

新药安全性 预测和 合理用药

楼凤昌 王尔华 编写

人民卫生出版社

内 容 提 要

本书共十章。全书选择的主要内容是目前医药工作者在药物使用过程中最为关切的几个问题,如新药动物试验和人体的早期研究;新药致畸作用的预测;新药产生依赖性作用的预测;新药潜在致癌性的预测;天然药物中的可能致癌物质以及药物间相互作用的预测;药物作用的时辰规律与合理用药等。

本书可供临床医生、高等医学院校师生及从事新药研制与生产的医、药、卫生工作者参考。

责任编辑 刘家菰

新药安全性预测和合理用药

楼凤昌 编写

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

北京密云卫新综合印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米 32开本 7³/₄印张 170千字
1989年8月第1版 1989年8月第1版第1次印刷
印数:00,001—4,650

ISBN 7-117-00864-4/R·865 定价:4.40元

〔科技新书目 198—188〕

序 言

随着医药工业的迅猛发展,新药层出不穷,药物的数量日益繁多。临床用药时,如何评价一个新药的安全性的问题,已引起世界各国的关注。为此,目前新药评价已成为临床药理学的一项极重要内容。在新药评价中,除评价药物的一般毒性外,对有些类别的药物还必须评价其特殊毒性,按WHO的规定,药物的特殊毒性包括致畸性、致癌性、致突变性(即所谓“三致”毒性)和药物依赖性。然而,有关新药进入临床前安全性评价与预测(包括药物特殊毒性的评价与预测)方面的专著,目前国内尚少见到,我们从国内外有关著作与文献中选择有关内容编写成本书。本书在内容选择方面,主要是医药工作者在药物使用过程中最为关切的某些问题,如新药动物试验和人体的早期研究;新药致畸作用的预测;新药产生依赖性作用的预测;新药潜在致癌性的预测;天然药物中的可能致癌物质;药物间相互作用的预测;药物作用的时辰规律与合理用药等。

由于时间仓促,我们水平有限,在本书内容选择及文字表达等方面难免存在错误缺点,我们是抱着磋商的态度来编写此书的,恳切希望读者给我们提出批评和改正意见。

参加本书编写的还有马琴玉主管药师。本书初稿完成后第一、二、三章经徐贻本教授审阅,第四、七章部分、八、九章经戴德哉副教授审阅,全书最后由刘佩茴副主任药师统审,提出许多宝贵意见,特此致谢。

楼凤昌 王尔华 1988年于南京

〔1〕

目 录

第一章 新药动物试验和对人体的早期研究	1
1-1 引言	1
1-2 动物试验	2
1-2-1 半数致死量	2
1-2-2 急性毒性研究	3
1-2-3 慢性毒性研究	3
1-2-4 实验部分	3
1-3 影响动物试验数据的因素	7
1-4 由动物试验数据外推到人体	9
1-5 药物代谢产物引起的毒性	11
1-6 药物对人体的早期试验	12
1-7 结论	14
第二章 新药致畸作用的预测	15
2-1 妊娠期用药	16
2-2 药物致畸的反应停模型	17
2-3 致畸作用的影响范围	19
2-4 新药致畸作用的预测	21
2-4-1 妊娠妇女用药的安全记录	21
2-4-2 动物致畸试验	21
2-4-3 致胎儿畸变药物	28
2-4-4 药代动力学和药效学特征	37
2-5 在医疗实践中的规定	38
2-6 结论	39
第三章 新药产生依赖性作用的预测	41
3-1 人体对药物依赖性的特征	41

