**用于鸡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、系统地分辨鸡肺热咳喘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规范，同时，解决中兽医诊断条目缺乏权重的问题，促进其在临床与科研中的应用，为中兽医临床精准辨治鸡肺热咳喘证，开展临床应用的安全性、有效性评价提供指导。

研究者应根据本指导原则要求，结合鸡的地域、日龄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，增强辨证论治过程研究的科学性，可靠性和一致性。

肺热咳喘证多见于温邪入里或风寒入里化热，火热炽盛，壅积于肺，肺失宣肃，以高热咳喘为主要表现的里热证候。证见发热，采食减少，喘鸣，张口呼吸，甩鼻，粪便干燥，饮水增加，鸡冠口色赤红等。由于鸡的生理特点，病邪易内郁、从阳化热，快速向内传至气分受病，出现卫气同病或表里同病。如不加以有效控制，热入营血后会引起鸡只大批死亡，给养殖造成重大的经济损失。现代兽医学中有关传染性支气管炎、鸡新城疫、多病因呼吸综合征、传染性喉气管炎、鸡慢性呼吸道病等的病理过程中常会出现肺热咳喘的证候。临床中可以按此证进行辨证施治。

二、临床研究要点

兽用中药新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目标适应症动物的临床安全性与有效性。开展新兽药的临床试验应关注药物临床试验的目的与定位、证候（疾病诊断）标准、动物纳入标准、动物剔除（排除）标准、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**

用于治疗鸡肺热咳喘证兽用中药新药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成果，拟定临床研究的目的，明确兽用中药新药的中兽医适应证候，确证其临床应用的功能主治及用法用量。

兽用中药新药用于治疗鸡肺热咳喘证的临床功能主治定位一般可从以下几方面考虑：

**1. 消除或改善鸡咳喘、呼吸困难的临床症状** 鸡肺热咳喘证主要症状为咳嗽、喘鸣、呼吸困难等。

**2. 改善肺热咳喘证病鸡的整体状况** 通过治疗，可以降低病鸡的发热，改善病鸡的精神状态，恢复采食，使病鸡病情得以缓解或控制。

**3. 控制病情的进一步发展** 鸡肺热咳喘证长期反复发作，部分病鸡可能会死亡，用药治疗可以阻止鸡肺热咳喘证的恶化，降低患病动物死亡率。

**（二）证候诊断标准**

依据中兽医理论方证相应的原则，制定出具有科学性、合理性、临床实际可操作性的鸡肺热咳喘证中兽医证候诊断标准。

主症：发热，喘鸣，咳嗽、甩鼻，伸颈呼吸。

次症：食欲下降，精神萎靡，便干。

诊断标准：具备上述全部主症，并且次症中至少1项即可初步诊断为鸡肺热咳喘证。

同时，对符合上述初步诊断标准的病鸡随机选取2%进行剖检，其剖检结果应符合下表中至少两项：

表1 肺热咳喘证病鸡剖检变化

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **病变** | **正常** | **纳入鸡只** |
| 喉头、气管 | 无 | 喉头及整条气管轻微环状出血，气管下段和支气管中有较多黏稠的分泌物，未见出血 |
| 肺脏 | 无 | 肺脏淤血，呈暗红色 |
| 气囊 | 无 | 浑浊，增厚 |

**（三）****症状评分赋值**

根据鸡肺热咳喘证的症状的严重程度制定症状评分，见表2、表3。

表2 鸡肺热咳喘证的主症评分标准

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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℃ | |
| 喘鸣音 | 无 | 偶有 | | | 频繁 | | 不间断 | |
| 咳 嗽 | 无 | 偶有咳嗽 | | | 明显咳嗽 | | 频繁咳嗽 | |
| 甩 鼻 | 无 | 偶有甩鼻 | | | 明显甩鼻 | | 频繁甩鼻 | |
| 伸颈呼吸 | 无 | 轻微伸颈呼吸 | | | 明显伸颈呼吸 | | 频繁伸颈呼吸 | |
| 表3 鸡肺热咳喘证的次症评分标准 | | | | | | | |
| **指 标** | **正常（0分）** | | **轻度（1分）** | **中度（2分）** | | **重度（3分）** | | |
| 采 食 | 正常 | | 采食时间延长，但无剩料 | 采食时间明显延长，且有少量剩料 | | 采食时间显著下降，且有较多剩料 | | |
| 精 神 | 反应灵敏 | | 精神不振，  反应迟缓 | 精神萎靡，呆立 | | 精神沉郁，嗜睡 | | |
| 粪 便 | 正常 | | 粪便略干 | 粪便较干 | | 粪便干燥 | | |

**（四）受试动物选择**

**1. 纳入标准**

（1）试验动物来源明确，检疫合格；

（2）试验场负责人知情且同意；

（3）除消毒剂和疫苗之外，试验前2周，未接受过其他预防或治疗的药物干预；

（4）患病鸡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定的患有兼夹证等其他证候的患病鸡只，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病证进程的特定鸡只。

（1）有肺热咳喘证候以外的症状或病证的病鸡；

（2）发病后濒临死亡，预后不良难以救治的病鸡；

（3）试验前接受过其他药物的治疗，并影响本试验结果的客观性和针对性的病鸡；

（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鸡。

**（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病鸡的分组、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，中剂量一般应设定为临床推荐剂量）、阳性药物对照组和安慰剂（不治疗）对照组。药效评价田间试验可仅设置临床推荐剂量组和阳性药物对照组，或临床推荐剂量组和安慰剂（不治疗）对照组。

（3）给药方案

给药方案包括设定给药途径、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疗程及时点，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，鸡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，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、甩鼻症状次数明显减少，症状明显减轻，精神、食欲好转，体温基本恢复正常，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、甩鼻等症状次数减少，临床症状减轻，精神、食欲略有好转，体温基本正常或稍高，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%。治疗后发热、咳嗽、甩鼻等症状没有减轻，体温未下降甚至较之前上升，或低于正常体温，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**

临床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。