

【专论】

载药医疗器械临床试验质量控制要点

彭 朋, 元唯安*, 胡慧慧, 汤 洁

上海中医药大学附属曙光医院 国家药物临床试验机构, 上海 201203

摘 要: 载药医疗器械临床试验是该类器械上市前最重要的考核指标之一, 作为药物和器械的组合产品, 要求研究者所掌握的专业知识和操作技能较普通医疗器械更高, 试验质量直接关系到产品上市后的安全性和有效性。通过分析医疗器械临床试验和载药医疗器械临床试验的质控要点, 总结经验, 提出针对医疗器械临床试验领域的相关建议。目前载药医疗器械临床试验在法规、人才培养、机构监管等层面存在一些不足之处, 需在实践过程中不断改进, 以提升临床试验质量。

关键词: 载药医疗器械; 临床试验; 质量控制; 安全; 有效

中图分类号: R944.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 02-0293-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.02.006

Key points of quality control for clinical trials of drug-loaded medical devices

PENG Peng, YUAN Wei'an, HU Yihui, TANG Jie

National Drug Clinical Trial Institution, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: The drug-loaded medical device clinical trial is one of the most important evaluation indices for such devices before coming into the market. As a combination of drugs and devices, it requires investigators to master more professional knowledge and operating skills than medical apparatus, and trial quality is directly related to the safety and effectiveness of the products after they are marketed. Some relevant suggestions were proposed in the field of medical device clinical trials with summarizing experiences through analyzing the key points of quality control for clinical trials of medical instruments and those with medicines. There were still some deficiencies in the regulations, talent cultivation and site supervision of clinical trials for medical equipment containing drugs, which was necessary to be continuously improved in the practice of clinical trials, and improving the quality of clinical trials.

Key words: drug-loaded medical device; clinical trial; quality control; safety; effectiveness

医疗器械临床试验是指在经资质认定的医疗器械临床试验机构中, 对拟申请注册的医疗器械在正常使用条件下的安全性和有效性进行确认或者验证的过程^[1]。2016年6月, 国家食品药品监督管理总局颁布了《医疗器械临床试验质量管理规范》, 进一步明确临床试验各方责任, 同时也对试验质量提出了更高的要求^[2]。和药物临床试验相比, 两者的质量控制要点有相通之处, 如遵循方案、不良事件(adverse event, AE)收集、试验记录等^[3], 但部分

医疗器械需植入人体, 且有些医疗器械临床试验的申办者本身不够专业, 因此医疗器械临床试验风险更高, 质量控制必须更加关注细节^[4]。载药医疗器械是指已有明确属性界定, 按照以医疗器械作用为主的药械组合产品来管理的产品, 其技术含量和危险程度较普通医疗器械更高, 该类器械的使用直接关系到民众生命安全, 故其临床试验的质量控制重要性不言而喻。笔者拟分析载药医疗器械临床试验质控要点, 并对其中不足之处提出一些建议, 为

收稿日期: 2020-08-18

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09304002); 上海中医药大学附属曙光医院“四明医院管理研究专项”(SGYYGL-202018)
上海申康医院发展中心《市级医院医企协同临床试验管理项目》中药新药临床试验质量保证体系构建研究(20CR4003B)

第一作者: 彭 朋(1984—), 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为药物和医疗器械临床试验质量控制。Tel: (021)20256052

E-mail: harryp_2007@hotmail.com

*通信作者: 元唯安(1980—), 男, 博士, 副主任医师, 研究方向为骨和关节退行性疾病的防治。Tel: (021)20256051

E-mail: weian_1980@163.com

提升医疗器械临床试验质量以及提高临床试验水平提供参考与保障。

1 一般医疗器械临床试验质量控制要点

1.1 方案设计

方案是临床试验的技术核心,试验方案设计的合理性直接影响到其能否准确评估产品上市后的安全性和有效性。由于多数医疗器械临床试验的申办者对临床试验基本原则的熟悉程度比药物临床试验的申办者低,方案设计一般比较简单^[5]。但实际上医疗器械临床试验方案的科学性比药物选择更重要,因为很多进行临床试验的器械是该领域的创新产品,需要更加合理的方案设计和明确的操作流程^[6],尤其是某些植入人体内的医疗器械。例如,与植入式心脏起搏器配套使用的植入式心脏电极导线,根据相关指导原则,其临床试验的随访时间为半年,但事实上真正的患者完全可能一生都在使用,而一般机械故障会和时间有一定相关性,临床试验则不能准确评价长期安全性和有效性^[7]。

