

基因工程药物

— 基础与临床

吴梧桐 丁锡申 刘景晶 编著 ● 人民卫生出版社



58.21
202

基因工程药物

——基础与临床

吴梧桐 丁锡申 刘景昆 编著

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

基因工程药物：基础与临床/吴梧桐等编著. —北京：
人民卫生出版社，1995
ISBN 7-117-02328-7

I. 基… II. 吴… III. ①基因治疗-生物制品-药物-研究②基因
现象-生物制品-药物-临床应用 IV. R392

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (95) 第 17075 号

31127 / 22

基因工程药物

——基础与临床

吴梧桐 丁锡申 刘景晶 编著

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

三河市宏达印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 13 $\frac{3}{4}$ 印张 317千字

1996年3月第1版 1996年3月第1版第1次印刷

印数：00 001—5 000

ISBN 7-117-02328-7/R · 2329 定价：19.40元

〔科技新书目376 177〕

目 录

第一章 基因工程药物概述	1
第一节 基因工程药物发展史	1
一、基因工程技术发展史	1
二、基因工程药物发展史	2
第二节 基因工程药物发展现状	4
一、国内外基因工程药物产品结构现状	4
二、基因工程药品种发展动态	5
第三节 基因工程技术与现代制药工业	19
一、应用基因工程技术研究开发新药	19
二、应用基因工程技术改造传统制药工业	21
第四节 基因工程药物的质量控制	23
一、原材料的质量控制	23
二、培养过程的质量控制	23
三、纯化工艺过程的质量控制	24
四、最终产品的质量控制	25
第五节 基因工程药物的审批	25
一、中试产品	26
二、临床前安全性研究	26
三、临床研究	27
四、审批程序	27
第二章 基因工程药物的上游技术	29
第一节 基因克隆载体	29
一、质粒载体	29
二、 λ 噬菌体	31
三、粘粒载体	37
四、M13 噬菌体载体	39
五、噬菌粒 pUC118 和 pUC119	41
第二节 重组 DNA 技术的有关工具酶及其应用	42
限制性内切核酸酶	42
第三节 核酸制备技术	66
一、用碱抽提法分离质粒 DNA	66
二、染色体 DNA 的制备	69
三、真核细胞 RNA 的制备	70

四、DNA 的凝胶电泳和凝胶中 DNA 的回收	72
五、用 PCR 技术扩增 DNA	78
第四节 基因的克隆、筛选和鉴定	88
一、用 λ gt10 构建 cDNA 文库和 cDNA 文库的核酸杂交筛选	88
二、在 Okayama-Berg 载体中高效克隆全长 cDNA 和 cDNA 的功能筛选	93
三、基因组 DNA 表达文库的构建和文库的免疫学筛选	99
四、用质粒载体克隆 DNA 和菌落的原位杂交筛选	103
五、M13 克隆和嵌套缺失突变体的构建	107
第五节 基因表达	113
一、以融合蛋白的形式表达药物基因	113
二、直接表达天然蛋白基因	114
三、蛋白药物基因的表达和分泌	118
第三章 基因工程药物的下游技术	127
第一节 基因工程菌的培养	127
一、细菌培养的方式	127
二、发酵罐的反应特性和操作控制技术	128
第二节 基因工程细胞的培养	131
一、细胞培养的方式	131
二、细胞培养环境条件的控制	133
第三节 细胞破碎与固液分离	133
一、机械方法	133
二、非机械方法	134
第四节 重组蛋白质回收技术	136
一、包涵体产物的分离	136
二、重组蛋白质 N-末端蛋氨酸的除去方法	137
三、回收重组蛋白质的常用技术	139
第五节 重组蛋白的色谱分离纯化技术	141
一、色谱的分离模式	141
二、色谱条件及纯化工艺的优化	142
三、应用实例	143
第六节 目标产品的检测与质量控制	145
一、重组蛋白质的纯度分析	145
二、重组蛋白质的氨基酸组成分析	145
三、重组蛋白质的浓度测定和分子量测定	146
四、肽谱分析	146
五、蛋白质的二硫键分析	147
六、重组蛋白的生物活性分析	148
第四章 基因工程药物的主要品种与临床应用	149
第一节 重组乙肝疫苗	149
一、重组乙肝表面抗原疫苗 (酵母)	150
二、重组乙肝表面抗原疫苗 (CHO 细胞)	152

