

**小儿便秘中药新药临床研究  
技术指导原则  
(试行)**

**国家药品监督管理局药品审评中心**

**2024年2月**

# 目录

一、概述.....	3
二、研发的整体考虑 .....	4
(一) 目标人群.....	4
(二) 临床定位.....	4
(三) 临床研究路径.....	5
三、中医药理论.....	5
四、人用经验.....	6
五、临床试验.....	8
(一) 研究设计.....	8
(二) 受试者选择.....	8
(三) 给药方案.....	10
(四) 有效性评价.....	10
(五) 安全性评价.....	12
(六) 试验流程.....	13
(七) 试验的质量控制.....	14
六、与监管机构的沟通.....	14
七、名词解释.....	14

# 小儿便秘中药新药临床研究技术

## 指导原则（试行）

### 一、概述

小儿便秘是儿科临床常见病证，也是中医药治疗的优势病种之一，又称“后不利”“大便难”“脾约”“秘结”等。中医学认为，其发病多与禀赋不足、乳食不节或喂养不当等因素有关。临床表现为排便次数减少（每周 $<3$ 次）、粪便坚硬、排出困难及排便疼痛，甚或粪便潴留，可伴大便失禁等。小儿便秘可发于任何年龄，高发于排便训练期间，通常与反复试图克制排便的行为有关。临床上，95%以上的小儿便秘为功能性便秘，只有不足5%由潜在的器质性疾病所致。

本技术指导原则适用于“中医药理论、人用经验和临床试验相结合的中药注册审评证据体系”（以下简称“三结合”中药审评证据体系）下的小儿便秘中药新药研发，旨在指导申请人在将临床经验方或医疗机构中药制剂开发为中药新药的过程中，基于中医药理论和人用经验制定适宜的研发策略，明确用于支持疗效评价的关键信息。鼓励将真实世界研究、适应性设计、以患者为中心的药物治疗理念等应用于小儿便秘中药临床疗效评价，探索符合中医药疗效特点的儿童用药临床评价新工具，如患者报告结局、观察者/监护者报告结局等临床报告结局指标。

小儿便秘中药新药研发应当以患者为中心、以临床价值

为导向，基于现阶段中医药的临床诊疗实际和未被满足的临床需求。鼓励开发与儿童年龄相适宜的、符合中医药临床实际的剂型（包括直肠给药、外用剂型等）和规格，以满足不同年龄儿童的用药需求。鼓励进行儿童用药的适口性评价，提高儿童用药的依从性，具体可参考《儿童用药口感设计与评价的技术指导原则》。

本指导原则仅代表当前行业领域内较为一致的认识，申请人也可根据具体药物的特点进行有针对性的、体现临床应用实际的临床研究设计。随着学科进展以及对“三结合”中药审评证据体系认识的不断完善，本技术指导原则中的相关内容也将随之调整与更新。

## 二、研发的整体考虑

### （一）目标人群

小儿便秘可发生于任何年龄，但不同年龄段如婴幼儿、儿童/青少年便秘的病因和临床特点不尽相同，研发之初应当结合处方的中医药理论和人用经验，确定目标人群年龄范围。年龄段的划分，可参照国内通行的年龄段划分标准，或基于剂型适宜性、诊断和临床评价的特殊要求等合理设置。

### （二）临床定位

中药新药的临床定位可从以下方面进行考虑：

一是解除粪便嵌塞。通过即时应用，促进排便，清除滞留在直肠和结肠中难以排出的坚硬粪块。

二是改善便秘症状。通过短期应用，改善排便频次、粪便性状以及伴随症状，使患儿排便过程无痛苦。

三是治疗儿童功能性便秘。通过持续应用，软化粪便，维持排便舒适性，恢复患儿正常的排便功能，改善生存质量，减少便秘复发等。

### （三）临床研究路径

研发者应当重视中医药理论对临床定位的指导作用，在临床实践中持续收集、整理并合理利用人用经验，以获得有关临床定位、适用人群、用法用量和疗程等信息，并基于以上信息开展临床研究，为研发决策和注册申请提供支持性证据。根据中医药理论和人用经验支持情况，确定临床研究路径，具体可参考《中药注册管理专门规定》《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则（试行）》等相关要求。

对于无中医药理论和/或人用经验支持的中药新药，可采用药物研发的常规路径，其临床试验设计也可参考本技术指导原则。

## 三、中医药理论

中医学认为，小儿便秘病位在大肠，与脾、胃、肝、肾、肺等脏腑密切相关。其病因，与先天禀赋不足、喂养不当、饮食偏嗜、久坐少动、情志不遂、热病伤阴、过用发汗或通下等因素有关。其病机，或肠腑燥热内结，或乳食积滞内停，

