

山东省医疗器械临床试验机构体外诊断试剂临床试验现状与质量提升策略

刘珊珊, 张云娟*, 王健, 董丹丹 (山东省食品药品审评查验中心, 济南 250014)

摘要 目的: 掌握目前山东省医疗器械临床试验机构体外诊断试剂临床试验的现状及存在的问题, 探讨提升体外诊断试剂临床试验质量的策略。方法: 通过查询国家药品监督管理局网站, 结合对临床试验机构开展问卷调查和现场调研, 对山东省医疗器械临床试验机构及相关专业备案情况、承接体外诊断试剂临床试验项目情况、临床试验团队构成、人员培训、临床试验管理等体外诊断试剂临床试验各方面情况进行统计分析。结果与结论: 目前山东省医疗器械临床试验机构体外诊断试剂临床试验还存在着临床试验团队专职人员配备不到位、临床试验团队人员培训不足、临床试验质量管理体系不完善、研究者临床试验水平有待提高、相关监管法规体系不健全等问题, 建议医疗器械临床试验机构制定科学完善的体外诊断试剂临床试验管理制度和标准操作规程, 配备临床试验团队专职人员, 加强人员的管理和培训, 完善体外诊断试剂临床试验法规体系建设, 探索创新监管模式, 不断提升体外诊断试剂临床试验质量, 促进体外诊断试剂行业高质量发展。

关键词: 体外诊断试剂; 临床试验; 医疗器械; 质量管理; 提升策略

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)09-1018-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.09.007

Current Status and Quality Improvement Strategy in *in vitro* Diagnostic Reagents Clinical Trials of Medical Device Clinical Trial Institutions in Shandong Province

Liu Shanshan, Zhang Yunjuan*, Wang Jian, Dong Dandan (Shandong Center for Food and Drug Evaluation & Inspection, Jinan 250014, China)

Abstract Objective: To understand current status and existing problems in *in vitro* diagnostic reagents clinical trials of medical device clinical trial institutions in Shandong province, and explore the strategies for improving clinical trial quality of *in vitro* diagnostic reagents. **Methods:** Based on the data of clinical trial institutions on the official website of National Medical Products Administration, combined with the field study and questionnaire survey in the clinical trial institutions, statistical analysis was made on the registration of medical device clinical testing institutions and related majors in Shandong Province, the undertaking of clinical trials of *in vitro* diagnostic reagents, the composition of clinical trial teams, personnel training, clinical trial management and other aspects of clinical trials of *in vitro* diagnostic reagents. **Results and Conclusion:** There are a series of problems in the current clinical trials of *in vitro* diagnostic reagents in Shandong medical device clinical trial institutions, such as inadequate allocation of full-time staff in clinical trial team, the inadequate personnel

training, the imperfection of quality management system of clinical trial, the need of improving the clinical trial level of the investigators, and the imperfect system of relevant regulatory regulations. Aiming at promoting the high-quality of the industry development of *in vitro* diagnostic reagents, it is suggested that the medical device clinical trial institutions should formulate a scientific and perfect management system of clinical trial of *in vitro* diagnostic reagent and standard operating procedures, allocate full-time personnel of the clinical trial team, strengthen personnel management and training, improve the construction of legal system of clinical trial of the *in vitro* diagnostic reagent, explore innovative supervision modes, and constantly improve the quality of clinical trials of the *in vitro* diagnostic reagent.

Keywords: *in vitro* diagnostic reagents; clinical trials; medical device; quality control; improvement measure

体外诊断是疾病有效诊治的重要辅助手段^[1]。体外诊断试剂 (*in vitro* Diagnosis, IVD), 包括在疾病的预测、预防、诊断、治疗监测、预后观察和健康状态评价的过程中, 用于人体样本体外检测的试剂、试剂盒、校准品、质控品等产品, 可以单独使用, 也可以与仪器、器具、设备或者系统组合使用^[2]。开展体外诊断试剂临床试验, 应当在具备相应条件并按照规定备案的医疗器械临床试验机构内进行^[3]。体外诊断试剂临床试验数据是支持产品上市的重要依据, 数据的真实可靠性直接关乎产品上市后的安全有效性。加强体外诊断试剂临床试验质量管理, 对于规范临床试验过程, 确保临床试验数据真实可靠, 起到了非常重要的作用。

