

主 编 (Senior Editor) 王军志 (Wang Junzhi)
副主编 (Associate Editors) 李 波 (Li Bo) 王秀文 (Wang Xiuwen)

SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY PHARMACEUTICALS

生物技术药物 安全性评价



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

生物技术药物安全性评价

Safety Evaluation of Biotechnology Pharmaceuticals

主 编 王军志

副主编 李 波 王秀文

编写秘书 范玉明 范昌发

编 委 (按汉语拼音排序)

常卫红	陈易新	范昌发	范玉明	高 凯	耿兴超
贺争鸣	霍 艳	李保文	李 波	李珊珊	李 伟
李佐刚	刘 丽	梁春南	林 志	苗玉发	彭 健
沈连忠	邵宁生	谭德讲	王春仁	王海学	王菱章
王军志	王秀文	王三龙	吴勇杰	叶 强	杨 焕
岳秉飞	张 翊	张 旻	张若明	周晓冰	翟所迪
张 昭					

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

生物技术药物安全性评价/王军志主编. —北京:
人民卫生出版社, 2008. 4

ISBN 978-7-117-09875-5

I. 生… II. 王… III. 生物制品: 药物-安全-评价
IV. R945

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 014838 号

生物技术药物安全性评价

主 编: 王军志

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂(尚艺)

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 37 插页: 4

字 数: 1165 千字

版 次: 2008 年 4 月第 1 版 2008 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09875-5/R · 9876

定 价: 89.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)



主编简介

王军志 男,研究员,博士生导师

先后于 1982 年和 1985 年毕业于兰州医学院并获得医学学士和医学硕士学位,于 1993 年和 1995 年在日本国三重大学医学部获医学博士和完成博士后研究,并兼任日本京都大学客座研究员。在日本留学期间对钙调蛋白拮抗剂(W-7)具有抗肿瘤转移作用的机制、鬼臼毒素与氮稳定的氮氧自由基结合衍生物抗肿瘤活性及机制、多种植物多糖的免疫调节作用,以及 NOD 小鼠糖尿病发病分子机制等进行了深入研究。

自 1995 年回国后进入中国药品生物制品检定所,曾担任生化室副主任、主任、所长助理。现任中国药品生物制品检定所副所长,分管生物制品质量管理工作和国家药物安全评价监测中心工作。其主要研究领域包括基因工程,基因治疗,抗体及核酸药物等生物技术药物的生物学活性、质量标准 and 安全性评价。

先后主持“863 计划”“生物技术药物质量检测技术平台的研究”等 22 项国家级、省部级有关生物技术目标产品质量研究项目;研究成果先后获得 2000 年、2003 年和 2005 年北京市科技进步二等奖;获得 2004 年国家科技进步二等奖;在国内外核心专业期刊上发表论文 70 余篇,主编和参与编写专著 5 部。2002 年获得“国务院政府特殊津贴”,负责完成了中日政府科技合作项目“国家药物安全评价监测中心”(国家 1035 工程重点项目);培养指导硕士研究生 11 名,博士研究生 6 名。

社会兼职:国家食品药品监督管理局新药评审委员,国家食品药品监督管理局 GMP 检查员,第三届生物制品标准化委员会委员和第八届、第九届国家药典委员会委员,生物技术产品专业委员会主任,中国生物技术协会生物技术药物质量控制专业委员会主任委员;中国生物工程学会第四届理事会常务理事;中国微生物学会第九届理事会理事、常务理事;中国药学会第二十二届理事会理事、常务理事。《中国生物制品学杂志》、《药学学报》和《中国生物治疗杂志》编委,《药物分析杂志》副主编;第四军医大学客座教授、博士生导师。



副主编简介

李 波 男,博士,研究员

1985年毕业于河北医学院,1990年在中国药品生物制品检定所获得药理学硕士学位。1999年于中国协和医科大学获得分子生物学博士学位。1992年6月至1995年3月在意大利高级卫生研究所医学微生物与真菌实验室做访问学者。曾先后担任中国药品生物制品检定所药理室副主任、主任,国家药物安全评价监测中心副主任、常务副主任。现任中国药品生物制品检定所国家药物安全评价监测中心主任。主要研究领域为新药非临床有效性和毒性评价,尤其是生物技术药物的安全性评价研究。曾先后多次主持科技部重大科技攻关项目和北京市科委项目。在国内外核心专业期刊发表论文30余篇。

