

小儿湿疹局部用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湿疹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临床试验方案设计中提供指导。

关键词: 中药新药; 小儿湿疹; 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)06-0596-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.06.003

Guideline on evaluation of Chinese medical research for treatment of eczema 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, and after repeated revise, it was eventually released by CACM in October 2013. This Eczema Guideline intends to address the position in the main topics of clinical development of new Chinese medicinal products in the treatment of eczema 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; eczema 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]、《中华人民共和国国家标准·中

收稿日期: 2015-10-08

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

医临床诊疗术语》GB/T 13.20^[8]制定本指南。

2 范围

本指南制订了湿疹局部临床试验的设计与评价技术操作要点,主要适用于小儿湿疹局部用中药品种的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 变态反应 (allergy)

泛指Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型超敏反应,但现在一般指的是Ⅰ型超敏反应^[9]。

3.2 异位性皮炎 (atopic dermatitis)

又称遗传过敏性湿疹、特应性皮炎,是与遗传和过敏体质密切相关的疾病。可以发生在任何年龄,包括婴儿期、幼儿期、儿童期及成人。家族中常有哮喘或过敏性鼻炎等病史。除皮炎症状外,常患其他变态反应性疾病,如哮喘、过敏性鼻炎、荨麻疹等。血清中可产生对花粉、真菌、昆虫、食物、细菌产物以及其他抗原的特异性IgE抗体。患儿对食物、尘螨、真菌孢子、小动物的皮毛或分泌物等过敏,血清中总IgE及周围血嗜酸性白细胞增高,随着年龄增大,皮肤损害逐渐局限于四肢屈侧(肘窝、腋窝),伴剧烈瘙痒,反复不愈,直至儿童期,以至延续到成人期,表现出典型的异位性皮炎临床表现。在婴儿期,异位性皮炎其临床表现与婴儿湿疹非常相像,不易区别,因此一般用婴儿湿疹为统括^[9]。

3.3 接触性皮炎 (contact dermatitis)

由于皮肤或黏膜直接接触了某些外界变应原物质后,在接触部位所发生的急性炎症反应^[9]。

4 设计与评价技术要点

4.1 研究背景

4.1.1 概述 湿疹(eczema)是由多种内外因素引起的与变态反应有密切关系伴轻重不等的瘙痒,多种形态的皮肤损害,时有渗出以及反复发作的特点。小儿时期以婴儿湿疹最为常见,其次是儿童湿疹。其中包括一部分异位性皮炎的小儿^[9]。

湿疹为一传统病名。近年来,国内外许多作者将湿疹归属于接触性皮炎一类,甚至认为在以往称为“皮炎-湿疹”类疾病中,除去接触性皮炎和特应性皮炎,真正能称为湿疹的疾病并不多。然而,湿疹与接触性皮炎临床表现有明显不同之处,如接触性皮炎在病因去除后,病程可呈自限性,常迅速痊愈,而湿疹病因常不清楚,病程反复^[10]。

局部治疗是湿疹治疗的主要手段。应根据皮损分期选择合适的药物剂型^[11]。急性期一般采用1%~3%硼酸溶液,或0.1%呋喃西林溶液,或生理盐水等作开放式冷湿敷,每次15~20 min,每日2~3次,湿敷面积不超过体表面积1/3,一般湿敷2~3 d即可减轻,湿敷后外用40%氧化锌油,有感染时外用1%氯霉素氧化锌油。皮损无渗出时,除用上述溶液作洗外,可外用炉甘石洗剂、炉甘石呋喃西林洗剂、雷佛诺尔氧化锌软膏或40%氧化锌油等。亚急性期一般用1%~3%硼酸溶液或生理盐水外洗,无渗出时同急性湿疹外用及外用维生素B₆软膏、氧化锌糊剂,常配合少量短期外用皮质类固醇霜剂,如0.5%~1%氢化可的松霜,0.1%17-丁酸氢化可的松霜,0.1%糠酸莫米松,或丙酸倍氯米松等。慢性期一般非激素软膏与激素软膏配合交替外用。可用中强效局部外用激素,但不宜封包,以防激素不良反应(ADR)及皮肤萎缩^[9]。

