

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.01.009

I 期临床试验生物样本管理的差错分析及应对措施探讨*

曾丽艳,王倩,柯晶,董华娟,孟现民[△]

(上海市公共卫生临床中心,上海 201500)

摘要:目的 提高 I 期临床试验的生物样本管理质量。方法 根据原国家食品药品监督管理总局《药物临床试验数据现场核查要点》和医院体系文件,收集医院 2017 年 1 月至 2020 年 12 月的 I 期临床试验的质控检查和现场核查报告中的样本管理差错,分析各类差错类型的典型案例,并提出相应纠正措施。结果 共纳入 253 份 I 期临床试验报告。其中,发生样本管理差错 87 次,涉及差错类型五大类、差错种类 35 种;差错因素包括人为因素、设备因素、环境因素和方法因素。差错类型中,样本处理占 40.00%(14/35),院内转运占 22.86%(8/35),日常管理占 17.14%(6/35),样本入库占 14.29%(5/35),样本出库占 5.71%(2/35);差错因素中,人为因素占 80.00%(28/35),设备因素占 14.28%(5/35),环境因素和方法因素各占 2.86%(1/35)。样本处理差错中,样本离心前放置时间超窗和样本审核疏漏均发生 9 次,为经常发生的人为差错,其余均为偶尔发生;实施纠正措施后,未再发生。结论 人为因素和设备因素分别是差错发生的主要因素和次要因素,样本处理差错种类最多,原因最复杂。纠正措施的实施,可提升 I 期临床试验样本的管理质量。

关键词: I 期临床试验;生物样本管理;差错分析;案例分析;药房管理

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)01-0030-05

Error Analysis and Countermeasures of Biological Sample Management in Phase I Clinical Trials

ZENG Liyan, WANG Qian, KE Jing, DONG Huajuan, MENG Xianmin

(Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai, China 201500)

Abstract: **Objective** To improve the management quality of biological samples in phase I clinical trials. **Methods** According to the Key Points of On-site Verification of Drug Clinical Trial Data issued by former China's Food and Drug Administration (CFDA) and the system documents of the hospital, the error problems of sample management in the quality control inspection report and on-site verification reports of phase I clinical trials in the hospital from January 2017 to December 2020 were collected, the typical cases of various error types were analyzed, and the corresponding corrective measures were put forward. **Results** A total of 253 phase I clinical trial reports were included, of which 87 items of sample management errors were found, which were divided into thirty-five types in five categories. The causes of errors included human factors, equipment factors, environmental factors and method factors. According to the error type, the sample processing errors accounted for 40.00%(14/35), in-hospital transfers errors accounted for 22.86%(8/35), daily management errors accounted for 17.14%(6/35), sample storage errors accounted for 14.29%(5/35) and sample export errors accounted for 5.71%(2/35). According to the error factor, the human factors accounted for 80.00%(28/35), equipment factors accounted for 14.28%(5/35), environmental factors accounted for 2.86%(1/35) and method factors accounted for 2.86%(1/35). Among the sample processing errors, both the placement time of samples exceeding the time-window before centrifugation and the omission of sample audit occurred nine times, which were frequent human errors, other errors occur occasionally. After the implementation of corrective measures, the errors did not occur again. **Conclusion** Human factors and equipment factors are the main and secondary factors of errors respectively. The types of sample processing errors are the most, and the causes are the most complex. The implementation of corrective measures can improve the management quality of samples in phase I clinical trial.

Key words: phase I clinical trials; biological sample management; errors analysis; case analysis; pharmacy management

新修订的《药物临床试验质量管理规范》(GCP)于 2020 年 7 月 1 日起正式实施,要求加强临床试验的质量控制,临床试验中采集标本的管理、检测、运输和储存应保证质量^[1]。基于多方因素的影响,生物样本质量受采集、转运、处理、存储等前处理因素的影响^[2],而生物样本的质量又直接影响 I 期临床试验结果的准确性和可靠性。样本管理过程中的差错不仅会影响样本管理过程的顺利实施,还会影响样本质量,可能对整

