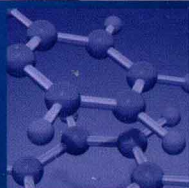
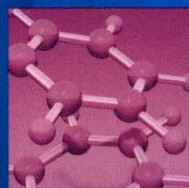
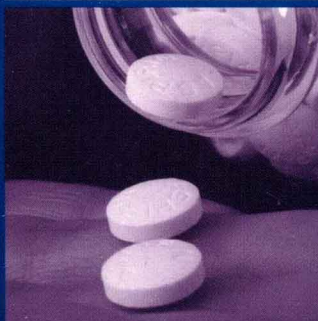
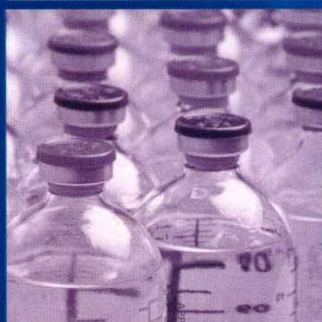
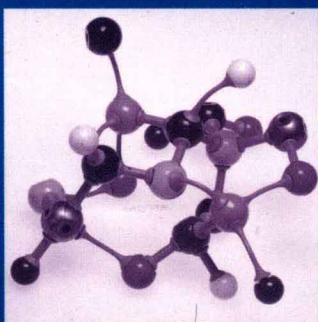
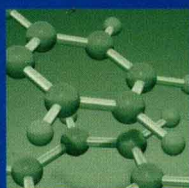
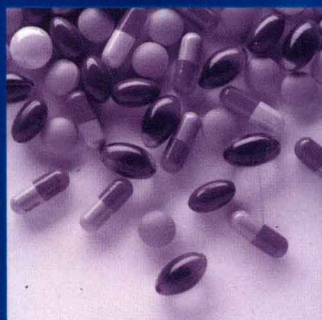


新药研究与评价概论

主 编 李晓辉 杜冠华

副主编 陈建国 张海港





新药研究与评价概论

主 编 李晓辉 杜冠华

副主编 陈建国 张海港

编 者 (以姓氏笔画为序)

石京山 刘克辛 汤立达 杜冠华

李晓辉 余伯阳 张丹参 张海港

陈 霞 陈建国 胡长平 娄建石

黄 园 董 志 谭满秋

秘 书 刘 雅

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

新药研究与评价概论/李晓辉, 杜冠华主编. —北京:
人民卫生出版社, 2013. 9

ISBN 978-7-117-17686-6

I. ①新… II. ①李… ②杜… III. ①药品-研究
IV. ①R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 190850 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

新药研究与评价概论

主 编: 李晓辉 杜冠华

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 21

字 数: 524 千字

版 次: 2013 年 9 月第 1 版 2013 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-17686-6/R · 17687

定 价: 42.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言

新药研究与创制是一项复杂的系统工程,涉及生物学、化学、药理学、药剂学、毒理学、药物分析、药物代谢动力学及临床医学等诸多学科,已成为国内外竞相发展的热点领域。开发新药,投资大、周期长、风险高,需要研究者具有多学科、多方面的复合知识。随着我国新药研究、评价、生产、监督的快速发展,对人才的需求日趋迫切。为此,近年来国内二十余所高等医药院校相继开设了新药研究与评价相关课程。这是一门探讨新药筛选、研究与评价的综合性专业课程,它的内容涵盖了新药研发的几乎所有关键环节,诸如主要研发内容、流程、技术要求与规范、国内外的历史与进展,以及新药申报资料形式审查要点等,在医药学类专业人才培养中具有十分重要的作用。

本教材正是针对该领域的发展和教学用书的迫切需求,组织国内著名高校、科研院所、制药企业的 15 位专家完成。编委们在新药研究、评价、注册等方面具有十分丰富的经验,开发注册成功新药项目 30 余项;同时大多数是国家食品药品监督管理局的新药审评专家,而且又是药学、医学或注册培训教育方面的专家,在本科生、研究生教育和新药研究人才培养方面具有深厚的造诣。本教材既注重原理介绍,又紧紧围绕实际需求,特别是针对目前新药研究与评价的现状和趋势,单独设立了伦理学、新药申报注册等章节。不仅适用于药学专业、生物技术专业及医学专业本科生和药学类研究生的教学,也可以作为从事新药研究、开发、生产及监督管理等工作者的有价值的参考书。

本教材的编写和出版得到了全国众多同行专家的关心和帮助,得到了人民卫生出版社的支持和帮助,在此一并表示衷心的感谢!

