

• 评价指南 •

儿童抽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抽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; 儿童抽动障碍; 临床评价; 技术指南

中图分类号: R954.73 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2015)06-0589-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.06.002

Guideline on evaluation of Chinese medical research for treatment of tic disorders 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 Tic Disorders Guideline intends to address the position in the main topics of clinical development of new Chinese medicinal products in the treatment of tic disorders in children. The elaboration included possible claims, clinical study design, selection of patients, 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: Chinese materia medica new drugs; tic disorders 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]、《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)^[4]、《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[5]、《抽动秽语综合征诊断和治疗指南》(2009)^[6]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)^[7]制定本指南。

收稿日期: 2015-09-10

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: yfjydb@163.com

2 范围

本指南制订了儿童抽动障碍临床试验的设计与评价技术操作要点,适用于儿童抽动障碍治疗中药的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

难治性抽动障碍:符合《国际疾病分类》第10版(ICD-10)中发声和多种运动联合抽动障碍(tourette's disorder, TS)的诊断标准^[8],耶鲁综合抽动严重程度量表(Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS)得分 ≥ 50 ,经氟哌啶醇和(或)泰必利足量治疗1年以上无效^[9]。

4 设计与评价技术要点

4.1 研究背景

4.1.1 概述 抽动障碍是一种起病于儿童和青少年时期、具有明显遗传倾向的神经精神性障碍。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性抽动,并可伴有注意力不集中、多动、强迫性动作、思维或其他行为症状。本病病因尚不清楚,学界普遍认为是遗传因素和环境因素共同起作用,引起体内生物学物质发生变化,导致不同的临床表现和共患病。本病患病率男性高于女性,男女之比约3~5:1。抽动障碍是一种慢性神经精神障碍,需较长时间治疗。大部分患儿到少年后期症状好转,也有部分患儿症状持续到成年,甚至终生^[10-11]。

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 抽动障碍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 抽动障碍临床试验的主要目的是控制抽动症状和改善患儿的社会功能,常以YGTSS量表评分/分级疗效作为主要疗效指标。同时需要观察试验药物的安全性,特别是长期用药的安全性。

4.3 试验总体设计

4.3.1 对照与加载试验 根据临床试验目的结合

药物的作用特点,可选择安慰剂或阳性药对照。由于抽动障碍属于精神类疾病范畴,缺乏客观指标,安慰剂效应明显,而且延迟治疗大多不至于发生严重不良后果,尽管儿童使用安慰剂存在伦理问题,但至少Ⅱ期临床试验阶段,仍建议使用安慰剂对照。

阳性对照药应为已知有效药物,建议选择经过严格临床试验验证,具有明确的安全性、有效性研究数据的中、西药品。如选化学药,建议以泰必利作对照。该药安全性较好,在中国已普遍应用,在欧洲一些国家也已作为一线治疗药物^[11]。剂量应从小剂量开始,缓慢增加剂量至疗效最佳而副作用最小为止。

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,除了设置一、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 抽动障碍的诊断目前仍以临床现象学诊断为主。由于其病因和发病机制迄今尚未明确,一些客观指标如神经系统体征、脑电图、神经影像学检查、实验室检查和神经心理测试等,均为非特异性异常,只能作为辅助诊断依据。抽动障碍的诊断标准,一般采用美国精神病学学会出版的《精神神经病诊断统计手册》第四版(DSM-IV)^[12]。

(1) 短暂性抽动障碍(TTD) ①一种或多种运动性和(或)发声性抽动,表现为突然的、快速的、反复性的、非节律性的及刻板动作或发声。

②每天发作多次,持续至少4周,但不超过12个月。

③上述症状引起明显不安,影响社交、就业等领域

的活动。④发病于18岁前。⑤上述症状不是由某些药物(如兴奋剂)或内科疾病(如亨廷顿舞蹈病或病毒感染后脑炎)引起。⑥不符合慢性运动性或发声性抽动障碍或TS的诊断指标。

(2)慢性运动性或发声性抽动障碍(CTD) ①一种或多种运动性发声性抽动,表现为突然的、快速的、反复性的、非节律性的、刻板动作或发声,在病程中不同时出现。②每天发作多次,可每天发作或有间歇,病程超过1年,在此期间抽动的间歇持续不超过3个月。③上述症状引起明显的不安,影响社交、就业和其他重要领域的活动。④发病于18岁前。⑤上述症状不是由某些药物(如兴奋剂)或内科疾病(如亨廷顿舞蹈病或病毒感染后脑炎)引起。⑥有上述抽动或发声,但不符合TS。

