

## 《医疗器械临床试验现场检查要点》解读

胡薏慧, 元唯安\* (上海中医药大学附属曙光医院国家药物临床试验机构办公室, 上海 201203)

**摘要** **目的:** 通过解读医疗器械临床试验现场检查要点, 以规范医疗器械临床试验过程。**方法:** 从临床试验条件与合规性、临床试验部分、临床试验数据管理、受试产品的管理 4 个方面, 分析现场检查的注意事项。**结果:** 目前, 我国医疗器械临床试验质量距离“检查要点”还有一定的差距, 申办者、合同研究组织、研究者、临床试验机构都应该进一步学习相关法规, 提高临床试验质量, 确保上市后的产品安全。**结论:** 以《医疗器械临床试验现场检查要点》为标准, 是保证试验数据真实、完整、规范的重要途径。

**关键词:** 医疗器械临床试验; 检查要点; 解读

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2018)12-1616-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2018.12.005

### Interpretation of *The Key Points of On-site Inspection of Medical Devices Clinical Trials*

Hu Yihui, Yuan Weian\* (Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine office of National Drug Clinical Trial, Shanghai 201203, China)

**Abstract Objective:** To interpret the key points of on-site inspection of medical devices clinical trials in order to standardize the process of medical devices clinical trials. **Methods:** The key points of on-site inspection of medical devices clinical trials were analyzed from four aspects, including clinical trial condition and compliance, clinical trial, clinical trial data management and test product management. **Results:** At present, there is certain disparity between the medical devices clinical trials in China and the strict requirements in the bulletin released by the CFDA, so the sponsors, contract research organizations, investigators, and clinical trial institutions should further study the related regulations so as to improve the quality of clinical trials and ensure the safety of products on the market. **Conclusion:** Strict implement of *The Key Points of On-site Inspection of Medical Devices Clinical Trials* is an important approach to guaranteeing the authenticity, integrity and standardization of the clinical trial data.

**Keywords:** medical device clinical trial; key points of inspection; interpretation

医疗器械是现代临床诊断、治疗、疾病防控、公共卫生和健康保障体系中最为重要的基础装备, 其发展不仅需要新的科学技术的应用支撑, 更需要通过科学的临床试验研究, 新的科学技术应用

于人体时, 确保有效性和安全性<sup>[1]</sup>。为加强医疗器械临床试验的监督管理, 2016年, 原国家食品药品监督管理总局(以下简称“总局”)、原国家卫生和计划生育委员会联合发布了《医疗器械临床试

基金项目: 国家重大新药创制“科技重大专项病毒性肝炎中药新药临床研究规范化平台建设”(编号 2017z09304002)

作者简介: 胡薏慧, 硕士, 主管中药师, 主要从事药物临床试验管理工作; Tel: (021) 20256051

通信作者: 元唯安, 博士, 副主任医师; Tel: (021) 20256051; E-mail: weian\_1980@163.com

验质量管理规范》<sup>[2]</sup>（以下简称《规范》）。《规范》共11章96条，于2016年6月1日施行。2016年6月8日，总局又发布了《关于开展医疗器械临床试验监督抽查工作的通告》<sup>[3]</sup>（以下简称“第98号文”），拟采用回顾性检查的方式，对总局在审注册申请中2016年6月1日前开展的临床试验项目实施抽查，包括所有境内第三类及进口医疗器械在中国境内通过临床试验方式获取临床试验数据的注册申请项目，综合考虑其风险程度、进口境内申请量比例、申请人情况、临床试验机构规模和承担项目数量等因素，按照一定比例抽取。本文将针对第98号文附件1《医疗器械临床试验现场检查要点》（以下简称“核查要点”）的内容，从临床试验条件与合规性、临床试验部分、临床试验数据管理、受试产品的管理4个方面进行详细解读，为正确把握医疗器械临床试验的核查重点提供参考。

## 1 临床试验条件与合规性

### 1.1 临床试验机构

核查要点规定：临床试验的基地为经资质认定且在有效期内的药物临床试验机构，如未在有效期内也应该是在有效期满半年内递交过复审资料并已受理的机构。体外诊断试剂则只规定在省级、市级医疗卫生等单位实施即可。实际上，对于医疗单位资质的规定，是为具有与受试产品相适应的条件，包括医疗器械临床试验人员、仪器设备、基地等打好基础。

