

• 早期药物临床试验实施技术专栏 •

近年来,我国新药研发领域迅速与国际接轨,大量创新药物进入临床试验阶段,相应地对药物临床试验的实施质量提出了越来越高的要求。尤其是早期药物临床试验,这是新药从临床前研究走向临床研究的第一步,是药物研发成败的关键一环。药物研发策略的制定和科学合理的试验设计固然是至关重要的,但试验实施的良好依从性和研究人员的执行能力是试验数据准确性和完整性的重要保障,直接决定试验的质量,甚至影响药物研发的成败。因此不断改善试验实施的硬件条件、引进先进且适用的软件系统,不断提高早期药物临床试验领域从业人员的专业技术能力,是十分重要的。

在仿制药一致性评价和创新药研发迅猛发展的背景下,首都医科大学宣武医院于 2016 年重新整合医药护资源,成立了 I 期临床研究中心,早期药物临床试验工作得以重新起航,并飞速发展。先后引进了温湿度监控系统、心电图自动分析系统、智能生物样本管理系统、试验药物管理系统等,培养了一支专业化、职业化的早期药物临床试验研究团队,包括专职的研究医生、研究药师、研究护士、研究助理和质量保证人员。过去 5 年余,累计开展药物 I 期临床试验和生物等效性试验 50 余项,包括创新药物首次人体安全耐受性研究、药动学/药效学试验、食物影响和药物相互作用研究,以及生物类似药的相似性研究,同时开展患者人群的安全耐受性、药动学/药效学和生物等效性研究;在神经系统相关疾病(阿尔茨海默病、帕金森综合征、缺血性脑卒中、癫痫、脑胶质瘤等)、老年相关疾病(心脑血管、风湿免疫、内分泌、肿瘤等)临床试验方面积累了丰富的实践经验。

本专栏希望通过总结早期药物临床试验中的实操经验,将本中心在生物样本管理、试验药物管理和档案管理等方面的实践经验与同行分享,期待与来自医疗机构、制药企业、合同研究组织的早期药物临床试验领域的同行们进行交流与合作。

首都医科大学宣武医院 药学部 I 期临床研究中心

语音播报提醒功能对早期药物临床试验中采血时间的影响

张艳平¹, 裴彤¹, 杜佳琳¹, 白楠², 曾金茹², 张兰¹, 胡朝英^{1*}

1. 首都医科大学宣武医院 药学部 I 期临床研究中心, 北京 100053

2. 中国人民解放军总医院 国家药物临床试验机构, 北京 100853

摘要:目的 探讨语音播报提醒功能对早期药物临床试验中采血时间准确性的影响。方法 自 Sample Guide 智能样本管理系统数据库中调取 2018 年 6 月—2019 年 10 月无语音播报提醒功能条件下 6 558 个血液样本采集时间作为对照组;2019 年 12 月—2021 年 2 月启用语音播报提醒功能后 12 768 个血液样本采集时间作为试验组。比较两组实际采血时间与计划采血时间的偏离程度、采血时间超窗发生率、采血时间记录异常发生率。结果 启用语音播报提醒功能后,实际采血时间与计划采血时间的偏离程度较小,差值绝对值比较差异有统计学意义($P<0.05$);采血时间超窗发生率明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);采血时间记录异常的发生率明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 语音播报提醒功能可以缩短实际采血时间与计划时间的偏离程度,有效减少药物临床试验中采血时间超窗次数的发生,提高了早期药物临床试验中采血时间的准确度。

关键词: 早期药物临床试验; 语音播报提醒; 采血时间; 时间窗

中图分类号: R965.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)09-1909-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.001

收稿日期: 2022-04-18

基金项目: 北京市医院管理中心“登峰”计划专项经费资助项目(DFL20190803);北京市医院管理中心“青苗”计划专项经费资助项目(QMS20200811);首都科技领军人才项目(Z191100006119017)

作者简介: 张艳平,女,护师,本科,研究方向为新药早期临床试验。E-mail: zhangyanping158@163.com

*通信作者: 胡朝英,女,副主任药师,博士,研究方向为神经药理学和早期药物临床试验。E-mail: hucarol@126.com

Influence of voice broadcast reminder on blood collection time in early phase clinical trial

ZHANG Yan-ping¹, PEI Tong¹, DU Jia-lin¹, BAI Nan², ZENG Jin-ru², ZHANG Lan¹, HU Chao-ying¹

