

行政院衛生署中醫藥委員會 101 年度
研究計畫成果報告

教學醫院成立中藥臨床試驗中心

**Chinese medicine clinical trial center project in
Chung Shan hospital.**

執行機構：中山醫學大學附設醫院

計畫主持人：魏正宗

研究人員：蘇奕彰、游明謙、郜淑慧、曾婉婷、陳佳音

全程計畫：101 年 01 月 01 日至 102 年 12 月 31 日

本年度計畫：101 年 01 月 01 日至 101 年 12 月 31 日

** 本研究報告僅供參考，不代表本會意見，依合約之規定：
如對媒體發布研究成果應事先徵求本會同意 **

目錄

摘要·····	5
Abstract·····	6
壹、前言·····	7
貳、材料與方法	
一、研究方法·····	10
二、試驗倫理·····	10
三、研究設計·····	10
四、資料之搜集處理及統計分析方法·····	15
參、結果·····	17
肆、討論·····	17
伍、結論與建議·····	17
陸、參考文獻·····	18
柒、圖、表·····	20

教學醫院成立中藥臨床試驗中心

魏正宗

中山醫學大學附設醫院

摘要

研究目的

配合衛生署實施『藥品優良臨床試驗規範』及推行「中草藥產業技術發展五年計畫」，提升國內中醫藥人體試驗水準及進行中草藥新藥開發，本院有幸獲衛生署中醫藥委員會評審通過「93年度教學醫院成立中藥臨床試驗中心」之方案計劃，於93年6月本院大慶院區成立「中藥臨床試驗中心」，101年度執行為期兩年「六味地黃丸改善骨關節炎症狀之人體試驗——一項為期八週之隨機雙盲安慰劑對照式臨床試驗」，透過此臨床試驗，來評估中藥複方改善骨關節炎之有效性與安全性。透過一項為期八週之隨機、雙盲、安慰劑對照式臨床試驗，評估六味地黃丸改善骨關節炎症狀之有效性與安全性。

研究方法

本研究採用單一中心、平行、隨機、雙盲、第二期、安慰劑對照式臨床試驗，目標納入研究樣本為81位類風濕性關節炎患者。經2:1隨機分派後，54位分派至治療組服用中藥複方，27位分派到安慰劑組，進行為期8週臨床試驗。

主要療效指標：兩組於第8週之WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index 相較於第0週之差異。次要療效指標：(1)兩組於第4, 8週之WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index 相較於第0週之差異。(2)兩組於第4, 8週之Visual analogue scale (VAS)、SF-36健康生活品質量表 (quality of life by Short Form-36)、patient global assessment (PGA: scored from 0 to 4, 0 representing very good) 相較於第0週之差異。(3)兩組於第8週之高敏感度C-反應蛋白 (Hs-CRP)、紅血球沈降素速率 (ESR) 相較於第0週之差異。

結果與討論

本計畫自101年6月26開始收案，截至101年12月底已篩選47位受試者，其中兩位因不願簽署同意書而未進入試驗。45位受試者中有7位退出、4位產生不良反應、33位受試者已結束試驗尚未得知隨機分派結果，目前仍有5位受試者正在進行試驗。

受試者產生不良反應：感到頭暈一位、喉嚨痛一位、胃痛一位、骨折一位，以上四位受試者因產生不良反應而退出試驗，其餘受試者退出原因：出國一位、自覺吃藥無效兩位。

本試驗屬兩年計畫採隨機雙盲試驗，今年度資料收集尚未齊全且尚未解盲，故還未有初步資料分析與結果。

關鍵詞【至少三項】：中藥、臨床試驗、六味地黃丸、骨關節炎

Chinese medicine clinical trial center project in Chu Shan hospital

James Cheng-Chung Wei, M.D., Ph.D.

**Department of Rheumatology & Chinese Medicine Clinical Trial Center
Chung Shan Medical University Hospital**

ABSTRACT

Aim : This study compared the efficacy of an herbal formula OA2 to placebo in relieving the pain and stiffness of osteoarthritis.

Methods : This trial was a 8 weeks' randomized, double-blind, placebo-controlled study. The study was approved by the Institutional Review Board of Chung Shan Medical University hospital, and signed informed consent was obtained from each patient. Eighty-one patients of osteoarthritis of knees or hips will be enrolled in this study. Inclusion criteria were: age 20 to 80 years; primary osteoarthritis in at least 1 knee, verified radiologically and scored (as normal, minimal, moderate or marked) for joint-space narrowing and marginal osteophytes in the medial, lateral and patellofemoral compartments; at least moderate pain during the 2 weeks before random assignment to treatment, as identified with the Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) LK3.0 Osteoarthritis Index pain subscale.

Primary outcome measures was WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index at week 8.[12] Secondary outcome measures were WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index at week 2; Visual analogue scale (VAS) , Quality of life by SF-36, patient global assessment (PGA), at week 4 and 8; The PGA was scored from 0 to 4 (0 representing very good); and serum Hs-CRP and ESR.

Results & Discussion :

By Dec 2012, we had enrolled 47 subjects and randomized 45 subjects. Seven patients dropped out due to 4 adverse events (AE) and 2 lack of efficacy and 1 lost of follow up. Four AE were 1 dizziness, 1 sore throat, 1 stomach pain and 1 bony fracture. This is a 2-years' study and still in double blind period, the data will come out in Nov, 2013.

