**项目名称**

|  |  |
| --- | --- |
| **项目来源** |  |
| **申办单位** |  |
| **组长单位** |  |
| **参研单位** | XX医院 |
|  | XX医院 |
| **统计分析单位** | 如大连医科大学附属第一医院/XX公司 |
| **申请科室** |  |
| **本中心主要研究者** |  |

**研究者声明及方案签字页**

我已阅读并确认本方案，我将严格遵照《赫尔辛基宣言》、《人体生物医学研究国际道德指南》、《药物临床试验质量管理规范》和适用的现行法规中的伦理原则履行研究者的相关职责。使用伦理委员会批准的方案，依照本方案要求进行研究，以保证研究的科学性并保护研究参与者的健康与权利。

主要研究者签字： （手签）

签字日期：

**方案摘要**

|  |  |
| --- | --- |
| **研究标题** |  |
| **研究目的** | 主要目的： |
|  | 次要目的： |
|  | 探索性目的： |
| **研究类型** | 非干预性研究 |
| **研究对象** | 如：HR阳性、HER2阴性的局部晚期或转移性乳腺癌研究参与者。  如：本研究将从XX系统中回顾性收集XX年X月至XX年X月期间诊断为XX的XX研究参与者。 |
| **研究样本量** | 本研究预计在X家中心进行，共入组X例。其中研究组X例，对照组X例。 |
| **入选标准** | 1.  2. |
| **排除标准** | 1.  2. |
| **研究设计** | 如：这是一项多中心、单臂、前瞻性、观察性研究。/本研究将使用登记数据进行回顾性观察性研究。/本研究为回顾性、非随机、对照性真实世界研究。  研究组：  对照组： |
| **收集数据指标/**  **生物样本类别** | 如：就诊信息、研究参与者人口统计学特征、既往病史、药物过敏史  如：XX术后XX组织样本，临床常规血液检测剩余样本。 |
| **评价指标** | 1.主要评价指标：  2.次要评价指标： |
| **研究终点** | 1.主要终点  2.次要终点  3.探索性终点 |
| **研究预计进度** | 1.方案撰写和定稿 2023年5月  2. 伦理委员会递交和审批 2023年7月  3.数据收集开始 2023年9月  4.数据收集结束 2024年9月  5. 中期报告1 2024年3月  6. 中期报告2 2025年3月  7.研究结果的最终报告 2025年6月  8.研究报告/文章撰写 2025年8月 |

**方案正文**

**一、研究背景和依据**

**二、研究目的和终点**

**1.主要目的**

**2.次要目的**

**3.探索性目的**

**4.主要终点**

**5.次要终点**

**6.探索性终点**

**三、研究总体设计**

**1.研究类型**

**2.研究样本量**

如：通过初步可行性评估，2016年1月1日至2021年11月30日期间，可从X家医院XX数据库中识别出约XX例诊断为XX研究参与者。本研究计划样本量为XX。

**3.入选和排除标准**

**3.1入选标准：**

1.

2.

**3.2排除标准：**

1.

2.

**4.研究分组**

**四、研究技术路线**

（可以流程图/图表形式说明）

**五、研究过程**

**1.研究参与者信息采集**

如：⑴ 就诊信息：入院日期、出院日期、科室、诊断。

⑵ 研究参与者人口统计学特征：性别、身高、体重、BMI、吸烟史、心血管疾病家族史。

⑶ 既往病史：

⑷ 药物过敏史：

（可以图表形式说明）

**1.1数据采集/来源**

(说明数据来源及采集者)

如：本研究将对原始数据进行采集，包括研究参与者的病历（通过大连医科大学附属第一医院嘉和电子病历系统收集）、自填问卷和通过日记记录的症状信息。数据采集工作由研究团队中具有相关授权的研究者完成/我院学科建设与科研管理部统计工作室负责。

