

中图分类号: R95; R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1006 - 4931(2023)15 - 0010 - 06

doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2023.15.003



以健康受试者为对象的药物临床试验筛选失败原因及风险因素探讨*

罗尔丹, 范黎, 袁薇, 周小渝, 刁灏瑒, 邢莎莎[△]

(电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·四川省成都市妇女儿童中心医院, 四川 成都 611731)

摘要:目的 探讨以健康受试者为对象的药物临床试验筛选失败原因及风险因素。方法 收集医院药物临床试验机构2018年1月至2021年12月开展的以健康受试者为对象的临床试验中筛选的受试者信息,描述筛选失败原因,通过单因素分析比较不同人口学特点和试验特点对筛选结果的影响,通过Logistics回归分析筛选失败的风险因素。结果 共纳入899名健康受试者,筛选失败491名(54.62%);筛选失败514例次,筛选失败原因以实验室检查(28.02%)为首,其次为个人史(18.29%)、体格检查(16.54%)、辅助检查(16.34%)、撤回知情同意(10.89%)。单因素分析结果显示,年龄19~42岁受试者中年龄较大者筛选失败率更高($\chi^2 = 11.549, P = 0.003$),男性筛选失败率高于女性($\chi^2 = 15.467, P = 0.000$),采血点数量 ≤ 18 个的试验筛选失败率高于采血点数量 > 18 个的试验($\chi^2 = 6.729, P = 0.009$)。Logistic回归分析结果表明,年龄增长[OR = 1.036, 95%CI(1.007, 1.066), P = 0.016],男性[OR = 1.783, 95%CI(1.332, 2.388), P = 0.000],较少的采血点数量[OR = 0.925, 95%CI(0.868, 1.986), P = 0.017]可能是筛选失败的风险因素。结论 人口学和试验特点对筛选结果存在影响,建议优化招募环节、充分知情,以降低筛选失败率,提升以健康受试者为对象的药物临床试验质量。

关键词:健康受试者;药物临床试验;筛选失败;风险因素;生物等效性试验

Causes and Risk Factors for Screening Failure in Drug Clinical Trials Targeting Healthy Subjects

LUO Erdan, FAN Li, YUAN Wei, ZHOU Xiaoyu, DIAO Haoyang, XING Shasha

(Affiliated Women and Children's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China · Chengdu Women and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611731)

Abstract: Objective To investigate the causes and risk factors for screening failure in drug clinical trials targeting healthy subjects. **Methods** The information was collected and analyzed from the volunteers screened in the clinical trials targeting healthy subjects conducted by the Good Clinical Practice (GCP) Institution of the hospital from January 2018 to December 2021. The causes for screening failure were described and the effects of different demographic characteristics and trial characteristics on screening results were compared through the univariate factor analysis, and the risk factors of screening failure were screened through the Logistic regression analysis. **Results** A total of 899 healthy subjects were included, and 491 subjects (54.62%) failed to screen. Among the 514 failed screening cases, the main cause for screening failure was laboratory examination (28.02%), followed by individual history (18.29%), physical examination (16.54%), auxiliary examination (16.34%), and withdrawal of informed consent (10.89%). Univariate analysis results showed that the screening failure rate was higher in the elderly among subjects aged 19 - 42 years old ($\chi^2 = 11.549, P = 0.003$), the screening failure rate was higher in males than that in females ($\chi^2 = 15.467, P = 0.000$), and the screening failure rate of the test with fewer than or equal to 18 blood collection frequencies was higher than that of the test with more than 18 blood collection frequencies ($\chi^2 = 6.729, P = 0.009$). Logistic regression analysis

* 基金项目:四川省成都市医学重点学科(实验室)及重点专科立项项目[2022-043];四川省医院协会医务管理分会科研课题[SCYW012]。

第一作者:罗尔丹,女,博士,助理研究员,研究方向为临床试验质量管理及不良妊娠,(电子信箱)luoerdan@sina.cn。

[△]通信作者:邢莎莎,女,博士,副主任药师,研究方向为药物临床研究与评价,(电子信箱)xingshasha1230@126.com。

及防控探讨[J]. 华西医学, 2017, 32(12): 1923 - 1927.