第二节 干扰素类药物	154
一、人干扰素 $\alpha 1b$	154
二、人干扰素 $\alpha 2a$	157
三、人干扰素 $\alpha 2b$	160
四、人干扰素 γ	161
第三节 白细胞介素类药物	164
一、人白细胞介素-2	165
二、新型人白细胞介素-2	167
第四节 集落刺激因子类药物	169
一、重组人粒细胞集落刺激因子	169
二、重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	171
三、重组人多潜能细胞集落刺激因子	174
第五节 促红细胞生成素	175
促红细胞生成素	175
第六节 人生长激素	177
重组人生长激素	178
第七节 人表皮生长因子	180
重组人表皮生长因子	180
第八节 基因工程溶血栓药物	181
组织纤溶酶原激活剂	182
第九节 基因工程抗体与导向药物	185
一、基因工程抗体的构建和分类	185
二、基因工程抗体的表达	185
三、导向药物	186
四、基因工程抗体与导向药物的临床应用	186
第十节 基因治疗	187
一、基因转移及导入技术	187
二、基因治疗的载体系统	188
三、基因治疗的临床应用	189
附录一 基因工程安全管理办法	192
附录二 基因工程人 α 型干扰素制备及质量控制要点	196
附录三 人用鼠源性单克隆抗体制备及质量控制要点	201
附录四 人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质量控制要点	207

第一章 基因工程药物概述

第一节 基因工程药物发展史

一、基因工程技术发展史

基因工程技术是现代生物技术的主体。基因工程是通过对核酸分子的插入、拼接和重组而实现遗传物质的重新组合,再借助病毒、细菌、质粒或其他载体,将目的基因转移到新的宿主细胞系统,并使目的基因在新的宿主细胞系统内进行复制和表达的技术。基因是 DNA 分子上的一个特定片断,因此基因工程又称 DNA 分子水平上的生物工程,其主要研究任务是有关基因的分离、合成、切割、重组、转移和表达等。所以基因工程又称基因操作、基因克隆或 DNA 重组等。

基因工程技术的兴起是通过分子生物学、分子遗传学、生物化学和微生物学研究的一系列重大突破而发展起来的。

1953 年 James Watson 和 Francis Crick 阐明了 DNA 的双螺旋结构,分子生物学即成为开启生命本质的先导基础。Crick 在本世纪 60 年代建立的遗传中心法则为基因工程的发展提供了理论指导,它解开了 DNA 复制、转录与蛋白质翻译过程之谜,也阐明了转录、翻译过程中出现误差所造成的自然变异之谜,从而为人工改变 DNA 分子的碱基组成,产生遗传变异、获得新的遗传特性提供了可能。

1953 年 Bertani 和 Weigle 发现了大肠杆菌存在着一种限制修饰现象。他们把寄生在大肠杆菌 C 株的 λ 噬菌体转染到大肠杆菌 K_{12} 株时,发现 λ 噬菌体在 K_{12} 宿主细胞中不能生长繁殖,他们认为这是宿主细胞对入侵噬菌体的防御反应,并将此体系称为限制体系。1968 年, Meselson 和 Yuan 等才发现细菌中存在着一类 DNA 水解酶,能对外源 DNA 进行降解,进而说明上述限制体系的本质就是外源 DNA 被酶切水解。随后, W. Arber 实验室首次从大肠杆菌 B 株细胞中纯化出 I 型限制性内切酶。1970 年 H. O. Smith 和 K. W. Wilcox 又发现了 II 型限制性内切酶,它能识别特定的核苷酸序列,并能在特定的位点上切割双链 DNA 分子,它是一种重要的 DNA 操作工具酶。

70 年代从 RNA 肿瘤病毒中发现了反转录酶,它可以把 mRNA 贮存的信息反转录成 DNA。另外还有 DNA 连接酶等都是基因操作中用于基因切割、连接和转录的重要工具酶,上述工具酶的发现与发展为基因工程技术的广泛应用提供了必要的条件。

核酸和蛋白质序列分析技术的成熟为分析和合成基因确立了新途径。1965 年 Sanger 发明了氨基酸序列分析测定法,接着又发明了核苷酸序列测定法,使 DNA 序列分析取得了重大突破。从而可以根据蛋白质的氨基酸序列,由三联体密码推断,用化学合成法获得目的基因。几年前, Perkin-Elmer 公司推出第一台商业 PCR 基因扩增仪,使 DNA 的

合成与扩增技术获得了广泛的应用。

基因转移载体的发现为基因的转移开创了新局面。本世纪 60 年代发现了质粒,它是微生物体内染色体外的环状 DNA,具有独立自我复制的能力,可以从一个微生物细胞转移到另一个微生物细胞,因此质粒可以作为基因的运载体,将某种外源基因从一个细胞转移到另一个细胞。

1973 年 S. N. cohen 等第一次将两种不同 DNA 分子进行体外重组,并在大肠杆菌中获得表达。从此揭开了基因工程技术的序幕。首先他们构建了抗四环素与抗链霉素基因的重组质粒,并在大肠杆菌中进行复制,表现出双亲质粒的遗传信息。1974 年他们又将带有抗青霉素和抗红霉素基因的金黄色葡萄球菌质粒和大肠杆菌质粒重组在一起,把此重组质粒引入大肠杆菌中后,发现重组质粒在大肠杆菌中也能表达金黄色葡萄球菌的抗青霉素特性。同年他们又把非洲爪哇的核糖体 RNA 的结构基因与大肠杆菌质粒重组到一起,并转化入大肠杆菌,结果爪哇的基因在细菌中也同样获得复制与表达,从而诞生了定向改造生物的新科学领域——基因工程学。

