

国 外 药 学 专 著 译 丛

药物 安全性评价



[美] 谢恩 C. 加德 (Shayne C. Gad) 编著
范玉明 李毅民 张舒 等译

Drug Safety Evaluation

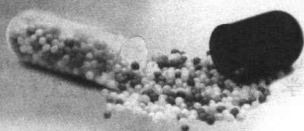


化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

国 外 药 学 专 著 译 丛

药物 安全性评价



[美] 谢恩 C. 加德 (Shayne C. Gad)

范玉明 李毅民 张舒 等译



Drug Safety Evaluation



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

药物安全性评价/[美] 加德 (Gad, S. C.) 编著; 范玉明, 李毅民, 张舒等译. —北京: 化学工业出版社, 2005. 5

国外药学专著译丛

书名原文: Drug Safety Evaluation

ISBN 7-5025-7087-X

I. 药… II. ①加…②范…③李…④张… III. 药物-安全试验 IV. R965. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 050653 号

Drug Safety Evaluation/by Shayne C. Gad

ISBN 0-471-40727-5

Copyright©2002 by John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by John Wiley & Sons, Inc.

本书中文简体字版由 John Wiley & Sons 出版公司授权化学工业出版社独家出版发行。

未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2003-2851

国外药学专著译丛

药物安全性评价

[美] 谢恩 C. 加德 编著

范玉明 李毅民 张舒 等译

责任编辑: 孙小芳 余晓捷 杨燕玲

文字编辑: 李瑾

责任校对: 李林

封面设计: 关飞

*

化学工业出版社 出版发行

现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010) 64982530

(010) 64918013

购书传真: (010) 64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 53 字数 1063 千字

2006 年 1 月第 1 版 2006 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-7087-X

定价: 149.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

化学工业出版社国外药学专著引进顾问委员会

(按汉语拼音排序)

陈鸿珊	中国医学科学院医药生物技术研究	教授
陈凯先	中国科学院上海药物研究所	院士
杜冠华	中国医学科学院药物研究所	教授
郭宗儒	中国医学科学院药物研究所	研究员
果德安	北京大学药学院	教授
胡圣榆	中国非处方药物协会	教授
胡廷熹	中国药科大学	教授
李大魁	北京协和医院	教授
陆 彬	四川大学华西药学院	教授
陆丽珠	中国中医研究院广安门医院	教授
罗国安	清华大学生命科学与工程研究院	教授
彭司勋	中国药科大学	院士
平其能	中国药科大学	教授
桑国卫	中国药品生物制品检定所	院士
汤 光	北京友谊医院	教授
王 琦	山东省中医药研究院	研究员
王秀文	中国药品生物制品检定所	研究员
吴梧桐	中国药科大学	教授
肖培根	中国医学科学院药用植物研究所	院士
徐 强	南京大学生命科学学院	教授
严永清	中国药科大学	教授
姚新生	沈阳药科大学	院士
张均田	中国医学科学院药物研究所	教授
甄永苏	中国医学科学院医药生物技术研究	院士
郑汉臣	解放军第二军医大学药学院	教授
郑俊民	沈阳药科大学	教授
朱宝泉	上海医药工业研究院	研究员

《药物安全性评价》译者名单

(按汉语拼音排序)

陈世明	成 旋	邓 海	范玉明
李 宁	李毅民	王青松	王秀文
魏金锋	杨 蓓	杨 洋	张 旻
张 舒	赵新宇		

序

药物与广大人民群众的生命健康息息相关，药学科学的发展和医药产业的进步对防病治病、保障人民健康具有举足轻重的作用。伴随着生命科学和信息技术的飞速发展，世界药学科技取得了一系列重大突破，与此同时，我国的药学科技和生产水平也有了长足进步。但我们也应看到，与世界发达国家相比，我国在药学科技、生产、管理等诸多领域还有较大差距，因此，及时、准确、全面地了解国际药学科技的最新成果和管理经验，对加快我国新药研发水平的提高和医药产业的进步都有十分重要的现实意义。

