

# Bio-Technology Derived Drug:

Overview and  
Application Handbook

## 生物技术药物 ——概论与实用手册

汤仲明 主编



化学工业出版社  
生物·医药出版分社

# Bio-Technology Derived Drug:

Overview and  
Application Handbook

## 生物技术药物 ——概论与实用手册

汤仲明 主编



化学工业出版社  
生物·医药出版分社

· 北京 ·

### 图书在版编目(CIP)数据

生物技术药物——概论与实用手册/汤仲明主编. —北京: 化学工业出版社, 2007. 8  
ISBN 978-7-122-00382-9

I. 生… II. 汤… III. 药物: 生物制品-手册 IV. R945-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 062189 号

---

责任编辑: 杨燕玲  
责任校对: 吴 静

文字编辑: 向 东  
装帧设计: 关 飞

---

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社  
(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 71 字数 2562 千字 2008 年 1 月北京第 1 版第 1 次印刷

---

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

---

定 价: 198.00 元

版权所有 违者必究

## 本书主编和编写人员

**主 编** 汤仲明

**编写人员** (以姓名汉语拼音为序)

- 鲍云华** 中国军事医学科学院附属医院(解放军 307 医院)肿瘤科  
主任医师;教授,博士生导师
- 郭清华** 中国人民解放军总医院内分泌科 博士
- 胡大一** 北京大学人民医院心内科 主任医师,教授,博士生导师
- 黄 烽** 中国人民解放军总医院风湿科 主任医师,教授,博士生导师
- 郎景和** 北京协和医院妇产科 主任医师,主任,教授
- 刘文玲** 北京大学人民医院心内科 副主任医师
- 潘长玉** 中国人民解放军总医院内分泌科 主任医师,教授,博士生导师
- 潘 慧** 北京协和医院内分泌科 主治医师,医学博士
- 单渊东** 北京协和医院内科,血液病和临床药理学 主任医师
- 宋三泰** 中国军事医学科学院肿瘤中心,解放军 307 医院乳癌内科  
主任,博士生导师
- 汤晓芙** 北京协和医院神经科 主任医师,教授,博士生导师
- 汤仲明** 军事医学科学院 研究员,教授,博士生导师
- 王 姮** 北京协和医院内分泌科 主任医师,教授,博士生导师
- 徐道振** 北京地坛医院传染病学 主任医师,教授,博士生导师
- 赵维纲** 北京协和医院内分泌科 副主任医师,医学博士,副教授

# 序 言

生物技术是当今世界最活跃、发展最迅速和最令人关注的领域。1995~2004年10年中世界范围内批准新药和疫苗共276个,2000~2006年世界市场资本的平均年投入2912亿美元,比前6年增长约4倍。

本书历时六年收集原始资料,首次全面介绍美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品评价局(EMEA)批准授权上市的生物技术产品的原始资料,着重介绍我国国家食品药品监督管理局(SFDA)注册或批准上市的国内外产品;比较分析我国与国外研究开发生物技术药物的基本情况。

生物技术药物发展的原动力和源泉是生物技术理论和实践的发展,总论着重阐述生物技术对生物技术药物的推动作用,并比较了我国在各个领域的发展现状。

药物篇的生物技术药物按治疗适应证和用途分类。因为研究和开发药物的目的是提高和疾病斗争的能力,增强人民的健康和改善患者的生活质量。归根到底,只有从临床疗效和安全性,从临床综合治疗中的地位,才能正确评价生物技术药物的作用。为此特别感谢参加编写的临床专家,没有他(她)们的参加,本书是不可能完成的。

生产单位篇扼要介绍生产药物的生产单位的基本资料。生物技术药物的研发和生产单位的发展有不可分割的关系。希望我国生产单位能尽快赶上国际先进水平。希望有关各方面出台有利生产单位的政策和措施。读者对生物技术药物产品的进一步深入和跟踪研究,也可以与有关生产单位联系,或从其网站中获得更多信息。

希望本书能对读者治疗和处理患者、学习和教学、创新和设计、研究和开发、生产和销售、管理和领导有所启示,也希望得到您们的赐教。

在此谨代表作者们感谢化学工业出版社对出版本书的支持和巨大的努力。

汤仲明

军事医学科学院

2007年3月

# 目 录

## 总论篇

|                                        |          |
|----------------------------------------|----------|
| <b>0 生物技术药物总论</b>                      | <b>2</b> |
| 0.1 概要                                 | 2        |
| 0.1.1 生物技术药物的定义                        | 3        |
| 0.1.2 生物技术药物的分类                        | 3        |
| 0.1.3 研究开发生物技术药物的特点                    | 3        |
| 0.2 生物技术理论和实践的发展是生物技术药物发展的原动力          | 4        |
| 0.3 重组 DNA 产品                          | 6        |
| 0.3.1 重组人胰岛素替代动物 (牛或猪) 胰岛素治疗糖尿病        | 7        |
| 0.3.2 重组人生长因子替代人体垂体来源的生长因子治疗生长因子缺乏的矮小症 | 7        |
| 0.3.3 各种重组凝血因子替代各种血源性凝血因子              | 7        |
| 0.3.4 各种重组人生物技术产品替代各种尿源性生物技术产品         | 7        |
| 0.3.5 重组人生物技术产品替代组织来源生物技术产品的其他产品       | 8        |

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 0.3.6 各生产单位拥有的细胞、生产工艺及治疗疾病领域     | 8  |
| 0.4 单克隆抗体生物技术药物的出现和发展及其在疾病治疗中的作用 | 8  |
| 0.5 蛋白多肽的结构修饰及在生物技术药物发展中的作用      | 11 |
| 0.6 聚乙二醇化修饰及其作用                  | 11 |
| 0.7 重组和合成多肽类生物技术药物               | 11 |
| 0.8 用于多肽蛋白缓释植入微球制剂的技术            | 13 |
| 0.9 酶类生物技术药物                     | 14 |
| 0.10 生物技术产品的安全性问题                | 15 |
| 0.10.1 黑框警告和危及生命的严重不良反应和致死       | 15 |
| 0.10.2 过敏反应                      | 15 |
| 0.10.3 与药理作用相关的严重或致死性不良反应        | 16 |
| 0.10.4 血源性产品对病原体和病毒的传播           | 16 |
| 0.10.5 未确定原因的严重不良反应              | 16 |
| 0.11 我国生物技术药物的现状和存在的问题           | 16 |
| 参考文献                             | 16 |

## 药物篇

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| <b>1 靶向性抗肿瘤生物技术药物</b>   | <b>20</b> |
| 1.1 单抗类靶向药物发展历史和一般描述    | 20        |
| 1.2 抗体结构和靶向性及杀伤肿瘤细胞的关系  | 20        |
| 1.3 靶向性药物作用机制的分类        | 20        |
| 1.3.1 靶向肿瘤细胞表面特异性抗原的裸单抗 | 20        |
| 1.3.2 同位素连接靶向性单克隆抗体     | 22        |

|                                        |    |
|----------------------------------------|----|
| 1.3.3 抗癌药连接靶向性单克隆抗体                    | 24 |
| 参考文献                                   | 25 |
| 利妥昔单抗注射液                               | 25 |
| 美罗华 (中国), Mabthera (欧洲), Rituxan® (美国) |    |
| 注射用曲妥珠单抗                               | 32 |
| 赫赛汀® (中国), Herceptin®                  |    |
| 靶向 CD52 重组人源化单抗                        | 41 |
| Campath® (美国), MabCampath (欧洲)         |    |
| 靶向人血管内皮生长因子重组人源化单抗                     | 47 |



