

创新药在首次人体试验中急救管理策略的探讨

方莹莹,王兴河

(首都医科大学附属北京世纪坛医院药物 I 期临床试验研究室,北京 100038)

[摘要] 在整个试验过程中,创新药在很多方面是未知的、探索性的,不良事件风险也随之增加,本文通过在 Pubmed 数据库,以“首次人体试验”为关键词进行检索分析,检索时间选择为 2009 年 1 月 1 日—2022 年 10 月 30 日,对创新药首次人体试验(first-in-human clinical trial, FIH)的药物类型和出现药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)的比例进行汇总分析,2021—2022 年创新药首次人体试验的数量占 2009—2020 年数量的 37.4%,就大分子药物而言,2021—2022 年期间出现 ADR 的比例高于 2009—2020 年(15.63% vs 12.66%),其中单克隆抗体出现 ADR 的比例也有升高(27.59% vs 11.32%)。在创新药的 FIH 中,加强风险意识以及具有敏锐的风险洞察力是预警和预防不良反应发生的关键,急救管理关键要素与急救处理原则是整个急救管理策略的核心,制定切实可行的急救管理策略是至关重要的部分。因此,本文从人体试验中的潜在风险因素、创新药的常见不良事件、急救管理关键要素以及急救处理原则等方面对于如何实现急救管理策略进行阐述。

[关键词] 创新药;首次人体试验;风险管理控制计划;急救管理策略

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2306-05

Discussion of emergency management strategies of investigational new drugs in first-in-human clinical trial

FANG Ying-ying, WANG Xing-he

(Phase I Clinical Trial Center, Beijing Shijitan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100038, China)

[Abstract] With the rising of investigational new drugs in clinical trials, the risk of adverse events is increasing as many aspects of the innovation medicine need to be explored. The first-in-human clinical trial (FIH) was retrieved in PubMed from January 1, 2009 to October 31, 2022. The types of drugs and the proportion of adverse drug reactions (ADRs) were analyzed. The number of innovative drugs in FIH during 2021 - 2022 was 37.4% of the number during 2009 - 2020. In terms of large molecule drugs, the proportion of ADRs reported in the period 2021 - 2022 is higher than the proportion in 2009 - 2020 (15.63% vs 12.66%). Importantly, the proportion of monoclonal antibodies with ADRs in 2021 - 2022 was also higher than that in 2009 - 2020 (27.59% vs 11.32%). Strengthen risk awareness and the risk of acute insight play significant important role in early warning and prevention of adverse events in FIH. At the same time, the key elements of emergency management and principles of emergency treatment are the essential cores of the entire emergency management strategy. It is crucial to formulate a feasible emergency management strategy which is worth exploring. The potential risk factors in FIH, the common adverse events of innovative drugs, the key elements of first aid management and the principles of first aid management are expounded on how to realize emergency management strategies.

[Key words] investigational new drugs; first-in-human clinical trial; risk management control plan; emergency management strategies

[作者简介] 方莹莹,女,主治医师,主要从事创新药早期临床试验研究,曾在从事急诊急救工作。联系电话:(010)63926402,E-mail:fangyingying@bjsjth.cn。

[通讯作者] 王兴河,男,博士生导师,教授,主要从事创新药早期临床试验研究。联系电话:(010)63926402,E-mail:wangxh@bjsjth.cn。

近年来,随着我国生物医药领域的迅猛发展,大量创新药进入首次人体试验(first-in-human clinical trial, FIH)。这些创新药物的临床试验与传统临床试验相比较,既有共性,也有特殊性,其探索性强、研究内容多变、可参考的文献较少、可能出现的不良事件难以预料^[1],对在临床试验实施过程中受试者权益的保护提出新的挑战。国家充分认识到风险管理的重要性,在模式、理念、人才、资金、技术方法等方面加紧研究,试图摸索出具有中国特色的风险管理体系^[2]。急救管理策略是风险管理体系中必不可少的重要环节,创新药在FIH中的急救管理策略更是值得重视的一部分。在创新药FIH中,加强风险意识和时刻保持敏锐的风险洞察力是急救管理策略的首要任务,借鉴临床前和类似药物安全性信息是急救风险控制的重要抓手,着力培养和提高研究者的急救能力是顺利实施试验的重要保证。在急救管理策略中,我们要时刻警惕创新药在FIH的潜在风险因素,对创新药的不良事件及时预警预判,强化和巩固急救管理关键要素,切实落实急救处理措施。

