

中图分类号: R95; R197.323

文献标志码: A

文章编号: 1006 - 4931(2026)02 - 0034 - 07

doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2026.02.007



# 研究者发起的临床研究风险评估与管控体系研究\*

刘易陇, 张晋<sup>△</sup>, 钟怡, 周铃, 胡红艳, 王雪婷

(四川省乐山市人民医院, 四川 乐山 614000)

**摘要:**目的 基于风险管理模式构建研究者发起的临床研究(IIT)全流程风险评估与分级管控体系,并验证。方法 基于文献分析法检索中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、Web of Science、PubMed 数据库及互联网搜索工具等 IIT 相关文献、研究报告、现行管理政策等资料,检索时限为各数据库自建库起至 2023 年 12 月,建立 IIT 风险评估标准条目池初稿。采用德尔菲(Delphi)法对专家进行 2 轮咨询,确定最终的 IIT 全流程风险评估指标和分级管控体系,进行方法学评估,并结合真实世界研究和 Spearman 相关性分析验证指标体系的实用效能。结合地市级医院 IIT 项目管理现状,提出基于不同阶段、评估实施者、风险分级的分类、分级管控体系。结果 组建了由 17 名专家构成的 Delphi 咨询小组,以女性(12 名,70.59%)、工作年限 > 10 年(13 名,76.47%)、硕士研究生(8 名,47.06%)、高级职称(9 名,52.94%)、药物临床试验(GCP)主要研究者(9 名,52.94%)居多。2 轮 Delphi 咨询专家积极系数(问卷回收率)均为 100%,专家权威系数分别为 0.953 和 0.965,专家意见集中程度分别为 4.495 分和 4.709 分,变异系数分别为 0.096 和 0.065。最终构建了涵盖立项、实施、结题全流程的 IIT 风险评估指标体系,包含 8 个一级指标、20 个二级指标及 36 个三级指标,且三级指标风险分级为一级风险点 8 条、二级风险点 21 条和三级风险点 7 条。真实世界验证结果表明,构建的 IIT 风险评估指标体系与专家独立风险评分在全流程( $\rho = 0.894$ )、立项阶段( $\rho = 0.706$ )、实施阶段( $\rho = 0.761$ )、结题阶段( $\rho = 0.780$ )均呈极显著正相关( $P < 0.001$ )。针对地市级医疗机构提出了基于风险等级的“归口管理 + 分级联动”差异化管控措施。结论 构建的 IIT 风险评估与管控体系具有较好的实用效能和评价一致性,可为地市级医疗机构开展 IIT 潜在风险点管理提供标准化工具支持,并为监管部门制订行业管理规范提供理论参考。

**关键词:**研究者发起的临床研究;风险评估;分级管控;Delphi 法;真实世界研究

## Study on Risk Assessment and Control System for Investigator - Initiated Trials

LIU Yilong, ZHANG Jin<sup>△</sup>, ZHONG Yi, ZHOU Ling, HU Hongyan, WANG Xueting

(The People's Hospital of Leshan, Leshan, Sichuan 614000, China)

**Abstract: Objective** To construct and verify a full - process risk assessment and hierarchical control system for investigator -

\*基金项目:四川省卫生健康委员会科技项目[23LCYJ056]。

第一作者:刘易陇,男,博士,主管药师,研究方向为药物临床试验管理与临床药学,(电子信箱)1158124292@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者:张晋,女,大学本科,主任医师,研究方向为药物临床试验管理与内分泌代谢性疾病诊疗,(电子信箱)498245143@qq.com。



化、精细化——基于自然语言处理技术实现病历智能质控[EB/OL]. (2021 - 10 - 14)[2025 - 03 - 24]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1713550353210818224&wfr=spider&for=pc>.

[14] NARANJO CA, BUSTO U, SELLERS EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239 - 245.

[15] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告(2021 年第 65 号)[A/OL]. (2021 - 05 - 13)[2025 - 03 - 24]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20210513151827179.html>.

[16] WANG J, LU S, YU XM, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first - line treatment for advanced squamous non - small - cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial [J]. JAMA oncology, 2021, 7(5): 709 - 717.

[17] 王奎, 张宏毅, 王泽权, 等. PD - 1 和 PD - L1 抑制剂治疗肺癌及其不良反应的研究现状及进展 [J]. 中国医药科学, 2021, 11(3): 45 - 48.

[18] REN Z, DUCREUX M, ABOU - ALFA GK, et al.

Tislelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma (RATIONALE - 208): a multicenter, non - randomized, open - label, phase 2 trial [J]. Liver Cancer, 2023, 12(1): 72 - 84.

[19] WANG HY, GUO XX, ZHOU JX, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor - associated pneumonitis [J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(1): 191 - 197.

