

国药准字 Z20168003



芩香清解口服液上市后再评价临床研究方案

芩香清解口服液治疗儿童流行性感冒（表里俱热证）评价其有效性和安全性的
随机双盲、阳性药平行对照、多中心临床试验

研究申办单位：广州一品红制药有限公司

CRO：北京药海宁康医药科技有限公司

研究负责单位：天津中医药大学第一附属医院

首都医科大学附属北京儿童医院

研究参加单位：河南中医药大学第一附属医院

广州中医药大学附属第一医院

上海市中医医院

北京中医药大学东方医院

山东中医药大学附属医院

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心

太原市妇幼保健院

枣庄市妇幼保健院

运城市妇幼保健院

漯河市中医院

延安大学咸阳医院

长治市人民医院

鄂州市中心医院

医学统计单位：天津中医药大学第一附属医院医学统计室

研究方案设计：马融教授 胡思源教授

方案版本号：第 1 版

版本日期：2018-11-15

芩香清解口服液上市后再评价临床研究方案 · 签名页

1. 申办者

我将根据 GCP 规定，认真履行申办者职责。负责发起、申请、组织、资助和监查本项临床研究，特别对临床研究中发生与研究相关的损害或死亡的受试者承担相关医疗费用、法律责任及适当的经济补偿，向研究者提供法律上的担保。

申办单位： 广州一品红制药有限公司

单位地址： 广州市经济技术开发区东区东博路6号

联系电话：

项目负责人（签名）：

2. 主要研究者

我将根据 GCP 规定，认真履行研究者职责。

我已收到研究者手册，我已知晓该研究药物的研究过程，我已被告知将及时收到更新的研究者手册。

我已阅读过此方案，本项研究将根据《赫尔辛基宣言》和中国 GCP 规定的道德、伦理和科学原则进行。我同意按照本方案设计及相关规定开展此项临床研究。

我将负责做出与临床相关的医疗决定，保证受试者在研究期间出现不良事件时得到及时、适当的治疗，我知道正确报告严重不良事件的要求，我将根据要求记录和报告这些事件。

我保证将数据真实、准确、完整、及时、合法地载入病例报告表。我将接受申办者派遣的监查员或稽查员及药物监督管理部门的稽查和视察，确保临床研究的质量。

我同意研究结果用于药物注册，公开发表。

我将在研究开始前提供一份履历，呈送伦理委员会，并可能呈送药政管理部门审查。

研究者方案签字附页

3. 监查员

我将根据 GCP 规定，认真履行监查员职责。

我已阅读过此方案，我将根据《药物临床试验质量管理规范》规定，认真履行监查员职责；保证临床研究中受试者权益受到保障，研究记录与报告的数据真实、准确、完整无误。保证研究遵循已批准的方案、药物临床研究管理规范和有关法规。

监查单位：

单位地址：

联系电话：

监查员(签名)：

4. 生物统计学分析

我将根据 GCP 规定，认真履行统计人员职责。

统计单位：天津中医药大学第一附属医院医学统计室

单位地址：天津市西青区李七庄街昌凌路 88 号

联系电话：022-27986260 邮编：300381

主要统计者(签名)：

201 年 月 日

芩香清解口服液上市后再评价临床研究方案 · 目录

缩略语表	4
芩香清解口服液上市后再评价临床研究方案·摘要	5
芩香清解口服液上市后再评价临床研究方案·正文	9
一、背景资料	9
二、试验题目	9
三、试验目的	9
四、试验总体设计	9
五、诊断标准	9
六、受试者的选择	10
七、给药方案	10
八、安全性评价	13
九、有效性评价	16
十、试验流程	19
十一、数据管理和统计分析	18
十二、质量控制与保证	20
十三、试验相关的伦理学要求	22
十四、试验结束后的医疗措施	23
十五、试验总结与资料保存	23
十六、任务分配与预期进度	23
十七、各方承担的职责及其他有关规定	23
十八、参考文献	23

缩略语表

缩写	中文全称	英文全称
GCP	药物临床试验质量管理规范	Good Clinical Practice
CARIFS	加拿大急性呼吸道疾病和流感量表	The Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale
real-time RT-PCR	实时荧光定量聚合酶链反应	Real-time Reverse Transcription-Polymerase
RT-PCR	逆转录-聚合酶链反应	Reverse Transcription-Polymerase Chain
IgM	免疫球蛋白 M	Immunoglobulin M
WBC	白细胞	White Blood Cell
RBC	红细胞	Red Blood Cell
NEUT%	中性粒细胞百分比	Neutrophilic Granulocyte
LYMPR%	淋巴细胞百分比	Lymphocyte ratio
HGB	血红蛋白	Hemoglobin
PLT	血小板	Platelet
PRO	蛋白质	Protein
ALT	丙氨酸氨基转移酶	Alanine Aminotransferase
AST	天冬氨酸氨基转移酶	Aspartate aminotransferase
TBIL	血清总胆红素	Total Bilirubin
γ-GT	γ-谷氨酰转移酶	γ-Glutamyl Transpeptidase
BUN	尿素氮	Blood Urea Nitrogen
Cr	肌酐	Creatinine
CRF	病例报告表	Case Report Form
AE	不良事件	Adverse Event
SAE	严重不良事件	Severe Adverse Event
ADRs	药品不良反应	adverse drug reaction
EDC	电子数据采集系统	Electronic data capture
FAS	全分析数据集	Full Analysis Set
PPS	符合方案数据集	Per Protocol Set
LOCF	末次访视向后结转	Last observation carried forward
SS	安全数据集	Safety Set
SOP	标准作业程序	Standard Operating Procedure

芩香清解口服液上市后再评价临床研究方案·摘要

一、试验题目

芩香清解口服液治疗儿童流行性感冒（表里俱热证）评价其有效性和安全性的随机双盲、阳性药平行对照、多中心临床试验。

二、试验目的

1. 评价芩香清解口服液治疗儿童流行性感冒的缩短病程/热程作用，以及中医证候改善作用。

观察指标：临床痊愈时间、完全退热时间、CARIFS 评分、并发症发生率、病毒转阴率、中医证候疗效。

2. 观察芩香清解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、生命体征、实验室检查等。

三、试验总体设计

采用随机双盲、阳性药平行对照、多中心临床试验设计。

1. 随机：采用分层区组随机化方法，以中心为分层因素，运用 SAS 统计软件，生成随机数字分组表。

2. 盲法：采用双盲双模拟设计，分二级设盲。

3. 平行对照：阳性对照药为磷酸奥司他韦颗粒。

4. 样本量：据文献报告，奥司他韦缩短流感病程的中位时间为 101h，标准差为 30。若芩香清解口服液缩短流感病程的差距不超过 12 小时，即可认为该药非劣于奥司他韦，设单侧 $\alpha = 0.025$ ，把握度 80%，计算样本量可得每组的 100 例。考虑剔除脱落因素，扩大 20%，最终决定试验组和对照组各入组 120 例，共 240 例。

