·新药述评与论坛·

基于三角模糊层次分析法的创新性抗肿瘤药物临床研究质量风险评估研究

张邦禹[1,2]，蒋一丹[1]，张　玲[1]

（1 同济大学附属上海市肺科医院临床研究管理处，上海 200433；2 同济大学附属上海市肺科医院药剂科，上海 200433）

［摘要］ **目的：**构建科学的风险评估体系，识别并量化影响创新性抗肿瘤药物临床研究质量的关键风险因素，为质量管理与风险控制提供决策依据。**方法：**本研究采用三角模糊层次分析法（triangular fuzzy analytic hierarchy process，TFAHP），构建包括 8 项一级指标和 26 项二级指标的风险评估指标体系，通过专家打分确定各指标权重，并进行一致性检验和综合排序分析。**结果：**一级指标中，临床研究病房建设与管理风险（0.139 4）、信息数据风险（0.130 2）及安全性事件管理（0.125 3）权重较高，显示研究环境与数据管理、受试者安全为首要关注领域。二级指标中，信息数据风险下的数据安全风险和系统安全风险（均为 0.065 1）居前 2 位，法律政策风险下的诉讼风险和政策风险（均为 0.059 3）紧随其后，这 4 项构成高风险等级。综合排序前 10 位的指标还包括安全性数据的搜集、质量控制、生物样本采集与处理、不良事件/严重不良事件的记录等，反映出专家对数据完整性、法律合规、研究质量保障及受试者安全的高度重视。**结论：**TFAHP 法可有效识别和量化创新性抗肿瘤药物临床研究中的多维度风险因素。本研究明确了高、中、低风险等级及相应防控建议，为提升研究质量、降低临床试验风险提供了理论依据与实践指导。

［关键词］ 创新性抗肿瘤药物；临床研究；质量风险评估；三角模糊层次分析法

［中图分类号］ R969　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1003－3734（2026）15－1584－08

Risk assessment of clinical research quality for innovative anti-tumor drugs based on triangular fuzzy analytic hierarchy process

ZHANG Bang-yu[1,2], JIANG Yi-dan[1], ZHANG Ling[1]

(1 *Clinical Research Management Office, Shanghai Pulmonary Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai* 200433, *China*; 2 *Department of Pharmacy, Shanghai Pulmonary Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai* 200433, *China*)

［**Abstract**］ **Objective**: To establish a scientific risk assessment system, identify and quantify key risk factors affecting the quality of clinical research on innovative anti-tumor drugs, and provide a decision-making basis for quality management and risk control. **Methods**: This study adopted the triangular fuzzy analytic hierarchy process (TFAHP) to construct a risk assessment indicator system consisting of 8 primary indicators and 26 secondary indicators. Expert scoring was used to determine the weight of each indicator, followed by consistency testing and comprehensive ranking analysis. **Results**: Among the primary indicators, the highest weights were assigned to clinical research ward construction and management risk (0.139 4), information and data risk (0.130 2), and safety event management (0.125 3), highlighting research environment, data management, and subject safety as key focus areas.

［基金项目］ 《促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划》研究型医师创新转化能力培训项目（SHDC2023CRS050）

［作者简介］ 张邦禹，男，博士，主管药师，主要从事社会管理药学与临床药学。联系电话：（021）65115006，E-mail：zby416_pharma@163.com。

［通讯作者］ *张玲，女，副主任医师，主要从事临床试验管理。联系电话：（021）65115006，E-mail：greendepzl@tongji.edu.cn。

［DOI］10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.15.003

At the secondary level, data security risk and system security risk under the category of information and data risk (both 0.065 1) ranked highest, followed by litigation risk and policy risk under legal and policy risk (both 0.059 3), together constituting the high-risk tier. The top ten indicators in overall ranking also included safety data collection, quality control, biospecimen collection and processing, and adverse events/serious adverse events (AE/SAE) documentation, reflecting expert emphasis on data integrity, legal compliance, research quality assurance, and subject safety. **Conclusion**: TFAHP effectively identifies and quantifies multidimensional risk factors in clinical research of innovative anti-tumor drugs. This study defines high, medium, and low-risk levels and proposes corresponding preventive strategies, providing theoretical and practical guidance for improving research quality and reducing clinical trial risks.

