



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.04

文章编号: 2095-1264(2024)06-0673-06

单中心抗肿瘤药物 I 期临床试验中研究参与者 筛选失败原因分析及对策探讨

苏禾¹, 李慧², 张子易², 李海鹏³, 徐鹏¹, 李陆风¹, 李洪涛^{2*}

(蚌埠医科大学第一附属医院¹临床试验研究中心, ²肿瘤外科, 安徽蚌埠, 233004;

³蚌埠医学院, 安徽蚌埠, 233000)

摘要: **目的** 分析抗肿瘤药物 I 期临床试验研究参与者筛选失败的原因, 并探讨影响研究参与者入组的相关因素及解决对策。**方法** 收集 2018 年 11 月至 2023 年 5 月蚌埠医科大学第一附属医院临床试验研究中心开展的抗肿瘤药物 I 期临床试验数据, 统计研究参与者数量和筛选结果, 分析筛选失败的原因。**结果** 854 例研究参与者中筛选失败 404 例, 筛败率为 47.31%。筛选失败的主要原因有肿瘤靶点或生物标志物不符合要求(20.79%)、发现排除性的合并症(17.33%)及实验室结果超出研究方案规定的范围(16.58%)。**结论** 不符合入排标准、签署同意书后自愿退出是筛选失败的主要原因。未来需要设置合理的入排标准, 优化筛选流程, 以降低抗肿瘤药物 I 期临床试验的筛败率。

关键词: 抗肿瘤药物 I 期临床试验; 筛选失败; 研究设计; 入排标准; 原因分析

中图分类号: R730;R979.1 **文献标识码:** A

Analysis on the reasons and countermeasures for participant screening failure in single-centre phase I clinical trials of anti-tumor drugs

SU He¹, LI Hui², ZHANG Ziyi², LI Haipeng³, XU Peng¹, LI Lufeng¹, LI Hongtao^{2*}

(¹Clinical Trial Research Center, ²Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu, 233004, Anhui, China; ³Bengbu Medical College, Bengbu, 233000, Anhui, China)

Abstract: Objective To analyze the reasons for the enrollment failure of participating patients in the phase I clinical trials of anti-tumor drugs, and to explore the relevant factors affecting the enrollment of participants and countermeasures. **Methods** Data from phase I clinical trial of anti-tumor drugs conducted at the Clinical Trial Research Centre of the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University between November 2018 and May 2023 were collected. The number of participating patients and screening results were counted, and the reasons for screening failure were analyzed. **Results** Among 854 participating patients, 404 cases failed in the enrollment screening, with a failure rate of 47.31%. The main reasons for the screening failure included that the tumor target or biomarker did not meet the requirements (20.79%), presence of exclusionary complications (17.33%), and laboratory results beyond the range specified by the study protocol (16.58%). **Conclusion** The main reasons for screening failure were not meeting the inclusion and exclusion criteria and voluntary withdrawal of subjects after signing the consent form. In the future, it is necessary to set reasonable inclusion and exclusion standards and optimize the screening process to reduce the screening failure rate of phase I clinical trials of anti-tumor drugs.

Keywords: Phase I clinical trial of anti-tumor drugs; Screening failure; Study design; Inclusion and exclusion criteria; Reason analysis

作者简介: 苏禾, 女, 硕士, 住院医师, 研究方向为肿瘤临床试验。

*通信作者: 李洪涛, 男, 副主任医师, 研究方向为肿瘤甲乳外科。

0 前言

I 期临床试验作为新药首次人体试验,旨在评估药物的耐受性和药代动力学特性,为后续给药方案提供科学依据^[1]。2008 年原国家食品药品监督管理局药品审评中心发布的《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》^[2]中明确指出,抗肿瘤药物 I 期临床试验应选择标准治疗失败或无标准治疗的晚期肿瘤患者。由于这类患者已接受多线抗肿瘤治疗,体能状况及器官功能通常较差,筛选出完全符合条件的研究参与者难度较大,筛败率较高^[3-5]。筛败率是指筛选失败例数在筛选总人数中所占比例^[6]。目前,国内外针对抗肿瘤药物 I 期临床试验筛选失败的大样本数据分析较少。本研究通过收集蚌埠医科大学第一附属医院临床试验研究中心开展的抗肿瘤药物 I 期临床试验数据,总结研究参与者筛选失败的原因,并探讨降低筛败率的可能对策,旨在为未来抗肿瘤药物 I 期临床试验的筛选工作提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据采集

