

# 防治奶牛临床子宫内膜炎的抗微生物药 靶动物安全性和有效性试验指导原则

## 一、概述

### （一）目的

为指导申报单位开展抗微生物药防治奶牛临床子宫内膜炎的安全性和有效性研究，特制定本指导原则。

### （二）适用范围

适用于治疗奶牛临床子宫内膜炎的抗微生物药物。

### （三）术语

临床子宫内膜炎（Clinical endometritis）：在产后 21 天或以后发生，从阴道中排出子宫黏液脓性或脓性分泌物，但无全身症状。

## 二、防治临床子宫内膜炎产品的靶动物安全性试验

### （一）概述

申请单位必须证明拟上市的防治奶牛临床子宫内膜炎产品对靶动物的安全性。下述安全性试验用于证明受试药物对靶动物的安全性。另外，在疗效试验期间，药物发生的任何不良反应也应予以报告。

### （二）受试动物

选择 10 头产后无临床子宫内膜炎的健康奶牛，对每一受试动物的描述应说明年龄、泌乳阶段、生产次数以及日产奶量情况。

### （三）受试药物

拟用于治疗临床奶牛子宫内膜炎的制剂。

### （四）药物处理

#### 1. 处理前期

在处理前，应采用直肠触诊、阴道检查和/或 B 超诊断评价奶牛子宫状态，并进行评分（见表 1）。

#### 2. 药物处理

以推荐剂量和给药方案给药。

#### 3. 处理后期

给药后 3 周（下一个生殖周期）或 21~30 日（下一个生殖周期不发情奶牛），应采用

直肠触诊、阴道检查和/或 B 超诊断评价奶牛子宫状态，并进行评分（见表 1）。

## （五）数据收集与结果评价

药物处理前、处理期间及处理后期的资料应包括动物身份的识别信息、试验地点、试验动物数、观察日期、试验天数，每头牛的奶产量和体温。

根据收集的上述数据及临床检查结果确定防治奶牛临床子宫内膜炎产品对靶动物的安全性。

## 三、防治临床子宫内膜炎产品的药物有效性研究

### （一）一般性原则

1. 对于防治奶牛临床子宫内膜炎的药物，其用药条件是：在产后 21 日以后，奶牛至少应存在一种入侵子宫的病原体感染和存在奶牛阴道排出非正常的子宫分泌物的症状。

2. 在临床研究中，子宫内膜炎致病菌的分布情况将用于确定标签疗效的说明，因此在研究中要有足够数量（不少于 2 类菌种共计不少于 60 株）的主要子宫内膜炎的致病菌以证明其疗效，同时对分离的致病菌进行拟申请兽药活性成分的药敏试验。

3. 收集的数据应来自具有代表性的牛群。为此，应对靶牛群中所有奶牛进行检查，所有符合条件的奶牛都应包括在试验中。应提交牛群/奶牛的一般性描述数据，包括整个成年牛群的大小、当前泌乳的奶牛数、牛群整体的受孕率，每头奶牛的大致年龄及品种、日产奶量。

4. 微生物学分离培养上，治疗前子宫分泌物中分离出的病原体在治疗后的检测样本中应不能再分离到。如果治疗前未分离到某种病原体，则治疗后的样本中同样不应分离到同种病原体。

5. 来自 III 期临床的子宫内膜炎病原体分离情况将被用于确定标签的疗效说明。例如：对化脓隐秘杆菌、大肠杆菌、溶血性链球菌等所致子宫内膜炎有效的抗微生物药物适应证是：“用于治疗由化脓隐秘杆菌、大肠杆菌和链球菌属如溶血性链球菌引起的子宫内膜炎”。

### （二）临床试验

#### 1. 子宫内膜炎 II 期临床试验

初步评价拟申请的治疗奶牛子宫内膜炎的新兽药对奶牛子宫内膜炎的防治作用和安全性，确定合理的给药剂量方案。试验设计内容如下：

##### （1）试验动物及入选和剔除标准

试验动物选用自然感染病例，均应经执业兽医师临床诊断确证发生子宫内膜炎后方可进行临床试验。试验动物每组不能低于 10 头。

奶牛入选标准：入选奶牛体况评分应大于 2.5 分且至少在产后 3 周以上。

奶牛剔除标准：体况评分小于 2.5 分；剖腹产、胎衣不下、阴道损伤等有临床可见产科系统疾病和其他严重系统性疾病的奶牛不能入选；入选 15 日前经全身给药治疗或产后 21