[**Key words**] innovative anti-tumor drugs; clinical research; quality risk assessment; triangular fuzzy analytic hierarchy process

随着分子生物学和免疫学等基础研究的不断深入,创新性抗肿瘤药物在全球范围内迅速发展,成为肿瘤治疗领域的重要突破方向,通过靶向特定分子机制、激活免疫系统等方式,展现出较传统化疗药物更优异的疗效和更个性化的治疗潜力[1-3]。近年来,我国政策支持力度不断加大,创新药物的研发能力显著提升,2022 年国家药品监督管理局批准的国产创新抗肿瘤药物数量较 2018 年增长了近 2 倍[4-6]。然而,创新性抗肿瘤药物的快速发展也带来了临床研究中日益复杂的质量风险管理问题。与传统抗肿瘤药物相比,创新性药物在临床研究阶段往往面临机制新颖、适应证不确定、数据积累不足等挑战,研究设计、执行与数据解释均存在更高的不确定性和风险,尤其是某些靶向治疗和免疫治疗药物可能引发特异性强的不良反应,如免疫相关不良事件,对受试者安全构成严峻考验[7-9]。在此背景下,构建科学、系统的质量风险评估体系,提升临床研究的风险识别与防控能力,已成为保障研究质量和伦理合规的核心任务。

尽管国内外关于临床研究质量管理的理论与实践已取得一定进展,但针对创新性抗肿瘤药物的研究仍相对薄弱,缺乏一套适用于其复杂特征的质量风险评估框架。目前,风险导向的质量管理方法正在逐步推广,但其在具体实践中面临评估维度不清晰、风险权重难以量化等问题[10-11]。三角模糊层次分析法(triangular fuzzy analytic hierarchy process,TFAHP)作为一种融合定性与定量评价的多准则决策工具[12-14],已在医学评价、药品遴选等领域展现出良好的适用性与科学性,为临床研究中的复杂风险因素分析提供了可行方法。基于此背景,本研究旨在应用 TFAHP 法,构建适用于创新性抗肿瘤药物临床研究的质量风险评估体系,以期为研究单位和监管机构提供科学的风险管理工具,提升我国创新药临床研究的整体质量与效率。

1 研究方法

1.1 TFAHP 法

本研究采用 TFAHP 法对临床研究相关风险因素进行系统评估,以支持风险管理体系的优化构建。三角模糊数作为本方法的核心数学工具,用以表达专家判断中存在的不确定性与模糊性,其通过 3 个参数(l、m、u)表示,分别对应判断值的下限、最可能值与上限(其中 $l \leqslant m \leqslant u$)。

研究在构建指标体系的基础上,首先搭建了层次结构模型,涵盖了从总体目标到一级、二级风险指标的完整层级关系。随后,依据 3 位来自不同领域的专家对各风险因素重要性的两两比较打分,建立模糊判断矩阵,并计算各层级指标的模糊合成权重。在去模糊化处理之后,进一步进行一致性检验,以确保专家评估的逻辑一致性和数据的可采信度。

1.2 研究设计

本研究邀请了 3 位专家参与评估,分别为:承担过多项重大新药创制的上海某三甲医院机构办公室主任、上海市药品审评核查中心主审评审员以及牵头过多项抗肿瘤新药多中心注册研究的本中心资深主要研究者。3 位专家均具备丰富的临床研究管理或审评经验,其专业背景能够保证评分结果的科学性与代表性。专家的遴选标准聚焦其在临床研究管理与执行中的经验与代表性。在前期文献回顾和专家访谈的基础上,初步构建的层次结构模型包含 8 项一级指标,分别为:临床研究病房建设与管理风险、质量保证体系风险、研究设计与风险管理、研究用药品管理、生物样本管理、安全性事件管理、法律

政策风险以及信息数据风险。

每个一级指标下进一步细化若干二级指标,以反映风险的具体维度。数据采集采用专家评估表法,3 位专家独立完成各项指标之间的比较评判,以减小人为干扰对结果的影响,见表 1。

表 1 专家评分标准表

标度	含义
0.5	2 个元素重要性相同
0.6	1 个元素比另 1 个元素稍微重要
0.7	1 个元素重要性明显大于另 1 个元素
0.8	1 个元素重要性大于另 1 个元素的幅度很大
0.9	1 个元素重要性绝对大于另 1 个元素
0.1 ~ 0.4	反比较,当元素 i 与 j 比较得到 rij 时,则元素 j 与 i 比较得 rji

1.3 数据处理与分析

在本研究中,专家评估数据通过三角模糊数进行表示,三角模糊数由 3 个参数构成,分别为 l、m 和 u。具体来说,每位专家对每对指标进行比较并给出评分,如评分为“相等”则三角模糊数为(1、1、1),若评分为“强烈偏好”则三角模糊数可能为(4、5、6)等。

基于 3 位专家的打分,建立模糊判断矩阵。假设有 n 个一级指标 C_1、C_2、…、C_n,且需要计算每对指标之间的相对重要性。每一对指标之间的比较使用三角模糊数表示,并通过以下步骤进行计算。

1.3.1 构建模糊判断矩阵

$$A=\begin{bmatrix}(l_{11},m_{11},u_{11}) & (l_{12},m_{12},u_{12}) & \cdots & (l_{1n},m_{1n},u_{1n})\\ (l_{21},m_{21},u_{21}) & (l_{22},m_{22},u_{22}) & \cdots & (l_{2n},m_{2n},u_{2n})\\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots\\ (l_{n1},m_{n1},u_{n1}) & (l_{n2},m_{n2},u_{n2}) & \cdots & (l_{nn},m_{nn},u_{nn})\end{bmatrix} \quad 式(1)$$

