

小儿厌食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厌食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; 小儿厌食; 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)03-0244-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.03.003

Guideline on evaluation of Chinese medical research for treatment of anorexia 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 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(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, after repeated revise, it was eventually released by CACM in October 2013. This Anorexia 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; anorexia 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]、《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]、《精神疾病诊断与统计手册·第四版》(DSM-IV)^[8]制定本指南。

2 范围

本指南制订了小儿厌食临床试验的设计与评价技术操作要点,主要适用于小儿厌食中药品种的 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的方案设计提供参考。

收稿日期: 2015-04-30

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

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 小儿功能性消化不良

一组以反复发作的餐后饱胀、早饱、厌食、嗝气、恶心、呕吐、上腹痛、上腹烧灼感或反酸为主要表现而经各项检查排除器质性、系统性或代谢性疾病的一组常见临床症候群^[9]。

3.2 神经性厌食症

以病人自己有意地严格限制进食、体质量下降至明显低于正常标准或严重的营养不良,伴有恐惧发胖或拒绝正常进食为主要特征的一种进食障碍^[10]。

4 设计与评价技术要点

4.1 研究背景

4.1.1 概述 厌食症,属于小儿消化功能紊乱范畴。其病因多种多样:①全身性疾病的影响(包括胃动力不足——功能性消化不良引起的厌食);②药物影响;③微量元素锌、铁、硒缺乏;④某些内分泌素不足(如甲状腺功能低下、肾上腺皮质激素相对不足);⑤气候影响;⑥喂养不当;⑦神经性厌食(不属于消化功能紊乱症)等^[11]。国外流行病学调查显示,婴儿和学龄前儿童厌恶进食的发生率约为12%~34%。若厌食时间过长,营养摄入不足,可见患儿体质量不增,甚则生长发育迟缓、多种维生素与微量元素缺乏、贫血、营养不良、佝偻病等,给患儿的健康和家庭带来很大的负担。

中医学认为,厌食是小儿时期常见的一种脾胃病证,多由平素饮食不节,或因喂养不当,或长期偏食等伤及脾胃,致使脾胃运化失常所致。本病可发生于任何季节,但夏季暑湿当令时,可使症状加重。各年龄儿童皆有发病,城市儿童发病率较高,以1~6岁的小儿为多见。患儿除食欲不振外,一般无其他明显不适,预后良好^[11]。

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 小儿厌食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 有效性评价目的是探索或确证药物的改善食欲、增加食量及恢复和促进儿童正常生长发育的疗效,一般将食欲症状和体质量作为主要评价指标。其安全性评价,应结合品种的前期安全性研究数据,以及本病高发于婴幼儿和学龄前儿童的特点,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 鉴于小儿厌食延迟不至于产生严重后果,建议采用安慰剂对照。如选择阳性对照药,建议首选中成药,可在国家标准所收录的同类病症药物中选择经过严格临床试验验证,具有明确的安全性、有效性研究数据的药物。

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与使用方法等不同,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 诊断标准 西医诊断标准参照 Chatoor 主编的《婴儿及年幼儿童喂养障碍的诊断与治疗》^[12]:

- ①拒绝摄入足够的食物至少持续1个月;
- ②拒食通常发生在开始使用勺子喂食或自己进食时,通常在6个月至3岁,绝大多数6岁以前发生;
- ③几乎从不表示饥饿,对食物和进食不感兴趣,但对玩耍、探索和(或)与养护人互动有强烈的兴趣;
- ④有明显的生长发育迟滞,常常表现为体质量无明显增加或明显减少;
- ⑤拒食不是发生在创伤性事件之后;
- ⑥拒食不是由于潜在的躯体疾病所致。

中医诊断标准参照中国中医药高等教育学会儿科分会制定的小儿厌食症诊疗标准^[13]。①以纳呆,甚则拒食为主症;②面色少华,形体偏瘦,但精神尚好,活动如常;③病程在1个月以上;④有喂养不当,饮食失节,或病后失调史;⑤排除因各种疾病、药物引起的食欲低下。

