

中药临床试验 设计实践

胡思源 马 融 主编



科学出版社

中药临床试验设计实践

胡思源 马 融 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书是系统论述中药临床试验设计的学术专著,全书共十五章、六十一节,以病种为纲,以项目为例,概要介绍疾病的中、西医诊断治疗新进展,系统描述设计实例,重点对病种涉及的中药研究策略和评价技术要点加以评述,通篇突出系统性、实用性和先进性。

本书既可为药品生产企业、合同研究组织、临床试验机构在中药临床试验设计实践中提供借鉴,又可作为临床试验相关学科的医药院校科研、教学人员以及研究生、本科生工作和学习的参考资料。

图书在版编目(CIP)数据

中药临床试验设计实践 / 胡思源, 马融主编. —北京: 科学出版社, 2016.12

ISBN 978-7-03-051084-6

I. 中… II. ①胡… ②马… III. 中药学—临床医学—试验 IV. R285

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 302295 号

责任编辑: 鲍 燕 / 责任校对: 何艳萍 彭 涛

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 北京图阅盛世文化传媒有限公司

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 1 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2017 年 1 月第 一 次印刷 印张: 50 1/2

字数: 1 198 000

定价: 268.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

编委会名单

主 编 胡思源 马 融

副 主 编 钟成梁 杨 娜 魏剑平

定稿专家 (按专业顺序排序)

毛静远	刘新桥	李新民	刘 虹	魏小维	贺爱燕
王 军	何锦华	闫 颖	刘贵颖	李桂伟	孟智宏
颜 红	譙凤英	王 平	孙 庆	杨洪涛	吴深涛
杨锡燕	郭 卉	周正华	刘 维	史哲新	

常务编委 (按姓氏笔画排序)

闫雨佳	李井锋	李金惠	李晓璇	李梅芳	沈 雯
陈馨雨	武建婷	郑子琦	晋 黎	倪天庆	黄宇星
蔡秋晗					

编 委 (按姓氏笔画排序)

王 卉	王 斌	王志华	王映霞	王惠津	田 恬
乔卫平	刘 旻	刘 颖	刘孟书	光军秀	李禹言
沈 莉	张 玮	张 淳	张文杰	张君涛	陈晓婷
罗妍楠	金 珊	胡本松	贾景蕴	郭圣璇	郭恒昌
郭素香	崔 宏	董改英	韩海琳	颜 艳	戴晓裔

前 言

自 20 世纪 80 年代开始,随着卫生部临床药理基地(今之药物临床试验机构)的建立与完善,以及《药物临床试验质量管理规范》的制定与实施,中药临床试验在我国蓬勃发展,试验设计和临床操作日益规范,水平不断提升,一大批经过规范临床研究、具有各民族特色的中药新品种问世,有效地促进了中医药的行业发展。

一项中药临床试验项目的顺利实施并取得成效,需要一个好的临床试验方案。而中药临床试验方案的设计,需要中西临床医学、临床药理和生物统计等多学科密切协作与融合,使之具有较强的科学性和良好的可操作性。近年来,天津中医药大学第一附属医院临床试验中心不断发展壮大,已经形成了机构办公室、伦理办公室、临床流行病学研究室和 I 期临床研究室四位一体、分工协作的格局,发挥着重要的临床试验管理和技术支持职能。先后与心血管、呼吸、神经精神、消化、肝胆内科、内分泌、肾病、风湿、血液、外科、妇科、儿科、骨伤、耳鼻喉等 14 个临床专业合作,牵头了近 300 个包括中药新药、中药保护品种、中药上市后再评价品种、功能保健食品在内的临床试验项目,负责试验的设计和项目的管理。此次,我们组织本临床试验中心和临床专业的教授团队、技术骨干和博、硕士研究生,选择评价技术相对成熟的病种,撷取国内外最新中、西医疾病诊治与临床评价技术进展,结合我们自己的设计实践经验,编就《中药临床试验设计实践》一书,希望能抛砖引玉、激荡思绪,供业内同道借鉴与参考。

目前,中药临床试验行业面临着前所未有的机遇和挑战。出于对所从事行业的热爱,我们智者怀仁、殚精竭虑,但囿于临床评价技术的发展和作者团队的水平,书中难免会有诸多瑕疵、疏漏,甚至是谬误,恳请同道批评指正。同时,也一并向为本书构思、编纂、检索、定稿和出版做出贡献的朋友们、同事们和同学们,表示由衷的谢意。