5. 多中心：本试验由 15 家中心共同完成。

四、诊断标准

（一）流行性感冒诊断标准

参照国家卫生健康委员会发布的《流行性感冒诊疗方案(2018 年版)》流感确诊病例标准制定。

流感常见症状为：发热（39~40℃）、头痛、肌痛、畏寒、寒战，伴全身肌肉关节酸痛、乏力、食欲减退等全身症状，可有咽喉痛、干咳、鼻塞、流涕、胸骨后不适、颜面潮红、眼结膜充血等。

1. 临床诊断病例

有上述流感临床表现，流行病学证据或流感快速抗原检测阳性，且排除其他引起流感样症状的疾病。

2. 确定诊断病例

有上述流感临床表现，且具有一种或多种病原学检测结果阳性，即可确诊。

① 流感病毒核酸检测阳性（可采用 real-time RT-PCR 和 RT-PCR 方法）。

② 流感病毒分离培养阳性。

③ 急性期和恢复期双份血清的流感病毒特异性 IgM 抗体水平呈 4 倍或 4 倍以上升高。

3. 重症流感

出现以下情况之一者为重症病例：①持续高热>3 天，伴有剧烈咳嗽，咳脓痰、血痰，或胸痛；②呼吸频率快，呼吸困难，口唇紫绀；③神志改变，如反应迟钝、嗜睡、躁动、惊厥等；④严重呕吐、腹泻，出现脱水表现；⑤合并肺炎；⑥原有基础疾病明显加重。

4. 危重流感

出现以下情况之一者为危重病例：①呼吸衰竭；②急性坏死性脑病；③脓毒性休克；④多脏器功能不全；⑤出现其他需进行监护治疗的严重临床情况。

（二）表里俱热证辨证标准

参照《中药新药临床研究指导原则》制定。

主症：①发热；②便秘。

次症：①恶寒；②鼻塞；③浊涕；④咽红肿痛；⑤咳嗽；⑥口渴；⑦烦躁。

舌脉指纹：舌质红，苔薄黄或黄，脉浮滑数，指纹浮紫。

具备主症 2 项(发热必备)+兼症 3 项，参考舌脉指纹，即可辨证。

五、受试者的选择

（一）纳入病例标准

1. 符合儿童流行性感冒临床诊断标准；
2. 符合中医小儿感冒表里俱热证标准；
3. 年龄在 1~13 岁 (<14 岁)；
4. 发热病程≤48h，最高腋温≥38℃；
5. 知情同意过程符合规定，法定代理人或与受试儿童（≥8 岁）共同签署知情同意书。

（二）排除病例标准

1. 合并咽结合膜热、疱疹性咽峡炎、化脓性扁桃体炎等疾病者；
2. 已出现并发症，如鼻窦炎、中耳炎、支气管炎、肺炎者；
3. 流感重症或危重病例；
4. 本次就诊前 48 小时内已使用抗病毒药物；
5. 试验开始前 12 月内接种过流感疫苗；
6. 正在接受系统类固醇治疗或其他免疫抑制剂治疗；
7. 有癫痫或高热惊厥病史、反复呼吸道感染；
8. 严重营养不良、佝偻病患者及合并心、脑、肝、肾及造血等系统严重原发性疾病；
9. 对试验用药过敏或过敏体质（对两种及以上食物或药物过敏）；
10. 根据研究者的判断，易造成失访者。

（三）受试者的退出（脱落）标准

[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. 用药后病情恶化，出现严重并发症或转为重症、危重症流感，应立即退出研究；
3. 若中途发现有合并支原体感染病例，应退出此项研究；
4. 病情加重入院治疗者，应退出研究；
5. 受试者依从性差（试验用药依从性 $<80\%$ 或 $>120\%$ ），或自动中途换药；
6. 各种原因的中途破盲病例；
7. 随机化后发现严重违反纳排标准。

[受试者自行退出]

8. 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；

9. 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。

六、治疗方案

（一）试验用药规格与用法

1. 药品包装规格

试验药：苓香清解口服液（国药准字 Z20168003），10ml/支。有效期：18 个月。

试验药模拟剂：10ml/支。

对照药：磷酸奥司他韦颗粒（国药准字 H20080763），15mg/袋。有效期：48 个月。

对照药模拟剂：15mg/袋。

试验药、对照药与其模拟剂在外观、气味、口味上应一致。以上药物均由广州一品红制药有限公司提供。

2. 用法用量

试验组：苓香清解口服液及磷酸奥司他韦颗粒模拟剂。

对照组：磷酸奥司他韦颗粒及苓香清解口服液模拟剂

苓香清解口服液及其模拟剂：口服。1 岁~2 岁，一次 1 支；3 岁~6 岁，一次 1.5 支；7 岁~13 岁，一次 2 支。发热时一日 4 次，完全退热后改为一日 3 次。

磷酸奥司他韦颗粒及其模拟剂：口服。体重 $\leq 15\text{kg}$ ，一次 2 袋；体重 $>15\sim 23\text{kg}$ ，一次 3 袋；体重 $>23\sim 40\text{kg}$ ，一次 4 袋；体重 $>40\text{kg}$ ，一次 5 袋，一日 2 次。若年龄 ≥ 13 岁，按照一次 5 袋，一日 2 次服用。

3. 疗程：5 天，停药观察 2 天。

4. 合并用药规定

（1）除试验用药外，观察期间禁止使用其它治疗儿童流行性感冒的中药、西药，以及与本病治疗相关的其他治疗。

（2）必要时，可采用物理降温。若患者体温（腋温） $>38.5^{\circ}\text{C}$ ，为保护受试者，研究者可根据情况加用对乙酰氨基酚。对乙酰氨基酚一般不应超过每次 10mg/kg、一日 4 次。但持续高热不退，可以酌情选加其他解热镇痛药，并如实记录。

(3) 受试者的所有合并用药均应在病例报告表以及原始病历中，记录合并用药物的通用名称、用药时间、用药剂量、用药原因，并判定其是否影响试验用药的疗效。

七、安全性评价

安全性观察指标：

1. 可能发生的临床不良事件及不良反应，用药后随时观察记录。
2. 生命体征：体温、静息心率、呼吸、休息 10 分钟后的血压（收缩压、舒张压），治疗前后记录。
3. 血常规（WBC、RBC、NEUT%、LYMPH%、HGB、PLT），C 反应蛋白（CRP），尿常规（UWBC、URBC、UPRO），肝功能（ALT、AST、TBIL、 γ -GT），肾功能（BUN、Cr），心肌酶（LDH、CK、CK-MB、HBDH，选做），心电图。治疗前后检测并记录。治疗前正常治疗后异常者，应定期复查至随访终点。

