附件1

免于进行临床试验的体外诊断试剂

同品种比对技术指导原则

（征求意见稿）

一、编制目的

本指导原则所述同品种比对是指：对免于进行临床试验的体外诊断试剂，申请人将试验用体外诊断试剂与境内已上市同品种产品在非临床试验背景下进行方法学比对研究，证明试验用体外诊断试剂与已上市产品实质等同。

本指导原则旨在为申请人对免于进行临床试验的体外诊断试剂进行同品种比对提供技术指导，同时为药品监督管理部门对该部分资料的技术审评提供依据。

二、法规依据

（一）《医疗器械监督管理条例》。

（二）《体外诊断试剂注册管理办法》。

三、适用范围

本指导原则适用于免于进行临床试验的第二类和第三类体外诊断试剂的同品种比对研究。

对免于进行临床试验的体外诊断试剂，申请人应提交该试剂可免于进行临床试验的确定依据。

对免于进行临床试验的体外诊断试剂，申请人可依据本指导原则的要求进行同品种比对研究，也可依据《体外诊断试剂临床试验指导原则》的要求进行临床试验。

四、基本原则

对免于进行临床试验的第二类和第三类体外诊断试剂，申请人可将试验用体外诊断试剂与境内已上市同品种产品进行比对，证明试验用体外诊断试剂与已上市产品实质等同。

进行同品种比对研究之前，申请人应已完成试验用体外诊断试剂的其他所有性能评估，对试验用体外诊断试剂的性能有充分的了解，以便为试验用体外诊断试剂进行同品种比对提供依据。

如通过同品种比对无法证明试验用体外诊断试剂与境内已上市同品种产品实质等同，应通过临床试验的方式对试验用体外诊断试剂进行评价。

五、同品种比对具体要求

（一）对比试剂的选择

免于进行临床试验的体外诊断试剂，如采用本指导原则所述方式进行同品种对比，应通过比对分析确定与试验用体外诊断试剂相适宜的境内已上市产品作为对比试剂。

申请人应首先对试验用体外诊断试剂与境内已上市产品的预期用途进行比对分析。预期用途是指体外诊断试剂的一般用途或功能，包括样本类型、被测物和适应症等。适应症是指体外诊断试剂诊断、预防、预测、治疗监测或预后观察的疾病或状态，包括适用人群。如试验用体外诊断试剂的预期用途在境内已上市产品的预期用途范畴内，则认为二者具有相同的预期用途。如试验用体外诊断试剂与境内已上市产品的预期用途存在功能差异（如：分别用于辅助诊断和治疗监测）、适用人群差异（如：分别用于成人和儿童）等，则认为二者具有不同的预期用途。

在试验用体外诊断试剂与境内已上市产品的预期用途相同的前提下，申请人需继续对二者的基本原理、主要组成成分、性能指标、阳性判断值或参考区间以及检验方法等进行比对分析。如存在差异，申请人还需进一步评估差异是否会对人体样本的检测性能产生明显影响。如二者间的差异不会对人体样本的检测性能产生明显影响，则认为具有可比性。如二者的基本原理（方法学）差异较大（如：化学发光法和免疫比浊法）或性能指标差异较大等，则认为不具有可比性。

境内已上市同品种产品在同时满足如下条件时，可作为对比试剂：

1.境内已批准上市；

2.与试验用体外诊断试剂具有相同的预期用途；

3.与试验用体外诊断试剂的差异不会对人体样本的检测性能产生明显影响；

4.临床应用良好，基于现有技术水平认为产品质量较好；

5.对于定量试剂，对比试剂与试验用体外诊断试剂的检测结果还应具有相同的计量单位或二者之间的计量单位可相互转化。

（二）试验地点

申请人可根据产品特点自行完成试验或委托其他有能力的实验室完成试验。

试验过程由申请人进行管理，试验数据的真实性、可靠性和完整性由申请人负责。境外申请人应通过其在中国的代理人在中国境内开展试验。

（三）试验人员

试验操作人员应为具有相应试验能力的专业技术人员，并熟悉试验用体外诊断试剂和对比试剂的检测流程。

（四）试验样本

应采用与预期用途声称样本类型一致的人体样本进行试验，样本背景信息应清晰，样本来源应可溯源。样本背景信息包括但不限于：样本来源（包括接收采集记录）、唯一且可追溯的编号、年龄、性别、样本类型和其他相关背景信息；对于试剂检测结果有明确疾病指向的产品，其纳入的样本所来源的病例应有明确的临床诊断信息。

