

生物等效性试验健康受试者依从性风险管理研究

王瑀琦¹, 张若明², 武志昂^{1,2*} (1. 沈阳药科大学, 沈阳 110016; 2. 北京亦度正康健康科技有限公司, 北京 100055)

摘要 目的: 对生物等效性试验中影响健康受试者依从性的风险指标进行识别与评估, 从而提高健康受试者的依从性, 保障试验质量。**方法:** 以风险管理理论为指导, 通过文献研究和专家访谈对影响健康受试者依从性的风险进行识别, 构建风险指标体系, 通过问卷调查和层次分析法对风险指标进行评估, 计算各风险指标的权重。**结果与结论:** 影响健康受试者依从性风险因素的重要性排序依次是试验药物、受试者、研究人员、药物临床试验机构。可通过充分讲解、预防且妥善处理药物不良反应, 优先选择诚信度良好的受试者, 合理设计试验方案和采血点, 加强受试者对试验药物及试验要求的理解, 研究人员监管到位等方式, 提高健康受试者依从性, 从而保障试验质量。

关键词: 生物等效性试验; 健康受试者依从性; 风险管理; 层次分析法

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)03-0315-10
doi:10.16153/j.1002-7777.2020.03.011

On Compliance Risk Management of Healthy Subjects in Bioequivalence Test

Wang Yuqi¹, Zhang Ruoming², Wu Zhiang^{1,2*} (1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Beijing Yeedozencom Healthcare Science & Technology Co. Ltd., Beijing 100055, China)

Abstract Objective: To identify and evaluate the risk indicators affecting compliance of healthy subjects in bioequivalence test, so as to provide references for improving compliance of healthy subjects and ensure the test quality. **Methods:** Under the guidance of risk management theory, the risk index system was established through literature review and expert interview, and the risk indicators were evaluated by questionnaire and analytic hierarchy process (AHP) to calculate the weight of each risk indicator. **Results and Conclusion:** The importance sequence of risk factors affecting the compliance of healthy subjects ranging from high to low is as follows: the experimental drugs, subjects, researchers and drug clinical trial institutions. The compliance of healthy subjects can be improved to ensure the test quality by the following actions, such as fully explaining, preventing and properly dealing with adverse drug reactions, giving priority to subjects with good integrity, reasonably designing test plans and blood collection points, strengthening the understanding of experimental drugs and requirements for subjects, and supervising researchers.

Keywords: bioequivalence test; compliance of healthy subjects; risk management; analytic hierarchy process

作者简介: 王瑀琦, 硕士研究生; 研究方向: 药事管理; E-mail: lnsywyq77@163.com

通信作者: 武志昂, 教授, 博士生导师; 研究方向: 药事管理; E-mail: 18611552403@126.com

近些年,随着仿制药一致性评价相关法规与指导原则等文件的出台,药品生产企业正在积极开展生物等效性试验。对比其他各期临床试验,药物生物等效性试验有其特定的方法与难度,特别是由于健康受试者无治疗需求,故健康受试者依从性方面存在诸多风险。受试者的依从性贯穿于整个临床试验的始终,受试者不依从或依从性差是引致试验结果出现偏倚的关键点^[1]。本文对健康受试者依从性进行定义,即研究期间,健康受试者的行为与试验方案及要求保持一致的程度。包括受试者对各项检查及相关问诊、住院要求、给药、生物样本采集、生命体征监测、饮食饮水、体位及活动、生活习惯、禁止合并用药及按时随访等方案规定的配合程度及遵照程度。良好的依从性体现在受试者能够自觉、自愿地按照方案规定完成试验或在他人的提醒和管理下积极配合完成试验^[2]。本研究在风险管理理论的指导下,结合生物等效性试验特点及相关法律法规归纳出可能影响健康受试者依从性的风险因素,通过专家问卷调查和层次分析法计算各风险因素重要性的权重,提出受试者依从性风险管控措施及建议,为药品生产企业以及药物临床试验机构提供有效管控健康受试者的建议,从而为试验质量保驾护航。

