

# 新型冠状病毒肺炎疫情期间 GCP 工作开展的实践与思考

黄玉洁<sup>1,2</sup>, 翟优<sup>1,2</sup>, 刘健<sup>1,2</sup>, 周惠丽<sup>1,2</sup>, 黄倩<sup>1,2</sup>, 王远方<sup>1,2</sup>, 吴国兰<sup>1,2</sup>, 胡兴江<sup>1,2</sup>, 梁星光<sup>1</sup>, 吴丽花<sup>1,2</sup>, 赵青威<sup>1,2\*</sup> (1.浙江大学医学院附属第一医院, 杭州 310003; 2.浙江省药物临床研究与评价技术重点实验室, 杭州 310003)

**摘要:** 新型冠状病毒肺炎疫情等突发公共卫生事件的暴发严重影响医院临床试验工作的开展。浙江大学医学院附属第一医院临床药学研究中心结合国家卫生健康委员会相关规定与指南, 针对院内临床试验开展情况, 通过多层次培训临床实验相关人员, 合理统筹和协调临床试验开展。采用信息化等方式, 降低疫情流动传播风险, 优化工作流程, 并积极协调新型冠状病毒肺炎相关临床试验的开展。本文结合新型冠状病毒肺炎疫情期间临床试验工作开展的实践, 总结经验思考, 以为突发公共事件下临床试验的管理提供参考和建议。

**关键词:** 新型冠状病毒肺炎; 临床试验; 药品临床试验管理规范; 临床试验药物管理; 伦理审查

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)07-0777-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.07.002

引用本文: 黄玉洁, 翟优, 刘健, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间 GCP 工作开展的实践与思考[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(7): 777-781.

## Practice and Consideration for Good Clinical Practice During the Period of COVID-19 Epidemic Situation

HUANG Yujie<sup>1,2</sup>, ZHAI You<sup>1,2</sup>, LIU Jian<sup>1,2</sup>, ZHOU Huili<sup>1,2</sup>, HUANG Qian<sup>1,2</sup>, WANG Yuanfang<sup>1,2</sup>, WU Guolan<sup>1,2</sup>, HU Xingjiang<sup>1,2</sup>, LIANG Xingguang<sup>1</sup>, WU Lihua<sup>1,2</sup>, ZHAO Qingwei<sup>1,2\*</sup> (1. The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China; 2. Key Laboratory of Drug Clinical Research and Evaluation Technology of Zhejiang Province, Hangzhou 310003, China)

**ABSTRACT:** The public health events such as the COVID-19 epidemic situation affected of the clinical trials carried out in hospitals. During the period of COVID-19 epidemic situation, the department of clinical trial institutions of the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, had taken a series of management to ensure the safely and effectively development of clinical trials. They adjusted the arrangements of clinical trial by optimizing the workflow, and carried out the new clinical trials related to COVID-19. Herein, the experience of the management in good clinical practice during the period of COVID-19 epidemic situation was summarized, and to provide reference and suggestions for the management of clinical trials under public emergencies.

**KEYWORDS:** COVID-19; clinical trial; good clinical practice(GCP); management of clinical test drug; ethical review

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)暴发是近阶段中国乃至全球的重大公共卫生事件。截至 2020 年 3 月 5 日, 全国确诊病例接近 7 万人, 死亡人数超过 2 900 人<sup>[1]</sup>。COVID-19 传播途径以呼吸道飞沫传播和密切接触传播为主, 在封闭环境中长时间暴露于高浓度气溶胶中也存在传播风险<sup>[2-5]</sup>。目前尚无特效药和预防性药物, 其具体发病机制也有待研究<sup>[6-8]</sup>。因此, 研究治疗 COVID-19 药物的相关临床试验项目开展迫在眉睫。据统计, 截至 2020 年 3 月 6 日, 在中国临床试验注册中心已注册的 COVID-19 相关临床试验已达 271 个<sup>[9]</sup>。国家卫健委将其纳入法定传染病乙类管理, 并采取甲类传

染病的预防和控制措施。如何做好疫情期间 COVID-19 相关新项目的开展与进行中的临床试验项目协调, 对于医院临床试验的管理体系提出了挑战。

浙江大学医学院附属第一医院作为首批唯一的省级 COVID-19 定点医院, 收治大量患者, 在浙江省 COVID-19 患者的治疗中发挥着重大的作用。医院在做好 COVID-19 防控、治疗工作的同时, 也要保证 COVID-19 相关临床试验和部分受试者必须用药的项目开展。截至目前, 笔者所在医院已启动在进行中的临床试验项目 428 个, 新型冠状病毒相关已受理注册类临床试验 21 项, 已

