

体外诊断试剂临床试验答疑

截止 2018 年 11 月 25 日，器审中心发布了较多的体外诊断试剂临床试验共性问题答疑解惑 14 条，现将相关内容汇集于此，定期更新，方便大家阅读和查询。

一、选择体外诊断试剂临床试验机构除法规要求资质外还应考虑的因素有哪些？

选择体外诊断试剂临床试验机构，除参照法规资质要求外，还应同时关注临床试验机构是否具备开展临床试验的条件和能力。首先，临床试验机构应具备开展相应检测项目的能力，应熟悉拟考核产品相应检测项目，日常开展相应检测。如为新产品新标志物，亦应选择熟悉相应方法或同类其他检测，并常规开展相关疾病诊疗工作的机构开展试验。对机构检测能力的评价应包括实验室条件及人员。其次，所选机构应能收集足够的适应症人群入组进行试验，选择对于产品特定适应症具备相应学科优势的机构开展试验。另外，临床试验机构应能够确保配合注册申报过程，包括进行必要的补充试验，配合临床试验核查等。

二、关于体外诊断试剂临床试验对比试剂/方法的选择

依据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》规定，对于新研制体外诊断试剂，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；对于“已有同品种批准上市”的产品，可选择已上市产品作为对比试剂。

三、体外诊断试剂临床试验机构间样本如何分配？

第二类和第三类体外诊断试剂临床试验分别选择至少两家或三家临床试验机构开展，机构间的样本分布应尽量均衡，包括各机构整体样本量和病例分布。如产品包含多个适应症，不同适应症在各机构间应尽量均衡分布；如产品检测标志物包含多个，不同标志物在各机构间应尽量均衡分布。定量产品各机构入组样本均应覆盖检测范围，定性产品各机构阳性和阴性样本分别应满足统计学要求。

指导原则中有特殊要求的情况按照指导原则执行。如《病原体特异性 M 型免疫球蛋白定性检测试剂注册技术审查指导原则》要求的选择不小于 30 例感染急性期患者采集的样本进行考核试剂与病原体分离培养鉴定方法或其他用于感染急性期判断的方法的比较研究；《药物滥用检测试剂技术审查指导原则》要求的选择检测范围内一定数量（30 例）样本与参考方法（如气相色谱-质谱法）进行比对试验等，均可在其中一家机构完成。不同样本类型的对比试验等按照法规要求需在至少两家机构完成的，机构间样本分布也应均衡。

四、体外诊断试剂临床试验使用的试剂批次是否必须为检验批次，是否必须使用同一批次？

拟申报试剂注册检验合格后可使用检验批次或非检验批次进行临床试验，临床试验报告中应明确注明各机构所使用的试剂批号，如临床试验持续时间较长，可以根据实际情况使用多个批次。

但应注意，体外诊断试剂临床试验、注册检验和分析性能评估等前期研究中使用的试剂应为在符合医疗器械生产质量管理体系的条件下生产的批次，生产批次的生产量应足够。对于境内产品，如临床试验批次、注册检验批次及临床前研究批次不同，应说明原因及具体的生产批次的情况。

五、关于体外诊断试剂临床试验检测结果不一致样本的确认？

临床试验方案中应明确试验用体外诊断试剂和对比试剂检测结果不一致样本的判定依据，对临床试验中判定为检测结果不一致的样本应采用“金标准”或其他合理的方法进行复核，方案中应明确用于复核的“金标准”或方法。临床试验报告中应给出最终确认的结果或判定，如无需复核，应详细说明理由。

六、如何统计体外诊断试剂定量检测产品临床试验数据？

对于定量检测产品，其临床试验结果应依据产品的检测性能选择回归分析等适宜的统计分析方法，在合理的置信区间，考察两种试剂结果是否呈显著相关性，定量值结果是否存在显著统计学差异。如有可能，建议应考虑到在不同的样本浓度区间试剂的性能可能存在的差异，对总体浓度范围进行区间分层统计，对不同浓度区间内的结果进行相关性分析以更好的验证两种试剂的相关性。

