

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.11.006

仿制药生物等效性试验受试者筛选合格率的提高方法*

易红红,焦志海,刘成全,舒佑,易锐[△]

(湖南医药学院第一附属医院国家药物临床试验机构,湖南 怀化 418000)

摘要:目的 提高仿制药生物等效性试验受试者筛选的合格率。方法 收集医院2018年至2020年I期临床研究室2项阿立哌唑片仿制药生物等效性试验(试验一和试验二)受试者的招募和筛选信息,其中试验一共招募244例受试者,试验二共招募131例受试者。在获取受试者联系方式后,试验一直接与受试者预约知情同意时间;试验二提前预约受试者来院或通过网络初筛,合格后进入试验筛选群进行统一管理。比较两项试验受试者的筛选合格率,并分析导致筛选失败的原因。结果 2项试验受试者人口学特征比较均无显著差异($P > 0.05$);试验二的筛选合格率为54.96%,显著高于试验一的43.44%($P < 0.05$)。导致筛选失败的原因包括各类检查(如实验室检查、12导联心电图检查)、个人史、生命体征、体质量指数、撤回知情同意和其他,其中主要原因为各类检查筛选失败,试验一和试验二分别占27.05%和25.19%;次要原因试验一和试验二分别为个人史和生命体征,分别占12.70%和11.45%。结论 提前预知情的管理方法用于仿制药生物等效性试验受试者招募和筛选,有利于提高受试者的筛选合格率,但筛选合格率仍有较大提升空间。

关键词:仿制药;生物等效性试验;受试者;招募筛选;合格率;预知情

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)11-0020-03

A Method for Improving the Qualified Rate of Subject Screening in Bioequivalence Trial of Generic Drug

YI Honghong, JIAO Zhihai, LIU Chengquan, SHU You, YI Rui

(National Drug Clinical Trial Institution, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan, China 418000)

Abstract: Objective To improve the qualified rate of subject screening in bioequivalence trial of generic drug. **Methods** The recruitment and screening information of subjects in two bioequivalence trials of generic drug Aripiprazole Tablets (trial I and trial II) in the phase I clinical laboratory of the hospital from 2018 to 2020 was collected, with 244 subjects in trial I and 131 subjects in trial II. After the contact methods were obtained, subjects in trial I were directly made an appointment for the informed consent time, while subjects in trial II were scheduled to come to the hospital in advance or participate in the preliminary screening through the Internet, and the qualified subjects would be included in a screening group for unified management. The qualified rates of subject screening in the two trials were compared, and the reasons for failed screening in the two trials were analyzed. **Results** There was no significant difference in demographic characteristics between the two trials ($P > 0.05$). The qualified rate of screening in the trial II was 54.96%, which was significantly higher than 43.44% in the trial I ($P < 0.05$). The reasons for failed screening included various examinations (such as laboratory examination and 12-lead electrocardiogram examination), personal history, vital signs, body mass index, withdrawal of informed consent and others. The main reason was the failure of various examination in trial I (27.05%) and trial II (25.19%), followed by personal history in trial I (12.70%) and vital signs in trial II (11.45%). **Conclusion** The application of management method of knowing in advance in the recruitment and screening of subjects in the bioequivalence trial of generic drug is beneficial to improve the qualified rate of subject screening, but there is still a large room for improvement in the qualified rate of screening.

Key words: generic drug; bioequivalence trial; subject; recruitment and screening; qualified rate; knowing in advance

*基金项目:湖南省自然科学基金科药联合基金[2020JJ9049]。

第一作者:易红红,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床试验机构管理,(电子信箱)192805816@qq.com。

[△]通信作者:易锐,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为医院药学与药代动力学,(电子信箱)617741486@qq.com。

北京:北京中医药大学,2016。

[13] 韦利红,郭阳青,刘佳璐,等. 穴位贴敷治疗上感发热临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(12):206-208.

[14] 邓玉莹,陈欣怡,王晶,等. 中药凝胶贴膏剂中的常用药物及临床应用研究进展[J]. 中国现代中药,2021,23(7):1304-1310.

[15] 汪正龙,赵光瑞. 中医药产业发展现状与思考[J]. 亚太传统医药,2022,18(4):4-7.

[16] 李逸雯,刘玥,吕诚,等. 新型冠状病毒肺炎的中医药临床研究:基于文献计量学分析的解读与思考[J]. 科学通报,2021,66(26):3385-3394.

