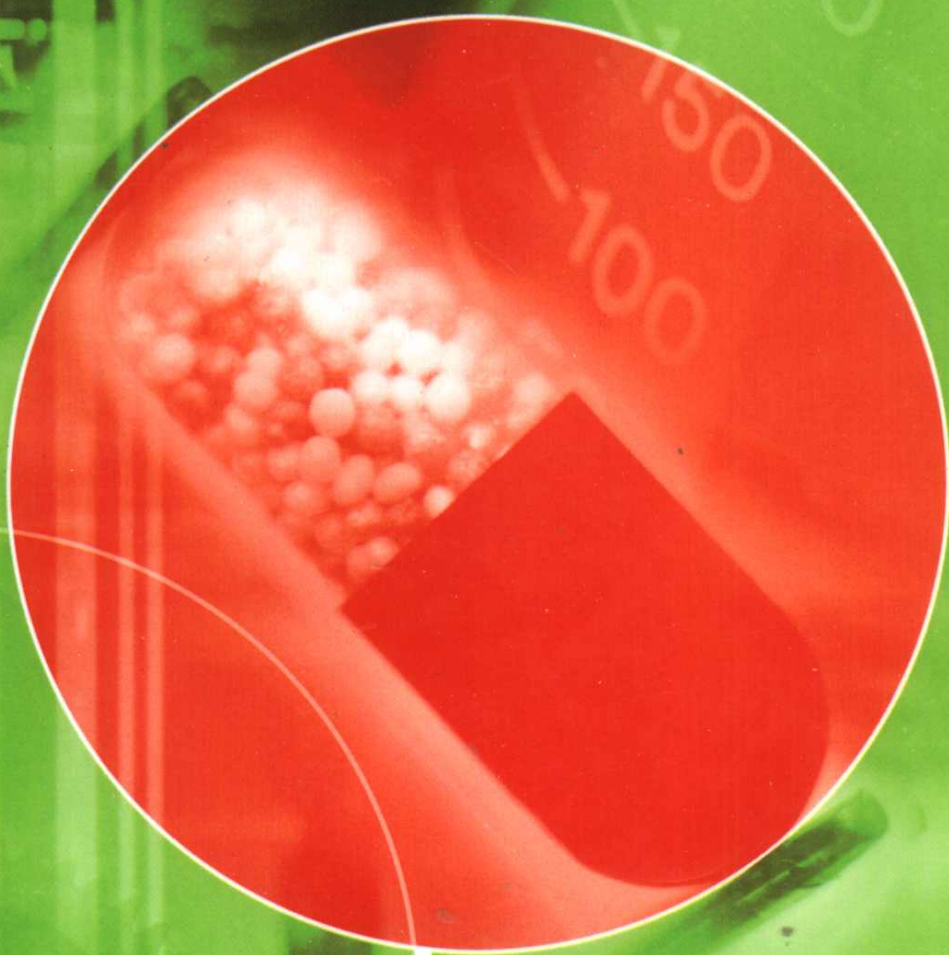


■ 上海研究生教学用书



新药评价基础

XINYAO PINGJIA JICHU

◆ 袁伯俊 主编



第二军医大学出版社

283

R927
-187

■ 上海市研究生教育专项经费资助出版

新药评价基础

主 编 袁伯俊

编 者 黄 矛 吴 浩 陆国才 余佳红
贺 佳 苗慧珠 顾长虹 杜占明
陆 健 孙亚林



A1032441

第二军医大学出版社

内 容 简 介

本书汇集了国内外大量资料,系统地论述了新药评价方面的有关问题。主要包括新药评价概述、新药的药学评价、临床前药理学评价、临床前毒理学评价、实验药理学研究的评估、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以及新药研究与开发。作者结合新药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。内容丰富、翔实,深入浅出。附录汇编了我国药品管理法、新药审批办法及新药(化学药、中药和新生物制品)申报资料项目和有关 GLP、GMP 和 GCP 的内容。

本书既可引导初涉此道的专业技术人员入门,也可作为新药研究与开发人员的参考书,特别适合作为医药院校药学专业学生和研究生教材。

图书在版编目(CIP)数据

新药评价基础/袁伯俊主编. —上海:第二军医大学出版社,2002.10

ISBN 7-81060-237-3

I.新… II.①袁… III.药品鉴定 IV.R927

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 039837 号

新 药 评 价 基 础

主 编:袁伯俊

责任编辑:吕芳萍 姚春芳

第二军医大学出版社出版发行

(上海翔殷路 818 号 邮政编码:200433)

