

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.05.007

抗病毒口服液治疗成人感冒上市后再评价的设计思路与方法

李洪蛟¹, 刘保延², 温泽淮³, 吴泰相⁴, 何丽云^{pk}

(1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 中国中医科学院; 3. 广东省中医院; 4. 四川大学华西医院)

摘要 抗病毒口服液治疗成人感冒的上市后再评价研究在设计阶段综合分析了申办方研究定位、研究背景与研究基础进而提出研究假设, 即抗病毒口服液治疗成人感冒扩大剂量后疗效显著, 确定选用随机对照试验验证研究假设。其中关键要素如受试者、干预措施、对照和结局指标的设计主要参考了抗病毒口服液组方特点, 推测其适合的症状、参考药品说明书、前期网站调查和临床医生访谈结果, 并综合国外普通感冒药物的临床试验进行设计。同时本研究针对影响研究质量的潜在风险, 在方案中进行了质量控制内容和方法的设计。

关键词 抗病毒口服液; 感冒; 上市后再评价; 临床疗效; 安全性; 设计方法

上市后临床再评价要求针对已上市药品的疗效、不良反应、用药方案、联合用药、有效剂量、适应症、疗程和适宜人群等采用扩大化的临床试验进行考察, 即要求在更大样本量、更广泛的患者群体中对药物进行再评价^[1]。抗病毒口服液是临床治疗感冒的常用中成药之一, 在前期调研中发现临床医生根据病证调整药物剂量后疗效显著, 增加剂量后未见明显不良反应, 针对咽部症状用含服方法效果更佳。为明确抗病毒口服液在更大样本量、更广泛的患者群体中的疗效、不良反应、有效剂量及适应症等情况, 故而开展抗病毒口服液治疗成人感冒的上市后再评价研究。感冒是常见的上呼吸道病毒感染性疾病, 同时作为自限性疾病, 患者常常先自服药物, 待 2~3 天症状不缓解再于医院就诊, 或见于及时于医院诊治后自行加服处方外药物或者改变处方剂量的患者, 加之访视难度大等一些原因, 相比其他疾病, 我国开展的可供参考的大样本感冒研究案例有限, 因此, 对方案设计中课题组采用的思路和方法进行总结, 为感冒药物上市后研究设计提供参考。

1 基于阶梯递进的“证据链”方案设计思路

药品上市后研究不局限于随机对照试验, 描述性研究、分析性研究、验证性研究或者文献研究均可采用。本课题研究方案设计是基于以患者为中心, 阶梯递进建立中医临床疗效的“证据链”理念^[2], 综合抗病毒口服液既往研究基础, 凝练研究目的而定。

根据中医新技术、新方法、新方药的萌芽、发展、形成等复杂过程的分析, 可以看到中医新技术、新方药的形成, 是从个体应用到群体应用, 逐渐积累、提炼、升华、上升的过程。其发展并非螺旋式上升模式, 而是一种渐进与突进结合的“阶梯递进”模式。与“阶梯递进”过程相应的是“观察研究与验证研究交替, 定性与定量结合”的研究方法^[3]。为此方案设计首先应综合分析待评价药物的研究背景与研究基础。

抗病毒口服液是具有清热祛湿、凉血解毒功效的中成药, 临床主要用于风热感冒、流行性感冒的治疗。其来源于中医传统名方清瘟败毒饮, 经过药理、药效、病毒学、传染病等方面专家的联合研制, 1985 年由沈阳药学院和广州某制药股份有限公司改进而成, 国药准字 Z10890017。2010 年在“搜狐健康”栏目开展的针对 4000 例应用抗病毒口服液患者所进行的在线调查 (<http://health.sohu.com/20100206/n270102594.shtml>) 结

基金项目: 香雪抗病毒口服液治疗成人感冒的随机双盲安慰剂对照临床研究

* 通讯作者: hely3699@163.com

果表明,抗病毒口服液可以预防和缓解感冒症状,缩短感冒的持续时间。经访谈获知,抗病毒口服液作为治疗感冒的临床常用中成药,在临床实际中医医生习惯扩大应用剂量,尤其是 2003 年严重急性呼吸综合征 (SARS) 流行期间,在广州市抗病毒口服液成人治疗剂量最高 40 ml/次,每日 3 次,即成人日服用剂量达 120 ml,而临床应用中仅见个别病例腹痛腹泻,未见其他不良反应报道。因未开展大样本研究,其临床安全性及感冒不同症状治疗的最佳用量尚缺乏有参考价值的证据。

