·药物临床试验规范与进展专栏·

提高注射类新药Ⅰ期临床试验给药精准性的探讨

杨丹丹,江　波,胡　殷,管燕璐,蒋倩倩,阮邹荣
(浙江大学医学院附属第二医院临床药理中心,杭州 310009)

[摘要]　药物Ⅰ期临床试验是新药研发中临床阶段的首要历程,临床各环节数据的准确性、真实性、可溯源性至关重要。注射类药物的给药不同于临床常规,其特殊性要求研究人员更加精确的把控涉及药物相关的各个细节:给药量的精确计算及配置、经密仪器的使用及准确的输注、实际给药量计算等。本中心已完成多个注射类新药的Ⅰ期临床试验,本文总结了上述各个环节中的工作体会,为注射类新药临床试验实施提供经验,提高给药的精准性,充分保障受试者安全,确保临床试验质量。

[关键词]　注射类新药;Ⅰ期临床试验;精准性
[中图分类号]　R969.4　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2021)20－1871－04

Exploration on increasing administration accuracy of injectable new drugs in Phase Ⅰ clinical trials

YANG Dan-dan, JIANG Bo, HU Yin, GUAN Yan-lu, JIANG Qian-qian, RUAN Zou-rong
(*Center of Clinical Pharmacology, The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou* 310009, *China*)

[**Abstract**]　Phase Ⅰ clinical trial is the most important course in the clinical stage of new drug discovery and development. The accuracy, authenticity, and traceability of clinical data in each step are of crucial importance. The administration of injectable medicines in phase Ⅰ clinical trial is different from routine practice, and its particularity requires researchers to control all the details related to medicines more accurately, which include accurate calculation and dispensing of dosage, accurate infusion speed and observation, calculation of actual dosage, etc. We have completed several phase Ⅰ clinical trials of injectable drugs. This paper summarized our experience in each aspect above-mentioned. This not only provides experience for the implementation of injectable medicine clinical trials, but also fully help protect the safety of subjects and ensures the quality of clinical trials.

[**Key words**]　injectable new drugs; phase Ⅰ clinical trial; accuracy

新药Ⅰ期临床试验目的是观察人体对新药的耐受程度和药动学,是新药从动物实验过渡到人体研究的关键环节,对进一步考察新药有效性和安全性具有重要的指导意义[1],它是新药临床研究的起始阶段,存在许多潜在的、不可预知的风险[2-3]。注射类新药是指通过静脉输注、皮下注射、肌内注射等途径注入体内的药物。相对于口服药物,注射类药物存在更高的风险,应在新药Ⅰ期临床试验的各个阶段实施针对性措施,加强风险管理[4],从药物准备到给药观察,尤其是精准的药物配置、准确的药物输注、给药后实际给药量的计算等步骤。药师、研究医生、研究护士作为临床试验中重要的执行者,在上述环节中均起着重要作用,其精准的操作是新药临床试验成败的关键[5-6]。本中心完成多个注射类新药Ⅰ期临床试验,从流程改进到仪器设备的更新,实现了静脉给药的精准化管理,现将经验总结如下。

[基金项目]　浙江省医药卫生科研项目青年人才项目(2018RC037)
[作者简介]　杨丹丹,女,主管护师,主要从事临床试验病区的Ⅰ期项目临床实施及管理研究。联系电话:(0571)89713756, E-mail: yangdandan1018@zju.edu.cn。
[通讯作者]　阮邹荣,男,高级实验师,主要从事药物临床试验管理研究。联系电话:(0571)87783759, E-mail: zrlcyl@zju.edu.cn。

1 给药量的精确计算及配置

1.1 给药量的精确计算

给药量的精确计算是临床试验成败的前提。筛选期受试者的体重不能作为药物计算的体重基值，虽然在筛选期测量体重时去除厚重的外套及其他影响体重值的附属物品，但仍存在个体间的差异。本中心规定在受试者入住病区后统一更换病号服后测量的体重作为计算给药量的基值，尽量让每例受试者的衣物等外界重量差异减到最低。测量后准确记录体重值，根据方案要求保留相应的小数位数再进行给药量计算，该步骤需由药师和研究护士进行双人核对，确保计算的准确性。最小的液体体积采用 1 mL 注射器可精确至 0.02 mL，配置计划既要考虑准确性又要考虑实际操作的可行性。在计算配置量时要考虑足够的多余量用于输液器的充盈和排气可能浪费的液体量。根据方案要求及药物的规格，建议配置量增加 0.5 或 1 倍，既便于计算又保证足够的多余量。例如给药液体量为 100 mL，计划配置药液 150 或 200 mL。对于静脉推注的给药量少于 50 mL 使用微泵注射的药物，需考虑延长管的容积，计算时配置量不应超出 50 mL 注射器的最大容积。