基金项目: “十三五”浙江省中医药(中西医结合)重点学科建设计划(2017-XK-A35); 浙江省科技厅重点研发计划应急攻关项目(2020C03123)

作者简介: 黄玉洁, 女, 硕士, 药师 Tel: (0571)87236596 E-mail: 1515109@zju.edu.cn \*通信作者: 赵青威, 女, 硕士, 主任药师 Tel: (0571)87236596 E-mail: qwzhao@zju.edu.cn

开展 COVID-19 相关的注册类临床试验 4 项。然而因为疫情防控的要求, 临床试验工作的开展受到严重影响。如何协调好疫情期间相关临床试验工作的开展, 对于 COVID-19 治疗药物的研发以及已有的临床试验正常开展有着重要的意义。医院相关部门根据国家卫健委印发《新冠肺炎疫情期间医务人员防护技术指南(试行)》, 针对临床试验开展情况, 通过多层次培训临床试验相关人员, 合理统筹和调整临床试验安排, 采用电子信息化等方式, 降低疫情流动传播风险, 优化工作流程, 总结在 COVID-19 期间临床试验工作开展的实践和经验, 以期在突发公共事件下临床试验的管理提供参考和建议。

### 1 构建 COVID-19 疫情期间临床试验项目分级管理体系

笔者所在医院根据《传染病防治法》《中华人民共和国国家卫生健康委员会公告(2020 年 1 号)》《突发公共卫生事件应急条例》和《药物临床试验管理规范》等相关法律法规, 结合医院 COVID-19 防控要求, 对临床试验项目实行分级管理。从临床试验项目开展管理、相关人员管理、临床试验药物管理、项目伦理审查和 COVID-19 临床试验知识科普 5 个维度对临床试验进行统筹规划, 保障各项工作有序进行, 见图 1。

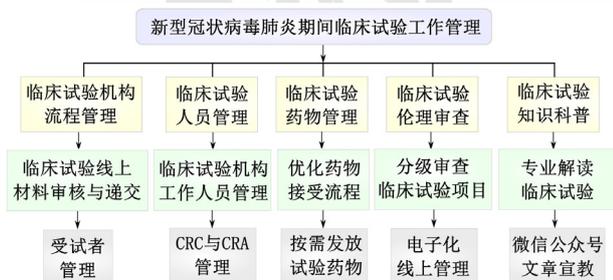


图 1 COVID-19 疫情期间临床试验工作体系  
Fig. 1 Work system of clinical trial during the COVID-19 epidemic

#### 1.1 为 COVID-19 防治相关临床试验开通绿色通道, 优先审查, 快速应对

通过笔者所在医院自主研发的临床试验管理软件和信息化手段如网络会议, 进行线上临床试验方案的讨论, 减少接触降低风险, 同时提高效率和保障临床试验质量。

#### 1.2 分级管理非 COVID-19 相关临床试验

对于非 COVID-19 相关的未启动临床试验项

目, 根据项目紧急程度进一步分级管理。对并非危及生命的临床试验项目, 不建议为了临床试验进度入组新的受试者; 对于需要多人集体筛查及入组的项目, 暂缓受试者的筛选工作。

#### 1.3 线上办公完成临床试验相关工作

自 2020 年 1 月 26 日医院相关部门发布《关于浙江省重大突发公共卫生事件一级响应下的相关工作指引》起, 机构邮箱共计收到临床试验相关邮件 1 010 封, 邮件内容主要涉及临床试验合同审阅、项目立项咨询、临床协调员(clinical research coordinator, CRC)来院访视申请、临床监察员(clinical research associate, CRA)项目监察及机构备案、临床试验发票申请、严重不良事件(serious adverse event, SAE)报告及遗传办相关内容等, 具体内容数据及比率见图 2。通过线上办公, 及时有效地完成了这些工作的统筹规划。

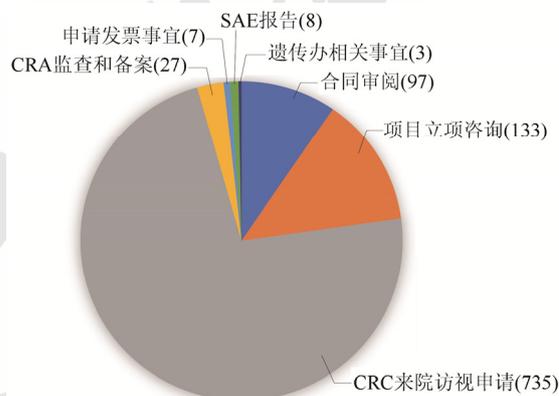


图 2 COVID-19 疫情期间机构办线上办公内容分布  
Fig. 2 Contents of online office during the COVID-19 epidemic