全国各地新华书店经销

江苏句容排印厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:16.75 字数:415 千字

2002 年 10 月第 1 版 2002 年 10 月第 1 次印刷

印数:1~3 000

ISBN 7-81060-237-3/R·182

定价:32.80 元

目 录

第一章 概述	(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	(5)
第二节 新药评价简史	(6)
一、古代的新药评价	(7)
二、近代的新药评价	(8)
三、现代的新药评价	(8)
四、我国的新药评价	(11)
第三节 新药的寻找	(13)
一、经验积累	(14)
二、偶然发现	(14)
三、化学合成	(14)
四、天然物提取	(14)
五、药理筛选	(15)
六、代谢启迪	(16)
七、毒性利用	(16)
八、机制研究	(16)
九、临床发现	(17)
十、老药新用	(17)
第四节 新药评价内容	(17)
一、按评价学科分类	(17)
二、按新药审批办法申报内容分类	(18)
第五节 新药评价程序	(20)
一、基本程序	(20)
二、临床前评价和临床评价的关系	(22)
第二章 新药的药学评价	(24)
第一节 新药的原料药研究	(25)
一、化学结构的确证	(25)
二、规范化的命名	(25)
三、理化性质的研究	(25)
四、合成路线的优选	(26)
五、中试生产阶段	(27)
六、质量研究	(27)
七、稳定性研究	(27)

第二节 新药的制剂学研究	(29)
一、剂型确定	(29)
二、制剂命名	(29)
三、生物利用度试验	(30)
四、稳定性试验	(32)
第三节 新药质量标准的研究	(33)
一、药品质量标准的分类	(34)
二、制订药品质量标准的原则	(34)
三、制订药品质量标准的基础	(34)
四、化学药品质量标准的主要内容	(35)
五、新药质量标准的起草说明	(40)
六、中药新药质量标准的研究	(41)
第三章 新药临床前药理学评价	(43)
第一节 主要药效学研究	(43)
一、总的要求	(43)
二、有关问题	(44)
第二节 一般药理学研究	(52)
一、总的要求	(53)
二、存在问题	(54)
第三节 药代动力学研究	(55)
一、研究目的	(55)
二、动物选择	(55)
三、药物在生物样品中的分离与测定	(55)
四、药物动力学参数测定	(56)
五、药物的分布	(56)
六、药物的排泄	(56)
七、药物与血浆蛋白的结合	(57)
八、总结	(57)
九、有关问题	(57)
第四节 作用机制研究	(58)
一、研究目的	(58)
二、研究方法	(58)
三、有关问题	(58)
第四章 新药临床前毒理学评价	(60)
第一节 临床前毒理学评价的目的和意义	(60)
一、目的和意义	(60)
二、总的要求	(62)
第二节 急性毒性试验	(62)
一、目的和意义	(62)

二、基本内容和要求·····	(65)
三、急性半数致死量常用的统计方法·····	(66)
四、急性毒性研究中常见的问题·····	(66)
第三节 长期毒性试验·····	(68)
一、目的和意义·····	(68)
二、基本内容和要求·····	(69)
三、有关问题·····	(70)
第四节 特殊毒性试验·····	(80)
一、目的和意义·····	(80)
二、基本内容和要求·····	(81)
三、存在问题·····	(87)
第五节 其他毒性试验·····	(90)
一、皮肤给药毒性试验·····	(90)
二、腔道用药毒性试验·····	(92)
三、药物依赖性试验·····	(95)
第六节 非临床优良实验研究规范·····	(97)
一、目的和意义·····	(97)
二、由来和现状·····	(98)
三、主要内容·····	(99)
四、严格管理、认真监督·····	(101)
五、几点说明·····	(103)
第五章 实验药理学研究的评估·····	(106)
第一节 新药药效学异同性研究·····	(106)
一、药效学定性比较·····	(106)
二、药效学定量比较·····	(107)
三、药效学的时效比较·····	(107)
第二节 新药毒性异同性研究·····	(108)
一、毒性反应的类型·····	(108)
二、重视动物反应的种属异同性·····	(109)
第三节 新药药物代谢动力学异同性研究·····	(113)
一、质反应比较·····	(113)
二、量反应比较·····	(115)
第六章 新药的临床研究·····	(118)
第一节 新药临床研究的目的是意义·····	(118)
第二节 新药临床研究的准备和条件·····	(119)
一、临床研究的依据·····	(120)
二、研究资格的认可·····	(120)
三、符合伦理道德·····	(121)
四、掌握有关资料·····	(123)

