

# 研究者主导的药物临床试验招募实施

宋霞, 阚婷婷, 朱玲, 陈佩玲, 章海涛

中国人民解放军东部战区总医院 国家肾脏疾病临床医学研究中心, 江苏 南京 210016

**摘要:** **目的** 以一项药物临床试验招募工作的实施为例,从研究者组织开展招募的视角,探讨研究者主导的药物临床试验招募的实施方法,以期优化临床试验招募工作以及加强研究团队建设提供参考。**方法** 2020 年 4 月 14 日至 2022 年 7 月 4 日,东部战区总医院肾脏科开展了一项国际多中心 III 期药物临床试验 EMPA-KIDNEY 研究,招募工作无第三方机构参与,均由研究者主导实施。研究通过开展“慢性肾脏病患者登记研究”储备患者、现场招募、医生推荐和数据库筛查等方式招募受试者,采取制定招募工作制度,明确成员职责提高团队效能,加强质控等措施进行招募管理。**结果** 研究最终筛选受试者 356 例,单中心入组受试者 305 例,成功完成招募计划。其中,通过“登记研究”招募受试者 196 例,占 EMPA 项目入组人数的三分之二,其余患者来源于现场招募、门诊推荐和数据库筛查。尽管“登记研究”取得较好的招募效果,但门诊推荐的患者数量及入组成功率低于预期。**结论** 相较于第三方招募团队,研究者对方案的理解和在入组标准的把控上更加专业,也更容易获得患者的信赖,对医院环境更为熟悉,因此在医院的招募实施中具有一定优势。研究者不应将职能完全转嫁给招募公司或者临床研究助理,应更多的参与到招募具体工作中发挥作用。临床试验招募受方案设计、团队组织架构、招募策略等多种因素影响,因此,建立高效的研究团队,选择适当的招募策略,加强招募管理对于招募实施十分重要。

**关键词:** 临床试验; 招募; 招募策略; 招募流程; 研究者

**中图分类号:** R95 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)12-1940-05

## Implementation of investigator-led drug clinical trial recruitment

SONG Xia, KAN Tingting, ZHU Ling, CHEN Peiling, ZHANG Haitao

National Clinical Research Center of Kidney Diseases, General Hospital of

Eastern Theater Command PLA, Nanjing, Jiangsu 210016, China

Corresponding author: ZHANG Haitao, E-mail: htzhang163@163.com

**Abstract:** **Objective** Taking the implementation of recruitment for a drug clinical trial as an example, to discuss the implementation method of investigator-led recruitment for drug clinical trials from the perspective of the investigator's organization, with a view to providing a reference for optimizing the recruitment for clinical trials as well as strengthening the construction of the research team. **Methods** From April 14, 2020 to July 4, 2022, General Hospital of Eastern Theater Command conducted an international multicenter phase III clinical trial for the EMPA-KIDNEY study, with no third-party involvement in the recruitment process, which was led by the investigator. The study recruited subjects from the Chronic Kidney Disease Patient Registry Study patient pool, on-site recruitment, physician referral, and database screening, and took measures such as developing a recruitment system, clarifying personnel responsibilities to improve team efficiency, and strengthening quality control to manage recruitment. **Results** A total of 356 subjects were screened and 305 subjects were enrolled in the study, successfully completing the recruitment plan. Among them, 196 subjects were recruited through the “registration study”, accounting for two-thirds of the EMPA enrolment, while the rest of the patients were recruited on-site, referred by the clinic and screened by the database. “The enrolment study” achieved

good recruitment results, but the number of outpatient referrals and the success rate of enrolment were lower than expected. **Conclusion** Compared to the third-party recruitment team, the investigators are more professional in their understanding of the protocol and in their control of the enrolment criteria, and are also more likely to gain the trust of the patients and be more familiar with the hospital environment, and therefore, have an advantage in the implementation of recruitment in hospitals. Researchers should not transfer their functions to recruiting companies or clinical research assistants, but should be more involved in the recruitment process. Recruitment for clinical trials is affected by a variety of factors such as protocol design, team organization and recruitment strategy, so it is important to establish an efficient research team, choose an appropriate recruitment strategy, and strengthen recruitment management for the implementation of recruitment.

