

1 伦理学相关资料

1.1 伦理委员会

临床试验方案由主要研究者与申办者共同商定，在临床试验开始前，研究者应获得伦理委员会的书面批准；未获得伦理委员会书面批准之前，不能筛选受试者。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。在临床试验过程中，研究者获得可能影响受试者继续参加试验的新信息时，应以知情同意书等书面形式及时告知受试者或其法定代理人。所有需告知受试者的相关新信息，经伦理委员会批准后，受试者应再次签署知情同意书。新入选的受试者则应签署更新后的知情同意书和其他文字资料。

1.2 受试者知情同意

研究中心的主要研究者（或其指定代表）将：

(1) 在受试者知情同意的过程中，研究者必须遵守药品监督管理部门的法规要求，遵守药物临床试验质量管理规范和赫尔辛基宣言的伦理原则。研究者或其他任何研究人员，均不得采用强迫、利诱等不正当的方式影响受试者参加、继续参加临床试验。

(2) 任何与试验相关的书面或口头信息，均不能采用任何使受试者及其法定代理人放弃其合法权益的语言，也不能含有为研究者及其供职的医疗机构、申办者及其代理机构免除其应负责任的语言。

(3) 研究者或指定研究人员应充分告知受试者有关临床试验的所有相关事宜，包括书面信息和伦理委员会的批准意见。无能力表达知情同意的受试者应由其法定代理人代表其实施知情同意。

(4) 提供给受试者的口头和书面资料，如知情同意书，均应采用通俗易懂的语言和表达方式，使受试者或其法定代理人、见证人易于理解。

(5) 签署知情同意书之前，研究者或指定研究人员应给予受试者或其法定代理人充分的时间和机会了解试验的详细情况，并详尽回答受试者或其法定代理人提出的所有与试验相关的问题。

(6) 受试者或其法定代理人，以及执行知情同意的研究者应在知情同意书上分别签名并注明日期。

(7) 知情同意过程中，若受试者或其法定代理人均缺乏阅读能力，须有一位公正的见证人协助和见证知情同意。研究者应向受试者或其法定代理人、见证人详细说明知情同意书和其他文字资料的内容。如受试者或其法定代理人口头同意参加试验，并签署知情同意书后，见证人还须在知情同意书上签字并注明日期，以证明受试者或其法定代理人就知情同意书和其他文字资料得到了研究者准确地解释，并理解了相关内容，同意参加临床试验。

(8) 受试者或其法定代理人应得到一份已签署姓名和日期的知情同意书副本和其他提供给受试者的书面资料；试验期间，受试者或其法定代理人应得到已签署姓名和日期的更新版知情同意书副本，以及其他书面资料的修订文本。

(9) 当法定代理人代表受试者知情同意时，应尽可能告知和帮助受试者理解临床试验的相关信息，并尽可能让受试者亲自签署知情同意书和注明日期。当受试者参加非治疗性试验，且无可预期的临床获益时，受试者必须在知情同意书上签字同意和注明日期。

(10) 紧急情况下，参加临床试验前不能获得受试者的知情同意时，必须得到受试者的法定代理人同意。若受试者不能事先知情同意，且其法定代理人也不在场的情况下，受试者的入选方式应在临床试验方案和/或其他文件中清楚表述，并获得伦理委员会的书面批准；同时应尽快得到受试者或其法定代理人可以继续参加临床试验的知情同意。

(11) 非治疗性试验由法定代理人代表受试者同意参加试验时，须满足以下条件：临床试验只能在无知情同意能力的受试者中进行；受试者无知情同意能力；受试者的预期风险低；受试者健康的负面影响已减至最低，且法律不禁止该类试验的实施；该类受试者的入选已经得到伦理委员会审查批准。除非是例外情况，非治疗性试验只能在患有试验用药品适用的疾病或状况的受试者中进行。在试验进行中应严密观察受试者，若受试者出现过度痛苦或不适的表现，应让其退出试验。

2 试验研究人员

2.1 研究者

参与本试验的临床研究组长单位：北京大学第一医院，主要研究者为辛钟成

教授，

参加单位：首都医科大学附属北京朝阳医院，主要研究者为张小东教授

参加单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院，主要研究者为刘继红教授

2.2 统计学负责人

姚晨 北京大学临床研究所

3 引言

3.1 疾病背景

阴茎勃起功能障碍（Erectile Dysfunction, ED）诊断标准是指阴茎勃起硬度不足以插入阴道或勃起维持时间不足以完成满意的性生活，病程三个月以上。阴茎的勃起是神经内分泌调节下一种复杂的血管活动，这种活动需要神经、内分泌、血管、阴茎海绵体及心理因素的密切协同，并受全身性疾病、营养与药物等多因素的影响。糖尿病、高血压心血管疾病、肥胖、创伤手术、内分泌及精神心理性疾病等原因引起其中任一方面的病理变化均可能导致 ED。因此，治疗 ED 前应明确 ED 相关其基础疾病、诱发因素、危险因素及潜在的病因，应对患者进行全面的医学检查后确定适当的治疗方案。尤其应该区分出心理性 ED、药物因素或者不良生活方式引起的 ED，以上原因引起的 ED 有可能通过心理辅导或去除相关因素使之得到改善。、

ED 治疗的目标应该是达到和维持坚挺的勃起硬度能够完成满意的性生活，获得患者的自尊心、自信心、满意度以提高生浊质量夫妻和谐生活。ED 的治疗不仅涉及患者本人，也关系到患者伴侣，因此应该既有和患者本人单独的沟通，也有夫妇双方共同参与治疗。

自从 1998 年，美国辉瑞公司开发西地那非上市以来，磷酸二酯酶 5 型抑制剂（PDE5i）使用方便、安全、有效、易被多数患者接受，目前作为治疗 ED 的第一线疗法。PDE5 主要分布在阴茎海绵体平滑肌中，能够特异性降解阴茎海绵体平滑肌细胞内 NO 诱导下合成的第二信使 cGMP，使其浓度降低，抑制阴茎海绵体平滑肌松弛，使阴茎保持疲软状态。性刺激促使阴茎海绵体神经末梢和内皮细胞释放 NO，增加 cGMP 的生物合成。口服 PDE5i 后，抑制 cGMP 的降解而

提高其浓度，促使海绵体平滑肌松弛，引起阴茎海绵体动脉扩张，阴茎海绵体窦膨胀而血液充盈，诱导阴茎勃起。目前我国常用的 PDE5i 包括西地那非、伐地那非和他达拉非。3 种 PDE5 抑制剂药理作用机制相同，口服后有足够性刺激才能增强勃起功能，对 ED 患者总体有效率 70%左右。近年有研究表明，长程治疗可改善血管内皮功能，提高血管弹性，在一定程度上有助于 ED 康复治疗效果，有待于深入研究。

3.2 药物背景

【临床前研究】

临床前药效学 and 安全性药理学试验

枸橼酸爱地那非动物实验表明，它能明显促进大鼠阴茎勃起活动，表现在：首反应潜伏期明显缩短，勃起反应次数明显增加，勃起持续时间明显延长，阴茎海绵体内压曲线下面积明显增加。单次灌服枸橼酸爱地那非 10、30、100mg/kg 对小鼠中枢神经系统无明显作用。单次灌服 5、10、20mg/kg 对清醒犬血压、心率、心电图波形以及呼吸频率均无明显影响。

临床前药代动力学试验

大鼠单次灌胃给药 3 个剂量 5、15、45mg/kg 的枸橼酸爱地那非，达峰时间分别为 0.25、0.32 和 0.22 小时，峰浓度分别为 594.9、1672.4 和 5519.0ng/ml，消除半衰期分别为 18.5、13.3 和 14.1 小时， AUC_{0-t} 分别为 3366.5、12242.8 和 35406.4ng·h/ml，呈剂量相关。大鼠多次灌胃给药 15mg/kg 的枸橼酸爱地那非，末次给药达峰时间为 1.5 小时，峰浓度为 1615.3ng/ml，消除半衰期为 24.9 小时， AUC_{0-t} 为 8842.3ng·h/ml。

比格犬单次灌胃给药 3 个剂量 3、10、30mg/kg 的枸橼酸爱地那非，达峰时间分别为 2.33、2.00 和 3.00 小时，峰浓度分别为 444.3、1236.8 和 5442.2ng/ml，消除半衰期分别为 23.2、8.0 和 11.1 小时， AUC_{0-t} 分别为 4037.1、12317.6 和 206803.9ng·h/ml。绝对生物利用度 75.4%。

