兽用中药、天然药物临床试验技术指导原则

 **一、概述**

 临床试验是指在一定控制条件下科学地考察和评价兽药治疗或预防靶动物特定疾病或证候的有效性和安全性的过程。充分、可靠的临床研究数据是证明所申报产品安全性和有效性的依据。

 兽用中药、天然药物的研制过程，与西兽药相比，既有相同点，也有其特殊性。首先，中药新药的发现或立题，多来源于临床的直接观察及经验获得的提示；其次，中药内在成分及其相互作用的复杂性致使其药学、药效及毒理的研究面临更多的困难；再者，影响研究结论客观性和准确性的因素也相对较多。因此，临床试验对中药有效性和安全性的评价具有更

加特殊的意义。

 为了保证兽用中药、天然药物临床试验结论的确实可靠，规范临床研究行为，根据《兽药注册办法》和《新兽药研制管理办法》制定本指导原则。本指导原则旨在阐述兽用中药、天然药物临床试验设计和实施过程中应把握的一般性原则及关键性问题，为兽用中药、天然药物新产品研发提供技术指导。

 **二、兽用中药、天然药物临床试验的基本内容**

 根据试验目的的不同，兽用中药、天然药物的临床试验一般包括靶动物安全性试验、实验性临床试验和扩大临床试验。申请注册新兽药时，应根据注册分类的要求和具体情况的需要，进行一项或多项临床试验。

 **(一)靶动物安全性试验**

 靶动物安全性试验是观察不同剂量受试兽药作用于靶动物后从有效作用到毒性作用，甚至到致死作用的动态变化的过程。该试验旨在考察受试兽药使用于靶动物的安全性及安全剂量范围，为进一步临床试验给药方案的制定提供依据。

  **(二)实验性临床试验**

 实验性临床试验是以符合目标适应证的自然病例或人工发病的试验动物为研究对象，确证受试兽药对靶动物目标适应证的有效性及安全性，同时为扩大临床试验合理给药剂量及给药方案的确定提供依据。实验性临床试验的目的在于对新兽药临床疗效进行确证，保证研究结论的客观性和准确性。

 **(三)扩大临床试验**

 扩大临床试验是对受试兽药临床疗效和安全性的进一步验证，一般应以自然发病的动物作为研究对象。

 **三、兽用中药、天然药物临床试验的共性要求**

 **(一)以中兽医学理论为指导**

 中药用于防治动物疾病及提高生产性能有着悠久的历史，并已形成了一套完整的理论体系。基于对生命活动规律和疾病发生学的整体观，中兽医学对疾病的治疗通常立足于通过调节脏腑、经络、气血等机能建立机体内环境的稳态，维持机体气机出入升降、功能活动的有序性，提高机体对外环境的适应能力。因此，中药的特点和优势在于“整体调节"，这与化学药品“对抗疗法”有着本质的不同。

 兽用中药、天然药物临床试验中评定治疗结局指标的确立，不应只从单纯生物医学模式出发，仅着眼于外来致病因子，或生物学发病机理的微观改变和局部征象，而应从整体水平上选择与功能状态、证候相关的多维结局指标。在中药临床试验设计时，将治疗效能定位于对病因或某一疾病环节的直接对抗，或仅仅对用药后短期内的死亡率等极少指标的考察，显

然是不合理的。

 对适应证疗效的定位，除了治疗或预防作用外，也完全可定位于配合使用的层面，如辅助治疗、缓解病情或对某类药物的增效作用等。

 **(二)试验设计原则**

 兽用中药、天然药物临床试验的设计应遵循随机、对照和重复的原则。

 1．随机原则

 随机是指每个受试动物以机会均等的原则随机地分配到试验组和对照组，目的在于使各组非实验因素的条件均衡一致，以消除非实验因素对试验结果的影响。

 2．对照原则

 对照是比较的基础，为了评价受试兽药的安全性和有效性，就必须有可供比较的对照。合理设置对照可消除或减少实验误差，直观地判断出受试动物治疗前后的变化(如体征、症状、检测指标的改变以及死亡、复发、不良反应等)是由受试兽药，而不是由其他因素(如病情的自然发展或机体内环境的变化)引起的。