编 者

天津中医药大学第一附属医院

2016 年 11 月

目 录

第一章 呼吸系统疾病	1
第一节 急性上呼吸道感染	1
第二节 急性气管-支气管炎	17
第三节 支气管哮喘	29
第四节 慢性阻塞性肺疾病	45
第二章 心血管系统疾病	58
第一节 冠心病心绞痛	58
第二节 慢性心力衰竭	81
第三节 病毒性心肌炎	96
第四节 高脂血症	108
第三章 精神神经系统疾病	123
第一节 缺血性卒中	123
第二节 偏头痛	145
第三节 抑郁症	161
第四节 广泛性焦虑	181
第五节 失眠症	191
第四章 风湿免疫系统疾病	203
第一节 类风湿关节炎	203
第二节 痛风和高尿酸血症	221
第五章 消化系统疾病	232
第一节 功能性消化不良	232
第二节 肠易激综合征	246
第三节 慢性便秘	259
第四节 溃疡性结肠炎	273
第五节 慢性乙型病毒性肝炎	285
第六节 非酒精性脂肪性肝病	313
第六章 泌尿系统疾病	326

第一节 泌尿道感染	326
第二节 慢性肾衰竭	343
第七章 内分泌代谢系统疾病	358
第一节 糖尿病	358
第二节 糖尿病肾病	375
第八章 血液系统疾病	390
第一节 白细胞减少症	390
第二节 缺铁性贫血	406
第九章 妇科疾病	416
第一节 原发性痛经	416
第二节 异常子宫出血	431
第三节 更年期综合征	442
第四节 细菌性阴道病	452
第五节 外阴阴道假丝酵母菌病	463
第六节 子宫肌瘤	474
第七节 盆腔炎性疾病后遗症（慢性盆腔痛）	484
第八节 子宫内膜异位症	494
第十章 儿科疾病	506
第一节 小儿反复呼吸道感染	506
第二节 咳嗽变异性哮喘	521
第三节 厌食	531
第四节 功能性腹痛	540
第五节 轮状病毒性肠炎	549
第六节 抽动障碍	559
第七节 注意缺陷多动障碍	571
第八节 遗尿症	585
第九节 湿疹与湿疹类疾病	593
第十节 手足口病	604
第十一章 外科疾病	615
第一节 乳腺增生病	615
第二节 慢性前列腺炎	633

第三节 前列腺增生	643
第四节 慢性下肢溃疡	652
第五节 动脉硬化闭塞症	661
第六节 慢性胆囊炎	672
第十二章 骨科疾病	682
第一节 颈椎病	682
第二节 肩关节周围炎	699
第三节 急性软组织损伤	709
第四节 腰椎间盘突出症	718
第十三章 耳鼻咽喉科疾病	730
第一节 变应性鼻炎	730
第二节 急性咽炎	745
第十四章 I 期临床试验	755
第一节 人体耐受性临床试验	755
第二节 中药药代动力学临床试验	765
第十五章 中药上市后临床再评价	772
第一节 中药IV期临床试验	772
第二节 中药上市后的经济学评价	787

第一节 急性上呼吸道感染

急性上呼吸道感染,简称“上感”,是包括鼻腔、咽或喉部急性炎症的总称。广义的上感,不是一个疾病诊断,而是一组疾病,包括普通感冒、病毒性咽炎、喉炎、疱疹性咽峡炎、咽结膜热、细菌性咽-扁桃体炎等。狭义的上感,即普通感冒,病程多呈自限性,常由病毒感染引起(鼻病毒感染占24%~52%,约有5%为细菌或混合感染),临床表现为鼻塞、流涕、喷嚏、咽痛、咳嗽,甚至发热、头痛等^[1, 2]。上感的症状表现,多数与黏膜感染有关,在发病1~3天达到高峰,常持续7~10天,有时也可持续3周^[1, 3]。其发病率高,影响人们工作和生活。对于普通感冒,临床多以对症治疗为主,同时注意休息,适当补充水分、保持室内空气流通,避免继发细菌感染^[4, 5]。