日之前经子宫注入抗菌药物或生殖激素的奶牛不能入选。

## (2) 试验材料

①受试药物及来源：受试药物应与拟上市的制剂完全一致、同一剂型，有完整的产品质量标准，有符合规定格式的说明书。受试药物应来源于同一批号，由申报单位自行研制并在符合 GMP 条件下的车间生产，并提供中国兽医药品监察所或其他兽药检验机构出具的产品检验合格报告。

②对照药物及来源：对照药物应是已经在我国批准上市，与受试药物作用相似、适应证相同的药物。来源也可为国外市场或由申报单位提供，并提供合法来源证明和产品检验合格报告。

③分离菌株：用于测定对受试药物和对照药物的敏感性。

## (3) 试验分组

临床试验均应采用随机原则分组。具体要求如下：

①根据受试药物的药物的性质和体外抑菌试验结果初步确定给药剂量，一般设高、中、低 3 个剂量组，并设药物对照组（阳性对照组）。

②如果受试药物是复方制剂，药物对照组应根据组方中各主要成分分别设单方临床推荐剂量对照组。

## (4) 感染和病例的确诊

通过临床症状、直肠触诊、阴道检查、B 超诊断、致病菌的分离和鉴定等确诊为试验所需致病菌感染的发病奶牛才能作为试验病例，各组试验病例的发病严重程度应基本一致。

## (5) 给药方案

根据药物的性质和疾病的特点选择拟推荐的给药方案，包括开始给药时间、给药剂量、时间间隔和持续时间等。一般要求在病因确诊后开始给药。

## (6) 观察时间和指标

①观察时间：治疗试验在停止给药后继续观察不得少于 7 天。

②观察临床症状：应仔细观察和记录试验开始后给药前、给药后 3 周（下一个生殖周期）或 21~30 日（下一个生殖周期不发情奶牛）后各组奶牛的一般临床症状和特殊症状的表现以及症状的发生、发展、转归和消失情况，并尽量用定量指标来评估。临床症状评分可参考下表进行，也可修改但须进行说明。

表 1 子宫内膜炎评分标准

诊断方法	临床症状评价标准	评分
直肠触诊	子宫有弹性，正常大小	0
	子宫肿胀，子宫壁增厚	1
	子宫肿胀明显，子宫壁厚薄不均	2
阴道检查	无黏液或清澈的黏液，子宫无肿胀	0
	黏液含有白色或灰白色絮片样或干酪状物质（脓片）	1

	子宫分泌物中含<50%呈白色或灰白色黏液/黏脓性物，有异味的分泌物	2
	子宫分泌物中含>50%呈白色或灰白色黏液/黏脓性物，有严重异味的分泌物	3
子宫拭子	细菌分离无特定病原菌	0
	细菌分离有特定病原菌	1
B超诊断	宫腔无回声，子宫颈Ø 0~2.5cm	0
	宫腔内有线状无回声，子宫颈Ø 0~2.5cm	1
	宫腔内有无回声液性暗区，内膜边缘不规则，子宫颈Ø 2.5~5cm	2
	宫腔增大，宫腔内有回声液性暗区，子宫颈Ø >5cm	3

根据所采用的诊断方法设置的分值范围，将临床子宫内膜炎分类为轻度、中度和重度。若 4 种诊断方法全部采用，可参考以下分类：

表 2 子宫内膜炎临床分类

临床分类	0分	子宫内膜正常
	1~3分	轻度子宫内膜炎
	4~6分	中度子宫内膜炎
	7~8分	重度子宫内膜炎

### ③临床有效率、治愈率计算

试验开始后详细观察和记录各组奶牛给药前和用药后临床症状评分和发病程度，分为恢复正常或症状好转，按如下公式计算各组奶牛的有效率和治愈率，并采用卡方 ( $\chi^2$ ) 检验进行显著性分析。