3-2 药物依赖性的临床表现	42
3-2-1 吗啡型依赖性	42
3-2-2 巴比妥类和酒精型依赖性	44
3-2-3 苯丙胺型依赖性	46
3-2-4 苯二氮草型依赖性	48
3-3 可能产生依赖性的药物的特征	50
3-3-1 临床和流行病学方式	50
3-3-2 临床用药注意事项	50
3-3-3 药理学类型	51
3-3-4 人体药理学	51
3-3-5 动物试验	52
3-4 评价药物依赖性的方法	54
3-5 结论	55
第四章 新药潜在致癌性的预测	59
4-1 人体中药物诱发致癌的危险性	59
4-2 高度危险性药物的特征	60
4-2-1 化学结构	61
4-2-2 药代动力学特征	62
4-2-3 药理作用	64
4-2-4 临床和流行病学证据	64
4-3 动物试验	64
4-4 动物实验数据的意义	67
4-5 体外试验	68
4-6 结论	69
第五章 药物和外源性化合物在代谢过程中的毒性	
产物	71
5-1 引言	71
5-2 通过进攻碳原子而产生的毒性代谢物	73
5-3 通过进攻氮原子而产生的毒性代谢物	84

5-4 通过进攻硫原子而产生的毒性代谢物	98
5-5 结论	100
第六章 天然药物中的可能致癌物质	101
6-1 引言	101
6-2 能诱发动物肿瘤的天然药物	102
6-2-1 生物碱类: 槟榔碱类、双稠吡咯啉类、森克京、 血根碱	102
6-2-2 甙类: 积雪草甙、苏铁素	103
6-2-3 亚硝胺类: 紫花茄	104
6-2-4 黄酮类: 鱼藤酮	104
6-2-5 挥发油类: 黄樟醚、爱草脑、 β -细辛醚	105
6-2-6 鞣质	106
6-2-7 其他: 莽草酸、马兜铃酸、斑蝥素	106
6-3 有辅致癌剂作用的天然药物	107
第七章 药物间相互作用的预测	111
7-1 药物间相互作用的发生率和范围	111
7-2 临床上重要的有害的药物相互作用	112
7-3 药物有害相互作用的预测	115
7-3-1 药动学和药效学特征	115
7-3-2 动物试验	117
7-3-3 生物化学和体外研究	119
7-4 临床指导原则	120
7-4-1 分类	120
7-4-2 药理效应中的个体差异	121
7-4-3 再分布性的药物相互作用	124
7-5 固定比例的复方配伍药	124
7-6 单一成分药物的潜在相互作用	126
7-7 药物相互作用举例	127
7-7-1 细胞毒药物与某些药物的相互作用	127

7-7-2	抗心律失常药物与某些药物的相互作用	135
7-7-3	口服避孕药与某些药物的相互作用	141
7-7-4	三环类抗抑郁药与某些药物的相互作用	146
7-7-5	中成药与某些药物的相互作用	154
7-8	结论	159
第八章	在临床实践中药物的安全监护	160
8-1	引言	160
8-2	在医疗实践中药物不良反应的诊断	161
8-2-1	因果关系的判断标准	161
8-2-2	证实药物不良反应的困难性	162
8-3	医生对药物不良反应的评价	164
8-4	药物不良反应的监护与报告	167
8-4-1	志愿者的报告	168
8-4-2	强化面向病例的医院报告	169
8-4-3	限制性方法的药物监护系统	170
8-4-4	药物安全性的回顾性评价	171
8-5	药物的利-弊评价	172
8-6	结论	173
第九章	影响药物副作用的遗传因素	174
9-1	引言	174
9-2	影响药物副作用的遗传失调的分类	173
9-2-1	药物吸收的改变	179
9-2-2	药物分布的改变	180
9-2-3	药物代谢的改变	182
9-2-4	药物排泄的改变	199
9-2-5	药物效应的变异	199
9-3	可能具有遗传基础的其它药物副作用	215
9-3-1	化学致癌物	216
9-3-2	化学致畸性	217
9-3-3	药物变态性和敏感性	217

