

· 专论 ·

新型结核病皮内诊断试剂临床研究风险评估与控制概述

徐苗 蒲江 杨蕾 卢锦标 陶立峰 钟再新 陈保文 都伟欣 王国治

【摘要】 以我国临床试验相关法律与法规为准则, 以与该类制品有类似功能、使用人群基本接近的旧结核菌素和结核菌素/卡介菌素纯蛋白衍生物临床报告的不良反应为参考, 在受试药品合格、使用方法正确的前提下, 对新型结核病皮内诊断试剂临床研究中可能产生的风险进行分析, 并提出相应的控制措施, 为降低此类制品的临床研究风险提供参考。

【关键词】 结核/诊断; 皮内试验; 指示剂和试剂; 危险性评估

Risk assessment and control for clinical trial of new tuberculosis intradermal diagnostic reagents XU Miao*, PU Jiang, YANG Lei, LU Jin-biao, TAO Li-feng, ZHONG Zai-xin, CHEN Bao-wen, DU Wei-xin, WANG Guo-zhi.

* Division of Tuberculosis Vaccines, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

Corresponding author: WANG Guo-zhi, Email: tbtestlab@126.com

【Abstract】 In order to reduce the risk of clinical trial for new tuberculosis intradermal diagnostic reagents in China, we made the risk assessment and provided the corresponding prevention and control measures for their clinical trial under the normal usage of qualified products. During the risk assessment, we took the Chinese laws and regulations on clinical trials as the guideline and referring to the evaluation of reported adverse events of OT and TB/BCG PPD close to such products in function and applicable people.

【Key words】 Tuberculosis/diagnosis; Intradermal tests; Indicators and reagents; Risk assessment

结核病皮内诊断试剂广泛应用于卡介苗接种效果考核、结核分枝杆菌(Mtb)感染人群调查和结核病临床辅助诊断等。目前, 商品化的产品主要有旧结核菌素(OT)、结核菌素纯蛋白衍生物(TB-PPD)或卡介菌素纯蛋白衍生物(BCG-PPD)。OT的使用始于19世纪末叶, 是Mtb培养物经高温处理后过滤液的浓缩物^[1]。TB-PPD或BCG-PPD则是由Mtb或卡介菌培养滤液提取的蛋白制成。无论是OT、TB-PPD还是BCG-PPD, 其包含的抗原成分复杂、诊断特异度差, 不能鉴别Mtb感染和卡介苗接种^[2]。近年来, 国内外均进行一系列特异度更强的结核病诊断试剂研究^[3-5], 包括几种新型结核病皮内诊断试剂, 部分进展较好的已进入或即将进入临床研究。为了最大程度地保护受试者权益, 对新制品的临床研究进行客观的风险评估和风险控制十分重要。

笔者拟对新型结核病皮内诊断试剂临床研究可能产生的风险进行分析, 以期为此类产品的研发人员和临床研究人员提供参考。目前, 研究的新型结核病皮内诊断试剂多为能诱导结核特异性迟发型超敏反应的重组蛋白, 由于国内外尚无此类制品上市, 缺乏同类制品的不良反应数据。笔者参照与此类制品有相似功能、使用人群基本接近的OT和PPD

临床不良反应报道^[6-8], 结合新型结核病皮内诊断试剂临床研究实际, 对此类制品临床研究可能产生的不良反应进行风险分析, 并提出相应的预防控制措施, 以期降低新型结核病皮内诊断试剂的临床研究风险。需要指出的是, 此处所指的风险是指临床研究中采用正确用法和用量, 并使用合格制品时可能出现的风险。

受试样品剂量标化引起的风险与风险控制

一、可能产生的风险

一种新的皮内诊断试剂在批准上市前, 必需进行剂量标化研究, 即通过观察不同剂量的新型皮内诊断试剂的安全性, 以及在不同人群中的诊断特异度和敏感度, 寻找合适的人用剂量, 此部分可能需要进行3个甚至3个以上不同剂量的探索研究。不同剂量研究可能出现不同效果, 产生的风险也不同。剂量太低可能导致阳性率偏低; 剂量过高, 发生不良反应的可能性增大, 可能会引起超敏过敏反应, 严重的甚至会导致死亡。