其中 l_{ij}、m_{ij} 和 u_{ij} 分别表示专家对于指标 C_i 和 C_j 比较时的下限、最可能值与上限。

1.3.2 模糊合成权重计算 为了得出每个指标的权重,我们将模糊判断矩阵进行合成。每个指标的合成权重通过几何平均法计算,即:

$$W_i=\sqrt[n]{\prod_{j=1}^{n}(l_{ij},m_{ij},u_{ij})} \quad 式(2)$$

其中,W_i 是指标 C_i 的权重。然后进行去模糊化处理,得到最终的权重值。

去模糊化的公式为:

$$\hat{W}_i=\frac{l_i+4m_i+u_i}{6} \quad 式(3)$$

其中,l_i、m_i 和 u_i 分别是每个模糊数的下限、最可能值和上限。

1.3.3 一致性检验 为确保专家评估的逻辑一致性,采用一致性比率(CR)进行检验。若 CR < 0.1,则认为判断矩阵一致性较好,可以继续进行权重计算。否则,需要重新调整专家评判数据。

1.3.4 二级指标的权重计算 对于每个一级指标下的二级指标,使用相同的过程构建二级模糊判断矩阵并计算权重。得到的二级指标的权重随后与一级指标的权重结合,计算每个二级指标的综合权重。

1.3.5 最终权重综合 将每个二级指标的权重与其对应的一级指标权重相乘,得到每个二级指标在整个风险评估体系中的综合权重:$W_{ij}=W_i\times W_j$。最终,得到所有二级指标的综合权重,并根据综合权重进行排序,得到最终的风险评估结果。

2 结果与分析

2.1 一级风险指标权重分析

在对 3 位专家的一级指标判断矩阵进行几何平均合成并去模糊为实数矩阵后,计算得到最大特征值 $\lambda_{max}=8.3634$,一致性指标 $CI=(\lambda_{max}-n)/(n-1)=0.0519$,$CR=0.0368<0.10$,表明一致性良好。各专家单独判断矩阵的 CR 分别为 0.036 3、0.043 9 和 0.034 9,均通过一致性检验。

通过 TFAHP 法计算得出的 8 项一级风险指标权重数据显示,临床研究病房建设与管理风险(0.139 4)位居首位,其次是信息数据风险(0.130 2)和安全性事件管理(0.125 3)。值得注意的是,8 项一级指标的权重分布相对均衡,最高与最低权重差距仅为 0.020 8,表明在创新性抗肿瘤药物临床研究中,各类风险因素均需要充分关注,不能顾此失彼。

临床研究病房建设与管理风险获得最高权重,反映了专家对研究实施场所基础设施和管理的高度重视。创新性抗肿瘤药物由于其机制新颖,往往安全性数据有限,对研究病房的应急设施、人员配备和管理体系提出了更高要求。信息数据风险居第 2 位,体现了在数字化时代背景下,临床研究数据的安全性和完整性已成为质量管理的核心关注点。而安全性事件管理排第 3 名,凸显了专家对受试者安全保障的重视程度。最值得关注的是,尽管法律政策风险排名最后,但其权重(0.118 6)仍接近平均水平,说明在创新性抗肿瘤药物研究中,法律合规仍是不可忽视的重要环节,见表 2。

表 2 创新性抗肿瘤药物临床研究质量风险评估一级指标权重

序号	风险指标	权重	排序
1	临床研究病房建设与管理风险	0.139 4	1
2	信息数据风险	0.130 2	2
3	安全性事件管理	0.125 3	3
4	生物样本管理	0.124 6	4
5	质量保证体系风险	0.122 5	5
6	研究用药品管理	0.120 2	6
7	研究设计与风险管理	0.119 1	7
8	法律政策风险	0.118 6	8

2.2 二级风险指标权重分析

2.2.1 临床研究病房建设与管理风险二级指标分析 临床研究病房建设与管理风险下的 4 个二级指标权重分布极为均衡，最高的临床研究病房管理（0.250 4）与最低的研究设施与设备（0.249 4）差异微小，反映了 3 位专家对这 4 个方面重要性认识的高度一致，表明临床研究病房建设与管理风险各方面都需要同等重视。虽然这一一级指标整体权重最高，但其下属二级指标在全局排序中却位于后列（20～23 位），说明其整体重要性虽高，但具体风险点相对分散，单个风险因素的突出程度低于其他类别，见表 3。

表 3 临床研究病房建设与管理风险二级指标权重

序号	风险指标	局部权重	综合权重	局部排序	全局排序
1	临床研究病房管理	0.250 4	0.034 9	1	20
2	组织管理	0.250 1	0.034 9	2	22
3	SOP	0.250 1	0.034 9	3	21
4	研究设施与设备	0.249 4	0.034 8	4	23