体外诊断试剂行业发展迅速、临床应用广泛、专业性较强^[4], 以上因素对体外诊断试剂临床试验的监管提出了很高的要求。根据《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》^[5]要求, 自2016年起, 国家药品监督管理局启动了医疗器械临床试验的监督检查。目前体外诊断试剂临床试验的监管方式主要为监督抽查。由于客观条件限制, 检查中发现的问题, 不能代表临床试验缺陷和问题的全部。

为全面掌握山东省医疗器械临床试验机构开展体外诊断试剂临床试验的现状, 多角度地发掘问题, 提高体外诊断试剂临床试验质量, 本研究通过查询国家药品监督管理局机构备案管理信息系统, 结合对山东省内具有代表性的部分医疗器械临床试验机构开展问卷调查和现场调研, 分析了山东省医疗器械临床试验机构体外诊断试剂临床试验管理的现状, 探讨提升体外诊断试剂临床试验质量的策略。主要研究内容包括机构及相关专业备案情况、承接体外诊断试剂临床试验项目情况、临床试验团

队构成、团队人员参加培训情况、体外诊断试剂临床试验管理等方面。调研共收到来自山东省内40家医疗器械临床试验机构的问卷反馈, 对其中7家机构进行了现场调研, 均为三级医院。

1 山东省医疗器械临床试验机构体外诊断试剂临床试验管理的基本情况

根据《医疗器械临床试验机构条件和备案管理办法》的规定, 开展临床试验应在具有二级甲等以上资质的医疗机构进行, 承担需进行临床试验审批的第三类医疗器械临床试验的, 应为三级甲等医疗机构。非医疗机构如血液中心、中心血站、设区的市级以上疾病预防控制机构、戒毒中心等开展按医疗器械管理的体外诊断试剂临床试验应符合备案管理办法中的相关要求^[6]。

1.1 省内医疗器械临床试验机构及相关专业备案情况

1.1.1 医疗器械临床试验机构备案情况

通过查询国家药品监督管理局药物和医疗器械临床试验机构备案管理信息系统, 截至2021年12月31日, 山东省内完成体外诊断试剂相关专业备案的医疗器械临床试验机构有56家, 占省内已备案医疗器械临床试验机构总量的67%。其中, 有三级甲等医疗机构31家, 三级乙等医疗机构1家, 三级医疗机构17家, 二级甲等医疗机构7家, 三级医疗机构合计占比88%。

从备案机构的地区分布来看, 全省16个地市均有医疗器械临床试验机构完成了专业备案, 可以开展体外诊断试剂临床试验。其中, 34%的机构集中在济南, 有3~5家机构的城市分布在青岛、临沂、烟台、威海、潍坊、泰安、枣庄等地, 见图1。

