

A

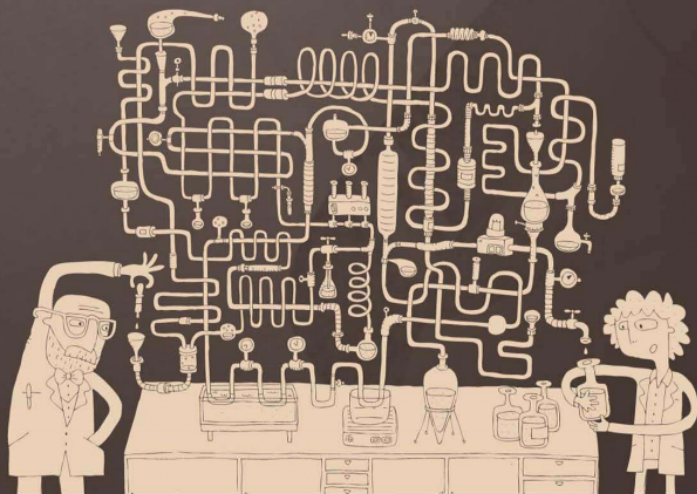
Brief History of

Clinical Trials

临床试验简史

- 1747年 詹姆斯·林德开展第一个对照临床试验
- 1947年 《纽伦堡法典》发布
- 1948年 希尔开展第一个多中心随机双盲对照临床试验
- 1964年 《赫尔辛基宣言》发布
- 1978年 《贝尔蒙报告》发布
- 1996年 ICH-GCP发布

郑航
著



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

内容提要

本书将临床试验的历史分为三个阶段。

第一个阶段是临床试验方法学的发展历史,即智慧之路的部分。临床试验方法学发展的历史,也就是随机对照双盲临床试验的发展历史。

第二个阶段是临床试验伦理与法规的发展历史,即苍穹之下的部分。梳理出美国现代药品注册管理的三大标志性法规的诞生历程和基本内容,以及从《纽伦堡公约》《赫尔辛基宣言》《贝尔蒙公告》《CIOMS》等临床试验伦理原则的标志性法规文件,直到“临床试验的圣经”——GCP的最终产生。

