

一项观察银花泌炎灵片对输尿管支架管细菌生物膜形成影响及对留  
置输尿管支架管期间患者尿路症状解除评价的临床研究

## 临床研究方案

方案编号：YHMYLP-2019-01

版本号：V1.0

版本日期：2019年03月24日

发起单位：首都医科大学附属北京同仁医院泌尿外科

主要研究者：陈山 乔庐东

协办单位：吉林华康药业股份有限公司

合同研究组织：医来医往(北京)科技有限公司

## 参研中心信息

编号	单位角色	中心名称
1	负责单位	首都医科大学附属北京同仁医院
2	参与单位	首都医科大学附属北京天坛医院
3	参与单位	首都医科大学附属北京友谊医院
4	参与单位	北京市房山区良乡医院
5	参与单位	北京民航总医院
6	参与单位	华中科技大学同济医学院附属同济医院
7	参与单位	广州医科大学附属第一医院

## 项目相关信息

### 1.1 项目组成员

CRO 名称：医来医往(北京)科技有限公司

项目负责人：李琳玉

联系方式：15801482563

### 1.2 协办单位

协办者名称：吉林华康药业股份有限公司

项目负责人：刘传贵

联系方式：18904336709

## 方案签字页

### 协办单位

我已阅读了此方案（方案名称：一项观察银花泌炎灵片对输尿管支架管细菌生物膜形成影响及对留置输尿管支架管期间患者尿路症状解除评价的临床研究，方案编号：YHMYLP-2019-01，版本号：V1.0，版本日期：2019年03月24日），我同意此方案的内容，并同意按此方案进行临床研究。我将根据GCP规定，认真履行协办者职责。负责组织、资助和监查本项临床研究，特别对临床研究中发生与研究相关的损害或死亡的受试者向研究者提供法律上的担保。

协办单位：吉林华康药业股份有限公司

项目负责人（签名）：                      日期：        年        月        日

## 方案签字页

### 合同研究组织（CRO）

我将根据 GCP 规定，认真履行合同研究组织职责。

我已阅读过此方案（方案名称：一项观察银花泌炎灵片对输尿管支架管细菌生物膜形成影响及对留置输尿管支架管期间患者尿路症状解除评价的临床研究，方案编号：YHMYLP-2019-01，版本号：V1.0，版本日期：2019年03月24日），我将根据《药物临床试验质量管理规范》规定，认真履行合同研究组织职责；保证临床研究中受试者权益受到保障，研究记录与报告的数据真实、准确、完整无误。保证研究遵循已批准的方案、药物临床研究管理规范和有关法规。

合同研究组织：医来医往(北京)科技有限公司

项目负责人（签名）：                      日期：        年        月        日

## 方案签字页

### 生物统计学分析

我已阅读此研究方案（方案名称：一项观察银花泌炎灵片对输尿管支架管细菌生物膜形成影响及对留置输尿管支架管期间患者尿路症状解除评价的临床研究，方案编号：YHMYLP-2019-01，版本号：V1.0，版本日期：2019年03月24日）。我方同意按照中国法律、赫尔辛基宣言、中国GCP以及此研究方案履行相关的职责。我将接受协办者派遣的监查员及药品监督管理部门的稽查和视察，确保临床研究的质量。

统计单位：北京金城达林医疗科技有限责任公司

项目负责人（签名）：                      日期：      年      月      日

## 方案签字页

### 数据管理

我已阅读此研究方案（方案名称：一项观察银花泌炎灵片对输尿管支架管细菌生物膜形成影响及对留置输尿管支架管期间患者尿路症状解除评价的临床研究，方案编号：YHMYLP-2019-01，版本号：V1.0，版本日期：2019年03月24日）。我方同意按照中国法律、赫尔辛基宣言、中国 GCP 以及此研究方案履行相关的职责。我将接受协办者派遣的监查员及药品监督管理部门的稽查和视察，确保临床研究的质量。

数据管理单位：北京金城达林医疗科技有限责任公司

项目负责人（签名）：                      日期：      年      月      日

## 方案签字页

### 主要研究者

我已收到研究者手册，已知晓该药物的研究过程，我已被告知将及时收到更新的研究者手册。

我已阅读过此方案（方案名称：一项观察银花泌炎灵片对输尿管支架管细菌生物膜形成影响及对留置输尿管支架管期间患者尿路症状解除评价的临床研究，方案编号：YHMYLP-2019-01，版本号：V1.0，版本日期：2019年03月24日），本项研究将根据《赫尔辛基宣言》和中国 GCP 规定的道德、伦理和科学原则进行。我同意按照本方案设计及相关规定开展此项临床研究。

我将负责作出与临床相关的医疗决定，保证受试者在研究期间出现不良事件时得到及时、适当的治疗。我知道正确报告严重不良事件的要求，我将根据要求记录和报告这些事件。

我保证将数据真实、准确、完整、及时、合法地载入电子病例报告表。我将接受监查员或稽查员及药物监督管理部门的监查、稽查和视察，确保临床研究的质量。

我将在研究开始前提供一份简历，呈送伦理委员会，并可能呈送药政管理部门审查。

试验单位名称：

主要研究者（签名）：                      日期：        年        月        日



## 目 录

项目相关信息 .....	2
1.1 项目组成员 .....	2
1.2 协办单位 .....	2
方案摘要 .....	11
<b>1、试验背景 .....</b>	<b>1</b>
<b>2、研究目的 .....</b>	<b>1</b>
<b>3、研究药物 .....</b>	<b>2</b>
3.1 试验药 .....	2
3.2 安慰剂 .....	2
3.3 给药方案 .....	2
3.4 试验药物包装 .....	2
3.5 合并用药 .....	2
3.6 试验药物的发放 .....	2
3.7 试验药物管理 .....	3
3.8 用药依从性评估 .....	3
3.9 标本制备流程 .....	3
<b>4、试验设计 .....</b>	<b>4</b>
4.1 总体设计 .....	4
4.2 随机化 .....	4
4.3 盲法设计 .....	4
4.4 样本量估算 .....	5
4.5 研究中心 .....	6
4.6 试验设计 .....	6
4.7 检查项目详细内容 .....	7
4.8 人口学基础信息 .....	7
4.9 观察指标及评估标准 .....	7
<b>5、受试者管理 .....</b>	<b>9</b>
5.1 目标人群 .....	9
5.2 纳入标准 .....	9
5.3 排除标准 .....	9
5.5 剔除标准 .....	10
5.6 终止标准 .....	10

<b>6、不良事件</b> .....	<b>10</b>
6.1 不良事件的定义 .....	10
6.2 获取不良事件信息 .....	11
6.3 不良事件记录 .....	11
6.4 不良事件严重程度判定标准 .....	11
6.5 不良事件与试验药物关系的判断标准 .....	11
6.6 重要不良事件（SIGNIFICANT ADVERSE EVENT） .....	12
6.7 严重不良事件定义 .....	12
6.8 发生 SAE 时对受试者的处理 .....	13
6.9 妊娠 SAE 处理 .....	13
6.10 SAE 的记录与报告 .....	13
6.11 不良事件的随访 .....	14
<b>7 数据管理</b> .....	<b>14</b>
7.1 数据记录 .....	14
7.2 数据管理 .....	15
<b>8 统计分析</b> .....	<b>16</b>
8.1 统计分析的数据选择 .....	16
8.2 统计分析计划 .....	17
8.3 统计分析报告 .....	18
<b>9 临床试验质量管理</b> .....	<b>18</b>
<b>10.伦理学要求</b> .....	<b>20</b>
10.1 伦理委员会 .....	20
10.2 临床试验中受试者的权益保障 .....	20
10.3 文件备案 .....	20
<b>11 资料要求</b> .....	<b>20</b>
11.1 电子病例报告表记录 .....	20
11.2 电子病例报告表的更正 .....	21
11.3 电子病例报告表流程 .....	21
<b>12 预期进度</b> .....	<b>21</b>
<b>13 总结报告</b> .....	<b>21</b>
<b>14 各方承担的职责及其他规定</b> .....	<b>22</b>
14.1 研究者的职责 .....	22
14.2 协办方的职责 .....	23
14.3 研究结果的保密 .....	23

15 试验经费.....	24
16 监查.....	24
17 参考文献.....	25

## 方案摘要

试验药物名称：银花泌炎灵片	方案编号：YHMYLP-2019-01
发起单位：首都医科大学附属同仁医院泌尿外科	
<b>研究标题：</b> 一项观察银花泌炎灵片对输尿管支架管细菌生物膜形成影响及对留置输尿管支架管期间患者尿路症状解除评价的临床研究	
<b>试验研究目的：</b> <b>(1) 主要研究目的</b> 观察银花泌炎灵片对输尿管支架管细菌生物膜形成的影响 <b>(2) 探索性研究</b> 观察银花泌炎灵片对留置输尿管支架管期间患者尿路症状解除的评价 观察银花泌炎灵片对患者术后感染并发症的影响。	
<b>适应症：</b> 输尿管镜碎石取石术后留置输尿管支架相关感染性症状防治作用	
<b>试验人群：</b> 行输尿管镜碎石取石术并留置输尿管支架管的患者	
<b>试验设计：</b> 多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照设计	
<b>样本量：</b> 根据文献和既往研究，结合具体临床，预估试验组对输尿管支架管细菌生物膜形成的阳性率大概为 45%，对照组对输尿管支架管细菌生物膜形成阳性率大概为 70%，设 $\alpha = 0.05$ （双侧）， $\beta = 10\%$ ，试验组和对照组按 1 : 1 设计，根据两样本率双侧检验的样本量估计公式进行计算： $n = \frac{p_1 \times (1 - p_1) + p_2 \times (1 - p_2)}{(p_2 - p_1)} \times f(\alpha, \beta)$	

