·药物临床试验规范与进展专栏·

通过构建药物临床试验质量问题分类标准优化质量管理体系

赵淑华[1],刘晓红[1],傅志英[1],梅　昀[2],龚　瑛[3],陈晶晶[3],高盼君[2],江　旻[4*]

(1 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所国家药物临床试验机构,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142; 2 医渡云(北京)技术有限公司,北京 100101; 3 辉瑞(中国)研究开发有限公司,上海 200135; 4 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所国家药物临床试验机构,消化系肿瘤整合防治全国重点实验室,恶性肿瘤转化研究北京市重点实验室,北京 100142)

[**摘要**] **目的**:构建科学合理的药物临床试验质量问题四级分类标准,用于优化临床试验质量管理体系。**方法**:通过对临床试验的流程分析、风险评估与改进措施间的关系梳理,运用场景逆向验证方法,建立临床试验质量问题四级分类标准。**结果**:四级分类标准实现了临床试验质量风险量化和多维度的比较,以及质量问题的精准根因分析与快速闭环的改进。**结论**:优化后的质量管理体系能够高效识别临床试验质量核心风险,提升风险评估效率与整改效能。

[**关键词**] 临床试验;质量管理;质量问题分类标准

[**中图分类号**] R969.4　　[**文献标志码**] A　　[**文章编号**] 1003－3734(2026)15－1644－05

Optimizing the quality management system by establishing classification criteria for quality control findings in drug clinical trials

ZHAO Shu-hua[1], LIU Xiao-hong[1], FU Zhi-ying[1], MEI Yun[2], GONG Ying[3], CHEN Jing-jing[3], GAO Pan-jun[2], JIANG Min[4*]

(1 *Key Laboratory of Carcinogenesis & Translational Research (Ministry of Education/Beijing), National Drug Clinical Trial Center, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing* 100142, *China*; 2 *Yidu Tech Inc, Beijing* 100101, *China*; 3 *Pfizer (China) Research and Development Co., Ltd., Shanghai* 200135, *China*; 4 *State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Beijing Key Laboratory of Carcinogenesis & Translational Research, National Drug Clinical Trial Center, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing* 100142, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To construct a scientifically sound four-level classification system for quality control (QC) findings in drug clinical trials, in order to optimize the clinical trial quality management system. **Methods**: A four-level classification system was established by analyzing the clinical trial process, clarifying the relationship among risk assessment and improvement measures, and applying the scenario reverse verification method. **Results**: The four-level classification enabled the quantification and multi-dimensional comparison of clinical trial quality risks, as well as accurate root cause analysis of quality issues and rapid closed-loop improvement. **Conclusion**: The optimized quality management system can efficiently identify core risks in clinical trial quality and improve the

[**基金项目**] 首都卫生发展科研专项资助项目(2022-2Z-2153);北自然-海淀原始创新联合基金资助项目(L232032);北京市属医院科研培育项目(PG2023018)

[**作者简介**] 赵淑华,女,硕士,副研究员,研究方向:临床试验质量管理,E-mail: gcp_zhaosh@bjcancer.org。共同第一作者:刘晓红,女,硕士,副主任护师,主要从事临床试验实施和临床研究。E-mail: lxh_11_2001@163.com。

[**通讯作者**] *江旻,女,硕士,副主任药师,研究方向:临床试验管理和信息化研究。E-mail: gcp_jiangm@bjcancer.org。

[**DOI**]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.15.010

efficiency of risk assessment and corrective actions.

