

散风通窍滴丸治疗上气道咳嗽综合征的疗效与安全性评价

临床研究方案

研究方案编号：	YZJ-SFTQ-002
研究方案版本号：	V2.0
研究方案版本日期：	2020 年 12 月 17 日
研究单位：	广州医科大附属第一医院
申办者：	扬子江药业集团有限公司

保密声明

本方案含有公司机密内容，仅供本试验的组织者及合作单位使用，请确保在未经申办方许可之前不得传递给第三者。

目录

方案摘要.....	4
1 研究题目.....	7
2 研究背景.....	7
3 试验目的.....	7
4 GCP 原则-受试者的权利与安全.....	7
5 研究对象.....	8
5.1 适应症.....	8
5.2 诊断标准.....	8
5.3 入选标准.....	8
5.4 排除标准.....	9
5.5 退出和脱落标准.....	9
6 试验设计.....	9
6.1 总体设计.....	9
6.2 试验用药的用法用量.....	10
6.3 样本量.....	10
6.4 分组.....	11
6.5 试验过程.....	11
6.5.1 筛选访视（访视1，治疗前，0天）.....	11
6.5.2 治疗结束（访视2，第14天）.....	11
7 疗效评价指标.....	12
7.1 主要疗效指标.....	12
7.2 次要疗效指标.....	错误！未定义书签。
8 数据管理.....	12
8.1 资料的收集和数据管理.....	16
8.1.1 原始数据记录.....	16
8.1.2 数据质量保证/控制.....	17
8.2 试验数据的统计分析.....	17
8.3 统计分析方法.....	17
9 研究管理.....	17
9.1 临床试验的质量控制.....	17
9.2 资料要求.....	18
9.3 研究总结.....	18
9.4 提前终止.....	18
10 伦理.....	19
10.1 伦理委员会.....	19
10.2 研究实施的伦理学考虑.....	19
10.3 临床试验中受试者的权益保障.....	19
11 研究者的职责.....	19

12 试验方案的讨论、批准和修改.....19

方案摘要

研究药物名称：散风通窍滴丸

研究题目：散风通窍滴丸治疗上气道咳嗽综合征的疗效与安全性评价

计划受试者人数：60 例

计划研究期限：2020.07~2021.10

研究目的

探讨散风通窍滴丸治疗上气道咳嗽综合征的临床疗效，并评价研究期间的用药安全性。

诊断标准

慢性咳嗽

诊断建议参考中华医学会呼吸病分会《咳嗽的诊断和治疗指南》（2015 版）标准：

咳嗽时间持续 ≥ 8 周以上，X 线胸片无明显肺疾病证据的咳嗽，咳嗽往往是患者唯一就诊症状。

上气道咳嗽综合征（UACS）

定义：由于鼻部疾病引起分泌物倒流鼻后和咽喉等部位，直接或间接刺激咳嗽感受器，导致以咳嗽为主要表现的临床综合征称鼻后滴流综合征（postnasal drip syndrome, PNDS）。由于目前无法明确上呼吸道相关的咳嗽是否由鼻后滴流直接刺激或是炎症刺激上呼吸道咳嗽感受器所致，2006 年美国咳嗽诊治指南建议用 UACS 替代 PNDS。

UACS/PNDS 诊断建议参考中华医学会呼吸病分会《咳嗽的诊断和治疗指南》（2015 版）标准：

（1）发作性或持续性咳嗽，以白天为主，入睡后较少；（2）有鼻部或（和）咽喉疾病的临床表现和病史；（3）辅助检查支持鼻部或（和）咽喉疾病的诊断；（4）针对病因治疗后咳嗽可缓解。

