

ICS 点击此处添加 ICS 号

CCS 点击此处添加 CCS 号

中华人民共和国

行业标准

XX/T XXXXX—XXXX

代替 XX/T

体外诊断试剂临床试验质量技术规范

Clinical Investigation of In vitro diagnostic reagents-Good study practice

(点击此处添加与国际标准一致性程度的标识)

(征求意见稿)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

国家药品监督管理局 发布

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心归口。

本文件起草单位：国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

本文件主要起草人：

体外诊断试剂临床试验质量技术规范

1 范围

本标准定义了对体外诊断(IVD)试剂的临床性能和安全性进行评估而实施的临床试验的方案设计、实施、监查、稽查、检查以及数据的采集、记录、保存、分析、总结和报告的质量技术规范。

临床试验的目的是评估预期使用者在预期使用环境中使用体外诊断试剂,针对目标人群获得与受试者目标状态相关的检测结果的能力。

本文件确立了临床试验的原则,并明确规定了下述一般要求:

- 保证临床试验过程规范,结果真实、准确、完整和可追溯,
- 明确规定临床试验机构、研究者和申办者的职责,
- 保护提供临床试验样本的受试者的权益、安全、尊严和健康。

本标准适用于以注册为目的的体外诊断试剂临床试验。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 伦理方面的考虑

3.1 概述

体外诊断试剂临床试验应当遵守《世界医学大会赫尔辛基宣言》的伦理准则和国家涉及人的生命科学和医学研究伦理审查的相关规范。

临床试验的设计和实施应确保参加临床试验的受试者的权益、安全、尊严和健康受到保护且高于其他一切利益,并且确保临床数据具有科学有效性、可靠性和稳健性。

3.2 不当影响或诱导

申办者应避免对受试者、监查员、任何研究者或者参加或促成临床试验的其他各方产生不当影响或诱导。

所有研究者应避免对受试者、申办者、监查员、其他研究者或者参加或促成临床试验的其他各方产生不当影响或诱导。

3.3 职责

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。

3.4 伦理委员会

临床试验机构在开始临床试验之前,应获得伦理委员会的同意。在启动和实施所有后续修正案之前,需获得伦理委员会的同意。伦理委员会的书面意见需注明日期,并明确意见。申办者有责任确保按照伦理要求采集样本。

在临床试验期间,对于可能会影响受试者权益、安全和健康或者临床试验科学完整性的方案偏离应获得伦理委员会批准。

恢复暂停的临床试验需要获得伦理委员会的批准。

3.5 知情同意

主要研究者应确保建立规程来识别适用于知情同意过程的监管要求和伦理原则。

临床试验样本应该经过去身份识别处理,但必须指明受试者身份的情况除外。

4 临床试验计划

4.1 概述

在实施临床试验时，应基于有效的科学原则，采取一切预防措施来保护受试者、用户和其他人的权益、健康和安​​全，同时考虑所有监管和伦理要求。如果存在无法避免的利益冲突或偏倚，则应予以充分披露、适当记录在案并提供理由。应遵循有效的质量管理体系实施临床试验，以确保满足这些原则。

申办者应规定包括申办者、监查员、主要研究者和研究团队成员在内的所有各方的职责和责任。参加临床试验的所有各方应具备通过教育、培训或经验执行其任务的资质和能力，并适当进行记录。临床试验过程应采取必要的质量保证和质量控制措施。应做到：

- a) 实施并保持必要的书面程序文件，以确保
 - 1) 临床试验经过严谨设计、实施和监查，
 - 2) 临床试验用到的所有试剂、仪器及其用量等进行妥善记录，
 - 3) 按照临床试验方案及其修正案要求对生成的数据进行记录、报告和存档；
- b) 保存记录，以证明临床试验操作的符合性；
- c) 确保满足临床试验稽查要求；
- d) 如临床试验操作与本文件或其他管理规范不一致，应说明理由并进行记录。

临床试验的质量保证和质量控制措施应整合到整体临床试验质量体系中。

在某些情形下，临床试验机构需将部分检测委托其他机构/实验室完成，应记录做出该决定的理由。

申办者应承担临床试验数据的质量和完整性的最终责任。

4.2 风险评价

在实施临床试验之前，申办者应对参加和/或实施临床试验相关的风险进行评估并进行记录。

风险分析应包括或参考对已发表和未发表的医学或科研数据的客观审查。

应将基于风险评估的预期不良事件记录在临床试验方案中。

注1：预计此类预期不良事件在大部分临床试验中较罕见，但在干预性研究、或者样本采集主要用于临床试验并且样本采集过程可对受试者构成额外风险、或者临床试验的实施可对受试者构成额外风险的临床试验中可能会发生。

注2：执行样本采集过程的工作人员也可能面临风险。这些不在本文件范围内，但可以参见其他医学实验室和实验室安全标准。

4.3 临床试验设计

临床试验设计与下列因素有关：

- e) 临床试验目的；
- f) 临床试验风险评价的结果；
- g) 试验体外诊断试剂预期用途，特别是：
 - 1) 检测目的（例如：诊断、筛查、监测）；
 - 2) 适用人群（例如：年龄、种族、性别、地理区域、临床背景、治疗状态）；
 - 3) 样本类型（例如：血清、血浆、尿液、全血）；
 - 4) 预期使用者（执行检测的人员，例如：非专业人士）；
- h) 样本处理和保存条件（例如：样本不能冷冻）；
- i) 样本量估算，统计分析方法；
- j) 样本的质量、可用性和可及性（例如：可用的剩余样本数量有限）；
- k) 检测地点（例如：家中、床旁、专业实验室）；
- l) 按照预期用途设置的产品使用环境/条件；
- m) 已确立的分析性能特征（例如：精密度、干扰、测量范围、阳性判断值、检出限、定量限）；
- n) 预期临床性能（例如：灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值）；
- o) 受试者目标状态的发生率（患病率等）；
- p) 技术原理和/或临床意义的创新性（例如：相关既往经验）；
- q) 确定受试者目标状态的临床参考标准的可及性；
- r) 质控品的可及性；
- s) 避免偏倚的措施。

