

新药研究与评价

XINYAO YANJIU YU PINGJIA

主编 陆国才 袁伯俊

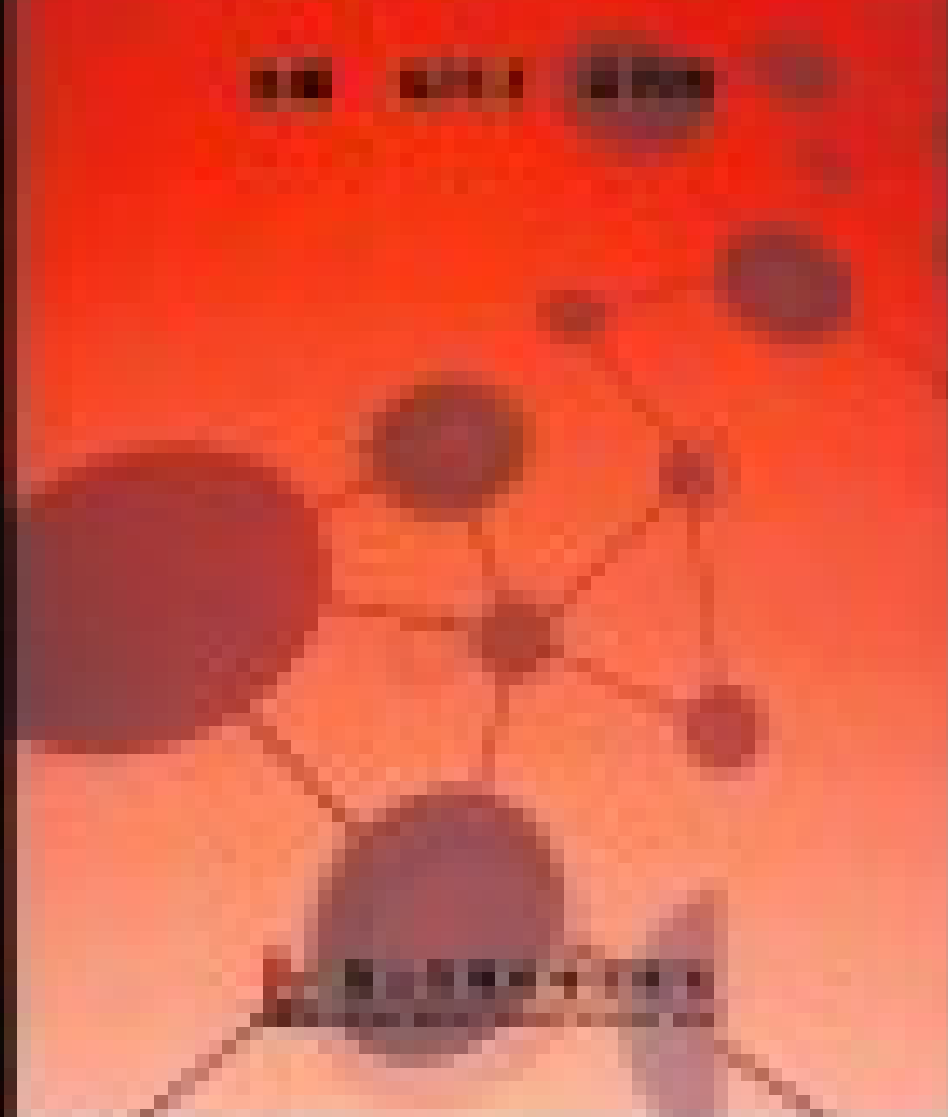


第二军医大学出版社

Second Military Medical University Press

新药研究与评价

第二版



新 药 研 究 与 评 价

主 编	陆国才	袁伯俊	
副主编	毛 煜	张晓冬	弓雪莲
	张晓芳	宗 英	
编 者	(按姓氏笔画排序)		
	弓雪莲	马秀娟	王 洁
	车爱萍	毛 煜	孔 明
	朱 海	孙 漪	张晓冬
	张晓芳	陆国才	宗 英
	郑杰民	姜 华	姚 欣
	袁伯俊	夏振娜	高婷婷
	黄 矛	戴 菁	戴小宇

内 容 简 介

本书系统地阐述了新药研究与评价问题,主要内容包括新药评价概论、新药药学评价、新药临床前药理学评价、新药临床前毒理学评价、新药实验研究评估、新药临床研究、新药研究中的统计学、药品注册、新药评价的组织管理。作者结合新药研究与评价的实践,提出了许多既有学术意义又能解决实际问题的建议。附录汇编了我国药品注册管理办法、GLP、GMP 和 GCP 的内容。本书可供新药研发人员、医学院校本科生和研究生等参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

新药研究与评价/陆国才,袁伯俊主编. —上海:第二军医大学出版社,2011.1

ISBN 978-7-5481-0164-2

I. ①新… II. ①陆…②袁… III. ①新药-研究
IV. ①R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 001490 号

出 版 人 陆小新
责任编辑 王 楠

新药研究与评价

主 编 陆国才 袁伯俊

第二军医大学出版社出版发行

上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433

发行科电话/传真:021-65493093

<http://www.smmup.cn>

全国各地新华书店经销

上海第二教育学院印刷厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:19 字数:471 千字

2011 年 1 月第 1 版 2011 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5481-0164-2/R·969

