

药品医学

中国医药科技出版社
宋涛能等译



药 品 医 学

(英) D • M • Burley 著
T • B • Binns

宋 涛 能 译
陆 培 民

中 国 医 药 科 技 出 版 社

内 容 提 要

本书是一本有关药品医师应掌握的知识的专著。药品医师应了解化学品的开发、临床前研究、临床研究和推销宣传等方面的知识。本书知识面极广，不论是从事药学、医学，还是药政管理、企业经理人员，读后能增加知识面，使问题考虑周详，有助于了解我国新药审批法所要求的内容和国际上现行药品的管理方法。

药 品 医 学

(英) D. M. Burley T. B. Binns 著

宋涛能 陆培民 译

Pharmaceutical Medicine, Edward Arnold Ltd., London, 1985

*

中国医药科技出版社 出版

(北京市西外北礼士路甲 38 号)

本社激光照排室 排版

河北省昌黎县印刷厂 印刷

新华书店北京发行所 发行

*

开本 $787 \times 1092 \text{mm}^{1/32}$ 印张 $13^{9/16}$

字数 293 千字 印数 1—2,330

1990 年 11 月第 1 版 1990 年 11 月第 1 次印刷

ISBN 7-5067-0187-1/R · 0183

定价 5.80 元

译 者 的 话

药品的研制、生产、临床试验和管理涉及众多的学科领域和专业知识,迄今为止国内还没有培养这方面人材的学校。国外制药公司从 70 年代起启用了“药品医师”这一职位,用来协调整个化学品开发成药品的过程。药品医师应了解化学品的基础开发、临床前研究、临床研究和推销宣传等方面的知识,必需经过职业培训。本书是第一本有关药品医师应掌握知识的教科书,供医学院毕业后再深造人员学习。本书知识面极广,不论是从事药学、医学,还是药政管理、企业经理人员,读后定有裨益,使您知识拓宽,考虑问题周详。同时也有助于了解我国新药审批法要求的内容及国际上现行药品的管理。

对书中涉及的许多知识,译者也是边学边译,不当之处请读者批评指正。上海医药工业研究院苏盛惠副院长、上海医科大学临床药理研究所王永铭教授审阅了译稿,竺心影教授审阅了部分章节,徐维敏帮助了译稿的誊写,在此一并表示感谢。

译 者

序

药品从设计制造一直到上市销售，要涉及到化学、药学、工程学、生物医学与临床医学、商品经济学、伦理学等许多学科。我国的制药工业方面过去一直以仿制为主，创新较少，所以对创新药物的研究与开发整个一系列程序尚缺乏经验，而这些内容又是科研人员和临床医师都必须了解的。国家根据客观的需要，近年来设置了一门新的专业——“药品医学”专业，主要是培养从事药品研究与开发中负责医学有关各项工作的医师——“药品医师”。药品医师不仅需要熟悉药物的临床应用，还必须具有伦理、经济、法律、商品销售等方面的知识。我国在实施药政法的过程中也已觉察到这个问题的重要性，例如在药品广告宣传尺度的掌握上以及临床试验伦理学要求和赔偿等处理方面，确实需要相当于“药品医师”的专门人员全面负责，至少对处理这些问题的人员来说，本身是应该掌握上述知识的。但迄今为止，国内还未见有这类书刊，国外到目前为止亦仅见有这本著作。本书是英国研究生院一级水平的药品医学专业用教材，内容简明而又广泛，对药品的整个领域作了全面的科学性介绍。

目前正值我国实施新药审批制度之际，有关专业人员都必须了解药品的各个环节，本书的有关章节将为新药研究与开发的合理开展和对药政管理制度的理解上提供有益的帮

助。此外，我国的药品要进入国际市场亦必须了解其它国家的药品管理法规的实质，本书对此亦作了概括性介绍。所以本书不仅为制药工业各项技术人员和管理人员必须阅读，而且对有关临床试验的医师以及卫生药政人员也极有参考价值，有些内容亦可考虑在药学院校的教学上采用。

两名译者从事临床药理工作多年，对新药开发亦比较熟悉，是在充分理解本书内容的基础上进行翻译的，故而读后易懂，确有不少启发。

苏盛惠 王永铭

前 言

我在此并不是盲目欢迎一本新学科教材问世，而只是为了证实其出版的必要性作些有益的说明罢了。任何人都不会否认医学在制药工业上的重要性。制药工业在出口贸易上为国民经济作出了巨大的贡献。作个比较，1983 年英国制药工业花在研究上的经费约为 4 亿 2 千万英镑，而医学研究委员会 (Medical Research Council) 研究经费则为 1 亿 8 千万英镑，这样的对比或许并不太确切，但也说明了一个事实。在本世纪，虽然不能忽视科研机构所起的“种子”作用，但药厂在药物创制上的确起了主要的作用，正如 Miles Weatherall 所说，“在高等学校教研室和科研机构研究室的科研成果内孕藏着可以孵育出新药的种子”。

