为强化对医疗器械临床试验过程的监督管理，有效开展医疗器械临床试验监督检查，国家药品监督管理局按照《医疗器械临床试验质量管理规范》《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求，组织起草了《医疗器械临床试验检查要点及判定原则（征求意见稿）》，现公开征求意见。
　　请将意见建议于2018年6月30日前以电子邮件形式反馈至国家食品药品监督管理总局食品药品审核查验中心。
　　联系人：周失、程锦
　　电　话：010-68441563、010-88331453
　　电子邮箱：zhous@cfdi.org.cn

　　附件：医疗器械临床试验检查要点及判定原则（征求意见稿）

国家药品监督管理局办公室
2018年5月31日

附件

医疗器械临床试验检查要点及判定原则

（征求意见稿）

根据《医疗器械监督管理条例》《医疗器械注册管理办法》《体外诊断试剂注册管理办法》《医疗器械临床试验质量管理规范》《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》等相关要求制订。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 序号 | 检查要点 | 检查方法 |
| **1** | **临床试验前准备** |
| 1.1 | 临床试验机构应具有开展相关医疗器械产品临床试验的资质 | 登录国家药品监督管理局网站，查询药物临床试验机构认定公告，临床试验机构为经资格认定的药物临床试验机构（2019年以前开展的试验项目），或查询医疗器械临床试验机构备案管理信息系统,备案日期早于临床试验开始日期 |
| 1.2 | 需要进行临床试验审批的第三类医疗器械应获得批准 | 具有医疗器械临床试验批件 |
| 1.3 | 临床试验项目按相关规定备案 | 具备省局出具的《医疗器械临床试验备案表》，备案日期早于临床试验开始日期 |
| 1.4 | 临床试验应获得临床试验机构伦理委员会批准 | 具有伦理审查批件，批准日期早于临床试验开始日期, 备案日期早于临床试验开始日期 |
| 1.5 | 试验用医疗器械研制符合适用的医疗器械质量管理体系相关要求 | 具有试验用医疗器械的研制符合适用的医疗器械质量管理体系相关要求的声明 |
| 1.6 | 试验用医疗器械有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，体外诊断试剂有产品注册检验合格报告 | 具有相应检验报告 |
| 1.7 | 临床试验机构设施和条件与临床试验项目相适应 | 具备试验方案中涉及的主要仪器设备及设施条件 |
| 1.8 | 临床试验机构具有医学或实验室操作的质控证明（若有） | 临床检验室开展临床检验室内质量控制，具有临床检验室间质量评价合格证书 |
| 1.9 | 试验相关仪器和设备应定期维护和校准 | 试验相关仪器和设备有维护、校准记录 |
| 1.10 | 研究者应具有执业资格、临床试验的专业特长、资格和能力 | 检查研究者的执业资格、职称证书、履历等，负责临床试验的研究者应当在该临床试验机构中具有副主任医师、副教授、副研究员等副高级以上相关专业技术职称和资质 |
| 1.11 | 研究者经过临床试验方案和试验用医疗器械/体外诊断试剂使用和维护的培训 | 研究者有临床试验方案和试验用医疗器械/体外诊断试剂使用和维护的培训记录，培训日期早于临床试验开始日期 |
| 1.12 | 体外诊断试剂应进行临床试验的预试验 | 具有体外诊断试剂预试验记录 |
| 1.13 | 临床试验签署临床试验协议/合同  | 具有申办者与临床试验机构签订的协议/合同，规定了各自职责 |
| 1.14 | 协议/合同内容与试验用医疗器械/体外诊断试剂信息相符 | 核对协议/合同与临床试验方案，相关信息一致 |
| **2** | **受试者权益保障** |
| 2.1 | 伦理审查 |
| 2.1.1 | 伦理委员会委员经过培训 | 具备伦理委员会委员培训记录或培训证书 |
| 2.1.2 | 伦理审查内容符合相关规范、指导原则和SOP要求 | 伦理审查内容应当符合医疗器械临床试验质量管理规范（以下简称GCP）第17、33条及相关指导原则、SOP的要求 |
| 2.1.3 | 伦理审查记录完整 | 伦理委员会保存的资料应当完整，具有审查材料、审查表格、签到表、表决票、会议记录、审查批件等SOP中规定的文件 |
| 2.1.4 | 伦理委员会表决符合相关规范、指导原则和SOP要求 | 伦理审查意见、伦理委员成员组成、表决记录应当符合医疗器械GCP第30、32、35条及SOP要求 |
| 2.1.5 | 临床试验方案/知情同意书等文件的修订、请求偏离、恢复已暂停临床试验，应获得伦理委员会的书面批准 | 相关情况具有伦理委员会书面批准文件 |
| 2.1.6 | 伦理委员会对已批准的临床试验进行跟踪监督 | 对试验时间超过一年的临床试验，有伦理委员会的定期审查记录，定期审查时限最多不超过一年 |
| 2.2 | 知情同意（客观上不可能获得受试者知情同意，经伦理委员会审查和批准后可免于受试者的知情同意） |
