

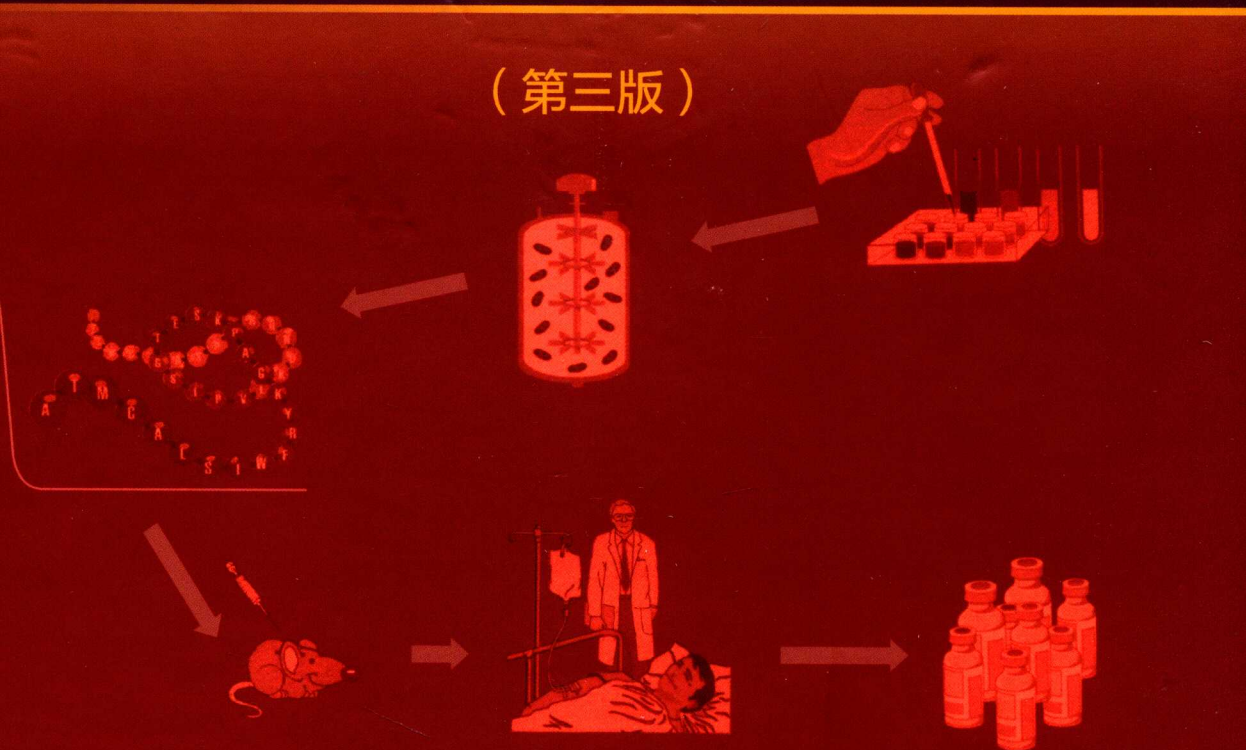


王军志 主编

生物技术药物 研究开发和质量控制

Research, Development and Quality Control of
Biopharmaceuticals

(第三版)



科学出版社

生物技术药物研究开发和质量控制

(第三版)

王军志 主编



科学出版社

北京

内 容 简 介

近十年来,国内外生物技术药物无论在技术还是上市产品方面都取得了迅猛的发展。在创新生物技术药物研究开发过程中,质量控制和质量标准研究是保证其安全有效、顺利通过审评审批并成功上市的重要环节。

本书共分上、下两篇。上篇系统介绍了生物技术药物的上游研发、中试工艺、质量标准、临床前和临床研究及评价相关的共性技术问题;下篇介绍了12类生物技术药物的理化特性、生物学特性、质量控制要点和技术要求,特别增加了新产品的质量研究策略及新技术在质量控制中的应用。