鉴于上述研究背景与基础,课题组将上市后再评价定位于抗病毒口服液成人临床应用的安全性和有效性,同时进行了最佳剂量探索研究。

2 结合治疗疾病特点确定临床研究关键要素

随机对照试验的关键要素(受试者、干预措施、对照和结局指标)是试验设计的重要内容。感冒主要包括普通感冒与流行性感冒。普通感冒是急性上呼吸道感染的常见类型,起病急、发展快,主要表现为鼻塞、打喷嚏、流清水样鼻涕,部分患者出现发热、头痛、肢体酸痛等^[3-4]。流行性感冒可引起肺炎、哮喘、心肌炎、中耳炎等并发症,并可加重原有慢性病,甚至导致死亡。目前尚无特效的抗病毒药物,因此,以对症治疗为主缓解感冒症状,临床多采用复方制剂^[5-7]。

人群设计既要满足研究目的,同时也要考虑到可实施性。以本研究为例,人群为符合流行性感冒、普通感冒临床诊断的成人患者,根据美国家庭医生学会《普通感冒专家共识》(2004 年版)^[8]进行诊断。症见恶风、恶寒、发热、咳嗽、鼻塞、流涕、咽痛、肢体酸痛、头痛、身倦乏力、汗出等。本研究中以发热和不发热人群进行分层区组随机,样本量参考 IV 期临床研究,设定为至少满足 2000 例有效病例^[9]。

人群设计中细节问题的注意,纳入、排除标准设置不合理是造成研究进展困难的常见原因。考虑到感冒是自限性疾病,本次纳入人群为感冒症状从出现到就诊在 48 h 以内且在入组前 48 h 内未规律服用或应用其他防治感冒药物包括抗生素者。排除标准中的设计既要符合科学严谨性,又要兼顾临床可操作性。如本研究中排除标准将血常规检测白细胞计数由常规的 $10 \times 10^9/L$ 调整到白细胞计数 $\geq 12 \times 10^9/L$ 的设计,主要考虑到临床意义和临床纳入受试者的可操作性。

一般来说,药品上市后的有效性研究应考察与其他治疗方法相比的特点,上市前的临床试验更多关注的是药品的有效性,试验设计有可能与安慰剂作比较,而与其他治疗方法相比的特点可能了解不充分。但感冒作为自限性疾病,目前尚无特效的抗病毒药物,临床多采用复方制剂^[5-7],抗病毒口服液前期研究资料尚不能提供其改善症状或体温的情况,西药抗感冒对照药的选择本身即存在不确定性,目前上市的中药大多数缺乏证明其有效性的数据,因前期赴申办者药业调研发现,其安慰剂制作规范,口味与外观均达到双盲试验要求,综合考虑可选择以安慰剂作对照药物。

治疗药物为香雪抗病毒口服液,对照药物为安慰剂,均由广州市香雪制药股份有限公司生产,治疗组和安慰剂对照组均分为标准剂量组 10 ml/次、中剂量组 20 ml/次、高剂量组 30 ml/次,3 次/日,早饭前和午饭、晚饭后各口服 1 次,疗程为 5 天。本研究采用安慰剂作对照,为保护受试者,特在方案中做出如下规定:成人发热体温在腋窝温度 38.5°C 以下者,可采用物理降温措施(温水擦浴、温水湿敷、酒精擦浴、冰敷等)。在体温超过 38.5°C 者,服用布洛芬缓释胶囊(中美天津史克制药有限公司生产,批号:12110513)。布洛芬缓释胶囊在受试者入组时与研究药物一起发放,但嘱受试者按照方案中的规定服用并如实记录。高热持续时,可以考虑静脉补充液体,但需要详细记载用药种类和时间。另外,避免因感冒症状加重影响受试者,从伦理学角度进行如下设计,服药 1、2、3 天感冒主要症状(恶风/恶寒、发热、咳嗽、鼻塞/流涕、咽痛、肢体酸痛、头痛、身倦乏力、汗出)无缓解,可酌情合并使用其他药物,但应如实、详细地记录,包括使用药物类型、用途、使用时间等。合并用药中不能使用与抗病毒口服液成分相近的中成药。

