

早期药物临床试验中血样采集时间超窗的原因分析

高琳艳¹, 裴彤¹, 胡朝英¹, 董瑶², 梁蓓蓓², 王璿¹, 张兰¹, 杜佳琳^{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** 利用智能样本管理系统对早期药物临床试验中发生血样采集时间超窗的原因进行统计分析, 提出改进措施。**方法** 以首都医科大学宣武医院和中国人民解放军总医院 I 期临床研究中心在 2019 年 5 月—2021 年 10 月开展的 23 个早期药物临床试验中药动学血样采集相关数据为研究对象, 统计血样采集时间超窗的发生情况, 并进行原因分析。**结果** 共纳入 23 项临床试验, 共计 911 例健康志愿者, 总采血次数 34 096 次, 血样采集时间超窗发生 101 次, 发生率为 0.30%。血样采集时间超窗的原因分别为采血困难、采血管负压不足、受试者未遵守方案、研究人员因素等, 其中采血困难是主要原因 (51.49%)。**结论** 提高研究人员操作技能, 使用智能样本管理系统等措施可以减少血样采集时间超窗的发生, 提高临床试验质量。

关键词: 早期药物临床试验; 血液样本采集; 超窗; 智能样本管理系统

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)09-1923-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.004

Analysis of reasons of blood sample collection time beyond the specified time range in early phase clinical trial

GAO Lin-yan¹, PEI Tong¹, HU Chao-ying¹, DONG Yao², LIANG Bei-bei², WANG Jin¹, ZHANG Lan¹, DU Jia-lin¹

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

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

Abstract: Objective To analyze the causes of beyond the specified time range of blood sample collection in early phase clinical trial based on the intelligent sample management system and propose improvement measures. **Methods** The data of blood sample collection in 23 early phase clinical trials were carried out by Phase I Clinical Research Center of Xuanwu Hospital Capital Medical University and Chinese PLA General Hospital from May 2019 to October 2021. The blood samples beyond the specified time range were counted, and the reasons were analyzed. **Results** There were 911 participants involved in 23 clinical trials, the total numbers of blood sample collection were 34 096 times, and the number of over time window was 101 (0.30%). The reasons were mainly difficulty in blood collection, insufficient negative pressure in blood collection tubes, subject non-compliance with protocol, and research staff factors. And difficulty in blood collection was the main reason (51.49%). **Conclusion** Improving investigators operational skills and using intelligent sample management system can reduce the occurrence of beyond the specified time range of blood sample collection, and improve the quality of clinical trial.

Key words: early phase clinical trials; blood sample collection; beyond time window; intelligent sample management system

早期临床试验是创新药从基础实验进入人体研究的开端, 是重要的人体数据探索性阶段, 其结果直接关系到后续临床试验的方案设计、安全性和有效性结论。对大部分仿制药而言, 生物等效性试

验结果是药品监督管理部门能否批准其上市的关键。在早期临床试验中, 如何严格执行试验方案、正确及时有效地采集血液样本是保证临床试验质量的重要环节之一。研究护士作为这一环节的执行

收稿日期: 2022-04-18

基金项目: 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); 北京市医院管理中心“登峰”计划专项经费资助项目 (DFL20190803)

作者简介: 高琳艳, 女, 药师, 研究方向为药物临床试验档案管理和样本管理。E-mail: gaolinyan@xwhosp.org

*通信作者: 杜佳琳, 女, 医师, 博士, 研究方向为早期药物临床试验。E-mail: dujialin@xwhosp.org

者,其正确并高质量的血液样本采集为样本分析提供了准确客观的依据^[1]。在 I 期临床试验和生物等效性试验中,在峰浓度附近会进行集中的短时密集采血,受到多种因素的影响,往往会出现血液样本采集时间超过方案允许范围的情况,即发生血液样本采集超窗。本研究对已开展的临床试验进行回顾性分析,利用智能样本管理系统进行数据收集,统计血液样本采集超窗的发生率,总结超窗发生的原因,并讨论相应的对策,旨在降低此类事件的发生,从而提高血样采集的准确性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以首都医科大学宣武医院和中国人民解放军总医院 I 期临床研究中心在 2019 年 5 月—2021 年 10 月开展的 23 个药物临床试验中药物动力学血样采集相关数据为研究对象,利用基于物联网技术的 Sample guide 智能样本管理系统的血样采集记录方式,完成数据收集。

1.2 数据分析

对血样采集时间超窗发生次数、发生率、集中发生频次较高时间分布等数据进行描述性分析。采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,计数资料以频数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 血样采集时间超窗的发生情况

本研究共纳入 23 项临床试验,其中 I 期药物临床试验 14 项,生物等效性试验/生物利用度 (BE/BA) 试验 9 项,均通过伦理委员会批准。共计 911 例健康志愿者,其中男性 596 例 (占比 65%),女性 315 例 (占比 35%),总采血次数 34 096 次,血样采集时间超窗发生 101 次,发生率 0.30%,见表 1。

