

I 期临床试验研究室生物样本管理问题 分析及改进建议

Analysis of biological sample management issues and recommendations for improvement in Phase I clinical trial laboratories

何雪兰, 赵翼, 雷燕,
林伟彤, 杨旭, 黄凯鹏

(广州医科大学 附属市八医院, 广东 广州,
510060)

HE Xue-lan, ZHAO Yi,
LEI Yan, LIN Wei-tong,
YANG Xu, HUANG Kai-peng

(Guangzhou Eighth People's Hospital,
Guangzhou Medical University,
Guangzhou 510060, Guangdong
Province, China)

作者简介: 何雪兰(1989-), 女, 主管药师, 主要
从事药物临床试验药品管理及生物
样本管理工作

通信作者: 黄凯鹏, 主任药师, 硕士生导师
MP: 15813357989
E-mail: gz8hhkp@126.com

摘要:目的 分析药物临床试验样本管理中的不规范问题, 探讨其对受试者权益及数据科学性与完整性的影响, 并提出针对性改进建议。方法 采用回顾性方法, 选取2018年4月至2024年12月我院I期临床试验研究室开展样本处理的69项临床试验项目(包括生物等效性试验及创新药I~IV期试验), 通过专业质控员、机构办公室质控员及临床研究监查员(CRA)的监查记录, 汇总生物样本管理问题。分析问题分布特征, 并基于方案偏离(PD)评估体系对不规范问题进行分级判断及根本原因分析。结果 共发现生物样本管理问题68例, 主要集中于样本采集(27.94%)、处理(19.12%)及保存(36.76%)环节。PD评估显示, 操作流程疏漏(如未按标准操作规程执行)、人员培训不足及记录不规范为问题的主要根源。结论 临床试验样本管理需强化关键环节的标准化操作、完善人员培训、质控体系及引入信息化智能系统等多维度的标准化管理措施, 为高质量临床研究提供可靠的样本支撑。

关键词: 临床试验; 样本管理; 方案偏离

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.22.022

中图分类号: R969 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)22-3296-05

Abstract: Objective To examine issues in sample management within drug clinical trials, their implications on subject rights, data integrity, and propose targeted enhancements. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 69 clinical trial projects, encompassing bioequivalence and innovative drug phase I-IV trials, processed by the phase I clinical trial laboratory at our institution from April 2018 to December 2024. Problems in biological sample management were identified through monitoring records maintained by quality control professionals, institutional quality control personnel, and clinical research monitors. The distribution patterns of issues were analyzed, and non-standard problems were assessed and categorized using the protocol deviation (PD) evaluation system. **Results** A total of 68 issues were identified in biological sample management, primarily centered around sample collection (27.94%), processing (19.12%), and preservation (36.76%). PD evaluations indicated that deficiencies in operational processes (e.g., non-compliance with standard operating procedures), insufficient personnel training, and irregular documentation were the primary underlying causes. **Conclusion** Comprehensive standardized management strategies, including enhancing standardized procedures in

critical stages, improving personnel training, quality control frameworks, and implementing intelligent information systems, are essential to ensure the provision of dependable sample support for high-caliber clinical research.

Key words: drug clinical trial; biological sample management; protocol deviations

药物临床试验作为系统性的人体医学研究,其核心目标在于验证试验药物的临床疗效、药理作用、安全性特征及药代动力学参数,为药品上市提供科学依据^[1]。生物样本(如血浆、血清、尿液及组织等)作为药代动力学与药效学分析的关键载体,其质量直接关系到试验数据的可靠性^[2-3]。样本管理涵盖采集、转运、处理、保存及运输全流程^[4],任一环节的疏漏均可能导致数据偏差,甚至影响受试者权益保护^[5]。我国《药物临床试验质量管理规范》(2020年版)及《药品注册核查要点与判定原则》(2021年试行版)均明确要求,临床试验样本需实施标准化管理与质量控制^[1,6]。本文基于2018年4月至2024年12月我院I期临床试验研究室开展样本处理的69项临床试验(含生物等效性试验及创新药I~IV期试验),系统分析样本管理中的不规范问题及其与方案偏离的关联性,探讨其对受试者安全性的潜在影响,并通过原因分析提出针对性改进策略,为提升临床试验质量提供参考。

