附件1

体外诊断试剂临床试验指导原则

（征求意见稿）

**目 录**

一、适用范围 …………………………………………………… 2

二、基本原则 …………………………………………………… 2

（一）伦理原则 ………………………………………………… 2

（二）科学原则 ………………………………………………… 3

（三）依法原则 ………………………………………………… 3

三、临床试验设计 ……………………………………………… 5

（一）临床试验方法 …………………………………………… 6

（二）偏倚的控制 ……………………………………………… 9

（三）受试者选择 ………………………………………………10

（四）临床试验机构数量和要求 ………………………………13

（五）临床评价指标的选择 ……………………………………14

（六）临床试验的统计学分析 …………………………………14

（七）样本量要求 ………………………………………………18

四、临床试验质量管理 …………………………………………21

（一）临床试验前管理 …………………………………………21

（二）受试者权益保障………………………………………… 22

（三）临床试验方案 ……………………………………………22

（四）各方职责 …………………………………………………23

（五）记录与报告 ………………………………………………23

（六）临床试验所需试剂和设备管理 …………………………25

（七）文件管理 …………………………………………………26

五、其他 …………………………………………………………26

一、适用范围

体外诊断试剂临床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。临床试验的目标在于通过考察产品的临床性能是否满足使用要求或预期用途，确认产品的风险/受益比是否可接受，并确定产品的适用人群及适应症。

本指导原则适用于按照医疗器械管理的体外诊断试剂在中国境内进行的、用于中国境内注册申请的临床试验。

本指导原则旨在明确临床试验的基本原则，对临床试验设计提出原则性建议，明确临床试验中需要考虑的关键因素，并对临床试验管理提出基本要求，用于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审评提供参考。

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，不同产品的临床试验方法及内容不尽相同。申办者应根据产品具体情况，制定合理的临床试验方案，本指导原则内容也将根据体外诊断试剂发展的需要，适时修订。

二、基本原则

（一）伦理原则

临床试验必须遵循《世界医学大会赫尔辛基宣言》确定的伦理准则，应当经临床试验机构伦理委员会审查并同意，临床试验机构不具备伦理审查条件的，应由区域伦理委员会审查并同意。

研究者需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、骨髓等的获得和试验结果对受试者的风险，提请伦理委员会审查，确保临床试验不会将受试者置于不合理的风险之中。

（二）科学原则

研究者应根据产品临床预期用途、相关疾病的流行病学背景和统计学要求等，对临床试验进行科学的设计，同时最大限度控制试验误差、提高试验质量并对试验结果进行科学合理的分析。在保证试验结果科学、准确、可信的同时，尽可能做到高效、快速、经济。

（三）依法原则

本指导原则是在以《医疗器械监督管理条例》（国务院令第680号）和《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第5号）为基础的法规框架下制定的。体外诊断试剂临床试验的开展应符合相关法规条款的要求。

1. 临床试验机构和人员

临床试验申办者应选择已按照《国家食品药品监督管理总局 国家卫生和计划生育委员会关于发布医疗器械临床试验机构条件和备案管理办法的公告》（2017年第145号）要求在“医疗器械临床试验机构备案管理信息系统”备案的医疗器械临床试验机构开展临床试验。

体外诊断试剂临床试验应在多家临床试验机构同期开展，并确定一家临床试验机构为牵头单位，牵头单位研究者为协调研究者，负责临床试验过程中各临床试验机构间的工作协调，在临床试验前期、中期和后期组织研究者会议，并与申办者共同对整个试验的实施负责。

体外诊断试剂临床试验机构应当具备临床试验所需的专业技术水平、组织管理能力、伦理审查能力以及与所开展临床试验相适应的试验条件、设施设备等。具体包括但不限于：常规开展相关检测项目和疾病诊疗项目，具有相关诊断结果解读和疾病处置的能力，具有防范和处理临床试验中突发事件和严重不良事件的应急机制和处置能力；具有能够满足临床试验需要的受试人群；具有必备的实验室检测条件及设施设备，满足相关的检测实验室资质认定要求（如有）等。

申请人应根据产品特点及其预期用途，综合不同地区人群差异、流行病学背景、病原微生物的特性等因素选择具有相关学科优势的机构开展临床试验。临床试验机构应能够代表该产品预期使用机构的类型。

临床试验研究者和参与临床试验的人员应具有设计并实施相关临床试验的能力、熟悉相关检测技术、能够对检测结果进行正确判读。临床试验统计学负责人应为有相关专业背景和专业能力的从业人员。

