

# 医疗器械临床试验立项审查环节质量分析及防范策略

——赵同香<sup>1</sup> 马丽萍<sup>1\*</sup> 庞 华<sup>2</sup> 蒋向明<sup>1</sup>

**【摘 要】** 立项审查是提高医疗器械临床试验质量的关键环节。通过对立项阶段发现的典型问题以案例的形式进行综合分析。提出,国家药监部门需进一步完善规章制度,申办者应承担临床试验质量管理责任,临床试验机构应建立完善的立项审查机制,研究者应提高规范意识,以保证试验质量和受试者权益。

**【关键词】** 医疗器械;临床试验;立项审查;环节质量

中图分类号:R197.39

文献标识码:A

Quality Analysis and Preventive Measures in the Project Approval Review Link of Medical Device Clinical Trials/ZHAO Tongxiang, MA Liping, PANG Hua, et al./Chinese Health Quality Management, 2024, 31(2): 76-79

**Abstract** Project approval review is the key link to improve the quality of medical device clinical trials. Through a comprehensive analysis of typical problems found in the project initialization stage in the form of cases, it is suggested that the state drug regulatory authorities should further improve the regulations, that the applicants should assume the responsibility of clinical trial quality management, that the clinical trial institutions should establish a sound mechanism for project approval review, and that the researchers should enhance their normative awareness, so as to ensure the quality of the trial and the interests of the subjects.

**Key words** Medical Devices; Clinical Trials; Project Approval Review; Link Quality

**First-author's address** Peking University, Shougang Hospital, Beijing, 100144, China

医疗器械临床试验是指在符合条件的医疗器械临床试验机构中,对拟申请注册的医疗器械(含体外诊断试剂)在正常使用条件下的安全性和有效性进行确认的过程<sup>[1]</sup>。立项审查是临床试验在机构运行的第一环节,也是提高试验质量的重要保障<sup>[2]</sup>。医疗机构的医疗器械临床试验管理部门通常按照《医疗器械临床试验立项审查的标准操作规程》或类似流程进行立项审查。先进行形式审查,再进行合规性、科学性和可行性审查。随着人工智能、载药医疗器械的发展,以及基于数据驱动的医用软件不断涌现<sup>[3-4]</sup>,医疗机构在承担器械临床试验时面临的风险和问题逐渐多元化。鉴于此,医疗机构需在立项审核环节进

行充分论证。目前,很多医疗机构的医疗器械临床试验立项审查环节缺乏规范性和严谨性,若伦理审查环节也未发现相关问题,则会给临床试验带来较大隐患。因此,为提高医疗机构对医疗器械临床试验的立项审查能力,及早发现项目在合规性、科学性和可操作性等方面存在的问题,本研究结合临床试验项目管理案例,分析立项阶段的典型问题,并提出防范措施,以保障试验质量和受试者权益。

## 1 立项审查典型问题分析

医疗器械按照风险程度由低到高依次分为第一类、第二类和第三类,根据不同的结构特征和是否接触

人体分为无源接触人体器械、无源非接触人体器械、有源接触人体器械、有源非接触人体器械等<sup>[3,5]</sup>。某院临床试验机构结合医疗器械的风险程度、结构特点等进行立项审查,审查结果分为同意、不同意、修改后同意。经分析发现,常见问题如下:

### 1.1 申办者未建立临床试验质量管理体系

1.1.1 典型案例 某心电图仪临床试验,境内Ⅱ类、有源、非植入,不属于需进行临床试验审批的第三类医疗器械多中心注册类试验。该院临床试验机构在立项审查时发现,该项目立项资料中缺少申办者监查计划,监查员对临床试验过程和相关法律法规不了解。

