

现代生物技术制药丛书

- 1 抗体工程药物
- 2 疫苗技术基础与应用
- 3 海洋生物制药
- 4 基因工程药物
- 5 微生物制药
- 6 动物细胞与转基因动物制药
- 7 生物制药设备和分离纯化技术
- 8 生物制品生产规范与质量控制
- 9 酶工程制药
- 10 生物技术药物药代动力学

《现代生物技术制药丛书》编委会

编委会主任 甄永苏

编委会副主任 赵贵英 张树庸 刘海林 肖梓仁 吴剑波

委 员 (以姓氏汉语拼音为序)

程克棣 中国医学科学院药物研究所 研究员
董德祥 中国医学科学院医学生物学研究所 研究员
劳为德 中国科学院遗传与发育研究所 研究员
李 津 北京天坛生物制品股份有限公司 副研究员
李校堃 暨南大学医药生物技术研究开发中心 教授
李琦涵 中国医学科学院医学生物学研究所 研究员
李荣秀 上海交通大学生命科学技术学院 研究员
李 元 中国医学科学院医药生物技术研究 所 研究员
刘海林 中国医药生物技术协会 副理事长兼秘书长 研究员
梅兴国 军事医学科学院毒物药物研究所 教授
汤仲明 军事医学科学院放射医学研究所 研究员
吴 颢 华美生物工程公司 副总经理
吴剑波 中国医学科学院医药生物技术研究 所 研究员
吴朝晖 中国医药生物技术协会 副秘书长
肖梓仁 中国医药生物技术协会 副理事长 研究员
许实波 中山大学药学院 教授
叶和春 中国科学院植物研究所 研究员
张树庸 中国生物工程学会 秘书长 研究员
赵贵英 中国医学科学院医药生物技术研究 所 研究员
甄永苏 中国医学科学院医药生物技术研究 所 中国工程院院士
周国安 中国药品生物制品检定所 研究员

本册主编与编写人员

主 编 汤仲明

副主 编 刘秀文 宋海峰

编写人员 (以姓氏汉语拼音为序)

陈知航 军事医学科学院微生物流行病学研究所 博士生
程远国 军事医学科学院微生物流行病学研究所 副研究员
戴舒佳 军事医学科学院放射医学研究所 博士生
龚桂芳 军事医学科学院输血医学研究所 副研究员
刘秀文 军事医学科学院放射医学研究所 研究员
孟志云 军事医学科学院输血医学研究所 副研究员
尚明美 军事医学科学院放射医学研究所 博士生
宋海峰 军事医学科学院放射医学研究所 副研究员
汤仲明 军事医学科学院放射医学研究所 研究员

现代生物技术制药丛书

生物技术药物药代动力学

Pharmacokinetics of Bio-Technology Derived Drugs

汤仲明 主 编

刘秀文 宋海峰 副主编



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

生物技术药物药代动力学/汤仲明主编. —北京: 化学工业出版社, 2004. 4
(现代生物技术制药丛书)
ISBN 7-5025-5412-2

I. 生… II. 汤… III. 生物制品: 药物-药物代谢动力学 IV. R969. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 037986 号

现代生物技术制药丛书
生物技术药物药代动力学

Pharmacokinetics of Bio-Technology Derived Drugs

汤仲明 主 编
刘秀文 宋海峰 副主编
责任编辑: 杨燕玲 余晓捷
文字编辑: 焦欣渝
责任校对: 蒋 宇
封面设计: 潘 峰

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010)64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销
北京永鑫印刷有限责任公司印刷

三河市海波装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 23 字数 541 千字

2004 年 7 月第 1 版 2004 年 7 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-5412-2/Q · 91

定 价: 56.00 元

版权所有 违者必究
该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

序

“基因组学”、“蛋白质组学”、“生物信息学”和“基因转移和调控”技术的飞速发展，使得生物技术药物的研究开发进入了一个若干年前无法想像的崭新的时代。显然，生物技术药物将在 21 世纪维护公众健康中做出越来越重大的贡献。

近年来，基因重组产品、人源化单克隆抗体、细胞制品、基因治疗药物已经被陆续批准上市或进入临床研究。对于新发现的疾病相关基因及其表达蛋白、高分子量糖蛋白类药物、基因工程蛋白、以腺病毒为载体的基因治疗药物和疫苗，如何进行科学与严密的表征、评价和控制，是我们为了保证此类生物技术药物的安全、有效和质量可控所必须面对的巨大挑战。生物技术药物药代动力学及药代动力学/药效动力学研究则是其中最为重要的组成环节之一。

生物技术药物的药代动力学是采用蛋白质或核酸等检测技术和方法，研究该类药物在生物体内的吸收、分布、代谢和排泄的变化规律及特征。通过阐明药物在体内的运转规律，从而评价药物的药效、毒性与药物浓度的关系，为合理地开发药物和制订临床用药方案提供科学依据。