社会兼职:中国药理学学会药检药理专业委员会主任委员,中国毒理学会药物毒理与安全评价专业委员会副主任委员,国家药典委员会生物检定专业主任委员;国家食品药品监督管理局新药评审专家、GLP、GMP检查员;美国毒理学(Society of Toxicology)会员;美国毒理学院(American College of Toxicology)会员;《中国药学杂志》、《中国中药杂志》和《中国新药杂志》编委。



副主编简介

王秀文 研究员

国家药物安全评价监测中心副主任、质量保证室主任,曾任毒理室副主任。1980年毕业于延边药学院。1982年、1990—1992年、2002年分别赴日本进修毒理和GLP管理。国家食品药品监督管理局新药审评委员。GLP专家委员会委员、GMP检查员,中国毒理学会理事,中国药理学学会毒理专业委员会副主任委员,中国药房杂志常务编委,从1980年起在中检所从事新药药理、毒理检测与评价20多年。参加JICA项目“国家药物安全评价监测中心”的筹建工作。发表论文17篇,专业技术报告百余份,有关安全性评价和GLP的译著、论著数种,曾获国家重点科研85攻关项目荣誉证书,省部级奖项多项。

序 一

药品安全一直是全球制药业、政府监管与公众关注的焦点。即使在医药工业最为发达的美国,从其食品药品监督管理局(FDA)百年发展的历程中,也不难看出美国FDA的历史就是一部公众健康与单纯追求企业利益势力的博弈史,也正是紧紧围绕药品安全有效的核心议题,在总结大量与安全性相关的经验和教训的基础上,出台了包括GLP等一系列贯穿药品研究和生产全过程的大量的法规和指导原则。

随着国际药品市场全球化进程的深入和科学技术的进步,将研发出越来越多的创新药物,如何科学合理地进行安全评价,保证安全、有效和质量可控是我们共同关心的议题和努力目标。中国药品生物制品检定所国家药物安全评价监测中心,在中日政府国际科技合作项目(JICA)和国家“863”高技术重大专项等多项科技计划支持下,率先在国内建立了符合国际GLP规范的实验室;在大量的药物安全评价实践中,建立了一系列生物技术创新药物安全评价的技术方法,对我国自主创新药物的研发提供了可靠的技术支撑,为我国新药安全性评价研究水平的提高作出了积极的努力。

《生物技术药物安全性评价》一书,反映了我国生物技术药物安全性评价的最新研究成果。我相信该书的出版,必将促进我国生物技术药物安全性评价研究成果的推广与应用;同时,也将为我国生物技术药物技术法规的制定、促进我国生物医药产业又好又快的发展、保障公众用药安全发挥重要的作用。

国家食品药品监督管理局局长

邵明立

2007年12月于北京

药物安全性评价永远是新药研发中十分重要的研究内容之一。对于生物技术药物而言,由于其种类繁多、性质各异、机制复杂,并多具有明显的免疫原性等特点,使得其安全性评价研究变得更加复杂。当前我国生物技术药物的快速发展,对从事药物安全性评价研究的技术人员,既是机遇也是挑战。

1997年至2007年,在我担任中国药品生物制品检定所所长的任期内,恰逢我国生物技术药物产业在“九五”、“十五”期间的飞速发展时期,同时,也非常荣幸地主持并参与了科技部中日 JICA 国际合作项目、科技部“863”重大专项中药物安全性评价关键技术平台建设的课题,亲历了国家药物安全评价监测中心的创建和成长历程,见证了我的同事们在药物安全性评价领域,尤其是在生物技术药物安全性评价研究领域的辛勤工作和取得的骄人成绩。最近,我又喜闻我的同事编写完成了《生物技术药物安全性评价》一书,由衷地高兴。该书的编者主要是工作第一线的中国药品生物制品检定所国家药物安全性评价监测中心的中青年专家。他们在借鉴国外技术规范与指导原则的同时,通过国际合作,对大量的生物技术药物的安全性评价技术进行了探索,建立了部分达到国际先进水平的基因工程药物、疫苗、基因治疗药物等一系列创新药物安全性评价的方法。这些工作有力地推动了我国生物技术药物安全性评价体系的建设,促进了我国自主创新生物技术药物的研发进程。