八、有效性评价

(一) 有效性指标

1. 临床痊愈时间（天），基线及治疗后，每 24 小时进行 CARIFS 评分一次，随访终点评价；
2. 完全退热时间（小时），首次服药后，每 6h 测量腋温一次，治疗终点评价；
3. 并发症/重症/危重流感的发生率，试验终点评价；
4. 病毒转阴率，基线与治疗终点做咽拭子流感病毒检测，治疗终点评价；
5. 中医证候疗效（愈显率），基线、治疗结束做评分一次，治疗终点评价。

以用药满 7 天内的临床痊愈时间为主要评价指标。

(二) 终点指标定义与疗效评价标准

1. 临床痊愈的定义：治疗后，完全退热，CARIFS 其它的“症状维度”评分为 0 或 1 分，且维持 24h 以上。
2. 完全退热的定义：治疗后，腋温下降至 37.2℃ 及以下，且维持 24 小时以上。
3. 流感并发症的定义：包括鼻窦炎、中耳炎、支气管炎及肺炎，或因流感而入院治疗。
4. 中医证候疗效评定标准
 - (1) 临床痊愈：症状基本消失，中医证候积分下降率 $\geq 95\%$ ；
 - (2) 显效：症状明显改善，中医证候积分下降率 $\geq 70\%$ ；
 - (3) 有效：症状有所改善，中医证候积分下降率 $\geq 30\%$ ；
 - (4) 无效：症状无改善或加重，中医证候积分下降率 $< 30\%$ 。

九、试验流程

本试验不设导入期。治疗观察期 5±1 天，随访至用药满 7 天。

十、试验进度安排

计划自药品到位之日起 12 个月内完成本期临床试验工作。

芩香清解口服液上市后再评价临床研究方案 · 正文

一、背景资料

芩香清解口服液是由广州一品红制药有限公司生产的中成药（国药准字 Z20168003）。该药由黄芩、广藿香、蝉蜕、石膏、葛根、大黄、赤芍、板蓝根、桔梗、玄参、山豆根、甘草组成。功能主治为疏散风热、清泻里热、解毒利咽，用于小儿上呼吸道感染表里俱热证，症见发热、鼻塞、流涕、咳嗽、咽红肿痛、便秘、口渴烦躁、舌红苔黄、脉滑数等。

前期研究结果：

1. 药效学研究：芩香清解口服液含生药量为 1g/ml，实验结果显示其具有解热镇痛、镇咳、祛痰、消炎、抗病毒、抗菌等作用，有效剂量为 10g/kg、20g/Kg。在鸡胚中增殖中，最小抑制病毒浓度为 0.062g/ml。这些作用可能与减少相关炎症介质释放、降低细胞因子水平、调节免疫、抗炎及抑制相关病毒复制等机制有关^[1]。

2. 毒性实验：芩香清解稠膏含生药量 5g/ml，急性毒性研究中，予三组小鼠剂量分别为 0.2、0.3、0.4ml/10g，1 日 3 次，给药 1 天，观察 14 天小鼠无死亡；1 日内连续累计给药 600g/Kg，相当于体质量 20kg 儿童每日用药量的 600 倍，无小鼠死亡，也未见明显不良反应。长期毒性研究中，予三组小鼠剂量分别为 40、60、80g/kg，每日 1 次，连续 4 周，结果显示大鼠一般临床症状、体质量、血液情况、肝肾功能、组织切片等均未发现药物引起的中毒反应，揭示临床用药对人体较为安全^[2]。

二、试验题目

芩香清解口服液治疗儿童流行性感（表里俱热证）评价其有效性和安全性的随机双盲、阳性药平行对照、多中心临床试验。

三、试验目的

1. 评价芩香清解口服液治疗儿童流行性感（表里俱热证）的缩短病程/热程作用，以及中医证候改善作用。

观察指标：临床痊愈时间、完全退热时间、CARIFS 评分、并发症发生率、病毒转阴率、中医证候疗效。

2. 观察芩香清解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、生命体征、实验室检查等。

四、试验总体设计

采用随机双盲、平行对照、多中心临床试验设计。

1. 随机：采用分层区组随机化方法，以中心为分层因素，运用 SAS 统计软件，生成随机数字分组表。

2. 盲法：采用双盲双模拟设计，分二级设盲。

3. 平行对照：阳性对照药为磷酸奥司他韦颗粒。

4. 样本量：据文献报告，奥司他韦缩短流感病程的中位时间为 101h，标准差为 30。若芩香清解口服液缩短流感病程的差距不超过 12 小时，即可认为该药非劣于奥司他韦，设单侧 $\alpha = 0.025$ ，把握

度 80%，计算样本量可得每纽约 100 例。考虑剔除脱落因素，扩大 20%，最终决定试验组和对照组各入组 120 例，共 240 例^[3,4]。

5. 多中心：本试验由 15 家中心共同完成。

五、诊断标准

（一）流行性感冒诊断标准

参照国家卫生健康委员会发布的《流行性感冒诊疗方案(2018 年版)》流感确诊病例标准制定^[5]。

流感常见症状为：发热（39~40℃）、头痛、肌痛、畏寒、寒战，伴全身肌肉关节酸痛、乏力、食欲减退等全身症状，可有咽喉痛、干咳、鼻塞、流涕、胸骨后不适、颜面潮红、眼结膜充血等。

1. 临床诊断病例

有上述流感临床表现，流行病学证据或流感快速抗原检测阳性，且排除其他引起流感样症状的疾病。

2. 确定诊断病例

有上述流感临床表现，且具有一种或多种病原学检测结果阳性，即可确诊。

①流感病毒核酸检测阳性（可采用 real-time RT-PCR 和 RT-PCR 方法）。

②流感病毒分离培养阳性。

③急性期和恢复期双份血清的流感病毒特异性 IgM 抗体水平呈 4 倍或 4 倍以上升高。

3. 重症流感

出现以下情况之一者为重症病例：①持续高热>3 天，伴有剧烈咳嗽，咳脓痰、血痰，或胸痛；②呼吸频率快，呼吸困难，口唇紫绀；③神志改变，如反应迟钝、嗜睡、躁动、惊厥等；④严重呕吐、腹泻，出现脱水表现；⑤合并肺炎；⑥原有基础疾病明显加重。

