

小儿支气管哮喘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支气管哮喘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; 小儿支气管哮喘; 临床评价; 技术指南

中图分类号: R **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)02-0120-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.05.002

Guideline on evaluation of Chinese materia medica research for treatment of bronchial asthma 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 Bronchial Asthma Guideline intends to address the position in the main topics of clinical development of new Chinese medicinal products in the treatment of asthma 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 the sponsor and investigators of clinical trials.

Key words: new drugs in Chinese materia medica; bronchial asthma 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]、《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)^[5]、全球哮喘防治倡议

(GINA, 2010)^[6]、《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》(2008)^[7]、《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[8]等制定本指南。

2 范围

本指南制订了小儿支气管哮喘临床试验的设计与评价技术操作要点,主要适用于小儿支气管哮喘

收稿日期: 2014-02-18

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

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。

3.1 难治性哮喘 (DTA)

其定义至今尚未完全统一。英国胸科协会 (BTS) 认为, 每日需要吸入丙酸倍氯米松 (BDP) 或布地奈德 (BUD) 大于 800 μg , 或氟替卡松 (FP) 大于 500 μg , 不管临床有无症状, 均称为难治性哮喘 (DTA)。欧洲呼吸协会则认为儿童每日吸入 >800 μg 、成人每日吸入 >2 000 μg 的 BDP, 或是相当剂量的其他吸入型糖皮质激素 (ICS) 而仍有频繁症状、须要用营救性的支气管扩张剂每周在 3 次以上者为 DTA。2006 年版 GINA 对 DTA 的定义为: 经第 4 级治疗 (即大剂量 ICS+LABA 的联合治疗) 仍要加另一种控制药 (如缓释茶碱或白三烯调节剂), 症状仍未得到适当控制者 (即第 4 级药物正规治疗仍出现 2 级轻度或 3 级中度症状者) 称 DTA。美国胸科协会 (ATS) 认为 DTA 由严重哮喘引起。现认为按规范治疗不能控制即是 DTA^[9]。

3.2 咳嗽变异性哮喘 (CVA)

是一种特殊类型的哮喘, 咳嗽是其惟一或主要临床表现, 无明显喘息、气促等症状或体征, 但有气道高反应性^[10]。

3.3 最大呼气流量 (PEF)

也称最高呼气流速、最高呼气流量等, 指用力呼气时的最高流量, 是临床常用的通气功能指标之一^[11]。

3.4 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)

指最大吸气至肺总量位后 1 秒之内快速呼出量, 是反应气道阻塞程度的重要指标, 临床上常以 FEV₁/用力肺活量 FVC 的比值 (FEV₁%) 做判定^[11]。

4 设计与评价技术要点

4.1 研究背景

4.1.1 概述 支气管哮喘是儿童期最常见的、由多种细胞, 包括炎症细胞 (嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞等)、气道结构细胞 (气道平滑肌细胞和上皮细胞等) 和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。这种慢性炎症导致气道反应性的增加, 通常出现广泛多变的可逆性气流受限, 并引起反复发作性的喘息、气促、胸闷或咳嗽等症状, 常在夜间和 (或) 清晨发作或加剧, 多数患儿可经

治疗缓解或自行缓解。

哮喘可见于任何年龄。30% 的患儿在 1 岁时有症状, 80%~90% 的患儿首兼症状出现在 4~5 岁前。大部分患儿只有偶然的轻、中度发作, 相对比较容易管理, 少数为严重难治性哮喘, 常年发作多于季节性发作。长期研究指出, 50% 的哮喘患儿在 10~20 岁症状消失, 但在成人还有可能发作^[12]。

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 小儿支气管哮喘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。

4.2.2 试验目的与观察指标 治疗支气管哮喘的中药品种主要有两类。一是缓解或辅助缓解哮喘症状 (急性发作期) 的药物; 二是控制或辅助控制哮喘病情 (慢性持续期) 的药物。有效性观察指标包括肺功能 (峰值呼气流速 PEF)、日间症状、夜间症状、应急缓解药的使用次数、急性发作 (需使用全身激素治疗) 率等。其安全性评价, 应结合品种的前期安全性研究数据、本病特点, 合理选择观察指标。