[**Key words**] clinical trials; quality of management; classification of quality control findings

在临床试验的复杂生态中,质量控制是守护数据真实性、受试者安全与研究合规性的核心屏障[1-2]。但随着试验设计日趋复杂、创新方法与数字化技术加速融合,传统质量问题分类法的局限性愈发突出,已成为制约管理效能提升的关键瓶颈。

因此亟须构建科学精准、贴合实操的质量问题分类体系。本研究围绕避免分类重叠、增强分析效能、匹配操作流程、支撑纠正与预防措施(corrective and preventive action,CAPA)等理念,深挖质控分类在风险管理与质量改进中的核心价值,打造适配药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice,GCP)、支撑基于风险的质量管理(risk-based quality management, RBQM)落地的标准化分类方式,旨在助力管理工具升级,推动临床试验质量管理从"粗放模糊"迈向"精准闭环"。

1 构建基于四级分类标准的质量管理体系

1.1 质量问题分类标准的构建设计 临床试验质量问题的管理,本质是对流程分析、风险评估与改进措施间的复杂关系的精准梳理。本研究首先构建了四级分类标准,以 GCP 核心流程为经线,以实际操作痛点为纬线,遵循"从宏观到微观、从抽象到具体"的拆解逻辑,采用"四级漏斗式拆解法",形成从一级维度(如"安全与伦理")开始,通过二级模块(如"知情同意")、三级流程(如"知情同意流程"),最终锁定至四级场景(如"知情同意副本缺失")。每个层级的定义确保边界清晰且互斥,避免分类混淆。

基于一线需求对以上四级分类进行了场景逆向验证,即将既往记录的质控问题转化为可系统化管理的场景,再将构建的场景逆向嵌入实际分类结果进行比对验证,通过运行验证结果对预设的四级分类进行有效性评估与补充。

1.2 风险量化与多维度比较的系统化设计 为提升质量问题分析的深度与效率,本研究通过第四级的"场景标签化"与"风险分级机制"构建结构化分析框架。在设计新的四级场景分类时,重点考量便于风险量化与多维度比较的系统化设计,风险量化需要兼顾问题场景和问题的严重程度。遵循 ICH E6(R3)风险评估原则,并结合临床实际后果,重点考量问题对数据完整性、受试者安全的影响程度,将问题的严重程度预设为"轻""中""重"三级,从而将质量问题转化为可衡量的分值,结合问题发生频次、持续时长构建动态风险评分模型。通过风险评分模型的构建可以进行多维度的比较分析,使管理者能够直观、精准地识别高风险环节。

1.3 支持 CAPA 策略 为推动质量问题从"识别"到"改进"的闭环管理,运用动态风险评分模型和多维度的比较分析,识别不同项目的高风险点位、不同科室的高风险点位,给予预警,要求项目组和科室回复 CAPA,机构进行持续监控。通过系统性的分析 CAPA 执行后的质控结果数据,生成效果对比报告。将验证有效的措施升级为标准化操作规程(standard operating procedure,SOP),实现了分类体系从"问题记录工具"到"改进驱动引擎"的功能升级。

2 完成质量问题分类标准的构建

本研究通过"四级漏斗式拆解法"和场景逆向验证,最终构建的质量分类标准(见表 1)共分为四级,包括一级 5 个维度、二级 11 个模块、三级 21 项流程、四级 56 种场景。

表 1 质量问题分类

分类等级 1	分类等级 2	分类等级 3	分类等级 4
数据	源数据管理	源数据收集和/或记录	源数据不符合 GCP 及机构要求
			源数据文件内容问题
			源数据审核签名问题
			电子源数据文件问题
			纸质源数据文件问题
		源数据修改/修正	源数据修改内容问题
		源数据转录	CRF 录入问题
质量	流程管理	流程文件管理	质量控制文件问题
		标准流程与规范	方案违背-受试者依从性

