

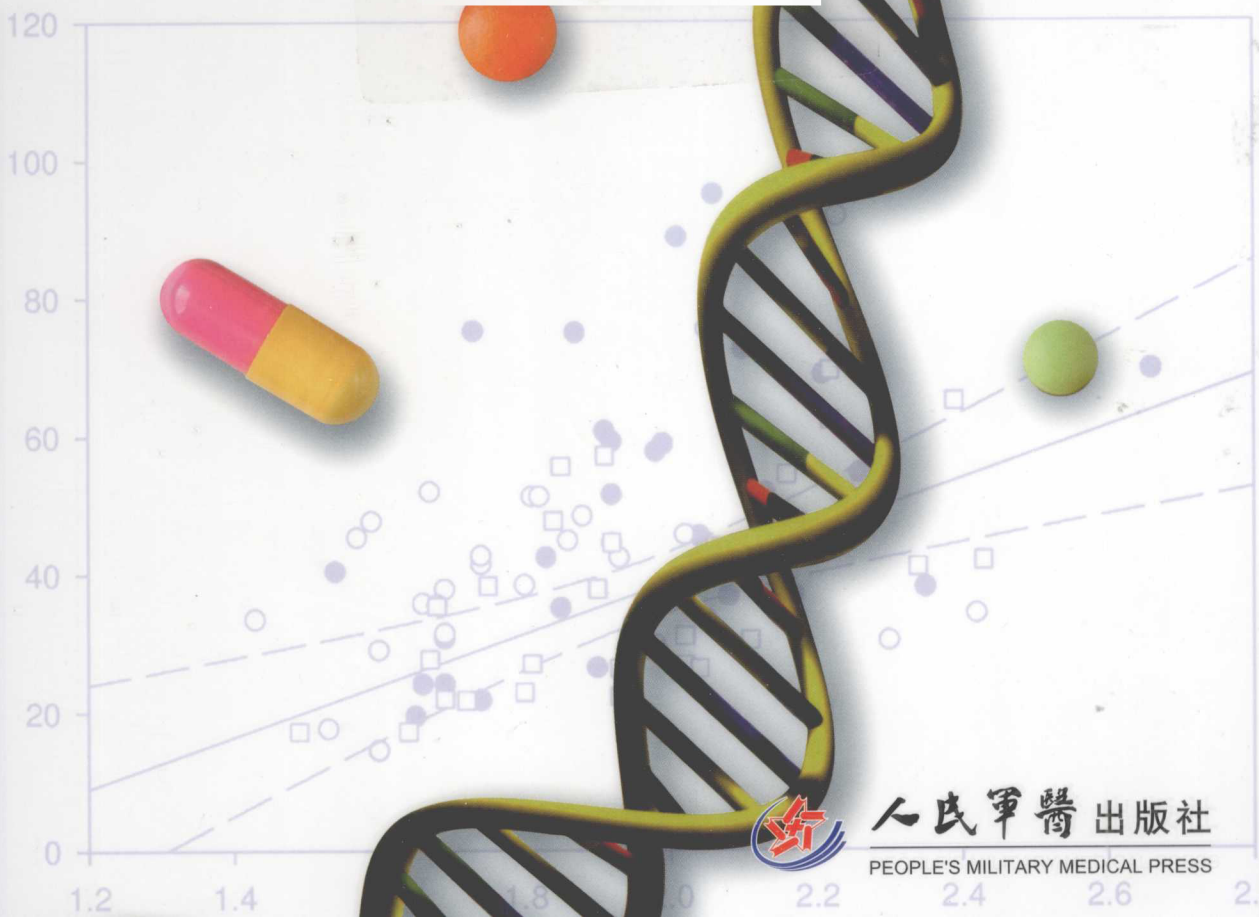
生物技术药物 药代动力学与药效动力学

药物开发指导原则与应用实例

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs
Principles and Case Studies in Drug Development

原著者 Bernd Meibohm (美)

主译 程远国



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

生物技术药物 药代动力学与药效动力学 药物开发原理与应用实例

原著者: Robert M. Waymouth (美)

