**指导原则编号：□□□□□□□□**

药物滥用检测试剂技术审查

指导原则（第二次征求意见稿）

二O一三年十一月

目 录

[一、前言 2](#_Toc351449684)

[二、范围 3](#_Toc351449685)

[三、注册申报要求 4](#_Toc351449686)

[（一）综述资料 4](#_Toc351449687)

[（二）产品说明书 4](#_Toc351449688)

[（三）产品标准 11](#_Toc351449689)

[（四）注册检测 11](#_Toc351449690)

[（五）主要原材料研究资料 12](#_Toc351449691)

[（六）主要生产工艺及反应体系的研究资料 14](#_Toc351449692)

[（七）分析性能评估资料 14](#_Toc351449693)

[（八）参考值（范围）确定资料 20](#_Toc351449694)

[（九）稳定性研究资料 20](#_Toc351449695)

[（十）临床试验 21](#_Toc351449696)

[四、名词解释 26](#_Toc351449697)

[五、参考文献 26](#_Toc351449698)

**药物滥用检测试剂****技术审查指导原则**

**（第二次征求意见稿）**

# 一、前言

药物滥用(Drug Abuse)指非医疗用途滥用麻醉药品和精神药品的一种行为，目的是为体验该物质产生的特殊精神效应，其结果是对所滥用药物产生药物依赖，并导致健康、社会和法律后果。

滥用药物分为麻醉药品和精神药品，麻醉药品主要包含三大类：鸦片类、大麻类和可卡因类；精神药品主要包括中枢兴奋剂、镇静催眠药和抗焦虑药、致幻剂。

目前国内常用的药物滥用检测试剂为应用免疫胶体金技术（ICT）的定性检测试剂，主要被测物为甲基苯丙胺（冰毒）、吗啡、四氢大麻酚酸、可卡因、氯胺酮等，用于药物滥用的初筛。其他免疫检测方法如酶免疫分析（EIA）包括酶联放大的免疫测试技术（EMIT）和酶联免疫吸附测试技术（ELISA）、荧光偏振免疫分析（FPIA）等国内应用较少。

本指导原则针对应用免疫层析胶体金法的药物滥用定性检测试剂，对该类试剂注册申报资料的准备及撰写进行要求，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对该类试剂注册申报资料的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。如申请人认为有必要增加本指导原则不包含的研究内容，可自行补充。

本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其它方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料。相关人员应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

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，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

# 二、范围

本指导原则主要针对应用免疫层析胶体金方法的药物滥用定性检测试剂注册申报资料的准备及撰写，其它基于层析法的定性检测试剂或免疫技术的半定量药物滥用检测试剂可参照本指导原则，但应根据产品的具体特性确定其中内容是否适用，如不适用，应另行选择适用自身方法学特性的研究步骤及方法。本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

# 三、注册申报要求

## （一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容，其中同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学及检出限、特异性等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。应符合《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（以下简称《办法》）和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》（国食药监械[2007]609号）的相关要求。

## （二）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、实验操作方法、检验结果的解释以及相关注意事项等重要信息，是指导使用人员正确操作、针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，也是体外诊断试剂注册申报的重要文件之一。药物滥用检测试剂通常用于药物滥用的初筛检测，鉴于其预期用途的特殊性，说明书中对预期用途的准确描述、对样本要求与采集、检验结果的解释、检验方法的局限性、注意事项等内容的解释尤为重要，有助于使用者正确使用试剂，正确解读结果。

产品说明书的所有内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明参考文献的相关信息。结合相关法规要求及药物滥用检测试剂的特性，下面对说明书的重点内容作详细说明。

1.【产品名称】

产品的通用名称按照《办法》中通用名称的命名原则应为：被检物名称+检测试剂盒（胶体金法）。如：吗啡检测试剂盒（胶体金法）；如为多项检测试剂盒，可命名为：被检物名称（分别列出）+联合检测试剂盒（胶体金法）。如：吗啡、氯胺酮联合检测试剂盒(胶体金法);如试剂用于唾液样本，可命名为：被检物名称+唾液检测试剂盒（胶体金法）。如：吗啡唾液检测试剂盒（胶体金法）。被检物名称请参照国食药监安[2007]633号文麻醉药品、精神药品品种目录中药品通用名。