DOI:10.13912/j.cnki.chqm.2024.31.2.18

赵同香<sup>1</sup> 马丽萍<sup>1\*</sup> 庞 华<sup>2</sup> 蒋向明<sup>1</sup> 通信作者:马丽萍

1 北京大学首钢医院 北京 100144 2 北京核工业医院 北京 100840

**立项审查评估及结果:**该项目为高风险项目,在该院临床试验机构具有可操作性。立项初审结果为“修改后同意”,并要求:(1)申办者需完善质量管理体系,配备符合临床试验质量管理规范要求的监察员;(2)配备临床协调员;(3)该院临床试验机构在常规质控基础上,需提高对项目的跟踪评估强度和质控频率。申办者根据审查意见完善了质量管理体系,增加了质控计划。立项终审结果为“同意”。目前,该项目已在该院结题并顺利通过了北京市药品监督管理局的现场检查。

**1.1.2 综合分析** 该案例提示:立项审查对提高临床临床试验质量发挥了重要作用。为提高医疗器械临床整体研究水平,国家医疗器械临床监管部门要完善医疗器械临床试验的监管和审批机制,尤其是不需要国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)审批的第二类和第三类试验;申办者要完善质量管理体系,包括监查稽查和数据管理体系等;研究者要提高质量管理体系的综合评估能力和高质量完成试验的能力等;临床试验机构要设立相对独立的医疗器械临床试验管理部门,配备专职人员,设立立项审查委员会,建立严格高效的立项审查机制等。

1.2 项目在本机构不具有可操作性

**1.2.1 典型案例** 某基因检测试剂盒(荧光 PCR 法)临床试验项目,境内Ⅲ类、体外诊断试剂,非植入多中心注册类试验,中国境内无同类产品。该项目已获得组长单位伦理批件,且在相关省级相关部门完成备案。试验需要在临床科室完成受试者筛选和知情同意告知,采集的样本(粪便)需要在检验科检测。立项审查发现,该项目在该院临床试

验机构不具有可操作性,但研究者递交了立项申请。

**立项审查评估及结果:**受新冠疫情影响,该院 PCR 实验室临时用于新冠病毒试验的相关检测,无其他场地和检测仪器支撑该项目的 PCR 操作,因此该项目在该院临床试验机构不具有可操作性,立项审查结果为“不同意”。申办者撤回立项申请。

**1.2.2 综合分析** 该案例提示:立项审查可降低试验的运行成本,提高运行效率。为提高医疗器械临床试验运行效率,申办者应在立项前与研究充分沟通,明确可操作性;研究者应认真审核研究方案,评估方案在本机构的可操作性;临床试验机构应将“可操作性”作为立项审查的重要评估内容,建立完善的审查体系和运行机制。

1.3 临床试验项目不合规

**1.3.1 典型案例** 某分析仪临床试验,境内Ⅱ类、有源、非植入,不属于需进行临床试验审批的第三类医疗器械两中心注册类试验,中国境内无同类产品。仪器设备为大型医疗器械,价格昂贵,难以采购和运输,试验对照组的临床试验工作委托第三方实验室完成。

**立项审查评估和结果:**由于该临床试验对照组的原始数据需从第三方实验室获得,但委托的第三方实验室不是备案机构,不能承担临床试验关键工作。因此,立项初审结果为“修改后同意”,并要求申办者调研具有对照仪器设备的备案机构,并根据调查结果与 NMPA 沟通,走特殊审批流程,但申办者拒绝调研。对此,该院临床试验机构评估该项目开展不满足合规性要求,立项审查结果为“不同意”。

**1.3.2 综合分析** 该案例提示:立项审查水平对保证临床试验合规

性发挥了重要作用。为进一步提高医疗器械临床整体试验的合规性,国家医疗器械临床监管部门应完善全部医疗器械临床试验的监管和审批机制;申办者应深入了解国家相关法律法规,保证每项试验的合规性,保障受试者权益;研究者应提高对国家法律法规的理解能力和试验项目合规性审查意识;临床试验机构应将合规性作为立项审查的第一要素,且具体项目具体分析,建立完善的立项审查机制。