Keywords 【至少三項】： Traditional Chinese Medicine, Herbs, Clinical trial, Osteoarthritis, Liu-wei-die-Huang-Wan

壹、前言

行政院在 1995 年提出發展中藥為重點項目之一，並於 1997 年訂定之發展策略中，明訂中藥科學化為二十四項重點發展項目之一，行政院中醫藥委員會 1998 年 6 月 29 日公告「中藥新藥查驗登記須知」並於 1999 年 10 月 20 日修正定案。藥政處亦於 2000 年 3 月公告「植物抽取新藥臨床試驗基準」，即期望能將台灣建立為中草藥的科技島。政府積極推動中草藥生物科技，並將此列為國家重要政策之一。在 2001 年即建立「全國性中藥不良反應通報系統」機制，隨時掌控會有副作用的藥品，更在 2002 年規劃「中藥用藥安全五年計畫」，於 2004 年執行，並將其訂為中藥品質管制啟動年，確保民眾中藥用藥安全 (1)。

骨關節炎 (Osteoarthritis, OA) 是最常見的關節炎之一，是一種局部性的關節軟骨退化病變，為影響滑液關節最常見的狀況；在西方國家，骨關節炎隨著年齡增加其盛行率增加。由於軟骨結構上出現缺損，軟骨厚度變薄、表面變得粗糙，使得上下骨頭負擔加重，進而形成關節腔狹窄、形成骨刺 (Spurs)，關節軟骨退化，導致骨骼之間相互摩擦，造成劇烈疼痛、僵硬、行動不便及活動部分受限等情形，常侵犯五十歲以上的老年人，女性罹患骨關節炎的機率是男性的三倍。骨關節炎為好發於膝蓋之退化性關節疾病 (Degenerative joint disease, DJD)，影響膝關節軟骨和下方的骨頭，診斷骨關節炎的重要依據為 X-ray 中可見關節腔狹窄伴隨著軟骨下纖維化，晚期的骨關節炎更可見長出骨刺。發病的部位易發生在承重大處或指節：近端指間關節、遠端指間關節、掌指關節、膝關節 (Knee joint)、髖關節 (Hip joint)、踝關節 (Ankle)、頸椎和腰椎；年齡大於 50 歲者，於膝蓋骨關節三分之一處較易好發骨關節炎。

骨關節炎診斷之標準，分述如下：

手骨關節炎診斷準則：手指關節有疼痛及僵硬感，包括下列 3 或 4 項症狀：

1. 10 個特定手指關節中至少有 2 或 3 個以上關節骨部腫大
2. 2 個或是 2 個以上第一指間關節骨部腫大
3. 少於 3 個掌關節炎關節腫大
4. 10 個特定關節中至少有一個關節變形

髖關節炎診斷準則：髖關節痛及僵硬感，至少包括下列 2 項症狀：

1. 紅血球沉澱速度 (ESR) < 20mm/hr
2. X 光表現出股部或髖臼部產生骨刺
3. X 光表現髖關節腔狹窄（上部、內側或中軸部狹窄）

膝關節炎診斷準則：美國風濕病醫學會對退化性膝關節炎的診斷標準如下，若符合 1 及 2 項即可診斷為退化性膝關節炎，膝關節疼痛併以下任何一項：

1. 年齡大於四十歲
2. 晨間僵硬小於三十分鐘
3. 關節活動時有霹啪聲

X 光片顯示有骨刺，關節腔變窄

骨關節炎主要的治療方式有藥物治療、復健治療、物理治療及注射針劑，若長期疼痛及嚴重影響關節活動才會採取手術治療。分述如下：

一、骨關節炎之藥物治療主要是緩解疼痛，包括口服的非類固醇類消炎藥（Non-steroidal anti-inflammatory drugs；NSAIDs）[2]、cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors [3] 及 chondroprotective agents [4]。然而，這些藥劑在臨床上明顯有不利的風險影響，特別是對胃腸、心血管及腎臟系統。

二、復健治療：適度的運動可增加軟骨中關節滑液的進出、增加關節的活動性、肌肉、肌腱和韌帶的強度，進而幫助關節承受重量，支撐身體；減

少會引發疼痛的活動，對於骨關節炎也具有很大的幫助。

三、物理治療：主要是採用熱療之方式，利用超音波及熱敷袋或浸潤在熱腊中，以解除骨關節的不適及肌肉痙攣之情況，可使酸痛的關節獲得舒緩。

四、注射針劑：於關節腔內注射玻尿酸鈉（Sodium hyaluronate），由於它具有高度的保水性、黏彈性和潤滑作用，可覆蓋於軟骨表面保護軟骨，可作為一種潤滑劑幫助關節活動，以防止磨損及退化，同時也可抑制一些發炎反應，增加關節活動度，對於關節炎的患者有減輕疼痛及改善功能的效果，而且也沒有副作用。Cohen 等人的研究指出，選擇玻尿酸鈉注射對於腳踝骨關節炎的疼痛是安全且有效的。