1. Phase I Clinical Trial Center, Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

2. National Drug Clinical Trial Institute, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract: Objective To investigate the influence of voice broadcast reminder on the accuracy of blood collection time in early phase clinical trial. **Methods** A total of 6 558 blood samples collected from June 2018 to October 2019 under the condition of Sample Guide intelligent Sample management system without voice notification were selected as the control group, and 12 768 blood samples collected from December 2019 to February 2021 after the use of voice broadcast reminder were selected as the experimental group. The deviation degree of actual blood collection time and planned blood collection time, the incidence of beyond time window of blood collection time, and the incidence of abnormal blood collection time record were compared between the two groups. **Results** With the voice broadcast reminder, the deviation degree and fluctuation range of actual blood collection time and planned blood collection time was much smaller ($P < 0.05$), the incidence of beyond time window of blood collection time was significantly decreased ($P < 0.05$), and the incidence of abnormal blood collection time record was significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Voice broadcast reminder effectively shorten the deviation between actual blood collection time and planned time, reduced the rate of beyond time window of blood sample collection, and improved the accuracy of blood collection time.

Key word: early phase clinical trial; voice broadcast reminder; blood collection time; time window

药物临床试验是新药研发过程中必不可少的阶段,通过早期药物临床试验可以获得新药的药动学特征、人体的安全性和耐受性结果,为支持新药上市的确证性试验制定给药方案提供依据^[1-2]。在早期药物临床试验实施过程中,血液样本采集是一个关键环节,血液样本采集时间的精确性和质量直接影响临床试验数据的准确性,正确并高质量的血液样本采集是样本生物分析和结果评估准确客观的基础^[3]。早期临床试验中的血液样本采集往往数量庞大、操作集中,受操作人员的技术熟练程度、心理素质、受试者自身情况等因素的影响,往往出现血液样本实际采集时间超过方案允许时间范围的情况,即采血超窗,给后续分析数据准确性带来一定影响^[4]。在早期临床试验中,采血超窗是常见的影响生物样本管理质量的风险之一^[5]。在血液采集过程中,虽然采血超窗现象的发生是难免的,但可通过加强对操作过程中的潜在风险进行科学、系统的管理和其他方面的管控,最大可能地避免和减少采血超窗发生的机率,使实际血液采集时间更能接近计划采集时间,将实际采血时间超过计划采血时间的程度范围所造成的不良影响最小化,为后续样本检测结果的准确分析和试验质量提供保障^[6]。

早期药物临床试验期间产生的大量样本需在临床研究方案规定的时限内批量集中采集、处理,如果仍使用纸质记录方式和手工管理模式,不仅费

时费力,且人为错误率较高,无法溯源生物样本的管理轨迹,远远不能满足试验实施需要和质量管理要求^[7]。Sample Guide 智能样本管理系统通过射频识别(RFID)对生物样本进行管理,且覆盖了整个样本周期:样本采集、处理、存储、转运和接收,并在整个样本管理过程中记录操作时间、操作人和样本编号,可以对每一步操作进行实时记录并可溯源,大大提高了样本管理质量^[8-9]。该系统于 2017 年开始在首都医科大学宣武医院、解放军总医院第五医学中心、中国人民解放军总医院、首都医科大学附属北京佑安医院使用,在使用过程中不断改进。本研究就 Sample Guide 智能样本管理系统中应研究护士建议新增的语音播报提醒功能对提高早期药物临床试验采血时间准确性的影响进行探讨。

1 资料与方法

1.1 资料收集

自 Sample Guide 智能样本管理系统数据库中调取 2018 年 6 月—2019 年 10 月无语音播报提醒条件下 6 558 个血液样本采集时间作为对照组,2019 年 12 月—2021 年 2 月启用语音播报提醒功能后 12 768 个血液样本采集时间作为试验组。

纳入标准:对照组和试验组均选取采血时间窗(根据研究方案要求设置在系统内)在 ± 60 min 内(不含 ± 60 min)且实际采血时间与计划采血时间的差值绝对值在 0~500 s(含 0、500 s)的样本。