1 风险管理理论简介

风险是在一定条件下,某个不良事件的预期发生概率与实际结果之间不同的频率分布^[3]。风险管理是通过识别、衡量、分析可能出现的风险,并以此为基础对风险进行有效处置,实现以最小成本获得最大安全保障的科学管理方法^[4]。理想的风险管理,是一连串排好优先次序的过程,将其中容易导致最大损失和最可能发生的事情予以优先处理,而风险相对较低的事情押后处理^[5]。风险管理的基本步骤为风险识别、风险评估和风险控制^[6]。

2 生物等效性试验健康受试者依从性风险识别

本文从生物等效性试验基本概念出发,研读《化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》和《药物临床试验质量管理规范》(GCP)等相关法规和指导原则,通过实践经验梳理生物等效性试验中健康受试者依从性管理的工作流程,结合文献研究和专家问卷调查,得出生物等效性试验中影响健康受试者依从性的风险因素主要

包括试验药物因素、受试者因素、研究人员因素、药物临床试验机构因素四个方面。故本研究从四方面进行了风险识别。

2.1 试验药物因素

生物等效性试验中,试验用药品包括受试制剂(国产药)及参比制剂(原研药)。试验要求在相似的试验条件下单次或多次给予受试者相同剂量的受试制剂和(或)参比制剂,两者药物中的吸收速度和程度的差异在可接受范围内^[7]。试验药物本身固有的特点会影响试验的设计,如药物半衰期决定试验周期和清洗期的长短,对受试者离院期间的行为活动及受试者脱落率产生一定影响;药物达峰时间决定采血点的设计,采血点设计是否合理影响受试者依从性;药物剂型及其制备工艺和理化性质对受试者给药依从性也有一定影响;光敏感药物的试验中需要限制电子产品的使用,黄光等避光环境易影响受试者情绪,进而影响其依从性;药物不良反应不可避免地会对健康受试者心理造成负担,甚至对受试者生命健康造成危害,导致不依从或脱落。

2.2 受试者因素

受试者是参与临床试验的主体,是受试者依从性的支配者和执行者。生物等效性试验中,健康受试者无治疗需求,其行为不确定性较大。目前受试者社会背景复杂,层次参差不齐^[8],职业受试者大量涌现等现象导致受试者依从性较差;受试者的身体条件能否按照试验要求进行调整存在一定风险;受试者对临床试验相关内容的认知与理解水平决定受试者是否了解并愿意配合临床试验;另外,受试者的个人品质决定受试者是否诚实完成病史询问、配合相关检查等。

2.3 研究人员因素

研究人员是受试者依从性的培训者和监管者。研究人员需具备相关的专业特长、资质和能力,获取GCP证书,并定期接受培训。培训内容为与临床试验相关的法律法规、技术指导原则和规范性文件、管理制度、技术规范、专业知识与技能、标准操作规程(SOP)和临床试验方案等^[9]。研究人员主要包括主要研究者、协助研究者、研究医生、研究护士、研究助理、药品管理员、样本管理员和临床协调员等。研究人员资质与能力决定其是否有时间、有相匹配的专业素养完成受试者依从性

管理等工作。另外,由于健康受试者无治疗需求且行为不确定性较大,研究人员在试验中的主观能动性,如工作态度和责任意识等对受试者依从性也产生一定影响。

2.4 药物临床试验机构因素

药物临床试验机构是进行生物等效性试验的场所,多为I期药物临床试验机构。受试者试验期间除清洗期外一切活动均在药物临床试验机构中进行,药物临床试验机构的内部制度与规程为受试者依从性管理的规范性和流程化提供支持;软硬件建设对评估受试者依从性以及能否为其创造安全、便利的依从环境产生一定影响;地理环境决定受试者能否方便、按时抵达研究中心,对受试者随访的便利性和依从性产生一定影响。

2.5 构建风险指标体系

通过对上述风险指标的分析,结合文献研究及专家意见,构建了风险指标体系,如表1所示。

3 风险评估

3.1 评估方法

运用层次分析法,结合Saaty九标度法,设计风险因素权重调查问卷。取1、3、5、7、9、1/3、1/5、1/7、1/9九个等级标度,让各位专家凭借自己的知识与经验,逐层逐类地对各风险指标的相对重要性进行两两比较,形成判断矩阵,进而量化各风险指标的权重^[10]。

