**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** | 如：多中心，随机，安慰剂对照临床研究 |
| **研究对象** | 如：置入药物洗脱支架的急性冠脉综合征研究参与者，这些研究参与者均需要接受XXX和/或XXX抗血小板治疗。  如：成人特发膜性肾病引起的肾病综合征研究参与者。 |
| **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** | 本研究采用XXX研究设计。  研究组：  对照组： |
| **评价指标** | 1.主要评价指标：  如：3年无病生存率（DFS）  2.次要评价指标：  如：3年生存率（OS）、3年无浸润性肿瘤生存率（iDFS）  5年无病生存率（DFS）、5年无浸润性肿瘤生存率（iDFS）、5年生存率（OS）  生存质量评分较基线的变化  不良事件（AE）、重要不良事件、严重不良事件（SAE）的发生率和严重程度  不良反应（ADR）和严重不良反应（SADR）的发生率和严重程度 |
| **研究终点** | 1.主要终点  2.次要终点  3.探索性终点 |
| **安全性评估** | 如：采用下列指标评估研究药物的安全性：  1.研究参与者检查，包括研究参与者面谈（包括直接询问不良事件的发生情况以及服用药物）、体格检查、体重和ECG检查；  2.临床相关的安全性实验室参数的评估，例如血常规、血清肌酐、尿素氮，电解质(血清钾、钠、氯)和肝酶。  3.记录并评估任何发生的不良事件（AE）或严重不良事件（SAE）及其与研究药的相关性。 |
| **统计分析** |  |
| **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**

（可从疾病背景、临床前研究、动物实验数据、相关临床研究数据、研究药物介绍等方面简要阐述，如研究药物为超适应症用药要写明科学性及安全性依据并注明为超适应症用药。）

**二、研究目的**

**1.主要目的**

**2.次要目的**

**3.探索性目的**

**三、研究终点**

**1.主要终点**

**2.次要终点**

**3.探索性终点**

**四、研究设计**

**1.总体设计**

如：本研究为前瞻性、多中心、随机、空白平行对照、开放研究，入组研究参与者将随机分为试验组和对照组.

试验组:接受XX药物+常规术后辅助治疗及X年随访,试验组XX用药时长为X年。

对照组:仅接受常规术后辅助治疗及X年随访。

本研究拟行期中分析 1 次，主要评价XX用于XXX的疗效。期中分析的节点为50%的研究参与者完成至少 2 年的治疗期或者疾病进展或者死亡，以先到达者为准。根据期中分析的结果，由研究者/申办者决定是否继续进行本研究、是否需要调整样本量和方案设计。

**2.研究流程图**

**3.病例数和研究中心**

如：本研究拟纳入符合入排标准的术后病理证实为XX研究参与者共XX例，试验组和对照组各XX例。计划本研究参与的研究中心共有XX个。

**4.随机化和入组方式**

如：本次研究的随机化方法为区组随机化，采用基于交互式网络应答的中央随机化系统

（IWRS）进行研究参与者的竞争入组及处理分组随机化的管理。试验组与对照组的分配比例为 1:1。

**五、研究参与者选择标准**

**1.研究人群：**如：进展性射血分数降低性心衰研究参与者。

**2.入选标准**

⑴

⑵

**3.排除标准**

⑴

⑵

**4.剔除标准**

已入组病例但符合以下之一者，应予以剔除：

如：⑴ 不符合纳入标准或符合排除标准；

⑵ 随机化后无任何研究记录；

⑶研究参与者依从性差，未按规定方案进行需予以剔除；

⑷ 使用方案中规定的禁用药物。

资料统计分析前，由统计人员及主要研究者讨论判断病例是否剔除。

**六、研究流程**

**1.筛选期**

如：⑴ 通过对入组/排除标准符合性的评估，确定研究对象入选本项研究的资格。

⑵ 收集完整的医学史和临床资料：人口学资料、病史资料、生命体征、XX症状体征、治疗史等。

⑶ 临床检查和评估：

1)化验（本地实验室，1 周内化验结果有效）：血常规、血生化、NT-proBNP、尿 常 规、便常规、尿 βHCG（仅针对有育龄期的女性）

2)静息 ECG 检查（当地常规检查 1 个月内有效）

3)胸部 X 线检查（当地常规检查 1 个月内有效）

4)超声心动图（2 周内超声结果有效）

5)功能状态和生活质量评估：

NYHA 功能状态

⑷ 将给予研究参与者有关这项研究目的和评估的完整的书面及口头说明。然后，研究参与者必须同意参与并签署大连医科大学附属第一医院伦理委员会已批准版本的知情同意书（一式两份），研究者及研究参与者各执一份。