临床试验研究者应了解必要的临床试验法规要求。临床试验机构应能够确保相关临床试验严格按照预定方案实施，并能够配合产品注册申报过程，包括进行必要的补充试验、配合临床试验真实性核查等。

2. 临床试验方案和报告

临床试验开始前，申办者应与各临床试验机构研究者一起制定科学合理的临床试验方案，经伦理委员会批准后在临床试验全过程中严格遵循。临床试验方案一经批准不得随意改动。临床试验方案的内容要求参见附件1。各临床试验机构执行统一的临床试验方案，包括临床试验方法、受试者选择、评价指标、预估样本总量、统计分析方法和质量控制要求等。方案中根据各机构情况确定样本量的分配计划。

临床试验结束后各临床试验机构研究者应分别总结各自的临床试验数据，出具临床试验小结，并附临床试验数据表等资料。临床试验小结及其附件的内容要求参见附件2。

牵头单位负责对所有临床试验数据进行汇总，形成临床试验数据汇总表（内容要求同“临床试验数据表”），完成数据统计分析，出具临床试验报告。临床试验报告的格式和内容要求参见附件3。

三、临床试验设计

临床试验应根据产品预期用途、适用人群、被测物特点和产品使用方法（如：使用者、结果解释、样本类型）等进行科学的设计，包括选择适当的临床试验方法，确定适合的受试者选择标准和临床评价指标等。临床试验结论应能够证明产品的临床性能满足预期用途的要求，并支持说明书中所描述的相关内容。

同时，临床试验是根据（抽样得到的）有限的受试者样本得出研究结果，对未来具有类似情况的受试者总体做出统计学推断的过程。因此在临床试验设计时，需要应用统计学原理，对试验相关因素作出合理、有效的安排，并对试验结果进行科学合理的分析。

在进行临床试验之前，可考虑设计一个小样本的预试验，特别是对于全新的体外诊断试剂或相比已上市同类产品有重大差异的产品，预试验可用来确定可能的预期用途、适用人群、临床评价指标等，还可对可能导致偏倚的因素进行有限的评价，并有助于减少非预期的结果导致临床试验中需要改变关键设计的可能性。一般而言，为了做出科学上有效的确证推理，预实验数据不可与临床试验阶段的研究数据合并。

（一）临床试验方法

一般情形下，体外诊断试剂临床试验应采用试验用体外诊断试剂与临床参考标准进行比较研究的方法，评价试验用体外诊断试剂的临床敏感性和临床特异性，从而证明其临床性能满足预期用途的要求。临床参考标准是指现有条件下临床上可获得的能够用来确定受试者目标状态（健康状态、疾病状态、疾病进程、指导临床处置的疾病或健康状态等）的最佳方法，通常来自临床和实验室的医学实践，包括：现有条件下公认的、可靠的、权威的疾病诊断标准（如组织病理学检查、影像学检查、病原体分离培养鉴定、长期随访所得的结论等），疾病诊疗指南中明确的疾病诊断方法，行业内的专家共识或临床上公认的、合理的参考方法等。临床参考标准可能是一种方法，也可能是多种方法相结合。

对于已有同类产品上市的体外诊断试剂，临床试验亦可采用试验用体外诊断试剂与已上市同类产品（对比试剂）进行比较研究，证明两者等效，从而间接证明试验用体外诊断试剂临床性能满足预期用途的要求。对比试剂在预期用途、适用人群、样本类型、检测性能等方面应与试验用体外诊断试剂具有较好的可比性。

为了更加全面地评价体外诊断试剂的临床性能，临床试验中亦可将与临床参考标准的比较研究和与已上市同类产品的比较研究相结合，对产品的预期用途和被测物检测准确性等性能进行综合评价。

对于某些目前临床上尚不存在明确的临床参考标准、亦无同类产品上市的情况，临床试验研究者应依据现有临床实践和理论基础，建立目前公认、合理的方法，进行比较研究。

临床试验方法的选择应根据产品预期用途、检测结果的性质（定性或定量等）以及临床参考标准和对比试剂的可获得性等因素进行综合考虑，临床试验结论应能够支持预期用途描述的内容。对于风险较高的产品，建议优先选择与临床参考标准进行比较研究。

临床试验方案中应针对临床参考标准或对比试剂的选择及依据进行详细描述。

体外诊断试剂变更注册的临床试验一般采用变更后产品与变更前产品进行比较研究；对于变更前后产品性能发生显著变化的或增加临床适应症等情形，亦可采用与临床参考标准或已上市同类产品进行比较研究的方法，证明变更后产品的临床性能。