材料与方法

1 研究资料

回顾性收集2018年4月至2024年12月期间在本院I期临床试验研究室开展样本处理的69项临床试验项目数据,包括生物等效性试验及创新药I~IV期临床试验。资料来源于:①专业质控员定期质控报告;②机构办公室质控员质控记录;③临床研究监查员(clinical research associate, CRA)的监查报告,所有纳入的资料均涉及生物样本管理相关问题。

2 研究方法

2.1 问题分类标准

依据国家药品监督管理局颁布的《药物临床试验质量管理规范》(2020年第57号)^[1]及《药品注册核查要点与判定原则(药物临床试验)(试行)》^[6],建立生物样本管理问题分类:①样本采集规范性问题;②样本转运与处理问题;③样本保存与运输问题;④样本记录与标识问题。

2.2 分析方法

采用描述性统计方法分析各类问题的发生频率及分布特征。通过方案偏离(protocol deviation, PD)

评估体系对不规范问题进行分级判定及原因分析,主要评估:①操作流程合规性;②人员培训充分性;③设备与设施适用性;④质量控制有效性。

2.3 影响评估

从以下方面评估不规范问题的影响程度:①对临床试验数据完整性与准确性的影响;②对受试者权益与安全的潜在风险;③对临床试验方案执行的干扰程度。

3 统计学处理

本文数据未分类变量,采用描述性统计学方法进行分析。使用Microsoft Excel 2019软件进行数据整理与统计。各类不规范问题的发生情况以频数(n)和百分比(%)表述。百分比计算方式如下:

各详细分类占比 = (该问题发生次数/该环节问题总次数) $\times 100\%$

各主要环节占比 = (该环节问题次数/所有问题总次数) $\times 100\%$

PD严重程度分布占比 = (各PD等级次数/总问题次数) $\times 100\%$

结 果

1 生物样本管理主要问题

69项临床试验项目包含生物等效性试验22项(其中正式试验4项,预试验18项),创新药I期试验11项,II~IV期试验36项,共累计采集的35 485管生物样本,共发现生物样本管理不规范问题68例,基于样本数量计算,总体问题发生率为0.19%(68例/35 485例)。不规范问题主要集中于样本采集(27.94%)、处理(19.12%)及保存(36.76%)环节。对该类问题的PD严重程度分析显示,绝大多数为轻微PD(72%,49例/68例),严重PD和未构成PD的占比分别为12%(8例/68例)和16%(11例/68例)。具体分布见表1。

2 主要问题分析

2.1 样本采集环节

样本采集是临床试验质量控制的关键环节,其规范性直接影响药代动力学参数的可靠性及试验结果的有效性。本文数据显示,样本采集环节的不规范问题主要表现为:

表 1 药物临床试验生物样本管理不规范问题统计

Table 1 Statistics of non – standard management of biological samples in drug clinical trials

Type of protocol deviation	Detailed classification	Count	PD category	Proportion
Sample collection	Collection outside the time window	8	Minor PD	27. 94%
	Incorrect collection point	5	Major PD	
	Non – standard collection documentation	4	Not PD	
	Insufficient collection volume	2	Not PD	
Sample transport	Temperature excursion during transport	3	Minor PD	7. 35%
	No thermometer /faulty thermometer /missing temperature log	2	Minor PD	
	Standing time outside the window	2	Minor PD	
	Incorrect centrifugation parameters	3	Minor PD	
Sample processing	Aliquot error	3	Major PD	19. 12%
	Incorrect labeling of storage tubes	3	Not PD	
	Insufficient centrifugation time	1	Minor PD	
	Over – time inactivation	1	Minor PD	
Sample storage	Missing storage temperature record	23	Minor PD	36. 76%
	Storage temperature excursion	2	Minor PD	
Sample shipment	Incorrect sample tube shipped	2	Minor PD	8. 82%
	Lost shipment waybill	2	Minor PD	
	Sample omitted from shipment	1	Not PD	
	Error in shipment request form	1	Not PD	

PD: Protocol deviation.