4.4 研究者手册

体外诊断试剂临床试验的相关内容应包含在研究者手册中。研究者手册包括有关试验体外诊断试剂的研究结果并且会定期进行更新。

当其他文件（如临床试验方案或产品说明书）中提供了研究者手册所需信息时，这些文件应在研究者手册中被引用，并应根据要求提供。

研究者手册的内容应符合附录A要求。

4.5 临床试验方案

4.5.1 概述

临床试验方案的目的是确保临床试验能够提供试验体外诊断试剂的高质量、准确、可靠的数据。

临床试验方案由申办者组织制定。临床试验方案及其所有后续修订均应由申办者和所有主要研究者协商商定，并应记录每次修订的理由。

临床试验方案至少包括如下内容：

- a) 申办者信息（申办者名称、申办者地址、申办者联系方式）
- b) 临床试验机构和主要研究者信息
- c) 临床试验的背景资料
 - 1) 研发背景
 - 2) 产品基本信息：试验体外诊断试剂产品名称、包装规格、检验原理、主要组成成分、配套仪器以及试剂、产品特点等
 - 3) 预期用途以及相关临床背景：试验体外诊断试剂预期用途、适用人群、适应症、使用方法、使用条件；目前针对相关适应症所采用的临床或实验室诊断方法；同类产品上市情况等
- d) 临床试验目的
- e) 临床试验设计
 - 1) 总体设计以及确定依据：临床试验设计类型、对比试剂/方法（如适用）以及选择理由
 - 2) 不一致结果确认方法（如适用）以及选择理由、其他可能使用的配套仪器和试剂等
 - 3) 受试者选择和样本收集：入选标准、排除标准、受试者退出标准和程序、样本收集和样本要求，包括样本类型以及样本采集、保存和运输方法等
 - 4) 临床评价指标：临床评价指标以及其可接受标准（如适用）、确定依据
 - 5) 试验流程：试验流程图、试验实施（方法、内容、步骤等）
 - 6) 偏倚控制措施
- f) 统计学考虑（样本量估算、样本量分配、亚组样本量要求、分析数据集、样本剔除标准、统计分析方法、不一致结果、离群值等分析方法）
- g) 监查计划
- h) 数据管理
- i) 风险受益分析
- j) 临床试验的质量控制
- k) 临床试验的伦理问题以及知情同意（伦理方面的考虑、知情同意过程）
 - 1) 对不良事件和器械缺陷报告的规定（不良事件的定义和报告规定、器械缺陷、严重不良事件的定义、报告程序、联络人信息）
- m) 临床试验方案的偏离与临床试验方案修正的规定
- n) 关于同意直接访问源数据、文件的说明
- o) 临床试验报告应当涵盖的内容
- p) 保密原则
- q) 各方承担的职责
- r) 其他需要说明的内容
- s) 研究者声明

4.6 病例报告表（CRFs）

应根据临床试验方案编制病例报告表，采集每例已入组受试者的数据。CRFs应包括每例受试者/样本在临床试验开始时和过程中的信息、试验体外诊断试剂的使用信息以及任何其他相关信息。

临床试验数据库相关信息应与CRFs信息一致。

当必须修订临床试验方案时，申办者应审查病例报告表，以确定是否需要病例报告表进行修订。

4.7 记录样本信息

应按照临床试验方案的要求，采用标准化方法获取临床试验中使用的每个样本的信息并确保信息安全。临床试验机构应记录研究中所有样本的必要信息。

记录中不得包含受试者的可识别个人信息。

在临床试验期间和研究之后，主要研究者或机构应为监查、稽查、检查等情况提供直接访问源数据的权限。根据规定，在开始临床试验之前，主要研究者或临床试验机构应从受试者和/或医院管理层和国家监管机构获得直接访问源数据的许可权。

4.8 样本管理和完整性

在临床试验中，应确保在临床试验的各个步骤（从采集到检测和结果报告）中所有样本的管理、可追溯性、适用性和质量。应在研究期间记录并保存所有相关信息，以确保临床试验数据的准确性和可靠性。

样本的采集、运输、使用和贮存应符合临床试验方案规定的条件。

4.9 临床试验机构选择

4.9.1 临床试验机构资质

医疗器械临床试验机构应当符合备案条件，建立临床试验管理组织架构和管理制度；应当具有相应的临床试验管理部门，承担医疗器械临床试验的管理工作。

医疗器械临床试验机构应当建立质量管理体系，涵盖医疗器械临床试验实施的全过程。

申办者负责选择临床试验机构。应根据研究的设计或特征以及试验体外诊断试剂的预期用途来建立机构选择标准。此类标准可能包括：

- a) 主要研究者和相关研究人员的适当资质，
- b) 充足的资源，包括设施、实验室、经适当确认的设备和规程，
- c) 可以获得足够数量的具备适当特征的样本，和/或
- d) 使用配备适当质量管理体系的实验室。

4.9.2 临床试验机构评估

应基于4.9.1中规定的选择标准进行临床试验机构评估。

医疗器械临床试验机构应当配合申办者组织的监查和稽查，以及药品监督管理部门、卫生健康管理部门开展的检查。

医疗器械临床试验机构应当按照相关法律法规和与申办者的合同，妥善保存临床试验记录和基本文件。

4.9.3 临床试验机构选择

应记录临床试验机构选择过程的结果（包括选择某一临床试验机构的理由）。临床试验机构的选择以机构评估为基础，包含申办者在主要研究者或临床试验机构方面的既往经验等因素。