本书反映了我国近十年来在生物技术药物质量研究领域的最新进展,可作为从事生物技术药物研究开发、质量控制、注册申报、审评审批和教学科研等人员的参考用书。

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. —3版. —北京:科学出版社,2018.6

ISBN 978-7-03-055150-4

I. ①生… II. ①王… III. ①生物制品—研究 IV. ①R977

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第269315号

责任编辑:罗 静 刘 晶/责任校对:郑金红

责任印制:张 伟/封面设计:北京图阅盛世文化传媒有限公司

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>

北京虎彩文化传播有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2002年10月第 一 版 2019年1月第三次印刷

2007年10月第 二 版 开本:787×1092 1/16

2018年6月第 三 版 印张:72 3/4

字数:1 660 000

定价:498.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

主 编 简 介



王军志，男，研究员。先后于1982年和1985年获得兰州医学院医学学士学位和医学硕士学位。1988年赴日本三重大学医学部留学，1993年获医学博士学位。1995年留学归国后，在中国药品生物制品检定所（2010年9月更名为“中国食品药品检定研究院”，即中检院）工作至今，先后任生化室副主任、主任、副所长、副院长，现为中检院学术委员会主任委员、生物制品检定首席专家、WHO生物制品标准化和评价合作中心主任、国家卫生计生委生物技术产品检定方法及其标准化重点实验室主任。

通过主持“重大新药创制”、863计划等16项国家级课题，突破系列技术瓶颈，建立了国际先进的生物药质量控制和安全评价关键技术体系，多项技术方法和标准被作为国家标准收录于《中华人民共和国药典》。在国家生物制品批签发、国家疫苗监管体系WHO认证、重大突发传染病防控中均提供了关键的技术支撑，为保障公众用药安全、促进创新生物药成果转化及参与国际竞争发挥了重要作用。推动中检院于2013年获批成为全球第七个、发展中国家唯一的WHO生物制品标准化和评价合作中心，提升了我国在国际生物药标准制定方面的话语权。

先后获得国家科技进步奖二等奖3项，国家技术发明奖二等奖1项，省部级一等奖2项、二等奖5项；中国药学会科学技术一等奖2项，中华预防医学会科学技术奖一等奖1项。以第一作者或通讯作者发表论文200余篇，其中包括在*Nature*、*Science*、*NEJM*、*The Lancet*等国际权威杂志发表的SCI论文90篇，总影响因子564.3；获得发明专利授权10项；培养硕士、博士和博士后40余人。先后获得“白求恩奖章”、全国优秀科技工作者、首届全国创新争先奖等荣誉。主要学术兼职包括：WHO生物制品标准化专家委员会（ECBS）委员、国家药典委员会生物技术专业委员会主任委员、中国药学会生物药品与质量研究专业委员会主任委员。

编委会名单

主 编 王军志

编 委（按姓氏笔画排序）

于传飞	卫江波	王 兰	王文波	王庆利	王军志
王春仁	王海学	王海彬	王敏力	王箐舟	史新昌
付 瑞	付志浩	白 玉	毕 华	刘 丽	刘春雨
孙 黎	李 波	李 萌	李 晶	李永红	李佐刚
杨 莉	杨 焕	杨化新	杨雅岚	吴勇杰	沈 琦
沈心亮	张 峰	张 慧	纳 涛	范文红	周 勇
孟淑芳	侯继锋	饶春明	贺 庆	秦 玺	袁宝珠
徐刚领	高 华	高 凯	陶 磊	常卫红	梁成罡
韩倩倩	傅道田	裴德宁	霍 艳		

编辑秘书 付志浩 于传飞 陶 磊 秦 玺

序

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, 开启了分子生物学时代。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 年重组胰岛素投放市场, 是生物技术药物产业发展的起始。迄今全球已有 200 多种生物技术药物投放市场, 对人类健康和经济发展做出了重要贡献。

我国的生物技术药物在国家 863 计划等项目支持下, 自 1989 年重组干扰素 $\alpha 1b$ 问世以来, 目前已有四十余种生物技术药物获批上市, 同时还有数百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, 奠定了我国生物技术药物产业大发展的基础。

