

## 生物等效性试验受试者招募影响因素的定性访谈研究

孙莹<sup>1,3</sup>, 蔡秋晗<sup>1,3\*</sup>, 李瑞本<sup>2,3</sup>, 陆艳泓<sup>2,3</sup>

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

3. 天津中医药大学, 天津 301617

**摘要:** **目的** 通过定性访谈的方法探索影响生物等效性试验受试者招募的可能因素, 以期提高招募速度并为保证入组质量提供参考和思路。**方法** 在天津中医药大学第一附属医院临床试验中心 2020 年 9 月—2021 年 6 月开展的生物等效性试验受试者中, 随机选择 12 名受试者作为研究对象, 设计半结构化定性访谈提纲, 采用个人深度访谈形式, 对受试者临床试验整体认知、积极性影响因素两方面进行访谈。**结果** 无医学背景的受访者对临床试验认知相对不足, 角色认同感较消极; 受访者总体对临床试验的参与持积极态度, 影响参与度的因素包含“补偿费用”“药物安全性”“周期”“采血量”“个人时间”“行程/研究地点”“机构硬件设施”和“护理质量”等关键词, 其中以“补偿费用”和“试验药物安全性”为主要影响因素。**结论** 科学普及临床试验知识, 增加受试者对临床试验的认知; 丰富重视知情同意内容, 注重沟通, 做好安全性风险控制; 合理设定受试者补偿费用额度, 是可能提高受试者对招募回应度的可行方法。

**关键词:** 生物等效性试验; 一致性评价; 招募; 定性访谈

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)02-0387-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.02.030

## Qualitative interview on influence factors for subject recruitment in bioequivalence test

SUN Ying<sup>1,3</sup>, CAI Qiu-han<sup>1,3\*</sup>, LI Rui-ben<sup>2,3</sup>, LU Yan-hong<sup>2,3</sup>

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

**Abstract: Objective** To explore the possible factors affecting the recruitment of subjects in bioequivalence test by qualitative interview, so as to provide reference for improving the recruitment speed and ensuring the quality of enrollment. **Methods** Among participants of bioequivalence trial conducted in First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine in September 2020 — June 2021, 12 subjects were randomly selected as the research object. Semi-structured qualitative depth interview was done for exploring motivation factors. **Results** The interviewees without medical background had less cognition of clinical trials, and their role identity was more negative. The factors influencing the participants' participation in clinical trials included "compensation", "drug safety", "duration", "blood volume", "personal schedules", "study site", "hardware facilities", "quality of care", and other keywords, and the main influencing factors were "compensation" and "safety". **Conclusion** It is possible to improve the response of subjects to recruitment by popularizing knowledge of clinical trial and increasing subjects' cognition, enriching the safety content of informed consent, paying attention on security risk control and setting reasonable compensation.

**Key words:** bioequivalence test; consistency evaluation; recruits; qualitative interview

生物等效性试验是指用生物利用度研究的方法, 以药动学参数为指标, 比较同一种药物相同或不同剂型的制剂在相似的试验条件下活性成分吸

收、分布、代谢有无差异的人体试验<sup>[1]</sup>。随着 2015、2016 年发布的《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》和《开展仿制药质量和疗效一致性评价

收稿日期: 2021-10-13

基金项目: 国家科技重大专项(民口)重大新药创制专项(2020ZX09201-008)

作者简介: 孙莹(1978—), 女, 从事新药 I 期临床研究。E-mail: 191678203@qq.com

\*通信作者: 蔡秋晗, 女, 助理研究员, 博士。E-mail: happyqiuhan@126.com

的意见》等文件,我国仿制药一致性评价研究数量激增<sup>[2-3]</sup>。为保证药物在人体代谢的稳定性,尽可能减少个体差异对结果造成的影响,生物等效性试验一般需健康受试者参与。研究调查显示,生物等效性试验健康受试者的筛选成功率仅为 20%~30%,通过率低<sup>[4-5]</sup>,且受多种因素影响,与患者相比,健康人群对临床试验参与的积极性更差,这些问题极大地增加了招募难度,一定程度上对研究进度造成影响<sup>[6]</sup>。本研究在本机构开展的生物等效性试验受试者人群中开展定性研究,探索影响生物等效性试验受试者招募的可能因素,以期为提高招募速度、保证入组质量提供参考和思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 访谈设计