[20] 中华医学会呼吸病学分会, 中国抗癌协会肿瘤呼吸病专业委员会, 北京肿瘤防治研究会. 免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治和管理专家共识(2025) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2025, 48(4): 329 - 343.

[21] KHOJA L, DAY D, LEE A, et al. Neuromuscular complications of programmed cell death - 1 inhibitors in Asian patients [J]. Journal of Neuroimmunology, 2023, 378: 578084.

[22] HAANEN J, OBEID M, SPAIN L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow - up [J]. Annals of Oncology, 2022, 33(12): 1217 - 1238.

(收稿日期: 2025 - 04 - 22; 修回日期: 2025 - 12 - 11)

initiated trials (IIT) based on the risk management model. **Methods** Literature analysis was used to retrieve IIT - related literatures, research reports, and current management policies from databases including CNKI, WanFang, Web of Science, PubMed, and internet search tools, with the retrieval period from the establishment of each database to December 2023. A preliminary pool of IIT risk assessment standard items was established. Two rounds of expert consultations were conducted using the Delphi method to determine the final full - process IIT risk assessment indicators and hierarchical control system. Methodological evaluation was performed, and the practical effectiveness of the indicator system was verified by combining real - world study and Spearman correlation analysis. Based on the current status of IIT project management in prefecture - level hospitals, a classified and hierarchical control system was proposed according to different stages, assessment implementers, and risk levels. **Results** A Delphi expert consultation group consisting of 17 experts was formed, with the majority being female (12 cases, 70.59%), having work experience > 10 years (13 cases, 76.47%), holding a master's degree (8 cases, 47.06%), possessing senior professional titles (9 cases, 52.94%), and serving as principal investigators in good clinical practice (GCP) (9 cases, 52.94%). The positive coefficients (questionnaire recovery rate) of the two rounds of Delphi consultations were both 100%, the expert authority coefficients were 0.953 and 0.965, the expert opinion concentration degrees were 4.495 points and 4.709 points, and the coefficients of variation were 0.096 and 0.065, respectively. Finally, a full - process IIT risk assessment indicator system covering project approval, implementation, and conclusion stages was constructed, including 8 first - level indicators, 20 second - level indicators, and 36 third - level indicators. Among the third - level indicators, there were 8 first - level risk points, 21 second - level risk points, and 7 third - level risk points. Real - world verification showed that the constructed IIT risk assessment indicator system was significantly positively correlated with independent expert risk scores in the full process ( $\rho = 0.894$ ), project approval stage ( $\rho = 0.706$ ), implementation stage ( $\rho = 0.761$ ), and conclusion stage ( $\rho = 0.780$ ) ( $P < 0.001$ ). Differentiated control measures of "centralized management + hierarchical linkage" based on risk levels were proposed for prefecture - level medical institutions. **Conclusion** The constructed IIT risk assessment and control system has good practical effectiveness and evaluation consistency, which can provide standardized tool support for prefecture - level medical institutions in managing potential risk points of IIT and theoretical reference for regulatory authorities in formulating industry management norms.

**Key words:** investigator - initiated trial; risk assessment; hierarchical control; Delphi method; real - world study

研究者发起的临床研究(IIT)是医学创新与临床实践深度融合的重要形式,其核心优势在于能灵活探索未被商业驱动的科学问题,促使临床医师通过临床研究来探索有效的解决方案,填补循证医学空白,并为真实世界研究提供高质量数据支持<sup>[1]</sup>。随着IIT的广泛开展及项目数量激增,IIT项目因研究类型复杂、管理权责模糊、理论体系碎片化、缺乏全流程管理等问题,常面临研究参与者安全和权益受损、数据规范性和真实性存疑、研究成本超支及学术不端等多重风险<sup>[2]</sup>。同时,受监管资源不足、管理体系缺失、经验匮乏等的制约,地市级医疗机构难以如国家药品监督管理局批准的药物临床试验以传统现场核查等方式实现IIT项目的精细化管理与高效防控,相关多重风险问题更突出。基于风险管理的模式,可发现潜在的风险,并及时采取预防措施,相比传统监管模式优势明显,为解决上述多重风险问题提供了科学路径<sup>[3]</sup>。研究表明,有针对性的风险评估与分级管控能显著提升临床研究的质量和监管效率,减少试验的不确定性与资源浪费<sup>[4-5]</sup>。尽管国内外指南均推荐基于风险管理的模式进行临床研究质量监管<sup>[6-9]</sup>,但现有IIT风险管理研究多局限于单一研究环节或单一研究类型,缺乏覆盖IIT全流程的风险评估与管控体系,且鲜有研究验证其实际应用效能<sup>[10-11]</sup>。为