定价:49.00 元

目 录

第一章 概论	(1)
第一节 新药评价的目的和意义	(1)
一、历史教训,切莫忘记	(1)
二、现实需要,迫在眉睫	(3)
三、学科发展,意义深远	(4)
第二节 新药评价简史	(5)
一、古代的新药评价	(5)
二、近代的新药评价	(6)
三、现代的新药评价	(7)
四、我国的新药评价	(9)
第三节 新药的寻找	(11)
一、经验积累	(12)
二、偶然发现	(12)
三、化学合成	(12)
四、天然物提取	(13)
五、药理筛选	(13)
六、代谢启迪	(14)
七、利用毒性	(14)
八、机制研究	(15)
九、临床发现	(15)
十、老药新用	(15)
十一、从基因功能到药物发现新模式	(15)
第四节 新药评价内容	(16)
一、按评价学科分类	(16)
二、按药品注册管理办法申报内容分类	(17)
第五节 新药评价程序	(19)
第二章 新药药学评价	(22)
第一节 概述	(22)
一、什么是药学评价	(22)
二、药学评价主要内容	(22)
第二节 原料药的药学评价	(24)
一、原料药的制备工艺研究	(24)

二、结构的确证	(25)
三、规范化命名	(25)
四、理化性质研究	(25)
五、原料药质量研究	(26)
第三节 生物技术药物药学评价	(29)
一、什么是生物技术药物	(29)
二、生物技术药物产品的质量控制	(30)
第四节 制剂的药学评价	(32)
一、制剂研究基本内容	(33)
二、制剂的质量研究	(36)
三、制剂的人体生物利用度和生物等效性研究	(38)
四、化学药稳定性研究	(42)
第五节 质量标准的制定	(45)
一、药品质量标准分类	(45)
二、质量标准建立的基本过程	(46)
三、质量标准的起草说明	(49)
四、化学药质量标准主要内容	(50)
第三章 新药临床前药理学研究	(56)
第一节 主要药效学研究	(56)
一、总的要求	(56)
二、研究内容	(57)
第二节 药代动力学研究	(66)
一、总的要求	(66)
二、研究内容	(67)
三、生物样品的药物分析方法和确证	(69)
四、数据处理与分析	(71)
五、结果与评价	(71)
六、常见问题与处理思路	(71)
七、资料总结	(73)
八、有关问题	(73)
第三节 作用机制研究	(74)
一、研究目的	(74)
二、研究方法	(74)
三、有关问题	(74)
第四章 新药临床前毒理学评价	(76)
第一节 概述	(76)
一、概念	(76)
二、目的和意义	(76)

三、总的要求	(77)
第二节 安全药理学试验	(78)
一、目的和意义	(78)
二、基本原则	(78)
三、基本内容和要求	(79)
四、安全性药理试验中应注意的问题	(80)
第三节 急性毒性试验	(81)
一、概念及目的和意义	(81)
二、基本原则	(82)
三、基本内容和要求	(82)
四、急性毒性试验常用方法	(86)
五、急性毒性试验中应注意的问题	(86)
第四节 长期毒性试验	(87)
一、目的和意义	(87)
二、基本原则	(87)
三、基本内容和要求	(87)
四、长期毒性试验中应注意的问题	(93)
第五节 特殊毒性试验	(95)
一、目的和意义	(95)
二、基本原则	(95)
三、基本内容和要求	(96)
四、存在的问题	(100)
第六节 其他毒性试验	(102)
一、刺激性试验	(102)
二、溶血试验	(104)
三、过敏试验	(105)
四、药物依赖性试验	(106)
五、应注意的主要问题	(108)
第七节 药物非临床研究质量管理规范	(108)
一、GLP 发展历史与现状	(108)
二、实施 GLP 的目的和意义	(110)
三、GLP 适用范围	(110)
四、GLP 内容	(110)
五、GLP 实验室管理要点	(114)
六、我国 GLP 与其他国家或组织 GLP 的主要差异	(117)
七、GLP 建设目前存在的问题和建议	(118)
第五章 新药实验研究评估	(121)
第一节 比较药效学研究	(121)
一、药效学定性比较	(121)

