**用于鸡外感风寒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、系统地分辨鸡外感风寒证候特点及其演变规律的异同，对诊断标准、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鸡外感风寒证，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。

外感风寒证是禽类常见疾病。鸡患该病证，多由于饲养管理不良，气候突变，寒风侵袭，热天突然开水帘，寒天露宿，久卧冷地，风寒之邪束表；或长途运输（特别是小鸡），损伤正气，风寒之邪乘虚而入所致。风寒病邪侵袭肌表及肺卫，致肺宣降功能失常，肺气上逆，卫气与病邪正邪相争，病鸡表现为精神不振，食欲减少或废绝，发热恶寒，扎堆拥挤，喙冷寒颤，羽毛蓬乱耸立，脚趾寒凉，鼻流清涕，流泪，打喷嚏，临症可见抛头鸣叫，咳嗽气喘等症状。

如失治误治，病鸡，尤其雏鸡风寒会入里化热病情迅速加重可致死亡率升高。临床中因气候突变所致的鸡只（群）罹患上呼吸道的卡他性炎症、气管炎、支气管炎、气囊炎等病症的病理过程中可呈现外感风寒证的证候，可参考本病进行辨证施治。

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**

兽用中药新药用治鸡外感风寒证的临床试验，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外感风寒证的临床定位一般可从以下方面考虑：

**1. 消除或改善病鸡外感风寒证候** 鸡外感风寒证最主要的症状为恶寒扎堆、发热、流涕和咳喘等。

**2. 改善患外感风寒证鸡（群）的整体状况** 通过治疗鸡外感风寒证，病鸡（群）精神、食欲、运动等恢复正常，病情得以完全控制，恢复或提高生产性能。

**3. 控制疾病的进一步发展** 鸡外感风寒证，如不及时治疗，或失治误治，部分病病鸡（群）可能会进一步恶化，导致表寒入里化热，病情转化传变，加重病情，用药可以阻断鸡外感风寒证的转化传变或加重。

**（二）临床证候诊断标准**

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。特提出鸡外感风寒证中兽医临床证候诊断标准如下：

**主症：**发热，恶寒扎堆，鼻流清涕，咳嗽气喘，甩鼻。

**次症：**精神不振或萎靡，采食量下降。

**证候确定：**具备全部主症和至少1项次症者，即可诊断为鸡的外感风寒。

**（三）不同****症状评分赋值**

根据鸡外感风寒证的症状严重程度制定症状评分见表1、表2。

表1 鸡外感风寒证主症评分标准

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（2分）** | **中度（4分）** | **重度（6分）** |
| 发热 | 无 | 0.5℃≤ΔT＜0.8℃ | 0.8℃≤ΔT＜1.3℃ | ΔT≥1.3℃ |
| 恶寒 | 无 | 轻微聚拢，被毛粗乱 | 羽毛蓬乱逆立,相互拥挤扎堆 | 羽毛蓬乱,，扎堆挤压，喙冷肢冷 |
| 甩鼻及鼻涕 | 无 | 偶有甩，甩出少量清涕 | 不时甩鼻，甩出较多清涕 | 频繁甩鼻，甩出大量清涕 |
| 咳嗽气喘 | 无 | 偶有咳嗽 | 咳嗽气喘明显 | 频繁咳嗽、气喘加重，静息时可以听到鸡（群）明显的喘鸣音。 |

|  |
| --- |
| 表2 鸡外感风寒证的次症评分标准 |
| **指标** | **正常（0分）** | **轻度（1分）** | **中度（2分）** | **重度（3分）** |
| 精神状态 | 精神正常，反应灵敏 | 精神欠佳 | 精神不振，反应迟缓 | 精神萎靡，拥挤嗜睡喜卧，或站立不稳 |
| 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 | 采食时间明显延长，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，未接受过其他药物进行预防或治疗；

（4）患病鸡符合外感风寒证的临床证候诊断标准。

**2.排除标准**

（1）有外感风寒以外的症状或疾病的病鸡；

（2）发病后濒临死亡，预期难以救治的病鸡；

（3）试验前2周，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的评价。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性，新兽药治疗鸡外感风寒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%。治疗后鸡恶寒、流涕、咳嗽气喘症状完全消除。精神、食欲、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%。治疗后鸡恶寒、流涕、咳嗽症状明显减轻，精神好转，食欲、体温等基本恢复正常；观察期内症状不再继续加重，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%。治疗后恶寒、流涕、咳嗽症状略有好转，精神、食欲、饮欲、发热等症状略有好转；观察期内症状不再持续加重，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（群）恶寒、流涕、咳嗽气喘症状没有减轻甚或加重，精神、食欲、发热等症状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**

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。