由于时间紧迫,个人经验有限,编写中不足和错误在所难免,企盼同仁和读者提出宝贵建议和意见,以便再版时进一步修改完善。

李晓辉

2013 年 5 月

目 录

第一章 总论	1
第一节 新药研究与评价工作简史	1
一、古代的新药研究与评价工作史	2
二、近代的新药研究与评价工作史	3
三、现代的新药研究与评价工作史	4
四、我国的新药研究与评价工作史	6
第二节 新药研究与评价基本步骤	8
一、新品种分类	8
二、新药研究与评价的内容与程序	10
第三节 新药研究与评价相关法规	12
一、新药研究与评价的国际规范	12
二、我国新药研究与评价的相关法规	14
第二章 药物的发现	17
第一节 药物发现的基本模式	18
一、药物的偶然发现	18
二、药物的主动获得	18
三、药物发现模式的转变	20
第二节 基于整体动物的药物筛选技术	21
一、传统整体动物水平筛选技术	21
二、小型模式动物整体水平筛选技术	22
第三节 虚拟筛选技术	24
一、非药物类化合物排除法	24
二、假阳性化合物排除法	24
三、药效团搜索法	27
四、分子对接法	27
五、分子相似法	27
六、反向分子对接法	28
第四节 高通量筛选和高内涵筛选	28
一、高通量筛选技术	28
二、高内涵筛选技术	33
第五节 其他现代药物发现常用技术	36

一、生物信息学技术	36
二、生物芯片技术	36
三、表面等离子共振 (SPR) 技术	37
四、转基因技术	37
五、RNA 干扰技术	37
第三章 原料药的药学研究	39
第一节 原料药制备研究与性质	39
一、原料药制备研究的目的、意义与过程	39
二、原料药的制备研究	39
三、新的进展	42
第二节 原料药化学结构确证	43
一、原料药化学结构确证研究的要求	43
二、结构确证研究的分析测试方法	43
三、综合解析	47
四、药物的名称、结构式及理化性质	48
五、注意事项	48
第三节 原料药杂质研究	49
一、原料药杂质研究的意义与目的	49
二、杂质的分类	49
三、原料药杂质的分析方法	50
四、有机杂质的分离和鉴定研究	52
第四节 原料药质量标准	53
一、原料药质量标准研究的目的与意义	53
二、质量研究用样品和对照品	53
三、原料药的质量研究	54
四、质量标准分析方法验证	59
五、质量标准的制订	63
第五节 原料药稳定性研究	65
一、原料药稳定性研究的意义与目的	65
二、原料药稳定性研究的试验方法	65
三、原料药稳定性研究的评价	66
第四章 药物制剂的药学研究	68
第一节 剂型与处方设计	68
一、药物剂型的重要性	68
二、药物剂型选择的基本原则	69
三、处方筛选和制备工艺优化	71
第二节 药物制剂的质量研究及质量标准制订	74
一、药物制剂质量标准建立的基本过程	75

二、药物制剂的质量研究	77
三、质量标准的制订	80
第三节 药物与包装材料的相容性	81
一、药品包装材料与药物相容性试验的目的	81
二、药包材与药物的相容性试验	81
三、相容性试验的设计要求及应注意的问题	81
四、包装材料与药物相容性的重点考察项目	82
第四节 药物制剂的稳定性研究	83
一、稳定性研究设计的考虑要素	83
二、稳定性研究的试验方法	85
三、稳定性研究结果的评价	87
第五章 临床前药理研究	89
第一节 临床前药理评价的基本要求	89
第二节 主要药效学研究	89
一、动物	90
二、模型	92
三、观察指标及其选择原则	94
四、测试方法	95
五、剂量	95
六、实验设计	96
七、统计处理	96
八、给药途径	97
九、客观总结	97
十、其他	97
第三节 安全药理学研究	97
一、概述	98
二、目的和意义	98
三、原则和要求	99
四、主要研究内容	100
五、存在的问题	102
第四节 复方药理学研究	102
一、设计原则	102
二、药效学研究	103
三、药动学研究	104
四、安全药理学研究	104
五、注意事项	104
第五节 作用机制研究	104
一、研究意义	105
二、研究方法	105

