

# 康莱特注射液治疗肿瘤恶病质前瞻性、随机、对照、多中心临床研究

(版本日期：20161008 版本号：4.0)

临床试验负责单位： 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
负责人： 于世英 教授  
试验参加单位： 北京大学肿瘤医院  
广东省人民医院  
广州中医药大学附属第一医院  
河南省肿瘤医院  
吉林省肿瘤医院  
江苏省肿瘤医院  
天津市肿瘤医院  
天津医科大学总医院  
南昌大学第一附属医院  
中国人民解放军第八一医院  
浙江省中医院  
陕西省肿瘤医院  
临沂市肿瘤医院  
北京市朝阳区桓兴肿瘤医院  
延安大学附属医院  
山东省肿瘤医院  
中国人民解放军总医院  
申办单位： 浙江康莱特药业有限公司  
统计单位： 普瑞盛（北京）医药科技开发有限公司

### 保密声明

本研究方案由浙江康莱特药业有限公司和华中科技大学同济医学院附属同济医院试验负责人共同制定。仅供责任单位与合同研究单位的监督人员和研究人员阅读和遵循，并提供给有关食品药品监督管理部门及伦理委员会审批和备案。其中包含的所有信息均属保密，不得随意散发，影印，复印复制和拷贝。

## 临床试验方案

**研究题目：** 康莱特注射液治疗肿瘤恶病质前瞻性、随机、对照、多中心临床研究

**研究题目简称：** 康莱特注射液治疗肿瘤恶病质的临床研究

**方案编号：** KLT201401

**申办方：** 浙江康莱特药业有限公司

地址：江西省南昌市高新七路888号

（邮编330096）

电话：(86) 0791-88161253

**试验负责人：** 于世英 教授

华中科技大学同济医学院附属同济医院 肿瘤中心

电话：027-83663409

E-mail: syu@tjh.tjmu.edu.cn

张莉 副教授

华中科技大学同济医学院附属同济医院 肿瘤中心

电话：027-83663409

E-mail: luzigang@163.com

**方案版本/日期：** V4.0/20161008

## 方案签字页

### 1. 申办单位

我将根据《药物临床试验管理规范（GCP）》规定认真履行申办者职责，负责发起、申请、组织、资助本项临床研究，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提供补偿，承担治疗的经济补偿，向研究者提供法律上的担保。同意按照本方案设计及相关规定开展此项临床研究。

申办单位（盖章）：浙江康莱特药业有限公司

项目负责人（签名）：\_\_\_\_\_ 联系电话：\_\_\_\_\_

### 2. 合同研究组织（CRO）

我将根据《药物临床试验管理规范（GCP）》规定，认真履行CRO的职责。按我组织制定的标准操作规程（SOP），对本项临床试验进行质量控制和质量保证。同意按照本方案的规定开展此项临床研究。

合同研究组织：

项目负责人（签名）：\_\_\_\_\_ 联系电话：\_\_\_\_\_

### 3. 研究者

试验方案编号： KLT201401

研究名称： 康莱特注射液治疗肿瘤恶病质前瞻性、随机、对照、多中心临床研究

研究题目简称： 康莱特注射液治疗肿瘤恶病质的临床研究

方案版本/日期： V4.0/20161008

#### 签字声明

1. 我将亲自参加并直接指导本临床研究。
2. 我已收到研究者手册，并已知晓该试验药物的临床前研究情况。
3. 我已阅读过临床试验方案，研究将根据赫尔辛基宣言和GCP规定的伦理道德和科学原则进行，我同意按照本方案设计及相关规定开展此项临床研究，并只有在通知申办者后才对方案进行修改。需经伦理委员会同意后方可实施，除非为保护受试者的安全、权利和利益而必须措施。
4. 我将根据GCP要求，保证所有受试者进入研究前，签署书面知情同意书。
5. 我将负责做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及时得到适当的治疗，并按照国家有关规定要求记录和报告严重不良事件。

- 6. 我将保证数据真实、准确、完整、及时地载入研究病例。我将接受合同研究组织派遣的监察员或稽查员的监察和视察，确保临床试验的质量。
- 7. 我承诺保守受试者信息和相关事宜的秘密，我已被告知，如果违背承诺，我将承担由此导致的法律责任。

**试验负责单位：**华中科技大学同济医学院附属同济医院

**主要研究者**

**签字：** \_\_\_\_\_ **日期：** \_\_\_\_\_

于世英 华中科技大学同济医学院附属同济医院 肿瘤中心主任

北京大学肿瘤医院

**研究者签字：** \_\_\_\_\_ **日期：** \_\_\_\_\_

广东省人民医院

**研究者签字：** \_\_\_\_\_ **日期：** \_\_\_\_\_

广州中医药大学附属第一医院

**研究者签字：** \_\_\_\_\_ **日期：** \_\_\_\_\_

河南省肿瘤医院

**研究者签字：** \_\_\_\_\_ **日期：** \_\_\_\_\_

吉林省肿瘤医院

**研究者签字：** \_\_\_\_\_ **日期：** \_\_\_\_\_

江苏省肿瘤医院

**研究者签字：** \_\_\_\_\_ **日期：** \_\_\_\_\_

天津市肿瘤医院

**研究者签字：** \_\_\_\_\_ **日期：** \_\_\_\_\_

天津医科大学总医院

**研究者签字：**

**日期：**

南昌大学第一附属医院

**研究者签字：**

**日期：**

中国人民解放军第八一医院

**研究者签字：**

**日期：**

浙江省中医院

**研究者签字：**

**日期：**

陕西省肿瘤医院

**研究者签字：**

**日期：**

临沂市肿瘤医院

**研究者签字：**

**日期：**

北京市朝阳区桓兴肿瘤医院

**研究者签字：**

**日期：**

延安大学附属医院

**研究者签字：**

**日期：**

山东省肿瘤医院

**研究者签字：**

**日期：**

中国人民解放军总医院

**研究者签字：**

**日期：**

#### 4. 生物统计专业人员

普瑞盛（北京）医药科技发展有限公司

负责人签字：

日期：

### 试验方案摘要

研究题目	康莱特注射液治疗肿瘤恶病质前瞻性、随机、对照、多中心临床研究
研究题目简称	康莱特注射液治疗肿瘤恶病质的临床研究
方案编号：	KLT201401
申办方	浙江康莱特药业有限公司
研究中心数	10个以上参研中心
试验计划开始时间	2015年3月
受试者数量	计划随机入组160例，试验组与对照组1:1，其中80例可伴随化疗，80例为不伴随放化疗的姑息治疗。
试验设计	本试验为前瞻性、随机、平行对照、多中心临床研究。主要针对的是非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌伴肿瘤恶病质的患者。
受试人群	<p><b>入选标准</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1). 经病理学或细胞学确诊为非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌 III-IV 期不能进行手术、介入治疗、放射治疗的患者；</li> <li>2). 确诊为恶病质的患者：6 个月内体重下降超过 5% 或 BMI&lt;20kg/m<sup>2</sup> 且任意程度的体重下降超过 2% 或符合骨骼肌减少症诊断且任意程度的体重下降超过 2%；</li> <li>3). 不伴随化疗方案的患者，需在本试验随机化的前 14 天已结束放化疗；</li> <li>4). 伴随化疗方案的患者，要求接受的化疗方案在规定方案内；</li> <li>5). 神智清楚，可客观的配合医生完成疾病及身体状况的检查和评估；</li> <li>6). 不伴随化疗组体力状况 ECOG 评分 0-3 分；伴随化疗组体力状况 ECOG 评分 0-2 分；</li> <li>7). 预计生存期≥4 个月；</li> <li>8). 年龄18-75岁，性别不限；</li> <li>9). 自愿加入本研究，签署知情同意书的患者。</li> </ol> <p><b>排除标准</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1). 伴随化疗组受试者，接受的化疗方案不在规定方案之内；</li> <li>2). 由其他原因造成的恶病质：如严重肝功能不良[AST或ALT&gt;5倍正</li> </ol>

	<p>常值上限(ULN)], 严重肾功能不良 (Cr&gt;1.5倍ULN), 未控制的甲状腺疾病, III-IV度心力衰竭, AIDS等;</p> <p>3). 任何可能阻碍受试者完成临床试验过程的情况, 包括但不限于严重、难以控制的器质性病变或感染, 不稳定心绞痛、充血性心力衰竭等;</p> <p>4). 目前或后续有可能采用其他中药抗肿瘤治疗的患者;</p> <p>5). 严重肝肾功能异常的患者: 血肌酐<math>\geq 1.5</math>倍ULN; ALT和AST和碱性磷酸酶<math>\geq 5</math>倍ULN, 胆红素<math>\geq 1.5</math>倍ULN;</p> <p>6). 严重脂质代谢异常 (胆固醇<math>&gt; 300</math>mg/dl或甘油三酯<math>&gt; 2.5</math>倍ULN) 的患者或正在接受降脂治疗的患者;</p> <p>7) 脑转移瘤患者;</p> <p>8) 已经或计划接受分子靶向治疗的患者, 比如EGFR-TKI, ALK抑制剂, 抗血管生成药物 (包括单克隆抗体和血管内皮抑制素)、西妥昔单抗等;</p> <p>9). ECOG评分<math>&gt; 2</math>分并且要求进行化疗的患者;</p> <p>10). 已知对试验用药物及其辅料过敏或不能耐受的患者;</p> <p>11). 正在参加其它抗肿瘤药物临床试验者;</p> <p>12). 未签署知情同意书;</p> <p>13). 预期生存期<math>&lt; 4</math>个月;</p> <p>14). 孕妇或哺乳期妇女, 不愿采取避孕措施的育龄患者 (包括男性);</p> <p>15). 伴有症状性的、不易控制的神经、精神疾病或精神障碍患者;</p> <p>16). 研究者认为参加试验不符合受试者的最佳利益 (例如危害其健康) 或者会妨碍试验方案评价的任何情况。</p> <p><b>脱落标准:</b></p> <p>1). 患者中途要求退出;</p> <p>2). 患者失访;</p> <p>3). 发生严重不良事件;</p> <p>4). 研究者认为不能再继续参加研究过程;</p> <p>5). 新诊断患有某种疾病并可能影响研究药物的疗效, 或该病是研究</p>
--	--