**1.1.1 成立访谈小组** 由 1 位方法学指导专家、2 位研究医生、1 位研究护士组成访谈小组,包括博士 3 位、学士 1 位,所有人员均具有生物等效性试验的研究经历。该小组在方法学专家的指导下共同制定试验计划和访谈提纲,由 1 位研究医生和 1 位研究护士进行访谈,1 位研究医生负责资料的分析。项目开始前,所有访谈小组成员接受统一培训。

**1.1.2 制定访谈提纲** 采用定性研究方法开展半结构化个人深度访谈。研究开始前初步制定预访谈提纲,主要包括研究背景与目的、研究方法、提纲式问题,经 2 名受试者的预访谈后,根据访谈结果对预访谈提纲的规程、访谈问题、侧重点等进行调整,最终形成正式访谈提纲。本研究访谈提纲包括“您对生物等效性试验临床试验的认识”“参与生物等效性试验的考虑因素”2 个框架性内容。

**1.1.3 访谈内容** 访谈内容包括受试者基本资料 and 围绕 2 个框架性内容开展的系列问题。其中受试者基本资料包括性别、年龄、居住地、学历、职业、参加临床试验的次数和种类等;“您对生物等效性试验的认识”包括生物等效性试验是什么、研究目的、需要受试者做什么、能够得到什么、了解信息的通道、参加临床试验的原因、招募信息获取方式等信息;“参与生物等效性试验的考虑因素”由受试者开放式回答,访谈者不做干预。访谈内容在预访谈的基础上进行了丰富、完善。

**1.1.4 访谈方式** 本地受试者进行面对面访谈,非本地受试者采用电话访谈。

### 1.2 访谈对象

**1.2.1 对象来源** 天津中医药大学第一附属医院

临床试验中心 2020 年 9 月—2021 年 6 月开展的生物等效性试验的入组受试者。

**1.2.2 选择方式** 采用随机抽样的方法选择访谈对象。根据项目开展时间、项目内随机号顺序对所有受试者重新编号,采用简单随机的方法,通过 SPSS 23.0 软件生成随机号,选取 16 名访谈对象。

### 1.3 资料收集

面对面访谈选择单独且安静的房间作为访谈室,电话访谈时与受试者提前约定访谈时间,以保证访谈的延续性。由 2 名访谈者与受访者访谈。访谈开始前,访谈者简单地介绍研究背景和目的,获得同意后,由受访者签署知情同意书。受访者填写基本信息采集表后,正式开始访谈。对访谈全过程进行录音,必要时,访谈者记录重点内容。访谈结束后,及时整理访谈资料(录音、访谈笔记、知情同意书等)并存档。

### 1.4 资料处理

访谈结束后,将录音转录整理为文字稿,结合访谈笔记,标注患者表情、情绪波动、行为举止等信息。由 2 名访谈者和 1 名数据分析者进行全面阅读和分析。采用 Nvivo 12pro 软件进行自动编码,首先对 2 个主框架进行一级编码,命名为“研究认识”、“影响因素”。再针对每个框架下提炼的相关内容二级编码,如“报酬”、“安全性”等,逐层分析编码,不断深入,直至每个编码不可再延伸为止,最终形成 1 个多层级的树状编码结构<sup>[7]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 受试者基本资料

本研究共随机抽取了 16 例入组受试者,4 例因个人原因拒绝参与,最终完成 12 例受试者的访谈,编号分别为 N1~N12。受访者男女各半,年龄 23~56 岁、平均年龄(31.42±9.47)岁,本地居民占比 75%,高中及以下学历 33.3%、专科及以上 66.7%,职业涉及医学生、工人、服务类、个体、保安等,既往参加临床试验 0~5 次、平均(1.64±0.98)次,包括药物临床试验和医疗器械试验,以药物等效性试验为主。其中 9 人采用面对面形式,3 人采用电话形式接受访谈。

