

我国体外诊断试剂临床试验现状、问题及对策

李慧成

江苏宜诺维盛生物技术有限公司 江苏 南京 高淳区 211300

【摘要】我国体外诊断试剂的研发与产业化正飞速的发展,产品类型各异,进入临床试验的产品越来越多,为保证体外诊断试剂的安全及有效性,对于体外诊断试剂临床试验的规范性和数据质量的要求越来越严格。本文通过查阅文献、结合现行法规及具体实际,以体外诊断试剂临床试验用样本为重点,从试验准备阶段方案设计、试验阶段样本筛选使用、收尾阶段样本处理,浅谈体外诊断试剂临床试验样本管理存在的问题及应对措施,以此为完善我国体外诊断试剂临床试验样本的监督管理提供借鉴。

【关键词】体外诊断试剂; 临床试验; 样本管理; 问题分析

引言

体外诊断(IVD)试剂临床试验是指在相应的临床环境中,对IVD试剂的临床性能进行的系统性研究。随着我国生物技术的迅猛发展,IVD产业从萌芽到高速发展,越来越多的产品进入市场。在第二类、第三类产品获得注册证进入市场前,为验证产品的安全性、有效性及与“金标准”或目前临床广泛评价品质较好的已上市产品间的等效性,在已备案的临床试验机构开展临床试验,是IVD产品研究的必经之路。

1 我国体外诊断试剂临床试验现状

样本设计总样本量、阳性病例及罕见病例的设计,近几年NMPA陆续出台了部分IVD的注册技术审查指导原则,如胎儿染色体非整倍体检测试剂盒、人表皮生长因子受体(EUFR)突变基因检测试剂等。但还有大量其他种类产品没有相应标准或指导原则。产品用途不同,相应的临床试验方法便有差别,由于对总样本量、阳性病例及罕见病例没有科学预估,且过多纳入受试者会增大经费、人力及物力等原因,大多临床试验只在《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》(以下简称《原则》)最低样本量基础上适当增加。因此,临床试验方案样本入选排除标准、样本量的考量等前期设计不科学或不合理直接影响后续试验的进行。

样本的跟踪调查《原则》对于新研制IVD的临床试验规定“对用于早期诊断、疗效监测、预后判断等用途的IVD,在进行与‘金标准’的比较研究的同时,还必须对受试者进行跟踪研究”。许多用于人类基因型位点检测用途的IVD在报批时,国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心(CMDE)审查时要求该产品临床试验也应对受试者进行跟踪调查,由此产生了一系列问题,如:(1)该产品试验是否需要做样本跟踪调查,跟踪调查哪些有效信息;(2)对受试者进行跟踪研究是否代表需与受试者直接接触,是否等同于需获得受试者知情同意;(3)当所需跟踪的信息大多可从医院系统获取,该类试剂是否仍可豁免受试者知情;(4)如必须获得受试者知情同意,是对所有患者知情还是仅对跟踪的受试

者知情?

因此,在临床试验开展前,临床试验方案设计是重中之重。对申办方而言,一是应对研发的产品做充分的调研,根据临床预期用途确定临床用样本的类型,相关疾病的临床发生率、统计学要求等来科学地设计总样本量、阳性病例及罕见病例。如样本量的估算方法,可适当参考CMDE新发布的《体外诊断试剂临床试验指导原则(征求意见稿)》中样本量的估算公式;如罕见病例的估算,检测人类基因型的试剂某些突变基因型十分罕见,因此应尽可能增大总样本量或适当纳入回顾性样本;二是对临床机构做充足的调研,应了解机构是否有充足的符合方案要求的样本;三是应组织各临床试验机构研究者召开方案讨论会,对方案样本设计的科学性进行讨论,最终确定统一的试验方案;四是在申请受试者知情同意豁免时,最好能提供跟踪研究不会对受试者产生风险的详细说明,若伦理委员会认为应获得受试者知情同意,申办方应按照机构知情同意流程,积极配合研究者完成知情同意书的签署。

对伦理委员会而言,特别是组长单位的委员专家,应对方案、豁免知情的说明进行严格审查,决定是否可免于知情。认为存在问题时,应提出相应的建议以供申办方及研究者参考后修正。另外,建议对专业科室是否具备符合方案要求的样本进行预先审查,可以书面形式审查研究者提交的《科室样本符合临床试验项目要求的说明》资料。

2 我国体外诊断试剂临床试验问题

样本重复《医疗器械临床试验现场检查要点(2016年)》表明IVD临床试验样本除有特殊情况外不推荐重复使用。但试验样本重复使用却未作说明的情况,可能是以下原因导致:一是试验开展前科室没有正确、规范地留取临床用样本,增大了临床试验进行阶段的试验误差;二是同一个受试者可能在不同的时期均采集过样本,样本例数要求过多,样本不小心重复入组;三是未对入组的样本信息进行反复核查,未发现样本重复情况;四是阳性样本不足,重复样本凑数。法规对阳性率只要

求符合统计学分布, CMDE 一般要求临床阳性率不少于 30%, 申办方对临床试验机构科室样本没有充分了解时, 可能导致试验开展后才发现阳性样本不足, 为了赶时间进度, 便以重复样本凑数补救。