1 创新药 FIH 不良反应总结分析

本文通过检索 Pubmed 数据库,检索关键词为: first in human [Title/Abstract], 选定文献类型为 Clinical Trial, 检索时间选择为 2009 年 1 月 1 日—2022 年 10 月 31 日,排除非首次人体试验、联合用药、放射免疫偶联物、非英语文章、数据极度不完整、无法获得全文的文献。通过阅读文献题目和摘要纳入或排除文献,在阅读全文进一步确定纳入文献。通过文献阅读将文献编号、文献题目、研究药物名称、药

物种类、联合用药情况、出现药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)情况等信息整理在 Excel 表格中,由研究者进行交叉核对。将创新药按分子量大小分为小分子药物和大分子药物,同时也收集了细胞与病毒类药物,大分子药物中按种类不同分为单克隆抗体、蛋白类药物、疫苗、抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADC)、多肽类药物、核酸类药物以及其他大分子药物。分析归纳创新药 FIH 发生 ADR 的比例。

根据数据分析得出,在 2009—2022 年总共发表的创新药 FIH 共 731 项,在 2009—2020 年期间,共报道创新药 FIH 532 项,出现 ADR 的比例是 14.85%,其中,小分子药物出现 ADR 的比例是 16.9%,大分子药物出现 ADR 的比例是 12.66%,在大分子药物中,ADC 药物出现 ADR 的比例最高(36.84%),其次是核酸类药物(12.66%),此外,其他蛋白类药物出现 ADR 的比例是 11.76%,单克隆抗体出现 ADR 的比例是 11.32%,疫苗出现 ADR 的比例是 8.11%,多肽类药物出现 ADR 的比例是 6.25%。细胞和病毒类药物出现 ADR 的比例是 11.11%。在 2021—2022 年报道创新药进行 FIH 共 199 项,出现 ADR 的比例是 20.1%。其中,小分子药物出现 ADR 的比例是 22.11%,大分子药物出现 ADR 的比例是 15.63%,在大分子药物中,ADC 药物出现 ADR 的比例最高(66.67%),其次是单克隆抗体(27.59%),此外,其他蛋白类药物出现 ADR 的比例是 20%,核酸类药物出现 ADR 的比例是 25%,疫苗出现 ADR 的比例是 10.53%。细胞和病毒类药物出现 ADR 的比例是 50%。见表 1。

表 1 创新药 FIH 的 ADR 分析汇总

类型	2009—2020 年			2021—2022 年		
	ADR 数量	试验数量	ADR/%	ADR 数量	试验数量	ADR/%
小分子药物	48	284	16.9	21	95	22.11
大分子药物	30	237	12.66	15	96	15.63
单克隆抗体	12	106	11.32	8	29	27.59
蛋白类药物	6	51	11.76	1	5	20
疫苗	3	37	8.11	2	19	10.53
ADC 药物	7	19	36.84	2	3	66.67
多肽类药物	1	16	6.25	0	3	0
核酸类药物	30	237	12.66	1	4	25
其他大分子药物	1	5	20	1	33	3.03
细胞与病毒	1	9	11.11	4	8	50
总计	79	532	14.85	40	199	20.1

总体而言,近2年创新药FIH的数量呈现迅猛的增长态势,2021—2022年报道的创新药FIH的数量占2009—2020年数量的37.4%,创新药出现不良反应的风险也随之增加(22.11% vs 16.9%)。因此,在创新药FIH中,应时刻加强风险意识,提高风险洞察力,切实有效地预警和预防不良反应的发生。