4.3 试验总体设计

4.3.1 对照与联合用药试验 对于缓解哮喘症状类中药品种, 一般选择公认有效的口服速效类缓解药物作对照, 如有安全有效、同类可比的中药制剂, 也可酌情选用。控制性药物, 可以选择激素吸入疗法 (ICS) 作对照。在基础治疗前提下, 如病情允许, 可以考虑采用或增加安慰剂对照。若属于辅助性用药, 可以采用联合用药的试验方法, 即在 GINA 有关规范治疗基础上加用被试中药。

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。由于 5 岁以内小儿哮喘随着年龄的增长, 多数可以自行缓解, 其确诊难度大, 治疗方案相对更加保守。因此, 如品种的适用范围要涵盖整个儿童年龄段, 建议以 5 岁为界进行年龄分层。

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。

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 哮喘西医诊断标准 建议采用全国儿科哮喘防治协作组2008年修订的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》标准^[7]。①反复发作喘息、咳嗽、气促、胸闷,多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激、呼吸道感染以及运动等有关,常在夜间和(或)清晨发作或加剧。②发作时在双肺可闻及散在或弥漫性,以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长。③上述症状和体征经抗哮喘治疗有效或自行缓解。④除外其他疾病所引起的喘息、咳嗽、气促和胸闷。⑤临床表现不典型者(如无明显喘息或哮鸣音),应至少具备以下1项:a 支气管激发试验或运动激发试验阳性;b 证实存在可逆性气流受限[支气管舒张试验阳性:吸入速效 β_2 受体激动剂(如沙丁胺醇)后15 min,FEV₁增加 $\geq 12\%$;抗哮喘治疗有效:使用支气管舒张剂和口服(或吸入)糖皮质激素治疗1~2周后,FEV₁增加 $\geq 12\%$;PEF每日变异率(连续监测1~2周) $\geq 20\%$]。符合第①~④条或第④、⑤条者,可以诊断为哮喘。

哮喘分期:急性发作期、慢性持续期和临床缓解期。急性发作期,指突然发生喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状,或原有症状急剧加重。慢性持续期,指近3个月内总是不同频度和(或)不同程度地出现过喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状。临床缓解期,指经过治疗或未经治疗症状、体征消失,肺功能恢复到急性发作前水平,并维持3个月以上。

哮喘病情严重程度分级^[7]:主要用于初次诊断和既往虽被诊断但尚未按哮喘规范治疗的患儿,作为制定起始治疗方案级别的依据。

4.4.2 咳嗽变异性哮喘的诊断 ①咳嗽持续 >4

周,常在夜间和(或)清晨发作或加重,以干咳为主;②临床上无感染征象,或经较长时间抗生素治疗无效;③抗哮喘药物诊断性治疗有效;④排除其他原因引起的慢性咳嗽;⑤支气管激发试验阳性 and (或) PEF 每日变异率(连续监测1~2周) $\geq 20\%$;⑥个人或一、二级亲属特应性疾病史,或变应原检测阳性。以上①~④项为诊断基本条件^[7]。

4.4.3 中医辨证标准 建议参照《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[8]。①风寒束肺证:主症,气喘、喉间哮鸣、咳嗽、胸闷。兼症:痰液清稀色白、泡沫多、易咯、喷嚏、鼻塞、流清涕、唇青、形寒肢凉、无汗、口不渴、小便清长、大便溏薄、咽不红。舌脉:舌质淡红;苔薄白或白滑;脉浮紧,指纹红。具备主症2项、兼症至少5项,参考舌脉可辨证。

②痰热阻肺证:主症,气喘,声高息涌、喉间哮鸣、咳嗽痰壅、胸闷。兼症,痰黏、色黄、难咯、鼻塞、流涕黄稠、身热、面红唇干、夜卧不安、烦躁不宁、口渴、小便黄赤、大便干、咽红。舌脉,舌质红;苔薄黄或黄腻;脉浮数或滑数,指纹紫。具备主症2项、兼症至少5项,参考舌脉可辨证。

③外寒内热证:主症,气喘、喉间哮鸣、咳嗽、胸闷。兼症,痰黏、色黄、难咯、喷嚏、鼻塞、流清涕、恶寒、发热、面色红赤、夜卧不安、无汗、口渴、小便黄赤、大便干、咽红。舌脉,舌质红;苔薄白或黄;脉浮紧或滑数,指纹浮红或沉紫。具备主症2项、兼症至少5项,参考舌脉可辨证。