随后又相继发现病毒也具有侵染宿主细胞,又能在细胞内独立进行复制的特性,所以也是天然的基因载体。常用的有细菌病毒(噬菌体)、猴病毒、痘苗病毒、腺病毒和昆虫多角病毒等。

表达载体的发现为基因的复制和表达制造目的产物找到了加工厂。大肠杆菌是最先发现的表达基因产物的优良载体,后来又发现啤酒酵母、哺乳动物细胞(如中华地鼠卵巢细胞)和昆虫细胞(如家蚕细胞)都是理想的表达载体。一般原核细胞如大肠杆菌虽能高效表达蛋白质和多肽,但不能使产物糖基化,也就是说不能表达含糖的蛋白质。而酵母、哺乳动物细胞和昆虫细胞则能表达更为复杂的含糖蛋白质。

近 20 年来, DNA 重组技术的迅速发展对生命科学研究领域产生了巨大冲击。10 年前,首次报告把外源基因通过 T 质粒转入植物细胞,接着 Harvard 大学获得了转基因鼠的专利。近几年来,转基因动物技术,转基因植物技术与基因治疗技术发展十分迅速,已进入实用化阶段。DNA 重组技术的进展大大增进了人们对生命本质的认识,包括对疾病遗传基础的了解。今后将对癌症的发生机制,疾病的遗传特性、免疫系统的功能、代谢衰竭性疾病(如糖尿病与关节炎)的病因和大脑功能的生化机理获得进一步了解,从而诞生对遗传性疾病和重大疑难疾病的治疗新途径。应用基因工程技术不仅可以生产出大量廉价的防治人类重大疾病的新药,而且将促进制药工业发生重大技术变革,并为设计和寻找新药建立新模式,创造出完全不同于传统的诊断和治疗手段,来替代常规的药物治。

二、基因工程药物发展史

DNA 重组技术的应用使人类对活性生物分子的生产和控制胜过以往任何时候,利用基因工程技术可以创造新产品、生产原先难于获得的大量产品或更有效地生产现有产品。最先应用基因工程技术的产业领域就是制药工业。基因工程技术在制药工业之所以能迅速发展,主要有以下原因:

(1) DNA 重组技术是借助生物医学研究资金发展起来的,最初的基因工程产品,如基因工程人胰岛素、干扰素等都是生物医学基础研究的直接结果,从而推动了基因工程

技术在医药工业领域的发展。

(2) 众多医药公司和制药厂对生物药品的生产已有多年经验, 这些经验促使他们能较快地发挥基因工程技术的优势。

(3) 医药产品加工的增值很高, 产品投放市场后能较快地回收研究开发成本, 因此制药工业是着手开发耗资巨大的基因工程技术的重要领域, 基因工程技术也更快地向制药工业渗透。目前医药领域已成为基因工程技术商业化的最活跃领域。

基因工程技术在制药工业中的应用主要有重组蛋白质类药物(如胰岛素、干扰素、人血清白蛋白)、疫苗、单克隆抗体及各种细胞生长因子等的生产。1982 年欧洲首次批准应用 DNA 重组技术生产动物疫苗(抗球虫病疫苗), 同年美国和英国首次批准使用 DNA 重组技术生产人胰岛素(商品名 Humulin), 美国 Eli. lilly 公司也从美国 Genetech 公司取得了生产基因工程胰岛素的证书, 同时 NOVO 与 Biogen S. A (瑞士) 也签订了开发生产基因工程胰岛素的合同。随后在美国、欧洲和日本都积极加快研究开发各种基因工程药物, 如 α -干扰素、人生长素、乙肝疫苗、组织纤溶酶原激活剂、 γ -干扰素、促红细胞生成素、IL-2、G-CSF、GM-CSF、M-CSF 等。主要基因工程药物获准进入世界医药市场的简况见表 1-1。

表 1-1 主要生物药品获准进入市场的时间 (1982~1992 年)

