

# NIH-FDA IND/IDE II 期、III 期临床试验 方案模板 中文翻译

本翻译由北京大学第一医院临床试验中心完成  
翻译初稿日期：2017.06.12

## NIH-FDA II 期、III 期 IND/IDE 临床试验方案模板

### 前言

请在完成和实施临床试验方案前删除本段前言。

推荐本临床试验方案模板用于由美国国立研究院 (NIH) 资助的, 向美国食品药品监督管理局 (FDA) 提出新药临床试验申请 (IND) 或研究性器械临床试验豁免申请 (IDE) 的 II 期和 III 期临床研究。鼓励此种类型试验的研究者在开展 NIH 资助的临床试验时使用本模板。此模板也可用于其他正在进行的新药或医疗器械的 II 期和 III 期临床试验。

此模板的目的是帮助研究人员编写一个符合人用药品注册技术要求国际协调会议 (ICH) 的行业指南、符合 GCP E6 指导原则 (ICH-E6) 的临床试验方案, 它的使用也将有助于研究人员通过假设的科学依据来思考, 尽量减少结果解释中的不确定性, 避免数据丢失。统一的方案模板将有利于监管部门对方案的审查。

值得注意的是, 此临床试验方案模板只是 IND 或 IDE 申请资料的一部分。有关 IND 或 IDE 申请资料的详细信息, 请分别参阅 21 CFR 第 312 部分: 新药临床试验申请, 或 21 CFR 第 812 部分: 研究性器械临床试验豁免申请。

### 如何使用此模板

重要的是以相同顺序编排并将所有章节整合至试验方案中。如果此模板部分章节对于您的试验不适用, 也应包含在方案中, 但应标明该章节不适用。

此模板包含两种类型的文本: 指示/说明和示例。

**指示/说明文本:** 用添加底纹背景的字体表示 (原文用“斜体”表示), 并且应当删除。指示文本的脚注也应当删除。该文本提供应该包含的内容信息, 还指出一个章节下是否应该留空。例如, 许多标题包括“本节不得输入任何文本, 相关内容应包含在下列小标题中”的说明。

**示例文本:** 是为了进一步帮助方案编写而设计的, 并根据适用于研究药物、生物制品或医疗器械的设计、研究计划的实施进行相应的修改或适当的删除。示例文本以 [常规字体] 显示。在示例文本中, 由 <尖括号> 表示需要输入的特定信息。

出现指示/说明文本的地方应当被删除。示例文本可以与特定方案合并或是为特定方案定制。但是, 如果示例文本不适用于当前的方案, 则应当将其删除。应将章节标题设置为带格式的, 以便生成目录。

版本管理对追踪方案的建立、修订和变更非常重要, 其对于确保所有进行该项研究的人员都能使用正确版本的方案也是非常必要的。页脚中的每个修订版本、版本号及日期都应当进行更新。当对一个已批准并且“定稿”的方案作出修改时, 应当保存方案修订历史 (见第 10.4 节)。

## 链接

请在在完成和实施临床试验方案之前删除本链接。

### 医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）

- [临床实验室改进修正案](#)

### 美国联邦法规（CFR）

- [21 CFR 第 11 部分：电子记录，电子签名](#)
- [21 CFR 第 50 部分：人类受试者保护](#)
- [21 CFR 第 54 部分：临床研究者财务状况的披露](#)
- [21 CFR 第 56 部分：伦理审查委员会](#)
- [21 CFR 第 58 部分：非临床研究质量管理规范](#)
- [21 CFR 第 210 部分：目前在药品生产、处理、包装或保存过程中的药品生产质量管理规范；概述](#)
- [21 CFR 第 211 部分：当前对于成品药的药品生产质量管理规范](#)
- [21 CFR 第 312 部分：新药临床试验申请](#)
- [21 CFR 第 812 部分：研究性器械临床试验豁免申请](#)
- [42 CFR 第 11 部分：临床试验注册与结果递交](#)
- [45 CFR 第 46 部分：人体研究的保护](#)

### 美国食品药品监督管理局（FDA）

- [合规行为与活动](#)
- [与药物临床试验质量管理规范和临床试验有关的 FDA 指导原则](#)
- [研究者、申办方、IRBs 以及向 IRBs 报告不良事件的指导文件——改进人类受试者的保护](#)
- [临床试验申办方指导文件：临床试验数据审查委员会的成立与运作](#)
- [行业指南：E6 版 GCP：综合指南](#)
- [行业指南：临床研究中的电子源数据](#)
- [行业指南：临床试验的复合终点](#)
- [行业指南：临床研究的监管——基于风险的监查方法](#)
- [行业指南：提供电子格式文件——人用药品申请和递交文件采用 eCTD 格式](#)
- [行业指南：提供电子格式文件——标准化研究数据](#)
- [行业指南：IND 安全性报告的安全评估](#)

### 美国卫生及公共服务部（HHS）

- [HIPAA 隐私保护规则](#)
- [HIPAA 隐私保护规则：研究者信息](#)

### 人用药品注册技术要求国际协调会议（ICH）

- [行业指南，E6（R2）GCP：综合指南](#)

## NIH-FDA II 期、III 期 IND/IDE 临床试验方案模板

- 行业指南, M3 (R2) 支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则
- 行业指南, E3 临床总结报告的结构和内容
- 行业指南, E9 临床试验的统计原则
- 最终概念意见书 E9 (R1): 临床试验的统计学指导原则增补本——临床试验统计估算对象选择和敏感性分析定义

### 国际标准化组织 (ISO)

- 人体医疗器械临床研究——临床试验质量管理规范 (ISO 14155: 2011)

### 国立卫生研究院 (NIH)

- 保密证书 (CoC) 自助服务系统
- 临床试验注册及结果发表
- 财产利益冲突
- 纳入儿童受试者—政策实施
- 涉及人体受试者的研究中纳入女性及少数民族受试者—政策实施页面
- NIH 数据共享政策及有关 NIH 资助的研究资源的相关指导
- NIH 数据共享政策及实施指南
- NIH 基因组数据共享政策
- NIH 授权政策声明, 第 8.2 节研究成果的可获得性: 出版物、知识产权及共享研究资源
- NIH 有关 NIH 资助的临床试验信息的传播政策
- NIH 公众获取政策的详细信息
- 获得 NIH 资助的临床试验的研究者 GCP 培训规划
- 人体研究中关于受试者保护内容的培训

### 人体研究保护办公室 (OHRP)

- 人体研究法规相关问题决策图
- 知情同意的内容
- 知情同意注意事项
- IRBs 和保险
- 法规和政策目录
- 非预期风险和不良事件的指南
- 弱势群体

### 其他

- Citing medicine 第二版: 作者、编辑及出版商的 NLM 格式的指南
- CONSORT 声明
- 国际医学期刊编辑委员会 (ICMJE): 建议书
- 药物警戒性信号检测: CIOMS 第八工作组的报告

## <标题>

标题应易于相关工作人员记忆、识别，并且能够与其他方案标题区分，避免混淆。如果使用“短标题”（例如，用缩写代替研究标题，包括在此处，并且可以在本文档中代替完整标题使用），应简短、有特异性、清晰。

方案编号：<编号>

临床试验登记号（NCT）：<登记号，若有>

主要研究者：<主要研究者姓名>

<IND/IDE>申办方：<申办方名称，若有>

申办方是指个人或医药或医疗器械公司、政府机构、学术机构、私人组织或其他负责并且启动临床研究的组织。

资助人：<NIH 研究机构（IC）>

版本号：v. <x. x>

<年月日>

所有版本都应当具有版本号和日期。使用国际通用的日期格式（日月年），并完整地写出月份（例如，23 June 2015）

历次版本变更摘要：

变更章节	修订汇总	原因

# 目录

合规声明	1
1 方案摘要	2
1.1 概要	2
1.2 研究流程图	3
1.3 研究日程表 (SoA)	7
2 引言	8
2.1 研究理论依据	8
2.2 背景	8
2.3 风险/获益评估	8
2.3.1 已知的潜在风险	8
2.3.2 已知的潜在获益	9
2.3.3 潜在风险和获益的评估	9
3 研究目的和终点	9
4 研究设计	12
4.1 总体设计	12
4.2 研究设计的科学原理	12
4.3 剂量选择依据	13
4.4 研究结束的定义	13
5 研究人群	13
5.1 入选标准	14
5.2 排除标准	14
5.3 生活方式注意事项	15
5.4 筛选失败	16
5.5 招募和保留策略	16
6 研究干预	17
6.1 研究干预管理	18
6.1.1 研究干预描述	18
6.1.2 剂量和给药	19
6.2 准备/处理/储存/职责	19
6.2.1 药物接收和清点	19
6.2.2 剂型, 外观, 包装和标签	20
6.2.3 产品储存和稳定性	20
6.2.4 准备	20
6.3 减小偏差的方法: 随机化和盲法	20
6.4 研究干预的依从性	21
6.5 合并治疗	21
6.5.1 抢救药	21
7 研究干预中止和受试者中止/退出	22
7.1 研究干预中止	22
7.2 受试者中止/退出研究	23
7.3 失访	23
8 研究评估与流程	24
8.1 疗效评估	24
8.2 安全性和其他评估	25
8.3 不良事件和严重不良事件	27
8.3.1 不良事件的定义	27

8.3.2	严重不良事件 (SAE) 的定义.....	28
8.3.3	不良事件分类.....	28
8.3.4	不良事件评估和随访的时限和频率.....	31
8.3.5	不良事件报告.....	32
8.3.6	严重不良事件报告.....	32
8.3.7	向受试者报告事件.....	34
8.3.8	特殊利益事件.....	34
8.3.9	妊娠报告.....	35
8.4	非预期事件.....	35
8.4.1	非预期事件的定义 (UP).....	35
8.4.2	非预期事件的报告.....	36
8.4.3	向受试者报告非预期事件.....	37
9	统计学考虑.....	37
9.1	统计学假设.....	37
9.2	样本量估算.....	38
9.3	分析人群.....	38
9.4	统计分析.....	39
9.4.1	一般方法.....	39
9.4.2	主要有效性终点分析.....	39
9.4.3	次要终点分析.....	40
9.4.4	安全性分析.....	41
9.4.5	基线描述性统计.....	41
9.4.6	计划的中期分析.....	41
9.4.7	亚组分析.....	42
9.4.8	各受试者的数据列表.....	42
9.4.9	探索性分析.....	42
10	支持文件和操作考虑.....	42
10.1	法规, 伦理和研究监管考虑.....	42
10.1.1	知情同意过程.....	43
10.1.2	研究中止和终止.....	44
10.1.3	保密和隐私.....	45
10.1.4	储备样本和数据的未来使用.....	46
10.1.5	关键角色与研究管理.....	47
10.1.6	安全性监督.....	48
10.1.7	临床试验监查.....	49
10.1.8	质量保证与质量控制.....	50
10.1.9	数据处理与记录保存.....	51
10.1.10	方案违背.....	53
10.1.11	研究发表和数据共享政策.....	53
10.1.12	利益冲突政策.....	54
10.2	其他考虑.....	55
10.3	略缩语.....	55
10.4	方案修订历史记录.....	57
11	参考文献.....	58

## 合规声明

试验应提供一份声明，以表明将遵循方案、人用药品注册技术要求国际协调会议药物临床试验质量管理规范（ICH GCP）及适用的州、地方和联邦监管法规。各参研机构必须持有美国人体研究保护办公室（OHRP）颁发的仍生效的联邦通用证书（FWA），且必须提供本方案、相关知情同意文件和招募材料，以上材料应为已得到OHRP备案的伦理审查委员会（IRB）或伦理委员会（EC）审查及批准的版本。本方案或知情材料的任何修订均应事先获得批准方可使用。请从以下两种声明中选择一种：

(1) [本试验将根据国际协调会议临床试验质量管理规范（ICH GCP）及以下法规进行：

- 适用于临床研究的美国（US）联邦法规（CFR）（45 CFR第46部分，21 CFR第50部分，21 CFR第56部分，21 CFR第312部分，和/或21 CFR第812部分）

受国家卫生研究院（NIH）资助的研究者，和负责执行、管理和监督NIH资助的临床试验的研究机构工作人员必须已完成有关人类受试者保护和ICH GCP的培训。

本研究方案、知情同意书、招募材料及所有相关资料将递交至伦理审查委员会（IRB）以供审批。在入选受试者之前，必须获得方案及知情同意书的批件。所有的方案修订内容在实施前必须得到IRB的审查与批准。此外，知情同意书的所有变更均需获得IRB的批准；同时应确定已签署既往批准版本知情同意书的受试者是否需要再次签署新版知情同意书。]

或

(2) [本试验将遵循国际协调会议临床试验质量管理规范（ICH GCP）、适用的美国（US）联邦法规（CFR）和<填写 NIH 研究机构（IC）>的基金协议条款。主要研究者将确保在得到新药临床试验申请（IND）或研究性器械临床试验豁免申请（IDE）申办方、资助机构和伦理审查委员会（IRB）的许可前，不会违背或变更方案，为避免对受试者造成直接危害的情况除外。所有参与该研究实施的人员都必须接受过有关人类受试者保护和ICH GCP的培训。

本研究方案、知情同意书、招募材料及所有相关资料将递交至IRB进行审批。在入选受试者之前，必须获得方案及知情同意书的批件。所有的方案修订内容在实施前必须得到IRB的审查与批准。知情同意书的所有变更均需获得IRB的批准；同时应确定已签署既往批准版本知情同意书的受试者是否需要再次签署新版知情同意书。]

## 1 方案摘要

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

### 1.1 概要

<b>标题:</b>	<完整标题>
<b>研究概述</b>	提供方案的简短描述，包括研究假设的简要说明。应使用较少语句进行概述。所有访视和评估的详细图表应当分别包含于第 1.2 节和第 1.3 节，研究流程图和研究日程表。
<b>目的:</b>	包括主要和次要研究目的。该目的与研究方案正文中的目的相同。并且保持与 ClinicalTrials.gov <sup>1</sup> 中的主要目的一致。 <主要目的: 次要目的: >
<b>终点:</b>	包括主要终点和次要终点。这些终点应当与方案正文内容相同。与 clinicaltrials.gov 中的疗效判定指标一致。 <主要终点: 次要终点: >
<b>研究人群:</b>	明确样本量、性别、年龄、人口统计学分组、一般健康状况和地理位置分布。
<b>分期:</b>	<2 或 3 或 N/A>期，适用于药品和生物制品 <sup>2</sup> 。
<b>受试者入组中心/设施:</b>	简要描述计划入组受试者的机构/参研试验中心。如将有美国境外的研究机构参与研究，需给出大致数字(数量)。
<b>研究干预的描述:</b>	描述研究干预手段。如果使用化学药品或生物制品进行干预，则需要包含剂量和给药途径。如为医疗器械，应提供各重要组件、原材料、性能和设备操作原理的说明。
<b>研究持续时间:</b>	从研究开始入选受试者到完成数据分析的预计时间(按月计)。
<b>访视持续时间:</b>	每个受试者完成所有访视所需的时间(例，按月计)。