**Keywords:** Clinical trials; Recruitment; Recruitment strategy; Recruitment process; Investigator

**Fund program:** National Key Research and Development Program (2021YFC2501302)

临床试验受试者招募是从确定潜在符合试验条件的患者中,通过资格评估,到获得知情同意的过程。招募工作受研究设计、组织结构、研究团队、参加者意愿、招募策略等多种因素影响<sup>[1]</sup>。受试者招募数量不足或者招募进度缓慢可能导致临床试验失败或者延期,并增加试验成本<sup>[2-5]</sup>。成功实现招募目标对于保证足够样本量用以评估干预措施的疗效至关重要。目前临床试验中的招募仍面临较多挑战,一项针对英国公共资助临床试验招募情况的研究显示,2002 年至 2008 年期间开展的临床试验中仅有 55% 的项目达到了预期招募目标,近一半的临床试验入组延期<sup>[6]</sup>,在一项关于 2 579 个药物临床试验的分析中,发现 19% 的临床试验因未能成功完成入组而终止,或以低于 85% 的目标入组率提前结束<sup>[7]</sup>。

目前的临床试验受试者招募工作多以申办方或者合同研究组织等第三方机构为主实施。本团队开展了一项国际多中心药物临床试验 EMPA-KIDNEY 研究,其中招募均由研究者主导实施,本文将从研究者角度,总结招募的实施过程、策略和管理要点,以期优化临床试验招募和加强研究团队建设提供参考。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** EMPA-KIDNEY 研究是一项国际多中心 III 期药物临床试验,在全球 8 个国家进行,计划入组 6 000 余名受试者,旨在评估恩格列净在慢性肾脏病患者中的治疗效果。该项目是一项精简的临床试验,研究设计上专注于收集必要信息和易于识别的重要临床终点,最大限度地减少了研究团队的额外工作,根据多中心临床试验设计方案,各研究中心均未聘请临床研究现场管理组织(SMO 公司)及临床研究助理。本中心的研究招募工作于 2020 年 4 月正式启动,截至 2021 年 2 月,共入组受试者 305 例。EMPA-KIDNEY 研究的招募工作具有独特性:首先,招募工

作全部由科室研究人员负责实施,无第三方招募公司或者临床协调员参与,招募实施前必须先完成团队组建、培训,研究实施过程中需注重团队管理,协调和管理面临较大挑战。其次,计划入组数量多,工作量较大,如何在短期内招募足够数量的患者是研究面临的最大问题。

### 1.2 方法

**1.2.1 建立招募团队** 主要研究者对招募工作全面负责,另由 5 名研究医生和 3 名研究护士负责具体实施,研究医生负责实施知情同意,根据入选与排除标准审核患者的参加资格,研究护士负责与患者电话沟通、样本采集。团队人员均取得国家或省市级药物临床试验质量管理规范(GCP)培训资质,且具有至少 2 项药物临床试验经验。

本研究的招募实施和管理完全由研究团队人员主导,因此,对研究团队在临床试验流程管理和规范实施方面有较高要求,而加强培训对于提升临床试验团队成员的自信心、提高招募效率至关重要<sup>[8-9]</sup>。招募启动前,研究团队接受申办方的系统培训,并派遣部分成员前往外院进行为期 1~2 个月交流学习。招募实施期间,利用每周 1 次的进度小结会进行规范化培训,在培训内容上,除了研究方案和 GCP 法规外,注重对沟通技巧、招募策略进行培训和探讨,帮助研究人员与患者更加顺畅的沟通交流。

**1.2.2 制定招募策略** 本中心门诊量大,病床数充足,且有不断新增的初诊患者,招募潜力大,而 Lasagna 法则提示实际的受试者人数往往低于研究者的预期,要想将普通就诊患者有效转化为临床试验潜在受试者,必须采取适当的策略扩大招募面,使更多有需求的患者有机会了解试验项目。本研究采取了预先储备患者、现场招募、门诊推荐、数据库筛查相结合的策略,同时注重与患者建立良好的信任关系以及保护患者权益。