本病相当于中医学的“感冒”。临床常见风热感冒、风寒感冒、暑湿感冒、气虚感冒、阴虚感冒等证候^[6]。

设计实例

一、题目

××口服液治疗普通感冒(风热证)评价其有效性和安全性的随机双盲、平行对照、剂量探索、多中心Ⅱ期临床研究。

二、研究背景

××口服液为老中医临床应用50多年的经验方,拟开发为第6类中药新药。

药效学研究结果:本品高、中、低剂量均具有体内体外抗病毒和抑菌作用;三个剂量组对内毒素所致家兔发热模型在1.5、2、2.5小时三个时点均有一定降温作用;高、中两个剂量组均能显著抑制醋酸引起的小鼠腹腔毛细血管通透性的增高,具有抗炎作用;三个剂量组均对醋酸所致小鼠疼痛有明显的抑制作用。

毒性试验结果:①以本品最大给药量252g生药/(kg·d)(相当于临床用药量的360倍)给小鼠灌胃,连续观察7天,未发现动物有明显的中毒症状或死亡。②以分别相当于人用剂量50、25和12.5倍的本品,即35g、17.5g、8.8g生药/(kg·d)剂量,给大鼠连续灌胃1个月,

停药后继续观察 2 周, 未见药物的毒副反应。

三、试验目的与观察指标

(1) 初步评价××口服液治疗普通感冒(风热证)缩短病程、缓解症状的作用, 并进行剂量探索。

观察指标: 疾病/发热缓解时间、普通感冒症状总分和单项症状评分-时间的曲线下面积(area under curve, AUC)、退热起效时间。

(2) 初步评价××口服液治疗普通感冒(风热证)的证候改善作用。

观察指标: 中医证候疗效。

(3) 观察××口服液临床应用的安全性。

观察指标: 临床不良事件/不良反应发生率, 血、尿常规, 肝肾功能, 心电图等。

四、试验总体设计

采用随机双盲、平行对照、剂量探索、多中心临床试验设计。

(1) 随机: 采用以中心为分层因素的区组随机设计。

(2) 盲法: 采用双盲、单模拟的方法。

(3) 对照: 设试验高、低、零剂量组, 做平行对照、剂量探索。

(4) 多中心: 在×家中心(临床试验机构)同期进行。

(5) 样本量: 根据《药品注册管理办法》^[7]和药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)^[8]有关要求, 决定本试验的样本量为 240 例, 其中, 试验高、低、零剂量组各 80 例。

五、诊断标准

(一) 西医诊断标准

普通感冒诊断标准

参照 2012 年《普通感冒规范诊治的专家共识》^[5]。

普通感冒主要依据典型的临床症状诊断, 并在排除其他疾病的前提下确诊。

(1) 局部症状: 早期以鼻部卡他症状为主, 可有喷嚏、鼻塞、流清水样鼻涕, 初期也可有咽部不适或咽干, 咽痒或烧灼感, 2~3 天后变为稠涕, 可有咽痛或声嘶, 也可出现流泪、味觉迟钝、呼吸不畅、咳嗽、少量咳痰等症状。

(2) 全身症状: 一般无发热及全身症状, 或仅有低热。严重者除发热外, 可感乏力不适、畏寒、四肢酸痛和头痛及食欲不振等全身症状。

(3) 体检: 鼻腔黏膜充血、水肿、有分泌物, 咽部轻度充血, 胸部体检多无异常。

(4) 外周血象: 白细胞总数不高或偏低, 淋巴细胞比例相对增加, 重症患者可有白细胞总数和淋巴细胞数下降。

(5) 主要排除疾病: 流行性感冒、急性细菌性鼻窦炎、过敏性鼻炎、链球菌性咽炎、疱疹性咽峡炎。

(二) 中医诊断和辨证标准

参照中华中医药学会《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》^[6]。

1. 中医诊断标准（感冒）

- （1）鼻塞流涕、喷嚏、咽痒或痛、咳嗽等肺失宣肃症状。
- （2）恶寒发热、无汗或少汗、头痛、肢体酸楚等卫表不和症状。
- （3）四时皆有，以冬春季为多见，具有一定传染性。
- （4）血白细胞总数正常或偏低，中性粒细胞减少，淋巴细胞相对增多。