4.10 监查计划

监查应确保：

- a) 研究者遵循临床试验方案，
- b) 临床试验数据准确完整，
- c) 临床试验遵循伦理原则，例如：研究受试者的权利和健康受到保护。

应任命一名或多名具有资质的监查员。监查员应：

- a) 具备相应的科学和临床知识，且经过必要培训，具有相关经验；

- b) 了解待监查的具体活动、临床试验方案和任何其他相关要求；
- c) 接受过关于相关质量保证规程以及对特定临床试验进行监查的任何特殊规程的培训。应在文件中记录培训情况。

申办者应根据临床试验的风险评估结果确定适用于临床试验的监查范围和性质。申办者还应根据临床试验的目的、设计、复杂性、样本量、关键数据点和终点等考虑因素来评估源数据验证策略。应使用上述评估结果制定监查计划。可以在临床试验期间和/或试验之后进行监查。

申办者可以结合研究者的文件培训、会议和其他扩展的文件指导或电话沟通等程序来决定是否进行远程监查（不涉及临床试验机构访视）并记录理由。

监查计划应描述：

- a) 与临床试验有关的风险以及有关风险控制措施的充分信息；
- b) 需要监查的过程，包括需要在原始文件中核实的数据；
- c) 监查方法；
- d) 责任；
- e) 监查的程序和要求；
- f) 记录和传达监查结果的方法；
- g) 保障遵守（方案）的措施；
- h) 针对持续或严重违背情况的处理程序；
- i) 临床试验中需要特别注意的方面；因为如果执行不正确或不充分，将会损害对人类受试者的保护或数据的完整性；
- j) 关于个人数据保护的特殊要求；
- k) 监查计划应根据临床试验阶段和临床试验设计进行定制。

4.11 协议

申办者和主要研究者、临床试验机构以及其他各方之间应签订协议，以确定各方在临床试验中的职责。主要研究者和研究者应提供关于财务或其他利益冲突的披露信息。所有协议均应记录在案，且各方均应在协议上签字并注明日期。

4.12 标签

试验体外诊断试剂标签上应注明，仅供临床试验使用。

5 临床试验的实施

5.1 概述

在收到伦理委员会书面批准/同意意见之前不得启动临床试验。
应按照临床试验方案来实施临床试验。

5.2 临床试验机构的启动

5.2.1 概述

在临床试验开始实施时，申办者或监查员应对每个参与的临床试验机构进行启动访视，或者召开研究者会议，并且应将此类行为记录在案。应记录主要研究者和临床试验团队成员的姓名、签名、职务和指定授权。

5.2.2 前提条件

在临床试验机构启动临床试验时，应确定

- a) 相关文件已准备好并按规定经过批准；必要时，应向所有相关方提供副本，并按照规定经过批准，
- b) 确保文件翻译的准确性（如涉及），

- c) 为临床试验及时提供试验体外诊断试剂；在满足启动临床试验的所有要求之前，试验体外诊断试剂不得提供给主要研究者；可以在启动临床试验前发送用于培训和能力评估所需要的物资和材料，
- d) 记录主要研究者或临床试验机构与申办者之间的任何财务往来规定，
- e) 向申办者所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门进行临床试验项目备案，
- f) 已获得伦理委员会的批准/同意，且已制定适当规定以满足伦理委员会的任何要求，
- g) 伦理委员会或监管机构提出的任何修改要求均已由主要研究者完成并记录在案，最终获得伦理委员会或监管机构的批准/同意。

5.2.3 培训

为了保证临床试验质量，应针对所有临床试验相关方的培训、经验、专业背景或临床知识背景等信息进行存档，其中包括针对每项职能的培训：

- a) 试验体外诊断试剂的使用方法、操作方法；
- b) 临床试验中使用的试剂、仪器等的管理规程（包括运输、接收、保存、领用、回收、销毁、返还等）；
- c) 临床试验方案；
- d) 获取和维护样本数据和结果信息的方法；
- e) 提供给受试者的书面知情同意书及知情同意过程（如适用）、及其他提供给受试者的书面信息（如适用）；
- f) 申办者的书面程序（如临床试验相关的标准操作规程等），本标准以及相关监管要求（如适用）。研究团队的任何新成员均应接受与临床试验要求相关的适当培训并记录在案。

5.2.4 临床试验机构的启动

由监督员或指定人员启动临床试验机构的临床试验，以确保主要研究者和临床试验团队满足下列要求：

- a) 已成功完成所有培训，
- b) 已获得足够数量的试验体外诊断试剂，
- c) 熟知主要研究者和临床试验团队的职责。

监督员或指定人员还应确保已获得所有相关文件（例如：伦理委员会批准/同意意见、临床试验书面协议等）。

注：根据临床研究的类型和复杂性及其相关风险，可以根据风险监督计划中的规定，通过电话或其他通信方式进行启动。

5.3 临床试验机构监查

5.3.1 概述

临床试验监查的目的是验证临床试验实施是否符合临床试验方案、后续修正案、本标准以及相关伦理和监管要求。

应按照监查计划对临床试验的实施情况进行监查。所有监查活动应当记录在案。

5.3.2 常规监查

监督员应实施常规监查访视以确保：

- a) 临床试验过程符合临床试验方案及其后续修正案、本标准的要求；如有偏离，应与主要研究者或授权指定人员进行讨论、记录并报告至申办者，
- b) 只有经过授权的人员才能参与临床试验，
- c) 按照临床试验方案或产品说明书使用试验体外诊断试剂，
- d) 当试剂、试剂的使用方法或临床试验方案等出现问题时，应予以记录并报告至申办者，
- e) 整个临床试验期间，临床试验机构拥有充足的资源，包括实验室、设备和临床试验团队，
- f) 主要研究者和临床试验团队能够持续获得足够数量的样本和试验体外诊断试剂，
- g) 如适用，在受试者入组时或者在实施任何临床试验相关程序之前，已获得针对每例受试者的经签名并注明日期的知情同意书，