产 品	适 应 症	进入市场时间 (年份)		
		美国	欧洲	日本
人胰岛素	糖尿病	83	82	85
人生长素	生长素缺乏症	85	85	86
α -干扰素	肿瘤、病毒感染	86	85	87
抗-T-细胞单抗 (CD ₃)	器官移植	86	86	91
乙肝疫苗	预防乙型肝炎	87	86	88
组织纤溶酶原激活剂 (tpA)	心血管疾病	87	87	91
促红细胞生成素 (EPO)	贫血	89	88	90
γ -干扰素	肿瘤、感染和炎症	91	89	89
白细胞介素-2 (IL-2)	肿瘤治疗	92	89	92
抗-肌球蛋白单抗	肿瘤诊断	批准中	89	临床中
抗-癌胚抗原 (Anti-CEA)	肿瘤诊断	批准中	90	N/A
粒细胞克隆刺激因子 (G-CSF)	中性白细胞减少症 (化疗调节剂)	91	91	91
粒细胞巨噬细胞克隆刺激因子 (GM-CSF)	自体骨髓移植	91	91	批准中
抗内毒素	革兰氏阴性菌感染	批准中	92	N/A

1991 年美国的 742 家生物技术公司已获利 120 亿美元。1992 年美国 79 家大的生物制药公司获利 20.127 亿美元。其中 13 种生物药品的销售总额计 21.4 亿美元。估计到 1997 年美国的生物药品销售额可以达到 33 亿美元。预测到 2003 年世界药品市场的总销售额约为 2500 亿美元, 基因工程重组蛋白类药品的总销售额至少可占 10%。在美国已有 1000 多家生物技术公司在从事生物药品的研究与开发, 到 1993 年, 世界上已有 15 种化合物的 21 种生物药品获准投放市场。主要治疗病种有糖尿病、肿瘤、病毒感染、心脏病

和贫血等。世界各国在考虑应用基因工程技术生产医药产品时，利润目的常常是选题的主导思想。通常取决于下述原因：

- (1) 生产的产品是否能超过老产品（如更有效、更方便、更安全、更经济）。
- (2) 技术上是否通得过（如克隆化的基因能否指导合成理想的目的蛋白）。
- (3) 成本是否比常规方法低（如与化学合成法、组织提取法或传统的发酵法比较是否具有更多的成本下降潜力）。
- (4) 市场性质（市场潜力与能否按法规批准进入市场）。
- (5) 生物资源综合利用前景（如同时可以生产有用的副产品）。
- (6) 方法的新颖性（如是否可能作为制备其他制品的有用模型）。

第二节 基因工程药物发展现状

据统计，迄今国际上已取得的生物技术研究成果有 60% 以上集中在医药工业。美国有 62% 的生物技术公司从事医药研究、日本有 65% 的生物技术企业从事医药品研究。预计在 2000 年前，生物技术影响最大的领域将是医药卫生领域（见表 1-2）。

表 1-2 生物技术对各个领域产生重大影响的年代

领域	美国	日本	欧洲共同体	苏联	中国	发展中国家
医药卫生	1990	1990	1990	1998	2002	2005
农业	1996	1998	1996	2002	2005	2008
森林	2008	2011	2009	2013	2017	2020
食品配料	1997	1998	1997	2005	2007	2010
化工	1999	1997	2000	2006	2011	2016
污染控制	2002	2002	2002	2015	2018	2023
采矿	2009	2015	2012	2016	2017	2021
生物电子学	2010	2007	2011	2019	2023	2029

目前以 DNA 重组技术为基础的生物技术成果主要集中在蛋白质类、多肽类基因工程药物和基因工程疫苗，另外应用生物技术改造或替代传统医药工业技术也是重要发展方向。世界各国对生物技术的风险投资逐年大幅度的增加，如美国 1983 年投资 20 亿美元，1984 年投资 25 亿美元，1986 年超过 26 亿美元，1991 年美国的 742 家生物技术公司的研究经费已达到 36.3 亿美元。在本世纪的最后 10 年内，美国生物技术产值将从 1990 年的 89 亿美元增加到 2000 年的 379 亿美元，年增长率为 15.9%，其中人类治疗剂的销售总额将达到 104 亿美元，年增长率为 25%。为此，美国将投资 51 亿美元用以促进生物技术计划的实施。从全球发展情况预计，1991~1995 年约需投资 131 亿美元，1996~2000 年约需投资 201 亿美元。

一、国内外基因工程药物产品结构现状

全世界生物技术公司约有 1750 家，美国居绝对优势（1066 家）、占 60.9%，其次为英国、日本、加拿大，法国和德国。其中从事医药产品研发开发的公司有 529 家，占 30.2%。主要研究开发（1）生理活性物质（203 家）；（2）干扰素（117 家）；（3）抗体

(210家);(4)疫苗(42家);(5)抗生素(74家);(6)维生素(20家);(7)医疗诊断用品(233家);(8)其他药品(302家)。从事研究的技术领域有发酵技术、基因重组技术、细胞融合技术、动植物细胞大量培养技术、生物反应器与生化工程设备技术。

重点研究方向是:(1)应用DNA重组技术、细胞工程技术和酶工程技术研究开发治疗心血管疾病、糖尿病、肝炎、肿瘤、免疫性疾病、抗感染及抗衰老和计划生育方面的新型药物;(2)应用现代生物技术改造传统制药工业。

