

# 医疗器械临床试验文件质量控制管理模式探索

谢冬妮<sup>1</sup>, 梁 炜<sup>2</sup>

<sup>1</sup>美敦力(上海)管理有限公司, 广东 广州

<sup>2</sup>美敦力(上海)管理有限公司, 上海

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月13日; 发布日期: 2025年1月10日

## 摘 要

本研究旨在探讨申办者在医疗器械临床试验中构建文件质量控制体系的必要性, 并介绍基于量化评价的全面质量控制体系。该体系以国内相关规范为指导, 涵盖研究中心和申办者文件夹的质控, 通过评分机制客观评估文件质量, 并结合质控员-监查员-研究者反馈环路以及质控员-质控体系负责人-质控体系环路, 实现问题发现、整改和持续改进。超过85%的临床试验质控评分呈现出逐次上升的趋势, 质控中问题的发生率也呈现出下降趋势。该体系有效提升了临床试验文件质量, 为申办者提供了标准化、可操作的质控流程, 为提升我国医疗器械临床试验整体管理水平提供了参考。

## 关键词

医疗器械临床试验文件, 质量控制, 量化评价, PDCA循环, 管理模式

# Exploration of Quality Control Management Models for Medical Device Clinical Trial Documentation

Dongni Xie<sup>1</sup>, Wei Liang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medtronic (Shanghai) Management Co. Ltd., Guangzhou Guangdong

<sup>2</sup>Medtronic (Shanghai) Management Co. Ltd., Shanghai

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Dec. 13<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 10<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

This study aims to investigate the necessity for sponsors to establish a quality control system for clinical trial documentation in medical device clinical trials and to introduce a quantitatively assessed total quality control system. Guided by domestic regulations, this system encompasses the

文章引用: 谢冬妮, 梁炜. 医疗器械临床试验文件质量控制管理模式探索[J]. 现代管理, 2025, 15(1): 64-70.

DOI: 10.12677/mm.2025.151010

quality control of both investigator and sponsor Trial Master File (TMF). TMF quality can be assessed objectively through a scoring mechanism, which is integrated with a feedback loop involving quality controllers, monitors, and investigators, as well as a loop between quality controllers, quality control management, and the quality control system, to facilitate problem identification, rectification, and continuous improvement. Over 85% of clinical trial quality control scores showed a trend of successive increase, and the incidence of issues identified during quality control also demonstrated a decreasing trend. The system effectively enhances the quality of clinical trial documentation, providing sponsors with a standardized and operational quality control process, and serves as a reference for improving the overall management level of medical device clinical trials in our country.

## Keywords

Medical Device Clinical Trial Master File, Quality Control, Quantitative Evaluation, PDCA Cycle, Management Mode

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着医疗器械行业的快速发展, 医疗器械临床试验作为评价产品安全性和有效性的关键环节, 其质量直接关系到公众健康和医疗安全。在临床试验过程中, 文件作为记录和证明试验过程的重要载体, 其质量控制对于确保试验数据的真实性、完整性和可靠性具有重要意义。根据国际协调会议(ICH)的指导原则, ICH E6 (R2)《临床试验质量管理规范》(Good Clinical Practice), 临床试验文件是确保临床试验遵循科学原则和伦理要求的基础[1]。我国《医疗器械临床试验质量管理规范》也强调临床文件是用于评价申办者、医疗器械临床试验机构和主要研究者对本规范和药品监督管理部门有关要求的执行情况。监督管理部门可以对医疗器械临床试验基本文件进行检查, 并作为确认医疗器械临床试验实施的真实性和所收集数据完整性的依据。

然而, 当前医疗器械临床试验文件管理存在诸多问题, 如文件不完整、记录不规范、审核不严格等, 这些问题严重影响了临床试验的质量[2]。临床试验的成果直接影响到申办者的切身利益, 因此申办者作为临床试验的主体责任人, 探索一套有效的医疗器械临床试验文件质量控制管理模式至关重要, 同时对于提升我国医疗器械临床试验整体水平, 保障人民群众健康权益, 具有迫切的现实意义和深远的理论价值。本文旨在从申办者的角度出发对医疗器械临床试验文件质量控制管理模式进行探讨, 以为临床试验质量管理提供有益的参考和借鉴。为保证临床试验文件质量, 笔者结合多年的实践经验, 从申办者角度出发, 探索出基于量化评价的全面质量控制体系。这套管理模式是通过量化的方式对临床试验文件现状进行客观评分, 然后通过所有责任方形成的反馈环路实现质量的不断提升和质量控制体系的不断完善。