此,本研究中以地市级医疗机构为实践场景,通过系统整合文献分析、德尔菲(Delphi)法专家共识与实证研究,构建涵盖临床试验立项、研究、结题全流程和不同研究类型的IIT风险评估与分级管控体系,旨在为地市级医疗机构提供科学、实用的IIT风险管理的标准化工具,以及为行业制订风险适配型监管规范提供理论依据,进而提升IIT整体质量与监管效率。

## 1 资料与方法

### 1.1 成立项目小组

项目组核心成员共11名,其中高级职称3名,中级职称4名,成员间职责分工明确。所有成员均取得了国家级药物临床试验(GCP)和伦理培训证书,覆盖了临床研究项目全流程管理的各环节工作岗位,包括分管院领导、科教负责人、GCP负责人、伦理秘书、质控秘书等。

### 1.2 风险评估标准条目池构建

采用文献分析法基于中国知网(CNKI)、万方、Web of Science、PubMed数据库和互联网搜索工具(如百度)等途径,以“临床研究”“风险”“clinical trial”“risk”等作为关键词,检索IIT相关文献、研究报告、现行管理政策等资料,时限为各数据库建库起至2023年12月。梳理出IIT全流程潜在的风险点条目,最终建立IIT风险评估标准条目池初稿。基于“系统、科学、适用、简洁”的评价

准则,对条目池初稿进行去重、合并相似表述,并分类考虑临床试验不同研究阶段(立项、实施、结题)及不同研究类型(观察性、干预性)的风险差异,形成自制的《IIT全流程风险评估指标体系专家咨询问卷》(以下简称问卷)用于后续Delphi专家咨询。

### 1.3 分类、分阶段风险评估指标构建

**专家纳入标准:**具备临床研究立项管理、伦理审查、试验管理、质控管理等工作经验人员及研究者;对IIT项目,尤其是干预性研究有一定了解;硕士研究生及以上学历,中级及以上职称,或工作年限>10年;对本研究感兴趣且已知情并自愿参加。

**专家咨询:**采用Delphi法对问卷中的风险评估指标进行2轮线下正式专家咨询。1)重要性评估:各专家采用Likert 5级评分法对每项指标的重要性进行评估,1-5分分别表示不考虑、不重要、一般、比较重要、非常重要。2)判断依据:量化各指标的判断依据对专家判断的影响程度,得到判断系数( $C_s$ )。详见表1。3)熟悉程度:各专家采用Likert 5级评分法对每项指标的熟悉度进行评估,1.0,0.8,0.6,0.4,0.2分别代表很熟悉、熟悉、一般、不太熟悉、不熟悉,得到熟悉系数( $C_a$ )。于2024年3月发放第1轮线下专家咨询问卷,并于7d内回收问卷。之后,研究小组对数据进行整理和分析,结合专家意见及小组讨论结果,对现有的指标进行补充、删减[重要性评分均值<3分且其变异系数( $CV$ )>0.25时]及修改,形成第2轮专家咨询问卷,并于2024年6月再次发放,7d内回收问卷并评价。最终经2轮咨询后形成正式风险评估指标体系。同时,专家基于损害研究参与者安全和权益、增加研究成本、潜在廉洁风险、损害研究规范性和数据真实性4个方面,利用风险矩阵法对正式风险评估指标进行风险严重程度(轻度、中度、重度)和发生概率(很少、有时、经常)分层,最终形成风险分级评价标准。详见表2。

表1 指标判断依据及对专家判断的影响程度

Tab.1 Basis for indicator judgment and the degree of influence on expert judgment

判断依据	对专家判断的影响程度			
	高	中	低	无
理论分析	0.3	0.2	0.1	0
工作经验	0.5	0.4	0.3	0
同行了解	0.1	0.1	0.1	0
直观感受	0.1	0.1	0.1	0

**方法学评估:**通过以下参数对Delphi法进行评估。专家积极系数(问卷回收率)=有效问卷回收数/问卷发放数,>70%表示专家积极性高。专家权威系数( $C_r$ )=( $C_s + C_a$ )/2,>0.7表示咨询结果可靠。专家意

表2 风险分级评价标准

Tab.2 Criteria of risk level evaluation

风险严重程度	发生概率		
	很少	有时	经常
轻度	一级风险	一级风险	二级风险
中度	一级风险	二级风险	三级风险
重度	二级风险	三级风险	三级风险

见集中程度以指标重要性均值表示, $\geq 3$ 分为较好。专家意见协调程度以指标重要性的 $CV$ 表示, $CV \leq 0.25$ 时表示专家意见协调程度较高。因本研究制订的评价指标最终应用场景是采用是非题(是/否)或选择题(有/无)进行风险评价,不涉及各个指标的量化综合评价,仅关注各风险指标的定性评价,并基于风险严重程度和发生频率进行分级,故研究过程中未要求专家对各指标分配权重。

