|  |  |
| --- | --- |
| **课题编号：** |  |
| **方案编号：** |  |
| **版本号：** |  |
| **版本日期：** |  |

|  |
| --- |
| XXXXX临床试验/研究***（蓝色字体完成后均请删除）***  ***本模板主适用于涉及药物、治疗等干预性研究*** |
| **临床试验/研究方案** |
| 所属项目：*（如有，无可删除）* |
| 所属专项：*（如有，无可删除）* |
| 项目牵头承担单位：*（如有，无可删除）* |
| 项目课题承担单位： |
| 项目课题负责人： |
| 项目课题合作单位：*（如有，无可删除）* |
| 临床试验/研究主研单位：*（如有，无可删除）* |
|  |
| 方案讨论时间：*（如有，无可删除）* |
| 统计单位：*（如有，无可删除）* |
| 合同研究组织：*（如有，无可删除）* |
|  |
| **保密声明**  本试验/研究方案属保密资料，用于提供给与本试验/研究相关的医学专家、参加本试验/研究的研究者等试验/研究相关工作人员及承担本试验/研究的医疗单位、伦理委员会和合同研究组织等相关业务委托机构。除向受试者说明情况之外，在未得到申办方事先书面同意的情况下，不得向第三方公开或泄漏本试验/研究方案的任何内容。此外，本临床试验/研究的部分或全部结果在向学会、杂志等外部发表时，需得到申办方的书面同意。 |

# **方案签署页**

**1、申办方声明*（如有厂家支持，无可删除本页）***

我在此签名，表示已经阅读此方案，同意试验/研究方案的内容，并将严格按照中国法律、《赫尔辛基宣言》、《药物临床试验/研究质量管理规范》以及此研究方案履行相关的职责。我将向我公司所有参与本次预试验/研究的临床项目团队提供此方案的复印件，并与他们讨论方案及相关资料，以确保他们完全了解此试验/研究药物，了解如何进行本次预试验/研究，并确保预试验/研究的开展按照方案执行。

申办者：

负责人签名：

日期： 年 月 日

**主要研究者**

我在此签名，表示已经阅读此方案，同意试验/研究方案的内容，并将严格按照中国法律、《赫尔辛基宣言》、《药物临床试验/研究质量管理规范》以及此研究方案履行相关的职责。我将向所有参与本次预试验/研究的由我负责的研究人员提供此方案的复印件，并与他们讨论方案及相关资料，以确保他们完全了解此试验/研究药物及如何进行本次预试验/研究。

研究单位：

主要研究者签名：

日期： 年 月 日

**合同研究组织*（如有厂家支持，无可删除本页）***

我在此签名，表示已经阅读此方案，同意试验/研究方案的内容，并将严格按照中国法律、《赫尔辛基宣言》、《药物临床试验/研究质量管理规范》以及此试验/研究方案履行本次预试验/研究的临床监查工作。按保密要求保存好所有资料信息，当这些资料信息要向独立伦理委员会（IEC）提交时，必须标明这些资料是保密的。

合同研究组织：

负责人签名：

日期： 年 月 日

**数据管理与统计分析单位*（如有，无可删除本页）***

我在此签名，表示已经阅读此方案，同意试验/研究方案的内容，并将严格按照中国法律、《赫尔辛基宣言》、《药物临床试验/研究质量管理规范》以及此试验/研究方案履行本次预试验/研究的数据管理和统计分析工作。按保密要求保存好提供的所有资料信息，当这些资料信息要向独立伦理委员会（IEC）提交时，必须标明这些资料是保密的。

数统单位：

负责人签名：

日期： 年 月 日

**各参与单位地址与联系方式**

**一、申办单位*（如有，无可删除）***

公司名称：

项目负责人：

电话：

联系地址：

**二、临床研究单位**

机构名称：

项目负责人：

电话：

联系地址：

机构名称：***（如有，无可删除）***

项目负责人：

电话：

联系地址：

机构名称：

项目负责人：

电话：

联系地址：

机构名称：

项目负责人：

电话：

联系地址：

**三、合同研究组织*（如有，无可删除）***

公司名称：

项目负责人：

电话：

联系地址：

**四、数据管理与统计分析单位*（如有，无可删除）***

公司名称：

项目负责人：

电话：

联系地址：

**课题信息**

课题名称：

所属项目：***（如有，无可删除）***

所属专项：***（如有，无可删除）***

项目牵头承担单位：

课题承担单位：

课题负责人：

课题合作单位：***（如有，无可删除）***

**目录*（根据方案需要设计）***

[保密声明 I](#_Toc532331767)

[方案签署页 II](#_Toc532331768)

[方案摘要 4](#_Toc532331769)

[缩略语表 6](#_Toc532331770)

[1、项目简介 7](#_Toc532331771)

[1.1研究背景 7](#_Toc532331772)

[1.2药理毒理学研究资料 8](#_Toc532331773)

[1.2.1药效学研究 8](#_Toc532331774)

[1.2.2急性毒性实验研究 9](#_Toc532331775)

[1.2.3长期毒性实验 9](#_Toc532331776)

[1.3临床试验/研究有效性/前期临床资料 9](#_Toc532331777)

[1.4XX既往XX领域研究情况 11](#_Toc532331778)

[1.5总结 12](#_Toc532331779)

[2、试验/研究目的 12](#_Toc532331780)

[3、临床试验/研究总体设计及方法 12](#_Toc532331781)

[4、疾病诊断标准 13](#_Toc532331782)

[4.1 XXXX病 13](#_Toc532331783)

[4.2中医辨证及量化评分 14](#_Toc532331787)

[4.2.1中医辨证标准 14](#_Toc532331788)

[4.2.2中医证候评分表 14](#_Toc532331789)

[5、研究人群 15](#_Toc532331790)

[5.1纳入病例标准 15](#_Toc532331791)

[5.2排除病例标准 16](#_Toc532331792)

[5.3受试者退出试验/研究的条件 16](#_Toc532331793)

[5.3.1研究者决定的退出 16](#_Toc532331794)

[5.3.2受试者自行退出试验/研究 17](#_Toc532331795)

[5.4剔除病例标准 17](#_Toc532331796)

[5.5全面中止试验/研究的标准 17](#_Toc532331797)

[6、研究药物及治疗方法 18](#_Toc532331798)

[6.1试验/研究用药 18](#_Toc532331799)

[6.2给药方案及疗程 18](#_Toc532331800)

[6.3标准治疗（SoC）方案 18](#_Toc532331801)

[6.4试验/研究用药包装 18](#_Toc532331802)

[6.5药物分配、保存与回收 19](#_Toc532331803)

[6.6合并用药及治疗 19](#_Toc532331804)

[6.7应急治疗 19](#_Toc532331805)

[7、观测项目与指标 19](#_Toc532331806)

[7.1安全性观测 19](#_Toc532331807)

[7.2影像学检查 20](#_Toc532331808)

[7.3疗效评估指标 20](#_Toc532331809)

[7.3.1主要疗效指标 20](#_Toc532331810)

[7.3.2次要疗效指标 20](#_Toc532331811)

[7.3.3特异性指标 20](#_Toc532331812)

[8、试验/研究步骤与访视流程 20](#_Toc532331813)

[8.1筛选期/基线期（访视1，-X~0天） 20](#_Toc532331814)

[8.2治疗期（访视2，第X周±X天） 21](#_Toc532331815)

[8.3治疗期（访视3，第X周±X天） 21](#_Toc532331816)

[8.4治疗期（访视4，第X周±X天） 21](#_Toc532331817)

[8.5随访期 22](#_Toc532331818)

[9、疗效评定标准 22](#_Toc532331819)

[9.1主要疗效指标 22](#_Toc532331820)

[9.2次要疗效指标 22](#_Toc532331821)

[9.3特异性指标 23](#_Toc532331822)

[9.4安全性评价标准 23](#_Toc532331823)

[10、质量控制与保证 23](#_Toc532331824)

[11、不良事件的观察、记录和报告方法 24](#_Toc532331825)

[11.1不良事件（AE） 24](#_Toc532331826)

[11.2获取不良事件信息 24](#_Toc532331827)

[11.3不良事件记录 24](#_Toc532331828)

[11.4不良事件的严重程度 25](#_Toc532331829)

[11.5不良事件与药物因果关系判断 25](#_Toc532331830)

[11.5.1因果判断的有关指标 25](#_Toc532331831)

[11.5.2因果关系的判断 25](#_Toc532331832)

[11.6不良事件处理 26](#_Toc532331833)

[11.6.1记录与报告 26](#_Toc532331834)

[11.6.2紧急破盲信封的拆阅与处理 26](#_Toc532331835)

[11.6.3不良事件处理 26](#_Toc532331836)