本书内容凝聚了我国生物技术药物安全性评价领域近年来最新研究成果,共分30章内容。前14章内容较详尽地描述了包括生物技术药物安全性评价研究的法规与指导原则、GLP规范、生物技术药物的毒理和病理学研究、药代动力学评价,以及新药审批技术审评、临床药理学和临床安全性评价的考虑要点;在后16章内容中理论联系实际,并结合自身工作,列举了各类生物技术药物安全性评价的研究实例。笔者欣然指出该书的出版恰逢国家“十一五”863高技术计划实施之际,生物技术药物安全性评价研究成果的及时总结与推广,将使我国研发单位更加全面地认识、把握生物技术新药安全性评价的特点,进一步提升我国生物技术药物安全性评价的科学性,必将对保证我国研发的各类生物技术药物安全有效、质量可控、促进我国生物医药产业的健康发展具有重要意义。

全国人大教科文卫委员会副主任
中国药学会理事长
中国工程院院士



2007年12月于北京

前言

目前全球已有超过百种生物技术药物投放市场,并在疾病防治及保护公众健康领域发挥日益重要的作用。我国生物技术药物产业起步于 20 世纪 80 年代,在国家有关部委的大力支持下,我国已有 30 余种生物技术药物批准上市,同时还有百余种生物技术药物处于临床研究的不同阶段。这些生物技术药物的成功不仅使众多患者受益,而且促进了我国生物技术药物由仿制向自主创新发展为主的阶段发展。

对生物技术药物的要求与小分子的化学药物一样,最重要的特征是保证安全有效质量可控。所不同的是生物技术药物的种类很多,包括:蛋白质多肽、单克隆抗体、基因治疗产品和疫苗等,每一类产品均具有各自独特的产品特点。因此,其非临床安全性评价不能完全遵循小分子药物非临床安全性评价的技术方法,只能参考小分子药物安全性评价有关的指导原则,结合每一产品的药学特点、作用机理和临床适应证,分析潜在的安全性问题,制定个性化的研究方案,建立特异的安全性评价技术和方法。

中国药品生物制品检定所国家药物安全评价监测中心是经过国家科技部“1035”工程立项,在科技部“九五”攻关计划、“十五”“863”高技术重大专项、北京市科委、中日政府国际科技合作项目(JICA)等多项科技计划支持下,建立了符合国际 GLP 标准的国家药物安全性评价中心。依托中国药品生物制品检定所在生物制品质量控制方面的技术优势,针对生物技术药物开展了大量的开创性研究工作,包括:SARS 疫苗、HIV DNA 疫苗、腺相关病毒基因治疗产品、多种单克隆抗体等,先后建立了各类产品评价的部分关键技术和方法,不但为我国同类药物的安全性评价积累了经验,而且为开发具有自主知识产权的创新生物技术药物进行科学评价提供了可靠的技术支撑。

为了总结在生物技术药物安全性评价研究中取得的经验,以便本领域科技工作者参考和借鉴,我们整理和编写了《生物技术药物安全性评价》一书。全书内容分为 30 章。前 14 章内容以新药研发的过程为主线,详细介绍了与生物技术药物安全评价研究相关的国内外法规与指导原则、生物学活性、毒理学、病理学、药代动力学、技术审评、临床试验等方面的内容,并对国内外关注的生物仿制药物的安全性评价问题和生物技术药物上市后不良反应监测的

现状进行了探讨。后 16 章内容则理论联系实际,结合自身的工作和实践经验,对重组治疗蛋白、多肽激素、单克隆抗体、疫苗、变态反应原、基因治疗药物、反义寡核苷酸药物、组织工程产品、细胞治疗产品等各类生物技术药物安全性评价,结合研究实例进行了讨论;同时对安全性评价工作涉及的实验动物替代方法、统计处理方法,以及近年来在生物技术安全性评价中应用的众多新技术、新方法等相关内容进行了比较全面的介绍。并对临床试验过程的药理学方案设计、风险评估进行论述。

