

抗肿瘤新药I期临床试验外周血样本采集的横断面研究

李紫薇^{1,2}, 吴大维¹, 王迎红³, 唐玉¹, 徐震纲⁴, 曹彩⁵, 刘尚梅^{3*}, 李宁^{1*}

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 药物临床试验研究中心, 北京 100021

2. 中国药科大学 基础医学与临床药理学系, 江苏 南京 211198

3. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 科研处, 北京 100021

4. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 头颈外科, 北京 100021

5. 北京中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟, 北京 100027

摘要: **目的** 总结分析抗肿瘤新药I期临床试验外周血样本采集的情况, 为制定相关政策标准提供依据。**方法** 对中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院2020年7月—2021年7月涉及人类遗传资源申报的I期临床试验的采血量进行横断面现状研究, 比较分析采血总量、安全性采血量和研究性采血量的分布情况和影响因素。**结果** 纳入的26项I期临床试验中, 采血总量中位数312 mL, 范围在148~479 mL; 安全性采血量中位数212 mL, 范围在76~373 mL; 研究性采血量中位数87 mL, 范围在0~193 mL; 前2周期采血量占比中位数30.5%, 范围在9.4%~59.5%。大部分(88.5%)项目的采血量控制在合理的范围内, 抗体偶联类药物、小分子靶向药和首次人体试验的采血量较多。**结论** 抗肿瘤新药I期临床试验的外周血样本采集应具有明确的科学依据并将总量控制在合理的范围内, 同时建议遵循统一标准、合理设计、控制总量、充分告知、注重沟通的原则, 优化临床试验生物样本管理。

关键词: I期临床试验; 生物样本管理; 外周血样本采集

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)01-0104-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.013

Cross-sectional study of peripheral blood samples collected in phase I clinical trials of new antitumor drugs

LI Ziwei^{1,2}, WU Dawei¹, WANG Yinghong³, TANG Yu¹, XU Zhengang⁴, CAO Cai⁵, LIU Shangmei³, LI Ning¹

1. Department of Clinical Trials Center, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

2. Department of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

3. Office of Academic Research, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union, Beijing 100021, China

4. Head and Neck Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union, Beijing 100021, China

5. Zhongguancun Jiutai Good Clinical Practice Union, Beijing 100027, China

Abstract: Objective To summarize and analyze the collection of peripheral blood samples from phase I clinical trials of antitumor drugs, and to provide the basis for the formulation of relevant policy standards. **Methods** A cross-sectional survey was conducted on the amount of blood collected in Phase I clinical trials involving the declaration of human genetic resources in the Cancer Hospital of the Chinese Academy of Medical Sciences. The distribution and influencing factors of total blood collection, safety blood collection and research blood collection were compared. **Results** A total of 26 clinical trials were included. The median volume of

收稿日期: 2021-10-19

基金项目: 北京市研究型病房建设(BCRW202003)

第一作者: 李紫薇, 硕士在读, 主要研究方向为临床试验与临床药理学。E-mail: ziwei407@163.com

*共同通信作者: 刘尚梅, 医学博士, 主任医师, 研究方向为肿瘤病理, 人类遗传资源管理。E-mail: liu_shangmei@sina.com

李宁, 医学博士, 主任医师, 研究方向为肿瘤临床研究。E-mail: lining@cicams.ac.cn

total blood collection was 312 mL, ranging from 148 to 479 mL, and the median volume of safety blood collection was 212 mL, ranging from 76 to 373 mL, the median volume of research blood collection was 87 mL, ranging from 0 to 193 mL, and the median proportion of blood collected in the first two cycles was 30.5%, ranging from 9.4% to 59.5%. The total blood collection volume of most projects is controlled within a reasonable range. The antibody-drug conjugate (ADC) drugs, small molecular target drugs and the First-in-human trials have more blood samples. **Conclusion** The collection of peripheral blood samples in phase I clinical trials of new antitumor drugs should have a clear scientific basis and limit the total amount to a reasonable range. At the same time, it is suggested to optimize the biological sample management of clinical trials by following the principles of unified standards, reasonable design, limiting the total amount, fully informing and paying attention to communication.