(3)发声和多种运动联合抽动障碍(TS,又称Tourette综合征、多发性抽动症) ①具有多种运动性抽动及一种或多种发声性抽动,有时不一定在同一时间出现。所指的抽动为突然的、快速的、反复性的、非节律性、刻板动作或发声。②抽动每天发作多次,通常为一阵阵发作,病情持续或间断发作已超过1年,抽动间歇期连续不超过3个月。③上述症状引起明显的不安,显著影响社交、就业和其他重要领域的活动。④发病于18岁前。⑤上述症状不是由某些药物(如兴奋剂)或内科疾病(如亨廷顿舞蹈病或病毒感染后脑炎)引起。

此外,1998年Robertson等提出单纯性抽动障碍(pure-TS)、全面发展的抽动障碍(full-blown TS)、TS附加症(TS+)的临床分类,此分类虽临床实用简捷,但应用并不广泛。

4.4.2 中医辨证标准 建议参考《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)^[5]与《中医儿科学》^[13]的证治分类。

(1)肝亢风动证,主症:①抽动频繁有力,面部抽动明显;②不时喊叫,声音高亢;③多动难静,任性,自控力差,甚至自伤自残。兼症:①烦躁易怒;②头晕;③头痛;④胁下胀满。舌脉:①舌红;②苔白或薄黄;③脉弦有力。具备主症①和/或②,兼症2项,参考舌脉即可辨证。

(2)痰火扰神证,主症:①抽动有力,发作频繁;②喉中痰鸣,口出异声秽语。兼症:①偶有眩晕;②多梦;③喜食肥甘;④烦躁易怒;⑤大便秘结;⑥小便短赤。舌脉:①舌红,苔黄腻;②脉数。具备主症①和/或②,兼症3项,参考舌脉即可辨证。

(3)气郁化火证,主症:①抽动频繁有力;②

秽语连连;③脾气急躁,注意力不集中。兼症:①面红耳赤;②头晕;③头痛;④胸胁胀闷;⑤口苦喜饮;⑥目赤;⑦咽红;⑧大便干结;⑨小便短赤。舌脉:①舌红,苔黄;②脉弦数。具备主症①和/或②,兼症5项,参考舌脉即可辨证。

(4)脾虚痰聚证,主症:①抽动日久,发作无常,抽动无力;②喉中痰声。兼症:①形体虚胖;②食欲不振;③健忘;④困倦;⑤多寐;⑥面色萎黄;⑦大便溏。舌脉:①舌淡红,苔白腻;②脉沉滑。具备主症①和/或②,兼症4项,参考舌脉即可辨证。

(5)脾虚肝亢证,主症:①腹部抽动明显;②手脚多动,难于静坐;③注意力不集中。兼症:①性情急躁;②烦躁易怒;③睡眠不安;④多梦;⑤目赤;⑥口苦;⑦叹息;⑧胁胀;⑨健忘;⑩食欲不振;⑪便溏。舌脉:①舌淡红,苔薄白;②脉细弦。具备主症①,兼症6项,参考舌脉即可辨证。

(6)阴虚风动证,主症:①肢体震颤,筋脉拘急;②咽干清嗓。兼症:①形体消瘦;②脾气急躁;③头晕;④耳鸣;⑤两颧潮红;⑥手足心热;⑦睡眠不安;⑧大便干结;⑨尿频;⑩遗尿。舌脉:①舌红绛,少津,苔少光剥;②脉细数。具备主症①和/或②,兼症5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小儿抽动障碍的分类和诊断、中医辨证类型,一般选择TS或与CTD。②年龄:入选患者年龄段应符合抽动障碍的多发年龄范围,最好包括青少年在内,一般选择3~18岁。③病程:抽动障碍的病程多为慢性过程,病程常超过1年,建议入选病程要大于1年。试验前服用其他治疗抽动障碍药物者,在符合纳入标准后,建议设计导入期,以消除已经服用类似药物的延迟作用,并达到稳定基线水平的目的。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短暂性抽动障碍和难治性抽动障碍。前者自发性症状缓解的几率高,而后者病情较重,对常规药物的反应性差,除非以之为目标适应症,一般不选。②对于可用其他疾病解释的不自主运动者,如风湿性舞蹈症、亨廷顿舞蹈症、肝豆状核变性、手足徐动症、肌阵挛、急性运动障碍、癔症的痉挛发作、癫痫和儿童精神分裂、药源性锥体外系症状和其他锥体外系疾病等,应进一步明确排除。③对于抽动障碍常见的共病,如多动症(ADHD)、强迫症(OCD)、学习困难、睡眠障碍、

