**用于鸡湿热泄泻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、系统地分辨鸡湿热泄泻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，促进其在临床与科研中的应用，为中兽医临床精准辨治鸡湿热泄泻证，开展临床安全性、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，增强临床辩证研究的科学性，可靠性和一致性。

鸡湿热泄泻证是鸡临床常见的一种证候，表现为患病鸡只体温升高，精神沉郁，翅膀下垂，采食量下降或废绝、部分病鸡羽毛蓬乱，粪便呈淡黄、黄白色、黄绿色、西红柿样、脓血样粪便，粪便黏腻腥臭，便后肛门努责明显，发病2~3天后可见粪便糊肛，排便困难。后期呼吸急促，张口呼吸，两翅下垂，闭眼昏睡，严重者离群静卧，低头缩颈，重者脱水死亡，临床中常见的鸡球虫病、大肠杆菌病可表现为中兽医湿热泄泻证候，临床上可纳入此证进行辨证施治。

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临床安全性和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**

兽用中药新药用于鸡湿热泄泻证临床试验，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药物特点和临床前研究结果，拟定临床研究目的，明确新药的适应症，确定新药临床应用的功能主治定位。

兽用中药新药用于鸡湿热泄泻证的临床定位一般可从以下几方面考虑：

**1. 消除或改善病鸡湿热泄泻证证候。**鸡患湿热泄泻证主要的症状为体温升高，排黄白色、淡黄、黄绿色，甚至西红柿样、脓血样粪便，粪便黏腻腥臭，肛门外周有粘结粪便糊肛，甚至封闭肛门难以排便等。

**2. 改善湿热泄泻证病鸡的整体状况**。通过治疗病鸡，可改善鸡群精神和采食量、恢复或提高生产性能，使病情得到一定或完全控制。

**3. 控制疾病的进一步发展**。鸡湿热泄泻证长期反复发作，部分病鸡可能会发生严重脱水或肠道毒素无法及时排除导致自体中毒而死亡，用药以后可以明显控制疾病的恶化。

**（二）证候诊断标准**

中兽医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。特提出鸡湿热泄泻证中兽医证候诊断标准如下：

主症：发热，排黄白色、淡黄、黄绿色，甚至西红柿样、脓血样粪便，粪便黏腻腥臭，糊肛。

次症：精神沉郁、双翅下垂，采食量减退。

诊断标准：具备全部主症和1项以上次症即可诊断为湿热泄泻。

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，其剖检结果应符合表1中至少两项：

表1 湿热泄泻证病鸡剖检变化

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 病变 | 正常 | 纳入鸡只 |
| 肠黏膜 | 正常 | 增厚黄染，肠内充满泡沫样液体；肠壁充血或有出血点、肠壁变薄，肠黏膜脱落，肠内容物呈蛋清样、黏脓样或西红柿样 |

**（三）不同****症状评分赋值**

根据鸡湿热泄泻证的症状的严重程度制定症状评分，见表2，表3。

表2 鸡湿热泄泻证主症评分标准

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（2分）** | **中度（4分）** | **重度（6分）** |
| 粪便  形态 | 粪便正常 | 轻微稀便 | 淡黄或淡绿色，略腥臭，粪便稀薄 | 排黄白色、淡黄、黄绿色，甚至西红柿样、脓血样粪便、腥臭 |
| 肛门  状态 | 泄殖腔周围干净，肛周皮肤颜色正常 | 肛外周有少量粪污 | 肛外周围有小面积粪污，周围皮肤潮红 | 大量粪便干结或粘连在肛周围，甚至封堵肛门 |
| 体温升高 | 无 | ≤0.5℃（不含42℃） | 0.5-1.5 ℃（不含43℃） | ≥1.5℃ |
| 表3 鸡湿热泄泻证次症评分标准 | | | | |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（1分）** | **中度（2分）** | **重度（3分）** |
| 精神状态 | 正常 | 精神欠佳，不愿活动 | 精神不振，双翅下垂 | 精神沉郁，低头缩颈，闭眼昏睡，不愿站立 |
| 采食量 | 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 |

**（四）受试动物选择**

**1.纳入标准**

（1）鸡来源明确，鸡场具有检疫合格证；

（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其他药物的预防或治疗；

（4）患病鸡符合湿热泄泻证的临床证候诊断标准。

**2.排除标准**

（1）有湿热泄泻证以外的症状或疾病的病鸡；

（2）发病后濒临死亡，预后不良，预期难以救治的病鸡；

（3）试验前接受过可影响本试验的药物治疗的病鸡；

（4）药物治疗后不能持续跟踪观察，数据丢失严重的病鸡。

**（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。分组和给药人员不参与疗效评估；疗效评估者不了解试验鸡的分组、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确定，鸡湿热泄泻证的具体评价指标如下：

（1）治愈：临床证候消除，症状积分减少100%。治疗后患鸡泄泻症状完全消除、精神、采食量、饮欲、体温等恢复正常，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%。治疗后患鸡泄泻症状明显减轻，精神好转，采食量、饮欲、体温等基本恢复正常；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%。治疗后患鸡泄泻症状略有好转，精神、采食量、饮欲、发热等症状略有好转；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%。治疗后病鸡泄泻症状没有减轻，精神、采食量、饮欲、发热等症状未改善甚至加重或死亡。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**

申办方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。