

· 药物临床试验规范与进展专栏 ·

I 期临床试验健康受试者管理出现的问题及对策探讨

盛晓燕, 赵 侠, 崔一民

(北京大学第一医院药学部, 北京 100034)

[摘要] 标准化的受试者管理是确保受试者安全和试验结果科学可信的基础。本文从 I 期临床试验过程中健康受试者管理出现的一些问题出发, 结合具体工作经验, 探讨健康受试者管理的措施, 提高受试者管理效率以及 I 期药物临床试验质量。

[关键词] I 期药物临床试验; 健康受试者; 问题; 管理

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2020)18-2109-04

Discussion on common problems of healthy subjects management in phase I clinical trials

SHENG Xiao-yan, ZHAO Xia, CUI Yi-min

(Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

[Abstract] Standardized subjects management is the basis to ensure the safety of subjects and the scientific credibility of trial results. Based on the work experience of Phase I Unit of Peking University First Hospital, we discussed some problems and measures of healthy subjects management to improve the efficiency of healthy volunteers management and the quality of phase I drug clinical trials.

[Key words] phase I drug clinical trial; healthy subjects; problems; management

I 期临床试验是临床研究的基础, 试验目的主要是为了观察人体对于新药的耐受程度和药动学, 为后续进一步临床研究提供剂量以及安全性的依据^[1]。它多以健康志愿者为主要研究对象, 因此试验过程中受试者管理具有一定的特殊性。本文结合北京大学第一医院受试者管理过程中的工作经验以及与国内同行就受试者管理问题进行的专业交流, 对目前 I 期临床试验中受试者管理出现的一些问题进行分析, 并对解决策略进行探讨。

1 筛选阶段问题及对策

1.1 筛选当日到场人数与计划人数存在明显差距 目前国内 I 期临床试验的受试者招募, 大多数都是申办方与第三方招募公司签订合同, 由招募公司负责招募。每次筛选前, 研究者或申办者会将本

次筛选需要的受试者人数、男女比例等基本要求告知招募公司。招募公司会通过网络媒体、电话联络等形式招募受试者, 并组织受试者按照约定的时间参加筛选。但经常出现筛选当日实际到场人数与计划人数有较大差距, 以实际人数少于计划人数的情况较为多见, 影响筛选进度。如某试验计划下周一筛选 50 人, 招募公司在周五下班前告知研究中心, 目前已按要求招募到受试者 65 人, 按以往脱落比例, 预计有 10 人不能准时到场, 实际到场 50~55 人, 符合研究中心要求。研究中心按照 50 人的筛选人数安排了研究者, 预定了受试者餐食, 并申请预约了相关的医学检查, 但周一实际到场人数不足 30 人。出现这种情况, 只能再次安排筛选, 后续的研究计划也可能被迫更改。曾有受试者到场后发现本方案要求体重指数(BMI)小于 24, 招募公司招募的时候告知 BMI 小于 25 即符合要求, 于是部分自知 BMI 不符合要求的受试者不得不离开。这种到场后因试验时间、住院天数、BMI 等信息沟通不到位而被迫离

[作者简介] 盛晓燕, 女, 副主任药师, 主要从事临床药理及临床药学研究。联系电话: (010) 66110802, E-mail: sunny2013sxy@163.com。

[通讯作者] 崔一民, 男, 主任药师, 博士生导师, 主要从事临床药理及临床药学研究。联系电话: (010) 66110802, E-mail: cuiymzy@126.com。

开的情况经常引起受试者不满,引发纠纷。据分析 I 期临床试验受试者筛选失败的原因中,有 10.38% 是受试者因个人原因选择自行退出^[2]。出现这些情况的原因,一方面与招募公司为了满足招募人数,招募信息宣传不当有一定的关系。另一方面,也是因为目前参加 I 期受试者主要由社会无固定职业者构成,受试者参加试验的目的主要是为了获得报酬,依从性方面较难把握^[3]。近几年在仿制药一致性评价的背景下,同一地区相近时间内,不同研究中心间受试者竞争日趋激烈。受试者间通过微信群、QQ 群或朋友圈等方式获取临床试验信息,同时也比较不同的临床试验收益。往往出现报名了 A 中心的试验后,筛选前发现 B 中心的试验给予的营养费更高,于是筛选当天就不会到 A 中心报到。