译者: 曹瑞



人民卫生出版社

生物技术药物药代动力学与 药效动力学

——药物开发指导原则与应用实例

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs

——Principles and Case Studies in Drug Development



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

生物技术药物药代动力学与药效动力学——药物开发指导原则与应用实例/(美)迈博姆
(Meibohm, B.)著;程远国译. —北京:人民军医出版社, 2010. 5

ISBN 978-7-5091-3767-3

I. ①生… II. ①迈… ②程… III. ①生物制品:药物-药物代谢动力学②生物制品:药物-药理学:动力学 IV. ①R977

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 078514 号

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs. Principles and Case Studies in Drug Development

© 2006 by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

All Rights Reserved.

Originally published in the English language by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA,

Boschstrasse 12, D-69469 Weinheim, Federal Republic of Germany, under the title

“Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs. Principles and Case Studies in Drug Development”.

著作权合同登记号:图字:军-2009-042 号

策划编辑:高玉婷 文字编辑:邢学忠 黄维佳 责任审读:黄栩兵

出版人:齐学进

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8020

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印、装:三河市春园印刷有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:18.75 字数:452千字

版、印次:2010年5月第1版第1次印刷

印数:0001~2000

定价:190.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内容提要

本书为 *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs: Principles and Case Studies in Drug Development* 中译本,由军事医学科学院程远国研究员主持翻译。全书分为 4 篇,共 15 章,首先对生物技术药物的药代动力学(pharmacokinetics,PK)和药效动力学(pharmacodynamics,PD)研究进行了系统的回顾和展望;然后重点论述了当前科研人员比较感兴趣的生物技术药物的基础理论及其 PK/PD 特点(包括小肽/蛋白、单克隆抗体、反义寡核苷酸、病毒/非病毒基因递送载体等);接着集中分析和阐释了生物技术药物 PK/PD 分析所面临的机遇和挑战;最后,列举了 PK/PD 在生物技术药物临床前和临床研究开发中的应用实例,加深读者的理解。本书既全面地阐述了基本理论,又突出介绍本领域的前沿发展,取材新颖,内容系统,层次清晰,是一部集理论性、先进性和实用性为一体的著作;适用于从事生物技术药物研究开发的科研人员及生物技术药物 PK/PD 评价的药学工作者,同时也可供相关专业的研究生参考。

原 著 序

药代动力学与药效动力学(PK/PD)已经成为药物研究和开发的重要学科。合理使用 PK/PD 可以更好地制定决策,并且可以使剂量优化更合理。过去,PK/PD 概念主要用于小分子药物的开发。然而,近年来越来越多的备选药物来自生物技术领域,并且都是大分子。《生物技术药物药代动力学与药效动力学》对 PK/PD 概念在大分子中的应用现状进行了综述。

本书对 PK/PD 在生物技术药物研发中的作用进行全面介绍后,分别对肽类、单克隆抗体类、反义寡核苷酸类和基因递送载体的基本 PK/PD 特性进行了介绍。在第三篇,涵盖了此领域中许多挑战和机遇,如生物分析方法、生物等效性和肺部给药。最后,对某些读者可能感兴趣的真实例子和个案研究进行了详细描述,并且整合了本书前面部分提出的许多概念。

本书由此领域的国际专家团队编著,结构组织合理,内容通俗易懂,对此领域的所有人员都很有价值。

Hartmut Derendorf, Ph. D.