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(同类产品与药物组成)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 湿疹局部用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。

治疗湿疹的局部用中药新药多属于第6、7、8类,必要时可按儿童、婴儿分别设计探索性试验。

4.2.2 试验目的与观察指标 湿疹局部用药一般针对皮肤局部表现(瘙痒和皮损),其试验目的都是评价试验药物对患儿自觉症状(瘙痒)、体征(皮损面积、皮损形态)的有效性。湿疹严重程度可根据其面积和皮损的特点进行评分^[12]。疗效评价指标包括瘙痒症状、皮损面积、皮损程度(形态),以及中医证候、实验室检查等。同时,观察药物对局部皮肤和全身器官系统的安全性。

4.3 试验总体设计

4.3.1 对照 湿疹局部用中药品种的临床研究一般采用安慰剂对照。也可选择或同时采用阳性药对照。中药阳性药应选择国家标准所收录的同类病证药物中经过严格临床试验验证、具有明确的安全有

效性研究数据者。若针对靶皮损、以安慰剂为对照,可以采用自身配对对照设计。

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。湿疹局部用药,双盲法一般难以实施。无法设计盲法者,应说明理由或拟采取的避免偏倚措施。采用自身配对对照设计的试验,可以实施双盲。

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》和《中药注册管理补充规定》有关最小例数的规定^[2-3]。

4.4 诊断标准

4.4.1 西医诊断标准 ①临床分类:根据《诸福棠实用儿科学》(第7版)^[9]将湿疹分为婴儿湿疹、儿童湿疹。**a** 婴儿湿疹,是一种常见的、由内外因素引起的一种过敏性皮肤炎症。皮损以丘疱疹为主的多形性损害,有渗出倾向,反复发作,急、慢性期重叠交替,伴剧烈瘙痒,病因常常难以确定。**b** 儿童期湿疹,是儿童时期所见湿疹,大多数属于干性,可由婴儿湿疹迁延、转化而来,也可在儿童期首次发病。②诊断标准:建议采用赵辨主编的《临床皮肤病学》(第3版)^[10]。**a** 急性湿疹,皮疹为多数密集的粟粒大的小丘疹、丘疱疹或小水疱,基底潮红。由于搔抓,丘疹、丘疱疹或水疱顶端搔破后呈明显点状渗出及小糜烂面,浆液不断渗出,病变中心往往较重,而逐渐向周围蔓延,外围又有散在丘疹、丘疱疹,故境界不清。当合并有感染时,则炎症可更明显,并形成脓疱,脓液渗出或结黄绿色或污褐色痂,还可合并毛囊炎、疖、局部淋巴结炎等。**b** 亚急性湿疹,当急性湿疹炎症减轻之后,或急性期未及时适当处理,拖延时间较久而发生亚急性湿疹。皮损以小丘疹、鳞屑和结痂为主,仅有少数丘疱疹

或小水疱及糜烂,亦可有轻度浸润,自觉仍有剧烈瘙痒。**c** 慢性湿疹,可因急性、亚急性反复发作不愈,而转为慢性湿疹,亦可一开始即呈现慢性炎症。表现为患部皮肤增厚、浸润,棕红色或带灰色,色素沉着,表面粗糙,覆以少许糠秕样鳞屑,或因抓破而结痂,个别有不同程度的苔藓样变,呈局限性,边缘亦较清楚,外围亦可有丘疹、丘疱疹散在,当急性发作时可有明显的渗出。自觉症状亦有明显的瘙痒,常呈阵发。在手、手指、足趾、足跟及关节等处,因皮肤失去正常弹性,加上活动较多,可产生皲裂而致皮损部有疼痛感。

