附件2

来源于人的生物样本库样本用于体外诊断

试剂临床试验的指导原则

本指导原则旨在明确来源于人的生物样本库（以下简称“生物样本库”）样本用于体外诊断试剂临床试验的相关要求，从而指导申办者的临床试验工作，也为技术审评部门对临床试验资料的技术审评提供参考。

本指导原则仅针对临床试验中生物样本库样本使用的相关问题进行讨论和规范，临床试验的设计、实施和报告等应符合相关法规、规章和规范性文件的要求。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

本指导原则适用于按照医疗器械管理的体外诊断试剂临床试验中，涉及到入组生物样本库样本的情形。

生物样本库是既往留存样本的来源之一，对于其他类似的情形，如适用，亦可参照本指导原则执行。

二、生物样本库样本用于体外诊断试剂临床试验的要求

体外诊断试剂临床试验中，原则上应在制定临床试验方案后，按照方案规定的入组/排除标准、受试者招募方式、样本采集方式等进行受试者入组并采集样本。这样的临床试验设计有助于确保受试人群能够代表目标人群的各种特征，从而对试验体外诊断试剂临床性能进行科学的评价，为证明试验体外诊断试剂安全有效、支持说明书宣称的预期用途提供充分证据。在某些特殊情况下，以上述方式入组足够数量的样本难以实现，可能使用既往留存样本集作为临床试验样本入组的补充方式（例如，某些稀有样本入组），或者既往留存样本入组不仅限于少数样本的补充、还会在临床试验样本中占有一定比例。规范化、标准化管理的生物样本库是其中可选择的样本来源之一。

纳入既往样本时需要充分考虑可能引入偏倚的因素，并进行严格的控制，保证临床试验结果尽量真实地反映试验体外诊断试剂在目标人群中的临床性能。对于经分析认为既往样本纳入时无法对可能发生的偏倚进行有效控制的，临床试验应严格按照预先设定的方案进行受试者入组和样本采集。

用于预测、预后、风险评估、疾病筛查等用途的体外诊断试剂，检测结果一般用于评价受试者未来的某种目标状态，亦可能需要进行受试者随访，一般情况下需要按照预先设定的临床试验方案进行受试者入组和样本采集；如纳入生物样本库样本需要有充分的证据证明试验设计的科学性和合理性，并特别注意避免引入偏倚。

（一）基本要求

生物样本库是可选择的既往留存样本集之一。生物样本库样本用于体外诊断试剂临床试验应满足以下基本要求：

1.临床试验如允许纳入生物样本库样本应有充分的理由，并进行相应的偏倚控制。

2.生物样本库中生物样本和相关数据的采集、保存和应用等应符合基本的伦理准则，保护受试者隐私，且不会给受试者带来额外的风险。

3.生物样本库样本的管理和使用应符合《中华人民共和国生物安全法》《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》等法律法规及相关部门规章的要求，且应进行规范化、标准化的管理，符合有关生物样本库质量和管理的国家、行业标准及技术规范要求，建立适当的质量管理体系，获得必要的样本保藏资质，应有定期的质量控制和质量检验。

4.生物样本库中的样本应具有拟开展临床试验所需的必要的受试者临床背景信息，剩余样本量满足临床试验需求；从样本库建立到临床试验开展期间，样本采集和储存技术以及疾病诊断标准、诊断方法等没有发生影响试验体外诊断试剂临床性能评价的实质性变化，导致不能入组该临床试验。

5.入组的生物样本库样本应尽量为原始样本，且样本类型符合临床试验方案要求，不建议采用人体生物样本的衍生物，例如：从人体生物样本中提取纯化的核酸等。

6.生物样本库只能作为样本入组的来源，相关临床试验仍应在具备相应条件且按照规定备案的医疗器械临床试验机构开展。需要从生物样本库入组样本时，原则上，样本来源应为本临床试验机构的生物样本库。

7.临床试验方案中应特别说明将允许入组生物样本库样本，相关方案经伦理委员会批准后方可实施。

（二）临床试验中偏倚的控制

生物样本库提供的是一个既定的样本集，根据生物样本库建立时样本选择和留存的目的，其中的样本可能具有某种既定特征，而这种特征可能不能完全代表临床试验预期目标人群的全部特征；生物样本库建立时，样本的可及性、获取的难易程度、与患者目标状态相关的其他因素等可能影响生物样本库样本对于临床试验预期目标人群的代表性；生物样本库样本的采集方式、处理方式、储存条件和时间等可能与临床试验要求不同；生物样本库建立与临床试验开展之间的时间间隔可能影响生物样本库样本以及相关数据对于临床试验的适用性。上述问题均应在临床试验偏倚的控制中予以考虑。