[10] 李波, 姜黎, 吴倪, 等. 帕累托图 + 鱼骨图分析法在管理重点监控药品持续改进中的应用[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(17): 1837 - 1840.

[11] 王梦迪, 孙玉华, 马兰. 鱼骨图、柏拉图及PDCA循环分析法在处方点评中的应用[J]. 中国医药指南, 2020, 18(10): 155 - 156.

[12] 张剑, 王欣怡, 苏兰, 等. 运用质量管理工具探索病区药学创新服务[J]. 中国药业, 2021, 30(11): 12 - 15.

[13] 张华利, 钱火连, 黄光英. 门诊药房处方调剂差错原因与改进措施探讨[J]. 中国药业, 2021, 30(16): 28 - 30.

[14] 刘维峰, 白笑梅. 利用PDCA降低住院药房调配差错率的分析[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(34): 145 - 148.

[15] 陶松, 刘玲, 魏筱华. PDCA循环管理法对降低医院药房口服药品单剂量摆药机调剂差错率的影响[J]. 抗感染药学, 2020, 17(7): 942 - 946.

(收稿日期: 2023 - 01 - 30; 修回日期: 2023 - 04 - 07)

results showed that age growth [$OR = 1.036, 95\%CI (1.007, 1.066), P = 0.016$], males [$OR = 1.783, 95\%CI (1.332, 2.388), P = 0.000$], and fewer blood sample collection frequencies [$OR = 0.925, 95\%CI (0.868, 1.986), P = 0.017$] might be risk factors for screening failure. **Conclusion** Demography and trial characteristics have an impact on the screening results. It is suggested to optimize the recruitment process and strengthen informed communication to reduce the screening failure rate and improve the quality of drug clinical trials targeting healthy subjects.

Key words: healthy subjects; drug clinical trial; screening failure; risk factor; bioequivalence trial

以健康受试者为对象的药物临床试验是指在健康志愿者中观察人体对于药物的耐受程度及药代动力学,了解可能的不良反应和安全的剂量范围的临床试验,其招募的受试者通常为健康成年人,包括生物等效性(BE)试验和首次用于人体的I期临床试验,能为II期和III期临床试验提供数据支持,是开展新药研发的重要基础^[1-2]。作为药物临床试验成功的一个决定性因素,筛选符合试验方案标准的受试者至关重要^[3]。但以健康受试者为对象的药物临床试验可能具有较高的筛选失败率(SFR,临床试验中筛选失败的志愿者人数占所有志愿者的比例),这是由于健康受试者可能不会对研究主题产生个人兴趣,对试验无较高利益期望,故招募健康受试者参加试验会比招募患者更困难^[4-6];部分健康受试者在筛选过程中并不总是向研究者如实透露个人信息,研究人员需付出额外的精力来收集筛选过程中的信息^[7-8]。如果临床试验SFR较高,会导致试验开展花费更长时间,增加研究者工作量,并带来更高的研究成本,以及可能间接减少研究中其他部分的资源^[3]。对此,国外有研究分析了健康受试者筛选结果的风险因素,发现复杂的社会和环境因素更易造成健康受试者的入组SFR较高,如既往有酗酒或吸毒史、酗酒或吸毒环境等;此外,针对患者筛选的研究还表明,试验的访视时间安排等因素也有可能影响SFR^[7,9]。考虑到临床试验对象的筛选受到社会和文化因素的影响,而目前国内有关健康受试者筛选的研究主要集中在筛选失败原因分析,尚无对筛选失败风险因素的研究^[6,8]。基于此,本研究中通过分析以健康受试者为对象的药物临床试验的受试者筛选信息,了解筛选失败原因,探讨筛选失败的风险因素,为降低SFR和提高试验效率提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据收集