近年来诸多跨学科基础研究成果在生物技术药研发领域大量应用, 在抗体工程、基因药物和疫苗、基因治疗、免疫细胞治疗和干细胞治疗等领域不断取得突破, 创新生物技术产品不断涌现。由于生物技术药物本身理化特性和生物学活性的复杂性, 为了将原始创新成果转化为产品, 如何建立稳定工艺、质量控制标准, 以及科学合理的临床前和临床评价方案, 以保障产品的质量和安全显得尤为重要。

王军志研究员主编的《生物技术药物研究开发和质量控制》一书自 2007 年第二版出版以来, 为我国生物技术药快速发展发挥了重要的技术指导作用, 获得了业内广泛好评。此次重新修订仍分为上下两篇, 上篇包括生物技术药物的研制开发、中试及生产工艺、质量控制体系、临床前安全与有效评价全过程的质量控制要点, 以及对生物技术药物药学、非临床和临床研究技术审评的介绍, 从而完善了自研发至临床研究全过程技术环节的系统介绍。下篇除更新了原有产品的进展, 还新补充了近十年的新技术和新品种, 以及质量研究方面的进展和实例。本书资料丰富, 内容广泛, 切合实际, 集中反映了我国近十年来生物技术药物的质量研究成果和国际化进展, 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。相信本书的再版必将为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

2017 年国家最高科学技术奖获得者



2017 年 12 月

序 二

党的十九大作出了中国特色社会主义进入新时代、我国社会主要矛盾已经转化为人民日益增长的美好生活需要和不平衡不充分的发展之间的矛盾等重大政治论断，确立了习近平新时代中国特色社会主义思想的历史地位。我国于2017年6月24日成为国际ICH（人用药物注册技术要求国际协调会议）的正式成员国。“十一五”以来，我国的生物技术药物领域取得了一系列突破性进展。

自2007年王军志研究员主编的《生物技术药物研究开发和质量控制》（第二版）一书出版后，中国的生物制药行业又经历了蓬勃发展的十年，同时也正值国家“重大新药创制”科技重大专项两个五年计划实施的十年。在此期间，我国生物制药行业经历了由仿制为主到仿创结合、个别领域领跑的快速发展期。在重大专项的支持下，生物技术药物研发各环节的总体能力显著提升、产业化链条不断完善，支持了疫苗、重组蛋白和新型抗体等系列创新药和众多生物类似药完成临床前研究，通过国家审评进入到临床研究阶段，可以预测在2020年“十三五”规划结束时将有一大批生物药上市，极大改善我国在生物药领域依赖进口的局面。在生物技术药物研究开发过程中，由于其特有的理化性质和结构复杂的特点，使其在质控方法、质量标准和安全评价等方面有特殊的要求，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先决条件。该书具有较强的实用性，立足于为研发和质控一线人员提供有效的参考和指导，将成为众多研发企业和研究人员的重要参考书。

生物技术产业在经历了以重组细胞因子为代表的第一波产业发展后，目前正值以单抗药物为代表的第二波产业浪潮，以基因和细胞治疗为代表的新兴技术有望引领下一个十年的第三波产业浪潮。值此生物制药行业蓬勃发展之际，该书的再版很有必要。该书紧密结合当前生物技术药发展趋势，以及近年来国际监管科学的发展理念，纳入近十年的质量研究实践和经验，增加了大量新品种、新技术和新方法的内容，并配以大量的具体实例，特别对于发展较快的抗体类药物，补充了近年来的创新品种和相关质量研究成果。所增加的生物类似药章节，综合反映了WHO、ICH和FDA等国际监管科学研究机构在质量研究中的最新进展和发展趋势。该书的出版将在我国新一轮生物技术药的发展热潮中发挥重要作用。

