

儿童注意缺陷-多动障碍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儿童注意缺陷-多动障碍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; 儿童注意缺陷-多动障碍; 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)05-0472-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.05.002

Guideline on evaluation of Chinese medical research for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder 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 Guideline intends to address the position in the main topics of clinical development of new Chinese medicinal products in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder 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: Chinese materia medica new drugs; attention-deficit/hyperactivity disorder 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]《儿

童注意缺陷多动障碍防治指南》^[7]《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)^[8]《疾病和有关健康问题的国际统计分类(ICD-10, 2008)》^[9]美国精神病学会制定的《精神疾病诊断和统计手册》第4版(DSM-IV, 1994)^[10]《中国精神障碍分类与诊断标准》第3版(CCMD-3, 1996)^[11]制定。

收稿日期: 2015-08-02

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

2 范围

本指南制订了小儿注意缺陷-多动障碍临床试验的设计与评价技术操作要点,适用于小儿注意缺陷-多动障碍治疗中药品种的II、III期临床试验设计,也可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 正常儿童的多动

以男孩为多,表现为好动和注意力集中时间短暂。但这些小儿的多动常与外界无关刺激过多、疲劳、学习目的不明确、注意力缺乏训练、不善于正当转移、平时未养成有规律的生活习惯等因素有关。这些儿童一般无学习困难或适应困难表现。

3.2 品行障碍 (conduct disorder)

这类儿童表现出明显违反与年龄相应的社会规范或道德准则的行为,损害个人或公共利益,有较强的攻击行为。约40%的注意缺陷多动障碍可与品行障碍并存。故ICD-10提出,如同时符合注意缺陷多动障碍和品行障碍的诊断标准,可诊断为多发性品行障碍。

3.3 学习障碍 (learning disabilities, LD)

一组异质性综合征,指智力正常儿童在阅读、写字、拼字、表达、计算等方面的基本心理过程存在一种或一种以上的特殊性障碍,推测是由中枢神经系统的某种功能障碍所致。

3.4 精神发育迟缓

精神发育迟缓者,智商(IQ)在70以下,并且表现整体智力的下降,且社会适应能力普遍低下。注意缺陷多动障碍则往往有明显的智力结构不平衡,个别智力因子低下。亦需详细了解生长发育史来进行鉴别。临界状态的注意缺陷多动障碍须与之鉴别。

3.5 抽动障碍 (tic disorder, TD)

起病于儿童和青少年时期,主要表现为不自主的、反复的、快速的一个部位或多个部位肌肉运动性抽动和发声抽动,并可伴有注意力不集中、多动、强迫性动作和思维或其他行为症状。

3.6 儿童少年精神分裂症

发病初期常有注意缺陷多动障碍表现,但一般起病较晚(6岁以后),且有精神分裂症特征,如情感淡漠、人格改变、思维障碍、妄想与幻觉等。

3.7 儿童孤独症 (childhood autism)

是发病于婴幼儿时期的心理发育障碍性疾病,

以社会交往障碍、交流障碍、活动内容和兴趣的局限及刻板重复的行为方式为基本特征。多数患儿伴有不同程度的智力发育落后。

4 设计与评价技术要点

4.1 研究背景

4.1.1 概述 注意缺陷-多动障碍(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)亦称为儿童多动综合征,主要表现为与年龄不相称的注意力易分散,注意广度缩小,不分场合的过度活动和情绪冲动,并可伴有认知障碍和学习困难等,智力正常或接近正常。ADHD于学前起病,呈慢性过程,不仅影响儿童的学校、家庭和校外生活,而且容易导致持久的学习困难、行为问题以及自尊心影响。ADHD儿童也不为其他同龄伙伴接受,如果得不到及时治疗,有相当一部分儿童会持续终身。此外,多动症儿童约有35%伴有对立违抗障碍、25.7%的患儿伴有品行障碍,34%的患儿伴有焦虑障碍,12%~60%的患儿伴有学习障碍。目前针对ADHD的治疗主要包括药物治疗和行为治疗^[7]。