生物技术药物不同于小分子的化学合成药物，其显著的特点是各类生物技术药物，从药物设计到作用机理均源于各自完全不同的生物技术理论，药物代谢具有各自的特殊性。所以生物技术药物的药代动力学研究必须按照相应药物的作用机制和代谢规律进行适当的实验设计。反之，药代动力学的研究结果又可指导生物技术药物的设计优化，两者相互促进和共同发展。

众所周知，生物技术药物用药剂量水平一般均低，体内代谢后结构组分复杂，其药代动力学是一个难度极高的研究领域。令人十分欣喜的是《生物技术药物药代动力学》一书不但从理论上对生物技术药物药代动力学的实验设计、研究方法进行了详细的论述，同时还结合作者实验室多年积累的实践经验，分别对激素类、细胞因子类、干扰素类、凝血因子类、造血因子类、抗体类以及疫苗和反义寡核苷酸类生物技术药物的药代动力学研究进行了实例介绍，内容广泛、资料丰富，为从事生物技术药物药代动力学研究的技术人员提供了许多宝贵的经验和教训，具有极高理论及实际应用的参考价值。我深信本书的出版会对生物技术药物药代动力学理论、设计和方法的发展，乃至我国生物技术药物的研究开发及产业化进行起到很大的促进作用。

中国药品生物制品检定所 所长

中国工程院



院士

2004 年春 于北京

前 言

生物技术药物是新药研究发展的新领域，也是当今其最活跃和发展最迅速的领域。2002 年 FDA 报道，从 1987 年以来 FDA 已经批准约 130 个生物技术药品和产品。据不完全统计，从 2000 年以来美国和欧洲新批准上市的生物技术药物超过 55 个，增长速率超过以前，显示百花齐放、推陈出新的兴旺局面。

生物技术药物与传统化学药物不同，其产生和构思是生物药学和生物医学学科理论及实验发展的产物，每类和每个生物技术药物有各自的理论、假设或作用机制的背景，有“深思熟虑”的创新特点。药代动力学研究，作为生物技术药物研究发展的组成部分和重要环节，也必须具备相同的创新特点。

生物药物值得受到特别关注是因为具有不同于小分子量药物的许多特征。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、有时甚至是四级的复杂结构。而用当前的一套分析技术和有效性测试的方法还不能完全确定这些结构。本书力图系统和具体地阐述药代动力学研究在新生物技术药物产生和发展中的地位和作用——如通过对 rDNA 技术结构修饰、增加唾液酸化和聚乙二醇化与抗体 Fc 结合融合修饰、与药物或放射性“弹头”偶联产生新药的药代动力学研究，证实这些药物是药代动力学性能更好的新一代速效、长效或增效药物；在药代动力学基础上的生物等效性研究加速了生物技术药物从天然提取、合成、半合成产品向重组产品更新换代的进程；药代动力学和药效学的结合加速了优化合理给药方案的制定达到满意的治疗效果。总之，药代动力学研究为新生物技术药物构思创新提供科学依据，为今后发展提供新启示；另外，层出不穷的创新构思和新药，又为药代动力学理论、设计和方法提出新课题，是推动药代动力学发展的动力。

我国生物技术药物研究从数量和发展速度上与世界的发展仍存在相当大的差距，尤其在原创性药物方面更是薄弱。为了编写本书，作者们努力对世界现状进行了全面深入的调查，特别关注新的研发动向、技术和方法；分类介绍迄今已批准上市各类和各个新技术药物中药代动力学的特点及与之相关的药学、药效学和临床治疗资料。旨在反映当前世界潮流和新进展，愿关心生物技术药物发展动向的同道，从中汲取经验，把握全局，指导未来。另外，本书也注重介绍作者从事生物技术药物药代动力学研究（包括 8 类约 48 个药物）积累的实际经验，希望有志进行有关研究的读者能分享到我们的具体经验和教训。

在此谨代表作者衷心感谢化学工业出版社现代生物技术与医药科技出版中心让我们参加丛书的编写，有机会介绍生物技术药物药代动力学的现状和展望未来，实现了我们的长期心愿。衷心感谢自然科学基金重点项目（39930180 号）、面上基金（39870878 号、30070895 号和 39870877 号）和国家重大科技专项（2003AA2Z347B）等巨大资助；还特别要感谢我国生物技术药物企业、研发单位和审评专家在资金、理论、技术和方法等方面的热心帮助、支持和指导；感谢与我们共同工作过的所有同事，没有这些帮助和支持，是不可能完成本书的。特别需要指出，本书中援引的大量材料知识产权属于生物技术药物企业或研发单位，需要引用