纳入 2018 年 11 月至 2023 年 5 月蚌埠医科大学第一附属医院临床试验研究中心开展的所有以患者为研究参与者的临床试验项目,收集项目名称、研究参与者人口学资料、有无肿瘤靶点或生物标志物、入组年份和筛选失败的具体原因。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:抗肿瘤药物 I 期临床试验项目。排除标准:(1) II、III 期临床试验项目及生物等效性(bioequivalence, BE)试验项目;(2)非抗肿瘤药物 I 期临床试验项目;(3)筛选例数<4 例。

1.3 方法

统计筛选失败的例数及构成比,对筛选失败的原因进行分类和总结,识别筛选失败的主要原因并对其进行详细的描述和讨论。对有无肿瘤靶点或生物标志物和入组年份的筛败情况进行分层统计,探讨这些因素对筛败率的影响。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析,使用频数和百分比描述各项目筛选失败的情况,利用卡方检验分析有无肿瘤靶点或生物标志物间筛败率的差异及不同年份间筛败率的差异,以 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共收集 441 个临床试验项目,排除 261 个 II、III 期临床试验项目及 BE 试验项目,以及 48 个非抗肿瘤药物 I 期临床试验项目,剩余 132 个抗肿瘤药物 I 期临床试验项目,其中 60 个项目筛选例数<4,最终纳入 72 个抗肿瘤药物 I 期临床试验项目(图 1)。

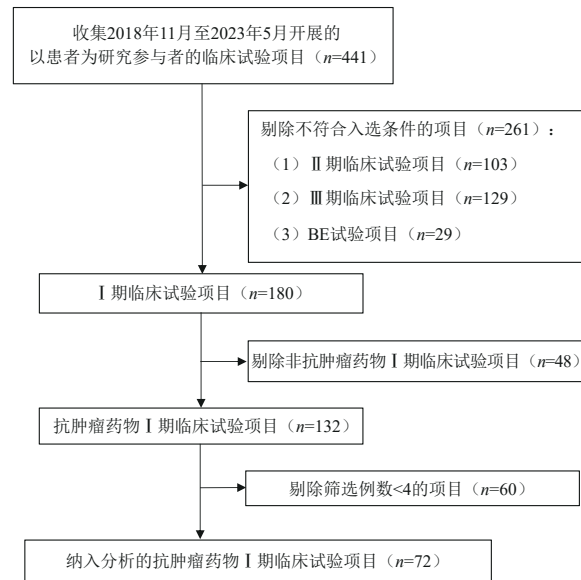


图 1 抗肿瘤药物 I 期临床试验项目筛选流程图

Fig. 1 Screening process for phase I clinical trials of anti-tumor drugs

纳入的 72 个抗肿瘤药物 I 期临床试验项目中共有 854 例研究参与者,其中 404 例筛选失败,筛败率为 47.31%。筛选例数最多的为 Trail 14,共筛选 51 例研究参与者;入组例数最多的为 Trail 58,共入组 37 例研究参与者;筛败率最低的为 Trial 13、Trial 15、Trial 33 和 Trial 39(表 1)。

由于筛选中限定有肿瘤靶点或生物标志物的 11 个项目(Trial 5、Trial 6、Trial 7、Trial 23、Trial 37、Trial 38、Trial 40、Trial 49、Trial 50、Trial 68 和 Trial 70)筛败率较高,故本研究将有无肿瘤靶点或生物标志物的项目进行分层统计,结果发现,11 个有肿瘤靶点或生物标志物的项目共筛选了 168 例研究参与者,118 例筛选失败,筛败率为 70.24%;61 个无肿瘤靶点或生物标志物的项目共筛选了 686 例研究参与者,286 例筛选失败,筛败率为 41.69%(表 2)。