1.4 方案的适应证超出了对照产品要求范围

**1.4.1 典型案例** 某镇痛镇静系统医疗器械临床试验,境内Ⅲ类、有源、非植入,不属于需进行临床试验审批的第三类医疗器械多中心注册类试验,中国境内有同类产品。此试验的主要目的是验证试验器械用于皮肤检查、美容、治疗时是否产生镇痛镇静作用。该项目为多中心临床试验,该院临床试验机构为组长单位。

**立项审查评估和结果:**该项目的对照产品为国家批准上市的医疗器械,其说明书记录的适应证为“用于临床分娩、人工流产、口腔治疗及消化道内镜检查时的镇痛镇静”。虽然该项目试验设备的结构、性能等主要因素与对照产品性质相同,但对照产品对于试验方案要求的适应证、安全性和有效性尚未得到确证,因此所选对照产品不适合作为对照器械。考虑到该项目在该院临床试验机构具有可操作性,该项目立项初审结果为“修改后同意”,并要求申办者重新选择对照产品或更改方案的适应证。但申办者不接受审核决定,拒绝修改试验方案或变更对照产品,该院临床试验机构评估该项目不具有合规性,立项审查结果为“不同意”。

**1.4.2 综合分析** 该案例提示:

立项审查对保证临床试验合规性、保障受试者权益等发挥着重要作用。为进一步保障受试者权益,国家医疗器械临床试验监管部门要完善医疗器械临床试验的监管和审批机制,以及医疗器械用于各类疾病诊疗的规范和指南等;申办者要始终把受试者安全放在首位,深入了解国家相关法律法规,保证对照产品选择的合规性和合理性;研究者要重视对受试者权益的保护,提高对国家法律法规的理解能力,对照产品的安全性和疗效评估意识,以及对试验方案的审查能力;临床试验机构要重视对对照产品适应证的审核等。

1.5 试验方案设计科学性存疑

1.5.1 典型案例 案例 1:某诊断仪器临床试验,境内Ⅱ类、有源、非植入,不属于需进行临床试验审批的第三类医疗器械多中心注册类试验,中国境内有同类产品,试验目的是评价试验器械的诊断准确性。此研究采用配对设计,同一受试样品同时采用试验器械和已上市对照器械进行检测,为避免检测人员对试验结果的影响,进行不完整设盲(对试验检测人员设盲)。试验方案中,采用代码替代受试者姓名、住院号信息,试验样本编码分别标记为受试者编号—A、受试者编号—B,如 001—A 为试验组,001—B 为对照组。

立项审查评估和结果:考虑该项目具有可行性和可操作性,立项初审结果为“修改后同意”。由于方案中样本编码对检测人员未起到设盲作用,“代码替代受试者姓名、住院号信息”是保护受试者隐私,属于“信息脱敏”,并不是“盲法”。该院临床试验机构建议申办者修改编盲方法,建立盲码表,将试验所有样本收集后放在一起编码,以对样本处

理人员起到设盲作用。申办者根据审查意见完善试验方案,增加盲法操作规程,立项终审结果为“同意”。

案例 2:某置换假体临床试验,境内Ⅲ类、无源、植入,不属于需进行临床试验审批的第三类医疗器械多中心注册类试验,中国境内无同类产品。试验的主要有效评价指标为“通过影像学评价膝关节软骨损伤修复情况”。此试验的试验组影像学检查方法为 X 射线平片,对照组的影像学检查方法为 MRI 检查。

立项审查评估和结果:由于本试验的试验组和对照组采用不同的手术方式(试验组:植入某置换假体;对照组:无对照器械,受试者接受关节镜下微骨折术治疗),以致试验组与对照组的主要评价指标的检查方法不同。试验组有内植物,只能用 X 线评估试验的有效性,对照组是微骨折术,需看软骨修复情况,只能采用 MRI 检查。考虑到此项目具有可操作性,立项初审结果为“修改后同意”,并建议将影像学评价放在次要评价指标中,将主要评价指标改为“术后 12 个月 WOMAC 评分降低 20%”。申办者根据该院临床试验机构立项审查决定,修改了试验方案的主要评价指标,立项终审结果为“同意”。