[11.7药物不良反应 27](#_Toc532331837)

[11.8非预期不良反应定义 27](#_Toc532331838)

[11.9妊娠事件 27](#_Toc532331839)

[11.10严重不良事件（SAE） 27](#_Toc532331840)

[11.10.1发生SAE时对受试者的处理 27](#_Toc532331841)

[11.10.2 SAE的记录与报告 27](#_Toc532331842)

[12、CRF的记录与保存 28](#_Toc532331843)

[13、观察、记录、总结的有关要求 29](#_Toc532331844)

[14.1终止试验/研究标准 29](#_Toc532331845)

[14.2方案偏离或违背 30](#_Toc532331846)

[14.3方案修订情况 30](#_Toc532331847)

[15、伦理规范及知情同意 30](#_Toc532331848)

[15.1伦理规范 30](#_Toc532331849)

[15.2知情同意 30](#_Toc532331850)

[16、受试者用药的依从性 31](#_Toc532331851)

[17、样本量计算 31](#_Toc532331852)

[18、数据管理 31](#_Toc532331853)

[18.1数据记录的监查 31](#_Toc532331854)

[18.2数据的录入与修改 33](#_Toc532331855)

[19、统计分析 33](#_Toc532331856)

[19.1统计分析数据的选择 33](#_Toc532331857)

[19.2统计分析内容 33](#_Toc532331858)

[19.3统计分析计划 33](#_Toc532331859)

[20、方案的修改 36](#_Toc532331865)

[21、资料总结及保存 36](#_Toc532331866)

[21.1资料总结 36](#_Toc532331867)

[21.2资料保存 36](#_Toc532331868)

[22、参考文献 36](#_Toc532331869)

[23、临床试验/研究流程图 40](#_Toc532331870)

[附录1：避孕措施、育龄女性的定义和避孕要求 41](#_Toc532331871)

[附录2：临床和实验室不良事件的处理 42](#_Toc532331872)

[附录3：样品采集、运输与储存规范 43](#_Toc532331873)

# **方案摘要**

|  |  |
| --- | --- |
| **研究题目** |  |
| **试验/研究目的** |  |
| **试验/研究设计** |  |
| **样本含量** | 试验/研究组xx例，对照组xx例，共计xx例。 |
| **诊断标准** | ***按需编写*** |
| **入组标准** | ***按需编写*** |
| **排除标准** | ***按需编写*** |
| **治疗方案及**  **疗程** | 试验/研究组：；  对照组：。  疗程：。 |
| **研究周期** | ***按需编写***  （1）治疗期：X周；  （2）访视点：X周(±Xd）、X周(±Xd）、X周(±Xd） |
| 合并用药/治疗 | ***按需编写***  允许的合并用药/治疗  对于合并疾病在不影响疗效及安全性评价的前提下，可以对 症用药，但需要在数据收集表中进行记录，以便总结时分析和报  告。  禁止的合并用药/治疗  （1）说明书中规定的禁忌用药；  （2）其他遵医嘱。 |
| **安全性指标** | ***按需编写***  （1）人口学资料；  （2）一般体检项目：身高、体重；  （3）体格检查：皮肤、眼耳鼻喉、颈部/甲状腺、胸部/肺、心血管系统，腹部/胃肠道系统、神经系统、淋巴与骨骼肌肉；  （4）生命体征：脉搏、呼吸、耳温、血压；检测前受试者至少休息5min并用坐位测量；  （5）实验室检查：血常规、尿常规、血生化......；  （6）...；  （7）尿妊娠检测（仅针对育龄妇女于试验/研究前检测）；  （8）不良事件观测（详细内容与要求见不良事件观测）。 |
| **影像学检查** | （1）***按需编写*** |
| **主要疗效指标** | ***按需编写*** |
| **次要疗效指标** | ***按需编写*** |
| **特异性指标** | ***按需编写*** |
| **统计分析** | ***按需编写***。数据管理采用 EPI 3.0 软件；统计分析采用 SAS 软件包。所有的统计检验均采用双侧检验，P 值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计意义。  不同治疗组各次就诊的计量资料将采用均数±标准差进行统计描述。与筛选期基础值进行比较，采用配对t检验比较组内前后差异。主要指标两组治疗前后的变化采用协方差分析（COANOVA）进行比较。次要指标的计量资料组间比较采用成组t检验或秩和检验。  不同治疗组各次就诊的计数资料采用频数（构成比）进行统计描述。两组治疗前后的变化采用χ2检验或精确概率检验。等级资料组间比较采用秩和检验。 |

**缩略语表（*按需编写*）**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| AE | Advers Event | 不良事件 |
| AKP | Alkaline Phosphatase | 碱性磷酸酶 |
| ALT | Alanine Aminotransterase | 丙氨酸氨基转移酶 |
| AST | Aspartate Aminotransferase | 天门冬氨酸氨基转移酶 |
| BNP | B-type Natriuretic Peptide | B型利钠肽 |
| BUN | Urea nitrogen | 尿素氮 |
| CK | Creatine Kinase | 肌酸激酶 |
| COPD | Chronic Obstructive Pneumonia | 慢性阻塞性肺病 |
| Cr | Creatinine | 肌酐 |
| ECG | Electrocardgram | 心电图 |
| eCRF | Electronic Case Report Form | 电子病例报告表 |
| EDC | Electronic Data Capture System | 电子数据捕获系统 |
| FAS | Full Analysis Set | 全分析数据集 |
| FPG | fasting plasma glucose | 空腹血糖 |
| GCP | Good Clinical Practice | 药物临床试验/研究质量管理规范 |
| GGT | γ-glutamyl transpeptadase | 谷氨酰转肽酶 |
| Hb | Hemoglobin | 血红蛋白 |
| HDL-C | High-density lipoprotein cholesterol | 高密度脂蛋白胆固醇 |
| ICF | Informed Consent Forms | 知情同意书 |
| IEC | Independent Ethics Committee | 独立伦理委员会 |
| LDL-C | Low Density Lipoprotein | 低密度脂蛋白胆固醇 |
| NOAEL | No Observed Adverse Effect Level | 可见有害作用水平 |
| PLT | Platelet | 血小板 |
| PPS | Per-Protocol Set | 符合方案数据集 |
| PV | Protocol Violation | 方案违背 |
| RBC | Red Blood Cell | 红细胞 |
| SAE | Serious  Advers Event | 严重不良事件 |
| SOP | Standard Operating Procedure | 标准操作规程 |
| SS | Safety Set | 安全性数据集 |
| TBIL | Total bilirubin | 总胆红素 |
| TC | Total Cholesterol | 总胆固醇 |
| TG | Triglyceride | 甘油三酯 |
| Tn | Troponin | 肌钙蛋白 |
| WBC | White Blood Cell | 白细胞 |

方案修订情况

| **方案/修订案编号** | **版本号** | **制定日期（版本日期）** | **修订内容** |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | *如有更新请在此处记录* |

**XXXX研究**

**XXXX临床试验/研究**

# **1、试验/研究简介*（此部分内按需编写容）***

1.1研究背景

1.2药理毒理学研究资料

1.2.1药效学研究

1.2.2急性毒性实验研究

1.2.3长期毒性实验

1.3 **XXXX**临床试验/研究的有效性/前期临床资料

1.4 **XXXXX**既往**在XXXX疾病**领域研究情况

1.5总结

# **2、试验/研究目的**

# **3、临床试验/研究总体设计及方法**

**3.1试验/研究设计**

# ***按需编写，例：***随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验/研究，优效性设计。

**3.2病例数量及分组**

# ***按需编写，例：***参考xxxx既往临床研究文献，拟......设α=0.025（单侧），β=0.2，试验/研究组：对照组=....，采用优效性检验。以此计算样本量，试验/研究组为.....例，对照组为....例，考虑20%的脱落率，最终样本量为试验/研究组...例，对照组...例，共计....例。

**3.3随机方法**

# ***按需选择随机方法，例：***统计专家根据“临床研究随机化方案”对试验/研究用药进行随机编码。试验/研究用药随机编码为受试者唯一识别码。受试者必须自始至终处于盲态。采用区组随机方法。

（1）借助SAS9.4统计软件包PROC PLAN过程，采用区组随机的方法，产生受试者所接受处理（试验/研究药和对照药）的随机安排，即列出随机编码表。

# （2）病例数分配：各个中心所分配的受试者药物编号是随机的，本次试验/研究共***按需编写***，各中心按设定的规则，即组长单位为首，参加单位各中心按名称汉语拼音的首字母排序，用SAS软件包产生《中心编码随机数字表》，得到各中心的随机编码。各个中心在分配药物时按编号依次发放。

