|  |  |
| --- | --- |
| **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）***  ***本模板主适用于非干预的观察性研究*** |
| **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**

**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

[保密声明 I](#_Toc21040)

[方案签署页 II](#_Toc6950)

[方案摘要 3](#_Toc19331)

[缩略语表（](#_Toc30368)*[按需编写](#_Toc30368)*[） 5](#_Toc30368)

[方案修订情况 6](#_Toc26334)

[1、试验/研究简介](#_Toc3797)*[（此部分内按需编写容）](#_Toc3797)* [7](#_Toc3797)

[1.1研究背景 7](#_Toc1161)

[1.2药理毒理学研究资料 7](#_Toc5009)

[1.2.1药效学研究 7](#_Toc11070)

[1.2.2急性毒性实验研究 7](#_Toc5721)

[1.2.3长期毒性实验 7](#_Toc32088)

[1.3 XXXX临床试验/研究的有效性/前期临床资料 7](#_Toc21337)

[1.4 XXXXX既往在XXXX疾病领域研究情况 7](#_Toc25735)

[1.5总结 7](#_Toc6872)

[2、试验/研究目的 7](#_Toc4103)

[3、临床试验/研究总体设计及方法 7](#_Toc9985)

[4 疾病诊断标准 8](#_Toc430)

[4.1 诊断标准 8](#_Toc18759)

[4.2中医辨证及量化评分](#_Toc2125)*[（如涉及）](#_Toc2125)* [8](#_Toc2125)

[5、研究人群 8](#_Toc29623)

[5.1研究样本量 8](#_Toc14903)

[5.2 纳入病例标准 8](#_Toc1513)

[5.2排除病例标准](#_Toc22769)*[（可参照药品/产品说明书或治疗禁忌症的内容）](#_Toc22769)* [9](#_Toc22769)

[5.3 脱落/退出标准 9](#_Toc17012)

[5.3.1 研究者决定的退出 9](#_Toc3916)

[5.3.2 受试者决定的退出 10](#_Toc14610)

[5.4 剔除病例标准 10](#_Toc17793)

[5.5全面中止试验/研究的标准 10](#_Toc4827)

[6 试验用药品/治疗措施 10](#_Toc25356)

[6.1 药品/治疗措施的管理（标准治疗（SoC）方案） 11](#_Toc22833)

[6.2 给药/治疗方法 11](#_Toc21575)

[6.3 合并用药/治疗方案 11](#_Toc21859)

[6.3.1 禁止的合并用药 11](#_Toc6693)

[6.3.2 允许的合并用药/治疗方案 11](#_Toc22029)

[7、试验/研究步骤与访视流程](#_Toc7289) *[按需设计，例：](#_Toc7289)* [11](#_Toc7289)

[7.1筛选期/基线期（访视1，-x~0天） 11](#_Toc20664)

[7.2观察期（访视2，第X周±X天） 11](#_Toc31653)

[7.3观察期（访视3，第X周±X天） 12](#_Toc18767)

[7.4观察期（访视3，第X周±X天） 12](#_Toc17584)

[8、试验终点 12](#_Toc30303)

[8.1 主要疗效指标 12](#_Toc17165)

[8.2次要疗效指标 12](#_Toc4161)

[8.3 安全性评价 13](#_Toc17819)

[9、不良事件的观察、记录和报告方法](#_Toc27289)*[（基本可以直接用）](#_Toc27289)* [13](#_Toc27289)

[9.1不良事件（AE） 13](#_Toc6311)

[9.2获取不良事件信息 14](#_Toc13013)

[9.3不良事件记录 14](#_Toc17653)

[9.4不良事件的严重程度 14](#_Toc17291)

[9.5不良事件与药物因果关系判断 14](#_Toc25626)

[9.5.1因果判断的有关指标 14](#_Toc15337)

[9.5.2因果关系的判断 14](#_Toc7348)

[9.6不良事件处理 15](#_Toc17307)

[9.6.1记录与报告 15](#_Toc11580)

[9.6.2紧急破盲信封的拆阅与处理 15](#_Toc26313)

[9.6.3不良事件处理 15](#_Toc25220)

[9.7药物不良反应 16](#_Toc4893)

[9.8非预期不良反应定义 16](#_Toc32551)

[9.9妊娠事件 16](#_Toc17910)

[9.10严重不良事件（SAE） 16](#_Toc883)

[9.10.1发生SAE时对受试者的处理 17](#_Toc15663)

[9.10.2 SAE的记录与报告 17](#_Toc399)

[10、临床试验数据质量控制与管理](#_Toc18214)*[（基本可以直接用）](#_Toc18214)* [17](#_Toc18214)

[10.1 研究者 17](#_Toc18414)

