

新药评价 基础与实践

袁伯俊 主编

人民军医出版社

7 新药评价基础与实践

XINYAO PINGJIA JICHU YU SHIJIAN

主 编 袁伯俊

副主编 杜占明 喻维新

编 者 (以姓氏笔画为序)

孔英梅	杜占明	吴 浩	陈海平
陆国才	苗慧珠	金祖芳	袁伯俊
徐传福	顾长虹	黄 矛	黄林清
喻维新			

人民军医出版社

北 京

(京)新登字 128 号

图书在版编目(CIP)数据

新药评价基础与实践/袁伯俊主编. —北京:人民军医出版社,1998. 12
ISBN 7-80020-850-8

I. 新… II. 袁… III. 药物-评价 IV. R927

中国版本图书馆 CIP 数据核字(98)第 17305 号

人民军医出版社出版

(北京市复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:68222916)

人民军医出版社激光照排中心排版

北京天宇星印刷厂印刷

新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm 1/16·印张:16.75·字数:385 千字

1998 年 12 月第 1 版 1998 年 12 月(北京)第 1 次印刷

印数:0001~5000 定价:26.00 元

ISBN 7-80020-850-8/R·779

〔科技新书目:475—150⑤〕

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

本书汇集了国内外大量资料,系统论述了新药评价方面的有关问题。主要包括新药评价概述、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、临床药理学评价、新药评价中的统计处理、新药评价的组织管理及新药的研究与开发等。特别是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意见。内容丰富详实,深入浅出。附录介绍了我国新药审批办法关于新药(西药、中药、新生物制品)申报资料项目的内容和GMP、GLP、GCP的内容。本书既可引导初涉此道的技术人员入门,也可作为新药研究与开发人员的基础用书,还可作为大专院校医药学专业学生和研究生的辅助教材。

责任编辑 李恩江 姚 磊

序 言

药品是一种特殊的商品,与人民的健康密切相关。新药评价是新药研究与开发的全过程,指新药从发现到投产上市,从药理学、毒理学和临床医学等各个方面的系统评价过程。新药审批是一个严肃、严格、严密的过程,政策性与技术性都很强。随着科学技术,特别是医药技术的发展,新药评价的水平也在不断提高。新药评价的质量也反映了一个国家的医药科技发展水平。

1985年7月1日《中华人民共和国药品管理法》正式施行。十多年来,我国的新药研究和开发取得了可喜的成就,无论从新药的数量还是质量上都有了明显的提高。无疑这与新药审批办法的制订和实施有密切关系。同时,新药审批办法也需要随着实践而不断修改、补充和完善。这也是新药评价工作者光荣而艰巨的任务。为此,必须经常不断地总结新药评价实践中的经验和体会。为争取使我国的新药研究和开发早日赶上发达国家的水平,并与国际接轨而作出应有的贡献。

本书的基本特点是结合我国新药审批办法实施10余年来的实践,对新药研究与开发的主要内容和要求,尤其是在实际工作中的经验教训及应注意的问题进行了阐述。本书作者都是较长时间从事新药研究与开发的专业人员,并在各自领域既有较扎实的基础理论知识,又有较丰富的实践经验,有些是全国或全军新药审评委员。在查阅大量文献资料的基础上对新药评价的诸方面内容作了详尽的阐述,尤其是结合自身实际工作的体会提出了研究中所遇到的并需要加以高度重视的主要问题,对于新药研究工作者在今后研究中可能会碰到的具体问题有良好的预见性,并提出供参考的解决办法。

本书实用性较强,会给读者诸多裨益,并且能有利于药政管理各项法令法规尤其是新药审批办法的不断完善,促进我国的新药研究与开发向现代化、规范化、法制化方向发展,使我国的新药能更快更多更好地研制出来,以造福于民。