佛罗里达大学药系主任、特聘教授

原著前言

近年来,生物技术来源的药物(生物技术药物),包括蛋白质类、肽类、单克隆抗体和抗体片段,以及用于基因治疗的反义寡核苷酸和 DNA 制剂,已经成为制药工业研究和开发的焦点。生物技术药物已经在临床实践用药中占相当大的部分。

药代动力学(PK)和药效动力学(PD)概念,影响着从先导化合物优化至Ⅲ期关键性试验的整个药物开发过程的每个阶段。PK 和 PK/PD 评价被认为是新药产品开发的基石,并且通常被深深地植根于开发和发展计划中。工业界、学术界和管理当局,以及最近获得通过的 FDA 新药产品关键路径动议和基于整合模型的开发药物的观点,反复推动了 PK/PD 概念在药物开发所有阶段中的广泛应用。

对于任何药物,包括生物技术产品,了解其 PK 和 PD 以及相关的剂量-浓度-效应关系都是至关重要的,因为它们是设计给药方案和合理应用于临床的基础。虽然适用于传统小分子药物的一般 PK 和 PD 原理同样适用于生物技术产品,但是生物技术产品的 PK 和 PK/PD 分析经常面临一些额外的挑战,这与它们与内源性分子和(或)营养素具相似性、它们本身的免疫原性等性质有关。

本书对生物技术药物的 PK 和 PD 进行了全面阐述,指出了与这类药物的 PK 和 PK/PD 评价有关的特殊要求和挑战,列举了它们在临床前和临床药物开发中应用的实例。编写此书的动力是因为在此之前尚没有公开出版专门讨论该问题的专著。

对生物技术药物进行简短介绍之后,本书分成三篇展开讨论:“基础知识”篇分别讨论了多肽、单克隆抗体、反义寡核苷酸和基因递送载体的药代动力学。“挑战和机遇”篇对所选择的论题进行了更详细的讨论,包括技术挑战,如生物分析方法学、非房室数据分析和暴露量-反应评价,生物药剂学的挑战,并以递送寡核苷酸类、肽类和蛋白质至肺部为例进行了举例说明,对生物技术药物进行化学修饰的机遇,以及与以后的生物制品有关的法规挑战。最后一篇列举了“将药代动力学与药效动力学概念整合入生物技术药物开发计划中”的例子,包括 tasidotin 的临床前和早期临床开发,以及西妥昔单抗和聚乙二醇化非格司亭的临床开发项目。

本书介绍了临床药理学、PD 和 PK、临床药物开发的基本知识。笔者希望本书能为研究生、博士后和青年科学家提供参考,同时也期望能为那些对生物技术药物的 PK 和 PD 评价缺少经验,并希望了解这方面知识的资深药物专家提供借鉴。

我诚挚地感谢本书的所有撰稿人,正是他们提供的独特专业知识丰富了与生物技术药物及其衍生产品的 PK 和 PK/PD 评价有关的观点。此外,我还要感谢 Wiley-VCH 公司的 Romy Kirsten 博士和 Andrea Pillmann 博士,他们为本书的出版提供了大量帮助,还有 Faith Barcroft 女士,她为本书的编辑加工提供了大量帮助。

最后,感谢我的家人在本书编写期间的耐心、鼓励和支持。

Bernd Meibohm
Memphis, 2006 年夏

译者前言

从 1982 年美国 Lilly 公司第一个基因工程产品——人胰岛素上市至今,已有 140 多种生物技术药物上市,而且还有 500 多种生物技术药物处于临床试验或申报阶段。就在传统制药业的增长速度减缓之时,生物技术制药却在加速发展,成为制药业乃至整个国民经济增长的新亮点。

生物技术药物具有许多不同于小分子化学合成药物的性质,这决定了它们与小分子药物不一样的药物代谢和药效动力学特征。另外,药代动力学与药效动力学(PK/PD)评价是新药研究的重要环节,可为合理开发药物、制订临床用药方案提供科学依据。但各类生物技术制品作用机制和代谢性质的特殊性也使 PK/PD 的评价变得复杂和困难。

Bernd Meibohm 教授主编的 *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Biotech Drugs: Principles and Case Studies in Drug Development* 一书对生物技术药物的 PK/PD 进行了全面系统的阐述,并且指出了这类药物 PK/PD 评价的特殊要求和面临的挑战,同时还列举了 PK/PD 在生物技术药物临床前和临床药物开发中的应用实例。编者旨在为相关专业的科研人员和研究生提供参考,同时也希望能为药学评价工作者提供借鉴。这也正是本书译者的期望所在,愿本书中译本为国内从事生物技术药物的研究开发或生物技术药物 PK/PD 评价的专家和相关专业的学生提供参考。

