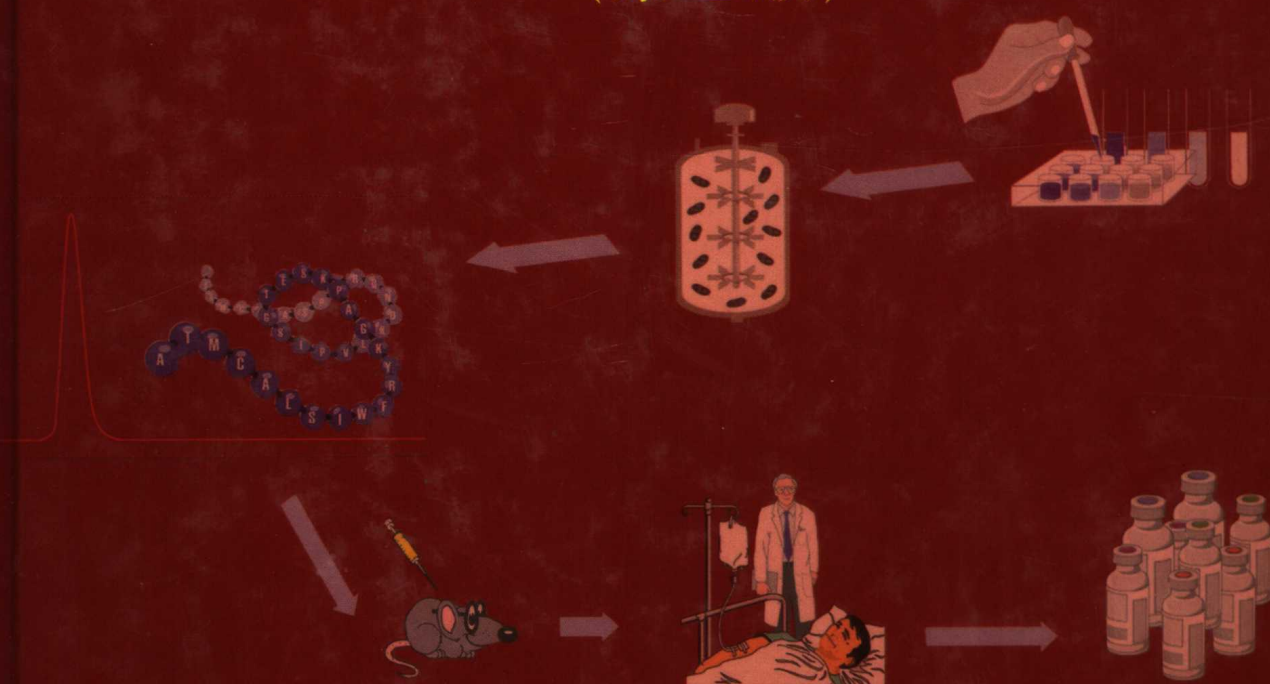




生物技术药物 研究开发和质量控制

(第二版)



科学出版社
www.sciencep.com

生物技术药物研究开发 和质量控制

(第二版)

王军志 主 编

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

《生物技术药物研究开发和质量控制》一书自2002年10月首次出版以来,在生物技术药物领域获得了广泛欢迎。第二版在第一版的基础上进行了更新和修订,从宏观和细节上对自研发至临床研究全过程的质量控制要点和各技术环节进行了系统介绍,内容分上下两篇,共32章。上篇增加了生物技术药物药效学研究和临床试验的章节,结合生物技术药物特点做了详细介绍;补充了近年来相应领域的最新研究成果,在药代动力学、质量研究相关仪器设备章节中加入大量研究实例,使该部分内容更加实用。下篇根据生物技术药物发展的趋势和热点做了相应调整,增加了20个新品种的质量控制研究方法 with 标准实例。本书正文后有7个附录,收录大量生物技术药物相关的最新资料,可供相关人员参考使用。

本书适用于生物制药相关领域(包括企业、科研院所、研发机构、药品注册管理和药品检定机构)的技术人员使用,也可供大专院校从事生物工程开发研究的教师、研究生参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物技术药物研究开发和质量控制/王军志主编. —2版. —北京:科学出版社,2007