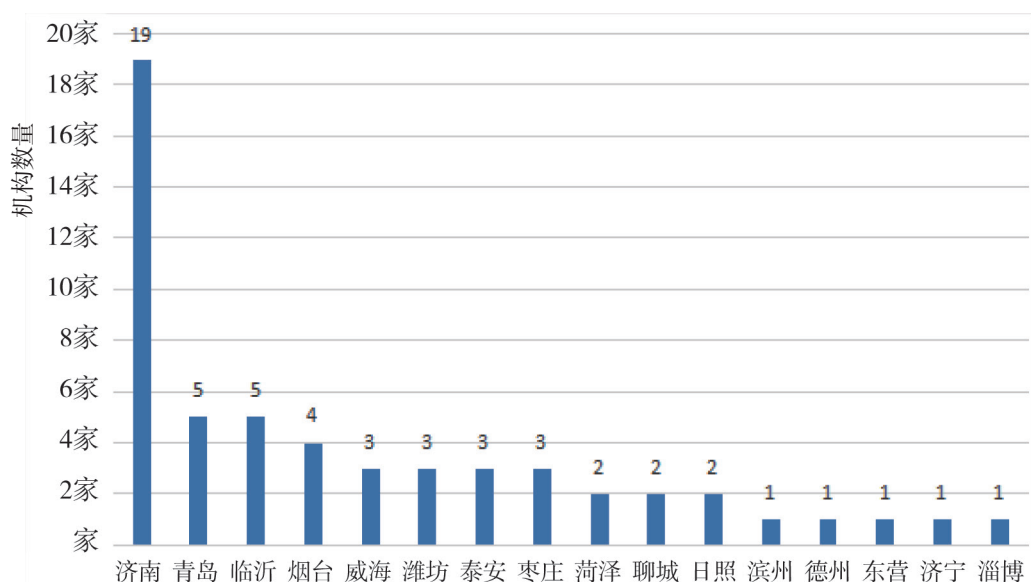


图1 山东省各地市已备案体外诊断试剂专业的临床试验机构数量

1.1.2 体外诊断试剂相关专业备案情况

通过查询备案系统,截至2021年12月31日,全省医疗器械临床试验机构共备案体外诊断试剂相关专业214个,已备案的专业:医学检验科-临床体液、血液专业,医学检验科-临床微生物学专业,医学检验科-临床化学检验专业,医学检验科-临床免疫、血清学专业,医学检验科-临床细胞分子

遗传学专业和医学检验科-其他专业。已备案的相关专业数量在5~6个的医疗机构有30家,备案数量在2~4个的有15家,备案数量为1个的有11家。已备案2个以上相关专业的机构占80%以上,可满足承接多种类型体外诊断试剂临床试验的需要。其中,备案数量最多的是医学检验科-临床免疫、血清学专业(图2)。