主要发展领域是(1)生理活性物质:主要是活性蛋白及多肽类药物,如人干扰素(α 、 β 、 γ),人胰岛素、人生长素、动物生长素、松弛素、抑长素、组织纤溶酶原激活剂(tpA)、白细胞介素(-1, 2, 3, 4, 6)、肿瘤坏死因子(TNF)、促红细胞生成素(EPO)、集落刺激因子(G-CSF、M-CSF、GM-CSF)、心房肽(ANF)、超氧化物歧化酶(SOD)、凝血因子Ⅷ、表皮生长因子(EGF)、血小板生长因子(PDCF)、尿激酶(UK)等。(2)疫苗:如乙肝疫苗、丙肝疫苗、甲肝疫苗、疟疾疫苗、伤寒及霍乱疫苗、出血热疫苗、艾滋病疫苗、避孕疫苗等。(3)单克隆抗体(MCAb)及诊断试剂,如前列腺磷酸酶、T-细胞及其亚群、狂犬病毒、 T_4 、IgE、风疹病毒、沙眼衣原体、HCG- β 、胰岛素及抗肝癌、胃癌、肺癌、白血病的单克隆抗体及诊断试剂。(4)导向药物:包括抗肿瘤药物与单抗的偶合物;免疫毒素与单抗的偶合物;同位素标记物与单抗的偶合物。(5)抗生素:重点是应用DNA重组技术与酶工程技术大量生产6-APA、7-ADCA和半合成抗生素,并采用基因工程技术构建抗生素高产菌株。(6)应用基因工程技术与酶工程技术生产氨基酸和维生素。主要研究方向是应用DNA重组技术改造品种结构与生产技术,结合酶工程技术改造传统生产工艺。主要开发品种如L-天冬氨酸, L-丙氨酸、L-苯丙氨酸、L-赖氨酸、L-丝氨酸、L-亮氨酸与L-异亮氨酸、L-色氨酸、L-缬氨酸、L-脯氨酸、L-蛋氨酸和D-苯甘氨酸等。

我国自70年代以来,开始应用DNA重组技术,淋巴细胞杂交瘤技术、酶工程技术、细胞大规模培养技术研究肝炎疫苗,活性蛋白及多肽类药物、单抗诊断试剂,以及应用生物技术改造医药产品的传统生产工艺。目前生物技术已广泛向我国医药工业渗透,并已有产品投入市场。如基因工程乙肝疫苗已确定为全国新生儿的普种品种,甲肝疫苗也已研究成功。基因工程 α -干扰素(α_1a , α_2b)已广泛用于临床, γ -干扰素的研究已达到国际先进水平。基因工程白介素-2,促红细胞生成素,链激酶,葡萄糖菌激酶和神经生长因子等也相继进入临床试验阶段。乙肝、甲肝单抗诊断试剂,CEA单抗诊断试剂,乙肝核心抗原、表面抗原试剂等也已投入应用。

二、基因工程药物品种发展动态

美国是现代生物技术的发源地,又是应用现代生物技术研制新型药物的第一个国家,多种基因工程药物都首创于美国。1989年美国专利局共批准1948项现代生物技术专利,与1986年比较,增加了近60%,其中935项属于医药生物技术专利,占全部生物技术专利总数的48%,清楚表明,生物技术药品在现代生物技术研究中占有重要地位。其中基因工程技术专利为395项,比1986年增加了3.9倍,而医药基因工程专利数占全部基因工程专利总数的45%,又一次证明,医药基因工程在现代生物技术中占有主导地位。

位。

美国有大约 750 家生物技术公司在研究和开发基因工程药物，基因工程疫苗，转基因动植物和清除化学废物的微生物。已有 19 种生物技术药品投放市场，还有 20 种已完成试验，有待批准，另有 100 多种正处于各种不同研究阶段。已面市的主要产品有人胰岛素、人生长素、 α -干扰素，t-PA，IL-2，EPO，刺激癌症患者化疗期间升高白血球，提高免疫力的药物 Neuposcen、乙肝疫苗、嗜血性流感嵌合疫苗等。近 4 年来美国生物技术医疗产品增长 60%，正在待批的 132 种中，有一半将投入治疗癌症市场和用于诊断、治疗和改善常规疗法的副作用。

