

· 评价指南 ·

小儿轮状病毒性肠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轮状病毒性肠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在临床试验方案设计中提供指导。

关键词: 中药新药; 小儿轮状病毒性肠炎; 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)04-0350-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.04.002

Guideline on evaluation of Chinese medical research for treatment of rotavirus gastroenteritis 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 Rotavirus Gastroenteritis Guideline intends to address the position in the main topics of clinical development of new Chinese medicinal products in the treatment of rotavirus gastroenteritis 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; rotavirus gastroenteritis in children; clinical evaluation; guideline

收稿日期: 2015-06-03

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: yfjdb@163.com

网络出版时间: 2015-07-15 13:57:53 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20150715.1357.005.html>

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]、《中国腹泻病诊断治疗方案》(1993)^[7]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)^[8]等制定本指南。

2 范围

本指南制订了小儿轮状病毒性肠炎临床试验的设计与评价技术操作要点,适用于小儿轮状病毒性肠炎治疗中药品种的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 腹泻

正常时每天排出粪便次数因年龄和饮食而异,腹泻时粪便含水量增多(松散或水样便),也可能有血(如痢疾)。一般认为每天3次或以上松散或水样便为腹泻,腹泻常见于小儿,尤其是6个月至2岁幼儿或6个月以下人工喂养儿。粪便次数增多但性状正常不是腹泻,母乳喂养儿排软便也不是腹泻^[9]。

3.2 小儿腹泻病

一组由多病原、多因素引起的以大便次数增多和大便性状改变为特点的、婴幼儿最常见的消化道综合征^[10]。

3.3 急性腹泻病

腹泻病程2周以内^[11]。

3.4 轻型、中型、重型腹泻病

无脱水、无中毒症状,为轻型腹泻病;有些脱水或有轻度中毒症状,为中型腹泻病;重度脱水或明显中毒症状(烦躁、精神萎靡、嗜睡、面色苍白、高热或体温不升、外周白细胞计数明显增高等),为重型腹泻病^[11]。

4 设计与评价技术要点

4.1 研究背景

4.1.1 概述 小儿轮状病毒性肠炎是由轮状病毒所致的急性腹泻病,又称轮状病毒性腹泻,俗称“秋季腹泻”。临床主要表现为发热、呕吐、腹泻,多见于秋冬寒冷季节。在中国,每年约有1 300万轮状病毒性腹泻病例。本病主要发生于5岁以下儿童,

尤其高发于0.5至2岁婴幼儿。轮状病毒属于呼肠孤病毒科,为双链RNA病毒,电镜下为直径64~75 nm的二十面体。根据衣壳蛋白组特异性抗原Vp6的不同,可分为七个血清型(A~G)。儿童感染多为A型所致,通过粪口途径传播。轮状病毒感染引起的腹泻病程较短,一般3~7 d,平均4 d,多数具自限性,个别可延至2周以上,免疫缺陷者常混合感染而呈慢性^[12]。

4.1.2 品种的前期工作基础 综述品种药学、药理学、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 小儿轮状病毒性肠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。小儿轮状病毒性肠炎属于病程自限性疾病,减少腹泻次数、改善粪质和缩短病程应作为中药品种有效性评价的主要目的。其安全性评价,应结合品种的前期安全性研究数据、本病高发于婴幼儿的特点,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 本病病程自限,如有适应症相同、治疗结果可比、公认安全有效的中西药,可以考虑采用阳性药对照。在采用液体疗法防治脱水并发症的前提下,也可以考虑采用安慰剂对照。

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 小儿腹泻病的病因分类,根据1993年中华人民共和国卫生部公布的《中国腹泻病诊断治疗方案》^[7],腹泻病可分为感染性、非感染性两大类。感染性腹泻包括霍乱、痢疾、其他感染性腹泻(可称肠炎);非感染性腹泻包括食饵性(饮食性)腹泻、症状性腹泻、过敏性腹泻、其他腹泻。

小儿轮状病毒性肠炎的西医诊断标准,建议采用方鹤松主编《小儿腹泻病学》(2009)^[12]。临床上可根据以下特点作出初步诊断:①多见于6个月至2岁的婴幼儿;②秋冬季多发;③粪便稀薄,呈蛋花汤样或水样,每日数次至20余次;④常伴发热、呕吐、腹胀、肠鸣;⑤或并发脱水、酸中毒及电解质紊乱。实验室检查:①常规检查:外周血白细胞多数正常,分类淋巴细胞可增加。粪便镜检多无异常或可看到少量白细胞。②粪便检测病毒和其抗体:a 酶联免疫试验(EIA)测抗原和酶联免疫吸附试验(ELISA),既可测抗原也可测抗体。此法最常用,国内外都有商品化试剂盒。目前ELISA双抗体夹心法测抗原最为常用,但有假阳性。b 核酸电泳(PAGE)可检查粪便提取液中的病毒RNA抗原。使用本法没有假阳性,准确性较高。c 胶体金法,用胶体金标记的轮状病毒单克隆抗体,采用免疫层析双抗体夹心法测粪便中的轮状病毒,10 min即可判断结果,且操作简便容易,适用于大批量样本的临床筛查。d 有条件者直接用电镜检测,或使用逆转录-多聚酶链反应(RT-PCR)检测。诊断需要具备临床诊断和病毒病原学诊断依据^[7]。