枸橼酸爱地那非在 500-2000ng/ml 浓度范围内，与大鼠血清蛋白的平均结合率为 19.1%。

大鼠单次灌胃给予枸橼酸爱地那非片后，尿、粪和胆汁排泄药物占给药量的百分率分别为 1.23%、1.74%和 0.04%。本品很少以原形排出体外，主要代谢产

物有 3 个，代谢途径尚不明确。

毒理学试验

大鼠 40mg/kg、犬 10mg/kg 的长期毒性试验，对动物的生理状态、血液生化、病理检查等未见明显影响，大鼠 50mg/kg 未发现明显的生殖毒性。

【临床研究】

I 期临床试验

已经完成的 I 期（批准文号：2004L00317）临床单次给药耐受性研究结果显示，本品在 30-120mg 对中国健康男性受试者是安全的、能够耐受的。本研究未出现严重不良事件；没有受试者因为出现不良事件而退出本研究；不良事件通常是轻中度，一过性的。视觉异常、脸红、鼻黏膜充血和头痛是常见报告的与服用爱地那非相关的不良事件。

(1) 单剂量人体耐受性

单剂量人体耐受性试验共设置 30mg、60mg、90mg、120mg 四个剂量组，入组 28 名健康受试者。试验中未出现严重不良事件，无受试者因不良事件退出研究；不良事件都是轻度、一过性的。各剂量组不良事件发生率统计数据显示，90mg 组不良事件发生率最高，超过 120mg 组，这与文献中报道的一过性视力异常 100mg 组比高剂量组发生率高一致。受试者的体格检查、生命体征、血生化、血液学、尿液各项检测、ECG 均未发现有临床意义的异常。从 30mg 到 120mg 枸橼酸爱地那非对中国健康受试者安全性和耐受性良好。

(2) 多剂量人体耐受性

多剂量人体耐受性试验共设置 30mg、45mg、60mg 三个剂量组，入组 36 名健康受试者，连续给药 3 天。本研究未出现严重不良事件，45mg 组有 2 名受试者（1 名服用试验药物，1 名服用安慰剂）在第 3 日给药前因发热退出研究；其他不良事件通常是轻度，一过性的。30mg 组未报告不良事件，45mg 组出现 1 例头痛，被研究者判断为与药物很可能有关。60mg 组出现 2 例头沉，被研究者判断为与药物可能有关；2 例面色潮红，被研究者判断为与药物很可能有关。由此可见，不良事件发生率随剂量增加而增加。这一结果与单次给药药代动力学观察到的安全性数据基本一致。受试者的体格检查、生命体征、血生化、血液学、尿液各项检测、ECG 均未发现有临床意义的异常。从 30mg 到 60mg 枸橼酸爱

地那非对中国健康受试者安全性和耐受性良好。

II 期临床试验

为了探索枸橼酸爱地那非片治疗男性勃起功能障碍的临床疗效，本品于 2005.03-2005.09 期间进行了 II 期临床试验，共随机入组 250 例患者，全部进入 FAS 人群，其中 30mg、60mg 和安慰剂 3 个剂量组分别入组 84、83、83 例。有 240 例进入 PP 人群和安全性人群，包括 30mg 组 81 例，60mg 组 80 例，安慰剂组 79 例，其余患者均因失访为完成试验。

II 期临床试验数据指出，爱地那非两剂量组在主要疗效指标（IIEF 中勃起功能得分、患者性生活日记 SEP 的问题 2 和 3 回答是的百分率）的对比中，均明显高于安慰剂组，且具有显著的统计学差异，而且 60mg 剂量组的主要疗效指标变化优于 30mg 剂量组。3 个主要疗效指标的分析结论相互验证并相互支持；3 个次要疗效指标的统计分析学结果，也肯定了爱地那非各剂量组的临床疗效明显优于安慰剂组，支持了主要疗效指标的分析结论。爱地那非 30mg、60mg 两个剂量组对于中国男性勃起功能障碍的患者有良好的治疗效果。

3 组发生的不良事件主要为头晕、头痛、面部潮红和胃不适，为 PDE5 类药物常见的不良事件，绝大多数为轻度一过性，可自行缓解。未发生严重不良事件，也无因不良事件而退出试验者。各剂量的爱地那非对患者均有良好的安全性和耐受性。实验室检查的异常情况，各活性药物组与安慰剂组相似，未显示与服用爱地那非有关。服药前后心率变化、血压变化和心电图变化，以及眼科检查等与安慰剂组比较，也未见明显异常。

III 期临床试验

为了确证枸橼酸爱地那非片治疗男性勃起功能障碍的临床疗效，本品于 2006.03-2007.10 期间进行了 III 期临床试验，本试验采取随机、双盲、多中心、安慰剂对照，分别在全国 10 个中心进行，共入选 470 例患者，其中试验组 352 例、安慰剂组 118 例，460 例进入 FAS 人群和 SS 人群，其中试验组 343 例、安慰剂组 117 例；有 446 例进入 PP 人群，其中试验组 332 例、安慰剂组 114 例。

III 期临床试验数据指出，两组受试者在口服枸橼酸爱地那非片或安慰剂 4

周、8 周及 12 周的疗效性评价结果显示，爱地那非组和安慰剂组在主要疗效指标的对比中，均优于安慰剂组，且差别具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。3 个主要疗效指标的分析结论相互验证并相互支持；3 个次要疗效指标的统计分析学结果，也肯定了爱地那非各剂量组的临床疗效明显优于安慰剂组，支持了主要疗效指标的分析结论。按 IIEF 问卷问题 1-问题 5 及问题 15 的评分和进行分层（轻度、中度、重度）的统计分析表明，爱地那非对中、重度患者的改善优于安慰剂。爱地那非 60mg 剂量对于中国男性勃起功能障碍的患者是有效的。

两组无严重不良事件发生，所有不良事件中除 6 例为中度外，其余均为轻度。来自于临床的不良事件，多在 24 小时内缓解。两组受试者的眼科检查、心电图检查未发现具有临床意义的改变，血压、心率变化的差别无统计学意义。

4 试验目的

通过阴茎硬度测量仪（RigiScan Plus）测试阴茎勃起指标，评估男性勃起功能障碍患者单次口服枸橼酸爱地那非片或安慰剂后对阴茎勃起功能的药效学作用，同时考察单次口服枸橼酸爱地那非片后的安全性。

5 试验管理

5.1 试验管理机构

5.1.1 研究者和研究单位

参与本试验的临床研究组长单位：北京大学第一医院，主要研究者为辛钟成教授，

参加单位：首都医科大学附属北京朝阳医院，主要研究者为张小东教授

参加单位：华中科技大学同济医学院附属同济医院，主要研究者为刘继红教授

5.1.2 申办者

职责	单位名称
发起、申请、组织、资助、稽查	悦康药业集团有限公司

5.1.3 数据管理和统计单位

职责	单位名称
数据管理	蓝气球（北京）医学研究有限公司
数据管理、统计分析、统计分析报告撰写	北京大学临床研究所

5.1.4 合同研究组织

职责	单位名称
临床监查及相关临床管理工作	北京鼎辉创新医药科技有限公司

5.2 试验参加人员的培训

研究开始前，申办者召开了方案讨论会，研究中心的研究者和其他主要研究人员均参加了方案讨论会。在该会议上，申办者和合同研究组织介绍了试验并就试验相关文件对研究人员进行了 **GCP** 培训。临床试验实施之前，各研究中心的相关研究者接受申办者、试验负责人及监查员的相关技术培训至少一次，以熟悉试验药物的作用、性质、疗效及安全性，熟悉并严格遵守试验方案，并确定在研究中的职责分工。

5.3 临床监查

试验的监查工作由申办者负责并委派给北京鼎辉创新医药科技有限公司进行。监查员就试验的实际操作给研究者提出建议，并依据方案、《药物临床试验质量管理规范》和法规要求协助研究者工作。

在试验期间和试验结束后，研究者允许悦康药业集团有限公司或北京鼎辉创新医药科技有限公司在双方方便的时间进行定期监查，查看所有的病例报告表 (CRF) 和相应的原始记录。监查拜访给悦康药业集团有限公司或其代表提供了机会以评价试验进程，证实 **CRF** 数据的准确性和完整性，确保试验符合方案的所有要求、适用的当地法规及研究者履行职责，并解决试验记录中不一致之处。研究中心的所有记录都接受 **CFDA** 和其他监管机构的视察。

