

从检查视角浅析药物临床试验机构和研究者在 临床试验中的质量管理

Inspection perspectives on drug clinical trial institutions and investigators' quality management practices in clinical trials

王元, 王洪, 高荣

(国家药品监督管理局食品药品审核查验中心,
北京, 100163)

WANG Yuan, WANG Hong,
GAO Rong

(Center for Food and Drug Inspection,
National Medical Products
Administration, Beijing, 100163, China)

作者简介: 王元(1983-), 主管药师, 主要从事
药物 GCP 检查管理工作
通信作者: 高荣, 主任药师
Tel: (010) 68441589
E-mail: Gaor@cfdi.org.cn

摘要: 药物临床试验机构作为试验现场的管理主体和受试者权益保护的责任主体, 研究者作为对临床试验质量及受试者权益和安全负责的试验现场的负责人, 2 者质量管理的深度与精度决定了试验数据的可靠性及受试者安全和权益保障水平。本文从检查视角出发, 梳理对药物临床试验机构及研究者的质量管理法规要求与检查关注重点, 结合近年检查实践中识别出的风险进行分析并提出建议, 以期对药物临床试验的管理者、实施者提供参考。

关键词: 药物临床试验; 药物临床试验机构; 研究者; 质量管理

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.04.020

中图分类号: R969 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2026)04-0581-05

Abstract: The drug clinical trial institution serves as the management entity for the trial site and the responsible unit for protecting the rights and interests of the subjects. The investigator is responsible for the quality of clinical trials and the rights and safety of subjects at the clinical trial site. The depth and precision of quality management in both aspects determine the reliability of the trials data and the level of safety and rights protection for the subjects. This study introduced the quality management requirements and inspection focus of relevant regulations for drug clinical trial institutions and investigators from the perspective of inspection. Meanwhile, this study analyzed reasons and provided suggestions based on relevant risks identified during the inspection, with the aim of offering reference for conductors and supervisors of drug clinical trials.

Key words: drug clinical trials; drug clinical trial institution; investigator; quality management

自 2019 年 12 月 1 日起药物临床试验机构(以下简称“机构”)由资格认定改为备案管理以来, 我国药物临床试验资源快速增长。截至 2025 年 12 月, 备案的机构数量已从备案前的 700 余家增至 1 800 余家, 备案的研究者(principal investigator, PI)数量超过 3 万人。2024 年药物临床试验登记与信息平台登记的临床试验总量达 4 900 项, 其中新药临床试验为 2 539 项^[1]。这一增长为医药创新提供了历史性机遇, 但同时也暴露出不同区域、等级机构和研究者在经验、能力及质量管理实施上的客观差异, 给临床试验质量的均一性与可靠性带来了不容忽视的风险。

在此背景下,机构作为试验现场的管理主体和受试者权益保护的责任主体^[2],研究者作为对临床试验质量及受试者权益和安全负责的试验现场的负责人^[3],其质量管理的深度与精度决定了试验数据的可靠性及受试者安全和权益保障水平。因此,从检查视角出发,系统审视机构和研究者的质量管理实践,对于识别风险、推动质量管理改进、提升我国药物临床试验整体水平具有重要意义。本文基于2020年7月1日起施行的《药物临床试验质量管理规范》(good clinical practice, GCP)^[3]及2019年12月1日起施行的《药物临床试验机构管理规定》^[2][以下简称“《规定》”],从检查视角分析机构和研究者在临床试验中的质量管理要求,结合近年检查实践中识别出的风险挑战,分析原因并提出建议,以期为药物临床试验的管理者、实施者提供参考。

1 相关法规对机构和研究者的质量管理要求

1.1 对机构的质量管理要求

对机构的质量管理的法规要求主要源于GCP及《规定》。GCP第九条为质量管理的系统性要求,即质量管理体系应当覆盖临床试验的全过程,重点是受试者保护、试验结果可靠,以及遵守相关法律法规。GCP第十六条对机构授权个人或单位承担临床试验相关的职责和功能进行了相关要求,即必须确保其具备相应资质,并建立完整程序以保证其执行职能并产生可靠数据。GCP第十七条明确要求机构内部应当设置管理部门,承担临床试验的管理工作,为临床试验运行提供组织保障。《规定》第十二条也对机构的质量管理提出明确要求,即机构设立或者指定的药物临床试验组织管理专门部门,统筹药物临床试验的立项管理、试验用药品管理、资料管理、质量管理等相关工作,持续提高药物临床试验质量。