- h) 临床试验记录准确、完整，且及时更新、妥善保存和维护，
- i) 记录所有不良事件并报告至申办者，并在适用情况下及时（或按相关机构的规定）报告至伦理委员会和监管机构（参见附录 B），
- j) 将所有涉及试验体外诊断试剂的缺陷报告至申办者，
- k) 试验体外诊断试剂和样本的贮存和管理正确无误，并且遵循可追溯性过程，
- l) 所有相关的记录、报告、通知、申请书、意见书和信函均保存在研究者文件中，应保持准确、完整、及时、字迹清楚、注明日期并且包含临床试验的识别信息，
- m) 对临床试验相关设备进行维护和校准，并进行记录；
- n) 将受试者和/或样本退出的情况记录在案，
- o) 将任何不依从知情同意或临床试验方案规定要求的情况记录在案，
- p) 临床试验相关的所有文件更新均应告知主要研究者和临床试验团队，
- q) 已实施必要的纠正和预防措施，且措施有效。

5.3.3 监查报告

应将所有监查活动（包括与临床试验相关的沟通活动）记录在书面报告中并提供给申办者，其中应包括：

- a) 日期、临床试验机构的识别信息、监查员姓名、主要研究者或其他联系人的姓名；
- b) 监查员的审查内容和下列各项观察的总结：此前临床试验工作的完成情况、重大发现、实际情况、偏离、结论，以及为确保符合性而建议采取的措施。

监查报告的副本或监查发现的摘要应以书面形式与主要研究者分享，其中包括电子沟通。

5.4 数据安全性和保密性

在整个临床试验过程中，各方均应确保数据的保密性。应防止数据未经授权被访问。在报告和发表任何数据时，应保护每例受试者的隐私并维持其信息的保密性。

5.5 不良事件和器械缺陷

关于不良事件分类参见附录 B。

5.6 临床试验文件及存档

5.6.1 文件修订

在整个临床试验过程中，研究者手册、临床试验方案、CRFs、知情同意书和其它受试者信息，或其他临床试验文件（如产品说明书）应根据文件控制和文件变更的书面程序进行修订。

文件修订记录应包括变更描述、变更理由及其对性能、有效性、安全性或其他终点的潜在影响，以及受影响文件的标识。

对临床试验方案的修订应由原临床试验方案相关各方（包括申办者、各临床试验机构）审核批准。应将临床试验方案和受试者的知情同意书的修订版本提交伦理委员会或监管机构，并由其批准。修订的版本号和日期应形成文件。

如果文件修订影响临床试验数据的整体统计和分析，则应对修订前后收集的数据分别进行统计分析，以评估修订内容对性能、有效性或安全性评价的影响。该分析应列入临床试验报告。

5.6.2 鉴认代码表

每一临床试验机构应保存一份所有参加临床试验受试者的鉴认代码表，其中包括分配给每一位受试者以辨识其身份的唯一代码，用来替代受试者的姓名和其他识别或联系信息。

注：根据临床试验的设计，临床试验机构可保留一份鉴认代码表，标明已经通过预先筛选、可能入组临床试验的每个受试者。

5.6.3 源文件

在整个临床试验中，临床试验单位应创建和保存源文件。这些源文件的类型和位置应形成文件。

5.7 文件和数据控制

5.7.1 文件和数据的可追溯性

所有文件和数据均应确保可靠性、完整性、可控性和可追溯性。与临床试验有关的所有文件及其后续版本均应可辨识，可追溯并适当存储，以提供完整的临床试验历史记录。如涉及翻译，应确保翻译的准确性并对相关文件进行记录和存档。

研究者应确保在CRFs和所有需要向申办者提供的报告中的数据准确性、可追溯性、完整性、易读性和及时性。所有保留的原始源文件的副本均应经过核实，由机构的临床试验团队的成员签名并注明日期（除非是通过经验证的流程产生的）。电子源数据的采集、审查和保留应遵守特别要求，以确保可靠性、质量、完整性和可追溯性。

如果以任何方式进行了设盲，则应在整个临床试验期间（包括数据输入和处理）都保持盲态。应遵循临床试验揭盲相关的书面程序。

5.7.2 数据的记录

CRFs中报告的数据应来源于源文件并与这些源文件保持一致，两者之间的任何差异均应书面解释。临床试验方案应规定哪些数据可直接记录在CRFs中。

注1：是否接受将源数据直接输入CRFs中，需要遵守医院具体的文件记录要求。

注2：可以直接记录在CRFs中的数据也可以记录在监查计划中。

CRFs应由主要研究者或其授权的指定研究者签名并注明日期。对CRFs中数据的任何修改均应由修改者签名并注明日期与修改原因（如有必要），并且不应覆盖原始记录（即应保留审核轨迹），本条规定针对书面和电子记录的修改均适用。

申办者应：

- a) 为主要研究者或其授权的指定研究者提供进行此类修改的指导；申办者应有书面程序，确保对CRFs的修改是记录在案的、必要的，清晰可辨识的和可追溯的，并得到主要研究者或其授权的指定研究者认可；应保存CRFs修改记录；
- b) 确保如果在处理过程中对数据进行了转换，也能够将原始数据及检测结果与处理后的数据进行比较；
- c) 使用明确的受试者鉴别代码，用于识别为每名受试者报告的所有数据。主要研究者应将鉴别代码与每名受试者的联系（即鉴别代码表）保存在安全的地方。