1.5.2 综合分析 上述两个案例提示:立项审查对优化试验设计方案、保证试验质量发挥了重要作用。为进一步提高医疗器械临床试验方案设计的科学性,国家医疗器械临床试验监管部门应完善医疗器械临床试验的监管和审批机制,以及各类医疗器械的法律法规、技术指导原则等;申办者应提高顶层方案设计能力,增加研究者和试验机构在方案设计过程中的参与度等;研究者应提高顶层方案设计能力;临床试验机构应将医疗器械临床试验方案科学性审查作

为关键审查要素。

2 防范策略

2.1 国家药监部门需进一步完善规章制度,创新监管模式

《中华人民共和国药品管理法》第十九条规定:药物临床试验开展前,需向国务院药品监督管理部门报送研制方法、质量指标、药理及毒理试验结果等有关数据、资料和样品,经国务院药品监督管理部门批准后方可开展。而医疗器械(除第三类高风险器械外)开展临床试验无需药监部门事先审批,只需在试验启动前向申办者所在省药监部门备案。国家药监部门自 2014 年发布《需进行临床试验审批的第三类医疗器械目录》以来,仅 2020 年修订过 1 次。无需审批的医疗器械在临床试验环节依然存在较大风险,而且在申办者提交医疗器械注册材料之前,试验器械的生产环节缺少外部检查和监管,这进一步增加了临床试验环节的风险<sup>[6-8]</sup>。截至 2023 年 8 月,国家药监部门已发布医疗器械注册技术审查指导原则 1 100 余项<sup>[9]</sup>,但部分指导原则未及时更新,导致部分医疗器械方案参照的指导原则较旧,甚至部分医疗器械没有可参考的指导原则。

虽然我国医疗器械相关规章制度在不断完善,但相较医疗器械的创新速度和用途的多元化,依然较为滞后。对此,国家药监部门应加快医疗器械规章制度更新速度,完善对医疗器械生产研发、临床试验等各环节的监管和审批机制,探索和创新监督检查方式,建立基于风险和审批需要的检查模式。充分利用信息技术手段,建立医疗器械临床试验统一备案平台,打破属地备案壁垒,方便各监管部门、临床试验机构查阅相关信息。

2.2 申办者应承担主体责任,建立完善的质量管理体系

医疗器械生产企业(申办者)的准入较药物生产企业准入门槛低,企业类型及数量多,多数为中小型企业,整体实力不强<sup>[10-11]</sup>,甚至有申办者为了节省人力成本,委派销售人员作为临床试验的监查员,因其对医疗器械临床试验流程和内容要求不熟悉,导致临床试验质量难以保证。

近年来,国家鼓励医疗器械创新,并加大对医疗器械生产企业的支持力度,缩短产品上市前周期,药监部门制定并修订了相应的法律法规,为企业保驾护航。医疗器械检验机构由“经国务院认证认可,监督管理部门认定的检验机构”,修改为“具备自检能力的注册申请人可以开展自检,或由具有中国计量认证资质认定的检验检测机构委托检测”<sup>[6]</sup>。这一修订缩短了医疗器械生产企业的检验周期,也对企业的自我管理提出更高要求。

申办者负责发起、申请、组织、监查医疗器械临床试验,并对临床试验的真实性和合规性负责<sup>[1]</sup>。因此,申办者应建立内部质量管理体系并有效运行,如监查稽查和数据管理体系。无论是申办者自行承担临床试验监查,还是委托第三方稽查公司,都应对试验进行有效监管,通过自查、监查、稽查促进质量提升。同时,试验方案的设计应以法规为基准,以指导原则、指南为参考,提高顶层方案的设计水平,与研究者、医学专家积极沟通,在保证科学性的同时,增强可操作性。