数据来源:收集我院药物临床试验机构2018年1月至2021年12月完成的以健康受试者为对象的临床试验(包括BE预试验和正式试验)中招募的受试者的筛选文件,主要信息包括受试者人口学特点、筛选结果和筛选失败的原因。本研究方案经我院医学伦理委员会批准[批件号为科研伦审2022(34)号]。

纳入标准:签署知情同意书;参与的临床试验方案遵循相同的设计(单剂量、随机、双向、交叉);参与的临床试验方案中的纳入、排除标准符合药品监督管理部门所定义的健康受试者通用标准;参与的临床试验在实施前均得到独立的伦理委员会和监管机构的批准。

排除标准:签署知情同意书后未参与筛选的受试者。

1.2 健康受试者筛选的通用标准

当健康受试者签署知情同意书时即视为已被招募,如果符合试验入组标准并纳入研究,视为筛选成功;反之,则视为筛选失败。

根据药品监督管理部门要求, BE试验依据《药物I期临床试验管理指导原则》对健康受试者进行管理^[10-11]。为确保纳入临床试验具有同质性,本研究中要求试验方案中的纳入、排除标准符合健康受试者的通用标准,即不以治疗获益为目的参加临床试验,健康状况良好、无与研究药物相关疾病的受试者^[12-14]。本研究中,纳入的临床试验的健康受试者通用标准包括以下6项。1)年龄为18~45岁,男女均可;2)男性受试者的体质量 ≥ 50.0 kg,女性受试者的体质量 ≥ 45.0 kg,体质量指数(BMI)为19~26 kg/m²;3)筛选时各项检查(包括生命体征、体格检查、血常规、尿常规、血生化、12导联心电图、胸片、腹部彩超等)结果无异常或有异常但经研究者判断无临床意义[生命体征参考值范围为收缩压90~140 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),舒张压60~90 mmHg,脉搏50~100次/分,体温36.0~37.2℃];4)受试者无心血管、肝脏、肾脏、血液和淋巴、内分泌、免疫、精神、神经、胃肠道、呼吸系统等慢性病史或严重疾病史,总体健康状况良好;5)受试者及其伴侣在试验期间、研究结束后3个月无妊娠计划,且自愿采取有效避孕措施;6)受试者能与研究者良好沟通。

1.3 统计学处理

通过描述性分析统计SFR、筛选失败原因及构成比。描述性分析筛选失败原因,计算SFR。采用IBM SPSS 25.0统计学软件分析。采用单因素分析比较不同人口学特点(年龄、性别、民族)和研究特点(研究药物类型、住院时长、采血频率)下SFR的差异,通过正态性检验后根据变量分布特征选择 t 检验或 χ^2 检验进行分

析。单因素分析显示有统计学差异的变量均纳入二元 Logistic 回归方程进行多因素分析,以 95% 置信区间 (95%CI) 的优势比(OR)判定影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 筛选失败原因构成

共纳入 899 名受试者进行数据分析,分别来自 20 项以健康受试者为对象的临床试验,受试者平均年龄为 25.71 岁,男女性别比为 2.37:1;筛选失败 491 名,SFR 为 54.62%。其中,16 名、2 名、1 名健康受试者分别同时满足 2 项、3 项、4 项筛选失败原因,故筛选失败原因共计 514 例次。筛选失败原因主要为实验室检查 (28.02%),其次为体格检查 (16.54%)、辅助检查 (16.34%)、个人史 (18.29%) 和撤回知情同意 (10.89%)。详见表 1。

表 1 筛选失败原因构成 ($n = 514$)

Tab. 1 Composition of causes for screening failure ($n = 514$)