采集时间超窗发生率为 42. 11% (8 例/19 例), 主要因素包括: ① 受试者个体因素(血管条件差、紧张性血管收缩); ② 操作人员因素(研究护士操作熟练度不足)。因超窗时间较短, 在 5 min 内, 经评估对受试者安全及试验结果影响较小, 记录为轻微 PD。

采血点错误发生率为 26. 32% (5 例/19 例), 集中见于生物等效性试验, 本次研究发现的典型情况为: 在生物等效性(bioequivalence, BE) 预试验的密集采血阶段, 误在 4. 5 h 进行采血, 而遗漏了方案规定的 5 h 采血点。此错误对药代动力学(pharmacokinetics, PK) 参数评估产生了直接影响: ①对达峰浓度(C_{max}) 与达峰时间(T_{max}) 的影响: C_{max} 和 T_{max} 是生物等效性评价的关键参数, 其准确性高度依赖于峰值浓度附近采血点的密度与准确度。漏采 5 h 点可能导致无法准确捕捉药物实际血药浓度峰值。若实际 T_{max} 恰好为 5 h, 则使用 4. 5 h 的数据会低估 C_{max} 并错误判断 C_{max} ; 若实际 T_{max} 介于 4. 5 至 5 h 之间, 此错误将导致无法通过内插法精准计算 C_{max} 和 T_{max} , 从而引入系统误差。②对药时曲线下面积(area under the concentration – time curve, AUC) 的影响: AUC 是评价药物暴露量的核心指标。漏采一个关键时间点, 会破坏药时曲线的完整性, 导致使用梯形发计算 AUC 时准确性下降。③对统计分析集的影响: 由于该采血点错误导致严重的方案偏离, 且直接影响关键 PK 参数准确性, 因此该受试者的 PK 数据通常被判定为不可靠, 在统计分析

时, 该受试者数据将不纳入药代动力学参数集(pharmacokinetic parameter set, PKPS) 及生物等效性评价的符合方案集(per protocol set, PPS)。这不仅造成数据损失, 减少可统计样本量, 还可能因此次数据排除而影响生物等效性研究的统计结果和结论的可靠性。

其他问题包括: ① 采集记录不规范 21. 05% (4 例/19 例), 与研究护士临床试验管理规范(good clinical practice, GCP) 意识不足相关; ② 采血管负压不足导致采血量偏差 10. 53% (2 例/19 例), 经中心实验室验证, 样本量可满足检测需求, 因此未构成 PD。

2. 2 样本转运环节

样本转运过程的质量控制是确保临床试验数据可靠性的重要环节, 主要由临床研究协调员(clinical research coordinator, CRC) 负责。本文通过质控 69 项临床试验样本转运数据, 发现主要存在以下问题:

① 转运超温发生率为 60. 00% (3 例/5 例), 主要原因为: 转运箱冰块不足、CRC 未严格执行预冷程序及夏季环境温度高; ② 转运温度缺失发生率为 40. 00% (2 例/5 例), 具体表现为: 未按规定放置温度计(1 例); 温度计故障未及时发现(1 例)。

影响评估: 因本院样本转运时间控制在较短时间(10 min) 内完成, 经样本稳定性报告评估短期温度波动对样本质量影响较小, 但因违反 GCP 关于全程温度监控的规定, 影响样本数据溯源性及存在潜在的质量风险, 记录为轻微 PD。

2.3 样本处理环节

样本处理作为临床试验生物样本管理的关键步骤,其操作的规范性直接影响检测结果的可靠性,本文通过对13例样本处理不规范问题分析,主要有以下处理不规范问题:

① 处理时效性问题:样本静置时间超窗发生率为15.38%(2例/13例),主要因处理人员未设置时间提醒系统所致。因超窗时间 ≤ 30 min,且经样本稳定性报告评估对样本质量影响较小,记录为轻微PD。

② 离心参数偏差:离心参数与方案不符发生率为23.08%(3例/13例),包括:转速、离心时间及温度偏差;此类偏差可能会导致血浆中残留细胞成分增加,后经中心实验室评估对样本质量影响较小,记录为轻微PD。

③ 样本标识与分装问题:分装时未执行双人核对,分装错误发生率为23.08%(3例/13例),导致样本交叉污染风险增加及受试者信息匹配错误,因其可能直接影响疗效评估和受试者安全,记录为严重PD。