临床治愈率=恢复正常奶牛数/发病奶牛数；

临床有效率=症状好转奶牛数/发病奶牛数；

必要时，对细菌分离情况进行统计分析。

### (7) 结果判断

①试验的可靠性：在整个试验中，药物对照组须有效，否则选择其它兽药重做试验。

②可用有效率和治愈率进行判断，并与各对照组进行比较及统计学分析。

③结论：确定受试药物对本适应证的有效剂量和推荐剂量；并提出临床应用该兽药的注意事项、不良反应以及兽药的相互作用等。

## 2. 子宫内膜炎 III 期临床试验

初步评价拟申请的治疗奶牛子宫内膜炎的新兽药对奶牛子宫内膜炎的防治作用 and 安全性，确定合理的给药剂量方案。试验设计内容如下：

### (1) 试验动物及入选和剔除标准

试验动物选用自然感染病例，均应经执业兽医师临床诊断确证发生子宫内膜炎后方可进行临床试验。试验动物每组不能低于 30 头。

奶牛入选标准：入选奶牛体况评分应大于 2.5 分且至少在产后 3 周以上。

奶牛剔除标准：体况评分小于 2.5 分；有剖腹产、胎衣不下、阴道损伤等有临床可见产

科系统疾病和其他严重系统性疾病的奶牛不能入选；入选 15 日前经全身给药治疗或产后 21 日之前经子宫注入抗菌药物或生殖激素的奶牛不能入选。

## （2）试验材料

①受试药物及来源：受试药物应与拟上市的制剂完全一致、同一剂型，有完整的产品质量标准，有符合规定格式的说明书。受试药物应来源于同一批号，由申报单位自行研制并在 GMP 验收合格的车间生产，并提供中国兽医药品监察所或其他兽药检验机构出具的产品检验合格报告。

②对照药物及来源：对照药物应是已经在我国批准上市，与受试药物作用相似、适应证相同的兽药。来源也可为国外市场或由申报单位提供，并提供合法来源证明和产品检验合格报告。

③分离菌株：用于测定对受试药物和对照药物的敏感性。

## （3）试验分组

临床试验应采用随机原则分组。依据 II 期临床剂量筛选试验获得的推荐剂量，一般设推荐剂量组和药物对照组（阳性对照组），如确有必要可增设发病空白对照组（安慰剂处理组）。

## （4）感染和病例的确诊

通过临床症状、直肠触诊、阴道检查、B 超诊断、致病菌的分离和鉴定等确诊为试验所需致病菌感染的发病奶牛才能作为试验病例，各组试验病例的发病严重程度应基本一致。

## （5）给药方案

根据拟推荐的给药方案，包括开始给药时间、给药剂量、时间间隔和持续时间等，在病因确诊后开始给药。

## （6）观察时间和指标

①观察时间：治疗试验在停止给药后继续观察不得少于 7 天。

②观察临床症状：应仔细观察和记录试验开始后给药前、给药后 3 周（下一个生殖周期）或 21~30 日（下一个生殖周期不发情奶牛）后各组奶牛的一般临床症状和特殊症状的表现以及症状的发生、发展、转归和消失情况，并尽量用定量指标来评估。临床症状评分可参考表 1 进行，也可修改但须进行说明。

③临床有效率、治愈率计算

试验开始后仔细观察和记录各组奶牛给药前和用药后临床症状评分和发病程度，分为恢复正常或症状好转，按如下公式计算各组奶牛的有效率和治愈率，并采用卡方（ $\chi^2$ ）检验进行显著性分析。

临床治愈率=恢复正常奶牛数/发病奶牛数；

临床有效率=症状好转奶牛数/发病奶牛数；

必要时，对细菌分离情况进行统计分析。

### (7) 结果判断

- ①试验的可靠性：在整个试验中，药物对照组须有效，否则选择其他兽药重做试验。
- ②可用有效率和治愈率进行判断，并与各对照组进行比较及统计学分析。
- ③结论：确定受试药物推荐剂量给药对本适应证的有效性。

#### 附

临床子宫炎 (Clinical metritis)：未出现全身性症状，但子宫异常增大，自阴道中排出水样红褐色液体至灰白色脓性子宫分泌物。

产后子宫炎：是一种通常发生在奶牛产后 10 日内由子宫病原菌感染导致的急性系统性疾病。在产后 21 日内，主要临床症状包括：奶牛子宫异常增大并排出红褐色恶臭的水样分泌物，严重病例同时伴有全身症状如产奶量下降、精神沉郁、食欲不振或厌食、心率加快和毒血症症状，体温超过 39.5℃。产后子宫炎通常伴随胎衣不下、难产、死胎，通常多发生在产后 7 日内，极少发生在产后 7~14 日内。

子宫炎：是指奶牛子宫复旧延迟并且恶露排出期延长，但无发热症状。

子宫积脓：奶牛产后存在持久黄体并且宫颈封闭，子宫内存在脓性分泌物积聚的症状。