如：本研究将使用XX登记研究数据。该数据库是基于XX管理系统。本研究预计将提取参与研究的X家医院的数据进行分析。数据采集由XX负责。

如：本研究为回顾性研究，数据收集将采用XX医院XX信息系统中现有信息。数据采集由XX负责。

**1.2数据导入**

处理平台进行数据清洗、数据合并、提取有效数据并完成最终数据采集。

**1.3数据导出**

如：研究者将对所采集的数据进行人工筛选，以Excel形式导出。

如涉及第三方数据分析/统计公司，应说明公司具体名称及资质。

**1.4数据传送**

说明数据是否传送至外单位，如外送请说明对方单位名称。

如果研究收集的数据信息不外传，说明仅在本中心使用，数据信息不外传。

**2.生物样本收集**

**2.1生物样本采集/来源**

如：本研究样本来源于研究参与者在常规临床检查和治疗过程中剩余的XX组织/血液/尿液/其他，这些标本的收集和使用不会影响研究参与者正常的诊断和治疗。

如：本研究样本来源于大连医科大学附属第一医院生物样本库。

如需要为研究额外采集新鲜血、尿、便等标本，应具体说明采集时间、采集方法、采血量等。

**2.2生物样本处理和保存**

保存地点、管理人员、保密措施。

**2.3生物样本外送**

如果涉及外送第三方检测公司，应说明外送流程（如：所有试管都必须清晰地标识以下信息，并且这些标识不能被抹除：样本编码、研究参与者编号、采样时间、采样日期。样本应由专业冷链公司分批快递至检测单位。申办方与检测方共同制定样本转移和运送SOP。）及公司具体名称及资质。

如果研究收集的生物样本不外送，说明仅在本中心使用，生物样本不外送。

**2.4研究结束后剩余生物样本的处理**

如：剩余生物样本将被当作医疗废物进行处理销毁/返还大连医科大学附属第一医院生物样本库/XX科室研究者自行按照医疗废物销毁流程进行销毁还是如何留存。

**3.研究访视**

如：研究参与者在临床研究结束前需接受N次访视，具体如下所示：

**第1次访视**（筛选期，术前30天内）

* 1. 核对和确定研究参与者是否符合筛选标准
  2. 获取知情同意书
  3. 人口学资料：
  4. 生命体征：
  5. 病史：
  6. 药物治疗史：
  7. 血常规：
  8. 肝肾功能：

**第2次访视**（手术日，第0天）

1. 生命体征：
2. 手术信息：
3. 影像学：
4. 用药记录：
5. 不良事件：
6. 填写CRF表格（如有）：

**第3次访视**（围手术期，术后至出院前或术后7天内）

* 1. 生命体征：
  2. 血常规：
  3. 肝肾功能：
  4. 心功能分级
  5. 十二导联心电图
  6. 影像学：用药记录
  7. 不良事件
  8. 填写CRF表格（如有）

**第4次访视**（术后1个月±7天，电话/门诊访视）

* 1. 生命体征：
  2. 十二导联心电图：
  3. 血常规：
  4. 肝肾功能：
  5. 用药记录

**六、统计分析方法**

**1.统计学设计、方法**

如：本研究将进行描述性分析，总结人口统计学、临床特征、分子特征和治疗模式。研究将使用Kaplan-Meier曲线得到XX、XX、XX、XX、XX和OS的估计值。

如：本研究将对收集的所有数据进行描述性总结。安全性分析集应包括XX的研究参与者。数据分析将纳入所有记录的AEs。将根据国际医学监管活动用语词典（MedDRA；最新版本）对AEs进行编码，并对使用首选术语（PT）和系统器官分类（SOC）记录的AE进行描述性总结。将使用T检验、点估计值和95%置信区间对基线至评估时间点期间研究参与者生活质量测量评分、研究参与者报告的症状评分和炎症生物标志物值的变化进行评估。将计算临床应答比例、临床缓解比例、内镜缓解比例、完全内镜缓解比例、组织学缓解比例和影像学缓解比例的点估计值和95%置信区间。将对按照既往TNF-α抑制剂使用情况、基线合并用药、人口统计学特征（性别、年龄等）分组的亚组分析进行卡方检验。

如：本次研究采用单组设计评价方法，对于主要终点指标，需要做假设检验及计算发生率的95%可信区间进行研究评价、统计分析。其它定量指标的描述将计算均值、标准差、中位数、最小值、最大值，第25及第75分位数，定性或等级指标描述频数及构成比。

如：

**2.样本量计算**

**3.结果分析**

**七、数据管理**

**1.原始病历**

研究参与者的门诊病历和住院病历共同构成本研究研究参与者的原始病历。

**2.数据记录**

**2.1原始病历记录要求**

⑴ 研究者必须在诊治研究参与者同时书写原始病历，并保证数据记录及时、完整、准确、真实。

⑵ 对原始病历做任何有证据的更正时只能划线，旁注改后的数据，由研究者签名并注明日期。不得擦涂、覆盖原记录（保持原记录清晰可见）。

**2.2原始病历的审核**

每一位研究参与者结束临床研究后，由负责数据监查工作的成员审核，主要研究者进行数据最终审核，并进行签字确认，如发现问题应及时处理并记录。

2.3 病例报告表/电子病例报告表的数据记录

病例报告表（CRF）由研究者记录；电子病例报告表（eCRF）（如有）由研究者指定的录入员根据采集的原始病历信息及时将相关信息准确地记录在eCRF上。

**2.4数据监查**

负责数据监查工作的成员对每份原始病历和CRF/eCRF（如有）进行审核。

**2.5数据锁定**

所有病例数据完成录入、负责数据监查工作的成员完成原始数据核查、数据管理人员完成核查、数据完成清理、主要研究者审核批准并完成签名后，由数据管理员进行数据锁定。数据锁定后，所有人员将不可对研究数据进行任何修改。

