

• 评价指南 •

小儿急性支气管炎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急性支气管炎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临床试验方案设计中提供指导。

关键词: 中药新药; 小儿急性支气管炎; 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)02-0113-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.05.001

Guideline on evaluation of Chinese materia medica research for treatment of acute bronchitis 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 Bronchitis Guideline intends to address the position in the main topics of clinical development of new Chinese medicinal products in the treatment of acute bronchitis 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 trial.

Key words: traditional chinese medicine new drugs; acute bronchitis 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 药品注册的国际技术要

求》^[4]、《咳嗽的诊断与治疗指南》(2009)^[5]、《儿童咳嗽中西医结合诊治专家共识》(2010)^[6]、《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[7]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)^[8]等制定本指南。

收稿日期: 2014-02-08

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: husiuyan1963@sina.com

网络出版时间: 2015-03-09 16:48 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20150309.1648.006.html>

2 范围

本指南制订了小儿急性支气管炎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,也可作为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 慢性支气管炎

咳嗽、咳痰连续2年以上,每年累积或持续至少3个月,并排除其他引起慢性咳嗽的病因^[5]。

3.2 毛细支气管炎

指婴幼儿的急性呼吸道疾病,表现为卡他症状,有时伴有低热,几日后出现咳嗽、呼吸增快,肺过度充气,胸凹陷,肺部出现广泛的湿罗音、喘鸣音或两者并存^[9]。

3.3 哮喘预测指数

评估3岁以下小儿支气管哮喘的重要指标。即在过去1年内喘息 ≥ 4 次,具有1项主要危险因素或2项次要危险因素。主要危险因素包括:(1)父母有哮喘病史;(2)经医生诊断为特应性皮炎;(3)有吸入变应原致敏的依据。次要危险因素包括:(1)有食物变应原致敏的依据;(2)外周血嗜酸性粒细胞 $\geq 4\%$;(3)与感冒无关的喘息^[10]。哮喘预测指数阳性,建议按哮喘规范治疗。

4 设计与评价技术要点

4.1 研究背景

4.1.1 概述 小儿急性支气管炎是由于生物性或非生物性因素引起的气管-支气管黏膜的急性炎症。为小儿常见的呼吸道疾病,发病率高,一年四季均可发病,以冬春季节最为多见,婴幼儿期发病较多。临床最主要临床表现为咳嗽、咯痰。起病急,常于上呼吸道感染后出现干咳,后有少量黏痰不易咳出,有细菌感染时呈黏液脓性痰,支气管喉痉挛时可伴有喘息和气急,全身症状有轻度畏寒、发热等。

能引起上呼吸道感染的病原体都可引起支气管炎。初始病原以病毒为主,在病毒感染的基础上,致病细菌可引起继发感染,或为其合并感染。病变多为自限性,全身症状3~5d消退,咳嗽延续时间延续7~10d,有时迁延2~3周,或反复发作。身体健壮的小儿少见并发症,但在营养不良、免疫功能低下、先天呼吸道畸形、慢性鼻咽炎、佝偻病等病儿中,易并发肺炎、中耳炎、喉炎、副鼻窦炎等。

小儿急性支气管炎也可是多种急性传染病如麻疹、百日咳、流行性感冒等的一种临床表现。营养

缺乏病、免疫功能缺陷、原有呼吸道疾患(不包括哮喘)如支气管肺发育不良、不动纤毛综合征、胃食道返流病伴反复吸入可诱发本病。此外,环境污染、空气污浊或经常接触有毒气体亦可刺激支气管黏膜引发炎症^[11]。

4.1.2 品种的前期工作基础 综述品种药学、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 小儿急性支气管炎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 任何一个临床试验,都需要有明确、具体的试验目的。①小儿急性支气管炎中药品种的主要试验目的包括缩短病程、改善病情和/或缓解症状三方面,其有效性指标可选择咳嗽消失/基本消失时间、疾病痊愈时间,急性支气管炎严重程度评分^[12]、主要症状体征积分和、咳嗽严重程度-时间的曲线下面积(AUC),咳嗽症状积分/视觉模拟评分、止咳起效时间等,作为评价指标。对于咯痰的评价,主要评价咯痰难易度以及痰质情况。此外,评价伴有喘息症状的急性支气管炎,应将药物的平喘作用列入有效性研究目的,而改善中医证候,减少并发症及抗生素使用,也可作为试验的次要目的。②药物的安全性评价也是试验的主要目的之一。应结合品种的前期安全性研究数据、本病以感染患者居多的特点,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 本病在采取有效措施保护受试儿童的前提下,可以考虑采用安慰剂对照。如有适应症相同、治疗结果可比、公认安全有效的中药制剂,也可以做阳性对照设计。在对照类型上,本病适宜于平行对照。为保护受试者,可以根据主要试验目的设计加载试验或联合试验。