	<p>药物的禁忌症；</p> <p><b>剔除标准：</b></p> <p>1). 违反方案；</p> <p>2). 疑有药物的相互作用；</p> <p>3). 临床资料不完全而无法统计者；</p> <p><b>终止试验的标准：</b></p> <p>研究进行中由于以下原因整个研究在多中心全面中止：</p> <p>1). 研究者发现严重安全性问题。</p> <p>2). 行政主管部门撤消研究。</p> <p>全面中止可以是暂时的，也可以是永久的。中止研究时，全部研究记录应予保留备查。</p>
<p><b>样本量：</b></p>	<p>本研究随机入组160例受试者，分为伴随化疗和单纯姑息治疗两组，各80例病例，采用中央分层随机，在亚组中按照1:1随机分为试验组（康莱特）和对照组，每组各40例病例。</p>
<p><b>治疗方案</b></p>	<p>治疗方案分为两种：</p> <p>1、适合化疗的患者（A组，80例）</p> <p>选择符合入组标准的非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌为研究对象，将患者随机分为两组，化疗+康莱特组（试验组）和单纯化疗组（对照组）</p> <p>试验组：化疗+康莱特注射液</p> <p>化疗方案采用通常方案，非小细胞肺癌：培美曲塞+铂类，吉西他滨+铂类，紫杉类+铂类，或培美曲塞单药，多西他赛单药；结直肠癌：FOLFOX方案、XELOX方案、卡培他滨单药、FOLFIRI方案；胰腺癌：替吉奥或氟脲嘧啶类单药，吉西他滨单药，吉西他滨+氟脲嘧啶类。</p> <p>康莱特用法：康莱特注射液 200ml，缓慢静脉滴注，每日1次，连用14天、休息7天；连续4个周期，共计12周。</p> <p>对照组：单用化疗，方案同上。</p> <p>2、不适合化疗的患者（B组，80例）</p>

	<p>选择符合入组标准的非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌为研究对象，将患者随机分为两组，康莱特+支持对症组（试验组）和支持对症组（对照组）。</p> <p>试验组：康莱特注射液+支持对症治疗</p> <p>康莱特用法：康莱特注射液 200ml，缓慢静脉滴注，每日 1 次，连用 14 天、休息 7 天；连续 4 个周期，共计 12 周。</p> <p>支持对症：按照 2014 年 NCCN 姑息治疗指南进行对症支持性治疗（缓解疼痛、恶心呕吐、睡眠障碍、由于肿瘤梗阻造成的进食障碍或肠梗阻等症状）</p> <p>对照组：单纯予以支持对症治疗，方法同上。</p>
<p><b>试验实施</b></p>	<p><b>筛选期：</b></p> <p>研究者初步确定基本满足本试验要求的受试者，与其签署知情同意后，进入本试验的筛选期。筛选期根据受试者的病史、体格检查、实验室检查等进行入选和排除标准评估。</p> <p>初次访视（V1-筛选期）符合入组标准、不符合排除标准的患者，分配受试者编号，按照IWRS，随机分配到试验组或者对照组，受试者进行随机入组的同时取得治疗期的第一阶段药物。</p> <p><b>治疗/随访期：</b></p> <p>受试者将接受标准治疗联合康莱特注射液或者仅接受标准治疗。受试者随机入组后，受试者将接受 4 个周期（共 84 天）的药物，除非受试者出现死亡或过敏反应以及难以耐受的毒性反应方可提前终止药物治疗。</p> <p>治疗期：筛选成功并随机入组的受试者将参与 4 次（V2-V5）研究中心访视。V2-V5 完成体格检查、生命体征（体温、呼吸、心率、血压、身高、体重）、心电图检查、实验室检查（血、尿常规检查，肝功、肾功）、LBM 测定和体重、生活质量（ECOG 评分、QOL 评分）、营养状况[身体质量指数（BMI），血清白蛋白、血清前白蛋白、血清乳酸含量]、实验室特殊检查[C 反应蛋白（CRP）、胰岛素样生长因子（IGF-1）、白介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-<math>\alpha</math>（TNF-<math>\alpha</math>）、铜蓝</p>

	<p>蛋白、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP-3) ]</p> <p>治疗期每次访视：完成有效性和安全性评估，均需要进行访视小结。不良事件、合并用药和营养治疗用药需及时记录。</p> <p>生存期随访：作为一个独立的观察指标，在受试者出组后继续电话随访受试者家属，记录受试者死亡日期，计算 OS。</p>
研究周期	<p>筛选期：周期为≤2周。</p> <p>治疗期：治疗周期为12周。</p> <p>随访期：12个月（含治疗期）。</p>
疗效评价	<p><b>有效性评价指标</b></p> <p><b>1. 主要观察终点：</b></p> <p>比较治疗前后试验组和对照组受试者瘦体重（lean body mass, LBM）和体重（body weight, BW）的差异。</p> <p><b>2. 次要观察终点：</b></p> <p>1). 比较治疗前后试验组和对照组受试者的无进展生存率（PFS rate）；</p> <p>2). 比较治疗前后两组受试者身体状况（ECOG 评分、QOL 评分）的差异；</p> <p>3). 比较治疗前后两组受试者生活质量（QOL 评分）在整体生活质量、功能子量表、症状子量表、及单项测量项目方面的差异；</p> <p>4). 比较治疗前后两组受试者总生存期（OS）曲线的差异，即从随机化分组开始计时的 1 年内患者的总生存率随着时间的变化曲线；</p> <p>5). 比较治疗前后两组受试者营养状况[身体质量指数（BMI），血清白蛋白、血清前白蛋白、血清乳酸含量]的差异；</p> <p>6). 比较两组骨髓抑制情况的差异。</p> <p><b>3. 研究的探索性指标：</b></p> <p>比较试验组和对照组探索性指标[C 反应蛋白（CRP）、胰岛素样生长因子（IGF-1）、白介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-<math>\alpha</math>（TNF-<math>\alpha</math>）、铜蓝蛋白、胰岛素样生长因子结合蛋白 3（IGFBP-3）]的差异。</p> <p>比较试验组与对照组肠内营养与肠外营养使用情况的差异，使用物质包括但不限于脂肪乳、氨基酸、短肽类、整蛋白以及组合的营养</p>

	<p>剂。</p> <p><b>安全性评价指标</b></p> <p>1). 不良反应评估</p> <p>2). 实验室指标监测</p>
<b>数据分析</b>	<p>试验方案和病例报告表完成后制定统计分析计划书。数据分析完成后提供统计分析报告。所有统计计算用 SAS 统计分析软件进行，有关检验给出检验统计量及其对应的 P 值，Fisher 精确概率法时直接给出 P 值。</p>
<b>预期进度</b>	<p>过伦理后8个月完成入组。18个月完成数据分析，20个月完成试验收尾。</p>

# 目 录

方案签字页.....	3
1. 申办单位.....	3
2. 合同研究组织（CRO）.....	3
3. 研究者.....	3
4. 生物统计专业人员.....	6
缩写词.....	16
1. 试验运行管理.....	17
1.1 申办方.....	17
1.2 伦理行为宣言.....	17
1.3 研究中心及主要研究者.....	17
1.4 随机.....	17
1.5 数据管理.....	18
1.6 临床监查.....	18
1.7 医疗监控和安全.....	18
1.8 实验室检查.....	18
2. 试验背景介绍.....	18
2.1 康莱特注射液概况.....	18
2.2 康莱特研究概况.....	18
2.2.1 康莱特注射液治疗非小细胞肺癌的研究.....	19
2.2.2 康莱特注射液治疗结直肠癌的研究.....	21
2.2.3 康莱特注射液治疗食管癌的研究.....	21
2.2.4 康莱特注射液治疗胃癌的研究.....	22
2.2.5 康莱特注射液治疗胰腺癌的研究.....	22
2.2.6 康莱特注射液治疗肿瘤恶病质的研究.....	23
3. 实验目的.....	24
3.1 有效性评价指标.....	24
3.2 疗效评价标准.....	25
3.3 安全性评价指标.....	27
4. 试验设计及其流程图.....	27

4.1 试验总体设计.....	27
4.2 试验设计图.....	27
<b>5. 受试者 .....</b>	<b>28</b>
5.1 样本量.....	28
5.2 入选标准.....	28
5.3 排除标准.....	29
5.4 (筛选期结束) 进入治疗期的准则.....	29
5.5 脱落标准与剔除标准.....	29
5.6 研究终止的标准.....	30
<b>6. 试验操作.....</b>	<b>30</b>
6.1 试验操作流程图.....	30
6.2 筛选期/基线期-V1 (≤2周) .....	31
6.3 治疗期 (V2-V5) .....	32
6.4 随访期-V6 .....	33
6.5 提前终止试验.....	33
6.6 电话生存随访 (提前终止试验的受试者) .....	34
6.7 试验总结.....	34
6.8 治疗时间.....	34
<b>7. 试验药物.....</b>	<b>34</b>
7.1 药品名称与规格.....	34
7.2 用药方法.....	34
7.3 药物包装与治疗分配.....	35
7.4 试验药品的管理.....	36
7.5 禁止使用药物.....	36
7.6 合并/伴随用药 .....	37
<b>8. 安全性评价 .....</b>	<b>37</b>
8.1 不良事件的观测与记录.....	37
8.2 不良事件与试验药物的因果关系判定.....	37
8.3 不良事件的转归.....	38
8.4 不良事件结论日期.....	38

8.5 严重不良事件的报告.....	38
<b>9. GCP、伦理方面依从性和知情同意.....</b>	<b>39</b>
9.1 GCP 和伦理方面的依从性.....	39
9.2 知情同意.....	39
<b>10. 数据管理与统计分析.....</b>	<b>39</b>
10.1 数据管理.....	39
10.1.1 电子病例报告表（eCRF）的填写及数据录入.....	39
10.1.2 数据的锁定.....	40
10.2 统计分析.....	40
10.2.1 样本量的确定.....	40
10.2.2 分析数据集.....	40
10.2.3 统计分析方法.....	40
<b>11. 临床研究中监查员的任命.....</b>	<b>41</b>
<b>12. 研究资料的记录与保存.....</b>	<b>41</b>
<b>13. 试验总结.....</b>	<b>41</b>
<b>14. 研究信息和文章发表.....</b>	<b>42</b>
<b>15. 参考文献.....</b>	<b>42</b>
<b>16. 附件.....</b>	<b>42</b>
16.1 体力状况计分与分级标准.....	42
16.2 EORTC QLQ-C30 生活质量调查问卷.....	43
16.3 静脉炎的处理.....	45
16.4 样本采集、分离及保存说明.....	45

## 缩写词

FDA	食品药品监督管理局
GCP	药物临床试验质量管理规范
VAS	视觉模拟量表
ALT	谷丙转氨酶
AST	谷草转氨酶
TBIL	总胆红素
ULN	正常值上限
WBC	白细胞
RBC	红细胞
PLT	血小板
HGB	血红蛋白
Bun	尿素氮
Cr	肌酐
OS	总生存期
LBM	瘦体重
BW	体重
BMI	身体重量指数
QOL	生活质量

# 方案正文

## 1. 试验运行管理

### 1.1 申办方

本试验申办方为浙江康莱特药业有限公司，由企业医学部指定项目负责人，对项目规范性、进度、资金方面进行管理。

### 1.2 伦理行为宣言

本试验将根据符合本方案中第9章节伦理相关规定和GCP原则的申办方和合同研究组织（CRO）的标准操作规范下进行管理。

### 1.3 研究中心及主要研究者

本试验将由合格的研究者在华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤中心的发起下进行。本试验预计10个以上研究中心，均在中国。预计具体研究中心为：

中心编号	中心名称
01	华中科技大学同济医学院附属同济医院
02	北京大学肿瘤医院
04	广东省人民医院
05	广州中医药大学附属第一医院
06	河南省肿瘤医院
07	吉林省肿瘤医院
08	江苏省肿瘤医院
09	天津市肿瘤医院
10	天津医科大学总医院
11	南昌大学第一附属医院
12	中国人民解放军第八一医院
13	浙江省中医院
16	陕西省肿瘤医院
17	临沂市肿瘤医院
18	北京市朝阳区桓兴肿瘤医院
20	陕西省人民医院
21	山东省肿瘤医院
22	中国人民解放军总医院