1.2 对研究者的质量管理要求

对研究者的质量管理的法规要求也在GCP和《规定》中进行了相关规定,其核心是全面负责试验现场的质量与受试者安全。GCP第十六条对研究者的授权进行了明确规定,即研究者必须确保其具备相应资质,并建立完整程序以保证其执行职能并产生可靠数据。GCP第十七条为研究者的核心职责,包括入组能力、时间保障、资源支配权限、团队培训与职责、试验质量管理5个维度,要求研究者必须确保所有试验参与人员充分了解方案与试验用药品、明确各自在试验中的分工与职责,同时需监督所有研究人员执行方案,并采取措施实施临床试验的质量管理,确保数据的真实、完整和准确。《规定》第十四条为主要研究者

应当监督药物临床试验实施及各研究人员履行其工作职责的情况,并采取措施实施药物临床试验的质量管理,确保数据的可靠、准确。

2 对机构及研究者质量管理的检查关注重点

目前药品监管部门对机构的检查主要为注册核查以及机构监督检查,均会关注机构和研究者质量管理情况。一方面,采用人员访谈、现场观察、流程追踪等方式,还原实际操作与决策过程,考察机构和研究者是否真正理解并落实质量管理要求,相关行为是否规范、可追溯。另一方面,系统检查临床试验相关文件记录(如知情同意书、病历记录、随机记录、药物发放记录等),通过文件之间的逻辑关联性、完整性、一致性和及时性,判断质量管理体系是否持续有效运行,能否客观反映试验过程的真实性与规范性。

2.1 对机构质量管理的检查关注重点

机构作为开展临床试验的平台和管理主体,其关键职责在于构建并维护一套体系化、制度化的质量保障环境,包括组织体系建设与资源配置、伦理审查监督、临床试验专业(以下简称“专业”)人员管理、质量管理体系运行等方面,为持续提升药物临床试验的质量提供基础性支撑。因此,对机构质量管理的检查,主要聚焦于其体系化管理责任是否从制度文件转化为有效运行的实践,重点关注以下几个方面:

2.1.1 质量管理体系的实际运行与持续改进

关注机构的培训计划、质量管理计划及质量管理活动中发现问题的整改与预防措施,评估机构质量管理体系是否为有计划、有记录、有改进、可追溯的闭环管理。

2.1.2 组织架构与制度体系的完备性

机构是否建立权责清晰的组织架构,制定覆盖临床试验全过程的管理制度、标准操作规程(standard operating procedure, SOP)及应急预案等文件体系,与现场访谈研究人员执行的实际工作流程比对,评估文件体系执行性和可操作性。

2.1.3 伦理委员会组成与运行规范性

关注伦理委员会的组成、审查程序和审查能力,围绕审查什么、如何审查和记录,核实伦理委员会是否建立并运行了一套独立、规范、透明且可追溯的审查与监督体系,能够切实履行保护受试者权益和安全的核心使命。

2.1.4 对专业及研究者的监督与管理

关注机构对专业及研究者准入的持续审核,授权活动是否符合相关要求;各专业是否遵守各项制度和SOP;针对内部质控、申办者监查/稽查及监管部门检

查发现的问题,是否督促专业及研究者进行改正,制定并落实纠正与预防措施 (corrective and preventive action, CAPA),并跟踪整改效果,形成管理闭环。

2.1.5 统筹管理的规范性

机构对临床试验用药房是否实现全流程闭环管理,确保试验用药品数量准确、储存条件合规、使用记录可追溯。对临床试验资料的管理,是否建立了完善的管理制度,能够保障试验必备文件的完整性、规范性及安全性。

2.2 对研究者质量管理的检查关注重点

临床试验过程中,研究者的主要职责包括资源评估与团队建设、方案执行与过程监督、数据记录与质量管理、受试者权益与安全保障、试验用药品及生物样本全流程管理等方面。因此,对研究者质量管理的检查,同样聚焦于其第一责任人职责是否从制度文件转化为实际履职,结合研究者职责,重点关注以下几个方面。