ISBN 978-7-03-020025-9

I. 生… II. 王… III. ①生物制品:药物—资源开发②生物制品:药物—质量控制 IV. R977

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第150339号

责任编辑:王 霞 康 蕾 / 责任校对:陈玉凤

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2002年10月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2007年10月第 二 版 印张:75 3/4 插页:1

2007年10月第二次印刷 字数:1 764 000

印数:3 001—7 000

定价:228.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)



主 编 简 介

王军志,男,研究员。先后于1982年和1985年毕业于兰州医学院获得医学学士和医学硕士学位;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)具有抗肿瘤转移的作用机制;鬼臼毒素与氮稳定的氮氧自由基结合衍生物抗肿瘤活性和机制;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研究。自1995年回国后在中国药品生物制品检定所从事生物技术产品质量控制和质量标准研究,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,负责生物制品质量管理工作。主要研究领域为基因工程、基因治疗、抗体及核酸药物等生物技术药物的生物学活性、质量标准和安全评价研究。

先后主持国家高技术研究发展计划“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的项目。部分研究成果编入2000年版《中国生物制品规程》和2005年版《中华人民共和国药典》成为国家标准,并获得了2000年(生物技术产品的质控标准、标准品的研究和制定)、2003年(腺病毒、腺相关病毒为载体的基因治疗药物质控方法与质量标准的研究和建立)和2005年(生物芯片产品质量控制平台及系列生物芯片诊断试剂的研究)北京市科技进步二等奖;获得2004年(我国生物技术药物的质量标准、标准品的研究和制定)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。2002年获得“国务院政府特殊津贴”。负责完成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)。培养指导硕士生11名,博士生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国家药典委员会委员,重组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。《中国生物制品学杂志》编委;《药学报》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。

《生物技术药物研究开发和质量 控制》编委名单

主 编 王军志

编 者 (按姓氏汉语拼音顺序排序)

白东亭	白坚石	常卫红	陈 杰	高 凯
郭 玮	贺争鸣	霍 燕	纪 宏	李保文
李 波	李永红	李佐刚	梁成罡	林建伟
孟淑芳	彭 健	祁自柏	饶春明	沈 琦
沈心亮	史新昌	田 野	王春仁	王秀文
王佑春	吴勇杰	杨化新	杨 焕	尹红章
袁力勇	岳秉飞	张春涛	张河战	张培培
张 翊	赵 阳			

第二版序一

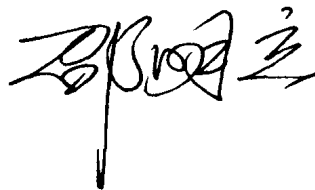
21 世纪被称为生命科学和生物技术的时代,生物技术创新药物的研发已成为各国高新技术产业的支柱之一,自 1982 年第一个基因工程产品胰岛素问世 20 余年以来,全世界生物技术药物一直以高于世界经济增长率的速度迅猛发展,我国生物技术药物研究在国家多个五年计划的支持下,也已取得了可喜成绩,自 1992 年基因工程药物干扰素 $\alpha 1b$ 上市至今,我国生物技术药物产业已初具规模,改变了国外同类制品的垄断局面,并不断缩短与国际先进水平的差距,在疾病预防治疗以及保护公众健康方面发挥日益重要的作用。

与其他药品一样,生物技术药物的研究开发是否成功,除了一系列原始创新的水平外,最重要的是如何保证产品的安全和有效,质量可控。在国家科技项目的支持下,通过一系列的有关生物技术药物质量标准的研究,建立了与国际标准基本相一致的质量控制平台,保证了我国上市生物技术药物安全有效。所研究的成果得到多项国家和省部级科技进步奖励。

当前我国医药生物技术产业已进入了由单纯仿制到自主创新的快速发展阶段,不断出现的创新药品仍然面临规范研发、安全评价以及技术评审等需要研究解决的问题。《生物技术药物研究开发和质量控制》(第二版)一书主要反映了我国生物技术药物质量标准近年来最新研究成果的总结,包括了生物技术药物上游研发与中试、质量控制体系的建立完善、安全与有效性评价、生产工艺规范、技术审评以及临床研究等环节的基本要求,注重理论联系实际,特别补充和强调了安全评价方面的内容。

