

血液筛查体外诊断 (OBRR)

幻灯片 1

本演示文稿将对血液筛查 IVD (或称体外诊断) 进行详述。

幻灯片 2

这张幻灯片就美国的血液安全向我们展示了与采血相关的“五层安全”体系。首先是献血者的选择标准。第二是利用登记制度, 在检测之后追踪献血者, 避免使用以前不合格的献血者的血液。第三是传染病标志物的实验室检测。第四是在确定献血者是否适宜之前对采集的血液进行检疫隔离。最后, 监视和调查不良事件, 以确保采取适当的响应和纠正措施。本演示文稿将侧重于第三层——传染病标志物的实验室检测。

幻灯片 3

如果您参与了献血者筛查, 则有两种基本类型的测试。目前有献血者筛查检测, 其通常为免疫测定。这些测定包括酶免疫测定, 或者是最近上市的化学发光免疫测定, 其可以检测艾滋病病毒、人体 T 细胞白血病病毒、乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒的抗体。其他还有检测艾滋病病毒和 HBV 蛋白的测试 (例如乙型肝炎病毒表面抗原), 那些在血液安全方面具有重要作用的检测, 以及那些检测艾滋病病毒、HBV 病毒、丙型肝炎病毒和西尼罗病毒核酸的测试 (即所谓的 NAT 检测)。

另外还有附加测试。筛查检测会就某人是否呈阳性给出一个初步的大致情况。这些测试中的每一项通常都必须通过一项额外的且更具体的检测来加以确认。这些检测属于补充性质的检测, 包括蛋白印迹测试、重组免疫印迹分析 (RIBA), 化学发光免疫检测等等, 这些将用于确认重复发生的阳性筛检结果。

幻灯片 4

用于筛查献血者的检测需要经历许可流程。生物制品评价与研究中心 (CBER) 对这些申请进行审评, 并制定相关的使用政策。这些体外诊断适用于输血或进一步处理的血液或血液成分筛查。其经历了许可程序, 被称为特许生物制品。在不谈及相关法律法规的情况下, 该术语实际上是“特许的”, 而不是“许可的器械”。510 (k) 流程是产品的另一种上市途径。一般来说, 需要进行不太严格的审评, 献血者筛查用软件和外部控制材料通常需要经历 510 (k) 流程。这些被称之为许可的器械

幻灯片 5

通往特许的路径。在进行临床研究之前，会经历一系列事件。

CBER 与发起人会面，以便让其了解有关检测试剂获得特许的要求，从而让 CBER 能够提前获得最佳信息。然后他们会提交一份正式文件，以便允许将该检测试剂用于临床试验，以得到性能数据。

幻灯片 6

您可能比较熟悉 IND（研究型新药申请）。这可能会有些令人困惑，因为在这种情况下，CBER 并不是在与药物打交道，而是在与器械打交道。然而，该术语适用于这种情况。其允许这种器械跨州销售或出售给研究人员，用于研究。FDA 很多时候都采取了此类做法。联邦法律对州际贸易进行了管控，因此除非获得 FDA 的正式许可，否则不允许将该器械用于临床试验。

否则，研究人员将触犯法律。这张幻灯片显示了 IND 的内容和相关要求。法规中对不同产品做了规定。联邦法规（CFR）第 21 篇第 600 部分涉及了生物制品。

IND 的内容应当为一份研究计划和一份详细的方案。该方案在 IND 中至关重要。CBER 需要确切地了解研究人员打算做什么，而研究人员需要确切知道他们将要做什么。研究人员信息包括参与试验的人员以及其他事宜，如研究人员财务披露声明，以及伦理审查委员会（IRB）的批准。这对于确保受试者的安全和权利以及知情同意书得以保障至关重要。

IND 的其他内容包括少量器械生产制造方面的信息，因此可以让 CBER 大致了解该器械是什么以及如何工作的。以及任何以往的经验，可以让 CBER 大致了解其是否确实具有其应当具有的作用。