这些材料的读者请事先征得知识产权所属单位的同意。因为时间仓促，又受篇幅及知识限制，书中存有不足之处在所难免，望读者不惜赐教。

汤仲明
军事医学科学院
2004 年 3 月

目 录

第 1 章 生物技术药物药代动力学总论 (汤仲明 宋海峰)	1
1.1 生物技术药物的定义和特点	1
1.1.1 生物技术药物的定义和类别	1
1.1.2 生物技术药物临床前和临床研究的一般特点	1
1.2 生物技术药物是当今药物发展最活跃和最迅速的领域	2
1.2.1 发展历史回顾	2
1.2.2 近年来的飞速发展	2
1.2.3 2000 年以来的新进展	3
1.2.4 本书作者对生物技术药物药代动力学研究概貌	6
1.3 药代动力学在新一代生物技术药物发展中的地位和作用	6
1.3.1 通过 rDNA 技术修饰蛋白获得药代动力学性质更好的药物	6
1.3.2 通过 PEG 化获得药代动力学性质更好的药物	8
1.3.3 增加唾液酸糖基化获得药代动力学性质更好的新一代红细胞生成素	9
1.3.4 抗体药物发展中药代动力学性质的重要变化	9
1.3.5 生物等效性研究在生物技术药物产品更新中的作用	10
1.3.6 药代动力学/药效学研究在优化给药方案中的作用	11
1.4 生物技术药物的药代动力学	12
1.4.1 药代动力学研究一般简介	12
1.4.2 生物技术药代动力学研究计划的制定和实验设计	12
1.4.3 生物技术药物药代动力学研究内容	14
1.4.4 生物技术药物药代动力学研究的方法学	19
1.4.5 开展生物技术药物药代动力学研究所需的条件	30
1.4.6 质谱技术在生物技术药物研究中的潜在应用 (戴舒佳)	34
参考文献	38
第 2 章 生物技术药物药代动力学的研究开发、申报和审评	39
2.1 生物技术药物临床前药代动力学和毒代动力学研究 (刘秀文)	39
2.1.1 生物技术药物临床前药代动力学研究的目的和内容	39
2.1.2 生物技术药物临床前药代动力学研究的关键问题	39
2.1.3 生物技术药物临床前药代动力学研究实例	40
2.1.4 生物技术药物临床前毒代动力学研究	54
2.2 生物技术药物的临床药代动力学研究 (汤仲明)	55
2.2.1 生物技术药物临床药代动力学研究的目的、内容和实例	56
2.2.2 生物技术药物临床药代动力学研究的目的和内容小结	57
2.2.3 生物技术药物临床药代动力学研究的方法学	57
2.2.4 生物技术药物临床药代动力学研究实例	60

2.3	生物技术药物的生物等效性研究（汤仲明）	68
2.3.1	生物等效性评价的统计模型	69
2.3.2	生物等效性评判标准	69
2.3.3	平均生物等效性	70
2.3.4	国外研究情况简介	70
2.3.5	本实验室进行生物等效性评价的情况	78
2.3.6	结论	82
2.4	申报和审评生物技术药物的药代动力学研究资料问题（汤仲明）	82
2.4.1	特异性和针对性	83
2.4.2	选择相关动物/模型	83
2.4.3	审查测定生物基质中受试物浓度的方法	84
2.4.4	对药代动力学研究的内容申报和审评	85
2.4.5	抗体生成对蛋白药物药代动力学的影响	85
2.4.6	生物技术药物研究结果的申报和审评	86
2.4.7	对生物技术药物研究结论的申报和审评	86
2.4.8	对生物技术药物研究批准标准的建议	87
	参考文献	87
第3章	蛋白多肽激素类和小肽类药物的药代动力学（汤仲明）	89
3.1	各种胰岛素制剂的药代动力学	89
3.1.1	引言	89
3.1.2	药代动力学在胰岛素药物发展中的作用	89
3.1.3	胰岛素制剂类别和特点	90
3.1.4	各种胰岛素制剂的药代动力学简介	91
3.2	促性腺素释放激素类（GnRH）的药代动力学	100
3.2.1	GnRH 的一般特性	100
3.2.2	GnRH 类的作用机制	100
3.2.3	GnRH 类的治疗适应证	100
3.2.4	测定生物样品中 GnRH 类浓度的方法	101
3.2.5	GnRH 类药物药代动力学研究实例	101
3.3	重组人生长激素的药代动力学	105
3.3.1	生长激素的一般特性	105
3.3.2	生长激素的作用机制	105
3.3.3	生长激素的治疗适应证	106
3.3.4	测定生物样品中生长激素的方法	107
3.3.5	根据生长激素的药代动力学推算人的剂量	107
3.3.6	重组人生长激素产品的药代动力学实例	107
3.4	其他垂体分泌蛋白激素类的药代动力学	114
3.4.1	一般描述	114
3.4.2	作用机制	114
3.4.3	治疗适应证	115