2.【包装规格】

对产品包装规格的描述应包括试剂的类型（条形、板型、检测杯等）以及每包装的数量（多少人份）。如：“板型：40人份/盒；条型：50人份/盒。”

3.【预期用途】应至少包括以下几部分内容：

（1）对预期用途的具体描述应包括以下内容：该产品用于定性检测，说明适用的样本类型，明确被测物通用名，说明被测物的最低检出限，并强调用于“被测物”的初筛检测。如：该产品用于定性检测人体尿液中最低检出浓度为50 ng/ml的四氢大麻酚酸,用于四氢大麻酚酸的初筛检测。

（2）简介待测药物的特征，包括分子式、分子结构、其结构类似物、主要代谢途径、药代动力学特征（半衰期）、主要代谢产物及其结构类似物。简介该药物的药理作用，滥用后导致的躯体及精神表现。

（3）被测物检测的确认方法。

预期用途中应描述该试剂仅用于药物滥用的初筛检测，需要进一步确认及评价的样本应采用灵敏度及特异性更高的检测方法进行。如：气相色谱法-质谱法(GC-MS)、高效液相色谱法（HPLC）等。

4.【主要组成成分】

（1）应描述试剂条/卡结构组成、检测线、质控线包被及金标记的抗原抗体的生物学来源信息，如抗原结合物、单克隆抗体或多克隆抗体、抗体的动物源性等信息。

（2）应说明实验需要但本试剂盒未提供的主要材料。

5.【储存条件及有效期】

储存条件及有效期包括试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、运输稳定性等有关试剂保存的重要信息；如有必要,应注明试剂表面变化或变质时情况的描述及相关警示。

应注意描述胶体金试剂对环境温度及湿度的要求，储存条件等。

6.【样本要求】

应明确样本类型、采集方法及样本采集的注意事项；描述样本应使用的收集容器，保持样本稳定性的储存、运输条件及储存时间；描述避免使用的样本类型；描述样本处理方法：如尿液混浊是否需要离心、过滤等；说明样本采集、储存不当可能造成的影响、样本中可能含有其他物质（应明确）造成的影响。

如用于唾液样本的检测，应规定唾液样本的详细采集方法，包括采样部位、停留时间等。该方法应具有良好的重复性，并能保证采集量的基本恒定。唾液样本应注意提示样本收集前应避免饮水、进食、吸烟、咀嚼口香糖等可能干扰检测样本的行为。

7.【检验方法】

建议描述并以图示形式显示正确的检验操作方法、程序及注意事项，可用图示显示不正确的操作方法等。特别注意应强调操作温度及湿度条件、读取结果的时间。

8.【参考值（参考范围）】

应说明被测物在待测样本类型中可检出的最低检出浓度。应依据试剂所能够检测的目标化合物情况对参考值进行科学描述，如吗啡检测试剂除对吗啡显示阳性结果外，还对包括代谢物为吗啡的原型药物以及单乙酰吗啡等主要代谢物呈阳性反应。因此对参考值的描述应概括为能够检出尿液样本中高于300ng/mL浓度的吗啡和/或相当量的吗啡结构类似物。

9.【检验结果的解释】

建议明确该检测试剂在设计用途范围内能够检出的药物（药物原型及其代谢产物、同类药物/结构类似物等）。介绍可能造成药物检测阴性的原因，可说明药物转阴取决于多种因素，包括药物使用频率、服药量、代谢率和身体脂肪含量等。结合药物的药代动力学及药理作用，介绍待测药物在体内可能存在的时间以及可能持续作用的时间，描述样本采集时间点对检测结果的影响，有助于结果的解释和判断。