若經藥物、物理治療或注射針劑等療法後仍未能控制骨關節疼痛時，則需考慮手術治療，手術治療包括：關節鏡手術、截骨矯正手術及關節重建手術等。

骨關節炎療法除上述之方式外，還有局部藥物治療，包括典型的非類固醇的抗發炎藥物（Non-steroidal anti-inflammatory drugs；NSAIDs）：Acetaminophen、Acetylsalicylic acid (Aspirin)、Indomethacin 等 [5, 6] 與 capsacin [7, 8] 已被證明在舒緩骨關節炎症狀與口服 NSAIDs 一樣有效，且能使生活品質更好。

本試驗使用中藥複方 OA2，六味地黃丸最早出自宋朝錢乙所著的《小兒藥證直訣》，被清汪昂《醫方集解》列為補養方劑的第一方，有「補真陰，除百病」的記載，中國人至少服用了九百年以上。另由藥物組成來看，六味地黃丸似由醫聖張仲景的金匱腎氣丸所化裁。

由於古今用藥基原、度量衡、用法與劑量之變異，並考量國際（FDA）中草藥臨床試驗規範與中草藥試驗研發之國際競爭力，本團隊依照傳統中醫臨床診治處方原則，並參考 GMP 藥廠相關藥材製備經驗調整藥味之劑量。依以上所述之機轉，我們假設服用中藥複方能輔助改善關節炎患者之

病程、提高生活品質。因此，我們希望透過一項為期八週、隨機、雙盲、安慰劑控制式臨床試驗，評估六味地黃丸輔助改善關節炎之有效性與安全性。

貳、材料與方法

1、試驗時間：101 年 01 月 01 日 至 102 年 12 月 31 日

2、收案人數：共 81 位受試者

3、試驗倫理：

本試驗將遵循 International Conference on Harmonization Guideline for Good Clinical Practice (GCP) 與赫爾辛基宣言。於中山醫學大學附設醫院醫學倫理暨人體試驗委員會 (institutional review board ; IRB) /independent ethics committee (IEC) 通過審查計畫書與受試者同意書 (informed consent form ; ICF) 後，在中山醫學大學附設醫院中藥臨床試驗中心進行研究，由風濕免疫過敏科醫師篩選符合收案及排除標準的骨關節炎受試者。

4、研究設計：

本研究採用單一中心、平行、隨機、雙盲、第二期、安慰劑對照式臨床試驗，目標納入研究樣本為 81 位骨關節炎患者。經 2：1 隨機分派後，54 位分派至治療組服用六味地黃丸，27 位分派到安慰劑組，進行為期 8 週臨床試驗。

(1)、納入條件：

- 20 歲以上之成年人
- 能了解本研究目的，並願意簽署受試者同意書
- 經醫師診斷為膝部或髖部骨關節炎患者
- 經醫師 X-光認定及判讀證實關節間隙狹窄或骨刺

- 在隨機進入試驗前若有使用非類固醇或類固醇之骨關節
- 炎藥物需穩定劑量服用至少 1 週
- 經 WOMAC 骨關節炎指標之疼痛程度評估 (Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) LK3.0 Osteoarthritis Index pain subscale) 於過去 2 週至少具有 >4 分之疼痛感

(2)、排除條件：

- 懷孕、哺乳婦女或半年內計劃懷孕的婦女
- 化學治療或放射治療中的癌症病人
- 在塗抹部位伴有皮膚疾病
- 在塗抹部位使用另一個治療產品
- 在關節上方有開放性損傷治療中

(3)、退出(禁止)條件：

- 進入試驗後新增或改變任何影響骨關節炎療效評估之治療，含關節手術、醫療院所之復健治療、關節內注射。
- 順從率(compliance)<70%退出本研究

受試者需於第 0、4、8 週返回門診追蹤，收集基本資料、接受身體例行性檢查 (身高、體重)、量表評估，第 0、8 週則須多加血液生化檢查：

- (1) WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index [13]、
- (2) 100-point visual analogue scale(VAS)紀錄關節疼痛與僵硬程度(scored from 0 to 10, 0 representing very good)
- (3) SF-36 健康生活品質量表 (quality of life by Short Form-36)
- (4) 病人整體評估 (patient global assessment ; PGA : scored from 0 to 4, 0 representing very good)、

- (5) BCQ (Body Constitution Questionnaire)中醫體質量表
- (6) 生化指標：高敏感度 C-反應蛋白(Hs-CRP)、紅血球沈降素速率(ESR)
- (7) 安全指標：血液常規(CBC)、肌肝酸(Serum creatinine)、麩丙醋酸轉胺酶(GPT)
- (8) 副作用及不良事件(Adverse Event, AE)、嚴重不良事件(Serious Adverse Event, SAE)。

因此，受試者於二個月的試驗中，總共需抽血 2 次，每次抽血約 20 c.c.。以及評估副作用及不良事件(Adverse Event, AE)、嚴重不良事件(Serious Adverse Event, SAE)。

5、主要療效指標：

兩組於第 8 週之 WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index 相較於第 0 週之差異 [12-13]。

WOMAC LK3.0 Osteoarthritis Index：此項指標經承認具有良好的信度、效度、與多面向性。共包含 24 個問題：疼痛評估 5 題、僵直程度評估 2 題、身體功能評估 17 題；每題分數以 5 點之 Likert scale 來評估，0-4 分（0 代表完全不會），總分為 0-96 分，參閱附件一。