⑸ 所有在签署知情同意书后但给予首剂研究药物之前发生的不良事件均被归属为研究参与者的医学病史部分，需要记录在原始科研病历中。如果研究参与者筛选失败，需要在筛选病历/原始科研病历中记录研究参与者筛选失败的原因。

**2.研究治疗期**

**2.1首次治疗**

⑴ 确认合格后，研究组和对照组2:1 随机化分组，时间点为 0 周；

⑵ 开始用药

1)研究组：

2)对照组：

⑶ 在药物治疗前、治疗中和治疗后监测生命体征包括XX、YY、ZZ。

⑷ 临床检查和评估：

1)化验：XX、YY、ZZ。

 2)XX

3)功能状态和生活质量评估：XX、YY、ZZ。

⑸ 伴随治疗及非药物治疗情况

⑹ 不良事件的记录

⑺ 终点事件记录(死亡/住院/XX恶化事件)

**2.2后续治疗期**

⑴ 第一次用药结束后，以后每次间隔 4 周研究参与者来用药。用药时间点为 4±1 周、8±1周、12±1 周、16±1 周；

⑵ 开始用药

1)研究组：

2)对照组：

⑶ 在药物治疗前、治疗中和治疗后监测生命体征包括XX、YY、ZZ。

⑷ 临床检查和评估：

1)化验：XX、YY、ZZ。

 2)XX

3)功能状态和生活质量评估：XX、YY、ZZ。

⑸ 伴随治疗及非药物治疗情况

⑹ 不良事件的记录

⑺ 终点事件记录(死亡/住院/XX恶化事件)

**2.3研究药物的管理**

**2.3.1研究用药**

研究组：XX（药品名称），由XX公司生产，规格:XX，批号XXXX。

对照组：XX（药品名称），由XX公司生产，规格:XX，批号XXXX。

**2.3.2药品管理**

如：1小盒12支为4天用量，8盒包装为4周用量（28+4天），包装为1中盒，每个研究参与者12周所需药物（12周+4天）（即3中盒+1小盒）包装成1大盒，根据中央随机的结果对药物统一编号。所有临床研究用药品由专人保管、登记，详细记录研究用药的运送、接受、验收、贮存、发放、研究结束后剩余药品的回收与销毁等过程，并由质控员负责对临床研究用药品的供给、使用、贮存及剩余药品的处理过程进行检查。

如：研究期间应建立研究药物管理制度，设专柜保管研究药物，由研究药物管理员进行统一管理，负责试验药物的保存、发放、回收、记录等。依据IWRS 提供的研究参与者处理分组信息由研究药物管理员发放药物并填写药物发放登记表。全部试验结束后，由药物管理员负责将剩余药物集中返还申办单位或按程序销毁（填写《试验用药销毁记录》），交于申办单位存档。

**2.3.3合并用药**

**2.3.4禁用药物**

**2.4随访**

（建议以图表形式列出电话随访/门诊访视的访视窗口及随访内容，如随访期数据收集计划表）

所有入组本研究的研究参与者的随访共 5 年：治疗期随访（2 年）、停药随访（1 年）和生存期随访（2 年）。按照《XX诊治指南与规范》推荐，入组研究 2 年内，一般每 3 个月随访 1 次，入组研究 3-5 年，每 6 个月随访 1 次。入组研究 5 年以上，每年随访 1 次，直至终身。如有异常情况，应当及时就诊而不拘泥于固定随访时间。

随访内容为：主要包括不良事件、合并用药、生活质量评分、临床查体、影像学和实验室检查等（详见数据收集计划表）。当临床怀疑有复发/转移时进一步行相关检查明确诊断。

**2.4.1电话随访**

在获得主要研究者授权和经过伦理委员会批准后，对本中心研究参与者进行电话随访。整个研究期间，电话随访共有 8 次。首先在研究参与者入组后的一周内，通过电话随访确认研究参与者信息是否正确，然后在XX、YY、ZZ时间进行电话随访，每次的随访内容分别是XX。