表 1 血样采集时间超窗的发生情况

Table 1 Occurrence of blood sample collection exceeding scheduled time

试验类别	采血数量	血样采集时间超窗数量	发生率/%
BE/BA	15 419	6	0.04
I 期	18 677	95	0.51
合计	34 096	101	0.30

2.2 血样采集时间超窗的原因分析

原因分别为采血困难、采血管负压不足、受试者未遵守方案、研究人员因素等,见表 2。

表 2 血样采集时间超窗原因

Table 2 Reasons of the blood sample collection exceeding schedule time

原因	数量/次	占比/%
采血困难	52	51.49
采血管负压不足	25	24.75
受试者未遵守方案	8	7.92
研究人员因素	16	15.84

2.2.1 采血困难 表 2 中可见,因采血困难导致血样采集时间超窗的原因占比一半以上。进一步统计超窗在男性和女性受试者中的发生情况。发生于女性受试者 38 次,男性受试者 14 次,两者差异有统计学差异 ($P < 0.05$),女性受试者占比多数 (表 3)。可能原因是由于男性与女性的血管壁厚度存在着一定的差异,女性血管较男性细小,因此在进行采血穿刺时,女性的穿刺成功率较低^[2]。既往研究也有因血管较细多次穿刺采血造成上肢穿刺部位瘀肿的不良事件报道^[3]。

表 3 受试者采血困难的性别差异

Table 3 Gender of subjects with difficulty blood sample collection

性别	总采血数量	血样采集时间超窗采血数量	规定时间范围内采血数量
男	21 517	14	21 503
女	12 579	38*	12 541

与男性比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs men

另外,因采血困难导致血样采集超过规定时间的 52 例次中,有 43 例次发生于 7:30~10:00 (表 4),结合实际情况,受试者服药时间一般集中在 8:30 左右,根据药动学采血点设计的相关指导原则^[4-5],给药后此时间段内常为密集采血时间段,且时间窗较短,容易出现采血超窗的情况。

表 4 不同时间范围内因采血困难导致采血超窗发生次数

Table 4 Occurrence rate of blood collection over windows in different time range due to difficulties in blood collection

时间范围	发生次数	占比/%
7:30~10:00	43	82.69
10:00~12:30	7	13.46
>12:30	2	3.85

为了尽量减少因血管情况导致的采血困难,在密集采血前一晚,研究护士提前对受试者血管进行评估,预先选择两条血管,按血管充盈程度用记号笔做好标记并记录^[2]。采血前,通过静脉留置针采血^[6],以确保采血时间准确,同时适当选择留置针穿刺部位以保证采血的通畅^[7]。采血过程中,受试者可以通过手握握力球代替握拳,促进其前臂、手掌肌肉收缩,从而对其上肢静脉产生挤压作用,促使腋静脉血液流速明显加快,血流量明显提升^[8],缩短采血时间,减少超窗的发生。

2.2.2 采血管负压不足 本研究中由于采血管负压不足原因导致的采血超窗共有 25 次,根据总采血数量 34 096 次,计算得出因采血管负压不足原因导致的血样采集时间超窗占比 0.07%。采血过程中,因采血管负压不足导致采血量未达标而临时更换采血管,因此采血过程时间延长造成血样采集时间超窗。采血前研究护士应当充分检查采血用品,并适当准备备用采血管,以免因采血管负压不足导致采血超窗。

2.2.3 受试者未遵守方案 本研究中有 8 例受试者未遵守方案导致血样采集时间超窗。主要有 3 个方面原因:(1)受试者依从性较差,参与临床试验的受试者中,社会人员占多数,人员流动性比较大、稳定性差,文化水平参差不齐,参与药物临床试验得主要目的可能是获取试验补贴,对风险的重视程度不高等^[9]。(2)疫情防控等因素导致受试者未及时到场,导致血样未按计划时间采集。(3)受试者首次参加临床试验,对临床试验认知水平不高,对试验期间密集采血过程感到紧张,操作配合不佳。

为了提高受试者依从性,研究人员在筛选期尽量全面了解受试者本人基本情况,选择血管弹性好、充盈度佳、依从性良好的受试者。入院当日对受试者进行宣教,详细讲解采血期间注意事项,特别是采血的时间、采血的次数、采血量、放置留置针的注意事项以及可能的重复穿刺等,减轻受试者对采血的恐惧心理^[10],缓解其紧张情绪,从而提高采血依从性。

2.2.4 研究人员因素 本研究中发现因研究人员因素导致采血超窗共发生 16 次,具体包括研究人员在采血前因有其他相关操作导致预留采血准备时间不充足,智能样本管理系统时间窗设置与试验方案不符,临床研究协调员与研究人员缺乏配合等,导致未按照方案要求在规定的时间内采集