4. 危重流感

出现以下情况之一者为危重病例：①呼吸衰竭；②急性坏死性脑病；③脓毒性休克；④多脏器功能不全；⑤出现其他需进行监护治疗的严重临床情况。

（二）表里俱热证辨证标准

参照《中药新药临床研究指导原则》制定。

主症：①发热；②便秘。

次症：①恶寒；②鼻塞；③浊涕；④咽红肿痛；⑤咳嗽；⑥口渴；⑦烦躁。

舌脉指纹：舌质红，苔薄黄或黄，脉浮滑数，指纹浮紫。

具备主症 2 项(发热必备)+兼症 3 项，参考舌脉指纹，即可辨证。

六、受试者的选择

（一）纳入病例标准

1. 符合儿童流行性感冒临床诊断标准；

2. 符合中医小儿感冒表里俱热证标准；

3. 年龄在 1~13 岁（<14 岁）；

4. 发热病程 \leq 48h，最高腋温 \geq 38 $^{\circ}$ C^[6]；
5. 知情同意过程符合规定，法定代理人或与受试儿童（ \geq 8 岁）共同签署知情同意书。

（二）排除病例标准

1. 合并咽结合膜热、疱疹性咽峡炎、化脓性扁桃体炎等疾病者；
2. 已出现并发症，如鼻窦炎、中耳炎、支气管炎、肺炎者；
3. 流感重症或危重病例；
4. 本次就诊前 48 小时内已使用抗病毒药物；
5. 试验开始前 12 月内接种过流感疫苗；
6. 正在接受系统类固醇治疗或其他免疫抑制剂治疗；
7. 有癫痫或高热惊厥病史、反复呼吸道感染；
8. 严重营养不良、佝偻病患者及合并心、脑、肝、肾及造血等系统严重原发性疾病；
9. 对试验用药过敏或过敏体质（对两种及以上食物或药物过敏）；
10. 根据研究者的判断，易造成失访者。

（三）受试者的退出（脱落）标准

[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. 用药后病情恶化，出现严重并发症或转为重症、危重症流感，应立即退出研究；
3. 若中途发现有合并支原体感染病例，应退出此项研究；
4. 病情加重入院治疗者，应退出研究；
5. 受试者依从性差（试验用药依从性 $<$ 80%或 $>$ 120%），或自动中途换药；
7. 随机化后发现严重违反纳排标准。

[受试者自行退出]

8. 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；
9. 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。

七、给药方案

（一）试验用药规格

试验药：芩香清解口服液（国药准字 Z20168003），10ml/支。有效期：18 个月。

试验药模拟剂：10ml/支。

对照药：磷酸奥司他韦颗粒（国药准字 H20080763），15mg/袋。有效期：48 个月。

对照药模拟剂：15mg/袋。

试验药、对照药与其模拟剂在外观、气味、口味上应一致。以上药物均由广州一品红制药有限公司提供。

（二）试验用药的包装

按照方案要求，每位受试者所用药品独立包装，内含分装的试验药及其模拟剂或对照药及其模拟剂，并考虑 20%富余量。在试验用药物的“标签”中均注明：“芬香清解口服液上市后再评价临床研究用药”、国药准字号、药品编号、药物名称、包装量、用法用量、贮存条件，以及药物提供单位等。

（三）随机编盲和应急信件

1. 药物编码与编盲

本试验为多中心、随机、双盲临床试验，药物分两级设盲：一级设盲以组 1、组 2 表示，二级设盲再分别指定组 1、组 2 归属为芬香清解口服液组、磷酸奥司他韦颗粒组。采用分层区组随机化方法，按中心进行分层，选取合适段长，按 1:1 比例分为试验组、阳性药对照组，借助 SAS 统计软件 PROCPLAN 过程语句，给定种子数，分别产生 240 例受试者所接受处理的随机安排，即列出流水号为 001~240 所对应的治疗分配（即整体随机编码表）。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）。

由与本次临床试验无关人员完成药品编盲及应急信件的准备工作。全部药品编码过程应由编盲者书写成《编盲记录》存档。

分装药品结束后，盲底一式两份分别存放于临床试验负责单位和申办者处。分装好的试验用药盒按随机分层的中心编号，与相应的药品编号的应急信件一起送往各个试验中心。

2. 应急信件的设立

本次临床试验专用“应急信件”，与每份药品一一对应。应急信件上注明“芬香清解口服液临床试验应急信件”字样、药品编号，以及在紧急情况下的破盲规定等内容。应急信件上标明药品所对应实际处理组别（试验组/对照组）的区域，由一次性易损涂层覆盖。只有在受试者发生紧急情况，而该情况的处理需明确受试者用药情况时才能紧急揭盲，拆阅应急信件后，需注明拆阅者，拆阅日期，原因等。“应急信件”随试验用药物分发至各中心，由（主要）研究者妥善保存，试验结束后由申办者收回，并核对各应急信件涂层覆盖区域的完整。

紧急破盲规定：

- （1）当患者发生严重的不良反应；
- （2）当患者发生严重的感染；
- （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/事件。紧急情况下确需破盲时，由研究者请示中心负责人，经中心负责人签字同意后可拆阅应急破盲信件，并记录，破盲后 24 小时内通知临床研究负责单位。

（四）药物分发、回收与保存

1. 试验用药品的分发与回收：受试者入选后，由试验用药品管理员（各单位设专人，负责试验

药品的保存、发放、回收、记录和返还或追还)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。

2. 试验用药品的保存:建立试验药品试验期管理制度,设专柜保管试验药品,并储藏在干燥、阴凉的场所,由试验用药品管理员进行统一管理。

(五) 用法用量与疗程

1. 用法用量

试验组: 芬香清解口服液及磷酸奥司他韦颗粒模拟剂。

对照组: 磷酸奥司他韦颗粒及芬香清解口服液模拟剂。

芬香清解口服液及其模拟剂: 口服。1岁~2岁,一次1支;3岁~6岁,一次1.5支;7岁~13岁,一次2支。发热时一日4次,完全退热后改为一日3次。

磷酸奥司他韦颗粒及其模拟剂: 口服。体重≤15kg,一次2袋;体重>15~23kg,一次3袋;体重>23~40kg,一次4袋;体重>40kg,一次5袋,一日2次。若年龄≥13岁,按照一次5袋,一日2次服用。

2. 疗程: 5天,停药观察2天。

(六) 药物清点和受试者用药依从性判断

1. 试验用药的清点

每次复诊时,观察医生应清点患者剩余的药物或空盒,询问是否按时按量服药,有无遗失、漏服、少服等情况,并及时记录在《病例报告表》中,以用于临床用药依从性的判定。

2. 受试者依从性判定

在临床试验过程中,受试者的依从性主要是按规定用药,应使受试者充分理解按时用药的重要性,严格按照规定用药,避免自行加用其他治疗方法。

受试者用药依从性的判定,采用药物计数法,必要时结合询问法:

试验用药依从性=(已服用的处方总药物量/应该服用处方的药物总量)×100%。

(七) 合并用药规定

1. 除试验用药外,观察期间禁止使用其它治疗儿童流行性感冒的中药、西药,以及与本病治疗相关的其他治疗。

2. 必要时,可采用物理降温。若患者体温(腋温)>38.5℃,为保护受试者,研究者可根据情况加用对乙酰氨基酚。对乙酰氨基酚一般不应超过每次10mg/kg、一日4次。但持续高热不退,可以酌情选加其他解热镇痛药,并如实记录。

3. 受试者的所有合并用药均应在病例报告表以及原始病历中,记录合并用药物的通用名称、用药时间、用药剂量、用药原因,并判定其是否影响试验用药的疗效。

八、安全性评价

(一) 与试验药物有关的安全性资料

据文献报告，苓香清解口服液有可能引起轻中度腹泻^[7]。

（二）安全性评价指标

1. 可能发生的临床不良事件及不良反应，用药后随时观察记录。
2. 生命体征：体温、静息心率、呼吸、休息 10 分钟后的血压（收缩压、舒张压），治疗前后记录。
3. 血常规（WBC、RBC、NEUT%、LYMPH%、HGB、PLT），C 反应蛋白（CRP），尿常规（UWBC、URBC、UPRO），肝功能（ALT、AST、TBIL、 γ -GT），肾功能（BUN、Cr），心肌酶（LDH、CK、CK-MB、HBDH，选做），心电图。治疗前后检测并记录。治疗前正常治疗后异常者，应定期复查至随访终点。

（三）不良事件的记录

在《研究病历》和 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品后出现的不良医学事件，但并不一定与治疗有因果关系。具体包括如下：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；所有由于药物过量、滥用、停药、过敏或毒性产生的反应；明显无关的疾病，包括先前存在疾病的加重；肝功能生化指标异常，肝功能不全；肾脏毒性，肾功能不全。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。实验室检查所发现的异常，需临床治疗或进一步调查者（与重复验证检查不同），若这些异常与已报告的事件有关（如黄疸患者转氨酶升高），应在该临床事件报告的备注中描述，不列为一种单独的不良事件。

2. 不良事件与试验药物因果关系判断

药物临床试验的不良事件与试验药物因果关系判断，采用世界卫生组织（WHO）建议。

（1）明确的因果关系

需要符合以下标准：

- ①不良事件在患者使用药品之后的一段合理时间范围内出现。具体在用药后多长时间内出现的反应属于药品反应，需要医务人员根据具体情况进行判断；
- ②患者所出现的不良事件不是由于疾病或者其他药品引起；
- ③当患者出现不良事件后，医务人员根据自己的判断，认为停止使用药品是非常可行的建议；
- ④患者的不良事件，无论是主观感受还是客观表现，都是非常明确的。

（2）很可能存在的因果关系

需要满足以下标准：

- ①不良事件在患者使用药品之后的一段合理时间范围内出现；
- ②患者出现的不良事件不是由于疾病或者其他药品引起的；
- ③医务人员根据自己的判断认为应该停药。

（3）大概可能的因果关系

满足以下标准：

- ①不良事件在患者使用药品之后的一段合理时间范围内出现；
- ②不良事件可能是由于疾病或者其他药品引起的；
- ③医务人员不能明确决定是否停药。

(4) 不可能的因果关系

根据掌握的知识，患者所发生的反应不应该是由特定药品引起的，其他的药品可能是药品不良事件更好的解释。

(5) 需要进一步证实的因果关系

患者使用药品后发生药品不良事件，但是根据现有的资料不能完全做出判断，需要进一步收集资料。如果能够进一步收集证据，就可以证实是否为药品不良反应。

(6) 无法判断的因果关系

患者出现药品不良事件，而现有资料或者互相矛盾，或者不够充分。这时患者的不良事件属于无法判断的因果关系。

符合(1)、(2)、(3)或(6)者，即可判断为不良反应。

3. 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，一般采取的方法有：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。

如果临床试验中出现大范围的非预期不良反应，药品监督管理部门、伦理委员会可以视情况决定暂停或者中止临床试验。申办者和临床试验单位在接到通知后立即停止临床试验并记录在案。

(四) 严重不良事件的处理

1. 严重不良事件(Serious Adverse Event, SAE)的定义

指因使用任何剂量的试验用药品发生的、任何引起人体损害的不利医学事件：导致死亡；危及生命；受试者需要住院治疗或延长住院时间；导致永久的或严重的残疾或功能丧失；或者先天性异常、出生缺陷。

2. 严重不良事件的报告：申办者应将严重的和非预期的试验药物不良事件，及时报告给所有参加临床试验的研究者及其供职的医疗机构、伦理委员会。申办者应将试验药物非预期的严重不良事件向药品监督管理部门和卫生行政部门报告，死亡和危及生命情况为7天，其他情况为15天。

3. 处理措施：当患者发生紧急情况时，试验单位的主要研究者可拆阅患者服药相应编号的应急信件（需有两位证人在场，并做相应的记录），称为紧急破盲。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。研究结束，无论破盲与否，所有的应急信件均应统一返回申办者。

(五) 未缓解的不良事件：所有在疗程结束时尚未完全缓解的不良事件，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、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，做出判断，并随访复查至恢复正常或治疗前水平。

九、有效性评价

(一) 观察指标

1. 人口学资料：性别、民族、年龄、身高、体重。
2. 一般资料：病程（小时）、过敏史、既往史、合并用药史。
3. 诊断指标

咽拭子病毒病原学检测：胶体金免疫层析法用于入组初筛；RT-PCR 法用于确诊。

4. 有效性指标与观测时点

- (1) 临床痊愈时间（天），基线及治疗后，每 24 小时进行 CARIFS 评分一次，随访终点评价；
- (2) 完全退热时间（小时），首次服药后，每 6h 测量腋温一次，治疗终点评价；
- (3) 并发症/重症/危重流感的发生率，试验终点评价；
- (4) 病毒转阴率，基线与治疗终点做咽拭子流感病毒检测，治疗终点评价；
- (5) 中医证候疗效（愈显率），基线、治疗结束做评分一次，治疗终点评价。

以用药满 7 天内的临床痊愈时间为主要评价指标。

(二) 指标测量方法

1. 加拿大急性呼吸道疾病和流感量表（CARIFS）中文版^[8]