4.1.2 品种的前期工作基础 综述品种药理学、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 儿童注意缺陷-多动障碍中药新品种的开发,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 治疗儿童ADHD的中药新药,其临床试验目的主要是探索或确证试验用药对注意缺陷、多动-冲动核心症状以及行为表现的有效性。同时,还可以研究药物对某些共有疾病的有效性。主要评价指标为量表总分、因子分,或其分级疗效。安全性考察也是主要试验目的之一。

4.3 试验总体设计

4.3.1 对照与加载试验 ADHD是儿童最常见的精神障碍,其本病无自杀倾向等严重后果,可以考虑采用安慰剂对照。如有治疗机理相同、治疗结果可比、公认安全有效的中西药,也可以采用阳性药对照。视研究目的,加载试验也可作为设计选项。

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或体质量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、用法或外观上存在差异,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 ADHD的诊断标准主要有DSM-IV标准^[10]、ICD-10标准^[9]、CCMD-3标准^[11]。鉴于DSM-IV将ADHD分成3个亚型,使仅有注意缺陷或多动-冲动的儿童能够得到早期诊断,国内《儿童注意缺陷多动障碍防治指南》^[7]推荐应用该标准。(1)症状A或B有一项成立。A下列注意缺陷的症状有6项(或以上)时常出现,持续至少6个月,已达适应不良并与其发展阶段不相称的程度:a无法专注于细节的部分,或在做学校作业或其他活动时,出现粗心的错误;b很难持续专注于工作或游戏活动;c对他(她)说话时,好像都没有在听;d很难遵照指示做事或无法完成功课、家事、或工作(并不是由于对立性行为或无法了解指示的内容);e组织规划工作及活动有困难;f逃避或不愿意做需要持续性动脑的工作(如学校或家庭作业);g弄丢工作或活动必须要用的东西(如玩具、作业、书、工具或文具);h很容易受外在刺激影响而分心;i在日常生活中健忘。B下列多动-冲动的症状有6项(或以上)时常出现,已持续至少6个月,达到适应不良并与其发展阶段不相称的程度:多动包括以下6条,a在座位上手脚动个不停或局促不安地扭动;b在教室或是其他必须坐着的场合,会任意离开座位;c在不适当的场合,乱跑或爬高爬低(在青少年或成人可仅限于主观感觉到静不下

来);d很难安静地玩或参与休闲活动;e总是一直在动或是像被马达驱动着一样停不下来;f话很多;冲动包括以下3条g在问题还没问完前就冲口回答问题;h在游戏中或团体活动中,很难等待轮流;i打断或干扰别人(如插嘴或打断别人的游戏)。(2)有些造成损害的多动-冲动或注意缺陷的症状,在7岁以前即出现。(3)此症状造成的某些损害存在于两种或两种以上的情境(如学校、公共场所或家中)。(4)必须有明确证据显示社会、学业或职业功能存在临床重大损害。(5)症状不是出现在广泛性发育障碍、精神分裂症或其他精神性病性障碍的病程中,也无法以其他精神障碍(如心境障碍、焦虑障碍、分离障碍或人格障碍)来解释。