建议描述并以图示形式显示所有可能出现的检测结果（如阳性、阴性、无效等）及检测结果的解释，包括观察到特定结果之后应当采取的处理方法，如当质控线未出现（无效结果）代表的意义，原因分析，应采取的下一步方法，复测与否，复测后结果仍无效所应采取的措施，是否需要使用特异性更高的确认方法等。服用药物之后，可能需要一段时间药物才会在标本中出现，且药物在标本中存在的时间有限，如果样本采集过早或过晚，都可能获得阴性结果。建议说明“如检测结果是阴性，不一定代表未服用药物，可能是数天内没有服用受试药物，或可能服用了药物，但未检出。”应建议何种情况下需要进行重新检测或采用其他方法确认，如：当怀疑药物滥用时，应当选择另一时间再次检测，或针对其他不同种类药物进行检测。

10.【检验方法的局限性】

（1）强调该试剂只用于初筛使用，检测结果不能作为确认药物滥用的依据。对结果的确认必须使用灵敏度和特异性更高的参考分析方法。

（2）描述该方法可能导致假阳性及假阴性结果的原因。

如造成假阴性结果的原因包括：样本中药物浓度低于检测试剂最低检出限，低浓度样本无法检出；操作不正确或可能影响检测的其他因素，如运输及储存不当使试剂失效等。

造成假阳性结果的原因包括：服用某些常用药物或食用某些食物所致（请举例）。

（3）其他影响产品性能的因素。

11.【产品性能指标】

产品性能指标的描述应与分析性能评估资料一致，申请人除了提供分析性能数据的摘要之外，还应对性能评价相应的试验方法（试验设计、地点、人员、操作方法等）进行简要叙述。具体内容包括：

（1）对相应国家参考品的符合情况。

（2）对最低检出限、最低检出限浓度附近样本的验证情况。

（3）特异性研究结果：

交叉反应：应列出所有可能产生交叉反应的药物/化合物及其最低检出浓度，所有经验证无交叉反应性的药物/化合物及其验证的最高浓度。

干扰物质：介绍体内吸收的常用药物或物质，内源性物质或生理条件变化对检测的干扰验证情况。

（4）方法学比对试验方法及结果。

12.【注意事项】

（1）有关试剂准备的注意事项：如保存、运输条件，检测环境要求等。

（2）有关样本准备、储存的注意事项：有关样本可能受到污染导致的错误结果，如尿液中含有漂白剂、明矾以及样本量是否会影响测试结果等。

（3）保证检测结果正确判读的注意事项：如读取结果的时间、光线条件以及在判读时间内颜色深浅对判读结果的影响。

（4）生物安全性警告：接触到的临床样本、实验废弃物、一次性使用物品等材料应当作为潜在传染物进行处理，并且采用符合法规的预防措施。

（5）其他可能影响检测灵敏度和特异性的注意事项。

## （三）产品标准

拟定产品标准应符合《办法》和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》的相关规定。应至少包括对产品阳性符合率、阴性符合率、重复性（应在最低检出浓度进行）、最低检出限、特异性等项目的要求。

境内生产企业产品标准附录中应将主要原材料、生产工艺及半成品要求纳入。主要原材料要求应包括描述检测线、质控线包被及金标记的抗原抗体的生产来源信息；单克隆抗体或多克隆抗体的免疫原及动物来源、抗体克隆号或货号等信息。如为自制应描述制备纯化具体方法、质量要求；如为外购应描述外购方名称及产品具体型号、质量要求。工艺要求应主要包括描述金标物制备、检测线和质控线制备等各步骤过程方法、环境温湿度要求、质控标准、包被浓度要求等。可参照《体外诊断试剂生产及质量控制技术指导原则——金标类诊断试剂生产及质量控制技术指导原则》进行细化补充。