Key words: phase I clinical trials; biological sample management; peripheral blood samples collection

近年来,我国抗肿瘤药物临床试验发展迅速,试验项目和受试药物数量增长趋势显著^[1]。2020年共有722项肿瘤药物临床试验在中国注册,I期临床试验占比(44.5%)最高^[2]。I期临床试验的主要研究目的是评价药物作用于人体的安全性,其次是对药物药动学(pharmacokinetic, PK)和药效学(pharmacodynamics, PD)等指标进行研究以及后期的剂量探索,这些都需要依靠血液样本来进行验证,因此外周血样本采集是I期临床试验的一个关键环节。

与此同时,国家对于生物样本采集规范化的重视程度也在逐渐提高。2020年通过的《中华人民共和国生物安全法》要求在开展临床试验前应当将拟使用的人类遗传资源种类、数量及用途向国务院科学技术主管部门备案^[3]。国家药品监督管理局(NMPA)颁布的相关法规文件^[4-6]、《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》^[7]以及《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》^[8]对临床试验中生物样本的采集、处理、运输、保存等方面的管理也做出了比较明确的规定。生物样本采集量过多不仅会损害受试者的权益,也会造成资源的浪费,产生伦理的问题。无论是从人类遗传资源管理的角度还是伦理审查的角度,生物样本的采集都应该具有一定的科学依据,采集量应该控制在合理的范围内。但是目前对于外周血样本采集缺乏明确的规范标准,《中华人民共和国献血法》^[9]仅对健康成年人的安全献血量进行了规范,未涉及患者的合理采血量;美国人类研究保护办公室(Office for Human Research Protection, OHRP)仅对非干预性研究的采血量进行了限制,缺乏干预性临床试验的相关数据^[10]。抗肿瘤新药I期临床试验入组的大多是肿瘤晚期的患者,耐受性较差,更加需要重视外周血样本合理采集量的情况,因此,本研究对近1年以来在中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院涉及人类遗传资源申报的I期临床试验进行横断面研究,分析采血量

的分布情况,为今后开展新药I期临床试验及制定相关政策标准提供依据。

1 资料与方法

1.1 对象和方法

本研究纳入对象为2020年7月—2021年7月中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院涉及人类遗传资源申报的I期临床试验,对其进行横断面现况研究,比较分析采血量的分布情况。

1.2 数据处理

本研究数据采集内容包括两个模块:项目基本信息和采血基本情况。根据2名伦理审查相关专家的意见,筛选出与采血量及其影响因素相关的2个模块共计7个问题纳入分析(表1)。安全性采血是临床诊疗中常规开展的检验项目,用于评价受试者用药安全性的采血,包括血常规、血生化、凝血功能、甲状腺功能、血妊娠、病毒学检查、乙肝病毒的脱氧核糖核酸(HBV-DNA)、丙型肝炎病毒核酸(HCV-RNA)等;研究性采血是临床诊疗非常规开展的检验项目,用于探索药物药动学、药效学特征及其他研究性质的采血,包括PK采血、PD采血、免疫原性检测、肿瘤标志物检测等。前2周期采血量占比定义为第1周期和第2周期的采血量之和占总采血量的百分比。本研究所有采血量均按照相关检验项目对应的全血采集量统计。

采血总量计算方法:①根据各项目的方案,计算出筛选期和每个治疗期的采血量;②按照1年有52周,根据给药周期计算出每位受试者1年经历的总周期数;③根据总周期数,将筛选期和各周期的采血量相加,得到采血总量。举例说明:若给药周期为28 d,1年会经历约13个周期,将1个筛选期和12个治疗期的采血量相加得到受试者1年的采血总量。

1.3 统计分析

使用SPSS 25.0进行数据统计分析。描述性分析结果采用百分比、中位数等表示。

表1 纳入统计分析的数据采集内容

Table 1 Data collection content included in statistical analysis

问题	选项
模块1 项目基本信息	
申办方性质	国内企业/国际企业
药物种类	化疗药/抗体偶联药物/小分子 靶向药/免疫药
试验阶段	首次人体试验/扩展试验
模块2 采血基本情况	
采血周期	筛选期/治疗期
采血总量	mL
安全性采血量	mL
研究性采血量	mL