| 2.2.1 | 知情同意书内容符合相关规范、指导原则和SOP要求 | 检查知情同意书内容，应当符合GCP第22条及相关指导原则、SOP的要求 |
| 2.2.2 | 临床试验前受试者或者其监护人和研究者均在知情同意书上签署姓名和日期,符合相关规范、指导原则和SOP要求（免知情同意除外） | 核对受试者筛选表和签名的知情同意书，人数应当一致，由受试者本人或者其监护人和研究者在参与临床试验前签署，免于知情同意的情形需提供豁免知情说明以及豁免知情说明材料的伦理审查意见或批件 |
| 2.2.3 | 已签署的知情同意书版本与伦理审查通过的版本一致 | 核对知情同意书版本和内容，签署的知情同意书应当与伦理审查通过的版本和内容应一致 |
| 2.2.4 | 知情同意书内容更新，应再次获得临床试验中受影响的受试者或者其监护人知情同意 | 知情同意书更新后，试验中受影响的受试者或者其监护人应当重新签署更新后的知情同意书 |
| **3** | **临床试验方案** |
| 3.1 | 临床试验方案有所有中心研究者和申办者确认 | 临床试验方案应当具有所有中心研究者和申办者签字和临床试验机构公章 |
| 3.2 | 执行的临床试验方案内容与伦理审查的临床试验方案内容一致 | 核对临床试验方案与伦理委员会保存的临床试验方案，版本和内容应当一致 |
| 3.3 | 多中心临床试验各中心执行的试验方案为同一版本 | 核对各临床试验中心保存的临床试验方案版本，应当为同一版本 |
| 3.4 | 注册申请提交的临床试验方案内容应与临床试验机构保存的临床试验方案内容一致 | 核对注册申请提交的临床试验方案和临床试验机构保存的临床试验方案，版本和内容应一致 |
| **4** | **临床试验过程** |
| 4.1 | 临床试验相关人员应获得主要研究者授权和相关培训 | 检查分工授权表和研究者培训记录、签名样张，授权日期在培训之后 |
| 4.2 | 临床试验相关的医疗决定应由研究者负责 | 核对人员履历和人员分工表，分工表中人员授权应当合理，原始文件中的医疗决定由研究者签字 |
| 4.3 | 具有病例筛选入选记录 | 筛选入选表中患者筛选失败原因与原始病历中的记录应当一致，研究者可提供受试者鉴认文件 |
| 4.4 | 受试者鉴认文件或筛选入选、体检等原始记录涵盖受试者身份鉴别信息 | 受试者鉴认文件或筛选入选、体检等原始记录涵盖受试者身份证、姓名等身份鉴别信息 |
| 4.5 | 研究者应遵守临床试验的随机化程序（如适用） | 受试者入选号、随机号的分配应当符合试验方案 |
| 4.6 | 受试者体检和实验室等辅助检查项目应与试验方案一致 | 原始病历中的体检和实验室等辅助检查项目应当与方案要求一致，偏离方案的检查应当进行记录 |
| 4.7 | 实验室等辅助检查是否在方案规定的时间范围内 | 实验室等辅助检查时间应当在方案规定的时间范围内，偏离时间范围的应当进行记录 |
| 4.8 | 受试者入组符合试验方案的入选与排除标准 | 检查原始病历中的病史、用药史、实验室检查、诊断等，受试者应当符合试验方案中的全部入选与排除标准 |
| 4.9 | 试验用医疗器械/体外诊断试剂使用有原始记录 | 检查原始病历、器械使用记录、受试者日记卡，应当记录试验用医疗器械/体外诊断试剂使用情况，并与CRF中的数据一致 |
| 4.10 | 试验用医疗器械产品名称、规格型号、使用方法（ 如日期、时间、状态等）与试验方案和研究者手册一致 | 核对原始病历、器械使用记录、受试者日记卡中记录的试验用医疗器械产品名称、规格型号、使用方法(如日期、时间、状态等)，应当与试验方案和研究者手册一致 |
| 4.11 | 观察随访点与方案一致，应如实记录未能做到的随访、未进行的试验、未做的检查 | 核对原始病历中的随访记录，与CRF、中的数据一致，偏离方案的应当进行记录 |
| 4.12 | 紧急情况下偏离方案，应以书面形式报告 | 紧急情况下偏离方案的，应当有记录，并及时报告给申办者和伦理委员会 |
| 4.13 | 受试者任何原因退出与失访应记录并详细说明 | 核对筛选入选表、原始病历、CRF或分中心小结表中受试者完成试验情况，退出与失访应记录并详细说明 |
| 4.14 | 安全性、有效性评价应符合试验方案要求 | 核对原始病历中的安全性、有效性评价方法应当按照方案要求执行，原始数据与CRF一致 |
| 4.15 | 研究者应对显著偏离临床试验方案或者在临床可接受范围以外的数据进行核实 | 检查检验报告单，研究者对其中的异常值应当进行判定 |
| 4.16 | 合并使用药品、医疗器械情况应按照试验方案记录，不应有违反试验方案要求的合并用药品、医疗器械（如适用） | 检查原始病历、医院HIS系统，研究者对合并使用药品、医疗器械情况应当进行记录，并与CRF、数据库中数据一致 |
| 4.17 | 不良事件、并发症和器械缺陷应记录 | 检查原始病历，研究者对不良事件、并发症和器械缺陷应当进行记录，并与CRF和数据库中数据一致 |
| 4.18 | 及时治疗和处理严重不良事件/不良事件（SAE/AE），跟踪随访 | 检查原始病历，严重不良事件/不良事件发生和治疗处理应当及时，并进行跟踪随访 |