### 1.4 随机

本试验采用区组随机，对照、开放研究，采用中央随机系统（IWRS）的形式，按照入组顺序获得唯一受试者编号，并按照是否伴随化疗、癌种分层随机。

## 1.5 数据管理

数据采用临床研究数据管理系统（CIMS-EDC）进行收集和管理。数据管理计划将详细的描述数据库搭建、数据库安全、数据录入、数据清洗、数据澄清、以及验证和测试程序等事项以及各项试验相关人员之间的合作，具体操作流程见方案中第10章数据管理部分。

## 1.6 临床监查

临床监查由CRO公司负责，临床监查计划将详细的描述监查的程序和要求。研究中心研究者需允许和配合监查、稽查和视察人员检查试验操作、试验室数据库、试验检查设备等，确保试验遵循GCP原则和试验方案。

## 1.7 医疗监控和安全

研究医生的姓名及申办方和CRO公司相关联系人的电话、E-mail和传真号码将保存在研究中心文件夹中。CRA定期进行维护和更新。

## 1.8 实验室检查

本试验所有的常规的实验室检查项目（血常规、生化、心电图、CT等）采用研究中心本地实验室进行检查，特殊的实验室检查（细胞炎症因子等）采用中心化检验，参研中心负责样本采集、样本处理、样本储存，经冷链运输至中心实验室进行检测。

## 2. 试验背景介绍

### 2.1 康莱特注射液概况

康莱特注射液（KLT）是从中药薏苡仁中经现代科学方法提制的，具有抗肿瘤与免疫调节的药理活性的注射剂。

李大鹏院士从1975年开始研究从薏苡仁中提取分离抗癌活性成分，发现薏苡仁中的薏苡仁甘油酯具有抗肿瘤作用，嗣后研制成功静脉注射用“康莱特注射液”（Kanglaite Injection，商品名“康莱特”，又称KLT）。KLT于1995年获得中国卫生部药政管理局（现改称CFDA）颁发新药证书（卫药证字Z-59号），1997年批准正式生产和投入市场，目前我国及俄罗斯已获批准作为抗肿瘤处方药得到临床推广应用，同时薏苡仁甘油三酯新化合物及其制剂也获得了中、日、美等国发明专利。

KLT主要适用于不宜手术的气阴两虚、脾虚湿困型原发性非小细胞肺癌及原发性肝癌，配合放、化疗有一定的增效作用，对中晚期肿瘤患者具有一定的抗恶病质和止痛作用。

### 2.2 康莱特研究概况

康莱特注射液（KLT）研究结果证明，作为一种新型的双相广谱抗癌药物，KLT对肺癌、肝癌、食管癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤有明显的治疗效果，并能显著提高机体的免疫功能、改善病人的生存质量和延长生存期，联合放、化疗和介入治疗能明显提高放、化疗的临床疗效，减轻放、化疗的不良反应；术前应用能够明显提高肿瘤的反应性，促进肿瘤液化坏死，从而提高手术的切除成功率；对于晚期恶性肿瘤病人，KLT还能够有效控制癌痛，增加体重，改善病人的生活质量。目前研究尚未发现KLT对心、肝、肾功能及造血系统有损害作用以及其他严重不良反应。

关于康莱特治疗非小细胞肺癌、消化道癌、胰腺癌的临床文献较多，现摘出其中具有代表性的临床文献综述如下：

### 2.2.1 康莱特注射液治疗非小细胞肺癌的研究

#### 2.2.1.1 KLT 单独应用治疗原发性肺癌

由中国中医研究院广安门医院为负责单位，在朴丙奎教授主持的“KLT 治疗原发性支气管肺癌”的多中心协作研究中，305 例原发性支气管肺癌患者采取信封法随机分组，KLT 治疗组 214 例，化疗对照组(腺癌 MVP 方案、鳞癌用 EP 方案)91 例。KLT 治疗组静脉点滴 KLT 200 ml/d, qd, 21 一天为一疗程，共两个疗程。结果证明，KLT 组有效率(CR+PR)为 12.25%，稳定率(NC)为 77.10%；化疗对照组有效率(CR+PR)为 14.29%、稳定率(NC)为 68.10%。二组有效率无显著性差异( $P>0.05$ )，而稳定率康莱特组高于化疗对照组。

KLT 和化疗对原发性支气管肺癌的临床症状如咳嗽、痰血、胸痛、发热、神疲乏力、食欲不振等疗后较疗前有不同的程度的改善，KLT 总有效率为 78.97%，化疗组总有效率为 47.25%，两组相比有显著性差异( $P<0.05$ )。KLT 对咳嗽、痰血、胸痛、发热、神疲乏力、食欲不振等症状改善明显优于化疗组。两组卡氏(Kamofsky)评分，KLT 治疗后较治疗前卡氏分数升高的患者 101 例，下降的仅 16 例，而化疗组卡氏分数上升的患者 9 例，下降的 40 例，两组有明显差异，说明 KLT 能明显提高患者生存质量的作用。体重变化：KLT 组上升者 71 例，稳定者 117 例，下降者 26 例，而化疗组下降者 50 例，上升者仅 10 例，两组间有显著性差异，KLT 组优于化疗组。

在检测受试患者免疫功能时发现，NK 细胞活性、IL-2、T 淋巴细胞及亚群变化数值两组存在显著性差异，表明 KLT 能提高 NK 细胞活性和 IL-2 水平，改善 T 淋巴细胞亚群比例，保护外周血象等作用。

在不良反应观察中，KLT 组个别患者有轻度静脉炎(4.6%)、发热(3.7%)、恶心(3.7%)，但仅持续 1-7 天，对症处理即可缓解，对肝、肾、心功能未见明显损害，但与化疗组比较，存在

显著差异。说明 KLT 对肝、肾、心功能无不良影响。

### 2.2.1.2 KLT 联合化疗治疗非小细胞肺癌

非小细胞肺癌一线治疗以替尼类药物为主,主要有厄洛替尼,吉非替尼,阿法替尼,也可应用单抗类药物。辅助治疗方面,以顺铂联合其他药物为主,如长春瑞滨,长春新碱,吉西他滨,多西他赛等,也可应用紫杉醇联合卡铂治疗。放化疗方面一般使用顺铂联合依托泊苷或长春瑞滨。晚期非小细胞肺癌用厄洛替尼,吉非替尼治疗,也可使用顺铂联合其他药物。

中国医学科学院肿瘤医院大内科主任储大同教授负责进行了 KLT 联合治疗(PVM 方案)治疗非小细胞肺癌的临床观察研究,他们对入选的非小细胞肺癌(均经病理组织学或病理细胞学确诊)采用多中心随机对照的方法,将 80 例患者分为联合化疗(PVM)加 KLT 组和单纯 PVM 化疗组。结果,两组方案总有效率为 34.72%,其中 PVM 十 KLT 试验组有效率为 45%(18/40),PVM 对照组有效率为 22%(7/32),两组差异有显著性。证明 KLT 与化疗合用有相加甚至协同作用,可显著提高非小细胞肺癌化疗疗效。他们同样从各项检测中发现 KLT 联合化疗还可显著改善患者的一般状况,对保护、提升血小板有一定作用。

湖北省中山医院张海英分析了康莱特注射液对非小细胞肺癌(NSCLC)的辅助治疗效果。204 例 NSCLC 患者,随机分为观察组及对照组各 102 例,对照组按照自身肿瘤分期接受治疗,观察组在此基础上加用康莱特注射液。经过治疗后,观察组总缓解率(RR) 61%,对照组 41%,观察组治疗效果显著优于对照组;观察组生活质量好转率 64%,对照组 39%,观察组生活质量改善情况明显优于对照组;观察组不良反应发生率显著低于对照组。康莱特注射液用于 NSCLC 辅助治疗可有效抑制癌细胞的繁殖、侵袭,从而明显改善患者疗效、提高其生活质量,可有效降低患者不良反应的发生率。

### 2.2.1.3 KLT 联合介入治疗原发性肺癌

浙江省中医院放射科主任钱明山教授率先把 KLT 作为介入治疗运用临床。在临床实践中,他发现把 KLT 联合化疗药介入治疗原发性肺癌,介入化疗毒性可大大降低,疗效可显著提高。他拟定的 III 期临床方案,经过对 218 例原发性肺癌患者随机观察发现,KLT 联合介入化疗治疗原发性肺癌有效率为 52.11%(74/142),单独应用介入化疗有效率则仅为 28.95%(22/76),两组差异显著。同时他们研究还发现,KLT 联合介入化疗组在改善卡氏评分,体重评分,免疫功能和临床症状等方面都明显优于单纯介入化疗组。

此外,恶性胸腔积液是晚期肺癌常见并发症之一,一旦出现不仅严重影响患者的生存质量,而且往往只有很短的生存期,刘金婷等研究了多西他赛与康莱特序贯胸腔灌注联合热疗对恶性胸腔积液的近期疗效及不良反应,结果 KLT 联合多西他赛研究组 CR 为 86%,多西他赛治疗

组 CR 为 62%，研究组生活质量改善远（90%）高于对照组（64%）。表明 KLT 联合多西他赛对恶性胸腔积液亦有很好的治疗作用。

### 2.2.2 康莱特注射液治疗结直肠癌的研究

王越华等观察了康莱特注射液联合化疗治疗晚期结直肠癌的有效性和安全性，共入组 46 例患者，随机分为对照组 22 例和试验组各 24 例。实验结果显示，治疗组与对照组相比可显著提高患者的总生存时间（15.6 m vs 9.6 m,  $p < 0.05$ ），提高患者的生活质量，升高患者外周白细胞数，同时可显著提高血 NK 细胞活性、降低 TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$  的含量。这一结果提示康莱特注射液能阻止恶病质的发生，减少恶病质对机体的影响，提高患者对化疗的耐受性。

丁蓉等将 40 例符合入选标准的晚期大肠癌患者分为治疗组和对照组。对照组仅以 FOLFOX4 方案化疗，治疗组在化疗同时静脉滴注康莱特注射液，2 个周期结束后评价疗效及不良反应。试验结果显示治疗组和对照组有效率 (CR+PR) 分别为 25.0% 和 20.0% ( $P > 0.05$ )，疾病控制率 (CR+PR+SD) 分别 80.0% 和 75.0% ( $P > 0.05$ )；治疗组治疗后 Karnofsky 评分及体质量改变较对照组升高 ( $P < 0.05$ )；治疗组及对照组生活质量评分改变未见明显差异；两组 T 抑制、杀伤细胞 (CD3+CD8+) 治疗前后变化无统计学差异。治疗组的 T 淋巴细胞 (CD3+)、T 辅助、诱导细胞 (CD3+CD4+)、NK 细胞 (CD16+CD56+) 水平较治疗前提高，而对照组则下降，且两组相比有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗组的白细胞减少发生率低于对照组 ( $P < 0.05$ )，其余不良反应未见显著差异。