另外，仪器设备需具备相关的使用记录，医疗器械临床试验经常将试验器械与对照器械同时进行对照，没有记录就没有发生，医疗单位有自己的标准操作规程，日常使用对照器械都会有仪器型号、开关机时间、运行情况等的详细记录并归档；而试验器械也应根据自身试验的特点，设计仪器使用记录表供研究者记录。对于体外诊断试剂，也可以溯源其对应的仪器设备型号、试验运行情况是否正常、使用时间等记录。

### 1.2 临床试验的伦理审查

医疗器械的伦理审查目前参照药物临床试验，其备案资料内容包括：伦理审查会议的签到表、委员讨论的原始记录、委员表决票，同时要求审查结论保存完整且与伦理审批件一致<sup>[4]</sup>。对于知情同意书，除应有告知页及签署页以外，还必须有受试者受到伤害时是否给予及时救助和补偿的特别

说明。一般情况下，伦理委员会都会保存所审查的文件资料；但是，很多申办方没有标注版本号意识，以为只要标注在方案上就可以了，往往遗漏知情同意书的版本号，以致常常无法核对是否与伦理审核通过的方案及知情同意书一致。实际上，除了方案和知情同意书以外，研究者手册、病例报告表、招募广告等都应有对应的版本号。正常情况下，一般的体外诊断试剂都是免知情的，只要有相关的免知情申请及伦理审查文件即可。在检查过程中，经常发现伦理审查通过的版本与实际使用的版本不一致；或者即使版本号一致，内容也被篡改的情况。除此之外，伦理委员会审查时对使用的医疗器械的安全风险缺少认识，特别在产品的适用性、如何保证正确使用、预估可能出现的不良结果以及预防和处理措施等方面把控不严。究其原因：现有的法律法规只是对医疗器械临床试验进行了初步规范，但还没有出台专门的医疗器械临床试验伦理审查工作指导原则，在进行审查时，无规范性的操作程序可以依循<sup>[5]</sup>。

### 1.3 临床试验批准或备案

根据《规范》规定，需进行临床试验审批的第三类医疗器械，需在临床试验前获得批准。所有临床试验需按规定向省级食品药品监督管理局提交备案。

### 1.4 临床试验协议/合同

临床试验合同经费必须覆盖临床试验的所有开支(含检测、受试者营养/交通费补贴、研究者观察费等)，应具有明显的受试产品信息。合同的合规性检查是为了确保试验顺利进行，没有经济纠纷。《规范》同时规定：质量检验结果包括自检报告和具有资质的检验机构出具的一年内的产品注册检验合格报告，所以合同时间应在产品检测报告有效期之内。

## 2 临床试验部分

### 2.1 临床试验准备

各临床试验机构及实施者应通过协商共同制定研究方案，方案应有对应的版本编号及版本时间，并报伦理审查同意。对伦理委员会已批准文件的任何修订，不影响受试者权益、安全和健康，或者与临床试验目的或终点不相关的非实质性改变无需事前报告，但事后应当书面告知<sup>[2]</sup>。实施者需向临床试验机构提供《医疗器械临床试验须知》，上

市后的产品也应有对应的使用说明书。实施者应对参加临床试验的人员进行培训,这一条需要特别注明。目前,医疗器械临床实验并未规定试验人员一定要取得类似于药物临床试验质量管理规范的培训证书;但在试验开展之前,一定要有有关于试验的相关培训,这与药物研究还是有些区别。保存受试产品及临床试验相关文件物品的交接记录,包括试验结束后剩余试剂盒或物资的返还记录。如果仪器设备需要安装的还需要有安装返还记录。检查过程中常见的问题:参与试验的人员没有经过主要研究者的授权,或者授权在试验开始之后;试验开展后新进的研究人员最容易缺失相应的授权及培训记录等。

## 2.2 知情同意

对于体外诊断试剂盒,基本是免除知情同意的,仅需在递交伦理审查时有备案说明即可。对于一些医疗器械的知情同意,首先,要关注其版本号是否与伦理审查同意书一致,这就要求实施者在递交伦理审查之前就应在合适的位置标注版本号及版本日期。其次,试验的实施必须在伦理审查之后,故签署知情的时间也应在伦理审查之后。再者,对于签署知情同意的规范性要严格把控,需要研究者和受试者本人填写,包括日期和电话,不可由任何人代写(伦理审查同意的除外)。最后,需要核实知情同意书的数量,其中包括筛选失败的病例。