续表 1

分类等级 1	分类等级 2	分类等级 3	分类等级 4
			方案违背-违反试验设计
			方案违背-操作不当
			方案违背-不可抗力因素
			违背 GCP 及机构流程
	资质及培训管理	人员资质及培训管理	人员资质问题
			人员授权问题
			人员培训问题
	问题管理	问题发现	监查次数不符合要求
		问题记录、报告	监查文件及相关记录问题
		问题预防	稽查不足
	试验设备及场所	实验室、设备器材、设施场所或供应管理	设备维护问题
		生物样本管理	生物样本采集及相关记录问题
			生物样本处理及相关记录问题
			生物样本存储及相关记录问题
			生物样本运输及相关记录问题
			生物样本接收及相关记录问题
法规依从性	法规遵循要求	临床试验文档管理	文档问题
		人类遗传资源管理	人类遗传办流程及文件问题
安全与伦理	知情同意	知情同意人员资质	知情同意人员问题
		知情同意流程	知情同意签署及相关文件问题
			知情同意副本问题
			知情同意记录问题
			知情同意项目公示问题
	伦理委员会	伦理委员会组成和运行相关问题	伦理委员会人员资质问题
			伦理委员会流程及相关文件问题
	安全监督和报告	安全事件报告	AE 及相关异常评估及跟进记录问题
			AE/SAE 录入病例报告表问题
			SAE 文件及相关记录问题
			SAE 漏报问题
			SAE 延迟上报问题
	受试者安全	入排标准	入排标准方案违背
			入排筛选审核文件及随机相关记录问题
		试验用药	试验用药运输及相关记录问题
			试验用药接收及相关记录问题
			试验用药存储及相关记录问题
			试验用药随机及相关记录问题
			试验用药开具及相关记录问题
			试验用药分发及相关记录问题
			试验用药准备及相关记录问题
			试验用药给药及相关记录问题
			试验用药回收及相关记录问题
			试验用药返还及相关记录问题
		合并用药	合并用非禁用药问题
			违禁用药问题
财务	临床试验费用	临床试验费用管理流程	临床试验款项相关的文档缺失/保存不足