二、药效学定量比较	(122)
三、药效学时效比较	(123)
四、动物性别差异	(124)
第二节 比较毒理学研究	(125)
一、毒性反应类型	(125)
二、动物反应种属异同性	(126)
第三节 比较药物代谢动力学研究	(130)
一、基于药物代谢质不同的种属差异	(131)
二、基于药物代谢率不同的种属差异	(134)
第六章 新药临床研究	(139)
第一节 概述	(139)
第二节 新药临床研究的历史	(140)
第三节 新药临床研究的准备和条件	(141)
一、临床研究审批过程	(141)
二、研究资格认可	(142)
三、符合伦理道德	(142)
四、掌握有关资料	(144)
五、试验方案完整	(144)
六、药品供应和管理规定	(145)
第四节 新药临床研究的内容和要求	(145)
一、新药临床试验的内容和要求	(146)
二、新药生物等效性试验	(148)
三、新药不良反应监测	(149)
四、研究药物代谢、药物相互作用及机制	(150)
第五节 新药临床研究的原则和统计设计方法	(151)
一、临床试验研究原则	(151)
二、临床试验设计和方法	(152)
三、临床试验统计分析 with 数据处理	(154)
第六节 新药临床研究结果评估	(155)
一、试验设计	(155)
二、数据收集	(155)
三、结果分析判断	(156)
第七章 新药研究中的统计学	(157)
第一节 新药研究的统计学设计	(157)
一、基本要素	(157)
二、基本原则	(157)
三、设计类型	(163)
第二节 新药临床前研究常用的统计方法	(165)

一、急性毒性试验和半数致死量	(165)
二、新药临床前评价常用的其他统计方法	(167)
第三节 生物利用度试验及等效性评价常用的统计方法	(188)
一、生物利用度的概念	(188)
二、生物利用度试验的设计	(188)
三、生物利用度的计算	(189)
四、生物等效性评价常用的统计方法	(190)
第四节 新药临床试验研究常用的统计学方法	(191)
一、试验数据管理及数据表格设计	(191)
二、方案偏差及其处理	(192)
三、试验数据描述	(192)
四、试验数据的误差	(193)
五、临床研究误差和偏差的控制	(194)
六、显著性检验	(194)
七、统计估计及可信限	(195)
八、组间可比性和子群分析	(196)
九、组内结果的可比性	(196)
十、Meta 分析	(196)

第八章 药品注册

(198)

第一节 概述	(198)
一、概念及发展历史	(198)
二、机构与职能	(199)
三、程序与时限	(200)
第二节 新药的申报与审批	(202)
一、新药临床试验的申报与审批	(202)
二、新药生产的申报与审批	(204)
三、新药的监测期	(205)
四、新药的技术转让	(207)
第三节 已有国家标准药品的申报与审批	(208)
一、申请生产已有国家标准药品的企业条件	(208)
二、为申请药品批准文号所生产的 3 批样品的问题	(209)
第四节 进口药品的申报与审批	(209)
一、申请进口药品注册应具备的条件	(209)
二、进口药品的申请人	(209)
三、进口化学药品的类别及申报资料要求	(209)
四、进口化学药品证明性文件的要求和说明	(209)
第五节 非处方药的申报与审批	(210)
一、申请非处方药的范围	(210)
二、非处方药临床试验的要求	(211)

三、非处方药说明书的要求	(211)
四、进口非处方药	(211)
五、非处方药与处方药的转换	(211)
第六节 药品补充申请的申报与审批	(212)
一、药品补充申请注册事项分类	(212)
二、SFDA 审批的补充申请事项	(213)
三、SFDA 备案或直接备案的进口药品补充申请事项	(213)
四、省级食品药品监督管理局备案的补充申请事项	(213)
第七节 进口药品分包装的申报与审批	(214)
一、进口药品分包装的条件	(214)
二、境外制药厂商(委托方)承担的责任	(214)
三、进口药品分包装有关规定	(214)
四、进口药品分包装的申报与审批程序	(215)
第八节 药品的再注册	(215)
一、药品批准证明文件及有效期限	(215)
二、境内药品生产再注册	(215)
三、进口药品的再注册申请	(216)
四、不予以再注册的规定	(216)
第九节 法律责任	(217)
第九章 新药评价的组织管理	(219)
第一节 国外新药评价的组织管理	(219)
一、美国新药评价的组织管理	(219)
二、欧洲联盟新药评价的组织管理	(221)
三、日本新药评价的组织管理	(222)
四、人用药品注册技术要求的国际协调会议	(223)
第二节 我国新药评价的组织管理	(225)
一、药品监督管理机构	(225)
二、药品评审的组织管理	(228)
第三节 理顺几种关系	(228)
一、理顺各组织环节之间的关系	(228)
二、学习与掌握新药注册审批要求	(229)
三、重视中药研究	(230)
四、创制与仿制新药相结合	(231)
附录 药品注册管理办法	(234)

第一章 概 论

新药评价是指新药从发现到批准投产上市之前,从药学、药理学、药代动力学、毒理学和临床医学等各方面进行的系统评价过程。新药是指在我国未上市销售的药品,上市后药品的管理监督也可以看作是新药评价过程的延续。

新药研究开发是一个多学科合作研究的系统工程,在生物医学领域进行药物评价研究包括药理学、毒理学、病理学、兽医学、遗传学、生物化学、药物代谢与药代动力学等学科的合作。在药物学领域进行药物研究包括药物化学、药物制剂学、药物分析学、制药工艺学等学科的合作。在药物临床研究领域进行的药物评价研究,包括临床药理学、临床医学、临床检验学、生物统计学和上市后临床再评价等研究领域的合作。