**八、安全性评价**

**1.安全性相关定义及处理**

**1.1不良事件（AE）**

1.1.1定义：不良事件指研究参与者接受试验用药品后出现的所有不良医学事件，可以表现为症状体征、疾病或者实验室检查异常，但不一定与试验用药品有因果关系。

尽管异常实验室检查值通常不被视为AE，但以下异常实验室检查值可能考虑被视为AE：

* 符合SAE标准的实验室检查结果
* 需要研究参与者/研究参与者接受特定矫正治疗的实验室检查结果
* 导致治疗中止的实验室检查异常
* 医务人员认为具有临床意义的实验室检查异常

1.1.2处理：如：本次临床研究采用回顾性研究设计，研究所用的医疗器械为我院常规使用的CT设备，研究过程中涉及的所有研究均只针对增加腹部CT影像序列进行，不涉及任何腹部CT影像提供者的隐私信息，不涉及任何与研究参与者的直接接触，本研究中将不会发生不良事件，因此不良事件的定义不适用于本次临床研究。

**1.2严重不良事件（SAE）**

1.2.1定义：严重不良事件是指研究参与者接受试验用药品后出现死亡、危及生命、永久或者严重的残疾或者功能丧失、研究参与者需要住院治疗或者延长住院时间，以及先天性异常或者出生缺陷等不良医学事件。

1.2.2处理：如：本次临床研究采用回顾性研究设计，研究所用的医疗器械为我院常规使用的CT设备，研究过程中涉及的所有研究均只针对增加腹部CT影像序列进行，不涉及任何腹部CT影像提供者的隐私信息，不涉及任何与研究参与者的直接接触，因此严重不良事件的定义不适用于本次临床研究。

**1.3药物不良反应（ADR）**

1.3.1药物不良反应是指临床试验中发生的任何与试验用药品可能有关的对人体有害或者非期望的反应。试验用药品与不良事件之间的因果关系至少有一个合理的可能性，即不能排除相关性。

1.3.2处理：如：本次临床研究仅留取XX研究参与者住院期间常规血液检查的剩余血液样本，不涉及任何血液样本提供者的隐私信息，不干预研究参与者的常规诊断和治疗，无研究性用药，不涉及任何与研究参与者的直接接触，因此药物不良反应的定义不适用于本次临床研究。

**九、临床研究的质量控制**

**1.研究方案培训**

如：对所有研究人员进行统一的研究方案培训，熟悉掌握临床研究方案的具体实施细则和操作规程，规范记录方式与判断标准。研究过程中，研究人员必须认真执行临床方案，对试验结果有重要影响的各项因素和指标（包括入选标准、排除标准、有效性评价指标、安全性评价指标、脱落率等）要进行重点控制，在填写CRF表（如有）时应按CRF表填写要求，如实、详细、认真记录CRF表中各项内容，以确保CRF表内容完整、真实、可靠。

**2.研究科室对研究项目的内部质控**

如：本研究过程中，将由主要研究者指派的项目质控员定期对临床研究进行内部质控，以保证研究方案的所有内容都得到严格遵守和填写研究资料的正确。内部质控的内容包括：

⑴ 对全部研究资料进行逐例核查和溯源，检查研究病历及CRF表（如有）数据记录的完整性、真实性和及时性；；

⑵ 对研究结果有重要影响的各项因素和指标（包括入选标准、排除标准、有效性评价指标、安全性评价指标、脱落率等）要进行核实和确认；

⑶ 质控员的每次质控均须保留相应的质控记录，报送主要研究者；

⑷ 对于质控中发现的问题的整改措施及整改结果进行跟踪管理。

**十、伦理**

**1.伦理规范**

本临床研究将遵循《赫尔辛基宣言》及《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》、《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》等中国有关临床研究规范、法规进行。在研究开始前制定研究方案、知情同意书等文件，经大连医科大学附属第一医院伦理委员会批准后实施。