2 结果

2.1 项目基本信息

2020年7月—2021年7月,中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院涉及人类遗传资源申报的I期临床试验共有26项,大多数研究(24项,92.3%)的申办方为国内企业,仅有2项研究是国际企业。试验药物的种类包括化疗药(3项,11.5%)、抗体偶联(antibody-drug conjugate, ADC)类药物(5项,19.2%)、小分子靶向药(8项,30.8%)、免疫药(10项,38.5%)。试验的阶段包括首次人体试验17项(65.4%),扩展试验9项(34.6%)。

2.2 采血总量分布情况

总体来看,26个项目采血总量中位数312 mL,范围在148~479 mL,其中5项(19.2%)的总采血量在100~200 mL,7项(26.9%)的总采血量在200~300 mL,11项(42.3%)的总采血量在300~400 mL,3项(11.5%)的总采血量在400~500 mL。

按药物种类来看,化疗药的总采血量中位数204 mL,范围在183~310 mL;ADC类药物的总采血量中位数356 mL,范围在210~479 mL;小分子靶向药的总采血量中位数266 mL,范围在150~390 mL;免疫药的总采血量中位数354 mL,范围在148~430 mL。按试验阶段来看,首次人体试验的总采血量中位数356 mL,范围在148~479 mL;扩展试验的总采血量中位数236 mL,范围在150~385 mL。见图1。

2.3 安全性采血量分布情况

总体来看,26个项目安全性采血量中位数212 mL,范围在76~373 mL,其中1项(3.8%)的安全性采血量在0~100 mL,9项(34.6%)的安全性采血量在100~200 mL,13项(50%)的安全性采血量在200~300 mL,3项(11.5%)的安全性采血量在300~400 mL。

按药物种类来看,化疗药的安全性采血量中位数147 mL,范围在128~226 mL;ADC类药物的安全性采血量中位数240 mL,范围在141~373 mL;