该书的修订再版工作恰逢国家“十三五”的“重大新药创制”实施之际，通过总结我国生物技术药物质量控制领域近十年的研究成果，可以使生物技术药物研发者更好地

了解国内外在质量控制方面的最新进展，对于引导我国生物技术产业健康发展、参与国际竞争并获取生物药物标准领域话语权具有积极的意义。

十一届全国人大常委会副委员长
“重大新药创制”科技重大专项总体组 技术总师
中国工程院院士



2017 年 12 月

序 三

自 1982 年世界第一个基因工程药物人胰岛素面世以来,随着基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程等现代生物技术的发展,生物技术药物已成为全球重要的新兴产业,加速发展生物医药产业已成为各国的战略需求。我国自 1989 年上市第一个基因工程药物重组干扰素 $\alpha 1b$ 以来,生物技术药物获得了快速发展,包括细胞因子、单克隆抗体、激素和酶等多种生物技术药物相继获批上市,并得到了广泛的临床应用。生物技术药已成为我国整个医药行业中增长最快的战略新兴产业。

生物技术药物不同于化学药物,其分子量大、结构复杂,且需要考虑免疫原性带来的影响,极大地增加了质量控制和临床研究的难度。随着技术的不断进步,诸如抗体偶联药物、双功能抗体、免疫检查点单抗、CAR-T 细胞治疗产品等创新药物不断涌现,给药物的质量评价带来了新的挑战。此外,随着早期生物技术药物专利不断到期,生物类似药的研发热度空前,生物类似药与原研药在生物学活性及理化性质方面的一致性评价标准的设定,也给我们带来新的考验。系统完善的质量评价体系不仅是保证生物技术药物安全、有效、质量可控的重要技术支撑,同时也是药物研发环节中保证其顺利通过审评审批进入临床研究及最终上市的重要环节。

该书适时再版,全面补充了国内外近十年来生物技术药物在研究开发、质量控制和质量标准等方面的最新进展,可以适应国内生物技术药物产业发展的需求,为各类新型药物从研发到临床的各个环节提供技术指导和规范化引导。希望该书的出版能够有效促进我国新型生物技术药物的研发进程,加速我国新型生物技术候选药物的成果转化,推动我国的生物技术药产业在创新水平、质量标准 and 国际化方面得到更好的发展。

中国工程院院士

沈信春

2017 年 12 月

序 四

生物技术是以现代生命科学原理为基础,综合多学科知识,采用各种先进生物工程技术手段,生产出所需药物或达到某种目的的技术。目前,生物技术已应用到医药、保健食品和日化产品等各个领域,尤其在新药研究、开发、生产和改造传统制药工业中得到日益广泛的应用,为制药工业带来了革命性的变化。

生物技术药物已经逐渐成为全球经济新的增长点,加速发展生物医药产业已成为各国的战略需求。我国自1989年首个基因工程药物重组干扰素 $\alpha 1b$ 上市以来,经过近三十年的发展,生物技术药物已成为我国医药产业中增长最快的板块,并纳入我国的战略新兴产业,目前正迎来产业发展的重要机遇期。科学完善的质量评价体系是保证生物技术药安全有效、质量可控的重要技术支撑,也是医药产业转化医学链条中的关键环节。

该书2002年首次出版、2007年出版第二版,15年来为我国生物技术药物研发、质量控制和申报注册等起到了重要的技术指导作用。近年来国内外生物技术药物快速发展,新药及生物类似药不断涌现,该书在更新再版过程中,根据国际最新进展纳入了生物技术药物的新技术、新品种和新方法。上篇介绍了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及临床研究等,梳理了自研发至临床研究全过程的各技术环节及其质量控制要点;下篇详细介绍了细胞因子、激素和酶、融合蛋白,特别是单抗药物、基因和细胞治疗等各类生物技术药物的研究进展和质量控制要点,并包含了大量质量控制方法及标准实例。该书内容广泛,资料翔实,集中反映了近十年来我国在生物技术药物质量评价研究领域的新成果,可以作为生物制药企业相关从业人员了解新药开发全过程的参考用书。相信该书的出版可以有效促进生物技术药质量控制研究成果的推广与应用,对于保证公众用药安全和促进产业发展将发挥重要的作用。