研究分组

安慰剂组：散风通窍滴丸模拟剂（不含散风通窍滴丸活性成分）

用法：38mg/20 丸 p.o. tid；治疗周期 14 天。

试验组：散风通窍滴丸

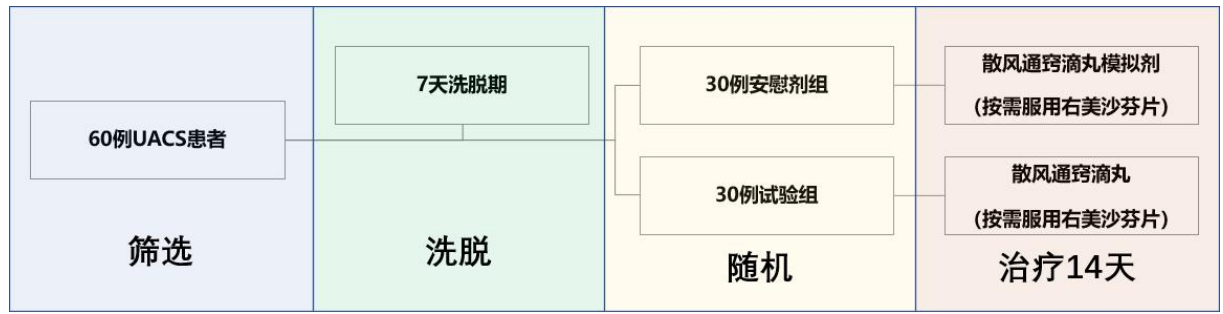
用法：38mg/20 丸 p.o. tid；；治疗周期 14 天。

*咳嗽症状无法控制情况下（频繁咳嗽，严重影响日常活动）对照组与试验组均可按需给与患者处方右美沙芬片。

研究设计

本研究为随机、对照设计临床试验，拟纳入 60 例 UACS 患者。随机分配到 2 组，每 30 例，受试者签署知情同意后接受筛选检查，经研究者判断符合入排标准的受试者参与研究。试验前设置 7 天洗脱期，期间患者可按需处方右美沙芬片。对照组接受安慰剂（不含活性成分的散风通窍滴丸）治疗；试验组给予散风通窍滴丸，两组疗程皆为 14 天。评估两组 UACS 患者的临床疗效，观察两组患者的用药安全性；

试验流程



受试者检查项目

项目	筛选	随机	随访 I 治疗 1 周	随访 II 治疗 2 周
病史收集	✓	✓	✓	✓
生命体征	✓	✓	✓	✓
血常规、尿常 规、粪便常规	✓	/	/	✓
心电图	✓	/	/	✓
胸片检查	✓	/	/	/
肝功能检查	✓	/	/	✓
肾功能检查	✓	/	/	✓
症状缓解评分	✓	✓	✓	✓
LCQ 评分		✓		✓
VAS 评分	✓	✓	✓	✓
不良事件 (AE/SAE)	/	/	✓	✓

受试者选择

入组标准：

- 1) 年龄 18~70 周岁；
- 2) 符合慢性咳嗽 UACS 的诊断标准；以鼻部症状优先；
- 3) 知情同意过程符合规定，签署知情同意书。

排除标准（符合以下任何 1 条即排除）：

- 1) 慢性支气管炎、咳嗽变异性哮喘、胃食管反流性咳嗽、嗜酸性粒细胞支气管炎、支气管扩张、过敏性哮喘、过敏性咳嗽以及先天呼吸道疾病者；
- 2) 有严重的心、肝、肾、脑、精神、神经疾病患者及任何肿瘤患者；
- 3) 妊娠、哺乳期妇女或计划妊娠者；
- 4) 一周内规律应用过鼻腔吸入糖皮质激素、抗组胺药、白三烯受体拮抗剂等对研究效果有干扰者，若患者在入组前已过 5 个药物半衰期，建议可以入选；
- 5) 已知对研究用药过敏或药物组成过敏者；
- 6) 正在参加其它临床试验者；
- 7) 吸烟患者建议排除
- 8) 经研究者判断，不适合参与本研究。

退出或脱落标准：

- 1) 患者撤回知情同意；
- 2) 患者出现不良事件，并且不希望继续参加研究或研究者建议患者退出研究；
- 3) 患者未依从研究要求和/或研究者的指示；
- 4) 其它任何原因，并且研究者认为，患者不适合继续参加研究。

疗效评价：

主要疗效指标：

症状缓解评分

次要疗效指标

VAS 评分

LCQ 评分安全评价：

血压、脉搏、呼吸、心电图；血、尿、便常规；肝、肾功能；

不良事件（AE）、严重不良事件（SAE）的发生率

统计方法

采用 SAS 9.2 统计分析软件进行计算，主要疗效指标采用非劣检验，其他所有的统计检验均采用双侧检验， p 值 <0.05 将被认为所检验的差别有统计意义。同一患者治疗前后疗效评估配对检验

方案正文

1 研究题目

散风通窍滴丸治疗上气道咳嗽综合征的疗效与安全性评价

2 研究背景

咳嗽是临床上较为常见的症状，咳嗽持续时间超过 8 周以上为慢性咳嗽。研究显示，在中国慢性咳嗽患者中，上气道咳嗽综合征（Upper airway cough syndrome，UACS）居于慢性咳嗽病因的第二位，约 24.71% 的咳嗽患者为上气道咳嗽综合征。UACS 是由各种鼻炎、鼻窦炎、慢性咽炎、鼻息肉、腺样体肥大等多种上气道疾病导致，临床以慢性咳嗽为主要表现的综合征，常伴有鼻塞、鼻痒、鼻分泌物增多等鼻部症状，咽部异物感、鼻后滴流感等咽部症状。UACS 引起咳嗽的机制尚不明确，可能为鼻部疾病导致呼吸道黏膜广泛炎性反应和分泌物后流，刺激咳嗽感受器所致。