**3.4对照药选择依据**

***按需编写，例：***本研究采用加载设计，能够保证受试者得到良好的基础治疗，因此为 ，拟采用安慰剂对照。

**3.5盲法要求**

***按需编写，例：***（1）设盲方法：双盲对照试验/研究对研究者及受试者设盲，设盲工作由临床研究负责单位负责人与申办方及统计人员共同完成，采用两级设盲法。一级设盲：即试验/研究药物的设盲。对试验/研究药和对照药进行统一包装，同时保证从外观上两组药物无差异。二级设盲：即试验/研究药物包装盒的编号设盲。

（2）盲底保存：设盲过程应有文字记录并由设盲所有人员签字，盲底在药物分装后必须当场密封，由临床研究负责单位的机构专职人员与申办方分两处保存；应急信件随试验/研究药物发往各中心保存，由机构负责人妥善保存，直至试验/研究结束，任何人不得私自保存盲底信件与应急信件，如随意拆阅盲底信件，可视为此次临床试验/研究的失败，如无故拆阅应急信件，以脱落病例处理。

（3）破盲规定：当患者发生严重的不良反应/事件需要判定组别进行治疗；当患者发生严重的并发症；症状恶化、必须采取紧急措施者；由于疗效的原因而退出的病例，不得破盲。

（4）破盲规程：紧急情况下确需破盲，由研究者请示所在中心负责人，经中心负责人签字同意后可拆阅应急破盲信件，破盲后24小时内通知临床研究组长单位。

# **4、疾病诊断标准**

## **4.1**XXXX**病**

参照XXXX年《XXXX病诊断与治疗指南》制定。

符合以下任一条即可诊断：

（1）；

（2）；

（3）；

（4）；

（5）；

4.2中医辨证及量化评分

4.2.1中医辨证标准

参照XXXX年《XXXX 》制定。

***例：***气虚血瘀证：

主症：气短/喘息、乏力、心悸；

次症：倦怠懒言，活动易劳累；自汗；语声低微；面色/口唇紫暗；

舌脉：舌质暗（或有瘀斑、瘀点或舌下脉络迂曲青紫），苔薄白，脉沉、细、涩或虚无力。

具备主症2项，次症2项，结合舌脉，即可诊断。

4.2.2中医证候评分表

### ***例：***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **主症** | | |
| **气短/喘息** | | |
| 正常：  轻度：  中度：  重度： | 无  一般活动后气短，喘息偶发，程度轻，不影响休息或活动  稍活动后气短，喘息较频繁，但不影响睡眠  平素不活动亦感气短喘促，喘息明显，不能平卧，影响睡眠或活动 | 0分  2分  4分  6分 |
| **乏力** | | |
| 正常：  轻度：  中度：  重度： | 无  精神不振，气力较差，仍可坚持日常工作及活动  精神疲乏，全身无力，勉强支持日常活动  精神气力严重疲乏，难以坚持日常活动 | 0分  2分  4分  6分 |
| **心悸** | | |
| 正常：  轻度：  中度：  重度： | 无  正常活动时稍感心悸，不影响日常生活工作  正常活动时明显心悸，休息后可缓解，可勉强坚持日常活动  休息时无症状，稍轻微活动即会引起心悸，不能进行日常活动 | 0分  2分  4分  6分 |
| **次症** | | |
| **倦怠懒言，活动易劳累** | | |
| 正常：  轻度：  中度：  重度： | 无  不喜多言，一般活动后感劳累  懒于言语，稍活动后感劳累  不欲言语，平素不活动亦感劳累 | 0分  1分  2分  3分 |
| **自汗** | | |
| 正常：  轻度：  中度：  重度： | 无  活动后微汗出，略有湿衣  不活动皮肤微潮，稍动则更甚  平素即汗出，动则汗如水渍状 | 0分  1分  2分  3分 |
| **语声低微** | | |
| 正常：  轻度：  中度：  重度： | 无  语声低  语声弱  语声明显低弱 | 0分  1分  2分  3分 |
| **面色/口唇紫暗** | | |
| 正常：  轻度：  中度：  重度： | 无  面色/口唇偏暗  面色/口唇暗  面色/口唇晦暗 | 0分  1分  2分  3分 |

注：舌象脉象不记分。

# **5、研究人群**

5.1纳入病例标准

以下任一项不满足者，不可参与本试验/研究

### ***例：***

1. 明确诊断XXXX；
2. 符合中医证候XXXX证诊断标准；
3. 年龄18~80周岁（包括18和80周岁），包括男性和女性受试者；
4. ......
5. 病程≥3个月，且近1月内病情稳定，规范化药物治疗1个月以上且剂量稳定；
6. 自愿参加，理解并签署知情同意书。

5.2排除病例标准

具备以下任一项者，不可参与本试验/研究

### ***例：(排除的疾病要明确疾病名称，涉及具体指标的应该明确数值或者临床中对于疾病严重程度有明确的分级，如严重的肾功能不全，应写明具体的eGFR，血压应明确收缩压/舒张压数值）***

1. 近1个月内曾发生......；
2. 近3个月或试验/研究期间....；
3. 心源性休克、急性心肌炎，难以控制的恶性心律失常、肥厚梗阻性心肌病、严重瓣膜病需要手术治疗及肺动脉栓塞者等；
4. 高血压未控制（药物控制后收缩压≥180mmHg，舒张压＞110mmHg）或有低血压（静息坐位血压）＜90/50mmHg；
5. 合并严重肝肾功能损害的患者与活动性肝病的患者，和/或AST，ALT≥正常值上限3倍；
6. 精神病患者、严重抑郁症患者、酒精依赖者或有药物滥用史者；
7. 妊娠期、哺乳期妇女及服药期间或服药停止后3个月内准备生育者；
8. 过敏体质或既往对多种药物过敏者，或对研究用药中的成分过敏者；
9. 既往有肿瘤病史或现患肿瘤者，或病理检查证实有癌前病变；
10. 试验/研究前3个月参加过其他临床研究者，及其他研究者认为不宜参与本研究的患者。

5.3受试者退出试验/研究的条件

***例：***当受试者退出试验/研究后，研究者必须在eCRF中填写退出原因，并尽可能与受试者联系，完成所能完成的评估项目，并填写治疗末随访记录表，尽可能记录最后一次用药时间。对因不良事件而脱落，经随访最后判断与试验/研究药物有关者，必须记录在eCRF中。

5.3.1研究者决定的退出

研究者决定该病例退出试验/研究是指已经入选的受试者在试验/研究过程中出现了不宜继续进行试验/研究的情况。

***例：***（1）研究过程中受试者如出现病情加重，为了保护受试者，让该受试者完成安全性检查并退出试验/研究，接受其他有效治疗；

（2）在临床试验/研究中，受试者发生了某些合并症、并发症或特殊生理变化，不适宜继续接受试验/研究者；

（3）使用了禁止合用的其它治疗或药物等，影响有效性和安全性判定者；

（4）发生不良事件及严重不良事件，不适宜继续接受试验/研究的受试者；

（5）使用药物达不到规定量的80%或超过规定量的120%；

（6）泄盲或紧急破盲者。

5.3.2受试者自行退出试验/研究

***例：***根据知情同意书的规定，受试者有权中途退出试验/研究；或受试者虽未明确提出退出试验/研究，但不再接受用药及检测而失访，称为脱落。应尽可能了解其退出或脱落的原因，并加以记录。如：自觉疗效不佳；对某些不适感到难以耐受；有事不能继续接受临床研究；经济因素；或未说明原因而失访等。

