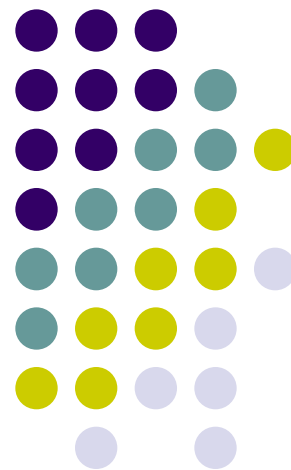


第五章 新药的临床前实验

华北煤炭医学院
预防医学系

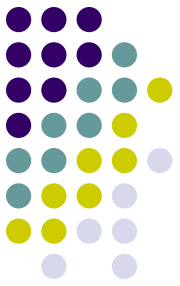
金玉兰 副教授





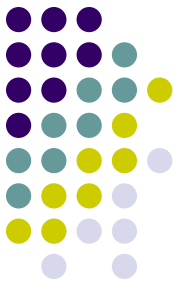
第五章 新药的临床前实验

- 新药一般是指含有新的化学物质的药品，所谓新的化学物质是指以往没有正式作为药用过的化学物质。
- 我国卫生部新药审批办法对新药的定义为“新药系指在我国未生产过的药品。已生产的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应证或制成新的复方制剂，也按新药管理。”
- 我国的新药分为中药、化学药品、生物制品三大类。



新药上市前的研究和评价

- 临床前研究
- 临床研究



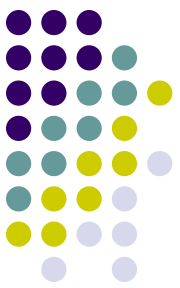
临床前研究

- 药学研究
- 药效学研究
- 一般药理学研究
- 药代动力学研究
- 药理机制研究
- 毒理学研究：主要包括主要急性毒性、慢性毒性和特殊毒性研究。



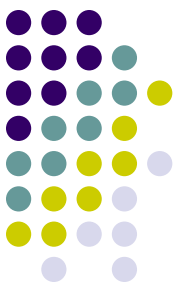
一、主要药效学研究

- 指对新药预期用于临床的药理作用的研究，即对新药预期用于预防、治疗、诊断作用的研究。

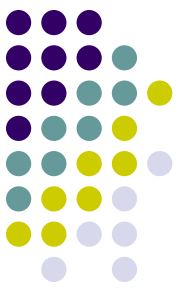


(一) 动物及动物模型

- 选择动物的基本原则：
- 选择对研究药物的反应与人接近的动物。
- 根据研究目的选择相应的种属、性别、年龄等动物或动物模型。
- 一般实验常用成年动物，但研究药物对生长、发育的作用时，应选幼年动物，而研究药物的抗衰老作用，则要用老年动物或衰老过程较快的衰老动物模型。

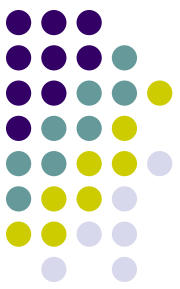


- 一般实验常用雄性动物或雌雄动物各半，但要研究药物致畸作用或药物对雌性生殖系统作用时，应选雌性动物。
- 试管内实验、离体组织器官可作为药物筛选模型，但其基本反应性质应与整体动物一致。
- 选用与人体疾病相似的自发性或人工制作的动物病理模型，在评价药物作用时比一般正常动物更接近实际情况
- 为使临床前药效与人体药效接近，应尽量选用两种以上的动物，而且应该用公认的与人体接近的动物。



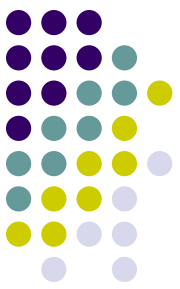
(二) 剂量

- 应作多种剂量的药效反应，从不起作用的剂量做起，做到接近完全反应的剂量，绘制剂量效应曲线，求得半数有效剂量（**ED₅₀**）。
- 尤其要注意无毒副反应及人体能耐受情况下的新药的药效。
- 对药物的药效与毒性进行联合评价更为合理，如用 **LD₅₀/ED₅₀**、**LD₉₉/ED₁**、**LD₉₅/ED₅**等指标，我们需要的是高效低毒的药物。
- 《新药审批办法》中要求新药药效学研究有两种以上的剂量及不同给药方法。



