·药物临床试验规范与进展专栏·

Ⅰ期临床试验口服给药成功性措施的探讨

刘晓娜,王泽娟,张丽娜,张　丹,张娅喃,杜爱华,李　敏,张　颖,臧思琦,王　进
(航天中心医院药物Ⅰ期临床试验研究室,北京 100049)

[摘要]　药物Ⅰ期临床试验,是初步的临床药理学及人体安全性评价试验,观察人体对于新药的耐受程度和药动学特征,为制定给药方案提供依据。试验对象以健康志愿者为主。Ⅰ期临床试验通常是非治疗性的,因此能否成功给药是试验的关键环节。口服给药在Ⅰ期临床试验中是最常见也是最容易的给药方式,但是通常最容易的也是最会被忽略的。防止临床试验过程中发生给药错误,保证能有效、顺利、正确地给药。本文通过给药前、给药中、给药后从受试者、研究者、药品管理员、质控员等多方面的角度探讨如何应对口服给药的风险,采取一定的应对措施,制定相应的制度,从而加强口服给药的管理,有效控制口服给药的风险,更好地保障给药的成功性。

[关键词]　Ⅰ期临床试验;口服给药;成功性措施
[中图分类号]　R969.4　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)11－1014－03

The measures of oral administration successfully in phase Ⅰ clinical trial

LIU Xiao-na, WANG Ze-juan, ZHANG Li-na, ZHANG Dan, ZHANG Ya-nan, DU Ai-hua, LI Min, ZHANG Ying, ZANG Si-qi, WANG Jin
(*Phase* Ⅰ *Clinical Trial Center*, *Aerospace Center Hospital*, *Beijing* 100049, *China*)

[**Abstract**]　Phase Ⅰ clinical trial is a preliminary clinical pharmacology and safety evaluation trial in human body to observe human tolerance to new drugs and its pharmacokinetics, providing basis for the drug administration strategy. The subjects are mainly healthy volunteers. Phase Ⅰ clinical trials are usually non-therapeutic, thus whether the drug can be successfully administered is the key of the trial. Oral administration is the most commonly used and the easiest way for administration in phase Ⅰ clinical trials; however, it is usually overlooked due to the most facility when application. To prevent errors in administration and ensure effective, smooth and correct administration, this article discusses how to deal with the risk of oral medicine, take measures, formulate the response system, and then to strengthen the management of oral administration, in order to effectively control the risk of oral medicine and guarantee the success through subject, researcher, drug administrator, quality control personnel before, during and after the drug administration.

[**Key words**]　phase Ⅰ clinical trial; oral medication administration; success measures

Ⅰ期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验,目的在于观察人体对于新药的耐受程度和药动学,为制定给药方案提供依据[1]。Ⅰ期临床试验一般都是健康受试者,因此无法获得治疗效益,多以经济来源快速为主要目的[2],而社会上的一些固有的偏见思维也会让大部分受试者觉得自己就是"小白鼠",所以受试者可能从心理上排斥服用药物,也会采取一些手段来减少药物的吸收等情况。本文通过给药前、给药中、给药后从受试者、研究者、药品管理员、质控等多方面的角度,对如何应对口服给药存在的风险进行探讨,从而加强口服给药的管理,有效控制口服给药的风险,更好地保障给药的成功性。

1　给药前

1.1　药品管理员　药品管理员一定要与申办方做好药品的接收,药品发出前申办方需给研究中心的药品管理员发送邮件或电话沟通说明药品发出的时间,药品管理员接收时需严格核对药品的名称、批

[作者简介]　刘晓娜,女,主管护师,主要从事临床试验质量管理研究。联系电话:(010)59972324,E-mail:liuxiaona2449@163.com。
[通讯作者]　王进,女,主任医师,主要从事临床药理试验研究。联系电话:(010)59971772,E-mail: wjlsq@sina.com。

号、剂量、有效期、药品保存的温度和湿度，检查包装、标签、药物外观是否污损变质，确保药品质量并根据具体要求进行上锁保存。受试制剂应是申办者在符合 GMP 条件下生产并检验合格的药品。申办者需提供给临床研究机构足量合格的试验用药品（受试制剂和参比制剂），标明批号，提供药品检验报告书。药品管理员在接收到药品以后，根据试验方案将会制作药品发放表格、药品使用标签，经质控人员进行核对确认。试验筛选确定随机号后根据试验方案进行试验药品分装，分装过程需在温度湿度适宜的条件下进行，需双人核对并确认签字。研究者应当对生物等效性试验的临床试验用药品进行随机抽取留样。临床试验机构至少保存留样至药品上市后 2 年。临床试验机构可将留存样品委托具备条件的独立的第三方保存，但不得返还申办者或者与其利益相关的第三方[4]。药品发放时根据药品随机表及受试者随机表发放试验用药品，双人核对后将试验药品根据药品的保存条件放入药品保存箱转运至试验中心，记录转运的起止时间，转运箱内放入经校准的温湿度记录仪。