五、试验方案完整	(124)
六、药品供应和管理规定	(125)
第三节 新药临床研究的内容和要求	(125)
一、新药临床试验的内容和要求	(125)
二、新药的生物等效性试验	(128)
三、新药不良反应监测	(128)
四、研究药物代谢、药物相互作用及机制	(129)
第四节 新药临床研究的原则和统计设计方法	(129)
一、新药临床研究的原则	(129)
二、新药临床研究的统计设计方法	(130)
三、临床研究的统计分析与数据处理	(132)
第五节 新药临床研究结果的评估及存在的主要问题	(133)
一、试验设计	(133)
二、数据的收集	(133)
三、结果的分析判断	(134)
第七章 新药研究中的统计学	(136)
第一节 新药研究的统计学设计	(136)
一、基本要素	(136)
二、基本原则	(136)
三、设计类型	(142)
第二节 新药临床前药理毒理学研究常用的统计方法—— 计算半数致死量常用的统计学方法	(143)
一、急性毒性试验和半数致死量	(143)
二、半数致死量计算常用的统计方法	(144)
三、新药临床前评价常用的其他统计方法	(147)
第三节 生物利用度试验及等效性评价常用的统计方法	(147)
一、生物利用度的概念	(147)
二、生物利用度试验的设计	(148)
三、生物利用度的计算	(148)
四、生物等效性评价常用的统计方法	(149)
第四节 新药临床试验研究的常用统计学方法	(152)
一、统计分析的内容	(152)
二、新药临床试验的统计方法应用	(152)
第八章 药品注册	(159)
第一节 新药注册程序	(159)
一、审批机构	(159)
二、申报注册程序	(159)
三、批准注册	(160)
第二节 新药注册内容	(160)

一、申请临床研究	(160)
二、申请新药证书(试生产)	(160)
三、申请转正(正式生产)	(160)
四、注意事项	(162)
第三节 新药注册审评	(162)
一、药审中心的技术审评	(162)
二、专家会议咨询	(163)
三、书面审评	(163)
第四节 新药注册批准时限	(163)
一、药品注册司形式审查工作时限	(164)
二、药审中心技术审评工作时限	(164)
三、药品检验所实验室技术复核工作时限	(164)
四、SDA 审批工作时限	(164)
第九章 新药评价的组织管理	(166)
第一节 国外新药评价的组织管理	(166)
一、美国新药评价的组织管理	(166)
二、欧洲联盟新药评价的组织管理	(167)
三、日本新药评价的组织管理	(169)
四、人用药品注册技术要求的国际协调会议	(170)
第二节 我国新药评价的组织管理	(171)
第三节 理顺各种关系	(176)
一、理顺各组织环节之间的关系	(176)
二、学习与掌握新药审批要求,按法规办事	(176)
三、重视中药研究	(177)
四、创制与仿制新药相结合	(178)
第十章 新药研究与开发	(181)
第一节 新药研究与开发现状	(181)
第二节 新药研究的新技术和新方法	(184)
第三节 新药研究开发中的一些问题	(188)
附录	
中华人民共和国药品管理法	(193)
新药审批办法	(204)
新生物制品审批办法	(211)
新药(化学药品)申报资料项目	(215)
放射性新药申报资料项目及说明	(220)
新生物制品申报资料项目	(224)
新药(中药材)申报资料项目	(227)
新药(中药制剂)申报资料项目	(229)
分类与申报资料的说明与注释	(232)

药品生产质量管理规范(1998 年修订)	(235)
药品非临床研究质量管理规范.....	(243)
药品临床试验管理规范.....	(250)

第一章 概 述

新药评价是指,新药从发现到批准投产上市,从药学、药理学、毒理学和临床医学等各方面的系统评价过程。而新药系指我国未上市的药品,上市后药品应用的管理监督追踪也是新药评价过程的延续。所以,新药评价的全过程是一项需要多学科、多部门协作才能完成的复杂的系统工程。