## 2. 量化评价方法

量化评价指的是通过打分的方式了解每个研究中心的文件质量状况[3]。该方法将全面运用在申办者文件夹和研究中心文件夹。量化评价允许研究者及项目负责人快速获知所负责研究文件的质量情况并且能够快速定位存在质量问题的研究文件, 有的放矢地采取相应的改进措施, 保证研究文件质量。

在试验主文件(TMF)中, 并非所有文件均具有同等的重要性。部分文件, 尽管其缺失或仅存在副本,

并不会对受试者的权益或试验的科学性产生实质性影响, 此类文件被归类为次要文件。相反, 某些文件, 如不良事件报告文件, 其缺陷可能直接影响到受试者的权益或试验的科学性, 因此被定义为重要文件[4]。

在量化评分表的设计中, 我们重点关注重要文件, 而将次要文件排除在评分指标之外。此评分体系的设计理念是, 通过精确评估重要文件的质量, 确保临床试验的合规性、受试者权益的保护以及试验数据的可靠性, 达到高效、目标导向的目的。

### 3. 基于量化评价的全面质量控制体系

医疗器械临床试验文件包括研究中心文件和申办者文件夹, 该质量控制体系将完整覆盖所有临床试验文件, 同时根据 PDCA 循环理论, 体系要求将在研究初期制定质控计划, 实施质控, 检查质控结果, 对于检查结果不好的, 将进入下一个 PDCA 循环处理问题, 如此循环往复, 不断提高质量[5]。通过 PDCA 循环的方式实现临床试验文件质量的不断提升, 同时不断完善质量控制体系。

#### 3.1. 研究中心文件的质控

对于研究中心文件的质控, 将由符合标准的质控员执行。质控员采用专门设计的工具表, 记录文件的基本信息(包括文件名称、版本号、版本日期、是否为原件等)为评分做基础。工具表依据《医疗器械临床试验检查要点及判定原则》制定, 同时工具表中提前将互相之间具备时间逻辑关系的文件设计了公式关联, 譬如启动会日期须晚于伦理批准日期, 首例知情日期须晚于伦理批准日期。对于不符合时间逻辑的录入, 将触发公式突出显示, 方便质控员发现问题。除了工具的协助, 质控员亦会对文件确认核对, 包括文件本身是否符合法规要求、文件之间是否符合正确的逻辑联系等, 标记不符合项, 并根据整体质控结果, 完成评分表, 对研究中心文件进行评分。评分指标主要针对以下重要文件: 不良事件上报、知情同意、器械使用相关、伦理审查记录完整性、研究人员资质文件及法规性文件(指临床试验批件此类)。无缺陷得 5 分, 存在缺陷得 3 分, 发现重要缺陷得 0 分, 以此类推, 累加制计算分数。重要缺陷主要有以下 5 种情形:

- 事件漏报: 在质量控制活动中, 若发现不良事件、严重不良事件、器械缺陷、方案偏离等应当报告的事件未被记录或上报, 则构成重要缺陷。
- 知情同意不规范: 包括但不限于知情同意书未签署、未在试验开始前完成签署、特殊人群未遵循法规要求签署、使用错误版本的知情同意书等情况, 均归类于此类重要缺陷。
- 问题的重复发生: 中心管理中出现的同类小问题若反复发生, 可能表明存在系统性管理缺陷, 此类情况亦被视为重要缺陷。
- 真实性问题: 当存在充分证据表明研究数据或记录存在伪造、篡改等不真实情况时, 该问题被定性为重要缺陷。
- 其他潜在损害受试者权益的问题: 此类别涵盖上述未提及的任何可能对受试者权益造成损害的情况, 亦被视为重要缺陷。

#### 3.2. 申办者文件夹的质控

申办者文件夹的质控由具备资质的资深文件管理员在办公室环境中执行质控。根据工具表记录文件信息, 核查文件本身是否符合法规要求, 文件之间是否符合正确的逻辑联系等, 并对不符合项进行标记。质控员根据质控结果完成评分表, 对申办者文件夹进行评分。申办者文件夹的质量控制分为电子文件和纸质文件两个层面。尽管大部分文件已实现电子化管理, 但根据法规要求, 像临床试验方案、临床试验批件等文件申办者仍需保留原件。因此对于需要保留原件的文件, 质控标准是必须确保原件的正确完整。