### 1.4 真实世界验证

为评价本研究制订的全流程IIT风险评估体系应用于真实世界IIT项目风险管理的实际效能。本研究从本院既往立项实施的IIT项目库中随机抽取了20项IIT研究项目作为研究对象,并邀请3名IIT项目管理部门专家参与第3轮真实世界研究专家咨询。专家首先通过查阅所有项目咨询;然后根据资料质量对每个项目的整体风险评分(1~10分)进行评价;最后利用本研究中制订的全流程IIT风险评估指标体系依次进行项目风险分级赋值评价(一级风险1分、二级风险2分、三级风险3分),以评价两者风险分级评估结果的一致性。

### 1.5 全流程分级风险管控体系制订

本研究基于以下原则制订相应的风险管控体系,实现以最小的投入,最大限度降低风险事件的发生概率,或减少风险事件发生时造成的危害。1)针对临床试验不同研究阶段(立项、实施、结题)、不同风险分级(一至三级风险)分别制订,实现全流程、分等级闭环管理;2)风险管控体系全面覆盖并融入项目科学性审查、伦理审查、项目质控管理过程中,实现项目管理和风险管控体系流程整合,减少重复审查;3)项目管控全员参与,多主体协同,明确分工,优势互补,各司其职。

### 1.6 统计学处理

采用Excel软件和SPSS 19.0统计学软件分析。计数资料采用率(%)表示,并进行Spearman相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 咨询专家基本情况

综合考虑了专家的专业领域相关性、工作年限、职称、学历背景等核心指标。经过广泛邀请和严格筛选,最终组建了由17名专家构成的咨询小组,以女性、工作

年限 > 10年、硕士研究生、高级职称、GCP主要研究者居多。涵盖了GCP机构高学历管理专员、质控专员、专职伦理秘书、研究团队主要研究者及科教部门高年资管理成员。详见表3。

表3 咨询专家基本信息

Tab. 3 Basic information of consulting experts

项目	人数 / 构成比(%)	项目	人数 / 构成比(%)
性别	男 5 / 29.41	职称	高级 9 / 52.94
	女 12 / 70.59		中级 8 / 47.06
工作年限	≤10年 4 / 23.53	从事工作	GCP主要研究者 9 / 52.94
	>10年 13 / 76.47		内容
学历	博士研究生 4 / 23.53	伦理审查 1 / 5.88	
	硕士研究生 8 / 47.06	试验管理 2 / 11.76	
	大学本科 5 / 29.41		

## 2.2 方法学评价结果

本研究2轮专家咨询过程中,结果专家积极系数(问卷回收率)均为100%, $C_r > 0.7$ ,专家意见集中程度评分 $\geq 3$ 分, $CV \leq 0.25$ 。详见表4。表明结果权威、可靠,一致性和协调程度较好。

表4 咨询可靠性评价结果

Tab. 4 Results of consultation reliability evaluation

咨询轮次	专家积极系数(%)	$C_s$	$C_a$	$C_r$	CV	专家意见集中程度评分(分)
第1轮	100	1.006	0.899	0.953	0.096	4.495
第2轮	100	0.958	0.972	0.965	0.065	4.709

## 2.3 指标体系筛选与风险分级

基于文献分析法建立了含88条风险点的IIT风险评估条目池,基于相关评价准则最终制订了含38条风险点的问卷用于第1轮专家咨询。综合专家意见及小组讨论结果,将原“A2:病例系列研究、横断面研究、病例对照研究、队列研究和诊断试验”拆分为A2和A3,以进一步区分回顾性和前瞻性研究的风险差异;按删减原则将原“A8:涉及生物治疗的研究,如体细胞、干细胞、基因治疗、疫苗研究等”“A9:《需要开展伦理审查复核的科技活动清单》的相关临床研究”和“C5:研究成果是否已转化为专利、论文或研究报告等预期研究成果”删除,以增强评估体系在地市级医疗机构的实用性和专家意见协调一致性;将原属研究类型风险的“B2:未通过合理的方式取得所有研究参与者知情同意”调整至归属研究质量风险。经第2轮咨询专家综合审阅后达成一致意见,最终形成由8个一级指标、20个二级指标和36个三级指标组成,涵盖临床试验立项、研究、结题阶段及观察性、干预性研究类型的全流程IIT风险评估指标体系,且三级指标风险分级为一级风险点8条、二级风险点21条和三级风险点7条。详见表5。

## 2.4 指标体系真实世界研究

Spearman相关性分析结果显示,在全流程、立项阶段、实施阶段及结题阶段,第3轮专家咨询对各个项目整体风险进行的独立评分与本研究制订的全流程IIT风险评估指标体系评分均呈极显著正相关( $\rho > 0.700$ ,且 $P < 0.001$ ),具有较好的实用效能和评价一致性。详见表6。