二、风险控制

临床研究可通过Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期分阶段循序渐进的方式进行降低风险, Ⅰ、Ⅱ期评价“低、中、高”不同剂量的安全性和有效性, Ⅲ期进行标化后剂量的扩大验证试验。剂量越高风险越高, Ⅰ、Ⅱ期临床研究都应采用从低剂量到高剂量逐级递增的方式进行, 只有确定低剂量无明显不良反应时方可进行高一级剂量试验, 每位受试者只接受一个剂量, 不得在同一受试者单次给药试验时进行剂量递增的连续试验。单次给药试验完成后, 若某一剂量的受试者出现不能耐受的症状, 则不再进行下一个剂量的给药。如出现较为严重的不良反应,

基金项目: “十二五”国家重大科技项目(2012ZX10004701)

作者单位: 100050 北京, 中国食品药品检定研究院结核病疫苗室(徐苗、杨蕾、卢锦标、陈保文、都伟欣、王国治); 安徽智飞龙科马生物制药有限公司(蒲江、陶立峰、钟再新)

通信作者: 王国治, Email: tbtestlab@126.com

或 1/2 受试者出现轻度不良反应,即使未达到最大剂量,也应停止试验。

研究对象体质不同引起的风险与风险控制

一、可能产生的风险

本类制品临床受试者可能包括结核病患者、曾经感染 Mtb 但未发病者、BCG 接种者和结核菌素阴性者。不同受试者体内 Mtb 带菌状态和免疫状态不同,对皮试试剂的反应和临床试验中可能产生的风险均不同。小学、初中及高中生的结核菌素反应调查研究显示,PPD 试验阳性的比率随年龄增大而增加^[9-12]。理论上,PPD 阳性人群接受新型结核皮内诊断试剂临床试验的不良反应发生率可能大于 PPD 阴性人群;结核病患者不良反应发生的概率可能大于正常人群。不同病情的结核病患者可能具有不同的免疫功能(包括大致正常免疫功能、免疫功能亢进和免疫功能低下等),免疫功能的差异可能会影响皮内诊断试剂不良反应的发生概率和程度。

除了体内 Mtb 带菌状态不同,受试者其他体质不同,也可能导致临床试验不同的风险。如不同年龄、性别的个体对药物的吸收、分布、排泄、代谢不同,不同体质的人由于体内代谢酶及免疫系统存在个体差异而对药物反应不同,不同健康状态、是否有过敏史、是否患有急性传染病等,发生不良反应的风险均有可能不同。若受试者同时参加其他药物临床研究,可能会存在未知潜在危险,造成不良反应无法区分、原因难以查找的风险。

另一个值得注意的问题是,结核皮内诊断试剂皮试是基于Ⅳ型超敏反应原理设计的一种皮肤试验^[13],该反应由致敏 T 细胞与相应抗原结合引起的、以单核细胞浸润和细胞变性坏死为特征的局部超敏反应性炎症。对免疫亢进的受试者,可能会出现超强超敏反应,导致组织溃烂、坏死液化等严重状况。更糟糕的是,如皮试试剂本身是一种过敏原,还可能引起由 IgE 介导的Ⅰ型超敏反应,当变应原再次进入机体后,IgE 与肥大细胞或嗜碱粒细胞结合后引起过敏性皮疹、荨麻疹等皮肤及局部损害,甚至会发生过敏性休克等速发型不良反应。

二、风险控制

临床研究应注意个体差异,严格进行入选人群问诊制,有过敏史者严禁入选;并在知情同意书中明确禁忌证内容,患急性传染病(如麻疹、百日咳、流行性感冒、肺炎等)、急性眼结膜炎、急性中耳炎、广泛性皮肤病者不宜入组。研究顺序则遵照健康者先行原则,在健康志愿者安全性得到保证后再进行结核患者的研究;同是结核病患者,则遵循先初治后复治的原则。对不同年龄组人群,可按照从青年到老年再到少年的顺序进行,先注射 15~45 岁、46~65 岁人群,最后再进行 15 岁以下人群的试验。另外,已参与其他临床试验或最近参与了其他临床试验的人不应入组此次临床试验。

