

I 期临床试验生物样本的流程化管理

曾丽艳,王倩,孟现民,柯晶,董华娟,卢洪洲

上海市公共卫生临床中心,上海 201500

摘要:**目的** I 期临床试验的生物样本管理质量直接影响临床试验结果的真实性和准确性。近几年生物样本管理问题已经是国内外十分关注的研究问题之一,本研究建立 I 期临床试验生物样本的流程化管理体系,旨在提高生物样本质量和工作效率,为规范 I 期临床试验的生物样本管理提供参考依据。**方法** 从生物样本管理的规范化和信息化要求两个方面总结经验,阐述影响 I 期临床试验生物样本质量的人员、标签标识、接收、转运、处理、设备、物资、标准操作规程(standard operating procedure, SOP)、文件管理和样本信息化管理等过程。**结果** 依托生物样本信息管理系统、温度智能监控报警管理系统、专业的样本管理人员、完善的制度和 SOP,建立了一套规范的生物样本流程化管理体系,提高了样本管理的质量。截至 2020 年 12 月底,共接受国家药监局现场核查 42 次,省药监局现场检查 5 次,免临床核查的试验共 29 个,涵盖 60 余个药物,均顺利通过核查。**结论** 高质量的临床生物样本是 I 期临床研究数据和结果的可靠性、完整性和科学性的核心因素之一。建立规范的流程化生物样本管理体系可提高药物临床试验的研究质量,能有效杜绝或减少临床试验生物样本流程化管理过程中样本转运、样本处理、出入库和日常管理等问题发生,保证药物临床试验结果的准确性、可比性和可重复性。

关键词: I 期临床试验;生物样本;信息化;流程化管理

中图分类号: R194 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2021)08-1403-05

DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002071

Process management of biological samples in phase I clinical trials

ZENG Li-yan, WANG Qian, MENG Xian-min, KE Jing, DONG Hua-juan, LU Hong-zhou

Clinical Research Center for Innovative Drugs, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201500, China

Abstract: Objective The quality of biological sample management in phase I clinical trials directly affects the authenticity and accuracy of clinical trial results. In recent years, the management of biological samples has become one of the research issues of great concern in China and abroad. This study established a process management system for biological samples in phase I clinical trials, aiming to improve the quality and efficiency of biological samples and provide a reference for standardising biological sample management in phase I clinical trials. **Methods** The experience from the standardisation and information requirements of biological sample management was summarised, and the procedures that affect the quality of biological samples in phase I clinical trials, including personnel, labelling, reception, transfer, processing, equipment, materials, standard operating procedure (SOP), document management and sample information management, were described. **Results** A set of standardised process management system of biological samples has been established relying on biological sample information management system, temperature intelligent monitoring and alarm management system, professional sample management personnel, complete system and SOP to improve the quality of sample management. By the end of December 2020, it has been inspected on site by the National Medical Products Administration for 42 times and the provincial Medical Products Administration for 5 times, and exempted for inspection for 29 times, covering more than 60 drugs, all of which have passed the inspection successfully. **Conclusion** High-quality clinical biological samples are one of the core factors for the reliability, completeness and scientificity of phase I clinical research data and results. The establishment of a standardised process of sample management system can improve the research quality of drug clinical trials, effectively prevent or reduce the occurrence of problems such as sample transportation, sample processing, in-and-out storage and daily management during the process management of biological samples, and ensure the accuracy, comparability and repeatability of drug clinical trial results.