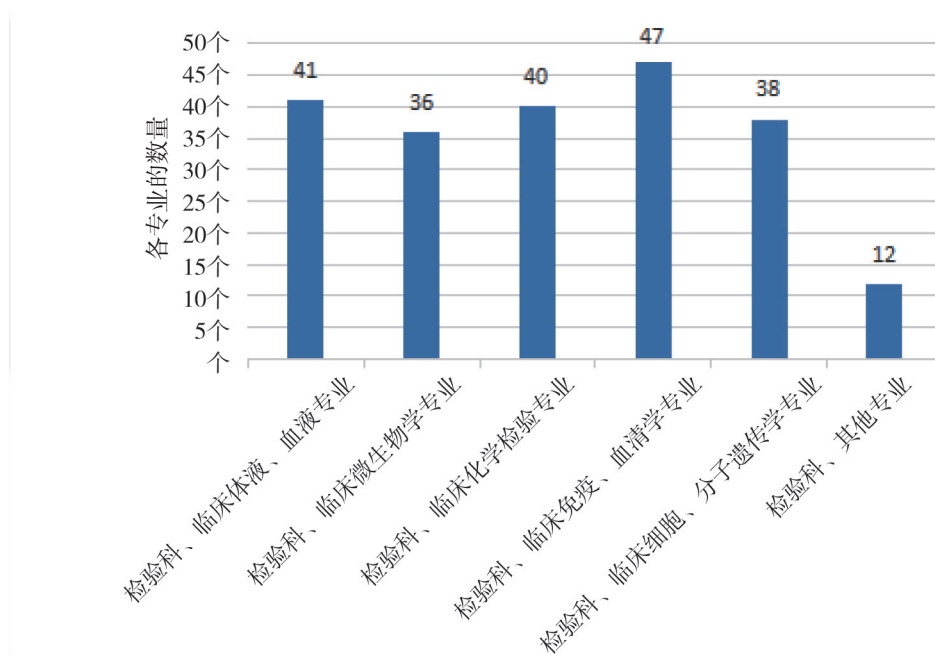


图2 山东省已备案体外诊断试剂相关专业的种类和数量

1.1.3 研究者备案情况

通过查询备案系统,截至2021年12月31日,全省共备案体外诊断试剂相关专业主要研究者135人,包含副高级职称74人,正高级职称61人,其中

有技师110人,医师25人。备案相关专业主要研究者数量为1人的机构有31家,占55%,2~4人的机构有20家,占36%,5人以上的机构有5家,占9% (图3)。

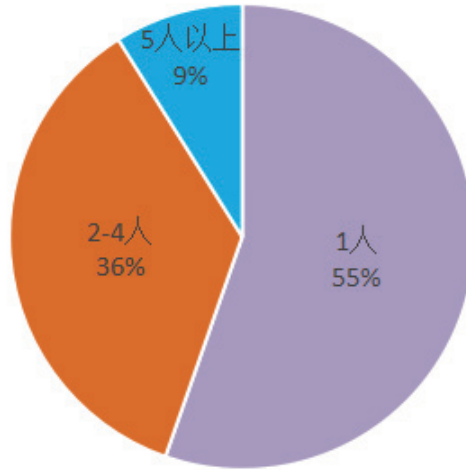


图3 山东省机构备案体外诊断试剂相关专业研究者的数量分布

1.2 机构承接体外诊断试剂临床试验项目情况

问卷调研的40家医疗器械临床试验机构中,备案后累计承接体外诊断试剂临床试验项目共152个,包括二类体外诊断试剂项目68个,三类体外诊断试剂项目84个。目前正在开展体外诊断试剂临床试验项目的有19家机构,包括二类体外诊断试剂临床试验项目29个,三类体外诊断试剂临床试验项目55个,正在开展的项目中以三类体外诊断试剂为主。另有4家机构在完成备案后一直未开展临床试验,占调研机构总数的10%。

1.3 临床试验团队构成

1.3.1 团队人员数量及专职情况

在这40家被调研机构中,临床试验团队人员数量在9人及以下的有21家,10~20人之间的有15家,人数在20人以上的有4家。在团队人员专职方面,专职人员在5人以上的有4家,3~5人的有18家,1~2人的有7家,无专职人员的有11家(图

4)。统计数据显示,临床试验团队人员数量在9人及以下的机构数量占被调研机构的53%,专职人员数量为1~2人的机构占18%,无专职人员的机构占28%。

1.3.2 团队人员专业情况

团队人员专业方面,40家被调研机构中,药学专业有205人,临床医学专业有136人,基础医学专业有34人,生物医学专业18人,统计专业3人,其他专业40人,团队中药学人员最多,占比47%,统计学人员最少,占比1%(图5)。机构临床试验团队人员中以药学和临床医学专业为主。

1.3.3 团队人员学历情况

接受调研的机构临床试验团队中共有大专及以下学历8人,本科学历115人,硕士学历241人,博士学历72人,本科及以上学历人员合计占比98%(图6)。团队人员学历普遍较高,具备了基本的知识基础和学习能力。

