

· 新药开发 ·

日本药品研究开发现状及其振兴对策(上)

藤井基之(日本厚生省药务局医药品尖端技术振兴室长)

印高风 周 骊节译 张紫洞校

一、药品开发的重要性

药品是一种特殊商品,它是把最高级研究开发成果作为商品来体现的。新药开发从“未来需求预测调查”开始,可能要经过“新物质的寻找、创制”、“基础试验研究(理化试验、药理试验)”、“动物试验研究(有效性试验、毒性试验、ADME试验)”、“制剂试验研究”、“临床试验研究(包括第1期~第3期临床试验)的过程。但作为新药使用,除保证药品质量外,还必须确证其有效性和安全性,即使被确认有效,但如副作用很大则不能承认为药品。因此,在药品开发的最后阶段即临床试验期而中止研究的情况也不少,而且有时不得不从改进的基础试验重新开始。据美国FDA的调查,1976~1978年间申请的174种实验性新药,到1987年12月止试验未开始就中止的占9%,第1、2、3期临床试验阶段中止的分别为20%、39%、5%,新药开发中止率达73%。按这个结果计算,开发一个新药要化费100亿日元,经历10~20年时间。

日本经过战后的混乱时期,随着社会的发展,国民的卫生保健水平也飞速提高,根据1987年的调查,日本人的平均寿命女性为81.39岁,男性为75.61岁,达世界最高水平。

今后,整个世界都将以不同的速度向高龄社会迈进,为了实现有活力的长寿社会,就必须克服癌症、成年人疾患、老年性痴呆等,这都期望医药品发挥巨大作用。另一方

面,近年来迅速发展的生物工程等尖端技术,越来越广泛地应用于医疗保健领域,可以预料新药开发是大有前途的。

二、日本的科学技术研究

1. 概况

据总务厅调查,1986年度日本的科学研究经费总额是9兆1929亿日元,为1976年的2.8倍。其中自然科学研究费是8兆4150亿日元,占科研经费总额的91.5%,1976~1978年间这个比例呈逐年上升的趋势(表1)。

按研究主体分,公司等的研究费是6兆1202亿日元,占研究费总额的66.6%,大学是1兆8326亿日元,研究机关是1兆2402亿日元。把研究总额支出的来源按国家、地方公共团体和民间划分,民间支出7兆2297亿日元,国家、地方公共团体支出为1兆9553亿日元,民间支出占总额的80%。

1987年4月1日正在从事科研工作的人数为81.47万人。其中公司等为46.47万人,大学等为25.64万人,研究机关为9.36万人(表2)。

从表2可以看出,专职研究人员共48.78万人;而从事自然科学研究的专职人员有41.99万人,其中公司等是25.78万人,占60%;大学等12.81万人,占30.5%,研究机关3.4万人,占8.1%。从专业比例看,公司中从事电力、通讯、机械、船舶、航空、化学,研究机关从事农林、兽医、畜产,大学则从事医学、口腔学等研究的比例高。从事药学研究的是1.27万人,占总数的3.0%,

表1 1976~1986年研究费变化情况

年 度	研究费 (亿日元)			实际研究费 (亿日元)	
	总 额	自然科学门	百分比	总 额	自然科学部门
1976	33207	29414	88.6	41556	36721
1977	36513	32335	88.6	43410	38449
1978	40459	35700	88.2	46720	41319
1979	45836	40636	88.7	49246	43695
1980	52462	46838	89.3	52462	46838
1981	59824	53640	89.7	57715	51826
1982	65287	58815	90.1	61069	55122
1983	71808	65037	90.6	66155	60053
1984	78939	71765	91.9	70730	64537
1985	88903	81164	91.3	78540	71954
1986	91929	84150	91.5	81757	75201

