

• 评价指南 •

编者按：本刊将在 2015 年内连续刊载《儿科常见疾病中药新药临床试验设计与评价技术指南》中的急性上呼吸道感染、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 12 个儿科常见病种的系列指南，敬请期待。

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

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。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急性上呼吸道感染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 in 临床试验方案设计中提供指导。

关键词：中药新药；小儿急性上呼吸道感染；临床评价；技术指南

中图分类号：R954.73 **文献标志码：**A **文章编号：**1674-6376(2015)01-0008-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.05.002

Guideline on evaluation of Chinese materia medica research for treatment of acute upper respiratory tract infection in children

Clinical Evaluation Unit, Pediatric Branch of China Association for Traditional Chinese Medicine, 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 phases 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, 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, after repeated revise, it was eventually released by CACM in October 2013. This Acute Upper Respiratory Infection Guideline intends to address the position in the main topics of clinical development of new Chinese medicinal products in the treatment of acute upper respiratory tract infection in children. The elaboration included possible claims, clinical study design, patients' selection, endpoints, safety observation, as well as other significant points. It aims at providing the possible guidance for sponsor and investigators of clinical trials.

Key words: new drugs in Chinese materia medica; acute upper respiratory infection in children; clinical evaluation; guideline

收稿日期：2014-12-28

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：马 融，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: yfyjdb@163.com

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]、《中华人民共和国中医药行业标准:中医病证诊断疗效标准》(1995)^[4]、中华中医药学会发布的《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[5]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)^[6]等制定本指南。

2 范围

本指南制订了小儿急性上呼吸道感染临床试验设计与评价技术要点,适用于小儿急性上呼吸道感染中药品种的II、III期临床试验设计,也可为IV期临床试验及上市后有效性再评价研究设计提供参考。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 急性化脓性扁桃体炎

包括急性滤泡性扁桃体炎和急性隐窝性扁桃体炎。前者炎症侵及扁桃体实质内的淋巴滤泡,引起充血、肿胀甚至化脓;后者扁桃体充血、肿胀,隐窝内充塞有脱落上皮、纤维蛋白、脓细胞、细菌等组成的渗出物,并至隐窝口排出^[7]。

3.2 不良事件(AE)

指临床试验过程中受试儿童接受一种药品后出现的不良医学事件,但并不一定与治疗有因果关系。

3.3 严重不良事件(SAE)

指在试验药物任何剂量下或在观察期间任何时候出现的以下不良事件,包括需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。

4 设计与评价技术要点

4.1 研究背景

4.1.1 概述 急性上呼吸道感染是指喉部以上,上部呼吸道的鼻和咽部的急性感染,是小儿最常见的疾病,亦常用“急性鼻咽炎”/“普通感冒”“急性咽炎”“急性扁桃体炎”等名词诊断。病原体以病毒为主,可占原发上呼吸道感染的90%以上,支原体和细菌较少见。病毒感染后,上呼吸道黏膜失去抵抗力,细菌可乘虚而入,并发混合感染。本病幼儿期发病最多,5岁以下小儿平均每人每年发生4~6次,学龄儿童逐渐减少。病情轻重程度也相差很大,一般年长儿较轻,婴幼儿时期则重症较多。婴幼儿在发生急性上呼吸道感染时,要注意高热惊厥和急性腹痛的发生。病程,轻症病例发热时间自1~2 d

至5~6 d不等,但较重者高热可达1~2周,偶有长期低热达数周者,由于病灶未清除,需要较长时间才能痊愈^[8]。

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 小儿急性上呼吸道感染中药新品种的开发,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,制定临床研究策略,做好顶层设计,对于品种的成功开发非常重要。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。其II期探索性试验,一般不推荐进行年龄段分层探索,可以在IIa期临床试验中选择3~5岁高发年龄段做剂量探索,在下一阶段临床试验中再将最佳剂量外推至其他年龄段。

