

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)24-0039-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.24.008



儿童药物临床试验中受试者筛选失败和脱落原因分析*

刘艳, 季兴, 倪明明, 王珊珊, 吴文文, 李曼, 许静[△]

(南京医科大学附属儿童医院, 江苏 南京 210008)

摘要:目的 为优化儿童药物临床试验管理提供参考。方法 收集2019年1月至2023年12月南京医科大学附属儿童医院开展的25项儿童药物临床试验资料,分析受试者筛选失败和脱落原因。结果 共筛选261例受试者,筛选失败63例(64例次),筛选失败率为24.14%。筛选失败原因包括不符合疾病状态22例次(34.38%),不符合疾病诊断16例次(25.00%),合并其他疾病12例次(18.75%),撤回知情同意7例次(10.94%),不符合方案的其他要求7例次(10.94%)。共脱落21例受试者,脱落率为10.61%。脱落原因包括撤回知情同意(5例,23.81%),监护人自觉无效(5例,23.81%),疫情影响(3例,14.29%),发生安全性事件(3例,14.29%),入组后未治疗(2例,9.52%),不符合方案第二阶段筛选标准(2例,9.52%),失访(1例,4.76%)。结论 不符合疾病状态、不符合疾病诊断、合并其他疾病、撤回知情同意为儿童药物临床试验主要筛选失败原因,撤回知情同意、监护人自觉无效、疫情影响、发生安全性事件为主要脱落原因。优化临床试验方案设计和深度知情是改善筛选合格率和脱落率的关键。

关键词: 药物临床试验; 儿童; 受试者; 筛选失败; 脱落

Analysis of Reasons for Subject Screening Failures and Dropouts in Pediatric Drug Clinical Trials

LIU Yan, JI Xing, NI Mingming, WANG Shanshan, WU Wenwen, LI Man, XU Jing
(Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 210008)

Abstract: Objective To provide a reference for optimizing the management of pediatric drug clinical trials. **Methods** The data of 25 pediatric drug clinical trials conducted by the Children's Hospital of Nanjing Medical University from January 2019 to December 2023 were collected to analyze the reasons for subject screening failures and dropouts. **Results** A total of 261 subjects were screened, with 63 screening failures (64 case times) and a screening failure rate of 24.14%. The reasons for screening failures included failure to meet the disease status (22 case times, 34.38%), failure to meet the disease diagnosis (16 case times, 25.00%), complicated with other diseases (12 case times, 18.75%), withdrawal of informed consent (seven case times, 10.94%), and failure to meet other requirements of the protocol (seven case times, 10.94%). A total of 21 subjects were dropped out, with a dropout rate of 10.61%. The reasons for dropouts included withdrawal of informed consent (five cases, 23.81%), guardian's perceived ineffectiveness (five cases, 23.81%), impact of the epidemic (three cases, 14.29%), occurrence of safety incidents (three cases, 14.29%), failure to receive treatment after enrollment (two cases, 9.52%), failure to meet the second-stage screening criteria of the protocol (two cases, 9.52%), and loss to follow-up (one case, 4.76%). **Conclusion** Failure to meet disease status, failure to meet disease diagnosis, complicated with other diseases, withdrawal of informed consent are the main reasons for screening failures in pediatric drug clinical trials. Withdrawal of informed consent, guardian's perceived ineffectiveness, impact of epidemic, and occurrence of safety incidents are the main reasons for dropouts. The optimization of clinical trial protocol design and thorough informed consent are crucial for improving the screening pass rate and dropout rate.