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)肝肾阴虚证:主症包括多动难静;冲动任性,难以自控;注意力不集中,坐立不安,做事粗心大意;学习困难。兼症包括或有遗尿;腰酸;乏力;或有形体消瘦;五心烦热;急躁易怒;大便秘结。舌质红,苔薄,脉弦细。具备主症前3项+兼症4项,参考舌脉即可辨证。(2)心脾两虚证:主症包括神思涣散,注意力不集中,记忆力差;多动而不暴躁;言语冒失,做事有头无尾。兼症包括神疲;乏力;形体消瘦;或虚胖;睡眠不实;伴自汗;盗汗;纳差;面色不华。舌质偏淡,舌苔白,脉细。具备主症3项+兼症5项,参考舌脉即可辨证。(3)痰火扰心证:主症包括多动多语;思想不集中;性情暴戾,易激惹。兼症包括胸中烦热;懊恼不眠;口苦;纳呆;呕吐痰涎;大便秘结;小便黄赤。舌质红,苔黄腻,脉滑数。具备主症前2项+兼症2项,参考舌脉即可辨证。(4)脾虚肝旺证:主症包括注意力涣散,记忆力差;多动多语,坐立不安,兴趣多变;言语冒失。兼症包括胸闷;纳呆;睡眠不实;面色无华;便溏;烦躁不宁;急躁易怒。舌淡红,苔薄白,脉弦细。具备主症3项+兼症4项,参考舌脉,即可辨证。(5)肾虚肝亢证,主症包括神思涣散,注意力不集中;多动多语;冲动任性。兼症包括急躁易怒;五心烦热;口干咽燥;盗汗;腰酸;乏力;遗尿。舌质红,少苔,脉细数或弦细。具备主症3项+兼症4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)符合儿童注意缺陷-多动障碍诊断和中医证候辨证标准。为避免病情过轻患

者入选影响评价,一般将临床总体印象-总体严重度量表(CGI-ADHD-S)^[12]评分限定为4分及以上。(2)年龄:本病高发于学龄前儿童,最好包括青少年在内,一般4~14岁入选。(3)病程:本病诊断需要症状出现至少6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)共患精神发育迟滞、广泛性发育障碍、儿童精神分裂症、躁狂发作和双相障碍、特殊性学习技能发育障碍、Tourette综合征等严重心理、精神疾病。(2)智力低下小儿类似儿童注意缺陷多动障碍表现者。ADHD患儿一般智力在正常范围,为排除精神发育迟滞,常采用中国修订韦氏智力量表(C-WISC, 1993)^[13]进行智力测验,常将儿童韦氏智商小于70作为排除标准。(3)听力障碍导致类似儿童注意缺陷-多动障碍表现者。(4)各种药物的不良反应所导致的多动症状等。(5)合并严重心、肝、肾、消化及造血系统和神经系统等严重器质性疾病,如:甲亢、慢性肾炎、肝炎、先天性心脏病、小儿舞蹈症、亚急性脑炎等。(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者。d各种原因的中途破盲病例。e用药2~4周后,患儿病情加重,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部门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 达到方案预先设定的结束临床试验条件或完成计划中的最后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、贴标签。试验用药随机编码为受试儿童唯一识别码。每一编码药物配一封应急信件,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(每单位设一位专人,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 一般3~12周。如观察长期疗效,可延至3个月或更长。由于本病需要长期用药,建议部分病例连续用药观察1年以上,以考察长期用药安全性。

4.6.7 合并用药的规定 试验过程中,一般不得合并使用具有治疗本病的中西药物,也不得配合针灸、磁疗等物理疗法及。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,如药物可能对大脑和躯体功能的发育所造成的短期和长期影响,而实验室指标一般在治疗前后两个时点检测。

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^[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,以排除检测误差。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 (1) 诊断访谈,为从儿童和(或)其父母处全面系统地了解患儿的病史、症状和功能状况,ADHD诊断前常需进行“诊断访谈”。诊断访谈分正式的定式访谈、半定式访谈,以及非正式的访谈。目前常用的正式访谈工具,有学龄期儿童情感性障碍和精神分裂症定式访谈问卷(K-SADS-PL)、美国国立精神卫生研究所儿童诊断访谈提纲(DISC-IV)、儿童青少年诊断访谈(DICA)、精神发育和健康状况评定量表(DAWBA)等,这些工具被认为是诊断的金标准^[16]。由于定式访谈和半定式访谈工具耗时多(约1h),且需要对访谈者进行认真培训,因此,从临床可操作性出发,非正式的诊断访谈有时也可以采用,其具体方法是按照DSM-IV诊断标准的症状对家长和儿童进行访谈,临床可以采用范德比尔特(Vanderbilt)评定量表(父母问卷)^[16-17]。(2) 智力测验,一般采用《中国修订韦氏儿童智力量表(C-WISC)》^[12]。该量表有配套软件,约1h完成。