筛选失败原因	例次	占比(%)	
实验室检查	血生化	62 12.06	
	血常规	23 4.47	
	凝血四项	21 4.09	
	传染病筛查	21 4.09	
	尿常规	11 2.14	
	血妊娠检查	3 0.58	
	毒检	3 0.58	
体格检查	BMI	40 7.78	
	血压	20 3.89	
	皮损	15 2.92	
	其他	10 1.95	
辅助检查	心电图	39 7.59	
	肝胆胰脾彩超	36 7.00	
	胸部 X 线摄片	9 1.75	
	个人史	近期临床试验史	25 4.86
		近期服药史	22 4.28
吸烟		20 3.89	
疾病史		12 2.33	
过敏史	9 1.75		
2 个月内献血史	3 0.58		
14 d 内有无保护性生活	2 0.39		
特殊饮食	1 0.19		
撤回知情同意	56 10.89		
合格受试者人数已满足试验要求	16 3.11		
采血困难	15 2.92		
晕针	6 1.17		
研究者认为不适宜入组的其他原因	14 2.72		

实验室检查以血生化异常居多,常见血脂高、尿酸高、丙氨酸氨基转移酶升高、总胆红素高、胆汁酸高、肌酐升高、肌酸激酶升高、血糖异常;血常规常见白细胞低、血小板低、血红蛋白异常、空腹血糖偏低;传染病筛查常见乙型病毒性肝炎表面抗原阳性和梅毒抗体阳性。体格检查以 BMI 和血压异常为主,其中 BMI 过高者多于 BMI 过低者,血压异常主要为血压过高。辅助检查中,心电图异常多见窦性心动过速、左心肥厚、左室高电压、轻度 ST 段改变、窦性心动过缓、T 波改变、房室传导阻滞;腹部彩超异常多见脂肪肝、胆总管结石、胆囊结石、胆囊隆起样病变等。个人史筛选失败主要以近期参加临床试验史、服药史、吸烟史和疾病史居多,其中服药史多见于近期服用中药、外涂药膏、感冒药和胃药。在撤回知情同意的受试者中,近 1/2 由于时间冲突未完成筛选或完成筛选后未入组。

2.2 人口学特点与筛选结果

对人口学特点进行单因素分析发现,年龄较大的受试者的 SFR 更高 ($\chi^2 = 11.549, P = 0.003$); 男性受试者的 SFR 高于女性 ($\chi^2 = 15.467, P < 0.001$)。详见表 2。

表 2 不同人口学特点的受试者筛选结果比较

Tab. 2 Comparison of screening results among subjects in different demographics

项目	人数	筛选失败(例)	SFR(%)	χ^2 值	P值
年龄	<25 岁	462	230	49.78	11.549 0.003
	25~<30 岁	240	135	56.25	
	≥30 岁	197	126	63.96	
性别	男	632	372	58.86	15.467 0.000
	女	267	119	44.57	
民族	汉族	861	467	54.24	1.168 0.280
	其他	38	24	63.16	

进一步分析不同年龄、性别的受试者筛选失败原因构成比发现, <25 岁和 25~<30 岁的受试者筛选失败原因主要为实验室检查 (29.41% 和 28.97%), 其次为个人史 (18.07% 和 17.24%) 和体格检查 (15.97% 和 18.62%), ≥30 岁的受试者主要为辅助检查 (25.19%)。男性受试者筛选失败原因主要为实验室检查 (29.44%), 其次为体格检查 (17.26%) 和辅助检查 (17.26%); 女性受试者主要为个人史 (25.83%), 其次为实验室检查 (23.33%)。详见表 3。

2.3 试验特点与筛选结果

对试验特点进行单因素分析发现,采血点数量 ≤ 18 个的 SFR 显著高于采血点数量 > 18 个的试验 ($\chi^2 = 6.729, P = 0.009$)。详见表 4。

2.4 筛选失败的风险因素

以筛选结果为因变量,以受试者年龄、性别和采血

表3 不同年龄、性别受试者筛选失败原因[例次(%)]

Tab. 3 Causes for screening failure among subjects with different ages and genders [case (%)]