评价指标中疗效观察指标的设计主要从以下 3 个方面考虑:1) 从抗病毒口服液组方特点推测其适合的症状,其来源于中医传统名方清瘟败毒饮具有清热祛湿、凉血解毒的功效;2) 参考药品说明书、前期网站调查和临床医生访谈结果,列出该药适宜治疗的症状;3) 借鉴国外一些普通感冒药物的临床试验设计,如痊愈时间(duration)^[10]是指受试者入组接受治疗到痊愈出组之间所需的时间,不同于病程。本研究疗效观察指标最终定为:1) 主要症状改善率:观察主要症状从严重到消失的变

化情况,主要症状消失或转为轻度为有改善,从入组到出组 5 天内,依次计算和比较每天各组症状改善率。2) 发热消失时间:从服药开始,体温降至 37.3℃ 以下,并稳定 24 h 以上。3) 伴随症状改善率:观察伴随症状从严重到消失的变化情况,伴随症状消失或转为轻度为有改善,从入组到出组 5 天内,依次计算和比较每天各组症状改善率。

安全性评价指标设计参考了申办方曾委托广东省中医院开展的 10089 例抗病毒口服液不良反应/事件监测研究结果,包括不良事件及血、尿常规,心电图,肝、肾功能。

3 基于研究质量潜在风险分析的质量管理理念

为了减少上市后再评价临床实施各类偏差,保证受试者安全及临床试验结果推广至人群后患者的安全,严格进行实施质量控制是至关重要的。针对中药上市后再评价临床实施质量潜在风险与临床试验特点相关,须规范设计中药上市后再评价的研究方案,必要时应请相关临床专家、临床研究方法学专家优化方案、细化研究操作者手册。而中药上市后再评价临床实施质量潜在风险与其临床试验特点相关,中药上市后再评价多采用大样本、多中心、随机、对照试验设计以明确试验药物的疗效、不良反应、联合用药、最佳疗效剂量等。上述情况增加研究实施质量风险,需要针对潜在的质量风险制定质量控制内容的设计。研究方案中要针对影响研究质量的潜在因素进行分析并进行质量控制方法和内容的设计。

中药上市后再评价需要关注扩大样本后的安全性评价,结合前期经验,一些研究者对不良事件的理解和记录有待提高^[1],如果研究者不重视不良事件的记录,在访视中忽视研究过程中发生的不良事件,则导致不良事件漏记。但也存在个别研究者采用不良事件引导性询问,受试者由于心理暗示扩大不良事件。方案中如何把握不良事件询问的方法、保证不良事件有效记录是值得思考的。同时要注意不良事件和不良反应的概念混淆。研究设计中需要进行相关内容的规定,如不良事件/不良反应/严重不良事件的详细定义;药品可预期的不良反应;发生不良事件记录和报告流程;不良事件患者的处理办法等。此外,感冒课题因其合并用药繁杂,在方案中应注重合并用药的设计,建议从 4 个方面开展设计:1) 应明确禁止应用的合并用药,如与待评价药物成分相近的中成药;2) 应详细规

定退热药的应用,如体温在几个小时内不降如何处置,静脉补充液体的规定,停止用药的规定;3) 应如实、详细地记录改善症状的其他感冒药的应用,包括使用药物类型、用途、使用时间等;4) 要详细记录患有基础疾病的患者服用基础治疗药物的情况。此外,对影响研究实施质量的其他因素进行详细规定,如疗效评价者、临床干预实施者、研究者数量、研究分工、实施中是否独立开展研究工作。同时研究中心的研究背景、研究中心负责人管理经验和实施能力也影响其临床实施质量。

培训是研究者方案执行规范性的基础保障,通常情况下,为了节省培训时间,课题组在研究启动时对各研究中心的主要研究者集中统一培训,由于现实客观条件限制,参与研究人员包含研究记录者、疗效评价者及研究护士等人员不能全部直接参加课题的集中培训,他们多由参加集中培训的人员回到研究中心后二次培训。既往开展质量控制与课题管理的经验提示,培训内容与方法直接影响研究实施的质量。因此,以研究中心现场培训方法代替原有的集中培训,要求所有研究人员务必在接受培训后赋予研究资格。本课题的经验是以研究中心现场培训的方法代替集中培训。

4 讨论

回顾研究实施过程,结合数据统计分析结果,再次印证了研究方案设计中关键因素确定的重要性。首先,应围绕研究目的,结合研究基础,提出研究假设。其次,需根据抗病毒口服液组方特点推测其适合的症状,参考药品说明书、前期网站调查和临床医生访谈结果并综合国外普通感冒药物的临床试验设计确定随机对照试验的关键要素受试者、干预措施、对照和结局指标,其中对抗病毒口服液前期研究资料的分析及对临床医生的前期访谈,对关键要素的确定有重要参考。再次,考虑到感冒疾病自限性特点,受试者依从性控制难度增加,为保证研究数据质量,在研究设计阶段应进行质量控制内容和方法的设计,如三级质量控制、远程与现场交互的质量控制方法,影响研究质量的不良事件、合并用药、受试者的访视、收集数据的方式等内容进行质量控制^[12-13]。