5.4 质量控制与质量保证

质量保证 (Quality Assurance, **QA**)，在临床试验中建立系统的临床试验实施质量保障计划措施，以保证在临床试验实施中遵守试验方案、**GCP** 规范和其他相关药物临床试验的法律法规，生成、记录、和报告试验获得的数据。

质量控制（Quality Control, QC），在已建立的临床试验实施质量保证系统中，完成临床试验所有相关的技术工作和数据的处理，并需要有相关的执行确保质量控制的措施。

良好的质量控制是保障临床试验获得可评价的药效学、安全性数据的必要条件。对于可能影响临床试验质量的问题，在临床试验开展前进行预先考虑并采取相关措施。研究采取的措施应在临床试验方案和相关文件中预先规定和说明，临床研究实施过程中的相关文件也应完整保存。申办者负责制定、实施和及时更新有关临床试验质量保证和质量控制系统的 SOP，确保临床试验的进行、数据的产生、记录和报告均遵守试验方案、GCP 和相关法律法规的要求。临床试验和实验室检测的全过程均需严格按照质量管理 SOP 进行。数据处理的每一阶段均有质量控制，以保证所有数据是可靠的，数据处理过程是正确的。申办者必须与研究及其供职的医疗机构和所有参加临床试验的相关单位签订合同，明确各方职责。申办者应在与各相关方签订的合同中注明，国内外药品监督管理部门的检查、申办者的监查和稽查可直接去到试验现场，查阅源数据、源文件和报告。

临床研究过程中，影响质量控制的因素主要有方案修改，在临床试验开始前及试验实施过程中，严格执行以下标准，保证良好的质量控制。

6 试验设计及试验过程

6.1 试验设计

6.1.1 总体设计

本研究采用多中心、单剂量口服、随机、双盲、安慰剂平行对照、双周期、自身交叉临床试验设计。

6.1.2 随机

每例受试者按照签署知情同意书的先后顺序被分配给一个特定的筛选号。筛选号举例为“S012”，数字编号由 3 位数组成，筛选序号 S012，表示纳入筛选的第 12 例受试者。筛选合格的 60 例男性勃起功能障碍受试者采用中央随机化系统，由独立统计方按照试验-安慰剂组：安慰剂-试验组为 1:1 的比例生成随机化盲底并导入系统，受试者筛选成功后在随机系统内登记受试者信息，并取得随机号。

根据取得的随机号，在相应的访视时间点，登陆药物管理系统，获得相应的药物编号。本研究为双周期、自身交叉设计，需要每名受试者根据随机分组结果以及对应的随机号，进行两次取药操作。

6.1.3 对照

本研究为单剂量交叉给药，为了了解药物的“绝对”药效学，清晰地评价药物的安全性（区分药物本身所致不良反应以及来自潜在疾病或并发疾病的不良反应等），还可以检测试验本身的灵敏度，本研究选择安慰剂作为对照。安慰剂按照 2016 年《药物临床试验质量管理规范（修订稿）征求意见稿》中对临床试验用安慰剂研制提出的明确要求进行制备。

6.1.4 盲法

试验药与安慰剂用药在外观、包装、规格方面均完全相同。由不参与本项目统计分析工作的专业人员利用 SAS 软件产生随机编码并完成编盲工作。

试验采用一级盲法设计，即数据审核数据库锁定后进行揭盲，区分试验药和安慰剂。随机编码表由统计单位建立，盲底密封，共三份，分别交临床试验组长单位北京大学第一医院药物临床试验机构办公室、申办者悦康药业集团有限公司和统计分析单位妥善保存。

6.2 受试者的选择和退出

6.2.1 诊断标准

参照《勃起功能障碍诊断与治疗指南》（2016 版）制定。

6.2.2 纳入标准

- (1) 已婚男性受试者，年龄 22-65 周岁；
- (2) 符合轻中度功能性勃起功能障碍的诊断，即 8 分 $\leq$ IIIEF-5 量表评分 $\leq$ 21 分，且阴茎硬度评分（EHS）为 II-III 级者；
- (3) ED 病史超过 3 个月且小于 7 年者；
- (4) ED 患者筛选前 4 周内服用过 PDE5 类抑制剂治疗并有效者；
- (5) 自愿参加本试验并签署书面知情同意书。

6.2.3 排除标准

- (1) 有明显损害阴茎勃起的生殖器先天性畸形、解剖学异常、其他器质性性功能异常或有阴茎假体植入史者；
- (2) 有其他原发性性功能障碍引起的 ED 病史，包括早泄或由未经治疗的内分泌疾病引起的 ED（例如，垂体功能减退症、甲状腺功能减退症或性腺功能减退症）者；
- (3) 以性欲低下为首要诊断者；
- (4) ED 患者筛选前 4 周内曾服用过可能导致男性勃起功能障碍的药物并不准备中断上述治疗者；
- (5) ED 患者筛选前 4 周或正在用负压吸引（VCD）、ICI 疗法、NO 供体及其它药物（包括中药、性激素类）治疗勃起功能障碍，并不准备中断上述治疗者；
- (6) 筛选前 6 个月内发生过或患有心肌梗死、不稳定型心绞痛或性交过程中发生心绞痛、纽约心脏学会（NYHA） ≥ 2 级心力衰竭、未控制的心律失常、低血压（ $<90/50\text{mmHg}$ ）、未控制的高血压（ $>170/100\text{mmHg}$ ）或有重大的中枢神经系统损伤（包括卒中或脊髓损伤）病史者；
- (7) $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ 者；
- (8) 当前正在使用任何硝酸盐类、癌症化疗、雄激素、雄激素拮抗剂、雌激素、促黄体激素释放激素（LHRH）激动剂/拮抗剂、合成类固醇、 α -受体阻滞剂或强效 CYP3A4 抑制剂（例如，酮康唑、伊曲康唑、利托那韦）者；
- (9) 患有消化道溃疡、出血性疾病或肝肾功能明显异常（ALT、AST 超过参考值上限 1.5 倍或 Scr 超过参考值上限）者；
- (10) 患有色觉异常、视网膜色素膜炎、黄斑变性、因非动脉炎性前部缺血性视神经病变（NAION）导致失明或有视网膜色素变性、白内障手术史者；
- (11) 服药期间或服药停止后 6 个月内不准备采取任何节育措施（例如，避孕套、口服避孕药、外用避孕药、避孕海绵、杀精剂、输精管结扎术）或准备生育或配偶准备妊娠者；
- (12) 乙肝表面抗原、丙肝抗体、HIV 抗体或梅毒螺旋体抗体阳性者；
- (13) 合并严重的心、脑、肺、肝、肾和血液系统等严重原发性疾病，如病毒性肝炎、血友病、精神病患者等；

- (14) 过去 6 个月内有烟草（每日吸烟>5 支）、酒精（每周饮用>14 个单位的酒精：1 单位=啤酒 285mL，或烈酒 25mL，或葡萄酒 100mL）或药物滥用史者；
- (15) 已知或怀疑对其他 PDE5 类抑制剂、枸橼酸爱地那非相关成分过敏或有禁忌者；
- (16) 近 3 个月内入组其他药物或医疗器械临床试验者；
- (17) 研究者认为其他不适合参加试验者。

6.2.4 退出标准

6.2.4.1 研究者决定的推出

研究者决定的退出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，研究者决定该病例退出试验。在试验进行过程中，若出现下列情况，研究者可决定让该受试者退出试验，接受其他治疗。

- (1) 试验期间，受试者出现某些合并症、并发症或特殊生理变化，研究者可决定让该受试者退出试验；
- (2) 试验期间，受试者依从性差，使用药物达不到规定量的 80%或超过规定量的 120%；
- (3) 发生严重不良事件及重要不良事件等，不适宜继续参加试验的受试者；
- (4) 试验期间，受试者使用禁止的治疗；
- (5) 入组后发现受试者不符合纳入/排除标准误纳入者。

6.2.4.2 受试者自行退出试验

根据知情同意书的规定，受试者有权中途退出试验，或受试者虽未明确提出退出试验，但不再接受用药及检测而失访，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；经济因素；或未说明原因而失访等。