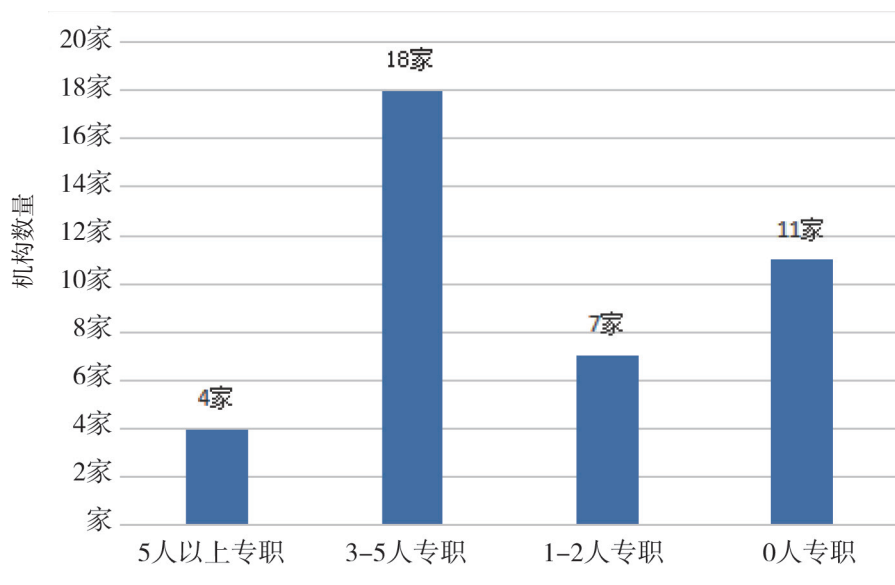


图4 被调研机构临床试验团队人员专职情况

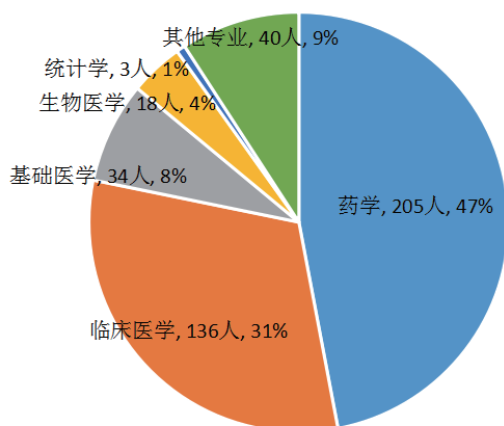


图5 被调研机构临床试验团队人员专业情况

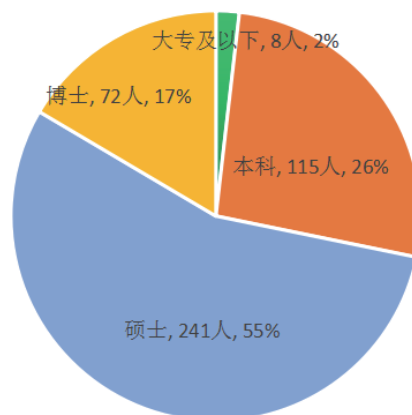


图6 被调研机构临床试验团队人员学历情况

1.3.4 团队人员参加相关法律法规培训情况

2021年,新修订的《医疗器械监督管理条例》(国务院令739号)、《体外诊断试剂注册与备案管理办法》(国家市场监督管理总局令第48号)、《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》(国家药监局关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告2021年第72号)等与体外诊断试剂密切相关的条例法规颁布实施。本次接受调研的临床试验机构中,53%的临床试验团队人员未参加过针对新条例和管理办法的培训,81%的临床试验团队人员未参加过针对新临床试验技术指导原则的培训。

1.4 临床试验管理

1.4.1 影响体外诊断试剂临床试验质量的关键参与方

与体外诊断试剂临床试验质量相关的参与各方包括体外诊断试剂生产企业、临床试验机构、研究者、合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)、临床研究协调员(Clinical Research Coordinator, CRC)、监管部门等^[7]。调研数据显示,认可影响体外诊断试剂临床试验质量的关键参与方是研究者、生产企业、CRC、CRO、临床试验机构、监管部门的被调研机构分别占总调研机构数量的88%(35/40)、70%(28/40)、60%

(24/40)、58% (23/40)、50% (20/40)、40% (16/40)。其中研究者在各关键参与方中被认可度最高。

1.4.2 伦理委员会在体外诊断试剂项目审查时是否免除知情同意情况

被调研机构中,75%的机构认为各单位伦理委员会在体外诊断试剂项目审查时是否免除知情同意的标准不统一,53%的机构所在单位伦理委员会已经明确体外诊断试剂免知情同意的情况。100%的机构认为需要进一步出台文件明确体外诊断试剂临床试验相关伦理要求。

1.4.3 各机构为保证临床试验质量所采取的措施

为保证临床试验质量,保障临床试验数据真实、有效,各机构采取了一系列措施,主要包括定期召开专题会议,对照标准更新管理制度、标准操作规程,加强对CRC的培训,提高CRC的准入门槛,进行第三方稽查,增加人员培训的频率,实行三级质控,配备多名质量管理员,及时对临床试验情况进行质控,定期组织质量分析会等。