 试验组和对照组动物应来自同一个受试群体，二者的基本情况应当相近。试验组与对照组的唯一区别是，试验组接受受试兽药治疗，而对照组接受对照兽药治疗或不给药。

 3．重复原则

 试验组与对照组应有适当的样本含量，过小或过大都有其弊端。样本含量过小，检验效能偏低，导致总体中本来具有的差异无法检验出来，但也并非样本愈大愈好。如果无限地增加样本含量，无疑将加大实验规模，延长实验时间，浪费人力物力，还有可能引入更多的混杂因素。

 决定样本含量(病例数)的因素不外乎几个方面。首先，与样本所包含个体的差异程度有关。个体之间差异越大，所需观察的病例数越多；反之，若个体之间差异较小，所需观察的病例数就较少。其次，与组间效应差异的程度有关。组间效应差异越大，所需观察病例数就越少；反之，则所需观察的病例数较多。再者，还与统计资料的性质有关。以计数资料或等级资料作组间效应比较时，所需的样本含量，较以计量资料要大。除此之外，统计推断的严格程度(即以显著性检验为基础所进行的统计推断，所得出的结论与真实性相符合的程度)也影响样本含量的大小。

 一般来说，临床试验的样本含量至少应达到最低临床试验病例数规定(见表1和表2)，而实际情况下，应根据统计学的要求科学而灵活地确定样本含量。

表1 靶动物安全性试验每组最低动物数

受试动物种类 动物数

马、牛等大动物 5

 羊、猪等中动物 8

兔、貂、狐等小动物 10

 犬、猫等宠物 8

 家禽 15

表2 实验性临床试验每组最低动物数

受试动物种类 动物数

 自然病例 病症模型

马、牛等大动物 10 5

 羊、猪等中动物 20 10

兔、貂、狐等小动物 20 15

 犬、猫等宠物 15 10

 家禽 30 15

表3 扩大临床试验每组最低动物数

受试动物种类 动物数

 散发病例 群发模型

马、牛等大动物 20 30

 羊、猪等中动物 30 50

兔、貂、狐等小动物 30 50

 犬、猫等宠物 20 30

 家禽 50 300

 (三)试验方案

 1．试验方案制定与审批

 临床试验应制定切实可行的试验方案。试验方案应由申请人和临床试验承担单位共同协商制定并盖章、签字，报申请人所在地省级兽医行政主管部门审批后实施。需要使用一类病原微生物的，应当按照《病原微生物实验室生物安全管理条例》和《高致病性动物病原微生物实验室生物安全管理审批办法》等有关规定，向农业部履行审批手续。临床试验批准后，应当在有效的批准时限内完成。临床试验应当按照批准的临床试验方案进行。

 一般情况下，临床试验方案应包括以下内容：(1)临床试验的题目和目的；(2)临床试验承担单位和主要负责人；(3)进行试验的场所；(4)试验预期的进度和完成时间；(5)临床试验用兽药和对照用兽药；(6)病例选择或人工发病的依据和方法；(7)试验设计；(8)主要观测指标的选择；(9)数据处理与统计；(10)疗效评定标准；(11)病例记录表。

 2．受试兽药

 一般情况下，受试兽药包括临床试验用兽药和对照用兽药。

 临床试验用兽药应为中试或已上市产品，其含量、规格、试制批号、试制日期、有效期、中试或生产企业名称等信息应明确，且应注明“供临床试验用"字样。

 对照用兽药应采用合法产品，选择时应遵循同类可比、公认有效的原则。在试验方案及报告中应阐明对照兽药选择的依据，对二者在功能以及适应证上的可比性进行分析，并明确其通用名称、含量、规格、批号、生产企业、有效期及质量标准推荐的用法用量等。对照用药物使用的途径、用法、用量应与质量标准规定的内容一致。

 临床试验用兽药和对照用兽药均需经省级以上兽药检验机构检验，检验合格的方可用于临床试验。

 3．菌(毒、虫)种

 人工发病使用的菌(毒、虫)种应明确，一般需采用已被认可的标准株。采用其他来源的菌(毒、虫)种，应提供详尽的背景资料，包括来源、权威部门鉴定报告和主要生物学特性等。