6.2.4.3 退出的处理

无论何种原因，对退出研究的病例，应保留其研究病历和病例报告表，对其药效学和不良反应进行分析。所有退出病例，均应在研究病历中，填写研究总结表及病例退出的原因，一般情况下有 5 种，即发生不良事件(包括药物不良反应和过敏反应)、违背研究方案(包括依从性差)、失访(包括受试者自行退出研究)、

被申办者中止和其他。

6.2.4.4 试验提前终止或暂停

试验提前终止或暂停是指临床研究尚未按计划结束，中途停止全部研究，研究中止的目的主要是为了保护受试者权益，保证研究质量，避免不必要的经济损失。研究提前终止或暂停的主要原因包括：

(1) 试验中发生严重安全性问题，研究者认为受试者有安全性可能受到损害的危险时，应及时终止试验；

(2) 在试验中发现临床试验方案有重大失误，或在事实中发生重要偏差，难以评价药物疗效和/或安全性；

(3) 申办者要求终止或暂停（如经费原因、管理原因等）；

(4) 药品监督管理部门终止试验等。

提前终止或暂停试验时，全部试验记录应予保留备查。

6.2.4.5 脱落和剔除病例标准

脱落的判定

所有填写了知情同意书并筛选合格进入试验的受试者，均有权随时退出临床试验，无论何时何因退出，只要没有完成临床试验全程观察，均为脱落病例。

脱落病例的处理：当受试者脱落后，研究者必须在病例报告表中填写脱落原因，并尽可能与受试者联系，完成所能完成的评估项目，并填写治疗末随访记录表。对因不良事件而脱落，经随访最后判断与试验用药品有关者，必须记录在病例报告表中并通知申办者。

剔除病例标准

剔除病例标准：所有筛选成功进入本研究的受试者均将按照统计学原则被纳入分析人群，相关数据同样遵循统计学原则进行分析。

数据盲态审核会议时，由主要研究者和统计人员共同判断病例是否剔除。

6.3 随机和盲法的设计和实施

6.3.1 处理编码的产生

采用中央随机化系统进行组别随机，采用区组随机方法。本试验的随机编码表指定中央随机化系统供应商的系统软件生成。

在受试者完成全部筛选检查，经研究者判断符合入选/排除标准后，研究中

心工作人员负责将受试者的基本信息录入基于网络的中央随机化系统。系统将自动产生随机号和受试者 ID 并通过网络反馈各中心研究者该受试者被分入试验组还是安慰剂安慰剂组。研究者接到随机分组结果后，按照相应组别给受试者相应药物。

6.3.2 药物准备

由编盲人员在申办者所准备的药物中（包括试验药与安慰剂（空白片））进行随机抽样，检查其外观、包装等；申办者应提供相应的药物质量检验报告。申办者应按照 5.1.2.3.试验用药品包装及标签的要求对试验药及空白片进行包装。

6.3.3 按处理编码对药物进行包装和编号

由与本次临床试验的临床观察、监查、统计分析等无关的人员，根据已形成的处理编码将相应的药物编号贴在药物外部包装醒目位置。

6.3.4 处理编码和药物分装的编盲记录

全部药物编码过程由编盲者书写成文件形式，即编盲记录，作为该临床试验的文件之一保存。其内容包括：申办者药物的准备，药物的包装，用法，储存要求，药物发放办法，随机处理编码的产生，按每个受试者包装的药袋，揭盲的规定等。

6.3.5 药物随机化管理

包括药物运输、受试者发药等。药物运输流程：药物分装好后由药厂管理员进行分发，各中心药物管理员药物接收确认，如果运输过程中药物发生损伤，接收确认前对应药物进行损伤确认。受试者发药流程：各中心药物接收后，按照受试者取得对应药物编号给受试者发放药物。受试者取的药物编号根据受试者随机号对应的组别及取药批次获取对应药物编号。

6.3.6 盲底保存

盲底存放于中央随机化系统中由独立于项目的随机化管理员维护。

6.3.7 紧急揭盲

除非为了对受试者进行医学治疗而必须知道研究药物的信息，否则研究者不应进行紧急揭盲。当受试者发生了医学紧急状况，需要立即查明受试者服用的药物种类时，须在揭盲前尽可能先通知主要研究者和申办者的相关人员，再在中央随机化系统中进行紧急揭盲申请，获取受试者的具体分组信息。如果破盲之前未与申办者联系上，必须在破盲后 24 小时内与申办者联系，研究者需记录揭盲的时间、地点以及原因，并在研究病历和 CRF 中详细记录（揭盲后的分组信息不

应记录在 CRF 上)。经紧急揭盲的受试者作为脱落病例处理。

6.3.8 揭盲规定

当病例报告表 (CRF) 数据库全部清理完毕, 并经质疑、核查、盲态审核后, 由随机化管理员进行揭盲与临床数据文件进行联接并锁库后, 进行统计分析。当统计分析结束后, 写出统计分析报告。

本试验采用一次揭盲, 即进行一次揭盲即可区分出试验组和安慰剂安慰剂组。

6.4 试验药物

6.4.1 试验药物信息

试验药: 枸橼酸爱地那非片

主要成份: 枸橼酸爱地那非。

适应症: 适用于治疗男性勃起功能障碍。

规格: 30mg/片。

生产批号: 160701Y。

有效期至: 2019 年 6 月。

储存: 密封, 30℃ 以下保存。

安慰剂: 枸橼酸爱地那非片模拟剂 (空白片)

药物成份: 淀粉。

规格: 0mg/片。

生产批号: 170901。

有效期至: 2019 年 8 月。

储存: 密封, 30℃ 以下保存。

本研究试验用药品枸橼酸爱地那非片和安慰剂 (空白片) 均由申办者悦康药业集团有限公司统一提供。

6.4.2 试验药物剂量及给药方式

结合枸橼酸爱地那非临床前药代动力学、药理毒理资料以及已经完成的 I - III 期临床研究报告, 因安全性考虑推荐剂量为 60mg。因此选择 60mg (即 30mg/片*2) 剂量作为单次给药剂量。

研究者审核受试者符合纳入排除标准后, 在中央随机化系统申请随机号, 研究者根据获得的随机号在药物管理系统为受试者申请药物发放, 药物管理系统根

据系统内的分组结果，分配该受试者本次发放药物编号，研究者将该编号药物发给受试者，不得选择药物。两组第 1 周期随机单次口服给予试验药或安慰剂 2 片，第 2 周期进行交叉给药，两周期间清洗期为 7 天。给药后检查受试者双手、口腔和盛药容器，以确保药物的正确服用。

6.4.3 试验药物的包装、标签和管理

在本研究过程中所需的试验药和安慰剂将分别进行包装（每个包装内仅包含 2 片试验药或 2 片安慰剂）。每个包装上印有“仅供临床研究用”字样，包装上粘贴有药物编号的标签，标签内容包括药审补字号、药物编号、药物名称、适应症、药物数量、用法用量、储存条件、有效期、药物供应单位等信息。试验用药品使用统一标签。

试验前管理

在临床试验开始前，由申办者准备试验用药品，申办者应该遵守以下原则：

(1) 在开展临床试验之前，申办者应当保证临床试验用药品有充足的非临床安全性、有效性研究数据支持该项临床试验；或者曾使用该药物的受试人群的给药途径、剂量和持续用药时间的安全性和有效性数据能够支持该项试验；

(2) 申办者应当按试验方案的要求对试验用药品进行包装，试验用药品的包装，应能确保药物在运输和储存期间不被污染或变质。包装和标签应符合试验设计和相关法规的要求；

(3) 申办者负责向研究者提供试验用药品，以及向研究者提供如何安全接收、处理、储存、分发、从受试者处回收未使用药物以及将未使用药物返回申办者的书面操作程序；

(4) 申办者应建立试验用药品在生产、检验、包装、贴签、发运、供应、发放、使用、回收、销毁等环节的管理制度和记录系统；

(5) 申办者应建立质量保证体系，对临床试验用药品管理的全过程负责，确保临床试验的质量，保障受试者的权益与安全。

试验期管理

(1) 试验期间，申办者应采取措施确保试验用药品的稳定性；

(2) 申办者应保证试验用药品的数量充足，不得使受试者的使用受到延误。若需要补充试验用药品的数量，新增的试验用药品必须保存其新批次样品的稳定性和分析记录；

(3) 申办者对试验用药品的留存样品保存期限，应在试验用药品稳定的时限内，保存至临床试验数据分析结束或相关法规要求的时限，两者不一致时取其中较长的时限；

(4) 试验用药品提供给主要研究者后，主要研究者及其供职的医疗机构对临床试验现场使用的试验用药品有管理责任；

(5) 主要研究者及其供职的医疗机构应指派有资格的药师或其他人员管理试验用药品。

(6) 试验用药品的接收、储存、分发、回收、退还及未使用药物的处置应遵守相应的规定并保留记录。试验用药品管理的记录应包括日期、数量、批号、有效期和药物编号、签名等。研究者应保存每位受试者使用试验用药品数量和剂量的记录。试验用药品的使用数量和剩余数量应与申办者提供的数量一致。