《国外药学专著译丛》正是基于上述原因由化学工业出版社倡议组织出版的。该丛书立足国内需求，瞄准国外药学科技前沿和医药生产中的先进技术，所选择的内容大多是科研、生产中迫切需要解决和提高的关键问题，针对性和指导性很强。因此该丛书具有重要的参考价值。

为保证引进图书的水平和翻译质量，化学工业出版社聘请了近 30 位国内药学各专业领域的专家、教授成立了“国外药学专著引进顾问委员会”，旨在推荐、评阅引进图书，推荐译者或亲自组织翻译工作。专家、教授们丰富的学识和严谨的作风对保证该译丛的质量起到了重要的作用。

药学科学的发展日新月异，本译丛也将追踪药学科学的发展不断推出新的分册。相信这套译丛将对提升我国的药学科技和医药生产水平起着促进作用。



2005 年 10 月

前 言

《药物安全性评价》一书的中心思想是全方位地提供一本实用指南。本书适用于从事药物和保健品安全性评价的工作者、药品生产厂和所有希望了解药物安全性评价工作的读者。

药物安全性评价是新药研发的必需组成部分，这本实用指南就是为安全性评价提供一个方向，每一章节阐述了评价毒物的特殊方法，包括出现的问题和解决的办法。同时对特殊领域（致癌性、生殖毒性等）的评价也进行了科学的分析，以期提供解决新问题的思路 and 原则。《药物安全性评价》特别适合于制药工业和生物技术产业。希望本书能对化学药物研发工作者面对每天遇到的安全性评价方面的困难提供一条科学有效的解决途径。

Shayne C. Gad
Cary, North Carolina

内 容 提 要

药物的安全是药物使用中必须保证的两个方面之一。利用科学的技术与合理的方法对药物的安全性进行评价,最大限度保证药品安全使用极其重要。

本书是国内引进的第一部以技术为主线的药物安全性评价的著作。全书共 22 章,分别对药物的发现与开发中药物安全性评价的策略和安排、人用药物安全性法规、安全性评价中资料文件的创建与维护、安全性与危害评估的筛选、药物安全性评价中的急性毒性试验、遗传毒性、亚慢性和慢性毒性研究、发育和生殖毒性试验、致癌性研究、吸入药物的安全性评价、在药物安全性评价中刺激性和局部组织耐受性、生物技术产品临床前评价的特殊问题、剂型、途径和剂量设计、制药工业职业毒理学、免疫毒理学在药物开发中的应用、非啮齿类动物研究、体外试验技术在药物安全性评价中的应用、在药物安全性评价中药物动力学和毒物动力学、安全性药理学、临床研究中的耐受性和安全性、上市后的安全性评价以及药物安全性评价中的统计学应用进行了全面、系统的介绍。

本书原著作者是全球知名的资深药物安全性评价专家,翻译人员均为国内药物毒理研究一线专家。适用于从事药物、食品、化妆品毒理学研究和安全性评价的技术人员、药品监管人员以及从事药物研究与开发的专业人员参考。

目 录

1 在药物的发现与开发中药物安全性评价的策略和安排	1
1.1 引言	1
1.2 法规的要求	4
1.3 项目管理的基本要素	7
1.4 筛选在安全性评价中的应用和结果的解释	10
1.4.1 筛选的特征	11
1.5 开发战略和分阶段	13
1.6 关键的考虑	18
1.7 在安全性评价中的特例	19
1.8 小结	20
参考文献	20
 2 人用药物安全性法规	 23
2.1 导言	23
2.2 美国药物法发展简史	23
2.2.1 《纯食品和药品法》(Pure Food and Drug Act) (1906 年)	23
2.2.2 《食品、药品和化妆品法》(1938 年)	25
2.2.3 主要的修正案 (1962 年)	28
2.2.4 PDUFA (1992 年) 和 FDAMA (1997 年)	30
2.3 FDAMA 总结: 后果和其他法规	34
2.4 美国法规纵览	35
2.4.1 法规: 一般的问题	35
2.4.2 法规: 人用药物	35
2.4.3 法规: 环境影响	37
2.4.4 法规: 抗生素	38
2.4.5 法规: 生物制品	38
2.4.6 法规与法律	40
2.5 美国药物及器械安全管理组织	40
2.6 药品的开发和审批程序	43
2.7 试验指导	44