5.8 试验体外诊断试剂的管理

应对试验体外诊断试剂的使用进行管理。试验体外诊断试剂仅可以用于临床试验，其使用应符合临床试验方案规定。

申办者应对所有试验体外诊断试剂（及其配套使用的其他试剂和仪器，如有）运往临床试验机构及后续的返还、处置等全过程予以记录。申办者应提供使用说明，并提供包装材料（如适用），以安全地运输、返还或处置试验体外诊断试剂。

主要研究者或经授权的指定研究者应保存以下记录：

- a) 接收、使用、返还或处置试验体外诊断试剂的人员姓名；
- b) 试验体外诊断试剂的接收日期，标识和数量（批号/序列号或唯一代码）；
- c) 有效期（如适用）；
- d) 使用日期；
- e) 使用试验用体外诊断试剂受试者的鉴别代码；
- f) 试验体外诊断试剂返还日期；
- g) 根据申办者的指示（如适用）处置试验体外诊断试剂的日期和记录。

5.9 受试者管理

应对所有入组临床试验的受试者（包括从临床试验中退出的或失访的受试者）进行记录与统计。

如果受试者退出临床试验，则应记录退出原因。研究者可以使用现有数据，后续如征得受试者同意，可以继续收集试验体外诊断试剂临床试验相关的有效性与安全性数据，并纳入临床试验报告。如果因与试验体外诊断试剂的安全性或性能相关的问题而退出临床试验，则研究者应告知受试者会在临床试验之外持续跟踪其状态（如适用，干预性研究可能涉及）。

5.10 稽查

对于体外诊断试剂临床试验，尤其是设计较为复杂的研究，鼓励进行稽查。详情请参见附录C。

6 临床试验关闭

6.1 临床试验关闭活动

常规关闭活动应根据临床试验协议的条款进行，并进行记录，以确保：主要研究者的记录完整，申办者档案所需的所有文件得以归档，处理剩余的临床试验材料或将其返还申办者，先前识别问题均已解决，并通知所有各方临床试验已关闭（包括伦理委员会和监管机构）。可以通过现场或远程完成通知。对于已终止临床试验，确保所有关闭活动均已完成。

完成记录，并确保：

- a) 所有基本文件均为最新版、内容完整且已签名；
- b) 所有质疑都已解决；
- c) 所有进行中的不良事件状态都已记录在案；
- d) 已妥善存档和保存记录；
- e) 记录以下任何一项的处置：
 - 1) 试验体外诊断试剂；
 - 2) 剩余样本（例如：血液或组织）；
 - 3) 其他临床试验材料。

6.2 临床试验报告

在临床试验关闭（包括提前终止）之后，应撰写临床试验报告，体外诊断试剂临床试验报告应包括如下内容：

- a) 报告摘要（临床试验基本情况，包括临床试验目的、方法、临床试验机构、入组病例情况、样本量、样本分配、临床评价指标、结果分析等）
- b) 临床试验的背景，包括：被测物的来源、生物以及理化性质；产品临床预期用途，适用的目标人群，目前针对相关适应症所采用的临床或实验室诊断方法等；试验体外诊断试剂所采用的方法原理、技术要求等；国内外已批准上市同类产品的应用现状等；探索性试验情况（如适用）。
- c) 临床试验目的
- d) 临床试验的实施
 - 1) 试验流程图
 - 2) 临床试验方法，包括：临床试验设计类型，对比试剂/方法（如适用）详细信息，不一致结果确认方法（如适用）详细信息，临床试验用其他所有产品以及检测方法的具体信息，包括配套仪器、校准品、质控品、其他试剂（如：核酸提取试剂）等。
 - 3) 受试者选择和样本收集（入选标准、排除标准、受试者退出标准、样本收集和样本要求）
 - 4) 临床试验样本量
 - 5) 临床评价指标以及其可接受标准（如适用）
- e) 统计分析方法（分析数据集、样本剔除标准、统计分析方法）
- f) 临床试验结果
 - 1) 分析数据集
 - 2) 基线数据（如适用）
 - 3) 统计分析结果，包括不一致结果、离群值等的分析
 - 4) 不良事件以及其处理情况（不良事件、严重不良事件）
 - 5) 器械缺陷
- g) 临床试验结果分析、讨论，尤其是产品预期用途、适应症、适用人群、检验方法的局限性、注意事项等
- h) 临床试验结论
- i) 存在问题以及改进建议
- j) 多中心临床试验所有临床试验机构

- k) 试验人员名单
- l) 伦理情况说明
- m) 其他需要说明的情况（试验过程中方案修改情况说明、试验方案的偏离情况）
- n) 协调研究者签名，注明日期，组长单位临床试验机构审核签章

6.3 文件保存

申办者和主要研究者在维护临床试验文件时应了解相关监管要求。申办者和主要研究者应采取措
施以避免文件的意外或提前损坏。

6.4 临床试验的暂停或提前终止

6.4.1 概述

由于重要的且有记录的原因，申办者可能会暂停或提前终止一项临床试验中的某个临床试验机构，
或者整个临床试验。应相应通知所有受影响的研究者，并且在研究终止时，应进行各项关闭活动。

6.4.2 暂停或终止临床试验的程序

当在临床试验期间怀疑对受试者存在不可接受的风险时，申办者应在评估风险时暂停临床试验。如
果申办者证实存在不可接受的风险，则应终止临床试验。

如果监查或稽查中发现了某位研究者的严重性或重复性偏离，则申办者应考虑终止或暂停该临床
试验机构的临床试验或研究者的工作。

如果出现暂停或提前终止研究的情况，提出终止的一方应以书面形式合理说明理由，并立即通知有
直接联系的其他各方。在收到伦理委员会或监管机构的通知后，主要研究者和申办者应相互告知。