1.特殊情况下，临床试验需要纳入生物样本库样本，如果生物样本库样本仅用来补充某些稀有样本，不是临床试验主要的样本入组来源，这种情况下可能涉及如下问题需要考虑：

1.1临床试验中，经过编盲后，试验操作者和结果判读者应不能区分样本是来自生物样本库的样本还是按照临床试验方案采集的样本。

1.2生物样本库样本采集方式、处理方式、储存条件和时间等应符合临床试验要求。应特别考虑目标被测物可能的降解是否会影响临床性能评价。

1.3临床试验中有关受试者目标状态的临床诊断结论等，可以引用生物样本库中的相关数据，但需要确认临床诊断与样本采集同步进行，以避免因疾病进程不同引入偏倚；对于临床试验中目标被测物的检测（包括试验体外诊断试剂和对比方法等）则建议在临床试验中同步进行，不建议引用生物样本库中既往的检测数据，以避免由于检测不同步、样本储存时间差异较大引入偏倚。

1.4生物样本库样本的纳入可能导致具有罕见状况的受试者在临床试验受试人群中的比例显著高于在自然状态下目标人群总体中的比例，这个潜在偏倚应在统计分析中加以考虑。

2.如果生物样本库样本不止用于少数样本的补充，而是在临床试验中占有一定比例，则除上述问题以外，还需格外注意充分论证可能的受试者选择偏倚等问题：

2.1应充分了解生物样本库建立的目的、样本接收范围等，确定受试人群是否能够代表临床试验目标人群的各种特征（而不仅仅是最典型的特征）。

2.2一般的，临床试验受试者入组时应实现随机抽样的原则，从而使受试人群（抽样）对目标人群（总体）具有良好的代表性。如果临床试验需要纳入生物样本库样本，且样本量占有一定比例，则为了保证受试人群的代表性，生物样本库样本量应足够大，从而在一定程度上满足随机抽样的要求。涉及稀有样本入组时可根据临床试验目的综合考虑。

2.3生物样本库建立后是否存在非随机的样本剔除或耗尽等，使得生物样本库的样本组成发生非随机的变化（例如与样本稳定性或受试者目标状态相关的样本库组成结构变化），导致临床试验目标人群的某些特征缺少代表性。

三、生物样本库样本用于体外诊断试剂临床试验的资料要求

体外诊断试剂临床试验中如纳入生物样本库样本，临床试验方案中应特别说明该情况，并列出样本入组的具体规定，包括：

1.入组标准、入组方式，样本质量要求，以及避免引入偏倚的措施；

2.样本运输和储存要求、数据传输方式和内容、记录保存要求等；

3.伦理考虑，包括知情同意、受试者隐私保护、受试者风险和权益保护等方面的考虑，应符合有关医疗卫生机构人类生物样本管理办法的要求。应提交伦理委员会同意按照相关方案开展临床试验的书面意见。

如生物样本库样本和相关数据的采集、保存和应用按照规定获得了相关受试者的知情同意，应按照法规要求提交知情同意书样本。

临床试验报告应针对方案中有关生物样本库样本入组和使用的相关要求陈述具体的实施情况，并对可能的偏倚进行分析。

必要时应提供生物样本库质量控制和质量检验的相关记录或文件。

四、其他

以上针对生物样本库样本用于体外诊断试剂临床试验可能涉及到的伦理、样本质量以及偏倚控制问题提出了原则性的建议和要求。如临床试验中涉及到其他特殊的情况，可能不能完全满足上述要求时，应在充分论证合理性的前提下，在临床试验方案中详述理由，并明确样本入组和试验操作方法，经伦理委员会批准后在临床试验中执行。临床试验全过程应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》的相关要求。

五、参考文献

[1]医疗器械临床试验质量管理规范[Z].

[2]Design Considerations for Pivotal Clinical Investigations for Medical Devices. FDA, 2013.11.7

[3]Guidance on Informed Consent for In Vitro Diagnostic Device Studies Using Leftover Human Specimens that are Not Individually Identifiable. FDA, 2006.4.25

[4]Clinical Evidence for IVD Medical Devices - Clinical Performance Studies for In Vitro Diagnostic Medical Devices. GHTF/SG5/N8:2012.

[5]中华人民共和国生物安全法[Z].

[6]中华人民共和国人类遗传资源管理条例[Z].

[7]GB/T 37864, 生物样本库质量和能力通用要求[S].

[8]郜恒骏.中国生物样本库-理论与实践[M].北京:科学出版社,2017.