AE:不良事件;SAE:严重不良事件

3 基于四级分类标准的质量管理体系的应用

3.1 风险量化与多维度比较结果 通过风险量化和风险评分模型的构建对不同科室临床试验质量问题的比较结果见图 1。

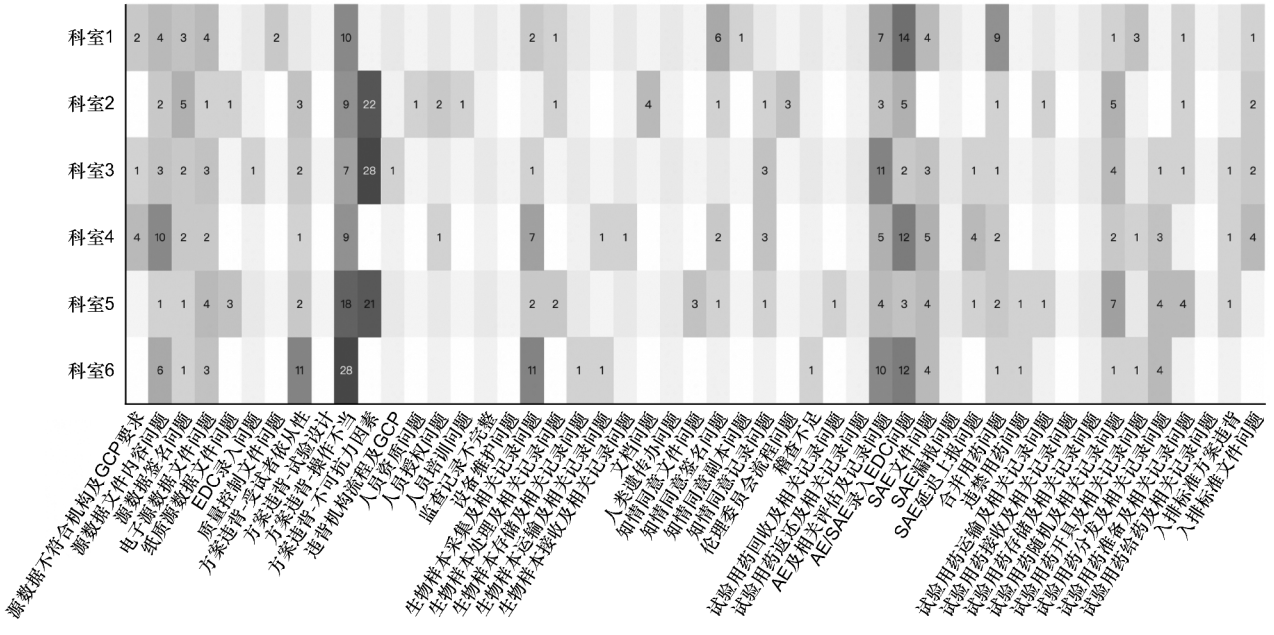


图 1 不同科室临床试验质量问题比较

在新的分类体系下,不同科室的质控问题得以量化、直观体现。从图 1 问题的分布上可以看出,各科室间质量问题的不同分布:在源数据管理方面,科室 4 与科室 6 在“源数据文件内容”问题上比较突出;在方案违背方面,科室 6 的“操作不当”相关问题比较突出;在生物样本方面,科室 4 和科室 6 的问题比较突出,且主要集中在“生物样本采集及记录”方向上;在安全性事件方面,科室 1、科室 3、科室 4、科室 6 均存在比较集中的问题,不同的是科室 1、科室 3 是在“AE/SAE 的数据录入”上存在比较集中的问题,而科室 3 是在“AE 的相关评估及记录”的问题;在试验用药的相关问题中,我们可以观察到 6 个科室的问题集中在试验用药的随机、准备与分发阶段。

3.2 支持 CAPA 策略 在 CAPA 制定与执行阶段,针对识别的具体场景问题(如“源数据审核签字缺失”高频发生),设计并实施具体的纠正措施和预防措施。在 CAPA 效果验证阶段,对于需要持续验证的问题,抓取实施 CAPA 后的质控结果数据,生成 CAPA 有效性评估报告——核心在于比对该特定场景问题的发生率或风险评分在 CAPA 前后的变化,量化评估干预成效。

在实际应用阶段,针对发现的系统性“试验用药分发及记录相关问题”,依据 SOP 规定“临床试验药师与取药人员双方核对后在处方及临床试验用药专用账卡中或各项目提供的药品库存表中详细记录,并在临床试验管理平台中确认”的要求,设计纠正措施。优化信息系统分发模块,增加“未完成双方电子签字确认则无法打印药品领取单”的强制校验;开展人员培训,强化对 SOP 分发流程及系统操作的掌握;设计了预防措施,系统升级后每周自动推送分发记录完整性统计报表给项目负责人。在效果验证时,持续观察同一研究团队所负责的项目在“试验用药分发及记录相关问题”发生情况。通过比对问题发生率变化量化验证成效,该问题月均降至 1 例以内。有效 CAPA 固化为 SOP,药品管理信息系统也随之迭代,实现从“问题记录”到“驱动改进”的蜕变,让质量体系随实践持续进化。

4 讨论

本研究提出的解决方案通过三大核心机制实现破局。① 逻辑重构破解分类困境,以 GCP 核心流程与一线实操痛点为经纬的四级嵌套结构,避免质量问题分类交叉,从根本上解决“一事多类”导致的风险失焦问题,与国际通行的 RBQM(基于风险的质量管理)理念高度契合。② 数据驱动提升管理效能,风险量化模型与多维度分析工具的结合,不仅提

升了单个项目质量评估效率,更通过动态评分机制实现风险预警,使质量管理从“经验判断”转向“证据支撑”,显著增强数据可信度。③ 场景化闭环推动持续改进,基于一线需求逆向构建的分类标准,成功纳入电子病历规则冲突等 56 个实操场景,使质控结果细节分析覆盖率大幅度提升,并通过与 CAPA 循环的深度联动,提升质量问题整改效率,推动行业从“被动管控”向“主动预防”转型[3]。在肿瘤研究领域,本研究的分类体系尝试通过更精细化的高风险场景识别与管理,致力于提升研究数据的规范性与可追溯性,以期更好地满足国际多中心试验合作的质量要求[4-5]。