### 2.2.3 康莱特注射液治疗食管癌的研究

戴淑琴等采用前瞻性的临床随机对照研究，60 例施行现代二野清扫术的胸段食管癌患者随机分成对照组与治疗组，治疗组术后第 1-9 天每日静脉输注康莱特注射液 (KLT) 200 ml。抽取术前、术后 3 天、术后 9 天的外周血，分别利用 KL 型肿瘤免疫图象分析系统检测 AgNOR 活性表达，流式细胞术分析 T 淋巴细胞亚群。研究结果显示，对照组的围术期细胞免疫的变化规律：术后第 3 天细胞免疫功能下降最为明显，但从第 3 天开始可观察到细胞免疫功能恢复趋势，术后第 9 天继续恢复，但仍未恢复到正常水平。治疗组的围术期细胞免疫的变化规律：AgNOR、CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 术后 3 天已经恢复至术前水平，其中 AgNOR、CD3<sup>+</sup> 术后 9 天上升更为明显，高于术前水平；CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 表现为术后逐渐增高，术后 9 天明显高于术前水平 ( $P < 0.05$ )。术后第 3 天 AgNOR、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 治疗组明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )；术后第 9 天 AgNOR、CD3<sup>+</sup> 与 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 治疗组明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。研究结果说明，治疗组患者术后应用康莱特注射液能明显改善现代二野清扫术的胸段食管癌患者因肿瘤及手术而引起的免疫细胞抑制作用，尤其是以 AgNOR、CD3<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 及 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T

淋巴细胞的功能改善最为明显。

#### 2.2.4 康莱特注射液治疗胃癌的研究

Zhan 等观察了康莱特联合化疗治疗进展期胃癌的疗效和安全性。研究中将 60 例患者分为实验组 30 例和对照组 30 例。对照组采用 DOC 方案（多西他赛，奥沙利铂，希罗达）治疗，多西他赛和奥沙利铂，d1 和 d8，600mg/m<sup>2</sup>/d 和 130 mg/m<sup>2</sup>/d，卡培他滨在 d1-d14 每天两次剂量为 1000mg/m<sup>2</sup>。实验组在对照组的基础上加用康莱特注射液，100ml/d，静脉滴注。经过两个疗程治疗后，对疗效和安全性进行了评价。研究结果显示，实验组的总缓解率（CR+PR）为 40%，显著优于对照组的 16%（P<0.05），实验组床获益率（CR+PR+NC）为 86.7%，对照组为 66.7%（P>0.05）。治疗后两组患者症状及 Karnofsky 评分均有改善，实验组比对照组改善更明显。在白血球减少、血小板减少、腹泻和恶心呕吐方面，实验组发生率显著低于对照组。因此认为，康莱特注射液可以显著提高疗效，降低化疗的副反应，同时提高患者的生存质量。

#### 2.2.5 康莱特注射液治疗胰腺癌的研究

Sun 等将 58 例晚期胰腺癌患者以 2:1 的比例分为两组。联合治疗组采用康莱特联合吉西他滨治疗：KLT，200ml/d，80 分钟内静滴，d1-5、d8-12、d15-19，28 天为一循环；吉西他滨 1000mg/m<sup>2</sup>，30 分钟内静滴，d1、8、15，28 天为一循环。对照组采取单药吉西他滨治疗。患者经组织病理学确诊为晚期胰腺癌患者。主要终点事件为：中位疾病进展期（mTTP）；次要重点事件为：总有效率（RR），疾病控制率（DCR），中位总生存期（mOS），临床获益率和生活质量（QOL）。结果显示，联合治疗组 mTTP 为 5.69 个月，mOS 为 8.59 个月；相对于对照组，治疗组的患者的生活质量明显提升，但没有统计学意义。研究结果说明，康莱特联合吉西他滨能够使晚期胰腺癌患者的生存期获得提高。

沈伟生等将 50 例局部晚期不可手术的胰腺癌随机分为治疗组（25 例）和对照组（25 例），治疗组在吉西他滨联合同步三维适形放疗的基础上加用康莱特注射液（100mL/d），静脉滴注，连用 21 天，休息 1 周后第 28 天重复，用 2 个疗程。分别观察近期疗效、生存期、症状改善情况、肿瘤标志物及不良反应，为期 2 年。研究结果显示，治疗组近期有效率（CR+PR）52.17%，稳定率（CR+PR+SD）95.65%，对照组有效率 41.67%，稳定率 87.50%，差异无统计学意义（P>0.05）；治疗组 2 年生存率达 34.78%，优于对照组 25.00%；治疗组中位生存期 17.2 个月，对照组 12.4 个月，两组比较，差异有统计学意义；患者疼痛症状的改善率与体重的增加率，与对照组比较差异亦有统计学意义；治疗后治疗组 CA19-9 与 CEA 均下降，与对照组比较，差异有统计学意义。研究结果说明在三维适形放疗同步吉西他滨化疗的基础上加用康莱特注射液治疗局部晚期胰腺癌可取得更好的疗效。

## 2.2.6 康莱特注射液治疗肿瘤恶病质的研究

### 1. 基础研究

中国安徽蚌埠医学院肿瘤医院李同度<sup>[6]</sup>等进行了 KLT 抗癌症恶病质的实验研究。研究中通过 T739 小鼠接种 LA795（小鼠肺腺癌）建立恶病质模型，观察荷瘤小鼠晚期阶段使用 KLT 和未使用 KLT 两组的体重，摄食量以及瘤体的变化，并检测了与恶病质相关的血清细胞因子。实验结果证明，接种肿瘤细胞后第 14 天起（此时荷瘤小鼠已进入恶病质状态——摄食、饮水、体重等明显下降）连续给药 1 周，KLT 实验组动物摄食量和体重明显恢复，与正常动物比较无显著性差异，但与恶病质组（未经 KLT 治疗的荷瘤动物的对照组）相比，有非常显著性差异（ $P<0.01$ ）。在瘤体观察中证明，用 KLT 后肿瘤生长基本停止，且部分小鼠肿瘤液化坏死，且生存期明显延长。在与癌症恶病质发生有关的细胞因子检测结果发现，康莱特具有降低血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 水平的作用（ $P<0.05$ ）。

### 2. 临床研究

受卫生部药政局委托由安徽省肿瘤医院主持，协作单位有卫生部北京医院、解放军南京八一医院、山东省肿瘤医院、中国医科大学第一临床学院、安徽省立医院、河南省肿瘤医院、陕西省肿瘤医院、安徽医科大学附属医院、江西省肿瘤医院、湖北省肿瘤医院、鞍钢曙光医院、河南省安阳肿瘤医院、皖南医学院附属医院共 14 家医院组成的多中心康莱特注射液控制癌痛及提高晚期癌症患者生活质量 III 期临床协作组<sup>[7]</sup>。合格病例 376 例，均为晚期癌症患者，其中伴有癌痛患者 328 例。患者采用康莱特注射液治疗，用法：100ml-200ml 静滴，qd $\times$ 20 天。观察指标包括（1）疼痛评估；（2）Karnofsky 评分；（3）生存质量评估；（4）体重及血常规变化；（5）毒副反应评定标准。

试验结果显示，经康莱特治疗后 92.02% 的患者 KPS 评分提高，其中提高 20 以上者达 76.60%；91.22% 患者生活质量评分提高，提高 10 分以上者占 72.61%；42.29% 患者体重上升；52.13% 的患者的体重稳定。晚期癌症患者大多数免疫功能受损，白细胞下降，经康莱特治疗后大部分患者白细胞上升至  $4.0\times 10^9/L$  以上。经统计学处理有显著差异。本组资料表明，康莱特对晚期癌症患者血红细胞和血小板无影响。全组病例未见心、肝、肾功能等方面不良反应，也无畏寒、皮疹等过敏现象发生，有 9 例患者用药，出现轻度静脉炎，占 2.39%（9/376），偶有低热（ $38^{\circ}C$  以下），一般在用药后 2-3 天出现，1-3 天后自行缓解。结果证实康莱特临床应用安全可靠。

康莱特注射液（KLT）研究结果证明，作为一种新型的双相广谱抗癌药物，KLT 对非小细胞肺癌、结直肠癌、食管癌、胃癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤有明显的治疗效果。

晚期恶性肿瘤患者的姑息治疗是一个世界性难题，在发达国家恶性肿瘤治愈率为40%~50%，我国恶性肿瘤治愈率仅为10%左右。晚期恶性肿瘤患者往往由于一般状况差，恶液质等原因不能耐受放、化疗，仅以姑息对症治疗为主，在临床治疗中对晚期恶性肿瘤患者采取姑息治疗以改善晚期肿瘤患者生活质量越来越受到重视。2007年5月，美国FDA公布了“（医药）工业指南：癌症药物和生物制剂为获得批准而进行的临床试验观察指标”文件，明确指出癌症药物的批准应该以临床效益更直接的证据为基础，例如生存期的改善、病人生活质量的改善、身体功能的改善，或与肿瘤有关的症状的改善。

肿瘤恶病质是指癌症患者有食欲不振、体重下降、贫血乏力和衰竭等表现的综合征，同时也包括与肿瘤的进行性生长相关的能量和代谢方面的异常。大约50%的晚期恶性肿瘤患者主要死于恶病质。

基于上述资料，我们选择肿瘤恶病质作为康莱特姑息治疗晚期恶性肿瘤的切入点，计划在国内进行前瞻性、随机、对照、评价康莱特注射液治疗恶性肿瘤恶病质的多中心临床研究，来获取康莱特注射液治疗晚期恶性肿瘤恶病质有效性与安全性的临床资料。

### 3. 实验目的

#### 3.1 有效性评价指标

##### 1. 主要观察终点

比较治疗前后试验组和对照组受试者瘦体重（lean body mass, LBM）和体重（body weight, BW）的差异。

##### 2. 次要观察终点

- 1). 比较治疗前后试验组和对照组受试者无进展生存率（PFS rate）的差异：即从随机化分组开始计时的观察期内没有死亡的、没有肿瘤恶化迹象[判断是否有肿瘤恶化迹象，基于实体瘤的疗效评价标准（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST）]的患者存活比率；
- 2). 比较治疗前后两组受试者身体状况（ECOG 评分、QOL 评分）的差异；
- 3). 比较治疗前后两组受试者生活质量（QOL 评分）在整体生活质量、功能子量表、症状子量表、及单项测量项目方面的差异；
- 4). 比较治疗前后两组受试者总生存期（OS）曲线的差异，即从随机化分组开始计时的一年内患者的总生存率随着时间的变化曲线；
- 5). 比较治疗前后两组受试者营养状况[身体质量指数（BMI），血清白蛋白、血清前白蛋白、血清乳酸含量]的差异；

6). 比较两组骨髓抑制情况的差异。

### 3. 研究的探索性指标

比较试验组和对照组探索性指标[C反应蛋白(CRP)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、铜蓝蛋白、胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP-3)]的差异。

