

• 评价指南 •

小儿手足口病中药新药临床试验设计与评价技术指南

中华中医药学会儿科分会临床评价学组*

摘要:《儿科常见疾病中药新药临床试验设计与评价技术指南》是中华中医药学会儿科分会临床评价学组制定的、指导儿科中药Ⅱ期、Ⅲ期临床试验和上市后有效性再评价方案设计的、具有病种特色的系列临床评价技术指南,旨在推动儿科中药临床试验设计与评价水平的提高,并为临床提供安全有效的儿童用药。采用世界卫生组织(WHO)推荐的“共识会议法”和美国国立卫生研究院(NIH)发展共识方案(GPP)有关原则,国内全部18个国家药物临床试验机构中医儿科专业的临床儿科专家以及国内相关临床评价专家参加了急性上呼吸道感染、急性支气管炎、支气管哮喘、反复呼吸道感染、厌食、轮状病毒性肠炎、注意缺陷-多动障碍、抽动障碍、遗尿症、手足口病、湿疹11个儿科常见病种指南的起草或多次提出修改建议,历经3年反复完善,最终形成共识,并由中华中医药学会儿科分会于2013年10月发布。本指南从研究背景、研究目标、总体设计、诊断标准、受试者的选择、给药方案、安全性评价、有效性评价、试验流程、数据管理与统计分析、质量保证、相关伦理学要求、试验结束后的医疗措施、资料保存等方面阐述了小儿手足口病中药新药临床试验的设计与评价技术要点,期望能为申办者与研究者在临床试验方案设计中提供指导。

关键词: 中药新药; 小儿手足口病; 临床评价; 技术指南

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)05-0465-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.05.001

Guideline on evaluation of Chinese medical research for treatment of hand-foot-and-mouth disease in children

Clinical Evaluation Unit, Pediatric Branch of China Association for Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: The series of *Guideline on evaluation of Chinese medical research for treatment of common disease in children* were issued by Clinical Evaluation Unit, Pediatric Branch of China Association for Traditional Chinese Medicine. It is developed to assist applicants during the development and re-evaluation of pediatric medicine, in order to provide safer and better medicines for children. The guidelines were developed by all 18 clinical trial institutions of traditional Chinese medicine (TCM), utilized the “consensus meeting method”, which was recommended by WHO, and the consensus development program (GPP) principles of National Institutes of Health (NIH). It involved phase II and III to post marketing re-evaluation in 11 kinds of pediatric diseases, such as acute upper respiratory infection, acute bronchitis, bronchial asthma, recurrent respiratory tract infections (RRTI), anorexia, rotavirus gastroenteritis, attention-deficit/hyperactivity disorder, tic disorders, enuresis, hand-foot-and-mouth disease, and eczema. It spent three years from the first draft to the last version, and after repeated revise, it was eventually released by CACM in October 2013. This Guideline intends to address the position in the main topics of clinical development of new Chinese medicinal products in the treatment of hand-foot-and-mouth disease in children. The elaboration included possible claims, clinical study design, selection of patients, endpoints, safety observation, as well as other significant points. It aims at providing the possible guidance for sponsors and investigators of clinical trial.

Key words: Chinese materia medica new drugs; hand-foot-and-mouth disease in children; clinical evaluation; guideline

1 制定依据

根据《药物临床试验质量管理规范》(2003)^[1]

《药品注册管理办法》(2007)^[2]《中药注册管理补充规定》(2008)^[3]《ICH 药品注册国际技术要求》^[4]

收稿日期: 2015-07-30

基金项目: 国家重大新药创制项目——“儿科中药新药临床评价研究技术平台规范化建设”(2011ZX09302-006-03)

*通信作者 胡思源, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为儿科中药的临床研究。E-mail: husiyuan1963@sina.com

卫生部《手足口病诊疗指南(2010年版)》^[5]《中医儿科常见病诊疗指南(2012)》^[6]《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)^[7]等制定本指南。

2 范围

本指南制订了小儿手足口病临床试验的设计与评价技术操作要点,主要适用于小儿手足口病中药品种的II、III期临床试验设计,也可作为IV期临床试验及上市后有效性再评价研究的方案设计提供参考。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