第三个阶段是临床试验产业化和工业革命的发展历史,即工业之路的部分。首次提出并阐述了临床试验行业三次工业革命的历史背景与内涵,并展望了临床试验行业的发展未来。

希望本书能打开一扇窗,带您领略临床试验的风光。

图书在版编目(CIP)数据

临床试验简史/郑航著. —上海:上海交通大学出版社,2020

ISBN 978-7-313-23601-2

I. ①临… II. ①郑… III. ①临床药学—药效试验—简史
IV. ①R969.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2020)第144969号

临床试验简史

LINCHUANG SHIYAN JIANSHI

著 者: 郑 航

出版发行: 上海交通大学出版社

邮政编码: 200030

印 制: 上海万卷印刷股份有限公司

开 本: 890mm×1240mm 1/32

字 数: 135千字

版 次: 2020年10月第1版

书 号: ISBN 978-7-313-23601-2

定 价: 39.00元

地 址: 上海市番禺路951号

电 话: 021-64071208

经 销: 全国新华书店

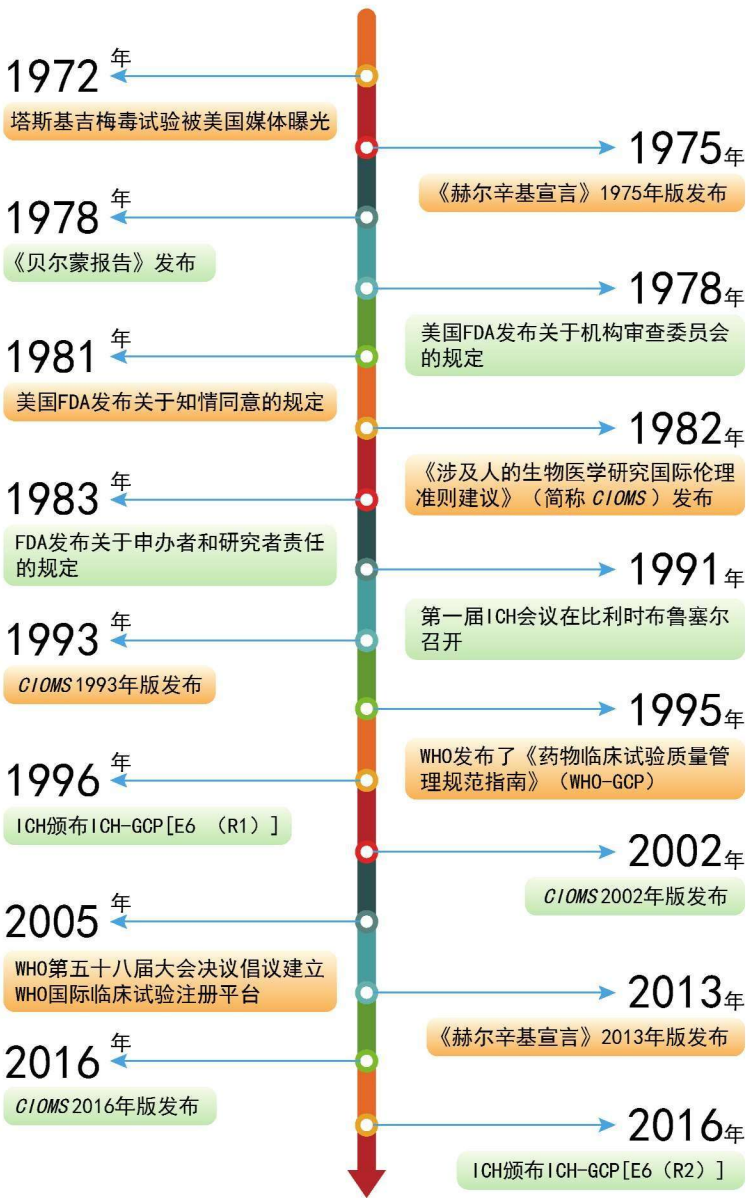
印 张: 6.25

印 次: 2020年10月第1次印刷

版权所有 侵权必究

告读者: 如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系

联系电话: 021-56928178



前 言

2018年伊始,朋友推荐我看一本书,名字叫《人类简史》。这本书的作者是以色列的年轻历史学者尤瓦尔·赫拉利,他以自己独特的方式对人类文明的发展历程做了充满创意的重构和合乎逻辑的解释。

我原本并不喜欢看简史类著作,甚至有一些偏见,觉得一切简史都是快餐文化,更喜欢看一些对历史横截面进行细致入微解剖的作品,比如黄仁宇的《万历十五年》、孔飞力的《叫魂》等。这类作品,从阅读体验来说,可以让读者进入一个历史时期的深处,幻化为其中的一人,从而得到身临其境的感受。从内心认同来说,我一直认为,这类书才能算得上传统意义上的学术著作吧?

但是我还是用了两周的零碎时间看完了《人类简史》。说实话,这本书不能算是学术著作,内容缺乏实证与严密的推理,但是逻辑也能够自洽,并且不乏有新意的观点。更为关键的是,作者写得很有可读性,我不知不觉地就进入作者的自定假设和逻辑演绎中去了。

这本书成为近年来炙手可热的畅销书,并且掀起了一股“作家写简史、读者看简史”的热潮。在书店里也随处可见各



种简史陆续上架,诸如思维简史、文明简史、各国简史,以及各种门类细分学科的简史、宗教简史、职业简史,乃至酷刑简史、插花简史,不一而足。有一本书叫《法国甜点里的法国史》,通过对最不起眼的法国甜点发展演变史进行梳理,以小窥大,串起了波澜壮阔的法国历史,反映了法国历史发展的进程。更有意思的是,这本书居然是一位日本学者写的。

看的简史类作品多了后,我也逐渐开始认识到这类作品的价值所在。通过梳理某一领域的历史大脉络,可以从中总结出经验和教训,并且明晰未来发展的大致方向。更何况,对历史脉络的逻辑梳理和内涵提炼,本身就是一种创新,正如《人类简史》。