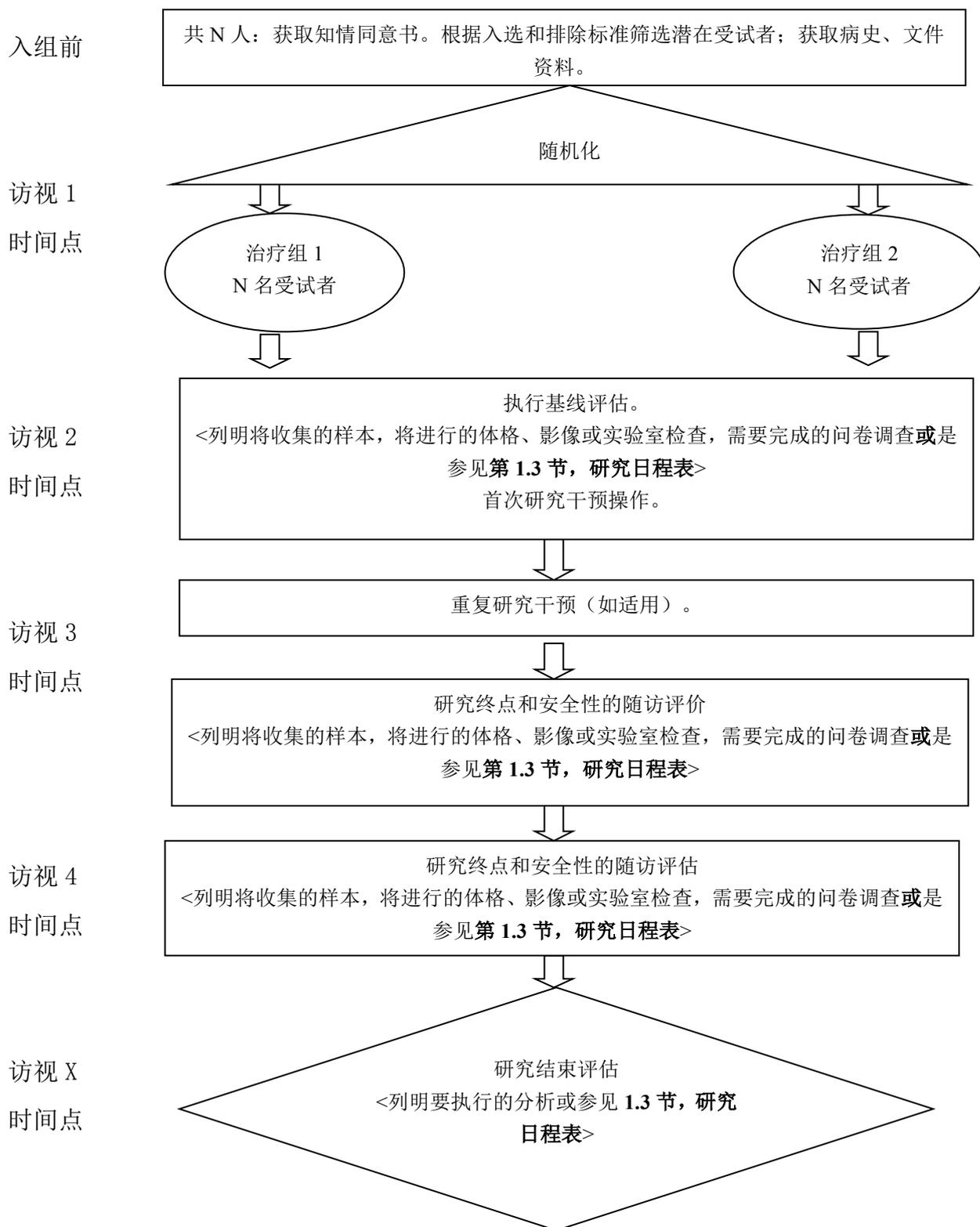
<sup>1</sup>定义引自 ClinicalTrials.gov 方案数据元素定义，参见：<https://prsinfo.clinicaltrials.gov/definitions.html>。引用日期为 2017 年 3 月。

<sup>2</sup>根据 21 CFR 312.21，“II 期研究包括对照临床研究，用于评估药物对特定适应症或患有该疾病或出现此症状的患者的特定适应症的有效性，并确定常见的短期副作用以及与药物相关的风险。II 期研究为典型对照、密切监查、并在相对较少数量患者中进行；通常涉及的受试者不超过几百例……III 期研究为扩展对照和非对照试验。是在已经获得的药物有效性的初步证据之后进行的，旨在收集有关评估药物的整体收益-风险关系所需的有效性和安全性的其他信息，同时为医生处方提供充分的依据。III 期研究通常包括几百至上千例受试者。”

## 1.2 研究流程图

本节应当包含一幅提供直观“印象”的研究图表，最好限制在一页内。以下研究流程图为例，体现了为阐明整体研究设计所需的细节层次。请选择更合适您的项目研究特点的示例进行参考。无论如何，此处示例旨在指导制定研究流程图，使之符合预期的研究设计和方案要求。请修改示例中的研究特定信息和图表阐明您的研究设计（例如，修改研究分组的分配方法，增加研究治疗分组、研究访视等。）研究流程图的时间点应与**第 1.3 节研究日程表**中的时间点保持一致，例如，访视 1，第 0 天；访视 2，第 30±7 天；等等。

**示例#1 流程图**（例如，随机对照试验）



**示例#2 仅供参考，应根据需要自定义：流程图（例如，随机对照试验）**

周/天（插入时间） 筛选

---

- 共计  $n=x$
- 获得知情同意书
- 根据入选和排除标准筛选潜在受试者
- 获得病史，文件资料

周/天（插入时间） 随机化

---

- 干预治疗组 1 ( $n=y$ )
- 安慰剂组 ( $n=z$ )

周/天（插入时间） 研究终点和安全性随访评估、基线评估/研究干预手段

---

- 列明将收集的样本，将进行的体格、影像或实验室检查，需要完成的问卷调查或是参见**第 1.3 节，研究日程表**
- 进行首次研究干预

周/天（插入时间）

---

- 列明将收集的样本，将进行的体格、影像或实验室检查，需要完成的问卷调查或是参见**第 1.3 节，研究日程表**

周/天（插入时间） 研究终点和安全性随访评估

---

- 列明将收集的样本，将进行的体格、影像或实验室检查，需要完成的问卷调查或是参见**第 1.3 节，研究日程表**

周/天（插入时间） 研究结束评估

---

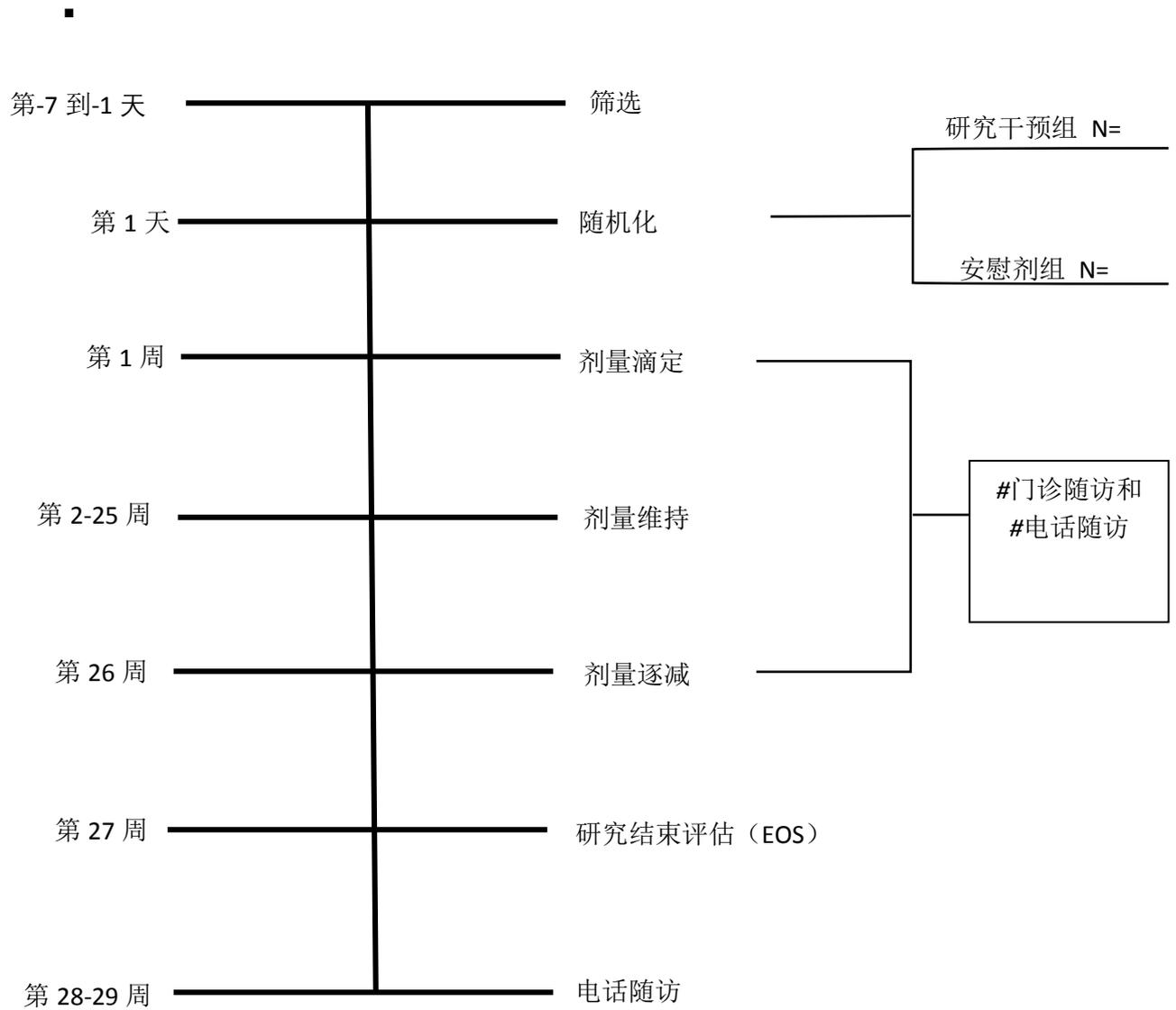
- 列明将收集的样本，将进行的体格、影像或实验室检查，需要完成的问卷调查或是参见**第 1.3 节，研究日程表**

周/天（插入时间） 电话随访

---

- 列明要完成的问卷调查或参见**第 1.3 节，研究日程表**

- **示例 #3 仅供参考，应根据需要自定义：时间轴（例如，随机对照试验）**



### 1.3 研究日程表 (SOA)

以下日程表仅供参考，应进行适当修改。

研究日程表必须涵盖每次研究访视应完成的步骤以及所有与受试者的沟通，如电话联络。其中包括所有与入选资格、随机或分层、或暂停研究干预标准相关的试验项目。研究日程表应只涉及与受试者入选、研究目的及研究终点有关的步骤。其他程序应当在慎重考虑下有节制地进行，因为它们有可能会增加不必要的招募复杂性和偏差。

应说明所有访视可接受的窗口期。可参考访视时间点相对于研究终点的可行性和相关性确定合适的窗口期[例如，药代动力学 (PK) 研究允许较小或无变化的时间窗，其研究时间点通常以分钟或小时计算；而一次 6 个月后随访则可能允许长达数周的时间窗]。

程序	筛选期 -7 至 -1 天	入组/基线 访视 1, 第 1 天	研究访视 2 7+/-1 天	研究访视 3 14+/-1 天	研究访视 4 21+/-1 天	研究访视 5 5+/-1 天	研究访视 6 35+/-1 天	研究访视 7 42+/-1 天	研究访视 8 49+/-1 天	研究访视 9 56+/-1 天	研究访视 10 63+/-1 天	研究访视 11 70+/-1 天	研究访视 12 77+/-1 天	研究结束访视 13 48+/-1 天
知情同意书	X													
人口统计学	X													
病史	X													
随机	X													
研究干预		X			X			X			X			
伴随用药回顾	X	X-----X												
体格检查 (包括身高和体重)	X	X			X			X			X			X
生命体征	X	X			X			X			X			X
身高	X													
体重	X	X		X		X		X		X		X		X
体能状态	X	X		X		X		X		X		X		X
血液学	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清化学 <sup>a</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
妊娠检测 <sup>b</sup>	X													
EKG (如示)	X													
不良事件回顾和评估	X	X-----X												
放射学/影像学评估	X				X				X					X
其他评估 (例如, 免疫学测试, 药代动力学)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
完成病例报告表 (CRFs)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a: 白蛋白, 碱性磷酸酶, 总胆红素, 碳酸氢盐, BUN, 钙, 氯化物, 肌酐, 葡萄糖, LDH, 磷, 总蛋白, AST, ALT, 钠  
b: 血清妊娠检测 (育龄妇女)。

<插入表格>

## 2 引言

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

以下小节应包括临床试验的相关背景信息和理由。这应当是一个简短的概述（例如，大约 3-7 页）。也可参见研究者手册（IB）了解更多详细信息。

### 2.1 研究理论依据

陈述待解决的问题（例如，描述人口、疾病、当前治疗标准（如有），以及知识或可行治疗的局限），说明进行该临床试验的理由

<插入文本>

### 2.2 背景

本节应包括：

- 具有潜在临床意义的非临床体外或体内实验结果的总结
- 相关的临床研究结果、人体应用或暴露于研究干预下的历史总结，包括国外应用及临床药理学研究的结果
- 对试验相关的、或试验背景研究的重要文献和数据进行讨论（参考文献应当在**第11节，参考文献**中列明）
- 本临床试验适用的临床、流行病学或公共卫生学背景
- 临床试验的重要性，及任何相关的临床治疗争议

<插入文本>

### 2.3 风险/获益评估

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

以下小节应讨论任何已知的对人类受试者的风险与获益。

#### 2.3.1 已知的潜在风险

包括对临床或非临床研究中已知潜在风险的讨论。如产品已注册上市，其说明书或器械标签将作为风险信息的主要来源。如为研究性产品，则以IB作为风险信息的主要来源。此外，有关文献也可能提供风险相关信息。如果说明书、器械标签或IB中未提供风险信息，则应根据已出版文献进行讨论，注意选取适宜的文献并引用。

应从以下方面描述主要研究者（PI）预见到的风险，包括受试者因参与本研究可能受到的任何生理、心理、社会、法律、经济或其他方面的风险：

- 直接风险
- 长期风险
- 如果风险与方案设计的操作步骤相关，请说明考虑过的替代方法，并且解释方案未采用该方法的原因。

<插入文本>

### 2.3.2 已知的潜在获益

讨论临床或非临床研究中发现的已知潜在获益。如产品已注册上市，其说明书或器械标签将作为获益信息的主要来源。如为研究性产品，则以IB作为获益信息的主要来源。此外，有关文献也可能提供获益相关信息。如果说明书、器械标签或IB中未提供获益信息，则应根据已出版文献进行讨论，注意选取适宜的文献并引用。

应通过以下方面分别描述研究可能对受试者个体或社会整体产生的，任何生理、心理、社会、法律或其他任何潜在获益：

- 直接潜在获益
- 长期潜在获益

注意：受试者费用，无论是作为招募金或是误工误时补偿，都不属于“获益”。随附的治疗也不应视为获益内容。

<插入文本>

### 2.3.3 潜在风险和获益的评估

包括对已知潜在风险和获益的评估，强调以下几点：

- 受试者面临风险的必要性依据，以及研究设计中将受试者承担风险最小化方法的总结
- 参加研究的风险大于计划获取信息价值的正当理由

<插入文本>

## 3 研究目的和终点

为了便于在ClinicalTrials.gov上注册和报告，该模板中的目的和终点分别与ClinicalTrials.gov上的主要目的和疗效评价指标相对应。描述研究目的和终点，同时在下方以表格的形式对部分终点指标加以解释，以便更清晰地阐述如何利用已选定的主要和次要终点达到主要和次要目的，以及解释为何要选择该终

点。在研究中收集的数据点应能支持研究目的或具有监管作用。因此，应慎重考虑能支持研究目的所需的数据量。

研究目的是指为解决某些科学问题而进行试验的目的。以达到某种目的的表达形式陈述每个研究目的（例如，为了评估，确定，比较或评价），同时包括一般目的（例如疗效，有效性，安全性）和/或特殊目的（例如剂量效应，优于安慰剂，某项干预措施对疾病的发病率、疾病严重程度或健康行为的影响）。

研究终点为一个具体的测量或观察指标用以评估研究变量（也称研究干预）带来的影响。研究终点应区分优先级，且应与研究目的和需要验证的假设相一致。用简洁准确的语言定义用于实现主要目标和次要目标的研究终点，（例如，用特定的实验室检查定义安全性或疗效，疾病状态的临床评估，心理特征评估，患者主诉，行为或健康状况）。包括数据记录或样本收集的研究访视日期或时间点。如果适用，还需描述如何判定终点指标。

