

基于风险防控发起的临床研究立项管理实践与思考

刘真, 呼君瑜, 田玉翠, 鞠蕊, 代荫梅* (首都医科大学附属北京妇产医院, 北京妇幼保健院, 药物临床试验办公室, 北京 100026)

摘要: **目的** 在缺乏研究者发起的临床研究 (investigator-initiated trials, IIT) 管理规范的情况下, 探讨基于风险防控的 IIT 立项管理。 **方法** 通过文献调查结合工作实践, 分析 IIT 立项审核发现的问题及其潜在风险, 梳理《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法》颁布后的立项审核流程, 总结立项审核要点, 分析基于风险防控的立项审核的意义。 **结果** IIT 项目立项阶段在项目的研究设计、受试者保护、研究团队及研究经费 4 个方面存在诸多风险。基于风险防控实施合规性审查、同行专家评议和专家技术委员会的层级化立项审核; 针对科学性、可行性审核要点和研究经费能否保障的重点审核, 有助于 IIT 项目尽早识别潜在风险并予以防范。 **结论** 基于风险防控的立项管理对 IIT 项目潜在的风险起到了规避效应, 有助于项目实施。IIT 项目的中心化管理、数据管理平台建设和项目研究经费的多渠道保障对潜在风险的防范值得进一步探索。

关键词: 研究者发起的临床研究; 风险防控; 立项管理; 数据质量; 科研管理

doi:10.11669/cpj.2025.01.014 中图分类号:R969 文献标志码:A 文章编号:1001-2495(2025)01-0100-05

Practice and Reflections on Investigator-Initiated Trial Approval Management with a Focus on Risk Prevention and Control

LIU Zhen, HU Junyu, TIAN Yucui, JU Rui, DAI Yinmei* (GCP Office, Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore investigator-initiated trial (IIT) approval management with a focus on risk prevention and control in the absence of guidelines for IIT approval management. **METHODS** Through a combination of literature review and practical experiences, this study analyzed the challenges encountered in the approval process and explored its potential risks, outlined the approval process following the promulgation of the management regulations, summarized its key aspects, and assessed the significance of the approval process with a focus on risk prevention and control. **RESULTS** There exist inherent risks in areas such as research design, participant protection, research team dynamics, and research funding. The authors advocate for the implementation of compliance review, peer expert evaluation, and a hierarchical approval review by expert technical committee, emphasizing scrutiny of scientific validity, feasibility, and funding adequacy. **CONCLUSION** The proactive identification and prevention of potential risks are highlighted as crucial benefits of the approval management. Centralized management of IIT projects, development of data management platforms, and diversification of funding channels to enhance risk mitigation should be further explored.

KEY WORDS: investigator-initiated trials; risk control; approval management; data quality; scientific research management

研究者发起的临床研究 (investigator-initiated trials, IIT) 作为注册类临床试验的重要补充, 能够更好地推进药物研究的深度和广度, 更多地获得研究数据、为循证提供依据^[1]。然而 IIT 的研究质量一直堪忧, 存在研究注册不及时、注册信息与方案不一致, 重大方案违背, 伦理意识淡薄和知情同意书签署不规范等诸多方面的问题^[2], 导致世界范围内对我国临床研究领域的科研诚信褒贬不一。2024 年 9 月国家卫生健康委员会在总结前期试点工作成果基础上, 联合国家中医药局、国家疾控局发布《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法》(《管

理办法》), 旨在规范临床研究管理, 健全机构内部监管体系, 完善管理运行机制、提高 IIT 的研究质量。

国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 2020 版《药物临床试验质量管理规范》(GCP) 中第三十一条明确指出“申办者基于风险进行质量管理”, 要求申办者“开展基于风险评估的监查。”《管理办法》第十一条也要求“医疗卫生机构和研究者应当对干预性研究可能出现的风险进行评估, 具备与风险相适应的处置能力, 妥善保护干预性研究的研究参与者 (以下简称受试者) 的

基金项目: 第二批北京市研究型病房示范建设单位资助项目资助 (BCRW202109)

作者简介: 刘真, 女, 硕士, 主任药师 研究方向: 药物临床试验运行与管理 * 通讯作者: 代荫梅, 女, 博士, 教授, 主任医师
研究方向: 药物临床试验运行与管理及妇产科学 Tel: (010) 85968227