情绪障碍、自伤行为、猥亵行为等,由于发生率高,一般难以排除,必要时可借助非抽动量表(如ADHD)、强迫症评定量表等同时评估行为障碍的病情,根据药物作用特点和试验目的,做出纳入或限制纳入的规定。④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 治疗2~4周疗效不佳的抽动障碍病例。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用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1编码药物配1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1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统一进行管理。

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 疗程的设定 根据试验目的、观测需要和试验药物(包括对照药)的作用特点等,合理设定疗程。抽动障碍临床试验可以化学药和/或安慰剂为对照,而化学药的临床应用,部分病例往往有逐渐加量直至取效的过程,这个过程一般需2~3周左右,疗效稳定且患者可以耐受后再观察1周,评价此期间抽动症状发生情况,因此观察近期疗效的疗程至少4周。由于抽动障碍为慢性病程,起效后往往需

要连续服药2~3个月再改用维持剂量,若观察稳定疗效,疗程应在8周以上,最好12周。

4.6.7 基础治疗 建议参照《抽动秽语综合征诊断和治疗指南》(2009)^[6],应该对抽动障碍的患儿进行健康教育。教育的目标包括患儿、患儿父母、老师以及其他与患儿有较多接触的人员,帮助患儿解决由于疾病带来的生活和学习上的不便。具体实施要根据不同的心理状态、文化层次及家庭社会因素,因人而异进行施教。家庭、学校和社会都要为患儿创造一个宽松的环境,以最大限度减少抽动症带给他们的不良影响。

4.6.8 合并用药的规定 抽动障碍患者40%合并行为障碍,属于共病。部分药物可能同时对共病有效,属于适应症的选择问题,一般不主张合并药物治疗。若试验药物针对的是共病,则可以考虑加载试验的方法,即在基础治疗前提下应用试验药物。此时,应注意评价基础用药对试验药物疗效和安全性的影响。此外,应明确规定对有效性和安全性评价有影响的不能应用的药物。

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(ADR)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 除一般体检项目(体温、静息心率、呼吸、血压等)、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)、谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、血肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)等],脑电图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。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,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,作出判断,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、合并疾病及合并用药等。

4.8.2 有效性观察指标与时点 ①YGTSS积分和,基线、中间访视点与疗程结束评估。②抽动疗效(根据YGTSS抽动积分和减分率分级评定),中间访视点与疗程结束评价。③运动性抽动、发声性抽动和抽动社会损害因子分,基线、中间访视点与疗程结束评估。④证候疗效、单项中医证候分级,中间访视点与疗程结束评价。常以YGTSS积分和(或抽动积分和)、抽动疗效为主要指标。

4.8.3 YGTSS量表 参照有关文献进行操作^[16-19]。

4.8.4 基于中医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)》(2002)^[7]制定。见表1。

4.8.5 疗效评价标准和终点指标定义 ①抽动障碍治疗有效的定义:YGTSS量表总分或抽动总分减分率 $\geq 50\%$ 。②中医证候疗效评价标准:临床控制,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,中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$, $< 95\%$;有效,中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$, $< 70\%$;无效,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抽动障碍药物者,在符合纳入标准后建议设计导入期。导入期一般设1~2周,以消除已经服用类似药物的延迟作用,并达到稳定基线水平的目的。