2 存在的问题

2.1 临床试验团队专职人员配备不到位

临床试验机构是临床试验项目的直接管理者,对临床试验数据的真实完整性负有监督管理责任。通过梳理近5年来国家药监局和各省药监局官网公布的所有医疗器械临床试验监督抽查结果,普遍存在着专职人员配备不到位、无专人负责管理试验器械的问题^[8]。临床试验团队经验和专职情况影响着临床试验的质量^[9]。我省接受调研的40家临床试验机构中,也有28%的机构临床试验团队人员均为兼职。兼职人员虽然学历水平及职称水平均较高,但由于投入精力有限,临床试验的专业性不足、能力有限,难以保证临床试验质量^[10]。

2.2 临床试验团队人员培训不足

体外诊断试剂临床试验的法规依据、试验设计、试验周期、样本来源与医疗器械/药物临床试验有着较多的差异^[11]。本次接受调研的省内临床试验机构中,多数机构并未组织机构人员和专业组人员开展体外诊断试剂临床试验指导原则的培训,部分机构未对体外诊断试剂相关法规进行培训。临床试验团队对法规要求的掌握不充分、知识更新不及时,容易造成在临床试验实施过程中缺乏科研严谨性,依据个人工作习惯或日常工作经验等,可能出

现试验过程不规范或不符合现行法规要求的问题。

2.3 临床试验质量管理体系不完善

体外诊断试剂临床试验与其他医疗器械临床试验相比,有许多特殊之处。在知情同意方面,多数体外诊断试剂临床试验的检测样本来源于医院检测的剩余样本,检测结果不用于受试者的医疗处置,对受试者的风险不大于最小风险,在符合伦理要求的情况下部分临床试验机构采用泛知情或免除知情的形式。体外诊断试剂临床试验在试验用器械管理方面也更加复杂,不仅有试验用试剂、对比试剂,还有第三方试剂及标准品、质控品等。部分试剂还需要配套特定型号的仪器设备,非医疗机构检验科的固有设备,在试验开始之前要做好考核仪器系统的定标和质控,保证结果真实可控。另外,体外诊断试剂临床试验涉及的生物样本类型多种多样,不同类型样本的管理要求及保存条件不尽相同。以上这些方面都决定了体外诊断试剂临床试验的质量管理不能简单套用其他临床专业的医疗器械类/药物临床试验的管理制度。但在接受调研的临床试验机构中,45%的机构都与药物临床试验共用一套临床试验质量管理体系,83%的机构体外诊断试剂专业组与其他临床专业的临床试验管理制度相同,缺少体外诊断试剂的专业特色,这使得体外诊断试剂临床试验在运行和管理中容易忽视重点,质量管理流于形式,影响试验质量。

2.4 研究者临床试验水平有待提高

研究者作为临床试验项目的实施者,对临床试验的质量起着决定性作用。目前国内设有专职研究者的医院还比较少,大多数研究者由临床医师兼任^[10]。临床试验过程中研究者对受试者的定期访视和维护力度要远大于日常诊疗工作^[12],但研究者临床诊疗工作繁忙,没有固定的时间专注于临床试验,对临床试验相关法规知识掌握不够充分,对试验方案和标准操作规程依从性不高^[13],试验过程中过分依赖CRO、现场管理组织(Site Management Organization, SMO)等第三方机构。研究者参与体外诊断试剂临床试验获得的报酬也较低,部分医院研究者参与临床试验对于绩效考核、职称晋升帮助较少,研究者积极性受到影响^[10],对临床试验的重视度不足,临床试验水平有待提高。

