

新型冠状病毒影响下对药物I期临床试验受试者管理的思考

赵彤芳, 元唯安, 朱蕾蕾*, 叶宇婕

上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203

摘要: 2019年末至今新型冠状病毒肺炎疫情在全球蔓延, 造成严重的经济冲击和社会影响, 对药物临床试验的开展也带来诸多困难与挑战。基于药物I期临床试验受试人群和流程的特殊性, 引发了对在新型冠状病毒肺炎疫情影响下药物I期临床试验受试者管理的一些思考。提出从受试者招募、筛选、入住的不同阶段, 到受试者宣教、饮食管理及不良事件观察等多方面的应对策略, 旨在探讨如何在疫情防控常态化情况下, 更好地保护受试者安全与权益, 加强临床试验的风险控制, 确保试验的顺利完成。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; I期临床试验; 受试者; 管理

中图分类号: R926, R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 11-2345-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.034

Reflections on management of subjects in phase I clinical trials of drugs under influence of COVID-19

ZHAO Tongfang, YUAN Weian, ZHU Leilei, YE Yujie

Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Since the end of 2019, the spread of the corona virus disease 2019 (COVID-19) has caused serious economic shocks and social impacts. The development of clinical trials of drugs has also brought many difficulties and challenges. Based on the particularity of the population and process of the Phase I clinical trials of the drug, it caused us to think about the management of the subjects in the Phase I clinical trials under the influence of the COVID-19. It proposes various strategies from the different stages of subject recruitment, screening, and admission, to subject education, diet management, and observation of adverse events. It aims to discuss how to protect the safety and rights of subjects better under the normalization of epidemic prevention and control, strengthen the risk control of clinical trials, and ensure the successful completion of trials.

Key words: COVID-19; phase I clinical trials; subjects; management

2019年末至今,新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)疫情在世界范围内持续蔓延。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)总干事指出尽管许多国家抗疫已取得一些进展,但全球层面疫情仍在加速蔓延,还远未结束,未来几个月所有国家都将面临如何与病毒共存的新常态,需要做好长期应对的准备^[1]。COVID-19疫情对人类社会的冲击是全方位的,对药物临床试验的开展也带来诸多困难与挑战。药物I期临床试验通常是受试者进行集中筛选、给药、血样采集等操作,

受试者也主要为流动量相对较大的健康志愿者,所以疫情期间大部分I期临床试验都处于暂停状态。

为尽量降低疫情对于临床试验的影响,各大临床研究机构陆续发布重大突发公共卫生事件一级响应下的临床试验工作指导^[2]。2020年4月30日国家药品监督管理局药品审评中心发布了《新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(征求意见稿)》(以下简称“指导原则”)^[3],指导特殊时期临床试验的相关工作。随着国内疫情的控制,社会各行各业的复工复产正在有序进行中,药物I期临床试

收稿日期: 2020-06-04

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09304002);上海市中医药专门人才计划项目(ZY3-RCPY-3-1059)

第一作者: 赵彤芳(1968—),女,本科,主管护师,研究方向为药物I期临床研究与护理管理。Tel: (021)20256053

E-mail: tongtong1968@163.com

*通信作者: 朱蕾蕾,医学博士、副主任医师,研究方向为药物I期临床研究。E-mail: zhuleilei1981@163.com

验也在各临床研究机构中逐步恢复。基于“指导原则”中强调疫情期间参加临床试验的所有人员应按照国家公布的COVID-19疫情防控工作要求制定个人防护措施,特别是应加强受试者个人防护管理,切实保护受试者的要求,结合药物I期临床试验受试人群和流程的特殊性,引发了笔者对于在COVID-19疫情影响下药物I期临床试验中的受试者管理一些思考,旨在保护受试者安全与权益,加强临床试验的风险控制,从而确保试验顺利完成。