个临床试验结果产生不利影响。因此,分析临床试验生物样本管理过程中可能出现的差错,采取有针对性的措施,建立科学、合理的样本管理体系有助于提高临床研究样本的分析质量,确保临床研究数据和结果的可靠性、完整性和科学性^[3]。本研究中通过对本院药物临床试验生物样本管理过程中的差错进行分析,以期提高 I 期临床试验生物样本管理效率和质量。现报道如下。

*基金项目:国家“重大新药创制”科技重大专项[2017ZX09304027];上海市医学创新研究专项[20MC1920100]。

第一作者:曾丽艳,女,博士,助理研究员,研究方向为药物临床试验、临床药理学,(电话)021-37990333(电子信箱)zqli1103@163.com。

[△]通信作者:孟现民,男,博士,副主任药师,研究方向为药物临床试验、临床药理学,(电子信箱)scmxm@126.com。

1 资料与方法

根据原国家食品药品监督管理总局《药物临床试验数据现场核查要点的公告(2015年第228号)》和医院相关体系文件要求,本研究中收集我院2017年1月至2020年12月的I期临床试验质控检查报告和国家药品监督管理局食品药品审核查验中心项目现场核查报告中的生物样本管理差错数据,采用Excel 2007软件对样本在院内转运、处理、入库、出库和日常管理过程中的差错数据和不合格项进行分类、统计与分析。

2 结果

2.1 差错统计

共收集到质控检查报告和项目现场核查报告253份,其中发生差错87次,分为五大类、35种。35种差错中,样本处理占40.00%(14/35),院内转运占22.86%(8/35),日常管理占17.14%(6/35),样本入库占14.29%(5/35),样本出库占5.71%(2/35);差错因素中,人为因素占80.00%(28/35),设备因素占14.29%(5/35),环境因素和方法因素各占2.86%(1/35)。详见表1。实施纠正措施后,35种差错均未再发生。

2.2 典型案例

2.2.1 样本处理差错

1)案例1——样本分装错误

差错问题描述:收到检测单位对检测样品浓度异常的反馈后,立刻对该项目所有采血点的分装处理照片进行溯源。发现在某个采血点,分离人员将A、B受试者的血浆错误分装至B,A受试者冻存管中。

原因分析:生物样本在离心后取出时,分离人员和分离审核人员未核对该采血点的采血管标签与冻存管标签的正确对应顺序,就将血浆样本依次分装至2个冻存管中,导致样本分装错误。

对试验结果的影响:根据照片溯源,除上述该采血点的受试者A、B分装错误外,其余样本的分装均正确,并把核对结果告知申办方和检测单位,对结果进行调整。该次样本分装错误对试验结果产生重大影响,为偶尔发生的人为差错。

纠正措施:立即对样本处理人员进行样本分离和审核的再培训,强调分离人员和分离审核人员的操作规范。离心结束后,取出采血管时需按受试者随机号或入组编号由小至大的顺序依次排列,竖立放置在采血管架上,测试和备份冻存管也按由小至大的顺序排列,放在冻存管架上,分离人员和审核人员都对标签进行核对无误后,分离人员开始血样分装,这样可杜绝差错。

2)案例2——样本离心前放置时间超窗

差错问题描述:给药前(0h)某受试者的血样处理时间偏离方案中从采集到开始离心的时间不得超

表1 2017年1月至2020年12月I期临床试验生物样本管理差错统计

Tab.1 Statistics of biological sample management errors in phase I clinical trials from January 2017 to December 2020			
差错类别	差错种类	发生次数	差错因素
院内转运	1)样本院内转运超温	1	人为
	2)样本无法识别	1	人为
	3)样本漏取	3	人为
	4)转运箱温度记录仪故障	4	设备
	5)样本院内转运条件错误	1	人为
	6)样本院内转运表填写不规范	1	人为
	7)样本转运人员授权缺失	2	人为
	8)样本转运温度数据不全	1	设备
样本处理	1)样本分装错误	5	人为
	2)样本离心前放置时间超窗	9*	人为
	3)样本审核疏漏	9*	人为
	4)冻存管冰浴操作不规范	1	人为
	5)样本静置时间超窗	2	人为
	6)离心条件不符	2	方法
	7)样本分装外洒	2	人为
	8)样本处理表误填	3	人为
	9)样本处理表设计疏漏	4	人为
	10)样本分装照片不清晰	2	人为
	11)稳定剂添加记录缺失	2	人为
	12)样本处理过程中停电无备用电源	2	设备
	13)样本处理环境条件不符	1	环境
	14)冰箱使用记录漏填	1	人为
样本入库	1)未校准的冰箱用于保存样本	1	人为
	2)测试和备份样本未分开存放	1	人为
	3)入库后冰箱门未关紧	1	人为
	4)系统入库信息误填	4	人为
	5)入库异常信息漏填	2	人为
样本出库	1)测试样本转运条件不符	2	人为
	2)测试样本转运表格误填	4	人为
日常管理	1)冰箱故障	1	设备
	2)冰箱温度记录仪故障	4	设备
	3)冰箱温度记录仪探头脱落	2	人为
	4)离心机使用记录表漏填	2	人为
	5)离心机使用记录表设计疏漏	3	人为
	6)样本文件交接记录不全	1	人为

