

研究者发起的临床研究风险分级指引 (试行)

2024-09-10 发布

2024-10-01 实施

广东省临床研究质量控制中心

发布

目 次

前 言	II
引 言	III
1 适用范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 分级指引	5
5 实施与遵守	6
参考文献	8

前 言

本指引由广东省临床研究质量控制中心负责技术审查和技术咨询,由广东省临床研究质量控制中心办公室负责业务管理和统筹。

本指引起草牵头单位:广东省临床研究质量控制中心、南方医科大学珠江医院。

本指引起草参与单位:广东省涉及人的生命科学和医学研究伦理质量控制中心。

本指引主要起草人:丁长海、曹佩华、刘彦琦、窦智燕、梅凤娇、刘俊荣、朱兆华、岑晗。

本指引审核专家:张一愚、郭洪波、洪明晃、李苏、曹焯、吉萍、凌莉、孙健、周玉民、宋儒亮、陈化。

引 言

近年来，随着我国生物医药行业的快速发展，加上我国有着丰富的临床病例资源，循证医学背景下的研究者发起的临床研究日益受到重视并迎来了蓬勃发展的良好局面。根据《国家卫生健康委关于开展医疗卫生机构临床研究规范管理试点工作的通知》（国卫科教函〔2021〕155号）和《广东省医疗卫生机构临床研究规范管理试点工作实施方案》（粤卫办科教函〔2021〕20号）文件，研究者发起的临床研究项目需由研究开展单位的临床研究专门管理部门负责管理监督，并由伦理审查委员会和临床研究管理委员会批准后方可开展。但由于临床研究项目的类型不尽相同，范围覆盖面广，所包含的风险也千差万别，因此亟需对临床研究项目进行科学、严谨地风险分级，使研究风险最小化，达到保护研究对象权益的目的，助力临床研究高质量发展。

为提高研究者发起的临床研究规范性和安全性，保障研究对象权益，在临床研究方法学基础上，依据《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法（试行）》、《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》、《中华人民共和国个人信息保护法》等相关法律法规及部门规章，并在广泛征求各方意见的基础上制定本指引，为研究机构和研究者提供指导。

研究者发起的临床研究风险分级指引 (试行)

1 适用范围

本指引适用于在广东省所有医疗卫生机构开展的研究者发起的临床研究项目。

本指引所称医疗卫生机构包括各级各类医疗机构、疾病预防控制机构、采供血机构、妇幼保健机构。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用构成本指引必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本指引；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本指引。

《中华人民共和国个人信息保护法》，2021-11-01

《风险管理指南》（GB/T 24353-2022/ISO 31000:2018），2022-10-12

《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法（试行）》，2021-10-01

《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》，2023-2-18

《科技伦理审查办法（试行）》，2023-9-7

3 术语和定义

3.1

观察性研究

指研究者对研究对象不主动施加干预措施的研究。研究的因素（如生活方式、遗传因素等）在自然状态下已经存在，不对研究对象进行随机分组，如横断面研究、病例对照研究和队列研究等。

3.2

干预性研究

指研究者根据研究目的，主动对研究对象施加干预措施的研究，如随机对照临床试验。

3.3

病例报告研究

指临床上某种疾病的单个病例或少数病例（一般小于等于 5 例）的详细介绍，不对事物的集中趋势或离散程度进行分析的病例报道。

3.4

病例系列研究

指对一组相同疾病的临床资料（5 例以上）进行整理、报告、总结，一般用来描述某种疾病的临床表现特征，或预防、治疗措施的效果，显示某些病变自然进程的规律性的研究。

3.5

匿名化数据分析研究

指使用对个人信息经过处理无法识别特定自然人且不能复原的数据进行的研究。直接利用医疗机构病史系统中的数据自行隐去姓名缩写或者不摘录个人身份信息，并非利用匿名化数据进行研究，不符合此情形。如希望利用含敏感个人信息的医疗数据进行研究，需确保机构具备匿名化处理能力，最终以合规的方式提供匿名化数据。