## 2.5 风险分级管控体系

结合地市级医院IIT项目管理现状,提出了基于不同阶段、评估实施者、风险分级的分类、分级管控体系框架。针对不同风险等级的IIT项目,在立项阶段,对不同风险等级的项目指定不同的归口管理部门,通过借助GCP机构专职管理团队对三级风险项目进行立项管理(即归口管理)。同时通过对科学性审查和伦理审查进行分级管理,减少IIT管理部门立项阶段科学性和伦理风险评估的工作强度。在实施阶段,重点通过团队自查、监管部门质控和有因检查的频次调整对不同风险等级的项目研究过程实施分级管理(即分级联动)。在结题阶段,重点加强对三级风险项目不同意结题管理,以减少IIT项目发生学术不端风险。详见表7。

## 3 讨论

### 3.1 IIT全流程分级风险评估与管控研究意义

IIT项目研究类型复杂多样、管理边界模糊、医院监管人员严重不足、风险识别滞后及公认的权威风险评估标准缺失,是我国地市级医疗机构实现IIT项目基于风险理念管理所面临的主要问题<sup>[2]</sup>。因此,本研究中从地市级医疗机构管理现状出发,通过系统整合文献分析、Delphi法,构建了涵盖立项、实施、结题全流程及不同IIT研究类型的风险评估指标体系,提出了基于风险等级的“归口管理+分级联动”差异化管控措施,并通过真实世界研究进一步证实本研究制订的风险评估指标体系具有较好的实用效能和评价一致性,为地市级医疗机构全流程准确评估不同研究类型的IIT项目的潜在风险点提供了依据和标准参考工具,也为下一步监管部门基于风险评估理念制订不同研究类型的IIT项目的风险管理规范和指南提供可参考、可借鉴的理论和法学保障。

### 3.2 方法学评估

Delphi法作为一种系统化的专家共识方法,能通过匿名的方式有效整合来自多个领域专家的意见和知识,减少个别专家的影响力和权威对其他专家意见的干扰,从而提高了结论的客观性和可靠性,适用于多种无法通过实验或流行病学方法直接回答的复杂的研究领域<sup>[12]</sup>。本研究基于Delphi方法学体系,遴选17名专家组成咨询小组,超过同类研究通常要求的10~15人样本量<sup>[13]</sup>,并全面覆盖临床试验研究管理、IIT管理及研

表5 全流程IIT风险评估指标体系及分级

Tab.5 System and grading of full - process IIT risk assessment indicator

评估阶段	一级指标	二级指标	三级指标	严重程度	发生概率	风险评价分级
A: 立项	研究类型风险	观察性研究	A1: 描述性研究、回顾性病例分析、匿名化数据分析研究、既有的人的生物样本研究	轻度	有时	一级
			A2: 病例系列研究、横断面研究、病例对照研究、回顾性队列研究和诊断试验	轻度	有时	一级
			A3: 前瞻性或双向性队列研究和诊断试验	中度	有时	二级
			A4: 研究参与者接受超出常规诊疗或疾病防控需要的额外非干预措施	中度	有时	二级
		干预性研究	A5: 符合常规诊疗规范的药物/医疗器械干预措施研究	中度	有时	二级
			A6: 符合常规诊疗规范的非药物/医疗器械干预措施研究(如生活方式干预、教育培训、心理支持、环境改变等)	中度	有时	二级
			A7: 起药品说明书(适应证、用法、用量、人群等)用药研究	中度	有时	二级
			A8: 新技术应用临床研究	中度	有时	二级
	权益保障风险	经费来源	A9: 经费来自横向课题资助机构,如多中心组长单位、基金会、学会等	轻度	经常	二级
			A10: 经费来自药品、耗材、检验检查等企业	重度	有时	三级
			A11: 无足额的可支撑项目顺利完成的科研经费支持	轻度	很少	一级
		研究参与者权益	A12: 研究措施支出需要患者自费或不符合医保报销政策	中度	经常	三级
			A13: 研究需临购医院目录外药品、耗材、试剂等	中度	有时	二级
			A14: 研究纳入弱势群体或特殊人群(老幼残孕)	中度	有时	二级
	软硬件风险	研究团队	A15: 无研究参与者保护条款、赔偿条款、保护性条款、隐私保护等措施	中度	有时	二级
			A16: 未建立多学科研究团队并分工明确(如医学判断医师、统计分析人员等)	轻度	很少	一级
			A17: 主要研究者未参加过相关科研或GCP培训	中度	很少	一级
		研究条件	A18: 研究期限内无足够的时间和人员实施和完成研究	中度	很少	一级
A19: 依托单位的医疗设备、技术、资质等条件无法满足项目实施需求			重度	很少	二级	
A20: 多中心研究,且职责分工、成果归属等问题未明确			中度	很少	一级	
B: 实施	研究类型风险	干预性研究	B1: 未及时、准确识别、处理、记录和报告各类不良事件	重度	很少	二级
			B2: 未通过合理的方式取得所有研究参与者知情同意	重度	很少	二级
	研究质量风险	注册备案	B3: 未遵守最新的IIT管理办法,并在国家医学研究登记备案信息系统及时注册备案	轻度	有时	一级
			B4: 研究数据未及时、准确收集和录入,并与原始记录一致	重度	很少	二级
		数据溯源	B5: 未按立项批准的研究方案实施,方案实质修改后是否重新进行科学性和伦理审查	重度	经常	三级
			B6: 项目所需物资临购流程不合规,数量不符合研究方案需求	重度	有时	三级
		方案依从性	B7: 未按项目管理部门要求按时完成年度自查报告	中度	有时	二级
			B8: 未在预期研究进度内筛选到足够的研究参与者	轻度	经常	二级
	研究进度风险	研究参与者筛选	B9: 未在预期研究进度内规范报销使用研究经费,做到专款专用,避免超支或结余过多	轻度	经常	二级
			B10: 未按预定研究计划完成阶段性研究内容或有合理的延期或暂停理由	轻度	经常	二级
		研究经费使用	B11: 研究参与者未全部完成随访并顺利出组	重度	很少	二级
			B12: 研究参与者补偿、补助等费用未足额支付,并专款专用	重度	很少	二级
			B13: 未正确、妥善保存和备份原始数据及各类研究文件,以方便主管部门监督检查	中度	有时	二级
			B14: 存在买卖、代写、代投、无实质学术贡献署名等违反学术规范的行为	重度	有时	三级
	科研诚信风险	学术规范	B15: 研究过程中发现的问题未得到及时关切并整改完毕	重度	经常	三级
			B16: 研究过程中发现的问题未得到及时关切并整改完毕	重度	经常	三级
	全流程闭环管理风险	闭环管理	B17: 研究过程中发现的问题未得到及时关切并整改完毕	重度	经常	三级
			B18: 研究过程中发现的问题未得到及时关切并整改完毕	重度	经常	三级