(收稿日期:2021-08-30;修回日期:2022-01-06)

生物等效性(BE)是指在相似的试验条件下,单次或多次服用相同剂量的试验药物后,受试制剂中药物的吸收速度和吸收程度与参比制剂的差异在可接受范围内^[1-2],是仿制药一致性评价的重要组成部分^[3]。其顺利开展不仅能有效提高药物有效性,还能大幅降低人民群众的用药负担,提升国内医药行业的发展水平^[4]。BE试验的试验对象通常为健康人群,但某些对人体毒性较大的药物(如部分抗肿瘤药物)以相应适应证的患者为研究对象^[5]。受试者招募是开展BE试验的先决条件,提高招募筛选合格率是亟待解决的难题^[6-8]。本研究中通过统计I期临床研究室2项阿立哌唑片BE试验的受试者招募和筛选信息,探讨了提高仿制药BE试验受试者筛选合格率的方法。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料收集

纳入标准:45~64岁(含边界值);体质指数(BMI)18.0~28.0 kg/m²(含边界值),体质男性不低于50.0 kg、女性不低于45.0 kg;受试者均自愿参加试验,并签署知情同意书,按方案要求完成试验,试验方案经医院医学伦理委员会批准。

排除标准:临床表现异常的疾病或疾病史;过敏体质或对2种及以上物质过敏;吸毒史,每日吸烟多于5支或每周饮酒超过14个单位;近期食用影响药物代谢动力学的食物或筛选前14 d服用任何药物;筛选前3个月有献血史或失血不低于400 mL;试验开始前3个月参加其他临床试验;入组前7 d各项检查值显示异常,有临床意义;其他。

资料选择:收集我院2018年至2020年I期临床研究室2项阿立哌唑片BE试验(试验一和试验二)的受试者招募和筛选资料。其中,试验一共招募244例受试者,试验二共招募131例受试者。

1.2 方法

医学伦理委员会批准试验可以开展后,授权的招募人员制订招募计划,并对外发布经批准的招募广告;通过微信、QQ、熟人介绍、通过招募公司推荐等方式招募受试者。在获取受试者联系方式后,试验一提前联系受试者预约统一的知情同意时间;试验二联系受试者提前来院或通过网络初筛,初筛合格后加入试验筛选群,进群后由研究者统一管理,并定期对受试者进行相关注意事项的宣教。受试者知情同意当天,研究者向其详细介绍试验信息,解答受试者疑问,使受试者充分理解研究过程中应享有的权利和应履行的义务,自愿签署知情同意书,并按先无创再有创的原则进行相关检查。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$

表示,行 t 检验;计数资料以频数和率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

试验一的受试者中,侗族8例,苗族8例,瑶族1例;试验二的受试者中,侗族9例,苗族5例,土家族2例,瑶族1例。两组受试者人口学特征比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组受试者人口学特征比较

Tab.1 Comparison of the demographic characteristics between

the two groups

人口学特征	试验一($n=244$)	试验二($n=131$)	P 值
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	51.16 $\pm$ 4.40	51.75 $\pm$ 4.27	0.210
性别[例(%)]	男 97(39.75)	46(35.11)	0.378
	女 147(60.25)	85(64.89)	
少数民族	否 227(93.03)	114(87.02)	0.053
	是 17(6.97)	17(12.98)	

2.2 招募筛选结果

试验一招募筛选的合格率为43.44%(106/244),显著高于试验二的54.96%(72/131),差异有统计学意义($P = 0.033$)。

受试者筛选失败的原因包括各类检查、个人史、生命体征、BMI、撤回知情同意和其他。其中,各类检查包括实验室检查和12导联心电图检查;个人史包括疾病史,用药史,吸烟、饮酒和吸毒史等不符合纳入标准或符合排除标准等;其他包括依从性差及研究者认为不合适。2项试验筛选失败的主要原因均为各类检查;导致筛选失败的次要原因中,试验一为个人史,试验二为生命体征;其他原因的相对排序均一致。详见表2。

表2 受试者筛选失败原因[例(%)]

Tab.2 Reasons for failure of subject screening [case (%)]

筛选失败原因	试验一($n=244$)	试验二($n=131$)	合计($n=375$)
各类检查	66(27.05)	33(25.19)	99(26.40)
个人史	31(12.70)	7(5.34)	38(10.13)
生命体征	19(7.79)	15(11.45)	34(9.07)
其他	11(4.51)	1(0.76)	12(3.20)
BMI	6(2.46)	2(1.53)	8(2.13)
撤回知情同意	5(2.05)	1(0.76)	6(1.60)

3 讨论

BE试验环节中,受试者招募是临床研究中最困难、最具挑战却必不可少的限速环节^[9-11]。本研究中考察了与获取联系方式后,直接与受试者预约统一的知情同意时间(一般管理方式)及提前来院或通过网络初筛,初筛合格后加入试验筛选群,研究者在群中定期宣教(提前预知情)2种方式对招募筛选结果的影响。结果

采用提前预知情方式后,招募筛选合格率显著提高($P < 0.05$);除生命体征外,因其他原因导致的筛选失败率均降低。

导致筛选失败的原因包括各类检查、个人史、生命体征等,其中各类检查为主要原因,与文献[12-14]报道的结果一致,但其他研究的纳入人群年龄一般为18~65周岁,本研究中为45~64周岁。究其原因,国内BE研究指南规定,纳入人群的年龄为18周岁以上(含18周岁)^[1];同时,美国食品药品监督管理局*Draft Guidance on Aripiprazole*规定,“随着年龄增长,服用阿立哌唑人群的急性肌张力障碍发生率降低,且不低于45岁人群发生肌张力障碍的概率较低,应排除年龄小于45岁的受试者。”从保障受试者安全出发,并综合考虑BE研究指导原则要求,本研究中选用年龄为45~64周岁的受试者。