第一节 新药评价的目的和意义

药品是一种商品,是一种特殊的商品。因为它的质量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繁衍繁殖有影响。药品的特殊性主要体现在:一是专属性。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,而人是世界上最宝贵的。二是两重性。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。三是限时性。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。四是质控严格性,药品不仅有企业内部的质控标准,还有省市级标准和国家统一标准。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,已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

当今,世界上大部分国家都有了药品管理法,对新药评价的全过程及要求都有较详细的规范化标准,对新药评价的重大意义有了更深刻的认识。但回顾新药评价历史,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,早期多因缺乏或根本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 年代的反应停事件,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,医院中死亡病人约有 3% 均是由于药品使用管理混乱造成的。追述历史上的严重药害事件,提醒人们高度警惕,是得益非浅的。

(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 人死亡。死因是肾功能衰竭。由于在当时没有违反美国 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,但使美国幸免了反应停灾难。

(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,儿童死亡突然减少了。

(3) 1953 年,欧美国家用非那西汀解热镇痛药,引起肾功能衰竭者达 2 000 多人。

(4) 1959~1962 年,西德、英国、加拿大、澳大利亚和日本等 17 个国家用反应停(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。这万名畸形儿中至少有一半存活下来,智力正常,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。虽在鼠、大鼠上未做出阳性结果,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。

(5) 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 多人,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。

(6) 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(SMON 症),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。

(7) 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。

(8) 20 世纪 80 年代还有一个非甾体类抗炎药(benoxaprofen)以万分之一发生率造成 61 人死亡。

(9) 1994 年美国药害(drug misadventures)概况指出,药害已成为美国 8%~10% 病人入院的原因,≥65 岁病人入院有 25% 源于药害,住院死亡者有 0.2% 由药害造成。经 30 年统计(1966~1996 年)美国住院者有严重药物不良反应者为 6.9%,致死者占 0.32%,为社会人口死亡原因的第 4 位。

上述均是国外的情况,其实我国也不例外,解放前吸毒成瘾害死多少人,使多少人家破人亡,现在又死灰复燃。我国公布的瘾君子有 58 万多人,有吸毒者的县、市占全国七成以上,且有蔓延趋势;20 世纪 60 年代吸食去氧麻黄素引起中毒的也不少。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:首先据我国卫生部药品不良反应监察中心报道(1994 年),近几年来,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。

其次,据 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约占 10%~20%。近年来,我国每年有 5 000 多万人住院,由此可以推算我国有多少人与药源性疾病有关,有多少人发生“药疗”事故。

第三,关于中药的药疗事故远远没有引起人们足够的注意,总认为中药无毒或中药几乎无毒,实际上并非如此,我国的医药书籍中早有记载“药害”事件的。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,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。1990 年版药典一部收载有大毒中药 10 种,有毒中药 36 种,小毒中药 19 种。医疗用毒性药品管理办法中规定 28 种属于毒性中药品种(砒石、砒霜、水银、生马前子、生川乌、生白附子、生附子、生半夏、生南星、生巴豆、斑蝥、生草乌、红娘虫、青娘虫、生甘遂、生狼毒、生藤黄、生千金子、生天仙子、蟾蜍、洋金花、闹羊花、雪上一枝蒿、轻粉、红粉、红丹、白降丹、雄黄)。有可能诱发或促进动物肿瘤生长的中药也有几十种。

第四,作者曾统计,从 1952~1988 年,文献报道因用中药中毒致死者 484 例,其中单味药有 61 种,复方 12 种和注射剂 13 种。其中以雷公藤、乌头类、马桑子、钩吻、斑蝥和苦楝子为多见。实际上,几乎所有中药(无论是药材还是制剂)都可引起各种毒副反应,也几乎涉及所有的组织器官或系统,尤其是中药注射剂引起的过敏性休克不易抢救,风险更大,这也是国家卫生部一直对中药注射剂审批更严的原因之一。过去也有文献报道,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。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,关键是如何恰当掌握剂量。