每组约为 77 例，考虑到 20% 的脱落率，临床试验入组病例总数为 196 例计算临床试验入组病例总数为 196 例。参考《药品注册管理办法》的相关规定，试验组病例不少于 100 例。确定临床试验入组病例总数为 200 例。

**给药方案：**

A 组患者术后第一天给予银花泌炎灵片口服直至第 14±3 天；

B 组患者术后第一天给予银花泌炎灵片模拟剂口服直至第 14±3 天。

**纳入标准：**

- 1、受试者本人或其代理人自愿签署知情同意书；
- 2、年龄 18-65 周岁；
- 3、确认手术后进行尿培养，术前一周内尿培养阴性；
- 4、术前两周内无发热等全身感染症状；
- 5、针对结石直径≤2cm 非复杂结石患者；手术时间≤1 小时；单侧手术置管；
- 6、术后无尿路梗阻；
- 7、术后第二天 KUB 检查输尿管支架管位置经研究者判定大致正常。

**排除标准：**

- 1、术后带管期间需要应用抗菌药物的患者（不包括围手术期常规预防性应用抗生素）；
- 2、合并影响其免疫能力或全身状态的疾病的患者，如低蛋白血症、心脑血管、肝、肾和造血系统等疾病，未控制的恶性肿瘤患者及精神病患者等（实验室指标超正常值 1.5 倍的患者视为异常有临床意义，根据各受试者实际情况判断后研究者决定是否入组）；
- 3、已经妊娠或哺乳期妇女，或拔管后三个月内计划妊娠的妇女。
- 4、不能遵守试验方案者；
- 5、筛选前 3 个月内曾接受其它任何试验药物治疗或参加过另一项干预性临床试验者；
- 6、其他研究者认为不适合入组的情况。

**中止/退出标准：**

- 1、受试者要求退出本研究；
- 2、研究者判断需要中止/退出的情况。

**疗效评估：**

银花泌炎灵片对输尿管支架管细菌生物膜形成的影响

银花泌炎灵片对留置输尿管支架管期间患者支架症状解除的评价

观察银花泌炎灵片对患者术后感染并发症的影响。

**疗效指标：**

- 1) 对生物膜评定进行统计分析，生物膜评定由各中心分别制备完成后分别标记，统一运输至中心实验室，由双人分别进行评定汇总分析。
- 2) 对 USSQ 输尿管支架管尿路症状、躯体疼痛症状、身体一般状况、工作能力情况、性生活情况、其他情况分别进行统计分析。
- 3) 对感染并发症（A：无症状菌尿发生率；B：有症状尿路感染发生率；C：高热及寒颤发生率；D：急性附睾炎及急性前列腺炎发生率）进行统计分析

**安全指标：**

- 1) 不良事件：记录从知情同意书签署至研究完成或研究者判定出组期间发生的任何不良事件，输尿管置入出现血尿属于正常情况不归入不良反应。

**统计分析：**

描述性分析：计数资料、等级资料采用例数（%）描述，计量资料采用均数、标准差、最大值、最小值、中位数、第 25 百分位数及第 75 百分位数描述。

**统计分析数据集：**

- 1) 意向性分析集（ITT）：指经随机化的所有受试者。本试验 ITT 分析集中的缺失值采用下列两种方式处理：①采用 LOCF 法对缺失值进行结转；②不对缺失值进行结转。可比性分析不采用结转。ITT 分析集作为疗效分析的主要分析集。
- 2) 符合方案分析集（PPS）：指依从性好（ $\geq 80\%$ ），未对方案发生重大违

背且且完成拔管数据收集的所有受试者。PPS 作为疗效分析的补充分析集。当全分析数据集和符合方案分析集得出基本相同的结论时，说明试验结果可靠。

- 3) 安全性分析集 (SS): 至少接受一次治疗, 且有安全性指标记录的病例集合。安全性分析集缺失数值不进行结转; 将纳入可作评价的部分剔除病例, 如年龄超过纳入标准的病例, 但不包括使用禁用药物导致无法作安全性判断的病例。不良反应的发生率以安全性分析集的病例数作为分母。

#### 统计分析方法:

统计分析将采用 SAS9.4 统计分析软件进行。本研究中所有的统计检验均采用双侧检验,  $P$  值小于或等于 0.05 将被认为差别有统计学意义。

计数资料的统计描述用例数 (%) 表达; 计量资料的统计描述用例数、均数、标准差、中位数、第 25 百分位数、第 75 百分位数、最小值、最大值。

脱落、剔除分析: 两组脱落、剔除病例发生率的比较采用  $\chi^2$  检验或确切概率法。

依从性分析: 两组受试者的依从性比较采用  $\chi^2$  检验或确切概率法, 并列表详细描述依从性差的受试者的详细情况。

基线可比性分析: 对两组受试者的人口统计学特征和其他基线指标进行统计分析, 以评价两组的基线可比性, 其中计数资料的比较用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法; 计量资料的比较用单因素方差分析或 Wilcoxon 秩和检验; 等级资料的比较用 CMH 检验。若某基线指标经检验有统计学意义, 且研究者认为该指标可能会对疗效产生影响时, 则在进行主要疗效指标分析时考虑将其作为协变量纳入模型。

有效性分析: 结果变量是连续性指标, 协变量是连续指标或者分类指标, 并考虑中心效应及中心与组别交互作用, 进行协方差分析。对于计量资料的组间比较采用单因素方差分析或 Wilcoxon 秩和检验; 等级资料的组间比较采用

Wilcoxon 秩和检验或 CMH 检验；计数资料的组间比较采用 CMH 检验、 $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法；删失数据的组间比较采用 log-rank 检验。

安全性分析：列表描述本次试验所发生的所有不良事件，并利用发生例数、例次及发生率进行统计描述；对不良事件发生率的组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。实验室数据主要采用统计描述分析治疗前后之变化情况，着重统计实验室检验结果在试验前后正常/异常的变化情况以及发生异常改变时与试验药物关系。必要时比较治疗前后各实验室数据之均值。



## 1. 试验背景

随着输尿管支架管的广泛应用，输尿管支架管相关性感染的问题也逐渐被重视。研究发现生物膜感染与输尿管支架管相关性感染密切相关，细菌生物膜主成分为多糖蛋白复合物，细菌包裹其中并相互粘连形成特定结构的复合体，形如膜状不可逆地附着于组织或导管表面。通常分为三层：1、调节膜，连接到组织或生物材料的表面；2 含有密集微生物的基底膜；3 表层膜作为最外层，游离的微生物在这里自由活动并扩散于表面。生物膜感染的特点：对抗生素敏感性差、细菌生存能力强；常规细菌培养困难、发生率高而检出率低；病程延长且容易复发。生物膜的形成大大增加感染发生的风险，并与临床上慢性感染的发生和难治愈有密切关系。

研究发现抗菌性中药对细菌有良好的抑制和杀灭作用。中药的成分复杂，抗菌机制多样化，能抑制细菌对载体的粘附功能，而细菌的粘附是生物膜形成过程中的关键步骤。这表明中药具有抑制生物膜形成和发展的作用。加之其增强白细胞吞噬能力、免疫调节、对抗生素的协同作用等，中药在防治细菌生物膜中的应用前景广阔。

本研究以银花泌炎灵片为代表，通过扫描电子显微镜观察输尿管支架管生物膜形成情况，研究抗菌性中药对输尿管支架管细菌生物膜形成的影响。同时观察银花泌炎灵片对带管期间尿常规、尿培养、体温等指标的影响，观察银花泌炎灵片对尿路刺激、疼痛等症状的影响。在当今国内抗菌药物耐药严重的情况下，研究抗菌性中药对抑制生物膜形成，并减少临床上输尿管支架管相关性感染发生的风险，具有重大临床意义。

## 2. 研究目的

### 主要研究目的

观察银花泌炎灵片对输尿管支架管细菌生物膜形成的影响；

## 探索性研究

观察银花泌炎灵片对留置输尿管支架管期间患者尿路症状解除的评价；

观察银花泌炎灵片对患者术后感染并发症的影响。

## 3.研究药物

### 3.1 试验药

银花泌炎灵片试验用药 国药准字 Z19991090，0.5g/片，吉林华康药业股份有限公司提供。

### 3.2 安慰剂

银花泌炎灵片模拟剂，0.5g/片，吉林华康药业股份有限公司提供。

### 3.3 给药方案

服药时间：14±3天。

试验组，口服银花泌炎灵片试验用药，一次4片，一日4次。

安慰剂组，口服银花泌炎灵片模拟剂，一次4片，一日4次。

### 3.4 试验药物包装

本药物为上市药物，每位受试者分配一个中包装，内含6盒药物。每盒药物在原包装基础上标注“临床研究专用药物”及药物编号。生产批号写明试验药物批号及安慰剂药物批号，每中心提供1份药检报告。