疱疹性咽炎:大都为柯萨奇病毒感染引起,好发于夏秋季,主要侵犯1~7岁小儿。该病起病较急,常突发高热、流涕、口腔疼痛甚或拒食,体检可见软腭、悬雍垂、舌腭弓、扁桃体、咽后壁等口腔后部出现灰白色小疱疹,2~3 d后疱疹破溃形成溃疡,颌下淋巴结可肿大,但很少累及颊黏膜、舌、龈以及口腔以外部位皮肤,平均病程为1周^[8,9]。

4 设计与评价技术要点

4.1 研究背景

4.1.1 概述 小儿手足口病是由多种肠道病毒[主要为肠道病毒71型(EV 71)和柯萨奇病毒A16型(Cox A16)]引起的发疹性传染病,临床以手足、口腔部发生疱疹为特征。本病一年四季均可发生,但以夏秋季节为多见。常见于5岁以下小儿。儿童感染多为此两种病毒所致,主要通过消化道、呼吸道和密切接触等途径传播。一般病程短而轻,大多1周左右痊愈,皮疹不留瘢痕或色素沉着。少数病例可出现脑膜炎、脑炎、脑脊髓炎、肺水肿、循环障碍等重症及危重表现,尤其以感染EV 71者居多。目前治疗方法主要以隔离,避免交叉感染,并在此基础上进行的对症治疗为主要措施^[5,10]。

4.1.2 品种的前期工作基础 综述品种药理学、药效学、毒性、临床、文献(同类产品及药物组成)研究情况,尤其是对幼年动物和不同年龄段儿童的安全有效性情况,从中发现对本次临床试验有价值的信息,分析品种对人体的可能危险与受益。

4.2 研究目标

4.2.1 研究计划 小儿手足口病中药新药品种的开发,一般要经历有效性的探索和确证两个阶段,每个阶段都可能设计一个或多个临床试验。因此,制定研发策略,做好顶层设计,对于品种的成功开发都非常重要。

治疗本病的中药新药多属于第6、7、8类,既

往有儿童用药经验,一般不需要按儿童、婴儿分别设计探索性试验。

4.2.2 试验目的与观察指标 小儿手足口病中药、天然药的适应症定位单纯。临床上一般不专门进行皮肤黏膜的局部用药研究,多为系统用药,以缩短普通型病例的病程和改善临床症状作为有效性评价的主要目的。其安全性评价应结合品种的前期安全性研究数据、本病高发于婴幼儿的特点,合理选择观察指标。

4.3 试验总体设计

4.3.1 对照与加载试验 本病病程自限,在采用基础治疗的前提下,可以考虑采用安慰剂对照。如有适应症相同、治疗结果可比、公认安全有效的中西药,也可以考虑采用阳性药对照。

4.3.2 随机与分层 建议采用区组(分段)随机法。儿童临床试验的分层因素主要是年龄,建议按照用药的年龄段进行分层随机设计,保证组间均衡。

4.3.3 盲法 为解决偏倚,原则上应采用双盲法,如试验药与对照药在规格、用法或外观上不尽相同,可以考虑采用模拟技术。未设计盲法者,应说明理由或拟采取的控制偏倚措施。

4.3.4 多中心 临床试验需要在多中心(至少3家)同期进行,具备地域代表性。

4.3.5 检验类型 根据试验阶段和对照药品的不同,可以选择差异性检验、优效检验或非劣效检验。

4.3.6 样本量估算 确证性试验需要估算有效性评价所需的样本量。样本量的估算,除了设定一、二类错误的允许范围外,还要根据临床意义,确定非劣效/优效界值。同时,需要该品种或其同类品种前期临床研究数据的支持。样本量的最终确定,应结合《药品注册管理办法》^[2]和《中药注册管理补充规定》^[3]有关最小例数的规定。

病毒病原学检测是手足口病确诊的重要依据。据文献报道,咽拭子肠道病毒(包括EV 71和Cox A16)核酸的检测阳性率能够达到75%~80%^[11]。因此,最终有效性样本量应为基于有效性的样本估算例数再除以0.75,使肠道病毒核酸阳性的例数达到统计要求。

4.4 诊断标准

4.4.1 西医诊断标准 建议采用卫生部《手足口病诊疗指南(2010年版)》标准^[5]。(1)临床诊断病例:a在流行季节发病,常见于学龄前儿童,婴幼儿多见;b发热伴手、足、口、臀部皮疹,部分病