健康权益”。基于此,研究者作为 IIT 的申办者、研究机构作为 IIT 研究的监管者,应当将“风险”的理念引入 IIT 全过程,建立基于风险防控的全过程质量管理。本研究结合本机构 IIT 项目立项审核过程发现的问题,探讨医疗机构内部对 IIT 项目基于风险防控的立项管理。

1 立项过程中存在的问题及风险评估

国内外的 IIT 研究普遍存在研究数量多、但规模小、质量参差不齐的情况^[3-4];甚至因低水平重复的 IIT 研究而损害受试者权益^[5]。在《管理办法》发布之前,多数医疗机构并未针对 IIT 项目制定相应的管

理制度,只要研究者提出立项申请,管理部门对申请资料进行初始审查后即可提交伦理委员会审评。Cao 等^[6]在对国内的 231 家医疗机构 IIT 项目管理调查发现,IIT 项目立项决定由管理办公室独立决定的占 41.3%,由学术委员会审评立项的占 34%,不进行立项决定的占 24.7%;且 IIT 项目缺乏充足经费支持。

LÜ 等^[7]参考国际标准化组织(ISO)发布的风险管理标准,对 IIT 项目进行风险识别,总结出在 IIT 实施过程中面临着研究方案风险、系统风险、团队人员和执行性风险等 11 项风险因素。笔者结合工作实践,将立项阶段存在的问题和潜在风险具体化,见表 1。

表 1 在研究者发起临床研究(IIT)实施过程中立项阶段存在的 11 项问题和具体化潜在风险因素

立项过程	存在问题	潜在风险
研究设计		
研究目的	拟要解决的临床问题不明确或简单重复前人研究,研究的必要性不充分	研究结果无意义或重复;损害受试者权益
研究方法	没有遵循现行指南,甚或没有经过最基本的文献查阅,盲目立项	研究方法不可靠;研究结果不可信
样本量计算	没有统计专业人员的参与	研究结果不可信
研究终点、入排标准	主要终点指标设计不合理,替代终点选择不合理;入排标准严苛	研究难以完成;容易造成方案违背
合并用药(治疗)的限制	没有对合并用药(治疗)加以限制或过于严苛	研究结果不可靠,或者违反伦理
数据管理	无电子化的管理系统,使用简单的 Excel 表格数据录入设计	数据的可溯源性、完整性、持久性难以保证
受试者保护		
受试者招募和管理	招募计划未充分考虑受试者的地理位置;随访计划缺乏可操作性,无专人负责筛选及随访工作,忽视不良事件的随访	招募不能按计划完成;受试者脱落率增加;数据缺失率增加;研究结果偏移
受试者权益保护	知情同意书中未包含切实可行的受试者隐私权、知情权、补偿方式等权益条款	容易产生医患纠纷
研究安全性	安全性预判不足;方案中未正确描述 AE、SAE 的定义;未描述 AE、SAE 预期或非预期不良事件的发现、记录、分析处理和上报流程;对可预期的不良事件未进行描述并提供防范和救治预案	出现不良事件时导致 AE 漏记或误判;贻误受试者的救治时机,受试者安全利益无法保障;安全性相关研究结果不可靠
研究团队	部分研究人员未经过 GCP 相关培训;团队成员分工不合理	直接影响研究质量;影响试验产品管理和使用;影响研究数据的收集与管理
研究经费	项目所依托科室的综合情况无法满足项目开展情况 不能保证试验药品(器械)的免费提供、不能保证受试者必要检查的完成;受试者脱落比例高;因经费不足,让受试者或是医保承担部分检查费用;多数研究未购买保险	研究不能如期完成或被迫中止 偏离研究方案;损害受试者权益,侵占医保资源;研究不能如期完成或研究中止;受试者和研究者均暴露于可能产生纠纷的风险之中

注:AE - 不良事件;SAE - 严重不良事件;GCP - 药物临床试验质量管理规范。

2 基于风险防控的立项管理实践

《管理办法》第十一条要求“医疗卫生机构和研究者应当对干预性研究可能出现的风险进行评估”。

同时,第十七条要求“临床研究的管理委员会在临床研究管理委员会的指导下,负责临床研究的立项审查”。以此为依据,笔者所在机构重新调整 IIT 的管理体系、依托原有的专家技术委员会行使临床研究管理委员会的职责,由药物临床试验机构办公室行使其日常管理职能并规范项目的立项审核。