筛选失败原因	年龄			性别	
	<25岁 (n=238)	25~<30岁 (n=145)	≥30岁 (n=131)	男性 (n=394)	女性 (n=120)
实验室检查	70(29.41)	42(28.97)	32(24.43)	116(29.44)	28(23.33)
体格检查	38(15.97)	27(18.62)	20(15.27)	68(17.26)	17(14.17)
辅助检查	28(11.76)	23(15.86)	33(25.19)	68(17.26)	16(13.33)
个人史	43(18.07)	25(17.24)	26(19.85)	63(15.99)	31(25.83)
撤回知情同意	29(12.18)	16(11.03)	11(8.40)	42(10.66)	14(11.67)
合格受试者人数已 满足试验要求	7(2.94)	7(4.83)	2(1.53)	13(3.30)	3(2.50)
采血困难	9(3.78)	3(2.07)	3(2.29)	9(2.28)	6(5.00)
晕针	5(2.10)	1(0.69)	0(0)	2(0.51)	4(3.33)
研究者认为不适宜 入组的其他原因	9(3.78)	1(0.69)	4(3.05)	13(3.30)	1(0.83)

表4 不同试验特点的受试者筛选结果比较

Tab. 4 Comparison of screening results among subjects with different trial features

试验特点	人数	筛选失败(例)	构成比(%)	χ^2 值	P值
试验药物的适应 证在中国的 流行率 ^a	高 中 低	131 566 202	68 315 108	51.91 55.65 53.47	0.741
住院时长	1天2晚 3天4晚	314 585	158 333	50.32 56.92	3.596
采血点数量	≤18个 >18个	426 473	252 239	59.15 50.53	6.729

注:a指流行率基于世界卫生组织(WHO)发布的中国地区疾病谱,每年新发病率低于0.1%为低度流行,0.1%~1.0%为中度流行,>1.0%为高度流行。

Note:a refers to the prevalence rate based on the disease spectrum of China published by the World Health Organization (WHO), and the annual new incidence rate < 0.1% is low prevalence, 0.1% - 1.0% is moderate prevalence, and > 1.0% is high prevalence.

点数量为自变量,构建 Logistic 回归方程模型,对上述变量进行多因素分析。各变量回归系数表明,年龄增长、男性和较少的采血点数量均是筛选失败的风险因素。根据变量 OR 可知,对于年龄介于 19~42 岁的受试者,其年龄每增加 1 岁,筛选失败的风险就增加 3.6%;男性受试者筛选失败的风险是女性的 1.783 倍;对于采血点数量在 13~23 个之间的试验,采血点数量每增加 1 个,筛选失败风险就降低 7.5%。详见表 5。

3 讨论

3.1 筛选失败原因的分析与控制

本研究中共纳入 899 名受试者筛选信息,分析发现,以健康受试者为对象的 SFR 为 54.62%,该结果与汪

表5 筛选失败风险 Logistic 方程的自变量回归系数

Tab. 5 Independent variable coefficients of Logistic regression equation for screening failure risks

变量	B	SE	P值	OR(95%CI)
年龄	0.035	0.015	0.016	1.036(1.007,1.066)
性别(男性 vs. 女性)	0.579	0.149	0.000	1.783(1.332,2.388)
采血点数量	-0.078	0.033	0.017	0.925(0.868,0.986)

旻晖等^[15]的 55.04%、易红红等^[16]的 59.12% 接近,低于刘龙等^[17]的 75%、陈元璐等^[18]的 70.3%。筛选失败原因以实验室检查为首(28.02%),其次为体格检查、辅助检查、个人史和撤回知情同意,与文献[17-20]中对 I 期临床试验筛选失败原因的统计结果基本一致。

实验室检查作为筛选中的重要步骤,也是筛选失败的主要原因^[15]。对此,建议在筛选前应由主要研究者(PI)和研究医师根据研究药物特性和 I 期临床试验特点确定实验室检查各项指标的合理判定范围,并形成标准操作规程(SOP),以利于筛选出身体健康和基线一致的受试者入组。同时,在判读实验室检查结果时需谨慎复查,除极个别易受影响的指标(如尿常规、血常规)经研判后可进行复查外,血生化、凝血指标等不建议复查。