## 2.3 临床试验的实施

“临床试验人员是否熟悉临床试验方案及相关资料,并熟悉受试产品的使用”,这一点必须体现在临床试验启动培训记录中,必要时进行预试验进行质控调整。所有机构的方案版本号都应是同一版本,可借鉴药物临床试验的做法,找出一家组长单位,其他各家分中心以组长单位方案为准;若有任何修改,均应经组长单位同意后进行统一修改。而研究者需无条件地按照已定的方案实施,在原始数据收集过程中均应有试验人员的签字,有病例报告表的还要在病例报告表上签字。试验结束后,需要由方案中已定的统计人员按照规定的方法进行统计,不管是研究者还是实验实施者的统计资质必须要保证;其次,应有相应的授权,必要时交给第三方进行统计,虽然目前的法规对此并无严格规定,但为了保证试验数据的准确性,这一点还

是必要的要求。最后,药物临床试验的监查已经做得比较成熟了,而医疗器械临床实验的监查还停留在初级阶段,实施者派来的所谓“监查员”,很多都是公司的销售人员或者注册部随便派人,其并无相关资质和经验,监查也就停留在表面。笔者认为,申办方可以单独聘请合同研究组织的监察员来进行监查。

## 3 临床试验数据管理

本文对临床数据的管理归纳如下:①原始文件应有筛选记录及相关鉴认文件,并且可溯源;②所有生成的检测报告和结果均可溯源;③病例报告表中的数据均可在原始记录中溯源;④不良事件及严重不良事件均按标准处理、记录及报告;⑤所有记录和总结报告一致。目前,我们对于溯源的定义已经不仅限于对数据的溯源,而是在临床试验进行过程中各个环节的溯源,像很多事后整理的原始数据就不能称为可溯源。很典型的例子就是体外诊断试剂,很多都是集中1~2天内完成,记录都是后补统一整理。需要注意的是,为了能完整保存医疗器械的实验数据,很多时候应拍照记录或刻成光盘保存,以免数据丢失而影响注册。但在检查过程中发现,试验机构往往会忽略这一点。

## 4 供试产品的管理

首先,供试产品应有具备资质的检测机构出具的结论合格的产品检验报告,除此之外,应有所有试验产品的自检报告(产品名称、规格型号与实际使用一致)。其次,医疗器械的运输、接收、装机、使用、回收等均应有相应记录。如果对运输条件、储存条件、安全有效期有相应规定,还需要有相关记录。例如,体外诊断试剂盒一般储存条件都在2~8℃,如果涉及整个保存过程的话,应有对应的冷链运输及保存冰箱温度记录。

除了供试产品的管理,体外诊断试剂还涉及临床试验用样本的管理。特别值得提醒的是,临床试验用样本从选样开始就要关注其来源、编号,要有合适的温度保存,使用后要有合适的留存或销毁记录。试验机构往往注意到供试产品的保存记录,而忽略样本的保存记录,殊不知样本的质量同样对整个试验起到至关重要的作用。

虽然核查标准的大幅度提升增加了申办者、临床试验机构操作的难度。但从另一个角度看,如果能通过整顿,全面规范我国医疗器械临床试验各

个环节,提高试验质量,对于整个行业的健康发展将是巨大的推进。我们应共同努力,积极完善医疗器械临床试验法规体系,提高临床试验机构、研究者以及申办方的认识,引入国外先进的科学管理理念,加强医疗器械临床试验过程的监管,从而真正保证我国医疗器械临床试验的规范性、临床试验数据的科学性和可靠性及受试者的安全和权益<sup>[6]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] 林凯容,雷孝锋,陈琼,等.浅谈医疗器械临床试验过程的质量控制和监查要点[J].分子诊断与治疗杂志,2016,8(3):212-216.
- [2] 国家食品药品监督管理总局.局令第25号 医疗器械临

床试验质量管理规范[S].2016.

- [3] 国家食品药品监督管理总局.关于开展医疗器械临床试验监督抽查工作的通告(第98号)[S].2016.
- [4] 彭朋,元唯安,胡慧慧.《国家食品药品监督管理总局关于发布药物临床试验数据现场核查要点的公告》解读[J].中国新药杂志,2016,25(7):771-774.
- [5] 李涵.医疗器械临床试验的伦理审查现状及解决思路[J].中国医学伦理学,2016,29(3):473-475.
- [6] 马艳彬,李竹,杨牡.浅谈我国医疗器械临床试验中的问题与对策[J].中国药事,2015,29(3):229-232.

(收稿日期 2016年11月15日 编辑 王萍)