4.4.2 中医辨证标准 建议参照《中医病证诊断疗效标准》(1995)^[5]。①湿热浸淫:主症包括发病急;皮损潮红灼热,渗液流汁;瘙痒不休。兼症包括身热,心烦,口渴,大便干,尿短赤。舌质红,苔薄白或黄,脉滑或数。具备主症+兼症2项,参考舌脉,即可辨证。②脾虚湿蕴:主症包括发病较缓;皮损潮红,抓后糜烂渗出,可见鳞屑;瘙痒。兼症包括纳少,神疲,腹胀,便溏。舌质淡胖,苔白或腻,脉弦缓。具备主症+兼症2项,参考舌脉,即可辨证。③血虚风燥:主症包括病久;皮损色暗或色素沉着,或皮损粗糙肥厚;剧痒。兼症包括口干不欲饮,纳差,腹胀。舌淡,苔白,脉细弦。具备主症+兼症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符合小儿湿疹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湿疹的好发年龄范围,并根据试验目的确定合理的受试年龄,可以是婴儿期、儿童期,或二者共同入选。③湿疹皮损面积:湿疹局部用药为观察其安全性,需要全身皮损均用药,皮损受累面积一般选择为体表面积5%~10%以内。应将最大皮损列为靶皮损,靶皮损面积及位置,一般确定在直径2~10 cm,位于四肢及躯干部。婴儿湿疹以面部为主,选择为靶皮损应慎重。④对于局部用药物,一般以局限性湿疹患儿为观察对象。亚急性湿疹因具备病情不重、皮损渗出少等局部用药有利条件,常被选择为适应症。⑤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需使用系统给药或用强效糖皮质激素外用治疗的严重湿疹患者。②皮损局部合并细菌、病毒或真菌感染者。③1个月内接受过糖皮质激素系统治疗、免疫抑制剂及紫外线照射者。

④两周内使用抗组胺药、局部外用糖皮质激素或其他外用有效药物者。⑤如以糖皮质激素外用为对照,皮损主要分布于面部、皮肤皱褶部位者应排除。⑥与湿疹、特应性皮炎相鉴别的疾病,如接触性皮炎、脂溢性皮炎、淤积性皮炎、神经性皮炎、银屑病等^[13]。⑦合并严重心、肝、肾、消化及造血系统等严重原发病。⑧对试验药物或其成分过敏。⑨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 用药后,患儿病情加重,或出现细菌感染的并发症等,研究者应决定患儿退出试验,有效性判断为无效。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试验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 小儿湿疹为慢性病程, 皮肤局部用药物, 疗程一般2~4周, 中药制剂建议选择3~4周。

4.6.7 合并用药的规定 皮肤局部用药物, 一般不主张合并用药治疗。根据实际情况, 如瘙痒程度较重, 患儿常烦躁、哭闹不休, 可适当给予镇静药物, 但应注意评价合并用药对试验药物疗效和安全性的影响。

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)]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。局部用药物应随时观察局部皮肤刺激症状。应该注意的是由于小儿皮肤薄嫩, 体表面积相对较大, 药物经皮吸收量较成人多, 若使用时间过长, 面积过大, 则较成人更易通过全身吸收产生下丘脑垂体-肾上腺轴的抑制, 即使弱效糖皮质激素长期应用于异位性皮炎也会出现生长抑制现象^[14-15]。实验室指标一般在治疗前后2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 严重不良事件(SAE)的处理 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ADR因果关系判断标准^[16]。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^[17]。

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^[17]。

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, 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靶皮损形态(包括红斑、丘疹/丘疱疹/水疱、糜烂、渗出/结痂/鳞屑、浸润)计分和, 及其等级疗效, 基线、中间访视点和疗程结束观测记录, 评价疗效。②皮损面积(全身皮损、靶皮损), 基线、中间访视点和疗程结束观测记录。③瘙痒疗效, 基线、中间访视点和疗程结束记录, 评价疗效。④中医证候疗效, 疗程结束评价。⑤单项中医证候疗效, 疗程结束评价。⑥随访4周内的靶皮损复发率, 痊愈病例随访结束时评价。以靶皮损形态、皮损面积和瘙痒程度为主要评价指标。