2.2.1 资质与授权的合规性

查看试验场所、设施设备等硬件是否持续符合要求,关注研究人员培训、简历、授权分工等文件是否齐全,是否均具备相应资质,对试验方案及关键环节是否进行了培训并保存记录。通过访谈研究者及其他研究人员、查看过程文件,核实实际开展的工作内容是否与授权分工一致。

2.2.2 文件体系的完备性

评估机构的管理制度、SOP 及应急预案等文件体系,是否满足临床试验开展的实际工作需求。

2.2.3 知情同意的规范性

查看受试者知情同意过程记录、已签署的知情同意书及提供给受试者的其他书面资料等文件,关注知情同意的要素是否完整。涉及缺乏阅读能力、无民事行为能力、限制民事行为能力以及儿童等特殊情况,知情同意书的签署是否规范,相关记录是否符合要求。核实所有受试者的知情同意书签署是否在筛选前,版本是否正确,签署日期逻辑是否合理。

2.2.4 试验用药品管理的规范性

查看药品从接收、储存、发放、用药到回收/销毁的全流程记录,是否完整、准确、可追溯,储存条件(温湿度记录)是否持续符合方案,异常情况是否均已及时评估和处理。

2.2.5 试验方案依从性与数据质量监督

核实研究者是否监督相关研究人员按照试验方案开展,重点关注受试者筛选、入排确认、随机及盲法、有效性评估等关键环节是否符合方案规定,对于

方案偏离是否均已记录并采取适当的纠正和预防措施。研究者是否定期审查试验原始记录,确保试验数据从源文件和试验记录中获得,确保源数据符合可归因性、易读性、同时性、原始性、准确性、完整性、一致性和持久性原则。

2.2.6 安全性事件处理的及时性、一致性

研究者是否及时识别、记录、评估并按规定报告严重不良事件 (serious adverse event, SAE) 与可疑且非预期严重不良反应 (suspicious and unexpected serious adverse reactions, SUSAR),是否给予受试者妥善的医疗处理,报告内容是否完整,后续是否进行跟踪随访,以及安全性事件报告内容与原始记录的一致性。

2.2.7 生物样本管理的规范性

生物样本的采集、处理、储存、运送等各环节记录是否完整、可追溯,处理、储存和转运条件是否符合试验方案、SOP 或实验室手册的要求,异常情况是否均已及时评估、处理和报告。

2.2.8 与伦理委员会沟通的主动性

试验过程中方案修正、年度/进展报告、SUSAR 报告等,是否及时提交伦理委员会,并按要求执行伦理审查意见。

3 检查中发现的风险点与改进方向

药品注册核查与机构监督检查中部分缺陷问题,提示机构和研究者在质量管理实践中仍有可优化的空间。系统识别并管控风险,是提升整体临床试验质量的关键。

3.1 机构层面

机构质量管理体系的健全程度与运行效能,是支撑临床试验整体质量的基石。结合检查实践,建议对以下几个方面予以关注与加强。

3.1.1 质量管理体系与实际运行的契合度

体系的生命力在于有效落地与持续运转。当前存在的风险主要包括:机构制定的制度、SOP 与一线实际操作流程脱节或更新滞后;对临床研究协调员、委托检测单位等授权个人或单位的管理程序缺失或不够清晰;对研究人员的培训未能有效转化为其规范执行的能力。以上风险提示机构需重视体系文件的适用性、完整性以及培训转化的有效性。

3.1.2 关键管理职能的持续履行

机构应将对专业和研究者的监督与支持贯穿试验全程。需要关注的方面包括:对专业及研究者的准入评估与持续监督机制有待加强;立项管理中对研究团队的条件与能力评估可能不够充分;培训工作缺乏系统性与针对性,难以满足实际差异需求;试验用药