我相信该书的再版,通过这些生物技术药物质量控制领域研究成果的推广与应用,将有助于保证我国生物技术药物总体质量与国际先进水平接轨、促进我国生物医药产业化的健康发展、对保证公众用药安全,提高我国药品质量管理的技术水平具有重要的意义。

国家食品药品监督管理局局长



2007 年 1 月于北京

第二版序二

2001年,人类基因组序列测定工作的顺利完成,预示着生物技术在21世纪将获得巨大的发展,并直接影响人类生活的诸多方面。随着功能基因组、蛋白组计划研究的启动,人类将不断发现具有生物学功能的新基因与功能蛋白,并有望不断从中开发出针对各类疾病防控与治疗的创新生物技术药物。

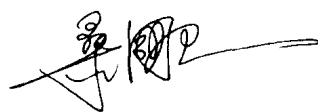
我国生物技术医药产业自起步以来至今,正在经历由以仿制为主的快速发展期逐步向自主研发、拥有自主知识产权的创新方向过渡。在这一具有历史意义的时期,生物技术药物R&D各环节能力的提高、产业化各环节的不断完善,将对我国医药生物技术乃至整个医药经济起到至关重要的作用。目前我国陆续已有20余种新生物技术药物上市,近百种生物技术药物产品正在申报或进行临床研究。与此同时,我国已经初步建立了与国际接轨的基因工程药物质量控制体系与技术平台,为保证产品质量打下了良好基础。必须强调指出,在新生物技术药物产业化过程中,新药的注册申报与批准是一种新生物技术研究成果转化为新药的关键步骤,其中包括对申报资料的技术要求、质量标准和质控方法的研究、安全评价等,每一环节均关系到公众用药的安全有效,也是保证新生物技术药物能否顺利上市的必要条件。

与生物技术药物有关的文献、专著可谓浩如烟海,但这本专著则根据新时期医药生物技术的发展趋势及现阶段面临的主要挑战,将我国生物技术药物质量控制等其他与产业化进程密切联系环节的研究成果及时予以总结,并附有大量来自一线翔实、生动的实例,出版以来受到广大从事生物技术研发单位和技术人员的欢迎。

笔者十分欣喜的看到了该书的修订再版,是在作者主持完成的国家“863”高技术重大专项“生物技术产品的质量标准和检测技术平台研究”的基础上,将相关最新研究成果及时收录,并追踪国际发展近况,不失时机地增加了生物技术药物安全评价、药效研究、临床评价等方面的章节。详尽反映了国际上近几年在生物技术药物质量标准、检定方法、实验动物、安全评价、申报资料、临床评价等各方面技术要求的研究进展,从而使之内容更加充实,所介绍的质量标准和安全评价的内容与WHO、美国FDA和ICH基本一致,为其显著之特点。

该书的修订再版工作恰逢国家“十五”“863”计划圆满结束、“十一五”“863”高技术计划开展之机,生物技术药物质量控制领域研究成果的及时总结与应用推广,将为保证我国生物技术药物质量与国际先进水平相一致,促进我国生物医药产业化的规范发展,参与国际高技术竞争具有积极的意义。并使我国从事生物技术药物开发研究单位更加全面的认识、把握生物技术新药开发的全过程及质量研究的重要性,有效地保证开发研制出的各类生物技术药物的安全有效、质量可控。我相信本书将在我国创新生物技术药物产业化进程中发挥重要的促进作用。

中国药学会理事长
中国药品生物制品检定所所长
中国工程院院士



2007年1月于北京

第二版序三

1953年, Watson 和 Crick 阐明 DNA 双螺旋结构是生命科学领域中的一项重大知识创新, 20 世纪 70 年代初, 限制性内切酶的发现和重组 DNA 技术的诞生是生物技术领域的重要里程碑, 1982 年, 重组胰岛素的投放市场, 是生物技术药物产业发展的起始。迄今全球已有 100 多种生物技术药物投放市场, 对人类健康事业和经济发展做出了重大贡献。我国的生物技术药物在国家“863”计划支持下, 自 1992 年第一个重组干扰素 $\alpha 1b$ 问世以来, 目前我国已有 20 余种重组药物、3 种重组疫苗和 2 种基因治疗产品批准上市, 同时还有百余个生物技术药物处于临床研究的不同阶段, 打破了国外同类制品的垄断, 奠定了我国现代生物技术药物产业的基础。