Keywords: Phase I clinical trials; Biological samples; Informationisation; Process management

I 期临床试验是创新性药物研发过程中的重要里程碑。药物临床试验生物样本指按照药物临床试验方案的要求,从临床试验受试者采集的需要进行分析的

材料,如血浆、血清、尿液、粪便、组织和细胞等^[1]。高质量、高标准的生物样本^[2]是临床研究的样本来源,是实现转化医学的物质基础。然而,诸多有影响力的癌症生物学研究结果无法被重复,使得被视为有重要价值的抗癌药物遭到质疑,研究结果的不可重复浪费了大量的时间和金钱^[34]。近年来,国外越来越重视生物

基金项目:国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (2017ZX09304027)
通信作者:卢洪洲, E-mail: luhongzhou@fudan.edu.cn

样本在临床研究中的重要价值,加拿大、澳大利亚、韩国、日本等国家早已加快生物样本库的建设步伐。尽管我国也加大了对样本库建设的投入,国内不少医院(尤其是三甲医院)建立了自己的样本库,但是生物样本的采集、运输、质控和管理仍然缺乏统一的标准,使得生物样本质量堪忧^[5]。2020 版《药物临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)已于 2020 年 7 月 1 日正式施行。新版 GCP 要求临床试验机构保证试验数据的完整、准确、可靠,从源头上保证新药的质量可控^[6]。因此,提高药物临床研究质量的关键因素之一就是要建立标准化和规范化的生物样本管理流程。

上海市公共卫生临床中心是我国规模最大的 I 期临床试验基地,拥有临床试验床位 212 张。截至 2020 年 12 月,上海市公共卫生临床中心已完成 200 余个临床试验项目,共接受国家药监局现场核查 42 次,省药监局现场检查 5 次,免临床核查的试验共 29 个,共涵盖 60 余个药物,均顺利通过核查。规范的生物样本管理是高质量的 I 期临床试验的核心因素之一。本文就上海市公共卫生临床中心 I 期临床试验的生物样本流程化管理经验和方法进行总结。

1 I 期临床试验生物样本管理的规范化

1.1 人员管理 针对样本质量管理的所有要求都是由工作人员来完成,样本管理人员是样本质量保证和质量控制极其重要的影响因素。I 期临床试验的样本管理人员明确自身的岗位职责,上岗前完成 GCP 培训并获取证书,完成生物样本处理、保存等基本知识的培训和考核。样本管理人员必须熟练掌握生物样本分离、出库和入库等操作,熟练使用样本管理系统和温湿度监控报警管理系统以及离心机、生物安全柜和冰箱等设备。在 I 期临床试验开展前,样本管理人员需熟悉试验方案的生物样本处理操作流程,经过项目培训和授权后,方可开展相关工作。在试验开展过程中,样本管理人员应严格遵守方案和标准操作规程(standard operating procedure, SOP),做好生物样本接收、转运、处理、储存和管理等工作,保证生物样本不被破坏,生物样本相关信息不会泄漏。

1.2 生物样本标识管理 生物样本标签的标识内容以及编号规则直接影响样本的来源识别。由于手写的可变性和可能产生的误读,很难满足 I 期临床试验集中的巨大的样本量管理要求,所以解决方案是采用打印条码标识,包含样本信息的一维或者二维编码。生物样本标签标识管理直接影响临床试验样本的管理效率和质量。临床试验开展前,根据方案要求在生物样本信息管理系统中对样本的标签标识规则进行设计,并批量打印标签备用。采血管和冻存管的标签标识应

具有唯一性,能清晰区分临床试验样本,并使样本从临床试验研究开始到国家药监局核查结束的整个期间内均保留该标识。I 期临床试验的标签标识内容一般包括项目编号、受试者入组号、采样点、试验周期、样本类型和样本复份数(测试样本和备份样本应做区分)等信息。将打印的标签交给负责粘贴的工作人员时需做好交接和粘贴记录。在样本接收、转运、处理、储存等阶段应注意避免标签脱落和遗漏,保证样本可识别,确保样本不会在实物上或涉及的记录和其他文件上混淆。