4.2.2 试验主要目的及其观察指标 ①针对小儿急性上呼吸道感染中药新药的临床研究,其主要目的有以下几方面:一是缩短病程/热程;二是改善病情;三是缓解症状(包括即时解热)。针对缩短病程目标的药效学基础是抗病毒、抗菌、抗炎、调节免疫等作用,针对缓解症状(全身感染中毒症状和呼吸道局部症状)目标者是解热、止痛、抗组胺、止咳、化痰等作用,而上述两方面作用均可作为改善病情药物的药效学基础。此外,改善中医证候,减少并发症及抗生素使用,也可以作为试验的次要目的。②根据试验主要目的不同,可分别选用疾病痊愈时间/率、完全解热时间/率,主要症状/疾病愈显率、主要症状严重程度-时间的曲线下面积(AUC),单项症状(除发热)的起效时间、单项症状等级评分、单项症状消失率/有效率、单项症状严重程度-时间的AUC、解热起效时间。③同时还需合理选择观察指标,做安全性评价。

4.3 试验总体设计

4.3.1 基本原则 ①对照:急性上呼吸道感染90%以上为病毒感染所致,多为自限性病程,在保护受试者安全的前提下,可以选择安慰剂对照。如有公认安全有效、同类可比的药物,也可设计阳性药对照,或三臂试验。②随机与分层:建议采用中心分层的区组随机法,具备条件时也可采用中央随机。

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。③盲法:原则上应采用双盲法。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。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。

4.3.2 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。

4.4 诊断标准

4.4.1 西医诊断标准 参照全国防治感冒科研协作座谈会标准^[9]。①临床症状:以局部症状为主,全身症状可有或不明显。局部症状,流涕、喷嚏、鼻塞、有时咳嗽、咽痛、声嘶、流泪。全身症状,全身不适、畏寒、发热、头痛、头昏、四肢及腰背酸痛。血象,白细胞数多正常或减少。②临床分型:顿挫型,有上呼吸道症状,在24 h内消失,但鼻分泌物并不增加。轻型,有明显上呼吸道症状,鼻分泌物明显增加,全身症状轻微或无,自然病程2~4 d。中型,局部症状较轻型更严重,且有一定全身症状,如畏寒、发热、头痛、全身不适等,自然病程1周左右。重型,有明显的上呼吸道症状及全身症状,如发热、全身不适、食欲不振、倦怠乏力、头痛,常有咳嗽,鼻部症状较以上各型更为显著。注:a 治疗观察对象,选择中型以上病例,但预防对象中除顿挫型诊断为可疑感冒外,其他各型均应统计在内。有条件者进行鼻病毒或其他呼吸道病毒分离,作病原学诊断。b 诊断过程中应注意排除过敏性鼻炎、鼻旁窦炎及其他传染病早期。

4.4.2 中医辨证标准 参照《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)制定。①风寒感冒证:主症,恶寒,发热,鼻塞,流清涕,喷嚏,咽无红肿疼痛,咳嗽。兼症,无汗,痰清稀易咯,面色白,头身痛,口不渴。舌脉指纹,舌淡红,苔薄白,脉浮紧,指纹浮红。具备主症4项+兼症3项,参考舌脉指纹,即可辨证。②风热感冒证:主症,发热,恶风,鼻塞,流浊涕,喷嚏,咽红肿痛,咳嗽。兼症,有汗或少汗,痰稠色白或黄,面色红赤,哭闹不安或烦躁不宁,头痛,口渴,小便黄赤。舌脉指纹,舌质红,苔薄黄,脉浮数,指纹浮紫。具备主症4项+兼症4项,参考舌脉指纹,即可辨证。③暑湿伤表证:

主症,壮热,鼻塞,喷嚏,咽红肿痛。兼症,汗出热不解,头晕头痛,身重困倦,面色红赤,哭闹不安或烦躁不宁,口渴欲饮或口干不欲饮,纳呆,恶心呕吐,泄泻,小便短赤。舌脉指纹,舌质红,苔黄腻,脉数,指纹紫滞。具备主症2项+兼症4项,参考舌脉指纹,即可辨证。④兼证:夹痰证,兼见咳嗽较剧,痰多,喉间痰鸣,舌苔厚腻,脉浮滑或滑数;夹滞证,兼见脘腹胀满,不思饮食,口气秽臭,恶心呕吐,吐物酸腐,大便酸臭,或腹痛泄泻,或大便秘结,舌苔垢腻,脉滑;夹惊证,兼见惊惕惊叫,烦躁不宁,甚至骤然两目凝视,肢体抽搐,口唇发绀,舌质红,脉浮弦或弦数。

4.5 受试者的选择

4.5.1 入选标准 ①符合小儿急性上呼吸道感染西医诊断和适应中医证候辨证标准。②年龄:本病各年龄组均可罹患,为观察不同年龄段的疗效和安全性,建议选择1~14岁儿童。③体温(腋温):若评价药物的解热作用,用药前即刻体温下限一般定在37.5℃(发热标准为>37.2℃);为保护受试者安全(腋温38.5℃以上需加用解热药),同时根据中药特点,一般将入组前24 h内最高体温限定在38.5℃。本病患者一般下午、晚上热势较重,清晨较轻,入组时记录过去24 h内的最高体温,有助于合理判断病情。④病程:一般限定在不超过24~48 h。⑤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重度营养不良,或伴有其他心血管、肝、肾和造血系统等严重全身性疾病患儿,精神病患者,对本药过敏患儿。②EB病毒感染、支原体感染、危险度较高的上呼吸道疾病及呼吸道感染患儿的患儿。③毛细支气管炎、支气管炎、肺炎等下呼吸道感染患儿。④血白细胞总数(WBC)>参考值上限(ULN)或中性粒细胞(N)>ULN,考虑细菌感染患儿应排除。⑤有癫痫或高热惊厥病史患儿、反复呼吸道感染患儿也应排除。⑥根据研究者的判断,具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变或情况,如生活环境不稳定,交通不便等易造成失访的情况。

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, 发展为支气管炎、肺炎, 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 1 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。试验用药随机编码为受试儿童唯一识别码。每一编码药物配一应急信件, 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

必要时不得拆阅, 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 应考虑主要指标观测的需要。以缩短热程、改善病情、缓解症状为目的, 疗程一般 3~5 d; 以即时解热为目的, 重点观察首次用药后 4~6 h 的体温变化, 为观察反复用药的安全有效性, 疗程一般设为 3 d; 以缩短病程为目的, 疗程一般设为 7 d, 并可规定在用药满 72 h 后, 受试者若达到临床痊愈可随时停药。

4.6.7 合并用药的规定 对于诊前合并用药, 应适当限制。发病后应用过抗生素、抗病毒药、糖皮质激素、抗感冒缓释剂等可能严重影响症状评价者, 一般不主张纳入观察。疗程中, 除腋温超过 38.5℃ 可临时加用解热镇痛药外, 包括物理降温在内的各种针对性治疗, 均应酌情禁用。

4.7 安全性评价

4.7.1 试验用药品可能的不良反应 可根据品种自身

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 ①临床不良事件(症状、体征、疾病、综合征);②血、尿、便常规,肝肾功能[谷氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(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],心电图等。

4.7.3 不良事件的记录和判断 在《研究病历》和CRF中设置“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。

AE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(ADR)因果关系判断标准^[10]。因果判断的有关指标:①开始用药时间与可疑不良反应出现时间有无合理的先后关系。②可疑的不良反应是否符合该药物已知的不良反应类型。③所可疑的不良反应是否可以用相关的病理状况、合并用药、现用疗法、曾用疗法来解释。④停药或降低用量,可疑不良反应能否减轻或消失。⑤再次接触同样药物后是否再次出现同样反应。因果关系判断标准见表1,将肯定、很可能、可能、可疑4项视为药物的不良反应。

