

中药新药用于咳嗽变异性哮喘临床研究技术指导原则

二〇一七年十二月

中药新药用于咳嗽变异性哮喘临床研究 技术指导原则

一、概述

咳嗽变异性哮喘（cough variant asthma, CVA）是支气管哮喘的一种特殊类型，咳嗽是其唯一或主要临床表现，无明显喘息、气促等症状或体征，但存在气道高反应性。

中医学一般将该病归属于“咳嗽”，认为与外邪侵袭、脏腑功能失调等诸多因素造成肺失宣降、肺气上逆相关。

本指导原则是指导中药新药用于 CVA 的临床试验研究设计、实施和总结的一般性原则，不能代替研究者的临床实践方案。临床试验实施人员应根据法规与技术要求，结合研究药物的临床背景、处方来源、立题依据、组方特点、临床定位以及非临床研究结果，确定临床试验目的，并在非临床研究结果基础上，结合学科进展以及临床实际，遵照药物临床试验质量管理规范要求，以科学的精神、严谨的态度，合理制定临床试验方案，以确保能够评价试验药物的安全性、有效性。

本指导原则所提出的要求，只是药品监管部门目前较为一致的看法和认识，具有阶段性的特点；除了药品监管法规和技术要求中所规定的，不要求必须执行。采用本指导原则以外的方法和标准进行研究的，如果申请人能够有充分的科学证据说明临床研

究具备科学性、合理性，结果也同样会获得认可。同时，随着医学科学和医疗实践的发展，疾病诊断、治疗的手段会不断改进，临床试验的要求也会随之更新，因此，本指导原则也会随着医学科学的进步，在更加科学、合理和方法公认的基础上，及时更新修订。

本指导原则中未讨论临床试验设计或统计分析中的一般原则问题，这些内容的相关要求参见相关法规性文件和《中药新药临床研究一般原则》。

二、临床试验研究要点

新药临床试验的主要目的是通过临床试验探索或确认新药对目标适应症人群的安全性和有效性。在开展中药新药的临床试验时，应关注药物临床试验的目的与定位、疾病诊断标准、纳入人群、试验设计与研究方法、给药方案、疗程及疗效观察时点、疗效观察指标、安全性研究与评价以及统计学要求等问题。

（一）临床试验目的和定位

中药新药用于 CVA 临床试验应是目标明确、设计科学、质量可控和实施规范的一系列研究过程。开展临床试验的首要问题是根据非临床研究结果，拟定研究的目的，明确中医证候，确定新药的临床定位。

中药新药用于 CVA 的临床定位一般可从以下方面考虑：

1.改善咳嗽症状 CVA 主要症状为咳嗽，可伴有咽痒、咯痰等。

2.控制疾病 通过治疗 CVA，降低咳嗽敏感性及复发的频

率，减轻复发时咳嗽的严重程度等，改善患者状态，使疾病病情得以一定或完全控制。

3.预防发展为典型哮喘 CVA 长期反复发作，部分患者可能发展为典型哮喘。研究者可进行预防 CVA 向典型哮喘转变的研究。

（二）诊断标准

1.CVA 诊断标准 CVA 诊断标准根据《中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南（2015）》进行诊断。

临床表现：主要表现为刺激性干咳，通常咳嗽比较剧烈，夜间及凌晨咳嗽为其重要特征。感冒、冷空气、灰尘及油烟等容易诱发或加重咳嗽，但其他原因的慢性咳嗽也同样存在这些诱发因素。

诊断标准：（1）慢性咳嗽，常伴有明显的夜间刺激性咳嗽。（2）支气管激发试验阳性，或 PEF 平均变异率 $>10\%$ ，或支气管舒张试验阳性。（3）抗哮喘治疗有效。

2.中医证候诊断标准 中药复方制剂，应符合“方证相应”的基本原则，选择公认的证候诊断标准。本病主要以“风”为致病因素，兼有脏腑功能失调，以肺气上逆为核心病机。研究者可参考以下中医证候分型，也可根据本病的临床表现、试验药物的功能主治、目标适应症的特点，以相关部门发布的临床指南或专家共识等制定证候标准。

中医证候诊断标准：

风邪恋肺证：咳嗽阵作，咽痒即咳，无痰或痰少，或鼻流清

涕，舌淡，苔薄白，脉弦。

寒饮伏肺证：阵咳夜甚，痰少清稀有沫，畏寒怕冷，遇冷易咳，舌淡，苔薄滑，脉紧。

气阴两虚证：干咳无痰，咳声低微，气短懒言，舌淡少苔，脉细。

（三）受试者的选择

1.纳入标准 符合 CVA 的诊断，以及选择与处方相应的中医证候的诊断标准。自愿签署知情同意书者。对于年龄的选择，研究者可以根据研究需要决定入组受试者的年龄范围。

2.排除标准 需根据药物的特点、目标适应症的情况，以及伦理学等因素合理制定。需排除其他病因导致的慢性咳嗽、有并发症以及有其他系统性疾病的受试者。妊娠或哺乳期妇女，过敏体质或有药物过敏（史）者，也不宜参加研究。

3.对照药选择 在符合医学伦理的基础上，临床试验可采用安慰剂对照；选用阳性药物对照的，该药物必须具有充分的循证医学的证据。

（四）退出或中止标准

受试者的退出：根据 CVA 的临床特点，制定严格的中止标准和紧急情况处理措施。试验中受试者出现病情加重或者并发症的，或出现严重不良事件者，该受试者一般应退出试验，并采取必要的治疗措施。试验开始前，申办者应拟定病情恶化时，是否决定受试者退出的具体标准，并会同研究者讨论核准。另外，根据知情同意书的规定，受试者有权中途退出试验，或受试者虽未

明确提出退出试验，但不再接受用药及检测而失访，也属于“退出”（或“脱落”），应尽可能了解其退出的原因，并加以记录。无论何种原因，对研究者或受试者决定退出试验的病例，应保留其原始病历及病例记录表，并以其最后一次的检测结果转结为最终结果，对其疗效和不良反应进行全数据集分析。

试验中止：临床试验中发生严重安全性问题，研究者认为受试者安全性可能受到损害危险；在试验中发现临床试验方案有重大失误，难以评价药物效应；临床试验方案设计较好，但在实施中发生了重要偏差，难以评价药物效应等。以上情况应及时中止临床试验。

（五）疗程与观测时点设计

根据临床试验目的、药物处方特点、前期研究基础和主要疗效指标的变化特点，设定合理的疗程和观测时点。

对定位于改善咳嗽症状的试验，疗程可在 7—14 天。

对定位于控制疾病的试验，疗程可在 8—12 周。

对定位于预防发展为典型哮喘的试验，疗程应根据具体情况合理确定，并在停药后随访。

研究者应考虑到季节、气候等变化会对 CVA 产生影响，疗程的设计应考虑这些因素，避免其对疾病的转归产生影响。

受试者症状/体征、缓解程度等应有受试者日记卡记录。

（六）有效性评价

根据临床试验目的和定位，确定主要疗效指标和次要疗效指标。

1.对定位于改善咳嗽症状的试验，应以咳嗽减轻所需要的时间为起效时间，以咳嗽症状缓解的程度来评价。

2.对定位于控制疾病的试验，应以降低咳嗽敏感性，降低气道高反应性，减少复发的频率，减轻复发时咳嗽的严重程度等的结果来评价。

3.对定位于预防发展为典型哮喘的试验，应以 CVA 最终演变为典型哮喘的转化率来评价。

4.中医证候的疗效评价，可以考虑采用中医主症+次症的积分值计算。即证候疗效判定标准积分值下降程度：临床控制： $\geq 95\%$ ，显效： $\geq 70\%$ ，有效 $\geq 30\%$ ，无效：不足 30%。