例可无发热；c 极少数重症病例皮疹不典型，临床诊断困难，需结合病原学或血清学检查做出诊断。无皮疹病例，临床不宜诊断为手足口病。(2) 确诊病例：临床诊断病例具有下列之一者即可确诊。a 肠道病毒(Cox A16、EV 71 等)特异性核酸检测阳性；b 分离出肠道病毒，并鉴定为 Cox A16、EV 71 或其他可引起手足口病的肠道病毒；c 急性期与恢复期血清 Cox A16、EV 71 或其他可引起手足口病的肠道病毒中和抗体有 4 倍以上的升高。

根据《手足口病诊疗指南(2010 年版)》^[5]，手足口病可分为普通型、重症型两大类。普通型表现为手、足、口、臀部皮疹，伴或不伴发热。重症病例又分为重型和危重型两种。(1) 重型：出现神经系统受累表现；(2) 危重型：出现下列情况之一者，a 频繁抽搐、昏迷、脑疝，b 呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰、肺部罗音等，c 休克等循环功能不全表现。

4.4.2 中医辨证标准 建议参照《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[6]。(1) 邪犯肺脾证：主症包括发热轻微或不发热；口腔内硬腭、颊部、齿龈、唇内、舌部等处出现疱疹，破溃后形成溃疡，疼痛，1~2 d 后手掌足跖出现斑丘疹，斑丘疹呈米粒大小，皮疹迅速转化为疱疹，分布稀疏，疹色红润，根盘红晕不显著，疱液清亮。兼症包括流涎；拒进饮食；流涕；咳嗽；咽红疼痛；纳差；恶心呕吐；泄泻。舌脉包括舌质红，苔薄黄腻，脉浮数。具备主症及兼症中 4 项，参考舌脉，即可辨证。(2) 湿热毒盛证：主症包括持续高热，或体温不高、精神不振；口腔部出现疱疹，并迅速破溃形成溃疡，溃疡灼热疼痛，手掌足跖出现疱疹，可波及臂腿部、臀部，疱疹分布稠密或成簇出现，疹色紫黯，根盘红晕显著，疱液混浊。兼症包括流涎；拒食；烦躁；口臭；口渴；小便黄赤；大便秘结。舌脉包括舌质红绛，苔黄腻，脉滑数。具备主症及兼症中 4 项，参考舌脉，即可辨证。(3) 心脾积热证：主症包括轻微发热或无发热；以口腔疱疹为主，口腔疱疹溃后形成溃疡，疼痛，手掌足跖也见疱疹。兼症包括流涎；拒食；心烦；口渴；口燥唇干；小便黄赤；大便干结。舌脉包括舌尖红，苔薄黄，脉数。具备主症及兼症中 4 项，参考舌脉，即可辨证。

4.5 受试儿童的选择

4.5.1 入选标准 (1) 符合小儿手足口病诊断和中医辨证标准。(2) 本病高发于幼儿，入选患者年

龄段应符合手足口病的多发年龄范围，一般为年龄 1~7 岁，同时考虑临床可操作性。(3) 本病自然病程一般为 5~7 d，建议入选病程不超过 24 h。(4) 知情同意过程符合规定，法定代理人或与受试儿童共同签署知情同意书。

4.5.2 排除标准 (1) 疑似手足口病重症患者(具有神经系统受累、抽搐、昏迷或脑疝等重症及危重表现)和水痘、疱疹性咽峡炎、不典型麻疹、幼儿急疹、带状疱疹以及风疹、丘疹性荨麻疹患者。(2) 血糖增高者。(3) 谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST) ≥ 1.5 倍正常上限者。(4) 严重营养不良、佝偻病患者及合并心、脑、肺、肝、肾及造血等系统严重原发性疾病，以及精神病患者。(5) 过敏性体质(对 2 类以上物质过敏)，或对试验药物组成成分过敏者。(6) 根据医生判断，容易造成失访者。(7) 最近 1 周内参加其他临床试验者。

4.5.3 受试儿童退出(脱落)标准 (1) 研究者决定退出：a 出现过敏反应或严重不良事件，根据医生判断应停止试验者。b 试验过程中，患者罹患其他疾病，影响疗效和安全性判断者。c 受试儿童依从性差(试验用药依从性 $< 80\%$ ，或 $> 120\%$)，或自动中途换药或加用本方案禁止使用的中西药物者。d 各种原因的中途破盲病例。e 用药后，患儿病情加重，发展为重型或具有可能发展成重症病症的征象(持续高热、手足抖动、呼吸增快、心率增快、血压升高、四肢冷、外周血白细胞计数升高等)，应停止用药，采取有效治疗措施，该患儿完成各项实验室检查，退出试验，按治疗无效病例处理。f 随机化后，发现严重违反纳入标准或排除标准者。(2) 受试儿童自行退出：a 无论何种原因，患者不愿意或不可能继续进行临床试验，向主管医生提出退出试验要求而中止试验者。b 受试儿童虽未明确提出退出试验，但不再接受用药及检测而失访者。

