



The Third Xiangya Hospital, Central South University

BE研究病房常见问题分享

阳国平

中南大学湘雅三医院临床药理中心

中南大学药物临床评价研究中心

湖南省药物制剂优化与早期临床评价工程中心

声 明

**本次演讲内容仅为个人理解与观点，
不代表任何机构，仅供参考**

主要内容

运用基本理论分析、处理试验中的问题

病房常见问题及处理对策



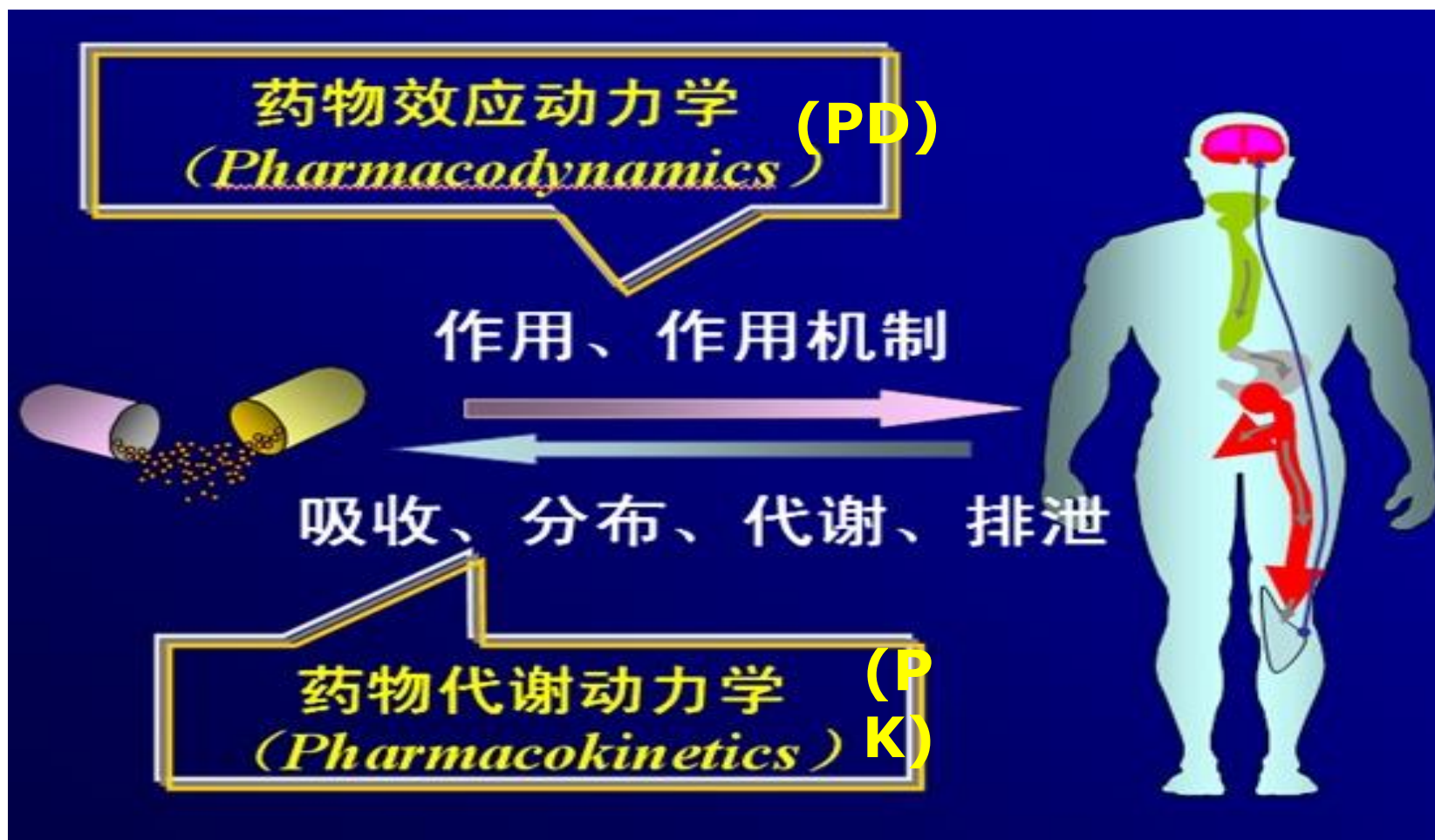
基本理论

□ GCP基本理论

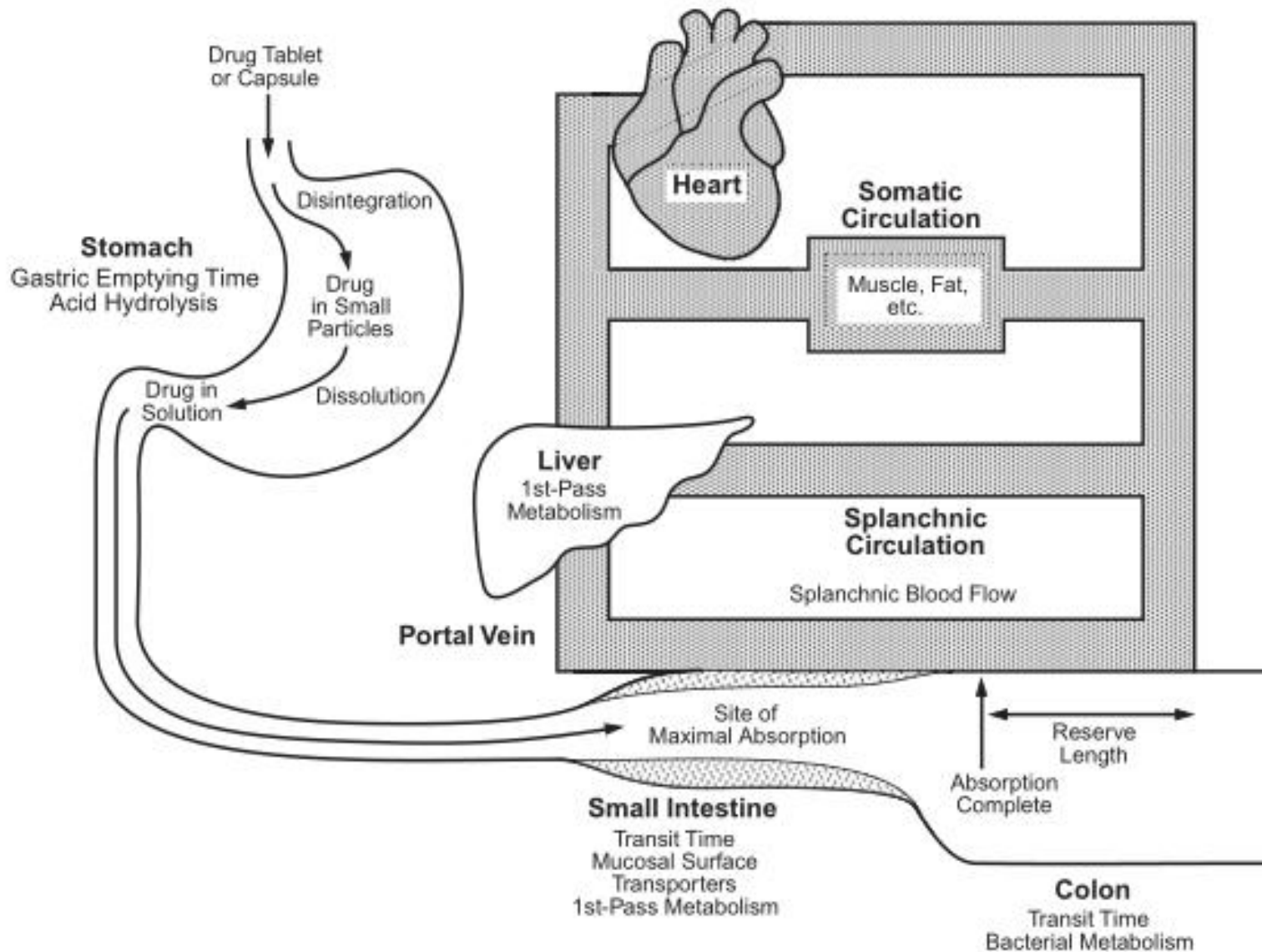
□ 临床药理学基本理论

□ 生物药剂学基本理论

药物效应基于物质基础：体内动态的物质基础，人群一致或桥接



体内外不一定相关



❖ 药片的分散，小颗粒药物，药物溶出，药物溶解，药物的酸解，药物在胃的吸收，胃的pH值，胃的排空，小肠，代谢酶，P糖蛋白