本书的主要译者为军事医学科学院药代动力学重点实验室的老师和研究生。在翻译过程中,大家力求在忠实于原文的基础上,以符合汉语习惯的方式进行表达。鉴于时间仓促及水平局限,若有不当之处,敬请广大读者朋友不吝赐教。

程远国

2010 年 3 月

目 录

第一篇 总 论

- 第 1 章 药代动力学与药效动力学在生物技术药物研发中的作用 /3**
- 一、生物技术药物与制药工业 /3
 - 二、药物研发中的药代动力学与药效动力学 /4
 - 三、PK 和 PK/PD 评价生物技术药物的局限性 /7
 - 四、管理指导原则 /8
 - 五、展望 /8

第二篇 基础知识

- 第 2 章 肽类和蛋白质类药物的药代动力学 /13**
- 一、给药途径 /13
 - 二、给药途径和免疫原性 /20
 - 三、分布 /21
 - 四、消除 /22
 - 五、种间类推 /26
 - 六、结论 /27
- 第 3 章 单克隆抗体类药物的药代动力学 /34**
- 一、人免疫系统 /35
 - 二、生理抗体 /36
 - 三、治疗性抗体 /38
 - 四、抗体的效应子功能和作用方式 /42
 - 五、单克隆抗体治疗的必要条件 /45
 - 六、抗体生物分析中存在的问题 /46
 - 七、抗体的分解代谢 /47
 - 八、单克隆抗体的药代动力学特征 /48
 - 九、单克隆抗体的药代动力学模型 /56
 - 十、单克隆抗体的药效动力学 /61

十一、结论 /64

第 4 章 反义寡核苷酸类药物的药代动力学与药效动力学 /66

一、药代动力学 /68

二、药效动力学 /76

三、总结 /81

第 5 章 病毒和非病毒基因递送载体类药物的药代动力学 /87

一、概述 /87

二、解剖学因素 /87

三、裸露 DNA /88

四、非病毒载体 /89

五、病毒载体 /96

六、总结 /98

第三篇 机遇和挑战

第 6 章 用于生物技术大分子药物药代动力学评价的生物分析方法：问题、分析方法和局限性 /107

一、大分子药物分析使用的生物分析方法的常见问题 /108

二、主要生物分析方法 /111

三、个案研究 /119

四、展望：出现定量法 /124

五、结论 /126

第 7 章 生物技术药物非房室药代动力学分析的局限性 /132

一、分布容积的概念 /132

二、 V_{ss} 的计算 /133

三、计算 V_{ss} 时易犯的错误 /134

四、结果和讨论 /135

五、结论 /136

第 8 章 生物制品的生物等效性 /137

一、主流观点：科学、经济和政治 /139

二、生物制品：免疫原性的时间过程 /140

三、药剂等效性 /142

四、生物等效性：生物制品的度量和方法 /143

五、个案研究：低分子量肝素 /145

六、结论 /149

第 9 章	生物药剂学挑战:蛋白质和肽类药物的肺部给药	/153
	一、肺系统的结构和生理学	/155
	二、肺吸收蛋白质和肽类药物的屏障	/156
	三、肺部给药的策略	/157
	四、实验模型	/160
	五、肺部递送肽和蛋白质	/160
	六、气雾剂给药的局限性	/169
	七、总结	/169
第 10 章	生物药剂学的挑战:寡核苷酸的递送	/177
	一、ASO:理化性质	/178
	二、局部给药	/179
	三、全身给药	/185
	四、结论	/191
第 11 章	生物技术药物化学改造后的特异性药代动力学与药效动力学	/196
	一、生物技术药物聚乙二醇化中使用的聚合物	/197
	二、PEG 作为药物载体的优点	/197
	三、对药物结合物药代动力学特征非常关键的化学性质	/198
	四、胰岛素	/201
	五、干扰素	/203
	六、抗生物素蛋白	/205
	七、非肽类药物连接	/207
	八、结束语	/209
第 12 章	治疗用生物制品的暴露量-反应关系	/213
	一、药代动力学及药效动力学概述	/213
	二、激素	/216
	三、细胞因子	/219
	四、生长因子	/219
	五、可溶性受体	/221
	六、单克隆抗体(mAbs)	/222
	七、结论	/229