### 2.2 对生物等效性试验的认知

**2.2.1 总体认知** 医学生受访者对生物等效性试验的概念、研究目的、受试者的角色等信息了解充分,可较深入和专业地做出描述。无医学背景的受访者虽正在参与试验,但对其认知仍相对不足,主

要表现为对受试者角色认同感的缺失，多出现“小白鼠”和“试药”等用语。该结果与既往横断面研究结果相似<sup>[8-9]</sup>。受访者对生物等效性试验的认识主要通过网络检索、他人咨询、研究人员介绍、受试经验等渠道获取。

**2.2.2 参与试验的原因** 受访者总体对临床试验的参与持积极态度，参与原因主要有“补偿款/收入”“健康获益”“为新药临床研究做贡献”等，其中“补偿款/收入”多出现在第 1 位，且出现频率较高（10/12，83.3%）。

**2.2.3 招募信息了解渠道** 受访者对临床试验关注度较高，无论首次接触或有参与经验者，均对试验招募信息保持开放、积极态度。受试者获取招募信息的渠道包括“既往试验受试者或朋友告知”“社交软件获取招募广告（如微信群、朋友圈）”“主动向招募方咨询”“医院招募广告”等。受访者回答的词频见图 1，其中出现频率最高的为“朋友介绍”和“微信”。如 N1：“我是第一次参加临床试验，这还是我朋友告诉我的。如果早了解我便更早报名参加”；N5：“我加了 2 个临床试验招募的微信群，如果我到了可以参加的时候，就经常看群消息，等有合适的试验就报名参加”；N8：“我要了招募方联系方式，试验结束以后，感觉身体健康或过了洗脱期之后，我会积极联系他咨询下一个试验的招募”。



图 1 招募信息了解渠道

Fig. 1 Access to recruitment information

### 2.3 参与生物等效性试验的考虑因素

访谈中，问及受访者哪些因素影响其参加临床试验的决定时，获得的答案包含“补偿费用”“试验药物安全性”“周期”“采血量”“个人时间”“行程/研究地点”“机构硬件设施”“护理质量”等关键词，词频见图 2。其中最常出现的是“补偿费用”和“试验药物安全性”，出现频率为 100%，通常“补偿费用”出现在“试验药物安全性”之前。

**2.3.1 补偿费用** 高于受试者付出成本的试验补偿是受访者决定是否参与临床试验的主要考虑因



图 2 影响因素词语云

Fig. 2 Word cloud of influencing factors

素。当补偿费用相当或大于其本职工作获益时，受访者趋向于参加研究，补偿费用越高，参与意愿越强烈。如 N2：“参加是因为补偿费要比我正常上班得到的报酬更多”。

**2.3.2 试验药物安全性** 试验药物的安全性是受访者决定是否参与临床试验的重要因素。在了解试验的招募信息后，受访者首先查询的信息是试验药物说明书，关注适应症和不良反应。若适应症为常见疾病，如高血压、痛风等，则较易被接受，但精神类药物和免疫抑制剂类药物并不在考虑范围之内。药物的椎体外系反应、生殖毒性等不良反应引起受访者的强烈抵触，轻度皮疹、恶心、腹泻等不良反应则在可承受范围内。当不良反应严重程度至“影响今后的日常生活和工作，付出的医疗成本将会更高”时，受访者认为风险-受益比失衡。对于未上市的药物，当安全性信息不足时，中药临床试验与化学药物或生物制剂试验相比被认为更具有安全性。在中药 I 期临床试验中，当中药制剂含有益气、活血等补益功效的常见中药组分时，部分受访者认为其可能对自己的身体有益，将其作为积极影响因素。如 N10：“药物种类和作用我也会考虑，有的像精神药物或其他治疗大病的我一般不参加，我觉得这种药物治疗作用越大，副作用也越大”；N12：“我是觉得药物（中药）挺适合我的，能帮我补一补身体”。

**2.3.3 其他因素** 其他影响因素包括试验机构权威性、申办方知名度以及试验时长、采血量、采血点密集程度等。受新型冠状病毒影响，临床试验的城市间行程问题成为较为突出的考虑因素，洗脱期居住不便、行程往返增加感染风险、城市间交通费用高等情况使得受访者更趋向于选择本地开展的临床研究。受访者对于实施机构的选择主要围绕护理质量（日常护理、饮食护理、采血护理、护理态度）、机构软硬件设施（居住环境、娱乐活动安排、活动室、作息时间等）。