❖ 制剂的影响，自身周期间可能的差异，食物的影响，性别的影响，年龄的影响

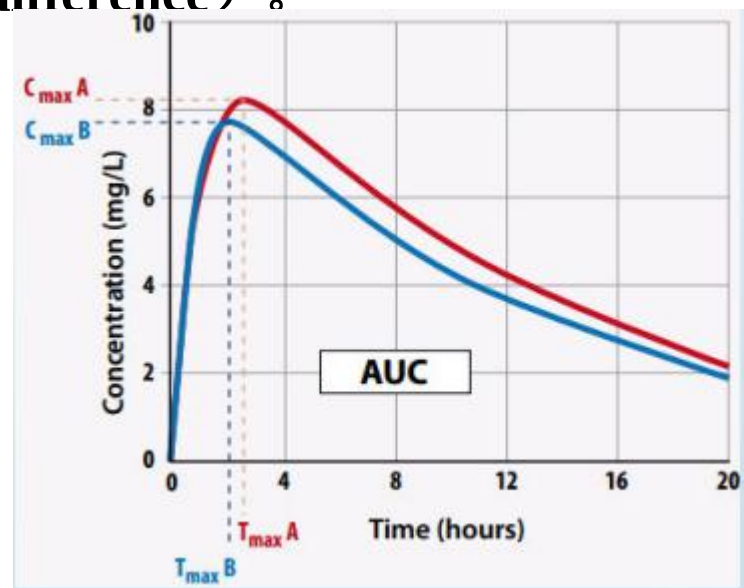
以药代动力学参数为终点评价指标的仿制药人体生物等效性

在相似实验条件下、单或多剂服用相同摩尔数的药品组份后受试制剂(T)的吸收速度($C_{\max}$, $t_{\max}$)和程度(AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-\tau}$)与参比制剂(R)相比没有显著差异 (no significant difference)。

主要适用范围为口服制剂

主要评价的药代参数：

1. 吸收速度 $C_{\max}$ ($T_{\max}$)
2. 吸收程度/ 总暴露量 AUC_{0-t} ,
 $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-\tau}$
3. 部分暴露量



主要内容

运用基本理论分析、处理试验中的问题

病房常见问题



病房常见问题类型

□ 方案违背:

- 研究者不依从
- 受试者不依从
- 突发情况

□ SOP违背

□ 非预期事件



应对问题的基本原则

- ❑ 尽量减少问题的发生
- ❑ 不掩盖问题
- ❑ 如实细致记录问题
- ❑ 评估问题对试验的影响，可以进行统计学处理
- ❑ 分析问题的原因，持续改正
- ❑ 保护受试者的正当权益



常见问题

- 受试者筛选
- 受试者给药
- 生物样本采集
- 不良事件
- 受试者管理
- 生物样本管理
- 试验用药品
- 仪器设备管理
- 其他



受试者筛选

- ❑ 如何避免受试者在筛选体检过程中弄虚作假？身份，标本，合并用药。
- ❑ 受试者检查结果轻微超标怎么办？是否可以豁免？
- ❑ 体检异常结果是否允许复查？如心电图，肝功能。
- ❑ 受试者筛选结果评判标准前后不一致。
- ❑ 发现了患者的隐私怎么办？如传染病。
- ❑ 受试者入组后，发现筛选期存在缺项、漏项、不合格项的情况怎么办。