或气机郁滞不通，或气血阴津亏虚，均可致大肠传导功能失常。

小儿便秘的临床辨证主要是辨虚实。实证一般病程较短，多为燥热内结、乳食积滞、气机郁滞等所致，粪质多干燥坚硬，腹胀、腹痛拒按，治以清热润肠、消积导滞、行气导滞之法。虚证一般病程较长，病情顽固，多为气血不足，肠燥津亏所致，表现为大便干结，或便条较粗，便出艰难，腹胀不甚，以益气养血、滋阴润燥为治法。临床常见的中医证候包括：食积便秘、燥热便秘、气滞便秘、阴虚肠燥便秘等。

研究者应当重视处方的中医药理论对小儿便秘人群特征、临床定位、用法用量和疗程、有效性特点、处方安全性（包括含蒽醌类药味和使用注意）等方面的指导。

#### 四、人用经验

鼓励研究者在中医儿科临床实践中规范收集、整理并合理利用人用经验，挖掘在中医药理论指导下“临床有效”的处方使用过程中关于目标人群、临床定位、给药方案等方面的信息；探索处方的初步疗效特点、安全性特征和临床获益；研究符合中医药特点的疗效评价工具与指标等，为制定相关研发策略提供支持。在人用经验收集和整理过程中，临床方面建议关注以下内容：

通常情况下，较小年龄儿童往往由监护人报告疾病相关

信息，年龄较大的儿童和青少年可自行报告。由于不同报告人对信息提供的准确性、详尽程度不同，人用经验收集时应当关注信息来源的可靠性，信息记录和保存的完整性、可追溯性。鼓励使用来源于医院电子病历系统或科研项目等数据库中的数据。鼓励使用电子日志记录排便相关信息，如采用电子化设备等工具（包括手机 APP 等），一方面可以记录排便情况，减少回忆偏倚；另一方面可以追踪患儿服药情况，提高依从性。

人用经验资料应当相对完整。与小儿便秘有效性评价相关的人用经验资料包括人群基本特征（如年龄、是否掌握如厕技能），主治病证相关情况（如是否满足功能性便秘的诊断、排便史包括是否有排便克制行为或粗硬粪便阻塞马桶史，以及中医辨证情况、病程等），干预措施（包括非药物干预如排便训练、饮食生活习惯的调整，给药方法包括用药方案、剂量、疗程、合并治疗措施、是否辅助排便），有效性观测指标（如排便频次、Bristol 粪便性状量表、伴发症状如排便时有无疼痛或排便是否费力、排便改善情况及起效时间和持续时间等），访视/随访情况（是否坚持服药、是否无效失访）等。

与小儿便秘安全性评价相关的人用经验资料包括收集安全性信息所采取的措施和观测的指标，暴露的安全性风险信号及其预后转归等。

## 五、临床试验

根据处方的中医药理论特点、目标人群特征和不同的临床定位，进行相应的临床研究设计。重点关注以下问题：

### （一）研究设计

支持注册的临床试验通常采用随机、双盲、平行对照设计。可以选择安慰剂、极低剂量的试验药为对照，或选择公认有效的药物如聚乙二醇、乳果糖制剂或开塞露等为阳性对照；也可以通过剂量对照研究评价有效性。

根据目标人群、临床定位和疗效评价的需要，可考虑将是否掌握如厕技能、是否存在憋便行为等对诊断和疗效评价影响较大者，作为随机分层因素。

### （二）受试者选择

根据处方特点、临床定位及疗效评价需要，合理设置入选、排除标准。

#### 1. 入选标准

定位于解除粪便嵌塞者，除满足粪便嵌塞的诊断要求外，还可以考虑限定其严重程度，如是否伴有充溢性大便失禁等。

定位于改善便秘症状者，研究对象可不要求必须满足儿童功能性便秘诊断标准。可根据处方特点、人用经验提示的人群特征或用药时机合理设置入组要求，如在入组标准中限定病程 $\geq 2$ 周，自主排便 $< 3$ 次/周，伴有排便困难或排便疼



痛或 Bristol 粪便性状分级为 1 型和 2 型等。

定位于治疗儿童功能性便秘者，应当选择符合儿童功能性便秘诊断要求者作为研究对象。儿童功能性便秘主要基于典型的病史和体格检查做出临床诊断，一般不需要其他理化检查，建议采用罗马 IV 诊断标准，或小儿便秘诊断标准巴黎共识。