### 2 COVID-19 疫情期间临床试验相关的人员管理

#### 2.1 分级管理临床试验机构工作人员

##### 2.1.1 工作人员实施轮岗制 COVID-19 疫情期间

在保障临床试验机构工作的正常运作前提下, 根据人员的工作内容进行分级防护, 掌握防护的应用原则和技术要求, 并做好具体的防护措施。对于普通办公室工作人员, 做好标准防护, 在人员接触较多的中心药房设置缓冲区, 人员增加额外防护。对同一岗位机构相关工作人员实施轮岗制, 合理安排人力资源与班次。疫情期间, 值班人员分为 2 组, 2 组人员轮流上岗, 人员间互不交叉, 做到相对隔离, 避免因聚集办公而增加感染风险。全体工作人员通过互联网线上打卡, 每日汇报自己及家属体温, 是否有疫情高发地区的密

切接触史, 及是否有咳嗽、发热等呼吸道症状, 从而保障人员安全。

**2.1.2 工作人员数字化管理** 根据浙江省政府办公厅《浙江省疫情防控指令》(第2号)要求, 采取“数字化管理措施-杭州健康码”上报制, 全体工作人员每日上传当日健康码, 并由专人汇总统计。如有异常, 按照医院疫情防控要求, 在2 h内上报状况。同时, 每日根据《医疗机构消毒技术规范》对科室内办公环境进行严格的清洁消毒工作, 各出入口放置速干手消净, 并做好相关记录。

## 2.2 合理安排临床试验受试者的访视

**2.2.1 根据随访阶段等情况统筹访视人员** 根据笔者所在医院临床试验工作指引, 临床试验项目负责人全面负责临床研究项目的质量和进度, 并合理安排项目的随访工作。结合政府《新型冠状病毒感染的肺炎防控方案》等文件要求<sup>[9]</sup>, 对于近期计划内访视的受试者, 安排项目组成员提前联系, 询问受试者是否有发热、咳嗽等相关呼吸道感染症状及14 d内的居住和旅行史, 明确其是否有湖北等疫情严重地区发烧患者的接触史。根据受试者的随访阶段和所处的疫情地区, 制定合理的访视时间安排表, 避免多个受试者在同一时间段来访视, 从而做好受试者的独立随访工作安排。

**2.2.2 做好受试者流行病学调查和防护工作** 为保障受试者的合法权益, 对必须来院访视的受试者, 提前告知受试者做好自我防护等注意事项, 到院后先进行体温测量, 体温正常方可进行访视。如受试者有发热症状, 则前往发热门诊进行排查, 确定为非新型冠状病毒感染者才可继续进行随访。来院访视的受试者需按照医院相关要求如实填写《流行病学调查表》, 包括姓名、电话、居住地址、是否有呼吸道症状、居住旅行史及来院的交通途径等信息, 并交给接诊医师核查, 切实做好疫情防控工作。

**2.2.3 信息化方式开展非必须来院的访视** 对于非必须来院的访视, 则通过互联网医院诊疗或电话访视等信息化手段进行随访, 并对访视内容如实记录, 从而降低因人员流动导致的传播风险。不仅如此, 在疫情期间也密切关注受试者所在地区的疫情状况, 并做好相关防控知识宣教; 对疫情严重地区的受试者, 进行必要的心理疏导, 保障受试者在患病或不良事件出现时得到及时的医疗建议<sup>[10]</sup>。

## 2.3 加强 CRC 与 CRA 的沟通

CRC 及 CRA 作为临床试验开展的协调人员, 在临床试验中起着重要作用。在疫情期间, 单中心聚集的 CRC 和前往多个中心监察的 CRA 是疫情传播的潜在高风险因素<sup>[11-12]</sup>。基于这个因素, 针对 CRC 与 CRA 的工作内容, 要求 CRC/CRA 尽量与申办方代表通过电话和互联网等线上方式进行沟通。如有必须完成的临床试验访视, 需提前发邮件与项目负责人和机构办联系, 并提供自身健康状况和居住旅行史。通过邮件审核的 CRC 可按照预约的时间来医院完成相关工作, 从而控制来院访视的人员流量, 保障临床试验人员的安全。项目负责人需了解参与随访的 CRC/CRA 的健康状况等信息, 如有异常, 则禁止其来院参与临床试验相关工作。