七、体外诊断试剂在进行临床试验时，如采用测序方法作为对比方法，针对测序方法应提供哪些临床资料？

1.信息性内容：采用测序方法时，临床试验资料中应提供测序方法的相关信息。

1.1 应提供测序方法原理、测序仪型号、测序试剂及消耗品的相关信息；

1.2 应提供测序方法所用引物相关信息，如基因区段选择，分子量、纯度、功能性实验等资料。引物设计应合理涵盖考核试剂扩增的靶核酸区段、位点、及所有突变类型。

2. 方法学验证信息

2.1 对所选测序方法的分析性能进行合理验证，尤其是最低检测限的确认，建议将所选测序方法与申报试剂的相关性能进行适当比对分析。

2.2 测序方法应建立合理的阳性质控品和阴性质控品对临床样本的检测结果进行质量控制。

3. 测序结果信息

除结果数据表中的测序结果外，应提交有代表性的样本测序图谱及结果分析资料。

八、体外诊断试剂临床试验中如采用核酸序列测定、GC-MS/MS 等实验室检测参考方法作为对比方法进行比较研究,是否可以委托检验?

对于某些目前临床上尚不存在明确的临床诊断“金标准”，亦无可比同类产品上市的体外诊断试剂，临床试验研究者应依据现有临床实践和理论基础，建立合理的方法，进行比较研究。对于部分体外诊断试剂，临床试验中采用核酸序列测定、GC-MS/MS 等实验室检测参考方法作为对比方法进行比较研究，这些方法非临床常规检测技术，需要专门的设备仪器和试验条件，且临床试验机构可能不具备相关检测条件。对于此类情况，申请人应尽可能选择具备相应条件的临床试验机构开展临床试验，确无检测条件的部分临床试验机构可将此部分测试委托给专门的测序机构、具备一定检测资

质的实验室进行检测，并对检测结果进行认可。提交临床试验机构与受委托机构的委托证明文件，并评价对比方法的方法学研究和整体质量。

应充分了解所选择产品/方法的技术信息及性能，如方法学、临床预期用途、主要性能指标、校准品的溯源情况、阳性判断值或参考区间等，充分考虑对比试剂/方法与试验用体外诊断试剂的可比性，选择适当的对比试剂/方法进行试验，以便通过比对验证试验用体外诊断试剂的临床性能。

九、国家参考品发布和更新后，不同注册阶段的试剂检验相关执行问题？

《体外诊断试剂注册管理办法》(5 号令)第二十五条规定“有国家标准品、参考品的产品应当使用国家标准品、参考品进行注册检验。”《国家食品药品监督管理总局关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》(2014 年第 44 号)附件 4《体外诊断试剂延续注册申报资料要求及说明》要求：“如有国家标准品、参考品发布或者更新的，应提供产品能够符合国家标准品、参考品要求的产品检验报告。产品检验报告可以是自检报告、委托检验报告或符合相应通知规定的检验报告。

基于以上要求，体外诊断试剂产品注册申报和延续注册时，如有适用的国家标准品、参考品发布或者更新的（以国家标准品、参考品公开的说明书为依据，判断其对产品的适用性），均应符合国家参考品要求。其中，产品注册申报时，如检验收样日期前国家标准品、参考品已发布或更新，应使用国家标准品、参考品进行注册检验或委托检验并符合其要求；延续注册时，如延续申请受理日期前国家标准品、参考品已发布或更新，应使用国家标准品、参考品进行自检或委托检验并符合其要求。如产品已获得医疗器械注册证，亦可通过许可事项

变更申请形式，修订产品技术要求中对新发布的国家标准品、参考品的符合性要求，提交产品符合国家标准品、参考品的自检报告或委托检验报告。

十、体外诊断试剂仪器设备的产品性能研究资料应关注哪些方面？

提交的产品性能研究资料，应当关注以下方面：

- 1.产品技术要求的研究和编制说明，通常包括技术要求规定的产品性能研究、安全性研究（电气安全和电磁兼容）。
- 2.申报产品各组成模块或者模块中主要元器件的功能性研究资料，如温度控制模块、光路检测模块、加样模块、电路控制模块等。
- 3.软件研究。
- 4.申报产品临床项目分析性能的研究资料，建议申请人综合考虑申报产品可检测的被分析物情况以及主要功能，按照对申报产品评价最不利原则，对每一大类的被分析物选取有代表性的临床项目，采用临床样本进行研究。
- 5.产品整机性能研究。
- 6.环境试验。
- 7.产品有效期和包装研究。
- 8.其他适用的产品性能研究。

