

体外诊断试剂临床试验的质量控制

曾田荷, 贺宝霞* (河南省肿瘤医院, 郑州大学附属肿瘤医院, 郑州 450008)

摘要: 随着体外诊断技术的发展和体外诊断试剂生产企业研发水平的不断提高, 体外诊断试剂临床试验日益增多。部分体外诊断试剂在获得食品药品监督管理部门注册许可进入临床使用前, 必须要经过临床试验, 但体外诊断试剂临床试验在实施过程中存在较多质量问题。本文从体外诊断试剂临床试验项目预试验实施、知情同意、方案入排标准设计及执行、生物样本管理、伴随诊断试剂盒肿瘤疗效评价数据收集、临床试验记录和报告等临床试验项目实施关键点, 分析了体外诊断试剂临床试验质量控制中存在的问题, 为体外诊断试剂临床试验的规范化实施提供参考。

关键词: 体外诊断试剂; 临床试验; 质量控制; 伴随诊断

中图分类号: R969.4 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)11-1299-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.11.007

Quality Control of In Vitro Diagnostic Clinical Trails

Zeng Tianhe, He Baoxia* (Henan Cancer Hospital, Cancer Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China)

Abstract: With the development of in vitro diagnostic (IVD) technology and the continuous improvement of the research level of IVD manufacturing enterprises, IVD clinical trials are increasing. Before getting the approval of clinical use from the Food and Drug Administration, some IVD clinical trials should be conducted. However, there are many quality problems in the IVD clinical trial experiment. To analyze the existing problems in the quality control of IVD clinical trials, the key points for quality control of clinical trial of IVD were summarized, including preliminary tests of clinical trials, information consent, design and implementation of inclusion and exclusion criteria, biological sample management, source data of response evaluation from retrospective companion diagnostic IVD clinical trials, and clinical trial records and reports. It would provide references for the standardization of IVD clinical trials.

Keywords: in vitro diagnostic trials; clinical trials; quality control; companion diagnosis

体外诊断试剂 (IVD), 是指按医疗器械管理的体外诊断试剂, 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^[1]。目前, 按照医疗器械管理的体外诊断试剂遵循2014年原国家食

品药品监督管理局发布的《体外诊断试剂注册管理办法》及《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》, 2016年6月原国家食品药品监督管理总局发布《医疗器械临床试验现场检查要点》^[2]中的第二部分体外诊断试剂临床试验现场检查要点明确了体外诊断试剂临床试验质量控制的重点, 故新开展体外诊断试剂临床试验需根据该部分内容来规范临床

试验全过程。2018年11月国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心发布《体外诊断试剂临床试验指导原则（征求意见稿）》^[1]对于科学、规范地开展体外诊断试剂临床试验具有指导意义。本文结合体外诊断试剂临床试验现场检查要点^[2]及笔者所在机构关于体外诊断试剂质量控制工作经验，对体外诊断试剂临床试验中质量控制的关键点进行探讨。

1 一般资料

收集河南省肿瘤医院（以下简称本机构）2016–2019年12月完成的体外诊断试剂临床试验项目机构结题质控结果，共完成机构结题质控32项，其中Ⅲ类体外诊断试剂25项，Ⅱ类体外诊断试剂7项。其中涉及15项体外诊断试剂临床试验在分子病理科开展，9项在输血科开展，5项在核医学科开展，3项在中心实验室开展。采用回顾性分析方法，依据《体外诊断试剂临床试验现场检查要点》对存在的问题进行归类分析。

2 质量控制常见问题及对策

2.1 预试验实施

预试验的目的主要是让研究者熟悉临床试验待考核试剂的实操和性能，从而控制试验误差。对于操作较为复杂的临床试验，预试验可用来确定可能的预期用途、适用人群、临床评价指标等，还可对可能导致偏倚的因素进行有限的评价，并有助于减少非预期的结果导致临床试验中需要改变关键设计的可能性。为了做出科学上有效的确证推理，预试验数据不可与临床试验阶段的研究数据合并^[3]。在结题质控中发现早期部分项目未进行预试验或将预试验部分纳入了最终的统计分析，自2018年11月《体外诊断试剂临床试验指导原则（征求意见稿）》的出台，申办方对预试验的开展逐渐规范起来。