恰在此时,药物临床试验网的编辑司芳女士邀请我开设专栏,于是,我萌生了写一部《临床试验简史》的念头。

动笔之前,我对自己的起码要求是,一定不能满足于仅作为一个历史的搬运工和整理者,只对若干历史事件的时间轴进行简单罗列,而是要在畅游临床试验历史的长河中,梳理出历史发展的逻辑主线,提炼出历史发生的必然性,并且发掘其精神内涵和未来发展的趋势。

在梳理临床试验发展历史的过程中,我逐渐明晰了本书的逻辑脉络,把临床试验历史分为三个阶段。

第一个阶段,是临床试验方法学的发展历史,即“智慧之路”篇。

临床试验方法学发展的历史,也就是随机对照双盲临床试验的发展历史。在此之前,詹姆斯·林德的坏血病试验被公认为现代临床试验的起源。但是在埋头梳理文献以后,我发现临床试验的真正源头要追本溯源到神农尝百草的人类荒蛮时代。

从原始的“真实世界研究”，逐渐发展产生出对照、安慰剂、盲法、随机和重复等临床试验方法学理念的里程碑进展，最终进入现代临床试验时代。

很有意思的是，进入 21 世纪以来，临床试验又开始看重真实世界研究，但是绝对不是对原始“真实世界研究”的简单回归，而是基于今天的医疗健康需求和研究技术进步，发展出更高层次的现代真实世界研究。同时，现代真实世界研究也不是对随机对照双盲临床试验方法的否定，两者是互相补充、各有所长的，在不同领域发挥着各自的作用，共同为评价药物临床价值做出贡献。

第二个阶段，是临床试验伦理与法规的发展历史，即“苍穹之下”篇。

进入 20 世纪 40 年代后，随机对照双盲临床试验的方法发展日趋成熟，并且在第二次世界大战结束以后，随着世界医药工业的突飞猛进，迅速被广泛应用于新药临床验证中。随之而来的，是关于临床试验的法律规制和伦理原则日益受到关注。本部分梳理出了从 20 世纪初开始，美国现代药品注册管理的三大标志性法规的诞生历程和基本内容，特别是 1962 年《科夫沃-哈里斯修正案》(*Kefauver-Harris Amendments*)的诞生，标志着基于有效性和安全性验证的随机对照临床试验正式成为评价新药能否上市的“金标准”。

另一方面，自从第二次世界大战中法西斯的非人道人体试验被曝光以后，临床试验的伦理原则开始进入人类关注的视野。第二次世界大战后的纽伦堡医生审判，产生了人类第一个临床试验伦理原则文件——《纽伦堡公约》。此后，随着违反临床试验伦理原则事件的不断出现，以及临床试验走向全球化，



临床试验的伦理原则也不断发展,产生了《赫尔辛基宣言》《贝尔蒙公告》《CIOMS》等临床试验伦理原则的标志性法规文件,直到“临床试验的圣经”——《药物临床试验质量管理规范》(good clinical practice, GCP)的最终产生。

第三个阶段,是临床试验产业化和工业革命的发展历史,即“工业革命”篇。

GCP的产生,提高了临床试验操作规范性要求,促使了临床试验的社会化分工,产生了以临床试验合同研究组织(contract research organization, CRO)和临床试验机构管理组织(site management organization, SMO)为标志性的专门从事临床试验的商业组织,以及临床研究监查员(clinical research associate, CRA)和临床研究协调员(clinical research coordinator, CRC)为标志性的专门从事临床试验的从业人员,从而诞生了临床试验行业,此即临床试验第一次工业革命。

20世纪末,世界进入信息时代,临床试验也开始了信息化进程,产生了临床研究电子数据采集系统(electronic data capture system, EDC)、中心试验室、互动式语音应答系统(interactive voice response system, IVRS)等信息化平台手段,并且发展出丰富的各类产品和服务的供应商。在信息化的基础上,临床试验的传统监查方式也发生了变革,产生了远程中心化监查手段。这就是临床试验的第二次工业革命。