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, 可以考虑采用双/单模拟技术。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。

4.4 诊断标准

4.4.1 西医诊断标准 西医诊断标准(急性支气管炎)参照《诸福棠实用儿科学》第7版^[11]和《儿科学》第7版^[13]制定。①症状体征: 发病大多先有上呼吸道感染症状, 也可忽然出现频繁而较深的干咳, 以后渐有支气管分泌物。双肺呼吸音粗糙, 胸部可闻干、湿啰音, 以不固定的中等水泡音为主, 偶尔可限于一侧。症状轻者无明显病容, 重者发热 38~39℃, 偶尔达 40℃, 多 2~3 d 退热。感觉疲劳, 影响睡眠食欲, 甚至发生呕吐、腹泻、腹痛等消化道症状。年长儿可诉头痛及胸痛。婴幼儿期伴有喘息的支气管炎, 如伴有湿疹或其他过敏史者, 少数可发展为哮喘。②辅助检查: 一般白细胞正常或稍低, 升高者可能有继发性细菌感染。X 线胸片显示肺纹理增粗, 或肺门阴影增重, 或无异常。具备咳嗽等呼吸道症状, 结合肺部干湿罗音和/或 X 线胸片改变, 一般即可诊断。临床上应注意与肺炎早期、毛细支气管炎、支气管哮喘、支气管异物、肿物压迫等疾病相鉴别。

4.4.2 中医辨证标准 参照《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[7]。①风寒袭肺证: 主症, 咳嗽频作, 痰稀色白易咯。兼症, 发热, 恶寒, 头痛, 全身酸痛, 无汗, 口不渴, 鼻塞, 喷嚏, 流清涕, 咽痒, 声重。舌脉指纹, 舌质淡红, 苔薄白, 脉浮紧或指纹浮红。具备主症+兼症 5 项, 参考舌脉指纹, 即可辨证。②风热犯肺证: 主症, 咳嗽不爽, 痰稠色黄难咯。兼症, 发热, 恶风, 有汗, 口渴, 头痛,

鼻流浊涕, 咽痛。舌脉指纹, 舌质红, 苔薄黄, 脉浮数或指纹浮紫。具备主症+兼症 4 项, 参考舌脉指纹, 即可辨证。③燥邪伤肺证: 主症, 干咳, 痰少难咯, 痰中带血。兼症, 发热, 鼻干, 咽干, 咽痒, 咽痛, 口干欲饮, 大便干。舌脉指纹, 舌红少津, 苔薄而干, 脉浮数或指纹浮紫。具备主症+兼症 3 项, 参考舌脉指纹, 即可辨证。④痰热壅肺证: 主症, 咳嗽, 痰多黄稠难咯, 气促。兼症, 发热, 口渴, 面赤, 心烦, 小便短赤, 大便干结。舌脉指纹, 舌质红, 苔黄腻, 脉滑数或指纹紫滞。具备主症 2 项+兼症 4 项, 参考舌脉指纹, 即可辨证。⑤痰湿蕴肺证: 主症, 咳嗽声重, 痰多色白而稀, 或喉间痰鸣。兼症, 胸闷, 纳呆, 口不渴, 神疲肢倦, 大便溏薄。舌脉指纹, 舌质淡, 苔白腻, 脉滑, 或指纹紫滞。具备主症+兼症 3 项, 参考舌脉指纹, 即可辨证。

4.5 受试儿童的选择

4.5.1 入选标准 ①符合小儿急性支气管炎西医诊断和中医辨证标准。②年龄: 建议选择 1~14 岁儿童作为受试者。1 岁以内儿童因吸收与消除药物的主要器官系统发育不完善, 如无明确临床研究数据, 一般不作为注册前 II、III 期临床试验的受试者。③病程: 小儿急性支气管炎自然病程一般为 7~10 d。以缩短病程为目的, 建议入选病程不超过 72 h。为保护受试者, 可对入组前 24 h 的最高体温予以限制, 如不超过 38.5℃。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重症支气管炎与肺炎早期难以鉴别者宜排除。②麻疹、百日咳、流行性感冒等急性传染病应排除。③急性上呼吸道感染、支气管哮喘、毛细支气管炎、支气管肺炎等其他呼吸道疾患应排除。④慢性支气管炎急性发作, 儿科虽少见, 但应注意排除。⑤营养不良、免疫缺陷患儿, 可能严重影响病程自限性, 需要排除。⑥根据试验药物作用特点, 可以考虑将血白细胞总数(WBC)或中性粒细胞(N)>参考值上限(ULN)、怀疑细菌感染患儿排除。⑦将入组前已经应用治疗急性支气管炎的有效药物作为排除标准, 不宜限制过严, 否则将严重限制入选人群。⑧合并严重心、肝、肾、消化及造血系统等严重原发病。⑨对试验药物或其成分过敏。⑩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1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局可以撤销药品临床研究批件。②中止1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 除达到方案预先设定的结束临床试验条件外，一般而言，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，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《试验用药物销毁证明》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 以改善症状/病情为主要目的者，疗程一般设为5d；以缩短病程为主要目的者，设置疗程应尽可能涵盖更多的临床治愈病例，一般至少10d。

