

浙江省中医药科技计划 项目合同书

项目类别：科研基金项目

项目名称：派能达胶囊用于单倍体造血干细胞移植后促进血象恢复的研究

依托学科：中西医结合血液免疫学

研究周期：2017年09月08日 至 2020年08月31日

申请人：陆滢

电子信箱：yuhanyang_01@aliyun.com

申请单位：宁波市鄞州人民医院

单位联系人：张伟君

联系电话：13486090834

填报日期：2017年11月08日

浙江省卫生计生委制
二〇一七年



扫描全能王 创建

合同条款

(1) 合同书签订后至课题完成止, 乙方每年年底应向甲方提交年度执行情况(一式三份)并抄送丙方。

(2) 在执行过程中, 如需修改某项条款, 由签订合同书各方共同商定修改。

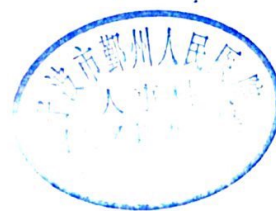
(3) 乙方无故不按合同书约定, 或并非因不可抗拒的客观原因, 如挪用科研经费等, 致无法完成研究, 甲方有权收回所拨经费。

(4) 项目经费, 应专款专用、单独列帐, 要严格按照科技经费管理有关规定的开支范围和现行财务制度开支标准掌握使用。

(5) 丙方应监督并保证研究任务的开展, 协调研究过程中出现的问题。

(6) 课题完成后, 乙方应按《浙江省中医药科技计划项目管理办法》的有关规定, 及时向甲方提出验收申请。

(7) 乙方对外发表学术论文等研究成果, 需标明该成果经浙江省中医药科研基金计划资助。



一、合同书简表

项目名称		派能达胶囊用于单倍体造血干细胞移植后促进血象恢复的研究							
学科类别		中医血病学							
申请单位		宁波市鄞州人民医院							
合作单位									
联系地址		宁波市百丈东路251号鄞州人民医院					邮编	315000	
申请人	姓名	陆滢	性别	女	出生年月	1974-11			
	专业	中西医结合血液病学	学历	硕士研究生	职务	科主任			
	电话	13486090834	邮编	315000	职称	主任医师			
研究总经费		6.00(万元)		资助经费			3.00(万元)		
				单位配套经费			3.00(万元)		
				自筹研究经费			0.00(万元)		
项目研究组	总人数	高级	中级	初级	辅助人员	博士	硕士	男	女
	9	5	4	0	0	0	9	2	7
	主要成员(不含申请人)	姓名	性别	年龄	职称	工作单位	课题分工	研究时间(月)	
		曹俊杰	男	38	副主任医师	宁波市鄞州人民医院	临床治疗、资料总结	2	
		陈列光	男	37	副主任医师	宁波市鄞州人民医院	临床治疗、论文撰写	10	
		范峥	女	35	主任医师	宁波市鄞州人民医院	临床治疗、资料总结	10	
		林丽	女	35	主治医师	宁波市鄞州人民医院	临床治疗、资料总结	10	
		袁娇娇	女	27	助理研究员	宁波市鄞州人民医院, 宁波大学	文献检索	2	
		杨槟荧	女	26	助理研究员	宁波市鄞州人民医院, 宁波大学	数据收集	2	
		叶佩佩	女	35	主治医师	宁波市鄞州人民医院	临床治疗	5	
裴仁治	女	56	主任医师	宁波市鄞州人民医院	课题指导	2			



二、项目简述(研究目标、内容和意义简介)

异基因造血干细胞移植(HSCT)是血液系统恶性疾病(如白血病等)有效乃至唯一的根治手段。半相合移植技术体系成功地跨越了HLA不合的障碍,取得了和配型相合的移植相似的效果,但有部分患者血象恢复不良,包括白细胞低下、血小板植入失败或植入延迟,造成血小板频繁和长期输注增加医疗费用,增加了继发严重感染和严重出血致死的风险。有些患者尽管勉强达到了植活标准,但长时间维持较低水平,影响患者需要的其他诊疗措施的实施及生活质量。尽管目前有TPO、IL-11可以促进巨核细胞的增殖和成熟,可能会加快血小板的植入,但是昂贵的治疗费用限制了广泛应用。

新药派能达胶囊是自主研发的中药5类新药(成品批准号2010L00856)和人参二醇组皂苷提取物(中间体批准号2010L00857),于2010年3月获国家药监局颁发的药物临床试验批件。人参皂甙是其补气生血的主要分子基础,其药理作用主要表现为:①促进骨髓DNA, RNA, 蛋白质及脂质的合成,促进骨髓细胞的有丝分裂,从而保护骨髓的造血功能;②明显刺激红系、粒单系、巨核系三种系列的细胞株增殖,并能有效地通过诱导c-fos或GATA-1转录因子而调控造血细胞与增殖或分化有关基因的表达;③上调造血微环境中的内皮细胞分泌造血生长因子,促进粒单系造血祖细胞(CFU-GM)和多向性造血祖细胞(CFU-Mix)的增殖,调节血细胞的生成;④促进Go期骨髓细胞进入增殖周期或缩短增殖周期时间。功能主治:益气养血,治疗多种血细胞减少症。在动物模型、细胞和分子实验等系列研究中已证明派能达胶囊既有促进造血,又有调节免疫的双重功效。