发生AE时,研究者可根据病情决定采取的措施,一般采取的方法有:①观察,不中止试验药物;②观察并中止试验药物,不用补救治疗;③中止试验药物,给予补救治疗。所有不良事件都应当追踪调查,详细记录处理经过及结果,直至受试儿童得到妥善解决或病情稳定,化验出现异常者应追踪至恢复正常或用药前水平。追踪到妥善解决或病情稳定,追踪方式可以根据不良事件的轻重选择住院、门诊、家访、电话、通讯等多种形式。如果临床试验中出现大范围的非预期不良反应,药品监督管理部门、伦理委员会可以视情况决定暂停或者中止临床试验。申办者和临床试验单位在接到通知后立即停止临床试验并记录在案。

表1 因果关系判断标准指标

Table 1 Standard of causation-judging

指标	肯定	很可能	可能	可疑	不可能
1	+	+	+	+	-
2	+	+	+	-	-
3	-	-	±	±	+
4	+	+	±	±	-
5	+	?	?	?	-

+肯定, -否定, ±难以肯定或否定, ?情况不明。

+affirmation, -negation, ±difficult to affirm or deny, ?unknown

4.7.4 严重不良事件的处理 ①SAE的报告:在试验中如出现SAE,必须立即报告主要研究者,试验单位主管部门,并填写“SAE报告表”,在24 h内上报国家食品药品监督管理局、省级药品监督管理部门和卫生行政管理部门、申办者及批准本次临床试验的伦理委员会,并在报告上签名及注明日期。申办者还应及时向各参研单位通报,并保证满足所有法律法规要求的报告程序。上市后再评价药品的SAE或群体不良事件报告,应按有关国家有关法规执行。②SAE的处理措施:当患者发生紧急情况时,试验单位的主要研究者可拆阅患者服药相应编号的应急信件(需有两位证人在场,并做相应的记录),称为紧急破盲。破盲结果应通知临床研究负责单位、申办者和监查员,并根据药物及所出现的症状对患者做相应的处理。研究者应在CRF中记录破盲的理由、注明日期并签字。

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,以除外检测误差。对于确实发生的异常检测结果进行因果分析,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/热程、病情等。

4.8.2 诊断指标 胸片、血白细胞及分类、相关病原学检查等。

4.8.3 有效性观察指标与时点 根据试验目的及试验阶段的不同选择主要观察指标。①疾病痊愈时间/率,治疗后每24 h(1 d)评价1次/治疗终点评价。②完全解热时间/率,治疗后每4~8 h记录1次/治疗终点评价。③主要症状/疾病愈显率,治疗终点评价。④主要症状严重程度-时间的AUC,治疗后每24 h(1 d)记录1次,治疗终点评价。⑤各单项症状(除发热)的起效时间,基线、治疗后每24 h记录1次。⑥解热起效时间,观察用药后4~6 h体温变化,每0.5~1 h记录1次。⑦中医证候积分和/疗效,基线、中间访视点及治疗终点记录并评价。⑧各单项中医症状等级评分、消失率/有效率,基线、中间访视点及治疗终点记录并评价。⑨各单项症状严重程度-时间的AUC,治疗后每24 h(1 d)记录1次,治疗终点评价。⑩并发症发生率、抗生素和解热镇痛药使用情况,治疗终点评价。

4.8.4 基于证候的症状体征分级量化 参照《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)、《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)制定。标注见表2。

4.9 试验流程

本病自然病程短,无法设置导入期。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中间访问时点。门诊受试者,需要每日记录1次或多次者,应设立受试者日志。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。试验中出现AE,应随访至恢复正常或稳定。