表2 按职业和单位从事研究工作人数变化情况

区 分	总数	职 业 种 类						研究单位			
		研究 人员		辅助研 究人员	技术 工人	研究有关 的其它人员	公司	研究 机关	大学		
小计	专职	兼职									
从事 研究 工作 的人 数	1982年	676300	419900	392600	27300	87300	91200	77900	366000	81700	228600
	1983年	699100	436200	406000	30200	90100	93300	79500	377800	83300	238000
	1984年	741300	465800	435300	30400	96300	97100	82200	412200	86000	243100
	1985年	762800	480100	447700	32400	100500	99300	82900	427600	87600	247600
	1986年	795900	507600	473300	34300	102000	101900	84500	453000	90000	253000
	1987年	814700	523900	487800	36200	102900	102500	85300	464700	93600	256400
构成 比 (%)	1982年	100.0	62.1	58.1	4.0	12.9	13.5	11.5	54.1	12.1	33.8
	1987年	100.0	64.3	59.9	4.4	12.6	12.6	10.5	57.0	11.5	31.5

其中7800人(61%)属于公司(表3)。

2. 生命科学研究

与医药品研究密切相关的生命科学,其研究费总额从1981年的5099亿日元增至1986年的9179亿日元,约占科学技术研究费总额的10.0%。其中1986年度公司为4361亿日元,大学为3587亿日元,研究机关为1232亿日元。从研究经费支出来源看,民间支出6216亿日元,国家、地方公共团体支出2963

亿日元,民间支出占67.7%。从研究目的看,1981~1986年用于医疗保健研究开发的费用分别为3578、4505、5286、5562、6266、6324亿日元,占各年度研究费用总额的69.0%、69.4%、71.2%、70.9%、70.9%、68.9%比其它一切研究费用所占比例都高。

从各行业用于生命科学的研究费来看,其中医药工业是2835亿日元,占整个行业的65%。在公司内实施的研究费总额是2834.94

表3 自然科学各专业专职研究人员数

专 业	合 计		公 司 等		研 究 机 关		大 学 等	
	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)
数学 物理	25800	6.1	14400	5.6	2100	6.3	9300	7.2
化 学	59800	14.2	52000	20.2	3900	11.3	3900	3.1
生 物	7600	1.8	3700	1.4	700	1.9	3300	2.6
机械、船舶、航空	73300	17.5	64800	25.1	3100	9.1	5400	4.2
电气、通讯	87000	20.7	77600	30.1	2800	8.3	6500	5.1
农林、兽医、畜产	23800	5.7	7400	2.9	9500	27.8	6900	5.4
医学、口腔学	69400	16.5	300	0.1	800	2.5	68200	53.3
药 学	12700	3.0	7800	3.0	900	2.7	4000	3.1
其 它	60500	14.4	29800	11.6	10200	30.1	20400	15.9
合 计	419900	100.0	257800	100.0	34000	100	128100	100

亿日元,其中2495.94亿日元是用于医疗保健研究,占88%。至1987年4月1日,日本从事生命科学研究的人数是12.1345万人。公司、研究机关、大学分别为3.099万人、1.4743万人、7.5611万人;分别占研究人员总数的25.5%、12.1%、62.3%。而1987年专业从事生命科学研究的人数是8.0385万人,公司、研究机关、大学分别为1.7362万人、0.6716万人、5.6307万人;占研究人员总数分别为21.6%、8.4%和70.0%,大学占绝大多数。

3. 遗传因子重新组合的研究

近年来遗传因子重新组合是生物工程的主要技术,从这项研究的发展动向可以看到本研究的基础正在迅速地配备。1986年研究费为437亿日元,比1985年增加20.6%,五年间约增至4.6倍,从研究单位看,公司等252亿日元,占总额的57.6%。其中医药工业109家公司113亿日元、综合化学、化纤工业37家公司66亿日元、食品工业71家公司50亿日元,这三个领域占整个产业界的90%。

到1987年4月1日正在从事遗传因子重新组合研究者有4934人,比去年增加16.9%。公司、研究机关、大学分别为1768、657、2509人,比1986年各增加20.9%、13.3%和15.3%。专业研究人员是2776人,比1986年

增加22%;公司、研究机关、大学分别为1097、294、1385人,分别占研究人员总数的39.5%、10.6%和49.9%,分别比1986年增加17.5%、12.2%和28.4%。

三、医药品研究和医药工业

把医药品作为研究开发对象的医药工业的公司内使用的研究费是3985.72亿日元,是医药总产值的6.8%。其中医药工业是3068.02亿日元占80%,食品工业是365.36亿日元,综合化学,化纤工业是361.51亿日元。以医药品作为开发目标的医药工业的研究开发特征可归纳为两点:

1. 研究开发费占整个销售额的比例高。根据日本制药企业协会的资料,1985年会员企业的研究开发费是3127亿日元,占销售额的10.7%。再据总务厅调查,1986年度整个医药工业的研究开发费占其销售额的6.89%,也是整个产业界中所占比例最高的。日本医药工业界如此重视药品的研究开发,一方面因为药品是一种附加价值很高的商品,同时也因为新药的开发成功与否决定着医药工业的命运。日本1986年的医药品总产值是4兆2807亿日元,只不过是国民经济总产值的1.28%,但医药工业的研究开发费却是3420亿日元,占整个产业界研究经费的5.6%医药工业的专业研究人员是1.2322万人,是

整个制造行业专业研究人员24.8449万人中的5.0%。

2. 基础研究的比重高。从研究费用的性质可以明显地看出,在整个制造行业中,基础研究费平均占整个研究费的6.1%,而医药工业的基础研究费却占其研究费用的16.8%,是制造业中最高的数字记录。这表示基础研究在医药品研究开发中的重要性,同时因基础研究时间长,产品开发成功率低,也说明医药研究开发是一种风险性很大的事业。

四、国际地位

1986年的五年中日本和美国各开发58个新药(新化合物)西德32个、法国21个、意大利22个、英国14个、瑞士14个,其它国家共23个,日本和美国处于领先地位。新药的数量可作为研究开发力的一种评价指标,这一点在日本国内是能够评价医药行业的研究

开发力的。但新药开发数字仅是表面的,还必须根据其质量内容才能作出真正的评价。

从药品贸易情况看,1987年进口额为3288亿日元,出口额为1284亿日元,进口额是出口额的2.5倍,超过了往常输入的记录。日本10个大公司在国外的销售额仅5.4%,而欧美10个大公司在国外的销售额却占68.9%。在这一点日本与欧美的差距是很明显的。

再从显示企业技术力量的技术输出情况看,1985年输出和输入保持平衡,而1986年输出就超过了输入。仅从新签定的合同看,在这4年中药品技术输出超过技术引进呈持续状况,这显示了日本医药工业的技术力量确实是稳步提高的,将来是大有前途的。

(待续)

[Pharm Tech Japan《日本医药技术》, 4(8): 63~68, 1988(日文)]

· 文摘 ·

双氯灭酸钠对急性肾绞痛比杜冷丁更有效

姜淑春译

张紫洞校

实验研究工作认为前列腺素类对肾绞痛的疼痛产生有重要作用,许多研究已表明抗前列腺素类在处治这种病情是很有价值的。现已进行试验确定一种可能的前列腺素合成酶抑制剂双氯灭酸钠与治疗急性肾绞痛常用的麻醉性镇痛药杜冷丁的相对疗效和耐受性。

58名病人诊断为急性肾绞痛在严重疼痛时送入急诊部接受双盲研究。每名病人给予杜冷丁(100mg肌肉注射)或双氯灭酸钠(75mg肌肉注射)。对疼痛的强度在治疗前以及在1小时内每隔15分钟、然后每小时观察评定一次。同时也监测不良反应。

对那些接受双氯灭酸钠的病人比接受杜冷丁者在疼痛缓解是显著的。接受杜冷丁治疗者有14名病人(50%)出现了副作用,而接受双氯灭酸钠者出现副作用只有5人(17%)。副作用包括恶心、呕

吐、倦睡、视力模糊。这些副作用都是暂时的,并不严重。

实验结论说,肌肉注射75mg双氯灭酸钠比肌肉注射100mg杜冷丁治疗急性肾绞痛更为有效而且副作用也较少。

评论:急性肾绞痛所产生的疼痛是极痛苦的,需要尽可能快地解除疼痛。当然患者肾绞痛的病人应去看医生或送到医院。

然而,在不易得到医院治疗之前,药师可以建议病人口服最大推荐剂量的前列腺素合成酶抑制药物,与缓解一些病痛直至得到医治。可以作为非处方药物的适当化合物有阿司匹林、萘普生及甲灭酸。

[AJP《澳大利亚药学杂志》,67(7): 666, 1986(英文)]