为此,我们设想在单倍体移植后患者给予派能达胶囊,缩短患者造血重建时间或降低患者植入不良发生率,减少血细胞低下导致的感染、出血及输血等相关风险,并且派能达胶囊治疗费用相对低廉,药物毒副反应小,具有较大的临床研究价值及良好的临床应用前景。

关键词

派能达胶囊,单倍体造血干细胞移植,血象恢复



三、总体考核指标

(1) 观察指标:

1. 两组患者粒细胞、血小板植活时间;
2. 两组血小板恢复至 $>20 \times 10^9/L$ 、 $>50 \times 10^9/L$ 、 $>100 \times 10^9/L$ 的时间, 粒细胞恢复至 $>0.5 \times 10^9/L$ 、 $>1 \times 10^9/L$ 、 $>2 \times 10^9/L$ 的时间;
3. 血小板、红细胞输注次数及输注量;
4. 两组患者移植后早期感染发生率、GVHD 发生率;
5. 2 年累计预计生存率及移植相关死亡率。

(2) 社会效益:

在异基因造血干细胞移植常规促进造血重建过程中联合应用派能达胶囊, 缩短患者血象恢复时间, 减少植入不良发生率, 减少感染发生率, 不增加患者GVHD 发生率。同时, 派能达胶囊是中药5 类新药, 为纯中药制剂, 符合目前国家大力发展中医药的策略, 具有较大的临床应用前景及良好的社会效益。

(3) 考核指标

预计在国内期刊发表论文2 篇。

四、年度计划

起始日期	终止日期	主要完成任务	考核指标
2017年09月01日	2018年12月31日	完成移植后+6天加用和不加用派能达胶囊治疗患者各10例, 并进行临床资料总结和疗效评估	入组患者例数及临床疗效分析结果
2019年01月01日	2020年08月31日	进一步扩大样本量, 移植后+6天加用和不加用派能达胶囊治疗患者再各纳入10例, 数据汇总分析, 完成论文写作。	国内期刊发表论文2 篇



五、经费预算

经费来源	资助金额	配套、自筹经费	合计
金额(万元)	3.00	3.00	6.00
支出科目	申请经费(万元)	配套、自筹经费(万元)	计算根据及理由
设备费	0.00	0.00	
材料费	0.50	1.50	分子生物学检测试剂1万、实验耗材1万, 根据预实验经费计算
测试化验加工费	0.00	0.00	
燃料动力费	0.00	0.00	
差旅费	0.50	0.00	外出参会、学习交流车票0.2万、住宿费0.3万, 根据既往交流学习经验计算
会议费	0.00	1.00	组织召开课题相关会议, 交流、学习1万, 根据会议常规支出计算
合作协议研究与交流	0.50	0.00	与外单位交流、专家咨询0.5万, 根据经验计算
出版/文献/信息传播/知识产权事务费	1.00	0.50	预计发表2篇论文, 查新0.5万、文献检索0.3万、版面费0.7万, 根据既往论文发表常规支出计算
人员劳务经费	0.00	0.00	
专家咨询费	0.50	0.00	邀请专家指导、答疑0.5万, 根据既往经验计算
管理费用	0.00	0.00	
其他费用	0.00	0.00	



六、合同书正文

项目
中医药

中医药



浙江省中医药科技计划项目申报研究正文(提纲)

(重点研究项目、科研基金项目、青年人才基金)

1、项目名称:派能达胶囊用于单倍体造血干细胞移植后促进血象恢复的研究

2、项目类别: ☐重点研究项目 ☒科研基金项目 ☐青年人才基金

对应指南方向:

3、研究前景分析

异基因造血干细胞移植(HSCT)是血液系统恶性疾病(如白血病等)有效乃至唯一的根治手段。半相合移植技术体系成功地跨越了HLA不合的障碍,取得了和配型相合的移植相似的效果,但有部分患者血象恢复不良,包括白细胞低下、血小板植入失败或植入延迟,造成血小板频繁和长期输注增加医疗费用,增加了继发严重感染和严重出血致死的风险。有些患者尽管勉强达到了植活标准,但长时间维持较低水平,影响患者需要的其他诊疗措施的实施及生活质量。尽管目前有TPO、IL-11可以促进巨核细胞的增殖和成熟,可能会加快血小板的植入,但是昂贵的治疗费用限制了广泛应用。