Key words: drug clinical trial; child; subject; screening failure; dropout

当前,我国儿童用药仍存在很多问题,如专用药品短缺、专用剂型/规格少、超药品说明书用药等^[1],给儿童药物治疗和患儿安全带来了极大隐患。近年来,我国采取了一系列措施鼓励儿童药物及适宜剂型的研发与生产,儿童药物研发取得了一定进展^[2]。药物临床试验是儿童药物研发中的关键环节^[3],然而,儿童受试者的独特性,使其在临床试验中易出现筛选失败和中途脱落的情况,对药物临床试验设计和实施构成了重大挑

战^[4-5]。受试者筛选是在药物临床试验开始前或试验进行过程中对潜在受试者进行初步评估,以确定其是否符合试验的入选标准,包括对受试者的基本特征、疾病状态、诊断标准等进行初步评估,以确保受试者符合试验的纳入标准。受试者筛选期检查是决定儿童受试者能否参与药物临床试验的关键,不同项目的筛选标准可能不同,如果筛选期检查结果不符合方案要求的纳入标准或符合排除标准,则被认为筛选失败^[6]。受试者

*基金项目:江苏省药学会科研项目[H202124]。

第一作者:刘艳,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为儿童药物临床试验管理,(电子信箱)1623408197@qq.com。

[△]通信作者:许静,女,硕士研究生,主任药师,研究方向为医院药事管理、医院药学、儿童药物临床试验管理,(电子信箱)njxujing@163.com。

脱落是指通过筛选期检查进入药物临床试验的受试者由于各种原因导致不能完成试验的情况^[7]。儿童药物临床试验中受试者的筛选失败和脱落会对研究的完整性和可靠性造成显著影响。筛选失败会直接减少可用于分析的样本量,可能导致试验缺乏足够的统计功效,难以准确评估药物的疗效和安全性。脱落受试者的增加不仅进一步减少了样本量,还可能引入非随机误差,使得跟踪至研究结束的参与者并不代表整个初始样本,从而偏离了随机分配原则。这些现象可能导致试验结果的偏倚,降低了结果可信度的外推性^[8-9]。目前,国内尚未见关于儿童药物临床试验筛选失败及脱落的数据调研及原因分析的报道,本研究中回顾性分析了其发生原因,为控制儿童药物临床试验质量提供参考。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性收集我院2019年1月至2023年12月开展的25项儿童药物临床试验项目资料。本研究经我院医学伦理委员会批准(伦理批件号202408011-1)。

1.2 方法

汇总各试验项目的设计信息,如试验药物剂型、盲法、对照药设计等,结合参与试验的261名受试者的性别、户籍、试验参与情况等信息,了解受试者筛选失败及脱落原因。

2 结果

2.1 项目筛选失败概况

25项试验均纳入,筛选成功率为60.87%~100%。药物剂型筛选方面,失败率较低的是皮肤给药剂型(搽剂)、口服给药剂型(含溶液剂、胶囊剂、片剂),而注射给药剂型(含注射液、注射用冻干粉剂)和呼吸道给药剂型(含吸入溶液剂、喷雾剂)失败率相对较高;试验设计方面,阳性药对照、无药物代谢动力学(PK)/药物效应动力学(PD)/抗药物抗体(ADA)采血、盲法设计的药物临床试验项目筛选失败率较高(均超过30%)。详见表1。

共筛选受试者261例,失败63例(64例次,因其中1例筛选失败的原因有2个),筛选失败率为24.14%。其中男37例,女26例;本市户籍18例,外地户籍45例。筛选失败原因以不符合疾病状态最多见。详见表2。

2.2 项目脱落情况

纳入的198例受试者中,脱落21例(脱落率10.61%)。药物剂型脱落率由低到高依次为皮肤给药剂型、口服给药剂型、注射给药剂型、呼吸道给药剂型;试验设计方面,阳性对照药、无PK/PD/ADA采血、盲法临床试验的脱落率相对较低。详见表1。受试者脱落原因包括撤回知情同意、监护人自觉无效等。详见表3。

表1 项目筛选及脱落情况(n=261)

Tab.1 Subject screening and dropout in the project (n = 261)

