**用于鸡脾胃虚弱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、系统地分辨鸡脾胃虚弱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统一，同时，解决鸡脾胃虚弱证的中兽医诊断条目的权重缺乏等问题，促进其在临床与科研中的应用，为中兽医临床精准辨治鸡脾胃虚弱证，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，增强临床辨治研究的科学性，可靠性和一致性。

鸡患脾胃虚弱证，常由于先天发育不足，或饲喂失调、管理不善等，使鸡脾胃受损所致。中兽医学认为胃主受纳，脾主运化。脾胃虚弱后，胃的受纳功能减弱，患鸡表现为食欲不振，采食量下降；脾的运化功能减弱，饲料得不到充分运化，患鸡表现为过料。水湿运化不充分，患鸡表现为腹泻。脾胃为后天之本，脾胃虚弱气血生化无源，患鸡表现为精神不振，眼闭呆立，冠髯色淡苍白，生产性能明显低于同期正常鸡。现代兽医学中有关营养不良症、虫积以及许多消化系统疾病等的病理过程中常可见到脾胃虚弱的证候。临床中可以按此证进行辨证施治。

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、安全性研究与评价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鸡脾胃虚弱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，明确兽用中药新药的适应症，确定其临床应用的功能主治定位。

兽用中药新药用于鸡脾胃虚弱证的临床定位一般可从以下方面考虑：

**1. 消除或改善患鸡主要临床症状** 病鸡采食、拉稀、过料的症状得以恢复。

**2. 改善鸡脾胃虚弱证的整体状况** 通过治疗脾胃功能恢复，水谷精微充足，气血生化有源；病鸡精神不振，眼闭呆立，冠髯色淡苍白的精神状态明显改善，使病情得到一定或完全控制，生产性能恢复。

**3. 控制疾病的进一步发展** 鸡脾胃虚弱证长期、反复发作，病鸡可能会进一步恶化，出现脱肛等脾气下陷，甚至皮下出血等脾不统血证候，用药以后可以明显控制鸡脾胃虚弱证的恶化。

**（二）临床证候诊断**

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。鸡脾胃虚弱证中兽医证候诊断标准如下：

主症：采食明显下降、粪便稀软呈水样或糊状、过料、无腥臭，无色泽变化，生产性能（体重或产蛋）明显低于同期正常鸡群。

次症：精神不振，眼闭呆立，冠髯色淡苍白。

诊断标准：具备全部主症和至少1项次症者，即可判为鸡的脾胃虚弱证。

**（三）不同****症状评分赋值**

根据鸡脾胃虚弱证的症状的严重程度制定症状评分如下，见表1、表2。

表1 鸡脾胃虚弱证主症评分标准

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（2分）** | **中度（4分）** | **重度（6分）** |
| 粪便 | 无异常 | 粪便略稀薄，无过料。 | 粪便稀溏，轻微过料。 | 水粪齐下，明显过料。 |
| 采食量 | 无异常 | 采食时间延长，但无剩料 | 采食量时间明显延长，且有少量剩料 | 采食时间明显延长，且有较多剩料 |
| 生产性能 | 无异常 | 增重或产蛋率轻度降低 | 增重或产蛋率降低幅度在20%及以上50%以下。 | 增重或产蛋率降低50%及以上 |

表2 鸡脾胃虚弱证次症评分标准

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（1分）** | **轻度（2分）** | **重度（3分）** |
| 精神 | 精神正常 | 精神稍差 | 精神不振，畏寒、扎堆 | 精神沉郁，呆立，眼闭神衰甚或站立不稳 |
| 冠髯状态 | 红润 | 略显苍白 | 明显苍白 | 严重苍白 |

**（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）患病鸡符合脾胃虚弱证的临床证候诊断标准。

**2.排除标准**

（1）有脾胃虚弱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、死亡等情况；

（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疗程与时点，并根据研究目的的不同，科学设计观测的方法、观测时点、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确定，新兽药治疗鸡脾胃虚弱证的具体临床评价指标如下：

1. 治愈：临床证候消除。症状积分减少≥100%。治疗后患鸡粪便稀甚至过料症状完全消失，采食量、体重、精神、羽毛状态恢复正常，羽毛恢复顺滑光泽，产蛋率逐渐恢复上升，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%。治疗后鸡粪便稀甚至过料的症状明显减轻，消瘦状态得以改善，精神好转，采食量等基本恢复正常，羽毛状态得以改善；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%。治疗后粪便稀甚至过料的症状略有好转，消瘦状态略有改善，精神、采食量、羽毛状态等略有改善；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%。治疗后病鸡粪便稀甚至过料的症状没有减轻，采食量、体重、精神、羽毛状态未改善，甚或加重、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**

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。