2. 中医辨证标准（风热证）

- （1）主症：发热。
- （2）次症：① 微恶风；② 鼻塞；③ 流浊涕；④ 咽红肿痛；⑤ 咳嗽；⑥ 头胀痛。
- （3）舌脉：① 舌质红；② 苔薄黄；③ 脉浮数。

凡具备主症，以及次症 ≥ 3 项，结合舌脉即可辨证为感冒风热证。

六、受试者的选择

（一）纳入标准

- （1）符合西医普通感冒诊断标准。
- （2）符合感冒外感风热证中医证候标准。
- （3）首次用药前有发热（体温 $\geq 37.3^{\circ}\text{C}$ 且 $\leq 39^{\circ}\text{C}$ ）者。
- （4）年龄 18~65 岁。
- （5）病程 ≤ 24 小时。
- （6）签署知情同意书。

（二）排除标准

- （1）本次就诊前 24 小时内已使用其他治疗本病药物者（包括感冒药、抗生素、抗病毒药物和同类中药）。
- （2）白细胞或中性分类超过参考值上限（upper limit of normal value, ULN）。
- （3）合并气管-支气管炎、过敏性鼻炎、急性鼻窦炎、链球菌性咽炎或扁桃体炎、疱疹性咽峡炎、肺炎等。
- （4）合并心、脑、肺、肝、肾及造血等系统严重原发性疾病，以及精神病患者。
- （5）过敏性体质（对 2 类以上物质过敏者），或对试验用药及其组成成分过敏者。
- （6）妊娠、哺乳期及准备受孕妇女。
- （7）研究者认为不适宜入组者。

（三）退出试验标准

1. 研究者决定退出

- （1）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。
- （2）试验过程中，患者罹患其他疾病，影响疗效和安全性判断者。
- （3）用药后，患者病情加重，出现中耳炎、喉炎、支气管炎、肺炎等并发症，应采取有效治疗措施，完成各项实验室检查，退出试验。
- （4）受试者依从性差（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。

(5) 各种原因的中途破盲病例。

(6) 严重违反纳入或排除标准, 本不应随机化者。

2. 受试者自行退出(脱落)

(1) 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。

(2) 受试者虽未明确提出退出试验, 但不再接受用药及检测而失访者。

(四) 中止全部试验的条件

(1) 试验中发生严重安全性事件, 应及时中止试验。

(2) 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。

(3) 试验中发现药物治疗效果较差, 不具备临床价值, 应中止试验。

(4) 申办者要求中止试验。

(5) 行政主管部门撤销试验。

(五) 结束全部临床试验的规定

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。

七、试验用药物及治疗方案

(一) 试验用药物的名称与规格

试验药及其模拟剂: $\times\times$ 口服液, 10ml/支。

解热药: 对乙酰氨基酚片, 0.3g/片。

以上药物由申办者提供, 并符合质量要求。试验药与其模拟剂的包装一致, 性状、颜色等相同。

(二) 试验用药物的包装

按照方案要求, 对试验药及其模拟药进行分装, 按试验所需的最大数量另加一定的富余量装到一个包装中。每个包装内含 $\times\times$ 口服液和/或模拟剂 48 支和对乙酰氨基酚片 12 片。

在试验用药物的“标签”中均注明: “ $\times\times$ 口服液临床研究用药”、新药临床研究批准文号、药物编号、药物名称、功能主治、包装量、用法用量、贮存条件, 以及药物提供单位等。

(三) 药物的随机编盲和应急信件

1. 随机编盲

设盲工作由与试验无关统计人员完成, 利用 SAS 软件根据随机种子数生成盲底, 本次试验各组与安慰剂对照组, 按 1:1:1 的比例安排例数, 采用二级设盲。一级盲底, 即药物包装的随机号对应实际药物组别; 二级盲底为试验各组与安慰剂对照组的组别归属。由专业统计人员会同申办单位代表(编盲者), 负责用 SAS 软件产生中心编码分配随机数字、试验病例分配随机数字、处理组分配随机数字及其“中心编码分配情况”(用于指定各中心分配的处理编

码范围)、“试验病例随机编码表”(即“处理编码”,一级盲底)、“处理组分配情况”(二级盲底)。申办者指定“与本次临床试验无关人员”按“试验药物包装表”进行试验用药物的分配包装。上述两级盲底,连同随机数字的初始值、区组长度等,一式两份,密封后交由临床研究负责单位和申办单位有关负责部门共同掌握。全部药物编码过程应由编盲者书写成“编盲记录”存档。