1.2 药物的精确配置

试验药物准确配置是整个试验的重要质量保障，它决定了药液浓度的准确性。本中心从以下几方面保障药物的精准配置。

1.2.1 药物在静脉配置（简称静配）中心由专人完成配置　静配中心有温度、湿度、气压监控以及通风净化系统等的设施，可以确保整个配置过程处于安全的环境下，在这样的条件下完成的输液成品合格率大幅提升[7]。本中心配置中心固定 4 位经过《药品临床试验管理规范》（GCP）培训的护士作为临床试验的专属静配护士，参与试验项目前均需对方案进行相关培训且经主要研究者（PI）授权。静配人员的独立性有利于执行双盲试验，一定程度上可规避破盲的风险。授权的配置人员应在给药前 1 d 根据药物配置要求制定相应的配置计划，了解试验药物的规格及配置注意事项，提高配置的准确性。

给药当日药师从 GCP 药房领出药物，与配置单一起送至静配中心。2 名静配人员接收核对无误后进入操作间，根据配置计划进行逐一配置并记录配置过程，1 人操作 1 人核对并记录。保留已使用的药物空瓶及外包装，与配置药液成品一并交给药师。

1.2.2 根据液体量采用不同配置方式　临床上静脉滴注的液体量常用规格有 100，250 及 500 mL，静脉推注有 10 ~ 50 mL 不等，而新药的临床试验是首次用于人体上，给药量会有个性化的要求，这使得在配置要求上高于临床常规操作，不同的给药量有不同的关注点。① 给药液体量 > 50 mL：临床常用的溶媒规格有 100，250 及 500 mL，然而实际流水线的灌装量往往有一定误差。为保证每袋溶媒量的一致，我们采用电子秤称重的方法进行定标，保证选择的溶媒每一袋的重量误差在 ± 2 g 内。如试验药物为粉末，在配置过程中应充分混匀，粉剂需充分溶解且无肉眼可见的粉渣；如试验药物为水针剂，则应将其体积纳入药液总体积计算，然后严格按照配置计划单上的量抽取。抽取药液时可通过多种规格的注射器组合完成。例如，需要抽取 3.4 mL 药液，可采用 5 mL 注射器抽取 3 mL，加上 1 mL 注射器抽取 0.4 mL 来完成。② 给药液体量≤50 mL：在给药量为 50 mL 左右时，50 mL 注射器的最大容积为 60 mL，最大多余量仅为 10 mL，不仅要考虑延长管的容积，还要考虑微泵的可操作性。排气操作要慢，避免浪费过多的液体导致给药量不足。对于抽取小剂量的液体量，可采用注射器组合使用法，且操作时注意无菌技术。③ 小剂量的皮下给药：因皮下给药量比较少，临床常用 1 或 2 mL 注射器，配置时直接用注射针筒操作，需注意抽取液体时注射器管壁不要留有气泡，注射器正位与视线同一水平线读取抽取的液体量，完成后不回抽空气使针栓针尖内充满药液，注射操作前不需再排气以免造成药液的浪费而影响给药量。

2 经密仪器的校准、使用及准确的输注

精准的输注离不开精密仪器的使用，本中心配备德国进口的 Braun 输液泵和微泵，国家《实施强制管理的计量器具目录》并未纳入输液泵和微泵需强制检定，但注射泵的流速、报警值等参数会因为长期使用产生一定的改变[8]，且因临床试验静脉给药的特殊性，注射泵的质量控制至关重要。本中心的输液泵和微泵由临床医学工程部联系工程师对所有仪器进行上门校准和维护，频率为 1 次·年$^{-1}$。每次校准时，工程师对允许输注误差重新进行设定，输液泵单次输液准确度为 ± 5%，微泵为 ± 2%。此外，给药前 1 d，研究护士通过模拟给药来测试仪器实际的给药量是否在设定的偏差范围内，只有符合要求才能在正式试验中使用。

