

【评价指南】

儿童功能性腹痛中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, 中华中医药学会中药临床药理分会

摘要: 本《指南》为中华中医药学会标准化项目—《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》之一。其目的是以临床价值为导向, 在病证结合模式下, 讨论具有儿童功能性腹痛疾病、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗儿童功能性腹痛临床试验设计与评价提供思路和方法。制定过程中先后成立指南工作组、起草专家组和定稿专家组, 采用文献研究和共识会议的方法, 最终形成指南送审稿定稿。该《指南》的主要内容包括临床定位、试验总体设计、诊断标准与辨证标准、受试者的选择与退出、给药方案、有效性评价、安全性观察、试验流程、试验的质量控制、儿童临床试验相关的伦理学要求10部分。希望其制定和发布, 能为申办者/合同研究组织、研究者在中药治疗儿童功能性腹痛的临床试验设计, 提供借鉴与参考。

关键词: 儿童功能性腹痛; 中药; 临床试验; 技术指南

中图分类号: R951

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2020) 03-0396-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.03.006

Guideline on Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Disease: Functional Abdominal Pain

Pediatric Branch of China Association of Chinese Medicine, Chinese Medicine Clinical Pharmacology Branch of China Association of Chinese Medicine

Abstract: This *Guideline* is one of the standardization projects of the China Association of Traditional Chinese Medicine - *Guideline on the Design And Evaluation of Clinical Trials for Chinese Medicine in Common Pediatric Diseases*. The purpose is to discuss the clinical positioning, experimental design and implementation of the characteristics of functional abdominal pain, children and traditional Chinese medicine under the mode of combining disease and syndrome with clinical value, so as to provide suggestions and methods for the design and evaluation of clinical trial of functional abdominal pain with traditional Chinese medicine. In the process of developing, working group on the guidelines, drafter group and finalizer group were established, and the methods of literature research and consensus meeting were adopted to form the final draft of the guidelines. The main contents of the *Guideline* include clinical positioning, overall design of the trial, diagnostic and syndrome differentiation criteria, selection and withdrawal of subjects, administration scheme, effectiveness evaluation, safety observation, trial process, quality control of the trial, and ethics requirements related to children. The formulation of the *Guideline* provides references for the sponsor or contract research organizations and researchers to design clinical trials on the treatment of functional abdominal pain with traditional Chinese medicine.

Key words: functional abdominal pain; Chinese medicine; clinical trials; guideline

本《指南》为中华中医药学会标准化项目—《儿科系列常见病中药临床试验设计与评价技术指南》之一, 由中华中医药学会儿科分会和中药临床药理分会委托天津中医药大学第一附属医院主持制定。指南制定的目标和思路是以临床价值为导向, 在病

证结合模式下, 重点讨论具有儿童功能性腹痛及相关疾病、儿童和中药特点的临床定位、试验设计与实施等相关问题, 为中药治疗儿童功能性腹痛临床试验设计与评价提供思路和方法。

指南的制定经历3个阶段: 第1阶段成立指南

收稿日期: 2019-01-10

基金项目: 中华中医药学会标准化项目(20170607)

*通信作者: 胡思源, 教授、主任医师, 博士生导师, 研究方向为儿童中药临床评价方法学。E-mail: husiyuan1963@sina.com

工作组,系统检索国内外相关文献,归纳、分析、提炼试验设计与评价技术要点,形成指南初稿;第2阶段组织国内儿科和临床药理专家,组成起草专家组,负责对指南初稿逐条分析、讨论,决定取舍与完善,形成指南送审稿草案;第3阶段采用共识会议法,邀请来自国内药物临床试验机构中医儿科专业及临床药理专业的专家学者,组成定稿专家组,负责指南送审稿的定稿。本《指南》2019年11月由中华中医药学会正式发布(T/CACM 1334.1~4-2019),现将主要内容介绍如下。

1 适用范围

本指南提出了中药治疗儿童功能性腹痛临床随机对照试验的设计与评价的主要方法。适用于中药新药及上市后再评价的临床随机对照试验设计,供申办者/合同研究组织、研究者借鉴与参考。