所用人体样本应按照试验用体外诊断试剂和对比试剂说明书的要求进行采集。申请人应采用满足样本稳定性声称的人体样本进行试验。试验用体外诊断试剂和对比试剂应对采用相同方式储存的样本进行检测，避免将储存条件作为变量引入。如新鲜样本确实难以获得，申请人可根据具体情况，酌情采用冻存样本，但不建议全部采用冻存样本，也不建议采用人工制备样本。

（五）试验方法

试验方法可参考境内外有关方法学比对的技术指导文件，并重点关注以下内容。

1.定量产品

1.1样本要求

应至少纳入100例样本，样本所来源的病例应能代表预期适用人群，所检样本浓度应覆盖线性/测量范围，并包括医学决定水平的样本和干扰样本。

试验前应预先设定可接受偏倚的限值，如比对研究试验结果无法达到预设标准，可适当扩大样本量进行评价。

如果试验用体外诊断试剂对不同人群表现出不同的性能，则每个人群应分别纳入至少100例样本。

1.2试验时间和顺序

试验应至少持续3～5天，应采用试验用体外诊断试剂和对比试剂分别对所有样本随机进行检测，整个试验应有内部质量控制。

1.3数据收集期间检查

在数据收集过程中，应对所有数据及时记录并检查。如确定某些异常结果由可解释的原因引起，应记录原因并将其排除出数据分析。如不能确定原因，须将原始结果保留在数据集中。

1.4统计分析

申请人应综合考虑数据特征等因素，确定具体的统计分析方法，并提供其选择依据。定量产品的统计分析通常采用如下顺序进行。

1.4.1数据作图与审查

完成数据收集后，应先绘制散点图和差异图，对数据进行分析和审查，观察数据是否覆盖了线性/测量范围以及是否存在离群值，并初步了解试验用体外诊断试剂和对比试剂测量值之间的潜在变异特征，确定如何更好地表征这些差异。

散点图和差异图可显示试验用体外诊断试剂和对比试剂的比较结果。其中，散点图应显示所有数据，其x轴表示对比试剂的测量结果，y轴表示试验用体外诊断试剂的测量结果，x轴和y轴应使用相同的数值范围和间距。差异图的x轴表示测量浓度（如：试验用体外诊断试剂和对比试剂的测量平均值），y轴表示试验用体外诊断试剂和对比试剂测量值的差值（如：二者的绝对差值或百分比差值）。申请人可根据具体情况选择特定类型的差异图，具体可参考国内外相关指南文件。

1.4.2计算相关系数或决定系数。

1.4.3 回归分析

应根据散点图和差异图判断数据是否满足相应的假设前提，并据此确定最佳的回归分析方法。常见的回归分析方法包括Deming回归、Passing-Bablok回归分析和最小二乘回归等。

回归分析一般包括：（1）获得线性回归方程，b是斜率，a是截距，x代表对比试剂的检测结果，y代表试验用体外诊断试剂的检测结果，并计算斜率及截距的95%可信区间；（2）计算医学决定水平的预期偏倚及其95%可信区间。

1.4.4 评价试验用体外诊断试剂与对比试剂的偏倚

应通过区间估计评价试验用体外诊断试剂与对比试剂的偏倚。一般将医学决定水平处的预期偏倚及其95%可信区间与申请人声称的可接受偏倚的限值进行比较。可接受偏倚的限值或者由申请人咨询临床机构后根据临床需求设定，或者参考相关的国内外标准等设定。如果预期偏倚的95%可信区间未超出申请人声称的可接受偏倚的限值，说明试验用体外诊断试剂与对比试剂的检测结果没有显著的偏倚，二者等效。