2. 应急信件的设立

本试验设立“应急信件”,信封上注明“××口服液Ⅱ期临床试验应急信件”字样、药物编号,以及在紧急情况下的破盲规定等;“应急信件”内含信纸,纸上印有相应的药物编号和组别及所放置的具体药物名称,不良事件发生后拆阅时,应记录处理措施、采用的药物名称、抢救科室、主要负责人及应立即报告的单位、地址和联系电话等;“应急信件”应密封且有一次性易毁标签,随药物分发至各中心,研究结束后,无论破盲与否均应统一返回申办者。

破盲规定:① 当患者发生严重的不良反应;② 当患者发生严重的并发症;③ 症状恶化、必须采取紧急措施者;④ 由于疗效原因而退出的病例,不得破盲;⑤ 紧急破盲程序:紧急情况是指发生严重不良反应/不良事件。紧急情况下确需破盲时,由研究者请示主要研究者(或与机构相关负责人),经主要研究者签字同意后可拆阅应急破盲信件,破盲后 24 小时内通知临床研究负责单位。

双盲试验失效规定:盲底泄露或应急信件拆阅率超过 20%。

(四) 试验用药物的管理

(1) 试验用药物的保存:按照各中心“试验用药物管理制度与标准化操作规程(standard operation procedure, SOP)”,保管试验用药物,并储藏在通风、干燥、温度适宜的场所。

(2) 试验用药物的分发与回收:按照各中心“试验用药物管理制度与 SOP”,由机构或专业的试验用药物管理员负责药物的接收、保存、发放、回收(返还或追还)、退回/销毁,并及时填写“试验用药物发放与回收记录”等过程文件。药物的首次发放,按入选时间的先后顺序和由小到大的药物编号依次进行。住院受试者的试验用药物由专管护士凭医师开具的临床试验专用处方领取,处方上应注明临床试验名称、患者编号、药物编号、药物名称、取药数量,处方需医生签字盖章。于复诊时,由受试者本人或家属将剩余药物(或空盒)退回试验药物管理员处,并填写“试验用药物回收记录表”。全部试验结束后将剩余药物集中退回申办者,并填写“试验用药退回/销毁证明”及药物发放登记卡等相关资料交由临床试验机构归档。

(五) 给药方案

1. 用法用量

高剂量组:××口服液 2 支,每日 3 次。低剂量组:××口服液及其模拟剂各 1 支,每日 3 次。安慰剂组:××口服液模拟剂 2 支,每日 3 次。

2. 疗程

7 天。疾病缓解(普通感冒症状全部缓解)者,随时停药。

3. 合并治疗规定

(1) 试验期间,不得使用抗病毒药、抗感冒药及同类中药。首次用药后 6 小时内,为观察

即时退热时间，原则上不得服用解热镇痛药；6 小时以后，如受试者体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$ 者，可服用对乙酰氨基酚片，记录使用剂量和次数。

(2) 合并疾病所必须继续服用的药物或其他治疗，必须记录药名(或其他疗法名)、用量、使用次数和时间等。

(六) 试验用药依从性判断

临床试验中，受试者的依从性主要是试验用药依从性，即按方案的规定用药，使受试者充分理解按时按量用药的重要性，避免自行加用其他药物或治疗方法。本试验主要采用药物计数法，必要时结合询问法，判断试验用药依从性。试验用药依从性 $=$ (已服用的试验用药量/应该服用的试验用药量) $\times 100\%$ 。

八、安全性评价

1. 试验用药物可能的不良反应

动物长期毒性实验结果，未提示毒性靶器官。临床试验中应重点观察非预期不良反应。

2. 安全性评价指标及观测时点

(1) 可能发生的临床不良事件/不良反应，用药后随时观察。

(2) 生命体征，如血压、呼吸、体温、心率等，治疗前后检测。

(3) 血常规(WBC、RBC、HGB、PLT、N、L)，尿常规，肝肾功能(ALT、AST、 γ -GT、ALP、TBIL、BUN、Cr，尿NAG酶、尿微量白蛋白、eGFR)，心电图，治疗前后检测。