**1.2.2.1 通过“登记研究”储备患者** 在 EMPA-

KIDNEY 研究正式启动前,先行开展了“慢性肾脏病患者登记研究”(以下简称“登记研究”),储备潜在受试者。“登记研究”为一项独立的观察性研究,在获得伦理委员会批准后开展,旨在通过一次性调查收集受试者临床基本信息及参加临床试验的意向,该研究无干预措施,因此不会对患者产生额外风险。“登记研究”的入选、排除标准在 EMPA-KIDNEY 研究主要入组标准的基础上进行简化,仅对肾小球滤过率和蛋白尿水平有要求,以扩大入选范围,并增加实施的便利性。参加“登记研究”的患者均可自愿选择将来是否参加 EMPA-KIDNEY 研究。

**1.2.2.2 现场招募** 本中心依托专病化门诊的管理模式,研究人员选择潜在受试者较多的专病门诊,如慢性肾脏病门诊、IgA 肾病门诊等,利用就诊等待时间开展宣讲,进行重点招募。周一至周五每日由研究人员利用门诊待诊时间进行临床试验宣讲,介绍研究概况,解答患者疑问。

**1.2.2.3 门诊推荐** 通过门诊医生推荐可能符合入组要求的就诊患者。

**1.2.2.4 数据库筛查** 依托本中心长期以来建立的专病数据库筛查潜在患者。通过设置入选标准,授权专人分批提取数据,对患者个人信息给予隐藏,仅保留招募所需的基本数据。

**1.2.2.5 提高招募效率的措施** 在已发表的临床试验文献中,研究人员采用了多种干预措施提高招募效率。临床试验招募受多种因素影响,每项措施的效果在不同研究中存在较大差异,多数招募措施的有效性证据不足,或对患者的参与度没有影响,仅少数有积极影响<sup>[1]</sup>。常用的策略和措施有“患者参加了预先存在的临床试验以及愿意参加假设的临床试验”、“与参加者建立信任关系,明确风险和获益”、“提高参加者对试验目的和流程的认知”<sup>[1]</sup>、“开放的试验设计”,以及“对未回复患者的电话提醒”可有效改善招募情况<sup>[10]</sup>。本研究中,研究人员注重与患者建立信任关系,例如由研究人员负责招募咨询,解答问题专业性强,更能使患者信服。此外,保持关键人员的稳定性有利于培养与患者的关系<sup>[11]</sup>,确保每位患者从入组前咨询到入组随访均由固定的 1~2 位研究医生负责。另外,研究人员向有参加意愿的患者提供联系方式,随身携带工作电话,患者可以随时进行咨询。在疫情期间,研究人员主动与患者沟通,了解门诊面访存在的困难,有针对性的进行科室内协调,开通快速通道,提高患者的参加意愿。

**1.2.2.6 患者权益保护** 研究中涉及的招募方式,招

募材料,以及有关变更均应汇报伦理委员会批准。在招募过程中,严格遵守法律法规和伦理规范,保护患者的隐私和其他权益。研究团队综合考虑招募实施的便利性和规范性,将招募点设立在肾脏科门诊“临床试验中心”,配备多间独立的接待室,保证研究人员与患者在接待室内进行单独沟通,保护患者隐私。研究人员配备工作手机,用于联系患者、随访预约及接受咨询。设立资料管理员,获取的研究资料单独保管于加锁的资料柜,非本研究人员不得查阅。招募时所收集的信息保存在加密数据库中,任何人均须经授权后凭用户名和密码访问数据库,患者的个人信息将不会泄露给研究以外的任何单位和个人。利用数据库招募患者时,应特别关注数据安全,需采取措施避免受试者个人隐私信息泄露。

**1.3 招募过程** (1) 电话预约:所有参加“登记研究”的患者,均可作为 EMPA-KIDNEY 研究的潜在患者。EMPA-KIDNEY 研究启动后,研究人员基于“登记研究”收集的资料再次评估患者是否符合入选标准,征求患者的参加意愿并预约时间前往医院进行知情同意。(2) 现场咨询:招募点进行现场咨询,研究人员向有参加意愿的患者介绍研究内容,解答疑问,并留取患者的联系信息,一周内电话回访询问参加意愿。(3) 知情同意:研究医生向患者详细解释研究内容,进行充分知情,详尽答疑,患者在完全自愿的情况下,经过充分考虑,决定是否参加临床试验。