表 1 加拿大急性呼吸道疾病和流感量表（CARIFS）中文版

项目	无（0分）	轻度（1分）	中度（2分）	重度（3分）	不知道或不适用
1. 食欲欠佳					
2. 睡眠不好					
3. 烦躁、易怒、挑剔					
4. 感觉不舒服					
5. 精神差，易疲劳					
6. 比平时爱哭					
7. 需要额外照顾					
8. 黏人					
9. 头痛					
10. 咽痛					

11. 肌肉酸痛					
12. 发热					
13. 咳嗽					
14. 鼻塞、流涕					
15. 呕吐					
16. 卧床					

注：①本量表分症状（9、10、11、12、13、14、15）、功能（1、2、3、4、5、16）和对父母的影响（6、7、8）三个维度；②本量表由患儿监护人填写；③本量表适用于 0-12 岁患儿，2 岁以内小儿由于无法表述清楚，4、9、10、11 项不填。

2. 中医证候量化分级标准

表 2 基于证候的症状体征分级量化标准

分级 症状	(-)	(+)	(++)	(+++)
主症	计0分	计2分	计4分	计6分
发热	诊前 24h 最高腋温 ≤ 37.2℃	诊前 24h 最高腋温 37.3~37.9℃	诊前 24h 最高腋温 38~39℃	诊前 24h 最高腋温 > 39℃
便秘	无	大便表面有裂痕	大便表面凹凸	大便呈硬球状
次症	计 0 分	计 1 分	计 2 分	计 3 分
恶寒	无	略感恶风寒，喜偎母怀	恶风寒，须加衣被	明显恶风寒，加衣被仍不解
鼻塞	无	轻微鼻塞，不影响呼吸	鼻塞，呼吸鼻鸣	鼻塞不通，张口呼吸
流浊涕	无	流涕白浊，量少	流涕白浊，量多	流涕黄浊，量多
咽红肿痛	无	咽轻度充血，不痛或微痛	咽充血水肿，疼痛吞咽时明显	咽充血水肿，咽痛较剧，吞咽困难
咳嗽	无	偶尔咳嗽	间断咳嗽，不影响休息和睡眠	昼夜频繁咳嗽，影响休息和睡眠
口渴	无	口微渴	口渴咽干	烦渴
烦躁	无	偶尔	时有	昼夜
舌脉	记录不计分			
舌象	<input type="checkbox"/> 舌质红，苔薄黄或黄		<input type="checkbox"/> 其他：	
脉象	<input type="checkbox"/> 脉浮滑数，指纹浮紫		<input type="checkbox"/> 其他：	

(三) 终点指标定义和疗效评价标准

1. 临床痊愈的定义：治疗后，完全退热，CARIFS 其它的“症状维度”评分为 0 或 1 分，且维持 24h 以上。

2. 完全退热的定义：治疗后，腋温下降至 37.2℃ 及以下，且维持 24 小时以上。

3. 流感并发症的定义：包括鼻窦炎、中耳炎、支气管炎及肺炎，或因流感而入院治疗。

4. 中医证候疗效评定标准

- (1) 临床痊愈：症状基本消失，中医证候积分下降率 $\geq 95\%$ ；
- (2) 显效：症状明显改善，中医证候积分下降率 $\geq 70\%$ ， $< 95\% \geq 70\%$ ；
- (3) 有效：症状有所改善，中医证候积分下降率 $\geq 30\%$ ， $< 70\% \geq 30\%$ ；
- (4) 无效：症状无改善或加重，中医证候积分下降率 $< 30\% < 30\%$ 。

十、试验流程

本试验不设导入期。治疗观察期 5 ± 1 天，随访至用药后满 7 天。

表 3 试验流程

研究阶段 项目	基线 -1 天~0 天	治疗与随访	
		治疗观察期 用药后满 5 ± 1 天	随访期 至用药后满 7 天
筛选病例	×		
签署知情同意书	×		
咽拭子流感病毒检测—胶体金法	×		
咽拭子流感病毒检测—RT-PCR 法	×	×	
血清流感病毒 IgM 抗体检测	×#	×#	
一般资料	×		
体格检查	×	×	
CARIFS 评分 [△]	患儿监护人填写日志卡，每 24 小时记录 CARIFS 评分一次		
中医证候评分	×	×	
血、尿常规	×	×	×*
心电图	×	×	×*
心肌酶	×#	×#	×*
肝、肾功能	×	×	×*
试验药物发放、回收	×	×	
受试者日志卡发放、回收	×	×	×
合并用药记录	×	×	×
不良事件		×	×
试验总结		×	×

注：×#各中心根据情况选做；×*随访至正常或恢复到基线水平。

十一、数据管理和统计分析

(一) 数据管理

1. 《病例报告表》(CRF) 的填写与移交

完成的病例报告表由临床研究者和监查员审查后，交于数据统计单位，进行数据录入与管理工
作。所有过程均需方案记录。

2. 数据的录入与修改

在第一份 CRF 送到以前，由数据管理员采用电子数据采集系统（EDC）建立数据库。数据管理员还应对每一份 CRF 进行初步审核，再交由两名操作人员独立地输入数据库中，并用软件对两份输入结果进行比较。如果有不一致，对照 CRF 查找原因，加以更正。数据管理员按 CRF 中各指标数值的范围和相互关系撰写数据核查计划和核查程序。所有错误内容及修改结果应有详细记录并妥善保存。如有必要，可再次对数据库中的指标（特别是主要指标）进行全部或抽样的人工检查，并与 CRF 进行核对。

3. 盲态核查与数据库锁定

上述工作完成后，由主要研究者、申办单位、试验统计学专业人员和数据管理员进行盲态审核。盲态审核中确定每个病例所属分析集、缺失值的处理及离群值的判断等。经盲态审核认为所建立的数据库正确无误后，对数据库进行锁定。

数据锁定后抽取 10% 的 CRF 进行错误率检查。主要疗效指标错误率要求 0%，其它指标错误率要求在 0.3% 以下。如果错误率超过该要求，将通知申办单位重新打开数据库，进行修改及寻找错误原因。

4. 揭盲

研究数据全部核查完毕并锁定后，由主要研究者、统计人员和申办方共同讨论统计计划书，并做第一次揭盲，三方人员在盲底签字。

揭盲后，对数据库的任何修改，需由临床研究负责人、生物统计学家和数据管理员共同达成书面同意方可进行。

一级盲底交由统计分析人员按统计计划书进行统计分析，最后由统计分析人员写出统计分析报告在总结会议上当场做第二次揭盲，揭盲人员在盲底上签字。主要研究者根据统计报告写出临床试验总结报告。

（二）统计分析

1. 分析数据集

全分析数据集（Full Analysis Set, FAS）：包括随机入组、至少用药一次、并至少有一次访视记录的全部受试者，用全分析数据集进行 ITT 分析。对主要疗效评价指标的缺失值，采用最近一次观测数据结转至试验最终结果的方法（LOCF 法）。