关于不良反应的机制方面,常见的风险机制包括创新药达到一定血药浓度后存在的药理学毒性,代谢过程中对肝脏、肾脏等组织器官的损害以及特殊的药动学等。对于不良反应的程度来讲,虽然小分子药物报道的ADR占一定比例,但是因药物机制不同和作用靶点不同,不同的小分子药物的不良反应大多程度较轻,预后良好。就大分子药物而言,随着生物制品研发管线的增多,FIH出现ADR的数量也不断增加,尤其是单克隆抗体出现急性严重不良反应的风险也不断增加,如人鼠嵌合单克隆抗体输注后易发生发热、过敏性休克等情况,特别是合用免疫抑制药如甲氨喋呤、糖皮质激素时,易发生严重感染。特别注意的是,肿瘤患者因自身基础疾病特点,在接受抗肿瘤药物临床试验后,出现紧急救护情况的可能性和概率更高^[3]。同时,单抗类抗肿瘤新药,由于其分子靶向性,与传统的化疗药物相比,其不良事件比较独特,主要是首次给药反应和免疫相关不良反应(immune-related adverse reactions, irAEs)。部分患者会发生严重的甚至威胁生命的3~4级免疫异常毒性反应^[4],给受试者的健康安全带来严重威胁。

2 FIH的潜在风险因素

2.1 种属差异 创新药首次应用在人体,虽然体外研究以及动物实验研究在一定程度上证明了新药的安全性,但是由于动物之间以及动物和人类之间都存在种属差异,在致畸性、致癌性、生殖毒性等方面均可能存在风险,特别是在某些方面,即使是人类的敏感性种属也会出现一些差异。临床试验前,应全面评价动物模型与人体的相关性和局限性,证据权重法应包括对体外、离体以及体内数据的综合考虑。

2.2 剂量探索 单次/多次给药耐受性试验和药动学试验,起始剂量的选择被认为是药物由非临床向临床开发过渡过程中的一个重要环节。选择一个既能确保受试者安全又可允许以合理的速度和梯度快速达到临床试验目标的起始剂量,对于药物的临床开发至关重要。由于剂量推算方法不同,起始剂量不同,出现的风险程度可能不同;同时因为此种类型

的试验力求探索到最大耐受剂量(MTD),在一般情况下,应用于人体的剂量较大,可能出现不良事件的风险较大,但需要注意特殊情况,如青蒿素、替莫唑胺等药物,在给药剂量原则改变时也应警惕不良事件的发生。

2.3 药物种类 不同药物的靶点特性、抗体类型、药理学特征、毒理学特征不同,一般来讲,抗肿瘤药物较非抗肿瘤药物的毒性大。抗体类的药物与受体占位和膜结合,酶类药物与靶位点、受体占位有相关性,随着剂量增加作用效果可能呈指数增加,需要警惕风险。

2.4 试验对象 当临床试验对象为适应证对象(如肿瘤患者、老年人或幼儿等),因存在基础疾病多、自身调节能力差、合并用药多等情况,出现风险的概率较大。

2.5 给药途径 给药途径不同,出现不良事件的情况不同,一般来讲,静脉用药的不良事件发生率往往高于口服用药。

2.6 药物相互作用 由于早期临床试验无法深入探索新药的作用机制,创新药应用于人体后是否会和其他药物出现相互作用,从而引起一些不适表现不得而知。

2.7 其他 受试者心理状态、营养状态以及个体差异等。

3 FIH中急救管理的关键要素

3.1 正确区分不良事件与急危重症 不良事件与急危重症既有区别也有联系。从概念上讲,不良事件的定义是指临床试验受试者接受试验用药品后出现的所有不良医学事件,可表现为症状/体征、疾病或实验室检查异常。急危重症包含范围较广泛,包括内、外、妇产、儿、神经、眼、耳、鼻、口腔、皮肤、急性中毒等各个学科、各个系统的急性危重疾病,往往表现患者所得疾病为某种紧急、濒危的病症,应当尽早进行医学处理,否则可能对患者身心产生重度伤害或导致死亡。因此,不良事件强调的是接受试验用药品后的时间关系;危重症指的是病情严重、多变并且有威胁生命的危急情况存在的临床征象。在一般情况下,急危重症属于不良事件的小分支,但是对于试验对象是适应证患者的临床试验,不良事件不包括疗效评估的结局,但疗效评估结局(如死亡等)可能属于急危重症。