第四篇 应用实例

第 13 章	Tasidotin,一种缩五肽抗肿瘤药物的临床前和临床开发	/239
	一、海兔毒素(Dolastatins)	/239

- 二、Tasidotin 的发现和临床前药代动力学 /241
- 三、Tasidotin 和 ILX651-C-羧酸盐的临床前药理学 /241
- 四、Tasidotin 的毒理学 /241
- 五、Tasidotin 的临床药理学及实体瘤患者中的研究 /242
- 六、ILX651-C-羧酸盐的临床药理学 /246
- 七、暴露量-反应关系 /248
- 八、讨论 /250
- 九、总结 /253

第 14 章 西妥昔单抗(一种单克隆抗体)的临床药物开发 /256

- 一、肿瘤药物开发中的特殊考虑 /257
- 二、西妥昔单抗的临床药代动力学介绍 /258
- 三、鉴定西妥昔单抗的药代动力学特征的早期尝试 /258
- 四、合并所有研究获得的数据后得出的西妥昔单抗药代动力学数据 /259
- 五、利用群体药代动力学方法鉴定西妥昔单抗的药代动力学特征 /264
- 六、药物间相互作用研究 /266
- 七、结论 /268

第 15 章 培非司亭(一种聚乙二醇化蛋白)开发过程药代动力学与药效动力学的整合 /271

- 一、非格司亭药代动力学概述 /272
- 二、非格司亭的构成 /273
- 三、培非司亭的临床前药代动力学与药效动力学 /274
- 四、药代动力学与药效动力学模型 /275
- 五、培非司亭的临床药代动力学与药效动力学 /277
- 六、固定剂量理论基础 /280
- 七、固定剂量的临床评价 /283
- 八、总结 /284



第一篇

总 论

第 1 章

药代动力学与药效动力学在生物技术药物研发中的作用

在过去的 20 年中,生物技术的发展带动了许多新型药物的研发。所谓生物技术药物属于治疗用生物制品的一种。美国食品药品监督管理局(food and drug administration,FDA)将治疗用生物制剂或者生物制品定义为能够用于预防或治疗人类疾病或损伤的任何病毒、治疗血清、毒素、抗毒素或者类似产品。生物制品的一个显著特点就是其生产工艺不同,传统药品都是通过化学合成而得来的,而生物制品是利用生物过程产生的,并且来源于有生命的物质——人、植物、动物或者微生物。可以认为生物技术药物是利用基于生物技术的生产过程生产出的生物制品。

最近,FDA 已经承认生物技术药物与传统化学药物的研发和评价程序具有相似性,因此,于 2003 年决定将某些产品的监督责任由生物制品评价和研究中心(center for biologics evaluation and research,CBER)转交给药品评价和研究中心(center for drug evaluation and research,CDER)。转移监督责任的生物制品包括体内使用的单克隆抗体、治疗用蛋白质[包括细胞因子(如干扰素)、酶(如溶栓药)、生长因子和来源于植物、动物或者微生物的其他新型蛋白质及其重组体]以及其他非疫苗和非变应原的治疗用免疫疗法制剂。血液、血液组分和疫苗等传统生物制品仍由 CBER 负责监督。但是,即便在此新的管理模式下,转交给 CDER 的生物制品仍将继续作为许可的生物制品进行监管,即必须递交生物制品许可申请(biologic license application,BLA)才能获得上市许可,而新药申请(new drug application,NDA)只适用于传统的采用化学方法生产的药物。

