

小儿遗尿症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遗尿症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; 小儿遗尿症; 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)04-0357-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.04.003

Guideline on evaluation of Chinese medical research for treatment of enuresis 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 phase 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 Enuresis Guideline intends to address the position in the main topics of clinical development of new Chinese medicinal products in the treatment of enuresis 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 sponsors and investigators of clinical trial.

Key words: traditional Chinese medicine new drugs; enuresis 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

本指南制订了小儿遗尿症临床试验的设计与评价技术操作要点,主要适用于小儿遗尿症中药品种

收稿日期: 2015-05-12

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

网络出版时间: 2015-07-15 13:53:59 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1409.R.20150715.1353.002.html>

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 遗尿症

5岁及5岁以上小儿每周至少2夜尿床, 并持续3个月。

3.2 原发性遗尿症(PNE)

指自幼开始尿床, 不曾有持续6个月之久不尿床期^[9]。

3.3 继发性遗尿症(SNE)

其间曾有长达6个月或更长不尿床期后又再次出现尿床^[9]。

3.4 单症状性遗尿(MNE)

白天全无排尿功能异常症状, 仅夜间尿床者^[10]。

3.5 非单症状性遗尿症(UMNE)

除夜间尿床外, 白天伴有下泌尿系统症状, 常为继发于泌尿系统或神经系统疾病^[10]。

4 设计与评价技术要点

4.1 研究背景

4.1.1 概述 婴儿遗尿是自然现象, 小儿1~2岁已知道排尿, 一般3~4岁时已能控制排尿。遗尿症指夜间遗尿症(NE), 即5岁及以上儿童夜间仍不能从睡眠中醒来控制排尿而发生的无意识排尿行为, 俗称尿床。国外5岁儿童的NE患病率为10%, 10岁时约为5%, 18岁时约为1%, 有自发缓解趋势(每年以5%~10%的比例自然消退), 但仍约有1%的患儿症状持续到成人。国内5~18岁儿童少年NE发病率约4%~9%。男孩较女孩多见。一般认为遗传、膀胱功能障碍、抗利尿激素分泌异常、睡眠障碍以及心理社会因素等都可能与遗尿症的发病有关。

本病可分为原发性和继发性, 单症状性和非单症状性遗尿。约75%~80%NE患儿属于PNE。因此, 临床试验多以PNE为主要研究对象^[8-12]。

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 遗尿症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 以原发性单症状性遗尿症为目标适应症的中药新药, 其有效性评价的目的主要是治愈或改善遗尿症, 常以遗尿次数、治愈率为主要观察指标。其安全性评价应结合品种的前期安全性研究数据, 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 鉴于本病延迟治疗不至于产生严重后果, 建议至少在Ⅱ期临床试验中采用安慰剂对照。Ⅲ期临床试验可采用阳性药对照和/或安慰剂对照, 以确证评价其有效性。如有循证证据支持的中成药制剂, 可以作为阳性对照药。

由于行为治疗已被证实是遗尿症安全有效的治疗手段, 也可以其为基础治疗进行加载设计, 以评价药物与之的联合效应。

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方面不同, 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 建议采用美国精神心理学会《精神障碍诊断与统计手册》(DSM-IV)标准^[8]: ①反复不自主地或有意地排尿在床上或衣服上; ②这种行为具有临床意义, 表现为每周至少2夜, 至少持续3个月, 或存在具有临床意义的哭闹或者社交、学业(或职业)或其他重要功能的损害; ③年龄至少5岁(或相当的发育水平); ④这种行为不是由于物质的直接生理作用(例如利尿药)或躯体情况(如糖尿病、隐性脊柱裂、癫痫发作)所导致。

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下元虚寒证:主症包括夜间遗尿,量多,色清。兼症包括面色少华、神疲倦怠、畏寒肢冷、腰膝酸软。舌脉包括舌质淡,苔白滑,脉沉无力。具备主症及兼症中2项,参考舌脉,即可辨证。②肺脾气虚证:主症包括夜间遗尿,尿频而量多,色清。兼症包括面色萎黄或少华、纳呆、神疲倦怠、少气懒言、自汗动则多汗、大便溏薄。舌脉包括舌淡红,苔薄白,脉弱或缓。具备主症及兼症中3项,参考舌脉,即可辨证。③心肾不交证:主症为夜间遗尿。兼症包括五心烦热、形体消瘦、活动过度多动少静、夜寐难醒、记忆力差、夜卧不安、多梦、呓语、易哭易惊、夜间多汗。舌脉包括舌红,苔少,脉沉细数。具备主症及兼症中2项,参考舌脉,即可辨证。