④肺实肾虚证:主症,气喘,动则喘甚、喉间哮鸣,持续较久、胸满、咳嗽。兼症,痰稀、色白、易咯、形寒肢冷、面色苍白或晦滞少华、神疲倦怠、小便清长。舌脉,舌质淡;苔薄白或白腻;脉细弱或沉迟,指纹淡滞。具备主症2项、兼症至少3项,参考舌脉可辨证。

⑤脾肾阳虚证:主症,喘促乏力,动则气喘、咳嗽无力。兼症,形体消瘦、形寒肢冷、腰膝酸软、面白少华、腹胀、纳差、夜尿多、便溏、发育迟缓、气短、心悸。舌脉,舌质淡;苔薄白;脉细弱;指纹淡。具备主症2项、兼症至少5项,参考舌脉可辨证。⑥肝肾阴虚证:主症,喘促乏力,动则气喘、咳嗽无力。兼症,干咳少痰、痰黏难咯、盗汗、形体消瘦、腰膝酸软、面色潮红、午后潮热、口咽干燥、手足心热、便秘。舌脉,舌红少津;苔花剥;脉细数;指纹淡红。具备主症2项、兼症至少5项,参考舌脉可辨证。

4.5 受试儿童的选择

4.5.1 入选标准 ①儿童哮喘的病例入选应符合GINA及《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》(2008)中定义的诊断标准^[6-7]。同时应符合中医辨证标准。②年龄:注册前临床试验的入选年龄多选择5岁以上(可以进行肺功能检测)。③分期、分度:以缓解哮喘症状为治疗目的药物,一般选择急性发作期病例入组。以控制病情为治疗目的,一般应选择未经规范治疗的轻、中度持续病例。④病程:急性发作期病程一般限制在3d以内入组;慢性持续期则在3个月以上。⑤肺功能指标的限定:对于缓解症状类药物,肺功能可以是疗效评价的主要指标,必要时应规定基线肺功能指标的纳入标准,一般可以FEV₁或PEF占预计值的50%~80%,吸入短效 β_2 受体激动剂后FEV₁或PEF改善12%~15%为入选条件。⑥诊前用药:若以控制病情为目的,可入选尚未按GINA方案规范治疗者。为避免干扰疗效评价,可能有必要对诊前用药给予限定。⑦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可造成气喘或呼吸困难的其他疾病患儿,宜排除。②与哮喘相似临床表现和肺功能损害的疾病,如肺结核、肺间质纤维化、支气管扩张、胸廓畸形等疾病患儿,宜排除。③合并心血管、脑血管、肝肾和造血系统等原发性疾病患者,或有恶性肿瘤、结核病等消耗性疾病的患儿,宜排除。④不符合纳入标准的病情分型,如哮喘间歇状态、重度或危重度急性发作、缓解期的患儿,应列入排除标准。⑤部分患儿对制剂使用存在问题,如不能正确使用气雾剂等,应列为排除病例。⑥某些缓解急性症状药物或维持治疗药物,如合并用药规定可用,对这些药物过敏及对已知试验制剂组成成分过敏者应排除。⑦既往发生过重症哮喘,如行插管或机械通气者,为安全起见,宜排除。⑧方案中规定应用ICS者,消化系统溃疡和/或发生过消化道出血患儿应予排除。⑨诊前应用 β 受体阻滞剂者,宜排除。⑩入选前6周内发生呼吸道感染者,由于气道黏膜尚不一定完全修复,也应考虑排除。⑪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患儿或情况,如生活环境不稳定,交通不便等易造成失访的患儿,宜排除。

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,如糖皮质激素、抗组胺制剂、抗白三烯制剂、长效 β_2 受体激动剂、色甘酸钠等影响疗效评价者,则应退出研究。d各种原因的中途破盲病例。e试验过程中受试者原有病情加重,超出了入选病情,或试验中出现了其它影响有效性判断的病征,根据医生判断该病例应该停止临床试验,并作无效病例处理。如因哮喘需住院/急诊;因哮喘需增加口服或吸入糖皮质激素;FEV₁较基线水平降低>20%;PEF(晨间)较基线水平降低>35%,持续2d;每日按需使用 β_2 受体激动剂 ≥ 10 次,持续2d。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 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^[13]。

4.6.2 试验用药品的随机编盲 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^[13]。

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 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^[13]。

4.6.4 试验用药品的清点 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^[13]。

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 对于儿童哮喘而言, 缓解急性发作症状药物, 疗程一般设为1~2周; 控制性药物, 往往设计疗程4~8周甚至6个月以上或更长期的试验, 来验证疗效是否能维持且没有药物耐受。

