体外诊断试剂临床试验数据递交要求

注册审查指导原则

（征求意见稿）

## 一、目的

体外诊断试剂临床试验的目的在于证明体外诊断试剂能够满足预期用途要求，并确定产品的适用人群及适应症。临床试验结果为体外诊断试剂安全有效性的确认和风险受益分析提供有效的科学证据。临床试验数据是证明临床试验结果的最直接的证据。正确有效的收集及整理临床试验数据，有利于对于申报产品临床试验的结果分析，同时有利于监管机构快速、高效地掌握临床试验的开展情况，节省沟通时间，节约审评资源，提高审评效率。

为指导申请人规范递交体外诊断试剂临床试验数据及相关资料，以便更好地开展临床试验资料审评相关工作，制定本指导原则。

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，以及科学技术的不断发展，本指导原则的相关内容也将进行相应的调整。

## 二、适用范围

本指导原则适用于以体外诊断试剂注册上市为目的的临床试验。本指导原则仅涉及临床试验数据递交相关内容，不涉及临床试验过程中数据管理相关要求。体外诊断试剂临床试验数据主要以数据库的形式递交，本指导原则仅针对数据库的递交要求进行规范。

## 三、基本原则

（一）真实原则

所递交的临床试验数据应与临床试验中所有的原始记录、病例报告表（Case Report Form，CRF）保持一致。数据在整理汇总过程中，不应擅自更改。如确实发现原始记录或CRF表存在笔误等情况，应经过研究者签字确认修改后，方可在数据表中更新数据。

（二）可追溯原则

申请人提交的临床试验数据库，应可溯源至临床试验中的原始试验记录、病例报告表，临床背景信息应可追溯至临床试验机构的病例相关信息管理系统或原始记录（如受试者为招募入组）。原始试验记录可能包括样本的筛选入选表、样本编盲表、检测记录表等，如申报产品需要配套仪器进行检测，则还应包括配套仪器上的电子记录。以上原始试验记录不要求递交，应妥善保管备查。同时应能够根据申请人所提交的统计分析相关说明文件，从原始数据库依次形成分析数据库、临床试验报告中的统计结果，还原形成的数据和统计结果与申请人提交的内容一致。

（三）数据全面且易于统计原则

所提交的临床试验数据根据申报产品的特点以及临床试验设计的不同，应保证数据全面并易读，能够使审阅者熟悉和掌握临床试验情况，并能实现统计分析核验。

## 四、临床试验数据库相关内容要求

一般来说，临床试验数据库相关内容应包括受试者相关信息以及临床试验样本的检测信息。不同的临床试验设计类型所应包含的数据信息亦不相同。根据产品特点和产品性能评价需要，体外诊断试剂临床试验包括不同的临床试验设计类型，根据在临床试验过程中试验体外诊断试剂检测结果对受试者的影响，一般分为观察性研究和干预性研究。其中观察性研究根据临床试验中所检测的不同时间点又可分为横断面研究和纵向研究。横断面研究是体外诊断试剂临床试验最常见的设计类型，其临床试验数据库内容的要求亦是体外诊断试剂临床试验数据库内容的通用要求。对于纵向研究以及干预性研究应在通用要求的基础上再补充相应的数据。

1. 横断面研究

临床试验中的入组人群、样本类型等均应与申报产品所声称的预期用途保持一致。因此数据信息中应包括受试者相关信息，包括临床诊断背景信息、样本类型、基本人口学信息（性别、年龄等）等。临床诊断背景信息应包括临床诊断结果、相关的症状表征、以及诊疗信息（如需要）等。如申报产品的统计分析中需要进行亚组统计，则应包括与亚组划分的相关信息，如疾病的不同分期、不同进程等信息。

临床试验中关于临床样本的检测信息主要包括：申报产品的检测结果、临床参考标准的判定结果或已上市同类产品的检测结果、第三方试剂的检测结果（如有）。对于根据所确定的阳性判断值来判定检测结果的产品，数据信息还应包括申报产品和对比产品的详细检测数值（如Ct值、S/CO值等）。核酸检测类产品如涉及不同检测通道的，各通道的检测数值均应提供，包括内标的检测数值。

临床试验数据应真实且可追溯，数据表中应有唯一可溯源的受试者编号，该编号应能够溯源至该病例的所有背景信息。

如临床试验中涉及复测等情况，数据表中应有初测及复测的数据，并备注复测原因。如有其他需要说明的信息，可增加一列“备注”，将信息增加至“备注”中。

1. 纵向研究

除横断面研究外，有些产品需要进行纵向数据研究，即需要多个时间点采集样本的检测结果来评价产品临床性能，如需要进行随访的临床试验设计。

对于纵向研究，数据表应包括每个病例的每个时间点的具体数据，应将同一病例的每一时间点的数据汇总一起，采样时间点和检测结果应对应列出，所有病例的数据应汇总至一个表。对于此种临床试验设计，会涉及多个样本来自于同一个受试者的情形，则应同时提供受试者编号和样本编号，并在数据表中备注。

1. 干预性研究

干预性研究是指试验体外诊断试剂检测结果将用于患者管理或指导治疗，通过评价治疗效果或患者受益，为支持体外诊断试剂安全有效性的判定提供证据。

对于干预性研究，数据表中除以上基本信息外，还应包括病例的临床试验分组、具体的诊疗信息、病例的临床评价终点等信息。

## 五、临床试验数据递交形式

体外诊断试剂临床试验数据相关的申报资料通常包括原始数据库、分析数据库、说明性文件和程序代码（如有），以下对各申报资料具体格式和内容提出要求。注册申请人亦可参照临床数据交换标准协会（Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC）标准递交数据。