3.4.4	产品药代动力学的实例	115
3.5	其他小肽或激素的药代动力学	122
3.5.1	重组鲑鱼-降钙素的药代动力学	122
3.5.2	重组人甲状旁腺激素(1—34)的药代动力学	123
3.5.3	重组脑钠肽 Nesiritide 的药代动力学	125
3.5.4	HIV-1 与 CD4 ⁺ 细胞融合的抑制剂合成肽 Enfuvirtide 的药代动力学	127
3.5.5	重组人胰高血糖素类多肽-1(7—36)的药代动力学	128
	参考文献	129
第4章	细胞因子类药物的药代动力学(刘秀文 宋海峰)	130
4.1	历史回顾与一般描述	130
4.1.1	已批准上市的细胞因子药物及其治疗适应证	130
4.1.2	细胞因子生理学作用的几种模式	131
4.1.3	对细胞因子名称和功能的新认识	131
4.2	各种细胞因子的药代动力学	131
4.2.1	白介素类的药代动力学	131
4.2.2	各种生长因子的药代动力学	137
4.2.3	其他细胞因子类的药代动力学	149
	参考文献	169
第5章	干扰素类药物的药代动力学(程远国 汤仲明)	171
5.1	历史回顾和一般描述	171
5.2	干扰素的生物学和治疗作用机制	171
5.2.1	干扰素 α	171
5.2.2	干扰素 β	171
5.2.3	干扰素 γ	172
5.3	测定生物基质中干扰素的方法	172
5.4	药代动力学在新一代 PEG 化干扰素药物发展中的作用	173
5.5	各种批准上市的干扰素 α 药物	173
5.5.1	各种干扰素 α 产品的药代动力学	173
5.5.2	各种干扰素 β 的药代动力学	182
5.5.3	干扰素 γ 的药代动力学	186
5.5.4	干扰素 ω 的药代动力学	187
	参考文献	189
第6章	凝血因子、纤溶酶原激活剂和其他凝血相关药物的药代动力学(龚桂芳 孟志云)	190
6.1	凝血因子的药代动力学研究	190
6.1.1	血液凝固通路的各种蛋白	190
6.1.2	血友病治疗和凝血因子 FⅧ的发展历史	191
6.1.3	凝血因子药代动力学研究的重要性	191
6.1.4	血浆中凝血因子的测定方法和优缺点	192
6.1.5	凝血因子药代动力学实验设计的基本要求	193

6.1.6	批准上市的凝血因子和其他与凝血相关类药物产品的药代动力学特点	195
6.2	纤溶酶原激活剂或其他溶栓药物的药代动力学	204
6.2.1	概述	204
6.2.2	纤溶酶原激活剂的药代动力学特点	205
6.2.3	组织型纤溶酶原激活剂的药代动力学	206
6.2.4	链激酶和甲氧苯酰化链激酶的药代动力学	211
6.2.5	尿激酶和单链尿激酶(尿激酶原)的药代动力学	212
6.3	与凝血和血栓相关的其他药物的药代动力学	223
6.3.1	抗血栓形成药 Drotrecogin- α (激活的) 蛋白 C 的药代动力学	223
6.3.2	抗血栓形成药蛋白 C 的药代动力学	224
6.3.3	重组水蛭素 r-hirudin [Leu ¹ , Thr ²]-63-desulfohirudin 的药代动力学	225
6.3.4	重组水蛭素序列变异体 1 的药代动力学	227
6.3.5	重组水蛭素序列变异体 2 (rHV-2) 的动物药代动力学	228
6.3.6	特异和可逆性凝血酶抑制剂 Angiomax TM (Bivalirudin) 的药代动力学	228
6.3.7	增血流药物尿源性激肽释放酶的动物药代动力学	229
6.3.8	抑制血小板的聚集药环七肽注射用 Eptifibatide 的药代动力学	230
	参考文献	231
第 7 章	造血生长因子类药物的药代动力学 (宋海峰 刘秀文)	233
7.1	引言	233
7.2	概述	233
7.3	各种造血生长因子的药代动力学	235
7.3.1	G-CSF 的药代动力学	235
7.3.2	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的药代动力学	239
7.3.3	巨噬细胞集落刺激因子的药代动力学	243
7.3.4	干细胞因子的药代动力学	245
7.3.5	红细胞生成素的药代动力学	246
7.3.6	血小板生成素的药代动力学	252
7.3.7	白介素 3 的药代动力学	256
7.3.8	白介素 11 的药代动力学	258
	参考文献	259
第 8 章	抗体类药物的药代动力学 (汤仲明)	261
8.1	引言	261
8.2	药代动力学在发展抗体药物中的作用	261
8.3	历史回顾和抗体的一般特性	262
8.3.1	杂交瘤技术的发现	262
8.3.2	治疗性单克隆抗体的出现和其一般特性	262
8.3.3	免疫球蛋白分类、结构和药代动力学的一般特性	262
8.3.4	批准上市的鼠源性单抗药物和人抗鼠抗体反应	263
8.4	抗体药物药代动力学研究方法	264
8.5	治疗或预防性嵌合体 人源化和人抗体药物	264