电子文件的质控流程与研究中心文件质控流程相同, 但是评分表的设计除了结合法规要求外还会结合申办者的标准操作流程来评估。譬如有些文件法规层面不要求但申办者提出了高于法规的要求, 那么对于这部分的文件将以申办者标准来评定, 以满足申办者稽查要求。评分指标主要关注重要文件, 包括不良事件上报、器械分发使用、伦理审查记录完整性、研究中心资质文件、研究人员资质文件及法规性文件等。每一个指标相应地涉及多个问题, 质控员只需要回答是或者否, 最终得分以正面回复和负面答案的个数之比。从而可以体现文件的整体质量状况。表 1 是伦理审查的评分设计表作为举例便于读者理解。

**Table 1.** Sponsor TMF quality control score sheet (partial)

**表 1.** 申办者文件夹质控评分表(部分)

编号	评分标准	答案(是/否)
1	伦理递交信是否完整并存档	-
2	伦理递交信的日期是否符合正确的逻辑关系	-
3	方案或者法规要求的所有必要文件是否都已经提交给伦理审核	-
4	伦理审查意见是否存档	-
5	首次伦理批件是否在启动会之前	-

### 3.3. 质控员 - 监查员 - 研究者反馈环路

质控的核心宗旨在于保障临床试验的质量标准, 这不仅仅是为了符合监管要求, 更是为了确保试验数据的完整性和可靠性, 从而为患者安全和有效地治疗方案提供坚实的依据。其中, 建立质控员、监查员与研究者之间的反馈循环机制[6]是确保质量目标实现的关键环节[7]。质控流程完成后, 质控员应与监查员协同审视所识别的质控问题, 并提出相应的解决策略。通过这种合作, 能够充分利用各自的专业知识和经验, 从而制定出更为全面和有效的解决方案。随后, 监查员需与研究团队进行沟通, 精确界定问题所在, 并协作制定针对性的改进措施。研究者是研究中心的文件的主要责任人, 通过与研究团队的紧密合作, 确保所有的改进措施能够在实际操作中得到有效实施。其目的是解决已经发现的问题, 预防相似问题再次发生, 从而提高整个试验的质量管理水平。

此外, 监查员将定期监督改进措施的执行情况, 以确保问题在计划的实践内得到妥善处理。这种持续的监控和反馈机制不仅能够保障改进措施的落实, 还能够及时发现新的问题和潜在风险, 从而进行快速反应和调整。在必要情况下, 监查员应提供支持, 如专业培训和技术指导, 以协助研究者全面提升临床试验的质量。这种培训和指导能够帮助研究团队提升自身的质控能力, 从而在未来的试验中更好地执行质量标准。

### 3.4. 质控员 - 质控体系负责人 - 质控体系环路

在此过程中, 质控体系负责人将定期对质控结果进行深入分析, 主要包括以下两个层面的探讨:

首先, 对同一研究机构的多次质控结果进行纵向比较分析。这种分析方法旨在监测该中心临床试验质量的变化趋势, 通过识别和跟踪质控结果的变化, 质控体系负责人可以精准地识别各中心所面临的主要问题。这种纵向分析有助于了解一个研究机构在一段时间内的质量表现, 从而发现其潜在的改进空间。在此基础上, 质控体系负责人将与各中心负责人协作, 共同制订具有针对性的质量改进措施。这些措施不仅针对当前的问题, 更着眼于长期的质量提升策略, 以促进临床试验质量的持续提升。

其次, 质控体系负责人将对不同临床试验中出现的质控问题类型进行横向分析。这一分析的目的是识别并确认研究团队中普遍存在的系统性问题。通过不同试验之间的对比, 质控负责人能够发现跨项目



的共性问题, 这些问题可能是由于相似的操作流程或相同的管理缺陷导致的。通过这一横向分析, 质控体系负责人员可以提出相应的改进建议, 针对性地进行培训或流程优化, 以确保临床试验文档的整体质量得到有效保障。