4.10 数据管理和统计分析

4.10.1 数据管理 ①数据的采集:采集门诊患者第一手临床试验数据资料应记录于专门设计的《研究病历》中。《研究病历》为受试儿童医疗源文件,记录和审核要求包括:a 研究者必须在诊治受试儿童同时书写《研究病历》,保证数据记录及时、完整、准确、真实。b《研究病历》做任何有证据的更正时

表2 基于中医证候的症状体征分级量化标准

Table 2 Quantitative classification standard of symptoms and signs based on TCM syndroms

症状体征	正常	轻	中	重
发热	诊前24h最高腋温 ≤37.2℃	诊前24h最高腋温37.3~37.9℃	诊前24h最高腋温 38~38.5℃	诊前24h最高腋温>38.5℃
恶风/寒	无	略感恶风寒,喜偎母怀	恶风寒,须加衣被	明显恶风寒,加衣被仍不解
鼻塞	无	轻微鼻塞,不影响呼吸	鼻塞,呼吸鼻鸣	鼻塞不通,张口呼吸
流清涕	无	偶有少量流清涕	间断流清涕	流清涕不止,量多
流浊涕	无	流涕白浊,量少	流涕白浊,量多	流涕黄浊,量多
喷嚏	无	偶有喷嚏	间断喷嚏	喷嚏连连
咽红肿痛	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
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
咯痰清稀	无	痰稀不黏量少,或偶及喉间痰鸣	痰稀不黏量稍多,或时有喉间痰鸣	痰清稀量多,或喉间痰声漉漉
痰稠	无	痰黏量少	痰黏稠,易咯	痰黏稠,难咯
头痛	无	轻微头痛,时作时止	头痛,持续不止	头痛重,影响活动
身痛	无	轻微身痛,时作时止	身痛,持续不止	身痛重,活动不利
头晕	无	轻微头晕,时作时止	头晕,持续不止	头晕重,影响活动
烦躁哭闹/烦躁不宁	无	偶尔哭闹	时有无故哭闹	昼夜烦躁哭闹
口渴欲饮	无	口微渴	口渴	口渴喜饮
口干不欲饮	无	口微干	口干	口干不欲饮
小便黄赤/短赤	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
身重困倦	无	稍有身重疲乏,不影响活动	身重疲乏,不愿活动	身重疲乏明显,嗜卧
纳呆/不思饮食	无	不思乳食	厌恶进食	拒食
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
脘腹胀满	无	轻度腹胀,平卧低于胸部	腹部胀满,平卧平于胸部	腹部胀满明显,平卧高于胸部
口气秽臭	无	轻微口臭	近旁可闻及口臭	口臭令人难近
大便酸臭	无	大便较平时味大	大便臭秽难闻	大便臭秽,难以忍受
腹痛	无	偶有、轻微	时有	频繁
大便秘结	无	大便头干	大便干,条状	大便干如球状,数日1次
惊惕惊叫	无	神情不安,易哭	时作惊惕	惊惕惊叫