## 2.4 开展 COVID-19 相关防护知识培训并制定应急预案

为加强临床试验相关工作人员对 COVID-19 的认识及防控处置能力, 结合《新型冠状病毒防控指南》《新型冠状病毒感染的肺炎防控方案》及《医院感染管理办法》等相关文件, 多次组织工作人员召开线上线下的 COVID-19 诊治和防控等文件学习, 加深疫情防控意识和处置能力。同时, 按照《关于进一步加强医疗机构感染预防与控制工作的通知》(国卫办医函〔2019〕480号)等文件严格落实, 建立预警机制, 制定应急预案, 并根据医院相关要求对异常情况进行上报和处置。

## 3 COVID-19 疫情期间临床试验中心药房的管理

为保障疫情期间临床试验药物的正常使用, 在确保临床试验中心药房工作人员的安全的前提下, 采用线上预约制和线下药物物流配送的模式(图3), 协调申办方对临床试验物资的管理及配备, 适当调整项目进度安排, 并及时沟通出现的实施问题。

### 3.1 调整临床试验药物的接收与入库模式

**3.1.1 协调临床试验药物量** 疫情期间, 临床试验药物在保障受试者用药的基础上, 仅接收药房库存药量不能满足近期来院访视的受试者随访用药的在研临床试验项目, 其他常规药品供应或系统自动触发的药品供应均暂停接收。项目研究者及 CRC 根据疫情期间的受试者用药情况, 先预估

需使用的临床试验药物量，再与中心药房工作人员申请预约相关的项目药物寄送。

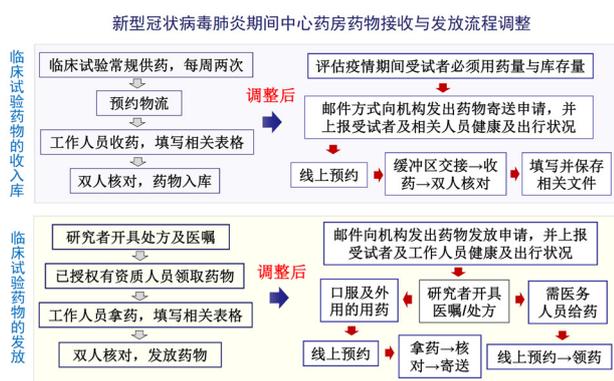


图3 COVID-19 疫情期间中心药房药物接收与发放流程  
Fig. 3 Adjustment of drug receiving and distribution process in central pharmacy during COVID-19 epidemic

3.1.2 中心药房分区管理及试验药物分时段接收  
在中心药房门外走廊设置缓冲区，中心药房人员提前与物流约定送达时间，在缓冲区内分时段进行试验药物的接收。药房人员核查物流人员的杭州健康码及流行病学史后，佩戴医用外科口罩及护目镜等防护用品交接药物，以降低接触风险。试验药物接收后双人核对入库，填写相关临床试验项目药物接收与入库表备案，见图4。



图4 中心药房分区管理及临床试验药物分时段接收图  
Fig. 4 Division management of central pharmacy and time interval receiving of clinical trial drugs

### 3.2 优化临床试验药物的发放流程

3.2.1 分类管理临床试验药物使用  
临床试验药物如需经由项目授权的医护人员给药，项目研究者及CRC通过互联网线上提前1d与中心药房工作人员协调预约，分时段进行药物交接。口服及外用的临床试验药物，通过物流配送的方式送达受试者。

3.2.2 改进临床试验药物发放流程  
根据疫情防控要求改进具体药物发放的流程。运送前，研究者和CRC需明确药物的运输条件和相关文件要

求，包括主要研究者同意试验药物寄送文件、临床试验处方/医嘱、药物发放记录、临床试验药物库存记录、研究者/CRA/受试者沟通记录、物流申请记录、快递单据、运输过程温湿度记录和温湿度校准证书等，并及时填写好受试者日记卡和物流送达记录，妥善保存和留档。

## 4 改进疫情期间临床试验伦理审查制度

### 4.1 及时评估、上报疫情期间不良反应和方案违背

由于疫情防控和隔离等措施造成许多受试者无法按时完成临床试验项目访视，大批量的方案偏离和方案违背需上报医院伦理委员会。同时，新型冠状病毒相关临床试验的开展也迫切需要及时通过伦理审批。笔者所在医院临床试验伦理委员会在确保伦理时效性的同时，也保证项目审查质量，充分发挥了伦理审查作用，合理评估了疫情期间不良事件的发生，并及时上报有关部门。

### 4.2 建立应急流程，简化提交资料内容

针对COVID-19相关临床试验的开展，建立应急申报和批准流程，加快推进项目开展。研究者通过在线填报“浙大一院临床试验管理平台”，经主要研究人员和专业组负责人审核后，再提交机构办审核。这种电子化信息操作方式大大降低人员流动造成的疫情风险。