向 CBER 提交的 IND 年度报告应当表明该器械在过去一年内的使用情况，已投入使用的器械数量，以及就器械使用得到的有意义的调查结果。

幻灯片 7

在收到 IND 后，可以采取两种行动。第一种行动是允许继续 IND。这意味着可以按照 IND 所述继续进行临床研究。CBER 实际上并不“批准”IND。

然而，如果担忧患者的安全，或者如果提议的研究不足以支持该 IVD 试剂得到批准，CBER 可以暂停 IND 临床试验。如果 IND 需要被暂停，CBER 必须在 30 天内做出回应。

幻灯片 8

在依照 IND 开展研究后，可向 CBER 提出申请，要求其允许上市。此被称为生物制品许可申请（或称 BLA）。这样就产生了准许厂家生产产品的许可证。

510 (k) 流程涵盖了软件器械，而该流程也被称为上市前通告流程。用行话来说，或者说其基准就是“实质性等同”。这意味着其实质上等同于已上市的器械或 1976 年之前上市的器械。

幻灯片 9

BLA 的内容。CBER 希望临床数据资料能够表明该试剂盒符合规定的安全性和有效性要求。对于献血者筛查检测试剂，这将会涉及来自预期用途场所的临床数据。这一点很重要，因为 CBER 希望知道这种检测试剂在其实际使用场所（通常为血库）的表现。

CBER 希望在广泛的地理区域范围内进行这些试验。数据预计主要来自美国，因为这是使用此类检测试剂的地方。通过使用多个批次的试剂盒，来表明其在制造质量方面的一致性；以及表明有多个数据点，这两个数据通常被拿来衡量灵敏度和特异性。

在这些产品的审评委员会中，CBER 会配备统计学家来确保数据和统计学是正确的，能支持产品安全和有效的声明。

此外，在临床试验过程中，此检测试剂会与另一得到许可或批准的检测试剂同时进行，因此临床决策是根据已得到许可的检测试剂作出的，而并非采用结果可能不正确的研究性检测试剂。这就是研究型试验的目的：用以确定此检测的实际表现。如果这种检测试剂是这一类别中的首例，CBER 则会采用一些特殊的条件。

幻灯片 10

就内容而言，CBER 还将寻找所谓的非临床数据，以表明生产的产品继续符合相关的安全性、纯度和效力的规定要求。这是为了再次与得到许可的检测试剂进行对比，评估相对分析灵敏度和特异性。

CBER 寻找的此类数据的例子包括阳转测试组合、稀释盘、潜在干扰物质的影响或不相关的医学症状，以查明这些条件是否会干扰此检测试剂得出正确答案的能力。

例如，对于感染了乙型肝炎病毒的人，其 HIV 检测结果会呈假阳性或假阴性吗？如果有这样的情况，则应在产品说明书中说明这一限度。

幻灯片 11

CBER 希望 BLA 能够完整地描述制造方法。这包括生产该检测试剂盒的所有标准作业程序，以及批生产记录。记录应当为三个成品试剂盒批次的记录，以表明生产制造方面的一致性。

CBER 希望能够看到稳定性数据、所有的标签、外盒、容器、广告和宣传材料——所有与此检测试剂有关的东西。CBER 需要提前掌握这些信息，以确保此检测有效以及生产制造的一致性。

幻灯片 12

作为批准前流程的一部分，将会对生产设施进行检查。这不仅是为了评估是否遵守良好的制造规范，也是为了评估其是否符合位于《联邦法规》中另一部分的质量体系法规（QSR）。具体而言，《联邦法规》第 21 篇第 820 部分给出了这些质量体系法规。

质量体系法规规定了器械质量体系的相关信息，其中包括体外诊断试剂。在检查过程中，CBER 会对制造工艺和程序进行评估。

CBER 希望在检查期间看到产品被生产出来，这样才能观察到一切工作是否妥当完成。CBER 将会查看制

造工厂的记录保存、设计控制以及纠正和预防措施程序，以确保在出现偏差和问题时能够得到妥善解决。可能你未曾听说过设计控制。这是质量体系法规的一部分。设计控制是一种正式的过程，质量通过这一过程融入到产品之中。除了其他要求外，为了对产品的所有变动加以记录，还需要维护一份设计历史文件。设计控制伴随产品的生命周期，从其伊始，或从诞生该产品的概念开始，经历开发过程，最后直至其从研发转入制造。