比较试验组与对照组肠内营养与肠外营养使用情况的差异，使用物质包括但不限于脂肪乳、氨基酸、短肽类、整蛋白以及组合的营养剂。

### 3.2 疗效评价标准

1). 实体瘤的疗效评价标准(RECIST version 1.1)包括如下信息(在V3、V5进行评定)：完全反应/缓解(CR)：肿瘤病灶完全消失。任何病理性淋巴结(靶或非靶)短轴 $<10\text{mm}$ 。

部分反应/缓解(PR)：与基线相比，所有靶病灶最长径之和减少 $\geq 30\%$ 。

疾病稳定(SD)：靶病灶最长径之和缩小既不及PR增大也不到PD。

疾病进展(PD)：与最小径总和比，靶病灶最长径之和增大 $\geq 20\%$ 且绝对数值增加 $\geq 5\text{mm}$ (注：任何新病灶出现，亦认为疾病进展)。

实体瘤的疗效评价标准(RECIST)为CR, PR, SD的患者均属于无进展病例。根据实体瘤的疗效评价标准结果(RECIST)观察期内肿瘤无进展生存(PFS)率。

2). 瘦体重(LBM)为骨骼、肌肉和内脏等的重量(不包括体脂量)，运用生物电阻抗原理，通过3个不同的频率(50KHZ, 250 KHZ, 500KHZ)分别在3个节段部分(右上肢、左上肢、躯干、右下肢、左下肢)进行15个电阻抗测量，采用人体成分分析仪进行测量。

3). 体重(BW)是指人体的质量(本试验中，体重测量系指晨起、空腹、赤脚、排尿后的体重)，用体重计进行测量。

4). 总生存期(OS)：

完成治疗的受试者和非死亡提前终止试验的受试者其生存记录信息来源于“电话生存随访”记录表。

因死亡提前终止试验的受试者，其死亡信息来源于“访视小结”。

根据受试者死亡信息统计一年总生存(OS)率。

5). ECOG 评分标准

体力状态	分级
活动能力完全正常，与起病前活动能力无任何差异。	0分

能自由走动及从事轻体力活动，包括一般家务或办公室工作，但不能从事较重的体力活动。	1分
能自由走动及生活自理，但已丧失工作能力，日间不少于一半时间可以起床活动。	2分
生活仅能部分自理，日间一半以上时间卧床或坐轮椅。	3分
卧床不起，生活不能自理。	4分
死亡	5分

6). 生活质量（QOL）评分：采用癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ -C30 (V3.0)；

评分标准及粗分（RS）、标化分（S）计算方法为：

生活质量评估 EORTC QLQ-C30 量表评分					
	条目数	自由度	条目编号	粗分（RS）	标化分（S）
整体生活质量量表	2	6	29,30		
功能子量表					
躯体功能	5	3	1~5		
角色功能	2	3	6,7		
认知功能	2	3	20,25		
情感功能	4	3	21-24		
社会功能	2	3	26,27		
症状量表					
疲劳	3	3	10,12,18		
疼痛	2	3	9,19		
恶心呕吐	2	3	14,15		
单项测量项目					
气促	1	3	8		
失眠	1	3	11		
食欲丧失	1	3	13		
便秘	1	3	16		
腹泻	1	3	17		
经济困难	1	3	28		

评分计算方法：计算粗分

$$\text{Raw Score} = \text{RS} = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

计算标准化分

功能性子量表  $S = \{1 - (RS - 1) / rang\} \times 100$

症状性子量表  $S = \{(RS - 1) / rang\} \times 100$

整体生活质量量表  $S = \{(RS - 1) / rang\} \times 100$

rang 指自由度

- 7). 身体质量指数 (body mass index, BMI) 为体重/身高<sup>2</sup>;
- 8). 血清白蛋白、血清前白蛋白、血清乳酸及安全性指标 (血常规、尿常规、血生化) 由各分中心的检验科进行检测;
- 9). 炎症因子和细胞因子 [C 反应蛋白 (CRP)、胰岛素样生长因子 (IGF-1)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、铜蓝蛋白、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP-3)] 等, 样本采集后保存于-80 摄氏度冰箱, 冷链运输, 统一由中心实验室进行检测, 具体采样流程及操作方式, 请参考中心实验室金域医学检验中心提供的中心实验室操作手册。
- 10). 比较试验组与对照组肠内营养与肠外营养使用情况的差异, 使用物质包括但不限于脂肪乳、氨基酸、短肽类、整蛋白以及组合的营养剂。

### 3.3 安全性评价指标

- 1). 不良反应评估
- 2). 实验室安全监测

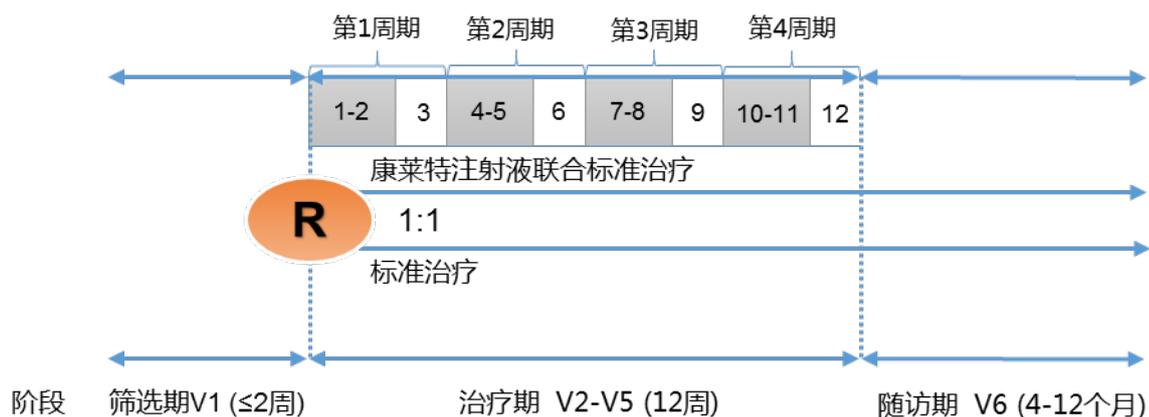
## 4. 试验设计及其流程图

### 4.1 试验总体设计

本试验为前瞻性、随机、试验组与对照组平行对照的多中心临床研究。主要针对的是非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌伴肿瘤恶病质的患者。

本试验包括3个阶段: 筛选期/基线期 ( $\leq 2$ 周), 治疗期 (12周), 随访期 (从最后一次访视日期起至随机化入组后12个月或者受试者死亡)。

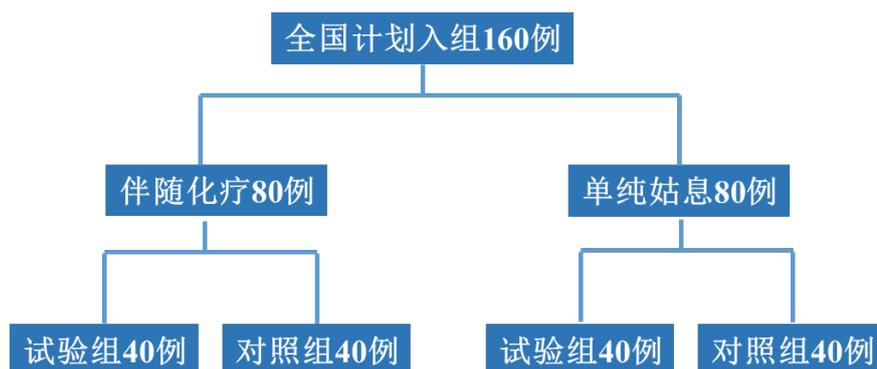
### 4.2 试验设计图



## 5. 受试者

### 5.1 样本量

本研究随机入组 160 例受试者，分为伴随化疗和单纯姑息治疗两组，各 80 例病例，采用中央分层随机，在亚组中按照 1:1 随机分为试验组（康莱特）和对照组，每组各 40 例病例。



### 5.2 入选标准

- 1). 经病理学或细胞学确诊为非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌 III-IV 期不能进行手术、介入治疗、放射治疗的患者；
- 2). 确诊为恶病质的患者：6 个月内体重下降超过 5% 或 BMI<20kg/m<sup>2</sup> 且任意程度的体重下降超过 2% 或符合骨骼肌减少症诊断且任意程度的体重下降超过 2%；
- 3). 不伴随化疗方案的患者，需在本试验随机化的前 14 天已结束放化疗；
- 4). 伴随化疗方案的患者，要求接受的化疗方案在规定方案内；
- 5). 神智清楚，可客观的配合医生完成疾病及身体状况的检查和评估；
- 6). 不伴随化疗组体力状况 ECOG 评分 0-3 分；伴随化疗组体力状况 ECOG 评分 0-2 分；
- 7). 预计生存期≥4 个月；
- 8). 年龄18-75岁，性别不限；

9). 自愿加入本研究，签署知情同意书的患者。

### 5.3 排除标准

- 1). 伴随化疗组受试者，接受的化疗方案不在规定方案之内；
- 2). 由其他原因造成的恶病质：如严重肝功能不良[AST或ALT>5倍正常值上限(ULN)]，严重肾功能不良(Cr>1.5倍ULN)，未控制的甲状腺疾病，III-IV度心力衰竭，AIDS等；
- 3). 任何可能阻碍受试者完成临床试验过程的情况，包括但不限于严重、难以控制的器质性病变或感染，不稳定心绞痛、充血性心力衰竭等；
- 4). 目前或后续有可能采用其他中药抗肿瘤治疗的患者；
- 5). 严重肝肾功能异常的患者：血肌酐 $\geq$ 1.5倍ULN；ALT和AST和碱性磷酸酶 $\geq$ 5倍ULN，胆红素 $\geq$ 1.5倍ULN；
- 6). 严重脂质代谢异常（胆固醇>300mg/dl或甘油三酯>2.5倍ULN）的患者或正在接受降脂治疗的患者；
- 7). 脑转移瘤患者；
- 8). 已经或计划接受分子靶向治疗的患者，比如EGFR-TKI，ALK抑制剂，抗血管生成药物（包括单克隆抗体和血管内皮抑制素）、西妥昔单抗等；
- 9). ECOG评分>2分并且要求进行化疗的患者；
- 10). 已知对试验用药物及其辅料过敏或不能耐受的患者；
- 11). 正在参加其它抗肿瘤药物临床试验者；
- 12). 未签署知情同意书；
- 13). 预期生存期<4个月；
- 14). 孕妇或哺乳期妇女，不愿采取避孕措施的育龄患者（包括男性）；
- 15). 伴有症状性的、不易控制的神经、精神疾病或精神障碍患者；
- 16). 研究者认为参加试验不符合受试者的最佳利益（例如危害其健康）或者会妨碍试验方案评价的任何情况。

### 5.4（筛选期结束）进入治疗期的准则

受试者在筛选期和随机入组时需要一直满足筛选评定的入组和排除标准，同时符合所有入组标准，不符合任一排除标准。

### 5.5 脱落标准与剔除标准

任何患者可以随时退出研究，不需具备任何理由。考虑到患者的收益/风险比，研究人员可随时中断或结束治疗。全部研究的结束则必须取得主要研究者的同意。

**脱落标准：**

- 1). 患者中途要求退出；
- 2). 患者失访；
- 3). 发生严重不良事件
- 4). 研究者认为不能再继续参加研究过程；
- 5). 新诊断患有某种疾病并可能影响研究药物的疗效，或该病是研究药物的禁忌症；

