

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)09-0010-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.09.003



II期及III期临床试验生物样本风险管理效果分析*

董晶, 隋尚汝, 朱娜, 徐霞, 王雅琼[△]

(康复大学青岛中心医院·山东省青岛市中心医院, 山东 青岛 266042)

摘要:目的 评估风险管理用于II期、III期临床试验生物样本管理的效果。方法 分别选取2022年2月至2023年2月(实施风险管理前)和2023年4月至2024年4月(实施风险管理后)的680例和720例临床试验生物样本为对照组和试验组。比较实施风险管理前后两组生物样本管理缺陷发生情况、管理人员管理质量和风险优先数(RPN)评分的变化情况。结果 试验组临床生物样本的采集、处理、贮存、转运的缺陷发生率均低于对照组($P < 0.05$);试验组管理人员的责任心、方案熟悉度、操作水平、原始记录评分均显著高于对照组($P < 0.05$);试验组风险因素的RPN评分均低于对照组,且整体降幅为73.60%。结论 对II期、III期临床试验生物样本实施风险管理,可有效提高管理质量与水平。

关键词: 风险管理; II期临床试验; III期临床试验; 生物样本; 管理效果

Effectiveness of Risk Management for Biological Samples in Phase II and Phase III Clinical Trials

DONG Jing, SUI Shangru, ZHU Na, XU Xia, WANG Yaqiong[△]

(Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences · Qingdao Central Hospital, Qingdao, Shandong 266042, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of the risk management for biological samples in phase II and III clinical trials.

Methods A total of 680 biological samples in clinical trials from February 2022 to February 2023 (before the implementation of the risk management) and 720 biological samples from April 2023 to April 2024 (after the implementation of the risk management) were selected as the control group and the test group, respectively. The changes in the occurrence frequency of management defects in biological samples, the management quality of management staffs, and Risk Priority Number (RPN) scores between the two groups were compared. **Results** The incidence rates of defects in the collection, processing, storage and transport of biological samples in clinical trials were all lower in the test group than those in the control group ($P < 0.05$); the scores of management staffs' sense of responsibility, familiarity of the protocol, operating level and original records in the test group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the RPN scores of risk factors in the test group were lower than those in the control group, with an overall reduction of 73.60%. **Conclusion** The implementation of the risk management for biological samples in phase II and phase III clinical trials can effectively improve the management quality and standard.

Key words: risk management; phase II clinical trial; phase III clinical trial; biological samples; management effect

临床试验是以药品注册上市为目的,为确定药物的安全性、有效性而在人体开展的临床研究^[1]。临床试验生物样本是按临床试验方案要求,从临床试验受试者采集的材料(如细胞、全血、组织/组织切片、尿液、皮肤、粪便、骨髓、脑脊液、胸腔/腹腔积液、血/骨髓涂片、肌肉、毛发、分泌物、内脏器官)^[2],是获取临床试验数据的重要载体。临床试验生物样本的规范化管理是确保生物样本合格的重要途径,对于保障试验结果的准确性十分关键,也是保证临床试验数据真实、科学、可靠,以及保护受试者权益、安全的前提。目前,相关研究多集中于I期临床试验生物样本管理,其数量庞大、管理集中^[3-8],主要介绍了生物样本信息管理系统和流程,分析样本管理差错等,但未考虑II期、III期临床试

验生物样本管理的特点及存在的实际问题。II期、III期临床试验的实施均分散在各专业科室,较少涉及密集采样,样本量少,但生物样本种类较多,且受试者访视时间较分散,样本的采集和处理人员不固定,研究访视交织在正常诊疗活动中,不利于研究人员的配置,因此其生物样本管理的规范性较低。风险管理是一种将行业各种风险事件进行分析并有效规避的管理方法^[9-12],采取风险识别、评估、控制等方法合理、有效地控制生物样本管理各环节涉及的风险问题。本研究中分析了II期、III期临床试验生物样本管理的采集、预处理、贮存、转运环节中发生的缺陷、差错及风险管控点,制订了风险规避措施,以促进II期、III期临床试验生物样本的规范管理,保证临床试验质量。现报道如下。