1.3 生物样本接收和院内转运管理 样本管理人员对采集后样本进行接收实际上属于初步质控过程,可有效防止样本来源和数量的错误。生物样本对环境温度非常敏感,样本质量在转运过程中会受到温度变化的影响,因此在样本转运过程中控制温度是保证生物样本稳定性的重要环节。在 I 期临床试验开展前,样本管理人员应提前检查样本转运箱和温度记录仪是否正常,熟悉试验样本转运的条件(如室温或冰浴),做好转运前准备工作。在试验开展当天,按照方案的采样时间,提前到病房等待接收采集后的样本,接收样本时核对样本标签和数量并做好接收记录,用带有温度记录仪的转运箱将样本转运至样本处理室,同时记录转运时间。样本从病房转运至样本处理室的过程中,样本管理人员需保证样本转运温度符合方案要求,负责做好样本在转运过程中的防护工作,保证样本的完整性。转运结束后应及时将转运温度记录导出并妥善保存。

1.4 生物样本处理管理 样本处理操作直接影响药物临床试验结果的准确性和可靠性,需严格依从试验方案要求、遵循 SOP、严格执行核对,确保每个样本处理的准确^[7]。I 期临床试验的样本处理至少由 2 名样本管理人员完成,为分离人员和分离审核人员。审核人员监督分离人员的操作过程,防止分离过程中发生错误。以处理血样为例,样本处理人员接收血样时应核对样本数量和标签,按照方案的离心条件进行离心操作,离心结束后,按照受试者随机号或入组编号由小至大的顺序依次将采血管排列放置于采血管架上,测试和备份冻存管同样按照从小到大的顺序排列放于冻存管架上。分离人员和分离审核人员均对采血管和冻存管排列顺序和标签进行核对,核对无误后由分离人员进行血样分装。分离审核人员则监督和审核分离人员的每一次操作,核对冻存管标签和拧好冻存管的盖子。分装结束后,分离人员和分离审核人员再次确认无误后进行拍照留存,并将样本交接给入库人员。在样本处理中,除了按照方案和 SOP 要求进行离心和分

离,还应及时记录样本处理过程的相关信息,如样本状态、离心时间、分装时间等信息。此外,需严格控制操作时间,防止超时和样本分装过程中的冻存管、手套、移液管的污染等其他问题发生,如有污染,应及时更换。处理后的废弃样本需有明确的处理登记和交接记录。

1.5 生物样本异地转运管理 生物样本异地转运时,包装、温度和运输时间直接影响样本质量,进而影响临床试验结果。因此,为保证样本的完整性和活性不受影响,生物样本异地转运流程需严格管理。根据方案对项目样本进行出库并转运至分析单位,需提前向研究者提交出库申请,审核通过后才能出库,保证样本出库有据可依。在样本转运前,联系专业的冷链公司,并将样本运输的要求告知冷链公司,如样本转运箱的规格和数量、运输条件(干冰或 4℃ 或常温)、温度计安装、运输过程中的温度监控与记录等。出库时,利用样本信息管理系统对目标样本进行出库操作,产生的所有出库相关文件一式两份随样本转运至检测单位。生物样本到达分析单位时,由分析单位人员对样本和运输等信息进行检查和记录,并将物流运单、转运过程中的温度监控记录等相关表格寄回临床研究单位。

1.6 设备管理 临床试验相关设备的日常管理与维护直接影响设备的使用时间和运行的稳定性,进而影响生物样本的质量。为保障临床试验的顺利进行,保证生物样本的质量,设备的使用管理与日常维护尤为重要。对样本管理中所使用的冰箱、离心机、生物安全柜和温度记录仪等设备,应填写设备使用记录,定期进行清洁和校准维护,以保证设备的正常运行。以超低温冰箱为例,每年由具有校准资质的第三方机构进行一次温度校准,下一次的校准日期应在上一次校准日期开始计算的一年之内。此外,定期检查并记录超低温冰箱的运行状况,如温度显示屏幕是否正常、过滤网清洁程度、冰箱门封条冰霜情况等。在应急方面,若冰箱出现不能自行解决的故障导致冰箱温度持续超限,应立即转移冰箱内容物,放入备用冰箱,及时联系维修处理人员,并告知负责人。如果遇到突然断电或停电,立即联系检查维修人员,询问停电原因和停电时间,同时关闭冰箱电源开关和电池开关,等到恢复正常供电后再依次打开冰箱电源开关和电池开关。如超低温冰箱的温度设置为 -80℃,样本存储容量超过冰箱容量的 2/3 时,根据停电时间长短和冰箱温度高低,将应急措施分为 A 级和 B 级。A 级:断电或停电 4 h 以内且冰箱温度在 -60℃ 以下,无须搬动冰箱,尽量减少打开冰箱的次数。B 级:断电或停电 4 h 以上或冰箱温度在 -60℃ 以上,需立即转移冰箱至新地点并接通电源。