随着时代的进展，药物安全性的重要意义日益突出。反应停 (Thalidomide)、心得宁 (Practolol)、非甾体类抗炎药 (non-Steroidal anti-inflammatory agents)、避孕药等所引起的一系列问题给药品管理机构和药厂带来了新的问题。反应停悲剧促进了一些立法机构的积极协作而成立了药品安全委员会 (Committee on Safety of Drugs)。该委员会体现了政府管理部门、药厂和医疗机构三者能互相协调地 (甚至出于自愿地) 结合在一起而发挥更大的作用。但是过去的那种听任自流的工作方式显然已无力处理当前出现的问题，于是在 1968 年制订

了药品条例 (Medicines Act) 1971 年正式实施; 此条例有权控制制药部门, 除控制药品的安全性及质量之外, 在疗效评价方面也提出了要求。

与此同时, Eric Snell 博士为面对新药开发 (或引进) 引起的许多临床问题跟药品生产这两者之间的医师提出了“药品医师” (Pharmaceutical Physician) 这一名词。十余年来, 对药品医师的业务要求越来越高, 赋予的责任也越来越重。药品医师除了应熟悉药物获准上市后的监测工作之外, 还应具备对临床前研究及临床试验中许多错综复杂现象的评价能力。实施临床试验豁免方案后, 药品医师的责任就更重了, 而且所进行的往往都是公开性的工作, 由此迫切需要一支受过严格训练的、有才能的“药品医学”这一新专业的医师队伍。

制药工业医学顾问协会 (Association of Medical Adviser in the Pharmaceutical Industry, AMAPI) 的成立; 两年制的药品医学专业 (中心设在 Cardiff) 的创设, 并为年轻的药品医师开设了各种有关课程; 1976 年伦敦、爱丁堡、格拉斯哥等三所医学院开办了药品医学学位教程, 迄今已进入了第 8 个年头; 1984 年专业性刊物《药品医学杂志》 (the Journal of Pharmaceutical Medicine) 的创刊等, 都可看成是这一专业发展的一个一个里程碑。本书的出版也应该认为是在上述发展的重要背景下问世的。

这样一本药品医学的专著, 其内容必须反映出该专业对兴趣的多方面要求这一特点。这一课程引人入胜, 但又困难重重, 正如 Miles Weatherall 在本书“药物的发现”一章中提到的那样: 药物的发现过程是一种“蛇梯游戏”, “蛇通常返回原地, 而梯子则因踏级不可靠而被撤除”。关于临床前试验

和“从原料药到药品”这两章，虽然原属药理学、生物学和药物化学的范畴，但构成了药品医学的必要基础。“临床试验”、“统计问题”、“不良反应和上市后监测”等重要章节反映了本专业中的基本核心。药品医学是一门国际性学科，本书分别在三篇有关药品法规的章节中介绍了英国、欧洲、美国药品法规，并作了重点讨论。Snell 的“教育、情报和推销宣传”、Von Grebmer 的经济学问题以及 Marsh 的伦理学等章节都着重讨论药品医学理性和感性方面的内容。最后一章为 Burley 所写药品医师的工作和任务，为刚入门的药品医师提供了非常有用的指导性内容。

药品医学本身现已成为一门重要的专业，迄今尚属毕业后进修的教程范畴。至于肄业医学生应作何种程度的教学则只能取决于今后的前景如何了。药物安全性是各界人士广泛关注的问题，这份材料正确地讨论了这方面的内容。这些关注将会对药品医学的发展（无论是政策性方面还是科学性方面）起到一定的作用。药品医学的最高理想应该是向人类社会提供优质高效而又安全的药物。

1984. Golberg

原 序

过去的三十年中，药物研究的巨大进展和新的有效药物的不断涌现，使整个医学面貌发生了变化。一门学术研究性的学科——临床药理学的开发就是一项成果，但它的发展并不十分顺利。人们往往将临床药理学描述成“人体内的药物科学研究”。现在这门学科涌现了大量参考书刊，有着丰富的资料来源。

要对“药品医学”下一定义相当困难。它和临床医学有许多共同之处，而药品医学则又包罗了制药工业（承担了几乎全部新药发现和开发工作）中全部医学方面的内容，同时还要深入到医学领域中涉及到社会和法律方面的内容，尤其是通过对法规的制订和对价格、推销的管制还要涉及到国家政府部门。

因而可以这样说，药品医学占领了医学业务、制药生产和政府管理三者共有的领域。这门课程的界线不很清楚，但其主要内容可从本书各章节的标题上看出。本书并不想跟有关学科如临床药理学、统计学等在内容上竞争，而是希望起到辅助作用。1976年英国三个皇家医学院联合设立了药品医学学位，这表明该学科与日俱增的重要性已得到认可。

我们确信这是第一本专为在制药工业部门中从事药品医学工作的临床医师所编写的药品医学教材。仅就英国来看，制

药工业医务顾问协会会员在过去的二十五年内扩大了十倍，具体人数现已相当于其它医学小分科会员的人数。另外还有人数与之相当的医师被其它发达国家所聘用，他们所面临着相似的问题。