符合方案数据分析（Per-protocol Set, PPS）：包括遵守试验方案、基线变量没有缺失、主要变量可以测定、没有对试验方案有重大违反的全部受试者。

安全数据集（Safety Set）：至少接受一次治疗，且有安全性指标记录的实际数据，退出病例不作数据结转。

以 FAS、PPS 数据集进行疗效评价，以 SS 数据集进行安全性评价。

2. 统计方法

（1）主要分析内容

先进行病例剔除、脱落情况分析，检查各家中心完成例数、剔除和脱落情况；然后进行两组受试者人口统计学及基线值的同质性分析，考察试验组和对照组之间的可比性；有效性分析主要包括两组主次指标、疾病疗效的比较等；安全性分析包括两组实验室指标异常情况和不良反应发生率的比较。

(2) 统计方法的选择

对生存数据，以中位、上四分位、下四分位生存时间及95%可信区间（95%CI），进行统计描述，并做生存曲线。组间比较，采用log-rank检验。若考虑基线因素的影响，采用Cox回归分析。对定量数据，以例数、均数、标准差、最小值、中位数、最大值、上四分位数、下四分位数、95%置信区间做描述性统计分析。各处理组间的比较，采用方差分析（两两比较采用成组t检验）或Kruskal-Wallis检验（两两比较采用Wilcoxon秩和检验）。若考虑协变量的影响，用协方差分析。时序资料采用Log-rank检验。对定性数据，以各种类的例数及其所占的百分比做描述性统计分析。计数资料各处理组组间的比较，用 χ^2 检验、Fisher精确概率法；等级资料各处理组组间或组内治疗前后比较分析，采用Kruskal-Wallis检验（两两比较采用Wilcoxon秩和检验）。若考虑到中心或其他因素的影响，采用CMH χ^2 检验。

所有统计计算均用SASv9.3统计分析软件进行，假设检验均采用双侧检验，除特别说明外，各组间整体比较检验水准 $\alpha=0.05$ 。

本研究不进行期中分析。

十二、质量控制与保证

(一) 质量控制措施

1. 实验室的质控措施

(1) 各参试单位实验室应按标准操作规程和质量控制程序进行检测。

(2) 各参试单位应提供本单位“实验室检查参考值范围”，试验中如有变动，需及时补充说明。

2. 参加临床试验的研究者的资格审查：必须具有临床试验的专业特长、资格和能力，经过资格审查后确定，人员要求相对固定。

3. 临床试验开始前培训：通过临床试验前培训使研究人员对于临床试验方案及其各指标具体内涵的充分理解和认识。对于自觉症状的描述应当客观，切勿诱导或提示；对于所规定的客观指标，应当按方案规定的时点和方法进行检查。应注意观察不良反应或未预料到的毒副作用，并追踪观察。

4. 采用药物计数法结合询问法监控受试者试验用药的依从性，并对受试者做好解释工作，加强随访，保证受试者依从性良好。

5. 告知受试者试验药物可能出现不良反应，及一旦发生不良反应要采取的处理方法。

(二) 质量保证措施

1. 建立多中心试验协调委员会：临床研究负责单位主要研究者为多中心试验协调委员会总负责，各参研单位的主要研究者和申办者为协调委员会成员。协调委员会负责整个试验的实施，研究解决试验有关问题。申办者负责与国家食品药品监督管理局保持联系。

2. 由申办者任命有经验人员担任监查员，保证临床试验中受试者的权益得到保障，试验记录与报告数据准确、完整无误，保证试验遵循已批准的方案、《药物临床试验质量管理规范》和有关规定。

3. 为提高受试者纳入的准确性，在试验前应对研究者进行流感病毒咽拭子采样、流感病毒检测试剂盒使用方法等操作培训。

附. 胶体金法采样和检测SOP

(1) 咽拭子采样要求

用灭菌过的使用泡沫或人造丝材质的棉签从口腔完全插入咽喉中，以咽后壁、上鄂、扁桃体的发红部位为中心，摩擦数次，采集粘膜表皮。样本采集后应尽快使用，否则应室温下储存在密闭容器中，但不可超过 24 小时。样本处理和储运不合适，可能会产品假阴性结果。

(2) 检验方法

①准备：使用前将 Flu 检测试剂、样本和 Flu 裂解液恢复至室温（15℃~30℃），另外准备一只计时器和一双乳胶手套。

②开始检测：a 打开铝箔袋，从中取出 Flu 检测试剂和样本抽提管；在样本抽提管中加入 6 滴（约 192μl）Flu 裂解液（注意：请将裂解液的瓶子垂直于样本抽提管的上方滴加，避免使滴头部位接触样本抽提管的管壁；请勿添加过量 Flu 裂解液，以免导致样本稀释而产生假阴性结果）。b 将棉签放入样本抽提管中，旋转棉签大约 10 秒钟，使样本与裂解液完全混合。c 用手指捏样本抽提管壁，尽量挤干棉签上的溶液后将其取出。d 按 Flu 检测试剂上箭头所示方向将其插入样本抽提管，浸入混合液中并开始计时。e 15 分钟时取出试剂，并判读结果。（注意：由于样本反应的不充分，可能产生错误的结果，不可在 15 分钟以内判读；由于超过判读时间试剂干燥可能使检测结果发生变化，也不可在 20 分钟以后判读。）

(3) 结果判读：a 阳性 (+)，两条或三条紫红色条带出现。一条位于质控区 (C) 内，另一条或两条位于测试区 (A, B) 内。阳性结果表明：样本中含有 Flu 抗原。其中 A 区出现的条带代表甲型流感病毒抗原，B 区出现的条带代表乙型流感病毒抗原。测试区 (T) 出现的线条的强弱会因为样本中 Flu 抗原的浓度而有所变化。因此，任何紫红色印记的 T 线出现，即可判为阳性。b 阴性 (-)，仅质控区 (C) 出现一条紫红色条带，在测试区 (A, B) 内无紫红色条带出现。阴性结果表明：样本中不含 Flu 抗原，或者含量低于本产品的检测水平。建议对阴性结果的样本进行微生物培养以确定是否感染流感，若培养结果与检测结果不同，应再次取样进行微生物培养复查。c 无效，质控区 (C) 未出现紫红色条带，表明不正确的操作过程或试剂已变质损坏。在此情况下，应再次仔细阅读说明书，并用新的 Flu 检测试剂重新测试。如果问题仍然存在，应立即停止使用该批号产品，并与当地供应商联系。