1.7 试剂耗材管理 由于 I 期临床试验生物样本数量大,保存的时间周期相对较长,样本中各种成分的稳定性和完整性的保护要求也更加严格,试剂耗材的性能特点和规格直接影响样本质量和临床试验的结果,因此对试剂耗材的管理有更严格的要求。首先,采购的试剂耗材必须符合临床试验项目要求,应有生产厂家、名称、批号、有效期、保存条件等信息,在采购前需进行质量考察。试剂耗材到货后,由接收人员对照送货单进行核对,清点实际到货量,检查包装和有效期,并记录相关信息。按照保存条件将试剂耗材分类入库存放,并做相应标识(如物品名称、规格、数量、有效期等)。取用时,需填写取用记录,做到有源可溯,有据可依。样本管理人员应定期检查和清点试剂耗材库存,以保证在有效期内使用。对于剧毒试剂、易燃易爆试剂必须由具有危化品培训合格证书的专人保管,双人双锁保存于防爆柜中,取用时两人应同时在场,并做好使用登记。如自配试剂,则由指定专人负责配制,有配制记录。配制好的试剂应贴上标签,注明试剂名称、试剂浓度、配制人、配制日期、有效期和储存条件等内容。

1.8 SOP 管理 SOP 是对实施步骤和操作方法的详细描述,主要指导具体工作的开展,SOP 制定和执行的严谨性、具体性和可行性直接影响临床试验结果的准确性、一致性和可重复性,进而影响临床试验的质量。为保证临床试验生物样本质量,全面且行之有效的 SOP 必不可少。I 期临床试验的生物样本管理 SOP 包括但不限于:样本标签的创建和粘贴、样本交接、样本处理、样本出入库、样本存储、样本转运、文件归档、各类仪器设备使用与维护、温度监控和报警、试剂耗材管理等。在执行 SOP 的过程中若发现问题,或法律法规和指导原则更新,或因技术更新而导致操作变更,或专家在现场核查或稽查中提出修订建议,样本管理人员都应及时修订和完善 SOP,并提交上级审核,批准后方可生效。新生效的 SOP 需及时进行培训,保证新生效的 SOP 能够得到有效执行,以满足药物临床试验核查的质量要求。SOP 的管理应是动态的过程管理。

1.9 过程文件归档管理 按照 GCP 规定,整个药物临床试验的过程都要进行记录,如果过程文件资料交接和管理不善,极有可能发生遗漏现象,将直接影响到医院药物临床试验水平。I 期临床试验样本管理过程中产生的文件包括纸质过程文件和电子文件。试验开展前的培训记录和授权表,试验开展过程中的样本处理、出入库和转运记录,以及设备使用记录和样本保存温度数据等纸质文件需统一存放在项目文件夹中。项目开展过程中的电子文件,如样本处理照片、录像、转运的温度数据等,需及时收集和导出,并保存在项目硬盘中。项目结束后,及时将纸质文件和电子文件交接