由于作者水平有限,书中的错误与不当之处在所难免,敬请读者批评指正。

作 者

1997年10月

目 录

第一章 概述	(1)	二、药学评价程序	(39)
第一节 新药评价的目的意义	(1)	第二节 对原料药的药学评价	(40)
一、历史教训	(1)	一、化学结构的确证	(40)
二、现实需要	(3)	二、规范化的命名	(40)
三、对学科发展意义深远	(6)	三、理化性质的研究	(41)
第二节 新药评价简史	(8)	四、合成路线的优选	(42)
一、古代的新药评价	(8)	五、中试生产阶段	(42)
二、近代的新药评价(19 世纪~20 世纪		六、质量研究	(43)
50 年代)	(9)	七、稳定性研究	(43)
三、现代的新药评价(20 世纪 60 年代以		第三节 对制剂的药学评价	(45)
来)	(10)	一、剂型的确定	(46)
四、我国的新药评价	(14)	二、制剂命名	(47)
第三节 新药的寻找	(16)	三、生物利用度试验	(47)
一、经验积累	(16)	四、稳定性试验	(49)
二、偶然发现	(17)	第四节 新药(西药)质量标准的研究	(51)
三、化学合成	(17)	一、药品质量标准分类	(52)
四、天然物提取	(18)	二、药品质量标准制订原则	(52)
五、药理筛选	(19)	三、药品质量标准制订的基础	(52)
六、代谢启迪	(20)	四、质量标准主要内容	(54)
七、利用毒性	(20)	五、新药质量标准起草说明	(62)
八、机制研究	(21)	第三章 新药临床前药理学评价	(64)
九、临床发现	(21)	第一节 临床前药理学评价的意义和	
十、老药新用	(23)	要求	(64)
第四节 新药评价内容	(23)	第二节 主要药效学研究	(65)
一、按评价学科分	(23)	一、总的要求	(65)
二、按新药审批办法申报内容分(详见		二、有关问题	(66)
附录)	(24)	第三节 一般药理学研究	(77)
第五节 新药评价程序	(24)	一、目的意义	(77)
一、基本程序	(25)	二、内容和要求	(78)
二、临床前评价和临床评价的关系	(26)	三、有关问题	(78)
第六节 新药报批	(29)	第四节 药代动力学研究	(79)
一、新药的申报	(29)	一、目的意义	(79)
二、新药的审批	(30)	二、内容与要求	(80)
三、新药研究中的几个认识问题	(31)	三、主要参数的意义	(81)
第二章 药学评价	(38)	四、有关问题	(84)
第一节 概述	(38)	第五节 作用机制研究	(86)
一、药学评价的主要内容	(38)	一、研究目的	(86)