目前, 人类和其他生命体基因组计划取得了重大突破, 近年来诸多跨学科研究成果在该领域的大量应用, 使生物技术创新药物的跨越发展已成为可能。抗体工程、基因药物和疫苗、反义核酸、生物芯片、基因治疗、干细胞治疗等技术研究非常活跃, 创新生物技术产品不断涌现。由于生物技术药物本身的理化特性和生物学活性与功能的复杂性, 因此, 如何监控工艺的稳定性, 保障产品的质量和安全, 就显得特别重要。

本书自 2002 年 10 月首次出版以来, 在生物技术药业内获得了广泛好评, 本书此次修订共分上、下两篇。上篇除保留原稿中生物技术药物的研制开发、中试及生产工艺规范、质量控制体系建立、临床前安全与有效评价全过程的质量控制要点以外, 还新增了对生物技术药物技术审评资料的要求及临床研究的特殊性等环节的介绍, 从而完善了自研发至临床研究全过程的质量控制要点与各环节的系统介绍。下篇除更新了原来产品的进展, 还新补充了 20 余个新品种的介绍, 以及大量相关质量控制研究方法、标准实例, 丰富充实了各类的介绍内容。本书资料丰富, 内容广泛, 切合实际, 集中反映了我国近十多年来在生物技术药物质量研究领域的成果, 所提出的质量控制相关理论、方法、标准与国际先进水平相一致。本书的再版必将对我国生物技术产业的发展发挥重要的推动作用。

中国工程院院士



2007 年 3 月于北京

第一版序一

1953 年 Watson 和 Crick 阐明 DNA 双螺旋结构是生命科学领域中的一项重大知识创新。20 世纪 70 年代初,限制性内切酶的发现和重组 DNA 技术的诞生加速了生物技术创新的脚步。由于技术创新,1982 年重组胰岛素投放市场,成为生物技术药物产业发展的开始。迄今已有 100 多种基因药物投放市场,对人类健康事业和经济发展做出了重大贡献。我国的生物技术药物在国家“863”计划支持下,自 1992 年第一个重组干扰素 $\alpha 1b$ 问世以来,目前我国已有 14 种重组药物和 3 种重组疫苗批准上市,打破了国外同类制品的垄断,奠定了我国现代生物技术药物产业的基础。

目前,人类和其他生命体基因组计划取得了重大突破,抗体工程、基因药物和疫苗、反义核酸、生物芯片、基因治疗、干细胞治疗等技术研究非常活跃,创新生物技术产品不断涌现。由于蛋白质、抗体等药物本身理化特性的复杂性,如何监控工艺的稳定性、产品的质量 and 安全,就显得特别重要。

本书的出版在这方面做出了巨大的贡献。本书共分上、下两篇,各 15 章。上篇系统地介绍了生物技术药物的研制开发和非临床研究的全过程以及贯穿于全过程的质量控制要点,下篇对 100 个品种的生物技术药物的理化特性和生物学特性进行了逐一介绍,资料丰富,内容广泛,切合实际,反映了我国十多年来在生物技术药物和疫苗质量研究方面的成果,是开发、申报新药的必读著作。本书的出版也必将对我国生物技术产业的发展产生巨大的推动作用。

中国工程院院士



2002 年 7 月于北京

第一版序二

2001 年,人类基因草图序列测定顺利完成,预示着生物技术在 21 世纪将获得巨大的发展,并直接影响着人类生活的方方面面。随着功能基因组计划的启动,人们将不断发现具有生物学功能的新基因和功能蛋白,可望从中开发出具有更高特异性的治疗、诊断或预防作用的新药。

近 10 年来,我国生物技术医药产业以仿制为主,创仿结合,陆续已有十余种新生物技术药物上市,数十种产品正在申报或进行临床研究。同时建立了与国际接轨的基因工程药物质量控制体系,为保证产品质量打下了良好基础。在我国加入 WTO 后,研制和开发具有自主知识产权的生物技术药物是我们面临的艰巨而又紧迫的任务。在新生物技术药物产业化过程中,新药的注册申报与批准是一项新生物技术转化为一种新药的决定性的关键步骤,这里包括对申报资料的技术要求、质量标准和质控方法的研究及安全评价等,均直接关系到人民群众用药的安全有效,是保证新生物技术药物能否顺利上市的必要条件。