中医学认为，UACS 属“久嗽”、“鼻塞”、“鼻渊”范畴，是由于肺失宣肃，气不化津，津聚成痰，气逆于上，而引发咳嗽。散风通窍滴丸主要成分黄芩、荆芥、羌活、细辛，有清热除湿，祛风散寒，通窍止痛之效。本研究旨在探索散风通窍滴丸在治疗 UACS 方面的效果及安全性。

3 试验目的

探讨散风通窍滴丸治疗上气道咳嗽综合征的临床疗效，并观察研究期间的安全性。

4 GCP 原则-受试者的权利与安全

- 1) 本方案须经研究机构/单位的伦理委员会批准。
- 2) 所有受试者须了解试验目的、方法、药物作用及不良反应，自愿参加试验，签署书面知情同意书。
- 3) 受试者享有知情同意书上规定的权利，可以根据个人意愿退出试验而不影响其正常

医疗。

- 4) 试验单位应保证医疗监测系统工作正常，受试者可以在任何需要的时间与研究医师取得联系，并得到及时的医疗诊治等处理。必要时可以住院诊治。
- 5) 强调各级医护人员的职责，注意观察，保证受试者安全。
- 6) 若受试者出现不良事件应及时处理，必须随访受试者直到不良事件消失或纠正到临床允许的状况。化验的异常指标要在一周内复查测定，直到临床允许范围为止。
- 7) 若出现严重不良事件，要动员一切力量积极抢救，并于 24 小时内上报伦理委员会、申办单位，并报告国家食品药品监督管理局。
- 8) 知情同意书：知情同意书符合赫尔辛基宣言的最新修改版，以及任何适合的规定、政策。每一位可能的受试者和/或其法定代理人都必须全面了解有关的试验，并在知情同意书上签属姓名和日期以表示同意。
- 9) 受试者参加本研究，访视过程中的心电图、胸片、血尿便常规、肝肾功能检验检查均是免费，患者需负担研究期间的缓解用药右美沙芬片的费用。

5 研究对象

5.1 适应症

上气道咳嗽综合征

5.2 诊断标准

根据中华医学会呼吸病分会发布的《咳嗽的诊断和治疗指南》(2015 版)标准：

慢性咳嗽：

咳嗽时间持续 ≥ 8 周以上，X 线胸片无明显肺疾病证据的咳嗽，咳嗽往往是患者唯一就诊症状。

上气道咳嗽综合征（UACS）：

（1）发作性或持续性咳嗽，以白天为主，入睡后较少；（2）有鼻部或（和）咽喉疾病的临床表现和病史；（3）辅助检查支持鼻部或（和）咽喉疾病的诊断；（4）针对病因治疗后咳嗽可缓解。

5.3 入选标准

- 1) 年龄 18~70 周岁；
- 2) 符合慢性咳嗽 UACS 的诊断标准，确诊为 UACS 者；

知情同意过程符合规定，签署知情同意书。

5.4 排除标准

符合以下任何 1 条即排除

- 1) 慢性支气管炎、咳嗽变异性哮喘、胃食管反流性咳嗽、嗜酸性粒细胞支气管炎、支气管扩张、过敏性哮喘、过敏性咳嗽以及先天呼吸道疾病者；
- 2) 有严重的心、肝、肾、脑、精神、神经疾患者及任何肿瘤患者；
- 3) 妊娠、哺乳期妇女或计划妊娠者；
- 4) 一周内规律应用过鼻腔吸入糖皮质激素、抗组胺药、白三烯受体拮抗剂等对研究效果有干扰者，若患者在入组前已过 5 个药物半衰期，建议可以入选；
- 5) 已知对研究用药过敏或药物组成过敏者；
- 6) 正在参加其它临床试验者；
- 7) 吸烟患者建议排除；
- 8) 经研究者判断，不适合参与本研究者。

5.5 退出和脱落标准

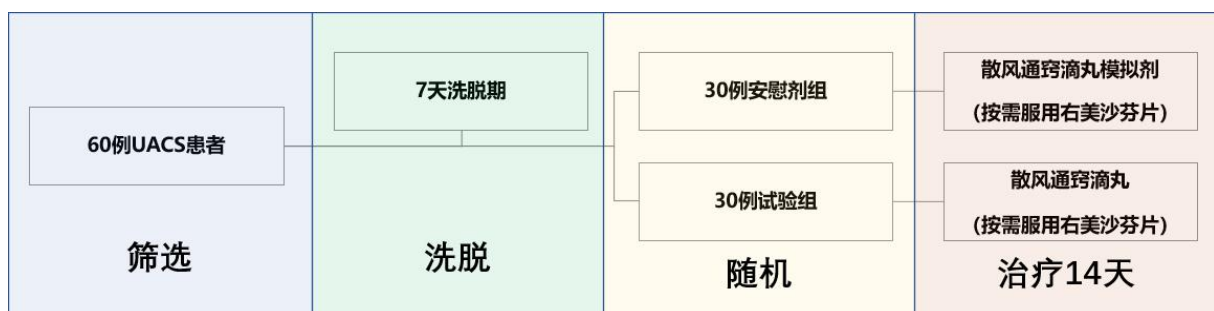
- 1) 患者撤回知情同意；
- 2) 患者出现不良事件，并且不希望继续参加研究或研究者建议患者退出研究；
- 3) 患者未依从研究要求和/或研究者的指示；
- 4) 其它任何原因，并且研究者认为，患者不适合继续参加研究。

