

# 医号线

MetroHealth

# 医疗器械临床核查要点及注意 事项

# 目 录

药物核查、医疗器械监督抽查公告

医疗器械临床核查程序及要点

真实性问题的认定及处罚措施

项目存在问题及体会

## 医疗器械退审情况

受理\退审	2014年	2015年	2016年	2017年	总计
2014年10月1日受理	3	13	66	1	83
2015年受理		18	202	62	282
2016年受理			7	17	24
总计	3	21	275	80	389

## 医疗器械撤审情况

	2016年	2017年	总计
撤审	263	185	448
国产%	80%	46%	
IVD%	65%	54%(进口)	



# 国家食品药品监督管理总局关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告 (2015年第117号)

□ 发布时间：2015.7.22；

□ 标准要求：四个最严“最严谨的标准”，“最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责”

□ 自查完成时间：2015.8.25（33天），8月25日之后就自查中的问题进行飞检；

□ 自查内容(1622注册受理号)

(一)核对锁定的数据库与原始数据一致性，统计分析以及总结报告数据与原始记录及数据库的一致性；数据锁定后是否有修改以及修改说明等。

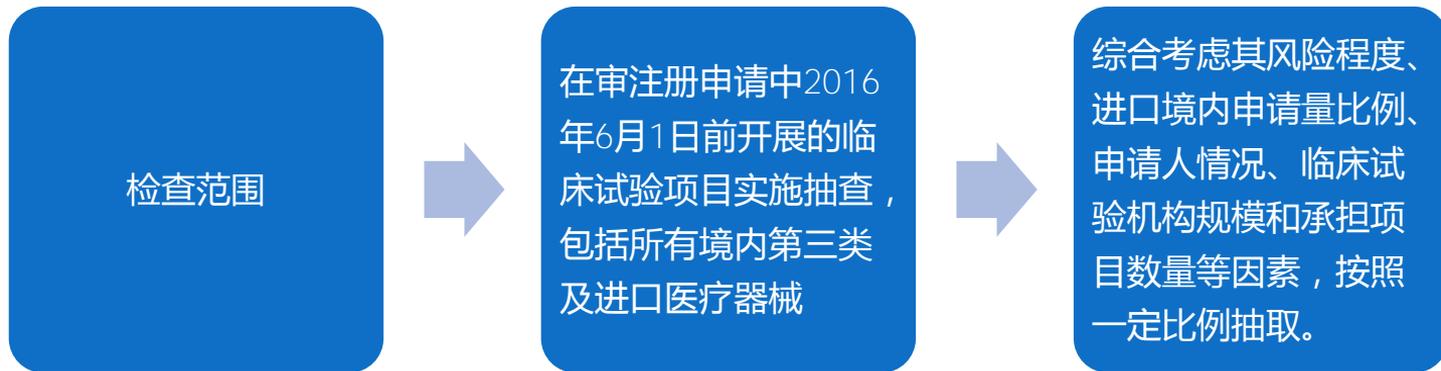
(二)生物样本分析测试仪器(如HPLC、LC-MS/MS)等主要的试验仪器设备运行和维护、数据管理软件稽查模块(Audit trail)的安装及其运行等。

(三)各临床试验机构受试者筛选、入组和剔除情况，受试者入选和排除标准的符合情况，抽查核实受试者参加临床试验的情况。

(四)临床试验方案违背例数、剔除例数、严重不良事件例数等关键数据；医院HIS系统等信息系统中的受试者就诊信息、用药及检查化验的临床过程情况等。

(五)试验药物和对照药品的生产或购进、检验、运输、保存、返还与销毁以及相关票据、记录、留样等情况。

(六)生物样本的采集过程及运送与交接和保存等记录；生物样本分析方法确证，生物样本分析过程相关的记录以及样本留样情况。



#### ◆ 检查依据

《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》、《医疗器械临床试验规定》以及体外诊断试剂临床试验（研究）技术指导原则等相关要求，制定《医疗器械临床试验现场检查要点（2016年）》

# 12省（直辖市、自治区）器械临床试验监督抽查工作文件

浙江省倒查回顾时间**6年**“2011年6月1日至2016年5月30日期间开展的临床试验项目”

云南省倒查至2年前，要求对省药局2014年10月1日至2016年8月12日受理的境内第二类器械注册(包括已审批和在审)产品临床试验项目进行回顾性检查。

在对“存在临床试验数据真实性问题”的企业处罚上，北京、云南、广西这三地最严，**5年内不再受理该企业的医疗器械许可申请。**

省份	核查范围	核查形式	如何处罚
北京	已进行临床试验备案及已取得注册证的器械产品	自查+核查	禁止5年注册权+全面核查
山东	在审器械产品	核查	不予注册+公示
湖南	在审器械产品	自查+核查	待公布
湖北	已进行临床试验备案及在审器械产品	自查+核查	不予注册+一年内不受理
上海	已进行临床试验备案及在审器械产品	自查+核查	不予注册+一年内不受理
浙江省	2011年6月1日至2016年5月30日期间开展的临床试验项目	自查+核查	不予注册+一年内不受理
江苏省	已进行临床试验备案及在审器械产品	自查+核查	不予注册+一年内不受理
广东省	已进行临床试验备案及在审器械产品	自查+核查	不予注册+一年内不受理
云南省	2014.10.1至2016.8.12期间受理的境内第二类医疗器械注册产品临床试验项目	自查+核查	<b>在注册产品：不予注册+一年内不受理</b> <b>已取得注册证书的：撤销许可证件，5年内不受理相关责任人及企业提出的医疗器械许可申请。</b>
河南省	在审器械产品	自查+核查	不予注册+一年内不受理
广西省	已进行临床试验备案及在审器械产品	自查+核查	<b>在注册产品：不予注册+一年内不受理</b> <b>已取得注册证书的：撤销许可证件，并处5万元以上10万元以下罚款，5年内不受理相关责任人及企业提出的医疗器械许可申请。</b>
天津市	已进行临床试验备案及在审第二类医疗器械产品	自查+核查	不予注册+一年内不受理