1. 基因工程疫苗 包括基因重组亚单位疫苗、基因重组活疫苗、重组牛痘病毒多价疫苗和基因修饰减毒活疫苗（见图 1-1）。

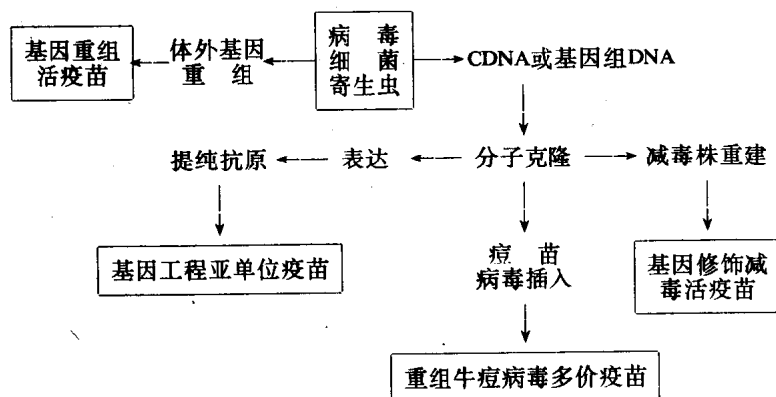


图 1-1 基因工程疫苗开发途径示意图

尽管新型疫苗的开发有多种途径，但当前的开发热点仍然是基因重组亚单位疫苗和重组牛痘病毒多价疫苗。基因重组乙肝亚单位疫苗的研制成功，是开发新型疫苗的一个重要里程碑。美国于 1986 年和 1989 年分别有二种重组乙肝疫苗和一种 B 型嗜血性流感嵌合疫苗投放市场，近几年来又有多种基因工程疫苗进入临床试验。主要品种有乙肝疫苗、抗 Leu-3a 单抗（用于人免疫缺陷病毒）、黑色素瘤疫苗（BMY-35047）、艾滋病疫苗（如 HIVAC-Le 疫苗、Vaxsyn HIV-1，gp100，rp24）、疱疹疫苗、疟疾疫苗、腺病毒乙型肝炎疫苗、HIV 免疫疗法疫苗（用于无症状 HIV 感染患者）等。

我国基因工程疫苗研究已取得显著成就，基因工程乙肝疫苗已投入使用，甲肝疫苗已研制成功、幼畜腹泻疫苗也已投入批量生产。正在研制的基因工程疫苗品种有新型乙肝疫苗、轮状病毒疫苗、狂犬病毒疫苗、EB 病毒疫苗、流行性出血热病毒疫苗、多价活疫苗、脊髓灰质炎病毒口服疫苗、甲肝病毒疫苗、霍乱口服疫苗、痢疾口服疫苗、日本血吸虫病疫苗等。

目前，世界上正在研究的基因工程治疗药物主要有医用活性蛋白、多肽类产品及单克隆抗体，包括 12 种 143 个产品。其中半数以上是抗癌新药。（见表 1-3、表 1-4）

表 1-3 143 种试验中的生物技术药品

	1993	1991	1990	1989		1993	1991	1990	1989
• 已批准的医药产品	19	14	11	9	• 凝血因子	1	4	2	2
• 开发中的药品/疫苗数	143	132	104	80	• CSF	6	8	9	7
• 开发药品/疫苗的公司数	63	58	51	45	• SOD	1	1	3	3
<u>调查结果/开发现状</u>									
• I 期临床	41	48	38	26	• EPO	1	4	5	4
• I / II 期临床	22	16	13	12	• 基因治疗	1	*	*	*
• II 期临床	53	46	32	23	• 生长因子	9	11	7	2
II / III 期临床	6	7	6	8	hGH	4	7	5	3
III 期临床	33	18	15	11	IFN	11	16	13	12
临床试验期不详	4	2	3	5	IL	10	13	14	12
申请 FDA 审批	11	21	19	10	MAB	50	58	41	25
研究项目总数	170	158	126	95	rsCD4	2	2	4	2
					tpA	1	4	*	*
					TNF	3	2	4	4
					疫苗	20	18	15	13
					其它	23	10	4	6

(反映出开发的医药产品有多种用途) * 该年度的调查未包括此类药物

表 1-4 美国 FDA 批准上市的生物技术药品/疫苗

商 品 名	公 司 名	适 应 证	FDA 批准日期
Actimmune γ-lb 干扰素	Genentech (S、San Francisco, CA)	治疗慢性肉芽肿瘤	1990, 12
Activase Alteplase 重组的 tPA	Genentech (S、San Francisco, CA)	急性心肌梗塞	1987, 11
		急性肺栓塞	1990, 6
AlferonN α-n ³ 干扰素	Interferon Sciences (New Brunswick, NJ)	生殖器疣	1989, 10
Epogen α 红细胞生成素	Amgen (Thousand Oaks, CA)	治疗慢性肾功衰竭合并的贫血, 包括需透析或不透析的病人; AZT 治疗 HIV 感染的贫血病人用于非髓性癌症化疗引起的贫血的治疗	1989, 6
			1993, 4