(7) 试验用药品的储存应符合相应的储存条件。

(8) 研究者应确保试验用药品按照已批准的试验方案使用，应向每一位受试者说明试验用药品的正确使用方法。

(9) 监查员应核实整个试验过程中试验用药品的保存时间、保存条件可接受，供应充足；试验用药品是按照试验方案规定的剂量只提供给合格的受试者；受试者收到正确使用、处理、储存和归还试验用药品的说明；各试验医疗机构的试验用药品接收、使用和返还有适当的管控和记录；各试验医疗机构对未使用的试验用药品的处置，符合相关法规和申办者的要求。

在本临床试验开展期间，建立试验用药品试验期管理制度，由各研究单位专人负责管理。药品专柜上锁，30℃以下密封保存。建立专用的《枸橼酸爱地那非片药效学临床试验用药品使用记录表》，记录试验用药品发放日期、药物批号、药物编号、受试者姓名拼音缩写、使用药物数量、药物回收数量及回收日期，药物管理员签字。

试验后管理

临床试验结束后，由药物管理员负责将剩余试验用药品回收、清点，并集中

返还给申办者。

6.4.4 允许/禁止的治疗

允许的治疗：

为治疗受试者合并疾病或发生的不良事件，必要时可以使用相应药品。

(1) 受试者在参加试验前已经使用的治疗慢性伴随疾病（如高血压等）的药品，如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI 类，如卡托普利、依那普利、培哚普利、雷米普利等)、钙离子通道拮抗剂（如氨氯地平、硝苯地平、尼群地平、尼卡地平、尼莫地平等）可以继续使用，在试验期间尽量保持原有的药品种类、用法用量不变。

(2) 试验期间如受试者发生不良事件，可使用相应药品进行治疗，但研究者需评估所用药品是否对于试验用药品疗效或安全性评价造成影响，并酌情判断受试者是否在采用相应治疗后需要退出本试验。

(3) 试验期间服用的药品或其他治疗，需要在研究者指导下使用。试验期间所使用的任何药品，必须在研究病历中详细记录并加以说明，包括药品名称、使用方法、药品剂量、使用原因等，以便总结时加以分析和报告。

禁止的治疗：

除规定用药外，试验期间禁止使用对男性勃起功能障碍有治疗作用的中西药及其他疗法。

(1) 除试验用药品外，试验期间不得使用其它治疗勃起功能障碍的 PDE5 抑制剂（如西地那非、他达拉非、伐地那非等）、雄激素、NO 供体、中草药（如含淫羊藿、菟丝子、巴戟天、兰叶麻、枸杞子、苁蓉、杜仲、阳起石、人参、首乌等）、海绵体内注射（如 ICI 疗法等）、手术、真空负压吸引（VCD）、及其它药物治疗。

(2) 试验期间不得使用硝酸酯类药物（如硝酸甘油、单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯等）或鸟苷酸环化酶激动剂（如利奥西呱等）。

(3) 试验期间不得使用胍乙啶、利血平、安体舒通、噻嗪类利尿药、 β 受体拮抗剂、ARB 类药物（氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、坎地沙坦、依普沙坦、奥美沙坦酯）等抗高血压药物。

(4) 试验期间不得使用 α -受体阻滞剂或强效 CYP3A4 抑制剂（如酮康唑、伊曲康唑、利托那韦）。

6.4.5 依从性

在研究病历中详细记录受试者的用药情况，包括药物名称、使用方法、药物剂量、用药时间等，以便总结时加以分析和报告。

6.5 试验步骤

6.5.1 试验步骤

1) 筛选期（第-14~1天）:

- ✧ 签署知情同意书;
- ✧ 分配筛选号;
- ✧ 询问一般人口统计学资料、既往病史、既往治疗史、过敏史、药物使用情况、伴随疾病及治疗情况等;
- ✧ 记录生命体征（体温、脉搏、坐位血压）;
- ✧ 体格检查（皮肤、粘膜、淋巴结、头部、颈部、胸部、腹部、脊柱/四肢、神经系统、眼科检查（视力、色觉、眼底、眼压检查）、男性生殖器）;
- ✧ 阴茎彩色多普勒超声检查;
- ✧ 完成实验室检查：性激素六项（FSH、LH、PRL、E2、T、P）、血常规、尿常规、电解质（K⁺、Na⁺、Ca²⁺）、空腹血糖（FPG）、血脂四项（TC、TG、HDL-C、LDL-C）、肝功能（ALT、AST、TBil、ALP、GGT）、肾功能（BUN、Scr）、病毒学检查（乙肝表面抗原、丙肝抗体、HIV抗体、梅毒螺旋体抗体）、甲功五项（T3、T4、TSH、游离T3、游离T4），十二导联心电图;
- ✧ IIEF-5量表评分;
- ✧ 阴茎勃起硬度评分（EHS）;
- ✧ 记录不良事件/严重不良事件;
- ✧ 核查入选、排除标准。

备注：阴茎彩色多普勒超声检查：可接受受试者入组前1个月内（-30天）本院的

检查结果。

2) 第1周期：第1天

- ✧ 受试者就诊；
- ✧ 记录生命体征（体温、脉搏、坐位血压）；
- ✧ 十二导联心电图检查；
- ✧ 再次核查入选、排除标准；
- ✧ 筛选合格的受试者随机入组，分配随机号，确定口服药物顺序；
- ✧ 根据随机方案单次口服药物，用240mL温水送服，服药前1h及服药后2h禁止饮水；
- ✧ 测定受试者服药后阴茎勃起情况；
- ✧ 阴茎勃起硬度评分（EHS）；
- ✧ 记录合并用药/伴随非药物治疗；
- ✧ 记录不良事件/严重不良事件；
- ✧ 阴茎勃起情况测定结束后离开病房。

阴茎勃起情况测定包括：阴茎头部、根部疲软时周径；阴茎头部、根部勃起时周径；阴茎头部、根部勃起时与疲软时周径比；阴茎头部、根部勃起时硬度；阴茎头部、根部勃起持续时间。下同。

3) 院外观察期（第2-7天）：

- ✧ 记录合并用药/伴随非药物治疗；
- ✧ 记录不良事件/严重不良事件。

4) 第2周期：第8天

- ✧ 受试者就诊；
- ✧ 记录生命体征（体温、脉搏、坐位血压）；
- ✧ 十二导联心电图检查；
- ✧ 完成受试者问卷；
- ✧ 根据随机方案单次口服药物，用240mL温水送服，服药前1h及服药后2h禁止饮水；
- ✧ 测定受试者服药后阴茎勃起情况；
- ✧ 阴茎勃起硬度评分（EHS）；

- ✧ 记录合并用药/伴随非药物治疗；
- ✧ 记录不良事件/严重不良事件；
- ✧ 阴茎勃起情况测定结束后离开病房。

5) 试验结束访视：第9天

- ✧ 记录生命体征（体温、脉搏、坐位血压）；
- ✧ 体格检查（皮肤、粘膜、淋巴结、头部、颈部、胸部、腹部、脊柱/四肢、神经系统、眼科检查（视力、色觉、眼底、眼压检查）、男性生殖器）；
- ✧ 完成实验室检查：血常规、尿常规、电解质(K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+})、空腹血糖(FPG)、血脂四项(TC、TG、HDL-C、LDL-C)、肝功能(ALT、AST、TBil、ALP、GGT)、肾功能(BUN、Scr)，十二导联心电图；
- ✧ 记录合并用药/伴随非药物治疗；
- ✧ 记录不良事件/严重不良事件。

6) 清洗期

第1周期和第2周期期间清洗期为7天，即从第1周期给药后至第2周期给药前。

I 期临床药代动力学研究中单次空腹给药30、60、90mg三个剂量组生物半衰期 $T_{1/2}$ 为2.75-5.26小时，清洗期一般不应短于7个消除半衰期，本试验将清洗期定为7天。