|                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.5 动物体内炎症模型的活性 .....                                                 | 197 |
| 4.3.6 其他活性 .....                                                        | 197 |
| 4.3.7 TNF- $\alpha$ 在疾病中的作用 .....                                       | 197 |
| 4.3.8 白介素-受体拮抗剂 .....                                                   | 197 |
| 4.3.9 药代动力学特点 .....                                                     | 197 |
| 4.4 共同或相似的不良反应 .....                                                    | 198 |
| 4.4.1 感染 .....                                                          | 198 |
| 4.4.2 神经学事件 .....                                                       | 198 |
| 4.4.3 血液学事件 .....                                                       | 198 |
| 4.4.4 恶性病 .....                                                         | 198 |
| 4.4.5 过敏 .....                                                          | 199 |
| 4.5 治疗银屑病的其他生物技术药物 .....                                                | 199 |
| 4.5.1 LFA-3: Fc 免疫抑制融合蛋白<br>(Alefacept) .....                           | 199 |
| 4.5.2 靶向 CD11a 人源化单克隆抗体 .....                                           | 199 |
| 4.5.3 银屑病 .....                                                         | 199 |
| 4.5.4 银屑病严重程度指数 (PASI), 皮肤<br>病学生命质量指数 (DLQI) 和医生<br>全面评价评分 (PGA) ..... | 199 |
| 注射用英夫利西单抗 .....                                                         | 200 |
| 类克, Remicade® .....                                                     |     |
| 注射用重组肿瘤坏死因子受体: Fc 融合蛋白 .....                                            | 213 |
| Enbrel® .....                                                           |     |
| 注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体<br>融合蛋白 .....                                    | 226 |
| 益赛普 .....                                                               |     |
| 重组人白介素 1 受体拮抗剂 .....                                                    | 228 |
| Kineret® .....                                                          |     |
| 靶向 TNF- $\alpha$ 重组人单克隆抗体 .....                                         | 233 |
| Humira® .....                                                           |     |
| 重组人 CTLA-4: Fc 融合蛋白 .....                                               | 241 |
| ORENCIA® .....                                                          |     |
| 靶向淋巴细胞抗原 CD2 的 LFA-3: Fc 融合<br>蛋白 .....                                 | 248 |
| AMEVIVE® .....                                                          |     |
| 注射用靶向 CD11a 人源化单抗 .....                                                 | 254 |
| RAPTIVA® .....                                                          |     |

## 5 治疗其他免疫疾病的生物技术 药物 .....

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.1 抗移植排斥蛋白多肽药物 .....                                               | 261 |
| 5.1.1 抗 Tac 单克隆抗体达昔单抗<br>(Daclizumab) 和巴利昔单抗<br>(Basiliximab) ..... | 261 |
| 5.1.2 第一代抗移植排斥的鼠源<br>单抗 .....                                       | 261 |
| 5.1.3 抑制免疫多肽——环孢霉素 .....                                            | 262 |
| 5.2 注射用胸腺肽 .....                                                    | 262 |
| 5.2.1 注射用胸腺素 $\alpha 1$ .....                                       | 262 |
| 5.2.2 注射用小牛胸腺肽 .....                                                | 262 |
| 5.2.3 注射用合成胸腺五肽 .....                                               | 263 |

|                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------|-----|
| 5.3 干扰素 $\gamma$ .....                                    | 263 |
| 参考文献 .....                                                | 263 |
| 抗 Tac 达昔单抗注射液 .....                                       | 264 |
| 赛尼哌 (中国), ZENAPAX® (欧美) .....                             |     |
| 抗 Tac 嵌合体巴利昔单抗 .....                                      | 269 |
| 舒莱® (中国), Simulect® (欧美) .....                            |     |
| 抗 CD3 鼠单抗 .....                                           | 275 |
| Orthoclone OKT® 3 .....                                   |     |
| 注射用鼠抗人 T 淋巴细胞 CD3 抗原单克隆<br>抗体 .....                       | 282 |
| 武生替善 .....                                                |     |
| 新山地明 (微乳化环孢素 A) .....                                     | 283 |
| Sandiimmun Neoral® 软胶囊, 环孢素注射<br>液, 山地明 (Sandimmun) ..... |     |
| 环孢素胶囊 .....                                               | 291 |
| 田可, 新赛斯平, 丽珠环明 .....                                      |     |
| 环孢素口服液 .....                                              | 293 |
| 赛斯平, 田可, 新赛斯平 .....                                       |     |
| 环孢素注射液 .....                                              | 295 |
| 注射用胸腺素 $\alpha 1$ .....                                   | 298 |
| 日达仙® (中国), ZADAXIN® (其他国家);<br>迈普新, 基泰, 和日 .....          |     |
| 注射用胸腺肽 .....                                              | 303 |
| 注射用胸腺五肽 .....                                             | 306 |
| 重组干扰素 $\gamma 1b$ .....                                   | 308 |
| Actimmune® .....                                          |     |
| 注射用重组人干扰素 $\gamma$ .....                                  | 312 |
| 上生雷泰, 伽玛 .....                                            |     |
| 6 治疗心血管病的生物技术药物 .....                                     | 314 |
| 6.1 被批准上市的药物 .....                                        | 314 |
| 6.1.1 溶栓药物或纤维蛋白溶解药物 .....                                 | 314 |
| 6.1.2 直接凝血酶抑制剂 .....                                      | 316 |
| 6.1.3 糖蛋白 (GP) IIb/IIIa 受体抑制剂 .....                       | 317 |
| 6.1.4 治疗充血性心力衰竭药物 .....                                   | 317 |
| 6.2 关于临床用药的问题 .....                                       | 317 |
| 参考文献 .....                                                | 317 |
| 阿替普酶 .....                                                | 318 |
| Activase® .....                                           |     |
| 阿替普酶 .....                                                | 326 |
| Cathflo™ Activase® (2mg) .....                            |     |
| 注射用重组人组织纤维蛋白溶酶原激活剂 .....                                  | 329 |
| 爱通立 (中国), Actilyse®, Rapilysin®, Retavase® .....          |     |
| 重组糖基化突变修饰组织型纤溶酶原激<br>活剂 .....                             | 334 |
| TNKase™ .....                                             |     |
| 链激酶 .....                                                 | 339 |
| 德链 (中国), Streptase® .....                                 |     |
| 注射用阿尼普酶 .....                                             | 345 |
| Eminase® (Beecham-Wuelfing GmbH 公司) .....                 |     |