5.4剔除病例标准

剔除病例不纳入最后分析***例：***

（1）因误诊而被误纳入者；

（2）虽符合纳入标准而纳入后未曾用药者；

（3）非规定范围内联合用药，特别是合用对试验/研究结果影响较大的药物，影响有效性和安全性判断者；

（4）试验/研究期间参加其他临床试验/研究者；

（5）纳入试验/研究后无可评价记录者。

5.5全面中止试验/研究的标准

研究进行中由于以下原因整个试验/研究在多中心全面停止***例：***

（1）研究者发现严重安全性问题；

（2）疗效太差，无继续进行试验/研究的必要；

（3）方案有重大失误；

（4）申办方因经费或管理原因；

（5）行政主管部门撤消试验/研究，均可中途停止全部试验/研究。

全面中止试验/研究可以是暂时的，也可能是永久的。中止试验/研究时，全部试验/研究记录应予保留备查。

# **6、研究药物*（或研究干预措施）*及治疗方法**

6.1试验/研究用药

试验/研究药：XXXXX（国药准字XXXXX），规格：XXXXX，生产批号：XXXXX，有效期至：XXXXX，由XXXXX公司生产提供。

对照药：XXXXX安慰剂（或其他），粒重：XXXXX，生产批号：XXXXX，有效期至：XXXXX，由XXXXX公司生产提供。

6.2给药方案及疗程

试验/研究组：XXXXX，口服，一次X粒，一日X次，连续使用X周；

对照组：XXXXX，用法用量与试验/研究组相同。

***（按需），例：***

标准治疗（SoC）：试验/研究过程中，试验/研究组和对照组需进行SoC。

疗程：试验/研究组和对照组在第XX周时进行主要疗效指标评估，后续随访至XX周，按临床常规进行治疗，每个X进行X次电话随访，评估受试者的终点事件。

6.3标准治疗（SoC）方案

***（按需涉及，标准治疗就是基础的治疗方案）***

参照当前最新诊疗指南，视受试者情况给予XXXX等规范的药物/其他的治疗。

同时对于其他疾病等，应如实记录相关合并用药，试验/研究期间应维持用药剂量稳定。

6.4试验/研究用药包装

***例：***试验/研究药物统一标签格式。内容包括：药物编号、临床研究药物名称（仅供临床研究用）、适应症、用法用量、疗程、贮藏条件、批号、有效期限、试验/研究药物提供单位等。

试验/研究药物外包装标签样稿见下：

|  |
| --- |
| 课题编号：XXX 药物编号：XXX |
| XXX**临床研究**  （仅供临床研究使用，请在治疗结束时交还所有剩余药物和空药盒给药物保管员） |
| 【药物名称】XXX |
| 【规格】XX g |
| 【适应症】XXX |
| 【用法用量】口服，一次X粒，一日X次 |
| 【包装】 |
| 【疗程】X周  【批号】X |
| 【有效期至】X  【贮藏】密封，置干燥处 |
| **XXXX公司提供** |

6.5药物分配、保存与回收 *按需，****例：***

试验/研究用药专柜上锁，密封，置干燥处保存。

每个研究单位指定一名药物管理员。研究者筛选合格受试者，并签署知情同意、书写研究病历后，由试验/研究药物管理员根据受试者随机化的顺序，从小到大依次发药；若违背此项规定将破坏随机化，并登记在《试验/研究药物发放、回收记录表》。并在临床用药结束后，需将剩余药物装入药物包装盒内单独存放。受试者与试验/研究药物管理员皆不应对试验/研究药物的形、色、味等信息进行描述，临床研究结束时，将剩余试验/研究药物集中退还或销毁。

6.6合并用药及治疗 *按需，****例：***

（1）除试验/研究用药及标准治疗外，观察期间禁止使用其他与XXX功能主治相同或相近的中药、中成药制剂（以说明书中功能主治描述包括XXX病排除要求），及其他影响本试验/研究疗效评价的治疗方法；

（2）观察期间，标准治疗，应急治疗，以及其他合并疾病必须服用的药物或其他治疗，需在病例报告表中记录药名、用法用量、服用时间等。

6.7应急治疗

治疗期间发生严重不良事件（SAE）或病情急性加重，如XXX等情况时，应优先对受试者进行救治，并将治疗情况写入不良事件记录表及合并用药记录表。

治疗期间如遇病情恶化，不宜继续试验/研究时，考虑终止试验/研究，改为手术或其他临床常规治疗，该受试者作为治疗无效纳入分析。

# **7、观测项目与指标**

7.1安全性观测 *按需，****例：***

（1）人口学资料；

（2）一般体检项目：身高、体重；

（3）体格检查：皮肤、眼耳鼻喉、颈部/甲状腺、胸部/肺、心血管系统，腹部/胃肠道系统、神经系统、淋巴与骨骼肌肉；

（4）生命体征：脉搏、呼吸、耳温、血压；检测前受试者至少休息5min并用坐位测量。

（5）实验室检查：血常规（红细胞、白细胞、血红蛋白、血小板）；尿常规（尿白细胞、尿红细胞、尿蛋白质）；血生化检查（丙氨酸氨基转移酶，天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转移酶、总胆红素、尿素氮、肌酐、葡萄糖，甘油三酯，胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白，钾，钠，氯，钙）；心肌酶谱；肌钙蛋白；

（6）12导联心电图（心率、QTc间期、ST-T改变、心电图判断）；

（7）尿妊娠检测（仅针对育龄妇女于试验/研究前检测）；

（8）不良事件观测（详细内容与要求见不良事件观测）。

7.2影像学检查 *按需，****例：***

（1）胸部X线片或胸部CT：可接受筛选前X个月内的数据，需提供影像学资料存档。

7.3疗效评估指标

7.3.1主要疗效指标

***按需设计（）***

7.3.2次要疗效指标

***按需设计****，****例：***

中医证候改善情况；

复合终点事件发生率。

7.3.3特异性指标

***按需设计****，****例：***人体代谢组、蛋白组学（入组时治疗前，治疗XX周后，共X次；

# **8、试验/研究步骤与访视流程 *按需设计****，****例：***

8.1筛选期/基线期（访视1，-x~0天）

知情同意书：在受试者进行筛选检查前进行。此时要口头及书面形式全面解释试验/研究所涉及的内容。受试者将有足够的时间考虑是否参加试验/研究并提出其所关系的任何问题，如果愿意参加试验/研究，在研究相关过程之前受试者必须签署知情同意书。

* 采集一般资料，包括人口学（性别，年龄）、既往病史、过敏史，合并疾病等；
* 进行体格检查及生命体征记录；
* 实验室检查：血常规、尿常规、血生化、......、12导联心电图；
* 尿妊娠检测（仅针对育龄妇女于试验/研究前检测）；
* 胸部X线片或胸部CT.......（可接受既往结果）。
* 疗效检查/评估：血浆NT-proBNP，NYHA心功能分级，MLHFQ，6MWT，中医证候评分。
* 核对入组-排除标准；
* 发放试验/研究药物，嘱咐受试者下次随访日期，告知随访当天暂不服药；
* 备注：*特异性指标 受试者进行人体代谢组、蛋白组学指标采血*。

8.2治疗期（访视2，第X周±X天）

* 记录合并用药及不良事件；
* 进行生命体征记录；记录体重；
* 疗效检查/评估：XX，中医证候评分，终点事件记录；
* 回收剩余药物，并对受试者进行依从性判断，发放下次访视周期的研究药物。

8.3治疗期（访视3，第X周±X天）

* 记录合并用药及不良事件；
* 进行生命体征记录；记录体重；
* 疗效检查/评估：XXX，中医证候评分，终点事件记录；
* 回收剩余药物，并对受试者进行依从性判断，发放下次访视周期的研究药物。

8.4治疗期（访视4，第X周±X天）

* 记录合并用药及不良事件；
* 进行生命体征记录（脉搏、呼吸、耳温、血压）；
* 进行体格检查，记录体重；
* 实验室检查：XX；
* 疗效检查/评估：XX，中医证候评分，终点事件记录。
* 记录合并用药及不良事件，回收试验/研究药物，并对受试者进行依从性判断。
* 备注：*特异性指标 受试者进行人体代谢组、蛋白组学指标采血*。
* 因治疗结束时持续存在的新增不良事件或具有临床意义的实验室、生命体征异常等研究者考虑有必要进行访视以获得随访测量结果，研究者依据具体情况进行的跟踪随访，也可以通过电话形式进行。

8.5随访期

* XX周访视后，随访追踪或者进行一次电话随访，随访窗口期±X天，直至试验/研究第X周；
* 随访期间由临床中心研究者询问受试者终点事件、其他不良事件等，并记录相关临床数据。

***以此类推，自行计划访视时间点和周期***

# **9、疗效评定标准**

9.1主要疗效指标

**......**

9.2次要疗效指标

......