2 概述

功能性腹痛(functional abdominal pain, FAP),罗马IV标准称之为“功能性腹痛-非其他特指(FAP-NOS)”,指病程在2个月以上,且症状不符合IBS、FD或AM的诊断标准,疼痛不能完全用其他医学情况来解释的一种儿童功能性胃肠病^[1]。一项纳入196 472名儿童的研究显示,功能性腹痛病(FAPD)的全球发病率为13.5%,亚洲发病率为16.5%,其中女童更多见^[2]。在三级医院诊断为FAPD的患儿中,符合FAP-NOS诊断标准者占5%~15%^[1]。国内文献报道,4~18岁儿童的发病率为0.5%~7.5%^[3]。

儿童功能性腹痛病的发病机制复杂,与内脏高敏感、胃肠动力异常、心理因素及食物不耐受等因素具有相关性^[1,4]。对于FAP,目前的治疗方案主要包括非药物治疗和药物治疗^[5-7]。非药物治疗主要包括认知行为疗法、催眠疗法及饮食干预等;既往临床研究涉及的治疗药物主要包括解痉药、抗抑郁药、抗组胺药、促胃动力药及益生菌等,但迄今尚无特异治疗。

本病隶属于中医儿科学“腹痛”范畴,临床常见腹部中寒、乳食积滞、胃肠结热、脾胃虚寒、气滞血瘀等证候^[8]。中医治疗以调理气机、疏通经脉为基本原则。实践证明,中医药在改善腹痛症状、减少复发等方面疗效显著,且不良反应少^[9-10]。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 功能性腹痛病(functional abdominal pain disorders, FAPD)

罗马IV疾病分类名称,用以替代罗马III“腹痛

相关功能性胃肠病(AP-FGIDs)”,包含功能性消化不良、肠易激综合征、腹型偏头痛和功能性腹痛-非其他特指4个病种^[1]。

3.2 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)

消化不良一词描述了上消化道不适,可能包括各种症状的组合,如上腹痛、餐后上腹饱胀感、早饱、腹胀、恶心、嗝气和呕吐。上述症状可导致生活质量明显受损。FD,指与炎症、解剖异常、代谢性疾病或肿瘤性疾病无关的消化不良。对于FD,现可以分为餐后不适综合征(PDS)和上腹痛综合征(EPS)^[1]。

3.3 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)

FAPD中的一种,表现为腹部不适或疼痛,与排便或排便异常相关^[1]。

3.4 腹型偏头痛(abdominal migraine, AM)

指剧烈的、阵发性、发作模式固定的腹痛,伴自主神经症状,并影响日常生活。症状发作可间隔数周至数月^[1]。

3.5 症状性腹痛

即肠道外疾病引起的腹痛,如上呼吸道感染、化脓性扁桃体炎、肝胆疾病,泌尿系疾病,肠道寄生虫病等^[11]。

3.6 红旗征(red flags)

指儿童慢性腹痛中器质性疾病的报警症状。病史询问和体格检查时,如患儿有下列征象,建议进一步检查:炎症性肠病、乳糜泻或消化性溃疡家族史、持续性右上或右下腹疼痛、吞咽困难、吞咽疼痛、持续呕吐、胃肠道出血、夜间腹泻、关节炎、直肠周围疾病、非控制的体质量下降、生长迟缓、青春期延迟、不明原因发热^[1]。

4 设计与评价技术要点

4.1 临床定位

用于儿童FAP中药(口服制剂、外用制剂)的临床试验,一般以改善腹痛症状(减轻疼痛程度、减少发作次数、缩短持续时间)为主要临床定位。也可以通过较长期的治疗,达到临床治愈疾病的目的。

4.2 试验总体设计

儿童FAP中药临床试验,尤其是确证性试验,应采用随机双盲、安慰剂平行对照、优效性检验、多中心临床研究的设计方法。

4.2.1 对照 FAP属于功能性疾病,目前缺乏公认有效的阳性药,且主观评价指标的安慰剂效应明显^[12],故推荐采用安慰剂对照。如选择传统中成药

制剂做“阳性”对照,建议采用优效设计。

4.2.2 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,按照用药的年龄段进行分层随机设计,保证组间均衡。建议参考罗马IV标准^[1],按照4~11岁(<12岁)、12~17岁(<18岁)做随机化分层。

