

· 药政管理 ·

新药的临床研究与管理

浙江省卫生厅 王虎根

临床试验是新药研究过程中的重要环节之一,也是考察新药疗效是否确切安全和有否发展前途的关键。本文结合我省新药临床研究的情况,着重从管理角度对新药临床研究几个主要问题加以讨论。

一、临床试验的主要任务和基本原则

新药试验的主要任务是通过对人体的药效学、药代动力学的研究以确定新药的疗效和适应症;摸索用法和剂量;观察新药的毒、副反应并寻找防治对策等。

临床试验新药工作中应遵守“确保安全,明确标准,设立对照,正确评价”几项基本原则。

(1) 确保受试者的安全

在试验新药时,为安全计不能贸然根据动物剂量换算为人的剂量使用。应在临床试验以前,由有经验的临床药理研究人员和临床医生根据动物实验的剂量(如半数有效量,半数致死量和慢性毒性剂量等)共同拟订出一个预测剂量,然后以该预测剂量的分数量(一般不超过预测剂量的十分之一)作为人用的起始剂量,然后逐日递增剂量直至出现明显药物效应为止;对有明显药理活性的新药,起始剂量还应更小,切不可机械地按动物的剂量折算为人用剂量。再逐步扩大临床试验范围并及时观察总结。

(2) 明确诊断标准、客观观察指标及疗效判断标准

新药的临床试验受试者应选择合适的病人,必须有明确的临床诊断和检验结果病人一般宜采取住院观察。观察指标根据具体病情包括症状和体征、实验室检查、病理检查、心电图、X线以及其它特殊检查的结果;对有的新药还应观察对注射部位的刺激性或进行过敏试验等。总之,指标力求客观,尽量避免主观因素的干扰。

疗效判断标准:一般分四级:痊愈、显效、有效、无效,各级的判断标准应根据不同病种具体制订。同时要注意季节,精神因素,社会因素,月经周期等对疗效的影响。临床试验情况复杂,每一病人对同一药物可能有不同反应,因此尽可能选择一种显示药物效果的客观标准作为评定疗效的依据。

(3) 在新药临床试验前,要做好科学的设计^[1,2]

临床试验设计方案要强调设对照组对照组一般采用现有的有效药物作标准治疗药物,对照组病人的病情轻重程度都应受试的新药组近似。要做到随机分组。由于病人和医生的主观因素都可对药效的判断产生一定的影响。因此最好采用双盲法进行临床观察。这就要求对照药物与受试新药的剂型和外观必须相同。在某些情况下亦可采用安慰剂作对照(称安慰剂对照组),但应注意安慰剂本身也可以有35~50%的疗效。如采用安慰剂作对照进行双盲法试验,乙双吗啉胶囊组对17例扁平疣患者的有效率为53%,而安慰剂(淀粉胶囊)组对13例患者的有效率达62%。

但采用安慰剂作对照只适用于较轻的慢性疾病的短期观察, 危急病例不允许以安慰剂作对照试验。

目前在临床试验设计中国外广泛采用四性(4RS)设计原则。所谓四性是指代表性(Representiveness)、重复性(Replication)、随机性(Randomization)与合理性(Rational)。

(4) 新药的疗效评定必须严肃认真, 实事求是, 科学评定。

二、新药的分类及临床试验的分期^[3]

(1) 新药的分类 目前我国新药管理办法(试行)规定新药分四类: 即我国创造的药品及其制剂; 国外已有生产并未列入一国之药典或副药典的药品及其制剂; 国外已有生产, 并已列入一国之药典或副药典的药品及其制剂; 除上述三类以外的中西药品和中草药制剂的新品种(包括剂型改变的品种)。

(2) 临床试验的分期 临床研究一般分四期进行:

第一期临床试验在正常人与少数病人中进行人体内药代动力学研究, 同时摸索安全有效的治疗剂量。药物的治疗剂量一般采用一固定量。如需多次给药, 可根据药物的血浆半衰期来确定, 用药时间长短根据病情而定。在此期也应注意观察药物毒副反应, 自始至终对受试者的安全与健康负责, 准备好应付意外的急救措施, 对用药后出现的不良反应要给予有效的治疗。受试者均以自愿为原则, 男女数量最好相等, 因属于早期研究, 数量不需太大, 但总数不应少于10例。孕妇和儿童(除儿科方面的特殊需要外)不作为受试者。在药效学观察的同时, 还应进行健康志愿者体内的药代动力学研究, 但第三、四类新药可不进行此研究。

第二期临床试验主要是在有对照组条件下详细考察新药的疗效、适应症和不良反应。

此期是新药临床评价最重要阶段。这期需要3个左右条件较好的临床单位承担, 病例数30—50例。可根据第一期试验的结果和经验教训, 分别拟订第二期临床试验设计方案, 包括病例选择标准, 毒副反应观察及其防治对策。此期末应对新药的安全有效性作出基本估计。

第三期临床研究在第二期已经基本肯定疗效和安全的基础上, 进一步补充和扩大试验, 在更大的范围内对新药进行评价。参加的单位可以多一些, 不限于本省、本地区。如果临床上对新药的疗效和安全度较有把握, 研究计划也较周密和成熟, 第二、三期可以合并。为证明新药对常见病、多发病的疗效, 总病例数一般应不少于300例, 其中对照组不少100例, 主要病种不少于60例, 次要病种不应少于30例。数据应严格按照统计学方法处理, 不得随意剔除受试病例。避孕药的临床研究与其他药物有显著差别^[4], 试验病例不少于1000例, 每例观察时间不得少于12个月经周期。其他特殊情况和临床试验所需病例数可视情况而定。

三期临床试验结束后可将一—三期临床试验的所有结果进行统计学处理和评定, 并作出相应的结论。写出正式的新药临床试验总结, 连同其他资料一并上报卫生、医药行政部门申请鉴定。

第四期临床试验目的是试产和试销后进行社会性考察与评价, 重点考察药物副作用发生率, 有无新的或特殊的药理作用。长期广泛使用后对疾病的发病率、死亡率有何影响, 同时了解剂型的稳定性。

由于前几阶段的临床试验, 用药期限较短, 使用人数还不多。某些不良反应一时还不易呈现, 故在新药投产后一般要有1~2年的试产期。

国外(美国、日本等)对新药投入市场后的考察, 有一整套严密制度和观察系统, 值

得我们借鉴。我国也应尽快建立不良反应的报告制度,临床医师有责任及时登记和呈报所观察到的新药不良反应,特别是尚未见过的严重不良反应,药物研制单位应指派专人定期收集这方面的资料,及时分析、研究,作出相应的结论。在试销期间如发现重大毒付反应或疗效不确者,应停止试产、试销。

三、结 束 语

在党的领导下,我国新药的研制已有了很大的发展,从根本上改变了原来的落后面貌。近年来新药上市供应的品种逐渐增多,

新的药物剂型也不断增加。因此,开展新药临床研究和加强新药的管理是非常必要的。

搞好新药临床研究需要临床医师与药学工作者相互联系,密切协作。要有严肃的科学态度,实事求是的对每一个新药作出评价。

参 考 文 献

- [1] Sherry S. Fur. J Clin Pharmacol 1980 Feb, 17(2):79
- [2] 上海第一医学院主编,药理学,523~562人民卫生出版社,1979
- [3] 杨玉,药学通报,16(9):538,1981
- [4] 曹显国译,新药与临床,2(3):45,1983