1.2 受试者 知情同意是临床试验中保障受试者权益的主要措施[4]。讲解知情同意尤为重要，研究者的表情、口气、语言表达等多方面都会影响受试者对于试验的理解，讲解知情同意，让受试者既要充分理解试验药品的可能疗效和可能的不良反应，又要受试者参加试验是自愿的而且有权随时退出试验；同时受试者个人资料予以保密，只有申办者、研究者、监查员、伦理委员会、药品监督管理部门有权查阅所有的试验记录资料；如发生与试验相关的损害时，受试者可以获得适当的治疗和相应补偿[5-6]。最为重要的是让受试者明白，做药物试验不是“小白鼠”，他们是为祖国的医药事业做出了巨大的贡献，同时也为国人的健康做出伟大的牺牲，是值得我们所有人尊敬和敬佩的。那么受试者在接受试验药品时从心理上就会积极主动，受试者的配合是给药成功的关键。

1.3 研究者 从多个角度把控给药错误率的发生：① 知情同意的讲解清晰明了，语言简练易懂，对于受试者提出的问题能够耐心准确给予解答，让受试者从内心觉得自己参与试验是一项伟大及高尚的事情，从而提高试验的依从性。② 根据方案、药物随机表、受试者随机表制作口服给药表，表格内容包括但不限于：方案名称、方案编号、受试者随机号、姓名缩写、给药剂量、给药类别、给药时间、是否检查手口、给药人及核对人。③ 给药环境的准备：给药尽量在单独的给药室给药，环境清洁，给药前需根据方案准备温度适宜的给药用白开水或糖水，准备检查手口的手电筒，将领取的试验用药及备份用药按照发放的顺序井然有序地摆放好并熟悉摆放方位，以便取用及在给药过程中发生意外掉落或污染时不会耽误给药时间也不会发生给药错误。④ 根据不同剂型的药品，研究者需在给药前制定完备的标准操作程序（SOP）并组织相关人员进行学习演练，尽可能地在给药前掌控可能出现的意外情况，堵住漏洞并做好应急预案保证给药的准确性。⑤ 如有必要对试验药品进行分装，需在给药前随机后对药品进行分装，提前准备药品标签、单包装的药袋、药品随机表、温湿度适宜的分装间，必要时需在生物安全柜内进行操作，如果药品是铝塑板包装，对于单个小包装药袋不用有特殊要求，如果药品是大瓶裸片的单片小包装药袋的标准需符合药品生产企业使用的直接接触药品的包装材料和容器，必须符合药用要求和保障人体健康、安全的标准[7]。分装药品至少经 2 名研究者相互核对后进行操作，保证分装的准确性，防止发生给药错误。

1.4 质控人员 ① 药品的接收、保存：质控人员需严格按照方案规定核对药品的数量、批号、有效期、温湿度记录等信息，保存的位置、保存的条件是否符合方案要求。药品接收记录单记录清晰、可辩、全面并保存完好。② 表格的制作：药品管理员及药师都将制作相应的表格以便药品的管理规范化、合理化。表格制作是否科学、合理，填写是否规范、正确，都将会减低药品错误的风险。因此质控人员在最初的表格制作到后续的填写都要全程质控，降低错误风险。③ 药品的发放：再次检查药品存放的条件是否完全符合方案要求，药品管理员是否按照药品随机方案正确发放了试验药品，药师接收药品的名称、周期、数量是否正确，质控人员对于每一步骤都要质控，发现问题及时改正。

2 给药中

2.1 受试者 带好确定身份的腕带及试验标牌，听从研究者的安排，配合检查手、口，根据试验要求进行给药后的饮水及进食，给药后 4 h 内尽量保持上身直立位，2 h 内尽量不去卫生间，如必须去卫生间需有研究人员陪同并记录，以防发生呕吐影响试验药物吸收。