第一节 新药评价的目的和意义

药品是一种特殊的商品。因为它的质量优劣及正确使用与否直接关系到人民群众的健康,甚至还对子孙后代的生殖繁衍有影响。药品的特殊性主要体现在:①专属性:药品是用于人的疾病的防治或诊断的,其对象明确,用药的是人;②两重性:药品既可以治病,也可以致病,疾病诊断明确了,医生用药准确了,疾病治好了,是最大的利益所在;反之,疾病诊断不明,医生用药错误,原病没有治好,因用药引起新的疾病,这就是害,甚至可能危及生命;③限时性:不仅药品有一定的使用期限,而且药品作用本身也是有时间性的,即有效期和时效性,过期药品不能用,药品使用要有规律;④质控严格性:药品不仅有企业内部的质控标准,还有国家统一标准。在新药审批过程中,有临床用质量标准和生产用质量标准。

新药评价的目的就是使安全、有效、优质、稳定的药品上市,为人类健康服务。加强对新药评价全过程的认识,以严肃、严密和严格的精神从事新药评价工作,对我国来说,不仅仅是对加强药品管理、保证药品质量,保障人民群众用药及时、方便、安全、有效,维护人民群众身体健康有重大意义,而且对保持社会稳定、保证改革开放和经济建设顺利进行也有重大作用。

一、历史教训,切莫忘记

回顾新药评价历史,包括近代的新药评价工作,由于各种各样的主客观原因,造成了许许多多“药疗事故”或“药源性疾病”,甚至许多危害终生,形成灾难性的“药害事件”,这些“事故”或“事件”至今仍时有发生。追因发现,早期多因缺乏或不认识新药评价工作的必要性,无法律依据,如1937年美国的“磺胺酞剂事件”,肇事者不负任何法律责任;中期则多因对新药评价工作认识不全面或缺乏可靠的评价技术手段,如20世纪60年代的“反应停惨案”,就是因缺乏全面的评价致畸的方法;近期则多因执法不严,或管理混乱造成,如20世纪80年代,美国有人统计,医院中病人死亡约有3%是由于药品使用管理混乱造成的。

(1) 1937—1938年,美国 Massengill 公司主任药师瓦特金斯用乙二醇(又名二甘醇、双

甘醇)代替丙二醇做溶剂制成一种磺胺酞剂,在未做任何动物试验的情况下(当时美国法律是允许的)就上市作为口服磺胺酞剂,结果仅上市 2 个月(1937 年 9~10 月),就造成 358 人中毒,其中 107 人死于肾功能衰竭。虽然在当时没有违反美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的规定,但引起了国会的重视和舆论哗然,结果对该公司罚款 16 800 美元,主任药师瓦特金斯在内疚和绝望中自杀。事后研究发现,乙二醇中有一种杂质叫二乙烯乙二醇,在动物实验中证实可引起致命性肾中毒。虽然已是亡羊补牢,但美国国会责成 FDA 对新药上市前必须进行毒性评价。从此,在美国审批一个新药一拖就是几年,但使美国幸免于“反应停惨案”。

(2) 1939—1949 年,欧美国家用甘汞(氯化亚汞)作泻剂及驱虫药,尤其是儿童多用,结果造成慢性汞中毒,主要症状就是“肢端疼痛症”,仅英国就有 585 人死亡,全世界至少有几千名儿童死亡。停用此药后,儿童死亡数突然减少了。

(3) 1959—1962 年,民主德国、英国、加拿大、澳大利亚和日本等 17 个国家因服用反应停(thalidomide)造成 12 000 多名婴儿产生“海豹”畸形,特点是婴儿缺臂少腿或手足直接与身体相连。这上万名畸形儿中至少有一半存活下来,智力正常,至今在西欧的一些电视、电影上还可看到他们。造成这万名畸形儿的原因是,这些孕妇均曾服用反应停来防治妊娠呕吐。当时药商广告宣传反应停是安全、有效、无毒的催眠镇静药,尤其适用于妊娠妇女的烦躁、失眠与呕吐,也确有人曾服用大剂量自杀未果,错误的导向更驱使大量孕妇服用,结果造成了震惊世界的“反应停惨案”。当时既没有标准的、全面的致畸实验方法,审批也无此要求。虽在小鼠、大鼠上未得出阳性结果,但后来经用兔、猴实验就得到了证实,给孕猴一次剂量反应停,其后代 100%发生海豹畸形。1960 年,默利尔公司曾向 FDA 申请反应停注册, FDA 的凯尔赛医生提出多种理由延迟审批,从而使美国避免了此灾难。法国、民主德国和捷克就很少有这种畸胎,这与没有广泛应用反应停有密切关系。

(4) 1959—1962 年,美国用抗动脉硬化药三苯乙醇(triparanol)来降血脂,久服引起白内障、阳痿和脱发 1 000 多例,追因检查发现,在动物实验中已发现大鼠产生白内障,药厂在申报资料时将其舍去了,结果当然是严厉的处罚,公司倒闭,药厂破产。