**2.4.2门诊访视**

**2.5研究参与者脱落（退出）研究的标准及处理**

所有填写了知情同意书并筛选合格进入研究的研究参与者，均有权利随时退出临床研究，无论何时何因退出，没有完成方案所规定观察周期的研究参与者均称为脱落病例。

**2.5.1由研究者决定的退出**

已入选的研究参与者在试验过程中出现了不宜继续进行试验的情况下，研究者决定该病例退出研究。

⑴ 研究者从研究参与者最大利益出发判定应该终止研究，比如研究参与者发生了某些合并症、并发症、严重不良事件或特殊生理变化等；

⑵ 研究参与者依从性差，整个研究治疗期（X年）使用药物达不到规定量的X%（出现本研究的终点事件和终点指标者除外）或超过规定量的X%；

⑶ 研究参与者使用了方案规定的禁用药物；

⑷ 研究参与者治疗失败（局部复发、远处转移或死亡）；

⑸ 研究期间研究参与者发现妊娠或者计划备孕。

**2.5.2研究参与者自行退出**

根据《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》等有关法规的规定，研究参与者有权在任何时候无需任何理由而退出研究。

⑴ 用药后发现治疗药物效果不好，甚至无效，研究参与者不愿意继续进行研究，向研究者提出退出研究；

⑵ 用药后出现不可耐受的研究药物相关的不良反应，研究参与者不愿意继续进行研究，向研究者提出退出研究；

⑶ 由于其他各种原因，研究参与者不愿意或不可能继续进行临床试验，向研究者提出退出研究；

⑷研究参与者虽未明确提出退出研究，但不再接受随访。

**2.5.3脱落病例的处理**

如果研究参与者提前终止研究，研究者应该询问研究参与者决定终止研究的原因，并在充分沟通后询问研究参与者是否愿意继续接受随访，尽可能减少失随访率，并将讨论结果记录在原始科研病历/病例报告表中。如果研究参与者失访，研究者应该尽可能联系到研究参与者或者其亲属，了解其退出研究的原因，并完成最后一次评估，同时记录研究参与者退出研究的原因。

如果研究参与者因为不良事件终止研究，不良事件需随访至恢复正常或者基线水平或者病情稳定，该事件需要进行收集。注意：判定为与研究药物相关的所有不良事件（即使研究参与者未因不良事件终止治疗）都应该随访至恢复正常或者基线水平或者病情稳定。如果不良事件不能恢复到正常或基线水平或者病情稳定，需将合理的解释进行记录并收集。

研究者应妥善保存脱落病例的有关试验资料，既作留档，也是进行全分析集统计所需。所有脱落病例，均应在原始科研病历/病例报告表中记录脱落的原因。并将其最后一次的主要疗效检测结果结转为最终结果进行统计分析，其原始科研病历/病例报告表应保留备查。较高比例的研究参与者终止研究将不能准确地阐述研究结果，因此，应该尽量避免不必要的退出，如果研究参与者决定退出研究，研究者应该尽可能完成相关检查和评估。

**七、疗效评估**

**1.主要疗效评估**

**2. 次要疗效评估**

**3. 探索性疗效评估**

**4.终点事件评价**

**八、安全性评价指标**

**1.安全终点**

采用下列指标评估研究药物的安全性：

如：⑴ 研究参与者检查：包括研究参与者面谈（包括直接询问不良事件的发生情况以及服用药物）、体格检

查、体重和 ECG 检查；

⑵ 临床相关的安全性实验室参数的评估：例如血常规、血清肌酐、尿素氮，电解质(血清钾、钠、氯)和肝酶。

⑶ 记录并评估任何发生的不良事件（AE）或严重不良事件（SAE）发生率及其与研究药的相关性。

**2.不良反应/事件的定义和评估**

**2.1不良事件的定义**

不良事件（adverse event，AE）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。不良事件分为一般不良事件和重要不良事件。重要不良事件是指因不良事件而导致减少给药剂量、或撤药、或实验室检查明显异常、或出现的不良事件需作治疗处理。