4.8.3 症状体征分级量化 ①皮损形态、面积与瘙痒(主症)的分级量化标准^[18-20], 见表1。②基于证候的症状体征分级量化(兼症)标准, 参照《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)制定和《中药新药临床研究指导原则(试行)》(2002)制定^[6-7], 见表2。

4.8.4 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)制定^[7]。①靶皮损形态疗效判定标准: 痊愈, 靶皮损形态计分和减少率>90%; 显效, 靶皮损形态计分和减少率>70%~90%; 有效, 靶皮损形态计分和减少率>50%~70%; 无效, 靶皮损形态计分和减少率≤50%。②全身皮损面积和靶皮损面积实测值。全身皮损面积测量方法: 采用手掌测量面积法, 每个手掌面积计1分, 不足1个计0.5分。靶皮损面积测量方法: 单位cm², 特制透明板测量。③瘙痒疗效判定标准: 痊愈, 完全不痒; 显效, 评分等级降低2级, 但不为0; 有效, 评分等级降低1级, 但不为0; 无效, 评分等级未下降或加重。④中医证候疗效评价标准: 临床痊愈, 主症和兼症消失或基本消失, 证候积分减少率≥95%; 显效, 主症和兼症明显改善, 证候积分减少率≥70%, <95%; 有效, 主症和兼症均有好转, 证候积分减少率≥30%, <70%; 无效, 主症和兼症均无明显改善, 甚或加重, 证候积分减少

表 1 靶皮损和瘙痒的分级量化标准

Table 1 Measurement standardization of eczema lesions degree and itches severity of target skin

主症	正常	轻	中	重
红斑	无	淡红色	红色	深红色
丘疹/丘疱疹/水疱	无	1~2 个/cm ²	3~5 个/cm ²	≥6 个/cm ²
靶皮损程度	糜烂	有少许糜烂	有较多糜烂	有很多糜烂
渗出/结痂/鳞屑	无	渗出/结痂/鳞屑少许	渗出/结痂/鳞屑较多	渗出/结痂/鳞屑很多
浸润/肥厚	无	皮损表面有细小或粗大丘疹	轻度浸润、肥厚	重度浸润、肥厚
全身皮损面积	无	0.5%~3%	3.5%~6%	6.5%~10%
瘙痒程度	无	瘙痒轻微, 偶尔搔抓, 不影响睡眠	瘙痒明显, 时常搔抓, 影响睡眠	剧烈瘙痒, 搔抓严重, 影响睡眠

表 2 基于证候的症状体征的分级量化标准

Table 2 Measurement standardization of TCM syndrome

兼证	正常	轻	中	重
身热	诊前 24 h 最高腋温 ≤ 37.2 °C	诊前 24 h 最高腋温 37.3~37.9 °C	诊前 24 h 最高腋温 38~38.5 °C	诊前 24 h 最高腋温 > 38.5 °C
心烦	无	偶尔哭闹	时有无故哭闹	昼夜烦躁哭闹
口渴	无	口微渴	口渴	口渴喜饮
大便干	无	大便头干	大便干, 条状	大便干如球状, 数日 1 次
尿短赤	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
纳少	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
神疲	无	精神不振, 不影响活动	精神疲乏, 喜抱	精神萎靡, 嗜卧
腹胀	无	偶有, 每周 1~3 d	时有, 每周 4~6 d	经常, 每天都有症状
便溏	无	溏便	稀水便	水样便
口干不欲饮	无	口微干	口干	口干不欲饮