有关生物技术药物的文献、专著可谓浩如烟海,但本书根据新世纪生物技术药物发展趋势,反映我国近 10 年来在生物技术药物质量研究的成果,总结了我国生物技术制药在国家“863”高技术计划项目支持下在质量标准方面研究所取得的成绩,所介绍的质量标准与 WHO 和美国 FDA 基本相一致,为其显著之特点。

全书分上下两篇,共 30 章,内容新颖,信息量大,实用性强。上篇重点突出在新生物技术药物研究开发过程中,为保证目标产品的质量,对其工艺质量控制、质量标准、检定方法、实验动物、安全评价、申报注册等各方面的技术要求。下篇分类介绍基因工程药物、治疗用抗体、肿瘤疫苗与肿瘤诊断试剂、体细胞治疗和干细胞工程、基因治疗药物、基因工程病毒疫苗、基因工程细菌疫苗、微生态制剂、人血液代用品、基因芯片等内容。对每类产品的质量标准举实例说明,具有较强的参考价值。该书的出版将使我国从事生物技术药物开发研究申报单位更加明确生物技术新药开发的全过程及质量研究在新药开发中的重要性,以保证各类生物技术药物的安全有效与质量可控,我相信本书可以在加快我国新生物技术药物产业化进程中发挥重要作用。

中国工程院院士



2002 年 8 月于北京

第一版前言

自 1982 年第一个基因工程产品——人胰岛素投入市场,生物技术药物发展已经 20 年了,据权威机构预测,2002 年全世界生物技术药物的销售额将超过 300 亿美元,生物技术药物将有很大的发展空间。我国的生物技术药物在国家“863”计划支持下,1992 年第一个基因工程药物干扰素 $\alpha 1b$ 上市,之后取得了迅猛的发展,目前我国已有 14 种基因工程药物、3 种基因工程疫苗批准上市,打破了国外同类制品的垄断,另外有几十种生物技术药物进入临床试验阶段。据不完全统计,我国从事生物技术药物的各类研发公司已达到千余家。

随着科学技术的不断进步,人类基因组计划的完成,后基因组计划开始了对基因功能的深入研究,新兴生物技术领域将有重大突破。除了新的基因重组蛋白的研究以外,抗体工程药物、基因工程疫苗、肿瘤疫苗、反义核酸药物、基因芯片技术应用、基因治疗、干细胞治疗等技术的应用研究日趋活跃。由于生物技术药物研究历史短,本身理化特性复杂,关于质量标准文献少,所以在开发过程中,工艺稳定性、质量标准、检定方法、安全评价、注册审评等方面是否规范科学并达到相应的技术要求,是保证新药顺利通过审评上市的关键因素。

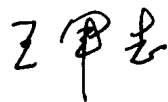
本书共分上下两篇,各 15 章,均由在第一线从事生物技术药物质量研究和检定工作的中青年专家撰写。上篇系统地介绍了生物技术药物的研制开发和非临床研究的全过程以及贯穿于全过程的质量控制要点和技术要求,包括基因工程药物的上游和中试研究、生物技术药物的质量控制及其标准品的研制、检测方法验证、新药审评和申报的基本要求、对某些生物技术产品的病毒清除的验证、生物技术药物的药代动力学及安全性评价特点、对实验动物的要求、生物技术药物生产 GMP 和安全性评价 GLP 要求,并简要介绍了质量研究相关仪器设备和生物安全问题。下篇对十四大类约 100 个品种的生物技术的理化特性和生物学特性进行了介绍,在此基础上比较详细地介绍已进入申报临床研究阶段的产品质量标准和质控方法,并对每一类产品的应用前景做了展望,其中包括基因工程细胞因子类药物、重组溶血栓类药物、重组激素类药物、重组肽类药物、血管生成抑制剂类药物、治疗用抗体、肿瘤疫苗与肿瘤诊断试剂、细胞治疗与干细胞工程、基因治疗药物、基因工程病毒疫苗、基因工程细菌疫苗、微生态制剂、人血液代用品、基因芯片等。