对于某些体外诊断试剂，临床试验中可能遇到需要特殊考虑的情形，例如：

1．产品由消费者个人自行使用的体外诊断试剂，临床试验中，除需评价检测试剂临床性能以外，还需评价无医学背景使用者对产品说明书的认知能力，并证明无医学背景使用者与专业检验人员检测结果的一致性。

2. 与指导用药相关产品的临床试验中，除需进行被测物检测准确性评价以外，还需评价检测结果对临床用药和患者管理的指导效果，以证明检测试剂可以使患者临床获益。

3．用于疗效监测、预测、预后判断等用途的体外诊断试剂临床试验中，应对受试者进行多个时间点的重复观测（随访），以证明其预期用途和适用人群等。研究者应根据疾病病程明确受试者随访时间、评价指标等。

4. 疾病筛查类产品（例如：用于胎儿染色体非整倍体疾病产前筛查的检测试剂等）应进行前瞻性的临床试验，针对筛查人群纳入受试者，以相关疾病的临床诊断标准（包括受试者随访结果）为对照，证明产品的灵敏度、特异度、阳性/阴性预期值、似然比、相对风险值等临床性能指标满足要求。

5．某些情况下，试验用体外诊断试剂与对比试剂由于样本采集、处理、保存等差异导致不能使用同一份样本进行检测（例如：适用样本为拭子样本，但两种方法适用的拭子材质和保存液不同的情况），此时可针对每位受试者分别采集样本并进行试验用试剂和对比试剂的检测，两次采集样本的顺序应遵循随机原则。需要注意的是，一般仅在一次样本采集不会影响下一次样本采集时才考虑采用此种试验方法。

（二）偏倚的控制

偏倚是指在临床试验方案设计、实施及结果分析时，有关影响因素所致的系统误差，致使对试验用体外诊断试剂安全有效性的评价偏离真值。在临床试验设计、临床试验过程和数据分析过程中均可能会引入偏倚，偏倚干扰临床试验得出正确的结论，在临床试验的全过程中均需防范其发生。

1. 盲法：体外诊断试剂的比较研究试验中应对受试者样本设盲，并使检测顺序随机，以避免因操作者和检测结果的评价者知晓受试者的疾病诊断或对比试剂检测结果等信息而引入偏倚。

2. 试验用体外诊断试剂检测应与“临床参考标准”的判断或对比试剂检测同步进行，以避免因疾病进程不同或样本保存时间不同而造成临床试验结论偏离真值。

3. 临床试验中应尽量避免引入过多的干扰因素，如各临床试验机构应尽量选择相同的适用仪器机型等。

4. 在临床试验机构选择、受试者选择、试验过程、统计学分析等各个阶段均需进行偏倚的控制。例如：受试人群应尽可能全面地代表预期适用人群；不同临床试验机构在临床试验中应尽可能统一试验操作和判读标准等。

（三）受试者选择

临床试验方案中应根据试验用体外诊断试剂的预期用途、适用人群和检测要求等合理确定临床试验受试者选择要求，包括：受试者入组/排除标准、受试者纳入方法、样本采集、保存和运输方法以及样本剔除标准等，并在临床试验过程中严格遵循。非适用范围的人群入组将引入偏倚，导致临床试验结果不能反映产品的真实情况。

1. 临床试验的受试人群：

1.1 临床试验受试者应来自产品预期用途所声称的适用人群（目标人群），如具有某种症状、体征、生理、病理状态或某种流行病学背景等情况的人。

1.2受试者应包括经临床参考标准确定具有某种目标状态的病例组和不具有目标状态的对照组。病例组纳入标准应能够反映目标状态的全部特征，例如：用于疾病辅助诊断的产品，需考虑症状典型和非典型、疾病的分型、分期、病程的长短、病情的轻重等。对照组需考虑纳入可能对检测产生干扰的受试者、易与目标状态相混淆的疾病病例以及一定数量的表观健康者，以评价产品的检测特异性。此外，受试者纳入标准还需考虑其他影响因素，如不同性别、不同年龄层次、不同民族、不同种族、不同地域的影响等。

定量检测试剂，入组样本应尽量覆盖检测范围内的各个浓度水平。

当采用境外临床试验数据时，应考虑受试人群是否能够充分反映中国目标人群的全部特征。

2. 受试者纳入方法：

通常，如体外诊断试剂在不同亚组的人群中具有相似的临床性能，则纳入受试者时可仅根据预先设定的纳入/排除标准，而不考虑特定的基线特征或分层。但当体外诊断试剂临床性能预期在不同亚组的人群中有差异，或在某些重要的亚组中需要得到特别的关注时，建议采用分层入组的方式。

