

# 中药临床试验

CLINICAL TRIALS OF TRADITIONAL CHINESE MATERIA MEDICA

主编 赖世隆

EDITORS IN CHIEF LAI SHILONG

广东人民出版社

GUANGDONG PEOPLE'S PUBLISHING HOUSE



29133

759839

65839580084759

88481023004388

# 中药临床试验



第 1 卷 第 1 期  
2013 年 1 月  
第 1 页 共 1 页  
ISSN 1673-8597  
CN 11-5549/R

1673-8597  
CN 11-5549/R

58395800847

910320045

# 中药临床试验

CLINICAL TRIALS OF TRADITIONAL CHINESE MATERIA MEDICA

主编 赖世隆

EDITORS IN CHIEF LAI SHILONG

广东人民出版社

GUANGDONG PEOPLE'S PUBLISHING HOUSE



---

### 图书在版编目 (CIP) 数据

中药临床试验/赖世隆主编. —广州: 广东人民出版社,  
2001.5  
ISBN 7-218-03594-9

I. 中… II. 赖… III. 中药学: 临床医学-试验  
IV. R285

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 24471 号

---

## 中药临床试验

---

- ◆ 主 编: 赖世隆
- 责任编辑: 周 杰
- 封面设计: 翁少敏
- 责任技编: 黎碧霞
- ◆ 广东人民出版社出版发行
- 广东省新华书店经销
- 广东省教育厅教育印刷厂印刷
- ◆ 开 本: 787 毫米×1092 毫米 1/16
- 印 张: 13
- 字 数: 300 千字      2001 年 5 月第 1 版
- 2001 年 5 月第 1 次印刷
- ISBN 7-218-03594-9/R·100

---

定价: 25.00 元

如发现印装质量问题, 影响阅读, 请与承印厂联系调换。



## 主编简介

赖世隆，广州中医药大学教授、博士生导师，中国中医药学会理事、中华医学会临床流行病学学会副主任委员。曾经先后赴美国、加拿大研修。回国后致力于引进、推广和应用临床流行病学/DME方法于中医药研究。承担多项国家、部、省级课题，组织实施多项中药临床试验。1992年被国务院人事部授予“有突出贡献中青年专家”称号。

责任编辑：周 杰

封面设计：翁少敏

责任技编：黎碧霞

ISBN 7-218-03594-9



9 787218 035949 >

ISBN 7-218-03594-9/R · 100

定价：25.00元

## 《中药临床试验》编写组名单：

主 编：赖世隆

副主编：梁伟雄 王 奇 温泽淮

编 写：王 奇 陈 伟 李爱群 欧爱华

梁伟雄 谢 红 温泽淮 赖世隆

## 前 言

药品是防病、治病的重要物质。人们已普遍认同, 新药是否真正具有防病、治病的效能, 是否在临床上能被广泛应用, 必须在上市前通过临床试验加以评价。临床试验的结论必须科学、可靠; 同时, 临床试验是以人为受试对象的医学研究, 必须最大限度地保证受试者的权益和安全。为达到此目的, 临床试验需要遵循一定的科学、伦理原则, 并在严密组织和管理下实施。

现代临床试验的原则、方法和法规的形成与发展经过相当长的进程。1747年, 英国学者 Lind J 进行了一项有计划的同期对照研究, 证实了橘子和柠檬治疗坏血病的价值, 开辟了临床试验的先河。19世纪, 盲法和安慰剂开始用于药物的临床疗效评价和对疾病自然进程的判断。20世纪30年代, 随机分配病人方法首次用于临床试验。50年代, Hill AB 及其他学者先后发表了有关临床试验的论文。至1962年, Hill AB 出版了专著“临床与预防医学统计方法” (Statistical Methods in Clinical and Preventive Medicine), 该著作被视为是临床试验发展史上的重要里程碑。