本书作为国家“十五”、“863”高技术计划项目任务之一,反映了我国近 10 年来在国家“863”高技术计划项目和其他各种课题的支持下,在生物技术药物和疫苗质量研究中的成果,所介绍质量标准方面的内容与 WHO 和美国 FDA 等发达国家质量标准基本相一致。立足现在已批准上市的和正在研发中的项目,介绍不同专题领域产品的发展现状、理化性质、生物学功能、临床前景、质量标准及生物学测定方法。目的是为广大从事生物技术研发的单位和人员提供一本比较系统全面的参考书,帮助他们在研究开发中,规范研究程序,重视质量标准研究,以保证新药的安全有效与质量可控,从而缩短注册周期,早日实现产业化并发挥应有的经济效益和社会效益。

本书适用于生物制药相关领域(包括企业、科研院所、研发机构)的生产工艺部门技术人员、质量保证和质量检定人员、从事生物技术药物安全评价研究人员、药品注册管理的技术人员、新生物技术药物注册申报人员及各药检部门从事生物技术药物质量检定人员,也可作为大专院校从事生物工程开发研究的教师、研究生、技术人员的参考书。

由于生物技术药物发展非常迅速,新内容不断增加,虽然编者尽最大努力,但难免仍有反映不到之处,敬请读者原谅并提出宝贵意见。

本书由于全体编者所贡献的智慧和劳动得以出版,在编写过程中非常荣幸得到侯云德院士和桑国卫院士的指导和鼓励,他们在百忙之中为本书欣然命序,谨代表全体编者深表敬意。本人自1995年8月从日本归国以来,在从事生物技术药物的质量研究工作中得到了中国药品生物制品检定所周海均、李德富、周国安、李成明、丁锡申等老领导的指导帮助,生化室刘长暖、韩春梅、刘兰、田登安、丁有学、郭莹等同志在日常工作中的支持;另外,孙玉芳、王飞志老师承担了大量相关日文文献的翻译工作,在此一并表示衷心的感谢。



2002年仲夏于北京

第二版前言

《生物技术药物研究开发和质量控制》一书自 2002 年 10 月首次出版以来在生物技术药物领域获得了广泛欢迎。由于该书内容新颖、信息量大、实用性强,对生物技术药物研究开发和产业化的各项工作具有较高的参考价值。

近年来,全球生物技术药物的研究开发势头迅猛,据预测,2010 年全世界生物技术药物的销售额将增加到 1 500 亿美元,其增长是世界经济增长率的 8~10 倍左右,并将占据全球药物市场 25% 的份额。自 1982 年第一个基因工程产品胰岛素问世以来,生物技术药物经历了 20 余年的成长过程。我国自第一个基因工程药物干扰素 $\alpha 1b$ 于 1992 年上市至今,已有 20 余种基因工程药物、3 种基因工程疫苗、2 种基因治疗产品批准上市,同时还有百余个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改变了国外同类制品在我国的垄断局面,使我国生物技术药物逐渐由仿制为主向自主创新方向发展过渡。

在国家“863”高技术重大专项“生物技术产品的质量标准 and 检测技术平台研究”等十多项科研基金的支持下,中国药品生物制品检定所与相关研究单位,结合国内外先进的技术与我国实际情况,针对不同产品具体特性,研究建立了符合国际水准的生物技术药物质量控制标准、检测方法以及各种质控标准物质。在涉及基因工程药物、基因治疗及核酸类药物、抗体及细胞治疗药物、疫苗、生物芯片以及各领域的标准物质制备工艺和技术审评法规等方面,逐步建立和完善了科学规范的生物技术医药产品质量控制评价体系。所介绍质量标准及相关研究成果,部分已作为国家标准列入 2005 年版《中国药典》三部,并获得多项国家或省部级科技进步奖励,如:“我国生物技术药物的质控标准、标准品的研究和制定”(2004 年国家科技进步二等奖);“病毒载体类基因治疗药物质控方法的研究和质量标准的建立”(2003 年北京市科技进步二等奖);“生物技术产品的质控标准、标准品的研究和制定”(2000 年北京市科技进步二等奖);“生物芯片产品质量控制平台及系列生物芯片诊断试剂的研究”(2005 年北京市科技进步二等奖)。这些研究成果在生物技术药物质量控制领域的应用,帮助从事生物技术研发单位和技术人员制定科学可行的质量标准,早日通过新药审评,缩短研究开发周期,为实现确保人民用药安全有效、质量可控,促进我国生物医药的产业发展做出了应有贡献。

