续使用。

疫苗的发放：疫苗管理员核对疫苗领取单信息后发放试验疫苗，做好出入库登记。部分机构在试验前采取批量领取的方式暂存于接种室的疫苗暂存冰箱中，需保证疫苗暂存冰箱温度的稳定性，并做好暂存冰箱的温湿度记录。

疫苗的退回或销毁：试验完成后，疫苗若返还给申办方，按方案要求做好交接记录，退回疫苗。如申办方不回收剩余疫苗，应要求申办方出具委托销毁的书面文件，医疗机构根据医疗废弃物处理原则及 GCP 关于剩余试验药物处理的要求，对剩余疫苗作进行无害化处理，同时保存销毁记录，记录内容应包括交接人、地点、销毁时间、销毁数量等[9]。

4.2 安全性随访数据收集和管理

试验期间，需受试者收集征集性不良事件和非征集性不良事件，并记录到日记卡和联系卡上。访视期间，研究者或 CRC 通过微信、电话等方式，提醒受试者收集相关的安全性数据，并按要求记录在日记卡和联系卡上。研究者应关注在整个试验过程中的安全性事件，如发生严重不良事件后研究者应保证受试者获得及时、完善的诊治，并根据方案或 SOP 要求的方式立即报告给申办方，报告时限一般为获知严重不良事件的 24 h 内。申办方收到任何来源的安全性信息后，应分析并评估严重性、与试验药物的相关性及是否为预期事件等，如可疑且非预期严重不良反应需报告给所有参加临床试验的研究者、临床试验机构、医院医学伦理委员会、药品监督管理部门及卫生健康主管部门，报告时限一般为获知严重不良事件的 7～15 d[1,4]。

4.3 受试者餐食管理

疫苗Ⅰ期临床试验中，医疗机构一般提供营养均衡的标准餐食，为降低因饮食导致不良事件的可能性，早餐一般为面包、煮鸡蛋、温水，午餐一般为白米饭、牛肉、小炒、青菜等清淡食物[10]。

4.4 监控记录管理

为保证试验全过程溯源，疫苗Ⅰ期临床试验的影像记录资料应妥善保存，试验结束后及时拷贝，用密封袋进行封存，按电子文件保存要求随试验资料于档案室归档。

5 医疗机构的优势与困难

5.1 优势

疫苗Ⅰ期临床试验主要考察试验疫苗的临床安全性，由于未经临床验证，具有较高风险[11]；而疾控中心因社会职能限制，其医疗水平、设施设备、急救配置相对薄弱，对于Ⅰ期临床试验中可能出现的紧急事件的急救处理能力较低，使得其承担疫苗Ⅰ期临床试验的风险被放大。而医疗机构开展疫苗Ⅰ期临床试验在资质、体系、场地、硬件等方面更具优势：一是医疗机构承担治病救人的社会职能，其医疗水平、急救能力、先进医疗设施设备等优势在应对突发紧急情况时可发挥重要作用；二是具备药物临床试验资格的医疗机构不仅拥有完善的临床试验实施和管理体系，且配备了先进的医疗信息化系统，对保障受试者安全，保证临床试验数据完整有效，提升试验质量有重要作用；三是医疗机构Ⅰ期临床研究病房按《药物Ⅰ期临床试验管理指导原则（试行）》要求设计，场地设施完善，功能分区科学、合理，能保障疫苗Ⅰ期临床试验规范开展，保证临床试验高质量完成。

5.2 困难

虽然《疫苗管理法》的施行为医疗机构开展疫苗Ⅰ期临床试验提供了法律支持，但医疗机构独立组织实施疫苗Ⅰ期临床试验仍存在以下困难：1）部分医疗机构虽然完成了药物临床试验机构备案，但其等级、场地分区、设施设备不能完全满足开展疫苗Ⅰ期临床试验的要求，主要表现在医疗机构等级达不到要求，场地功能分区不合理，必要急救设施设备不完善。2）部分医疗机构GCP理念及临床试验基础薄弱，主要表现在研究者临床试验技能欠缺，医院医学伦理委员会审查能力不强，机构临床试验质量保证体系不完善[12]。3）临床试验资源缺乏，主要表现在医疗机构受地理位置、地区经济、影响力不强等因素影响，无法通过有效途径获得临床试验相关的资源[13]。