受试者随访期一给药

- ❑ 如何让受试者随机给药？
- ❑ 如何保证受试者不给错药？
- ❑ 如何保证受试者完全服药？
- ❑ 如何记录服药时间？
- ❑ 药物掉到地上怎么办？
- ❑ 静脉注射给药时，出现液体外渗时如何处理？
- ❑ 给药时间超窗怎么办？

按方案在正确的时间，用正确的方法，
给正确的剂量，充分给药



受试者随访期一生物样本采集

- ❑ 采血不畅时，如何处理？
- ❑ 没在方案规定的时间点采血怎么办？
- ❑ 如何防止样本编号出错？
- ❑ 不稳定生物样本采集，如见光易分解？
- ❑ 如何防止标本交叉感染？

保证采集的生物样本中的药物浓度与人体血液的浓度一致，
记录的时间与采集的时间一致



受试者随访期一不良事件

- ❑ 临床采样结束后多长时间内发生的AE需要记录？
- ❑ 试验过程中，AE的名称、判断不一致。
- ❑ 受试者失访、拒绝随访如何处理。
- ❑ 发生SAE如何应对？

BE研究并不是绝对的安全



受试者管理

- ❑ 如何避免受试者重复参加试验？
- ❑ 试验过程中，发现受试者身份真实性问题存疑时如何处理：
发现受试者盗用或借用他人身份证参与试验。
- ❑ 如何避免受试者私藏食物？
- ❑ 受试者依从性差的处理措施，如抽烟、未经批准私自外出、未按规定时间进行随访等。
- ❑ 试验过程中受试者是否允许请假外出？

受试者管理将是一个大的挑战



生物样本管理

- ❑ 离心过程中，采血管突然破裂，如何处理。
- ❑ 样本要求先静止一段时间后再离心，实际操作过程中提前进行了离心。
- ❑ 生物样本如需特殊处理，如避光的标准。
- ❑ 分离过程中，冻存管编号搞混？
- ❑ 同一受试者连续血浆标本出现溶血情况。
- ❑ 生物样本测试管和备份管是否分开保存？
- ❑ 生物样本冻存过程中，标签出现脱落、字迹模糊等情况。

**生物样本是产生BE最重要数据的载体，
保证其物质稳定、可识别十分重要**



试验用药品管理

- ❑ 药物寄送过程中，某个时间段温度不符合保存要求。
- ❑ 如何辨识受试制剂和参比制剂的区别？
- ❑ 试验过程中，药物储藏时出现崩裂情况，如何处理。
- ❑ 药物储藏过程中，温湿度超标。
- ❑ 药物使用完后剩余的包装，如注射粉针剂空瓶的保存条件、保存要求。

注意BE研究试验用药品管理的特殊性



仪器设备管理

- ❑ 仪器校准是否齐全，如离心机的温度、称量早餐的天平。
- ❑ 试验前仪器设备是否进行调试，如抢救设备。
- ❑ 当同步时钟出现故障时怎么办？
- ❑ 停电怎么办？



其他问题

- ❑ 受试者失联
- ❑ 突发严重疾病
- ❑ 受试者之间产生矛盾
- ❑ 受试者偷盗
- ❑ 可能影响工作人员安全的事件
- ❑ CRA越界
- ❑ CRC跨界



小 结

- ❑ 不是简单的给药、采血
- ❑ 是科学研究，细致的观察和记录十分重要
- ❑ 实践需要理论指导
- ❑ 质量需要体系保证
- ❑ 问题需要积极面对

不冤枉好的药，也放过差的药



请批评指正!