9-3-4 药物的依赖性	218
9-3-5 遗传因素对环境刺激反应的作用	218
第十章 药物作用的时辰规律与合理用药	219
10-1 引言	219
10-2 药物毒副作用的时辰规律	223
10-3 药物变态反应的时辰规律	226
10-4 药物治疗作用的时辰规律	228
10-4-1 药物治疗作用的昼夜节律举例	230
10-4-2 药物治疗作用的季节性节律	234
10-5 利用药物作用的时辰规律设计合理用药方案	235
10-5-1 药物的时辰治疗学的意义	235
10-5-2 肾上腺皮质激素的时辰治疗用药方案	236
10-5-3 癌症的时辰治疗给药方法	238
10-5-4 其他药物的时辰治疗给药方法	240
主要参考书	241

第一章 新药动物试验和 对人体的早期研究

1-1 引言

用动物实验预测药物的安全性已经有 150 多年的历史，它已成为新药用于人体以前进行毒性试验的传统方法。在许多地区对这种方法之所以有争论，仅仅是出于人道主义。进化论的观点已经阐明，啮齿类动物可以和狗一样正确反映人体的反应，提示了从简单的实验动物小鼠或大鼠得到的结果，可能和较进化的非灵长目动物得到的结果一样，直接在人体重现。实际上，经过严密设计而进行的动物研究，常可为研究人员提供关于新化合物应用于人体时安全可靠方面的有价值的资料。但必须说明，药物是为病人而不是为健康动物设计的，实验动物数据外推到人体时有很大的局限性。这些研究常常要耗费大量的动物，特别是当实验设计错误时，这种不必要的浪费，引起了人们的普遍的关注。

动物试验对药物的评价，应使新药可能的功效及毒性表现包括药物在人体应用安全剂量的大概范围得到预测。有时，这些试验是符合客观事实的。然而，有时也可能出现难以接受的但却与人体无关的毒性，以致一些可能是安全有效的新化学药品被抛弃。此外，动物筛试有时还不可能检测出新药对人体潜在的严重毒性。显然，药物的某些有害作用是容易从动物研究中预测的，而有些就不那么简单，必须设计

符合于每个新化学药品要求的、研究药物毒性的周密的实验方法，并避免代价太大。

1-2 动物试验

1-2-1 半数致死量

半数致死量 (LD_{50}) 表示药物对一组实验动物能引起 50% 死亡率的剂量，常用 5、10 或 20 个动物为一组，至少用三个不同的剂量（见 1-2-4 节）。 LD_{50} 仅表示动物是否出现死亡，用以反映药物急性毒性的程度。一个特定的化学药品的 LD_{50} 具有高度的种族特异性，在不同种的动物中， LD_{50} 可能出现上千倍的差异。

在药物研制中，测定 LD_{50} 的特定意义在于它能与有关的已知物质作相同参数的比较，同时也能与同一药物的有效剂量比较，从而得出该药物大致的安全范围。这样就可设计出人体接受该新化学药品的剂量水平，而防止出现事故。 LD_{50} 这个重要限值，只是表示药物毒性最终结果的一个数值，对于动物死亡的时间，非致死性毒性的恢复速度，以及由于某些药物引起的两相死亡率 (two-Phase mortality) 的本质，概不能提供重要信息。 LD_{50} 既不能解释药物作用部位和毒性的可能机理，也不能检测非致死性毒性。总之， LD_{50} 不能把死亡率和发病率互相联系，也不能反映药物潜在的慢性毒性。

LD_{50} 随着药物在试验动物体内的吸收、分布和代谢而变化。由于这些原因，诸如动物种属的不同，先天的素质、年龄、性别和体重，都可能影响实验结果。种属之间的不同，影响尤为明显。在说明 LD_{50} 数据时，另一个普遍存在的难题是实验室之间的重现性很差。

药品管理机构和近来评价药物安全性的专家认为, LD_{50} 的价值是有限的, 对于新药研究工作者来说, 他们需要明确的指标, LD_{50} 很重要。但其它参数指标、例如最低有效剂量, 最低中毒剂量和近似的最大耐受剂量则具有更大的意义。 LD_{50} 的近似值可用少量动物求得, 无需耗费过多的动物。

1-2-2 急性毒性研究

急性毒性研究可提供有价值的更广泛的试验。除 LD_{50} 外, 还能给予以下的一些指征:

(1) 如果做了静脉给药和口服给药试验, 并比较达到同样中毒时所需要的剂量, 就可测得药物的吸收度。如果口服给药和静脉给药的剂量大致相同, 那么可以认为消化道给药的吸收是好的; 如果不同, 则可能是药物的吸收差或者迟缓。

(2) 测定出急性毒性试验给药后的血药浓度和组织浓度, 就可得到不同种的试验动物之间或试验动物和人之间的急性毒性比较值, 而且还能看出药物浓度和生物效应的相互关系(急性毒性研究细节见 1-2-4 节)。

1-2-3 慢性毒性研究

任何一个需要连续使用一周以上或反复使用的药物, 都必须做长期用药的安全性试验, 必须检测对药物不良作用敏感的任何器官可能受到的损害。在这种情况下, 就可测出药物或其代谢产物可能对机体引起损害的最小剂量。慢性毒性试验也有助于从具有类似作用的一系列有关化学药品中, 选择耐受性最好的化合物。慢性毒性试验常常是根据急性毒性试验的数据而设计的。

1-2-4 实验部分

下述设计和处理细节可适用于急性和慢性毒性试验:

(1) 动物种属选择：选择试验动物种属的目的是为了选择一种在研究过程中，对药物的药效和毒性作用均表现敏感的动物，对同一种药物来说，所选择的动物对药物的吸收、分布、代谢和消除的方式，应尽可能和在人体中的这些过程接近。这种相关性是难得的，所以至少要选择两种或两种以上不同种的动物用于测定（包括啮齿类和非啮齿类）。啮齿类常用大白鼠，年龄为6周，饲养观察1周后使用。非啮齿类常用狗，年龄为4~6个月。不同种动物的比较，可以看出是否存在特别的种属敏感性。

(2) 动物的挑选和管理：不能用年龄相差悬殊的动物进行试验，这一点很重要，因为药物的代谢和毒性表现形式，在很年幼和很老的动物体内可能十分不同。必须注意动物的饲养管理条件，避免和某些化学药品接触，因为有些化学药品如 DDT 可以改变药物的代谢作用。雌雄动物都可用于试验研究。

(3) 给药途径：给试验动物用药的方法，应尽可能和人体所采用的相同。如供试药物在腹腔内不引起局部改变（如纤维性病变，可能改变其继续给药量的吸收），那么啮齿动物的腹腔给药就相当于静脉给药。用于局部或口服的药物，除了研究该药物的局部影响外，还必须进行全身毒性的详细研究。口服给药最好采用灌胃法。

(4) 剂量：通常测定试验动物的反应，至少给以三个剂量（大动物也可用两个剂量）：高剂量，将导致给药组动物出现部分毒性反应或死亡（不超过20%）；低剂量，略高于药物对动物的有效量或临床试用剂量（按体质制订的允许剂量，见表1-2），不导致任何观察指标的异常；中剂量，即上述两个剂量之间的剂量。这样，就可确定剂量与反应的相互

关系。

(5) 制剂处方：用于人的制剂处方，必须进行毒性研究。因为即使对处方作较小的更动，也会改变药物的毒性。测定赋形剂的毒性也是重要的（由于错误地应用了对肾脏细胞有致命毒性的二甘醇作为磺酰胺的溶媒，早期所引起的灾难和随后在动物体内证明了它的毒性这一事实，强有力地促进了临床前的毒性试验，同时也给所有关心药物毒性的人们留下了深刻的教训）。在研究中，对无活性的成分单独应用以及与正在试验的活性成分配伍应用，其毒性都必须测定。

(6) 试验持续时间：多数权威认为，慢性毒性试验的全部有关信息，在3~6个月中，均能获得。所以一般动物试验连续给药期必须为临床试验给药期的三至四倍以上。如临床试验的用药为1~3天者，毒性试验给药期为二周；七天者，为四周；三十天者，为十二周；30天以上者，毒性试验给药期至少半年。试验周期在半年以上的新药，可在慢毒性试验进行三个月后，未发现明显毒性反应的情况下，申请进行第I期临床试验。