4.9.2 治疗观察期 为评价疗效需要,考虑临床可操作性,治疗观察期宜1~2周设1个观察时点。

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

症状体征	正常	轻	中	重
主症				
运动性抽动	无	YGTSS积分≤10分	YGTSS积分11~17分	YGTSS积分18~25分
发声性抽动	无	YGTSS积分≤10分	YGTSS积分11~17分	YGTSS积分18~25分
兼症				
烦躁易怒	无	偶尔烦躁哭闹	时有烦躁哭闹,发脾气	经常烦躁哭闹,发脾气
眩晕	无	偶尔头晕	经常头晕目眩	反复头晕目眩,不易缓解
头痛	无	轻微头痛,时作时止	头痛,持续不止	头痛重,影响活动
胁下胀满/ 胁胀	无	胁下稍胀	胁下胀满	胁下胀满、疼痛
大便秘结/ 干结	无	大便头干	大便干,条状	大便干如球状,数日1次
小便短赤	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
面红耳赤	无	面色稍红	面色红	面红耳赤
口苦喜饮	无	偶有口苦喜饮	晨起口苦喜饮	整日口苦喜饮
目赤	无	白睛微红	白睛红	白睛红肿
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
食欲不振	无	不思进食	厌恶进食	拒食
健忘	无	偶有遗忘	时有遗忘	经常遗忘
困倦	无	稍有疲乏,不影响活动	疲乏,不愿活动	疲乏明显,嗜卧
多寐	无	睡眠时间较平时延长1~3 h	睡眠时间较平时延长4~6 h	睡眠时间较平时延长6 h以上
面色萎黄	无	面色欠润	面色无华	面色萎黄无华
大便溏	无	溏便	稀水便	水样便
性情急躁/ 脾气急躁	无	偶发脾气	时发脾气	频繁发脾气
睡眠不安	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
多梦	无	偶有	时有	频繁
叹息	无	偶有	时有	频繁
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%	体质量减轻,大于同龄儿童的25%
耳鸣	无	偶有	时有	经常
两颧潮红	无	午后两颧稍红	午后两颧潮红	午后面色潮红
手足心热	无	手足心热	手足心灼热	五心烦热
(夜间)尿频	无	夜尿2次	夜尿3~4次	夜尿≥5次
遗尿	无	每周尿床2~3 d	每周尿床4~5 d	每周尿床6~7 d

4.9.3 随访期 为观察药物的远期疗效,可设4~8周的随访期。

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 YGTSS 量表一致性培训 抽动障碍的临床疗效评价,一般以 YGTSS 量表积分为主要指标。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(interclass correlation coefficient, ICC)评价全体研究者 YGTSS 量表的培训效果。对 ICC 的理解:ICC<0.4 表示重现性(一致性)差;0.4≤ICC<0.75,重现性一般到好;ICC

≥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 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 包括:①本病高发于儿童,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

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

抽动障碍治疗时间较长, 应关注临床试验结束后, 患者治疗方案的合理设计。如采用试验药或阳性对照药, 且病情得到控制, 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。

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、肖和印、吴振起。

参与本指南审定的专家(以姓氏笔画为序): 丁樱、王有鹏、王俊宏、王雪峰、丛丽、向希雄、刘虹、闫慧敏、孙远岭、孙轶秋、李荣辉、李新民、杨京华、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: 李金惠。

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] 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 [S]. 南京: 南京大学出版社, 1995.
- [5] 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.
- [6] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 抽动秽语综合征诊断与治疗指南 [EB/OL]. (2009-01-07) [2011-08-28]. <http://www.docin.com/p-250309931.html>.
- [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] 董景五. 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.
- [9] 郑毅, 梁月竹, 杨建虹, 等. 丙戊酸钠合用氟哌啶醇治疗难治性 Tourette 综合征 [J]. 中华精神科杂志, 2001, 34: 83-85.
- [10] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第七版. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [11] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童抽动障碍的诊断与治疗建议 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(1): 72-75.
- [12] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* [M]. 4th ed. Washington DC: Text Revision, 2000.
- [13] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002.
- [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] Leckman J F, Riddle M A, Hardin M T, et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1989, 28(4): 566-573.
- [17] Storch E A, Murphy T K, Fernandez M, et al. Factor-analytic study of the Yale Global Tic Severity Scale [J]. *Psychiatry Res*, 2007, 149(1/3): 231-237.
- [18] 吴家骅. 抽动障碍的分类、诊断及病情严重程度评估 [J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(4): 197-198.
- [19] 钟佑泉, 陶宣华, 吴惧, 等. 耶鲁抽动症整体严重程度量表在儿科临床的初步应用 [J]. 四川医学, 2000, 2(21): 110-112.