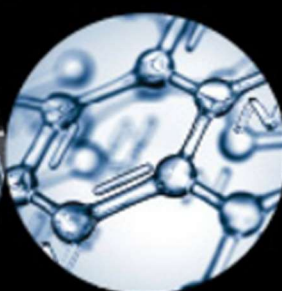
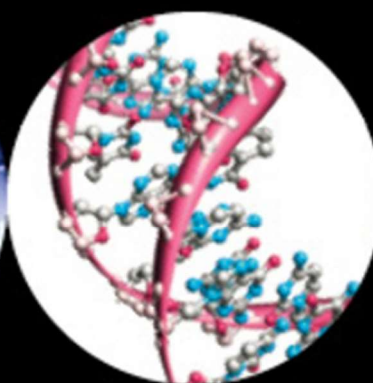


THIRD EDITION

DRUGS

From Discovery to Approval



RICK NG

WILEY Blackwell

药物 从发现到批准

第三版

RICK NG, 博士, MBA

训练者

新加坡国立大学GxP卓越学院 (NUSAGE) 新加坡

WILEY Blackwell

版权所有©2015 John Wiley & Sons, Inc. 保留所有权利

由John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey出版同时
在加拿大出版

除非1976年第107或108条允许, 否则本出版物的任何部分均不得以任何形式或通过任何手段(电子, 机械, 影印, 录制, 扫描或其他方式)复制, 存储在检索系统中或传播。“版权法”, 未经出版商事先书面许可, 或通过向版权清算中心, 222, Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, (978) 750-8400支付适当的每份复制费授权, 传真 (978)

750-4470, 或在网上www.copyright.com。向出版商申请许可的请求应发送给权利部门, John Wiley & Sons, Inc., 111 River Street, Hoboken, NJ 07030, (201) 748-6011, 传真 (201) 748-6008, 或在线<http://www.wiley.com/go/permissions>。

责任限制/免责声明: 虽然出版商和作者已尽最大努力准备本书, 但他们对本书内容的准确性或完整性不作任何陈述或保证, 特别是对产品适用性的任何默示保证不作任何保证。或适合特定目的。销售代表或书面销售材料不得保证或延长保修期。此处包含的建议和策略可能不适合您的情况。您应该在适当的地方咨询专业人士。出版商和作者均不对任何利润损失或任何其他商业损害承担责任, 包括但不限于特殊, 偶然, 后果性或其他损害。

有关我们其他产品和服务或技术支持的一般信息, 请致电(800) 762-2974联系美国境内的客户服务部, 电话: (317) 572-3993或传真 (317) 572- 4002。

Wiley还以各种电子格式出版其书籍。打印中出现的某些内容可能无法以电子格式提供。有关Wiley产品的更多信息, 请访问我们的网站: www.wiley.com。

美国国会图书馆编目出版数据:

Ng, Rick, 作者。

药物: 从发现到批准/ Rick Ng。- 第三版。页;厘米。

包括参考书目和索引。ISBN 978-1-118-90727-

6 (布)

I. 标题。

[DNLM: 1. 药物发现。2. 化学, 制药。3. 临床试验作为主题方法。4. 药物批准 - 立法和判例。5. 药物批准方法。6. 技术, 制药。

QV 745]

RM301.25

615'.19-dc23

2014045567

封面图片: 实验室设备机器人手臂工作©4X-image / iStockphoto;

科学家用移液管从培养皿中取样©DNY59 / iStockphoto;DNA分子©ermess / iStockphoto;

药丸©AlexRaths / iStockphoto;

平板电脑, 听诊器和心电图©dolgachov / iStockphoto;仔细看
看©shironosov / iStockphoto;和

化学式©BlackJack3D / iStockphoto

由印度钦奈的Laserwords Private Limited在10 / 12pt TimesTenLTStd排版。

印在美利坚合众国

10987654321

内容

前言	xv
1 介绍	1
1.1 本书的目的/ 1	
1.2 药物发现到批准程序概述/ 2	
1.3 制药业/ 6	
1.4 药物发现与开发经济学/ 11	
1.5 药物发现和开发趋势/ 13	
1.6 案例研究#1.1 / 15	
1.7 案例研究#1.2 / 17	
1.8 重点摘要/ 20	
1.9 复习问题/ 20	
1.10 简要回答和解释/ 21	
1.11 进一步阅读/ 22	
2 药物发现：靶点和受体	23
2.1 药物发现过程/ 23	
2.2 医疗需求/ 24	
2.3 目标识别/ 26	
2.4 目标验证/ 33	
2.5 药物与靶标或受体的相互作用/ 36	
2.6 酶/ 40	

- 2.7 受体和信号转导/ 42
- 2.8 分析开发/ 52
- 2.9 案例研究#2.1 / 52
- 2.10 案例研究#2.2 / 53
- 2.11 重点摘要/ 57
- 2.12 复习问题/ 57
- 2.13 简要回答和解释/ 58
- 2.14 进一步阅读/ 58

3 药物发现：小分子药物

61

- 3.1 介绍/ 61
- 3.2 非理性方法/ 62
- 3.3 理性方法/ 67
- 3.4 反义方法/ 85
- 3.5 RNA干扰方法/ 88
- 3.6 手性药物/ 91
- 3.7 结束语/ 92
- 3.8 案例研究#3.1 / 94
- 3.9 案例研究#3.2 / 96
- 3.10 重点摘要/ 98
- 3.11 复习问题/ 99
- 3.12 简要回答和解释/ 99
- 3.13 进一步阅读/ 100

4 药物发现：大分子药物

103

- 4.1 简介/ 103
- 4.2 疫苗/ 105
- 4.3 抗体/ 117
- 4.4 细胞因子/ 128
- 4.5 激素/ 134
- 4.6 基因治疗/ 137
- 4.7 干细胞和细胞疗法/ 139
- 4.8 案例研究#4.1 / 141
- 4.9 案例研究#4.2 / 144
- 4.10 重点摘要/ 146
- 4.11 复习问题/ 147
- 4.12 简要回答和解释/ 148
- 4.13 进一步阅读/ 148

5	药物开发和临床前研究	151
5.1	简介/ 151	
5.2	药效学/ 154	
5.3	药代动力学/ 158	
5.4	毒理学/ 168	
5.5	动物试验, 体外试验和硅胶方法/ 172	
5.6	配方和交付系统/ 175	
5.7	纳米技术/ 183	
5.8	案例研究#5.1 / 184	
5.9	案例研究#5.2 / 185	
5.10	重点摘要/ 187	
5.11	复习问题/ 188	
5.12	简要回答和解释/ 188	
5.13	进一步阅读/ 189	
6	临床试验	191
6.1	临床试验的定义/ 191	
6.2	道德考虑因素/ 192	
6.3	临床试验/ 195	
6.4	临床试验的法规要求/ 204	
6.5	临床数据管理/ 215	
6.6	监管机构的作用/ 218	
6.7	基因治疗临床试验/ 218	
6.8	适应性临床试验/ 220	
6.9	Meta分析/ 221	
6.10	案例研究#6.1 / 222	
6.11	案例研究#6.2 / 226	
6.12	重点摘要/ 227	
6.13	复习问题/ 228	
6.14	简要回答和解释/ 228	
6.15	进一步阅读/ 229	
7	监管部门	231
7.1	监管机构的作用/ 231	
7.2	美国食品和药物管理局/ 233	
7.3	欧洲药品管理局/ 236	
7.4	日本制药和医疗器械局 (PMDA) / 238	
7.5	中国食品药品监督管理局/ 240	

7.6	印度中央药品标准管制组织/	240
7.7	澳大利亚治疗用品管理局/	241
7.8	加拿大卫生部/	243
7.9	其他监管机构/	243
7.10	药品监管机构以外的当局/	243
7.11	国际协调会议/	244
7.12	世界卫生组织/	245
7.13	药品检验合作计划/	246
7.14	案例研究#7.1 /	246
7.15	案例研究#7.2 /	249
7.16	重点摘要/	250
7.17	复习问题/	251
7.18	简要回答和解释/	251
7.19	进一步阅读/	252

8 监管申请

253

8.1	简介/	253
8.2	美国/	254
8.3	欧洲联盟/	272
8.4	日本/	280
8.5	中国/	282
8.6	印度/	287
8.7	澳大利亚/	287
8.8	加拿大/	287
8.9	案例研究#8.1 /	290
8.10	案例研究#8.2 /	292
8.11	重点摘要/	294
8.12	复习问题/	299
8.13	简要回答和解释/	299
8.14	进一步阅读/	300

9 良好的生产规范：监管要求

301

9.1	简介/	301
9.2	美国/	302
9.3	欧洲/	308
9.4	国际协调会议 (ICH) /	309
9.5	药品检验合作计划 (PIC / S) /	311
9.6	选定的GMP /	312核心要素

- 9.7 选定的GMP系统/ 335
- 9.8 新的cGMP倡议/ 350
- 9.9 案例研究#9.1 / 352
- 9.10 案例研究#9.2 / 358
- 9.11 重点摘要/ 362
- 9.12 复习问题/ 363
- 9.13 简要回答和解释/ 363
- 9.14 进一步阅读/ 364

10 良好的生产规范：药品生产

367

- 10.1 简介/ 367
- 10.2 gmp 制造/371
- 10.3 GMP检验/ 372
- 10.4 小分子API的制造（化学合成方法） / 379
- 10.5 大分子API的制造（重组DNA方法） / 385
- 10.6 完成剂型/ 394
- 10.7 产品质量评审/ 398
- 10.8 制造变化/ 399
- 10.9 案例研究#10.1 / 400
- 10.10 案例研究#10.2 / 404
- 10.11 重点摘要/ 407
- 10.12 复习问题/ 408
- 10.13 简要回答和解释/ 408
- 10.14 进一步阅读/ 408

11 未来的前景

411

- 11.1 过去的进展和未来的挑战/ 411
- 11.2 小分子药物/ 412
- 11.3 大分子生物制药药物/ 414
- 11.4 传统医学/ 414
- 11.5 个性化医学/ 419
- 11.6 基因治疗/ 420
- 11.7 克隆和干细胞/ 420
- 11.8 老年疾病与衰老/ 423
- 11.9 生活方式药物/ 423
- 11.10 提高绩效的药物/ 428
- 11.11 化学和生物恐怖主义/ 428

11.12	转基因动物和植物/	432
11.13	抗生素耐药性/	433
11.14	监管问题/	435
11.15	知识产权与营销专有权/	437
11.16	生命伦理学/	440
11.17	结束语/	442
11.18	案例研究#11.1 /	445
11.19	案例研究#11.2 /	447
11.20	进一步阅读/	449

附录1 药物发现 and 发展的历史 451

A1.1	早期医学史/	451
A1.2	中世纪的药物发现与发展/	453
A1.3	当前药物发现 和开发的基础/	454
A1.4	现代制药业的起点/	454
A1.5	药品的演变/	455
A1.6	进一步阅读/	456

附录2 细胞, 核酸, 基因和蛋白质 457

A2.1	细胞/	457
A2.2	核酸/	460
A2.3	基因和蛋白质/	462
A2.4	进一步阅读/	468

附录3 选定的药物及其机制 行动 469

附录4 dhfr质粒载体 481

附录5 疫苗生产方法 483

附录6 fda批准的疫苗 485

附录7 药理学/毒理学评论格式 489

附录8 一般生物标志物的例子 495

附录9 毒性分级 499

附录10 选定国家的卫生系统 505

缩略词	509
词汇表	515
指数	519

前言

2001年，我决定写一本关于药物的书，涵盖药物发现和开发，制造和法规遵从的主题。我的目的是要有一本相关的，信息丰富的，易于阅读和理解的书。我的目标读者是希望获得有关药品的实用信息的制药专业人士，医疗保健学生和普通大众。结果就是这本书 - 药物：从发现到批准，首次发表于2004年，然后是2009年的第二版。

对于第三版，我已经完全修改了内容，包括最新的进展和发展。我添加了新的信息和示例。现在每章末尾有两个案例研究，以便对制药业面临的当前问题提供更深入的观点。

我特别感谢Wayne Gordon博士，他阅读了整篇手稿并提供了许多有用的建议。Loh Kean Chong博士和Dinesh Khokal博士已经阅读了所有版本，他们的贡献非常受欢迎。我还要感谢Peter New博士和Chris Sweeney先生对本书不同部分的敏锐评论。我非常感谢Ryan O'Connell先生，他精心检查了手稿并纠正了错误和不一致之处。

我感谢来自John Wiley and Sons, Inc.的Mindy Okura-Marszycki女士（高级收购编辑）和Stephanie Dollan女士（编辑助理）的帮助。感谢他们支持这个版本并安排访问John Wiley的数据库我的研究和参考。

在我编写和修改这三个版本的过程中，我的家人给了我无条件的支持和鼓励。我很感谢我的妻子和孩子们相信我，我把这本书奉献给他们。

RICK NG
2015年3月

第1章

介绍

1.1 本书的目的

制药业是世界上受监管最严格的行业之一。从发现一种新药到将其注册用于营销和商业化，制药组织必须通过非常复杂和漫长的过程进行谈判。这些过程对于确保药品安全有效是必要的，并且其益处远大于其风险。

本书的目的是概述药物是如何被发现的，实验室测试的数量和类型，以及在药物准备注册供人类使用之前进行的临床试验。监管机构在这些过程中发挥着重要作用，通过立法监督药物的安全性和有效性。本书旨在以简化的方式整合所有这些复杂过程和程序之间的关系。

为了建立参考框架，有必要从术语“药物”的定义开始。通常，药物可以定义为在人体内诱导反应的物质，无论该反应是有益还是有害。在这种情况下，毒素和毒物可归类为毒品。然而，本书中使用的术语“药物”严格保留用于药物或药物产品，其为人体提供有利的治疗或预防药物益处。根据美国食品药品监督管理局（FDA）的规定，读者可参阅图表1.1中的药物定义。

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。

©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

图表1.1 FDA对药物的定义

药物定义为：

- 官方药典或处方集认可的物质。
- 用于诊断，治愈，缓解，治疗或预防疾病的物质。
- 旨在影响身体结构或任何功能的物质（食物除外）。
- 用作药物成分但不是装置或装置的部件，部件或附件的物质。
- 生物产品包含在该定义中，并且通常由相同的法律和法规涵盖，但是在它们的制造过程（化学过程与生物过程）方面存在差异。

资料来源：数据来自1. 食品和药品管理局2012年，药物@FDA术语表，2014年1月6日，<http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm079436.htm>; 2. 2014年世界卫生组织，国际非专利名称，2014年6月19日，<http://www.who.int/> 药品/服务/店/ EN /

应该注意的是，通常有三个与药物相关的名称：贸易或专有名称（例如立普妥），通用名称或非专有名称（例如阿托伐他汀），以及活性成分的特定化学名称（例如， $[R-(R^*, R^*)] - 2-(4\text{-氟苯基})-\beta, \delta\text{-二羟基}-5-(1\text{-甲基乙基})-3\text{-苯基}-4-[(\text{苯基氨基})\text{羰基}]-1H\text{-吡咯}-1\text{-庚酸}$ ，钙盐（2: 1）三水合物）。

世界卫生组织（WHO）的国际非专利名称（INN）是药品中活性药物成分的唯一标准名称，也称为通用名称。

本书中关于发现和监管程序的描述主要涉及道德药物，而不是非处方药（OTC）。道德药物是需要医生开处方的处方药，而OTC药物可以从没有处方的药房购买。非处方药主要是已建立的具有长期使用历史的药物，并且在没有医生监督的情况下被认为是安全的。

道德药物进一步区分为新药（专利所涵盖的药物）和仿制药（已过期专利的药物副本 - 参考案例研究 #10.2）。本书中的大多数描述适用于新药。

1.2 批准过程中药物发现的概述

尽管人类文明多年来一直在试验和消费毒品，但仅仅在过去的一百年里，才为药物的系统研究和开发（R&D）奠定了基础。读者可参考

附录1简要介绍了自古以来药物开发的历史。

今天，来自许多领域的人员参与了药物发现和开发过程，即科学家，临床医生，医疗从业者和统计学家。即使是看似不同职业的人，如经济学家，律师和监管人员，也扮演着至关重要的角色。以前，参与发现过程的主要科学人员都是合成化学家。然而，近年来随着基因组学/蛋白质组学和生物技术的进步，药物的发现和开发取得了巨大的飞跃。这导致分子生物学家，生物化学家，微生物学家，工程师甚至计算机科学家在药物发现和开发中的作用日益重要。此外，实验室设备自动化和高速计算的进步有助于分析和处理大型数据集。需要具有不同学科和专业知识的人员来发现和开发针对细胞和分子水平的疾病的药物。

据估计，平均而言，药物需要10 - 12年才能从最初的研究阶段进入商业化阶段。在21世纪初期，这一过程的成本估计超过10亿美元，而1970年代为1.4亿美元。应该指出的是，这笔开支并不是因为单独开发成功药物的成本；失败药物的摊销成本加剧了这种情况，这些药物在临床试验期间没有表现出足够的风险。从药物的发现到销售批准，涉及以下阶段（图1.1）：

药物发现：该过程始于发现导致或导致疾病的目标。接下来，使用特定测定法筛选化学或生物化合物，并针对这些目标进行测试，以找到进一步开发的主要候选物。现在使用许多新的科学方法来确定目标（大多数目标是

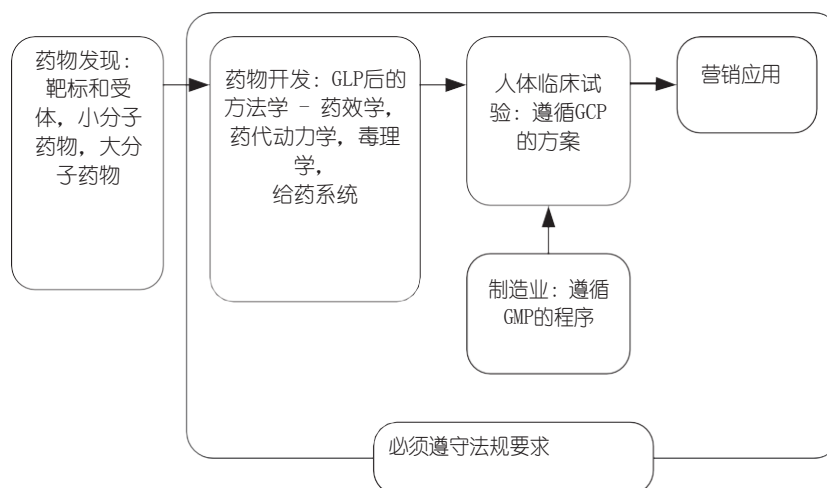


图1.1从药物发现到营销批准的各个阶段。

受体或酶) 并获得先导化合物, 包括使用基因组和蛋白质组学技术, 合成化学, 重组DNA (rDNA) 技术, 实验室自动化和生物信息学。

临床前药物开发: 使用试管 (实验室, 体外) 和动物 (体内) 中的先导化合物进行测试, 以检查它们如何影响生物系统。这些测试通常称为临床前 (有时也称为非临床, 这些术语可互换使用) 研究活动, 包括毒理学, 药效学和药代动力学, 以及药物输送系统的优化。进行许多迭代, 并且修饰和合成主要化合物以改善它们与靶标的相互作用, 以降低毒性或改善药代动力学性能。在该过程结束时, 发现了一种优化的化合物, 它成为人类临床试验的潜在药物。开发工作必须遵循良好实验室规范 (GLP), 以确保建立适当的质量体系和道德考虑。只有满足某些性能和安全标准的化合物才能进入下一阶段的临床试验。

临床开发: 使用用于营销的药物剂型的临床试验在人类受试者上进行。临床试验的相关参数是方案 (关于如何进行试验的方法), 对人类受试者的安全性和尊重, 研究者的责任, 机构审查委员会, 知情同意, 试验监测和不良事件报告。这些参数构成良好临床实践 (GCP) 的基础。临床试验必须遵循美国FDA, 欧盟 (EU) 欧洲药品管理局 (EMA) 或欧洲成员国, 日本药品和医疗器械局 (PMDA) 或其他潜在国家的监管机构的法规和指南。药物旨在注册和商业化。

制造: 指定用于临床试验的药物必须符合现行的良好生产规范 (cGMP; “当前”一词表示法规随时更改并且必须遵守现行法规) 符合美国FDA要求, 欧盟法规或指令, 或国际协调会议 (ICH) 指南 (参见第7章)。监管机构有权对药品生产厂进行检查, 以确保它们遵循cGMP指南, 以便制造的药物安全有效。必须建立质量体系, 使药物按照批准的程序制造。还必须有审计跟踪, 即所涉及的材料, 工艺和人员的可追溯性, 以及对原材料, 中间体和成品进行的适当测试。重点是药物应该是安全, 纯净, 有效和质量稳定的, 以确保它们适合其预期的功能。

营销申请, 批准和批准后: 在新药的营销申请经过美国FDA, 欧盟EMA或日本等监管机构的审核和批准之前, 不允许销售药物。

PMDA。如果需要，向当局提供广泛的档案和样品，以证明药物的安全性，效力，功效和纯度。它们以实验室（药理学，毒理学），临床（人类）和制造数据的形式提供，它们分别符合GLP，GCP和GMP要求。药物批准和上市后，持续监测药物的安全性和性能，以确保正确处方，并报告和调查不良事件（副作用）。监管机构也会仔细审查药品广告，以确保药品没有虚假陈述或声称。此外，商业规模的药品生产必须符合GMP要求，监管机构定期检查生产设施。制造过程，材料或规格的变化以及标签的变更将向监管机构报告，在某些情况下，变更需要在实施前事先获得监管部门的批准。

随后的章节详细阐述了这些过程。图1.2显示了开发新药的复杂性，时间和成本的一个例子。

图表1.2您知道吗？

药物开发总时间从20世纪60年代的平均8.1岁增长到20世纪70年代为11.6岁，1980年代为14.2岁，1990年至1995年批准的药物为15.3年。尽管采用了许多新的方法和技术，但现在通常将10至12年的时间跨度归因于发现和开发过程。试图缩短期限。制药公司和监管机构正在共同努力缩短这一时间跨度，以控制成本并加快药品上市批准的时间范围，以满足未满足的医疗需求。

开发新药的平均成本估计约为121亿美元，包括失败项目的支出。空中客车A380-800的价格约为4亿美元，是波音B-787梦想客机价值2.5亿美元的五倍。

通常，筛选和测试数以万计的化合物，并且只有少数化合物作为药物产品进入市场。统计数据显示，在最初有希望的5,000-10,000种化合物中，有5种将进入人体临床试验，只有一种将成为批准的药物。

资料来源：美国药物研究与制造商2013年数据，处方药成本增长声明 - 新闻稿2013年4月30日，2013年12月16日，http://www.phrma.org/phrmapedia/search?你吗?search_api_views_fulltext=R%26D+成本，2. 空中客车2013，新空客飞机：2013年的定价，2013年12月16日，<http://www.airbus.com/presscentre/pressreleases/press-release-detail/detail/new-airbus-aircraft-list-prices-for-2013/>，3. Boeing 2013，Commercial Airplanes: Jet Price，2013年12月16日，<http://www.boeing.com/boeing/commercial/价格/>，4. 塔夫茨大学2006年药物研究中心，2013年12月16日，生物技术药物创造成本不乏争议，<http://www.bizjournals.com/sanfrancisco/故事/2006/12/04/newscolumn3.html>

1.3 制药业

我们今天所知道的制药业始于19世纪后期。它始于欧洲天然化合物的合成版本（参见附录1）。

药物发现和开发主要由制药公司，大学和政府研究机构进行，尽管小型公司和专门从事特定研究领域的初创企业的活动越来越多。然而，来自初创企业，小型公司，大学和研究机构的大量研究成果和潜在药物被许可给拥有临床试验，制造，营销和分销资源的跨国制药公司。或者，与跨国制药公司结成联盟以开发或销售药物。这些业务关系的主要原因是药物发现，开发和商业化所涉及的巨大成本。

2012年，全球医药市场总额约为9,620亿美元。市场分布（以十亿美元计）见表1.1。从这些数据可以看出，美国，欧洲和日本占全球医药市场的70%以上。因此，这些国家的监管机构对制药公司非常重要，以确保其产品获得商业化批准。

表1.2列出了2012年十大最畅销药物；其中五种是小分子合成药物（参见第3章），五种是生物制药（生物制剂）或大分子药物（参见第4章）。六年前，只有一种生物制药Enbrel进入前10名。所有前十大药物都是“重磅炸弹”药物，意味着每种药物的销售额超过10亿美元。虽然大多数药物多年来一直以小分子为基础，但自第一个药物引入以来，生物制药在过去三十年中变得越来越重要。与小分子药物相比，生物制药市场大幅增长。为了比较，

表1.1 2012年各地区全球药品销售情况

世界	2012年销售额 (亿美元)	%全球 销售额	与去年相比增 长%
北美	348.7	36.2	-1.0
欧洲（欧盟+非欧盟）	221.8	23.1	-0.8
亚洲（包括印度 次大陆/ 非洲/澳大利亚）	168.3	17.5	+12.8
日本	112.1	11.7	0.0
拉丁美洲	72.5	7.5	+10.9
其他	38.7	4.0	+4.5
总	962.1	100.0	+2.4

资料来源：改编自IMS健康报告：各地区的全球医药市场。可在：
http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Total_World_Pharma_Market_Topline_metrics_2012-17_regions.pdf。访问于2013年12月14日。

表1.2 2012年十大畅销产品

产品	治疗	公司
舒利迭/的Advair	哮喘，慢性阻塞性肺疾病	葛兰素史克
阿达木单抗	类风湿性关节炎，自身免疫性疾病	
Crestor的	胆固醇降低	阿斯利康
耐信	消化性溃疡和胃食管疾病	阿斯利康
恩布雷尔	类风湿和银屑病关节炎	安进
单抗	克罗恩病，类风湿性关节炎和溃疡性结肠炎	J&J, 默克
阿立	精神分裂症，双相情感障碍，抑郁症	大冢/百 - 施贵宝
来得时	糖尿病胰岛素类似物	赛诺菲 - 安万特
利妥昔单抗/美罗华	淋巴瘤，白血病，移植排斥反应，自身免疫性疾病	biogen iddec/roche
本品为	抑郁和焦虑症	礼来

来源：IMS的数据。2012年全球20大产品。可在：http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Top-Line%20Market%20Data%20&%20Trends/Top_20_Global_Products_2012_2.pdf。访问于2013年12月14日。

表1.3 2013年十大最畅销的生物制药

产品	治疗	公司
Humira	类风湿性关节炎，自身免疫性疾病	雅培
恩布雷尔	类风湿和银屑病关节炎	安进
单抗	克罗恩病，类风湿性关节炎和溃疡性结肠炎	J&J, Merck
Neulasta	中性粒细胞减少	安进
利妥昔单抗	淋巴瘤，白血病，移植排斥，自身免疫性疾病	biogen iddec/roche
来得时	糖尿病胰岛素类似物	赛诺菲 - 安万特
阿瓦斯丁	癌症：结肠直肠癌，肺癌，乳腺癌，胶质母细胞瘤，肾癌和卵巢癌	罗氏
Epogen的	贫血	安进
赫赛汀	乳腺癌	罗氏
Lucentis的	黄斑变性	罗氏

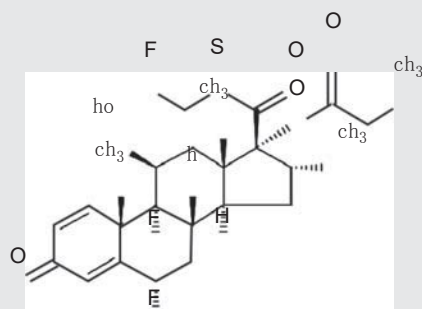
资料来源：Drug.com 2014年数据，美国药品销售 - 2013年第3季度，2013年12月16日，<http://www.drugs.com/stats/top100/sales>

表1.3列出了2013年十大最畅销的生物制药。在2013年第三季度美国排名前100位的药品中，有32种是生物制药，2006年为18种。图1.3和1.4描述了前两种药物，Seretide / Advair和Humira，以及它们分别治疗哮喘和炎症的作用机制。

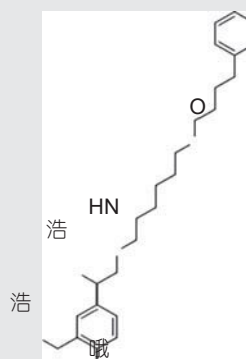
图表1.3 Seretide / Advair - 治疗哮喘和COPD

Seretide和Advair是葛兰素史克公司在世界不同地区销售的同一种药物的不同商品名。它是由氟替卡松和沙美特罗组成的口服和吸入产品的组合。活性成分是丙酸氟替卡松和萘酸沙美特罗。Seretide / Advair用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺病（COPD）。

氟替卡松



沙美特罗



丙酸氟替卡松是一种具有抗炎作用的皮质类固醇。它以人类糖皮质激素受体为激动剂。皮质类固醇已被证明可抑制多种细胞类型（如肥大细胞，嗜酸性粒细胞，嗜碱性粒细胞，淋巴细胞，巨噬细胞和中性粒细胞），并介导参与哮喘反应的组胺，类二十烷酸，白三烯和细胞因子的产生。

沙美特罗萘酸盐是一种长效 β_2 -肾上腺素能激动剂。其作用机制是刺激催化腺苷三磷酸（ATP）转化为环-3', 5' - 腺苷一磷酸（环AMP）的酶腺苷酸环化酶。环AMP的增加使支气管平滑肌松弛并抑制过敏介质如肥大细胞的产生。

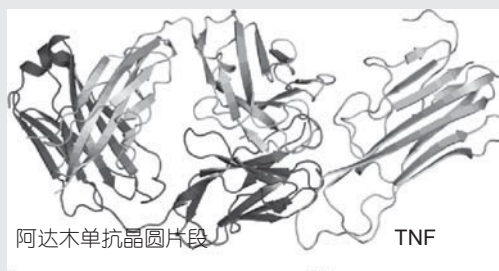
Seretide / Advair提供100, 250或500 mcg丙酸氟西汀和50 mcg沙美特罗萘酸盐，配制成吸入粉末。粉末包含在计量加药的一次性吸入装置中的泡罩包装内。

资料来源：食品和药物管理局2003年数据，Advair，2013年12月17日，
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/21077slr019_advair_lbl.pdf

图表1.4 Humira - 治疗类风湿性关节炎和自身免疫性疾病

Humira是一种肿瘤坏死因子（TNF）阻断剂，用于治疗类风湿性关节炎，青少年特发性关节炎，银屑病关节炎，强直性脊柱炎，克罗恩病，溃疡性结肠炎和斑块状银屑病。活性成分阿达木单抗是靶向人TNF的重组人IgG1单克隆抗体。阿达木单抗通过使用哺乳动物细胞系统的重组DNA技术产生。它具有1,330个氨基酸，分子量约为148kDa。

Humira（阿达木单抗）与TNF相互作用的晶体结构



资料来源：欧洲蛋白质数据库<http://www.ebi.ac.uk/pdbe-srv/view/entry/3wd5/summary.html>, 2014年11月8日，经欧洲生物信息学研究所许可转载。

Humira由预装笔或预装注射器提供。每个预装注射器输送0.8mL（40mg）药物产品。其他成分是氯化钠，磷酸二氢钠二水合物，二水合磷酸氢二钠，柠檬酸钠，柠檬酸一水合物，甘露醇，聚山梨醇酯80和注射用水，USP。根据需要加入氢氧化钠以将pH调节至5.2。

资料来源：1. 胡，S等人的数据。2013年，'从分子角度比较阿达木单抗和英夫利昔单抗治疗TNF α 相关疾病的抑制机制'，J. Biol. Chem.，288, 27059-27067; 2. 食品药品监督管理局2013年，Humira，2014年11月11日，http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125057s310lbl.pdf

表1.4列出了2013年12月排名前10位的制药公司（按市值计算）。这10家公司占全球药品销售额的一半以上。在同一时期，前三大公司共投入超过250亿美元的研发费用；这一数额占其销售收入的15%以上，体现了研发对这些公司的重要性。

表1. 4十大制药公司：2013年12月18日

秩	公司	市值* (十亿美元)
1	罗氏	230.86
2	辉瑞公司	199.42
3	诺华	188.80
4	默克公司	143.11
5	赛诺菲 - 安万特	135.50
6	葛兰素史克公司	126.01
7	拜尔	112.13
8	布里斯托尔 - 迈尔斯 - 施贵宝	86.59
9	艾伯维	86.25
10	安进	85.01

资料来源：Google财经2013年数据，2013年市场摘要，2013年12月18日，
<http://www.google.com/finance?ei=2YOyUqjXJMidkgWc1QE>

*市值基于2013年12月18日的数据，罗氏于2009年收购了Genentech。

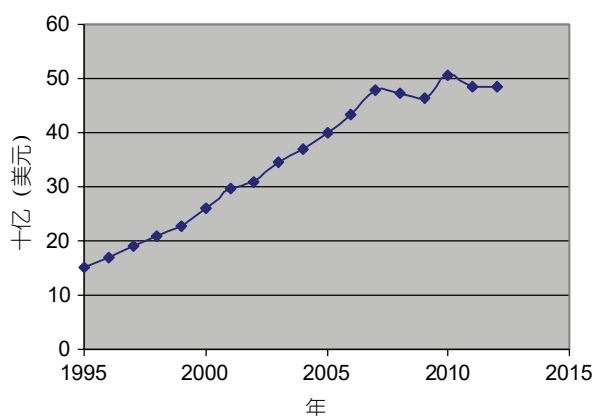


图1.2 研究型美国制药公司的研发投资。（资料来源：美国药物研究与制造商。2013年生物医药研究行业概况。华盛顿特区：PhARMA。可在：[http://phrma.org/sites/default/文件/PDF / PhRMA的%20Profile%202013. pdf](http://phrma.org/sites/default/文件/PDF/PhRMA的%20Profile%202013.pdf)。访问时间为2013年12月18日。经美国药物研究和制造商许可转载。）

1995年至2012年，研究型美国制药公司对药物研究的研发投入的进一步实例如图1.2所示。根据美国药物研究和制造商（PhRMA）的报告，自1980年以来，美国制药公司每5年的研发支出几乎翻了一番。在销售收入的每5美元中，1美元被重新投入研发。2012年，美国制药业花费了485亿美元开发新药。

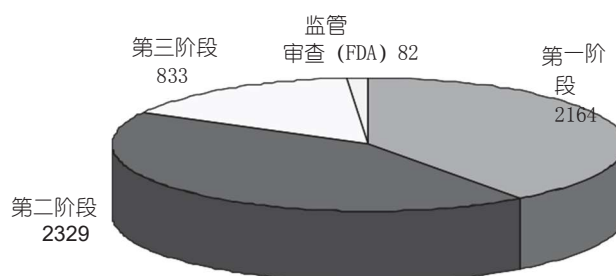


图1.3 2011年监管阶段正在开发的新药物。（资料来源：美国药物研究与制造商。2013年生物医药研究行业概况。华盛顿特区：PhARMA。可在：<http://pharma.org/sites/default/files/PDF/PhARMA的%20Profile%202013.pdf>。访问时间为2013年12月18日。经美国药物研究和制造商许可转载。）

制药公司必须确保有一系列新的和更好的药物来回报所做的大量投资。据估计，大型制药公司每年需要批准四到五种新药来维持其优质职位。然而，大多数公司远远没有实现这一目标，每年仅批准约1-2种新药。从2000年到2012年，估计约有400种新药被FDA批准。图1.3展示了2011年各个发展阶段的新药管道概况。发展领域包括神经病学，心血管病，癌症，精神病学，糖尿病，人体免疫机能丧失病毒（HIV / AIDS）和传染病。

生物制药的增长率很高，预计未来10到20年内，整个医药市场的一半将成为生物制药。表1.5列出了2012年十大生物制药公司。罗氏（Roche）是一家拥有广泛生物制药产品组合的最大制药公司，它的崛起表明了生物制药的重要性。

1.4 药物发现和开发经济学

医药市场竞争非常激烈。制药公司（包括生物制药公司）无论大小，都必须在尽可能短的时间内有效地发现和开发药物，以保持竞争力。

图1.4显示了公司开发新药投资的费用与收入。直到临床阶段，投资在发现和开发过程中都是重要的。最大的现金需求是在临床试验阶段，招募成百上千个人类受试者来测试药物。

只有在药品获得监管部门批准进行营销后才能获得正收益。药物的整体盈利能力是20年专利期内的正回报与负回报之间的差异。在此之后，如果专利没有延长，则对该药物的知识产权没有进一步的保护。

表1. 5十大生物制药公司：2012年

秩	公司	市值*（十亿美元）
1	罗氏	230.86
2	诺和诺德	76.9
3	安进	60.1
4	吉利德科学	40.2
5	BiogenIdec	34.3
6	Teva公司	34.2
7	巴克斯特	32.3
8	Celgene公司	28.4
9	默克	21.2
10	CSL	21.1

资料来源：2012年基因工程和生物技术新闻数据25家生物技术公司。可在以下网址获得：<http://www.genengnews.com/insight-and-intelligenceand15353/>前25名，生物技术公司/ 77899671 / ? 页= 2。访问De- 2013年9月19日。

*市值基于2013年12月18日的数据，罗氏于2009年收购了Genentech。

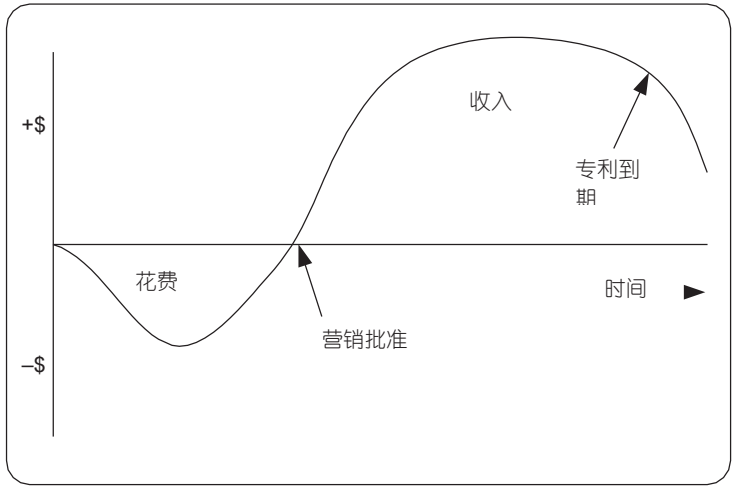


图1. 4新药的费用和收入曲线。

专利到期后，来自其他公司的仿制药不受专利侵权的侵害，并且可能侵犯开发原始专利药的公司的盈利能力。因此，至关重要是尽可能快地销售药物，以最大限度地延长专利保护期，并“首先进入市场”，以建立优质地位。当阿托伐他汀（立普妥，辉瑞）于2011年11月失去其专利权时，这种畅销药物的销售额从2006年的137亿美元暴跌至2013年的34. 5亿美元。氯吡格雷（Plavix，

图表1.5专利

专利是政府授予的新的，创造性的和有用的任何装置，物质，方法或过程的权利。该专利公开了与本发明有关的所有信息。作为对本公开的回报，专利的所有者被授予对利用本发明的商业回报的20年期的垄断权利。

注册专利有两种方式：通过在各个国家申请（这意味着针对不同国家的多个申请），或者通过使用专利合作条约（PCT）机制在单一申请中指定所需国家。PCT有140多个成员国，包括主要发达国家。

PCT不授予专利权。PCT申请分为两个阶段：国际阶段和国家阶段。国际阶段是申请被搜查，出版和进行初步审查的地方。然后，申请进入每个国家的国家阶段。该申请需要在每个国家进行审查和授予程序。

专利的另一个重要方面是优先权日期。优先权日是在首次提交专利申请时确定的。如果在此日期之前已知该发明，则不授予该专利。大多数国家都是首先申请国家，这意味着该专利授予最早提交日期的人。在美国，专利被授予第一个发明的人。发明人可以通过证明发明是在另一个人的申请日之前提出来要求优先权。

资料来源：世界知识产权组织的数据，“专利合作条约”，2014年1月6日，<http://www.wipo.int/patentscope/en/patents/>

百时美施贵宝（Bristol-Myers Squibb）经历了类似的急剧下滑，从2011年的70.9亿美元降至2013年的0.3亿美元，在2012年5月专利到期后的两年内损失了95%（参见案例研究# 1.2）。

图表1.5提供了专利的简要说明。专利是支持制药业的支柱。相比之下，主要来源于植物或动物来源的天然产物的传统药物不具有可专利性。这是因为传统药物由多种化合物组成，很难根据不同数量的材料建立专利权利要求。有关专利和营销专有权的进一步讨论，请参阅第11.15节。

1.5 药物发现和发展的趋势

药物发现和开发的方法一般可分为以下几个方面：

- 非理性的方法

- 合理的方法
- 反义方法
- RNA干扰方法
- 生物制药/生物
- 基因治疗
- 干细胞疗法 - 体细胞和生殖细胞。

非理性方法：这种方法是发现和开发药物的历史方法。它涉及筛选许多化学化合物（主要是天然产物）的药理作用的经验观察。产生观察到的效果的活性成分是孤立的。确定化学式，并进行修改以改善其性质。这种方法已经产生了许多现在可用的药物。

理性方法：该方法需要对疾病中涉及的目标结构的三维知识。药物旨在与该目标结构相互作用以产生有益的反应。在过去的三十年中，合理的方法已成为药物发现的重要领域。

反义方法：这是一种相对较新的方法，它需要修饰可与RNA和DNA结合的寡核苷酸（参见附录2，了解细胞结构，基因，DNA，RNA和蛋白质）。反义药物用于阻止转录（来自DNA）或翻译（来自RNA）途径进行，从而干扰疾病的过程。

RNAi方法：这使用短干扰RNA（siRNA，有时称为小干扰或沉默RNA）来干扰特定基因的表达。siRNA是20-25个核苷酸的双链RNA。设想如果鉴定疾病的生物学途径，则siRNA可以干扰以关闭参与该途径的基因的活性并提供治疗效果。

生物制药/生物制剂：这些主要是抗体，疫苗和细胞因子形式的蛋白质类药物。他们的发现通常始于对导致特定疾病的生物机制途径的理解。这些药物的制造主要基于使用生物体如细菌，酵母，哺乳动物和昆虫细胞的rDNA技术。

基因治疗：该疗法基于通过在细胞中插入缺失基因或修饰基因来修复患病基因。这是一个新兴领域，提出了许多未解决的道德考虑因素。将具有患病基因的细胞从患者体内取出，在体外进行修饰（离体），然后重新插入体内。在缺失基因的情况下，将新基因的拷贝插入患者的细胞中。目的是插入的基因影响疾病途径或启动缺失的蛋白质或酶的合成。

干细胞疗法：干细胞疗法的目的是培养身体部位，以取代有缺陷的人体器官和神经。从非常早期的胚胎或脐带血中收获干细胞。由于这些细胞非常年轻，它们可被导向生长成器官组织以代替患病组织。最近的研究使成体干细胞的行为与胚胎干细胞相似，并分化成不同的细胞类型和组织。干细胞技术可以提供器官移植的替代方案，其排斥率可能低于目前从供体获得器官的做法。使用生殖细胞的干细胞治疗涉及克隆，并且对如何进行研究有严格的监管指导。

通过人类基因组计划，已发现许多新的疾病靶点，可用于开发更好，更有效的药物。无论用于发现新药的方法如何，制药和生物技术公司现在都在使用全套技术来发现新药。这些支持技术如下：

- 用于疾病靶标识别的微阵列
- 高通量筛选
- 组合化学
- 结构 - 活性关系：X射线晶体学，核磁共振，计算化学
- 基因组学和蛋白质组学
- 代谢组学
- 系统生物学
- 纳米技术
- 生物信息学：数据挖掘
- rDNA技术。

第2-5章介绍了这些技术的详细讨论。

1.6 案例研究#1.1

1.6.1 罗氏，辉瑞和诺华

本案例研究介绍了世界三大制药公司及其产品。

罗氏，2012年：罗氏是世界上最大的制药公司。公司总部位于瑞士巴塞尔。

2012年，罗氏销售额达455亿瑞士法郎（瑞士法郎，1CHF = 1.11美元，2014年1月）。罗氏的研发支出为84.8亿瑞士法郎。表1.6清楚地表明制药公司是以研究为基础的；罗氏和辉瑞的研发支出相对于市值更高的其他科技公司而言相对较多。罗氏在2012年雇佣了82,089名员工。该公司专注于肿瘤学，其2012年的前五大产品如下：

表1.6 基于研发的公司的研发支出

年)	市值, 美元 亿 (2013年12月18日)	收入, 美元 亿 (2012)	研发支出, 公司 10亿美元 (2012)
罗氏	230.86	45.50	8.48
辉瑞公司	199.42	58.99	7.87
苹果	495.55	170.91*	4.48
谷歌	362.40	50.18	6.59
微软	305.37	77.85*	10.41
英特尔	125.27	53.34	10.15
波音	101.81	81.70	3.30

资料来源: Google财经2013年数据, 2013年市场摘要, 2013年12月18日,
<http://www.google.com/finance?ei=IH-yUpCVE8KRkQXR6wE>

*表示2012年7月至2013年6月。

- Rituxan / MabThera - 用于治疗血液系统癌症的抗体, 如非霍奇金淋巴瘤, 慢性淋巴细胞白血病, 移植排斥和自身免疫性疾病 (销售额67.1亿瑞士法郎)
- 赫赛汀 - 一种治疗乳腺癌和胃癌的抗体 (销售额58.9亿瑞士法郎)
- Avastin - 一种治疗结肠癌, 肺癌, 肾癌, 卵巢癌和乳腺癌的抗体 (销售额57.6亿瑞士法郎)
- Pegasys - 一种治疗乙型和丙型肝炎的抗病毒药物 (销售额16.5亿瑞士法郎)
- 希罗达 - 一种用于治疗转移性乳腺癌和结直肠癌的小分子药物 (销售额15.2亿瑞士法郎)。

资料来源: 罗氏, 2012年年度报告, 2013年12月18日, http://www.roche.com/investors/annual_报告/annual_reports_2012.htm

辉瑞, 2012年: 辉瑞是全球第二大制药公司。公司总部位于美国纽约。

2012年, 辉瑞公司在研发方面的支出为78.7亿美元, 当年的收入为589.9亿美元。2012年, 辉瑞公司雇佣了超过91,500名员工。该公司专注于五个高优先领域, 包括免疫学和炎症, 肿瘤学, 心血管和代谢疾病, 神经科学和疼痛以及疫苗中的小分子和大分子。辉瑞公司2012年上市的五大药物如下:

- Lyrica-一种小分子药物, 用于治疗带状疱疹后神经痛, 与糖尿病周围神经病变相关的神经性疼痛, 纤维肌痛的治疗, 脊髓损伤导致的神经性疼痛 (销售额为41.5亿美元)
- 立普妥 - 一种用于治疗血液中LDL-胆固醇水平升高的小分子药物 (销售额为39.5亿美元)

- Enbrel - 一种治疗中重度类风湿性关节炎，多关节型幼年型类风湿性关节炎，银屑病性关节炎，斑块状银屑病和强直性脊柱炎的抗体（销售额37.4亿美元）
- Prevenar 13价肺炎球菌结合疫苗 - 一种用于预防婴幼儿和成人肺炎球菌疾病各种综合症的疫苗（销售额为37.2亿美元）
- Celebrex - 一种用于治疗骨关节炎和类风湿性关节炎以及治疗急性疼痛的小分子药物（销售额为27.2亿美元）。

资料来源：辉瑞，2012年财务报告，2013年12月18日，<http://www.pfizer.com/files/年报/2012/金融/financial2012.pdf>

诺华，2012年：诺华是全球第三大制药公司。公司总部位于瑞士巴塞尔。

2012年，诺华的销售收入为566.7亿美元，研发费用为93亿美元。该公司共雇用了128,000人。该公司销售的前五大产品如下：

- Gleevec / Glivec - 癌症治疗中的一种小分子酪氨酸激酶抑制剂，特别是费城染色体阳性（Ph⁺）慢性粒细胞白血病（销售额为46.8亿美元）
- Diovan - 一种小分子血管紧张素II受体拮抗剂，用于治疗高血压，充血性心力衰竭和心肌梗塞（销售额44.2亿美元）
- Lucentis - 一种治疗黄斑变性的单克隆抗体（除美国以外的全球市场销售额达24亿美元，属于Genentech / Roche）
- Sandostatin - 一种用于肿瘤治疗垂体肿瘤和生长激素肿瘤的小分子药物（销售额15.1亿美元）
- Exforge - 用于治疗高血压的小分子药物（销售额13.5亿美元）。

诺华公司拥有Sandoz，这是继Teva之后全球第二大仿制药公司。表1.7列出了FDA和EMA批准用于罗氏，辉瑞和诺华在2012年。

资料来源：诺华，财务报告，2013年12月16日，http://www.novartis.com/downloads/投资者/金融结果/季度-结果/q4-2012-媒体release_en.pdf

1.7 案例研究#1.2

1.7.1 立普妥和Plavix

该案例研究描述了Lipitor和Plavix及其作用机制。在他们的专利到期之前，Lipitor和Plavix是2010年最畅销的两种药物。

表1.7由FDA和EMA批准用于Roche, Pfizer和Novartis的新药, 2012

公司	产品	迹象
罗氏	维莫德吉	晚期基底细胞癌
	帕妥珠单抗	转移性HER2 +乳腺癌
	泽尔博	BRAF V600突变阳性转移性黑色素瘤复发, 铂敏
	拉夫·阿	感性卵巢癌
	瓦斯廷	
辉瑞公司	艾乐妥	预防患者的中风和全身性栓塞 非瓣膜性心房颤动
	托法替尼	治疗中重度活动性类风湿性关节炎
	博舒替尼	治疗先前治疗的慢性粒细胞白血病
	Lyrica的	脊髓损伤治疗神经性疼痛
	葡萄糖苷脂酶	确诊为1型戈谢病的成人治疗
	阿昔替尼片	一次全身治疗失败后治疗晚期肾细胞癌
诺华	西特尼	库欣病
	夫	
	贝克斯	脑膜炎球菌血清群B (MenB) 疫苗
	塞罗	
	依维莫司	非结节性肾肿瘤伴有结节性肿瘤
		硬化症复杂
	易解铁	慢性铁超负荷

资料来源: 数据来自1. 罗氏2012年年报, 2013年12月19日, http://www.roche.com/investors/annual_reports/annual_reports_2012.htm 2. 辉瑞2012, 财务报告, 12月19日, 2013, <http://www.pfizer.com/files/annualreport/2012/financial/financial2012.pdf> 3. 诺华2012年, 金融报告, 2013年12月19日, http://www.novartis.com/downloads/investors/financial-results/quarterly-results/q4-2012media_release_en.pdf

Lipitor: 他汀类药物如Lipitor (阿托伐他汀) 和Zocor (辛伐他汀) 是HMG-CoA还原酶的竞争性抑制剂, HMG-CoA还原酶参与胆固醇的生物合成。胆固醇是一种脂肪样物质 (甾醇), 存在于我们的血液和我们身体的所有细胞中。它在体内合成或来自消费的食物。胆固醇是细胞膜和激素的重要组成部分。

胆固醇在血流中被脂蛋白携带, 例如低密度脂蛋白 (LDL, 或“坏胆固醇”) 和高密度脂蛋白 (HDL, “好胆固醇”)。LDL将胆固醇从肝脏运送到身体的其他部位。LDL附着在细胞表面的受体 (参见第2章) 并被带入细胞内部。然后降解并将胆固醇用作细胞膜的组分。当细胞内胆固醇过多时, 会导致LDL受体合成减少。

活性LDL受体的数量也受称为家族性高胆固醇血症的病症的影响, 其中存在编码受体的缺陷基因。在任何一种情况下, 活性受体的减少意味着携带胆固醇的LDL不能进入细胞内部。相反, 它沉积在通向动脉的动脉中

心脏或大脑。随着时间的推移，这些沉积物会积聚，并可能阻止心肌或大脑的血液供应，从而导致心脏病发作或中风。相比之下，HDL将胆固醇从身体的其他部位转运到肝脏，在那里它被降解为胆汁酸。

立普妥通过增加摄取LDL的LDL受体的数量来抑制胆固醇合成。活性成分是阿托伐他汀。除了使用atovarstatin，Lipitor还配制了其他赋形剂：碳酸钙，小烛树蜡，交联羧甲基纤维素钠，羟丙基纤维素，乳糖一水合物，硬脂酸镁，微晶纤维素，Opadry White YS-1-7040（羟丙甲纤维素，聚乙二醇，滑石粉，二氧化钛），聚山梨醇酯80和二甲基硅油乳液。



资料来源：美国食品和药物管理局，立普妥，2014年1月6日，http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/标签/2009/020702s0571b1.pdf

Plavix: Plavix（氯吡格雷硫酸氢盐）用于抑制冠状动脉，脑血管和外周血管疾病中的血栓。

在血凝块形成过程中，称为血管性血友病因子的蛋白质充当血小板通过其Ia / Ib糖蛋白表面受体附着于胶原蛋白的桥梁。这种附着激活血小板，导致血栓分泌

boxane A₂（TXA₂），二磷酸腺苷（ADP）和血清素（也称为5-羟色胺，5-HT）。分泌的TXA₂，ADP和5-HT也与血小板的表面受体结合并进一步激活血小板。这导致血小板表面上糖蛋白IIb / IIIa受体形状的改变，使它们能够结合血浆蛋白纤维蛋白原。然后聚合过程随着纤维蛋白原连接不同血小板的受体而结束，最终形成血小板质量。

伴随血小板质量的形成的是凝血过程，由此可溶性纤维蛋白原变成不溶性纤维蛋白以增强血小板质量。在一系列反应中，许多凝血因子从失活状态转变为活化状态。最终结果是凝血酶原转化为凝血酶，然后凝血酶将纤维蛋白原转变为纤维蛋白。纤维蛋白是一种线状蛋白质，可捕获血小板，血细胞和液体，导致血栓形成。

Plavix通过其代谢产物与血小板受体结合。它可以防止血小板聚集，从而阻止形成血凝块的交联过程。

Plavix的活性成分是氯吡格雷硫酸氢盐，片剂用氢化蓖麻油，羟丙基纤维素，甘露醇，微晶纤维素和聚乙二醇6000配制。片剂包含氧化铁，羟丙甲纤维素2910，乳糖一水合物，二氧化钛，甘油三乙酸酯，和巴西棕榈蜡。



资料来源：2010年1月6日，Plavix的食品和药品管理局，http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/标签/2010/020839s0481b1.pdf

1.8 重点摘要

1. 从药物发现到批准的过程是

发现→临床前→临床→营销应用→批准

2. 整个过程需要10 - 12年，成本超过10亿美元。
3. 监管监督是制药行业不可或缺的一部分，以确保人类使用的药物的安全性，有效性，纯度和一致性。
4. 2012年全球医药市场为9,620亿美元。生物制药占市场的10%以上，与传统药物相比增长率更高。
5. 2012年最畅销的药物是GlaxoSmithKline的Seretide / Advair，顶级生物制药是Abbott的Humira。
6. 制药研发支出占收入的15%以上，高于许多其他技术型产业。
7. 制药公司利用传统技术和新技术的进步来识别和开发新药。
8. 制药公司依靠专利来保护其知识产权。

1.9 检视问题

1. 提供本书采用的“药物”一词的定义。
2. 描述从药物发现到批准的过程。
3. 描述FDA和EMA等监管机构的作用。他们对毒品的主要关注点是什么？

4. 解释术语GLP, GCP和GMP。为什么这些必要?
5. 讨论Humira和Lipitor如何在体内发挥作用。
6. 解释药物研发成本高的原因, 并讨论如何降低成本。
7. 解释为什么知识产权对制药公司很重要以及如何保护它们。举例说明。
8. 列出一些药物发现的方法。

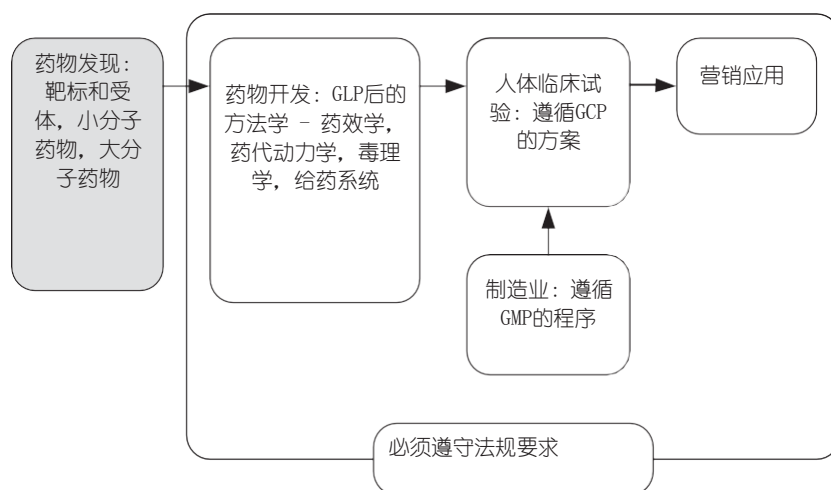
1.10 简短的回答和解释

1. 请参阅第1.1节和图1.1, 但请注意, 应根据制造商提供的适应症和禁忌症使用药物。
2. 这将在1.2节中解释。监管控制的重要性是该过程不可或缺的一部分。
3. FDA是美国的药品监管机构, 而EMA是欧盟国家的中央机构。有关详细说明, 请参阅第7.1节。监管机构关注药物的安全性, 有效性, 纯度和一致性。他们的作用是确保药物安全并符合其目的。
4. GLP代表良好实验室规范, 良好临床实践GCP和良好生产规范GMP。总之, 这些实践确保从临床前到临床和制造阶段一直规划, 控制和监控药物开发, 以便遵循程序, 保存记录, 并验证和测试过程。
5. 参见附录1.4和案例研究#1.2。
6. 高研发成本源于越来越严格的法规遵从要求和药物在后期临床阶段的失败, 主要是因为缺乏疗效和不可接受的不良事件。引入基于风险的方法, 过程分析技术(参见第9.8节)和合并监管文件(ICH, 参见第7.11节)将减少监管负担。此外, 开发更具体的药物, 更好地了解生化途径, 然后使用更具代表性的检测和生物标记进行重点评估, 将减少后期临床试验失败的情况(参见第6.4节)。
7. 专利权保护知识产权, 弥补制药企业开发药物所需的高昂研发费用。如果没有专利保护, 制药公司很难为研发支出辩护并继续创新。制药行业的未来发展方向可能包括审查专利法的必要性。这对于排他性时期和强制许可下撤销专利权的规则尤为重要, 政府可以强制专利持有人向国家或其他方授予专利权, 而无需支付特许权使用费。
8. 请参阅第1.5节。

1.11 进一步阅读

- Bristol-Myers Squibb 2014, 产品销售摘要, 2014年2月6日, <http://phx.公司.irl.net/phoenix.zhtml?销售部10666646:g·销售>
- Campbell, JJ 2005, 了解制药: 制药公司如何真正起作用的入门, *Pharmaceutical Institute, Inc., Raleigh, NC*.
- 2014年1月8日, 美国国会, 2009年国会预算办公室, 药品研发和处方药市场不断发展, <http://www.cbo.gov/nation/24983>
- Ellery, T和Hansen, N 2012, *Pharmaceutical Lifecycle Management*, Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ.
- 2006年食品和药品管理局, 从试管到患者: 通过人体药物保护美国的健康, 第4版, 出版号 FDA 06-1524G.
- 2014年1月8日, 食品和药物管理局 2014 年制定和批准程序 (药物), <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/default.htm>
- 食品和药物管理局 2013 年, 橙皮书: 批准的药物产品与治疗等效评估, 2014 年 1 月 9 日, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/obr.default.cfm>
- Jacobsen, TM 和 Wertheimer, AJ 2009, *Modern Pharmaceutical Industry: A Primer*, Jones and Barlett Publishers, Sudbury, MA.
- Lawrence, S 2007, “十亿美元的婴儿 - 生物技术药物作为大片”, *Nature Biotechnology*, vol. 25, 不. 4, pp. 380-382.
- Paul, SM 等人. 2010 年, ‘如何提高研发生产力: 制药行业的巨大挑战’, *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 9, 第 203-214 页.
- 2000 年美国药物研究和制造商, 为什么处方药成本如此之高? PhRMA, 华盛顿特区.
- Smith, CG 和 O'Donnell, JT (eds.) 2006, *The New The Drug Discovery and Development*, 2nd edn., Informa Healthcare.
- Stroud, RM 和 Finer-Moore J (eds.) 2008, *药物发现的计算和结构方法: 配体 - 蛋白质相互作用*, 皇家化学学会, 剑桥.
- 2013 年 12 月 16 日, 塔夫茨大学药物开发研究中心, 大型制药临床管道中的生物技术产品大幅增长, http://csdd.tufts.edu/新闻/complete_story/pr_ir_nov_dec_2013
- Voet, MA 2011, *The Generic Challenge: Understanding Patents, FDA and Pharmaceutical Life-Cycle Management*, 3rd edn., Brown Walker Press, Boca Raton, Florida.

药物发现：靶点和受体



2.1 药物发现过程

要使药物起作用，它必须与身体中的疾病目标相互作用并干预其任性功能。类比是锁和钥匙比较，锁是

疾病目标和代表药物的关键。必须找到正确的钥匙才能转动锁并打开门来治疗疾病。

传统的药物发现方法是不合理的方法。它涉及从天然来源扫描数以千计的潜在化合物，以针对代表目标的特定分析（详见第3章）。这个程序被比作在大海捞针中找到一根针。在我们的比喻中，它就像尝试许多键来找到适合锁。我们可以想象这样的过程有点随机和笨拙。失败的可能性很高，但应记住，今天市场上的许多药物都是以这种方式被发现的。

药物发现的进一步发展导致了合理的方法。这种方法首先找出目标的结构，然后设计药物以适应目标并修改其功能。在锁和钥匙类比中，这类似于首先确定锁中的销形栓的结构，然后设计具有适当的槽和槽的钥匙以打开锁。

在基因组学和蛋白质组学研究的贡献之后，药物发现方法的最新进展已经发生。这里的重点是确定和验证药物发现的先验目标。这种方法涉及找出导致疾病的目标作为药物发现的第一步。在那之后，合理的方法将继续进行。

考虑到上述情况，典型的当前药物发现过程将根据图2.1中的流程图进行。本章重点介绍疾病目标的医学需求，鉴定和验证，然后讨论受体，信号转导和化验开发。第3章和第4章分别针对小型合成药物分子和大型蛋白质大分子的铅化合物生成和优化。在第5章中，我们将介绍药物开发和临床前研究。

2.2 医疗需求

制药组织必须确定哪些医疗领域对于有效的预防性或治疗性干预具有未满足的临床需求。

然后，组织必须评估其核心竞争力，技术优势，竞争障碍和财务资源，然后才开始开发药物以满足任何特定的未满足需求。如第1章所述，对于每种药物开发平均约为121亿美元的货币支出，该组织必须仔细权衡其选择。需要考虑的重要因素如下：

- 市场潜力
- 专利，知识产权组合
- 竞争力和监管地位
- 核心竞争力。

不同国家不断发展的医疗保健政策可以极大地影响组织产品的市场潜力。在2010年初，北美，欧洲和日本等发达市场的医疗保健支出经历了

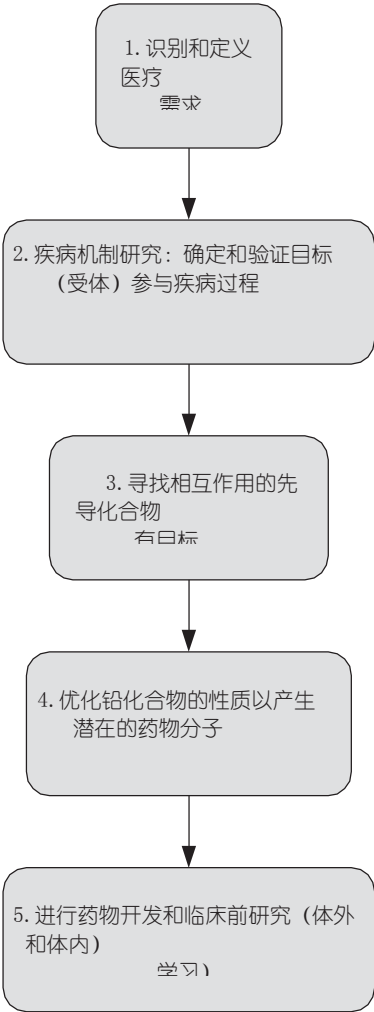


图2. 1 药物发现过程的流程图。

单位数增长，主要是因为经济和医疗保健紧缩措施。相比之下，由于经济增长和医疗保健扩张，中国和印度等制药新兴国家的医疗保健支出实现了两位数的增长。表2. 1列出了2017年药物支出水平的预测。它显示了发达国家和新兴国家对每种治疗类别的药物需求的巨大差异。

在知识产权方面，立普妥和Plavix的销售历史证明了专利到期的严重影响。立普妥是2011年最畅销的药物，但由于专利到期，它在2012年没有进入前20名。Lipitor的通用版本在2012年排名第21位。同样，如第1章所述，2012年专利到期后，Plavix销售额下降。随着新的更有效的药物的推出，他们的

表2. 1按治疗类别划分的2017年发达市场和新兴市场的药物支出预测

发达市场	销售额（十亿美元）	新兴市场	销售额（十亿美元）
肿瘤科	74-84	痛	22-25
糖尿病	34-39	其他CNS药物	20-23
反TNFs	32-37	抗生素	18-21
痛	31-36	肿瘤科	17-20
哮喘/ COPD	31-36	高血压	14-17
其他CNS药物	26-31	糖尿病	10-12
高血压	23-26	皮肤科	10-12
免疫增强剂	22-25	抗物剂	9-11
HIV抗病毒药物	22-25	胆固醇	6-8
皮肤科	22-25	哮喘/ COPD	3-5
抗生素	18-21	抗癫痫药	3-5
胆固醇	16-19	不含HIV的抗病毒药物	3-5
抗癫痫药	15-18	免疫抑制剂	3-5
免疫抑制剂	15-18	过敏	3-5
抗精神病药	13-16	抗抑郁药	3-5
抗物剂	12-14	抗血小板	3-5
抗抑郁药	10-12	抗精神病药	2-3
不含HIV的抗病毒药物	8-10	肝素	1-2
多动症	7-9	勃起功能障碍	1-2
干扰素	6-8	免疫增强剂	1-2
前20名治疗班	71%	前20名治疗班	45%
其他	29%	其他	55%

资料来源：改编自IMS医疗信息学研究所2013年，全球药物使用：2017年展望，美国新泽西州帕西帕尼。

注意力缺陷多动症：注意力缺陷多动障碍；CNS：中枢神经系统；COPD：慢性阻塞性肺病；HIV：人类免疫缺陷病毒；TNF：肿瘤坏死因子。

销售额可以在短时间内大幅增加，并超过更多“既定”药物的销售额。总体而言，制药组织需要预测其药物开发投资的预期回报，并在决定开发哪种药物之前评估竞争因素和障碍，包括政府法规。制药公司必须持续保持警惕并预测药物开发和监管要求的未来方向。他们必须利用其核心技术能力提供一系列产品，以保持长期的竞争力和盈利能力。

2.3 目标识别

2.3.1 基因和生化途径

除创伤和传染病外，大多数疾病都有遗传联系。遗传构成和变异（参考单核苷酸多态性

在第11.5节中) 确定一个人的个性和对疾病, 病原体和药物反应的易感性。

目前的药物发现方法始于研究身体如何在患有疾病的正常和异常病例中发挥作用。目的是将疾病过程分解为细胞和分子水平。了解基因及其相关蛋白质, 生化途径和网络的状态有助于查明疾病的原因。药物可以量身定制, 以攻击疾病的“震中”。通过这种方式, 可以发现和制造更具特异性(副作用更少)和有效(具有高治疗指数, 参见5.2节)的药物, 以干预或恢复细胞或分子功能障碍。

从人类基因组计划中, 我们知道有大约30亿个碱基对构成DNA分子(参见附录2)。只有巨大DNA分子的某些区段编码蛋白质。这些片段称为基因。据估计,

大约有20,500个基因编码蛋白质。图表2.1提供了有关基因数量和生命形式复杂性的一些信息。从这20,500个基因中, 产生了数千种蛋白质。药物靶标通常是构成酶和受体的蛋白质或糖蛋白分子, 药物与之相互作用。迄今为止, 市场上已发现大量500种蛋白质并被大量药物作为目标(参见关于药物目标的案例研究#2.1)。基因组学和蛋白质组学研究开辟了机会为更多的目标和新药开辟了道路。

图表2.1 基因和分子复杂性

生物体中蛋白质编码基因的数量提供了其分子复杂性的有用指示, 尽管基因数量和生物复杂性之间尚未确定相关性。

单细胞生物通常具有几千个基因。例如, 大肠杆菌(一种常见于动物和人类肠道中的细菌)具有4300个基因, 而酿酒酵母(一种通常称为面包酵母或啤酒酵母的真菌)具有6,000个基因。*Caenorhabditis elegans* (长约1毫米的小型土壤线虫)有19,000个基因。黑腹果蝇(3毫米果蝇)有13,600个基因。对于人类而言, 基因数量估计在20,500左右, 与小鼠的范围相似。

最初认为人类基因的数量大约为100,000。考虑到人类与较小生物相比的复杂性, 较少的20,500令人惊讶。最新观点认为, 尽管基因数量表明复杂性, 但在确定复杂性时还有其他因素。每个基因可编码一种以上的蛋白质, 以解释人类的复杂性。还认为生物体中存在的多种细胞类型可能是复杂性的更好指标, 而不是基因数量。

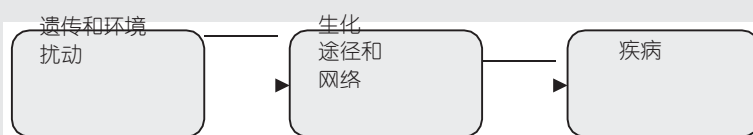
资料来源: Adams, J 2008的数据, “基因表达, 蛋白质相互作用和细胞分化的复杂性”, *Nature Education*, vol. 1, p. 110。

最近的研究表明，疾病和紊乱通常不是因为单个基因的异常，而是多个基因和复杂的生化途径以及这些途径的相互作用形成网络。我们的细胞从身体外部和内部接收信号。这些信号通过生化途径和网络传递。当生物化学途径和网络发生故障时，我们的基因，细胞，组织和器官就无法正常调节和调节，从而导致疾病或疾病。图表2. 2显示了某些疾病的生化途径和网络的复杂相互作用。

图表2. 2生化途径和网络

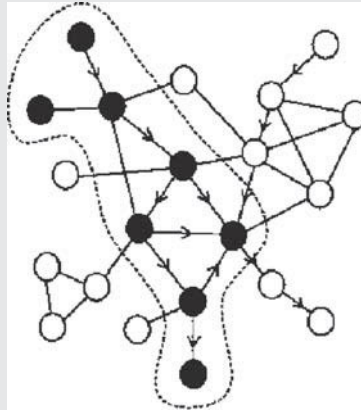
疾病很少是单个基因异常的结果，但通常是由于多个基因的异常和一系列与这些基因相关的生化途径和网络。环境影响也可能是促进或协助疾病发展的原因。

生物化学途径是生物分子之间相互作用的级联，其导致某些产物或细胞活性的变化。这些途径包括涉及代谢，基因调控，信号传递和其他细胞活动的途径。途径不能单独发挥作用。相反，它们发生在复杂的生化网络中，这是一系列途径。



在用于研究疾病的网络方法中，节点用于表示疾病，蛋白质和代谢物。这些链接表示，例如，引起疾病的基因，调节机制，蛋白质 - 蛋白质相互作用或代谢反应。节点上的扰动会影响其他周围节点，从而影响整个网络本身。具有高连通性的节点称为集线器，它们的扰动会导致更重要的结果。中心被认为与疾病基因有关。

据推测，如果一种基因或分子参与疾病，那些与其密切相关的基因或分子也会与疾病有关；这种疾病状态的邻域被称为疾病模块。疾病模块代表一组节点，并且扰动（突变，缺失，拷贝变异或表达变化）可以与特定疾病相关联，如下图所示为由虚线包围的暗节点。