4.5.4 临床试验的中止 指临床试验尚未按计划结束，中途停止全部试验。试验中止的目的主要是为了保护受试儿童权益，保证试验质量，避免不必要的经济损失。(1) 申办者、研究者可以中止一项临床试验，但应阐明理由，并通知有关各方。伦理委员会可以终止或暂停已批准的临床试验。国家食品药品监督管理部门可以撤销药品临床研究批件。(2) 中止一项临床试验的理由：a 试验中发生严重安全性问题；b 试验中发现药物治疗效果较差，甚至无效，不具备临床价值；c 试验中发现临床试验

方案有重大失误,或者方案虽好,但在实施中发生严重偏差,难以评价药物疗效,应中止试验;d申办者基于其他原因中止试验。

4.5.5 结束全部临床试验的规定 达到方案预先设定的结束临床试验条件或完成计划中的最后1例病例随访,即标志一次临床试验的结束。

4.6 给药方案

4.6.1 试验用药品规格、包装和标签的说明 试验药、对照药及其模拟剂应标注名称、剂型、规格、生产单位和批号。药品包装上所附标签应包括药物编号、临床研究批件号、药物名称、适应症、规格、用法用量、贮存条件、生产批号、有效期、药物供应单位、注意事项等内容,并标示“仅供临床研究用”字样。

4.6.2 试验用药品的随机编盲 生物统计学专业人员用统计软件模拟产生随机数字和相应的药品编码,然后按此编码将试验药和对照药进行分类编号、贴签。试验用随机编码为受试儿童唯一识别码。每一编码药物配一封应急信件,用于紧急破盲。监查员与研究必须自始至终处于盲态。

应急信件密封且有一次性易毁标签等措施,以明示其是否已被拆阅,并随相应编号的临床研究用药品发往各临床试验中心,由该中心负责保存,非必要不得拆阅;如果拆阅,需注明拆阅者、主要研究者、药物临床试验机构有关负责人员、拆阅日期、原因等,并在《病例报告表(CRF)》中记录。试验结束后所有应急信件(包括已拆阅的)应退还申办单位。

4.6.3 试验用药品的登记与使用记录、递送、分发方式、退回或销毁及保存、储藏条件 试验用药品采取由药剂科统一集中保存的模式,并设不直接参与临床试验的试验用药品管理员(每单位设一位专人,负责试验用药品的保存、发放、回收、记录和返还或追还)进行管理。受试者入选后,一般由试验用药品管理员按入选时间的先后顺序和由小到大的药品编号依次发放药物,及时填写《试验用药物使用和回收记录》。试验药物于用药开始时发放,并于最后复诊时回收剩余药物(或空盒)。全部试验结束后由药品管理员负责将剩余药品集中返还申办单位,或按程序销毁,填写《试验用药销毁证明》存档。

建立试验用药品管理制度,设专柜保管试验用药品,并储藏在通风、干燥、温度适宜的场所,由试验用药品管理员进行统一管理。

4.6.4 试验用药品的清点 每次访视时,观察医生应清点患者接收、服用、剩余和归还的药品数量,

并询问是否按时按量服药,有无遗失、漏服、少服等情况,及时记录于《研究病历》,并填写在CRF中,以用于临床用药依从性的判定。根据受试儿童的依从性,决定该患者是否继续参加临床试验。

4.6.5 用法用量 试验用药品的剂量、给药途径、给药方法和给药次数。

4.6.6 疗程 本病属于自限性疾病,疗程一般5d。5d以内痊愈的病例随时结束治疗,复查各项指标。缩短病程评价,疗程最长可延至7d。

4.6.7 基础治疗的规定 注意隔离,避免交叉感染。适当休息,清淡饮食,做好口腔和皮肤护理。在一般治疗的基础上采取下列对症治疗措施。(1)退热治疗:a对体温 $<38.5^{\circ}\text{C}$ 的患者可以采用物理降温,包括温水浴或降温贴;b对体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ 的患者采用药物降温,给予西药退热剂口服,首选对乙酰氨基酚混悬液(泰诺林)。(2)皮疹、破溃可进行局部对症处理。(3)试验过程中使用抗生素,必须有严格的指征,并在CRF中进行详细记录使用的药物、剂量、时间等。(4)可以适度给予10%葡萄糖液加电解质等静脉点滴。