此外, 质控体系负责人将依据 PDCA 循环理论, 不断优化质控体系。PDCA 循环, 即计划(Plan)、执行(Do)、检查(Check)和处理(Act)的循环, 是由美国质量管理专家 W. A. Shewhart 博士提出的质量管理模型。该模型旨在通过这四个连续的环节不断迭代, 实现质量管理水平的螺旋式提升。众多行业案例证实, 应用 PDCA 循环理论能够有效提高临床试验的质量[8]。在本质控体系中, 质控体系负责人致力于建立一种长期且有效的沟通机制, 以便及时地收集对于质控体系的各方意见。同时质控员依据既定的质控计划执行文件质控工作, 并在实施过程中识别质控体系的缺陷和改进机会。这些发现将在定期的沟通会议中被提出, 并与质控体系负责人及相关领导人共同进行讨论, 以确保问题得到审视和有效解决。通过这样的沟通和反馈机制, 质控体系负责人可以系统性地分析和优化质控体系的各个方面, 包括流程的合理性、工具的适用性以及人员配置的有效性。特别是针对发现的缺陷, PDCA 循环的“检查”和“处理”环节为质控体系的改进提供了科学的方法论指导, 使得每一次的改进都能够基于实际数据和明确目标, 从而推动质控体系向更高效、更高质量的方向发展[9]。这种持续优化的过程不仅提升了临床试验的质量, 还为质控团队提供了成长和发展的机会, 增强了团队的整体效能和专业能力。通过有效应用 PDCA 循环理论, 质控体系能够保持动态适应性, 从而应对不断变化的临床研究环境和挑战。

#### 4. 基于量化评价的全面质量控制体系的实践分析

自量化评价方案实施以来, 我们对 2021 年 9 月至 2024 年 9 月期间临床监查部门临床试验的历次质控结果进行了深入分析。正如图 1 所示, 分析结果显示, 超过 85% 的临床试验质控评分呈现出逐次上升的趋势, 这表明临床试验文件的质量正在不断改善。

进一步地对质控过程中发现的问题类别数量进行了详细分析。如图 2 所示, 结果显示重要缺陷问题的发生率也在逐步下降。这一趋势表明, 通过量化评价方案的实施, 质控体系在识别和解决关键问题方面的效率显著提高。

这些实践数据清晰地表明, 本质控体系在确保临床试验文件质量方面取得了显著成效。持续的质量提升不仅反映在质控评分的稳步上升, 也体现在重要缺陷发生率的降低中。这些进步为临床试验的合规性和可靠性提供了有力保障, 同时也为未来的质量管理工作奠定了坚实基础。

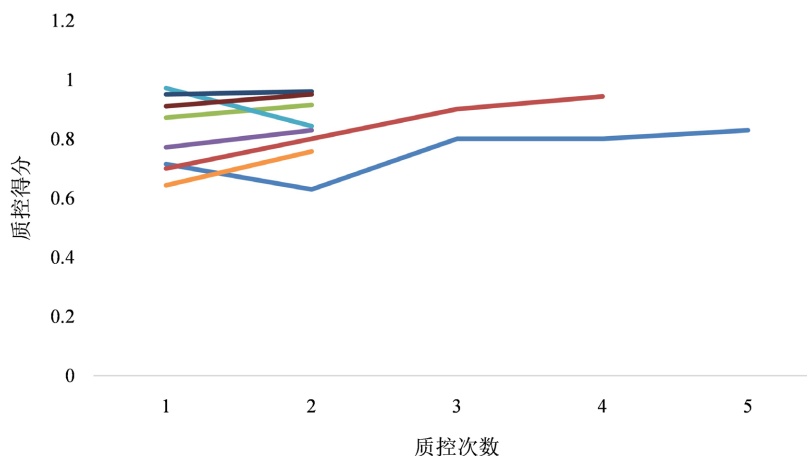
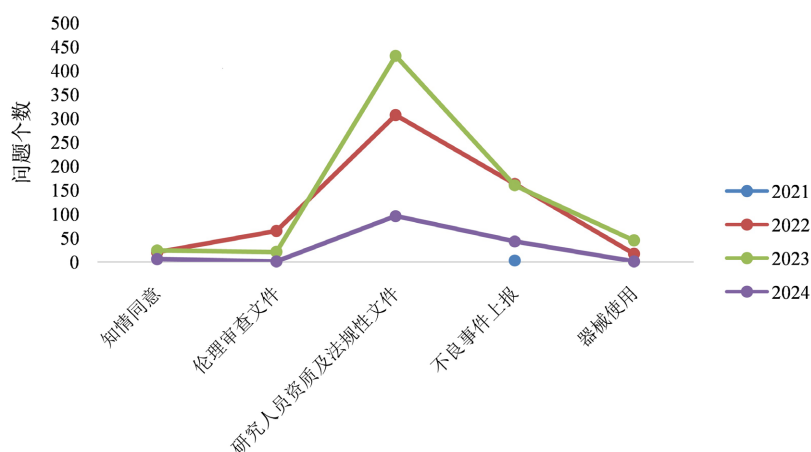


Figure 1. Quality control scores of a company's clinical trial sites  
图 1. 某公司临床试验中心历次质控评分情况