1 受试者的招募

药物I期临床试验的受试者大部分是健康志愿者,受试者招募管理已成为I期临床试验开展中不可或缺的环节之一^[4],张贴招募广告等传统形式已逐步被互联网信息技术所取代。目前越来越多的研究中心及申办方或合同研究组织(contract research organization, CRO)都会选择与第三方招募公司合作,完成受试者的招募任务^[5]。通过建立招募管理系统形成受试者数据库,对受试者这一特殊群体在信息平台上做到统一高效的管理模式,确保数据资料的真实性和有效性。在2020年新版的《药物临床试验质量管理规范》(GCP)^[6]中已经有明确规定,招募受试者方式和信息必须经过伦理委员会审查批准的,在没有得到伦理委员会批准的情况下进行的各种受试者招募活动都是违规的。

受COVID-19疫情影响,在招募过程中就有必要询问受试者的居住史与旅行史,特别是疫情高发区域的旅居史,以及是否与有确诊或疑似感染人群的接触史等,加强对受试者流行病学史的关注。“指导原则”也指出了申请人应严格评估启动新临床试验或招募新受试者的可行性,需重点关注对受试者安全的影响。

2 受试者的筛选

既往I期临床试验往往采用集中筛选的方式,现为减少人流密度,分批错峰筛选可作为开展I期临床研究受试者筛选的策略之一。

2.1 分时、分批筛选

严格落实管控要求,安排受试者分时段、分批次进入研究中心,控制好每个时段的人流量。在各个检查区域做好地面标识线,督促每位受试者相互之间保持1 m以上的间隔距离,避免人群聚集,并且全程佩戴口罩。人与人之间保持一定的社交距离将成为常态化的管理要素。

2.2 流行病学史采集

可在I期临床研究中心较为宽敞的楼道大厅区

域,安排工作人员对报名参加试验的志愿者先进行体温测量、协助填写流行病学调查资料及检查个人电子健康码等,确保每位报名参与试验的受试者均应符合疫情防控的相关要求。例如本中心对于中、高风险区域来沪人员,必须隔离14 d后方可参与筛选。

2.3 知情同意

获取受试者知情同意过程中,对于受试者提出的和试验相关的问题,要积极运用通俗易懂的语言进行讲解,保证受试者在充分知情、自愿的前提下参加试验;同时还应仔细询问受试者的健康信息、流行病学信息等,确保每位受试者都能充分理解防控工作的必要性,从而减少入选后成为潜在感染传播者的可能性。

2.4 筛选体检

筛选过程中,一般需要对受试者进行必要的体格检查、实验室检查、心电图及B超、胸部CT等研究方案规定的一些辅助检查项目。严格执行无菌操作和消毒隔离措施,工作人员加强手卫生,尽量使用一次性医疗用品,落实一人一用一消毒原则,预防交叉感染的发生;如须在医院门诊部完成的B超、胸部CT等辅助检查项目,可安排工作人员陪同集中前往,避免受试者过多游走于医院内其他公共区域,增加感染的风险。

2.5 抗体、核酸检测

由于药物I期临床试验基本都需要受试者住院完成,根据COVID-19疫情防控规定及研究中心所在医院对住院患者的相关要求,对受试者进行新型冠状病毒抗体测定、新型冠状病毒核酸检测等筛查工作。由于疫情防控的要求,与受试者相关的处理措施和安排变化都需和受试者做好充分沟通,使其知情,并且此期间如产生方案偏离或违背,均需按照正常流程上报伦理委员会,做好完整记录和说明,避免特殊时期可能出现的记录信息缺失等数据质量问题^[7]。根据“指导原则”相关规定,除非申办方需将收集的检测数据作为新的研究目标,则无需作为方案修改进行报告,但应做好相关记录。

3 受试者的入住

按医院要求I期病房内应配备有一级、二级防护用品的应急箱,以便在出现疑似和确诊病例时及时采取防护措施。

3.1 严格落实标准预防

标准预防是医院防止传染性疾病感染和扩散有效而重要的措施。临床试验全过程,所有试验参

与人员(包括医护人员、研究协调员、监查员及受试者)均应严格落实标准预防^[8],做好个人防护,正确进行手卫生。根据预期可能的暴露情况正确合理选择使用防护用品,如戴好口罩、帽子、手套及防护服、护目镜等安全措施,从而预防院内感染的发生。

