

甘桔冰梅片中药保护 临床研究方案

国药准字：Z 6258

甘桔冰梅片中药保护临床研究方案

以复方青果颗粒为对照评价甘桔冰梅片治疗急性喉炎（风热犯肺）安全性和有效性的随机、双盲双模拟、阳性对照、多中心临床试验

申办单位：重庆华森制药有限公司

临床试验负责单位：成都中医药大学附属医院

临床试验参加单位：成都市第一人民医院

重庆市中医院

泸州医学院附属医院

泸州医学院附属中医院

川北医学院附属医院

云南省中医院

统计设计：重庆医科大学教研室

方案设计起草：成都中医药大学附属医院

张勤修主任医师 田理主任医师 丁红副主任医师 曾洁萍博士

文档仅供参考，不当之处，请联系改正。

讨论： 8 月 13 日 本方案经药品申请人、各试验单位专家共同讨论修改

版本号：

修订日期：

审签：

摘要.....1.....

甘桔冰梅片临床试验方案.....2.....

1. 试验依据.....2.....

2. 试验背景.....2.....

3. 试验目的.....3.....

4. 试验设计.....3.....

4.1设计方法 3.....

4.2样本量 3.....

4.3随机 3.....

5. 病例选择 3.....

6. 治疗方案 7.....

7. 观测目的 9.....

8.疗效判定标准 9.....

9. 安全性评价标准.....10.....

10. 临床试验步骤.....10.....

11 不良事件记录与报告.....10.....

12. 数据管理与统计分析.....12.....

13. 试验总结.....14.....

14. 质量控制与质量保证.....14.....

15. 伦理学要求和知情同意.....15.....

16. 各方承担职责与论文发表规定.....15.....

17. 临床试验任务分配.....16.....

18. 预期进度.....16.....

19. 试验场所和人员.....16.....

主要参考文献.....18.....

甘桔冰梅片中药保护临床试验方案

摘 要

题 目 以复方青果颗粒为对照评价甘桔冰梅片治疗急性喉炎
 （风热犯肺证）安全性和有效性的随机、双盲双模
 拟、阳性对照、多中心临床试验

试验中心： 成都中医药大学附属医院

 成都市第一人民医院

 重庆市中医院

 泸州医学院附属医院

 泸州医学院附属中医院

 川北医学院附属医院

 云南省中医院

试验目的 进一步验证甘桔冰梅片的安全性和有效性。

试验设计 区组随机、双盲双模拟、阳性对照、多中心试验。

受试人群 符合中医风热犯肺证辨证标准。

2.符合西医急性喉炎诊断标准

3.年龄：18-65岁

4.声音嘶哑 $\leq$ 2天。

5.知情同意，志愿受试，获得知情同意书过程应符合

GCP规定。

凡符合上述五项标准者，即可纳入试验病例。

样本量 480。其中试验组 360 例、对照组 120 例。

治疗方法 实验组：甘桔冰梅片口服，每次 2 片，每日 4 次

复方青果颗粒模拟剂口服，每次 1 袋，每日 3 次

对照组：甘桔冰梅片模拟剂口服，每次 2 片，每日 4 次

复方青果颗粒口服，每次 1 袋，每日 3 次。

疗 程 连续服用 5 天，停药后一天复查。

疗效性指标 1 主要疗效指标：声音嘶哑、咽喉不适症状的改进情况。

2. 次要疗效指标：疾病疗效、中医症候疗效。

安全性指标 三大常规，心电图，肝、肾功能

统计分析 主要的分析变量是主要疗效指标的最终评价，同时进行 FAS分析及 PP 分析。

预期进度 试验开始后 10 个月完成病例入组

甘桔冰梅片中药临床试验方案

以复方青果颗粒为对照评价甘桔冰梅片治疗急性喉炎（风热犯肺证）安全性和有效性的随机、双盲双模拟、阳性对照、多中心临

床试验

甘桔冰梅片是重庆华森制药有限公司生产的中成药，于 获国家食品药品监督管理局生产批件（批准文号：Z 6258）。处方由桔梗、薄荷、射干、青果、乌梅、蝉蜕、甘草、冰片组成，具有清热开音之功效，用于风热犯肺证引起的失音声哑。甘桔冰梅片于 进入国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（）耳鼻喉科用药乙类第 897 号。

受重庆华森制药有限公司委托，现由成都中医药大学附属医院为负责单位，云南省中医院、成都市第一人民医院、重庆市中医院、泸州医学院附属医院、泸州医学院附属中医院、川北医学院附属医院为参加单位，进行甘桔冰梅片治疗急性喉炎（风热犯肺证）的中药保护临床试验，验证其临床疗效及安全性。

1. 试验依据

1.1 国家食品药品监督管理局生产批准文号：Z 6258。

1.2 《药物临床试验质量管理规范》（）

1.3 《中药新药临床研究技术要求》。

1.4 中华人民共和国卫生部《中药新药临床研究指导原则》（第一组）（1993 年）。

1.5 国家食品药品监督管理局《中药新药临床研究指导原则》（试行）（）。

2. 试验背景

2. 甘桔冰梅片是治疗风热犯肺证（急性喉炎）的中药。 获国家食品药品监督管理局生产批件（批准文号：Z 6258）。处方由桔梗、薄荷、射干、青果、乌梅、蝉蜕、甘草、冰片组成，具有清热开音之功效，用于风热犯肺证引起的失音声哑。

2.甘桔冰梅片毒理试验结果

①急性毒性试验：一日灌胃小鼠甘桔冰梅片 84.0g 原生药/kg,, 常规饲养 14d, 对小鼠无明显毒性反应, 测得小鼠的最大耐受量为 84.0g 原生药/kg。

②长毒试验：灌胃甘桔冰梅片 1 个月及停药半个月, 各剂量组对大鼠的摄食量、体重增长、血象、肝肾功无明显影响, 对大鼠的大脑、小脑、脑干、心脏、肝脏、脾脏、肺脏等 34 个器官组织无明显的病理形态学损伤, 提示甘桔冰梅片对大鼠蓄积性毒性较小, 其安全剂量为 25.0g/kg(相当临床人用日用量的 156.3 倍)

2.3甘桔冰梅片主要药效学研究结果

主要药效学试验结果表明, 以 2.5、5.0、10.0g/kg 不同剂量甘桔冰梅片灌胃大鼠, 能显著的抑制角叉菜胶所致大鼠足跖肿胀及慢性棉球肉芽肿的形成; 以 15g/kg 甘桔冰梅片一次灌胃小鼠, 对巴豆油诱发的小鼠耳水肿及腹腔毛细血管通透性的增高具有明显抑制作用; 体外抑菌试验表明, 在 0.25—1g/ml 浓度

下能抑制金葡菌，卡她奈瑟菌，甲、乙型溶血性链球菌的生长；

以 7.5、15.0g/kg/d 连续给药 5 日，对小白鼠的特异性免疫功能及羊红细胞诱导的循环抗体水平均无明显的影响，但在 2.5-10.0g/kg/d 剂量范围下对二硝基氯苯诱发的迟发型超敏反应有较强的抑制作用。以上结果提示，甘桔冰梅片有明显的抗炎、抑菌、抑制迟发型超敏反应的功能。

试验目的

进一步验证甘桔冰梅片治疗急性喉炎（风热犯肺证）的安全性和有效性。

4. 试验设计

4.1 设计方法

采用多中心、分层区随机、双盲双模拟、阳性药物平行对照的试验设计方法。整个试验将按本方法由国内 6 家医院协同完成。

4.2 样本量

临床试验按优效设计，参数设置如下：优效介值设为 10%， $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.1$ ，即试验组与对照组的疾病疗效优效率率差 95% 的可信区间下限大于 10% 可认为试验组优于对照组。

根据甘桔冰梅片 IIa 期临床试验结果和参考复方青果颗粒中保试验资料保守估计主要疗效指标为声音嘶哑和喉痛不适的改进率，试验组（根据甘桔冰梅片高剂量）约为 85%，对照组（复方青果颗粒）约为 75%，根据两个率比较的样本量计算公式（PASS 软件计算），采用 3:1 设计，需 480 例，结合法规和研究期间脱

落情况计划病例如下：本阶段拟观察风热犯肺证（急性喉炎）病例 480 例（试验组 360 例，对照组 120 例）。

4.3 随机

随机方法：随机数字表由统计人员提供，利用 SAS 软件模拟产生。借助 SAS 统计分析系统对试验中心进行随机编号：中医药大学附属医院为 01 中心、成都市第一人民医院为 02 中心、重庆市中医院为 03 中心、泸州医学院附属医院 04 中心、泸州医学院附属中医院为 05 中心、川北医学院附属医院为 06 中心、云南省中医院为 07 中心。

4.4 对照药选择

根据公认有效原则，选用复方青果颗粒作为对照药。

病例选择

5.1 急性喉炎诊断标准

参考 韩德民主编的全国高等学校医学规划教材《耳鼻咽喉头颈外科》的有关内容制定（2 月出版，高等教育出版社，第 318 页）。

- 1) 病史：有感冒、过度用声或喉部受到不良刺激病史；
- 2) 临床症状：患者出现声嘶、喉痛不适等；
- 3) 检查：喉镜检查见喉粘膜、声带充血及水肿。

同时具备以上 3 项即可诊断。

5.2 中医喉喑风热犯肺证诊断标准

参考 王士贞主编的新世纪（第二版）全国高等中医药院校规划教材《中医耳鼻咽喉科学》的有关内容制定。（1 月出版，中国中医药出版社，第 170 页）。

主症：声音嘶哑、喉痛不适

次症：发热微恶寒、口渴、喉干痒而咳、头痛

舌、脉象：舌边红，苔薄白或薄黄；脉浮数

具备主症中的 2 项、次症中的 2 项结合舌脉象即可诊断。

5.3 中医症状分级评分标准

(1) 主症

①声音嘶哑

采用 0—10 分级法：0 为发音正常，10 为完全失声，1—3 表示轻度声音嘶哑，4—6 表示中度声音嘶哑，7—10 表示重度声音嘶哑，由患者把声音嘶哑级别圈在相应的数字上。

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
—————										
正常							完全失声			
发音正常 (0)						分	0			
轻度声音嘶哑 (1—3)						分	2			
中度声音嘶哑 (4—6)						分	4			

重度声音嘶哑 (7—10) 分 6

②喉痛不适

采用 0—10 分级法：0 为正常，10 为极度喉痛，1—3 表示轻度喉痛不适，4—6 表示中度喉痛不适，7—10 表示重度喉痛不适，由患者把喉痛不适级别圈在相应的数字上。

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
正常					极度喉痛					
正常 (0)					分			0		
轻度喉痛不适 (1—3)					分			2		
中度喉痛 (4—6)					分			4		
重度喉痛 (7—10)					分			6		

(2) 次症

①发热微恶寒

无	分	0
有	分	1

②口渴

无	分	0
有	分	1

分：喉粘膜及声带明显充血肿胀，声带关闭不全。

5.5 纳入病例标准

5.5.1 符合中医风热犯肺证辨证标准。

5.5.2 符合西医急性喉炎诊断标准者。

5.5.3 年龄：18-65 岁。

5.5.4 声音嘶哑 ≤ 2 天。

5.5.5 知情同意，志愿受试，获得知情同意书过程应符合 GCP 规定。

凡符合上述五项标准者，即可纳入试验病例。

5.6 排除病例标准

5.6.1 不符合中医风热犯肺证辨证标准。

5.6.2 不符合西医急性喉炎诊断标准者。

5.6.3 年龄大于 65 岁或小于 18 岁。

5.6.4 声音嘶哑 > 2 天。

5.6.5 体温 $> 38.5^{\circ}\text{C}$

5.6.6 实验室检查 $\text{WBC} \geq 11 \times 10^9/\text{L}$ 、 $\text{N} \geq 80\%$ 、 $\text{ALT} \geq$ 正常值的 1.5 倍、 $\text{Cr} >$ 正常值。

5.6.7 过敏体质或已知对本试验药物成分过敏者。

5.6.8 合并心、脑血管病、肝、肾及造血系统等严重原发性疾

病，精神病患者。

5.6. ~~近~~3 月内参加过其它临床试验者。

5.7 剔除病例标准

下述情况病例可剔除，剔除病例应在病例报告中说明原因，且其 CRF 表应保留备查。

5.7. ~~不~~符合纳入标准而被误纳入者。

5.7. ~~随~~机化后未使用过一次试验药物者。

5.7. ~~无~~任何试验记录者。

5.7. ~~试~~验期间使用了方案规定的禁止用药，且影响疗效判断的药物者。

5.8 退出及脱落标准

5.8. ~~患~~者出现严重不良事件，发生并发症和特殊生理变化，不宜继续接受试验者。

5.8. ~~患~~者在用药过程中不愿意继续接受试验者。

5.8. ~~患~~者用药后疗效不好，根据医生判断应退出试验者作无效病例处理，并换用临床常规治疗。

5.8. ~~试~~验过程中，受试者依从性差（试验用药依从性小于 80% 或者大于 120%），中途停药或换药、加药，或合并使用本方案非规定范围内联合用药，影响疗效或安全性判定者。

5.8. ~~受~~试者虽未明确提出退出试验，但不再接受用药及检测而

访，也属于脱落病例。应尽可能了解其退出的原因，并加以记录。如：自觉疗效不佳；对某些不良反应感到难以耐受；有事不能继续接受临床研究；经济因素；或未说明原因而失访等。

5.8.对退出或脱落的病例，应保留其病例记录表，并以其最后一次检测结果转为最终结果，对其疗效和不良反应进行全数据集分析。

5.8.试验过程中，若虽用药时间未达整个疗程，但因病情痊愈而停药者，不作为脱落病例。

5.8.试验过程中，若虽用药时间达到或超过 3 天但未达整个疗程，因疗效不佳而停药者，不作为脱落病例，疗效评判为无效。

5.9 中止试验标准

5.9.试验中发生严重的安全性问题，应及时中止全部临床试验，查明原因后，再考虑是否恢复临床试验。

5.9.试验中发现试验药物治疗效果太差，甚至无效，经研究确认不具备有临床价值者。

5.9.试验中发现临床试验方案有重大失误，难以评价药物效应；或设计较好的方案在实施中发生了重大偏差。

5.9.申办者要求中止和药物监督管理部门因某种原因勒令中止试验。

6. 治疗方案

6. 药品来源

6.1.1 实验组

试验组：甘桔冰梅片，由重庆华森制药有限公司提供，规格：0.2g/片。批号：有效期： ，室温保存。

复方青果颗粒模拟剂，由重庆华森制药有限公司提供，规格：10g/袋。批号：有效期： ，室温保存。

6.1.2 对照组

试验组：甘桔冰梅片模拟剂，由重庆华森制药有限公司提供，规格：0.2g/片。批号：有效期： ，室温保存。

复方青果颗粒，由四川科瑞制药有限公司提供，规格：10g/袋。批号：有效期： ，室温保存。

所有试验用药物均须在符合 **GMP** 条件下生产并经药检检验合格。

6.2 试验药品的准备

6.2. 根据试验病例随机分配表，对两组试验用药进行统一编号、包装，包装袋上标明药物编号、药品名称、用法用量、疗程、使用注意事项及“临床研究用药”字样。

6.2.2 药品包装

用于每一位入选合格病例治疗用的药品为 1 个药盒，每盒内装有足够受试者全疗程（5+1 天）的研究用药。

每个药盒品外包装上均贴有如下标签内容：

试验组包装标签：

国药准字号：Z 6258	药物编号：
甘桔冰梅片中药保护临床研究用药（仅供临床研究用）	
数 量：甘桔冰梅片 48 片，0.2g/片，复方青果颗粒 18 袋，10g/袋，供 5+1 天治疗用。	
适 应 症：急性喉炎（风热犯肺证），症见声音嘶哑、喉痛不适、发热微恶寒、口渴、喉干痒而咳、头痛，舌边红苔薄白或薄黄，脉浮数。	
用法用量：甘桔冰梅片口服，2 片/次，4 次/日	
复方青果颗粒，1 袋/次，3 次/日	
疗 程：连续用药 5 天。	
储藏条件：室温	
生产批号：	
使用期限：	
研制单位：重庆华森制药有限公司	
注意事项：剩余药品和包装务必交还医生	

6.3 药品的随机编码

6.3.1 处理编码的产生

采用分层区组随机化方法。分别按中心进行分层，选取合适段长。借助 SAS 统计软件 PROCPLAN 过程语句，给定种子数，产生 480 例受试者所接受处理（两组试验用药物）的随机安排（即随机编码表）。

6.3.2 药品准备

首先，在申请人所准备的药物中（两组试验用药物）进行随机抽样，提供相应的药检报告。其次，申请人将药物按药品包装要求包装。

6.3.3 包装后药品的分发

将分装好的试验用药盒按随机分层的中心编号，发往相应的各个试验中心。

6.4药品分配与发放

6.4.患者将按病种随机进入试验组和对照组。研究单位将提供给每位患者足够用 5+1 天的同一药物编号的研究药品，各临床研究单位确定专人管理试验用药的保存、发放、登记、回收。

6.4.2各研究单位按随机确定的各医院分配的药物编号筛选病人，合格者入选。药品管理员按每位受试者纳入观察时间先后顺序和药物编号发放药品，不得选择药品，该药物编号将整个试验过程中保持不变。发药时，药品管理员应及时填写“临床试验用药品发放记录表”。临床试验结束后，《临床试验用药品发放记录表》由各研究单位做为原始资料统一存档。

6.5给药方案

试验组：甘桔冰梅片，每次 2 片，每日 4 次

复方青果颗粒模拟口服，每次 1 袋，每日 3 次。

对照组：甘桔冰梅片模拟剂口服，每次 2 片，每日 4 次

复方青果颗粒口服，每次 1 袋，每日 3 次

6.6合并用药

6.6.除规定用药外，试验期间禁止使用其它影响观察试验药物疗效的中药和西药。

6.6. 合并疾病所必须继续服用药物，或其它治疗必须在病例报告中记录药名（或其它疗法名）、用量、使用次数和时间等，以便总结是加以分析和报告。

6.7 药品清点

在受试者每次复诊时，观察医师应如实记录受试者用药情况，判断受试者用药依从性，并决定该患者是否能继续参加试验，同时及时记录在研究病例报告表上。

注：依从性=实际用药量/应该用药量×100%

试验结束后，未痊愈患者按当前临床常规方法治疗。

6.8 药品保存与回收

药品保存：研究用药由试验单位统一保存、管理（温度 15℃-25℃），已发放的药品亦需在相同条件下保存。

药品回收：由负责为受试者用药的专人将剩余药品交与药品管理员，一并与试验末用药品交于申请人，统一销毁。

7. 观测项目

7. 安全性观测

7.1.1 生命体征：如体温、呼吸、脉搏、血压等。

7.1.2 血、尿、便常规检查。

7.1.3 心电图、肝功能（ALT AST ALP TBIL r -GT）肾功能（BUN Gr）

7.1.不良事件

7.2.疗效性观测

7.2.主要疗效指标：

7.2.1.声音嘶哑症状的变化。

7.2.1.喉痛不适症状的变化。

7.2.次要疗效指标

7.2.2.疾病疗效。

7.2.2.中医证候疗效。

7.3.观测时点

7.3.中医症状、舌脉象：用药前、用药结束后±1 天内各记录 1 次。

7.3.喉镜检查：用药前、用药结束后±1 天内各检测并记录 1 次。

7.3.安全性指标：用药前、用药结束后各记录 1 次，要求在用药前、用药结束后±1 天内进行检查。

8. 疗效判定标准

8.声音嘶哑疗效判定标准

痊愈：用药后声音嘶哑消失，声音嘶哑症状评分为 0；

有效：用药后声音嘶哑有所减轻，声音嘶哑症状评分较用药前

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/397161015053006054>