4.5 受试儿童的选择

4.5.1 入选标准 ①符合遗尿症诊断和中医辨证标准。②年龄:因遗尿症5岁方可诊断、12岁进入缓解高峰^[12],故一般选择5~12岁患儿。③病程至少应达到3个月。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排除因尿路感染、蛲虫、脊髓炎、脊髓损伤、癫痫、大脑发育不全、糖尿病等神经、泌尿、内分泌系统疾病所致遗尿,以及因活动过度、精神疲劳、睡前饮水过多所致的一过性遗尿。②继发性遗尿症,非单症状性遗尿症。③对于每夜遗尿次数过多且耐药的严重遗尿患儿,除非以之为目标适应症,否则可以考虑排除,以免影响疗效评价。④根据所选阳性对照药作用机制,制定排除标准,如选用醋酸去氨加压素(DDAVP)治疗,则应排除治疗前存在高血压、体液及电解质紊乱等。⑤合并心、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。

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而影响疗效评价者;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 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 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 根据小儿遗尿症病程长的特点,为提高研究效率,尽快评价其有效性,建议Ⅱ、Ⅲ期临床试验疗程设在4~12周之间。

4.6.7 基础治疗的规定 非药物治疗手段如行为治疗的膀胱功能训练、唤醒治疗及生物反馈治疗等,也均有较好疗效,或可作为基础治疗。是否规定控制晚餐后饮水,应视药物的作用机制等确定。

4.6.8 合并用药的规定 对于遗尿症,为了客观评价试验药的效应,避免混杂因素影响,一般不主张合并用药治疗。除非作为加载试验的基础治疗,不建议合并应用包括排尿中止训练、超量训练、生物反馈疗法等行为治疗在内的心理治疗及其他非药物治疗干预。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 可根据药物本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。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。

对于常用西药对照药,应了解其不良反应(ADR),以便重点观察。DDAVP 的 ADR 有头痛、恶心、胃痛、过敏反应,偶有发生低钠血症。奥昔布宁不良反应常见口干、脸红,热天服用偶致发热,过量可致视物模糊及幻想。甲氯酚酯偶见兴奋和(或)倦怠、胃部不适、失眠、血压波动等。

临床常用于治疗遗尿症的中药中含有麻黄(主要成分为麻黄碱),应注意其过量可能会出现 ADR,如头痛、不安、耳鸣、失眠、胸闷、心悸、流泪、流涕、周身不适、发热、大汗不止、口干、恶心、呕吐、上腹部不适、血压升高、早搏、皮疹、心动过速或过缓等,甚至出现肝损害。

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,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因果关系判断标准^[13]。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^[14]。

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^[14]。

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 腰骶部 X 线检查,以排除隐性脊柱裂患儿。尽管有研究报告指出隐性脊柱裂患儿发生遗尿症的可能性高于非隐性脊柱裂患儿,但两者对药物的治疗反应间无统计学差异^[15]。因此,临床试验不一定需要排除隐性脊柱裂患儿。

4.8.3 有效性观察指标与时点 ①每周尿床天数。②每天尿床次数。③每日睡眠深度。④遗尿症疗效,

治疗终点评价。⑤中医证候疗效,治疗终点评价。

⑥单项症状疗效,各访视点及治疗终点评价。以每周尿床天数或治愈率为主要疗效指标。

4.8.4 基于证候的症状体征分级量化 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]制定。见表1。

4.8.5 疗效评价标准和终点指标定义 ①遗尿症疗效评价标准,可采用国际儿童尿控协会(ICCS)的标准(2006年)^[10],分短期疗效和长期疗效。短期疗效中,完全改善指无夜间遗尿或频率<1次/月;改善指遗尿次数减少≥90%;部分改善指遗尿次数减少<90%,≥50%;无效指遗尿次数≤49%。长期疗效中,复发指痊愈病人遗尿重新出现,且>1次/月;长期治愈指停止治疗6个月无复发者;完全治愈指停止治疗2年无复发者。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)^[7]:临床痊愈指中医证候积分减少≥95%;显效指中医证候积分减少≥70%,<95%;有效指中医证候积分减少≥30%,<70%;无效指中医证候积分减少不足30%。③终点指标定义:临床治愈指治疗结束前1~2周达到完全改善状态者。长期治愈指停