使用生物信息学，可以构建网络和集线器并识别疾病模块。药物旨在针对疾病模块中涉及的那些节点和联系。应该记住，疾病模块可以重叠，因此治疗一个模块可以影响相邻模块，并且可能产生副作用或其他相互作用。

资料来源：1。Barabasi, AL, Gulbahce, N和Loscalzo, J 2011, “网络医学：基于网络的人类疾病方法”，Nature Reviews Genetics, vol. 12, pp.56-68。经Macmillan Publishers Ltd. 许可转载2. 根据Wang, J, Zhang, Y, Marian, C和Ressom, HW 2012的数据, “从高通量数据中识别异常途径和网络活动”，简报生物信息学, 第一卷. 13, 第46-419 页

图表2. 3, 2. 4和2. 5提供了疾病遗传原因（癌症，镰状细胞性贫血和囊性纤维化（CF））的例子。应该注意的是，尽管这些疾病中的一些是单个基因突变的结果（即亨廷顿舞蹈病和杜氏肌营养不良症），但大多数是由于多个基因的影响及其对生化途径的影响。

2.3.2 目标

有许多技术用于目标识别。直到最近，放射性配体结合是常用技术。现在使用DNA微阵列，表达的序列标签和计算机方法。

放射性配体结合：发现药物靶标或受体的经典方法（图2. 6）是将潜在受体与放射性配体结合（图表2. 7），以便可以从其他受体库中挑选出靶标。然后是结合的受体

图2. 3癌症中的p53蛋白

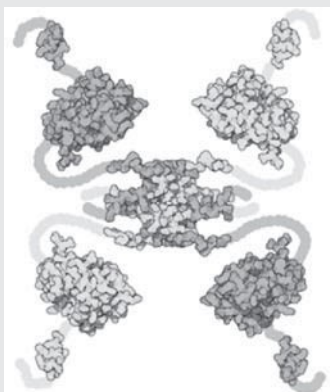
TP53基因给细胞制备一种叫做肿瘤抑制蛋白p53的蛋白质。肿瘤抑制蛋白p53通过阻止细胞生长和分裂太快或以不受控制的方式调节细胞分裂。如下图所示，p53蛋白具有四个相同的链，它们通过中心四聚化结构域连接在一起。p53蛋白分子包裹并结合DNA。然后这种包裹作用开启另一个基因，该基因编码一种调节DNA合成的21kDa蛋白质。

通常，细胞通过细胞分裂而生长，然后通过称为凋亡 - 程序性细胞死亡的过程死亡。p53蛋白触发细胞凋亡，这是细胞分裂的“停止信号”，阻止不受控制的细胞生长。

在癌症的情况下，编码p53的基因发生突变。程序性细胞死亡的机制变得失活并且不再起作用。然后癌细胞以周围细胞为代价继续生长和分裂，从而导致肿瘤形成。还发现致癌基因 - 鼠双分钟 (mdm2) - 过表达与p53的反式激活结构域结合的mdm2蛋白并阻断p53的转录过程，从而关闭细胞死亡程序。

资料来源: Goodsell, DS 2000, p53 Tumor Suppressor, 2014年1月23日, <http://www.rcsb.org/pdb/101/motm.do?momID=31>。数据来自1.Campbell, MK和Farrell, SO 2011, Biochemistry, 7th edn. , Brooks / Cole, Cengage Learning, Belmont, CA;2. Vousden, KH和Lane, DP 2007, “p53 in health and disease”, Nature Reviews Molecular Cell Biology, vol. 8, 第275-283页;3.Kirkpatrick, P 2004, “释放p53”, Nature Reviews Drug Discovery, vol. 3, 第111页。

p53分子



资料来源: Goodsell, DS 2000, p53 Tumor Suppressor, 2014年1月23日, <http://www.rcsb.org/pdb/10>。蒙米迪3

图表2.4 镰状细胞贫血

血红蛋白是具有四条多肽链的四聚体：两条相同的 α 链（141个残基）和两条相同的 β 链（146个残基）。

在患有镰状细胞性贫血的人中，每个 β 链中只有一个突变。6位的谷氨酸被缬氨酸取代。这种取代，总共574中的两个残基，足以通过阻塞毛细血管使红细胞变形并收缩血流。

资料来源：Campbell, MK和Farrell的数据，SO 2011，生物化学，第7版，Brooks / Cole, Cengage Learning, Belmont, CA。

图表2.5 囊性纤维化

囊性纤维化（CF）是异常液体分泌的遗传性疾病。它影响外分泌腺细胞，如肠，汗腺，胰腺，生殖道，尤其是呼吸道。该疾病影响约2500名白种人中的一名婴儿，其严重程度不同。患者产生增厚的粘液，难以从气道中排出。这导致慢性肺部感染，逐渐破坏肺功能。

CF是由缺乏称为囊性纤维化跨膜传导调节因子（CFTR）的蛋白质引起的。这种蛋白质是氯离子跨细胞膜转运所必需的。在分子水平上，基因中存在编码CFTR的突变。结果，CFTR不能被细胞正确处理，并且不能到达外分泌腺以承担其运输功能。

资料来源：Karp, G 2013, Cell and Molecular Biology, Concepts and Experiments, 7th edn., John Wiley & Sons, Hoboken, NJ。

图表2.6 受体

根据国际药理学联合委员会的说法，受体是细胞分子或大分子的集合体，其直接且特异地涉及细胞之间和细胞内的化学信号传导。激素，神经递质，药物或细胞内信使与其受体的组合引发细胞功能的改变。

资料来源：Neubig, RR, Spedding, M, Kenakin, T和Christopoulos的数据，2003年，“国际药理学委员会受体命名和药物分类委员会”。三十八。“定量药理学术语”中的术语和符号更新，“药理学评论”，55，第597-606页。

图表2.7放射性配体

配体是与靶标结合的分子。它们可以是内源的（即，由身体产生），例如激素和神经递质，或外源的，例如药物分子。用特定靶标具有高特异性的配体（外源或内源）用放射性同位素标记。已知含有靶标的组织细胞与已知量的放射性配体混合。与放射性配体结合的那些靶通过快速过滤或离心分离，然后用冷缓冲液洗涤以除去未结合的配体。闪烁计数技术用于揭示结合的放射性配体的量。

可以分离与放射性配体结合的靶并确定其氨基酸序列。序列信息使得能够基于先前已知的目标对目标进行分类。似乎不显示与已知配体的同源性（相似性）且没有已知内源配体的靶标称为“孤儿”靶标。目前正在积极研究寻找与这些孤儿靶相互作用的化合物分子作为治疗的可能位点。

序列信息可用于通过重组技术克隆靶标。以这种方式，可以详细研究靶标的生物化学途径，使得可能开发具有更高成功机会的药物分子。

从放射性配体中分离，测序，并解码它们的核苷酸序列。然后用这些受体或其核苷酸序列研究潜在的药物分子，以确定它们在生化和功能特性方面的相互作用。

DNA微阵列：DNA微阵列，也称为DNA或基因芯片，是一种研究基因如何相互作用以及如何控制体内生物机制的技术。基因表达谱是动态的并且快速响应外部刺激。通过测量表达谱，科学家可以评估调节机制，生化途径和细胞功能的线索。通过这种方式，微阵列使科学家能够发现导致疾病的靶基因。

该技术的核心是玻璃载玻片或膜，由一系列规则的基因组成（图2.2）。使用光刻法可以在阵列上发现数千个基因。从健康和患病细胞中提取的DNA样品与阵列上的基因混合。以这种方式，可以研究许多基因，并且可以在短时间内确定它们在健康和患病状态中的表达水平。可以鉴定导致特定疾病的基因。图表2.8提供了更为详细的微阵列说明。

表达序列标签和In Silico方法：表达序列标签（EST）是cDNA的短核苷酸序列，具有约200-500个碱基对。它们是零件

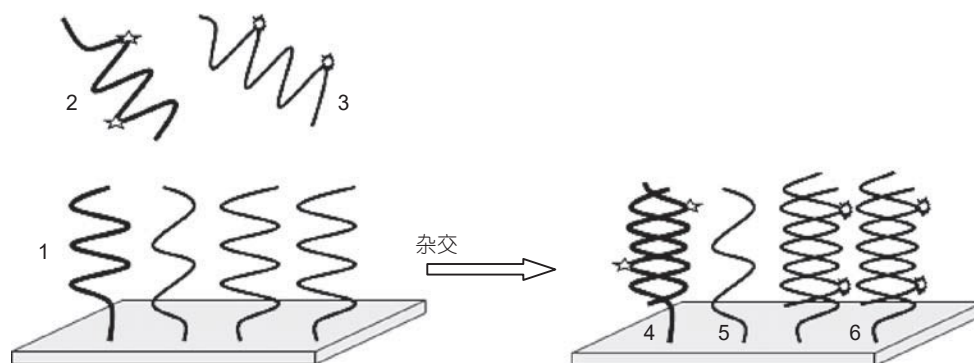


图2. 2微阵列载玻片。1) 含有特定基因的数千个短的单链DNA链在指定位置沉积在载玻片上；2) 用红色荧光染料标记来自患病细胞的cDNA，3) 用绿色荧光染料标记来自健康细胞的cDNA，4) 配对在载玻片上具有特定基因的患病cDNA，5) 某些基因的非互补配对，6) 健康cDNA与其他特定基因的配对。红色和绿色强度的荧光图像揭示了涉及患病和健康细胞的基因。参见图表2. 8。

代码表达特定蛋白质的DNA。EST测序提供了一种快速方法来扫描所有蛋白质编码基因和基因组上每个基因的标签。

核苷酸序列的扫描通过计算机（计算机）方法实现。前提是所有蛋白质，甚至那些具有显着不同序列的蛋白质，都可以是具有基本相似结构和功能的家族成员。

科学家们对数据库进行搜索。可以将每种感兴趣的EST与蛋白质中的序列进行比较并确定匹配程度。使用称为线程的技术，其涉及使用3D蛋白质结构的数据，结合氨基酸的物理化学性质的知识，以确定氨基酸序列是否可能以与结构所在的序列相同的方式折叠。众所周知。通过这种方式，可以评估关于推定的靶蛋白的更多信息。截至2013年1月，公共数据库中有大约7400万个EST。

2.4 目标验证

一旦确定了潜在的致病目标，就会进行验证过程以确认目标的功能和效果。最终目标验证是一系列人体临床试验，其中评估药物对靶标的影响。然而，这种验证是在药物发现范围的另一端，当时已经花费了大量时间和承诺。在早期阶段需要的是验证所确定的目标，为制定针对该目标的适当药物奠定基础。这将确保优化时间，资源和投资。

目标验证必须解决的一些问题是：

- 目标的功能是什么？
- 目标调节哪种疾病途径？
- 这种疾病途径有多重要？
- 如果药物与靶标相互作用，预期的治疗指数是多少？

验证可分为两组：体外实验室测试和使用动物的体内疾病模型。

通常，体外测试是基于细胞或组织的实验。目的是通过与潜在配体（候选药物）结合来研究靶标的生物学功能。研究了离子浓度，酶活性和蛋白质表达谱等参数。

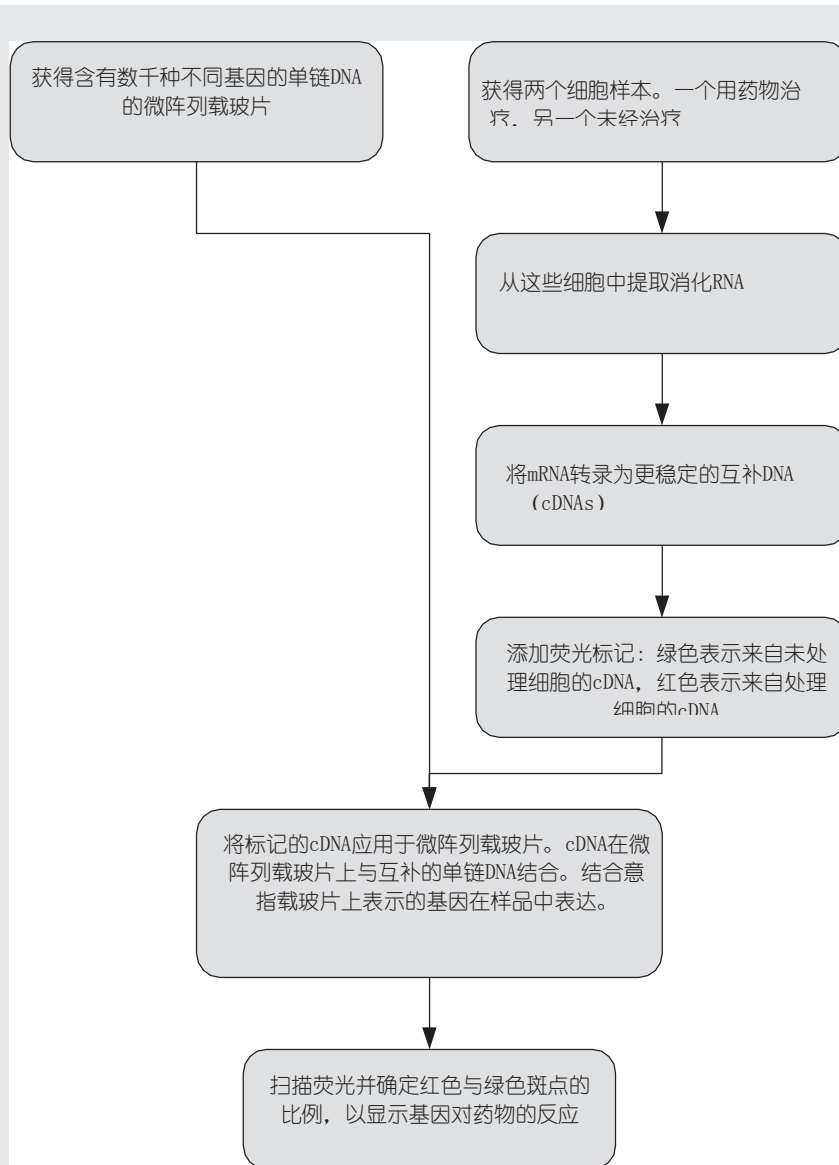
对于体内研究，建立动物模型，并分析靶标参与疾病的方式。一种这样的模型是使用敲入/敲除或转基因小鼠（图2.9）。然而，应该记住，人类和动物在基因表达，功能特征和生化反应方面存在差异。然而，动物模型对于评估生命系统中的药物 - 靶标相互作用是重要的。

图表2.8微阵列

为了使用微阵列，已知的短DNA序列以规则的网格状图案印刷到膜或载玻片的固体支持物上。从健康和患病细胞中分离mRNA。mRNA用于产生互补DNA（cDNA）。将荧光标签附着于cDNA，将cDNA混合并与微阵列载体（载玻片）一起温育。

通过称为杂交探测的过程，来自样品的基因与其在固体支持物上的互补对应物配对。当杂交步骤完成时，使用扫描仪（激光束和照相机）捕获阵列的荧光图像。通过比较红色和绿色荧光的强度，可以破解来自患病和健康细胞的基因的表达水平。例如，如果疾病导致某些类型的基因表达更多，则这些基因中的更多基因将与固体支持物上的DNA杂交，提供比绿色更强的红色荧光强度。通过这种方式，可以识别疾病目标。

该流程图显示了使用微阵列鉴定疾病基因的示意图。



资料来源：Friend, SH和Stoughton的数据，2002年，“微阵列的魔力”，“科学美国人”，二月，第44-53页。

最近，已经使用了计算机目标验证。这与针对EST讨论的方法类似。将推定靶标的DNA序列与已知的配体受体的DNA序列进行比较。如果确定序列和结构的同源性（相似性），它们可以提供可能与靶标相互作用的配体的线索。为了更好地识别和验证目标，2014年初在食品药品监督管理局（FDA），国立卫生研究院（NIH），制药公司和非营利组织之间建立了前所未有的合作关系 - 加速药品合作伙伴关系（AMP）。目的是确定和验证阿尔茨海默病，II型糖尿病，自身免疫性疾病和系统性红斑狼疮的目标 - matosus（参见图表2.10）。

2.5 药物与靶标或受体的相互作用

应该澄清的是，使用微阵列鉴定的靶标主要是调节或促成疾病的基因。这些基因靶标为受影响的蛋白质提供线索。在大多数情况下，药物分子与蛋白质或受体发生相互作用以提供治疗。例外的情况是反义和RNA干扰药物和基因治疗，其中核苷酸，RNA和基因分别被靶向（参见第3.4和3.5节）。

当呈现给目标时，药物分子可以引发反应以开启，关闭或改变某些生化反应。人体内的主要药物靶点可分为三类：

- **酶**：人体内有許多不同类型的酶。它们是各种功能所必需的。药物可与酶相互作用以调节其酶活性。
- **细胞内受体**：这些受体位于细胞质或细胞核中。药物或内源性配体分子必须通过细胞膜（脂质双层）与这些受体相互作用。分子必须是疏水的或

图表2.9 Knockin和Knockout小鼠

遗传研究，如微阵列，揭示了可能导致该疾病研究的可能基因。培育动物，特别是小鼠，以发展该疾病作为研究模型

转基因小鼠与修饰的推定基因一起繁殖：插入产生“敲入”小鼠的基因，或基因的失活/缺失以产生“敲除”小鼠模型。研究了基因敲除和敲除对疾病进展的影响。通过用潜在的候选药物治疗这些小鼠也可以研究药物相互作用。

资料来源：数据来自1. Gibson, G和Muse, SV 2009, A Primer of Genome Science, 3rd edn., Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA;2. Harris, S 2001, “转基因敲除作为高通量，基于证据的目标选择和验证策略的一部分”，Drug Discovery Today, vol. 16, pp. 628-636。

图表2. 10加速药品合作伙伴关系

加速药物合作伙伴关系（AMP）于2014年初在FDA，NIH，10家制药公司和几家非营利组织之间成立，“以区分最有可能对新疗法做出反应的疾病的生物学靶点，并描述疾病的生物学指标，称为生物标志物”。合作伙伴将在5年内投资2.3亿美元，以加快疾病目标的识别和验证。合作伙伴关系的另一个重要方面是生成的数据和分析将公开提供给广泛的生物医学界。

具体目标如下：

- 阿尔茨海默氏病
 - 0 识别生物标志物
 - 0 对阿尔茨海默病患者的脑组织样本进行大规模系统生物学分析，以验证目标。
- II型糖尿病
 - 0 建立DNA序列，基因组信息和临床数据的知识门户，以确定有希望的目标
 - 0 利用数据预测药物开发成功的可能性
- 自身免疫性疾病
 - 0 收集和分析类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮（狼疮）患者的样本，以提供疾病过程
 - 0 确定患者反应的差异，以了解疾病机制

资料来源：国家卫生研究院2014年的数据，NIH行业和非营利组织联合起来加速疾病目标的验证，2014年2月4日，<http://www.nih.gov/news/health/feb2014/od-04.htm>

与疏水性载体偶联以穿过细胞膜并进入细胞质或细胞核。

- 细胞表面受体：这些受体位于细胞表面，对亲水性结合分子具有亲和力。信号从外部刺激转导到细胞质，并通过这些表面受体影响细胞通路。细胞表面受体有三个主要的超家族（组）：G蛋白偶联受体（GPCR），离子通道受体和使用酶活性的催化受体。

亲水性或水溶性药物不会穿过膜。它们在血液中停留的持续时间通常很短，持续时间为几秒，并且介导短时间的反应。相反，不溶于水的疏水性药物需要载体分子通过血流转运。疏水性药物保留在血液中并且可以持续数小时和数天，从而提供更长的效果。

当药物的作用是激活或开启反应时，该药物被称为“激动剂”。相反，如果药物关闭反应，或抑制或阻止其他激动剂成分与受体结合，它被称为“拮抗剂”。当与酶相互作用时，术语“诱导物”和“抑制剂”用于表示激活或失活酶的药物。

附录3列出了一些选定的药物及其作用机制，显示了它们作为激动剂或拮抗剂和诱导剂或抑制剂的作用。图2.3和2.4提供了激动剂和拮抗剂作用的示意性锁定和关键表示。应注意，药物分子（激动剂或拮抗剂），受体和细胞膜实际上是复杂的三维结构。类比是只有某些键可以插入锁中并激活或停用锁。关于药物分子与目标之间相互作用的一些事实要记住以下几点：

- 绑定是特定的
- 结合发生在靶分子中的特定位点
- 绑定是可逆的。

当两个分子结合靶标上的不同位点时发生变构结合。当两个分子相同时，它被称为同向相互作用。如果分子彼此不同，则称为异向相互作用。当两种不同的配体分子竞争相同位点时，结合是竞争性的。我们将在第5章进一步讨论配体结合。配体 - 受体相互作用的特异性见附表2.11。

2.5.1 相互作用的类型

药物分子与受体或酶之间的结合严重依赖于分子的形状和大小。为了提供治疗作用，必须设计具有正确形状和大小的药物分子以适合受体或酶的结合位点（口袋）。另一个重要因素是耦合的性质。在药物适合结合部位之前，它必须克服细胞水平的热和振动运动。吸引力必须足够强大，药物才能与结合部位对接。当分子偶联在一起时，由于氢键或van，键合的类型可分为共价键合和静电相互作用

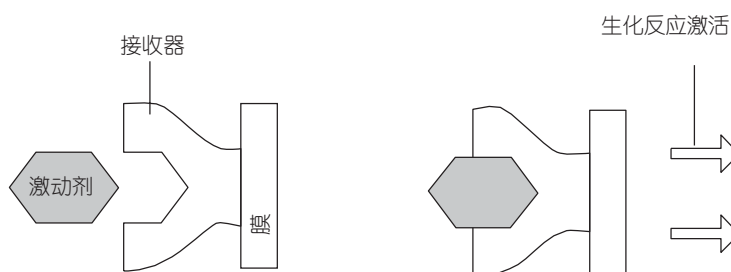


图2.3激动剂与受体的结合引发生化反应。

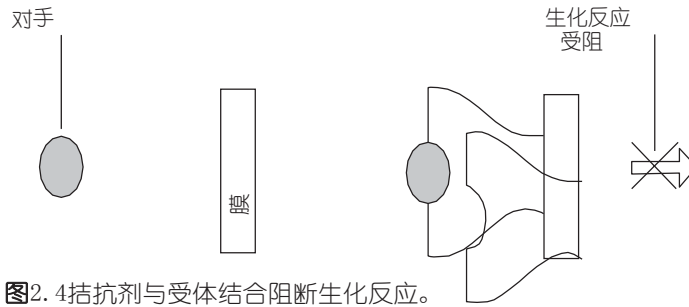


图2. 4拮抗剂与受体结合阻断生化反应。

德瓦尔斯力量。药物与结合位点之间的偶联越强，相互作用就越持久。

共价债券是强大的债券。通过共享电子在相互作用的分子之间形成实际键。因此，预期这种类型的相互作用将提供持久的效果（尽管没有多少药物 - 受体键具有这种性质）。静电力是由于驻留在分子上的离子电荷引起的，它们彼此吸引或排斥。受体和酶的大分子结构意味着有许多离子电荷可以吸引带相反电荷的药物分子。静电相互作用的力弱于共价键合。静电相互作用在药物 - 受体相互作用中更常见。

有两种类型的静电相互作用：

- 氢键
- 范德瓦尔斯力量。

图2. 11阿司匹林（乙酰水杨酸）

前列腺素 H_2 合成酶-1 (PGHS-1) 产生前列腺素 H_2 (PG H_2)，其转化为前列腺素 E_2 并引起发热和炎症。PGHS-1含有两个具有长通道的蛋白质亚基。

化学花生四烯酸进入这些通道并转化为前列腺素 H_2 。具有正确形状和大小的阿司匹林进入这些通道并阻止花生四烯酸的进入。结果，不能制造引起发烧和发炎的药剂。不幸的是，阿司匹林的一种不良作用是阻断其他类型的PGHS，包括保护胃壁的类型，为胃出血铺平道路。

其他抗炎药物，布洛芬和萘普生的最新进展，只能通过物理阻断通道到花生四烯酸，这意味着可以避免胃出血的不良影响。

有关抗炎药物的更多讨论，请参阅案例研究#2. 2。

资料来源：Garavito的数据，M 1999，'Aspirin'，Scientific American，May，p. 108。

氢键是由于氢原子的扭曲电子云与其他更具电负性的原子如氧和氮之间的吸引力。吸引力弱于共价键，但许多氢键可以在大分子蛋白质分子中形成。由于中性原子之间的吸引力，范德华力是较弱的吸引力。

第三类相互作用来自疏水效应。这些是非静电域相互作用的结果。这种类型的相互作用主要发生在细胞的细胞质内的脂质部分中的高度脂溶性药物。

2.6 酶

酶是催化生化反应的生物分子。生物酶促反应的热力学描述见附表2.12。

几乎所有的酶都是蛋白质。它们提供模板，由此反应物（底物）可以结合并有利地定向以反应和产生产物。底物结合的位置称为“活性位点”。由于活性位点的特定3D结构，酶的功能是特异性的，即每种特定类型的酶催化特定的生化反应。酶可以加速反应，但它们不被消耗，也不会成为产品的一部分。国际生物化学家联盟将酶分为六个功能类别（表2.2）。

在某些情况下，酶需要辅酶（辅因子）的帮助以确保反应进行。辅酶是维生素，金属离子，酸和碱。它们可以作为转运蛋白或电子受体，或参与氧化还原反应。在反应完成时，辅酶被释放，它们不构成产物的一部分。对于一些在能量上不利的反应，需要由内源性化合物三磷酸腺苷（ATP）提供的能量来确保反应进行，如以下反应所示：



其中ADP是二磷酸腺苷，Ph是磷酸基团（ PO_{43-} ），PhPh是两个磷酸基团， ΔG 是释放的能量。当 ΔG 为负时，反应是自发的。

添加外源分子可阻碍酶促反应。这就是药物用于控制生化反应的方式，大多数药物用于抑制功能。药物可以作为竞争性抑制剂或非竞争性抑制剂起作用。竞争性抑制剂与底物竞争结合活性位点，而非竞争性抑制剂与另一个位置（变构位点）结合，但影响活性位点及其与底物的相互作用。一些用作酶抑制剂的药物如下：

- Esomeprazole (Nexium, AstraZeneca)：用于预防反流性食管炎复发的质子泵抑制剂

表2. 2酶的分类

编号	分类	生化特性
1	氧化还原酶	在氧化或还原中去除或添加氢原子
2	转移	将官能团从一个分子转移到另一个分子。 激酶是专门的转移酶，其将磷酸盐从ATP转移至其他分子
3	水解酶	水解各种官能团
4	裂解酶	在双键上加水，氨或二氧化碳， 或删除这些元素以产生双键
5	异构酶	在不同的异构体之间转换
6	连接酶	在分子之间形成键

图表2. 13显示了两种选定的药物，塞来昔布（一种COX-2抑制剂）和奥利司他（一种脂肪酶抑制剂），以及它们对疾病靶标的作用。

药物也用于抑制进入人体的外来病原体的酶促反应。一个例子是使用逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂来对抗人类免疫缺陷病毒（HIV），如图表2. 14所示。一些新的抑制剂用于阻止HIV附着在人类细胞CD4上，从而阻止其他细胞的复制和感染，如图表2. 15所示。

2.7 受体和信号转导

细胞通信以协调人体内的生物功能。如果生化通路通信系统中断或消息未完全传达，我们的身体功能就会变得混乱。关于生物化学途径和网络的图表2. 2和图表2. 3中讨论了这方面的一个例子，该图表明，如果p53蛋白突变，细胞生长不受控制，癌症就会形成。

细胞表面有数百种受体。它们充当接收来自细胞外环境的信号的“天线”。这些信号可以来自人体内的内源性来源，例如神经递质，细胞因子和激素，或来自外部环境的外源性来源，例如病毒和药物。在接收信号时，受体将这些信号转导到细胞内部。在细胞内，信号可能引起一连串的反应。图2. 5说明了这种信号转导过程。

信号可以是相对简单的，如用于打开和关闭通道门以控制离子迁移的离子通道的情况。还存在更复杂的信号，涉及配体与受体的结合。结合的结果是受体的构象（形状）变化，这导致进一步的扩增过程。

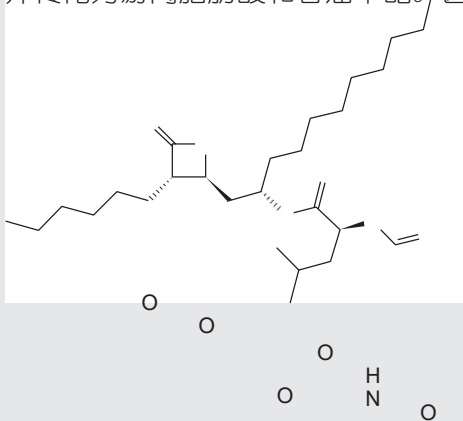
我们在下面讨论许多受体类别并分析如何转导信号。这些受体是GPCR，离子通道受体，酪氨酸激酶和细胞内（核）受体。表2. 3显示了所选药物和靶受体的清单，2. 4列出了几种药物的作用机制。

图表2. 13两种选择的药物COX-2抑制剂

Celecoxib (Celebrex, Pfizer) : 这种药物抑制COX-2酶，它参与疼痛和炎症，但它对COX-1酶没有影响，这有助于维持胃内层。它用于缓解疼痛和骨关节炎和类风湿性关节炎的症状。以前，使用非甾体抗炎药 (NSAID) 。NSAIDs抑制COX-1和COX-2酶并导致胃出血 (参见案例研究#2. 2) 。

脂肪酶抑制剂

奥利司他 (Xenical, Roche) : 该药用于治疗肥胖症。它通过丝氨酸位点与脂肪酶结合并使酶失活，从而抑制胃肠道脂肪酶。甘油三酯形式的脂肪不能被脂肪酶水解并转化为游离脂肪酸和甘油单酯。因此，没有脂肪分子摄入细胞组织。



资料来源：来自Pemble IV, CP, Johnson, LC, Kridel, SJ和Lowther, WT 2007的数据，'Orlistat抑制的人脂肪酸合成酶硫酯酶结构域的晶体结构'，Nature Structural & Molecular Biology, 14, pp.704 -709。

2.7.1 G蛋白偶联受体

G蛋白偶联受体 (GPCR) 可能是药物发现中最重要的一类靶蛋白 (参见案例研究#2. 1) 。它们总是参与从细胞外到内部的信号传递。由GPCR故障引起的疾病数量是巨大的，因此大多数常用处方药对GPCR起作用也就不足为奇了。据

估计，约27%的药物被设计用于靶向GPCR受体。

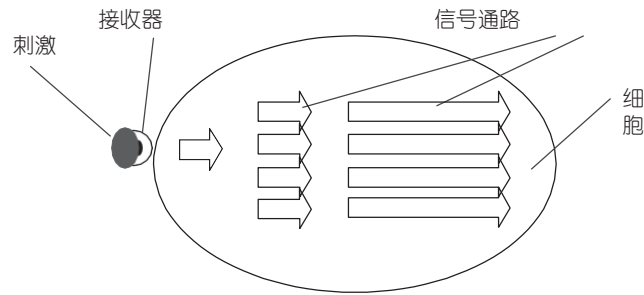


图2. 5信号转导显示细胞内发生的级联反应。

这个受体超家族的共同特征（该组中存在许多不同的受体家族和亚型）是有7个跨越细胞膜的结构域（图2. 6）。这七种跨膜受体通常被称为蛇形受体。

蛇形受体与细胞内的G蛋白（鸟嘌呤核苷酸调节蛋白）偶联。组成G蛋白有三个亚基： α ， β 和 γ 。当配体（例如药物或神经递质）与细胞表面上的受体结合时，受体的形状发生变化。这诱导细胞内 α ， β 和 γ 亚基的三聚体簇的活化变化。磷酸化

（向化合物中加入磷酸基团，例如 PO_3H_2 ）反应发生，其中二磷酸鸟苷（GDP）变为鸟苷三磷酸（GTP）：

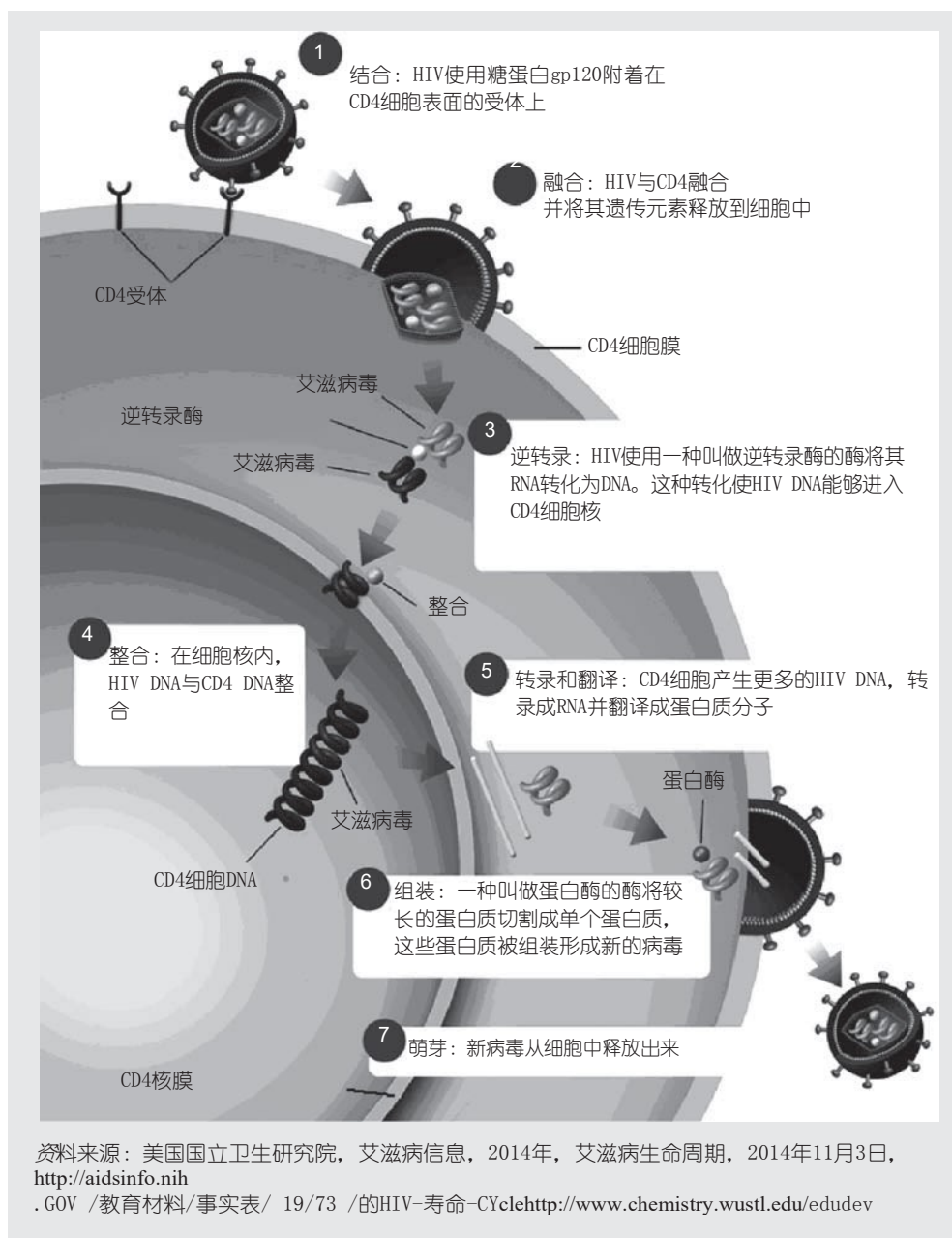


图表2. 14抗艾滋病病毒药物

下图显示了CD4细胞HIV感染的各个阶段（1-7）（参见图4. 7）。

用于预防艾滋病毒的药物如下：

- **进入抑制剂**：Selzentry (maraviroc)，它与CD4细胞表面的CCR5辅助受体结合，并阻止HIV gp120蛋白的附着。
- **融合抑制剂**：Fuzeon (enfuvirtide)，它破坏HIV融合机制并阻止CD4细胞被感染。
- **逆转录酶抑制剂 (RTI)**：有三种类型：核苷RTI，核苷酸RTI和非核苷RTI。一个例子是Retrovir (zidovudine, AZT)；它在结构上类似于核苷并阻断链连接以形成HIV DNA。
- **整合酶抑制剂**：Tivicay (dolutegravir)，它与整合酶活性位点结合并破坏HIV复制周期。
- **蛋白酶抑制剂**：Reyataz (atazanavir)，它抑制HIV蛋白酶并阻止成熟病毒粒子的形成。



图表2. 15入境抑制剂HIV药物

现有的HIV治疗主要集中在使用蛋白酶抑制剂和逆转录酶抑制剂。然而，这种策略是在HIV侵入CD4细胞后抑制HIV复制。

最近的策略是使用进入抑制剂，其试图阻止HIV进入CD4细胞。有两种这样的药物：罗氏的 enfuvirtide (Fuzeon) 和辉瑞的 maraviroc (Selzentry)，分别于2003年3月和2007年8月获得FDA的批准。

Fuzeon通过附着于HIV的糖蛋白gp41并防止病毒使用gp41附着于CD4细胞的表面蛋白来起作用。相反，Selzentry靶向CD4表面上的CCR5受体。一旦结合，HIV就不会附着在CD4上，因为CCR5不能与HIV相互作用。

正在研究另一种抑制剂，它针对HIV上的糖蛋白gp120。

资料来源：2012年1月23日，Fuzeon，2012年食品药品监督管理局的数据，<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm318611.htm>；2. 2014年1月23日，Selzentry食品药品监督管理局，<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm215506.htm>

然后该反应打开效应分子，信号沿着通路传递（参见图2.7）。当酶GTP酶将GTP水解为GDP并去除磷酸基团时，三聚体亚基变回失活状态。该受体再次准备好接收和发送更多信号。

GPCR涉及多种疾病，包括哮喘，高血压，炎症，心血管疾病，癌症，胃肠道和中枢神经系统（CNS）疾病。根据人类基因组计划，估计大约有1,000个GPCR。目前的治疗药物仅针对这些GPCR中的约50种。因此，开发针对该受体家族的新药物有很多种可能性。

2.7.2 离子通道受体

离子通道受体有两种主要类型：配体门控和电压门控。此外，一些离子通道通过GPCR或通过氨基酸活化来调节。

配体门控家族由所谓的cys环超家族（烟碱受体， γ -氨基丁酸[GABA_a和GABA_c]受体，甘氨酸受体，5-羟色胺[5-HT]₃的受体组成。）受体，以及一些谷氨酸激活的阴离子通道）。共同特征是它们由五个亚基组成（指定为两个 α ，一个 β ，一个 γ 和一个 δ 亚基 - 图2.8）。该离子通道家族的天然配体是乙酰胆碱（ACh），GABA，甘氨酸和天冬氨酸。

表2. 3选定的药物和目标受体

药物	治疗类别	药物目标
氨氯地平 (Norvasc, 辉瑞)	心血管	离子通道
阿托伐他汀 (立普妥, 辉瑞)	心血管	酶抑制剂
Augmentin / amoxillin加克拉维酸 (GlaxoSmithKline)	抗感染	酶抑制剂
贝伐单抗 (Avastin, Genentech)	癌症	血管内皮生长因子抑制剂
塞来昔布 (Celebrex, Pharmacia)	肌肉骨骼	酶抑制剂
氯吡格雷 (Plavix, BMS / Sanofi-Aventis)	血液学	血小板受体抑制剂
促红细胞生成素 (Epogen, Amgen)	血液学	跨膜激动剂
促红细胞生成素 (Procrit, Ortho Biotech)	血液学	跨膜激动剂
埃索美拉唑 (nexium, AstraZeneca)	胃肠道/代谢	离子通道
依那西普 (Enbrel, Amgen)	类风湿关节炎	TNFα
氟西汀 (Prozac, Eli Lilly)	中枢神经系统	GPCR
兰索拉唑 (Takepron, Takeda)	胃肠道/代谢	离子通道
氯雷他定 (Claritin, Schering)	呼吸	GPCR
奥氮平 (Zyprexa, Eli Lilly)	中枢神经系统	GPCR
奥美拉唑 (Losec, AstraZeneca)	胃肠道/代谢	离子通道
帕罗西汀 (Seroxat, GlaxoSmithKline)	中枢神经系统	GPCR
舍曲林 (Zoloft, 辉瑞)	中枢神经系统	GPCR
辛伐他汀 (Zocor, 辉瑞)	心血管	酶抑制剂
曲妥珠单抗 (赫赛汀, 基因泰克)	癌症	过度表达HER2蛋白
文拉法辛 (Effexor, Wyeth)	中枢神经系统	5-羟色胺 - 去甲肾上腺素再摄取抑制剂

资料来源：改编自Renfrey, S和Featherstone, J 2002, “来自分析师的沙发：结构蛋白质组学”，Nature Reviews Drug Discovery, 1, pp.175-176;2.Imming, P, Sinning, C和Meyer, 2006, “药物，它们的目标以及药物靶点的性质和数量”，Nature Reviews Drug Discovery, 5, pp.821-834。

中枢神经系统，中枢神经系统;GPCR，G蛋白偶联受体。

表2. 4所选药物的作用机制

药物	机制
<i>降压</i>	
氢氯噻嗪	增加钠和水的排泄，减少血容量，从而降低心输出量
阿替洛尔	抑制小动脉收缩的交感神经刺激
维拉帕米	血管紧张素转换酶抑制剂，降低动脉和静脉压，减少心脏负荷
钙通道阻滞剂	钙通道阻滞剂，放松血管平滑肌
<i>高脂血症</i>	
阿托伐他汀	HMG-CoA还原酶抑制剂抑制HMG-CoA转化为甲羟戊酸以合成胆固醇
<i>抗凝</i>	
华法林	抑制凝血因子II（凝血酶原），VII，IX和X的合成
抗凝血酶III，凝血酶抑制剂和X因子	激活
氯吡格雷	抗血小板，抑制糖蛋白受体的表达，以减少纤维蛋白原结合和血小板聚集
<i>中枢神经系统 (CNS)</i>	
苯二氮卓	作为镇静催眠药，打开离子通道，氯离子流入，导致神经元膜超极化
布比卡因	麻醉剂，与钠通道结合，降低钠通透性，阻止传播的动作电位
受体起抗精神病作用	因此感觉输入的传递变得抑制
氟西汀	抑制5-HT的再摄取
沙丁胺醇	作为选择性5-羟色胺再摄取抑制剂，可减少神经递质的摄取
	支气管扩张剂阻断选择性β ₂ - 肾上腺素能受体，增加平滑肌中环磷酸腺苷的浓度，并使肌肉松弛
<i>抗酸药</i>	
西咪替丁	组胺H ₂ 受体拮抗剂，减少产生的胃酸量
<i>抗肿瘤 (癌症)</i>	
甲氨蝶呤	抑制二氢叶酸还原酶，将叶酸转化为四氢叶酸的酶，用于胸苷和嘌呤合成
氟尿嘧啶	产生两种活性代谢物：一种阻止胸苷合成，另一种干扰RNA功能
阿霉素	与DNA结合并解开DNA

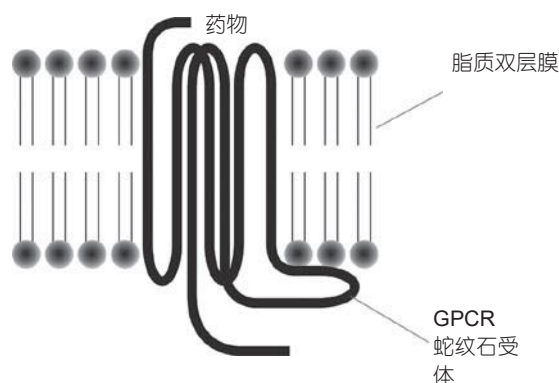


图2.6 G蛋白偶联受体。

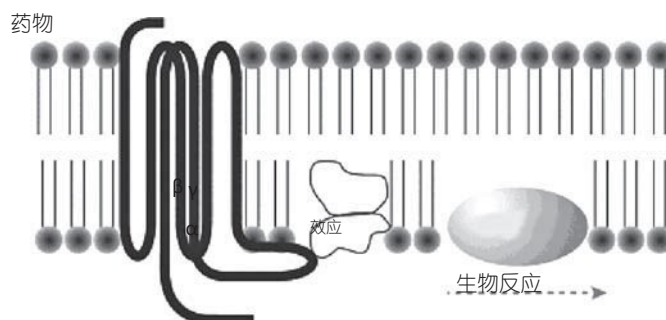


图2.7 GPCR中的信号级联。

它们通常是突触发射器。几乎所有作用于CNS的药物都靶向离子通道受体并改变突触过程中的一些步骤。

通常，在静止状态下，通道对离子是不可渗透的。当配体与受体结合时，它会被激活并打开直径约为 $20\mu\text{m}$ 的通道

$6.5\text{\AA}$ ($6.5 \times 10^{-10}\text{ m}$)。该作用允许例如细胞外的迁移

钠离子进入细胞内部。然后，在单元内进行进一步变化的级联以放大信号。

电压门控离子通道取决于跨膜电压的变化，以调节通道门的打开和关闭。这种受体的共同特征是存在四个结构域，其中每个结构域由六个跨膜区组成。这些通道中的一些是钠，钙和钾通道，它们调节这些离子流入细胞内部以传播信号。

通过离子通道受体介导的疾病包括心血管疾病，高血压和CNS功能障碍。电压门控离子通道是治疗CF的关键（图表2.5）。

附录2.16中给出了CNS与GPCR和离子通道结合的神经递质影响的一些例子。

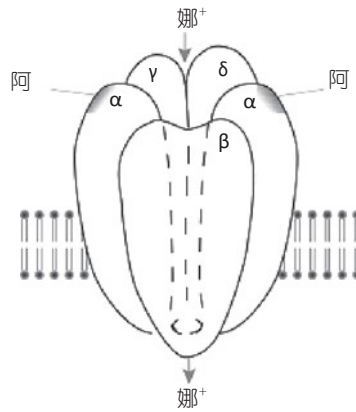


图2. 8配体门控离子通道受体。Ach, 乙酰胆碱。Ach与Ach的结合
 α 亚基打开离子通道, 使 Na^+ 离子通过通道进入细胞。

图表2. 16与GPCR和离子通道结合的神经递质

乙酰胆碱 - 与胆碱能受体结合, 其中有两种类型: 毒蕈碱和烟碱

GABA - 与GPCR和离子通道受体结合

多巴胺 - 与多巴胺受体D1和D5结合: 激活腺苷酸环化酶; 与受体D2, D3和D4结合; 抑制腺苷酸环化酶。

去甲肾上腺素 - 与 α 和 β - 肾上腺素能受体结合: 引起血管收缩, 增加血压, 治疗低血压和休克。

5-羟色胺 - 与5-HT受体结合, 起到兴奋性和抑制性神经递质的作用; 抑制功能可以治疗焦虑和抑郁; 作为兴奋功能治疗抗精神病药物。

2.7.3 酪氨酸激酶

这类受体传递激素和生长因子携带的信号。该结构由用于结合配体的细胞外结构域和细胞质酶结构域组成。激酶的功能是使磷酸化成为可能。(磷酸化是向蛋白质或其他化学分子中添加磷酸基团(PO_4^{3-})。磷酸化可以打开和关闭酶, 从而改变它们的功能和活性)。磷酸化调节细胞生命的大多数方面。

当配体与受体结合时, 受体二聚化并连接在一起。该作用激活细胞内的酶。结果, 蛋白质分子被磷酸化(图2. 9)。

其他激酶受体是丝氨酸/苏氨酸激酶，蛋白激酶和促分裂原活化蛋白（MAP）激酶。胰岛素，转化生长因子- β （TGF- β ）和血小板衍生生长因子（PDGF）是与激酶受体相互作用的天然配体。

2.7.4 细胞内受体

细胞内（核）受体位于细胞内，细胞质或细胞核中。这些受体可以与DNA结合并调节基因的表达。内源性配体如激素和药物附着于这些受体，以激活（上调）或抑制（下调）来自基因的转录信息。因此，这些受体在控制体内平衡（系统调节自身保持稳定和恒定的作用）和新陈代谢的发展中起重要作用。

这些细胞内受体存在大的超家族。该家族的共同特征是由三个不同结构域组成的单一多肽链：

- 氨基末端：在大多数情况下，该区域参与激活或刺激转录
- DNA结合结构域：该区域中的氨基酸负责受体与特定DNA序列的结合
- 羧基末端或配体结合结构域：这是结合配体的区域。

到目前为止，已经鉴定出48种细胞内受体，它们属于11个亚组。一些常见的受体是雌激素受体，糖皮质激素受体和孕酮受体。2012年最畅销的药物 Seretide / Advair 针对细胞内受体。

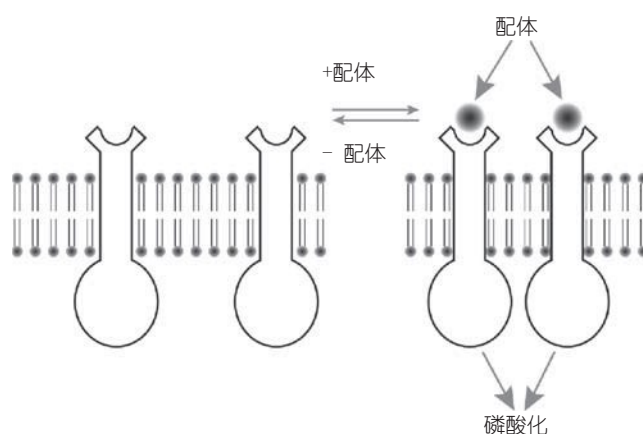


图2. 9酪氨酸激酶受体。

2.8 化验开发

为了研究药物 - 受体/酶相互作用，使用靶受体的活体系统并不总是方便或合适的。相反，可以设计生物测定来模拟目标。通常，该测定使用基于多色发光或荧光的试剂。以这种方式，可以在空间和时间上遵循反应路径以能够定量评估反应。

可以监测许多参数，例如自由离子浓度，膜电位，特定酶的活性，质子产生速率，信号分子的转运和基因表达。

设计初步测定以结合生理或酶学靶标以筛选潜在药物化合物的生物活性。然后在特定的生物和全细胞测定中再次确认生物测定以表征目标化合物相互作用。

图表2. 17显示了配体 - 受体研究中使用的一些现有检测方法。

2.9 案例研究#2. 1

2.9.1 药物目标数量

2006年的一项研究（参见下面的来源）旨在确定批准药物的目标数量。它分析了FDA批准的21, 000多种药品。通过

图表2. 17报告分析和生物发光

可以用含有例如萤火虫荧光素酶基因的报告系统制备测定。报告细胞与受体基因偶联。当配体与受体结合时，可以观察到发光发光。以这种方式，评估信令事件的影响。

还有其他报告基因系统，例如 β -半乳糖苷酶（细菌酶），氯霉素乙酰转移酶（细菌酶）和水母发光蛋白（水母蛋白）。

资料来源：Naylor, LH 1999, “报告基因技术：未来看起来很光明”，*Biochemical Pharmacology*, 58, pp. 749-757。

使用来自枯草芽孢杆菌和恶臭假单胞菌的蓝光光感受器，其含有轻氧电压感应结构域，产生基于黄素单核苷酸的荧光蛋白，其可用作需氧和厌氧生物系统中的荧光报道分子。

资料来源：Drepper, T等人的数据。2007年，“没有氧气的体内荧光记者蛋白质”，*Nature Biotechnology*, vol. 25, pp. 443-445。

表2. 5 FDA批准的药物的分子靶标

药物目标类	种类	分子靶数
批准药物的目标	病原体和人类	324
批准药物的人类基因组目标	人的	266
批准的小分子药物的目标	病原体和人类	248
批准的小分子药物的目标	人的	207
批准口服小分子药物的靶标病原体和人类		227
批准的口服小分子药物的目标人类		186
批准的治疗性抗体的目标	血液学	15
批准的生物制剂的目标	病原体和人类	76

资料来源：改编自Overington, JP, Al-Lazikani, B和Hopkins, AL 2006, “有多少药物目标?”, Nature Reviews Drug Discovery, vol. 5, pp.993-996。经Macmillan Publishers Ltd. 许可转载

表2. 6药物靶标的分布

药物靶标	百分比
GPCR	26.8
核受体	13.0
配体门控离子通道	7.9
电压门控离子通道	5.5
其他	46.8

资料来源：改编自Overington, JP, Al-Lazikani, B和Hopkins, AL 2006, “有多少药物目标?”, Nature Reviews Drug Discovery, vol. 5, pp.993-996。

去除重复的活性成分，盐形式，补充剂，维生素和成像剂，推断出只有1,357种独特的药物。其中1,204种是“小分子药物”，166种是生物药物。

该研究确定有324个不同的分子靶标，其中266个是人类基因组衍生的蛋白质，剩余物是细菌，病毒，真菌或其他致病生物靶标。小分子药物靶向248种蛋白质，而生物制剂用于76种蛋白质，如表2.5所示。

它还确定超过50%的药物靶标属于四个主要家族：GPCR，核受体，配体门控离子通道和电压门控离子通道，如表2.6所示。

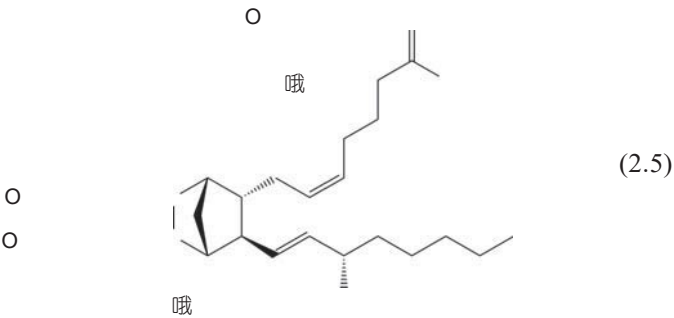
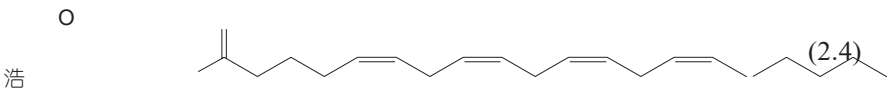
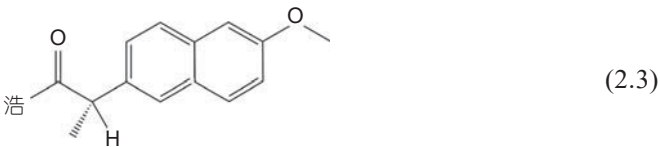
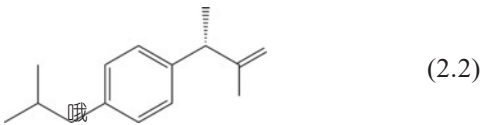
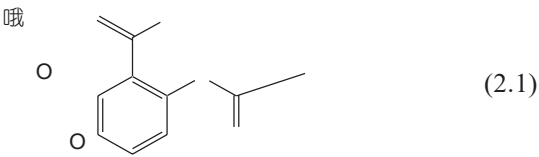
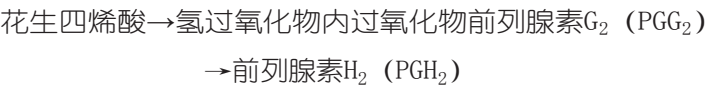
2.10 案例研究#2.2

2.10.1 抗炎治疗

自1898年以来，阿司匹林（2.1）已被用于治疗疼痛和炎症。虽然它是有效的，但它会引起胃肠道出血和溃疡形式的不良反应。开发了更有效的NSAID，例如布洛芬（2.2）和萘普生（2.3）

在20世纪60年代和70年代。不幸的是，它们在长期使用时也会引起不同程度的出血和溃疡。

20世纪70年代的研究表明，环氧合酶（COX）将花生四烯酸（2.4）转化为中间体前列腺素H₂（2.5），如下式所示：



另一种酶将前列腺素 H_2 转化为前列腺素 E_2 (PGE_2) : 前列腺素 H_2

→前列腺素 E_2

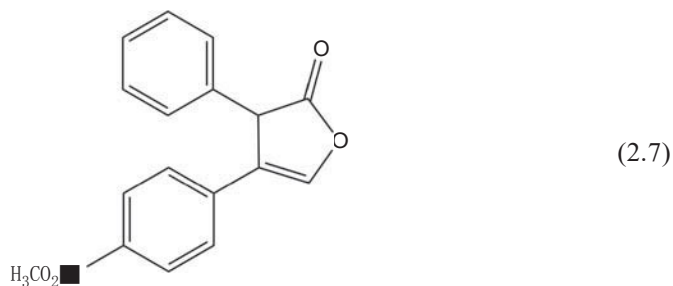
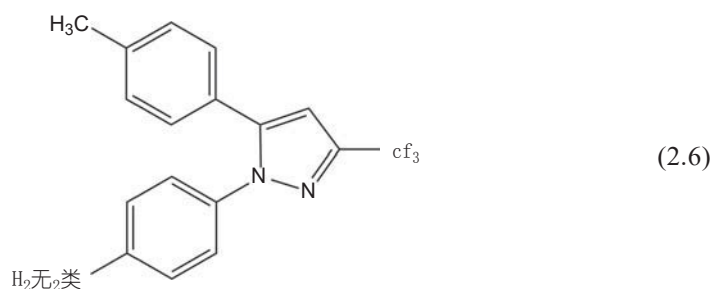
PGE_2 负责介导疼痛和炎症。NSAIDs如阿司匹林, 布洛芬和萘普生可阻断COX酶的活性部位, 阻止花生四烯酸与该部位对接并转变为 PGH_2 (参见图2.11)。

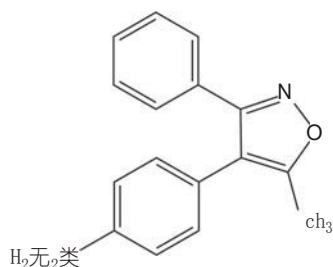
在20世纪90年代早期, 发现了COX酶的两种同种型: COX-1和COX-2, 它们之间具有约60%的同源性 (还有COX-3, 但它是COX-1的变体; 有COX-1和COX-2之间的两个活性位点的差异, 后者具有额外的亲水口袋)。

COX-1存在于健康个体中, 对于维持肾脏和胃中的平衡生理作用是重要的。COX-2在炎症的情况下被诱导, 其中它介导炎症过程。阿司匹林, 布洛芬和萘普生不加选择地抑制COX-1和COX-2。虽然这会降低产量

通过抑制COX-2来诱导 PGE_2 , 它破坏了COX-1的止血功能, COX-1对粘膜内层具有保护作用, 并导致出血和溃疡。

特定的COX-2抑制剂是在20世纪90年代开发的, 最终在20世纪90年代末和21世纪初批准了三种药物: Celecoxib (Celebrex), Rofecoxib (Vioxx) 和 Valdecoxib (Bextra) (参见 (2.6) - (2.8) 和图表2.13)。这些药物作为消炎药效果很好, 并且在出血和溃疡方面没有明显的副作用。但通过长时间使用和高剂量, Vioxx和Bextra都有可能引起心脏病发作和中风。这两种药物在2004/2005年从市场撤出, 尽管Celebrex仍在市场上, 标签发生变化, 以警告长期使用的潜在心血管问题。





(2.8)

21世纪初的工作表明COX-2酶具有更复杂的作用；除了PGE₂外，COX-2与其他酶一起产生许多前列腺素化合物，它们具有其他调节功能：

PGH₂ + 酶 → PGD₂ （涉及睡眠调节和过敏反应）

PGH₂ + 酶 → PGF₂ （控制出生和月经期间子宫的收缩）

PGH₂ + 酶 → 血栓素（TXA₂，刺激血管收缩并诱导血小板聚集[凝血]）

PGH₂ + 酶 → PGI₂ （扩张血管，抑制血小板聚集；

PGI可以预防动脉粥样硬化和胃内壁损伤

据推测，例如，Vioxx对COX-2的选择性抑制会停止PGE₂ 的产生，如下所示：

PGH₂ + 酶（微粒体前列腺素E合成酶，mPGES） → PGE₂

COX-2的选择性抑制对COX-1没有影响，COX-1继续使用额外的胞质前列腺素E合酶（cPGES）制造PGE₂，因此保持了胃壁的完整性。但同时COX-2抑制可减少PGI₂的产生，从而导致心血管问题。

毫无疑问，这些新发现将为其他更具选择性的药物开发铺平道路，人们可以预期更好的抗炎药物可用于治疗疼痛和炎症。

资料来源：1. Michaux, C等。2005，'一种新的潜在的环加氧酶-2抑制剂，尼姆的吡啶类似物'，European Journal of Medicinal Chemistry, 40, pp.1316-1324; 2. Stix, G 2007，"更好的针对疼痛的方法"，"科学美国人"，1月，第84-88页。

2.11 重点摘要

1. 制药公司根据医疗需求，市场规模，政府政策和法规，专利保护和关键能力评估未来的发展方向和研发活动。
2. 除创伤和感染外，大多数疾病起源于基因或与其相关的蛋白质，以及生化途径和网络。
3. 目前的药物发现方法始于确定导致或导致疾病的目标或目标。
4. 微阵列是一种用于研究基因相互作用和控制生化途径的技术。
5. 在过多的投资和花费时间之前，目标验证对于确认目标作为疾病模型的代表的有效性是必要的。
6. 一旦确定了目标，潜在的候选药物就会被设计成与这些目标结合并与之相互作用。
7. 主要药物靶标是在细胞表面上发现或存在于细胞内基质内的酶和受体。
8. 药物主要通过范德华力和氢键与酶和受体相互作用；他们需要正确的形状和大小以适应目标的活动部位。
9. 药物以两种方式起作用：作为激动剂和拮抗剂。激动剂激活受体，而拮抗剂使受体失活，阻断或抑制受体。
10. 在药物和受体结合后，在细胞内发生级联的信号转导，并且表现为对患病生化途径的多种作用。
11. 主要受体是GPCR，细胞内（核）受体，离子通道和酪氨酸激酶。
12. 设计的测定方法是测试实验室中的生物系统，因为它们很容易获得，并提供评估潜在候选药物效果的方法。

2.12 检视问题

1. 为什么目标验证是一个重要的过程？
2. 解释微阵列的工作原理。
3. 药物的主要目标是什么？
4. 解释酶如何起作用并描述不同类型的酶。
5. 信号转导是什么意思？
6. 描述不同类型的受体并解释它们的功能。
7. 为什么科学家在药物发现和开发中使用化验？

2.13 简短的回答和解释

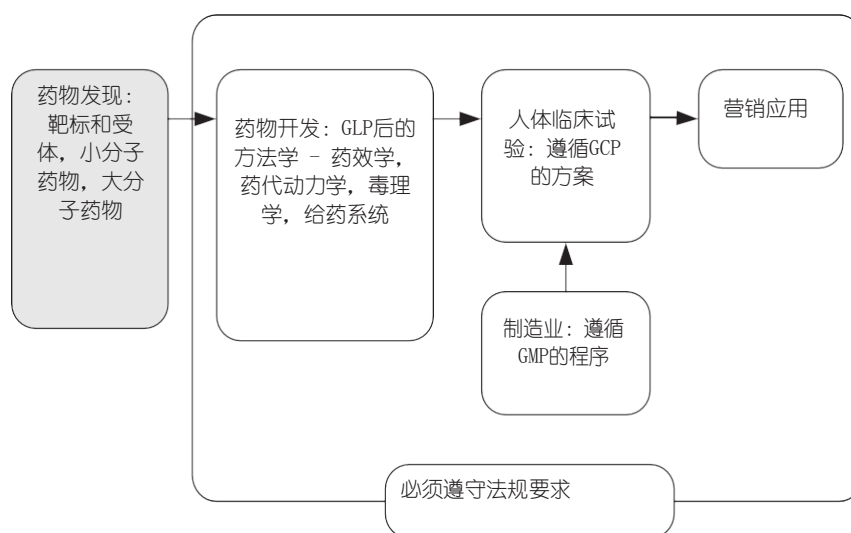
1. 目标验证的重要性在于在对研发进行大量投资之前，确认目标的作用及其对改变疾病的生物过程的影响。
2. 请参阅第2.3节和图2.8。
3. 主要的药物靶标是酶，细胞内（核）受体和细胞外（细胞表面）受体。药物通常被设计成与这些实体相互作用，作为激动剂或拮抗剂以实现疾病途径的控制。
4. 请参阅第2.6节。解释应包括药物对酶的阻断作用和提供实现该功能的药物实例。
5. 请参见第2.7节和图2.5。应该注意的是，信号转导过程是非常动态的，并且存在许多级联途径。这解释了需要使用具有特定相互作用的药物来减少引起不良事件（副作用）的其他反应。案例研究#2.2显示了药物特异性的影响。
6. 重要的受体是GPCR，离子通道，酪氨酸激酶和细胞内（核）受体。关于药物与受体相互作用的具体功能，另请参阅附录3。
7. 分析提供了一种以经济有效的方式快速测试潜在候选药物的方法。在功效和安全性测定（包括动物的临床前测定）完成并显示候选物具有成为药物的潜力之前，它永远不应该在人体上进行测试。

2.14 进一步阅读

- Brenner, GM和Stevens, CW 2006, Pharmacology, 2nd edn. , Saunders Elsevier, Philadelphia, PA.
- Campbell, MK和Farrell, SO 2011, Biochemistry, 7th edn. , Brooks / Cole, Cengage Learning, Belmont, CA.
- Dowell, SJ 2002, “理解GPCR-从孤儿受体到新药”, Drug Discovery Today, 6, pp.884-886.
- Ezzell, C 2000, “超越人类基因组”, “科学美国人”, 7月, 第64-69页。
- Foreman, JC和Johansen, T. (eds.) 2002, Textbook of Receptor Pharmacology, CRC Press, FL. 朋友, SH和Stoughton, RB 2002, “微阵列的魔力”, 科学美国人, 二月, 第44-53页。
- Gibson, G和Muse, SV 2009, A Genome Science Primer, 3rd edn. , Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA.
- Goodsell, DS 2000, p53 Tumor Suppressor, 2014年1月23日, <http://www.rcsb.org/pdb/1蒙米迪3>
- Harris, S 2001, “转基因敲除作为高通量，基于证据的靶标选择和验证策略的一部分”, Drug Discovery Today, 16, pp.628-636.

