

新药评价概论

人 民 卫 生 出 版 社

内 容 提 要

本书是新药评价各方面工作的概要述评。

全书共分十章。分别论述新药评价工作的简史、新药的发现、新药评价的程序、新药的药学评价、新药的临床前药理评价、新药的临床前毒理评价、新药的临床药理评价、新药评价研究工作的组织、新药研究的管理及新药评价工作的展望。

本书可供从事新药研究的药理工作者、药学工作者、临床药理工作者、制药工业工作者、药检工作者及药政管理工作者参考。

责任编辑 张月如

新药评价概论

秦伯益 主 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里10号)

河北省遵化县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 17 $\frac{3}{4}$ 印张 391千字

1989年6月第1版 1989年6月第1版第1次印刷

印数：00,001—3,250

ISBN 7-117-00744-3/R·745 定价：11.80元

〔科技新书目192—157〕

序 言

几千年来，国内外无数医药学先驱为人民健康和人类生存而寻找新药，经历多少甘苦，付出多少代价。由于他们的努力才充实了今天人类的药物宝库，积累着寻找新药和评价新药的经验与教训。他们的业绩启迪着后人为继续寻找新药而奋斗。

随着《中华人民共和国药品管理法》和《新药审批办法》的相继颁布，我国新药研制工作必将向现代新药评价的水平和要求迈进。我国有丰富的药物资源，有悠久的新药研究历史，有近几十年来的工作基础和经验。我们相信，只要我们努力学习，提高水平，团结奋进，众志成城，我国的新药研制事业是会对人类作出更大的贡献的。为此，我们谨以此书奉献给广大有志于从事新药研制工作的同道们。

本书是新药评价全面工作的概论。是对新药评价工作的概要介绍和评述。目的是想向读者介绍新药评价工作的历史和现状，介绍当前国内外新药评价工作的基本看法和做法，同时对如何提高我国的新药评价工作谈一点我们的意见。

新药评价是我国医药学工作者普遍关心的一个问题。我国学者在新药评价领域里的论著和译作甚多。我们将尽量多地采纳国内的文献，一来便于与国内同道探讨我国新药评价工作中的理论与方法问题，二来也便于我国后学者了解国内动态及早入门。

“新药”一般是指含有新的化学物质的药品。所谓新的化学物质，是指以往没有正式作为药用过的化学物质。我国药品管理法，从药政管理角度出发，将新药的含 义 规 定 为“指我国未生产过的药品”。本书中新药的含 义 在 不 同 场 合 将 兼 用 这 两 种 概 念，并 加 以 必 要 的 说 明。

“新药评价”是指新药从发现到投产上市，从药 学、药 理 学、毒 理 学 和 临 床 医 学 等 各 方 面 的 整 个 评 价 过 程。因 此，新 药 评 价 是 一 项 复 杂 的 系 统 工 程。国 内 外 对 新 药 评 价 中 很 多 工 作 的 看 法 和 做 法 至 今 仍 不 完 全 统 一。很 多 问 题 尚 在 争 议 之 中。我 们 的 叙 述 和 介 绍 也 远 非 完 美 无 缺。介 绍 一 些 材 料 和 观 点 的 目 的 是 与 我 国 正 奋 斗 在 新 药 研 制 战 线 上 的 同 志 们 共 同 学 习 和 探 讨，以 期 我 国 新 药 研 制 事 业 的 发 展 与 提 高。

作 者

一九八七年五月

目 录

第一章 新药评价工作的简史.....	1
第一节 古代的新药评价.....	2
第二节 本世纪上半叶的新药评价	4
第三节 本世纪60年代以来的新药评价	6
一、药政管理的加强	6
二、技术条件的成熟	9
三、我国的新药评价工作	11
第二章 新药的发现.....	15
第一节 发现新药的途径	15
一、经验积累	15
二、偶然机遇	16
三、药物普筛	17
四、综合筛选	18
五、天然产品提取	20
六、定向合成	21
七、代谢研究	23
八、药理机制研究	25
九、利用毒、副作用	26
十、老药新用	28
第二节 临床用药与新药的发现	30
第三节 新药的发现与主观能动作用	36
一、偶然性与必然性	36
二、先导化合物与定量构效关系	38

