**用于猪外感风热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临床安全性、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、系统地分辨猪外感风热证证候特点及其演变规律的异同，对纳入标准和疗效评价进行统一，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外感风热证，开展有效性评价提供指导。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，增强临床辨治研究的科学性，可靠性和一致性。

外感风热证是猪的一种常见病证。多因炎热季节气候突变,气温变化幅度大，风热所致。病猪常常表现为发热重、微恶寒而表现出轻微的寒颤症候，或不恶寒反畏热，喜卧凉处或潮湿处，精神不振，头低耳耷，食少纳呆。耳鼻俱温，体温升高，或微汗，初期，鼻流清涕，鼻汗时有时无。稍后则鼻吻干燥，鼻流浊涕，鼻流黄色或白色黏稠脓涕，咳嗽，咳声不爽，口干渴，舌稍红，苔薄白或薄黄，脉浮数。

风热之邪从鼻、咽喉侵入，损及鼻、咽喉，致鼻塞喷嚏连连，咽喉肿痛敏感，触捏咽部病猪躲闪，并易引发咳嗽。肺为娇脏，受风热病邪侵袭，肺气上逆，易发咳嗽，呼吸增速。肺热下行，易致大肠燥热而发大便干燥，小便赤黄。风热为阳邪，易炼津为痰，故多见病猪咳后有呕吐伸颈之状。该证失治误治，易转化为肺热咳喘证。在季节更替气候变化之时，猪所患感冒、支气管炎（肺炎）、肺炎初期以及转群或长途运输以后病猪所表现的呼吸系统感染性疾病，其病理过程中多有风热证证候。可参考本证进行辨证论治。

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证新兽药对动物的安全性及目标适应症的有效性。在开展兽用中药新药的临床试验时，应关注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**

兽用中药新药用于治疗猪外感风热证的临床试验，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临床前研究结果，拟定研究的目的，明确新药的适应症，确定新药临床应用的功能主治定位。

兽用中药新药用于治疗猪外感风热证的临床定位为干预猪外感风热证的发生、发展与转归，改善或消除症状，恢复或提高生产性能。一般可从以下几方面考虑：

**1. 消除或改善病猪的主要症状** 用药治疗可以消除病猪精神不振，头低耳耷，体温升高、耳热或左右耳温不均，鼻吻干燥，舌红苔薄黄，呼吸加快等症状。

**2. 改善病猪外感风热证的整体状况** 通过治疗，可以改善病猪食欲，降低猪异常升高的体温，改善口色红，鼻流浊涕，大便干结等症状，恢复猪的精神状态，使病情得以完全控制。

**3. 控制疾病的进一步发展** 猪外感风热证如不及时治疗，或失治误治，病情易转化并进一步恶化，甚或致死动物。用药可以有效控制疾病恶化。

**（二）证候诊断标准**

中兽医临床证候诊断标准，可以参照有关国家标准、行业标准或团体标准等进行制定，如无适用的诊断标准，可自行制定并经专家论证达成共识。证候诊断构成要素可采用定性或半定量方式，或主次症的方法，可制定具有中兽医特色的证候诊断量表，满足科学性、合理性，并具有临床实际可操作性。特提出猪外感风热证中兽医临床证候诊断标准如下：