建议申请人综合考虑临床试验电子数据采集系统/数据管理系统（Electronic Data Capture System，EDC）在数据采集及管理方面的优势，逐步推进EDC系统的使用，尤其对于数据量较大、产品风险较高的临床试验。

（一）原始数据库

原始数据库应包括临床试验按照方案的要求入组的所有病例及样本信息，原始数据库中的缺失数据不应进行填补。按照临床试验方案的剔除标准进行剔除的病例亦应包括在内，同时应备注剔除原因。采用Excel表等形式进行数据汇总的，应将以上所有数据汇总于一个表中。

对于数据量较大的临床试验，原始数据库通常由多个不同的原始数据集组成，单个原始数据集是相同主题下多个变量的集合，这些变量的观测值共同形成该原始数据集，例如，人口学资料数据集可包括受试者编号、年龄、性别、临床诊断等。不同临床试验涉及的原始数据库不完全相同。单个原始数据集应收集相同主题下的变量。

各数据集需包括受试者唯一标识变量，以实现同一受试者不同数据集数值之间的关联。数据集和变量命名应遵循“易读”的原则，建议在对其命名时参考数据集或变量的英文或拼音，通过名称即可联想到该命名的实际含义。数据集通常以两个字母组成的代码命名，如受试者人口学数据集（dm）、样本检测数据集（lb）、样本采集与处理数据集（cl）、不良事件（ae）等。将变量“性别”命名为Gender、变量“年龄”命名为Age、变量“受试者编号”命名为SUBJID、变量“样本编号”命名为SAMID等。名称最大长度为8字节。若临床试验采用了随机分组，原始数据库中应包含随机号等变量。

（二）分析数据库

分析数据库是为便于统计分析形成的数据库，用于产生临床试验报告中的统计结果。分析数据库主要包括原始数据库中的变量数据和按照一定规则使用原始数据库变量数据衍生的数据。

分析数据库通常由多个不同的数据集组成，其中的数据集形成应与临床试验报告中的统计结果相对应。如需进行不同的亚组分析时，可针对不同的亚组分析对应不同的分析数据集。对于定量检测类试剂，需要对检测数据在线性范围内的样本纳入定量相关分析，则应针对线性范围内的所有样本生成分析数据集。分析数据集可基于其产生的相应统计结果进行命名，以标识该数据集为分析数据集，分析数据集的命名应尽量与原始数据集保持一致。

（三）说明性文件及程序代码

1. 数据说明文件

数据说明文件用于描述原始数据库和分析数据库的内容和结构，是帮助监管机构快速掌握各数据库中各数据集、变量及其相互间的结构关系，实现准确理解递交数据内容和统计分析复验的重要工具。需要通过数据说明文件建立起数据间良好的可追溯性（如：原始数据集与CRF、分析数据集与原始数据集之间），以便于监管机构的审阅。

1. 统计分析说明文件

申请人应将从分析数据库到最终生成临床试验报告中的统计结果的过程或计算方法详细列明。

如统计分析的过程直接在Excel中实现的，应在说明性文件中将所用的函数公式列明。如使用其他统计学工具（如SPSS、MedCalC等）进行统计分析的，可以图示的形式详细阐明统计分析路径。

3. 注释病例报告表（如有）

相对于空白CRF，注释CRF增加了注释内容，反映了数据库中变量与CRF表信息收集的对应关系。例如，在性别空白处注释变量名称Gender。利用注释CRF，审阅者可直观地查阅各变量在CRF表中的位置，可核对是否存在遗漏而未被纳入原始数据库中的重要变量数据。

4.程序代码（如有）

如数据库的管理或统计分析中使用程序代码的，应提供程序代码，需递交的代码主要包括：生成随机化编码的代码、用于原始数据库生成分析数据库的代码、分析数据库生成统计结果的代码等，用于调整格式或生成表格的相关代码不需递交。递交的代码应符合通常的编程格式和编程规范，结构清晰明了，易于阅读。代码中以中文注释的形式描述不同过程步的目的以及其他需解释的内容。代码若涉及宏程序，宏程序代码也需提供。应避免提交复杂嵌套的宏程序，如果提交了复杂嵌套的宏程序，应充分验证以确保在不同的计算机系统环境中均可运行该程序。

同时应提供程序代码使用说明文件，用来解释说明程序代码文件使用方法，包括使用代码文件时是否需修改以及如何修改程序代码，同时，以表格形式列明各统计结果所使用到的代码文件和数据集文件名称。

（四）形式要求

所有的文件（原始数据库、分析数据库、说明性文件和程序代码）应按照相应的文件夹存放在总文件夹中，以压缩包的格式（rar或zip）在电子申报系统进行上传。

临床试验数据库可以Excel形式进行递交，如使用EDC系统进行数据采集及管理的，原始数据库和分析数据库建议采用XPT数据传输格式进行递交，如果一个XPT文件包含一个数据集，XPT文件名需与数据集名称保持一致。如果一个XPT文件包含多个数据集，需注意避免将来自原始数据库和分析数据库的数据集放在同一个XPT文件中。建议采用XPT第5版本（简称XPT V5）或以上版本作为数据递交格式。数据说明文件及统计分析说明文件采用PDF、Word、Excel文件，程序代码采用TXT文件。

## 六、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。