归档。

2 I 期临床试验生物样本管理的信息化

2.1 生物样本信息管理系统 I 期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入库和出库,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,远远不能满足临床试验要求。因此,加强临床样本的信息化管理十分必要,在临床样本的管理(包括标签制作打印、入库保存和出库送检)过程中,信息化管理是开展临床研究的现代化手段之一。利用生物样本信息管理系统对临床生物样本进行管理,可以满足临床试验样本的质量管理和核查要求,保证数据记录真实准确以及生物样本的管理轨迹清晰可追溯^[6,8]。根据 I 期临床试验样本在样本来源、试验类别、样本类型、周期、数量、保存方式的特点,对生物样本信息管理系统进行定制,包括以下模块:标签编码、容器管理、样本类型、受试者编号、试验周期、试验类别、采样时间、预置码或二维码入库、预置码或二维码出库、生命周期、统计查询、权限设置等。不但可以实现样本编号的批量生成,而且能合理有效地规划样本存储空间,大大提高空间利用率,同时可以准确了解样本状态,追踪样本在流程中的痕迹,记录执行人员的操作,保证数据的准确和可溯源。试验开展前,用权限账号登录系统,在标签编号模块上编辑和生成标签样式,批量打印试验所需的采血管标签和冻存管标签,根据标签信息进行采血和处理。样本入库前,样本管理人员需核对每个样本的状态和信息,核对正确无误后,方可进行样本入库操作。首先扫描样本冻存管上的二维码标签,即可在生物样本信息管理系统中匹配到相应样本标识,然后分配合适的保存容器和具体空间(物理地址)进行系统入库,接着将样本装入冻存盒中并核对,放入由生物样本信息管理系统分配的超低温冰箱中进行保存,最后进行系统确认入库并打印单据。样本出库时,在生物样本信息管理系统中筛选出目标样本,录入样本、操作人、运输物流和分析单位等信息,完成目标样本系统批量转出,随后取出目标样本,完成实物批量扫描出库,并放入转运箱,最后于管理系统中确认样本出库并打印单据。

2.2 温度智能监控报警管理系统 温度是样本储存中最重要的条件,特别是冰箱分布不集中、距离办公区域较远等情况下,若冰箱出现故障,则无法及时获得信息,且手工记录温度比较烦琐,溯源不便利。因此,安装温度智能监控报警管理系统是实现样本存储全程质量追踪的信息化手段之一。本中心的温度智能监控报警管理系统由多个温度记录仪、智能网关和管理软件组成,温度数据可自动保存在本地服务器,同时自动上

传到云平台。使用冰箱前,工作人员在每台生物样本存储冰箱内至少放置一个已校准过的温度记录仪,然后用温度管理系统账号登录,点击系统中自动获取智能网关,并手动关联每一个温度记录仪的唯一编号,设置温度采集的时间和上传时间各为 5 min,设置报警温度的上限和下限、报警频率、管理人员的微信号和手机号。通常将 -80 ℃ 超低温冰箱的温度上限和下限分别设置为 -60 ℃ 和 -90 ℃,若温度超过该范围,管理系统将通过微信或短信方式将报警信息发送到样本管理人员手机,样本管理人员可及时根据冰箱的温度变化对样本做相应处理。此外,样本管理人员需每日登陆管理系统,检查温度记录是否正常,及时打印温度数据信息报表并存档。

3 结 语

I 期临床试验研究室和中心实验室是 I 期临床试验生物样本产生、预处理、转运、检测分析等关键数据链的上下游^[9],对临床试验生物样本的流程化管理是 I 期临床试验管理的核心之一。药物临床试验生物样本的采集、处理和保存等多种因素影响生物样本的药物浓度测定,最终影响临床试验的结果^[10]。样本质量控制主要是通过流程控制和信息完善等方法对样本采集、转运、前处理等与样本质量相关的因素进行检测并持续改进,是不断循环持续改进的动态过程^[11]。临床研究实施中,专业、专职的样本管理人员对样本采样、处理、出入库及临床信息录入等流程进行规范管理,有助于提升临床研究过程中的样本管理水平^[12]。通过组建一支稳定的样本管理人员队伍,并定期进行系统的培训,可以降低试验操作误差,保证样本质量的稳定性。此外,对涉及样本的交接、处理、出入库和转运流程,样本标签的创建规则,以及相关的仪器设备和耗材试剂管理,均建立标准的操作规程,做到数据真实、可靠、科学,使得生物样本的管理轨迹可溯源。