4.4.2 中医辨证标准 参照《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[6]。①脾胃湿热证:主症,不思进食,厌恶进食甚至拒食。兼症,口渴不欲饮,肢体倦怠,口臭,时有恶心,甚则呕吐,大便干结或臭秽,小便黄少,舌红,苔薄黄腻,脉滑数,指纹紫滞。具备主症+兼症3项,参考舌脉指纹,即可辨证。②脾失健运证:主症,食欲不振,厌恶进食甚至拒食。兼症,面色少华,精神尚可,口淡乏味,时有流涎,暖气呃逆,恶心,大便溏薄,舌淡红,苔薄白或腻,脉濡,指纹淡红。具备主症+兼症4项,参考舌脉指纹,即可辨证。③脾胃气虚证:主症,不思饮食,厌恶进食甚至拒食。兼症,面色少华,神疲倦怠,少气懒言,形体偏瘦,唇色淡,口淡乏味,脘腹胀,大便稀溏,舌淡胖边有齿印,色淡红,脉细软,指纹淡红。具备主症+兼症4项,参考舌脉指纹,即可辨证。④脾胃阴虚证:主症,不思进食,厌恶进食。兼症,面色少华,口渴喜冷饮,唇红,手足心热,汗多浸衣,形体偏瘦,大便燥结,小便黄少,舌红,苔花剥,脉细数,指纹紫或红。具备主症+兼症4项,参考舌脉指纹,即可辨证。⑤肝旺脾虚证:主症,食欲不振,厌恶进食。兼症,形体偏瘦,两肋胀满,平素烦躁易怒,夜寐欠安,兴奋躁动,口苦泛酸,暖气呃逆,大便失调,舌红,苔薄黄,脉细弦,指纹紫滞。具备主症、兼症4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符合小儿厌食西医诊断标准和中医辨证标准。②年龄:入选患者年龄段应符合小儿厌食的好发年龄范围,一般选择1~6岁,也可扩大至14岁。③病程:小儿厌食症病程较长者居多,一般选择病程在4周以上病例,作为入组条件。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由于疾病影响所造成的厌食,如急慢性胃肠炎、消化性溃疡、呼吸道感染、急慢性肝炎、神经性厌食及某些药物引起的厌食等,宜排除。②中度及重度营养不良患儿,属于中医疳证,

也需要排除。③合并严重心、肝、肾、消化及造血系统等严重原发病。④对试验药物或其成分过敏。⑤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,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,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 与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 小儿厌食为慢性病程,往往需要长期用药,推荐疗程在4周及以上。

4.6.7 合并用药的规定 因本病与不良饮食习惯有关,应规定治疗期间饮食规律,不能过食冷饮,

高蛋白、高糖饮食,不吃零食。禁用助胃动力药、补锌剂、助消化剂、调节肠道微生态制剂等治疗小儿厌食的药物及具有与试验药物适应证功效相同的中药。常用的治疗小儿厌食的治疗手段包括中医的推拿捏脊、针刺四缝、针灸疗法及耳穴贴压疗法,西医的行为疗法等。这些治疗手段对小儿厌食的治疗均有一定的疗效,故均应禁止合并使用。

4.7 安全性评价

4.7.1 试验用药品可能的不良反应 试验用药品可能的不良反应可根据药物本身特点和前期研究基础,可参考临床前试验毒性及毒理试验结果和前期临床试验安全性结果,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[谷氨酸氨基转移酶(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,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。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 严重不良事件(SAE)的处理 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。

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(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、病情、合并疾病及用药等。

4.8.2 有效性观察指标与时点 ①食欲不振疗效，中间访视点和疗程结束评价。②体质量，基线、中间访视点和疗程结束记录。③食量减少疗效，中间访视点和疗程结束评价。④进食时间，基线、中间访视点和疗程结束记录。⑤厌食疾病疗效，中间访视点和疗程结束评价。⑥中医证候疗效，中间访视点和疗程结束评价。以食欲不振疗效作为主要疗效评价指标。与本病相关的实验室检查指标，如 D-木糖吸收/排泄率、胃动力实验、微量元素检测、唾液淀粉酶等均为非特异性指标，也可以选用。

4.8.3 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)制定^[6]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)制定^[7]。见表1。(正常食量的说明：由于多数厌食患儿病程较长，身体又在生长，难以准确得到自身患病前的食量，故多与“同龄正常儿童”进行比较。)

4.8.4 终点指标定义和疗效评价标准 ①食欲不振疗效，消失指治疗后，食欲不振症状消失；明显好转指治疗后，食欲不振症状由重度减为轻度；好转指治疗后，食欲不振症状由重度减为中度，或由中度减为轻度；无变化指治疗后，食欲不振症状无变化。②小儿厌食症疗效评价标准，建议参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)^[7]。临床