3.2 调查对象的选择

调研对象应具备一定代表性和权威性。由于学历及工作经验可代表专家权威程度,故本轮调查问卷的专家遴选原则:在医疗机构、药品生产企业、CRO公司(合同研究组织, Contract Research Organization)以及SMO公司(临床机构管理组织, Site Management Organization)等中,本科及以上学历且从事生物等效性试验相关工作大于等于3年的专家,主要包括研究者、研究护士、研究医生、研究助理、临床协调员、临床监查员、稽查员等。

3.3 问卷样本量的确定^[11]

为确保问卷结果具有一定的可靠性和准确

性,对问卷样本量进行了估算。计算公式如下:

$$N = [Z^2 P (1 - P)] / E^2$$

公式中, N 为样本量; Z 为统计量,代表标准误差的置信水平; P 为概率值,代表问卷的有效率; E 为抽样误差值,代表抽样调查可接受的误差范围。

为保证结果的有效性,本文令 $P=0.5$,则 $P(1-P)=0.25$,为最大值。设定样本置信区间为90%,抽样误差为15%,查表可得 $Z=1.65$,代入公式,可得 $N=30.25$,即需发放30份以上调查问卷,方可保证样本的置信度达90%,误差控制在15%以内。本研究预计回收至少31个样本量以满足科学要求。

3.4 风险评估

3.4.1 建立层次结构模型

在Yaahp V12.2软件中构造层次结构模型图,如图1所示。其中生物等效性试验健康受试者依从性风险A为目标层,B为准则层,C为子准则层,D为方案层。

由于子准则层C3、C7、C12下分别只有一个方案层,无法形成判断矩阵,因此将在C3、C7、C12下分别构造一个方案层:备选方案1、备选方案2、备选方案3,同时设定原有方案层指标相较于备选方案“绝对重要”,最终所得两者权重之和作为原有方案层指标对总目标的权重。

3.4.2 专家问卷数据处理

本轮调查问卷共分发45份,回收45份,回收率100%。将45位专家的问卷数据录入Yaahp V12.2软件中,并判断问卷的一致性。一致性检验目的是为了判断专家填写问卷是否具有思维逻辑性,例如,若甲相对于乙是绝对重要,而丙相对于乙是稍微重要,那么甲显然比丙重要,否则判断会出现矛盾。经软件自动调整一致性后,45位专家问卷均通过一致性检验,问卷的有效率为100%。将通过一致性检验的判断矩阵录入到Yaahp V12.2软件的群决策中,勾选判断矩阵集结中的等级平均选项进行集结,软件自动计算出各风险指标对目标层的组合权重,如表2所示。

表 1 风险指标体系

目标层	一级指标	二级指标	序号	三级指标	备注	
生物等效性试验健康受试者依从性的风险 A	试验药物因素 B1	药代动力学特征 C1	1	试验药物半衰期 ($T_{1/2}$) D1	根据国家食品药品监督管理局 2016 年第 61 号公告规定: 清洗期一般为待测物 7 倍半衰期以上	
			2	试验药物达峰时间 (T_{max}) D2		
		药物制剂 C2	3	试验药物剂型 D3	经胃肠道给药(片剂、散剂、胶囊剂等)和非经胃肠道给药(注射、气雾剂、舌下片剂、栓剂、滴丸剂等)	
			4	试验药物制备工艺及理化性质 D4		
			5	试验药物是否对光敏感 D5		
		药物安全性 C3	社会背景 C4	6	试验药物不良反应 D6	7 有无既往临床试验经历 D7 8 亲友支持与否 D8
	9			生活习惯, 有无不良嗜好 D9		
	受试者因素 B2	身体条件 C5	10	是否有吞咽(药物、高脂餐)障碍 D10	11 是否晕针或晕血 D11 12 静脉穿刺条件 D12	
			13	对临床试验的认知, 是否盲目参加 D13		
			14	对试验药物及试验要求的理解程度 D14		
			15	诚信度 D15		
	研究人员的风险 A	资质与能力 C8	16	专职与否 D16	17 专业知识与技能 D17 18 临床试验经验 D18 19 管理、协调及沟通能力 D19	
			20	对法规、方案及相关 SOP 的熟悉程度 D20		
			21	知情宣讲难易程度及充分程度 D21		
		工作态度与责任意识 C9	22	22	进行受试者教育的详细与耐心程度 D22	受试者教育: 入院宣教、出院及清洗期注意事项讲解 监管: 体检、受试者物品检查、给药、用餐、饮水、活动、休息、样本采集、监护、随访等
				23	监管是否到位 D23	
				24	对受试者的关怀度 D24	
	药物临床试验机构因素 B4	制度与规程 C10	25	受试者管理制度及相关 SOP 是否完善 D25	26 试验排期及计划的制定 D26 27 第三方招募公司的选择与接洽 D27 28 受试者补偿金的发放 D28	
			29	受试者数据库联网系统配置及统一情况 D29		
			30	门禁、中央监控系统的配置及维护 D30		
			31	病房功能分区合理性、安全性及独立性 D31		
		软硬件建设 C11	32	生活设施与娱乐设施的配备情况 D32	33 急救设施配备与应急状况 D33 34 供应标准餐或高脂高热餐的搭配及口味 D34	
			33	急救设施配备与应急状况 D33		
			34	供应标准餐或高脂高热餐的搭配及口味 D34		
			35	所处位置交通是否便利 D35		
		地理环境 C12				