④ 其他操作偏差:标签粘贴错误23.08%(3例/13例):在分装前及时发现并纠正,未构成PD;离心中断7.69%(1例/13例):因电力中断导致,补足离心时间后对样本质量影响较小,记录为轻微PD;水浴灭活超时7.69%(1例/13例):超时21 min(方案要求30 min),经中心实验室评估对样本质量影响较小,记录为轻微PD。

2.4 样本保存环节

样本保存的质量是确保临床试验数据完整性和样本稳定性的关键环节。本文通过对25例保存不规范问题的分析,发现主要存在以下问题:

① 温度缺失92.00%(23例/25例),主要原因:实时监控系统中网故障91.30%(21例/23例),温度计设备故障8.70%(2例/23例)。

影响评估:经检查温度缺失期间,冰箱正常运转,未对样本稳定性产生显著影响,但温度缺失导致源数据不完整,记录为轻微PD。

② 温度超温8.00%(2例/25例),发生原因:样本过量存放($> 80\%$ 容积);温度探头意外暴露;

影响评估:短期(10 min内恢复正常)温度波动对样本质量影响较小,记录为轻微PD。

2.5 样本运输环节

样本运输作为临床试验生物样本管理的关键流程,其规范执行直接影响样本检测数据的可靠性。本文通过对6例运输不规范事件的分析,发现主要存在以下问题:

① 样本管运输错误33.33%(2例/6例),具体表现:误将备份管当检测管运输。

影响评估:样本来源相同(同一采血管),样本量满足检测要求,未影响检测结果准确性,记录为轻微PD。

② 样本漏寄事件16.67%(1例/6例),处理措施:重新安排物流运输,并全程温度监控,未对样本检测结果产生影响,不涉及PD。

③ 运输文件管理问题33.33%(2例/6例),主要表现为:快递单复联丢失。

影响评估:通过电子运单追溯运输轨迹,但源文件管理不规范,记录为轻微PD。

④ 出库申请单填写错误16.67%(1例/6例):出库前完成修正,未构成PD。

讨 论

为规范我院临床试验生物样本管理,提高临床试验质量,减少生物样本PD发生率,针对我院临床试验生物样本PD的根本原因,并提出相应的建议。

1 样本采集环节

为避免我院临床试验样本采集时间超窗、采集点错误及记录不规范等^[7]问题,建议做好以下几点:① 优化受试者筛选标准:建立血管条件分级评估标准;制定明确的排除标准(晕针晕血史纳入排除标准);② 人员培训与授权管理:进行方案、采集标准操作规程(standard operating procedure, SOP)及GCP培训;根据计划入组人数授权足够的研究护士;③ 人力资源科学配置:建立动态排班模式,根据采集的稀疏情况安排采集护士的班次;设置急采岗位,处理密集采血中的急采事件(包括出血不流畅需注射器采血、重新埋留置针等情况)^[8];④ 建立双人核对制度:采集护士+研究护士双签名确认。

2 样本转运环节

针对样本转运过程中出现温度缺失及超温情况,可从以下几个方面着手:① 转运前准备:使用经计量局校准的温度计(校准证书在有效期内);执行转运箱预冷程序,方案要求4℃转运时,转运箱可提前预冷30 min^[9];② 过程控制:温度计固定于转运箱面板,可随时监控箱内温度;设置温度记录频率(每分钟1次);③ 文档管理规范:实施运输记录及时打印归档。

3 样本处理环节

为减少我院样本处理中出现静置时间超窗、离心参数设置错误及样本分装错误等问题,建议做好以下

几点:①人员资质管理:样本处理员经主要研究者(principal investigator, PI)授权并有相关样本处理经验,且需经方案及样本处理 SOP 等相关培训;②时间精准控制:接收样本后及时填写静置开始时间,并设定时钟提醒系统;③离心参数控制:实施参数设置“双人四眼”核对制度;④分装质量控制:采血管与冻存管一一配对,分装时实行双人核对分装信息^[10];⑤设备维护管理:制定设备维护周期,每年定期校准离心机、冰箱及温度计等设备,并配备不间断电源(uninterruptible power supply, UPS)保障设备运行。