新药派能达胶囊是自主研发的中药5类新药(成品批准号2010L00856)和人参二醇组皂苷提取物(中间体批准号2010L00857),于2010年3月获国家药监局颁发的药物临床试验批件。人参皂甙是其补气生血的主要分子基础,其药理作用主要表现为:①促进骨髓DNA, RNA, 蛋白质及脂质的合成,促进骨髓细胞的有丝分裂,从而保护骨髓的造血功能;②明显刺激红系、粒单系、巨核系三种系列的细胞株



增殖,并能有效地通过诱导c-fos或GATA-1转录因子而调控造血细胞与增殖或分化有关基因的表达;③上调造血微环境中的内皮细胞分泌造血生长因子,促进粒单系造血祖细胞(CFU-GM)和多向性造血祖细胞(CFU-Mix)的增殖,调节血细胞的生成;④促进Go期骨髓细胞进入增殖周期或缩短增殖周期时间。功能主治:益气养血,治疗多种血细胞减少症。在动物模型、细胞和分子实验等系列研究中已证明派能达胶囊既有促进造血,又有调节免疫的双重功效。

为此,我们设想在单倍体移植后患者给予派能达胶囊,缩短患者造血重建时间或降低患者植入不良发生率,减少血细胞低下导致的感染、出血及输血等相关风险,并且派能达胶囊治疗费用相对低廉,药物毒副反应小,具有较大的临床研究价值及良好的临床应用前景。

4、研究内容

研究内容

具有移植指证的各种血液系统恶性疾病和非恶性疾病,包括高危、复发难治急性白血病,IPSS评分中高危的骨髓增生异常综合征,难治性多发性骨髓瘤和淋巴瘤,重型再生障碍性贫血,经亲缘单倍体异基因造血干细胞移植治疗,移植后+6天加用派能达胶囊治疗,观察患者移植后粒细胞、血小板植活时间,成分血输注情况、感染发生率及GVHD发生率。

预期目标

派能达胶囊能促进亲缘单倍体造血干细胞移植患者早期造血功能恢复,缩短植活时间,减少植入不良发生,降低感染发生率,不增加GVHD发生率。



主要创新点

目前派能达胶囊在特发性血小板减少性紫癜、原因不明白细胞减少症、慢性再生障碍性贫血等疾病中已经证实具有良好的疗效,但在亲缘单倍体异基因造血干细胞移植的治疗上国内外尚未有相关文献的报道,我们在异基因造血干细胞移植常规促进造血重建过程中联合应用派能达胶囊,以期缩短血象恢复时间,减少植入不良发生率。我们开展此项研究将填补该领域的空白,同时派能达胶囊是中药5类新药,为纯中药制剂,符合目前国家大力发展中医药的策略,具有较大的临床应用前景及良好的社会效益。

5、研究方法和技术路线

主要叙述课题的研究方法、技术路线和可行性分析等。

研究方法

1. 入选标准: 体能状况良好(ECOG指数0~1), 无严重心肺肝肾疾病, 具有异基因造血干细胞移植指证的血液病患者。
2. 排除标准: ①有严重肝或肾功能不全: 血清直接胆红素、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血清肌酐高于正常上限2倍; ②心功能II级以上或有严重心律失常; ③过敏体质(对2类以上物资过敏者), 或已知对派能达组分有过敏者; ④精神神经疾病患者; ⑤处于妊娠及哺乳期女性患者。
3. 预处理方案: 恶性血液病采用改良白消安+环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白(BU+CY+ATG)方案, 再生障碍性贫血采用氟达拉滨+环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白(Flu+CY+ATG)方案。
4. 选取40例移植患者, A组20例患者, 移植后+6天加用派能达胶



囊每次2粒,每天3次口服至移植后1个月或血象正常,B组20例患者不加用派能达胶囊。

5. 移植合并症的预防:患者接受allo-HSCT前行全面体格检查,清除呼吸道、口腔、肛周等部位潜在感染灶,洗必泰药浴后入住百级层流洁净室。移植前1周开始口服复方磺胺甲恶唑、氟康唑及肠道消毒剂,应用更昔洛韦预防巨细胞病毒(CMV)感染,每周1次输注免疫球蛋白(10g)。预处理期间常规水化碱化尿液预防出血性膀胱炎,前列腺素E预防肝静脉闭塞病,移植期间根据患者血常规结果行成分输血等支持治疗,维持血红蛋白 ≥ 70 g/L、血小板 $\geq 20 \times 10^9$ /L,血制品均经照射后应用,粒细胞缺乏下发热时给予敏感抗生素治疗,同时积极行血培养、分泌物培养,查找感染灶。

6. 移植期间每日监测血常规,骨髓抑制期输注辐照机采血小板和/或红细胞悬液。植入证据的检测:移植后植活时间是中性粒细胞大于 0.5×10^9 /L,以及在连续7d不输注血小板的情况下血小板 $\geq 20 \times 10^9$ /L作为植入指标,采用STR方法作为植入证据检测。

7. 移植后+30、+60、+90、+180天、+270天、+302天行骨髓穿刺、特异性基因、白血病免疫残留(MRD)、染色体(供受者性别不合)、供者T、B、NK细胞嵌合度(STR)、免疫球蛋白、细胞免疫功能检查,评估患者治疗疗效。