（3）中医证候改善情况

采用中医症状积分，对症状进行量化评分，比较治疗前及治疗后第12周，试验/研究组和对照组中医症状积分在组内、组间的差异，并计算有效率的组间差异（有效例数=显效+有效的例数）。

* 显效：症状、体征消失或基本消失，证候积分减少≥95%
* 有效：症状、体征明显改善，证候积分减少≥70%
* 无效：症状、体征均有好转，证候积分减少≥30%
* 加重：症状、体征均无明显改善，甚或加重，证候积分减少不足30%

注：计算公式（尼莫地平法）为：[(治疗前积分－治疗后积分)÷疗治疗前积分]×100％。

1. 复合终点事件发生率（如有）

服药后，通过长期随访（1年或1年以上）观察xxxx临床终点事件（包括：因xxxx再入院，心源性死亡，全因死亡），比较试验/研究组及对照组终点事件发生率及发生情况的组间差异。

## **9.3特异性指标**

**人体代谢组、蛋白组学：**入组时治疗前，治疗xx周后，共xx次。中心化检测，选例。

*代谢组（血液、尿液标本）：采用GC-MS、LC-MS等技术。。。。。*

*蛋白组（血液标本）：采用凝胶内差异显示双向电泳（2D-DIGE）法。。。。。。*

9.4安全性评价标准

包括不良事件，严重不良事件，伴随用药，临床实验室结果的改变（如血常规、血生化、尿常规等），临床症状、生命体征测定结果，12-导联心电图和体格检查等结果。

无：安全，无任何不良反应；

轻度：比较安全，如有不良反应，不需做任何处理，可继续用药；

中度：有安全性问题，有中等程度的不良反应，做处理后可继续给药；

重度：因严重不良反应终止试验/研究。

# **10、质量控制与保证**

***（适用于厂家赞助，或为大型多中心研究）***为了进一步确保临床试验/研究质量，建立多中心试验/研究协调委员会，设立临床研究总负责人，并作为临床试验/研究各中心间的研究协调者，各参研单位的研究负责人和申办方负责人为协调委员会成员，协调委员会负责整个试验/研究的实施，研究解决试验/研究有关问题。

由申办方任命监查员，确保临床试验/研究中受试者的权益得到保障，试验/研究记录与报告的数据准确、完整无误，监督临床试验/研究方案的执行、药物临床试验/研究管理规范和有关法规，定期对各中心进行现场监查访问。研究者应同意所进行的临床试验/研究接受国家食品药品监督管理总局的视察和稽查，或申办方或CRO的视查或稽查。

临床监查员在监查过程中对不符合方案的eCRF表有权提出修改意见，对于输入错误等不规范的eCRF表，参加临床试验/研究的研究者有责任进行修正，但务必遵循资料的真实性；

通过临床试验/研究前培训，使研究人员对临床试验/研究方案及其各项指标具体内容充分认识和理解，对于所规定的客观指标，应当按方案规定的时点和方法进行检查，应注意观察不良反应或未预料到的毒副作用，并追踪观察。

研究方案在研究开始前在“临床试验/研究注册中心”注册，并取得注册号。

# **11、不良事件的观察、记录和报告方法*（基本可以直接用）***

11.1不良事件（AE）

不良事件（Adverse Event，AE）是指病人或临床试验/研究受试者接受一种药品后出现的不良医学事件，但并不一定与治疗有因果关系。

不良事件的术语涵盖了在临床研究期间，受试者出现并会影响健康的任何临床证候、症状、综合征或某种疾病出现或恶化。该术语也包括了实验室及在受试过程中发生与临床相关的其他情况，如需计划外诊治措施，或导致从试验/研究中退出。不良事件可能是：新的疾病；治疗状态症状或体征的恶化，或伴随疾病的恶化；对照药物的作用；与参加该试验/研究无关；一个或多个因素的组合。所以，“不良事件”这一术语并不意味着与试验/研究药物的因果关系。观察期间（签署知情同意书，至受试者结束试验/研究后一周内）发生的任何不良事件，都必须进行记录（结束试验/研究后一周内的不良事件采用患者主动上报方式记录）。

不良事件分类编码参考CTCAE4.03标准制定。

11.2获取不良事件信息

研究者应用简洁的语言报告直接观察到的或者受试者自发报告的所有不良事件。另外，试验/研究开始后需定期向受试者询问不良事件情况。

11.3不良事件记录

试验/研究期间应如实填写不良事件记录表，包括不良事件的发生时间、严重程度、持续时间、采取的措施和转归等。不良事件应记录在指定的病例报告表的不良事件中。

11.4不良事件的严重程度

依据NCI CTCAE 5.0标准判断不良事件严重程度。如果出现未列出的不良事件可参照以下标准：

| **不良事件分级** | **严重程度描述** |
| --- | --- |
| Ⅰ级： | 轻度，无临床症状或有轻微临床症状；仅有临床或实验室检查异常；不需治疗。 |
| Ⅱ级： | 中度，需要较小、局部或非侵入性治疗;与年龄相当的工具性日常生活活动受限。 |
| Ⅲ级： | 严重或者具重要医学意义但不会立即危及生命；导致住院或者延长住院时间；致残；自理性日常生活活动受限。 |
| Ⅳ级： | 危及生命，需要紧急治疗。 |
| Ⅴ级： | 因AE相关的死亡。 |

11.5不良事件与药物因果关系判断

11.5.1因果判断的有关指标

（1）开始用药时间与不良事件（或可疑不良反应）出现时间有无合理的先后关系。

（2）不良事件（或可疑不良反应）是否符合该药物已知的不良反应类型。

（3）所怀疑的不良事件（或可疑不良反应）是否可以用患者的病理状况、合并用药、并用疗法、曾用疗法来解释。

（4）停药或减少剂量，不良事件（或可疑不良反应）能否减轻或消失。

（5）再次接受同样药物后是否再次出现同样不良事件（或可疑不良反应）。

11.5.2因果关系的判断

依据上述五个指标，分析因果关系为肯定有关、可能有关、可能无关、无关、无法判定5级。

不良事件因果关系判断

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 肯定有关 | 可能有关 | 可能无关 | 无关 | 无法判定 |
| 与试验/研究药物有合理的时间顺序 | + | + | ± | - | ? |
| 已知的药物不良反应类型 | + | + | ± | - | ? |
| 停药后反应减轻或消失 | + | ± | ± | - | ? |
| 再次给药后不良反应重复 | + | ? | ? | - | ? |
| 无法用受试者疾病来解释 | + | ± | - | - | ? |

说明：（1）“＋”表示肯定；“-”表示否定；“±”表示难以肯定或否定：“？”表示情况不明；（2）肯定有关、很可能有关两级可认为是药物所引起的不良反应。

11.6不良事件处理

11.6.1记录与报告

研究者应向患者说明，要求患者如实反映用药后的病情变化。医师避免诱导性提问。在观察疗效同时，注意观察不良反应或未预料到的毒副作用（包括症状、体征、实验室检查）。无论不良反应或不良事件是否与试验/研究用药相关，均应详细记录，包括不良反应/事件的出现时间、症状、体征、程度、持续时间、实验室检查指标、处理方法与结果、经过、随访时间等，并应详细记录合并用药的情况，以便分析不良事件与试验/研究药物的相关性。记录应签名并注明日期。

试验/研究中如出现严重不良事件，研究者必须在24小时之内报告临床研究负责人及医院伦理委员会。研究者要在报告上签名并注明日期。在原始资料中应记录何时、以何种方式、向谁报告了严重不良事件。多中心研究应立即通知各参研单位并保证满足所有法律法规要求的报告程序。

11.6.2紧急破盲信封的拆阅与处理

随试验/研究药物下发的紧急破盲信封只有在该名受试者发生严重不良事件，需立即查明所用试验/研究药物的种类，才由研究单位的主要研究者拆阅，即紧急揭盲。一旦揭盲，该受试者将被终止试验/研究，并作脱落病例处理，同时将处理结果通知监查员，并在电子病例报告表中详述理由、日期并签字。

11.6.3不良事件处理

所有临床事件和有临床意义的实验室不良反应均将按照常见不良反应事件评价标准NCI CTCAE 5.0版和附录3：应急处理参考预案中详细说明的统一指南进行处理。临床事件和有临床意义的实验室检测异常均将按照NCI CTCAE 5.0进行分级。治疗引发的不良反应将由研究者进行记录，并提醒申办方医学监查员注意，申办方医学监查员将与研究者进行讨论并决定适当的行动步骤。无论是否被视为与治疗相关，均必须定期监测发生AE的所有受试者（如果可行），直至症状消退、任何异常实验室值恢复正常或恢复至基线水平或认为它们不可逆，或直至可恰当解释所观察到的变化。对于3或4级具有有临床意义的实验室检测异常，如果切实可行，则应通过重复检测进行确认，最好在收到初始检测结果后的3个工作日内进行。

发现不良事件时，研究者可根据病情采取必要的处理措施。出现严重不良事件，承担临床研究的单位须立即采取必要处理措施，保护受试者安全。所有不良事件都应当追踪调查，详细记录处理经过及结果，直到得到妥善解决或病情稳定，若化验异常者应追踪至恢复正常。追踪随访方式可以根据不良事件的轻重选择住院、门诊、家访、电话、通讯等多种形式。

11.7药物不良反应

是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。

11.8非预期不良反应定义

非预期不良反应指不良反应的性质、严重程度、后果或频率，不同于试验/研究药物当前相关资料（如研究者手册等文件）所描述的预期风险。药物临床试验/研究期间，判断与试验/研究药物肯定相关或可疑的非预期且严重的不良反应，均需要按《药物临床试验/研究期间安全性数据快速报告标准和程序》以个例安全性报告的方式快速报告。