2.1 基于风险的层级化立项审核

依据《管理办法》,医院机构办制订了《IIT 研究运行的管理制度》《专家技术委员会组织管理制度》《专家技术委员会审查标准操作规程》。在明确“机

构办-专业科室-专家技术委员会”3 个层级审评的基础上,梳理风险点和防控措施、针对问题进行沟通交流。具体的审核流程见图 1。

合规性审查:2021 年借助医院申请北京市研究型医院建设示范单位,机构办专门招募了具有科研经历、并经过 GCP 培训考核合格的两位专职研究医生审核 IIT 立项资料,从形式上首先保证研究设计的合规、科学。对不符合国家法律、法规及规范性文件要求的申请资料不予立项;对研究仅是为资助方提供样本、其“研究目的”不符合 IIT 目的的不予立项;对研究设计存在方法学问题的,建议研究者首先咨询医院“临床研究方法学科研服务平台”;对研发团队基本设置存在问题、医院的相关医疗和检

查流程不能满足研究之需要等可行性方面问题的, 会提出质疑并请研究者予以补充说明。

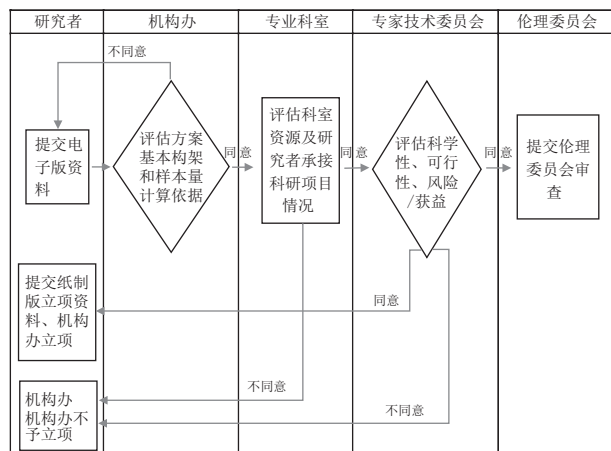


图1 IIT项目立项审核流程图

IIT研究相对于政府财政资金支持的纵向课题还是个新鲜事物。有些医生习惯于纵向课题标书书写思路, 在研究方案中将研究目标、预期的研究成果书写得明确且丰富, 但是对研究内容及方法却没有给出具体的描述、没有具体的观察指标和要采集的数据; 以“研究技术路线”代替“研究流程图”; 忽略安全性内容的描述等。这类方案在未来项目的执行方面必然存在反复修改方案的风险, 审核人员针对具体问题给出意见, 建议修改。本机构借鉴GCP项目试验方案的架构, 推出了IIT项目的方案设计模板供研究者使用; 建议研究团队参考使用伦理委员会推荐的知情同意书、团队成员设置表格、研究者简历等资料模板, 这些措施的使用提高了研究资料的规范性和科学性, 同时也大大提高了立项审核效率。合规性审查的目的在于确保方案基本构架和研究内容符合国家法规、科学性和可行性的基本要求、同时确保立项资料基本规范、完整。

同行专家评议: 机构办邀请研究者所在科室负责人对该科室内目前临床和科研现状进行评估, 确定是否能够实施。科室负责人从研究者能否保证招募足够的受试人群、是否具备足够的时间、是否具备相应的仪器设备和其他技术条件、目前科室承担的与试验药物/器械涉及疾病相同的在研项目数量、主要研究者(principal investigator, PI)在研科研课题数量等5个方面进行评估。机构办在取得同行专家同意的评估意见后, 决定是否推荐至专委会评审。如遇“研究者所在科室负责人”为项目负责人的情况, 则机构办负责调研项目负责人及其所在科室的临床

资源、设施设备和科研项目承接等情况, 由机构办核心组讨论决定是否推荐至专委会。

专家技术委员会评审: 专委会的成员包括医院临床及科研领域的学科带头人、科室负责人等; 专业背景涵盖临床研究方法学、临床医疗、检验、药学、护理、管理等领域。专委会审核的形式分为快速审查和会议审查两种形式, 针对研究的科学性、可行性及可能对受试者造成的风险/获益进行客观科学的评估。快速审查主要针对风险较小的观察性研究; 而对于风险程度较高或前期审评有疑问的项目采用会议审查的方式。如遇到专委会成员审核该项目的专家数量不足或是审核能力有限等特殊情况下, 机构办会邀请院外相关专业领域的专家参与评审。