4.6.7 合并用药的规定 哮喘是一种可变性疾病, 加之中药的作用特点, 在临床试验中发生病情变化时, 增加额外的治疗措施或合并用药常常是不可避免的。所有合并用药的情况, 包括支气管舒张剂、口服糖皮质激素、吸入糖皮质激素、抗生素、黏痰溶解剂、抗氧化剂等, 均要详细记录。

试验期间有哮喘症状时可按需使用速效 β_2 受体激动剂如沙丁胺醇缓解症状; 继发细菌感染时可使用抗生素; 禁止使用哮喘控制药物和其他缓解药物等; 止咳平喘中药也应禁止使用。试验期间, 如发生哮喘急性发作, 可参照《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》制定的哮喘急性发作流程处理; 以急性发作期为适应症, 若原有哮喘维持治疗, 给药剂量和方式应恒定不变。

4.7 安全性评价

哮喘是一种慢性气道炎症性疾病, 不仅需要缓解症状治疗, 而且通常需要长期维持治疗甚至终身治疗。因此, 安全性的考量应当优先于有效性的考量。

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(丙氨酸氨基转移酶 ALT、天冬氨酸氨基转移酶 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。除血、尿、便常规, 肝、肾功能和心电图等安全性指标外, 还应根据处方特点、临床前毒理试验结果、适应症特点等选择具有针对性的安全性评价

指标, 疗程长达6个月或1年的控制性药物, 还将生长发育指标纳入观察。吸入给药, 是目前哮喘西医治疗的主要途径。中药临床试验往往采用西药对照或用作基础治疗、临时用药, 因此, 也应重视其可能出现的特殊的安全性问题, 如吸入糖皮质激素导致的声带疾病、咽喉部真菌感染或口腔溃疡等。欧洲药物评审组织(EMA)甚至建议, 进行药物对纤毛功能的影响以及吸入药物全身吸收程度的评价。对于儿童哮喘长期使用ICS, 必须考虑到对肾上腺皮质功能和生长发育的影响。

4.7.3 不良事件(AE)的记录和判断 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]。

4.7.4 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 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]。

4.8 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 有效性观察指标与观察时点 ①PEF(晨间/夜间)与基线变化值, 每日记录。②PEF周内变异率, 每日记录。③支气管舒张前FEV₁、FEV₁%预计值(上午8-10时), 用药前后检测。④日间、夜间症状出现天数、频度及评分, 用药前后记录。⑤活动受限评分; 用药前后观测, 治疗结束后判定。⑥缓解药物(短效 β_2 受体激动剂)使用累计次数、日均次数, 每日记录。⑦哮喘控制水平分级, 疗程结束判定。⑧儿童哮喘控制测试(C-ACT), 疗程结束后判定。⑨中医证候疗效、中医单项症状疗效, 疗程结束判定。⑩脱落例数, 试验结束计算。⑪急性发作次数, 试验结束计算。缓解症状用药, 可以晨起PEF变化值为主要指标; 控制性用药, 可以哮喘控制水平为主要指标。

4.8.3 指标观测方法 ①PEF的测量方法与变异率计算, 测量方法包括 a 昼夜检查法, 即每天早晚各测定1次; b 4次检查法, 即每间隔6h测定1次; c 按需检查法, 即按照患者症状测定; d 用药前后检查法, 使用支气管扩张剂治疗前后分别测定。以上方法可单独采用, 也可以交叉混合采用^[14]。推荐选择昼夜检查法。PEF都有一定的昼夜周期性变

化, PEF 值在凌晨 4 时达低谷, 此时测量气流阻塞程度偏高; 在下午 4 时达高峰, 此时测量气流阻塞程度偏低^[15]。因此, PEF 值与基线比较时, 选择同为晨间或同为夜间测量值相比较。PEF 变异率的计算方法有两种, 分别为: $PEFR(\%) = [(PEF \text{ 最大值} - PEF \text{ 最小值}) / (PEF \text{ 最大值} + PEF \text{ 最小值})] \times 0.5 \times 100\%$; $PEFR(\%) = PEF \text{ 最小值} / PEF \text{ 最大值} \times 100\%$ 。一般选用第一种计算方式。即周内 $PEFR(\%) = [(周内 PEF \text{ 最大值} - 周内 PEF \text{ 最小值}) / (周内 PEF \text{ 最大值} + 周内 PEF \text{ 最小值})] \times 0.5 \times 100\%$ 。