SOP：标准作业程序/标准操作规程，standard operating procedure

2.2.2 质量保证体系风险二级指标分析 在质量保证体系风险下，质量控制（0.351 3）获得了最高权重，其全局排序居第 6 位，显著高于同组的其他二级指标。这表明专家认为在质量保证体系中，质量控制是最关键的环节。质量控制作为临床研究过程中主动发现和解决问题的手段，对创新性抗肿瘤药物临床研究尤为重要。监查（0.335 6）居第 2 位，全局排名第 13 位，反映了临床研究监查员（clinical research associate，CRA）及时发现并纠正问题的重要性。稽查（0.313 1）虽然排名最后，但与前两者差距不大，说明完整的质量保证体系需要多层次的检查机制，见表 4。

表 4 质量保证体系风险二级指标权重

序号	风险指标	局部权重	综合权重	局部排序	全局排序
1	质量控制	0.351 3	0.043 0	1	6
2	监查	0.335 6	0.041 1	2	13
3	稽查	0.313 1	0.038 4	3	18

2.2.3 研究设计与风险管理二级指标分析 研究设计与风险管理二级指标中，伦理审查（0.346 9）和风险控制计划监督（0.346 9）权重相同，均高于研究方案设计（0.306 2），表明专家认为在创新性抗肿瘤药物研究中，除了方案本身的科学性外，伦理审查的严谨性和风险控制计划的有效监督同样关键，甚至更为重要，见表 5。

表 5 研究设计与风险管理二级指标权重

序号	风险指标	局部权重	综合权重	局部排序	全局排序
1	伦理审查	0.346 9	0.041 3	1	11
2	风险控制计划监督	0.346 9	0.041 3	2	12
3	研究方案设计	0.306 2	0.036 5	3	19

2.2.4 研究用药品管理二级指标分析 研究用药品管理二级指标权重分布同样较为均衡，药物准备（0.337 5）和使用符合方案要求（0.337 4）几乎相同，略高于药物的收、发、存、销（0.325 2）。这反映了专家对创新性抗肿瘤药物全生命周期管理的重视，特别是药物准备环节（包括药品数量、包装、标签等）以及受试者是否按规定使用药物。值得注意的是，3 个指标在全局排名中均处于中等位置（14～17 位），表明药品管理虽非最高风险点，但在临床研究质量管理中仍占有重要地位，见表 6。

表 6 研究用药品管理二级指标权重

序号	风险指标	局部权重	综合权重	局部排序	全局排序
1	药物准备	0.337 5	0.040 6	1	14
2	使用符合方案要求	0.337 4	0.040 6	2	15
3	药物的收、发、存、销	0.325 2	0.039 1	3	17

2.2.5 生物样本管理二级指标分析 生物样本管理的 3 个二级指标权重完全相同（0.333 3），且全局排名较高（7～9 位），这一罕见的均等分布反映了专家对生物样本全过程管理同等重视的态度。在创新性抗肿瘤药物临床研究中，生物样本质量直接影响

到研究数据的可靠性和有效性,尤其是针对探索性终点和生物标志物的研究。样本采集、处理、保存和转运的每一环节都可能引入误差,任何环节的失误都可能影响整体研究结果,因此专家给予了同等的高度重视,见表 7。

表 7 生物样本管理二级指标权重

序号	风险指标	局部权重	综合权重	局部排序	全局排序
1	生物样本采集	0.333 3	0.041 5	1	7
2	生物样本处理	0.333 3	0.041 5	2	8
3	生物样本保存和转运	0.333 3	0.041 5	3	9

2.2.6 安全性事件管理二级指标分析 安全性事件管理二级指标中,安全性数据的搜集(0.355 4)权重最高,其全局排第 5 位,是所有二级指标中排名较前的风险因素,反映了专家对创新性抗肿瘤药物临床研究中安全性数据完整性和及时性的高度重视。不良事件/严重不良事件(AE/SAE)的处理与记录(0.331 1)次之,全局排第 10 位,合并用药的记录与处理(0.313 5)排第 3 位。3 个指标权重差距相对较小,表明安全性事件管理的各个环节都需要认真对待,尤其是安全性数据的全面、及时搜集,对于新机制抗肿瘤药物的安全性评价至关重要,见表 8。

表 8 安全性事件管理二级指标权重

序号	风险指标	局部权重	综合权重	局部排序	全局排序
1	安全性数据的搜集	0.355 4	0.044 5	1	5
2	AE/SAE 的处理与记录	0.331 1	0.041 5	2	10
3	合并用药的记录与处理	0.313 5	0.039 3	3	16