三、新药寻找与受体学说	40
第三章 新药评价的程序	45
第一节 新药评价的基本程序	46
第二节 新药从有效到有用	50
第三节 临床前药理与临床药理的关系	54
第四章 新药的药学评价	64
第一节 药学与新药评价	64
一、药学与生物学评价	65
二、药学各学科之间的协调	66
三、药学评价工作的安排	67
第二节 原料药的研究	71
一、化学结构	72
二、物理化学性质	72
三、新药的鉴别	76
四、新药的纯度	77
五、稳定性试验	78
第三节 新药制剂的研究	79
一、剂型设计	80
二、质量控制	91
三、制剂的稳定性	96
第四节 从实验室研究到中试生产	101
一、实验室设计合成阶段	101
二、实验室小量试制阶段	101
三、中试生产阶段	104
四、产品的包装与标签	105
五、关于GMP	106
第五节 新药质量标准	107
一、制订新药质量标准的原则	109
二、新药质量标准草案和起草说明	111

第六节 药品的名称	115
第五章 新药的临床前药理评价	123
第一节 主要药效研究	123
一、动物	124
二、模型	128
三、指标	131
四、剂量	133
五、对照	136
六、统计	139
七、其他条件	140
第二节 一般药理研究	144
一、从药理学角度看一般药理研究	146
二、从毒理学角度看一般药理研究	149
三、一般药理研究方法的规范化	153
四、一般药理研究方法的个体化	155
第三节 药代动力学研究	161
一、在新药评价中的作用	162
二、几个主要参数的意义	164
三、药代动力学工作的安排	176
四、特殊情况下的药代动力学研究	179
第四节 作用机制研究	182
一、研究目的	182
二、研究方法	183
三、注意事项	186
第六章 新药临床前的毒理学评价	194
第一节 临床前毒理学评价的意义	194
第二节 临床前毒理学评价的内容及一般要求	199
一、国外概况	199
二、我国《新药审批办法》的要求	211

第三节 急性毒性试验	213
一、目的和意义	213
二、方法和要求	219
三、近年来毒理学界对急性毒性试验的看法和建议	227
第四节 长期毒性试验	234
一、目的和意义	234
二、内容和方法	236
第五节 特殊毒性试验	258
一、特殊毒性试验概述	258
二、致突变试验	267
(一) 突变作用概述	267
(二) 突变作用类型及检测方法分类	270
(三) 药物的致突变性	278
三、致癌试验	281
(一) 药物致癌问题	281
(二) 药物致癌试验前提	283
(三) 化学致癌机理	285
(四) 诱癌试验方法原则	286
(五) 致癌性评定	291
四、生殖毒性试验	292
(一) 生殖毒性概述	292
(二) 一般生殖毒性试验原则	293
(三) 致畸胎试验	296
(四) 围产期试验	302
五、致敏试验	303
(一) 致敏作用概述	303
(二) 药物变态反应试验类型与要求	304
第六节 影响新药毒性试验的因素	306
一、与受试药物有关的因素	307
二、实验动物的内在因素	313

三、改变机体反应性的外界因素	319
第七节 新药毒理学评价中几个新的问题	327
一、免疫毒理学评价	327
二、替代法 (Alternatives)	334
三、控释剂型的毒理学评价问题	340
第七章 新药的临床药理评价	355
第一节 目的及重要性	355
第二节 新药临床研究前必须具备的条件	358
第三节 如何正确利用临床前药理毒理资料	360
一、比较毒性研究	361
二、比较药效学研究	370
(一) 定性比较	370
(二) 定量比较	374
三、比较药物代谢	378
(一) 定性比较	378
(二) 定量比较	379
第四节 药政管理对临床试验的要求	383
一、美国的情况	384
二、英国的情况	387
三、国内情况	389
第五节 临床试验的分期	391
一、I 期临床试验	393
二、II 期临床试验	394
三、III 期临床试验	396
四、其他分期方法	400
第六节 临床试验的原则、方法和设计	400
一、临床试验的初始期	400
二、对照治疗试验期	414
三、药物毒性的临床研究过程和方法	431
第七节 临床试验报告的评价和鉴定	434