分层入组是将目标人群划分为预先指定的非重叠的不同亚组，针对每个亚组分别入组受试者，每个亚组的样本量应分别满足统计学要求。例如，可以按性别（男性、女性）和年龄组（低于或高于特定年龄）对目标人群进行分层。分层入组方式不仅确保了对重要亚组的充分评价，还有利于获得更准确的性能结果。

3. 样本要求：

3.1 前瞻性样本与回顾性样本

临床试验中受试者的样本可能于采集后立即检测，也可能于采集后经一段时间保存，再检测。如果受试者纳入及样本采集是按照该临床试验规定的受试者选择要求进行的，则该临床样本为前瞻性样本；如受试者样本的采集是基于其他临床研究的受试者选择要求，或并未依据任何临床研究的规定，则该样本对于本次临床试验为回顾性样本，例如来自某些样本库的样本。

体外诊断试剂的临床试验应尽量采用前瞻性样本。当受试人群包括具有罕见状况的受试者，且回顾性样本符合临床性能评价要求时，申办者可适当纳入回顾性样本，样本的储存条件和储存时间应符合说明书规定的条件。

需要注意：①回顾性样本可能仅包括最为典型或极端的病例，不能全面地代表适用人群，因此入组回顾性样本时，需考虑样本对产品适用人群的代表性，应满足上述对受试者纳入标准的要求；②试验过程中，经过编盲后，对于试验操作者和结果判读、解释者，应不能区分回顾性样本和前瞻性样本；③回顾性样本的储存、处理等对试验用体外诊断试剂和对比试剂的检测不一定完全适合，可能引入新的变量，因此应确认样本储存、处理等操作是否符合检测要求，是否可能造成被测物降解等。

此外，由于选择性入组回顾性样本，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自然状态下的适用人群总体中的比例，这可能使整体性能有偏倚（例如预测值偏倚）。这个潜在偏倚应在统计分析中加以考虑。

3.2样本的剔除

纳入临床试验的样本不应随意剔除，应在临床试验方案中设定样本剔除标准，不应以试验结果不符合预期为由随意剔除样本。

3.3 受试者样本的采集、保存和运送等过程应符合产品说明书要求。

（四）临床试验机构数量和要求

按照法规要求需要进行临床试验的体外诊断试剂，应选择三家及以上符合要求的临床试验机构开展临床试验，需进行变更注册临床试验的，一般可选择两家及以上符合要求的临床试验机构开展临床试验。各家临床试验机构应按照统一的临床试验方案同期开展临床试验。

应该注意，尽管使用了统一的研究方案，各临床试验机构的临床数据进行合并统计时，仍有可能出现中心效应，即各中心试验结果出现显著差异。中心效应可能反映了各中心之间受试者入组、临床试验操作等方面的差异，中心效应的产生可能影响研究结果的解释。临床试验方案设计时应考虑如何排除由于中心效应所带来的潜在的偏倚。申办者需保证各临床试验机构的研究者遵从试验方案，临床试验方案制定后，各机构应按照方案制定标准操作规程，标准操作规程中的相关规定应与体外诊断试剂产品说明书中的内容一致。试验前申办方应组织参与临床试验的相关人员进行临床试验方案和试验操作的培训，以确保临床试验操作的一致性，最大限度地控制试验误差。试验实施过程中要有监查及质控措施；各临床试验机构之间试验样本量应尽量均衡。同时，对于各中心试验结果出现显著差异的情况，应考虑到可能需要特殊的统计方法来合并统计多个中心的研究数据。

（五）临床评价指标的选择

临床评价指标应在临床试验的设计阶段确定，并在临床试验方案中予以明确。

定性检测的体外诊断试剂临床试验评价指标一般涉及：灵敏度（阳性符合率）、特异度（阴性符合率）、准确度（总符合率）、约登指数、似然比、预测值等。

定量检测的体外诊断试剂评价指标一般涉及：相关系数、回归方程、ROC曲线下面积等。

（六）临床试验的统计学分析

临床试验结果的统计分析应建立在正确、完整的数据基础上，选择适当的临床评价指标来评价体外诊断试剂的临床性能，并采用适当的统计模型对数据进行分析。

1. 统计学分析方法

体外诊断试剂的统计分析一般包括评价指标的参数估计（含95%可信区间估计）和假设检验。参数估计是在保证评价指标95%可信区间的宽度满足期望值的前提下，证明灵敏度、特异度、相关系数、回归方程等评价指标的水平。假设检验则需对统计学指标提出无效假设及备择假设，通过假设检验确认产品临床性能。统计分析之前需考虑对统计检验中要用到的分布和方差假设进行验证，根据产品的具体情况合理选择统计检验方法。