8.5.1	治疗 NHL 嵌合体单抗 Rituximab 的药代动力学	264
8.5.2	预防肾移植排斥抗体 Dclizumab 非临床和临床药代动力学	266
8.5.3	抗肿瘤人源化 Trastuzumab 单抗临床药代动力学	270
8.5.4	重组人肿瘤坏死因子受体融合蛋白 rhuTNFR:Fc 的药代动力学	273
8.5.5	治疗 B 细胞慢性淋巴瘤的人源化单抗 Alrmtuzumab 的药代动力学	273
8.5.6	预防 RSV 引起严重下呼吸道疾病单抗 Palivizumab 的药代动力学	274
8.5.7	预防用急性器官排斥嵌合体单抗 Basitiximab 的药代动力学	275
8.5.8	治疗用单抗 Infliximab 的药代动力学	275
8.5.9	抗血小板聚集 Abciximab 单抗片段的药代动力学	276
8.5.10	抗 $\text{TNF-}\alpha$ 人单抗 Adalimumab 的药代动力学	276
8.5.11	治疗银屑病 Alefacept 免疫抑制二聚体融合蛋白的药代动力学	277
8.5.12	皮下注射用 Omalizumab 的药代动力学	278
8.6	偶联抗肿瘤药物或免疫毒素类抗体药物的药代动力学	278
8.6.1	注射用 Gemtuzumab ozogamicin 的药代动力学	279
8.6.2	免疫毒素抗体 BMS-191352 的药代动力学	280
8.6.3	抗-Tac(Fv)-PE38 免疫毒素抗体的药代动力学	281
8.7	放射诊断用的放射性标记抗体	282
8.7.1	CEA-Scan: 与其他标准诊断方法合用检测复发和/或转移结肠癌	282
8.7.2	ProstaScint TM : 诊断前列腺癌和转移物	282
8.7.3	Verluma: 诊断患小细胞性肺癌晚期疾病病人	282
8.7.4	MYOSCINT [®] , Imciromab Pentetate 心肌损伤放射诊断用抗体	283
8.7.5	^{99m} Tc 标记 Votumumab: 诊断结肠或直肠癌复发和/或转移	284
8.7.6	LeukoScan: 诊断怀疑骨髓炎可疑病例	284
8.8	治疗用放射性标记抗体 (Radioimmunotherapy, RIT, 放射免疫治疗)	285
8.8.1	抗 $\text{CD20}^{90}\text{Y}$ -标记鼠单抗 Ibritumomab Tiuxetan 的药代动力学	285
8.8.2	抗 CD20 单抗 Tositumomab 和 ^{131}I -Tositumomab Tiuxetan 的药代动力学	286
8.9	抗体药物的药代动力学特点	288
8.9.1	抗体药物的药代动力学特点	288
8.9.2	半衰期长	288
8.9.3	存在明显的 PK/PD 关系和治疗目标浓度	289
8.9.4	血药浓度水平高	289
8.9.5	抗体药物有明显靶向性, 但从临床实用结果仍不满意	289
8.9.6	各类抗体药物药代动力学研究各自的特点	289
	参考文献	290
第 9 章	其他新生物技术药物的药代动力学	292
9.1	酶类和酶抑制剂类药物的药代动力学 (汤仲明)	292
9.1.1	重组巨噬细胞靶向 β -葡糖脑苷脂酶的药代动力学	292
9.1.2	α -半乳糖苷酶的药代动力学	293
9.1.3	重组 α -半乳糖苷酶的药代动力学	295

9.1.4	重组 Rasburicase 尿酸氧化酶的药代动力学	296
9.1.5	重组 α -L-艾杜糖醛酸酶的药代动力学	298
9.1.6	聚乙二醇化天冬酰胺酶的药代动力学	299
9.1.7	重组溶葡萄球菌酶对动物局部烧伤模型中的药代动力学	300
9.1.8	人 α_1 -蛋白酶抑制剂及其药代动力学	302
9.2	毒素和免疫毒素的药代动力学 (孟志云 窦桂芳)	306
9.2.1	肉毒杆菌毒素 A 型纯制神经毒素复合物的药代动力学	306
9.2.2	白喉毒素融合蛋白的药代动力学	307
9.2.3	假单胞杆菌外毒素融合蛋白类免疫毒素的药代动力学	310
9.2.4	蓖麻毒素类免疫毒素的药代动力学	313
9.2.5	白树素类免疫毒素的药代动力学	314
9.3	治疗性疫苗及其药代动力学 (程远国 陈知航)	314
9.3.1	治疗性疫苗的概念及分类	314
9.3.2	治疗性疫苗的研究现状及趋势	315
9.3.3	治疗性疫苗的药代动力学	321
9.3.4	已经上市的治疗性疫苗的药代动力学	324
9.3.5	部分正在进行临床试验的治疗性疫苗的动物药代动力学	325
9.4	反义寡核苷酸的药代动力学 (宋海峰 尚明美)	330
9.4.1	反义寡核苷酸概述	330
9.4.2	药代动力学	331
	参考文献	338
	中文索引	339
	英文索引	346