药物不良反应（ADR），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。

研究中发生的不良事件需进行收集和记录，不良事件的严重程度分级见分级表，不良事件与治疗的相关性也需评价。

**2.2不良反应/事件的严重程度**

按照下表说明对整个研究期间和随访阶段发生的不良事件进行严重程度的评估：

|  |  |
| --- | --- |
| 严重程度分级 | 说明 |
| 轻度 | 几乎感觉不到症状或没有不适，不影响日常活动，不需要医疗干预 |
| 中度 | 足以影响日常活动的不适，可能需要医疗干预 |
| 重度 | 机能丧失或不能进行日常活动，需要停用试验药物，需要医疗干预 |

**2.3相关性**

研究者使用“肯定有关”、“很可能有关”、“可能有关”、“可能无关”、“无关”、“待评价”、“无法评价”来评价不良事件与治疗之间的相关性，详见下表：

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 评价分类 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 肯定有关 | + | + | + | + | - |
| 很可能有关 | + | + | + | ？ | - |
| 可能有关 | + | - | ±？ | ？ | ±？ |
| 可能无关 | - | - | ±？ | ？ | ±？ |
| 无关 | - | - | - | - | - |
| 待评价 | 缺乏必须信息，需要补充材料才能评价 | | | | |
| 无法评价 | 缺乏必要信息并无法获得补充材料 | | | | |

注：+表示肯定；-表示否定；±表示难以肯定或否定；？表示不明。1：用药与不良反应的出现有无合理的时间顺序；2：反应是否符合该药物已知的不良反应类型；3：停药或减量后反应减轻或消失；4：再次使用可疑药物后是否再次出现同样反应；5：反应是否可用合并药物的作用、研究参与者病情的进展或其他治疗措施等解释。

如果对照表中的 5 条标准，不能完全对应某条可能性时，建议采用保守原则，即如果判断结果介于“很可能相关”与“可能相关”之间，应该判“很可能相关”或在信息不足的情况下评估为“可能相关”。

仅在因客观原因无法获得进一步信息，不足以判断因果关系时，才可选择“无法评价”。

若评估结果为肯定有关、很可能有关或可能有关，则它将被视为与试验药物有关的不良反应。

**2.4不良事件的观察和记录**

⑴ 自签署知情同意书起到停止研究药物30 天内收集所有的不良事件和严重不良事件，无论是研究者观察到的还是研究参与者自发报告的不良事件。

⑵ 在临床研究过程中，一旦研究参与者出现不良事件，不管是否与试验用药有因果关系，研究者均应在原始记录中记录所有不良事件并签名及注明日期，包括不良事件出现的日期、症状、严重程度、转归、持续时间和事件的结果等，及时判断该不良事件与研究药物的因果关系，同时转录至CRF表（如有）中。

⑶ 如怀疑是药品不良反应，应依据药品不良事件与药物因果关系的判断标准对不良事件进行初步判断并作出诊断或疑似诊断。

**2.5处理措施**

**2.5.1不良事件的处理措施**

发现不良事件时，研究者应立即处理并向主要研究者报告，根据病情决定必要的诊断与治疗措施，决定是否中止临床研究观察。所有不良事件都应追踪调查，详细记录处理经过及结果，直到妥善解决或病情稳定，对于化验指标异常的研究参与者应跟踪随访至恢复正常。跟踪随访方式可以根据不良反应事件的轻重选择住院、门诊、家访、电话、通讯等方式。

**2.5.2药物不良反应处理措施**

应将其症状体征或实验室检查结果、出现时间、持续时间、程度、处理措施、经过等记录于病案，评价其与试验药物的相关性，由研究者签名并注明日期。根据药品不良反应报告制度报告医院药品不良反应监察部门，并由院药品不良反应监察中心报省、国家药品不良反应监测中心。

**2.6不良事件的转归**

不良事件的转归可以描述为以下几种：

⑴ 已恢复/解决：应注明“（严重）不良事件终止日期”。

⑵ 恢复/解决中：事件仍未完全解决，但研究参与者已处于恢复阶段，需随访。

⑶ 未恢复/解决：事件在进行中。

⑷ 已恢复/解决，伴有后遗症：仅当研究参与者会有持续长时间或终身的后遗症（）例如糖尿病导致的失明、中风后引起的偏瘫。应注明“（严重）不良事件终止日期”。

⑸ 致命的：应注明“（严重）不良事件终止日期”。当不良事件致死时需记录死亡时间。

⑹ 未知的：研究者无法了解不良事件，例如，研究参与者失访。

若不良事件结局被评定为“恢复/解决中”，或“未恢复/解决” ，或“ 未知的”，可暂时不记录不良事件终止日期。

若不良事件结局被评定为“已恢复/解决” 或“已恢复/解决或致死性的，伴有后遗症” 时，必须记录不良事件终止日期。必须随访所有不良事件和严重不良事件以确定最终结局。