### 3.5 合并用药

术前单剂使用抗菌药物预防感染。禁止使用具有加快或延缓细菌生物膜形成以及具有加快患者尿路症状解除的药物。禁止使用中成药、中药饮片、化学药物（ $\alpha$ -受体阻滞剂、M受体拮抗剂、抗菌药物）等具有干扰试验效果的药物。

### 3.6 试验药物的发放

各个中心所分配的受试者药物编号是随机的，由SAS统计软件产生01-40例的随机数字表，每中心得到40个药物的随机编码，首次发放20份药物，根据各中心进度发放第二批药物。

编盲完成后保存在各中心，以防运输或保存过程中出现药物损毁。共计280

个编盲。

各中心药物管理人员按照药物编号顺序从小到大发放药物，不得选择药物，该药物编号将在整个过程中保持不变，并及时填写试验药物发放回收记录表。

每个编号受试者准备发放 18 天药物量，共 288 片，合计 6 盒。

### 3.7 试验药物管理

所有试验药物的运输、贮存、接收、发放、回收、销毁全过程均需按照相应的 SOP 执行。

研究中心应有专人负责试验用药的管理。研究中心一旦收到试验用药后，应当根据药物标签上的指示，进行贮存，保存地点要求安全且符合要求。药物管理员必须将试验用药的运送和分发信息准确记录在药物清点表中。每个受试者只能使用一个药物编号。研究中及研究后及时收回剩余试验用药、空包装盒和标签，并交给协办单位。不得把试验用药转交任何非临床试验参加者及第三方。

监查员负责对研究药物的供给、使用、储藏和剩余药品的处理过程进行监查。

### 3.8 用药依从性评估

研究者应向受试者强调依从性的重要。受试者在复诊时应归还已服用药物的包装（如包装盒）和未使用的药物及包装。研究者或指定人员将清点归还的药物数量，计算已使用的药物数量并和应该使用的数量做比较。对丢失、未还的药物要做记录。

用药依从性=实用药物数量/实际使用药物天数应用药物数量×100%。

### 3.9 标本制备流程

**各研究中心：**（标本处理培训视频统一发到各中心分别培训）

- 1) 3%戊二醛固定标本 1 h（标本用手术剪剪下即可）；
- 2) 0.1mol/L 的 PB 洗 3 次，每次 10 min；
- 3) 0.1 PB 浸泡，4℃ 保存；

**电镜室：**

- 4) 1% 锇酸处理 1 h;
- 5) 0.1 的 PB 洗 3 次, 每次 10 min;
- 6) 50%、70%、80%、90% 酒精分别浸泡 10 min;
- 7) 100% 酒精浸泡 15 min;
- 8) 叔丁醇浸泡 1 h, 保持 37℃ 水浴;
- 9) 迅速封膜, 置 -20℃ 下冰冻 2 h 以上;
- 10) 冷冻干燥、过夜;
- 11) 镀金膜;
- 12) 上镜观察。

步骤 1) 至步骤 3) 在各研究中心处理完成, 于 4℃ 冰箱保存, 做好温度监控及保存记录。

步骤 4) 至步骤 12) 在统一回收标本后在同一电镜室进行处理。

备注: 术后任意时间体温一旦高于 38.5℃ 的受试者, 不收集标本。

## 4. 试验设计

### 4.1 总体设计

多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照设计。

### 4.2 随机化

采用区组随机方法进行受试者的随机化入组。

随机数字表由统计学专业人员提供, 利用 SAS 软件模拟产生。由与本次临床研究操作无关人员完成药物编盲及应急信件的准备工作。

### 4.3 盲法设计

本试验采用一级设盲, 随机代码对应的试验药物组或安慰剂对照组。

#### (1) 编盲及盲底制作:

由统计单位专业人员使用 SAS9.4 统计软件, 产生随机数, 组成随机编码表, 由与本次试验无关的专业人员将药物包装编码。受试者严格按照对应的随机编

码表次序入组，接受治疗分配。随机数具有重现性，所设定的中心数、区组长  
度及种子数等参数记录在盲底中。

(2) 应急信件：

在药物编码的同时，为每个病例准备一个不透光的应急信件，信件内容为  
该病例的组别，供紧急揭盲时用。应急信件将随研究药物一同发往各研究中心，  
保存在该中心资料管理员处。非紧急情况不得拆阅。

(3) 盲底保存：

完成药物编盲后当场密封盲底，盲底分别单独密封，各一式两份，分别存  
放于试验负责单位和协办单位。

(4) 揭盲规定：

采用一次揭盲方法。在所有数据输入数据库，经盲态审核，数据锁定，进  
行一次揭盲，将每个病例所属组别盲底并入数据库，试验组和安慰剂组标示。

(5) 紧急破盲：

试验过程中如出现严重并发症或严重不良事件，需要知晓所分配的治疗以  
选择处理措施时可以紧急破盲。紧急破盲必须由各临床试验单位主要研究者决  
定，并详细记录破盲原因、时间、地点，签字。破盲后及时通知试验负责单位  
和监查员，病例资料应保存完整。

#### 4.4 样本量估算

**样本量：**

根据文献和既往研究，结合具体临床，预估试验组对输尿管支架管细菌生  
物膜形成的阳性率大概为 45%，对照组对输尿管支架管细菌生物膜形成阳性率  
大概为 70%，设 $\alpha = 0.05$ （双侧）， $\beta = 10\%$ ，试验组和对照组按 1 : 1 设计，根据  
两样本率双侧检验的样本量估计公式进行计算：

$$n = \frac{p_1 \times (1 - p_1) + p_2 \times (1 - p_2)}{(p_2 - p_1)^2} \times f(\alpha, \beta)$$

每组约为 77 例，考虑到 20% 的脱落率，7 家中心，确定临床试验入组病例

总数为 196 例。参考《药品注册管理办法》的相关规定，试验组病例不少于 100 例。确定临床试验入组病例总数为 200 例。

#### 4.5 研究中心

本试验预计 7 家研究中心参加，首都医科大学附属北京同仁医院泌尿科为临床研究发起单位。

#### 4.6 试验设计

**筛选期：术前一周（-7 天）至术后第一天。**

行输尿管镜碎石取石术并留置输尿管支架管的患者。

**V1（手术前-7 天-术前）：**

- 1) 签署知情同意书；
- 2) 采集人口学信息：性别、出生日期、身高、体重、职业、民族、婚姻状况；
- 3) 病史（既往重大手术史、既往重大疾病史、过敏史、传染病史、合并疾病及 1 个月内用药史）；
- 4) 生命体征（腋温、呼吸、脉搏、血压）；
- 5) 实验室检查（包括血常规、血生化、尿常规检查及尿培养检查）。

**V2 术后第 1 天：**

- 1) 生命体征（腋温、呼吸、脉搏、血压）；
- 2) 审核受试者是否符合研究纳入标准，不符合排除标准；
- 3) 随机，进行发放药物。嘱咐受试者用药  $14 \pm 3$  天；
- 4) 发放体温计、受试者日志卡记录每天体温情况；
- 5) 记录 AE 及合并用药情况；
- 6) KUB 检查输尿管支架管位置；
- 7) 预约受试者停止用药时间及回医院进行拔管前检查时间。

**V3 术后第  $14 \pm 3$  天：**

- 1) 生命体征（腋温、呼吸、脉搏、血压）；

- 2) 输尿管支架管症状评分填写;
- 3) 拔管前实验室检查(包括血常规、血培养、尿常规、尿培养), 血常规、血培养仅在受试者体温高于 38.5℃时检查;
- 4) 判定是否进行拔管;
- 5) 询问受试者置管期间是否有低热(37.3℃-38.5℃);
- 6) 询问受试者是否有高烧、寒战等症状;(此类患者, 不用制备标本)
- 7) 回收剩余药物、日志卡;
- 8) 记录 AE 及合并用药情况;
- 9) 拔管;
- 10) 再于肾盂段直段截取 2cm 支架管, 固定并制备扫描标本;
- 11) 根据症状诊断有无急性附睾炎及急性前列腺炎。

#### 4.7 检查项目详细内容

- 1) 生命体征(腋温、呼吸、脉搏、血压); 观察时间点 V1、V2、V3。
- 2) 实验室检查(包括血常规、血生化、尿常规、尿培养); 观察时间点 V1。
- 3) 实验室检查(包括血常规、血培养、尿常规、尿培养); 观察时间点 V3 (拔管前)。
- 4) KUB 检查输尿管支架管位置; 观察时间点 V2。

#### 4.8 人口学基础信息:

- 1) 人口学信息: 性别、出生日期、身高、体重、职业、民族、婚姻状况; 收集时间点 V1。
- 2) 病史(既往重大手术史、既往重大疾病史、过敏史、传染病史、合并疾病及 1 个月内用药史); 收集时间点 V1。

#### 4.9 观察指标及评估标准

##### 4.9.1 支架管表面生物膜形成情况

**支架管要求:** 聚氨酯成分, 3 月及以上型。

**生物膜判定依据:**

无生物膜结构或仅具有调节膜判定为阴性

具有调节膜及基底膜或调节膜、基底膜、表层膜三层结构完整判定为阳性。

#### 4.9.2 实验室检查

血常规检查（白细胞计数、中性粒细胞比例、血小板计数是否异常）。

血生化（尿素氮、肌酐、尿酸、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶、总蛋白）、白蛋白、总胆红素、直接胆红素是否异常），血常规、血培养仅在受试者体温高于 38.5℃时检查；