严重不良事件指的是试验过程中发生需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或

死亡、导致先天畸形等事件。严重不良事件不一定都属于急危重症,急危重症不一定都是严重不良事

件。在分级方面,常用的不良事件的分级标准与急危重症分诊分级制度存在区别,详见表2。

表2 不良事件分级与急危重症分诊区别

分级	NCI-CTCAE V5.0(通用版)	急危重症分诊制度	分级
1级	轻度;无症状或轻微;仅为临床或诊断所见;无需治疗	急需心肺复苏或生命垂危患者(fatal patient):要刻不容缓地立即抢救;第一优先	I级 红色
2级	中度;需要较小、局部或非侵入性治疗;与年龄相当的工具性日常生活活动受限	有致命危险的危重患者(critical patient):应在5~10 min内接受病情评估和急救措施	II级 红色
3级	严重或具有重要医学意义但不会立即危及生命;导致住院或延长住院时间;致残;自理性日常生活活动受限	暂无生命危险的急症患者(acute patient):应在30 min内经急诊检查后,给予急诊处理	III级 黄色
4级	危及生命;需紧急治疗	普通急诊患者(emergency patient):可在30 min~1 h内给予急诊处理	IV级 绿色
5级	与AE相关的死亡	非急诊患者(non-emergency patient):可根据当时急诊抢救情况适当延时给予诊治	V级

3.2 快速判断不良事件的轻重缓急 抓住要点——生命“七征”:主要观察指标[体温(T)、脉搏(P)、呼吸(R)、血压(BP)、意识(C)、动脉血氧饱和度(S)、床旁快速检测措施(B)]。通过对生命“七征”的重点体格检查,来快速识别受试者是否属于急危重症。其中, T,P,R,BP,C 等生命征象之所以重

要,是因为这些指标在正常范围内就表明受试者没有生命危险,但也要根据临床症状,视具体情况而定。

同时研究者可以使用早期预警评分(early warning score, EWS)等快速评分表来识别潜在的危重症患者^[5](见表3),评分 ≥ 3 预示存在潜在的危重疾病,需要立即进行评估,此评分仅作为指导。

表3 使用早期预警评分(EWS)识别潜在的危重症患者

评分	3	2	1	0	1	2	3
P /bpm	—	<8	8~11	12~20	21~25	26~30	>30
SaO_2 /%	<85	86~89	90~94	>95	—	—	—
HR /bpm	—	<40	41~50	51~100	101~110	111~130	>130
SBP /mmHg	<70	71~80	81~100	101~179	180~199	200~220	>220
T /°C	—	<35	35.1~36.5	36.6~37.2	>37.2	—	—
神经系统状态	—	—	新出现的意识不清	清醒	对声音有反应	对疼痛有反应	无反应