4.8.3 有效性观察指标与时点 (1) 注意缺陷多动障碍筛查量表(SNAP-IV)^[18]评分(父母),基线、中间访视点和疗程结束填写。(2) Inattention and overactivity with aggression Conners (IOWA Conners)教师评定量表^[19]评分,基线、中间访视点和疗程结束填写。(3) 儿童总体评定量表评分(K-SADS-PL中的CGAS)^[20],或临床总体印象-总体严重度量表(CGI-ADHD-S)^[12],基线、中间访视点和疗程结束填写。(4) 中医证候疗效及单项症状分级等,疗程结束评价。(5) 中断治疗率与药物的使用剂量,全部试验结束评价。

ADHD有效性评价指标选择的建议:(1) 选择包括诊断要求的行为表现在内的、有中文版及信效度评价的SNAP-IV评价量表。(2) ADHD的诊断必须在至少两种环境中症状,整个评价体系中应包括父母和教师量表。(3) 以量表总分及其因子分作为主要评价指标。(4) 若同时评价ADHD共病的有

效性, 应加用相应的评价量表。

4.8.4 ADHD 心理测量量表 既可用于支持诊断效度, 又可以评价疗效。(1) 主要用于评估 ADHD 核心症状的量表, 多以 DSM-IV 18 种核心症状为基础, 主要用于监测治疗及疗效评价。常见的有 Vanderbilt 评定及随访量表(分别包括父母、教师问卷)、SNAP-IV 和 ADHD 诊断量表父母版(ADHDRS-IV-Parent: Inv)。其中, Vanderbilt 父母和教师评定量表及其随访量表是被美国儿科学会(AAP)和国家儿童保健质量机构(NICHQ)推荐用于儿科初级保健的量表^[21-22]。其初始量表中还有症状条目筛查另外的 3 种共病——对立违抗障碍、品行障碍和焦虑/抑郁的若干条目; 随访量表, 由 DSM-IV 18 种症状加上 8 个行为表现条目组成。有研究认为该量表具有良好的内部一致性和因子结构, 与 DSM-IV 诊断结果较为符合^[21,23]。由台湾学者翻译的中文版 SNAP-IV 量表是一个具有良好信效度的量表^[18]。(2) 用于评估多种症状的量表, 常用于支持诊断和评价 ADHD 及其共病。主要有 Conners 父母症状问卷(PSQ)和教师评定量表(TRS)、IOWA Conners 父母和教师评定量表、Achenbach 儿童行为量表(父母版, CBCL)等^[7]。PSQ 包括 5 个因子, 如品行问题、学习问题、心身问题、冲动-多动、焦虑, 以及多动指数; TRS 包括 3 个因子, 如品行问题、多动、注意缺陷-被动, 以及多动指数。该量表在国内外应用较为广泛, 信度与效度较好, PSQ 中的品行问题、冲动-多动、多动指数对儿童多动症有良好的鉴别能力^[24]。此外, CGI 中的 SI、K-SADS-PL 中的 CGAS, 也常用于评价 ADHD 患者的总体情况。

量表的临床应用, 教师、家长、患者、研究者有时无法把握有时、经常、总是几个评分等级。为此, 苏林雁教授建议给予详细的定义, 如: 有时是指这些行为仅仅偶尔出现, 不占主导地位; 经常是指几乎每天都出现的行为; 总是指每天大多数时间都表现为这种行为^[16]。

4.8.5 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》^[6]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]制定。包括主症(注意缺陷、多动-冲动和行为表现)和兼症(中医症状体征), 见表 1。