第 1 章 生物技术药物药代动力学总论

1.1 生物技术药物的定义和特点

1.1.1 生物技术药物的定义和类别

本书中生物技术药物定义和类别是参照“人用药物注册技术要求国际协调会议（ICH）”的 S6 文件《生物技术来源药物的临床前安全性评价》（简称 ICH S6）阐述的定义和类别。要点如下：

① 生物技术药物产品的来源。包括从细菌、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。

② 生物技术药物的适应证。包括人体内诊断药物、治疗药物或预防药物。

③ 生物技术药物的活性物质。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。这些蛋白质或多肽可能是来自细胞培养，或用重组 DNA（下文简写 rDNA）技术生产，也包括用转基因植物和动物生产的产品。

④ 生物技术药物的实例。包括细胞因子、纤溶酶原激活剂、重组血浆因子、生长因子、融合蛋白、受体和单抗等。但并不限于这些实例。

以上定义从来源、适应证、活性物质和实例全面定义了生物技术药物。但是科学发展往往突破传统，最初来源于生物的促性腺素释放十肽激素（GnRH）和类似物、降钙素、胰高血糖素和胰岛素，有些曾用化学合成或半合成，而不是用提取方法生产。核酸产品（反义核酸和核酸疫苗）也用合成方法制备。本书中生物技术药物也包括用合成工艺生产的产品。

1.1.2 生物技术药物临床前和临床研究的一般特点

1.1.2.1 生物技术药物创新发现过程的特点

传统药物的发现是在意外发现或先导化合物基础上，经过从千万个化合物中的广泛艰苦筛选而得到的，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，每类生物技术药物往往都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。这个特点对生物技术药物的临床前和临床研究有着深刻影响，对临床前和临床药代动力学（PK）研究必须注意这个特点，用创新的态度进行药代动力学研究。目前美国 FDA 批准药物中很大部分属于这类药物。生物药物值得受到特别关注是因为具有不同于小分子质量药物的许多特征。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、三级甚至四级的复杂结构。而用当前的一套分析技术和有效性测试的方法还不能完全确定这些结构。

1.1.2.2 生物技术药物研究遵循的原则

ICH S6 中明确指出，研究的总则是灵活性和多样性，在科学的基础上，按照各个药物各自的特点实事求是地制定研究方案，确定研究目标和重点，做好周密实验设计，创新地解决关键性的研究方法学。生物技术药物的药代动力学也必须遵照这个总则，其中至关重要的是：必须充分研究具体新技术药物的创新理论假设或作用机制和作用靶点，必须按照被研究

新技术药物的临床适应证，必须仔细研究新药的药效学（PD）和毒理学特点对于药代动力学内容和实验设计提出的要求，必须按照药物各自的理化性质和分子结构信息创新地建立可靠又可行的测定方法。

1.1.2.3 生物技术药物的管理和审评的新动向

生物技术药物属于药物家族新成员，美国原来将生物技术药物归属 FDA 下属的生物制品审评研究中心（CBER）管理。经验积累表明从药物审评、管理、批准后临床使用和上市后的监视的基本原则与传统药物是一样的，因此美国 FDA 从 2003 年 7 月 30 日后又转交药物审评研究中心（CDER）管理。这些方面的动向标志着生物技术药物的成熟。另外，最近 Schellekens Huub 提出：“随着第一个重组 DNA 来源生物药物专利过期，如果能证明和原创产品基本相似，将打开生物技术仿制非注册药品（biogenerics）的可能性。”该作者认为：“但是，生物技术药物的性质是依赖于许多因素，包括下游工艺和制剂。即使在相同宿主细胞相同基因表达及用相似生产方法，来自不同来源的产品也不能假设是生物等效。如免疫原性问题所示，某些影响因素仍然未知，使之不能预测生物学行为，有时可能导致严重副作用。”（Nature Reviews Drug Discovery, 2002, 1: 457~462）。目前美国和欧洲围绕此问题正出台新政策法规，如 2003 年 12 月欧洲制定了“CPMP 关于含生物技术来源蛋白为活性物质药品可比性研究的指导原则”，这些动向值得关注。