[10.2依从性 17](#_Toc29665)

[11、统计学分析](#_Toc15443)*[（根据实际数据统计方案制定，以下供参考）](#_Toc15443)* [17](#_Toc15443)

[11.1 统计分析数据集 17](#_Toc14475)

[11.2 统计学分析计划 18](#_Toc21484)

[11.2.1 一般原则 18](#_Toc24474)

[11.2.2 入组及完成情况 18](#_Toc14673)

[11.2.3 疗效指标 19](#_Toc13144)

[11.2.4 安全性分析 19](#_Toc30569)

[12 伦理规范及知情同意（可套用） 19](#_Toc32183)

[13 资料保存与总结（可套用） 20](#_Toc30847)

[14 参考文献 20](#_Toc3970)

[15 研究方案流程图 20](#_Toc25366)

[研究随访表 22](#_Toc21108)

[附件：样品采集、运输与储存规范 23](#_Toc27192)

# **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** | 标准治疗：。  疗程：。 |
| **研究周期** | ***按需编写***  （1）观察期：X周；  （2）访视点：X周(±Xd）、X周(±Xd）、X周(±Xd） |
| 合并用药 | 允许的合并用药  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  （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**

***按需编写，例：***

本研究采用***非随机（观察性研究一定是非随机的）***……临床试验设计。

本研究不设置强制的安全性检查，若受试者用药过程中出现任何与研究药 物有关的不良事件，由研究医生根据受试者需要进行相关检查，相关检查结果应详细记录并收集。

本研究将分不同阶段进行数据分析，数据分析阶段将完成前一阶段的数据

收集、整理、统计及分析，并发表相应的文章。

总体设计遵循《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国药品管理法实施条例》、《药品注册管理办法》和《药物临床试验质量管理规范（GCP）》。

研究者向患者介绍本项目基本情况，经患者同意后签署知情同意书，并按照先后顺序分配给受试者入组编号，编号规则……经检查合格者，将按非随机入组方式纳入本研究，进行用药/治疗观察期。

**4** 疾病诊断标准

**4.1** 诊断标准

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）；

4.2中医辨证及量化评分***（如涉及）***

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。

# **5、研究人群**

5.1研究样本量

共计划招募不少于 ……例患有XXX的受试者。

**5.2** 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*（可参照药品/产品说明书或治疗禁忌症的内容）***

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** 脱落**/**退出标准

**5.3.1** 研究者决定的退出

受试者退出试验是指已经入选的受试者在试验过程中出现了不宜继续进行试验的情况下，研究者决定该例受试者退出其试验。***例：***

（1）研究者从医学伦理学角度考虑有必要停止试验；

（2）发生严重不良事件（SAE），不宜继续接受试验者；

（3）发生重大方案违背，研究者可决定受试者退出试验；

（4）研究者判断退出研究对受试者最有利；

（5）受试者治疗效果不佳：受试者因本病进展或出现其他疾病，出于治疗需要，需使用研究方案中禁止使用的治疗药物。相关原因以及治疗详细情况将

记录在受试者的病历中。

**5.3.2 受试者决定的退出**

根据GCP规定，受试者有权中途退出研究，或受试者虽未明确退出研究， 但不再接受用药而失访，也属于“退出”（或称“脱落”）。应尽可能了解其退出的原因，并加以记录。如：对某些不良反应感到难以耐受；有事不能继续接受临床研究等。

无论何种原因，对退出研究的病例，应保留其病例记录表，并纳入有效性和安全性分析。

**5.4 剔除病例标准**

统计分析前，由主要研究者、统计专家判断个例是否剔除。出现下列情况之一，应依据受试者完成试验的程度和退组原因等因素综合判断。***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** 试验用**药品/治疗措施**

**6.1 药品/治疗措施**的管理（标准治疗（SoC）方案）

参照当前最新诊疗指南，视受试者情况由研究医师为受试者开具用药处方/治疗，由医院根据医师处方将药物发放给受试者/给受试者采用相应的治疗措施。

**6.2 给药/治疗方法**

***根据实际撰写，例：***口服，推荐一次 2片（30mg/片）。

**6.3** 合并用药**/治疗方案**

**6.3.1** 禁止的合并用药

***根据实际撰写，例：***

1. 说明书中规定的禁忌用药；

……

（2）其他遵医嘱。

**6.3.2** 允许的合并用药**/治疗方案**

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/治疗，但需要在数据收集表中进行记录，以便总结时分析和报告。

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

7.1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；
* 收集实验室检验/检查结果：血常规、尿常规、血生化、......、12导联心电图；胸部X线片或胸部CT.......（可接受既往结果）。
* 核对入组-排除标准，为符合条件的患者分配受试者编号，；