|                                                                              |            |
|------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 和 Roberts Pharmaceutical 公司)                                                 |            |
| 注射用重组链激酶                                                                     | 348        |
| 尿激酶                                                                          | 350        |
| Abbokinase®                                                                  |            |
| 注射用尿激酶                                                                       | 354        |
| 洛欣                                                                           |            |
| 注射用重组人脑钠肽                                                                    | 357        |
| Natrecor®                                                                    |            |
| 静脉用抗Ⅱb/Ⅲa受体嵌合抗体 Fab 片段                                                       | 363        |
| ReoPro®                                                                      |            |
| 注射用血小板Ⅱb/Ⅲa受体抑制剂埃替非巴肽                                                        | 372        |
| Integrilin®                                                                  |            |
| 注射用重组水蛭素                                                                     | 381        |
| Refludan®                                                                    |            |
| 重组水蛭素变异体 1                                                                   | 388        |
| Revasc®, Iprivask®                                                           |            |
| 凝血酶抑制剂                                                                       | 394        |
| Angiomax®, Angiox®                                                           |            |
| 注射用牛肺来源抑肽酶                                                                   | 400        |
| Trasylol®                                                                    |            |
| 注射用牛肺来源抑肽酶                                                                   | 407        |
| 赫泰林, 壹枚泰                                                                     |            |
| 注射用降纤酶                                                                       | 408        |
| <b>7 造血生长因子类生物技术药物</b>                                                       | <b>412</b> |
| 7.1 引言                                                                       | 412        |
| 7.2 红细胞生成素 (EPO) 和其衍生物                                                       | 413        |
| 7.3 粒细胞集落刺激因子和其衍生物                                                           | 414        |
| 7.4 重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子                                                        | 414        |
| 7.5 重组人血小板生成素 (Thrombopoietin, TPO) 和重组白介素 11                                | 414        |
| 7.6 重组人干细胞因子 (Ancestim)                                                      | 415        |
| 7.7 重组人源化抗-C5 抗体 (Eculizumab)                                                | 415        |
| 阿法依泊汀 (重组人红细胞生成素注射液)                                                         | 415        |
| 利血宝, EPOGEN®, PROCRIT®                                                       |            |
| 倍他依泊汀                                                                        | 430        |
| 罗可曼 (中国), NeoRecormon® (欧洲)                                                  |            |
| 注射用重组人红细胞生成素                                                                 | 437        |
| 益比奥, 依普定, 佳林豪, 济脉饮, 环尔博                                                      |            |
| 5N-寡糖修饰阿法依泊汀                                                                 | 439        |
| Aranesp®                                                                     |            |
| 非格司亭 (重组人粒细胞集落刺激因子注射液)                                                       | 447        |
| 惠尔血, Neupogen®                                                               |            |
| 重组人粒细胞集落刺激因子注射液                                                              | 459        |
| 吉粒芬, 立生素, 惠尔血, 迪利升, 瑞血新, 特尔津, 吉赛欣, 白特喜, 洁欣, 金磊赛强, 里亚金, 津恤力, 泉升, 欣粒生, 瑞白, 保力津 |            |
| 聚乙二醇非格司亭                                                                     | 462        |

|                                           |            |
|-------------------------------------------|------------|
| Neulasta®                                 |            |
| 酵母表达重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子                      | 466        |
| Leukine®                                  |            |
| 莫拉司亭 (重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)                   | 475        |
| 先特能 (中国), Leucomax® (欧洲)                  |            |
| 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子注射液                       | 478        |
| 金磊赛源, 迪利升, 格宁, 特尔立, 吉洛因, 海之林, 里亚尔, 赛能尔    |            |
| 重组人血小板生成素注射液                              | 480        |
| 特比澳                                       |            |
| 重组白介素 11                                  | 483        |
| Neumega®                                  |            |
| 注射用重组人白介素 11                              | 490        |
| 迈格尔, 依星, 欣美格, 巨和粒 (大肠杆菌表达); 吉巨芬 (酵母表达)    |            |
| 重组人干细胞因子                                  | 492        |
| Stemgen®                                  |            |
| 人源化抗-C5 抗体                                | 497        |
| Soliris                                   |            |
| <b>8 凝血止血相关生物技术药物</b>                     | <b>502</b> |
| 8.1 凝血因子                                  | 502        |
| 8.2 血液凝固途径的各种蛋白                           | 502        |
| 8.3 血友病 A 治疗和凝血因子Ⅷ的发展                     | 503        |
| 8.3.1 凝血因子Ⅷ的批准史                           | 503        |
| 8.3.2 血浆来源凝血因子Ⅷ的抑制物                       | 503        |
| 8.4 血友病 B 和凝血因子Ⅸ产品                        | 503        |
| 8.5 凝血因子Ⅶ产品                               | 504        |
| 8.6 冻干人纤维蛋白原                              | 504        |
| 8.7 外用冻干凝血酶                               | 504        |
| 8.8 蛋白 C 产品                               | 504        |
| 参考文献                                      | 505        |
| 人血浆来源抗血友病因子 (单克隆抗体纯化法: M 法)               | 505        |
| Hemofil M                                 |            |
| 人血浆来源抗血友病因子 (因子Ⅷ: C, 巴氏消毒, 单克隆抗体纯化)       | 508        |
| Monoclata-P®                              |            |
| 人血源抗血友病因子/von Willebrand 因子复合物 (干燥, 巴氏消毒) | 512        |
| Humate-P®                                 |            |
| 冻干人凝血因子Ⅷ                                  | 518        |
| 康斯平                                       |            |
| 重组抗血友病因子                                  | 520        |
| Kogenate® FS                              |            |
| 重组抗血友病因子                                  | 523        |
| RECOMBINATE®                              |            |
| 重组抗血友病因子 (无血浆/白蛋白法)                       | 527        |
| Advate®                                   |            |

|                                                                                                                                                                                                      |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 缺失 B-结构区重组抗血友病因子                                                                                                                                                                                     | 533        |
| ReFacto®                                                                                                                                                                                             |            |
| 人血浆来源凝血因子Ⅸ浓缩物                                                                                                                                                                                        | 540        |
| Mononine®                                                                                                                                                                                            |            |
| 重组凝血因子Ⅸ                                                                                                                                                                                              | 544        |
| BeneFIX®                                                                                                                                                                                             |            |
| 静脉注射用重组活化凝血因子Ⅶa                                                                                                                                                                                      | 550        |
| 诺其(中国), NovoSeven® (欧美)                                                                                                                                                                              |            |
| 蛋白 C                                                                                                                                                                                                 | 558        |
| Ceprotin                                                                                                                                                                                             |            |
| 抗血栓形成药(活化)蛋白 C                                                                                                                                                                                       | 561        |
| Xigris®                                                                                                                                                                                              |            |
| 冻干人凝血酶原复合物                                                                                                                                                                                           | 566        |
| 康舒宁                                                                                                                                                                                                  |            |
| 冻干人纤维蛋白原                                                                                                                                                                                             | 568        |
| 外用冻干人凝血酶                                                                                                                                                                                             | 569        |
| 舒平莱士, 康立宁                                                                                                                                                                                            |            |
| 凝血酶                                                                                                                                                                                                  | 570        |
| <b>9 糖尿病治疗生物技术药物</b>                                                                                                                                                                                 | <b>573</b> |
| <b>9.1 胰岛素类</b>                                                                                                                                                                                      | <b>573</b> |
| 9.1.1 糖尿病和胰岛素作用                                                                                                                                                                                      | 573        |
| 9.1.2 发展史                                                                                                                                                                                            | 573        |
| 9.1.3 胰岛素治疗原则                                                                                                                                                                                        | 573        |
| 9.1.4 糖尿病医学处理标准指导原则                                                                                                                                                                                  | 573        |
| 9.1.5 各种制剂和分类                                                                                                                                                                                        | 574        |
| 9.1.6 注意事项                                                                                                                                                                                           | 576        |
| 9.1.7 胰岛素的安全性                                                                                                                                                                                        | 576        |
| 9.1.8 胰岛素临床试验                                                                                                                                                                                        | 576        |
| <b>9.2 其他治疗糖尿病和胰岛素并发症的生物技术药物</b>                                                                                                                                                                     | <b>577</b> |
| 9.2.1 注射用重组胰高血糖素(诺和生 GlucaGen®, Novo Nordisk)                                                                                                                                                        | 577        |
| 9.2.2 肠降血糖素类似物 Exenatide                                                                                                                                                                             | 577        |
| 9.2.3 合成人胰淀素类似物注射液 Pramlintide acetate                                                                                                                                                               | 577        |
| 参考文献                                                                                                                                                                                                 | 577        |
| 猪或牛胰岛素注射液                                                                                                                                                                                            | 578        |
| 中性猪或牛胰岛素注射液                                                                                                                                                                                          | 580        |
| 精蛋白锌猪或牛胰岛素注射液                                                                                                                                                                                        | 582        |
| 低精蛋白锌猪或牛胰岛素注射液                                                                                                                                                                                       | 584        |
| 万苏林                                                                                                                                                                                                  |            |
| 各种注射用重组胰岛素(rDNA 来源)(丹麦诺和诺德公司)                                                                                                                                                                        | 585        |
| Actrapid® (欧洲), Novolin® R (美国), 诺和灵 R (中国); Velosulin® BR; Protaphane®, Insulatard (欧洲), Novolin® N (美国), 诺和灵 N (中国); Monotard® (欧洲), Novolin® L (美国); Ultratard; Mixtard, Actraphane (欧); 诺和灵 (中国) |            |
| 各种重组胰岛素(rDNA 来源)(美国 Eli Lilly 公司)                                                                                                                                                                    | 595        |