中国工程院院士



2017年12月

前 言

《生物技术药物研究开发和质量控制》一书自 2007 年第二版出版以来，在生物技术药物研发领域得到了广泛应用。近十年来，国内外生物技术药物研究开发取得了重要进展和喜人成果，同时也对研发、质量控制和安全评价等环节提出了更高的要求。特别是美国 FDA、EMA、WHO 大力倡导系统的监管科学新理念，即在基础科学、应用科学和社会科学等多学科的基础上研究开发新的评价方法并制定标准，以保证产品的安全、有效和质量可控，为监管决策提供技术支撑。在国家“十一五”和“十二五”的“重大新药创制”重大专项课题“生物技术药物质量标准和质量控制技术平台”等项目的支持下，对生物技术药物质量控制相关的方法学、标准物质和质量标准进行了系统的研究，建立了比较完善的符合国际标准的生物技术药物技术评价支撑体系，通过新方法和新标准的应用，为我国创新生物药的研发和评价提供了重要的技术支持，这些研究内容正是国际上所倡导的监管科学的重要组成部分。2013 年中国食品药品检定研究院通过 WHO 技术评估正式获批成为生物制品标准化与评价合作中心，标志着我国获得生物制品标准领域的国际话语权，同时为我国生物技术药物研发能力的提升和质量标准的国际接轨，以及推动产业的国际化创造了先决条件。为了及时总结近十年来我国在生物技术药物研发和质量研究方面取得的成果，应产业发展和广大读者的需求，我们对第二版进行了系统的补充修订。

《生物技术药物研究开发和质量控制》（第三版）分为上、下两篇。上篇主要介绍生物技术药物的上游研发、中试工艺、质量标准、临床前和临床研究及评价相关的共性问题，特别反映了近十年来国内外生物技术的进步、依托技术进步产生的新品种，以及在法规和技术指导原则方面的进展，根据当前关注的重点问题调整了部分章节。在上篇中较上一版补充了不同表达体系中中试工艺及相关的过程质量控制，增加了“生物技术药物糖基化修饰分析”一章。在下篇针对品种的各论中，新增抗体类药物的最新进展和已上市产品的质量控制研究成果，针对国内外有突出进展的生物类似药的法规、技术评价原则和方法专门增设了“生物类似药质量评价”一章，增加了“融合蛋白药物”一章，将各类融合蛋白产品的质量控制特点予以介绍。为了突出服务生物技术药物产业发展的宗旨，在保留的各个章节中补充了针对 CAR-T 细胞治疗产品等新品种的质量研究策略和理念，以及基于转基因细胞技术的生物学活性测定等质控方法研究进展，进一步突出

了该书较强实用性的特色。鉴于本人于 2013 年主编出版的《疫苗的质量控制与评价》一书中纳入了基因工程疫苗的相关章节, 在本书中不再重复。

需要说明的是, 在生物技术不断创新和高速发展的时代, 本书历经三版, 内容不断更新, 尽量保证了相关技术要求和内容的连续性, 其保障产品安全有效及服务产业发展的初心是不变的。本书作为质量研究相关的学术专著, 不同于国家颁布的技术指导原则和指南, 很多观点和方法要根据读者本人的研发实践来参考。尽管各位编者充分发挥了各自的专业特长和智慧, 努力从技术层面将本领域的研究成果和经验呈现给读者, 但鉴于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, 许多学术观点和技术方法仍然需要不断地更新和完善, 不能完全满足需求, 同时难免有差错, 欢迎读者批评指正。

本人自 1995 年 8 月从日本学成归国以来, 一直从事生物技术药物的质量研究工作, 期间得到了中国食品药品检定研究院 (原中国药品生物制品检定所) 周海钧、李德富、桑国卫、李云龙、周国安、**李成明**、**丁锡申** 等老领导的指导和帮助。在我本人主持的多项国家和省部级生物技术药物质量研究课题中得到了重组药物室、单克隆抗体产品室、激素室、细胞室、生物材料室、实验动物质量检测室、药理室、安评中心等部门同事的大力支持, 同时也得到了国家药品审评中心和国家药典委专家的大力支持。我们共同完成的研究成果丰富了第三版的内容并增添了色彩, 在此深表感谢!

在本书的编写过程中, 非常荣幸得到了侯云德院士、桑国卫院士、沈倍奋院士和陈志南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!