续表

商 品 名	公 司 名	适 应 证	FDA 批准日期
Engerix-B 乙型肝炎疫苗 (重组的)	Smithkline Beecham (philadelphia, PA)	乙型肝炎	1989, 9
PROCRiT a 红细胞生成素	OrthoBiotech (Raritan, NJ)	治疗慢性肾功衰竭合并的贫血, 包括需透析或不透析的病人; AZT 治疗 HIV 感染的贫血病人, 用于对非髓性癌症化疗引起的贫血的治疗。	1990, 12 1993, 4
Humatrope 生长激素 (重组 DNA) 注射用	Elililly (Indianapolis, IN)	儿童人生长激素缺陷症	1987, 3
Humulin 人胰岛素 (重组 DNA)	Elililly (Indianapolis, IN)	糖尿病	1982, 10
INTRONA $\alpha 2b$ 干扰素 (重组的)	Schering-plough (Madison, NJ)	毛细细胞白血病	1986, 6
		生殖器疣	1988, 6
		艾滋病相关的卡波济肉瘤	1988, 11
		丙型肝炎	1991, 2
		乙型肝炎	1992, 7
Leukine Sargramostim GM-CSF (酵母型)	Immunex (Seattle, WA)	自体骨髓移植	1991, 2
Neupogen filgrastim 重组 G-CSF	Amgen (Thousand Oaks, CA)	化疗后中性白细胞减少血症	1991, 2
ORTHOCLONEOKT ₃ 小鼠抗 CD ₃ 单抗	Ortho Biotech (Raritan, NY)	逆转急性肾移植排斥反应	1986, 6
		逆转心肝移植排斥反应	1993, 6
Protropin 注射用 hGH	Genentech (S. San, Francisco, CA)	儿童人生长激素缺陷症	1985, 10
RECOMBIVAXHB 乙型肝炎疫苗 (重组的) MSD	Merck (Rahway, NJ)	预防乙型肝炎	1986, 7
Roferon-A α_2a 干扰素 重组的	Hoffmann-LaRoche (Nutley, NJ)	毛细细胞白血病	1986, 6
		艾滋病相关的卡波济肉瘤	1988, 11
Betaseron 重组 β -1b 干扰素	Berlex Laboratories (Wayne, NJ) chiron (Emeryville, CA)	复发, 缓解期的 多发性硬化症	1993, 8
Kogenate 重组的抗血友病因子	Miles Inc (West Haven, CT)	治疗甲型血友病	1993, 2
Onco scintCR/OV Staumomad pendetide	CYTOGEN (Princeton, NJ)	结肠直肠及卵巢癌的检查, 分期及随访	1992, 12

续表

商 品 名	公 司 名	适 应 证	FDA 批准日期
Proleukin Aidesleukin IL-2	Chiron (Emeryville, CA)	肾细胞肿瘤	1992, 5
Recombinate 重组的抗血友病 因子 (rAHF)	Baxter Healthcare/ Hyland Division (Glendale, CA) Genetics Institute (Cambridge, MA)	治疗甲型血友病	1992, 12

表 1-5 1993 年美国生物技术药品的研究与开发现状凝血Ⅷ因子

商 品 名	公 司 名	适 应 证	美国开发现状
Novoseven 重组的Ⅷa 因子	Novo Nordisk (Princeton, NJ)	治疗体内含有或不含抗Ⅷ/IX 抗体的甲型和乙型血友病	Ⅰ期临床
集落刺激因子 (CSF)			
Leucomax GM-CSF	Sandoz (E, Hanover, NJ) Schering-Plough (Madison, NJ) Genetics Institute (Cambridge, MA)	治疗白细胞计数低下 用于 AZT 治疗 AIDS 的佐剂 化疗佐剂, 自体骨髓移植与 DHPG 合用治疗巨细胞病毒 视网膜炎, 脊髓发育不良综合 征	已申请 正进行临床试 验
Leukine Sargramostim	Immunex (Seattle, WA)	预防和治疗化疗所致的嗜中 性细胞减少症	Ⅰ期临床
GM-CSF		AIDS 治疗佐剂	Ⅰ期临床
Macrolin M-CSF	Chiron (Emeryville, CA)	真菌性疾病	Ⅰ期临床
Macstim rM-CSF	Genetics Institute (Cambridge, MA) Schering-Plough- (Madison, NJ)	癌症 高胆固醇血症	Ⅰ期临床 Ⅰ期临床
Neupogen filgrastim rG-CSF	Amgen (Thousand, Oaks, CA)	严重中性白细胞减少症, 骨髓移植 血液病 (Hiv、AML、MDS) 肺炎 感染性疾病	已申请 Ⅰ期临床 Ⅰ期临床
PIXY321	Immunex (Seattle, WA)	化疗引起的中性白细胞减少 症及血小板减少症	Ⅰ期临床
歧化酶			
超氧化物歧化酶	Bio-Technology General (New York, NY)	早产婴儿的氧中毒症	Ⅰ / Ⅱ期临床
红细胞生成素 (EPO)			

