

人类免疫缺陷病毒（HIV）检测试剂临床试验的基本要求是什么？

产品名称	人类免疫缺陷病毒（HIV）检测试剂临床试验的基本要求是什么？
公司名称	国瑞中安集团-合规化CRO机构
价格	.00/个
规格参数	
公司地址	深圳市光明区光源五路宝新科技园一期2#一层
联系电话	13267220183 13267220183

产品详情

（一）临床试验方案及方案中应关注的问题

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。各临床研究单位选用的参比试剂（包括与试剂配套的相应仪器）应完全一致，以便进行合理的统计学分析。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。临床试验中所涉及的样本类型应与产品说明书一致，且每种样本类型例数的选择应符合基本的统计学要求。

1. 临床研究单位的选择

建议在选择临床单位时，综合不同地区人种、流行病学背景、HIV的特性等因素选择研究单位；临床研究单位的实验操作人员应熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉临床研究方案。

在整个实验中，拟申报产品（以下称考核试剂）、对比试剂、确认试验方法都应处于有效的质量控制下，同时按照试剂说明书的要求，定期对试验所涉及的仪器进行校准，以最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

建议在不同的临床单位使用同一批考核试剂进行临床试验，以便对数据进行科学客观的统计分析。

2. 新HIV检测试剂的临床研究

新HIV检测试剂主要包括两类：定量检测试剂和定性检测试剂。

对于这些无对比试剂可选择的新HIV检测试剂而言，其临床研究应选择经金标准方法确诊的HIV感染人群和部分未感染HIV的正常人群，及与已有的相关标记物及临床进展及转归进行比较研究，验证考核试剂的敏感性和特异性。

对于定量检测试剂同时还应对其量值与临床进展状况、转归、治疗情况等的相关性进行分析。

3. 已有同类产品上市的临床研究

选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对比试剂，使考核试剂与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效或优于已上市产品。在临床研究中，与已有同类产品进行比对时，往往会出现不一致的检测结果。对于这些检测结果不一致的样品，应采用金标准或其它方法再次进行确认或提供临床诊断资料以进一步明确样品（采集样品时受试者）所处的感染状态，从而对考核试剂的性能进行客观科学的评价。

确认试验应选用境内已批准上市且临床普遍认为质量较好的确认试剂。

对于定量检测试剂，同时还应该分析检测量值的线性相关性、定量检测结果与对比试剂检测结果的一致性。

4. 临床研究对象选择

（1）总体要求

根据《体外诊断试剂临床试验指导原则》的要求，HIV检测试剂，一般包括抗原和/或抗体（检测）类试剂、核酸扩增（检测）类试剂，二者对于临床研究的病例数并不相同。对于临床试验而言，抗原和/或抗体（检测）类试剂需要至少1000例，核酸扩增（检测）类试剂至少500例。

（2）基因型方面的考虑

HIV病毒为逆转录病毒，其基因具有显著的多样性，不同的地区和民族，HIV流行的基因型不同。境内流行的HIV主要为M组HIV-1型（目前境内尚未见HIV-1 N组和O组的报道，HIV-2型感染病例的报道极少），其基因型主要为B/B'、BC重组型（包括CRF 07_BC重组型和CRF 08_BC重组型）以及AE重组型（CRF 01_AE重组型）。而且，HIV-1基因型具有一定的地域差异，不同的地区流行的HIV基因型也不尽相同，如CRF 07_BC重组型流行于四川、新疆等地，而CRF 08_BC重组型则流行于广西等地，因此，在选择HIV感染者病例时，首先应根据HIV流行的情况，选择能代表我国流行基因型的、不同地区的HIV-1感染者病例，以对试剂检测我国流行的HIV-1感染的能力进行客观科学的评价，选择的基因型应至少包括三种不同的基因型。

a.对于HIV-1感染者的病例数，HIV-1感染者病例数应具有统计学意义。

表1. 不同HIV检测试剂对于临床样本选择的一些基本考虑

方法	例数	阳性样本	干扰
第三代发光类试剂	至少1000	HIV-1 400例	RF+, 相关病毒, 孕妇等
（预期用途为临床而非血源筛查）		对于我国流行的主要基因型（至少3种）每种不少于10例。	