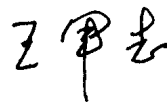
在本书首次出版至今的四年多时间里,我国的生物技术药物研究开发也取得了长足进步和喜人的成果,同时也对研发、质量控制、安全评价及新法规的颁布等各研究环节提出了新的要求。为了及时反映总结近年来我国生物技术药物研究在各环节取得的研究成果,应科学出版社稿约再版,我们对原著进行了补充更新和修订。新版加强了安全评价的内容,书名改为《生物技术药物研究开发和质量控制》。全书内容分上下两篇,总 32 章。新版在原有内容基础上,上篇增加了生物技术药物药效学研究和临床试验的章节。根据药效学研究基本原则并结合生物技术药物特点作了详细介绍,在其他章节里补充了近年来相应领域的

最新研究成果,特别是在生物技术药物药效、安全性评价及药代动力学、质量研究相关仪器设备章节中补充了大量自身研究实例,使该部分内容更加实用。下篇中根据生物技术药物发展的趋势和热点,做了相应调整,并增加了 20 个新品种的质量控制研究方法 with 标准实例。全书努力从宏观和具体细节完善了自研发至临床研究全过程的质量控制要点与各技术环节的系统介绍。本书主要由工作在第一线从事生物技术药物质量研究、检定和评价工作的专家撰写,其内容适用于生物制药相关领域(包括企业、科研院所、研发机构)的生产工艺部门技术人员、质量保证和质量检定人员,从事生物技术药物安全评价研究人员,药品注册管理的技术人员以及新药审评技术人员,新生物技术药物注册申报人员及各地方药检所从事生物技术药物质量检定人员。也可作为大专院校从事生物工程开发研究的教师、研究生、技术人员的参考书。需要说明的是:本书不同于技术指导原则和指南,尽管参与编著修订的各位编委充分发挥了各自的专业特长,已努力如实将本领域的研究进展详尽地呈现给读者,但因为医药生物技术的发展日新月异,生物技术药物领域新产品层出不穷,仍然需要不断的更新和完善。

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、侯云德院士、桑国卫院士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!

本人自 1995 年 8 月从日本学成归国以来,在从事生物技术药物的质量研究工作中得到了中国药品生物制品检定所周海均、李德富、周国安、李成明、丁锡申等前辈的指导帮助;生化室刘长暖、韩春梅、刘兰、田登安、丁有学、郭莹等同志在日常工作中的支持,在此深表感谢!

本书凝聚着全体编者的智慧结晶,是每一位参加编写人员的辛勤工作的成果;参与编著修订的各位编委也充分发挥了各自的专业特长,为本书添光增彩;孙黎、邵宁生、李新燕等专家提出了很好的建议;孙玉芳、王飞志老师承担大量相关日文文献的翻译工作;许多生物技术研究开发单位的研究工作也为本书的部分章节提供了参考内容,在此一并表示衷心的感谢!



2007 年春于北京

目 录

上 篇

第1章 国内外生物技术制药发展现状	(3)
第1节 引言	(3)
第2节 生物技术药物的开发和应用	(4)
一、生物技术药物关键技术的发展	(4)
二、生物技术药物应用现状	(9)
第3节 国外生物技术药物研究开发现状	(12)
一、美国生物技术药物研究开发现状	(12)
二、日本生物技术制药发展现状	(16)
三、欧洲国家生物技术制药发展现状	(18)
四、古巴生物技术制药发展现状	(18)
第4节 我国生物技术药物研究开发现状	(20)
一、基因工程药物	(20)
二、基因工程抗体	(21)
三、核酸药物与基因治疗	(22)
四、干细胞、体细胞和组织工程	(23)
五、基因工程疫苗	(25)
六、合成多肽药物	(26)
七、长效蛋白类药物	(26)
第5节 促进中国生物技术药物发展的战略思考	(29)
一、我国生物技术药物发展的成功经验和存在的问题	(29)
二、生物技术药物质量标准方面的挑战	(30)
三、面对挑战我们应采取的战略对策	(31)
第2章 基因工程药物的上游和中试研究	(35)
第1节 基因工程药物的上游研究	(35)
一、目的基因的获得和功能研究	(35)
二、目的基因研究的相关检测及鉴定	(38)
三、表达载体的构建和筛选	(38)
第2节 生物技术药物的中试研究	(42)
一、中试研究的概念及原则	(42)

