

我国境内开展外籍受试者临床研究的流程管理探讨

刘晓慧,李可欣,白文静,王娟,丛端端,徐晓宇,刘岳,齐文渊,薛薇

(北京医院临床试验研究中心/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730)

[摘要] 随着我国加入 ICH 及一系列 ICH 指导原则陆续实施,我国医药创新体系与国际接轨和互认升级、深度融入全球创新体系,境外申报数据可用于我国新药上市申请,制药企业全球同步研发和注册能力日益提升。在为桥接国外临床数据而设计的临床试验中,越来越多涉及纳入健康外籍受试者。针对健康外籍受试者临床研究的管理流程与健康中国受试者研究的异同、应注意的要素,本文以一项纳入高加索受试者的 I 期临床试验为例,分享和探讨纳入外籍受试者临床研究的执行和管理经验。

[关键词] 临床研究;高加索受试者;受试者管理

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2024)03-2540-04

Discussion on the management and implementation of clinical research on foreign subjects in China

LIU Xiao-hui, LI Ke-xin, BAI Wen-jing, WANG Juan, CONG Duan-duan, XU Xiao-yu,

LIU Yue, QI Wen-yuan, XUE Wei

(Clinical Trial Center, Beijing Hospital/National Center of Gerontology/Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

[Abstract] With China's accession to ICH and implementing a series of ICH guidelines, the pharmaceutical innovation system of China has been in line with international standards and deeply integrated into the global innovation system, making overseas declaration data can be used in China's new drug marketing application. The ability of global synchronous investigation and registration has been largely improved along with these development. Clinical trials gradually need to involve healthy foreign subjects, especially those who need to be compared in the pharmacokinetic characteristics of different races in order to bridge the existing data abroad. What are the similarities and differences between the management process of clinical research on healthy foreign subjects and their Chinese counterparts? What factors should be paid attention to? This article takes a phase I clinical trial involving Caucasian subjects as an example to share and discuss the implementation and management experience of clinical studies involving foreign subjects to answer these questions.

[Key words] clinical trial; caucasian subjects; subject management

随着我国药品医疗器械产业快速发展,审评

审批制度改革持续推进,《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》等一系列政策出台,我国临床研究的效率与创新性不断提升^[1]。我国现已全面实施了国际通行的药品研发与注册技术要求,为高效引入 5.1 类创新药提供了坚实基础,为企业实施国际化研发策略、全球同

[基金项目] 北京市科技计划课题资助项目(Z191100007619038)

[作者简介] 刘晓慧,女,护师,主要从事 I 期临床试验护理研究。

联系电话:(010)85133629,E-mail:daisy_liu119@163.com。

[通讯作者] 薛薇,女,副主任药师,硕士生导师,主要从事临床药理学研究。联系电话:(010)85133632,E-mail:roserebel@126.com。

步研发和注册创造条件,高质量的“引进来”,高水平的“走出去”。

2018 年国家药品监督管理局发布《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》,详细阐述了境外临床试验数据可否接受的几种情形^[2],包括境外临床试验数据真实可靠,符合 ICH 药物临床试验质量管理规范(GCP)和药品注册检查要求;境外临床研究数据支持目标适应证的有效性和安全性评价,但存在影响有效性和/或安全性的种族敏感性因素,境外临床试验数据外推至中国人群的有效性和安全性评价存在较大的不确定性等。药品注册申请人应根据影响因素分析情况,与国家药品监督管理局药品审评中心(以下简称药审中心)进行沟通交流后,有针对性地开展相应临床试验。为此,近年来在我国境内开展了一些纳入外籍受试者的药动学(pharmacokinetics, PK)研究,目的即为阐明种族差异、桥接境外数据。针对外籍健康受试者临床试验的执行和管理与中国受试者临床试验的异同及注意事项,本文以我院临床试验研究中心完成的一项 PK 和药效学(pharmacodynamics, PD)研究为例,以研究者的角度分享外籍受试者临床试验执行与管理,以提供实践参考。