3.3 综合评估急危重症患者与急救 能否综合评估急危重症患者并立即给予行之有效的急救处理是急救医生必备的素质,详见图1。

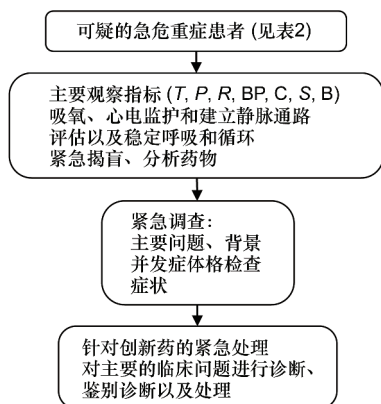


图1 急危重症患者的综合评估流程

4 以症状为导向的急救处理原则

维持受试者的生命体征平稳是首要任务;制定严密完备的急救转运流程是必备条件;建立健全的、完整的、个性化、流程化的急救处理路径以及常态化急救演练是关键所在。受试者的症状是相似的,受试者不会主诉心脏病发作、脑卒中、肺炎等,相反,他们会表述胸痛、虚弱、呼吸困难等症状,所以需要重点关注急救常见的症状和体征。症状性急性表现一般包括急性胸痛、急性腹痛、一过性意识丧失(晕厥)、跌倒和下肢乏力、出血性症状(咯血、脑出血)等。

首次临床试验中的急救思路与传统意义的急诊急救思维有所不同。当受试者出现一系列症状时,应首先明确症状的轻重缓急,做到先救命后辨病。

同时,结合 FIH 的特殊性,在急救处理的同时,要考虑与药物的时间关系等问题。具体来讲,对于健康受试者,应结合重点评估方面,考虑药物的药理学特性,进行发散性诊断与鉴别诊断。对于适应证患者,应充分了解适应证患者的基础状态,全面掌握试验用药的作用机制以及药物的相互作用,深入结合临床前试验、类似药物临床研究结果进行综合评估和判断,从而获得确证性诊断和针对性救治。

5 小结

随着创新药 FIH 的数量不断增多,试验的难度、深度、广度不断增大,创新药 FIH 出现不良事件的风险和概率也随之增多。创新药与传统药物的药物特性、药理机制、作用靶点等不同,即使从试验设计到试验实施过程都进行严格把关、严密部署、严谨预案,受试者出现不良事件的风险和严重程度仍旧是不可预测的。因此,急救管理策略对于创新药早期临床试验的风险控制以及创新药的成功至关重要。结合本中心的自身经验和体会,我们认为一个研究中心的急诊急救管理策略和体系建设越健全,研究中心人员的风险意识和急救处理实战能力越强,对受试者的保护就会越充分,申办方推动创新药的成功上市就越有保障。

创新药 FIH 的风险控制任重而道远,我们应与时俱进,时刻增强风险意识理念、提高应急抢救处理的能力、切实落实应急抢救处理的措施,做好创新药

的 FIH,让 FIH 走得更稳、更长远、更可靠。研究者应建立健全、系统、完善的急救管理策略和体系,开展风险预警、风险监测、风险识别、风险评估以及风险控制,及时发现存在的安全隐患,确保风险最小化,切实保护好受试者的安全,为新药研发保驾护航^[6-7]。

[参 考 文 献]

- [1] 戴学栋,王庆利,孙涛. 新药人体早期临床试验风险识别和风险控制策略的一般考虑[J]. 中国新药杂志,2020, 29(18): 2060 - 2065.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验过程中一般风险管控及责令暂停、终止工作程序(征求意见稿)[EB/OL]. (2019 - 11 - 13). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/86f41b95eaf4a28f9debd38c677f02b8>.
- [3] 鲁萌,朱静静,戴建,等. 基于风险的综合性医院生物制品药物临床试验管理难点剖析[J]. 中国药师,2020, 23(11): 2235 - 2238.
- [4] GUO A, RACZ R, HUR J, et al. Ontology-based collection, representation and analysis of drug-associated neuropathy adverse events[J]. *J Biomed Semantics*, 2016, 7(1):29.
- [5] ALAM N, HOBELINK EL, VANTIENHOVEN AJ, et al. The impact of the use of the Early Warning Score (EWS) on patient outcomes: a systematic review[J]. *Resuscitation*, 2014, 85(5): 587 - 594.
- [6] 闵霄琪,袁小量. 国际药物警戒风险管理领域知识图谱研究——基于 WOS 期刊文献计量分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(2):210 - 216.
- [7] 智会静,冯红云,周凌云,等. 新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究一:欧美新药临床试验期间药物警戒体系要求对我国申办者的启示[J]. 中国药事, 2022, 36(6):618 - 623.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022 - 10 - 20