

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.18.001

标准化全流程管理在高变异药物生物等效性评价中的应用研究*

杨辉¹, 周远大¹, 李娟¹, 陶艺²

(1. 重庆医科大学附属第一医院药学部, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院 I 期临床试验病房, 重庆 400016)

摘要:目的 探讨标准化全流程管理在高变异药物生物等效性评价中的应用价值。方法 试验分为研究组与对照组, 对照组受试者给予常规病房管理, 研究组受试者予标准化全流程管理, 计算受试者依从率、方案偏离率、受试者满意度、不良事件发生率。结果 研究组方案偏离率为 50.00%, 受试者满意度为 96.88%, 不良事件发生率为 18.75%, 明显优于对照组的 75.00%, 75.00%, 43.75% ($P < 0.05$); 两组受试者依从率相当 ($P > 0.05$)。结论 在高变异药物生物等效性评价中施行标准化全流程管理, 可优化 I 期临床试验病房管理流程, 提高生物等效性试验的质量, 保护受试者权益。

关键词:生物等效性评价; 高变异药物; I 期临床试验; 病房管理; 标准化全流程管理

中图分类号: R95

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)18-0001-04

Application of Standardized Whole Process Management in Bioequivalence Evaluation of Highly Variable Drugs

YANG Hui¹, ZHOU Yuanda¹, LI Juan¹, TAO Yi²

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016; 2. Phase I Clinical Trial Ward, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016)

Abstract: Objective To explore the application value of standardized whole process management in bioequivalence evaluation of highly variable drugs. **Methods** Subjects were divided into a study group and a control group. Both groups were given routine ward management. The study group was given standardized whole process management based on the bioequivalence evaluation of highly variable drugs, and the trial compliance rate, protocol deviation rate, and subject satisfaction, incidence of adverse events were calculated. **Results** The deviation rate of the study group was 50.00%, the subject satisfaction rate was 96.88%, and the incidence of adverse events was 18.75%, which were all significantly better than 75.00%, 75.00%, 43.75% of the control group ($P < 0.05$); the compliance rate of the two groups was equivalent ($P > 0.05$). **Conclusion** Standardized whole process management applied in the bioequivalence evaluation of highly variable drugs can optimize the management process, improve the quality of bioequivalence test and protect the rights and interests of subjects in phase I clinical trial ward.

Key words: bioequivalence evaluation; highly variable drug; phase I clinical trial; ward management; standardized whole process management

高变异药物(HVD)定义为有一个或多个生物等效性(BE)测量指标、变异系数百分比($CV_w\%$)不低于30%的药物^[1-2]。BE主要测量指标包括药时曲线下面积(AUC)和峰浓度(C_{max})。一项对美国食品和药物管理局(FDA)2003年至2005年审评的部分仿制药的调查显示,在美国上市许可申请中被评定的仿制药中约20%为HVD^[1]。

国家相关法规规定,化学药物制剂的BE评价常采用平均生物等效性(ABE)法,等效标准为2种药品的AUC和 C_{max} 几何均数比(GMR)的90%置信区间(CI)必须落入80%~125%的BE限度范围内^[3]。对HVD的BE评价,常面临受试者数量增加、受试者需服用参比制剂或受试制剂多次、试验周期长、不可控因素较多、依从性执行困难等风险^[4-5]。HVD的BE试验设计类型包括

非重复交叉和重复交叉。非重复交叉设计即标准的 2×2 (2序列、2周期,以下类推)交叉试验设计,重复交叉设计分为 3×3 部分重复和 2×4 完全重复。

为提高HVD的BE评价成功率,必须重视I期临床试验病房管理,包括受试者招募、知情同意、筛选、入住、饮食、用药、观察及采血、出组等环节。本研究中将标准化全流程管理用于HVD的BE评价中,以期制订出标准化的I期临床试验病房管理流程,提高HVD的BE评价质量,并为其提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

医院于2017年6月完成I期临床试验病房建设工作。病房现有2层楼,总面积1 000 m²,共14个病房,43张床位,其中抢救床位2张,硬件条件能满足I期临

*基金项目:重庆市技术创新与应用示范(社会民生类)一般项目[cstc2018jscx-msybX0035];重庆市科卫联合医学科研项目[2018MSXM055]。

第一作者:杨辉,男,博士研究生,副主任药师,硕士研究生导师,研究方向为新药临床评价,(电话)023-89012224(电子信箱)herbalist005@126.com。