二、研究方法·····	(86)	第六章 新药的临床药理研究 ·····	(149)
三、有关问题·····	(86)	第一节 目的意义·····	(149)
第四章 新药临床前毒理学评价 ·····	(88)	第二节 临床药理评价的准备和条件·····	(150)
第一节 临床前毒理学评价目的意义·····	(88)	一、临床研究依据·····	(150)
一、目的意义·····	(88)	二、研究资格认可·····	(151)
二、总的要求·····	(90)	三、符合伦理道德·····	(151)
第二节 急性毒性试验·····	(91)	四、掌握有关资料·····	(153)
一、目的意义·····	(91)	五、试验方案完整·····	(154)
二、基本内容和要求·····	(94)	六、药品供应规定·····	(154)
三、急性毒性 LD ₅₀ 常用的统计方法·····	(95)	第三节 新药临床药理研究的内容和 要求·····	(155)
四、有关问题·····	(95)	一、新药的临床试验内容和要求·····	(155)
第三节 长期毒性试验·····	(98)	二、新药的临床验证·····	(157)
一、目的意义·····	(98)	三、新药不良反应监察·····	(157)
二、基本内容和要求·····	(99)	四、研究药物代谢、药物相互作用及机制 ·····	(158)
三、有关问题·····	(100)	第四节 临床研究原则、设计和方法·····	(158)
第四节 特殊毒性试验·····	(112)	一、新药临床药理研究原则·····	(158)
一、目的意义·····	(112)	二、临床试验设计和方法·····	(159)
二、基本内容和要求·····	(113)	第五节 临床研究计划的制订·····	(160)
三、有关问题·····	(118)	一、I 期临床试验研究计划的制订·····	(161)
第五节 其它毒性试验·····	(121)	二、II 期临床试验研究计划的制订·····	(163)
一、皮肤给药毒性试验·····	(121)	三、III 期临床试验·····	(165)
二、腔道用药毒性试验·····	(123)	四、临床验证计划的制订·····	(166)
三、药物依赖性试验·····	(125)	第六节 临床研究结果的评估·····	(166)
四、抗生育毒理学研究·····	(127)	一、试验设计·····	(166)
五、细胞毒抗肿瘤药毒理学研究·····	(128)	二、数据的收集·····	(166)
第六节 非临床优良实验研究规范 (GLP)·····	(128)	三、结果的分析判断·····	(167)
一、目的意义·····	(128)	第七节 临床药理评价中存在的问题及 解决办法·····	(167)
二、由来和现状·····	(130)	一、I 期临床试验·····	(167)
三、主要内容·····	(130)	二、II 期临床试验·····	(168)
四、严格管理、认真监督·····	(133)	三、III 期临床试验·····	(169)
五、几点说明·····	(134)	四、生物利用度研究中存在的问题·····	(169)
第五章 实验药理学研究的评估 ·····	(137)	第七章 新药评价中的统计处理 ·····	(170)
第一节 药效学异同性研究·····	(138)	第一节 药品生物试验的实验设计·····	(170)
一、药效学定性比较·····	(138)	一、生物试验设计原则·····	(170)
二、药效学定量比较·····	(139)	二、常用实验设计方法·····	(170)
三、药效学的时效比较·····	(139)	第二节 实验结果的统计处理·····	(171)
第二节 毒性异同性研究·····	(140)	一、生物统计的意义·····	(171)
一、毒性反应的类型·····	(140)	二、常态曲线和生物差异的规律性·····	(173)
二、重视动物反应的种属异同性·····	(141)	第三节 常用显著性测验·····	(174)
第三节 药动学异同性研究·····	(144)	一、 χ^2 测验·····	(174)
一、质反应比较·····	(144)		
二、量反应比较·····	(146)		

二、等级资料对比法—Ridit 分析	(177)	第三节 理顺各种关系	(210)
三、t 测验	(178)	一、理顺各组织环节之间的关系	(210)
四、方差分析	(181)	二、学习与掌握新药审批要求,按法 规办	(211)
五、秩检验	(183)	三、重视中药研究	(212)
第四节 LD ₅₀ 测定	(184)	四、创制与仿制新药相结合	(213)
一、改进 Karber(寇氏)法	(184)	第九章 新药研究与开发	(216)
二、加权回归法	(185)	第一节 新药研究与开发现状	(216)
第八章 新药评价的组织管理	(202)	第二节 新药研究的新技术和新方法	(218)
第一节 国外新药评价的组织管理	(202)	第三节 新药研究开发中的一些问题	(220)
一、美国新药评价的组织管理	(202)	附录 1 新药(西药)申报资料项目	(224)
二、欧联盟新药评价的组织管理	(204)	附录 2 新药(中药)申报资料项目	(227)
三、日本新药评价的组织管理	(206)	附录 3 新生物制品申报资料项目	(232)
四、人用药品注册技术要求的国际 协调会议(ICH)	(206)	附录 4 药品生产质量管理规范(GMP)	(235)
第二节 我国新药评价的组织管理	(207)	附录 5 药品非临床研究质量管理规定 (试行)(GLP)	(243)
一、申请临床研究(试验、验证)	(207)	附录 6 药品临床试验管理规范(试行)	(248)
二、申请生产	(208)		