排除标准：系统内有时间窗设置，但实际采血时间记录为空白的样本，如未核验样本。

1.2 研究方法

对照组采用无语音播报提醒的 Sample Guide 智能样本管理系统，进行常规采血。采血前，通过核验受试者电子芯片腕带，进入即将采血的受试者的采血订单，核验采血管后，系统的界面右上角会出现两个采血时间倒计时界面，分别为“距离采样还剩多长时间”和“距离超窗还剩多长时间”的倒计时提醒，但仅在操作界面有倒计时文字提示，并无语音播报提醒功能。采血前操作者不定时、多次查看 GPS 时钟或采血时间倒计时（时间是一致的），在距离采血时间约 1 min 时，扎止血带，距离采血时间约 30 s 时，采集废血并弃掉或直接静脉穿刺，连接采血管进行血样采集，取下采血管的同时点击“记录时间”，系统会自动记录采血时间。如遇采血困难，复核采血人员多次查看 GPS 时钟或采血时间倒计时，人工提醒采血人员距离超窗时间，采血人员进行紧急穿刺采血或寻求巡回研究护士支援。

试验组采用有语音播报提醒功能的 Sample Guide 智能样本管理系统进行采血。采血前系统会语音提示“已经进入时间窗，请做好相关准备”。时间窗根据研究方案要求的时间点设置，如研究方案要求给药后 1 h 采血时间窗为 ± 1 min，则距离采血时间 1 min 时会语音提示已经进入时间窗。在距离采血时间 30 s 时，系统会语音提示“距离采血时间还有 30 s，请做好相关准备”，此时采血人员采集废血并弃掉或直接静脉穿刺，连接采血管进行血样采集，取下采血管的同时点击“记录时间”，系统会自动记录采血时间，同时会语音提示“已记录时间”。如遇采血困难，距离超窗时间剩 30 s 时，系统会语音提示“距离超窗还剩 30 s”，这时采血人员将以更快速度进行采血或紧急穿刺采血，巡回研究护士获得提示也将及时给予支援。

1.3 评价指标

实际采血时间与计划采血时间的偏离程度，即实际采血时间减去计划采血时间的差值的绝对值，单位为“s”，如 8:00:00 给药，给药后 15 min 的计划采血时间即为 8:15:00，实际采血时间为 8:15:10，则偏离程度为 10 s。

采血时间超窗发生率，即发生实际采血时间超过方案允许的计内正负时间范围的次数/采血总次数。

采血时间记录异常发生率，即由于操作失误、网络问题等原因引起的系统记录的采血时间与实际采血时间不一致，在系统内备注说明的次数/采血总次数。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析，计量资料组间比较采用 t 检验；计数资料用百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组偏离程度比较

对照组和试验组实际采血时间与计划采血时间的偏离程度较小，差值绝对值比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。结果显示，在给药后的 0~2 h，时间窗最短暂，采血点最密集，语音播报提醒功能使实际采血时间更加接近计划采血时间，且波动较小。以采血点在给药后 0~2 h 对照组和试验组实际采血时间与计划采血时间偏离的差值作图，见图 1。

表 1 两组采血时间偏离程度的比较

Table 1 Comparison of deviation between two groups

组别	采血总数/次	差值绝对值/s
对照	6 558	27.05 $\pm$ 46.44
试验	12 768	11.51 $\pm$ 17.73*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

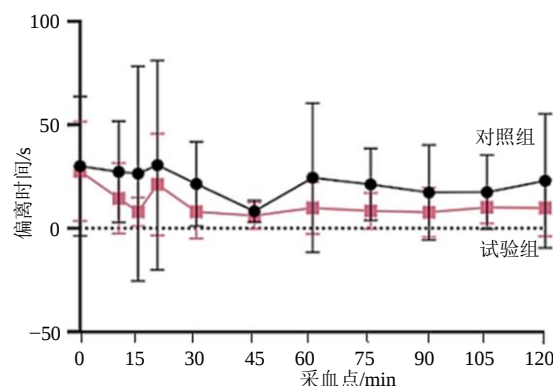


图 1 给药后 2 h 内两组实际采血与计划采血时间偏离程度
Fig. 1 Deviation degree of the actual blood collection time from the planned blood collection time between two groups within 2 h post-dosing