床试验要求。病房现有 15 名专职人员,其中专职研究医师 2 名,专职研究护士 6 名,样本管理员 2 名,资料管理员 1 名,质保人员 4 名。病房工作人员结构合理、经验丰富,且均持有国家药物临床试验质量管理规范(GCP)培训证书。

本研究中,按管理方法的不同分为对照组和研究组,两组均包括福多司坦片的空腹及餐后状态的受试者各 32 名。

1.2 方法

对照组给予常规病房管理^[6],流程为:试验前准备→招募→筛选入组→受试者观察→出组→试验项目结束→原始资料整理。研究人员仅参与临床试验各流程的具体工作,无标准化流程,相互无配合,未全员参与质量控制,未实现实时质量监控。管理内容包括软件部分和硬件部分。软件部分:相关制度、标准操作规程(SOP)及应急预案的建立、修订、培训。硬件部分:1)病房硬件,如抢救室的设置,抢救药物、器材,采血相应设备器材的准备;2)人员,如受试者和研究人员的管理等;3)物,如试验药物及标本的管理。

研究组给予标准化全流程管理,管理重点是实施标准化流程、全员参与质控。研究者包括主要研究者(PI)、助理研究者(SUBI),联合其他参加人员(如护士、技师、药师、档案员、统计人员等)共同组成质量监督小组,参与 I 期临床试验的软、硬件和人、物的各部分管理。如制度/标准操作规程、人员职责、应急预案的制订,并在试验中不断完善更新;制订出标准化的流程步骤,避免试验过程中的偏倚;标准化全流程管理实施质量控制,发现问题及时反馈、处理、分析、讨论、总结。根据试验中的关键风险点,制订出相应措施,促进项目的持续改进。标准化全流程管理见图 1。关键风险点制订及规范化标准化管理方法如下。

1)制订关键风险点^[7-9]。经过文献查阅、专家讨论后制订包括受试者管理、试验药物管理、生物样本管理、试验记录、安全性报告管理、质量保证等六大方面,共 26 个要点,75 个危险因素。详见表 1。

2)提高研究者的风险意识,实现标准化的全过程管理。针对前述关键风险点,组织研究者认真学习领会,做到风险提前识别、事前防范,增强研究人员的责任感和应对突发事件的能力,把受试者安全和临床试验质量作为管理的重点,并定期组织应急预案演练,及时发现受试者可能发生的风险事件,及时处理,使不良事件(AE)发生率降至最低。

3)针对关键风险点,制订质量控制计划和绩效考核体系。通过制订质量控制计划和标准,提高研究者的质量控制意识,明确研究者的职责和分工,落实到

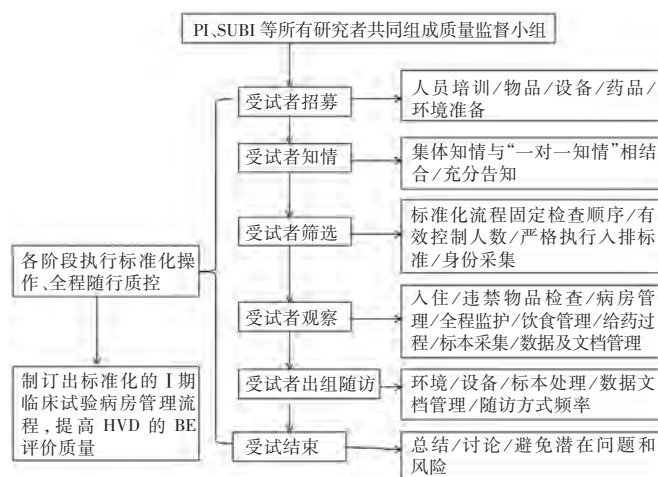


图 1 HVD 的 BE 评价标准化全流程管理流程

人,建立绩效考核和奖惩制度,及时将临床试验各环节的质量控制问题反馈给质监组长,纳入小组成员分析的绩效考核和讨论得分,制订对策,并继续注重质量控制效果。

4)加强对关键风险点的学习培训。为了增强研究者的风险意识,提高研究者的应急能力,应完善制度、SOP 和应急预案,并不断组织学习和培训。特别应明确研究者的岗位职责,制订受试者风险评估制度,完善对安全性事件的报告制度,定期加强对研究者应急预案的培训,以增强其风险意识和应急能力。

5)注重研究者的优化配置。合理安排人员比例,加强队伍建设,建立人才培养体系,标准化全流程管理,确保临床试验各方面的质量,保障权利及受试者的利益和安全。

6)加强受试者的健康教育和心理护理。按相关法律法规要求,规范知情同意流程,以“集体知情”与“一对一知情”相结合的方式,详细、耐心地回答受试者的问题;加强沟通与联系,建立研究者与受试者的互信与合作,消除受试者的恐惧心理,提高其依从性。