4.2.3 盲法 为避免偏倚,原则上应采用双盲法,如试验药与对照药在规格与使用方法等不同,可以考虑采用双/单模拟技术。未设计盲法者,应说明理由或拟采取的补救措施,外用制剂可采用第三方评价的方法。

4.2.4 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。

4.3 诊断标准与辨证标准

FAP主要基于典型的病史和体格检查做出的临床诊断,一般不需要其他理化检查,其诊断推荐采用罗马IV标准^[1]。同时,需注意几种功能性腹痛病的重叠现象(如FD、IBS、AM),并鉴别诊断引起症状性腹痛的其他疾病。

小儿腹痛的辨证标准,建议参照《中医儿科学》^[8]中腹痛的证候分类,主要包括腹部中寒、乳食积滞、胃肠结热、脾胃虚寒、气滞血瘀等。

4.4 受试者的选择和退出

4.4.1 受试人群与入选标准 受试人群一般选择4~17岁(<18岁)的FAP患儿。入选标准:(1)符合罗马IV“功能性腹痛-非其他特指(FAP-NOS)”的诊断标准和中医辨证标准。(2)从临床意义和指标评价需要考虑,可以限定腹痛的程度和频度,如VAS评分 ≥ 3 (30 mm),每周发作 ≥ 1 次等。

4.4.2 排除标准 排除标准主要包括:(1)腹腔内器质性疾病患者,如胃肠感染(急性阑尾炎、结肠炎等)、胃肠道梗阻、慢性肠套叠等;(2)除非以FAPD为适应症,明确诊断为FD、IBS、AM的患儿;(3)肠道外疾病引起的腹痛,如上呼吸道感染、化脓性扁桃体炎、肝胆疾病,泌尿系疾病,肠道寄生虫病等;(4)出现红旗征,即功能性腹痛病的报警症状;(5)腹腔或胃肠道手术史;(6)伴有明确诊断的精神障碍(如焦虑、抑郁、躯体化和情绪症状)^[1]的患儿;(7)筛选前2周内服用过解痉药、抗抑郁药、抗组胺药、促胃动力药及益生菌等。

4.4.3 受试儿童退出(脱落)标准 包括研究者决定退出与受试儿童自行退出两个方面。研究者决

定退出主要包括出现不良事件、试验过程中发现器质性腹痛相关疾病或罹患其他疾病、患儿依从性差、自动中途换药或加用本方案禁止使用的中西药物者、中途破盲以及违反纳排标准等;受试儿童自行退出主要包括患者要求退出以及失访。

4.5 给药方案

4.5.1 用法用量 儿童中药临床试验,应根据研究目的,试验药物给药途径、疗效作用特点,既往临床经验,以及前期研究结果,确定各年龄段给药的剂量和次数。根据研究的需要,也可以在试验阶段内或试验阶段间做剂量调整。一般情况下,建议以国内普遍采用的年龄分期^[11]为基础,划分用药年龄段。具备条件时,也可以采用依据体质量计算用药剂量的方法。

4.5.2 疗程 根据FAP的疾病特点(每月至少发作4次)、受试药物一般特点以及目前国内外临床研究,疗程一般设计为4~8周。单纯改善腹痛症状,疗程可以缩短至2周;若要达到临床治愈疾病的目的,则应延长疗程至12周,甚至更长时间^[13-19,21-22]。

4.5.3 基础治疗和合并用药 因认知行为疗法、催眠疗法、饮食干预等非药物治疗对于FAP也有一定的治疗效果,可以选择这些疗法作为基础治疗^[7]。试验过程中,为避免干扰被试药物的有效性评价,一般不允许合并使用西药(如解痉药、抗抑郁药、抗组胺药、促胃动力药及益生菌),同类中药,以及中医外治法(如推拿、针灸)等。