表6 相关性分析结果

Tab.6 Results of correlation analysis

评估阶段	$\rho$	P值	评估阶段	$\rho$	P值
全流程	0.894	0.000	实施阶段	0.761	0.000
立项阶段	0.706	0.000	结题阶段	0.780	0.000

究者等多个相关专业领域权威专家,保障了咨询意见的广泛性和代表性;通过2轮指标筛选与1轮真实世界

验证。结果  $C_r > 0.95$ , 专家积极系数(问卷回收率)均为100%,表明遴选专家权威性高,且高度熟悉IIT风险管控领域,能有效避免咨询过程中的咨询随意性;专家意见CV低于文献要求的0.25<sup>[14]</sup>,表明了专家咨询意见高度一致和协调,保障了最终指标筛选结果的协调一致性。真实世界研究中,全流程IIT风险评估指标体系评分与专家独立风险评分的相关系数为0.894,进一步验

表7 全流程IIT风险分级管控体系

Tab.7 Full - process IIT risk hierarchical control system

管控阶段	管控实施者	风险等级	风险管控措施
立项阶段	科教部 / 临床试验 机构办公室	一级风险项目	1)归口管理部门:科教部。2)科学性审查:备案登记。3)伦理审查:医院伦理委员会简易程序审查。4)质控要求:主要研究者授权1名质量管理员对临床试验项目进行首例质控、中期质控和结题质控,对于问题及时整改
		二级风险项目	1)归口管理部门:科教部。2)科学性审查:科室科研小组负责科学性评估,科教部进行科学性审查。3)伦理审查:医院伦理委员会简易程序审查 / 会议审查,并出具审查意见。4)质控要求:主要研究者授权1名质量管理员对临床试验项目进行首例质控、中期质控和结题质控,对于问题及时整改。科教部根据项目实施阶段风险评估情况抽查试验研究项目
		三级风险项目	1)归口管理部门:临床试验机构办公室。2)科学性审查:专业科室科研小组负责科学性评估,临床试验机构办公室进行科学性审查快审流程。3)伦理审查:医院伦理委员会会议审查,出具审查意见。4)质控要求:临床试验机构办公室质量管理员对临床试验项目进行启动前质控、首例质控、中期质控、结题质控、归档质控,审查专业科室对于提出的问题整改情况
实施阶段	项目负责人	一级风险项目	1)年度自查 / 整改:需要。2)管理部门质控 / 整改:免除。3)有因检查 / 整改:免除
		二级风险项目	1)年度自查 / 整改:需要。2)管理部门质控 / 整改:需要。3)有因检查 / 整改:免除
		三级风险项目	1)年度自查 / 整改:需要,增加自查频次。2)管理部门质控 / 整改:需要,增加质控频次。3)有因检查 / 整改:需要
结题阶段	归口管理部门	二级风险项目	整改后同意结题
		三级风险项目	不同意结题,并进行有因检查