1.2 生物技术药物是当今药物发展最活跃和最迅速的领域

1.2.1 发展历史回顾

生物技术和原子技术及计算机技术被誉为 20 世纪三大技术革命（Montague. Am J Pharm, 1989, 53: 21S~26S）。自 1866 年孟德尔发表遗传学研究，已过去了近 140 年。在这段时间内，对有机体保存和复制遗传信息的普遍分子字母表的了解取得了惊人的进展。Avery、Wilkins、Crick、Watson 等在 20 世纪 40 年代和 50 年代的工作导致对 DNA 的双螺旋结构、DNA 聚合酶分离、RNA 聚合酶的发现，确定完全遗传密码和分离限制性内切酶的了解。这些发现使 1973 年首次成功进行 DNA 重组试验，并为 1977 年（Larkin 1988）创造第 1 个含哺乳动物 DNA 的 rDNA 分子提供了必要工具。

治疗性蛋白历史悠久，1922 年 1 月 Macleod 和 Campbell 首次注射胰岛素并建立第一个胰岛素门诊。用妊娠妇女尿纯制的人绒毛膜促性腺激素自 1932 年就用于促进排卵。1958 年 Raben 报道垂体矮小症病人注射来自人尸体垂体的提取物后生长明显见好。但为了治疗 1 名病人每年需 50 个垂体。直至 20 世纪 70 年代末至 80 年代初才开发出 rDNA 产品。1982 年美国 FDA 批准第一个 rDNA 胰岛素，相继批准 rGH。rDNA 技术彻底解决药物短缺的威胁，并为生物技术药物发展奠定了基础。

1.2.2 近年来的飞速发展

在 Ferraiolo 等（1992 年）编著《蛋白药代动力学和药物代谢》中，已批准上市在临床治疗的蛋白治疗药物非常少。据该书作者之一 Trang（1992 年）估计当时正在开发的生物技术药物超过 100 个，抗体组成最大的类别，正在开发的抗体产品有 37 个。其中 15 个单克隆抗体（下文简称单抗）正在测试或作诊断或治疗癌症，剩余将用于脓毒血症休克和脓毒血症、免疫反应调节和器官移植治疗，但实际上没有一个可供临床治疗应用的单抗。根据 Ernet 和 Young 生物技术 2003 年年报分析：称有 300 个生物技术药物正在进行关键性试验，比 1997 年增长 1 倍；80 个以上药物正在或立即上市，共

计 1 200 个产品正在临床试验。根据 Reichert（2002）的报道，Tufts 药物开发研究中心（CSDD）调查收集 1980~2001 年期间美国公司或美国公司负责进入临床试验共 199 个治疗性单抗，有 11 个单抗在美国上市。其中 9 个是 1997 年后批准的。82％产品的适应证是治疗各种癌症、抗移植排斥和自身免疫疾病。1 个用于预防儿科的呼吸道感染，而另一个是预防在冠状动脉干预治疗时发生的并发症。自从 1987 年 FDA 已经批准约 130 个药品和生物技术产品。这些事实充分证明生物技术药物是当前药物开发领域发展最活跃和最迅速的领域。

1.2.3 2000 年以来的新进展

表 1-1 列出了 2000 年迄今美国和欧洲新批准上市的新生物技术药物，从中可以看到最新发展趋势。

表 1-1 2000 年后美国和欧洲新批准上市的新生物技术药物

2000 年后批准上市的干扰素和其他免疫药物 6 个			
FDA 或 EMEA 批准时间	公 司	药物类别和适应证	商品名: 专有名
2002-6, 2000-3	Schering-Plough	免疫调解药	IntronA; Interferon- α 2b
2000-3	Schering-Plough	免疫刺激调节剂, 干扰素	Viraferon; Interferon- α 2b
2001-3, 2000-5	Schering-Plough	免疫刺激调节剂 PEG 化干扰素	PegIntron; Interferon- α 2b
2000-5	Schering-Plough	免疫刺激调节剂 PEG 化干扰素	ViraferonPeg ; Interferon- α 2b
2002-10, 2002-6	Roche	免疫刺激调节剂 PEG 化干扰素	Pegasys; Peginterferon- α 2a
2003-3	Roche	HIV-1 与 CD4 ⁺ 细胞融合的抑制剂	Fuzeon; Enfuvirtide
2000 年后批准上市的各种治疗性单抗 6 个			
2001-5, 2001-7	Millennium	重组抗 CD52 治疗性单抗, 治白血病	MabCampath; Alemtuzumab
2002-2	IDEC Pharmaceuticals	鼠抗 CD20 ⁹⁰ Y 放射性单抗, 治 B 淋巴瘤	Zevalin; ¹¹¹ In Ibritumomab Tiuxetan
2003-6	Corixa	鼠抗 CD20 ¹³¹ I-IgG _{2a} λ 单抗, 治 B 淋巴瘤	EXXAR; Tositumomab 和 ¹³¹ I Tositumomab
2002-12, 2003-9	Abbott	抗 TNF- α 人单抗, 治类风湿性关节炎	Humira; Adalimumab
2000-5	Wyeth Ayerst	抗 CD33 单抗 calicheamicin 结合治白血病	Mylotarg; gemtuzumab ozogamicin
2003-6	Genentech	人源化单抗 IgG ₁ κ 与 IgE 结合, 治哮喘	Xolair; omalizumab
2000 年后批准上市的各种细胞因子、受体和其拮抗剂 8 个			
1999-11 ^① , 2000-2	Immunex_ Amgen	抗类风湿性关节炎, 受体融合蛋白	Enbrel; Etanercept
2001-5	Howmedica International	肌肉骨骼系统药重组骨形成蛋白	Osigraft; Eptotetermin- α
2002-9	Genetics Institute	治疗骨折药重组骨形成蛋白	InductOs; Dibotetermin- α
2001-11, 2002-3	Amgen	免疫调解药, IL-1 拮抗剂, 抗 RA	Kineret; Anakinra
2003-1	Biogen	免疫抑制融合蛋白, 治疗银屑病	Amevive; Alefacept
2001-9, 2002-3	Amgen, Aventis	抗贫血药, 唾液酸修饰 EPO	Aranesp, Dynepo ; Epoetin delta
2001-6	Dompe Biotec	抗贫血药	Nespo; Darbepoetin- α
2002-1, 2002-8	Amgen	PEG 化 GCSF, 集落刺激因子	Neulasta. NeupoPeg; Pegfilgrastim
2000 年后批准上市的各种激素和小肽 20 个			