6 试验设计

6.1 总体设计

本研究为随机、对照临床试验，拟纳入 60 例 UACS 患者。随机分配到 2 组，每组 30 例，受试者签署知情同意书后接受筛选检查，经研究者判断符合入排标准的受试者参与研究。试验前设置 7 天洗脱期，期间患者可按需处方右美沙芬片。对照组接受安慰剂（散风通窍滴丸）治疗；试验组给予散风通窍滴丸，两组疗程皆为 14 天。评估两组 UACS 患者的临床疗效，观察两组患者的用药安全性。

试验流程



受试者检查项目

项目	筛选	随机	随访 I 治疗 1 周	随访 II 治疗 2 周
病史收集	✓	✓	✓	✓
生命体征	✓	✓	✓	✓
血常规、尿常 规、粪便常规	✓	/	/	✓
心电图	✓	/	/	✓
胸片检查	✓	/	/	/
肝功能检查	✓	/	/	✓
肾功能检查	✓	/	/	✓
症状缓解评分	✓	✓	✓	✓
LCQ 评分		✓		✓
VAS 症状评分	✓	✓	✓	✓
不良事件 (AE/SAE)	/	/	✓	✓

6.2 试验用药的用法用量

对照组：散风通窍滴丸模拟剂（散风通窍滴丸）

用法：38mg/20 丸 p.o. tid；治疗周期 14 天。

试验组：散风通窍滴丸

用法：38mg/20 丸 p.o. tid；治疗周期 14 天。

***咳嗽症状无法控制情况下（频繁咳嗽，严重影响日常活动），对照组与试验组均可按需给与患者处方右美沙芬片。**

6.3 样本量
每组 30 例，一共拟入组 60 例。

6.4 分组

患者基线检查完成后，合格的受试者按照 1:1 的比例被分入各试验组。

患者签署知情同意后，研究中心将分配唯一的筛选号。一旦分配后，不得以任何原因重复使用该基线筛选号。如果患者满足所有入选标准和排除标准、签署知情同意书并完成所有指定的基线筛选程序之后，方可入选研究。如果筛选失败的患者适合接受再筛选，则须使用原来分配的编号而不能使用新的受试者编号。如果患者满足入选和排除标准，则被分入其中 1 个治疗组。

研究者将向所有筛选合格、适合参加研究的患者分配唯一的受试者编号。同一患者不得被分配超过 1 个受试者编号。未满足进入研究标准的患者不得接受受试者编号。如果多名患者被安排在同一天参加分组，则应该按照患者到达的时间顺序分配受试者编号，而非筛选编号顺序。

6.5 试验过程

进行研究步骤前，受试者须阅读并签署经伦理委员会批准的知情同意书。研究步骤需在研究计划表所指明的随访期内进行。

6.5.1 筛选访视（访视 1，治疗前，0 天）

- 在进行任何研究程序前，患者必须充分知情同意并签署知情同意书；
- 记录受试者人口统计学资料（性别、出生日期、民族）；
- 测量生命体征（心率、呼吸和体温）、身高和体重；
- 采集疾病基线资料，症状缓解评分、LCQ 评分、VAS 评分；
- 按方案的实验室检查要求采集血样和尿样、粪便并送往实验室，做胸片、肝肾功能及心电图检查。实验室检查的数据可用于安全性分析和作为确定入选研究的标准；
- 记录伴随用药情况；
- 记录不良事件；
- 审核入选和排除标准；
- 随机；
- 发放试验药品。

6.5.2 治疗（访视 2，第 7 天）

- 记录受试者人口统计学资料（性别、出生日期、民族）；
- 测量生命体征（心率、呼吸和体温）、身高和体重；

- 采集疾病基线资料，症状缓解评分、LCQ 评分、VAS 评分；
- 按方案的实验室检查要求采集血样和尿样、粪便并送往实验室，做胸片、肝肾功能及心电图检查。实验室检查的数据可用于安全性分析和作为确定入选研究的标准；
- 记录伴随用药情况；
- 记录不良事件。