2.2.7 法律政策风险二级指标分析 法律政策风险的 2 个二级指标诉讼风险和政策风险权重完全相同(0.500 0),且全局排名较高(分别为第 3 和第 4 位)。这一结果值得特别关注:尽管法律政策风险作为一级指标排名最后,但其二级指标却在全局排名中位列前茅,反映了专家认为虽然法律政策风险整体上可能发生概率较低,但一旦发生将产生严重后果。诉讼风险直接关系到研究机构和申办方的声誉和经济损失,政策风险则可能导致整个研究不符合监管要求而无法继续。在创新性抗肿瘤药物研究中,由于药物机制新颖、安全性数据有限,更容易触发潜在的法律争议和政策合规问题,见表 9。

表 9 法律政策风险二级指标权重

序号	风险指标	局部权重	综合权重	局部排序	全局排序
1	诉讼风险	0.500 0	0.059 3	1	3
2	政策风险	0.500 0	0.059 3	2	4

2.2.8 信息数据风险二级指标分析 信息数据风险的 2 个二级指标数据安全风险和系统安全风险权重同为 0.500 0,全局排名分别为第 1 和第 2 位,成为所有二级指标中权重最高的 2 项。这一结果突显了信息化时代背景下,临床研究数据安全的极端重要性。数据安全风险涉及临床研究数据在收集、存储、传输过程中可能被窃取、篡改的风险,系统安全风险则关注信息系统的软硬件安全。在创新性抗肿瘤药物研究中,研究数据不仅关系到药物安全性和有效性评价,还可能涉及商业机密,其价值和敏感性极高,见表 10。

表 10 信息数据风险二级指标权重

序号	风险指标	局部权重	综合权重	局部排序	全局排序
1	数据安全风险	0.500 0	0.065 1	1	1
2	系统安全风险	0.500 0	0.065 1	2	2

2.3 综合权重排序分析

综合权重排序结果展现了二级指标在整个风险评估体系中的相对重要性。排名前 4 位的风险指标分别是信息数据风险下的数据安全风险和系统安全风险(均为 0.065 1),以及法律政策风险下的诉讼风险和政策风险(均为 0.059 3)。这 4 项风险因素权重显著高于其他指标,形成了第 1 梯队。安全性事件管理中的安全性数据搜集(0.044 5)排第 5 位,质量保证体系中的质量控制(0.043 0)排第 6 位,构成第 2 梯队。生物样本管理的 3 个指标和安全性事件管理中的 AE/SAE 处理与记录(均为 0.041 5)位列第 7 ~ 10 位,形成第 3 梯队。在创新性抗肿瘤药物临床研究中,信息数据安全和法律政策合规是最需要关注的风险领域,其次是安全性数据的有效搜集和全面的质量控制。与创新性抗肿瘤药物临床研究的特点高度契合——新机制药物的数据价值高、安全性监测要求严格、法规合规压力大。值得注意的是,尽管临床研究病房建设与管理风险作为一级指标排第 1 位,但其二级指标在综合排序中均未进入前 20 位,可能是由于该领域风险点分散、单点风险

影响相对较小所致。

既往医疗与实验室安全等场景的模糊层次/混合模糊决策研究显示,一、二级指标的排序不完全一致是常见现象:在总体维度(一级)权重较高的同时,具体关键环节(二级)可因对结果的“瓶颈效应”而在全局排序中前移(如医院灾害准备与急诊绩效评估、实验室职业风险等研究)[15-16]。该现象与层次分析法/模糊层次分析法(analytic hierarchy process/fuzzy analytic hierarchy process,AHP/FAHP)方法学中已知的排序反转与层级归一化效应一致,反映出模糊合成与群决策下对不确定性与相依性的更真实刻画[17-18]。因而,本研究出现的“一级靠前但二级未必靠前”并非计算偏差,而是复杂系统风险画像的合理体现,亦支持所选二级指标具有区分与指向关键控制点的能力,见表 11。

表 11 创新性抗肿瘤药物临床研究质量风险评估二级指标综合权重排序(前 10 位)

排序	风险指标	综合权重	排序	风险指标	综合权重
1	信息数据风险-数据安全风险	0.065 1	6	质量保证体系风险-质量控制	0.043 0
2	信息数据风险-系统安全风险	0.065 1	7	生物样本管理-生物样本采集	0.041 5
3	法律政策风险-诉讼风险	0.059 3	8	生物样本管理-生物样本处理	0.041 5
4	法律政策风险-政策风险	0.059 3	9	生物样本管理-生物样本保存和转运	0.041 5
5	安全性事件管理-安全性数据的搜集	0.044 5	10	安全性事件管理-AE/SAE 的处理与记录	0.041 5

2.4 风险等级划分及防控建议

本研究采用聚类方法将二级指标综合权重划分为高(≥0.050 0)、中(0.040 0~0.049 0)和低(<0.040 0)三类。三档之间的差异经统计学检验具有显著性($P<0.05$),说明分级结果可靠。需要指出,第 5~10 位指标虽在“**3.3**”项中分为 2 个梯队,但在聚类分层中均属于中风险,因此在“**3.4**”项统一归为中风险。针对不同风险等级,提出高风险防控建议包括信息数据安全,以建立完善的数据管理系统,严格数据访问权限控制,定期进行数据备份和安全测试为主;法律政策合规以建立法律顾问团队,定期跟踪政策法规更新,强化受试者知情同意流程为主,见表 12。

