

### 器审中心答疑分享（三）

1、通过同品种医疗器械临床数据进行临床评价时，如果选取其他注册人的产品作为同品种医疗器械进行对比，生产工艺、临床数据等资料需不需要获取同品种医疗器械注册人的授权？

答：根据《医疗器械临床评价技术指导原则》（总局通告 2015 年第 14 号），对于通过同品种医疗器械临床数据进行分析评价的要求中，明确数据应是合法获得的相应数据。

《食品药品监管总局关于执行医疗器械和体外诊断试剂注册管理办法有关问题的通知》（食药监[2015] 247 号）基于数据应合法获得，规定依据《导则》第六条开展临床评价的，如使用了同品种医疗器械的生产工艺、临床数据等资料，申请人应提交同品种医疗器械生产工艺、临床数据等资料的使用授权书。《医疗器械注册管理法规解读之五》对于医疗器械临床评价数据授权要求进行了进一步解读，对于拟使用的同品种医疗器械非公开数据等提出授权要求，以保证数据来源的合法性；使用公开发表的数据，如公开发表的文献、数据、信息等，不需取得授权。因此，通过同品种医疗器械对比进行临床评价时，若选取其他注册人的产品作为同品种医疗器械，数据如果来自公开数据、试验测量、行业共识等，可不要求提供数据使用授权书。

2、按照同品种医疗器械临床数据进行临床评价时，如检索不到同品种医疗器械的临床文献怎么办？

答：同品种医疗器械临床数据的收集、分析与评价，根据申报产品设计特点、关键技术、适用范围和风险程度的不同，具有不同作用，包括确认同品种医疗器械的安全有效性是否已得到临床公认，风险受益是否在可接受范围内；充分识别同品种医疗器械的临床使用风险，为申报产品的风险受益分析提供信息；通过临床数据确认非临床研究的剩余风险；为部分非临床研究（如台架试验）测试结果的评价提供临床数据等。

同品种产品临床数据除了临床文献数据，还包括临床经验数据和临床试验数据，临床经验数据包括已完成的临床研究数据集、不良事件数据集和与临床风险相关的纠正措施数据集，其中不良事件数据集可以通过监管机构上市后的投诉、不良事件公开获取。

此外，申请人还需确认选取的同品种产品是否为同类产品临床关注度较高的、安全有效性已得到公认的产品，以及文献检索策略是否恰当，能否保证检索的全面性。

3、某产品从Ⅱ类升到Ⅲ类，类别调整后的产品可采用自身临床数据作为同品种临床数据进行临床评价吗？

答：可以，但应充分收集其作为 II 类产品时的上市前和上市后数据，进行合理地总结和分析。主要关注申报产品是否在正常使用条件下，产品可达到预期性能；与预期受益相比较，产品的风险是否可接受；产品的临床性能和安全性是否均有适当的证据支持。

4、开展平行对照临床试验时，如因合理理由不能采用已上市同类产品作为对照产品，是否可选择相似产品作为对照产品？

答：开展平行对照临床试验时，如因合理理由不能采用已上市同类产品作为对照产品，可综合考虑产品设计特征、临床试验前研究结果、风险受益分析、临床试验目的、临床试验评价指标和随访时间等因素，考虑选择疗效和安全性已得到公认、适用范围与试验器械相同、临床试验设定的评价指标与试验器械具有可比性的已上市相似产品作为对照产品。

5、已有境外医疗器械临床试验数据的产品，如境内也有已发布的相应产品的临床试验指导原则，此时产品境外临床试验数据是否必须完全满足境内相应指导原则要求？

答：境外进行的临床试验可能符合试验开展所在国家（地区）的技术审评要求，但不一定完全符合我国相关审评要求。例如进行临床试验设计时，有些国家仅要求临床试验能够得出器械性能达到某一观察终点的结论。但在我国申报注册时，可能要求该器械性能达到多个观察终点才可确认其有效性，且医疗器械的安全性有适当的证据支持。