一、一般项目	438
二、特殊项目	441
第八节 专业化临床试验机构和必需具备的条件	444
一、专业化新药临床试验机构的工作范围及形式	445
二、理想的专业化新药临床试验机构需具备的条件	448
第九节 临床试验研究的规范	451
一、对受试者的保护	452
二、试验药物 (IND) 的控制	456
三、全部试验过程的详细书面记录	457
四、接受FDA的检查	458
第八章 新药评价研究工作的组织	466
第一节 组织机构	466
一、纵向组织	467
二、横向协作	470
三、矩阵式组织——双道命令系统	472
第二节 专业人员	476
一、学科负责人	476
二、技术执行者	479
三、主题负责人	480
第三节 指挥协调	482
一、行政手段	482
二、学术手段	483
三、经济手段	484
第四节 几种关系	485
一、程序的固定与灵活	486
二、需要与可能	487
三、速度与质量	488
四、局部与整体	489
五、工作的衔接与发展	490
第九章 新药研究的管理	493

第一节 新药研究与道德	493
一、新药评价中的牺牲与贡献	495
二、国际规定与宣言	501
三、几种特殊受试对象的道德考虑	506
第二节 新药管理的政策	512
第三节 新药研制计划的管理	518
第四节 新药研究的实验室管理	521
第五节 新药的成果管理及奖励	522
第六节 新药报批中的管理	525
第七节 新药命名、说明书与广告管理	527
一、新药命名	527
二、新药的说明书	530
三、新药的广告管理	532
第八节 新药推广应用后的再评价	533
第十章 新药评价工作的展望	539
第一节 形势	539
第二节 潜力	542
第三节 方针	545
一、创新与仿制	546
二、合成药与天然药	547
三、老方向与新领域	548
四、面向国内与面向国外	549
五、社会效益与经济效益	552
六、常规服务与探索研究	553
七、独立承担与广泛协作	554

第一章 新药评价工作的简史

新药评价是医学科学中一项古老而新颖的工作，它是既有很强的理论性，又有很强的实践意义的科学。广义来说，从神农尝百草时代开始，人类已经在不断积累有关新药评价的知识。但是严格说来，目前关于新药评价的概念，主要是指本世纪50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和经验。

新药评价工作，不仅在我国古代历史上曾经处于世界各国的领先地位，即使在近代，我们和世界各国先进水平之间的差距原也并不十分大。1961年秋，中国生理科学会药理专业组曾以“寻找新药的理论基础和临床实际”为专题举行过学术讨论会，会上的一些主要报告，反映了我国当时一些主要科研单位的经验与做法，与当时的国际水平虽有差距，但还不十分遥远。60、70年代期间，由于众所周知的原因，我国新药评价工作没有能循此继进，长期停留在50年代的水平，受到了挫折，因此拉大了差距。而在此期间的20多年内，世界各主要国家在新药评价工作的技术要求和管理方面进展迅速，水平提高很快。当然，国外的做法，有成功的，也有失败的。如何吸取国内外正反两方面的经验教训，使我国新药评价工作能更科学、更迅速、更有成效地赶超世界先进水平，这是我国医药学工作者普遍关心的问题之一。

第一节 古代的新药评价

最近薛愚教授主编的《中国药学史料》详论了中国的药物发展史。在叙述“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”。

薛愚教授接着又说：“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以动物为主。我国最早记录有医药的古籍《山海经》一书，其中所用的药物也以动物较多，内外科病多用动物药医治。故原始药物始于动物而不是植物，是有科学根据的。”