同时，简化了临床试验提交资料内容，可先提交包括临床试验通知函(或批件)、研究者手册(产品说明书)、临床研究方案、知情同意书、检验报告、产品注册标准(针对医疗器械)和申办方及研究者资质等必要文件，其余资料可在疫情过后再进行递交。再次，以视频会议方式召开伦理会议及时审核；伦理快速审查及SAE上报也通过线上预约方式递交与审核，从而保障了伦理的有效性和受试者的合法权益。

## 5 开展COVID-19治疗药物临床试验科普宣教

在疫情防控的工作中，结合自身临床试验相关经验及专业知识，对民众深度关切的临床试验项目如“瑞德西韦临床研究项目”等内容进行科普宣传，专业解读了新药临床试验开展的必要性，并深入浅出地讲解如何从科学角度判断COVID-19相关临床试验的开展现状，从专业的角度杜绝了网络流传的一些非科学的谣言。通过这些专业医学知识解读和通俗易懂的知识科普，让大众对临床试验有了更进一步的认识。据统计，

这些科普文章的累计阅读量超过 1 万人次，发挥了良好的宣教效果。

## 6 结语

COVID-19 暴发等突发公共卫生事件后，如何有效应对和保证临床试验的安全开展，考验着医院的临床试验管理部门。在没有特效治疗药物和预防性用药的情况下，临床试验研究作为寻找新的治疗药物和治疗方法最科学的途径，保证安全有效开展临床试验显得尤为重要。疫情期间，临床研究面临着大量项目进度推迟、受试者无法正常访视和用药、交通管制导致的大量受试者访视超窗等问题，无疑给临床试验的开展和管理带来巨大挑战。

面对疫情暴发，笔者所在部门通过合理调整 COVID-19 疫情期间临床试验工作的管理体系，保障了临床项目的顺利开展。截至目前，机构完成涉及 227 个项目相关内容协调；预约来院访视 CRC 共计 674 人次；中心药房完成涉及 69 个项目 106 批次的药物接收，涉及 158 个项目的 672 人次药物发放，寄送药物达 262 人次；伦理委员会完成伦理审查 59 项，SAE 上报 69 人次。

疫情期间，共计 256 项临床试验顺利开展，564 位受试者的试验用药得到了保障，相关工作人员新型冠状病毒感染率为 0，差错率为 0，充分体现了人员防护的到位与流程安排的合理性。在做好人员的管理、培训及防护的同时，保障了医院临床试验项目的正常运作，提高了疫情期间医院药物临床研究综合能力，也为突发公共卫生事件药品临床试验管理规范应急响应提供了借鉴和参考。

## REFERENCES

- [1] 截至 3 月 5 日 24 时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况. 中华人民共和国国家卫生健康委员会[N]. [2020-03-06]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202003/b59dbcc84ed1498292714975039dcdc9.Shtml>.
- [2] 新型冠状病毒肺炎疫情分布. 中国疾病预防控制中心[N]. <http://2019ncov.chinacdc.cn/2019-nCoV/>.
- [3] WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-46 [N]. [2020-03-06]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
- [4] 徐凯进, 蔡洪流, 沈毅弘, 等. 2019 冠状病毒病(COVID-19) 诊疗浙江经验[J]. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(1). Doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.0202.
- [5] 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)[S]. 2020.
- [6] ZHANG W, DU R H, LI B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: Implication of multiple shedding routes [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 386-389.
- [7] XIAO C, LI X J, LIU S Y, et al. HIV-1 did not contribute to the 2019-nCoV genome [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 378-381.
- [8] YANG X B, YU Y, XU J Q, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study [J]. *Lancet Respir Med*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- [9] 新型冠状病毒感染的肺炎防控方案. 中华人民共和国国家卫生健康委员会[S]. 2020.
- [10] YAN Y, LEI Y Y, YANG H Y, et al. Clinical trial process management analysis of clinical trial wards with drug phrase I of the hospital [J]. *China Med Pharm(中国医药科学)*, 2020, 10(1): 243-246.
- [11] ZHAO H J, ZHANG K X, LIU W, et al. Investigation of the clinical research coordinators' importance in clinical trials [J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2018, 34(15): 1923-1925.
- [12] WANG T, ZHANG Z H, CAO J, et al. Supervision mode of drug clinical trial institutions on the performance of supervisors [J]. *J Pediatr Pharm(儿科科学杂志)*, 2019, 25(2): 52-54.

收稿日期: 2020-03-07

(本文责编: 沈倩)