需要说明的是:本书不同于技术指导原则和指南,尽管参与编著的各位编者充分发挥了各自的专业特长,努力将本领域的研究进展呈现给读者,由于生物技术药物发展历史较短,特别是有关文献少,难免存在欠缺或不当之处,敬请读者提出宝贵意见。

在本书的编写过程中,非常荣幸地得到了国家食品药品监督管理局邵明立局长和中国工程院院士桑国卫教授的指导,并在百忙之中为本书欣然命序,谨代表全体编者深表谢意!董关木、李常贵、袁力勇等专家提出了很好的建议,在此一并表示衷心的感谢。

主编

2007 年 12 月

目 录



第一章 生物技术药物概述	1
第一节 国内外生物技术药物发展现状	1
一、国外生物技术药物发展现状	1
二、我国生物技术药物发展现状	4
第二节 生物技术药物分类及特性	6
一、基因工程药物	6
二、治疗性单克隆抗体类药物	9
三、基因治疗与核酸药物	10
四、细胞与组织工程产品	12
五、基因工程疫苗	13
第三节 生物技术药物安全评价特点	15
一、生物技术药物的质量控制	15
二、生物技术药物安全评价中需要注意的问题	18
第二章 生物技术药物安全性评价相关法规	24
第一节 美国生物技术药物非临床安全评价法规简介	24
一、概述	24
二、美国生物制品法规及管理体的建立	24
三、生物技术药物新法规管理模式	26
第二节 欧盟、WHO 生物技术药物安全性评价的法规及指导原则简介	28
一、欧盟生物技术药物管理的法规	28
二、与生物技术药物安全性评价有关的指导原则	30
三、WHO 的指导原则	32
第三节 中国生物制品安全性管理法规体系的建立	32
一、法规	32
二、与非临床安全性评价有关的指导原则	34
第四节 国内外生物技术药物安全性评价的比较和发展趋势	37
一、中国与美国、欧盟、WHO 法规的比较	37
二、中国与美国、欧盟、WHO 技术指导原则的比较	38
三、国内外生物技术药物安全性评价指导原则的发展趋势	39
第三章 药物安全性评价基本原则	41
第一节 概述	41
一、药物非临床研究安全性评价概述	41
二、药物非临床安全性评价的必要性	41
三、将动物实验结果外推到人具有局限性或不确定性	42

第二节 药物安全性评价的一般原则	42
一、药物安全性评价的法规依据	42
二、对实验动物的要求	43
三、对供试品的要求	44
第三节 药物安全性评价的基本内容	44
一、急性毒性实验	44
二、重复给药毒性实验	44
三、遗传毒理学实验	45
四、生殖毒理学实验	46
五、致癌实验	48
六、安全性药理学研究	48
七、局部给药毒性实验	49
八、药物依赖性实验	49
九、毒物动力学研究	49
第四章 药物非临床研究质量管理规范(GLP)	51
第一节 概述	51
一、GLP 的发展历史	51
二、GLP 的制定过程	52
三、发达国家 GLP 的发展及相互承认协议	52
四、中国 GLP 的发展过程	53
第二节 GLP 的概要	54
一、GLP 实验范围	54
二、规范的概要	54
三、GLP 制定的目的	56
四、国内 GLP 认证检查	57
第三节 人用药品注册技术规范的国际协调会	59
一、概述	59
二、生物技术药物的安全性实验指导原则	59
第四节 生物技术药物安全性评价方案及实验要求	64
一、概述	64
二、一般性要求	64
三、安全性实验要求	64
第五节 生物技术药物安全性实验的 GLP 符合性问题	65
一、生物技术药物的特殊性	65
二、生物技术药物非临床安全性评价的组成	66
三、生物技术药物安全性实验的 GLP 符合性问题	66
第五章 生物技术药物生物学活性研究	68
第一节 生物技术药物生物学活性概述	68
一、生物学活性测定方法分类	68
二、生物学活性测定结果分析	69
三、生物学活性测定方法验证	70
四、生物学活性效价测定过程中标准品的作用	71