1.2 伦理审查及知情同意

根据2016年版《医疗器械临床试验质量管理规范》^[8]第十四条规定,伦理审查与知情同意是保障受试者权益的主要措施。对于医疗器械临床试验,伦理委员会审查的重点应该放在对照组设置、主要疗效指标的选择、知情同意书内容、AE和严重不良事件(serious adverse event, SAE)的报告与处理等。

知情同意的过程一般分为3部分:研究者完全告知、受试者充分理解、受试者自主决定^[9]。试验使用的知情同意书的版本号和版本日期必须和伦理审查通过的版本保持一致,并由受试者和研究者分别亲笔签署。有些受试者可能因伤导致签字手活动能力受限,或因文化水平不高而无法读懂知情同意书,或不会写字,但他们还是能够理解告知的内容,因此,这类受试者依然具有正常的知情同意能力,应该在家属或医生的指导下完成亲笔签名或加按指纹。

1.3 临床试验的实施

1.3.1 监查员的资质 申办者须对临床试验的质量承担主要责任,但和药物临床试验相比,医疗器械临床试验在中国起步较晚,2004年之前一直没有相关法规作为试验的规范性文件。在申办者的专业性和重视程度方面,医疗器械的也较药物的低。因此,很多企业所派出的监查员都只是为了满足临床试验机构的硬性要求,多数不具备发现问题和解决问题的能力,甚至没有医学、药学或相关的专业

知识背景。

1.3.2 研究者执行方案的程度 医疗器械的使用依赖于医生的操作过程,而临床试验中的器械多是新产品,每个研究者可能有不同的操作习惯,这可能直接影响到试验的结果。故试验开始前,加强对研究者标准操作规程(standard operating procedure, SOP)和试验注意事项的培训非常重要,使研究者充分掌握操作流程,减少可能因操作不规范带来的误差。

此外,安全性评价也是临床试验的重要环节之一。有的研究者对安全性评价的意识不强,导致相关数据记录不完整或不规范。化验单上的异常指标应及时判断,对有临床意义的指标及时检查是否报过AE^[10]。已经发生的AE和器械缺陷也应该体现在分中心小结和总结报告上。

2 载药医疗器械临床试验质量控制要点

载药医疗器械临床试验是该类器械上市前最重要的考核指标之一,作为药物和器械的组合产品,要求研究者所掌握的专业知识和操作技能较普通医疗器械更高。有关药物的管理,可以参考最新版的《药物临床试验质量管理规范》^[11],此处不赘述。载药医疗器械临床试验质量控制要点主要分为原始记录、器械管理、人员培训和授权3个方面。

2.1 原始记录

载药医疗器械临床试验的原始记录包括门诊病历、住院病历、手术记录、实验室检查结果、影像检查记录、受试者日记卡等。要求知情同意书的签署必须严格遵守临床试验的相关要求(签字和日期都由相应人员亲笔签署,医生及时签署,医生电话留手机等)。由于很多载药医疗器械用于手术中(如药物支架、含有药物的骨科或口腔科充填材料、医用缝合线等),故严禁将手术知情和临床试验知情放在一起让受试者签;门诊或住院记录包含临床试验相关信息,如知情同意过程记录、试验组别、器械序列号、器械使用效果等,若该项目有专门的研究病历,则与上述资料复印件一起保存;器械操作是否顺利如实记录;手术记录和麻醉记录的出血量保持一致,如果发现不一致,一般以麻醉记录为准;手术相关原始记录由专人负责,手术操作人员(包括主刀医生、一助、二助、消毒人员等)不能在操作的同时进行记录。

2.2 器械管理

从药物和器械复合方式的角度来看,载药医疗器械主要分为以下两种类型:药物作为器械的涂

层、药物作为器械的材料组成成分。这些器械使用的合理性、管理的科学性及操作的规范性都直接和临床试验的成败相关,所以一定程度上载药医疗器械临床试验的器械管理比普通的药物临床试验中的药物管理更加重要。所有器械必须有检测合格的检测报告,检测报告有仪器型号和序列号,每个器械都有序列号,检测产品和使用产品的序列号不可能完全相同,因为器械的检测一般需将零部件拆开,这样的拆分多不可还原;器械的检测报告中应包含所添加药物的名称、化学成分、纯度、供应商、上市证明、质控要求、添加剂量、与器械的组合方式、释放途径和释放量等,阐明产品的作用机制、主要作用方式及依据,提交含药及不含药的疗效对比报告,并提供充分的研究资料证明添加药物的收益是否大于风险,若器械中添加的药物,与其单独作为药品上市时对人的给药/暴露途径、暴露剂量等与之在器械中添加使用时相似,建议备案相关药品的安全性、有效性研究资料(上述信息亦可体现在方案附件或研究者手册中)。器械的交接明确专人或快递,保存条件有无温湿度要求,尤其要关注器械中所含药物的保存条件,有温湿度要求的器械需查看运输过程是否符合该要求,有条件的情况下,建议机构器械管理员和专业器械管理员共同与监查员交接;仪器交接时,记录其数量、生产日期、批号、序列号等^[4];仪器使用过程中有开关机、调试、操作记录(操作人员签名及日期);器械标签贴在器械使用登记表的指定位置;多余器械如果返还给申办者,则清点数量并做好返还记录^[12]。

