

体外诊断试剂临床试验样本管理的问题及对策*

吴建元¹, 陈博¹, 胡汉宁², 汪再兴³, 徐雪莹³, 黄建英^{1△}

(1. 武汉大学中南医院临床试验中心, 湖北武汉, 430071; 2. 武汉大学中南医院检验科, 湖北武汉 430071; 3. 武汉康录生物技术股份有限公司, 湖北武汉 430075)

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, 以期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

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.01.030

中图法分类号:R197.32

文章编号:1673-4130(2020)01-0123-04

文献标识码:B

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 产品研发的必经之路。

IVD 临床试验涉及的生物样本类型不一, 如人体血液、尿液、组织液、胸(腹)腔积液、脑脊液、羊水、组织切片、骨髓等。近年来, 在一系列生物医药创新重要政策特别是“精准医疗”提出后, 代表着诊断技术前端方向的基础分子诊断试剂表现出极大潜力^[1], 指导用药、人类基因检测的产品越来越多^[2], 使得试验用样本的获取、采集、转运、保存、使用科学规范化管理的重要性日益突出。本文结合现阶段实际, 归纳总结以下 IVD 临床试验中样本管理存在的主要问题, 并剖析问题产生的缘由, 针对性给出管理建议, 以供各方探讨。

1 IVD 临床试验样本管理存在的问题

2016—2018 年 3 年间, 为贯彻落实《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》, 国家药品监督管理局(NMPA), 原国家食品药品监督管理局(CFDA), 2018 年 8 月 29 日 CFDA 正式更名为 NMPA)共组织开展了 6 次医疗器械注册申请项目临床试验监督检查, 其中包括 27 家临床试验机构共 13

个 IVD。2018 年 9 月, NMPA 发布了第一批监督检查情况的公告。笔者结合 2018 年度公告情况及邢晓敏^[3]的分析, 归纳发现: 11 种 IVD 在 22 家临床试验机构共检查发现 40 个主要问题, 与样本相关问题达 22 个, 占比为 55%, 其中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。

2016—2018 年, NMPA 每年开展了 2 次医疗器械注册申请项目临床试验监督检查, 共计 20 个项目, 体外诊断试剂抽检率仅为 25%左右。然而每年国内进入临床试验的项目数远不止这些, 未被抽检到的项目也有可能样本的设计、采集、信息保密、储存、使用、跟踪、销毁等各方面管理上存在问题, 对其中主要的及有争议的问题进行讨论分析, 有助于体外诊断试剂临床试验样本管理规范性的提升, 从而使临床实验室评估出高质量的体外诊断试剂, 服务于临床和患者。

2 问题分析及建议

2.1 临床试验准备阶段

2.1.1 试验方案样本设计 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(T21、T18、T13)检测试剂盒、人表皮生长因子受体(EGFR)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

* 基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会联合基金临床研发项目(WJ2017H0015); 湖北省卫生和计划生育委员会联合基金科技创新平台项目(WJ2018H0004); 湖北省卫生和计划生育委员会联合基金临床研发项目(WJ2018H0011)。

△ 通信作者, E-mail: znyylcsy@126.com。

本文引用格式: 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.

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)审查时要求该类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。

2.1.2 样本信息无隐私保密措施 样本信息的获取除样本标签外还有医院信息系统,系统包含了患者的

年龄、性别、临床诊断甚至工作单位、住址、联系电话等重要信息。《原则》规定“为受试者保密,尊重个人隐私”。整个临床试验参与者众多,这些信息难保不会被有意或无意泄露。IVD 临床试验剩余样本引发的伦理问题一直是讨论的焦点^[2,4]。虽然国内目前尚无因受试者信息泄露而被起诉的案例,但是美国患者 Moore 起诉利用其样本进行研究且未获得其知情同意的 Golden 医师的案例倒是可以引以为鉴^[5]。虽然法官最终判定医生不属于“侵权”,但是这也给我们以警示:无论临床试验是否获得知情豁免,都应制定样本信息保护措施并有效执行。

对临床机构而言,系统管理者可对医院信息系统 LIS 及 HIS 设置“访问控制”^[6],系统采用密码保护,临床试验样本收集者和信息复核者可被授权唯一的账户密码,每次访问系统时应填写《访问记录表》,记录访问者姓名及日期。申办方及监管部门人员访问系统时,应有研究者授权记录或在研究者陪同下访问。

对申办方及研究者而言,样本必须去标识/匿名化,应共同制定保密措施,并体现在试验方案或试验环节标准操作规程(SOP)中,如在样本入组后、进入检测前,销毁含有受试者信息的原始条码^[4],贴上随机编号的临床用样本编号条码,使得样本收集者、复核者、检测者、数据统计者各自独立,样本信息仅样本收集者及复核者知晓;在提交报批资料时,建议临床病例报告表内容仅包含样本编号(或样本条码号,作为受试者的源文件唯一的溯源编号)和试验结果^[7],可以有效杜绝隐私和个人信息的泄密。

2.2 临床试验进行阶段

2.2.1 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^[8]。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^[9];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%^[7],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。

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^[10]。其次,申办方按照方案样

本人选/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。

2.2.2 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应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^[3],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 2~3 mL,剩余体积过大,因此共用样本后会专家对入组样本是否为剩余样本的真实性质疑。