②儿童哮喘控制测试(C-ACT)^[16], 哮喘控制测试(ACT)是近年推出的简易评价方法, 通过测试可以评价哮喘的控制状态, 从而提醒患者是否应该就医或改变治疗方案。ACT 分为两套问卷, 12 岁以上和成人称为 ACT, 包括 5 个问题; 4~11 岁的患儿使用的称 C-ACT, 包括 7 个问题, 分别需要家长和患儿共同回答。

4.8.4 咳嗽症状积分与肺部体征分级量化 参照《中医儿科常见病诊疗指南》制定^[8], 见表 1。

4.8.5 疗效评价标准 ①哮喘控制水平分级^[7]。②中医证候疗效标准: 临床控制指证候积分减少率 $\geq 90\%$; 显效指证候积分减少率 $\geq 60\%$, $< 90\%$; 有效指证候积分减少率 $\geq 30\%$, $< 60\%$; 无效指证候积分减少率 $< 30\%$ 。证候积分减少率=(治疗前证候积分和-治疗后证候积分和)/治疗前证候积分和 $\times 100\%$ 。③将临床控制+显效, 作有效率统计。

4.9 试验流程

4.9.1 导入期 对于急性发作期患儿, 因发病时间短, 无法设计导入期; 对于哮喘慢性持续期儿童, 必要时应设计至少 1~2 周的导入期, 以对诊前用药进行洗脱, 并稳定基线。导入期内出现哮喘急性发作者, 参照 2008 年《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》制定的哮喘急性发作流程处理, 并不再纳入试验。

4.9.2 治疗观察期 缓解急性发作期症状药物, 为观察即时平喘效果, 观察时点可设计为初次给药后的 0.5、1、2、3、4、8、12 h; 为观察反复应用的有效安全性, 可再设 3、5、7、14 d 若干个时点。控制病情药物, 可每 2~4 周设 1 个时点。应设立受试者日志, 记录每日早、晚的肺功能 PEF 测定值。

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。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 肺功能测定 肺功能 FEV₁、PEF 等, 是支气管哮喘的主要疗效评价指标。即便是 5 岁以上儿童, 对肺功能检测仪、峰速仪的使用也经常做不到一学就会, 因此必须认真地进行用法训练。肺功能 FEV₁ 检测时, 要求受试儿童坐直或站直, 保持头部自然水平, 夹上鼻夹, 口唇包紧口器防止漏气, 松开过紧的腰带及衣服领口等, 测定过程中依据完成情况决定测试次数, 并取最佳值作为参数记录。峰速仪测定 PEF 时, 要求患者取立位或坐位, 做深吸气; 将峰值流速仪的开口含在口内, 用口唇包紧, 不要漏气; 用最大力气尽可能地呼出气体, 记下所测得的数值; 再重复做 2 次, 取 3 次中最大的 1 次数值, 作为正式结果记录下来。

4.11.2 试验前的研究者培训 ①常规肺通气功能检测, 建议参照美国胸科协会(ATS)标准。测试前先由经正规培训的肺功能操作技术人员对测试系统进行环境参数、容量定标校准, 然后记录被测儿童身高、体质量, 并训练其能够正确完成规定动作后进行测定。②方案、中医分级量化标准, 建议临床试验前对研究者进行培训。③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 提高受试儿童依从性的措施 加强对患儿家长的教育, 了解每天测量 PEF 值的必要性, 同时设立《受试者日志》, 详细记录 PEF 的检测时间和检测值, 以便计算出准确的 PEFR。增强 PEF 检测及填写受试者日志的依从性。控制病情药物的疗程设置 6 个月以上者, 应采取积极措施, 如合理设置观察时点, 尽量减少随访次数等, 提高受试者依从性。

4.11.4 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]。

4.11.5 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 $\times 100\%$ 。

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^[13]。

表 1 基于中医证候的症状体征分级量化标准

Table 1 Quantitative classification standard of symptoms and signs based on TCM syndroms