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。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生命的健康,甚至还对子孙后代的繁衍繁殖有影响。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

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”至今仍有发生。追因发现,早期多因缺乏或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 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 80 年代,美国有人统计,医院死亡病人中约有 3%是由于药品使用管理混乱所造成的。追述历史上的严重药害事件,提醒人们高度警惕,是得益匪浅的。

1922 年至 1934 年,欧美一些国家因氨基比林用于退热,引起粒细胞缺乏,造成 2000 多人死亡,仅美国就有 1981 人死亡。

1935 年到 1937 年,美国有人用 2,4-二硝基酚减肥,结果引起白内障和骨髓抑制,死亡 177 人。

1937 年到 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)就作为口服磺胺酞剂上市,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 16800 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 对新药上市前必需进行毒性评价,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。

1939 年到 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。

1937 年到 1959 年,美国妇女用黄体酮保胎,治疗先兆流产,结果使 600 多名女婴发生外生殖器男性化。其实,早在 1939 年就已知化学合成的孕激素分子结构极似男性激素,可使后代雌性动物雄性化,但未引起人们注意。

1953 年,欧美国家用非那西汀解热镇痛,引起肾功能衰竭者达 2000 多人。

1954 年至 1956 年,法国出售一种有机锡(二碘二乙基锡)胶囊,叫 Stalinon,在没有充分进行毒性评价的情况下就用于临床治疗疮疖等感染,在很短时间内上千人服用,造成 270 多人中毒,主要是神经毒性,如视力障碍和中毒性脑炎,结果死亡 110 多人。法国还报道久服铋盐造成 1000 多人产生中枢神经损伤。

1959 年至 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 12000 多名婴儿均为“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。原因是这些孕妇均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。虽在老鼠、大鼠上未做出阳性结果,但后来经兔子、猴实验就得到证实,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 的凯尔赛大夫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。

1959 年到 1962 年,美国用抗动脉硬化药(降血脂)三苯乙醇(Triparanol),久服引起白内障、阳痿和脱发 1000 多人,迫因检查发现,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。

1960 年到 1966 年,澳大利亚使用异丙肾上腺素气雾剂治疗哮喘,造成心律紊乱、心动过速而死亡 3500 人。

1964 年至 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 11000 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。

1966 年到 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 至 22 年以后于子代表现出来。

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。

80 年代末,美国有人统计约 3%~5% 的病人由于药物反应而住院,而 18%~30% 住院病人产生药物不良反应,医院中死亡病人在 3% 以上是由于“药疗事故”造成的。

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 25 万多人,且有蔓延趋势;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告(1994),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 至 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 专家组在一些发展中国家的调查报告,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 5000 多万人住院,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,早在我国的医药书籍中已有记载“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、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、红升丹、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 年到 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,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,野金菜治疗血吸虫病引起病人失明致盲,天花粉引产造成病人死亡,甚至服用过量人参造成致盲致死的报道。可见,无毒不成药,只有安全的大夫,没有安全的药物,药物与毒物只有一字之差,关键是剂量掌握恰当。

二、现实需要

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 2330 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、肆意扩大的药品疗效广告泛滥,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健康,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,采取确实可行的措施,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2144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,其中一半以上未被批准。1985年晋江地区不仅有假药厂几十家,更有许多私人作坊,一口大锅或一口大缸就在制售假药。1994年,广州日报报道,广州破获一所近乎监狱的地下工场,在那里生产假冒潘高寿、太阳神口服液等十几种产品。

全国还有营养保健品厂3000余家,有制剂许可证的制剂室8700多个,更有不符合制剂条件的单位在制作制剂。健字号,食字号,轻药字号,所谓冬令进补,夏令减肥,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5000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公司都上同一产品。如前几年的“沙星大战”和“人参龟鳖大战”,近几年的“紫杉醇大战”和“细胞因子大战”就是代表。麦迪霉素有31个批文,环丙沙星有77个批文,氧氟沙星则有126个批文。人参蜂蝗浆有上百家生产,蛇毒抗栓酶40多家,人工牛黄110家,胰酶38家,多酶片55家,细丙44家,锌制剂49