对于有确定估计目标的研究，可采用参数估计（含95%可信区间估计）的方法证明临床评价指标不低于目标值。目标值应为行业广泛认可的评价标准，一般依据相关检测试剂的风险判定和临床需求等因素进行设定。应在临床试验方案中明确临床性能评价的可接受标准。

以下举例说明几种常见的统计学分析方法：

1.1 定性检测的统计学分析

定性检测临床试验一般以2×2表的形式总结两种分析方法的检测结果，并据此计算灵敏度（阳性符合率）、特异度（阴性符合率）、总符合率等指标及其95%可信区间。

通过假设检验进行一致性评价时，可用采用Kappa检验。计算Kappa值及其95%可信区间，并对Kappa值与“0”之间的差别是否具有统计学意义进行假设检验。

1.2 半定量检测的统计学分析

半定量检测的体外诊断试剂通常是指：检测结果报告为几个等级值（例如：阴性、+、+2、+3）、或者报告为终点稀释度的试剂等。临床试验可采用R×C表形式总结检测结果，并据此计算各等级的符合率、阴/阳性符合率及其95%可信区间。

1.3 定量检测的统计学分析

1.3.1 采用Bland-Altman法，通过计算一致性限度，评价两种测量结果的一致性，一致性限度应在临床认可的界值之内。

1.3.2采用回归分析方法对两种检测方法的一致性进行评价。应根据数据分布特点等因素选择适用的回归分析方法，如Deming回归、Passing-Bablok回归分析和最小二乘回归估计等。其中最小二乘回归估计对数据的分布、等方差性等有较为严格的要求，可选用的情形较少。回归分析应重点观察回归方程（斜率和截距）、相关系数（r）或决定系数（R2）等指标，计算斜率和截距的95%可信区间。亦可同时对相关评价指标进行假设检验。

1.4 ROC分析

对于试验用体外诊断试剂检测结果为定量或半定量数据，临床参考标准判断结果为定性结果的统计学分析，也可采用受试者工作特征（ROC）曲线的方法，以ROC曲线下面积（Az）反映试验用体外诊断试剂检测的诊断价值，或同时比较两种试剂的诊断价值。对于体外诊断试剂的临床试验，采用ROC分析方式进行数据统计时仍应进一步以推荐的阳性判断值进行灵敏度、特异度等指标（及其95%可信区间）的评价。

2. 不一致样本或离群值分析

对于定性检测试剂临床试验，试验用体外诊断试剂与对比试剂检测结果不一致的样本，应选择临床参考标准或其他合理的方法进行确认。研究者应对不符合的情况进行综合分析，说明是否影响对产品临床性能的判定，但确认结果不应纳入原有的统计。

对于定量检测试剂临床试验，按照预设的统计学分析标准，可能出现离群值，应在统计分析时，进行包括和不包括离群值的两种情况的比较分析，研究不同情况下的结果是否不一致及产生不一致的直接原因。

3. 如有必要，应对获得的数据集进行分层统计。

4. 在体外诊断试剂临床试验的全过程中，生物统计学有着不可或缺的重要作用，同时也要充分考虑到临床诊疗对于体外诊断试剂的需求，只有当研究结果既具有临床意义，又具有统计学意义时，该产品的临床安全有效性才能得到认可。

（七）样本量要求

体外诊断试剂临床试验的样本量与多种因素相关，如检测的可重复性、干扰因素、亚组间的差异性、以及被测物特点等。临床试验方案中应对临床试验需要的最低样本量进行估算，并说明依据。

1. 样本量估算的基本考虑

1.1临床试验样本量应满足统计学要求，可采用适当的统计学方法进行估算。

1.2 临床试验样本量的确定需结合诊断试剂的具体情况，保证临床性能得以充分验证，如：需要对不同亚组人群分别进行评价的情况、产品检测多种被测物（或多种亚型）的情况等。有必要在估算最低总样本量的基础上，进一步细化各种组别/类型样本的例数要求。

1.3如临床试验包含不同的临床性能评价目的，需分别进行统计学分析，则针对每种情况均应有足够的样本量。例如：临床试验目的包括：①评价试验用体外诊断试剂与同类产品的等效性，②评价试验用体外诊断试剂用于疾病鉴别诊断的敏感性和特异性，则临床试验样本量需满足上述两项临床性能评价的要求。