品管理存在监管盲区或薄弱环节。提升上述管理职能的主动性与执行力,是保障机构整体运行质量的关键。

3.1.3 质量保证与质量控制的战略平衡

机构的质量保证(quality assurance, QA)应致力于为研究者赋能,而非替代其履行一线质量控制(quality control, QC)职责。然而部分机构的管理资源过度向QC倾斜,例如通过增加检查频次与范围来提升质量,而在QA方面投入不足,发现的问题仅进行个案化补救,缺乏根本原因分析与体系化改进,同类问题可能反复发生,难以形成有效的CAPA闭环。推动机构从“替代研究者进行QC”向“通过QA体系赋能研究者”的策略转型,从“以查为主”向“防治结合”的模式转变,是提升机构质量管理整体效能的必然方向。

3.2 研究者层面

试验资源与团队建设的充分性是质量管理的基础。常见风险点包括:受试者接待场所的私密性与功能性不足;试验关键仪器设备未按时校准或检定;研究人员资质、培训与具体授权任务之间可能出现脱节。提示研究者在试验实施中需持续关注资源的适用状态与团队的胜任能力,力求实现从静态授权到动态匹配的转变。

3.2.1 方案依从性

执行过程存在的风险包括:受试者入排标准出现偏差;随机、盲法及访视流程等关键操作环节与方案规定不符;已发生的方案偏离未能及时识别、评估与纠正。此外,对于主观评价的有效性指标,其评估标准的一致性与数据收集方式的规范性,是确保数据可靠性的重点,在临床试验实施时应予以关注。

3.2.2 试验数据可靠性

主要风险集中于源数据质量,包括数据记录不及时、修改不规范,信息化系统权限管理不规范、稽查轨迹不完整,内部质控、监查、稽查、检查中发现的问题未能形成预防机制,以上提示研究者需加强从数据产生到审核的全过程监督。

3.2.3 安全性事件

安全性事件的风险一般体现在漏记或相关要素记录不完整性,安全性事件严重程度、相关性的判定与方案要求存在差异,对SUSAR的报告不及时等,提示研究者需建立高效、规范的安全性信息处理流程,确保识别、处理、随访、评估与报告的及时性、规范性。

3.2.4 试验用药品及生物样本管理的规范性

试验用药品及生物样本管理的规范性关系到受

试者用药安全与样本分析结果的可靠性。常见风险点包括试验用药品在发放、使用、回收等环节的核对与记录规范性,生物样本在采集、处理、储存、转运过程中偏离方案或SOP的程度,出现温湿度等条件超限时的应急处理与报告不规范等。严格执行各环节的标准化操作,规范记录与复核,是系统防范此类风险的根本。

4 原因分析与建议

前述检查实践中识别的各类风险,既反映了临床试验执行中的具体难点,也折射出我国“研究者-机构”双负责制度下一些系统性与深层次的管理短板。机构作为我国药物临床试验中的特有角色,其深入参与质量管理,既是制度设计特色所在,也是保障临床试验整体质量的现实要求。为此笔者提出以下建议,以为质量管理的持续改进提供参考。

4.1 明晰权责认知

目前,机构组织管理部门在体系构建与支持方面的作用未充分发挥,部分研究者对“第一责任人”的理解尚未充分转化为主动的质量策划与过程监督。建议机构进一步明确自身定位,通过制度设计赋能研究者,而非替代其职责;同时,建议通过细化实操指南、开展情景化培训等措施,持续提升研究者对临床试验全程质量把控的主体意识与能力。

4.2 优化质量管理体系

机构可通过优化管理流程、提供工具支持及开展绩效评估等方式,将资源更多投入到前期流程设计、风险识别与人员培训等预防性活动中,合理配置QC与QA资源,构建协同高效的管理体系。

4.3 数智化工具赋能

机构和研究者应积极拥抱数智化技术,充分利用临床试验管理系统(clinical trial management system, CTMS)、温湿度监控系统、远程监查系统、电子化患者报告结局(electronic patient-reported outcome, ePRO)、医患交互平台等,逐步实现对临床试验关键流程和关键风险点的动态监控或智能预警,为精准决策提供数据支持,全面提升临床试验的管理效能与质量保证水平。

5 结语与展望

随着国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) E6(R3)指导原则^[4]发布及《药物临床试验质量管理规范(征求意见稿)》的发布^[5],“质量源于设计”、“关键质量因素”、“风险相称”、“符合目的”等关键概念对我国