20世纪60年代以来, 临床试验的相关学科诸如临床药理学、临床流行病学以及制药工业的迅速发展, 推动了临床试验的发展和完善。同时, 由于多次严重药害事件, 如“反应停”(thalidomide) 致新生儿肢体缺陷症的发生, 使全世界范围内对药物研制、人体临床研究的管理进一步重视和加强。1964年, 第18届世界医学大会通过并发布了“赫尔辛基宣言”, 提出了进行人体生物医学研究的伦理道德原则(最近一次修订于2000年10月完成)。此后, 许多国家先后颁发和完善药品研究相关法规及“药品临床试验管理规范”(good clinical practice, GCP), 高度重视进行人体生物医学研究时对受试者权益的尊重和保护受试者的安全。1995年, 世界卫生组织(WHO) 发布了“药品临床试验管理规范指南” [WHO Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products, WHO GCP]。该文件成为临床试验全球性可采用的标准。根据传统医学的特点, WHO 还于1993年制订了草药安全性及有效性评价研究指南(WHO Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines)。为充分利用资源, 减少新药开发、研制过程中的资源浪费, 协调审批手续, 1990年欧共体、日本、美国等发起了人用药品注册技术规定国际协调会议(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH), 经过多次讨论, 最终形成了包括GCP在内的一整套药品研制技术规范。我国自1984年以来, 先后发布和实施“药品管理法”、“新药审批办法”及相关法规, 1999年7月正式颁布、实施《药品临床试验管理规范》。



药品的研制及其法规正日趋国际化，新药临床试验必须遵守“赫尔辛基宣言”及GCP规范等一系列科学和伦理原则已成为国际上的共识。

“神农尝百草，一日而遇七十毒”，生动反映了我国古代药物的发现乃来源于原始的人体试验。事实上，中医药学中众多药物的发现，复方的产生及其疗效的证实都来源于人体试验和反复应用的直接观察和经验总结。中医药学的系统理论也是在临床的人体实践基础上形成和发展的。在人体的临床实践中产生理论，反过来又指导临床实践，进一步检验理论、发展理论，这正是中医药学生机勃勃、经久不衰，呈现其生命力之渊藪。然而，我们也应该看到，直接观察、经验总结对科学的发展固然十分重要，但是还不能被认为是真正意义的科学试验。据此进行归纳、演绎、推理产生的结论难免有一定的片面性、局限性，有的可能甚至是错误的。当然，这是历史条件限制的结果，我们不必苛求于古人。从直接观察、经验积累到严格的科学试验，是对传统研究方法的突破，必将推动中医药研究的进程。

中药新药临床试验如何保持和发挥中医药学的自身优势，同时又吸收现代科学的研究成果，采用和实施国际公认的GCP规范制订的科学、伦理原则、程序和方法，这是我们面临的新课题，也是本书所要讨论的内容。

中医药是我国医药卫生事业的一大特色，对保护我国人民的健康作出了巨大的贡献。包括中医药在内的传统医学，由于其对人类健康的重要作用，日益为世人所瞩目。世界范围内对传统医学、中药制剂的需求在急剧地增长，为中药新药的开发、研制及中医药学术的发展带来了新的机遇和挑战，中医药走向世界已成为历史发展的必然。本书的问世，冀能在推动这一历史进程中尽绵薄之力。

编者学识有限，对有关法规的学习尚嫌肤浅，书中未周、不妥之处在所难免；有些观点，仅为探讨之言，更难尽善尽美，乃为抛砖引玉之举，诚盼广大同仁、读者不吝赐教。

编者

2001年2月

# 目 录

<b>第一章 概说</b> .....	1
一、临床试验的一般概念.....	1
二、临床试验的一般原则.....	1
三、新药的一般概念与中药新药的分类.....	3
四、中药新药临床试验的分期.....	4
五、中药新药临床试验的目的和意义.....	4
六、临床药理学与中药临床试验.....	5
七、中药临床试验必须重视中医药的特点与优势.....	6
<b>第二章 临床流行病学/DME方法与中药临床试验</b> .....	8
一、流行病学与临床流行病学.....	8
二、DME的涵义.....	9
三、临床流行病学/DME方法的基础.....	10
四、中药临床试验与临床流行病学/DME方法.....	12
<b>第三章 临床试验设计概要</b> .....	14
一、临床试验的受试因素、受试对象和结局指标.....	14
二、临床试验设计原则.....	23
三、临床试验设计方案.....	40
四、有关设计方案的评价.....	55
五、关于临床试验设计方案选择的讨论.....	56
<b>第四章 中药新药 I 期临床试验的技术要点与要求</b> .....	57
一、试验目的.....	57
二、试验条件.....	57
三、试验内容.....	57
四、I 期临床试验的注意事项.....	64
<b>第五章 临床试验中的偏倚、机遇及其控制</b> .....	66
一、偏倚的产生及控制.....	66
二、对机遇的认识.....	70
<b>第六章 临床试验中依从性的评价和改善措施</b> .....	72
一、临床试验中受试者的依从性.....	72
二、低依从性的影响.....	72