|                                                                                                                                                          |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Humulin® R, 优泌林 R, 优泌杰 (Humalog R); Humulin® N, 优泌林 N, 中效优泌杰; Lente®, Humulin® L; Humulin® U, Utralente® (美国); Humulin® 70/30, 优泌林 70/30; Humulin® 50/50 |            |
| 各种重组人胰岛素(rDNA 来源)(德国 Hoechst Marion Roussel 公司)                                                                                                          | 599        |
| Insuman Rapid, Insuman Comb 50; Insuman Comb 25; Insuman Comb 15; Insuman Basal; Insuman Infusate                                                        |            |
| 重组人胰岛素注射液                                                                                                                                                | 604        |
| 苏泌琳、万邦林 R、甘舒霖 R                                                                                                                                          |            |
| 精蛋白重组人胰岛素注射液                                                                                                                                             | 607        |
| 甘舒霖 N, 万邦林 N, 甘舒霖 30R                                                                                                                                    |            |
| 重组人胰岛素吸入粉                                                                                                                                                | 609        |
| EXUBERA®                                                                                                                                                 |            |
| 赖脯胰岛素注射液                                                                                                                                                 | 621        |
| 优泌乐(中国), Humalog® (美国, 欧洲)                                                                                                                               |            |
| 门冬胰岛素注射液                                                                                                                                                 | 628        |
| 诺和锐, 诺和锐特充(中国); NovoRapid (欧洲), NovoLog® (美国)                                                                                                            |            |
| 甘精胰岛素注射液                                                                                                                                                 | 635        |
| 来得时(中国), LANTUS® (美国, 欧洲)                                                                                                                                |            |
| 重组胰岛素类似物 Detemir                                                                                                                                         | 642        |
| Levemir®                                                                                                                                                 |            |
| 注射用生物合成胰高血糖素                                                                                                                                             | 649        |
| 诺和生(中国), GlucaGen® (美国)                                                                                                                                  |            |
| 肠降血糖素类似物                                                                                                                                                 | 652        |
| BYETTA™                                                                                                                                                  |            |
| 合成人胰淀素类似物注射液                                                                                                                                             | 658        |
| SYMLIN®                                                                                                                                                  |            |
| <b>10 其他内分泌类生物技术药物</b>                                                                                                                                   | <b>667</b> |
| <b>10.1 人生长激素</b>                                                                                                                                        | <b>667</b> |
| 10.1.1 发展历史                                                                                                                                              | 667        |
| 10.1.2 国外人生长激素产品的主要生产厂家、上市时间、适应证和批准时间                                                                                                                    | 667        |
| 10.1.3 我国生长激素产品                                                                                                                                          | 668        |
| <b>10.2 生长激素的一般特性</b>                                                                                                                                    | <b>668</b> |
| 10.2.1 人生长激素(hGH)的作用机制                                                                                                                                   | 668        |
| 10.2.2 人生长激素的抑制剂                                                                                                                                         | 669        |
| <b>10.3 重组人胰岛素样生长因子和其复合物</b>                                                                                                                             | <b>670</b> |
| 10.3.1 Tercica 公司的重组人胰岛素样生长因子                                                                                                                            | 670        |
| 10.3.2 Insmed Inc 公司的重组人胰岛素样生长因子/人胰岛素样生长因子-结合蛋白-3 二元蛋白的复合物                                                                                               | 670        |
| <b>10.4 其他蛋白多肽类内分泌激素</b>                                                                                                                                 | <b>670</b> |
| 10.4.1 各种醋酸去氨加压素制剂                                                                                                                                       | 670        |
| 10.4.2 注射用三氟醋酸绵羊可的瑞林                                                                                                                                     | 671        |
| 重组人生长激素                                                                                                                                                  | 671        |
| Nutropin® (粉针剂), Nutropin AQ® (水溶液)                                                                                                                      |            |

|                                                                                          |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 剂), Nutropin AQ Pen <sup>®</sup> , Nutropin Depot <sup>®</sup>                           |            |
| 重组人生长激素                                                                                  | 682        |
| 优猛苗(中国), HuMatrope <sup>®</sup> (美国)                                                     |            |
| 重组人生长激素                                                                                  | 690        |
| 健豪宁(中国), Genotropin <sup>®</sup> (美国)                                                    |            |
| 重组人生长激素                                                                                  | 697        |
| 诺展(中国), Norditropin <sup>®</sup> (美国)                                                    |            |
| 重组人生长激素                                                                                  | 702        |
| Serostim <sup>®</sup> (粉剂), Serostim <sup>®</sup> LQ(液体剂)                                |            |
| 重组人生长激素                                                                                  | 708        |
| 思真 <sup>®</sup> (中国), Saizen <sup>®</sup>                                                |            |
| 注射用重组人生长激素(冻干粉和注射液)                                                                      | 713        |
| 赛增, 安苏萌, 赛高路, 珍怡, 海之元                                                                    |            |
| 醋酸奥曲肽                                                                                    | 715        |
| 善宁注射剂, Sandostatin <sup>®</sup> Injection, 善龙<br>长效剂, Sandostatin LAR <sup>®</sup> Depot |            |
| 醋酸奥曲肽注射液                                                                                 | 724        |
| 益谱柠, 依普比善, 培新, 金迪林, 星安忆                                                                  |            |
| 注射用生长抑素                                                                                  | 727        |
| 抑克                                                                                       |            |
| PEG 生长激素类受体拮抗剂                                                                           | 729        |
| Somavert <sup>®</sup> (美国和欧洲)                                                            |            |
| 醋酸去氨加压素                                                                                  | 735        |
| DDAVP <sup>®</sup>                                                                       |            |
| 注射用三氟醋酸绵羊可的瑞林                                                                            | 741        |
| ACTHREL <sup>®</sup>                                                                     |            |
| 重组人胰岛素样生长因子(美卡舍明)                                                                        | 745        |
| INCRELEX <sup>TM</sup>                                                                   |            |
| 重组人胰岛素样生长因子(美卡舍明)/胰岛素<br>样生长因子-结合蛋白-3 复合物                                                | 749        |
| IPLEXTM <sup>TM</sup>                                                                    |            |
| <b>11 抗病毒生物技术药物</b>                                                                      | <b>755</b> |
| <b>11.1 干扰素类</b>                                                                         | <b>755</b> |
| <b>11.1.1 一般介绍</b>                                                                       | <b>755</b> |
| <b>11.1.2 干扰素 <math>\alpha</math></b>                                                    | <b>755</b> |
| <b>11.1.3 批准上市的干扰素 <math>\alpha</math></b>                                               | <b>756</b> |
| <b>11.2 聚乙二醇化干扰素</b>                                                                     | <b>757</b> |
| <b>11.2.1 注射用聚乙二醇化干扰素 <math>\alpha</math> 2b</b>                                         | <b>757</b> |
| <b>11.2.2 注射用聚乙二醇化干扰素 <math>\alpha</math> 2a</b>                                         | <b>757</b> |
| <b>11.2.3 佩乐能和派罗欣的比较</b>                                                                 | <b>758</b> |
| <b>11.3 人源化单抗 Palivizumab</b>                                                            | <b>758</b> |
| <b>11.4 HIV-1 与 CD4<sup>+</sup> 细胞融合的抑制剂恩夫<br/>韦肽 (Enfuvirtide, FUZEON<sup>®</sup>)</b>  | <b>758</b> |
| 参考文献                                                                                     | 758        |
| 重组人干扰素 $\alpha$ 2a                                                                       | 759        |
| 罗菟慷(中国), Roferon <sup>®</sup> -A(美国)                                                     |            |
| 重组人干扰素 $\alpha$ 2a                                                                       | 767        |
| 注射用重组人干扰素 $\alpha$ 2a: 福康泰, 因特芬,<br>贝尔芬, 迪恩安, 万复洛                                        |            |
| 重组人干扰素 $\alpha$ 2a 注射液: 因特芬                                                              |            |
| 重组人干扰素 $\alpha$ 2a 栓剂: 奥平, 长生德佳, 淑润                                                      |            |