1 试验背景

opicapone 是第 3 代儿茶酚胺-氧位-甲基转移酶抑制剂,被批准作为一种辅助药物与左旋多巴/多巴脱羟酶联合使用治疗伴有剂末运动波动症的帕金森病成年患者。共计 38 项临床研究的数据支持和超过 1 000 例帕金森病患者的使用,使 opicapone 在 2016 年 6 月于欧洲首先获得批准上市。2018 年 BIAL 公司授权江苏万邦生化医药集团有限责任公司负责 opicapone 胶囊在中国区的注册及销售。申办者经与药审中心沟通,开展了“opicapone 在中国和高加索健康受试者中的 PK 和 PD 临床研究”,目的是充分客观地比较中国人与高加索人的 PK 特征,以期桥接国外临床试验数据,加快该药物在我国的注册进程,使患者尽早获益。

2 试验设计与药物暴露

这是一项单中心开放 PK 与 PD 临床研究,由中国和高加索健康受试者完成,评估中国健康受试者的 PK 和 PD 特征并与高加索健康受试者相比较的临床试验。本研究共分 3 个剂量组:25 mg 单次给药组、50 mg 单次及多次给药组、100 mg 单次给药组,各组暴露的人群和剂量见表 1。

表 1 分组及药物暴露情况

剂量组	受试者例数/例			给药剂量 /mg	给药 次数
	中国人	高加索人	总计		
单次给药					
25 mg	15	10	25	25	1
50 mg	15	15	30	50	1
100 mg	15	—	15	100	1
多次给药					
50 mg	15	13	28	50	10

3 伦理考量

受试者在人体试验中可能面对来自药物以及受试者自身个体差异的风险,《赫尔辛基宣言》和我国《药物临床试验质量管理规范》着重强调要以受试者保护为核心,充分审视健康受试者可能面对的伦理风险^[3-4]。受试者保护的宗旨是保护受试者应有的各项权益,并尽可能地将风险最小化。本研究对象涉及外籍健康受试者,在参与本试验时,存在语言不通、地域文化、宗教信仰等方面的文化背景差异,基于此,本试验基于风险管理进行方案设计和实施,对于方案的纳排标准,以科学、合理、具体、可行为原则进行制定,保护受试者的健康权、知情权、自主决定权、隐私权以及发生损害后的医疗救治权,下文将详细阐述为保护受试者权益所采取的一系列措施。

4 试验过程管理

4.1 翻译人员的聘请与授权

本试验招募的高加索人母语主要为英文及俄文,研究中心聘请了具有翻译专业资质及医药相关翻译经验的英文与俄文翻译人员数名(均为中国人),翻译人员签署工作合同和保密协议。研究者根据翻译的资质资历为其分工,对将承担的工作内容及相关的 GCP 知识进行充分的培训,评估培训结果后由主要研究者(principal investigator, PI)授权承担翻译工作。所有培训记录完整并妥善保存。

4.2 知情同意书(ICF)及知情同意过程

知情同意是受试者权益保护的重要手段,ICF 必须遵从 GCP、中国法规和法律要求^[5]。考虑到高加索受试者的国籍及母语种类,申办者撰写中文 ICF 后,将其翻译为英文及俄文,产生中文、英文及俄文 3 种语言版本的 ICF。申办者分别出具《中文知情同意书与英文知情同意书一致性声明》和《中文知情同意书与俄文知情同意书一致性声明》,确保外文版本与中文 ICF 内容的一致性,并确保后续

如中文版 ICF 进行修改,会同步修改英文及俄文版 ICF。将 3 种语言版本的 ICF 及上述一致性声明提交伦理委员会审核。伦理委员会除遵循 GCP 要求审核 ICF 内容的完整性、是否对受试者的权益给予充分的保护之外,还需确认英文、俄文版与中文版 ICF 内容一致。

讲解 ICF 应使用受试者的母语使受试者充分理解试验内容,以保障受试者的合法权益。本研究招募的高加索受试者同时有英语母语者及俄语母语者,因此研究者对 2 种母语的受试者分别进行知情同意。采取研究者讲解 ICF、翻译人员交互传译的形式进行集体知情,集体知情后在私密的空间进行单独知情。单独知情时,同样在翻译的协助下,研究者详细解答受试者的问题,受试者同意后签署 ICF。由于高加索受试者的签名习惯不同,研究者规定在签署 ICF 时,签署与护照上的名字印刷体及与护照上一致的签名。并在病历中留存受试者的护照复印件,以便受试者身份确认。

4.3 受试者给药管理

为保证给药环节的顺利、准确实施,研究者在基线期对高加索受试者进行给药过程培训。在翻译协助下,研究者详细讲解给药过程及注意事项,并由 2 位研究人员分别扮演给药者及受试者,现场操作演示,翻译人员同时分步骤进行讲解。