*基金项目:山东省青岛市卫生健康委员会医疗卫生科研项目[2024-WJKY078]。

第一作者:董晶,女,硕士,主管药师,研究方向为药物分析学,(电子信箱)dj900304@163.com。

[△]通信作者:王雅琼,女,硕士,主管护师,研究方向为药物临床试验,(电子信箱>wangyashuozyy@sina.com。

1 资料与方法

1.1 资料来源

分别选取2022年2月至2023年2月(实施风险管理前)和2023年4月至2024年4月(实施风险管理后)的680例和720例临床试验生物样本为对照组和试验组,数据采集均来源于临床试验的原始记录、质量控制(简称质控)记录、监查及稽查报告。两组的生物样本来源科室、数量、种类比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组采用常规管理模式,不进行任何干预。试验组采用风险管理模式,具体流程如下。

成立风险管理小组,确定风险因素:由临床试验机构负责人担任风险管理小组组长,主要研究者(PI)、机构质控组组长、机构质控员、科室质控员、研究护士、中心实验室检测人员、项目经理(PM)、临床研究协调员(CRC)、临床研究监查员(CRA)为风险管理小组成员。通过绘制鱼骨图,从生物样本采集、处理、储存、转运、原始数据记录等方面全流程地深度挖掘临床试验生物样本管理的风险因素^[4,6-8],发现运行质量控制不足、采集不规范、护士人员数量或能力不足、存储缺陷、管理意识淡薄、法规制度学习不足、方案执行力不强等为

风险因素。详见图1。

评估风险程度:采用危害性分析中风险优先级数(RPN)评估风险程度,对生物样本管理风险点的严重性(S)、发生频率(O)及探测度(D)分别进行定量分析,确定风险指数(RPN)。 $RPN = S \times O \times D$ 。RPN风险评分标准见表1,风险因素评估结果见表2。RPN评分越高表明风险程度越高, $RPN > 125$ 分时提示需积极进行预防性干预^[13-16]。

风险防控措施:1)健全生物样本全链条管理流程,完善预防性维护制度。临床试验所有操作均符合《药物临床试验质量管理规范》^[1](GCP)、《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》^[17]规定。规范化的流程化生物样本管理体系、完善的制度和可操作性强的标准操作规程(SOP)可指导研究者规避部分操作风险,纠正经验型错误。SOP是保证临床试验生物样本同质化的基本手段,结合生物样本风险点,制订包含样本标签的创建和粘贴^[18]、样本交接、样本处理、样本出入库、样本存储、样本转运、原始文件记录与管理、各类仪器设备使用与维护、温度记录与监控、试剂耗材管理等环节的SOP,即使是可操作性强的SOP,也要根据外部知识更新和经验不断修订,保证其准确性、一致性和可重复性,从制度层