4.6.8 合并用药的规定 试验期间不能使用糖皮质激素治疗,不能给予与本试验用药功效相似的药物治疗,原则上不给予抗病毒治疗和干扰素治疗。对于合并其他病症需要用药者,合并使用的药物必须记录。

4.7 安全性评价

4.7.1 试验用药品可能的不良反应 可根据药物本身特点和前期安全性研究基础(包括同类品种),对可能的毒性靶器官或儿童针对性的安全性指标密切观察。

4.7.2 安全性评价指标及观察时点 包括临床不良事件(症状、体征、疾病、综合征),血、尿、便常规,肝肾功能[ALT、AST、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT),血肌酐(Cr)、肾小球滤过率(e-GFR)等],心电图。必要时可增加具有毒性靶器官或儿童针对性的安全性指标。本病病程短,实验室指标只需在治疗前后两个时点检测。若因疾病痊愈而提前结束治疗,理化检查项目也可相应提前。

4.7.3 不良事件的记录和判断 在《研究病历》和CRF中设置“不良事件(AE)记录表”,要求研究者如实填写AE的发生时间、严重程度、持续时间、

采取的措施和转归,判断 AE 与试验药物的关系。

不良事件与试验药物因果关系判断,采用卫生部药物不良反应监察中心制定的药品与不良反应因果关系判断标准^[12]。因果判断的有关指标,以及发生 AE 时研究者采取的措施参见《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相关部分^[13]。

4.7.4 严重不良事件 (SAE) 的处理 与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[13]。

4.7.5 未缓解的不良事件 所有在疗程结束时尚未完全缓解的 AE,均应追踪观察至妥善解决或病情稳定。安全性检测指标如血、尿、便常规、肝肾功能等,若治疗后出现异常,对于可疑结果要及时复查,以排除检测误差。对于确实发生的异常检测

结果进行因果分析,及时做出判断,并随访复查至恢复正常或治疗前水平。

4.8 有效性评价

4.8.1 基线指标 人口学资料、病程、病情、合并疾病及用药等。

4.8.2 有效性观察指标与时点 (1) 完全退热时间、皮疹/疱疹开始消退时间、皮疹/疱疹完全消退时间,每 8 h 检测 1 次;(2) 中医证候疗效及单项症状疗效、咽拭子病毒检测,用药前后观测;(3) 其他,如转化重症率等。以完全退热时间或/和咽拭子病毒检测为主要指标。

4.8.3 基于证候的症状体征分级量化 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)^[7]、《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)制定^[6],见表 1。

表 1 基于中医证候的症状体征分级量化标准
Table 1 Quantitative classification based on TCM Syndrome

症状体征	正常	轻	中	重
主症				
发热(腋温)	诊前 24 h 最高腋温 ≤37.2℃	诊前 24 h 最高腋温 37.3~37.9℃	诊前 24 h 最高腋温 38~38.5℃	诊前 24 h 最高腋温 >38.5℃
皮疹/疱疹/溃疡部位与数量	无	手、足、口出疹稀疏	手、足、口出疹稠密	手、足、口、臀均出疹
疹色	无	红活	紫暗	—
疱液	无	清亮	浑浊	—
兼症				
流涎	无	偶有流涎	时常流涎	流涎不止,口周发红
疼痛,拒进饮食	无	轻微口痛	口痛,勉强饮食	口痛,饮食困难
流涕	无	偶有,量少	时有,量多	量多,持续不止
咳嗽	无	偶尔咳嗽	间断咳嗽,不影响休息和睡眠	昼夜频繁咳嗽,影响休息和睡眠
咽红疼痛	无	咽轻度充血,不痛或微痛	咽充血水肿,疼痛吞咽时明显	咽充血水肿,咽痛较剧,吞咽困难
食量减少/纳差	无	食量较正常量减少 1/3	食量较正常量减少 1/2	食量较正常量减少 2/3
神情倦怠	无	精神不振,不影响活动	精神疲乏,喜抱	精神疲乏,嗜卧
恶心呕吐	无	恶心	每日呕吐 1~2 次	每日呕吐 >2 次
泄泻	无	溏便	稀水便	水样便
烦躁/心烦	无	偶尔哭闹	时有无故哭闹	昼夜烦躁哭闹
口臭	无	轻微口臭	近旁可闻及口臭	口臭令人难近
口渴	无	口微渴	口渴	口渴喜饮
小便黄赤	无	尿色偏黄	尿量或次数减少,色黄	尿量或次数明显减少,色深黄
大便秘结	无	大便头干	大便干,条状	大便干如球状,数日 1 次
口燥唇干	无	口唇发干	口唇发干脱皮	口唇发干皲裂