鉴于本书的目的,生物技术药物不但包括治疗用多肽和蛋白质(包括单克隆抗体),也包括寡核苷酸和用于基因治疗的 DNA 制剂。尽管寡核苷酸是通过化学合成而得到的,被 FDA 归为传统药物,获得上市许可前只需提交 NDA,并且用于基因治疗的 DNA 制剂也受 CBER 监管,但是在本书中仍将它们划归生物技术药物,因为其治疗应用很大程度上是基于分子生物学原理,且一直被分析人员视作生物技术化合物。

一、生物技术药物与制药工业

在过去的 20 年中,伴随着生物技术学科的发展,生物技术药物的研发在不断增加。据估计,全球已经有超过 2.5 亿患者从生物技术药物中获益,为他们治疗或者预防了心肌梗死、卒中、多发性硬化、白血病、肝炎、风湿性关节炎、乳腺癌、糖尿病、充血性心力衰竭、肾癌、囊性纤

维化及其他疾病^[1]。随着新的生物技术药物的上市,预计该数字还将大幅增加。根据美国药物研究与制造商协会(pharmaceutical research and manufacturers of America, PhRMA)2004年的调查,324种生物技术药物正处在研发过程中,这些药物将用于治疗近150种疾病,其中包括154种抗癌药物、43种治疗传染病药物、26种治疗自身免疫疾病药物和17种治疗AIDS/HIV及其相关症状的药物。这些药物(在PhRMA做此项调查时,这些药物正处于临床人体试验阶段或者FDA评审阶段。)必将壮大生物技术药物的队伍(目前有108种),并且为更多患者所用(图1-1)^[1]。

目前,生物技术和基因公司开展的药物研发项目大约占全部药物研发项目的1/5,在接下来的10年内,这个数字将翻一番^[2]。预计在未来的10~15年,新型活性物质中,仅抗体就将超过一半。在2001年上市的37种新型活性物质中,生物技术产品占35%以上^[2]。包括重组人肾红细胞生成素 α (Epoen/Procrit/Eprex)、干扰素- α 2b(Intron A、PEG-Intron/Rebetron联合治疗)和非格司亭(Neupogen)在内的几种生物技术药物已经取得了突破性成就,年销售额超过10亿美元,这进一步证明了此类药物研发的成功^[3]。

由于生物技术药物的研发通常取决于对相关疾病的深入认识,它们的临床发展也已被证明比传统的化学小分子药物更加成功。在1996—1998年进入临床试验阶段的新化学实体和生物技术药物中,仅有8%的新化学实体达到上市条件,而生物技术药物的该比例为34%(图1-2)。这就意味着,同期进入人体试验的药物中,生物技术药物获得上市许可的比例高于传统化学药物的4倍。因此,生物制品的大量使用将有可能降低临床药物开发过程中每个阶段的损耗率^[2]。根据这些事实笔者预计,在未来的10年里,生物技术药物在药物研发领域中即使不处于支配地位,也将扮演着重要角色。

二、药物研发中的药代动力学与药效动力学

临床药理学的一般模式是药物按照一定剂量或给药方案给药后,在身体不同房室和体液中达到特定的药物浓度,进而对机体产生预期效应和非预期效应,这些就共同构成了药物的有效性和安全性。根据此模式,生物技术药物治疗应用的基础与小分子药物类似——就是明确疗效与机体内药物浓度的关系,或者更具体地说,与作用部位药物浓度的关系(即暴露-反应关系)。给药剂量,体液中的药物浓度与产生的疗效之间的关系可能是简单的,也可能是复杂的,因此可能是明显的,也可能是隐藏的关系。如果没有发现明显的简单的关系,有可能会得出“根本没有关系”的错误结论,而实际上,它们之间的关系只是不太容易被发现而已^[4,5]。

剂量-浓度-效应关系是根据药代动力学(PK)和药效动力学(PD)特征确定的。药代动力学研究影响体液(通常指全血或者血浆)中药物浓度时间进程的所有过程,也就是影响药物吸收、分布、代谢和排泄的所有过程。相反,药效动力学研究的是特定药物浓度在相关效应部位产生的疗效和(或)毒性。简单地说,药代动力学是研究“机体对药物的作用”,而药效动力学是研究“药物对机体的作用”^[6]。通过整合PK/PD模型,将这两种药理学原理结合在一起,就可以连续描述特定给药剂量下直接产生的效应-时间过程(图1-3)^[4,5]。