表 12 创新性抗肿瘤药物临床研究质量风险等级划分

风险等级	综合权重范围	风险指标
高风险	≥0.050 0	信息数据风险-数据安全风险、信息数据风险-系统安全风险、法律政策风险-诉讼风险、法律政策风险-政策风险
中风险	0.040 0~0.049 9	安全性事件管理-安全性数据的搜集、质量保证体系风险-质量控制、生物样本管理-生物样本采集、生物样本管理-生物样本处理、生物样本管理-生物样本保存和转运、安全性事件管理-AE/SAE 的处理与记录、研究设计与风险管理-伦理审查、研究设计与风险管理-风险控制计划监督、质量保证体系风险-监查、研究用药品管理-药物准备、研究用药品管理-使用符合方案要求
低风险	<0.040 0	安全性事件管理-合并用药的记录与处理、研究用药品管理-药物的收、发、存、销、质量保证体系风险-稽查、研究设计与风险管理-研究方案设计、临床研究病房建设与管理风险-临床研究病房管理、临床研究病房建设与管理风险-SOP、临床研究病房建设与管理风险-组织管理、临床研究病房建设与管理风险-研究设施与设备

3 讨论

本研究运用 TFAHP 法,整合了来自不同专业背景的 3 位专家评估数据,构建了创新性抗肿瘤药物临床研究质量风险评估模型。研究结果呈现出几个值得深入探讨的特点与趋势,同时也反映了当前创新性抗肿瘤药物临床研究质量风险管理的新挑战和发展方向。

首先,信息数据安全风险在本研究中脱颖而出,成为最重要的风险因素,与临床研究数字化转型的趋势高度吻合。数据安全风险和系统安全风险在综合权重排序中位居前 2 位(均为 0.065 1),显著高于其他风险因素,表明临床研究质量风险格局正经历深刻变革。随着电子数据采集系统和云存储技术在临床研究中的广泛应用,数据安全威胁日益增加。特别是创新性抗肿瘤药物涉及的基因组学、蛋白组学等大数据,其商业价值和科学价值极高,成为潜在的数据泄露和篡改目标[19-20]。传统临床研究质量管理更关注数据准确性和完整性,而本研究结果表

明,数据安全性已成为同等重要甚至更为关键的维度。相较于既往临床试验风险管理框架主要聚焦在方案设计、研究执行和数据质量3个方面,本研究更加突出了信息系统和数据安全在风险管理中的核心地位,反映了近年来临床研究环境的重大变化。

值得关注的是,法律政策风险在本研究中展现出独特的“低频高危”特性。法律政策风险作为一级指标排名最后(0.118 6),但其二级指标诉讼风险和政策风险的综合权重却位列第3~4位(均为0.059 3),仅次于信息数据安全风险。这种看似矛盾的现象实际反映了该类风险的特殊性质——虽然整体发生概率相对较低,但一旦发生,影响极为严重。既往风险管理方法论研究中也强调了此类“黑天鹅”事件在临床研究中的重要性,认为传统风险管理过于关注高频率风险,而忽视低频率但高影响的风险。创新性抗肿瘤药物由于机制新颖、临床经验有限,更容易面临法律诉讼和政策合规问题。近年来,国际上已出现多起创新性抗肿瘤药物临床研究的法律诉讼案例,如免疫检查点抑制剂临床试验中的安全性争议和随之而来的法律纠纷,提示在风险管理中不能仅关注“常见风险”,还需特别重视“低频高危风险”,尤其在创新性抗肿瘤药物这类前沿领域。

临床研究病房建设与管理风险作为一级指标,获得了最高权重(0.139 4),但其下属的4个二级指标在综合排序中均位于后列(20~23位)。这种“整体重要但局部不突出”的特征与临床试验质量的系统性研究结论相呼应,即临床研究场所的整体环境和管理水平对研究质量有决定性影响,但很难将这种影响归因于单一因素。临床试验基础设施作为质量改进干预措施,其效果往往通过系统性、整体性的提升体现,而非某个单点的改进,提示在风险管理中应采取系统性思维,认识到某些风险领域可能需要整体提升而非单点突破[21-22]。

值得注意的是,本研究中“临床研究病房建设与管理”与“法律政策风险”2个一级指标在一级与二级排序结果中呈现倒置现象。病房建设与管理整体重要性较高,但由于其二级指标分布均衡且单项权重差异不大,导致在全局排序中未能凸显出优势;相反,法律政策风险虽然整体权重偏低,但其下属的诉讼风险与政策风险均具有高影响力,因此在二级指标排序中显著靠前。这一结果提示二级指标的选取与定义会直接影响排序结果的表现。未来研究可进一步论证二级指标的设定依据,并结合更多专家意见或实证数据,确保各一级指标下的二级维度具有代表性和全面性。