预试验包括两部分：一是对试验试剂及对比试剂性能的初步评定，了解医院仪器设备是否能够模拟实验室条件做出可靠的试验结果。申办方通常可以选择质控品或者参考品，进行日间或批间精密度的研究，此外，评估检测限、线性范围等性能指标是否达到预期标准，并据此进行试验参数指标设置的调整；二是正式预试验，研究者选择一些有代表性（阴性、阳性、强阳性等）的受试者的临床检测剩余样本，样本量应具有统计学意义，通常不低于20例，这是能够用方案既定统计学方法完成评价

指标的最小样本量。由研究者根据标准操作流程进行试验，并对试验结果进行统计分析，了解该结果是否满足预期统计学要求。此外，预试验也是临床试验培训的一个过程，需要申办者的技术/研发人员指导临床研究者一起进行。

2.2 知情同意问题

是否可以免知情是体外诊断试剂实施中临床试验各方所面临的常见问题。《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》中提到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；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，以上两种情形可以免除签署知情同意书^[4]。在本机构结题质控的32个体外诊断试剂临床试验项目中，有27个项目豁免知情同意、5个项目签署知情同意书。本机构豁免知情同意项目的依据为受试者入院签署了泛知情，具体执行方式是《患者入院须知》最后一条写到“同意所捐献样本及相关信息可用于所有医学研究”供患者勾选是否同意，患者在《患者入院须知》上勾选“同意”并签名，即代表其同意其剩余样本的使用。泛知情得到了本中心伦理委员会的批准。

虽然利用患者剩余样本不会使研究的风险大于最小风险，但泛知情的执行在某种程度上也影响了受试者的获益。比如，某体外诊断试剂临床试验是检测受试者是否存在使用哌拉西林导致溶血的风险，在该试剂盒上市之后可告知检测阳性受试者使用哌拉西林存在的风险；某体外诊断试剂是用来检测卵巢癌受试者是否有BRCA基因的突变，在该试剂盒上市之后可告知BRCA基因突变阳性卵巢癌受试者基因检测结果及新的治疗方式。体外诊断试剂通过临床试验获得注册后投入使用，广大患者包括标本来源的患者都是可能的受益者，因此，研究者可以就患者因诊疗所需的检测结果，向患者或主治医师提供该患者的检测信息，也可以对患者的诊疗有所助益。

在本机构结题质控中发现较多知情同意方面的问题。在执行泛知情临床试验项目中的常见问题：项目使用泛知情的时间晚于本中心伦理批准时间；个别泛知情文件缺失。在需要签署知情同意书的临床试验项目中的常见问题：在伦理批件中批准

签署知情同意书,但执行的是泛知情或电话知情;伦理已批准新版本知情同意书,但受试者签署了旧版本的知情同意书;无知情同意过程记录;在家属代受试者签名的原始记录中未记录代签的原因等。主要原因是申办方及研究者的GCP意识薄弱,受试者保护意识不足。针对上述问题,机构需在项目启动前加强对研究者的培训,梳理知情同意或泛知情的操作流程;对于需要签署知情同意书的项目应进行早期质控,帮助项目组发现知情同意签署的相关问题并及时整改。

2.3 方案·入排标准设计及执行问题

方案设计中的入排标准与实际执行流程不符、入排要求在试验操作过程中未体现、入组样本不符合方案要求的入排标准是在体外诊断试验项目质控中的常见问题。如:某血液甲基化检测癌症发生的试剂盒,需要收集结直肠癌患者血样及结直肠良性肿瘤患者血样。试验方案中入组标准描述为“结直肠癌或结直肠良性肿瘤”,但实际采集血样的时间为受试者体检做肠镜的时间,尚未进行病理检测无法诊断为结直肠癌或结直肠良性肿瘤。这个问题属于方案描述性问题,在方案设计时需要考虑实际试验操作流程,如果需要在做肠镜前采集受试者的血样,此时受试者肿瘤良恶性诊断未明确,入组标准可以描述为“初诊疑似结直肠癌受试者”。某方案排除标准要求近1年内未输血、非妊娠期受试者,但实际操作中无相应的血尿妊娠检测或描述其不符合排除标准的原始记录。针对此问题,建议试验方案设计入排标准时要考虑试验的可操作性,比如,排除标准关于输血的描述,从技术层面上考虑是否可以缩短受试者输血到采集样本的时间,从而方便在医院HIS系统里查询受试者住院病史资料;或是设计受试者既往史询问的研究病历,从而在满足方案的同时保证数据溯源的可靠性。如需排除妊娠受试者,方案规定的筛选期检验检查里应该包括对育龄期妇女的血妊娠或者尿妊娠的检测。