1.4对于定量检测试剂，在检测范围内的不同水平均应有一定量的样本例数；对于定性检测试剂，临床试验样本应包含一定数量的医学决定水平附近样本或灰区样本。

2. 常用的样本量估算方法

采用统计学公式进行样本量估算的相关要素一般包括临床试验的设计类型、评价指标的期望值、Ⅰ类和Ⅱ类错误率以及预期的受试者脱落的比例等。

评价指标的期望值根据（基于目标人群样本的）已有临床数据和小样本预试验（如有）的结果来估算，应在临床试验方案中明确这些参数的确定依据。

一般情况下，Ⅰ类错误概率α设定为双侧0.05或单侧0.025，Ⅱ类错误概率β设定为不大于0.2，申办者可根据产品特征和试验设计的具体情形采用不同的取值，需充分论证其合理性。

以下举例说明几种常见的样本量估算方法。

2.1对于临床试验的参数估计中只保证评价指标可信区间的宽度满足期望值，而无目标值的情况，可采用如下公式：

$$n=\frac{\left[Z\_{1-α/2}\right]^{2}P(1-P)}{Δ^{2}}$$

公式中n为样本量，Z1-α/2为标准正态分布的分位数，P为评价指标预期值，Δ为P的允许误差大小，一般取P的95%可信区间宽度的一半，常用的取值为0.05-0.1。

根据灵敏度或特异度的预期值可分别计算阳性组（病例组）或阴性组（对照组）的样本量。

举例：流感病毒H1N1核酸检测试剂临床试验，采用试验用体外诊断试剂与临床参考标准或已上市同类产品进行比较研究，根据预实验结果，预期阳性符合率可达到90%，允许误差Δ取值0.05，则阳性组（n1）最低样本量估计为：

$$n1=\frac{1.96^{2}×0.9×（1-0.9)}{0.05^{2}}=138$$

临床试验中应前瞻性入组受试者，根据上述阳性样本例数要求和临床试验开展期间H1N1流感发病率，确定入组例数；若由于发病率较低，单纯前瞻性入组受试者难以达到上述阳性病例数要求，可适当纳入回顾性样本，回顾性样本的纳入应符合本文中“三（三）受试者选择”的要求。

同时，如果试验用体外诊断试剂适用于不同的样本类型（例如鼻拭子和口咽拭子），则不同的样本类型的样本量应分别满足上述要求。

2.2临床试验的参数估计中，评价指标有确定的估计目标，临床试验目的需通过参数估计（含相应可信区间估计）的方法证明评价指标不低于目标值时，可根据单组目标值法样本量公式计算。

$$n=\frac{\left[Z\_{1-α/2}\sqrt{P\_{0}\left(1-P\_{0}\right)}+Z\_{1-β}\sqrt{P\_{T}\left(1-P\_{T}\right)}\right]^{2}}{\left(P\_{T}-P\_{0}\right)^{2}}$$

公式中，n为样本量；Z1-α/2、Z1-β为标准正态分布的分数位，P0为评价指标的目标值，PT为试验用体外诊断试剂评价指标预期值。

根据灵敏度或特异度的目标值可分别计算阳性组（病例组）或阴性组（对照组）的样本量。

举例：血型检测试剂临床试验中，采用试验用体外诊断试剂与已上市同类产品进行比较研究，总符合率目标值为99.7%，根据预试验结果，试验用体外诊断试剂与对比试剂符合率预期可达到99.9%，则估计最低总样本量为：

$$n=\frac{\left[1.96\sqrt{0.997\left(1-0.997\right)}+0.84\sqrt{0.999\left(1-0.999\right)}\right]^{2}}{\left(0.999-0.997\right)^{2}}=4472$$

3. 临床试验样本量估算的方法有很多，申办者应结合产品的具体特点、统计学分析模型等因素选择适当的方法。同时应充分考虑可能的受试者脱落、样本剔除等情况，合理设定样本量要求。临床试验样本量的估算应以临床性能得到充分评价为目标。

四、临床试验质量管理

体外诊断试剂临床试验的开展应具有规范的质量管理，维护受试者权益，保证临床试验过程规范，结果真实、科学、可靠和可追溯。临床试验质量管理应涵盖临床试验的全过程，包括临床试验的方案设计、实施、监查、核查、检查，以及数据的采集、记录，分析总结和报告等。

（一）临床试验前管理

1. 临床试验前，申办者（名词解释）应完成试验用体外诊断试剂的设计开发、分析性能评估、阳性判断值或参考区间研究、质量检验以及风险分析等，且结果应能够支持该项临床试验。