2.7.1	毒性试验：传统药物	44
2.7.2	一般或全身毒性评价	44
2.7.3	遗传毒性评价	47
2.7.4	毒性试验：生物制品	47
2.7.5	毒性/安全性试验：细胞和基因治疗药物	51
2.8	毒性试验：特殊情况	55
2.8.1	口服避孕药	55
2.8.2	威胁生命的疾病（同情治疗）	55
2.8.3	旋光异构体	56
2.8.4	特殊人群：儿科和老年人的要求	57
2.8.5	罕用药物	59
2.8.6	植物药	60
2.9	国际性的药物法规和注册	60
2.9.1	国际协调会议（International Conference on Harmonization, ICH）	60
2.9.2	其他国际性的因素	64
2.9.3	安全性药理学	67
2.10	联合产品	68
2.10.1	CDER 和 CDRH 管理医疗器械的程序	69
2.10.2	协调	69
2.10.3	仲裁	69
2.10.4	中心司法权	70
2.10.5	影响药物和设备决定的通用原则	75
2.11	结束语	76
	参考文献	76

3 信息来源：资料文件的创建与维护 80

3.1	传统的信息来源	80
3.1.1	声称	80
3.1.2	时间与经济因素	80
3.1.3	以前的资料	81
3.1.4	各种参考资料来源	82
3.1.5	资料查询程序	84
3.1.6	查阅已出版的文献及他人正在进行的研究	84
3.2	新的信息资源	85

3.2.1 信息种类	85
3.3 结束语	88
参考文献	89
4 安全性与风险评估的筛选	91
4.1 简介	91
4.2 筛选的特点	92
4.3 筛选的应用	95
4.4 筛选的种类	96
4.4.1 一阶段筛选	96
4.4.2 连续性筛选	96
4.4.3 多层次筛选（或多阶段筛选）	96
4.5 标准值的确定以及应用	97
4.6 筛选资料的分析	98
4.6.1 单变量资料	99
4.6.2 多变量资料	101
参考文献	103
5 药物安全性评价中的急性毒性试验	106
5.1 前言	106
5.2 剂量范围选择研究	107
5.2.1 致死性试验	107
5.2.2 在药物开发中应用剂量选择致死性数据	115
5.3 急性全身毒性特征	118
5.3.1 最小急性毒性试验	119
5.3.2 完全急性毒性试验	124
5.3.3 补充急性毒性试验	128
5.3.4 非啮齿类种属急性毒性试验	129
5.3.5 影响急性毒性试验的因素	131
5.3.6 剂量的选择	133
5.4 筛选	135
5.4.1 一般毒性筛选	136
5.4.2 特殊毒性筛选	138
参考文献	140
6 遗传毒性	145