当研究参与者完成临床研究后，研究者应随访所有不良事件至稳定或有最终结局。

**2.7本研究预期的不良事件及采取措施**

使用XX期间应注意以下问题：

如：⑴ XX初期的血液动力学效应可能引起心收缩压和舒张压的降低，应根据研究参与者的自身状况和反应来调整剂量和用药时间。根据方案中调整剂量说明进行操作，如仍不能耐受则终止用药；

⑵ XX用药前应纠正严重的血容量减少症状，如果出现血压或心率过度变化，应降低输注速率或停止输注；

⑶ 最常见的不良反应包括头痛、低血压和室性心动过速，常见的不良反应有低钾血症、失眠、头晕、心动过速、室性早搏、心衰、心肌缺血、早搏、恶心、便秘、腹泻、呕吐、血红蛋白减少。出现不良反应后是否停药由研究者决定。

临床研究中发生不良事件或不良反应时，研究者可根据病情采取必要的处理措施以保障受

试者的安全，并记录在案，同时决定是否终止试验。

判定为与研究药物相关的所有不良事件都应该随访至恢复正常或者基线水平或者病情稳定。如果不良事件不能恢复到正常或基线水平或者病情稳定，需将合理的解释进行记录并收集。

**2.8 严重不良事件的定义**

严重不良事件（SAE）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。

如果不良事件符合下列标准的任意一项，研究者确认为严重不良事件后**24小时内**向伦理委员会报告，同时依照法规向相关监管部门报告。

|  |  |
| --- | --- |
| 死亡 | 不良事件导致研究参与者死亡 |
| 危及生命 | 研究者认为如果不采取医疗措施，不良事件有可能导致研究参与者马上死亡。而不是假设不良事件可能会导致死亡或者病情恶化。 |
| 永久或严重的残疾/  功能丧失 | 事件引起的状况会很大程度上影响研究研究参与者的日常生活。功能丧失不包括医学重要性相对次要的事件，如头痛﹑恶心﹑呕吐﹑腹泻﹑流行性感冒和意外创伤（如脚踝扭伤）。 |
| 住院治疗 | 不良事件导致住院治疗，不包括急症或门诊就医。 |
| 住院时间延长 | 不良事件发生在研究参与者住院期间并延长了研究参与者住院时间。 |
| 先天性异常/出生缺陷 | 出生时或出生后发现了畸形，或任何导致流产的畸形。 |
| 需要药物或手术治疗防止发生严重的后果的重要医学事件 | 重要的医学事件可能不会立即引起危及生命、导致死亡或住院，但可能会危害研究参与者和可能会需要药物或手术治疗防止任何上述结果的（即研究参与者死亡﹑危及生命﹑导致住院﹑延长住院时间﹑先天畸形）的发生。此类事件可能包括需要在急症室和家中治疗的过敏性支气管痉挛、不需住院的抽搐、或者发生了依赖药物或滥用药物。 |

重度不良事件是判定严重程度，重度的不良事件不一定是严重不良事件，例如：连续几个小时的呕吐可以判定为重度，但在临床上不是严重不良事件。

严重不良事件的首次报告后，按照要求提供相应的住院病历、尸检报告（如需要）和其它必需的文件。

严重不良事件需评估严重程度、与研究药物的相关性、采取的措施和结果，记录于报告表中。

严重不良反应（SADR）是指符合上述标准的严重药物不良反应。

可疑且非预期的严重不良反应（SUSAR）是指严重不良反应与药物的关系至少为可能相关，且该严重不良反应未在说明书中出现过（即首次出现的严重不良反应）。

**2.9严重不良事件处理措施**

**2.9.1严重不良事件的报告（立即报告）**

研究者应向主要研究者报告事件发生情况，应当在获知事件的**24小时内**向伦理委员会、医院学科建设与科研管理部报告；紧急情况，包括严重、特别是致死的药品不良反应及其他严重不良事件，应以最快的通讯方式(包括电话、E-mail等)报告上述部门并同时报告医院药物不良反应监察部门。