6、次要療效指標：

- (1)、兩組於第 4, 8 週之 WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index 相較於第 0 週之差異。
- (2)、兩組於第 4, 8 週之 Visual analogue scale (VAS)、SF-36 健康生活品質量表 (quality of life by Short Form-36)、patient global assessment (PGA：scored from 0 to 4, 0 representing very good) 相較於第 0 週之差異。
- (3)、兩組於第 8 週之高敏感度 C-反應蛋白(Hs-CRP)、紅血球沈降素速率(ESR) 相較於第 0 週之差異。

7、安全性指標：

- (1)、 兩組於第 8 週之血液常規 (CBC)
- (2)、 肌肝酸 (Serum creatinine)
- (3)、 麩丙醋酸轉胺酶 (GPT)
- (4)、 安全性報告表

8、試驗品部分 (劑量與用法)：

- (1) 中文品名：「莊松榮」六味地黃丸
- (2) 英文品名：

LIOW WEY DIH HUANG WAN EXTRACT PILL "CHUANG SONG ZONG"

- (3) 許可証字號：衛署藥製 039105 (2010/7/31)
- (4) 處方成份：熟地黃、山茱萸、山藥、澤瀉、牡丹皮、茯苓、蜂蜜、澱粉。
- (5) 基源鑑定及製備：委由莊松榮製藥廠有限公司執行，並依科學中藥製劑流程，將所有藥材一次煎煮、濃縮，真空噴霧造粒後，加以鋁箔包裝，並提出製劑規格內容，包括製劑濃縮倍數、各藥物之基原、主要鑑定成分分析等。
- (6) 每日劑量：熟地黃 8g、山茱萸 4g、山藥 4g、澤瀉 3g、牡丹皮 3g、茯苓 3g；以上 6 味藥，希望濃縮後少於 4g。
- (7) 儲存溫度：室溫下即可，不需冷藏。
- (8) 用量用法： 每天早晚各 3 克(500mg顆/)。
- (9) 適應症：肝腎不足、腰痛足痠、頭暈目眩、消渴、舌燥喉痛、足跟作痛。
- (10) 注意事項及其他說明：遵照納入與排除條件與經醫事專業人員指示使用，身體如有特殊情形發生，請立即停止服用，並聯絡試驗主持人或研究護士。

9、附加治療：所有附加治療會被記錄於個案報告表中：包含有藥物名 (generic names only except for combination products)、每日總劑量 (total daily dose)、治療期間 (duration of treatment)、服用方法。

10、調查部分：

由研究護理師於無人打擾之診間進行生理檢查（身高、體重、血壓）、收集基本資料、評估量表、定時追蹤患者情形、評估副作用及不良事件（Adverse Event, AE）、嚴重不良事件（Serious Adverse Event, SAE）通報、副作用及退出試驗原因評估。測量血壓部分，為避免因受試者情緒或時間與空間所造成的測量誤差，因此會先請受試者休息五至十分鐘後再進行測量。

11、生化檢驗部分：

由本院檢驗科進行抽血，檢驗項目包括：生化指標：高敏感度 C-反應蛋白（Hs-CRP）、紅血球沈降素速率（ESR）與安全指標：血液常規（CBC）、肌肝酸（Serum creatinine）、麩丙醋酸轉胺酶（GPT）。

12、副作用：

在試驗期間會需要抽血檢查，而抽血程序可能會有局部的不舒服、瘀青或腫，比較罕見的會出現抽血處局部的感染，紅腫不適的部位，可於前三天採用冰敷 5-10 分鐘，爾後利用熱敷以消除瘀血。估計一位病患每次須抽血 20 毫升，遠比單次捐血 250 毫升少，應無危險性，但若病患有身體不適之情形發生，應立即停止抽血並請病患平躺休息。

可自由決定是否參加本試驗，並於試驗過程中可隨時撤銷同意，退出試驗，不須任何理由，且不會引起任何不愉快或影響其日後醫師對受試者的醫療照顧。研究受試者若於試驗期間或試驗結束後發生疑問與試驗相關的傷害，本試驗會提供計畫主持人與研究護理師 24 小時聯繫電話，可獲得之進一步資訊與援助。

資料之搜集處理及統計分析方法：

本研究納入統計分析的資料來源，將採用 ITT 法 (intend-to-treat analysis)，因此分析族群的定義以隨機分配之治療為主 (based on their assigned treatment)，而不論其醫囑性 (compliance)，此法的缺點為評估療效較為保守，但若在保守的評估之下試驗用藥依然有效，則真正的療效必然更好。因為未遵醫囑通常為非隨機的，在研究進行中病人覺得沒有療效而退出試驗或不願意使用藥，若將此類病人排除，將有高估療效的可能，此方法亦為臨床試驗分析中最常被使用的。