表 1 抗肿瘤药物 I 期临床试验各个项目研究参与者筛选失败情况
 Tab. 1 Failure of participants in each project of phase I clinical trial of anti-tumor drugs

项目	筛选例数	筛败例数	筛败率/%	项目	筛选例数	筛败例数	筛败率/%
Trial 1	35	11	31.43	Trial 37	6	5	83.33
Trial 2	5	2	40.00	Trial 38	6	5	83.33
Trial 3	7	3	42.86	Trial 39	4	0	0.00
Trial 4	7	1	14.29	Trial 40	8	2	25.00
Trial 5	23	21	91.30	Trial 41	6	4	66.67
Trial 6	10	8	80.00	Trial 42	4	1	25.00
Trial 7	36	27	75.00	Trial 43	5	2	40.00
Trial 8	9	4	44.44	Trial 44	11	8	72.73
Trial 9	9	6	66.67	Trial 45	6	4	66.67
Trial 10	23	14	60.87	Trial 46	13	2	15.38
Trial 11	4	3	75.00	Trial 47	15	4	26.67
Trial 12	14	3	21.43	Trial 48	13	3	23.08
Trial 13	5	0	0.00	Trial 49	21	16	76.19
Trial 14	51	30	58.82	Trial 50	31	16	51.61
Trial 15	5	0	0.00	Trial 51	5	2	40.00
Trial 16	13	4	30.77	Trial 52	34	20	58.82
Trial 17	4	2	50.00	Trial 53	16	3	18.75
Trial 18	12	4	33.33	Trial 54	4	2	50.00
Trial 19	20	12	60.00	Trial 55	6	3	50.00
Trial 20	4	1	25.00	Trial 56	6	2	33.33
Trial 21	19	6	31.58	Trial 57	10	2	20.00
Trial 22	11	1	9.09	Trial 58	49	12	24.49
Trial 23	7	6	85.71	Trial 59	5	1	20.00
Trial 24	10	5	50.00	Trial 60	4	2	50.00
Trial 25	9	4	44.44	Trial 61	14	9	64.29
Trial 26	9	8	88.89	Trial 62	13	7	53.85
Trial 27	4	3	75.00	Trial 63	4	3	75.00
Trial 28	7	1	14.29	Trial 64	6	2	33.33
Trial 29	7	1	14.29	Trial 65	15	6	40.00
Trial 30	7	2	28.57	Trial 66	20	7	35.00
Trial 31	8	3	37.50	Trial 67	13	5	38.46
Trial 32	5	3	60.00	Trial 68	11	5	45.45
Trial 33	4	0	0.00	Trial 69	18	8	44.44
Trial 34	5	3	60.00	Trial 70	9	7	77.78
Trial 35	5	1	20.00	Trial 71	10	6	60.00
Trial 36	9	7	77.78	Trial 72	11	8	72.73

2.2 筛选失败原因的分类分析

对筛选失败的原因进行归纳总结,结果显示,肿瘤靶点或生物标志物不符合要求 84 例,占 20.79%;发现排除性的合并症 70 例,占 17.33%;实验室结果超出研究方案规定范围 67 例,占 16.58%;签署同意书后自愿退出 53 例,占 13.12% (表 3)。

2.3 年份与筛败率的关系

对 72 个抗肿瘤药物 I 期临床试验项目的年份与筛败率进行分析,结果发现,不同年份间筛败率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 4)。

3 讨论

随着科技的迅速发展和抗肿瘤新药的不断涌

表2 抗肿瘤药物 I 期临床试验所有项目研究参与者筛选入组靶点分组情况[例(%)]

Tab.2 The enrollment of participants with or without targets/markers in all projects of phase I clinical trials of anti-tumor drugs [n (%)]

肿瘤靶点或生物标志物	入组情况	筛败情况	合计
无	400(58.31)	286(41.69)	686(100.00)
有	50(29.76)	118(70.24)	168(100.00)
<i>P</i>	<0.000 1		