主症：发热重，恶寒轻，耳热，体热，但常见左右耳温或左右肩胛部皮温不均，或不恶寒畏热，喜卧凉处、鼻吻干，鼻流浊涕、呼吸急促、咳嗽、口色红。

次症：精神不振，头低耳耷、采食下降、口渴喜饮、大便干结，小便赤黄。

诊断标准：具备全部主症和至少1项次症者，即可诊断为猪外感风热证。

**（三）证候评分**

根据猪外感风热证的症状严重程度制定症状评分，详见表1、表2。

表1 猪外感风热证主症评分标准

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（4分）** | | **中度（6分）** | **重度（8分）** |
| 体温 | 38~39.5℃ | 轻微发热  39.5~40.0℃ | | 发热  40.0℃~41.0℃ | 高热  ≥41.0℃ |
| 鼻盘及鼻涕 | 鼻盘湿润、光泽，无鼻涕 | 鼻盘湿润无光，鼻汗时有时无，清涕 | | 鼻盘珠状汗滴或干，鼻流浊涕 | 鼻盘干裂，鼻流黄浊涕 |
| 呼吸 | 正常 | 呼吸正常 | | 呼吸加快 | 呼吸急促，甚至出现轻微腹式呼吸 |
| 咳嗽 | 无咳嗽 | 轻微咳嗽 | | 咳嗽频繁，采食干粉料时咳嗽较易发生 | 咳嗽明显，且可呈痉挛性连续咳嗽 |
| 口色 | 正常 | 口色淡红 | | 口色鲜红 | 口色赤红 |
| 表2 猪外感风热证次症评分标准 | | | | | |
| **指标** | **正常（0分）** | | **轻度（1分）** | **中度（2分）** | **重度（3分）** |
| 精神 | 不时拱地，摆尾，觅食状 | | 精神不佳，不愿走动，多卧于地面，人员驱赶快速站立 | 精神不振，喜卧懒动，驱赶是站立缓慢 | 神志沉郁，嗜睡，人员驱赶不愿站立 |
| 采食 | 正常采食 | | 采食下降 | 采食明显下降，料槽少量剩料 | 采食显著减少，不食或废绝，剩料较多 |
| 饮水 | 正常饮水 | | 饮水量略有增加 | 饮水量增加 | 饮水量减少 |
| 粪便 | 正常 | | 粪便略干 | 粪便干燥 | 粪便干，成球状 |
| 尿液 | 正常 | | 尿发黄 | 尿黄，尿短少 | 尿短赤 |

**（四）受试动物选择**

**1. 纳入标准**

（1）猪来源明确，猪场具有检疫合格证；

（2）试验场地负责人知情且同意；

（3）试验前2周，未接受过除疫苗和消毒剂以外的药物预防或治疗；

（4）患病猪符合外感风热证的临床证候诊断标准。

**2. 排除标准**

（1）患有外感风热证以外的证候或疾病的病猪；

（2）发病后濒临死亡，预后不良或预期难以救治的病猪；

（3）试验前2周，接受过可影响本试验的其他药物治疗的病猪；

（4）药物治疗后不能持续跟踪观察的数据丢失严重的病猪。

**（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。分组和给药人员不参与疗效评估；疗效评估者不了解试验猪的分组、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，除非出现严重不良事件，不对相关人员揭盲。

（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，中剂量为推荐剂量）和药物对照组。药效评价田间试验设置推荐剂量组和药物对照组。

（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，次数、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、质感等特征性状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、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的评价。中兽医临床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，并可以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，猪外感风热证的具体疗效评价临床指标如下：

（1）治愈：临床证候消除，症状积分减少100%。治疗后病猪精神状态、发热、咳嗽、流涕等症状完全消失，食欲、大小便恢复正常，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%。治疗后病猪精神状态明显好转，食欲恢复，发热消退，咳嗽、流涕等症状明显减轻，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%。治疗后病猪发热消退，流涕、咳嗽等症状减轻，精神略有好转，体温稍高，其他伴随症状有所减轻，观察期内症状不再加重，判断为有效。计算有效率。

（4）无效：临床证候无明显改善，甚或加重，症状积分减少＜30%。治疗后病猪发热、流涕、咳嗽、呼吸等症状没有减轻甚至加重，体温未下降甚至较之前上升或降低到正常体温以下，其他伴随症状未改善甚至加重、死亡者。判为无效。计算无效率。

以治愈率、显效率、有效率和总有效率为主要指标，以试验期间，猪的体重、耗料量、料重比、饮水量等生产性能指标为次要指标，综合评价受试药物对猪外感风热证的临床疗效。

**（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。