第二节 生物技术药物生物学活性测定方法介绍	72
一、细胞因子生物学活性测定	72
二、基因工程激素生物学活性测定	73
三、单克隆抗体生物学活性测定	74
四、肿瘤血管生成抑制剂类药物生物学活性测定	75
五、基因工程溶栓药物生物学活性测定	76
六、基因治疗与核酸药物生物学活性测定	77
七、基因工程疫苗生物学活性测定	77
第三节 生物技术药物药效学	78
一、对实验样品的要求	78
二、动物模型选择	79
三、给药途径选择	80
四、量效关系	81
五、药物代谢动力学/药效学	81
六、免疫应答对药效的影响	81
第四节 生物技术药物生物学活性与初步药效学研究实例	82
一、重组人超氧化物歧化酶的抗炎作用及其作用机制的研究	82
二、重组人内源性血管生成抑制剂-Kringle 5 蛋白对 H22 鼠源肝癌移植瘤 生长抑制实验	84
三、重组人睫状神经营养因子突变体对高营养性大鼠的减肥作用研究	86
第六章 生物技术药物毒理学研究	91
第一节 概述	91
一、生物技术药物的分类及特点	91
二、非临床安全性评价的一般原则	92
第二节 基因治疗类产品非临床安全性评价	94
一、概述	94
二、非临床安全性评价的一般原则	95
三、生物分布	96
四、不同载体的特点	97
五、不同类型毒性实验的特点	97
第三节 单克隆抗体非临床安全性评价	98
一、概述	98
二、单抗类药物非临床安全性评价的一般原则	99
三、非临床安全性评价的基本内容	99
四、动物种属/模型选择	99
五、动物数量、性别、周龄、给药剂量、次数、方式的选择	101
六、免疫组织交叉反应	101
七、免疫毒性	102
第七章 生物技术药物安全性评价毒性病理学评价	105
第一节 概述	105
一、药物毒性病理学的定义	105
二、药物毒性病理学学科组成	105

三、药物毒性病理学学科发展的关注要点·····	106
第二节 生物技术药物解剖毒性病理学检查流程中的关键性步骤及特点·····	107
一、剖检·····	107
二、组织取材·····	107
三、组织病理学检查·····	107
四、报告的撰写·····	110
第三节 常用类别的生物技术药物解剖毒性病理学评价主要特点·····	112
第四节 特殊技术和方法·····	113
一、组织切片的特殊染色·····	113
二、免疫组化技术的应用·····	114
三、原位杂交技术·····	118
四、原位 PCR 技术·····	120
第八章 生物技术药物药代动力学评价·····	124
第一节 生物技术药物药代动力学·····	124
一、药代动力学研究的目的和意义·····	124
二、生物技术药物的药代动力学研究特点·····	124
三、生物技术药物药代动力学研究的方法学·····	126
四、实验设计中的基本技术要求·····	128
五、研究报告的内容要求·····	129
第二节 生物技术药物评价中毒代动力学的研究方法·····	130
一、概述·····	130
二、毒代动力学研究的目的和主要参数·····	130
三、毒代动力学研究中实验设计的一般原则·····	131
第三节 生物技术药物的动力学研究应用·····	133
第九章 生物技术药物的非临床安全性技术评价·····	140
第一节 生物技术药物非临床安全性技术评价的一般考虑·····	140
一、概述·····	140
二、生物技术药物质量控制和生物学的主要特点·····	140
三、非临床安全评价的一般原则及关注的基本问题·····	141
四、进入人体临床前的安全性风险控制·····	144
五、非临床安全有效性评价的主要内容和技术要求·····	146
第二节 欧美上市产品非临床安全性技术评价案例·····	149
第十章 生物技术药物临床实验安全性评价·····	154
第一节 国内外药物不良反应监测的历史与发展·····	154
一、药物不良反应监测发展史的重要阶段·····	154
二、国际上与药物不良反应监测相关的重要组织·····	157
三、我国药物不良反应监测的开展·····	157
第二节 上市前安全性数据库规模与风险评估·····	158
一、上市前安全性数据库的规模·····	158
二、如何理解现行注册法规的样本量规定·····	159
三、建立上市前安全性数据库的考虑因素·····	160