家。各种细胞因子、生物制品也是几十家申报,上百家研究,一个批文多家合用。试想这样一窝蜂上,大量生产,大量上市,必然造成药品大量积压,大幅度降价和大批过期变质,结果造成极大的浪费,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2400多个医药公司和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。真可谓百业经药,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随之泛滥,回扣之风猖獗从反面说明了假劣药的泛滥。如辽宁省财政厅和省公费医疗管理办公室一项联合调查结果表明:到1993年10月止,即10个月中,辽宁省肿瘤医院和辽宁省人民医院已经分别得到药品回扣300万元和224万元。不少机关卫生所一年回扣也得10多万元。可以想象,全省乃至全国医疗单位一年可得多少回扣。这种现象一方面说明医药品价格不合理,更深层次的应看到行业不正之风,资本主义的腐朽经营思想和作风对我们医药卫生干部队伍腐蚀到了多么严重的地步。如某药厂在一次药品交易会上,公开提出,买100箱板兰根“让利”一台摄象机,买80箱维酶素“让利”一台复印机。河南一药厂竟然挂出“让利无价”,销售600箱感冒通,“让利”奥迪100号轿车一辆,附增发票价值30万元。海南一家医药公司的回扣方式是,只要订购25万元的药品,即可得到去美国19日豪华考察名额一个,价值约4万元,并可转让他人享用。为什么出现如此“让利”的现象呢?是真的药品生产利润很高吗?回答是否定的。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,最后损失的无疑是患者,是公费医疗单位,甚至是人民的生命。价格不合理的典型是有些生物制品成本最多几元钱一

支,可患者要花一百几十元用一支,企业有足够的余地进行“让利”。一种抗菌素从一开始的一百几十元一支用在病人身上,到工厂推销时只需几元钱也卖。为什么不把价格降下来呢?就是为了搞“让利”回扣。“让利”回扣的另一面必然是假冒药泛滥,人参蜂蝗浆的成分原来只有砂糖加白开水。

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 1300 多种化学原料药及 3500 多种制剂产品,5000 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个药师也无法搞清每一个药的特点的,也是任何一个大夫无法弄清每一个药的真正疗效、可能的毒副反应及配伍禁忌的,患者更是有病乱投医,三者主要都是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。英国癌症杂志报道,1970 年 4 月同一周出生的 16193 名儿童中有 33 名在 10 岁前死于癌症,追因发现是其母亲在分娩时服百日锭止痛药而引起,我国这方面的调查研究报道不多,但肯定类似情况也是有的。我国市场上营养保健品有近 5000 种,有人说,几乎是每天出一个新产品,这并不夸大,真正夸大的是其说明书及广告,善良的人们有多少了解该药的确切效果呢?

4. 假劣药泛滥 尽管我国于 1984 年修改制定了“药品管理法”,1985 年又颁布了“新药审批办法”,1993 年全国人民代表大会作出了“关于惩治生产、销售伪劣商品犯罪的决定”,明确指出,生产、销售假劣药,危害人体健康甚至生命的视情节轻重处以有期徒刑甚至判处死刑。国务院 1994 年 10 月 14 日就进一步加强药品管理工作发出紧急通知,指出把严处制售假劣药品列为“打假”重点。国

家卫生部指出,要将药品“打假”作为 1995 年惩治腐败的重点,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。下列事实是触目惊心的。