2.2 两组采血时间超窗发生率的比较

未启用语音播报提醒功能条件下，研究护士在进行采血准备过程中，需要反复查看同步时钟，确

认距离采血点的剩余时间,大量密集采集易导致研究护士产生紧张情绪和心理疲劳,采血时间超窗发生率为 1.71%;将语音播报提醒功能应用于 Sample Guide 智能样本管理系统采血过程中,研究护士只需静候语音提醒,使研究护士及时获取有效的时间信息,掌控采集时间,采血时间超窗发生率为 0.17%,发生率明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组采血时间超窗发生率比较

Table 2 Comparison on incidence of beyond time window of blood collection time between two groups

组别	采血总次数/次	超窗次数/次	超窗发生率/%
对照	6 558	112	1.71
试验	12 768	22	0.17*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组采血时间记录异常发生率的比较

未启用语音播报提醒功能条件下,研究护士采血后需查看屏幕才知道采血时间是否及时、准确的记录,在紧张或发生意外的条件下,来不及查看记录情况,导致采血时间记录异常发生率为 2.06%;启用语音播报提醒功能后,采血时间记录异常发生率为 0.19%,采血时间记录异常的发生率明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组采血时间记录异常发生率的比较

Table 3 Comparison on incidence of blood collection between two groups

组别	采血总次数/次	超窗次数/次	超窗发生率/%
对照	6 558	135	2.06
试验	12 768	24	0.19*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

在早期药物临床试验中,生物样本质量和临床数据是医学研究的首要前提,样本采集质量和样本采集时间的精准是样本质量保障的第一步,对研究结果有重大影响^[10-11]。结合现行药物临床试验质量管理规范(GCP)的要求和《药物临床试验数据核查要点》,药监局核查数据统计,GCP 实验室生物样本各类管理问题发生率高达 7%~15%^[12],样本采集数据记录缺失和不可溯源等问题尤为常见,研究者未对试验的主要质量风险点(如密集采血点)

采取相关质量控制措施,部分关键操作失误或缺等,严重影响了试验质量^[13]。在血液样本采集过程中,需严格依从试验方案要求,遵循标准操作规程(SOP),严格核对,确保每个样本信息的准确^[14],特别是规范采集血液样本的程序尤为重要,因医务人员忽视样本采集质量而引起样本检测结果出现较大偏差的报道并不罕见^[15],尤其是早期临床试验中,受试者多以集中形式给药,短小时内多次密集采血,研究护士操作难度大、注意力需要长时间保持高度集中,一旦出现差错极易导致后续采样计划延误和超窗,如何在密集又短暂的时间内保证血液采集质量,是早期临床试验质量把控的关键点^[16]。

随着目前大数据、信息化、人工智能等科技手段的迅猛发展,临床试验与信息系统的关系日趋紧密,完善的信息管理系统已成为高质量临床试验的必要条件,信息化技术在临床试验中的应用,有助于促进药物临床试验质量的提高^[17]。目前国内多数临床试验还是部分或全部基于纸质文件的手工记录^[18],生物样本的管理正在从纸质的手工记录向数据收集更加高效、溯源更加便捷的电子记录形式转变^[19]。智能样本管理系统的应用与完善解决了以往药物研发中生物样本管理存在的人工依赖性强和数据整理滞后的问题^[8-9],可以满足临床试验样本的质量管理和核查要求,保证数据真实准确记录和生物样本的管理轨迹清晰可追溯^[20-21]。

本研究结果显示,将语音播报提醒功能应用于 Sample Guide 智能样本管理系统采血过程中,让采血时间范围的一致性更好,实际采血时间更加接近计划采血时间,更能确保采血时间的准确性,避免超窗事件的发生。且采血前固定时间播放,使不同的研究护士在距离计划采血时间的相同时间进行操作,保证了所有人操作的一致性^[22]。采血前 30 s 的提示使废血采集与血样之间采集间隔控制在 30 s 内,可以减少溶血发生的几率^[23-24]。这对于样本质量和管理有更严格要求的生物等效性试验,尤其是高变异药物和窄治疗指数药物的生物等效性试验更有价值。

由于本研究为非同期对照研究,因此研究结果尚具有一定的局限性。首先,近年来生物等效性试验处在快速兴起和发展阶段,使用历史数据对照,难以避免管理制度、SOP、实施人员经验提升对结果造成的影响。其次,影响采血超窗的因素还有试验设计、受试者自身原因、研究护士操作手法等。

在未来的研究中,考虑设计同期对照试验,采用相同的管理制度和 SOP 体系,纳入类似试验设计的研究、固定同一组研究护士,以进一步验证语音播报提醒功能对提高药物临床试验中采血时间准确率的作用。