如果拟申报试剂已有相应的国家/行业标准发布，则企业标准的要求不得低于上述标准要求。

## （四）注册检测

对于首次注册产品，申请人拟定产品标准后，应当在国家食品药品监督管理总局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行连续3个生产批次样品的注册检测。对于已经有国家参考品的检测项目，在注册检测时应采用相应的国家参考品进行,对于目前尚无国家参考品的项目，生产企业应建立自己的质控体系并提供相应的内部参考品。

## （五）主要原材料研究资料

胶体金方法的药物滥用检测试剂一般采用竞争法原理，应提供主要原材料如检测线上包被的抗原结合物、金标单克隆抗体、质控线上的第二抗体以及企业参考品等的选择与来源、制备过程、质量分析和质控标准等的相关研究资料。如主要原材料为企业自己生产，其生产工艺须稳定；如主要原材料源于外购，应提供的资料包括：供货方提供的质量标准、出厂检定报告，以及申请人的质量标准及该原材料的检验资料。应提供申请人选择该供货方产品作为主要原材料的依据，如：涉及不同供货方的选择比对试验资料等。

1.企业内部参考品的制备、定值过程。

使用已知纯度的标准物质精密称量配制储备液、逐级稀释的方式进行企业内部参考品的制备，通过计算确定参考品的定值。制备企业内部参考品的基质应采用与临床样本相似的基质并说明基质的具体配制过程。应当注意所采用的标准物质的成分，如为盐酸盐、硫酸盐等，应当在配制参考品过程中计算参考品所含碱基的绝对浓度，以相应化合物单纯碱基的浓度作为参考浓度。

如用于唾液样本，请明确人工唾液的制备方法。

企业内部阴性参考品设置除了应包括正常阴性样本外，还应包括其他易引起干扰的结构类似物、常见滥用药物等的含药样本。

2.主要生物原料

主要生物原料包括用于胶体金标记、包被硝酸纤维素膜及用于制备检测线、质控线的抗原或抗体等，如抗原结合物、金标单克隆抗体、第二抗体（多克隆抗体）等，如质控线不使用上述第二抗体，而采用单独的IgG与相应金标多克隆抗体的组合，也应纳入到主要生物原料的研究资料中。使用前应对生物原料进行质量检验。

3.生物辅料

生物辅料主要包括牛血清白蛋白等。

4. 其他物料

其他物料包括硝酸纤维素膜、聚酯纤维素膜、滤纸、塑料衬片等。

以上关于主要生物原料、生物辅料及其他物料研究资料要求可参照《体外诊断试剂生产及质量控制技术指导原则——金标类诊断试剂生产及质量控制技术指导原则》相关内容。

## （六）主要生产工艺及反应体系的研究资料

参照《体外诊断试剂生产及质量控制技术指导原则——金标类诊断试剂生产及质量控制技术指导原则》中第三条试剂盒的制备相关内容，详述试剂制备过程中胶体金标记物的制备、检测线和质控线的制备以及试纸条的组装、切割等过程。应详细描述包被抗原结合物、金标单克隆抗体工作浓度调整、确定过程，以及确定工作浓度后对最低检出限等性能的初步验证。

## （七）分析性能评估资料

申请人应提交生产者在产品研制或成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，对于每项分析性能的评价都应包括具体研究目的、实验设计、研究方法、可接受标准、实验数据、统计方法、试验结论等详细资料。有关分析性能验证的背景信息也应在申报资料中有所体现，包括实验地点（实验室）、试剂规格、批号、临床样本来源等。分析性能评价的实验方法可以参考相关的CLSI-EP（美国临床实验室标准化协会批准指南）文件或国内有关体外诊断产品性能评估的指导原则进行。对于药物滥用检测试剂，建议重点对以下分析性能进行研究：

1.最低检出限的确定与验证

目前，部分药物滥用的定性检测试剂可参考美国物质滥用和精神健康服务管理局确定的最低检出限，如可卡因、阿片、苯环利定等，对于无相关推荐最低检出限的检测试剂，企业可根据相关药物具体代谢情况自行确定合理的最低检出限。