2.5 相关监管法规体系不健全

监管部门对体外诊断试剂临床试验的法规体

系一直在补充更新,但许多方面还不完善,各临床试验参与方对法规的理解也存在差异,实际执行过程标准不统一。各临床试验参与方反馈对法规文件的更新需求包括以下几个方面。

2.5.1 对临床试验具体操作的指导性文件需求

现阶段关于体外诊断试剂临床试验的具体实施,申办方和临床试验机构很大程度会参考《体外诊断试剂临床试验检查要点》,但是随着新版《医疗器械监督管理条例》的实施、新版《医疗器械临床试验管理规范》以及《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的发布,对体外诊断试剂临床试验的要求更加规范、科学,亟需相关部门出台对体外诊断试剂临床试验具体操作的指导性文件,统一尺度。

2.5.2 对临床试验样本的伦理管理指导需求

根据原国家卫生和计划生育委员会2016年颁布的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》第三十九条规定,有两种情况经伦理委员会审查批准后可免除签署知情同意,一是利用可识别身份信息的人体材料或者数据进行研究,已无法找到该受试者,且研究项目不涉及个人隐私和商业利益的;二是生物样本捐献者已经签署了知情同意书,同意所捐献样本及相关信息可用于所有医学研究的。各医疗机构在理解体外诊断试剂临床试验行为是否直接产生商业利益这一限定条件时存在分歧,部分医疗机构接受免除知情同意,部分医疗机构却认为体外诊断试剂临床试验是后续产品上市销售形成商业利益的关键性步骤之一,拒绝免除知情同意^[14]。现阶段各机构伦理委员会对于免知情同意的审查尺度不统一,体外诊断试剂临床试验引发的伦理问题一直是讨论的焦点^[15],亟需相关部门出台体外诊断试剂临床试验生物样本伦理管理指导文件,应对于免除知情同意中的条款作出详细的解释和规定。

2.5.3 对生物样本管理的指导性文件需求

生物样本管理是体外诊断试剂临床试验的核心部分。2016至2018年国家药品监督管理局发布的体外诊断试剂监督抽查情况的公告提示:检查的11个体外诊断试剂品种共发现40个主要问题,与样本相关问题达22个,包括重复使用样本、剔除样本无说明、样本信息不全等问题^[15]。为节约产品研发时间,有些申办方会将几个同类型体外诊断试剂产品一起进入临床试验,不同项目共用样本,法规对此

没有明令禁止,不同试验机构规定不一致。样本的真实与规范,直接影响产品临床试验的合规性和有效性^[15],亟需相关部门或各行业协会编制更加精细化的体外诊断试剂临床试验生物样本管理指导文件,指导样本的采集、使用、运输、保存和销毁等环节,加强体外诊断试剂临床试验样本管理,保障临床试验的科学性、规范性和真实有效性。

3 解决建议

3.1 制定科学完善的体外诊断试剂临床试验管理制度和标准操作规程

科学完善的体外诊断试剂临床试验管理制度和标准操作规程,是保证试验用体外诊断试剂规范管理的必要前提^[16-17]。临床试验机构及专业组应结合体外诊断试剂临床试验在知情同意、试验用器械管理、生物样本管理等方面的特殊性,根据相关法规要求,建立完善临床试验质量管理体系和标准操作规程,针对生物样本管理等临床试验的薄弱环节,加强质量管理和风险控制。

3.2 配备临床试验团队专职人员,加强人员的管理和培训

机构和人员是保障临床试验是否合规的基础,具有完整的临床试验管理机构是保障在合规下完成整个临床试验的基础。建议临床试验机构配备临床试验团队专职人员,加强对临床试验团队人员相关法律法规、管理制度和标准操作规程等培训,减少因不熟悉法规、专业知识或试剂操作而导致的问题;强化临床试验团队人员的法规意识和责任意识,提升我国体外诊断试剂临床试验管理规范化水平。

3.3 完善体外诊断试剂临床试验法规体系建设

药品监督管理部门应完善法规体系,随着药品医疗器械审评审批制度改革的深入,体外诊断试剂法规及相关配套文件将会得到进一步完善。建议加快体外诊断试剂临床试验法规体系的建设,出台更精细化的指导原则,如体外诊断试剂临床试验生物样本伦理管理指导文件、体外诊断试剂临床试验生物样本管理指导文件、体外诊断试剂临床试验标准操作规程等。保障参与各方依法增强法规意识和提高专业水平,才能保障临床试验的科学性、规范性和真实有效性。