第六章 临床前药动学	107
第一节 临床前药动学的基本内容和研究方法	107
一、药物的体内过程	107
二、药物的速率过程	112
第二节 临床前药动学研究的生物样品检测技术验证	115
一、生物样品及常规样品检测验证	115
二、常用的生物样品检测方法	116
第三节 临床前药动学研究的药物相互作用	117
一、新药研发阶段研究药物相互作用的重要性	117
二、DDI 的概念和内容	118
三、临床前药动学研究的 DDI	118
第四节 临床前药动学研究的高通量预测方法	125
一、新药发现阶段高通量 ADME 研究的意义	125
二、高通量筛选及高通量 ADME 研究方法	126
第五节 临床前药动学在新药开发中的应用	128
一、药物发现阶段与临床前药动学	128
二、临床前研究阶段与临床前药动学	128
三、临床研究阶段与临床前药动学	129
第七章 临床前一般毒理学评价	130
第一节 临床前毒理学评价概述	130
一、我国药物非临床研究质量管理规范概述	131
二、新药临床前安全性评价的主要内容	132
三、新药毒理学评价的意义	132
四、新药毒理学评价的原则	133
第二节 急性毒性试验	133
一、目的及意义	133
二、急性毒性试验的方法	134
三、试验内容与要求	136
四、急性毒性试验结果的评价	137
第三节 长期毒性试验	138
一、目的与意义	138
二、基本内容与要求	138
三、毒动学	141
第四节 局部毒性试验	144
一、皮肤用药的毒性试验	145
二、眼用药刺激性试验	148
三、滴鼻剂和吸入剂毒性试验	149
四、直肠、阴道给药毒性试验	149
第五节 影响毒性试验的因素	150

一、受试药物的影响	150
二、给药剂量的影响	150
三、试验期限的影响	151
四、动物选择的影响	151
第六节 质量管理规范	151
第八章 特殊毒性评价	154
第一节 特殊毒性评价的目的和意义	154
第二节 评价原则	154
一、应遵循实验研究管理规范	154
二、具体问题具体分析原则	154
第三节 内容和步骤	155
一、内容	155
二、步骤	155
第四节 致突变试验	156
一、鼠伤寒沙门菌回复突变试验	156
二、体外哺乳动物细胞染色体畸变试验	159
三、SOS 显色实验	160
四、动物体内骨髓细胞微核实验	161
五、显性致死实验	162
第五节 生殖毒性试验	164
一、一般生殖毒性试验	164
二、致畸敏感期试验	166
三、围生期试验	167
第六节 致癌试验	168
一、叙利亚地鼠胚胎细胞体外恶性转化试验	169
二、啮齿类致癌实验	170
第七节 其他特殊毒性试验	178
一、药物的生理依赖性试验	179
二、药物的精神依赖性试验	180
第九章 临床药理研究	181
第一节 临床试验概述	181
第二节 试验设计与研究实施	184
一、0 期临床试验设计	184
二、I 期临床试验设计	184
三、II 期临床试验设计	188
四、III 期临床试验方案设计要求	191
五、IV 期临床试验方案设计要点	192
第三节 研究报告及其评价	192

一、临床试验研究报告的书写	192
二、临床试验研究的评价	193
第四节 临床试验管理规范	199
一、新药临床试验实施 GCP 的现状	200
二、GCP 研究者的职责	200
三、药物临床试验方案	201
四、临床试验记录	201
五、数据管理与统计分析	202
六、不良事件	202
七、多中心临床试验	202
八、受试者的权益	203
九、试验用药品的管理	204
十、质量保证	204
十一、目前我国 GCP 存在的问题	205
十二、GCP 的重要意义	205
第十章 中药与天然药物的研究与评价	206
第一节 中药与天然药物的特殊性 & 评价原则	206
第二节 药学研究	208
第三节 临床前药理研究	212
一、中药、天然药物临床前药效学评价的特点	212
二、中药临床前药理评价体外实验方法	213
第四节 药动学研究	216
一、中药药动学的特点与难点	216
二、中药药动学研究的关键内容	217
三、中药药动学在中药新药研究中的作用	217
四、中药药动学的研究实例	218
五、中药药动学评价与展望	218
第五节 临床前毒理评价	219
一、中药与天然药物临床前毒理评价	219
二、中药、天然药物临床前毒理评价的特点	220
三、中药在现代使用中的毒性	221
第六节 临床研究	222
一、I 期临床试验	222
二、II 期临床试验	223
三、III 期临床试验	225
四、IV 期临床试验	225
第十一章 生物技术药物的研究与评价	226
第一节 生物技术药物的分类	226