### 3 建议

#### 3.1 科学普及临床试验知识, 提高受试者认知度

本研究结果提示, 无医学背景的受访者对临床试验的认知相对不足, 对角色的认同感欠积极, 一定程度上影响了参与的积极性。药物临床试验相关知识的宣传、普及是提高认知度的主要方法, 可通过媒体、网络或公众号等宣传增加受试者认同感。

#### 3.2 重视知情同意过程, 做好风险控制

试验药物的安全性是受访者决定是否参与临床试验的首要因素。建议申办方在临床试验前开展药物毒理研究, 充分收集安全性信息, 完善知情同意书相关内容, 将可能发生的不良反应发生率、症状表现、严重程度、预后等关键信息详细、清晰地告知。在研究实施前, 试验机构和研究者围绕方案和研究者手册对可能发生的潜在安全性事件制定应急预案; 在知情同意环节, 建议与受试者充分沟通, 提前告知安全性问题, 并对风险控制措施作出解释, 使受试者充分知情、理解。

#### 3.3 合理设置受试者补偿费

经济收益是受试者关注的重要信息, 也是增强入组积极性的驱动因素。本研究结果提示, 当补偿费用相当或大于其本职工作获益时, 受访者趋向于参加研究。对于患者而言, 参加临床研究可能与日常诊疗程序相似, 但减少了诊疗花费, 而健康受试者参加研究相对承担更多的安全性风险, 收益以经济收益为主。据报道, 美国的 73 个临床试验机构的 1 001 项临床研究调查结果显示, 临床研究的受试者补偿费 15~13 000 美元, 中位数 3 070 美元<sup>[10]</sup>, 虽与经济发展、人均 GDP 水平等因素相关, 但国内研究与其差距较大。建议申办方根据研究背景、试验方案、人均收入水平等因素合理制定受试者补偿费用金额, 是研究顺利进展的保证。

### 4 讨论

本研究主要通过定性访谈的方法对参与本机构生物等效性试验的受试者进行深度访谈, 分析得出影响招募积极性的重要因素包括临床试验认知度、药物安全性风险、补偿费用等。既往研究已通过横断面研究方法对筛选失败原因进行了探讨, 但

招募是试验筛选的前提, 提高受试者对招募的积极回应也是提高筛选率的重要措施<sup>[11]</sup>。本研究结果提示, 科学普及临床试验知识, 增加受试者对临床试验的认知, 提高对试验参与的认可度; 丰富和重视知情同意内容, 知情过程注意医患沟通和解释, 做好安全性风险控制; 合理设定受试者补偿费用额度是可能提高受试者对招募回应度的可行方法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 牡丹, 杨悦. 美国 FDA 仿制药生物等效性研究管理与启示 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(15): 1729-1735.
- [2] CFDA. 国务院印发《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》 [EB/OL]. (2015-08-18) [2016-11-29]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0051/126861.html>.
- [3] 新华社. 国务院办公厅印发《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》 [EB/OL]. (2016-03-05) [2016-12-02]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0051/146201.html>.
- [4] 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.
- [5] 苏健芬, 郭理宁, 谭玉英, 等. 生物等效性试验健康受试者筛选失败原因分析及对策 [J]. 今日药学, 2021, 31(10): 792-796.
- [6] 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.
- [7] 陈向明. 质的研究方法与社会科学研究 [M]. 北京: 教育科学出版社, 2000.
- [8] 曹羽明, 曹越, 徐影, 等. 潜在受试者对药物临床试验认知的调查 [J]. 医药导报, 2017, 36(2): 226-230.
- [9] 魏艳, 袁佳音, 吴松泽, 等. 中国临床试验潜在受试者参与意愿及动机的调查报告 [A] // 第十三次全国临床药理学学术大会论文汇编 [C]. 成都: 中国药理学会临床药理专业委员会, 2012: 8.
- [10] Fisher J A, McManus L, Kalbaugh J M, et al. Phase I trial compensation: How much do healthy volunteers actually earn from clinical trial enrollment? [J] *Clin Trials*, 2021, 18(4): 174077452110110.
- [11] 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.

[责任编辑 解学星]