自2007年5月原国家食品药品监督管理局发布《体外诊断试剂注册管理办法》后,如何设计临床试验方案、如何设计好临床试验方案一直是体外诊断试剂生产企业产品注册时头痛的问题^[5]。因此,申办方在制定体外诊断试剂临床试验方案时应该提前熟悉院内实际操作的流程,让方案具有可操作性;在方案定稿前,研究者应参与方案的讨论及制

定,结合实际操作提出可行性建议;试验每项入排要求,均需要收集原始数据作为佐证,因此在技术层面不影响IVD检测结果的前提下,入组标准尽可能简单方便执行;预试验实施后,及早做监查及机构质控,发现方案设计的问题后,申办方应联合各中心研究者讨论并修正方案。

2.4 生物样本及试剂盒管理

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(NMPA)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IVD品种涉及22家临床试验机构,共发现40个主要问题,与样本相关问题达22个,占比为55%,其中在同一个试验中重复使用同一受试者在不同时间段采集的样本问题有19个、剔除样本无说明问题有2个、样本信息不全问题有1个^[6]。

在本机构质控中常见的生物样本相关问题,如:方案要求入组原发肺癌的组织样本,但实际入组了肺转移癌的部分样本。机构质控在发现此类问题后,通过质控反馈报告提醒申办方和研究者务必将该样本予以剔除,并会对最终的统计报告样本数量加以核实。生物样本来源必须要在医院信息系统(HIS)中溯源到受试者的姓名、住院号/门诊就诊号、身份证号、联系地址和联系方式、诊断等关联记录^[7]。项目组质控员应该做好百分百的生物样本溯源工作,避免后期样本不符合入排而被剔除,浪费院内标本资源。

试剂盒的运输、接收、处理、储存、分发、回收与销毁需要形成闭环管理。本中心的试剂盒由项目组保存,常见问题:试剂盘点记录中的物资交接时间与接收单上的时间不一致;退回申办方数量与接收减去使用试剂盒数量不一致;缺乏试剂盒或样本运输过程中的温度记录;未见新批次试剂盒的质检报告等。针对上述问题,首先,申办方应制定规范的记录表格,如《临床研究样本出入库台账》《试剂储存及出入库记录表》等;其次,机构办公室应在项目启动前对其使用表格是否规范及符合医院实际操作流程进行核对;最后,《授权分工表》中应指定专人负责样本/试剂的保存、分发管理,专人填写试剂盒使用、库存等相关记录。

2.5 伴随诊断试剂盒肿瘤疗效评价数据收集

伴随诊断试剂用于指导药物临床应用,必须经过药物疗效临床试验的验证。目前美国食品药品

监督管理局 (FDA) 仅批准几个伴随诊断类试剂, 如梅里埃公司的 BRAF 基因突变检测试剂、罗氏和凯杰公司的 EGFR 基因突变检测试剂、雅培公司的 ALK 基因重组检测试剂等^[8]。越来越多的企业倾向选择“个体化药物—伴随诊断试剂”联合研发的模式, 有助于提高新药筛选与临床试验的效率。但目前仍有很多基因检测试剂盒需要回顾性收集检测靶点对应靶向抗癌药的疗效数据^[9]。在机构质控中的常见问题, 包括项目组授权疗效评价的人员非医师或影像背景的人员, 也未见肿瘤疗效评估的相关培训; 涉及实体瘤疗效评价的临床试验, 评估人员疗效评价未按照 RESIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 评估标准, 仅参考医院信息系统中原始病例中的描述, 因此疗效评价欠准确。比如, 病例中描述患者病情稳定, 评估人员即记录为“SD (Stable Disease, 疾病稳定)”, 而患者病灶大小的测量实际达到了“PR (Partial Response, 部分缓解)”。建议对于需要收集伴随诊断信息的 IVD 临床试验项目, 授权临床或影像学专业背景的人员来进行疗效评估, 以保证收集数据的准确可靠。

2.6 临床试验记录与报告

临床试验记录与报告涉及试验数据真实性问题, 因此, 对临床试验记录及分中心小结报告进行结题质控需要特别注意以下几点: 从病例筛选入选表及病例鉴别代码表中筛选、入选和完成例数是否与分中心小结表及实际临床试验例数一致; 检测报告或结果中的数据是否与所用仪器等设备或系统中的数据一致; 分中心小结表中的结果数据能在检测报告或结果中的数据全部溯源。机构质控中发现临床试验记录与报告问题, 如某 IVD 临床试验项目筛选 335 例标本, 其中 2 例筛选失败, 但《筛选入选表》记录筛选成功 335 例, 《完成受试者编码目录》记录完成 335 例; 某 IVD 临床试验项目《数据结果汇总表》中存在 5 例检测组与对照组试验结果不一致, 但分中心小结表中仅有 3 例不一致。此外, 体外诊断试剂临床试验记录应注意受试者隐私的保护, 除《受试者鉴别代码表》中能够体现受试者姓名、住院号等相关信息, 其余文件尽可能隐藏能够识别该受试者的相关信息。