3.6

既有的人的生物样本研究

指使用医疗机构既有的生物样本开展的研究。使用人的生物样本，无论是来自既往科学研究目的收集、诊疗相关活动剩余，或是从其他合作方获取，均需要确保其来源合法依规、符合伦理原则。使用既有的人的生物样本开展研究时，不得超出采集时的知情同意范围内。

3.7

横断面研究

指对特定时间点或期间和特定范围内人群中的疾病或健康状况（结局变量），以及与其有关暴露因素之间关系的研究。因暴露因素与结局变量之间没有时间先后顺序，故难以推断二者之间的因果联系。

3.8

病例对照研究

指以确诊患某种特定疾病的病人作为病例，以不患该病但具有可比性的个体作为对照，通过询问、实验室检查或复查病史，搜集既往危险因素暴露史，测量并比较两组各暴露因素的比例，经统计学检验该因素与疾病之间是否存在统计学关联的研究。暴露因素的采集多为回顾性

（“由果及因”），不能验证病因。

3.9

队列研究

指根据研究对象是否暴露于某研究因素将研究对象分成暴露组与非暴露组（或不同暴露水平组），随访一定时间，比较两组之间所研究结局发生率或改变的差异，以及/或其暴露因素不同水平与研究结局发生、发展之间关系的研究，可分为前瞻性、回顾性、双向等三种类型。因为暴露因素和结局变量的发生具有时间先后顺序，队列研究推断暴露与结局之间潜在因果关系的能力相对较强。

3.10

诊断试验

指选择一定数量的疑似病人，用诊断该病的“金标准”和需要评价的诊断方法，进行同时诊断，从而对该诊断方法的准确性及可靠性进行评价的活动。可以采用横断面研究、病例对照研究或队列研究设计。

3.11

随机对照临床试验

指将研究人群随机分为试验组与对照组，将研究性干预或对照措施（如药物）施加给试验人群后，随访并比较两组人群的结局，以判断干预措施或药物的有效性或安全性的研究。研究对象分组时必须采取随机原则、设立对照，并要求可比性检验。主要特点为干预措施是研究者人为施加的，在设计合理的情况下能明确干预和结局之间的因果关系。

3.12

真实世界研究（观察性）

指针对既定研究目标，在日常临床实践中收集与研究对象健康状况、疾病预防、诊断、治疗、预后和生物学特征相关的数据（即真实世界数据），或基于这些数据所衍生的汇总数据，通过严谨的分析，获取临床实践中的经验、医疗产品使用情况及其潜在的获益与风险等相关临床证据（即真实世界证据）的过程。

3.13

弱势群体

指维护自身意愿和权利的能力不足或者丧失其民事行为能力的群体，或其自愿参加临床试验的意愿有可能受到试验的预期获益不正当影响者，或拒绝参加试验可能受到报复者。包括：

研究者的学生和下级、申办者的员工、军人、犯人、无药可救疾病的患者、处于危急状况的患者、入住福利院的人、流浪者、未成年人和无能力知情同意的人等。

3.14

不大于最小风险

指研究中能预见的风险或不适发生的可能性和程度不高于研究对象在日常生活、常规医疗或预防疾病中的风险或不适。对于儿童而言，最小风险进一步定义为：一个正常健康儿童日常生活中可能遇到的风险；或是一个正常健康的、居住在安全环境中的儿童，其日常生活或常规生理心理检查过程中遇到的风险。

3.15

研究对象权益

指研究对象参与临床研究过程中应当享有的权利和利益，包括知情同意权、隐私和个人信息保护权、尊严权、安全和福利权等。

知情同意权包括研究对象有权在参与研究之前充分了解研究的目的、方法、风险和预期益处，并自主决定是否参与。研究人员应向研究对象提供详细、清晰和易于理解的知情同意书，确保其理解并自愿签署。