二、现实需要,迫在眉睫

新药评价必须重视,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,其销售额相当于 2 330 亿美元,在尼日利亚出售的药品中,甚至有一半是假冒产品,加纳是最大的假药销售市场之一,加纳内地的库马西是假冒药品集散地,在巴西销售的药品有多达 20% 是假冒的,在美、英、德等国家也有不少假冒药品的报道,我国进口药品中也发现有不少假冒产品。

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。不仅私人、集体单位制售假劣药,甚至有些国营药厂的一些领导,本位主义严重、金钱万能挂帅、只顾眼前经济利益,不计单位长远信誉及社会效益,甚至不顾人民群众的生命,

纵容、包庇甚至参与制售假劣药。就全国范围来讲,药品和营养保健品的生产乱、销售乱、使用乱的三乱现象相当严重,结果当然是制售假劣药案件不仅屡禁不止,而且还呈逐年增长蔓延之势,不痛下决心,采取确实可行措施,阻止制售假劣药品,则后果不堪设想。

1. 生产乱 前几年我国大上药厂,所谓当县长办药厂,要致富开药铺,想发财倒药材的错误导向,各省、市、县,甚至乡及卫生所也大办药厂,真有全民办药厂,百业经药品之势。虽经整改,全国有正式批准注册药厂 6 700 多家,在世界上是药厂数量最多的国家。更有许多地下工厂或冒牌药厂,如经调查海南省原有药厂近百家,其中一半以上未经批准。

全国还有营养保健品厂 3 000 余家,有制剂许可证的制剂室 8 700 多个,更有不符合制剂条件的单位在制作制剂。重建字号、食字号,轻药字号,所谓“冬令进补,夏令减肥,老要补钙、男要补肾、女要补血、小要补脑、胖要减肥、瘦要营养”等花钱买健康已成时尚。各种健字号营养品铺天盖地而来。现全国上市营养保健品有近 5 000 种,几乎每天出一个新产品。当一个新产品上市,全国几十家甚至上百家都上同一产品,头孢大战,沙星大战,仅环丙沙星就有 65 家申报,氧氟沙星也有 50 多家申报。据统计,氟哌酸生产厂家最多时有 65 家,人参蜂皇浆生产厂家多达上百家,这样一窝蜂而上,大量生产,大量上市,大量积压,大幅度降价和大批变质,造成极大浪费,把我国有限的资金付之东流。

2. 销售乱 生产乱的必然结果是带来销售乱。全国经批准经营药品的企业有 17 000 多家医药公司和 7 万多个药店,还有无法统计的医院或非医疗单位、药贩子等等,百业经药,万人销售的反常现象见怪不怪,资本家的各种腐朽经营作风也随之泛滥,回扣之风猖獗从反面说明了假劣药的泛滥。据了解,目前我国医药工业企业的平均利润只有 10%~15%,企业之所以给用药单位这么高额的“让利”回扣的实质是提高药品价格,或制售假劣药,最后损害的无疑是病人,是公费医疗单位,甚至是人民的生命。

3. 使用乱 大量生产,一药多名,广告胡吹,促使人们用药乱,乱用药。我国现在已能生产 24 类 1 300 多种化学原料药及 3 500 多种制剂产品,5 000 多种中成药,基本上满足了医疗用药的需要。但实际市场上的品种远远超出这些数字。据收载,仅心血管药就达 600 多种,如此多的品种是任何一名药师也无法搞清每一个药的特点的,也是任何一位医生无法弄清每一个药物的真正疗效、可能的毒性和不良反应及配伍禁忌的,病人更是有病乱投医,三者的行为根据药品说明书和广告,而目前我国的药品说明书也是水分很多,广告更是漫无边际胡吹,如此乱用药,用药乱的后果当然是“药疗”事故的频繁发生。

4. 假劣药泛滥 2001 年药品管理法规定禁止生产、销售假药和劣药,对假药和劣药有明确界限,加大了打假力度。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。并进一步指出,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基本上不使用的药品;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。

又明确指出:凡药品成分的含量不符合国家药品标准的为劣药。又进一步指出,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;用未经批准的包装材料和容器直接接触的药品;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。