在临床前和临床药物开发的所有阶段中,更多地应用和结合PK/PD概念是提高药物开发过程中信息获取和决策制定过程效率的一种有效手段^[7]。PK/PD分析有助于药物反应决定因素的鉴别和评价,尤其是在采用基于机制建模的方法时,更为有效^[8]。PK/PD分析还可以促进建模与模拟(modeling and simulation, M&S)技术在药物开发中的应用,进而预测性地模拟效应-时间过程,以便优化将来的开发步骤。

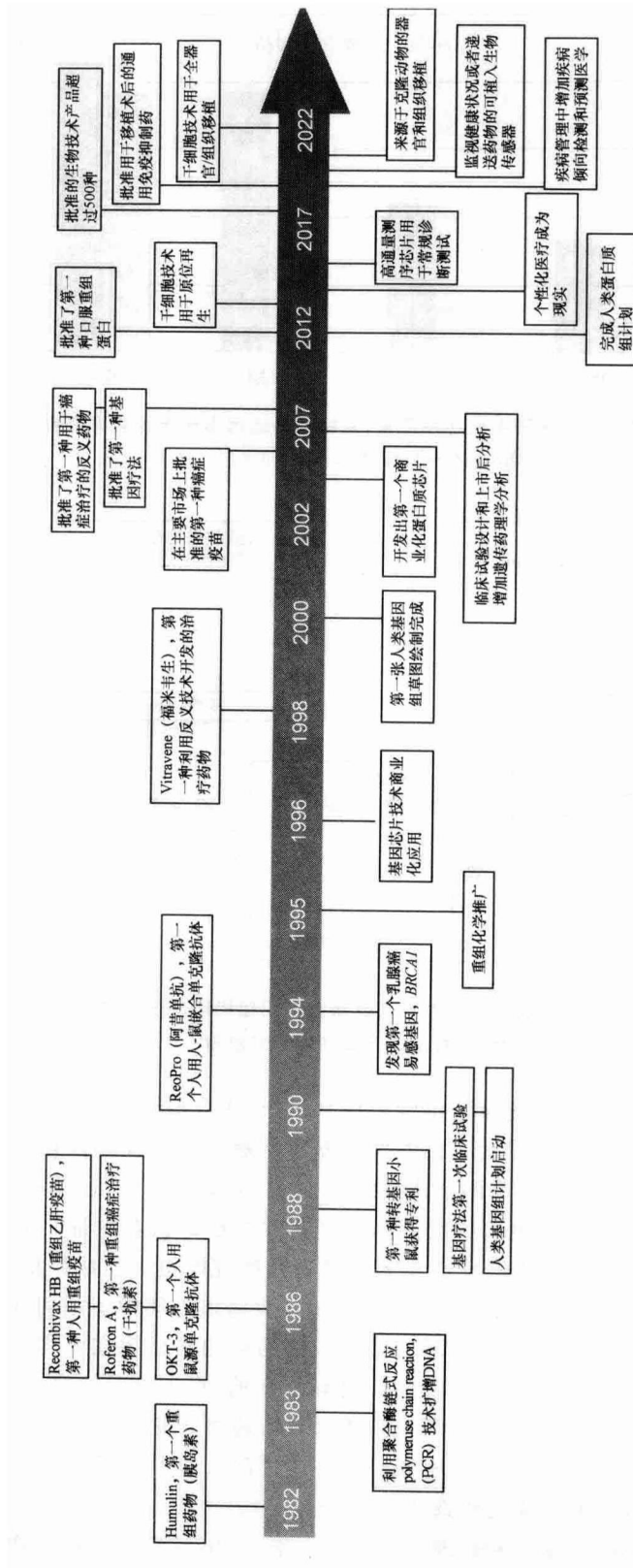


图 1-1 生物技术药物开发进展

(beyond 2003 projected; with permission from Macmillan publishers Ltd. [18])