仪器使用过程中，在精确给药的基础上有空气监

测功能,气泡的检测≥0.01 mL,通常的气泡大小为0.02~0.3 mL或1.5 mL·h^{-1}(在1 h内从0.01 mL的气泡开始累积到达1.5 mL),严密的监测功能保证输注安全。另外,仪器工作数据导出功能,可记录仪器在使用期间的所有数据以便溯源。目前临床常规使用的输液器类型为重力型,而我们采用输液泵原装的压力型输液器,输液管壁耐受2.0 bar压力,耐压材质防止液体渗漏,避免药液浪费和污染,不含塑化剂邻苯二甲酸二乙基己酯(DEHP),可安全用于细胞毒性药物,且无药物吸附[9]。使用微泵时,我们选择50 mL规格的威高(WEGO)一次性无菌注射器,并进行微泵内部设置匹配。

临床上给药强调"三查七对",临床试验给药需双人进行"八对":受试者号、药物号、给药剂量、时间、速度、途径、输注前后的液体量。输注时严格执行无菌技术操作,为降低输液中的渗出,针管滑脱等意外并保证输注量的准确,一律采取静脉留置途径给药,选择粗直的静脉和规范的操作可以降低药物渗出、浅表静脉炎等不良事件的发生[10]。在留置针的选择上,我们选择BD Insyte-W™ 20G,该留置针的空腔体积仅0.2 mL,降低了药液的残留和封管液的量。在启动输注前再次核对受试者信息以及仪器的参数设置。在给药过程中,定时关注仪器的走速及输液量。完成给药撤离输液装置前先夹闭流速调节器,避免在撤离过程中有不当操作使进入体内的药液发生误差。注意完成撤药操作后必须洗手,再行其他操作。注意静脉给药和药动学血样采集必须采用两侧不同的手臂。

3 实际给药量的计算

静脉给药不同于口服给药,尽管给药前已经考虑各种因素,使给药量尽可能接近理论值,但在实际操作过程中仍可能产生一定偏差。我们需要计算出实际给药量,评估给药偏差是否在可接受范围内。

输液泵给药:a = 给药前秤好配置液成品 + 输液器的重量,b = 给药后称得输注完剩余药液 + 输液器的重量,则实际给药量 = $a - b$。为减少误差,称重前后的附属物品应保持一致。在称得a重量前先完成排气步骤,连接配置好的液体和输液器,做到"两慢一快":缓慢打开流速调节器,缓慢回放滴壶,快速夹闭流速调节器。应注意避免排气时浪费过多液体,完成排气操作后再进行称重。

微泵给药:a = 开始输注前(完成排气后)注射器内的液体体积,b = 停止给药后针筒内剩余药液体积,则实际给药量 = $a - b$。读取注射器内液体体积时应保持视线与针筒刻度在统一的水平线上。

皮下给药:一般皮下注射量为配置量,注射前注意不要重复排气而浪费液体,注射后充分按压以避免药液外渗。

4 严密的观察

为充分保障受试者安全,中心设有专门针对新药Ⅰ期临床研究的监护床位,配备整套心电监护系统以及供氧、负压等辅助设备。在静脉给药过程中可全程心电监护,及时发现异常,确保受试者安全。研究护士不仅仅是受试者给药的执行者,更是受试者对药物效应的反馈者,在给药过程中的监护具有不可替代的作用[11]。作为新药Ⅰ期临床试验,药物的不良反应监测尤为重要。随着新药临床试验层出不穷,许多药物之间的配伍还不明确,甚至一些药物配伍情况在《注射剂临床配伍应用检索表》中无证可查[12]。在临床上常见的输液反应中药物不良反应占主要原因[13]。定期观察和询问不良反应情况,避免对受试者采用诱导性用语,做好解释及心理疏导,受试者的充分宣教和管理有利于试验的顺利进行[14]。如在给药中发生渗出、静脉炎、胃肠道反应、过敏反应等突发情况应及时停止给药,并计算已进入体内的药物量,由研究医生判定是否继续给药以及对症处理,根据医嘱执行相应的处理并做好记录。遇到上述情况首先要考虑受试者的安全,使不良反应正向发展,直至完全恢复并做好详细记录。

5 讨论

注射类给药的临床试验最关键风险控制点是配置精准和给药精确,涉及操作人员、仪器设备、医疗耗材等方面[15],在实际操作中每个环节的疏忽都会导致给药量的偏差,比如给药量的计算、配置环节、输液器的选择、仪器输注的误差范围、输注时发生静脉外渗等等。本中心从每个细节出发保证给药量的精准:包括准确测量体重保障给药量计算环节、专职配置人员和规范统一的配置标准保障配置环节、仪器校准和预试保障给药过程、留置针套管内给药减少液体外渗的发生等。给药结束后实际用药量的计算更是核实给药量是否符合预期的验证手段。