血样。

试验前依据试验方案要求制订方案工作流程表单,做到职责明确,分工清楚,必要时适当增设巡回护士。由专职样本管理人员在智能样本管理系统创建采血表单,质控人员核对,保证准确无误,同时加入语音播报提醒以减少超窗。临床研究协调员在临床试验中承担复核、协调工作,应充分调动其工作的积极性、主动性,提高与操作者之间配合的默契程度,协助研究者共同完成试验。根据不同试验方案制定相应研究预案,建立完善的操作流程体系,减少血液样本采集超窗发生率。

3 讨论

在早期药物临床试验中,只有严格执行试验方案、正确及时有效地采集血液样本、最大可能的避免采血超窗的发生,才能更好地保障和提高临床试验质量。本研究针对早期药物临床试验中发生采血超窗的原因进行了总结和分析,包括采血困难、采血管负压不足、受试者未遵守方案和研究因素等,并提出了相应的应对措施。

针对采血困难或采血管原因导致的超窗,研究护士作为采集血样的执行者,不仅需要具备一定的临床试验经验,还需要娴熟的操作技能,如正确选择穿刺血管、及时调整静脉留置针位置、绑扎止血带、生理盐水抽吸等处理针管堵塞等情况,才能正确并高质量地完成血液样本采集,尽量减少因采血困难导致的采血超窗情况发生。由于采血相关物品是影响采血质量的重要因素,采血前研究护士应充分检查,避免因采血管原因导致的采血超窗。

受试者未遵守方案导致的采血超窗情况亦有发生。受试者是参与临床试验的主体,早期药物临床试验有其独特性,以健康人为主,故受试者管理应做到人性化、多样化^[11]。从试验筛选期到随访期,加强对受试者的护理管理,有助于提高受试者的依从性^[12]。

研究人员是实施临床试验并对临床试验质量、受试者权益和安全负责的试验现场的负责人。研究人员需具备相关的专业资质和能力,获取药物临床试验质量管理规范(GCP)证书,并定期接受相关培训。为保证临床试验血液样本质量,全面且行之有效的标准操作程序(SOP)必不可少^[13]。本中心已制定“药动学/药效学(PK/PD)样本采集的标准操作规程”,按照统一的标准执行,保证所有研究护士遵循一致的 SOP,形成同质化的操作模式,将

人为偏差减少到最小。同时, 研究人员应当制定相应预案, 必要时配备机动人员, 定期分析超窗原因, 不断改进操作流程, 以减少超窗情况的发生。

综上所述, 按时正确采集血液样本直接影响检测结果的准确性^[14]。不断提高研究人员的操作水平, 严格遵循统一的 SOP 执行采血操作; 保障受试者安全的同时尽量提高受试者依从性; 加强研究人员试验方案和技术操作相关培训, 降低血样采集超窗的发生率, 保证临床试验数据准确、真实、可靠, 保障药物临床试验顺利开展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 陈娜, 卢燕军, 祁静. 静脉真空采血失败原因分析与预防对策 [J]. 实用临床护理学电子杂志, 2018, 3(50): 38-40.
- [3] 李艳芬, 黄兴, 王瑞华, 等. 浅析 I 期临床试验不良事件及风险管理 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(5): 514-518.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2016-03-08) [2020-06-18]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/downloadAtt?idCODE=c243e8396e2b86e62de37f3d3e494f2e>.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增药代动力学研究技术指导

原则 [EB/OL]. (2021-12-29) [2022-03-11]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/downloadAtt?idCODE=3e529bc5be35a7473d634d1ee6932aaf>.

- [6] 耿燕, 周志群. I 期药物临床试验血样采集中不同浓度、液量肝素钠封管液的应用效果观察 [J]. 护理研究, 2011, 25(10): 2580-2581.
- [7] 叶宇婕, 赵彤芳, 朱蕾蕾, 等. 静脉留置针采血在新药 I 期临床试验中的应用 [J]. 护理研究, 2015, 29(21): 2669-2670.
- [8] 惠慧, 马燕兰, 郭艳艳. 不同握球运动方式对 PICC 置管患者静脉血流及相关性血栓的影响 [J]. 中华现代护理杂志, 2018, 24(12): 1391-1398.
- [9] 张正付, 沈玉红, 李正奇. 我国药物 I 期临床试验受试者招募及管理存在的问题 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(5): 481-484.
- [10] 韩帅玮琦, 贾博, 赵楠, 等. 药物 I 期临床试验受试者的分阶段管理策略 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(13): 1236-1239.
- [11] 韩颖, 赵秀丽. I 期药物临床试验受试者管理的分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2445-2447.
- [12] 扈向润, 华烨, 张海波, 等. 药物 I 期临床试验中健康受试者的全程护理管理 [J]. 护理实践与研究, 2021, 18(14): 2205-2208.
- [13] 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.
- [14] 周晶晶, 吴建元, 罗琳, 等. I 期临床试验研究室血液样本规范化管理实施要点探讨 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(2): 113-116.

【责任编辑 解学星】