3 结果与讨论

经过实践与摸索, 我们在体外诊断试剂临床

试验质量管理中, 通过以生物样本溯源、检测结果溯源、小结报告溯源三大溯源要素为重点; 以知情同意合规性审核、入排标准审核、试剂及生物样本保存合规性审核为审核要点, 以点带面的全面质量控制, 可以基本涵盖体外诊断试剂临床试验全过程的关键环节, 使临床试验全过程得到有效控制。

在我国, 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, 并且体外诊断试剂临床试验的实施与药物临床试验比较尚不成熟。近年来国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心相继出台了部分领域 IVD 的注册技术审查指导原则, 比如, 抗甲状腺过氧化物酶抗体测定试剂、EB 病毒核酸检测注册技术审查指导原则等, 在临床评价部分对受试者人群选择、样本量等有了更明确的规定, 对方案的设计和实施有明确的指导意义。但目前仍有一些共性问题经常引发业内探讨, 笔者理解如下: ①是否可以免知情, 对于一些可影响受试者治疗选择和用药安全的检测, 在尚能联系到受试者的前提下, 不能采取“泛知情”, 应签署知情同意书, 国家医疗器械审评中心可采取有条件批准, 从而监督该 IVD 上市后检测结果及时告知受试者; ②新鲜冻存样本比例, 临床试验样本应最大可能与试剂临床使用过程中样本的状态一致, 如临床使用状态为新鲜采集后检测, 则应考虑使用新鲜采集的样本进行临床试验^[10]。对于肿瘤患者基因检测, 临床使用样本状态包括一定比例的新鲜样本, 此类 IVD 临床试验需要寻找合适受试者人群前瞻性收集样本。前瞻性样本的比例可参考针对不同靶基因, 以国内多家医院病理科临床常规医疗使用新鲜样本检测的比例作为参考, 出具共识性意见。③回顾性肿瘤伴随诊断 IVD 临床试验疗效信息采集, 患者的疗效评估是动态变化的过程, 回顾性疗效指标仅收集受试者的 RESIST 评估结果比例不具有很强的参考性, 可考虑收集受试者的肿瘤主要疗效终点如 ORR (Objective Response Rate, 客观缓解率)、PFS (Progression Free Survival, 无进展生存期) 等作为伴随诊断疗效指标的参考依据。国家监管部门及各行业协会需要制定更加细化的体外诊断试剂指导原则或共识, 来指导整个体外诊断试剂行业的健康快速发展。

参考文献：

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 体外诊断试剂注册管理办法 (国家食品药品监督管理总局令第 5 号) [EB/OL]. (2014-07-30) [2020-02-12]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/103757.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 医疗器械临床试验现场检查要点[EB/OL]. (2016-6-8) [2020-02-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20160608184801181.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 体外诊断试剂临床试验指导原则 (征求意见稿) [EB/OL]. (2018-11-22) [2020-02-12]. <https://www.cmde.org.cn/CL0065/8095.html>.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法[EB/OL]. (2016-10-12) [2020-02-12]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5227817.htm.
- [5] 于泳. 浅谈体外诊断试剂临床试验方案的设计[J]. 中国医疗器械信息, 2010, 16 (12): 16-17, 58.
- [6] 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.
- [7] 刘红森, 李艳玲. 体外诊断试剂临床试验质量控制[J]. 中国新药与临床杂志, 2018, 37 (2): 87-89.
- [8] 韩昭昭. 伴随诊断类体外诊断试剂的临床试验研究浅析[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22 (7): 447-448, 438.
- [9] 刘东来, 王佑春, 张春涛. 伴随诊断试剂的监管浅析[J]. 中国药事, 2018, 32 (4): 432-437.
- [10] 国家药品监督管理局器械审评中心. 体外诊断试剂临床试验中能否使用冻存样本[EB/OL]. (2019-02-22) [2020-02-12]. <https://www.cmde.org.cn/CL0113/18723.html>.

(收稿日期 2020年2月12日 编辑 邹宇玲)