胶体金方法的试剂的结果判读，尤其是接近最低检出限浓度样本的结果判读，受操作人员的视力和判读能力以及试剂的生产批次的影响。因此，建议在研究中由多名操作人员（至少三人）使用多个批次的产品（至少三批）进行试验。针对研究参加人员将样本进行随机化分配，并对样本编号进行掩蔽，以避免出现结果判读上的偏离。

建议至少在最低检出限减去25%的浓度、最低检出限和最低检出限加上25%的浓度上对具有统计学意义数量的样本进行分析。可通过向已知不含药样本中加入目标药物的方法进行样本制备，也可使用通过气相色谱-质谱法（GC-MS）或其他适用的等效分析方法确定样本的浓度。如有需要则可适当扩大浓度范围，如加入低于和高于最低检出限50%、75%或100%的浓度水平继续进行相应试验。

2.特异性研究

（1）交叉反应

建议针对同类药物中的所有药物/化合物和药物代谢物，或可能发生交叉反应的结构类似物进行交叉反应验证。

可使用向不含药样本中添加药物化合物的方法制备特异性研究用样本，浓度水平应与人体内最高预期水平相当。如果某化合物检测结果为阳性，则逐级对该化合物样本进行稀释，直至获得阴性结果。

能够获得标准品的主要代谢产物及结构类似物应考察其灵敏度，如某些已知主要代谢产物标准品不可得，可对适量临床样本采用GC-MS方法通过质谱图推断其结构，证明其在样本中的存在。

（2）干扰物质

潜在的干扰物质主要包括：体内吸收及代谢的常用药物或物质，内源性物质或生理条件变化，评价这些物质及生理条件是否会对检测结果造成影响。（常用药物干扰应包括常用处方及非处方药物，如心血管治疗药物、降糖药物、抗病毒药物、抗生素和解热镇痛药物等。）

应使用医学相关水平的干扰物浓度进行验证。另外，亦建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度(“最差条件”)进行评价。对于常见药物干扰试验，建议参照相应药物药代动力学研究确定的治疗药物浓度及多次给药后峰浓度水平添加相应药物制备干扰样本进行干扰验证。内源性物质（如尿中内源性干扰物）的干扰应选择相应高值干扰物进行试验。

建议在最低检出限附近水平对每种干扰物质的阳性和阴性干扰影响进行评价。分别向两组样本中加入相关浓度的各种药物/化合物及内源性物质：一组为已知会得到阳性结果的最低浓度目标药物(评估阴性干扰影响)；另一组为已知会得到阴性结果的最高浓度目标药物(评估阳性干扰影响)。如果观察发现预期结果出现变化，建议对干扰物进行逐级稀释，直至不发生干扰影响。

评价生理条件变化对检测的影响，可对上述两组浓度的样本进行调整，以反映体内可能存在的各种生理条件变化。如：尿液检测，可将样本的pH值范围修改为3至9，观察不同pH条件下检测结果与预期结果是否存在变化。鉴于本类试剂结果判读依赖显色肉眼观察，建议对光致变色物质的影响进行评价，包括血红蛋白、肌红蛋白及其他人工或天然形成的食用色素、药物等；唾液检测应分别对可能对产品性能产生影响的内源性物质（粘蛋白、溶菌酶、分泌型IgA等）、外源性物质（唾液分泌刺激剂、抗生素、解热镇痛药、维生素、饮料、牙膏、漱口水等）的影响进行考察。

3.方法学比对

方法学比对分为与已上市同类试剂的比对和与参考方法的比对。

与已上市同类试剂的比对

选择已上市的同类试剂与被考核试剂进行方法学比对，所选同类试剂应与被考核试剂具有相同的最低检出限，且检测范围上限应不低于被考核试剂，通过比对说明被考核试剂与已上市试剂是否等效。样本数量应具有统计学意义，包含阴性和阳性样本，且能够覆盖检测范围，并包含部分干扰样本。