三、受试者依从性的评价方法 .....	73
四、医护人员的依从性问题 .....	76
五、改善受试者低依从性的措施 .....	76
六、改善医护人员低依从性的措施 .....	78
<b>第七章 临床试验观测一致性的评价及提高一致性的措施 .....</b>	<b>79</b>
一、临床观测一致性评价方法 .....	79
二、提高临床试验观测一致性的措施 .....	82
<b>第八章 中药不良反应及其因果关系判断和流行病学研究方法 .....</b>	<b>86</b>
一、历史的启示 .....	86
二、不良反应的定义 .....	87
三、不良反应的分类与分级 .....	88
四、不良反应因果关系的判断 .....	90
五、不良反应观察内容 .....	92
六、不良反应的处理与报告 .....	93
七、上市后药品不良反应的流行病学研究方法 .....	94
<b>第九章 临床试验方案的书写与病例报告表的设计 .....</b>	<b>108</b>
一、临床试验方案设计需要遵循的法规 .....	108
二、临床试验方案的主要内容 .....	109
三、各期临床试验方案设计的技术要点 .....	112
四、病例报告表的设计 .....	115
五、病例报告表设计的样式 .....	117
<b>第十章 临床试验的数据管理与统计分析 .....</b>	<b>145</b>
一、临床试验数据收集与管理 .....	145
二、临床试验数据的类型 .....	149
三、统计图表 .....	150
四、统计设计与分析的一般步骤 .....	151
五、假设检验 .....	151
六、常用统计方法 .....	153
七、影响临床试验结果解释的若干重要统计策略和方法 .....	162
八、常用统计软件包简介 .....	168
<b>第十一章 临床试验总结报告的内容及书写 .....</b>	<b>173</b>
一、临床试验总结报告书的主要内容 .....	173
二、临床试验资料总结及临床试验报告书书写的注意事项 .....	178
<b>第十二章 临床试验结果的评价 .....</b>	<b>179</b>
一、关于效能与效果 .....	179
二、临床试验结果真实性和可应用性的评价原则 .....	180
三、中药新药临床试验综合评价要点 .....	185
<b>第十三章 药品临床试验管理规范 (GCP) 及其实施 .....</b>	<b>189</b>

---

一、GCP 规范的主要原则 .....	189
二、实施 GCP 规范的关键环节 .....	191
三、目前存在的问题 .....	195
附篇 关于标准操作规程 (SOP) 的讨论 .....	196
主要参考文献 .....	199

# 第一章

## 概 说

新药的安全性、有效性最终必须通过临床试验加以证实，这就决定了临床试验在新药的开发、研究和审批中所占有的特殊地位。临床试验以人为受试对象，如何使临床试验获得科学、可靠的结论，同时又最大限度地保护受试者，这是临床试验所必须解决的命题。为了达到这一目的，临床试验必须遵循一定的原则、程序和方法。本章乃至全书都将就此展开讨论。

### 一、临床试验的一般概念

临床试验可定义为在人为的条件控制下，以特定的患病人群和/或健康人群为受试对象，以发现和证实干预措施对特定疾病的治疗或预防、诊断的有效性和安全性，以及为证实其有效性和安全性相关的药物吸收、分布、代谢与排泄的研究。