2. 试验用体外诊断试剂的生产应当符合相关质量管理体系的要求。

3. 临床试验前，申办者与临床试验机构和研究者应当就试验设计、试验质量控制、试验中的职责分工、申办者承担的临床试验相关费用以及试验中可能发生的伤害处理原则等达成书面协议。

4. 临床试验前，申办者应当向所在地省、自治区、直辖市食品药品监督管理部门备案。临床试验应当获得伦理委员会批准。

5. 为保证临床试验的顺利进行，临床试验前应按照临床试验方案制定标准操作规程，并进行临床试验培训，保存培训计划与培训记录。

（二）受试者权益保障

医疗器械临床试验应当遵循《世界医学大会赫尔辛基宣言》确定的伦理准则。

伦理审查与知情同意是保障受试者权益的主要措施。参与临床试验的各方应当按照试验中各自的职责承担相应的伦理责任。

有关受试者权益保障的其他要求可参照《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局、卫计委令第25号）（以下简称“医疗器械GCP”）中的相关条款。

（三）临床试验方案

1. 临床试验方案由申办者组织制定并经各临床试验机构以及研究者共同讨论认定。临床试验中，各临床试验机构应执行统一的临床试验方案。

2. 临床试验方案经伦理委员会批准不应随意改动，如遇确需修改的情况，应再次提请伦理委员会批准或备案。方案中应明确说明方案修订、试验中止等异常情况的处理方式和要求。

3. 临床试验方案中应规定，临床试验操作需严格按照标准操作规程执行。

4. 临床试验方案中应明确临床试验前培训和试验过程质量控制的要求。

5. 在方案的设计和实施过程中应建立试验数据传递、管理、核查与查询程序。

（四）各方职责

伦理委员会、申办者、临床试验机构和研究者应在临床试验中明确并承担起各自的职责。有关临床试验各方应承担的职责分配和要求可参照“医疗器械GCP”中的相关条款。

（五）记录与报告

1. 在临床试验中，研究者应当确保将任何观察与发现均正确完整地予以记录。临床试验的原始记录至少应当包括：

1.1所使用的试剂和仪器的信息，包括名称、规格/型号、批号/系列号、数量、接收日期、使用情况及剩余试剂的处理等。

1.2受试者筛选入选记录、受试者基本信息（如性别、年龄、入组时间等）、临床诊疗信息、样本检验记录以及不良反应记录等。

1.3临床试验用样本来源、编号、保存、使用、留存、销毁等各环节的完整记录。

1.4试验操作者和复核者的签名以及日期。

2. 临床试验原始记录不得随意更改；确需作更改时应当说明理由，签名并注明日期。

3. 样本管理及溯源：临床试验样本应由开展试验的临床试验机构提供，应具有唯一的可溯源编号，每一份样本应可溯源至唯一受试者（如有特殊情况应在方案和报告中说明），为满足样本复测、确认的需要，在符合样本保存条件下，样本应至少留存至产品上市。

4. 临床试验数据：

4.1临床试验数据应具有可追溯性，临床试验报告、病例报告表（如有）、临床试验数据汇总表以及临床试验中的检验报告（如有）等文件中的数据均应一致且可以追溯至原始检验记录。

4.2 对显著偏离临床试验方案或者在临床可接受范围以外的数据应当加以核实，由研究者作必要的说明。

5. 申办者应当准确、完整地记录与临床试验相关的信息，内容包括：

5.1 所使用试剂和仪器的运送、接收和处理记录，包括名称、规格、型号、批号或者序列号、数量、接收人的姓名、地址、运送日期，以及临床试验后试剂和仪器的回收与处置日期、原因和处理方法等；

5.2与临床试验机构签订的协议、监查报告、核查报告、有关不良事件和试验中所发现产品缺陷的记录与报告。

6. 各临床试验机构完成临床试验后应形成临床试验小结，按要求签章，并提交临床试验牵头单位。

7. 牵头单位汇总各家机构临床试验数据，并完成临床试验报告，各机构的临床试验小结（原件）作为报告附件。

（六）临床试验所需试剂和设备管理

1. 试验用体外诊断试剂由申办者免费提供，并确认试剂的运输条件、储存条件、储存时间、有效期等是否符合要求。

2. 申办者应当参照国家食品药品监督管理总局有关医疗器械说明书和标签管理的规定，对试验用体外诊断试剂作适当的标识，并标注“试验用”。

3. 临床试验中体外诊断试剂的使用由临床试验机构和研究者负责，研究者应当保证相关体外诊断试剂仅用于该临床试验的受试者，在试验期间按照要求储存和保管试验用体外诊断试剂，在临床试验后按照国家有关规定和与申办者的协议对试验用体外诊断试剂进行处理。上述过程需由专人负责并记录。研究者不得把试验用体外诊断试剂转交任何非临床试验参加者。