当申办者出于任何原因暂停或提前终止单个临床试验机构的临床试验时，申办者应确保主要研究
者或申办者已通知伦理委员会。如果出于安全原因暂停或提前终止临床试验，申办者应告知所有其他主
要研究者。

如果暂停或提前终止临床试验，则

- a) 申办者应继续负责提供资源，以履行临床试验方案和现有协议中规定的对临床试验入组受试
者进行随访的义务（如需要）；
- b) 主要研究者或授权指定人员应立即将这一情况告知其临床试验机构已入组的受试者（如适用）。

6.4.3 临床试验暂停后的恢复程序

如果申办者完成了对暂停原因的分析，实施了必要的纠正措施并决定恢复临床试验，则申办者应向
主要研究者、伦理委员会和监管机构（如适用）说明理由，并提供相关数据以支持这一决定。

如果已经告知受试者暂停临床试验，则主要研究者或授权指定人员应告知受试者恢复研究的原因。

申办者应及时报告影响受试者权益、安全、健康或临床试验科学完整性的任何临床试验方案偏离，
包括紧急情况下发生的偏离。

6.5 受试者的治疗

针对干预性临床试验等情形，可能涉及到受试者治疗，临床试验方案应明确说明在临床试验完成之
后还可以为受试者提供的治疗。

主要研究者应：

- a) 在参与临床试验期间及之后，如果受试者发生不良事件，应为受试者提供适当的治疗，如知情
同意书所述；
- b) 告知受试者不良事件的性质和可能原因；
- c) 如果试验体外诊断试剂由受试者使用或操作，应就正确使用、处理、贮存和退回试验体外诊断
试剂为受试者提供必要指导；
- d) 告知受试者临床试验期间新获取的重大发现，包括是否需要额外治疗；
- e) 为受试者提供明确规程，以便应对临床试验相关的紧急情况，并安排必要紧急治疗，包括设盲
临床试验的破盲程序（如适用）；
- f) 确保临床记录中清楚标明受试者入组的临床试验项目；

- g) 适用情况下, 应为入组临床试验的受试者提供参与临床试验的证明, 以及合并治疗措施的识别和符合性信息 (应提供联系地址和电话号码);
- h) 尽量合理确定受试者提前退出临床试验的原因, 同时应充分尊重受试者的权益。

6.6 补偿

在国家法规允许的情况下, 可对受试者因参与临床试验而产生的成本 (例如: 交通费) 给予适当补偿, 但补偿数额不得过大, 以免过度鼓励受试者参加临床试验。

应在知情同意书中提及补偿和赔偿情况 (如适用)。

对于因参与临床试验而发生不良事件的受试者, 应安排其进行额外治疗, 并在知情同意书或受试者保险中进行描述。

7 申办者的职责

申办者应负责:

- a) 选择具有资质的临床试验机构和主要研究者, 并确定一名协调研究者。
- b) 针对所有临床试验相关方的有关培训、经验、专业背景或临床知识背景的记录和验证应保留完善的记录, 有关培训包括:
 - 1) 试验体外诊断试剂和对比试剂 (若有) 的使用,
 - 2) 研究者手册,
 - 3) 临床试验方案,
 - 4) CRFs,
 - 5) 书面的知情同意书和知情同意书签署流程以及其它提供给受试者的书面信息,
 - 6) 申办者的书面程序、本标准和任何适用的法规要求。
- c) 在整个临床试验中对试验体外诊断试剂进行管理,
- d) 建立审评机制以确保在研究期间始终遵循 3.1 中所述原则,
- e) 记录与参与临床试验的所有各方的沟通与反馈, 包括伦理委员会和监管机构 (如适用),
- f) 确保按照监查计划的规定对临床试验进行适当监查,
- g) 审查监查报告并跟进监查报告中要求采取的任何行动措施,
- h) 确保遵守所有临床试验相关要求,
- i) 适用时, 向所有伦理委员会和监管机构提交进展报告, 其中包括安全性总结、偏离和/或临床试验团队的相关变化,
- j) 确保建立适当机制来涵盖申办者承担的研究赔偿责任 (例如: 保险),
- k) 临床试验使用后的剩余样本不应影响受试者后续的疾病诊疗 (如涉及)。

8 主要研究者职责

主要研究者应当:

- a) 具备相关专业技术资格、培训经历和相关经验, 熟悉法规, 已完成医疗器械临床试验主要研究者备案;
- b) 有能力协调、支配和使用进行该项医疗器械临床试验的人员和设备, 且有能力处理医疗器械临床试验中发生的不良事件和其他关联事件;
- c) 书面确认已收到临床试验方案, 确保医疗器械临床试验遵守伦理委员会同意的最新版本临床试验方案; 在约定的时限内, 按照相关法律法规的规定实施医疗器械临床试验;
- d) 管理临床试验的日常实施情况并确保遵循临床试验方案中的伦理原则;
- e) 保留明确规定所有参加临床试验人员的职责、归属和职能的任何协议、合同或登记注册信息; 可根据医疗器械临床试验的需要, 授权经过临床试验相关培训的研究者, 组织进行受试者招募和知情同意、筛选和随访、临床试验中相关体外诊断试剂及仪器的管理和使用、生物样本的管理和使用、不良事件和器械缺陷的处理、临床试验数据记录以及病例报告表填写等;
- f) 在整个临床试验过程中保存源文件, 以供监查访视或稽查、检查使用;
- g) 确保按照临床试验方案和相关试剂产品说明书来使用试验体外诊断试剂及其他试剂和仪器;