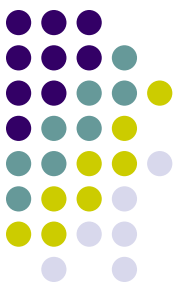
(三) 对照

- 对照的原则是实验研究的基本原则。
- 新药的药效须与空白对照和标准药物进行对照比较。
- 应将实验动物随机的分配到新药组和对照组中。
- 实验结果须经统计处理。



二、一般药理研究

- 指对新药进行主要药效以外的广泛药理作用的研究，以了解新药的全面的药理作用和不良反应。
- 我国《新药审批办法》中规定各种药理作用的新药都要用产生主要药效的剂量和给药途径（溶于水的药物应静脉注射）对清醒或麻醉动物进行以下一般药理研究。



《新药审批办法》中规定的药理作用研究

1. 神经系统

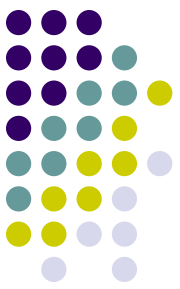
- 仔细观察给药后的活动情况和行为变化。

2. 心血管系统

- 观察记录心率、心电图、血压等的影响。

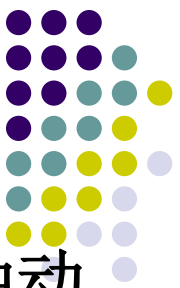
3. 呼吸系统

- 测试对呼吸频率和深度的影响。



三、药代动力学研究

- 它包括吸收、分布、代谢、排泄等基本情况及其动力学过程。
- 药代动力学研究不仅可以作为新药临床实验设计合理用药方案时的参考，而且药物代谢的基本参数可以直接、间接的反应药物的疗效。
- 我国《新药审批办法》中对新药临床前药理评价时的药代动力学研究要求做吸收、分布和排泄的研究。



1.单剂给药的药代动力学分析

- 应尽可能选用和药理试验同种的动物进行，选一种动物做高、中、低三种剂量对动力学参数的影响。

2.血药时程的数学模型及其参数

- 要提供全身清除率、**AUC**、**VD**、**C_{max}**、**t_{max}**、**t_{1/2β}**及有关转运速率常数等参数。实验观察期最好用**>5t_{1/2β}**，不要**<3t_{1/2β}**。