**剔除标准：**

- 1). 违反方案；
- 2). 疑有药物的相互作用；
- 3). 临床资料不完全而无法统计者；

**5.6 研究终止的标准**

研究进行中由于以下原因整个研究在多中心全面中止：

- 1). 研究者发现严重安全性问题。
- 2). 行政主管部门撤消研究。

全面中止可以是暂时的，也可以是永久的。中止研究时，全部研究记录应予保留备查。

**6. 试验操作****6.1 试验操作流程**

研究分期	筛选期	治疗期					随访及结束访视
持续时间	≤2 周	12 周					4~12 个月
访视编号	V1	V2	V3	V4	V5	V6	
访视时间窗	-14 to 0 天	21±5 天	42±5 天	63±5 天	77±5 天	4-12 个月	
签署知情同意书	X						
人口学资料	X						
病理学检查（有既往诊断报告即可）	X						
体格检查	X	X	X	X	X		
生命体征检查	X	X	X	X	X		
既往病史	X						
尿妊娠检查	X						
胸部平扫 CT 和腹部增强 CT	X		X		X		
ECOG 评分	X	X	X	X	X		
入组和排除标准评估	X						
EORTC QLQ-C30 量表	X	X	X	X	X		
心电图检查	X	X	X	X	X		

实验室检查	X	X	X	X	X	
实验室特殊检查（炎症因子、细胞因子）	X		X		X	
LBM 检测	X	X	X	X	X	
RECIST 评估			X		X	
生存期记录		X	X	X	X	X
肠内肠外营养记录	X	X	X	X	X	
合并用药/治疗		X	X	X	X	
不良事件		X	X	X	X	
发药	X	X	X	X		
药物回收统计		X	X	X	X	
试验总结						X
光盘刻录（影像学资料保存）	X		X		X	

1. 受试者参加本试验前（即签署知情同意日前）已病理检查，在筛选期是否需要检查由医生判断决定。
2. 心电图、实验室检查（血生化、血常规、尿常规）。
3. 所有受试者尽可能通过当面拜访或电话随访获得具体死亡时间，以获取OS。
4. 访视时间窗，除V6外，访视的时间窗均为±5天。
5. 入组前28天以内的CT结果可用于V1期筛选。
6. 访视时间以治疗开始时间计，随机第1天即开始用药；
7. 因疾病进展或其他原因导致化疗给药需推迟时，康莱特注射液的治疗按疗程进行，针对治疗药物的观察指标按药物治疗周期进行检测，CT检查可按化疗药物疗程进行；

## 6.2 筛选期/基线期-V1 (≤2周)

确定受试者基本符合本试验的要求后与受试者知情同意。签署知情同意书后的受试者按照以下评价内容和程序进入筛选。备注：未签署知情同意的受试者不能进行任何筛选期的任何评价。

知情同意

人口统计学资料

病理学检查

体格检查

生命体征检查（体温、呼吸、心率、血压、身高、体重）

既往病史

胸部平扫CT和腹部增强CT

心电图检查

实验室检查（血常规、血生化、尿常规）

实验室特殊检查[C反应蛋白（CRP）、胰岛素样生长因子（IGF-1）、白介素-6（IL-6）、  
肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）、铜蓝蛋白、胰岛素样生长因子结合蛋白3  
（IGFBP-3）]

尿妊娠检查（只针对育龄期女性）

EORTC QLQ-C30量表

ECOG评分

LBM检测

入组和排除标准评估

光盘刻录——影像学资料保存

当判定受试者符合入组标准后将可以分配唯一的受试者编码，并根据随机编码，按照组别进行治疗观察。

#### 试验物资发放：

随机化受试者进入治疗期，并得到试验药物

筛选失败：筛选失败的受试者需要记录筛选失败的原因。签署知情同意但还未接受试验药物治疗的筛选失败的受试者所有数据将收集在研究中心的原始数据文档中。受试者筛选记录表中需要记录知情同意日期、筛选日期、筛选失败的原因。备注：筛选失败的受试者的所有研究资料均保存在研究中心，并将其数据录入EDC系统。

### 6.3 治疗期（V2-V5）

体格检查

生命体征检查（体温、呼吸、心率、血压、身高、体重）

心电图检查

实验室检查（血常规、血生化、尿常规）

实验室特殊检查[C反应蛋白（CRP）、胰岛素样生长因子（IGF-1）、白介素-6（IL-6）、  
肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）、铜蓝蛋白、胰岛素样生长因子结合蛋白3  
（IGFBP-3）]

EORTC QLQ-C30量表

ECOG评分

LBM检测

合并用药/治疗

不良事件记录和评估

生存期记录

光盘刻录——影像学资料保存

#### 试验物资发放：

试验药物——康莱特注射液

#### 试验物资回收：

试验药物康莱特注射液的回收和数量统计

#### 数据录入：

参研中心EDC数据录入

注意：V3、V5需要做胸部平扫CT和腹部增强CT，并作RECIST评估，并采集血清样本，做特殊实验室检查。

### 6.4 随访期-V6

生存期记录

试验总结

#### 数据录入：

参研中心EDC数据录入

### 6.5 提前终止试验

受试者在试验的任何时间均可以基于自己的任何原因终止试验治疗及评估，研究者也可以在试验的任何时间基于试验安全性终止受试者试验治疗及评估。除此之外，受试者应该按照方案要求完成试验。提前终止试验的主要原因如下：

受试者主动要求退出

受试者失访

受试者出现疾病进展（爆发式进展）

受试者出现难以耐受的毒性反应

研究者要求终止受试者试验（如，认为存在安全问题或者认为退出试验符合受试者的最大利益）

受试者死亡

受试者严重违反研究方案

受试者入组错误（如受试者不符合入组/排除标准）

受试者提前终止试验，研究者需询问受试者提前终止试验的原因及任何的不良事件，并将

提前退出/终止试验的主要原因记录在eCRF表中。如果是因严重不良事件，研究者应随访至不良事件缓解。如果是因受试者失访，研究者应尽力获得受试者的信息。受试者提前终止试验，研究者应竭尽所能完成最终评价，并记录其所作的努力。这些评价和观察的结果，连同退出受试者的原因描述，都必须记录在原始资料里。并尽可能完成相关的后续1次/月的生存随访（从最后一次访视日期起至随机化入组后12个月或者受试者死亡）。

## 6.6 电话生存随访（提前终止试验的受试者）

受试者提前终止试验（除死亡、剔除、失访原因外），从最后一次访视日期起必须进行1次/月生存电话随访至随机化入组后12个月或者受试者死亡。

## 6.7 试验总结

随机化后并接受试验药物治疗的所有受试者均需要进行试验总结，完成试验总结页的填写。

## 6.8 治疗时间

每个受试者须至少进行3个周期以上的治疗，如无病情进展、严重不良事件且受试者同意，应完成4个周期的治疗。停药理由：

- 受试者决定终止所有治疗；
- 病情缓解允许进行其他根治性治疗（仅于4个周期后）；
- 受试者出现严重不良事件；
- 受试者拒绝治疗；
- 死亡。

## 7. 试验药物

### 7.1 药品名称与规格

研究药品名称：康莱特注射液

批准文号：国药准字 Z10970091

包装：市售包装

生产单位：浙江康莱特药业有限公司

批号：XXXX 规格：100ml:10g

### 7.2 用药方法

治疗方案分为两种：

- 1) 适合化疗的患者（A组，80例）

选择符合入组标准的非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌为研究对象，将患者随机分为两组，化疗+康莱特组（试验组）和单纯化疗组（对照组）

试验组：化疗+康莱特

化疗方案采用通常方案，非小细胞肺癌：培美曲塞+铂类，吉西他滨+铂类，紫杉类+铂类，或培美曲塞单药，多西他赛单药；结直肠癌：FOLFOX 方案、XELOX 方案、卡培他滨单药、FOLFIRI 方案；胰腺癌：替吉奥或氟脲嘧啶类单药，吉西他滨单药，吉西他滨+氟脲嘧啶类。

康莱特用法：康莱特注射液 200ml，缓慢静脉滴注，每日 1 次，连用 14 天、休息 7 天；连续 4 个周期，共计 12 周。

对照组：单用化疗，方案同上。

## 2) 不适合化疗的患者（B 组，80 例）

选择选择符合入组标准的非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌为研究对象，将患者随机分为两组，康莱特+支持对症组（试验组）和支持对症组（对照组）。

试验组：康莱特+支持对症治疗

康莱特用法：康莱特注射液 200ml，缓慢静脉滴注，每日 1 次，连用 14 天、休息 7 天；连续 4 个周期，共计 12 周。

支持对症：按照 2014 年 NCCN 姑息治疗指南进行对症支持性治疗（缓解疼痛、恶心呕吐、睡眠障碍、由于肿瘤梗阻造成的进食障碍或肠梗阻等症状）

对照组：单纯予以支持对症治疗，方法同上。

★注：1. 化疗具体用药方案及药物剂量参照非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌的 NCCN 指南及卫生部发布的诊疗规范。

2. 所有的化疗方案均采用本方案规定方案。

### 7.3 药物包装与治疗分配

试验药物均有相应的药物编号，并附有标签。外包装均需粘贴带有药物编号的标签，标签内容有药物编号、药物名称、适应症、用药方法、用药顺序、贮存条件、药物供应单位、并标明“仅供本临床研究使用”字样。

外标签样稿如下：

受试者随机编号： 康莱特注射液临床研究用药 (仅供本临床研究使用)
---

【适应症】用于恶性肿瘤的治疗。

【规格】100ml:10g。

【用法用量】每次缓慢静脉滴注 200ml，每日 1 次，按顺序用药。

【贮藏】密闭贮藏，遮光，置阴凉处(不超过 20°C)，防止冻结受热。

【批号】XXXX

【有效期至】有效期为 18 个月。

【包装】100ml 玻璃输液瓶装包装，1 瓶/盒。

浙江康莱特药业有限公司 提供

#### 7.4 试验药品的管理

所有研究用药均由申办者提供。研究用药进行统一外包装和贴标签，并标明仅供本临床研究使用；全过程应根据 GCP 有关试验用药的管理规定进行现场质控。

研究用药由申办者负责运送至研究单位。研究者应确保所有研究用药存放在安全、适当的地点，存放条件应符合申办者建议的条件及现行管理法规要求，并指定专门的药品管理人员负责研究用药的接收、保管、发放与回收（空瓶无需保留，由试验药品管理人员负责清点、保管及销毁）。

药品管理人员应将研究用药的接收、发放和回收的情况在药品使用情况记录表中作准确的记录，同时应在此记录表上签署姓名及日期。监查员应定期检查药品使用情况记录表，确保试验药品正确使用并准确记录。研究用药不能用于临床研究以外的任何用途。

所有研究用药的使用情况都应在电子病例报告表和药品情况记录表中做出说明。任何明显的不符之处、药物缺失或数据缺失都应附相应的解释。除申办者授权的特殊情况外，研究结束时所有未分发的或受试者未用完的药物均须归还申办者，由申办者统一销毁。