**2. 研究方案设计的伦理要求**

⑴ 本研究方案符合《赫尔辛基宣言》、《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》及《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》等法律、法规的伦理规范，最大限度地保护研究参与者的健康安全及个人权益。

⑵本研究方案在试验开始之前报伦理委员会批准后实施。在临床研究实际执行过程中，如需要对研究方案进行修订，重新修订的研究方案需再经伦理委员会批准后实施。

⑶临床研究方案及其修正版、知情同意书、与研究有关的研究参与者的信息（如招募研究参与者的广告）以及其它必要的文件都要经过伦理委员会的审核。

⑷所有严重不良事件将按照相关的法规要求向相关的伦理委员会和监管机构报告。研究过程中，如果出现方案违背可能会增加研究参与者的风险，研究者也应迅速向伦理委员会报告。

**3.研究参与者招募**

本研究采用发布符合伦理要求，且内容经过伦理委员会批准的招募广告的方式进行研究参与者招募→有意向者报名→阅读研究简介→筛选→合格者签署知情同意书→入选研究参与者分组。

**4. 受益与风险**

研究参与者和社会将可能从本项研究中受益。研究的科学和社会利益不得超越对研究参与者的人身安全、健康权益的考虑。

**5.知情同意**

临床研究开始前，研究者必须向研究参与者提供有关临床研究详细信息的知情同意书。知情同意书的内容应当包含充分、完整、准确的信息，并以研究参与者能够理解的语言文字、视频图像等进行表述。内容应当包括研究性质、研究目的、可能的受益和风险、可供选用的其它治疗/检测/监测/护理方法以及研究参与者的权利和义务等，并告知研究参与者有权随时退出本项研究。研究者应当给予研究参与者充分的时间理解知情同意书的内容并对研究参与者提出的研究相关问题进行耐心解答，研究参与者充分了解后如表示同意参加研究，签署“知情同意书”后方能开始临床研究。

研究参与者为无民事行为能力人或者限制民事行为能力人的，应当获得其监护人的书面知情同意。当监护人代表研究参与者知情同意时，应该在研究参与者可理解的范围内告知相关信息，并征得其同意。

若研究参与者或者其监护人缺乏阅读能力，应当有一位公正的见证人（与临床研究无关，不受临床研究相关人员不公正影响的个人）见证整个知情同意过程。研究者应当向研究参与者或其监护人、见证人详细说明知情同意书和其他文字资料的内容。如研究参与者或者其监护人口头同意参加研究，在有能力情况下应当尽量签署知情同意书，见证人在知情同意书上签字并注明日期，见证人的签名与研究者的签名应当在同一天。见证人阅读的知情同意内容应与知情同意书内容一致。

本研究为回顾性、非干预研究，仅收集研究参与者临床病例资料数据/既往临床常规检查剩余的XXX样本。由于研究参与者已离院，无法配合来院签署书面知情同意书，故本研究的知情同意过程为研究者将通过远程知情的方式，拨打电话或视频向研究参与者介绍本研究内容及知情同意书的内容，给予研究参与者充分的时间理解知情同意书的内容并对研究参与者提出的研究相关问题进行耐心解答。研究者保留研究参与者知情同意过程的录音或视频记录，获得研究参与者口头同意后方可将其临床病例资料数据/既往临床常规检查剩余的XXX样本纳入研究。

研究参与者为无民事行为能力人或者限制民事行为能力人的，应当获得其监护人的知情同意。当监护人代表研究参与者知情同意时，应该在研究参与者可理解的范围内告知相关信息，并征得其同意。

若研究参与者或者其监护人缺乏阅读能力，应当有一位公正的见证人（与临床研究无关，不受临床研究相关人员不公正影响的个人）见证整个知情同意过程。研究者应当向研究参与者或其监护人、见证人详细说明知情同意书和其他文字资料的内容，获得研究参与者或者其监护人口头同意参加研究，见证人见证其过程并做出口头见证声明。见证人阅读的知情同意内容应与知情同意书内容一致。

在上述知情过程基础上，研究者尽量将伦理委员会批准版本的知情同意书电子文本发送给研究参与者、监护人（如需要）及见证人（如需要）便于其阅读和理解。在远程知情告知结束后，研究者尽量以邮寄等方式取得研究参与者、监护人（如需要）及见证人（如需要）手写签名的知情同意书。研究参与者、监护人（如需要）及见证人（如需要）的签名日期与研究者的签名应当在同一天。见证人阅读的知情同意内容应于知情同意书内容一致。