一、基因工程药物	226
二、治疗性单克隆抗体类药物	227
三、基因治疗与核酸类药物	227
四、细胞与组织工程产品	228
五、基因工程疫苗	228
第二节 生物技术药物的特殊性	228
第三节 药学研究	229
一、影响蛋白质类药物稳定性的因素	229
二、蛋白质类药物制剂的处方设计	230
三、蛋白质类药物新型给药系统	231
四、蛋白质类药物制剂质量评价的方法	232
第四节 临床前药理评价	234
一、主要药效学研究	234
二、一般药理学研究	237
第五节 药动学研究	237
一、生物技术药物的药动学特点	237
二、生物技术药物药动学研究的特点	237
三、生物技术药物药动学研究的方法学	238
第六节 临床前毒理评价	240
一、生物技术药物临床前毒理学研究的特点	240
二、生物技术药物临床前毒理评价的主要内容和技术要求	242
第七节 临床研究	245
第十二章 新药研究中的统计学	247
第一节 统计学在新药研究中的地位与作用	247
第二节 新药研究试验设计	248
一、试验设计的基本要素	248
二、试验设计原则	248
三、试验设计的基本内容	253
四、试验设计的类型	254
第三节 数据管理	255
一、数据管理计划	256
二、数据库创建与确认	256
三、数据录入与核查	256
四、数据确认与存疑数据更正表	257
五、数据编码	257
六、数据质控检查	258
七、数据审核与锁定	258
第四节 常用统计方法的选择	259
一、资料类型	259

二、常用统计分析方法	260
第五节 常用统计分析软件	262
一、Excel 统计功能	262
二、SAS 统计软件	263
三、SPSS 统计软件	263
四、Stata 统计软件	264
五、DAS 软件	264
第十三章 新药研究中的伦理学	265
第一节 临床前研究中的伦理学	265
一、动物保护运动的兴起与发展	265
二、动物福利和动物福利法	266
三、“3R”原则	267
四、实验动物福利现状	267
五、符合动物伦理的实验动物安死术	269
第二节 临床研究中的伦理学	270
一、新药临床试验进行伦理审查的必要性	270
二、新药临床试验中的伦理审查	271
三、伦理审查委员会	274
第十四章 新药申报与注册	276
第一节 申报与注册程序	276
一、药品注册申请	276
二、新药注册申请	276
第二节 申报资料的整理	284
一、化学药品注册申报资料整理及关注点	284
二、申报资料的第二种格式(简称 CTD 格式)	290
第三节 现场核查	292
一、现场核查的分类与内容	292
二、药品注册研制现场核查	293
三、药品注册生产现场检查	293
四、药品注册检验抽样要求	294
五、药品注册生产现场检查要点	294
第四节 注册管理	298
第十五章 药物上市后再评价	302
第一节 药物上市后再评价及其意义	302
一、药物上市后再评价的必要性	302
二、药物上市后再评价的主要内容	303
三、我国药物上市后再评价的意义	305

第二节 安全性监测方法	307
一、世界各国药物安全性监测发展简史	307
二、药品安全性监测的概念	308
三、常用的安全性监测方法	308
四、药物警戒是药物安全性监测发展的趋势	311
第三节 药物不良反应分析与评价	311
一、药物不良反应概念	312
二、药物不良反应与药源性疾病的影响因素	312
三、药物不良反应分类	313
四、药物不良反应因果关系的分析评价及处理原则	313
第四节 循证医学在药物上市后再评价中的应用	315
一、循证医学应用于药物上市后再评价	316
二、循证医学评价的注意事项	317
三、循证医学在药物上市后评价的应用前景	318
主要参考文献	319

第一章

总 论

药物是一类特殊的商品,指用于预防、治疗、诊断疾病,有目的地调节机体的生理功能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质。药物与人民群众的健康密切相关,以安全、有效、质量可控为根本特征。新药是指未曾在中国境内上市销售的药品,对已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应证的药品注册按照新药申请的程序申报。另外,上市后药品的监督管理被看作是新药评价过程的延续。新药研究具有很强的理论性及实践性,包括药物从发现到批准生产上市销售后的时限内,从药理学、药理学、药动学、毒理学和临床医学等多领域实施完成的复杂系统工程,涉及药理学、毒理学、病理学、兽医学、遗传学、生物化学、药动学、药物化学、药剂学、药物分析学、制药工艺学、临床药理学、临床医学、临床检验学、生物统计学等多学科的协同攻关。故近代的药物研究与创制具有高投入、高风险、高回报及研发周期长的特点。在美国,一种新药从正式进入开发计划到上市销售,一般需要大约10年,耗资约10亿美元,其中约一半时间和资金用于临床研究。