针对这个问题,首先申办方在选择招募公司时需谨慎选择,尽量选择口碑好、有实力的招募公司。另外在行业内,申办方、招募公司及研究者都应该自觉遵守统一的行业规范,不能以较高的补偿费用吸引受试者,使得招募成为难题。另外从研究者的角度,由于目前招募公司的业务水平参差不齐,负责招募的人员能力和责任心也不尽相同,完全依靠招募公司显然并不可行。研究中心应有专人负责与招募公司联系,时时跟进招募进度、关注男女比例、计划完成时间等信息,发现问题及时沟通。在受试者参加筛选前 1 d 要求招募公司再次通过短信或电话确认,及时掌握人数变动情况,合理控制招募人数^[4]。

1.2 受试者对其身份信息被使用情况存在质疑
由于 I 期临床试验的受试者大多数是以快速获得经济来源为主要目的,部分职业受试者会选择在未满试验要求间隔期时参加筛选,使用他人身份证参加筛选的情况也屡见不鲜。目前本中心主要采用北京市科委倡导建立的《临床研究受试者数据库系统》,对来参加筛选的受试者进行身份核对及判断。在这个过程中,会进行人脸识别认证同时需要收取受试者的身份证原件,用于身份采集、信息录入以及身份证复印存档工作。曾有受试者因使用假身份证被识别而筛选失败,但该身份证已经被录入系统。通常情况下,持有该身份证的受试者在下一家中心再参加试验时,研究中心可以设置距离上一次筛选时间 7 d 以上,以避免受试者短期内在不同中心频繁参加筛选。此筛选失败的受试者,使用的是朋友的身份证,对于该身份证在系统中被记录影响其下一次的筛选时间而纠缠不休。

因此,在这个程序进行之前,务必对受试者进行充分的知情同意,并签署书面文件,获取受试者的同意后,才能够收集受试者的身份证,进行人脸识别及录入《临床研究受试者数据库系统》,避免受试者筛选失败后,因身份信息被使用,筛选记录在数据系统中被标注而影响下次筛选时间等问题发生纠纷。同时,在整个研究过程中,要时刻注意保护受试者的隐私权,对于受试者身份证复印件等能够泄露受试者身份信息的文件应注意及时归档,不得随意放置。

1.3 受试者隐瞒病史、个人史等信息 曾经某受试者隐瞒自己肾结石病史,试验过程中结石复发,尿常规大量红细胞,只能退出研究。还有女性受试者隐瞒自己妇科炎症病史,筛选前使用药物使尿常规正常,试验过程中尿常规反复出现大量白细胞,经反复仔细询问才确认受试者入组前就一直有妇科炎症的病史。另外,受试者留取尿样标本时弄虚作假的情况也时见报道。

近些年由于某些媒体对临床研究的负面宣传,使受试者成了传说中的“试药人”、“小白鼠”而戴上神秘的面纱,曾在筛选时发现受试者偷偷拍照、录像。几年前,曾有报道部分媒体伪装成受试者参加筛选,对某研究中心筛选过程进行歪曲报道。同时,在筛选过程中,也曾发现个别精神或情绪状态异常的受试者。还有部分受试者筛选失败后就某个问题纠缠不清、索取补偿、进行投诉的情况也偶有发生。

筛选问诊是一个研究者与受试者进行面对面交流的机会,需要有经验的研究者与受试者进行仔细沟通,除了对方案规定的入选排除标准进行细致的问询记录外,也需要在问诊时对受试者的精神状态、思想状态有一个初步判断,对于该受试者入组以后的依从性水平有一个初步预判,以免增加后期受试者管理的难度。同时,对于受试者留取尿常规等生物样本,本研究中心筛选时会分别安排不同性别研究者负责样本的留取工作,确保受试者样本留取真实、规范。