症状体征	正常	轻	中	重
主症				
气喘	无	偶发作, 程度轻, 不影响休息或活动	发作较频繁, 不影响睡眠, 活动后明显	发作频繁, 影响睡眠和活动
胸闷(发作)	无	偶发作, 程度轻, 不影响休息或活动	发作较频繁, 不影响睡眠, 活动后明显	发作频繁, 影响睡眠和活动
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
喉间哮鸣	无	双肺偶及哮鸣音	双肺散在哮鸣音	双肺满布哮鸣音
兼症				
咯痰清稀	无	痰白不黏量少	痰白不黏量稍多	痰白清稀量多
喷嚏	无	偶有喷嚏	间断喷嚏	喷嚏连连
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
流涕黄稠	无	流涕白浊, 量少	流涕白浊, 量多	流涕黄浊, 量多
唇青	无	唇色发暗	唇色青	面唇色青
形寒肢凉/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/夜尿多	无	夜尿量多色清, 2次	夜尿量多色清, 3~4次	夜尿量多色清, ≥5次
大便溏薄	无	溏便	稀水便	水样便
痰稠/黏难咯	无	痰黏量少	痰黏稠, 易咯	痰黏稠, 难咯
夜卧不安	无	夜间偶尔哭闹	夜间时有哭闹	整夜哭闹不安
烦躁不宁	无	偶尔哭闹	时有无故哭闹	昼夜烦躁哭闹
唇干	无	口唇发干	口唇发干脱皮	口唇发干皲裂
面色红赤	无	面色稍红	面色红	满面红赤
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
大便干/便秘	无	大便头干	大便干, 条状	大便干如球状, 数日一次
咽红	无	咽黏膜稍充血	咽黏膜充血水肿, 咽后壁淋巴滤泡增生	除有中度症状外, 咽侧索、软腭红肿, 或颌下淋巴结肿大
恶寒	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
发热/身热	诊前 24 h 腋温 ≤37.2 °C	诊前 24 h 最高腋温 37.3~37.9 °C	诊前 24 h 最高腋温 38~38.5 °C	诊前 24 h 最高腋温 >38.5 °C
面色晦滞少华	无	面色晦滞欠润	面色晦滞少华	面色黯滞无华
面白少华/面色苍白	无	面色白欠润	面色白少华	面色苍白无华
神疲	无	精神不振	精神疲乏	精神萎靡
倦怠	无	活动后乏力	不活动乏力, 不愿活动, 喜抱	明显乏力, 嗜卧
形体消瘦	无	体重减轻, 小于同龄儿童的 15%	体重减轻, 在同龄儿童的 15%~25%	体重减轻, 大于同龄儿童的 25%
腰膝酸软	无	腰膝酸软轻微	腰膝酸软, 时而疼痛	腰膝酸软, 经常疼痛
腹胀	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
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
气短	无	活动后气短	稍动气短	不动气短
心悸	无	活动后心悸	稍动心悸	不动心悸
盗汗	无	睡中头部汗出	睡中头背汗出	睡中汗出湿衣被
午后潮热	无	午后自觉发热, 体温不高	午后低热, 体温 <38 °C	午后发热, 体温 ≥38 °C
面色潮红	无	午后两颧稍红	午后两颧潮红	午后面色潮红
口咽干燥	无	口咽微干	口咽干	口干, 咽干灼热
手足心热	无	手足心热	手足心灼热	五心烦热

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

用于急性期缓解症状中药,如试验结束后症状未缓解,采用常规治疗;用于慢性持续期控制病情的中药,试验结束后建议按照有关哮喘诊疗指南进行规范治疗。

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、杨京华、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、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:郑子琦。

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]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [5] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准: 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1995.
- [6] Global Initiative for Asthma (GINA). You can not cure asthma, but you can control asthma [EB/OL]. (2007-06-01) [2010-01-01] http://www.ginasthma.org/local/uploads/content/files/GINA_PatientGuide2007.pdf.
- [7] 中华医学会儿科学会呼吸学组,《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.
- [8] 中华中医药学会. 中医儿科学常见病诊疗指南 [S]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [9] 盛锦云. 难治性哮喘的定义、诊断及治疗 [J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(9): 646-649.
- [10] 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.
- [11] 郑劲平, 高 怡. 肺功能检查实用指南 [M]. 北京: 人民卫生出版, 2009.
- [12] 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.
- [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] 陈 培, 杨 恂. 肺功能检查对支气管哮喘的诊断意义 [J]. 现代预防医学, 2011, 38(20): 4336-4338.
- [15] 张中宏, 杨丽梅. PEF 标准分度法对支气管哮喘气流阻塞严重程度的评估与 FEV1%Pred 标准分度法的相关性研究 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(21): 3620-3622.
- [16] 陈育智. 儿童支气管哮喘的诊断及治疗 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009.