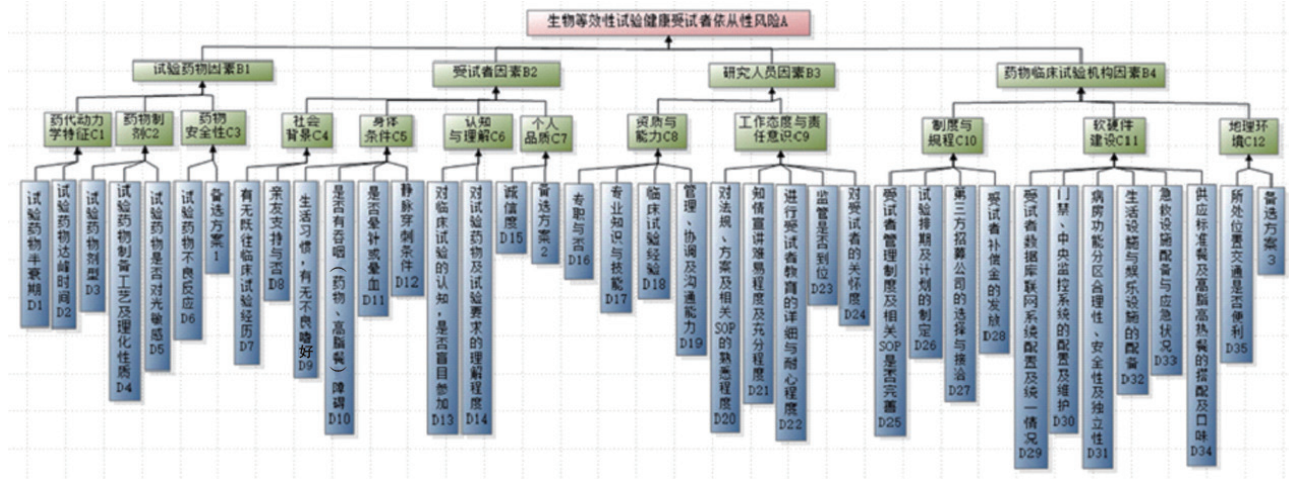


图1 风险指标的层次结构模型

表2 生物等效性试验健康受试者依从性各风险因素对总目标的权重

准则层	权重	子准则层	权重	方案层	权重	排序
试验药物因素B1	0.3243	药代动力学特征C1	0.0800	试验药物半衰期 (T _{1/2}) D1	0.0366	6
				试验药物达峰时间 (T _{max}) D2	0.0434	4
				试验药物剂型D3	0.0309	9
		药物制剂C2	0.0568	试验药物制备工艺及理化性质D4	0.0154	23
				试验药物是否对光敏感D5	0.0105	27
药物安全性C3	0.1876	试验药物不良反应D6	0.1876	1		
受试者因素B2	0.3187	社会背景C4	0.0346	有无既往临床试验经历D7	0.0268	14
				亲友支持与否D8	0.0078	30
				生活习惯, 有无不良嗜好D9	0.0179	21
		身体条件C5	0.0767	是否有吞咽 (药物、高脂餐) 障碍D10	0.0214	16
				是否晕针或晕血D11	0.0164	22
				静脉穿刺条件D12	0.0210	17
		认知与理解C6	0.0920	对临床试验的认知, 是否盲目参加D13	0.0353	7
				对试验药物及试验要求的理解程度D14	0.0567	3
		个人品质C7	0.1154	诚信度D15	0.1154	2