项目		筛选情况			脱落情况		
		筛选	筛选失	筛选失败	入组	脱落	脱落率
		例数	败例数	率(%)	例数	例数	(%)
药物剂型	口服给药	56	2	3.57	54	2	3.70
	皮肤给药	8	0	0	8	0	0
	注射给药	174	52	29.89	122	16	13.11
	呼吸道给药	23	9	39.13	14	3	21.43
对照药	无	95	19	20.00	76	11	14.47
	安慰剂	64	11	17.19	53	8	15.09
	阳性对照药	102	33	32.35	69	2	2.90
是否有PK/PD或ADA采血	是	137	21	15.33	116	13	11.21
	否	124	42	33.87	82	8	9.76
是否盲法	是	87	30	34.48	57	4	7.02
	否	174	33	18.97	141	17	12.06

表2 受试者筛选失败原因(n=64)

Tab.2 Reasons for subject screening failures (n = 64)

原因	性别	户籍(本市/	小计	构成比
	(男/女,例)	外地,例)	(例)	(%)
不符合疾病状态	14/8	10/12	22	34.38
不符合疾病诊断	9/7	1/15	16	25.00
合并其他疾病	8/4	2/10	12	18.75
撤回知情同意	4/3	1/6	7	10.94
其他	2/5	4/3	7	10.94

表3 受试者脱落原因(n=21)

Tab.3 Reasons for subject dropouts (n = 21)

原因	例数			构成比
	小计	本市	外地	
撤回知情同意	5	0	5	23.81
监护人自觉无效	5	1	4	23.81
疫情影响	3	0	3	14.29
发生安全性事件	3	1	2	14.29
入组后未治疗	2	1	1	9.52
不符合方案第二阶段筛选标准	2	0	2	9.52
失访	1	0	1	4.76

3 讨论

3.1 受试者筛选失败

3.1.1 影响因素

本研究中,儿童药物临床试验的筛选失败率、脱落率与成人药物临床试验相近^[10-11]。可能因为两者参与药物临床试验过程中面临的困难和挑战相似。受试者筛选失败的主要原因为不符合疾病状态、不符合疾病诊断、合并其他疾病及撤回知情同意,影响因素有儿童患者及其监护人因素、研究者因素、试验药物及临床试验方案设计因素。

父母作为儿童参与试验的决定者,其民族、学历、收入,以及对儿童疾病严重程度的感知、对研究医师的信任等,均为决定儿童药物临床试验效果的重要因素。此外,儿童对药物临床试验的认识、治疗的体验也是关键^[12-14]。试验过程中,研究者与儿童受试者及其监护人沟通时的技巧、态度,对药物临床试验的介绍是否充分等,均会影响其参与药物临床试验的意愿及参与后撤回知情同意的情况。本研究中,注射给药剂型和呼吸道给药剂型筛选失败率更高,可能与对应的方案设计要求更严有关。此外,药物临床试验方案设计如对照药选择、盲法设计等是否科学、合理也影响了试验筛选成功率。

3.1.2 应对措施

儿童处于生长发育的动态过程,方案设计时需充分考虑儿童疾病特点,设计科学、合理、可行的药物临床试验方案。保证收集试验数据的同时,制订合理的检验检查、随访计划,减少非必要的检查及抽验等,尽可能减少对儿童受试者及监护人的工作和生活影响。

研究者方面,加强研究者试验方案及沟通技巧的培训。知情是药物临床试验中最关键的环节,研究人员应采取有效措施达到深度知情,如研究人员需意识到监护人可能想了解的优先事宜及可能产生的各种误解,充分提供具有重要意义试验信息和知情时间、适宜的沟通方式、简单的开放式提问等,以探索了解/监护人对试验信息的理解程度^[15]。只有对儿童受试者及其监护人深度知情,才能减少在试验筛选过程中因理解试验不充分而撤回知情的情况,降低筛选失败率。筛选过程中,可优先安排无创、低成本检查,以更好地保护受试者,同时降低临床试验筛选成本。实施过程中,在药物临床试验研究团队中配备有资质和经验的研究人员,并与儿童受试者及其监护人建立信任的医患关系,有助于减少儿童受试者及监护人的焦虑情绪和抵触心理,增加其积极性。同时,注意改善受试者的参与环境,充分保护受试者隐私,提供便利的试验流程。