3.吸收实验

- 静脉外给药时要做吸收实验，用于提供吸收速率和吸收程度。



4. 排泄实验

- 要提供排泄途径、排泄速率、程度、排泄量等，至少要做尿、粪、胆汁中的排泄。

5. 全身分布实验

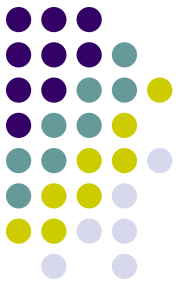
- 至少测定心、肝、脾、肾、胃肠道、生殖器、脑、体脂、骨骼肌等组织中的分布。

6. 血浆蛋白结合试验

- 尽可能选用和药理实验同种的动物进行，提供该药的血浆蛋白结合率。

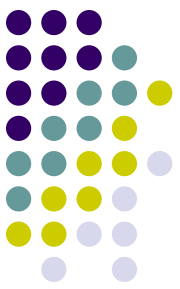
7. 尽可能测定绝对生物利用度

8. 生殖实验阳性者，应研究羊水和胎儿体内的药物分布。



四、毒理学研究

- 一般毒性实验：急性毒性试验、长期毒性实验。
- 特殊毒性实验：生殖实验、致突变实验、致癌实验、依赖性实验、过敏实验、光敏实验等。



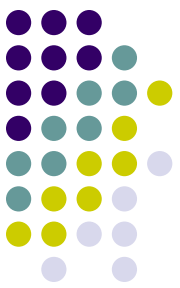
(一) 急性毒性实验

1. 实验动物

- 急性毒性实验应在两种以上动物中进行，其中一种至少是啮齿类动物。原则上应为年轻的成年动物。动物的性别要求雌雄各半，雌性动物应为未孕未育者。

2. 给药途径

- 新药的急性毒性实验应采取几种给药途径，其中必须包括临床给药途径。我国《新药审批办法》中要求两种途径，其中之一是临床途径，另一条是静脉途径。

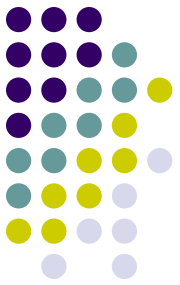


3. 剂量

- 啮齿类动物一般分4~6个剂量组，求出 LD_{50} 。
大动物可按50%等量递增，求出近似致死量和最大耐受量。

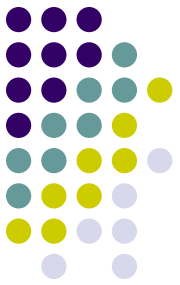
4. 观察期限

- 连续观察1~2周，对于毒性症状出现较缓慢的，应延长观察期。详细记录动物急性反应情况和死亡情况。



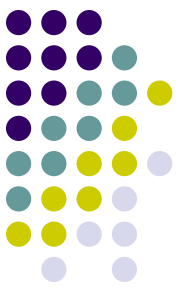
(二) 长期毒性实验

- 长期毒性实验是指反复多次给药，观察受试动物对药物的毒性反应，一般指连续给药**14天**以上。
 1. 动物
 2. 给药途径
- 一般要求同临床给药途径。



3. 给药剂量

- 低剂量组应能找出动物的安全剂量范围。
- 中剂量组应是动物产生轻微的或中等度的反应。
- 高剂量组应能充分显示新药长期重复给药时毒副反应的特点。
- 可先用少量动物进行选择剂量的预实验。



4. 给药周期

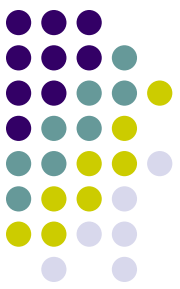
- 根据临床用药时间长短决定动物长期毒性实验的给药期限是国际上普遍接受的原则。
- 西药是临床给药周期的**3~4**倍。

5. 实验药品

- 毒性实验应与药效实验、药理实验及临床实验的用药属同一批或同一质量标准。

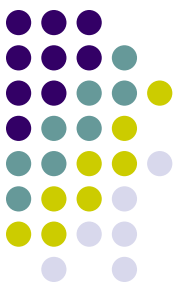


- 6. 观察指标
- 第一类指标是任何新药都必须观察的指标，如一般特征、体重、外观、行为、尿常规、心、肝、肾功能、及重要器官的肉眼观察和病理检查。
- 第二类指标是不同类别药物分别需要观察的指标，如麻醉性镇痛药需要观察成瘾性，造血系统药物要观察对骨髓的影响，利尿药要观察对水盐代谢及酸碱平衡的影响。
- 第三类指标是个别药物所特殊需要观察的指标，如有的药物需要观察对眼睛和耳朵的毒性。

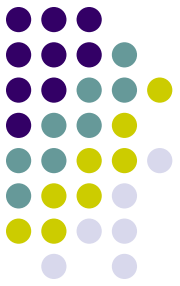


五、正确评价新药临床前实验的预测价值

1. 由于种属的差异，对于同一种药物，实验动物不论药效、药理，还是毒理作用反应，与人类会有差异，有些反应只出现于人类，有些反应只出现于动物，有些反应人和动物的程度不同。
2. 实验动物多系实验室培育的品种，反应比较单一。
3. 实验动物数量有限，有些发生率低的毒性反应在动物实验中难以发现。



4. 动物实验中采用大剂量的做法与临床用药相差甚远。
在新药临床前实验中重要的是在整体条件下，在接近治疗剂量时所出现的作用。
5. 动物对不同药物的反应不同，药物在精神行为方面的作用，动物实验难以反映。
6. 由于人们对新药认识的局限性，现有的评价手段必然或多或少地不能适应新药评价的需求。
- 因此，即便是细致、周全的临床前实验，但用于人时总是不可避免地要冒一定的风险。



思考题：

- 1.临床前研究包括哪几项内容？
- 2.一般毒性实验和特殊毒性实验分别包括哪几项？