隐私和个人信息保护权包括研究对象有权保护个人隐私和个人信息。研究人员应采取措施保护研究对象的隐私，不泄露其身份和个人信息。

尊重和尊严权包括研究对象应受到尊重和公正对待，不受歧视和侮辱。研究人员应尊重研究对象的自主权和个人选择，不强迫或欺骗研究对象参与研究。

安全和福利权包括研究对象有权在研究过程中得到充分的保护，包括保证其人身安全和健康。研究人员应采取必要的措施保证试验过程中的安全，并提供必要的医疗和心理支持。

3.16

临床研究成本

指直接和间接投入到临床研究中的所有费用，包括但不限于药物材料费、设备使用费、参与人员劳务费、数据处理费用、监管申报费用等。还可能包括参与者的招募费用、参与者的补贴费、对研究设施的改造或租赁费用以及与研究相关的其他行政和后勤支持费用。

3.17

研究成本损失

指因研究过程中出现的不可预见事件或效率问题导致的经济损失。例如，研究数据收集不

全或质量问题导致的数据重做、研究延期或取消所带来的额外费用，还可能包括由于参与者退出、药物不良事件处理等引起的损失。

4 风险分级

根据研究类型、研究对象参与该研究可能面临的安全性和除安全性外的其他权益的风险、研究成本损失相关风险等，将项目风险分为以下 4 级：

4.1

风险 1 级：

风险 1 级为最小风险。适用于不涉及研究对象随访的描述性研究或回顾性病例分析，如：病例报告、匿名化数据分析研究、既有的人的生物样本研究等。

4.2

风险 2 级：

研究对象所面临的安全性风险不大于最小风险，但研究对象权益受损的风险增加，研究成本相应增加。适用于病例系列研究、横断面研究、病例对照研究、回顾性队列研究和非前瞻性队列研究设计的诊断试验等。

4.3

风险 3 级：

研究对象所面临的安全性风险可能大于最小风险，研究对象权益受损的风险增加，研究成本明显增加。适用于部分观察性研究和风险较低的干预性研究：

4.3.1 观察性研究若符合以下任意一条则应分类为风险 3 级：

4.3.1.1 研究对象因参与观察性研究接受超出常规诊疗或疾病防控需要的额外检查、检验、诊断等措施，可能造成的风险超出最小风险的研究，如脑脊液抽取（腰穿）、心脏导管检查、动脉穿刺、经颅磁刺激、脑电图（EEG）长时间监测等。

4.3.1.2 前瞻性双向性队列研究。

4.3.1.3 前瞻性队列研究设计的诊断试验。

4.3.1.4 研究对象为弱势人群的观察性研究。

4.3.2 不大于最小风险的干预性临床研究，包括常规医疗干预措施的研究、非药物干预措施的研究以及已批准产品适应症范围内的干预性临床研究。

- 4.3.2.1 常规医疗干预措施研究，是指其研究风险与常规临床实践中预期的风险相当，如内窥镜检查、口服糖耐量试验、皮肤或肌肉活检、肠腔清洗、骨髓活检等研究。
- 4.3.2.2 非药物干预措施的研究，包括但不限于生活方式的调整、教育和培训项目、减重、心理支持、环境改变等研究。
- 4.3.2.3 已获批准的产品在获批准的适用范围内或在符合诊疗规范的前提下开展的干预性临床研究或真实世界研究，如比较不同给药方式、探索最佳剂量和治疗方案、评估附加收益、进一步评估安全性或疗效等。

4.4

风险 4 级：

研究对象安全性风险大于最小风险，研究对象权益受损的风险明显增加，研究成本明显增加的干预性临床研究。临床研究符合以下任意一条则应分类为风险 4 级：

- 4.4.1 超适应症研究。
- 4.4.2 超说明书用法、用量的研究。
- 4.4.3 新技术应用的干预性临床研究，如新手术方式的临床试验。
- 4.4.4 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。
- 4.4.5 研究对象为弱势人群的干预性研究。
- 4.4.6 符合《科技伦理审查办法（试行）》公开发布的《需要开展伦理审查复核的科技活动清单》的相关临床研究，如侵入式脑机接口用于神经、精神类疾病治疗的临床研究。