血培养阳性率

尿常规检查（脓尿、亚硝酸盐是否异常）判断标准：按照各中心正常值范围评价。

尿培养阳性率，细菌种类及药敏（细菌数 $\geq 10^4$ CFU/ml 为阳性）。

#### 4.9.4 临床症状：

USSQ 躯体疼痛症状、身体一般状况、工作能力情况、性生活情况、其他情况；

感染并发症：菌尿；低热（体温超过 37.3℃，其中体温介于 37.3~38.5℃为低热）；高热、寒颤；生殖系统感染（急性附睾炎、急性前列腺炎）等尿路症状。

#### 4.9.5 总体治疗效果评估

1) 对生物膜评定进行统计分析，生物膜评定由各中心分别制备（标本处理培训视频统一发到各分中心分别培训）完成后分别标记，统一运输至中心实验室，由双人分别进行评定汇总分析。

2) 对 USSQ：输尿管支架管尿路症状、躯体疼痛症状、身体一般状况、工作能力情况、性生活情况、其他情况分别进行统计分析。

3) 对感染并发症（A：无症状菌尿发生率；B：有症状尿路感染发生率；C：高热及寒颤发生率；D：急性附睾炎及急性前列腺炎发生率）进行统计分析。

#### 4.9.6 安全性评价

1) 不良事件：记录从知情同意书签署至研究完成或研究者判定出组期间发



生的任何不良事件，输尿管置入剪出现血尿属于正常情况不归入不良反应。

## 5. 受试者管理

### 5.1 目标人群

行输尿管镜碎石取石术并留置输尿管支架管的患者。

### 5.2 纳入标准

- 1) 受试者本人或其代理人自愿签署知情同意书；
- 2) 年龄 18-65 周岁；
- 3) 确认手术后进行尿培养，术前一周内尿培养阴性；
- 4) 术前两周内无发热等全身感染症状；
- 5) 针对结石直径 $\leq 2\text{cm}$  非复杂结石患者；手术时间 $\leq 1$  小时；单侧手术置管；
- 6) 术后无尿路梗阻；
- 7) 术后第二天 KUB 检查输尿管支架管位置经研究者判定大致正常。

### 5.3 排除标准

- 1) 术后带管期间需要应用抗菌药物的患者（不包括围手术期常规预防性应用抗生素）；
- 2) 合并影响其免疫能力或全身状态的疾病的患者，如低蛋白血症、心脑血管、肝、肾和造血系统等疾病，未控制的恶性肿瘤患者及精神病患者等（实验室指标超正常值 1.5 倍的患者视为异常有临床意义，根据各受试者实际情况判断后研究者决定是否入组）；
- 3) 已经妊娠或哺乳期妇女，或拔管后三个月内计划妊娠的妇女。
- 4) 不能遵守试验方案者；
- 5) 筛选前 3 个月内曾接受其它任何试验药物治疗或参加过另一项干预性临床试验者；
- 6) 其他研究者认为不适合入组的情况。

### 5.4 中止/退出标准：

- 1) 受试者要求退出本研究；

- 2) 研究者判断需要中止/退出的情况。
- 3) 出现寒颤高热（体温高于 38.5℃）病例，研究中止回院治疗。

### 5.5 剔除标准

出现下列情况之一，主要研究者应依据受试者完成试验的程度和退出原因等因素综合判断是否将此受试者剔除，并在临床研究病历作出相关说明。

- 1) 病例选择严重违反入选和排除标准；
- 2) 未遵守试验计划，严重违反方案（如未曾使用试验用药、没有任何数据等）；
- 3) 合并使用禁用药物对试验结果有影响；
- 4) 研究用药依从性过低（用药依从率不足 80%）；
- 5) 试验结束后，受试者要收回与其有关的全部研究资料，不愿意与其有关的研究资料出现于试验结果中。

### 5.6 终止标准

研究者可能因某些情况建议终止试验，研究者终止试验必须征得协办方同意。根据药物临床试验质量管理规范（GCP）要求，研究者终止一项临床试验必须通知受试者、协办者、伦理委员会同意，并述明理由。

协办者可能因某些原因要求终止试验或在某中心停止试验，根据 GCP 要求，协办者终止临床试验前须以书面形式通知研究者、伦理委员会，并述明理由。

## 6.不良事件

### 6.1 不良事件的定义

不良事件（Adverse Event, AE）指临床试验受试者自签署知情同意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物有明确的因果关系。注意，碎石取石手术以及术后的常规表现症状（如术后血尿、腰痛）不作为 AE 记录。

## 6.2 获取不良事件信息

研究者应用简洁的语言报告直接观察到的或者受试者自发报告的所有不良事件。另外，试验开始后需定期向受试者询问不良事件情况。

## 6.3 不良事件记录

试验期间应如实填写不良事件记录表，包括不良事件的发生时间、严重程度、是否采取措施、对研究药物的剂量影响、与研究药物的关系、是否属于严重不良事件、不良事件的结局、结局发生时间、不良事件持续时间、受试者是否因不良事件退出试验。

## 6.4 不良事件严重程度判定标准

依据 NCI-CTC AE5.0 标准判断不良事件严重程度。如果出现 NCI-CTC AE 5.0 中未列出的不良事件可参照以下标准判定：

1 级：轻度。无症状或轻度症状；仅临床或诊断发现；无需治疗。

2 级：中度。最小的、局部的或非侵入性治疗指征；年龄相关工具日常生活活动受限（做饭、购物、打电话、理财等）。

3 级：重度或重要医学意义，但不会立即危及生命；住院治疗或延长住院时间指征；致残；自理性日常生活活动受限（洗澡、穿衣、脱衣、吃饭、去卫生间、吃药等，非卧床不起等）。

4 级：危及生命，需要紧急治疗。

5 级：死亡。

注意区别不良事件的严重程度和强度。重度用来描述强度，不一定是 SAE。例如头痛可能在强度上表现为重度，但不能列入 SAE，除非它符合 SAE 标准。

4 级和 5 级 AE 为 SAE，需要按照 SAE 的报告要求进行报告。

## 6.5 不良事件与试验药物关系的判断标准

根据药物与不良事件因果关系判断标准，将不良事件与受试药物应用的相关性分为五级，即肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关。并将肯定有关、很可能有关、可能有关列为药物不良反应。将药物不良反应病

例总数作为分子，SS 病例总数作为分母，计算不良反应发生率。

**肯定有关：**符合所疑药物已知的反应类型，符合用药后合理的时间顺序，减量或停药后不良事件减轻或消失，再次给药后又出现该不良事件。

**很可能有关：**符合所疑药物已知的反应类型，符合用药后合理的时间顺序，减量或停药后不良事件减轻或消失，但受试者的临床状态或其它原因也有可能产生该事件。

**可能有关：**符合所疑药物已知的反应类型，符合用药后合理的时间顺序，减量或停药后不良事件减轻或不明显，但受试者的临床状态或其它原因可解释该事件。

**可能无关：**不太符合所疑药物已知的反应类型，不太符合用药后合理的时间顺序，受试者的临床状态或其它原因也有可能产生该事件。

**肯定无关：**不符合所疑药物已知的反应类型，不符合用药后合理的时间顺序，受试者的临床状态或其它原因也可解释该反应，排除临床症状或其它原因后，事件减轻或消失。

## 6.6 重要不良事件（Significant Adverse Event）

指除严重不良事件外，发生的任何导致采用针对性医疗措施（如停药、降低剂量和对症治疗）的不良事件。

## 6.7 严重不良事件定义

**严重不良事件定义为导致以下结果的不良事件：**

- 1) 导致死亡；
- 2) 危及生命（指某不良事件发生时受试者有死亡的危险。不指那些假设情况更为恶化时可能导致死亡的不良事件）；
- 3) 需住院或延长住院时间（例外情况见下文注释）；
- 4) 导致持续的或严重的残疾或机能不全；
- 5) 导致先天异常或出生缺损；
- 6) 研究者认为可能严重危害受试者以及可能需要药物或外科手术防止上

述结局出现的重要医学事件可判断为严重不良事件。

**以下住院情形不作为 SAE:**

- 1) 在急诊或其他医院科室留观不超过 24 小时，且不会因此导致住院（除非认为是重要医学事件或危及生命）；
- 2) 签署知情同意书之前已计划好的择期手术；
- 3) 因方案计划的医疗/外科手术导致的住院；
- 4) 常规的健康体检要求的住院（如常规结肠镜检查）；
- 5) 并非以疾病治疗为目的的住院，且是入组前计划好的，需有案可查；
- 6) 入院与健康状况无关，且无需医疗/手术干预（如经济困难、需照顾病人、家庭原因）。

### **6.8 发生 SAE 时对受试者的处理**

如果受试者在试验过程中发生严重不良事件，无论是否与试验药物有关，研究者应立即对受试者采取适当的治疗措施，保障受试者的安全。

### **6.9 妊娠 SAE 处理**

具有生育能力的妇女必需采取可行的措施防止怀孕。如果受试者在研究过程中怀孕，研究药物应立即停止使用。怀孕本身不是不良事件，除非怀疑研究药物影响了避孕药物的效果。先天畸形/出生缺陷和自然流产应按 SAE 报告和处理。选择性流产且无并发症不作为不良事件。所有妊娠结局（自然流产、选择性中止妊娠、异位妊娠、不正常出生或先天畸形）均应追踪和记录，即使受试者中止研究。一旦发生妊娠，研究者或其它研究人员应在获知后 24 小时内，通报协办方及伦理委员会。研究者应确保 SAE 在 1-5 个自然日，其它妊娠在 30 天内，向协办方及伦理委员会通报所有相关信息。当结局信息获知后，也应在同样的时限内通报。