2.2 研究者 根据方案要求准备试验用药所需的水杯及温度适宜剂量准确的水（糖水：适用于降糖

药物的试验,保证受试者的安全),再次核对药品的名称、剂量、有效期、批号等信息,核对受试者随机表、药品随机表,核对受试者胸牌、腕带、姓名等信息,将试验用药品摆放便于操作的合适位置,备用药品摆放也要有清晰明了的标识,防止发生意外掉落药片能迅速拿到备用药品还不会发生错误。每次试验根据试验用药的不同,试验前一定做足充分的准备,摆放的位置、摆放的高度、摆放顺序都将会导致操作错误的发生。药师在受试者用药前会将用药的注意事项简略的告知受试者,例如:不可嚼碎药片要整片吞服,根据要求检查手和口等。研究者根据给药时间将试验用药药杯递到受试者手中并嘱其服用,服用后检查受试者的双手及口腔。给药过程中若发生药品掉落的情况不要慌张,迅速启用备用药品,尽可能在计划时间内完成给药,如没有在计划时间内完成给药要如实记录实际给药时间并立刻通知PK采血人员对采血表、离心记录表进行及时更改。给药后将清点试验药品剩余数量和空包装袋/瓶等数量,如有掉落的药品将掉落的药品一同退回试验药房给药品管理员。如药品剂型是特殊的,如粉剂、颗粒等,需提前确定其药品可溶性及药品室温下的稳定性,给药人员还需穿隔离衣,戴手套、帽子等以防药品的挥发影响后续的工作,或者给药人员不应参与给药后续的采血、离心等工作以免影响试验结果。

2.3 质控人员 给药过程中质控人员根据药品随机表及受试者随机表与药品发放者一同核对受试者信息及药品信息,防止发生给错药品现象,在给药过程中,如若发生药品掉落或污染等意外现象,能迅速帮助给药者找到备用药品核对无误,核对受试者服用药物的时间、是否正确服用、服药用的饮水是否按照方案要求全部喝完,受试者服药后与另一名研究者一同检查受试者的手、口、舌上、舌下等部位,保证试验用药服用的成功率。

3 给药后

3.1 受试者 给药后按试验要求回到贴有受试者随机号的座位上,尽量上身保持直立位,如有不适随时告知研究医生,给药后根据药品的达峰时间制定受试者不去卫生间的时间,防止受试者借用去卫生间的理由发生呕吐从而影响药品的吸收,如若必须去卫生间要有研究人员陪同并记录如厕记录表。给药后对于受试者的饮水及饮食要有统一的管理,尽可能保持一致性,以免因外界干扰因素对试验药品的吸收产生影响。

3.2 研究者 给药后给药者或药师需核对药品的剩余数量、空包装袋、给药记录等,填写药品退还记录后将药品退还至机构药房,与药品管理员进行交接完成交接记录。研究者在给药后时刻观察受试者的情况,有任何问题随时记录,保持与受试者的正常交流及沟通。药品管理员需定期导出保存药品的温湿度记录。

3.3 质控人员 给药后质控人员同药师清点剩余药品及空包装袋,核对填写的药品归还记录表,同药师一同归还至机构药房与药品管理员进行交接。实时核查药品的保存条件符合方案要求。

讨 论

药物临床试验是以受试者为中心,观察其使用药物的安全性和有效性[3]。Ⅰ期临床试验以健康志愿者为主要受试对象,研究人体对新药的反应和耐受性,探索安全有效的剂量,提出合理的给药方案和注意事项,为Ⅱ期临床试验的给药方案提供依据,并对药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄等药动学特征进行研究。因此有效给药在整个试验过程中起着巨大作用,给药的成功与否决定了试验的成功与否。口服给药只是Ⅰ期临床试验给药方式的其中一种,相对而言也比较容易,但正因为不是太复杂,可能存在许多不可控因素导致给药的成功性降低,因此研究者需要在试验实施前进行周密而完整的计划、评估,从多方面多个角度考虑,制定相应的制度、流程、措施,对于给药中可能发生的任何意外情况做足充分准备,做到忙而不乱、井然有序,同时又能保证给药的准确性、成功性,进而保证试验用药的成功性及试验结果的科学性、准确性与客观性。

[参 考 文 献]

[1] 田少雷, 邵庆翔. 药物临床试验与GCP实用指南[M]. 第2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2010.

[2] 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):1722-1725,1732.

[3] 陈淞傲,梁雁,盛晓燕,等. Ⅰ期临床试验受试者用药的关键步骤探讨[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(7): 893-897.

[4] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. [2020-07-01]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202004/1d5d7ea301f04adba4c4e47d2e92eb96.shtml.

[5] 汪旻晖,贾元威,沈杰,等. 药物Ⅰ期临床试验中受试者筛选失败及脱落原因分析探讨[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(19): 44-48.

[6] 赵淑华,刘晓红,傅志英,等.药物临床试验中的知情同意常见问题及分析[J]. 中国新药杂志,2016,25(23):2692-2695.

[7] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[EB/OL]. [2019-12-01]. http://www.jiuwenlaw.com/fagui/2025.html.

编辑:刘卓越/接受日期:2020-09-28