|                                                         |     |
|---------------------------------------------------------|-----|
| 聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 2a                                     | 770 |
| 派罗欣(中国), PEGASYS <sup>®</sup> (美国)                      |     |
| 重组干扰素 $\alpha$ 2b                                       | 783 |
| 甘乐能(中国), Intron <sup>®</sup> A(美国)                      |     |
| 重组人干扰素 $\alpha$ 2b 注射液                                  | 802 |
| 里亚美, 安达芬, 万复因, 远策素, 长生扶<br>康, 隆化诺, 安福隆, 英特龙, 复力生,<br>捷抚 |     |
| 注射用聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 2b                                  | 804 |
| 佩乐能(中国), PEG-Intron <sup>®</sup> (美国)                   |     |
| 注射用重组人干扰素 $\alpha$ 1b                                   | 813 |
| 注射用重组人干扰素 $\alpha$ 1b: 干扰灵, 赛若金,<br>运德素                 |     |
| 重组人干扰素 $\alpha$ 1b 注射液: 运德素                             |     |
| 重组人干扰素 $\alpha$ 1b 滴眼液: 长生扶明, 滴宁                        |     |
| 重组集成干扰素 $\alpha$ 注射液                                    | 815 |
| 千复津(中国), Infergen <sup>®</sup> , Intermune <sup>®</sup> |     |
| 注射用人淋巴母细胞干扰素 $\alpha$ n1                                | 823 |
| Wellferon <sup>®</sup>                                  |     |
| 靶向合胞病毒单抗                                                | 828 |
| Synagis <sup>®</sup>                                    |     |
| 恩夫韦肽                                                    | 831 |
| FUZEON <sup>®</sup>                                     |     |

## 12 生殖系统生物技术药物 839

|                                                            |            |
|------------------------------------------------------------|------------|
| <b>12.1 治疗不育症生物技术药物</b>                                    | <b>839</b> |
| <b>12.1.1 被批准上市的治疗不育症的蛋白<br/>多肽药物</b>                      | <b>839</b> |
| <b>12.1.2 治疗不育症生物技术药物的生产<br/>技术的重大进展</b>                   | <b>840</b> |
| <b>12.1.3 促性腺激素类的机制和临床用途</b>                               | <b>840</b> |
| <b>12.1.4 辅助生殖技术中各种生物技术<br/>药物的应用</b>                      | <b>842</b> |
| <b>12.1.5 男性不育症的生物技术药物治疗</b>                               | <b>842</b> |
| <b>12.1.6 我国不育症生物技术药物治疗<br/>现状</b>                         | <b>843</b> |
| <b>12.2 治疗骨质疏松症生物技术药物</b>                                  | <b>843</b> |
| <b>12.3 生物技术药物被批准的其他生殖系统<br/>疾病适应证</b>                     | <b>843</b> |
| <b>12.3.1 尿绒毛膜促性腺激素治疗男性青春<br/>前期隐睾症和低促性腺激素性机能<br/>低下症</b>  | <b>843</b> |
| <b>12.3.2 醋酸亮丙瑞林治疗女性子宫内膜<br/>异位症和子宫平滑肌瘤</b>                | <b>843</b> |
| <b>12.3.3 醋酸那法瑞林治疗两种性别儿童的<br/>中枢性青春早期早熟和妇女子宫内膜<br/>异位症</b> | <b>844</b> |
| 参考文献                                                       | 844        |
| 注射用尿促性腺激素                                                  | 844        |
| Fertinex, Metrodin <sup>®</sup>                            |            |

|                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 注射用尿促性腺激素                                                                                                                               | 848 |
| 喜美康、护玖贡（中国）、Humegon®（美国）                                                                                                                |     |
| 注射用尿促性腺激素                                                                                                                               | 852 |
| Repronex®（美国），Menogon®（欧洲）                                                                                                              |     |
| 注射用尿促性腺激素                                                                                                                               | 857 |
| 注射用人尿源绒毛膜促性腺激素                                                                                                                          | 858 |
| 波热尼乐（中国），Pregnyl®（欧洲和美国）                                                                                                                |     |
| 注射用妊娠绒毛膜促性腺激素                                                                                                                           | 860 |
| Novarel®                                                                                                                                |     |
| 注射用尿源绒毛膜促性腺激素                                                                                                                           | 861 |
| 注射用重组绒毛膜促性腺激素 $\alpha$                                                                                                                  | 863 |
| 艾泽（中国），Ovidrel®（美国），Ovidrelle（欧洲）                                                                                                       |     |
| 重组人促卵泡激素 $\alpha$                                                                                                                       | 870 |
| 果纳芬（中国），Gonal-F®（美国）                                                                                                                    |     |
| 注射用重组人促卵泡激素 $\beta$                                                                                                                     | 884 |
| 普丽康（中国），Puregon®（欧洲），Follistim®（美国）                                                                                                     |     |
| 重组人黄体生成素 $\alpha$                                                                                                                       | 893 |
| Luveris®                                                                                                                                |     |
| 醋酸亮丙瑞林                                                                                                                                  | 899 |
| LUPRON®, LUPRON Depot® 3.75mg, LUPRON Depot®-3 Month 11.25mg, LUPRON Depot-Ped 7.5mg, LUPRON Depot-Ped 11.25mg, LUPRON Depot-Ped 15.0mg |     |
| 注射用醋酸亮丙瑞林                                                                                                                               | 909 |
| 抑那通                                                                                                                                     |     |
| 醋酸戈舍瑞林                                                                                                                                  | 912 |
| Antagon™（美国），Orgalutran®（欧洲）                                                                                                            |     |
| 注射用阿拉瑞林                                                                                                                                 | 916 |
| 注射用醋酸西曲瑞克                                                                                                                               | 917 |
| 思则凯（中国），Cetrotide®（欧洲和美国）（Serono 公司）                                                                                                    |     |
| 注射用重组人甲状旁腺激素                                                                                                                            | 921 |
| Forteo®                                                                                                                                 |     |
| 鲑鱼降钙素                                                                                                                                   | 929 |
| 注射用密盖息（中国），Miacalcin®（美国），密盖息鼻喷剂（中国），Miacalcin®（美国）                                                                                     |     |
| 鲑鱼降钙素注射液                                                                                                                                | 935 |
| 固通宁，盖瑞宁，国泰宁                                                                                                                             |     |
| 鲑鱼降钙素鼻喷剂                                                                                                                                | 936 |
| 金尔力，达芬盖                                                                                                                                 |     |
| 重组鲑鱼降钙素                                                                                                                                 | 939 |
| Forcaltonin                                                                                                                             |     |
| 注射用缩宫素和缩宫素鼻喷剂                                                                                                                           | 941 |