6 建议

2019年是我国药品监管法律建设史上具有里程碑意义的一年，《疫苗管理法》成为世界首部综合性疫苗管理法律[14-15]。《疫苗管理法》在疫苗临床试验方面放开了试验主体的准入条件，意味着医疗机构从疫苗临床试验的“旁观者”真正转变为“参与者”“组织者”，赋予了医疗机构进一步发挥社会职能的权利。政府各部门应出台相关政策贯彻《疫苗管理法》的立法精神，充分发挥政府协调职能。1）应积极创造条件引导医企对接，鼓励疫苗研发企业到符合条件的医疗机构开展疫苗Ⅰ期临床试验；2）鼓励医疗机构积极备案申报药物临床试验机构，由相关部门制订激励政策并给予倾斜，提高医疗机构开展不限于疫苗的临床试验的积极性。3）医疗机构应强化临床科研思维，重视临床试验发展，提高临床试验条件，提升研究者能力，完善试验质量体系建设，为疫苗Ⅰ期临床试验提供高质量的平台。



参考文献

[1] 国家食品药品监督管理总局．食品药品监督管理总局关于印发疫苗临床试验质量管理指导原则（试行）的通知[EB/OL].（2013-10-31）[2020-09-29]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20131031120001201.html.

[2] 黎明强，吕榜军，覃彦香．浅谈新法规实施对疫苗临床试验的影响及挑战[J]. 中国新药杂志，2016，25(4)：376-379.

[3] 全国人民代表大会常务委员会．中华人民共和国疫苗管理法[EB/OL].（2019-07-02）[2020-09-29]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190702121701506.html.

[4] 国家药品监督管理局，国家卫生健康委．关于发布药物临床试验质量管理规范的公告[EB/OL].（2020-04-23）[2020-09-29]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm.

[5] 国家食品药品监督管理局．关于印发药物Ⅰ期临床试验管理指导原则（试行）的通知[EB/OL].（2011-12-02）[2020-09-29]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20111202113101617.html.

[6] 王文娟，孟繁岳，甘正凯，等．浅谈疫苗临床试验质量控制[J]. 中国新药杂志，2014，23(20)：2411-2413.

[7] 赵碧兰，何伟绩．疫苗临床试验现场的质量控制[J]. 中医药临床杂志，2016，28(5)：748-750.

[8] 莫兆军，黄　腾，梁馨元．疫苗临床试验各环节的关键点[J]. 中国新药杂志，2015，24(20)：2341-2345.

[9] 王彦荣，李卫红，郭　鹏，等．我院临床试验药房的建设与管理[J]. 中国药业，2021，30(1)：24-26.

[10] 雷永芳，刘　虹，张青松，等．药物Ⅰ期临床试验研究中标准餐的建立[J]. 中国新药与临床杂志，2018，37(3)：147-150.

[11] 尹遵栋．开展疫苗临床研究　优化疫苗免疫策略[J]. 中华预防医学杂志，2020，54(9)：915-917.

[12] 王荣环，李晓华，李立丰，等．药物临床试验质量影响因素分析及对策探讨[J]. 中国新药与临床杂志，2019，38(9)：537-541.

[13] 曹　玉，李自普，王晨静，等．我国药物临床试验机构发展的现状与问题探讨[J]. 中国临床药理学杂志，2016，32(16)：1512-1513.

[14] 国家药品监督管理局药品审评中心．2019年度药品审评报告[EB/OL].（2020-07-30）[2020-09-29]. http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=68f4ec5a567a9c9a.

[15] 赵禎祺．“严”字当头：我国首部疫苗管理法出台[J]. 中国人大，2020(3)：38.

（收稿日期：2020-11-06；修回日期：2021-03-13）