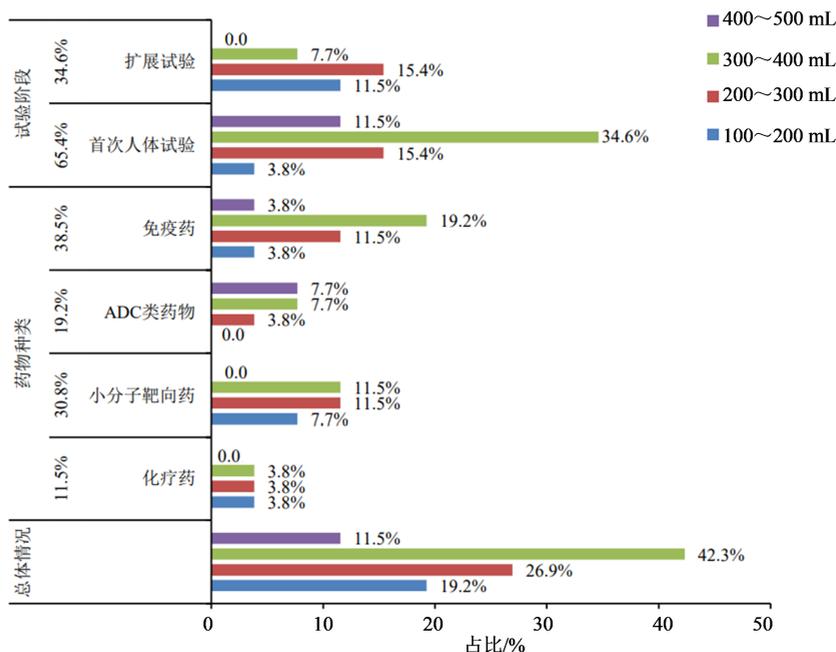


图1 采血总量分布情况

Fig. 1 Distribution of total blood collection

小分子靶向药的安全性采血量中位数211 mL,范围在130~236 mL;免疫药的安全性采血量中位数213 mL,范围在76~357 mL。按试验阶段来看,首

次人体试验的安全性采血量中位数215 mL,范围在76~373 mL;扩展试验的安全性采血量中位数157 mL,范围在128~254 mL。见图2。

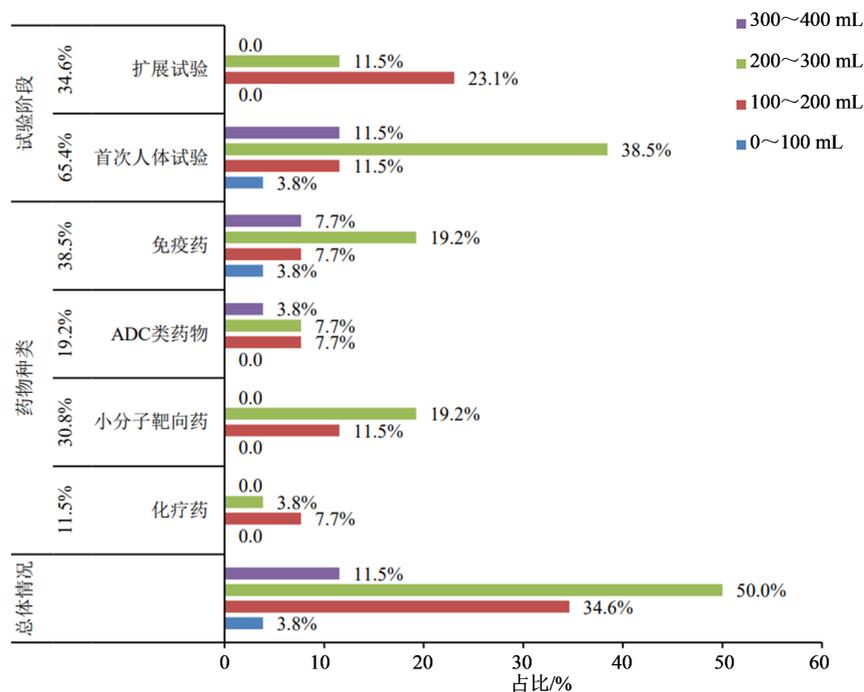


图2 安全性采血量分布情况

Fig. 2 Distribution of safety blood collection

2.4 研究性采血量分布情况

总体来看,26个项目研究性采血量中位数87 mL,范围在0~193 mL,其中4项(15.4%)的研究性采血量在0~50 mL,12项(46.2%)的研究性采血量在50~100 mL,5项(19.2%)的研究性采血量在100~150 mL,5项(19.2%)的安全性采血量在150~200 mL。

按药物种类来看,化疗药的研究性采血量中位数57 mL,范围在55~84 mL;ADC类药物的研究性采血量中位数106 mL,范围在69~193 mL;小分子靶向药的研究性采血量中位数65 mL,范围在0~175 mL;免疫药的研究性采血量中位数116 mL,范围在0~164 mL。按试验阶段来看,首次人体试验的研究性采血量中位数98 mL,范围在0~193 mL;扩展试验的研究性采血量中位数57 mL,范围在0~145 mL。见图3。

2.5 前2周期采血量占比的分布情况

总体来看,26个项目前2周期采血量占比的中位数30.5%,范围在9.4%~59.5%,其中3项(11.5%)的前2周期采血量占比0%~20%,15项(57.7%)的前2周期采血量占比20%~40%,8项(30.8%)的前2

周期采血量占比40%~60%。

按药物种类来看,化疗药的前2周期采血量占比的中位数38.4%,范围在28.9%~56.3%;ADC类药物的前2周期采血量占比中位数30.0%,范围在24.4%~44.4%;小分子靶向药的前2周期采血量占比中位数32.2%,范围在21.6%~50.0%;免疫药的前2周期采血量占比中位数28.2%,范围在9.4%~59.5%。按试验阶段来看,首次人体试验的前2周期采血量占比中位数32.2%,范围在11.8%~59.5%;扩展试验的前2周期采血量占比中位数28.9%,范围在9.4%~56.3%。见图4。