 4．效应指标的选择

 正确选择效应指标是观察并做出判断的基础，对保障研究结论的客观、准确至关重要。主要效应指标一般应具有关联性、客观性、精确性、灵敏性和特异性。

 关联性 所选指标与研究目的有本质的联系，应与疗效和安全性密切相关，并能确切反映试验兽药引起的效应。

 客观性 临床试验应选择具有较强客观性的指标，或建立对定性指标或软指标观测的量化体系，以减少或克服观测过程中因研究者主观因素造成的偏倚。客观性包括两个方面的含义，一是指标本身应具有客观特性，能通过适当的手段和方法被客观地度量和检测，并以一定的量值表述其观测结果；二是指度量、观测的客观性，即度量、观测的结果应能恰当地真

实地反映其状态及程度。

 精确性 包括准确性和可靠性，前者反映观测值与真实值接近的程度，后者表示观测同一现象时，多次结果取得一致或接近一致的程度。

 灵敏性 灵敏性高可以提高观测结果的阳性率，但需注意灵敏性过高所导致的假阳性结果。

 特异性 选择的指标应能反映效应的专属性，且不易受其他因素干扰。

 除此之外，应该看到许多疾病往往表现为机体功能、代谢、组织结构等多方面的综合改变，对所使用兽药的反应也可能是多方面的，因而评价药物效应的指标也必需是综合性的。一般来说，如果有必要而且可能，应从临床症状、体征指标、功能或代谢指标、病原学和血清学等多方面地设置观测指标，以便能对疗效做出全面综合的判定。

 5．疗效判定 ．

 对疗效的判定必须有客观、明确、操作性强的标准。疗效等级通常划分为痊愈、显效、有效和无效。应该注意的是，不同的疾病有不同的临床过程，对治疗药物的反应也不尽相同，因而疗效的等级划分也不是一概而论的。

  **(四)试验记录**

 临床试验承担单位应对所有数据和整个试验过程做详尽的记录，并按规定保存及管理，以备审核人员进行检查。

  **(五)统计方法**

 对试验数据的分析处理，一般要借助适宜的统计方法。选用的统计方法是否正确，直接关系到统计推断的合理性及结论的科学性。

 临床研究统计资料一般可分为计量资料和计数资料。不同类型的数据资料，须采用不同的统计分析方法，不可混淆。

  **(六)结论推导**

 结论的外推是一个建立在对资料、数据的分析，统计学显著性检验的基础上，由样本的信息推及总体的过程。结论外推时须以研究样本的同质性为基础。

 结论的推导应兼顾差异的统计学意义和实际临床意义。如果某种新的防治措施，既具有临床意义，又具有统计学意义，这将是我们所期望的。若疗效的比较，其差异具有临床意义，但却达不到统计学显著水平，此时应考虑试验样本是否足够大。

  **(七)临床试验报告**

 临床试验报告是反映兽药临床试验研究设计、实施过程，并对试验结果做出分析、评价的总结性文件，是正确评价兽药是否具有临床应用价值的重要依据。

 临床试验单位应对其出具的临床试验报告盖章确认，并对试验报告的真实性负责。临床试验负责人和主要参与人员需在临床试验报告上签字，并负有职业道义和法律责任。

 临床试验承担单位应符合农业部规定的相关资质要求。负责新兽药临床试验的研究者应具有兽医师以上资格和相关试验所要求的专业知识和工作背景。

 **四、靶动物安全性试验**

 应选用健康的靶动物进行试验，一般采用与临床应用相同的给药途径、间隔时间和疗程。

 以推荐的临床用药剂量为基础设置不少于三个剂量组，一般为1、3、5倍剂量组，必要时设置10倍剂量组。

 观察指标一般应包括临床体征、血液学指标、血液生化指标、二便等，有条件或必要时可进行剖检和组织病理学检查。

 **五、实验性临床试验**

 **(一)—般性原则**

 在试验设计和具体实施过程中，应严格控制试验条件，将可能影响试验结果准确性的因素降低至最低限度。保证试验各组处于相同的试验环境下，并有可靠的隔离措施。试验各组的处置方法应明确，包括给药剂量、给药途径及方式、给药时间及间隔、给药周期、观察时间和动物的处置等。给药剂量的选择、单次给药剂量的设定、给药周期的确定等都应以药效学试验和安全性试验的数据为依据。要做到剂量科学准确，对不同试验个体应做到给药确实并均等。