(1) 利用 Kolmogorov-Smirnov test 來評估連續性資料是否呈現常態分佈。

1. 資料若為常態分佈，數值則以 mean \pm SD 呈現。
2. 資料若為非常態分佈，數值則以 median (IQR) 呈現。

(2)、評估治療組與對照組之間，連續性變項分佈的差異情形 (如：年齡、體重、血壓、生化指標)：

1. 資料呈現常態分佈，採用 student *t*-test。
2. 資料非常態分佈，採用 Wilcoxon rank-sum test。

(3)、評估治療組與對照劑組之間，類別變項分佈的差異情形 (如：功能指標、proportion、frequency)，則採用 Chi-square test。

(4)、評估治療組、對照組，於第 4 週、第 8 週連續性變項分相較於第 0 週連續性變項分佈的差異情形：

1. 資料呈現常態分佈，採用 paired *t*-test。
2. 資料呈現非常態分佈，採用 Wilcoxin signed-rank test。

(5)、樣本數之估算 (Samples size estimation)：本研究之第一型誤差 (a) 設定為 0.05，第二型誤差 (b) 設定為 0.2，即本研究之統計檢定力 (1-b) 為 0.8，統計試驗為雙尾檢定。研究主要療效指標為第 4 週相較於第 0 週之 WOMAC score 的平均降低值，治療組預期降 38 分，安慰劑組降 27 分，

標準差 (SD) 參考其他膝部骨關節炎 (knee osteoarthritis) 臨床試驗數值為 22，則計算出所需的總樣本數為 63 人，預估退出率為 20%，本研究預定總樣本數收集 81 人。

(6)、主要療效指標、次要療效指標、安全性指標、患者情形、副作用、不良事件 (Adverse Event, AE)、嚴重不良事件 (Serious Adverse Event, SAE)、及退出試驗原因皆會被記錄與評估。

(7)、遺漏資料處理與記錄：遺漏值之插補採用 LOCF 法 (Last Observation Carried Forward)，即使用最後一筆測量值替代。

(8)、資料的追蹤與確認 (data clean up 資料清洗)：目的在確認研究資料的正確性 (accuracy)，確保研究資料的完整性 (completion) 與堪用程度 (availability)。資料處理人員，於資料收集完畢之後，在進入真正的統計分析之前，需進行資料預檢，目的在於資料除錯及是否有遺漏值與疑問值。

(9)、當資料分析採用 intention-to-treat (ITT) 原則時，必須插補退出試驗者的資料。當資料插補及清理 (clean up) 完畢之後，才可以進行第一階段的揭盲。其納入原則為受試者至少必須服用一包藥 (one dose)，才可以將該筆資料列入分析。

(10)、當資料分析採用 Per-Protocol (PP) 原則時，需將沒有遵照計畫書完成試驗的樣本剔除 (至少要完成 75%)，且只要療效指標必須是有效的測量，才能將該筆資料納入分析。利用此法分析資料要注意退出率不可太高。

(11)離群值與極端值的處理原則：偏離值 (outlier) 一指變項偏離常態、不尋常的數值，也就是與多數受測者的反應數值極端不同的狀況。極端值 (extreme) 為嚴重的偏離情形。極端值的認定最好同時具有醫學及統計學

上的意義。在醫學的文獻上，對於這些測量值都會有一個適當的範圍 (appropriate action)。

上述評估資料以 SPSS 10.0 套裝軟體及 SAS 9.0 計算 p 值， p 值小於 0.05 者為具統計學上意義。

參、結果

本計畫自 101 年 6 月 26 開始收案，截至 101 年 12 月底已篩選 47 位受試者，其中兩位因不願簽署同意書而未進入試驗。45 位受試者中有 7 位退出、4 位產生不良反應、33 位受試者已結束試驗尚未得知隨機分派結果，目前仍有 5 位受試者正在進行試驗。目前男性受試者：5 位、女性受試者：35 位，性別百分比為 14.3%。

受試者產生不良反應：感到頭暈一位、喉嚨痛一位、胃痛一位、骨折一位，以上四位受試者因產生不良反應而退出試驗，其餘受試者退出原因：出國一位、自覺吃藥無效兩位。

壹、討論

女性罹患骨關節炎的機率是男性的三倍，前來就醫的患者也幾乎會以女性為主。目前男性受試者：5 位、女性受試者：35 位，性別百分比為 14.3%。

本試驗屬兩年計畫採隨機雙盲試驗，今年度資料收集尚未齊全且尚未解盲，故還未有初步資料分析與結果。

貳、結論與建議

本試驗屬兩年計畫採隨機雙盲試驗，今年度資料收集尚未齊全且尚未解盲，故還未有初步資料分析與結果。今年男性受試者收樣偏少，為避免資料分析時有誤差，下年度會調整受試者性別比。

誌謝：

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會(計畫編號：CCMP100-CT-203)提供經費補助，使本計畫得以順利進行，特此致謝！