### 13 治疗或预防呼吸系统疾病的生物技术药物 944

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| 13.1 高特异性抗 IgE 结合单抗——新型治疗哮喘病药物 | 944 |
|--------------------------------|-----|

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 13.2 Pulmozyme 吸入剂与标准治疗联用处理囊性纤维化病人改善肺功能                            | 944 |
| 13.3 血浆来源人 $\alpha_1$ -蛋白酶抑制剂治疗先天性 $\alpha_1$ -蛋白酶抑制剂缺乏有肺气肿临床证据的病人 | 945 |
| 参考文献                                                               | 945 |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 靶向 IgE 受体人源化单抗           | 946 |
| Xolair®                  |     |
| 重组 DNA 酶 I               | 951 |
| Pulmozyme®               |     |
| 血浆来源 $\alpha_1$ -蛋白酶抑制剂  | 955 |
| Prolastin®               |     |
| 血浆来源 $\alpha_1$ -蛋白酶抑制剂  | 959 |
| Aralast™                 |     |
| 血浆来源人 $\alpha_1$ -蛋白酶抑制剂 | 963 |
| Zemaira™                 |     |

### 14 治疗中枢和外周神经系统用生物技术药物 968

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 14.1 治疗多发性硬化症的生物技术药物         | 968 |
| 14.1.1 背景                    | 968 |
| 14.1.2 多发性硬化症的临床疾病分类         | 968 |
| 14.1.3 被批准上市的治疗多发性硬化症的生物技术药物 | 968 |
| 14.2 肉毒毒素治疗神经肌肉接头疾病          | 969 |
| 14.2.1 A 型肉毒杆菌毒素             | 969 |
| 14.2.2 B 型肉毒杆菌毒素             | 970 |
| 14.3 鼠源性神经生长因子               | 970 |
| 参考文献                         | 970 |

|                          |      |
|--------------------------|------|
| 重组干扰素 $\beta 1b$         | 970  |
| Betaseron®               |      |
| 重组干扰素 $\beta 1a$         | 976  |
| AVONEX®                  |      |
| 重组干扰素 $\beta 1a$         | 984  |
| 利比（中国），Rebif®（美国）        |      |
| 谷赖丙酯氨基酸聚合物               | 990  |
| COPAXONE®                |      |
| 靶向整联蛋白 $\alpha 4$ -亚单位单抗 | 996  |
| TYSABRI®                 |      |
| 治疗用 A 型肉毒毒素              | 1002 |
| 保妥适（中国），BOTOX®（美国）       |      |
| 治疗用 A 型肉毒毒素              | 1010 |
| BTXA，横力®                 |      |
| B 型肉毒杆菌毒素                | 1011 |
| MyoBloc®, NeuroBloc      |      |
| 注射用鼠神经生长因子               | 1016 |
| 思经复，金路捷                  |      |

## 15 治疗或预防遗传疾病相关的生物技术药物 ..... 1018

- 15.1 引言 ..... 1018
- 15.2 胎盘提取和重组  $\beta$ -葡萄糖脑苷酯酶治疗  
I 型高歇 (Gaucher) 病 ..... 1019
- 15.3 溶酶体疾病的重组酶替代治疗 ..... 1019
  - 15.3.1 I 型黏多糖贮积病和  $\alpha$ -L-艾杜糖醛  
酸酶替代治疗 ..... 1019
  - 15.3.2 II 型黏多糖贮积病和艾杜糖-2-硫  
酸酯酶替代治疗 ..... 1020
  - 15.3.3 IV 型黏多糖贮积病和重组 N-乙酰  
半乳糖胺-4-硫酸酯酶的替代  
治疗 ..... 1020
  - 15.3.4 糖原贮积病 II 型和人酸性葡萄糖  
苷酶  $\alpha$  替代治疗 ..... 1021
- 15.4 法布里病和重组  $\alpha$ -半乳糖苷酶 A,  
Agalsidase alfa 和 Agalsidase beta  
的替代治疗 ..... 1021
- 15.5  $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶缺乏症和各种血浆来源人  
 $\alpha_1$ -蛋白酶抑制剂的替代治疗 ..... 1022
- 参考文献 ..... 1022
- 注射用胎盘源性  $\beta$ -葡萄糖脑苷酯酶 ..... 1023  
Ceredase®
- 重组  $\beta$ -葡萄糖脑苷酯酶 ..... 1025  
Cerezyme®
- 重组 N-乙酰半乳糖胺-4-硫酸酯酶变体 ... 1028  
Naglazyme™
- 重组  $\alpha$ -L-艾杜糖醛酸酶 ..... 1031  
Aldurazyme®
- 重组艾杜糖-2-硫酸酯酶 ..... 1036  
ELAPRASE™

- 静脉输注重组人酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶 ..... 1039  
MYOZYME®
- $\alpha$ -半乳糖苷酶 A 阿法 ..... 1044  
Replagal®
- 重组  $\alpha$ -半乳糖苷酶 A 倍他 ..... 1047  
Fabrazyme®
- 牛肺来源聚乙二醇化腺苷脱氨酶 ..... 1051  
Adagen®

## 16 其他杂类生物技术药物 ..... 1055

- 治疗视网膜 CMV 寡核苷酸 ..... 1055  
Vitravene™
- 聚乙二醇化寡核苷酸 ..... 1057  
Macugen®
- 重组血小板源性生长因子 ..... 1061  
Regranex®
- 骨形态生成蛋白-1 阿法 ..... 1064  
Osigraft
- 骨形态生成蛋白-2 阿法 ..... 1066  
InductOs
- 冻干外用重组牛碱性成纤维细胞生长  
因子 ..... 1070  
贝复济, 见林
- 重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液  
或凝胶 ..... 1071  
贝复济
- 重组人表皮生长因子衍生物滴眼剂 ..... 1072  
金因舒, 康合素, 易孚
- 注射用胰蛋白酶 ..... 1074
- 注射用乌司他丁 ..... 1075  
天普洛安
- 注射用尤瑞克林 ..... 1076  
凯力康

## 生产单位篇

## 17 国外生产生物技术药物的单位和公司 ..... 1080

## 18 中国生产生物技术药物的单位和公司 ..... 1091

- 18.1 一般概况 ..... 1091
- 18.2 生产单位的产品和地址简介 ..... 1091
  - 18.2.1 生产基因重组生物技术药物的  
单位 (按城市顺序排列) ..... 1091

- 18.2.2 生产人血源性生物技术药物的  
单位 ..... 1096
- 18.2.3 专门生产合成多肽生物技术药物的  
单位 (按城市顺序排列) ..... 1097
- 18.2.4 人尿源性生物技术药物生产  
单位 ..... 1097
- 18.2.5 原生化制药厂 ..... 1102
- 18.2.6 其他 ..... 1107
- 参考文献 ..... 1109
- 名词解释 ..... 1110
- 中文索引 ..... 1114
- 英文索引 ..... 1119

# 总论篇

# 生物技术药物总论

## 0.1 概要

生物技术、原子技术及计算机技术被誉为 20 世纪三大技术革命。生物技术是当今世界范围最活跃、

发展最迅速和最令人关注的领域。图 0-1 显示了从 1994~2005 年国际范围市场资本投向生物技术领域增长的统计。图 0-2 是每年批准新生物技术药物和新适应证的增长。概括反映了世界范围内生物技术和生物技术药物的发展现状<sup>[1]</sup>。