4.6.7 基础治疗 休息，合理饮食，调整室内温度、湿度，多喝水。婴儿须常调换体位，使呼吸道分泌物易于排除。

4.6.8 合并用药的规定 试验过程中，原则上不得合并使用祛痰药、支气管扩张剂以及其他有止咳、祛痰作用的中西药物，也不得配合推拿、针灸及磁

疗等物理疗法。抗生素可在具有使用指征时应用，但需考虑其对疗效评价的影响。咳嗽症状严重、影响正常生活和学习的年长儿，可考虑使用镇咳药（如美敏伪麻溶液）。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 安全性评价指标及观察时点 临床不良事件（症状、体征、疾病、综合征），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，血清电解质。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（AE）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^[14]。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^[15]。

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^[15]。

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 ①咳嗽消失/基本消失时间，治疗后每 24 h（1 d）评价 1 次。②疾病痊愈时间，治疗后每 24 h（1 d）评价 1 次。③急性支气管炎严重程度评分，基线、治疗终点记录并评价。④主要症状（咳嗽、咯痰、气促/气喘）体征积分和，基线、治疗终点记录并评价。⑤咳嗽症状严重程度-时间的 AUC，治疗后每 24 h（1 d）记录 1 次，治疗终点评价。⑥咳嗽症状积分，基线、治疗后每 24 h（1 d）记录 1 次，治疗终点评价。⑦视觉模拟评分，基线、治疗终点记录并评价。⑧止咳起效时间，基线、治疗后每 24 h 记录 1 次。⑨中医证候积分和/或疗效，基线、治疗终点记录或/和评价。⑩并发症发生率、抗生素使用情况，治疗终点评价。

4.8.4 咳嗽症状积分与肺部体征分级量化 ①咳嗽症状积分，参照《咳嗽的诊断与治疗指南》^[5]，见表 1。②肺部体征分级量化，急性支气管炎和喘息样支气管炎的典型肺部体征是粗湿罗音、干鸣音和喘鸣音。可分轻、中、重 3 级（轻为肺部呼吸音粗，或偶及喘鸣音；中为肺部散在干湿罗音，及及喘鸣音；重为肺部干湿罗音，或满布喘鸣音）。

表 1 咳嗽症状积分表
Table 1 Cough Rating Scale

分值	日间咳嗽症状积分	夜间咳嗽症状积分
0	无咳嗽	无咳嗽
1	偶有短暂咳嗽	入睡时短暂咳嗽或偶有咳嗽
2	频繁，轻度影响日常活动	因咳嗽轻度影响夜间睡眠
3	频繁，严重影响日常活动	因咳嗽严重影响夜间睡眠

4.8.5 基于证候的症状体征分级量化 参考《中医儿科常见病诊疗指南》（2012）^[7]、《中药新药临床研究指导原则（试行）》（2002）^[8]制定，见表 2。

4.8.6 终点指标定义和疗效评价标准 ①终点指标定义：咳嗽消失/基本消失，指咳嗽评分（日间+夜间） ≤ 1 分，且保持 24 h 及以上；临床痊愈，指治疗后，咳嗽、咯痰、肺部体征均为轻度，不影响学习、生活和睡眠；止咳，指治疗后，咳嗽症状为轻度，不影响学习、生活和睡眠。②单项症状和肺部体征疗效判定标准：临床痊愈，指单项症状或肺部体征消失；显效，指单项症状或肺部体征明显好转，由重度变为轻度；有效，指单项症状或肺部体征好转，由重度变为中度，或中度变为轻度；无效，指单项症状或肺部体征无变化或加重。