6.5.3 治疗结束（访视 3，第 14 天）

- 记录受试者人口统计学资料（性别、出生日期、民族）；
- 测量生命体征（心率、呼吸和体温）、身高和体重；
- 采集疾病基线资料，症状缓解评分、LCQ 评分、VAS 评分；
- 按方案的实验室检查要求采集血样和尿样、粪便并送往实验室，做胸片、肝肾功能及心电图检查。实验室检查的数据可用于安全性分析和作为确定入选研究的标准；
- 记录伴随用药情况；
- 记录不良事件。

7 疗效评价指标

7.1 主要疗效指标

症状缓解评分（附表 1）

总疗效指标=(疗前积分-疗后积分) / 疗前积分×100%

VAS 评分：采用 0-10cm 的 VAS 评分系统对主要症状咳嗽、咳痰、鼻后滴流感、鼻塞、流涕的严重性进行评估（附表 2）；LCQ 评分（附表 3）。

7.2 安全性评价

血压、脉搏、呼吸、心电图；血、尿、便常规；肝、肾功能；

不良事件（AE）、严重不良事件（SAE）的发生率

7.3 不良反应评价（药学部负责不良反应评价）

使用《诺氏药物不良反应评估量表（Naranjo ADR Probability Scale）》进行评价。观察治疗第 14 天评分并予以记录。

8 不良事件的记录和报告

8.1 不良事件定义

不良事件（AE）是指发放试验药物后出现的非治疗目的的不良医学事件，而无论它是否被认为和试验药物有因果关系。它包括：

1. 在试验前已存在的疾病或症状加重（包括试验药物拟治疗的疾病）；
2. 在试验药物使用后查出实验室异常改变，经研究者判断具有临床意义者；
3. 在试验药物使用后新诊断的疾病。

严重不良事件：是在试验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，包括：

（1）导致死亡：当一个事件的结果为“死亡”，则可明确作为严重不良事件进行记录和报告；

（2）危及生命：在此是指在发生不良事件时患者已经处于死亡的危险中，并不是指假设该不良事件如果更严重可能导致死亡；

（3）导致住院或住院时间延长：需明确导致该状况的原因是由于不良事件所致，而非因择期手术、非医疗原因等导致入院；

（4）伤残：导致永久或显著的残疾或功能障碍；

（5）后代先天异常或致畸：受试者的后代存在先天异常和畸形等；

（6）其他重要的医学事件：这些不良事件可能没有立刻威胁生命或者导致死亡，但可能危害患者或者可能导致需要干预性措施来预防上述结果的发生，需要基于医学的科学判断来决定。

当不能明确判断是否为严重不良事件时，建议研究者与申办者和伦理委员会进行商讨。

药品不良反应：在规定剂量正常应用药品的过程中产生的有害而非所期望的、与药品应用有因果关系的反应。在一种新药或药品新用途的临床试验中，其治疗剂量尚未确定时，所有有害而非所期望的、与药品应用有因果关系的反应，也应视为药品不良反应。

8.2 不良事件的严重程度

1 级：轻度，无症状或轻微症状；或仅进行临床或诊断观察；或无需进行干预

2 级：中度，需要进行最小、局部的或无创伤的干预；或与年龄相当的工具性日常生活活动（ADL）受限

3 级：严重或者具重要医学意义但不会立即危及生命；导致住院或延长住院时间；致残；自理性日常生活活动受限

4 级：危及生命、需紧急干预

5 级：与不良事件相关的死亡

8.3 不良事件与药物因果关系判断

研究者应对不良事件与试验药物之间可能存在的关联作出评估，参照以下标准：

肯定有关：反应出现的时间符合用药的时间顺序，反应符合试验药物已知的反应类型，减量或停药后改善，重复给再次出现。

可能有关：反应出现的时间符合用药的时间顺序，反应符合试验药物已知的反应类型，患者的临床状态或其它治疗方式也有可能产生该反应。

可能无关：反应出现的时间不符合用药的时间顺序，反应不太符合试验药物已知的反应类型，患者临床状态或其它治疗方式也有可能产生该反应。

无关：反应出现的时间不符合用药的时间顺序，反应有符合有非试验药物已知的反应类型，患者的临床状态或其它治疗方式也有可能产生该反应，疾病状态改善或停止其它治疗方式反应消除，重复使用其它治疗方法反应出现。

无法判定：反应出现的时间与用药的时间顺序无明确关系，反应与试验药物已知的反应类型相似，同时使用的其他药物也有可能引起相同的反应。

8.4 不良事件的处理

1、观察与记录

在观察疗效的同时，密切注意观察不良事件或未预料到的毒副作用（包括症状、体征、实验室检查），分析原因，做出判断，并追踪观察和记录。要统计不良事件发生率。

研究者应向患者或其法定监护人说明，要求如实反应患者用药后的病情变化。医生要避免诱导性提问。对试验期间出现的不良事件，应将其症状、程度、出现时间，持续时间、处理措施、经过等记录于原始病历，评价其与试验药物的相关性，并由研究者详细记录，签名并注明日期。