**核查通告：**书面形式通知相应的临床试验机构、注册申请人以及临床试验机构和注册申请人所在地的省级食品药品监督管理局。

**检查组成员：**3-5人再加观察员（临床试验机构和注册申请人所在地的省级食品药品监督管理局各选派一名观察员参与现场检查，协调现场检查过程。）

**工作程序：**

- 预备会/首次会议：介绍人员组成、落实人员分工及纪律要求；
- 现场检查：
- 综合会议：检查组成员汇报各自发现的问题，基本可以定性；
- 末次会议：向机构和申办方通报检查情况，相关检查表格盖章；
- 填写临床试验检查报告表（注意措辞，必要时力争）。

MDD

- 伦理审查、协议签署；
- 临床试验实施情况；
- ICF和器械管理（运输、发放、使用、回收和销毁记录）；
- 数据管理和溯源；
- 注册申报资料一致性。

IVD

## 临床试验用样本的管理

- ◆ 临床试验用样本来源、编号、保存、使用、留存、销毁的各环节是否有原始记录
- ◆ 临床试验用样本检测与临床试验方案规定一致，是否具有完整的原始记录
- ◆ 临床试验用样本是否重复使用，如有，应提供相应说明



## 数据真实性问题的认定

- (一) 修改或编造受试者信息、试验数据、试验记录、试验药物信息，无合理解释；
- (二) 以参比制剂替代试验组用药、以试验组用药替代参比制剂或者以市场购买药品替代自行研制试验用药品，以及以其他方式使用虚假试验用药品；
- (三) 隐瞒、弃用或者以其他方式选择性使用试验数据；
- (四) 瞒报或漏报可能与临床试验用药相关的严重不良事件；
- (五) 瞒报或漏报合并试验方案禁用药物；
- (六) 故意损毁、隐匿临床试验数据或者数据存储介质；
- (七) 其他故意破坏药物临床试验数据真实性的情形。

✓ 真实性问题：

- 1.注册申请提交的临床试验资料与临床试验机构保存的相应临床试验资料不一致的；
- 2.临床试验数据不能溯源的；
- 3.受试产品/试验用体外诊断试剂或试验用样本不真实的。

- ✓ 未发现真实性问题，但临床试验过程不符合医疗器械相关规定要求的，判定为存在合规性问题。
- ✓ 未发现真实性和合规性问题的，判定为符合要求。

## 2016.8.24 《关于药物临床试验数据核查有关问题处理意见的公告(征求意见稿)》

### 一、明确了责任主体

**申请人**是药品注册的申请者和权利人，对所报申请资料及相关试验数据承担全部法律责任。

**临床试验机构**属临床项目的管理者，对临床试验数据的真实性、完整性和规范性负有管理监督责任。研究者是临床试验项目的具体实施者，对临床试验数据真实性、完整性、规范性承担直接责任。

**临床试验合同研究组织**对临床试验数据真实性、完整性、规范性承担法律及合同约定的责任；对其出具的相关报告和数据承担直接责任。

二、明确了数据造假细则；

三、明确了处罚细则：三年内不接受该产品的注册申请，1年内不接受该注册申请人的药物注册申请；

四、建立黑名单制度。

## 2017.4.10 《最高人民法院、最高人民检察院关于办理药品、医疗器械注册申请数据造假刑事案件适用法律若干问题的解释》

### 一、药物临床试验机构，非临床试验机构和合同组织：

提供虚假的非临床研究报告、临床试验报告的，按提供虚假证明文件罪定罪处罚；

### 二、药品注册申请人

弄虚作假，提供虚假的非临床研究或者临床试验报告及相关材料，骗取药品批准证明文件的，可以按生产、销售假药罪定罪处罚；

伦理审批记录：

伦理审批的方案与执行的版本号版本日期不一致，修订记录与方案更改的不一致；

总结报告、分中心小结未有存档及伦理递交过程。

多个版本的方案签字、盖章不全

# 存在问题

协议：未签署日期或者签名

临床试验实施：没有原始病历，部分数据无法溯源，采集样本未有采样时间（透析前、后），未有随机过程，AE 和伴随用药记录不全

试验器械无运输记录、未有批号记录

数据管理性问题：部分患者年龄、体温记录CRF与原始资料不一致

- ◆ 临床核查的应对（申办方、CRO 和临床试验机构）；
- ◆ 非核查项目的处理；
- ◆ 临床核查报告的措辞；
- ◆ 临床项目质量要求意识有待提高；
- ◆ 临床试验预算及CRO选择问题。

谢 谢 ！



联系信息

地址：  
电话：  
邮箱：