2018—2020年,本中心完成静脉输注给药272例,给药后计算的实际输注量与计划输注量的偏差在0.15%~4.09%范围内,未发生用药量偏差造成的方案违背。目前对于临床试验静脉给药量准确性方面的文献报道较少。王泽娟等[15]探讨了基于风

险的精细化控制静脉给药剂量的管理,通过各环节的控制有效保障给药量的精准,但是涉及的病例数量较少。本文总结的经验在大范围病例中进行了应用,并且在配置细节和实际给药量核算上提出了更具体的操控手段,可为注射类药物给药提供参考。

在我国医药行业快速发展的大环境下,新药的研发有了更高的挑战。药物临床试验结果对于一个新药的审批是至关重要的审评依据,对于药物上市后能否发挥其较高的效益风险评价也是重要的试验依据[16]。2020 新版 GCP 更注重试验的质量体系建设、医疗保障、受试者的保护,每个参与者应明确自己在临床试验中的职责,充分发挥主观能动性及建设性作用[17],积累临床经验,团队合作不断提高试验质量,为我国新药研究事业做出应有的贡献。

[参 考 文 献]

[1] DOOLEY KE, BLIVEN SEE, WEINER M, *et al*. Safety and pharmacokinetics of escalating daily doses of the antituberculosis drug rifapentine in healthy volunteers[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012,91(5):881 - 888.

[2] 陈淑慧,熊欢,程晓华. 药物Ⅰ期临床试验受试者全流程规范管理[J]. 医药导报,2015,34(8):1125 - 1127.

[3] 汶柯,柴栋,王瑾,等. 基于风险的Ⅰ期临床试验质量管理探讨[J]. 中国新药杂志,2019,28(13):1600 - 1604.

[4] 李艳芬,黄兴,王瑞华,等. 浅析Ⅰ期临床试验不良事件及风险管理[J]. 中国新药杂志,2017,26(5):514 - 518.

[5] HOLADAY B, MILLS DM. Clinical research and the development of new drugs: Issues for nurses[J]. *Dimens Crit Care Nurs*, 2004,23:179 - 186.

[6] 高建超,黄云虹,杨焕,等. 我国药物临床试验监督和管理的方法探讨[J]. 中国新药杂志,2017,26(18):2149 - 2153.

[7] 陈来珍,尹媛,陆赟. 静脉配置中心配置药物的优势分析[J]. 医院管理,2018,22(29):4177 - 4178.

[8] 倪少石,倪萍,马继民,等. 注射泵流量误差校准规范的探讨[J]. 医疗卫生装备,2013,34(10):107 - 115.

[9] 蒋磊,徐维平,芮贝贝,等. 邻苯二甲酸二乙基己酯体内代谢和毒性机制研究进展[J]. 中国药液,2015,24(5):1 - 4.

[10] LOUGHRAN SC, BORZATTA M. Peripherally inserted centeral cathetres: a report of 2506 catheter days[J]. *JPEN*, 1995, 19(2):133.

[11] 盛芝,黄善定,杨青雅,等. 护士在药品不良反应监测中的作用[J]. 中华护理杂志,2009,44(4):308 - 309.

[12] 花蕾,邵文利,徐艳. 充分发挥护士发现和报告药品不良反应的作用[J]. 中国实用护理杂志,2006,22(12):55 - 56.

[13] 刘文洁. 静脉输液反应的类型与预防[J]. 现代护理,2006,12(11):1003 - 1005.

[14] 李岩,漆路,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.

[15] 王泽娟,刘晓娜,刘晨,等. 基于风险的精细化控制静脉给药剂量的管理在零期临床试验中的应用[J]. 中国新药杂志,2018,27(19):2286 - 2290.

[16] 谢婷,王子寿,何韦静,等. 临床试验药物管理规范性要点探讨[J]. 中药与临床,2015,6(1):45 - 47.

[17] JOSHI TG, EHRENBERGER HE. Cancer clincal trials in the new millennium: Novel challenges and opportunities for oncology nursing[J]. *Clin J Oncol Nurs*,2001,5(4):147 - 152.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 04 - 03