如考虑限定中医证候，建议选用较为成熟、公认的证候辨证标准。采用常见证候外的其他中医证候或涉及兼夹证者，应当符合小儿便秘中医药理论并提供相应的依据。

## 2.排除标准

通常情况下，建议排除胃肠道器质性或全身性疾病所致的小儿便秘，包括：①潜在的器质性病因所致的便秘患儿，如肠梗阻、先天性巨结肠、囊性纤维化、胃肠道畸形；②与肌肉、骨骼或神经系统疾病相关的显著发育迟滞进而影响胃肠功能所致的便秘患儿；③继发于内分泌、代谢、神经、组织器官、自身免疫疾病或药物等因素所致的便秘患儿；④有便秘的报警征象，可能患有导致便秘的潜在疾病的患儿。

对于具有严重精神疾病如双相情感障碍、精神分裂症或重度抑郁症等影响疗效评价者，临床试验中可考虑予以排除。此外，定位于治疗儿童功能性便秘的研究，建议排除其他功能性胃肠病（如便秘型肠易激综合征）所致的小儿便秘。

## 3.退出标准

研究过程中如发现报警征象或其他严重安全性风险等，研究者应当及时决定该受试者退出试验。

### （三）给药方案

#### 1.用法用量和疗程

根据处方的中医药理论和人用经验，结合临床定位、入组人群年龄、病程等，确定用药方案、剂量和疗程。

解除粪便嵌塞的研究，应当中病即止；改善便秘症状的研究，疗程可为 1~4 周；治疗儿童功能性便秘的研究，疗程应当至少 8 周。

#### 2.合并治疗

试验期间，应当采取标准的非药物干预措施，如辅导家长正确认识排便克制行为的后果，教育患儿定时排便，记录排便日志，成功排便后给予奖励措施，摄入日常推荐量的纤维素和液体等，但应当避免使用其他影响疗效评价的非药物干预措施，如推拿、针灸、益生菌等。不得使用阿片类（如可待因）、钙剂、铁剂、可乐定、抗胆碱药（如阿托品）、非保钾利尿剂等可能对便秘有影响的药物。

临床试验期间，对于治疗 3 天及以上仍未排便者，研究者可视患儿情况对症使用补救药物，如口服泻药（如聚乙二醇、乳果糖制剂）或直肠给予开塞露或灌肠剂（如生理盐水、磷酸钠盐、矿物油）等。

### （四）有效性评价

目前，对于小儿便秘尚无公认的疗效评价标准。现阶段可基于以下考虑进行疗效评价：

### 1.主要疗效指标和评价标准

（1）解除粪便嵌塞的研究，主要疗效指标可以为解除成功率/时间。“解除成功”可定义为用药排便后，直肠空虚或者仅存少量粪便，左下腹包块清除。可由两名检查者通过腹部触诊或直肠指诊进行评估。

（2）改善便秘症状的研究，主要疗效指标可以采用自主排便次数或基于其定义的“应答”率。“应答”可以定义为“每周自主排便 $\geq 3$ 次，且较基线增加至少1次”。因患儿可能无法准确描述排空感，通常1个小时以内的2次排便视为1次。使用补救药物后24小时之内发生的排便应属于非自主排便。

（3）治疗儿童功能性便秘的研究，主要疗效指标可以参考罗马IV诊断标准制定“治疗成功”，如定义为“观察期内治疗结束前最后4周中有3周（包括最后1周），符合不足2条罗马IV诊断标准”。

此外，对于较小年龄段儿童，除排便次数外，软化大便，确保无痛性排便也是反映临床获益的重要方面。鼓励研究者根据研究药物特点和不同年龄段患者需求，借鉴以患者为中心的药物治疗理念开发适宜的疗效评价工具和评价方法，说明临床获益。

## 2.次要疗效指标

对于较小年龄的儿童，可能难以表述排便不尽感、直肠或肛门堵塞感、治疗整体反应等与排便相关的主观感受，建议根据目标人群年龄以及药物的疗效特点，选择适宜的次要指标。

常用的次要疗效指标包括：①便秘相关症状，如粪便性状、排便疼痛、大便失禁次数（仅针对已掌握如厕技能者），排便不尽感、直肠或肛门堵塞感（针对较大年龄儿童或青少年），以及腹痛程度与次数等；②中医证候改善情况；③用药后第一次自主排便的时间；④补救药物的使用次数或辅助排便情况等。

对粪便性状的评价，可以采用 **Bristol** 粪便性状量表。为减少回忆偏倚风险，对粪便性状的评价建议在排便后尽快进行。对于未完成排便训练的婴幼儿，采用 **Bristol** 粪便性状量表评价可能不可靠，鼓励研究者开发适宜的、基于监护人报告的评价工具。

