**用于猪肺热咳喘证的兽用中药临床研究技术指导原则**

**（征求意见稿）**

一、概述

充分可靠的临床研究数据是评价所申报产品安全性、有效性的重要依据，为保证兽用中药临床试验结论的确实可靠，本指导原则旨在通过科学、系统地分辨猪肺热咳喘证证候特点及其演变规律，对诊断标准、纳入标准和疗效评价进行了统一，同时，解决中兽医诊断条目缺乏权重等问题，促进其在兽医临床与科研中的应用，为中兽医临床精准辨治猪肺热咳喘证，开展临床有效性、安全性评价提供指导。研究者应根据本指导原则要求，结合猪的地域和品种等因素的影响，在具体实施过程中，可依照实际情况灵活调整。研究应以安全性和有效性为纲，贯穿整个目标适应症研究的始终，增强兽医临床辨证研究的科学性，可靠性和一致性。

肺热咳喘证为外感风热或因风寒之邪入里郁而化热，以致肺气宣降失常所致。肺热证引起的疾病已成为猪场的常见病，尤其易发于秋冬、初春气温骤变的季节转换时期。各个阶段的猪群都有发生，但以保育猪、生长育肥猪、后备猪最为常见。猪群长期饲喂颗粒或粉状类饲料，猪舍内饲料粉末、霉变粉尘等过多，猪舍环境卫生不良，有害气体以及病原微生物等邪毒增多，致猪群外感病邪而易致肺热证的发生。或猪群经过长途运输、气温炎热、转群、转栏、接种疫苗等其他致病因素时，正虚邪盛而易致病情更加严重。当热邪侵袭机体、或寒邪入里化热，可导致热邪袭金、气机不畅，肺失宣降、司呼吸之能减退，病猪发热喜饮，食欲降低或废绝，鼻镜干燥，鼻翼煽动，啌咳气喘。肺外合皮毛，故可致病猪被毛干枯、紊乱，甚或皮削翻翻，皮毛受损；肺热壅盛下传大肠，导致大肠津液耗损，加之气机不畅，腑气不通，证见病猪出现大便干结或便秘症状，腑气不通，上逆于肺又会加重病猪咳喘症状；当肺热不解则乘侮其他脏腑，或致肝热，病猪表现为体型消瘦、被毛干枯、眼眵增多或显泪斑；若热邪逆传心包，病猪则出现精神不振、头低耳耷，嗜睡等精神症状。另外，热盛动血，病猪也可见皮疹隐隐，皮肤，特别是耳尖、腹下或腿部皮肤呈显斑状、点状出血；后期可见病猪咳出带血痰液，或见鼻端有血色泡沫等。

二、临床研究要点

新兽药临床试验的主要目的是通过临床试验探索或确认新兽药对目标适应症动物的有效性。在开展兽用中药新药的临床试验时，应关注药物临床试验的目的与定位、疾病诊断标准、纳入动物情况、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、评价标准以及统计学要求等问题。

**（一）临床试验目的和定位**

兽用中药新药用于猪肺热咳喘证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，明确中兽医证候，确定其的临床定位。

兽用中药新药用于猪肺热咳喘证的临床定位一般可从以下几方面考虑：

**1. 消除或改善病猪咳嗽、气喘，呼吸困难的症状** 猪患肺热咳喘证主要症状为咳嗽、气喘和呼吸困难等。

**2. 改善患肺热咳喘证病猪的整体状况** 通过治疗，降低病猪异常升高的体温，改善患病动物的精神状态，恢复食欲，使病情得以一定或完全控制，改善或恢复生产性能。

**3. 控制疾病的进一步发展** 猪肺热咳喘证长期或反复发作，部分患病动物可能会进一步恶化致死亡，用药以后可以明显控制猪肺热咳喘证的恶化，降低猪只的淘汰或死亡。

**（二）证候诊断标准**

依据中兽医理论“方证相应”的原则，制定了具有科学性、合理性、临床实际可操作性的猪肺热咳喘证中兽医证候诊断标准如下：

主症：发热、咳嗽，气喘（腹式呼吸、呼吸困难），流黏稠鼻涕。

次症：采食下降、精神沉郁、饮水增加、粪干，尿赤、鼻盘干。

诊断标准：具备上述全部主症，及2项以上次症，即可判为猪肺热咳喘证。

**（三）****症状评分赋值**

根据猪肺热咳喘证症状的严重程度制定症状评分，见表1、表2。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 表1 猪肺热咳喘证主症评分标准 | | | | | |
| **指标** | | **正常（0分）** | **轻度（2分）** | **中度（4分）** | **重度（6分）** |
| 发热 | | 无 | 0℃≤ΔT＜0.8℃ | 0.8℃≤ΔT＜1.5℃ | ΔT≥1.5℃ |
| 咳嗽 | | 无 | 偶有咳嗽 | 间断咳嗽 | 咳嗽频繁 |
| 呼吸急促 | | 正常 | 呼吸浅快，伴有鼻翼煽动，犬坐姿势，张嘴、 | 呼吸急促，伴有张口呼吸 | 呼吸急促、伴有腹式呼吸，气喘，胸廓及腹壁有明显扩张运动 |
| 鼻流浓涕 | | 无 | 偶流少量脓涕 | 常有少量脓性鼻涕 | 流大量黄色、白色脓性鼻涕或有血色泡沫样鼻液流出 |
| 表2 猪肺热咳喘证次症评分标准 | | | | | |
| **指标** | **正常（0分）** | | **轻度（1分）** | **中度（2分）** | **重度（3分）** |
| 采食 | 正常 | | 采食轻微减少 | 采食显著减少 | 不食或废绝 |
| 精神 | 反应灵敏 | | 精神不振，  对吆喝反应迟缓，被毛粗乱 | 精神萎靡，呆立喜卧，吆喝不动，驱赶始动，被毛粗乱不整 | 精神沉郁，驱赶不动，被毛粗乱不整 |
| 饮水 | 正常 | | 饮水稍多 | 饮水量多，次数频繁 | 一直想饮水 |
| 粪尿 | 正常 | | 粪便表面略干，尿少 | 粪便便面及内部均干燥，尿短赤 | 粪干结成球，尿短赤，排便、排尿困难， |
| 鼻盘 | 正常 | | 微干 | 干燥 | 干裂 |