现,临床试验项目持续增加^[7]。美国一项研究显示,进入 I 期临床试验的药物能够获批上市的比例仅为 13.8%^[8]。多年来,抗肿瘤药物临床试验参与率一直较低,约 20% 的抗肿瘤药物临床试验由于研究参与者入组数量不足而提前终止^[9]。高筛败率使得抗肿瘤药物临床试验达到预期筛选目标的比例不足 50%^[10]。Josephine Ford 癌症中心的研究表明,筛选失败的常见原因包括研究参与者选择非研究方案治疗、出现间断性医疗问题(如病情恶化)、超出研究方案指定的实验室检查要求等,筛败率为 75.4%^[11]。

3.1 筛选失败的原因

3.1.1 肿瘤靶点或生物标志物不符合要求 本研究发现,有肿瘤靶点或生物标志物的项目筛败率明显高于无肿瘤靶点或生物标志物的项目。所

有项目中因肿瘤靶点或生物标志物不符合要求的筛败率为 20.79%,居于首位。肿瘤靶点或生物标志物在肿瘤的早期发现和精准诊断、治疗等方面发挥了重要作用,已成为肿瘤学研究热点之一,也给抗肿瘤药物 I 期临床试验的筛选带来了挑战。最近一项关于 EML4/ALK 易位的试验成功推动了克唑替尼的获批,该试验筛选了约 1 500 例研究参与者,但筛败率为 94.6%^[12]。

一项针对 430 例晚期肿瘤患者的研究表明, Claudin 18.2 阳性患者仅有 17 例,其中 12 例为胃癌^[13],提示胃癌中 Claudin 18.2 阳性率较高。因此,抗肿瘤药物临床试验应基于不同瘤种的发病率和特定靶点分布选择优势瘤种,从而降低筛败率。降低筛败率还要关注标本的可获得性,以肿瘤组织为首选,如肿瘤组织不可获得,可考虑用血液 ctDNA,甚至尿液、粪便等标本替代。此外,实验仪器的检测灵敏度也不可忽视。

对于研究参与者,可签署预筛选知情同意书,先进行肿瘤靶点或生物标志检测,符合条件后再签署正式知情同意书继续筛选,可提高筛选效率并大幅降低筛选成本。

3.1.2 发现排除性的合并症 发现排除性的合并症是筛选失败的第二大原因,包括研究参与者的伴随疾病或病史(如未控制的高血压、糖尿病及排除

表3 抗肿瘤药物 I 期临床试验研究参与者筛选失败的原因[例(%)]

Tab.3 Reasons for participants failed in the screening of phase I clinical trials of anti-tumor drugs [n (%)]

筛败原因	总例数	无肿瘤靶点或生物标志物	有肿瘤靶点或生物标志物
与研究参与者自身条件相关的原因			
肿瘤靶点或生物标志物不符合要求	84(20.79)	0(0.00)	84(71.19)
发现排除性的合并症	70(17.33)	67(23.43)	3(2.54)
存在排除性脑转移	23(5.69)	22(7.69)	1(0.85)
异常心电图或心脏彩超结果	14(3.47)	12(4.20)	2(1.69)
标准治疗未失败	8(1.98)	8(2.80)	0(0.00)
与试验设计和流程相关的原因			
实验室结果超出研究方案规定范围	67(16.58)	60(20.98)	7(5.93)
影像学问题	45(11.14)	37(12.94)	8(6.78)
研究者认为不适合参加	32(7.92)	24(8.39)	8(6.78)
竞争入组失败	1(0.25)	1(0.34)	0(0.00)
与研究参与者个人选择相关的原因			
签署同意书后自愿退出	53(13.12)	49(17.13)	4(3.39)
超出筛选访视窗	7(1.73)	6(2.10)	1(0.85)
合计	404(100.00)	286(100.00)	118(100.00)

表 4 抗肿瘤药物 I 期临床试验项目研究参与者筛选入组年份分布情况[例(%)]

Tab. 4 Distribution of the enrolling years of participants in all projects of phase I clinical trials of anti-tumor drugs [n (%)]