#### 1.4 招募管理

**1.4.1 团队管理** 招募团队由主要研究者及 5 名研究医生、3 名专职研究护士组成。首先,主要研究者应在招募中发挥主导作用,对招募进度和质量进行总体把控。同时,参与招募的研究人员过多可能造成责任分散,影响招募效率<sup>[12]</sup>,因此,应明确人员分工,以提高执行力,分工应具体,保证各项任务有专人负责,如门诊宣讲、接待咨询、电话跟进患者、资料管理、数据库检索、样本保存、仪器管理、申办方沟通、医院各部门协调等,根据工作量变化及时调整人员安排,或设立机动人员。研究者多为兼职,在负责临床试验工作之外还要完成日常诊疗工作,一项工作由多人执行时可进行排班,如门诊宣讲安排在周一至周五上午 8:30—9:30,由 2 名人员轮流排班。另外,个人工作量和完成情况纳入研究人员绩效评价。

**1.4.2 招募进度管理** (1) 招募开始前明确招募计划,根据研究方案制定招募标准,考虑到患者病情在一定时间内发生进展或变化的可能,为尽可能招募到足够数量的患者,可在入组标准的基础上适当扩大招募

对象的范围。(2) 每周召开小结会,汇总一周招募进度,总结经验、解决问题,在分工明确的基础上群策群力,营造主动发现问题并提出改进意见的积极氛围,会后持续跟进尚未解决的问题。此外,小结会还邀请监查员、项目经理或者申办方就招募中的难点交流经验。(3) 合理安排每日工作,及时调整预约,避免同一时间段患者过于集中或不足。如疫情期间招募工作波动较大,以预约本地患者为主,并加强与外地患者的联系,进行远程评估。疫情间歇期,门诊量反弹,招募工作量回升,及时调整人员和资源安排,保障工作有序开展。(4) 患者在参加试验的便利性方面有困难时,及时上报并协调解决,不断优化内部流程,提高患者的参加意愿。(5) 加强与伦理委员会、机构、申办方、实验室各方的协调沟通,理顺内部流程、管理权限、设施设备等各种影响招募进度的因素。

**1.4.3 质量管理** 质控贯穿临床试验全程,本研究入组数量大、速度快,申办方监督和机构质控相对滞后,需加强项目内部质控的实时性。招募环节的项目组质控由研究者间互相交叉进行,分为过程质控和结果质控。过程质控主要对研究者实施知情同意和筛查的过程进行现场核查,查看是否遵守试验流程,是否逐条核对入选、排除标准,数据的真实性和可靠性如何,研究数据是否实时录入病例报告表。结果质控每周一次,逐一核对一周以来的研究资料和数据,发现问题及时反馈并整改。本中心未出现入排标准和知情同意方面的重大方案违背。

## 2 结果

“登记研究”于 2018 年 11 月纳入首例受试者,截至 2019 年 11 月,共计 674 例患者完成信息登记,其中 196 例入组 EMPA-KIDNEY 研究,占 EMPA 项目入组人数的三分之二。在未入组的 478 例患者中,有 54% 患者明确拒绝参加研究,主要原因包括:受疫情影响导致来院访视意愿降低;因工作繁忙不能保证面访时间;担心试验药物的副作用;近期发生过外伤、手术等。约 40% 的患者不满足入选标准,其余患者电话不通或号码错误。由于“登记研究”距离 EMPA-KIDNEY 研究启动有一年左右时间,部分患者病情出现进展,导致 EMPA 项目入组时的肾小球滤过率、尿蛋白或者合并用药不符合入组条件,提示在进行患者储备时,可以通过调整入选条件,适当扩大入选人群范围。“登记研究”在储备了潜在受试者的同时,也规范了门诊招募流程,为后续门诊招募积累了经验。

门诊推荐的患者数量及入组成功率低于预期,原

因可能是门诊医生的积极性未能充分调动。研究招募受到疫情及防控措施等因素的影响,门诊人数明显下降,门诊现场招募一度进展缓慢甚至出现停滞,数据库筛查成为有力的补充方式。招募结果见图 1。