注射技术差异产生的风险与风险控制

一、可能产生的风险

结核皮内诊断试剂的正确临床使用方法为,皮内注射

于受试者前臂掌侧前 1/3 处。受试者经正确皮试试验后,皮试部位应可见白色圆形隆起的皮丘并显露毛孔。如注射过深,可能无法诱导皮肤过敏反应,导致假阴性结果^[14]。

二、风险控制

在临床方案中建立皮试注射的标准操作规程,保证临床试验用样品注射的规范性和准确性。对承担临床试验的医务工作者应进行皮试试验前准备和皮试试验正确操作要点等培训。受试者接受皮试后应进行不良反应监测,若出现严重不良反应的临床指征,应及时中断试验,以降低临床试验的风险。

诱发的群体心因性疾病风险与风险控制

一、可能产生的风险

此类制品的Ⅲ期临床研究涉及大规模人群集中注射,受试者可能包括部分大、中、小学生,该年龄段的孩子心理自控、调节能力较差,容易受外界环境的干扰和影响,诱发群发性心因性疾病,PPD 在过往临床使用中就曾发生过由偶合症诱发的群体心因性疾病^[8]。

二、风险控制

首先应完善知情同意书,预先告知可能风险,在对这类群体进行注射时,要认真做好注射前的宣传教育工作,特别要对受试者讲清楚注射后可能出现的一些反应及其处理原则,使受试者有心理上的准备,这样就可以避免发生反应后受试者出现思想紧张和恐惧,进而避免群发性心因性疾病的发生。

其次,应尽量避免在迎考、精神过于紧张时进行皮试注射;尽量避免感冒多发季节,以便减少合并症的发生。试验操作可采取错开时间、分散注射。尽量避免由于一过性刺激而引起的晕针,避免在空气不畅通的场所或学生饥饿、疲劳时注射,严格按操作技术规程注射。如出现个别不良反应时,应及时排除各种干扰,尽早将患者转移至条件良好的医院,避免诱导产生心因性疾病的发生。在对特殊群体注射时,应做好发生群发性心因性疾病的预防预案,联系多家可能接待的医院,尽快将患者疏散到不同医院进行隔离治疗,尽量缩小反应面,避免集中处理互相感应,引起连锁反应。工作人员要稳定情绪、消除恐慌心理,采取正确疏导,进行暗示治疗。

再次,应加强注射后观察,如果出现注射以外的偶合症,应及时告诉受试者与单位,并做好宣传解释工作,要求他们积极配合做好治疗工作。一旦发生群发性心因性疾病,应及时与当地卫生管理部门沟通,尽可能获得卫生管理部门的协助,避免事态扩大。

皮试试剂可能引起的不良反应风险与风险控制

一、可能发生的风险

类似制剂如 PPD 等已在临床使用多年,此类制品最可能引起的不良反应主要包括局部反应、发热以及制品本身作为潜在致敏原引起的急性过敏反应或迟发型超敏反应^[6,13,15]。严重不良事件的发生时间、持续时间和严重程度均可能表现不同,大部分出现在注射后数分钟至数小时内,

最严重的是急性全身过敏反应,表现为低血压、呼吸困难、休克及意识丧失等,可迅速危及生命。常见不良反应见表 1。

表 1 结核皮内诊断试剂常见不良反应情况一览表

累及器官系统	不良反应类型
皮肤及局部损害	过敏性皮疹、皮肤慢性溃疡、严重水痘
全身性损害	过敏性休克
心血管系统损害	超敏反应性血管炎
其他	强阳性反应、诱发结核性超敏反应症候群、PPD 试验后反应再现

二、风险控制

首先,应根据皮试试剂的特点,注意合理保存和正确使用样品。选择国家食品药品监督管理总局药物临床试验管理机构认定的临床研究基地进行临床研究,研究单位现场均应配有急救设备和药品,医务人员应进行过专业的培训,能够妥善处理各种紧急和严重不良事件,相关事件的发生、处理、报告等均按照《药物临床试验质量管理规范》要求在临床方案中给予明确。