3.2 受试者脱落

3.2.1 影响因素

本研究中纳入的临床试验项目中口服给药剂型、阳性药对照设计的临床试验项目脱落率低,且儿童受试者脱落的主要原因为撤回知情同意、监护人自觉无效、发生安全性事件、入组后拒绝用药,可见深度知情及深度沟通的重要性。相较于注射给药和呼吸道给药剂型,皮肤给药和口服给药剂型的治疗方式更为舒适、便捷,这可能会提高儿童受试者及其监护人参与的积极性。此外,有阳性对照药的临床试验脱落率更低,这可能与阳性对照药已有明确的治疗效果、增强了儿童受试者及监护人的信心与参与度有关。

本次研究中,是否进行PK/PD/ADA采血及是否

为盲法对脱落率无明显影响,这可能与本次试验中样本量较少有关。

3.2.2 应对措施

有研究显示,儿童在参与药物临床试验时,会关注试验药物的口味/气味、用药时是否疼痛等^[16],因此有必要进一步开发适合儿童的剂型,同时尽量减少重复的有创检查及非必要的随访,将有利于儿童药物临床试验的开展。为减少试验脱落率,除考虑试验方案的科学性及其合理性外,在临床试验过程中,研究者应详细介绍临床试验方案、加强与儿童受试者及其监护人的沟通、积极处理药品不良事件,提高受试者及其监护人的依从性,降低试验脱落率,从而提高临床试验结果的可信度。

深度知情和保护受试者的权益与安全是提高儿童药物临床试验筛选成功率及降低脱落率的关键环节。此次研究受样本量少及纳入影响因素局限等影响,确切结果仍需后续大样本研究的结果支持,同时,有必要从研究者、制药行业、合同研究组织、伦理委员会和其他监管部门的角度综合分析筛选失败和脱落原因,对儿童药物临床试验管理进行更多的思考与改进,不断提高相应试验质量。

参考文献

- [1] 李勇,温庆辉,郭述金,等.我国儿童用药供给短缺现状、成因及对策分析[J].中国药物评价,2023,40(2):126-129.
- [2] WU W, TANG Z, CHEN J, et al. Pediatric drug development in China: Reforms and challenges [J]. Pharmacol Res, 2019, 148: 104412.
- [3] 李丰杉,余勤.儿童用药研发及儿科临床试验的国际发展和国内现状[J].中国新药杂志,2020,29(17):1933-1938.
- [4] SONG L, JIA Y, RAN S, et al. Current situation of pediatric clinical trials in China: focus on trials for drug marketing application and administrative approval [J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1): 144.
- [5] 周奕,凌菁菁,李平凡,等.儿童药物临床试验项目质控中的常见问题与对策[J].药学与临床研究,2022,30(1):84-86.
- [6] OUTTIER A, GIJBELS L, NOMAN M, et al. Screening Failure in a Large Clinical Trial Centre for Inflammatory Bowel Diseases: Rates, Causes, and Outcomes [J]. Inflamm Bowel Dis, 2023, 29(9): 1440-1445.
- [7] 韦传姑,蔡颖,陈大宾,等.临床研究中受试者脱落的影响因素分析[J].中国卫生统计,2021,38(5):752-754.
- [8] 张抗,李文元,冯硕,等.临床试验中脱落、退出和失访病例的统计学处理和报告规范[J].中医杂志,2016,57(14):1204-1207.
- [9] LI H, LIU Y, HE Y, et al. A retrospective study: screening failure analysis of 1,058 healthy volunteers in phase I clinical trials [J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(7): 2464-2477.
- [10] 王慧,宋雪霏,杨辰玲,等.甲状腺相关性眼病临床试验受试者脱落原因分析及预测模型构建[J].数理医药学杂志,2023,36(6):411-417.