年份	入组情况	筛败情况	合计
2019 年	57(53.27)	50(46.73)	107(100.00)
2020 年	111(64.91)	60(35.09)	171(100.00)
2021 年	173(47.40)	192(52.60)	365(100.00)
2022 年	93(51.96)	86(48.04)	179(100.00)
2023 年	16(50.00)	16(50.00)	32(100.00)
<i>P</i>		0.005 9	

性的心血管病史)。在知情同意环节,研究者应加强研究参与者对研究药物风险的理解,鼓励其主动告知既往病史及合并疾病,及时识别不符合条件的研究参与者,避免其进入筛选流程,以降低筛败率。此外,抗肿瘤药物 I 期临床试验通常会排除患有第二原发恶性肿瘤的研究参与者,但经手术根治的甲状腺微小乳头状瘤及其他局部肿瘤(如皮肤基底细胞癌、浅表性膀胱癌、宫颈原位癌、乳腺原位癌)复发率很低或基本不复发,不影响药物的安全性及有效性评估,可不予排除。

3.1.3 实验室结果超出研究方案规定范围 实验室结果超过临床试验研究方案限定范围时,不应立刻筛败,而是要结合试验药物的临床前毒性研究结果和同类药物的已知毒性,综合评估其对各脏器可能的影响。如果试验药物对某一脏器影响很小,建议在药物治疗达标后再纳入试验。此外,在遵守临床试验方案的前提下,研究者应结合临床专业知识对研究参与者进行个体化评估和医疗处理,避免不必要的筛败。一项针对晚期非小细胞肺癌的研究表明,适当放宽某些入排标准的实验室参考值范围,在确保研究参与者安全的前提下,可有效降低筛败率^[14]。

3.1.4 签署同意后自愿退出 部分研究参与者因抗肿瘤药物治疗洗脱期过长而选择退出。目前大多数抗肿瘤药物 I 期临床试验要求既往抗肿瘤药物的洗脱期为 2~4 周或药物的 5 个半衰期,但目前仍有争议。若既往抗肿瘤药物未完全洗脱,与新的抗肿瘤药物产生毒性叠加,将影响试验药物的安全性评价。故建议抗肿瘤药物 I 期临床试验洗脱期可适当延长。然而,大分子生物制剂的半衰期通常较长(如贝伐珠单抗 5 个半衰期约 100 天),若强制要求完全洗脱,可能会延误研究参与者的后续治

疗,不符合伦理原则。因此,在确保对药物的安全性和有效性评价影响较小的前提下,并充分考虑研究参与者可能面临的风险,应尽量缩短药物的洗脱期。建议对于既往参加过抗肿瘤药物临床试验的研究参与者,药物洗脱期从末次给药时间开始计算。研究者需充分了解研究参与者既往使用的抗肿瘤药物的代谢特点,并在知情同意环节告知其需要洗脱的时间。随着临床试验进程的推进及研究的深入,应及时更新入排标准中对不同药物洗脱期的要求。

此外,部分研究参与者由于对试验药物及临床试验流程等了解不足,对临床试验产生疑虑并选择退出。研究者应在知情同意环节强化宣教,使用通俗易懂的语言全面介绍临床试验研究方案的内容,包括试验药物的详细信息及可能发生的不良反应,提高研究参与者对临床试验的理解。通过充分告知,减少研究参与者自行退出的发生率。

3.1.5 研究者认为不适合参加 研究者认为研究参与者不适合参加临床试验可能涉及多个因素,包括依从性、基础健康状况和已知合并疾病等。在知情同意环节,研究者应及早识别依从性不佳的研究参与者,避免其进入筛选流程。在筛选期,研究者应加强宣教,提高研究参与者的依从性,了解其退出原因,及时消除误解,并不断改进筛选策略。此外,研究者在知情同意环节应尽早发现研究参与者的合并疾病,通过及时治疗使其满足入组条件,同时也要避免合并疾病被忽视而恶化,导致最终不符合条件而筛选失败。