续表 2

准则层	权重	子准则层	权重	方案层	权重	排序		
研究人员 因素B3	0.2341	资质与能力C8	0.0898	专职与否D16	0.0093	29		
				专业知识与技能D17	0.0186	20		
				临床试验经验D18	0.0329	8		
				管理、协调及沟通能力D19	0.0290	11		
		工作态度与责任意识 C9	0.1443			对法规、方案及相关SOP的 熟悉程度D20	0.0270	13
						知情宣讲难易程度及充分程度D21	0.0197	19
						进行受试者教育的详细与耐心程度D22	0.0283	12
						监管是否到位D23	0.0388	5
						对受试者的关怀度D24	0.0305	10
药物临床试验 机构因素B4	0.1228	制度与规程C10	0.0563	受试者管理制度及相 关SOP是否完善D25	0.0135	24		
				试验排期及计划的制定D26	0.0134	25		
				第三方招募公司的选择与接洽D27	0.0094	28		
				受试者补偿金的发放D28	0.0200	18		
		软硬件建设C11	0.0417			受试者数据库联网系统 配置及统一情况D29	0.0068	32
						门禁、中央监控系统的配置及维护D30	0.0049	34
						病房功能分区合理性、 安全性及独立性D31	0.0076	31
						生活设施与娱乐设施的配备情况D32	0.0047	35
						急救设施配备与应急状况D33	0.0124	26
						供应标准餐或高脂高热餐的 搭配及口味D34	0.0052	33
地理环境C12	0.0248	所处位置交通是否便利D35	0.0248	15				

3.4.3 专家问卷结果分析

分析表2可知：1) 在方案层35个风险因素中，权重排名前15的风险因素分别为试验药物不良反应；受试者诚信度；受试者对试验药物及试验要求的理解程度；试验药物达峰时间；研究人员监管是否到位；试验药物半衰期；受试者对临床试验的认知，是否盲目参加；研究人员临床试验经验；试验药物剂型；研究人员对受试者的关怀度；研究人员管理、协调及沟通能力；研究人员进行受试者教育的详细与耐心程度；研究人员对法规、方案及相关SOP的熟悉程度；受试者有无既往临床试验经历；药物临床试验机构所处位置交通是否便利。这些排名前15位的风险因素中属于试验药物因素的有4个，属于受试者因素的有4个，属于研究人员因素的有6个，属于药物临床试验机构因素的有1个。2) 在子准则层，权重排名前5的是药物安全性；研究人员工作态度与责任意识；受试者个人品质；受试者认知与理解；研究人员资质与能力。3) 在准则层中，各准则层权重排序为试验药物因素>受试者因素>研究人员因素>药物临床试验机构因素。

4 风险控制措施及建议

通过将各风险因素进行量化，可以使风险管理者明确管理重点，可以更准确地将有限的资源进行针对性的投入，面向权重较高的风险因素提出针对性的应对及控制措施，从而让风险管理更加有效。

4.1 试验药物因素风险应对与控制措施

4.1.1 充分讲解、预防且妥善处理试验药物不良反应

试验前如实且充分告知受试者试验药物可能发生的不良反应，态度中立，不可隐瞒，但也毋须夸大，以消除受试者抵触、恐惧等情绪，受试者在充分知晓药物不良反应后可安心参与试验，在心理上提高依从性。针对药物常见的不良反应提前制定预防措施，如降糖药建议在服药后4 h内密切监测血糖浓度，一旦出现血糖过低或低血糖症状，及时补充糖分；精神类药品建议受试者在服药后应立即平卧至给药后10 h，进食保持半卧位，经常嘱受试者饮水，期间若受试者需要站立或活动，需研究人员陪同或搀扶，以降低晕厥或摔倒的可能性^[12]，尽量减少受试者出现不良反应的可能性，提高其依从性。

同时，研究者应告知受试者这些特殊要求是由于受试者安全的考虑，以获得其谅解和配合。整个试验期间，研究者应关注受试者状态及主诉，一旦发生不良反应，要积极妥善处理，避免受试者由于不良反应中止或退出试验，保证受试者安全的同时安抚其心理，从而提高其依从性。