4.8.6 疗效评价标准和终点指标定义 (1) ADHD “有效”的定义为基于 DSM-IV 的 18 项症状总分减分率 $>40\%$ ^[25]。(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)》^[8]制定。

临床控制指中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 $\geq 90\%$; 显效指中医临床症状、体征明显改善, 证候积分减少 $\geq 70\%$, $<90\%$; 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%。

4.9 试验流程

4.9.1 导入期 试验前服用其他治疗药物者, 在符合纳入标准后, 建议设计导入期, 导入期一般设 1~2 周, 用以消除已经服用类似药物的延迟作用, 并稳定基线水平。

4.9.2 治疗观察期 根据疗程, 设置基线、中间访视和治疗结束若干个时点。中间访视, 需要 1~4 周 1 次, 门诊受试者应设立受试者日志。

4.9.3 随访期 ADHD 病程长, 为观察药物长期疗效及其长期应用的安全性, 可以设置治疗性随访, 时间数月甚至更长。建议确证性试验中的部分病例(最好超过 100 例)治疗随访 1 年以上。如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 量表的一致性培训 ADHD 的临床疗效评价, 一般以基于 DSM-IV 的量表总分为主要指标。试验前, 应对多中心的全体研究者进行量表一致性培训, 并采用组内相关系数(ICC)评价全体研究者 YGTSS 量表的培训效果。对 ICC 的理解: <0.4 , 重现性(一致性)差; $0.4 \geq \text{ICC} < 0.75$, 重现性一般到好; ≥ 0.75 , 有非常好的重现性。ICC 通常应在 0.7 以上。

4.11.2 试验前的研究者培训 包括: (1) 方案培训等; (2) 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措施 包括: (1) 本病高发于学龄前儿童, 受试者年龄较小, 一些必须的损伤性检查如血生化等, 不易操作。(2) 门诊患者填写“受试者日志”。(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]。

表 1 基于中医证候的症状体征分级量化标准
Table 1 Quantitative classification based on TCM syndrome

症状体征	正常	轻	中	重
主症				
注意缺陷	SNAP-IV量表1~9项 总分<6分	SNAP-IV 量表 1~9 项总分 6~ 13 分	SNAP-IV 量表 1~9 项总分 14~ 20 分	SNAP-IV 量表 1~9 项总分 21~ 27 分
多动-冲动	SNAP-IV量表10~18 项总分<6分	SNAP-IV 量表 10~18 项总分 6~13 分	SNAP-IV 量表 10~18 项总分 14~20 分	SNAP-IV 量表 10~18 项总分 21~27 分
行为表现	SNAP-IV量表19~26 项总分<3分	SNAP-IV 量表 19~26 项总分 3~10 分	SNAP-IV 量表 19~26 项总分 11~17 分	SNAP-IV 量表 19~26 项总分 18~24 分
兼证				
遗尿	无	每周尿床2~3 d	每周尿床4~5 d	每周尿床6~7 d
腰酸	无	腰膝酸软轻微	腰膝酸软, 时而疼痛	腰膝酸软, 经常疼痛
乏力	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	体质量正常	体质量减轻, 小于同龄儿童的 15%	体质量减轻, 在 同龄 儿童 的 15%~25%之间	体质量减轻, 大于同龄儿童的 25%
五心烦热	无	手足心热	手足心灼热	五心烦热
急躁易怒	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
大便秘结	无	大便头干	大便干, 条状	大便干如球状, 数日1次
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
睡眠不实	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
自汗	无	活动后大汗出	稍活动后汗出	不活动时汗出
盗汗	无	睡中头部汗出	睡中头背汗出	睡中汗出湿衣巾
纳呆	无	不思进食	厌恶进食	拒食
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
面色不华/无华	无	面色欠润	面色无华	面色萎黄无华
胸中烦热	无	偶尔哭闹	时有无故哭闹	昼夜烦躁哭闹
懊恼不眠	无	偶有烦躁哭闹, 不能入睡	时有烦躁哭闹, 不能入睡	持续性烦躁哭闹, 不能入睡
口苦	无	偶有口苦	晨起口苦	整日口苦
呕吐痰涎	无	偶有	时有	频繁
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
胸闷	无	偶有	时有	经常
便溏	无	溏便	稀水便	水样便
烦躁不宁	无	偶尔哭闹	时有无故哭闹	昼夜烦躁哭闹
口干咽燥	无	口咽微干	口咽干	口干, 咽干灼热