3 我国体外诊断试剂临床试验问题对策

为避免出现以上问题, 首先, 临床科室及机构办应重视临床标本采集要求, 制定实验室标本采集、保存等 SOP, 对相关人员进行专题培训, 避免临床项目开展前干扰因素的出现。其次, 申办方按照方案样本入选/排除标准, 制定样本筛选入组 SOP, SOP 中规定初次筛选样本后必须在医院 LIS 或 HIS 信息系统中溯源, 样本收集者及复核者双人核查, 至少 2 次, 样本信息完整且无重复后才可以进行下一步试验操作, 若仍有不符合标准的样本入组, 应及时剔除并做说明。再次, 申办方在试验开展前应充分了解专业科室现有阳性样本是否可以满足临床需要, 若不能, 应延长临床试验时间, 给到研究者充分的时间收集样本或寻找其他满足样本需求的临床机构。最后, 机构办公室及申办方临床监查员除了定期开展的临床试验首例、中期、结题质控/监查外, 还可以不定期开展专门针对样本溯源的核查, 帮助研究者更多的发现样本筛选存在的问题。

样本共用 IVD 同类型产品在临床试验方法、原理上大致相同, 研发实力较强的申办方经常是几个产品一起进入临床试验, 这样大大节省了临床试验时间。法规没有明令禁止不同项目样本共用, 不同试验机构对此规定不一。IVD 样本多为科室剩余样本, “剩余样本”界定是受试者所接受的检查或治疗, 参与试验的样本体积不会多于未参与试验的样本, 如在某临床机构开展的抗蛋白酶 3 (PR3) 抗体检测试剂和抗髓过氧化物酶 (MPO) 抗体检测试剂的临床试验, 申办方纳入了 55 例相同受试者的样本, 用于进行两个体外诊断试剂临床试验, 共需要全血 2-3mL, 剩余体积过大, 因此共用样本后会让更多人对入组样本是否为剩余样本的真实性质疑。

样本的存储温度记录不全或超出规定范围。临床用样本存放的冰箱多采用节点记录温度的方式, 如每日的早上 9 点及下午 4 点智能自动采集一次, 有些只由科室人员手动记录, 无法形成完整连贯的温度曲线记录。因此样本在节点以外的时间可能存在超出规定温度范围的风险。科室可选用智能化程度较高的冰箱作为临床样本储存专用冰箱, 或是在普通冰箱放置温度记录仪, 随时记录样本储存期间温度变化。研究者在筛选样本后放入临床专用冰箱储存, 记录冰箱编号、样本入库数量及时间。

【参考文献】

- [1] 袁银池, 赵晓勤, 陈大明, 张春芳. 体外诊断试剂研发及市场发展概况 [J]. 生物产业技术, 2017(04):16-24.
- [2] 李耀华, 张世庆. 体外诊断试剂行业发展回顾与展望 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(02):299-301.
- [3] 杨振, 黄杰, 于婷, 李海宁. 我国体外诊断试剂国家标准物质现状及对策分析 [J]. 中国生物制品学杂志, 2015, 28(07):765-

771.

不定期观察冰箱温度, 当发现存在超温现象时, 应即时调整, 做好记录。

样本使用记录不一致情况多表现在样本出入库数量不一致、样本出入库与试剂的出入库记录无法一一对应。研究者将筛选的符合方案规定的样本放入冰箱的过程为样本入库, 研究者从冰箱拿出样本并使用的过程为出库。样本是用于试剂检测的, 因此样本的出库应与试剂的出库一一对应。若是每次放入、拿出的过程没有做好相应的原始记录, 或是记录错误, 就会导致样本使用记录不一致。

首先, 申办方应与研究者根据项目特点, 制定规范的试验过程和各类表格, 如《临床研究样本出入库台账》《试剂储存及出入库记录表》, 表格中应含有样本保存位置、保存温度、冰箱编号、日期、样本类型、样本/试剂入库数量、样本/试剂出库数量、用途、使用人、管理员等信息。其次, 主要研究者应制定详细的职责分工, 指定专人负责样本/试剂的保存、分发管理, 其他研究者使用样本和试剂进行试验时必须取得管理员同意, 出入库表格由管理员统一管理, 督促使用人如实填写记录表格。

临床试验结束后, 应对临床用样本进行回收或销毁。回收/销毁的时间、方式错误, 操作时无人监督的情况都有可能发生。临床用样本回收或销毁时间应在确认临床样本的检测、复测完成后。《原则》中未对试验完成后样本的回收做相关规定, 《体外诊断试剂临床试验指导原则(征求意见稿)》规定“在符合样本保存条件下, 样本应至少留存至产品上市”, 该规定体现了未来监管趋势, 虽未正式发布, 但也可适当参考。样本销毁时应按照科室 SOP 规定丢入医疗废弃物专用黄色垃圾桶, 并且应在其他研究者监督的情况下操作。操作完后填写《临床试验物品回收与销毁清单》, 操作人及监督人均需签名确认。

结束语

本文总结归纳了我国体外诊断试剂临床试验中样本在方案设计、获取、筛选、信息保密、储存、使用、跟踪及销毁等环节容易发生的或者有疑惑的问题, 并剖析问题产生的缘由, 针对性给出了相关建议。体外诊断试剂临床试验质量控制的效果与产品报批的命运息息相关, 更直接影响产品服务的源头——患者的健康和利益, 而体外诊断试剂样本贯穿临床试验的始终, 样本真实与规范, 影响产品临床试验的合规性和有效性。