近年来,人类迈入了大数据和人工智能时代,而临床试验也跨进第三次工业革命的新征程,也就是大数据和人工智能化临床试验的时代。这个时代将彻底颠覆现有临床试验的组织模式和技术形态,一切才刚刚开始。

历时两年,终于完成了这个专栏,并且终于可以集结成书。

在此我要感谢药物临床试验网,感谢网站站长汪金海先生、编辑司芳女士和读者一直的支持和鼓励。与此同时,为了写作此书,尽管查阅参考了大量的国内外文献、专著以及网络来源的信息,但囿于信息来源的有限以及个人水平的不足,仍难免有疏漏和谬误,敬请读者批评指正。

郑 航

2020年9月

目 录

第一篇 智慧之路

一、神农尝百草	003
二、从希波克拉底到阿维森纳	008
三、詹姆斯·林德和伟大的坏血病试验	013
四、神奇的安慰剂效应	018
五、安慰剂的历史浮沉	023
六、蒙上你的眼睛	027
七、从“双盲”到“三盲”	032
八、随机化的起源	036
九、肺结核和伟大的链霉素试验	040
十、重复见真知	044
十一、回到真实世界	049

第二篇 苍穹之下

十二、《丛林》与《纯净食品和药品法案》	057
十三、“磺胺”与《食品、药品和化妆品法》	062



十四、“反应停”与《科夫沃-哈里斯修正案》	066
十五、医生审判与《纽伦堡法典》	071
十六、《赫尔辛基宣言》在 1964	077
十七、《赫尔辛基宣言》在 1975	083
十八、塔斯基吉梅毒试验	089
十九、贝尔蒙报告	094
二十、药物临床试验质量管理规范(GCP)的诞生	100

第三篇 工业革命

二十一、临床试验工业革命 1.0	107
二十二、GCP 的国际化及 ICH-GCP	112
二十三、ICH-GCP 的核心原则	117
二十四、临床试验的全球化	124
二十五、CIOMS 登场	129
二十六、坚持还是妥协：《赫尔辛基宣言》走进 21 世纪	135
二十七、临床试验工业革命 2.0	140
二十八、新时代,新设计	146
二十九、在阳光下博弈	151
三十、开始的结束：临床试验工业革命 3.0	157
附录 《赫尔辛基宣言》2013 年版	162
专有名词汉英对照	171
临床试验历史大事记	174
参考文献	182
后记	184



第一篇 智慧之路



临床试验的源头要追溯到“神农尝百草”的人类野蛮时代。从原始的“真实世界研究”发端,在历史的长河中,逐渐产生对照、安慰剂、盲法、随机到重复等临床试验方法的里程碑进展,最终发展到现代的随机对照双盲临床试验时代,这是从“真实世界”进入“理想世界”的过程。进入 21 世纪以来,现代的真实世界研究兴起,临床试验又由“理想世界”回到了“真实世界”。

一、神农尝百草

中国有一个地方，叫神农架。

多年以后的今天，“神农架”三个字仍然会让我想起，在县城图书馆的一本杂志上看到“神农架野人”图片的那个遥远的下午。尽管关于“神农架野人”的传闻，后来多数都被证伪了。

然而神农架真正的文化价值在于其名字，“神农架”三字和华夏始祖炎帝（也就是神农氏）有关。远古的时候，神农氏来到神农架区域，见到山势陡峭，森林茂密，认定必有奇药密藏。于是他在这里遍尝百草，寻访良药。“神农尝百草，日遇七十二毒，得茶而解之”，但神农氏最后终因尝断肠草中毒而死。这一传说就发生在这里，后人为了纪念神农氏，将这一区域命名为“神农架”。

神农氏在尝百草的过程中，识别了百草的特性和功效，教化先民食用不同的草药来治疗不同的病症，所以后人奉神农氏为中医药的祖师。同时，“神农尝百草”也成为原始的药物临床试验的象征。