3.2 严格执行消毒隔离措施

(1)进入I期病房的所有工作人员及受试者均应佩戴医用外科口罩,正确进行手卫生。(2)病房每天上下午各开窗通风换气1次;病区内所有地面、物体表面用500 mg/L含氯消毒液擦拭;床、床头柜用一次性医用消毒湿巾擦拭,每天2次,严格遵循“一物一巾”原则。(3)研究人员在接触受试者时,应戴清洁手套;不同的受试者之间、操作完成后应及时进行手卫生;当手套破损时或接触污染物品后立即更换手套。(4)严格执行一次性医疗器材一次性使用,不得重复使用。

3.3 合理调整病房布局

受试者留观病房根据现有的床位分布情况有条件的話尽可能安排单人单间,每间病房最多2~3人,床位间距控制在1 m以上,同时嘱咐受试者与同住者不要近距离接触和交流,相互之间注意保持一定的社交距离。

3.4 规避人流聚集

药物I期临床试验一般是以批量(单次试验20~40人)集中统一给药、样本采集、生命体征观察等,且大量的工作如采血点都是在较为密集的时间段完成。试验密集采血期间可安排受试者在较为宽敞的大厅集中管理,打开门窗保持空气流通,座位之间保持一定距离,条件允许的话也可以隔位入座。如研究中心场地有限,建议可在不影响方案设计与试验结果的前提下与申办方协商分批完成。

3.5 清洗期管理

生物等效性试验会根据试验药物的半衰期设计有不同时长的清洗期。如两周期试验之间的清洗期较短时,为避免受试者往返医院,有些受试者可能还将往返于外省市,增加感染概率,可以酌情考虑将受试者继续留院,如需离开医院者,建议受试者尽可能不要离开本市,避免前往人群聚集地,降低感染的风险。必要时在受试者再次入住前再次进行新冠病毒核酸检测。

4 受试者的宣教

I期临床试验的受试对象主要为健康志愿者,作为健康受试者,并不能通过使用试验药物而直接获益。虽然目前COVID-19疫情得到了有效的控制,

医院也已恢复了正常的诊疗工作,但受试者可能会觉得相对而言医院里的各种病原体较多,存在着恐惧心理^[9]。因此,在做好临床试验解释工作的同时,可以明确告知作为I期病房是相对独立的病区,与其他临床病区是分开空间,以减少受试者的顾虑。在整个临床试验过程中,做好受试者心态管理,加强与受试者的沟通与交流,主动询问受试者的反应,多关心受试者,及时疏导与排解受试者的各种疑虑,要让受试者保持乐观良好的心态和积极认真的态度配合顺利完成试验。

5 受试者的饮食管理

试验期间,受试者的饮食由病房统一供应和管理,根据方案要求在规定的時間统一用餐,严格禁止一切外带的任何食物,专人负责,正确记录进食的时间、进食量及剩余量,以免干扰试验的结果。合理的膳食是机体保持良好免疫力的物质基础,受试者标准餐由医院营养师根据试验药物特性及具体方案设计要求针对性的制定食谱,清淡饮食,荤素搭配合理,保证受试者入住期间的膳食结构既能符合试验要求,又能得到均衡的营养配比。使用一次性的餐具,督促受试者就餐前用洗手液、流动水充分清洗双手,用餐时一人一桌,同一方向就坐,避免讲话,减少交流,防止飞沫传播。

6 不良事件的观察

受试者用药后可能会出现不良反应、不良事件或严重不良事件,这些都是评价药物安全性的重要指标。试验过程中应密切关注受试者的身体情况,发现异常及时汇报研究者,如有需要配合做好相应处理,最大程度保障受试者的安全。试验期间如发现受试者有体温升高、咳嗽等现象,且与已知研究药物的不良反应不相关或难以解释时,应立即启动医院规定的“新型冠状病毒肺炎防控应急预案”,在排除新冠病毒感染前,将其安排在单间病房产予以隔离观察,避免与其他受试者接触,工作人员做好个人防护,同时加强对其他受试者的观察。