证了指标体系的实用性与可靠性,相比立项阶段,实施阶段风险( $\rho = 0.761$ )与结题阶段( $\rho = 0.780$ )的相关性更高,表明本研究风险评估体系对项目实施阶段与结题阶段的风险捕捉能力更强。通过对Delphi方法学体系可靠性指标的系统评估,为本研究中基于Delphi法构建IIT全流程风险评估体系的可靠性和科学性奠定了坚实基础。

### 3.3 创新性分析

国内外相关指南和管理办法均建议基于“风险”理念对临床研究关键环节和数据进行监查和质量管理<sup>[6-9]</sup>。但既往针对IIT的管理研究报道中风险管理方向的研究相对较少<sup>[15]</sup>,主要集中于立项<sup>[10]</sup>、伦理审查<sup>[11]</sup>、研究质量管理<sup>[14]</sup>等具体研究过程中,且不同医疗机构对IIT主要风险点的理解不同,因而构建的风险评估体系也存在差异<sup>[3,16]</sup>。因IIT项目类型多样,分类不清晰,归口管理不集中,以及不同研究设计类型、适应证范围、不同经费来源项目的风险侧重点不同,导致风险管理的重点较难整合<sup>[2,17]</sup>。本研究中基于地市级医疗机构IIT管理现状,将风险划分为立项、实施、结题3个阶段,并实施差异化风险评估,立项阶段关注研究类型与经费来源的合规性;实施阶段聚焦数据溯源、方案依从性及临购药品的廉洁风险;结题阶段强调闭环管理与学术诚信。该分阶段评估机制有效避免了重复评估与“一刀切”问题,减少监管冗余与漏洞,符合美国食品和药物管理局(FDA)基于风险的“阶段适配性监管”理念<sup>[18]</sup>。

研究类型维度,本研究中针对干预性研究的特殊性,单独设置不良事件处理和随访完整性风险点,而观察性研究则进一步区分回顾性与前瞻性设计的风险差异。通过区分观察性、干预性研究,回顾性、前瞻性研

究,强化了干预性和前瞻性IIT的特殊风险管理需求,简化了观察性和回顾性IIT的风险监管强度,弥补了现有研究中对IIT项目类型风险个体化评估不足的缺陷<sup>[14]</sup>。从风险分级维度,结合风险可能发生的概率和发生后造成的后果严重程度,进行综合评估,避免了传统基于单一维度进行风险分级的局限性,与世界卫生组织(WHO)推荐的“矩阵风险评估法”理念相符<sup>[19]</sup>。从风险管控维度,针对IIT项目涉及管理部门多、部门职责交叉的特点<sup>[17]</sup>,本研究创新性提出了“归口管理+分级联动”的风险体系管控策略,如针对立项阶段三级风险项目,直接由质控人员更多、专业化程度更高的GCP机构直接归口管理,而一级风险项目仅需科教部门进行备案登记;实施阶段则重点由项目负责人主导自查,监管部门根据风险级别实施差异化质控,形成“自我检查-部门监督-专项有因检查”的三级风险管控防线;而在结题阶段对三级风险项目实施“不予结题+有因检查”机制,确保学术不端行为无法进入成果输出环节。这种多主体协同的分级联动管理模式,通过明确分工与流程整合,减少了各级管理部门的工作冗余,显著提高了监管效率,与欧洲医学机构推行的“风险适应性监管”理念高度契合<sup>[20]</sup>。通过系统化、分优先级的风险评估,并依据风险等级调整监管范围与力度,可有效聚焦对受试者权益与数据质量影响最大的环节,减少非必要监管负担,从而显著提升IIT项目整体管控效率。此外,本研究通过真实世界研究,在地市级医疗机构中进一步验证了本研究中制订的全流程IIT风险评估指标体系与专家独立风险评分具有高度协同一致性,表明该模式为监管资源有限的地市级医疗机构提供了实用性强、可推广的管理框架。

### 3.4 局限性分析

一是考虑到现实工作中 IIT 项目风险点全覆盖监管的难度,对 IIT 项目全流程的风险点的关注有所侧重,难以保证囊括 IIT 项目全流程的所有风险点;二是专家样本以地市级医院专家为主,限于专家实际工作经验,未能纳入干细胞、基因治疗等高风险项目,可能不适用于依据国家“一类一策”原则的生物医药类高风险项目的风险评估;三是受限于其他地市级医疗机构 IIT 项目研究资料的保密原则,真实世界研究仅纳入了单中心的研究项目,未来还需联合多区域地市级医疗机构开展多中心验证研究,进一步评估和完善本研究制订的指标体系的普适性。