#### 7.5 禁止使用药物

研究期间禁止使用抗肿瘤中药；具有降脂作用的药物（包括西药和生物制剂等）；增强食欲或治疗恶病质的药物，包括但不限于睾酮或雄激素、孕激素类似物（甲羟孕酮、甲地孕酮）。

糖皮质激素药物（强的松、甲基强的松龙、甲泼尼龙、氢化泼尼松）连续使用时间 20 天以内，用于抗炎、抗过敏、抗发热、止吐的治疗目的允许使用。用于其它治疗目的或连续使用时间超过 20 天视为违禁用药。

禁止使用的抗肿瘤中药包括：消癌平、康艾注射液、香菇多糖注射液、槐耳颗粒、西黄丸、艾迪注射液、榄香烯注射液、华蟾素、参芪扶正注射液、贞芪扶正颗粒、参附注射液、参芪十

一味颗粒、金龙胶囊、参麦注射液、康力欣胶囊等、康莱特软胶囊。

禁止使用的其他类药物包括：肝复乐胶囊等。

## 7.6 合并/伴随用药

临床研究过程中所有合并/伴随用药及治疗都应详细记录于病例登记表，包括药物种类、使用方法、剂量、用药原因、给药时间及结果。

## 8. 安全性评价

入组前一周必须进行生命体征观察，血常规、尿常规、肝功能、肾功能和心电图的检查化验。治疗期间按方案要求进行生命体征观察，血尿常规、肝肾功能及心电图检查。

比较两组受试者在治疗过程中所出现的不良反应包括实验室检查异常的变化，并记录不良反应发生时间、持续时间、严重程度、人群特征及针对不良反应采取的处理措施。

### 8.1 不良事件的观测与记录

依据用药前后血常规、肝肾功能、心电图、全身反应、局部反应等评定药物的安全性，并计算其不良事件发生率。

按照美国国立癌症研究所通用毒性标准（NCI CTC 4.0）评价不良反应，分为 I 级（轻度）、II 级（中度）、III 级（重度）、IV 级（威胁生命）、V 级（死亡）。

对研究期间出现的不良事件，应将其种类、程度、出现时间、持续时间、处理措施、经过、转归等记录于病例报告表中，并评价其与研究的相关性。

### 8.2 不良事件与试验药物的因果关系判定

不良事件与试验药物的因果关系分为五个等级：“肯定有关”，“可能有关”，“无法确定”，“可能无关”，“肯定无关”。研究者对不良事件与试验药物的因果关系评价，主要从以下几个方面进行分析：

- ① 开始用药时间与可疑不良事件出现有无合理的时间先后关系；
- ② 可疑不良事件是否符合该试验药物已知的不良反应类型；
- ③ 可疑不良事件能否用合并药作用、患者的临床症状或其他治疗方法的影响来解释；
- ④ 停药或减量后，可疑不良事件是否消失或减轻；
- ⑤ 再次接触可疑药物或可疑治疗方法后，是否重新出现同样的反应。

不良反应判断的有关指标

	①	②	③	④	⑤
肯定有关	+	+	-	+	+

可能有关	+	+	-	+	?
无法确定	+	+	±	±	?
可能无关	+	-	±	±	?
肯定无关	-	-	+	-	-

说明：+ 肯定 - 否定 ± 难以肯定或否定 ? 情况不明

### 8.3 不良事件的转归

评价不良体征和症状及实验室所见的异常改变的进展情况使用如下分类：

- 1、恢复 体征和症状消失或受试者复原；检查值恢复正常或回到基线；
- 2、改善 严重程度减轻一个等级或更多，或轻度症状和所见消失，或各项指标恢复到试验治疗前的水平；
- 3、未恢复 症状、所见和各项指标未改善；根据观察期内最后一次访视数据，严重程度相对于刚发生时有所恶化而造成不可逆异常；
- 4、恢复但留有后遗症 部分症状和所见恢复，部分所见转为后遗症；
- 5、死亡 死亡与讨论的不良事件有直接的因果关系。“存在直接因果关系”是指讨论的不良事件为死亡的原因或不良事件确实与死亡相关；
- 6、未知 给予试验用药物期间或按照试验方案刚结束时，由于受试者转院或出院等而不能进行访视。

### 8.4 不良事件结论日期

记录做出“恢复”、“改善”、“未恢复”、“恢复但留有后遗症”或“死亡”的结论日期。当不能明确记录做出结论的日期时，可将确定结论的内容日期或做出判断的日期作为结论日期。

原则上，除了永久性的、不可逆的不良事件或任何先前存在的慢性并发症的恶化外，对于判定为“未恢复”的事件应进行访视检查直至受试者恢复。结论日期应在注释中描述。

由于为永久性的、不可逆的不良事件或任何先前存在的慢性并发症的恶化而认为不必进行访视检查直至受试者恢复时，应在注释中注明这一事实及做出判断的日期。

### 8.5 严重不良事件的报告

研究中如出现严重不良事件，研究者应立即对受试者采用适当的保护措施，并在 24 小时内报告课题负责人、药品监督管理部门、申办者和伦理委员会，研究者要在报告上签名并注明日期。

严重不良事件（Serious Adverse Event, SAE）包括：

- ① 死亡；
- ② 危及生命；
- ③ 需要住院治疗或延长住院时间；
- ④ 永久或严重致残；
- ⑤ 致畸；
- ⑥ 其他严重事件并可能导致以上几种情况的发生。

出现较严重不良事件时，并根据研究者经验判断与康莱特注射液可能有关时，应予以停用。

## 9. GCP、伦理方面依从性和知情同意

### 9.1 GCP和伦理方面的依从性

本试验的实施遵循中国的药物临床试验质量管理规范（GCP）、现行赫尔辛基宣言（爱丁堡）和国家食品药品监督管理局（CFDA）相关法规及伦理委员会意见。

在试验开始前，研究者/研究单位应取得伦理委员会对试验方案/方案修订、书面知情同意书及其新增内容、受试者招募程序以及提供给受试者的其它书面资料的书面批准意见。

### 9.2 知情同意

研究者或其指定的代表将负责向每例受试者、受试者的法定代理人或见证人解释参加试验的收益及风险，并应在受试者进入试验前（在筛选检查和试验药物用药前）取得书面的知情同意。

最终的知情同意书文本应包含以下内容：试验目的、试验步骤、受试者的义务、参加试验给受试者的可预见的益处及可预见的风险与不便；如发生与试验相关的损害时，受试者可以获得的治疗和适当的补偿；试验资料的查阅及受试者信息的保密。

知情同意书应取得伦理委员会的书面批准意见，并以受试者可阅读的语言写成。受试者或其法定代理人、执行知情同意过程的研究者或其代表均需在知情同意书上签名并签署日期。

如发现涉及试验用药的重要新资料则必须将知情同意书作书面修改送伦理委员会审核批准后，再次取得受试者同意。

## 10. 数据管理与统计分析

### 10.1 数据管理

#### 10.1.1 电子病例报告表（eCRF）的填写及数据录入

电子病例报告表（eCRF）由研究者填写，提交的病例报告表内容不再作修改，由临床监察员和统计单位数据管理员负责审核。

对病例报告中存在的疑问，临床监察员和数据管理员将在线填写疑问解答表（DRQ），研究者应尽快解答并在EDC系统完成疑问反馈流程，数据管理员根据研究者的回答进行数据修改、确认，必要时可以再次发出DRQ。

### 10.1.2 数据的锁定

确认建立的数据库正确后，由主要研究者、申办者、统计分析人员对数据进行锁定。锁定后的数据文件不可再做改动。数据锁定之后发现的问题，经确认后由统计人员统计分析程序中修正。

## 10.2 统计分析

### 10.2.1 样本量的确定

本研究计划入组160例受试者。

### 10.2.2 分析数据集

全分析集（FAS）：根据意向性分析（ITT）的基本原则，所有至少接受1次试验药物治疗，并至少有一次基线后疗效评价的受试者将纳入FAS。全分析集中主要疗效指标中的缺失数据将采用最近观测数据结转法（LOCF）进行数据填补。

符合方案数据集（PPS）：是全分析集中的一个子集，是指FAS中无违背方案、依从性良好，疗效指标无缺失的受试者。

安全性分析集（SS）：所有接受研究药物治疗并且进行至少一次治疗后安全评价的受试者，构成本研究的安全性分析集。

### 10.2.3 统计分析方法

采用描述性统计对所有数据进行分析，包括人口统计学资料、基线、各类评分表评分以及所有安全性数据等。计量资料，描述其均数、标准差、有效例数、中位数、最大值和最小值，并计算均数的95%可信区间；计数资料，描述其频数和百分比，并计算该百分比的95%可信区间。

对试验组、对照组基线数据进行可比性分析。包括年龄分布、性别、病史、合并用药等。为检验组间差异，根据数据是否满足正态性，可分别采用参数及非参数统计方法。如：对计数数据，可采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法；对计量数据，组内治疗前后比较可采用配对t检验或配对资料的Wilcoxon秩和检验，组间比较可采用组间t检验或Wilcoxon秩和检验；多中心效应分析采用协方差分析或CMH  $\chi^2$ 检验。如无特别说明，本研究采用的假设检验均为双侧检

验，检验水准为 0.05。

**疗效指标比较：**分析比较全分析集（FAS）、符合方案数据集（PPS）人群的数据，分别对两组疗效指标不同点的测量值与基线指标的变化趋势进行比较，并对组间（试验组、对照组）不同点的测量值与基础值的变化值进行比较。组间比较可采用独立样本 t 检验或非参数检验。

**安全性指标比较：**分析比较 SAS 人群数据。安全性分析采用描述性统计的方法，分析比较试验组和对照组，并进行组间比较。对所有不良事件（包括临床检查和实验室检验结果异常）进行描述分析，对由于不良事件而终止治疗以及发生重度或严重不良事件的受试者需特别列出。根据系统器官分级（SOC）及医学研究术语（MedDRA）进行编码，并按发生率大小排序。比较组间不良事件发生率。

## 11. 临床研究中监查员的任命

临床研究中申办者将任命有医学或药学专业背景的监查员对试验进行监查。监查员必须遵循临床研究标准操作程序，督促临床研究工作的进行与进展，检查、确认所有数据的记录与报告、病例报告表填写的正确、完整，与原始资料一致，保证临床研究按照临床研究方案执行。

## 12. 研究资料的记录与保存

依照 GCP 原则，研究者应保存受试者所有的详细原始文件，并在病例报告表中记录有关试验进程、用药情况、实验室检查数据、安全性数据和疗效评定等方面的内容，记录的所有数据应保证及时、完整、可靠并易被参加此临床试验的人员辨识。

主要研究者需在电子病例报告表（eCRF）中审核签名，以证实所有数据的准确性和完整性。电子病例报告表（eCRF）及原始文件只能由研究者进行修改。对原始文件的任何修改需按照文件的填写说明进行，不得掩盖原始数据。

试验资料应保留至试验结束后 5 年。但若现行法规或与申办者的协议中另有要求需保存更长时间，则这些资料还应保存更长的时间。申办者将以书面形式通知研究者何时这些资料将不再需要保存。