(7) 动物数量：经过周密设计，尽量用少量动物进行试验。按毒性试验时间的长短决定，啮齿类动物如毒性试验时间少于90天，每剂量组为雌雄各10只；如毒性试验时间多于90天，每剂量组为雌雄各20只。非啮齿类动物，每剂量组为雌雄各2只。对照组和试验组的动物数要相等。

(8) 检查项目：在毒性评价中，应进行下述各项目：

(a) 常规观察，包括一般体征和每天的体重、器官机能障碍，特别是中枢神经系统机能障碍的常规临床检查。中枢神经系统观察，应包括肌肉收缩、体态以及瞳孔反射。

(b) 全血细胞计数和小便常规检查，已成为毒性试验的

组成部分。常规的生化试验是血糖和血清电解质的测定。另外，肝肾功能及重要器官的肉眼观察和病理检查，必要时还要作骨髓检查。大动物应检查心率和心电图变化。凡有可能引起眼、耳毒性的药物，应增加眼、耳毒性检查指标。有些药物尚需研究对酸碱平衡、水盐代谢的影响。产生毒性反应的新药至少应对高剂量组和对照组的动物在给药期结束后继续进行观察。对引起不可逆性功能损害和组织病变的药物，要慎重考虑临床试验问题。对毒性较高，安全范围较小的特殊品种的新药，如需进行临床试验，最好能研制出一种解救药，为在过量中毒时使用。有的新药还应根据其药理性质和用途，观察对注射部位（皮下、肌肉、血管）的刺激性，注射用生化制品应进行热原，异性蛋白及过敏试验。

(c) 如有可能，应测定母体药物及其代谢产物的血浆和组织浓度。当器官毒性和母体化合物的血浆浓度的相关性很差时，表明可能是某一代谢物产生的毒性作用，或者是由于不可逆的结合或系对组织“首次冲击”(First hit)的损害所致，后一种情况下的毒性反应，可以一直持续到药物和它的活性代谢产物从血液中消失。

(d) 所有试验动物都要作死体检查，如果通过肉眼观察或生化数据认为有特异的器官敏感性时，则须进行主要器官的组织学研究。将来，组织化学和电镜，可能成为发展毒理学研究的重要领域。

(e) 详细地研究生殖情况。包括幼小动物的大小和数量，新生动物的体重，畸胎和自食堕胎症(fetidal cannibalism 通常在给药动物中出现)。

(9) 局部刺激：局部应用于呼吸道、皮肤或粘膜的新药，或通过肌肉或静脉注射给药的新药，都必须进行局部刺激试

验，用肉眼观察及组织切片的镜检，测视刺激性的发展和恢复情况。对制剂的各种组分，常需要分别地进行试验。

滴鼻剂和吸入剂：进行呼吸道（包括肺部）的局部刺激性和毒性试验。大鼠为首选，每一浓度组至少 10 只动物（雌雄各半），至少应设三个浓度组。接触吸入剂时间至少应 4 小时，观察期一般至少应为 14 天。

滴眼剂：观察对眼结合膜和眼球的刺激作用，家兔为首选，至少用 3 只家兔。观察时一般在滴入后不超过 21 天。

皮肤用药：在完整和破损的皮肤上，评价皮肤用药的局部作用，局部刺激只能在皮肤的完整性受到损伤的情况下出现。除婴儿皮肤用药应当用刚成年动物外，其余均用成年动物。家兔为首选，亦可用大鼠或豚鼠。动物数至少用 3 只。观察期一般在敷用后不超过 14 天。

局部作用于胃肠道（口服），直肠、阴道的制剂，进行对作用部位的刺激及局部毒性试验。正常育龄妇女的阴道，通常酸性较高，而大部分动物的阴道，则常呈碱性，这种 pH 的不同，往往使生物利用度和毒性的局部研究难以解释。