生物样本管理的3个二级指标(样本采集、处理、保存和转运)权重完全相同(0.333 3),在全局排名中并列第7~9位,这一罕见的均等分布反映了专家对生物样本全过程管理同等重视的态度。与早期肿瘤临床试验数据管理策略的系统综述结果一致,强调生物样本从采集到分析的全流程质量控制对肿瘤生物标志物研究的关键作用[23-24]。在创新性抗肿瘤药物临床研究中,生物样本不仅用于有效性和安全性评价,还直接关系到伴随诊断开发和精准医疗策略,其重要性日益凸显。

此外,本研究所使用的TFAHP法与文献中的方法有着显著的相似性与互补性。例如:张瑞等[25]的研究通过失效模式、影响与危害性分析(FMECA)方法分析Ⅱa期临床试验的风险因素,而胡菲菲等[26]则在Ⅰ期临床试验中采用了类似的FMECA框架。两者都着重于在试验实施阶段识别可能的失效模式,并计算每种模式的风险优先数(RPN)。这一方法的优势在于能够定量地评估每个失效模式的潜在影响,并针对高风险模式提出相应的风险控制建议。然而,TFAHP进一步加强了模糊性处理的能力,能够应对专家评估中的不确定性和主观性,使评估结果更为客观和全面。在Ⅱa期临床试验中,数据安全性和数据完整性是主要的关注点。这一点在胡菲菲等[26]的Ⅰ期临床试验研究中也得到了确认,他们指出,数据录入不规范、数据丢失和原始资料不真实是影响试验质量的高风险因素。基于此,本研究特别强调了信息数据风险作为一级指标,并进一步细化了二级指标中的数据安全性风险和系统安全性风险。本研究与张瑞等[25]的研究一致,都体现了临床研究中数据管理的重要性,尤其是在新药临床试验中,由于数据的敏感性和复杂性,任何数据泄露或篡改都可能导致试验结果的严重偏差。受试者管理作为临床试验中不可忽视的环节。张瑞等[25]指出,Ⅱa期临床试验中的受试者招募难度、知情同意流程以及受试者的依从性均属于高风险因素。胡菲菲等[26]也在Ⅰ期临床试验中发现,受试者招募质量低和受试者用药不符合方案要求是常见的高风险失效模式。研究表明,受试者的管理不仅仅是招募和筛选,更涉及知情同意、用药依从性以及随访管理等多个环节。本研究在此基础上加强了对受试者管理环

节的风险控制建议,提出应当加强受试者筛选标准、提高受试者对试验方案的理解和依从度,从而有效降低此类风险。

在本研究的风险评估过程中,TFAHP 与 FMECA 结合的结果为临床试验的风险管理提供了强有力的决策支持。通过详细的指标分析,本研究能够为临床研究者和监管机构提供明确的高风险领域,特别是在数据安全、受试者管理和药物管理等方面。结合专家评估结果,可以根据不同风险等级实施精准的干预措施,确保试验质量和受试者安全。本研究采用 TFAHP 法处理了专家评判的模糊性和不确定性,评估结果更为客观可靠。风险导向监查模式强调关键数据和关键流程的风险评估,ICH 提出"质量源于设计"和风险导向的质量管理理念,与本研究 TFAHP 法构建的风险评估框架在整体思路上保持一致[27-28]。然而,本研究也存在一些局限性,研究提供的是静态风险评估结果,而实际临床研究中的风险是动态变化的,不同研究阶段的风险因素和权重可能有所不同。未来研究可以扩大专家评估范围,纳入更多不同背景的评估者,如制药企业代表、伦理委员会委员、患者代表等;同时可以探索动态风险评估模型,结合实际质量问题数据进行验证和优化。综上所述,本研究通过 TFAHP 法构建的创新性抗肿瘤药物临床研究质量风险评估模型,揭示了当前风险管理的新特点和新趋势,特别是信息数据安全和法律政策合规已成为首要风险关注点。

[参 考 文 献]

[1] PETERS C, BROWN S. Antibody-drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics[J]. *Biosci Rep*, 2015, 35(4): e00225.

[2] 黄敏, 耿美玉. 我国抗肿瘤药物研发现状与展望[J]. 中国科学基金, 2025, 39(1): 91-98. DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.20250227.005.

[3] PÉREZ-HERRERO E, FERNÁNDEZ-MEDARDE A. Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 93: 52-79.

[4] 朱虹, 高美香, 李雅, 等. 我国抗肿瘤创新药物政策演变及全生命周期可及性政策实践[J]. 中国卫生事业管理, 2025, 42(5): 546-551, 563.

[5] SHI YK. Landscape of the clinical development of China innovative anti-lung cancer drugs[J]. *Cancer Pathog Ther*, 2022, 1(1): 67-75.