这一定义所涉及的内容有几点需要特别强调。

1. 临床试验的研究对象是人，是在人体身上进行的试验，而不是以动物为受试对象。任何药物或其它措施防病治病的有效性和安全性，最终都必须经过在人体身上所进行的真正试验，才能加以证实。动物实验的发现可以提供实施临床试验的有用借鉴或作为临床试验结局的佐证，但不能用来代替临床试验。

2. 临床试验是在人为控制的条件下进行的。人为的条件控制是指包括诸如合格受试对象的确立，对照组的设立，试验措施、对照措施的确定，合理的结局指标，资料收集的内容、手段、方法、时点和标准等。均衡的组间对照是人为的条件控制的重要方面，其目的是控制非处理因素对试验结局的影响，识别和判定试验措施与结局之间的因果联系。

3. 临床试验是前瞻性研究，是从现在时点开始，在特定的时间内进行随访并观察受试对象在干预措施作用下所产生的结局。

4. 有效性和安全性评价是临床试验两个不可分割的目的，缺一不可。

### 二、临床试验的一般原则

新药临床试验研究必须遵循如下的原则。

### 2.1 符合法规要求

1984年9月20日第六届全国人民代表大会常务委员会第七次会议通过《中华人民共和国药品管理法》。1985年,卫生部发布了《新药审批办法》,于同年7月1日实施。1987年4月就中药新药审批发布了新药审批办法《有关中药问题的补充规定和说明》,1992年9月对该规定和说明又进一步修订和完善,发布新药审批办法《有关中药部分的修订和补充规定》。我国药品监督管理局成立以后,于1999年重新颁布了《新药审批办法》(下称《办法》),《药品临床试验管理规范》(下称《GCP规范》)和《中药新药临床研究的技术要求》(下称《要求》)。2000年2月28日第九届全国人民代表大会第二十次会议对《中华人民共和国药品管理法》进行了修订。上述法规都对临床研究的申报、审批的程序和临床研究实施办法作了具体的规定和要求。一项新药的临床试验只有在提交完整的科学资料,按规定程序进行申报,并经药品监督管理部门批准,在国家认可的临床研究基地进行才是有效的研究。未经药品行政管理部门批准的临床观察,经验总结,甚至是科学性很强的临床科研所获得的资料,只能作为该药临床研究的预试验和申请获准进行临床研究的依据之一。临床试验的实施必须符合《办法》和《要求》以及《GCP规范》,其总结资料才有获准认可的可能性。

### 2.2 科学性

药物的有效性、安全性最终必需经过临床试验才能证实,但这并不是说药物研究只要经过临床阶段就能对该药的效果作出客观的真实的评价。一项临床试验的结果可能由于偏倚和机遇的影响,使研究结论被歪曲而失真,也可能由于最大限度地克服或减少偏倚和机遇的影响使结论真实可靠或较真实。怎样才能通过临床试验真正对药物的有效性、安全性作出确切的客观的评价和鉴定,这就要求临床研究的全过程从设计、实施以及数据的收集和处理、资料总结、结论推导都必须遵循严格的科学法则。临床研究的对照、随机、重复、盲法等是提高新药临床试验科学性的重要保证。

《办法》和《GCP规范》既具有法规性,同时也是保证新药临床研究科学性所必须遵照的基本原则和方法。

临床试验的科学性还指进行药物临床试验必须建立在科学的假说和充分的依据的基础之上。中药新药临床试验假说的建立必须充分重视中医药学理论和实践的优势,同时重视中医药现代科学研究发现的价值。

### 2.3 符合道德规范

临床试验是在人身上进行的,而新药研究的最终目的是为了减少病人的痛苦,提高人群的健康水平,造福社会。因此遵循一般的伦理、道德规范,保护受试者的权益是不容忽视的原则。1964年世界医学协会第18次大会所通过的赫尔辛基宣言关于进行人体医学研究的准则和方法,获得了国际上广泛的公认。赫尔辛基宣言自1964年问世以来,又经历了1975年、1983年、1989年、1996年的多次修订,最近的一次修订已于2000年10月完成,特别强调了人体医学研究中对特殊人群和弱势人群权益的保护。我国自