- h) 未经申办者同意,不得对临床试验方案进行任何修订,如必须修订,需要获得伦理委员会批准;
- i) 记录并解释说明在临床试验过程中发生的与已批准临床试验方案的任何偏离,并确定纠正措施,以避免进一步偏离;
- j) 记录并解释说明任何不良事件、采取的行动,并向申办者和临床试验机构报告;收到申办者或者伦理委员会需要暂停或者终止医疗器械临床试验的通知时,应当及时通知受试者,并保证受试者得到适当治疗和随访;
- k) 确保临床试验数据的准确性、完整性、完好性、可读性和及时性;
- l) 保留试剂和相关仪器管理记录;
- m) 保持样本管理和样本完整性的记录;
- n) 允许并支持申办者实施监查和稽查活动;
- o) 保持与监查员的联系,并对监查访视期间的问题做出回应;
- p) 允许并支持伦理委员会的检查活动;按时向伦理委员会报告医疗器械临床试验的进展,及时报告影响受试者权益和安全的事件或者对临床试验方案的偏离;
- q) 确保保留与临床试验相关的所有记录;
- r) 披露可能会干扰临床试验实施或结果解释的潜在利益冲突,包括财务状况;
- s) 记录与研究相关的沟通。

附录 A (规范性) 研究者手册

研究者手册的内容中至少应包含本附录中列出的所有主题。

A.1 研究者手册的识别信息

- a) 试验体外诊断试剂的名称等基本信息。
- b) 文件参考编号（如有）。
- c) 研究者手册的版本或日期。
- d) 保密性声明（如适用）。
- e) 如有修订，应提供修订历史记录。
- f) 研究者手册的版本/发布编号和参考编号（如有），每页都应带有页码和总页数。

A.2 申办者

- a) 试验体外诊断试剂生产企业的名称和地址等信息。
- b) 法定代理人或联系人的姓名和地址（如适用）。

A.3 试验体外诊断试剂的信息

- a) 试验体外诊断试剂的设计原理和预期用途，及其相关支持文献和评价资料。
- b) 试验体外诊断试剂监管分类的声明。
- c) 试验体外诊断试剂主要组成成分，使用方法，保存条件，样本要求。使用前的安全性和性能检查，以及使用后需要采取的任何预防措施（如涉及）。
- d) 预期临床性能的描述。

A.4 分析试验

试验体外诊断试剂的分析试验总结，以及对此类试验结果的评价，以证明其用于临床试验的合理性。

A.5 现有临床性能数据

- a) 试验体外诊断试剂和其他同类产品的相关既往临床经验数据，包括试验体外诊断试剂其他预期用途的临床性能。
- b) 相关不良事件的分析，以及改良或召回历史。

A.6 风险管理

- a) 试验体外诊断试剂的风险分析总结，包括剩余风险识别。
- b) 风险评估结果（风险表格）。
- c) 试验体外诊断试剂的预期风险、警告、危险等。
- d) 关于在结果可能对公共卫生产生直接影响（例如：新出现的传染病）的情况下向临床医生或公共卫生机构报告结果的计划。

注：关于风险评估和管理的指南，可参见GB/T 42062。

A.7 参考法规文件及科学文献

- a) 全部或部分国际标准列表（如有）。
- b) 与国家法规的符合性声明（如适用）。
- c) 相关参考文献列表。

附录 B (规范性) 不良事件分类

B.1 直接和间接伤害

体外诊断试剂的失效或故障可导致间接或直接伤害。

如果体外诊断试剂的不准确检测结果（例如：假阳性、假阴性）导致不适当的患者治疗决策从而对受试者造成不利影响，则会发生间接伤害。主要涉及干预性研究，即不准确的检测结果会导致治疗组分组不当，从而导致伤害。

如果体外诊断试剂的失效或故障会伤害到用户或其他人，就会发生直接伤害。此外，当受试者样本采集专门为了临床试验而实施时，也可能发生直接伤害。

B.2 不良事件类别

临床试验的中期报告或总结报告中应报告所有不良事件。不良事件类别见表B.1。

表B.1 不良事件类别

不良事件	与器械无关	与器械相关	
	适用于： —干预性研究 —采样流程导致的对受试者的直接伤害	适用于： —干预性研究：不准确的检测结果对受试者导致的间接伤害 —所有研究：由于器械导致的对于使用者或者其他人员的直接伤害	
非严重	不良事件 ^a	器械不良事件	
严重	严重不良事件 ^b	严重器械不良事件	
		预期	非预期
		预期严重器械不良事件	非预期严重器械不良事件
^a 包括所有类别。 ^b 包括所有严重不良事件类别。			

B.3 安全性评价和监测

申办者负责对不良事件进行分类，并对临床试验实施持续的安全性评价，并且还应负责：

- a) 审查研究者对所有不良事件的评估情况，确定其严重度及其与试验体外诊断试剂的相关性，并以书面形式记录在案；如果申办者和主要研究者之间出现分歧，则申办者应将双方意见告知相关各方，如下文 c)， d) 和 e) 所述；
- b) 审查所有器械缺陷情况，确定此类情况是否会导致严重器械不良事件，并以书面形式记录在案；如果申办者和主要研究者之间出现分歧，则申办者应将双方意见告知相关各方，如下文 c)， d) 和 e) 所述；
- c) 根据临床试验方案或伦理委员会的规定，主要研究者将严重不良事件和可能导致严重器械不良事件的器械缺陷报告至伦理委员会；
- d) 根据国家法规或临床试验方案的规定，在规定时间内，将可能导致严重器械不良事件的所有严重不良事件和器械缺陷报告至监管机构；
- e) 应按照国家法规、临床试验方案或伦理委员会的规定（以较严格的规定为准），对于多中心临床试验，将所有临床试验机构的所有严重不良事件（已经报告至申办者）以书面形式告知所有主要研究者，并确保由研究者报告至伦理委员会；应在根据风险分析报告中已知风险确定的时间框架内，将该信息发送所有主要研究者；
- f) 确保将临床试验的重要新信息告知伦理委员会和监管机构；
- g) 如果出现严重不良事件和可能导致严重器械不良事件的器械缺陷，应确定是否需要更新风险分析，并评估是否需要采取纠正或预防措施。