注:*为经常发生,其余为偶尔发生。

Note:* refers to frequent occurrence, and the rest refers to occasional occurrence.

过60 min的规定,超窗8 min。

原因分析:该受试者比原计划提前采血,采血护士和临床研究协调员未及时与样本组人员沟通提前采集样本事宜,故未提前到病房等候取样,导致样本离心前放置时间超窗。此为经常发生的人为差错。

对试验结果的影响:该试验药物的全血稳定性为2 h, 0 h血样离心前放置时间超窗对试验结果影响不大,但若是给药后的血样离心前放置时间过长,可能会对样本检测结果影响较大。

纠正措施:采血开展前,样本组人员要加强与项目护士长的沟通,若实际采血时间与计划采血时间不一致,应及时反馈,确认血样采集时间。同时,负责取样的样本组人员须提前到达病房等候取样,可避免差错。

3) 案例3——样本审核疏漏

差错问题描述:检测单位清点样品时发现某采血点受试者A的血浆样本管壁上标签末尾N标注为2,显示样本测试管的盖子错盖在备份管身上,并将备份样本寄送至检测单位。

原因分析:由于测试管和备份管标签的颜色均为白色,易导致审核疲劳而将盖子拧错;分离审核人员在拧紧冻存管盖子时,未严格核对冻存管的管身标签和盖子标签,导致测试管和备份管的盖子标签盖反;完成样本分装后,负责将冻存管放入超低温冰箱的工作人员并未仔细核对管身的编号,导致备份样本被放入了测试样本盒中,并寄往了检测单位。此差错经常发生。

对试验结果的影响:由于测试管和备份管是由同一采血管分装出的2份血浆,其成分完全一致,备份样本体积也满足方案样本检测体积要求,故可直接用备份样本管进行测定,不影响检测结果。

纠正措施:用标签纸颜色和管帽区分测试管和备份管标签,如白色标签和红色管帽为测试管专用,绿色标签和白色管帽为备份管专用。加强样本分离审核和入库审核人员的培训,制订双人核对流程,即在分离过程中仔细核对冻存管管身和盖子上的标签,样本分装结束后应再次核对标签,确认无误后拍照存档,样本入库前入库人员双人再次核对标签,避免再次发生类似错误。

2.2.2 院内转运差错

1) 案例1——样本院内转运超温

差错问题描述:某试验血样采集后需用转运箱在2~8℃条件下转运,某采血点的转运温度显示为8.5~9.3℃,略高于8℃,提示超温。

原因分析:转运人员未及时添加冰块到转运箱中,导致冰块量不足而超温。此为偶尔发生的人为差错。

对试验结果的影响:因标本转运过程时间非常短(3 min内),且超温小于2℃,故推测不会对样品的测定结果产生影响,检测方也未报样本检测异常。

纠正措施:对于需低温转运的样本,转运人员需在转运前于转运箱中添加足够的冰块,防止转运超温。

2) 案例2——样本无法识别

差错问题描述:某采血点血样离心后,样本处理员在

将采血管从离心机取出并按顺序摆放至采血管架时发现

有2根采血管无标识,无法判断血样采自哪位受试者。

原因分析:某采血点的2名受试者均使用了备用采血管采血,但临床研究协调员忘记在采血管标签上标注受试者随机号等信息,样本转运人员到病房接收样本和样本处理员在样本处理室接收样本时,均只核对采血管数量,未对标签进行完全核对,直到离心后取出采血管时才发现采血管无标识。此差错偶尔发生。