表 2 基于中医证候的症状体征分级量化标准
Table 2 TCM syndroms quantitative classification

症状体征	正常	轻	中	重
主症				
咳嗽(日间)	无	偶有短暂咳嗽	频繁咳嗽, 轻度影响日常活动	频繁咳嗽, 严重影响日常活动
咳嗽(夜间)	无	入睡时短暂咳嗽或偶有夜间咳嗽	因咳嗽轻度影响夜间睡眠	因咳嗽严重影响夜间睡眠
喉间痰鸣	无	偶及喉间痰鸣	时有喉间痰鸣	喉间痰声漉漉
痰难咯	无	痰易咯	痰稍难咯	痰难咯
痰黏稠	无	痰白稍黏	痰白黄黏稠	痰黄黏稠
咯痰清稀	无	痰白不黏量少	痰白不黏量稍多	痰白清稀量多
气促	无	偶有发作, 不影响活动	感觉较频繁, 动则喘息明显	静坐明显, 影响睡眠和活动
咳嗽(日间)	无	偶有短暂咳嗽	频繁咳嗽, 轻度影响日常活动	频繁咳嗽, 严重影响日常活动
咳嗽(夜间)	无	入睡时短暂咳嗽或偶有夜间咳嗽	因咳嗽轻度影响夜间睡眠	因咳嗽严重影响夜间睡眠
喉间痰鸣	无	偶及喉间痰鸣	时有喉间痰鸣	喉间痰声漉漉
兼症				
发热	诊前 24 h 最高腋温 $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$	诊前 24 h 最高腋温 $37.3\sim 37.9^{\circ}\text{C}$	诊前 24 h 最高腋温 $38\sim 38.5^{\circ}\text{C}$	诊前 24 h 最高腋温 $> 38.5^{\circ}\text{C}$
恶风/寒	无	略感恶风, 喜偎母怀	明显怕冷, 需加衣被	畏寒, 加衣被不缓解
头痛	无	轻微头痛	头痛	头痛重, 影响活动
全身酸痛	无	轻微身痛	身痛	身痛重, 活动不利
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
咽痒	无	咽稍痒, 偶尔清嗓	咽痒, 时有清嗓	咽痒, 频繁清嗓
声重	无	声音稍重	声音重	声音厚重嘶哑
口渴	无	口微渴	口渴	口渴欲饮
鼻干	无	稍觉鼻干	明显鼻干	鼻干灼热
口干欲饮	无	口干	口干欲饮	口干引饮
咽干	无	咽稍干	咽干	咽干灼热
咽痛	无	咽干或微痛	咽痛, 吞咽时明显	咽痛, 吞咽困难
大便干/干结	无	大便头干	大便干, 条状	大便干如球状, 数日一次
面赤	无	面色稍红	面色红	满面红赤
心烦	无	偶尔哭闹	时有无故哭闹	昼夜烦躁哭闹
小便短赤	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
胸闷	无	偶有	时有	经常
纳呆	无	不思乳食	厌恶进食	拒食
神疲	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
肢倦	无	活动后乏力	不活动乏力, 不愿活动, 喜抱	明显乏力, 嗜卧
大便溏薄	无	溏便	稀水便	水样便

4.9 试验流程

本病自然病程短, 不适宜设置导入期。根据指标评价需要, 至少设置基线、治疗观察结束两个时点。门诊受试者, 需要每日记录 1 次, 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

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》相应部分的内容相同^[15]。

4.11 质量控制与保证

4.11.1 试验前的研究者培训 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^[15]。

4.11.2 提高受试者依从性的措施 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^[15]。

4.11.3 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^[15]。

4.11.4 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×100%。

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》相应内容相同^[15]。

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

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^[15]。

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^[15]。

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、王雪峰、向希雄、李荣辉、肖和印、杨京华。

参与本指南审定的专家(以姓氏笔画为序):

丁樱、马丙祥、王有鹏、王俊宏、丛丽、刘虹、闫慧敏、

孙远岭、孙轶秋、李新民、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、薛征、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] 周害钧主译. ICH 药品注册的国际技术要求 [M]. 第1版. 北京:人民卫生出版社, 2001..
- [5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 407-413.
- [6] 陆权, 王雪峰, 陈慧中, 等. 儿童咳嗽中西医结合诊治专家共识(2010年2月) [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(6): 439-443.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 江载芳. 实用小儿呼吸病学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2010.
- [10] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-753.
- [11] 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.
- [12] Mwachari C, Nduba V, Nguti R, et al. Validation of a new clinical scoring system for acute bronchitis [J]. *Int J Tuberculos Lung Dis*, 2007, 11(11): 1253-1259.
- [13] 沈晓明, 王卫平. 儿科学 [M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2008.
- [14] 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.
- [15] 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.