广义来说,人类积累新药评价知识的实践可以从神农尝百草时代开始。但严格说来,目前关于新药评价的概念,主要是指20世纪50年代以后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。1938年,美国率先要求上市销售的药物必须提供药物的毒性试验报告,而之前各制药公司生产的药物可以自由销售。20世纪60年代初的反应停(thalidomide)事件震惊欧美,1963年英国设立了药物安全委员会,并要求新药进入临床研究及生产上市之前都分别需要得到官方批准。而美国从1962年起就要求提交材料包括对照研究,并从1969年起提交食品药品监督管理局(FDA)的资料必须提供随机对照的研究结果。我国在学习借鉴国外经验和技术要求基本原则的基础上,于1985年7月颁布新药审批办法,之后经过历次更新,我国现在实行的是2007年10月1日生效的《药品注册管理办法》及其他相关文件,如《药物非临床研究质量管理规范》、《药物临床试验质量管理规范》、《药品生产质量管理规范》、《国家食品药品监督管理局药品特别审批程序》及《进口药材管理办法(试行)》等。

第一节 新药研究与评价工作简史

新药研究与评价的发展史与人类医药科学的发展史密切相关,既是人类同各种疾病的斗争史,也是在挫折和错误中不断前进的发展史。为了健康和生存,人类不仅要与自然环境进行斗争,还要和各种疾病作斗争,药品是人类和疾病作斗争的最主要武器。而这场人类与疾病的斗争将永远持续下去,这就需要更多的新药被发现、发明。所以说,新药研究与评价既是具有悠久历史的古老工作,又是当代最具有挑战性的创新工作之一。其古老在于人类于远古时期就开始了新药研究与评价的不断实践和探索,并从实践中不断增长知识和积累

经验。其创新性是指随着科学技术的不断进步和发展,包括基因组计划的完成和后基因组时代工作的开展,新药研究与评价被不断注入新的内容和要求,并在实践中不断完善。

回顾新药研究与评价工作史,人类在取得辉煌成就的同时,也经历了大量的挫折,其中既有因科学认识不完善导致的事件,也有因法规不健全导致的事件。诸如 1937 年美国“磺胺酞事件”,由于没有法律依据,肇事者不需付任何法律责任(但主任药师瓦特金斯因内疚和绝望而自杀);而 20 世纪 60 年代造成德国、英国、加拿大、澳大利亚及日本等 17 个国家 12 000 余名海豹儿出生的“反应停事件”则是因为对新药评价认识不全面,实验覆盖范围不足造成的。此外,还有 1959—1962 年因制药公司瞒报试验结果发生的美国三苯乙醇降血脂导致白内障,1964—1970 年日本氯碘喹啉治疗肠道感染引起 11 000 余人患亚急性脊髓视神经炎导致失明及瘫痪和 1966—1972 年美国利用己烯雌酚保胎导致女性后代罹患阴道腺癌事件等。因此,了解新药研究与评价工作的简史,不仅可以从既往成功的研发成果中获得工作的经验和灵感,研究出更有效、更安全的新药以保障人类健康,而且还可以从挫折中吸取经验教训,不断进行完善和提高,以避免将与疾病作斗争的武器的枪口对向自己,产生无法弥补的创伤。

为更好的了解人类新药研究与评价的历史,本节从古代、近代和现代三个阶段分别对新药研究与评价工作进行回顾,并对我国的新药研究与评价工作史进行介绍。

一、古代的新药研究与评价工作史

我国药学家薛愚教授 1984 年主编的《中国药学史》详细论述了中国的药物发展史。其在《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”。薛愚教授认为“原始药物始于动物而不是植物,是有科学根据的”,因为“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”。至于植物药的发现原因,则是因为“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、发汗等药的逐渐出现”。之后,我国人民“到了农业时代,民多粒食,遇毒则渐少,尝草木治病知识渐增,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”。