若国家药品监督管理局发布特定医疗器械的技术审评指导原则中含有对其临床试验的相关要求，该器械境外临床试验应考虑有关要求，存在不一致时，应提供充分、合理的理由和依据。

6、接受境外医疗器械临床试验数据时，是否境外临床试验数据中一定需要包括华人试验数据？

答：接受境外医疗器械临床试验数据时，境外临床试验数据中不一定需要包括华人试验数据。

根据《接受医疗器械境外临床试验数据指导原则》，可能对临床试验结果产生影响的因素不仅限于人种差异，需根据产品特性综合考虑受试人群差异、临床试验条件差异等的影响。虽然已知这些因素客观存在并会对临床试验产生一定的影响，但对各因素影响程度的判定还应结合拟申报器械的特性、临床试验目的等进行。

根据医疗器械发展现状、临床使用经验、以及对相关疾病和诊疗方法的认知，能够对大部分医疗器械的临床试验数据所产生的影响判定出不具有实际临床意义时，可不要求逐一证明。

能够确定某些因素对临床试验数据产生有临床意义的影响时，或难以判定某些因素对临床试验数据是否产生有临床意义的影响时，申请人应阐明降低或消除各项差异影响所采用的方法，如可根据需要考虑进行对受试人群进行亚组设计，或对已有的临床试验数据进行亚组分析。

7、列入《需进行临床试验审批的第三类医疗器械目录》的医疗器械是否必须在境内开展临床试验？

答：根据《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》，列入《需进行临床试验审批的第三类医疗器械目录》的医疗器械，可以根据本指导原则提交境外临床试验数据。在遵循伦理原则、依法原则和科学原则的基础上，境外临床试验数据如符合我国注册相关技术要求，数据科学、完整、充分，可不在境内开展临床试验。

8、《需进行临床试验审批的第三类医疗器械目录》中的产品是否可以用境外临床试验资料进行申报？临床试验是否还需在中国境内进行审批？

答：根据 2018 年 1 月发布的《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》，列入《需进行临床试验审批的第三类医疗器械目录》（下称《目录》）的医疗器械，亦可按照上述指导原则要求用境外临床试验数据进行申报。对于产品境外临床试验资料不符合相应要求，仍需在中国境内进行临床试验的《目录》中产品，临床试验仍需审批后方能开展。

9、若注册产品中包括 A 和 B 两个型号，申办者是否可选择典型型号 A 型号开展临床试验？

答：可以选取典型型号 A 开展临床试验，对于未开展临床试验的型号 B,应详述 B 型号与 A 型号的相同性和差异性，评价差异性是否对产品的安全有效性产生不利影响。

10、医疗器械临床试验质量管理相关问题解读：

答：对于在两个临床试验机构开展的医疗器械临床试验，若其临床试验设计符合《医疗器械临床试验质量管理规范》中多中心临床试验的相关要求，应当明确一个临床试验机构作为牵头单位，并按照同一试验方案同期开展临床试验，以确保在临床试验方案执行、试验用医疗器械使用方面的一致性。上述临床试验的统计分析原则和方法可参照多中心临床试验的要求进行。由牵头单位组织汇总两个临床试验机构试验小结，形成临床试验报告，加盖两个临床试验机构印章。

11、医疗器械临床试验若采用平行对照设计，对照产品的选择原则是什么？

答：对于治疗类产品，选择阳性对照时，优先采用疗效和安全性已得到临床公认的已上市同类产品。如因合理理由不能采用已上市同类产品，可选用尽可能相似的产品作为阳性对照，其次可考虑标准治疗方法。

标准治疗方法包括多种情形，其中包括药物治疗等。在试验器械尚无相同或相似的已上市产品或相应的标准治疗方法时，若试验器械的疗效存在安慰效应，试验设计需考虑安慰对照。此时，尚需综合考虑伦理学因素。若已上市产品的疗效尚未得到临床公认，试验设计可根据具体情形，考虑标准治疗方法对照或安慰对照，申请人需充分论证对照的选取理由。

