

体外诊断试剂临床试验技术指导原则

2014 年第 16 号

一、概述

体外诊断试剂的临床试验（包括与已上市产品进行的比较研究试验）是指在相应的临床环境中，对体外诊断试剂的临床性能进行的系统性研究。

申请人应在符合要求的临床单位，在满足临床试验最低样本量要求的前提下，根据产品临床预期用途、相关疾病的流行率和统计学要求，制定能够证明其临床性能的临床试验方案，同时最大限度地控制试验误差、提高试验质量并对试验结果进行科学合理的分析。临床试验报告是对临床试验过程、结果的总结，是评价拟上市产品有效性和安全性的重要依据，是产品注册所需的重要文件之一。

本指导原则仅对体外诊断试剂临床试验提出了一般性的要求。由于体外诊断试剂产品具有发展快、专业跨度大、临床预期用途各异的特点，不同临床预期用途产品的临床试验方法及内容不尽相同。申请人应根据产品特点及临床预期用途，制定合理的临床试验方案。国家食品药品监督管理总局也将根据体外诊断试剂发展的需要，适时修订本指导原则。

二、临床试验的基本原则

（一）基本要求

1. 临床试验必须符合赫尔辛基宣言的伦理学准则,必须获得临床试验机构伦理委员会的同意。研究者应考虑临床试验用样本,如血液、羊水、胸水、腹水、组织液、胸积液、组织切片、骨髓等的获得或试验结果对受试者的风险性,应提交伦理委员会的审查意见及受试者的知情同意书。对于例外情况,如客观上不可能获得受试者的知情同意或该临床试验对受试者几乎没有风险,可经伦理委员会审查和批准后免于受试者的知情同意。

2. 受试者的权益、安全和健康必须高于科学和社会利益。

3. 为受试者保密,尊重个人隐私。防止受试者因检测结果而受到歧视或伤害。

4. 临床前研究结果支持进行临床试验。

（二）临床试验机构及人员的要求

1. 第三类体外诊断试剂申请人应当选定不少于3家(含3家)、第二类体外诊断试剂申请人应当选定不少于2家(含2家)临床试验机构,按照有关规定开展临床试验。

2. 体外诊断试剂的临床试验机构应获得国家食品药品监督管理总局资质认可。

3. 申请人应根据产品特点及其预期用途,综合不同地区人种、流行病学背景、病原微生物的特性等因素选择临床试验机构。临床试验机构必须具有与试验用体外诊断试剂相适应的专

业技术人员及仪器设备，并能够确保该项试验的实施。

4. 申请人应当在临床试验前制定文件明确各方的职责分工，与各临床试验机构协商制定统一的临床试验方案，按照临床试验方案组织制定标准操作规程，并组织对参加试验的所有研究者进行临床试验方案和试验用体外诊断试剂使用的培训，以确保临床试验方案和试验用体外诊断试剂操作的一致性，并在临床试验过程中促进各研究者之间的沟通。

5. 在临床试验开始前，申请人应与临床试验工作人员进行临床试验的预试验，使其熟悉并掌握该产品所适用的仪器、操作方法、技术性能等，以最大限度地控制试验误差。

6. 在临床试验过程中，申请人应考虑吸收流行病学、统计学、临床医学、检验医学等方面专业人员（或知识），以保证临床试验科学、合理地开展。

三、临床试验设计原则

（一）临床试验方案

开展体外诊断试剂临床试验，申请人应当按照试验用体外诊断试剂的类别、风险、预期用途等特性，组织制定科学、合理的临床试验方案。一般应当包括以下内容：

1. 一般信息（包括产品信息、临床试验开展的时间和人员等相关信息、申请人相关信息等）；
2. 临床试验的背景资料；

3. 试验目的;
4. 试验设计;
5. 评价方法;
6. 统计方法;
7. 对临床试验方案修正的规定;
8. 临床试验涉及的伦理问题和说明、《知情同意书》文本(如有);
9. 数据处理与记录保存;
10. 其他需要说明的内容。

(二) 试验方法

1. 新研制体外诊断试剂的临床试验

1.1 对于新研制体外诊断试剂而言,选择适当的受试者,采用试验用体外诊断试剂与诊断该疾病的“金标准”进行盲法同步比较。

对用于早期诊断、疗效监测、预后判断等用途的体外诊断试剂,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。研究者应明确受试者的入选标准、随访标准和随访时间。

1.2 “金标准”的确定。

“金标准”是指在现有条件下,公认的、可靠的、权威的诊断方法。临床上常用的“金标准”有组织病理学检查、影像学检

查、病原体分离培养鉴定、长期随访所得的结论及临床常用的其他确认方法等。

1.3 受试者的选择。

受试者应包括两组：一组是用“金标准”确定为有某病的病例组，另一组是经“金标准”确定或有临床证据证实无该病的患者或正常人群，作为对照组。病例组应包括该病种的不同病例，如症状典型和非典型的，病程早、中、晚期的，病情轻、中、重型的，不同性别、不同年龄层次的等，以便能反映该病的全部特征。对照组应包括确定无该病的患者，及易与本病相混淆疾病的病例。