- Hernandez, MA和Rathinavelu, A. 2006, *Basic Pharmacology: Understanding Drug Actions and Reactions*, CRC Press, Florida.
- Imming, P, Sinning, C和Meyer, 2006, “意见：药物，他们的目标以及药物目标的性质和数量”，*Nature Reviews Drug Discovery*, 5, pp.821-834。
- Katzung, BG (ed.) 2007, *Basic and Clinical Pharmacology*, 10th edn. , McGraw-Hill, New York.
- Kirkpatrick, P 2002, 'G蛋白偶联受体：制止炎症'，*Nature 评论Drug Discovery*, 1, p. 99。
- Lindsay, MA 2003, “Target discovery”，*Nature Reviews Drug Discovery*, 2, pp.831-838。2012年人类基因组研究所，人类基因组计划概述，2014年6月16日，<http://www.genome.gov/12011238>
- Neal, MJ 2012, *Medical Pharmacology*, 7th edn. , John Wiley & Sons, Chichester, West Sussex, UK。
- Schacter, BZ 2006, *The New Medicines: Drugs如何创建, 批准, 营销和销售*, Praeger, Westport, CT。
- Scott, JD和Pawson, T 2000, “Cell communication: The inside story”，*Scientific American*, June, pp.72-79。
- Smith, CG和O'Donnell, JT (eds.) 2006, *The New Process Drug Discovery and Development*, 2nd edn. , Informa Healthcare, New York。
- Wise, A, Gearing, K和Rees, S 2002, “G蛋白偶联受体的靶标验证”，*Drug Discovery Today*, 7, pp.235-246。
- Wishart, DS等人。2008年，'DrugBank：药物，药物行动和药物目标的知识库'，*Nucleic Acid Research*, 36, pp.D901-D906。
- Yildirim, MA等。2007, “Drug-target network”，*Nature Biotechnology*, 25, pp.1119-1126。

药物发现：小分子药物



3.1 介绍

世界卫生组织（世卫组织）在其报告中称 - “世卫组织传统医学战略2002-2005”估计，目前高达80%的非洲人口和全球人口的很大一部分都采用某种形式的传统

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。
©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

图表3.1传统药物的形式

煎剂：这些是天然产品中活性成分和挥发油的液体提取物。
酊剂：这些是通过在酒精或醋中浸泡新鲜或干燥的草药而制成的。
糖浆：这些是通过将酊剂或药用酒与蜂蜜或甘油混合而成。
软膏：通常，这些是通过将花卉或植物成分与精油和蜡（例如蜂蜡）混合而制备的。

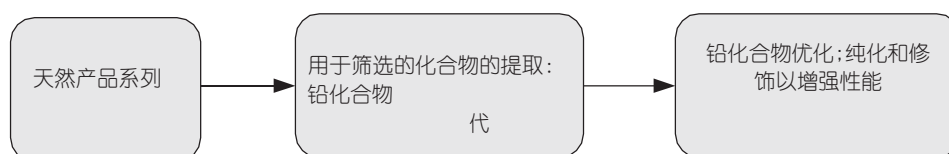


图3.1非理性药物发现过程的基本步骤。

药物治疗。通常，这些治疗方法是煎剂，酊剂，糖浆或含有植物或动物产品的软膏（参见图3.1）。

然而，对于本书的大多数读者来说，我们熟悉的药物，如镇痛药（对乙酰氨基酚），抗生素（青霉素），激素（胰岛素）和疫苗（流感），都不是传统药用武器库的一部分。这些药物是化学合成的（典型分子量小于500道尔顿的小分子药物，其中道尔顿是原子和分子的质量单位）或使用重组DNA技术（分子量超过分子量的蛋白质大分子药物）生产数千道尔顿）。我们将在本章中描述小分子药物的发现方法，以及第4章中基于蛋白质的大分子药物的方法。

发现小分子药物有两种主要方法：不合理的方法和最近的结构化理性方法。其他药物发现方法是反义，RNA干扰（RNAi）和手性药物。

3.2 不合理的方法

非理性或随机扫描方法的基本步骤如图3.1所示。

3.2.1 天然产品系列

这种药物发现方法始于从其栖息地收集天然材料。这种收集物通常聚集1-5千克材料，其可以由植物的叶子，枝条，树皮和根部组成。还收集海洋生物形式（参见图表11.1）。记录收集地点，以便在必要时进一步收集材料。

图表3.2生物多样性勘探规则

直到1993年，获得植物，微生物，动物和海洋生物形式的样本是直截了当的。通常情况下，研究人员会在收集地点（经地方当局许可）到达收集地点，并且没有太多限制地收集样本。

现在有关于天然产物收集的生物多样性勘探的新规则。1993年“生物多样性公约”（CBD）确立了对生物资源的主权国家权利，并致力于成员国保护它们，以可持续的方式发展它们，并分享它们的使用带来的好处。目前，该公约有193个成员国。

CBD要求在获取生物样本之前获得许可。为了遵守CBD，研究人员和提供天然产品的来源国必须达成获取和惠益分享协议（ABA）。ABA规定了使用天然产品用于医疗应用所产生的观察，开发和利益分享的条款。

通过ABA，来源国必须事先知道如何开发天然产品并分享利益。如果未观察到CBD，则天然产物可被视为被偷猎，并且基于这些产品的专利可能无效。

“公约”正在处理的最新问题是“遗传资源获取方面的名古屋议定书”以及公平和公正地分享利用遗传资源所产生的惠益。自2013年底以来，所需国际批准数量的一半以上已经到位。

资料来源：数据来自1. Gollin, MA 1999, “天然产物研究的新规则”, Nature Biotechnology, 17, pp. 921-922; 2. “生物多样性公约” 2013年, 遗传资源标志性条约超过2014年1月28日开始生效的一半, <http://www.cbd.int/doc/press/2013/pr-2013-12-20-ABS-埃及-en.pdf>

天然产物收集的一个重要方面是提供生物多样性，即具有不同和不同化学组成的产品，以便可以提取化学组成和结构的许多潜在变化用于测试。

早些时候，天然产品（也称为生物勘探）的收集过去相对简单，几乎没有形式和很少的负担。然而，现在有了新的规则（图表3.2）来保护自然栖息地。

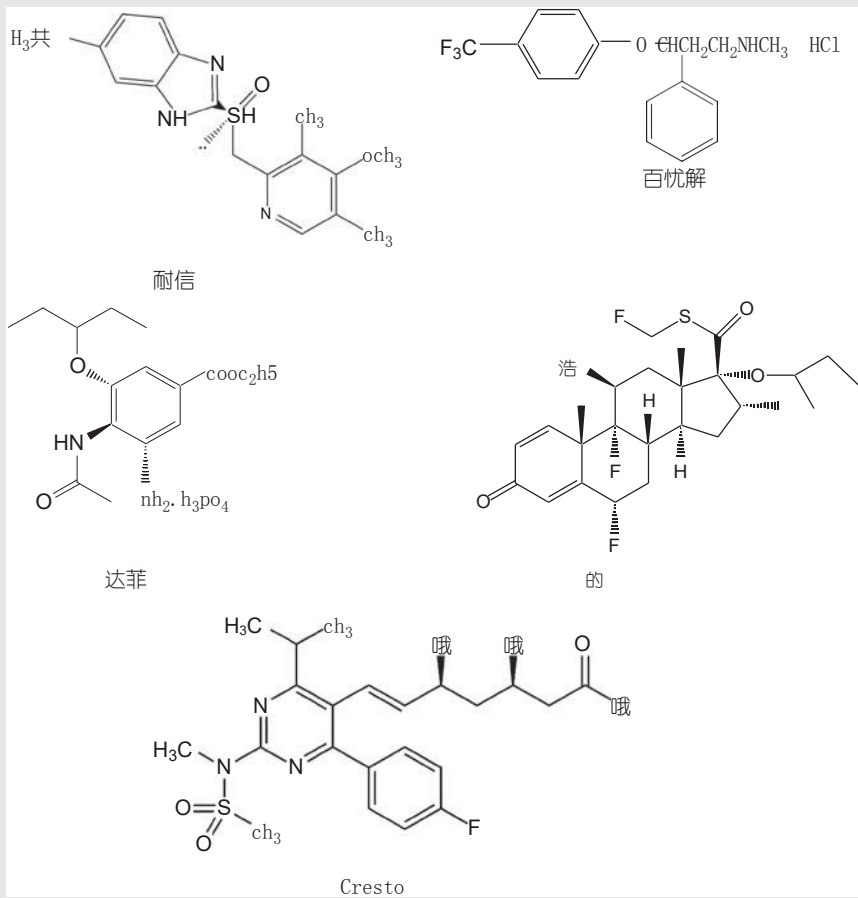
3.2.2 提取潜在的药物化合物

使用有机溶剂如醇，从天然材料中提取化合物。通常使用色谱柱去除植物材料中的单宁和叶绿素，因为它们会干扰筛选。在某些情况下，收集动物产品，例如来自蛇的毒液，用于筛选。在其他情况下，检查微生物的集合。下面提供了两个例子：

- 最早的血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂之一是teprotide。它是一种用于心脏病发作后使用的抗高血压药物。从南美蛇蝎蛇的毒液中分离出活性成分。其他众所周知的ACE抑制剂如卡托普利和依那普利是在对毒液化学结构进行修改的基础上开发的。
- 四环素是一组来自细菌的抗生素。从金黄色链霉菌（*Streptomyces aureofaciens*）和来自链霉菌（*Streptomyces rimosus*）的土霉素中分离出金霉素。四环素通过与细菌核糖体上的受体结合并抑制细菌蛋白质合成起作用。

图表3. 3显示了一些著名药物的化学式。

图表3. 3所选药物的化学式



3.2.3 筛选化合物以找到“命中”：铅化合物生成

下一步是筛选数千种这些化合物，以找到与受体结合并调节疾病途径的先导化合物或潜在药物分子。当交互发生时，它被称为“命中”。

在某些情况下，化合物购自实验室或其他供应商。各种化合物的集合称为“文库”，大型药物组织的文库包含数十万和数百万种化合物。例如，美国国家癌症研究所的发育治疗计划收集了超过600,000种合成和天然化合物。

铅化合物是在针对测定进行测试时显示出一些所需生物活性的化合物。但是，这些活动没有得到优化。先导化合物的改性对于改善临床应用的物理化学，药代动力学和毒理学性质是必要的。

3.2.4 纯化和改进以优化铅化合物

在“命中”之后，使用色谱技术纯化先导化合物，并通过光谱和化学方法鉴定它们的化学组成。可以使用X射线晶体学技术或核磁共振（NMR）方法阐明结构。

进行进一步的测试以评估分离的先导化合物的效力和特异性。通常随后对化合物进行改性以改善性能；这些修饰通过在实验室中通过化学过程合成化合物的变化而发生，并且经常涉及对官能团的修饰。优化的先导化合物经历许多迭代过程以不断改进和优化药物相互作用性质以实现改善的效力和功效。

只有在所有这些详尽的测试之后，才选择使用动物疾病模型进行临床前体内研究的一些候选者。目前的方法是在组织培养或基于细胞的测定中进行尽可能多的测试，因为它们成本较低并且更容易提供结果。在这个漫长的临床前过程结束时，可以获得具有人体临床试验所需的足够功效和安全性的选定候选药物。药物的发现和发展是一条曲折的道路 - 有些因素会限制其发展，例如政府的政策和法规，道德义务或考虑因素，甚至是动物权利等意外季度的反对意见

和环保组织（图表3.4）。

3.2.5 高通量筛选

使用湿实验室化学过程筛选数千种天然产物是非常耗时的。为了缓解这种情况，最新的筛选技术基于实验室自动化和机器人系统。这被称为高通量筛选（HTS）或超HTS（UHTS）。这两个系统每天可以分别筛选成千上万的样本。

HTS系统的核心是一个平板或托盘，具有微小的孔，其中分析试剂和样品并且监测它们的反应。盘子有

图表3.4紫杉醇（紫杉醇）

紫杉醇（Taxol, Bristol-Myers Squibb）是用于治疗卵巢癌，乳腺癌和某些肺癌的化疗药物。它是由美国国家癌症研究所在20世纪60年代发现的。最初，它是从北美紫杉树（*Taxus brevifolia*）的树皮中提取的。临床试验需要收获树皮，这种方法不可逆转地破坏了树木。

环保团体反对这种做法，并进行了许多示威游行。当欧洲紫杉树（*Taxus baccata*）的针头提供紫杉醇前体的来源而不破坏树皮时，最终发现了一种解决方案。

紫杉醇是由Bristol-Myers Squibb于1993年引入的。今天，紫杉醇或前体可以从通过与*Taxus baccata*和*Taxus cuspidate*杂交形成的*Taxus*培养基的细胞培养物中获得。

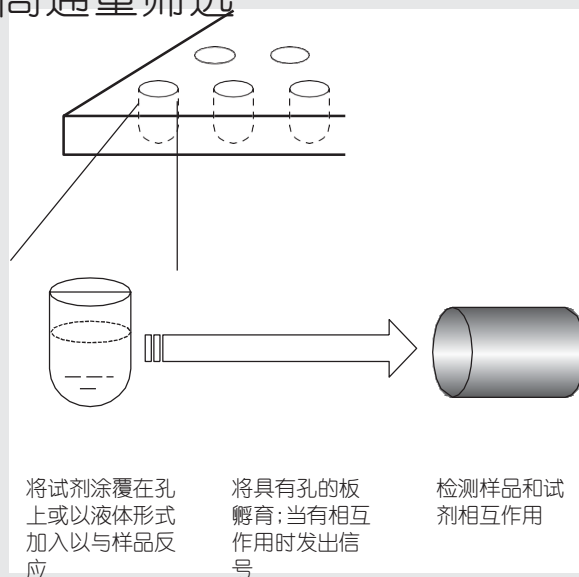
资料来源：Goodman, J和Walsh的数据，V 2001，“紫杉醇的故事：追求抗癌药物的自然与政治”，剑桥大学出版社，英国剑桥。

从96孔井（8行12列的矩阵）变为384井，现在改为高密度1536井和3456井格式，可以进行大规模筛选。可以将测定试剂（例如化学化合物，细胞或酶）包被在平板上或以液体形式与测试样品一起沉积到孔中。一些井可能保持空洞井用作实验对照。可以孵育样品和测定试剂，并且相互作用的那些显示可以检测的信号。使用各种检测器系统，范围从放射性读数到荧光和发光。这些信号表示“命中”（阳性反应），信号的强度表明“命中”的质量。具有高质量“命中”的先导化合物需要进一步评估作为优化或修改成为候选药物的潜在候选者。图表3.5显示了HTS的示意图。

HTS和UHTS的目标是成本效益和复合扫描的速度。因此，机器人系统不仅必须将快速和准确的液体样品输送到孔中，还必须小型化以保存有价值的样品的体积和所需的昂贵的测定试剂。对于1536或3456孔板，分配的液体在纳升（ 10^{-9} L）至皮升（ 10^{-12} L）范围内。喷墨技术为HTS中的液体分配提供了技术基础。

测定系统的设计是测试样品化合物的另一个特别重要的因素。分析必须具体而敏感。用于HTS的测定有多种形式。存在结合测定或基于酶或基于细胞的测定。与其他体外试验相比，基于细胞的试验已经成为一项重要的试验，因为它们可以提供有关生物利用度，细胞毒性和对生化途径的影响的信息。基于酶和基于细胞的测定系统总是由受体（GPCR，离子通道）或受体模拟物（模拟受体活性部分的组分）组成。通常，测定与指标相关联

图表3.5高通量筛选



显示配体 - 受体相互作用作为某种形式的信号。先前使用放射性配体结合测定。然而，由于冗长的处理和有限的的数据提供，放射性配体结合测定已被其他测定所取代。闪烁亲近测定（SPA）和报告系统如荧光素酶（萤火虫中的一种发光的酶）是测定系统信号产生的常见形式（参见第2.8节）。基于细胞的分析相对于生物化学分析的优势在于，基于细胞的分析能够在与药物起作用相似的环境中分析样品化合物的活性。它还为毒性研究提供了平台。

美国国立卫生研究院成立了一个名为分子图书馆筛选中心网络（MLSCN）的联盟，该联盟在研究界提供的分析中执行HTS。它目前有超过300,000种化学多样化合物。这是分子图书馆路线图的一项倡议，该路线图还有两个组成部分：化学信息学和技术开发。目的是建立一个综合的化学化合物及其生物活性数据库，以提高新药实体的开发能力。

3.3 合理的方法

合理方法的前提是药物发现基于三维（3D）结构的知识，并且所选择的受体的氨基酸序列将揭示药物分子的潜在结合位点。结构

使用X射线晶体学和/或
NMR对靶蛋白/受体进行结
构测定

使用计算化学方法和生物信
息学模拟药物分子与蛋白质
/受体活性位点的结合

使用组合化学合成药物
分子并用HTS测定系统测
试

图3. 2合理药物发现过程的基本步骤。

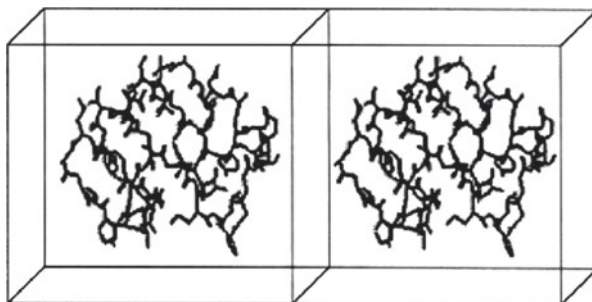


图3. 3 3D中的结晶分子。单位单元是用于表示3D空间中分子的规则排列的虚数块。

信息和建模模拟将有助于设计一种精确适合结合位点的药物，类似于第2章中讨论的锁定和关键概念。关于受体或其蛋白质结构的这些信息将在很早的阶段消除不太可能的候选药物。药物发现和显著提高获得成功药物的概率。合理药物发现的步骤总结在图3. 2中。

用于3D结构测定的标准技术是X射线晶体学和NMR光谱学。使用计算化学（计算机模拟）方法和通过生物信息学挖掘数据来研究药物 - 受体相互作用的建模。然后使用组合化学合成模拟的药物，并针对HTS系统中的测定进行筛选。这些使能技术如下所述。

3.3.1 X射线晶体学

为了使用X射线晶体学确定药物化合物或其蛋白质受体分子的结构，必须使这些化合物或分子以结晶形式获得。例如，当形成蛋白质晶体时，蛋白质分子以有序的方式排列，例如彼此堆叠的微小的假想“立方体”。这些构件中的每一个都含有一个蛋白质分子，称为单位细胞（图3.3）。

为了检查键长为1-2埃（ $1\text{\AA} = 1 \times 10^{-10} \text{ m}$ ）的原子结构，询问光束理想地应该具有相同尺寸的波长，以解析原子细节。X射线满足该标准是因为其波长，例如 CuK_{α} （使用铜靶的X射线）为 $1.5418\text{\AA}$ ，这与原子尺寸相似。

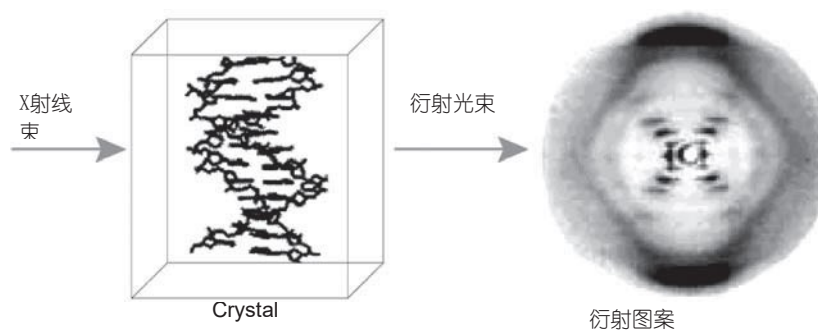


图3.4 X射线结构测定步骤。晶体的X射线散射产生衍射图案。从衍射图案，可以使用傅里叶变换数学计算确定分子结构。（资料来源：Franklin, RE和Gosling, RG (1953)的衍射照片，'甲基纤维素钠纤维的结构.I。含水量的影响'，*Acta Crystallographica*, 6, pp.673-677. Available at: <http://journals.iucr.org/>。经国际晶体学联合会许可转载）

当X射线束聚焦在这些单元电池的不同取向上时，规则的晶格排列散射X射线，并且产生由数千个衍射斑点组成的3D衍射图案。每个衍射斑点的强度是在特定方向上分子中原子的相长干涉（表示为电子密度）的总和，并且尺寸和图案排列是由于这些原子在蛋白质分子内的几何位置。根据强度和衍射图案，以及求解衍射光束的相位角（数学正弦函数中的角度），使用高度复杂的数学函数来确定蛋白质结构。图3.4显示了晶体结构测定过程的图解表示。有关X射线晶体学的更详细描述见附表3.6。

X射线晶体学的一个主要缺点是需要获得蛋白质晶体，这是一个困难的过程。然而，正在改进技术并且已经解决了许多蛋白质结构。蛋白质数据库是由罗格斯（新泽西州立大学）管理的公共数据库，加州大学圣地亚哥分校在2014年有近100,000个结构。

结晶的性质还意味着蛋白质分子在空间中“冻结”而不是在人体中发现的天然液态。当配体与蛋白质共结晶时，活性结合位点很容易从所测定的结构中辨别出来。在不可能插入配体的情况下，蛋白质上的活性位点（通常为表面上的谱号或口袋的形式）可以通过与其他已知结构的比较推断。一旦知道活性位点的结构，就可以使用计算化学方法设计潜在的药物分子（图表3.7）。使用X射线晶体学发现的一些众所周知的药物的实例是人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂药物，例如安普那韦（Agenerase-现在被称为fosamprenavir (Lexiva) 和奈非那韦（Viracept）的第二代药物替代）。它们是通过使用晶体结构研究潜在药物化合物的相互作用而设计的。

HIV蛋白酶。流感药物扎那米韦 (Relenza) 和奥司他韦 (Tamiflu) 是通过广泛模拟神经氨酸酶的晶体结构而开发的, 如图表3.7所示。

图表3.6 X射线晶体学

电子是散射X射线的原子中的成分。散射的大小是根据原子散射因子 f 来测量的, 原子散射因子 f 与原子中的电子数成比例。因此, 较重的原子具有较高的原子散射因子。对于由许多原子组成的分子, X射线与一组原子的组合散射称为结构因子, 它是空间中所有原子散射因子与单位晶胞的总和。这由下式给出:

$$F(hkl) = \sum_j f_j \cos 2\pi (hx_j + ky_j + lz_j) + \sum_j f_j \sin 2\pi (hx_j + ky_j + lz_j)$$

其中 F 是结构因子, f 是原子散射因子, h, k, l 是虚拟衍射平面的指数, x, y, z 是散射原子的位置。

应注意, F 是具有幅度和方向(相位角)的矢量。

衍射图案为我们提供了强度和几何信息。

每个衍射平面强度的等式 I_{hkl} 由下式给出:

$$I(hkl) = |F(hkl)|^2 \cdot LP \cdot A$$

其中 LP 是组合几何和极化因子, A 是吸收校正因子。

为了确定结构, 我们必须找到由电子密度方程给出的原子:

$$\rho(xyz) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F(hkl) \exp(-2\pi i(hx + ky + lz))$$

其中 V 是晶胞的体积。

注意, 我们需要 F , 一个复数, 才能找到电子密度。然而, 从强度来看, 我们只能推导出 F 的幅度。缺乏相位信息需要特定的解决方法, 这超出了本书的范围。

根据强度, 获得观察到的 F 的值。将其代入电子密度方程, 用于定位决定蛋白质结构的原子。通过迭代过程, 比较观察到的和计算的 F 值以确定“适合度”并因此确定结构的质量。

质量函数由晶体学可靠性因子 R_f 给出：

$$R_f = \frac{\sum |F_o - F_c|}{\sum F_o}$$

其中 F_o 是来自真实分子的观察到的结构振幅， F_c 是从衍生结构计算的结构因子。

完美匹配具有 $R_f = 0$ 。大多数蛋白质结构具有0.05-0.10的 R_f 值，并且完全随机的结构给出 R_f 为0.59。

3.3.2 核磁共振光谱学

NMR是另一种确定化合物三维结构的强大工具。与X射线晶体学相反，NMR要求化合物处于溶液中而不是结晶。它提供了有关分子中原子数量和类型以及这些原子周围电子环境的信息。

核磁共振背后的原理是，当一个分子被放置在一个强大的外部磁场中时，分子内的某些原子核，如 ^1H ， ^{13}C ， ^{15}N ， ^{19}F ，

图表3.7 Zanamivir (Relenza) 和 Oseltamivir (Tamiflu) 的开发

流感病毒表面有两种类型的尖峰：神经氨酸酶和血凝素。神经氨酸酶和血凝素经历突变，这些突变导致不同类型的流感病毒（参见图4.2）。

该病毒利用其血凝素通过与细胞表面上的唾液酸相互作用与人体细胞结合。然后细胞接收病毒。病毒最终进入细胞核，在那里复制产生许多新的病毒基因。病毒基因结合成为病毒的多个拷贝，病毒从细胞中释放出来。当病毒被释放时，血凝素上有一层唾液酸，使其无法与新的细胞表面结合。但是病毒的神经氨酸酶能够切割唾液酸，从而使血凝素松散附着并感染其他细胞。

神经氨酸酶有一个保守部分，它不会突变或与唾液酸结合。X射线晶体学显示，这个保守部分是一个有四个部分的裂缝。设计药物分子以适应这种裂缝并堵塞神经氨酸酶，因此不能切割唾液酸。当唾液酸在血凝素上保持完整时，病毒不能附着于新细胞并繁殖感染。

设计了两种药物：GSK的扎那米韦（Relenza）和罗氏的奥司他韦（达菲）。扎那米韦是一种必须吸入的粉末，奥司他韦是一种口服药物。

资料来源：来自Laver, WG, Bischofberger, N和Webster, RG 1999, “解除流感病毒”的数据, “科学美国人”, 1月, 第78-87页。

和 ^{31}P 将在它们吸收特定频率的能量时产生共振，这些频率是其电子环境的特征。由于大多数药物和蛋白质分子由氢，碳，氮，氟和磷组成，因此NMR非常适合解开药物和蛋白质的结构信息。

NMR光谱显示了核（原子）周围的环境类型和这些核的比例。与X射线晶体学相比，NMR具有在浓缩溶液中进行而不需要晶体样品的优点。溶液状态更能代表受体蛋白的天然环境。NMR可用于研究配体 - 受体相互作用。受体蛋白用同位素例如 ^{13}C 或 ^{15}N 标记，并且可以监测当与配体结合时其光谱的变化。

然而，NMR仅限于分子量小于35kDa的分子。当两种技术相结合时，X射线晶体学和核磁共振可以为药物设计提供宝贵的信息。利用源自X射线晶体学的精确结合位点拓扑结构和从NMR获得的动态特性，可以设计定制的药物分子以适合结合位点。

图表3. 8提供了更详细的NMR描述，图3. 9说明了NMR在药物发现中的应用。

3.3.3 生物信息学

生物信息学是利用信息技术进行生物数据的整理和分析。这个研究领域始于20世纪80年代；它最初由美国能源部设立，用于存储和检索短序列DNA。生成的数据库称为GenBank。现在，GenBank已被转移到美国国立卫生研究院的国家生物技术信息中心（NCBI）。建立了更多的公共和私人数据库，使科学家能够存储，修改，检索和分析生物信息。人类基因组计划是生物信息学的一个主要例子。容量的太字节（ 2^{40} 字节）用于存储数十亿个DNA碱基对的序列信息。

随着生物信息学的发展和成熟，越来越多的DNA和氨基酸序列之外的信息被添加到数据库中。可以生成的数据量是惊人的。据报道，生物信息学数据的增长甚至超过了众所周知的摩尔电子法，该法规定芯片上的晶体管数量每18个月增加一倍。互联网在生物信息学的发展中发挥了核心作用。它提供了一种全面且易于访问的信息存储，检索和分析方法。

称为数据挖掘的过程用于从数据库中提取不断扩展的有价值信息。数据挖掘包括复杂的计算机算法和数学函数，以及可验证的假设，用于一系列分析。分析是同源比较，基因鉴定，RNA转录和蛋白质翻译。其中一些在第2章的微阵列中进行了讨论，并表达了用于目标识别的序列标签。可以将新测序的DNA与先前测序的模式生物的DNA区段进行比较。与模型系统匹配或非常相似的序列使科学家能够预测可能产生的蛋白质。生物信息学也帮助科学家评估可能性

图表3. 8核磁共振原理

原子粒子（如电子，质子和中子）具有自旋的基本性质。自旋可分为 $+1/2$ 或 $-1/2$ 自旋。例如，氘原子 ^2H 具有一个未配对的电子，一个未配对的质子和一个未配对的中子。总核自旋 $= 1/2$ （来自质子） $+ 1/2$ （来自中子） $= 1$ 。因此，核自旋是成对的并且导致核没有净自旋。对于诸如 ^1H ， ^{13}C ， ^{15}N ， ^{19}F 和 ^{31}P 的原子，原子核由具有不成对自旋的质子组成。

在存在外部磁场的情况下，原子核的自旋可以在两种能量状态下对齐：与场相对或反对。当以正确的频率施加能量时，发生共振并且旋转根据以下公式从一种能量状态翻转到另一种能量状态：

$$\nu = \gamma B$$

其中 ν 是频率， γ 是旋磁比， B 是外场强度。

细胞核受到周围微环境的影响。原子核周围的电子屏蔽了原子核所经受的磁场。如果电子被撤回，则核将经历更强的磁场并且需要更多的能量（更高的共振频率）来翻转自旋，反之亦然。对于 ^1H NMR，相对于称为四甲基硅烷（TMS）的标准，化合物的氢核可以低场（更高频率）或高场（低频率）共振。

NMR谱还提供了关于每个不同环境下的核数的信息。这由每个共振峰下面积表示每种类型的核的相对数量给出。此外，周围的核也引起分裂模式。例如，被“ n ”个其他H个邻居包围的H将其共振峰分成“ $n + 1$ ”个峰。

资料来源：Teng, Q 2004, *Structural Biology: Practical NMR Applications*, Springer, New York, NY.

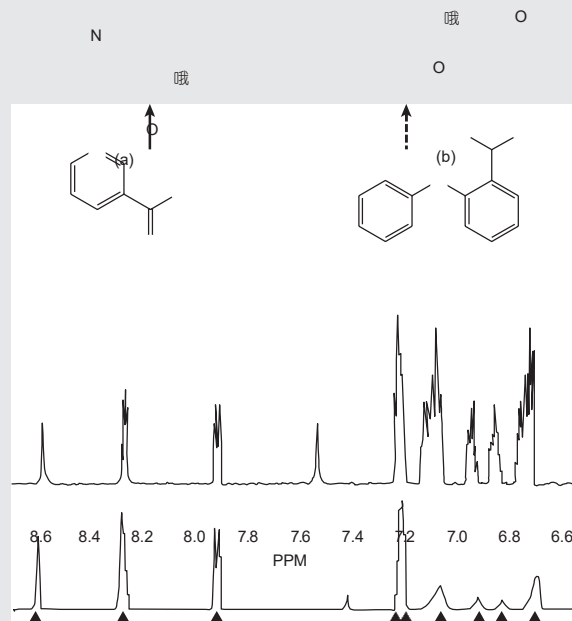
图3. 1药物发现中的核磁共振

除了用于蛋白质靶标的结构测定之外，NMR越来越多地用于检测配体 - 受体结合的动态相互作用。两种NMR特性特别重要：化学位移和核自旋弛豫。

当配体与蛋白质受体结合时，它通过键形成，氢键和/或范德华力扰乱蛋白质核的微化学环境。共振频率的移动反映了相互作用的强度。

核吸收磁能并翻转至另一个自旋状态。在有限时间之后，自旋状态通过平衡过程恢复到原始状态。通常，具有快速旋转运动的小分子具有缓慢的弛豫速率。当配体与靶结合时，相互作用减慢了旋转运动。弛豫时间因此改变。这通过核Overhauser效应 (NOE) 观察到，这是布朗运动（分子的旋转运动）的度量。小分子的负NOE表示与蛋白质靶标的结合。

使用NMR设计蛋白激酶p38抑制剂的实例如下所示。第一次NMR光谱显示在不存在靶酶的情况下烟酸 (a) 和2-苯氧基苯甲酸 (b) 的共振峰。当加入靶酶时，在这种情况下，p38 MAP激酶，配体和酶的结合导致谱线变宽和共振峰的衰减。这通过第二NMR谱显示，其中受影响的峰是2-苯氧基苯甲酸的峰 (7.2至6.6 ppm)，表明p38 MAP激酶和2-苯氧基苯甲酸之间的相互作用。



资料来源: 1. Peng, JW, Lepre, CA, Pejzo, J, Abdul-Mannan, N和Moore, JM 2001, “基于核磁共振的药物发现中铅生成方法”, James, TL (编辑), 生物大分子的核磁共振, Vol. 338, Academic Press, San Diego, California. 经Elsevier许可复制。2. 来自Pellecchia, M, Sem, DS和Wuthrich, K 2002, “NMR in drug discovery”, Nature Reviews Drug Discovery, 1, pp. 211-219的数据。

蛋白质的3D结构。生物信息学与X射线晶体学和核磁共振结构数据相结合，可以帮助科学家关注可能的目标和设计药物的结合位点。

此外，生物信息学数据库已经扩展到整合药物吸收，分布，代谢，排泄和毒性的数据。通过这些全面的数据集，科学家们拥有将疾病目标及其细胞功能与生理和病理过程联系起来的有力手段。

生物信息学的另一个应用是使用药物基因组学。有一些疾病，如镰状细胞性贫血（图表2.4），其中一个氨基酸组的差异会产生严重后果。这些核苷酸差异称为单核苷酸多态性（SNP）。无论是由于遗传起源还是环境因素，SNP都会转化为个体差异。通过使用生物信息学理解这些SNP，可以规定更具个性化的药物，具有更好的疗效和更少的副作用（参见第11.5节）。

实质上，生物信息学应用如下：

- 扫描DNA序列以确定基因的位置
- 分析遗传密码到蛋白质的转录和翻译（参见附录2.3）
- 确定蛋白质的可能功能和结构
- 预测药物相互作用的结合位点和疾病通路的致病作用的调节
- 提供设计用于装配结合部位的药物的信息
- 分析针对个体的定制处方的SNP。

图3.5显示了提供信息的简化生物信息学过程。

3.3.4 计算化学

计算化学是一种计算机方法（计算方法），用于确定配体 - 蛋白质受体结合的结构 - 活性关系（SAR）。它包括许多技术，例如计算机辅助药物设计，计算机辅助分子设计和计算机辅助分子建模。有许多用于计算化学的软件算法，不同的是建模和SAR功能。

当配体（药物分子）与蛋白质相互作用时，蛋白质与药物结合并经历不同程度的构象变化（结构）

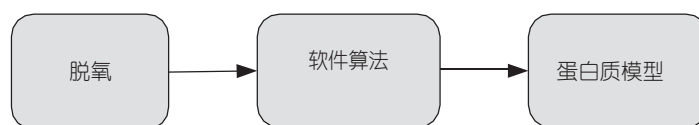


图3.5生物信息学信息流。

重新安排)以容纳药物。结果,蛋白质调节的生物活性被修改,如下面的等式所示,将SAR作为相互作用的函数:

$$\text{SAR} = f(\text{配体} - \text{蛋白质键和构象变化})$$

计算化学的目的是通过从头药物设计方法使用计算机生成的配体进行虚拟筛选 - 通过在受体或酶活性位点模型内逐步构建配体模型来设计药物化合物。基于化学化合物的某些结构单元或框架(支架),使用计算机生成虚拟配体文库。该方法使用遗传算法模拟遗传进化过程以产生虚拟化合物的“世代”。新结构可能具有改善的与受体蛋白结合的能力,类似于生物过程中“适者生存”的概念。

为了最大化成功的机会,有必要建立“类似药物”的特性。所采用的“药物样”标准之一是“Lipinski Rule of 5” - 因为它强调5和5的倍数而得名。该规则规定潜在的候选药物可能具有较差的吸收和渗透性,如果他们有:

- (a) 大于5个氢键供体(-OH和-NH₂基团的总和)
- (b) 分子量大于500
- (c) Log P(辛醇/水分配系数,表示亲油性)大于5,或
- (d) 大于10个氢键受体(氮和氧原子的总和)。

使用来自X射线晶体学或NMR的蛋白质受体活性位点的3D形状的信息,可以选择来自虚拟文库的配体并将其装配到该位点。这是一个称为对接模拟的建模过程(图3.6)。

配体基于它们的“药物样”性质,形状以及与蛋白质的那些互补的化学官能团的取向和分布来选择。例如,配体的氢键供体与蛋白质的氢键受体匹配,其中正静电电荷与负静电电荷对齐,等等。改变配体的组成侧链或官能团以为对接分析提供许多不同的构型,以优化最佳配体作为潜在的候选药物。

对接模拟不同于湿实验室化学,其中化学反应使用真实化合物而不是虚拟化合物进行。对接方法比传统的化学合成路线更具成本效益和效率。它允许筛选大型虚拟化合物数据库并与靶蛋白的结合位点匹配。

建立评分系统以定量计算配体在比对,氢键,范德华力和静电和疏水相互作用方面与活性位点对接的程度。此外,必须考虑配体和蛋白质在结合过程中的灵活性,因为它们彼此适应。

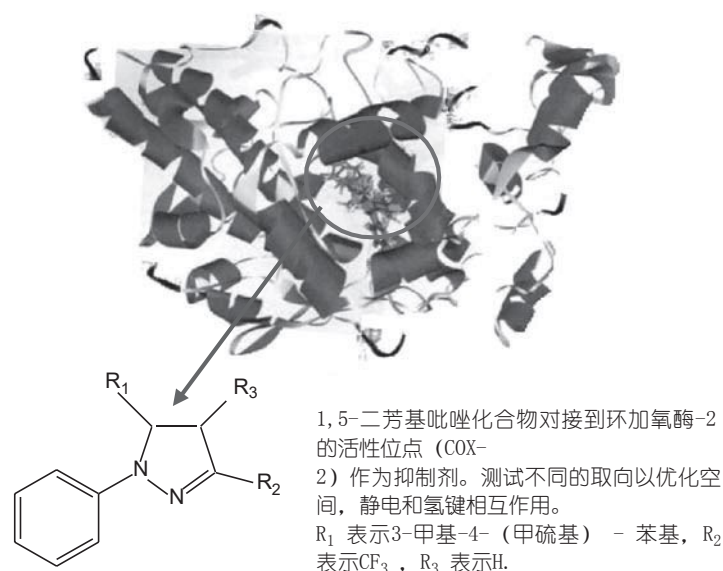


图3.6对接模拟。(资料来源: Liu, H, Huang, X, Shen, J, et al. 2002, '1,5-二芳基吡唑衍生物对环加氧酶-2和环加氧酶-1的抑制模式: 分子对接和3D QSAR分析', Journal of Medicinal Chemistry, 45, pp. 4816-4827。经美国化学学会许可转载。

可以以多种方式计算相互作用的亲和力。一个例子是力场法，用于计算在对接之前和之后配体 - 蛋白质系统的结合自由能，如下式所示：

$$g = t S_{rt} + n_r E_r + n_x e_x$$

其中 ΔG 是结合的自由能， $T\Delta S_{rt}$ 是结合时整体旋转和平移熵的损失， n_r 是结构上失去的构象自由度的内部数， E_r 是能量当量在熵损失中， n_x 是配体中官能团的数目， E_x 是与每个配体官能团相关的结合能。

能量计算是配体和蛋白质的旋转和平移变化以及扭转角度效应，以及溶剂化和去溶剂化能量，因为配体必须置换通常位于活性位点的水分子。一个类比是将手伸入橡胶手套 - 手指必须伸展，手套伸展以适应配合，类似于良好配合所需的旋转，平移和扭转变化。必须排出手套内的夹带空气，就像配体取代活性部位的水分子一样。示意图如图3.7所示。

还有其他评分函数用于评定配体与蛋白质结合位点的对接。这些函数是从头开始（从第一原理）量子力学计算，其考虑了整个电子群

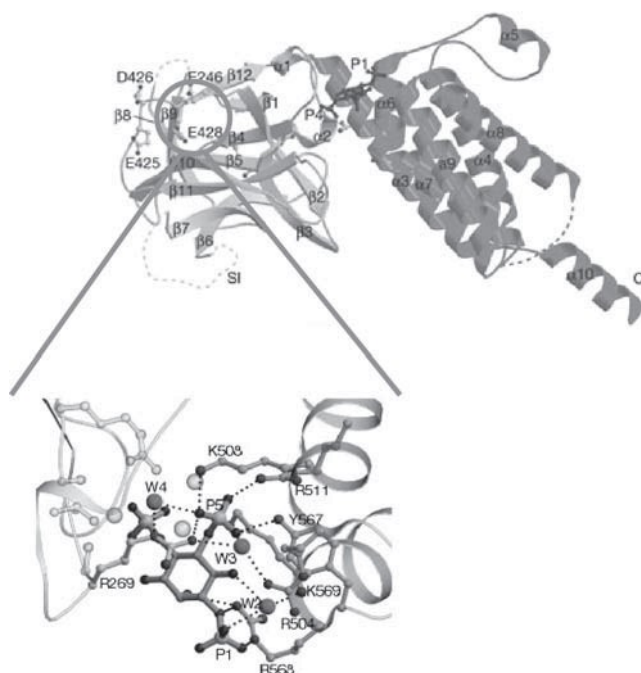


图3.7 适合结合位点的配体。肌醇1, 4, 5-三磷酸酯 (InsP3) 与其受体的结合。InsP3受体在细胞和生理过程中起关键作用。(资料来源: Bosanac, I, Alattia, JR, Mal, TK, et al. 2002, '结构中的肌醇1, 4, 5-三磷酸受体结合核心与其配体的复合物', Nature, 420, pp. 696- 700. 经Macmillan Publishers Ltd. 许可转载)

配体 - 蛋白质系统和键合方案, 以及分子蒙特卡罗迭代过程 (基于重复随机抽样的计算算法以获得数值结果), 其考虑热力学性质, 最小能量结构和动力学系数。

计算化学的结果是一些潜在的候选药物。这些可以使用组合或湿实验室技术合成, 然后用测定法测试。实际上筛选一系列配体是经济有效的并且压缩了发现时间线。图3. 10显示了虚拟筛选的典型工作流程。

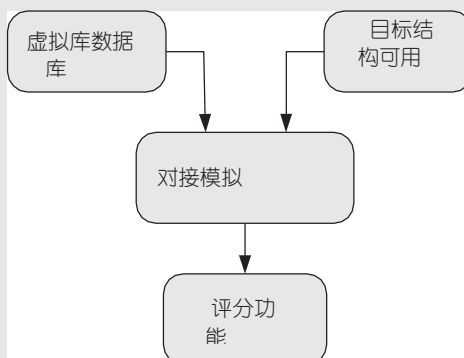
3.3.5 组合化学

组合化学是一种实验室化学技术, 通过积木组分的有条理组合来合成各种化合物。这些结构单元 (试剂) 被添加到反应容器中, 并且反应同时进行以产生几乎无限的化合物阵列, 仅受科学家的想象力限制。该技术与传统方法形成对比, 在传统方法中, 通过将一种试剂与另一种试剂混合来顺序合成化合物

图3. 10虚拟筛选过程

下面提供了针对特定目标的虚拟筛选运行的工作流程的图示说明。典型的工作流程包括虚拟库数据库和目标的准备。接下来进行对接模拟，并且使用各种评分函数来评估潜在候选者对目标的“适合度”。

使用了许多对接程序，例如DOCK, GOLD, FlexX, GLIDE和ICM。作为“拟合优度”指南的最常见的对接功能是均方根距离（RMSD），其定义在结合位点的限定距离（通常为2）内的配体的百分比。



资料来源：Verdonk, ML等人的数据。2011年，“片段与药物共聚物的对接性能”，药物化学杂志，第一卷。54，第5422-5431页。

用其他试剂来构建化合物。通过使用组合化学技术，可以非常快速地制备数千种化合物的大型文库，这与来自田间的大量天然化合物不同。然而，关于哪种方法 - 组合化学或自然收集 - 将提供更多样化的化合物和生物多样性进行测试存在争议。

构建块的选择基于衍生自例如计算化学的信息，其中潜在的虚拟配体分子被建模以适合受体蛋白结合位点。组合化学开始于支架或框架，其中添加额外的基团以改善结合亲和力。制备化合物并随后使用HTS筛选。通过这种方式，许多化合物在短时间内进行了测试，以加速药物的发现。

有两种基本的组合化学技术：（i）并行合成和（ii）拆分和混合方法。它们如下图所示。

平行合成：我们通过使用两组结构单元胺开始反应（A）和羧酸（B）。通常，胺首先附着在固体支持物上

A1 B1	A1 B2	A1 B3	A1 B4	A1 B5	A1 B6	A1 B7	A1 B8	A1 B9	A1 B10	A1 B11	A1 B12
A2 B1	A2 B2	A2 B3	A2 B4	A2 B5	A2 B6	A2 B7	A2 B8	A2 B9	A2 B10	A2 B11	A2 B12
A3 B1	A3 B2	A3 B3	A3 B4	A3 B5	A3 B6	A3 B7	A3 B8	A3 B9	A3 B10	A3 B11	A3 B12
A4 B1	A4 B2	A4 B3	A4 B4	A4 B5	A4 B6	A4 B7	A4 B8	A4 B9	A4 B10	A4 B11	A4 B12
A5 B1	A5 B2	A5 B3	A5 B4	A5 B5	A5 B6	A5 B7	A5 B8	A5 B9	A5 B10	A5 B11	A5 B12
A6 B1	A6 B2	A6 B3	A6 B4	A6 B5	A6 B6	A6 B7	A6 B8	A6 B9	A6 B10	A6 B11	A6 B12
A7 B1	A7 B2	A7 B3	A7 B4	A7 B5	A7 B6	A7 B7	A7 B8	A7 B9	A7 B10	A7 B11	A7 B12
A8 B1	A8 B2	A8 B3	A8 B4	A8 B5	A8 B6	A8 B7	A8 B8	A8 B9	A8 B10	A8 B11	A8 B12

图3. 8在96孔板中添加胺（A）和羧酸（B）。

涂有连接基团的聚苯乙烯珠粒，在每个胺的单独反应容器中。在胺连接后，洗掉过量的未反应的胺。接下来，将羧酸加入到胺中以形成所需的酰胺。我们在图3. 8中说明了这些步骤。假设在96孔板中有8个胺与12个羧酸反应，具有8行和12列微孔，将胺（A1-A8）加入到包含聚苯乙烯珠粒的每个孔中。在每个柱的孔中加入不同类型的羧酸（B1-B12）。

在反应之后，将化合物与珠子分离（例如，通过使用UV光），其切断连接基团。应用纯化步骤分离对映体化合物（参见第3. 6节）。从仅20种试剂，8种胺和12种羧酸中，我们最终得到96种不同的化合物。通过使用不同类型的试剂，例如X，Y和Z，我们产生X x Y x Z化合物。因此，通过这种组合获得了非常大的库。

分裂和混合：这里我们使用八种胺和八种羧酸作为例子。将胺加入八个不同的反应容器中并连接到聚苯乙烯珠粒上。接下来，取出与聚苯乙烯结合的胺并在一个反应容器中混合。然后将混合的胺分成8个等份的容器。这些容器中的每一个都含有与珠子结合的A1-A8胺。将羧酸分别加入每个容器中：B1至容器1，B2至容器2，等等。制备的化合物如下：

容器1: A1B1, A2B1, A3B1, ...

A8B1容器2: A1B2, A2B2, A3B2, ...

A8B2

.

.

船只8: A1B8, A2B8, A3B8, ... A8B8

可以通过聚苯乙烯珠粒上的“编码”基团标记化合物。可以对每个反应步骤进行编码。在反应完成时，可以通过解码过程唯一地识别每种化合物。筛选所有化合物，针对靶分析进行测试，并选择有效的化合物（“命中”）进行分析，其可包括进一步合成以改进“命中”和优化以产生先导化合物。

图3. 11给出了使用理性方法发展格列卫的概要。

3.3.6 基因组学和蛋白质组学

基因组学是利用遗传学和分子生物学来研究生物体的整个基因组。从衍生的基因组序列中，可以辨别出在健康或患病的各种条件下细胞中基因表达的模式。

DNA测序包括以下步骤：

识别感兴趣的基因组区域→产生该区域的克隆

→从克隆中纯化DNA→序列纯化的DNA

人类基因组计划（参见附录2，A2. 3. 3）于2006年完成。用于提高测序速度和质量的一种方法是毛细管阵列电泳（CAE）。然而，这种技术现在被“大规模平行DNA测序方法”取代（图表3. 12）。

相反，蛋白质组学是分子生物学，生物化学和遗传学应用于研究细胞表达的蛋白质的结构和功能。与合理静态的基因组不同，蛋白质组响应于细胞内和细胞外信号而不断变化。由于蛋白质对我们的细胞及其生化途径至关重要，因此对蛋白质组学的深入理解有助于阐明疾病的过程，并设计出抵消错误细胞和过程的手段。

据估计，我们体内有超过两百万种不同的蛋白质。蛋白质涉及对我们的福祉至关重要的一系列功能：

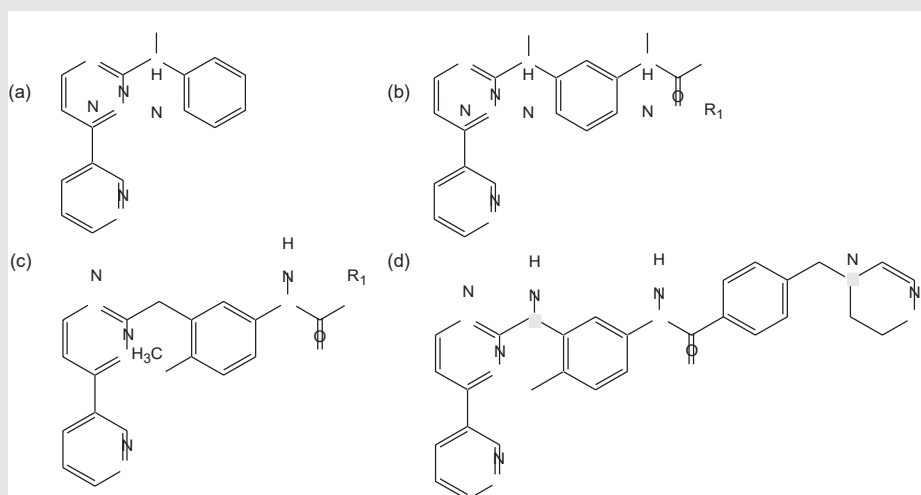
- (a) 作为负责催化反应的酶
- (b) 作为信号和传输的信使
- (c) 作为防御微生物的系统
- (d) 作为氧运输和血液凝固的成分
- (e) 作为控制增长的控制措施
- (f) 作为组织和肌肉的成分。

当疾病发生时，通常会涉及有缺陷的蛋白质。大多数药物也靶向受体和酶，它们本身就是蛋白质。通过对蛋白质及其功能的理解，可以开发出更好和更具特异性的药物（有关蛋白质提取和研究的信息，请参阅附录2，A2. 3，有关蛋白质的信息，参见图3. 13）。

图表3. 11甲磺酸伊马替尼（Gleevec）开发的合理方法

甲磺酸伊马替尼（Gleevec, Novartis; Glivec在美国以外的国家）是一种治疗慢性粒细胞白血病（CML）的药物。CML是染色体问题的结果，并且产生高水平的白细胞。涉及一种叫做BCR-ABL的酶。BCR-ABL基因编码具有升高的酪氨酸激酶活性的蛋白质（参见图7. 3）。

Gleevec的先导化合物在筛选组合文库中被鉴定出来。该化合物是苯基氨基嘧啶衍生物，其抑制蛋白激酶C（PKC）。它是一种信号转导抑制剂。使用对接研究和X射线晶体学，将不同的组引入碱性苯基氨基嘧啶模板中。用3'-吡啶基，化合物（a）获得更强的PKC抑制。酰胺基团对BCR-ABL酪氨酸激酶化合物（b）具有抑制作用。化合物（c）丧失PKC活性但改善酪氨酸激酶抑制。研究溶解度和生物利用度，最后选择甲基哌嗪化合物（d），代号ST1571，用于临床试验。



资料来源：Capdeville, R, Buchdunger, E, Zimmermann, J和Matter A 2002, 'Gleevec (ST1571, Imatinib), 一种合理开发的靶向抗癌药物, Nature Reviews Drug Discovery, 1, pp.493-502。经Macmillan Publishers Ltd. 许可复制

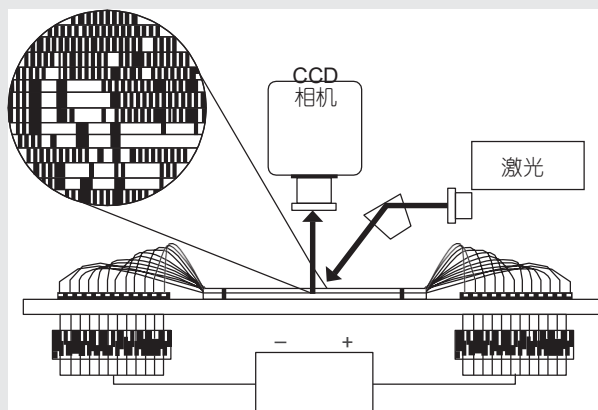
3.3.7 代谢组学

NIH将术语“代谢组学”称为“识别，测量和解释细胞，组织和其他生物样本（如血液，尿液和唾液）中内源性代谢物的复杂，时间相关浓度，活性和通量”的手段。

图3. 12毛细管阵列电泳

将DNA样品引入96-毛细管阵列中。当样品通过毛细管分离时，用激光照射碎片。带电耦合器件测量荧光并充当多通道检测器。根据它们到达激光检测器区域所需的时间按顺序识别碱基。

现在，目前称为大规模并行DNA测序平台或下一代测序的技术比CAE快几个数量级。这是一种高通量DNA测序技术，与CAE相比，显著降低了时间和成本。



资料来源: 1. Wan, XC, Quesada, MA和Mathies, RA 1992, 'DNA Sequencing using Capillary Array Electrophoresis', Analytical Chemistry, 64, pp.2149-2154。经美国化学学会许可转载;2. 基于Shendure, J和Ji, H 2008, “下一代DNA测序”, Nature Biotechnology, vol. 26, pp. 1135-1145。

与基因组学和蛋白质组学一起，代谢组学 - 通过追踪代谢物的变化 - 有助于通过许多复杂的生化途径研究细胞，组织和器官之间相互作用的多元方式。来自生化反应的底物，中间体和产物的定量研究可以产生关于健康和患病状态的有用数据，并且允许评估潜在候选药物的效果。

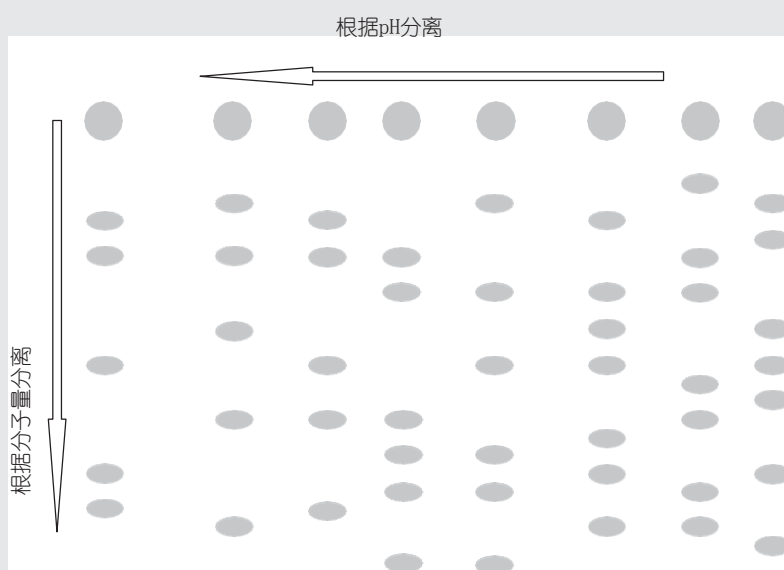
关注癌症的代谢目标是使用代谢组学的一个例子。已知正常细胞和恶性细胞之间的代谢发生变化。由癌症引起的代谢变化导致原癌基因（一种调节正常细胞生长但通过突变转化为致癌基因的基因）和肿瘤抑制基因的失活的活化。此外，已知某些代谢物（例如琥珀酸盐和富马酸盐）的积累促进肿瘤发生（肿瘤的产生）。维持正常活动的生化途径受到干扰和转移

图3. 13蛋白质提取和研究

为了研究来自特定细胞类型的蛋白质，细胞在营养物中生长。几天后，收集数百万个细胞并加入洗涤剂以破坏细胞膜，从而使蛋白质释放到溶液中。通过离心将蛋白质与细胞碎片分离，其中蛋白质保留在溶液中并且细胞碎片沉降到容器的底部。

可以使用2D电泳方法分离蛋白质。第一个维度是根据蛋白质的pH分离。将蛋白质置于缓冲溶液中的凝胶条上。施加电流并将蛋白质分离并迁移至其等电点 (pI)。

接下来，根据大小分离蛋白质。将洗涤剂溶液添加到蛋白质凝胶条带中以赋予蛋白质负电荷。然后将凝胶条放置在施加电压的预制凝胶上，并且蛋白质根据它们的尺寸分离，较大的蛋白质以比较小的速率慢的速率移动通过凝胶。



在此阶段，凝胶上的每个斑点可含有多达几种蛋白质。通过切割凝胶并用酶溶解来除去感兴趣的斑点。通过使用色谱和质谱技术研究裂解的蛋白质以确定蛋白质中的氨基酸及其序列。将结果与数据库进行比较，揭示蛋白质的身份。

恶性细胞。这导致一些生化途径的上调和其他生化途径的下调。表3.1列出了癌症治疗的有希望的代谢靶标的选定实例

3.3.8 系统生物学

在过去二十年中，药物发现技术的进步令人瞩目，但它们未能改善更多改善疾病的分子的发现。新药的生产率与随之而来的增加的投资和技术努力不相符。

药物发现成功的关键是了解复杂的生物和疾病系统。系统生物学的前提是将复杂的生物系统与器官，组织，细胞及其分子途径和调节网络的水平联系起来。人们认为生物系统能够抵抗各种扰动，例如突变，毒素和环境变化，但却无法应对未经优化的扰动。

系统生物学使用计算分析将基因组学，蛋白质组学和代谢组学数据与疾病生理学信息相结合。对基因类型，蛋白质表达水平和代谢物产生的了解有助于鉴定在某些疾病状态期间开启的特定分子途径。这提供了用于构建可测试的生物系统的计算机模块。

可以用推定的药物分子探测由信号通路，节点和调节点网络组成的细胞，组织和器官类型的模型（参见图2.2）。据推测，通过了解生物系统的稳健性，疾病和药物效应之间的相互作用，系统生物学可以为具有所需功效和较少副作用的药物提供更好的发现方法。

图表3.14提供了解决这一新研究领域的方法的图解可视化。

3.4 反义方法

遗传信息从DNA中的基因转录为mRNA。然后从mRNA翻译信息以合成必需的蛋白质（参见附录2）。该过程如下所示：



反义治疗的目的是鉴定参与疾病发病机理的基因。短长度的互补义寡核苷酸（因此“反义”）与DNA或mRNA结合（图3.9）。因此，这些反义药物用于阻断基因的表达活性。来自基因（DNA）或mRNA的信息（意义）被阻止被加工（转录或翻译），因此终止蛋白质的制造。这项技术不同

表3. 1用于癌症治疗的有希望的代谢靶标的选定实例

目标	途径	药物代理或方法	发展阶段	意见
生物能量代谢 葡萄糖转运蛋白1 (GLU1)	糖酵解	WZB117, RNAi*	临床前数据	药理学或葡萄糖转运蛋白1的遗传抑制在体外和体内均发挥抗肿瘤作用
谷氨酰胺酶1 (GLS1)	谷氨酰胺代谢	968, BPTES, RNAi	临床前数据	恶性细胞表达突变体异柠檬酸脱氢酶可能特别敏感 GLS1靶向剂
单羧酸转运蛋白1 (MCT1)	克雷布斯循环	C117977, AZD3965, CHC, RNAi	AZD3965正在临床开发中	AZD3965目前正在I期临床试验中进行测试, 该试验招募了患有晚期实体瘤的患者; 这些药剂可能与使用不相容 MCT1转运的药物如3-B
合成代谢 胆碱激酶	脂质生物合成	CK37, TCD-717, RNAi	TCD-717正在临床开发中	目前正在对晚期实体瘤患者进行TCD-717的安全性和治疗性测试
磷酸甘油酸变位酶1 (PGAM1)	磷酸戊糖途径	PGMI-004A, RNAi	临床前数据	药理学或PGAM1的遗传抑制在体外和体内减弱肿瘤生长, 可能是由于磷酸戊糖途径的抑制

(继续)

表3.1 (续)

目标	途径	药物代理或方法	发展阶段	意见
<i>其他代谢</i>				
吡哆胺-2, 3-双加氧酶 (IDO)	色氨酸代谢	RNA干扰	临床前数据	IDO衍生的犬尿氨酸通过细胞内在和细胞外在机制促进肿瘤进展
哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)	细胞生长自噬	拉莫洛, 躯干	Rapalogues是用于治疗移植排斥和几种肿瘤的处方药	尽管mTOR抑制剂可能限制肿瘤生长, 但它们也可能有利于化学抗性新癌发生

资料来源: Galluzzi, L, Kepp, O, Heiden, MG和Kroemer, G 2013, “癌症治疗的代谢目标”, *Nature Reviews Drug Discovery*, 12, pp.829-846. 经Macmillan Publishers Ltd. 许可复制

*RNAi = RNA干扰 (参见第3.5节)。

从传统药物中, 药物干扰致病蛋白, 而不是停止其生产。还认为反义药物具有高特异性, 因为它们可以通过抵抗其遗传密码来匹配其靶标。

反义治疗的策略基于寡脱氧核糖核苷酸与双螺旋DNA的结合。这通过限制DNA的解旋或通过阻止转录因子复合物与基因启动子的结合来阻止基因表达。另一种策略以mRNA为中心。寡核糖核苷酸与mRNA形成杂交体。这种双链体形成与mRNA结合, 阻止编码的翻译信息被加工以形成蛋白质。

虽然这些似乎是在源头, DNA或mRNA水平上阻止疾病的优雅方法, 但存在实际问题。首先, 反义药物必须被递送到细胞内部, 并且寡核苷酸的极性基团在穿过细胞膜进入细胞质和细胞核方面存在问题; 其次, 寡核苷酸必须通过氢键与预期的基因序列结合; 第三, 药物不应因相互作用而产生毒性或副作用。由于这些原因, 将反义药物引入市场存在困难。

目前, 市场上只有两种反义药物 - Vitravene (活性成分: fomivirsen), 用于治疗艾滋病患者的巨细胞病毒 (CMV) 诱发的视网膜炎 (视网膜炎) 和 Kynamro (活性成分: mipomersen sodium), 是载脂蛋白B-100合成的寡核苷酸抑制剂, 用于治疗患有罕见类型高胆固醇的患者, 称为纯合家族性高胆固醇血症 (HoFH)。Fomivirsen具有21个核苷酸互补

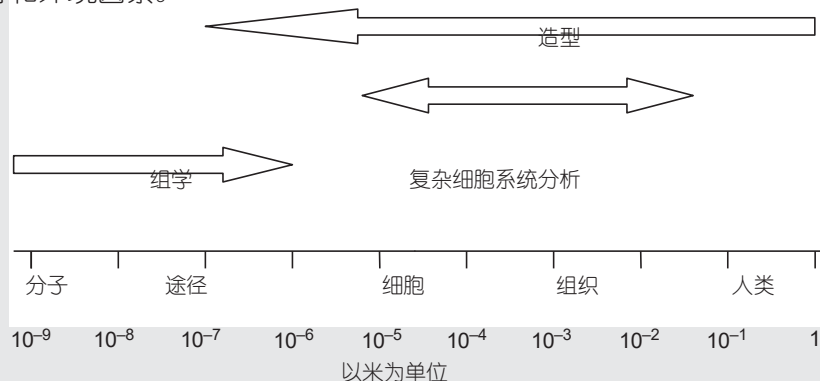
图3. 14系统生物学

有几种方法用于研究系统生物学。

自下而上的方法从分子水平“组学”开始，以识别和评估疾病的基因组和蛋白质组学基础。

自上而下的方法试图整合人体生理学和疾病，以提供模型来了解器官水平的疾病通路。

另一种方法是桥接上述两种方法的中间方法。该方法用于开发一组生物多路复用的活动概况数据。它整合了多个层面的生物复杂性：途径，信号转导和环境因素。



资料来源: Butcher, EC, Berg, EL和Kunkel, EJ 2004, “药物发现中的系统生物学”, Nature Biotechnology, 22, pp.1253-1259。经Macmillan Publishers Ltd. 许可复制

CMV mRNA序列，是产生感染性病毒所必需的。Mipomersen具有20个核苷酸并且与载脂蛋白B-100的mRNA的编码区结合。

附录3. 15中提供了潜在反义药物的一个例子，而表3. 2列出了临床阶段的其他反义药物。

3.5 rna干扰方法

RNAi是一种细胞防御机制，通过该机制，双链RNA (dsRNA) 被称为Dicer的酶加工成20-25个核苷酸的短长度小干扰RNA (siRNA) (图3. 10)。

siRNA组装成称为RNA诱导的沉默复合物 (RISC) 的复合物并在此过程中展开。然后单链siRNA附着于互补RNA分子，从而靶向这些RNA进行破坏 - 这一过程称为基因敲除。

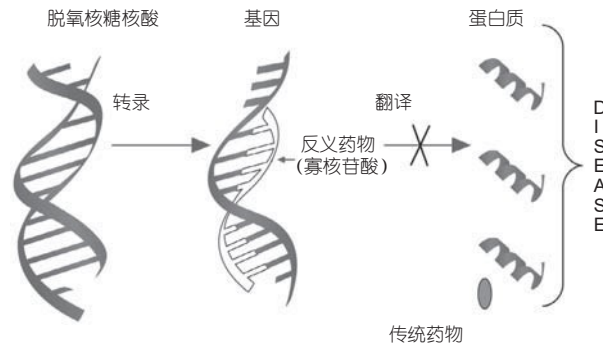


图 3.9 反义药物的作用方式。一个例子是 Fomivirsen (Vitravene, Isis Pharmaceuticals), 它是一种 21 核苷酸的硫代磷酸酯, 与巨细胞病毒的互补 mRNA 结合并阻断翻译过程。巨细胞病毒是一种属于疱疹组的病毒。(来源: 改编自 Chang, YT 2002, 纽约大学纽约大学后基因组时代图书馆关键词。)

图3. 15潜在的反义药物

Bcl-2: B细胞淋巴瘤蛋白2 (Bcl-2) 是调节细胞凋亡 (程序性细胞死亡) 的蛋白质家族。细胞凋亡是老化或受损细胞被新细胞替代的必要过程。细胞凋亡过程的功能障碍导致疾病: 细胞凋亡的抑制导致癌症, 自身免疫疾病和病毒感染, 而细胞凋亡增加导致神经变性疾病, 骨髓增生异常综合征, 缺血性损伤和毒素诱导的肝病。

例如, 一些淋巴瘤与Bcl-2的过表达有关。反义寡核苷酸专门设计用于靶向Bcl-2的过表达。Oblimersen (Genasense) 是Genta的一种反义药物, 用于阻断Bcl-2的产生, 并增强其他标准化疗药物如紫杉醇, 氟达拉滨, 伊立替康和环磷酰胺的疗效。美国食品和药物管理局拒绝批准Genasense, 因为证据不足以证明其有效性, 并且需要进一步确认临床试验数据。

资料来源: 来自Drugs.com 2014的数据, Genasense - FDA上诉决定表明Genasense批准需要确认试验, 2014年1月29日, http://www.drugs.com/nda/genasense_090309.html

使用这些原理, 假定当鉴定引起疾病途径的基因时, 可以将小药物分子形式的治疗性siRNA引入细胞中。通过这些, siRNA具有高特异性, 并且仅靶向那些错误的基因并且敲除疾病途径。

表3. 2已达到III期试验的选定反义疗法

药物（开发者）	目标	适应症	试用名称（估计完成日期）
Aganirsen（基因信号）	IRS1抑制剂	角膜新生血管	I-GRAFT（2013年4月）
belagenpivatucel-1（novarx）	TGB2抑制剂	非小细胞肺癌	停止（2013年6月）
Drisapersen（gsk/prosensa 治疗）	DMD调制器	Duchenne肌肉营养不良	DMD114044（2013年7月）
库斯蒂尔森（癌基因药品）	CLU抑制剂	阉割性前列腺癌和非小细胞肺癌	协同效应（2013年12月）
dims-0150/kppapropt（index 制药）	NFKB1抑制剂和TLR9调节剂	难治性溃疡性结肠炎	COLLECT（2014年3月）
Trabedersen（反义制药）	TNFSF13抑制剂和TGFβR2对手	难治性或复发性间变性星形细胞瘤	SAPPHIRE（因患者招募缓慢而停止）
Alicaforsen（大西洋医疗保健）	ICAM1抑制剂	溃疡性结肠炎和憩室炎	未知

资料来源：Tze, MT 2013, “反义批准为该领域提供了推动力”，Nature Reviews Drug Discovery, 12, 页。179. 经麦克米伦出版社有限公司许可复制

CLU, clusterin基因;DMD, 肌营养不良蛋白基因;ICAM1, 细胞间粘附分子1基因;IRS1, 胰岛素受体底物1;NFKB1, 核因子-κB1基因;TGFβ2, 转化生长因子β2基因;TGFβR2, TGFβ受体2;TLR9, Toll样受体9;TNFSF13, 肿瘤坏死因子配体超家族成员13基因。

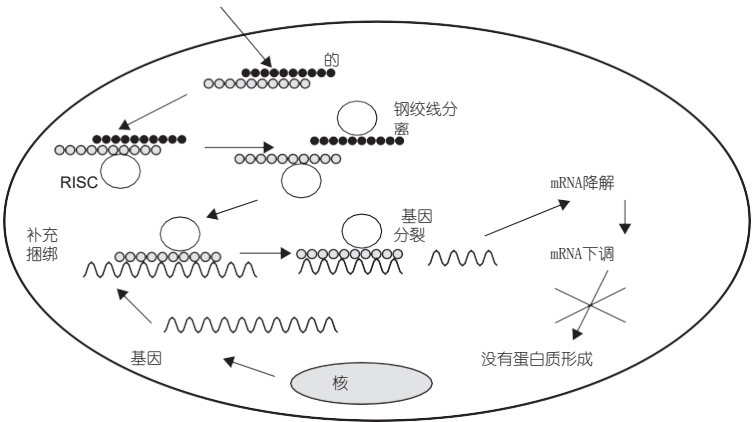


图3. 10 siRNA细胞机制。

尽管这种技术具有吸引力，但仍存在一些挑战。必须设计siRNA向细胞的递送。一种方法是使用质粒作为递送载体。目前正在研究使用纳米粒子（1-100 nm）来帮助将siRNA传递到目标位点。另一个挑战是克服引发先天免疫反应的可能性。为了缓解这个问题，已经提出使用microRNA而不是siRNA。

在癌症患者中靶向血管内皮生长因子（VEGF）和驱动蛋白纺锤体蛋白（KSP）的RNAi药物的人体临床试验中的第一个已经证明该药物是安全的。它介导肝脏中mRNA的切割和下调的肿瘤活性，导致肝转移完全消退（Tabernero, 2013）。

3.6 手性药物

大多数药物和生物分子都是手性的。“手性”是指“手性”，即左手镜像和右手镜像。这是因为分子内存在手性中心。例如，连接到四个不同组的碳原子可以以这样的方式取向，即获得两个不同的镜像图像（图3.11）。

两种形式的镜像是对映体和立体异构体。蛋白质中的所有氨基酸都是“左撇子”，DNA和RNA中的所有糖都是“右撇子”。当在反应过程中没有特殊的分离步骤合成时，具有手性中心的药物分子产生50/50的两者混合物。左手和右手的形式。该混合物通常称为外消旋混合物。

我们可以想象，将右手放入左手手套中是不合适的。类似地，药物的外消旋混合物呈递给蛋白质中的手性结合位点将不会导致有效的治疗处理。一种药物异构体是实际有效成分，而另一种异构体可具有不同程度的活性。另一种异构体可能具有很少或没有净效应，或者它可能使活性异构体的活性无效。更糟糕的是，它甚至可能引起不良反应。

在20世纪80年代之前，大多数药物是用外消旋混合物制造的。这些药物正被“重新发现”，因此只合成了活性异构体；活性异构体在没有镜像的情况下更有效，或者可以以更高的剂量开处方而没有由于非活性异构体引起的不良反应。另一个原因是

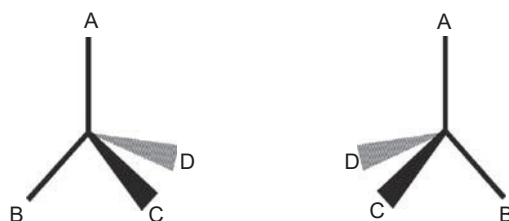
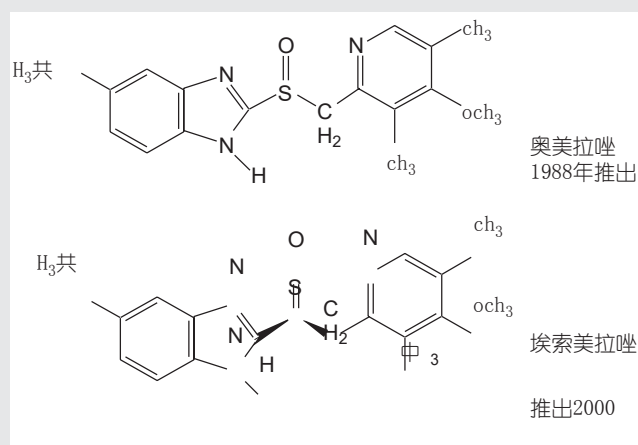


图3.11手性分子。黑色三角形粘合项目出页，灰色三角形粘合项目进入页面。

图表3. 16奥美拉唑和埃索美拉唑

阿斯利康于1988年推出奥美拉唑。它是一种安全有效的酸反流药物，可作为质子泵抑制剂。然而，该专利已经过期，阿斯利康现在必须与仿制药竞争。该公司开发了活性异构体并称其为埃索美拉唑。它于2000年7月在欧洲获得了相互认可程序，并于2001年2月由美国食品和药物管理局批准。奥美拉唑和埃索美拉唑的化学式如下所示。

据报道，治疗4周后，每天40毫克埃索美拉唑治疗反流性食管炎的有效率为78%，8周后有93%的患者有效，相比之下，20%治疗的患者为65%和87%。每天服用奥美拉唑。



注意：两个“S”原子是手性中心。

资料来源：Agranat, I, Caner, H和Caldwell, J 2002, “使手性开始起作用：药物分子的手性转换策略”，Nature Reviews Drug Discovery, 1, pp.753-768。经 Macmillan Publishers Ltd. 许可复制

制药公司正在重新发现活性异构体，以延长重磅炸弹药物的生命周期。这在图表3. 16中说明。

3.7 闭幕致辞

药物发现极具挑战性和要求。故障的损耗率非常高。尽管上述药物发现方法提供了更高的成功概率，但科学家的精明观察和创造性至关重要

图3. 17药物发现观察的重要性

Alexander Fleming正在研究细菌。1928年，他注意到当培养物中形成霉菌时，他正在生长的细菌培养物被破坏。模具结果是青霉菌，产生一种叫做青霉素的物质。这被发现在杀死各种细菌方面非常有效。

图表3. 18发现伟哥

从药物发现到商业化的漫长而曲折的道路充分证明了西地那非（伟哥）的故事。

辉瑞实验室的科学家们开始发现一种抗高血压药物。

降低血压的机制是：

- 心房利钠肽与GPCR受体结合。
- 该结合激活了鸟苷酸环化酶。
- 鸟苷酸环化酶将鸟苷三磷酸（GTP）转化为环鸟苷一磷酸（cyclicGMP）。
- CyclicGMP降低细胞内钙，导致（i）肾细胞中钠的释放或（ii）血管中平滑肌的松弛。

磷酸二酯酶（PDE）将cyclicGMP转化为GMP。辉瑞公司的科学家们希望开发出一种抑制PDE的药物，以使cyclicGMP水平保持高水平，并且第4点可以进行。

西地那非开发。然而，存在不同类型的PDE（今天已知九种）。如前所述，潜在的药物必须具体。尽管西地那非对平滑肌松弛有影响，但西地那非抑制了肾脏中不存在的PDE-5。药物的方向改为治疗心绞痛，因为西地那非可以放松心脏的血管肌肉。

在临床试验中，西地那非不能很好地治疗心绞痛。相反，据观察，它克服了勃起功能障碍。后来，发现cyclicGMP也增加了阴茎勃起所需的一氧化氮水平。

因此，我们可以看到西地那非治疗的重点是如何从抗高血压治疗转变为心绞痛治疗，以及克服勃起功能障碍，从而产生一种名为伟哥的药物。

成功的要素。图表3. 17显示了弗莱明的细致观察是如何产生历史上最有效的药物之一。

通常通过持续工作和持续优化以及许多测试和试验来发现药物。这可以通过发现西地那非的历史来说明

图3.19 Retovir, 一种艾滋病疫苗

齐多夫定（逆转录病毒，也称为AZT）是第一种被批准用于治疗艾滋病的药物。这种药物最初是在1964年作为一种抗癌药物研究的，但它没有什么希望。直到20世纪80年代，当绝望的搜索开始治疗艾滋病病毒的受害者时，北卡罗来纳州三角研究园的Burroughs Wellcome公司的科学家再次看了齐多夫定。在人体测试中显示出非常积极的结果后，它于1987年3月被FDA批准用于艾滋病治疗。