（七）文件管理

1. 临床试验机构应当保存临床试验资料至临床试验结束后10年。申办者应当保存临床试验资料至无该医疗器械使用时。

2. 临床试验文件可以用于评价申办者、临床试验机构和研究者对体外诊断试剂临床试验有关要求的执行情况。食品药品监督管理部门可以对临床试验基本文件进行检查。

五、其他

1. 对于特定的体外诊断试剂，具体的临床试验方法、统计方法、样本量估算等可能有特定的要求，申办者应根据具体情况进行科学的选择和设计。如有相关产品的技术审查指导原则，应参考其中的相关要求。

2. 部分临床试验采用试验用体外诊断试剂与核酸序列测定、GC-MS/MS等实验室检测参考方法进行比较研究，而这些方法并非临床常规检测技术，需要专门的设备仪器和试验条件，且大部分临床试验机构不具备相关检测条件。

对于此类情况，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。但由申办者直接委托的检测结果不得作为临床试验数据提交。

3. 对于全新的体外诊断试剂，建议申办者在注册申报前与医疗器械审评部门进行充分沟通，以利于在临床试验资料的科学性、完整性和合规性等方面达成共识。

附件1：

临床试验方案的内容要求

临床试验方案一般应包括以下内容：

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、申办者相关信息等）；

2. 临床试验的背景资料；

3. 临床试验目的；

4．临床试验设计（包括临床试验方法、临床参考标准的确定或对比试剂的选择、确认方法的选择（如有）、临床试验机构选择、受试者选择标准、样本量估算、样本量分配、临床评价指标、统计学分析方法等）；

5. 临床试验管理：包括临床试验流程、偏倚的控制、临床试验前培训、临床试验质量控制、数据管理、样本管理、不良事件可能性的分析、以及对不良事件和产品缺陷报告的规定等；

6. 对临床试验方案修订的规定；

7. 临床试验涉及的伦理问题和说明以及知情同意书文本（如有）；

8. 其他需要说明的内容。

附件2：

临床试验小结的内容要求

临床试验小结应至少包括如下内容：

1. 临床试验概述

2. 临床参考标准/对比试剂及确认方法描述

3．受试者入组、排除、剔除情况

4. 样本量分配

5. 临床评价指标

6. 试验数据的初步统计结果

7. 临床试验操作流程及质量控制情况

8. 不良事件的发生以及处理情况

9. 方案偏离情况说明等。

临床试验小结应附如下资料：

1. 临床试验数据表：内容至少包括唯一且可追溯的受试者编号、人口学信息、受试者临床诊断信息、样本类型、检测结果等。其中受试者临床诊断信息应符合受试者入组标准要求，必要时还应体现疾病分型、分期等结果。

2. 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：如其他试验方法描述及性能数据、体外诊断试剂产品来源、产品说明书及注册批准情况等。

3. 主要参考文献

4. 主要研究人员简历，包括主要研究者、统计学负责人、主要参与人员等。

附件3：

临床试验报告内容及格式

一、首篇

　　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、临床试验机构、统计学负责人及单位、申办者、申办者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。包括临床试验机构、入组病例情况、结果分析等。

4．临床试验人员

列出临床试验主要研究人员的姓名、单位、在研究中的职责，主要研究人员包括各单位的主要研究者及主要参加人员、统计学负责人。

　　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。说明申办者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、不良事件的发生以及处理情况及其处理措施、方案偏离情况说明等。

　　1.4 临床试验方法：应清晰、简洁地描述临床试验的总体设计和方案，必要时采用图表等直观的方式。

具体内容应包括：

1.4.1临床参考标准或对比试剂、确认方法（如有）的确立。

1.4.2受试者入选、排除和样本剔除标准及具体情况。

1.4.3样本量及样本量确定的依据；样本量分配情况。

1.4.4样本采集、保存、运输方法等。

1.4.5临床试验偏倚控制的情况。

1.4.6临床试验用所有产品（例如配套校准品、质控品、核酸提取试剂、仪器设备等）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。

1.4.7预试验情况（如有）。

　　1.4.8临床试验数据的统计分析方法及结果。

1.4.9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、更改过程及备案情况进行详细阐述并论证其对整个研究结果评价的影响。

　　1.5讨论和结论。

2. 有关临床试验中特别情况的说明

　　3．附件

各临床试验机构临床试验小结。