对于疼痛的评价，可以选择 **Wong-Baker** 疼痛评价图谱、视觉模拟量表（**VAS**）评分、数字评定量表（**NRS**）评分等。

对于小儿便秘中医证候疗效的评价，研究者可从患者获益的角度，结合处方的中医药理论特点进行综合分析，必要时可制定症状体征分级量化标准。

### （五）安全性评价

应当结合人用经验、非临床安全性研究结果及受试人群特点，选择适宜的安全性评价指标，合理设置随访时点。临床试验过程中应当加强对胃肠道事件（如腹泻等）的评估和观察，关注报警征象，必要时还需增加与生长发育相关的指标。

不鼓励含蒽醌类成份的单味药物（包括大黄、芦荟、番泻叶等）长期、反复用于小儿便秘的治疗。对于处方中蒽醌类成份药味使用剂量较大或疗程较长者，建议关注国内外对蒽醌类药物的研究进展，结合处方特点和人用经验提示进行相应的研究，加强安全性监测。

#### （六）试验流程

解除粪便嵌塞的研究，通常无需设置导入期，观察期内出现“解除成功”可中病即止，结束观察。

改善便秘症状的研究，可考虑设置1周的导入期，治疗观察期一般1~4周，每1~2周设置一个访视时点。可考虑设计停药后至少2周的随访，以观察停药后便秘症状是否加重。

治疗儿童功能性便秘的研究，可设置1~2周的导入期，进入观察期前如有粪便嵌塞建议给予解除嵌塞治疗。治疗观察期通常至少8周。一般每4周设置1个访视时点，并进行至少4周的随访，以观察是否复发。

为获取稳定、可靠的基线数据，对于改善便秘症状或治

疗儿童功能性便秘者，通常建议在临床试验中设置导入期。考虑到设置导入期在儿童临床试验中存在困难，而临床实践中患儿家属通常对于排便情况的记录较为关注，若临床研究开始前能够提供患儿排便次数、粪便性状等基线数据的相关记录，并能够保障数据的准确性、可靠性与可溯源性，临床试验中也可不设置导入期。对于需要设置导入期的，导入期内可不用药，但需进行健康教育等。

### （七）试验的质量控制

临床试验期间建议充分关注非药物治疗因素对有效性评价的影响。为提高受试者依从性和数据记录的准确性，鼓励使用电子化的受试者日志/排便日志。日志卡的填写需进行培训和一致性评价。

## 六、与监管机构的沟通

鼓励申请人在小儿便秘中药新药研发过程中，针对研发策略、人用经验研究、临床研究设计、疗效评价方法和工具等问题，在研发的关键时点按照相关程序与监管机构进行沟通交流。

## 七、名词解释

1.功能性便秘（Functional Constipation, FC）：又称习惯性便秘、单纯性便秘，指非全身疾病或肠道疾病所引起的原发性持续便秘，以排便次数减少、排干硬粪便时疼痛、可伴随大便失禁为主要临床表现。本病最常见的触发因素可能是

疼痛或社会因素引起的本能的克制排便。

2.自主排便（**Spontaneous Bowel Movement, SBM**）：指排便不是通过使用补救药物诱导引起。使用补救药物后 24 小时之内发生的排便均属于非自主排便。

3.报警征象（**Alarm Signs**）：指发现以下症状、体征或诊断线索，如先天性巨结肠家族史、扁条状粪便、无肛裂但粪便带血、发育停滞、胆汁性呕吐、严重的腹部膨胀、甲状腺异常、肛门位置异常、肛门反射或提睾反射消失、下肢肌力/张力/反射下降、骶骨浅凹陷、脊柱上有成簇毛发、臀裂偏位、肛门瘢痕，有助于采取进一步的诊断性检查来明确其他疾病。

4.粪便嵌塞（**Fecal Impaction**）：指直肠或结肠内有大块坚硬粪块滞留，难以自主排出，可伴有大便溢出性失禁。

5.大便失禁（**Fecal Incontinence**）：指反复无法控制的粪便排出。严重的功能性便秘患儿，因粪便嵌塞，可导致溢出性大便失禁，相当于中医学的“热结旁流证”，可作为满 4 岁或虽不满 4 岁但已掌握如厕技能患儿的诊断和评价指标之一。

6.憋便/排便克制（**Stool-withholding**）：儿童最常见的功能性便秘原因，也是一种临床动作表现。某种情形下儿童试图通过收缩盆底和臀部肌肉来延缓排便动作，如在经历过排便疼痛或令人恐惧的排便体验后。