

· 药事管理 ·

新药 I 期临床试验过程中受试者的安全问题与管理

张冬林, 刘东, 方淑贤, 任秀华, 刘宇

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 I 期临床研究室, 武汉 430030)

[摘要] 2004 年 1 月~2007 年 12 月开展 I 期临床试验 51 项, 参加临床试验的受试者 860 例, 无一例出现严重不良事件。分析 I 期临床试验工作中存在或潜在的不安全因素, 总结出有效的防范管理措施, 以保障受试者药物临床试验全过程安全。应重视急救管理和细节管理, 才能确保受试者安全。

[关键词] 新药; 临床试验, I 期; 安全管理

[中图分类号] R95

[文献标识码] C

[文章编号] 1004-0781(2009)03-0389-02

确保受试者的安全不仅是医务人员的责任和义务, 也是人体试验必须遵从的伦理原则。人体试验的伦理原则——赫尔辛基宣言指出医学的进步是以研究为基础的, 在人体医学研究中, 对受试者健康的考虑应优先于科学和社会的兴趣。任何国家的伦理、法律和法规都不允许减少或取消本宣言中对受试者所规定的保护^[1]。I 期临床试验受试对象一般为健康人, 年龄 18~45 岁, 是社会和家庭的新生力量和主要力量, 每一个受试者的安全都是第一考虑的问题, 任何不安全因素一旦造成严重不良事件, 对任何一个健康受试者来说损失都是不可估量的, 因此在试验全过程应高度重视受试者安全问题。

1 临床资料

自 2004 年 1 月~2007 年 12 月我院开展新药 I 期临床试验 51 项, 其中耐受性试验 3 项, 药动学试验 20 项, 生物利用度试验 28 项, 受试新药包括抗生素类、抗高血压类、镇静催眠类、激素类、抗血小板类、抗肿瘤类等内、外、妇、儿各科用药。先后 1 114 例健康自愿者参加体检, 860 例符合试验要求并纳入受试对象, 其中男 690 例, 女 170 例, 年龄 18~30 岁, 平均年龄 23.25 岁。

2 I 期临床试验中影响受试者安全的主要因素

2.1 受试药物风险大 新药临床药物试验分为 I、II、III、IV 期, I 期临床试验是新药人体试验的起始阶段, 对其在人体内的吸收、分布、消除尚不完全清楚^[2]。如 I 类化学药品。I 期临床试验用药方案的主要依据为动物的药理、毒理资料, 有发生不可预测风险的可能性, 如 2005 年进行的 1.1 类某抗生素耐受性试验, 出现 1 例室性期前收缩, 因此受试者有一定的风险性。同时试验中药物正常使用出现的不良反应, 也可能导致不良(或严重)事件的发生, 如受试者在服用镇静催眠药物后, 由于大脑兴奋性受到抑制, 活动中或外出时有发生意外的可能。

2.2 血标本采集的频率高, 交叉感染机会多 血标本采集从医院感染的角度来讲属于高风险性操作, 尤其是血液传播性疾病的感染。血标本采集是 I 期临床试验的重要内容之一, 药物

不同、方法不同, 血标本采集 10~28 次持续时间 12~168 h 不等。如某药生物利用度试验, 两周期每位受试者血标本采集 28 次, 则该试验 20 例受试者采血总计 560 次。高频率反复的血标本采集, 大大增加了受试者和医务人员感染及交叉感染的机会。

2.3 医护人员编制有限, 任务重 目前我国 I 期病房一般只配备有 1 名医生和一名专职护士^[3]。因此每次药物试验 1 名医生和护士面对的是 12~20 例受试者, 不仅常规工作量大, 而且一旦受试者出现严重不良事件, 其抢救任务非常艰巨。

2.4 受试对象的特殊性 I 期临床试验受试者为健康志愿者, 选择的对象一般为健康成人, 很多受试者为获得试验补助费, 并没有意识到可能存在的风险。有的短期内频繁参加药物试验, 造成机体抵抗力下降; 有的隐瞒变态反应史、用药史, 或未经过健康体检冒名顶替参加试验等, 出现不可预测的风险。如抗凝药物试验, 受试者筛选时, 研究者未询问或受试者故意隐瞒出血病史(胃溃疡), 试验中有出血风险性。

3 安全管理措施

3.1 配备完善的抢救设备, 建立严格的抢救流程 这是保障受试者安全的必要条件。我院 I 期病房抢救室配有固定的抢救仪器呼吸机、心电图机、除颤起搏仪、多参数心电监护仪等, 每台仪器上均符合标准操作规程, 参与药物试验的医护人员都能熟练使用。急救药品、器材及配套设备齐全, 确保试验期间抢救室随时处于应急工作状态。

在只有 1 名医生和护士的情况下, 建立了防范和处理临床试验中受试者损害及突发事件的预案。内容包括: ①各种急救及护理方案, 如心脏骤停、过敏性休克、药物中毒等抢救标准操作规程。②人力、物资、通信、交通等保障措施。③严重不良事件的处理及报告流程, 并组织医护人员学习, 要求熟练掌握, 确保在有限的人力资源的情况下充分应对可能发生的不良(或严重不良)事件。

3.2 重视用药全过程管理, 将受试者损害程度减少到最小

3.2.1 把好试验药物的接收及贮存关 护士在收到申办方提供的试验药物时, 除认真核对药名、剂型、有效期等外, 还应核实是否有药检部门检验合格报告, 并严格按照药物储藏要求的条件存放, 如生长激素应立即置于冷藏柜, 并定期检查, 只有在