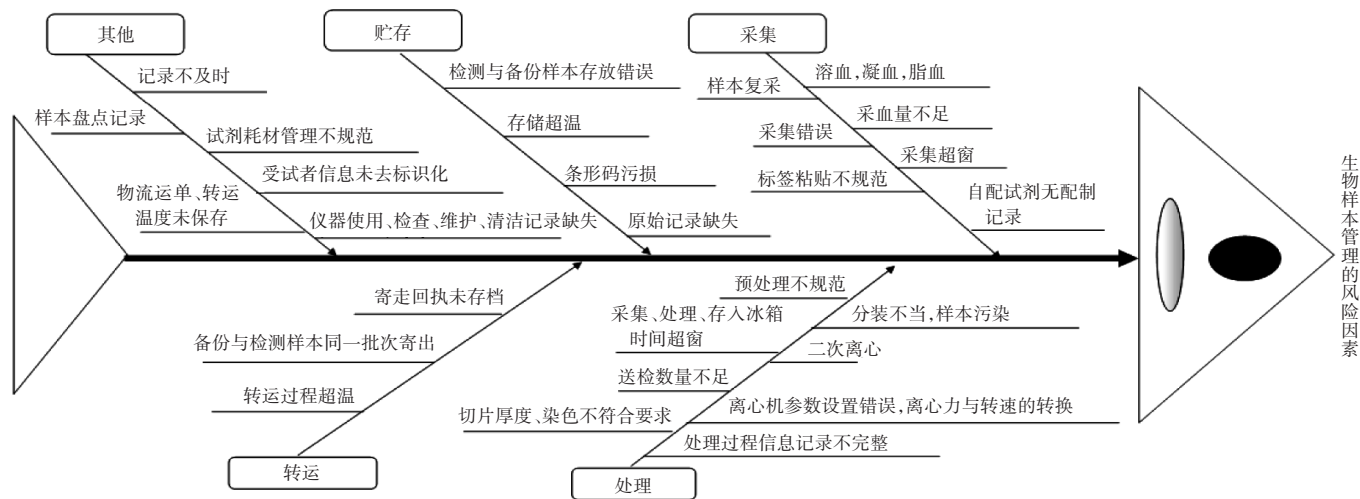


图1 生物样本管理风险因素鱼骨图

Fig. 1 Fishbone diagram of risk factors in the management of biological samples

表1 RPN风险评分标准

Tab. 1 RPN risk scoring criteria

S	分值	O	分值	D	分值
微小,对试验质量几乎没有影响	1~2分	极少发生	1分	极易发现	1分
小,对试验质量的影响较小,出现微小偏差	3~4分	少数情况下发生	2~4分	较易发现	2~3分
中等,对试验质量造成了一些影响,出现了一定偏差	5~6分	偶尔发生	5~6分	通过采取一些方法可以发现	4~6分
严重,对试验质量影响严重,造成了较大偏差	7~8分	多数情况会发生	7~8分	较难发现	7~8分
非常严重,导致试验无法继续进行或试验结果不被承认	9~10分	几乎肯定发生	9~10分	极难发现	9~10分

注:S为严重性;O为发生频率;D为探测度。表5同。

Note:S refers to the severity;O refers to the occurrence frequency;D refers to the detection range (for Tab. 1 and Tab. 5).

表2 生物样本管理风险评估结果

Tab. 2 Results of the risk evaluation of the management for biological samples

风险产生环节	风险因素	说明	RPN(分)
采集	溶血,凝血,脂血	取决于检测方法学基质效应	216
	采集超窗		27
	样本复采	伦理学、人类遗传资源管理	12
处理	离心机参数设置错误,二次离心	药物性质如脂质体注射液	192
	处理环境	酸碱性、冰浴、黄光灯等	32
贮存	检测、备份样本存放错误	项目间样本混淆风险	24
	条形码污损	影响识别	150
转运	超温		80
其他	受试者信息去标识化	受试者隐私保护	6
	相关文件保存缺失	物流运单,运输温度	64

面完善生物样本管理风险控制的前置化。同时注重法律法规的学习及相关SOP培训,并辅以相关考核和实践。2)注重启动会培训、持续性培训效果。临床试验开始前开展启动会,以了解试验产品,熟悉试验方案,分析风险,讨论可能预见的问题,加强GCP培训和学习。但实际常因临床事务繁忙,启动会效果不佳,研究者无法深入学习和全程参与。目前,多数培训项目仅留存《生物样本管理/操作手册》于研究中心,忽略生物样本管理培训,而不同项目对生物样本的要求也不同,如光线、温度、时间等均可影响生物样本的稳定性,进而影响临床试验生物样本的质量。因此,可采取现场培训或多媒体视频培训、现场实操的方式实施专项培训,并引入创新培训形式,如引入微信公众号、视频网课等线上培训模式,多角度、多模式地强化培训。3)探索生物样本的中心化管理。稳定的样本采集人员,完善的硬件设施设备,专职的生物样本管理人员,有利于生物样本的规范管理。II期、III期临床试验生物样本采集、处理、贮存相关人员多由专业科室授权,且科室自行配备离心机、低温冰箱等,其耗材管理、设施设备校准、使用登记、贮存温度记录、出入库记录等常耗费研究者大量精力,从而造成管理疏忽。且不同科室配备不同的样本管理人员,较I期临床试验生物样本管理人员的操作熟练度、经验丰富度等较低。依托机构生物样本管理室,逐渐实现以机构生物样本管理人员为主导的生物样本采集、处理、贮存的