相比于《管理办法》颁布之前的机构办独立审核或联合专委会审核的方式, 层级化管理明确了不同层面管理者的审核职责, 各层级的审核内容各有侧重。尤其是同行专家评议, 帮助机构办了解研究者所在科室的未来规划、对申请项目的支持程度和团队成员能否得到保障等。实际工作中确有项目开展后因科室装修导致研究设备封存、转移, 最终导致项目撤题。本机构自实施层级化立项审核以来, IIT项目尚未发生撤题。

2.2 基于风险防控的立项审核要点

2.2.1 科学性审核要点

科学性审核是为了保证IIT项目具有较强的临床应用价值。临床研究方案设计得科学、规范、合理可以减小研究风险、确保受试者权益不受损害, 同时保证研究质量和结果科学可靠。

样本量计算: 计算依据的缺失是IIT项目中是合规性审查的一个重要风险点。初审人员对没有样本量确定依据的研究方案会提出质疑并要求其补充完善; 专委会审评专家就样本量计算的科学性进行审核并给出指导建议。

研究安全性内容的描述: IIT项目既具探索价值、又包含未知风险。因此初始审查资料时更要注意方案安全性内容的完整。对于已上市药物或器械的研究, 研究产品说明书的内容极具参考价值; 而对于已报道的不良反应评价也应写入到研究者手册或方案相关安全性内容之中供研究者参考。专委会审评专家就方案中安全性内容的描述、可能发生的风险防控措施从专业角度给予建议。

临床意义明确、研究方法符合指南和伦理: 2021年机构办新增了《专家技术委员会审查标准操作规程》, 将IIT面临的风险点纳入审核要点, 包括: 研究依据充分, 研究目的明确, 研究方法科学, 对照选择

合理,受试者纳入与排除标准合理、明确、可行,对预期及非预期不良事件的预测是否充分,对可能发生的不良事件是否有应采取的措施,临床评价标准的选择全面、病例报告表(case report form, CRF)设计合理等;以确保审评人员能全面审核 IIT 项目。审查工作结束后,专委会秘书总结形成评估建议,报主任委员签署,并将建议尽快反馈给项目申请人。

2.2.2 可行性审核要点 配备合理的研究团队、数据管理系统的应用和充足的研究经费关乎未来项目的执行质量和执行进度。因此在立项审核阶段、对上述几方面潜在的风险应进行充分的评估。

研究科室支持和团队完整:一项研究涉及方案设计、数据采集、试验物品管理、受试者招募与管理等多方面的工作,因此需要研究医生、护士、临床研究协调员、数据管理人员等的参与。而现实是研究医生和护士的医疗任务繁忙、团队人员匮乏甚至一人身兼数职、有些团队甚至仅 PI 一人具有 GCP 的经验、其他角色均由在读研究生承担;这些因素将置数据管理、试验物品管理、受试者管理和不良事件的管理等于潜在的风险之中,影响研究质量。因此,立项过程中同行评议的意见使机构办能了解科室领导对该研究的认同和支持程度;对于本身具有研究价值而研究科室承担确有困难的项目,机构办会协调业务上有交叉的科室,帮助申请人跨科组建研究团队、争取立项。

电子数据采集和管理系统的应用:临床研究数据的高质量采集依赖于医院完善的医疗信息系统;确保数据完整性和准确性,需要适当的质量和风险管理,包括坚持科学合理的原则和良好的文件记录规范^[8]。由于 IIT 的研究经费限制和研究者自身的认识问题,研究者很少租用数据管理系统(electronic data capture system, EDC)成为研究数据管理的重要风险点。相比于 EDC,人工誊录数据存在着人为填写和录入错误的风险(不论是有意造假还是无意出错),且研究数据质控的效率较为低下,大部分数据仍需要人工誊录、核对,无法保证数据的完整性和准确性^[9]。目前,本机构内的 IIT 研究多以纸质的病例报告表或 Excel 表格用于研究数据的采集和管理,一定程度上影响了数据的质量。