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,就在制作假药。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。1986 年查处假劣药 11000 起,严重的有 8 大案件。1989 年查处假劣药 13358 起。1991 年查处假劣药 15000 起,价值超亿元。1992 年查处假劣药 16000 起,经中国质量万里行检查组查出广西玉林、黑龙江呼兰、四川绵阳、四中、湖南白关、河南沈丘、河北无极县、辽宁开原、山东曹县、江西临川等县大量假劣药泛滥,其品种之多,数量之大,在世界上也可数得着。如河南沈丘县兽药厂制售假兽药、人药计 20 余种,价值 230 万元,时间长达 6 年,该厂长多次评为“优秀企业家”。1993 年查处假劣药 2.45 万起。

现上市的生物制品有 60 多种,真正批准的只有信谊、丽珠、沈阳、北京军事医学科学院、中科院、上海二军大等不到 10 家,可想其余品种的真伪。

假劣药中有许多是营养保健品,冬令进补,夏令减肥已成为四季歌,各种良莠品种一齐来,有的几乎是近 90% 的产品是假劣品种,当然同样影响人民群众的身体健康,甚至

起到谋财害命的作用。假劣营养保健品到处都有,据中国保健食品协会提供的资料(1994)表明,经抽查 76 批蜂王浆中竟有 58 批不含人参,生产厂家为 21 家,不合格率达 76%,其中大部分甚至连蜂蜜都没加,有的只是糖水或糖精水,更可恨的是有的厂长竟说,加人参哪有那么便宜的价钱。北京市一次抽查 252 个保健食品不合格率达 64%,1993 年上海市对进入上海市场的西洋参制品进行抽查,查检 288 件,不合格为 115 件,不合格率达 40%。广东 1994 年上半年抽查医药经营部门购进药品的不合格率为 47.76%,医院为 45.03%,上海 1994 年抽查报道,全国 16 个省、市、自治区的 77 家企业生产并在沪销售的 92 种营养口服液,全部合格的仅 9 种,不到 10%。风靡市场的中华鳖精、鳖膏营养液 70% 是伪劣产品,其中含龟鳖成份最多的一种产品,在 20 克一支的口服液中只含 100~200mg,而这样的口服液连服三个月也构不成滋补作用。1994 年春节,国家发布对营养口服液抽检结果,212 种,合格品只有 21 种,也只有 10%。有一种氨基酸口服液每 100 克中仅 8mg,又有多大作用。为此,常州中华鳖精等 10 种口服液被曝光和查处。还有用工业酒精制假酒现象严重,甚至用甲醇兑制假酒,造成 4 人死亡,9 人致残(失明致盲)。到 1994 年底,我国已对制售假酒者判处 12 名死刑,15 名无期徒刑,3800 余人被送司法机关处理。

针对近十年来我国不断出现的假劣药案件,国务院 1994 年的紧急通知中指出,把严惩制售假劣药品列为“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依法追究刑事责任。卫药发(1996)第 31 号

文件关于认真贯彻“国务院办公厅关于继续整顿和规范药品生产经营秩序,加强药品管理工作的通知”中严正指出:对当前药品生产经营活动中存在的问题必须引起高度的重视,从思想上提高对依法整顿和规范药品生产经营秩序的紧迫性、重要性的认识,以维护人民健康的高度责任心和积极的工作态度,研究制定具体措施,下大力气抓出成效。具体内容主要有以下几个方面:①对现有药品生产企业进行抽查考核,对现有药品经营企业进行清查整顿,对无证生产或经营者坚决取缔,对违法生产或经营制售假劣药品者,依法进行处罚并吊销生产或经营许可证,对不符合 GMP 要求或不具备药品经营条件者限期停业整顿,仍不合格者坚决吊销生产或经营许可证。②严格控制开办新的药品生产或经营企业。③对现有药品品种进行清理整顿。④严格新药审批管理,对伪造资料,借用他人样品冒充申报样品,隐瞒生产条件等均给全国通报,并取消其申报新药资格。⑤加强对药品质量的监督,加大抽样检验的力度,扩大抽样检验的覆盖面。⑥狠刹药品购销活动中的回扣之风,严格按照“关于治理药品回扣问题的实施方案的通知”要求处理。通过近几年的努力,我国的假劣药案件暂时有明显减少,药品质量有明显的提高,将一定会使安全有效,优质稳定的药品为人类健康长寿服务。