本书中的许多章节将会引起制药工业中的其它从业人员的兴趣，包括临床研究辅助人员、统计、情报和管理人员，还有研究后勤、销售和经营管理人员等。

虽然制药工业多年来为卫生事业作出了很大的贡献，但迄今对它尚不了解的人仍然很多，甚至一些在工作上与之有密切关系者亦然。我们希望此书在各医药院校和进修中心的图书馆中能受到读者的注意。现在的医药关系不再仅是医师处方使用药厂产品而已，越来越多的医师、药师投入了药物临床试验和教学工作，成为国家或地区级的专家委员会成员。最后，我们希望此书对药品管理部门的工作人员也有一定用处。

毋庸置疑，本书所提供的资料均可在散布的文献中见到，但综合成册者却更有实用价值。

虽然不能指望个人可以成为一个掌握如此众多领域的专家，但有许多人，特别是药品医师，对这些领域应该具备足够的学识，才能同各种专家明智而又周旋地共同探讨问题。

感谢本书各位作者和他们的秘书，感谢我们的秘书 Julia Wehrle 夫人，谨向他（她）们的共同协作和刻苦耐劳的工作致以谢意。

Burley DM

Binns TB

目 录

第 1 章 药物的发现	(1)
实验或试验系统的选择; 筛选	(2)
化合物的选择	(6)
进一步的实验	(9)
成本及其影响	(16)
新药与非生产性研究	(18)
研究的管理	(19)
第 2 章 临床前毒性试验	(26)
毒性试验概况	(27)
急性、亚急性和慢性毒性试验	(30)
生殖毒性试验	(34)
致癌试验	(40)
致突变试验	(42)
外用药毒性试验	(47)
药理学安全性研究	(48)
生化研究	(50)
结论	(51)
第 3 章 从原料药到药品	(57)
开发阶段	(58)
药品在药学方面的开发工作	(62)

稳定性试验和贮存寿命的测定	(8 1)
质量的含义	(9 0)
临床试验材料的供应问题	(9 2)
第 4 章 临床试验	(9 6)
I 期试验	(9 6)
II 期试验	(103)
III 期试验	(104)
IV 期试验	(104)
临床试验的实验性质	(105)
如何组织临床试验	(108)
试验目的	(112)
病人	(114)
研究的设计	(117)
长期性预防研究	(124)
适应性试验设计	(128)
安慰性和盲性	(131)
临床试验中的测定	(133)
不良反应	(137)
后勤总务	(138)
文件编制	(140)
试验的终止	(141)
取得病人的合作	(142)
对照临床试验的缺点	(143)
非对照性研究	(146)
普通诊疗机构中的临床试验	(147)
第 5 章 统计问题	(154)

历史资料	(154)
预先规划	(156)
试验规模	(157)
分析的策略	(166)
关键性评论	(167)
阴性试验和可倍限	(170)
结论	(173)
第 6 章 不良反应和上市后监测	(176)
上市前研究的限制性：上市后监测的必要性	(177)
上市后监测所用方法和策略	(178)
自动通知（自觉呈报）	(180)
医院内集中监测	(194)
人群监测	(195)
医务记录联动系统	(195)
处方事件监测	(197)
制药工业内的药物监测	(198)
是否存在因果关联	(199)
各国间不同的 ADR 特征谱（ADR Profile）	(201)
第 7 章 英国的药品管理	(212)
引言：定义	(212)
控制范围	(215)
许可证的范围和类型	(217)
医药产品的再审查	(226)
上市后监测	(227)
医药产品的推销宣传	(228)
欧洲经济共同体的法规	(231)

第 8 章 欧洲药品法规	(232)
定义和范围	(232)
欧洲经济共同体	(233)
相互认可	(238)
欧洲自由贸易协会	(238)
经济互助委员会	(239)
临床试验	(240)
总结	(243)
第 9 章 美国药品管理法	(245)
引言	(245)
食品药品管理局	(247)
专业名词和定义	(248)
产品申请和允准	(251)
自由购买(不凭处方)的药物产品	(252)
处方药物产品	(253)
其它规章的制订	(265)
投产申请和允准	(267)
进一步阅读的书目	(269)
第 10 章 教学、情报、推销宣传	(270)
定义	(270)
历史	(271)
教学与培训	(273)
药品情报	(280)
小结	(296)
推销宣传	(297)
第 11 章 制药工业的经济学问题	(314)

问题的范围	(314)
市场结构和竞争	(321)
定价问题	(332)
未来的展望与小结	(340)
第 12 章 临床研究的伦理学	(348)
序言	(348)
历史的回顾	(349)
伦理委员会	(351)
病人同意书	(353)
普通诊疗机构的试验	(359)
宣传工具和压力集团	(361)
附录：世界医学协会	(364)
第 13 章 药品医师和公司医务部	(371)
药品医师	(371)
医务部结构	(374)
制药工业医学顾问协会及其它小组	(379)
医务顾问和治疗研究	(382)
与中心研究的关系	(386)
教学	(386)
医务顾问在上市销售和推销宣传活动中 的作用	(389)
与卫生当局的关系	(393)
公众关系	(394)
第三世界情况	(397)
未来趋势	(398)
附录 I：赔偿和药品试验	(403)

附录Ⅱ：财务和会计	(412)
-----------------	-------