1.4 同步盲法测试。

经“金标准”确定的病例组与对照组中的受试者样本同步接受试验用体外诊断试剂的检测，将检测结果与“金标准”判定的结果进行比较，计算试验用体外诊断试剂检测结果与“金标准”判断结果符合或差异程度的统计学指标，再根据这些指标对试验用体外诊断试剂进行评价。在试验操作的全过程和判定试验结果时，采用盲法（尽可能用双盲法）是保证临床试验结果真实可靠的关键。

2. “已有同品种批准上市”产品的临床试验

选择已上市产品，采用试验用体外诊断试剂与已上市产品针对临床样本进行比较研究试验，证明试验用体外诊断试剂与

已上市产品等效。

2.1 对比试剂的选择。

在采用已上市产品作为对比试剂的前提下，选择目前临床普遍认为质量较好的产品。同时应充分了解所选择产品的技术信息，包括方法学、临床预期用途、主要性能指标、校准品的溯源情况、推荐的阳性判断值或参考区间等，以便对试验结果进行科学的分析。

2.2 受试者的选择原则同 1.3。

2.3 对于比较研究试验中测定结果不符的样本，应采用“金标准”或其他合理的方法进行复核，以便对临床试验结果进行分析。如无需复核，应详细说明理由。

3. 关于变更申请中涉及的产品临床试验方法

根据变更情况可能对产品性能带来的影响，采用变更后产品与变更前产品或者已上市同类产品进行对比试验，证明变更后产品与对比试验产品等效。

4. 关于进口注册产品临床试验方法

对于进口注册产品，由于目标人群种属和地域的改变，可能影响产品的某些主要技术指标和有效性。申请人或临床研究者应考虑不同国家或者地区的流行病学背景、不同病种的特性、不同种属人群所适用的阳性判断值或者参考区间等诸多因素，在中国境内进行具有针对性的临床试验。

（三）临床试验样本量

申请人或临床研究者应根据产品临床预期用途以及与该产品相关疾病的临床发生率确定临床试验的样本量和样本分布，在符合指导原则有关最低样本量要求的前提下，还应符合统计学要求。各临床试验机构样本量和样本分布应相对均衡。

罕见病及用于突发公共卫生事件的体外诊断试剂可酌减样本量，但应说明理由，并满足评价的需要。

1. 一般要求

1.1 第三类产品：临床试验的总样本数至少为 1000 例。

1.2 第二类产品：临床试验的总样本数至少为 200 例。

2. 特殊要求

2.1 采用核酸扩增方法用于病原体检测的体外诊断试剂：临床试验总样本数至少为 500 例。

2.2 与麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品检测相关的体外诊断试剂：临床试验总样本数至少为 500 例。

2.3 流式细胞仪配套用体外诊断试剂：临床试验总样本数至少为 500 例。

2.4 免疫组织化学抗体试剂及检测试剂盒：与临床治疗、用药密切相关的标志物及其他具有新的临床意义的全新标记物，临床试验总样本数至少为 1000 例；临床使用多个指标综合诊治的标志物之一，与辅助诊断、鉴别诊断、病情监测、预后相关

的标志物,临床试验总样本数至少为 500 例。

2.5 用于血型检测相关的体外诊断试剂:临床试验总样本数至少为 3000 例。

2.6 新研制体外诊断试剂产品的临床试验样本量要求同第三类产品。

2.7 变更事项相关的临床试验:涉及产品检测条件优化、增加与原样本类型具有可比性的其他样本类型等变更事项,第三类产品临床试验总样本数至少为 200 例,第二类产品临床试验总样本数至少为 100 例,并在至少 2 家(含 2 家)临床试验机构开展临床试验;变更抗原、抗体等主要原材料的供应商、阳性判断值或参考区间的变化及增加临床适应症等变更事项,应根据产品具体变更情况,酌情增加临床试验总样本数。

2.8 国家食品药品监督管理局制定发布的体外诊断试剂指导原则对临床试验例数有规定的,应参照相应指导原则确定样本数。

(四) 临床试验方案签章要求

由各承担临床试验的主要研究者(签名)、临床试验机构(签章)、统计学负责人签名及单位盖章、申请人盖章。

四、关于临床试验报告的撰写

临床试验报告应该对试验的整体设计及其关键点给予清晰、完整的阐述,应该对试验实施过程进行条理分明的描述,应该

包括必要的基础数据和统计分析方法。

申请人或临床试验牵头单位应对各临床试验机构的报告进行汇总，并完成临床试验总结报告。临床试验报告的格式及内容如下：

（一）首篇

首篇是每份临床试验报告的第一部分，所有临床试验报告均应包含该部分内容。

1. 封面标题

包括试验用体外诊断试剂的通用名称、试验开始日期、试验完成日期、主要研究者（签名）、临床试验机构（盖章）、统计学负责人签名及单位盖章、申请人（盖章）、申请人的联系人及联系方式、报告日期、原始资料保存地点。