以临床不良事件/不良反应发生率为主要安全性评价指标。

3. 不良事件的记录和判断

在“研究病历”和“病例报告表”(Case Report Form, CRF)中，设置“不良事件记录表”，要求研究者如实填写不良事件的发生时间、严重程度、持续时间、采取的措施和转归。并判断不良事件与试验药物的关系。

(1) 不良事件(adverse event, AE)的定义：AE指临床试验过程中受试者接受一种药物后出现的不良医学事件，但并不一定与治疗有因果关系。具体包括：①可疑的不良药物反应，如中枢神经系统、消化系统、造血系统、皮疹、皮肤瘙痒等毒副反应；②所有由于药物过量、滥用、停药、过敏或毒性产生的反应；③明显无关的疾病，包括先前存在疾病的加重；④肝肾功能生化指标异常；⑤生理检查或体格检查发现的异常，且需要临床治疗或作进一步检查者(与重复验证检查不同)等。

(2) 不良事件与试验药物因果关系判断：采用我国卫生部药品不良反应监测中心推荐的标准(1994年版)^[9]。将肯定、很可能、可能、可疑4项视为药物的不良反应。

表 1-1-1 不良事件因果关系判断标准

指标	肯定	很可能	可能	可疑	不可能
①	+	+	+	+	-
②	+	+	+	-	-

续表

指标	肯定	很可能	可能	可疑	不可能
③	-	-	±	±	+
④	+	+	±	±	-
⑤	+	?	?	?	-

注：（1）+表示肯定；-表示否定；±表示难以肯定或否定；？表示情况不明。（2）指标：① 开始用药时间与可疑不良反应出现时间有无合理的先后关系；② 可疑的不良反应是否符合该药物已知的不良反应类型；③ 可疑的不良反应是否可以用相关的病理状况、合并用药、现用疗法、曾用疗法来解释；④ 停药或降低用量，可疑不良反应能否减轻或消失；⑤ 再次接触同样药物后是否再次出现同样反应。

（3）不良事件记录：临床试验期间研究者发现的任何不良事件，不管是否与试验用药有关，均应记录，不良事件的记录内容包括：① 不良事件所有相关症状（发生时间及表现应尽可能详尽描述）或实验室检查异常；② 不良事件发生的时间、持续时间和结束时间；③ 不良事件的严重程度及转归；④ 因不良事件所采取的措施，如所做的检查和治疗等；⑤ 研究者判断不良事件是否与试验药物有关的结果与依据等。

（4）不良事件处理：发生不良事件时，研究者可根据病情决定采取的措施。一般包括：① 观察、不中止试验药物；② 观察、并中止试验药物，不用补救治疗；③ 中止试验药物，给予补救治疗。所有不良事件都应当追踪调查，详细记录处理经过及结果，直至受试者得到妥善解决或病情稳定，化验出现异常者应追踪至恢复正常或用药前水平。追踪到妥善解决或病情稳定，追踪方式可以根据不良事件的轻重选择住院、门诊、家访、电话、通讯等多种形式。

4. 严重不良事件的处理

（1）严重不良事件（serious adverse event，SAE）的定义：SAE 指在试验用药物任何剂量下或在观察期间任何时候出现的以下不良事件：需住院治疗（因医学事件而住院者）、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等。

（2）SAE 报告：试验中如出现 SAE，必须立即报告本中心主要研究者和临床试验机构，并填写“严重不良事件报告表”，及时报告给申办者及批准本次临床试验的伦理委员会，并在 24 小时内上报国家食品药品监督管理局药品注册司和当地省级药品监督管理、卫生行政管理部门。中心主要研究者应在报告表上签名及注明日期，药物临床试验机构盖章确认。申办者应及时向各参研中心通报，并保证满足所有法律法规要求的报告程序。

（3）处理措施：当受试者发生紧急情况、需要立即处理时，试验中心的主要研究者可以决定拆阅该受试者相应编号的应急信件，实施紧急破盲。破盲结果应通知临床研究负责单位、申办者和监查员，并根据药物及所出现的症状对患者做相应的处理。研究者应在 CRF 中记录破盲的理由、注明日期并签字。