研究实施阶段要定期召开会议,根据现场质量控制与远程质量控制发现的问题进行研究中心的再培训或者针对研究过程中出现的疑问进行解答,如确因方案的设计导致课题实施困难者可以调整设

计,但需注意申报伦理委员会。总之,因感冒的疾病特点,临床研究中受试者依从性较难控制,导致数据缺失。因此,除对随机对照试验关键因素进行科学的设计,为保证临床研究数据采集顺利,设计要兼顾临床可行性;为保证研究数据质量,也应将质量影响因素的分析和质量控制内容与方法的设计纳入方案设计中加以重视。

参考文献

- [1] 王永炎,吕爱平,谢雁鸣. 中药上市后临床再评价关键技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 15.
- [2] 刘保延. 中医临床疗效评价研究的现状与展望 [J]. 中国科学基金, 2010, 24(5): 268-274.
- [3] FASHNER J, ERICSON K, WERNER S. Treatment of the common cold in children and adults [J]. Am Fam Physician, 2012, 86(2): 153-159.
- [4] STOCK I. Human rhinovirus diseases-epidemiology, treatment and prevention [J]. Med Monatsschr Pharm, 2014, 37(2): 44-53.
- [5] ALLANGM, ARROLL B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence [J]. CMAJ, 2014, 186(3): 190-199.
- [6] PASSIOTI M, MAGGINA P, MEGREMIS S, et al. The common cold: potential for future prevention or cure [J].

- Curr Allergy Asthma Rep, 2014, 14(2): 413-413.
- [7] DE SUTTER AI, VAN DRIEL ML, KUMAR AA, et al. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 15, 2: CD004976. doi: 10.1002/14651858.
- [8] COVINGTON TR, HENKIN R, MILLER SH, et al. Treating the Common Cold: an Expert Panel Consensus Recommendation for Primary Care Clinicians [J]. EBCME, 2004, 5(4): 1-11.
- [9] 谢雁鸣,王燕平,田峰,等. 中药上市后临床再评价及 IV 期临床试验的基本要求 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2764-2767.
- [10] BARRETT BP, BROWN RL, LOCKEN K, et al. Treatment of the common cold with unrefined echinacea [J]. Ann Intern Med, 2002, 137(12): 939-945.
- [11] 李洪蛟,何丽云,刘为民,等. 中医临床研究中不良事件记录及其重要意义初探 [J]. 中医杂志, 2011, 52(5): 374-375, 379.
- [12] 李洪蛟,何丽云,刘保延. 中药上市后再评价的临床实施质量潜在风险及质量控制 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(12): 2461-2463.
- [13] 李洪蛟,何丽云,张昕,等. 中医药治疗感冒大样本多中心随机双盲对照试验的质量控制内容与方法 [J]. 中医杂志, 2015, 56(16): 1374-1377.

Design Ideas and Methods for Post-market Re-evaluation of Anti-virus Oral Liquid in Treatment of Adult Cold

LI Hongjiao¹, LIU Baoyan², WEN Zehuai³, WU Taixiang⁴, HE Liyun¹

(1. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 2. China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine; 4. West China Hospital, Sichuan University)

ABSTRACT During the design of the post-market re-evaluation study of antiviral oral liquid in the treatment of adult cold, the hypothesis was put forward based on the comprehensive analysis of the sponsor's research orientation, research background and research basis, which was that the anti-viral oral solution had a significant effect on adult cold after expanding dose. The randomized controlled trial was determined to verify the hypothesis. The key elements such as subjects, interventions, controls and outcome indicators were designed with reference to the characteristics of the Chinese herb combinations in the formula to infer the indications, the instruction, the early website survey, results of clinician interviews and foreign clinical trials of common cold drugs. At the same time, this study designed the contents and methods to control the quality against the potential risks that might affect the quality of study.

Keywords anti-viral oral liquid; cold; post-market re-evaluation; clinical effect; safety; design method

(收稿日期: 2017-09-08; 修回日期: 2017-11-15)

编辑: 焦爽