7.2观察期（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；

7.3观察期（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；

7.4观察期（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；

***以此类推，自行计划访视时间点和周期***

**8、试验终点**

8.1 主要疗效指标

**......**

8.2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。

8.3 安全性评价

（本研究不设置强制的安全性检查，若受试者用药/治疗过程出现任何与研究药物/治疗相关的不良事件，由研究医生根据受试者需要进行相关检查，相关检查结果应详细记录并收集。）

***观察性研究可直接参照以下，例：***

（1）研究期间收集的指标：（研究期间若受试者有如下检测指标信息，则进行收集，没有则不收集。）

①生命体征（体温、坐位血压、脉搏、呼吸）；

②血常规；

③尿常规；

④血生化；

⑤十二导联心电图；

**......**

（2）统计治疗期的不良事件、严重不良事件（事件名称、出现时间、恢复时间、严重程度、与研究药物的因果关系、采取的相关措施以及转归）及不良反应发生例数及发生率。（研究期间若受试者发生与药物相关不良事件，研究者可根据受试者需要进行相关检查，相关检查结果应收集并记录。）

# **9、不良事件的观察、记录和报告方法*（基本可以直接用）***

9.1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。

9.2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。

9.3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。

9.4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。 |

9.5不良事件与药物因果关系判断

9.5.1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）。

9.5.2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。

9.6不良事件处理

9.6.1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。

9.6.2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。

9.6.3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。

9.7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。

9.8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。

9.9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。

9.10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。

9.10.1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。

9.10.2 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

# **10、临床试验数据质量控制与管理*（基本可以直接用）***

10.1 研究者

研究者应按照GCP要求，熟悉掌握和严格执行试验方案；临床试验前对研究者进行临床试验方案培训，使其对各指标的具体内涵有充分理解和认识。自觉症 状的描述应当客观，切勿诱导或提示；对于所规定的客观指标，应当按方案规定的时间点和方法进行检查。

应注意观察不良反应或未预料到的毒副作用，并追踪观察。告知受试者试验可能出现的不良反应，一旦发生不良反应立即通知研究者。

10.2依从性

为保证受试者的依从性，研究者应认真执行知情同意，耐心向受试者做好解释工作；鼓励受试者按时用药，并做好电子问卷的填写工作。

# **11、统计学分析*（根据实际数据统计方案制定，以下供参考）***

11.1 统计分析数据集

基于本试验为非随机、开放性临床试验，遵循意向性（ITT）原则及符合方案（PP）原则，分析数据集由通过筛选入组的受试者组成。

可能涉及如下的分析集：

（1）全分析集（Full Analysis Set ，FAS）

指所有遵循意向性原则（ITT）经过筛选入组且至少使用过一次试验用药品/治疗措施，并有至少一次有效性随访记录的受试者。

（2）符合方案集（Per Protocol Set ，PPS）

为 FAS 的子集。包括所有按方案规定完成药物治疗、无严重方案违背、依从性好、试验期间未使用禁止用药/治疗措施、完成全部访视的受试者人群。

PPS 人群至少遵循以下几个标准：

\* 符合试验方案规定的入选标准。

\* 完成全部计划访视且获得主要疗效指标测量结果。

\* 试验期间未使用可能影响疗效评价的药物或治疗。

\* 依从性良好（80%~ 120%）。

（3）安全性数据集（Safety Analysis Set ，SS）

经筛选入组至少使用一次试验用药品且至少有一次用药后安全性记录的全 部受试者，构成本研究的安全性人群。安全性人群是本次研究安全性评价的主要人群。

11.2 统计学分析计划

所有统计分析应用**SAS9.4**统计分析软件完成。该计划将提供所有统计学分析将要涉及的内容，包括用于分析的数据集的定义和不同指标采用的统计学描述和分析方法等。

11.2.1 一般原则

计量资料采用均值、标准差、中位数、最大值、最小值、变异系数进行统 计 描述 。计量资料的各亚组间比较采用t检验、Wilcoxon秩和检验或 Kruskal-Wallis H检验等。治疗前后的组内变化采用Wilcoxon符号秩检验（Signed Rank）。

计数资料采用频数、频率、构成比进行统计描述。参数估计均采用双侧95%置信区间。

11.2.2 入组及完成情况

分别描述各中心病例入选及完成情况，总结相应统计分析人群的情况，列出入组、脱落、剔除、完成病例、各分析集例数以及详细情况。

11.2.3 疗效指标

。。。。。。

缺失值的处理：对于疗效分析中估计目标的缺失值处理采用之前最近一次观测值结转法（Last Observation Carried Forward，LOCF）进行填补，安全性指标的缺失值不做处理。