12、单组目标值医疗器械临床试验设计中，目标值的定义和构建原则是什么？

答：与目标值比较的单组设计需事先指定主要评价指标有临床意义的目标值，通过考察单组临床试验主要评价指标的结果是否在指定的目标值范围内，从而评价试验器械有效性/安全性。由于没有设置对照组，单组目标值设计的临床试验无法确证试验器械的优效、等效或非劣效，仅能确证试验器械的有效性/安全性达到专业领域内公认的最低标准。

目标值是专业领域内公认的某类医疗器械的有效性/安全性评价指标所应达到的最低标准，包括客观性能标准（Objective performance criteria, OPC）和性能目标（Performance goal, PG）两种。目标值通常为二分类（如有效/无效）指标，也可定量指标，包括靶值和单侧置信区间界限（通常为 97.5%单侧置信区间界限）。对临床试验结果进行统计分析时，需计算主要评价指标的点估计值和单侧置信区间界限值，并将其与目标值进行比较。

目标值的构建通常需要全面收集具有一定质量水平及相当数量病例的临床研究数据，并进行科学分析（如 Meta 分析）。随着器械技术和临床技能的提高，OPC 可能发生改变，需要对临床数据重新进行分析以确认。

13、医疗器械临床试验中的样本量如何确定？

答：试验样本量以试验的主要评价指标来确定。需在临床试验方案中说明确定样本量的相关要素和样本量的具体计算方法。

确定样本量的相关要素包括临床试验的设计类型和比较类型、主要评价指标的类型和定义、主要评价指标有临床实际意义的界值  $\delta$ （如适用）、主要评价指标的相关参数（如预期有效率、均值、标准差等）、I 类错误率  $\alpha$  和 II 类错误率  $\beta$  以及预期的受试者脱落比例等。

主要评价指标的相关参数依据已公开发表的资料或探索性试验的结果来估算，需要在临床试验方案中明确这些估计值的来源依据。如主动脉覆膜支架的非劣效试验设计，一般建议  $\alpha$  取双侧 0.05， $\beta$  不大于 0.20。

具体可参考《医疗器械临床试验设计指导原则》。对于相关指导原则中对于样本量有明确规定的医疗器械，还需考虑按照指导原则中的相应要求。

14、对于某一医疗器械产品，其适用范围的文字描述同《免于进行临床试验医疗器械目录》中不同，是否允许？当该产品具有均属于《免于进行临床试验医疗器械目录》的多种适用范围，在产品注册时应如何提供临床评价资料？

答：1. 可在保证与《目录》所述适用范围实质等同的前提下，对申报产品适用范围的文字表述做略微调整。

2. 对于具有多种的适用范围的产品，申请人应对申报产品的适用范围与《目录》内容及《目录》中已获准境内注册且具有相应适用范围的产品进行比对，并提供支持性资料证明差异不对产品的安全性、有效性产生不利影响。