8. 自愿签署知情同意书,通过伦理审查。

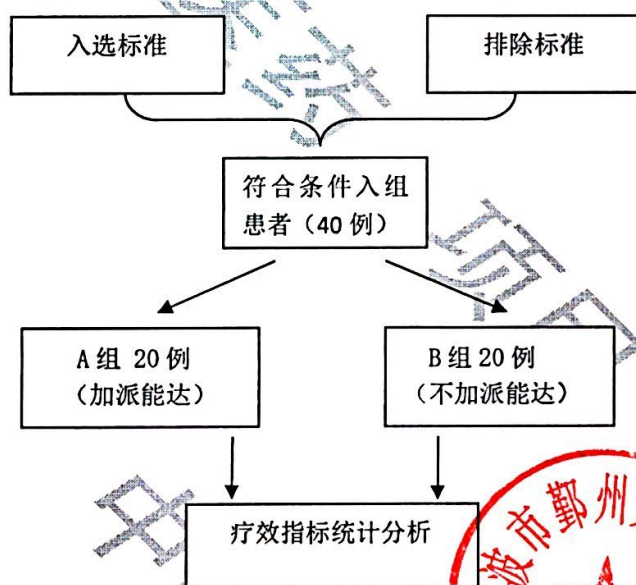
观察指标

1. 两组患者粒细胞、血小板植活时间;



2. 两组的血小板恢复至 $>20 \times 10^9/L$ 、 $>50 \times 10^9/L$ 、 $>100 \times 10^9/L$ 的时间，粒细胞恢复至 $>0.5 \times 10^9/L$ 、 $>1 \times 10^9/L$ 、 $>2 \times 10^9/L$ 的时间；
3. 血小板、红细胞输注次数及输注量；
4. 两组患者移植后早期感染发生率、GVHD 发生率；
5. 2 年累计预计生存率及移植相关死亡率。

技术路线



6、研究结果

主要描述课题的预期成果及科学价值、效益分析、验收指标等。

我们在异基因造血干细胞移植常规促进造血重建过程中联合应用派能达胶囊，缩短患者血象恢复时间，减少植入不良发生率，减少感染发生率，不增加患者 GVHD 发生率。我们开展此项研究将填补该领域的空白，同时派能达胶囊是中药 5 类新药，为纯中药制剂，符合目前国家大力发展中医药的策略，具有较大的临床应用前景及良好的社会效益。



预计在国内期刊发表论文 2 篇。

7、现有工作基础和条件

7.1 已开展的与本课题相关的研究工作及其业绩。

我院血液科是宁波市重点学科,在宁波市有很高的知名度,每年收治急性白血病患者上百例,其中复发难治性 AML 占到了一半以上,可以保证足够的研究病例标本的收集。我科目前已开展各种造血干细胞移植,亲缘单倍体造血干细胞移植技术成熟。每年可完成异基因造血干细胞移植 30~40 例,能保证下一步研究的顺利进行。

7.2 已具备的与本课题相关的研究条件。

我科拥有从事相关工作经验丰富的医务人员,现有高级职称 11 人,中级职称 8 人,博士 2 人,硕士 16 人;课题组成员都具备扎实的相关理论知识,并能熟练掌握现代分子生物学的实验技术操作,可以保证本研究项目的顺利实施。

我科有专门的血液病实验室,能稳定开展细胞形态学,免疫学,细胞遗传学和分子生物学检查,因此能完成 AML 的 MICM 分型用于疾病的准确分型和预后判断,从而筛选高危 AML 患者。且已开展申请并完成市级项目 20 余项,市级科技进步奖 8 项,并有 SCI 文章发表 9 篇,国内核心期刊发表论文 160 余篇。MICM 分型技术与国际接轨。

在前期研究中,本单位已完成多项成人 AML 基础及临床研究、小儿及老年 AML 等研究,具有丰富的经验。



七、合作单位

合作单位	无
合作单位盖章 年 月 日	合作单位盖章 年 月 日
合作单位盖章 年 月 日	合作单位盖章 年 月 日
合作单位盖章 年 月 日	鄞州市人民医院 合作单位盖章 3302120081839 鄞州市人民医院 年 月 日 核对无误 经办人: 史斌



八、合同书签订各方意见

1. 课题组将严格按照计划管理和研究伦理的要求, 认真落实合同约定的任务目标, 优质完成课题研究。

2. 课题承担单位将根据要求, 协助做好有关管理工作, 保障课题实施所需的人力、物力和工作时间等, 严格落实1:1的配套经费。

补充条款:

课题承担单位(乙方)

宁波市鄞州人民医院



课题负责人(签字)