4.6 有效性评价

4.6.1 有效性评价指标与观测时点 治疗儿童FAP的药物,一般以改善腹痛症状为主要目的,建议将腹痛的严重程度、发作频率和/或持续时间,作为主要评价终点。若以临床治愈疾病的主要目的,可以选择疾病临床治愈率,作为主要评价指标。次要终点可以根据主要证据链形成的需要及次要目的酌情选用,包括中医证候评分/疗效、缺课天数/疼痛天数,以及复发率等^[20]。

腹痛的严重程度、发作频率及持续时间,基线及治疗后每日记录,每周或每4周及治疗终点评价;疾病痊愈率,试验终点评价。中医证候评分、患儿缺课天数/疼痛天数,基线、治疗结束记录,治疗结束评价;疾病复发率,随访终点记录和评价。

4.6.2 指标测量、定义与疗效评价标准 (1)腹痛严重程度:可选用Wong-Baker面部表情量表法(WBS)^[23]、VAS评分、NRS-11疼痛数字评分法。建议首选WBS;若纳入人群年龄 ≥ 6 岁,亦可考虑

VAS评分和NRS-11。(2)疾病临床治愈:建议当患儿满足以下所有3个标准时,定义为临床痊愈。①每月腹痛<4次;②腹痛的VAS评分平均<2.5(25 mm);③没有一次腹痛严重到足以破坏孩子的日常活动(例如睡觉,玩耍,上学)^[15]。(3)中医证候疗效评价:建议依据小儿腹痛症状分级量化标准(见表1)计算减分率,按二分类资料比较分析,将减分率≥70%定义为“有效”^[24]。

4.7 安全性观察

4.7.1 FAP中药可能的不良反应 应根据试验药物的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,或皮肤刺激/过敏反应,或具有儿童针对性的安全性指标,进行密切观察。

4.7.2 安全性观测指标 FAP中药临床试验,除《中药新药临床研究一般原则》^[24]要求的临床不良事件、血常规和尿常规、肝肾功能、心电图等通用安全性指标外,还应根据儿科特点、处方及目标定位、临床前毒性试验结果等,选择具有针对性的观测指标。外用中药制剂,需注意观察皮肤刺激和过敏反应。评价方法,参照《FDA发布经皮仿制药对皮肤

刺激和过敏性临床试验的设计及评分系统》^[25]制定。

4.8 试验流程

4.8.1 导入期 考虑FAP患儿安慰剂效应(41%)^[12]明显,试验前可设计1~2周导入期,以排除易受安慰剂影响的受试者。

4.8.2 治疗观察期 应根据试验目的、观测需要和试验药物(包括对照药)的作用特点等,合理设定疗程,一般为4~8周。建议至少每1~4周设立一个中间访视时点。

4.8.3 随访期 本病呈慢性病程,若要达到治愈疾病的目的,可以设置有效性随访,一般随访至用药结束后1~3个月。

4.9 试验的质量控制

为提高受试者依从性和数据记录的准确性,达到评估症状类型和严重度的最佳效果,推荐使用《受试者日志》。建议在固定时段内(如睡前)或实际发生症状的时间点记录,内容至少包括疼痛严重程度、频率、持续时间等。若受试儿童≥8岁,可在监护人指导下完成记录。为保证填写质量,发放《受