主要和次要终点应进行多重调整。如果要对次要终点下结论，经多重调整后的统计分析计划应与这些研究目标相一致。

目的	终点	终点的确定
主要目的		
主要目的就是需要解决的主要问题。主要目的推动了统计分析计划的制定（例如，为提供适当的统计检验效能计算样本量）。	应明确指定主要终点，并确定其在分析和解释研究结果中的重要性。主要终点是得出研究与研究目标相符结论的基础（例如“研究成功”）。通常第 2、3 期临床试验都有主要目标，用于证明有效性。通常情况下，每个临床研究只有一个主要终点，该终点应是临床相关的、有效的、有可靠的测量主要目的的方法。其他主要终点需要根据样本量的计算和 p 值的阈值做调整。当然，并非全部如此。例如，在许多医疗器械临床试验中，主要终点既证明安全性，也证明有效性。  若试验目的在于确定有效性，主要终点指标应测量临床上有意义的治疗效果或证明其具有预测临床获益的能力。	简要解释为何选取这些终点。

目的	终点	终点的确定
次要目的		
次要目的旨在提供有干预措施的进一步信息。	应明确指定次要终点，其可以是有效性指标，也可以是安全性指标，或两者均包括的指标。次要终点可以提供干预措施对主要终点指标造成影响的支持性信息或证明干预措施对疾病或身体状况造成的其他影响。建议次要终点列表尽量简短，因为随着终点数量的增加，经多重校正后用于证明干预措施对次要终点造成影响的几率也将越来越小。	简要解释为何选取这些终点。
再次要目的/探索性目的		
再次要或探索性目的是解释或支持初步分析结果的基础，也是为后期研究提供进一步假设的基础。	应明确指定探索性终点。探索性终点可以是因预期发生频率过低而不能显示治疗效果的重要临床事件，也可以是由于其他原因不太可能显示疗效，但可用于探索新假设的终点。 未被列在 $\alpha$ 保留计划中的终点将被视为探索性终点。	简要解释为何选取这些终点。

## 4 研究设计

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

### 4.1 总体设计

试验的科学完整性和试验数据的可信度在很大程度上取决于试验设计。试验设计的描述应与**方案摘要（第1.1节）**和**方案流程（第1.2节）**一致，包括：

- **描述假设**
- **临床试验阶段**
- **描述将要开展的试验类型或试验设计（例如，随机、安慰剂对照、双盲、平行、开放、剂量递增、剂量范围，适应性，整群随机，成组序贯、多中心、优效或非劣效设计）**
- **描述用于减小偏倚的方法**
- **剂量递增或剂量范围的详情应包含在第 6.1.2 节，剂量和给药**
- **研究组/臂的数量和研究干预疗程**
- **指出单中心或多中心**
- **究干预名称**
- **如果有中期分析计划，需注明，详情参考第 9.4.6 节，计划的中期分析**
- **如果研究包括任何分层，需注明，确定分层依据（例如性别、种族、年龄、剂量），详情参考第 9.4.7 节，亚组分析**
- **子研究的名称，如果有，需包含在研究方案中**

<插入文本>

### 4.2 研究设计的科学原理

描述对照的类型及选择的理由（例如，安慰剂，活性对照，剂量效应，历史性对照）和研究设计（例如，非劣性而不是优效性）。在特定的疾病和干预下，探讨与对照组相关的已知或潜在的问题。

<插入文本>

### 4.3 剂量选择依据

提供试验药和对照药的给药途径、计划最大给药量和给药方案（包括起始剂量）的制定依据。

<插入文本>

### 4.4 研究结束的定义

当受试者无需再做检查或最后一例受试者的最后一次访视结束，被视为临床试验结束。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[如果受试者完成了研究的所有阶段，包括末次访视或研究日程表（SoA，第1.3节）中所列的最后一个计划程序，则该受试者被认为已完成该项研究。]

研究结束是指完成最后一次访视或完成研究日程表（SoA）中列出的所有步骤。

<插入文本>

## 5 研究人群

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

本小节应对研究人群和受试者招募进行描述。研究人群应与临床试验分期和研究干预的发展阶段相符。鉴于将临床相关人群纳入临床试验面临的重重挑战，在方案制定的最早阶段，确定临床相关的潜在受试者十分重要。因此，必须在研究的计划阶段考虑人口学特点，以确保其能实现研究目的，并经评估后可为所有潜在的获益人群（例如，老年人、儿童、女性和少数民族）提供依据。

在制定受试者纳入标准列表时（详情参考第5.1节入选标准和第5.2节排除标准），请参考以下准则：

- 纳入标准应对研究拟纳入的受试者特征进行定义

- 如果受试者需要筛选，应将筛选受试者和入组受试者加以区分。确定筛选程序是否在获得额外的筛选知情同意的情况下进行
- 在制定入选/排除标准时，应考虑研究干预带来的风险，以便将风险降至最低
- 同一标准不应同时列在入选和排除标准中（例如，不能将年龄>18岁作为入选标准，同时也将年龄≤18岁作为排除标准）
- 用特定的实验室检查或临床特征作为入选或排除标准
- 如果生殖状况（例如，怀孕，哺乳期，有生育能力）是入选标准，请提供具体的避孕措施要求（例如，避孕药或屏障法）
- 如果有不止一个研究人群，请定义一般的入选和排除标准，然后定义各亚群的特殊入选和排除标准

## 5.1 入选标准

入选标准是定义拟研究人群的特征，例如，每个潜在受试者必须满足所有的入选标准，才有资格入选。需要声明每受试者必须符合所有入选标准才有资格参与研究，然后列出每个标准。按照NIH对女性和少数民族作为受试者参与涉及人类研究的政策规定，研究中必须纳入女性和少数民族人群。

可考虑作为入选标准的是：提供知情同意书，愿意并有能力完成研究各流程，年龄范围，健康状况，特定的临床诊断或症状，疾病治疗史，实验室检查范围和采取适当的避孕措施方面。根据试验设计和风险可额外设定入选标准。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[受试者必须符合以下所有标准，才有资格入组本试验：

1. 提供签名并注明日期的知情同意书
2. 受试者表明愿意并完成研究中所有步骤和研究干预周期
3. 男性或女性，年龄为<写明年龄范围>
4. 一般健康状况良好，有病史证明或诊断为<写明病症/疾病>或存在<特定的临床症状或症状或身体/口腔检查结果>
5. <写明实验室检查>结果在<写明范围>
6. 能口服药物，并愿意遵守<研究干预>方案
7. 对于有生育能力的女性：在筛选前至少1个月内使用高效的避孕措施，并同意在研究期间及<研究干预>结束后的<特定时间>内使用这种措施避孕
8. 对于有生育能力的男性：使用避孕套或其他方式以确保性伴侣避孕有效
9. 在整个研究期间遵守生活方式注意事项（详见第5.3节）的各项规定]

<插入文本>

## 5.2 排除标准

排除标准是描述受试者不能参与试验的特征。需要声明所有符合任一排除标准基线的受试者均将从试验中排除，然后列出每个标准。如果特殊人群被排除（例如，老年人或儿童，女性或少数民族），需提供明确和令人信服的理由和依据，以表明该类受试者的健康状况不适合入组或出于研究目的考虑该类人群不适合入组。英语水平有限不作为排除标准。

可考虑作为排除标准的是：已有疾病或合并症，伴随使用其他药物或器械，已知的过敏史，能够对受试者本人或亲密接触者造成伤害或增加风险的其他因素，或有阻碍受试者遵守试验规定或完成试验的因素。根据研究设计和风险可额外设定排除标准。

陈述选择的公平性或阐述排除特定人群的理由。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：（包括关于公平选择的额外声明）：

[符合以下任一标准的受试者均将从本试验中排除：

1. 正在使用<特定的禁止合并使用的药物>
2. 有<特定的装置（例如，心脏起搏器）>
3. 妊娠或哺乳期
4. 已知对<研究干预>成分或<特定成分/过敏原>过敏
5. 发热<在特定时间范围内>
6. 在<特定时间范围内>使用其他试验药或其他干预措施治疗
7. 目前正在吸烟或<在特定时间范围内>吸烟
8. <特定的病症或诊断，身体或心理状况或体格检查表明不适合参加试验>]

<插入文本>

### 5.3 生活方式注意事项

如适用，请在本节说明相关内容，否则注明不适用。

描述试验各阶段在生活方式和/或饮食习惯方面的限制（例如，进食和饮水限制，进食与给药的时间间隔，咖啡因、酒精或烟草的摄入量，或活动限制）和性生活注意事项。描述如果受试者有指征需要使用方案中禁止使用的药物、治疗或手术时，将采取何种处理措施（例如提前终止）。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[在整个试验期间，受试者需要：

- 在开始<研究干预>前的[X 天]直到最后剂量，不能饮用葡萄酒，塞维利亚橘子，葡萄柚或葡萄柚汁，[柚子，异国柑橘类水果，葡萄柚杂交品种或果汁]

- 在每个给药周期开始之前[x 小时]，直至收集最终药代动力学（PK）和/或药效学样本期间，禁止摄入含咖啡因或黄嘌呤的制品（如咖啡，茶，可乐和巧克力）
- 在每个给药周期前 24 小时直至收集最终药代动力学（PK）和/或药效学样本期间，禁止饮酒
- 告知吸烟的受试者在研究中心不许使用任何含尼古丁的产品（包括尼古丁贴剂）
- 在每次实验室检查采血前[x 小时]内，禁止剧烈运动。受试者可以在试验过程中参与一些轻松的娱乐活动（例如看电视，阅读）
- 尽量避免与免疫功能不全的异性有性行为]

<插入文本>

#### 5.4 筛选失败

同意参加临床试验的受试者，在筛选过程中有一项或多项不符合参加试验标准的，被认为是筛选失败。指明如何处理筛选失败，包括在何种情况下，哪些情况或标准复筛后是可接受的，何时可接受。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[筛选失败被定义为受试者同意参加临床试验，但未被随机分配接受研究干预或纳入研究。只需筛选失败的极少部分信息以确保透明报告筛选失败的受试者，以符合“临床试验报告统一标准”（CONSORT）发布的要求，也可用于监管部门的监察。这部分信息包括人口统计学，筛选失败详情，纳入标准和任何严重不良事件（SAE）。

因<特定可变因素>不符合参加试验标准（筛选失败）的受试者可进行复筛。复筛时受试者的筛选号应与初筛的筛选号一致。]

<插入文本>

#### 5.5 招募和保留策略

确定受试者招募和保留的总体策略。本节可能需要参考一个单独的详细的招募和保留计划的操作手册（MOP）和包含特定区域标准操作规程（SOP）的特定区域计划。在本节或MOP中可考虑纳入以下信息：

- 根据性别、种族和民族以及年龄确定目标研究人群样本量；确定预期需要筛选的人数，包括女性和少数民族，以达到目标入组人数（应与**第9.2节 样本量估算** 中的信息一致）
- 预期入选比
- 预期研究中心数量和从美国和美国境外入组的受试者人数
- 受试者来源（例如，病房，门诊，学生健康服务中心或大众）
- 招募场所
- 将如何识别和获得潜在的受试者
- 计划招募方式（例如，患者宣传组，全国性报纸，当地传单；社交媒体，不需要规划广告的具体名称）
- 如果研究需要受试者长期参与，需描述用于提高受试者保留的程序（例如，多种联系受试者的方法，访视提醒，访视奖励）
- 为达到目标样本量和符合 NIH 对女性和少数民族作为受试者参与涉及人类研究的政策规定，需要制定用于招募和保留弱势受试者的特殊策略。包括预期招募的女性和少数民族人数，或提供不招募女性或少数民族的正当理由

此外，本小节还应涉及：

- 如果适用，应包含纳入弱势受试者的正当理由和招募策略。弱势受试者包括：孕妇（但不限于孕妇）、不具知情能力的人（包括精神病患者，囚犯，认知功能受损的受试者）、儿童和员工。有保护弱势人群的保障措施。当选择研究人群时，请参考 OHRP 指南。需要注意的是：这些规定适用于任何指定的人群，即使不是目标研究人群（例如，受试者在研究期间变为囚犯）。
- 受试者因参加临床试验而获得相应的补偿或奖励（例如代金券，购物卡），需描述与研究活动（包括财务和非财务奖励）相关的补偿的数量，形式和发放时间。若奖励不是受试者本人获得，需描述该奖励将由谁获得。例如，若受试者是未成年人，需注明该奖励将由其父母/监护人获得；若受试者是无行为能力的成年人，需注明补偿将发放至受试者本人还是其合法委托代理人或监护人。

<插入文本>

## 6 研究干预

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

以下小节应描述在临床试验中用于验证其安全性和有效性的研究干预措施，包括试验过程中使用的任何对照品。研究干预可以是药物（包括生物制品），影像干预或受“联邦食品，药品和化妆品法”管理的供人使用的已经或未经FDA批准的器械。此外，还包括已上市的产品以不同于已批准的形式使用或组装（配方或包装）时，或用于未经批准的适应证时，或用于获得有关批准使用的进一步信息时。

如果试验中要评估多项研究干预措施，应在**第6.1节 研究干预管理**和**第6.2节 准备/处理/储存/职责**及其附属部分对每种干预措施加以区分。对于安慰剂 and 对照品在**第6.1节**和**第6.2节**也做同样处理。若对照品的处理与研究干预不同，需分开说明；若对照品的处理与研究干预相同，则可同时说明。**此外，整个小结的内容可能与试验均无关。若无关，请标注此部分不适用。**

## 6.1 研究干预管理

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

### 6.1.1 研究干预描述

描述研究干预和对照品。通常可通过以下方式获得相关信息：

- 试验药或生物制剂的研究者手册（IB）
- 已批准的药品或生物制品或器械的说明书
- 拟用的研究器械标签和/或成分安全性说明书说明书（MSDS）
- 用于上市销售器械的定稿说明书

此外：

- 如果在 IDE 下进行器械研究，并被认为无重大风险，只有简述 IDE 的适用要求，并提供正当理由
- 指出研究干预是否可供商业使用，是否按照批准的说明书使用。若试验过程中需对器械进行改装，应予以标注
- 如果使用器械进行研究，应包括以下信息：
  - 器械尺寸
  - 器械型号
  - 描述每个组件
  - 器械设置和编程（若适用）
  - 植入或暴露时长（若适用）
  - 暴露频率（若适用）
  - 如果器械尚未被批准上市或方案中要探究的适应证尚不明确，那么验证性试验的总结/报告应附在研究方案中

<插入文本>

## 6.1.2 剂量和给药

描述每位受试者研究干预和对照品剂量的选择。对于药物而言，包括给药时间（例如，给药时间点，时间间隔），疗程（例如，受试者需要使用试验药的时长），计划给药途径（例如，口服，鼻腔，肌内注射），以及药物与食物的关系。

明确研究干预和对照品的起始剂量和研究日程，包括受试者可持续参与试验的最长和最短时间。例如，在一些肿瘤试验中，受试者没有可利用的替代治疗，即使疾病进展，仍可继续使用干预措施。在这种情况下，可考虑启用备选方案，使受试者继续在治疗组，并做出适当的说明以指导该程序的实施。

如果适用，需描述剂量递增方案和各治疗剂量（使用精确的剂量，而不是百分比）。规定受试者从一个剂量到下一个更高剂量或剂量范围所需的最短时限。如果适用，方案中应规定在何种情况下需要做出剂量调整，特别是在治疗无效或产生毒性或特定指标出现不利变化时（例如肿瘤化疗对白细胞计数的影响）。对与研究干预相关的特定实验室检查异常值或其他不良事件(AE)需要做剂量调整。方案必须明确规定预期的剂量限制性毒性。需提供用于剂量递增的标准。若干预措施对受试者有效，研究方案应详细说明是否需要给予更高剂量的干预措施。若适用，需提供干预措施剂量递减计划。无需重申受试者退出的原因。此部分可适当参考其他相关章节。

应对受试者详细说明何时或如何准备和服用药物，包括延迟服药或漏服的处理措施。包括有关给予研究干预措施的特殊说明或安全警示。若适用，需探讨从溶解/混匀到开始给药的最大时间间隔。