(5) 1964—1970 年,日本因长期使用氯碘喹啉(chinoform, 8-羟基喹啉)治疗肠道感染,有 11 000 多人引起亚急性脊髓视神经炎,主要症状是肢体麻木、刺痛,以致造成万余人失明或下肢瘫痪。

(6) 1966—1972 年,美国发现 300 多名少女患有阴道腺癌,原因是其母亲在怀孕期间用过保胎药己烯雌酚,这便埋下了“定时炸弹”,雌激素可以引起子宫内膜癌。此阴道腺癌可延迟到 13~22 年以后于子代表现出来。

上述均是国外的情况,我国也不例外,据全国吸毒人员信息数据库显示,截至 2009 年 6 月底,我国现有登记在册吸毒人员 121.8 万,其中男性占 85.1%,女性占 14.9%。从吸毒人员的职业情况看,无业人员是我国吸毒人员的主体。从滥用毒品种类看,海洛因等阿片类滥用者 94.5 万名,占 77.6%。与 20 世纪 90 年代高峰期相比,新滋生吸食海洛因人数已得到有效控制,年均增长幅度已从 30%降至 5.6%,现有海洛因消费规模逐步萎缩,但同时滥用冰毒、氯胺酮等新型毒品人数增长较快,占吸毒人员总数的 21.2%,在公安机关新发现的吸毒人员中滥用新型毒品的占 47.8%,滥用新型毒品人员以 35 岁以下青少年为主体,并逐步由社会闲散人员向企业员工、个体老板和演艺人士等各阶层发展蔓延。

从公开发表的资料来看,我国的药疗事故或“药害”事件有以下几方面:据我国卫生部药品不良反应监察中心报道(1994年),在我国住院病人中,每年有19.2万人死于“药疗”事故,药源性死亡人数竟是传染病死亡人数的10倍以上。1990年我国有聋哑儿童182万人,其中滥用抗生素造成中毒性耳聋的患儿逾百万,并以每年2万~4万人数递增。还有因服用乙双吗啉治疗银屑病后发生白血病和肝、肾、膀胱等部位的癌症有117人,因服用左旋咪唑而发生间质性脑炎的有90余人,因服用感冒通发生肾脏损害引起血尿的有40余人,因服用酮康唑抗真菌剂而发生急性肝坏死等肝损害的有30余人,且有病人死亡。

据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)专家组在一些第三世界国家的调查报告中指出,约5%住院病人的住院与药物不良反应有关,住院病人中药物不良反应占10%~20%。近年来,我国每年有5000多万人住院,由此可以推算出我国有多少人与药源性疾病有关,有多少人发生“药疗”事故。

中药的药疗事故应引起足够的重视,我国的医药书籍中早有记载“药害”事件。如《二十史鉴记》卷十九记载,历代皇帝中如魏道武帝、魏明开帝、唐宪宗、唐穆宗、唐敬宗、唐武宗和唐宣宗皆为急于成仙,长生不老,服食仙丹(主要是重金属中毒)而丧命。《神农本草经》中共收载365种中药,分上、中、下三品,并指出中品120种,无毒有毒,斟酌其宜;下品125种,多毒,不可久服。李时珍的《本草纲目》则有更详细的论述。

也有文献报道,用野百合花抗肿瘤引起延迟性肝损伤,野金针菜治疗血吸虫病引起病人失明致盲,天花粉引产造成病人死亡。近几年中药的不良反应在东南亚、日本、欧美等频频报道,尤其是含有马兜铃酸的药材(关木通、广防己、马兜铃等)组成的中药引起肾毒性已非少见。所以已经禁止销售含马兜铃酸的制剂。甚至还有服用过量人参造成致盲致死的报道。可见,无毒不成药,只有安全的医生,没有安全的药物,药物与毒物只有一字之差,关键是如何恰当使用。

二、现实需要,迫在眉睫

新药评价必须受到重视,药政管理更要加强。这不仅是长远要求,更是现实的迫切需要。1994年德国《焦点》周刊报道,世界市场经销的药物中,至少有五分之一是假冒产品,在美、英、德等国家也有不少假冒药品的报道。

世界药品市场如此,我国的医药工业生产、医药品的销售使用中问题也比较多,近十几年来问题更突出。一些制售假劣药品的违法犯罪分子见利忘义到了丧心病狂的程度,产品购销中行贿、索贿和回扣等不正之风盛行,违法失实、肆意扩大的药品广告泛滥,新药研究和开发缺乏应有的保护。

1985年震惊全国的“晋江假药案”是典型之一。该地区当时有制售假劣药厂570家,实际上许多是私人作坊,家庭工场,一口大锅或大缸,就可制作假药。其中伪造批准文号170个,产值达2000多万元,销往全国28个省、市、自治区。

2001年施行的《中华人民共和国药品管理法》明确指出,凡药品所含成分与国家药品标准规定的成分不符者为假药;凡以非药品冒充药品或者以他种药品冒充此种药品者亦为假药。有下列情形之一的药品按假药论处:国务院药品监督管理部门规定禁止使用的药品;依照药品管理法规定必须批准而未经批准生产、进口,或者依照药品管理法必须检验而未经检验即销售的药品;变质的药品;被污染的药品;使用依照药品管理法规定必须取得批准文