### **6.10 SAE 的记录与报告**

如果受试者在试验过程中发生严重不良事件，无论是否与试验药物有关，研究者应立即对受试者采取适当的治疗措施，保障受试者的安全，并及时填写

研究病历中的严重不良事件记录表,并在24小时内按照SAE报告流程报告协办者指派的负责人、试验单位及试验组长单位伦理委员会、试验组长单位所在省(自治区、直辖市)药品监督管理局、国家食品药品监督管理局、国家卫生和计划生育委员会,研究中心必须对SAE进行追踪随访,并将SAE的随访情况,包括SAE发生原因确诊、疾病转归、与研究药物相关性分析、治疗措施等信息详细记录在SAE追踪随访表中。严重不良事件报告途径:

试验负责单位: 首都医科大学附属北京同仁医院 联系人: 杜震	电话: 13439058942
协办单位: 吉林华康药业股份有限公司 联系人: 张春梅	电话: 04336212578 传真: 0433-6261174
北京市食品药品监督管理局药品注册处	
国家食品药品监督管理局安全监管司药品研究监督处	010-68313344
国家卫生和计划生育委员会	010-68792201

### 6.11 不良事件的随访

在试验结束或受试者提前退出时没有解决的严重不良事件都必须随访直至达到下列任何情况之一:

- 1) 事件消失或解决;
- 2) 事件稳定;
- 3) 事件返回基线水平(如果有基线值可以提供);
- 4) 事件缓解至无临床意义;
- 5) 事件可被归因于试验药物之外的药物或者与研究行为无关的因素,或者当更多的信息不太可能再获得时(病人或医护人员拒绝提供更多的信息,或有证据说明已尽最大的努力后病人仍然失访)。

## 7. 数据管理

### 7.1. 数据记录

- (1) 原始记录

原始记录是指首次记录受试者数据的文件，包括但不限于本研究中心的门诊病历、住院病历、研究病历、化验单等。原始病历作为临床试验的原始文件应完整保存。原始病历由研究者负责填写和保管。病历书写应字迹工整易于辨认，便于协办方及其授权委托的监查员每次监查时与 EDC 进行数据核对。

原始记录填写要求：研究者应对所有签署了知情同意书的受试者进行原始资料的收集、记录和保存，包括人口学资料、病史及用药史、生命体征、体格检查、不良事件及处理情况、合并用药情况等，确保数据收集完整，清晰。

### (2) EDC 填写

EDC 应通过协办者指定的 EDC 系统完成填写，由接受过培训并授权成功的研究人员完成。EDC 中的数据来自于原始病历和理化检查报告单等原始文件并应与原始文件一致。试验中的任何观察、检查结果均应及时、正确、完整、清晰、规范、真实的填写于 EDC 中，不得随意更改。EDC 中的所有项目均需填写，不得空项或漏项。如有需要，EDC 作数据更正时，需规范修改。

### (3) EDC 审核

研究者应及时完成 EDC 的填写、审核，及时回复来自监查员，及医学审核人员的质疑，研究者对填写完毕的 EDC 签名确认。

### (4) 数据监查

监查员负责监查该中心是否遵循相关法规、GCP 和试验方案执行本研究；所有 EDC 填写是否正确、完整，且与原始病历和理化检查报告单等原始文件是否一致，数据有无错误或遗漏等。监查员需要将 EDC 中内容与原始文件进行一一反复核对，确保 EDC 中的数据与原始数据一致性。

## 7.2 数据管理

### (1) 建立数据库

本研究使用 EDC 系统建立数据库，进行数据收集与管理。

### (2) 数据核查

数据管理员根据本研究的方案与 eCRF 制定数据核查计划，根据数据核查计

划进行数据的逻辑与人工核查。所有产生的质疑均通过 EDC 系统在线发送给研究者进行解答。数据管理员根据研究者的回答进行数据确认与核查，必要时可以再次发出质疑，直至该数据无任何疑问。

### (3) 盲态审核和数据库锁定

数据清理基本完成后，由研究负责人、协办者、统计专家和数据库管理员共同进行统计分析前的盲态审核（Blind Review），其重要内容就是根据受试者的实际数据情况确定每个病例归属的分析数据集（包括 ITT、PPS 和 SS）、缺失值的判断及离群值的处理等。盲态审核下所作的决定不能在揭盲后被修改，且任何决定都需用文件记录。

在数据审核会议结束且质疑全部解决后，数据库管理员、统计人员、协办方和研究者等共同签署数据库锁定批准表，对数据库进行锁定。数据库锁定后的数据需妥善保存备查，并进行揭盲，同时将盲底和数据库交统计专家进行统计分析。

### (4) 数据存档

临床试验完成后，数据库保存在不可改写的光盘（DVD）上，移交协办方保存留档，以备稽查。

试验资料的保存和管理均须按规定进行，研究者应至少保存临床试验资料至临床试验终止后五年，研究者在销毁任何与试验相关的文件或资料时，应提前通知协办方。协办者应至少保存临床试验资料至试验药物被批准上市后五年。

## 8. 统计分析

### 8.1 统计分析的数据选择

- 1) 意向性分析集（ITT）：指经随机化的所有受试者。本试验 ITT 分析集中的缺失值采用下列两种方式处理：①采用 LOCF 法对缺失值进行结转；②不对缺失值进行结转。可比性分析不采用结转。ITT 分析集作为疗效分析的主要分析集。
- 2) 符合方案分析集（PPS）：指依从性好（ $\geq 80\%$ ），未对方案发生重大违



背且且完成拔管数据收集的所有受试者。PPS 作为疗效分析的补充分析集。当全分析数据集和符合方案分析集得出基本相同的结论时，说明试验结果可靠。

- 3) 安全性分析集 (SS): 至少接受一次治疗, 且有安全性指标记录的病例集合。安全性分析集缺失数值不进行结转; 将纳入可作评价的部分剔除病例, 如年龄超过纳入标准的病例, 但不包括使用禁用药物导致无法作安全性判断的病例。不良反应的发生率以安全性分析集的病例数作为分母。

## 8.2 统计分析计划

统计分析将采用 SAS9.4 统计分析软件进行。本研究中所有的统计检验均采用双侧检验,  $P$  值小于或等于 0.05 将被认为差别有统计学意义。

计数资料的统计描述用例数 (%) 表达; 计量资料的统计描述用例数、均数、标准差、中位数、第 25 百分位数、第 75 百分位数、最小值、最大值。

脱落、剔除分析: 两组脱落、剔除病例发生率的比较采用  $\chi^2$  检验或确切概率法。

依从性分析: 两组受试者的依从性比较采用  $\chi^2$  检验或确切概率法, 并列表详细描述依从性差的受试者的详细情况。

基线可比性分析: 对两组受试者的人口统计学特征和其他基线指标进行统计分析, 以评价两组的基线可比性, 其中计数资料的比较用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法; 计量资料的比较用单因素方差分析或 Wilcoxon 秩和检验; 等级资料的比较用 CMH 检验。若某基线指标经检验有统计学意义, 且研究者认为该指标可能会对疗效产生影响时, 则在进行主要疗效指标分析时考虑将其作为协变量纳入模型。

统计分析将采用 SAS9.4 统计分析软件进行。本研究中所有的统计检验均采用双侧检验,  $P$  值小于或等于 0.05 将被认为差别有统计学意义。

计数资料的统计描述用例数 (%) 表达; 计量资料的统计描述用例数、均数、

标准差、中位数、第 25 百分位数、第 75 百分位数、最小值、最大值。

脱落、剔除分析：两组脱落、剔除病例发生率的比较采用 $\chi^2$  检验或确切概率法。

依从性分析：两组受试者的依从性比较采用 $\chi^2$  检验或确切概率法，并列表详细描述依从性差的受试者的详细情况。

基线可比性分析：对两组受试者的人口统计学特征和其他基线指标进行统计分析，以评价两组的基线可比性，其中计数资料的比较用 $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法；计量资料的比较用单因素方差分析或 Wilcoxon 秩和检验；等级资料的比较用 CMH 检验。若某基线指标经检验有统计学意义，且研究者认为该指标可能会对疗效产生影响时，则在进行主要疗效指标分析时考虑将其作为协变量纳入模型。

有效性分析：结果变量是连续性指标，协变量是连续指标或者分类指标，并考虑中心效应及中心与组别交互作用，进行协方差分析。对于计量资料的组间比较采用单因素方差分析或 Wilcoxon 秩和检验；等级资料的组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验或 CMH 检验；计数资料的组间比较采用 CMH 检验、 $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法；删失数据的组间比较采用 log-rank 检验。

安全性分析：列表描述本次试验所发生的所有不良事件，并利用发生例数、例次及发生率进行统计描述；对不良事件发生率的组间比较采用 $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。实验室数据主要采用统计描述分析治疗前后之变化情况，着重统计实验室检验结果在试验前后正常/异常的变化情况以及发生异常改变时与试验药物关系。必要时比较治疗前后各实验室数据之均值。