**Figure 2.** Trend chart of quality control issues in a company's clinical trial  
**图 2.** 某公司临床试验质控问题趋势图

## 5. 讨论

本研究探讨了在医疗器械临床试验中, 申办者构建文件质量控制体系的必要性, 并阐述了基于量化评价的质量控制体系。医疗器械临床试验的文件是记录试验过程、结果和合规性的关键资料。本研究结果表明, 构建一个有效的文件质量控制体系对于确保临床试验的科学性和受试者权益至关重要。通过实施质控体系, 可以确保试验文件的完整性、准确性和及时性, 从而提高临床试验的整体质量。

本研究采用量化评分机制对临床试验文件质量进行评估, 这一方法能够客观、公正地反映文件质量。量化评估的结果为申办者提供了清晰的质控标准, 有助于提高临床试验的管理水平。质控员 - 监查员 - 研究者反馈环路和质控员 - 质控体系负责人 - 质控体系环路的建立, 有效地实现了问题发现、整改和持续改进的过程。这些环路的实施, 不仅提高了文件质量, 完善了质量控制体系, 还促进了临床试验团队之间的沟通和协作。

尽管本研究取得了一定的成果, 但仍存在一定的局限性。例如本质控体系需要较多的人力资源参与, 同时对于质控员的资质有一定的要求。未来也许可以加强临床试验质量管理信息化建设, 利用大数据、人工智能等技术手段, 节约成本, 提高效率, 同时建立健全临床试验质量培训体系, 提高临床试验从业人员素质, 确保质量控制措施的有效实施。

展望未来, 申办者可以基于本研究成果, 进一步完善和推广文件质量控制体系。同时, 可以探索将这一体系与信息化技术相结合, 实现临床试验文件的电子化管理, 进一步提高临床试验的效率和透明度。

## 6. 结论

研究结果显示, 超过 85% 的临床试验质控评分呈现出逐次上升的趋势, 同时质控中问题的发生率也呈现出下降趋势。这表明基于量化评价的质控体系在提高文件质量和降低问题发生率方面取得了显著成效。本研究证实了在医疗器械临床试验中构建文件质量控制体系的必要性和有效性。通过实施基于量化评价的全面质控体系, 可以有效提升临床试验文件质量, 为申办者提供了一套标准化、可操作的质控流程, 为提升我国医疗器械临床试验整体管理水平提供了重要参考。我们相信, 在不久的将来, 我国医疗器械临床试验质量管理水平将迈上一个新的台阶, 为全球医疗器械创新和发展贡献力量。

## 致 谢

在此, 我谨向本研究得以顺利完成过程中给予我帮助和支持的领导表示衷心的感谢。您的宝贵意见

和悉心指导为本研究奠定了坚实的基础。同时,我也要感谢我的同事们,正是由于大家的通力合作、积极交流和无私分享,这套质控体系才能克服重重困难,取得预期成果。

## 参考文献

- [1] European Medicines Agency (2018) Guideline on the Content, Management and Archiving of the Clinical Trial Master File (Paper and/or Electronic). EMA/INS/GCP/856758/2018 Good Clinical Practice Inspectors Working Group (GCP IWG).
- [2] 王健, 冯巧巧, 刘珊珊. 医疗器械临床试验风险管理思考与建议[J]. 中国药事, 2024, 38(3): 292-297.
- [3] 孙爱军. 中医临床研究质量内控评估指标的构建及其应用研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [4] Hecht, A., Busch-Heidger, B., Gertzen, H., Pfister, H., Ruhfus, B., Sanden, P.H. and Schmidt, G.B. (2015) Quality Expectations and Tolerance Limits of Trial Master Files (TMF)—Developing a Risk-Based Approach for Quality Assessments of TMFs. *GMS German Medical Science*, **13**, Article Doc23. <https://doi.org/10.3205/000227>
- [5] 张亮. 管理学基础[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [6] 刘小保, 陈勇, 杨凤, 等. 药物临床试验质量控制创新管理模式探索[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(6): 353-357.
- [7] 刘好, 陆明莹, 刘霞, 等. 医疗器械临床试验质量控制问题分析与探讨[J]. 中国医疗器械杂志, 2022, 46(5): 578-581+587.
- [8] 宋纪伟. PDCA 循环在药物临床试验质量管理中的应用[J]. 中国当代医药, 2020, 27(33): 188-190.
- [9] 宋健, 张永宏. PDCA 循环在国内医院科研管理领域应用研究进展综述[J]. 中华医学科研管理杂志, 2015, 28(5): 371-372+390.