11.2.4 安全性分析

安全性分析基于 SS 集人群。列表描述本次试验全部不良事件发生的频率以及严重程度、与药物的关系、处理措施及结局等；

列出实验室检查指标治疗前后发生正常、异常变化频数表及治疗后实验室 检查指标异常且有临床意义者清单；列出各亚组不良事件及不良反应频次和例 次，计算各组不良事件及不良反应发生率和相应的严重程度。详细列出各种不良事件的清单。

上述分析方法未尽之处详见统计分析计划书。

**12 伦理规范及知情同意（可套用）**

在进行此研究前，研究方案、拟定的知情同意书和给患者的其它资料均须 提交伦理委员会（ IEC）审查。在研究开始前必须得到 IEC签署并注明日期的书面批件，任何对方案的修正，除管理上的修正外，均须该委员会批准。

研究必须获得受试者知情同意并在签署知情同意书后方可进行，研究过程中应确保受试者权益，受试者资料应遵守保密原则。

伦理委员会：临床试验方案由主要研究者报伦理委员会审批后实施。若本方案在临床试验实施过程中进行了修订，需再次报请伦理委员会批准后实施。如发现涉及试验用药/治疗措施的重要新资料则必须将知情同意书作书面修改送伦理委员会批准后，再次取得受试者同意。

受试者隐私的保护：只有参与临床试验的研究人员和监查员才可能接触到 受试者的个人医疗记录，他们将签署“研究者声明”或“保密承诺” 中包括的保密内容。药品监督管理部门有权检查临床试验记录。数据处理时将采用“数据匿名”的方式，省略可识别受试者个体身份的信息。受试者的临床试验资料将保存在医院相关管理部门。

资料保存：研究者及其供职的医疗机构应按“临床试验必备文件”和药品监 督管理部门的相关要求，妥善保存试验文档，必备文件根据临床试验不同阶段归类为三个阶段：临床试验准备阶段、临床试验进行阶段、临床试验完成后阶段。必备文件包括对所有受试者情况真实和准确的确认（能有效地核对不同的记录资料，如医院的原始记录）、所有原始的有患者签名的知情同意书、所有研究病历、药物分发的详细记录等。

**13 资料保存与总结（可套用）**

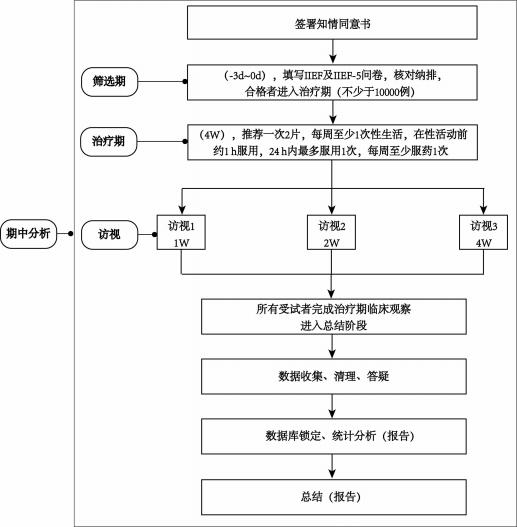
研究者必须保存每名患者的原始资料（通常在患者病历中），出现在病例报告表上的信息都应可以在这些原始资料中找到出处，原始资料包括：一份有患者签字的有研究编号和研究名称的知情同意书等。

研究负责单位应按照国家规定对研究患者的基本资料保存足够长时间（通 常为研究结束后5年）。基本资料包括：伦理委员会对研究方案及所有方案修订的批件；所有原始资料；知情同意书；任何其他研究相关文件。

**14 参考文献**

**15 研究方案流程图**

***按需编写，例：***



研究随访表

***例如下图：***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 阶段  项目 | 筛选期 | 观察期 | | | |
| 评价时间（天） | 基线  （**-Xd~0d**） | **X** 周  ( **±Xd**） | **X** 周  ( **±Xd**） | **X** 周  ( **±Xd**） | 备注 |
| 知情同意 | ● |  |  |  | 签署 |
| 人口统计 | ● |  |  |  | 收集 |
| 既往病史、用药史 手术史 | ● |  |  |  | 收集 |
| 生命体征 | ● | ● | ● | ● | 如有则收集 |
| 血常规 | ● | ● | ● | ● | 如有则收集 |
| 尿常规 | ● | ● | ● | ● | 如有则收集 |
| 血生化 | ● | ● | ● | ● | 如有则收集 |
| 十二导联心电图 | ● | ● | ● | ● | 如有则收集 |
| 。。。。。。 | ● | ● | ● | ● | 如有则收集 |
| 不良事件记录 |  | ● | | | |
| 合并治疗/用药 |  | ● | | | |

***根据实际情况设计，“***●***”表示访视需要做的事***

# **附件：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。