经过全面验证的阳转血清
至少5套

第四代发光类试剂

经过全面验证的阳转血清
盘至少10套

(部分病例抗原和抗体应
分别进行验证)

NAT (定量) 至少500

HIV-1 450例 抗病毒治疗药物、相关病毒

对于我国流行的主要基因
型(至少3种)每种不少
于30例,应具有统计学意
义。

NAT (定性) HIV-1 300例

WB HIV抗体初筛阳性900例, RF+, 相关病毒
其中确诊病例不少于80%

胶体金类
基因耐药突变

蛋白酶基因区存在耐药突
变至少200例。

逆转录酶基因区存在耐药
突变至少200例。

其它突变100例。

注:阳转血清盘检测结果的评价,应根据国内、国际的相关规定进行评价。

b.对于HIV-1 O组、HIV-2型感染病例,也应进行适当验证,样本应经过科学的验证和确认,样本可来源于HIV感染者,也可采用经过全面验证的血清盘。

(3) 不同感染阶段的考虑

HIV感染机体后,在不同的时期机体的免疫反应不同,其代表的生物学标记物也不同,标记物的浓度也不同,样本选择时,对于样本滴度应含有一定数量的低滴度/弱阳性样本。

(4) 临床样品量的考虑

临床研究应选择部分正常健康人群样本和干扰样本（交叉反应样本），比较正常组、干扰组和感染组结果，以便对申报产品的临床性能做出全面科学的分析。建议对抗原和抗体类试剂，其健康人群例数的选择以不超过500例为宜，阳性样本数应符合表1要求，其余为干扰样本。对核酸检测类试剂（定性），其健康人群例数的选择以不超过150例为宜，阳性样本数应符合表1要求，其余为干扰样本。对核酸检测类试剂（定量），其健康人群例数的选择以不超过30例为宜，阳性样本数应符合表1要求，其余为干扰样本。对于新型试剂或临床意义有待进一步明确试剂，可适当增加正常样本数。总体而言，本类试剂临床试验的样本例数，无论是正常组、干扰组和HIV感染组，每一组受试者的最小入选人数须满足统计学分析的基本要求。

检测的样本量在每一个临床研究单位应尽可能均匀分布，包括正常组、干扰组和HIV感染组。

（5）干扰（交叉反应）样本的考虑

考虑到我国HIV感染的特殊情况以及HIV的传播特点，建议在临床研究中选择临床病例时，应选择部分HIV相关病毒（如HBV、HCV）感染的病例，以评价考核试剂的特异性。

干扰（交叉反应）样本列表：

I/II型人类嗜T细胞病毒（HTLV-I/II）

巨细胞病毒（CMV）

甲型流感病毒

EB病毒（EBV）

甲型肝炎病毒（HAV）

系统性红斑狼疮（SLE）

乙型肝炎病毒（HBV）

类风湿因子（RF）

丙型肝炎病毒（HCV）

抗核抗体（ANA）

以上特异性样本可根据产品特性进行适当选择。

5. 体液样本的考虑

对于唾液、尿液等体液样本，无论考核试剂采用何种检验方法，均应采用来自同一患者的血液样本进行同源对比试验，应含有一定数量的低滴度/弱阳性样本（不少于20例）。

检测血液样本用对比试剂的检测性能应尽量高于考核试剂，对于检测不符的样本应采用金标准方法对血液样本进行确认。

6. 冻存与新鲜样本的考虑

阳性冻存样本例数应小于阳性样本总例数的90%，阳性新鲜样本例数应大于阳性样本总例数的10%。

7. 确认试剂的考虑

抗体检测：

a. 样本的选择：见表1初筛呈弱阳性。

b. 对比试剂的选择：应选择确认试剂进行比对试验。

c. 不一致和不确定样本的确认：应进行患者随访检测（4周后）或采用其他方法进行验证。

8. 统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法。

对定性试剂，应分析考核试剂的阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其95%（或99%）的置信区间、考核试剂和对比试剂的一致性（如kappa值）。如利用阳转血清盘对试剂检测早期感染的能力进行评价，应参考WHO对HIV抗体试剂的评价报告，分析考核试剂的阳转血清相对敏感性系数。