2、病人的处理与紧急破盲规定

发现不良事件时，观察医师可根据病情采取必要的处理措施，如：调整试验用药剂量、暂时中断用药、永久性停药、服用伴随药物等。在试验中如发生严重不良事件，应暂停试验，同时，承担临床研究的单位必须立即采取措施，保护受试者安全。所有不良事件都应当追踪调查，详细记录处理经过及结果，直到得到妥善解决或病情稳定，或化验异常者应追踪至恢复正常。追踪随访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。

紧急破盲规定：发生严重不良事件时，主治医师应向研究负责人报告，得到批准后，

拆封随药品下发的应急信件，查明所服药品的种类，及时抢救，并在原始病历上说明理由、签字并注明日期。同时，该受试者将被中止试验。

3、报告

依据《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》

试验中如出现严重不良事件，申请人获知严重不良事件后，应立即对严重不良事件进行全面分析、评估和判断。根据严重不良事件的性质（类别）按以下时限向国家药品审评机构快速报告。

对于致死或危及生命的非预期严重不良反应，主要研究者应在首次获知后 24 小时内报告给申办者，同时填写《严重不良事件（SAE）报告表》，签名及注明日期，并以传真的形式立即上报申办单位、研究单位伦理委员会。

对于非致死或危及生命的非预期严重不良反应，详细记录研究期间出现的各种 AE 名称、严重程度、出现时间（症状出现时间）、持续时间、处理措施、转归以及与治疗的关系等，并如实填写在原始病历中。异常的实验室检查数据记录在原始病历上，并重复该项检查每周至少一次，随访至恢复正常或研究结束。

快速报告开始时间为临床试验批准日期/国家药品审评机构默示许可开始日期，结束时间为国内最后一例受试者随访结束日期。临床试验结束或随访结束后至获得审评审批结论前发生的严重不良事件，由研究者报告申请人，若属于非预期严重不良反应，也应进行快速报告。

研究者首次报告后，应继续跟踪严重不良反应，以随访报告的形式及时报送有关新信息或对前次报告的更改信息等，报告时限为获得新信息起 15 天内。

除了非预期严重不良反应的个例安全性报告之外，对于其他潜在的严重安全性风险信息，申请人也应尽快向国家药品审评机构报告，同时需对每种情况做出医学和科学的判断。

申请人从其它来源获得的与试验药物相关的非预期严重不良反应及其他潜在严重安全性风险信息的信息也应当向国家药品审评机构进行快速报告。

无论境内、境外的个例安全性报告及其他潜在严重安全性风险报告均应采用中文报告。个例安全性报告及其他潜在严重安全性风险报告中均应清楚标明药物申请临床试验的受理号。

个例不良反应电子传输方式：

1) GATEWAY 方式提交

2) 申请人申请 GATEWAY 账号并进行电子传输测试，测试成功后，进行正式提交。

3) XML 文件方式提交

申请人登陆国家药品审评中心官方网站（www.cde.org.cn），在“申请人之窗”注册账号，在左侧菜单栏下的“药物警戒提交”提交 XML 格式文件。

以上两种方式可任选其一。其它潜在严重安全性风险信息的快速报告，可通过电子邮件的方式发送到：lcqjywjj@cde.org.cn。

8.5 随访未缓解的不良事件

在研究结束或者受试者提前退出时没有解决的不良事件（包括实验室检查异常）都必须随访直至达到下列任何情况之一：

1. 事件解决、事件稳定
2. 事件返回基线水平
3. 事件可被归因于研究药物之外的药物或者与研究行为无关
4. 当更多的信息不可能获得时（病人拒绝提供更多的信息，或者有证据说明已经尽最大努力后患者仍然失访）
5. 有些需要住院或延长住院时间的事件可不作为严重不良事件，包括：因其他原因而非不良事件住院、研究前即已预定的手术或其他治疗或检查目的而住院

9 数据管理

9.1 资料的收集和数据管理

9.1.1 原始数据记录

临床试验中的临床发现、观察或其他活动的原始记录及其可靠副本中的全部资料对于重建和评价试验是必要的，包括原始文件、数据和记录（如医院记录，受试者日记，发药记录表，自动仪器的记录数据以及保存在药房、实验室和与参与临床试验的医学技术部门中的记录等等）。

原始病历作为临床试验的原始文件，应完整保存。CRF 中的数据来自原始文件并与原始文件一致。试验中的任何观察、检查结果均应及时、准确、完整、规范、真实地记

录于原始病历和正确地填写至病例报告表中，不得随意更改；确因填写错误，作任何更正时应保持原记录清晰可辨，由更正者签署姓名和时间。

临床试验中各种实验室检查报告单或其复印件应粘贴在原始病历上，并将实验室数据记录在 CRF 中；对显著偏离或在临床可接受范围以外的数据须加以核实。

9.1.2 数据质量保证/控制

申办方将派遣监查员进行现场监查 CRF 的准确性和完整性，发现任何不一致的信息均将与研究者或指定的人员（适当的情况下）进行复核解决。

9.2 试验数据的统计分析

全分析集（FAS）：按照意向性分析（ITT）原则，对所有服用 1 次药物且至少进行过 1 次疗效评价的全部病例进行疗效分析，对未能观察到全部治疗过程的病例资料，将最后一次观察数据转到试验最终结果（LOCF）。