2.3 临床试验机构应建立完善的立项审查机制

医疗器械临床试验机构最早是参照药物临床试验的运行体系对医疗器械临床试验进行管理。截至2023年11月1日,全国备案的医疗

器械临床试验机构已达1300家,大量完成备案的新机构存在立项审查机制不完善、人员不足等问题<sup>[7,12]</sup>。临床试验机构作为试验人员、场地、设备设施的提供者,对试验质量负有管理监督责任<sup>[1]</sup>。因此,首先,医疗器械临床试验机构应建立完善的立项审查机制<sup>[13]</sup>,制定完善的立项审查制度和标准作业程序,优化立项审查流程,必要时,设立立项审查委员会(如临床研究管理委员会)进行立项审查;其次,临床试验机构应将科学性、合规性和可操作性作为立项审查的第一要素,立项审查人员应熟悉相关法律法规,不断提高立项审核能力,把医疗器械临床试验方案科学性审查作为关键审查要素,为医疗器械临床试验质量把好第一道关。

2.4 研究者应明确职责,提高临床试验质量管理规范意识

研究者是临床试验项目的实施者,对临床试验质量承担直接的法律 responsibility。通过上述案例可以看出,目前研究者对医疗器械临床试验的重视程度不够,参与度不高,责任意识不强。对此,首先,研究者需加强学习法律法规,明确职责,重视立项审核,提高规范意识;其次,研究者要重视科学性审查,作为临床工作的直接执行者,要以专业知识和临床经验保证方案的科学性与可行性。最后,研究者应提高临床试验项目的可操作性,在试验项目立项前,根据临床试验机构条件进行综合评估,为申办者节省时间、人力、物力,提高试验项目的运行效率。

参考文献

[1] 国家药监局,国家卫生健康委.关于发布《医疗器械临床试验质量管理规范》的公告:2022年第28号[EB/OL].(2022-03-31)[2022-09-10].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20220331144903101.html>.

[2] 蔡君龙,吴建元,陈 博,等.医疗机构对临床试验项目立项审查工作的改进方法[J].中国医药导报,2019,16(18):159-162.

[3] 滕依杉,李 曼,赵阳光,等.人工智能医疗器械产业发展现状分析[J].保健医学研究与实践,2023,20(5):151-156.

[4] 王兰明,赵 阳.深化医疗器械审评审批制度改革,促进医疗器械产业高质量发展——中国医疗器械审评审批制度改革概述[J].中国食品药品监管,2021(1):16-28.

[5] 国家市场监督管理总局.国家市场监督管理总局规章(医疗器械分类规则)[EB/OL].(2015-07-14)[2022-11-19].[https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/bgt/202106/t20210629\\_331732.html](https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/bgt/202106/t20210629_331732.html).

[6] 杨千栗,白 楠,曹 江,等.医疗器械临床试验开展前的风险评估[J].中国医学伦理学,2023,36(8):834-839.

[7] 李 佳,梁新华,王 琪,等.从监督抽查结果解析医疗器械临床试验准备阶段的常见问题[J].中国新药与临床杂志,2021,40(12):822-826.

[8] 李 晓,刘 洋,王馨怡.医疗器械临床试验监管存在的问题与对策[J].中国临床药理学与治疗学,2018,23(8):841-845.

[9] 高国彪,张世庆,仇 琪,等.构建医疗器械指导原则体系 筑牢注册技术审评科学基础[J].中国食品药品监管,2023(10):8-17.

[10] 邹淑琼,黄旭霞,李晔瑜,等.医院医疗器械临床试验的特点及管理对策[J].中国医疗器械杂志,2015,39(2):146-148.

[11] 邢文中.我国创新医疗器械产业发展布局与思考[J].中国医疗器械信息,2022,28(23):1-3.

[12] 熊 培,周 唯,阎 雨,等.中国医疗器械临床试验机构备案现状及分析[J].癌症,2023,42(2):117-122.

[13] 朱丹丹,高关心,王学军,等.医疗器械临床试验准入评估模型构建及应用[J].中国卫生质量管理,2021,28(7):6-9.

通信作者:  
马丽萍:北京大学首钢医院临床研究机构办公室主任  
E-mail:applemary18@163.com

收稿日期:2023-05-26

修回日期:2023-11-19

责任编辑:黄海凤