7)信息系统的应用。使用全国统一的临床研究受试者数据库系统筛选受试者,提高受试者筛选成功率和 I 期临床试验病房的管理效率。利用医院信息系统建立受试者全程零收费的管理流程。

1.3 观察指标

受试者依从率:在新药临床试验中,依从性是指受试者按试验方案规定的剂量和疗程服用试验药品的程度及随访、复诊、复查的意愿^[10]。本次评价中包括受试者作息、饮食、服药、随访等方面的依从率。

方案偏离率:分别统计两组试验方案偏离的总例数,计算偏离率。方案偏离包括血样采集时间超时间窗,晚餐时间未在给药后的规定时间,生物样本未在规定时间内离心分离,原始病历书写错误等^[11]。

表1 I期临床试验的关键风险点

方面	要点	危险因素	方面	要点	危险因素
受试者管理	招募	受试者招募困难	试验记录	填写	未按要求的条件进行处理 缺少相关记录或记录错误 向外转运过程中丢失 缺少相关记录或记录错误 储存过程中丢失或损坏 未按要求的条件储存、转运
	知情同意	不充分 签署不规范 过程缺少相关记录或记录错误 未在独立场所进行		录入	不及时 不准确 不真实 不完整 填写人员未授权 CRF/eCRF与试验记录不一致 CRF/eCRF录入不及时 CRF/eCRF录入人员未授权 CRF字迹不清晰 CRF/eCRF修改不规范
	筛选与入组	纳入不符合纳入排除标准的受试者 受试者不符合要求入组 缺少相关记录或记录错误 筛选项目遗漏和操作不规范		归档	错误 不及时不完整
	给药与监护	受试者未按照试验方案要求进行给药、饮水、 饮食和生物样本采集等相关活动 未及时监护受试者生命体征 缺少相关记录或记录错误		保存	丢失或损坏
	出组与随访	失访 未按要求随访 出组时未达试验方案要求		不良事件处理	未及时处理或处理不当或未持续追踪 受试者未及时调整或终止试验
	试验药物管理	接收		不良事件记录	药物相关性、严重程度判断不准确 缺少相关记录或记录错误
		储存		合并用药处理	处理不当 未及时处理 未持续追踪
		准备、使用与回收		合并用药记录	缺少相关记录或记录错误
				安全性信息报告	未按要求上报 严重不良事件未在规定时间内上报至相关单位、 报告不准确或故意瞒报
	生物样本管理	采集		质量保证	研究者监督 机构质控 监查 申办方质控 外部稽查 伦理委员会追踪审查
		接收与处理			研究者未能发现和解决问题 机构质控人员未能发现和解决问题 监查员未能发现和解决问题 申办方/质控人员未能发现和解决问题 生物样本处理不及时或超时间窗 伦理委员会未能发现和解决问题

注:CRF为病例报告表,eCRF为电子病例报告表。

受试者满意度:采用医院自制问卷调查表向两组受试者发放满意度调查表,问卷共设隐私保护、医疗处理、医疗操作、病房环境、餐饮情况、工作人员态度六大问题,每个问题分为非常满意、满意、基本满意、不满意、非常不满意5个等级,满意度=非常满意+满意。

AE发生率:统计管理前后受试者发生AE的总例数,并按等级分为轻、中、重度。计算AE发生率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计数资料以率

(%)表示,行 χ^2 检验;等级资料行Wilcoxon秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组各脱落2例。对照组受试者依从率为96.88%,略高于研究组的93.75%($P>0.05$)。对照组方案偏离率为75.00%,明显高于研究组的50.00%($P<0.05$)。对照组非常满意22例,满意2例,基本满意6例,不满意2例,非常不满意0例;研究组非常满意29例,满意2例,基本满意1例,不满意0例,非常不满意0例。研究

组受试者满意度明显高于对照组(96.88%比75.00%, $P < 0.05$)。对照组有8例受试者发生14例次AE,其中1例次为严重不良事件(SAE),1例次为中度AE;研究组有5例受试者发生6例次AE,其中1例次为中度AE;对照组AE发生率明显高于研究组(43.75%比18.75%, $P < 0.05$)。