生物样本信息化管理面临的挑战正在从简单的材料收集转变为有质量保证的、有目标的、标注有临床信息的样本^[1]。生物样本信息化系统的应用与完善,如基于物联网技术的智能样本管理系统有助于药物临床试验管理水平的提高^[13]。目前国内临床试验还基本基于纸质和手工管理^[14],为了解决以往的药物研发中生物样本管理存在的人工依赖性强和信息化建设滞后的问题^[15],上海市公共卫生临床中心 I 期临床试验样本库建立了一套适合 I 期临床试验的生物样本信息管理系统,通过二维码标签的方法和生命周期管理生物样本,在系统数据库内为生物样本自动生成具有唯一性的自定义编号,匹配相应的唯一性二维码,不仅可以快速追踪样本信息和记录,而且增加样本管理的准确

性。同时在样本保存的温度监测方面,引入温度智能监控报警管理系统来严格监控和记录临床试验样本的保存温度,可实现样本存储质量的全程追踪。

本中心的 I 期生物样本管理体系在人员管理、院内外转运管理、标签标识管理、样本处理前后的核验、样本出入库信息化管理和温度智能监控管理方面更具严谨性,能有效杜绝或减少临床试验生物样本流程化管理过程中的院内外转运、样本处理、出入库和日常管理等方面的差错,进而能够迅速提升个人管理能力,为准确规范地执行 I 期临床试验生物样本管理、提高样本管理效率和质量打下基础。

通过对 I 期临床试验生物样本的信息化流程化管理,建立的管理体系可极大提高生物样本质量,从而获得高质量的生物分析数据,为临床试验提供支持和保障,保证药物临床试验结果的准确性、可比性和可重复性,进而提高我国药物研发的质量,促进创新性新药的开发进程,最终提升转化研究的水平。

利益冲突 无

参考文献

[1] 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.

[2] HARATI M D, WILLIAMS R R, MOVASSAGHI M, et al. An introduction to starting a biobank[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1897: 7-16.

[3] BISHOP D. Rein in the four horsemen of irreproducibility[J]. Nature, 2019, 568(7753): 435.

[4] BAKER M, DOLGIN E. Cancer reproducibility project releases first results[J]. Nature, 2017, 541(7637): 269-270.

[5] 邵恒骏,杜莉利,张小燕,等.生物样本库发展的现状、机遇与挑战[J].协和医学杂志,2018,9(2):172-176.

[6] 国家药监局,国家卫生健康委.2020 年第 57 号国家药监局 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[EB/OL]. (2020-04-23) [2020-09-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.

[7] 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.

[8] 国家食品药品监督管理局.2017 年第 77 号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[EB/OL]. (2017-05-16) [2020-09-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfcg/20170518144401840.html>.

[9] 李云霏,马黔红,邱雯.生物样本管理系统在药物 I 期临床试验样本管理中的应用[J].中国新药与临床杂志,2019,38(9):526-532.

[10] 郭丹,王安琪,孙健,等.浅谈生物样本的质量保证与质量控制[J].中华临床实验室管理电子杂志,2017,5(1):36-45.

[11] 吴曼丽,王柱清,罗凯,等.临床生物样本库血液样本的可控性采集和质量控制[J].转化医学杂志,2016,5(6):327-332.

[12] 周君梅,王敏,张勘,等.支撑高质量转化研究的临床研究全流程样本管理体系的建立[J].中国医药生物技术,2019,14(5):474-476.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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.

(本文编辑:赵瑞) 收稿日期:2020-09-14