4.1.2 合理设计试验方案及采血点

建议长半衰期的药物可采用平行设计代替交叉设计，避免受试者在清洗期期间各种行为不可控因素过多导致试验产生误差^[13]；或者采取卷积回归法计算生物利用度，药物完全吸收时可再次交叉给药，此方法已被证明不会因为半衰期的长短不同而对参数计算的准确性造成影响^[14-15]，上诉两种方式可规避清洗期受试者依从性差的风险，进而控制和改善受试者清洗期依从性。另外，对于 T_{max} 较大的药物，在设计平衡或消除相采血点时应人性化，舍去某些不至于影响药时曲线的时刻，避免深夜采血导致受试者或研究人员休息或情绪不佳；对于 T_{max} 较小的药物，研究者做好相应的采血计划和分工授权，如研究护士到位采血或临床协调员做好指引督导工作，保证给药后短时间内密集采血的准时性，进而提高受试者采血依从性。

4.1.3 重视给药方式的演示、培训及给药过程的检查

对于固体口服制剂来说，为避免受试者出现未吞服或藏匿药物的情况，其给药过程需双人核对，研究人员应检查受试者舌下、唇下、嘴角以及牙龈和脸颊之间的情况，可使用压舌板和手电筒进行检查，以确保受试者成功吞服药物，提高其服药依从性。另外，特殊的药物制剂如经口吸入制剂、散剂等，由于用药途径有一定罕见性和特殊性，要求受试者按照方案规定的剂量在规定时间内成功用药存在一定风险，如经口吸入制剂要保证相对一致性的吸气流速和吸气时长，故研究者或申办者可以在试验前进行演练，制定最佳用药方式，以保证给药依从性。另外入院宣讲时，针对特殊的给药方式和方法，研究者要着重对受试者进行培训，必要时提前为受试者演示，提高其给药依从性。

4.2 受试者因素风险应对与控制措施

4.2.1 优先选择诚信度良好的受试者

筛选期留意受试者个性素质等，考察受试者诚信度，包括尿液样本采集、身高体重测量、病史

及生活习惯问询等,观察受试者的言行举止,是否有所隐瞒,在试验开始前就尽量避免入选诚信度较差的受试者,严重失信者可标记在“黑名单”中,拒绝其再次参加本中心的任何试验,进而保证受试者依从性。

4.2.2 增强受试者对试验药物及试验要求的理解

增强受试者对试验药物及试验要求的理解会使试验事半功倍,研究者可以在知情宣讲后针对重点问题对受试者进行提问,考察受试者对知情内容的熟悉程度;在病房和受试者活动室粘贴温馨小提示,简要介绍试验流程、入住病房管理要求及注意事项等,便于受试者经常性地阅读和学习,调动其主观能动性,加强依从性。另外,充分利用报刊、电视、网络等媒介,客观地向公众普及生物等效性试验相关知识,避免受试者跟风或盲目参加试验,改善公众对临床试验的认知,了解参与临床试验的意义与价值,进而提高依从性。

4.2.3 关注受试者既往临床试验经历

生物等效性试验中,受试者多次参加试验的现象较为常见。此类受试者中高校学生及职业受试者比例较高,其时间充裕且对补偿金有一定需求。一般来说,高校学生文化素质较高,健康状况较好,依从性也较好。而职业受试者社会背景复杂,文化程度普遍不高,虽健康状况良好,对临床试验流程十分熟悉,但是否频繁参加试验也难以发现和控制,目前职业受试者两级分化,一部分注重自身健康且依从性较好,一部分会对某些事物有所隐瞒,故研究者需要分辨出依从性较好的职业受试者,发挥其组织带头作用,对依从性较差的职业受试者格外注意,必要时列入“黑名单”,以免发生不必要的纠纷,从而保证受试者依从性。

4.3 研究人员因素风险应对与控制措施

4.3.1 专人负责受试者依从性管理工作,监管到位

受试者是被动承担研究的载体,建议在体检、受试者物品检查、给药、用餐、饮水、活动、休息、样本采集、监护、随访等环节设立专人指导、帮助并监督受试者,保证受试者在研究人员的监管下有好的依从性。筛选期由专人指引受试者完成问询或检查并在体检卡上勾选确认,出口处专人负责核对,避免遗漏某项检查;每周期入住日受试者更换统一住院服,研究人员应认真检查受试者随身携带的物品,受试者个人物品存放于带锁储物