80年代以来先后颁布的《药品管理法》、《新药审批办法》、《药品临床试验管理规范》等法规，使新药的研究、开发步上了法制轨道，新药的临床试验有章可循。临床前有关药理学、药效、毒理的一系列考核、审查的程序和指标，为新药进入临床试验提供了充分的科学依据。严格的非临床安全评价也为保障临床试验中受试者安全打下了良好的基础。我国GCP规范对临床试验中受试者权益的保护作了详细的规定。关于临床试验中申报者、研究者的职责，临床试验单位的设备与条件的要求，伦理委员会的职责，受试者知情同意书的签署制度以及不良事件的报告制度等都是保护受试者权益的具体措施。

广义的道德规范不仅仅是对于受试者个人权益的保护，也应涉及包括公众、环境、社会等诸多方面。譬如：一项涉及以珍稀动物或来源于自然保护区的动植物为制剂组分的临床试验，显然是违背道德准则与有关法规的。

### 三、新药的一般概念与中药新药的分类

“新药”是一个具有“法规”内涵的概念。我国《新药审批办法》（国家药品监督管理局，1999年5月1日起施行）规定：“新药系指我国未生产过的药品。已生产的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应症或制成新的复方制剂，亦按新药管理。”

未生产过的药品大体包括：国内外均未生产过的创制药品；中药新品种、新药用部位；国外已有生产或仅有资料报导的在我国进行仿制的药品及配伍的新组方、药品等。

《中华人民共和国药品管理法》规定：“完成临床试验并通过审批的新药，由国务院药品监督管理部门批准，发给新药证书。”

根据《新药审批办法》，中药新药分为五类。

第一类：

中药材的人工制成品

新发现的中药材及其制剂

中药材中提取的有效成分及其制剂

复方中提取的有效成分

第二类：

中药注射剂

中药材新的药用部位及其制剂

中药材、天然药物中提取的有效部位及其制剂

中药材以人工方法在动物体内的制取物及其制剂

复方中提取的有效部位群

第三类：

新的中药复方制剂

以中药疗效为主的中药和化学药品的复方制剂

从国外引种或引进养殖的习用进口药材及其制剂

第四类：

改变剂型或改变给药途径的制剂

国内异地引种和野生变家养的动植物药材

第五类：

增加新主治病证的药品

## 四、中药新药临床试验的分期

新药的临床试验是指以新药为受试因素所进行的临床试验，是评价新药有效性、安全性的极其重要组成部分。

根据我国《新药审批办法》，新药临床试验可分为四期，即Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ期临床试验。各期的目的和要求各有侧重，Ⅰ期临床试验通常以健康自愿者为受试对象，特殊情况下也可选用患者，以探索对该药初步的安全性评价为主要目的，并为制定Ⅱ期临床试验给药方案提供依据。

中药新药Ⅰ期临床试验应观察人体对新药的耐受程度。有条件时，可进行对药物在体内的吸收、分布、代谢与排泄等涉及药物代谢动力学方面的研究。

Ⅱ期临床试验的目的主要在于对新药的有效性和安全性作出初步的评价，推荐Ⅲ期临床试验的最佳用量。

Ⅲ期临床试验是扩大的临床试验，进一步对新药的有效性、安全性作出客观的评价。

Ⅳ期临床试验则是新药经批准试产、上市后的监测。其重点是考察在社会人群的大样本使用中的安全性，尤其是有关的罕见不良反应和严重不良反应的发生情况。

一、二类中药新药，必须进行Ⅰ期临床试验，三类新药，如含毒性药材或有配伍禁忌（如十八反、十九畏）也必须进行Ⅰ期临床试验。某些四、五类新药也必须进行Ⅰ期临床试验。一、二类新药在获得批准试产后，必须进行Ⅳ期临床试验。某些三、四类新药也必须进行Ⅳ期临床试验。法规不要求五类新药进行Ⅳ期临床试验，但由于Ⅱ、Ⅲ期临床试验受试例数的限制，有的罕见或严重的不良反应难以发现，而且五类新药由于扩大适应症也可能给安全性带来新的问题，上市后的社会性考察仍然是重要的。