4.4.2 中医辨证标准 建议参照《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[6]。①湿热泻:主症,大便水样,或如蛋花汤样,泻势急迫,量多次频,气味秽臭,或见少许黏液。兼症,腹痛时作,食欲不振,或伴呕恶,神疲乏力,或发热,烦躁哭闹,口渴喜饮,小便短黄。舌质红,苔黄腻,脉浮数,指纹紫。具备主症+兼症4项,参考舌脉指纹,即可辨证。②风寒泻:主症,大便清稀,夹有泡沫,臭气不甚。

兼症,肠鸣,腹痛,或伴恶寒,发热,鼻流清涕,咳嗽。舌质淡,苔薄白,脉浮紧,指纹淡红。具备主症+兼症2项,参考舌脉指纹,即可辨证。③伤食泻:主症,大便稀溏,夹有乳凝块或食物残渣,气味酸臭,或如败卵。兼症,脘腹胀满,便前腹痛,泻后痛减,腹痛拒按,嗳气酸馊,或有呕吐,不思乳食,夜卧不安。舌苔厚腻,或微黄,脉滑实,指纹滞。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符合小儿轮状病毒性肠炎诊断和中医辨证标准。②年龄:本病高发于婴幼儿。由于1岁以上小儿的胃肠道系统发育基本成熟,因此建议选择1岁至5岁儿童作为受试儿童。对于有婴儿临床应用数据的品种,可以将入选年龄下延至6个月,甚至更小。③病程:本病自然病程一般为3至7天,建议入选病程不超过24~36 h。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重型腹泻,病情危急者。②阳性对照药、基础治疗药等上市药物,明确描述的不良反应及合并疾病禁忌症等。③营养不良、免疫缺陷患儿,可能严重影响病程自限性。④入组前已经应用腹泻有效治疗药物,但不宜限制过严,否则将严重限制入选人群。⑤合并严重心、肝、肾、消化及造血系统等严重原发病。⑥对试验药物或其成分过敏。⑦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,发展为重型腹泻,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局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 除达到方案预先设定的结束临床试验条件,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 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,并写上“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。监查员与研究者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物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、分发方式及储藏条件 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。受试儿童入选后,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。

建立试验用药品试验期管理制度,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。本病属于急性腹泻,疗程一般3d。缩短病程(止泻时间)评价,疗程最长可延至5~7d。

4.6.6 基础治疗 建议参照2005年WHO和联合国儿童基金会(UNICEF)联合发表的、新修订的《腹泻病治疗指南》^[13],对于轻、中型腹泻,采用低渗口服补液盐(ORS)预防脱水和纠正脱水。必要时可以应用静脉液体疗法,按常规补充电解质液,纠正脱水、酸碱平衡紊乱和电解质紊乱。补锌有利于缩短腹泻病程,减轻病情,并预防以后2至3个月发生腹泻,应视品种情况酌情选用。

ORS的用法:轻度脱水患儿口服液量50~80 mL/kg,中度脱水80~100 mL/kg,在4~6h喂完,通常采用少量多次喂给,每次5~10 min喂入10~20 mL。

4.6.7 合并用药的规定 试验过程中不得合并使用抗病毒、抗菌药、微生态调节剂、肠黏膜保护剂以及其他有止泻作用的中西药物,也不得配合推拿、捏脊、针灸及磁疗等物理疗法。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 试验药品可能的不良反应 根据药物本身特点和前期安全性研究(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, 可增加具有毒性靶器官或儿童针对性的安全性指标。本病病程短, 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 不良事件的记录和判断 在《研究病历》和 CRF 中设置“不良事件 (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。并判断 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导》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导》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, 及时做出判断, 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 诊断指标 便常规、轮状病毒检测、血气分析、血清电解质等。

4.8.3 有效性观察指标与时点 ①止泻时间、每天大便次数、粪便性质, 需要每天观测。②腹泻疗效、中医证候疗效及单项症状, 用药前后观测。建议以止泻时间或腹泻疗效为主要指标。

4.8.4 基于证候的症状体征分级量化 参照《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]和《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)制定^[8]。见表 1。