研究经费的保障:缺乏研究经费支持一直是影响 IIT 项目研究质量和产出高水平研究成果的影响因素。因经费不足而导致研究实施过程偏离研究方案的风险增加,比如减少例数、删减必要的检查内容或降低检查的频率、使用替代终点以缩短研究时间等;甚至造成团队成员流失和医疗纠纷^[10]。基于上

述现象,本机构针对 IIT 项目在合规性审核的同时,尝试对干预性临床研究要求有经费的支持。

3 思考与建议

IIT 项目研究种类繁多,立项和实施过程均可能面临各种挑战。《管理办法》将“立项管理”独列第四章,足见管理层意识到“立项管理”是关乎 IIT 质量的首要环节,是甄别潜在风险、保证研究顺利实施和受试者安全的基础。《管理办法》的发布为医疗机构提出了规范 IIT 项目管理的基本流程,但尚未基于风险防控对项目进行管理。通过本文的分析,笔者认为针对立项过程存在的问题,医疗机构应基于风险防控在以下几个方面进一步探索。

3.1 基于风险的监管和服务理念并举,实施中心化管理

我国 IIT 项目的规范化管理刚刚起步,大多数医疗机构在监管方面的经验匮乏。在研究方案设计、数据采集和管理系统、团队人员经验及执行方面潜在的风险和纠纷均在一定程度上会影响到项目的执行进度、执行质量、伦理合规甚至研究的完成。以 GCP 规范为基础的研究机构中心化管理理念,自项目立项之初从研究设计、未来实施诸方面经由医院内外不同领域的专家就科学性和可行性存在的问题进行指导,为 IIT 项目在立项阶段对潜在的风险起到规避的效应^[11]。自实施层级化立项审核以来,IIT 项目尚无撤题,也为 IIT 项目的中心化管理提供了佐证。

3.2 建立临床研究源数据管理平台,规范化管理临床研究数据

研究数据真实、准确、可追溯是高质量临床研究的核心要素。作为临床研究管理部门不但有监管的义务、还有为研究者创造提高研究数据质量便利条件的责任。一个设计良好的临床研究,尤其是多中心的临床研究,如若没有一个稳定可靠的 EDC,或许已经输在了起跑线上。EDC 在源数据产生时进行电子化记录,有数据格式化和清理的过程,可以自动保留数据产生和修改过程中的所有痕迹,使数据的准确性得到了保证。目前,上海交通大学医学院临床研究中心设计建设了服务 IIT 的新型 EDC 平台,免费为研究者提供服务,为数据的可溯源性提供支撑,为数据真实性核查提供支持^[12]。鉴于目前加强科研诚信建设的大背景下,建立机构内部的临床研究源数据管理平台更有利于管理部门的日常监管和未来对数据的再利用。建议有条件的机构尝试租用或建立自己的 IIT 数据管理平台。

3.3 多渠道设立临床研究基金,强化知识产权/风险共担意识

IIT 经费来源主要包括:政府设立的纵向课题、药品或医疗器械生产企业、基金会、协会/学会等。相比于与临床医学研究体系相对完备的国家,我国对 IIT 项目的政府资助非常有限^[13]。而一项高质量的临床研究项目涉及成本支出是多方面的,包括研究设计成本、数据管理与统计成本、人力成本、样本检测成本、受试者随访成本和发生非预期不良事件成本等。建议在立项审核时,应考虑是否有企业社团的资助、知识产权与风险共担及比例;对于完全没有经费资助的项目,研究产生的知识产权全归医院/研究者所有;对于部分经费资助的项目,研究产生的知识产权若全归资助方、研究风险也应由资助方全部承担;若研究产生的知识产权由资助方和医院/研究者按比例共享、研究风险也应由三方共同承担。对于全额资助的项目,知识产权如归医院所有、风险也应由医院和研究者全部承担;若知识产权归资助方所有、风险也应由资助方全部承担。以上知识产权和风险承担的比例应在三方签署的研究协议中体现。