符合方案集（PPS）：符合纳入标准、不符合排除标准、完成观察期治疗计划，试验期间未使用可能影响疗效评价的其他药物或治疗措施。本次研究的疗效评价针对 FAS 集和 PPS 集进行。

安全性分析集（SS）：所有入组病例至少使用过 1 次试验用药，并有用药后安全性记录的全部受试者，均属于安全性分析集。该数据集用于安全性分析。

9.3 统计分析方法

所有统计分析将采用 SAS9.2 统计分析软件编程计算。除非劣效检验外，其他所有的统计学检验均采用双侧检验，P 值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计意义，可信区间采用 95%的可信度。

基线数据按全分析集进行分析，所有有效性指标均按全分析集和符合方案集进行分析；安全性分析采用安全性分析集。

计量资料将采用均数±标准差或中位数（最小值，最大值）进行统计描述。与筛选期基础值进行比较，采用配对 t 检验比较组内前后差异。试验组各次就诊的计数资料采用频数（构成比）进行统计描述。各组治疗前后的变化采用方差分析（ANOVA）或非参数检验进行比较。

10 研究管理

10.1 临床试验的质量控制

1) 申办单位遵守药物临床试验质量管理规范（Good Clinical Practice, GCP）和药

物注册管理办法规定，试验用药在符合 GMP 条件的车间制备，并接受严格的质量检查。

- 2) 临床试验开始前，研究负责人应对研究者进行试验方案的培训。熟读和了解本临床试验方案的内容，掌握 GCP 原则，统一记录方式与判断标准，严格按照方案执行。
- 3) 试验前检查研究科室必须符合规范化要求，保证拥有足够的治疗条件和科研设备。
- 4) 指导受试者用药并了解服药情况，以保证其依从性。
- 5) 参研中心应接受申办单位及药品监督管理部门的稽查。
- 6) 申办方的监查员将定期进行试验医院现场监查访问，以保证严格遵守试验方案；并对原始资料进行检查，以确保与 CRF 一致。
- 7) 研究者应确保临床试验中各项结论来源于原始数据。在临床试验和数据处理阶段均有相应的数据管理措施，以保证数据的可靠性。
- 8) 尽量控制病例脱落，针对脱落原因积极采取相关措施。

10.2 资料要求

试验方案认真阅读，确定同意后，研究负责人签字，并严格按方案实施。

临床试验各种原始数据应及时、真实、准确、完整记录，化验单复印件应保留。临床试验资料应保存至临床试验终止后五年。

10.3 研究总结

达到总病例数要求并进行核查后，数据统计中心进行数据分析，临床试验负责单位和参加单位根据统计分析报告，按 GCP 和药物临床试验指导原则写出临床试验总结。

10.4 提前终止

受试者在试验过程中发生以下情况，则必须终止试验。

- 1) 试验期间出现严重安全性问题；
- 2) 方案发现重大失误；
- 3) 申办方主动停止试验；
- 4) 行政主管部门撤销试验。

全面终止试验可为暂时也可为永久。终止试验时，全面试验记录应予保留备查。一旦临床试验提前终止，申办单位必须承担由此而产生的所有费用。

11 伦理

11.1 伦理委员会

研究者应在临床试验启动前，得到相应参研单位伦理委员会批准，试验方案及试验中任何修改需由伦理委员会审议同意并签署批准意见后方可实施。

11.2 研究实施的伦理学考虑

本研究遵循医学研究原则《赫尔辛基宣言》。

11.3 临床试验中受试者的权益保障

研究者须向受试者说明：参加临床试验是自愿的，有权在研究的任何阶段退出，医疗待遇和权益均不会不受到任何影响；参加试验个人资料保密；参加临床试验的性质、目的、可能的受益和可能的风险及可供选用的治疗；保障宣言规定的受试者权利和义务等，受试者有充分的时间考虑是否参加并签署知情同意书。

12 研究者的职责

主要研究者和参加研究者应根据临床研究方案执行本试验，遵守赫尔辛基宣言、中华人民共和国有关法规和现行 GCP 指导原则。

13 试验方案的讨论、批准和修改

“临床研究计划”及“病例报告表”，由参研中心主要研究者共同讨论后确定，经申办方同意、参研中心伦理委员会批准后执行。在临床试验期间，对试验方案进行修改均应向中心伦理委员会报告，获得批准或备案。