### 8.3 统计分析报告

由统计分析人员根据统计分析结果，按《药物临床试验生物统计学技术指导原则》要求完成统计分析报告。

## 9. 临床试验质量管理

所有研究过程均建立标准化操作规程。

试验单位资格：试验单位均应是 CFDA 确定的具有临床条件的药物临床试验机构。

研究人员资格：研究人员必须是经过 GCP 培训的医师，并具有相关的专业技能。

实验室的质控措施：实验室要建立实验室检查指标的标准操作规程和质量控制程序。

研究监查：受过培训的监查员将会在研究进展过程中定期进行监查。监查员必须保证研究中心的临床设施符合要求，保证研究人员遵循试验方案并准确记录试验结果，监查员在每一次进行监查时，还必须复核原始文件，同时还必须查看药物的储存条件及药物的使用记录。监查员还必须保证每一位参与试验的受试者都签署了知情同意书。

研究稽查：根据 GCP 的要求，研究中心必须接受由协办者和药品监督管理部门委派的稽查员进行稽查。稽查人员对临床试验相关活动和文件进行系统性检查，以评价试验是否按照试验方案、标准操作规程以及相关法规要求进行，试验数据是否及时、真实、准确、完整地记录。稽查应由不直接涉及该临床试验的人员执行。

研究者培训：临床试验开始前，应对研究者进行试验方案的培训，熟悉和了解本临床试验方案的内容，掌握 GCP 原则，统一记录方式与判断标准，严格按照方案执行。

规范操作：协办单位遵守 GCP 和药物注册管理办法规定，试验用药在符合 GMP 条件的车间制备，并接受严格的质量检查。实验室检查分别由各试验中心按照标准操作程序（SOP）进行检测。各试验中心实验室检查方法及质量控制应予统一。各试验中心临床检验室须按规定进行质控，并获得卫生部临床检验中心质量评价合格证书。

数据核实：确保临床试验中各项结论来源于原始数据。在临床试验和数据处理阶段均有相应的数据管理措施，以保证数据的可靠性。

控制病例脱落：针对可能发生病例脱落的原因，积极采取相关措施，尽量控制病例脱落。

## 10. 伦理学要求

### 10.1 伦理委员会

临床试验开始前，临床试验方案需由伦理委员会审议同意并签署批准意见后方可实施。在临床试验进行期间，临床试验方案的重大修改，应经伦理委员会批准后方可执行。

### 10.2 临床试验中受试者的权益保障

临床研究者必须向受试者说明参加临床试验是自愿的，而且在试验的任何阶段有权随时退出试验而不会遭到歧视，其医疗待遇和权益不受任何影响，仍可继续得到其它有效治疗。必须使受试者了解到参加试验及在试验中的个人资料均属保密。还需告知受试者临床试验的性质、试验的目的、预期可能的受益和可能发生的风险和不便，告知受试者可能被分配到试验的不同组别、可供选用的其他治疗方法以及符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者的权利和义务等，使受试者有充分的时间考虑是否参加试验，并签署知情同意书。

### 10.3 文件备案

将经试验负责单位伦理委员会批准的方案、研究病历、知情同意书等文件上报相关管理部门备案。

## 11. 资料要求

### 11.1 电子病例报告表记录

本研究采用 EDC (eCRF) 系统，此系统和支持系统的服务由合作的供应商提供。

研究者或临床研究协调员 (CRC) 必须保证完整和准确地填写电子病例报告表。每份电子病例报告表中只记录一个临床研究受试者的数据资料。

研究者应确保回答所有相关的疑问。如果一项检查或评价没有完成或无法完成，或者问题是不相关的 (如不适用)，需根据数据录入说明填写。

研究者必须确保所有信息与原始记录一致。研究者通过在 eCRF 上进行电子签名确认 eCRF 和相关表格上信息的完整性和正确性。

参加临床试验的各中心，均应按照标准操作规程（SOP）执行，以保证临床试验的质量控制和质量保证系统的实施。在正式试验开始前，对参加试验的有关医务人员和临床监查员同期进行临床方案的统一培训，保证 EDC 中所有记录的内容均应与病程记录一致。

### 11.2 电子病例报告表的更正

电子病例报告表数据的更正可以由研究者或研究者授权人员进行，EDC 的应用中保存的稽查踪迹至少包含：旧数据和新数据，录入数据人员的身份识别，录入的日期和时间以及更正的原因。

如果数据更正是在研究者电子签名后完成的，则研究者需要再次审阅更正后的数据，并电子签名确认。

### 11.3 电子病例报告表流程

研究者必须确保临床访视发生后将数据尽快由原始记录转录到 EDC 中，最好在受试者访视后的一周以内。任何剂量调整 and 任何违背方案的原因必须在访视后的 24 小时内转录至 EDC 系统。一旦数据被录入，数据将可以进行数据核查和确认。

## 12. 预期进度

本研究计划入组受试者共 200 例（银花泌炎灵片试验组和安慰剂对照组各 100 例），预期在首个中心启动起 12 个月内得到满足统计学要求的可评价有效病例数。

## 13. 总结报告

达到总病例数要求并进行核查后，数据统计中心按照药物临床试验统计学指导原则要求进行数据分析，临床试验负责单位和参加单位根据统计分析报告，按 GCP 和药物临床试验指导原则的要求撰写临床试验总结。

## 14.各方承担的职责及其他规定

### 14.1 研究者的职责

主要包括但不限于：

- 1) 与协办者共同商定试验方案并签字，报伦理委员会审批后实施。
- 2) 仔细阅读和了解试验方案的内容，并严格按照方案执行。
- 3) 了解并熟悉试验药物的性质、作用、疗效及安全性（包括该药物临床前研究的有关资料），掌握临床试验进行期间发现的所有与该药物有关的新信息。
- 4) 在有良好医疗设施、实验室设备、人员配备的医疗机构进行临床试验，该机构应具备处理紧急情况的设施，以确保受试者的安全。实验室检查结果应准确可靠。
- 5) 获得所在医疗机构或主管单位的同意，保证有充分的时间在方案规定的期限内负责和完成临床试验。研究者须向参加临床试验的所有工作人员说明有关试验的资料、规定和职责，确保有足够数量并符合试验方案的受试者进入临床试验。
- 6) 向受试者说明经伦理委员会同意的有关试验的详细情况，并取得知情同意书。
- 7) 负责作出与临床试验相关的医疗决定，保证受试者在试验期间出现不良事件时得到适当的治疗。
- 8) 采取必要的措施以保障受试者的安全，并记录在案。在临床试验过程中如发生严重不良事件，研究者应立即对受试者采取适当的治疗措施，同时报告药品监督管理部门、卫生行政部门、协办者和伦理委员会，并在报告上签名及注明日期。
- 9) 保证将数据真实、准确、完整、及时、合法地载入病历和电子病例报告表。
- 10) 接受协办者派遣的监查员或稽查员的监查和稽查及药品监督管理部门

的稽查和视察，确保临床试验的质量。

- 11) 与协办者商定有关临床试验的费用，并在合同中写明。研究者在临床试验过程中，不得向受试者收取试验用药所需的费用。
- 12) 临床试验完成后，主要研究者必须写出总结报告，签名并注明日期后送协办者。

#### 14.2 协办方的职责

主要包括但不限于：

- 1) 获取国家相应管理部门允许。
- 2) 负责申请临床试验，并提供试验经费。
- 3) 提供研究者手册，其内容包括试验药物的化学、药学、毒理学、药理学和临床的（包括以前的和正在进行的试验）资料和数据。
- 4) 与研究者的共同设计临床试验方案。签署双方同意的试验方案及合同。
- 5) 提供具有易于识别、正确编码并贴有特殊标签的试验药物、对照药品，并保证质量合格。建立试验用药品的管理制度和记录系统。试验用药品应按试验方案的需要进行适当包装、保存。
- 6) 任命合格的监查员，并为研究者所接受。
- 7) 建立对临床试验的质量控制和质量保证系统，组织监查和稽查以保证质量。
- 8) 与研究者的迅速研究所发生的严重不良事件，采取必要的措施以保证受试者的安全和权益，并及时向药品监督管理部门和卫生行政部门报告。
- 9) 对参加临床试验的受试者提供保障，对于发生与试验相关的损害或死亡的受试者承担治疗的费用及相应的经济补偿。协办者应向研究者提供法律上与经济上的担保，但由医疗事故所致者除外。

#### 14.3 研究结果的保密

研究者及其它试验参与人员，包括伦理委员会应对所有有关本次试验的信息（不仅限于以下文件：方案，研究者手册）严格保密。本试验的全部资料和

试验结果归协办者所有。为了保护自身权益，协办者可以要求研究者在一定时间之内不发表有关试验的信息。研究者未经协办者同意不得自行发表。任何希望发表的文章、或进行学术演讲的论文、摘要或海报都应在送出前提交一份给协办者，协办者将在一定时间内予以答复。

## 15. 试验经费

本试验全部经费均由协办单位提供，另签署合同说明具体经费提供的情况。

## 16. 监查

监查员须能够直接接触原始资料（原始文件、数据和记录）。直接接触包括允许进行检查、分析、核查和复制任何对评价临床试验而言至关重要的记录和报告。此外，监查员应该能够与相关的研究中心人员在监查访视期间和访视之间（如打电话）进行及时沟通。