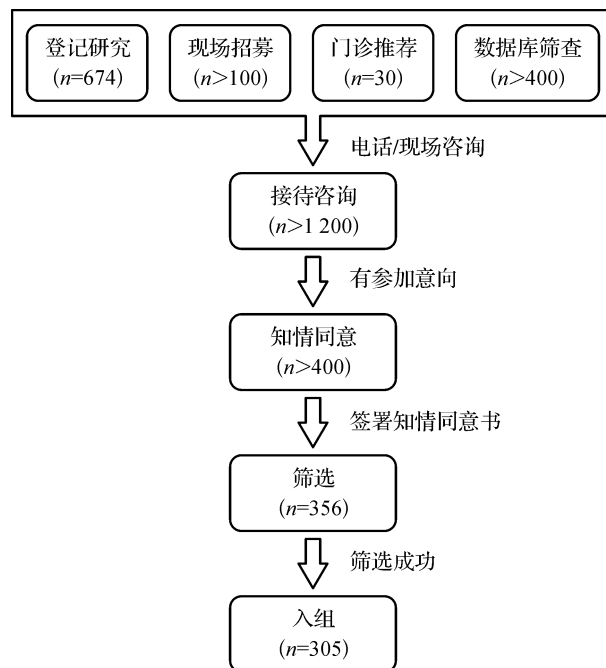


图 1 EMPA-KIDNEY 研究招募流程图

Fig. 1 Recruitment flowchart for the EMPA-KIDNEY trial

## 3 讨论

**3.1 研究者主导的临床试验招募** 随着药物研发行业的发展,从事临床试验的专业机构不断拓展新业务,在目前的大多数临床试验项目实施中,研究招募工作越来越依赖第三方团队,而本研究的招募工作由研究者主导。虽然第三方招募团队在经验与精力上有充分保障,但在医院的招募中,研究者对方案的理解和在入组标准的把控上更加专业,可合理筛选受试人群<sup>[13]</sup>,也更容易获得患者的信赖,同时对医院环境较为熟悉,方便根据患者需求进行医院内部协调,因此在招募成功率上具有一定优势。笔者认为,不论招募团队的组成如何,研究者应在招募工作中起到核心作用。首先,主要研究者应在招募中发挥领导职能,协调申办方、研究者、招募机构等多方为完成招募计划共同努力。同时,研究者不应将职能转嫁给招募公司或者临床研究助理,应更多的参与到招募具体工作中发挥作用。

**3.2 招募策略的选择** 总结 EMPA-KIDNEY 项目的招募经验:(1) 招募受到试验设计的影响,在试验方案设计时即应加强对于招募问题的考虑,不仅要保证方案的科学性,也要兼顾实施的可行性,如可在试验

设计前调研了解疾病特点,流行病学数据,患者的需求,制定适宜入选、排除标准,采用患者易于接受的设计,提高其参加意愿<sup>[14-15]</sup>。研究开展前了解试验招募的难度,是否有必要通过设计预先的试验加强招募。(2) 2023 年 7 月发布的《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则(试行)》<sup>[16]</sup>中提出:应尽可能让有需求的受试者发现适合的临床试验,可以采取互联网平台招募、基于患者信息大数据的智能招募方式。在临床试验招募中应用新技术、方法时应注重保护患者权益,在实施前获得伦理委员会的同意。(3) 招募还受到患者身体情况、家庭支持、交通情况、工作生活安排等多种因素的影响,研究人员应以充足的耐心解疑答惑,以友好的态度了解患者的顾虑,与患者建立良好的关系,本着专业的态度给予建议和健康相关指导,在允许的范围内积极帮助协调解决,促进患者主动参加临床试验。不论采用何种招募策略,研究人员在招募咨询和知情同意中都应注意充分告知患者试验信息,包括药物的前期研究结果、安全性信息、试验风险等,并基于潜在受试者的最佳获益—风险的考虑入组患者。总之,招募不仅是研究人员招募符合临床试验要求的患者,也是帮助有需求的患者了解临床试验信息以及获知最新治疗进展的过程,研究人员应综合研究人群特点、患者需求,基于患者最佳获益—风险的考虑选择适宜的招募方式,发现更多有需求的潜在受试者。