3 讨论

本研究创新性地探索了抗肿瘤新药I期临床试验的采血量的分布情况及其影响因素,为中国医学科学院肿瘤医院乃至我国抗肿瘤新药I期临床试验的相关策略制定、伦理及人类遗传资源审查、促进临床试验管理工作优化提供了科学依据。

3.1 抗肿瘤新药I期临床试验外周血样本采集现状

总体来看,本研究大部分项目(23项,88.5%)的采血总量在400 mL之内,有30.8%的项目前2周期的采血量占比超过了40%。药物的种类会影响采

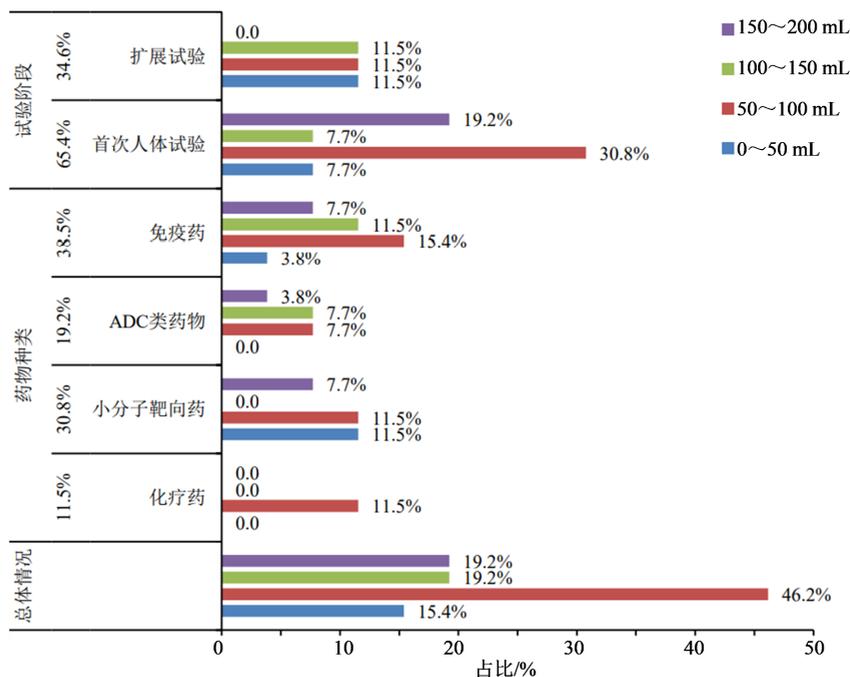


图3 研究性采血量分布情况
Fig. 3 Distribution of research blood collection

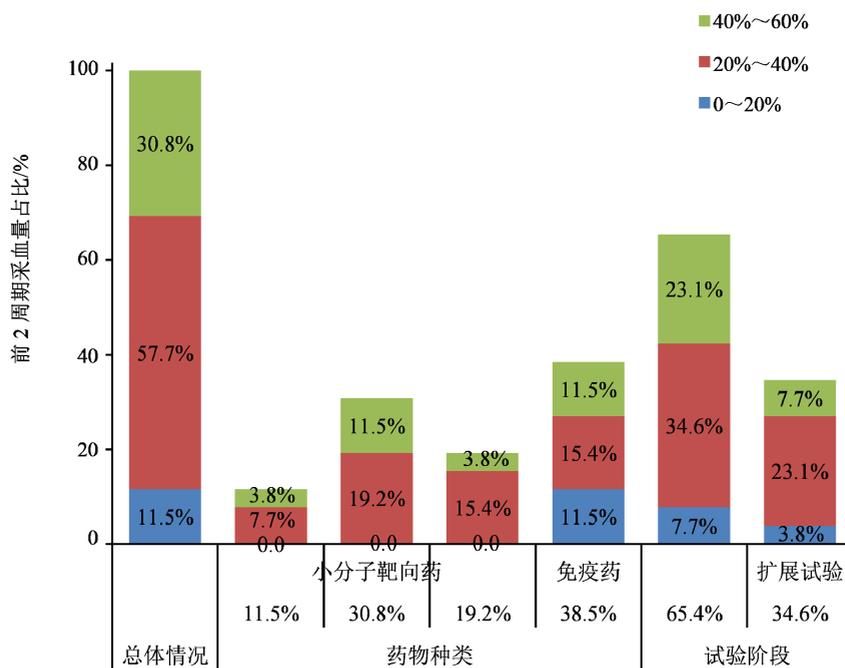


图4 前2周期采血量占比分布情况
Fig. 4 Distribution of blood collection ratio in first two cycles