5. 未缓解不良事件的随访

所有在疗程结束时尚未完全缓解的不良事件（包括有临床意义的安全性检测指标异常），均应追踪观察至妥善解决或病情稳定。

九、有效性评价

1. 观察指标

(1) 人口学资料、病程、病情、合并疾病及用药等。

(2) 筛选及诊断指标：① 尿妊娠试验。② X 线胸片（根据病情需要检测）。③ 咽拭子细菌培养。

(3) 评价指标与观测时点：① 疾病缓解时间，每 24 小时记录 1 次。② 发热缓解时间，每 8 小时记录 1 次。③ 普通感冒症状总分-时间的 AUC，每 24 小时记录 1 次。④ 普通感冒单项症状评分-时间的 AUC，每 24 小时记录 1 次。⑤ 退热起效时间，首次用药后 6 小时内，每小时记录 1 次体温。⑥ 中医证候疗效，3、7 天或疾病缓解时评价。以疾病缓解时间为主要疗效评价指标。

2. 中医证候分级量化标准

参考《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[10]及相关文献^[11-13]制定。

表 1-1-2 中医证候分级量化标准

主症	计 0 分	计 2 分	计 4 分	计 6 分
发热	≤37.2℃	37.3~37.9℃	38~38.4℃	≥38.5℃
次症	计 0 分	计 1 分	计 2 分	计 3 分
恶风	无	轻度	中度	重度
鼻塞	无	轻度	中度	重度
流浊涕	无	轻度	中度	重度
咽红肿痛	无	轻度	中度	重度
咳嗽	无	轻度	中度	重度
头痛	无	轻度	中度	重度
肢体酸痛	无	轻度	中度	重度
舌脉	计 0 分	计 1 分	不计分	
舌质	淡红	舌红	其他：_____	
舌苔	薄白	薄黄	其他：_____	
脉象	平	浮数	其他：_____	

注：轻度，有不适，但不影响正常日常活动或工作；中度，不适足以减少或影响正常日常活动；重度，不适明显影响工作或进行正常日常活动。

3. 终点指标定义与疗效评价标准

(1) 疾病缓解：发热和所有症状（恶风、鼻塞、流涕、喷嚏、咽痛、咳嗽、头痛、肢体酸痛）均达到缓解所需的时间。

发热缓解：定义为体温（腋温）<37.3℃，且保持 24 小时及以上。

其他症状缓解：定义为评分为 0 或 1，且保持 24 小时及以上。

缓解时间：定义为从开始用药至体温/症状缓解所需时间（小时）。

（2）退热起效时间：定义为首次用药后 6 小时及以内，体温下降 $\geq 0.5^{\circ}\text{C}$ 或体温 $\leq 37.2^{\circ}\text{C}$ 所需要的时间。

（3）普通感冒症状总分/单项症状的 AUC：指计算每日症状的得分与时间（每 24 小时）的曲线下面积。

（4）中医证候疗效评价标准，参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》^[10]制定。临床痊愈：证候计分和（包括舌脉分值）减少率 $\geq 95\%$ 。显效：证候计分和减少率 $\geq 70\%$ ， $< 95\%$ 。

有效：证候计分和减少率 $\geq 30\%$ ， $< 70\%$ 。无效：证候计分和减少率 $< 30\%$ 。

注：① 风热证包括发热、微恶风、鼻塞、流浊涕、咽红肿痛、咳嗽、头胀痛、肢体酸痛、舌质红、苔薄黄、脉浮数。② 计分和减少率 $=[(\text{治疗前计分和}-\text{治疗后计分和})\div\text{治疗前计分和}]\times 100\%$ 。

十、试验流程

表 1-1-3 试验流程表

项目	阶段	筛选期	治疗观察期		随访期
		-1 天~0 天	满 3 天	满 7 天或疾病缓解	
来院访视		×			
签署知情同意书		×			
入选、排除标准		×			
填写人口学资料		×			
既往病史和治疗史		×			
合并用药及疗法			×	×	
尿妊娠试验		×			
X 线胸片		×			
咽拭子细菌培养		×			
体温检测 [△]		×	×	×	×
普通感冒症状		×	×	×	×
中医风热证证候		×	×	×	
一般体检、生命体征检查		×	×	×	×
血、尿常规		×		×	×
肝肾功能		×		×	×
心电图		×		×	×
记录不良事件		×	×	×	
随机分组		×			
分发试验药物		×			
回收药物				×	

注：△首次用药后，每 8 小时记录体温 1 次；首次用药后的前 6 小时，每小时记录体温 1 次。记录于日志卡上。* 必要时做。