与参考方法的比对

鉴于与已上市同类试剂的比对所能提供的性能信息较为有限，且抗体对待检药物/化合物的反应性不同，以及考虑到交叉反应等因素，建议将被考核试剂与参考方法进行比对。参考方法包括气相色谱-质谱法（GC-MS）、高效液相色谱法（HPLC）等，应根据待测化合物特性选择适宜的参考方法。

与参考方法的比对应使用有统计学意义数量的样本，应以阳性样本为主，并包括部分阴性样本，低浓度样本应涵盖最低检出限、最低检出限上下约50%浓度，对于临床较难获得的低值样本，可采用阴性基质对高值样本进行稀释的方式获得，但应对稀释样本进行说明。

应当考虑到已知具有明显交叉反应性的所有药物或代谢物，如吗啡检测试剂，除了对吗啡样本进行对比实验外，还应考虑对主要代谢产物为吗啡的原型药物（可待因、海洛因、阿片等）、相关的代谢产物如O6-单乙酰吗啡以及福尔可定、二氢可待因等具有明显交叉反应的化合物进行参考方法的比对。应重点对这些化合物最低检出限附近浓度进行考察。

应对参考方法的方法建立及方法学考察结果进行详细描述。如气相色谱-质谱法（GC-MS）应详细介绍样本的衍生化方法、色谱条件、质谱条件、检测离子并提供典型色谱图与质谱图，并说明对确定的检测条件进行方法学考察的具体结果，如方法专属性、灵敏度、线性、精密度、回收率等。

由于某些药物在样本中存在分解或反应过程，因此为保证对比实验结果的准确，应尽量同步进行参考方法和被考核试剂的检测，避免两种检测方法之间样本的长时间放置。

如被考核试剂已有同类产品上市，可结合与同类试剂对比的实验结果，选取其中阳性样本和部分阴性样本进行参考方法的比对，重点考察最低检出限及最低检出限附近样本的性能。如使用参考方法对整体临床样本（包括阴性样本、最低检出限及最低检出限附近样本、中高值样本）进行比对试验，可不进行同类试剂的比对试验。如被考核试剂无同类产品上市，则应扩大与参考方法比对的样本数量及检测范围，对试剂进行全面评价。

## （八）参考值（范围）确定资料

对于此类试剂正常未使用相应药物的人群样本中无可检出的特定药物及其代谢产物，因此不涉及参考范围的内容。试剂本身的最低检出限即作为能否检出目标物质的CUT-OFF值，另外应研究主要代谢产物及结构类似物的最低检出浓度水平。此部分内容在分析性能评估资料中已作详细说明，此处不再重复。

## （九）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，试剂的稳定性和样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性（有效期）、运输稳定性以及开封稳定性等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少三批样本在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

某些药物在样本放置过程中有代谢或消减过程，因此应进行样本保存稳定性的研究，说明被测药物在样本中的稳定性。建议申请人提交相关实验资料，说明样本储存条件及存放时间。

## （十）临床试验

1.研究方法

（1）境内已有同类试剂批准上市产品的临床研究

选择中国境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类试剂作为对比试剂，与拟申报产品（以下称考核试剂）进行对比试验研究。对比试剂应与考核试剂具有相同最低检出限。考核试剂与对比试剂检测不符的样本应进行复测，复测结果仍不符的样本应采用参考方法进行确认。通过比对试验，证明考核试剂与已上市产品等效或优于已上市产品。

同时选择检测范围内一定数量（30例）样本与参考方法（如气相色谱-质谱法）进行比对试验，特别是最低检出限附近样本。

（2）境内无同类试剂批准上市产品的临床研究

使用考核试剂与相应参考方法（如气相色谱-质谱法、高效液相色谱法等）进行临床比对，考察考核试剂临床检测结果的灵敏度和特异性。

2.试验方案

临床试验实施前，研究人员应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。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。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。

临床研究人员应注意某些药物在临床样本中的含量会随时间的推移而逐渐减少，在设计方案及试验操作步骤上，应尽可能的缩短在考核试剂与对比试剂/参考方法间的样本放置时间，避免由此带来的试验结果偏差。