2 试验过程中问题及对策

2.1 给药前入排标准再次确认 目前大多数研究中心都能够认识到受试者给药过程的重要性,能够保证受试者按照方案和 SOP 的规定正确服用药物,但是对于受试者筛选后到给药前这段时间的管理也不容忽视。受试者入住 I 期病房前,很多研究中心都会进行物品检查。香烟、打火机、食品、饮料等在物品检查时经常发现,应视情况予以没收或单独存

放。但是如果物品检查时发现受试者携带某种药物,这个时候对于药物的处理并不仅仅是单独存放或没收,应针对携带药物的适应证进行仔细问诊。曾经某试验受试者入住研究中心前服用了复方乙酰水杨酸片和氨咖黄敏胶囊,入院问诊否认近期使用药物,物品检查时也没有发现受试者携带药物,但该研究过程中需要做血小板聚集试验,发现该受试者给药前及给药后的检测值都很异常,再次问诊确认受试者才承认因自觉感冒,入住之前在家中自行服用了药物,只能退出试验。大多数情况下,对于携带药物的受试者不建议纳入。

给药前,其他一些情况也有可能引起筛选合格的受试者无法入组,应引起重视。某些对吸烟有严格要求的试验,方案要求受试者入住时进行烟筛,曾有受试者因自己入住前吸烟或者吸了二手烟导致烟筛不合格。也有方案会要求受试者在入院时进行药物滥用尿液筛查,曾有药物筛查不合格,仔细询问受试者并没有药物滥用史,但在入住研究中心之前1 d吃过火锅,可能导致了其药物筛查阳性。但是对于筛查阳性的受试者,即使可以找到可能的原因还是建议不能入组。

2.2 备选受试者 I期临床试验通常都是按照方案规定,受试者以剂量组为单位批量入组。鉴于给药前受试者服用违禁药品,生命体征或心电图异常以及埋管不成功等情况时有发生。为了保证试验进度,目前大多数研究中心都会留有1~2名备选受试者。给药当日备选受试者往往不能参与给药而需要离开。因备选受试者已经入住并已经按照试验安排请好假或者做好了其他的工作和生活安排,因此受试者离开时往往情绪波动较大,极易出现纠纷。因此,建议研究中心如果需要留取备选受试者时一定要在之前做好充分的告知,并在知情同意书、招募广告等文件写明。同时对于备选受试者应考虑给予合理的交通费、误工费经济补偿。

2.3 入住研究中心期间 I期临床试验通常都需要受试者在研究期间禁烟酒、禁止服用药物以及一些能够影响药物代谢的食物。研究中心通过入院物品检查、提供标准餐等形式限制受试者携带或食用违禁物品。但需要特别注意的是,现在网购或各种代跑腿的快递业务非常发达,对于受试者入住期间的人员探访和快递接受应加强管理,避免将试验不允许的物品带入I期病房。

另外,自媒体时代网络媒体的发展也催生了

“直播”、“网红”等各种新生事物。I期临床研究的受试者大部分比较年轻,对新鲜事物的接受程度较高。在I期临床试验的管理过程中,曾发现有受试者在入住期间进行网络直播,侵犯了其他受试者的隐私。因此本中心在各个关键区域张贴禁止拍照的警示,在受试者入院教育时也加强对这方面的教育。