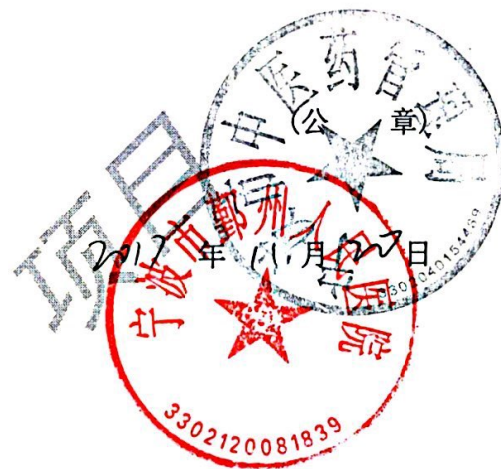
陈法

2017年3月21日

乙方上级主管单位(丙方)

负责人(签字)

陈法



课题批准单位(甲方): 省卫生计生委中医药管理局

负责人(签字):

徐伟



浙江省中医药科技计划 项目合同书

项目类别：科研基金项目

项目名称：派能达胶囊联合CTD方案治疗不适合移植的多发性骨髓瘤有效性的随机、多中心临床研究

依托学科：中西医结合血液免疫学

研究周期：2016年10月01日 至 2019年09月30日

申请人：裴仁治

电子信箱：peirz@163.com

申请单位：宁波市鄞州人民医院

单位联系人：张伟君

联系电话：13806670282

填报日期：2016年11月28日

浙江省卫生计生委制

二〇一六年



扫描全能王 创建

合同条款

(1) 合同书签订后至课题完成止, 乙方每年年底应向甲方提交年度执行情况(一式三份)并抄送丙方。

(2) 在执行过程中, 如需修改某项条款, 由签订合同书各方共同商定修改。

(3) 乙方无故不按合同书约定, 或并非因不可抗拒的客观原因, 如挪用科研经费等, 致无法完成研究, 甲方有权收回所拨经费。

(4) 项目经费, 应专款专用、单独列帐, 要严格按照科技经费管理有关规定的开支范围和现行财务制度开支标准掌握使用。

(5) 丙方应监督并保证研究任务的开展, 协调研究过程中出现的问题。

(6) 课题完成后, 乙方应按《浙江省中医药科技计划项目管理办法》的有关规定, 及时向甲方提出验收申请。

(7) 乙方对外发表学术论文等研究成果, 需标明该成果经浙江省中医药科研基金计划资助。



一、合同书简表

项目名称		派能达胶囊联合CTD方案治疗不适合移植的多发性骨髓瘤有效性的随机、多中心临床研究								
学科类别		中西医结合血液病学								
申请单位		宁波市鄞州人民医院								
合作单位		浙江中医药大学附属第一医院, 金华市人民医院, 绍兴第二医院, 宁波市医疗中心李惠利医院, 宁波市第二医院, 宁波市鄞州区第二医院								
联系地址		宁波市百丈东路251号鄞州人民医院血液科					邮编		315040	
申请人	姓名	裴仁治	性别	男	出生年月	1961-02				
	专业	中西医结合血液病学	学历	硕士研究生	职务	副院长				
	电话	13806670282	邮编	315040	职称	主任医师				
研究总经费		6.00(万元)		资助经费			3.00(万元)			
				单位配套经费			3.00(万元)			
				自筹研究经费			0.00(万元)			
项目研究组	总人数		高级	中级	初级	辅助人员	博士	硕士	男	女
	9		8	1	0	0	0	4	6	3
	主要成员(不含申请人)	姓名	性别	年龄	职称	工作单位	课题分工		研究时间(月)	
		陆滢	女	42	主任医师	宁波市鄞州人民医院	课题设计、指导		6	
		庄贤栩	男	36	主治医师	宁波市鄞州人民医院	临床治疗、资料总结及论文写作		9	
		张丕胜	男	54	主任医师	宁波市鄞州人民医院	课题指导		6	
		刘旭辉	男	45	副主任医师	宁波市鄞州人民医院	临床治疗、资料总结		6	
		陈冬	男	38	副主任医师	宁波市鄞州人民医院	临床治疗、资料总结		8	
		沙科娅	女	38	副主任医师	宁波市鄞州人民医院	临床治疗、资料总结		8	
		杜小红	女	44	主任医师	宁波市鄞州人	数据收集		9	



					师	民医院		
		曹俊杰	男	37	副主任 医师	宁波市鄞州人 民医院	文献检索	6



二、项目简述(研究目标、内容和意义简介)

多发性骨髓瘤是一种血液系统常见的恶性肿瘤,好发于中老年人,约占血液系统恶性肿瘤的10%。随着医学诊断水平的提高和人口的老龄化,发病率也逐年增加。目前认为多发性骨髓瘤是一种不可治愈的疾病,诊断后传统的治疗中位生存期约3年左右,在最近的10年间,随着新药的广泛推广使用,该病的治疗取得了长足的进步,但仍不能治愈,尤其在老年病人中,传统化疗的耐受性差,同时新药的昂贵费用限制了应用,因此积极探索新的治疗方案有极大的临床使用价值。