3 讨论

本研究中高变异药物以福多司坦片BE试验为例,两组均涉及空腹及餐后状态的受试者,行随机、开放、单次给药,2序列、4周期、完全重复交叉设计,受试者需服用参比制剂或受试制剂多次,试验周期长、不可控因素较多。在已有福多司坦BE研究中, C_{max} 和AUC的个体变异度高(分别约为39.2%和35.3%),故本研究设置为完全重复试验。如预期几何平均值比(θ)值为0.90~1.11,把握度为80%,个体变异度为39%,估算出28例可满足本次BE评估,考虑脱落可能,故纳入32例受试者。

有研究认为,I期临床试验病房护士参与质量管理可减少I期临床试验中护理差错和AE临床试验,提高受试者的依从性及护理质量^[12]。在I期临床试验病房管理中实施全过程质量控制后可明显提高受试者依从性及满意度、降低受试者AE发生率和护理差错发生率^[13-14]。本研究中也得到类似结果。

建立完善的质量控制体系及受试者保护体系,有利于提高BE临床试验质量和保护受试者权益^[15]。为提高HVD的BE评价成功率,必须重视I期临床试验病房管理,应对I期临床试验病房管理及试验药物管理的各个环节提出标准化BE研究管理要求,总结如下:1)提高研究者风险意识,做到标准化全流程管理;2)制订质量控制计划及绩效考核制度;3)制订I期临床试验的关键风险点;4)加强学习与培训;5)注意研究者资源优化配置,合理安排人员比例,加强团队建设;6)加强受试者健康教育及心理护理;7)加强信息系统的应用。

本研究中将标准化全流程的质量管理方法应用于HVD的BE评价管理中,通过提高研究人员的风险管理意识和质量控制意识,全面梳理了I期临床试验的关键风险点,降低了BE评价过程中的方案偏离率、受试者AE发生率,并提高了I期临床试验患者的满意度。与传统的I期临床试验病房管理相比,具有一定优势。本项目由于样本例数较少,应用标准化全流程的质量管理方法后,受试者依从率和脱落率与对照组比较无显著差异,需在后期更多的HVD的BE评价项目中加以验证。

综上所述,将标准化全流程的质量管理方法应用于I期临床试验病房HVD的BE评价管理中,可优化BE评价的管理流程,提高HVD的BE评价质量,并为其提供良好的模板。

参考文献:

- [1] DAVIT BM, CONNER DP, FABIAN - FRITSCH B, et al. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications[J]. AAPS J, 2008, 10(1):148 - 156.
- [2] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布生物等效性研究的统计学指导原则和高变异药物生物等效性研究技术指导原则的通告(2018年第103号)[EB/OL](2018-10-17) [2020-04-18]. <http://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20181029173101911.html>.
- [3] 施孝金.《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》解读[J]. 上海医药, 2016,37(7):16 - 17.
- [4] 苏晶,刘亚利.高变异药物生物等效性试验方案设计的探讨[J]. 中国新药杂志,2019,28(22):2693 - 2697.
- [5] 宋岩,张艳平.高变异药物生物等效性试验中质量控制与管理[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2019,33(6):449.
- [6] 米博,李艳芬,孙金霞,等. I期临床试验病房的管理及体会[J]. 天津中医药,2016,33(12):736 - 739.
- [7] 程晓华,张红,白薇,等. 浅析生物等效性试验风险管理策略[J]. 中国新药与临床杂志,2019,38(11):661 - 664.
- [8] 李江帆,李可欣,武志昂. 药物临床试验机构生物等效性试验实施阶段质量风险管理研究[J]. 中国新药杂志,2018,27(11):1277 - 1282.
- [9] 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.
- [10] 张营,石磊,江伟健,等. 临床试验中依从性的影响因素及其对策[J]. 中国药业,2012,21(2):13 - 14.
- [11] 阮姝楠,吴旭东. 医院生物等效性试验过程中方案偏离的分析与改进[J]. 安徽医药,2019,23(11):2316 - 2319.
- [12] TANG WM, SOONG CY, LIM WC. Patient satisfaction with nursing care: a descriptive study using interaction model of client health behavior[J]. International Journal of Nursing Science, 2013,3(2):51 - 56.
- [13] 李丹. 过程管理在I期药物临床试验病房管理中的应用[D]. 衡阳:南华大学,2014.
- [14] 郭彩会,王娜,宋浩静,等. 全过程质量控制在I期临床试验病房管理中的应用研究[J]. 护理管理杂志,2019,19(12):889 - 892.
- [15] 周运翔,田晓花,郝晓花,等. 药物生物等效性临床试验中不依从/违背方案特点分析及管理策略[J]. 中国新药杂志, 2020,29(8):858 - 863.

(收稿日期:2020-05-04)