除此之外，还可同时进行假设检验评价二者偏倚。一般对回归方程中的截距a和斜率b进行假设检验，判断试验用体外诊断试剂和对比试剂在线性/测量范围内的平均偏倚。

1.4.5定量产品统计分析中应注意的问题

（1）如出现离群值，应进行两次统计分析（包括/不包括离群值），如两次统计分析的结果不一致，应进行合理分析。

（2）相关系数仅能表示试验用体外诊断试剂与对比试剂线性相关关系的密切程度，而非一致性，因此，不能仅采用相关系数评价二者的一致性。

（3）应在散点图上显示两条直线，一条为y=x的直线，另一条为拟合回归直线。

2.定性产品

2.1样本要求

应至少纳入100例样本，样本所来源的病例应能代表预期适用人群。就对比试剂而言，样本量应保证至少50个阳性样本和至少50个阴性样本。就试验用体外诊断试剂而言，样本量应保证至少50个阳性样本。应包括阳性判断值附近的样本，阳性样本包括30～40%的低阳性样本，即C95浓度（在95%情况下产生阳性结果的分析物浓度）附近的样本。阴性样本包括30～40%的高阴性样本，即C5浓度（在5%情况下产生阳性结果的分析物浓度）附近的样本。此外，还应包括部分干扰样本。

2.2试验时间和顺序

试验应至少持续10～20天，应采用试验用体外诊断试剂和对比试剂分别对所有样本随机进行检测，整个试验应有内部质量控制。

2.3数据收集期间检查

在数据收集过程中，应对所有数据及时记录并检查。如确定某些异常结果由可解释的原因引起，应记录原因并将其排除出数据分析。如不能确定原因，须将原始结果保留在数据集中。

2.4统计分析

申请人应综合考虑数据特征等因素，确定具体的统计分析方法，并提供其选择依据。定性产品的统计分析通常采用如下顺序进行。

2.4.1列出2×2表并计算一致性百分比

以2×2表的形式总结试验用体外诊断试剂和对比试剂的检测结果，并据此计算二者的阳性一致性百分比、阴性一致性百分比和总体一致性百分比。同时，计算阳性一致性百分比、阴性一致性百分比和总体一致性百分比的双侧95%可信区间。

试验用体外诊断试剂与对比试剂的一致性百分比在数值上不同于对比试剂与试验用体外诊断试剂的一致性百分比，应采用表1所示2x2表及下述公式计算一致性百分比。

表1 试验用体外诊断试剂和对比试剂的2×2表

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 对比试剂阳性 阴性 | 总计 |
| 试验用体外 阳性诊断试剂 阴性  |  a b  c d | a+bc+d |
| 总 计 |  a+c b+d | a+b+c+d |

阳性一致性百分比=100%× a/（a+c）

阴性一致性百分比=100% ×d/（d+b）

总一致性百分比=100% ×（a+d）/（a+b+c+d）

2.4.2评价试验用体外诊断试剂与对比试剂的一致性

应通过区间估计评价试验用体外诊断试剂与对比试剂的一致性。一般计算二者的阳性一致性百分比、阴性一致性百分比、总一致性百分比及其95%可信区间，判断是否满足临床需求。

 除此之外，还可同时进行假设检验评价二者一致性， 如进行Kappa检验等。

2.5不一致结果的处理

试验用体外诊断试剂与对比试剂的不一致可能源于试验用体外诊断试剂或对比试剂的误差，不一致结果可通过“临床参考标准”或其他合理方法进行确认并分析原因，确认结果不应纳入统计分析。

3.半定量产品

本指导原则所述半定量产品一般指结果报告为多个等级（如：阴性、+、+2或+3）的试剂。该类产品的样本要求、试验时间和顺序等，可参考定量或定性产品的相关要求，具体视产品特点而定。

半定量产品所采用的统计分析方法也应视情况而定，一般可采用如下方法评价试验用体外诊断试剂与对比试剂的一致性。首先，采用R×C表表征试验用体外诊断试剂与对比试剂的检测结果。在R×C表中，试验用体外诊断试剂与对比试剂的等级数为多个等级，且二者的等级数相等，如“阴性，+，++”等。然后，计算二者在各等级的阳性一致性百分比、阴性一致性百分比、总一致性百分比及95%可信区间，还可同时进行假设检验，如Kappa检验等。