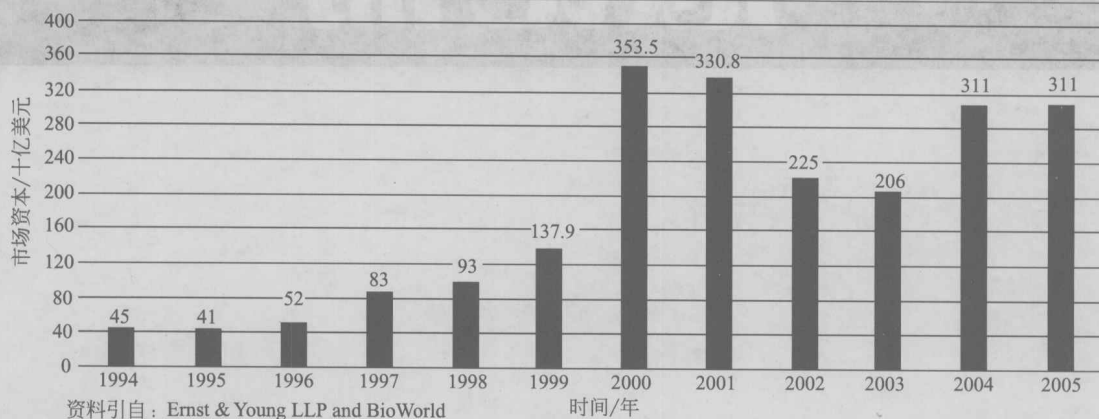


图 0-1 1994~2005 年国际范围市场资本投向生物技术领域的增长统计<sup>[1]</sup>

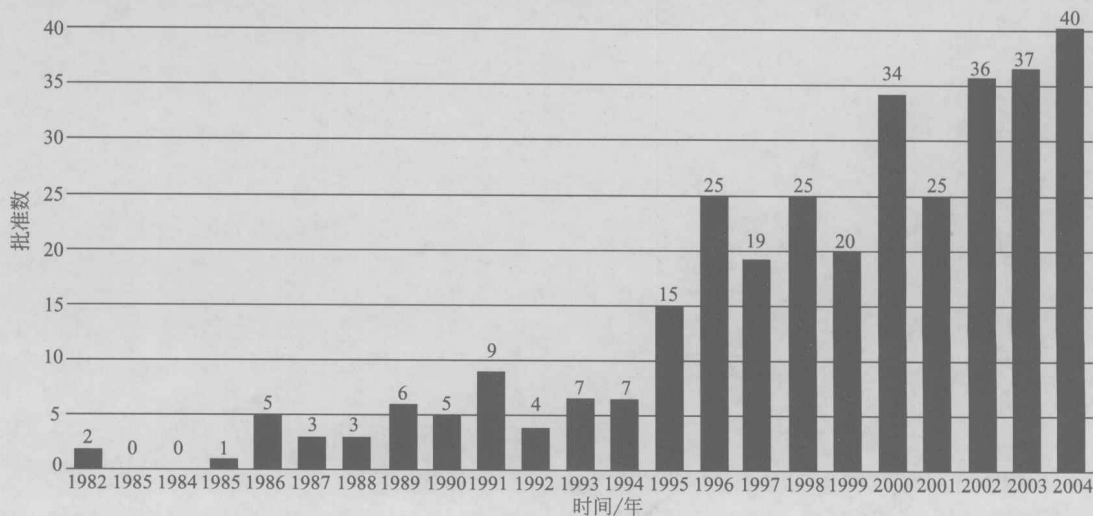


图 0-2 每年批准新生物技术药物和新适应证的增长<sup>[1]</sup>

本书主要收集了经美国食品药品监督管理局 (FDA)<sup>[2]</sup>, 欧洲药品评价局 (EMEA)<sup>[3]</sup> 批准授权上市的生物技术产品 (Bio-technology-derived drug) 共 181 个 (其中在中国注册上市产品<sup>[4]</sup> 58 个, 占 33%)。着重介绍我国国家食品药品监督管理局 (SFDA) 注册或批准上市的国内外产品<sup>[4]</sup>; 比较分析我国与国外研究开发生物技术药物情况。

因为药物研究公司发展变化很大, 有些曾为生物技术药物创新研发作出重要贡献的公司, 在它们研发出重要产品批准上市后, 由于种种原因, 尤其是不能忍受大规模生产和新药临床上市后临床产品供应、产品生产优化, 销售等方面巨额资金和人员等需求, 不得不把产品专有权卖给大公司, 原来创新公司消灭或成为附属的子公司, 如 Immunex 在获得 FDA 批准 Enbrel 上市后即被 Amgen 公司收购成为附属 Amgen 的子公司; Chiron 公司曾是工业领先, 作出开创性科学发现和创造出改善人们健康的革命性产品, 曾在干扰素  $\beta$ 、重组人白介素 2、乙肝疫苗和重组血小板源性生长因子方面作出贡献现已被 Novartis 公司收购, 在凝血因子研究中作出重要贡献的 Genetic Institute 也已被 Wyeth 合并。但是本书仍尊重历史, 按照在美国 FDA 首次注册的公司进行介绍。

### 0.1.1 生物技术药物的定义

本书生物技术产品的定义参照国际协调会议文件<sup>[5]</sup>并作适当调整: “生物技术产品是来源于细菌、酵母、昆虫、植物和哺乳动物细胞等各种表达系统得到的特征细胞产物; 使用适应证包括人体内诊断药物, 治疗药物或预防药物。生物技术产品的活性物质包括蛋白质或多肽, 蛋白多肽类似物或衍生物, 由蛋白多肽组成的药物产品。这些蛋白或多肽可能是来自细胞培养, 或用重组 DNA 技术 (recombinant DNA technology, rDNA) 生产, 也包括用转基因植物和动物生产产品”。此定义确定了生物技术药物的三个方面的主要特点: 即产品来源于生物, 依赖生物技术的发展; 产品用于诊断、治疗和预防; 典型活性物质为蛋白质或多肽, 蛋白多肽类似物或衍生物, 是蛋白多肽组成的药物产品。

但本书中生物技术药物①不包括疫苗和细胞等制品; ②增加了合成多肽和寡聚核苷酸类药物; ③主要为治疗药物, 和最近 FDA 分类的治疗性蛋白相似。加入合成多肽药物的原因是: 合成多肽和生物合成多肽结构相同, 原先化学合成的多肽有些以后改用重组 DNA 方法生产 (如鲑鱼降钙素和脑钠肽); 合成多肽和生物合成多肽功能和适应证完全相同, 许多合成多肽原来就是内源性生物合成的激素, 其代谢降解途径有许多相似。不能排除蛋白的小肽代谢物在药物疗效和安全性中的作用。

### 0.1.2 生物技术药物的分类

本书药物篇中的生物技术药物按治疗适应证和用途分类。因为研究和开发生物技术药物的目的是提高和疾病斗争的能力, 增强人民健康和改善患者生活质量。本书主要目的是想更深入了解生物技术药物的出现, 对临床各种疾病的治疗到底起了什么作用; 哪些生物技术药

物被公认接受成为一线首选的药物; 生物技术药物在临床各种疾病综合治疗中的地位; 生物技术药物应用中存在什么问题; 生物技术药物不良反应的特点是什么。表 0-1 为生物技术药物按治疗适应证和用途的分类统计。