虽然上述大部分内容是针对药物的，但对于某些器械也同样适用。例如，一些有可调节装置的器械（包括与能量传递有关的可调节装置）。其他器械应根据每位受试者的情况调整大小。若适用，也应对器械进行类似上述关于药物剂量的讨论。

<插入文本>

## 6.2 准备/处理/储存/职责

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

### 6.2.1 药物接收和清点

陈述如何将研究干预及对照品提供给研究者。制定研究干预分配计划，描述研究干预如何被发放以及被谁发放，包括药物出库，过期药物销毁计划，未用药品回收。可能需要制定一个MOP或一个单独的SOP以提供更为详细的信息。

<插入文本>

### 6.2.2 剂型，外观，包装和标签

描述试验干预和对照品的剂型、外观、包装和标签。本节内容一般可以从IB或说明书或器械标签中获得。还应提供研究干预和对照品的生产厂家名称。

<插入文本>

### 6.2.3 产品储存和稳定性

描述研究干预和对照品的储存和稳定性要求（例如，避光，温度，湿度）。对于使用多剂量瓶的研究，还需提供首次使用后药物稳定性和效期的相关信息（例如，密封装置被破坏）。

<插入文本>

### 6.2.4 准备

描述使用试验干预和对照品前的准备工作，包括研究人员和/或受试者需要做的任何准备工作。包括溶解，稀释，混匀和准备操作说明，也可记录在MOP或SOP中。对于器械，需包含相关的组装或使用说明。

<插入文本>

## 6.3 减小偏差的方法：随机化和盲法

本小节应对随机化和设盲程序进行描述（若研究设计适用）。使用文字或表格描述受试者如何被分配到各研究组，描述无需过于详细，否则盲法或随机化可能会遭到破坏（例如，可以说明干预组和安慰剂组之间的人数比例）。如果采用自适应随机化或其他协变量平衡/最小化法，需与**第9节统计学考虑**中的分析方法相关联。此外，关于减少偏差的具体实施细节也应在本小节描述。但不能包含可能破坏这些策略的细节。避免偏差的设计方法可参考ICH临床试验统计学指导原则 E9。

制定保护试验随机代码和盲底的计划。应包含计划和计划外破随机代码的时间和程序。包括何时破盲，对谁不盲。提供破盲或破随机代码的标准。讨论在何种情况下对个人或对所有受试者破盲（例如，发生严重不良事件（SAE））。说明有意和意外破盲应向谁汇报。

因为一些受试者发生了与试验干预或对照品相关的较为明显的反应（例如，口干、心动过缓，发热，注射部位反应和实验室检查数值变化），可能导致设盲未遂。应该明确这些问题及其潜在问题，如果有评估问题严重程度或相关处理措施的计划，则应在此描述（例如，即使受试者的信息被隐藏，研究者仍可通过终点测量，来揭示其所分配的研究组）。

如果研究允许一些研究人员保持非盲状态（例如，允许他们配药），则应说明保持其他研究者盲态的方法。应尽量确保研究干预和对照品/安慰剂无法被区分。若使用避免通过实验室检查结果破盲的相关措施，需在此描述。

制定意外破盲的管理和报告计划。如果认为无需通过设盲来降低部分或全部观察性结果的偏差，则应对此进行解释（例如，使用随机零点血压计可以消除观察者读取血压数值的偏差，使用自动化系统读取Holter录像带可以避免观察者的偏差）。若盲法被认为可取但不可行，则应讨论其原因和含义。

<插入文本>

## 6.4 研究干预的依从性

定义如何评估和验证（若适用，例如，血液学检查，电子监控设备，日记）对研究方案（例如，给药，器械使用）的依从。包括探讨什么文档是必须完成的（例如，受试者用药记录）以及哪些原始文件/记录用于评估对研究干预的依从性。

<插入文本>

## 6.5 合并治疗

如适用，请在本节说明相关内容，否则注明不适用。

该部分内容应与之前入选/排除标准中列举的限制使用药物一致。记录与允许合并使用的药物、补品、补充剂和替代治疗、治疗操作和/或其他程序有关的数据。包括于何时收集以上信息（例如，筛选，所有研究访视）。描述允许合并治疗可能对试验结果带来何种影响（例如，药物相互作用，对研究终点的直接影响）以及如何确定合并治疗和研究干预造成的独立影响。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[对于本研究，处方药被定义为只能由经授权/有资质的临床医师处方的药物。在病例报告表（CRF）中记录的药物是指伴随使用的处方药，非处方药和补充剂。]

<插入文本>

### 6.5.1 抢救药

如适用，请在本节说明相关内容，否则注明不适用。

列出在研究期间可能需要提供的所有用于“抢救治疗”的药品、治疗和/或程序以及管理抢救药品的相关说明。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[研究中心<将/不将>提供由申办方提供/本地获得的<特定类型>的抢救药。可能用到以下抢救药<具体名称>。

虽然在研究过程中可随时使用抢救药，但抢救药的使用应当是延迟的，若可能，至少应在给予研究干预后<插入时间框架>使用抢救药。必须记录给予抢救药的日期和时间以及抢救药的名称和剂量。]

<插入文本>

## 7 研究干预中止和受试者中止/退出

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

受试者可自愿退出研究，或主要研究者也可要求患者退出研究。本节应说明可能导致研究干预中止或受试者中止/退出的不良事件。此外，受试者中止研究干预后，可继续参加随访，尤其是为了收集安全性和有效性研究终点（如果适用）。可以考虑要求为研究干预中止和受试者停止/退出研究建立单独的文件。此外，病例报告表（CRF）中应有专门的页面记录研究干预中止或受试者中止/退出的日期和详细的潜在原因。

### 7.1 研究干预中止

描述中止研究干预的标准（如：中止规则），包含监测方法和相关的临床决策点。包括暂时中止研究干预的原因（如：不良事件的类型和例数），明确说明中止时间的长短（如果适用）。描述在研究干预中止时收集的数据，以及重新启动研究干预或再激发的方法。

受试者可中止研究干预但继续参加随访，描述为继续随访这些患者所付出的努力，尤其是为了收集安全性和有效性研究终点（如果适用）。为完成方案规定的安全性随访程序，必须作出合理的努力，以采集不良事件（AE）、严重不良事件（SAE）和非预期事件（UPs）。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[中止研究干预并不意味着中止研究，应按照试验方案的规定完成后续研究程序。如果入选后出现有临床意义的改变（包括但不限于偏离基线水平的变化），研究者或合格的指定人员将决定受试者管理是否需要改变。任何临床相关的新发现都将作为不良事件（AE）报告。

研究干预中止时收集的数据包括：

- <描述程序和需要收集的数据，以及随访评估>]

<插入文本>

## 7.2 受试者中止/退出研究

提供可能导致受试者中止的原因列表。为受试者和研究队列提供不同的中止标准可能是恰当的。如果是这样，应单独列出两套标准，且须说明两者之间的区别。此外，请注意，受试者可以随时自愿退出研究或中止研究干预。但是，研究者应该尽量减少受试者中止/退出研究，除非是由于安全性原因。

对于植入器械的研究，应讨论需要提供给退出/中止研究的受试者的相关信息（如：是否以及如何移除装置，如何更换电池，如何获取更换部件，联系人）。此外，采集退出或中止的原因十分重要，因为这可能会影响到受试者数据是否纳入结果的分析中（见第9节，统计学考虑）。

如果允许进行替换，本节应讨论关于替换早期退出/中止研究的受试者的问题。研究数据分析中如何处理这些受试者，不在本节讨论，而应在第9节，统计学考虑中加以讨论。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[受试者可随时要求退出研究。

研究者可以因以下原因要求受试者中止或退出研究：

- 妊娠
- 对研究干预的依从性差
- 发生临床不良事件（AE）、实验室检查异常或其他医疗状况，继续参与研究将不符合受试者的最佳获益
- 需要中止干预的疾病进展
- 受试者满足排除标准（新出现的或之前未发现的），不能继续参加研究
- 受试者不能接受[x]天/周的<研究干预>

受试者中止或退出研究的原因应记录在病例报告表（CRF）<详细说明>中。签署知情同意书并进行随机分组但未接受研究干预的受试者可被替换。签署知情同意书、进行随机分组、接受研究干预的受试者，随后退出或被退出/中止研究，<可以>或<不可以>被替换。]

<插入文本>

## 7.3 失访

试验方案应说明随访的性质和持续时间。受试者失访对研究的有效性是一个潜在问题，因为终点评估的重要信息也随之丢失。当受试者停止计划内的访视报到，无法完成所有试验方案规定的研究程序时，可认为受试者失访。描述减少失访和数据丢失的计划。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[如果受试者没有返回研究中心进行<详细说明访视的次数>计划内的访视，并且研究中心工作人员无法与之取得联系，将被视为失访。

如果受试者没有返回研究中心进行规定的研究访视，必须采取下列行动：

- 研究中心尝试与受试者联系，重新安排错过的访视<详细说明时间窗>，向受试者说明遵守访视日程表的重要性，并确认受试者是否愿意和/或应该继续参与研究。
- 在受试者被认定为失访之前，研究者或指定人员将尽力重新与受试者取得联系（如果可能的话，打三次电话，如果有必要，给受试者的最新邮寄地址发一封挂号信，或者当地有效的联系方式）。这些联系受试者的尝试应记录在受试者的病历或研究文件中。
- 如果仍然联系不上受试者，他/她将被认为失访并退出研究。

<插入文本>

## 8 研究评估与流程

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

### 8.1 疗效评估

根据试验方案概述的主要目标和次要目标，列出并描述用于疗效验证的研究程序和评估方法。讨论筛选过程中各个项目进行的顺序以及受试者入选资格的决策点。包含入选之前必须完成筛选程序/评估的时间窗（如：在入选前28天之内）。如果制定了单独的筛选方案，描述如何利用该筛选方案来确定受试者。此外，讨论入选和/或开始给予研究干预时必须达到的特殊条件。包括给予研究干预后的程序（如：生命体征评估），以及后续随访和计划外随访的细节。此外，请注意是否需要特定资质的人员（如：医生，心理医生）执行某项评估程序。包括用于表征结局的定义（如：急性心肌梗死的标准，血栓性或出血性中风的特性描述，短暂性脑缺血性发作和中风的区别），并应充分解释。

对于可能提前中止或退出的受试者，最后一次访视时记录原因十分重要。详见第7节，研究干预中止和受试者中止/退出。

请注意，试验方案应充分讨论所有程序，并在操作手册（MOP）或标准操作规程（SOP）中提供进一步的详细资料。为敏感的程序（如：激发试验、干扰）

提供合理的解释。此外，注意减小变异系数的措施，如中心实验室测定。**第1.3节，研究日程表（SoA）**描述每次研究访视时需要进行的程序/评估的具体时间，这些程序的时间点不需要在此重复。此外，在适当的地方应指明需要由有资质人员进行程序/评估。

如适用，本节可包括下列程序/评估的列表和说明：

- **体格检查**（如：身高和体重、器官系统、运动评估或视力评估、其他功能）。如果可以的话，讨论目标性体格检查的项目。
- **放射线影像或其他影像学评估**。陈述要求的特殊影像检查，并酌情说明执行特殊影像检查所需条件。详细描述如何标准的执行影像学检查，仪器规格可以在试验方案的操作手册（MOP）或单独的标准操作规程（SOP）中描述。
- **生物样本采集和实验室评估**。包括特殊的测定成分和所需的样本量和样本类型。指定实验室方法以便于纵向和横向比较（如：在整个研究中采用一致的实验室方法，多中心研究使用同一个中心实验室进行测定）。如果使用多个实验室，请指定每个实验室评估的项目。解决遵守1988年临床实验室改进修正案（CLIA）的问题，如果不要求遵守CLIA，应简要地讨论其原因。此外，讨论使用的实验室测定方法（如：诊断）是正在开发还是已有市售产品。关于标本的制备、处理、存储和运输的特别事项应在本节中简要说明，并在研究操作手册（MOP）详细讨论。
- **特殊的化验或程序**（如：免疫学检测、药代动力学研究、流式细胞仪检测、微阵列、DNA测序）。用于科研的实验室测定，说明具体的测定方法、样本估算体积和样本类型。如果将使用多个实验室，请详细说明每个实验室将承担的测定项目。关于标本的制备、处理、存储和运输的特别事项应在本节中简要说明，并在研究操作手册（MOP）详细讨论。
- **问卷或病人报告的其他工具（如：日志）的管理。**
- **研究期间作为常规临床护理完成的程序。**

讨论给受试者接受的特殊检查项目的结果（如：放射线影像、其他影像检查或实验室评估）。如果适用的话，解决何时对接受救治药物的病人进行终点评估的问题。

如果个人病历或个人常规医疗中的诊断检查结果用于筛选或作为研究数据收集，应该遵守健康保险便利和责任法案（HIPAA）、联邦或州政府的其他法案以及当地组织机构的要求（如果适用）。如果存在这种情况，本节应注明哪些信息是通过回顾现有数据获得的。

<插入文本>

## 8.2 安全性和其他评估

列举并描述用于安全性监测和有助于认识研究干预的安全性的研究程序和评估，以及出于其他目的（如：筛选、合格、入组）而进行的程序和评估。

讨论筛选过程中各个项目进行的顺序以及有关受试者入组资格的决策点。包含入组之前必须完成筛选程序/评估的时间窗（如：在入组前28天之内）。如果制定了单独的筛选方案，描述如何利用该筛选方案来确定受试者。此外，讨论入组和/或开始给予研究干预时必须达到的特殊条件。

请注意，试验方案应充分讨论所有程序，并在操作手册（MOP）或标准操作规程（SOP）中提供进一步的详细资料。为敏感的程序（如：激发试验、干扰）提供合理的解释。此外，注意采取减少变异系数的措施，如中心实验室测定。**第1.3节, 研究日程表(SoA)**描述每次研究访视时需要进行的程序/评估的具体时间，这些程序的时间点不需要在此重复。此外，在适当的地方应指明需要由有资质人员进行程序/评估。

如适用，本节可包括下列程序/评估的列表和说明：

- **体格检查**（如：身高和体重、器官系统、运动评估或视力评估、其他功能）。如果可以的话，讨论目标性体格检查的项目。
- **生命体征**（如：体温、脉搏、呼吸、血压）。仔细考虑应测量哪些生命体征（如果有的话），以确保只收集必要的的数据。包括关于收集和解读生命体征的特殊说明。
- **心电图（EKGs）**：说明心电图是否仅用于筛选。包括收集和解读心电图的特殊说明（如：与研究干预或其他评估的相对时间点）。如果心电图检查在中心实验室分析，关于心电图数据的收集（如：仪器）、传输和归档应在试验方案中总结，并进一步在操作手册（MOP）中概述。如果在研究中心本地阅读心电图，指出处理的方法和格式（如：电子或纸质），以及本地阅读的说明。
- **放射线影像或其他影像学评估**。陈述需要的特殊影像检查，并酌情说明执行特殊影像检查所需条件。详细描述如何标准的执行影像学检查，仪器规格可以在试验方案的操作手册（MOP）或单独的标准操作规程（SOP）中描述。
- **生物样本采集和实验室评估**。包括特殊的测定成分和所需的样本量和样本类型。指定实验室方法以便于纵向和横向比较（如：在整个研究中采用一致的实验室方法，多中心研究使用同一个中心实验室进行测定）。如果使用多个实验室，请指定每个实验室评估的项目。解决遵守1988年临床实验室改进修正案（CLIA）的问题，如果不要求遵守CLIA，应简要地讨论其原因。此外，讨论使用的实验室测定方法（如：诊断）是正在开发还是已有市售产品。关于标本的制备、处理、存储和运输的特别事项应在本节中简要说明，并在研究操作手册（MOP）详细讨论。
- **特殊的化验或程序**（如：免疫学检测、药代动力学研究、流式细胞仪检测、微阵列、DNA测序）。用于科研的实验室测定，说明具体的测定方法、样本估算体积和样本类型。如果将使用多个实验室，请详细说明每个实验室将承担的测定项目。关于标本的制备、处理、存储和运输的特别事项应在本节中简要说明，并在研究操作手册（MOP）详细论述。
- **辅导程序**，包括研究过程中需要坚持的**膳食或活动方面的考虑**。
- **研究干预依从性评估**，见第6.4节——研究干预的依从性。
- **问卷或病人报告结局的其他工具**（如：日志）的管理。