### 3.5 小结

本研究中根据 IIT 项目不同研究类型、不同研究阶段关键风险点的差异,通过方法学创新与真实世界研究验证,分阶段、分类制订并验证了全流程 IIT 风险评估指标体系及分级管控体系效能,为地市级医疗机构 IIT 项目的科学化、精细化风险管理提供了标准化工具。未来需进一步通过多中心合作与信息技术融合,持续优化体系效能,确保现行的 IIT 风险管控体系的有效性和适用性,最终推动 IIT 研究整体质量的提升。

### 参考文献

- [1] MCDONALD HG, CASSIM EB, HARPER MM, et al. The Development of Investigator - Initiated Clinical Trials in Surgical Oncology [J]. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 2023, 32(1): 13 - 25.
- [2] 冯 钰,陈仲林,李 榕. 研究者发起的临床研究管理体系建设探索[J]. *医药导报*, 2024, 43(10): 1620 - 1624.
- [3] 吕文文,张维拓,胡婷婷,等. 风险识别在研究者发起的临床研究项目管理中的应用[J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(7): 399 - 403.
- [4] FLOREZ M, DIRKS A, SULLIVAN L, et al. Adoption Maturity Model for Risk - based Quality Management (RBQM) in Clinical Trials[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2025, 59(3): 549 - 557.
- [5] STANSBURY N, BRANCO D, MCDAVID C, et al. Risk - Based Quality Management: A Case for Centralized Monitoring[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2025, 59: 199 - 210.
- [6] 国家卫生健康委,国家中医药局,国家疾控局. 关于印发医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法的通知[A/OL]. (2024 - 09 - 18)[2025 - 04 - 21]. <https://www.nhc.gov.cn/qjjys/c100016/202409/3a3ad0a7b656420d9580b65f2321a623.shtml>.
- [7] FDA. Oversight of Clinical Investigations - A Risk - Based Approach to Monitoring[A/OL]. (2013 - 08 - 01)[2025 - 04 - 21]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/oversight-clinical-investigations-risk-based-approach-monitoring>.
- [8] 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[A/OL]. (2020 - 04 - 23)[2025 - 04 - 21]. [https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content\\_5525106.htm](https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5525106.htm).
- [9] EMA. Reflection Paper on Risk Based Quality Management in Clinical Trials[A/OL]. (2013 - 11 - 18)[2025 - 04 - 21]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-risk-based-quality-management-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-risk-based-quality-management-clinical-trials_en.pdf).
- [10] 刘 真,呼君瑜,田玉翠,等. 基于风险防控发起的临床研究立项管理实践与思考[J]. *中国药理学杂志*, 2025, 60(1): 100 - 104.
- [11] 张艾一,訾明杰,陈 虎,等. 基于风险 - 获益评估的研究者发起的研究伦理审查决策路径研究[J]. *中国医学伦理学*, 2025, 38(4): 462 - 467.
- [12] JORM AF. Using the Delphi expert consensus method in mental health research[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2015, 49(10): 887 - 897.
- [13] 李创维. 研究者发起的临床研究风险评估量表的研制及实证研究[D]. 广州:南方医科大学, 2021.
- [14] 谢丽娟,程晓华,温金华,等. 基于“风险策略”的研究者发起的临床研究质量管理评价体系的构建研究[J]. *当代护士(中旬刊)*, 2025, 32(3): 154 - 159.
- [15] 李文强,褚红玲,李海燕,等. 我国研究者发起的临床研究质量管理现状——范围综述[J]. *中华医学科研管理杂志*, 2023, 36(4): 312 - 320.
- [16] KLATTE K, SUBRAMANIAM S, BENKERT P, et al. Development of a risk - tailored approach and dashboard for efficient management and monitoring of investigator - initiated trials[J]. *BMC Medical Research Methodology*, 2023, 23(1): 84.
- [17] 曹 焯,王 欣,曹 玉,等. 我国研究者发起的临床研究管理现状调查与分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37(7): 395 - 400.
- [18] FDA. A Risk - Based Approach to Monitoring of Clinical Investigations Q & A[A/OL]. (2023 - 04 - 01)[2025 - 04 - 21]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/risk-based-approach-monitoring-clinical-investigations-questions-and-answers>.
- [19] CHAIKLIENG S, TONGSANTIA U, SUGGARAVETSIRI P, et al. Assessment of Exposure to Benzene Among Gasoline Station Workers in Thailand: Risk Assessment Matrix Methods[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2025, 22(3): 397.
- [20] TUDUR SMITH C, WILLIAMSON P, JONES A, et al. Risk - proportionate clinical trial monitoring: an example approach from a non - commercial trials unit[J]. *Trials*, 2014, 15: 127.

(收稿日期:2025 - 05 - 13;修回日期:2025 - 09 - 30)