（七）安全性评价

对于安全性的评价，首先应关注一般状况、生命体征（体温、呼吸、脉搏、血压），血、尿、便常规，血糖、肝、肾功能和心电图等安全性指标。其次，除上述指标外，应根据试验目的和试验药物可能存在的潜在安全性问题，设计相应的安全性指标，并制定合理的访视时点。

试验过程中若出现不良反应、实验室指标的异常，应及时观察受试者病情变化，并及时复查、追踪，进行综合分析。

应重视不良事件的报告。同时，注意试验药物的禁忌、注意事项以及饮食方面等的相关研究。

（八）合并用药

需要注意的是，在实施临床研究时，需避免选择对研究目标有干扰的药物。受试者既往服用了控制慢性病的药物，如治疗高

血压、糖尿病等药物，在试验中要如实记录服药情况，在研究中应尽量减少或者避免合并用药对试验药物安全性和有效性评价造成影响。

（九）试验的质量控制

为了保证研究的一致性，研究过程中实施盲法操作，保证受试者随机入组，降低选择偏倚，做到均衡可比。应重视脱落和失访。研究者要如实报告脱落和失访的实际情况，不能随意剔除相应的病例，因这部分受试者的情况变化可能包含试验药物的不良反应等情况。

（十）统计方法

应符合统计学的一般要求。样本量的设计应根据统计学和法规的要求计算，事先要有研究药物的有效率的数据。可以参考该类药以前治疗 CVA 的有效率，或该药有效率的预试验等资料来确定。

（十一）随访

根据试验目的不同，决定随访的方式、时点、内容等。

三、附录

咳嗽的评估主要包括视觉模拟评分（visual analogue scale, VAS）、咳嗽症状积分、生活质量测评、咳嗽频率监测及咳嗽敏感性检测等，有助于病情评估及疗效观察。

1.VAS 评分系统：由患者根据自己的感受在标记 0—10cm 的直线上划记相应刻度以表示咳嗽的程度，也可采用从 0—100mm 标记。与咳嗽症状积分相比，VAS 的评分等级划分更细，有助于

治疗前后的纵向比较。

2.咳嗽症状积分：采用咳嗽症状积分表进行相对量化的症状评分，用于咳嗽程度和疗效的临床评定。咳嗽症状积分表分为日间积分和夜间积分两部分，但不同级别之间不容易区分，具体见下表。

咳嗽症状积分表

分值	日间咳嗽症状积分	夜间咳嗽症状积分
0	无咳嗽	无咳嗽
1	偶有短暂咳嗽	入睡时短暂咳嗽或偶有夜间咳嗽
2	频繁咳嗽，轻度影响日常活动	因咳嗽轻度影响夜间睡眠
3	频繁咳嗽，严重影响日常活动	因咳嗽严重影响夜间睡眠

3.咳嗽生活质量测评：针对咳嗽的专用量表主要为慢性咳嗽影响问卷（CCIQ），包括咳嗽专用生活质量问卷（CQLQ）、莱切斯特咳嗽问卷（LCQ）等。

4.咳嗽频率监测：咳嗽症状积分、VAS 评分和咳嗽生活质量测评仍为主观评价工具。咳嗽频率监测是对患者一定时间内发生的咳嗽频次、强度及其特征所进行的客观记录和分析，是客观评估咳嗽病情及疗效观察的理想方法。受患者的主观耐受性影响，咳嗽频率不一定与患者自我感知的咳嗽严重程度成正比。

5.咳嗽敏感性检查：通过雾化方式使受试者吸入一定量的刺激物气溶胶颗粒，刺激相应的咳嗽感受器而诱发咳嗽，并以激发咳嗽 ≥ 5 次的吸入物浓度（C5）作为咳嗽敏感性的指标。常用辣椒素吸入进行咳嗽激发试验。国内正常人辣椒素激发试验 C5 参

考值 $\geq 125\mu\text{mol/L}$ 。采用咳嗽激发试验评估咳嗽敏感性的安全性、耐受性和可重复性好，有助于识别咳嗽高敏患者，可作为定量评估慢性咳嗽的客观指标，但不能取代主观指标来评估咳嗽频率和严重程度。