号而未取得批准文号的原料药生产的原料药;药品说明书中所标明的适应证或者功能主治超出规定范围的药品。

凡成分的含量不符合国家药品标准的药品为劣药。有下列情形之一的药品按劣药论处:未标明有效期或者更改有效期的药品;不注明或者更改生产批号的药品;超过有效期的药品;直接接触药品的包装材料和容器未经批准;擅自添加着色剂、防腐剂、香料、矫味剂和辅料的药品;其他不符合药品标准规定的药品。

针对我国出现的假劣药案件,国家食品药品监督管理局把严厉处罚制售假劣药品列为“打假”重点;对工作中滥用职权、玩忽职守、徇私舞弊等违法乱纪行为,必须严肃依法处理;对为了本地区、本部门利益,包庇纵容制售假劣药品违法犯罪活动给人民群众带来重大损失的,必须依法追究当地政府领导和有关部门领导、主管人员和直接责任人员的责任,情节严重构成犯罪的要依法追究刑事责任。相信随着对新药评价的重视和药政管理的加强,严格依法办事,加大打假力度,假劣药案件将会越来越少,使安全有效、优质稳定的药品为人类健康长寿服务。

三、学科发展,意义深远

新药评价涉及学科广,不仅有药学中的药物化学、分析化学、药剂学、植物化学、中药提取工艺学、药政管理学、药物经济学,还涉及医学基础学科中的生理学、生物化学、病理解剖学、生物学、药理学、药代动力学、一般药理学、一般毒理学、毒代动力学和特殊毒理学等,还与临床药理学和临床毒理学等均有密切关系。可见,新药评价涉及方方面面,需要各路人马参与,需要统筹规划、密切地组织协调,才能保质保量完成,作为新药评价的学科负责人要有科学家的严谨、广阔而清晰的思路和清醒的头脑;要有律师的渊博知识面,要善于“想入非非”;还要有勤勤恳恳、脚踏实地的苦干精神。在最终判定新药是否有临床使用价值及使用价值有多大时,既要有法官式的原则性,也要有外交家式的灵活性,要高瞻远瞩、全面分析、综合考虑、慎重决断。由此可见,培养高水平的新药评价学科带头人是关键。新药评价水平的不断提高有赖于各学科的不断发 展。同样,新药评价水平的提高也促进各学科的发展,互相制约,相辅相成,共同提高。如果没有药物合成的突破性进展,要提供出类拔萃的新药是不可能的;没有先进、全面的致畸实验方法,新药毒性评价就不完善。为了提高新药临床前毒性评价的质量,就要求按《药物非临床研究质量管理规范(GLP)》进行,这就促进了临床前毒理学的发展。没有临床药理学的发展,采用安慰剂法、双盲法、随机化、对照设计、统计等,就不能可靠地进行新药临床评价。新药临床评价的严格要求又促进临床药代动力学的发展,使用药个体化,临床用药更加有效、安全。反过来,新药评价要求确实判定新药对脑卒中的疗效,就必须想方设法研制出符合临床脑卒中症状和机制的动物卒中模型。又如已有的分析方法或技术不能解决新药的质量控制问题时,就要研究新的分析方法,采用新的先进技术和仪器设备来达到质量控制的要求。尤其是近 20 年来,随着数学、化学、物理学及计算机图像学进行药物分子设计的研究进展,计算机辅助药物设计已成为可能,从而使生命科学的基础性研究在新药研究中大有用武之地。进行用计算机图形表达的 3D-QSAR 研究、晶体衍射、多维核磁共振及基因重组技术的进步,使越来越多的生物大分子及药物分子的三维结构被阐明。可见,从某种意义上说,21 世纪的新药研究与开发将是内源性生物大分子、基因片段或类似物的广泛发现及应用。

当前新药的发现主要是从药物筛选而来,药理筛选的速度成为新药评价初始阶段的关键一步。只有通过大量、快速、有效的过筛才能选出大量的候选化合物,进而找到先导化合物,进行更多的定向合成。近年来,利用酶、受体、内源性物质等,国外已进行超大规模的筛选,即高通量筛选(high throughput screening, HTS)或超高通量筛选,国外主要用于多肽药物的筛选,也已用于寡核苷酸及化学药物的筛选。

传统的化学合成一次只能合成一种化合物,而组合化学合成可利用单体连接、侧链改变等方法,同时能合成系列化合物。计算机辅助设计则能更充分考虑各种参数,高通量筛选则能在短时间内筛选成千上万个样品。如美国 Ineyte 公司采用自动化和计算机技术,1 周内可分析 3 万个 cDNA 克隆。可见,采用组合化学合成,计算机辅助设计和高通量筛选技术将极大地加快新药合成和药效筛选速度,并提高成功率,必将对新药评价起很大的推动作用;反之,这些新技术新方法的发展应用也有赖于新药评价的不断发展,二者相辅相成,共同提高。