受试者因各种原因退出本试验，研究者需与受试者沟通，在其决定退出试验当天进行试验结束访视相关研究内容。

试验期间的注意事项：

研究者指导受试者在研究期间注意下列事项：

- (1) 受试者在佩戴RigiScan Plus仪前请尽量排空膀胱，受试者在佩戴RigiScan Plus仪过程中，请不要中断检测，不得排尿。
- (2) 戒烟，体育锻炼和减轻体重，低脂肪高纤维素饮食。
- (3) 控制伴随疾病，如冠心病、高血压、高脂血症、代谢综合征等。

6.5.2 试验流程图

检查项目	试验过程				
	筛选期	第 1 周期	院外观察期 ^b	第 2 周期	试验结束访视
访视窗	第-14~-1 天	第 1 天	第 2~7 天	第 8 天	第 9 天
基本病史采集					

签署知情同意书	×				
填写一般资料	×				
既往病史和既往治疗史	×				
过敏史	×				
伴随疾病及治疗	×				
核查纳入/排除标准	×	×		×	
筛选指标					
性激素六项（FSH、LH、PRL、E2、T、P）	×				
病毒学检查（乙肝表面抗原、丙肝抗体、HIV 抗体、梅毒螺旋体抗体）	×				
甲功五项（T3、T4、TSH、游离 T3、游离 T4）	×				
糖化血红蛋白（HbA1c）	×				
阴茎彩色多普勒超声 ^a	×				
IIEF-5 量表评分	×				
药效学观察					
服用试验用药品后给予视听觉性刺激并采用阴茎硬度检测仪（Rigiscan Plus）监测阴茎勃起功能		×		×	
阴茎头部、根部疲软时周径		×		×	
阴茎头部、根部勃起时周径		×		×	
阴茎头部、根部勃起时与疲软时周径比		×		×	
阴茎头部、根部勃起时硬度		×		×	
阴茎头部、根部勃起持续时间		×		×	
阴茎勃起硬度评分（EHS）	×	×		×	
安全性观察					
生命体征（体温、脉搏、坐位血压）	×	×		×	×
体格检查（皮肤、粘膜、淋巴结、头部、颈部、胸部、腹部、脊柱/四肢、神经系统、眼科检查（视力、色觉、眼底、眼压检查）、男性生殖器）	×				×
血常规、尿常规	×				×
电解质（K ⁺ 、Na ⁺ 、Ca ²⁺ ）	×				×
空腹血糖（FPG）	×				×
血脂四项（TC、TG、HDL-C、LDL-C）	×				×
肝功能（ALT、AST、TBil、ALP、GGT）	×				×
肾功能（BUN、Scr）	×				×
十二导联心电图	×	×		×	×
记录不良事件/严重不良事件	×	×	×	×	×
其他项目					
分配筛选号	×				
受试者就诊		×		×	

记录合并用药/伴随非药物治疗		×	×	×	×
分配随机号		×			
取药/服药		×		×	
受试者离开病房		×		×	

a. 阴茎彩色多普勒超声检查：可接受受试者入组前 1 个月内（-30 天）本院的检查结果。

b. 第 1 周期给药后到第 2 周期给药前，为 7 天清洗期。

6.6 药效学和安全性评价

6.6.1 药效学评价

6.6.1.1 药效学评价指标

- 1) 服用试验用药品后给予视听觉性刺激并采用阴茎硬度检测仪（Rigiscan Plus）监测阴茎勃起功能；
- 2) 阴茎头部、根部勃起时硬度；
- 3) 阴茎头部、根部勃起持续时间；
- 4) 阴茎头部、根部疲软时周径；
- 5) 阴茎头部、根部勃起时周径；
- 6) 阴茎头部、根部勃起时与疲软时周径比；
- 7) 阴茎勃起硬度评分（EHS）。

6.6.1.2 评价标准

（1）阴茎头部、根部勃起时硬度 $\geq 60\%$ 的持续时间和阴茎头部、根部勃起时硬度 $\geq 80\%$ 的持续时间评价标准

- 对两组阴茎头部、根部勃起时硬度 $\geq 60\%$ 的持续时间和阴茎头部、根部勃起时硬度 $\geq 80\%$ 的持续时间进行组间比较。

备注：采用阴茎硬度测量仪（RigiScan Plus）测定。

（2）阴茎头部、根部勃起至硬度 $\geq 60\%$ 所需的时间、阴茎头部、根部硬度、勃起持续时间、周径、周径比评价标准

枸橼酸爱地那非片 60mg 单次给药后 15min 采用阴茎硬度测量仪（RigiScan Plus）先测定阴茎平静状态下头部、根部基线值 15min，然后利用 VideoGlass 进行性视听觉刺激 60min，同时给药后 2h 连续监测阴茎勃起情况，记录给药后阴茎头部、根部勃起硬度、持续时间、周径。

- 对两组给药后阴茎头部、根部勃起硬度、持续时间、周径、周径比进行组

内比较。

- 对两组给药后阴茎头部、根部勃起硬度、持续时间、周径、周径比进行组间比较。

(3) 阴茎勃起硬度评分 (EHS)

参考《勃起功能障碍诊断治疗指南 2016 版》制定。

按阴茎勃起硬度分级：

I 级：阴茎只胀大但不硬为重度 ED；

II 级：硬度不足以插入阴道为中度 ED；

III 级：能插入阴道但不坚挺为轻度 ED；

IV 级：阴茎勃起坚挺为勃起功能正常。

6.6.1.3 评价时点

分别于第 1 周期和第 2 周期给药后 2h 进行评价。

6.6.1.4 临床检查检测使用的方法和仪器

根据文献和实际工作探索。

6.6.2 安全性评价

安全性评价指标包括：

- (1) 不良事件随时记录，重点关注对心血管系统、眼科、肝功能的影响；
- (2) 生命体征（体温、脉搏、坐位血压）；
- (3) 体格检查（皮肤、粘膜、淋巴结、头部、颈部、胸部、腹部、脊柱/四肢、神经系统、眼科检查（视力、色觉、眼底、眼压检查）、男性生殖器）；
- (4) 血常规、尿常规、电解质（ K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} ）；
- (5) 空腹血糖（FPG）；
- (6) 血脂四项（TC、TG、HDL-C、LDL-C）；
- (7) 肝功能（ALT、AST、TBil、ALP、GGT）；
- (8) 肾功能（BUN、Scr）；
- (9) 十二导联心电图。

安全性指标评价时点如下：

- (1) 不良事件：整个试验过程中随时记录发生的所有不良事件；
- (2) 生命体征：筛选期、第 1 周期服药前、第 2 周期服药前、试验结束访视

各检查一次；

(3) 体格检查：筛选期、试验结束访视各检查一次；

(4) 血常规、尿常规、电解质：筛选期、试验结束访视各检查一次；

(5) 空腹血糖、血脂四项、肝功能、肾功能：筛选期、试验结束访视各检查一次；

(6) 十二导联心电图：筛选期、第 1 周期服药前、第 2 周期服药前、试验结束访视各检查一次。

6.6.3 不良事件与严重不良事件

6.6.3.1 不良事件的相关定义及规定

不良事件 (Adverse Event, AE)：指临床试验受试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、疾病或实验室检查异常，但不一定能推论出与试验用药品有明确的因果关系。

严重不良事件 (Serious Adverse Event, SAE)：指因使用任何剂量的试验用药品发生的、任何引起人体损害的不利医学事件：导致死亡；危及生命；受试者需要住院治疗或延长住院时间；导致永久的或严重的残疾或功能丧失；或者先天性异常、出生缺陷。

药物不良反应 (Adverse Drug Reaction, ADR)：临床试验中的药物不良反应（未上市药物）有别于已上市的药品不良反应。

临床试验过程中一个新的药物或药物的新用途，尤其是治疗剂量尚未确定的试验药物发生与药物剂量有关的、对人体有害的、任何非预期的不良反应，均应考虑为试验药物的不良反应。这种试验药物与不良反应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。

而已上市的药品不良反应，则指合格药品在正常用法用量下，出现的对用于预防、诊断和治疗疾病或改善生理功能等用药目的无关的有害反应。

非预期的药物不良反应 (Unexpected Adverse Drug Reaction)：药物试验中不良反应的临床表现和严重程度，超出了现有的临床试验资料信息，包括未上市药物的研究者手册、药物说明书；已上市药品的说明书和/或药品性能摘要。