血的体积,无论是采血总量、安全性采血量还是研究性采血量,ADC类药物和免疫药都比较多,其次是小分子靶向药,最少的是化疗药。ADC类药物和免疫药是近几年兴起的新药,其作用机制比较特殊,在人体中的药动学过程比较复杂,探索性的指标比较多,因此每个治疗周期安全性采血的频率相

比于化疗药较高,研究性采血量较多,采血总量相应也更多。

影响采血量的另一个因素是不同的试验阶段。由于首次人体试验是第1次将新药用于人体的试验,虽然前期有足够的临床前研究数据,但是无法预测其在人体中的实际情况,探索性研究的采血量

更多;出于保障受试者安全的考虑,会对其安全性进行更密切的观察,采血量也更多。而扩展性试验是在首次人体试验的基础上,进一步确证试验药物的安全性、探索试验药物的临床药理学和药动学特征,有了前期试验的数据,扩展性试验的采血量相对较少。

根据《中华人民共和国献血法》^[9],健康成年人1年的安全献血量为400 mL;美国人类研究保护办公室(OHRP)对非干预性研究采血量的要求是在8周内抽取的血量不得超过50 mL,即1年不得超过325 mL^[10],因此目前大部分项目的采血总量在合理的范围内。一些项目因疾病和药物种类特殊导致采血量较多(如ADC类药物),在进行人类遗传资源申报和伦理审查时可以适当放宽标准,但应与审查机构进行充分的沟通告知,提供科学合理的依据。

3.2 对未来实际工作的建议

合理设计,控制总量。首先,对于血常规、血生化、凝血指标等安全性采血的体积,临床上有相对固定的标准,但本研究发现,各项目在进行这些安全性采血时,采血量参差不齐。因此建议制定统一的标准,这样未来在进行采血量设计时能够有更明确合理的依据,同时也方便审查机构进行管理。其次,建议优化ADC类等特殊药物的采血设计,尽量利用最少的采血量进行更多的研究,避免因为药物的特殊性无限放大采血量,应该将采血总量控制在一定的范围内,必要时,可以考虑通过采集1管全血进行多项检测来控制总量。由于抗肿瘤新药I期临床试验的受试者大多是既往治疗失败的晚期肿瘤患者,相对于健康受试者来说耐受性更差,所以在进行外周血样本采集时,不仅要关注采血总量,也应该优化设计,将短期内的密集采血量控制在合理的范围,避免短时间内大量采血导致受试者不能耐受。

充分告知,注重沟通。应规范撰写知情同意书、人类遗传资源申报文件中采血相关的内容,明确血样采集的目的、采集流程和采血体积等。人类遗传资源管理更关注宏观层面总采血量的合理性,对于安全性采血量和研究性采血量都比较重视。而伦理审查更重视研究性质的采血,美国临床肿瘤学会(The American Society of Clinical Oncology, ASCO)提出将研究性组织活检纳入伦理框架^[11],由于研究性采血对受试者没有直接的获益,同时又会增加受试者的风险,审查时一般会更加关注研究性采血的体积与合理性,因此应该充分告知采集内容

并提供合理的依据。因此建议在工作实践中,根据伦理审查和人类遗传资源管理重视的不同角度,与审查机构进行充分告知,建立有效沟通。

3.3 本研究的不足与局限性

本横断面研究仅局限于在本院涉及人类遗传资源申报的I期临床试验项目,研究对象数量有限,没有覆盖到全国范围开展的抗肿瘤新药I期临床试验;覆盖时间也仅为近1年来开展的试验,尚不足以充分展示我国抗肿瘤药物I期临床试验采血量的总体情况。