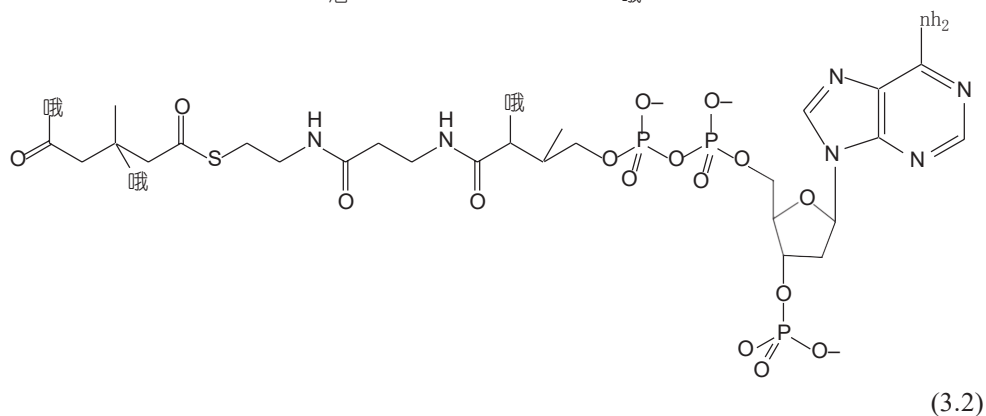
（伟哥，辉瑞），一种用于治疗勃起功能障碍的药物，以及艾滋病疫苗，齐多维（Retovir, GlaxoSmithKline）（图3.18和3.19）。

3.8 案例研究#3.1

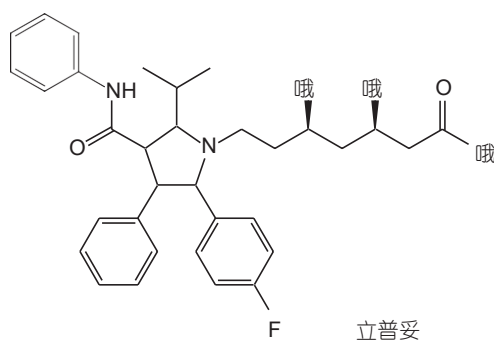
3.8.1 立普妥

立普妥（阿托伐他汀钙）是一种合成的降脂药物。Lipitor的化学名称为[R- (R*, R*)] - 2- (4-氟苯基) -β, δ-二羟基-5- (1-甲基乙基) -3-苯基-4- [(苯基氨基) 羰基] -1H-吡咯-1-庚酸，钙盐 (2: 1) 三水合物。分子量为1209.42。它是一种白色至灰白色粉末。片剂配制成10, 20, 40和80mg剂量。使用的赋形剂是碳酸钙，小烛树蜡，交联羧甲基纤维素钠，羟丙基纤维素，乳糖一水合物，硬脂酸镁，微晶纤维素，欧巴代白YS-1-7040，聚山梨醇酯80和二甲基硅油乳液。

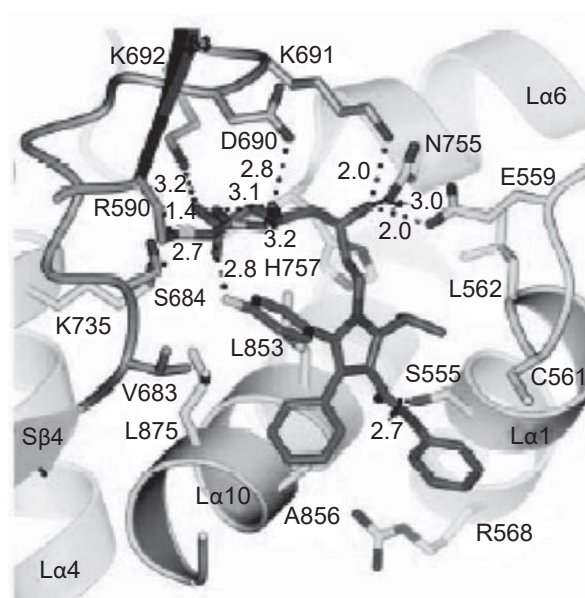
在我们的身体中，胆固醇是由甲羟戊酸 (3.1) 制造的，而甲羟戊酸 (3.1) 又衍生自 (S) HMG-CoA (3.2)。



该胆固醇形成反应由HMG-CoA还原酶催化。阻止或减少胆固醇产生的一种方法是干扰甲羟戊酸的供应。这是Lipitor的功能，它可作为HMG-CoA还原酶的抑制剂。



立普妥进入酶的活性位点，阻止HMG-CoA的进入，从而防止其被还原并转化为甲羟戊酸。下图描绘了活性位点上的立普妥分子。



资料来源：经Istvan, ES和Deisenhofer批准转载, J 2001, “他汀类药物抑制HMG - CoA还原酶的结构机制”, Science, 292, pp.1160-1160。

最近一种方法是通过使用单克隆抗体抑制（参见第4.3节）和他汀类药物来降低胆固醇的III期研究

低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)。抗体evolocumab抑制前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/ kexin 9型 (PCSK9)，这是一种降低肝脏从血液中去掉LDL-C的能力的蛋白质。2014年初报告了积极的终点结果。

资料来源: Fierce Biotech 2014, Amgen宣布2014年1月31日, 来自高胆固醇患者的Evolocumab (AMG 145) 与他汀类药物联合应用的第3阶段LAPLACE-2试验获得正面结果<http://www.fiercebiotech.com/press-releases/amgen-announces-positive-top-line-results-phase-3-拉普拉斯-2-试evolocuma#ixzz2rwMn0Kqv>

3.9 案例研究#3.2

3.9.1 早期药物发现和开发指南

美国国立卫生研究院发布了一份文件 - 早期药物发现和开发指南: 学术研究人员, 合作者和初创公司 - 旨在“帮助学术研究人员将新疗法从发现阶段推进到早期药物开发”。对于新颖的新化学实体, 它建立了以下步骤和决策点:

决策点#1 - 目标识别

标准:

- 先前发表的 (同行评审的) 关于特定疾病目标途径或目标的数据, 或
- 调节疾病途径或目标的新生物学证据。

决策点#2 - 目标验证

标准:

- 已知的分子调节靶标
- 目标类型有成功的历史 (例如, 离子通道, GPCR, 核受体, 转录因子, 细胞周期, 酶等)
- 遗传确认 (例如, 敲除, siRNA, shRNA, SNP, 已知突变等)
- 已知动物模型的可用性
- 代表生物学的低通量目标验证测定
- 目标的知识产权
- 确定目标的可销售性

决策点#3 - 活动的识别

标准:

- 收购筛选试剂
- 主要HTS测定开发和验证
- 复合库可用于屏幕
- 已定义活动标准
- 执行高吞吐量屏幕

决策点#4 - 确认命中

标准:

- 基于重复测定，浓度响应曲线的确认（参见第5.2节）
- 特异性，选择性和机制的二级分析
- 确认身份和纯度
- 适当时基于细胞的测定确认生化测定
- 化学类别的可药性（反应性，稳定性，合成可行性，溶解度）
- 化学知识产权（IP）

决策点#5 - 化学铅的识别

标准:

- SAR定义
- 可毒性（初步毒性，hERG，Ames - 参见第5.4节）
- 综合可行性
- 选择机械分析
- 体外评估耐药性和外排潜力
- 化学类体内疗效的证据
- 基于初步毒性或计算机研究已知的化学类别的PK / 毒性（参见第5.5节）

决策点#6 - 优化化学铅的选择（参见第5章）

标准:

- 可接受的体内PK和毒性
- 可行的配方
- 体内临床前疗效（适当供电）
- 剂量测距（DRF）试验毒理学
- 扩大规模可行性的过程化学评估

决策点#7 - 选择发展候选人（参见第5章）

标准:

- 可接受的PK（使用经过验证的生物分析方法）
- 显示体内功效/活性
- 可接受的安全范围（适当时啮齿动物或狗的毒性）
- GMP制造的可行性
- 可接受的药物相互作用特征

决策点#8 - 与FDA前的IND会议（参见第8章）

标准:

- 准备向FDA前的IND会议请求，包括具体问题。
- 准备IND前会议套餐，其中包括FDA提供充分信息以解决具体问题。
- 准备团队参加IND前会议。

- 与FDA进行IND前会议。
- 调整项目计划以解决FDA的意见。

决定点#9 - 准备和提交IND申请 (参见第8章)

标准:

- 可接受的临床剂型
- 可接受的临床前药物安全性
- 明确IND监管路径
- 人体概念证据 (HPOC) /临床概念证明 (CPOC) 计划是监管机构可接受的 (Pre-IND会议)

决策点#10 - 人类概念证明 (参见第6章)

标准:

- IND清除
- 可接受的最大耐受剂量 (MTD)
- 可接受的剂量反应 (DR)
- 人体药理学的证据
- 健康的志愿者相关性

决策点#11 - 临床概念证明 (参见第6章)

标准:

- 实现IND目标
- 可接受的人类PK概况
- 人体药理学的证据
- 安全和公差评估

资料来源: Hughes, M等。2012年, '早期药物发现和开发指南: 针对学术研究人员, 合作者和初创公司', 分析指导手册 [互联网], 2014年1月27日, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92015/pdf/drugdiscovery.pdf>

3.10 重点摘要

1. 小分子药物的发现可分为非理性方法和合理方法。
2. 不合理的方法依赖于筛选许多化合物, 希望找到疾病目标的“命中”。筛选的化合物是微生物, 植物和海洋生物形式。重要的是要认识到保护立法和这些化合物的原产国的主权。提取和纯化是获得潜在化合物的重要步骤。高通量筛选是以有效方式评估化合物的潜在用途的必要方法。
3. 理性方法始于对疾病目标的理解。使用X射线晶体学和NMR研究靶的结构, 包括活性位点。

4. 生物信息学，基因组学和蛋白质组学提供有关疾病的基因，蛋白质及其功能的信息。组合化学用于产生化学化合物的不同组合，以测试它们与其推定的疾病靶标的可能相互作用。评估相互作用的结构 - 活性关系以找到用于进一步研究的潜在候选药物。代谢组学和系统生物学是药物发现的新技术。
5. 反义和RNA干扰技术旨在利用药物分子干扰转录和翻译过程并阻止疾病在“来源”进展。
6. 手性药物开发旨在提供更有效的药物，并延长药物的产品生命周期。

3.11 检视问题

1. 描述药物发现的不合理方法，并提供通过这种方法发现的药物的例子。
2. 解释生物多样性勘探的获取和利益分享协议，并讨论该协议的利弊。
3. 哪种技术用于发现新药的合理方法？描述药物发现中的组合化学和计算化学。
4. 举例说明在合理方法下发现的药物，并描述为优化药物有效性而采取的过程。
5. 讨论X射线晶体学和核磁共振在结构研究中的优缺点。
6. 开发新方法（如代谢组学和系统生物学）以帮助发现新药的原因是什么？
7. 反义和RNA干扰药物在治疗疾病中的作用机制是什么？
8. 描述手性并解释为什么手性药物很重要。
9. 描述分离细胞中蛋白质的过程。

3.12 简短的回答和解释

1. 请参阅第3.2节和相关展品。
2. 参见附表3.2。优点是双方，探矿者和来源国都明白了这些义务，而缺点是谈判可能会拖延，并推迟可能产生有益化合物的勘探活动。
3. 请参阅第3.3节。计算化学和组合化学见3.3.4和3.3.5节。
4. 图表3.7（Relenza和Tamiflu）和3.11（格列卫）是使用理性方法发现的药物的良好例子。重要的标准是（i）发现和验证目标，（ii）确定可影响疾病途径的活性部位

- (iii) 使用计算化学设计候选药物。一旦设计了候选药物, 使用组合化学法生产这些化合物, 并使用高通量系统和定制的分析方法对这些化合物进行测试。
5. X射线晶体学可以提供关于靶分子结构的非常详细的信息, 但是该技术需要生长高质量的晶体, 并且结构确定过程可能是相当耗时的; 提供的信息是静态的。相反, NMR可以提供关于与候选药物的目标相互作用的动态信息。然而, 结构信息是有限的, 并且该技术不适用于大于35kDa的分子。因此, 需要结合来自X射线晶体学和NMR的信息来提供综合信息以实现更有效的药物发现。
 6. 代谢组学和系统生物学是更好地了解疾病和疾病途径的新研究领域。这些新研究可能有助于发现和开发更有效的药物, 在较短的时间跨度内具有较少的不良反应。
 7. 请参阅第3.4节和第3.5节。
 8. 请参阅第3.6节。手性药物比外消旋混合物更有效, 因为它们可以更好地与活性部位相互作用以改变疾病进展。一个重要的例子是奥美拉唑和埃索美拉唑 (图表3.16)。对于制药公司而言, 制定手性药物以延长产品生命周期并与仿制药竞争也具有重要战略意义。
 9. 参见附表3.13。

3.13 进一步阅读

- Agranat, I, Caner, H和Caldwell, J 2002, "Putting chirality to work: the strategy of chiral switches", *Nature Reviews Drug Discovery*, 1, pp.753-768。
- Alvarez, J和Soichet, B (eds.) 2005, *Drug Screening in Drug Discovery*, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL。
- Blundell, TL, Jhoti, H和Abell, C 2002, "High-throughput crystallography for lead discovery in drug design", *Nature Reviews Drug Discovery*, 1, pp. 45-54。
- Bumcrot, D, Manoharan, M, Koteliansky, V和Sah, DWY 2006, 'RNAi therapeutics: A potential new class of pharmaceutical drugs', *Nature Chemical Biology*, 2, pp. 711-719。
- Butcher, EC, Berg, EL和Kunkel, EJ 2004, "药物发现中的系统生物学", *Nature Biotechnology*, 22, pp 1253-1259。
- Cassiday, L 2014, "结构生物学: 不仅仅是一个结晶学家", *Nature*, 505, pp.711-713。
- de Fougerolles, A, Vornlocher, HP, Maraganore, J和Lieberman, J 2007, "干扰dis-easy: 基于siRNA疗法的进展报告", *Nature Reviews Drug Discovery*, 6, 第443-453页。
- Dove, A 2002, "Antisense and sensibility", *Nature Biotechnology*, 20, pp.121-124。
- Ekins, S, Mestres, J和Testa B. 2007, "In silico pharmacology for drug discovery: Methods for virtual screening and profiling", *British Journal of Pharmacology*, vol. 152, 第9-20页。
- 2014年1月27日, 食品和药物管理局, 药物如何开发和批准, <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedand-批准/>

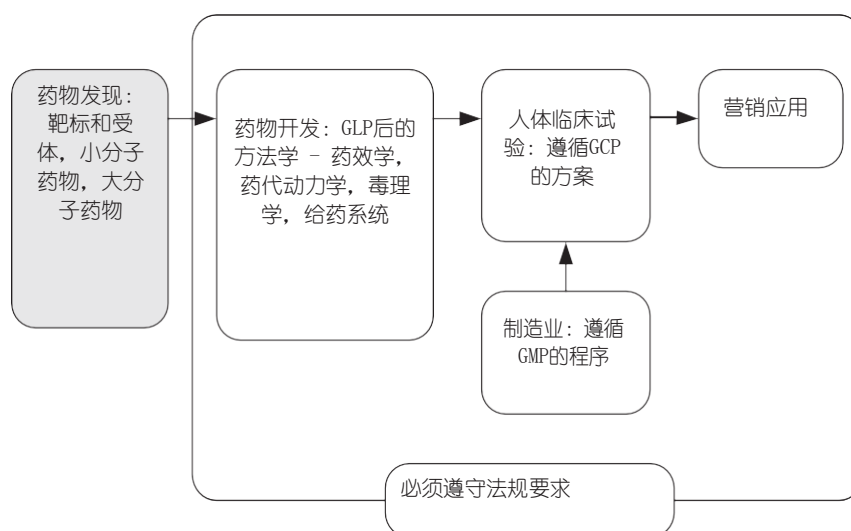
Default.htm的

- Gad, SC 2005, 药物发现手册。Wiley-Interscience, Hoboken, NJ
- Henry, CM and Washington, C 2003, "Systems Biology", CENEAR, 81, pp.45-55.
- Hood, L和Perlmutter, R 2004, "系统方法对药物发现中生物问题的影响", Nature Biotechnology, 22, pp 1215-1217.
- Howard, K 2000, "生物信息学淘金热", "科学美国人", 第58-63页。
- 2014年1月27日, 系统生物学研究所, 关于系统生物学, <http://www.生物学>
- Janzen, WP和Bernasconi, P 2009, High Throughput Screening: Methods and Protocols, Humana Press, Totowa, NJ.
- Jhoti, H和Leach, A (eds.) 2007, Structure-Based Drug Discovery, Springer, The Netherlands.
- Kitchen, DB, Decornez, H, Furr, JR和Bajorath, J 2004, "药物发现虚拟筛选中的对接和评分: 方法和应用", Nature Reviews Drug Discovery, 3, 第935-949页。
- Kitano, H 2007, "基于稳健性的系统导向药物设计方法", Nature Reviews Drug Discovery, 6, pp.202-210.
- Larson, RS (ed.) 2006, Bioinformatics and Drug Discovery, Human Press, Totowa, NJ.
- Life Technologies 2014, 使用siRNA进行基因沉默是一种快速发展的分子生物学工具, 2014年1月27日, <http://www.lifetechnologies.com/au/en/home/> 引用/ Ambion公司-的技术支持/ RNA干扰的siRNA /普通文章/ -siRNA设计, guidelines.html
- Loging, W, Harland, L和Williams-Jones, B 2007, "High-throughput electronic biology: Mining information for drug discovery", Nature Reviews Drug Discovery, 6, pp.220-230.
- Lyne, PD 2002, "基于结构的虚拟筛选: 概述", Drug Discovery Today, 7, pp.1047-1055.
- Martis, EA, Radhakrishnan, R和Badve, RR 2011, "高通量筛选: 药物发现的命中和线索 - 概述", Journal of Applied Pharmaceutical Science, vol. 1, pp. 1-10.
- 2014年1月27日, 国家卫生研究院, 代谢组学, 2014年1月27日, <https://commonfund.nih.gov/代谢/索引>
- Patrick, GL 2013, 药物化学简介, 第5版, 牛津大学出版社, 英国牛津。
- Pellecchia, M等。2012年, "药物发现中的核磁共振观点: 一种技术成熟", Nature Reviews Drug Discovery, vol. 7, 第738-745页。
- Potyrilo, R等人。2011年, "材料库的组合和高通量筛选: 最先进的审查", ACS组合科学, 第一卷。13, pp.579-633。
- Protein Data Bank 2013, 2013年度报告, 2014年1月27日, http://www.rcsb.org/pdb/general_information/news_publications/annual_reports/annual_report_year_2013.pdf
- 罗伯茨, g 和 li-ly 2011, 蛋白质核磁共振光谱: 主要技术和应用, John Wiley&Sons, 英国西萨塞克斯郡。
- Schneider, G和Fechner, U 2005, "基于计算机的药物分子的重新设计", Nature Reviews Drug Discovery, 4, pp.649-663.
- 斯内德, w 2005年, 药物发现: 历史, 约翰威利, 霍博肯, 新泽西州
- Strelkov, SV 2004, X射线晶体学导论, ME Mueller结构生物学研究所, 瑞士巴塞尔, 2014年1月27日, <http://www.ch.embnet.org/CoursEMBnet/Base104/幻灯片/xray.pdf>
- Tabernero, J等人。2013年, "首次参与人体试验RNA干扰治疗靶向VEGF和KSP在癌症肝脏受累患者", 癌症发现, 3, 页406-417。

Watts, JK和Corey, DR 2012, “在实验室和诊所中沉默疾病基因”, Journal of Pathology, vol. 226, 第365-379页。

Zhou, J, Shum, K, Burnett, JC和Rossi, JJ 2013, “纳米粒子基于RNAi治疗的传递: 进步和挑战”, 制药, 6, 第85-107页。

药物发现：大分子药物



4.1 介绍

与第3章中描述的小分子药物（药物）不同，大分子药物（生物制药）主要是基于蛋白质的。另一个区别是

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。
©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

这些基于蛋白质的药物主要类似于人体内发现的天然生物化合物；换句话说，它们是模仿天然化合物活性部分的碎片。

正如第3章所讨论的那样，药物的发现始于扫描数百种化合物，无论是实际材料（非理性方法）还是虚拟模拟（合理方法）。然而，要发现生物制药，我们必须检查我们体内的化合物，例如激素或其他生物反应调节剂，并确定它们如何影响生物过程。在某些情况下，我们研究病原体，如流感病毒或细菌，以获得疫苗。在其他情况下，我们复制这些生物反应调节剂并将其用作替代疗法。

新药被称为新化学实体（NCE），它们是在制造工厂中使用基于反应物化学反应的技术生产（合成）的。新的生物制药，有时被称为新的生物实体（NBEs），是使用完全不同的方法制造的。这些基于蛋白质的药物在诸如活细胞的生物系统中“制造”，在活细胞生长时在大反应容器中产生所需的蛋白质分子，或者通过从动物血清中提取。术语新分子实体（NME）可以应用于NCE和NBE。

生物制药正变得越来越重要。原因是它们更有效和特异，因为它们与体内的蛋白质相似，因此在治疗我们的疾病方面更有效。使用生物制药有三个主要领域：预防性（预防性，如疫苗的情况），治疗性（抗体，酶）和替代（激素，生长因子）疗法。图表4.1显示了生物制药的选定统计数据。

另一个用于蛋白质药物的术语是生物制剂。FDA对生物制剂的定义是：

根据“公共卫生服务法”获得许可的生物制品是适用于预防，治疗或治愈疾病的任何病毒，治疗血清，毒素，抗毒素，疫苗，血液，血液成分或衍生物，过敏产品或类似产品。或伤害人类。生物制品包括但不限于细菌和病毒疫苗，人血液和血浆及其衍生物，以及生物技术产生的某些产品，例如干扰素和促红细胞生成素。生物制剂包括许多不同的基于蛋白质的药物，包括血液制品，例如从血液中提取的凝血因子。

表4.1显示了除疫苗外的治疗性生物制剂在治疗患有各种病症的患者中的主要用途。

在本章中，我们将讨论以下主题，但不包括血液制品（血液或血液成分衍生的药物，例如凝血因子）：

- 疫苗
- 抗体
- 细胞因子
- 激素

图4.1 生物制药

目前，在美国和欧盟批准了200多种生物制药药品。生物制药是单克隆抗体（MAb），疫苗，促红细胞生成素（EPO），重组人胰岛素，粒细胞集落刺激因子（G-CSF），干扰素（IFN），人生长激素（HGH）等。

2013年生物制药市场约为2000亿美元，预计到2020年将达到5000亿美元，2010年至2020年间复合年增长率将达到13.5%。在不同的产品领域，MAb是最大的生物制药类别。最常见的目标是癌症和MAb，疫苗的研发活动最多。

表1.3列出了2013年十大生物制药，其中Humira，Enbrel和Remicade占据前三位。这三种产品都是MAb，它们靶向肿瘤坏死因子 α （TNF α ）以下调与自身免疫疾病相关的炎症反应。

资料来源：数据来自1. Walsh, G 2010, “生物制药基准 - 2010”, Nature Biotechnology, 28, pp. 917-924; 2. 行业专家 2013, 生物制药 - 全球市场概览, 2014年1月29日, <http://www.scribd.com/doc/153893824/Biopharmaceuticals-%E2%80%93-A-Global-市场概况>

- 基因治疗
- 干细胞。

我们已经将基因治疗和干细胞纳入了对医学治疗提出更全面的观点，尽管它们不是我们传统定义的药物。

4.2 疫苗

我们大多数人在出生后不久就接种了疫苗。随着我们成长并经历不同的生活阶段，我们将进一步接种其他疾病的疫苗。疫苗接种的基础是施用少量疫苗（已经治疗的抗原）刺激我们的免疫系统并导致分泌抗体以对抗外来抗原。在生命的晚些时候，当我们遇到相同的抗原时，我们的免疫系统会唤起“记忆”反应并通过产生抗体来抵抗入侵抗原来激活防御机制。

疫苗制剂含有从病原体获得或衍生自病原体的抗原组分。这些病原体主要包括病毒，细菌，寄生虫和真菌。研究表明，引起疾病的病原体部分称为毒力，可以与保护部分脱离，即所谓的免疫力。疫苗开发的重点是减少毒力因子，同时保留疫苗

表4. 1生物制剂及其用途的一些实例

生物类型	治疗用途	例
抗病毒	预防早产儿呼吸道合胞病毒感染	西那吉斯
癌症	转移性癌症, 淋巴瘤, 白血病, 黑色素瘤	avastin, erbitux, elspar, gazyva, hercetin, kdcyla, perjeta, rituxan, vectibix, xgeva, yervoy, Zaltrap, zevalin
酶替代	戈谢病, 法布里病, 粘多糖病, Morquio综合征	aldurazyme, 这么小的酶, fabrazyme, vimizim
促红细胞生成素	肾脏和癌症患者的贫血症	Aranesp, Epogen, Eprex, Mircera, NeoRecormon, Procrit
卵泡刺激激素 G-CSF (粒细胞集落刺激因子)	不孕不育 中性粒细胞减少症 (中性粒细胞水平低导致易感染)	Gonal-f, Puregon Neulasta, Neupogen
人体生长激素	天然生长激素不足	促性腺激素、胡马托普、nnorpin、nutropin、saizen
胰岛素和胰岛素类似物	糖尿病	humalog, llanus, lemevir, myalept, novolin, novolog
干扰素 α	乙型肝炎和丙型肝炎	pepasys, pego-intron, 的Roferon-A
干扰素 β	多发性硬化症	Avonex, Betaseron, Rebif, Tysabri,
重组凝血因子	血友病患者出血或手术出血	alprolix, benenfix, kogenate, novo7, re理所当然
TNF阻滞剂	类风湿性关节炎, 克罗恩病, 牛皮癣	cimzia, enbrel, humira, orenicia, remicade, rituxan,
其他	急性心肌梗塞, 中风 炭疽病 哮喘 Cryopyrin相关的周 期综合征 囊性纤维化 Dupuytren的挛缩 斯 糖原贮积病II型	sim余尼 活化酶 Raxibacumab 柯耐尔 Arcalyst, Ilaris Pulmozyme 小弗莱克 Myozyme

表4.1 (续)

生物类型	治疗用途	示例痛风 克里斯蒂
	克萨	
	遗传性血管神经性水肿	卡尔比托
	猎人综合症	回滚酶
	黄斑变性 (湿)	Lucentis, Eylea
	骨质疏松	Fortoo, Prolia
	阵发性睡眠性血红	Soliris的
	蛋白尿	
	银屑病	依法利珠单抗
	系统性红斑狼	本利斯塔
	疮	
	玻璃体粘连	捷雷亚

免疫刺激。疫苗的施用可以是口服或肠胃外（通过注射，输注或植入引入药物）。在初次接种疫苗后，可能需要加强剂量以使免疫效果最大化。

疫苗中的抗原数量称为化合价。单一抗原疫苗（单价）提供针对一种病原体的免疫力，而具有多种抗原的多价或多价疫苗设计用于针对相同病原体或多种病原体的多种菌株进行免疫。案例研究#4.1描述了一种13价肺炎球菌疫苗和一种四价（4价）脑膜炎球菌疫苗。

4.2.1 传统疫苗

传统上，疫苗以多种方式制备：

- 减毒疫苗
- 灭活疫苗或灭活疫苗
- 类毒素。

~~减毒疫苗~~：可以通过多种方式减少病原体的毒力：通过化学处理，通过温度适应，或通过在天然宿主以外的物种中培育病原体（称为“传代”的过程）。

减毒疫苗的优点是 (i) 制备成本低， (ii) 它们引起所需的免疫应答，和 (iii) 通常单剂量就足够了。缺点是 (i) 恢复毒性的可能性和 (ii) 有限的保质期。减毒疫苗的实例是用于结核病免疫的卡介苗（BCG），脊髓灰质炎的萨宾疫苗，

针对腮腺炎的减毒副粘病毒，以及减轻麻疹流行性腮腺炎疫苗（MMR）的疫苗。对麻疹，腮腺炎和风疹产生免疫力。

~~灭活疫苗或灭活疫苗~~：化学和温度治疗通常用于杀死或灭活病原体。甲醛治疗是其中之一

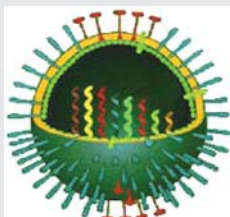
常用方法。使用的其他化学品是苯酚和丙酮。另一种方法是照射病原体以使其失活。

优点是 (i) 不逆转毒力和 (ii) 相对稳定的保质期。缺点是 (i) 生产成本低, (ii) 生产需要更多控制以确保完全灭活的可靠过程, 以及 (iii) 由于处理过程, 有可能降低免疫应答, 因此多可能需要加强免疫接种。

杀灭或灭活疫苗的实例是含有霍乱弧菌死亡菌株的霍乱疫苗, 具有灭活的甲型肝炎病毒的甲型肝炎疫苗, 具有灭活的百日咳博德特氏菌的百日咳疫苗, 具有灭活的伤寒沙门氏菌的伤寒疫苗, 以及具有各种灭活流感病毒株的流感疫苗。病毒 (关于流感病毒和疫苗的讨论见附件4.2, 关于禽流感H5N1的图表4.3)。

图表4.2流感病毒和疫苗

流感由流感 (正粘病毒) 病毒引起。流感病毒有三种类型, 流感A, B和C (基于它们的蛋白质基质, A型和B型流感有8个RNA片段, C有7个)。甲型流感可以感染人类和其他动物, 而乙型和丙型流感仅主要感染人类。与甲型和乙型流感不同, 丙型流感病毒引起非常轻微的疾病并且不会引起流行病。甲型流感根据其表面抗原分类为亚型: 血凝素和神经氨酸酶 (见图表3.7)。流感病毒B没有亚型分类。流感病毒在复制时经常发生突变, 甲型流感病毒的变化速度比B更快, 导致血凝素和神经氨酸酶的抗原转变。



资料来源: *Cann, AJ 2007, 流感病毒血细胞凝集, 2014年1月29日*, <http://www.microbiologybytes.com/LabWork/血凝素/haem1.htm>。经莱斯特大学AJ Cann博士许可转载。

流感病毒分类的命名法是:

类型/地点隔离/隔离编号/年, 例如A / New Caledonia / 20/99 (H3N2), B / Hong Kong / 330/2001。

二十世纪出现了三次流感大流行: 1918年 (西班牙流感, H5N1), 1957年 (亚洲流感, H2N2) 和1968年 (香港流感, H3N2)。

1918年的这场大流行造成全世界超过2000万人死亡，另外两人共夺走了150万人的生命。1997年，第一种禽流感（鸡）在香港传播给人类。它是由甲型流感H5N1引起的（有关H5N1的更多信息，请参阅图表4.3）。

对流感抗原有反应的抗体对亚型和菌株是特异性的。要获得有效的流感疫苗，需要准确预测预计在季节开始前几个月流行的亚型和菌株。当疫苗与循环病毒之间的抗原匹配接近时，流感疫苗的有效性为70–90%。

世界卫生组织（WHO）在全球拥有120多个中心，监测流感活动并确保将病毒分离物和信息发送给世界卫生组织，以进行菌株鉴定和行动。每年2月（北半球冬季）和9月（南半球冬季），世界卫生组织为待制造的流感疫苗的组成提供了先进的建议。同样，FDA CBER建议为美国准备三价流感疫苗。

对于北半球2013–2014冬季，世卫组织和FDA推荐的三价疫苗是：

- A / California / 7/2009 (H1N1) pdm09样病毒。
- A (H3N2) 病毒抗原性地像细胞繁殖的原型病毒A / Victoria / 361 /。
- AB / Massachusetts / 2/2012病毒。

资料来源：2013年世界卫生组织数据，2013 – 14年北半球流感季节使用的流感病毒疫苗推荐组成，2014年1月31日，http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/

类毒素：类毒素来源于病原体分泌的毒素。优点和缺点类似于灭活疫苗或灭活疫苗。

实例是白喉和破伤风疫苗。白喉疫苗是通过甲醛处理由白喉棒状杆菌分泌的毒素而产生的。类似地，破伤风疫苗是从已经用甲醛处理的培养的破伤风梭菌的毒素中获得的。

4.2.2 新疫苗

基因组学，分子生物学和重组技术的进步为疫苗的发现，开发和制造提供了新的方向。目前的方法之一是解除毒力和免疫功能的极简主义策略。目的是仅使用免疫部分来提供保护，以便疫苗可以安全地给药。该方法可分为亚基，载体，DNA和肽疫苗。

图表4. 3禽流感H5N1

禽流感H5N1是一种鸟类传染病。它可能导致两种不同形式的疾病：一种是轻微的，另一种是致命的。这种病毒被认为是由候鸟传播的。位于鸟类迁徙路径下的动物，特别是农场家禽/动物，可能会被感染。迄今为止，剔除是控制家禽/动物禽流感传播的最有效手段。

人们担心这种病毒会感染生活在受感染的家禽/动物附近的人类。截至2013年12月，已有649例人类感染，其中385人死亡。大多数病例发生在印度尼西亚，越南，埃及，泰国和中国。

对这种致命感染的进一步担心是，它可能通过两种机制引起大流行：人与病毒之间交换遗传物质的重配，或病毒变为更有效形式的渐进适应性突变。2013年3月，中国报告了一种新的人类禽流感病毒（H7N9）。在几个月内，报告的135例病例中有44例死亡。

有许多不同的禽流感病毒株：16个H亚型和9个N亚型。只有标记为H5，H7和H10的人才会导致人类死亡。世界卫生组织和成员国通过“国际卫生条例”（IHR，见案例研究#7.1）正在共同努力控制这种传染病。

资料来源：2014年世界卫生组织数据，人类禽流感，2014年2月9日，<http://www.who.int/ith/updates/20140123/en/>

亚单位疫苗：亚单位疫苗仅使用部分细菌或病毒而不是整个病原体。通常，该部分来源于病原体的外部包膜蛋白。发现相关的包膜蛋白需要通过识别开放阅读框（ORFs，参见图4.4）来了解病原体的基因组序列，这些阅读框可能编码新的抗原表面蛋白（称为表位）（图4.4），它们与抗体结合。鉴定后，使用自我复制的质粒克隆ORFs以表达蛋白质表位（参见图10.11和附录4）。可以使用酶联免疫吸附测定（ELISA，图4.4）或荧光激活细胞分选仪（FACS，图4.4）研究表位的结合特性。在实验室测试后，将表位的主要候选物注射到动物中以确定它们是否引发任何抗体应答。选择并优化那些引起反应的那些，在人类临床试验之前通过进一步测试成为候选疫苗。研究人员还在研究多种表位亚单位疫苗，它们可以提供不同的抗原结合位点。

Gardasil是一种亚单位重组疫苗。它是一种抗人宫颈癌的人乳头瘤病毒（HPV）的四价疫苗；有关详细信息，请参阅图表4.5。

图表4. 4与亚单位疫苗有关的重要概念

开放阅读框（ORF）是RNA或DNA中具有编码蛋白质潜力的核苷酸序列。起点三联是ATG。接下来是一串代码为氨基酸的三联体。停止三联体是TAA，TAG或TGA（见图表A2. 3）。

表位是病原体的抗原决定簇。它由某些具有抗原性的化学基团组成，这意味着它会通过与抗体结合而引发特异性免疫反应。

酶联免疫吸附测定（ELISA）是用于确定抗原特异性抗体的存在的方法。首先将抗原溶解并涂覆在固体支持物上，例如96孔板。添加含有抗体的测试样品，并且抗体与平板上的抗原结合。洗去过量的未结合的样品，并将抗原 - 抗体复合物与与酶（例如，碱性磷酸酶，辣根过氧化物酶）连接的第二抗体一起温育。用酶标记催化某些生化反应并提供读数（颜色）以显示特异性抗体的存在或不存在。该方法也可用于检测抗原。在这种情况下，将抗体包被在基质上，然后抗原附着并与酶结合。

荧光激活细胞分选仪（FACS）是用于分离和鉴定异质群体中的细胞的流式细胞仪。待分选的细胞混合物首先与荧光染料如荧光素或藻红蛋白结合。然后将标记的细胞泵送通过仪器并由激光束激发。检测发荧光的细胞，并施加静电电荷。使用电压偏转分离带电极。

图表4. 5 Gardasil

Gardasil是一种非感染性重组疫苗，由来自4种不同的人乳头瘤病毒（HPV）6, 11, 16和18类的衣壳蛋白组成。HPV引起鳞状细胞宫颈癌和宫颈腺癌，以及35-50%的外阴和阴道癌症。

使用在化学成分确定的培养基中生长的酵母酿酒酵母在发酵过程中产生四种抗原。将纯化的抗原配制在无菌液体悬浮液中的含铝佐剂中。

2006年6月，FDA批准使用Gardasil为9至26岁的女性接种疫苗。

资料来源：2009年食品和药物管理局数据，Gardasil（人乳头瘤病毒四价型6, 11, 16, 18）重组疫苗，2014年2月9日，<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm176846.htm>

基于载体的疫苗：病毒和细菌被解毒并用作携带疫苗的载体。例如，亚单位疫苗由载体递送以引发免疫应答。一个例子是使用金丝雀痘（一种感染鸟类而非人类的病毒）携带用于HIV治疗的包膜蛋白。用这种方法可以递送多种类型的包膜蛋白。正在研究这种基于载体的疫苗的临床试验。

结合疫苗：一些细菌，如引起脑膜炎和肺炎的细菌，有一层多糖保护细菌的抗原。这种多糖包衣提供了屏障并使人体免疫系统，特别是儿童免疫系统检测无效。为了避免这个问题，可以通过将抗原与蛋白质分子连接来设计结合疫苗。缀合疫苗的这种组合可以被免疫系统识别，因此可以实现对入侵病原体的更有效的反应。案例研究#4.1进一步详细描述了肺炎球菌疫苗Pneumovax 13和脑膜炎球菌疫苗Menomax和Menomax。

DNA疫苗：DNA疫苗有时被称为核疫苗或基因免疫。宿主（患者）直接注射选定的病毒基因，其含有编码抗原的工程化DNA序列。宿主自身的细胞摄取这些基因并表达抗原，然后将抗原呈递给免疫细胞并激活免疫反应。

肽疫苗：肽疫苗是化学合成的，通常由8-24个氨基酸组成。与蛋白质分子相比，肽疫苗相对较小。它们也被称为肽模拟疫苗，因为它们模拟表位。环状组分，支链或其他构型的复杂结构可以构建在肽链中。以这种方式，它们具有与表位类似的构象并且可以被免疫细胞识别。已经使用计算机疫苗设计方法来寻找潜在的表位。肽疫苗的一个关键方面是产生类似于病原体的天然表位的3D结构。

4.2.3 佐剂

通常，疫苗与某些物质一起配制以增强免疫应答。这些物质被称为佐剂（来自拉丁语佐剂，意为“帮助”）。最常用的人用佐剂是氢氧化铝，磷酸铝和磷酸钙。使用的其他佐剂是细菌和胆固醇。矿物油乳液通常是动物研究中使用的佐剂。被称为弗氏完全佐剂的佐剂由分散在油中然后在水中乳化的杀死的结核杆菌组成，而弗氏不完全佐剂没有杀死的杆菌。这两种佐剂都能有效刺激免疫反应，但它们会对人体产生不可接受的副作用（参见表4.2）。

佐剂有三种基本机制有助于改善免疫应答。首先，佐剂通过形成抗原库来帮助免疫应答，所述抗原库长期提供抗原的持续释放。其次，佐剂起作用

表4. 2一些常见的佐剂及其作用机制

辅助	组成	行动机制
明矾（氢氧化铝或磷酸铝）	氢氧化铝凝胶	增强吸收 APC抗原;延迟释放抗原
明矾与分枝杆菌衍生的二肽	具有胞壁酰二肽的氢氧化铝凝胶	APC增强抗原摄取;延迟释放抗原;在APC上诱导共刺激分子 APC增强抗原摄取;延迟释放抗原;在APC上诱导共刺激分子
明矾与百日咳博德特氏菌	氢氧化铝凝胶与杀死的百日咳博德特氏菌	
弗氏完全佐剂	被杀死的水中油 结核杆菌	APC增强抗原摄取;延迟释放抗原;在APC上诱导共刺激分子
弗氏不完全佐剂	油水	APC增强抗原摄取;延迟释放抗原
免疫刺激复合物	打开笼状结构, 含有胆固醇和皂苷混合物	将抗原递送至胞质溶胶, 允许诱导细胞毒性T细胞应答

资料来源: Coico, R, Sunshine, G和Benjamini, E 2003, Immunology, 5th edn., Wiley-Liss, New Jersey. 经John Wiley and Sons Inc. 许可转载

注意: APC, 抗原呈递细胞

通过刺激或调节免疫细胞, 作为免疫细胞功能的非特异性介质。第三, 佐剂可用作将抗原递送至脾和/或淋巴结的载体, 其中引发免疫应答。

涉及佐剂的另一方面是安全问题。潜在地, 佐剂可引起局部和全身反应。局部反应是注射疼痛, 注射部位发红, 肿胀, 脓肿和局部淋巴结肿大(淋巴结异常增大)。全身反应是过敏反应, 过敏反应, 发烧, 恶心和毒性。美国食品和药物管理局关于佐剂的规定要求“除非有令人满意的证据表明它不会对产品的安全性或效力产生不利影响, 否则不应将佐剂引入疫苗产品中。”一些最近批准的佐剂是MF59 (水包油) 角鲨烯油和表面活性剂的乳液) 和MPL (单磷酸脂质A, 衍生自革兰氏阴性细菌膜中的脂质A)。

已经测试食用食物来源口服疫苗:例如,已开发出基于转基因马铃薯块茎的疫苗。其他食物来源,如香蕉,西红柿和玉米,正在实验室进行测试。利用经遗传修饰的肠毒素(由微生物产生的有毒物质并引起胃肠道症状)的粘膜疫苗是一种鼻内给予疫苗的方法。该领域的研究必须确保使用肠毒素的安全性。

4.2.4 最近的疫苗研究和临床活动

疫苗研究领域非常活跃,特别是在免疫疗法中。与用于刺激免疫系统免受病毒和细菌等病原体感染的常规疫苗不同,免疫疗法旨在激活或抑制免疫系统作为疾病的治疗选择,例如癌症,器官移植和过敏(参见图表 11.3)。图表4.6总结了一些选定疫苗的实例。附录5显示了所选疫苗的生产方法表。附录6是FDA批准的疫苗清单。

图表4.6选定的疫苗

宫颈癌:见图表4.5。

禽流感:见图表4.3。

阿尔茨海默病:正在测试的疫苗含有一种叫做的小蛋白质 β -淀粉样蛋白($A\beta$)。这种蛋白质在患有阿尔茨海默病的人的大脑中形成异常沉积物或“斑块”。研究人员认为, $A\beta$ 沉积会通过杀死大脑神经元而导致精神功能丧失。 $A\beta$ 疫苗接种的策略是刺激免疫系统清除斑块并防止进一步的 $A\beta$ 沉积。在瑞典的两个中心进行了为期一周,双盲,安慰剂对照,为期52周的研究。招募50-80岁患有轻度至中度阿尔茨海默病的参与者随机接受疫苗CAD106或安慰剂。研究结果表明,CAD106在阿尔茨海默病患者中具有良好的安全性和可接受的抗体反应。需要进行额外剂量调查的大型试验以确认安全性并确定CAD106的疗效。

资料来源:来自Winblad, B 2012的数据,“阿尔茨海默病患者使用CAD106进行 $A\beta$ 免疫治疗的安全性,耐受性和抗体反应:随机,双盲,安慰剂,首次人体研究”,Lancet Neurology, 11, 第597-604页。

肺炎球菌:参见案例研究#4.1。

癌症：在癌症中，免疫系统无法识别癌细胞的变化。癌症疫苗试图通过使用合成肽来挑战免疫系统来模拟癌症特异性变化。当这些肽被T细胞摄取时（图4.7），免疫系统被激活。T细胞搜索具有特定标记的癌细胞并继续杀死它们。一些正在测试的疫苗是（i）称为 β -防御素2的肽，其激活免疫系统以抵抗肿瘤活性，和（ii）人乳头瘤病毒的外壳蛋白作为针对宫颈癌的疫苗。

资料来源：2014年国家癌症研究所癌症疫苗数据，2014年2月9日，<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/cancer-vaccines>

艾滋病（见图表2.14）：艾滋病是由艾滋病毒感染引起的。艾滋病毒属于一大群逆转录病毒，即慢病毒科。HIV基因组在RNA内。在人类感染后，HIV的RNA基因组被逆转录为DNA并整合到人类细胞中。HIV经常发生突变，因此变异很大。产生AIDS疫苗的一种技术是使用重组技术再生HIV上的表面蛋白。研究了两种特殊的包膜蛋白：gp120和gp41。蛋白质gp120是三聚体并且通过三种跨膜gp41蛋白质保持在一起。实验室研究表明，基于这些蛋白质的疫苗可以诱导针对不同HIV病毒株的抗体反应。其他艾滋病治疗方法是使用（i）抗病毒药（AZT，一种逆转录酶抑制剂）药物，（ii）靶向和抑制HIV蛋白酶（一种组装新病毒颗粒所需的酶）的药物（indinavir），以及（iii）基因治疗 - 通过使用合成的寡核苷酸控制病毒基因组表达。

疟疾：疟疾是热带国家的一种主要疾病。据世界卫生组织称，有3至5亿人感染疟疾。每年死亡人数为150-350万。有四种疟疾寄生虫感染人类：恶性疟原虫，间日疟原虫，卵形疟原虫和疟原虫。其中，在非洲发现的主要疟疾寄生虫恶性疟原虫（*P. falciparum*）是最具毒性的。恶性疟原虫生命周期分为四个阶段：（i）子孢子（蚊子注入血液3-5分钟），（ii）肝脏阶段（寄生虫进入肝脏后1-2周，在它成熟期间；没有症状表现在阶段（i）和（ii），（iii）血液阶段（2天或更多天/周期，在此期间红细胞被侵入，寄生虫从红细胞中破裂；发烧和发冷（iv）性阶段（10-14天寄生虫成熟为性形态，准备被蚊子捡起以感染下一个人）。疫苗策略有三种类型：妊娠前期（阶段i）和ii），血液阶段（阶段iii）和传播阻断（阶段iv）。

来自GSK的新型疟疾疫苗RTS S / AS02D在七个非洲国家的11个中心进行的III期随机，对照，双盲试验中显示出非常有希望的结果。据报道，5-17个月儿童的临床和严重疟疾发病率降低了约50%。

资料来源：数据来自1. 疟疾疫苗倡议2014，疟疾疫苗技术路线图更新包括新目标，2014年2月9日，<http://www.malariavaccine.org/>; 2. Albert Schweitzer医院等。2012年，“非洲婴儿RTS, S / AS01疟疾疫苗的第3阶段试验”，新英格兰医学杂志，12月，第2284-2295页。

水痘：水痘是一种高度传染性的病毒感染，会在皮肤表面和粘膜上引起皮疹样水疱。它通常是温和的，通常不会危及生命。对于成年人来说，症状比儿童更严重和不舒服。对于某些人来说，这种疾病也是致命的，例如孕妇，白血病患者或免疫抑制患者。来自Merck & Co.的Varivax（水痘病毒疫苗活）在约11,000名儿童和成人上进行了测试，并于1995年3月被FDA批准为水痘疫苗。

天花：天花是一种非常具有传染性的疾病，死亡率高达30-35%。据估计，天花在二十世纪导致3至5亿人死亡。幸运的是，它通过严格的疫苗接种制度在1979年被根除。

ACAM2000是一种使用活痘苗病毒进行高风险个体主动免疫的天花疫苗。痘苗病毒具有与天花病毒（天花病毒）相同的分类群（分类），但不能引起天花病毒的发生。痘苗病毒引起局部病毒感染并刺激产生针对天花病毒交叉保护的中和抗体。ACAM2000以冻干形式提供，并在接种前重建成液体。

资料来源：食品和药物管理局2013年，ACAM2000，（天花疫苗）问题与解答，2014年2月9日，<http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/questionsabout疫苗/ucm078041.htm>

带状疱疹（带状疱疹）：Zostavax是一种减毒活水痘 - 带状疱疹（VZV）病毒疫苗，用于预防60岁或以上的个体带状疱疹。它以冷冻冻干形式提供，并在接种疫苗之前重建。该疫苗可提高VZV特异性免疫力，并保护个体免受伤口及其并发症的侵害。

资料来源：食品和药物管理局2013年，Zostavax（带状疱疹疫苗）问题与解答，2014年2月9日，
http://google2.fda.gov/search?q=zostavax&client=FDAgov&site=FDAgov&LR=&proxystylesheet=FDAgov&使用requiredfields=-archive%3AYes&输出=xml_no_dtd&getfields=*

4.3 抗体

抗体由免疫系统的B细胞产生（图表4.7）。它们就像我们的防御系统的武器，可以被描述为针对抗原并摧毁它们的“归巢装置或魔法子弹”。抗体是免疫球蛋白（具有免疫功能的蛋白质），分为五类：免疫球蛋白G和D（IgG和IgD，~75%），免疫球蛋白A（IgA~15%），免疫球蛋白M（IgM~15%）和免疫球蛋白E（IgE<1%）。它们在大小，电荷，碳水化合物含量和氨基酸组成方面彼此不同。在每个类中，有一些子类在结构和功能上与该类的其他成员略有不同。图4.1显示了不同类别的抗体。

图表4.7 人体免疫系统

人体免疫系统是一种非凡的系统，可以抵御侵入身体的外来物质。它可以保护我们免受病毒，细菌，寄生虫和真菌等病原体的感染。免疫系统的一个重要方面是自我非自我识别功能，通过存在于称为主要组织相容性复合物（MHC）的蛋白质上的标记物。没有这些标记的物质被识别并且目标是破坏。虽然在大多数情况下免疫系统功能正常，但有时会发生故障。对于某些人来说，免疫系统缺乏正常的辨别能力，并且会恢复攻击并摧毁自己的身体细胞，就好像它们是外来的一样。这引起自身免疫疾病，例如类风湿性关节炎，糖尿病，多发性硬化和系统性红斑狼疮。在某些情况下，免疫系统对空气传播的花粉等无害物质产生过度敏感反应，导致过敏，如哮喘和枯草热。

免疫反应通过称为B细胞和T细胞的淋巴细胞介导。淋巴细胞是特定类型的白细胞。白细胞（白细胞）分为粒细胞（中性粒细胞，55-70%；嗜酸性粒细胞，1-3%；和嗜碱性粒细胞，0.5-1%）和淋巴细胞（淋巴细胞[B和T细胞]，20-40%；和单核细胞，1-6%）。每毫升血液中有5,000-10,000个白细胞，而同一体积中有500万个红细胞。

当病原体进入人体时，称为巨噬细胞（意为“大食者”）的细胞吞噬并摄取病原体（抗原）。抗原由巨噬细胞加工，部分抗原以与MHC蛋白结合的短肽链的形式展示在表面上。这些抗原呈递

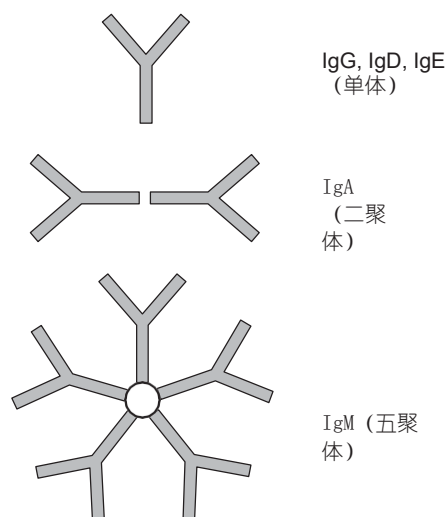


图4. 1不同类别的抗体。IgG, IgD和IgE是单体抗体。IgA和IgM是聚合抗体。

巨噬细胞和树突细胞的细胞（APC）通过使B和T细胞敏化来激活免疫应答。

B细胞由骨髓产生。响应CD4⁺的激活

T辅助细胞（见下文），B细胞增殖并产生抗体（术语CD代表“分化簇”。它们是涂覆细胞表面的蛋白质。总共有超过160种不同类型的CD）。B细胞产生的抗体在血流中循环并与抗原结合。一旦结合，其他细胞又被激活以破坏抗原。

T细胞是由胸腺产生的淋巴细胞。免疫应答涉及两种类型的T细胞：CD4⁺（CD阳性，辅助细胞）和CD8⁺（CD阳性，也称为T杀伤细胞或抑制细胞）。当APC将抗原呈递给CD4⁺辅助性T细胞时，分泌功能被激活，并且分泌生长因子如细胞因子以指示CD8⁺杀伤细胞和B细胞的增殖。当APC激活CD8⁺细胞时，CD8⁺杀伤T细胞直接杀死表达抗原的细胞。如上所述，活化的B细胞产生抗体。

据估计，每个B和T细胞在表面上具有约100,000个蛋白质分子。这些表面分子有许多变化，它们作为抗原的受体。可以产生多达10¹⁸不同的表面受体，因此B和T细胞识别并结合大量抗原的可能性很大。

注意：CD4是HIV的受体。因此，感染艾滋病毒的人已经抑制免疫反应并发展为艾滋病，因为CD4不能正常发挥作用。

4.3.1 抗体结构

抗体的结构通常描述为大写字母“Y”构型。IgG是最主要的抗体。它是四聚体分子，由约440个氨基酸的两条相同的重（H）多肽链和两条相同的轻（L）约220个氨基酸的多肽链（图4.2）。四条链通过二硫键和非共价相互作用结合在一起。

在轻链和重链内是结构域，其由约110个氨基酸组成。具有相似多肽序列的结构域称为恒定结构域。这些是重链的 C_{H1} 、 C_{H2} 和 C_{H3} 结构域以及轻链的 C_L 结构域。在序列可变的情况下，结构域称为可变结构域，重链和轻链各自： V_H 和 V_L 。可变性局限于可变域的特定区域，称为互补决定区。这些区域具有与抗原结合的适当3D结构。

抗体可被酶如木瓜蛋白酶和胃蛋白酶切割成不同的片段（图4.3）。

这些不同的片段是：

- 可变片段（Fv）：两个“Y”臂的尖端在一种抗体与另一种抗体之间变化很大。它们是与抗原表位结合的区域，并将它们带到自然杀伤细胞和巨噬细胞中进行破坏。
- 抗原结合片段（Fab）， Fab' 和 $F(ab')_2$ ：含有可变片段的各种部分。
- 恒定片段（Fc）：这是字母“Y”的词干。它是同一类别的所有抗体相同的部分；例如，所有IgG具有相同的Fc。Fc片段是将抗体与其他受体连接并引发免疫应答和抗原破坏的部分。

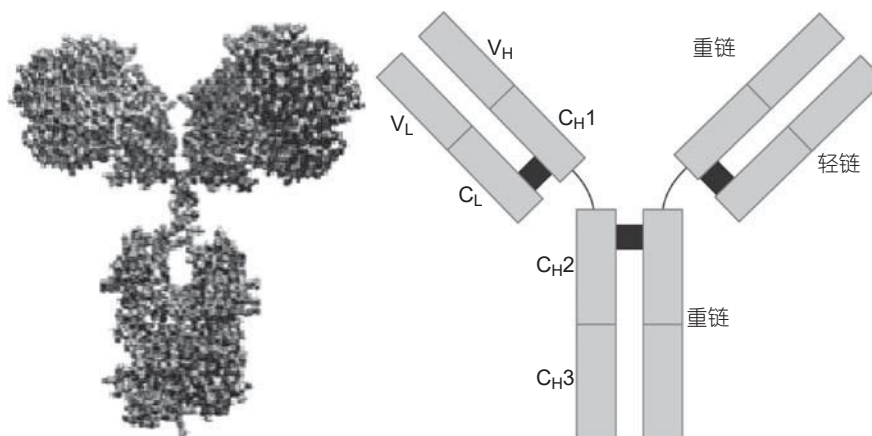


图4.2 IgG抗体分子。

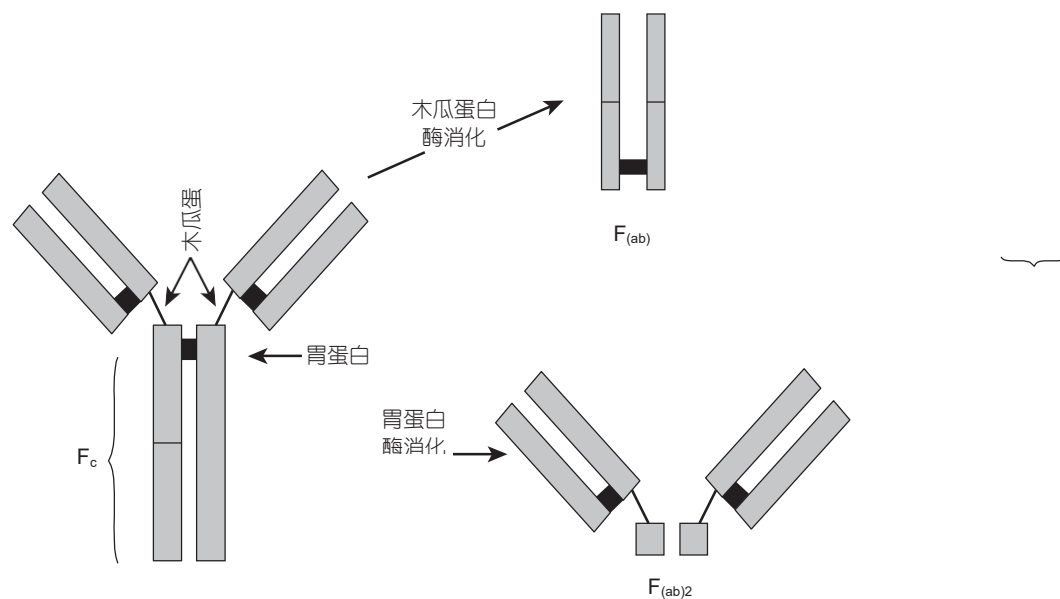


图4.3 抗体分子的不同片段。

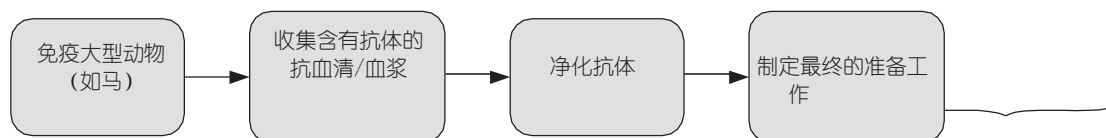


图4.4 从马抗血清中产生多克隆抗体。(资料来源: Walsh, G 2003, Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology, 2nd edn., John Wiley & Sons, Chichester, West Sussex.)

4.3.2 传统抗体

几十年前, 通过从免疫动物或人类供体的血液样品 (抗血清) 中提取来获得抗体。这些是多克隆抗体, 因为通过该方法获得了几种不同类型的抗体, 尽管IgG通常是主要成分。获得多克隆抗体的步骤如图4.4所示。

一些多克隆抗体的例子是:

- 来源于马抗血清的抗体: 肉毒杆菌抗毒素, 白喉抗毒素, 蝎毒抗血清, 蛇毒抗血清, 蜘蛛抗蛇毒血清和破伤风抗毒素。
- 来源于人类供体的抗体: 甲型和乙型肝炎免疫球蛋白, 麻疹免疫球蛋白, 狂犬病免疫球蛋白和破伤风免疫球蛋白。

尽管多克隆抗体已被用于被动免疫和治疗性治疗，但仍存在诱导过敏的情况。原因是多克隆抗体不仅包含与所需抗原结合的特异性抗体，还包含我们的免疫系统将作为外来物质处理并起作用的其他抗体。

4.3.3 单克隆抗体

下一个发展是在20世纪70年代中期生产单克隆抗体（MAbs）。这使用杂交瘤技术，其涉及产生抗体的B细胞与永生骨髓瘤细胞的融合。图4.5显示了使用杂交瘤技术制备MAb。有关生物制药生产的更详细讨论，请参见第10.5节。

MAb特异性地结合抗原的表位。因为MAb是使用鼠（小鼠）脾细胞产生的，所以人免疫系统可以对这些鼠MAb起反应。过敏反应是由人类抗小鼠抗体（HAMA）引起的，它们可以中和MAb的作用，甚至引起皮疹，肿胀和肾脏问题；它甚至可能危及生命。在其他情况下，由于它们的鼠来源，小鼠单克隆抗体可能不如人类抗体有效。

4.3.4 抗体的人源化

如上所述，鼠抗体具有局限性。下一阶段的发展是通过使用基因工程技术使这些小鼠MAb更像人类抗体。最近的方法是使抗体“人源化”以减少HAMA并改善MAb的亲合力（亲合力是抗体与抗原结合的亲和力或相互作用的量度）。已经采取了几种策略。它们包括替换抗体的某些片段。

嵌合抗体：第一代是嵌合抗体（嵌合体来自希腊神话中的野兽，一种野兽，由三种动物组成：狮子，蛇和山羊）。这种类型的抗体由鼠和人类部分组成。保留鼠Fv片段并与人IgG的Fc片段连接。嵌合抗体的一个例子是ReoPro，其通过与血小板上的受体结合来防止血液凝块。

人源化抗体：为了进一步提高亲合力和降低抗原性，只有特异性抗原结合区来自小鼠，而抗体的其余部分是使用人蛋白质构建的。这些是人源化抗体，包括靶向称为赫赛汀的MAb的乳腺癌（参见案例研究#4.2）。

完全人类抗体：完全人类抗体是目前的工程化抗体。几种技术用于构建这些抗体。一种方法是将人B细胞融合至骨髓瘤细胞。这些杂交瘤将产生完全人MAb。另一种方法是在实验室中遗传改变小鼠以包含人

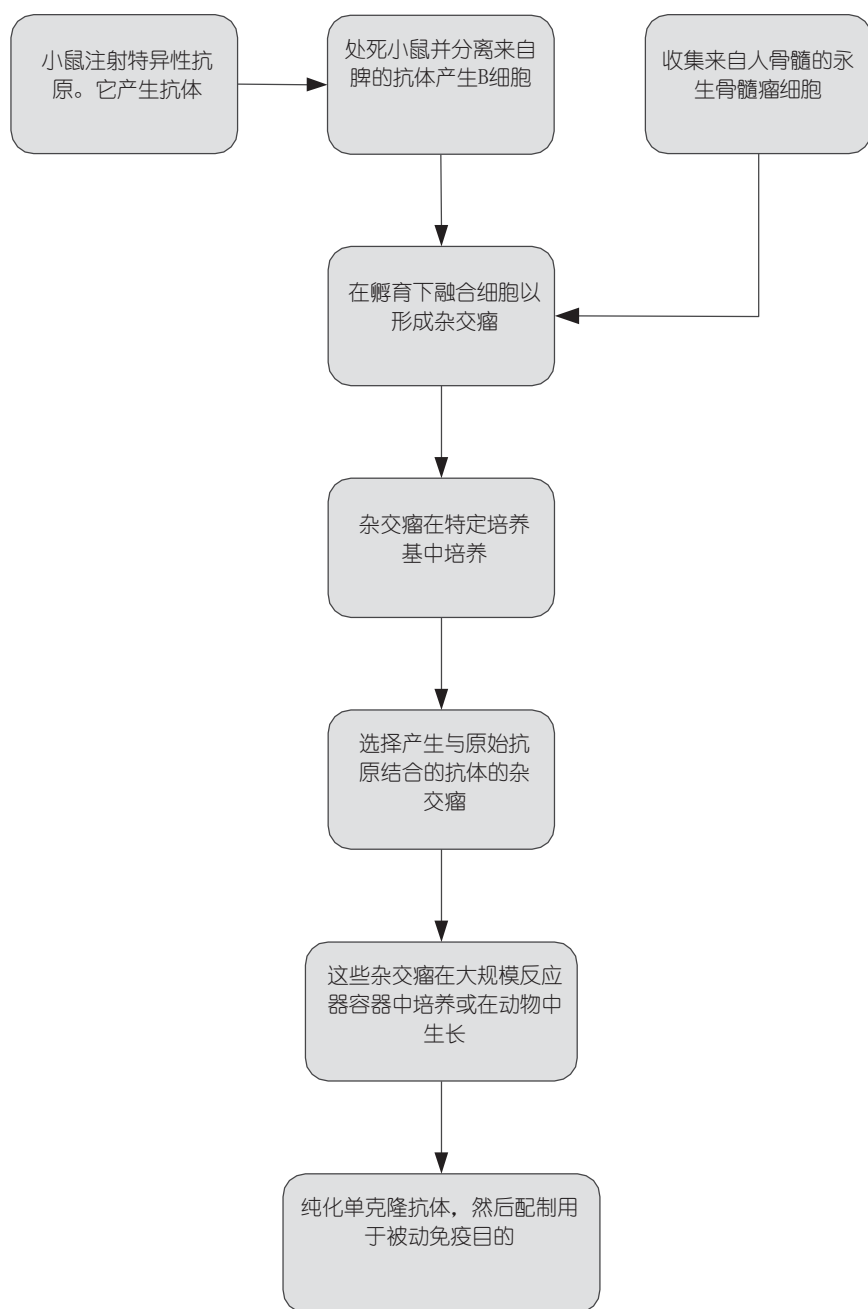


图4. 5使用杂交瘤技术生产MAb。

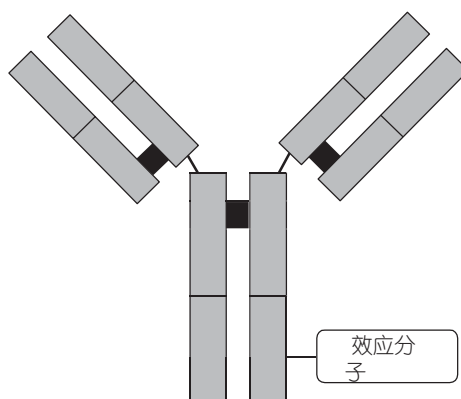


图4.6 共轭抗体。

抗体生成基因。响应于抗原，产生类似于人抗体的抗体。Humira是最畅销的生物制药，是FDA批准的首个完全人类抗体。

4.3.5 Conjugate抗体

还可以制备抗体以携带“有效载荷”。诸如毒素，酶或甚至放射性同位素的材料可以作为效应分子与抗体融合（图4.6）。这里的策略是使用抗体作为载体，为特定靶细胞提供更有效的治疗。免疫毒素是由与MAb连接的毒素组成的融合蛋白。免疫细胞因子由编码MAb重链的rDNA与编码细胞因子的DNA融合而成。目的是获得高局部浓度的细胞因子以产生抗肿瘤反应。Zevalin和Bexxar是两种结合抗体药物，携带放射性同位素钇（ ^{90}Y ）和碘（ ^{131}I ）用于治疗非霍奇金淋巴瘤。图表4.8提供了有关Zevalin和Bexxar的更多详细信息。

Brentuximab vedotin (Adcetris) 是针对蛋白CD30的结合抗体，其在霍奇金淋巴瘤和全身性间变性大细胞淋巴瘤中表达。抗体携带细胞毒性小分子药物。在抗体寻找CD30疾病靶标后，释放癌症的小分子药物被释放以执行其工作。2011年，Adcetris获得了FDA的加速批准。2013年，另一种最近批准的抗体偶联物是曲妥珠单抗（金黄色葡萄球菌），其由与细胞毒性药物泰坦嗪连接的MAb曲妥珠单抗（赫赛汀）组成。在案例研究#4.2中提供了对该抗体缀合物的更全面的描述。

缀合抗体的另一种变化是使用双特异性抗体。这些是使用化学方法和重组技术产生的，以将单独的杂交瘤融合成杂交杂交瘤（图4.7）。双特异性抗体使用Fv的一个臂靶向抗原或肿瘤细胞，另一个臂携带毒素，放射性同位素或其他药物的效应分子。Catumaxomab (Removab) 是第一个双特异性的

图表4.8 Zevalin和Bexxar

Zevalin是一种结合抗体，由与放射性Indium111或Yttrium-90连接的MAb组成。它是一种称为ibritumomab的鼠IgG₁ MAb，它与正常和恶性B淋巴细胞表面和> 90% B细胞非霍奇金淋巴瘤中发现的CD20抗原结合。一旦结合，铟-111或钇-90的放射性发射导致癌细胞的细胞损伤。

Bexxar是由放射性碘-131组成的缀合抗体。它是一种称为tositumomab的鼠IgG2a MAb，它也与CD20抗原结合，类似于Zevalin。

虽然Zevalin取得了一定的成功，但由于治疗实践问题，报销和延迟批准，Bexxar在接受方面遇到阻力。Bexxar的销售于2014年2月终止。

资料来源：数据来自1. 食品和药物管理局2001年，Ibritumomab Tiuxetan，2014年2月10日，[http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedand 批准 / approvalapplications / therapeuticbiologicapplications / ucm113490.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedand%20approved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/ucm113490.pdf); 2. 食品和药物管理局2003年，Tositumomab，2014年2月10日，[http://www.accessdata.fda.gov/drugs_atfda_docs / 标签 / 2003 / tosicor062703LB.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugs_atfda_docs/label/2003/tosicor062703LB.pdf)

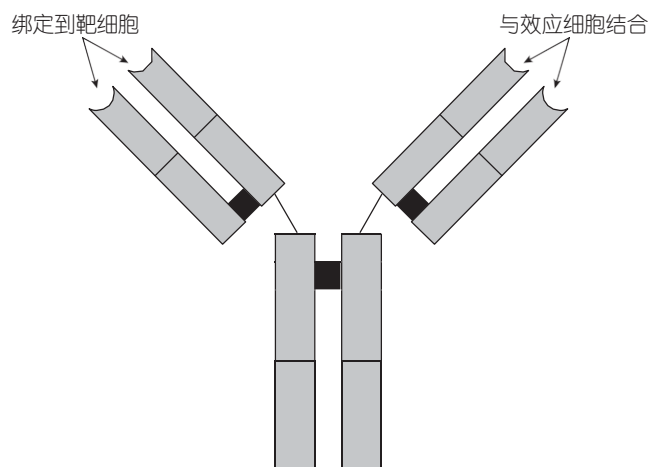


图4.7双特异性抗体。

EMA批准用于腹腔内治疗恶性腹水的抗体。它具有小鼠IgG2a和大鼠IgG2b，一个与T细胞结合，另一个与肿瘤细胞结合。Fc区还提供第三结合位点。

抗体目前是一个非常活跃的研究领域。表4.3显示了FDA最近批准的单克隆抗体治疗剂的一些实例，并且预计在未来几年还会有更多。

表4. 3最近FDA批准的单克隆抗体治疗剂的实例

抗体	品牌	公司	批准日期	类型	目标	适应症（针对性疾病）
贝利木单抗	本利斯塔	葛兰素史克公司	2011	人的	抑制B细胞 激活因子 血管	系统性红斑狼疮
贝伐单抗	阿瓦斯丁	基因泰克/罗氏	2004	人性化	内皮生长因 子（VEGF）	结直肠癌， 年龄相关性 黄斑变性 （标签外）
布伦妥昔单抗	阿德特里斯	西雅图遗传学	2011	嵌合	CD30	间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）和霍奇金淋巴瘤
恰纳基努马	伊拉里斯	诺华	2009	人的	IL-1β	的cryopyrin相关 周期综合征（CAPS）
西妥昔单抗	爱必妥	百 施贵宝/礼 lilly/mer mk kga	2004	嵌合	表皮的 发展 因子受 体	结直肠癌， 头部和颈部 癌症
塞妥珠单抗	的Cimzia	UCB（公司）	2008	人性化	抑制 TNF信号 传导	克罗恩病

（继续）

表4.3 (继续)