某些异常的实验室检查结果（如临床生化、血液学、尿液分析）或其它异常指标（如心电图、体格检查等），如果它们符合不良事件的定义，或严重不良事

件定义，应将其记录为不良事件或严重不良事件予以记录，如在用药后发现的，或者在基线评估时存在并在研究开始后加重的有临床意义的实验室检查结果异常及其它异常所见。但是，与所研究疾病有关的有临床意义的异常实验室检查结果或其它异常所见，除非研究者判定较所预料的受试者的病情更为严重，否则不包括在不良事件或严重不良事件中；在研究开始时存在或被发现但未加重的异常实验室检查结果或其它异常所见，也不包括在不良事件和严重不良事件中。由研究者来决定一项异常实验室检查结果或其它异常所见是否具有临床意义。

6.6.3.2 不良事件严重程度的标准

不良事件的严重程度

轻度：通常是一过性的且不影响正常日常活动。

中度：相当不适，可影响到正常日常活动。

重度：不能进行正常的日常活动。

不良事件与研究药物的关系

不良事件判断因果判断指标：

- (1) 开始用药时间与可疑不良事件出现有无合理的先后关系；
- (2) 可疑不良事件是否符合该药物已知的不良事件类型；
- (3) 可疑不良事件能否用合并用药作用、病人的临床状况或其他疗法的影响来解释；
- (4) 停药或减量后，可疑不良事件是否消失或减轻；
- (5) 再次接触可疑药物后，是否重新出现同样的反应。

因果判定标准：根据以上 5 条判断指标顺序判定。

判断结果	判断指标				
	1	2	3	4	5
肯定有关	+	+	-	+	+
很可能有关	+	+	-	+	?
可能有关	+	+	±	±	?
可疑	+	-	±	±	?
无关	+	-	+	-	-

说明：+肯定、-否定、±难以肯定或否定、? 情况不明。根据上表，判定以下 5 级不良事件与药物的关系：

其中将“肯定”“很可能”“可能”“可疑”情况合计作为不良反应发生率计算时的分子，分母则为用于评价安

全性的全部受试者例数。

注：不良事件与药物相关性的判定为研究者个体判断的结果。当主要研究者在进行临床试验总结汇总安全性数据时，还需根据处方组成、非临床安全性研究结果、不良事件发生的频次、严重程度、趋势，安慰剂组的不良事件发生情况等进行整体判定。

不良事件的预期性

II 期临床试验共有 240 例进入安全性分析，包括安慰剂组 79 例，30mg 组 81 例，60mg 组 80 例。服药后共有 26 例（10.8%）发生 45 件不良反应事件（任何原因），其中安慰剂组 5 例（6.3%）共发生 8 件，30mg 组 9 例（11.1%）发生 14 件，60mg 组 12 例（15.0%）发生 23 件。上述不良事件中，与药物相关的不良事件共有 23 例（9.6%）。

III 期临床试验共有 460 例进入安全性分析，爱地那非 60mg 组 343 例，安慰剂组 117 例。两组（爱地那非组、安慰剂组）不良事件发生率分别为 24.20%、10.26%。与药物相关的不良反应事件发生率分别为 20.12%（爱地那非组）、3.42%（安慰剂组）。两组受试者的眼科检查、心电图检查未发现有临床意义的改变，血压、心率变化的差别无统计学意义。

表：III 期临床试验中发生频率≥1%的相关不良事件

不良事件	爱地那非			安慰剂		
	例数	例次	发生率	例数	例次	发生率
合计	69	130	20.12%	4	4	3.42%
潮红	23	31	6.71%	1	1	0.85%
头晕	17	21	4.96%	1	1	0.85%
头痛	13	21	3.79%	1	1	0.85%
上腹部不适	8	13	2.33%			
眼胀	5	5	1.46%			
谷丙转氨酶升高	5	5	1.46%			
心悸	4	4	1.17%	1	1	0.85%
鼻塞	4	4	1.17%			

不良事件主要集中在中枢及外周神经系统异常（头痛、头晕等）和心外血管异常（面部潮红等）。来自临床的不良反应多数在 24 小时内自行缓解。

发生率<1%不良事件有：口干、全身发热、眩晕、恶心、腹泻、呃逆、胸部不适、胸闷、视觉异常、异常流泪、耳鸣、左肩部不适等。

6.6.3.3 不良事件的跟踪和随访

不良事件将通过口头提问的方式获悉并记录于研究病历和 **CRF** 不良事件页。研究者或指定人员每次询问不良事件时应使用相同的问题，以免造成受试者间的差异。研究者可以问：

“上次访视以来你是否感觉有什么不同？”

针对受试者对上述提问的回答，研究者可根据受试者特殊主诉再提些相关问题，如：

不适症状有多严重？

多长时间出现一次？

症状持续多久？

研究者还需询问受试者关于以往未解决的不良事件的情况。研究者要评估不良事件的强度、严重程度、与试验用药品的相关性以及处理措施。每次访视或相应的退出访视，研究者均要询问受试者上述问题。

参加临床试验的各单位实验室应按标准操作规程和质量控制程序进行检测。参加临床试验的各单位应提供本单位“实验室检查正常值范围”，试验期间如有变化，需及时更新并补充说明。

对于预期不良事件，尤其是肝功能和心血管不良事件，应继续密切观察事件的转归或根据试验方案的要求暂停治疗、调整药物剂量以及给予对症处理等。判断为严重不良事件时，根据临床表现按照临床诊疗规范立即采取相应的治疗或抢救措施。院外受试者被判断为 **SAE** 而又无法前来就诊时，建议受试者及时赴就近医院就诊，同时立即通告项目负责人，获得进一步处理意见；在其他医院就诊时，与接诊医生取得联系，了解具体情况，予以治疗的建议，必要时前往救治或接回本院救治。

所有不良事件都应当追踪，直到得到妥善解决或病情稳定。以实验室检测值为主的不良事件，均应追踪实验室结果直到正常或稳定，应在研究病历和 **CRF** 中完整记录处理过程、随访数据及转归，附上相关检查报告单。

6.6.3.4 报告程序

不良事件的报告程序

发生任何不良事件，如受试者的主观不适及实验室检测异常，均需认真对待，

仔细分析，立即采取措施保护受试者的安全。并将不良事件的详细情况记录于研究病历和 CRF 中，并根据情况记录其持续、转归消失等情况。

严重不良事件的报告程序

发生在试验过程中的任何严重不良事件，必须立即报告主要研究者、本单位药物临床试验机构办公室、伦理委员会和申办者，填写“严重不良事件报告表”，并协助申办者在 24 小时内报告国家食品药品监督管理局药品注册司、安全监管司和省级食品药品监督管理局，同时向临床试验的其他研究者通报。

当受试者发生紧急情况时，研究单位的主要研究者可根据药物及所出现的症状做相应的处理，将处理结果通知临床监查员，研究人员应在研究病历和 CRF 上详细记录日期、处理情况、结果并签字。

严重不良事件报告单位：

单位	联系人	联系电话	传真/邮箱
申办者：悦康药业集团有限公司	杨磊	13716841049	yanglei1020@126.com
组长单位：北京大学第一医院 北京大学第一医院生物医学研究伦理委员会	辛钟成 汪科	13701305597 010-66119025	xinzc@bjmu.edu.cn 010-66552171/bdyyec@163.com
监查员：北京鼎辉创新医药科技有限公司	林梁	15001240506	dh_linliang@126.com
CFDA 药品化妆品注册管理司药物研究监督处		010-88330732	010-88363228
卫计委医政司医疗处		010-68792413	
注：国家食品药品监督管理局（CFDA） 地址：北京市西城区宣武门西大街 26 号院 2 号楼，邮编：100053，e-mail: yjjdc@CFDA.gov.cn			