四、长期治疗用药物的安全性数据库要求·····	162
第三节 临床实验安全性数据的管理及评价·····	164
一、上市前临床药物不良反应监测与评价的特点·····	164
二、安全性数据的管理和报告·····	165
三、临床实验安全性数据的总结与评价·····	167
四、临床实验中特别关注的安全性问题·····	169
第四节 预防性疫苗临床实验的安全性评价·····	170
一、临床实验安全性一般考虑·····	170
二、疫苗不良反应的分级标准及安全性评价·····	172
三、上市后不良反应监测和药物警戒计划·····	176
第十一章 生物技术药物临床药理学评价·····	178
第一节 概述·····	178
一、临床药理学的发展·····	178
二、临床药理学的重要性·····	179
三、生物技术药物临床药理学的特点·····	179
第二节 生物技术药物临床实验·····	180
一、生物技术药物新药临床实验的基本原则·····	180
二、生物技术药物新药临床实验的分类·····	181
三、生物技术药物新药临床实验的基本要求·····	181
四、生物技术药物新药临床实验中需要注意的问题·····	182
第三节 生物技术药物临床药理学中的伦理问题·····	182
一、伦理学产生的背景及其基本概念·····	182
二、临床药理研究中的伦理问题及其含义·····	183
三、药物临床药理研究伦理的基本原则·····	184
四、影响临床药理研究伦理学的因素·····	184
第四节 生物技术药物临床药理学实验设计·····	185
一、生物技术药物临床药理学实验设计的基本原则·····	185
二、临床药理实验设计的类型和基本要求·····	186
三、临床药理实验设计中需要注意的问题·····	187
第五节 生物技术药物浓度测定方法·····	188
一、生物样本的分类与来源·····	188
二、新药临床实验中药物浓度测定的基本要求·····	188
三、生物技术药物浓度测定的方法·····	189
第六节 生物技术药物的临床药理学评价·····	191
一、临床药理研究的质量控制·····	191
二、临床药理研究中不良事件的监控·····	191
三、临床药理研究中的药动学、药效学评价·····	192
四、生物技术药物临床药理学评价中需要注意的问题·····	193
五、举例·····	193
第十二章 药物非临床研究中实验动物管理·····	196
第一节 动物实验设施、设备和使用管理·····	196
一、实验动物设施的功能设置·····	196

二、实验动物设施的运行管理	197
第二节 实验动物日常饲养管理	199
一、依据实验计划书订购动物	199
二、动物的饲养管理内容	199
三、废弃物的处理	201
第三节 实验动物管理各种操作的标准操作规程	201
一、实验动物管理各种操作的标准操作规程制作	201
二、实验动物管理各种操作的标准操作规程内容	202
第四节 兽医的角色与作用	202
一、国际通行的兽医管理体制	202
二、我国的兽医体制与实验动物兽医	203
三、兽医在 GLP 实验室中的角色和作用	205
第五节 国际实验动物评估和认可管理委员会认证介绍	207
一、国际实验动物评估和认可管理委员会的基本情况介绍	207
二、认证规则和制定规则的依据	208
三、申请及认证程序	208
四、认证状态的七种类型	209
五、AAALAC 认证中的关键点	210
第十三章 生物仿制药物安全性评价	212
第一节 生物仿制药物的概述	212
一、关于生物仿制药物的概念	212
二、关于生物仿制药物的定义	213
三、生物仿制药物的范围	213
第二节 国内外生物仿制药物监管状况介绍	213
一、欧盟	214
二、美国	214
三、日本	215
四、韩国	216
五、中国	217
六、WHO 对生物仿制药物的关注	217
第三节 生物仿制药物的特点	218
一、生物仿制药物与化学仿制药品的比较	218
二、关于生物仿制药物的安全性问题	219
第四节 生物仿制药物研发中的参比品	220
一、参比品在生物仿制药物研发中的意义	220
二、参比品的选择与建立	220
三、参比品的作用和相似性验证	221
四、参比品选择需要考虑的问题	221
第五节 生物仿制药物药学研究的考虑与评价	222
一、国内外对于生物仿制药物药学研究的一般要求	222
二、对于国内生物仿制药物药学研究相关问题的思考	223
第六节 生物仿制药物临床前研究的考虑和评价	223
一、欧美药品注册管理机构对生物仿制药物的临床前技术要求	224