參、參考文獻

- 1、林宜信，2005，行政院衛生署中醫藥委員會委託研究成果分析（1996-2005），中醫藥發展系列叢書一九十三年度委辦研究計畫成果發表會暨中醫藥科技研討會專書，頁 7-15
- 2、崔連有，劉有娥.六味地黃丸利水功效初探[J].時珍國醫國藥，2000，11(3)：245.
- 3、Hochberg, M.C., et al., Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee.American College of Rheumatology. Arthritis Rheum, 1995. **38**(11): p. 1541-6.
- 4、Lane, N.E. and J.M. Thompson, Management of osteoarthritis in the primary-care setting: an evidence-based approach to treatment. Am J Med, 1997. **103**(6A): p. 25S-30S.
- 5、Schnitzer, T.J., *Update of ACR guidelines for osteoarthritis: role of the coxibs*. J Pain Symptom Manage, 2002. **23**(4 Suppl): p. S24-30; discussion S31-4.
- 6、Zhang, W., et al., OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage, 2008. **16**(2): p. 137-62.
- 7、Grace, D., et al., Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee. J Rheumatol, 1999. **26**(12): p. 2659-63.
- 8、Roth, S.H., A controlled clinical investigation of 3% diclofenac/2.5%

- sodium hyaluronate topical gel in the treatment of uncontrolled pain in chronic oral NSAID users with osteoarthritis. *Int J Tissue React*, 1995. **17**(4): p. 129-32.
- 9、 Rains, C. and H.M. Bryson, Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs Aging*, 1995. **7**(4): p. 317-28.
- 10、 Flynn, P.L. and D. West, *Topical capsaicin for osteoarthritis*. *Clin Pharm*, 1992. **11**(4): p. 308.
- 11、 McKay, L., et al., Effect of a topical herbal cream on the pain and stiffness of osteoarthritis: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Rheumatol*, 2003. **9**(3): p. 164-9.
- 12、 Biswal, S., B. Medhi, and P. Pandhi, Longterm efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis: metaanalysis of randomized placebo controlled clinical trials. *J Rheumatol*, 2006. **33**(9): p. 1841-4.
- 13、 Gemmell, H.A., B.H. Jacobson, and B.M. Hayes, *Effect of a topical herbal cream on osteoarthritis of the hand and knee: a pilot study*. *J Manipulative Physiol Ther*, 2003. **26**(5): p. e15.
- 14、 Bellamy, N., et al., Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*, 1988. **15**(12): p. 1833-40.
- 15、 McConnell, S., P. Kolopack, and A.M. Davis, The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC): a review of its utility and measurement properties. *Arthritis Rheum*, 2001. **45**(5):

p. 453-61.

- 16、杜標炎、徐勤、羅惠、蘇俊芳、吳紹鋒. 六味地黃湯抗糖皮質激素所致小鼠胸腺萎縮的病理學研究, 廣州中醫藥大學學報, 1999,16(2):111.
- 17、袁詠、曲竹秋、周雲岩、王作成. 六味地黃湯對糖尿病大鼠腎臟抗脂質過氧化損傷的影響, 新中醫, 1999,31(6):36.
- 18、陳京萍、周樂全、丁勝元、羅榮敬. 六味地黃湯對老年陰虛大鼠學習記憶能力的改善作用, 中藥新藥與臨床藥理, 2001,12(4):282.
- 19、** 謝明村, 六味地黃丸增加學習記憶能力之藥理學研究, 行政院衛生署中醫藥年報, 18:399-430, 2000。

肆、圖、表：

本試驗屬兩年計畫採隨機雙盲試驗，今年度資料收集尚未齊全且尚未解盲，故未有數據上的結果。下表為個案收案情形：

編號	縮寫	狀況	退出原因
1	WYY	已完成	
2	CHC	已完成	
3	HLY	退出	出國
4	CLC	已完成	
5	TK	已完成	
6	CM	已完成	
7	HCY	已完成	
8	LHC	已完成	
9	CHC	已完成	
10	WHY	已完成	
11	WLH	已完成	
12	CLM	已完成	

13	TYH	退出	頭暈
14	HT	已完成	
15	TLS	已完成	
16	WCH	已完成	
17	HCC	已完成	
18	WCH	退出	自覺無效
19	CLY	已完成	
20	CSY	已完成	
21	PLY	退出	喉嚨痛
22	TTH	已完成	
23	WSY	已完成	
24	LCM	退出	8月骨折
25	HCT	已完成	
26	LTP	已完成	
27	LFT	已完成	
28	HYN	已完成	
29	CSH	已完成	
30	HKT	已完成	
31	CCP	退出	胃痛
32	LSY	已完成	
33	HHA	治療中	
34	HYB	治療中	
35	HY	治療中	
36	LTN	治療中	
37	TYH	治療中	
38	CTC	治療中	
39	WSY	治療中	
40	CH	治療中	

中藥臨床試驗中心運作方式：

93 年度

一、成立「中藥臨床試驗中心」

中山醫學大學附設醫院中藥臨床試驗中心於 93 年 6 月成立，暫址於大慶院區核子醫學大樓 13 樓，其空間配備包括：門診、核心實驗室、醫師室、行政室、會議室

二、藉由觀摩學習，增進醫院間之合作交流。

藉由實地觀摩學習，瞭解各醫院臨床試驗中心空間設備之規劃、人力資源之分配以及臨床試驗各項程序之流程，並增進醫院間之合作交流。93 年度觀摩醫院有：中國醫藥大學、彰化基督教醫院、台中榮民總醫院