笔者认为,样本是否能共用,应以专业组剩余样本总数量及体积是否足够为前提,在不对后续试验产生风险的前提下可以共用。对申办方而言,应科学计算单个或多个项目所需的总样本数量及体积,并充分了解科室总样本数量是否足以用于多个项目,若足够,不同项目应选择不同受试者样本;若样本数量不足而部分样本剩余体积较大,应与研究者及临床机构负责人沟通,获得其共用样本的同意,根据科室样本情况合理设计共用样本数量。对研究者而言,当同意共用样本后,应对每个人组的样本信息做好记录,如剩余样本体积,当剩余样本体积较大时才可能被用于不同项目。对临床机构而言,在不定期对样本溯源检查时,可重点检查哪些样本是共用样本及被用于哪些项目,检查该样本的原始剩余量,以判断该剩余样本的真实性。

2.2.3 样本的存储温度记录不全或超出规定范围 临床方案中会对样本储存条件做规定,如 4℃~8℃冷藏保存,或(-25℃±5℃)冷冻保存,不同样本储存温度要求不同。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。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。

2.2.4 样本使用记录不一致 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。

2.3 临床试验收尾阶段 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。

3 结 论

本文总结归纳了我国 IVD 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。IVD 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。如何规范性管理临床试验用样本,申办方、研究者、机构人员及其他临床试验参与者均有责任。只有加强体外诊断试剂临床试验样本及其他方面的监督管理水平,积极推动 IVD 临床试验更精细化指导原则的出台、完善法规体系的建设,才能保障临床试验的科学性、规范性和真实有效性,从而真正保障人民群众的健康和利益。

参考文献

- [1] 邢菁华,张洵君. 创新与产业动态变化及演化关系-以中国体外诊断产业为例[J]. 中国科技论坛, 2018, 5(1): 23-31.
- [2] 吴建元,方坤,叶伦,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, 29(4A): 35-39.
- [3] 邢晓敏. 医疗器械临床试验方案设计和实施过程中的伦理问题研究[D]. 太原:山西医科大学, 2018.

- [4] 赵强元,刘敏,齐永志,等. 体外诊断试剂临床试验免除知情同意的伦理学探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(18): 2425-2426.
- [5] 陈晓云,张倩,王思洁. 临床检验血样本科研再利用的伦理考量[J]. 中国医学伦理学, 2016, 29(4): 649-654.
- [6] 曹焯,周立萍,徐仿周. 药物临床试验源数据管理·广东共识(2018)[J]. 今日药学, 2018, 28(12): 793-823.
- [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] 王嘉明,高旭年. 体外诊断试剂临床试验核查要点解析[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(5): 364-366.
- [9] 李华信. 检验科样本分析前质量控制探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1): 133-134.
- [10] 吴建元,高卫,汪付兵,等. 浅谈临床实验室质量控制对药物临床试验工作中的重要性[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(24): 2254-2256.

(收稿日期:2019-02-24 修回日期:2019-06-25)

管理·教学

探索 ISO15189 在检验科实习教学管理中的应用

张燕,陈敏,刘玲,唱凯[△]

[陆军军医大学大坪医院(野战外科研究所)检验科,重庆 400042]

摘要:检验医学涉猎知识面广,实习生任务繁重,为培养高素质、复合型医学检验专业人才,本文参照国内外医学实验室广泛认可的 ISO15189 质量管理体系对临床实习教学管理模式进行探索,以期实现高质量实习带教水平的目标。

关键词:ISO15189; 实习带教; 教学管理

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.01.031

文章编号:1673-4130(2020)01-0126-03

中图法分类号:R-4;G642.4

文献标识码:B

医学检验是一门集理论性与实践性于一身的课程,在整个教学过程中,临床实习是一个至关重要的环节,如果能有效提高教学效率,将会为学生日后更好地服务于社会做好准备。然而,能否在短暂的时间内帮助学生夯实专业知识,使他们的临床技能得到提高,这是医院实习带教老师所面临的挑战。ISO15189 医学实验室质量和能力认可准则是指导医学实验室建立完善和先进质量管理体系的较适用的标准^[1]。本科室自 2009 年正式拿到 ISO15189 认可证书之后,一直以 ISO15189 准则为标准,建立了一套健全的质量管理体系,并在该体系的运行下持续改进,不断提升科室的竞争力和影响力^[2]。作为医教研一体的医院,笔者也在探索将 ISO15189 质量管理体系融入到

科室实习教学管理中,使得医学检验临床实习带教更加规范化、程序化、科学化。本文就将 ISO15189 相关要素应用于实习带教中的方法进行总结、探讨。

1 建立教学质量管理体系

借鉴 ISO15189 管理要素,本科室建立了自上而下的教学质量管理体系,具体结构为:由科主任领导,分管教学的副主任负责管理,教学秘书分管协调,各专业组组长制定组内实习轮转计划、明确岗位带教老师、规范带教流程、实施培训及考核方案等。经过多年的摸索,逐步建立、健全了实习教学管理的质量体系文件,其中管理程序就有十余个,包括入科教育、实习轮转计划、各专业组带教流程、出科考核方案、考勤制度、培训讲座、毕业论文带教等,与之相关的记录表

[△] 通信作者, E-mail: 498428938@qq.com。

本文引用格式:张燕,唱凯. 探索 ISO15189 在检验科实习教学管理中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 41(1): 126-128.