抗体	品牌	公司	批准日期	类型	目标	适应症（针对性疾病）
狄诺塞麦	Prolia, Xgeva	安进	2010	人的	RANK配体抑制剂	绝经后骨质疏松症，实体瘤的骨转移
依库珠单抗	Soliris的	Alexion公司 制药	2007	人性化	补充 系统蛋白C5	发作性的 夜间血红蛋白尿
戈利木单抗	欣普尼	约翰逊 & 约翰逊/默克 & 有限公司	2009	人的	TNF- α 抑制剂	类风湿 关节炎，银屑病 关节炎，和 强直性脊柱炎 炎
易普利姆玛	易普利姆玛	bbristol-myers squibb	2011	人的	阻止CTLA-4	黑色素瘤
那他珠单抗	那他珠单抗	biogen idec/elan	2006	人性化	α -4 (α 4) 整合素	多发性硬化症和 克罗恩病 疾病
奥马珠单抗	阿尔泽拉	Genmab公司	2009	人的	CD20	慢性淋巴细胞白血病 白血病
奥马珠单抗	柯耐尔	基因泰克/诺华	2004	人性化	免疫球蛋白 E (IgE)	主要 过敏相关的哮喘

帕尼单抗	维克替	安进	2006	人的	表皮的生长因子受体	结直肠癌
帕妥珠单抗	帕妥珠单抗	基因泰克	2012	人性化	与人表皮生长因子受体2蛋白 (HER-2) 结合	HER-2阳性转移性乳腺癌
雷珠单抗	Lucentis的	基因泰克/诺华	2006	人性化	血管内皮生长因子A (VEGF-A)	黄斑变性
Raxibacumab		人类基因组科学	2012	人的	中和由...产生的毒素 <i>B. 炭疽病</i>	吸入性炭疽
Tocilizumab 或 阿提珠单	Actemra和 罗阿克特姆拉	基因泰克	2010	人性化	抗IL-6R	类风湿关节炎
优斯	Stelara的	Centocor公司	2012	人的	与p40结合 IL-12和 IL-13的 蛋白质亚基	斑块状牛皮癣

4.4 细胞因子

细胞因子主要由白细胞（白细胞）产生。它们有效的多肽分子，可调节免疫和炎症功能，以及造血（血细胞的产生）和伤口愈合。有两类主要的细胞因子：（i）淋巴因子和单核因子，和（ii）生长因子。

4.4.1 淋巴因子和单核因子

淋巴细胞产生的细胞因子称为淋巴因子，单核细胞产生的细胞因子称为单核因子。淋巴细胞和单核细胞是不同类型的白细胞。主要的淋巴因子是干扰素（IFN）和一些白细胞介素（ILs）。单核因子包括其他白细胞介素和肿瘤坏死因子（TNF）。

干扰素：有两种类型的干扰素：I型，包括IFN- α ，IFN- β 和II型由IFN- γ 组成。IFN- α 和 β 在氨基酸序列中具有约30%的同源性。最近发现了两种I型干扰素；它们被称为IFN- ω 和IFN- τ 。IFN- α 和IFN- β 各有166个氨基酸，IFN- γ 有143个。IFN- α 和IFN- β 都是单链结构，与相同类型的细胞表面受体结合，而IFN- γ 是两条相同链的二聚体，与另一种受体相互作用。当被病毒，细菌和真菌感染时，我们所有的细胞都可以产生I型干扰素。然而，只有T细胞和自然杀伤细胞才能产生II型干扰素。I型干扰素与受体结合，后者又激活酪氨酸激酶磷酸化和随后诱导病毒抗性的转录途径。类似地，II型干扰素与另一种受体结合并激活免疫应答。还有一种III型干扰素，但迄今为止尚未得到普遍认可。

由于其抗病毒和抗癌作用，IFN- α 被用于治疗肝脏炎症和各种形式的癌症，如卡波西氏肉瘤，非霍奇金淋巴瘤和毛细胞白血病。图4.9描述了用IFN- α 治疗丙型肝炎，例如称为佩乐能的聚乙二醇化干扰素。IFN- β （Betaseron）用于治疗多发性硬化症，一种神经系统的慢性疾病。IFN- γ 的医学应用是用于癌症，艾滋病，麻风病以及慢性肉芽肿病（CGD—白细胞破坏细菌和真菌的能力的缺陷）和骨硬化病（骨骼硬化）。Actimmune，一种IFN- γ ，是由发酵过程中由遗传修饰的大肠杆菌产生的16kDa的140个氨基酸的单链多肽（参见10.5节）。它被批准用于治疗CGD和骨硬化病。

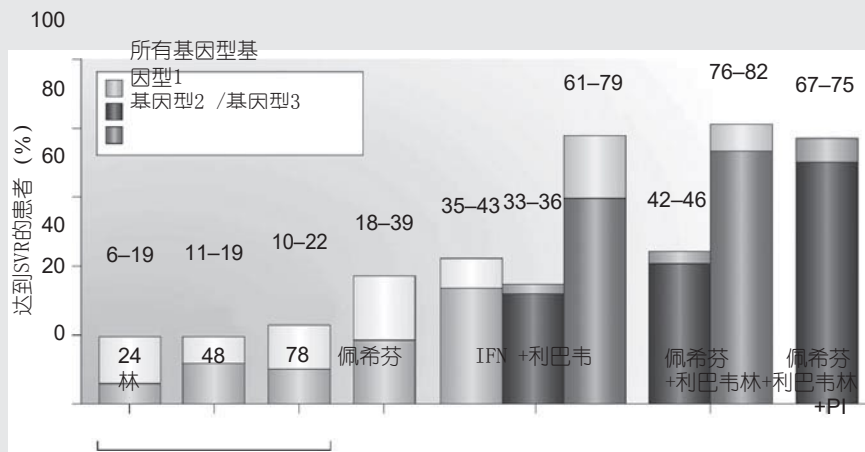
图表4.9丙型肝炎和干扰素/聚乙二醇化内含子

丙型肝炎是由受污染的血液感染的病毒引起的。大多数感染患者长期没有肝炎的迹象。在感染者中，约15%会感染病毒，85%会感染慢性肝炎。高达30%的患者

慢性丙型肝炎会在20年内发展为肝硬化，5%会患上肝癌。世卫组织估计全世界有超过1.7亿人感染丙型肝炎。

干扰素是丙型肝炎的批准治疗方法。一般来说，有四种不同的治疗方法：(i) IFN- α ，(ii) IFN- α 与另一种称为利巴韦林的药物的联合治疗，(iii) 聚乙二醇化IFN- α 和(iv) 用利巴韦林聚乙二醇化IFN- α 。聚乙二醇干扰素含有聚乙二醇，可延长半衰期（参见第5.3.5节）6至45小时，并减缓人体对干扰素的吸收。以这种方式，实现更受控制的干扰素释放以延长吸收。不是每周三次皮下注射，而是每天一次皮下注射。

下图显示了丙型肝炎治疗的进展。使用IFN- α 单药治疗，治疗有效性高达22%。使用聚乙二醇化的IFN- α ，有效性达到39%，基因型2 / 基因型3的IFN- α 和利巴韦林的组合甚至更高达79%。聚乙二醇化的IFN- α 和利巴韦林以及聚乙二醇化的IFN- α 的组合显示了进一步的改善。 α ，利巴韦林和蛋白酶抑制剂分别为82%（基因型2 / 基因型3）和75%（基因型1）。



注意：SVR，持续病毒学应答 - 患者被认为是治愈，IFN，干扰素；PEG-IFN，聚乙二醇化干扰素；PI，蛋白酶抑制剂；基因型，丙型肝炎的特定遗传结构；有六种主要的基因型（1-6）。

丙型肝炎的另一项突破性进展是一种名为Sofaldi的新药，其对基因型1的治疗效果超过90%（参见图8.1）。

干扰素从人体血液供应中提取和纯化直到20世纪80年代。产量非常低。从那时起，使用来自多种细胞的重组技术生产干扰素：大肠杆菌，真菌，酵母和哺乳动物。

接受IFN治疗的患者会出现与流感症状类似的副作用：头痛，恶心和疲倦。IFN还可以减少红细胞，白细胞和血小板计数。IFN治疗有效性的量度是血液中称为丙氨酸氨基转移酶的标记物。正常范围是10-70 U / L。

资料来源：Manns, MP和von Hahn, T 2013, “丙型肝炎的新疗法 - 一粒药适合所有人吗？”，Nature Reviews Drug Discovery, 12, pp. 595-610。经Macmillan Publishers Ltd. 许可转载

白细胞介素：白细胞介素是主要由白细胞产生的蛋白质。该家族中有许多白细胞介素（表4. 4）。白细胞介素具有许多功能，但主要参与介导和指导免疫细胞增殖和分化。每种白细胞介素都与特定受体结合并产生其反应。

IL-2可能是研究最多的白细胞介素。它也被称为T细胞生长因子。IL-2是由CD4 + T辅助细胞产生的15kDa糖蛋白。它有133个氨基酸。有四个螺旋区域和一个短的β-折叠部分（图4. 8）。

IL-2促进B细胞的生长以产生抗体并诱导IFN-γ和TNF的释放（参见下文）。它已被FDA批准用于治疗不同类型的癌症，包括转移性黑素瘤和转移性肾癌。用于治疗恶性黑素瘤的IL-2和靶向T细胞淋巴瘤中IL-2受体的蛋白质的实例在附表4. 10中给出。

尽管IL-2尚未被批准用于治疗HIV / AIDS，但正在进行许多使用IL-2的临床试验。该策略是通过用IL-2增强免疫系统来补充抗HIV疗法。给予艾滋病患者的IL-2的替代疗法增加了CD4 + T细胞的产生和自然杀伤细胞对抗HIV的活性。使用重组技术制造治疗性IL-2。

表4. 4 选择白细胞介素

细胞因子	由... 生产	主要功能
-2	T细胞	T细胞生长因子
-3	T细胞, NK细胞, 肥大细胞	造血细胞的生长因子
-4	T细胞, 肥大细胞	B细胞的生长因子, 促进IgE和IgG合成
-5	T细胞, 肥大细胞	刺激生长和分化嗜酸性粒细胞
IL-7	骨髓, 基质细胞	前T细胞和前B细胞的生长因子
IL-10	巨噬细胞, T细胞	抑制巨噬细胞功能, 控制免疫响应
白介素15	T细胞, 上皮细胞	T细胞生长因子

资料来源：Coico, R, Sunshine, G和Benjamini, E 2003, Immunology, 5th edn. , Wiley-Liss, New Jersey。经John Wiley and Sons Inc. 许可转载



图4.8白细胞介素2 (IL-2) 分子。(来源: Arkin, MM, Randal, M, Delano, WL等人2003, '小分子与自适应蛋白质 - 蛋白质界面的结合', 美国国家科学院院刊, 100, 第1603页。转载于美国国家科学院许可)

图表4.10 Proleukin和Ontak

Proleukin是IL-2的重组形式。它被批准用于治疗恶性黑素瘤和肾细胞癌。

资料来源: 食品药品监督管理局2009年数据, 孤儿产品清单, 2014年6月15日, [www.fda.gov/ ... /howtoapplyfororphanproductdesignation/ucml62066.xls](http://www.fda.gov/.../howtoapplyfororphanproductdesignation/ucml62066.xls)

Ontak (denileukin diftitox) 是一种用于治疗持续性或复发性T细胞淋巴瘤的融合蛋白。活化的T细胞表达IL-2受体。Ontak具有与IL-2受体结合的片段, 而另一部分呈现白喉毒素以杀死活化的T细胞。

资料来源: 食品和药物管理局2008年数据, Ontak, 2014年6月15日, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/103767s50941b1.pdf

肿瘤坏死因子: 有两种类型的肿瘤坏死因子: $\text{TNF-}\alpha$ 和 $\text{TNF-}\beta$ 。在这两者中, 已经更详细地研究了 $\text{TNF-}\alpha$ 。 $\text{TNF-}\alpha$ 是157个氨基酸的多肽。它是免疫调节的介质, 包括巨噬细胞的活化和诱导T细胞的增殖。另一种 $\text{TNF-}\alpha$ 功能是其对许多肿瘤细胞的细胞毒性作用。然而, 最近的研究集中于其在炎症刺激中的性质, 特别是在类风湿性关节炎的情况下。正在用药物进行临床试验以用抗 $\text{TNF-}\alpha$ 单克隆抗体阻断 $\text{TNF-}\alpha$ 。这些抗体 (Remicade, Enbrel) 针对关节滑液中过量的 $\text{TNF-}\alpha$, 为类风湿性关节炎患者提供缓解 (图表4.11)。

图4.11 类风湿性关节炎和TNF- α

类风湿性关节炎是关节滑膜衬里的自身免疫性疾病。通常，受影响的关节是四肢中的关节：手指，手腕，脚趾和脚踝。这是一种令人衰弱的疾病，其中韧带可能受损并且关节变形。在20世纪80年代后期，科学家发现TNF- α 参与引起关节炎。

类风湿性关节炎的标准药物治疗过去是甲氨蝶呤，类固醇和非甾体类抗炎药（NSAID）。这些药物是非特异性的，其有效性是可变的。20世纪90年代后期的这组新药被设计用于特异性靶向TNF- α 。两种药物特别有效：它们是英夫利昔单抗（Remicade, J&J）（靶向TNF- α 的嵌合抗体）和依那西普（Enbrel, Pfizer）（TNF- α 的可溶性蛋白受体，可中和其作用）。

这两种药物的成功为推动针对特定炎症因子的其他抗炎药物提供了动力。

4.4.2 生长因子

顾名思义，生长因子刺激细胞生长和维持。我们将讨论以下增长因素：

- 促红细胞生成素
- 菌落刺激生长因子
- 血管内皮生长因子。

促红细胞生成素：促红细胞生成素（EPO）（图4.9）是由肾脏中的特化细胞产生的糖蛋白。它具有166个氨基酸，分子量约为36kDa。EPO刺激骨髓干细胞产生红细胞。它被用于治疗贫血和慢性感染，如艾滋病毒和癌症治疗，化疗导致贫血。由于红细胞水平低，患者感到疲倦和气喘。可以开EPO而不是输血。



图4.9 促红细胞生成素。（来源：Cheetham, JC, Smith, DM, Aoki, KH等1998, '人结晶红细胞生成素的NMR结构及其与受体结合构象的比较', Nature Structural Biology, 5, pp. 861-866. 经许可转载麦克米伦出版社有限公司）

图表4. 12提高性能的药物

为了帮助他们在体育方面表现出色，一些运动员使用药物来提高他们的表现。运动员使用药物有几个方面：

- 增加氧气输送量
- 建立肌肉和骨骼
- 掩盖痛苦
- 掩盖其他药物的使用
- 作为兴奋剂。

EPO用于血液兴奋剂以产生更多的红细胞来携带氧气。耐力运动员特别喜欢提高他们的表现。人生长激素（hGH，参见4. 5. 2节中的描述）用于增强肌肉和骨骼强度。EPO和hGH都禁止运动。

产生的重组EPO和hGH几乎是我们体内天然存在的那些复制品。因此，如果运动员服用这些禁用物质是非常困难的。另一个困难是需要开发可靠和灵敏的测试方法，考虑到不同种族群体运动员中这些物质的差异。

资料来源：来自Zorpette, G 2000的数据，“所有掺杂和追求黄金”，“科学美国人”，5月，第20-22页。

用重组细胞产生生物制药量的EPO。这是通过分离编码EPO的人类基因，以及将基因转染到细胞系（如中国仓鼠卵巢细胞）中实现的（参见第10. 5节）。该产品被称为rhEPO - 重组人EPO（例如，Epogen）。EPO通常皮下给药，患者通常耐受良好。

EPO在体育领域被认为是禁用的增强性能的药物，运动员使用EPO来提高其红细胞，期望提高表现（参见附录4. 12，简要回顾性能增强药物和第11. 10节关于禁用药物）体育）。

集落刺激生长因子：生长因子如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）和巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）参与免疫和炎症反应的调节。GM-CSF是一种具有127个氨基酸且分子量约为22kDa的糖蛋白。它由巨噬细胞和T细胞产生。

临床上，GM-CSF用于刺激血细胞的产生，特别是接受化疗的患者。M-CSF是可以以不同形式存在的糖蛋白。氨基酸的数量范围从刚好超过200到约500，和

分子量在45和90kDa之间变化。临床上正在评估M-CSF的抗肿瘤活性。

血管内皮生长因子：血管内皮生长因子（VEGF）是一种同型二聚体糖蛋白，分子量为45 kDa。它是肿瘤血管生成（血管生长）的主要调节剂。

为了使细胞生长，需要供应氧气。我们的血液为细胞提供氧气，细胞距毛细血管十分之一毫米。对于肿瘤细胞，如果它们长大于一毫米，如果没有形成新的血管，它们将被拒绝氧气。肿瘤细胞使用VEGF形成新血管。它与内皮细胞表面的受体结合，并发出信号，形成新的血管。这将促进肿瘤进一步生长和转移，导致肿瘤扩散到身体的其他部位。

两种MAb（Avastin和Lucentis均为血管生成抑制剂）已被FDA批准用于通过使用靶向VEGF的抗体来治疗前列腺癌和黄斑变性。它们与VEGF结合并阻止血管生成 - 血管生长（图表4.13）。

4.5 激素

激素是细胞间的信使。它们通常是（i）类固醇（例如，雌激素，雄激素和矿物质皮质激素，其控制肾脏排出的水和盐的水平），（ii）多肽（例如，胰岛素和内啡肽），和（iii）氨基酸。衍生物（例如肾上腺素，或肾上腺素，去甲肾上腺素或去甲肾上腺素）。激素维持体内平衡 - 体内生物活动的平衡；例如，胰岛素控制血糖水平，肾上腺素和去甲肾上腺素介导对外部环境的反应，并且生长激素促进正常的健康生长和发育。

4.5.1 胰岛素

胰岛素由称为胰岛胰岛的β细胞在胰腺中产生。它是由两条链组成的多肽激素：具有21个氨基酸且具有内部二硫键的A链和具有30个氨基酸的B链。有两个二硫键将这两个链连接在一起（图4.10）。分子量约为6.8kDa。胰岛素将血糖水平调节至3.5-8.0 mmol / L的血液窄范围内。

胰岛素最初（自20世纪30年代以来）从猪和牛提取物中获得。牛胰岛素与人胰岛素的区别在于三个氨基酸，它可以引发抗体反应，从而降低其有效性。然而，猪胰岛素仅在一氨基酸上不同。酶促过程可产生与人形式相同的胰岛素。目前，胰岛素是通过rDNA过程产生的；它是第一个重组体

图表4.13 Avastin和Lucentis

Avastin: Bevacizumab (Avastin) 是一种单克隆IgG₁ 抗体。它与血管内皮生长因子 (VEGF) 结合, 阻止VEGF与内皮细胞表面的受体 (Flt-1和KDR) 相互作用。因此, 它抑制内皮细胞增殖和新血管形成, 导致微血管生长的减少和转移性疾病进展的抑制。

Bevacizumab是在含有庆大霉素抗生素的营养培养基中使用CHO表达产生的。它的分子量为149 kDa。抗体是人源化的, 具有人框架和鼠互补决定区。

资料来源: 食品和药物管理局2011年数据, Avastin, 2014年2月10日, <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm193900.htm>

Lucentis: Ranibizumab (Lucentis) 是人源化单克隆IgG₁ 抗体Fab片段。它被设计用于眼内使用, 用于治疗年龄相关性黄斑变性 (AMD) - 视网膜变薄, 影响老年人的中心视力。抗体与血管内皮生长因子A (VEGF-A) 结合并抑制生物活性。

Ranibizumab在含有四环素抗生素的营养培养基中在大肠杆菌表达系统中产生。它的分子量为48 kDa。

资料来源: 2012年食品药品监督管理局数据, Lucentis, 2014年2月10日, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125156s0069s0076lbl.pdf

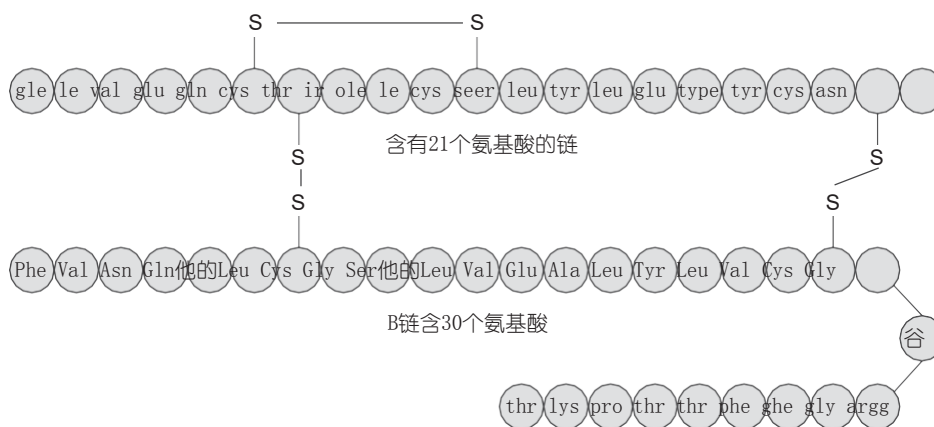


图4.10人胰岛素分子。有关氨基酸的名称, 请参阅表A2.1。

图表4. 14糖尿病和胰岛素

当人体不能产生足够的胰岛素时，就会发生糖尿病。这种形式的糖尿病称为胰岛素依赖性糖尿病（IDDM，或青少年糖尿病，或I型糖尿病）。IDDM是一种自身免疫性疾病（见图表4. 7），其中 β 细胞被人体自身免疫系统靶向并逐渐被破坏。一旦被摧毁，他们就无法产生胰岛素。

当血糖升高时，例如饭后，会触发胰岛素的产生。我们的大多数身体细胞都有胰岛素受体，它们与分泌的胰岛素结合。当胰岛素与受体结合时，细胞上的其他受体被激活以从血液中吸收糖（葡萄糖）进入细胞。

当胰岛素不足以与受体结合时，细胞就会缺乏，因为糖不能到达内部，为重要的生物过程提供能量。当发生这种情况时，IDDM患者会感到不适。他们依靠胰岛素注射来生存。

另一种形式的糖尿病是非胰岛素依赖性糖尿病（NIDDM，或成人糖尿病或II型糖尿病）。在这种情况下，产生胰岛素，并在血液中检测正常的胰岛素水平。但由于各种原因，其效果降低了。这可能是由于细胞上胰岛素受体数量减少或与这些受体结合的效率降低所致。原因很复杂，可能涉及基因构成，生活方式的改变，营养习惯和环境因素。

生物制药于1982年获得FDA批准。重组胰岛素消除了对动物胰岛素来源的依赖，并确保在受控制造过程中制造可靠和一致的胰岛素。糖尿病和胰岛素的描述见附表4. 14。

2006年1月，FDA批准了可吸入胰岛素，Exubera用于I型和II型糖尿病。详情见附表4. 15。

4.5.2 人类生长激素

人生长激素（hGH）是具有191个氨基酸的多肽。它由脑下垂体分泌。该激素刺激肝脏产生胰岛素样生长因子-1（IGF-1）。hGH的大多数阳性效应由IGF-1系统介导，其还包括特异性结合蛋白。

hGH的主要功能是促进合成代谢活性，即由于代谢过程的增加而导致骨和组织生长。hGH的其他生物学效应是刺激蛋白质合成，提高血糖水平和改善肝功能。

在青春期期间hGH的过量产生导致巨人症，并且在此期间的缺乏导致侏儒症。目前hGH的主要治疗用途是用于治疗

图表4. 15可吸入胰岛素

Exubera是一种吸入式胰岛素。自20世纪20年代第一次胰岛素注射获得批准以来，这是向前迈出的重要一步。将胰岛素颗粒配制成一定的微米尺寸用于深肺递送。吸入器用于实现输送。肺中薄肺泡壁的大表面积允许胰岛素快速吸收到血流中。

然而，已经报道了许多副作用，例如咳嗽，呼吸短促，喉咙痛和口干。人们还担心胰岛素长期进入肺部。

预计这是一种价值20亿美元的药物，但在2007年10月，Exubera由于患者需求低而退出销售。问题源于药物成本较高，吸入器笨重，剂量计算混乱以及可能对肺功能产生影响。

2014年6月，FDA批准另一种来自MannKind Corp. 的速效可吸入胰岛素产品Afrezza，以改善I型和II型糖尿病患者的血糖水平控制。它由胰岛素粉末组成，包装在一个小型手持设备中。评估了该药物的安全性和有效性，共有3,017名参与者。

资料来源：2014年2月10日，来自1. Walsh, J 2014, 胰岛素 - 糖尿病商城的数据, <http://www.diabetesnet.com> / 约糖尿病/胰岛素/胰岛素递送/吸入胰岛素; 2. 食品和药物管理局, FDA批准 Afrezza 治疗糖尿病, 2014 年 7 月 2 日, <http://www.fda.gov/newsevents/> 编辑部 / pressannouncements / ucm403122.htm

治疗身材矮小。如图表4. 12所述，运动员非法使用hGH来提高他们的表现。这种激素也是在没有处方的情况下出售的，声称可以改善身体成分（瘦体重，脂肪量，体积），骨强度，免疫功能，年轻活力和一般健康。

4.6 基因治疗

从本质上讲，基因疗法可以被描述为“坏基因的良好基因”。该技术涉及正常功能基因的转移，以取代遗传上有缺陷的基因，从而可以对蛋白质表达和生化过程进行适当控制。虽然这看起来很简单，但主要问题是“我们如何将正常基因送到预定位置？”

这个问题围绕着基因的传递工具。使用的运输系统或载体称为载体（基因载体）。有两种基本的基因治疗技术：体外和原位方法。

对于体外方法，去除了一些具有遗传缺陷的患者组织。从这些组织中选择细胞，并用载体将正常基因加载到细胞中。然后将修改的细胞返回患者以纠正

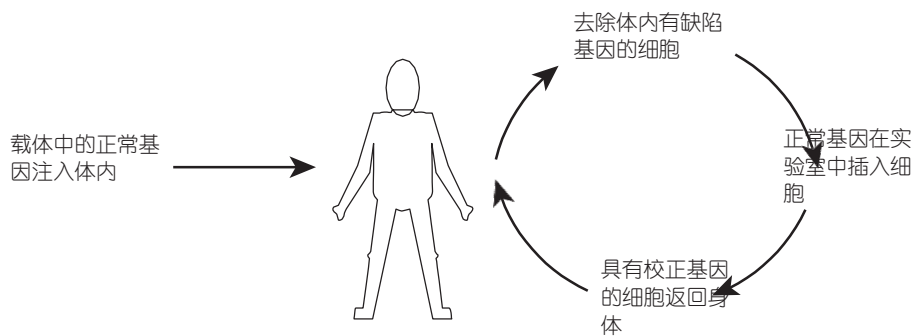


图4. 11基因治疗的基础。

表4. 5基因治疗的载体

逆转录病毒	腺病毒	腺相关病毒	脂质体	裸DNA
好处 将基因整合到宿主染色体中，具有长期稳定性的机会	携带外源基因的能力很强	将基因整合到宿主染色体上	没有病毒基因，所以不要引起疾病	没有病毒基因，所以不要引起疾病
缺点 整合是随机的，主要是分裂细胞	基因的瞬态功能	外源基因的容量小	效率低于病毒	基因转移效率低下

资料来源：改编自Friedman, T 1997, “克服基因治疗的障碍”，“科学美国人”，6月，第96-101页。

遗传缺陷。利用原位方法，将由载体封装的基因直接注射到待治疗的组织中。图4. 11显示了基因治疗的基础。

无论是使用体外还是原位方法，首先将基因加载到载体上。使用了许多载体（表4. 5）。

目前使用的最常见的载体是病毒，逆转录病毒是优选的候选物，因为它们进入人体并在人体细胞内复制其基因的有效载体。科学家利用这种生物学功能。来自病毒的致病基因被移除，并插入治疗基因。携带所需治疗基因的逆转录病毒被置于患者体内。当病毒侵入细胞时，它们“感染”这些宿主细胞，并将治疗基因添加到宿主DNA中。通过这种方式，新基因起作用并从原始的错误基因中接管。

图表4. 16基因治疗试验

第一次基因治疗试验于1990年9月进行。一名患有SCID的4岁女孩（遗传性免疫疾病，也称为“泡泡男孩”综合症）在美国克利夫兰接受治疗。在治疗后约20年，她表现良好。患有相同疾病的第二个女孩接受了基因治疗，她也继续做得很好。

这些都是成功的；还有很多失败。已经进行了相当多的基因治疗临床试验，主要是癌症，但并没有很多病例起作用。1999年，一名来自美国宾夕法尼亚州的18岁男孩在接受代谢性疾病治疗时意外死于对基因治疗的反应。该试验提出了许多问题，许多具有差异和未报告的不良事件的试验被FDA暂停。此后，FDA对基因治疗试验实施了更严格的控制。

有关基因治疗试验的更多信息，请参阅图表6. 17。

资料来源：数据来自1. Mayo Clinic, Gene Therapy 2013, 2014年2月10日, <http://www.mayoclinic>

.ORG /测试 - 步骤/基因治疗/基础/定义/ PRC-20014778 P = 1 ? ;2. 理查兹, 2012年, “基因疗法到达欧洲”, 科学家, 2014年2月10日, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/33166/articleTitle/基因治疗, 抵达功能于欧洲/>

从理论上讲，这似乎是基因问题的合适解决方案。然而，存在诸如免疫和炎症反应，毒性和靶向预期细胞的手段的问题。非病毒载体可以克服病毒递送剂的问题。正在研究脂质体和其他脂质复合物形式的脂质。将DNA直接注射到患者的肌肉细胞中是另一种正在研究的途径。

围绕基因治疗的另一个障碍是鉴定引起疾病的基因。只有在充分了解特定基因在疾病中的作用时，才有可能进行有效的治疗。基因治疗可能适用的一些疾病包括癌症，血友病，镰状细胞性贫血，囊性纤维化，胰岛素依赖型糖尿病（参见图4. 14），肺气肿，阿尔茨海默病，亨廷顿舞蹈病和严重的免疫缺陷综合症（SCID）。

Alipogene tiparvovec (Glybera) 是2012年EMA批准的首个基因治疗方法；它适用于脂蛋白脂肪酶缺乏症的治疗，其中血液中积聚了大量脂肪。这是因为缺乏脂肪酶来分解消化食物中的脂肪。对于正在进行的各种治疗，有许多基因治疗临床试验，如图表4. 16所示。关于基因治疗的另一个问题是道德考虑。第11. 6节讨论了这个问题。

4.7 干细胞和细胞疗法

干细胞分为三个不同的类别：全能，多能和多能。干细胞起源的描述见图4. 12。

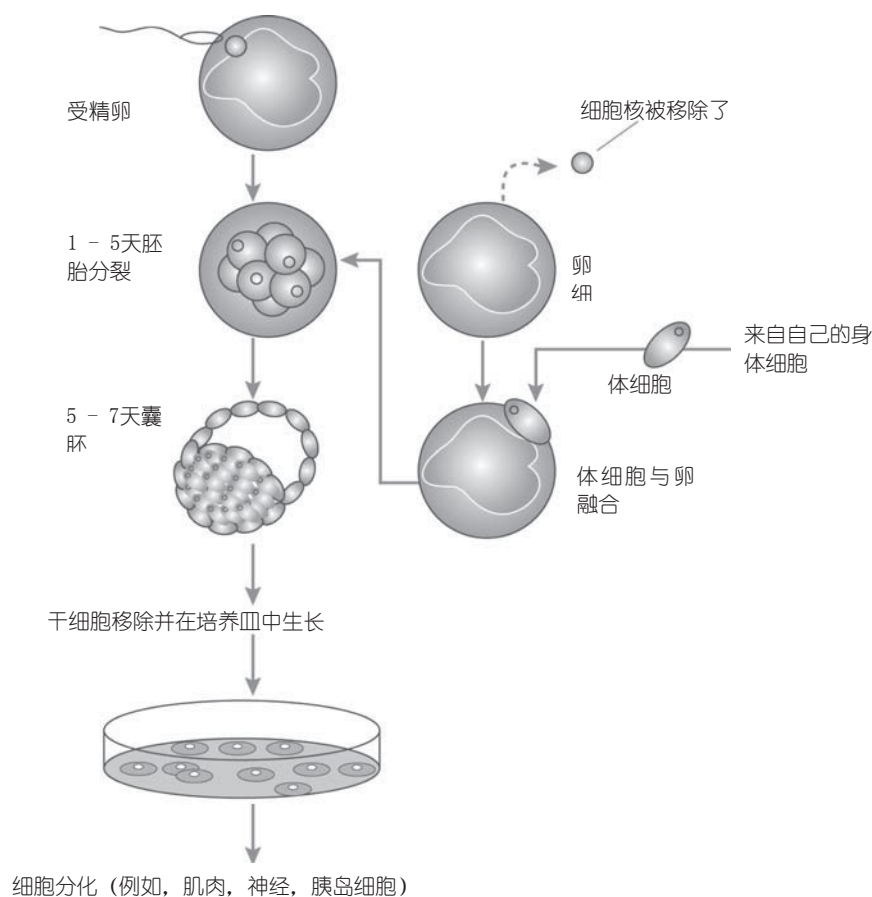


图4.12不同干细胞的起源。

全能干细胞获自小于5天的胚胎。这些细胞具有发展成另一个个体和每种细胞类型的全部潜力。

在大约5天和几个细胞分裂周期后，全能细胞形成称为胚泡的空心细胞球。胚泡具有围绕细胞簇的外层细胞。外侧的细胞继续分裂并长成胎盘和支持组织。内部细胞簇分裂并形成几乎所有细胞类型，除了作为人类形成的胎盘和支持组织。这些是多能干细胞，它们产生许多不同类型的细胞，但不是新的个体。

多能细胞继续发育，分化并专注于不同的细胞。它们成为专门的干细胞，如血液，皮肤，and神经干细胞。这些分化的干细胞是多能的，即它们具有产生特化细胞的潜力。例如，骨髓中的血液干细胞产生红细胞，白细胞和血小板，但不产生其他类型的细胞。

干细胞研究有两种通用途径：多能干细胞和多能干细胞。通过两种方法获得多能干细胞。一种方法是从人胚胎的胚泡中收获细胞簇。另一种方法是在终止妊娠中从胎儿中分离多能细胞。多能干细胞源自脐带或成体干细胞。然而，由于这些细胞的特化，它们发展成无数不同细胞的潜力是有限的。

一个亟待解决的问题是从胚胎和胎儿中获得多能干细胞的伦理学。美国政府已就此问题采取行动，并宣布联邦干细胞研究基金必须符合某些标准。它规定只向那些在2001年8月9日之前获得的干细胞提供资金，作为限制对已有干细胞研究的截止日期。其他国家也暂停胚胎干细胞的研究。关于干细胞的伦理辩论，请参阅第11.7节。

干细胞对医学治疗的潜在贡献在于它们能够分化并生长为正常的健康细胞。利用多能干细胞，科学家正在设计在实验室中培养它们的方法，并诱导它们成长为各种特化细胞。与干细胞的基因治疗相比，我们有可能通过细胞疗法来修复我们患病的组织和器官。这将避免供体器官的缺乏。干细胞还为健康细胞提供治疗残疾的可能性，例如中风，帕金森病，脊髓损伤和糖尿病。

干细胞治疗的缺点是细胞排斥问题，因为宿主的免疫系统将细胞识别为外来细胞。必须克服这种排斥问题，以确保干细胞治疗是一种可行的治疗方法。混合的抗排斥药物通常用于抑制新干细胞的排斥。

尽管对干细胞的研究是新的，但干细胞用于治疗已经有一段时间了。我们大多数人都熟悉白血病患者骨髓移植。这个过程包括寻找一个匹配的捐赠者来收集骨髓干细胞并将其输注给患有白血病的患者（详见附表4.17）。

另一种细胞治疗方法包括从体内切除细胞。然后修改这些细胞并将其返回宿主体。Provenge是一种自体（来自同一个体）细胞免疫疗法，用于治疗转移性前列腺癌。该疗法的技术见附表4.18。

4.8 案例研究#4.1

4.8.1肺炎球菌疫苗和脑膜炎球菌疫苗

对于儿童保健，有两种重要的疫苗：肺炎球菌疫苗和脑膜炎球菌疫苗。这些疫苗有助于预防儿童肺炎和脑膜炎的感染。

肺炎球菌疫苗（Prevnar 13）：

细菌肺炎链球菌感染引起肺炎球菌肺炎。有超过90种不同的肺炎链球菌菌株。这些细菌可以感染

图表4. 17骨髓移植

骨髓是我们骨骼内腔的海绵组织。骨髓干细胞生长并分裂成各种类型的血细胞：对抗感染的白细胞（白细胞），运输氧的红细胞（红细胞）和作为凝血剂的血小板。

患有白血病的患者具有这样的病症：骨髓中的干细胞发生故障并产生过多的未成熟白细胞，这会干扰正常的血细胞生成。

骨髓移植的目的是用来自供体的健康干细胞替代异常的骨髓干细胞。通常使用注射器收获健康的干细胞以从供体的后髌骨中取出骨髓。然后通过胸部区域的导管将它们注入患者体内。在输注之前，患者接受化学疗法或放射疗法以破坏患病的骨髓干细胞，使得输注的干细胞有机会从患病细胞中获得没有并发症的机会。

移植过程中使用了许多术语：

同种异体移植：给予骨髓或干细胞的人是遗传匹配的家庭成员（通常是兄弟或姐妹）。

不相关的同种异体移植：捐献骨髓的人与患者无关。

同源移植：捐献骨髓或干细胞的人是同卵双胞胎。

自体移植：患者在治疗前捐献自己的骨髓或干细胞，以便以后再输注。当患者接受如此高剂量的放射疗法或化疗以致骨髓被破坏时，就会发生这种情况。先前收集的骨髓干细胞被重新注入患者体内以增强免疫系统。

资料来源：2014年2月10日，国家卫生研究院2014年骨髓移植数据，
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003009.htm>

鼻窦和内耳，以及肺，血和脑。有时感染可能是致命的。

疫苗Prevnar 13是一种肺炎球菌结合疫苗，含有13种不同的肺炎球菌菌株：血清型1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F和23F。细菌胶囊的多糖与称为CRM₁₉₇的蛋白质连接（缀合），该蛋白质是白喉的重组变体。

毒素 (*Corynebacterium diphtheriae*)。

图表4. 18细胞疗法 - 证据

Provenge是一种使用细胞疗法技术的癌症疫苗。从患者中移除树突细胞。这些细胞用前列腺特异性抗原前列腺酸性磷酸酶 (PAP) 治疗，其存在于95%的前列腺癌病例中。将活化的树突细胞返回给患者并且它们刺激T细胞以破坏表达PAP的癌细胞，从而治疗肿瘤。

Provenge是FDA于2010年批准用于治疗晚期前列腺癌的第一个免疫疗法。

资料来源：数据来自1. Jones, D 2007, “癌症疫苗即将来临”，Nature Reviews Drug Discovery, 6, pp. 333-334; 2. Dandreon 2013, Provenge, 2014年2月10日, <http://www.dendreon.com/products/> 普罗文盖/

FDA已批准Prevnar 13作为婴儿和儿童的肺炎球菌疫苗，从6周到17岁，以及50岁及以上的成年人。它还被批准用于预防中耳炎和侵袭性肺炎球菌疾病，包括细菌性脑膜炎和菌血症。Prevnar 13可用于单剂量预充式注射器，并且在2, 4, 6和12-15个月时以4剂量方案给予婴儿。

脑膜炎球菌疫苗 (Nimenrix和Bexsero) :

脑膜炎球菌疾病 - 脑膜炎和脑膜炎球菌血症 - 是由脑膜炎奈瑟菌引起的。当细菌侵入脑脊液时会发生脑膜炎感染;它会引起来对脑膜 (大脑和脊髓周围的膜) 的炎症和刺激。细菌还会引起血液感染 (脑膜炎球菌血症)，并可导致全身炎症。脑膜炎和脑膜炎球菌血症都可能发展成严重甚至致命的疾病。

抗生素用于治疗脑膜炎球菌疾病，但最重要的方法是用针对脑膜炎奈瑟球菌的疫苗进行免疫预防。有五种菌株 (血清型) : A, B, C, Y和W135是造成人类几乎所有脑膜炎球菌疾病的原因。

Nimenrix是2012年由EMA批准的针对脑膜炎奈瑟氏球菌血清型A, C, Y和W135的四价缀合物疫苗。它含有少量来自四种血清型的多糖，并与减毒破伤风类毒素的载体蛋白结合。它适用于12个月及以上的个体的主动免疫。

对脑膜炎球菌血清型B的疫苗证明是难以捉摸的。多糖和结合疫苗对血清型B感染无效。Bexsero的开发克服了一个问题，后者采用了一种称为反向的方法

疫苗学。反向疫苗学使用病原体的基因组来鉴定所有潜在的候选抗原。然后，它使用消除过程来找到那些在疫苗中成功的方法。Bexsero于2013年获得EMA批准；它是一种适用于2个月及以上所有年龄组的疫苗。

Bexsero在美国的批准在2014年中期仍未完成。2013年底，普林斯顿大学校园爆发了乙型脑炎血清型。为解决紧急的公共卫生需求，疾病控制和预防中心（CDC）与FDA合作，允许根据扩展获取计划将尚未批准的Bexsero进口到美国。

2014年6月，辉瑞公司向FDA提交了生物制剂许可申请，申请了针对脑膜炎奈瑟氏球菌血清型B的二价重组LP2086（rLP2086）疫苗。

资料来源: 1. 2014年食品药品监督管理局, Prevna 13, 2014年2月8日, <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/疫苗/approvedproducts/ucm201667.htm>; 2. 2014年欧洲药品管理局, Nimenrix: EPAR - 公众摘要, 2014年2月8日, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?卷曲=页/药品/人/药品/002226/human_med_001548.jsp&中期=WC0b01ac058001d124; 3. 2012年欧洲药品管理局, Bexsero - Meningococcal B组疫苗, 2014年2月8日, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002333/wc500134善.pdf; 4. 2014年2月8日, Novartis 2014, Bexsero, 脑膜炎球菌B组疫苗, <http://bexsero.co.uk/healthcare-professional/index.htm>; 5. 2014年食品药品监督管理局, FDAVoice, FDA与脑膜炎B疫苗生产商密切合作, 2014年6月19日, <http://blogs.fda.gov/fdavoices/index.php/page/4/>; 6. 2014年6月19日, 辉瑞公司提交2014年制药加工用于研究性脑膜炎球菌疫苗的BLA, http://www.pharmpro.com/news/2014/06/pfizer-submit-bla-investigational-meningococcal-vaccine?et_cid=3999881&et_rid=151674301&location=top.

4.9 案例研究#4.2

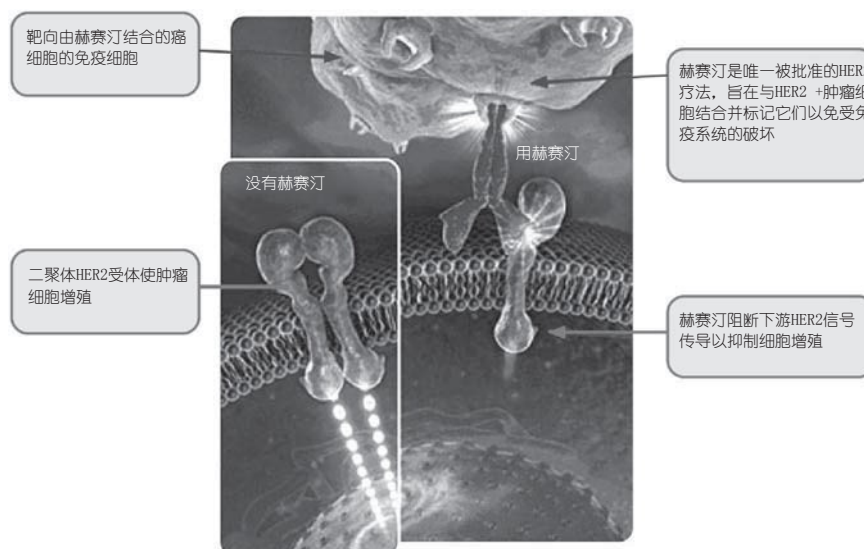
4.9.1赫赛汀和Tykerb

研究发现, 在约25-30%的早期癌症中, 由于HER2 / neu基因扩增, 癌细胞过表达HER2 / neu受体。名称HER2 / neu源自其与人表皮生长因子HER1的结构相似性, 并且neu是来自新神经母细胞瘤细胞系的致癌基因的衍生物。

曲妥珠单抗（赫赛汀）：

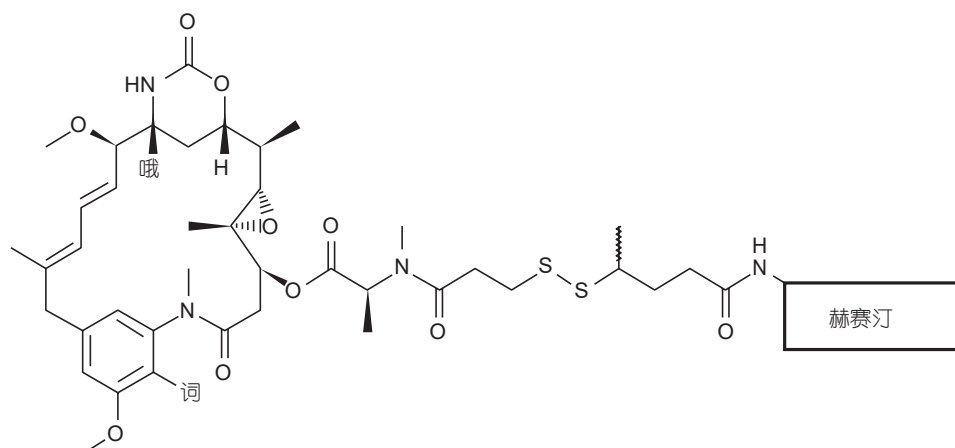
赫赛汀是一种靶向HER2 / neu受体的人源化MAb。它是具有人框架的IgG₁ kappa抗体和与HER2 / neu生长因子受体结合的鼠互补决定区（4D5）。根据分别检查HER2过表达和基因扩增的免疫组织化学（IHC）和荧光原位杂交（FISH）诊断测试，选择女性进行赫赛汀治疗。赫赛汀以无菌冻干形式提供，含有440mg曲妥珠单抗，400mg α，α-海藻糖脱水物，9.9mg L-组氨酸HCl，6.4mg L-组氨酸和1.8mg聚山梨醇酯20。

赫赛汀附着于HER2 / neu受体并激活补体系统（一系列参与免疫应答的血清和细胞相关蛋白）以破坏表达这些受体的那些细胞。通过这一行动，赫赛汀破坏了乳腺癌细胞增殖的信号通路；参考下图：



资料来源: Genentech, Herceptin (曲妥珠单抗), 2014年2月8日, <http://www.gene.com/gene/products/信息/肿瘤科/赫赛汀/factsheet.html>。

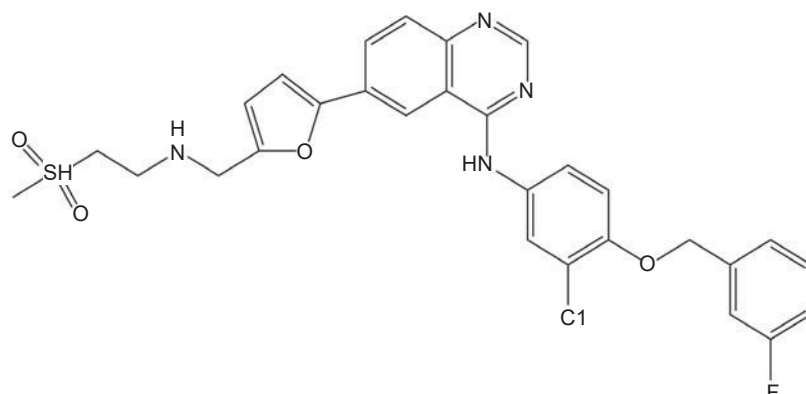
为了提高赫赛汀的有效性，开发了曲妥珠单抗（emtansine）（Kadcyla）。Kadcyla是由曲妥珠单抗（赫赛汀）组成的缀合抗体，其与称为mertansine的细胞毒性剂连接，如下所示。当赫赛汀与HER / 2 / neu受体结合时，美登素进入癌细胞并通过与微管蛋白结合而破坏它们。以这种方式，仅靶向并破坏癌细胞。



拉帕替尼 (Tykerb) :

Tykerb是一种小分子药物，可作为激酶抑制剂。它已于2007年被FDA批准用于卡培他滨（希罗达）的联合治疗

晚期HER-2阳性乳腺癌。活性成分的化学名称是N- (3-氯-4 - {[(3- 氟苯基) 甲基]氧基} 苯基) -6- [5 - ({[2- (甲基磺酰基) 乙基]氨基}甲基) -2-咪唑基] -4-喹唑啉胺 - 双 (4-甲基苯磺酸盐) 一水合物, $C_{29}H_{26}ClFN_4O_4S (C_7H_8O_3S)_2 \cdot H_2O$, 分子量为943. 5, 化学结构如下所示:



它是黄色固体, 在水中的溶解度为0. 007mg / mL。Tykerb片含有405mg活性成分, 非活性成分是硬脂酸镁, 微晶纤维素, 聚维酮和羟基乙酸淀粉钠。

Tykerb附着于HER-1和HER-2受体并阻断酪氨酸激酶反应, 从而关闭乳腺癌细胞的生长。通过将目标扩大到赫赛汀附着的HER-2之外, Tykerb可能在赫赛汀失败的情况下提供帮助。据推测, 多激酶抑制剂如Tykerb可能能够干扰更多的生物化学信号传导途径以阻断HER家族类型受体的功能。此外, Tykerb也可能有助于转移从乳房扩散到大脑的情况, 并且赫赛汀可能无法穿过具有大分子大小的血脑屏障 (参见图5. 4) 。

资料来源: 1. Jarvis, LM 2007, Battling Breast Cancer, Chemical & Engineering News, 84, pp. 21-27; 2. 食品和药品管理局2010年, Tykerb (拉帕替尼) 片剂, 2014年2月8日, <http://www.fda.gov/safety/MedWatch/safetyinformation/ucm200945.htm>; 3. 食品和药品管理局2013年, Kadcylla, 2014年2月8日, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/1254271b1.pdf; 莫伊, B. 等。2007, 'Lapatinib', Nature Reviews Drug Discovery, 6, pp. 431-432。

4.10 重点摘要

1. 生物制药主要是基于蛋白质的分子, 是天然生物化合物的复制品。目的是提供这些生物药物以改变或改变疾病状态下我们体内不希望的生物反应。生物制药的分子量为数万道尔顿, 与大多数小于500道的小分子药物不同。

2. 疫苗来自病原体的全部或片段，通过病原体的灭活或减毒或通过使用重组技术产生必需的分子。添加佐剂以增强疫苗的功效。
3. 抗体是模拟天然抗体或特别设计为与内源或外源蛋白质分子相互作用的蛋白质。它们是“Y”形分子，两个臂的尖端与抗原结合，而茎部分用于引发免疫反应以破坏抗原。尖端的可变性意味着它们可以结合许多不同的抗原。尖端的部分可以被毒素或放射性元素替代，以帮助破坏抗原。
4. 细胞因子如干扰素用于治疗肝炎，癌症和淋巴瘤，白细胞介素用于增强免疫应答，以及生长因子用于治疗贫血和调节肿瘤血管生成。
5. 胰岛素形式的激素用于治疗糖尿病和生长激素用于促进骨和组织生长。
6. 基因疗法是一种将基因传递到体内以替换有缺陷基因或插入新基因（如果它们在体内缺失）的技术。迄今为止，FDA尚未批准任何基因治疗产品。
7. 干细胞和细胞疗法是使用多能和全能细胞来产生健康的细胞和组织，以替代疾病状况中的错误细胞和组织。主要的伦理问题是细胞的来源和工作的可能性，导致人类的克隆。

4.11 检视问题

1. 描述不同类型的疫苗：举例说明通过传统方法和现有技术生产的疫苗。解释佐剂的使用如何有助于提高疫苗的功效。
2. 讨论流感病毒的结构和命名惯例。提供流感疫苗年度组成变化的原因。
3. 流感病毒有哪些特征，例如禽流感，一种潜在的大流行病毒？
4. 比较和对比不同类型的抗体免疫球蛋白。提供IgG抗体结构的详细描述，特别是它如何与抗原结合。
5. 解释为什么抗体的人源化是重要的，并且通过使用实例证明了随着技术的进步，抗体修饰的进展。
6. 提供将抗体与毒素和放射性元素结合的实例。
7. 描述人体免疫系统的工作原理，重点关注B和T细胞。
8. 针对生长因子的药物的作用机制是什么？描述一些最新药物的作用机制，如阿瓦斯汀。

9. 区分基于基因疗法和细胞疗法的技术。描述载体用于基因传递的用途。描述细胞疗法如何克服细胞排斥。
10. 通过引用实例来证明目前使用小分子和大分子药物治疗乳腺癌。

4.12 简短的回答和解释

1. 有关传统疫苗和新疫苗，请参阅第4.2.1和4.2.2节。第4.2.3节解释了疫苗效力增强的机制。
2. 解释血凝素和神经氨酸酶的作用（图表3.7和图4.2），然后是流感病毒分类的命名法以及FDA和WHO推荐用于制备多价疫苗的程序。
3. 禽流感非常致命，迄今已有60%的人感染死亡病例。通过重配和逐渐适应性突变的过程，病毒可能变得更加致命。
4. 参见4.3节和图4.1，比较和对比IgG，IgD，IgE，IgA和IgM的结构。解释IgG的重链和轻链结构以及与抗原结合的互补决定区。
5. 问题是由于人体抗小鼠抗体的产生引起的中和或过敏反应，因为身体将MAb视为外来的（参见第4.3.4节）。通过嵌合到人源化和完整的人类类型，抗体的人源化有助于解决这个问题。
6. 请参阅第4.3.5节。
7. 参见附表4.7。
8. 第4.4.2节显示了EPO，CSF和VEGF的作用。阿瓦斯汀的抗血管生成机制见附表4.13。
9. 请参阅第4.6和4.7节。基因治疗的载体列于表4.5。在细胞疗法中，抗排斥药物用于抑制移植细胞的排斥。
10. Herceptin和Tykerb是用于治疗乳腺癌的大小分子药物的例子。有关详细信息，请参阅第4.9节。

4.13 进一步阅读

Aagaard, L和Rossi, JJ 2007, 'RNAi疗法：原则，前景和挑战'，
Advanced Drug Delivery Reviews, 59, pp. 75-86。

Atun, RA和Sheridan, D (编辑)，2007年，生物制药行业的创新，World Scientific Pub.，新加坡。

Coico, R和Sunshine, G 2009, *Immunology: A Short Course*, 5th edn.，John Wiley & Sons, Hoboken, NJ。

Dubel, S 2007, 'Recombinant therapeutic antibodies', App. 微生物. 生物技术. 74, pp. 723-729.

食品和药物管理局2009年, *Gardasil (人乳头瘤病毒四价型6, 11, 16, 18) 重组疫苗*, 2014年2月9日, <http://www.fda.gov/安全/MedWatch/safetyinformation/ucml76846.htm>.

2012年2月10日, Lucentis 的食品和药物管理局, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125156s0069s00761b1.pdf.

Groves, MJ (ed.) 2006, *Pharmaceutical Biotechnology*, 2nd edn., Taylor & Francis, Florida.

Gruber, MF 2012, 支持发展和批准的监管途径

用新型佐剂配制的疫苗: 监管考虑因素和Chal-

lenges, FDA疫苗论坛, 2014年6月2日, <http://www.fda.gov/downloads/emergencypreparedness/medicalcountermeasures/ucm292045.pdf>.

行业专家 2013, 生物制药 - 全球市场概览, 2014年1月29日, <http://www.scribd.com/doc/153893824/Biopharmaceuticals-%E2%80%93-A-Global-市场概况>.

Jones, D 2007, “癌症疫苗即将来临”, *Nature Reviews Drug Discovery*, 6, pp. 333-334. Kumar, CS, Deepesh, G, Mahavir, Y和Archana, T 2012, “食用疫苗: 疟疾疫苗开发的新平台”, *真核基因表达评论*, 22, 第243-248页.

Lewis, SM等人. 2014年, “通过基于结构的正交Fab界面设计生成双特异性IgG抗体”, *Nature Biotechnology*, 在线发表, doi: 10.1038/nbt.2797, 2014年2月7日, <http://www.nature.com.ezproxy2.library.usyd.edu.au/NBT/杂志/vaop/n当前/全/nbt.2797.html>.

Linke, R, Klein, A和Seimetx, D 2010, 'Catumaxomab - Clinical development and future direc', *mAbs*, 2, pp. 129-136.

麻省总医院 2013, Gene Therapy, 2014年2月10日, <http://www.mayoclinic.org/tests-proceduresES/基因治疗/基础/定义/PRC-20014778?p=1>时.

国家癌症研究所2011年, 癌症疫苗, 2014年2月9日, <http://www.cancer.gov/cancertopics/资料单/治疗/癌症的疫苗>.

NIH 2014, 骨髓移植, 2014年2月10日, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/条/003009.htm>.

理查兹, 2012年, 基因疗法抵达欧洲, 科学家, 2014年2月10日, <http://www.the-scientist.com/articles.view/articleNo/33166/title/Gene-Therapy-Arrives-inEurope/>.

Shargel, L, Yu, A和Wu-Pong, 2012, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 第6版, The McGraw-Hill Companies, Inc., New York, NY.

Walsh, G 2003, *Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology*, 2nd edn., John Wiley & Sons, Chichester, West Sussex.

Walsh, G 2010, “Biopharmaceutical benchmarkmarks - 2010”, *Nature Biotechnology*, 28, pp. 917-924.

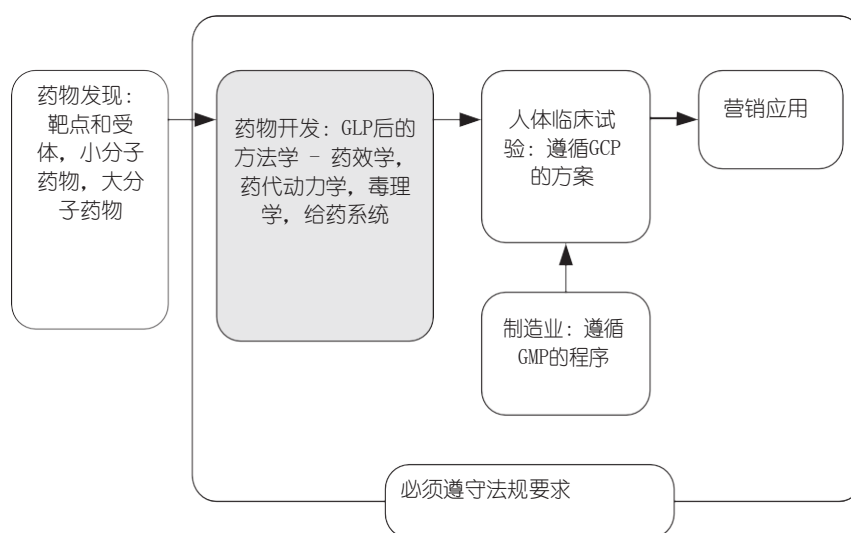
Walsh, G和Jefferis, R 2006, “治疗性蛋白质背景下的翻译后修饰”, *Nature Biotechnology*, 24, pp. 1241-1252.

Wink, M (ed.) 2006, *分子生物技术导论*, Wiley-VCH, 德国. 2014年世界卫生组织, 人类禽流感, 2014年2月9日,

<http://www.who.int/ith/updates/20140123/en/>.

2013年世界卫生组织, 2013 - 14年北半球流感季节使用的流感病毒疫苗推荐组成, 2014年1月31日, http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/.

药物开发和临床前研究



5.1 介绍

在前面的章节中，我们讨论了新药的发现。在鉴定出先导化合物后，对其进行显影处理以优化其性能。开发过程包括先导化合物的药理学研究

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。

©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

它对毒性，致癌性，致突变性和生殖发育的影响。这些数据对于确定先导化合物作为潜在药物的安全性和有效性非常重要。

理想的药物是有效的，有效的和特异性的，即它必须对特定的靶向生物化学途径具有强烈作用并且对所有其他途径的影响最小，以减少副作用。实际上，没有药物是完全有效且绝对安全的。药理研究的目的是获得关于先导化合物的安全性和有效性的数据。可能需要多次优化先导化合物以产生用于临床试验的潜在候选药物。

药物的效力，功效和安全性取决于药物 - 靶标相互作用的化学和结构特异性。在药理学中，我们关注药效学（PD），药代动力学（PK）和毒性。简而言之，PD涉及药物对靶标的作用，而PK则涉及身体对药物的作用。临床前（也称为非临床）研究中的毒性信息使我们对潜在药物的安全性方面充满信心。PD，PK和毒性的这些数据使得能够为临床试验设定剂量和给药方案。

虽然制药公司越来越多地使用体外方法来评估药理学反应，但药理学发展的某些方面除了在动物体内试验中研究潜在药物在生命系统中的作用外别无选择。然而，任何支持监管部门提交的临床前安全性和毒性的研究，包括使用动物的药理学和毒性研究，都受到良好实验室规范（GLP）的严格指导方针的监管，要求科学家遵循既定的方案。读者可参考FDA 21 CFR Part 58非临床实验室研究的良好实验室规范（2013）。该法规详细说明了旨在支持临床试验和营销许可申请的非临床实验室研究的要求（研究性新药[IND]，新药申请[NDA]和生物制剂许可申请[BLA]；参见第8章）在美国。重要的是要指出，GLP并非旨在规定用于临床前研究的科学，而是为了确保和保护研究的完整性以使结果可靠。本指南的内容清单见附件5.1。

其中一些要求的示例如下：

- 人员必须具备进行非临床研究的教育，培训和经验
- 应建立质量保证单位
- 必须对研究材料的特性，强度，纯度，稳定性和均匀性进行适当测试
- 必须提供适当的人员，资源，设施，设备，材料和方法
- 研究必须在专门设计的协议下进行，并建立适当的质量体系来处理数据，偏差和报告
- 必须隔离动物，检查其健康状况，并且必须给予适当的福利

- 非临床实验室研究必须按照协议进行。

图表5.1 FDA 21 CFR第58部分非临床实验室研究的良好实验室规范：目录

一般规定范围定义

适用于在赠款和合同下进行的研究检查测试设施

组织和人事人员

测试设施管理研究主任

质量保证单位设施

一般

动物护理设施动物供应设

施

处理测试和控制物品的设施实验室操作区

域

标本和数据存储设施设备

设备设计

设备的维护和校准测试设备操作

标准操作程序试剂和溶液动

物护理

测试和控制文章

测试和控制物品特性测试和控制物品

处理物品与载体的混合物

非临床实验室研究方案的议定书和行为

进行非临床实验室研究记录和报告

报告非临床实验室研究结果存储和检索记录和数

据

保留记录取消测试设施资格

目的

取消资格的理由

听取关于取消资格的最终命令的通知和机会

取消资格的行动

关于取消资格的信息的公开披露取消资格的替代或额外

行动赞助商暂停或终止测试设施恢复不合格的测试设施

资料来源：美国食品和药物管理局2013年，CFR - 联邦法规标题第21部分
58 2014年2月25日，非临床实验室研究的良好实验室规范，
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=58&showfr=1>

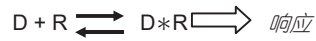
药物开发也延伸到配方和交付。给予患者的大多数药物不仅包含活性药物成分（API，与受体或酶相互作用的药物分子）。通常添加其他化学组分以改善制造加工或增强药物的稳定性和生物利用度，例如使用疫苗佐剂。将药物有效递送至靶位点是优化功效和减少副作用的重要因素。开发过程还包括设计和开发新的制造和测试方法，以符合法规要求，经济有效地生产药物。药物是根据良好生产规范制造的，第9章和第10章对此进行了讨论。

5.2 药效学

药效学PD的化学和结构方面在第2, 3和4章中讨论，其中我们考虑了药物 - 靶标相互作用。当药物与靶标结合时，它可以将受体调节为激动剂或拮抗剂，或者在酶的情况下充当诱导物或抑制剂。锁定和关键的化学和结构相互作用是实现有效和安全药物的先验。在本章中，我们将重点关注药物 - 靶标相互作用的定量数学关系，以及第2, 3和4章中涉及的化学和结构方面。

PD是确定剂量反应效应的研究。我们感兴趣的是找出药物对某些特定反应的影响，例如心率，酶水平，抗体产生或肌肉松弛或收缩。当药物与受体结合时，随后的反应是复杂的。以下示例是一个理想化的案例，

这说明了药物 - 受体相互作用：



其中D是药物，R是受体，D * R是药物 - 受体复合物。

响应可以是局部的或通过信号转导过程。药物与受体结合的正向反应速率与药物和受体的浓度成正比。相反，逆反应的速率，即药物 - 受体复合物的解离，与药物 - 受体复合物的浓度成比例。在平衡时，正向和反向反应都是相等的。在数学上，我们有：

$$k_1[D][R] = k_{-1}[D * R] \quad (5.1)$$

其中 k_1 是正向反应速率常数， k_{-1} 是反向反应速率常数， $[D]$ ， $[R]$ 和 $[D * R]$ 是药物，受体和药物的浓度 - 受体复合物，分别。

重新排列公式 (5.1)，我们得到：

$$\frac{[D][R]}{[D * R]} = \frac{k_{-1}}{k_1} = K_D \quad (5.2)$$

其中 K_D 是平衡解离常数。

当一半受体结合时，我们得到 $[R] = [D * R]$ 。代入方程式

(5.2)， K_D 等于 $[D]$ 。这意味着 K_D 是药物的浓度，在平衡时，它将与受体数量的一半结合。

如果我们认为所有可用的受体为100%且 $[D * R]$ 是在结合位点具有药物的被占用受体，那么 $[R]$ - 其是游离的，未被占据的受体的百分比 - 可以用100替代 - $[D * R]$ 。公式 (5.2) 可以改写为：

$$[D] = \frac{K_D[D * R]}{100 - [D * R]} \quad (5.3)$$

方程式 (5.3) 是双曲线函数，显示药物剂量 $[D]$ 与药物 - 受体相互作用产生的效应 $[D * R]$ 之间的关系。该剂量效应或剂量反应曲线的图形表示如图5.1所示。该图表明，在低剂量下，效果与剂量成比例地近似线性。然而，随着剂量的增加，效果的回报逐渐减少。达到最大值，此时所有可用的受体都与药物分子结合。剂量的进一步增加不会产生任何效果增加。点 $E_{\text{最大}}$ 是最大效应， EC_{50} 是产生50%最大效应的药物浓度。

通常，剂量 - 效应曲线使用剂量的对数标度重新绘制。这会产生S形曲线，如图5.2所示。它是一种数学变换，其显示20-80%最大效应量表的近似线性部分，其通常是治疗药物的剂量水平。尽管伴随不良反应风险的增加，但80%以上的剂量提供的治疗效果几乎没有增加。

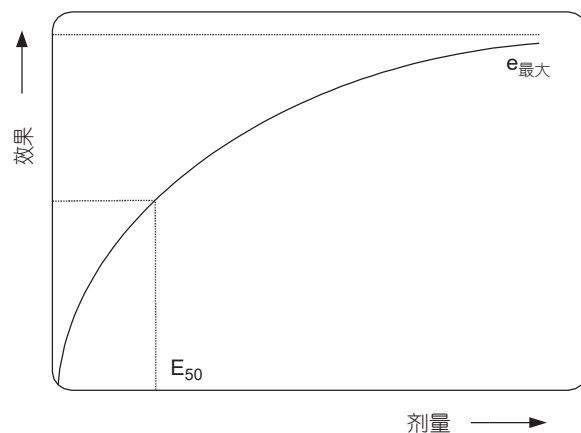


图5.1剂量 - 效应曲线。

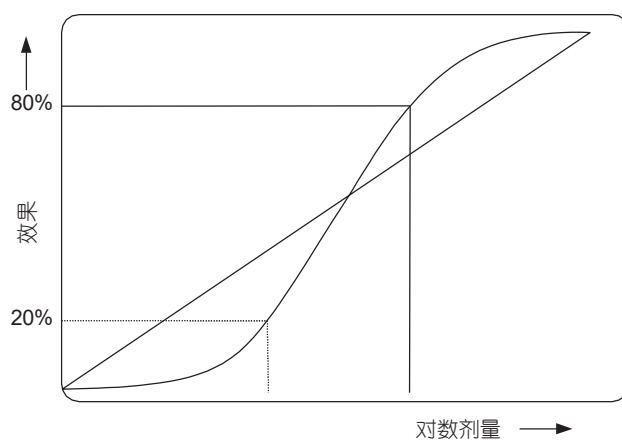


图5.2剂量对数刻度的剂量 - 效应曲线。

科学家们还研究了药物的效力，有效性，安全范围和治疗指数。下面参考图5.3和5.4描述这些术语。

效力：这是产生效果所需的剂量。强效药物以低剂量引发效果。

有效性：这是效果或反应的强度。它是药物对受体亲和力的量度。有效的药物是可以在 $e_{\text{最大}}$ 附近实现效果的药物。

治疗指数：指数由比率给出：

$$\frac{1d_{50}}{ed_{50}} \quad (5.4)$$

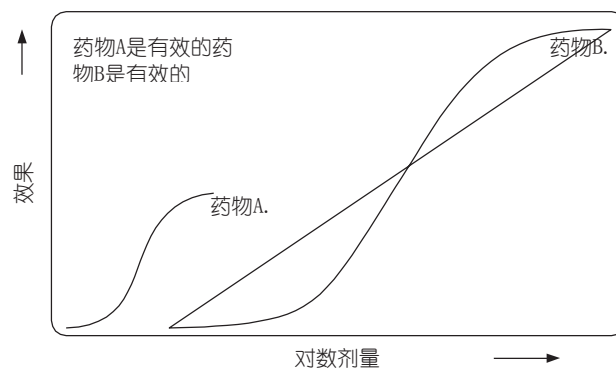


图5.3效力和有效性。

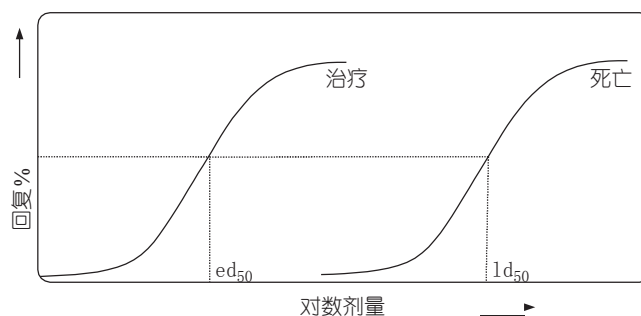


图5.4治疗指数。

其中 LD_{50} 是50%人口的致死剂量， ED_{50} 是50%人口的有效剂量。

与 LD_{50} 相比， ED_{50} 越低，药物的治疗指数越高。

安全边界：这是两种剂量的分离：一种产生治疗效果，另一种引发不良反应。标准安全边际（SSM）由下式给出：

$$ssm = \frac{ld_1 - ed_{99}}{ed_{99}} \times 100 \quad (5.5)$$

其中 LD_1 是1%人口的致死剂量， ED_{99} 是99%人口的有效剂量。

当 ED_{99} 和 LD_1 剂量之间存在显著差异时，实现了很大的安全限度。

5.3 药代动力学

对于药物与靶标相互作用，它必须以足够的浓度存在于具有受体的细胞周围的流体介质中。药代动力学（PK）是药物吸收，分布，代谢和排泄（ADME）动力学的研究。它分析了人体在给药后处理药物的方式以及将药物运输到药物 - 受体相互作用的特定部位。例如，一个人头痛并服用阿司匹林来减轻疼痛。阿司匹林如何从我们的口腔到达头痛所在的大脑部位，并采取行动减轻疼痛？

有几种方法来管理药物。它们如下：

- 静脉
- 口服
- 口腔
- 舌下
- 直肠的
- 皮下
- 肌肉
- 透皮
- 局部的
- 吸入。

除静脉内给药外，药物直接注入血液中，所有给药途径都要求药物在进入血液分子之前被吸收，以便分配到目标部位。代谢可以在分配到作用部位之前，例如，在口服给药的情况下。人体也有通过排泄来消除药物的清除过程。我们考虑下面的部分中的吸收，分布，代谢和排泄，参考图5. 5。