本书凝聚着全体编者的智慧和心血, 除此之外还要感谢魏于全院士、郭中平、陈惠鹏、邵宁生、张哲如、王亚宁、范玉明等专家提出了很好的建议, 感谢王飞志、王一平、曹俊霞在文献翻译和审阅校对中所做的贡献, 感谢原生化室刘长暖、韩春梅、刘兰、田登安、丁有学、郭莹等同事的支持。许多生物技术药物研发单位的科研工作者也为部分章节提供了宝贵建议和参考资料, 在此一并表示衷心感谢!

中国食品药品检定研究院生物制品检定首席专家

王飞志

2018 年 1 月于北京

目 录

上 篇

第一章 生物技术药物发展概况	3
第一节 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	11
第二节 国外生物技术药物研究开发现状	19
一、美国生物技术药物研究开发现状	19
二、日本、韩国生物技术制药发展现状	24
三、欧洲国家生物技术制药发展现状	26
四、古巴生物技术制药发展现状	27
第三节 我国生物技术药物研究开发现状	28
一、重组蛋白	30
二、基因工程抗体	30
三、基因治疗	33
四、干细胞、免疫细胞和组织工程	34
五、基因工程疫苗	36
六、合成多肽药物	37
七、长效蛋白类药物	38
第四节 监管科学对我国生物技术药物发展的重要意义	40
一、监管科学的定义和国际沿革	40
二、我国生物技术药物标准和质量研究基础	41
三、我国在生物技术药物质量研究方面面临的挑战	42
四、加强监管科学研究,促进生物医药产业发展	43
第二章 生物技术药物的上游及中试研究	46
第一节 重组蛋白药物的上游及中试研究	46

一、重组蛋白药物的上游研究	47
二、重组蛋白药物的中试研究	53
第二节 抗体类药物的研究	58
一、工程细胞株的构建和筛选	58
二、细胞培养工艺研究	62
三、抗体类药物纯化工艺研究	67
第三节 基因治疗药物的上游及中试研究	74
一、基因治疗药物的上游研究	74
二、基因治疗药物的中试研究	77
第四节 制剂工艺和稳定性研究及复核样品的基本要求	84
一、制剂工艺研究	85
二、稳定性研究	87
三、复核样品的基本要求	89
第三章 生物技术药物的质量控制	94
第一节 概述	95
一、生物技术药物的定义和分类	95
二、国内外生物技术药物质量控制的相关法规和技术指南	98
三、生物技术药物质量控制的主要研究内容和原则	105
第二节 生物技术药物的质量控制要点	108
一、生物学活性测定	108
二、蛋白质纯度检查	117
三、蛋白质含量测定	119
四、蛋白质药物理化性质的鉴定	121
五、糖基分析	127
六、残余杂质检测	129
七、安全性及其他检测项目	131
第三节 不同类型生物技术药物的质量控制	133
一、单克隆抗体	133
二、基因治疗药物	135
三、基因工程疫苗	136
四、聚乙二醇化蛋白药物	137
五、合成多肽类药物	139
六、细胞治疗制品	139
第四章 生物技术药物检测方法的验证	145
第一节 生物技术药物检测方法的特点和种类	145
一、生物技术药物及其检测方法的特点	145
二、生物技术药物检测方法的来源	145
三、生物技术药物的特殊检测方法	146

第二节 生物技术药物检测方法的验证要求	146
一、专属性	147
二、线性	148
三、测定范围	148
四、准确性	149
五、精密度	150
六、检测限度	150
七、定量限度	151
八、耐用性	151
九、系统适用性	152
十、生物测定的特殊性	152
第三节 生物技术药物生物学活性测定方法的验证	153
一、生物学活性测定方法验证应考虑的几个问题	153
二、采用 96 孔板测定生物学活性方法的验证	153
三、生物学活性测定方法验证实例	155
第四节 生物技术药物生物学理化测定方法的验证	157
一、理化测定方法验证应考虑的几个问题	157
二、理化测定方法验证实例	158
第五章 生物技术药物标准物质的研究	163
第一节 药品标准物质概述	164
一、药品标准物质的历史	164
二、生物标准品效价的表示方法	174
三、生物标准物质的分类与意义	175
第二节 生物药品标准物质的研究	179
一、药品标准物质的必备条件	179
二、生物标准物质原料的选择	180
三、生物标准物质的分装熔封	180
第三节 基因工程药物标准物质的质量要求	182
一、原料检定	182
二、成品检定	182
三、标准品制备基本要求	183
四、协作标定	183
五、稳定性试验	190
六、rhTNF 国家标准品的研究实例	190
第四节 理化测定标准品和工作标准品	191
一、理化测定标准品	191
二、成品同质含量测定标准品	192
三、工作标准品的制备	193