表1 基于证候的小儿腹痛症状分级量化标准

Table 1 Quantitative classification based on TCM syndrome

主症	正常	轻	中	重
腹痛 严重程度*	无	VAS评分1~3	VAS评分3~7	VAS评分7~10
发作频率	无	每4周4~8次	每4周9~15次	每4周>15次
持续时间	无	<15分钟	15~30分钟	>30分钟
次症	正常	轻	中	重
肠鸣	无	偶有肠鸣	时有肠鸣	肠鸣持续不已
额冷汗出	无	偶有	时有	汗出不已
畏寒肢冷	无	稍觉怕冷,手足发凉	畏寒怕冷,四肢发凉	畏寒严重,得温不解,全身发冷
小便清长	无	尿色偏清	尿量或次数增多,色清	尿量或次数明显增多,色清如水
脘腹胀满	无	偶有,每周1~3天	时有,每周4~6天	经常,每天都有症状
不思乳食	无	不思进食	厌恶进食	拒食
噯腐吞酸	无	偶有噯腐吞酸	时有噯腐吞酸	频频噯腐吞酸
恶心呕吐	无	恶心	每周呕吐数次	几乎每日均有呕吐
大便秘结	无	大便头干	大便干	大便干燥,需开塞露或手通辅助大便
烦躁不安	无	偶有烦躁喜哭	常有无故哭闹	经常烦躁苦闹,夜寐反复哭闹
潮热	无	偶有潮热	时有潮热汗出	经常潮热,汗出不已
口渴	无	口微渴	口渴	口渴喜饮
手足心热	无	手足心热	手足心灼热	五心烦热
精神倦怠	无	精神不振,可坚持学习、生活	精神疲乏,勉强支持学习、生活	精神萎靡,难以坚持学习、生活
食后腹胀	无	偶有,每周1~3天	时有,每周4~6天	经常,每天都有症状
大便稀溏	无	溏便	稀水便	水样便

*-VAS评分为最痛1次者

*-VAS score was the most painful one

试者日志》时,需对监护人/儿童进行培训。试验中,如采用行为心理疗法作为基础治疗,需由具备专业技术的心理医生进行操作。

4.10 儿童临床试验相关的伦理学要求

本病多见于学龄期儿童,知情同意的过程应由其父母或法定代理人代理,但在受试儿童能够认知的范围内尽可能尊重儿童的意愿,并由法定代理人自愿签署“知情同意书”,8岁以上受试儿童必须共同签署。

5 说明

本《指南》主要适用于儿童FAP-NOS。因FAPD包含的4个病种,均可以发作性腹痛为主要临床表现,且可出现1个以上病种的重叠,本《指南》也适用于FAPD^[15,21-22]。

鉴于FD(EPS)、IBS、FAP-NOS的罗马IV诊断标准均要求腹痛发作至少每月4次,而AM的诊断标准要求诊断前至少6个月内有2次腹痛发作,发作间隔数周至数月,以FAPD为适应症时,一般选择前述几个病种中的2~3种,而不选择或需要排除AM。此外,应考虑做以病种为因素的做随机化分层,或亚组分析。

因FAPD包含的FD、IBS、AM3个病种,除腹痛外,还伴随各病种的特异性症状,如FD的上腹部不适或烧灼感、食后饱胀、早饱、恶心、呕吐、嗝气等消化不良症状,IBS的排便频率和/或大便性状改变,AM的厌食、恶心、呕吐、头痛、畏光、面色苍白等自主神经症状,也应列为有效性评价的次要指标之一。

为适应罗马IV诊断标准,腹痛的发作频率,建议以月(4周)为单位,计算发作次数。若以周为单位,则应将诊前4~8周每周均有发作,作为入组条件。以天数计算,可能更适用于FAPD,但即便FAP-NOS,也同样可以被接受。

本《指南》执笔人:胡思源。

本《指南》主要起草人:马融、胡思源、李新民、钟成梁、丁樱、闫永彬、闫慧敏、向希雄、陈永辉、薛征、黄宇虹。

本《指南》定稿人:熊磊、胡镜清、虞坚尔、王俊宏、胡艳、白晓红、万力生、冀晓华、姜之炎、张葆青、袁斌、许华、陈玉燕、冯晓纯、何平、王爱珍、张喜莲、戎萍、邓雪梅、张学青、陈慧、李红珠。

