

## 我国抗肿瘤药物临床试验回顾与展望

【作者】 徐兵河

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所内科 (北京 100021)

【摘要】 抗肿瘤药物临床试验推动了肿瘤治疗的进步,许多大规模随机分组临床试验结果甚至改变了临床实践。本文系统介绍了抗肿瘤药物临床试验的发展历程,对我国半个多世纪以来抗肿瘤药物的临床试验进行了回顾及展望,借此进一步推动我国临床试验的进步。

【关键词】 抗肿瘤药物; 临床试验

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0001-03

恶性肿瘤是严重危害人类健康的一类疾病,发病率和死亡率逐年上升。药物治疗在恶性肿瘤治疗中起着重要作用。抗肿瘤药物上市需要经过临床试验。

临床试验起源于 19 世纪末,而抗肿瘤药物临床试验始于 20 世纪 40 年代,历经 60 余年的发展,从最初的回顾性、非随机、单中心试验逐渐向前瞻性、随机分组、国际多中心临床试验方向发展。世界各国的临床试验,特别是多国多中心的药品临床试验,均以世界卫生组织(WHO)和人用药物注册技术国际协调会议(ICH)的临床试验规范指导原则为参照标准,药品临床试验规范化管理进入了国际统一标准的时期。我国也不例外,20 世纪 90 年代至今,药品临床试验管理国际统一标准逐步形成。

### 1 临床试验的起源

1898 年丹麦医生 Fibiger 发表了著名的血清治疗白喉的半随机对照临床试验;1948 年,在英国医学研究会领导下开展了世界上第一个临床随机对照试验,肯定了链霉素治疗肺结核的疗效;接着 1955 年,Truelove 进行了胃肠病方面的首项随机临床试验。随后,随机临床试验在临床各学科迅速开展,根据临床研究结果来处理疾病的观念已经形成,大样本、多中心的随机临床试验取代了以往分散、个别的观察性研究和临床经验总结。

### 2 抗肿瘤新药临床试验的发展<sup>[1-2]</sup>

20 世纪 40~50 年代,许多研究人员大量寻找和研制新药,但无科学方法,错误评价的例子不少,如更生霉素(放线菌素 D,当时叫放线菌素 K)。由于方法不正确,出现很多无效的抗肿瘤药,典型代表为神农丸。到 20 世纪 60 年代,国际上开始重视试验方法并大量筛选抗肿瘤新药,合成了氟尿嘧啶和环磷酰胺等有效新药,药品从无管理状态到逐步形成的药品临床试验管理体系。60 年代发生的震惊世界的沙立度胺曾称反应停事件(thalidomide tragedy),促使各国政府充分认识到必须立法,要求药品上市前必须经过评价安全性和有效性的临床试验,并赋予药品监督管理部门审批新药的权力和行使强制性监督检查的职能。此时,我国学者提出以客观改变为依据的科学临床试验方法,并研制 N-甲酰溶肉瘤素,硝卡芥和三尖杉酯碱等。20 世纪 70~80 年代,国际上关于新药临床试验的方法逐渐统一,有效新药迅速增多,各国药品临床试验规范化和法制化管理逐步形成。这一时期,各国已十分重视药品上市前的临床试验,要求生产者提交药品安全性及有效性的评价证据,并赋予药品监督管理部门进行新药审评的权力。通过实施药品安全性和有效性临床试验,由药品监督管理部门对药品申报进行审核,世界一些发达国家逐步发现了药品临床试验中方法科学性、数据可靠性及伦理道德等方面存在的问题。各国均先后制定和颁布了其

各自的药物临床试验管理规范,这些管理规范原则一致,但具体细节不尽相同。我国大量仿制国际上的有效新药。1985 年我国实施药品管理法,制定相应的新药临床试验方法和成立药品审评委员会。