对试验结果的影响:发现问题后立刻与病房采集人员沟通,重新采集2名受试者的血样,并进行处理和保存,实际上已超出采血时间窗,样本采集时间超窗可能会对试验结果产生影响。

纠正措施:转运人员在取样时应仔细核对采血管的标签和数量,特别是备用采血管的空白标签处是否已补充受试者编号信息,如有遗漏应提醒临床研究协调员或护士备注备用采血管的受试者编号和采血点等信息,样本处理室的接收人员在接收样本时应仔细核对标签和数量后再进行离心。

2.2.3 日常管理差错

1) 案例1——冰箱故障

差错问题描述:工作人员发现某台存放备份样本的-80℃冰箱温度为-53℃,提示该台超低温冰箱的制冷设备发生故障。

原因分析:样本管理人员通过温度监控系统查询冰箱的温度记录,该冰箱于当天0:33出现制冷机风扇故障,导致温度迅速上升,于5:30超过-60℃(高于-60℃为超温),而无线网络信号弱,报警信号无法通过网络发送至移动端,工作人员未及时获知。此差错为偶尔发生的设备差错。

对试验结果的影响:所涉及试验已全部完成测试样本检测,不影响试验结果,无须使用备份样本进行检测,但备份样本保存温度偏离方案保存要求(-60℃以下)。

纠正措施:工作人员上班后发现冰箱异常(已超温3 h),立刻将故障冰箱的备份样本全部转移至备用冰箱,并上报维修。同时,对温度监控系统装置进行升级,增加短信报警并定时充值,如冰箱超温则每5 min发送1次报警信息,直至温度恢复正常,防止因网络信号问题导致报警信息发送失败。

2) 案例2——冰箱温度记录仪故障

差错问题描述:工作人员未及时发现某台超低温冰箱的温度记录仪发生故障,导致某段时间的温度数据缺失。

原因分析:工作人员只检查冰箱运行情况,未定时查看温度记录仪运行情况。此为偶尔发生的设备差错。

对试验结果的影响:温度记录仪故障发生期间冰

箱正常运行,未对样本的质量产生影响,但温度数据缺失导致原始数据不完整。

纠正措施:样本管理人员每天上午和下午(包括法定节假日)现场查看冰箱的运行状况,同时查看温度记录仪和温度监控系统的运行状况,并做好记录,如发现异常应及时处理。

2.2.4 样本入库差错

案例——未校准的冰箱用于保存样本

差错问题描述:放置备份样本的超低温冰箱缺少某段时间的校准记录。

原因分析:该超低温冰箱于某日采购时,工程师对其进行了调试(设置 -80°C 等参数,冰箱在 -80°C 下运行正常),出具了客户服务报告,样本组人员误以为调试即为校准,对设备校准理解有偏差,故未及时请有资质的第三方对设备进行校准而直接使用。该错误于使用半年后才发现,并进行校准。此差错为偶尔发生的人为差错。

对试验结果的影响:该超低温冰箱内放置了已校验合格的温控记录仪,用于冰箱温度数据的实时采集,温度显示备份样本的保存温度符合方案要求,证明其在试验期间的工作状态正常,不影响试验结果。

纠正措施:临床试验中所用到的设备(离心机、冰箱、温度记录仪、移液器、生物安全柜)都应由具备资质的第三方校准后再使用,并做好日常管理和维护,如发现临近下次的校准日期,应及时告知设备管理员,以便安排校准。

2.2.5 样本出库差错

案例——测试样本转运条件不符

差错问题描述:某项目样本准备出库时,物流人员未到达便提前在电脑系统中操作样本的虚拟出库,因物流公司当天无法满足转运条件,实体样本改为次日出库,导致电脑系统出库时间和实体样本出库时间不一致。