对于筛选失败的受试者，必须完成 EDC 中的筛选记录表和所有不良事件表，且 EDC 应由研究者电子签署。

原始记录中 eCRF 以外的所有数据都必须核查。

受试者日志卡中记录的数据被视为原始数据。

每个临床试验中心须有原始文件协议。对于记录的所有数据，必须在与每个研究中心的原始文件协议（由研究者签字）中对原始文件进行定义。监查员将根据原始文件协议以及监查指导原则对原始数据进行核查，另外还将确保 eCRF 填写的完整、准确、科学。

任何数据点都应当只有一个定义好的明确来源。原始记录包括病历和受试者日志卡等必须保存在研究中心。

监查员须核查病历和其他原始数据并与 eCRF 进行比对，以确保一致性和识别遗漏。如发现差异，必须向研究者提出疑问，并跟踪疑问解答情况。

研究者必须妥善处理所有临床研究过程中获得的数据，以保证参与临床研究的受试者的权利和隐私。研究者必须同意监查员/审计员/检查员对所需要的临床研究资料进行查阅和审核，以便验证原始资料的准确性和了解研究的进展情况。



况。如果不能对原始记录进行验证，则研究者应同意协助监查员/审计员/检查员对数据的质量进行进一步的确认。

## 17.参考文献

- [1]抗生素临床应用指导原则
- [2]《赫尔辛基宣言》2008年
- [3]银花泌炎灵片研究者手册
- [4]国际前列腺症状评分表（IPSS）
- [5]输尿管支架管症状评分（USSQ）
- [6]输尿管支架管症状调查问卷（USSQ）

附表一：流程图

访视 <sup>1</sup>	V1	V2	V3
试验日	-7d~0d	1d	14±3d
知情同意书	X		
病史、基本信息	X		
生命体征 <sup>2</sup>	X	X	X
手术信息	X	X	
血常规	X		X <sup>3</sup>
血生化	X		
血培养			X <sup>3</sup>
尿常规	X		X
尿培养	X		X
KUB 检查		X	
入选/排除标准		X	
输尿管支架管症状评分、感染并发症信息收集			X
拔管			X
合并用药记录		X	X
不良事件记录		X	X
发放研究药物		X	
发放日志卡、体温计		X	
回收研究药物、日志卡			X
预约访视时间		X	

注：

1. V 代表访视。
2. 生命体征：腋温、呼吸、脉搏、血压。
3. 仅当受试者服药期间体温高于 38.5℃时，立即回院检查血常规、血培养。

**附表二：输尿管支架管症状调查问卷（USSQ）**

我们想了解在插入支架管后，支架管对您身体健康各方面的影响。请根据您的插入支架管后的经历完成以下问卷，此问卷包括六部分，请回答每个部分的所有问题，在相应的选项处打√。

问卷完成时间：\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日

填表说明：

偶尔=少于三分之一的时间

有时=介于三分之一及三分之二的时间内

经常=多于三分之二的时间内

**第一部分 尿路症状部分**

这部分问卷是与支架管相关的尿路症状部分；请根据您的置入输尿管支架管后的经历填写。

1、白天您平均多久排尿一次？（单选题 \*必答）

- 四小时或更久一次 1分
- 三小时一次 2分
- 两小时一次 3分
- 每小时一次 4分
- 少于每小时一次 5分

2、夜间平均起夜排尿几次？（单选题 \*必答）

- 从不 1分
- 一次 2分
- 两次 3分
- 三次 4分
- 四次或更多 5分

3、您有尿急的表现吗？（单选题 \*必答）

- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分
- 一直 5分

4、您有去厕所前出现漏尿的情况吗？（单选题 \*必答）

- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分

- 一直 5分
- 5、在无尿意的情况下您有不自主漏尿的时候吗？（单选题 \*必答）
- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分
- 一直 5分
- 6、您排尿之后有尿不尽的感觉吗？（单选题 \*必答）
- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分
- 一直 5分
- 7、您排尿时有尿道灼烧感吗？（单选题 \*必答）
- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分
- 一直 5分
- 8、您多久血尿一次？（单选题 \*必答）
- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分
- 一直 5分
- 9、您血尿有多严重？（单选题 \*必答）
- 尿中无血 1分
- 尿色淡红 2分
- 尿色深红 3分
- 尿色深红伴有血块 4分
- 10、总体来说，您的尿路症状对您的影响是？（单选题 \*必答）
- 无影响 1分
- 很小 2分
- 中等 3分
- 较大 4分
- 非常大 5分
- 11、如果由留置支架管引起的这些尿路症状将长期陪伴您，您会感觉（单选题 \*必答）

- 非常满意 1分
- 满意 2分
- 有时满意有时不满意 3分
- 大部分时间不满意 4分
- 不高兴 5分
- 很痛苦 6分

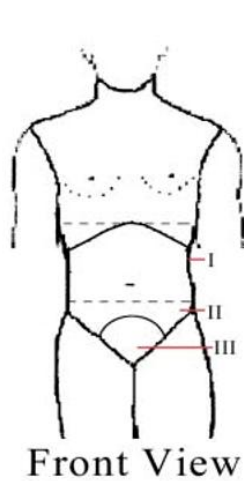
**第二部分 躯体疼痛症状（女性患者）**

这部分问卷是与支架管相关的躯体疼痛或不适；请根据您置入输尿管支架管后的经历填写。

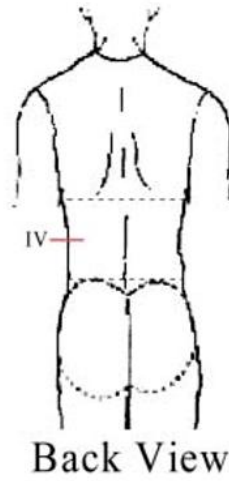
1、您有过输尿管支架相关的躯体疼痛或不适吗？（单选题 \*必答）

- 是的 请转入问题 2 1 分
- 没有 请转入一般健康状况（忽略问题 2-9） 2 分

2、请根据您的不适症状，在下图中用 X 标明您疼痛或不适的部位（在日常生活活动中，或是排尿中） 如果您感受到 1 个以上位点的疼痛，请用不同符号分开标识。图说明：I-IV 数字代表躯体两侧的以下位点： I-肾区 II-腹股沟区 III-膀胱区 IV-肾区（背部）/腰区 若有其他区域疼痛，请用 0 代表，并在后面追述疼痛部位（单选题 \*选答）

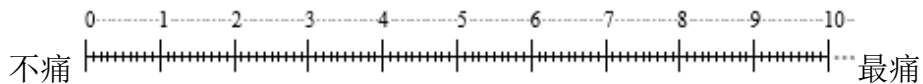


图片 1



图片 2

3、请您用 X 在图中标尺中标出您置入输尿管支架管后躯体疼痛或不适的疼痛评分（对应第 2 题 X 位置），若有 1 个以上不适部位，请您用第 2 题中各点对应的符号各自在标尺中标出不适评分。（数值越大越痛）（单选题 \*选答）



4、以下哪种陈述最贴切的描述了植入输尿管支架后给您躯体活动上带来的疼痛或不适？（单选题 \*必答）

- 1. 我在日常生活中没有感受到疼痛或不适 1 分

2. 我只在重体力劳动中感受到疼痛或不适（剧烈运动，抬举重物）2分
3. 我在中等强度的活动中感受过疼痛（走几百码的路，或开车）3分
4. 我在低强度活动中即感觉疼痛（室内走动，换衣服）4分
5. 我在休息中即能感受到疼痛5分
- 5、置入支架管后给您带来的疼痛或不适影响您的睡眠吗？（单选题 \*必答）
- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分
- 一直 5分
- 6、您在置入输尿管支架管后，排尿时是否感受过不适或疼痛？（单选题 \*必答）
- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分
- 一直 5分
- 7、您在置入输尿管支架管后，排尿时肾区是否出现过疼痛或不适？（单选题 \*必答）
- 否 1分
- 是 2分
- 8、您在置入输尿管支架管后，为控制疼痛或不适使用镇痛药的频率是？（单选题 \*必答）
- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分
- 一直 5分
- 9、综上所述，您认为置入输尿管支架后所带来的疼痛或不适（特指支架带来的不适），对您生活是否有影响？（单选题 \*必答）
- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分
- 一直 5分

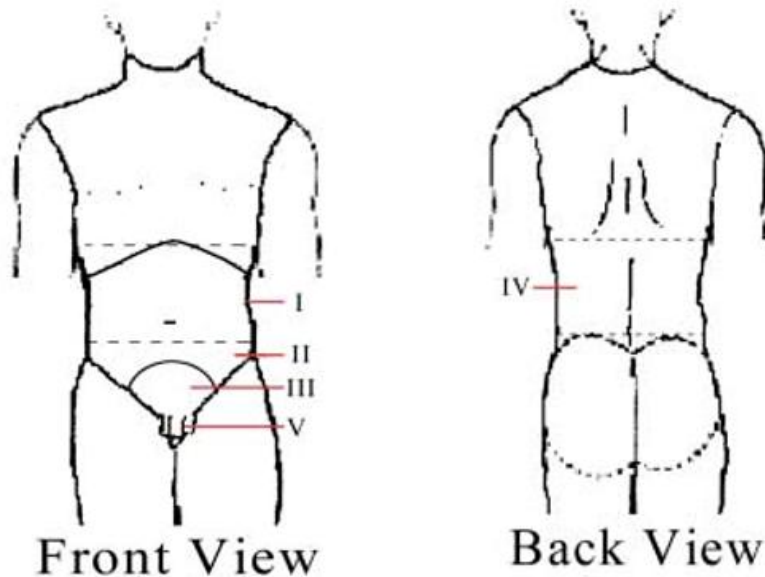
**第三部分 躯体疼痛症状（男性患者）**

这部分问卷是与支架管相关的躯体疼痛或不适；请根据您置入输尿管支架管后的经历填写。

1、您有过输尿管支架相关的躯体疼痛或不适吗？（单选题 \*必答）

- 是的 请转入问题 2 1 分
- 没有 请转入一般健康状况（忽略问题 2-9） 2 分

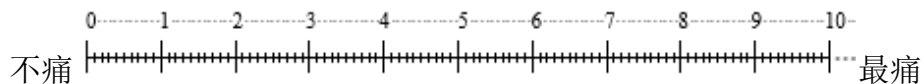
2、请根据您的不适症状，在下图中用 X 标明您疼痛或不适的部位（在日常生活活动中，亦或是排尿中） 如果您感受到 1 个以上位点的疼痛，请用不同符号分开标识。图说明：I-IV 数字代表躯体两侧的以下位点：I-肾区 II-腹股沟区 III-膀胱区 IV- 肾区（背部）/腰区 V-阴茎 若有其他区域疼痛，请用 0 代表，并在后面追述疼痛部位（单选题 \*必答）