4.8.4 疗效评价标准和终点指标定义 (1) 指标定义。**a** 完全退热:指服药后体温下降至 ≤37.2℃ 且 24 h 内不再反弹。**b** 疱疹/皮疹开始消退:服药后

无新疹出现。**c** 皮疹/疱疹、口腔黏膜疱疹/溃疡的完全消退:服药后皮疹/疱疹、或口腔黏膜疱疹/溃疡完全消退。(2) 中医证候疗效评价标准:建议参照

《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)^[7]。

a 临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 $\geq 95\%$ 。b 显效: 中医临床症状、体征明显改善, 证候积分减少 $\geq 70\%$, $< 95\%$ 。c 有效: 中医临床症状、体征均有好转, 证候积分减少 $\geq 30\%$, $< 70\%$ 。d 无效: 中医临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少不足 30%。

4.9 试验流程

4.9.1 导入期 本病自然病程短, 无法设置导入期。

4.9.2 治疗观察期 至少设置基线、治疗观察结束两个时点。根据指标评价需要, 治疗观察期内可以设置若干个中间访问时点, 本病疗程一般在 5~7 d, 为评价疗效需要, 考虑临床可操作性, 治疗观察期可每 1~3 d 设 1 个观察时点。如以退热时间为主要指标, 则需要每天观测, 为提高患者依从性, 门诊受试儿童应设立受试儿童日志。

4.9.3 随访期 根据品种特点、试验目的和指标观察需要, 考虑是否设置有效性随访期。如观察退热时间, 需要做 1 d 的随访。试验中出现不良事件, 应随访至恢复正常或稳定。

4.10 数据管理和统计分析

与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[13]。

4.11 质量控制与保证

4.11.1 危重病例的抢救 建议参照卫生部手足口病临床专家组《肠道病毒 71 型(EV 71)感染重症病例临床救治专家共识》(2011)^[14]。

4.11.2 咽拭子采集、保存与运输、检测的标准化操作规程(SOP) (1) 样本采集(注意无菌操作): 采集病人的咽拭子标本, 用于病原检测。用专用采样棉签, 适度用力拭抹咽后壁和两侧扁桃体部位, 应避免触及舌部; 迅速将棉签放入装有 3~5 mL 保存液(细胞维持液)的采样管中, 在靠近顶端处折断棉签杆, 旋紧管盖并密封, 4℃暂存立即(12 h 内)送达实验室, -20℃以下低温冷冻保藏, 需长期保存的标本存于-70℃冰箱。(2) 样本的保存与运输: 样本可立即用于测试, 也可保存于-20℃待测, 保存期为 4 个月; 长期保存应置于-70℃。运送采用 0℃冰壶。临床样本在运输与贮存过程中要避免反复冻, 如果不能确保-20℃的条件, 应该在 0~8℃运输和保存。样本应冷冻运输, 运输时要附必要的信息, 如样本编号、发病日期和样本采集日期。(3) 咽拭子病毒检测: 通常采用 PCR-荧光探

针法, 对粪便、咽拭子、疱疹液样本中的可引起手足口病的肠道病毒的核酸、Cox A16 核酸、EV 71 核酸进行定性检测。推荐在各地疾病预防控制中心(CDC)进行检测^[15]。

4.11.3 体温测量的 SOP (1) 测量部位: 一般选取的是患者的双侧腋窝。(2) 测量工具: 水银玻璃体温计, 调量前进行校对、检测。水银体温计检测方法为: 在使用新体温计前或定期消毒体温计后, 将全部体温计的水银柱甩至 35℃以下, 于同一时间放入已测好的 40℃以下水中, 3 min 后取出检视, 凡误差在 0.05%以上或玻璃管有裂痕者, 不能使用, 合格体温计用纱布擦干, 放入容器内备用。(3) 测量方法: 统一使用标准检测合格的水银体温计, 测量时间为 10 min, 测量前检查体温计是否完好, 水银柱在 35℃以下。避开周围的冷、热源, 擦干患者的腋窝汗液, 协助其正确夹好体温计, 并一直守候在受试者的身旁, 10 min 后取出体温计读表记录^[16]。