新药派能达胶囊是自主研发的中药5类新药(成品批准号 2010L00856)和人参二醇组皂苷提取物(中间体批准号 2010L00857),于2010年3月获国家药监局颁发的药物临床试验批件。功能主治:益气养血,治疗多种血细胞减少症。在动物模型、细胞和分子实验等系列研究中已证明派能达胶囊既有促进造血,又有调节免疫的双重功效。I期临床试验安全性良好,IIa期临床研究在七家医院治疗特发性血小板减少性紫癜与原因不明白细胞减少症,揭盲结果证明疗效确切而无明显副反应。目前IIb期临床研究正在九家医院进行。

但在多发性骨髓瘤的治疗上国内外尚未有相关文献的报道,目前研究证实多发性骨髓瘤的发生与进展跟免疫调节紊乱密切相关,在多发性骨髓瘤病人中,因骨髓中存在大量异常浆细胞导致正常骨髓造血功能受抑制,在发病初期即可表现为血细胞低下,同时,在治疗过程中部分病人因化疗相关的血细胞减少导致治疗中断,使治疗的效果进一步降低。CTD(环磷酰胺片+强的松片+反应停片)化疗方案是多发性骨髓瘤常用的化疗方案之一,总体缓解率达到50-70%,化疗相关骨髓抑制发生率15-20%,但多以轻度骨髓抑制为主,尤其适用于老年人、经济状况不佳的患者,但因为疾病本身的骨髓造血功能受抑制及化疗相关的血细胞低下,造成部分病人难以耐受化疗,我们设想,在多发性骨髓瘤常规化疗的基础上加用派能达胶囊能提高多发性骨髓瘤的治疗效果,同时减少化疗相关的血细胞减少,促进改善造血功能,减少血细胞低下导致的感染、出血及输血等相关风险,提高患者对化疗的耐受性,以保持治疗的连续性,并且派能达胶囊治疗费用相对低廉,为纯中药制剂,药物毒副反应小,具有较大的临床研究价值及良好的临床应用前景。

关键词

多发性骨髓瘤,派能达胶囊,CTD方案



三、总体考核指标

随着人口的老龄化及检测水平的不断发展,多发性骨髓瘤的发病率逐年提高,但目前它仍是一种不可治愈的疾病,尤其在老年病人中,由于传统化疗的耐受性差,同时新药的昂贵费用限制了应用,导致部分病人在疾病诊断后的短时间内出现严重不良事件甚至死亡。在传统治疗的基础上加用派能达胶囊能提高患者的疾病治疗缓解率,缩短血象恢复时间,减轻骨髓抑制程度,减少感染的发生率,同时减轻了患者的经济负担,提高生活质量,最终延长患者的生存时间。目前国内外尚无派能达胶囊在多发性骨髓瘤治疗中应用的相关文献报道,我们开展此项研究将填补该领域的空白,同时派能达胶囊是中药5类新药,为纯中药制剂,符合目前国家大力发展中医药的策略,具有较大的临床应用前景及良好的社会效益。预期在国内期刊发表研究论文2篇。

四、年度计划

起始日期	终止日期	主要完成任务	考核指标
2016年10月01日	2016年12月31日	① 统筹细化项目实施方案 ② 对项目实施人员进行规范化培训	完善实验流程,参与人员熟练诊疗过程
2017年01月01日	2017年12月31日	① 对患者分组治疗及前后相应指标的检验 ② 初步观察派能达胶囊联合CTD治疗多发性骨髓瘤的有效性	对比分析实验数据,观察加用派能达胶囊后的治疗有效性
2018年01月01日	2018年09月30日	① 跟踪和随访,初步比较差异性 ② 继续进行治疗和疗效观察	继续对比分析实验数据,观察治疗有效性
2018年10月01日	2019年09月30日	① 继续跟踪和随访 ② 汇总和数据分析 ③ 撰写发表论文,提出下一步研究计划	跟踪随访,汇总分析数据,论文写作发表



五、经费预算

经费来源	资助金额	配套、自筹经费	合计
金额(万元)	3.00	3.00	6.00
支出科目	申请经费(万元)	配套、自筹经费(万元)	计算根据及理由
设备费	0.00	0.00	
材料费	0.00	0.00	
测试化验加工费	0.00	0.00	
燃料动力费	0.00	0.00	
差旅费	0.00	0.80	多中心研究,需多家医院交流
会议费	1.20	0.00	多中心研究,需多家医院学习及会议交流
合作协议研究与交流	1.80	0.00	多中心研究,需多家医院协作交流
出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0.00	1.20	文章发表等版面费
人员劳务经费	0.00	0.00	
专家咨询费	0.00	1.00	实验流程及数据分析咨询
管理费用	0.00	0.00	
其他费用	0.00	0.00	