第六章 生物技术药物生产 GMP 要求	196
第一节 概述	196
第二节 药品 GMP 的形成与发展	197
第三节 生物技术药物生产质量管理规范的基本内容	199
一、总则	200
二、质量管理	200
三、机构与人员	201
四、厂房与设施	204
五、设备	207
六、物料与产品	209
七、确认与验证	211
八、文件管理	216
九、生产管理	218
十、质量控制与质量保证	220
十一、委托生产与委托检验	227
十二、产品发运与召回	228
十三、自检	228
十四、附则	229
第四节 展望	231
第七章 生物技术药物糖基化修饰分析	233
第一节 糖基化修饰的基本概念	233
一、糖基化的分类	233
二、N-糖的合成	235
三、N-糖的命名	236
四、N-糖质量控制的意义	238
第二节 N-糖结构对单克隆抗体结构和功能的影响	239
一、N-糖结构可维持单抗的构象	239
二、N-糖结构与 ADCC 的关系	239
三、N-糖结构与 CDC 的关系	240
四、N-糖结构与单抗半衰期的关系	240
五、N-糖结构与免疫原性的关系	241
六、高唾液酸型糖型与抗炎作用之间的关系	241
第三节 糖基化分析方法及应用举例	241
一、完整糖蛋白质谱分析	243
二、糖肽水平分析	244
三、游离寡糖型分析	245
第八章 生物技术药物病毒清除灭活及其验证	251
第一节 病毒清除灭活概述	251

第二节 病毒清除灭活的方法	252
一、病毒清除灭活方法的选择及考虑	252
二、常用病毒清除灭活的方法	254
第三节 病毒清除灭活效果的验证	260
一、病毒清除灭活验证病毒的选择	261
二、病毒清除灭活效果验证试验的设计	262
三、关于病毒清除灭活验证的说明	265
四、病毒清除研究的局限性	266
五、病毒清除研究的统计学分析	267
六、病毒清除灭活方法的再验证	268
第四节 病毒检测方法及应用	268
第九章 生物技术药物的药效学研究	282
第一节 生物技术药物的药效学概述	282
一、生物技术药物的药效学特点与研究原则	282
二、生物技术药物药效学研究的国内外相关技术指南	283
第二节 生物技术药物药效学研究的主要关注点与要求	284
一、对受试品的要求	284
二、动物模型与种属的选择	285
三、给药途径的选择	294
四、给药剂量与量效关系、PK/PD 关系	296
五、免疫原性对药效的影响	298
第三节 抗体生物类似药的药效学研究	299
一、体外比对研究与实例	300
二、体内比对研究与实例	302
第四节 免疫检查点抑制剂与免疫细胞治疗产品的药效学研究与挑战	303
一、免疫检查点抑制剂药效标志物的应用与发展前景	303
二、嵌合抗原受体 T 细胞的药效学研究与挑战	304
三、转基因动物模型在免疫检查点抑制剂与免疫细胞治疗产品药效学 研究中的应用	305
第十章 生物技术药物的非临床安全性评价	311
第一节 药物非临床研究质量管理规范 (GLP) 简介	311
一、GLP 的历史和起源	311
二、GLP 的目的和适用范围	312
三、GLP 的基本原则和要求	313
第二节 生物技术药物的非临床安全性评价指导原则及一般要求	313
一、生物技术药物分类和特点	313
二、生物技术药物非临床安全性评价的基本内容及要求	314
第三节 抗体类药物的非临床安全性评价	317