- **不良事件评估。**描述关于持续存在的不良事件/严重不良事件的随访规定。

讨论给受试者接受的特殊检查项目的结果（如：放射线影像、其他影像检查或实验室评估）。如果适用的话，解决何时对接受救治药物的病人进行终点评估的问题。

如果个人病历或个人常规医疗中的诊断检查结果用于筛选或作为研究数据收集，应该遵守健康保险便利和责任法案（HIPAA）、联邦或州政府的其他法案以及当地组织机构的要求（如果适用）。如果存在这种情况，本节应注明哪些信息是通过回顾现有数据获得的。

<插入文本>

### 8.3 不良事件和严重不良事件

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

以下各小节旨在重点说明安全性评估和保障受试者安全。可考虑与医学监察员共同商议制定本节内容。考虑研究干预和其他研究程序的风险以及研究人群的特征（如：儿童等弱势群体）。本节应根据研究的特点制定，包括但不限于以下内容：

- 研究涉及研究新药申请或器械
- 研究涉及当前治疗药物的洗脱
- 研究涉及患病人群使用安慰剂
- 研究需要选择适当的毒性分级量表
- 研究可对受试者之外的其他人（如：家人、亲密接触者、社区、研究医生、药师或干涉主义者等）产生风险
- 由于研究人群或研究设计特点，强制报告某些事件（如：疑似儿童误用或药物滥用）
- 研究在多个中心进行，并需要总体的安全性监督

制定本节内容时，要考虑研究干预的风险。综合和参考合适的信息来源，例如：研究者手册（IB）、包装说明书、设备说明书、文献和描述研究干预的其他资料。

#### 8.3.1 不良事件的定义

提供临床试验中不良事件的定义。因为本模板用于新药临床试验申请（IND）2期或3期申请和研究性器械临床试验豁免申请（IDE），故本模板中使用FDA关于不良事件的定义。一些研究采用其他定义则更合适，比如：人体研究保护办公室（OHRP）《关于审查和报告非预期问题（包括受试者或其他人的风险以及不良事件）的指南》中的定义，或国际协调会议药物临床试验质量管理规范（ICH GCP）中的定义。然而，需要引起重视的是，不论试验方案中如何定义不良事件，FDA

法规要求新药临床试验申请（IND）研究要根据21 CFR 312.32(a)中的定义报告不良事件。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[不良事件是指人体使用某种药品后出现的非预期的与该治疗有关或无关的医学事件（21 CFR 312.32(a)）。]

<插入文本>

### 8.3.2 严重不良事件（SAE）的定义

提供临床研究中使用的严重不良事件的定义。因为本模板用于新药临床试验（IND）2期或3期申请和研究性器械临床试验豁免申请（IDE），故本模板中使用FDA关于严重不良事件的定义。需要引起重视的是，不论试验方案中如何定义不良事件，FDA法规要求新药临床试验申请（IND）研究要根据21 CFR 312.32(a)中的定义报告严重不良事件。下面提供的示例文本出自于药品法规（21 CFR 312.32(a)）。器械法规中没有严重不良事件的定义，因此研究者应制定合适的定义。定义可以包含非预期的不良器械效应，但SAE的范围比这个定义更为广泛。根据 21CFR 812.3 (s)，“非预期的不良器械效应是指器械导致的或与器械相关的影响健康安全严重不良效应、危及生命的问题或死亡（之前尚未在研究计划或应用（包括补充研究计划或应用）中明确性质、严重性或发生率），或者与器械相关的其它非预期的严重问题（这些问题关乎受试者权力、安全性和福利相关）。”

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[如果研究者或申办方认为不良事件（AE）或疑似不良反应被会导致以下后果，则应该被认定为严重的：死亡，危及生命的不良事件，住院或住院时间延长，影响正常生活的持久或显著的残疾/能力丧失，先天性异常/出生缺陷。根据适当的医学判断，那些可能不会导致死亡、危及生命或需要住院治疗重要医疗事件出现以下情况时，可以被认定为严重不良事件：当该事件可能危及受试者，并可能需要药物或手术干预，以防止上述定义中列出的结果之一时。比如：需要在急诊室或在家中强化治疗的过敏性支气管痉挛，不会导致住院的恶液质或抽搐，产生药物依赖或药物滥用。]

<插入文本>

### 8.3.3 不良事件分类

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

以下各小节将讨论如何将不良事件进行分类。

### 8.3.3.1 事件的严重程度

研究医生采用方案中规定的分级系统评估所有不良事件。描述不良事件严重程度的分级方法。例如，许多毒性等级表可供使用并适用于各种研究设计。毒性等级表或严重程度量表的选择应与医学监察员进行协商。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[对于方案规定的分级系统中不包括的不良事件（AE），将使用以下规则来描述严重程度。

- **轻度：**需要较少治疗或不需治疗且不影响受试者日常活动的事件。
- **中度：**导致轻微不便或需要给予治疗措施的事件。中度事件可能会对功能造成部分干扰。
- **重度：**影响受试者的日常活动并可能需要全身药物治疗或其他治疗的事件。严重事件通常可能危及生命或致残。注意，“重度”不一定等同于“严重”。]

<插入文本>

### 8.3.3.2 与研究干预的相关性

所有不良事件都需要采用适合研究设计的特定标准，评估其与研究干预或参与研究的相关性。医生评估不良事件与研究干预（药品、生物制剂、器械）的相关性是文档记录的一部分，但是并非决定是否需要报告的因素。描述确定不良事件与研究干预相关性的方法。如果不确定某个临床观察是否为不良事件，则应该报告该事件。有些试验方案采用二分类的评估方法（相关/不相关），其他的可能使用相关性评分量表。相关性评估必须考虑病因学，如潜在疾病的自然病程、并发疾病、伴随治疗、研究相关的程序、意外事故以及其他外在因素。在临床试验中，研究干预必须始终是怀疑对象。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[检查和评估受试者的临床医师必须根据时间关系和他/她的临床判断评估所有不良事件与研究干预的相关性。因果关系的确性将使用以下类别进行分级。在临床试验中，研究干预必须始终是怀疑对象。

- **相关：**已知的伴随研究干预出现的不良事件，研究干预导致不良事件存在合理的可能性，或者研究干预和不良事件之间存在时间关联性。合理的可能性是指有证据表明研究干预和不良事件之间存在因果关系。
- **不相关：**研究干预导致不良事件不存在合理的可能性，研究干预的给予和事件发生没有时间关联性，可能为其他病因所导致。

或

- **肯定相关：**有明确的证据表明因果关系，其他可能的因素可以排除。临床事件（包括实验室检查异常结果）发生与研究干预的给予存在合理的时间关联性，不能用并发疾病、其他药品或化学品解释。撤回研究干预（去激发）的反应应有临床合理性。事件必须在药理学或现象学上是明确的，如果有需要，可以使用符合要求的再激发程序。
- **可能相关：**有证据表明因果关系，其他因素影响的可能性很小。临床事件（包括实验室检查异常）发生在研究干预给予后的合理期限内，且不太可能归因于并发疾病、其他药物或化学品，并符合临床合理的撤回（去激发）反应。不需要再激发信息来完成这个界定。
- **潜在相关：**有一定证据表明因果关系（如：事件发生在给予试验药物后的合理期限内）。然而，其他因素可能促成这一事件（如：受试者的临床状况，其他伴随事件）。虽然不良事件发生后可能很快就被归为“潜在相关”，但可以记录为需要更多的信息，然后视情况升级为“可能相关”或“绝对相关”。
- **可能不相关：**临床事件（包括实验室检查异常）与研究干预给予时间关系表明因果关系可能性不大（如：事件并未发生在给予研究干预后的合理期限内），以及其他药物、化学品或潜在疾病可提供合理的解释（如：受试者的临床状况，其他伴随治疗）。
- **不相关：**不良事件完全独立于研究干预，和/或有证据表明事件肯定与其他病因相关。必须有临床医师记载的明确病因。]

<插入文本>

### 8.3.3.3 预期性

预期的不良反应是研究干预已知的不良事件。应该根据功能评估或反应强度，使用分级量表并采用标准、系统的格式收集预期的不良反应。确定可供参考的安全性信息的来源（如：研究者手册，已经批准的说明书），以判断不良事件的预期性。预期性的评估应基于先前观察到的不良事件，而不能根据研究干预的性质推测可能导致的事件。

如果没有在研究者手册、包装说明书、器械标签中列出，或者先前的观察中没有明确具体种类或严重性，或研究者手册不是必需的、不可用或与修订的试验方案中的风险信息不一致，不良事件或可疑不良事件应视为“非预期的”。例如：根据这个定义，如果研究者手册或包装说明书只提到转氨酶升高或肝炎，肝坏死（由于严重程度更高）将则是非预期的。类似的，如果研究者手册或包装说明书只列出脑血管事件，脑血栓和脑血管炎（由于更具体）则是非预期的。在这个定义中，“非预期的”也可指研究者手册、包装说明书或器械标签中提及的某类药物（或其他医疗产品）发生的、从药理性质（或研究干预的其他特性）推测的不良事件或可疑不良反应，但当前研究干预未发生过的不良事件。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[<xx>负责确定不良事件是预期的或非预期的。如果不良事件的性质、严重性或频率与先前描述的研究干预的风险信息不一致，则被视为非预期的。]

<插入文本>

#### 8.3.4 不良事件评估和随访的时限和频率

描述如何识别和随访不良事件和严重不良事件，直到不良事件解决或稳定。详细说明记录和随访不良事件及严重不良事件的流程，流程应与**第8.2节，安全性和其他评估**中的信息一致，包括监测不良事件使用的评估工具。包括不良事件发生后的随访时间（如：1周，2个月）。

主动提供的不良事件可在没有任何提示或回答一般问题时发生，如“参加试验/开始研究干预后，您出现过什么异常情况吗？”被动提供的不良事件是需要具体询问的，例如“您服用研究药物后出现过口干吗？”

- 描述哪些不良事件是作为被动提供的事件收集。设计报告和数据收集的系统，以避免重复收集（同时作为和被动提供的不良事件）。
- 描述将如何收集主动提供的事件。
- 包括收集的时限（如：0-28天），并注意严重不良事件的收集时间（通常整个研究期间都要收集）。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[访视接受医疗服务的受试者或监察员进行审查时，不良事件（AE）或严重不良事件（SAE）的发生应引起研究人员的注意。

所有不符合严重不良事件标准的不良事件将记录在适当的病例报告表（CRF）中，包括局部反应和全身反应。需要收集的信息包括事件描述、发病时间、临床医师对严重程度的评估、与研究产品的关系（只能由那些接受过培训且有诊断权利的人员评估）以及该事件解决/稳定的时间。研究期间发生的不良事件必须全部记录，不管与研究干预是否相关。所有不良事件都要随访至合理解决为止。

筛选受试者时的医疗情况都应视为基线，而不作为不良事件报告。然而，如果受试者情况无论何时恶化，则应记录为不良事件。

应记录不良事件严重程度的变化，以便评估事件在各严重级别的持续时间。间歇性不良事件需要记录发病时间和每次持续时间。

从签署知情同意书到试验结束后7天（非严重不良事件）或30天（严重不良事件），<添加角色或姓名>应记录所有需要上报的事件。每次访视时，研究人

员应询问上次访视之后发生的不良事件/严重不良事件。跟踪事件的结局信息，直到不良事件得以解决或稳定。]

<插入文本>

### 8.3.5 不良事件报告

本节陈述研究者报告不良事件的责任。然而，重要的是要认识到，根据未在本模板中描述的法规，申办方也有责任报告不良事件，这应写入相关的标准操作规程（SOPs）。

描述不良事件的报告程序，包括报告时限。进一步的细节应以文字描述和流程图的形式写入操作手册（MOP）或标准操作规程（SOP），包括事件报告到不同的监管部门（如：数据和安全监察委员会（DSMB）、安全监察委员会、独立安全监察员）和管理小组的时限，负责完成和签署不良事件报告的研究人员和接收不良事件通知的人员。根据21 CFR 312.64 (b)的规定“.....研究者必须记录非严重不良事件，并根据试验方案规定的时间向申办方报告”。

此外，列出研究人群中常见的疾病相关事件（DREs）（如：预期的），这些事件不用采用标准报告流程进行报告（如果适用）。描述如何记录和监测这些事件。

<插入文本>

### 8.3.6 严重不良事件报告

本节陈述研究者报告严重不良事件的责任。然而，重要的是要认识到，根据未在本模板中描述的法规，申办方也有责任报告不良事件，这应写入相关的标准操作流程（SOP）。

描述严重不良事件的报告程序，包括报告时限。进一步的细节应以文字描述和流程图的形式写入在操作手册（MOP）或标准操作流程（SOP），包括事件报告到不同的监管部门（如：数据和安全监察委员会、安全监察委员会、独立安全监察员）和管理小组的时限，负责完成和签署不良事件报告的研究人员和接收严重不良事件通知的人员。

通常，无论是主要研究者或次级研究人员界定的严重不良事件，还是符合**第8.3.2节，严重不良事件的定义**，都必须以严重不良事件报表的形式提交给数据协调中心（DCC）（如果有的话）。数据和安全监察委员会或其他独立监察机构（如：安全监测委员会、独立安全监察员）监管下的研究，可能被要求提交所有严重不良事件或研究干预相关的严重不良事件的加急通知。

根据 21 CFR 312.64 (b)的规定，“研究者必须立即向申办方报告所有试验方案和研究者手册中列出的严重不良事件，无论是否与研究药物相关，并且必须

评估是否存在药物导致该事件的可能性。”严重不良事件（如：全因死亡率）作为研究终点的，必须按照试验方案报告，除非有证据表明药物与事件之间有因果关系（如：过敏反应导致死亡）。在这种情况下，研究者必须立即向申办方报告.....”