我国古代创造过辉煌的药理学成就,在世界新药评价史上占有重要的地位。除了起源早外,其资料的丰富程度是同时代任何国家都无法与之比肩的。《周礼》记载在公元前 11 世纪我国周代就设置医师,掌管医药行政诸事,同时期的《山海经》记载药物 120 种,是世界上最早有文字记录的医药古籍;公元 1 世纪我国出版了世界上最早的药学专著《神农本草经》,收载 365 种药物,对药物的基本作用规律进行了总结;梁代陶弘景著《神农本草经集注》中把药物品种扩大到 730 种;到了唐代,朝廷专门设置尚药局,规定“凡课药之州,置采药师”。医圣孙思邈著有方剂名著《千金要方》,收载药方 5300 余个。唐高宗令大臣李绩组织编著的《新修本草》,收载药物 844 种,它是世界上最早的一部药典,比意大利颁布的《佛罗伦萨药典》早 800 多年,比欧洲最早的全国性药典《丹麦药典》早 1100 年;公元 1151 年宋代由政府颁行出版的《太平惠民和剂局方》载方 788 个,且每方下详细列出组成、用量、炮制方法、主治疾病、制作方法等,具有相当的学术水平和法定权威。另外,宋代政府还颁布了世界上最早

的法医学著作《洗冤录》，其中记载了关于很多毒物学和解毒药的内容；至今仍为世界上最伟大的药理学巨著《本草纲目》，由明代名医和药师李时珍完成，共载药物 1892 种，附方 11000 多个，流传至世界各国，其中记载的内容对于今日的天然药物研究仍有相当珍贵的价值，被称为东方医学巨典。

以上的阐述说明，药物的出现是随人类食物来源的变化而发展的，是通过劳动人民长期经验积累并由古代学者科学整理总结而得的。而对于药物的评价是靠劳动人民自己亲身实践进行的，从新药评价的方法学角度上看，基本上都是在没有任何可借鉴的实验结果的前提下直接进行人体试验这一种主要途径取得的，获得经验后“代代相传，本草而生”。所以说我国古代的新药研究与评价工作在付出了巨大的代价的基础上，获得了辉煌的成就。

外国的情况与我国也一样。从古希腊的医药神 Asklepios 时代到 19 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。

二、近代的新药研究与评价工作史

随着化学、生理学、病理学、病理生理学等基础医药学科的发展，人们对药物作用的认识也在不断提高。从 19 世纪开始直至 20 世纪 50 年代，新药研究与评价工作进入发展时期。在现代科学理论与技术的支撑下，大量有效单体药物从天然产物中被分离出来，成功用于疾病治疗。其中突出的例子是 1803 年德国药师 Sertürner 从阿片中提纯得到吗啡，以及 1820 年法国药师 Pelletier 和 Caventou 在金鸡纳树皮中提取到奎宁用于治疗疟疾。

到 19 世纪后期，研究者已不满足于简单依赖从天然产物中分离提纯的新药研发模式，在染料工业较发达的德国就开始有人在人工合成的染料中寻找新药，并对已有药物分子结构进行修饰和改造，取得了一定的成绩，如 Morton 成功地使用乙醚麻醉，Ehrlich 发明“606”治疗梅毒等，这些都是人类主动寻找并设计合成新药的典范。而且，在此期间有些新药已经开始先在患有传染病的实验动物模型上进行评价后才在临床人体试用。这种实验治疗学的方法，比古代完全靠经验在人体进行尝试无疑是前进了一大步。

新药的研发在 20 世纪上半叶得到空前迅速的发展，尤其是 20 世纪 30 年代至 50 年代，也就是第二次世界大战期间，由于对药物的迫切需求，大量新药问世，现在临床上常用药物中大部分是在此期间被发现或发明的。诸如包括青霉素在内的多种抗生素、磺胺类药物、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、利尿药和维生素等在当时都取得了重大进展。新药的研发在当时取得如此重大突破的原因是多方面的。首先，与 20 世纪以来整个科学技术水平的提高密切相关，尤其是医学科学技术和化学科学技术水平的提高。生理学、生物化学、药理学、病理学、微生物学等医学学科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进步促进了药物化学的发展。其次，就是实验方法的系统化和标准化。比如实验药理学的方法能够系统地用于药物筛选，能比较快速、有效地发现新药；而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。还有是临床需求的迫切性，第二次世界大战期间各国传染病和寄生虫病的流行，对抗感染药物需求迫切，从而促使了磺胺药和抗生素的相继出现，并促进了化学治疗学的发展。再加上化学合成工作者和药理工作者在此期间加强了合作，使药物的设计与合成更有效地为寻找新药服务。同时西方各主要国家科研投资大幅度增加，实验设备大量更新，开展了大量寻找和评价新药的工作。以上诸多因素的综合作用促成了当时新药研发事业的高速发展。