给药设置于安静区域,由被授权给药的研究者、药师进行给药,翻译人员引导受试者至给药区域并询问受试者姓名,给药人员分别与翻译人员及受试者本人确认受试者姓名、随机号,给药人员之间再次核对受试者信息、药物编号、药物剂量,按计划时间给予受试者 240 mL 温开水送服药物。给药后示意受试者张口配合检查口腔,示意打开双手配合检查双手,确保药物服下后受试者方可离开给药区域,并返回至集中观察区域。给药后 2 h 内受试者去卫生间,研究者陪同前往,避免发生药物藏匿或吐出。

4.4 受试者教育与风险沟通

本研究中,研究护士团队在受试者管理及沟通中承担了重要的工作,克服了语言不通、文化差异等困难,保障了试验的顺利开展。

4.4.1 增加标识,图文辅助沟通 在筛选期、基线期、给药期、随访期等试验各个阶段,研究护士提前布置场地,依据标准操作规程及结合既往试验经验制定了温馨提示、操作指引等图文资料(英文及俄文双语注释)并粘贴至各场地,用于指导受试者进

行各项检查,提高沟通效率,确保试验操作的正确实施。

4.4.2 受试者宣教与培训 与受试者的语言沟通障碍给研究护士管理过程带来了新的挑战,研究护士在管理过程中采取全程健康教育的方式,尽力避免沟通障碍带来的方案偏离。研究护士事先准备文字宣教资料,在本试验不同阶段经翻译后发送至受试者微信群,内容包括:筛选期身高体重、心电图、生命体征测量步骤及要求、实验室采血及尿常规注意事项、胸片检查衣着首饰穿戴要求、检查步骤等,基线期入住研究中心允许及禁止携带的物品明细、入住期间受试者需遵循的方案要求及生活运动要求、给药期血标本采集及尿标本采集步骤、洗脱期饮食及生活习惯要求等。受试者在院期间每日安排翻译人员陪同,定期巡视,使用翻译机进行简单对话,部分受试者可使用英语与研究护士进行交流;同时,非语言沟通可以弥补语言不通的障碍,具有较强的表现力,研究护士在与高加索人的沟通中也适当应用了非语言沟通,包括眼神肯定、手势等^[6]。也有研究推荐在护士与外籍患者交流的过程中,可使用微信平台翻译功能,相比第三方翻译更经济与私密^[7]。

基线期受试者宣教是受试者教育与风险沟通的重要环节。由研究护士进行宣教,宣教内容事先经项目经理及研究护士讨论制定,宣教内容包括病房管理、试验流程、血尿样本采集及给药等,由翻译人员现场翻译讲解内容、受试者的问题与研究者的回复等。给药和尿液样本采集是试验的关键环节,且需受试者理解过程并配合操作,因此在基线期宣教中着重对上述环节进行培训。尿样采集培训:研究护士现场展示留尿用具、讲解尿样留取的必要性、示范尿样留取步骤,提高其对尿液样本采集的认知度。

4.4.3 试验全程的沟通 受试者管理是研究护士的重要职责之一,试验中研究护士与高加索受试者频繁接触,对于每一项试验操作都通过翻译做到充分地解释与沟通,对于受试者提出的问题也给予耐心地解答与沟通,充分的沟通确保了试验的顺利实施,同时也增加了受试者对研究者的信任。

沟通体现在各个试验环节中,如研究护士为受试者留置静脉留置针,嘱受试者埋针侧手臂勿过度活动、弯曲。研究护士密切观察受试者服药后的反应,除按研究方案的要求进行安全性检查外,还定时询问患者服药后的情况。在尿样采集的过程中嘱受试者定量饮水、定时排尿^[8]。受试者离院前,告知

离院期间禁止从事剧烈体力活动,禁止吸烟,禁止饮用含酒精、咖啡因、葡萄柚和含黄嘌呤衍生物的刺激性饮料等限制要求。受试者每日返院后,由研究人员询问前一日是否遵循以上要求并再次提醒。