一站式全流程中心化管理,规范记录完整的生物样本流通轨迹。检测样本、备份样本分别存放于2台超低温(-80℃)冰箱,以规避风险,同时分别建立出入库记录,登记存放位置和数量、存放时间/取出时间、项目及受试者编码、访视周期等,且检测样、备份样存放冰箱内部坐标一致,以方便溯源,其记录格式为A号-(B)层-X_{n1}Y_{n2}Z_{n3},其中A为冰箱号,B为冰箱内部层数,n1为冻存架坐标,n2为冻存盒位置,n3为单个冻存架层数。通过将各临床科室运行项目生物样本集中采集、处理、存储,实现管理的标准化、规范化,可有效避免超温存储、存储混乱的现象,完全避免生物样本“粗放管理模式”。

1.3 观察指标

1)缺陷发生频次。统计溶血/凝血、采集超窗,离心机参数错误、处理环境不合格,存储超温、项目间/项目内受试者样本位置混乱,转运样本超温等的发生频次。2)样本管理人员管理质量。根据样本管理标准、专家意见制订评价标准,包括GCP责任心、专业知识、方案熟悉度、操作水平、服务意识、原始记录规范完整6项,每项100分,对两组各15名样本管理人员进行评价。评分越高,表明样本管理越规范。3)RPN。比较实施风险管理前后RPN评分的变化情况。

1.4 统计学处理

采用GraphPad Prism 5.0软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行t检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表3至表5。

3 讨论

II期临床试验旨在评估研究药物的有效性,III期临床试验进一步确定药物的有效性和安全性,均涉及生物样本的采集和处理。生物样本作为获取药物评价指标的重要数据载体,可直接影响临床试验的主要、次要疗效指标结果的准确性,进而影响受试者的安全性^[8]。因II期、III期临床试验主要集中在临床专业科室进行,生物样本管理均存在采集分散、处理及保存时间、地点不集中、管理人员不固定等管理风险。根据《药物临床试验机构监督检查要点及判定原则(试行)》^[19],应将“生

表3 两组管理缺陷发生频次比较

Tab. 3 Comparison of the occurrence frequency of management defects between the two groups

组别	采集(次)		处理(次)		贮存(次)		转运(次)	总发生 [次(%)]
	溶血/凝血	超窗	离心机参数错误	处理环境不合格	超温	位置混淆	超温	
对照组(n=680)	20	13	5	7	4	31	6	86(12.65)
试验组(n=720)	1	0	0	0	0	0	0	1(0.14)
χ^2 值	18.59	13.89	5.31	7.45	4.425	33.57	6.38	93.88
P值	0.000	0.000	0.020	0.006	0.040	0.000	0.012	0.000

表4 两组管理人员的管理质量评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 15$)

Table 4 Comparison of management staffs' management quality scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 15$)

组别	责任心	专业知识	方案熟悉度	操作水平	服务意识	原始记录
对照组	79.87±6.12	94.07±1.03	79.33±3.29	80.73±5.22	96.07±1.58	81.13±3.18
试验组	95.53±2.88	94.87±1.30	96.87±2.00	96.40±1.68	96.40±1.50	96.13±1.55
t值	8.98	1.86	17.66	11.07	0.59	16.41
P值	0.000	0.073	0.000	0.000	0.56	0.000

表5 两组风险点RPN评分比较

Tab. 5 Comparison of RPN scores of risk factors between the two groups

风险因素	对照组(分)				试验组(分)				降幅 (%)	
	S	O	D	RPN	S	O	D	RPN		
采集	溶血,凝血,脂血	6	6	6	216	4	3	4	48	77.78
	采集超窗	3	3	3	27	3	2	2	12	55.56
	样本复采	2	3	2	12	2	1	2	4	66.67
处理	离心机参数设置错误,二次离心	8	6	4	192	8	3	2	48	75.00
	处理环境	8	2	2	32	8	1	2	16	50.00
贮存	检测、备份样本存放错误	3	4	2	24	3	3	2	18	25.00
	条形码污损	10	5	3	150	10	2	2	40	73.33
转运	超温	5	4	4	80	5	1	2	10	87.50
其他	受试者信息去标识化	1	3	2	6	1	2	2	4	33.33
	相关文件保存缺失	4	4	4	64	3	2	2	12	81.25
合计				803				212	73.60	