1995 年国家卫生部指出,要将药品“打假”作为惩治腐败的重点,要和反腐败斗争结合起来。之所以如此,就是因为近几年假劣药案件屡禁不止,且逐年增长,制售假劣药品种多,数量大,范围广,危害严重,已造成致残或死亡。究其原因是多方面的,新药审批中坚持三严(严肃、严密、严格)不够,药政管理中的松、软、散是重要原因之一。宣传假劣药的危害性不够,曝光不彻底,处置不严厉,打击不有力,遮遮掩掩,生怕影响改革大方向,生怕戴上打击“优秀企业家、改革家”的帽子,直至目前这个局面。已到非严办、重办、快办不可的地步。

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,除台湾和西藏外。10 多年来,伪劣药案件一直不断,甚至有上升趋势。到 2000 年有 4.86 万起,涉及金额 4.72 亿元人民币,责令 1 345 家企业停产整顿,吊销生产批文 162 个,吊销许可证 38 个,取缔无证经营户 9 686 个,移交司法机关处理案件 147 起,判刑 7 人。2001 年查处伪劣药案件 33 559 个,涉及金额 3.2 亿元人民币,取缔无证药品经营户 7 012 个,吊销各类许可证 142 个,撤销药品批准文号 168 个,捣毁制售伪劣药品窝点 1 534 个,移送工商行政管理部门处理的违法药品广告 1 394 起,收回药品广告批准文号 212 份。为此,中共中央政治局常委国务院副总理李岚清在 2001 年全国医药卫生体制改革会议上指出,必须深入开展药品打假专项斗争,集中力量严厉打击直接影响人民群众身体健康和生命安全的假冒伪劣产品,并指出要从生产、印刷包装和批发三个源头进行打击。

针对我国不断出现的假劣药案件,国务院早在 1994 年的紧急通知中指出,把严处制售假劣药品列为“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,我国现时的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、一般毒理学和特殊毒理学等等,还与临床药理学、临床毒理学和内外科各专科均有密切关系。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肃性、广阔而清晰的思路和清醒的头脑;还要有律师的渊博知识面,要善于“想入非非”;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,要提供有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《药品非临床研究质量管理规范》(GLP)法规进行,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动学的发展,使用药个体化,使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中风的疗效,就必须想方设法研制符合临床中风症状和机制的动物中风模型。又如老的分析方法或技术不能解决新药的质量控制时,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控的要求。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,所谓推理性药物设计(rational drug designing)应运而生,它是利用计算机展示已知三维结构的生物大分子,还可借同源相似性原理预测仅知一级结构的生物大分子,构建“定点突变”分子,进而从生物大分子的三维结构用计算机反推此作用于大分子的药物应有的化学结构式,以提供化学合成,进而观察其药理活性。用计算机进行同类药物构象叠合(superimposing),确定此类药物共有的药效基团,可用于设计新的化合物,进行用计算机图形表达的 3D-QSAR 研究。晶体衍射、多维核磁共振及其因重组技术的进步,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,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。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 10 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)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速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。所以,有人说,一个国家的新药评价水平反映了一个国家的科学技术水平是很有道理的。

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。而且新药评价过程的费用,在国外一般均达 2 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,将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。从事新药评价的同仁们,让我们团结一致、勤奋工作、全面协作,开创我国新药评价工作的新局面。

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。药品是和疾病作斗争的最主要武器。所以,新药评价是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,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》一书中指出:“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,有许多药理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,都是当时最发达的国家。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国家,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”。唐代医圣孙思邈著方剂名著《千金要方》,收录药方 5 300 余个。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,它比世界上最早的意大利颁布的《佛洛伦斯药典》早 800 多年,比最早的全国性药典《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、制作方法的,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理学巨著《本草纲目》,共载药物 1 892 种,附方 11 000 余,国外许多国家都有此书,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 Asklepios 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

它是指 19 世纪到 20 世纪 50 年代。这是新药评价发展时期。

从 19 世纪开始,随着有机化学、植化、生理、生化、物理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。其中突出的例子是德国药师 Serturmes 1803 年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文杜从金鸡纳树皮中提取到纯奎宁。之后到 19 世纪后期,德国较发达的染料工业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 30 年发展更快,现在临床上常用药物中大部分是那一时期间世的。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 2,4-二硝基酚和二甘醇磺胺酞剂事件,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,原西德生产的催眠镇静药反应停(thalidomide)事件爆发,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

它是指 20 世纪 60 年代以来,这是新药评价的成熟期。其特点首先表现在对新药管理的加强。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,药商暴利,而对国家与人民有害无益。因此,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