4.5 受试者饮食管理

本试验为高加索受试者与中国受试者的 PK 比较试验,根据以往的经验应将两组的作息、餐饮等安排尽量保持一致,以排除其他因素对结果的影响。但研究团队经反复讨论后认为:中餐餐谱如米饭、炒菜不符合高加索人饮食习惯,如果提供统一的中餐,可能反而因为破坏了高加索受试者的饮食习惯而影响试验结果。因此,以不影响研究方案饮食要求为前提,研究护士协助营养师制定符合高加索人饮食习惯的西餐餐谱,包括牛排/鸡排、烤肠、意大利面等,以保障餐饮满足受试者日常能量和营养需求的同时增强其依从性,并在制定餐谱前询问受试者宗教信仰。

5 结果

本研究共招募 70 名高加索人参与筛选,大部分为俄罗斯人,入组 25 例(25 mg 组 10 例、50 mg 组 15 例),完成试验 23 例,最长住院时间 12 d。高加索人和中国人治疗期间不良事件(AE)和治疗期间不良反应的发生率相近。2 例受试者因 AE 退出,1 例受试者发生 1 例次昏厥前期(血管迷走神经反应)。处置方式:立即将昏厥前期受试者置仰卧位,监测生命体征,给予温水、保暖后受试者症状缓解。研究医生判断该 AE 与研究药物可能有关。1 例受试者发生 1 例次血肌酸激酶升高,研究医生判断与研究药物可能无关,处置方式:给予口服碳酸氢钠片 $1\text{ g}\cdot\text{次}^{-1}$,每日 3 次,服药 1 d。本次试验过程中,研究者与受试者之间沟通良好,受试者能够积极配合,依从性良好。

6 讨论

因新型冠状病毒肺炎疫情的影响,研究进展至 opicapone 25 mg 剂量组时,高加索受试者招募困难。因此,原定 opicapone 25 mg 组计划入组 15 例高加索受试者,实际入组例数为 10 例。调整后的例数仍满足《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》中关于样本量的要求,即每个剂量组 8~12 例。

我国境内的临床研究纳入高加索受试者给研究

者带来了一些新的挑战,例如:文化差异、语言沟通障碍及其可能带来的受试者不依从和方案偏离、违背等风险。准确地执行试验方案和保护受试者的安全仍是研究者的核心职责。本研究中研究者充分分析了面对高加索受试者的应对策略,运用风险沟通的有力工具,牢牢把控知情同意、筛选、给药、生物样本采集等关键环节的执行。

风险沟通贯穿于试验各个阶段,除委托翻译人员翻译的宣教资料及口头宣贯外,研究护士在受试者住院期间,每日在宣传板上使用简单易懂的英文书写当日需完成的事项及计划时间,使受试者一目了然并配合按照计划时间完成当日试验项目。研究护士也更加深刻地体会到沟通的重要性。由于文化差异,外籍受试者对于一些中国人很容易接受和理解的环节存在质疑和难以接受,在此类情况发生时,研究者详细地询问受试者的想法及产生抵触的原因,并沟通寻求解决方案。

本研究在中国境内同一中心、相同环境下开展高加索人与中国人的 PK 和 PD 比较研究,得到更加客观、可靠的对比数据,为桥接该药物在境外已获得的其他安全性、有效性数据提供了有力支持,该模式对于境外数据的桥接研究具有借鉴意义。

[参 考 文 献]

- [1] 中共中央办公厅、国务院办公厅. 关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见[S]. 2017.
- [2] 国家药品监督管理局. 接受药品境外临床试验数据的技术指导原则[S]. 2018.
- [3] 世界医学协会. 世界医学协会赫尔辛基宣言(2013 年版)[C]. 第 64 届世界医学协会联合大会,巴西:福塔莱萨,2013.
- [4] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. (2020-04-23)[2020-06-02]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/376852.html>.
- [5] 李睿,王淑阁,刘静,等. I 期临床试验中健康受试者保护的若干问题探讨[J]. 中药新药与临床药理,2017,28(1):117-121.
- [6] 王鲁星,金爱云,严佳丽,等. 外籍血液病患者行嵌合抗原受体修饰 T 细胞治疗的护理[J]. 护理与康复,2021,20(9):41-43.
- [7] 周玉梅,刘艳,阚方,等. 微信平台翻译功能在外籍患者护患交流中的应用[J]. 护理学报,2017,24(1):31-32.
- [8] 李岩,漆璐,刘龙,等. 新药 I 期临床试验过程中涉及特殊给药途径和样本时受试者的管理和培训[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(8):1010-1012.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2023-04-20