二、中试研究的内容和要解决的问题	(43)
三、基因工程药物的中试研究	(44)
四、疫苗及基因治疗产品的中试研究	(47)
五、建立质控方法并形成完善的质控标准	(49)
六、制剂工艺研究及其质控要求和稳定性研究	(52)
七、复核检定中试样品的基本要求	(54)
第3章 生物技术药物质量控制	(58)
第1节 引言	(58)
一、生物技术药物定义分类及质量标准研究现状	(58)
二、生物技术药物质量标准的制定要求	(66)
第2节 生物技术药物产品的质量控制	(71)
一、生物学活性测定和比活性	(72)
二、蛋白质纯度检查	(79)
三、蛋白质含量测定	(81)
四、蛋白质药物理化性质的鉴定	(87)
五、蛋白质的二硫键分析	(94)
六、对糖蛋白的特殊要求	(95)
七、残余杂质检测	(97)
八、安全性及其他检测项目	(101)
九、生物技术药物待测样品保存	(102)
第3节 其他类型生物技术药物的质量控制问题	(102)
一、单克隆抗体	(102)
二、基因药物	(107)
三、基因工程疫苗	(107)
四、特殊剂型的蛋白质药物	(108)
五、聚乙二醇化蛋白质和多肽药物	(109)
六、合成多肽类药物	(111)
七、体细胞与干细胞	(113)
八、小结	(113)
第4章 生物技术药物检测方法的验证	(118)
第1节 生物技术药物检测方法的特点和种类	(118)
一、生物技术药物及其检测方法的特点	(118)
二、生物技术药物的检测方法的来源	(118)
三、生物技术药物特殊的检测方法	(119)
第2节 生物技术药物检测方法的验证要求	(119)
一、方法的专属性	(119)
二、线性	(120)
三、测定范围	(121)

四、准确性	(121)
五、精密度	(122)
六、检测限度	(123)
七、定量限度	(123)
八、耐用性	(124)
九、系统适用性试验	(124)
十、生物测定的特殊性	(125)
第3节 生物技术药物生物学活性测定方法的验证	(125)
一、生物学活性测定方法验证应考虑的几个问题	(125)
二、采用96孔板测定生物学活性方法的验证	(126)
第5章 生物技术药物标准物质的研究方法	(129)
第1节 关于药品标准物质的概述	(130)
一、药品标准物质的历史	(130)
二、国际生物标准物质的分类与制备情况介绍	(134)
第2节 生物药品标准物质的研究	(135)
一、生物标准品效价的表示方法	(135)
二、建立生物标准物质的必要性	(136)
三、药品标准物质的必备条件	(137)
第3节 生物学效价测定用国家标准物质制备	(138)
一、生物标准物质原料的选择	(138)
二、生物标准物质的分装熔封	(139)
第4节 基因工程药物标准品的质量要求	(140)
一、原料检定	(140)
二、成品检定	(140)
三、标准品制备基本要求	(141)
四、协作研究与协作标定	(142)
五、稳定性试验和保管要求	(147)
六、rhTNF国家标准品的研究实例	(147)
第5节 理化测定标准品、工作标准品和其他	(149)
一、理化测定标准品	(149)
二、成品同质含量测定标准品	(149)
三、工作标准品的制备	(149)
四、其他	(150)
第6章 生物技术药物质量研究用仪器	(153)
第1节 生物技术药物结构确证用仪器	(153)
一、质谱仪	(154)
二、高效液相色谱仪	(160)
三、N-末端氨基酸序列分析仪	(162)