3.4 正视发展中的问题和挑战,不断探索和提高

随着研究者对 IIT 项目的认识和接受程度的提高,本机构承接的 IIT 项目从单中心逐步做到了多中心项目的牵头,甚至开始涉足国际多中心牵头项目。

国际多中心临床研究除了地区差异、种族敏感性评估、区域合并、样本量分配和一致性评价等科学性挑战之外,我国的医疗机构存在作为牵头机构的国际多中心临床试验数量不足、研究者发起的临床研究相对匮乏等问题^[14]。本机构的优势在于丰富的临床资源和实践经验,但与国际交流的经验匮乏;因此在国际多中心 IIT 项目立项审核过程中不免谨小慎微、审查过程长、延误研究的开展。项目审核过程中遇到的诸如数据和生物样本的出境、个人信息保护等具体问题成为立项审核过程中新的风险点,其中的一些问题涉及相关法规和指南的不断完善。如何在与国际项目接轨时不断提升管理部门的监管能力、培养具有牵头国际多中心 IIT 能力的研究者,值得实践中进一步探索和提高。综上,笔者以为在 IIT 管理规范相对缺乏的情况下,“经验式管理”成为医疗机构 IIT 管理部门的普遍选择;因此而导致的方案设计与数据管理质量参差不齐,为项目实施带来了不可忽视的潜在风险。基于风险防控的 IIT 立项审核不失为对 IIT 项目立项管理的一种探索,

各医疗机构可结合本机构 IIT 研究立项审核过程中发现的主要问题,梳理风险点,建立适合本机构的管理体系,在立项阶段及早发现问题、解决问题,以产出高水平的临床研究成果。同时也希望国家尽早出台有关开展国际多中心的 IIT 研究的指南性文件,以引领和规范国际多中心 IIT 项目的实施。

REFERENCES

- [1] YANG Z M, GENG Y, GAO C Y. Understanding and thinking about investigator-initiated clinical trials[J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志) 2014, 23(4):387-390.
- [2] QU T T, ZHOU Z G, YUAN Y, et al. Analysis and countermeasures of common problems found during monitoring on investigator initiated trials[J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志) 2022, 31(1):77-81.
- [3] KONDO S, HOSOI H, ITAHASHI K, et al. Quality evaluation of investigator-initiated trials using post-approval cancer drugs in Japan[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(5):995-999.
- [4] KOUZY R, ABI JAOUDE J, GARCIA C J, et al. Characteristics of the multiplicity of randomized clinical trials for coronavirus disease 2019 launched during the pandemic[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(7):e2015100. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.15100.
- [5] JIA Y, WEN J, QURESHI R, et al. Effect of redundant clinical trials from mainland China evaluating statins in patients with coronary artery disease: cross sectional study[J]. *BMJ*, 2021, 372:n48. DOI:10.1136/bmj.n48.
- [6] CAO Y, WANG X, CAO Y, et al. Investigation and analysis on current status of clinical research management in investigator initiated trials in China[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem* (中国新药与临床杂志), 2018, 37(7):395-400.
- [7] LÜ W W, ZHANG W T, HU T T, et al. Application of risk identification in investigator-initiated trial project management [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem* (中国新药与临床杂志), 2019, 38(7):399-404.
- [8] XU M M, ZHENG L X, CHEN G, et al. Interpretation of data integrity by drug regulatory agencies[J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2020, 55(7):562-567.
- [9] DONG C Y, YAO C, GAO S, et al. Strengthening clinical research source data management in hospitals to promote data quality of clinical research in China[J]. *Chin J Evid-Based Med* (中国循证医学杂志), 2019, 19(11):1255-1261.
- [10] XUE L, HU X L, ZHU X Y, et al. Problem exploration and measures on the investigator initiated trial from the perspective of scientific research supervision[J]. *Chin J Med Sci Res Manag* (中华医学科研管理杂志), 2019, 32(5):337-341.
- [11] CAO T. Systematic introduction of DF/HCC-centralized management of clinical research in the Harvard Medical School [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2015, 24(18):2128-2133.
- [12] SU Y, QIN K Z, XU J, et al. Research and practice of electronic data capture system in investigator initiated trial [J]. *China Mod Dr* (中国现代医生), 2022, 34(60):111-115.
- [13] WU P X, JIA M, WANG F, et al. Innovation drives the high-quality development of clinical medical research[J]. *J Med Res* (医学研究杂志), 2021, 50(6):6-9.
- [14] JIA S P, HUANG H Y, LENG Y, et al. The regulatory process and scientific challenges of international multi-center clinical trials in China[J]. *Chin J Cancer* (癌症), 2023, 42(12):607-612. (收稿日期:2024-03-13)