表 0-1 生物技术药物按治疗适应证和用途的分类统计

| 类别<br>序号 | 按治疗适应证和用途分类                | 药或制<br>剂数 | 百分率<br>/% |
|----------|----------------------------|-----------|-----------|
| 1        | 靶向性抗肿瘤生物技术药物               | 10        | 4.0       |
| 2        | 内分泌类抗肿瘤肽                   | 19        | 7.5       |
| 3        | 其他抗肿瘤生物技术药物                | 10        | 4.0       |
| 4        | 治疗类风湿关节炎和相关免疫疾<br>病的生物技术药物 | 8         | 3.2       |
| 5        | 治疗其他免疫疾病的生物技术药物            | 14        | 5.6       |
| 6        | 治疗心血管病的生物技术药物              | 18        | 7.1       |
| 7        | 造血生长因子类生物技术药物              | 15        | 6.0       |
| 8        | 凝血止血相关生物技术药物               | 17        | 6.7       |
| 9        | 治疗糖尿病类生物技术药物               | 37        | 14.7      |
| 10       | 其他内分泌类生物技术药物               | 21        | 8.3       |
| 11       | 抗病毒生物技术药物                  | 17        | 6.7       |
| 12       | 生殖系统生物技术药物                 | 30        | 11.9      |
| 13       | 呼吸系统疾病用生物技术药物              | 5         | 2.0       |
| 14       | 中枢和外周神经系统用生物技术药物           | 10        | 4.0       |
| 15       | 治疗或预防遗传疾病相关的生物<br>技术药物     | 9         | 3.6       |
| 16       | 其他杂类生物技术药物                 | 12        | 4.8       |
| 合 计      |                            | 252       | 100       |

表 0-1 的统计表明生物技术药物的治疗范围已覆盖很广泛的疾病范围, 对许多疑难疾病 “不治之症” 的治疗中取得有益的新突破。很多药物成为综合治疗首选一线治疗药物和为临床治疗指导原则载<sup>[6,7]</sup>。

### 0.1.3 研究开发生物技术药物的特点

传统药物的发现是依赖于意外发现或先导化合物基础上从千万个化合物中经广泛艰苦筛选得到的, 在发现新药时往往对其作用机制和特点不甚了解, 或依赖与先导化合物比较进行临床前或临床研究。与之相反, 生物技术药物的构思和产生, 往往是在分子生物学和生物高技术基础上的生物和医学各个学科分支理论和实验发展的产物, 每类生物技术药物都往往有各自深刻的理论假设或作用机制背景, 具有 “深思熟虑” 的创新特点。生物技术药物的活性往往与内源性蛋白相同 (或接近相似), 也依赖于二级、三级和 (有时) 四级的复杂结构。

本书药物篇各章前均有简单综述, 概括该章这类生物技术药物发展的历史和背景, 阐明药物在疾病治疗中的地位; 每个药物处方资料条目中则详细提供药物的作用机制。总论篇中将不重复叙述属于各类生物技术药物的内容。

图 0-3 显示生物技术药物研发 (R&D) 的过程与化学药物基本相似。但是值得注意的是: 生物技术药物的研发前期有 2~10 年的科学发现过程。生物技术药物的发现和分子生物学与疾病分子机制的深入了解有密切关系。生物技术药物的临床研究时间平均约需 9 年, 临床验证是生物技术药物最艰难和耗费最大的阶段。

生物技术药物的研发过程

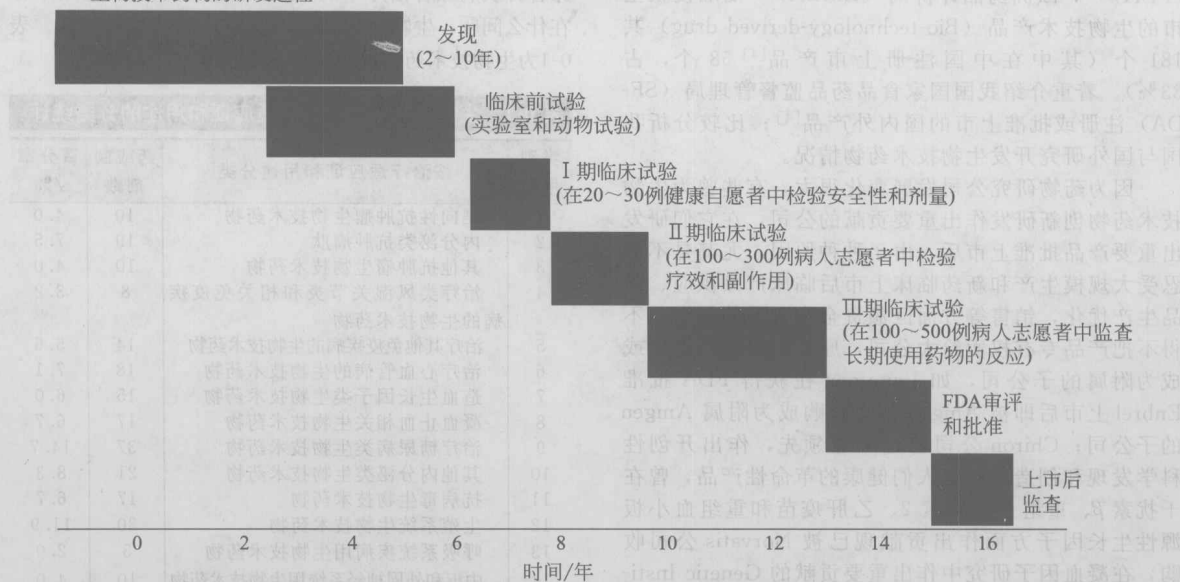


图 0-3 生物技术药物的发现，临床前研究，临床 I、II 和 III 期研发 (R&D) 和批准的时间进程

(资料来源: Ernst & Young LLP. Biotechnology Industry Report: Convergence, 2000)

## 0.2 生物技术理论和实践的发展是生物技术药物发展的原动力

生物技术药物发展的主要原动力是生物技术

理论和实践的发展，表 0-2 列出了生物技术发展的重要历史事件 (historical timeline) 及生物技术药物发展重要历史事件的对照表<sup>[1,8,9]</sup>。黑体粗字是 Genentech 公司认为生物技术药物发展中里程碑 (milestone) 性质的事件。此表清楚地显示：生物技术药物发展的原动力和源泉是生物技术的发展，反之，生物技术药物的发展也推动整个生物技术的发展。以下各节将分别叙述各种生物技术的驱动作用。

表 0-2 生物技术和生物技术药物的历史事件的进程

| 时间/年        | 生物技术发展的重要事件                               | 生物技术药物发展的重要事件 |
|-------------|-------------------------------------------|---------------|
| 公元前 1750    | 闪族人酿啤酒                                    |               |
| 公元前 500     | 中国人用发霉的大豆粗制物治疗烫伤                          |               |
| 公元前 250     | 希腊人轮换农作物是土壤肥料最大化                          |               |
| 公元后 100     | 中国用菊花粉作杀虫剂                                |               |
| 1700 年前     | Babylonian Jews 描述血友病在欧洲的几个皇族间的传播         |               |
| 1590        | Janssen 发现显微镜                             |               |
| <b>1663</b> | <b>Hooke 首次描述细胞<sup>①</sup></b>           |               |
| 1675        | Leeuwenhoek 发现细菌                          |               |
| 1797        | Jenner 接种儿童病毒疫苗保护天花                       |               |
| 1802        | 首次出现“生物学”名词                               |               |
| <b>1830</b> | <b>发现蛋白质<sup>②</sup></b>                  |               |
| 1833        | 首次分离酶                                     |               |
| <b>1855</b> | <b>发现大肠杆菌 (以后成为遗传工程的重要工具)<sup>③</sup></b> |               |
| 1863        | 孟德尔 (遗传学奠基人) 研究豌豆                         |               |
| 1869        | 从鲑鱼精子中发现 DNA                              |               |
| 1877        | Koch 发现细菌染色方法                             |               |