11.9妊娠事件

任何参加试验/研究的受试者或受试者的伴侣，如果在受试者接受研究药物期间怀孕或被发现怀孕，研究者必须将此信息填入妊娠事件表并提交给申办者。

如果妊娠的结果符合SAE的标准（如自然流产、死产、新生儿死亡或先天性畸形（包括流产胎儿、死产或新生儿死亡），研究者应按SAE的报告程序进行报告。

其他作为严重不良事件的妊娠结果：“自然流产”括难免流产和稽留流产。

所有在出生一个月内发生的新生儿死亡，不管死因如何，都应作为SAE报告。另外，对于任何出生一个月后的婴儿死亡，只要研究者认为该死亡可能与研究药物有关，也应报告。

11.10严重不良事件（SAE）

严重不良事件（Serious Adverse Event，SAE），是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应：1）导致死亡；2）危及生命；3）致癌、致畸、致出生缺陷；4）导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤；5）导致住院或者住院时间延长（除外因医保报销原因住院、择期手术、或未得到研究医生同意而住院）；6）导致其他重要医学事件，如不进行治疗可能出现上述所列情况的。

11.10.1发生SAE时对受试者的处理

受试者发生SAE均应退出试验/研究，并对受试者进行积极治疗。

11.10.2 SAE的记录与报告

若发生SAE，研究者应尽可能详细的填写《严重不良事件报告表》，签名并注明日期。研究者必须在获知SAE的及时尽快（不超过24h）报告给项目负责人、医院伦理委员会。初次报告应尽可能的包括以下内容：报告来源、受试者基本信息、试验/研究用药物名称、严重不良事件名称、持续时间、严重程度、与试验/研究用药物的相关性、治疗以及事件的结果。

（1）浙江中医药大学附属第二医院医学伦理委员会

• 电话/传真：0571-85267016

• 地址: 浙江省杭州市莫干山路188号之江饭店北楼617室

• 邮箱：zzydeyll@163.com

# **CRF的记录与保存**

# ***（EDC系统适用于大型研究，一般研究设计纸质的CRF即可）***

例：本研究采用EDC（eCRF）系统。研究者必须保证完整和准确地填写电子病例报告表。每份病例报告表中只记录一个临床研究受试者的数据资料。

研究者必须妥善处理所有临床研究过程中获得的数据，以保证参与临床研究的受试者的权利和隐私。

eCRF应按照一定规则填写，患者姓名拼音缩写：两字姓名填写两字拼音前两个字母；三字姓名填写三字首字母及第三字第二字母；四字姓名填写每一个字的首字母。所有检验项目因故未查或漏查，请填写ND；具体用药剂量和时间不明，请填写NK。所有表格的日期都以年/月/日的形式表示。

临床研究应严格按照临床研究方案要求进行，研究不同时期需完成的检查和需记录的项目，请对照临床研究流程图执行。

研究中心数据录入eCRF后，质控人员应核对eCRF数据与原始记录的一致性，确保数据准确无误填写到eCRF中。监查员100%核查eCRF系统中试验/研究数据录入是否完整、准确并与原始病历资料相一致。对于有疑问，或与原始病历资料不一致的数据项，及时提出质疑。并督促数据录入员和研究者答复质疑，核查并纠正不一致的数据。

数据管理部门人员采用逻辑核查方式，核查数据录入质量，对疑问的结果以质疑形式发送给研究者，由研究者核实后并进行修改。质控人员对数据管理文件、数据库数据进行核查。

研究中心质量保证人员对数据转移文件、统计报告数据进行抽查，保证数据准确无误。

根据需要，结合试验/研究进展情况及质量控制人员/监查员的核查结果，对上述临床试验/研究过程、样本检测过程、数据、报告和计算过程进行不同范畴的稽查。

# **13、观察、记录、总结的有关要求**

（1）纳入临床试验/研究的病例均要求签署患者知情同意书；

（2）按试验/研究方案和观察表格认真观察记录，填写电子病例报告表，不得缺项；

（3）认真记录受试者的用药情况，并详细记录未按规定用药的原因；

（4）病历与电子病例报告表不得随意修改，确需更改时研究者应在涂改处签名并注明日期；

*根据需要保留（5）门诊病例应将原始化验检查报告单粘贴在研究病历中，住院病例应将化验检查报告单的复印件粘贴在研究病历中；*

*（6）观察结束后，全部电子病例报告表经各试验/研究单位负责人、试验/研究监查员审核签字后交至临床试验/研究负责单位，试验/研究原始病历由各试验/研究单位病案室保存；*

*（7）临床试验/研究统计单位对全部病例进行统计分析，并将各试验/研究中心的统计结果提供给参研单位撰写“临床试验/研究小结”。负责单位完成“临床试验/研究总结报告”。*

**14、试验/研究过程中的异常情况处理*（基本可套用）***

## **14.1 终止试验/研究标准**

本次临床研究发生如下情况将终止试验/研究：

1. 在试验/研究实施过程中，出现与试验/研究药物相关的严重不良事件。
2. 在试验/研究实施过程中发现重大偏差或者人为失误，严重影响试验/研究质量，难以达到试验/研究目的。
3. 在充分保障受试者权益和安全前提下申办者要求终止（如经费原因、管理原因等）。
4. 国家药品监督管理总局、医院管理部门或伦理委员会因某种原因勒令终止试验/研究。

## **14.2方案偏离或违背**

研究方案中规定的所有要求，必须严格执行。任何有意或无意偏离或违反试验/研究方案和GCP原则的行为，均可归类为偏离方案或违反方案。监查员在监查过程中，如果发现偏离方案时应由研究者或监查员填写偏离方案记录，详细记录发现的时间、事件发生的时间及过程、原因及相应的处理措施，由研究者签字，并通报伦理委员会及申办者。在数据统计和总结报告中，研究者对发生的方案偏离或违背对最终数据和结论的影响进行分析和报告。

当发生严重方案违背时，应进行评估。必要时，申办方可以提前终止本研究。

# **15、伦理规范及知情同意**

15.1伦理规范

本试验/研究方案实施前需经组长单位伦理委员会审核批准。审议时申办者和研究者应向该伦理委员会提供相关文件。本临床试验/研究必须遵循《赫尔辛基宣言》（2013年巴西福塔雷萨，第64届世界医学协会联合大会）、CFDA颁布的《药物临床试验/研究管理规范》（GCP）以及相关的法规。在试验/研究开始之前，必须获得组长单位伦理委员会批准，方可开始本项研究。在临床研究期间，对试验/研究方案所做的任何修改必须再经伦理委员会批准。研究者有责任依据伦理委员会相关要求定期递交试验/研究进展报告，试验/研究结束后应递交试验/研究结题报告至伦理委员会审核。

15.2知情同意

受试者在接受本试验/研究治疗前必须对参加本试验/研究知情同意，以保障受试者的合法权益。研究者有责任向受试者完整、全面地介绍本研究的目的、研究的方式、药物的作用、合理的预期受益、可能出现的毒副反应和可能的风险，应让受试者知道他们的权利，所要承担的风险和受益，应及时告知受试者有关试验/研究用药物的任何新信息。应告知受试者本临床试验/研究完全是本着自愿参加的原则，受试者可以在试验/研究过程中任何时间无条件退出试验/研究，受试者不会因为退出试验/研究受到任何惩罚。应告知受试者研究方和申办方有权依据相关法规的规定对受试者的试验/研究数据进行阅读、保存和统计学处理。知情同意书应注明版本和制订日期或修改日期。只有充分了解本临床试验/研究的风险和受益，以及潜在的不良事件，并在知情同意书上签署姓名和日期的受试者才可以参加本临床试验/研究。试验/研究过程中如果试验/研究方案做出了一定程度的修改，需要依据修改后的内容对知情同意书做出相应的修改，并在通过伦理委员会审批后获得受试者重新签署的知情同意。

# **16、受试者的依从性*（涉及药物治疗或者干预性治疗措施的研究）***

在本项试验/研究中应注意受试者在*用药/治疗*方面的依从性，应使患者充分理解按时*用药/治疗*的重要性，严格按规定*用药/治疗*。对未按规定*用药/治疗*的原因应详细记录。依从性计算方法为：实际用量/理论用量×100％，其中理论用量为受试者实际*用药/治疗*周期，按遵循*用药/治疗*方案规范使用药物*/治疗*的总量。

# **17、样本量计算**

参考XXXX既往临床研究文献，本品未检索到XXXX为疗效指标的文献，因此检索了类似组方或功能主治的相似产品数据进行样本量预估：拟........；对照组........；设α=0.025（单侧），β=0.2，试验/研究组：对照组=x:x，采用优效性检验。以此计算样本量，试验/研究组为xxx例，对照组为xxx例，考虑20%的脱落率，最终样本量为试验/研究组xxx例，对照组xx例，共计xxx例。