| 4.19 | 严重不良事件（SAE）和可能导致严重不良事件的器械缺陷在规定时间内报告给规定部门 | 检查严重不良事件报告表，记录应当完整，有相关信息，在24小时内书面报告相应的伦理委员会以及临床试验机构所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门和卫生计生主管部门，器械缺陷经临床试验机构医疗器械临床试验管理部门报伦理委员会审查 |
| 4.20 | 暂停或者终止临床试验时，受试者应得到适当治疗和随访 | 检查原始病历，受试者有适当治疗和随访 |
| 4.21 | 盲法试验按照试验方案的要求进行揭盲（若有） | 检查揭盲记录，核实揭盲符合方案规定 |
| 4.22 | 申办方对临床试验实施监查 | 检查监查员的监查记录，研究者对监查发现的问题应当及时采取改正措施 |
| **5** | **记录与报告** |
| 5.1 | 临床试验记录 |
| 5.1.1 | 临床试验记录的填写准确、完整、清晰、及时 | 检查原始病历、CRF，记录应当准确、完整、清晰、及时 |
| 5.1.2 | 对错误、遗漏做出纠正 | 检查原始病历中的修改记录、数据质疑表及应答记录，对错误、遗漏应当做出纠正 |
| 5.1.3 | 临床试验记录的修改应说明理由，修改者签名并注明日期，保持原始记录清晰可辨 | 检查原始病历修改记录，修改应当符合要求，并记录修改理由 |
| 5.1.4 | 检验科、影像科、心电室、内镜室等检查检验结果可溯源 | 检查医院LIS、PACS等系统，相关辅助检查数据应当可在系统中溯源 |
| 5.1.5 | CRF中的数据与原始病历一致 | 核对CRF和原始病历，数据应当一致 |
| 5.1.6 | 电子临床数据库或者远程电子临床数据系统，应确保临床数据的受控、真实，并有完整的验证文件（如适用） | 检查电子临床数据库或者远程电子临床数据系统，应当有培训记录、独立账号、使用权限、数据审核、验证文件，有审计追踪功能 |
| 5.2 | 临床试验报告 |
| 5.2.1 | 多中心临床试验结束后，各分中心有临床试验小结/临床试验报告 | 各分中心应当保存临床试验小结/临床试验报告 |
| 5.2.2 | 临床试验小结/临床试验报告有研究者签名、注明日期，有临床试验机构审核意见、注明日期和加盖临床试验机构印章 | 临床试验小结/临床试验报告应当有研究者签名、注明日期，有临床试验机构审核意见、注明日期和加盖临床试验机构印章 |
| 5.2.3 | 用于统计的数据库数据或分中心小结数据与CRF一致 | 抽查CRF与数据库中的数据，数据应当一致 |
| 5.2.4 | 临床试验报告、统计分析报告与用于统计的数据库数据或分中心小结数据一致 | 核对临床试验报告、统计分析报告与数据库或分中心小结，数据应当一致 |
| 5.2.5 | 注册申请提交的临床试验报告内容与临床试验机构保存的临床试验报告内容一致 | 核对注册申请提交的临床试验报告和临床试验机构保存的临床试验报告，版本、内容应当一致 |
| **6** | **试验用医疗器械/体外诊断试剂管理** |
| 6.1 | 试验用医疗器械/体外诊断试剂的信息包括名称、型号、规格、接收日期、生产日期、产品批号或者序列号、数量等 | 检查试验用医疗器械/体外诊断试剂交接单，应当有名称、型号、规格、接收日期、生产日期、产品批号或者序列号、数量等信息 |
| 6.2 | 试验用医疗器械/体外诊断试剂与检测报告、临床试验报告中的产品名称、规格型号一致 | 检查使用记录、检测报告、临床试验报告中试验用医疗器械/体外诊断试剂的规格型号，信息应当一致 |
| 6.3 | 试验用医疗器械/体外诊断试剂的运输、接收、储存、分发、回收与销毁等记录完整 | 检查运输、接收、储存、分发、回收与销毁等记录，内容应当完整，数量不一致的记录原因 |
| 6.4 | 运输条件、储存温度、储存条件、储存时间、安全有效期等符合要求 | 检查运输、接收、储存记录，运输条件、储存温度、储存条件、储存时间、安全有效期等应当符合试验方案的要求 |
| 6.5 | 所使用的、废弃的或者返还的数量与申办者提供的数量一致 | 检查接收、使用、回收记录，数量应当与申办者提供的数据吻合 |
| 6.6 | 特殊类型医疗器械保存和使用情况与总结报告内容一致 | 实地检查有特殊场地保存要求的大型医疗器械（如大型放疗设备），保存条件和使用情况应当与总结报告内容一致 |
| **7** | **临床试验用样本的管理（适用体外诊断试剂）** |
| 7.1 | 临床试验用样本来源、编号、保存、使用、留存、销毁的各环节应有原始记录 | 检查临床试验用样本接收、保存、使用、留存、销毁记录表，内容应当完整，有编号、数量等信息，并有相关人员签名和日期 |
| 7.2 | 临床试验用样本检测与临床试验方案规定一致，具有完整的原始记录 | 检查临床试验用样本检测记录，检测方法、条件应当与方案规定一致，检测记录完整 |
| 7.3 | 如有临床试验用样本重复使用，应提供相应说明 | 如有样本重复使用，应当在临床试验方案中进行规定，样本重复使用留有记录，并在总结报告中对重复使用进行说明 |