现阶段大多数项目的采血量在合理的范围内,部分ADC类药物、免疫药以及首次人体试验的采血量比较多,伦理和人类遗传资源管理审查时应注重采集量和具体采集内容是否符合科学性,同时建议在实际工作中遵循统一标准、合理设计、控制总量、充分告知、注重沟通的原则,优化临床试验生物样本管理,更好地保护受试者权益,保障国家生物安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li N, Huang H Y, Wu D W, et al. Changes in clinical trials of cancer drugs in mainland China over the decade 2009-18: A systematic review [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (11): e619-e626.
- [2] 吴大维, 黄慧瑶, 唐玉, 等. 2020年中国肿瘤药物临床试验进展 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(2): 218-223.
Wu D W, Huang H Y, Tang Y, et al. Progress on clinical trials of cancer drugs in China, 2020 [J]. *Chin J Oncol*, 2021, 43(2): 218-223.
- [3] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国生物安全法 [EB/OL]. (2020-10-07) [2021-08-02]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202010/bb3bee5122854893a69acf4005a66059.shtml>.
National People's Congress of the People's Republic of China. Biosecurity law of the People's Republic of China [EB/OL]. (2020-10-07) [2021-08-02]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202010/bb3bee5122854893a69acf4005a66059.shtml>.
- [4] 国家药监局, 国家卫生健康委. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告. [EB/OL]. (2020-04-23) [2021-08-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.
National Medical Products Administration. National Health Commission of the People's Republic of China. Announcement of the National Medical Products Admin-

- istration on the release of Good Clinical Practice [EB/OL]. (2020-04-23) [2021-08-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.
- [5] 国家药品监督管理局. 关于印发药物临床试验生物样本分析实验室管理指南(试行)的通知 [EB/OL]. (2011-12-02) [2021-08-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20111202112701644.html>. National Medical Products Administration. Notice on the issuance of laboratory management guidelines for biological sample analysis in clinical trials (Trial Implementation) [EB/OL]. (2011-12-02) [2021-08-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20111202112701644.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. 关于印发药物I期临床试验管理指导原则(试行)的通知 [EB/OL]. (2011-12-02) [2021-08-02]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20111202113101617_7.html. National Medical Products Administration. Notice on the issuance of guiding principles for the management of Phase I clinical trials (Trial Implementation) [EB/OL]. (2011-12-02) [2021-08-02]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20111202113101617_7.html.
- [7] 国务院. 中华人民共和国人类遗传资源管理条例 [EB/OL]. (2019-06-12) [2021-8-2]. http://www.most.gov.cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgknr/fgzc/flfg/201906/t20190612_147044.html. The State Council of the People's Republic of China. Regulations on management of human genetic resources [EB/OL]. (2019-06-12) [2021-08-02]. http://www.most.gov.cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgknr/fgzc/flfg/201906/t20190612_147044.html.
- [8] 中华人民共和国科学技术部. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法 [EB/OL]. (2016-10-12)[2021-08-02]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5227817.htm. Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Operational guideline for the ethic review of biomedical research involving human subject [EB/OL]. (2016-10-12)[2021-08-02]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5227817.htm.
- [9] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国献血法 [EB/OL]. (2005-08-01) [2021-08-02]. http://www.gov.cn/banshi/2005-08/01/content_18963.htm. National People's Congress of the People's Republic of China. Blood donation law of the People's Republic of China [EB/OL]. (2005-08-01) [2021-08-02]. http://www.gov.cn/banshi/2005-08/01/content_18963.htm.
- [10] OHRP. Expedited Review: Categories of research that may be reviewed through an expedited review procedure (1998) [EB/OL]. (2016-03-21) [2021-08-02]. <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/guidance/categories-of-research-expedited-review-procedure-1998/index.html>.
- [11] Levit L A, Peppercorn J M, Tam A L, et al. Ethical framework for including research biopsies in oncology clinical trials: American society of clinical oncology research statement [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(26): 2368-2377.

[责任编辑 刘东博]