5.3.1 运输机制

除静脉注射外，药物分子必须穿过细胞膜才能到达目标部位。有四种基本的传输机制：

- 被动扩散
- 促进扩散
- 主动运输
- 胞饮作用。

被动扩散：扩散是分子在流体中的随机运动。如果流体被半透膜隔开，更多溶解的分子将从较高浓度侧扩散到较低浓度侧

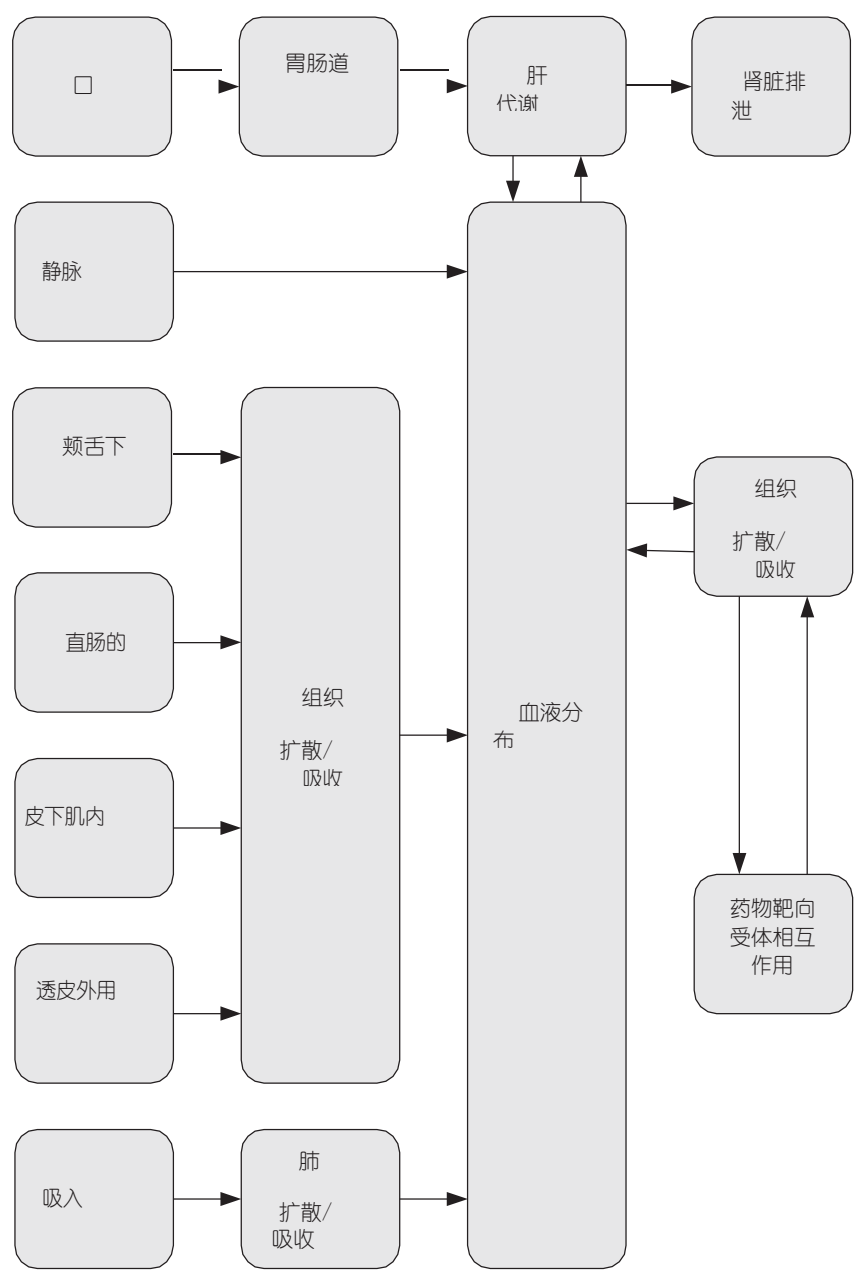


图5. 5药物吸收，分布，代谢和排泄的示意图。

而不是相反的方向。该过程将持续到达到平衡，从而双方具有相同的浓度。当达到平衡时，在两个方向上有相同数量的分子穿过膜。

药物分子通过细胞膜转运。由于膜的脂质双层结构（附录2），非极性（脂溶性）分子能够扩散并穿透细胞膜。然而，极性分子不能通过被动扩散容易地穿透细胞膜并依赖于其他运输机制。

脂溶性决定了药物分子穿过胃肠道，血脑屏障和其他组织的准备程度。分子大小是决定药物在膜上扩散的另一个因素，较小的分子能够更容易地扩散。图5.2描述了药物分子在细胞膜上扩散的动力学。

促进扩散：已经观察到极性药物分子穿过细胞膜。传输机制是通过载波系统。跨膜载体，例如蛋白质，与受体相似并与极性和非极性药物分子结合。它们促进药物在细胞膜上的扩散。促进扩散速率比被动扩散快，并且可以通过酶或激素控制。促进扩散是从高浓度区域到低浓度区域。然而，这些载体或转运蛋白可能在高药物浓度下变得饱和。在这种情况下，运输速度稳定，直到载体被清除药物以准备另一个运输周期。

主动运输：主动运输机制需要能量来驱动药物的运输，从低到高的浓度梯度。运输速度取决于通过许多生物途径的载体和能量供应的可用性。

胞饮作用：胞饮作用涉及细胞吞噬液体。该过程开始于细胞膜在含有药物的流体周围的折叠。然后膜融合并形成具有流体核心的囊泡。以这种方式，药物被带入囊泡内的细胞内部。

5.3.2 吸收

口服给药：口服途径是最常用的给药方式。对于被吸收到血液中的药物，它必须可溶于胃肠道的液体中。药物通常用赋形剂（活性药物以外的成分）配制，以改善制造和溶解过程（参见第5.6节）。

我们的胃肠道内衬有上皮细胞，药物必须穿过细胞膜（参见图5.2）。在pH值较低的胃中，弱酸性药物被吸收得更快。在pH值高的肠道中，弱碱性药物优先被吸收。图5.6显示了不同pH环境下药物的吸收情况。

图表5.2药物的扩散

大多数药物是弱酸或碱。在不同的pH条件下，它们被电离并且不能通过细胞膜扩散。该电离过程如下所示：

弱酸： $AH \leftrightarrow A^- + H^+$

$$pK_a = \text{pH 值} + \log_{10} \frac{[A^-]}{[AH]} \quad (5.6)$$

弱基： $BH^+ \leftrightarrow B + H^+$

$$pK_a = \text{pH} + \log_{10} \frac{[B]}{[BH^+]} \quad (5.7)$$

AH和B分别是非离子化的酸和碱， A^- 和 BH^+ 是离子化形式。AH和B的脂溶性取决于药物的化学结构。在大多数情况下，它们具有足够的溶解度以扩散穿过细胞膜。然而，如等式所示，pH环境影响药物的电离。我们用阿司匹林（一种弱酸性药物， $pK_a = 3.5$ ）作为例子来说明这一点并应用公式（5.6）：

血液：高pH（7.4）环境	胃：低pH（3.0）环境
$3.5 = 7.4 + \log_{10} \frac{[A^-]}{[AH]}$ $\log_{10} \frac{[AH]}{[A^-]} = -3.9$ $\frac{[AH]}{[A^-]} = 0.00126$	$3.5 = 3.0 + \log_{10} \frac{[A^-]}{[AH]}$ $\log_{10} \frac{[AH]}{[A^-]} = 0.5$ $\frac{[AH]}{[A^-]} = 3.16$

电离形式占主导地位。因此，脂溶性较低。有更多的离子形式。因此，脂溶性更强。

使用方程（5.7），使用类似的方法计算碱性药物的非离子化形式。

资料来源：Rang, HP, Dale, MM, Ritter, JM和Gardner, R 1995, Pharmacology, 3rd edn., Churchill Livingstone, New York, p. 70。

实际上，药物穿过细胞膜的工作不仅仅是被动扩散。大多数药物都被肠道吸收。通常，如果服用口服药物并且需要快速反应，则空腹服用药物以确保快速通过胃以便在肠中吸收。

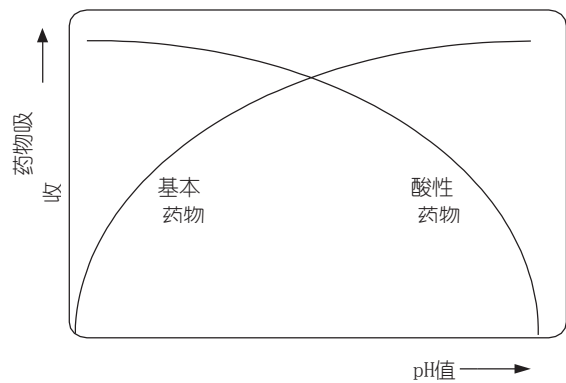


图5. 6不同pH环境下药物的吸收情况。

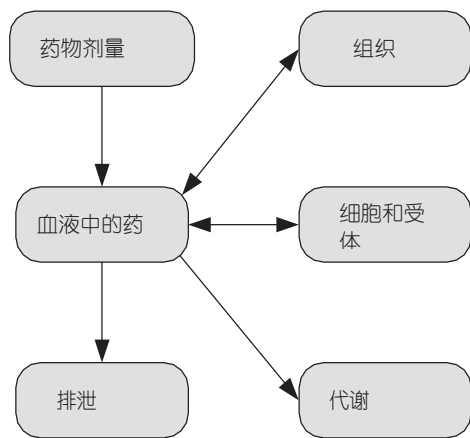


图5. 7体内药物的过程。

通过胃肠道吸收的药物进入肝门静脉，肝静脉排入肝脏。肝脏代谢药物，导致药物与受体相互作用的可用性降低。这被称为首过代谢。图5. 7给出了体内药物过程的示意图。

图5. 8显示了单次剂量时血流中药物浓度随时间的变化曲线。在给药后的某个时间，药物吸收速率等于清除率。这是一种称为“稳态”的均衡条件。

曲线下面积（AUC）表示血液中的药物总量。它是药物生物利用度的量度。通过静脉内注射和口服途径施用的血流中药物浓度的比较提供了口服药物的生物利用度的信息。这是因为口服药物在到达一般血液循环之前在肝脏中代谢（参见第5. 3. 4节），而在静脉内注射中注射药物的总量

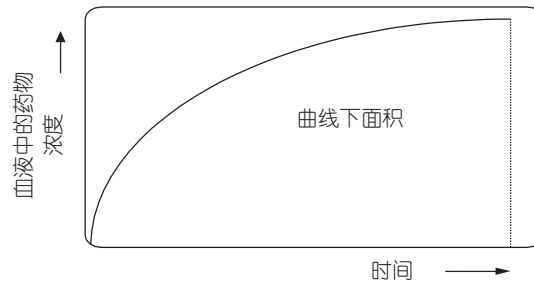


图5. 8单次剂量时血流中的药物浓度与时间的关系。

直接进入血液。通常，口服剂量高于静脉内剂量以考虑首过代谢的影响。

口腔和舌下给药：药物可以通过口腔吸收。颊（在牙龈和面颊之间）和舌下（舌下）可以是药物施用的有效手段。在这两种情况下，药物都可以进入血液循环而没有肝脏中的首过代谢。

直肠给药：当患者不能口服药物并且其他一些途径不切实际时，可以应用直肠给药。通过直肠给药的药物被吸收并部分地绕过肝脏。然而，在某些情况下，药物的吸收可能是不可靠的。

皮下和肌肉内给药：皮下和肌肉内给药可用于递送基于蛋白质的药物。药物的吸收比口服途径快。吸收速率由血流模式和药物分子在组织中的扩散决定。

透皮和局部给药：透皮给药是将药物应用于皮肤表面。药物被血液吸收并输送到受体，受体可能远离透皮贴剂所在的皮肤部分。第一次通过新陈代谢被规避。局部给药是将药物用于局部效应。局部应用的典型区域是皮肤，眼睛，喉咙，鼻子和阴道。

吸入管理：药物的气溶胶颗粒可以吸入肺部。由于肺泡的表面积大，吸收快速有效。由于肺部供应丰富的毛细血管，吸入药物的分布非常快（参见有关可吸入胰岛素的图4. 15）。

静脉内给药：当注射药物时，可以认为整个剂量在血流中可用于分配到目标部位。因此，与其他给药途径不同，可以控制剂量

由于扩散和肝脏代谢过程，药物的生物利用度可能是不可预测的。静脉注射是给予基于蛋白质的药物的正常途径，因为如果由于胃肠道中的pH条件而口服，它们可能被破坏。

静脉注射药物作用的开始很快，这种方法对急诊病例特别有用。然而，静脉注射可能是最危险的。一旦注射药物，就没有办法阻止它在全身循环。血液在体内的完全循环需要大约一分钟，因此几乎可以立即发生不良反应。

5.3.3 分配

当药物在血液中时，它被分配到各种组织中。分配模式取决于许多因素：

- 组织的血管性质
- 药物与血浆中蛋白质分子的结合
- 药物的扩散。

当组织灌注血液供应时，血液中的药物分子被迅速输送到组织直到达到平衡。相反，药物可以与血液中的蛋白质结合，例如白蛋白，使得可用于分配到组织的蛋白质较少。通常，酸性药物与白蛋白结合，而碱性药物与糖蛋白结合。药物分配的第三个因素是被动扩散。脂溶性药物可以比极性药物更容易地穿过细胞膜并进入组织以与受体相互作用。

分布容积（Vd）是一个重要参数。它由以下等式表示：

$$Vd = \frac{\text{剂量}}{C_b} \quad (5.8)$$

其中Vd是假设的体积，Cb是血液中的药物浓度。

当Cb低时，Vd可能变得很大，比60-70L左右的人体积大很多倍。高脂溶性药物具有非常高的分布容量。保留在血液中的脂质不溶性药物具有低Vd。

例如，肥胖会影响Vd，因为脂溶性药物会扩散到肥胖者的脂肪组织中。Vd是用于确定药物施用后药物达到平衡的负荷剂量的有用参数。

药物的分布限于两个方面：大脑和胎盘。有关药物如何跨越这些障碍的简要说明，请参阅图表5.3。图表5.4提供了一种通过血脑屏障输送药物的潜在新方法。

5.3.4 代谢

许多药物在体内代谢；它们的化学结构发生了改变，药理活性降低了。肝脏是代谢药物的主要器官；肾脏扮演次要角色。一些药物在组织系统中代谢。

图5. 3药物分布障碍血脑屏障 (BBB)

在某些类型的药物中，药物向脑组织的分布受到限制。原因是大脑周围有结缔组织细胞鞘，星形胶质细胞，形成极大地药物被动扩散的屏障。此外，脑毛细血管的内皮细胞更紧密地结合在一起，进一步减少了极性药物向大脑的扩散。然而，脂溶性药物可以更容易地扩散到大脑中并产生它们的作用。

对于靶向大脑的神经药物，如神经退行性疾病（阿尔茨海默氏症，多发性硬化症），精神病学或心理治疗，中风和传染病，使用体内和体外模型测试候选药物以评估药物化合物的转移穿过BBB。

胎盘屏障

胎盘屏障由母体和胎儿循环系统之间的几层细胞组成。极性药物的扩散是有限的。然而，脂溶性药物可以通过屏障。胎儿富含脂质，可形成用于整合脂溶性药物的储库。

图表5. 4血脑屏障的药物输送

利用狂犬病病毒可以传播到大脑神经元的知识，科学家模仿其传递系统。短的29个氨基酸的肽链衍生自狂犬病病毒糖蛋白（RVG）。RVG与神经元上的乙酰胆碱受体和血脑屏障的内皮细胞结合。通过这种相互作用，可以实现经血管输送。

该药物（在这种情况下是siRNA）与RVG肽偶联并成功递送至小鼠神经元。这项工作开辟了使用RVG作为与大脑神经元相互作用的药物的传递工具的可能性。

资料来源：Kumar, P等人的数据。2007年，“小干扰RNA向中枢神经系统的血管外递送”，Nature, 448, 第39-43页。

在肝脏中发生两种类型的生化代谢反应：I期和II期反应。I期反应是氧化，还原和水解，将药物转化为代谢物。称为细胞色素P-450（CYP）的一族酶负责这些反应。已经表征了超过50种CYP酶，但只有六种是大多数药物代谢的原因。它们是CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2A6, CYP2E1和CYP3A4;他们主要是找到的

图表5. 5代谢研究

代谢研究的目的是 (i) 鉴定代谢途径和 (ii) 研究药物 - 药物相互作用的可能性。

药物遗传学影响药物的治疗效果。通常由P-450 2D6酶代谢的药物在约7%的高加索人群中不会被代谢。药物的共同给药可能具有不同的作用，其是 (i) 加和，协同作用或 (ii) 拮抗作用。

一些药物以前药形式给药。它们被代谢，代谢物引发与受体的相互作用。

已经克隆了P-450酶，并且可以使用这些酶系统进行体外研究。可以通过将药物与P-450酶一起温育来研究代谢途径。同样，可以研究药物 - 药物相互作用。

资料来源：2012年食品药品监督管理局数据，行业指南：药物相互作用研究 - 2012年研究设计，数据分析，给药意义和标签建议，2014年2月25日，[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory%20Information/UCM292362.pdf) 信息 / 时代启示 / UCM292362. pdf

在肝脏中，将脂溶性药物转化为更多的水溶性代谢物。II期反应涉及亚组的添加或结合，例如-OH，-NH和-SH给药物分子。P-450以外的酶是这些反应的原因。这些反应产生更多极性分子，这些分子脂溶性较低并且从体内排出。图表5. 5描述了FDA推荐的一些药物代谢/药物相互作用研究。

5.3.5 排泄

药物通过以下途径从体内排出：

- 肾脏
- 肺
- 肠和结肠
- 皮肤。

肾脏是清除体内药物最重要的器官。与脂溶性药物相比，水溶性药物的清除速度更快。药物的挥发性和气态副产物由肺呼出。一些药物被重新吸收到肠道和结肠中，然后作为固体废物排出。另一种清除机制是药物通过皮肤排出汗液。就化学反应而言，药物消除涉及许多过程，例如缀合，水解，氧化，还原和蛋白水解。

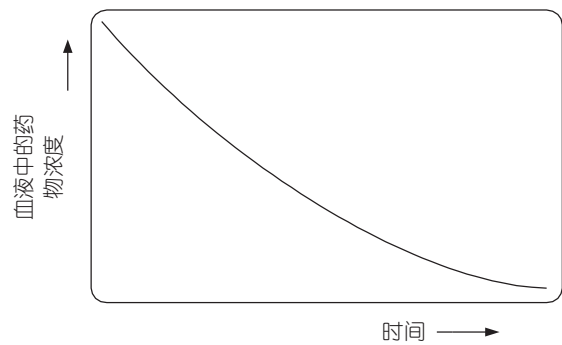


图5. 9从血液中清除药物。

药物的清除由以下表达式给出：

$$CL = \frac{\text{药物消除率}}{\text{血液中的药物浓度}}$$

(5.9)

典型的药物清除曲线如图5. 9所示。图5. 9中的曲线是一阶曲线，即消除率与血液中的药物量成比例。随着血液中药物的量减少，消除率也降低。另一个经常使用的术语是“半衰期”。这是清除体内剩余药物的一半（50%）所需的时间。在数学上，它由下式给出：

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k} \times V_d$$

(5.10)

其中k是药物消除率。
半衰期概念在表5. 1中进一步说明。
在一阶简单近似中，在时间t时体内药物的浓度是（谁）给的：

$$C_d(t) = C_d(0) e^{-kt}$$

(5.11)

表5. 1半衰期计算

半数人数	身体中的药物量	
	百分比消除	剩余百分比
0	0.0	100.0
1	50.0	50.0
2	75.0	25.0
3	87.5	12.5
4	93.8	6.2
5	96.9	3.1
6	98.4	1.6

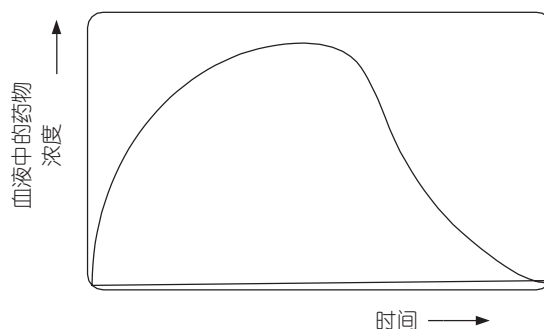


图5.10单剂量后的药物血浆浓度。

其中 $C_d(t)$ 是时间 t 时体内药物浓度， $C_d(0)$ 是时间0时体内药物浓度， k 是药物消除速率。

可以重新排列等式以给出：

$$k = \frac{\ln(C_{d1}) - \ln(C_{d2})}{t_2 - t_1} \quad (5.12)$$

其中 $\ln(C_{d1})$ 是时间1处 C_d 的自然对数，而 $\ln(C_{d2})$ 是时间2处的自然对数， t_1 和 t_2 分别指时间1和时间2。

5.3.6 药代动力学结果的应用

通过结合图5.8和5.9，我们得到了图5.10所示的情况。药物吸收后，进入血液，浓度增加，直至达到稳定状态。随着时间的推移，消除过程接管，药物浓度降低。

图5.10将是给予单剂量药物的情况，但这种情况很少发生。通常施用超过一剂以维持药物的治疗水平 - 已经从剂量响应与药物浓度的药效学研究确定的水平。在通过排泄过程清除药物之前，给予另一剂量以使药物浓度保持稳定状态并获得最大效果。如图5.11所示。

有时首先给予较大剂量；这称为负荷剂量（参见第5.3.3节）。它迅速建立到稳态水平。之后，给予较小剂量以维持稳定状态。

5.4 毒理学

除了药效学和药代动力学的临床前研究之外，潜在药物的毒理学研究对于证明在临床试验中给予人类之前是安全的至关重要。毒理学研究显示该药物的功能和形态学影响。它们通过确定这些效应的模式，部位和作用程度，剂量关系，性别差异，潜伏期以及进展和可逆性来进行。

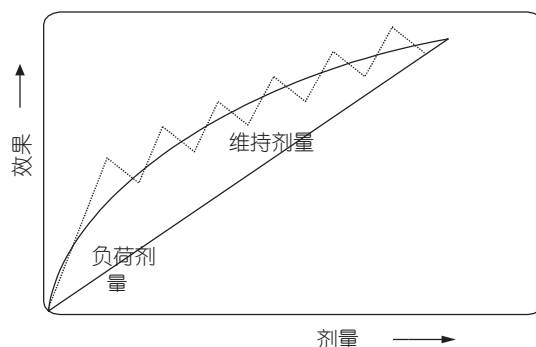


图5. 11多剂量以保持最大效果。

我们在图表5. 6中总结了国际协调会议（ICH）毒理学和药理学研究指南（有关ICH的更多信息，请参阅第7. 11节）。附录7显示了监管评审员在为研究性新药（人体临床试验）和新药申请（药物上市许可）批准提交潜在药物时检查的药效学，药代动力学和毒理学信息的类型。该信息摘自FDA指南审查员：药理学/毒性审查格式（2001年）。

5.4.1 毒性

确定药物的毒性是必须的。在啮齿动物和非啮齿动物中建立最大耐受剂量和曲线下面积。有两种类型的毒性研究：单剂量和重复剂量。单剂量急性毒性试验用于多种目的，包括重复剂量的确定，毒性器官的鉴定，以及在人临床试验中提供起始剂量的数据。

实验在动物身上进行，通常在两种哺乳动物物种上进行：啮齿动物（小鼠或大鼠）和非啮齿动物（兔）。研究了两种不同的给药途径；一种是人体临床试验的预期途径，另一种是静脉注射。监测动物的各种特征，包括体重，临床体征，器官功能，生化参数和死亡率。在研究完成时，杀死动物并进行尸体解剖以分析器官，尤其是药物的靶器官。

对两种动物（啮齿动物和非啮齿动物）进行重复剂量慢性毒性研究。目的是评估药物对动物的长期影响。测量血浆药物浓度并进行药代动力学分析。研究的重要功能是心血管，呼吸系统和神经系统。在研究结束时保留动物以检查毒性恢复。表5. 2显示了支持临床试验和上市许可申请所需的动物研究的持续时间。附录7总结了提交给监管机构的信息。

一般而言，毒性研究的方法有50倍。这意味着应选择动物毒性研究中的高剂量，以便在第2阶段和第3阶段提出的最高剂量的预期临床暴露下产生50倍的暴露量。

图表5.6 ICH安全研究指南

S1:	致癌性研究	
S1	人类药物S1A的啮齿动物致癌性研究	需要药物的
致癌性研究		
S1B	测试药物中的致癌性	
S1C(R2)	药物致癌性研究的剂量选择	
S2:	遗传毒性研究	
S2(R1)	针对人用药物的遗传毒性测试和数据解释指南	
S3:	毒代动力学和药代动力学	
S3A	关于毒代动力学指南的注释：毒性研究中系统暴露的评估	
S3B	药代动力学：重复剂量组织分布研究指南	
S4:	毒性测试	
S4	动物慢性毒性试验的持续时间（啮齿动物和非毒性试验）	
S5:	生殖毒理学	
S5(R2)	检测药品再生毒性及对男性生育能力的毒性	
S6:	生物技术产品	
S6	生物技术衍生药物的临床前安全性评估	
S7:	药理学研究	
S7A	人类药物的安全药理学研究	
S7B	人体药物延迟性心室复极（QT间期延长）潜力的非临床评价	
S8:	免疫毒理学研究	
S8	人类药物的免疫毒性研究S9	抗癌药物的非临
床评价S9	抗癌药物的非临床评估S10	照片安全评估
S10	药品的安全性评价	

资料来源：2014 年国际和谐会议，安全指南，2014 年 2 月 23 日，
<http://www.ich.org/products/guidelines/safety/article/safety-guidelines.html>. 经 ICH 许可转载。

对人类的研究。它适用于小分子药物，但也有基于给药途径的例外，例如，局部，吸入。ICH临床前安全性评估生物技术衍生药物，S6（R1）中描述了用于大分子药物的非临床研究的高剂量选择。

5.4.2 致癌性

进行致癌性研究以鉴定药物的致肿瘤潜力。药物连续给予动物至少6个月。大鼠通常是

表5. 2重复剂量毒性研究的持续时间，以支持临床试验和营销许可

支持临床试验的重复剂量毒性研究的最短持续时间_____		
最长持续时间 临床试验	鼠害	非啮齿类动物
最多2周	2周*	2周
2周到6个月之间	与临床持续时间相同	与临床持续时间相同
> 6个月	试验6个月	试验9个月†

重复剂量毒性研究的最短持续时间，以支持营销许可__		
最长持续时间 临床试验	鼠害	非啮齿类动物
最多2周	1个月	1个月
> 2周到1个月	3个月	3个月
> 1个月至3个月	6个月	6个月
> 3个月	6个月	9个月†

读者可参阅食品药品监督管理局2008年，“人体临床试验行为和药品营销许可非临床安全性研究指南”，2014年2月23日，<http://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm129524.pdf>

*在日本，如果对至少一个物种（通常是啮齿动物）进行了至少2周的重复剂量毒性研究，并对卵巢进行了仔细的组织病理学评估，那么可以将具有潜力的女性纳入临床试验。

†欧盟和儿科应用的具体条件。

使用，但可能需要另一项啮齿动物研究。使用针对人类的给药途径进行研究。收集激素水平，生长因子和组织酶活性的数据。在实验结束时，处死动物并检查组织。附录7总结了提交给监管机构的信息。

5.4.3 遗传毒性

这些研究旨在确定药物化合物是否可以诱导基因突变。标准的测试电池是：

- 评估细菌反向突变试验中的遗传毒性（Ames试验，参见图表5. 7）
- 使用体外方法检测染色体损伤（小鼠淋巴瘤tk检测，评估药物引起胸苷激酶突变的潜力的试验[tk]）
- 使用啮齿动物造血细胞检测染色体损伤。

图表5.7 Ames测试

Ames试验基于细菌鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 突变的逆转。鼠伤寒沙门氏菌的突变菌株，即那些在其操纵子中具有突变的菌株，在没有添加氨基酸组氨酸的情况下不能生长。将待测药物与鼠伤寒沙门氏菌和少量组氨酸在营养培养基中混合。消耗组氨酸后，如果药物不是诱变剂，则生长将停止。然而，如果药物是诱变剂，它将诱导其操纵子的逆转，并且细菌将继续生长。

5.4.4 生殖毒理学

这些研究的目的是评估潜在药物对哺乳动物繁殖的影响。研究了从预备到怀孕，怀孕，分娩到后代生长的所有阶段。大鼠是使用的主要种类，兔子是优选的非种类模型。给药途径类似于人类的预期途径。使用至少三个剂量水平和对照组（对照组与药物赋形剂或赋形剂一起给药以提供可比较的分析基础）。对于女性，研究了激素周期，妊娠和胚胎发育等效应。对于男性，分析对生殖器官的影响。其他参数研究详见附录7。

5.5 动物试验，体外试验和计算机方法

动物用于药理学和毒理学研究已经为药物开发提供了宝贵的信息。然而，许多候选药物在I期和II期临床试验中失败，因为动物模型不足以代表某些药物的人体系统和功能。来自动物模型的功效和可接受的毒性未在人类中复制（图表5.8）。近年来，药物开发的方向已经转向使用离体，体外测定甚至计算机方法。然而，一些测试仍必须在动物身上得到证实。

在使用动物的情况下，小鼠和大鼠是优选的模型。使用的其他物种是仓鼠，豚鼠和兔子。这些动物在特定的无病原体（SPF）条件下在特殊控制的环境中繁殖，以确保它们在用于各种测试之前不携带感染或病原体。使用不同品种或动物品系，例如，BALB / c小鼠用于免疫研究，用于代谢综合征的用于小鼠，用于前驱糖尿病评估和用于癌评估的Fischer-344小鼠。裸鼠（没有体毛的小鼠）具有导致胸腺不存在的基因突变，由于T细胞的减少，导致免疫系统受到抑制。它们被用作研究免疫系统和白血病的模型。最近添加的是具有敲除基因的转基因动物。例如，具有敲除p53基因的小鼠具有高的肿瘤生长发生率。这些动物模型中的一些用生物发光（发光的酶）标记，使得可以通过成像技术跟踪疾病的进展。

图表5. 8临床试验失败

只有十分之一的研究性新药（IND）将被批准为药物。IND失败的一半是由于不可接受的功效。另外三分之一因安全问题而失败。

毒性失败的原因是：

- 动物的毒性尚不完全清楚，无法估计人体的潜在毒性
- 人们理解动物的毒性，对人体的潜在毒性是不可接受的
- 无法确定可接受的治疗边缘（疗效与毒性）
- 动物的毒性不能预测人体试验中的毒性。

另见表6. 18

资料来源：Johnson, DE 2000的数据，“预测人类安全：筛选和计算方法”，Drug Discovery Today, 5, pp. 445-454。

动物实验用途由良好实验室规范（GLP）控制，研究方案提交动物研究伦理委员会批准。使用动物的研究只能在伦理委员会的批准下进行，伦理委员会由技术人员（包括兽医）以及从不同角度评估研究的非专业人员组成。

越来越多地使用体外试验。原因是成本，更快速的结果，避免负面宣传。诸如细胞色素P-450酶，Ames试验和小鼠淋巴瘤tk试验的测定是体外方法。对于吸收研究，现在常规使用Caco-2（图表5. 9）和Maudin-Darby犬肾细胞测定法。正在开发具有代谢能力的肝细胞系以测试药物代谢和毒性。图表5. 10显示了评估药物对心室复极化和心律不齐的影响的体外和体内试验。所有这些例子表明，在可能的情况下，制药公司正逐步放弃动物研究。

图5. 9 Caco-2细胞分析

Caco-2细胞来源于人结肠直肠癌。当这些细胞在半透膜上培养时，它们会长成与肠上皮细胞非常相似的上皮细胞。药物在这些Caco-2细胞中的渗透性为药物吸收的研究提供了模型工具。

图5. 10心室复极和快速不规则心跳（ICH S7B）

人的心脏将血液泵入全身。需要电信号来收缩心肌以进行泵送运动。这些电信号是由于化学离子通过细胞膜表面上的电压门控离子通道进出心肌细胞而引起的。

当 Na^+ 和 Ca^{2+} 离子进入肌细胞时，膜电位变得带正电，这个过程称为去极化。结果是心肌细胞收缩并且血液被泵出心脏。收缩后， K^+ 离子进入 Na^+ ， Ca^{2+} 离子离开细胞。细胞膜电位变为负值，这是复极过程，在下次“收缩 - 休息”循环重复之前，心脏的静止阶段。

一些药物具有延迟去极化和复极化之间的时间间隔的作用。当时间间隔延长时，室性快速性心律失常的风险增加，这可能导致心律不齐和猝死。

ICH指南，S7B-人类药物延迟心室复极（QT间期延长）潜力的非临床评估 - 规定了对潜在药物进行体内和体外试验的要求。这些测试的数据是提交给监管机构进行上市审批的信息的一部分。

资料来源：2014年3月6日，人类药物S7B对国际协调会议2005年，延迟心室复极潜能的非临床评估（QT间期延长）的数据，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/指南/安全/S7B/第四步/S7B_Guideline.pdf

通过更好地了解来自大型数据库的药物功能和信息，设计了预测的计算机ADME算法。这些算法包括来自体内和体外研究的信息；他们考虑分子相互作用，生物学数据，药理学结果和毒理学终点。有关计算机毒理学的描述见附录5. 11。

所有实验室和动物研究的目的是了解潜在药物在生命系统中的作用。这些研究不能保证药物在人体中的安全性和有效性，但它们可以提高可靠性和预测价值。这些研究的结果为人类临床试验的起始剂量提供了基础。工业指南：估计FDA成人健康志愿者治疗初始临床试验中的最大安全起始剂量（2005年7月）概述了第一个用于人类的药物的最大推荐起始剂量（MRSD）的推导时间。该剂量基于以下推导算法：

- 确定动物中未观察到的不良反应水平（NOAEL） - 不会产生不良反应显著增加的最高剂量水平。

图表5. 11硅胶毒理学

计算机毒理学是利用计算技术分析数据和模型并预测药物的毒理学。
一些计算机毒理学方法如下：

- 从毒性数据库中挖掘数据。这些数据库可从例如FDA / CDER获得
- 基于使用已知毒性的化学化合物的定量结构活性关系（QSAR）的数学计算来预测毒性
- 基于人类知识的模型，具有可能导致毒性效应的特征或功能组/结构的专家规则
- ADME-Tox软件，用于预测与药物代谢，处置和作用相关的代谢，药代动力学和毒理学问题。

资料来源：Valerio Jr, LG 2009, “制药科学的计算机毒理学”，毒理学和应用药理学，241，第356-370页。

- 使用表5. 3中的数据将NOAEL转换为人体等效剂量（HED）（计算基于体表面积）。

5.6 配方和输送系统

开发生产药物（活性药物成分 - 原料药）的制造工艺，最初提供足够的材料用于实验室测试，然后用于人体临床试验，并最终作为批准的药物产品批准，在监管机构批准后，尽快进行作为临床候选人被确定。有两种不同的制造工艺：用于药物的合成化学和用于生物制药的重组DNA技术。制造过程将在第10章中讨论。

除药理学和毒理学研究外，药物开发过程还包括以下领域的细致和有条理的工作：

- 将包含活性药物成分和赋形剂的药物制剂配制成适合给予患者的最终形式
- 研究药物递送系统以改善药物向患者的有效呈递，以增强某些特征并改善患者的依从性。

最后两项将在下面讨论。

表5.3 基于体表面积的动物剂量转换为等效剂量（HED）

种类	转换动物剂量		要将mg / kg的动物剂量转换为mg / kg的HED*，可以：	
	以mg / kg计，以mg / m ² 计，以kg / m ² 乘以：		将动物剂量除以：	乘以动物剂量：
人的	37			
儿童（20公斤） [†]	25			
老鼠	3		12.3	0.08
仓鼠	5		7.4	0.13
鼠	6		6.2	0.16
鼯	7		5.3	0.19
豚鼠	8		4.6	0.22
兔子	12		3.1	0.32
狗	20		1.8	0.54
灵长类动物				
猴子 [‡]	12		3.1	0.32
狢	6		6.2	0.16
松鼠猴	7		5.3	0.19
狒狒	20		1.8	0.54
微型猪	27		1.4	0.73
小型猪	35		1.1	0.95

资料来源：食品和药物管理局，2005年，工业指南：估算成人健康志愿者中治疗药物初始临床试验中的最大安全起始剂量。

*假设60公斤人。对于未列出的物种或标准范围以外的重量，人类当量剂量可以从以下公式计算：

HED =动物剂量，单位为mg / kg×（动物体重，千克/人体重，千克）^{0.33}。

[†]这仅供参考，因为健康儿童很少会成为I期试验的志愿者。

[‡]例如，食蟹猴，恒河猴，马尾猴。

注意：第2列仅供参考。对于HED计算，使用第3列或第4列。

5.6.1 配方

大多数处方药都是用活性药物成分和赋形剂配制的。所选药物的配方见附表5.12。根据美国药典和国家处方集的定义，赋形剂是“除活性物质之外的任何成分，故意添加到剂型的配方中”。添加辅料的原因是：

- 控制体内药物的释放
- 改善原料药的半衰期（参见图4.9）
- 改善同化过程和生物利用度
- 作为崩解促进剂增强药物溶出度
- 延长药物的稳定性和保质期作为抗氧化剂或防腐剂

图表5. 12选定的小分子药物制剂

Prilosec

10至20和40毫克剂量的抗溃疡剂。

有效成分：奥美拉唑。

辅料：纤维素，磷酸氢二钠，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，乳糖，甘露醇，十二烷基硫酸钠等。

百忧解

抗抑郁药剂量分别为10, 20和40毫克。

活性成分：盐酸氟西汀。

辅料：淀粉，明胶，硅酮，二氧化钛，氧化铁等。

立普妥

胆固醇降低剂，剂量分别为10, 20, 40和80毫克。

有效成分：阿托伐他汀钙。

辅料：碳酸钙，小烛树蜡，交联羧甲基纤维素钠，羟丙基纤维素，乳糖一水合物，硬脂酸镁，微晶纤维素，聚山梨醇酯80，二甲基硅油乳液。

西乐葆

100和200毫克剂量的抗炎。

有效成分：塞来昔布。

赋形剂：交联羧甲基纤维素钠，食用油墨，明胶，乳糖一水合物，硬脂酸镁，聚维酮，十二烷基硫酸钠和二氧化钛。

资料来源：食品药品监督管理局药品评估和研究中心网站数据，<http://www.fda.gov/cder/>

- 以填料，润滑剂，润湿剂和增溶剂的形式帮助制造过程
- 掩盖活性药物成分的令人不快的味道
- 用作识别产品的辅助工具。

根据国际药用辅料委员会的说法，美国最常用的辅料是：

- 二甲硅油乳液 - 消泡剂
- 硒 - 抗氧化剂
- 维生素A, C, E - 抗氧化剂

- 羟丙基纤维素 - 粘合剂

- 羟丙基甲基纤维素 - 粘合剂
- 乙基纤维素 - 粘合剂
- 乳糖 - 粘合剂
- 淀粉（玉米） - 粘合剂
- 明胶 - 胶囊壳
- 二氧化硅 - 着色剂
- 二氧化钛 - 着色剂
- 微晶纤维素 - 崩解剂
- 淀粉乙醇酸钠 - 崩解剂
- 羧甲基纤维素钠 - 崩解剂
- 聚山梨醇酯 - 乳化剂
- 碳酸钙 - 填料
- 磷酸钙 - 填料
- 滑石 - 填料
- 硬脂酸钙 - 润滑剂
- 硬脂酸镁 - 润滑剂
- 硬脂酸 - 润滑剂
- 蔗糖 - 甜味剂。

FDA 维护一个批准的辅料数据库（药物信息：电子橙皮书，<http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>）。小号美国药典和国家处方集中包括标准和测试法规可接受的辅料。图表5. 13中包含两项此类测试，溶解度和稳定性，以供参考。对于包含在药物制剂中的新辅料，它们必须满足以下标准之一：

- 根据21 CFR 182, 184和186，FDA确定该物质“通常被认为是安全的”（GRAS）
- 根据21 CFR 171，FDA批准作为食品添加剂
- 新药申请中引用的辅料，表明它们已经在实验室和临床试验中进行了测试。

上述内容主要适用于小分子药物。在大分子药物的情况下，首先进行制剂以改善稳定性，因为蛋白质易于发生物理和化学变化并且获得高浓度的药物以便于皮下（相对于静脉内）给药。这些变化可能涉及由于二聚化，三聚化和更高级的缔合以及结晶和沉淀引起的聚集。还可发生降解过程，例如脱酰胺，氧化，水解，异构化，蛋白水解和二硫键形成/解离。大分子药物制剂通常由液体形式的缓冲液，表面活性剂和稳定剂组成，或者作为冻干（冷冻干燥）粉末由无菌水重建，然后通过肠胃外途径给予患者（图表5. 14和5. 15）。

图表5. 13溶出度和稳定性测试

食品和药物管理局1997年, 工业指南: 立即释放固体制剂的溶出度测试

在温和测试条件下使用篮法 (50/100 rpm) 或桨法 (50/75 rpm) 的溶出度测试用于以15分钟的间隔产生溶出曲线。pH范围为1. 2-6. 8;pH值高达8. 0可以用理由。温度为37±0. 5 °C。方法在美国描述药典。测试要求取决于药物产品的溶解度。体外试验可能需要验证以确认体内结果。

欧洲药品管理局2008年, 稳定性测试指南: 现有活性物质及相关成品的稳定性测试

评估活性物质和成品的热稳定性, 如果适用, 还评估对水分的敏感性。在暴露于温度和湿度之后测试活性物质和成品的性质和特性, 以确定储存条件和对保质期的影响。研究条件如下:
一般情况

研究	储存情况	提交时数据涵盖的最短时间段
		6个月
长期	25±2 °C / 60%RH±5%RH 或30±2 °C / 65%RH±5% RH	
中间	30±2 °C/65%rh	6个月
加速	40±2 °C/75%rh	6个月

不同的储存条件适用于需要储存在冰箱, 冰柜或-20 °C中的活性物质和成品。成品包装在半透性容器中, 存在不同的储存条件。通过将药物产品暴露于可见光和紫外线来测试光稳定性。
olet光源。

对于通过肠胃外途径给药的药物, 一些一般要求如下:

- 血管内 - 透明溶液, 等渗 (血清和细胞液渗透压约为285-290 mOsm) , pH≈7. 4
- 皮下或肌肉内 - 悬浮液允许但避免极端pH值, 柠檬酸盐作为缓冲液不应使用, 因为它会引起疼痛。

图表5. 14选定的大分子药物配方

Avastin

阿瓦斯汀用于治疗结直肠癌。

它以100和400毫克的剂量提供。

100mg制剂由240mg α , α 海藻糖二水合物, 23.2mg磷酸钠（一元, 一水合物）, 4.8mg磷酸钠（二元, 无水）, 1.6mg聚山梨醇酯20和注射用水组成。

资料来源: 2011年食品药品监督管理局, Avastin, 2014年4月18日, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/标签/2011/125085s2251b1.pdf

恩布雷尔

Enbrel用于治疗类风湿性关节炎。

它以无菌, 白色, 无防腐剂, 冻干粉末形式提供, 用于在肠胃外注射之前用1mL供应的无菌抑菌注射用水USP（含有0.9%苯甲醇）重建后进行肠胃外给药。

资料来源: 食品和药物管理局, 1999年, Enbrel, 2014年4月18日, <http://www.fda.gov/下载/药物/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalappli-阳离子/therapeuticbiologicapplications/ucm088842.pdf>

佩乐

PEG-Intron用于治疗丙型肝炎。

该产品由重组干扰素- α -2b与单甲氧基聚乙二醇（PEG）的共价偶联物组成, 所述共聚物在小瓶中提供有74, 118.4, 177.6或222 μ g活性物质和1.11mg磷酸钠（二元, 无水）,

1.11mg磷酸钠（一碱价, 二水合物）, 59.2mg蔗糖和0.074mg聚山梨醇酯80. 用无菌注射用水重构粉末。

资料来源: 2010年食品药品监督管理局数据, PEG-Intron, 2014年4月18日, <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/pediatricadvisory+委员会/ucm235414.pdf>

为了研究和得出有效的配方, 必须开发一套分析方法来评估配方。下面列出了一些建议的生物制药药物配方评估方法:

- 生物测定 - 配方活性

- 免疫测定 - 纯度评估
- pH - 化学稳定性

图表5. 15冻干配方的辅料

冻干赋形剂如下：

- 填充剂 - 甘露醇
- 稳定剂 - 单糖（葡萄糖），二糖（蔗糖，乳糖，麦芽糖和海藻糖）
- 表面活性剂 - 非离子：聚乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯（吐温20，吐温80），pluronic, Triton, 十二烷基硫酸钠（SDS）
- 缓冲剂 - 磷酸盐，柠檬酸，戊二酸，琥珀酸，碳酸
- 螯合剂 - 结合痕量金属，EDTA 0.01-0.05%
- 抗氧化剂 - 阻断特异性链反应，0.01-0.05%
- 防腐剂 - 用于多剂量配方，抗菌剂，苯酚（0.3-0.5%），氯丁醇（0.3-0.5%），苯甲醇（1.0-3.0%）
- 等渗剂 - 重量摩尔渗透压浓度285-290 mOsm;甘露醇，蔗糖，甘氨酸，甘油和氯化钠。

- SDS-PAGE - 蛋白质表征和纯度
- HPLC-纯度，同一性和稳定性
- IEF - 蛋白质的修饰
- N-末端测序 - 蛋白质的同一性
- 紫外线 - 浓度和聚集
- DSC-差示扫描量热法 - 结构稳定性
- 圆二色性 - 二级和三级构象。

抗氧化剂，防腐剂和容器的使用以及封闭是制剂的其他方面，考虑药物的递送方式和药物的目标患者组。

6.4.2 给药系统

药丸，糖浆和注射剂的输送系统已经走了很长的路。正如我们之前所讨论的，ADME过程意味着给予我们的大多数药物都有曲折的途径来达到目标，并且在许多情况下生物利用度降低。克服ADME变幻莫测的传统方法是使用更大剂量或更频繁的给药。这些类型的治疗有并发症：

（i）不良事件的可能性，以及（ii）确保患者遵守定期服药的情况。设计了新的输送系统来克服这些问题。

给药的口服途径很方便，通常不需要医生的干预。然而，大多数基于蛋白质的药物不通过口服途径给药，因为它们被胃中的低pH培养基破坏。克服这一点的一种方法是对某些药物使用肠溶衣。药物被涂层

表5. 4口服药物的生物利用度

生物利用度	剂型
最快的	溶液悬浮液
	胶囊片剂包
	衣片剂
	控释形式
↓	
最慢	

醋酸邻苯二甲酸纤维素，可以抵抗胃中的酸性环境，但很容易溶解在肠道的微碱性环境中。以这种方式，基于蛋白质的药物可以安全地通向肠道以进行吸收。表 5. 4显示了各种剂型的口服药物的生物利用度。

另一种方法是延长药物在血流中的释放。这将减少服用药物的频率，例如，每天数次，每天一次，甚至每周一次。为此，药物分子被包封在聚合物基质中。这些被称为微球，聚合物胶束和水凝胶。聚合物由可生物降解的材料制成，并且通过水解过程，药物分子在聚合物降解时以受控的速率释放。降解过程可以通过pH，温度，电场甚至超声来触发。图表5. 16提供了有关这些聚合物输送系统的进一步描述。

图表5. 16聚合物药物输送系统

两种新的发展是树枝状大分子（高度支化，球状，合成大分子）和改性巴基球。与水凝胶一起，它们被定制以提供有针对性的递送。

树枝状聚合物形成小的胶束，其在其基质内传输小分子或充当与药物分子共价键合的中枢，像树突一样延伸。通过这种方式，他们可以将高浓度的药物输送到目标。

Buckyballs是富勒烯的笼状分子。它们很强大，可以携带放射性药物到目标。研究旨在使用这些巴基球作为治疗癌症的递送系统。

水凝胶是3D交联聚合物网络。它们可以抵抗酸性条件并释放包埋的药物分子。普渡大学的研究人员使用聚[甲基丙烯酸-g-聚（乙二醇）]水凝胶来封装胰岛素，胰岛素可通过pH触发释放。

资料来源：Vogelson, CT 2001, “药物传递系统的进展”，现代药物研究，4，4月，第49-50页，52。

图表5. 17无针注射

除了忍受疼痛的痛苦之外，皮下注射器的视线足以使大多数患者的脊椎发抖。

无针注射是绕过这个问题的新设备。粉末或液体形式的药物可以通过以下方式注入皮下层：

- 由喷射的压缩空气流推动
- 被射出类似于来自步枪的子弹的弹丸
- 电穿孔（临时施加直流电，干扰皮肤表面并允许药物分子渗透）
- 药物颗粒可以蒸发并“窜入”肺部进行治疗
- 结合纳米技术和超声波将药物输送到目标部位。

无针注射是频繁注射的理想选择，例如胰岛素和生长激素的常规注射。

其他递送系统是透皮贴剂，计量剂量吸入器，鼻喷雾剂，可植入装置和无针注射剂。无针注射的描述见附表5. 17。

5.7 纳米技术

纳米技术是尺寸在1-100nm ($1-100 \times 10^{-9}$ m) 范围内的物质的科学。这些是大分子的尺度；例如，一些熟悉的事物的大小是：DNA - 1-2纳米；病毒 - 3-50纳米；红细胞 - ≈ 300 nm。

在这些纳米尺度上，问题的表现与我们习以为常的宏观水平有很大不同。由于分子尺寸上的小结构的量子力学行为，诸如电导率，磁性，熔化和沸点以及反应性的性质在纳米和更大的量级上可能不相似。

纳米技术提供了制造具有非常高的表面积与质量比的颗粒的方法，并且连同它们独特的性质，可以提供更多表面相互作用和随后的生化反应的机会。纳米技术的一种用途是用于药物输送装置。具有嵌入药物的纳米笼可以高特异性递送至其靶标并且允许发生相互作用以改变疾病途径。例如，氧化铁纳米颗粒与化学药物多柔比星相关，载于脂质体中以靶向乳腺癌细胞。一旦纳米颗粒进入癌细胞，纳米颗粒就会使用射频振动，从而使脂质体破裂并将多柔比星释放到肿瘤细胞上。

植物生物碱化学药物Abraxane与作为递送载体的白蛋白纳米颗粒结合的活性成分（紫杉醇）配制。它最初被FDA批准用于乳腺癌治疗，后来在2013年扩大到包括非小细胞肺癌。

5.8 案例研究#5.1

5.8.1 Abilify和Enbrel

以下是Abilify和Enbrel的药效学和药代动力学。

阿立：

(a) 适应症：

Abilify被批准用于治疗精神分裂症和双相情感障碍。

(b) 药效学：

其作用机制是多巴胺D2的部分激动剂和5-羟色胺5HT_{1a}受体的组合，以及5-羟色胺5HT_{2a}受体的拮抗剂。

(c) 药代动力学：

吸收 - 给药后3-5小时内出现峰值血浆浓度。口服生物利用度是片剂制剂的87%。每片含有5mg阿立哌唑，即活性成分。

分布 - 阿立哌唑广泛分布于全身，表观分布容积为4.9 L / kg，表明血管外分布广泛。

代谢 - 阿立哌唑通过脱氢，羟基化和N-脱烷基化在肝脏中代谢。在稳态下，活性代谢物脱氢阿立哌唑占血浆中阿立哌唑AUC的约40%。

排泄 - 活性代谢产物的平均排泄半衰期约为75小时，而代谢产物的平均排泄半衰期为146小时。阿立哌唑的清除率为0.7 mL / min / kg，主要通过肝脏。

资料来源：2013年欧洲药品管理局，Abilify: EPAR - 产品信息，2014年2月20日，
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000471/human_med_000619.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

依那西普：

(a) 适应症：Enbrel被批准用于治疗类风湿性关节炎，青少年特发性关节炎，银屑病关节炎，强直性脊柱炎，斑块状银屑病和小儿斑块状银屑病。

(b) 药效学：作用机制是作为肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 抑制剂起作用。活性成分依那西普作为TNF- α 的受体分子，从而抑制TNF- α 引起关节炎和牛皮癣的炎症过程。

(c) 药代动力学：

吸收 - 依那西普从皮下注射部位缓慢吸收，在单剂量后约48小时达到最大浓度。绝对生物利用度为76%。

分布 - 稳定状态下的分布容量为10.4 L。

代谢 - 由于Enbrel皮下注射，因此没有首过肝脏代谢。

排泄 - 半衰期约为70小时。清关大约是类风湿性关节炎患者0.066升/小时。

资料来源：2014年欧洲药品管理局，Enbrel：EPAR - 产品信息，2014年2月20日，
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/wc500027331.pdf

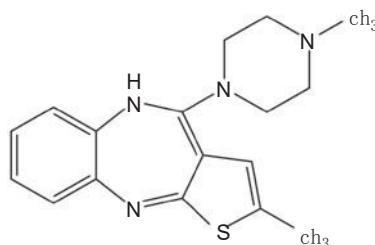
5.9 案例研究#5.2

5.9.1 Zyprexa和Aranesp

PD, PK, 毒理学和另外两种药物的制剂的实例，Zyprexa (小分子药物) 和Aranesp (大分子药物) 描述如下。

5.9.2 再普乐

描述： Zyprexa (奥氮平) 是一种抗精神病药物。化学式为2-甲基-4-(4-甲基-1-哌嗪基) 10H-噻吩并[1,5-b] [1,5] 苯并二氮杂卓。分子量为312.44Da。



PD： Zyprexa是一种选择性单胺能拮抗剂，对下列受体具有高亲和力：5-羟色胺5HT₂，多巴胺，毒蕈碱，组胺和肾上腺素能。它对精神分裂症的作用是通过5-羟色胺和多巴胺的拮抗作用。

PK: 口服剂量后，血浆峰浓度约为6小时。通过首过代谢消除了约40%。半衰期为21至54小时，血浆清除率为12至47小时。每日给药将在约一周内导致血浆浓度稳定，浓度是单剂量的两倍。Zyprexa的代谢是通过细胞色素P450氧化。

毒理学: 在最大人体剂量的17倍（以mg / kg为基础），狗在治疗1至10个月之间出现可逆性中性粒细胞减少症和/或可逆性溶血性贫血。给予剂量最大人体剂量两倍（基于mg / kg）的小鼠在3个月的研究中显示淋巴细胞和中性粒细胞减少。

制剂: 制剂由赋形剂组成，例如巴西棕榈蜡，交聚维酮，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，乳糖，硬脂酸镁，微晶纤维素和其它非活性成分。

5.9.3 Aranesp的

描述: Aranesp是在CHO细胞中使用rDNA技术产生的红细胞生成蛋白（EPO）。它有165个氨基酸，分子量为30–37 kDa。

PD: 慢性肾功能衰竭（CRF）患者和接受化疗的患者由于促红细胞生成素缺乏而发生贫血。Aranesp刺激红细胞（RBC）的产生。它模仿天然促红细胞生成素，并与祖干细胞相互作用产生红细胞。在Aranesp处理后2–6周后观察到血红蛋白水平升高。

PK: 对于0.45–4.5 μg / kg的治疗范围，最大血浆浓度，半衰期和AUC相对于剂量是线性的。皮下注射后，吸收缓慢且速率受限。半衰期为27至89小时。CRF患者SC给药后34h血药浓度峰值，癌症患者血药浓度为90h。

毒理学: 用Aranesp治疗的动物未显示异常的促有丝分裂和致瘤反应的证据。在一些研究中，Aranesp似乎可以增加放疗的有益效果。

配方: Aranesp配制成无菌，无色，无防腐剂的蛋白质溶液，用于静脉内（IV）或皮下（SC）给药。有两种配方：聚山梨醇酯溶液包括赋形剂，如聚山梨醇酯80，磷酸二氢钠一水合物，无水磷酸氢二钠和注射用水中的氯化钠，白蛋白溶液含有白蛋白，磷酸二氢钠一水合物，磷酸氢二钠无水和注射用水中的氯化钠。两种配方的pH值均为6.2±0.2。

资料来源：(i) 2007年食品药品监督管理局, Aranesp, 2014年6月21日, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103951s51641bl.pdf; (ii) 食品和药物管理局2003年, Zeprexa, 2014年6月21日, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/20592s1-019_zyprexa_lbl.pdf; (iii) Bunn, HF 2007, 'EPO与受体结合: 刺激红细胞生成的新药', 翻译血液学评论, 109, 第868-873页。

5.10 重点摘要

1. 药效学 (PD) 是药物与身体之间相互作用的研究, 而药代动力学 (PK) 描述了药物对药物的吸收, 分布, 代谢和排泄 (ADME)。
2. PD研究使我们能够了解药物的效力, 有效性, 治疗指数和安全范围。关于ADME的PK信息使我们了解药物如何被运输, 扩散到血液中, 并可用于细胞并作用于目标部位。
3. 药物通过各种方式给药: 从口服到静脉内给药。口服途径是一个相对缓慢的过程, 其中药物必须通过胃肠道吸收然后通过肝脏并代谢, 然后才能与受体结合并发挥其预期的功能。相反, 静脉内应用很快, 但如果发生不良反应, 则有可能快速全身反应。在局部给药的情况下, 药物的作用是局部的。
4. 药物开发必须评估药物对身体的毒性。动物, 主要是啮齿动物, 用于研究毒性。评估还应考虑药物对癌症的影响, 诱导突变的趋势以及对繁殖的影响。
5. 随着时间的推移, 越来越多的实验室和基于细胞的分析用于研究ADME和药物的毒性。
6. 根据FDA 21 CFR第58部分非临床实验室研究良好实验室规范或ICH安全指南 (图表5.6) 等监管指南进行药物安全性和毒性的临床前研究。
7. 活性药物分子与赋形剂一起配制, 以帮助制造过程和活性物质向受体或酶的递送过程。辅料还有助于维持活性成分的稳定性, 在运输, 储存和给药体内。赋形剂的其他功能是调节药物的生物利用度并延长药物的半衰期。
8. 纳米技术是一种新技术, 可以使药物分子更有针对性地输送到活性部位, 从而提高生物利用度并减少不良事件。
9. 大多数小分子药物配制用于口服递送, 而大分子生物药物通过静脉内, 肌肉内, 皮下和输注的肠胃外方式注射。

5.11 检视问题

1. 区分PD和PK。对于PD，解释术语 K_d 并显示药物如何与受体相互作用。对于PK，解释ADME的机制。
2. 药物的效力和有效性的含义是什么意思？解释治疗指数和安全边际的定义。
3. 将酸碱理论用于药物，解释药物的电离如何解释其溶解度。
4. 使用图表解释药物的吸收和清除。有哪些方法可以延长药物在体内的可用性？
5. 施用500mg的IV剂量。下表显示了10小时内血液中的药物浓度。确定消除率和药物的半衰期。

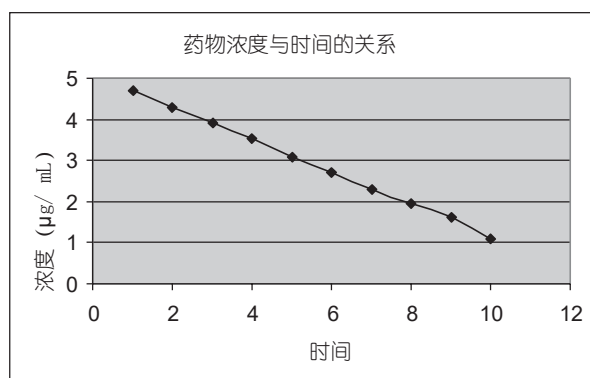
时间 (h)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
浓。 (微克/毫升)	110	74	50	34	21	14	9	6	3	2

6. 解释动物在药物测试中的用途。提供示例以显示测试药物的替代方法。讨论每种测试的优缺点。
7. 列出使用的常用辅料以及批准辅料的法规要求是什么？
8. 描述纳米技术并阐明其在药物应用中的作用。

5.12 简短的回答和解释

1. 请参阅第5.2和5.3节。使用等式 (5.1)，(5.2) 和 (5.3) 来描述术语 K_d 。请参阅第5.3.2–5.3.5节以解释ADME。
2. 药物的效力是指产生反应的药物量，而有效性是反应的强度。等式 (5.4) 和 (5.5) 显示治疗指数和安全范围。一般而言，更具体的药物，例如通过合理方法设计用于结合特定受体的药物，例如Relenza和Tamiflu (图表3.7)，预计具有更高的治疗指数和安全范围。
3. 参见附表5.2。
4. 使用图5.8–5.10和5.11解释给药后药物浓度的增加，然后通过排泄途径清除。药物半衰期的概念显示了药物的消除率。延长和维持体内药物可用性的一种做法是增加初始负荷剂量，然后减少维持剂量。另一种方法是制备用于控制释放药物的制剂，例如用于丙型肝炎治疗的聚乙二醇化干扰素 (图4.9)。

5. 通过使用自然对数绘制浓度图，我们得到以下结果：



这是线性图，斜率是消除率。或者，我们替换等式 (5.10) 中的值：

$$\begin{aligned}
 k &= \frac{\ln(Cd1) - \ln(Cd2)}{t2 - t1} = \frac{\ln(110) - \ln(2)}{10 - 1} = \frac{4.7 - 1.1}{9} \\
 &= 0.4 \text{ /小时} \\
 t_{1/2} &= \frac{0.693}{k} = 1.73 \text{ 小时}
 \end{aligned}$$

6. 多年来，动物试验的使用在给予人类之前已经产生了关于药物PD和PK的宝贵信息。对于许多疾病的研究，使用特殊品种的动物作为模型系统来测试候选药物的功效和安全性，参见第5.5节。越来越多的体外试验正在被使用，部分原因是为了减少动物权利组织的压力，部分原因是由于化验开发的进步。还应注意动物研究必须遵循GLP，包括使用适当的动物护理设施和方案。
7. 请参阅第5.6.1节。
8. 请参阅第5.7节。

5.13 进一步阅读

Appasani, K 2007, Bioarrays: from Basics to Diagnostics, Humana Press, Totowa, New Jersey. Atkinson Jr, AJ, Huang, SM, Lertora, JJJ和Markey, SP (eds.) 2012, Principles of Clinical

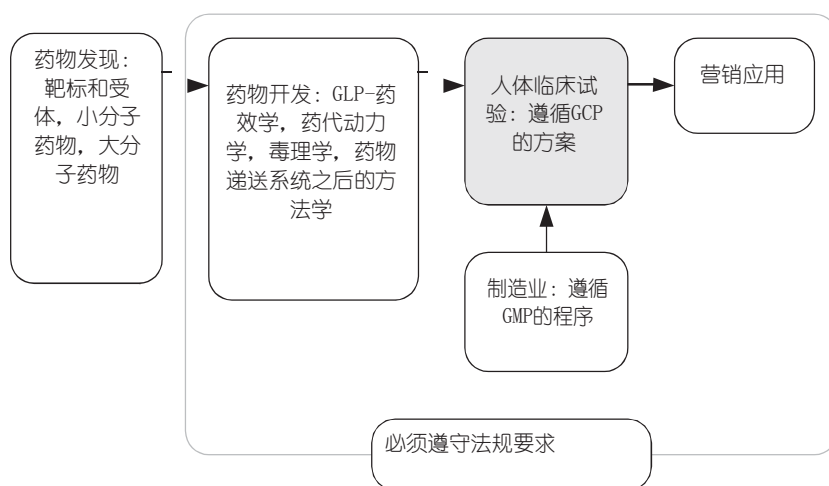
Pharmacology, 3rd edn., Academic Press, San Diego, CA.

Banga, AK 2005, *Therapeutic Peptides and Proteins, Formulation, Processing and Delivery Systems*, 2nd edn, CRC Press, Boca Raton, FL.

Bauer, LA 2008, Applied Clinical Pharmacokinetics, 2nd edn., McGraw-Hill, New York.