十一、体外诊断试剂注册申报资料中临床伦理文件的提交应注意哪些事项？

体外诊断试剂注册申报时，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。在该部分申报资料中，应提交伦理委员会的审查意见，以及受试者的知情同意书样本。

伦理委员会同意开展临床试验的书面意见应提交原件，由伦理委员会盖章，应写明方案版本号和版本日期，应注意产品信息和临床试验信息与实际

临床情况的一致性。如在试验过程中发生方案修改，应经过伦理委员会的同意，并提交伦理委员会对方案修改的意见。进行临床试验的机构均应提交伦理委员会的审查意见，如特殊医疗机构（例如疾控中心等）确无伦理委员会，则应由机构出具相关的情况说明，以及对伦理方面的意见。

如临床试验经伦理委员会审查和批准后免于受试者的知情同意，应在伦理委员会书面意见中明确免于知情同意，应避免出现实际试验免于知情同意，但伦理委员会的书面意见中仍出现知情同意书的情况。

十二、关于体外诊断试剂综述资料中第（五）部分编写注意事项

体外诊断试剂注册申报资料中综述资料第（五）部分：“其他”内容的编写往往容易被忽视，该部分内容是对拟申报产品创新性和已上市同类产品情况的总结，包括同类产品在国内批准上市的情况、相关产品所采用的技术方法及临床应用情况，申请注册产品与国内外同类产品的异同等。对于新研制的体外诊断试剂产品，需要提供被测物与预期适用的临床适应症之间关系的文献资料。

如境内、外已有同类产品上市，申请人应说明已上市同类产品的注册人、产品名称以及数量，并比较拟申报产品与同类产品在技术方法、产品性能及临床应用情况等方面的异同，在境内外临床使用的情况等。

如境内、外尚无同类产品上市，或申报产品改变常规预期用途并具有新的临床诊断意义，申请人需提供被测物与预期的临床适应症之间关系的文献资料，包括相关指南性文件、专家共识等。

十三、体外诊断试剂产品有效期的确定

体外诊断试剂产品货架有效期应依据实时稳定性研究资料确定，实时稳定性研究试验应于注册申报前完成，并依据试验结果确定产品有效期。实时稳定性研究应包括至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的试验资料。

同时，应充分考虑产品在储存、运输、使用过程中的不利条件，进行相应的稳定性研究。

如注册申报时实时稳定性研究仍继续，可在注册申报时依据已进行的试验确定有效期，并可在后续完成相应稳定性研究后，通过变更申请延长有效期。

十四、体外诊断试剂说明书的变化是否均需申请许可事项变更？

体外诊断试剂产品说明书的内容变化包括两种情况：信息性内容的文字性变化和其他内容变化。

（一）信息性内容的文字性变化

依据《总局办公厅关于体外诊断试剂说明书文字性变更有关问题的通知》

（食药监办械管〔2016〕117号），信息性内容的文字性变化可由申请人自行修改。

具体内容包括：

【基本信息】项目中体外诊断试剂的注册人或者生产企业联系方式、售后服务单位名称及联系方式、生产许可证编号或者生产备案凭证编号的变化、进口体外诊断试剂代理人联系方式的变化。其中，生产许可证编号或者生产备案凭证编号应在相应省级食品药品监督管理部门发放生产许可证或者生产备案凭证后再行修改。

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】项目，在相应食品药品监督管理部门发放医疗器械注册证后，导致该项内容变化的情况，注册人应自行修改。

【标识的解释】项目，因注册人按照 YY/T0466 系列标准完善体外诊断试剂说明书中相应标识的解释内容，导致该项内容变化，但不涉及其他需办理许可事项变更的情况，注册人应自行修改。

【主要组成成分】中列明，必须配套使用的医疗器械或体外诊断试剂，由于相应食品药品监督管理部门发放医疗器械注册证/备案凭证后，导致说明书中载明的配套使用的医疗器械或体外诊断试剂注册证编号/备案凭证编号发生变化的情况，注册人应自行修改。

（二）其他内容变化

作为注册证附件，体外诊断试剂说明书的内容应视为注册证载明内容，除上述信息性内容外，其他内容变化应通过许可事项变更申请进行修改。

说明书更改告知不适用于体外诊断试剂。



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE