



索引号	GGTG-2016-12632	主题分类
标题	总局关于发布中药新药治疗流行性感冒临床研究技术指导原则的通告（2016年第136号）	
发布日期	2016-10-11	

总局关于发布中药新药治疗流行性感冒临床研究技术指导原则的通告（2016年第136号）



发布时间：2016-10-11

为指导、规范中药新药的临床研究，国家食品药品监督管理总局组织制定了《中药新药治疗流行性感冒临床研究技术指导原则》，现予发布。特此通告。

附件：中药新药治疗流行性感冒临床研究技术指导原则

食品药品监管总局
2016年9月29日

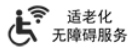
2016年第136号通告附件.docx

本站由国家药品监督管理局主办 版权所有：国家药品监督管理局

Copyright © NMPA All Rights Reserved

网站标识码bm35000001 备案序号:京ICP备13027807号 京公网安备11010202008311号

地址：北京市西城区展览路北露园1号 | 邮编：100037 | [联系我们](#)



附件

中药新药治疗流行性感冒临床研究 技术指导原则

一、概述

流行性感冒（Influenza）简称流感，是由流感病毒引起的一种急性呼吸道传染病，发病率高，传染性强，容易引起暴发流行或大流行。临床特点是起病急，表现为发热、乏力、全身肌肉酸痛，可有鼻塞、流涕和喷嚏等症状。

流感病毒可分为甲（A）、乙（B）、丙（C）三型，其中甲型流感病毒容易发生变异，为人类流感的主要病原，常引起大流行和中小流行。乙型流感病毒变异较少，可引起暴发或小流行。丙型流感病毒较稳定，常引起散发病例。流感具有一定的季节性，我国北方地区流行高峰一般发生在冬春季；而南方地区可全年流行，以冬春季和夏季为流行高发季节。本指导原则主要针对季节性甲型流感、乙型流感为主的药物研发和试验设计，对丙型流感也可参照实施。

根据流行性感冒的发病特点和临床表现，与中医学医籍中记载的“时行感冒”“风温”“时疫”等近似，病因以时邪疫毒为主，常挟有时令六淫之邪“合邪”为患；病机为邪袭卫表，肺失宣降。临

床上常见的证候类型有风热犯卫证、风寒束表证、表寒里热证、湿热壅滞证等。

本指导原则是用于指导中药新药治疗流感的临床试验设计、实施和总结中的一般性原则，不能代替研究者的临床实践。由于不同年份或地域流行的流感病毒类型可能不同，流感病毒也可能出现变异，临床表现、证候类型、治则治法等各有不同。因此，临床试验应根据法规与技术要求，结合研究药物的临床背景情况、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。

需要特别说明的是，本指导原则中所指流感仅包括自然情况下发生的，病因未明确者不列入本指导原则范围。同时，研究者要提供证明研究期间属地发生流感流行的依据，如辖区地（市）级以上疾病预防控制中心（CDC）提供的能证实本地发生流感流行的证明性材料，材料应载明研究期间属地流感流行的强度与流感毒株类型构成，以说明受试者属地流感流行的真实性。

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，不要求必须强制执行。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,也同样获得认可。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。在中药新药治疗流感的临床试验中,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

中药新药治疗流感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。

流感临床治疗的目标是减轻症状、防治并发症、降低死亡率。

中药新药治疗流感的临床定位一般可从以下方面考虑：

1. 改善临床症状用于治疗流感（非重症患者），观察试验药物对流感病程的控制（如缩短病程）及相关症状缓解的程度。对流感病程的控制（如缩短病程），主要是缩短流感症状/体征持续时间，即发热和鼻塞、咽喉痛、咳嗽、肌肉酸痛、疲劳、头痛、恶寒和（或）出汗等症状从服药至症状得到缓解或痊愈所需的时间。对流感相关症状/体征缓解的程度，主要是发热、头痛、肌肉酸痛、疲劳等症状的改善程度。

2. 退热用于治疗流感所致的高热等特殊表现的试验，在确保受试者安全的前提下，合理评估对高热等特殊表现的干预程度。

3. 抑制流感病毒主要是针对抑制流感病毒的试验，评估该试验药物对抗流感病毒的干预强度。

（二）诊断标准

1. 流行性感冒诊断标准根据《流行性感冒诊断标准（WS285-2008）》进行诊断。流感诊断标准参见附录。

流感的确诊，主要是根据流行病学史、临床表现，以及实验室病原学检查。

关于流感病原学诊断的主要技术要求有：

流感的病原学检测方法包括病毒分离、病毒核酸、抗原和抗体检测。病毒分离为病原学检测的“金标准”；病毒的抗原和核酸检测可以用于早期诊断；抗体检测可以作为回顾性辅助诊断。

标本的采集种类、采集方式，标本的保存、运送，标本的检测时机和检测方法等均应符合公认的标准或管理部门提出的相应要求。血清学检测方法应使用标准化的方法，并提供进行检测的支持信息。

应使用公认的能够提供确切病毒学证据的检测方法，建议采用流感病毒分离或病毒核酸检测。受试者入选时可采用快速病毒抗原检测方法进行筛查，但不能作为病毒学阳性和流感病毒分型的确切证据，仍需集中进行核酸检测或病毒分离确认。快速检测试剂应符合业内标准。

原则上，所有标本检测应在同一实验室进行。须异地检测的，应在指定的实验室复核。进行检测和复核的实验室应具有业内认可的资质。

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。流感较为常见的中医证候，主要为风热犯卫证、风寒束表证、表寒里热证、湿热壅滞证等，但是，又常因流感病毒（毒株）不同类型、流行季节与地域等因素的不同，临床证候的类型存在一定的差异。研究者可根据当时流行的流感类型、临床表现、试验药物的功能主治、目标适应症的特点，以卫生管理部门发布的临床指南或专家共识等证候标准作为参考。

中医证候诊断标准：

风热犯卫证：发病初期，发热或未发热，咽红不适，轻咳少痰，微汗；舌质红，苔薄或薄腻，脉浮数。

风寒束表证：发病初期，恶寒，发热或未发热，身痛头痛，鼻流清涕，无汗；舌质淡红，苔薄而润，脉浮紧。

表寒里热证：恶寒，壮热，头痛，身体酸痛，咽痛，鼻塞，流涕，口渴，舌红，苔薄或黄，脉数。

湿热壅滞证：身热口渴，肢体倦怠、酸楚，头痛，胸闷、腹胀，脘痞呕恶，便溏不爽，舌红苔黄腻，脉濡数或滑数。

（三）受试者的选择

因流感流行具有季节性与地域性特点，因此受试者的选择要考虑不同的地域，注意具有代表性。

1. 纳入标准为流感的确诊病例，以及选择与处方相应的中医证候的诊断标准。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。如果要研究退热等特殊作用的，应根据受试者的具体情况，确定适宜受试者体温特点或病情条件作为研究对象。由于流感为自限性疾病，应规定纳入病例的病程。

2. 排除标准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，以及一年内接种过流感疫苗者，也不宜参加研究。

3. 对照药选择因为流感疾病本身是自限性疾病，因此，对

于流感（非重症患者）的受试者，在符合医学伦理的基础上，建议临床试验采用安慰剂对照。

如选用阳性药物对照的，该药物必需具有充分的有效性证据，在功能主治方面与试验药物具有可比性。

（四）退出或中止标准

受试者的退出：根据流感的临床特点，制定严格的中止标准和紧急情况处理措施。试验中出现受试者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”（或称“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：以下情况应及时中止临床试验：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。

（五）疗程与观测时点设计

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

对定位于改善临床症状的试验，入组受试者病程应在 48 小时以内。以相关症状缓解程度为主要目的，疗程 3—5 天。以流感病程控制（如缩短病程）为主要目的，服药疗程可适当延长。受试者在试验期间完成日记卡登记。

对定位于退热等作用的试验，入组受试者体温应在 39℃ 以上，一般考虑病程在 24 小时以内，疗程为 1—3 天，可观察即刻退热时间和体温复常时间。合理制定体温监测时点。

对定位于病原学观察的试验，应根据当年流感的病原学与发病特点确定疗程，一般为 3—6 天，随访 3 天。也可以依据实际情况合理确定。

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.对定位于改善临床症状的试验，若是观察对流感病程的控制（如缩短病程）的，主要疗效指标是流感痊愈或缓解所需要的时间，即发热、鼻塞、咽喉痛、咳嗽、肌肉酸痛、疲劳、头痛、恶寒和（或）出汗等症状消失或缓解所需的时间。若是观察相关

症状缓解的程度的，主要疗效指标是不同证型中主要症状的缓解程度。

症状缓解程度判定：由患者日记卡症状评分下降值的曲线下面积（AUC）表示，每日计算观察症状总分的下降值，以中位数对时间（h）作图，计算 AUC 后进行相应的统计学比较。

2.对定位于高热的临床试验，应以退热时间来评价。

3.对定位于病原学观察的试验，以核酸检测指标由阳性转为阴性作为主要疗效评价指标。

4. 对定位为其他特殊表现的，应设计相应的评价指标，如减低并发症的发生率、住院率等。

5. 对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：临床痊愈： $\geq 95\%$ ，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、心率、血压），血、尿、便常规，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，在实施临床试验时，应依据研究目的的不同，有针对性地选择需要的对症治疗和用药。需避免选择对研究目标有干扰的药物。如使用了影响有效性评价的治疗药物，建议按无效病例统计有效性，疗效应为“无效”。

受试者既往服用了控制慢性病的药物，如抗高血压、抗糖尿病药物的，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造成对试验药物安全性和有效性评价的影响。

（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(如有)计算,事先要有研究药物的有效率的相关数据。可以参考该药以前治疗其他类型流感的有效率,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、参考文献

- 1.流行性感 冒诊断标准，中华人民共和国卫生行业标准（WS285-2008）
- 2.中药新药临床研究指导原则（试行），中国医药科技出版社，2002年
- 3.流行性感 冒诊断与治疗指南（2011版）.中华结核和呼吸杂志，2011，9（5）：725-734
- 4.甲型H1N1流感诊疗方案（2010年版）.国际呼吸病杂志，2011 31（2）：81-84
- 5.GB/T 16751.2-1997 中医临床诊疗术语
- 6.李龙芸，蔡柏蔷，王孟昭，朱元珩.磷酸奥司他韦治疗流行性感 冒的多中心临床研究.中华内科杂志，2001，40（12）：838-842

四、附录

流行性感 冒诊断标准 [《流行性感 冒诊断标准（WS285-2008）》]

1.诊断依据

（1）流行病学史

在当地流行季节，（如我国北方的冬春季，南方的冬春季和夏季），一个单位或地区集中出现大量上呼吸道感染病人，或医

院门诊、急诊上呼吸道感染病人明显增加。

(2) 临床表现

①通常表现为急起高热（腋下体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）、畏寒、头痛、头晕、浑身酸痛、乏力等中毒症状及咽痛、干咳等呼吸道症状，但卡他性症状常不明显。

②少数病例有食欲减退、伴有腹痛、腹胀、呕吐和腹泻等消化道症状。

③少数病例也可并发副鼻窦炎、中耳炎、喉炎、支气管炎、肺炎等，甚至会呼吸循环衰竭而死亡。

④在两岁以下的幼儿，或原有慢性基础疾病者，两肺可有呼吸音减低、湿罗音或哮鸣音，但无肺实变体征。

⑤重症受试者胸部 X 射线检查可显示单侧或双侧肺实质性病变，少数可伴有胸腔积液等。

⑥外周血象白细胞总数不高或偏低，淋巴细胞相对增加，重症受试者多有白细胞总数及淋巴细胞下降。

(3) 实验室检查

①从受试者呼吸道标本中分离和鉴定到流感病毒。

②受试者恢复期血清中抗流感病毒抗体滴度比急性期高 4 倍或以上。

③在受试者呼吸道标本流感病毒特异的核酸检测阳性或检测出特异的病毒。

④采集标本经敏感细胞将病毒增殖一代后，流感病毒特异的核酸检测阳性或检测出特异的抗原。

2. 诊断原则

如果在流感的非流行季节仅根据临床表现，流感很难与其他病原体，尤其呼吸道病原体导致的疾病区别，对流感病例的确诊往往需要实验室的诊断依据。但在流感流行季节，当地一个单位或局部地区出现大量上呼吸道感染受试者或医院门诊、急诊上呼吸道感染受试者明显增加时，具备相应临床表现的可作为流感临床诊断病例。

3. 诊断

(1) 临床诊断病例

具备诊断依据（1）和（2）中任何一项临床表现者。

(2) 确诊病例

①流感样病例并具备诊断依据（3）中的任何一项者。

②临床诊断病例并具备诊断依据（3）中的任何一项者。