3.临床研究单位的选择

临床研究应选择三家以上（含三家）省级医疗卫生单位进行。由于该产品具有特殊使用目的，可以在相应的市级以上专科医院、戒毒中心、其它相关诊疗机构开展临床研究，相应的参考方法检测实验室应具备中国合格评定国家认可委员会即CNAS资质。其中部分样本与参考方法的比对可在其中一家临床试验单位进行，三家临床单位中至少应包含一家临床机构。实验操作人员应有足够的时间熟悉检测的各环节，熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和对比试剂都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验结果的准确性及可重复性。

4.样本例数

该类试剂与麻醉药品、精神药品检测相关，依据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》的要求，临床样本总例数应不少于500例。建议其中阳性例数不少于总样本的50%，个别在我国罕见的滥用药物的相应检测试剂其临床阳性样本例数建议不少于总样本的30%。联检试剂应满足每一个检测项目总例数均不少于500例的要求。

5.临床病例选择

进行临床研究时，除有针对性选择目标人群外，还应选择其他药物滥用的交叉反应病例、服用常见药物的潜在干扰病例。所有临床样本来源应可追溯。

6.结果不符样本的验证

对于两种试剂的检测结果不符的样本，应进行必要的重复检测并采用参考方法进行复核。

7.统计方法

该类产品一般为定性检测试剂，通常应使用四格表进行统计，报告敏感性（使用参考方法时）、特异性（使用参考方法时）或阳性符合率、阴性符合率、总符合率等，结果应报告95%置信区间并进行统计检验（kappa检验，卡方检验等）。对于联检试剂盒，各检测项目的检测结果应分别统计和报告。

8.临床试验报告

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、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

②病例纳入/排除标准、不同类型病例的预期选择例数。

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说明考核试剂和对比试剂的名称、批号、有效期等信息；考核试剂该批次自检或经其他机构检测合格情况；对比试剂的境内外批准情况等信息。

②临床总结报告应对各研究单位的病例数、病例类型分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

③描述质量控制方法及质控情况，试验人员的培训情况。

④描述具体试验过程，样本检测、数据收集、结果不一致样本的重复检测、确认试验等。

⑤详细描述参考方法的建立，说明检测条件及方法学考察结果。（仪器及色谱、质谱条件、样本衍生化方法、方法专属性、灵敏度、线性、精密度、回收率等方法学考察结果、典型色谱图及质谱图）

（3）统计学分析

①说明数据预处理、对无效结果的处理和排除情况、研究过程中是否涉及对方案的修改、差异数据的重复检测与否以及是否纳入最终数据统计。

②数据统计：

对考核试剂与对比试剂的试验结果进行统计，对于不一致样本，应统计例数，并对经确认后的结果单独进行说明。与参考方法比对的结果应单独统计，并依据结果对检测结果浓度范围进行说明。

应对纳入临床试验的病例类型进行总结归纳，说明交叉反应及干扰病例的情况。

③统计方法：可以采用四格表进行统计，报告敏感性（使用确认方法时）、特异性（使用确认方法时）或阳性符合率、阴性符合率、总符合率等，结果应报告95%置信区间并进行统计检验（卡方、kappa检验等）。对于联检试剂盒，各检测项目的检测结果应分别进行统计并报告。

（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，对于结果差异样本应分析原因并讨论，对本次临床研究有无特别说明，最后得出临床试验结论。

# 四、名词解释

分析特异性：是指测量某种方法专门确定特定药物和/或药物代谢物、且不与其他有关物质发生交叉反应的能力。

# 五、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. 《体外诊断试剂说明书编写指导原则》，（国食药监械[2007]240号），2007年4月28日。
4. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES，Federal Register / Vol. 73, No. 228 / Tuesday, November 25, 2008 / Notices.
5. Premarket Submission and Labeling Recommendations for Drugs of Abuse Screening Tests . Draft Guidance for Industry and FDA Staff .