- Butina, D, Segall, MD和Frankcombe, K 2002, “Predicting ADME properties in silico: Methods and models”, *Drug Discovery Today*, 7, May, pp.S83-S88。
- 2005年2月19日, 食品和药物管理局, 行业指南: 估计成人健康志愿者治疗初步临床试验中的最大安全起始剂量, <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatory%20information/ucm078932.pdf>
- 2013年食品和药品管理局, 行业指南: 人体临床试验行为的非临床安全性研究和药品营销许可, M3 (R2), 2014年2月24日, <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/ucm292340.pdf>
- Gad, SC 2009, 药物安全评估 (药物开发系列), 第二版, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey。
- Goodsell, DS 2004, *Bionanotechnology: Lessons from Nature*, John Wiley & Sons, New Jersey。
- Julien, RM, Advokat, CD和Comaty, JE 2011, 药物行动入门, 第12版, Worth出版社, 纽约。
- Katzung, BG, Masters, S和Trevor, A (eds.) 2011, *Basic and Clinical Pharmacology*, 12th edn., McGraw-Hill, New York。
- Kramer, JA, Sagartz, JE和Morris, DL 2007, “发现毒理学和病理学在设计更安全的药物先导候选者中的应用”, *Nature Reviews Drug Discovery*, 6, pp.636-649。
- Langer, R 2003, “药丸无法达到的地方”, “科学美国人”, 第50-57页。
- Levine, RR 2000, *Pharmacology-Drug Actions and Reactions*, 第6版, Parthenon Publishing Group, 纽约。
- Marx, U和Sandig, V 2007, 体外药物测试, 细胞培养技术的突破和趋势, Wiley-VCH, Weinheim。
- Nickerson, B (ed.) 2011, 药物剂型的样品制备: 样品制备和提取的挑战和策略, Springer, 纽约。
- Tsaioun, K和Kates, SA (eds.) 2011, *ADMET for Medicinal Chemists - A Practical Guide*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey。
- Van Dam, D和De Devn, PP 2006, “模型生物: 痴呆症中的药物发现: 啮齿动物模型的作用”, *Nature Reviews Drug Discovery*, 5, pp.956-970。

临床试验



6.1 临床试验的定义

在实验室中对先导化合物进行优化和测试后，进行了药理学研究以证明先导化合物具有成为药物的潜力并且安全性研究令人满意，它已准备好在人体中进行临床试验。

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。
©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

什么是临床实验？根据国际协调会议（ICH，参见第7.11节），临床试验或研究是：

对人类受试者的任何调查旨在发现或验证研究产品的临床，药理学和/或其他药效学作用，和/或识别对研究产品的任何不良反应，和/或研究吸收，分布，代谢和排泄研究产品，目的是确定其安全性和/或功效。

6.2 道德考虑

在提交药物进行临床试验之前，必须考虑临床试验的设计和实施的伦理和监管限制。

美国国立卫生研究院（NIH）规定了七项道德要求，以确保在试验开始之前，正确考虑道德问题并且试验受试者受到保护。必要的原则是必须尽量减少对人类受试者的潜在利用，并且风险 - 收益比必须是有利的。这七个道德要求是：

- 社会价值
- 科学有效性
- 公平的主题选择
- 知情同意
- 有利的风险 - 收益比
- 独立审查
- 尊重人类受试者。

6.2.1 社会价值

这一要求是为了确保临床试验在科学研究的基础上是合理的，并将导致健康的改善或科学知识的进步。通过这种方式，资源不针对非有意义的临床研究，并且人类受试者没有被利用。

6.2.2 科学有效性

临床试验应有条不紊地进行，目标明确，结果可在统计上进行验证。应该仔细分析临床前和毒理学数据，并确认科学发现。审判不应有偏见，应该能够在没有不合理的警告和条件的情况下执行。

6.2.3 公平的主题选择

受试者的选择是基于科学目标，而不是基于特权或弱势或是否方便（图表6.1）。包容和

图表6.1早期临床试验的一个例子

1917年，在美国佐治亚州进行了比较研究，以评估饮食对糙皮病儿童的影响。

儿童从孤儿院中选出。今天不允许这种做法，因为那些无法维护自己权利的制度化儿童被利用了。

资料来源：国立卫生研究院2003年的数据，是什么使临床研究符合伦理？，2014年3月31日，<http://www.bioethics.nih.gov/slides/10-29-03-Emmanuel.pdf>

排除标准经过深思熟虑，旨在满足提出的科学依据。必须有书面证据支持选择标准的选择。

6.2.4 知情同意

应告知受试者试验的目的，方法，风险和益处。应向受试者解释替代品的可用性。受试者不应被迫参加试验，而应自愿加入，并且他们可以随时离开试验而不受胁迫或惩罚。对于无法理解试验要求和影响的年轻和无行为能力的人，必须获得其代表（父母或监护人）的代理决定。世界卫生组织（WHO）推荐的知情同意书格式示例见附表6.2。

6.2.5 有利的风险 - 收益率

应分析风险 - 收益比，并尽可能将临床试验受试者暴露于最小风险和最大利益。风险 - 收益比应基于在临床前阶段收集的经过验证的科学数据。如果对风险 - 收益比有疑问，则不应进行临床试验。

6.2.6 独立审查委员会/独立伦理委员会（IRB / IEC）

独立审查是为了确保一个单独的一方评估临床试验，从而解决利益冲突问题。IRB / IEC作为第三方监督试验对象的福利，并确保试验是根据提出的研究进行的。

IRB / IEC的成员可能由临床医生，科学家，律师，宗教领袖和非专业人士组成，以代表不同的观点并保护受试者的权利。如果研究活动发生变化，研究者应通知IRB / IEC。如果这些变化对受试者构成风险，则必须在审判继续之前获得批准。IRB / IEC有权停止试验或要求更改程序和方法。

图表6. 2知情同意书的格式

机构信头

知情同意书_____

首席研究员姓名

组织名称赞助商名称

提案名称和版本

第一部分：信息表介绍

研究目的

研究干预参与者选择的类型

自愿参与试验药物程序和议

定书的持续时间信息

副作用风

险的好处

报销保密共享结果

有权拒绝或撤回参与联系人的

替代方案

第二部分：同意书

参与者的同意声明（包括文盲参与者的口头同意）

签名（文盲参与者的拇指打印）和研究员/参加者同意的参与者声明的日期

研究人员/人员的签名和日期

资料来源：2014年世界卫生组织数据，知情同意书模板，2014年3月31日，
http://www.who.int/rpc/research_ethics/informed_consent/en/

6.2.7 尊重人类主体

应保护受试者并密切监测其在试验中的进展，并提供适当的治疗。试验中的新发展，无论是风险还是利益，都必须在没有偏见的情况下传达给受试者，并且应该尊重受试者的决定。

试验结果必须及时，无偏见地传达给受试者。除了NIH的道德准则之外，世界医学协会还正式确定了一份名为“赫尔辛基宣言 - 涉及人类受试者的医学研究伦理原则”的文件，以描述对人类研究的限制。签署此声明的国家受道德原则的约束。该文件的摘录见附表6.3。

6.3 临床试验

临床试验分为四个阶段。这些是阶段I-IV（图6.1）。这些试验是为了评估药物在特定人群中的安全性和有效性而进行的。最近的一项提议是进行“第0阶段” - 对主体进行微量剂的试验。图表6.4提供了有关此新主题的更多信息。

6.3.1 第一阶段

I期临床试验是第一个在人体上测试药物的实验。该试验的主要目的是评估实验药物的安全性和耐受性。其他研究领域是药代动力学（吸收，分布，代谢和排泄），药效学和药物活性。

通常，健康志愿者被招募进行I期试验。在许多情况下，志愿者在旅行费用，工作时间损失以及参加第一阶段试验的其他报销方面得到了经济补偿。然而，在某些情况下，患有危重病或患有晚期疾病的患者在适当考虑风险 - 收益比后可以选择纳入试验。I期试验通常采用开放标签进行，即受试者知道他们正在服用的药物。

招募进行I期试验的典型受试者人数为20-80人。起始剂量基于第5章中描述的临床前工作的结果。随着试验在后期招募的受试者的进展，随着实验药物的效果变得明显，剂量增加。密切监测受试者以检查他们对药物的耐受性和副作用的事件。根据研究，可以获得血液，尿液或粪便的样品以及其他生理信息用于分析以评估体内药物的吸收，分布，代谢和消除。关于受试者如何感觉（例如，疼痛，头痛，发烧，不适和易怒），生命体征（血压，心率）和行为问题的其他观察被考虑在内。

根据试验的复杂程度，第一阶段的费用约为1,000万美元，试验可能持续数月至一年。

图表6. 3世界医学会赫尔辛基宣言

涉及人体科学的医学研究伦理原则

世界医学协会制定了赫尔辛基宣言，作为道德原则声明，为涉及人体受试者的医学研究的医生和其他参与者提供指导。涉及人体受试者的医学研究包括对可识别的人体材料或可识别数据的研究。

医生有责任促进和保障人民的健康。医生的知识和良心致力于履行这一职责。

世界医学协会的日内瓦宣言将医生用“我的患者的健康将是我的首要考虑”这一词语与“国际医学伦理准则” 宣称：“医学进步是基于研究，最终必须休息部分是涉及人类受试者的实验。在人类受试者的医学研究中，与人类受试者的福祉有关的考虑应该优先于科学和社会的利益。”

涉及人类受试者的医学研究的主要目的是改进预防，诊断和治疗程序，以及对疾病的病因和发病机理的理解。即使是经过最佳验证的预防，诊断和治疗方法也必须通过研究的有效性，效率，可及性和质量不断受到挑战。

在目前的医疗实践和医学研究中，大多数预防和诊断和治疗程序涉及风险和负担。

医学研究遵循道德标准，促进尊重所有人并保护他们的健康和权利。一些研究人群易受伤害，需要特殊保护。必须承认经济和医疗上处于不利地位的特殊需要。那些不能给予或拒绝同意的人，对于那些可能在胁迫下给予同意的人，以及那些不会从研究中受益的人以及那些与研究相结合的人一起，也需要特别注意。

研究调查人员应了解本国人类受试者研究的伦理，法律和监管要求以及适用的国际要求。不应允许国家道德，法律或监管要求减少或消除本宣言中规定的任何人体受保护。

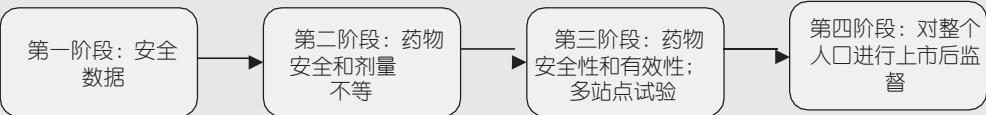


图6. 1临床试验的四个阶段。

图表6.4第0阶段, Microdosing

术语微剂量或阶段0是指以非常低的剂量在人体内测试候选药物。通常,剂量比预期治疗剂量小100倍。在该剂量下,不太可能发生全身反应,但是使用灵敏的分析技术,可以研究细胞反应。由此,以非常低的风险评估药代动力学。这种研究可以在很长时间之前进行,费用用于非临床动物研究,并且可以更早地以更低成本确定可行的药物。

对于该方法,候选药物用放射性同位素标记,例如碳-14。可以通过使用高灵敏度仪器(例如,加速器质谱)分析样品来监测体内化合物的ADME。

资料来源: Garner, RC和Lappin的数据, G 2006, “阶段0微剂量概念”, 英国临床药理学杂志, 61, 第367-70页。

6.3.2 第二阶段

II期临床试验的目的是检查药物在目标疾病组中的安全性和有效性。可以使用一系列不同强度的剂量。有时这被称为治疗性探索性试验。

现在通常与对照组一起进行II期试验,并与给予药物的试验组一起进行。对照组给予当前标准治疗或安慰剂(惰性非药物物质)。同样,必须评估风险-收益概况,试验是否应该使用安慰剂或标准治疗,以确保受试者的健康在试验期间不受损害。

在没有针对目标疾病的有效治疗的情况下,在试验中使用安慰剂不会引起伦理问题。然而,当针对目标疾病进行有效治疗时,使用安慰剂时需要解决道德可接受性问题。要求安慰剂的使用不应受试者造成严重伤害或不可逆转的发病率。

患者随机分为对照组(标准治疗组或安慰剂组)或无偏倚组的药物组。随机化程序很重要,因为该信息将提供药物与标准治疗或安慰剂相比的安全性和有效性的比较数据。II期临床试验可分为IIa和IIb。IIa期涉及概念证明,疗效和机械研究,IIb期是一项剂量范围发现研究,其疗效为主要终点。

另一种做法是使试验失明,这意味着受试者不知道他们是否接受安慰剂或药物。在一些试验中,甚至研究者也不知道受试者是在对照组还是活动组。这被称为双盲试验。理由是消除影响试验结果的偏见的可能性。

II期试验的结果是确定有效剂量和频率和持续时间的给药方案所需的信息。具体的临床终点

或标记用于评估药物和疾病的相互作用。有两种类型的标记：确定性和代理性。例如，在癌症或高血压的情况下，确定标记分别是死亡率和中风，并且替代标记可以是肿瘤大小，或癌症相关蛋白p53，TGF- α ，以及血压或高血压患者胆固醇水平进行统计分析以评估药物对不同患者组的影响，以确定最佳条件。

对于II期，患者数通常在50–500附近。根据研究数量和患者的可用性，试验可能需要1 – 2年或更长时间才能完成。这种试验的费用可能超过2000万美元。

第一阶段和第二阶段研究的成功率估计约为20–30%。图表6. 5中列出了II期试验的一个例子。

图表6. 5第二阶段研究：胰岛素敏化剂二甲双胍对AD生物标志物的影响

临床和临床前证据证明，脑胰岛素抵抗可能在阿尔茨海默病（AD）的发病机制和/或进展中起作用，并且改善大脑中的胰岛素作用可以有益于对症认知并改变疾病病理学。

研究类型： 介入性

学习规划：

- 分配：随机化
- 终点分类：安全性/有效性研究
- 干预模式：交叉分配
- 掩蔽：双盲（主题，看护人，调查员，结果评估员）
- 主要目的：治疗

官方题目： 研究二甲双胍对AD生物标志物影响的II期试验：二甲双胍对AD127或AD128引起的早期痴呆引起的MCI和痴呆的认知，生理和生化生物标志物的随机安慰剂对照交叉试验研究

主要成果措施：

- 认知生物标志物结果 – AD评估量表 – 认知子量表

次要结果指标：

- 神经生理学生物标志物结果 – Cogstate计算机化心理测验电池痴呆评定量表

其他成果措施：

- 生物化学生物标志物结果 – 脑MRI，腰椎穿刺CSF

预计入学人数： 30

研究开始日期： 2013年1月

预计研究完成日期：2016年12月

合格：

- 有资格学习的年龄：55-80岁
- 有资格学习的性别：两者
- 接受健康志愿者：没有

入选标准：

- 年龄：55-80岁
- 性别分布：男性和女性
- 由AD127引起的MCI或由AD128引起的早期痴呆的诊断：（i）年龄55-80岁，（ii）认知下降的抱怨，（iii）Wechsler记忆量表的逻辑记忆子测试的异常表现，（iv）MMSE > 21 ，（v）CDR 0.5-1，（vi）与AD一致的阳性地形图（MRI，FDG-PET）或分子（CSF，淀粉样蛋白成像）生物标志物，和（vii）无糖尿病史或其他排除史
- 精通英语或西班牙语
- 教育 > 5 ，有文化和/或良好的工作经历，无法考虑精神发育迟滞
- 视觉和听觉敏锐度足以进行神经心理学测试和听觉诱发电位脑电图
- 老年抑郁量表 < 6
- 修正的Hachinski缺血评分 < 4
- 没有重大的健康问题或疾病会干扰研究
- 愿意完成所有基线评估和研究程序
- 所有允许的药物稳定8周
- 没有怀孕，哺乳或有生育潜力（女性必须是绝经后2年或手术无菌）
- 没有糖尿病史
- 空腹血糖 < 126 和/或HgbA1c < 6.4
- 研究伙伴经常与愿意陪同患者就诊的患者联系，并完成合作伙伴的学习表格
- 没有二甲双胍的禁忌症

排除标准：

- 除疑似早期AD外的任何CNS疾病，如临床卒中，脑肿瘤，正常压力脑积水，脑肿瘤，多发性硬化，严重的头部外伤伴持续性神经系统认知缺陷或不适，帕金森病，额颞叶痴呆或其他神经退行性疾病
- 筛查/基线MRI扫描显示可能与认知功能障碍相关的关键记忆结构中的梗塞或其他局灶性病变

- 前几年主要的活动性精神疾病（如抑郁症，双相情感障碍，强迫症，精神分裂症）
- 过去2年内酒精或其他药物滥用或依赖的历史
- 心脏起搏器，动脉瘤夹，人工心脏瓣膜，耳植入物，金属碎片或眼睛，皮肤，身体或幽闭恐怖症中的异物会妨碍MRI扫描
- 过去或现在的糖尿病，胰腺或肝脏疾病，肾脏疾病的历史
- 任何可能影响学习依从性的重大全身性疾病或不稳定的疾病
- B12，TFT，RPR，莱姆或其他可能有助于认知或参与研究的常见实验室参数的实验室异常
- 凝血功能障碍或抗凝治疗（如香豆素）增加LP风险，导致PT / PTT和INR超过正常上限1.5个标准差
- 根据Cockcroft-Gault计算，肌酐清除率 $<30 \text{ mL} / \text{min}$ 测定筛查时肾功能受损
- 丙氨酸转氨酶（ALT / SGPT）值 $> 2 \times$ 正常或天冬氨酸转氨酶（AST / SGOT）值上限 $> 3 \times$ 或总胆红素 $> 2 \times$ 筛查肝功能障碍
- 已接受乙酰胆碱酯酶抑制剂和/或美金刚和/或任何其他影响中枢神经系统的药物少于4个月或通过基线访视对这些治疗进行稳定治疗的时间少于2个月
- 目前使用具有有害影响认知的精神活性特性的特定药物（例如，某些抗抑郁药，抗胆碱能药，抗组胺药，抗精神病药，镇静催眠药，抗焦虑药）
- 在入组前1个月和试验期间使用研究药物
- 可以根据协议主管的判断逐个考虑这些指南的例外情况。

资料来源：国家卫生研究院2013年数据，*ClinicalTrials.gov*，胰岛素敏化剂二甲双胍对AD生物标志物的影响，见2014年3月31日，<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01965756?term=相+II+阿尔茨海默病> 37

6.3.3 第三阶段

在成功完成II期试验后，III期的目标是确认药物在大型患者组中的功效（治疗确认）。第三阶段是第二阶段的延伸，试验通常在不同人口统计地点的几家医院进行，以确定种族的影响

回应，以及纳入微调试验的新标准。该试验也称为多站点试验。

由于结果对于确定药物的有效性至关重要，因此III期试验被称为关键试验，因为它可以决定药物的成功与否。必须仔细准备试验方法，以便在试验结束时收集有意义的结果。进行广泛的统计分析以评估数据。如果由于任何原因药物没有显示出优于当前治疗的显著优势，则可以改进结果并且分析某些亚组以确定一组中的效果是否大于另一组。研究结果为理解药物安全性和有效性的关键参数提供了全面的数据。

这些结果使制药公司能够设定药物的剂量，治疗频率，持续时间和目标患者组。所收集的信息和分析，以及关于安全性和化学，制造和控制信息的临床前数据（CMC-制造信息，参见第8章），将提交给监管机构，以寻求批准销售该药物。图表6.6中列出了III期试验的一个例子。

图表6.6第三阶段研究：Vaccac™ 预防结核病的有效性和安全性的临床研究

注射用分枝杆菌（商品名“Vaccac”）是安徽智飞龙康生物制药有限公司开发的一种生物制品，于1999年获得“新药证书”。Vaccac已被批准用于结核病（TB）的辅助治疗也是世界卫生组织唯一推荐的结核病免疫治疗药物。它于2001年被安徽智飞龙康生物制药有限公司批准生产和销售，并在结核病治疗中获得好评。

这项研究的目的是为Vaccac增加新的适应症，主要是为结核病感染的高危人群预防结核病。2012年12月，中国食品药品监督管理局批准了计划的第三期临床研究，即结核分枝杆菌感染的高危人群中结核分枝杆菌防治结核病的有效性和安全性。在该测试中，招募了10,000例纯蛋白衍生物（PPD）的皮肤试验呈强阳性的病例。使用随机，双盲和安慰剂对照方法，进行该研究以评估Vaccac在预防结核病中的功效和安全性。同时，本试验中，实验组的TB发病率和病理变化程度均低于对照组，治疗组未报告与药物相关的严重不良事件（SAE）。

研究类型：介入性

研究设计：分配：随机终点分类：安全性/有效性研究干预模型：平行分配掩蔽：双盲（主题，研究者）主要目的：预防

官方题目：第三阶段临床研究结核分枝杆菌疫苗预防结核感染高危人群结核感染的有效性和安全性

主要成果措施：

- 注射Vaccacoe后的整个结核病发病率[时间范围：终末期：最后一组受试者入组后2年][指定为安全问题：是]
- 中期：最后一组受试者入组后或观察38例该病后1年，终末期：最后一组受试者入组后或观察76例该病后2年。

次要结果指标：

- 患者的病变程度（细菌学指标，腔）[时间范围：最后一组受试者入组后或观察76例病例后2年][指定为安全问题：是]
- 中期：最后一组受试者入组后或观察38例该病后1年，终末期：最后一组受试者入组后或观察76例该病后2年
- 全身和局部反应和不良事件[时间范围：最后一次给药后30天内][指定为安全问题：是]在最后一次给药后30天内
- 皮肤试验结果与TB-PPD发作之间的关系[时间范围：终末期：最后一组受试者入组后或观察76例病例后2年][指定为安全问题：是]
- 中期：最后一组受试者入组后或观察38例该病后1年，终末期：最后一组受试者入组后或观察76例该病后2年

总入学人数：10,000

研究开始日期：2013年9月预计研究完成日

期：2016年4月资格：

适合学习的年龄：15-65岁，所有性别

入选标准：

- 所有性别均年龄在15至65岁之间。
- 结核菌素纯蛋白衍生物（TB-PPD）的皮肤试验呈强阳性（PPD皮肤试验硬结的平均直径大于或等于15 mm，和（或）局部水疱，坏死）
- 同意参加测试并签署知情同意书
- 受试者同意参加实验并自愿签署知情同意书（15-17岁的受试者的监护人应同意）

- 受试者应遵守临床试验方案的要求并遵循
- 近三个月未参加任何其他临床试验
- 15至49岁的育龄妇女应同意妊娠试验，并在服药后2年内采取有效的避孕措施
- 腋温是正常的。

排除标准：

第一个注射药物排除标准：

- 患有任何其他严重疾病，例如癌症治疗期间，自身免疫性疾病，进行性动脉粥样硬化，伴有并发症的糖尿病，需要氧疗的慢性阻塞性肺病（COPD），急性或进行性肝脏或肾脏疾病，充血性心力衰竭等。
- 已知对实验药物过敏
- 具有特定诊断结核病史，肺外结核病或已经治愈的人
- 人们有过敏，抽搐，癫痫，脑病，神经症状和体征的病史
- 免疫功能受损或异常的患者，例如接受免疫抑制剂或免疫增强剂治疗的患者，在3个月内接受免疫球蛋白制剂或血液制品或胃肠道外血浆提取，人类免疫缺陷病毒或相关疾病
- 口服皮质类固醇
- 已经使用口服皮质类固醇超过1周的患者，或体外激素药物长时间使用
- 急性发热性疾病和感染
- 孕妇或哺乳期妇女，或在2年内有计划生育的妇女
- 任何其他可能影响测试评估的情况。

第二至第六次注射药物排除标准：

- 合规性差且无法按时或根据金额服药的受试者
- 正在使用可能影响结果的药物和食物的患者
- 测试期间怀孕的受试者
- 不愿意继续并要求退出的患者。

资料来源：2013年国家卫生研究院数据，ClinicalTrials.gov，Vaccac™预防结核病的有效性和安全性临床研究，2014年3月31日，<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01979900> ? 术语=相位+III&秩= 32

第三阶段的患者数量可以从数百到数千不等。较大的数字通常用于涉及流感或疫苗等传染病的试验，因为这些可能需要招募多达数万人以提供更大的样本量来检测“罕见”但严重的副作用。必须建立统计证据以证明药物在目标患者组的功效。至少需要进行两项III期试验。由于试验的规模，持续时间可能为3 – 5年，费用约为5亿至1亿美元。有关Plavix和Gardasil试验的更多信息，请参见第6.10节案例研究#6.1。

6.3.4 第四阶段

IV期临床试验是上市后批准试验，以监测药物在不受控制的现实生活情况下的疗效和副作用，其中药物被处方给更广泛的患者群体。这也称为上市后监督试验。将有关药物有效性的信息与既定治疗，副作用，患者的生活质量和成本效益进行比较。

6.4 临床试验的监管要求

临床试验在Good Clinical Practice (GCP) 下进行。到目前为止，还没有提到监管要求。现实情况是，每项试验都必须得到进行临床试验的国家或地区的监管机构的批准。此外，试验必须符合其监管要求，以符合GCP。否则，审判可能被视为不合规并变为无效。

开始临床试验的正常过程是由赞助商（见下文）准备调查员手册并选择一名调查员进行试验。然后，申办者和研究者准备试验方案，提交给机构审查委员会或独立伦理委员会批准。然后提交向监管机构的申请，例如美国食品药品监督管理局（FDA）或英国的药品和保健产品管理局（MHRA）（参见第8章）。

不同国家对临床试验有不同的要求。然而，大多数临床试验所依据的两个主要文件是FDA和ICH的文件。相关文件是：

- fda 21 cfr 零件 50, 56, 312
- ICH协调良好临床实践的三方指南，E6。表6.1显示了与临床试验相关的ICH文件（有关ICH的更多信息，请参阅第7.11节）。

在美国，必须向FDA提交研究性新药（IND）申请。对于其他国家/地区，必须向相应的监管机构提交通知。例如，临床试验豁免（CTX）应用是

表6.1 ICH临床研究功效指南

文献	标题
E1	人口暴露程度评估用于长期治疗的药物的临床安全性 非危及生命的条件
E2A	临床安全数据管理：加速报告的定义和标准
E2B (R3)	临床安全数据管理：用于传输个案安全报告的数据元素
E2c (R2)	定期的福利风险评估报告
E2D	Postapproval安全数据管理：加速报告的定义和标准
E2E	药物警戒计划
E2F	开发安全更新报告
<i>临床研究报告</i>	
E3	临床研究报告的结构和内容
E4	用于支持药物注册的剂量反应信息
<i>民族因素</i>	
E5 (R1)	民族因素在国外临床数据的可接受性
<i>良好的临床实践</i>	
E6 (R1)	良好的临床实践
<i>临床试验</i>	
E7	支持特殊人群的研究：老年病学
E8	一般考虑临床试验
E9	临床试验的统计原则
E10	对照组的选择和临床试验中的相关问题
E11	儿科人群药品临床调查
<i>治疗类临床评估指南</i>	
E12	新型抗高血压药物临床评价原则
<i>临床评估</i>	
E14	非抗心律失常药物QT / QTc间期延长和致心律失常的临床评价
<i>药物基因组学</i>	
E15	基因组生物标志物，药物基因组学，药物遗传学，基因组数据和样本编码类别的定义
E16	与药物或生物技术产品开发相关的生物标志物：提交资格的内容，结构和格式

资料来源：2014年国际协调会议，功效指南，2014年3月27日，
<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.

英国要求，澳大利亚临床试验通知（CTN）和CTX，新加坡和欧洲药品管理局（EMA）的临床试验证书（CTC）。有关监管机构以及申请程序和程序的更广泛讨论见第7章和第8章。相关机构将审查申请。在向FDA提交IND申请后30天开始临床试验。FDA审查IND的安全性，以确保受试者不会承受不合理的风险，并可在试验开始前暂时搁置，直至查询得到满意解决。

本书的范围不允许在此讨论GCP的所有要求。读者可参阅附表6.7，了解相关监管文件中的标题，以进一步了解要求。但是，下面将讨论一些重要问题，以阐明根据GCP进行临床试验的重要方面和要求。其中一些方面是：

- 研究者
- 调查员的小册子
- 知情同意
- 协议
- 纳入和排除标准
- 病例报告表
- 随机化，安慰剂对照和双盲
- 监控
- 不良事件
- 统计
- 赞助
- 临床研究组织
- 替代标记。

6.4.1 研究者

调查员是进行审判的人。如果调查中有一个团队，那么就有一位首席调查员。该人通常是待研究疾病领域的专家。调查员的责任是确保在审判过程中实施GCP，并尊重受试者的权利和福利。另一个重点是调查员必须保持公正。他或她不是公司的雇员（药物开发的赞助商），表明存在透明度，没有利益冲突，如果药物成功，也没有经济利益。

6.4.2 调查员手册

调查员手册是由赞助商为调查员准备和更新的信息集合。该信息包括与所研究药物相关的所有数据，包括药物的性质，PK和PD，以及对动物的毒性结果（图6.8）。

图表6.7 GCP要求示例

21CFR第50部分的主要标题是人类受试者的保护

- A部分 - 一般规定
- B部分 - 人类受试者的知情同意
- C部分 - 涉及以囚犯为主体的临床调查的保护

21CFR第312部分的主要标题 - 研究性新药申请

- A部分 - 一般规定
- B部分 - IND
- 子部分C - 行政行为
- D部分 - 赞助商和调查员的责任
- E部分 - 旨在治疗威胁生命和严重衰弱的疾病的药物
- F部分 - 杂项
- G部分 - 实验室研究动物或研究用药物
体外测试。

21CFR第56部分的主要标题 - 机构审查委员会

- A部分 - 一般规定
- 子部分B - 组织和人员
- 子部分C - IRB功能和操作
- 子部分D - 记录和报告
- 子部分E - 违规行政行为

ICH协调良好临床实践的三方指南

- 第二节引言
- 词汇表
- ICH GCP原理
- 机构审查委员会/独立伦理委员会（IRB / IEC）调查员
- 赞助
- 临床试验协议和协议修正案研究者手册
- 进行临床试验的基本文件

图表6.8调查员手册**药物描述**

物理，化学和生物特性剂型，储存条件，稳定性

药理

药效学药代动力学毒理学

资料来源：国际和谐会议1996年的数据，良好临床实践指南，E6（R1），2014年3月31日，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/指南/功效/E6_R1/Step4/E6_R1指南.pdf

6.4.3 知情同意

这在前面的6.2.4节中有所描述，是一个必须包含在临床试验中的基本方面。

6.4.4 协议

该文件阐述了如何进行试验。它包含临床试验的基本原理，试验设计方法，招募受试者的数量，生物标志物（参见图6.9）或终点以显示药物的有效性，统计方法用于分析数据，受试者如何受到保护，知情同意和保密，以及福利和监测频率。图6.10总结了协议所需的信息。

6.4.5 纳入和排除标准

这些标准规定了一个人可能参加或不参加试验的条件。标准可提及疾病类型，病史，年龄组，性别等。有必要列出标准的参数，以便进行有意义的分析，以评估实验药物的安全性和有效性。在开始之前筛选受试者以确保他们在被允许进入试验之前满足招募标准。

6.4.6 病例报告表

协议中列出的与受试者有关的所有信息都记录在病例报告表（CRF）中。试验的开始将包括收集基线

图6. 9生物标志物

根据生物标志物定义工作组，生物标志物是一种客观测量和评估的特征，作为正常生物过程，致病过程或对治疗干预的药理学反应的指示。生物标志物用于测量患者对药物的药理学反应，以指示药物的安全性和有效性。它们代表了患者健康状况的终点。

在临床试验中，生物标志物用于指示特定的疾病状态及其进展。它们可以用作评估药物有效性的替代标志物，作为天然终点的代表，例如存活率或不可逆的发病率。

生物标志物包括例如胆固醇水平，血压，病毒载量，酶浓度，肿瘤大小等。

附录8列出了在实验室中定期测试的一些生物标志物。

资料来源：生物标志物定义工作组2001年的数据，“生物标志物和替代终点：优选定义和概念框架”，临床药理学和治疗学，69，第89–95页。

来自受试者的数据。然后在试验的每个确定阶段，分析和记录设计的标记或终点。这些可能包括剂量信息，观察，生命体征，血液分析，靶向酶水平，激素变化等。还有患者评论，不良事件和研究者自发评论的记录。CRF是监管文件的一部分，数据经过统计分析并提交给监管机构进行药品的上市批准。所有CRF必须包含研究编号，站点/中心编号和主题标识号。假设CRF的一个例子见图表6. 11。

6.4.7 随机化，安慰剂对照和双盲

一些试验是用开放标签进行的，即受试者知道他们提供的药物类型。然而，在大多数试验中，使用统计随机化过程将受试者分为治疗组和对照组（图表6. 12）。目的是减少研究中的偏见。

在双盲研究中，研究者和受试者都不知道他们是否接受了药物或安慰剂。随机化代码保密，并在试验结束时打开，用于数据分析或发生不良事件或死亡的情况。

6.4.8 监控

试验的一个重要方面是需要进行细致的监测。这是与受试者互动的过程：监测他们的健康，药物和安慰剂的影响，不良事件等。信息记录在CRF中。一切

图表6. 10临床试验方案

要包含的信息（ICH GCP）

协议标题
 赞助商的名称和地址以及监督员的名称
 赞助商医学专家的姓名
 负责审判的调查员姓名
 负责与试验相关的医疗决定的医生姓名
 临床实验室和参与试验的其他机构的名称
 临床试验方案的名称和描述
 非临床研究结果摘要
 人类受试者的潜在风险和益处
 给药途径，剂量和治疗计划的描述和理由
 遵守GCP
 要研究的人口描述
 参考文献和相关数据
 标准操作程序。

资料来源：国际和谐会议1996年的数据，良好临床实践指南，E6（R1），2014年3月31日，
[http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/指南/功效/E6_R1 / Step4 / E6_R1指南.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/指南/功效/E6_R1/Step4/E6_R1指南.pdf)

根据标准操作程序记录过程，标准操作程序描述了如何进行试验，以及GCP。

6.4.9 不良事件

这些是服用药物或安慰剂后受试者的意外反应。检查受试者，如果不良事件严重，可以暂时将受试者从试验中移除。如果持续存在不良事件，受试者可能会退出试验。可以打破（打开）随机化代码以确定受试者是否已经给予药物或安慰剂。临床试验参见附录6. 13，导致意外事件。有关于获取不良事件的监管准则，以便做出明智的决定。这些“毒性等级”的一些例子见附录9。

6.4.10 统计

统计学在临床试验的设计中起着重要作用。要研究的组或亚组，频率，剂量和用于监测药物功效的标记都是

图表6. 11案例报告表的一个例子

病例报告表个人资料

病人的姓氏: _____ 名字: _____ 中间名首字母: _____

年龄: _____ 年份 性别: M / F. 种族: _____

种族: _____

地址: _____

电话号码: _____ Email: _____

研究数据

研究编号: _____ 站点/中心号码: IRB号码: _____

患者号码: _____

访问日期: _____ 细节: _____

临床数据

高度: _____ 重量: _____

症状, 体征和不良反应: _____ 相关疾病史: _____

服用药物: _____

实验室分析

血红蛋白: _____ 血小板计数: _____ 胆

红素: _____ 中高音: _____

胆固醇/ LDL: _____ 胆固醇/ HDL: _____

其他详情:

患者的评论: _____

医师的姓名/地址/电话号码: _____ 完成

此表格的人: _____

签名: _____ 日期: _____

要考虑的重要因素。统计分析提供了在一定置信水平下证明药物是否有效的方法。这通常以统计功效测试的形式报告, 分析I型和II型误差。有关临床试验统计数据的更详细讨论见附件6. 14。

6.4.11 赞助

这是启动临床试验并为研究提供资金的组织或个人。该组织可以是政府部门, 制药公司, 大学, 非营利组织或个人。然而, 通常赞助商是制药公司。

图6. 12随机化技术

随机平行组固定剂量：受试者分为几组，例如安慰剂，10mg，20mg和40mg。受试者在试验期间继续使用该方案。

随机平行组强制滴定：受试者分为安慰剂组和活性组。活性组均以相同剂量开始，例如10mg。一组继续服用10毫克，另一组随后增加至20毫克并保持该剂量。然后第三活性组从10mg增加至20mg，最后逐渐增加至40mg。

随机平行组任选滴定：受试者分为安慰剂组和活性组。活性组均以相同剂量开始，例如10毫克。根据反应和安全性评估，对于所选受试者，剂量可以增加至20mg，然后增加至40mg。

随机交叉设计：受试者分为安慰剂组和活性组。经过一段时间这两组交叉后，最初的安慰剂组现在成为活跃组，反之亦然。在交叉之前可能存在清洗期以使安慰剂和活性剂的效果能够冲洗。该方法需要较少数量的受试者，并且在研究罕见或更稳定的疾病的情况下是有用的。

随机拉丁方设计：这是一种剂量范围的交叉设计。例如，六个独立组的治疗方案是：(i) 安慰剂，10毫克，20毫克，

(ii) 安慰剂，20毫克，10毫克，(iii) 10毫克，20毫克，安慰剂，(iv) 10毫克，安慰剂，20毫克，

(v) 20mg，安慰剂，10mg，和(vi) 20mg，10mg，安慰剂。这是一种非常有效的方法，可以显示试验中药物的功效。

随机因子设计：这是一种同时评估两种或更多种治疗方法的设计。最简单的例子是2×2因子设计。例如，有两种处理，A和B。可能的组合是(i) 处理A，(ii) 处理B，(iii) 组合处理A和B，和(iv) 不处理。

资料来源：Monkhouse, DC和Rhodes, CT (eds.) 1998, Clinical Products for Clinical Trials, Marcel Dekker, Inc., New York的数据。

6.4.12 临床研究组织

这是由赞助商签约以进行和监督试验的组织。它还为审判提供了一定程度的独立性，并提高了试验结果的有效性，使其不受利益冲突的影响。

6.4.13 代理标记

有时无法测量药物的直接作用。终点或替代生物标志物用于监测药物的药效学和药代动力学。这些标志物可能是血压，胆固醇水平的变化，

图表6. 13单克隆抗体试验 – TGN1412

TGN1412 (CD28-SuperMAb) 是人源化单克隆抗体，其结合并充当免疫系统T细胞的CD28受体的激动剂。它旨在治疗B细胞慢性淋巴细胞白血病 (B-CLL) 和类风湿性关节炎。

第一次人体临床试验于2006年3月在英国进行，但出乎意料地导致受试者全身性失败，即使给药剂量比动物安全剂量低500倍，以每千克为基础。在登记的8名受试者中，有2名接受安慰剂治疗。六名活跃受试者住院，四名显示出多器官功能障碍的迹象，其中一名有发展为癌症的迹象。审判被停止了。

后来的调查证实受试者经历了“细胞因子风暴”，并且他们的白细胞几乎完全消失了MAb的给药。因为使用灵长类动物的早期非临床工作在显着更高的剂量下没有发现可见的副作用，所以人类的情况似乎完全出乎意料。这导致监管机构MHRA在2006年4月提出这个问题最有可能是由“人类无法预见的生物行为”引起的。

资料来源：药品和保健品监管机构2006年数据，TGN1412临床最终报告，2014年3月31日，
<http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20090714014254/http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/News/488530/488574/488579/>

某些酶，蛋白质，血糖水平和类似因子的浓度（血清肿瘤标志物见表6. 2，一般生物标志物见附录8）。

图表6. 14临床试验统计

在试验方案设计的基础上，统计数据用于计算试验招募人数，试验应如何随机化（图表6. 12），最后分析数据。统计数据提供了一种评估试验结果的无偏见方法。

临床试验的目的是证明与安慰剂或对照相比药物的安全性和有效性。通常使用的统计方法称为假设检验。

例如，我们希望建立零假设 (H_0) 并声称对照组或安慰剂组 (μ_c) 和被测试的药物 (μ_d) 之间没有差异 (δ)。这与备选假设 (H_a) 相对立，该假设指出对照和试验中的药物之间确实存在差异 (δ)。在数学上，表示如下：

$$H_0 : \mu_c - \mu_D =$$

$$H_A : \mu_c - \mu_D \neq$$

其中 μ_c 和 μ_d 分别代表对照组和药物组中真实人群的平均值。

在试验中，比较参数可以是胆固醇的平均水平（在降胆固醇药物的情况下），体内抗体的数量（疫苗试验），或肿瘤的大小和严重程度的减少（a癌症试验）。检验统计量通常用于计算和比较安慰剂组和活性组的平均值。一种方法是z分布，用于检验关于两种方式的差异的假设：

$$Z = \frac{x_D - x_C}{\sigma \sqrt{\frac{1}{N_D} + \frac{1}{N_C}}}$$

其中 x_d 和 x_c 是它们各自样品的平均值， N_d 和 N_c 是药物组和对照组的相应样品大小， σ 是标准误差。

另一个重要方面是确保我们在得出错误结论时限制错误。这些被描述为I型和II型错误：

I型错误（ α ，假阳性） - 错误地断定存在差异的概率实际上没有真正的差异，从而将无用的药物投入市场。通常，选择5%的显著性水平，这意味着决策有95%的置信度，即 $\alpha = 0.05$ 。对于潜在危险药物的测试功效， α 值可能需要更小。 α 的这个值通常是监管机构要求的条件，通常约为0.05-0.1。

II型错误（ β ，假阴性） - 错误地断定没有差异的概率，实际上存在差异，这意味着保持良好的药物远离患者并且制造商错过了推销药物的机会。II型错误通常限制在5-20%，即 $\beta = 0.05-0.2$ 。II型错误的界限通常由公司设定。

这导致术语功率（ $1-\beta$ ），其量化了研究找到各种 δ 值的真实差异的能力。当它是假的时候是拒绝零假设的概率，或者当它确实是真的时确定备选假设是真的。

进行临床试验以证明零假设是错误的。如果零假设实际为真，则p值是偶然产生影响的概率。当p值小于 α 时，零假设被拒绝支持备选假设。

一旦设定了假设和I型和II型错误的参数，可以通过以下等式确定招募加入试验的受试者总数（ $2N$ ）：

$$2N = \frac{4(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \sigma^2}{\delta^2}$$

其中 Z_{α} 和 Z_{β} 是从给定 α 和 β 的标准化正态分布表中获得的; σ 和 δ 如先前所定义。

受试者的数量可能需要超过计算的数字, 因为试验必须考虑到试验期间的辍学和受试者不合规。

6.5 临床数据管理

临床试验的一个重要部分是临床数据管理。这包括数据捕获, 编码和数据表示。

数据捕获是将临床数据收集到数据库中以进行分析。一个重要的标准是必须忠实地转移调查员在CRF上的记录

表6. 2血清肿瘤标志物

癌症抗原	描述	迹象
癌抗原 (CA) 27. 29	MAb存在于正常上皮细胞顶端表面的糖蛋白; CA 27. 29在1/3早期乳腺癌和2/3晚期乳腺癌中升高	乳腺癌
癌胚抗原 (CEA)	癌胚糖蛋白在正常粘膜细胞中表达并在腺癌中过表达	结直肠癌
癌抗原 (CA) 19. 9	细胞内粘附分子	主要是胰腺和胆道癌
甲胎蛋白 (AFP)	胎儿血清的主要蛋白质	肝细胞癌和非精原细胞生殖细胞肿瘤
	糖蛋白激素	生殖细胞肿瘤
β 亚基人绒毛膜促性腺激素 (β -hCG) 癌抗原 (CA) 125	糖蛋白在上皮细胞中表达	卵巢癌
前列腺特异性抗原 (PSA)	由前列腺上皮产生的糖蛋白	前列腺癌

资料来源: 改编自Perkins, GL, Slater, ED, Sanders, GK和Prichard, JG 2003, “血清肿瘤标记物”, *American Family Physician*, 68, pp. 1075-1082。

到数据库。这包括单次或双次输入以验证数据以确保准确性。数据输入可以在中心位置发生，也可以从一个或多个试验站点远程发生。来自中央实验室，计算机系统或监测设备的结果的链接是有利的，但是在准确性和安全性方面需要控制。成本，准确性，速度，安全性和法规遵从性是数据捕获的关键因素。

编码是将各种来源的数据输入数据库。数据可以是字母，字母数字和数字术语的形式。例如，观察和评论被编码为可接受的标准医学术语，并且与不同国家的医疗保健专业人员具有相同的含义，并且是监管机构可接受的。因此，标准术语的编码使得能够执行多种活动：信息交换，搜索，分析，检索，排序和数据操作。采用的标准术语是ICH医学词典监管活动M1（MedDRA）。此外，MedDRA采用多语言格式，允许用户使用其母语编写术语。图表6.15提供了有关MedDRA结构和使用术语的更多信息（有关ICH的更多信息，请参阅第7.11节）。

数据由许多人审查，从调查员到生物统计学家，质量人员和监管机构。因此，数据的呈现应该准确，清晰，简洁并且易于被读者理解。数据可以分为分类（例如，药物，不良事件）或连续（例如，胆固醇水平，心率），并且可以使用诸如图形，图表或表格的适当工具来呈现这些数据。使用患者概要表格显示患者的关键数据，并使用统计数据和图表进行汇总演示，帮助审阅者清楚地了解数据。

图表6.15 MedDRA术语

为便于数据输入和检索，MedDRA术语按层次结构排列。有五个级别的结构如下：

- 最低级别条款（LLT） - 超过70,000个术语，反映了在实践中如何报告观察结果
- 首选术语（PT） - 超过20,000个术语，症状，体征，疾病诊断，治疗适应症，调查，手术或医疗程序以及医疗，社会或家族史特征的单一概念
- 高级术语（HLT） - 超过1,700个术语，相关PT根据解剖学，病理学，生理学，病因学或功能组合成HLT
- 高级别小组条款（HLGT） - 超过330个条款，HLT又与（HLGT）相关联
- 系统器官类（SOC） - 26个术语，HLGT分为26个SOC，按病因分类（如感染和感染），表现部位（如胃肠道疾病）或目的（如外科手术）

和医疗程序)。还有一个SOC考虑社会环境。

26 SOC是：

- 血液和淋巴系统疾病
- 心脏疾病
- 先天性，家族性和遗传性疾病
- 耳朵和迷路疾病
- 内分泌失调
- 眼睛疾病
- 胃肠道疾病
- 一般疾病和给药部位条件
- 肝胆疾病
- 免疫系统疾病
- 感染和感染
- 伤害，中毒和手术并发症
- 调查
- 代谢和营养障碍
- 肌肉骨骼和结缔组织疾病
- 肿瘤良性，恶性和未指明（即囊肿和息肉）
- 神经系统疾病
- 怀孕，产褥期和围产期疾病
- 精神疾病
- 肾脏和泌尿系统疾病
- 生殖系统和乳房疾病
- 呼吸道，胸腔和纵隔疾病
- 皮肤和皮下组织疾病
- 社会环境
- 手术和医疗程序
- 血管疾病编码的例

子有：

例1。

- LTs - 心律失常NOS，心律失常，心律失常，其他指定的心律失常
- PT - 心律失常
- HLT - 率和节律紊乱NEC

- HLGT - 心律失常
- SOC - 心脏疾病

例2。

- LLT - 流感
- HLT - 流感病毒感染
- HLGT - 病毒感染性疾病
- SOC - 感染和感染

资料来源: 来自MedDRA 2013的数据, 了解MedDRA: 监管活动医学词典, 2014年3月29日, https://www.meddra.org/sites/default/files/main_page_slideshow/meddra2013.pdf, 2。MedDRA 2014, 入门指南, MedDRA第17.0版, 3月29日观看, 2014, http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_17_0_english.pdf, 三. 医学名词 2010年3月29日, 观看MedDRA编码, [http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ 培训/ GCG _ _ _ Endorsed_Training_Events / ASEAN_MedDRA_March_2010 / Day_1 / JHarrison_](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/培训/ GCG _ _ _ Endorsed_Training_Events / ASEAN_MedDRA_March_2010 / Day_1 / JHarrison_)

6.6 监管机构的作用

为响应公众的要求, 政府机构有时会根据研究人员的建议加速临床试验 (图表6.16)。今天的气候是, 在将药物给予人类受试者之前必须进行有关安全性的尽职调查, 并且必须在试验开始前向监管机构提交临床试验申请并提前通知。

监管机构在确保临床试验的监管合规性方面发挥着重要而积极的作用。FDA等机构检查临床研究。对试验的检查可能表明该协议没有得到严格遵守; 调查员可能没有像预期的那样参与项目; 可能缺乏患者护理; 对协议的更改可能没有转发给IRB, 依此类推。在这种情况下, 必须立即实施纠正措施, 并且在试验可以继续之前FDA满意。发现的缺陷见表583。

6.7 基因治疗临床试验

随着基因组研究的进展, 用正常基因替换一个人的错误基因的可能性成为现实 (参见第4章)。目前, 基因治疗面临许多伦理和科学问题。

对于基因治疗临床试验, FDA要求将IND与正常药物试验一起提交。然而, 对要插入受试者的基因进行的来源和测试有更严格的要求。研究者和FDA都需要进行更密切的监测。此外, FDA已经

图6. 16脊髓灰质炎疫苗试验

在20世纪50年代，来自美国匹兹堡大学的Jonas Salk博士和Albert Sabin博士研究了脊髓灰质炎疫苗。Salk使用灭活的脊髓灰质炎病毒，而Sabin开发了脊髓灰质炎病毒的活体形式。

科学家们对于哪种方法提供更好的疫苗有所不同。Salk和Sabin都同意在大规模疫苗接种计划开始之前需要进行更多的测试。

为研究提供资金的国家基金会和美国公众急需大规模疫苗接种。1949年至1953年美国脊髓灰质炎的平均发病率为每1,00,000名儿童25.7例。国家基金会订购了2700万剂Salk疫苗进行试验，接种了近100万名儿童（7,49,236名1年级，2年级和3年级儿童接种了疫苗，4,01,974名儿童完成了试验）。

该试验是医学史上最伟大的胜利之一。试验结果公布后，教堂的钟声响彻全国。在5年内，脊髓灰质炎已从美国消失。

资料来源: Meier, P, 有史以来最大的公共卫生实验数据: 1954年Salk脊髓灰质炎疫苗实地试验, 2014年3月31日, [http://www.stat.luc.edu/StatisticsfortheSciences/Meier Polio.htm](http://www.stat.luc.edu/StatisticsfortheSciences/Meier%20Polio.htm)

举办安全研讨会，向研究人员介绍基因治疗的安全性问题。图表6. 17显示了截至2012年6月进行的基因治疗试验的数量。

图表6. 17基因治疗试验

截至2012年6月，已完成1,800多项基因治疗临床试验。基因治疗试验的地理分布百分比如下：

国家	分布（%）
美国	63.7
英国	11.0
德国	4.4
法国	2.9
瑞士	2.7
荷兰	1.7
澳大利亚	1.6
比利时	1.5
中国	1.4
加拿大	1.3
其他国家	7.8

就目标疾病而言，百分比分布如下所示：

疾病有针对性	分布 (%)
癌症 (p53, BRCA-1, Fus-1)	64.4
单基因疾病 (囊性纤维化, SCID, 慢性肉芽肿病)	8.7
心血管疾病 (心肌缺血, 下肢缺血)	8.4
传染性疾病	8.0
Nurological疾病	2.0
眼部疾病	1.5
炎症性疾病	0.7
其他疾病	1.4
基因标记	2.7
健康的志愿者	2.3

至于完成的临床试验阶段，下表总结了它：

临床阶段完成	分布 (%)
第一阶段	59.6
第一阶段/第二阶段	19.0
第二阶段	16.7
第二阶段/第三阶段	0.9
第三阶段	3.6
第四阶段	0.1
单一科目	0.2

有关基因治疗试验的更多信息，请参阅附录4. 16。

资料来源：Ginn, SL等。2013年，全球至2012年的基因治疗临床试验：更新，基因医学杂志，15，第65-77页。经John Wiley & Sons Ltd. 许可转载

6.8 适应性临床试验

迄今为止所解释的临床试验要求在试验开始之前的规划阶段预先规定样本大小，剂量，终点等参数。然后进行临床试验以按计划收集关于这些参数的信息而没有偏差。然而，自适应临床试验允许对试验参数进行修改，因为随着试验的进行，连续地积累更多信息。

FDA将适应性临床试验定义为“一项研究，其中包括一项前瞻性计划的机会，用于修改研究设计的一个或多个特定方面，

基于对研究对象的数据（通常是临时数据）进行分析的假设“。“预期”一词意味着在参与规划修订的任何人员以非盲方式检查数据之前，计划了适应性（并详细说明了）。

根据FDA指南，适应性临床试验可能涉及：

- 临时评估以停止或调整患者应计
- 临时评估，以评估提前停止试验的成功，无效或伤害
- 扭转非劣效性假设，反之亦然
- 减少某些研究组或剂量或调整剂量
- 修改随机化率以增加将患者分配到最合适的组的概率。

适应性临床试验的目的是在逐步分析数据时更有效地进行试验。不使用假设检验，而是使用具有许多模拟的贝叶斯统计分析。当只有与研究者或受试者无关的一小群人对数据有所了解时，研究期间揭盲的影响可以减少。一般而言，与验证阶段（阶段III）相比，适应性临床试验在探索阶段（阶段II）更容易接受。

6.9 荟萃分析

Meta分析是一种统计方法，可分析多个独立临床研究的综合结果。这甚至适用于那些具有不同设计并针对不同目的进行的试验。最终结果是，比较不同研究的常见统计方法可以为治疗的安全性或有效性提供单一结果。Meta分析的优点是它可以提供：

- 将结果推广到更大的人口
- 提高结果的准确性
- 量化结果的不一致性。

作为加强监管科学工作的一部分，FDA于2013年底开展了一项关于“随机控制临床试验的元分析评估风险以支持监管决策”的公开会议。目标是收到行业和医疗保健组织开展和评估荟萃分析的科学方法，以评估与使用人类药物或生物制品相关的安全风险。此类安全风险评估将影响FDA对药品或某些类别药物的监管批准的看法。

Cochrane协作网是一个独立的非营利组织，对不同研究的临床试验数据进行荟萃分析和系统评价。目的是为医疗保健专业人员和患者提供基于证据的信息，以做出明智的决定。审查的主题可能包括某类药物的一般安全性或特定类型疫苗的有效性。

在本章结束时，重要的是要注意临床试验的成功不仅取决于单独使用药物的功效，还取决于安全性（副作用）方面，试验的设计和实施方式，以及针对的患者群体。图表6.18对临床试验的广泛努力提供了一些见解；它还报告了试验失败，表明通向成功的道路充满了不确定性。

6.10 案例研究#6.1

6.10.1 Plavix和Gardasil

本案例研究介绍了Plavix（抗血小板）和Gardasil（宫颈癌疫苗）的临床试验。

Plavix：进行了两项试验以确定疗效：CAPRIE和CURE研究。

CAPRIE是一项19,185名患者，304名中心，国际，随机，双盲，平行组试验，比较Plavix（每日75 mg）与阿司匹林（每日325 mg）。结果是比较新发缺血性卒中，新发心肌梗死或其他血管性死亡的首次发生。结果列表如下：

	氯吡格雷	阿司匹林
耐心	9599	9586
缺血性中风	438 (4.6%)	461 (4.8%)
心肌梗塞	275 (2.9%)	333 (3.5%)
其他血管死亡	226 (2.4%)	226 (2.4%)
总	939 (9.8%)	1020 (10.6%)

Plavix导致结果事件的总体减少。

CURE研究涉及12,562名患者随机接受Plavix（300 mg负荷剂量，然后每天75 mg）或安慰剂，并进行长达一年的治疗。患者还接受了阿司匹林或其他标准治疗，如肝素。结果显示，与安慰剂相比，Plavix相对风险降低20%（582例心血管死亡，心肌梗死或中风），而安慰剂组为719例。

Gardasil：进行四项安慰剂对照，双盲，随机II期和III期试验以评估疗效。宫颈上皮内瘤变（CIN）和原位腺癌（AIS），外阴上皮内瘤变（VIN）和生殖器疣被用作替代标志物。

两个II期试验是方案005（N = 2391）和方案007（N = 551）。III期研究是FUTURE I（Protocol 013，N = 5442）和FUTURE II（Protocol 015，N = 12,157）。共有20,541名16至26岁的女性入学。给予受试者Gardasil而无需预先筛查HPV感染的存在。

Gardasil可有效减少CIN和AIS的发作，如下表所示：

图表6. 18临床试验的反思

临床试验的艰巨性是惊人的。EMA报告称，在2005年至2011年期间，有：

- 关键性试验中有8,97,891名患者（欧洲为38.11%，北美为34.05%，非洲为2.58%，中东/亚太地区为9.36%，独联体为4.44%，拉丁美洲为9.36%，其他为2.1%）
- 在约106个国家的70,291个临床试验点
- 265次GCP检查
- 485个新的MAA应用程序和行扩展

在药物研究中心的分析中，它报告第二阶段临床试验的成功率从28%（2006–2007）降至18%（2008–2009）。II期临床试验中的失败类型是因为：

- 功效不足（51%）
- 战略原因（29%） – 目标，与更先进药物的分化不足
- 安全原因（19%）

在那些失败的人中，68%在四个治疗领域：消化/代谢，癌症，心血管和神经科学。

对于第三阶段，2007 – 2010年期间的成功率约为50%。失败发生在：

- 癌症（28%）
- 神经系统（18%）
- 消化和/或代谢，包括糖尿病和肥胖（13%）
- 抗感染药（13%）

几乎90%的失败是由于缺乏疗效（66%）或安全问题（21%）。疗效失败可分为未能显示安慰剂（32%），主动对照（5%）或附加疗法（29%）的统计学显着改善的项目。失败的主要原因是由于具有癌症和神经变性新机制的药物。

资料来源：2012年欧洲药品管理局的数据，EMA更新临床试验，2014年3月31日，http://www.ambafrance-uk.org/IMG/pdf/201210-EMA-Update_Clinical_Trials_-_Sweeney.pdf，
2. Arrowsmith, J 2011, '试验观察：第二阶段失败：2008–2010'，Nature Reviews Drug Discovery, 10, pp. 328–329, 3. Arrowsmith, J 2011, '试验观察：第三阶段和提交失败：2007–2010'，Nature Reviews Drug Discovery, 10, p. 87。

	加德西		安慰剂		%效力人
□	M病例数N病例数 (95%CI) HPV 16-或18-相关				
CIN或AIS					
议定书005	755	0	750	12	100.0
议定书007	231	0	230	1	100.0
未来我	2201	0	2222	36	100.0
未来ii	5306	0	5262	63	96.9
组合协议	8493	0	8464	112	98.2
HPV 6-, 11-, 16-, 18- 相关的CIN或AIS					
议定书007	235	0	233	3	100.0
未来我	2241	0	2258	77	100.0
未来ii	5388	4	5245	145	93.8
组合协议	7864	4	7865	225	96.0
HPB 6-, 11-, 16-或 18- 相关的生殖器疣					
议定书007	235	0	233	3	100.0
未来我	2261	0	2279	58	100.0
未来ii	5404	1	5390	132	98.5
组合协议	7900	1	7902	103	99.0

预防效果的结果分析显示在下表中，无论这些女性是否是HPV天真的：

端点	分析	Gardasil或 HPV 16L1 VLP疫苗		安慰剂		减少% (95% 词)
		N	案例	N	案例	
HPV 16-或 或者AIS	预防功效18相关CIN	9346	4	9407	155	97.4
	HPV 16-和/或18-阳性	2870	142	2898	148	—
	在第1 天 无论目前或之前接触过 HPV 16或18的女性	9836	146	99,904	303	51.8
HPV 16-或 与18相关的 VIN	预防功效	8642	1	8673	34	97.0

	HPV 16-和/或18-阳性 在第1天	1880	8	1876	4	—
	无论目前或之前接触过 HPV 16或18的女性	8955	9	8968	38	76.3
HPV 6-, 11-, 16-, 与18相关的 CIN或AIS	预防功效	8630	16	8680	309	94.8
	HPV 16-和/或18-阳性 在第1天	2466	186	2437	213	—
	无论目前或之前接触过 HPV 16或18的女性	8819	202	8854	522	61.5
HPV 6-, 11-, 16- 或与18相关的 生殖器疣	预防功效	8761	10	8792	252	96.0
	HPV 16-和/或18-阳性 在第1天	2501	51	2475	55	—
	一般人口影响	8955	61	8968	307	80.3

在8,915名18至26岁的女性 (Gardasil N = 4666, 安慰剂N = 4249) 和2,054名9至17岁的青少年 (Gardasil N = 1471, 安慰剂N = 583) 中评估了Gardasil的免疫应答。总体而言, 超过99.5%的受试者对抗HPV 6, HPV 11, HPV 16和HPV 18的抗体呈血清反应阳性。下表显示了有和没有Gardasil疫苗接种的抗体水平。

学习时间	加德西		含铝的安慰剂	
	N	抗体滴度 (几何平均数) MMU / mL的	N	抗体滴度 (几何平均数) MMU / mL的
<i>抗HPV 6</i>				
第07个月	208	282.2	198	4.6
第24个月	192	93.7	188	4.6
第36个月	183	93.8	184	5.1
<i>抗HPV 11</i>				
第07个月	208	696.5	198	4.1
第24个月	190	97.1	188	4.2
第36个月	174	91.7	180	4.4
<i>抗HPV 16</i>				
第07个月	193	3889.0	185	6.5
第24个月	174	393.0	175	6.8
第36个月	176	507.3	170	7.7

抗HPV 18				
第07个月	219	801.2	209	4.6
第24个月	204	59.9	199	4.6
第36个月	196	59.7	193	4.8

资料来源：1. 2010年食品药品监督管理局，Plavix处方信息摘要，2014年3月31日，http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020839s042lbl.pdf; 2. 食品和药物管理局2008年，Gardasil处方信息摘要，2014年3月31日，<http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm125879.pdf>

6.11 案例研究#6.2

6.11.1 双极性障碍试验的设计考虑因素

本案例研究考察了临床试验团队在设计双相障碍试验时所采取的理论依据。

考虑的因素是：

- 选择研究药物 - (i) 第二代抗精神病药 - 喹硫平，最广泛使用的双相情感障碍抗精神病药，(ii) 经典情绪稳定剂 - 锂，一种廉价的经典情绪稳定剂，用作比较药物
- 其他潜在的药物 - 喹硫平和锂通常与其他辅助药物一起用于治疗双相情感障碍。研究小组决定允许辅助药物，临床医生必要时监测症状和副作用以及药物的血药浓度。
- 选择研究结果 - 双相情感障碍是一种复杂的疾病。研究小组决定优先评估副作用和成本效益比作为结果指标
- 对参与者资格的考虑 - 该团队包括患有药物滥用和焦虑症的患者以及有药物不依从性史的个体，但排除那些需要危机护理的患者（例如，需要紧急住院治疗或酒精/物质排毒）
- 试验设计选项 - 采用单盲试验设计（评估者是盲目的，以尽量减少偏见）。允许临床医生调整随机治疗和辅助药物治疗。

该团队的目标是以下假设：

- 与喹硫平和辅助药物组相比，使用锂和辅助药物的参与者相对于6个月以上的伤害将获得更有利的益处

- 与锂和辅助药物组相比，服用喹硫平和辅助药物的参与者将在6个月内对药物进行更多调整
- 与锂和辅助药物组相比，使用喹硫平和辅助药物的参与者在6个月内将具有更高的心血管风险。

统计分析：

- 统计分析将是0.05的双尾 α 水平。

注意：Seroquel是一种喹硫平富马酸盐，用于治疗精神分裂症和双相情感障碍（附录3）。

资料来源：Nierenberg, AA 2014, “双相障碍比较效果的临床和健康结果倡议（双极性选择）：复杂疾病综合治疗的实用性试验”，临床试验，11，第114-127页。

6.12 重点摘要

1. 进行临床试验以测试新候选药物对人类的影响。临床试验分为四个阶段：
 - 第一阶段 - 安全性研究，20-80个受试者，开放标记
 - 第二阶段 - 安全性和有效性研究，50-500名受试者，随机，双盲
 - 第三阶段 - 关键研究，多部位，100s-1000s受试者，随机，双盲
 - 第四阶段 - 上市后批准试验，以监测药物安全性和疗效。
2. 监管机构规定在进行临床试验时需要遵守道德原则。绝不应进行临床试验以获取知识本身。它们应基于风险 - 收益考虑，知情同意和对个人的尊重；此外，应该保护受试者而不被利用。
3. 根据GCP进行临床试验。应该有一个协议，说明临床试验的原因，如何进行，要包括的人数，资格标准，医学检查，观察和要收集的信息。临床试验方案必须在开始前由IRB / IEC批准。
4. 统计分析是临床试验的一个组成部分。临床试验方案包括预期试验所基于的统计参数的信息和数据分析方法。
5. 调查员，而不是赞助商的雇员，被任命负责进行审判。遵循适当的质量体系并报告与试验方案的偏差。严重不良事件必须在规定时间内向监管机构报告。

6.13 检视问题

1. 在进行临床试验之前解释道德考虑的原因。
2. 讨论生物标志物在临床试验中的应用。
3. 描述术语“协议”并列出要包含在文档中的参数。
4. 解释随机化并证明临床试验中随机化和双盲的要求。
5. 一名研究人员正在设计一项临床试验，以测试降胆固醇药物。她希望将药物与安慰剂进行比较，置信水平为95%，即 α 为0.05。她还将假阴性限制在10%，即 β 为0.10。从文献中她知道胆固醇的变异性具有50mg / dL的标准偏差。她必须在研究中招募多少人来证明药物和安慰剂之间的差异为20 mg / dL？
6. 区分临床试验的各个阶段，I–IV。提供进行IV期试验的理由。
7. 简要解释GLP应用于临床试验。
8. 为什么有必要规范临床试验？

6.14 简短的回答和解释

1. 由于一些早期临床试验中受试者被利用的问题，监管机构要求公平对待临床受试者。应采取道德考虑，以保障受试者的安全和福祉。
2. 对于某些疾病，不可能直接测量药物对试验的影响，或者所需的直接结果可能需要很长时间才能结束。生物标志物响应于试验药物提供更方便和及时的信号，并且可以在不同时间点测量它们以指示渐进的治疗反应。
3. 请参阅第6.4.4节和附录6.10。
4. 请参阅第6.4.7节和图6.12解释随机化和使用的技术。随机化和双盲对于防止数据收集集中的偏差是必要的，以便可以使用基于正态分布的统计分析来评估试验结果。
5. 我们使用以下等式（来自图表6.14）来计算招募的科目总数：

$$2N = \frac{4(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{\delta^2}$$

使用标准正态分布表， $Z_{\alpha} = Z_{0.05} = 1.96$ ； $Z_{\beta} = Z_{0.1} = 1.65$ 。代入方程式，我们有

$$2N = \frac{4(1.96 + 1.65)^2 50^2}{20^2}$$

$$2N = 326$$

因此 $N = 163$ ，每组的数量。

实际上，考虑到辍学和违规，通常招募更多的科目。

6. 请参阅第6.3节来描述临床试验的阶段。第四阶段试验是必要的，以便在批准的药物给予广大人群时，密切关注批准药物的疗效和不良事件。例如，当数百人获得药物时，即使是数千人的III期试验中的一小部分不良事件也可能转化为相当数量。一个典型的例子是Vioxx和Bextra（第2.10节）。
7. 通过遵循GLP，根据方案中的程序进行临床试验，收集数据并按预期验证，并解决与程序的偏差。目的是确保临床试验的数据有效并得出结论是正确的。
8. 临床试验的规定是确保首要受试者的福利不会受到损害。IRB / IEC审查和批准的必要性提供了一个独立的当事方来决定临床试验的预期需要和程序。监管当局还确保采取措施保证试验符合道德规范。

6.15 进一步阅读

柏林，JA等。2013年，“药物开发计划中临床试验安全性数据的元分析：常见问题解答”，*临床试验*，10，第20-31页。

Berry, DA 2011, “适应性临床试验：承诺和谨慎”，*Journal of Clinical Oncology*, 29, pp. 606-609.

Bleavins, MR, Carini, C, Jurima-Romet, M和Rahbari, R 2010, 药物开发中的生物标志物：实践，应用和策略手册，John Wiley&Sons, Hoboken, New Jersey.

Cato, A, Sutton, L和Cato III, A (eds.) 2002, *Clinical Drug Trials and Tribulations*, 2nd edn., Marcel Dekker, Inc., New York.

Chow, SC和Liu, JP 2004, *Clinical and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies*, 3rd edn., John Wiley&Sons, Hoboken, New Jersey.

Cohen, A和Posner, J (eds.) 2000, *A Guide to Clinical Drug Research*, 2nd edn., Kluwer Academic Publishers, The Netherlands.

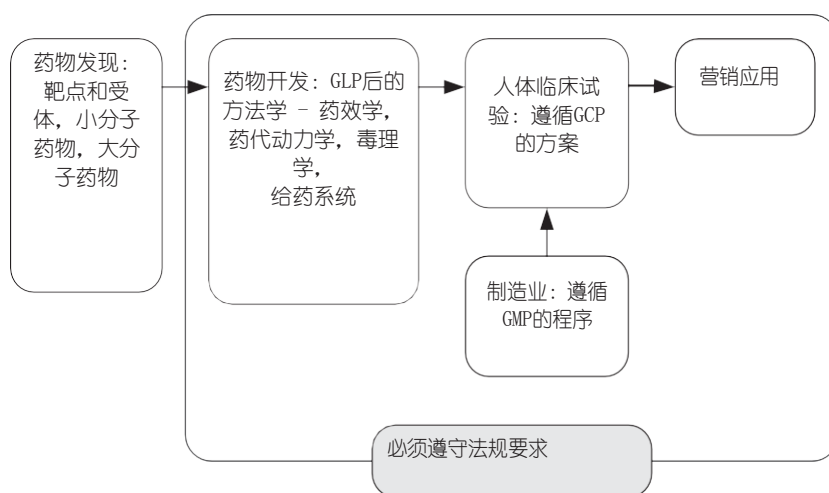
DeMets, DL, Furberg, CD和Friedman, LM (eds.) 2006, *Clinical Monitoring in Clinical Trials: A Case Studies Approach*, Springer, New York.