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

症状体征	正常	轻	中	重
食欲不振	无	不思进食	厌恶进食	拒食
食量减少	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
口臭	无	轻微口臭	近旁可闻及口臭	口臭令人难近
恶心呕吐	无	恶心	每周呕吐数次	几乎每日均有呕吐
大便干结	无	大便头干	大便干，条状	大便干如球状，数日 1 次
大便臭秽	无	大便较平时味大	大便臭秽难闻	大便臭秽，难以忍受
小便黄少	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
面色少华	无	面色欠润	面色无华	面色萎黄无华
口淡乏味	无	口淡	口淡，饮食乏味	口淡，食不知味
流涎	无	偶有	时有	经常
暖气	无	偶有，每周数次	时有，每日数次	经常，每日频作
呃逆	无	偶有	时有	经常
大便稀溏	无	溏便	稀水便	水样便
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
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
少气懒言	无	不喜多言	懒于言语	不欲语言
形体偏瘦	正常体质量	体质量减轻，减轻量小于同龄儿童的 15%	体质量减轻，减轻量相当于同龄儿童的 15%~25%	体质量减轻，减轻量大于同龄儿童的 25%
脘腹胀满	无	偶有，每周 1~3 d	时有，每周 4~6 d	经常，每天都有症状
口渴	无	口微渴	口渴	口渴欲饮
手足心热	无	手足心热	手足心灼热	五心烦热
汗多	无	平时易头汗出	动则汗出，睡时汗多	活动多汗，睡时汗多湿衣
两肋胀满	无	两肋稍胀	两肋胀满	两肋胀满疼痛
烦躁易怒	无	偶尔哭闹，发脾气	时有无故哭闹，发脾气	经常烦躁哭闹，发脾气
夜寐欠安	无	夜间偶有辗转反侧	夜间时有辗转反侧	夜间频繁辗转反侧
兴奋躁动	无	偶有	时有	经常
口苦泛酸	无	偶有	时有	经常
大便失调	无	大便头干后稀	大便时干时稀	大便持续偏干

痊愈指食欲与食量恢复到正常水平；显效指食欲明显恢复，食量恢复到原有水平的 3/4；有效指食欲有改善，食量有所恢复，但未达到原有水平的 3/4；无效指食欲与食量均无改善。③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]。临床痊愈指中医临床症状、体征消失或基本消失，证候积分减少 $\geq 95\%$ ；显效指中医临床症状、体征明显改善，证候积分减少 $\geq 70\%$ ，但 $< 95\%$ ；有效指中医临床症状、体征均有好转，证候积分减少 $\geq 30\%$ ，但 $< 70\%$ ；无效指中医临床症状、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 不良的饮食习惯是本病发生的主要原因，因此最好设置 2 周的导入期，将有利于稳定基线和可能的药物洗脱。在导入期内，应为患儿建立起良好的饮食习惯，按时按点吃饭，导入期结束仍有厌食症状的方可入组。

4.9.2 治疗观察期 在此期间，应保持一致的饮食规律。在 4 周疗程中，建议在 2 周设一个观察时点。

4.9.3 随访期 除常规安全性随访外，可根据研究目的设计有效性随访，一般规定痊愈病例随访 4 周，以观察药物的远期效应。

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^[15]。

4.11 质量控制与保证

4.11.1 体质量测量的 SOP 鉴于小儿食量的准确测量存在困难，体质量作为重要的客观指标，其准确测量则非常重要，因此建议参照《诸福棠实用儿科学》^[10]，制定“体质量测量的 SOP”。使用最大载重 50 kg，准确读数不超过 50 g 的杠杆式体重计。量具应经常检修，保证各部件灵活准确。体质量测量方法：①测量时应将体重计平稳地放在地上，查看底踏板下的挂钩是否连接好，再检查零点，当体质量计没有任何移动时，其“0”点应不会改变，每天上、下午测量前及测量中均应检查“0”点 1 次。②测量前，被测量患儿应先排大小便，然后脱去鞋袜、帽子和外衣，仅穿背心（或短袖衬衫、T 恤）、短裤。1~3 岁小儿可蹲于称台中央，年长儿童可赤足轻轻地站在画好脚印的踏板适中部位，两手自然下垂，不可摇动或接触其他物件，以免影响准确性。先加砝码于横杆的自由端，再调整游锤，直到杠杆

呈正中水平位，将砝码及游锤所示读数相加，以 kg 为单位，记录小数点后两位。

4.11.2 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]。

4.11.3 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]。

4.11.4 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^[15]。

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。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=实际用量/方案要求用量 $\times 100\%$ 。

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^[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 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]。

4.12.5 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、王俊宏、闫慧敏、吴振起。

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、王雪峰、丛丽、向希雄、刘虹、孙远岭、孙轶秋、李荣辉、李新民、杨京华、肖和印、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：郭素香

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. 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] 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] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical annual of mental disorders* [M]. 4th ed. Text Revision, Washington DC: American Psychiatric Association, 2000: 107-108.
- [9] 中华医学会儿科学分会消化学组. 中国儿童功能性消化不良诊断和治疗共识 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(6): 423-424.
- [10] 沈渔邨. 精神病学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [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: 1275.
- [12] Chatoor I. Diagnosis and treatment of feeding disorders in infants, toddlers, and young children [M]. Washington DC: Zero To Three, 2009.
- [13] 徐荣谦, 袁美凤. 小儿厌食症的诊疗标准 [J]. 中国临床医生, 1999, 27(3): 12-12.
- [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): 184-185.
- [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.