图片 1

图片 2

3、请您用 X 在图中标尺中标出您置入输尿管支架管后躯体疼痛或不适的疼痛评分（对应第 2 题 X 位置），若有 1 个以上不适部位，请您用第 2 题中各点对应的符号各自在标尺中标出不适评分。（数值越大越痛）（单选题 \*选答）



4、以下哪种陈述最贴切的描述了植入输尿管支架后给您躯体活动上带来的疼痛或不适？（单选题 \*必答）

- 1. 我在日常生活中没有感受到疼痛或不适 1 分



2. 我只在重体力劳动中感受到疼痛或不适（剧烈运动，抬举重物）2分
3. 我在中等强度的活动中感受过疼痛（走几百码的路，或开车）3分
4. 我在低强度活动中即感觉疼痛（室内走动，换衣服）4分
5. 我在休息中即能感受到疼痛 5分
- 5、置入支架管后给您带来的疼痛或不适影响您的睡眠吗？（单选题 \*必答）
- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分
- 一直 5分
- 6、您在置入输尿管支架管后，排尿时是否感受过不适或疼痛？（单选题 \*必答）
- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分
- 一直 5分
- 7、您在置入输尿管支架管后，排尿时肾区是否出现过疼痛或不适？（单选题 \*必答）
- 否 1分 是 2分
- 8、您在置入输尿管支架管后，为控制疼痛或不适使用镇痛药的频率是？（单选题 \*必答）
- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分
- 一直 5分
- 9、综上所述，您认为置入输尿管支架后所带来的疼痛或不适（特指支架带来的不适），对您生活是否有影响？（单选题 \*必答）
- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分
- 一直 5分

**第四部分 身体一般状况(单选题 \*必答)**

1、您在轻度日常活动中是否感到困难？（短距离行走，开车）（单选题 \*必答）

- |  |    |
|--|----|
| <input type="checkbox"/> 一般没有困难            | 1分 |
| <input type="checkbox"/> 一般会有一些困难          | 2分 |
| <input type="checkbox"/> 会遇到很多困难           | 3分 |
| <input type="checkbox"/> 由于支架置入，困难到很少做这些事儿 | 4分 |
| <input type="checkbox"/> 一直有困难             | 5分 |

2、您在重体力活动中是否感到困难？（剧烈运动，抬举重物）（单选题 \*必答）

- |  |    |
|--|----|
| <input type="checkbox"/> 一般没有困难            | 1分 |
| <input type="checkbox"/> 一般会有一些困难          | 2分 |
| <input type="checkbox"/> 会遇到很多困难           | 3分 |
| <input type="checkbox"/> 由于支架置入，困难到很少做这些事儿 | 4分 |
| <input type="checkbox"/> 一直有困难             | 5分 |

3、您是否感觉疲惫或精疲力竭(单选题 \*必答)

- |  |    |
|--|----|
| <input type="checkbox"/> 从不                | 1分 |
| <input type="checkbox"/> 偶尔（少于三分之一的时间）     | 2分 |
| <input type="checkbox"/> 有时（三分之一到三分之二的的时间） | 3分 |
| <input type="checkbox"/> 经常（超过三分之二的的时间）    | 4分 |
| <input type="checkbox"/> 一直                | 5分 |

4、您是否感到平静祥和？(单选题 \*必答)

- |  |    |
|--|----|
| <input type="checkbox"/> 一直                | 1分 |
| <input type="checkbox"/> 经常（少于三分之一的的时间）    | 2分 |
| <input type="checkbox"/> 有时（三分之一到三分之二的的时间） | 3分 |
| <input type="checkbox"/> 偶尔（超过三分之二的的时间）    | 4分 |
| <input type="checkbox"/> 从不                | 5分 |

5、您是否享受您当下的社交生活（出门，与朋友会面等等）？（单选题 \*必答）

- |                             |    |
|-----------------------------|----|
| <input type="checkbox"/> 从不 | 1分 |
| <input type="checkbox"/> 偶尔 | 2分 |
| <input type="checkbox"/> 有时 | 3分 |
| <input type="checkbox"/> 经常 | 4分 |
| <input type="checkbox"/> 一直 | 5分 |

6、您是否需要来自您家人或朋友的额外帮助？（单选题 \*必答）

- |                             |    |
|-----------------------------|----|
| <input type="checkbox"/> 从不 | 1分 |
| <input type="checkbox"/> 偶尔 | 2分 |
| <input type="checkbox"/> 有时 | 3分 |

经常 4分

一直 5分

### 第五部分 工作能力情况

1、您目前的工作状态是（单选题 \*必答）

全职工作 1分

兼职工作 2分

正常退休（健康状况） 3分

学生 4分

待业，找工作中 5分

其他原因退休（年龄等） 6分

由于其他原因不工作（请详细阐述） 7分

2、支架管置入后，由于支架管不适，大约有多少天使您整日或大部分时间待在床上？（填空题 \*必答）

3、架管置入后，由于支架管不适，大约有多少个半天使您中断了您的常规日常活动？如果您有一份有偿工作，请您回答 4-7（填空题 \*必答）

4、职业或职业定位——您是（单选题 \*选答）

雇员 1分

雇主 2分

个体经营 3分

**如果您在置入支架后仍工作，请回答 5-7**

5、您在置入输尿管支架管后，由于支架管带来的不适，是否一次性工作时间缩短或需要频繁休息？（单选题 \*选答）

从不 1分

偶尔 2分

有时 3分

经常 4分

一直 5分

6、您在置入输尿管支架管后，由于支架管带来的不适感，是否还工作在原来的岗位上，或是有一些变动？（单选题 \*选答）

从不 1分 经常 4分

偶尔 2分 一直 5分

有时 3分

7、你的工作时间规律吗？（单选题 \*选答）

从不 1分

偶尔 2分

有时 3分

- 经常 4分
- 一直 5分

### 第六部分 性生活情况

1、目前您是否有性生活？（单选题 \*必答）

- 否 请回答问题 2 并跳转下一模块 1分
- 是 请回答 3（忽略 2） 2分

2、您从何时停止性生活（单选题 \*选答）

- 置入支架后 1分
- 置入支架前 0分

3、您停止性生活的原因（单选题 \*必答）

- 由于支架带来的不适 10分
- 没有尝试进行性生活 0分
- 其他原因，与支架带来的症状无关 0分

如果停止性生活与支架管带来的症状无关，请忽略问题 4-5

4、您在性生活中是否感受过支架带来的疼痛？（单选题 \*选答）

- 一点没有 1分
- 轻微疼痛 2分
- 中等疼痛 3分
- 很严重 4分
- 极度疼痛 5分

5、您对您的性生活感到满意吗？（单选题 \*选答）

- 非常满意 1分
- 满意 2分
- 不确定 3分
- 不满意 4分
- 非常不满意 5分

### 第七部分 其他情况

1、您是否需要来自您家人或朋友的额外帮助？（单选题 \*必答）

- 从不 1分
- 偶尔 2分
- 有时 3分
- 经常 4分
- 一直 5分

2、您是否在置入输尿管支架后，另需要服用额外的抗生素？（忽略在输尿管置入治疗中所给的抗生素）（单选题 \*必答）

- 没有 1分
- 1个疗程 2分
- 2个疗程 3分

- 3个或更多疗程 4分
- 3、您在置入输尿管支架管后，是否向专业的健康护理人员（家庭医生，护士等）寻求过帮助？（单选题 \*必答）
- 从不 1分
- 有过两次 2分
- 有过一次 3分
- 三次或以上 4分
- 4、您在置入输尿管支架管后，是否因健康问题去过医院？（单选题 \*必答）
- 从不 1分
- 有过两次 2分
- 有过一次 3分
- 三次或以上 4分
- 5、在未来，如果有人建议您，需放置另外一根输尿管支架，您会觉得？（单选题 \*必答）
- 非常高兴 1分
- 高兴 2分
- 大体上不满意 3分
- 欣喜 4分
- 不高兴 5分
- 大体上满意 6分
- 太不好了 7分
- 6、如果您还有任何对这份问卷或是您病症的看法或意见，请您在以下空白框中填写。（填空题 \*选答）

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/apm-22-324>