只能划线,旁注改后的数据,由研究者签名并注明日期,不得擦除、覆盖原始记录。c 门诊受试儿童的原始化验单粘贴在《研究病历》上。d 每一位受试儿童治疗与随访结束后,研究者应将《研究病历》、《知情同意书》、《患儿日志卡》等交本单位主要研究者审核、签名,然后交机构有关部门复审并存于机构资料档案室,发现问题及时处理并记录。②数据的报告:CRF 由临床研究者填写,完成的 CRF 由监查员审查后,第一联交数据统计单位,进行数据录入与管理工作。第一联移交后,CRF 的内容不再作修改。也可采用电子 CRF。按数据管理计划,各中心可由主要研究者指定专人承担“电子 CRF 录入员”工作,负责初审《研究病历》的记录以及登录填报电子 CRF 的工作。③数据库的监查:监查员的人数与访视频度必须满足临床试验的质控要求。监查员审核每份《研究病历》,并逐份填写“监查员审核页”。④数据的录入、核查和锁定:a 建立数据库,数据录入与管理由数据管理单位负责。采用标准数据库(如 Epidata、Access 等),进行数据录入与管理。为保证数据的准确性,应由两个数据管理员独立进行双份录入并校对。b 核查数据,数值范围和逻辑检查,如有疑问填写疑问解答表(DRQ),并通过临床监查员向研究者发出询问,研究者应尽快解答并返回,数据管理员根据研究者的回答进行数据修改,确认与录入,必要时可以再次发出 DRQ。c 数据的锁定,完成盲态核查报告后,锁定数据库。在盲态核查会议上,由主要研究者、申办者、监查员、数据管理员和生物统计专业人员对受试儿童签署知情同意书、试验过程盲态保持情况和试验过程的紧急揭盲情况作出审核,并对数据库核查报告中的有关问题作出决议,确定每例数据所进入的分析数据集,并写出盲态审核报告。⑤数据可溯源性的规定:应保存质量控制性文件,如数据一致性检查,数值范围和逻辑检查的原始记录,盲态核查时的原始记录、研究者与监查员之间交流的疑问记录等。按照 GCP 的规定期限保存所有原始档案,并备份电子数据。⑥揭盲方法:研究数据全部核查完毕并锁定后,由主要研究者、统计人员和申办方共同讨论《统计分析计划书》,并做第一次揭盲(如果实施二级揭盲),三方人员在盲底签字。揭盲后,对数据库的任何修改,需由临床研究负责人、生物统计学家和数据管理员共同达成书面同意方可进行。

4.10.2 统计分析 ①数据集的定义:a 全分析数据

集(FAS),包括随机入组、至少用药一次、并至少有一次访视记录的全部受试者,用全分析数据集进行意向性分析(ITT)。对主要疗效评价指标的缺失值,采用最近一次观测数据结转至试验最终结果的方法(LOCF法)。b 符合方案数据集(PPS),包括遵守试验方案、基线变量没有缺失、主要变量可以测定、没有对试验方案有重大违反的全部受试者。c 安全数据集(SS),至少接受一次治疗,且有安全性指标记录的实际数据,退出病例不作数据结转。②统计分析方法:a 定量数据,以均数、标准差、最小值、中位数、最大值、上四分位数(Q1)、下四分位数(Q3)、95%置信区间(95%CI)描述,或中位生存时间;b 定性数据,以频数表,百分率或构成比描述。各组间的比较,定性资料可采用卡方检验、Fisher 精确概率法, Wilcoxon 秩和检验或 Kruskal-wallis 检验;定量资料符合正态分布采用 t 检验、配对 t 检验,偏态分布采用 Wilcoxon 秩和检验、Wilcoxon 符号秩和检验;时序资料采用 log-rank 检验。若考虑重要的非处理因素的影响,可分别采用检验、logistic 回归分析、Cox 回归分析。假设检验均采用双侧检验,除特别说明外,各组间整体比较检验水准=0.05、 $P<0.05$ 将认为检验的差别具有统计学意义。③统计分析计划:试验方案确定后,由统计分析人员与主要研究者共同讨论制定《统计分析计划书》。a 数据集划分情况;b 基线可比性分析(FAS、PPS),描述并比较人口学资料及其他基线特征值,考察组间可比性;c 有效性分析(FAS、PPS),重点描述并比较主要疗效指标,分析重要的非处理因素影响;描述并比较次要疗效指标;d 安全性分析(SS),描述各组、各年龄段的用药程度;各组临床不良事件比较及其清单;SAE 和重要不良事件的个例描述与分析;各组理化检查指标比较(“正常-异常”、“异常-异常加重”的例数和异转率),列出实验室指标异常病例和临床解释;各组生命体征及其他体格检查比较。