15、有粘胶背衬的聚氨酯泡沫敷料是否符合免于进行临床试验的第三类医疗器械目录中的“聚氨酯泡沫敷料”？

答：包括在该目录内，但注意豁免情况不包括以下 4 种情况：

（1）适应症宣称可以促进上皮化、引导组织再生、促进伤口愈合、减轻疼痛、止血、减少疤痕、防粘连等作用的产品；

（2）宣称可以用于体内伤口、三度烧伤、感染创面、坏死组织较多的创面、发生创面脓毒症的患者等情况的产品；

（3）含有活性成分的产品：如药品/药用活性成分、生物制品/生物活性成分、银、消毒剂等；

（4）其他新型产品。

16、对于外周血管内支架产品，开展临床试验时，主要终点方面有何建议？

答：对于外周血管内支架产品，目前临床试验采用的主要研究终点一般建议为 12 个月的靶血管通畅率。

17、第三类高风险医疗器械临床试验审批申请获批准后，申请人是否可以认为临床试验方案同时也获得批准确认，其可以按提交的临床试验方案开展临床试验？

答：第三类高风险医疗器械临床试验审批的定位是依申请做出是否同意开展临床试验的决定，目的是保障受试者权益，审查重点是产品的临床前研究、临床受益与风险分析。

临床方案的设计可能会影响到临床试验给受试者带来的风险和受益，因此临床试验方案是临床试验审批申请的审核内容之一。但是，临床试验审批程序并不对申请人提交的临床试验方案进行最终确认。

申请人可以参考医疗器械临床试验审批以及注册申报过程中与审评审批人员的沟通交流情况，按照《医疗器械临床试验质量管理规范》要求对临床试验方案进行修订完善，技术审评机构也会在后续的审评审批过程中对产品的安全性、有效性进行综合评价。

## （二）IVD 临床试验部分

18.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？

答：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 and 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，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。

19.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？

答：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

### 20.体外诊断试剂临床试验机构间样本如何分配？

答：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》要求的选择不少于 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。

### 21.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？

答：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。

## 22.关于体外诊断试剂临床试验检测结果不一致样本的确认？

答：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。

## 23.关于体外诊断试剂临床试验对比试剂/方法的选择？

答：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。

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。

24.如何统计体外诊断试剂定量检测产品临床试验数据？

答：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。

25.IVD 临床试验入组病例样本之一：关于入组病例要求

答：临床试验中的临床样本是指按照临床试验方案进行入组的病例,所有入组病例应唯一且可溯源,病例入组应涵盖产品预期用途及干扰因素,充分考虑产品临床使用过程中声称的适应症及可能存在的干扰因素。临床样本应尽可能使用前瞻性样本，如有必要可使用部分回顾性样本，但同样应能够对病例进行溯源，并建议在临床试验方案中说明使用回顾性样本的理由。

26.IVD 临床试验入组病例样本之二：关于总体样本例数要求

答：临床样本的总体例数应符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的基本要求。其中阳性样本、阴性样本及干扰样本的分布应能够满足各临床机构分别统计及总体统计的要求，能够充分验证产品的临床性能，产品的预期用途应得到有效验证。

27.IVD 临床试验入组病例样本之三：.关于联检产品样本例数要求

答：对于多项联检产品，如多项毒品检测试剂，其临床样本应能够满足每项待测物的总样本数均符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求，且样本分布合理，能够对该项检测进行统计分析并验证其临床性能。

#### 28.IVD 临床试验入组病例样本之四：关于多位点基因突变检测产品样本例数要求

答：对于多位点基因突变检测的产品，其临床总样本例数应符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求，其中每个型别阳性样本、阴性样本例数均应满足统计学意义，应能充分验证各型别检测的临床性能。对于其中临床罕见型别，其临床样本中阳性样本可酌情减少，但应确保一定例数进行较充分的临床性能验证。

#### 29.IVD 临床试验入组病例样本之五：关于用于罕见病检测的体外诊断试剂的临床减免

答：用于罕见病检测的体外诊断试剂产品，临床阳性样本可酌情减免，临床总阳性样本数应具有统计学意义。

#### 30.IVD 临床试验入组病例样本之六：关于临床样本类型的要求

答：样本类型应与说明书声称一致,对于涵盖不同样本类型的情况，如果产品声称的不同样本类型具有可比性，如血清、血浆，应以一种样本类型为主，样本量满足《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》要求进行临床试验，同时增加其他类型样本与上述样本比对的临床试验，比对样本例数应满足第三类产品至少为 200 例、第二类产品至少为 100 例的要求,并在至少 2 家(含 2 家)临床试验机构开展临床试验；如不同的样本类型不具有可比性，

一种样本类型样本量满足《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》要求，其余样本类型与对比试剂同样进行样本比对，每种样本类型与上述情况相比酌情增加。



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