3 随访阶段问题及对策

3.1 不良事件(AE)及合并用药的管理 某些I期临床试验方案在受试者给药结束、药动学密集采血结束会安排出院,然后按照规定的时间进行随访。受试者出院到下次随访期间,自行就诊或购买药物的情况屡见不鲜。曾有某受试者在出院期间因上呼吸道感染、发热就诊于北京郊区某诊所,在没有任何血液学检查的情况下,该诊所给受试者开具了酚麻美敏片(泰诺)、阿莫西林胶囊口服,并给予了头孢曲松钠、甲硝唑注射液、清开灵、赖氨酸阿司匹林静脉输液。受试者回访时否认离院期间有任何不适及合并用药,但血生化检查转氨酶明显升高,经多次详细问诊,受试者才承认曾在离院期间就诊,但并不清楚自己都使用了哪些药物。后要求受试者返回该诊所,找到当事医生手写了当时就诊的处方,经仔细辨认才将合并用药辨识清楚。

应在出院前对受试者交代清楚离院期间的注意事项,给受试者一个能在第一时间联系到研究者的联系方式。告知受试者如在离院期间发生不良事件应第一时间联系研究者,由研究者判断并安排受试者进行不良事件相关的治疗。如病情紧急或因路程等问题,受试者需要就近就诊的,需要保存好相关的就诊记录。

3.2 生活习惯的管理 受试者离开研究中心期间,生活习惯的管理也尤为重要。受试者随访时通常都需要空腹抽血进行相应的试验室检查或药动学采血。曾有某降血脂药物临床试验,需要受试者随访时至少10 h空腹进行药代动力学(PK)、药效动力学(PD)抽血,某受试者随访时的血样样品经离心后发现为严重的乳糜血。受试者随访入院时曾否认食用早餐,经研究者仔细询问,获知受试者因凌晨一点下夜班,曾食用方便面、卤菜等食物。因乳糜血有可能影响PK、PD的检查,该血样做详细记录后,要求受试者第二天按要求空腹后补抽相应的血样,并记录为方案违背。

另外,受试者离院期间的某些生活习惯也会影响实验室检查结果。有受试者曾多次随访期间因剧

烈运动引起肌酸激酶升高。还有受试者因随访之前没有好好休息,以及饮酒或者服用其他药物或保健品引起转氨酶升高。某些受试者因在随访前食用海鲜或动物内脏,引起尿酸大幅度上升。还有受试者自认为参加临床试验失去了一些血液,离院后大肆进补,随访时发现三酰甘油明显升高。

因各种原因,随访当天不能到或者不能准时到达的受试者大有人在。有的受试者到了约定时间没有到达,研究者给他打电话得知他还没有起床。还有受试者随访当天根本联系不上,后面通过各种途径联系上受试者表示因为家人不同意他继续参加研究。各种原因随访时检查指标出现异常的受试者,往往需要再次回访,而这时往往部分受试者已离开北京,失访概率更高。

受试者出院前,需要对受试者进行充分的出院教育,告知受试者各种注意事项及饮食要求。为了能够保证受试者如期准时随访,建议研究中心提前一天安排人员通过电话或短信、微信等形式提醒受试者注意事项,确认受试者能够准时参加随访。

4 结论

医学的发展和进步离不开受试者尤其是健康受试者参与的临床研究。I期临床试验健康受试者对于医药研究的奉献不容置疑。标准化受试者管理的各个环节是确保受试者安全和试验结果科学可信的基础^[5]。研究者应通过在实践中不断发现问题并解决问题,积累经验,提高受试者管理效率以及I期药物临床试验质量。

[参 考 文 献]

- [1] KARAKUNNEL JJ, BUI N, PALANIAPPAN L, et al. Reviewing the role of healthy volunteer studies in drug development [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 336-350.
- [2] 董瑞华, 李丹丹, 梁宇光, 等. I期临床试验健康受试者筛选失败原因的分析探讨 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(8): 986-989.
- [3] 黄萍, 左荣, 夏春华, 等. 浅谈I期临床试验受试者管理体会 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(3): 320-322.
- [4] 韩帅玮琦, 孔妍, 盛晓燕, 等. 我国药物I期临床试验受试者招募现状及策略研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(18): 1722-1732.
- [5] 孙金霞, 黄宇虹. 新药I期临床试验中健康受试者的管理 [J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(6): 490-492.

编辑: 杨青/接受日期: 2020-02-20