其次,通过试验前问诊排除高危人群入选,皮试后加强监测和观察,及时妥善处理可能发生的不良事件。所有受试者接受注射后应于现场接受 30 min 即时反应观察。临床研究者应能即时识别不良事件,当出现轻微过敏反应,研究者可使用抗组胺药及对症治疗;当出现头晕、恶心、面色苍白、脉弱等急性全身过敏症状,应立即使患者平卧或头低位、对症处理,如刺激人中穴、合谷穴、饮用糖水等,以便尽快恢复。如出现过敏性休克等严重不良事件,应立即使用肾上腺素等给予支持治疗,部分患者可能需要急诊医学干预。只要早期发现,并给予及时有效的治疗,一般不会发生死亡事件。除了皮试后 30 min 即时反应观察,在皮试后 24、48 和 72 h,研究者应对受试者进行系统的不良反应观察,并依据《局部反应分级表》、《生命体征分级表》等,填写《药品不良反应和(或)事件报告表》。

再次,临床研究过程中无论研究样品还是对照试剂所致不良反应,均应积极治疗。对于皮肤及局部损害患者可给予对症治疗,如小水泡保持局部干燥即可,大水泡可用注射器将泡内渗液抽出,涂碘伏或 1% 龙胆紫;溃疡和坏死可涂碘伏或 1% 龙胆紫或涂敷抗生素软膏,用无菌敷料包扎;淋巴管炎要减少前臂活动,并进行热敷或冷敷,疑有感染时给予抗感染治疗;出现发热症状时,给予对症治疗等。

最后,当发生相关不良事件时,研究者应能快速取得受试者编码或盲底,尤其当受试者出现全身过敏反应等严重不良事件时,研究者应能迅速获取支持性治疗的急救措施及明确方案。此外,临床试验应建立有效的不良事件报告制度,并保证报告渠道畅通,确保严重不良事件应能在 24 h 内向国家主管部门、伦理委员会和研究者迅速报告任何严重不良事件。

参 考 文 献

[1] Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med, 2002, 347 (23): 1860-1866.

[2] 徐苗,王国治. 浅谈我国结核分枝杆菌感染人数及其调查方法. 中国防痨杂志, 2012,34(5): 269-270.

[3] 李晓非,赵勤,汪亚玲,等. 两种结核分枝杆菌相关 γ 干扰素定量检测试剂盒检测结核分枝杆菌感染结果比较研究. 中国防痨杂志, 2011,33(5): 267-270.

[4] 陈心春,廖明凤,朱秀云,等. 结核菌特异性 IFN- γ Elispot 检测在活动性结核病和结核感染诊断中的应用. 中国防痨杂志, 2010,32(11): 747-751.

[5] 蒲江,陶立峰,邓海清,等. 重组结核分枝杆菌 ESAT6-CFP10 蛋白对不同分枝杆菌致敏豚鼠的皮试反应研究. 中国防痨杂志, 2012,34(10): 676-680.

[6] 何燕,韩伟智. 卡介苗纯蛋白衍生物试验不良反应一例. 山西医药杂志, 2011, 40(8): 820.

[7] 王瑜,吴逢波,代国友. PPD 致不良反应文献分析. 现代预防医学, 2007, 34(5):942.

[8] 周燕华. 群体结核菌素皮试早期不良反应发生的原因分析. 天津护理, 2008,16 (4):188-189.

[9] 黄兴民,刘春玉,陈运多,等. 东莞市厚街镇中小學生结核菌素试验结果及相关因素分析. 热带医学杂志, 2011, 11(11): 1318-1321.

[10] 徐新顺,鞠艳. 纯化蛋白衍生物试验呈相同反应强度者在 14 岁以前人群中的分布规律. 中国现代医学杂志, 2006, 16(24): 3758-3761.

[11] 邓献叶,刘占学. 武安市 8664 名中小学新生结核菌素试验结果分析. 职业与健康, 2012,28(15): 1896-1897.

[12] 王星,李海,陈向东,等. 7299 名中学生结核菌素反应性情况分析. 医学动物防制, 2010, 26(7): 621-623.

[13] 罗永艾. 结核菌素试验的临床应用. 重庆医药, 1986, 15(3): 55-58.

[14] 谭萍,程宪风. 专科门诊做好结核菌素试验的几点体会. 临床荟萃, 1994,9(24): 1105-1107.

[15] 杨坤贞. 结核菌素试验引起晕厥 3 例报告. 福建医药杂志, 1995, 17(5): 63.

(收稿日期:2013-04-11)
(本文编辑:薛爱华)