**（四）受试动物选择**

**1. 纳入标准**

（1）试验动物来源明确，试验场具有检疫合格证；

（2）试验场地负责人知情且同意；

（3）试验前2周，未接受过除消毒剂和疫苗之外的其他药物预防或治疗；

（4）患病猪符合肺热咳喘证的临床证候诊断标准。

**2. 排除标准**

根据试验目的、药物特点、目标适应症情况，考虑安全性、有效性及伦理学等因素确定病例排除标准。应排除影响目标证候诊断或证候疗效判断的患有兼夹证候等其他证候的猪只，排除通过改善症状可能导致掩盖病情进展的情形，排除给药后会发生严重后果、严重不良反应或加速疾病进程的特定动物。

（1）有肺热咳喘证以外的症状或疾病的病猪；

（2）发病后濒临死亡，预后不良难以救治的病猪；

（3）试验前接受过其他药物治疗，并可影响本试验结果的病猪；

（4）药物治疗后不能持续跟踪观察的个体或数据严重丢失的病猪。

**（五）退出标准**

（1）试验期间出现外因导致的受伤、有生命危险等情况；

（2）试验期间使用了影响本试验的其他药物；

（3）试验过程中发生重大偏离。

**（六）试验中止**

若研究者认为受试动物安全性受到较大损害或者在试验中发现临床试验方案有重大失误，难以评价药物效应等，应及时中止临床试验。

**（七）试验设计**

（1）设盲

试验采用给药者-评估者设计。分组和供给药物的人员不参与临床疗效评价；疗效评价者不了解受试猪只的分组、给药与药物信息；锁定数据后揭盲，对数据进行分析并撰写试验报告。试验期间，除非出现严重不良反应或事件，不对试验相关人员揭盲。

（2）分组

分组遵循随机、对照和重复的原则，药效评价试验设置三个剂量组（即高、中、低剂量组，中剂量一般选为推荐剂量）、阳性药物对照组或安慰剂（不治疗）对照组。药效评价田间试验仅设置推荐剂量组和阳性药物对照组，或推荐剂量组和安慰剂（不治疗）对照组。

（3）给药方案

给药方案包括规范明确的给药途径、给药方法、使用剂量、投药频次，时机及给药疗程。

**（八）对照药物选择**

对照药物应采用合法产品，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药物选择的依据，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。对照药物使用的途径、用法、用量应与质量标准规定的内容一致。

如没有可选的已获得批准文号的合法对照药物，则对照药物可选安慰剂，安慰剂应在剂型、外观、气味、口感、质感等性状特征上与试验药物尽量接近，确保临床研究者在盲态下开展研究。

**（九）疗程及观测时点**

根据药物特点和前期研究信息合理设置观测时点及疗程，并根据研究目的的不同，科学设计观测的方法、观测时点和观测内容等。

**（十）有效性评价**

以证候疗效评定标准进行有效性评价。中兽医证候疗效为复合性指标，包括主症和次症的消除、改善或控制，并可通过共同积分的改变进行评价。应重视各指标的权重赋值的合理性，猪肺热咳喘证的具体评价指标如下：

（1）痊愈：临床证候消除，症状积分减少100%。治疗后发热消退，体温恢复正常，其他伴随症状完全消失，观察期不复发，判为治愈。计算治愈率。

（2）显效：临床证候明显改善，症状积分减少≥70%，治疗后发热消退，咳嗽、气喘等症状明显减轻，精神、食欲好转，体温基本恢复正常，其他伴随症状基本消失；观察期内症状不再加重，判断为显效。计算显效率。

（3）有效：临床证候部分改善，30%≤症状积分减少＜70%，治疗后发热消退，咳嗽、气喘等症状减轻，精神、食欲略有好转，体温基本恢复正常或稍高，其他伴随症状基本消失；观察期内症状不再加重，判断为有效。计算有效率。根据治愈率、显效率和有效率。计算总有效率。

（4）无效：临床证候无明显改善，甚至加重或死亡，症状积分减少＜30%，治疗后病猪发热、咳嗽、气喘等症状没有减轻，体温未下降甚至较之前上升，或低于正常体温，其他伴随症状未改善甚至加重。判为无效。计算无效率。

最后统计总有效率，总有效率为治愈率、显效率、有效率之和。以治愈率、显效率和总有效率为主要指标。

**（十一）试验的质量控制**

试验应当选择一种适当的方式，便于评价患病动物在试验过程中每天的症状和体征。

对于主观评价指标，质量控制至关重要。若在试验的某个阶段（如探索性试验阶段）未采取盲法设计，应着重注意保证评价者与数据分析者均处于盲态，降低偏倚性。

**（十二）统计方法**

应符合统计学的一般要求。病例数的设计应根据统计学、相关法规或技术规程的要求进行计算统计。