原因分析:出库前未与冷链公司核对转运样本的需求。此差错为偶尔发生的人为差错。

对试验结果的影响:未影响样本质量和试验结果,出库时间有逻辑错误,需作说明。

纠正措施:出库前,与冷链公司核对转运条件,且检查运输泡沫盒数量、干冰量和温度记录仪是否满足转运要求,如符合再进行系统的出库和实体样本出库。

3 讨论

3.1 I期临床试验生物样本的准确化和规范化管理

人员、仪器、材料、方法、环境等要素均可能影响样本的质量。因此,从样本采集、转运、存储、信息等各环节建立质量管理体系,给予全流程控制,才能保证高质量样本的产出^[4]。药物临床试验数据现场核查发现,生物样本管理存在血样本无离心处理记录,血样本无运

输快递单,无生物样本转存温度记录,标签不清晰等问题^[5-7]。特殊药物临床试验(如高变异药物、肿瘤药物和新型冠状病毒肺炎疫苗)的生物样本管理问题有生物样本采集、预处理、保存、转运过程的原始记录不完整、操作或记录不规范等问题^[8-10]。但已报道的生物样本管理问题是从数量相对少的临床试验的检查/核查中获得,并未完全暴露出全部的生物样本管理差错问题。本研究中深入梳理和归纳了我院253份I期临床试验的质控检查报告和现场核查报告,包括1类创新药20项、生物类药物16项、注射剂药物37项、特殊剂型药物17项,获得了较全的I期临床试验生物样本管理差错问题。在样本院内转运、处理、入库、出库和日常管理过程中共梳理出差错种类35种。其中,人为因素、设备因素分别是差错产生的主要因素和次要因素;样本处理差错种类最多,原因最复杂,涉及人为、设备、方法和环境因素。生物样本的处理及保存的规范化是保证试验数据准确的根本^[11],通过案例分析查找原因,制订纠正措施,可有效防止差错再次发生,进一步通过提升人员的综合能力、完善设备管理、优化生物样本管理的操作流程来提升临床研究样本的质量。

3.2 对策

提高样本管理人员的综合能力:I期临床试验研究人员在临床研究方案设计或实施过程中因认识不足、违规操作、对方案的理解和熟悉程度不够等会造成整个试验的质量风险^[12]。I期临床试验对样本质量管理要求严格,要求在临床研究方案规定的时限内进行转运、处理和入库,均由项目人员完成,人为因素导致的样本差错本质上说是工作流程不完善、业务基础不扎实和工作责任心不足导致。因此,加强专业人才储备,加强样本管理人员的培训,可提高临床试验的质量管理^[13]。建议:1)组织样本管理人员进行集体授课培训,包括定期或不定期组织GCP、一致性评价相关法规、标准操作规程(SOP)和体系文件培训,通过对政策法规的解析及SOP等的宣讲,从试验中总结经验及教训,提高研究人员对GCP培训及继续教育培训重要性的认识,促使样本管理人员自觉、主动地参与培训,并在临床实践中严格遵循GCP及试验方案,提高样本管理水平。2)组织样本组全体人员以提出问题为导向的形式进行培训,定期对药物临床试验生物样本管理过程中的样本院内转运、处理、入库、出库、日常管理等多方面存在的差错问题进行分析,提出纠正措施,进一步提高样本管理的预见性,培养其面对复杂情况时独立思考及针对性分析问题的能力,使其在样本管理中能根据具体情况运用专业知识做出快速、正确的判断和决策,进而迅速提升个人管理能力,为准确化与规范化

管理 I 期临床试验生物样本打下基础。加强专业人才储备,可推动解决我国药物临床试验监管过程中存在的问题和不足。

加强设备安全管理:设备安全管理是生物样本安全管理的重要组成部分^[14-15]。在生物样本的院内转运、处理和日常管理过程中都出现过因设备原因导致的差错,虽是偶尔发生,但一旦发生,将对样本质量产生严重影响。因此,样本管理人员应熟练掌握 I 期临床试验样本管理过程中常用仪器设备(如离心机、低温冰箱、温度记录仪、移液器和生物安全柜等)的特性和正确使用方法,使用时严格按 SOP 操作,使用完毕及时填写设备使用记录,避免或尽量减少因人为失误、设备使用不当造成的样本质量差错。所有设备应按 SOP 进行日常维护保养,避免在高温和潮湿环境中使用,保持设备清洁,并定期校准。此外,样本管理人员应熟悉每种设备的应急预案,每年至少演习 1 次,当设备发生断电、自然灾害、设备故障时,遵循应急措施来处理。样本管理人员每日对温控系统和超低温冰箱的温度进行巡查和记录,给温控系统的温度记录仪定期充电,定期清洁冰箱的过滤网,并进行门封条除冰维护等,保持设备的正常运行状态,以保证某台冰箱发生故障能及时转运和存储样本,以最大限度地减少样本损害。