B.4 安全性记录和报告

主要研究者应：

- a) 记录每例不良事件和观察到的器械缺陷，并评估体外诊断试剂或采样规程是否为导致该事件的原因，
- b) 及时向申办者报告严重不良事件和可能导致严重器械不良事件的器械缺陷；按临床试验方案的规定，随后应立即提供详细的书面报告，
- c) 按国家法规、临床试验方案或伦理委员会的规定，将可能会导致严重器械不良事件的严重不良事件和器械缺陷报告至伦理委员会，
- d) 确保按照国家法规的要求，向监管机构报告可能导致器械严重不良事件的严重不良事件和器械缺陷，并按照申办者的要求向申办者提供与特定事件安全性报告相关的任何其他信息。

附录 C (规范性) 稽查

可以对临床试验进行稽查,以评价临床试验的实施是否依从临床试验方案、相关书面程序和本标准。此类稽查可涵盖临床试验所有的相关方、系统和设施,并且独立于常规质量控制或监查。

稽查可用于下列情况:

- a) 可作为申办者质量保证常规工作的一部分;
- b) 用于评估监查活动的有效性;
- c) 针对严重或者反复出现的临床试验方案偏离、涉嫌造假等情况实施稽查;
- d) 确保临床试验机构已准备好接受检查;
- e) 当监管机构提出要求或建议进行相关检查时开展。

如需进行稽查,监查员应接受过培训、具备经验且能够实施稽查,并且对被稽查研究或临床试验机构不承担直接责任(即稽查员应独立于所稽查的临床试验)。

应按照申办者的书面规程或者制定的稽查计划对临床试验进行稽查,稽查计划包括稽查内容、稽查方法、稽查频率,以及稽查报告的形式和内容要求。

针对临床试验稽查,应根据临床试验的类型、复杂性、风险、受试者数量以及任何已识别的问题为指导来制定申办者的稽查计划和规程。

应记录稽查结果,并传达给相关各方(如适用)。同时,如果在稽查过程中发现缺陷,则应采取纠正措施,然后再次进行稽查。

参 考 文 献

- [1] 体外诊断试剂临床试验 术语和定义
 - [2] ISO 20916:2019(E), In vitro diagnostic medical devices — Clinical performance studies using specimens from human subjects — Good study practice
 - [3] 医疗器械临床试验质量管理规范 国家药监局 国家卫生健康委2022年第28号公告
 - [4] GHTF/SG5/N6:2012, Clinical Evidence for IVD medical devices - Key Definitions and Concepts
 - [5] GHTF/SG5/N7:2012 , Clinical Evidence for IVD medical devices - Scientific Validity Determination and Performance Evaluation
 - [6] GHTF/SG5/N8:2012, Clinical Evidence for IVD Medical Devices - Clinical Performance Studies for In Vitro Diagnostic Medical Devices
 - [7] GB/T 42062-2022 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
-

《体外诊断试剂临床试验质量技术规范》 标准编制说明

一、工作简况

（一）任务来源

根据药监综械注[2023]47号文《国家药监局综合司关于印发2023年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知》的要求，由全国医疗器械临床评价标准化技术归口单位归口（以下简称“归口单位”）负责制定本标准。本标准计划项目号为I2023080-T-qs，本标准为推荐性行业标准，标准起草单位为国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

（二）工作过程

2022年9月，由归口单位提交立项申请。

2023年4月，确定起草小组成员，进行工作职责分工。

2023年6月，完成标准草案，并在小组内进行讨论，形成讨论稿。

2023年8月，通过线上会议邀请归口单位专家组成员10人参加讨论。讨论会上专家就标准中的具体内容提出了修改建议，会后，起草小组汇总专家意见并进行充分讨论，完善草案，形成征求意见稿。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据

（一）标准制定的意义、原则

体外诊断试剂临床试验质量技术规范是体外诊断试剂临床

试验标准化工作的重要组成部分。对临床试验质量技术的规范，将极大地提升体外诊断试剂临床试验操作的标准化程度和规范性，从而提高临床试验数据的质量和可靠性，促进行业高质量发展。

(二) 本标准性能指标制定依据, 对于有争议指标中的处理及验证

本标准按照 GB/T1.1-2020 的起草规则编写。

本标准规定了适用范围、伦理方面的考虑、临床试验计划、临床试验的实施、临床试验关闭、申办者职责、主要研究者职责等。对于有争议的内容，起草小组内充分论证，结合专家意见，进行标准制定。

三、主要实验(或验证)的分析、综述报告、技术经济论证、预期的经济效果

本标准是医疗器械临床评价标准体系中的临床试验质量技术规范，从临床试验实施的各个方面进行规范，可提升体外诊断试剂临床试验操作的标准化程度，本标准为体外诊断试剂临床试验通用要求，不涉及具体的产品。本标准不涉及实验或验证。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况

本标准在遵循我国法律法规的前提下，参考 ISO

20916:2019 In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice 制定。

五、与有关的现行法律、法规和强制性标准的关系

本标准与有关的现行法律、法规和强制性标准不冲突。

六、重大分歧意见的处理经过和依据

无重大分歧。

七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议

建议本标准为推荐性标准。

八、贯彻行业标准要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过度办法等内容）

建议在本行业标准发布后实施前进行标准宣贯，宣贯对象是企业、医疗机构、各级医疗器械监管部门。

建议标准发布后 12 个月实施。

九、废止现行有关标准的建议

无。

十、其他应予说明的事项

无。

标准起草小组

2023 年 8 月 29 日