三、招聘及培訓中藥臨床試驗所需人才。

人力配置：共有 21 位專家顧問組成臨床試驗諮詢小組、統計專家及藥理專家各一名、研究助理 4 名，中心人員積極參與臨床訓練課程

四、定期召開工作小組會議及諮詢小組會議

例行工作會議由中心各人員報告工作進度、參與教育訓練課程之心得分享。諮詢小組已完成中藥臨床試驗中心工作細則之修訂並。

五、請 CRO/SMO 提供諮詢，協助初期教育訓練

-國際精鼎、佳生、全面、維洲等公司

六、執行中藥臨床試驗

1. 僵直性脊椎炎之中藥方劑療效評估：本計畫為衛生署中醫藥委員會補助進行，分為兩階段，第一階段之前驅型研究共計收集 34 例活性期的僵直性脊椎炎病人，找出選擇療效最佳者；第二階段之隨機雙盲安慰劑控制研究，中藥組及安慰劑組分別各有 20 人，比較病人臨床及血清活性指標，以評估其療效及副作用的差異。
2. 中藥方劑治療僵直性脊椎炎之先導性計畫：本計畫由生技製藥國家型科技計劃辦公室輔導進行，以先導性臨床試驗找出可能對僵直性脊椎炎有效的固有方劑。計畫收集 60 例的僵直性脊椎炎病人

七、辦理臨床試驗教育訓練課程，培訓優秀之臨床試驗專業人才。

(一) 揭牌典禮暨特別演講

93 年 9 月 20 日敬邀行政院衛生署中醫藥委員會林宜信主委主講，題目為「台灣中醫藥發展之現況與展望」，講座時間共計兩小時，與會嘉賓共有 70 人。

(二) 臨床教育訓練課程：臨床試驗方法學研討會於 93 年 11 月 26 日舉辦，共計四小時，參加人數共計 95 人。於同年 12 月 23 日舉行中草藥暨保健食品的科學與商機研討會，共計八小時，邀請廠官學者進行講座，藉以推動國內中藥臨床試驗的進行。

八、依衛生署藥品優良臨床試驗規範 (GCP) 及擬定標準作業程序 (SOP)。

九、中藥臨床試驗中心之網頁架設；製作中藥臨床試驗中心摺頁簡介。

94 年度

一、執行中西藥臨床試驗並培育臨床試驗所需人才。

1. 中藥方劑治療僵直性脊椎炎之先導性臨床試驗：本計畫由生技製藥國家型科技計劃辦公室輔導進行，本研究為隨機控制式試驗選定小活絡丹、左歸丸、龜鹿二仙膠進行試驗。共收 60 位受試者。

2. 喜樂美食品治療高尿酸血症病人之先導性研究：由「富勤生物科技股份有限公司」委託；治療高尿酸血症病人療效與安全性之探討。共 20 位受試者。

3. 探討「水解米精與麥精」對於食物過敏患者的安全性：共計 50 位受試者。

4. 奈米珍珠鈣抗氧化延緩衰老及增進鈣生物利用率：晶旺奈米科技股份有限公司委託，共 20 位受試者。5. Moducare® 治療過敏性鼻炎之隨機雙盲安慰劑對照式臨床試驗：Essential Phytosterols Inc 公司委託，共收 40 位受試者。6. AGTC-179 用於治療活性類風濕性關節炎，僵直性脊椎炎及坐骨神經痛 - 隨機，雙盲，安慰劑控制之臨床試驗：先進基因股份有限公司委託。

二、建立完整健全之稽核制度，並增修標準作業流程。

召開中藥臨床試驗中心諮詢小組會議，邀請諮詢小組成員修訂標準作業流程。

三、積極推動中醫科之成立

94 年 7 月於本院中港院區成立中西整合醫療科，共同推動中醫藥之研究發展。

四、成立中草藥研究團隊

於 94 年 11 月 4 日召開第一次研究會議，每月定期召開小組會議及特別演講，從事另類療法 (含中草藥、能量醫學、養生保健學)、整合醫學 (Integrated Medicine) 及全人醫學 (Holistic Medicine) 之研究及推廣。

每年辦理兩次以上臨床試驗教育訓練課程，培訓優秀之臨床試驗專業人才。

臨床教育訓練課程—上半年度場次於 94 年 6 月 24 日，舉辦「中草藥暨保健食品之抗氧化研討會」，共計 170 人次。並於 94 年 11 月 25 日，舉辦「臨床試驗之發展應用研討會」。

特別演講：每月舉辦，目前共舉行 9 場，累計參加人次 286 位。

六、**建立完善的藥物不良反應制度，以保障受試者之權益。**

七、**不定期更新網頁資訊，維護網站：**使更多民眾了解中心執行相關之臨床試驗訊息。

95 年度

一、中藥臨床試驗中心辦公室遷移

中藥臨床試驗中心於 95 年 10 月由原本的核醫大樓遷移至行政大樓三樓，空間與設備更行完善，其空間配備包括：臨床診療室、臨床諮詢室、實驗室（行政大樓二樓）、醫師辦公室、行政辦公室、會議室、檢體室、藥品儲存室、檔案室