因XX，本研究主要研究者向伦理委员会申请免除全部/部分研究参与者的知情同意。免除全部/部分研究参与者的知情同意申请经伦理委员会批准后方可不获得研究参与者的知情同意而使用其医疗数据/生物样本。

本项研究不收集研究参与者任何临床病例资料数据，仅计划使用来源于大连医科大学附属第一医院生物样本库（地址为：联合路院区负一层医院生物样本库）的XXX生物样本，生物样本在入库时已按照医院科研管理、人类遗传资源管理及伦理要求签署了泛知情同意书：大连医科大学附属第一医院生物样本库-《样本留取及应用知情同意书》，本研究内容未超出泛知情同意书中对于生物样本未来使用的范围。根据医院科研管理、人类遗传资源管理及伦理要求，无需再次向研究参与者进行知情告知。

**十一、临床研究方案的偏离与临床研究方案修正的规定**

**1.方案偏离**

**1.1 方案偏离范围定义**

⑴ 病例不符合入选排除标准，但被纳入试验；

⑵研究者未按方案规定、试验流程进行临床研究。

**1.2 方案偏离处理措施**

未经申办者和伦理委员会的同意，研究者不得修改或者偏离试验方案，对临床试验方案的任何偏离应及时填写方案偏离报告表，上报伦理委员会。

为保护受试人群权益、安全和健康，在紧急情况下偏离临床研究方案可不经过申办者和伦理委员会的事先同意和批准。这种偏离应形成文件，并尽快报告给申办者和伦理委员会。

**2.临床研究方案的修正规定**

2.1对伦理委员会已经批准的研究方案、知情同意书、招募材料等文件的任何修改及更换主要研究者等，须提交伦理审查申请，经伦理委员会批准后方可执行。

2.2多中心临床研究中，如果本中心为参加单位，临床研究方案的修改须由组长单位负责修订并通过组长单位的伦理审批后，本中心研究者再递交本中心伦理委员会审批。分中心研究者不可擅自修改研究方案导致各中心方案执行层面不一致。

2.3如在研究开展过程中计划增加研究参与者例数，需向伦理委员会申请修正案审查，经伦理委员会批准后方可增加。

**十二、保密原则**

研究者和申办者应在法律允许的范围内，尽一切努力保护研究参与者的个人医疗资料/生物样本的隐私信息。

研究参与者的个人资料保密。临床研究相关资料中以病例编号和病例姓名拼音缩写作为病例识别的主要依据，临床研究资料由主要研究者作为保密资料保存。伦理委员会和上级卫生行政管理部门在保证病例资料保密的前提下可以对临床研究资料进行检查。研究结果可能以论文的形式进行发表，所发表的内容不应包含任何可识别的病例个人信息。

生物样本的保密。采集的XX样本将送往大连医科大学附属第一医院生物样本库存放/存放于XX科室专用生物样品保存冰箱，钥匙由进行样本管理的专人保存。这些样本将采用编码的方式而不是姓名作为标签。本研究中的XX样本将于XX（时间）被外送至XX实验室进行XX分析。研究结束后XX样本不会被保留或继续被使用，将被当作医疗废物进行处理销毁/归还XX。

研究者必须对研究的结果，方案等资料严格保密，除非经过申办者书面授权，否则禁止自行发布。如有引用，也必须提前得到申办者书面授权。研究参与者所有个人信息均属隐私，除相关研究人员外，仅此研究项目的申办者、伦理委员会委员及上级卫生行政管理部门相关人员才能被允许查阅。

**十三、研究成果的发布形式**

如：研究结果归XX所有。研究者（研究单位）在发表论文前应得到XX公司同意。在研究结果没有正式发表之前，研究者（研究单位）在学术会议上交流该临床研究结果时应事先征得XX公司同意。预计发表形式：硕士学位论文/期刊学术论文/著作。

如：本试验的全部资料和试验结果归研究者和申办者共同所有。牵头单位有权以论文形式发表临床试验总结报告，各研究单位的研究者享有论文署名权。但是发表之前必须得到申办者的同意。任何希望发表的文章都应在送出前提交一份给申办者，申办者将复审其准确性，确认保密信息没有泄漏并补充相关信息。预计发表形式：硕士学位论文及期刊学术论文/著作。

如：研究结果包括实验室检查和其他检查结果将在不泄露研究参与者个人身份信息的前提下因科学目的经数据统计分析后以硕士学位论文/期刊学术论文/著作形式发表，其中不包含任何可识别的研究参与者身份信息。研究者将在法律允许的范围内，尽一切努力保护研究参与者个人医疗资料的隐私。

**十四、参考文献**

[1]

[2]