6.1 简介	145
6.1.1 ISO 及 ICH 对实验的要求	145
6.2 DNA 的结构	146
6.2.1 转录	147
6.2.2 翻译	148
6.2.3 基因调节	148
6.2.4 DNA 修复	148
6.2.5 点突变的性质	151
6.2.6 抑制基因的突变	152
6.2.7 加合物的形成	152
6.2.8 由插入序列引起的突变	153
6.2.9 突变与癌症的关系	153
6.2.10 致癌的遗传毒性与非遗传毒性机制	154
6.2.11 遗传损伤与可遗传性损伤	155
6.2.12 生殖效应	155
6.3 细胞遗传学	156
6.3.1 细胞遗传学损伤及后果	156
6.3.2 单个染色体损伤	156
6.3.3 染色体组损伤	158
6.3.4 试验系统	158
6.3.5 体外试验系统	159
6.3.6 细菌突变试验	162
6.3.7 对照	165
6.3.8 平板掺入试验	169
6.3.9 真核生物细胞突变试验	169
6.3.10 用于发现哺乳动物细胞突变的体外试验	170
6.3.11 体内哺乳动物致突变试验	178
6.4 体外细胞遗传学试验	180
6.4.1 细胞类型	181
6.4.2 中华仓鼠细胞系	181
6.4.3 人外周血淋巴细胞	181
6.4.4 阳性对照和阴性对照	181
6.4.5 细胞的给药处理	182
6.4.6 计数程序	183
6.4.7 数据的记录	184
6.4.8 结果的表示	184

6.5	体内细胞遗传学试验	185
6.5.1	体细胞试验	185
6.5.2	微核试验	185
6.5.3	生殖细胞试验	186
6.5.4	可遗传的染色体试验	186
6.5.5	生殖细胞的细胞遗传学试验	186
6.6	姐妹染色单体交换试验	187
6.6.1	SCE 与遗传毒性的关系	187
6.6.2	试验设计	188
	参考文献	189
7	亚慢性和慢性毒性研究	202
7.1	前言	202
7.2	目的	202
7.3	管理考虑	203
7.3.1	《药物非临床研究质量管理规范》(GLP)	203
7.3.2	动物福利法规	204
7.3.3	研究设计的管理要求	204
7.4	研究设计和实施	205
7.4.1	动物	205
7.4.2	途径和设置剂量	206
7.4.3	测量指标	208
7.4.4	其他评价终点	212
7.4.5	组织病理学	213
7.4.6	研究设计	214
7.5	研究结果的解释和报告	215
	参考文献	216
8	发育和生殖毒性试验	218
8.1	前言	218
8.2	ICH 研究设计	219
8.2.1	雄性和雌性生育力及早期胚体发育到着床	220
8.2.2	胚-胎发育	221
8.2.3	有害效应	222
8.2.4	出生前和出生后发育	222

8.2.5 啮齿类单一研究和双研究设计	223
8.2.6 预试验	224
8.2.7 毒物动力学	224
8.2.8 研究的时间选择	225
8.3 方法学问题	226
8.3.1 系统性误差对照	226
8.3.2 饲料	226
8.3.3 临床病理学	227
8.3.4 妊娠子宫重量	227
8.3.5 着床计数和妊娠的确定	229
8.3.6 胎儿检查	229
8.3.7 发育体征	232
8.3.8 行为试验	232
8.3.9 检测对雄性生殖的效应	233
8.4 数据解释	233
8.4.1 统计学分析的应用	233
8.4.2 发育毒素可能的危害分类	236
8.4.3 发育与母体毒性之间的关系	237
8.4.4 人类危险性评价	239
8.5 发育毒性的体外试验	242
8.6 对于测定发育和生殖危害现有方法的评价	243
参考文献	244

9 致癌性研究	250
9.1 导言	250
9.2 法规方面的要求和时间安排	251
9.3 动物的种属和品系	252
9.4 动物饲养	254
9.5 剂量选择	255
9.5.1 剂量组的数量	255
9.5.2 对照组的数量	255
9.5.3 剂量选择的原则	256
9.6 每组动物的数量	257
9.7 给药途径	258
9.8 实验周期	258