体格检查中的 BMI 和血压异常、个人史中既往 3 个月内参加过临床试验、服药和吸烟也是筛选失败的主要原因。由于健康受试者参加临床试验没有临床获益,出于经济利益考虑的受试者可能隐瞒实际健康状况来参加筛选^[8],导致 SFR 升高,且易造成试验过程中的安全隐患。对此,建议在招募环节进行控制。1) 招募信息需明确要求,如将 BMI 计算公式和 BMI 正常范围发布在招募广告中,以减少因 BMI 不合格而造成的筛选失败;2) 建立受试者数据库,并对报名基本信息进行比对,在报名阶段识别出不符合基本要求的受试者,筛选结束后在数据库中及时更新筛选失败原因,如吸烟、饮酒、BMI 异常、疾病史等;3) 使用全国志愿者筛查系统进行联网比对,避免重复参选^[21]。由于健康受试者多来源于招募公司招募,机构需多方调研、比对,选择科学、规范的招募公司合作,以保障招募受试者的质量和入组进度。

撤回知情同意占筛选失败原因的 10.89%,其中 1/2 的原因是个人时间安排与试验冲突。有研究认为,部分受试者撤回知情同意的根本原因是盲目参与、随同参与,未充分了解试验的目的和意义,没有足够时间思考个人权利和义务^[22]。对此,建议进一步加强筛选期对受试者的告知,有助于降低受试者知情同意撤回的比例,如研究者不仅应充分告知试验预期风险、试验时间安排、补偿金额及发放形式和时间,还应告知受试者不瞒报、不保留,在知情同意书上签字就视为已详细了解试

验应尽的权利和义务^[23]。

3.2 基于风险因素降低 SFR 的策略分析

单因素和多因素分析均表明,人口学特点和试验特点对筛选结果有影响,男性、年龄增长和较少的采血点数量是筛选失败的风险因素。

有研究发现,男性受试者的血脂异常、高尿酸血症、脂肪肝、高血压等筛选指标的不合格率均高于女性^[24],这可能是由于男性吸烟、饮酒等不健康生活方式更常见,增加了慢性疾病的发生风险。

针对性别对 SFR 的影响,目前国际上对于 BE 试验纳入受试者的性别比例尚无统一要求。回顾我国相关政策,《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》^[25]、《仿制药质量一致性评价人体生物等效性研究技术指导原则》^[26]均指出,一般情况选择男性健康受试者;特殊作用的药品如妇科用药应说明原因,根据具体情况选择。因此,我国在 2016 年前的 BE 试验几乎全部在男性受试者中完成,包括阿拉曲唑和来曲唑等仅用于女性的药物。2016 年,《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》^[27]首次明确指出:“应涵盖一般人群的特征,包括年龄、性别等;如果研究药物拟用于两种性别的人群,一般情况下,研究入选的受试者应有适当的性别比例”。但由于入组女性受试者不仅要考虑药物对生殖、哺乳和潜在妊娠可能的影响,还要考虑女性生理期和分泌物对药物代谢的影响,且女性受试者招募方面亦存在一定困难,故现实中女性健康受试者比例仍较少。然而,正是由于药物体内过程的性别差异是客观存在的,在临床实践中更应高度重视^[28]。适当的性别比例有助于了解药物在人体内的药代动力学的性别差异特点,提高女性用药的安全性。对此,建设 BE 试验中可适当增加女性受试者,并充分沟通药物对生殖、哺乳和潜在妊娠可能的影响,嘱加强避孕;同时还应加强临床试验科普宣传,减少群众对临床试验的恐惧,树立正确的认识。