7 结语

全球COVID-19疫情依然在加速蔓延,2020年6月11日北京发生的“新发地”市场聚集性疫情,都提醒COVID-19病毒疫情防控工作依然严峻和艰难。目前开展临床试验仍需要做好各项防范措施,任何违反规范的操作行为都有可能导致严重的后果。由于I期临床试验感染防控工作情况特殊,需要对I期病房工作进行进一步的风险测评^[10],对受试者的安全管理上进一步加强,保证临床试验工作在疫

情期间的有序、安全的开展。本文结合本中心的实际情况,探讨疫情影响下药物I期临床试验受试者管理对策,相信随着疫情防控常态化之下I期临床试验的不断开展,还将进一步得到完善。

参考文献

- [1] 世界卫生组织. 世卫组织总干事 2020 年 6 月 29 日在 COVID-19 疫情媒体通报会上的讲话 [OL]. (2020-06-29) [2020-07-06]. <https://www.who.int/zh/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---29-june-2020>.
- [2] 刘小保, 高素彬, 衡建福, 等. 新冠肺炎疫情下抗肿瘤药物临床试验现状与紧急应对策略 [J]. 肿瘤药学, 2020, 10(S1): 2-10.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 新冠肺炎疫情期间药物临床试验管理指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2020-04-30) [2020-05-19]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=f5a5f150d48affd4>.
- [4] 赵俊鹏, 陈雪松, 常天瀛, 等. I期临床试验受试者招募管理系统的创建与实践 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(32): 7-8.
- [5] 王霞. 受试者招募业务在目前国内临床试验研发市场的整体情况分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(99): 7-8.
- [6] 国家药品监督管理局. 国家卫生健康委员会 (2020 年第 57 号公告. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2020-04-26) [2020-05-18]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/376852.html>.
- [7] 房虹, 樊琦, 王海学, 等. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)重大突发公共卫生事件下肿瘤临床试验应对措施及其影响的分析 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(6): 1008-1014.
- [8] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于完善发热门诊和医疗机构感染防控工作的通知 [EB/OL]. (2020-06-30) [2020-07-06]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3573d/202006/4e456696ceef482996a5bd2c3fb4c3db.shtml>.
- [9] 张冬林, 杨婧雯, 陈倩, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间开展健康受试者 I 期临床试验的思考 [J/OL]. 医药导报. (2020-05-08) [2020-05-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200508.1402.002.html>.
- [10] 朱昶宇, 邹静, 唐梅, 等. 新型冠状病毒感染肺炎疫情下临床试验I期病房的感染风险防控 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(8): 1013-1015.

(上接第2274页)

反应,积极促进患者预后。治疗后,观察组患者各项肺功能指标明显优于对照组,由此提示联合用药更有助于改善患者的肺功能。

综上所述,多索茶碱联合氨溴索治疗小儿哮喘可获取显著的治疗效果,可有效改善患者T淋巴细胞亚群水平,改善肺功能,具有重要的临床价值。

参考文献

- [1] 张丽英, 杨振霞. 小儿哮喘病的治疗及护理 [J]. 中国社区医师, 2005, 7(20): 53-54.
- [2] 张利. 盐酸氨溴索联合多索茶碱治疗支气管哮喘的疗效观察 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(18): 3514.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版) [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [4] 汪婷. 空气污染相关呼吸道疾病的表观遗传学研究 [J]. 卫生研究, 2016, 45(2): 341-344.
- [5] 陈育智. 中国儿童哮喘防治近况 [J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(2): 81-82.
- [6] 刘友红, 焦贝蓓. 氨溴索联合甲泼尼龙治疗儿童哮喘急性发作的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(1): 115-119.
- [7] 王文勇, 刘福春, 王景坤. 治疗哮喘新药多索茶碱 [J]. 黑龙江医药, 2001, 14(5): 379-380.
- [8] 陈阵, 王恩洁, 管敏昌. 哮喘患儿外周血淋巴细胞亚群和CD4+T细胞亚群的变化情况 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(5): 811-813.