规范生物样本处理和保存操作:生物样本是临床试验数据的载体,在临床试验方案规定时间窗内进行采集和处理才能保证药代动力学研究结果的可靠性^[16]。由表 1 可知,除了规范 SOP 执行的严谨性和具体性外,还应根据试验方案的要求对样本院内转运、处理和入库进行管理和流程优化,包括样本离体后转运至处理前的时间和温度,样本处理过程中采用的离心力大小、离心时的温度、离心开始和结束的时间、样本分装开始和结束的时间、样本分装时的温度,样本处理后至存储前的时间和温度,样本存储过程中的温度及添加稳定剂的时间和温度,以减少差错发生。同时,在样本管理过程中采用双人核对流程,可加强样本处理人员的相互监督,有效减少操作差错。如表格文件使用前双人核对是否有遗漏和错误,样本交接时双人核对样本标签、数量和时间,样本处理前双人核对采血管和冻存管编号摆放顺序是否一致,样本分装时双人核对样本是否正确分装到对应冻存管中,入库时双人核对样本数量、状态和入库时间,出库时双人核对文件是否正确等。此外,对出现的差错问题进行详细记录,及时提出纠正措施和培训方法,进一步修订和完善 SOP,有利于样本管理方法的持续改进,以避免类似差错再次发生。

3.3 小结

强化 GCP 理念,规范生物样本管理操作,培养高度

的防范差错意识,是保证生物样本质量的根本。通过分析 I 期临床试验样本管理过程中的差错案例,吸取经验教训,提高防范差错意识,进而提高 I 期临床试验生物样本管理的效率和质量,保证药物临床试验结果的准确性和可靠性。

参考文献

- [1] 国家药监局,国家卫生健康委. 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)[2021-01-13]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20200426162401243.html>.
- [2] 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.
- [3] 周君梅,王敏,张勤,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.
- [4] 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管理[J]. 转化医学杂志,2016,5(6):327-332.
- [5] 谢振伟,范华莹,王璠珏,等. 药物临床试验数据核查常见问题与对策建议[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(22):2299-2302.
- [6] 彭真,王崇薇,陈尹,等. 某机构药物临床试验数据核查发现问题及改进措施[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(21):2267-2272.
- [7] 王佳楠,钱雪,李见明. 药物临床试验数据核查工作及常见问题分析[J]. 中国新药杂志,2018,27(11):1273-1276.
- [8] 雷宇,吴琼,梁雪红,等. 肿瘤药物临床试验质控检查问题回顾性分析[J]. 中国药业,2020,29(18):5-8.
- [9] 杨辉,周远大,李娟,等. 标准化全流程管理在高变异药物生物等效性评价中的应用研究[J]. 中国药业,2020,29(18):1-4.
- [10] 储藏,于蒙蒙,周苏萍,等. 新型冠状病毒肺炎疫苗 I 期临床试验现场监督核查的关注重点分析[J]. 药学服务与研究,2020,20(3):161-163.
- [11] 朱国园,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.
- [12] 汶柯,柴栋,王瑾,等. 基于风险的 I 期临床试验质量管理探讨[J]. 中国新药杂志,2019,28(13):1600-1604.
- [13] 潘晓艳,伦新强,凌峰. 药物临床试验监管新政要点解析[J]. 中国药业,2021,30(5):14-17.
- [14] 葛美玲,丁杰,胡月,等. 生物样本库安全管理体系的建立与完善[J]. 中国医药生物技术,2018,13(2):185-188.
- [15] 郭义雄,张妍乐,何梅,等. 生物样本库的安全管理措施探讨[J]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(45):16.
- [16] 张正付,秦婷,李萌. 生物等效性试验的重要环节和注册核查关键点[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(18):2945-2946.

(收稿日期:2021-03-21;修回日期:2021-07-25)