幻灯片 13

另一种类型的检查则是生物研究监测（或称 BIMO）。BIMO 的目的并不是着眼于制造过程，而是关注临床试验。此举是为了确保提交给 FDA 的用于支持 BLA 申请的数据合乎质量和完整性方面的要求，并确保人类研究受试者的权利得到保护，从而让 BIMO 专注于在临床试验现场进行的临床试验本身。

FDA 检查员将前往临床试验现场、审核数据、调查投诉、就良好临床规范问题给出答复，并帮助评估数据完整性方面的关切。在一些情况下，某些不适当的做法会导致数据受到影响。

幻灯片 14

让我们看看在发放许可之后会发生什么。这些包括生产企业对产品作出的变更、批签发流程、两年一次的检查、投诉回应和监测程序。

幻灯片 15

关于批签发，《美国联邦法规》规定，在依照适用于该产品的标准完成合规测试之前，生产企业不得签发任何批次的特许产品。下面对其进行了解释。

幻灯片 16

公司将向 CBER 提交一批试剂盒以及一份方案，此为他们自己的测试结果总结。CBER 审查方案并使用批签发测试组合对该批次产品进行测试。CBER 会将测试组合提供给生产企业，他们可以在提交产品前进行预先测试，以确保他们的检测设置正确，并且产品有效。

幻灯片 17

在大多数情况下，所有的试剂盒批次在签发前都必须在 FDA 进行测试，然而有些情况下，由于批次处于监控下，可以放行而无需每一个批次都进行测试。一般来说，献血者筛检试剂盒不会采取监控放行的做法，用于献血者筛查的每个试剂盒批次都必须通过放行测试组合的检验。

幻灯片 18

此幻灯片展示了用于批签发的测试组合。其中有 HIV-1 和 HIV-2 抗体测试组合，HTLV-1 和 HTLV-2 抗体测试组合，乙肝病毒表面抗原测试组合，丙肝病毒测试组合，以及包括艾滋病病毒核糖核酸、丙型肝炎病毒核糖核酸和西尼罗病毒核糖核酸在内的核酸检测测试组合。

幻灯片 19

随着形势的变化，目前还有一些测试组合正在开发中。既有新出现的病原体，而且还有需要了解的亚型。测试组合应当能够识别这些亚型。

因此，有关方面已开发了一种艾滋病病毒亚型核糖核酸测试组合和一种乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸测试组合。目前这些还没有投入应用，但是 FDA 已批准了几种乙型肝炎病毒核酸检测。目前还有一种克氏锥虫抗体测试组合。

幻灯片 20

其他的批准后行动包括两年一次的检查，即每两年进行一次检查。当出现问题时，FDA 有能力更频繁地开展检查。这些被称之为有因检查。FDA 可以发出警告信或无标题信函，可以寻求司法行动，其中包括强制令和扣押。如果 FDA 最终认为该公司不合作而且提供的产品对公众健康构成威胁，则可以暂停许可或吊销许可。

这些手段还包括召回。召回是生产企业的自愿性措施。这样做的原因是生产企业需要就其自家产品履行保护公众健康的责任。一般来说，如果生产企业被 FDA 告知存在问题，或者他们自己发现了问题，生产企业召回对生产企业是有好处的。

幻灯片 21

关于软件和器具的简要说明。如前所述，他们既可以通过 510 (k) 文件单独提交，也可以作为 BLA 的一部分提交，从而可以对整个检测系统进行审评。CBER 更希望将器具列为整个 BLA 的一部分。这样可以使其着眼于整个系统。此外，相对于器具和检测试剂单独审评，然后再协调这些审评的做法，在完整系统的背景下更容易对器具的任何更改，或检测试剂的任何更改进行整体评估。