六、合同书正文



派能达胶囊联合 CTD 方案治疗不适合移植的多发性骨髓瘤有效性的随机、多中心临床研究

1、研究内容

以 CTD 方案为对照,初步评价派能达胶囊联合 CTD 方案治疗多发性骨髓瘤有效性的随机、多中心临床研究。主要观察目标: 1. 血象恢复时间: 各时点外周血白细胞、中性粒细胞、血小板计数、血红蛋白计数,以及基线差值的曲线下面积。2. 治疗后患者骨髓抑制的程度及持续时间,骨髓象常规及免疫分型检查。3. 免疫球蛋白,血尿轻链,血尿免疫固定电泳治疗前后的变化。4. 疾病缓解率; 疾病复发率; 无复发生存; 总生存。5. 中医证候的疗效,积分计算。派能达胶囊联合 CTD 方案治疗组血象恢复时间短,骨髓抑制程度轻,治疗缓解率高,总生存期长。目前派能达胶囊在特发性血小板减少性紫癜、原因不明白细胞减少症、慢性再生障碍性贫血等疾病中已经证实具有良好的疗效,但在多发性骨髓瘤的治疗上国内外尚未有相关文献的报道,在常规化疗中联合应用派能达胶囊,以期提高患者的治疗缓解率,缩短血象恢复时间,减轻骨髓抑制程度,疗效优于常规化疗。此项研究将填补该领域的空白。

2、研究方法和技术路线

一: 纳入标准: 1. 符合本病西医的诊断标准: 诊断采用 2015 年中华医学会血液学分会提出的中国多发性骨髓瘤诊治指南中的活动性(有症状)多发性骨髓瘤诊断标准(需满足第 1 条及第 2 条,加上第 3 条中任何 1 项): 1. 骨髓单克隆浆细胞比例大于等于 10% 和/或组织活检证实有浆细胞瘤; 2. 血清和/或尿出现单克隆 M 蛋白; 3. 骨髓瘤引起的相关表现: ①靶器官损害表现: a: 校正血清钙 $>2.75\text{mmol/L}$; b: 肾功能损害(肌酐清除率 $<40\text{ml/min}$ 或肌



酐 $>177\mu\text{mol/L}$); c: 贫血(血红蛋白低于正常下限 20g/L 或 $<100\text{g/L}$);
d: 溶骨性破坏, 通过影像学检查显示 1 处或多处溶骨性病变; ②
无靶器官损害表现, 但出现以下一项或多项指标异常: a: 骨髓单
克隆浆细胞比例大于等于 60%; b: 受累/非受累血清游离轻链比大
于等于 100; c: 核磁共振检查出现 >1 处 5mm 以上局灶性骨质破坏;
同时符合中医气血亏虚证的诊断标准: 诊断采用 2002 年中药新药
临床研究指导原则中气血亏虚证的诊断标准: 主症: 气短, 乏力,
神疲, 脉虚, 面色淡白或萎黄, 头晕眼花, 心悸; 次症: 自汗,
懒言, 舌淡, 失眠, 手足麻木, 月经延期, 量少色淡或闭经; 符
合主症 2 项, 次症 1 项者即可诊断; 2. 年龄: 18-70 岁, 男女不限;
3. 初诊多发性骨髓瘤未予任何化疗; 4. 复发骨髓瘤患者放弃使用
新药(硼替佐米, 雷纳度胺等)治疗; 5. 自愿签署知情同意书;
6. 通过伦理审查。

二: 排除标准: 1. 过敏体质(对 2 类以上物质过敏者), 或已知对
本药组分有过敏者; 2. 精神神经疾患者; 3. 怀疑或确有酒精、药
物滥用病史者; 4. 中、重度高血压或心脏病患者; 5. 肝、肾功能
明显异常者(谷丙转氨酶 $>$ 正常上限 2 倍, 肌酐 $>$ 正常上限); 6. 近 4
周内曾参加过其他药物临床试验者。

三: 样本量: 共 70 例, 派能达胶囊联合 CTD 组 50 例、CTD 组 20
例。

四: 给药方案: 派能达胶囊联合 CTD 组: 派能达胶囊每次 3 粒、
每天 2 次、口服; 环磷酰胺片每次 100mg 、每天 1 次、共 7 天、口
服; 强的松片每次 20mg 、每天三次、共 7 天、口服; 反应停片每
次 100mg 、每晚 1 次、口服; 4 周为一疗程, 用药 4 疗程。CTD 组:
环磷酰胺片每次 100mg 、每天 1 次、共 7 天、口服; 强的松片每
次 20mg 、每天三次、共 7 天、口服; 反应停片每次 100mg 、每晚 1 次、