本《指南》工作人员:李梅芳、郭恒昌、张婵婵、李禹言。

参考文献

- [1] 方秀才,侯晓华,主译.中文翻译版•原书第4版•罗马IV功能性胃肠病肠-脑互动异常[M].北京:科学出版社,2016.
- [2] Korterink J J, Diederik K, Benninga M A, et al. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126982.
- [3] 王宝西.儿童功能性腹痛[J].实用儿科临床杂志,2008,23(7): 484-486.
- [4] 赵忠亭,牛作平.关于功能性腹痛综合征发病机制的研究进展[J].现代医学与健康研究电子杂志,2017,1(4): 197-198.
- [5] Brusaferrero A, Farinelli E, Zenzeri L, et al. The Management of paediatric functional Abdominal pain disorders: latest evidence [J]. Paediatr Drugs, 2018, 20(3): 235-247.
- [6] Martin A E, Newlove-Delgado T V, Abbott R A, et al. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain in childhood [J]. Cochrane Datab Syst Rev, 2017,3: CD010973.
- [7] Rutten J M, Korterink J J, Venmans L M, et al. Nonpharmacologic treatment of functional abdominal pain disorders: a systematic review [J]. Pediatrics, 2015, 135(3): 522-535.
- [8] 马融.全国中医药院校规划教材•中医儿科学[M].第10版.北京:中国中医药出版社,2016: 102-106.
- [9] 师会娟,袁叶,高旅,等.小儿腹痛的中医临床研究进展[J].中医儿科杂志,2016,12(3): 83-86.
- [10] 马金美,陈鲁.中医治疗小儿功能性腹痛的研究进展[J].中国中西医结合儿科学,2017,9(4): 293-295.
- [11] 江载芳,申昆玲,沈颖.诸福棠实用儿科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2015.
- [12] Hoekman D R, Zeevenhooven J, van Etten-Jamaludin F S. The placebo response in pediatric abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Pediatr, 2017, 182: 155-163.
- [13] Pourmoghaddas Z, Saneian H, Roohafza H, et al. Mebeverine for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial [J]. Biomed Res Int, 2014, DOI: 10.1155/2014/191026.
- [14] Roohafza H, Pourmoghaddas Z, Saneian H, et al. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo - controlled trial [J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 26(11): 1642-1650.
- [15] Karunanayake A, Devanarayana N M, de Silva A, et al. Randomized controlled clinical trial on value of domperidone in functional abdominal pain in children [J].

- J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 66(5): 725-731.
- [16] Narang M, Shah D, Akhtar H. Efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in children with recurrent abdominal pain: a randomized placebo controlled trial [J]. Indian Pediatr, 2015, 52(10): 847-851.
- [17] Saps M, Youssef N, Miranda A, et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders [J]. Gastroenterology, 2009, 137(4): 1261-1269.
- [18] Sadeghian M, Farahmand F, Fallahi G H, et al. Cyproheptadine for the treatment of functional abdominal pain in childhood: a double-blinded randomized placebo-controlled trial [J]. Minerv Pediatr, 2008, 60(6): 1367-1374.
- [19] 李禹言, 胡思源, 武建婷. 中药治疗儿童功能性腹痛临床研究技术要点 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1386-1388.
- [20] McGrath P J, Walco G A, Turk D C, et al. Core outcome domains and measures for pediatric acute and chronic/recurrent pain clinical trials: Ped IMMPACT recommendations [J]. J Pain, 2008, 9(9): 771-783.
- [21] Jadresin O, Hojsak I, Misak Z, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the treatment of functional abdominal pain in children: RCT study [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(6): 925-929.
- [22] Asgarshirazi M, Shariat M, Dalili H. Comparison of the effects of pH-dependent peppermint oil and synbiotic lactol on childhood functional abdominal pain: a randomized placebo-controlled study [J]. IranRed Crescent Med J, 2015, 17(4): e23844.
- [23] Wong D L, Baker C M. Pain in children: comparison of assessment scales [J]. Pediatr Nurs, 1988, 14(1): 9-17.
- [24] 国家食品药品监督管理总局. 中药新药临床研究一般原则 [EB/OL]. (2015-01-03) [2015-11-03]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/134582.html>.
- [25] 王庆利, 张凤琴, 赵德恒. FDA发布经皮仿制药对皮肤刺激性和过敏性临床试验的设计及评分系统 [J]. 中国临床药理学杂志, 2004, 20(6): 459-461.