5 实施与遵守

5.1 基于风险分级进行科学性审查

医疗卫生机构的临床研究管理部门应当在研究项目启动前，根据风险分级，对研究的创新性、合理性、必要性、可行性进行科学性审查。原则上，对划分为风险 1 级和风险 2 级的临床研究，可采取简化科学性审查流程的方式；对于风险 3 级和风险 4 级的临床研究，应当组织研究所属专业领域和研究方法学领域专家组成的审查团队进行科学性审查，其中针对风险 4 级的临床研究科学性审查应邀请本机构外专家参加或依托机构学术委员会评审。干、体细胞临床研究需由包含相关领域专家的机构学术委员会进行科学性审查。

审查团队需要评估研究是否提出新的假设，是否采用合适的研究设计和方法，研究目的是否明确且重要，以及研究是否可以在当前的条件下顺利完成。审查团队应当提出明确的审查意见，包括对研究设计和执行方案的建议改进措施。对于不符合法规允许范畴和不具有科学研究价值的项目，不予立项。临床研究管理部门应当建立一套执行科学性审查决定的机制，并对审查过程和结果进行记录和归档。此外，还应建立定期监督和评估机制，确保研究执行过程中的任何变更都不超出合规范畴且未改变原来的主要研究目的。其他认为有必要开展科学性审查的项目可参考执行。

5.2 基于风险分级进行伦理审查

伦理委员会开展伦理审查应针对研究方案、知情同意书、病例报告表中的标题、目的、方法以及相关干预及检测项目，审核内容是否相符，避免人为的设计缺陷、违规隐避取样、与研究相关的诊疗检测项目让研究对象付费或医保支付等现象。除审查、监督和指导外，应加强对机构内研究者的培训，以提高研究者对研究对象权益和安全的保护意识和能力。

根据项目的风险等级，可以实施不同的伦理审查模式以适应各类研究的特性和需求。对于风险 1 级项目，按照《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》，可免除伦理审查，以减少科研人员不必要的负担；对于风险 2 级项目，在符合伦理标准、确保审查质量的前提下，可采取简易审查的方式，加速审查过程，使研究能够更快地进行，同时确保研究参与者的权益得到充分保护；对于风险 3 级和风险 4 级的临床研究，一般采取伦理审查委员会会议审查的方式。对于符合《需要开展伦理审查复核的科技活动清单》的相关临床研究（风险 4 级），由研究单位报请所在地方或相关行业主管部门组织开展专家复核。

5.3 基于风险分级进行项目管理

医疗卫生机构临床研究管理部门应建立基于风险分级的管理模式，在研究启动前进行风险识别和评估，根据其所属的风险等级制定相应的管理方案，合理规划和分配研究资源并实施相应的风险降低措施。

对于风险 1 级项目，可免除机构质控；对于风险 2 级项目，在项目实施早期和结题时进行研究者自查，机构视自查问题和监督情况决定是否进行机构质控；对于风险 3 级和风险 4 级的临床研究，机构除制定相应的质量管理体系和 SOP 外，应督促研究者在项目开展早期、中期和结题时进行自查，机构每年进行 1 至 2 次质控。风险 4 级项目还可视情况增加专项检查。

临床研究管理部门应持续监督研究项目的执行情况，及时识别新的风险，并根据实际情况调整风险管理措施。同时，应定期评估风险管理策略的有效性，以便不断优化研究管理模式。应定期对研究团队成员进行风险管理的培训和教育，提高研究团队对风险识别、评估和管理的意识和能力，确保风险分级管理模式有效执行。

参考文献

- [1] 《中华人民共和国个人信息保护法》
- [2] 《风险管理指南》（GB/T 24353-2022/ISO 31000:2018）
- [3] 《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》（国卫科教发〔2023〕4号）
- [4] 《科技伦理审查办法（试行）》（国科发监〔2023〕167号）
- [5] 《国家卫生健康委关于开展医疗卫生机构临床研究规范管理试点工作的通知》（国卫科教函〔2021〕155号）
- [6] 《医疗卫生机构开展研究者发起的临床研究管理办法（试行）》
- [7] 《广东省医疗卫生机构临床研究规范管理试点工作实施方案》（粤卫办科教函〔2021〕20号）