(10) 因为药物的化学性质和它的不良药理作用之间在人体的过敏反应中的相互关系还没有搞清，所以在动物体内，药物过敏性通常不能验证。具有相似抗原性结构的化学药品之间，在人体中产生的交叉过敏，在实验情况下，几乎不可能预测。

1-3 影响动物试验数据的因素

影响实验质量和重现性从而影响获得有关动物数据的一些因素，包括如下：

(1) 种间差异：药物反应在动物种属间常存在很大差异。

某种动物中的明显药物反应，在他种动物中，可完全不出现；某些动物出现的一些药物反应，可以与另外一些动物出现的完全不同。吗啡就是一个例子：吗啡对狗、兔子、豚鼠、大鼠、小鼠和鸟类，纯粹是镇静作用，而对猫却完全不同，是一种狂躁反应。对马、驴、牛、羊和猪虽也起狂躁反应，但作用很轻微。

(2) 种内差异：个别特殊种属动物中的不同品系，对药物的敏感性，可表现出明显的差异，如有些品系的家兔不受阿托品的影响，而另一些则相反。研究表明，前者体内具有大量的阿托品酯酶，而后者体内没有。在同种中，品系之间的这种差异，通常具有某种遗传基础。因此，受试组应尽可能是在遗传学方面的典型代表，这一点很重要。

(3) 性别差异：不同性别的动物，对药物反应通常没有多大的差异，但小的差异还是常有的，一个值得注意的经常提及的例子就是雌性大鼠对鲁米那具有较高的敏感性。

(4) 年龄：年青动物对药物常比成年动物更敏感（一般情况下，人也是这样）。这些差别与药物在体内的分布、代谢和消除的不同有关；许多情况下，年幼动物在吸收方面存在明显差异。此外，年幼动物可能代谢较慢，血脑屏障通透性较高，同时肾脏排泄也迟缓。年幼动物和人常常缺乏葡萄糖醛酸酐酶系。有时，药物对较年老的动物比年幼动物的毒性更大；乌巴因（ouabain）就是一个例子。随着年龄的增长，实验动物对药物的作用和毒性，常常又变得较为敏感。

(5) 动物的饲养管理：动物饲养条件如食物的组成、动物是否拥挤、室温等因素均可能大大地影响动物的药理研究结果。在某些情况下，饮食稍有改变，就可能明显地影响对药物的毒性作用。有些药物，在高于或低于动物正常生活温

度的情况下试验，就可能改变实验动物的药物动力学，而影响毒性。

(6) 动物自发性疾病：在实验动物中，动物的疾病可能自发地产生（在长期的研究中，这能成为一个特殊问题）。这种疾病可以影响药物的毒性作用，或使实验数据与假阳性结果混淆不清。实际上，自发性疾病不能说是药物对动物的毒性反应所致。在动物的长期治疗中，无疑地会出现自发性疾病加剧。这种现象对实验结果必然产生重要影响，而且与动物的致癌试验特别有关。

1-4 由动物试验数据外推到人体

在试验动物中药物的作用，代谢和毒性，由于动物种属不同而引起差异的因素，同样能经常地在实验动物和人体之间观察到。由动物得到的数据和人体对药物的反应，两者间的理想关系，是不可能存在的。

药物代谢作用的差异，说明了由动物外推到人体极为困难。最常见的差异是作用持续时间的变化。在动物实验中，由遗传上所决定的药物灭活性的快慢是不能模拟的。例如保太松，在人体中的代谢缓慢（每天 $\pm 15\%$ ），而在小鼠、兔子、狗、豚鼠和马等动物中，只需几小时即可迅速消失（生物转化情况和动物的大小通常没有关系）。因此，首先在人体中发现保太松的抗风湿活性是不足为奇的。而要在大鼠体中证实其类似活性，则需要用极大的剂量。药物的解毒途径，可因动物种属不同而异，而且，一种特定的解毒途径的相对重要性，也可因种属的不同而改变。由于事实上不可能把代谢的速度和途径与药物的化学结构相联系，从而使外推法变得更为复杂。