4.11.4 试验前的研究者培训 包括: (1) 方案和中医分级量化标准的培训等; (2) 受试儿童脱落后, 研究者采取积极措施(如登门拜访、预约随访、电话、信件等)尽可能与受试儿童联系, 询问理由、记录最后一次服药时间、完成所能完成的评估项目。

4.11.5 提高受试儿童依从性的措施 包括: (1) 本病高发于婴幼儿, 应采用先进的实验室检测方法, 尽量减少采血量, 或采用非创伤性标本。(2) 门诊患者设立“受试儿童日志”。(3) 合理设置观察时点, 尽量减少随访次数

4.11.6 监查与稽查 与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[13]。

4.11.7 受试者的依从性判定 在临床试验过程中, 受试者的依从性主要是按规定用药, 应使受试者及其家长充分理解按时服药的重要性, 严格按照规定用药, 避免自行加用其他治疗方法。受试儿童的依从性判定一般采用药物计数法:

试验用药依从性=实际应用量/方案要求应用量

4.12 试验相关的伦理学要求

该部分包括的 6 个小标题均与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[13]。

4.12.1 试验方案的伦理审查

4.12.2 风险-受益评估

4.12.3 受试儿童招募

4.12.4 受试儿童的医疗和保护

4.12.5 受试儿童隐私的保护

4.12.6 知情同意和知情同意书的签署

4.13 试验结束后的随访和医疗措施

无随访,未达到治愈者,可按其他医疗方法继续治疗。对于出现危重症的患者,按照《手足口病诊疗指南(2010版)》^[5]规定治疗,费用由患者自理,结束患者与研究者的合作关系。患者在试验期间出现试验药物导致的不良反应,在给药周期结束后,其不良反应仍未治愈者,按有关规定,由申办者负责其治疗费用。不良反应结束后,结束患者与研究者的合作关系。

4.14 试验总结与资料保存

与《小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南》相应部分内容相同^[13]。

4.15 任务分配与预期进度

4.16 各方承担的职责及其他有关规定

4.17 申办者的名称和地址,进行试验的场所,研究者的姓名、资格和地址

主持本指南制定的专家:马融、胡思源、王有鹏、王雪峰、顾明达。

参与本指南审定的专家(以姓氏笔画为序):丁樱、马丙祥、王俊宏、丛丽、向希雄、刘虹、闫慧敏、孙远岭、孙轶秋、李荣辉、李新民、杨京华、肖和印、吴振起、何平、张伟、张葆青、陈永辉、周盈、郑健、徐荣谦、高树彬、高修安、郭振武、常克、董幼祺、程燕、虞坚尔、熊磊、薛征、魏小维。

整理:闫雨佳。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范 [EB/OL]. (2003-08-06) [2010-01-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.

- [2] 国家食品药品监督管理局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. (2007-07-10) [2010-01-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理局. 关于印发中药注册管理补充规定的通知 [EB/OL]. (2008-01-07) [2010-01-01]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/27432.html>.
- [4] 周海钧. ICH 药品注册的国际技术要求 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南(2010年) [EB/OL]. [2010-04-21] [2010-05-01]. <http://www.gov.cn>.
- [6] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南 [S]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [8] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [9] 陆权, 安淑华, 艾涛, 等. 中国儿童普通感冒规范诊治专家共识(2013年) [J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(9): 680-686.
- [10] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002.
- [11] 郑焕英, 刘冷, 郭雪, 等. 2008年广东省手足口病实验室检测结果分析 [J]. 华南预防医学, 2009, 34(6): 15-18.
- [12] 李家泰. 临床毒理与药物评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 1994, 10(3): 184-188.
- [13] 中华中医药学会儿科分会临床评价学组. 小儿急性上呼吸道感染中药新药临床试验设计与评价技术指南 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 8-16.
- [14] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒71型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(9): 675-678.
- [15] 中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南2009版 [EB/OL]. (2009-06-04) [2010-01-01]. http://www.gov.cn/gzdt/2009-06/04/content_1332078.htm.
- [16] 李小寒, 尚少梅. 基础护理学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2006.