4. 试验开始前，对研究者进行 CARIFS 量表、中医证候量表填写方法的培训。

5. 受试者入组后，需由专人负责教受家长正确测量并准确记录《受试者日志卡》中体温、CARIFS 评分情况。

十三、试验相关的伦理学要求

(一) 临床试验正式开始前，必须将由研究者与申办者共同讨论、修订并签字的试验方案（即本方案），报临床研究负责单位伦理委员会审批后，方可开始实施试验。如本方案在临床试验实际执行过程中出现问题，需要对本方案进行修订，应向申办者提出，经多中心协调委员会协商讨论，由临床研究负责单位对方案作出修订，以书面形式提交申办者和各参研单位签字认可，再次报请伦理委员会批准后实施；如发现涉及试验用药物的重要新资料则必须将知情同意书作书面修改送伦理委员会批准后，再次取得受试者同意。

(二) 临床试验开始前，研究者必须向受试者提供有关临床试验的详细情况，包括试验性质、试验目的、可能的受益和风险、可供选用的其它治疗方法以及符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者的权利和义务等，使受试者或其法定代理人充分了解后表示同意并签署知情同意书后方可开始临床试验。每位受试者都要留下详细的联系地址、电话、身份证号码等资料，同时医生要将自己的联系电话留给受试者，以便受试者在出现病情变化时能够随时找到医生，这也有利于医生随时了解病情变化，提醒受试者及时复诊，避免失访。

(三) 风险-受益评估

受试儿童和社会将可能从本项研究中得到的受益包括：①患儿的病情有可能获得改善。②试验期间患儿所用药物和所进行的理化检查均免费并将获得免费的医疗服务。

受试儿童参加本试验可能面对的风险包括：①给予治疗及撤出治疗的风险；②疾病本身的风险；③潜在的侵害与不可逆不良反应等风险，尽管所有治疗药物都有可能产生副作用。临床试验方案由有经验的儿科专业研究者精心设计，并遵循风险和不适、痛苦最小化的原则。另外，在试验中，研究者有权根据自己的判断中止该病例的临床试验；同时可根据合并用药规定以及中止与退出研究的标准，保护受试者的健康与利益。

(四) 受试儿童招募

通过网站发布、院内广告等方式，向有意向者介绍本项研究，筛选符合标准的受试者，合格者签署知情同意书，入选者随机分组。招募受试儿童布告和研究简介需提交伦理委员会审查。

(五) 受试儿童的医疗和保护

各中心选择具有丰富的儿童临床医疗经验，经过相应培训的研究者负责受试儿童的医疗服务，做出与临床试验相关的医疗决定。儿童参加临床试验可得到相应的免费医疗（如试验药物、理化检查、门诊挂号、额外或延长的住院、AE 的医疗等）。在受试儿童自愿退出时，应提供可供选择的治疗措施。根据可能出现的意外情况，制定相应的应急处理预案。申办者应与研究者迅速分析所发生的 SAE，采取必要的措施以保证受试者的安全和权益，并及时向药品监督管理部门报告，同时向涉及同一药品临床试验的其他研究者通报。申办者对试验相关的损害或死亡承担治疗的费用及相应的经济补偿，申办者应向研究者提供法律上和经济上的担保，但由医疗事故导致者除外。

(六) 受试儿童隐私的保护

只有参与临床试验的研究人员和监查员才可能接触到受试儿童的个人医疗记录，他们在签署的

研究者声明或保密承诺中将包括保密内容。伦理委员会与药品监督管理部门有权查阅临床试验记录。数据处理时将采用数据匿名的方式，省略可识别受试者个体身份的信息。受试儿童的医疗记录保存在有严格安全保密措施的药物临床试验机构的资料档案室。

（七）知情同意和知情同意书的签署

在筛选合格后，研究者需说明有关临床试验的详细情况，包括试验目的、试验流程、可能的受益与风险、受试者的权利与义务等，使其充分理解并有充足的时间考虑，在所提问题均得到满意答复后表示同意，并由法定代理人或与受试儿童共同自愿签署“知情同意书”。

十四、试验结束后的医疗措施

试验结束后未达到治愈者，可按其它医疗方法继续治疗，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与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。

十五、试验总结与资料保存

临床研究负责单位主要研究者负责完成《临床试验多中心总结报告》，各参加单位主要研究者完成《临床试验分中心小结表》，完成后的总结报告和小结表，盖章后由申办单位负责存档。总结报告由各临床试验单位、小结表由各自中心负责存档。

全部病例无论是观察完成还是脱落，均应按要求完成《研究病历》和《病例报告表》的填写。《研究病历》由各参试单位自行存档。《病例报告表》采用无碳复写三联单格式，在数据录入完成后，分别由临床研究负责单位、参试单位、申办者存档。

十六、任务分配与预期进度

（一）各中心的任务分配

根据“中心编码分配随机数字”的规定分配。

（二）研究工作的进度与活动安排

计划自厂方供药之日起 12 个月内完成本期临床试验工作。

十七、各方承担的职责及其他有关规定

申办者、研究者、研究负责单位、参加研究单位均需切实按照 GCP 及本方案的规定，承担相应的职责。

论文发表的规定：试验结束后，临床研究负责单位有权以论文形式发表本临床试验总结报告，各研究单位的研究者享有论文的署名权。各研究单位可以发表本单位的试验报告。

十八、参考文献

[1]黄娟萍,和芳,白音夫,等. 苓香清解口服液药效学研究[J]. 中国医院用药评价与分析. 2017, 17(08):1078-1082.

[2]黄娟萍,和芳,白音夫,等. 苓香清解口服液的急性毒性和长期毒性研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(07):934-937.

[3]Richard J. Whitley, Frederick G. Hayden, Keith S. Reisinger, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20 (2) :127-33.

[4]吴圣贤, 王成祥. 临床研究样本含量估算[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.

[5]中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 流行性感冒诊疗方案[EB/OL]. [2018-01-08]. <http://www.nhfpc.gov.cn/yzygj/s3594q/201801/5737c258bb0c4a0493cb4f65fcf11be1.shtml>.

[6]中国疾病预防控制中心. 全国流感监测方案（试行）[EB/OL]. <http://www.chinacdc.cn/was5/web/search>, 2017.

[7]胡思源, 马融, 陈馨雨, 魏小维, 程燕, 齐铮, 黄文玉, 李燕宁. 芩香清解口服液治疗小儿急性上呼吸道感染表里俱热证的多中心III期临床研究[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26 (10) :1152-1156.

[8]Jacobs B, Young NL, Dick PT, et al. Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale (CARIFS): development of a valid measure for childhood respiratory infections. *J Clin Epidemiol*, 2000, 53 (8) :793-799

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/tp-22-201>