物样本管理”单独列入检查项目,进一步要求研究机构规范临床试验生物样本管理。风险管理方法在医疗卫生环境中被广泛应用^[20],包括医疗流程、医院管理、医院信息化、医疗设备与生产等方面,并取得了显著成效。

本研究中采用风险管理法,分析了Ⅱ期、Ⅲ期临床试验生物样本采集、处理、转运、贮存的特点及潜在风险因素,识别不可接受风险因素,并进行干预。通过风险管理,完善了护理人员、样本管理员的细节控制,极大地降低了生物样本全流程管理的缺陷率。实施风险管理后,各环节管理缺陷发生率均显著下降($P < 0.05$),生物样本管理质量明显提升,各环节RPN评分均呈下降趋势,整体降幅达73.60%,表明各环节的风险得到了有效控制。进一步探索Ⅱ期、Ⅲ期临床试验生物样本中心化管理,结果显示,管理人员在GCP责任心、临床试验方案熟悉程度、试验操作及原始记录方面,风险管理实施后均显著优于实施前($P < 0.01$),提示生物样本的中心化管理有利于生物样本管理的规范化、标准化。相较分散在各临床试验科室的管理模式,该模式有效减轻了临床的管理负担,提高了管理规范性。同时,依托机构生物样本管理室开展的生物样本中心化管理初见成效,可为后续临床试验生物样本管理模式转型和减轻临床科室的管理负担提供了参考价值。

综上所述,本研究中将风险管理用于Ⅱ期、Ⅲ期临床试验生物样本管理中,实现了质量管理重心前移,推动质量管理由事后控制转变为事前控制、事中监管。强化GCP理念,规范操作流程,改进管理模式,强化风险意识,有利于提高生物样本管理质量,助力临床试验从启动到结果发表的全过程质量风险控制。但本研究也存在局限性,如主要依赖专家主观判断,且仅考虑了3个因素;RPN评分准确性依赖数据质量。在后续研究中将加强数据收集、整理和分析,提高数据质量,引入更多的风险评估因素,以更全面地反映风险的复杂性和多变性,提高评估结果的准确性和可靠性。

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会. 关于发布药物临床试验质量管理规范的公告:2020年第57号[A/OL]. (2020-04-23)[2026-01-05]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm.
- [2] 徐文华,黄旭,汪秀琴. 基于德尔菲法的《临床试验生物样本伦理管理指南》研究[J]. 医学与哲学,2022,43(18):1-7.
- [3] 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):1493-1407.
- [4] 曾丽艳,王倩,壳晶,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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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):1589-1600.
- [8] 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.
- [9] 程晓华,余路易,白薇,等. 基于风险管理策略的药物临床试验质量管理[J]. 医药导报医疗装备,2022,41(4):584-587.
- [10] 刘艳文,曾彩萍. 风险管理在药物临床试验护理工作中的应用效果[J]. 临床合理用药,2020,13(3A):112-113.
- [11] 徐静,杨丰华,程丽娜,等. 药物临床试验护理工作中风险管理实施方法及应用效果[J]. 河南医学高等专科学校学报,2021,33(2):222-224.
- [12] 盖玉斋. 风险管理在医疗器械管理中的应用[J]. 中国医疗设备,2022,37(4):129-131.
- [13] SAKLY H, CHAKROUN I, BEN JEDDOU K. Application of Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis to the Medication - Use Process for Temperature - Sensitive Drugs in a University Hospital[J]. Can J Hosp Pharm,2022,75(3):159-168.
- [14] 王军安,刘慧琴,房高建. 基于失效模式与效应分析的管理模式在门诊药物医嘱流程管理中的应用价值[J]. 临床医学研究与实践,2023,8(19):183-186.
- [15] 储呈晨,李斌,季智勇. 基于改进风险优先数的在用磁