利益冲突 无

## 参考文献

- [1] Wong CA, Song WB, Jiao MG, et al. Strategies for research participant engagement: a synthetic review and conceptual framework[J]. Clin Trials, 2021, 18(4): 457-465.
- [2] Duley L, Gillman A, Duggan M, et al. What are the main inefficiencies in trial conduct: a survey of UKCRC registered clinical trials units in the UK[J]. Trials, 2018, 19(1): 15.
- [3] Briel M, Olu KK, von Elm E, et al. A systematic review of discontinued trials suggested that most reasons for recruitment failure were preventable[J]. J Clin Epidemiol, 2016, 80: 8-15.
- [4] Brøgger-Mikkelsen M, Ali Z, Zibert JR, et al. Online patient recruitment in clinical trials: systematic review and meta-analysis[J]. J Med Internet Res, 2020, 22(11): e22179.
- [5] Malmqvist E, Juth N, Lynøe N, et al. Early stopping of clinical trials: charting the ethical terrain[J]. Kennedy Inst Ethics J, 2011, 21(1): 51-78.
- [6] Sully BGO, Julious SA, Nicholl J. A reinvestigation of recruitment to randomised, controlled, multicenter trials: a review of trials funded by two UK funding agencies[J]. Trials, 2013, 14: 166.
- [7] Carlisle B, Kimmelman J, Ramsay T, et al. Unsuccessful trial ac-
- crual and human subjects protections: an empirical analysis of recently closed trials[J]. Clin Trials, 2015, 12(1): 77-83.
- [8] Wuensch A, Goetz T, Ihorst G, et al. Effect of individualized communication skills training on physicians' discussion of clinical trials in oncology: results from a randomized controlled trial[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 264.
- [9] Daly JM, Levy BT, Xu YH, et al. Recruitment strategies at the Iowa site for parent/infant pairs in a longitudinal dental caries study[J]. Clin Trials, 2016, 13(3): 311-318.
- [10] Treweek S, Pitkethly M, Cook J, et al. Strategies to improve recruitment to randomised trials[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 2(2): MR000013.
- [11] Hamstra MS, Pemberton VL, Dagincourt N, et al. Recruitment, retention, and adherence in a clinical trial: the Pediatric Heart Network's Marfan Trial experience[J]. Clin Trials, 2020, 17(6): 684-695.
- [12] McGill K, Sackley CM, Godwin J, et al. A systematic review of the efficiency of recruitment to stroke rehabilitation randomised controlled trials[J]. Trials, 2020, 21(1): 68.
- [13] 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.  
Yang Y, Cai MM, Chen H, et al. Influencing factors of subjects' compliance in drug clinical trials and establishment of subject protection system[J]. Chin J Clin Res, 2023, 36(10): 1572-1576.
- [14] 史丽萍,邹冲. I 期临床试验受试者筛选失败原因分析与探讨[J].中国临床研究,2023,36(11): 1713-1717.  
Shi LP, Zou C. Analysis and discussion on the subject screening failure in Phase I clinical trial[J]. Chin J Clin Res, 2023, 36(11): 1713-1717.
- [15] 邢淑君,陈鹤方,胡梦蝶,等.肿瘤患者参与药物临床试验现状及影响因素研究[J].中国新药杂志,2022,31(12): 1201-1208.  
Xing SJ, Chen HF, Hu MD, et al. Study on the current situation and influencing factors of tumor patients participating in drug clinical trials[J]. Chin J New Drugs, 2022, 31(12): 1201-1208.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心.国家药监局药审中心关于发布《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则(试行)》《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则(试行)》《以患者为中心的获益-风险评估技术指导原则(试行)》的通告(2023 年第 44 号)[EB/OL].(2023-07-27)[2024-01-05] <http://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42c008e28f7004cd19b73949142380bd>.  
Center For Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Announcement of Center For Drug Evaluation, NMPA on the publication of the *Technical Guidelines for Patient-Centred Clinical Trial Design (Trial)*, the *Technical Guidelines for Patient-Centred Clinical Trial Implementation (Trial)*, and the *Technical Guidelines for Patient-Centred Benefit-Risk Assessment of Drugs (Trial)* (No. 44 of 2023)[EB/OL].(2023-07-27)[2024-01-05] <http://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/42c008e28f7004cd19b73949142380bd>.

收稿日期:2024-02-06 修回日期:2024-03-16 编辑:王海琴