三、对学科发展意义深远

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,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、分子生物学、药理学、分子药理学、药代动力学、一般药理学、一般毒理学、毒代动力学、细胞毒理学、器官毒理学、分子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首先要有科学家的严肃性、广阔而清晰的思路和清醒的头脑;其次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;第三,作为课题负责人不仅学术水平要高,实践经验要丰富,还要有组织管理才能,能够与上下左右的人及评审专家沟通交流,能团结人,能调动课题参与者的积极性,敢于承担责任和风险。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。所以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和提高。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 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力学的发展,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理的动物中风模型。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。尤其是近十余年来,随着数学、化学、物理学及计算机科学的发展,利用分子力学、量子化学、分子动力学计算及计算机图像学进行药物分子设计的研究进展迅速。所谓推理性药物设计(rational drug designing)因而产生。它是利用计算机展示已知三维结构的生物大分子,还可藉同

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作用于此生物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、多维核磁共振及基因重组技术的进步,使愈来愈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或其类似物的广泛应用。

当前新药的发现主要是从药理筛选而来,药理筛选的速度是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先导化合物,从而进行更多的定向设计合成。一药多筛才能防止漏筛,在原有的不同层次筛选药物的基础上,近年来利用受体、酶、内源性活性物质,国外已经可以进行超大规模的筛选,即采用先进的组合化学和群集筛选技术,可以千百倍甚至上万倍地加快筛选速度,加大先导化合物的命中率,国外已成功用于多肽药物的筛选。可以预言,此方法技术也可引伸到寡核苷酸及化学药物筛选领域来。

由此可见,上述药物设计及药理筛选技术的飞速发展,对新药评价的发展起了很大推动的作用;反之,这些新技术方法的发展应用也有赖于新药评价的不断发展。两者的确是相辅相成的。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 2~3 亿美元,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,我国有些单位已接受美国、韩国等制药公司进行新药临床前药理毒理研究,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,则主要是指本世纪 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三个阶段。

一、古代的新药评价

这是新药评价的起始时期。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。

由于人类的繁衍,鸟兽鱼之类不敷食用,则尝试草木类(果实、叶、茎、根、皮等)之可食者。草木多毒,故传说“神农尝百草,一日而遇七十毒”。实际上神农氏并非一人,而是古代同疾病作斗争的大批医药学家的代表。在毒药发现之后有了解毒之药。治病之药也由尝试而得,如泻下、呕吐、发汗等药逐渐出现了。

人类社会不断前进,由渔猎而畜牧进而到农业。到了农业时代,民多粒食,遇毒则渐少,尝试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。

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。这经过漫长的实践,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,早在公元前十一世纪,周武王时代就设置医师,掌管医药行政诸事;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

国出了第一部,也是世界上最早的药学专著《神农本草经》,它记载了 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》,收载药方 5300 余个。公元 657 年,唐高宗指定大臣李绩组织二十余名医药学者编著《新修本草》,历时二年,收载药物 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 1100 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、制作方法等,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物学巨著《本草纲目》,共载药物 1892 种,附方 11000 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。

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,从方法学上来说,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 (19 世纪~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、物理等医药学基础学科的发展,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 Serturner 于 1803 年从阿片中提到纯吗啡,这是第一个从天然产品中分离与结晶得到的有效药物。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染病的实验动物模型上进行新药评价后才上临床人体试用。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,本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 至 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、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。之所以发展如此迅速,其原因有:①本世纪以来整个科技水平不断提高,尤其是医药学科学技术和化学科学技术水平的提高。如在医学方面,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,而有机化学、分析化学和植物化学的成就为药物化学的发展作了准备,这就为新药研究的发展铺平了道路。实验药理学方法系统地用于药物过筛,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。②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