在年龄方面,一般人群的血脂异常、脂肪肝、高血压发病率均随年龄增长而升高,故年龄增长亦会增加筛选失败的风险^[29-31]。采血点数量与 SFR 的相关性目前无文献报道,根据当前临床试验的经验,对于采血点数量较多的试验,随访日程安排更倾向于以受试者便利为主,如入住、密采时间安排在周末,出院后的回院采血时间安排在早晨 7:00,对受试者的工作、学习影响较小,更有利于受试者接受试验安排,降低筛选失败的风险。

3.3 研究意义、局限性及未来研究趋势

筛选期作为药物临床试验的重要环节,对试验的

质量和进度有很大影响。既往针对已中止的临床试验的分析发现,55%的试验中止是由于入组缓慢,筛选失败是药物临床试验中止最常见的原因^[32-33]。因此,本研究中通过分析筛选失败原因和风险因素,有助于以健康受试者为对象的临床试验的实施,能为提高 BE 试验和 I 期临床试验的研究效率提供参考。

但本研究仍存在以下局限性。1) 纳入的试验筛选条件总体上符合通用健康受试者标准,但个别试验会在常规检查之外增加检查,研究对不同试验项目间的差异考虑有限。2) 本研究中仅关注 BE 试验,未覆盖所有 I 期临床试验,如耐受性试验和药代动力学试验等,故结论外推性有限。

此外,以健康受试者为对象的临床试验在实际筛选环节仍然可能受到其他外部因素的影响。国外研究显示,不同人口学特点的人群对招募方式存在偏好,对招募信息的接受程度亦存在差异^[34]。受新型冠状病毒疫情影响,试验的招募和筛选环节也可能受到影响,目前对于上述议题的研究有限,可作为未来进一步探究的方向。

参考文献

- [1] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[A/OL]. (2020-01-22)[2022-08-15]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 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(2016 年第 61 号)[A/OL]. (2016-03-18)[2022-08-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160318210001725.html>.
- [3] CHRISTEL M. Patient Recruitment: Recognizing the true psychological drivers of participation could help smooth over an increasingly complex terrain for patient recruitment [J]. R&D Directions, 2009, 5: 18-31.
- [4] ALMEIDA L, AZEVEDO B, NUNES T, et al. Why healthy subjects volunteer for phase I studies and how they perceive their participation? [J]. Eur J Clin Pharmacology, 2007, 63(1): 1085-1094.
- [5] ALMEIDA L, KASHDAN TB, NUNES T, et al. Who volunteers for phase I clinical trials? Influences of anxiety, social anxiety and depressive symptoms on self-selection and the reporting of adverse events [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2008, 64(6): 575-582.
- [6] 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.
- [7] NADAL A, BAXTER S, LORAAS E, et al. Incidence and Predictors of Screen Failures Due to Positive Urine Tests for Alcohol, Drugs of Abuse and Cotinine Among Normal Healthy Research Volunteers (NHRVs): Analysis of Data from 687