新药评价高水平、高质量的完成还为我国新药研究和国际接轨,为我国新药进入国际市场打下基础。新药评价过程的费用,在国外一般 12 亿美元左右,甚至更高,而美国等一些国家有相当一部分的新药评价是委托别国完成的,这对我国参与国际市场的竞争也是有利的推动,不仅有经济效益,也可提高新药评价的国际信誉,产生更大的社会效益,将使我国的新药评价不仅为我国人民,还将为全人类的健康长寿作出贡献,真可谓“雄关漫道真如铁,而今迈步从头越。前进道路虽坎坷,辉煌未来在招手”。

第二节 新药评价简史

人类为了健康和生存,不仅要和大自然作斗争,还必须和疾病作斗争。药品是人类和疾病作斗争的最主要武器。所以,新药评价与人类医药科学的发展史密切相关,也是人类同疾病的斗争史。古代是这样,近代是这样,现代和将来仍是这样。即人类仍需不断和疾病作斗争,需要新药评价工作将不断发展和提高。因此,可以说,新药评价既是古老的工作,又是当代新颖的工作。说其古老是指新药评价始于神农尝百草,人类从此开始了新药评价的不断实践和探索,从实践中不断增长知识和积累经验。说其又是当代新颖的工作,是指随着医药科学技术的不断进步和发展,新药评价的技术和水平也不断提高,新药评价工作也不断被注入新的内容和要求,并在实践中不断完善。至于现代新药评价的知识和概念,则主要是指 20 世纪 60 年代以来用现代科学的理论和方法来评价新药的一整套知识、法规和要求。回顾新药评价的历史,大致可分古代、近代和现代的新药评价 3 个阶段。

一、古代的新药评价

新药评价是医药科学的一部分,随着人类社会的进步而发展。药学家薛愚主编的《中国药学史》评述了中国的药物发展史,在“药物的萌芽”一节中指出:“药物是人类在劳动生产中与疾病作斗争而萌芽的,是与物质生活联系在一起的,是凭着人类的本能而选择必需的物质医治各种疾病而产生的”。如在渔猎时代,不食草木,而食鱼和动物,故当时病者选择的药物是以动物为主。我国最早记录的医药古籍《山海经》一书,其中所用的药物也以动物居多,内外科病多用动物药治。故原始药物始于动物而不是植物,是有科学根据的。

总之,药物是广大劳动人民在劳动生产中与疾病作斗争而产生的,而且是靠劳动人民尝试而得到的。其间经过漫长的实践,付出了巨大的代价,也取得了辉煌的成就。

我国古代的新药评价就有辉煌的历史,在世界新药评价史上占有重要的一页。不仅起源早,而且有丰富的知识经验积累,有许多药物学巨著和医药学名家,影响极大,与同时代其他任何国家相比,都是当时最发达的。据《周礼》记载,早在公元前 11 世纪,周武王时代就设置医师,掌管医药行政诸事。周代的《山海经》是世界上最早有文字记录的医药古籍,该书记载药物 120 种;东汉建武王六年(公元 25 年),朝廷专置药丞,分管皇族的药品和配方;到公元一世纪的后汉,我国出版了第一部,也是世界上最早的药学专著《神农本草经》,它收录了 365 种药物,总结和肯定了药物作用的基本规律;梁代陶弘景著的《神农本草经集注》,把药物品种扩大到 730 种;到了唐代,我国医药发展在当时世界上是最发达的,朝廷专门设置尚药局,有专门从事药品管理的官员和具体的药工,规定“凡课药之州,置采药师”。唐代医圣孙思邈著有方剂名著《千金要方》,收录药方 5 300 多个。公元 657 年,唐高宗指定大臣李绩组织 20 余名医药学者编著《新修本草》,历时 2 年,收录药物 844 种,它实际上是我国,也是世界上最早的一部药典,比世界上著名的地方性药典——意大利颁布的《佛罗伦萨药典》早 800 多年,比欧洲最早的全国性药典《丹麦药典》早 1 100 年;到了宋代,朝廷实行中央集权,在药政管理上专设掌药局和御药院,公元 1151 年出版《太平惠民和剂局方》,载方 788 个,每方下面详细列出组成、用量、炮制方法、主治疾病、制作方法等,此局方由政府颁行,有一定的学术水平和法定权威。当时还出版了世界上最早的法医学著作《洗冤录》,其中就有许多毒物学和解毒药的记载。可以说宋代对药品的制作、使用和管理已有相当水平;到了明代,一代名医和药师李时珍根据祖国医药的丰富知识,加上他几十年的实践经验,写成了仍为当今世界上最伟大的药物学巨著《本草纲目》,共载药物 1 892 种,附方 11 000 多个,国外许多国家都有此书。这本书对于天然药物的研究仍有相当价值,被称为东方医学巨典。

上述种种新药评价的辉煌成就都是我国劳动人民长期知识经验的积累,从新药评价角度来看,从方法学上,基本上都是靠人们尝试这一主要途径取得的。国外的情况与我国一样,只是晚得多,从古希腊的医药神 Asklepiós 时代到 19 世纪,新药评价的方法基本上是靠人体尝试,由经验而积累。