20 世纪 90 年代以后,随着全球经济一体化及新药研发成本越来越高,为了避免浪费,尽快使患者使用新药,让制药公司尽早收回研发投资,由美国食品药品监督管理局(FDA)、美国制药工业协会、欧洲委员会、欧洲制药工业协会、日本厚生省和日本制药工业协会这 6 个成员发起的 ICH 于 1991 年在比利时的布鲁塞尔第一次召开,大会制定了关于人用药品注册技术各个方面的标准及指导原则,包括 ICH 的药品临床试验管理规范。以后每 2 年召开 1 次大会。ICH 希望尽量减少重复;WHO 根据各国药品临床试验管理规范,也制定了适用于各成员国的《WHO 药品临床试验规范指导原则》,并于 1993 年颁布。1998 年我国颁发《药品临床试验管理规范(试行)》,1999 年修订后正式颁布,2003 年再次修订。近年来,我国参加了许多国家、多中心、大规模随机分组临床试验及新药的早期开发。

### 3 我国抗肿瘤药临床试验的回顾<sup>[1-2]</sup>

20 世纪 50 年代,我国抗肿瘤药物的开发刚刚起步,虽然一些科研院所、药厂致力于开发新药,但新药试验和临床评价方法不一致,结论不可靠,出现了一些轰动一时但其后证明并无疗效的所谓“新药”,如神农丸。20 世纪 60 年代,提出了抗肿瘤新药试用的方法及原则,各省市陆续建立了肿瘤医院并开展临床试验,淘汰了一些无效药物,开展了药物新适应证的研究。20 世纪 70 年代,国际抗癌联盟(UICC)、WHO 统一方法及疗效和不良反应指标。20 世纪 80 年代,我国卫生部制订抗癌新药试用指导原则,逐渐执行和推广临床试验管理规范(GCP)。20 世纪 90 年代,进一步完善及推广 GCP,对大量仿制药品进行临床试验和对进口药物进行临床验证。90 年代后期,国家逐渐加大对抗肿瘤新药临床试验的支持,科技部拨出专款支持新药试验和临床研究,建立和完善了若干研究平台。进入 21 世

纪以后,我国逐渐开展创新药物临床试验,在实体瘤新药临床试验中,学习和推广新的疗效评价标准 RECIST 标准。目前,RECIST 评价标准已经在新药临床试验,特别是参与国际多中心临床试验中得到广泛应用。我国建立了具有较高水平的国家级的抗肿瘤药物临床试验研究中心,我国新药研究逐渐与国际接轨,若干领域接近或达到国际水平。

### 4 我国抗肿瘤药物临床试验的未来

众所周知,我国使用药物治疗疾病已有几千年的历史,西药的临床研究也有几十年的历史,但长期以来我国药物临床研究水平并非提高很快。中国医学科学院肿瘤医院自 20 世纪 60 年代起便开始了抗肿瘤药的临床研究工作。当时,我国的药品管理水平还较低,药品临床研究工作一直没有达到规范化的管理水平,也没有一个比较好的可操作的管理程序和标准去指导正确地评价新药、新制剂。随着越来越多新药的问世,如何开展标准的临床试验已成为一个迫切要求解决的问题。近年来,国际上新药临床研究一体化的趋势已十分明显,实施 GCP 已成为今后开发新药必须遵守的原则,同时也为我国的临床试验提供了可实施的标准。通过“九五”和“十五”近 10 年的努力,我们已经逐渐缩小了与国际同行存在的差距。这些年来我们积累起来的经验和体会,对于我国今后在全国范围内开展规范化的临床试验起着十分重要的作用。如果说“九五”期间的攻关项目使我们逐步告别了以前临床试验重复、混乱、无序的状态,那么“十五”期间我们正在一个规范化的临床研究平台上不断发展自己,而且我们应当看到它的每一个进步都是具有历史意义,因为它能给科学研究带来十分重要的影响。