4.11 质量控制与保证

4.11.1 关于病原学检测 急性上呼吸道感染可由多种病毒、细菌等病原微生物引起。不同的病原微生物导致者,其病程及转归存在较大差异。若评价药物的缩短病程作用,必须考虑基线病原分布的均衡情况,否则可能会导致评价结论的失真。因此,鼻咽拭子的细菌培养和病毒病原学检测不可或缺。若属于单一种类病毒导致的病种(如流感),病毒病

原学检测甚至可以作为主要有效性评价指标。

咽拭子病毒检测主要有以下两种方法：①病毒分离。从呼吸道分泌物标本中培养分离出的病毒，此为病毒感染的金标准。但检测所需时间较长，无法做出快速诊断，检测阳性率不高，阴性结果不能作为排除病毒感染诊断的依据。②聚合酶链反应(PCR)。PCR的前提条件是必须合成具有特异性的DNA引物，此检测技术快速、准确、重复性好，且特异性和敏感性很高，但PCR反应受到多种因素的影响，也易受交叉感染。目前，国内临床试验多采用呼吸道病毒荧光标记PCR检测法^[11]。

4.11.2 试验前的研究者培训 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、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。

4.11.3 提高受试者依从性的措施 ①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合理设置观察时点，尽量减少随访次数。③门诊患者作“受试者日志”。根据指标检测需要，确定观测时点。例如，为准确评价完全解热时间，建议每6 h或8 h设一观察时点测量体温，同时记录两个观测时点之间的最高体温，因为完全解热时间的组间差异在8 h以内临床意义有限；对于解热起效时间(单次用药)的评价，建议首次用药后每0.5 h或1 h记录1次体温，连续记录4~8 h，设计观察时间不宜延至第二次用药后；单项症状指标，宜记录24 h内的最严重情况。

4.11.4 监查与稽查 由申办者任命监查员，保证临床试验受试儿童的权益受到保障，试验记录与报告的资料准确、完整无误，保证试验遵循已批准的方案、GCP和相关法规。各级药品监督管理部门或申办者可以组织对项目的稽查。

4.11.5 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。试验用药依从性的判定，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×100%。

4.12 试验相关的伦理学要求

4.12.1 试验方案的伦理审查 ①本临床试验方案由主要研究者与申办者共同制定，报伦理委员会审批后实施。若方案在临床试验实施过程中进行修订，

需再次报请伦理委员会审批后实施。如发现涉及本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批准后，再次取得受试者的知情同意。②各试验中心约定，本研究项目在试验开始前由临床研究责任单位伦理委员会审查方案的科学性和伦理合理性。各分中心审查方案在本机构的可行性，包括研究者的资格和经验、设备与条件。③若发生SAE时，各中心伦理委员会应及时召开会议进行审查，并将审查结论通报其他中心伦理委员会。④参加单位伦理委员会认为，为保护受试者而必须做出的修改方案的建议，应形成书面文件并通报给负责整个研究计划的研究机构或申办者，供其考虑和采取相应的行动，以确保所有其他受试者都能得到保护，各中心的研究都遵循同一方案。

4.12.2 风险-受益评估 受试儿童和社会将可能从本项研究中得到的受益包括：①患儿的病情有可能获得改善。②本研究可能开发出一种新的治疗药物，用于患有相似病情的其他病人。③试验期间患儿所用药物和所进行的理化检查均免费并将获得免费的医疗服务。

受试儿童参加本试验可能面对的风险包括：①给予治疗及撤出治疗的风险；②疾病本身的风险；③潜在的侵害与不可逆不良反应等风险，尽管所有治疗药物都有可能产生副作用。临床试验方案由有经验的儿科专业研究者精心设计，并遵循风险和不适、痛苦最小化的原则。另外，在试验中，研究者有权根据自己的判断中止该病例的临床试验；同时可根据合并用药规定以及中止与退出研究的标准，保护受试者的健康与利益。

4.12.3 受试儿童招募 通过网上发布信息、院内发布广告等方式，向有意向者介绍本研究，体检后筛选符合标准的受试者，合格者签署知情同意书，入选者随机分组。招募受试儿童布告和研究简介需提交伦理委员会审查。