2. 目录

列出整个临床试验报告的内容目录和对应页码。

3. 研究摘要

对临床试验情况进行简单的介绍。

4. 试验研究人员

列出临床试验主要研究人员的姓名、单位、在研究中的职责及其简历（列于附件中），主要研究人员包括主要研究者及各单位的主要参加人员、统计学负责人、临床试验报告的撰写人。

5. 缩略语

临床试验报告中所用的缩略语的全称。

（二）正文内容和报告格式

1. 基本内容

1.1 引言。

介绍与临床试验产品有关的背景情况：包括（1）被测物的来源、生物及理化性质；（2）临床预期使用目的，所针对的目标适应症人群，目前针对该适应症所采用的临床或实验室诊断方法等；（3）所采用的方法、原理、技术要求等；（4）国内外已批准上市产品的应用现状等。说明申请人和临床试验机构间的合作关系。

1.2 研究目的。

说明本临床试验所要达到的目的。

1.3 试验管理。

对试验管理结构的描述。

管理结构包括主要研究者、主要参加人员、实验室质量控制情况、统计/数据管理情况以及试验中发生的问题及其处理措施等。

1.4 试验设计。

1.4.1 试验总体设计及方案的描述。

试验的总体设计和方案的描述应清晰、简洁，必要时采用图表等直观的方式。试验进行时方案修改的情况和任何方案以

外的信息来源也应详细叙述。

1.4.2 试验设计及试验方法选择。

试验设计中应包括以下内容：

- (1) 样本量及样本量确定的依据。
- (2) 样本选择依据、入选标准、排除标准和剔除标准。
- (3) 样本采集、保存、运输方法等。
- (4) “金标准”或对比试剂的确立。
- (5) 临床试验用所有产品的名称、规格、来源、批号、效期及保存条件，对比试剂的注册情况。
- (6) 质量控制方法。对质量控制方法进行简要的阐述。
- (7) 临床试验数据的统计分析方法。
- (8) 试验过程中方案的修改。

一般情况下，临床试验方案不宜更改。试验过程中对方案的任何修改均应说明，对更改的时间、理由、更改过程及有无备案进行详细阐述并论证其对整个研究结果评价的影响。

1.5 临床试验结果及分析。

1.6 讨论和结论。

2. 有关临床试验中特别情况的说明

3. 附件

3.1 临床试验中所采用的其他试验方法或其他诊断试剂产品的基本信息，如试验方法、诊断试剂产品来源、产品说明书

及注册批准情况。

3.2 临床试验中的所有试验数据，需由临床试验操作者、复核者签字，临床试验机构盖章（封面盖章和骑缝章）。

3.3 主要参考文献。

3.4 主要研究者简历。

3.5 申请人需要说明的其他情况等。

五、名词解释

试验用体外诊断试剂，是指临床试验中对其安全性、有效性进行确认或者验证的拟申请注册的体外诊断试剂。

临床试验方案，是指有关临床试验的题目、目的、设计、方法学、统计学考虑和组织等文件，通常也包括试验的背景、理论基础。

研究者，是指负责在一个临床试验机构中实施临床试验的人，如果在一个临床试验机构中是由一组人员实施试验的，则研究者指的是这个组的负责人，也称主要研究者。

受试者，是指被招募参加临床试验的个人，既可以是临床试验中接受试验用体外诊断试剂检测的人员，也可以是对照人员。

知情同意，是指向受试者告知一项试验的各方面情况后，受试者确认自愿参加该项临床试验的过程，必须以签名和注明日期的知情同意书作为证明文件。

知情同意书，是指每位受试者表示自愿参加某一试验的证明性文件。研究者需向受试者说明试验性质、试验目的、可能的受益和风险、可供选用的其他诊疗方法以及符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者的权利和义务等，使受试者充分了解后自愿表达其同意参加某项临床试验。

伦理委员会，是指在临床试验机构内由医学专业人员、非医学专业人员组成的独立机构，其职责是对临床试验的科学性和伦理进行审议，具体来说就是对临床试验方案进行审批，对研究人员资格、设施设备以及知情同意的方法等进行审议并提出相关意见，以保证受试者安全、健康和权益得到充分保护。

标准操作规程，是指为有效地实施和完成某一临床试验中每项工作所拟定的标准和详细的书面规程。