但是当时新药审评的药政管理正处于起步阶段,非常不完善、不严格,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,导致了許多药害事件的发生。例如氯丙嗪在临床试用前就做过很少的几項毒性指标,而治疗重症肌无力的酶抑宁甚至几乎没有做过毒性试验就在临床应用了,口服降血糖药甲苯磺丁脲在人体应用前也仅仅做了小鼠的急性毒性试验。而且经常有些药物是在用了多年后才发现其严重的毒性和不良反应,问题暴露时已经出现了很严重的后果。例如使用 2,4-二硝基酚用作抗肥胖药,导致白内障甚至致盲,以及 1937 年美国的磺胺酞事件,导致美国设立了食品药品监督管理局(FDA),并重新修订了于 1906 年颁布的食品和药品法案,把药品的安全性提到了较高的地位。但直至 20 世纪 60 年代初“反应停惨案”暴发,造成了欧洲万名婴儿畸形,才促使新药管理真正步入正轨,造就了新药研究与评价工作的又一次世界性大转折。

三、现代的新药研究与评价工作史

20 世纪 60 年代以后是新药研究与评价逐步成熟、走向正规的时期,表现为以下几个方面。

(一) 相关法制逐步健全

尽管 20 世纪 30 年代至 50 年代是世界新药研发的黄金时代,但这仅针对发现新药的数量和成功率而言。由于当时的主客观条件,尤其是药政管理不严,评价方法和手段不完善导致了大量未经严格评价的新药上市,埋下了严重药害事件的隐患,当时出现的“2,4-二硝基酚事件”、“磺胺酞剂事件”、“黄体酮事件”、“非那西汀事件”、“法国有机锡事件”就是典型例证。为防止大规模的药害事件,美国于 1938 年修改颁布了《食品、药品、化妆品法》,但其也仅限于对安全性进行了严格要求,而对于有效性则没有过多要求,导致了坑害患者的无毒但无效药物上市销售,延误治疗,同样造成危害。因此,各国纷纷要求加强新药管理,严格新药审批,以保证上市新药质量。

1961 年欧洲“反应停(thalidomide)事件”暴发,虽然由于美国新药审批工作的迟缓,此次事件并没有殃及美国,但美国对该事件的反应却非常强烈。1962 年,美国再次对 1938 年修正案进行修订,形成 Kefauver-Harris 修正案,要求批准药物上市前必须呈报该药物确实疗效的药理证据和药物安全性证据,并且不久就淘汰了 412 种已上市药物,并责令 1500 多种同类药品不准上市。该修正案是一个十分严密而烦琐的法令,仅仅“新药临床试验申请书”中规定的文件就有十四大项、百余小项,其中包括了各种保证书、说明书、人事档案等许多资料,同时毒性试验的项目要求也越来越多,上市新药的审批手续严格而漫长,故这个法案使美国的新药研究和开发受到相当大的冲击。新药年均上市数量从 1957—1961 年年均 52.2 个直接下降到 1962—1966 年的 18.4 个,1972—1976 年降至 14 个。这激起了美国药厂和研究单位的不满,也导致了許多有效新药纷纷到美国之外的国家注册上市,对美国新药研发工作的学术地位和经济效益带来了不良影响。有的专家干脆称美国 1962 年以后的管理为“管理过度”(overregulation),1976 年 Gross 指出:“1935—1965 年间是药物与药理研究的黄金时代。新药不断出现,而且能迅速付诸实验。现在不会再像 50 年代和 60 年代早期那样在短期内有那么多的新药”。1983 年 May 等认为:“由于新药上市数量少,因此延长了研究周期,使很多药物停留在临床试用阶段,进而影响了更多药物进入临床。结果使很多美国首创的新药流到国外去临床试用,试用后就在外国注册生产。这种情况在 60 年代以前是没有的,但在 70 年代以后却十分明显”。但是 FDA 专家们的调查报告与上述观点相反,认为由于管