提前预知情方式的具体操作程序包括两方面。1)招募者在获取受试者联系方式后,提前预约受试者来院或通过网络初筛,内容主要包括受试者签署《知情同意前致志愿者告知书》;询问受试者意愿,能否按方案要求完成试验;登记基本信息,评估年龄是否在要求范围内;进行体质量/BMI、生命体征测量;简单询问个人史,包括疾病、过敏史、献血史、吸烟史、饮酒史、吸毒史等。2)将初筛合格的受试者加入试验筛选群,并由研究者对筛选群进行维护,维护工作主要包括科普临床试验相关常识,提高受试者认知度;介绍本试验研究背景、研究目的、研究过程、试验用药物、预期风险与获益等;提醒实验室检查前注意事项;耐心解答受试者的疑问,与受试者建立友好关系。提前预知情可提前将明确不合格的受试者排除,提高招募筛选合格率,降低因各种原因导致的筛选失败率。

值得注意的是,初筛时已对受试者的生命体征进行了测量,但因生命体征导致的筛选失败率由试验一的7.79%升高至试验二的11.45%,与预期结果不符。究其原因,生命体征测量受环境、袖带宽窄、受试者当时状态等因素影响^[15],故生命体征测量值存在较大偏倚。为排除外在因素对生命体征测量的影响,得出更准确的生命体征测量值,降低因生命体征测量不规范导致的筛选失败,在测量生命体征时应注意为受试者提供相对安静的环境,避免嘈杂环境对受试者造成紧张情绪;为每位受试者选择合适袖带宽度,避免测量误差;测量生命体征前应让受试者静息5 min。

综上所述,提前预知情方式可显著提高仿制药BE试验受试者的筛选合格率,但筛选合格率仍有较大提升空间。招募筛选合格受试者仍是研究者面临的共同难题,有待广大研究者进一步探究。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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[EB/OL]. (2015-11-27) [2021-07-27]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=b97a6bb1044ba21b>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 创新药人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则(征求意见稿)[EB/OL]. (2021-08-25) [2021-07-27]. <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=f16bb9f03e9f9b8b>.
- [3] 孙宇宸,刘银辉,张 贤,等. 人体生物等效性临床试验中健康受试者筛选标准探讨[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021,26(6):714-720.
- [4] 孙中利,王 鹏,王翠伟,等. 我国仿制药一致性评价工作进展分析[J]. 中国药业,2021,30(18):28-31.
- [5] 李 坤,张晶莹,古 利,等. 生物等效性试验健康受试者筛选流程的优化[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(3):298-301.
- [6] BUTTERFIELD PG, YATES SM, ROGERS B, et al. Overcoming subject recruitment challenges: strategies for successful collaboration with novice research agencies[J]. Appl Nurs Res, 2003,16(1):46-52.
- [7] 韩帅玮琦,孔 妍,盛晓燕,等. 我国药物I期临床试验受试者招募现状及策略研究[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(18):1722-1725.
- [8] SEGRE LS, BUCKWALTER KC, FRIEDEMANN ML. Strategies to engage clinical staff in subject recruitment[J]. J Res Nurs, 2011,16(4):321-332.
- [9] 孔维嘉,陈佳祺,张楚滢,等. 中医药临床试验受试者招募的影响因素分析[J]. 天津中医药大学学报,2020,39(1):59-66.
- [10] 王菊勇,李 雪,陈 潮,等. 新药I期临床试验健康受试者筛选失败原因分析[J]. 中国医药导刊,2018,20(12):760-764.
- [11] 李丰杉,冯仕银,陈 卓,等. 生物等效性试验受试者招募困境与解决方法探讨[J]. 中国医学伦理学,2020,33(5):575-578.
- [12] 龚诗立,王春华,宋 岩,等. 化学仿制药生物等效性试验中常见筛选失败原因分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019,24(3):283-287.
- [13] 刘 琳,何 艳,张 倩,等. 药物临床试验受试者筛选失败原因浅析及对策探讨[J]. 中国新药与临床杂志,2018,37(9):525-528.
- [14] 汪旻晖,贾元威,沈 杰,等. 药物I期临床试验中受试者筛选失败及脱落原因分析探讨[J]. 中国新药杂志,2020,29(19):2200-2204.
- [15] 梁丽芳,宋文爱. 新护士在生命体征测量考核中存在的问题及对策[J]. 当代护士:中旬刊,2020,27(8):159-161.

(收稿日期:2021-10-18;修回日期:2021-12-21)