二、執行中西藥臨床試驗。

1. 中藥方劑治療高尿酸血症之先導性試驗，計收 60 位受試者；

2. MORA 生物能共振檢測儀用於過敏病患之臨床試驗；

3. 國際性、多中心研究利用僵直性脊椎炎療效評估標準量表作為脊椎關節炎病患分類標準，計收受 40 位受試者；

4. 以 Etanercept 治療僵直性脊椎炎的多中心、開放性研究；

5. 隨機雙盲安慰劑對照四組平行多中心多國家之 Abetimus Sodium 100 毫克 300 毫克及 900 毫克對罹患全身性紅斑狼瘡並具腎臟疾病病史病人的安全性及療效試驗

三、建立完整健全之稽核制度，並增修標準作業流程。

95 年度中心的人員配置包含：主任一名，臨床研究護理師四名，行政助理一名，統計人員兩名，其中包含一名統計諮詢師，臨床藥師一名，定期召開中心內部會議，並邀請相關諮詢人員，以修訂標準作業流程；稽核相關制度原本僅制定接受稽核之標準作業流程，現已增修加上內部稽核之標準作業流程。

四、每年辦理兩次以上臨床試驗教育訓練課程，培訓優秀之臨床試驗專業人才。

95 年度辦理臨床試驗教育訓練課程，分別於 95 年 5 月 26 日及 6 月 2 日，舉辦「臨床試驗之常見設計與統計」及「臨床試驗之倫理與規範」兩場次的訓練課程，並於每三個月舉辦一場特別演講，提升中心人員對於臨床試驗的新資訊。

五、中草藥研究團隊。

每個月定期舉辦中草藥團隊的小組會議，並分享相關中草藥及保健食品相關的新資訊

六、中藥臨床試驗中心網頁資訊更新；修訂中藥臨床試驗中心摺頁簡介。

每月更新中心網頁資訊，並有專人負責內部的維護，並新增架設中草藥暨保健食品研究群的相關網頁，藉由各部會相關的人才相互交流

七、鼓勵中心人員多多參與臨床研討會及訓練課程，以求自我專業成長。

96 年度

一、執行中西藥臨床試驗：

1. 勻采茶對降血脂作用之評估試驗，計收 60 位受試者；

2. 痛風散治療高尿酸血症之先導性試驗；

3. 免疫調節草本複方食品莊松榮精氣神茶飲之隨機雙盲安慰劑控制式臨床試驗；

4. 中藥方劑治療高尿酸血症之先導性試驗；

5. 隨機雙盲安慰劑對照四組平行多中心多國家之 Abetimus Sodium 100 毫克 300 毫克及 900 毫克對罹患全身性紅斑狼瘡並具腎臟疾病病史病人的安全性及療效試驗；

6. Health Baby 裝置之心率變異分析與體溫功能評估研究

97、98 年度

一、執行中西藥臨床試驗：

1. 紅麴加上益生菌對降血脂作用之評估。收集原發性高血壓患者共 60 位，治療期：8 週，延伸追蹤期：4 週。

2. 「丹參複方食品附加西藥於台灣原發性高血壓病患之有效性與耐受性—十二週之隨機、雙盲、安慰劑控制式臨床試驗」，共 60 位受試者。證實丹參複方食品附加治療於台灣原發性高血壓病患之有效性與耐受性。

3. 評估樟芝輔助改善類風濕性關節炎之有效性與安全性—一項為期十二週、隨機、雙盲、安慰劑、控制式臨床試驗

4. 保健食品 Domilex 輔助改善類風濕性關節炎之人體試驗

5. STA36 用於氣喘輔助治療新藥臨床試驗計畫

6. 草本複方外用凝膠改善關節炎症狀之人體試驗

一個連續適應自第 II 至 III 階段、多中心、隨機、雙盲、以安慰劑對照之臨床研究。Abatacept 相對於安慰劑對正在接受 Mycophenolate Mofetil 及 Glucocorticosteroids 治療因全身紅斑性狼瘡引起活動性增生性腎絲球體腎炎之受試者其療效和安全性的評估

7. 第三階段、多中心、隨機分派、雙盲、雙啞 之對照研究，比較 Abatacept 以皮下注射與

靜脈注射用於正在使用 Methotrexate 治療類風濕性關節炎但對 Methotrexate 反應不足的患者，其療效與安全性之評估。

8. Ultracet 藥劑附加治療於僵直性脊椎炎病患

二、建立完整健全之稽核制度，並增修標準作業流程。

96 年度中心的人員配置包含：主任一名，臨床研究護理師四名，行政助理一名，統計人員兩名，其中包含一名統計諮詢師，臨床藥師一名，定期召開中心內部會議，並邀請相關諮詢人員，以修訂標準作業流程；稽核相關制度原本僅制定接受稽核之標準作業流程，現已增修加上內部稽核之標準作業流程。

三、每年辦理兩次以上臨床試驗教育訓練課程，培訓優秀之臨床試驗專業人才。

四、中草藥研究團隊。

每個月定期舉辦中草藥團隊的小組會議，並分享相關中草藥及保健食品相關的新資訊。

五、中藥臨床試驗中心網頁資訊定期更新；修訂中藥臨床試驗中心摺頁簡介。

每月更新中心網頁資訊，並有專人負責內部的維護，並新增架設中草藥暨保健食品研究群的相關網頁，藉由各部會相關的人才相互交流。

六、鼓勵中心人員多多參與臨床研討會及訓練課程，以求自我專業成長。