2.3 人员培训和授权

研究者是临床试验中负责实施临床试验的角色。对载药医疗器械试验而言,研究者的操作既直接影响试验结果,也关乎受试者生命安全。故临床试验开始之前,相关人员不仅需接受方案和试验注意事项的培训,还需要接受器械中所含药物的化学性质、作用机理、药物和器械的互相影响等方面的培训,器械操作人员接受操作培训,录入电子病例报告表(electronic case report form, eCRF)的人员接受录入流程培训,并在培训过程中充分讨论可能遇到的问题。试验开始前,所有人员经过主要研究者授权,包括研究者、研究护士、临床研究协调员(clinical research coordinator, cCRC)、器械管理员等,使人员分工明确。对于临床试验开始后新增的研究者,也及时给予授权,中止中途因故不参加试验的研究者的授权。

3 对载药医疗器械临床试验质量控制的建议

3.1 完善法律法规

虽然医疗器械和药物临床试验在法规层面和实践思路上有相似之处,但是医疗器械从功能、操作、要求、技术等层面与药物相比均有较大的差别^[13],故要在《医疗器械临床试验质量管理规范》作为临床试验基本原则的同时,制定更多操作性较强的有关法规,使研究者在试验时做到有法可依、有法必依。鉴于载药医疗器械临床试验的特殊性和复杂性,应在可能的条件下出台专门针对载药医疗器械临床试验的指导原则或AE处理、报告的流程,甚至某一类载药医疗器械临床试验的指导原则。

3.2 专业人才的培养

目前国内药物临床试验管理模式从申办者到研究中心都已经比较成熟,专业人员分工细化,相比之下,医疗器械临床试验在国内起步较晚,加之医疗器械操作难度较大等方面的特殊性,导致高质量医疗器械临床试验数量较少。建议从事药物研究为主的合同研究组织(Contract Research Organization, CRO)和现场管理组织(site management organization, SMO)开辟独立的医疗器械相关的部门,并加强对从业人员(尤其是监查员)的培训,使其获得《医疗器械临床试验质量管理规范》培训证书的同时,具备真正在试验中起到监查作用的能力,甚至需要成立更多的专业从事医疗器械临床试验管理的CRO和SMO,使临床研究领域分工更加明细化和专业化。载药医疗器械中有部分是植入人体的,如心脏起搏器,对操作要求更加精密,有时监查员也不能完全掌握技术要领,可以由研发该器械的工程师协助指导培训^[14]。

3.3 研究中心监管的灵活性

多数国内药物临床试验机构均在管理模式上是将药物试验和器械试验统一管理,虽然多数机构会有明确的SOP规定质控的时间节点和流程,但并没有把两者严格区分开来。考虑到医疗器械的特殊性,笔者建议临床试验机构安排专职医疗器械质控人员和器械管理员,如果条件不允许,至少确保质控人员可以灵活根据每个试验的周期长短安排质控的次数和时间节点,而不是简单照搬药物的质控流程。在载药医疗器械试验开展前,建议临床试验机构质控员先向研究者培训试验要点和注意事项(当然,前提是机构质控员本身也必须具备扎实的器械临床试验背景知识以及对试验方案、药物及器械特点的全面掌握),使研究者充分了解试验过