本研究构建的四级分类标准通过结构化设计与多维度整合,为突破传统质量分类方法的局限性提供了创新方案,对助力医院临床试验机构提升质量管理效能、加速与国际先进标准接轨具有重要的实践价值。近年来,我国临床试验领域展现出蓬勃活力,规模与创新能力同步跃升,国际化参与度日益加深[6-7]。在这一进程中,行业积极对标并融入 ICH E6(R3)等国际最高质量标准体系,对质量管理工具的科学性、精准性和闭环性提出了更高要求[8-10]。在临床试验开展过程中高效识别核心风险、实现质量问题的精准根因分析与快速闭环改进,是保障受试者安全与权益和保证临床试验质量的关键环节[11-13]。本研究提出的四级分类标准,正是响应这一发展趋势,旨在通过科学的风险量化、场景化闭环管理与数据驱动的持续改进,为国内机构构建符合国际前沿标准(如 RBQM)的质量管理能力提供有力支撑[14-15]。

5 结论

面对 ICH E6R3 等日益更新的国际新标准,以及中国临床试验行业的整体发展,本研究构建的四级分类标准以“逻辑分层”到“风险量化”到“场景适配”再到“闭环改进”的系统化设计,提供了具有实践价值的解决方案。该体系探索性地提升了分类精准度、风险评估效率与整改效能。尝试为中国临床试验机构搭建一个与 ICH E6(R3)核心理念(如基于风险的质量管理、数据可靠性)更紧密衔接的操作化阶梯。通过提供结构化的场景识别、风险量化和闭环改进工具,为未来更深入地对接国际标准、参与全球研究合作提供科学的实践路径。

[参 考 文 献]

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物临床试验中心化监查统计指导原则(试行)》的通告(2022 年第 11 号)[EB/OL]. (2022-01-18)[2025-07-15]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0a0ebbd5d09ec9fe6fcdc6e76d526314.

[2] 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(2020 年第 57 号)[EB/OL]. (2020-04-23)[2025-07-15]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/28/content_5507145.htm.

[3] JIANG M, ZHAO SH, MEI Y, *et al*. Real-time, risk-based clinical trial quality management in China: development of a digital monitoring platform[J]. *JMIR Med Inform*, 2025, 13: e64114.

[4] U.S. Food and Drug Administration. Oversight of clinical investigations-a risk-based approach to monitoring [EB/OL]. (2013-08)[2025-07-15]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/oversight-clinical-investigations-risk-based-approach-monitoring.

[5] European Medicines Agency. Reflection paper on risk based quality management in clinical trials[EB/OL]. (2011-08-05)[2025-07-15]. https://zy.yaozh.com/sda/WC500110059.pdf.

[6] 陶洁, 邹淑琼, 郑伟锋. PDCA 循环管理法在持续改进临床试验药物质量管理中的应用[J]. 临床医药实践, 2021, 30(8): 610-612.

[7] 漆璐, 王瑜, 雷春璞, 等. 抗肿瘤药物临床试验质量管理探讨[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(12): 1479-1480, 1488.

[8] ICH. International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH)[M]//Cobert's Manual of Drug Safety and Pharmacovigilance. WORLD SCIENTIFIC, 2025: 87-102.

[9] 曹江, 汶柯, 白楠, 等. 基于风险的药物临床试验方案偏离交互管理模式探讨[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2): 201-203.

[10] 徐萍, 徐涛, 周旋, 等. 新形势下药物临床试验机构管理实践与探索[J]. 中国医院, 2023, 27(8): 92-94.

[11] 李小芬, 吴莹, 李刚. 新版 GCP 实施后药物临床试验现场核查的关注点及常见问题浅析[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(9): 638-642.

[12] 王佳楠, 钱雪, 李见明. 药物临床试验数据核查工作及常见问题分析[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(11): 1273-1276.

[13] 冯红云, 周凌芸, 李浩, 等. 新药临床试验期间药物警戒和风险控制研究三: 药物临床试验期间个例安全性报告监管要求研究[J]. 中国药事, 2022, 36(6): 630-636.

[14] BARNES B, STANSBURY N, BROWN D, *et al*. Risk-based monitoring in clinical trials: past, present, and future[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2021, 55(4): 899-906.

[15] STANSBURY N, BARNES B, ADAMS A, *et al*. Risk-based monitoring in clinical trials: increased adoption throughout 2020[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2022, 56(3): 415-422.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025-12-20