续表

商 品 名	公 司 名	适 应 证	美国开发现状
Procrit a-EDO	Ortho Biotech (Raritan, NJ)	防止手术失血所致的贫血 及自体血输注佐剂	Ⅱ期临床
基因治疗			
TK 载体产生 细胞	Genetic Therapy (Gaithersbury, MD)	脑瘤	I 期临床
生长因子 (GF)			
表皮生长因子	Intraoptics (Irvine, CA)	角膜与晶体手术	Ⅱ期临床
成纤维细胞 生长因子	Sciös Nova (Mountain View, CA)	神经性溃疡 挤压性损伤	Ⅱ期临床
胰岛素生长因子 I (IgF-1)	Genentech (S, San Francisco, CA)	营养支持/代谢	Ⅱ期临床
		Ⅰ型糖尿病	I 期临床
胰岛素生长因子 I	Chiron (Emeryville, CA) CIBA-GEIGY (Sum- mit, NJ)	骨质疏松症	Ⅱ期临床
胰岛素生长因子 I	Kabi Pharmacia (Piscataway, NJ)		I 期临床
神经生长因子	Genetech (S, San Francisco, CA)	外周神经病变	I 期临床
rPDGF	Chiron (Emeryville, CA) R, W, Johnson Pharm Research Institute (Raritan, NJ)	伤口愈合	Ⅱ期临床
PDGF	Zymo Genetics (Seattle, WA)	糖尿病及褥疮溃疡	Ⅱ期临床
rhBMP-2	Genetics Institute (Cambridge, MA)	骨及软骨修复	正进行临床试 验
人生长激素 (hGH)			
Bio Tropin hGH	Bio-Technology General (New York, NY)	儿童生长缺陷	已申请
		老年股骨骨折、癌瘤、AIDS	I 期临床
Norditropin 注射用重组 DNA 的 hGH	Novo Nordisk (Drineeton, NJ)	治疗儿童生长激素不足 所致的生长障碍	已申请
Nutropin 注射用 hGH	Genentech (S, San Francisco, CA)	儿童慢性肾性生长激素缺乏	已申请
		Turner's 综合征	Ⅱ期临床
		生长激素缺乏	Ⅱ期临床
Saizen 注射用重组 DNA 的 hGH	Serono Laboratories (Norwell, MA)	长期治疗由于正常内源性生 长激素分泌不足而造成的发 育不良	已申请

续表

商 品 名	公 司 名	适 应 证	美国开发现状
干扰素 (IFN)			
Actimmune γ -1b 干扰素	Genentech (S, San Francisco, CA)	肾细胞癌	Ⅱ期临床
AlferonLDo α n ³ 干扰素	Interferon Sciences (New Brunswick, NJ)	ARC、AIDS	I / Ⅱ期临床
Alferon NGel α n ³ 干扰素	Interferon Sciences (New Brunswick, NJ)	宫颈发育不良 HPV 感染	Ⅱ期临床
AlferonN α n ³ (注射用)	Interferon Sciences (New Brunswick, NJ) wolver Reed Army In- stitute of Research (washing- ton, DC)	无症状 HIV 感染	I 期临床
	Interferon Sciences (New Brunswick, NJ) Purdue Frederick (Norwalk, CT)	慢性丙肝病毒感染	Ⅱ期临床
β 干扰素	Biogen (Cambridge, MA)	多发性硬化症	Ⅲ期临床 (NIH 资助)
		乙肝、丙肝、宫颈发育 不全、基底细胞癌	Ⅱ期临床
Betaseron β 干扰素	Berlex Laboratories (Wayne, NJ) chiron (Emeryville, CA)	慢性进行性多发性硬化症	Ⅲ期临床
Immuneron γ -干扰素	Biogen (Cambridge, MA)	类风湿性关节炎	Ⅱ / Ⅲ期临床
		生殖器疣	Ⅱ期临床
通用干扰素	Amgen (Thousand Oak, CA)	丙肝	Ⅲ期临床
Introna β 2b 干扰素	Schering-Plough (Madison, NJ)	膀胱癌, 慢性髓性白血病头颈 肿瘤, 恶性黑色素瘤, 多发性骨 髓瘤, 非何杰金氏淋巴瘤、肾 细胞癌	已申请
		Crohn 病与 AZT 或 VIDEX 联用治疗 HIV	正进行临床试 验
R-FRONE 重组的 β 干扰素	Serono Laboratories (Norwell, MA)	治疗对常规抗癌疗法无反应 的癌瘤	I 期临床
Roferon A α _{2a} 干扰素	Hoffman-Laroche (Nutley, NJ)	慢性髓性白血病丙型肝炎	Ⅲ期临床
白细胞介素 (IL)			
PEG-IL-2	Chiron (Emeryville, CA)	与 AZT 伍用治疗 HIV 感染	Ⅱ期临床