根据 21 CFR 312.32 (c) (1) 的规定，“申办方必须尽快在研究新药安全报告中通知FDA和研究人員潜在的严重风险，不论来自临床试验还是其他来源，最迟不得晚于申办方确定信息符合报告要求后15日.....。每份研究新药安全报告中，申办方必须找出之前提交给FDA的关于类似可疑不良反应的研究新药安全报告，并根据这些报告或其他有关资料分析可疑不良反应的重要性。申办方必须报告严重的且非预期的可疑不良反应。申办方必须将不良事件报告为可疑不良反应，除非有证据表明药物与不良事件之间存在因果关系，比如：

(A) 单次发生罕见的与药物暴露密切相关的事件（如：血管性水肿，肝损，史蒂文斯-约翰逊综合症）；

(B) 一次或多次发生在暴露人群中不常见且通常与药物暴露无关的事件（如：肌腱破裂）；

(C) 综合分析临床试验中观察到的特定事件（如：调查研究过程中的潜在疾病或身体状况的已知后果，与治疗药物无关的受试人群经常发生的事件），与同期或历史对照组相比，发现药物治疗组发生频率更高。”

此外，根据 21 CFR 312.32 (c) (2) 的规定，“申办方必须尽快通知FDA非预期的致命的或危及生命的可疑不良反应，最迟不晚于申办方初次收到信息后的7天。”

如前所述，非预期的器械不良反应可被视为严重不良事件（**第8.3.2节，严重不良事件的定义**）。对于免于进行临床试验的医疗器械，根据 21 CFR 812.150 (a) (1) 的规定，“研究者应尽快向申办方和伦理审查委员会（IRB）提交一份关于研究期间发生的非预期的不良器械效应报告，最迟不得晚于研究者首次得知该效应后的10工作日。”另外，根据 21 CFR 812.150 (b) (1) 的规定，“评估812.46 (b) 项下的非预期器械不良反应的申办方，应在首次收到该效应通知后的10个工作日内向FDA、机构审评委员会和研究者报告评估结果。此后，申办方应根据FDA的要求提交有关该反应的附加报告。”

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

示例1（适用于药品或生物制品试验方案）：

[无论是否与研究药物相关，研究医生必须立即向申办方报告试验方案和研究者手册中列出的严重不良事件，并且必须评估是否存在药物导致该事件的可能性。以严重不良事件（如：全因死亡率）作为研究终点的，必须按照试验方案报

告，除非有证据表明药物与事件之间有因果关系（如：过敏反应导致死亡）。在这种情况下，研究者必须立即向申办方报告。

所有严重的不良事件都应随访，直到事件得到圆满解决，或研究者认为该事件是慢性的，或受试者情况稳定。数据协调中心（DCC）/申办方可以要求提供严重不良事件的其他支持性文件，研究中心应尽快提交。

申办方必须尽快通知FDA非预期的致命的或危及生命的可疑不良反应，最迟不晚于申办方初次收到信息后的7天。另外，申办方必须尽快在研究新药安全报告中通知FDA和研究人員潜在的严重风险，不论来自临床试验还是其他来源，最迟不得晚于申办方确定信息符合报告要求后15天。]

或

示例2（适用于器械试验方案）：

[研究者应完成非预期的不良器械效应报告表，并尽快提交给申办方和伦理审查委员会（IRB），最迟不得晚于研究者首次得知该效应后的10工作日。申办方负责评估非预期不良器械效应，并在首次收到该效应通知后的10个工作日内向FDA、机构审评委员会和研究者报告评估结果。此后，申办方应根据FDA的要求提交有关该效应的附加报告。]

<插入文本>

### 8.3.7 向受试者报告事件

如适用，请在本节说明相关内容，否则注明不适用。

描述受试者如何获得关于AE和SAE的信息，以及与研究相关的个体或整体层面的结果。另外，描述偶然发现的与研究程序相关的检查和管理计划。

<插入文本>

### 8.3.8 特殊利益事件

如适用，请在本节说明相关内容，否则注明不适用。

描述任何值得向申办方、项目负责人、IRB以及监管机构报告的事件。例如，肿瘤学临床试验中，经常观察到的继发性恶性肿瘤。

包括前几节未包括的任何其他可报告事件，例如心血管和死亡事件，医疗设备事故（包括故障），实验室检查异常和研究干预过度。

<插入文本>

### 8.3.9 妊娠报告

如适用，请在本节说明相关内容，否则注明不适用。

妊娠不是不良事件，但如果在研究期间发生怀孕，有些研究将需要特别考虑。

说明研究中怀孕应采取的相关措施和程序。包括向DCC或NIH、IND/IDE申办方、项目负责人、IRB和监管机构报告的适当机制。对研究程序进行适当的修改（例如中止试验干预，但继续安全性随访，要求允许对怀孕妇女进行随访直到怀孕结束）。

<插入文本>

## 8.4 非预期事件

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

### 8.4.1 非预期事件的定义（UP）

UPs的报告适用于HHS实施或支持的非豁免人类受试者研究。应提供用于该临床试验的UP定义。符合UP定义的事件、经过或结果一般都会为了保护受试者或其他人的安全、福祉和权利，而考虑进行方案或知情同意书的修改。其他UPs可能需要在特定研究场所采取纠正措施。纠正措施或认为可能需要对UP的回应进行更改的例子包括：

- 修改纳入或排除标准以减少新发现的风险
- 实施额外的安全性监查程序
- 暂停新受试者的入组或停止已入组受试者的研究程序
- 修改知情同意书，包括对最近发现风险的描述
- 向之前入组的受试者提供关于新发现风险的额外信息。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[人体研究保护办公室（OHRP）需要考虑受试者或其他人面临非预期事件带来的风险，一般来说，包括符合以下所有标准的任何事件，经过或结果：

- 鉴于以下两方面的性质、严重性或频率的非预期事件：(a)方案相关文件中所述的研究程序，例如伦理审查委员会（IRB）批准的研究方案和知情同意书；(b)正在研究的受试者的人口学特征；
- 与参与研究相关或可能相关（“可能相关”意味着，有合理可能性认为事件、经过或结果可能是由研究中涉及的程序引起的）；和
- 提示研究受试者或其他人可能处于比先前已知的或发现的危害更大的风险之中（包括身体，心理，经济或社会损害）。]

#### 适用于器械试验方案的示例文本：

[此定义可以包含非预期的器械不良反应。由器械导致或与之相关的，对受试者的健康或安全造成任何严重的不良反应、或任何威胁生命的问题或死亡，且该反应、问题或死亡的性质、严重性或发病率大小，在以前的研究计划或申请（包括补充计划或申请）中没有被发现；或与器械相关的，与受试者的权利、安全或福祉有关的任何其他非预期的严重问题(21 CFR 812.3(s)).]

<插入文本>

#### 8.4.2 非预期事件的报告

本节详细介绍研究者报告UPs的责任。描述UP报告程序，包括时间框架。更多的细节应该包括在一个MOP或SOP中，其中包括何时向各方（例如DSMB，安全监察委员会，独立安全监查员）和监管组织报告事件的描述和流程图，以及由哪些研究人员负责完成并签署UP报告表。

美国卫生及公共服务部（DHHS）发起或支持的从事人体受试者研究的机构必须有书面程序，以确保及时向IRB，指定的机构人员以及任何支持部门或机构负责人报告任何涉及到受试者或其他人风险的非预期事件（45 CFR 46.103（b）（5））。此外，对于OHRP联邦广泛使用的保证所涵盖的研究，DHHS法规（45 CFR 46.103（a））要求机构及时向OHRP报告任何非预期事件。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[研究者将向伦理审查委员会（IRB）的审查人员和数据协调中心（DCC）/主要研究者（PI）报告非预期事件（UPs）。UP报告将包括以下信息：

- 方案标识信息：方案名称和编号，PI名称和IRB项目编号；
- 对事件，伴随事件，经过或结果的详细描述；
- 确定以事件，伴随事件，经过或结果为基础的描述来呈现UP；
- 描述对方案的任何更改或已经采取或针对UP提出的其他纠正措施。

为了满足快速报告的需要，UPs将按照以下时间表报告：

- 严重不良事件（SAE）的UPs将在研究人员得知事件后的<根据要求插入时间范围>内，向IRB和DCC /研究申办方报告。
- 任何其他UP将在研究人员得知事件后的<根据要求插入时间范围>内，向IRB和DCC /研究申办方报告。
- IRB从研究者处接收到问题的报告后<根据要求插入时间范围>内，应向指定的机构人员（按照机构的书面报告程序要求），支持单位的负责人（或指定人员）和人类研究保护局（OHRP）报告所有的UPs。]

以下为适用于器械试验方案的示例文本：

[研究者应尽快向申办方和伦理审查委员会（IRB）的审查委员提交在研究期间发生的任何非预期器械不良反应的报告，且不能超过研究者首次得知该反应后10个工作日（21 CFR 812.150（a）（1））。根据812.46（B），对非预期器械不良反应进行评估的申办方应在首次收到该不良反应通知后的10个工作日内，将此类评估结果报告给食品药品监督管理局（FDA）和所有IRB的审查委员以及参与的研究者。此后，申办方应根据FDA的要求提交关于该不良反应的其他报告（21 CFR 812.150（b）（1））。

<插入文本>

#### 8.4.3 向受试者报告非预期事件

如果适用，请将该内容写在本节，否则注明不适用。

描述如何向受试者个人或群体层面告知UPs。

<插入文本>

## 9 统计学考虑

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

以下小节应描述方案的统计学检验和分析计划。它们应该表明研究将如何精确的并以最小的偏差回答最重要的问题，并且还要有可行性。下面的许多要素可以在“ICH行业指南”E9“临床试验统计原理”和“CONSORT”声明中找到，其中描述了提高随机对照试验报告质量的标准。

说明是否会有一个正式的统计分析计划（SAP）。正式的SAP应该在数据库锁定和研究数据揭盲之前完成。SAP通常包括额外的统计分析细节（例如，分析人群的更多细节，统计策略的摘要信息）。如果将设计单独的SAP，可以在下面的小节中概述。

### 9.1 统计学假设

说明主要终点和关键次要终点的正式和测试用零假设与备择假设，具体说明比较类型（例如，优效、等效或非劣效性，剂量反应）和每个终点将被分析的时间段。

- 主要有效性终点：

<插入文本>

- 次要有效性终点：

<插入文本>

## 9.2 样本量估算

包括招募、筛选和入组的受试者人数，要有足够的样本来检测研究的关键假设。提供所有需要的信息来证实您的计算，并判断所需要数量的受试者入组和随访的可行性。具体说明如下：

- 用于计算的结果估量（几乎都是主要的变量）
- 检验统计量
- 零假设和替代假设
- I类错误发生率 ( $\alpha$ )
- 效能水平（例如  $\beta = 80\%$ ）
- 假设每个研究组的二分结果（或连续结果的平均值和方差）的事件发生率，尽可能引用经过证明的历史数据
- 用于计算样本量的统计方法，提高其参考文献和使用的任何软件
- 对研究样本内的脱落率，撤回知情同意书，交叉参与其他试验组，数据缺失等的预期影响（参见9.4.2 主要有效性终点分析和9.4.3 次要终点分析）
- 对于计划的中期分析进行调整计算的方法（若有）（第9.4.6节，计划的中期分析）。

此外，说明从适当的假设范围到评估拟定样本量稳健性的计算方法。

讨论样本量是否为达到次要终点或探索性分析提供足够的效能（例如，涉及相互作用的亚组分析或调节变量分析，见第9.4.9节，探索性分析）。

<插入文本>

## 9.3 分析人群

明确地划分和描述分析数据集（例如，每个数据集将纳入哪些受试者）。作为指导，可能包括但不限于以下任何或全部内容：

- 意向治疗（ITT）分析数据集（即所有随机的受试者）
- 改进的意向治疗分析数据集（例如，至少接受一次剂量的研究干预和/或具有一定量的后续访视结果数据的受试者）
- 安全性分析数据集：定义为将进行安全性分析的受试者子集（例如，至少接受一次研究干预的受试者）
- 每个方案分析数据集：定义为全分析集（ITT）中受试者的一个子集。根据所使用的科研模型，这些受试者足够遵从方案，从而保证这些数据可能代表研究干预的影响。（例如受试者在维持期内80%的时间接受了80%以上的研究干预）
- 可用于敏感性分析的其他数据集

<插入文本>

## 9.4 统计分析

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

以下小节应包括计划使用的统计方法描述。

### 9.4.1 一般方法

仅供指导，应酌情解决以下问题：

- 对于描述性统计，描述如何呈现分类和连续数据（例如，百分比，标准差均值，中位数，极值）。
- 对于干扰试验，表明统计学显著性的p值和置信区间（I型误差）以及是单侧还是双侧检验。
- 表明协变量是在以下小节中提前指定还是在之后的统计分析计划中给出。
- 说明是否执行所使用统计程序的假设检查（例如，正态性），以及是否应用任何校正程序（例如转换或非参数检验）。

<插入文本>

### 9.4.2 主要有效性终点分析

对于每一个主要终点：

- 如非显而易见，应定义测量或观察的方法，并描述如何计算
- 描述标度变量（名义变量/二进制变量/分类变量，序列变量，间隔变量）；说明它是否被判定为单个终点/综合测量或重复测量
- 描述将用于分析主要终点的统计程序（例如，多重回归，重复测量混合模型，逻辑回归，协方差分析（ANCOVA））。描述模型中的协变量和因

子。为协变量提供理论依据，以及如何选择它们来实现简洁模型。如果决定把协变量的确定放在后面的SAP中，请在此处指出。

- 描述如何呈现统计程序的结果[例如，标准差、95%置信区间的优势比、患病率、需要治疗的数量的调整方法（最小二阶均值法（LSMEANS）]
- 描述某些类型分析所需的假设检验的详细信息（例如，比例风险、转换或适当的非参数检测）
- 描述将进行分析的人群，如**第9.3节，分析人群中所述**
- 描述如何处理丢失的数据（例如，插补方法的类型，如果有的话应提供理论依据），以及处理异常值、不一致和缺失后续随访数据的方法
- 如果有多个主要终点或多个特定终点的分析，请说明用于I类错误标准的统计学调整，或给出其被认为是不必要的原因。

注意如果有多个终点：具有相同分析问题的终点的统计方法可以被描述为一个组。

<插入文本>

### 9.4.3 次要终点分析

对于每个次要终点：

- 注意次要终点的分析是否取决于主要终点的结果
- 如果不明显，定义测量或观察的方法，并描述如何计算。
- 描述比例（名义/二进制/分类，顺序，间隔）；说明它是否被判定为单个终点/概括性量度或重复量数
- 描述将用于分析次要终点的统计程序（例如，多重回归，重复测量混合模型，逻辑回归，协方差分析ANCOVA）。描述模型中的协变量和因子。为协变量提供理论依据，以及如何选择它们来实现简洁模型。如果决定把协变量的确定放在后面的SAP中，请在此处指出。
- 描述如何呈现统计程序的结果[例如，标准差、95%置信区间的优势比、患病率、需要治疗的数量的调整方法（最小二阶均值法（LSMEANS）]
- 描述某些类型分析所需的假设检验的详细信息（例如，比例风险、转换或适当的非参数检测）
- 描述将进行分析的人群，如**第9.3节，分析人群中所述**
- 描述如何处理丢失的数据（例如，插补方法的类型，如果有的话应提供理论依据），以及处理异常值，不一致和缺失后续随访数据的方法
- 如果有多个主要终点或多个特定终点的分析，请说明用于I类误差标准的统计调整，或给出其被认为是不必要的原因。

注意如果有多个终点：具有相同分析问题的终点的统计方法可以被描述为一个组。

<插入文本>

#### 9.4.4 安全性分析

描述如何分析安全性终点（例如，作为治疗期间的汇总统计和/或与基线相比分数的变化，如变化表）。如果您的研究正在评估正式的安全性终点，则**第9.4.2节，主要有效性终点分析**中包含的所有因素应写在这里。描述如何编码AE（例如，国际医学用语词典（MedDRA）），计算方式（例如，对于一个指定的受试者，每个AE将仅计算一次），表述方式[例如，严重性、频率和AE与研究干预的关系，将由系统器官分类（SOC）和首选术语组进行表达]，以及每个AE将报告哪些信息（例如开始日期、结束日期、严重程度、与研究干预的关系、期望值、结果和持续时间）。导致提前终止研究干预的不良事件和严重的治疗过程中突发事件应该在表格或清单中列出。此处包含的信息应与**第8.2节，安全性和其他评估**中所包含的内容一致。

<插入文本>

#### 9.4.5 基线描述性统计

如适用，请在本节说明相关内容，否则注明不适用。

应使用描述性统计对干预组的基线特征进行比较，包括人口统计学和实验室检验结果。讨论计划的基线描述性统计，指出是否使用推论统计。

<插入文本>

#### 9.4.6 计划的中期分析

如适用，请在本节说明相关内容，否则注明不适用。

本节应描述所提出的中期分析的统计学类型和停止指南（如果有的话），包括其时间和中期分析的审查人。此外，如果中期分析可能导致样本量的调整，则讨论在评估结果时要使用的统计算法。在可能的情况下，尽可能提前规定有助于中期审查的安全性和有效性数据以及试验无效的标准。描述由谁来执行统计分析和审查分析。另外，讨论试验是否被揭盲，以及如何保持盲态。

如果使用统计规则来中止研究的全部或部分入组（例如，为了安全或者研究没有价值），请描述统计学方法及其操作特点。如果将进行正式的中期分析，请提供明确而完整的说明，使统计人员能够独立进行分析。

描述在召开（常规或临时的）安全性审查会时，将会促使暂时停止入组和/或使用研究干预的安全性调查结果。提供为了安全起见，关于停止研究入组或研究干预/服用研究药物的详细规则，包括它们是否适用于整个研究，特定的研究分组或受试者亚组，或研究的其他组成部分。

说明如何监测终点，监查频率以及所提出的停止指南的具体定义。可能引起安全性评估的情况有：整体SAE的数量，特定类型SAE的发生次数，严重的AE / 反应或事件发生频率的增加。