综上所述,语音播报提醒功能可以有效减少早期药物临床试验中采血时间超窗次数的发生,缩短采血时间偏离计划时间的时长,保证了原始数据记录的及时、准确和完整性。通过对生物样本的信息化管理,建立的全流程管理体系可极大提高生物样本质量,获得高质量的生物分析数据,保证早期药物临床试验结果的准确性、可比性和可重复性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 关于印发药物 I 期临床试验管理指导原则(试行)的通知[EB/OL]. (2011-12-02) [2022-04-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20111202113101617.html>.
- [2] 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2020-01-22) [2022-04-07]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012.htm.
- [3] 寇莹莹, 汤依群, 吴剑秋, 等. 抗肿瘤药临床试验受试者依从性的影响因素及药学干预 [J]. 中国药房, 2012, 23(18): 1711-1713.
- [4] 熊芸. I 期药物临床试验血液样本采集超窗统计、原因分析及对策 [J]. 中国社区医师, 2018, 34(31): 110-111.
- [5] 胡盈盈, 张菁, 郁继诚, 等. I 期临床试验中生物样本管理的风险管控 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(11): 1598-1600.
- [6] 程晓华, 张红, 白薇, 等. 浅析生物等效性试验风险管理策略 [J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(11): 661-664.
- [7] 曾丽艳, 王倩, 孟现民, 等. I 期临床试验生物样本的流程化管理 [J]. 中华全科医学, 2021, 19(8): 1403-1407.
- [8] 杨燕, 白楠, 唐铭婧, 等. I 期临床试验样本管理系统在我院的开发与应用 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(24): 2925-2927.
- [9] 贾雨婷, 白楠, 董瑶, 等. 基于物联网技术的 I 期临床试验智能生物样本管理系统的应用与发展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(2): 206-208.
- [10] Simeon-Dubach D, Burt A D, Hall P A. Quality really matters: The need to improve specimen quality in biomedical research [J]. *J Pathol*, 2012, 228(4): 431-433.
- [11] Womack C, Mager S R. Human biological sample biobanking to support tissue biomarkers in pharmaceutical research and development [J]. *Methods*, 2014, 70(1): 3- 11.
- [12] 国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告(2015 年第 228 号) [EB/OL]. (2015-11-10) [2022-04-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/ypqtgg/20151110203701981.html>.
- [13] 高荣, 吕术超, 李秀丽, 等. 从药物临床试验数据核查看研究者的职责履行情况 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(20): 2508-2512.
- [14] 朱园园, 王思扬, 任健, 等. 临床试验生物样本的处理与保存规范 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(16): 2846-2847.
- [15] 万鸿. 规范血液采集程序提高血液检验质量 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(21): 36.
- [16] 胡菲菲, 张若明, 张象麟. 药物 I 期临床试验实施阶段质量风险管理研究 [J]. 中国药事, 2019, 33(11): 1235-1245.
- [17] 丁倩, 曹彩. 我国药物临床试验信息化建设初探 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(7): 722-727.
- [18] 胡慧慧, 汤洁, 彭朋, 等. 关于当前我国新药临床试验质量问题的思考 [J]. 广东药科大学学报, 2019, 35(2): 279-284.
- [19] 张媛媛, 王亮, 程龙妹, 等. 生物样本信息化管理的应用与挑战 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(14): 1710-1713.
- [20] 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020 年第 57 号)[EB/OL]. (2020-04-23) [2022-04-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.
- [21] 总局关于发布仿制药质量和疗效一致性评价研制现场核查指导原则等 4 个指导原则的通告(2017 年第 77 号) [EB/OL]. (2017-05-16) [2022-04-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170518144401598.html>.
- [22] 姜丽芳. 影响临床血液生化检验标本结果准确性的因素探析及临床检验效果 [J]. 当代医学, 2022, 28(9): 28-30.
- [23] 陈娟, 黄烽如, 孙鲁宁, 等. 临床试验中注射给药及样本采集要点分析 [J]. 中国药业, 2020, 29(10): 85-87.
- [24] 彭安. 药物 I 期临床试验中静脉留置针采集血标本溶血相关因素调查及干预策略分析 [J]. 医学美容, 2019, 28(8): 8-10.

[责任编辑 解学星]