箱中,重点检查受试者携带进病房的器具,排除一切能够存放违禁物品的可能性;给药、用餐、饮水、活动等环节由研究人员监督并记录,切忌相关研究人员以个人观点言语诱导受试者,如反复强调药物不良反应、餐食口味不佳等;生物样本采集环节,研究护士需仔细核对医嘱、采血管标签与受试者身份信息的一致性,选择合适的静脉埋入留置针或一次性静脉穿刺,在适宜的时间进行样本采集(如采血点前5~15 s)^[8],嘱受试者埋入留置针的手臂适当但不可剧烈活动且注重保暖,避免采血困难或超窗,从而提高采血依从性。

4.3.2 丰富研究人员的临床试验经验,培养其管理、沟通及协调能力

经验丰富的研究人员更加熟悉临床试验,可以迅速投入试验中,能结合丰富经验管理受试者,处理某些突发事件。建议鼓励医疗机构的医务人员积极参与临床试验,扩大临床团队,由有经验者带教无经验者,组织研究团队定期参加培训充实自己,交流经验。另外,培养研究人员管理、沟通及协调能力,不仅能调动研究团队内部的工作积极性,还能对受试者起到调动和激励作用,从而提高受试者依从性。

4.3.3 给予受试者关怀,建立良好的关系

临床试验中,研究人员应关注受试者心理活动及健康状况,给予受试者足够的尊重和关心,一切以保障受试者的生命健康为前提,多与受试者沟通交流,进行互动,做到平易近人,多站在受试者的角度想问题,建立相互理解、相关信任的关系,对于首次参加试验或畏惧采血的受试者要多开导多鼓励,缓解其紧张不安的情绪,用温暖拉近彼此的距离,受试者的依从性将会有所提高。

4.3.4 重视受试者教育,方式多样化

受试者教育包括入院宣教及出院、清洗期注意事项讲解,宣教讲解过程确保每一位受试者在场,讲解过程详细且耐心。住院当天进行入院宣教,让受试者充分了解入院期间的各项规定和要求,保证其住院依从性。密集采血后,受试者经研究者允许可暂时离开研究中心,受试者要历经单针随访及清洗期的过程,这期间受试者能否按照试验要求进行饮食、运动等存在一定风险,故研究人员需在受试者离开前一晚进行出院及清洗期注意事项的讲解,具体包括离院期间清淡饮食,禁止吸烟饮

酒、禁止剧烈运动、禁止食用试验禁止的食物和饮品、禁止合并用药等,末次访视前不要进食含较高嘌呤的食物,注意个人卫生等。通过教育的方式让受试者明确离院禁忌,加强清洗期受试者的自我管理,进而提高其离院依从性。教育方式可采取集体教育、分小组探讨、问答方式、个别指导等多样化的形式。

4.3.5 加强对研究人员的培训及考核

加入 I 期临床试验中心的每位研究人员需认真学习相关法规及与其职责相关的SOP并进行考核,考核通过者方可成为研究团队的一员。研究室负责人可定期组织研究团队温习及更新对上述文件的学习,让研究人员具有强烈的GCP意识,统一工作标准。每项试验开展前,申办者或CRO公司对研究人员进行方案培训,培训不得流于形式,且全员参加,认真对待,不遗漏方案的任何细节,建议研究人员随身携带方案小册子,加深对方案的理解及执行准确性。研究人员在熟知法规、方案及相关SOP的前提下,方可保证受试者依从性管理工作的准确性、规范性。

4.4 药物临床试验机构因素风险应对与控制措施

4.4.1 考量所选药物临床试验机构的地理位置

药品生产企业尽量选择所处位置交通便利的临床试验机构,所处位置交通便利的临床试验机构方便受试者回院随访,对于依从性有所保障。而对于位置偏远或交通不便的临床试验机构,申办者可适当增加交通或住宿补贴,必要时为其安排住所以保证按时随访,避免出现超窗或脱落的现象,以提高受试者依从性。