另外，讨论中期分析（如果完成）对最终有效性分析的影响，特别是 I 类错误的影响。

本节应与**第7节，研究干预中止和受试者中止/退出**一致。

<插入文本>

#### 9.4.7 亚组分析

描述如何根据年龄，性别，种族/民族或其他人口学特征来分析主要终点，或提供不必进行此类分析的理由（例如，研究干预仅用于男性或儿童）。

描述如何根据年龄，性别，种族/民族或其他人口学特征来分析次要终点，或提供不必进行此类分析的理由（例如，研究干预仅用于男性或儿童）。

<插入文本>

#### 9.4.8 各受试者的数据列表

说明是否按检测方法和时间点列出各受试者的数据。

<插入文本>

#### 9.4.9 探索性分析

探索性分析不能用作注册临床试验的验证证据。所有计划进行的探索性分析应在方案中详细说明。

<插入文本>

## 10 支持文件和操作考虑

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

### 10.1 法规，伦理和研究监管考虑

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

以下小节应包括对法规和伦理考虑的描述以及进行该临床试验的背景。值得注意的是，这项研究所遵循的伦理指导原则包含在方案开头的**合规声明**中。仅适用于NIH内部研究的项目：根据NIH人类研究保护计划政策和程序的声明适用于**第10.1.1节，知情同意过程**。

### 10.1.1 知情同意过程

本节不得输入任何文本，相关内容应包含在下列小标题中。

以下小节应描述获取和记录受试者参与研究的知情同意过程。说明是否使用单独的筛选同意书。如果不使用单独的筛选同意书，则必须在进行研究筛选程序之前签署研究同意书。

在获得和记录知情同意书时，研究者必须遵守相关的法规要求（例如，45 CFR第46部分，21 CFR第50部分，21 CFR第56部分），并应遵守ICH GCP。研究者必须在获得IRB对试验方案和书面知情同意书以及向受试者提供的任何其他书面信息的书面批准文件之后，才能开始试验。

#### 10.1.1.1 知情同意书和提供给受试者的其他文件

本节应表明，知情同意书包含所有必要的监管要素。列出与研究方案一起递交的所有知情同意的文件和材料。包括知情同意书、印刷版资料或网络资料、通话记录和任何其他相关资料。

如果需要，描述特殊文件或材料（例如盲文，另一种语言，录音）

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[详细描述研究干预、研究程序和风险的知情同意书要给予受试者，并且在开始研究干预/服药之前需要获得书面的知情同意文件。以下知情同意资料与方案一起递交<插入列表>。]

<插入文本>

#### 10.1.1.2 知情同意的过程和文件

描述如何进行知情同意。描述任何计划的豁免或知情同意的变更。描述关于获得知情同意书的任何特殊情况。描述获取非英语母语受试者知情同意书的计划。描述对于自己不能签署知情同意书的人，如何获取代理知情同意书的过程。本节在描述获取儿童或其他弱势群体受试者知情同意书的计划和特殊考虑时，应符合**第5.5节，招募和保留策略**。描述对于那些在研究期间由儿童长为成年人或由自由受限到重新获得自由的受试者，再次进行知情同意的过程。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[知情同意是在个人同意参加研究之前开始，并在其整个研究参与过程中持续进行的步骤。知情同意书将会被伦理审查委员会（IRB）批准，受试者将被要求阅读和检查该文件。研究者将向受试者解释研究，并回答受试者可能提出的任何问题。研究者将以适合受试者理解的方式向受试者口头解释：研究的目的、程序和潜在风险、以及作为受试者的权利。受试者在签署书面的知情同意书前，应有充足的时间仔细阅读并提出问题。受试者在同意参与研究之前，应有机会与家人或代理人讨论研究或自己考虑。在进行针对研究的任何程序之前，受试者将签署知情同意书。受试者必须被告知参与研究是自愿的，并且可以在任何时候从研究中退出而不会受到损害。研究者将向受试者提供知情同意文件的副本，供其保存。知情同意过程应该在受试者接受针对该研究的任何程序之前进行，并在源文件中记录知情同意的过程（包括日期），以及保存已签署的知情同意书。研究者须向受试者特别告知“如果拒绝参加这项研究，他们的医疗服务质量不会受到不利影响”，以此来保证受试者的权利和福利。]

<插入文本>

### 10.1.2 研究中止和终止

列出研究终止或暂时中止的可能原因（例如，基于PI、申办方/资助方、管理部门或其他监管机构决定的研究终止；严重、非预期和相关AEs的审查；不依从方案；研究结果无效）。对于任何提前终止或暂时中止的研究，PI应及时通知受试者，IRB和申办方，并提供终止或临时暂停的理由。

当研究提前终止时，请参阅**第7节，研究干预中止和受试者中止/退出**，以便对已入组的受试者进行处理。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[如果有足够的合理原因，本研究可能暂时中止或提前终止。暂停或终止研究的一方应向受试者、研究者、资助机构、新药临床试验申请（IND）或研究性器械临床试验豁免（IDE）的申请者和监管机构提供书面通知，并记录暂停或终止研究的原因。如果研究提前终止或暂停，主要研究者（PI）应及时通知受试者、伦理审查委员会（IRB）和申办方，并提供研究终止或暂停的理由。在适用情况下，研究者将联系受试者并通知访视计划时间的更改。

可能需要终止或暂停的情况包括但不限于：

- 确定对受试者有非预期的、重大的或不可接受的风险
- 有效性的证明为停止提供了正当理由
- 不够依从方案的要求
- 数据不完整和/或不足以用来评估

- 确定已经达到主要终点
- 确定研究无效

只有安全性、方案依从性和数据质量相关问题得到解决，并满足申办方，IRB和/或食品药品监督管理局（FDA）的要求，研究方可继续进行。]

<插入文本>

### 10.1.3 保密和隐私

本节将描述保护和维持受试者数据的机密性，包括但不限于表格、记录和样本，以及受试者隐私。

包括维护受试者机密性、隐私保护、任何特殊数据的安全要求以及根据申办方要求保留记录的程序。规定谁能够获取记录，包括研究者和其他研究人员、临床监查员、资助机构、NIH研究所或中心（IC）的代表、IND / IDE申办方、IRB的代表、监管机构和供应待测试药品的制药公司代表。另外，考虑列入以下信息：

- 描述数据/样本是否附带标识符，或者数据是否被编码或分离。
- 如果数据被分离或编码，并提供其他信息（如年龄，种族，性别，诊断），讨论这是否可能使特定的个人或家庭被识别出来。
- 如果研究数据/样本将被编码，则描述如何限制对代码“密钥”的获取。包括安全措施的描述（密码保护数据库，锁定抽屉，其他）。列出可获取钥匙的人姓名或职位。
- 包括讨论与其他研究人员共享数据或样本的情况。
- 包括讨论公开受试者家族谱系的计划，并介绍如何尽量减少识别出特定家庭的可能。
- 描述将个人识别信息发布给第三方的任何情况。
- 声明谁有权获取记录，数据和样本。考虑研究者以外的监查员或稽查员是否需要获取这些资料。
- 讨论保护机密性的其他附加方法（例如使用保密证书）。
- 确保受试者隐私的方法

对于一些研究，保密证书（CoC）可能是必要的。CoC为研究人员和研究机构提供保护，以免他们被迫向联邦、州或地方当局提供受试者的识别信息。授权来自NIH，“公共卫生服务法”（42U.S.A. 241（d））第301（d）条的规定，“卫生和公共服务部门有权保护受试者的隐私”。更多详细信息，请参阅NIH保密证书站点。

以下示例仅供参考，根据需要自定义应包含在本节中的所有内容：

[受试者的保密性和隐私权由参与的研究者、其工作人员以及申办方及其干预措施严格保密。除了与受试者有关的临床信息之外，这种机密性还将扩展到涵

盖生物样品检测和基因检测的测试。因此，研究方案，文件，数据和研究中生成的所有其他信息将被严格保密。未经申办方的书面许可，任何有关研究资料或数据不得向未经授权的第三方公开。

所有的研究活动将尽可能在私密环境中进行。

研究监查员、申办方的其他授权代表、伦理审查委员会（IRB）的代表、监管机构或提供研究产品的制药公司的代表可以检查需要研究者保存的所有文件和记录，包括但不限于本研究受试者的医疗记录记录（办公室、诊所或医院）和药房记录。临床研究中心应该允许访问这些记录。

受试者的联系信息将被安全地保存在每个临床研究中心，以供研究期间内部使用。在研究结束时，所有记录将继续保存在安全的位置，保存时间长于IRB审查、机构规定或申办方要求的时间。

用于统计分析和科研报告的受试者研究数据，将被传送并保存在<数据协调中心的具体名称>。这包括受试者的联系方式或识别信息。相反，个人受试者及其研究数据将通过唯一的研究鉴认编码来识别。临床研究中心以及<数据协调中心的具体名称>的研究人员输入的研究数据和使用的研究管理系统将得到安全保护和密码保护。在研究结束时，所有的研究数据库将被去识别化，并保存在<数据协调中心的具体名称>。

保密证书（如适用）

为了进一步保护受试者的隐私，美国国立卫生研究院（NIH）将颁发保密证书。该证书使得可识别的研究信息免于被强制披露。它允许研究者和其他有权获取研究记录的人，在任何民事，刑事，行政，立法或其他程序中（无论是联邦，州或地方层面），拒绝公开受试者的识别信息。通过使研究人员和研究机构免于被迫披露受试者的识别信息，保密证书有助于达到研究目标，并通过帮助确保受试者的机密信息和隐私来促进其参与研究。]

<插入文本>

#### 10.1.4 储备样本和数据的未来使用

如研究结束后将保留预存或残余的样本，应说明采取规定同意或受试者自选同意形式决定其样本是否可供未来使用，包括他/她的生物样本、图像、音频或视频记录。方案应说明保存地址，即样本或其他数据如不在研究单位保存，将在哪里保存、保存多久、（承担此次临床试验的）伦理审查委员会是否将审查将来的研究，以及对未来任何使用储备样本或数据研究的隐私保护措施（例如：样本的编码化、条形码标记、去个人信息化，音频记录副本中的个人信息将进行编辑处理）。应声明是否将对样本进行基因检测。

更多相关信息请见第10.1.3节，**保密和隐私**和第10.1.9节，**数据处理与记录保存**。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[本研究收集的数据将分析并储存在<填写数据协调中心名称>。当研究完成后，不含个人信息的存档数据将传递、储存于<填写数据资源库名称>，供其他研究者（包括本研究以外的研究者）使用。向<填写数据资源库名称>传输数据的许可将作为知情同意内容之一。

经受试者本人同意，并在当地机构伦理审查委员会 (IRBs) 批准后，不带有个人信息的生物学样本将保存于<填写生物样本资源库名称>，与保存于<填写数据资源库名称>的共享数据储备目的相同。由于<填写疾病名（可多种）>患者罹患相关合并症及其他症状的风险增加，这些样本可能被用于<填写疾病名(可多种)>的病因研究或治疗方法改善。在保持受试者个人信息盲态的前提下，同时为<填写资源库名称>提供所保存生物学样本与其来源受试者表型数据之间的代码关联信息。

在研究进行期间，受试者可选择撤回允许储备其生物学样本用于其他研究的知情同意书。但在研究完成后，关于生物学样本储存的知情同意书可能无法撤回。

当研究完成后，研究数据和/或样本的使用权将通过<填写资源库名称>提供。]

<插入文本>

### 10.1.5 关键角色与研究管理

应提供主要研究者和医学监查员的姓名、联络信息。

主要研究者	医学监查员
姓名, 学位, 头衔	姓名, 学位, 头衔
机构名称	机构名称
地址	地址
电话号码	电话号码
电子邮件	电子邮件

另外，应简要陈述所有研究领导委员会（例如：指导委员会、执行委员会、分委会）情况及其职能。请注意，此处没有必要列举具体成员。另外，应描述实

质性影响研究执行的特定国家行政管理要求。MOP应包含研究团队成员角色及工作职责列表，内容涉及临床试验的实施、管理或监督等方面职责。

<插入文本>

### 10.1.6 安全性监督

每一项临床试验均应设有合理的安全性监督，可能包括安全监察委员会(SMC)<sup>3</sup>，数据和安全监察委员会(DSMB)<sup>4</sup>，安全评价委员会<sup>5</sup>，和/或一位独立的安全性监督员(ISM)<sup>6</sup>。独立监督是确保受试者保护和数据完整性的重要组成部分，并应在所有研究加以考虑。在本节中，安全性监督的类型应随任何已知的安全性和数据完整性监督责任内容一并明确定义。应描述SMC或DSMB的组成，中期数据审查频率，最终数据的分析，以及审查方法。一份单独制定的DSMB章程将提供更详细的信息，如DSMB的组成情况、职责及管理工作等。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[安全性监督将由数据与安全监督委员会承担，委员会由具备相应专业知识人员组成，包括<列明专业>。DSMB成员不应参与临床试验的实施并与其无利益冲突，或采取措施使可预知的利益冲突最小化。DSMB将每半年召开一次会议，评价本研究各治疗组的安全性和有效性数据。DSMB将执行委员会组建时制定并审核通过的章程条款。在此，将明确定义需要DSMB评价的所有数据元。DSMB提出的意见将被递交给<填写申办方/国立卫生研究院工作人员/其他>。]

<sup>3</sup> 安全监察委员会(SMC)是一个负责审核某一特定研究产生的数据的专家小组，至少由两名与研究方案无关成员构成，一般应包含独立研究者和生物统计学家。该委员会主要职责是监测受试者的安全，既关注研究的具体数据，也参考有关背景信息，如研究的适应症、干预措施、目标人群等。

<sup>4</sup> 数据和安全监察委员会是一个为基金赞助机构和项目研究者提供专业建议的独立专家顾问小组，其主要职责如下：1) 定期对研究积累数据进行审查和评估，包括受试者安全性、项目管理与进展、有效性(如时机允许)等方面；以及2) 提供继续、调整或中止试验的建议。DSMB将具体数据及研究相关背景知识一并纳入考虑，如研究的适应症、干预措施，或目标人群等。

<sup>5</sup> FDA行业指南“IND安全性报告的安全性评估指导原则(草案)”第4页中提到，“申办者指定一组人员审核研发项目的安全性信息(如，所有试验、INDs，或其他数据源)以便进行安全性报告……安全评价委员会应通过合理地间断性评估项目内全部试验累积的严重不良事件及其他适用的重要安全信息(如，流行病学研究、动物实验或体外试验结果)，监督研究性药物安全性资料的完善补充工作；必要时对试验组和对照组不良事件发生率进行非相干比较，以帮助申办者履行§312.32(b)款和(c)款义务。”故安全评估委员会的主要任务是基于法规要求审查重大安全性信息(如有必要应复审)，并为申办者提供建议，协助其判断某单独或一组事件是否达到IND安全性报告标准。委员会极大可能会同其他方面(如，指导委员会、数据监察委员会[DMCs])共同参与决策研究流程的修订(例如更改排除标准，修正知情同意书)。

<sup>6</sup> 独立的安全性监督员(ISM)可以是医师、护师，或具备相关专业知识的其他人员，其主要工作职责是及时进行安全性监督，即在不良事件发生或被获知后，立刻开展审查并跟踪解决方案。ISM在提供研究安全持续性建议时应针对个体性和累积性数据进行评价。

<插入文本>

### 10.1.7 临床试验 监查

对临床试验机构的监查，目的在于确保受试者权益和福祉得到了保护，上报的试验数据准确、完整、可证，以及试验的实施遵循了最新批准的方案或方案修正案、ICH GCP和相关法律法规要求。

本节应整体说明如何开展针对临床研究操作或流程步骤的监查（举例，谁来进行监查，监查类型，频率，监查范围，监查报告将提供给谁，是否对监查活动进行独立稽查等）。本节内容可参引独立的详细临床监查计划。