4 样本保存环节

在我院样本管理中,样本保存不规范问题占多数,其中温度缺失及超温是样本保存的主要问题,针对样本保存问题,提出以下改进建议:①优化温度监控系统:由内网转接外网,避免因内网不稳定导致信号无法传到温度监控系统移动终端,引起温度缺失;建立双路温度监控系统:实时温度系统+备用系统;②设置报警阈值:样本管理员可在温度超限时,提前接收温度报警信息,并做出处理;③实施冰箱存放容积控制($\leq 75\%$):避免因冰箱容积负载而超温;④加强设备日常巡检(每日1次):确保冰箱正常运行;⑤完善应急预案(断电、网络故障等):如出现故障应启动应急预案确保样本保存质量。

5 样本运输环节

为减少我院生物样本运输错误、漏运输样本及运输记录不完整等问题,可从以下几个方面着手:①建立样本运输双人机制:运输前,样本管理员与 CRC 双人核对样本运输信息,包括受试者编号、访视周期、样本类型等;②建立运输文件电子归档管理:运输单据、样本信息、申请单、温度记录等运输资料电子归档保存;③制定样本漏寄应急预案:出现样本漏寄,需在时限内重新安排寄送;④加强运输相关人员专项培训。

生物样本是临床试验的重要组成部分,其不规范管理可能导致数据失真、研究结果不可靠,受试者权益受到损害,甚至引发伦理问题^[5]。为确保临床试验生物样本管理的科学性、规范性与可持续性,需通过多维度措施构建标准化管理流程:①建设完善的文件体系 建立覆盖样本采集、转运、处理、保存、运输及销毁的全流程 SOP 文件体系^[11],明确各环节责任主体,确保操作可追溯、合规;②提升研究者的能力 定

期开展研究者的专项培训,强化伦理意识与实操技能,通过考核机制保障培训实效性^[12];③建立完善的质控体系 设立项目质控员,进行“一级质控”;专业组的“二级质控”及药物临床试验机构办公室质控员的“三级质控”,做到能及时发现、解决问题^[13];④引入信息化智能系统 引入智能化生物样本管理系统[如实验室信息管理系统(laboratory information management system, LIMS)],提升管理效率,减少人为误差。通过多维度的管理与持续改进,为高质量临床研究提供可靠的样本支撑。

参考文献:

- [1] 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范:2020 局令第 57 号 [EB/OL]. 2020-04-26 [2025-06-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanli/ypzhcglbf/ypzhcglbfzhcwj/2020042616-2401243.html>
- [2] 梁欣,肖妍,张梦琦,等. 药物临床试验中生物样本管理问题分析[J]. 药学研究,2024,43(7):702-705,712.
- [3] 寇莹莹,赵敏,李苗. 临床试验生物样本全流程管理模式构建[J]. 中国食品药品监管,2019,(12):58-60.
- [4] 谢江川,谢林利,马攀,等. 药物临床试验中生物样本管理常见问题及措施建议[J]. 中国药房,2024,35(5):524-528.
- [5] 冯迪麟,陈淑萍. 生物样本库及样本的管理问题与探讨[J]. 实验室检测,2025,3(2):127-129.
- [6] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 关于发布《药品注册核查工作程序(试行)》等 5 个文件的通告 [EB/OL]. 2021-12-20 [2025-06-18]. <https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/14200.html>
- [7] 赵同香,蒋向明,王海英,等. 探讨药物临床试验生物样本流通环节常见问题及风险前置化管理措施[J]. 中国食品药品监管,2021,(3):44-51.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 谢江川,谢林利,曹丽亚,等. 药物临床试验中常见方案偏离及改进措施[J]. 中国药房,2022,33(13):1554-1558.
- [11] 曹丽亚,谢林利,谢江川,等. 2020 版《药物临床试验质量管理规范》实施后药物临床试验数据现场核查的要点与浅析[J]. 中国新药杂志,2023,32(3):264-269.
- [12] 曾丽艳,王倩,柯晶,等. I 期临床试验生物样本管理的差错分析及应对措施探讨[J]. 中国药业,2022,31(1):30-34.
- [13] 陈红芳,窦文琴,丁绍红,等. 药物临床试验质量控制中发现的问题及改进措施探讨[J]. 安徽医药,2020,24(3):613-616.

(收稿日期 2025-07-03)