3.2 年份与筛败率的关系分析

2019 年—2023 年,临床试验筛败率波动显著,筛选失败的原因中超出筛选访视窗占 1.73%,这可能与公共卫生事件相关。此外,临床试验宣传、研究参与者认知水平、医疗政策变动等因素也可能影响筛败率。本研究为单中心数据,需多中心和更大样本量的研究进一步验证。

4 总结

临床试验是科学性和严谨性兼备的研究工作,快速有效地完成临床试验的关键在于尽快筛选出符合临床试验要求的研究参与者^[15]。本研究分析了导致抗肿瘤药物 I 期临床试验研究参与者筛选失败的主要原因,并提出一系列可行的优化策略,以期未来抗肿瘤药物临床试验的开展提供参考。

参考文献

- [1] 王慧明, 萧惠来. FDA“主方案: 加快抗肿瘤药物和生物制品开发的高效临床试验设计策略供企业用的指导原则”介绍[J]. 药物评价研究, 2023, 46(2): 283-293. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.02.008.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 抗肿瘤药物临床试验技术指导原则(征求意见稿)[J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(6): 466-478. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7669.2008.06.015.
- [3] 赵淑华, 刘晓红, 江旻. 抗肿瘤新药 I 期临床试验的风险管理[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(7): 749-752.
- [4] 邓俊, 衡建福, 陈勇, 等. 早期抗肿瘤药物临床试验受试者风险管理[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(4): 455-460. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.09.
- [5] 范华莹, 谢振伟, 王璨珏, 等. 创新性药物临床试验的风险管理[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(23): 2471-2473. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.23.044.
- [6] 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.
- [7] 刘玉, 李燕儿, 张阳, 等. 抗肿瘤药物 I 期临床试验独立病区的建立及管理研究[J]. 护理管理杂志, 2017, 17(3): 220-222. DOI: 10.3969/j.issn.1671-315X.2017.03.024.
- [8] WONG C H, SIAH K W, LO A W. Estimation of clinical trial success rates and related parameters [J]. *Biostatistics*, 2019, 20(2): 273-286. DOI: 10.1093/biostatistics/kxx069.
- [9] HAMEL L M, PENNER L A, ALBRECHT T L, et al. Barriers to clinical trial enrollment in racial and ethnic minority patients with cancer [J]. *Cancer Control*, 2016, 23(4): 327-337. DOI: 10.1177/107327481602300404.
- [10] MARTIN L, HUTCHENS M, HAWKINS C. Trial watch: Clinical trial cycle times continue to increase despite industry efforts [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 157. DOI: 10.1038/nrd.2017.21.
- [11] WANG D, PEARCE T, COBANI V, et al. Lessons from the other side of clinical trial accrual: screen failures at the Josephine ford cancer center/henry ford health system in 2010 [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15_suppl): e16624. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.e16624.
- [12] TANOUE L T. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer [J]. *Yearb Pulm Dis*, 2012, 2012: 99-101. DOI: 10.1016/j.yepdi.2012.01.031.
- [13] HONG J Y, AN J Y, LEE J, et al. Claudin 18.2 expression in various tumor types and its role as a potential target in advanced gastric cancer[J]. *Translational Cancer Research*, 2020(5). DOI: 10.21037/TCR-19-1876.
- [14] LIU R S, RIZZO S, WHIPPLE S, et al. Evaluating eligibility criteria of oncology trials using real-world data and AI [J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 629-633. DOI: 10.1038/s41586-021-03430-5.
- [15] 杨玥, 蔡名敏, 陈红, 等. 药物临床试验受试者依从性的影响因素及受试者保障体系的建立[J]. 中国临床研究, 2023, 36(10): 1572-1576. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.10.027.

校稿: 刘颖 于静

本文引用格式: 苏禾, 李慧, 张子易, 等. 单中心抗肿瘤药物 I 期临床试验中研究参与者筛选失败原因分析及对策探讨[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(6): 673-678. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.04.

Cite this article as: SU He, LI Hui, ZHANG Ziyi, et al. Analysis on the reasons and countermeasures for participant screening failure in single-centre phase I clinical trials of anti-tumor drugs [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(6): 673-678. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.06.04.