4.11.5 受试者的依从性判定 在临床试验过程中, 受试儿童的依从性主要是按规定用药, 应使受试儿童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

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 若以控制症状为试验目的, 可以设计 3 至 6 个月的随访。试验

结束后应告知受试者继续服药,直至完成规定疗程,避免突然停药,保证受试者安全。对于疗效不佳病例,也应规定受试者的后续治疗问题。治疗观察结束后疾病未愈,应积极采取措施予以诊治。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由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、马丙祥、向希雄、韩新民。

参与本指南审定的专家(以姓氏笔画为序):丁樱、王有鹏、王雪峰、丛丽、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:田恬。

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] 郑毅. 儿童注意缺陷多动障碍防治指南 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007.
- [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] 董景五主译. 疾病和有关健康问题的国际统计分类: 第十次修订本(ICD-10) [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [10] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* [M]. 4th ed. Washington DC: Text Revision. 2000: 107-108.
- [11] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 第3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001.
- [12] 吴文源. 临床疗效总评量表(CGI) [J]. 上海精神医学, 1984(2): 76-77.
- [13] 龚耀先, 蔡太生. 中国修订韦氏儿童智力量表(C-WISC)手册 [M]. 长沙: 湖南地图出版社, 1993.
- [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] 苏林雁. 注意缺陷多动障碍诊断的临床思考 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(12): 871-874.
- [17] Wolraich M L. Vanderbilt ADHD Teacher Rating Scale (VADTRS) and the Vanderbilt ADHD Parent Rating Scale (VADPRS) [OL]. (2002). <http://www.nichq.org/child-reports-health/adhd/resources/vanderbilt-assessment-scales>.
- [18] 刘昱志, 刘士恺, 商志雍, 等. 注意力缺陷过动症中文版(Swanson, Nolan, and Pelham, Version IV SNAP-IV)量表之常模及信效度 [J]. 台湾精神医学, 2006, 20(4): 290-304.
- [19] Loney J, Milich R. *Hyperactivity, inattention, and aggression in clinical practice, in Advance in development and behavioral pediatric* [M]. Greenwich, CT: J A I Press, 1982: 113-147.
- [20] Shaffer D, Gould M S, Brasic J, et al. A Children's global assessment scale (CGAS) [J]. *Arch Gen Psych*, 1983, 40(11): 1228-1231.
- [21] 张丽珊, 金星明, 章依文. Vanderbilt 父母评定量表在注意缺陷多动障碍儿童临床评估中的应用 [J]. 中国儿童保健杂志, 2008, 16(2): 174-176.
- [22] Leslie L K, Weckerly J, Plemmons D, et al. Implementing the American academy of pediatrics attention-deficit/hyperactivity disorder diagnostic guidelines in primary care settings [J]. *Pediatrics*, 2004, 114(1): 129-140.
- [23] Wolraich M L, Lambert W, Doffing M A, et al. Psychometric properties of the Vanderbilt ADHD Diagnostic Parent Rating Scale in a referred population [J]. *J Pediatr Psychol*, 2003, 28(8): 559-567.
- [24] 苏林雁, 李雪荣, 黄春香, 等. Conners 父母症状问卷的中国城市常模 [J]. 中国临床心理学杂志, 2001, 9(4): 241-252.
- [25] 徐通, 周翊, 魏宏伟, 等. 托莫西汀和哌甲酯治疗儿童注意缺陷多动障碍的疗效和安全性比较 [J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(7): 499-501.