6.6.3.5 特殊利益事件

当研究者在试验过程中发现其他与试验目的不相关的受益事件时，应及时通知申办者，及时关注可能获得的其他特殊利益。

6.6.3.6 关于缺乏疗效

缺乏疗效本身不能作为不良事件报告，任何缺乏疗效导致的症状/体征或后遗症只有符合不良事件/严重不良事件标准，才需报告。

6.7 数据管理

6.7.1 数据管理计划

根据《药物临床试验数据管理与统计分析的计划和报告指导原则》的法规要求，依据临床试验数据管理实际流程，撰写“数据管理计划”。

数据管理计划内包含本项目所有临床数据管理环节的操作、人员分工和质量

要求等，项目执行过程中的临床数据管理严格依照“数据管理计划”进行。

6.7.2 病例报告表设计与电子数据库构建

根据临床试验方案，进行本项目的病例报告表设计。病例报告表需要涵盖临床试验方案规定的所有数据采集内容，并满足伦理学要求，且经过伦理委员会审核。

依据病例报告表，进行电子数据库的构建。构建完成的电子数据库需要经过测试后，进行数据采集。

6.7.3 数据采集

临床研究者填写的病例报告表，经审核后，进行临床数据管理。由数据录入员进行临床数据的双人双遍独立录入。数据录入员在数据录入前需经统一培训并获得的授权。录入员应该遵循录入员标准操作流程进行数据录入。录入员应该保证及时、认真、完整、正确的将病例报告表上的数据录入到电子数据库中。录入完成后需要进行针对数据录入的质量控制，并应满足数据错误率的基本要求，保证数据准确性。

6.7.4 数据核查

根据临床试验方案，以及病例报告表，参考临床试验数据质量要求，由数据管理员进行“数据核查计划”的起草。临床试验数据管理过程中，依据“数据核查计划”，编辑数据核查程序，对所有研究数据进行数据核查。经核查发现的数据疑问，发出数据质疑表，由研究者进行回复并经监查员审核，确认无误后进行电子数据的修改。所有修改的过程在电子数据管理系统内留痕，记录修改授权人员、修改时间以及修改的原因。

临床试验过程中可依据质量管理要求，对“数据核查计划”进行版本更新。

临床试验数据最终需要经过“数据核查计划”的确认，不存在数据疑问或数据疑问得到了临床研究者的回复和解释。

6.7.5 医学编码

临床试验数据中的医学术语需要经过标准化后进行统计分析。医学编码需要经过系统或人工编码，编码依据为临床试验领域通用的医学编码字典。对于不符合医学编码字典要求或存在疑问的数据，需要经过数据疑问的形式向临床研究者

确认。医学编码内容可能包括：既往病史、合并用药和不良事件。编码的具体要求在“数据管理计划”内确定。

6.7.6 数据审核

在临床试验过程中产生的数据可能存在违背临床试验方案的情况，需要进行试验整体层面的临床数据审核。数据审核发现的问题可以采取相应的措施进行处理，例如修订临床试验方案，进行受试者数据剔除等。所有的数据审核需要在盲态下进行。

6.7.7 数据锁定

数据核查以及数据审核完成后，如不须进行修正，可以进行数据锁定。数据锁定环节需要经过申办方授权，锁定后的数据在未经允许的情况下不得进行任何修改。

6.7.8 数据管理报告

数据锁定后，根据数据管理过程撰写“数据管理报告”，记录数据管理流程中实际发生的过程性数据，并对数据质量进行总结。根据“数据管理计划”进行数据管理流程的核对，确定是否数据管理全过程均依据“数据管理计划”进行。如有违背计划发生的情况，需要描述违背的原因和并进行记录实际操作过程。

6.7.9 数据管理文件存档

数据管理过程中产生的计划、文件、测试与验证文件由数据管理员按项目归档；交流文件归产生地保存；保存要求与时限参照 GCP 有关规定。

6.8 统计处理方案及样本量确定

6.8.1 统计分析数据集

全分析集（FAS）：是按照 ITT 原则确定的数据集，包括所有入组的病例。对主要变量缺失值的估计，将采用最差填补法进行填补，即以阴茎头部、根部勃起时硬度 $\geq 60\%$ 的持续时间为 0 进行缺失数据填补。

符合方案集（PPS）：符合入组条件进入研究并完成治疗和随访，用药依从性在 80~120%，研究期间未使用影响药效学评价的合并用药，药效学评价指标数据完整且无重大试验方案违背的受试者，构成本研究的符合方案分析集。

安全集（SS）：包括所有入组后至少接受一次治疗的受试者。安全性缺失值无需结转。

6.8.2 统计分析方法

6.8.2.1 统计分析一般原则

所有的统计检验均采用双侧检验， $P \leq 0.05$ 作为所检验的差别有统计意义的标准（特别说明的除外）。

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

对两组一般情况的比较将根据指标的类型采用适当的方法进行分析，定量资料的组间比较采用成组 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验，分类数据采用卡方检验或精确概率法，等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验或 CMH 检验。

基线定义为首次用药前的最后一次观测数据。

6.8.2.2 病例分布

总结入组及完成病例数、各分析集病例分布情况，对脱落原因和未进入 PPS 原因分别进行分类汇总和清单描述。

6.8.2.3 病例特征

在 FAS 中进行。

对人口学资料、病史等一般信息等进行描述性统计。

6.8.2.4 用药及治疗情况

在 FAS 中进行。

分别对试验用药品暴露量、用药依从性等进行描述性统计。

对治疗期的合并用药分别根据系统名称和标准名称进行归纳总结。

对用药依从性不在 80-120%的受试者，将以清单描述其具体用药信息及分析人群归属等。

6.8.2.5 药效学分析

在 FAS 和 PPS 中分别进行。

基线

对药效学评价的基础背景进行描述性统计。

药效学分析

(1) 主要药效学分析指标：给药后阴茎头部、根部勃起时硬度 $\geq 60\%$ 的持续时间；

对两周期给药后阴茎头部、根部勃起时硬度 $\geq 60\%$ 持续时间进行描述性统计，分别计算试验组与安慰剂组的持续时间。

采用协方差分析模型，该模型将考虑给药顺序的效应，估计两组给药后阴茎头部、根部勃起时硬度 $\geq 60\%$ 持续时间的修正均数（LSmeans），并计算两组修正均数差值的 95%可信区间。

(2) 次要药效学分析指标：阴茎头部、根部勃起时硬度 $\geq 80\%$ 的持续时间，阴茎头部、根部勃起至硬度 $\geq 60\%$ 所需的时间，阴茎硬度、阴茎勃起持续时间，阴茎头部、根部勃起时周径，阴茎头部、根部勃起时周径比，阴茎勃起硬度评分（EHS）

以上次要药效学分析指标，按照试验组与安慰剂组分别进行统计描述，组间比较采用上述一般统计学方法。

6.8.2.6 安全性分析

在 SS 中进行。

不良事件

按照系统器官分类（SOC）和首选术语（PT）对全部不良事件、相关不良事件、严重不良事件、导致脱落的不良事件分别进行归纳总结（计算例数、例次和发生率）。对各系统的全部不良事件和相关不良事件按严重程度（轻、中、重）分别进行汇总，并列出全部不良事件和相关不良事件清单。

实验室检查

对实验室检查以治疗前后交叉表（根据临床意义判断）的形式列出所有完成的检查项目，并列出疗后异常者清单。

心电图检查

对心电图检查以治疗前后交叉表（根据临床意义判断）的形式列出，并列出疗后异常者清单。

体格检查

描述给药后体格检查及其相对基线的变化，列出例数、均数、标准差、中位数、最小值、最大值，并列出疗后异常者清单。

6.8.2.7 期中分析

本研究不进行期中分析。

6.8.3 统计软件

统计分析将采用 SAS 9.4 或以上版本编程进行计算。

6.8.4 样本量计算

样本量计算采用 PASS13 软件。

本研究所计算得出的样本量是依据给药后阴茎头部、根部勃起时硬度 $\geq 60\%$ 的持续时间来确定。本研究采用安慰剂平行对照、双周期、自身交叉临床试验设计，根据文献可知给药后 1h 阴茎头部、根部勃起时硬度 $\geq 60\%$ 的平均持续时间试验组为 26min，安慰剂组为 3.4min，以此为依据，结合临床经验，保守假设给药后 2h 阴茎头部、根部勃起时硬度 $\geq 60\%$ 的平均持续时间试验组持续时间为 26min，安慰剂组为 6min，标准差为 32min，在 $\alpha = 0.05$ ，把握度 $(1 - \beta) = 80\%$ 的情况下，两种给药序列病例比例为 1:1，计算得样本量为 44 例，考虑脱落等因素，样本量可以扩大为 60 例。

6.9 试验进行中方案的修改

试验进行过程中没有对方案进行修改。