程,减少人为误差,从而提高临床试验的质量。

4 结语

载药医疗器械是医疗器械中的一种特殊形式,其临床试验的质量是产品能否通过审批上市的重要依据,高水平的临床试验来源于建立有效的质量体系,以《医疗器械临床试验质量管理规范》为指导,充分发挥研究者、机构办公室、申办方和监查员、监管部门的作用,实施全面的质量控制,做到“事前布控,过程监控,事后可溯”。随着全球化的进程,中国的载药医疗器械临床试验尤其是国际多中心临床试验的数量将与日俱增,这对于各临床试验机构而言将是机遇和挑战并存。只有加强试验关键环节的过程管理,才能不断缩小临床试验质量与国际先进水平的差距,有效地提高我国医疗器械的总体研发能力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张正付,王佳楠. 医疗器械临床试验数据真实性和完整性的监督检查 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(10): 1081-1084.
Zhang Z F, Wang J N. Inspection about authenticity and integrity for clinical trial data of medical device [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2019, 24(10): 1081-1084.
- [2] 陈 博,吴建元,胡汉宁,等. 临床试验用医疗器械管理模式的探讨 [J]. 中国医疗器械杂志, 2020, 44(1): 88-91.
Chen B, Wu J Y, Hu H N, et al. Discussion on management model of medical devices for clinical trials [J]. Chin J Med Instr, 2020, 4(1): 88-91.
- [3] 曹丽亚,郭 薇,谢林利,等. 药物临床试验机构对临床试验项目质量控制工作的实践与思考 [J]. 中国药师, 2020, 23(4): 713-715.
Cao L Y, Guo W, Xie L L, et al. Practice and reflection on the quality control of clinical trials in drug clinical trial institution [J]. China Pharm, 2020, 23(4): 713-715.
- [4] 张晓燕,王学军,朱丹丹,等. 医疗器械临床试验风险管理的问题及对策 [J]. 医疗卫生装备, 2018, 39(3): 87-89, 93.
Zhang X Y, Wang X J, Zhu D D, et al. Risk management of medical equipment clinical trial [J]. Chin Med Equip J, 2018, 39(3): 87-89, 93.
- [5] 李文适,陈文华,李 强,等. 国内医疗器械临床试验现状的分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2448-2451.
Li W S, Chen W H, Li Q, et al. Analysis of current situation of medical device clinical trial in China [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(19): 2448-2451.
- [6] Min Y, Gao J T, Wu J, et al. Clinical trial assessment principles of national class III medical devices in China [J]. Orthopaedic Surg, 2019, 11(5): 715-719.
- [7] 刘 露,钟佑锦,张宇晶,等. 真实世界证据与医疗器械上市前临床评价: 思考与建议 [J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(8): 883-886.
Liu L, Zhong Y J, Zhang Y J, et al. The consideration and suggestion of real-world evidence and pre-marketing evaluation of medical devices [J]. Chin J Evid-Based Med, 2019, 19(8): 883-886.
- [8] 国家食品药品监督管理总局,国家卫生和计划生育委员会. 医疗器械临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2016-03-01)[2019-06-01]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/148101.html>.
China Food and Drug Administration, National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Good Clinical Practice for Medical Devices [EB/OL]. (2016-03-01)[2019-06-01]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/148101.html>.
- [9] 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.
Lin K R, Lei X F, Chen Q, et al. Discussion of the key points of quality control and monitoring in clinical trial process of medical devices [J]. J Mol Diagn Ther, 2016, 8(3): 212-216.
- [10] 张正付,王佳楠. 基于审评需要的药物临床试验数据核查 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(23): 3162-3164.
Zhang Z F, Wang J N. Inspection for data of clinical trials based on drug evaluation [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(23): 3162-3164.
- [11] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2020-04-26)[2020-07-14]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.
National Medical Products Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Good Clinical Practice [EB/OL]. (2020-04-26)[2020-07-14]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200426162401243.html>.
- [12] 程 毅,鲁瑞萍,布格拉·米吉提,等. 基于JCI标准规范的医疗器械临床试验管理 [J]. 中国医疗设备, 2016, 31(6): 147-149.
Cheng Y, Lu R P, Mijiti B, et al. Management of medical

- equipment clinical trials based on JCI standards [J]. China Med Dev, 2016, 31(6): 147-149.
- [13] 黄选波, 于新海, 张 浩, 等. 医疗器械与药物临床试验的实施差异与质控对策研究 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(47): 9185, 9188.
- Huang X B, Yu X H, Zhang H, et al. Research on implementation differences between medical device and drug clinical trials and their quality control countermeasures [J]. J Clin Med Liter, 2017, 4(47): 9185, 9188.
- [14] 王 敏, 李 锋, 袁明泉. 探讨医院医疗器械不良事件监测的问题与改进策略 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(47): 4, 6.
- Wang M, Li F, Yuan M Q. Discussion on the problems and improvement strategies of adverse event monitoring in hospital medical devices [J]. Electr J Clin Med Liter, 2019, 6(47): 4, 6.

[责任编辑 李红珠]