幻灯片 22

让我们最后谈谈美国需要什么样的检测、一些目前可用的特许检测试剂，以及献血者筛查有效性评估。

幻灯片 23

法规规定需要对血液进行多种病原体检测，其中包括 HIV-1 和 HIV-2、HTLV 2、乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒。

幻灯片 24

现有的检测试剂包括 HIV-1 抗体检测试剂、HIV-1-2 抗体检测试剂、HIV-1 和 HIV-2 组合检测试剂，以及 HIV-1、HIV-2 和 HIV-1 O 组的两种筛查检测试剂。HIV-1 O 组的第二种检测试剂大约在 2009 年年中的时候获得了许可。

目前有两种 HTLV-1-2 检测试剂。当然还有乙肝表面抗原、乙肝核心抗体、丙型肝炎病毒抗体检测试剂，以及克氏锥虫抗体检测试剂。

在补充检测方面，目前有 HIV-1 和丙型肝炎病毒补充检测试剂，以及若干 HIV-1、丙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒和西尼罗病毒核酸检测试剂。FDA 最新许可的一项检测试剂将能够同时检测五种病原因子：HIV-1 和 HIV-2，HIV-1 O 组，乙肝和丙肝。

幻灯片 25

这张图表明输血导致的病毒感染风险有所降低。1983 年（实行检测之前），输血导致感染艾滋病病毒的风险为百分之一。其中 X 轴代表年份，在此之后各种检测试剂纷纷出现。在 1984 年至 1985 年期间，全国开始实行艾滋病病毒抗体筛查。你可以看到这一风险正在逐渐下降。艾滋病病毒 P24 抗原检测在某一时间点也出现了。1999 年，核酸检测出现，该风险继续下降。同样对于乙型肝炎病毒而言，其感染风险在 1984 年为 1:2000 ~1:3000。随着更多敏感度更高的检测得到实施及许可，这一风险也有所下降。随着新技术的应用，下降的幅度非常可观。

幻灯片 26

我们用一些数字来说明这一点，你可以看到，这是通过血清检测、集合核酸检测和单位核酸检测得到的艾滋病病毒感染、丙型肝炎病毒感染和乙型肝炎病毒感染的残余风险。你看到的黄色下划线部分表示这种现今已属于常规检测类型的风险。举例来说，艾滋病病毒集合核酸检测属于常规检测项目，因此在这方面的艾滋病病毒感染风险大约为二百万分之一。残余风险很可能来自可探测的核酸出现之前的窗口期献血。对于艾滋病病毒而言，风险从 130 万分之一下降到 190 万分之一，或 200 万分之一左右。所以说我们还可以再取得一些进步。让我们再谈谈单位核酸检测，风险将进一步下降至 300 万分之一。如今这种检测未被常规使用的原因完全是因为技术。这方面的技术还没有完全赶上。

对于丙肝病毒而言，我们在安全方面取得了非常巨大的进步。借助血清学检测手段，风险为 23 万分之一。但是利用现已成为标准的集合核酸检测，风险降至 160 万分之一，而改为单位核酸检测的话风险又略有下降。

对乙型肝炎病毒来说，目前正在进行的血清学检测与集合 NAT（风险下降至 21 万分之一）相比并没有太大区别。但是，改为单位核酸检测后可以让风险降低一半。对 FDA 来说，推行乙型肝炎病毒核酸检测是一个很有意思的领域，因为现在正在讨论是否应当推荐乙型肝炎病毒核酸检测作为献血者的常规检测项目。

幻灯片 27

这张表列出了所有获准的献血者传染性病原体筛查检测试剂，以及所有的 HIV 诊断试剂。此参考资料还包含了大多数检测试剂的超链接，您可以通过这些超链接查阅产品说明书、批准函和其他一些让此检测试剂得到许可所需的审评材料。

幻灯片 28

“血液筛查体外诊断”的介绍到此结束。

我们在此感谢为此演示文稿的编制做出贡献的人士。谢谢各位。