若主要研究者调动工作或退休，或不再履行其研究职责，则需通知申办者和研究负责单位（以书面形式），以便制定有关试验资料保存的适当措施。

## 13. 试验总结

试验结束后，研究者、研究负责单位和申办方将根据试验结果客观地进行总结，并用适当的统计学方法对试验数据进行统计学分析，根据结果对药物的疗效与安全性做出客观的评价，并撰写完整的康莱特注射液临床试验的书面总结报告。

## 14. 研究信息和文章发表

由申办者和研究负责单位提供给研究者的有关研究药物的所有信息以及未公开发表的信息都被视为机密信息，申办者是唯一的拥有方。只有完成研究并在获得申办者书面同意后，方可用于其他目的。

申办者会使用研究中形成的和临床研究药物相关的信息，会按照法规要求向相关政府机构公开。研究者有义务提供完整的研究结果和所有研究相关的数据给申办者。研究结果应该保密，申办者将作为研究结果的拥有方。

申办者会协调任何文章，包括摘要的发表。研究者可能被邀请成为文章的作者或贡献者。研究者应同意只有在完成临床研究，并符合临床研究协议规定的条件下，研究结果才能发表。

## 15. 参考文献

1. 《药物临床试验质量管理规范》（局令第3号），2003年8月6日。
2. E.A Eisenhauer, P Therasse, J Bogaerts, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1 ). European Journal of Cancer. 2009,45:228-247.
3. RN Pugh, IM Murray-Lyon, JL Dawson, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. British Journal of Surgery. 1973, 60(8): 646-649.
4. C Wan, Q Meng, Z Yang, et al. Validation of the simplified Chinese version of EORTC QLQ-C30 from the measurements of five types of inpatients with cancer inpatients with cancer. Annals of Oncology. 2008, 19: 2053-2060.
5. 修订的《世界医学协会赫尔辛基宣言》，第59届世界医学协会联合大会，首尔，韩国，2008年10月。
6. 康莱特注射液说明书。
7. 李大鹏. 康莱特注射液药效学及临床研究进展. 中国新药与临床杂志[J]. 2007, 26(10): 778-782.
8. 姚莉, 姚冬青. 康莱特改善晚期癌症患者生存质量的临床研究. 中国药师杂志[J]. 2007, 10(1): 33-35.

## 16. 附件

### 16.1 体力状况计分与分级标准

Zubrod-ECOG-WHO(ZPS) (ECOG 评分)	级别	分值	Karnofsky Performance Score (KPS 评分)
-----------------------------------	----	----	---

正常活动	0	100	正常，无症状及体征
有症状但几乎完全可自由活动	1	90	能进行正常活动，有轻微症状及体征
		80	勉强可进行正常活动，有一些症状或体征
有时卧床，但白天卧床时间不超过 50%	2	70	生活可自理，但不能维持正常生活或工作
		60	有时需人扶助，但大多数时间可自理
需要卧床，卧床时间白天超过 50%	3	50	常需人照顾
		40	生活不能自理，需特别照顾
卧床不起	4	30	生活严重不能自理
		20	病重需住院积极支持治疗
		10	病危，临近死亡
死亡	5	0	死亡

[注] 要求使用 ECOG 评分，KPS 评分仅供参考。

### 16.2 EORTC QLQ-C30 生活质量调查问卷 (version 3)

我们很希望了解一些有关您及您的健康状况的信息。请独立回答以下所有问题，并圈出对您最合适的答案。答案无“正确”、与“错误”之分。您提供的信息我们将绝对保密。

请填写您的 姓 名：\_\_\_\_\_

出生日期（年、月、日）：\_\_\_\_\_

今日日期（年、月、日）：\_\_\_\_\_

在过去的一周中：

没有 有一点 有一些 非常多

- |                                      |   |   |   |   |
|--------------------------------------|---|---|---|---|
| 1. 当您做一些费力的动作，如提沉重的购物袋或行李箱时，您是否感到困难？ | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. 长距离步行时，您是否感到困难？                   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. 在户外短距离散步时，您是否感到困难？                | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. 在白天，您是否必须卧床或坐在椅子上？                | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. 您是否需要别人协助进食、穿衣、洗漱或上厕所？            | 1 | 2 | 3 | 4 |

在过去的一周中：

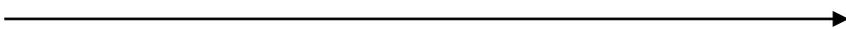
没有 有一点 有一些 非常多

- |                         |   |   |   |   |
|-------------------------|---|---|---|---|
| 6. 您的工作或者日常活动是否受到体能限制？  | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. 您的业余爱好和休闲活动是否受到体能限制？ | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. 您曾感到气短吗？             | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. 您有过疼痛吗？              | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. 您曾需要休息吗？            | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. 您曾感到睡眠不好吗？          | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. 您曾感到虚弱吗？            | 1 | 2 | 3 | 4 |

13. 您曾感到没有胃口吗?	1	2	3	4
14. 您曾感受到恶心想吐吗?	1	2	3	4
15. 您曾呕吐过吗?	1	2	3	4
16. 您曾有便秘吗?	1	2	3	4
<b>在过去的一周中:</b>	<b>没有</b>	<b>有一点</b>	<b>有一些</b>	<b>非常多</b>
17. 您曾有过腹泻?	1	2	3	4
18. 您曾感觉疲乏吗?	1	2	3	4
19. 疼痛妨碍您的日常活动吗?	1	2	3	4
20. 您是否很难集中注意力做事, 例如读报或看电视?	1	2	3	4
21. 您曾感到紧张吗?	1	2	3	4
22. 您曾感到担心吗?	1	2	3	4
23. 您曾感到容易动怒吗?	1	2	3	4
24. 您曾感到情绪低落吗?	1	2	3	4
25. 您曾经感到记事困难吗?	1	2	3	4
26. 您的身体状况或治疗过程, 妨碍了您的家庭生活吗?	1	2	3	4
27. 您的身体状况或治疗过程, 妨碍了您的社交活动吗?	1	2	3	4
28. 您的身体状况或治疗过程, 造成了您的经济困难吗?	1	2	3	4

以下问题, 数字 1-7 代表从“很差”到“很好”的等级, 请在 1 至 7 之间圈出对您最合适的答案。

29. 您如何评定过去一周中您的整体健康状况?

1            2            3            4            5            6            7  
很差            很好

30. 您如何评定过去一周中您的整体生活质量?

1            2            3            4            5            6            7  
很差            很好

#### 1. 条目得分的计算

EORTC 的 QLQ-C30(V3.0)是面向所有癌症患者的核心量表, 共 30 个条目。其中, 条目 29、30 分为七个等级, 根据其回答选项, 计为 1 分到 7 分; 其它条目分为 4 个等级: 从没有、有一点、较多至很多, 评分时, 直接评 1 到 4 分。

#### 2. 领域(维度)得分(粗分)的计算

为了统计分析和应用的方便，量表常分为一定的领域(domain)。领域是生命质量构成部分中的一个方面，也称为维度(dimension)，分析时作为一个独立变量。EORTC QLQ-C30(V3.0)的30个条目，可分为15个领域，计有5个功能领域(躯体、角色、认知、情绪和社会功能)、3个症状领域(疲劳、疼痛、恶心呕吐)、1个总体健康状况/生命质量领域和6个单一条目(每个作为一个领域)。将各个领域所包括的条目得分相加并除以所包括的条目数即可得到该领域的得分(粗分RS, Raw Score)，即 $RS=(I1+I2+\dots+In)/n$ 。

### 3. 标化分的计算

为了使得各领域得分能相互比较，还进一步采用极差化方法进行线性变换，将粗分转化为在0-100内取值的标准化得分(standard score, SS)。此外，变换还有一个目的，即改变得分的方向。因为QLQ-C30量表，除条目29、30外均为逆向条目(取值越大，生命质量越差)，而在计分规则中明确规定：对于功能领域和总体健康状况领域得分越高说明功能状况和生命质量越好，对于症状领域得分越高表明症状或问题越多(生命质量越差)。因此，计算功能领域的标化分时还要改变方向。具体说来，分别按下式计算(式中R为各领域或条目的得分全距)。

$$\text{功能性子量表 } S = \{1-(RS-1)/rang\} \times 100$$

$$\text{症状性子量表 } S = \{(RS-1)/rang\} \times 100$$

$$\text{整体生活质量量表 } S = \{(RS-1)/rang\} \times 100 \quad rang \text{ 指自由度}$$

## 16.3 静脉炎的处理

静脉炎，甚至是静脉血管硬化是康莱特注射液常见的不良反应，而静脉炎或血管硬化与药液浓度高、滴速过快、液体滴完后未进行冲管等因素有关，而且男性患者发生率高于女性。因此，临床上可通过稀释药液、减慢滴速(滴速控制在60滴/min以内，而且应先慢后快，待患者适应、无任何不适时方可加快滴速)，注射药液前使用0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液进行血管通畅试验，确保针头进入血管后才可输入康莱特注射液。严格无菌操作，合理选择和保护血管对长期化疗的患者应选择较直、粗大的血管，不宜选用手足背的小静脉。海普林(低分子肝素钠)软膏、化瘀逐脉散外敷、使用5%葡萄糖注射液冲管等措施有预防静脉炎或静脉血管硬化发生的作用，不妨试用。对于已经发生了静脉炎和皮肤肿胀，可用芒硝配成20%的溶液湿敷，可促进渗出液的吸收、达到消肿、止痛、软化血管的作用，而且越早使用疗效越明显，在静脉炎发生后12 h内使用效果更佳。药物渗漏致皮下的初期禁用热敷，应立即用2%普鲁卡因加地塞米松5 mg稀释局部封闭，然后间断冰敷12-24 h。

## 16.4 样本采集、分离及保存说明

- 1) 样本采集应严格按照临床静脉血液采集标准操作程序进行；
- 2) 本项目需要采集最少5mL外周血，使用无添加采血管采集；
- 3) 血样采集后，轻柔地将采集管上下颠倒混合至少5次；
- 4) 将采集管竖直摆放静置至少30分钟，但不得超过60分钟；
- 5) 进行离心操作前，需检查样本中是否已有凝块形成，未完全形成凝块之前切勿进行离心；
- 6) 于3000rpm条件下离心10-15分钟；
- 7) 用吸管将上层的血清按照下表转移到各冻存管中，避免取到红细胞，如有必要，请重新离心后再进行转移；

冻存管	最低血清量(mL) (总量不少于 3.5mL)	检测项目
绿盖冻存管 1 号	0.5	铜蓝蛋白
绿盖冻存管 2 号	0.5	C 反应蛋白 (CRP)
红盖冻存管	1.5	胰岛素样生长因子(IGF-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBF-3)

- 8) 旋紧各冻存管盖子，各冻存管管壁粘贴对应条形码；
- 9) 确认已无误完成血清转移及标记之后，请丢弃采集管；
- 10) 装有血清的冻存管放于样本运输袋中，申请单放于运输袋背面小袋；
- 11) 金域物流上门收样前，请将血清样本放于-80℃温度条件下保存，如若无-80℃冰箱，请放于-20℃冰箱。