**2.9.2紧急破盲**

在紧急医疗情况下，知晓研究参与者真实的分组及服用的研究药物对于研究参与者的医疗处理非常关键，研究者可以打破研究参与者的盲态。研究者在得到主要研究者批准后，从“研究药品管理员”处领取并拆封随药品下发的应急信件，查明所服药品的种类并及时抢救。需会诊时紧急联系相关科室，必要时送ICU。已破盲的研究参与者将被中止研究。

**2.9.3记录**

研究者应在原始科研病历和CRF表（如有）中记录研究参与者的症状、体征、实验室检查，损害出现的时间、持续时间、程度、处理措施和经过等，保证记录真实、准确、完整、及时、合法，填写严重不良事件报告表，签名并注明日期；在原始记录中应记录时间、报告方式(电话、传真、书面)以及报告的机构。

**2.9.4随访**

研究者应对所有研究参与者损害进行随访，根据病情决定随访时间，在随访过程中给予必要的处理和治疗措施，以确保将研究参与者损害降至最低，充分保证研究参与者安全。详细记录随访的经过和处理的结果。

**2.10特殊非严重不良事件的报告**

疾病进展：肿瘤的进展不应该报告为不良事件或者严重不良事件，但疾病进展导致的死亡，应作为 SAE 进行报告。

新发癌症：新发的第二肿瘤则可以报告为不良事件或者严重不良事件。

**3.用药过量**

用药过量必须记录在CRF表（如有）并标记在原始文件中，且提供适当的临床监督和一般支持性措施。

**4.妊娠**

如果研究参与者在研究期间发生妊娠，包括流产（不论是意外、治疗性还是自发性流产），记录在原始科研病历/CRF表（如有）中以便转归的随访。

在研究中发生的妊娠的女性研究参与者将立即中止试验药，并通知研究者。研究者或授权者将向研究参与者提供咨询，讨论继续妊娠的风险和对胎儿的可能影响。研究参与者必须终止试验。研究者对研究参与者的监督需跟进到妊娠结束。

**九、盲法和揭盲程序**

**1.设盲程序**

如：本试验采用中央随机化系统（IWRS）完成研究参与者的竞争入组及处理随机化分组。由统计专业人员采用区组随机化方法利用 SAS 9.4 统计专业软件按试验组与对照组 1:1 的分配比例产生处理分组随机化盲底，并导入IWRS。研究人员登录 IWRS 填写研究参与者的基本信息，获取研究参与者编号（由系统自动生成：前 2 位是中心编号+后 4 位为入组顺序号）及该研究参与者的处理分组信息（试验组或对照组），研究者根据研究参与者的分组信息进行相应的治疗处理。

负责中央随机的人员，产生药物的随机码，由与本试验无关的人员对药物进行包装编码（设盲）。两组药物包装、标签、给药时间和外观应完全相同的。研究者登录随机系统，获取研究参与者的药物号码后，给予研究参与者相应号码的药物。本次盲法设置专职非盲态护士，进行药物的配置和输液，以保障药物盲法，药物领取只能有非盲态护士进行。在研究过程中，研究者、申办方和研究参与者都对治疗分组保持盲态。

**2. 揭盲程序**

如：将使用揭盲指令进行IxRS编程。在紧急情况下，研究者有责任确定是否需要对研究参与者的治疗分配进行揭盲。

**十、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**

**十一、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。

**十二、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。

**3.保证研究参与者的依从性**

临床研究中，为保证研究参与者的依从性，研究者应认真执行知情同意，耐心向研究参与者做好解释工作，应使其充分理解本研究的意义及按时用药的重要性，以促进研究参与者配合临床研究的执行。

研究参与者使用研究药物的依从性评价：整个治疗期（2年）药物使用在规定量的X%-Y%之间均为依从性良好（出现本试验的终点事件和终点指标者除外）。

**十三、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. 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。

所有治疗药物都有可能产生副作用，但研究者已针对不良反应制定了相应的医疗对策，包括研究者有权根据自己的判断终止该病例的临床研究；同时制定了合并用药规定以及终止与退出研究的标准，保护研究参与者健康与利益。

**4.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。

**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。

**十四、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。

**十五、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。

**十六、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/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。

**十七、参考文献**

[1]

[2]