9.9 存活情况	258
9.10 测试终点	260
9.11 统计学分析	263
9.12 转基因动物模型	264
9.12.1 Tg • AC 小鼠模型	265
9.12.2 Tg • rasH2 小鼠模型	266
9.12.3 p53 [±] 小鼠模型	267
9.12.4 XPA ^{-/-} 小鼠模型	267
9.13 结果解释	269
9.13.1 阳性结果的判定标准	269
9.14 统计学分析	269
9.14.1 精确检验	269
9.14.2 趋势检验	270
9.14.3 寿命表与存活分析	271
9.14.4 Peto 分析法	272
9.14.5 隐性（内脏）肿瘤的间隔选择	272
9.14.6 隐性（内脏）肿瘤的对数回归分析法（Dinse, 1985）	273
9.14.7 需避免使用的方法	273
9.14.8 历史对照资料的应用	273
9.14.9 人类相关性	275
9.15 结论	277
参考文献	277

10 吸入药物的安全性评价	283
10.1 导言	283
10.2 呼吸系统	283
10.3 吸入气体和蒸汽的途径和吸收	284
10.4 吸入气溶胶的情况	285
10.5 气溶胶的吸收和清除	287
10.6 吸入气溶胶的药物毒性	287
10.7 吸入治疗药物的安全性评价方法	289
10.8 吸入毒性评价的指标	291
10.8.1 吸入的剂量	292
10.8.2 剂量-反应关系	293
10.8.3 接触浓度及其反应	294

10.8.4	浓度和时间 (ct) 与反应的乘积	295
10.8.5	吸入浓度的单位	296
10.9	吸入接触技术	297
10.10	毒性资料的用途	300
	参考文献	301
11	药物安全性评价中刺激性和局部组织耐受性	311
11.1	前言	311
11.2	原发性皮肤刺激试验	312
11.2.1	家兔筛选程序	312
11.2.2	研究程序	312
11.2.3	观察	313
11.2.4	结果评价	313
11.3	其他肠道外途径的刺激性试验	314
11.4	影响刺激性反应和试验结果的因素	314
11.5	试验的问题 (和它们的解决)	316
11.6	眼刺激性试验	316
11.6.1	受试物筛选过程	317
11.6.2	家兔筛选过程	317
11.6.3	研究过程	317
11.6.4	观察	318
11.7	阴道刺激性试验	319
11.7.1	在雌性家兔中急性原发性阴道刺激性研究	320
11.7.2	在雌性家兔中重复给药的阴道刺激性试验	321
11.7.3	在摘除卵巢大鼠中重复给药的阴道刺激性试验	322
11.8	肠胃外刺激性/耐受性试验	323
11.8.1	肠胃外途径	324
11.8.2	肠胃外刺激性的试验系统	325
11.8.3	替代法	328
11.9	光毒性	329
11.9.1	理论和机制	329
11.9.2	影响光毒性/光致敏的因素	331
11.9.3	光毒性的预测试验	332
11.9.4	豚鼠	333
11.9.5	热原	335

11.9.6 血液相容性	337
参考文献	338
12 生物技术产品临床前评价的特殊问题	341
12.1 前言	341
12.2 管理	344
12.3 临床前安全性评价	346
12.4 重组 DNA 技术	348
12.4.1 一般安全性问题	349
12.4.2 特殊毒理学问题	349
12.5 单克隆抗体技术	350
12.5.1 单克隆抗体的毒理学问题	351
12.6 生物工艺技术	351
12.7 基因治疗产品	352
12.7.1 载体	353
12.7.2 支持人应用的首次剂量的研究	354
12.7.3 基因和基因产品的分布	354
12.7.4 支持人多次用药的研究	355
12.7.5 不必要的研究	355
12.7.6 离体基因导入后的体内过程	355
12.7.7 基因或载体的改变	356
12.7.8 途径的改变	356
12.7.9 插入突变	356
12.8 疫苗	357
12.8.1 接种疫苗的途径	357
12.8.2 基因工程和疫苗开发	359
12.9 特殊挑战	362
12.9.1 纯度和同源性	363
12.9.2 免疫原性	363
12.10 计划一个安全性评价项目	364
12.10.1 动物模型	366
12.10.2 研究设计	368
12.10.3 给药频率和途径	368
12.10.4 时期	369
12.10.5 特殊毒性试验	369