独立的临床监查计划(CMP)应具体说明执行监查的人员、频率、详细程度及监查报告的分发。通常CMP应关注预防或减少重大或可能发生的风险，即通过风险评估识别得到的影响关键数据及步骤的风险。监查活动的类型（例如：现场或中心化监查）、频率（例如：早期监查，中心启动前评估和研究进行过程中相应的培训）、程度[例如：全面监查（100%数据核实）或对特定数据的有因或随机检查（非100%数据核实）]取决于一系列风险评估考量因素，包括研究设计的复杂性、研究终点类型、研究对象的临床复杂性、地理因素、PI相关经验、申办方与PI间相对合作经验、电子数据采集、研究干预措施的相对安全性、研究阶段、以及数据量等。

如无独立CMP，上述提到的细节均应包含在本节方案中。

**如有独立CMP，可以参考以下示例，应根据需要自定义：**

[为保障受试者权益和福祉，保证试验数据准确、完整、可证，确保试验遵循了最新批准的方案或方案修正案、国际协调会议药物临床试验质量管理规范(ICH GCP)及适用的法律法规要求，应对临床试验机构进行监查。

- 本研究将由<插入文本>进行监查。
- <插入对监查的简要描述，包括类型（如：实地监查、中心化监查）、频率（如：早期首次评估和试验过程中培训）、程度[如：全面监查（100%数据核实）或是针对特定数据的有因或随机审核（非100%数据核实，或目标数据核实，如研究终点、安全性和其他关键数据变量）等内容]>
- <插入文本>将在监查访视<x>天后收到监查报告副本。
- 对试验机构监查的详细要求将记录在临床监查计划(CMP)中。这份计划描述了具体监查由谁执行、将按什么频率完成、实施的详细程度将如何，以及监查报告的分发等内容。
- <插入文本><将/将不会>进行独立稽查。稽查用于确保监查员已遵循CMP要求在各试验参与机构持续进行监查活动。]

或

如没有独立CMP，可以参考以下示例，应根据需要自定义：

[为确保受试者权益和福祉得到保护，上报的试验数据准确、完整、可证，试验的实施遵循了最新批准的方案或方案修正案、国际协调会议药物临床试验质量管理规范(ICH GCP)及适用的法律法规要求，应对临床试验机构进行监查。

- <插入对监查的详细描述，包括将由谁监查，监查的类型（如：实地监查、中心化监查）、频率（如：早期、启动前评估和试验过程中相应培训）、程度[如：全面监查（100%数据核实），或者针对特定数据的有因或随机审核（非100%数据核实，或目标数据核实，如研究终点、安全性和其他关键数据变量）]，以及监查报告的分发等内容>
- <插入文本><将/将不会>进行独立稽查。稽查用于确保监查员已遵循CMP要求在各临床试验参与机构持续进行监查活动。]

<插入文本>

#### 10.1.8 质量保证与质量控制

简要描述质量管理计划、系统内部评估过程质量的体系。质量管理包括质量保证(QA)<sup>7</sup>和质量控制(QC)<sup>8</sup>。

无论临床或临床前研究单位，都应建立包含以下内容的质量管理SOPs：

- 数据和生物学样本（如适用）评价方法，包括方案依从性、伦理及法律法规合规性、反映源文件准确性等。
- 应审查的文件内容（如，病例报告表，病历记录，研究产品管理记录，样本追溯记录，问卷，音频或视频等），审查负责人以及审查频率。
- QA疑问（如，修改步骤不符合方案要求）和QC疑问（如数据录入失误的订正）的处理人。
- 工作人员培训方式和培训追踪方法。
- 如有可能，应说明在研究前及过程中培训考官接受的校正练习，并说明对已达成一致的内部、外部培训者协议的保存。

如设有常规检查和独立稽查，则必须根据ICH GCP开展。详情另见第10.1.7节，**临床试验监查**。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

<sup>7</sup>为保证试验的进行和数据产生、记录以及报告都符合药物临床试验质量管理规范(GCP)和适用管理要求所建立的有计划的系统活动。(ICH E6 Section 1.46).

<sup>8</sup> 在质量保证系统内所采取的操作技术和活动，以查证与试验有关的活动都符合质量要求。(ICH E6 Section 1.47).

[各研究单位都将对研究过程、数据和生物样本采集、文件归档和完成情况实行内部质量管理。针对各机构制定个性化质量管理计划。]

质量控制(QC)步骤起步于数据录入系统,数据QC检查将在生成的数据库上运行。发现任何缺失或异常数据均会通知试验机构进行澄清或判断。

监查员将根据书面的标准操作规程(SOPs),核实研究是否按照方案、国际协调会药物临床试验质量管理规范(ICH GCP)及相关适用法规的要求进行[例如,药物非临床研究质量管理规范(GLP),药品生产质量管理规范(GMP)],包括试验过程,数据和生物样本的生成/采集、存档(记录)、报告等。

临床试验机构将为申办方监查、稽查或当地监管部门检查等活动提供所有研究相关单位、源数据/文件和报告的直接访问权限。]

<插入文本>

#### 10.1.9 数据处理与记录保存

本节不得输入任何文本,相关内容应包含在下列小标题中。

各参研机构遵照ICH GCP、法律法规关于受试者私密性保护要求,保存研究适用的医疗和研究记录。如为NIH或NIH成员单位资助的项目,各机构应允许被授权的NIH代表、申办方及监管机构出于质量保证目的对临床记录进行检查(法律允许情况下复印),审查或稽查,以及评价研究安全性、进度及数据有效性。在本章节应描述谁有权限获取记录。

后续部分应说明试验中的数据处理和记录保存工作内容。

##### 10.1.9.1 数据收集和管理职责

详细阐述临床试验使用的数据采集形式,及试验涉及的所有相关数据标准或通用数据元素。指明数据的载体为纸媒或是电子化系统、采集方式属于分布化或是中央化、处理方式采取批量处理或持续处理,以及其他相关要求。明确预期的CRF提交时限。在MOP或数据管理计划中应进行深入介绍,包括对源文件、CRFs、填表指南、数据处理流程和数据监查流程的详细说明。

源数据是指试验过程中一切记载临床症状、观察结果及其他活动的原始记录,是重建和评价临床试验的必要信息。电子源文件是指以电子形式首次记录的数据。举例而言,源数据包括不限于医疗记录、临床和办公用图表、实验室出具的说明、备忘、受试者的助忆工具或评估表、药品分发记录、商讨会议的音频记录、自动化设备记录的数据、已确认真实性和完整性的可靠副本、微缩胶片、照片底片、微缩影像或磁介媒体,X光片、受试者文件和其他在药房、实验室、医

技科室等临床试验相关场保存的记录。允许将CRF直接作为源文件使用，在此情况下，应在本节方案中说明哪些数据将通过CRF直接收集，哪些数据将源自其他源文件。

受试者的入选情况不能仅记录在CRF中，参加临床试验的记录应记入受试者病历中。这是为了保证任何接触受试者病历的人员都能充分知晓该受试者正在参与临床试验这一情况。

描述IND/IDE申办方（如适用）、授权机构、各临床试验机构、各实验室和数据协调中心（DCC）等方面各自承担的数据处理和记录保管职责，具体内容应包含数据收集、数据审查、试验物资、报告，以及源文件、文档及记录保留等。应描述研究使用的编码字典及协调过程（如适用）。

如数据将在生成后转移至其他小组，应说明参与各方的职责。

应围绕研究数据的收集、表格化及分析步骤可能用到数据标准、格式、术语及相应版本给出列表。根据FDA行业指南：电子申报文件递交——标准化研究数据，研究数据技术一致性指导原则和FDA行业指南：电子申报文件递交——eCTD格式人用医药产品申报及递交。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[试验工作人员负责收集数据。研究者应对其进行监督，并确保报告数据的准确性、完整性、可读性和及时性。

所有源文件应保持清晰、整洁，确保数据能够准确辨识。

研究访视记录的永久副本将被视为源文件，用以记录入选受试者数据。电子病例报告表（eCRF）记录的数据应来自源文件，并保证与源数据一致。

临床数据[包括不良事件(AEs)、合并用药及预期药物不良反应数据]和实验室数据将被录入<填写数据采集系统名称>，该系统由<填写数据协调中心名称>提供，符合21 CFR 第11部分规定。数据系统含有密码保护和内部质量检查功能，如可识别不一致、不完整或不准确数据的自动值域检查。临床数据将根据源文件直接输入。]

<插入文本>

#### 10.1.9.2 研究记录的保存

描述研究者保留所有研究相关资料的时限。研究者应采取最保守的文件保留原则——如保留应遵循最长期限规则进行。NIH要求受资助方应自递交联邦财务报告（FFR）之日起保存研究资料三年。

说明在销毁资料前是否需要申请许可（以及谁发出此许可）。如果是IND/IDE申请，记录应获得IND/IDE申办方同意后方可销毁。相关内容应与未上市医药产品的供应企业共同商讨。

如未在方案其他章节描述，可在此对如何记录研究干预进行说明。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[在适用国际协调会议(ICH)法规的地区，研究文件应保存至最后一次上市申请批准后至少2年，且在该区域不存在待批的或新上市申报情况；或保存至正式中止研究干预后至少2年。如当地法规要求，以上文件可能将保留更长时间。如适用，在未获得申办方书面同意前不允许销毁任何资料。申办方有责任向研究者通报上述文件的终止保存日期。]

<插入文本>

#### 10.1.10 方案违背

应描述方案违背的发现、审查及报告计划。除非相关内容已在研究者协议中声明，否则应在此阐明严禁发生的方案违背情况。可说明方案违背的许可条款。

示例（仅供参考，应根据需要进行自定义）：

[方案违背是指任何不依从临床试验方案、国际协调会议药物临床试验管理规范(ICH GCP)或操作手册(MOP)要求的情况。不依从情况可能来自于受试者、研究者或试验机构工作人员。针对违背情况，应采取纠正措施并及时完成。]

以上做法与ICH GCP相关要求一致：

- 4.5 方案依从，第4.5.1, 4.5.2和 4.5.3小节
- 5.1 质量保证和质量控制，第5.1.1小节
- 5.20 方案违背，第5.20.1和5.20.2小节

试验机构研究者有责任对违背方案的情况保持警惕，并在发现方案违背<填入数字>个工作日内上报，或在<填入数字>个工作日内完成方案既定的相应操作。所有方案违背情况必须记录在源文件中，并向<填入NIH研究机构(IC)>项目办公室和<填入数据协调中心或申办方>。所有方案违背必须按照伦理审查委员会(IRB)规定递交以供审查。研究者有责任知悉并遵行IRB相关规定。关于方案违背的处理流程详见MOP。]

<插入文本>

#### 10.1.11 研究发表和数据共享政策

描述研究发表和著作权政策。例如一项包含多名研究者的项目，可以在本节声明将设立一个执行委员会负责制定发表步骤并解决著作权争议。请参考具体项目合同、基金和/或临床试验协议书。如研究MOP含有详细发表政策，应在此指明。研究须遵守以下政策：

- NIH公开访问政策，NIH资助的临床试验信息传播政策，食品药品监督管理局2007年修正案(FDAAA)，临床试验注册和结果申报规定。
- NIH数据共享政策（如适用）
- NIH基因组学数据共享政策（如适用），以及
- NIH数据共享指导原则
- 任何其他有关政策（如具体NIH研究中心的数据共享或发表政策）

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[本研究将遵守以下发表和数据共享政策法规：

国立卫生研究院(NIH)公开访问政策。该政策将确保公众有权访问NIH资助项目的公开发表结果。本政策要求在NIH资助下的科学家将相关已经过同行评审并收稿的期刊文章上传至[PubMed电子档案馆](#)。

本研究将遵循NIH数据共享政策、NIH资助的临床试验信息传播政策及临床试验注册和结果申报政策。因此，本试验将在临床试验登记网站ClinicalTrials.gov注册登记并提交研究结果信息，并且将尽一切努力在同行评审期刊上发表研究结果。在达到协议规定的主要终点X年后，本研究的数据可能将供其他研究人员<填写个人、受益研究所，或数据资源库名称>请求使用。

另外，本研究将遵循NIH基因组学数据共享政策。该政策适用于所有将产生大规模人类或非人类基因组数据的NIH资助研究，以及使用这些数据进行的后续研究。大规模数据包括全基因组相关性研究(GWAS)，单核苷酸多态性(SNP)芯片，以及基因组序列、转录组学、表观基因组学和基因表达数据。]

<插入文本>

### 10.1.12 利益冲突政策

本节应包含有关“该研究将如何管理既有或可预知利益冲突”的描述。

以下示例仅供参考，应根据需要自定义：

[研究不应受任何既有或可预知因素（如制药企业）的影响。因此，对于任何承担本研究设计、执行、分析、发表或其他环节工作的人员，将披露和控制其与本研究事实上的利益冲突。并且，在研究设计和执行过程中，将要求可能产生利益冲突的人员以适宜方法控制此类情形的发生。项目已联合<填写NIH研究所或研究中心(IC)>制定了面向所有研究团队成员的利益冲突披露政策及程序，并将建立相关机制管理所有已上报的利益双重性情况。]

<插入文本>

## 10.2 其他考虑

本节应包含本方案模版未提及的其他相关内容描述，例如某研究单位或伦理审查委员会相关的特别要求。

<插入文本>

## 10.3 略缩语

下表包含了本模版中出现的略缩语，该列表应根据实际方案制定（如从本表中删除未涉及的略缩语，增添新略缩语）。

AE	不良事件
ANCOVA	协方差分析
CFR	美国联邦法规
CLIA	临床实验室改进修正案
CMP	临床监查计划
COC	保密证书
CONSORT	临床试验报告统一标准
CRF	病例报告表
DCC	数据协调中心
DHHS	美国卫生及公共服务部
DSMB	数据和安全监察委员会
DRE	疾病相关事件
EC	伦理委员会
eCRF	电子病例报告表
FDA	美国食品药品监督管理局
FDAAA	食品药品管理法 2007 年修正案
FFR	联邦财务报告
GCP	药物临床试验质量管理规范
GLP	药物非临床研究质量管理规范
GMP	药品生产质量管理规范

GWAS	全基因组相关性研究
HIPAA	健康保险便利和责任法案
IB	研究者手册
ICH	人用药品注册技术要求国际协调会议
ICMJE	国际医学期刊编辑委员会
IDE	研究性器械临床试验豁免申请
IND	新药临床试验申请
IRB	伦理审查委员会
ISM	独立安全性监查员
ISO	国际标准化组织
ITT	意向治疗
LSMEANS	最小二阶均值法
MedDRA	国际医学用语词典
MOP	操作手册
MSDS	化学品安全数据说明书
NCT	临床试验登记号
NIH	国立卫生研究院
NIH IC	NIH 研究所及研究中心
OHRP	人体研究保护办公室
PI	主要研究者
QA	质量保证
QC	质量控制
SAE	严重不良事件
SAP	统计分析计划
SMC	安全监察委员会
SOA	研究日程表
SOC	系统器官分类
SOP	标准操作规程
UP	非预期事件
US	美国



## 11 参考文献

本节应罗列方案引用的所有相关文献和出版物信息。可根据计划投稿期刊杂志的要求，使用一致、标准、现代的引文格式（如新英格兰医学杂志、美国医学会杂志等）。建议使用国际医学期刊编辑委员会（ICMJE）的推荐格式。本节也应包含产品信息的来源，如生产商的研究手册、说明书和设备标签等。

示例：

### 期刊引用

Veronesi U, Maisonneuve P, Decensi A. Tamoxifen: an enduring star. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Feb 21;99(4):258-60.

### 全本引用

Belitz HD, Grosch W, Schieberle P. *Food chemistry*. 3rd rev. ed. Burghagen MM, translator. Berlin: Springer; 2004. 1070 p.

### 章节引用

Riffenburgh RH. *Statistics in medicine*. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

### 网站引用

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center; c2007 [引用日期 2007 Feb 21]. 来源: <http://www.manderson.org/departments/CIMER/>.

### 电子邮件引用

Backus, Joyce. Physician Internet search behavior: detailed study [Internet]. 发送给: Karen Patrias. 2007 Mar 27 [引用日期 2007 Mar 28]. [第2段]

### 说明书、器械标签或研究手册参考

标引访问日期、版本号和产品信息来源。

四川普锐特医药科技有限责任公司在本方案模板的翻译过程中提供了帮助，在此感谢！