[6] 马培文, 韩彦杰, 李宁. 抗肿瘤药物临床试验的变革与创新[J]. 中国科学基金, 2025, 39(1): 122-131. DOI:10.16262/j.cnki.1000-8217.20250226.004.

[7] 《抗肿瘤药物创新皮下制剂临床应用的药事服务专家共识》编写组, 张玉. 抗肿瘤药物创新皮下制剂临床应用的药事服务专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(14): 1603-1612, 1619. DOI:10.13286/j.1001-5213.2024.14.01.

[8] 周思源, 杨志敏, 宋媛媛, 等. 我国创新药审评审批的改革与发展——以抗肿瘤药物为例[J]. 中国食品药品监管, 2024(6): 4-15.

[9] 中国药学会医院药学专业委员会,《抗肿瘤药物创新皮下制剂临床应用的药事服务专家共识》编写组. 抗肿瘤药物创新皮下制剂临床应用的药事服务专家共识[J/OL]. 中国医院药学杂志, 2024: 1-11. https://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20240419.1748.002.html.

[10] 吴家睿. 科研活动的第三种形态: 高风险导向型技术研究[J]. 生命科学, 2022, 34(6): 609-612. DOI:10.13376/j.cbls/2022070.

[11] 钟小芳, 李雅, 朱虹, 等. 基于政策工具的我国抗肿瘤创新药物政策文件分析[J]. 医药导报, 2024, 43(4): 654-660.

[12] RANJBAR M, EFFATI S. Group decision making in the analytic hierarchy process by hesitant fuzzy numbers[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 21864.

[13] AGRAWAL A, ZAROUR M, ALENEZI M, *et al*. Security durability assessment through fuzzy analytic hierarchy process[J]. *PeerJ Comput Sci*, 2019, 5: e215.

[14] 孙海, 于祺伟, 王小华, 等. 模糊赋权-TOPSIS 在流域盆地洪泛区洪水风险测度中的应用[J]. 安全与环境学报, 2024, 24(10): 4001-4013.

[15] YAZDANI M, TORKAYESH AE, OZTAYSI B, *et al*. A fuzzy hybrid decision-making framework for increasing hospital disaster preparedness[J]. *International Journal of Disaster Risk Reduction*, 2021, 63: 102455.

[16] RADAEI M, RADAEI H, SHAHNAVAZ R, *et al*. Assessment of occupational risk using multi-criteria fuzzy AHP methodology in a university laboratory[J]. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 2020, 26(11): 2920-2940.

[17] BÜYÜKÖZKAN G, GÖÇER F. A new approach for the evaluation of digital healthcare service quality using interval type-2 fuzzy AHP & TOPSIS[J]. *Applied Soft Computing*, 2018, 67: 642-658.

[18] KARMAKAR M, MUJUMDAR P. Rank reversal in fuzzy AHP: a case of flood risk assessment[J]. *Water Resources Management*, 2006, 20(4): 447-465.

[19] LIU F, PEDRYCZ W, LIU XW. Flexibility degree of fuzzy numbers and its implication to a group-decision-making model[J]. *IEEE Trans Cybern*, 2019, 49(12): 4054-4065.

[20] HUANG YP, GULISTAN M, RAFIQUE A, *et al*. The technique of fuzzy analytic hierarchy process (FAHP) based on the triangular q-rung fuzzy numbers (TR-q-ROFNS) with applications in best African coffee brand selection[J]. *Peer J Comput Sci*, 2025, 11: e2555.

[21] 李军, 朱云升. 三角模糊层次分析的综合评价在黄河库区船舶安全评估中的应用[J]. 重庆交通大学学报(自然科学版), 2021, 40(7): 16-22.

[22] 赵艳. 高血压疾病管理的风险预测与控制决策研究[D]. 上海: 东华大学, 2020.

[23] 石宇辉, 姚海嵩, 张小燕, 等. 医疗卫生机构生物样本库样本及信息采集泛知情同意书示范[J]. 中国医药生物技术, 2025, 20(S1): S45-S49.

[24] 冯迪麟, 陈淑萍. 生物样本库及样本的管理问题与探讨[J]. 实验室检测, 2025, 3(2): 127-129.

[25] 张瑞, 潘岩, 武志昂. 创新性抗肿瘤药物Ⅱa期临床试验实施阶段质量风险管理研究[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(12): 886-888.

[26] 胡菲菲, 张若明, 张象麟. 药物Ⅰ期临床试验实施阶段质量风险管理研究[J]. 中国药事, 2019, 33(11): 1235.

[27] 刘俊, 李云飞, 雷亦敏, 等. 基于三角模糊层次分析法的农产品滞销风险等级决策评价[J]. 数学的实践与认识, 2019, 49(15): 299-305.

[28] 李丽. 三角模糊层次分析法在高校实验室评估中的应用[J]. 实验室研究与探索, 2017, 36(3): 255-259,286.

编辑:刘卓越/接受日期:2025-09-13