[收稿日期] 2008-03-20 **[修回日期]** 2008-05-09

[作者简介] 张冬林(1969-), 女, 湖北襄樊人, 主管护师, 学士, 从事药物临床研究工作。电话: 027-83663519, E-mail: zhangdl001@163.com。

确保试验药物质量的基础上,方能确保受试者安全。

3.2.2 制定用药操作规程,确保用药安全 由于 I 期临床试验主要目的之一是找出人体对新药的最大耐受剂量及其产生的不良反应,是人体的安全性试验,为 II 期临床试验时的用药剂量,提供重要科学依据^[2]。因此,应根据试验方案制定药物使用的标准操作规程,对药物的配制以及用药的剂量、时间、方法、速度等作出统一的规定,做到正确、精确、安全用药。如人体耐受性试验,在起始剂量至最大剂量一般设 4 ~ 6 个剂量组,试验时剂量由小到大,逐组进行。每位受试者用药剂量严格按千克体质量计算,要求称取清晨空腹体质量。对用药体积 < 1 mL 的药物,要求用 ≤ 1 mL 注射器抽取。尤其是在较大剂量组或安全范围小的试验药物,用药剂量更应精确,否则有可能直接导致受试者出现严重不良反应。

3.2.3 严密观察,积极救治 首先选择具有临床经验丰富、抢救技能过硬的护士参加 I 期临床试验。不仅能够熟练使用各种抢救仪器,而且具有丰富的急诊工作经验,能随时配合各种不良事件的抢救工作。试验前护士必须了解试验药物临床前研究的药理、毒理资料,将试验中可能出现的风险情况列为重点观察内容,并进行必要的抢救准备。试验中对新药可能出现的风险进行预见观察,对受试者出现的任何不适及时发现及时汇报。每位受试者均有书面的病情观察表,便于医生或护士及时记录用药后受试者情况。

3.3 严格执行无菌操作,杜绝交叉感染

3.3.1 强化工作人员消毒隔离观念 在血标本的采集和处理过程中,有医生、护士和药师的共同参与,因此对参加临床试验的所有医生、护士、药师再次进行医院感染知识强化培训,并进行理论考核,对护士增加操作考核,合格率达到 100%。

3.3.2 消毒隔离制度化 建立严格的采血室和治疗室消毒隔离制度,不仅在采血前后对室内空气和物品进行消毒,严格管理一次性医疗垃圾,阻断传染源和传播途径,并且有专人负责监管落实情况,随机对空气或物品消毒效果进行菌落培养抽查^[4]。

3.3.3 提高护士慎独精神 交叉感染在很大程度上并非由于技术和业务水平不高引起,而是缺乏责任感。管理上强化自我管理意识,提高慎独精神,严格做到无菌操作,避免交叉感染^[5]。

3.4 加强受试者管理 建立受试者资料库,对参加药物试验的所有受试者进行登记,内容包括:姓名、性别、年龄、住址、身

份证号码、电话号码、既往病史、过敏史、参加药物试验的项目及时间,以便核查。同时选择并相对固定某个(些)医务人员负责受试者招募和筛选,不仅掌握大量受试者资源,有利于受试者招募,尤其是在受试者筛选中熟悉受试者既往史及参加试验情况,能起到把关的作用,杜绝了频繁参加药物试验、冒名顶替、隐瞒病史等现象对受试者的潜在危险性。在试验期间为避免严重不良事件的发生,要求受试者不得擅自离开病区,我们设有 12 张观察床,两个活动室,并备有报刊杂志、棋类、电视等,为受试者提供了轻松舒适的环境。

4 结束语

确保受试者安全必须重视细节管理,对可能出现的不安全因素都采取了有效可行的防范措施。如受试者筛选管理,建立受试者资料库以来,杜绝了 6 例频繁采血者,3 例冒名顶替者;药物的接收、贮藏、使用均有标准的操作规程;尤其是面对大量高频率血标本采集,严格消毒隔离的管理,无一例发生交叉感染情况。

急救管理是确保受试者安全的核心问题,影响 I 期临床试验受试者安全的因素有些是不可预测的或不可避免的,如由药物毒副作用所致严重心律失常、过敏性休克、大出血等。因此不仅做好备好一切抢救设备和抢救预案^[6],而且我们选择的是具有丰富急救临床经验的护士,真正做到严密观察,及时发现,有效救治。860 例受试者无 1 例严重不良事件发生,12 例受试者有轻度不良反应及 1 例出现晕针,经过观察及随访均完全恢复正常。51 项药物 I 期临床试验圆满完成。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.03.055

[参考文献]

- [1] 彭晓霞,赵亚利,许颖,等.药品临床试验设计阶段存在的问题及改进措施[J].首都医科大学学报,2005,26(6):687-690.
- [2] 田少雷.《药物临床试验管理规范》(GCP)对药物临床试验的质量保证[J].中国新药杂志,2002,11(7):825-829
- [3] 胡丽,黄苏宁.护士在新药临床试验中的态度和职责[J].南方护理学报,2005,12(4):15-17.
- [4] 韩斌如.SARS 病区保洁人员消毒隔离知识调查及管理对策[J].护理学杂志,2004,19(3):62-63.
- [5] 牛桂林,蒋国敏,李桂荣.血液病患者医院感染危险因素监测[J].护理学杂志,2005,20(9):65-66.
- [6] 施恩,石晓红,周春梅.急救药品清点本的设计与应用[J].护理学杂志,2008,23(23):68.