3.4 探索创新监管模式

在监督管理方面,各级药品监督管理部门应

探索和创新监管方式,充分利用信息技术手段,建立基于风险和审评需要的检查模式,对不同的体外诊断试剂临床试验及不同环节实施科学监管,及时发现、解决临床试验过程中存在的问题和风险。加强对备案临床试验机构的跟踪监督和指导,促使机构和体外诊断试剂专业组提高自身管理能力。

4 总结

体外诊断试剂在疾病预防、诊断、监测以及指导治疗的全过程中发挥着极其重要的作用^[1],而体外诊断试剂临床试验的质量直接关系到上市后产品的安全性和有效性^[7]。针对目前体外诊断试剂临床试验的现状,应制定科学完善的体外诊断试剂临床试验管理制度和标准操作规程,加强临床试验团队人员的管理和培训,加强临床试验质量控制,完善体外诊断试剂临床试验法规体系建设,探索创新监管模式,提高体外诊断试剂临床试验水平,保证临床试验过程规范、结果科学准确,推动体外诊断试剂行业的健康快速发展。

参考文献:

- [1] 徐伟文. 体外诊断试剂研制常用技术指标之分析性能评估[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2010, 2(2): 140-144.
- [2] 国家市场监督管理总局. 体外诊断试剂注册与备案管理办法(国家市场监督管理总局令第48号)[EB/OL]. [2021-08-26]. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202108/t20210831_334232.html.
- [3] 国务院. 医疗器械监督管理条例(国务院令第739号)[EB/OL]. [2021-08-18]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2021-03/18/content_5593739.htm.
- [4] 徐芳萍, 黄慧媛, 褚淑珍. 我国体外诊断试剂产业发展现状、问题及对策[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(11): 1367-1373.
- [5] 国务院. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见(国发〔2015〕44号)[EB/OL]. [2021-08-09]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
- [6] 国家食品药品监督管理总局, 国家卫生和计划生育委员会. 医疗器械临床试验机构和备案管理办法(2017年第145号)[EB/OL]. [2021-11-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20171124123401917.html>.
- [7] 张正付, 吕术超, 宁靖. 我国体外诊断试剂临床试验存在的问题及分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 2582-2586.
- [8] 李佳, 梁新华, 王琪, 等. 从监督抽查结果解析医疗器械临床试验准备阶段的常见问题[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(12): 822-826.
- [9] 王荣环, 李晓华, 李立丰, 等. 药物临床试验质量影响因素分析及对策探讨[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(9): 537-541.
- [10] 谢江川, 李明红, 谢林利, 等. 从研究者角度分析重庆市临床试验现状及改进措施[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 30(6): 414-417.
- [11] 曾田荷, 贺宝霞. 体外诊断试剂临床试验的质量控制[J]. 中国药事, 2020, 34(11): 1299-1303.
- [12] 姚贺之, 訾明杰. “临床医生”与“临床研究者”的角色转换与差异探讨[J]. 中国医学伦理学, 2018, 31(7): 879-882.
- [13] 吴建龙, 陈斌, 余定平, 等. 影响我院药物临床试验质量的关键环节分析与干预[J]. 中国药房, 2017, 28(22): 3033-3036.
- [14] 吴建元, 陈博, 胡汉宁, 等. 体外诊断试剂临床试验的伦理审查与监管[J]. 医学与哲学, 2018, 39(4A): 35-39.
- [15] 吴建元, 陈博, 胡汉宁, 等. 体外诊断试剂临床试验样本管理的问题及对策[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 123-126.
- [16] 朱丹丹, 张森, 王学军. 医疗器械临床试验全周期质量控制探讨[J]. 医疗卫生装备, 2016, 37(10): 114-116.
- [17] 毕惠嫦, 田少雷, 陈孝, 等. 探讨药物临床试验标准操作规程的制订和管理[J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 20(6): 462-464.

(收稿日期 2022年2月28日 编辑 王雅雯)