“神农尝百草，中华医药兴”，这虽然是传说，但是“尝百草而医药兴”，这大抵是符合人类认知发展的历史逻辑的。“神农



“尝百草”的传说虽然是东方的，其内涵却可以代表全人类。“尝百草”的先民一定不仅只是一位黄皮肤的华夏先祖，而是很多位各种肤色的“神农氏”。

2

原始社会的先民们依靠从自然界寻找现成的食物充饥。可以想象，他们在食用采集来的野菜、果实时，可能会吃到一些有毒的植物而发生呕吐、腹泻等症状，甚至导致昏迷和死亡。另一方面，在样本量足够大的背景下，也必然会产生一些反面的案例。比如，某个腹泻的人，无意中吃了某种植物，腹泻就缓解了；或者昏迷中的人吃了某种野果后就变清醒了。由于受到生产工具和技能的限制，早期的食物必然是以植物为主，后来人们逐渐学会了狩猎和捕鱼，进而又增加了对动物类食物的应用以及特性认知。

天长日久，人们就逐渐积累起来一些经验：哪些东西可以吃；哪些东西不能吃；哪些东西可能导致中毒；哪些东西又可以起某种治疗的作用。这大抵就是药物最早的起源。

关于药物起源的历史逻辑推演，反映了三个基本认知。

第一个认知是“食药同源、药源于食”。人类因为对食物的生理感知和反应，发现某些食物具有某种治疗的功效，而且无毒，从而形成了“药物”的概念和认知。

第二个认知是“植物是人类最早认识到的可以治病的食物”。“药”字从“草”字头，中国古代称药物为“本草”。“药”的英语是“drug”，原意是指干燥的草木。这表明无论东西方，人类最早使用的药物均来自植物。事实上，欧洲在相当长的历史时期里也都是些基于经验的植物药。现在的西医、西药都是

欧洲走出中世纪以后的事情了。

第三个认知是“关于认知的认知”。人类从开始“识药”到学会“用药”的过程,反映了人类逻辑思维发展的历程。通过无意识的饮食而发现药物的存在,是一种从特殊到一般的归纳逻辑,进而用识别出来的药物去治疗一些对应的病症,这又是从一般到特殊的演绎逻辑。

从已经发生的事情的回顾中总结经验,归纳规律,并应用到实践中去,这是人类认知思维的一大飞跃,也是人类文明发展的一大步。不要小看这一点,懵懂初开的先民,正如蹒跚学步的幼儿,能做到这点已经非常不易。

但是到此为止,还不存在药物临床试验,直到“神农氏”的出现。





我们的先民以无数人参与试错甚至以付出生命为代价,发现了食物的药用功效和毒性,逐渐积累起了对药物的原始认知,进而把药物从食物中渐渐分离出来,形成了一个独立而具体的概念。

有了“药物”这样一个明确的概念,渐渐地,就开始出现了“神农氏”这样的人。他们承担起主动寻找和确证药物的责任,以不怕牺牲的大无畏精神,以身试药,将一些具有某种功效而无毒的植物甚至动物等以药物的名义固定下来,并且按照用途予以分门别类,用于治疗救人,形成了最早的传统药学和传统医学。

这个主动寻药、证药的过程,也就类似于现在药物研发的过程了。而“神农氏”们的药物研发手段就是“尝百草”,亲身去体验百草的价值和毒性。这些“神农氏”们既是新药研发的研究者,又是志愿者;既是临床用药的药师,又是医生,他们集四大角色于一身。

“神农尝百草”实现了把观察的主体从被动转向主动,把观察的方向从往回看转到向前看,走出了药物临床试验的第一步。符合药物临床试验的基本定义,即在人体(患者或健康志愿者)中进行以确定药物疗效与安全性的研究。因此,“神农尝百草”就成了原始的药物临床试验的象征。

然而,这种以身试药的行为本质是一种观察试验法,更大意义在于对安全性的证实,而对有效性的判断是有问题的。最根本的问题就在于,在原始先民们有限的逻辑思维里存在一个基本的逻辑推断:如果尝了一种植物,然后病症好了,那么就