“由于人类的增殖，鸟兽鱼之类不敷食用，则尝试草木类（果实、核仁、根茎等）之可食者。草木多毒，故传说‘神农尝百草，一日而遇七十毒’。在毒药发现之后从而有了解毒之药。治病之药也由尝试而得，如泻下、呕吐、发汗等药逐渐出现了。”

“人类社会不断发展前进，由渔猎而畜牧而农业。到了农业时代，民多粒食，遇毒则渐少，尝草木治病的知识渐增，寻草木而治病者日多，千中得一，积少成多，代代相传，‘本草’而生。由此可知人类在生产劳动中为了生存和疾病斗争，从自然界选择了治病的药物。”

这几段论述，概括了从原始社会以来古代人们觅药疗病的基本概况。它说明，药物来源随人类食物来源的变化与发展而变化发展。它还说明，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，而且是靠劳动人民自己尝试而得的。

古代药理学的发展是随着医学和生物学等学科的发展而发展的。我国古代曾经创造过辉煌的药理学成就。世界上最古的一部本草书是我国的《神农本草经》，世界上最早的一部药典是我国的《唐新修本草》，早在公元五世纪我国就有制药专书《雷公炮炙论》，我国宋代的《洗冤录》是世界上最早的法医学著作，其中就有很多毒理学和解毒药的记载。明代李时珍的《本草纲目》是当时世界上最伟大的一部药理学巨著，流传世界各国，泽及后代。

这些巨大的成就都是通过劳动人民长期经验积累而得的。从新药评价的角度来看，在方法学上，基本上都是靠人体尝试这一种主要途径取得的。这是因为实验医学还没有兴起，医药学知识只能靠在人体上的直接观察来得到，这就不可能没有它的局限性。当然这也是不能苛求于古人的。

外国的情况与我国也一样。从古希腊的医药神 Asklepios 时代到上个世纪，新药的评价方法基本上都是靠人体尝试，由经验积累而得。但是，从19世纪开始，随着有机化学、植物化学和生理、生化、病理等基础医学的发展，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 Sertürner 1803年从阿片中提取到纯吗啡，这是第一个从天然产品中分离与结晶得到的有效药物。1802年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。其中如 Morton 成功地试用乙醚麻醉，Lister 成功地采用了防腐消毒剂，Ehrlich 发明“606”治梅毒等都为人类主动寻找并设计合成新药创出了路子。其中有些新药评价已经开始应用实验治疗学的手段，先在染病的实验动物模型上进行药效评价后才上临床人体试

用。虽然当时的工作总的来说还很初步，但比古代完全靠经验尝试无疑是跨出了很大的一步。

第二节 本世纪上半叶的新药评价

本世纪上半叶是新药发展空前迅速的时期。尤其是第二次世界大战前后15年间，也就是本世纪30年代到50年代这30年间发展更快。现在临床上的常用药物中大部分都是那一时期研制问世的。诸如磺胺类药物、抗菌素、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、巯基解毒剂、螯合剂等在那个时期都取得了重大的进展。分析当时所以有这样大的突破，原因是多方面的。有远因，有近因。从远因来看，这与本世纪以来整个科学技术水平的提高分不开，尤其与医学科学技术和化学科学技术水平的提高分不开。在医学方面，生理学、生物化学、病理学、药理学、微生物学等的发展奠定了实验医学的基础，有机化学、分析化学和植物化学的成就为药物化学的发展作了准备。这两方面的成就都为新药研究工作的发展铺平了道路。从近因来看也是多方面的（Gross, 1973）。诸如：实验药理学方法系统地用于药物过筛，使筛选工作能比较快速、有效地发现新药。实验病理学成功地建立了不少病理模型，为实验治疗学打下了基础。磺胺药、抗菌素的相继出现，再加上第二次世界大战期间各国传染病和寄生虫病的流行，促进了化学治疗学的发展。化学合成工作者和药理工作者加强了合作，使药物的设计与合成更有效地为寻找新药服务，推动了化学药理学的进展。第二次世界大战以后西方各主要国家实验设备大量更新，科研投资大幅度增加，很多国家在主要制药工业机构和药厂中配