4.4.2 加强临床试验机构制度与规程建设

在知情同意书中明确补偿金额根据随访情况按比例分发,且保证受试者知悉。试验前需与受试者确认补偿金的发放形式是否可行,以避免在发放补偿金时出现差错或纠纷。研究团队应结合GCP及临床试验经验制定并完善受试者管理制度及SOP,为受试者依从性管理提供标准和详细的书面规程,做到有据可依,有规可循。制定合理的试验排期及试验计划,同时开展多项试验时尽可能错开随访时间,尽量不要让受试者花费过多的时间等待,影响其耐心和时间。清洗期尽量避免排期到节假日,节假日期间受试者饮食作息等不可控的因素较多,对依从性造成影响。另外,制定合理的试验计划,包

括充足的研究人员、合理的分工授权、可行的计划时间、完善齐全的试验相关表格等,使得试验进行得井井有条,避免发生混乱,进而保证受试者依从性。

4.4.3 加强临床试验机构软硬件建设

完善急救设施设备与应急状况,为受试者依从性提供安全的保障;选择受试者资源丰富且质量较高的专业的招募公司并形成良好的合作关系,招募公司人员可在筛选及随访环节协同研究人员组织和提醒受试者,降低受试者不依从性,另外,机构由专人负责与招募公司联系及接洽,双方信息及时反馈,为筛选工作把关;注重病房功能分区建设的合理性、安全性及独立性,让受试者在接受监管的同时,能在一个舒适、安全且具有隐私的环境中度过;构建全国统一的受试者数据库联网系统,排除受试者跨机构或跨省频繁参加试验的情况,以便于在试验初期筛选依从性良好的受试者;供应卫生、搭配合理且口味佳的标准餐和高脂高热餐,提高受试者进餐依从性;加强门禁、中央监控系统的配置和维护,防止人员随意出入、物品藏匿及受试者行为活动的不依从;配备必要的基础生活设施和娱乐设施,满足受试者的日常生活及社交娱乐的需要,进而提高依从性。

参考文献:

- [1] 耿燕. I 期药物临床试验中研究护士在受试者护理管理中的作用[J]. 护理研究, 2012, 10(26): 2847-2848.
- [2] 谢小华, 李锐涛, 李明. 护理干预对小儿哮喘雾化的疗效及依从性的影响[J]. 医学信息, 2015, 28(4): 213-214.
- [3] 王周伟. 风险管理[M]. 北京: 机械工业出版社, 2012: 3.
- [4] 傅磊. 论金融信托业的风险管理[J]. 云南金融, 1998, (6): 42-47.
- [5] 孙瑞杰. 风险管理在急诊护理管理中的应用[J]. 中国实用护理杂志, 2010, 26(30): 76-77.
- [6] 任佳伟, 张若明, 张象麟. 药物临床试验机构备案制对药物 I 期临床试验质量影响的风险管理研究[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(3): 319-324.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 2016年第61号 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告[EB/OL]. (2016-03-18) [2018-06-10]. <http://www.Sda.gov.cn/WS01/CL0087/147583.html>.

- [8] 张正付, 沈玉红, 李正奇. 我国药物I期临床试验受试者招募及管理存在的问题[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(5): 481-484.
- [9] 李正奇, 赵俊. 生物等效性试验实用指南[M]. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2018: 62.
- [10] 孙宏才, 田平, 王莲芬. 网络层次分析法与决策科学[M]. 北京: 国防工业出版社, 2011.
- [11] 刘晶晶, 武志昂. 建立我国药品专利链接制度的专家调查研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(11): 1206-1211.
- [12] 曹彦硕, 陈学愚. 人体生物等效性研究中受试者的选择和安全性考虑[J]. 药学进展, 2018, 42(9): 668-674.
- [13] 刘璨, 魏静. 长消除半衰期药物的生物等效性研究现状[J]. 天津医科大学学报, 2012, 18(3): 395-398.
- [14] Jaki T, Wolfsegger M J, Lawo J P. Establishing Bioequivalence Incomplete and Incomplete Data Designs Using AUCs[J]. J Biopharmaceutical Statistics, 2010, 20(4): 803.
- [15] Challa B R, Boddu SHS, Awen B Z, et al. Development and Validation of a Sensitive Bioanalytical Method for the Quantitative Estimation of Pantoprazole in Human Plasma Samples by LC-MS/MS: Application to Bioequivalence Study[J]. J Chromatogr B, 2010, 878(19): 1499.

(收稿日期 2019年3月28日 编辑 王雅雯)