二、对于国内生物仿制药物临床前评价的思考.....	224
第七节 生物仿制药物临床研究的评价.....	225
一、EMA 近期指导原则对生物仿制药物的临床要求	225
二、临床安全性和药物警戒性的一般要求.....	227
三、生物仿制药物的免疫原性问题.....	227
四、生物仿制药物适应证的外推.....	228
第八节 生物仿制药物面临的问题与展望.....	229
 第十四章 生物制品上市后不良反应监测及评价.....	232
第一节 国内外药物上市后不良反应监测的概况.....	232
一、生物技术药物上市后不良反应监测的必要性.....	232
二、美国疫苗上市后不良事件监测概况.....	233
三、我国生物技术药物上市后不良反应监测概况.....	234
第二节 药品不良反应监测的基本概念与方法.....	235
一、药品不良反应的基本概念.....	235
二、药品不良反应分类.....	236
三、药品不良反应的分型.....	237
四、生物技术药物不良反应发生原因.....	237
五、药品不良反应监测方法介绍.....	239
第三节 上市后药品不良反应报告要求及程序.....	240
一、单例药品不良反应/事件报告	241
二、群体不良反应/事件报告	241
三、企业汇总报告.....	242
四、进口药品境外发生的不良反应报告.....	243
五、疫苗预防接种疑似异常反应监测.....	243
第四节 不良反应病例报告关联性评价原则及方法.....	245
一、因果关联性评价程度的标准.....	245
二、因果关联性评价准则.....	246
三、因果关联性评价方法.....	246
四、因果关联性评价应注意的问题.....	248
第五节 常见生物技术药物的不良反应.....	249
一、卡介苗.....	249
二、脊髓灰质炎减毒活疫苗.....	250
三、乙型肝炎疫苗.....	250
四、百白破联合疫苗.....	250
五、麻疹减毒活疫苗.....	251
六、流感疫苗.....	251
七、狂犬病疫苗.....	251
八、人血白蛋白.....	251
九、重组人干扰素.....	251
十、单克隆抗体.....	252
十一、转移因子.....	252
十二、小结.....	252

第十五章 重组治疗性蛋白药物非临床研究安全性评价	254
第一节 重组蛋白药物的定义、分类和特点	254
一、概述	254
二、重组细胞因子药物的定义、分类及临床应用	254
三、重组酶和重组多肽类激素的定义和临床应用	255
四、重组融合蛋白药物的定义和临床应用	256
五、重组蛋白药物的生产工艺、质量控制特点和生物学特点	256
第二节 重组蛋白药物的非临床安全性评价	257
一、重组治疗性蛋白药物与化学药物的主要差异	257
二、重组蛋白药物非临床安全性评价的主要关注问题	258
三、重组蛋白药物非临床安全性评价的主要内容	260
四、第二代重组蛋白药物的特点及其安全性评价考虑	264
五、由促红细胞生成素安全性问题引发的思考	265
第三节 代表性重组治疗性蛋白药物的安全性评价	266
一、PEGASYS®(peginterferon alfa-2a)的非临床安全性评价	266
二、重组融合蛋白药物 HSP65-MUC1 的非临床安全性评价	267
第十六章 重组人多肽激素非临床研究安全性评价	272
第一节 概述	272
一、定义	272
二、激素生理学功能及作用特点	272
三、激素替代治疗	273
四、重组 DNA 技术生产人类激素	273
第二节 多肽激素非临床安全性评价	273
一、重组多肽激素非临床安全性评价的关注点	273
二、安全性评价范围	275
第三节 重组人胰岛素激素安全性评价	278
一、概念	278
二、胰岛素氨基酸组成结构	278
三、三种胰岛素的来源	278
四、胰岛素类似物安全性评价考虑要点	279
五、胰岛素类似物致癌实验的考虑要点	280
六、人胰岛素类似物生殖毒性评价	281
第四节 重组人甲状旁腺激素非临床安全性评价	282
一、概述	282
二、安全性药理学研究	282
三、急性毒性研究	282
四、重复给药毒性研究	282
五、遗传毒性研究	283
六、大鼠 2 年致癌研究	284
七、发育和生殖毒性研究	285
第十七章 单克隆抗体非临床研究安全性评价	287
第一节 概述	287