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
大便次数	每日 \leq 2次	每日3~5次	每日6~10次	每日 $>$ 10次
粪便性质	软便或干便	溏便	稀水便	水样便
腹痛	无	偶有、轻微	时有	频繁
食欲不振/不思乳食	无	不思进食	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
神疲乏力	无	精神不振, 不影响活动	精神疲乏, 喜抱	精神疲乏, 嗜卧
发热	诊前24h最高腋温 \leq 37.2 $^{\circ}$ C	诊前24h最高腋温37.3~37.9 $^{\circ}$ C	诊前24h最高腋温38~38.5 $^{\circ}$ C	诊前24h最高腋温 $>$ 38.5 $^{\circ}$ C
烦躁哭闹	无	偶尔哭闹	时有无故哭闹	昼夜烦躁哭闹
口渴喜饮/引饮	无	口微渴	口渴	口渴欲饮
小便短黄	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
肠鸣	无	偶有	时有	整日肠鸣亢进
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
鼻流清涕	无	偶有少量流清涕	间断流清涕	流清涕不止, 量多
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
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
嗳气酸馊	无	偶有	时有	频繁
夜卧不安	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

4.8.5 疗效评价标准和终点指标定义 ①急性腹泻疗效评价标准, 建议参照方鹤松等^[16]《腹泻病疗效判断标准的补充建议》(1998)。显效指治疗 72 h 内粪便性状及次数恢复正常, 全身症状消失; 有效指治疗 72 h 时粪便性状及次数明显好转, 全身症状明显改善; 无效指治疗 72 h 时粪便性状、次数及全身症状均无好转甚至恶化。②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)^[8]。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 $\geq 70\%$, $< 95\%$; 有效指中医临床症状、体征均有好转, 证候积分减少 $\geq 30\%$, $< 70\%$; 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%。

止泻时间可以定义为“连续 2 次出现成形便或连续 24 h 未排便”^[17]。

4.9 试验流程

4.9.1 导入期 本病自然病程短, 无法设置导入期。

4.9.2 治疗观察期 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若干个中间访视时点, 如以止泻时间为主要指标, 则需要每天观测, 为提高患者依从性, 门诊受试儿童应设立受试儿童日志。

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。如观察止泻时间, 就需要做 1 d 的随访。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^[15]。

4.11 质量控制与保证

4.11.1 主要理化指标检测的标准化操作规程(SOP) 轮状病毒性肠炎的确诊需要病毒病原学检测。一般采用 ELISA 法, 该法主要包括双抗体夹心法、间接法和竞争法, 具有灵敏度高、准确度高特点, 且操作方便, 不需特殊设备, 仅 20 min 即得出准确的结果^[18]。为便于操作, 临床多采用 ELISA 双抗体夹心法, 统一配备轮状病毒诊断试剂盒并严格按照产品说明进行操作。

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 提高受试儿童依从性的措施 ①本病高发

于婴幼儿, 应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门诊患者作“受试儿童日志”。③合理设置观察时点, 尽量减少随访次数。

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 受试儿童的依从性判定 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》相应部分内容相同^[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

若以减少腹泻复发为试验目的, 可以设计 2 至 3 个月的随访。未达到治愈者, 可按其他医疗方法继续治疗, 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不良反应, 在给药周期结束后, 其不良反应仍未治愈者, 按有关规定, 由申办者负责其治疗费用。不良反应结束后, 结束患者与研究者的合作关系。

4.14 试验总结与资料保存

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、闫慧敏、肖和印、韩新民。

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、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、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：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] 周海钧. 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 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [7] 方鹤松, 段恕诚, 董宗祈, 等. 中国腹泻病诊断治疗方案 [J]. 临床儿科杂志, 1994, 12(03): 148-151.
- [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] 叶礼燕, 陈凤钦. 腹泻病诊断治疗指南 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(19): 1538-1540.
- [10] 沈晓明, 王卫平. 儿科学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [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, 2002.
- [12] 方鹤松. 小儿腹泻病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [13] U. S. Agency for International Development, U NICEF, World Health Organization. Diarrhoea treatment guidelines including new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation for clinic-based health care workers [EB/OL]. (2005-01-01) [2010-01-01] <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/a85500.pdf>.
- [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): 184-188.
- [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.
- [16] 全国腹泻病防治学术研讨会组织委员会. 腹泻病疗效判断标准的补充建议 [J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(6): 384-384.
- [17] 沈怡, 刘伟, 蒋丽蓉, 等. 布拉酵母菌治疗儿童急性腹泻的多中心随机对照研究 [J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(6): 528-531.
- [18] 卜国平. ELISA法检测轮状病毒在小儿腹泻中的应用 [J]. 安徽医学, 2005 (4): 273-274.