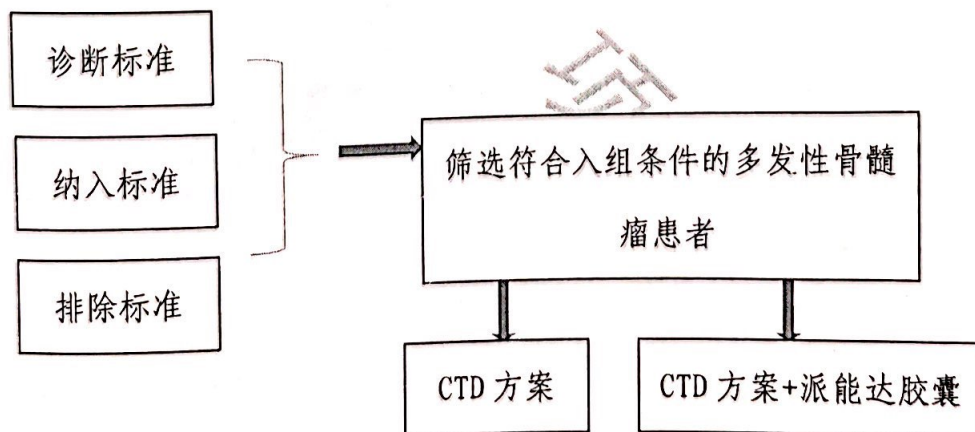


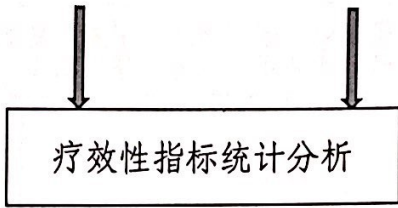
口服; 4周为一疗程, 用药4疗程。

五: 观察时间及访视时点: 筛选期3-7天, 连续用药16周, 停药后随访2周。-3天、0天、用药2周 $\pm$ 2天、用药4周 $\pm$ 2天、用药6周 $\pm$ 2天、用药8周 $\pm$ 2天、用药10周 $\pm$ 2天、用药12周 $\pm$ 2天、用药14周 $\pm$ 2天、试验结束(16周) $\pm$ 2天、停药后2周 $\pm$ 2天访视, 共访视11次。

六: 疗效性指标: 1. 血象恢复时间: 各时点外周血白细胞、中性粒细胞、血小板计数血红蛋白计数, 以及基线差值的曲线下面积。2. 治疗后患者骨髓抑制的程度及持续时间, 骨髓象常规及免疫分型检查。3. 免疫球蛋白, 血尿轻链, 血尿免疫固定电泳, 细胞免疫功能。4. 疾病缓解率(采用2015年中华医学会血液学分会提出的中国多发性骨髓瘤诊治指南中疗效评判标准进行统计); 疾病复发率; 无复发生存(为治疗缓解时至随访截止时间或复发时间); 总生存(为患者确诊之日起至死亡或随访截止时间)。5. 中医证候的疗效, 积分计算。

七: 安全性指标: 1. 不良事件; 2. 生命体征(静息10分钟的血压、体温、呼吸、心率); 3. 实验室检查: 尿常规、便常规(含潜血)、肝功能(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素、谷氨酰转肽酶)、肾功能(尿素氮、肌酐)、总胆固醇、甘油三酯、血清球蛋白、空腹血糖、血钾; 4. 常规12导联心电图。





疗效性指标统计分析

3、研究结果

随着人口的老龄化及检测水平的不断发展,多发性骨髓瘤的发病率逐年提高,但目前它仍是一种不可治愈的疾病,尤其在老年病人中,由于传统化疗的耐受性差,同时新药的昂贵费用限制了应用,导致部分病人在疾病诊断后的短时间内出现严重不良事件甚至死亡。在传统治疗的基础上加用派能达胶囊能提高患者的疾病治疗缓解率,缩短血象恢复时间,减轻骨髓抑制程度,减少感染的发生率,同时减轻了患者的经济负担,提高生活质量,最终延长患者的生存时间。目前国内外尚无派能达胶囊在多发性骨髓瘤治疗中应用的相关文献报道,我们开展此项研究将填补该领域的空白,同时派能达胶囊是中药5类新药,为纯中药制剂,符合目前国家大力发展中医药的策略,具有较大的临床应用前景及良好的社会效益。

预期在国内期刊发表研究论文2篇。



七、合作单位

合作单位	浙江中医药大学附属第一医院, 金华市人民医院, 绍兴第二医院, 宁波市医疗中心李惠利医院, 宁波市第二医院, 宁波市鄞州区第二医院	
	 合作单位盖章 2016年12月6日	 合作单位盖章 2016年12月6日
	 合作单位盖章 2016年12月6日	 合作单位盖章 2016年12月7日
	 合作单位盖章 2016年12月8日	 合作单位盖章 2016年12月8日



八、合同书签订各方意见

1. 课题组将严格按照计划管理和研究伦理的要求,认真落实合同约定的任务目标,优质完成课题研究。
 2. 课题承担单位将根据要求,协助做好有关管理工作,保障课题实施所需的人力、物力和工作时间等,严格落实1:1的配套经费。
- 补充条款:

课题承担单位(乙方)

宁波市鄞州区人民医院



课题负责人(签字)

张仁浩

乙方上级主管单位(丙方)

负责人(签字)

李国平



课题批准单位(甲方):省卫生计生委中医药管理局)

(公章)

负责人(签字):

徐伟伟