## 五、中药新药临床试验的目的和意义

任何药物防治疾病的有效性和安全性，最终都必须经过在人体所进行的真正的试验才能加以证实。从这个意义上说，新药研制中的非临床部分包括药学、药效与毒理等，其出发点和归宿都在于服务临床。实验药理的研究结果，可以为药物在临床使用时可能产生的有效性和安全性提供依据，但与临床研究结果的不一致却不是罕见的事。白虎汤等复方对于乙型病毒性脑炎的疗效是肯定的，然而我们却无法在实验室中证明石膏对于乙型脑炎病毒有抑制作用。而在体外的细胞培养、动物实验为依据的“有效”疗法，在人身上却不一定表明其有效性。例如，阿糖胞苷（Ara - C）在体外表明了对好几种DNA病毒，包括带状疱疹病毒都有抑制作用；然而，严格的临床试验证明，对于人体的播散性带状疱疹病毒却未能带来好处。这是因为阿糖胞苷对于人体正常免疫机制抑制



的结果。诚然动物实验是重要的，但它不能用来代替临床试验。

中药新药的开发与研究过程，既有与西药的相同点，也有其特殊的一面。一方面，中药新药的发现或立题，多来源于临床的直观观察和经验所获得的启示，对其安全性、有效性的评价已有初步的临床基础。另一方面，不少中药确实存在不同程度的毒性，而复方（即使是单味药）内在组分及其相互作用的复杂性，给药学或药效、毒理的研究带来了更大的困难；影响研究结论的客观性和准确性的因素也较多，有些因素难以预知和控制；再者，由于新品种、新用药物部位的发现或新工艺、新制剂的应用，与中药传统的煎、煮、炮制有着显著的不同，有些新制剂还与传统的给药途径、方法不同，使其安全性、有效性极可能与传统的记载、经验不尽相同。这就不难表明，临床试验在中药制剂有效性、安全性评价中所占有的特殊地位。

通过在人体所进行的真正临床试验，以客观地、准确地证实药物的有效性和安全性，研制具有“最佳效应”的新药用于临床，这一过程既是对传统的有效药物、复方的再肯定，也有可能发现、证实药物的新的功能适应症，或改变传统的给药途径与剂量。显然，对于促进中医学术的发展，发挥中医药防病、治病的优势，将发挥重要的作用。

## 六、临床药理学与中药临床试验

临床药理学是20世纪60年代兴起的一门新兴学科，它主要是研究药物在人体内的作用规律和人体与药物之间相互作用的过程。临床药理学也是联系实验药理学和药物治疗学的桥梁。它的研究内容和实验药理学一样，包括药效学和药动学及不良反应等方面；它与实验药理学的不同点在于，实验药理学研究对象是动物，而临床药理学的研究对象是人，包括正常人和病人。换句话说，临床药理学是以人体而不是动物为研究对象的药理学。

临床药理学的出现和发展是与现代药物的开发和临床需要分不开的。随着现代化学制药工业的发展，合成了许多的化学药品。早期，不少药品通常是先经过动物实验，证明其安全性和有效性之后，未经严格的人体试验便应用于临床。但是在临床工作中人们发现，由于种属差异等原因，药物在动物和人体的安全性和有效性可能不同，在动物实验中表现为安全的药物在人体不一定安全，最著名的例子是1960年前后的“反应停”灾难。这些现象使人们认识到仅用动物实验的结果来预测人体反应的价值是十分有限的，甚至可能是有害的。必须在严密监护和科学设计的临床试验方案的前提下，观察药物对人体的毒性和效果才能对药物的安全性和有效性作出客观的评价。临床药理学在药物人体使用评价中的地位越来越受到重视。当然，以动物为研究对象的药理实验或体外实验可为人体试验提供佐证，为探索人体试验奠定基础。

临床药理学的知识、原理和方法是新药临床试验的科学基础。临床药理学是一门交叉学科，临床药理的研究需要药理学、临床医学、临床流行病学、生物统计学等多个学科的知识，在新药的临床试验中同样需要这些知识和技能的综合运用。例如，I期临床试验中的试验剂量的设计和递增就是建立在药理学的一个重要学说的基础上，即药物通