长期以来,我国的很多医院都在进行新药临床试验,各医院的水平参差不齐,新药临床研究方法也各有不同,而且由于方法学方面的种种错误,导致对药物做出不正确评价的例子也不少。原来我国一直没有建立一个具有较高水平的国家级抗肿瘤药物临床试验研究中心,所以大部分新药试验分散完成,缺乏有效的组织和试验管理,也严重影响

## 对乳腺癌新辅助化疗的理解与遵循原则

【作者】 孙强

中国医学科学院北京协和医院乳腺外科 (北京 100730)

【摘要】 乳腺癌新辅助化疗始于 20 世纪 70 年代,研究证实新辅助化疗可以使不可手术的局部晚期乳腺癌患者获得手术治疗的机会,并且提高肿瘤体积较大患者的保乳率,从而明显改善患者的生活质量。对于新辅助化疗在可手术早期乳腺癌中的应用,虽然循证医学证据表明新辅助化疗的生存率与辅助化疗相同,但是仍有许多问题存在争议。本文对国内会议上经常讨论的 10 个有关新辅助化疗的热点问题以及临床指南进行探讨。

【关键词】 乳腺癌;新辅助化疗;辅助化疗;临床指南

【中图分类号】 R737.9; R979.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0003-06

新辅助化疗,又称术前化疗、诱导化疗、初始化疗等,是指在手术前给予全身的化疗药物治疗。新辅助化疗并不是一种新的治疗方法,而是指在全身化学药物治疗的时间点上与辅助化疗不同<sup>[1]</sup>。

乳腺癌的新辅助化疗始于 20 世纪 70 年代。

随着辅助化疗在乳腺癌治疗中地位的确立,新辅助化疗化学药物开始用于不可手术的局部晚期乳腺癌患者,通过化疗缩小肿瘤,使患者获得手术治疗的机会,大大提高了患者的生活质量,新辅助化疗在这部分患者中的应用获得了广泛的认同<sup>[2]</sup>。之后新

了药物临床研究的质量和水平。“九五”期间重点支持中国医学科学院肿瘤医院和中山大学肿瘤医院建立了国家级抗肿瘤药物临床试验中心,大大提高了这两个中心的药物临床研究水平,其良好的质量使国内外特别是国际多中心临床试验项目显著增多,部分研究人员担任了国际多中心临床试验的负责人(PI)或进入指导委员会(Steering Committee)。从这点我们可以看出规范化的管理正在显示出它的良好影响力,实施 GCP 所带来的结果正不断被人们所接受。

在国际上,具有先进水平的新药临床试验大多是多学科协作研究,其中包括基础研究人员、临床药师和临床医师的参与,比如美国国立癌症研究所(NCI)是由 B. Chabner 和 S. Rosenberg 领导的中心。我国是一个发展中国家,只有集中各方面的优势,建立有相当水平的医学研究中心,才能够使我国的临床药物试验工作提高到一个新的水平,开展并完成具有国际水平的药物试验项目。只有通过

规范化的临床试验,才能得出科学、可靠的研究结果并用于肿瘤的治疗,造福于广大恶性肿瘤患者。

然而,临床试验可能是复杂、耗时和昂贵的,需要进行仔细的计划和多中心的协作<sup>[3]</sup>。仅仅靠少数高水平的研究中心是不够的,只有我国临床试验整体水平获得大幅度提高,才能使临床试验水平适应医药产业快速发展的需要。相信随着整个社会的不断进步和国家强有力的扶持,我国的 GCP 管理会逐渐推广到全国,从而使全国的临床试验质量得以提高。这是我们今后的努力方向,也是必须达到的目标。

### 【参考文献】

- [1]孙燕. 肿瘤药物治疗百年回顾与展望[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26: 701-703.
- [2]孙燕. 五十年来我国临床肿瘤学的发展、现状和策略//马军,秦叔逵. 中国临床肿瘤学教育专辑[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2009: 1-10.
- [3]徐兵河主编. 乳腺癌[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2005: 339-350.