率 < 30%。

4.9 试验流程

4.9.1 导入期 一般无需设置。诊前用药者, 也可以设置一定时间的药物洗脱期。

4.9.2 治疗观察期 本病疗程一般为 3~4 周, 可每 1~2 周设 1 观测时点。

4.9.3 随访期 根据试验目的确定。如需观察湿疹的复发率, 可以对痊愈病例做有效性随访, 时间一般为 4 周。

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^[17]。

4.11 质量控制与保证

4.11.1 靶皮损照片的标准化操作流程 (SOP) 根据纳入排除标准选择靶皮损, 皮肤局部用药一般选择直径 2~10 cm 者, 位于四肢及躯干部。①使用数码相机拍照。②每张照片上应标记有关信息, 包括: 试验中心号、病例随机号、受试者的姓名首字拼音缩写及访视时点等, 以便于识别。如“01 中心

001 号 ZHSA 治疗前”。③拍摄选择所观察的靶皮损部位, 随访拍摄时选择同一部位进行, 且相机的参数条件尽可能保持一致。④拍摄时使用自动聚焦, 并将病损区域放置在框架的中央。⑤每次拍摄 2~3 张照片。⑥所有照片必须以*.bmp 格式统一保存到移动存储介质 (U 盘) 中。⑦保存文件命名要求: 试验中心号、病例随机号、受试者的姓名、访视时点及序号。如“01001 治疗前 1”, 是指 01 中心 001 号病例治疗前第 1 张照片。⑧拍摄时点: 治疗前、治疗结束时、随访时。

4.11.2 试验前的研究者培训 ①方案培训, 尤其重视全身皮损/靶皮损面积的测量等; ②受试儿童脱落, 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 提高受试者依从性的措施 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^[17]。

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》相应内容相同^[17]。

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^[17]。

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

试验结束后未痊愈者, 按常规医疗措施继续治疗。如需要观察湿疹的复发率, 选择痊愈病例, 设置至少1个月的有效性随访。安全性随访一般随访至不良反应完全消失或病情稳定。

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^[17]。

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、王有鹏、丛 丽、李荣辉。

参与本指南审定的专家(以姓氏笔画为序): 丁 樱、马丙祥、王俊宏、王雪峰、向希雄、刘 虹、闫慧敏、孙远岭、孙轶秋、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: 张 淳

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] 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] 朱文锋, 王永炎, 陈士奎, 等. 中华人民共和国国家标准: 中医临床诊疗术语 [M]. 北京: 中国标准出版社, 1997.

[9] 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: 642-645.

[10] 赵 辨. 临床皮肤病学 [M]. 第3版. 南京: 江苏科技出版社, 2001.

[11] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组. 湿疹诊疗指南 [J]. 中华皮肤科杂志, 2011, 44(1): 5-7.

[12] 赵 辨. 湿疹面积及严重度评分法 [J]. 中华皮肤科杂志, 2004, 37(1): 3-4.

[13] 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.

[14] Harms D W, Hunter A A. The use and abuse of 0.05 percent clobetasol propionate in dermatology [J]. *Clin Dermatol*, 1988, 6(4): 643-647.

[15] 唐 曙, 赵佩云. 合理选择和正确外用皮质类固醇激素治疗儿童皮肤病 [J]. 中华皮肤科杂志, 1997, 30(5): 291-293.

[16] 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.

[17] 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.

[18] 黄 岚, 曾宪玉, 段逸群, 等. 0.05%卤米松乳膏治疗皮炎湿疹类皮肤病多中心、随机对照、开放研究 [J]. 临床皮肤科杂志, 2004, 33(6): 276-278.

[19] 孙建方, 郑志忠, 顾 军, 等. 0.05%地奈德乳膏治疗湿疹的多中心随机双盲、对照研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2006, 39(1): 26-28.

[20] 万苗坚, 赖 维, 黄怀球, 等. 倍他米松新霉素软膏治疗湿疹的随机、双盲、平行对照临床研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(7): 545-547.