# **18、数据管理*（以下范例适用于大型/多中心研究，一般研究根据实际选用）***

18.1数据记录的监查

临床监查员在试验/研究过程中要定期去各试验/研究中心检查受试者的知情同意及筛选纳入情况，确认所有eCRF填写正确，并与原始资料一致；所有错误或遗漏均已改正或注明；每一受试者的剂量改变、治疗变更、合并用药、间发疾病、失访、检查遗漏等均应确认并记录；核实受试者的退出与失访须在eCRF中予以说明；确认所有不良事件均记录在案，严重不良事件在规定时间内做出报告并记录在案；核实试验/研究药物是否按照有关法规进行供应、储藏、分发、收回，并做相应的记录。

核查原始病案时要注意记录应及时、准确、真实、规范、完整，特别是：①入选受试者是否符合纳入及排除标准；②是否在原始病案上记载试验/研究用药的名称、剂量与用法，是否使用临床试验/研究方案内规定的禁止用药；③原始病案观察、检查的项目和记录与eCRF是否一致；④病情轻重程度判断、疗效判定及安全性评价是否正确；⑤受试者的姓名、地址、电话、病案号或住院号是否填写，是否真实；⑥认真记录患者的用药情况，对患者的依从性要作详细记录，对全部使用、有时使用、有一半未使用等情况进行详细记录、说明；⑦在正常范围内的试验/研究数据也应记录，对显著偏高或在临床可接受范围以外的数据需加核实，由参加临床试验/研究的医师作必要说明；⑧临床观察表一律使用钢笔或签字笔记录，每一页需签名及注明日期。

本次试验/研究数据管理采用电子化数据管理系统（EDC）。

数据管理计划：由数据管理员撰写，作为整个数据管理过程的指导性文件，数据管理所有过程均应按照其中定义的时间、内容及方法进行操作。

电子病例报告表设计：根据方案要求设计数据采集表格，定义研究流程、数据表单名称及其收集的数据项，同时形成相应的eCRF填写指南，经申办方审查和批准后定稿。

数据库建立与测试：数据库设计员根据纸质CRF设计eCRF，由数据管理员进行测试，测试内容包括：页面设计、访视期设置、访视中的录入表单顺序及每个数据点的顺序、不同用户浏览权限的准确性等等。

逻辑核查规则建立与测试：逻辑核查为数据管理员针对数据库数据的完整性、一致性和准确性而进行的核查方式，可采用系统自动逻辑核查与人工逻辑核查两种方式。数据管理员结合EDC系统特点并根据项目实际要求进行逻辑程序的设计，数据录入同时EDC系统进行自动逻辑核查，实时发出系统疑问，除系统疑问外，数据管理员对文本数据进行人工核查，有问题发出人工疑问。逻辑核查测试由数据管理员根据数据核查计划完成，测试EDC系统能否按照预先设计准确执行质疑提示的触发和关闭，测试过程生成并保存有关文件存档。

EDC系统用户权限：所有使用EDC系统的人员应该按照各自的角色获得EDC系统培训，签署培训记录后方可开通系统权限。

数据录入：研究人员需按照GCP和研究方案要求来收集受试者数据，同时依据填写指南准确、及时、完整、规范地填写eCRF，eCRF不作为原始记录。

源数据现场核查（SDV）：监查员在中心研究现场登陆EDC，核对eCRF数据与源数据的一致性，发现问题可随时在线发出疑问。

疑问解答：研究者可实时在线解答疑问。数据管理员和监查员对研究者解答疑问进行批复，必要时可再次发出疑问，直到数据“清洁”。

外部数据管理：外部数据根据外部数据传输协议进行管理。

医学编码：本试验/研究不良事件采用MedDRA字典进行编码。

数据锁定及导出：所有受试者完成试验/研究，病历全部录入系统，由主要研究者、申办者、统计分析人员和数据管理人员在数据审核并确认建立的数据库正确后，由数据管理员对数据进行锁定。数据全部锁定后，由数据管理员将其导入到指定数据库，交统计人员进行统计分析。锁定后的数据不可再编辑，数据锁定之后发现的问题，经确认后可在统计分析程序中修正。数据锁定后如有确切证据证明有必要解锁，研究者和申办方需签署相关文件。

eCRF存档：试验/研究结束，生成每个受试者的eCRF，PDF电子文档，刻录光盘保存。

数据管理报告：试验/研究结束后，数据管理员根据项目实际执行的情况撰写数据管理报告。

18.2数据的录入与修改

数据录入与管理由申办方、CRO及统计单位共同指定数据管理员，采用EDC进行电子数据采集避免纸质数据丢失，并能及时观测到数据情况。

对电子病例报告表中存在的疑问，数据管理员将产生疑问解答表，并通过临床监查员向研究者发出询问，研究者应尽快解答并返回，数据管理员根据研究者的回答进行数据修改、确认与录入，必要时可以再次发出疑问解答表。

# **19、统计分析**

19.1统计分析数据的选择

全分析数据集（Full Analysis Set FAS）人群：根据意向性分析（Intention-to-treat）原则：对所有经随机化分组，并至少口服过一次试验/研究用药的全部病例进行分析。对于未能观察到全部治疗过程的病例资料，将主要疗效指标用最近一次观测数据结转到试验/研究最终结果后计算改善率。

符合方案数据集（Per-protocol population PP）：所有符合试验/研究方案，依从性好，试验/研究期间未服禁止用药，完成eCRF表规定填写内容的病例，对其疗效进行统计分析。

安全性数据集（Safety set SS）人群：至少接受一次治疗，且有安全性指标记录的实际数据。

19.2统计分析内容

实际两组受试者入选数量，脱落和剔除病例情况，人口统计学和其他基线特征，依从性，疗效分析及安全性分析。

19.3统计分析计划

统计分析将采用SAS9.4软件（或更高版本）进行统计分析。

**统计分析一般原则：**

定量指标的描述将计算均值、标准差、中位数、最小值、最大值，下四分位数（Q1），上四分位数（Q3），分类指标描述各类的例数及百分数。

两组比较将根据指标的类型采用适当的方法进行分析，定量资料的组间比较将根据数据分布情况采用成组t检验（方差齐性、正态分布）或Wilcoxon秩和检验，分类数据采用卡方检验或精确概率法（若卡方检验不适用），等级资料采用Wilcoxon秩和检验或CMH检验。

所有的统计检验均采用双侧检验，P值小于或等于0.05将被认为所检验的差别有统计意义。（特别说明的除外）

**入组情况及基线：**

总结各中心入组及完成数，列出脱落病例的清单。各组不同数据集大小、各中心病例分布、总脱落率比较、未完成原因详细列表。对患者的人口学特征（年龄、身高、生命体征等）、病史及用药史等进行描述，并对两组年龄、身高、体重等计量资料进行组间比较，对病史、用药史等按计数资料进行组间比较，以衡量两组的可比性。

两组基线描述及比较基于FAS数据集。

**疗效指标：**

疗效指标分析基于FAS数据集和PPS数据集。

**基线疗效指标分析：**

对于两组基线临床症状评分，计算均值、标准差、中位数、最小值、最大值，下四分位数（Q1），上四分位数（Q3）。两组比较根据组间比较将根据数据分布情况采用成组t检验（方差齐性、正态分布）或Wilcoxon秩和检验。

**主要疗效指标分析:**

**6min步行距离试验/研究（6MWT）:**

对各访视的6MWT进行描述，计算治疗后相对基线的变化值。

采用协方差分析比较两组变化值之间的差值，并计算两组及变化差值的LSmean及其95%可信区间，模型中以基线测量值为协变量，同时考虑中心分层因素。

在上述模型的基础上增加处理和中心的交互作用，以P>0.10为无中心效应。

以两组改善值差值的95%可信区间的下限大于0为达到优效。

**次要疗效指标分析：**

**（1）NT-proBNP含量变化**

对两组治疗前后及治疗前后的变化按计量资料进行描述，组间比较采用成组t检验或Wilcoxon秩和，组内比较采用配对t或符号秩和检验。

**（2）NYHA心功能分级**

对两组各访视时间测量结果按等级资料进行描述，组间比较采用Wilcoxon秩和检验。

**（3）明尼苏达心衰生活质量量表（MLHFQ）、超声心动图中LVEF、LVED等、6min步行距离试验/研究（6MWT）**

分析方法参照次要指标中(1)的分析方法。

**（6）中医证候改善情况**

按计数和等级指标进行数据的描述，有效率组间比较采用卡方检验或精确概率检验，证候改善情况的等级指标采用Wilcoxon非参数检验进行组间比较。

**（7）复合终点事件发生率**

采用Kaplan-Meier法对各组终点事件发生率进行描述，组间比较采用log-rank检验。

**安全性分析：**

安全性分析基于SS数据集。

根据SS分析。

计算不良事件、不良反应、严重不良事件的发生率。

不良事件：a）使用MedDRA术语进行编码，根据SOC/PT进行分类分析。b）按系统和严重程度统计不良事件、不良反应发生例数和例次。c）不良事件、不良反应、严重不良事件详细列表。