附表 1 症状缓解评分表

症状	评分标准	评分
鼻塞	无	0 分
	偶有鼻塞	3 分
	交替性鼻塞	6 分
	持续鼻塞	9 分
流涕	无	0 分
	鼻流清涕，量少	3 分
	鼻流清涕，量多	6 分
	流涕最多，粘稠	9 分
咳嗽	无	0 分
	偶有短暂咳嗽	3 分
	频繁咳嗽，轻度影响日常生活	6 分
	频繁咳嗽，严重影响日常活动	9 分
咳痰	无	0 分
	少量	3 分
	中等	6 分
	量多	9 分
鼻后滴流感	无	0 分
	有	1 分
体征	评分标准	评分
鼻腔分泌物	无	0 分
	鼻腔分泌物清稀	1 分
	鼻腔分泌物粘稠	2 分

附表 2

视觉模拟评分(VAS)

在一条长约 10cm 的标有 10 个刻度的标尺,两端分别为 0 分端和 10 分端, 0 分表示症状最轻, 10 分表示症状最严重, 临床使用时将有刻度的一面背向患者, 让患者在标尺上标出能代表自己对过敏性鼻炎症状严重程度的总体评估的相应位置, 医师根据患者标出的位置为其评出分数

鼻塞

[]分

0

10

(症状最轻)

(症状最重)

流涕

[]分

0

10

(症状最轻)

(症状最重)

咳嗽

[]分

0

10

(症状最轻)

(症状最重)

咳痰

[]分

0

10

(症状最轻)

(症状最重)

鼻后滴流感

[]分

0

10

(症状最轻)

(症状最重)

总体症状

[]分

0

10

(症状最轻)

(症状最重)

附表 3

莱塞斯特咳嗽问卷(LCQ)

这份问卷是为评估咳嗽对您生活各个方面的影响而设计的。请认真阅读每一个问题，并在最适合你情况的描述上画圈。请如实回答每个问题。

1. 在过去的两周内，您会因为咳嗽而胸痛或肚子痛吗？

- ①一直都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

2. 在过去的两周内，您会因为咳嗽时有痰而感到烦恼吗？

- ①每次都会 ②大多数时候会 ③时时会 ④有时会
⑤偶尔会 ⑥极少会 ⑦从来不会

3. 在过去的两周内，您会因为咳嗽而感到疲倦吗？

- ①一直都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

4. 在过去的两周内，您觉得能控制自己的咳嗽吗？

- ①一点也不能 ②几乎不能 ③很少能 ④有时能
⑤常常能 ⑥大多数时间能 ⑦一直都能

5. 在过去的两周内，您会因为咳嗽而感到尴尬吗？

- ①一直都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

6. 在过去的两周内，您会因为咳嗽而焦虑不安吗？

- ①一直都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

7. 在过去的两周内，咳嗽会干扰您的工作或其他日常事务吗？

- ①一直都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

8. 在过去的两周内，咳嗽会干扰您的整个娱乐生活吗？

- ①一直都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

9. 在过去的两周内，接触油漆或油烟会让您咳嗽吗？

- ①一直都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

10. 在过去的两周内，咳嗽会影响您的睡眠吗？

- ①一直都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

11. 在过去的两周内，您每天阵发性咳嗽的次数多吗？

- ①持续有 ②次数多 ③时时有 ④有一些
⑤偶尔有 ⑥极少有 ⑦一点也没有

12. 在过去的两周内，咳嗽会让您感到沮丧吗？

- ①一直都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

13. 在过去的两周内，咳嗽会让您感到厌烦吗？

- ①一直都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

14. 在过去的两周内，您会因为咳嗽而声音嘶哑吗？

- ①一直都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

15. 在过去的两周内，您会觉得精力充沛吗？

- ①一点也不会 ②几乎不会 ③很少会 ④有时会
⑤常常会 ⑥多数时间会 ⑦一直都会

16. 在过去的两周内，咳嗽会让您担心自己得了严重疾病吗？

- ①一直都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

17. 在过去的两周内，咳嗽会让您担心别人觉得您身体不对劲吗？

- ①一直都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

18. 在过去的两周内，咳嗽会让您中断谈话或接听电话吗？

- ①每次都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

19. 在过去的两周内，咳嗽会让您的同伴、家人或朋友不耐烦吗？

- ①每次都会 ②大多数时间会 ③常常会 ④有时会
⑤很少会 ⑥几乎不会 ⑦一点也不会

多谢您的合作！

LCQ 评分

(1)维度(问题)

a)生理:问题 1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15

b)心理:问题 4, 5, 6, 12, 13, 16, 17

c)社会:问题 7, 8, 18, 19

(2)维度得分:维度内各个问题的分数之和/维度内问题数(得分范围:1-7)

(3)总分:三个维度分数相加(得分范围:3-21)

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/jtd-23-433>