根据检查发现的问题，检查结果按以下原则判定：

一、有以下情形之一的，判定为存在真实性问题：

1.编造受试者信息、主要试验过程记录、研究数据、检测数据等临床试验数据，影响医疗器械安全性、有效性评价结果的；

2.临床试验数据，如入选排除标准、主要疗效指标、重要的安全性指标等不能溯源的；

3.试验用医疗器械或体外诊断试剂不真实的。如以对照用医疗器械替代试验用医疗器械、以试验用医疗器械替代对照用医疗器械，以及以其他方式使用虚假试验用医疗器械；

4.瞒报严重不良事件和可能导致严重不良事件的医疗器械缺陷、方案禁用的合并用药或医疗器械等；

5.注册申请的临床试验报告中涉及安全性和有效性数据与临床试验机构保存的临床试验报告中的数据不一致的;

6.注册申请的临床试验统计分析报告中涉及安全性和有效性数据与数据库数据或分中心小结中数据不一致的；

7.临床试验方案中未明确规定临床试验用样本可以重复使用，而临床试验过程中重复使用临床试验用样本的；

8.其他故意破坏医疗器械临床试验数据真实性的情形。

二、未发现真实性问题的，但临床试验过程不符合医疗器械临床试验相关规定要求的，判定为存在合规性问题。

三、未发现上述问题的，判定为符合要求。