FDA 或 EMEA 批准时间	公 司	药物类别和适应证	商品名: 专有名
激素			
2000-3	Genzyme	甲状腺功能测试促甲状腺素	Thyrogen ;Thyrotropin- α
2000-5	Organon	抗促性腺激素释放	Orgalutran ;Ganirelix
2000-11	Serono	重组黄体激素促性腺激素	Luveris ;Lutropin- α
2001-2	IPSEN	重组生长激素和类似物	NutropinAq;Somatropin
2001-2	Serono	重组绒毛膜促性腺激素	Ovitrelle;Choriogonadotropin- α
激素拮抗剂			
2002-11	Pharmacia	重组生长激素拮抗剂	Somavert;Pegvisomant
胰岛素			
2002-10	Novo Nordisk	抗糖尿病重组胰岛素药物, 长效	Insulatard ;Insulin Human (rD-NA)
2002-10	Novo Nordisk	抗糖尿病重组胰岛素药物, 双重作用	Mixtard ;Insulin Human (rD-NA)
2002-10	Novo Nordisk	抗糖尿病重组胰岛素药物, 长效作用	Monotard ;Insulin Human (rD-NA)
2002-10	Novo Nordisk	抗糖尿病重组胰岛素药物, 长效作用	Protaphane ;Insulin Human (rD-NA)
2002-10	Novo Nordisk	抗糖尿病重组胰岛素药物, 非常长效	Ultratard ;Insulin Human (rD-NA)
2002-10	Novo Nordisk	抗糖尿病重组胰岛素药物, 快速	Velosulin ;Insulin Human (rD-NA)
2000-10	Novo Nordisk	抗糖尿病药物, 速效	Actrapid ;Insulin Human (rD-NA)
胰岛素类似物			
2001-8	Eli Lilly	胰岛素类似物, 快速	Liprolog ;Insulin Lispro
2000-6	Aventis	胰岛素类似物, 长效	Lantus ;Insulin glargine
2000-6	Aventis	抗糖尿病胰岛素类似物, 长效	Optisulin Common Name; Insulin glargine
2000-8	Novo Nordisk	抗糖尿病胰岛素类似物, 双重作用	NovoMix 30 ;Insulin aspart
小肽			
2001-8	Scios, Inc.	脑钠肽	Natrecor® ; nesiritide
2000-7	Eli Lilly	抗骨质疏松药物 rhPTH(1—34)	Teriparatide, rhPTH(1—34)
2003-3	Roche	联合治疗晚期 HIV-1 感染	Enfuvirtide, FUZEON™
2000 年后批准上市的各种抗凝血和溶栓药物 9 个			
2000-8	Bayer AG	A 型血友病	Helixate NexGen ;Octocog- α
2000-8	Bayer AG	治疗和预防 A 型血友病出血	Kogenate Bayer ;Octocog- α
2000-6	Bayer AG	治疗 A 型血友病	Kogenate® FS
2001-3	Sanquin CLB	抗血友病出血凝血因子 IX	Nonafact Common Name; Human coagulation factor IX
2003-7	Baxter Healthcare	无血浆/白蛋白重组抗血友病因子	rAHF-PFM, Advate
2001-7	Baxter	先天性蛋白 C 缺乏症	Ceprotrin ;Human Protein C
2002-8	Eli Lilly	抗栓塞药物, 酶激活蛋白 C	Xigris ;Drotrecogin- α (Activated)
2001-2	Boehringer_ Genentech	重组修饰 t-PA 溶栓药物	Metalyse ;Tenecteplase
2000-12	Medicines	特异和可逆性凝血酶抑制剂	bivalirudin, Angiomax™