实验室检查：用药前后临床判定交叉表。

12-导联心电图及影像学检查：用药前后临床判定交叉表。

生命体征各项指标实测值历时性变化，对各访视时间及治疗后各访视时间相对基线的变化进行描述，组间比较采用成组t或Wilcoxon秩和检验，组内采用配对t或配对符号秩和检验。

# **20、方案的修改**

本方案经伦理委员会批准后，若做出任何修改，须写出“方案修改说明”，并由主要研究者签字，并需再获伦理委员会批准，方可实施；

方案修改后，需经 ***研究发起人/主要研究者/申办者*** 认可并签字；任何参加试验/研究的人员不得违背方案。

# **21、资料总结及保存 *按需编写，例***

21.1资料总结

临床试验/研究结束后，统计单位对各项数据按统计学要求进行处理，各临床试验/研究参加单位按统一要求撰写临床试验/研究小结表，临床试验/研究负责单位汇总各试验/研究单位试验/研究小结表，并撰写临床试验/研究总结报告，在此基础上对该药的临床疗效及其安全性做出总的评价。

21.2资料保存

研究者保存所有研究资料，包括对所有参加受试者的确认（能有效地核对不同的记录资料，如医院原始记录）、所有原始的有签名的患者知情同意书、所有研究病历、电子病例报告表、药物分发的详细记录等。研究者应保存临床试验/研究资料至临床试验/研究终止后 ***五*** 年。

# **22、参考文献**

# **23、****临床试验/研究流程图*按需编写，例：***

| **阶段** | **筛选期/基线期** | **治疗期** | | | **随访期** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 访视次数 | 访视1 | 访视2 | 访视3 | 访视4 | 每X周进行一次电话随访，直至X周，窗口期±X天 |
| 访视时间点 | 第-X~0天 | 第X周±X天 | 第X周±X天 | 第X周±X天 |
| **采集基本病史** |  |  |  |  |  |
| *签署知情同意书* | **√** |  |  |  |  |
| *入组排除标准* | **√** |  |  |  |  |
| *人口学资料* | **√** |  |  |  |  |
| *随机分组* | **√** |  |  |  |  |
| *既往病史和过敏史* | **√** |  |  |  |  |
| *合并疾病和治疗史* | **√** |  |  |  |  |
| ***安全性检查*** |  |  |  |  |  |
| *生命体征1* |  |  |  |  |  |
| *体格检查* |  |  |  |  |  |
| *血常规2* |  |  |  |  |  |
| *尿常规3* |  |  |  |  |  |
| *血生化检查4* |  |  |  |  |  |
| *心电图* |  |  |  |  |  |
| *胸部X线片或CT5* |  |  |  |  |  |
| *尿妊娠检测6* |  |  |  |  |  |
| ***疗效性观察*** |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
| *中医证候评分* |  |  |  |  |  |
| *终点事件* |  |  |  |  |  |
| ***其他工作*** |  |  |  |  |  |
| *发放试验/研究药物* |  |  |  |  |  |
| *回收试验/研究药物* |  |  |  |  |  |
| *记录AE* |  |  |  |  |  |
| *记录合并用药* |  |  |  |  |  |
| *依从性判断* |  |  |  |  |  |

注：1、生命体征：脉搏、呼吸、耳温、血压；2、血常规（红细胞、白细胞、血红蛋白、血小板）；3、尿常规（尿白细胞、尿红细胞、尿蛋白质）；4、血生化检查（丙氨酸氨基转移酶，天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、总胆红素、γ-谷氨酰转移酶、尿素氮、肌酐、葡萄糖，甘油三酯，胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白，钾，钠，氯，钙）；5、胸部X线片或胸部CT（可接受筛选前3个月内的数据，需提供影像学资料存档）；6、尿妊娠检测：仅育龄期妇女进行。

***根据实际情况设计，“*√*”表示访视需要做的事***

# **附录1：避孕措施、育龄女性的定义和避孕要求*按需编写，例：***

（1）整个试验/研究期间，受试者（或其伴侣）必须同意以下操作之一：

完全禁欲。不允许采用定期禁欲法（如日历法、排卵期法、症状-体温法、排卵后法）。

或男性正确使用避孕套。

或正确使用以下列出的避孕方法之一：

每年失效率<1%的宫内节育器（IUD）

女性阻隔法：具有杀精剂的宫颈帽或子宫帽

输卵管绝育术

男性进行输精管结扎术

（2）研究结束后6个月内受试者或其伴侣除可采取以上避孕措施外，还可采取以下避孕措施：

含激素类避孕药

左旋炔诺孕酮埋植剂

注射孕酮

口服避孕药（联合用药或单独服用孕酮）

阴道避孕环

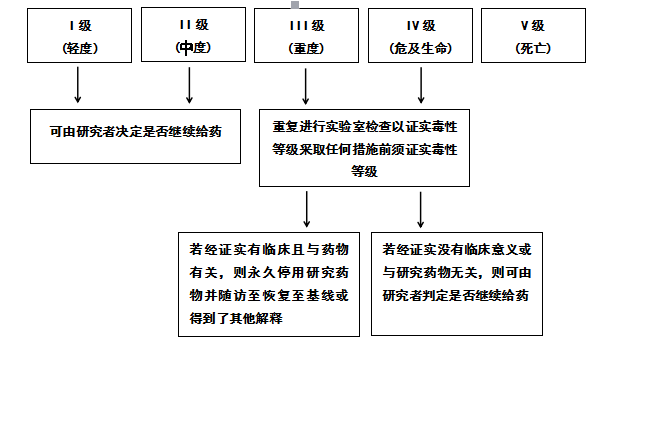
透皮避孕贴片

（3）受试者必须同意在试验/研究期间至结束后6个月内，避免捐精或捐卵。

（4）在怀孕的情况下应当遵循的程序

如果受试者或其伴侣在研究期间的任何时间怀孕，受试者将按照要求通知研究者。

# **附录2：临床和实验室不良事件的处理**



# **附录3：样品采集、运输与储存规范**

# ***按需编写，例：***

1、生物样品的种类及确定依据

本试验/研究拟采集受试者的上肢静脉全血，分离血浆用于进行 浓度测定。

2、样品采集拟采用样品管的抗凝剂

使用含EDTA-K2抗凝剂的真空采血管采集受试者的上肢静脉全血。

3、采血管及测试管的标签式样

在血液样品采集前对采血管及用于血浆样品测试与备份的冻存管进行统一编号，并粘贴专用标签。采血管及冻存管标签式样如下所示：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **内容** | **样式** | **释义** |
| Name | ABCD | 受试者姓名缩写 |
| Subject | 01-001 | 研究中心编号-受试者随机号 |
| Plasma | A | A为分析测试管，B为备份管 |
| Visit | 1 | 第几访视 |
| Data | 2018-09-23 | 样本采集日期 |

4、标本存放条件

采血后应在1h内进行离心，-20℃保存不超过2h，24h内转入-70℃保存，每个样品储存时间最长为6个月。

5、样本交接

第一步：根据样本保存条件，由工作人员从各中心收集样本，运往中心实验室。

第二步：运输前填写《样本交接登记表》。记录研究中心编号、受试者姓名缩写、药物编码、检测项目、访视次数、工作人员交接时间和日期、注明样本质量、递交人及接收人签字。如发现样本不符合要求（管破、颜色异常、量不够、标签有误等），应拒绝或再处理接收。

第三步：运输时将所有样本、填好的《样本交接登记表》及温度计和《生物样本运输记录单》放入塑料袋内，用胶布封严，置于塑料泡沫箱内，箱内充满干冰，使箱内温度尽量保持在－80℃。再用胶带封严泡沫塑料箱。运输过程中箱体严谨倒置。填写样本运输单，双方签字，方可运出。样本要求在12小时内送至中心实验室（外地研究中心需在24小时内送至中心实验室）。

第四步：各研究中心的样本送至中心实验室时，寄售人员核对送检样本，检查样本温度及质量。在《样本交接登记表》上记录接收日期和时间、开箱温度、样本质量并签名；如有不合格的样本，立即通知试验/研究负责人。

第五步：各研究中心的样本送至中心实验室时，如未冻融，立即放－70℃冰箱保存；如已经冻融，放置冰箱冷藏。记录样本保存温度、时间、日期。在2-8℃放置的样本必须在24小时内完成检验。