4.不同样本类型

如果试验用体外诊断试剂包括几种样本类型，对不具有可比性的样本类型（如：血液和尿液样本），应根据本指导原则，分别进行同品种比对研究。对具有可比性的样本类型（如：血清和血浆），可参考本指导原则，选择不低于40例的样本进行样本一致性的同源比对研究。

5.统计分析中应注意的问题

5.1样本删除应有合理理由，不可随意删除。如确需删除，应说明删除数量及理由。

5.2应参考权威技术指南等，根据产品适用的统计分析模型，计算斜率、截距、医学决定水平的预期偏倚、阳性一致性百分比、阴性一致性百分比、总体一致性百分比及其95%可信区间等。

（六）其他特殊情况

在确定已有对比试剂的情况下，如有参考方法，也可按照本指导原则相关要求，采用试验用体外诊断试剂与参考方法进行比对研究。参考方法指经认可的标准测定方法。

对于变更事项相关的同品种比对研究，一般采用变更后产品与变更前产品进行比对研究。如变更后产品与变更前产品不具有可比性，可采用变更后产品与其他已上市同品种产品进行比对研究，具体要求可参考本指导原则。

六、同品种比对报告

同品种比对报告应至少包括如下内容：试验用体外诊断试剂与对比试剂的描述性比对分析以及同品种比对性能数据。同品种比对报告应由研究者签字，并由申请人/代理人签章。

（一）描述性比对分析

申请人应提交试验用体外诊断试剂与对比试剂的详细比对分析资料，应详述二者的异同，并提交异同来源的支持资料。如二者存在差异，申请人还应提交差异是否会对人体样本的检测性能产生明显影响的评估资料。比对分析项目包括但不限于附件1所列项目，若存在不适用项目，应说明不适用的理由。

如采用参考方法作为对比方法，申请人还应详细说明选择参考方法作为对比方法的理由，并提交所选参考方法的详细资料，包括操作方法、判定标准以及方法学研究资料等。

（二）同品种比对性能数据

同品种比对性能数据应对试验设计、试验实施和统计分析等情况进行清晰的描述，至少包括如下内容。

1.基本信息。包括但不限于：申请人名称、研究者名称、试验时间及地点、试验用体外诊断试剂名称、对比试剂/参考方法、配套使用的其他试剂/仪器的产品名称、生产企业、规格/型号和批号等。

2.试验设计。详细说明样本入组和排除标准、样本量、统计分析方法的选择等内容。

3.试验实施情况，具体包括：

3.1样本选择情况，包括例数和样本分布等。

3.2试验过程描述。

4.试验管理，包括参加人员、质量控制情况、数据管理、出现的问题及处理措施等。

5.统计分析及评价结果总结。根据确定的统计方法对检测结果进行统计分析，对产品的性能进行合理评价。应详细说明申请人声称的可接受偏倚的限值或可接受一致性的限值的确定依据，并详细说明统计分析中各计算公式及其来源、以及选择的理由。如涉及统计软件，应明确所采用的统计软件。

6.数据汇总表

应以表格形式对入组样本进行汇总描述，至少包括以下内容：可溯源样本编号、样本类型、试验用体外诊断试剂和对比试剂/参考方法的检测结果、样本背景信息或临床诊断信息（如适用）等。数据汇总表应有操作者签字，并可溯源。申请人应保存所有原始试验数据备查。

七、其他资料

除以上同品种比对报告外，有关试验用体外诊断试剂对人体样本检测性能评价的相关文献，可作为补充资料提交。

附件1：试验用体外诊断试剂与对比试剂的比对分析项目

|  |
| --- |
| 比对项目 对比试剂 试验用体外诊断试剂 异同 |
| 1.预期用途（1）适用人群（2）样本类型（3）被测物（4）适用的疾病/状态（5）使用环境 |
| 2.基本原理 |
| 3.主要组成成分 |
| 4.阳性判断值或参考区间 |
| 5.检验方法 |
| 6.性能要求（1）最低检测限（2）线性/测量范围（3）精密度（4）干扰和交叉（5）HOOK效应（如有） |
| 7.各种对照/内外部质控 |
| 8.结果报告 |
| 9.产品适用的国家/行业标准 |

注：比对项目包括但不限于上述项目，可根据实际情况增加。