4.12.4 受试儿童的医疗和保护 ①各中心选择具有丰富的儿童临床医疗经验，经过相应培训的研究者负责受试儿童的医疗服务，做出与临床试验相关的医疗决定。②儿童参加临床试验可得到相应的免费医疗(如试验药物、理化检查、门诊挂号、额外或延长的住院、AE的医疗等)。③在受试儿童自愿退出时，应提供可供选择的治疗措施。根据可能出现的意外情况，制定相应的应急处理预案。④申办者应与研究者迅速分析所发生的SAE，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报告,同时向涉及同一药品临床试验的其他研究者通报。⑤申办者对试验相关的损害或死亡承担治疗的费用及相应的经济补偿,申办者应向研究者提供法律上和经济上的担保,但由医疗事故导致者除外。

4.12.5 受试儿童隐私的保护 只有参与临床试验的研究人员和监查员才可能接触到受试儿童的个人信息记录,他们在签署的研究者声明或保密承诺中将包括保密内容。伦理委员会与药品监督管理部门有权查阅临床试验记录。数据处理时将采用数据匿名的方式,省略可识别受试者个体身份的信息。受试儿童的医疗记录保存在有严格安全保密措施的药物临床试验机构的资料档案室。

4.12.6 知情同意和知情同意书的签署 本病多见于学龄前儿童,故知情同意的过程应由其父母或法定代理人代为决定,但在受试儿童能够认知的范围内尽可能尊重儿童的意愿。在筛选合格后,研究者需说明有关临床试验的详细情况,包括试验目的、试验流程、可能的受益与风险、受试者的权利与义务等,使其充分理解并有充足的时间考虑,在所提问题均得到满意答复后表示同意,并由法定代理人或与受试儿童共同自愿签署“知情同意书”^[12]。

4.13 试验结束后的随访和医疗措施

试验结束后上呼吸道感染未愈,应积极采取措施予以诊治。未达到治愈者,可按其它医疗方法继续治疗,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与试验药物导致的ADR,在给药周期结束后,其ADR仍未治愈者,按有关规定,由申办者负责其治疗费用。ADR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

临床研究负责单位负责完成《临床试验多中心总结报告》,各参加单位完成《临床试验分中心小结表》,盖章后由申办单位和各临床试验单位存档。临床试验单位保存所有试验资料,包括所有原始的有患儿父母或法定代理人签名的知情同意书、原始病历、CRF及药物分发的详细记录等,应保存至临床试验工作结束后5年。申办者应保存临床试验资料(包括CRF)至试验药物被批准上市后5年。

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

申办者、临床研究单位及其研究者,必须按照GCP的规定以及本方案的约定,承担相应的职责。

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、丁樱、向希雄、杨京华、薛征。

参与本指南审定的专家(以姓氏笔画为序):

马丙祥、王有鹏、王俊宏、王雪峰、丛丽、刘虹、闫慧敏、孙远岭、孙轶秋、李荣辉、李新民、肖和印、吴振起、何平、张伟、张葆青、陈永辉、周盈、郑健、顾明达、徐荣谦、高树彬、高修安、郭振武、常克、董幼祺、程燕、虞坚尔、熊磊、魏小维。

整理:李井锋。

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] 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- [5] 中医儿科常见病诊疗指南 [S]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [6] 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.
- [7] 张亚梅, 张天宇. 实用小儿耳鼻喉科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [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, 2005.
- [9] 贝政平, 李毅, 王莹, 等. 儿科疾病诊断标准 [M]. 第2版. 北京: 科学出版社, 2007.
- [10] 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.
- [11] 陆学东. 临床常见呼吸道病毒及其实验室诊断技术 [J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(8): 956-960.
- [12] 贾景蕴, 胡思源, 马融, 等. 儿童参加临床试验知情同意书的设计与操作 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(2): 163-165.