 **(二)人工发病或复制病证模型**

 1．受试动物

 一般采用健康动物。对动物的饲养管理应达到一级或一级以上实验动物的管理要求。受试动物来源、品种、日龄、性别、体重、健康状况、免疫接种、日粮组成及饲养管理等背景资料应清楚，同一试验应尽可能使用背景相对一致的动物。

 2．发病或造模方法

 人工发病或造模，一般应采纳被广泛认可的方法。采用新方法的，应说明新方法的优势及其建立的依据，包括菌(毒、虫)种、药物、人工环境等致病因素的选择，染毒或给药途径的选择，剂量筛选过程，染毒后的生物学效应，应附具研究数据和必要的文献资料。

 应清晰、详尽地描述发病的方法和过程，并对发病是否成功做出评价。

 3．试验分组

 试验各组的设置取决于所考察兽药的特性，也与是否要进行有效剂量的筛选相关。一般应设置不少于三个剂量的试验组(即高、中、低剂量组，中剂量为拟推荐剂量)和三个对照组(即兽药对照、阳性对照和阴性对照组)。

  **(三)自然病例的临床试验**

 以自然发病的动物作为受试对象时，病例选择的准确性至关重要。为此，研究者应制定病例选择的诊断标准、纳入标准、排除标准以及病例剔除和脱落的条件j在确定合格受试动物时，诊断标准、纳入标准和排除标准互为补充、不可分割，以避免产生选择性偏倚。

 1．诊断标准 诊断标准是指能够准确诊断一个疾病或证候的标准。选择或制定的诊断标准应符合特异性、科学性、客观性和可操作性原则，一般可考虑采用：(1)国家统一标准：由政府主管部门、全国性学术组织制定的诊断标准。(2)高等农业院校教科书记载的有关诊断标准。(3)地方性学术组织制定的诊断标准。采纳诊断标准时应说明标准来源或出处。没

有现行标准或现行标准存在缺陷时，应自行制定或完善相关诊断标准。诊断标准的内容，不仅包括临床诊断或辨证，还应有必要的病理剖检、生理生化指标检测、血清学、病原学诊断等数据作为佐证，保证病例纳入的准确性。

 主治病证定位为中兽医证候的，除了以中兽医理论进行辨证，制定病例诊断的证候标准外，一般还应在对病证实质进行分析的基础上，尽可能采用适当的现代兽医学诊断指标(生理生化、病理变化、血清学、病原学等)。某些疾病临床有不同分型或分期，且不同型、期有其明显的临床特征者，应明确分型或分期。

2．病例纳入标准

 纳入标准是指合格受试动物所应具备的条件。在一项具体的研究中，被纳入研究的对象，除应符合诊断标准外，研究者还必须根据具体的研究目的及实施的可行性，对研究对象的其他条件同时做出规定。一般包括病型、病期、病程、品种、年龄、性别、体质、胎次以及其他情况。选择的病例可以来自不同养殖场或兽医诊疗单位，但各动物个体不能有过大的差异。

 3．病例排除标准

 排除标准指不应该被纳入研究的条件，如同时患有其他病证或合并症者，已接受有关治疗可能影响对效应指标观测者，伴有影响效应指标观测及结果判断的其他生理或病理状况(如生殖周期)，以及其他偶然性因素。

 4．病例记录表

 病例记录表是收集、记录第一手临床数据的表格。临床试验的成功与否可取决于病例记录表的设计，蹩脚的表格可能导致填写的内容不可靠，收集的数据不完整。在设计病例记录表时，应仔细对照试验设计中的观测指标，力求周密细致，简明清晰。

 研究者应确保将任何观测结果和发现准确而完整地记录在病例记录表上，记录者应在表上签名并加注日期。

 5．试验分组

 一般设置高、中、低3个剂量组和阳性药物对照组，预防试验还应设置阴性对照组。

 **五、扩大临床试验**

 **(一)一般性原则**

 一般采用健康动物或自然发病的病例，对病例的选择应有确切的诊断标准和恰当的纳入标准，以降低品种、体格、性别等因素对试验结果的影响。

  **(二)试验设计**

 1．试验分组

 治疗试验一般设置推荐剂量组和药物对照组，预防试验设置推荐剂量组、兽药对照组和不处理对照组。推荐剂量应有试验依据。

 2．给药方案

 推荐剂量、给药方法和疗程等应与标准、说明书草案中的推荐用法相一致。