- NHRVs Screened at a Large Clinical Pharmacology Unit in the United States[J]. *Am J Ther*, 2008, 15(3):214 - 220.
- [8] 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.
- [9] SOROCO KH, VINCENT AS, COLLINS FL, et al. Recruitment of Healthy Participants for Studies on Risks of Alcoholism: Effectiveness of Random Digit Dialing[J]. *Alcohol Alcoho*, 2006, 41(3):349 - 352.
- [10] 国家食品药品监督管理总局,国家卫生和计划生育委员会. 国家食品药品监督管理总局 国家卫生和计划生育委员会关于药物临床试验机构开展人体生物等效性试验的公告[A/OL]. (2017 - 10 - 13)[2022 - 08 - 15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20171013111001519.html>.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 关于印发药物 I 期临床试验管理指导原则(试行)的通知[A/OL]. (2011 - 12 - 02)[2022 - 08 - 15]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20111202113101617.html>.
- [12] 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.
- [13] 贾增芹,鲁 岳,李 涛,等. 新药 I 期临床试验健康受试者筛选案例分析:实验室指标纳入标准探讨[J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(2):156 - 160.
- [14] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. FDA 发布药物和生物制品临床试验适应性设计行业指南[J/OL]. *国际药品检查动态研究*, 2019, 4(5):9 - 10. (2020 - 03 - 13)[2022 - 08 - 15]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/12157.html>.
- [15] 汪昱晖,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.
- [16] 易红红,焦志海,刘成全,等. 仿制药生物等效性试验受试者筛选合格率的提高方法[J]. *中国药业*, 2022, 31(11):20 - 22.
- [17] 刘 龙,王 瑜,王 进,等. 一项单克隆抗体药物临床试验健康受试者筛选失败原因分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(10):1061 - 1063.
- [18] 陈元璐,谢朋飞,崔宏娣,等. 生物等效性试验受试者筛选失败原因分析[J]. *湘南学院学报(医学版)*, 2020, 22(3):12 - 15.
- [19] 李鹏飞,赵志霞,张希涛,等. I 期临床研究中健康受试者筛选成败的原因分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(13):1391 - 1394.
- [20] 王菊勇,李 雪,陈 潮. 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.
- [21] 黄丽凤,李灿霞,雷雨燕,等. 受试者信息管理系统在生物等效性试验中的应用[J]. *医学信息*, 2021, 34(5):20 - 22.
- [22] 王书新,郭月芹,张淑君,等. 受试者相关因素对临床试验完成效果的影响分析[J]. *中国药业*, 2009, 18(3):34 - 35.
- [23] 韩帅玮琦,贾 博,赵 楠,等. 药物 I 期临床试验受试者的分阶段管理策略[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(13):1236 - 1239.
- [24] 张萌萌. 14 656 例临床试验健康受试者代谢性疾病患病率调查及影响因素分析[D]. 长春:吉林大学, 2021.
- [25] 国家食品药品监督管理局. 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[A/OL]. (2005 - 03 - 18)[2022 - 08 - 15]. <https://www.nmpa.gov.cn/wwwroot/gsz05106/08.pdf>.
- [26] 国家食品药品监督管理总局办公厅. 国家食品药品监督管理总局办公厅关于征求普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等意见的通知[A/OL]. (2015 - 10 - 30)[2022 - 08 - 15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20151030120001643.html>.
- [27] 国家食品药品监督管理总局. 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[A/OL]. (2016 - 03 - 08)[2022 - 08 - 15]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdzyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [28] 魏敏吉,赵德恒,王水强,等. 新药临床开发过程中性别差异影响的考虑和研究策略[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(3):309 - 313.
- [29] 张雪艳,严 军,王 萍,等. 江西省居民慢性病患病情况及影响因素分析[J]. *保健医学研究与实践*, 2019, 16(6):16 - 20.
- [30] 曹亚景,祁素芬,殷洪山,等. 河北省 60 岁以下成年居民高血压流行状况分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2020, 28(11):840 - 845.
- [31] 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1):24 - 56.
- [32] VAN DEN BOGERT CA, SOUVEREIN PC, BREKELMANS CTM, et al. Recruitment failure and futility were the most common reasons for discontinuation of clinical drug trials. Results of a nationwide inception cohort study in the Netherlands[J]. *J Clin Epidemiol*, 2017, 88:140 - 147.
- [33] ALTURKI R, SCHANDELMAIER S, OLU KK, et al. Premature trial discontinuation often not accurately reflected in registries: comparison of registry records with publications[J]. *J Clin Epidemiol*, 2017, 81:56 - 63.
- [34] FRIEDMAN DB, FOSTER C, BERGERON CD, et al. A qualitative study of recruitment barriers, motivators, and community-based strategies for increasing clinical trials participation among rural and urban populations[J]. *Am J Health Promot*, 2015, 29(5):332 - 338.

(收稿日期:2022 - 09 - 26;修回日期:2023 - 03 - 13)