机构和研究者的质量管理提出了更明确的方向。机构需构建动态化、数智化的质量管理体系,从制度上保障临床试验质量。研究者则需成为试验现场质量管理的主动构建者,将保护受试者权益与安全并确保数据真实可靠作为不可动摇的两大基石,更早地参与风险识别与质量策划,内化“质量源于设计”的思维,娴熟运用“基于风险”的管理方法。同时,申办者作为临床试验相关活动的最终责任人,应基于风险采用适合的体系,实现从试验设计、实施到全过程质量管理。监管部门通过完善检查要点、检查指南等技术文件,统一检查尺度,传播最佳实践,从外部有效赋能。通过研究者、机构、申办者与监管部门形成合力,共同构筑风险管理、全程监管、社会共治,营造高效、合格,具有全球竞争力的研发生态,为药物创新提供坚实可靠的数据基石。

参考文献:

- [1] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心发布《中国新药注册临床试验进展年度报告(2024年)》[EB/OL]. 2025-06-19 [2025-12-15]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d0bc4836cfc4cb7c9ecf29ddaa7be6ea>.
- [2] 国家药监局 国家卫生健康委. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验机构管理规定的公告(2019年第101号)[EB/OL]. 2019-11-29 [2025-12-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20191129174401214.html>.
- [3] 国家药监局 国家卫生健康委. 国家药监局 国家卫生健康委关于发布药物临床试验质量管理规范的公告(2020年第57号)[EB/OL]. 2020-04-23 [2025-12-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgggtg/20200426162401243.html>.
- [4] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. Guideline for Good Clinical Practice E6(R3)[EB/OL]. 2025-01-06 [2025-12-15]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106_ErrorCorrections_2025_1024.pdf.
- [5] 国家药监局综合司. 国家药监局综合司公开征求《药物临床试验质量管理规范(修订稿征求意见稿)》意见[EB/OL]. 2025-10-27 [2025-12-15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20251028164306197.html>.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2026-01-20)

· 科学文摘 ·

自体多抗原靶向 T 细胞疗法治疗胰腺癌的临床试验

引自:MUSHER B L, *et al.* Autologous multiantigen - targeted T cell therapy for pancreatic cancer: A phase 1/2 trial [J]. *Nat Med*, 2026,32(1):258—269.

T 细胞疗法在治疗胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)中面临挑战,部分原因是肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens, TAA)的异质性表达。为了解决肿瘤异质性并减少免疫逃逸,研究人员开发了一种体外扩增、多克隆、T 辅助 1 型细胞极化的 T 细胞产品,该产品靶向五种 TAA: PRAME、SSX2、MAGEA4、Survivin 和 NY-ESO-1。这些抗原的选择基于其肿瘤特异性、致癌性、免疫原性和表达水平。在一项 1/2 期临床试验中,该自体非工程化 T 细胞产品以每月一次(每次输注 1×10^7 个细胞/平方米)的剂量,分别用于对一线化疗有反应的晚期 PDAC 患者(A 组, $n=13$)、对一线化疗耐药的晚期 PDAC 患者(B 组, $n=12$)或可切除疾病患者(C 组, $n=12$)。主要终点是安全性和完成六次输注的可行性,探索性疗效终点包括 T 细胞的持久性、评估临床获益与输注效应 T 细胞扩增之间的关系,以及新发免疫反应的诱导情况。在筛选的 56 名参与者中,37 名接受了输注,仅发生 1 例与治疗相关的严重不良事件。A 组和 B 组的疾病控制率分别为 84.6% (95% 置信区间: 54.6% ~ 98.1%) 和 25% (95% 置信区间: 5.5% ~ 57.2%)。在 C 组中,9 名接受切除的参与者中有 2 名在随访 66 个月后仍无疾病。输注的细胞在治疗后可持续存在长达 12 个月,与无应答者相比,在治疗期间($P=0.027$)和随访期间,应答者体内检测到更高水平的肿瘤定向 T 细胞。临床结局与功能性 TAA 靶向 T 细胞克隆的外周扩增以及治疗引发的抗原扩展相关。因此,有必要进一步研究该疗法作为单药或与其他互补方式联合应用的可行性。