止治疗6个月以后仍维持完全改善状态者。

4.9 试验流程

4.9.1 导入期 建议设立导入期,不仅为洗脱可能应用的药物,更重要的是建立起合理的生活制度和饮食习惯,使基线稳定。一般设置1~2周。

4.9.2 治疗观察期 观察时点的设计间隔应以“周”为单位,根据疗程和临床可操作性,建议每2~4周设一个观察时点。如观察药物的起效时间,应在观察治疗初期每周设一个观察时点。应建立受试者日志,记录患儿每天的尿床及其他情况。

4.9.3 随访期 为证实中药新药在远期效应方面的优势,建议至少随访6个月。在有效性随访的同时,观察试验药物的安全性。

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^[14]。

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^[14]。

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
主症				
遗尿次数	无	每周尿床1~3 d	每周尿床4~5 d	每周尿床6~7 d
熟睡不醒	无	熟睡,遗尿即醒	熟睡,遗尿不醒	熟睡,呼之不醒
兼症				
面色少华	无	面色欠润	面色无华	面色萎黄无华
神疲倦怠	无	精神不振,不影响活动	精神疲乏,喜抱	精神疲乏,嗜卧
畏寒肢冷	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
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
食欲不振	无	不思乳食	厌恶进食	拒食
少气懒言	无	不喜多言	懒于言语	不欲语言
自汗	无	活动后大汗出	稍活动后汗出	不活动时汗出
大便溏薄	无	溏便	稀水便	水样便
五心烦热	无	手足心热	手足心灼热	五心烦热
形体消瘦	正常体质量	体质量减轻,小于同龄同性别儿童的15%	体质量减轻,在同龄同性别儿童的15%~25%	体质量减轻,大于同龄同性别儿童的25%
多动少静	无	偶有	时有	经常
健忘	无	偶有遗忘	时有遗忘	经常遗忘
夜卧不安	无	夜间偶尔哭闹	夜间时有哭闹	整夜哭闹不安
多梦	无	偶有	时有	频繁
呓语	无	偶有	时有	频繁
易哭易惊	无	神情不安,易哭	时作惊惕	惊惕惊叫
盗汗	无	睡中头部汗出	睡中头背汗出	睡中汗出湿衣巾

4.11.2 提高受试者依从性的措施 包括:①从导入期开始,即应规范生活管理,医、患、家长密切配合,建立合理的生活制度和饮食习惯,勿使小儿白天过度疲劳、傍晚过度兴奋、餐后饮水,晚餐中过食蛋白质及盐类等,并应注意患儿有无便秘,对有便秘者应予诊治。②家长耐心的鼓励和帮助对于遗尿症患儿非常重要,如条件允许,建议对家长进行培训。③门诊患者作“受试儿童日志”,记录每天遗尿次数和相关指标。其内容可以包括:每天饮水情况、遗尿的排尿时间、遗尿量、每周尿床次数、每晚尿床次数、尿床后能否醒来等。⑤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。

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^[14]。

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》相应部分内容相同^[14]。

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^[14]。

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^[14]。

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

马丙祥、王俊宏。

参与本指南审定的专家(以姓氏笔画为序):王有鹏、王雪峰、丛丽、向希雄、刘虹、闫慧敏、孙远岭、孙铁秋、李荣辉、李新民、杨京华、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、薛征、魏小维。

整理:钟成梁。

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 [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, 2000: 107-108.
- [9] 沈晓明, 朱建幸, 孙 锐, 译. 尼尔森儿科学 [M]. 第17版. 北京:北京大学医学出版社, 2007.
- [10] Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society (ICCS) [J]. *J Urol*, 2006, 176(1): 314-324.
- [11] 陶国泰, 郑 毅, 宋维村. 儿童少年精神医学 [M]. 第2版. 南京:江苏科学技术出版社, 2008.
- [12] 魏金铠, 栗克清, 高顺卿, 等. 现代儿童心理行为疾病 [M]. 第2版. 北京:人民军医出版社, 2002.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 彭振居, 范美丽, 王广新, 等. 儿童遗尿症与隐性脊柱裂的关系及其临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(18): 2774-2775.
- [16] 翁晖亮. 合并隐性脊柱裂与不合并隐性脊柱裂的夜间遗尿症疗效的对照研究 [J]. 中华儿童保健杂志, 1998, 6(3): 159-160.

主持本指南制定的专家: 马 融、胡思源、丁 樱、