备了高级科学家，开展了大量寻找和评价新药的工作，等等。这种种因素的综合，促成了新药事业的高速度发展。

此外，当时的药政管理也并不十分严格。很多新药经简单的动物实验，看到有一定药效，毒性不大就上临床，例如氯丙嗪在临床试用前就没有做过几项毒性指标。治疗重症肌无力的酶抑宁几乎没有做过什么毒性试验就在临床应用了。口服降血糖药甲磺丁脲人体应用的报道和小白鼠 LD_{50} 测定的报道发表在同一期杂志上，事实上甲磺丁脲在人体应用前也仅仅做了小白鼠的急性毒性试验。从有利的方面来说，由于临床试用方便，发现新药的机会就多，研究周期就短，成功率高，研制新药的积极性也高。当时新药研究的形势确实喜人。但从不利的方面来说，由于临床试用过于仓促，事故也随之出现较多。很多新药的毒性不断地在临床应用时表现出来。有些药物经常在用了好几年后才发现它的严重毒性和副作用，问题暴露时已有相当多的人数波及了。例如第一次世界大战时期广泛地应用含砷化合物抗梅毒，就死了不少人。氯仿用在分娩时，也死了不少妇女，主要是由于对肝脏的毒性。2,4-二硝基酚用作抗肥胖剂，出现了白内障和目盲。1937年美国用二甘醇做溶剂制成一种磺胺药的酞剂，作外用药，有很大的毒性，广泛使用后，死了100多人。50年代初，法国出售一种有机锡的胶囊剂，叫 Stalinon 的，用于治疗痈疖和其他葡萄球菌性皮肤感染、骨髓炎、炭疽及粉刺等。在没有充分地作毒性试验的情况下，用于临床，在很短时间内就有上千人服用，结果造成217人中毒，102人死亡。事后不久，实验证明主要是中枢神经系统的毒性。直至60年代初，西德的催眠药 Thalidomide 事件爆发，上万名婴儿致畸，才轰动了全世界，促进新药管理从严掌握，造成

了新药研究形势中的又一次世界性的大转折。

第三节 本世纪60年代以来的新药评价

一、药政管理的加强

Thalidomide 事件爆发促使世界各主要大国加强对新药研制的管理。虽然由于美国新药审批工作的迟缓, Thalidomide 的惨祸并没有殃及美国, 但美国却是对该事件反映最敏感的国家。1962年美国就修订了它的药品管理法令。美国新药人体试用和生产的审批权限属于食品及药品管理局 (FDA, Food and Drug Administration)。美国曾在1906年、1938年和1962年三次修订药品管理的法令。1906年以前药物的批准和推广没有专门的机构负责。1906年制订了第一个单纯的食品和药品管理法令。尽管从今天的标准来看, 那是一个很不完善的法令, 但它毕竟是美国药政管理上一个有重要意义的里程碑 (Larrick, 1964)。2,4-二硝基酚事件和磺胺酞剂事件后, 美国于1938年重新修订法令, 取消了上述这些药物, 增加了一些禁令, 对新药审批提出了一些较具体的要求。它使美国的新药研究工作和制药工业在此后的20多年内一直处于世界领先地位。但它的主要弱点仍然是对新药人体试用的管理不够严。在第二次世界大战以后的十几年间, 新药大量涌现, 新药研究工作者的情绪越来越高, 胆子越来越大。于是很多疗效还不十分确切的新药也匆匆上市, 毒性试验做得很不够的也过渡到人体试用。这期间新药上市的数量很多, 但问题也出得不少。直至60年代初 Thalidomide 事件后, 美国一下子走向了另一个极端, 竭力强调对新药要严格管理。其基本精神充分反映在1962年