二、近代的新药评价

19 世纪到 20 世纪 50 年代是新药评价发展时期。

从 19 世纪开始,随着有机化学、植物化学、生理学、生物化学、物理学等医药学基础的发展,对药物作用的认识在不断提高和深化。其中突出的例子是 1803 年德国药师 Sertürner 从阿片中提纯得到吗啡,这是第一个从天然产品中分离到单体的有效药物。1820 年,法国药师佩尔蒂埃和卡旺图从金鸡纳树皮中提取到纯奎宁。之后到 19 世纪后期,在德国较发达的染料工业中就开始考虑新药的合成与对现有药物分子的结构改造,并取得了一定的成绩。其中有些新药已经开始应用实验治疗学的手段先在传染病的实验动物模型上进行新药评价后才在临床人体试用。这虽然是初步的,但比古代完全靠经验尝试无疑是前进了一大步。

特别要指出的是,20 世纪上半叶是新药发展空前迅速的时期,尤其是二次大战前后 15 年间,也就是 30~50 年代这些年发展更快,现在临床上常用药物中大部分是那一时期问世的。诸如磺胺类药物、抗生素、抗微生物和抗寄生虫药物、抗精神失常药、抗高血压药、抗心

律失常药、抗心绞痛药、抗肿瘤药、降血脂药、利尿药、维生素、巯基解毒剂和螯合剂等在那个时期都取得了重大进展。当时,临床试用方便,发现新药的机会就多,药政管理不严格,研究周期就短,成功率较大,研制积极性也高,故新药研究成绩喜人。

与此同时,也隐藏了发生药害事件的隐患。因临床试用过于仓促,事故出现较多。很多新药的毒性不断地在临床应用时表现出来。经常有些药物在用了好几年后才发现它的严重毒性和不良反应,问题暴露时已有相当多的人被波及了。有关在该时期发生的药害事件将在后面章节细述。在此时期,1906年美国制订了第一个食品和药品管理法,虽然只强调事后抽验,但毕竟是美国药政管理上一个有重要意义的里程碑。1938年,由于2,4-二硝基酚和乙二醇磺胺酞剂事件,美国重新修订法令,取消了上述药物,增加了一些禁令,但片面强调安全性,忽略了有效性。总之,直至20世纪60年代初“反应停惨案”爆发,造成了万名婴儿畸形,轰动了世界,促使新药管理从严掌握,造成了新药研究形势中的又一次世界性大转折。

三、现代的新药评价

20世纪60年代以来是新药评价的成熟期。

(一) 新药管理加强

20世纪30~50年代是世界新药研究开发的黄金时代,这是指发现新药的数量和成功率而言。这是由于当时的主客观条件,尤其是药政管理不严,评价方法和手段不足或缺乏而形成的。大量未经严格评价的新药上市,同时也就深深埋下了药害事件这个定时炸弹,不久一一爆炸,“如氨基比林事件”、“2,4-二硝基酚事件”、“磺胺酞剂事件”、“甘汞事件”、“黄体酮保胎事件”、“非那西汀事件”、“法国有机锡事件”,直到“反应停惨案”的大爆发,震惊世界,使各国政府,特别是药政管理部门充分认识到不加强药政管理,后果将更趋严重。当时,欧美各国大批新药上市泛滥,真药也是假药,假药也是真药,真假分不清,鱼目混珠,药商获得暴利,而对国家与人民有害无益。因此,各国纷纷要求加强新药管理,严格新药审批,提高新药评价的水平,保证上市新药的质量。

以美国为例,早在1906年,美国颁布了世界上第一个食品药品法,但当时法律对药品的管理很松,只强调事后抽验;磺胺酞剂事件发生后,美国在1938年对原食品药品法进行修正,改为《食品、药品、化妆品法》,但此修正案也只强调安全性,药商又将大量无效无毒或效差无害的药品上市,同样坑害病人。1961年原西德“反应停惨案”发生,美国虽未波及,但反应最强烈。1962年,美国再次对1938年修正案进行修订,即Kefauver-Harris修正案。不久淘汰了412种药,责令1560种同类药品不准上市。这一再修正案是一个十分严密而又烦琐的法令,共有14大项百余小项,对药物的安全性和有效性作了明确而具体的规定,对上市新药要经过严格而漫长的审批手续。故这个再修正案使美国的新药研究和开发受到相当大的冲击,表现在新药上市数量从再修正案前每年的52.2个突然下降到18个,且多年不批,激起了美国药厂和研究单位的强烈不满,也使许多有效新药流到国外注册上市,于是在1980年,美国国会又重新修订了《食品、药品、化妆品法》,删去了1962年再修正案中的过于烦琐的部分,对不合理的部分又进行了修正和补充,使新药管理逐趋完善,有了一套较完整的法规,载于“联邦法规”中,并为其他国家制订法规提出了参考标准。各国也纷纷效仿美国,制订了大同小异的药品管理法。