对定量试剂，应分析考核试剂阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其95%（或99%）的置信区间、考核试剂和对比试剂的一致性（如kappa值）等之外，还应该分析考核试剂与对比试剂的相关性、线性回归、定量准确性及一致性（如Bland-Altman模型），同时按基因型（核酸检测试剂）对样本进行分组分析考核试剂与对比试剂的相关性、线性回归、定量准确性及一致性（如Bland-Altman模型）等。

对于对比实验的等效性研究，最常用是对考核试剂和对比试剂两组检测结果的相关及线性回归分析，应重点观察相关系数（r值）、回归方程斜率及y轴截距等指标。

对于统计方法的选择可以选择多种方法，而不用过于强调一种方法。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与对比试剂是否等效的标准。

9. 结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对于两种试剂的检测结果有明显差异的样本，应采用金标准或其它方法再次进行确认（如HIV-1 p24抗原、HIV-1 RNA检测试剂、Western Blot试剂等），对患者所处的HIV-1感染状态进行鉴别，同时结合患者的临床表征对差异原因及可能结果进行分析，必要时应按照《全国艾滋病检测技术规范》的要求进行随访。

（二）临床试验（总结）报告撰写

根据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床试验总结报告中对以下内容进行详述。

1. 临床试验总体设计及方案描述

- （1）临床试验的整体管理情况、临床研究单位的选择、对比试剂及所用仪器基本情况介绍
- （2）病例纳入/排除标准、不同病种的预期选择例数
- （3）样本类型，样本的收集、处理及保存等
- （4）统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准

2. 具体的临床试验情况

- （1）对各研究单位的病例数、病种分布情况进行总合，以列表或图示方式给出具体例数及百分比。
- （2）质量控制：如试验人员培训、仪器日常维护、仪器校准、质控品运行情况等。
- （3）具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的验证鉴别等

3. 统计学分析

- （1）数据预处理、差异数据的重新检测或验证鉴别以及是否纳入最终数据统计、对异常或缺失值的处

理、研究过程中是否涉及对方案的修改等。

(2) 一致性分析和相关性

相关性主要包括阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其95% (或99%) 的置信区间。一般可采用四格表卡方检验或kappa检验分析两种试剂定性检测结果的一致性。

对于定量试剂，还应运行特定的数据分析模型 (如Bland-Altman 模型) 对两种试剂定量分析结果的一致性进行分析。同时，还应采用回归分析的方法分析两种试剂检测结果的相关性，以 $y=a+bx$ 和 R^2 的形式给出回归分析的拟合方程，其中： y 是实验试剂结果， x 是参比试剂结果， b 是方程斜率， a 是 y 轴截距， R^2 是判定系数，并给出 a 和 b 的95% (或99%) 置信区间。由于不同HIV-1基因型或者不同浓度区间，试剂的性能可能存在一定差异，因此，建议对总体样品，按照浓度范围和/或基因型进行区间分层统计，对不同区间内的结果进行相关性和一致性分析，以更好的验证两种试剂的相关性。

4. 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究有无特别说明，最后给出临床试验结论。[四、参考文献](#)

1. 《体外诊断试剂注册管理办法 (试行)》，(国食药监械[2007]229号)，2007年4月19日。
2. 《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》，(国食药监械[2007]240号)，2007年4月28日。
3. 《全国艾滋病检测技术规范》