2012年欧洲药品管理局，关于在欧盟/欧洲经济区以外进行的人用医疗产品临床试验的伦理和GCP方面的反思论文，并在欧盟监管机构的市场授权申请中提交，2014年3月31日，http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2012/04/WC500125437.pdf

2010年食品药品监督管理局，行业指南，药物和生物制品适应性设计临床试验，2014年3月27日，<http://www.fda.gov/> 下载/药物/ guidancecomplianceregulatoryinformation / 导向管/ ucm201790.pdf

- 2013年3月28日, 食品和药物管理局, 安全评估随机对照临床试验的Meta分析, <http://www.fda.gov/downloads/药品/新闻活动/ucm375830.pdf>
- Gad, SC 2009, 药物安全评估, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey.
- 好, PI 2006, 临床试验设计与实施经理指南, 第2版, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.
- Hulley, SB等人。2007年, Designing Clinical Research, 3rd edn., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- 国际和谐会议1995年, 行业指南 - 临床研究报告的结构和内容, E3, 2014年3月31日, http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/指引/功效/E3/E3_Guideline.pdf
- Kairalla, JA 2012, “适应性试验设计: 对障碍和机遇的回顾”, 试验, 13, 页。145.
- Machin, D和Fayers, 2010年, 随机临床试验, John Wiley & Sons, 英国奇切斯特。
- Monkhouse, DC. 和Rhodes, CT (eds.) 1998, *Drug Products for Clinical Trials, An International Guide to Formulation, Production, Quality Control*, Marcel Dekker, Inc., New York.
- 2012年3月31日, 国立卫生研究院, 了解临床研究, <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>
- Rondel, RK, Varley, SA和Webb, CF 2000, Clinical Data Management, 2nd edn., John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK.
- Rowe, P 2007, 制药科学基本统计学, John Wiley & Sons, 英国奇切斯特。

监管部门



7.1 监管机构的作用

我们所有人都希望为我们开处方的药物安全有效地治疗我们的疾病。公共监管机构的职责是确保制药公司遵守法规。有立法需要药物

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。
©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

根据指南进行开发，测试，试验和制造，以确保其安全，并保护患者的福祉。有几次药物不安全，人们的健康受到损害；有些时候，不道德的人或公司错误地或不小心的制造毒品；儿童或弱势群体未经同意就被招募进入临床试验，并且在开发期间对某些药物进行了不充分的测试，导致无法想象的损害（关于沙利度胺悲剧的说明参见图7.1）。

监管机构履行监督职责以确保以下方面：

- 用于测试毒理学的动物研究符合良好实验室规范（GLP）
- 确定安全性和有效性的临床试验按照良好临床实践（GCP）进行
- 根据现行的良好生产规范（cGMP）条件，药物按照要求的质量生产。

监管机构还进行监督，以确保标签和广告材料的准确性并符合批准的声明。广告材料应该对药物，适应症，禁忌症，剂量和用药频率有明确的解释。

在本章中，我们将解释主要国家的监管机构的组织和政策。监管程序复杂而冗长；特别是在主要工业化国家多年来独立建立自己的法规和控制系统的情况下，这些系统总是与其他国家的要求不同。但是，有一些程序可以协调主要工业化国家的监管程序。通过这种方式，监管要求，技术文件和审查过程是一致的，并且可以由成员国相互承认。最终，协调将减少重复要求，报告以及监管审查的成本和时间。这将转化为能够以比现在更快的速度和更低成本获得新药的患者。

我们在第8章中对此进行了跟进，以更仔细地检查用于营销的测试，试验和批准药物的监管程序。

图表7.1沙利度胺

沙利度胺在德国合成，于1957年末上市。它用于治疗孕妇的失眠和恶心。

然而，尚不知道沙利度胺药物分子可能穿过胎盘屏障并影响胎儿发育。结果，成千上万的婴儿出生时肢体残缺，毁容和残疾。许多胎儿在出生后不久死产或死亡。

这种药物于1962年初被禁止，但到那时许多人的生命受到严重影响。

有关沙利度胺的化学结构，请参阅图表10.10。

7.2 美国食品和药物管理局

美国食品和药物管理局（FDA）是卫生和人类服务部的一个机构。FDA的组织结构如下：

- 专员办公室
- 食品和兽医办公室
- 全球监管运营和政策办公室
- 医疗产品和烟草办公室
- 运营办公室。

美国联邦食品，药品和化妆品法案要求FDA管理美国的药品。其作用是确保药物的开发，制造和销售符合法规要求，以确保其安全有效。药品的相关办公室是全球监管业务和政策办公室以及医疗产品和烟草办公室。

全球监管运营办公室负责美国国内和国际产品质量，全球协作，全球数据共享，标准的制定和协调，现场运营，合规和执法活动。药品监管是医疗产品和烟草办公室的责任，包括以下内容：

- 药物评估和研究中心（CDER）
- 生物制品评估与研究中心（CBER）
- 器械与放射卫生中心
- 烟草制品中心
- 特殊医疗计划办公室。

图表7.2简要介绍了FDA的历史。就药物监管而言，相关中心是CDER和CBER。

7.2.1 药物评估和研究中心（CDER）

CDER监督合成小分子药物的研究，开发，制造和营销（更多细节请参阅第3章）。CDER还负责监管某些生物治疗产品。这些药物大多数是由杂交瘤或重组DNA技术产生的大蛋白质分子，详见第4章。这些产品如下：

- 用于体内使用的单克隆抗体
- 细胞因子，生长因子，酶，免疫调节剂和溶栓剂
- 用于治疗用途的蛋白质，从动物或微生物中提取，包括这些产品的重组形式
- 非疫苗治疗性免疫疗法。

图表7.2 FDA的简史

美国食品和药物管理局于1862年从美国农业部的一位化学家开始，由林肯总统任命Charles M. Wetherill。到2013年，它的员工人数约为14,000人，预算为41亿美元。FDA现在拥有来自不同学科的员工，即化学家，药理学家，医生，微生物学家，兽医，药剂师和律师。

该机构约三分之一的员工驻扎在华盛顿特区以外的150多个现场办事处和实验室，包括5个地区办事处和20个地区办事处。

FDA规定以下内容：

- 药物（例如，处方，非处方药，仿制药）
- 生物制剂（如疫苗，血液制品）
- 医疗设备（例如，心脏起搏器，隐形眼镜）
- 食物（如营养，膳食补充剂）
- 动物饲料和药物（如牲畜，宠物）
- 化妆品（如安全，标签）
- 辐射发射产品（例如手机，激光）

资料来源：卫生和人类服务部2014年，2015财年，食品药品监督管理局，拨款委员会估算的理由，
2014 年 4 月 7 日，
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/BudgetReports/UCM388309.pdf>

CDER的参与从第一阶段临床研究开始，通过研究新药（IND）申请的批准。在对IND的审查过程中，CDER检查支持该药物科学依据的证据，检查是否符合GLP进行非临床试验，毒理学研究是否可接受，并且该药物的制造符合适用的cGMP法规。当临床试验开始时，CDER在遵守GCP的基础上通过第一，第二和第三阶段监测临床试验的进行。在III期试验结束时，赞助商制药组织的营销申请由CDER评估，依靠科学数据和临床结果。营销应用程序如下：

- 用于小分子药物的新药申请（NDAs）
- 用于治疗性生物药物的生物制剂许可申请（BLAs）。

风险（药物在干扰我们的身体功能时具有潜在风险）和药物批准上市之前进行的效益评估。我们会不时寻求科学合格的外部人员在感兴趣的治疗领域进行专家评审，以确保决策基于最新的科学意见。它还确保药物的广告和营销

按照批准的索赔。监测市售药物的意外健康风险。如果确认意外的健康风险或不良反应，CDER会通知公众，或者在严重的情况下，指示供应商将药物从市场上移除。监测药物的制造以确保符合cGMP。

CDER监管的三类药物如下：

- 处方药
- 通用药物
- 非处方药（OTC）。

7.2.2 生物制品评估与研究中心（CBER）

CBER调节某些非治疗性生物制剂 – 见第4章，不受CDER监管。这些如下：

- 过敏原 – 用于诊断和治疗的过敏原提取物（来自霉菌，花粉，昆虫，昆虫毒液和动物毛）；过敏原贴片测试；抗原皮肤试验
- 血液和血液制品 – 输血或制成药品的血液和血液成分（如凝血因子）；用于采血，分离和储存的装置
- 细胞和基因治疗产品 – 细胞免疫疗法；胚胎和成体干细胞；基因疗法取代有缺陷或缺失的基因
- 组织和组织产品 – 人体细胞和组织，例如骨骼，皮肤，角膜，韧带，肌腱，精子和心脏瓣膜，用于植入，移植，输注或转移到人类接受者体内
- 疫苗 – 包括基于细胞的免疫治疗产品（树突状细胞，自然杀伤细胞，T细胞和肿瘤细胞）
- 异种移植 – 将非人类细胞，组织或器官移植到人体内。

这些非治疗性生物制剂是分子量> 5 kDa的复杂大分子化合物，不易表征。它们也是不稳定的（即热和剪切敏感的）并且非常依赖于制造工艺参数和储存条件。

监管程序是为临床试验提交IND。在临床试验结束时，申办者提交生物许可申请（BLA）进行营销批准。在批准营销之前，CBER在风险与效益方面评估生物制品。重要的标准是身份，纯度，安全性和效力。

7.2.3 相关的FDA流程和控制

根据1938年的食品，药品和化妆品法案（FDCA）的要求，药物（小分子药物）在美国受到监管。然而，生物制剂受1944年公共卫生服务法案（PHSA）和FDCA的管制。这是因为PHSA关注的是定义不太明确的医疗产品，需要在处理和制造过程中进行更多控制。

表7.1 21 CFR的选定法规

文件编号	描述
21 cfr 第11部分 电子记录，电子签名	21 CFR Part 50
	保护人类受试者
21 CFR第56部分	机构审查委员会
21 CFR第58部分	非临床实验室研究的良好实验室规范
	21 CFR Part 202
	处方药广告
21 CFR第203部分	处方广告
21 cfr 第210部分	目前制造，加工，包装或持有药品的良好生产规范；一般
21 CFR第211部分	目前制成药品的良好生产规范
	21 CFR Part 312 研究性
	新药申请
21 CFR Part 314	FDA批准销售新药
	21 CFR第600部分的申请 生物
	制品：一般
21 cfr 第610部分	一般生物制品标准

适用的药物法规编入美国联邦法规（CFR）第21章。这些法规在药物临床研究，制造和营销的许多方面颁布了FDA的要求。表7.1列出了一些适用的法规。读者应注意，由于新的要求或信息，FDA会不时更新这些法规。

此外，FDA还发布指南和要点（PTC）文件，以指导制药企业在许多相关领域，从测试方法，制造要求和药物稳定性信息，到填写表格和必要数据。

FDA还对企业进行检查，以确保符合法规要求。这些机构是实验室，临床试验中心和制造设施。有关企业检查的更多信息将在第10章中讨论。

在某些情况下，FDA根据加速计划处理药物审查。这种机制是对缺乏有效治疗或罕见疾病的病例迅速审查和批准药物。迄今为止最快的批准时间之一是用于治疗慢性粒细胞白血病（CML）的甲磺酸伊马替尼（Gleevec, Novartis - Exhibit 7.3）；它在向FDA提交NDA后不到3个月内获得批准。另一个例子是艾滋病药物 indinavir（Crixivan, Merck），仅用了42天就被批准了。

7.3 欧洲药品管理局

欧洲有多种药物批准途径：

- 集中程序：根据欧洲共同体法规726/2004和指令2004/27 / EC，集中程序（也称为社区授权程序）是针对整个欧洲共同体的医药产品上市授权的单一授权程序。范围分为三个部分：强制，可选和通用/混合。

图表7.3甲磺酸伊马替尼（格列卫）

当存在染色体9和22的易位时（也称为费城易位 - 染色体异常），发生CML。这两条不同的染色体在相反的染色体上断裂并重新附着。结果是编码酪氨酸激酶的Bcr-Abl基因的活性一直开启。随着这种活动的增强，骨髓中产生了高水平的白细胞。

甲磺酸伊马替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂（参见第2章关于受体）。它用于阻止白细胞的生长。

甲磺酸伊马替尼由诺华公司生产。临床试验表明，患者用格列卫治疗后白细胞明显减少。

Gleevec根据加速批准法规批准用于治疗CML。

资料来源：2013年食品药品监督管理局数据，格列卫（Imatinib Mesylate）问题与解答，2014年4月7日，<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforpatientsandproviders/ucml10505.htm>

在强制性范围内，集中程序是以下类别的医药产品的“必须”：

- 来自生物技术过程的药物，例如基因工程，包括基因疗法，体细胞疗法和组织工程产品
- 用于治疗艾滋病毒/艾滋病，癌症，糖尿病，神经退行性疾病，自身免疫性疾病和病毒性疾病的药物
- 孤儿药（用于罕见疾病的药物）。

在可选范围内，申请人可以通过集中程序要求对以下医药产品进行评估：

- 含有新活性物质的药品
- 一种药物产品，构成重要的治疗，科学或技术创新。

在通用/混合范围内，通过集中程序授权的参考医药产品的通用/混合产品具有“自动”访问集中评估。

- *相互承认程序*：根据成员国自己的国家程序，药物首先由一个成员国授权。申请人可以通过相互承认程序寻求进一步的授权。当成员国之间就相互承认问题发生争议时，欧洲就是这样

药品管理局（EMA）被要求进行仲裁，其决定对成员国具有约束力。

- 权力下放程序：适用于任何成员国尚未批准授权的情况。申请人可以申请在一个以上的欧盟成员国同时授权不属于集中程序强制范围的药品。

根据欧盟企业总署的出版物，EMA的主要目标是：

- 通过提供安全有效的人类和兽医用药，保护和促进公众健康；
- 让患者快速获得创新的新疗法；
- 促进整个欧盟的药品自由流动；
- 改善患者和专业人员正确使用药品的信息；
- 协调科学要求，优化全球药物研究。

EMA内有两个委员会；它们如下：

- 人用医药产品委员会（CHMP）
- 兽医药品委员会（CVMP）。

就我们的目的而言，药物批准委员会是CHMP。根据集中程序将申请提交给EMA。审查过程在第8.3节中描述。2013年，CHMP提供了67种关于新药的积极意见（决定），包括前两种单克隆抗体生物仿制药：Remsima和Inflectra，以及第一种组合工程化药物Maci（基质诱导的自体软骨细胞移植）用于修复软骨缺损

欧洲理事会法规EEC / 2309/93与指令75/319 / EEC一起要求成员国建立国家药物警戒系统，以收集和评估有关药品不良反应的信息并采取适当行动。

临床试验申请不集中。提交的内容是通过各个成员国提交的。有关欧洲临床试验应用的详细信息，请参阅第8.3节。

7.4 日本制药和医疗器械代理（pmda）

以国家为基础的日本医药市场是世界上仅次于美国的第二大医药市场。它比联合国的合并市场更大

王国，法国和德国。日本的“药事法”旨在通过确保药品和医疗器械的质量，功效和安全的法规来改善公共健康。制药和医疗器械局（PMDA）是日本制药和医疗器械监管机构。它与厚生劳动省（MHLW）合作，该部门全面负责日本的药事事务。

PMDA有四个主要功能：

- 药物和医疗器械评论 – (i) 对药品和医疗器械的营销许可进行审查，
(ii) 为临床试验的规划和实施以及NDA档案的准备提供咨询，
(iii) 进行GLP, GCP, GMP, 质量管理体系 (QMS) 和良好的上市后监督实践 (GPSP) 检查。
- 上市后安全 – (i) 收集，分析和传播与药品和医疗器械的质量，功效和安全性相关的信息，
(ii) 向消费者提供有关药品和医疗器械安全使用的咨询。
- 不利健康影响的救济服务 – (i) 为因药物的不良药物反应或生物制品感染而患有严重疾病和残疾的人提供医疗费，残疾抚恤金，遗属养老金等。
- 国际计划 – (i) 通过国际监管协调和与相关外部各方的双边关系实施PMDA国际战略计划。

除日本和外国人之间存在免疫和种族差异的地区外，其他国外临床试验结果均可接受。种族因素分为两个部分：种族因素和生理差异等内在因素；和外在因素，包括文化和环境问题。在这些情况下，PMDA可能要求使用剂量范围方案进行一些桥接比较临床试验。这将使日本人能够进行吸收，分配，代谢和排泄研究，并为日本人提供更好的剂量和适应症。PMDA还要求该应用程序附带一年的实时稳定性数据，并包括无菌测试结果。

根据PMDA批准的药物标准处理期如下：

- 1年的审查
- 申请人回复1年
- 总共2年的批准。

根据国际协调会议（ICH）指南（参见第7.11和8.9节），预计所有NDA均采用通用技术文件（CTD）格式。优先审查适用于孤儿药和治疗严重疾病的药物。已经有限制的审批制度

实施紧急药物，以防止疾病传播。在这种情况下，标准审查程序不适用。

7.5 中国食品药品监督管理局

中国的医药市场正以非常快的速度增长。目前的数据显示，预计到2015年总市场将超过1000亿美元。中国对进口药品实行价格管制。随着中国加入世界贸易组织（WTO），关税从20%降至6.5%。预计市场规模将每年增长15%以上，到2020年中国将成为全球最大的市场。

中国的药品监管由中国食品药品监督管理局（CFDA）管辖。CFDA由国务院控制。通过“中华人民共和国药品管理法”，制定了新的，通用和非处方药临床试验，注册，分销和营销监督的法规（图表7.4）。它还控制GMP制造合规性，监控不良事件，并起诉非法，欺诈和未经许可的药品制造商。对药品广告也有严格的控制；这些禁止使用某些词语，短语和未经证实或不科学的主张。

药物分为几类。这些是合成药物，中药（TCM）和生物制品。CFDA规定符合医疗产品的GMP，临床试验的GCP和非临床药物安全性研究的GLP。外国药品必须有进口登记。外国药品生产商和分销商申请检查和注册其产品及相关数据和文件。临床试验可能需要在CFDA评估的基础上进行（参见第8.5节）。

在CFDA的许多部门（图表7.5）中，相关的毒品部门如下：

- 药物和化妆品注册部（DDCR），负责药物注册和监督非临床，临床，中药制剂和生物物种保护的良好做法。在DDCR内，药品部和生物制品部负责管理“西方”药品的监管。TCM隶属于中药和民族药物部。
- 药品和化妆品监督部，负责监督药品的生产，分销和上市后监督。

7.6 印度的中央药物标准控制组织

越来越多的印度正在成为制药业的重要参与者，特别是仿制药的生产。印度的许多仿制药现在遍布世界各地，挑战了西方国家大型制药公司曾经占据的主导地位。

图表7.4中国批准的临床试验和精选药物

中国为初治患者提供大量临床试验治疗。有

13亿人口，其中50%是城市化的。超过15个城市的人口超过500万。临床试验的费用是美国费用的三分之一，由于入学率高，预计招聘人数会很快。然而，复杂因素包括监管程序较慢，有限的中心实验室进行检测，以及限制中国境外血液和血清样本的出口进行检测。

然而，与美国和欧洲不同，CFDA特别指定某些研究中心和医院进行临床试验。

2003年10月，中国当局批准了世界上第一个用于治疗头颈癌的基因疗法——今又生（一种重组人腺病毒5型介导的p53基因递送）。2005年，另一种头颈癌抗癌药物Oncorine（一种重组溶瘤腺病毒5型）被批准。同年，另一种重组人内皮抑素Endostar被批准用于治疗小细胞肺癌。

近年来，中国监管框架不断发展，审批过程中实施了更加严格的规定，要求（i）批准药品许可证是基于集体决策，（ii）药品评估人员公开并对其决策负责，（iii）评估人员在审核申请时不应存在潜在的利益冲突。

资料来源：数据来自1. Jia, H 2007, “中国综合症 - 危机中的监管框架”，Nature Biotechnology, 25, pp. 835-837; 2. Yan, L和Hugo P 2013, 2014年4月7日在中国开展临床试验的最新趋势，<http://xtalks.com/archives/ondemand/xto700.wmv>

根据印度的药物和化妆品法案，印度中央政府通过中央药品标准控制组织（CDSCO）负责批准新药，临床试验，维持药品标准，管理外国药品的进口，批准制造许可证，并协调国家药物管制组织的活动。中央政府还负责中央药品实验室的药品检测，而国家机关则负责监管药品的生产，销售和分销。

药物和化妆品规则的附表Y规定了临床试验的要求和GMP合规系统的附表M的要求。

7.7 澳大利亚的治疗用品管理

澳大利亚治疗用品管理局（TGA）可能是世界上最先进和最全面的监管体系之一。在治疗下

图表7. 5药品和化妆品注册部门的药品和生物制品部门

药品部

- 起草和修订药品的国家标准和研究指南
- 评估和批准新药
- 批准并重新注册受控药物
- 评估和批准临床试验
- 批准和规范省级医疗机构配制的药物制剂。

生物制品事业部

- 起草并修订生物制品的国家标准和研究指南
- 评估和批准新的生物制品
- 评估和批准生物制品的临床试验
- 规范和监督许多生物制品的国家释放。

药品和化妆品注册部

- 接受药品申请并颁发新药，仿制药，进口药品，保护中药产品和药品包装材料证书。

资料来源：2014年4月7日中国食品药品监督管理局药品和化妆品注册部数据
<http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0791/>

商品法，TGA规定处方药，非处方药，补充药品和医疗器械。TGA在药物中的作用是：

- 在澳大利亚供应的注册产品的上市前评估和批准
- 开发，维护和监测药品清单系统
- 制造商根据良好生产规范（GMP）国际标准获得许可
- 通过抽样，不良事件报告，监督活动和对公众查询的回应进行上市后监测
- 出口药品评估。

澳大利亚的所有药物都在澳大利亚治疗用品登记处（ARTG）上列出或注册，除特别豁免外，并在数据库中提供唯一编号。上市药物被认为风险较低，并且由消费者自行选择。这些药物带有“AUST L”数字。相比之下，注册药物属于“低风险”类别，属于OTC类型，或“高风险”药物，需要处方。注册药物具有“AUST R”编号。补充药物，如替代药物或传统药物，根据成分和声明列出或注册。

第8.7节解释了澳大利亚的临床试验和药物批准程序。

7.8 加拿大的健康加拿大

在加拿大销售的所有药品必须由加拿大卫生部授权，加拿大卫生部有几个主管部门：治疗产品理事会（TPD）审查和授权新的药品和医疗设备，生物制剂和遗传治疗理事会（BGTD）评估生物和放射性药物，以及天然保健产品局（NHPD）管理天然保健产品，如维生素和保健品。对于上市后监督，市场健康产品理事会（MHPD）监测不良事件并调查投诉和问题报告。

7.9 其他监管机构

表7.2显示了选定国家的监管机构。附录10给出了选定国家公共和私人卫生系统的摘要。它显示了每个国家在医疗保健，人均卫生支出，医院病床数量和医生/10,000人口方面的支出占GDP的百分比。

7.10 药品监管机构以外的其他机构

虽然制药组织必须遵守监管机构的要求，但还有其他权力机构控制药品的生产和销售。例如，在美国，这些是：

- 国家卫生当局
- 职业安全健康管理局（OSHA）
- 环境保护局（EPA）
- 地方监管机构。

遵守所有这些权力机构将有助于更顺利地批准制造和销售药物。

表7. 2选定的国际监管机构

国家	监管机构	
阿根廷	巴西国家药品，食品和医疗技术管理局	国家卫生监督局
智利	国立公共卫生研究所	
丹麦	丹麦健康与药品管理局	
埃及	埃及药物管理局	
芬兰	芬兰药品管理局	
法国	国家医药和健康产品安全局德国	联邦药物和医疗器械研
究所		
希腊	印度尼西亚国家药品组织	国家药物和食
品管理局以色列	卫生部	
意大利	意大利医药机构	
牙买加	卫生部	
肯尼亚	卫生部	
韩国	食品和药物管理局	
马来西亚	国家药品管理局	
墨西哥	卫生部	
荷兰人	药品评估委员会	
新西兰	医药和医疗器械安全局挪威	挪威药品
管理局		
菲律宾	食品和药物管理局	
俄国	卫生部	
新加坡	卫生科学局	
南非	健康部门	
西班牙	西班牙药品和健康产品药品管理局瑞典代理处	医疗产
品代理		
瑞士	国际药品管制局台湾	台湾食品药品管理
局		
泰国	食品和药物管理局	
英国	津巴布韦药品和保健品监管机构	卫生部

7.11 国际协调会议

ICH成立的具体计划于1989年在巴黎举行的世卫组织药物管制当局国际会议（ICDRA）上构想。1990年4月，ICH成立于布鲁塞尔，旨在制定国际监管行业联合倡议。协调药物法规。ICH由来自美国，欧洲和日本的监管机构和行业协会的代表组成。ICH指导委员会每年至少召开两次会议，地点在三个地区之间轮流举行。它负责制定可以被每个地区接受的统一指南。

指南有四大类。它们是关于质量，安全性，功效和多学科的主题。有关ICH指南的说明，请参阅

图表7.6 ICH指南

ICH指南分为四大类。

协调现状：

- 质量：11个主题标题 – 稳定性，分析验证，杂质，药典，生物技术产品质量，规格，GMP，药物开发，质量风险管理，药品质量体系，药物物质的开发和制造。共47份文件。
- 安全性：10个主题标题 – 致癌性研究，遗传毒性研究，毒代动力学和药代动力学，毒性测试，生殖毒理学，生物技术产品，药理学研究，免疫毒理学研究，抗癌药物非临床评价，光学安全性评价。共15份文件。
- 功效：9个主题标题 – 临床安全性，临床研究报告，剂量反应研究，种族因素，GCP，临床试验，治疗类临床评价，临床评价，药物基因组学：共26篇文献。
- 多学科：8个跨领域主题，不能完全适合上述类别之一 –
 - 0 M1 – 医学术语 (MedDRA)
 - 0 M2 – 法规信息传输的电子标准 (埃斯特里)
 - 0 M3 – 非临床安全性研究
 - 0 M4 – 通用技术文件 (CTD)
 - 0 M5 – 药物词典的数据元素和标准
 - 0 M6 – 基因疗法
 - 0 M7 – 基因毒性杂质
 - 0 M8 – 电子通用技术文件 (eCTD)。

图表7.6。有关质量指南的更多详细信息，请参见附录9.4，附录5.6中的安全性和表6.1中的功效。对于多学科主题，M1 – 医学术语 (MedDRA) – 在图6.15和M3中描述 – CTD – 在第8.9节中讨论。

7.12 世界卫生组织

世界卫生组织（世卫组织）是联合国的一个专门机构。截至2014年4月，共有194个成员国。世界卫生组织总部设在欧洲

非洲，美洲，东地中海，东南亚和西太平洋区域办事处。世卫组织不是监管机构；它的功能如下：

- 在健康领域提供全球指导
- 制定全球卫生标准
- 与政府合作加强国家卫生计划
- 开发和转让适当的卫生技术，信息和标准。

世卫组织与成员国的监管机构合作制定政策和培训计划，以确保药物安全，纯净和有效，并按规定分发和管理。

7.13 制药检验合作计划

药品检验合作计划（PIC / S）成立于1995年，旨在加强1970年药品检验公约（PIC）下的工作。PIC / S的使命如下：

- 领导医药产品领域的统一GMP标准和检查机构质量管理体系的国际开发，实施和维护。

来自阿根廷，澳大利亚，奥地利，比利时，加拿大，塞浦路斯，捷克共和国，丹麦，爱沙尼亚，芬兰，法国，德国，希腊，匈牙利，冰岛，印度尼西亚，爱尔兰，以色列，意大利，拉脱维亚，列支敦士登，立陶宛的44个参与当局，马来西亚，马耳他，新西兰，挪威，波兰，葡萄牙，罗马尼亚，新加坡，斯洛伐克共和国，斯洛文尼亚，南非，西班牙，瑞典，瑞士，台湾，荷兰，乌克兰，英国和美国。一名成员对制药设施的检查由另一成员相互认可，以简化监管检查程序。PIC / S的合作伙伴/观察员是欧洲医疗质量管理局（EDQM），EMA，联合国国际儿童紧急基金会（UNICEF）和WHO。

7.14 案例研究#7.1

7.14.1 国际卫生条例（IHR 2005）

本案例研究审查了世卫组织关于“国际卫生条例”的报告。

在二十一世纪初期，我们目睹了疾病从一个国家迅速传播到另一个国家，无论是通过人类在严重急性呼吸系统综合症（SARS）和最近的中东呼吸综合症（MERS）的情况下除了埃博拉疫情爆发的案例外，还有通过跨国界禽流感扩散证明的迁移牲畜

非洲。这些情况需要仅在一个以上或几个国家的早期阶段迅速和巧妙地控制，并共同努力控制蔓延。

2007年8月23日，世界卫生组织发布了2007年世界卫生报告，其中强调了疾病的国际传播。该报告题为：更安全的未来：21世纪²⁴ 世界的全球公共卫生安全，提出了六项关于全球公共卫生安全的重要建议：

- 所有国家全面实施经修订的“国际卫生条例”（IHR 2005）
- 监测和疫情警报和响应方面的全球合作
- 公开分享知识，技术和材料，包括病毒和其他实验室样本，以优化和保护全球公共卫生
- 全球负责所有国家公共卫生基础设施的能力建设
- 政府内部的跨部门合作
- 增加用于培训，监测，实验室能力，响应网络和预防活动的全球和国家资源。

正是在这种情况下，SARS和禽流感威胁以及埃博拉和其他病毒的出现促使世界卫生组织和成员国在2005年更新了“国际卫生条例”。成员国要实现积极措施以遏制蔓延疾病

以下是“国际卫生条例（2005）”的摘录：

“国际卫生条例（1969）”只针对四种疾病：霍乱，鼠疫，黄热病和天花，重点是边境管制和被动通知和控制措施。

相比之下，自2007年6月15日起实施的“国际卫生条例（2005）”扩大了范围，涵盖了现有的，新的和重新出现的疾病，包括由非传染性疾病因素引起的紧急情况。这是一项国际法，帮助各国共同努力，拯救因疾病和其他健康风险的国际传播而造成的生命和生计。目的是预防，保护，控制和应对疾病的国际传播，同时避免对国际交通和贸易的不必要干扰。“国际卫生条例（2005）”还旨在降低国际机场，港口和陆路口的疾病传播风险。

“国际卫生条例（2005）”要求成员国向世界卫生组织通报可能构成国际关注的突发公共卫生事件的所有事件，并回应有关此类事件的信息验证请求。这将使世卫组织能够确保进行适当的技术合作，以有效预防此类紧急情况或控制疫情，并在某些确定的情况下，向其他国家通报需要采取行动的公共卫生风险。

世界卫生组织成员国一致同意“国际卫生条例（2005）”，作为其主权权利与防止疾病国际传播的共同承诺之间的平衡。虽然“国际卫生条例（2005）”对于不遵守其规定的国家本身不包括强制执行机制，但其潜在后果

不合规本身就是一种强大的合规工具。也许对合规的最佳激励是“同伴压力”和公众知识。使用今天的电子媒体，没有什么可以隐藏很长时间。各国不希望被孤立。不遵守规定的后果可能包括国际形象受损，受影响人口的发病率/死亡率增加，单边旅行和贸易限制，经济和社会混乱以及公愤。与世界卫生组织共同努力控制公共卫生事件并准确地传达如何解决问题有助于防止其他国家单方面采取不正当措施。

成员国和世界卫生组织的主要义务如下：

成员国：

- 指定国家IHR联络点
- 评估在其领土内发生的事件，并向世卫组织通报可能构成国际关注的突发公共卫生事件的所有事件
- 响应有关可能构成国际关注的突发公共卫生事件的事件信息的核实请求
- 应对可能在国际上传播的公共卫生风险
- 发展，加强和保持检测，报告和应对公共卫生事件的能力
- 在指定的国际机场，港口和陆路口岸提供常规设施，服务，检查和控制活动，以防止疾病的国际传播
- 向世界卫生组织报告在其境外发现的可能导致国际疾病传播的公共卫生风险的证据，表现为出口/进口人类病例，携带感染或污染的载体，受污染的物品
- 适当回应世卫组织建议的措施
- 与其他缔约国和世界卫生组织就“国际卫生条例（2005）”的实施进行合作。

谁：

- 在总部或区域一级指定世卫组织的“国际卫生条例”联络点
- 酌情对各州开展全球公共卫生监督和重大公共卫生事件评估，并向各国传播公共卫生信息
- 为各国应对公共卫生风险和国际关注的紧急情况提供技术援助
- 支持各国努力评估其现有的国家公共卫生结构和资源，以及发展和加强监测和应对的核心公共卫生能力，并在指定的入境点
- 确定国家根据“条例”通知的特定事件是否构成国际关注的突发公共卫生事件，并在必要时征求外部专家的意见
- 制定和建议各缔约国实施的关键卫生措施

- 监督“国际卫生条例（2005）”的实施情况并更新指南，使其保持科学有效并符合不断变化的要求。

资料来源：1. 世界卫生组织，2005年，国际卫生条例，2014年4月4日，http://www.who.int/topics/international_health_regulations/en/; 2. 2008年世界卫生组织，“国际卫生条例（2005）”，第2版，<http://www.who.int/ihr/publications/9789241596664/en/>

7.15 案例研究#7.2

7.15.1 FDA通向全球产品安全质量的途径

本案例研究讨论了FDA关于全球产品安全质量的倡议。

美国消费的许多产品，从食品到化妆品，药品和医疗设备，都是由其他国家提供的。在美国，大约80%的药物制造活性成分是在国外生产的。随着全球化的发展，影响世界经济的因素很多：新兴市场的崛起，自然资源的稀缺以及跨越国界的资本，信息和商品流量的增加。这给FDA带来了巨大的压力，要求它管理进口到美国和从美国出口的药品和药品。由于FDA的职责是促进和保护美国人民的健康，因此它制定了应对这些挑战的战略，并于2011年发布了“特别报告 - 全球产品安全质量之路”。

本报告的主要标题如下：

- 十年后，世界将与现在截然不同
 - 0 伟大的再平衡
 - 0 生产力势在必行
 - 0 全球网格
 - 0 为地球定价
 - 0 政府和市场
- 即将到来的变化将使FDA的产品安全质量责任在未来几年变得强大且更加全球化
 - 0 全球变化将对制造商产生重大影响
 - FDA监管的产品
 - 增加压力以降低成本并提高生产率
 - 政府在医疗保健市场的影响力
 - FDA监管产品的生产全球化日益增长，导致进口增长
 - 改变全球供应链中的风险性质
 - 伪造和其他欺诈的风险增加
 - 0 FDA必须大幅改变其运营模式，以应对未来的挑战
 - 0 监管机构的基本运营模式几乎没有变化
 - 在过去的几十年里

- 0 目前应对这些挑战的国际努力是不够的
- 0 FDA的几个外国同行已经开始实施创新解决FDA面临的全球安全挑战的解决方案
- FDA正在制定一项战略，其中包括四个主要组成部分，以应对即将到来的挑战
 - 0 FDA将与外国同行合作，建立全球监管联盟
 - lators专注于确保和改善全球产品安全
 - 0 FDA将致力于建立全球数据信息系统和网络，并主动与同行共享数据
 - 0 FDA将扩大其在情报收集和使用方面的能力
 - 更加注重风险分析和全面现代化的IT能力
 - 0 FDA将根据风险有效地分配代理资源，并利用政府，工业界以及公共和私营部门第三方的共同努力
- 实现全球产品安全质量的途径
 - 0 建立更广泛的数据共享和使用的框架和方法
 - 第三方
 - 0 建立全球监管机构联盟

资料来源：2011年食品药品监督管理局，特别报告 - 全球产品安全质量的途径，2014年4月5日，
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatory> 运 营
 sandningy/global-prodtsptway面向同一条/ucm262528. pdf

7.16 重点摘要

1. 全球主要监管机构如下：
 - 美国FDA
 - 欧盟的EMA
 - 日本制药和医疗器械局（PMDA）
 - 中国CFDA
 - 印度的CDSCO
 - 澳大利亚TGA
 - 加拿大卫生部。
2. 在FDA，药物评估和研究中心（CDER）负责批准小分子药物和治疗性生物制剂，而非治疗性生物制剂和血液制品则由生物制品评估和研究中心（CBER）管辖。
3. EMA的药物批准由人用药品委员会（CHMP）批准。
4. 制药和医疗器械局（PMDA）负责日本的药物批准。

5. 在中国，药品和化妆品注册部（DDCR）通过药品部门为“西药”，生物制品生物制品部和中药中药部管理药品审批。
6. 与药物有关的其他非监管机构是（i）协调美国，欧盟和日本法规的ICH，（ii）世界卫生组织，其制定关于卫生事项的全球指导和标准并协调国际卫生活动，以及（iii）PIC / S，它在GMP检查中建立相互认可。

7.17 检视问题

1. 区分CDER和CBER的不同职责。
2. 解释EMA的形成及其药物批准程序。
3. 日本的MHLW如何在批准过程中处理外国临床试验数据？
4. 描述CFDA在中国批准药物的机制。
5. 概述ICH编制的四类协调文件。
6. 描述PIC / S提供的功能。
7. 提供“国际卫生条例（2005）”的摘要以及成员国和世卫组织在控制疾病传播方面的作用。

7.18 简短的回答和解释

1. 有关CDER和CBER，请参阅第7.2.1和7.2.2节。应该理解，小分子和大分子药物的立法是不同的：前者属于FDCA，后者属于PHSA。
2. EMA是欧盟成立的一个机构，根据所有生物制药，特定疾病的新药和孤儿药的集中程序，为欧洲国家评估和批准药物（第7.3节和图8.4）。欧洲另外两条获得药物批准的途径是相互承认程序和分散程序。如果通过相互承认程序对药物批准决定产生争议，EMA可以进行仲裁。
3. 外国数据是日本当局可接受的，但可能有关于获得批准所需的免疫反应和种族因素的其他信息（第7.4节）。
4. 中国的药物分为三类：“西药”由药品部，生物制品部的生物制剂和中药和民族药品部的中药组成（第7.5节）。批准过程在第8.5节中描述。

5. 请参阅第7.11节和图表7.6。
6. PIC / S是成员国的合作实体，致力于统一文件和程序以及正在进行的GMP检查的相互认可程序。
7. 请参阅第7.14节。

7.19 进一步阅读

中央药品标准控制组织，印度网站，<http://www.cdsc.nic.in/forms/contentpage1.aspx?盖=1424>

中国食品药品监督管理局网站<http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0755/>

Deloitte 2011，下一阶段：中国医药市场的机遇，2014年4月3日，
https://www.deloitte.com/assets/Dcom-Germany/Local%20Assets/Documents/03_CountryServices/2012/CSG_Studie_Pharmaceutical_China_190112.pdf

欧洲药品评价机构网站，<http://www.emea.eu.int/> 食品药品监督管理局网站，

<http://www.fda.gov/>

食品药品监督管理局，生物制品评估和研究中心网站，<http://www.fda.gov/cber/>

美国食品药品监督管理局药品评估和研究中心网站，<http://www.fda.gov/cder/>

加拿大卫生部网站<http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>

国际协调会议网站，<http://www.ifpma.org/我ch1.html>

日本药品制造商协会2012年，日本药品管理和法规，2014年4月3日，

<http://www.jpma.or.jp/english/parj/pdf/2012.pdf>

Mantus, D和Pisano, DJ (eds.) 2014, FDA Regulatory Affairs, 3rd edn., CRC Press, Boca Raton, FL。

日本厚生劳动省网站，<http://www.mhlw.go.jp/english/index.html> 制药和医疗器械，日本网

站，<http://www.pmda.go.jp/english/> 药品检验合作计划网站，<http://www.picscheme.org/>

澳大利亚治疗用品管理局网站，<http://www.tga.gov.au>

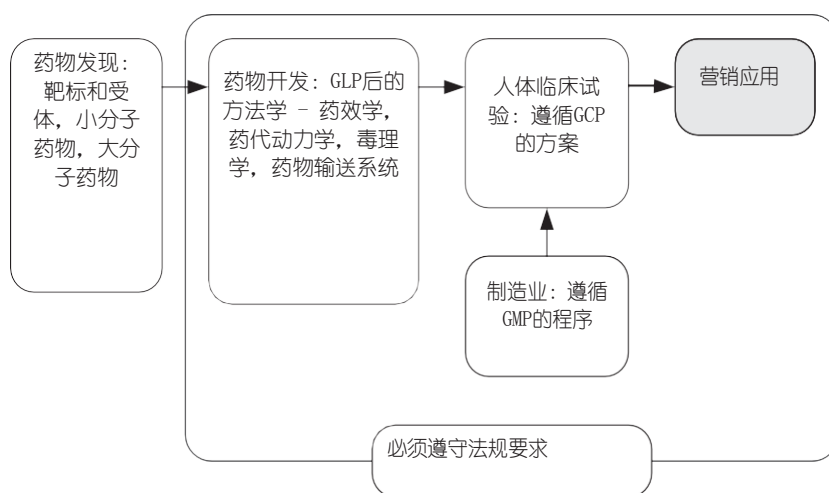
Vatsan, RS等。2013年，“癌症免疫治疗产品的监管和FDA在产品开发和临床评估中的作用”，免疫治疗癌症杂志，1: 5, doi: 10.1186 / 2051-1426-1-5

世界卫生组织网站，<http://www.who.int/en/>

2013年世界卫生组织，2013年世界卫生组织报告，2014年4月4日，

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85761/2/9789240690837_eng.pdf?ua=1

监管申请



8.1 介绍

很少有监管要求规定组织或机构应如何进行药物发现。一般来说，组织和机构都是

他们采用的方法和技术相对不受限制地发现新药，但在基因治疗和干细胞研究的情况下，法规是特定的和道德限制。然而，随着药物沿着管道从发现转向临床前和临床试验以及上市许可，有严格的程序可循。

在第5章中，我们讨论了动物在临床前研究中的应用。适用的法规要求是良好实验室规范（GLP）。在第6章中，我们讨论了人体临床试验。这里需要良好的临床实践（GCP）。进一步沿着管道，假设药物在临床试验中显示出具有可接受的不良事件的功效，该药物将按照良好生产规范（GMP）进行商业销售的登记和制造。所有这些步骤的过程由第7章中讨论的监管机构管理。

美国食品和药物管理局（FDA）拥有世界上最全面和最透明的监管体系之一。在本章中，我们将大部分讨论基于FDA系统。本章的目的是介绍监管机构批准的流程。在对人类受试者进行任何新药试验之前，必须提交研究性新药（IND）申请。在临床试验结束时，使用针对小分子药物的新药申请（NDA）或基于蛋白质的药物的生物制剂许可申请（BLA）提交药物的上市批准。在仿制药的情况下，提交了简化新药申请（ANDA）。欧洲，日本，中国，印度，澳大利亚和加拿大的其他监管程序将在本章后面的章节中介绍。

8.2 美国

8.2.1 药物开发过程

图8.1显示了药物开发过程和适用的监管步骤。以下各节将逐步说明图表中的每个项目。在将药物给予人类之前，FDA要求对动物进行临床前研究。该信息对于评估药物的安全水平是必要的。根据这些信息，可以设计人体临床试验。试验方案将考虑安全剂量，剂量范围的方法，给药途径和毒性作用。

8.2.2 研究性新药

IND是向FDA申请获得进行人体临床试验的许可。IND申请详见21 CFR Part 312。IND的流程总结在图8.2中。

被称为赞助商的组织或机构负责提交IND申请。有关当局是小分子药物和特定生物制剂的药物评估和研究中心（CDER）以及传统生物制剂的生物制品评估和研究中心（CBER）（参见第7.2.1和7.2.2节）。可以与FDA安排IND前会议，讨论一些问题：

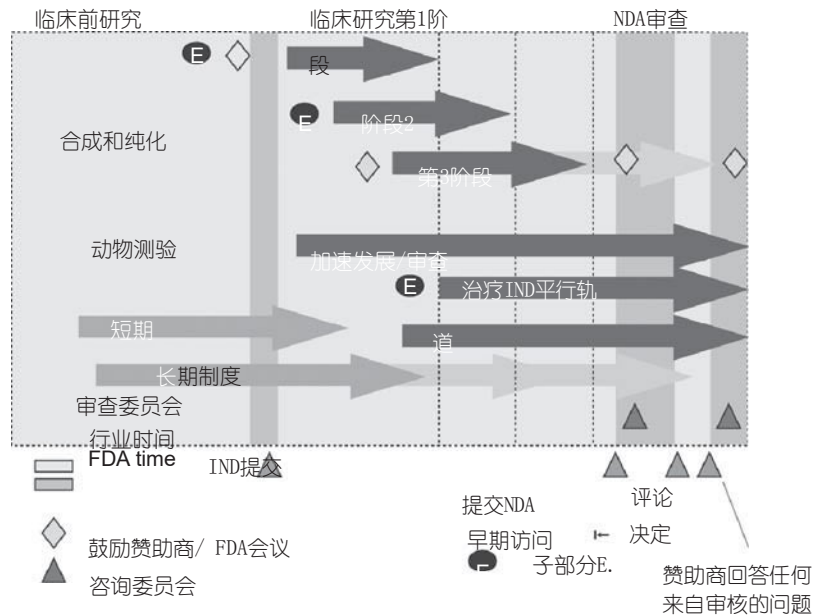


图8.1药物开发过程。（资料来源：2012年食品药品监督管理局，‘新药开发和审查程序’，2014年4月14日，<http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm053131.htm>。）

- 动物研究的设计，需要为临床研究提供支持
- 进行临床试验的预期方案
- 讨论研究药物的化学，制造和控制。

这样的会议将有助于赞助商根据FDA的建议组织动物研究，收集数据和设计临床方案。

IND在表格1571中提交。提交给FDA的材料在表格1571的第2页第13节中说明。这些是：

1. 表格1571 [21CFR 312.23 (a) (1)]
2. 目录[21 CFR 312.23 (a) (2)]
3. 介绍性声明[21 CFR 312.23 (a) (3)]
4. 一般调查计划[21 CFR 312.23 (a) (3)]
5. 调查员手册[21 CFR 312.23 (a) (5)]
6. 议定书[21 CFR 312.23 (a) (6)]
 - 研究方案[21 CFR 312.23 (a) (6)]研究者数据[21 CFR 312.23 (a) (6) (iii) (b)]设施数据[21 CFR 312.23 (a) (6) (iii) (b)]
 - 机构审查委员会数据[21 CFR 312.23 (a) (6) (iii) (b)]

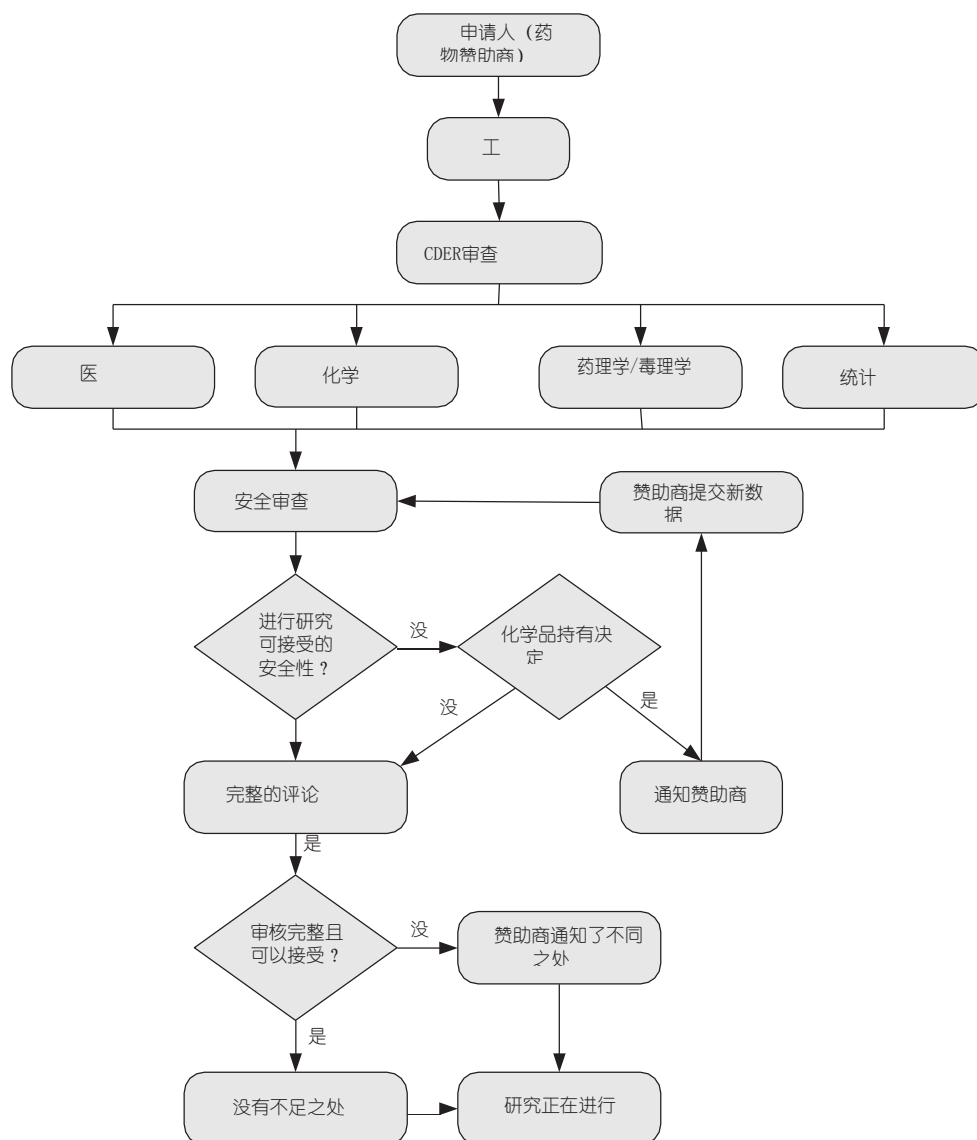


图8.2 IND过程。（资料来源：美国食品和药物管理局1998年，‘CDER手册’，2014年4月14日，<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM198415.pdf>。）

7. 化学，制造和控制数据[21 CFR 312.23 (a) (7)]
环境评估或排除声明[21 CFR 312.23 (a) (7) (iv) (e)]
8. 药理学和毒理学数据[21 CFR 312.23 (a) (8)]
9. 以往的人类经历[21 CFR 312.23 (a) (9)]

10. 附加信息[21 CFR 312.23 (a) (10)]
11. Biosimilar用户费用封面表 (表格FDA 3792)
12. 临床试验合规认证 (表格FDA 3674) 。

项目1-3和10是不言自明的, 不再进一步讨论。第6章讨论了关于研究计划, 研究者手册, 协议和人类经验的第4-6和9项, 第5章讨论了第8项药理学和毒性数据。第11项是自行生成的发票, 用于确定生物仿制药生物制品所需的费用。第12项是为了证明42 USC的所有适用要求

§ 282 (j) (公共卫生服务法) 已经达到, 如果有的话, 已提供适当的国家临床试验 (NCT) 编号。我们在本章中集中讨论第7项。

化学, 制造和控制: 如21 CFR Part 312所述, 化学, 制造和控制 (CMC) 信息是 “描述药物和药品的成分, 制造和控制..... 需要足够的信息提交以确保研究药物的正确识别, 质量, 纯度和强度..... “

FDA有各种指导方针, 涉及CMC中针对不同药物提供的数据要求。一般而言, CMC描述了药物, 其化学和表征。其他要求包括制造过程, 质量控制测试和存储, 稳定性和标签。我们在表8. 1中突出显示了根据行业指南: 化学, 制造和控制信息的内容和格式以及疫苗或相关产品的建立描述信息 (CBER) 中提供的内容为疫苗CMC提供的必要信息的示例, 1999年1月) 。

申办者必须解释如何制造, 测试和储存原料药和药品。重要的标准是确保对临床试验的受试者是安全的。CMC是一份 “活文件” ;随着临床试验从第一阶段进入第二阶段和第三阶段并最终进入许可产品, 它会更新。实质上, CMC描述了GMP对制备试验药物的依从性。GMP的主题在第9章和第10章中描述。

IND审查: 在提交1571表格后, FDA有30天的时间审查申请。审查的主题是医学, 化学, 药理学, 毒理学和统计学。医学评论侧重于临床试验方案的设计, 试验受试者的风险 - 受益问题以及临床前研究的安全数据支持。化学评审以CMC为基础, 以确定适当的控制措施, 以便为试验制造, 测试, 包装和标记药物。药理学和毒理学综述考虑了药物作用, 吸收, 分布, 代谢和排泄 (ADME), 药物靶向或受其影响的器官的机制, 以及毒理学研究, 包括急性毒性剂量。统计审查审查了关于受试者数量, 剂量, 生物标志物或指标的方案设计, 以证明将收集足够的数据用于对结果进行有意义的统计分析。

在30天内, FDA会通知申办者是否实施临床禁令。如果没有FDA的反对意见, 则可以开始试验。在某些情况下, FDA可能会要求提供者提交其他信息, 在这种情况下, 审判将被搁置

表8.1化学，制造和控制信息的内容和格式

药物	药品
A. 描述和表征 1. 描述 2. 描述 a. 物理化学表征 b. 生物活动 B. 生产厂家 1. 鉴定 2. 楼层图 3. 其他产品的制造 4. 污染预防措施 C. 制造方法 1. 原料 2. 流程图 3. 详细说明 a. 动物来源 b. 病毒来源 c. 细胞来源（微生物细胞，动物细胞，遗传构建体，细胞库系统，细胞生长和收获） d. 纯化和下游加工（灭活，纯化，稳定性处理，解毒） e. 合成药物（合成肽，结合物和改良药物） 4. 批记录 D. 流程控制 1. 进程控制 2. 流程验证 a. 传播 b. 收成 c. 失活 d. 纯化 e. 微生物学 3. 控制生物负载 E. 制造一致性 1. 参考标准 2. 发布测试	A. 描述和表征 1. 组成 a. 药物 b. 赋形剂 c. 辅助 d. 防腐剂 2. 药品成分的规格和分析方法 a. 描述 b. 身分 c. 纯度和杂质 d. 效力 B. 制造和设施 C. 制造方法 D. 药品规格 1. 抽样程序 2. 规格和方法 3. 验证结果 E. 集装箱和封闭系统 F. 微生物学 G. 冻干 H. 药品稳定性 1. 稳定性协议 2. 稳定性数据 3. 稳定计划

(继续)

表8.1 (续)

药物	药品
F. 药物规格	
1. 产品规格	
2. 杂质概况	
G. 后处理	
H. 集装箱和封闭系统	
I. 药物稳定性	

资料来源：改编自2014年食品药品监督管理局，行业指南：化学，制造和控制信息的内容和格式以及疫苗或相关产品的设施描述信息，2014年4月14日，http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecompliance_regulatoryinformation/导向管/疫苗/ucm076612.htm。

直到所有查询都得到满意的答复。如果FDA认为所提供的信息不支持试验的进行，或者受试者在试验中可能存在不可接受的风险，则不解除临床保留。

阶段I，II和III试验：可以提交IND用于临床试验的一个或多个阶段。一般而言，一旦原始IND由FDA提交并认可，则向IND提交修改，例如，获得进入其他试验的许可，报告安全信息，报告制造变化以及提供年度报告。在试验的任何阶段，FDA都有权将临床试验置于试验之前，直至解决缺陷或安全问题。赞助商可以在以下各个阶段要求与FDA会面：

- **第一阶段会议结束：**完成第一阶段后，赞助商与FDA会面讨论试验结果并就第二阶段研究计划达成一致
- **第二阶段结束/第三阶段前会议：**会议将评估从第二阶段研究中获得的数据。如果结果令人鼓舞，第三阶段计划进一步确认药物的安全性和有效性。可能需要设计更广泛的协议。
- **MDA / BLA会前会议：**本次会议旨在准备提交NDA（小分子药物）或BLA（蛋白质药物）。讨论了第三阶段的结果。这些数据应该支持药物的安全性和有效性。通过在提交NDA或BLA时提供必要的信息，此阶段的会议可以帮助促进FDA审查流程。

其他审查机制：尽管大多数药物都经历了第一阶段，第二阶段和第三阶段的所有阶段，但仍有特殊机制来加快某些药物的开发和批准。这些机制包括：

- **加速计划：**它们分为快速通道，突破性治疗，加速批准和优先审查，如表8.2所示。每个计划都涉及不同的标准，但其中有共同的标准

表8. 2 FDA的加急计划

	快速通道	突破性治疗	加速批准	优先审查
合格 标准	一种意图的药物 治疗严重 条件 和非临床或 临床数据 证明有可能解决未 满足的医疗需求 要么 被指定为合格传染 病产品的药物	一种意图的药物 治疗严重 条件 和初步的 临床证据 表明该药物可能在 临床上显着的终点 上显示出对可用疗 法的显着改善	一种治疗严重的药物 条件 AND通常提供有意义的优 势 可用的疗法 AND证明了对替代终点的影 响，该替代终点可以合理地 预测临床获益或临床终点， 可以比对不可逆转的发病率 或死亡率（IMM）更有效预 测对IMM或其他临床影响的 影响进行测量益处（即中间 临床终点）	申请书（原件或 疗效补充剂）用于药物 这对待一个严重的情况 如果获得批准，会的 提供重要的 提高安全性或有效性 或根据505A下的儿科研究报 告提出标签变更的任何补充 或申请已被指定为合格传染 病产品的药物 或通过优先审查凭证提交的 药物的任何申请或补充

资料来源：2013年食品药品监督管理局，行业指南：严峻条件加急计划 - 药物和生物制剂，2014年4月21日，[http://www.fda.gov /下载/药物/
guidancecomplianceregulatoryinformation /导向管/ ucm358301.PDF](http://www.fda.gov/download/药物/guidancecomplianceregulatoryinformation/导向管/ucm358301.PDF)。

该药物是用于治疗严重疾病，加快计划将有助于在更短的时间内将这些药物带给患者。参见Imbruvica和Sovaldi的图表8.1，这两种药物是根据快速计划批准的。

- **治疗研究新药（治疗IND）：**FDA允许某些药物给予患有危及生命的疾病的患者，如果没有适当的治疗将导致死亡。为了有资格获得治疗IND，药物必须在对照临床试验中同时进行调查，并且申办者正在积极寻求药物的上市批准。
- **平行追踪：**一些患者不符合入选临床试验的纳入标准，但他们的条件使他们有资格与

图表8.1 Imbruvica和Sovaldi

因布鲁维察

2013年11月，FDA批准Imbruvica（依鲁替尼）加速批准治疗套细胞淋巴瘤，这是一种罕见的侵袭性血癌，如果这些患者至少接受过一次治疗。

Imbruvica通过阻断允许癌细胞生长和分裂的酶起作用。

2014年2月，FDA批准Imbruvica扩展使用至少接受过一次治疗的慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者。CLL是一种罕见的血液和骨髓疾病，随着时间的推移推移通常会慢慢恶化，导致白细胞逐渐增加，称为B淋巴细胞或B细胞。

（另请参阅图表11.2）。

资料来源：食品和药物管理局2014年数据，FDA新版本：FDA批准Imbruvica治疗慢性淋巴细胞白血病，2014年4月20日，<http://www.fda.gov/newsevents/> 编辑部 / [pressannouncements / ucm385764.htm](http://www.fda.gov/newsevents/pressannouncements/ucm385764.htm)。

索瓦尔迪

2013年12月，FDA批准Sovaldi（sofosbuvir）以突破性治疗名称治疗慢性丙型肝炎病毒（HCV）感染。Sovaldi是第一种在不需要共同给药干扰素的情况下证明治疗某些类型HCV感染的安全性和有效性的药物。

丙型肝炎是一种导致肝脏炎症的病毒性疾病，可导致肝功能减退或肝功能衰竭。

Sovaldi是一种核苷酸类似物抑制剂，可阻断HCV复制所需的特定蛋白质。Sovaldi将被用作慢性HCV感染联合抗病毒治疗方案的一个组成部分。

资料来源：食品和药物管理局2013年，FDA新闻稿：FDA批准Sovaldi治疗慢性丙型肝炎，2014年4月20日，[http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ ucm377888.htm](http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm377888.htm)。

正在进行的临床试艾滋病患者就是这一群体的一个例子。此并行跟踪策略现在已被Treatment IND机制取代。

8.2.3 新药申请/生物制剂许可申请

在III期临床试验结束时，如果结果证明该药物比现有治疗药物安全有效，则向FDA申请批准销售该药物。提交NDA或BLA。NDA受“联邦食品，药品和化妆品法案”第505条的保护，而BLA则受“公共卫生服务法”第351条的约束。提交和审查NDA / BLA的过程如图8.3所示。申请表使用表格356h（图8.4）。

表格356h是一种统一的形式，赞助商可以将其用于NDA，BLA和ANDA（参见第8.2.5节）。表格的第1页适用于申请人信息，产品描述和申请信息。第2页和第3页要求提供建立信息和提供许多项目以证实申请。表格356h下提交的项目是：

1. 指数
2. 标签
3. 摘要
4. 化学部分
 - 化学，制造和控制信息
 - 样品
 - 方法验证包
5. 非临床药理学和毒理学部分
6. 人体药代动力学和生物利用度部分
7. 临床微生物学
8. 临床资料部分
9. 安全更新报告
10. 统计部分
11. 病例报告表
12. 病例报告表
13. 有关申请该药物的任何专利的专利信息
14. 声称该药物的任何专利的专利证书
15. 建立说明
16. 取消认证
17. 现场复制认证
18. 用户费用封面
19. 财务披露信息
20. 其他

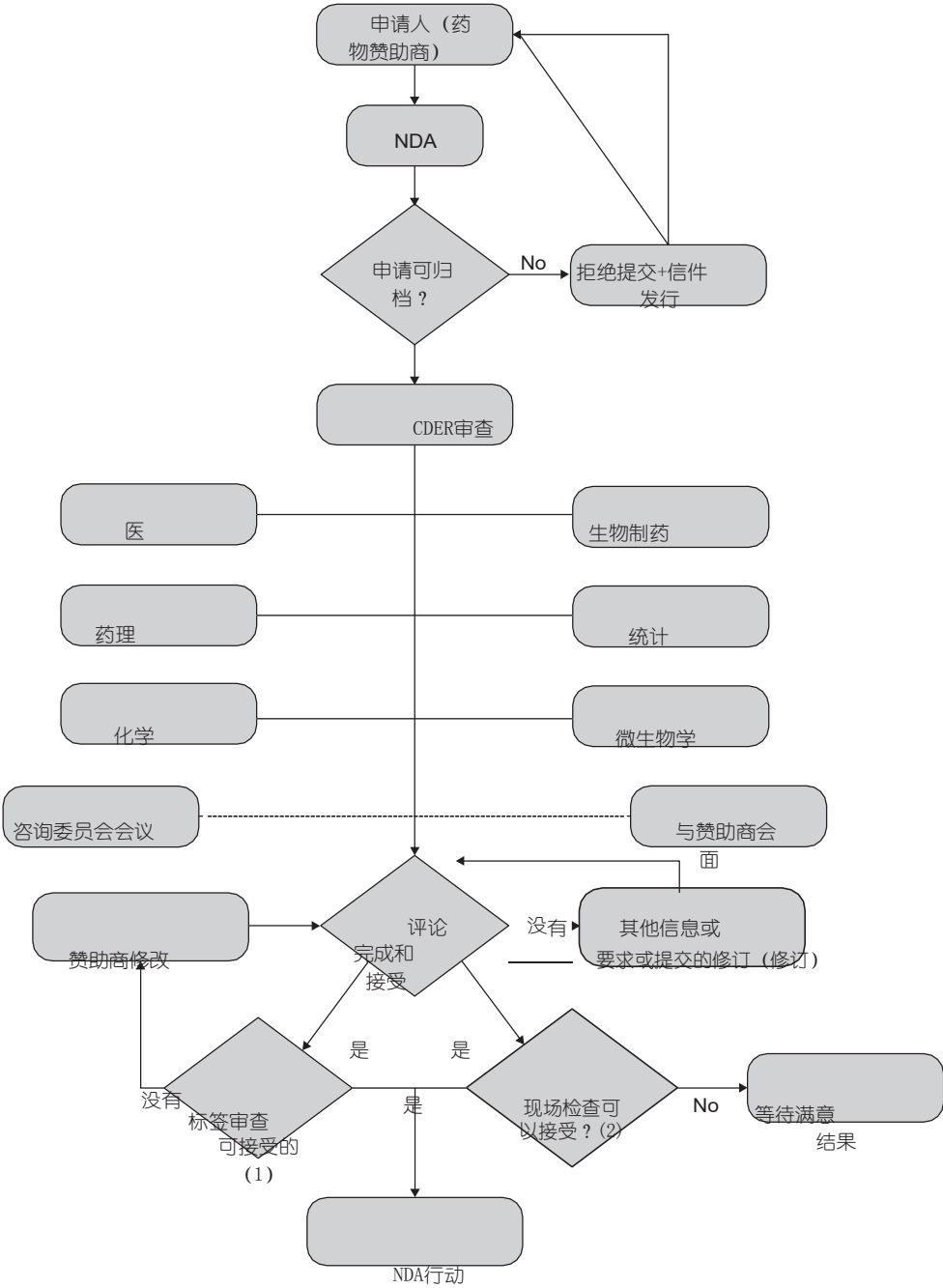


图8.3 NDA流程。（资料来源：美国食品和药物管理局1998年，'CDER手册'，2014年4月14日，<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM198415.pdf>。）

卫生和人类服务部 食品和药物管理局 应用于销售用于人类的新的或缩写的新药或生物制剂 (标题21, 联邦法规, 第314和601部分)		表格批准: OMB NO. 0910-0338到期 日: 2017年1月31日请参阅第3页的PRA 声明。 1. 提交日期 (mm / dd / yyyy)	
申请信息		2. 申请人姓名	
3. 电话号码 (如果适用, 包括征服代码, 并且是代码) 4. Fimasimile (传真) 号码 (包括contry) 代码 (如果适用) 和区号)			
5. 申请人地址		电子邮件地址	
地址1 (街道地址, 邮政信箱, 公司名称c / o)			
市		国家/ Province / 地区	
国家		美国许可证号码, 如果之前已发布	
邮政编码			
6. 授权的USAgent (非USApplicants需要)		电话号码 (包括区号)	
授权的USAgent名称			
地址1 (街道地址, 邮政信箱, 公司名称c / o)		传真号码 (包括区号)	
地址2 (公寓, 套房, 单位, 建筑物, 楼层等)			
市		州	
邮政编码		电子邮件地址	
产品描述		7. NDA, ANDA或BLA申请号	
		8. 补充号码 (如适用)	
9. 已建名称 (例如, 专有名称, USP / USAN名称)			
10. 专有名称 (例如, 专有名称, USP / USAN名称)			
11. 化学/生物化学/血液产品名称 (如果有的话)			
12. 剂型		13. 优势	
14. 行政路线			
15. 拟议的使用说明		这是一种rae疾病的指征 (美国的平衡<200,000) ? ☐ 是 ☐ 没 该产品是否有针对此适应症的 FDA孤儿指定 ? ☐ ☐ 如果是, 请提供此指示的孤儿 指定编号: 包含。 页面 #15	
应用信息		16. 申请类型 (选择一个) ☐ 新药申请 (NDA) ☐ 生物制剂许可证申请 (BLA) ☐ 简化新药申请 (ANDA)	
17. 如果是NDA, 请确定类型 ☐ 505 (b)(1) ☐ 505 (b)(2)		18. 如果是BLA, 请确定类型 ☐ 351 (a) ☐ 351 (k)	
19. 如果是35 (k), 则确定提交的基本生物参考产品。 生物学名称: _____ 持牌申请持有人: _____			
20. 如果ANDA或505 (b) (2), 确定作为提交依据的列出的药品。 药物名称: _____ 依赖产品的申请号: _____ 表明专利认证: ☐ P1 ☐ P2 ☐ P3 ☐ P4 ☐ 第viii节 - 谅解备忘录 没有相关专利的声明			
21. 提交 (选择一个) ☐ 原版的 ☐ 标签补充 ☐ CMC补充 ☐ 功效补充 ☐ 年度报告 ☐ 产品通讯其他 (指定) ☐ REMS补充 ☐ 上市后的要求或承诺 ☐ 定期安全报告			

图8.4表格356 h (第1页)。(资料来源: 食品药品监督管理局2014年, 申请销售新药, 生物制剂或人用抗生素药物, 2014年4月21日, <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM082348.pdf>.)

表格356h的提交是发现，开发和试验药物的所有工作和努力的高潮。提交的信息很多，为不同的部分准备了许多卷；从字面上看，卡车装载的文件交付给FDA。但是，现在可以通过电子方式简化提交，例如，通过电子通用技术文件系统（eCTD—参见第7.11和8.9节）。到2016年，FDA要求所有NDA，BLA和ANDA提交的文件都在eCTD中。电子提交说明详见FDA文件“电子提交药品申请的规定和说明”。应该指出的是，自1938年以来，美国的每种新药都已通过NDA程序获得批准，尽管多年来提交的要求已有所变化。在1998年引入BLA之前，生物制剂在两个单独的产品许可证申请（PLA）和企业许可证申请（ELA）的提交下获得批准。

使用Form 356h提交所需信息的详细信息在21 CFR Part 314中针对小分子药物和21 CFR Part 601针对蛋白质药物进行了说明。我们选择几个关键项目进行讨论。

索引：表格356h的索引规定了如何引用大量文件。组织良好的索引系统对于审阅者搜索所需信息非常重要。这将有助于加快审查过程，而无需FDA停止审查时间以寻求澄清。

标签：根据21 CFR Part 201的要求审查标签。要求如表8.3所列。

摘要：摘要介绍了药物批准的情况。它包括对药物作用机制，其对动物的影响，临床试验结果，制造和测试方法，其稳定性和建议剂量以及治疗方案的讨论。摘要可能会有数百页。这是所有不同评论者阅读的为数不多的文件之一；因此，一个好的总结将有助于审查过程。

化学部分：这是CMC，其中包含有关药物化学，制造和控制的最新信息。FDA认识到制造工艺和测试方法经历了优化和改进的各个阶段，因为药物是为第一和第二阶段临床试验而生产的。然而，到第三阶段，预计将定义所有制造过程并验证测试方法。药物制造过程的详细说明见第10章。下面给出了一些相关数据：

- **药物分子：**化学成分，理化特性和规格。
- **原材料：**所有使用材料的清单，这些原材料的规格和测试。
- **设备：**使用的设备清单，设备验证，经过验证的清洁方法以及污染控制程序。
- **分析方法：**进行验证以确保分析方法适合于测试。
- **制造过程：**生产步骤的流程图，污染控制，杂质去除，纯化步骤，过程中测试和批次记录。

表8.3 标签审查

项目	解释性说明
描述	专有和确定的药物名称;剂型;配料; 化学名称;和结构式。
临床药理学	药物在人体中的作用概述;体外和体内 动物的行为, 如果与人类治疗有关;药代动力学。
适应症和用法	药物在治疗, 预防或治疗中的使用说明 诊断公认的疾病或病症。
禁忌	描述不应使用药物的情况 因为使用风险明显超过任何可能的益处。
警告	描述严重不良反应和潜在的安全隐患, 随后的使用限制以及 发生时应采取的步骤。某些禁忌症或严重警告, 特别是那些 可能导致死亡或受伤的警告, 可能需要由FDA提出。
注意事项	有关对保险箱进行任何特殊照顾的信息 并有效地使用该药物。包括药物相互作用, 致癌/诱变, 妊娠 评定, 分娩和分娩, 哺乳母亲和儿科使用的患者的一般预防 措施和信息。
不良反应	描述与此相关的不良影响 正确使用该药物。
药物滥用/依赖	描述药物可能发生的滥用类型以及与之相关的不良反应。
超剂量	描述急性的症状, 体征和实验室检查结果 超剂量和一般治疗原则。
【用法用量】/管理	建议使用剂量, 通常的剂量范围, 如果 适当的上限, 超过该上限尚未确定安全性和有效性。
如何供应	有关标签的可用剂型的信息 适用。

资料来源: 改编自2013年食品药品监督管理局, 联邦法规标题21, 第201部分, B部分, 第2节。201.57, 2014年4月21日, 201.56 (b) (1) 所述的人类处方药和生物制品标签内容和格式的具体要求, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=201.57>.

- 设施: 控制设备, 校准政策, 访问安全, 清洁环境维护, 材料流, 设备和产品。
- 药物稳定性: 数据证实药物的储存和运输稳定性。
- 产品发布标准: 规格, 测试方法, 存储和运输条件。

对于生物制药, 需要进一步的信息。下面列出了一些例子:

- **细胞系**：来源，物种，历史，特征，克隆方法，使用的载体，基因型和宿主细胞系统的表型。
- **细胞库**：工作和主细胞库的控制。
- **测定**：经验证的分析方法，例如，MAb的ELISA，残留DNA的QPCR和疫苗的效力测定。
- **生产**：使用的培养基，细胞培养和发酵技术，过程控制，纯化步骤以及色谱柱和基质的清洁。

CMC详细介绍了所引入的所有制造步骤和控制措施，以确保药品纯净，一致，安全和有效。赞助商必须证明制造设施已经建立并且在批准时符合GMP规定的药品生产。FDA有权从赞助商处获取样品进行评估和测试。

CMC可以以CTD模块3中详述的格式提交（参见第8.9节）。

非临床药理学和毒理学部分：本部分除了包含在IND中之外，还提供数据。需要长期毒理学数据。预计申办者还将提供该药物对胎儿生殖和影响的研究结果。CTD第4单元列出了非临床数据的呈现格式（参见第8.9节）。

临床结果：356h表6-12项都与临床结果有关。这些可能是提交中最重要的部分，用于证明药物治疗目标疾病的安全性和有效性。提供临床数据的详细分析以支持该应用。其中一些分析是：

- 动力学研究显示ADME在靶器官和组织上的机制
- 对于抗感染剂，必须报告体内和体外试验以及药物对微生物的影响
- 用于分析的统计模型的描述
- 临床试验结果的统计分析，显示试验的统计功效
- 治疗指数和安全性数据的比较
- 报告不良事件，丧失工作能力和死亡（如有），并调查原因。

CTD第5单元列出了临床数据表示的格式（参见第8.9节）。

药物主文件：如FDA所述，药物主文件（DMF）提交给FDA，以提供与生产药物材料的设施和制造工艺及技术有关的机密信息。但是，法律或FDA法规不要求随附IND或NDA / BLA申请提交DMF。但实际上，大多数组织都准备并提交DMF及其应用程序。

FDA药物主文件指南 (21 CFR Part 314.420) 包括以下部分:

- 内容
- 定义
- 药物主文件的类型
 - I型: 不适用。FDA删除了该条款
 - II型: 药物, 药物中间体, 制剂中使用的材料或药品
 - III型: 包装材料
 - IV型: 用于制备的赋形剂, 着色剂, 香料, 香精或原料
 - V型: 生产设施, 合同制造设施和测试设施
- 授权参考药物主文件
- 处理和审查政策
- 持有人义务
- 关闭药物主文件

V型DMF可以将机密信息提交给FDA, 例如, 合同制造工厂可以向FDA提供专有信息, 而不会将其泄露给赞助商客户。FDA审查DMF, 但DMF从未被批准或不批准。向DMF的持有人通报了整改的不足之处。持有人有责任每年更新DMF。

NDA / BLA审查: 审查由CDER和CBER内不同办事处的FDA工作人员进行。这些工作人员是训练有素的医生, 统计学家, 化学家, 生物学家, 药理学家和其他科学家。FDA可以咨询外部审查委员会和专家(咨询委员会), 但不受其建议的约束。

自1992年引入处方药使用者费用法(PDUFA, 见下文的评论结果)以来, FDA已经为NDA / BLA的审查设定了目标时间。一般而言, 标准NDA / BLA的审核时间为12个月, 包括FDA时间和赞助商应对缺陷的时间。优先加速NDA / BLA的目标是6个月。表8.4显示了NDA / BLA申请的审核时间。如果药物在治疗, 诊断或预防疾病方面与市售产品相比显示出显著改善, 则有资格进行优先审查。

对于正在建立根据NDA / BLA生产药物的新设施, FDA可能会对生物制剂进行预批准检查(PAI)或预许可检查, 以确保该设施有足够的程序和控制措施, 根据合规性制定GMP下的药物制剂指南7346.832。对于已经生产该药物的现有设施, 通过NDA / BLA延长治疗适应症或其他非制造相关事项, FDA可以免除PAI。

当NDA / BLA获得批准后, 赞助商将获得销售该药物的许可。赞助商有责任告知FDA不良事件或任何意外情况

表8.4 NDAs和BLA的批准时间

年	号码已批准	优先		号码已批准	标准	
		FDA审查时间中位数(月)	中位总批准时间(月)		FDA审查时间中位数(月)	中位总批准时间(月)
1993	19	16.3	20.5	51	20.8	26.9
1994	16	13.9	14.0	45	16.8	21.0
1995	16	7.9	7.9	67	16.2	18.7
1996	29	7.8	7.8	102	15.1	17.8
1997	20	6.3	6.4	101	14.7	15.0
1998	25	6.2	6.4	65	12.0	12.0
1999	28	6.1	6.1	55	12.0	13.8
2000	20	6.0	6.0	78	12.0	12.0
2001	10	6.0	6.0	56	12.0	14.0
2002	11	13.8	19.1	67	12.7	15.3
2003	14	7.7	7.7	58	11.9	15.4
2004*	29	6.0	6.0	89	11.8	12.7
2005*	22	6.0	6.0	59	11.8	13.1
2006*	21	6.0	6.0	80	12.0	13.0
2007*	23	6.0	6.0	55	10.2	10.4
2008*	18	6.0	6.0	70	13.0	13.1

资料来源：2009年食品药品监督管理局，2014年4月14日，优先和标准NDAs和BLA的CDER批准时间（1993-2008），<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/UCM123957.pdf>。

*包括从CBER转移到CDER的BLA。

发现。FDA有责任保护公众的健康。它根据GMP监控不良事件，广告和制造。

审核结果：审核结果可分为三类：

- 不可批准的信件：申请无法批准，缺陷详述。
- 可批准的信件：缺陷很小，可以纠正或必须提供补充信息。最终，该药物在缺陷得到解决后获得批准。
- 批准函：该药物已获批准。Alprolix的批准新闻的一个例子如图8.2所示，Alprolix是成人和患有血友病B以预防或减少出血频率的儿童的重组凝血因子IX。

在PDUFA的基础上，FDA收取申请人的费用，以加快严格指导下的审查和批准程序。2014财年（2013年10月1日至2014年9月30日）的PDUFA费用如表8.5所示。

图表8.2 Alprolix（因子IX）批准新闻

FDA批准首个用于血友病B患者的长效重组凝血因子IX浓缩液

美国食品和药物管理局今天批准Alprolix，凝血因子IX（重组），Fc融合蛋白，用于患有血友病B的成人和儿童。Alprolix是第一个血友病B治疗，设计用于需要较少次数的注射用于预防或减少出血的频率。

Alprolix被批准用于帮助控制和预防出血事件，在外科手术过程中控制出血，以及预防或减少出血发作的频率（预防）。Alprolix由与抗体中发现的蛋白质片段Fc连接的因子IX分子组成。这使得产品的流通时间更长。

“该产品的批准为治疗和预防血友病B患者的出血提供了另一种治疗选择，”FDA生物制品评估和研究中心主任Karen Midthun博士说。

血友病B是一种遗传性的血液凝固障碍，主要影响男性，并且是由因子IX基因的缺陷引起的。血友病B在美国影响约3,300人。患有血友病B的人可能会出现可能严重出血的反复发作，主要发生在关节中，可能会被出血破坏。

Alprolix的安全性和有效性在多中心临床试验中进行评估，该试验将两种预防性治疗方案中的每一种与按需治疗进行比较。共有123名严重血友病B患者，年龄12-71岁，随访时间长达一年半。这些研究证明了Alprolix在预防和治疗出血事件中以及在接受外科手术的患者围手术期处理过程中的有效性。该试验未发现任何安全问题。

Alprolix因其用于治疗罕见疾病或病症而获得FDA使用的孤儿药物名称。

Alprolix由马萨诸塞州剑桥的Biogen Idec公司生产。

资料来源：美国食品和药物管理局2013年数据，FDA新闻稿：2014年4月20日，FDA批准Sovaldi治疗慢性丙型肝炎。http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/press公告/ucm377888.htm。

8.2.4 孤儿药

对于那些在美国患者人数少于200,000的疾病，药物被指定为孤儿药。FDA对孤儿药的开发，批准和营销有特殊规定（参见21 CFR第316部分）。孤儿药法案为组织提供激励，以研究，开发和测试由于患者群体规模小而商业回报有限的药物。作为回报

表8.5 2014财年的PDUFA费用

应用	费用（美元）
需要临床数据的应用	2,169,100
不需要临床数据的应用	1,084,550
场所	554,600
制品	104,060

资料来源：2013年食品药品监督管理局，2014年4月10日开始的2014年度处方药用户费率的确定，[http:// www. gpo. gov/ fdsys/ pkg/ FR-2013-08-02/pdf/2013-18624. pdf](http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2013-08-02/pdf/2013-18624.pdf)。

所承担的商业风险，以NDA费用减免，临床研究税收抵免和研究补助金的形式提供援助。FDA还向该组织提供市场独占（垄断），以销售该药物7年。

8.2.5 泛型

仿制药被定义为一种药物，相当于经FDA批准的处方药，但专利有效期已过期。需要ANDA批准（图8.5）。

没有要求提供临床前或临床数据来证明仿制药的安全性和有效性。但是，该审查基于生物等效性和制造控制信息。赞助商提供数据以确定仿制药在化学，剂量，生物利用度，ADME特征和毒理学方面等同于非专利处方药。提交有关制造和控制的信息，以证明仿制药的生产符合GMP。

8.2.6 非处方药物

非处方药（OTC）的批准程序如图8.6所示。一些重要的观点是（i）标签审查以确保消费者清楚易懂，以及（ii）公众对OTC药物列表的评论。为OTC药物准备专著：他们列出了药物中使用的原料，剂量，使用指示和标签信息。

8.2.7 被禁止的人

应该指出的是，美国法律不包括被禁止参与药品应用的人，如下所述：

“1992年通用药物执法法案”（GDEA）修订的“联邦食品，药品和化妆品法案”（法案）第306（k）条（21 USC 335a（k））要求药品申请人证明他们没有也不会以任何身份使用任何被禁止的人与药品申请有关的服务。如果申请是缩写的新药申请（ANDA），则还必须包括该法案第306（a）和（b）条所述的所有定罪清单（21 USC 335a（a）和（b））在过去5年内，由负责开发或提交ANDA的申请人或附属人员承诺。“

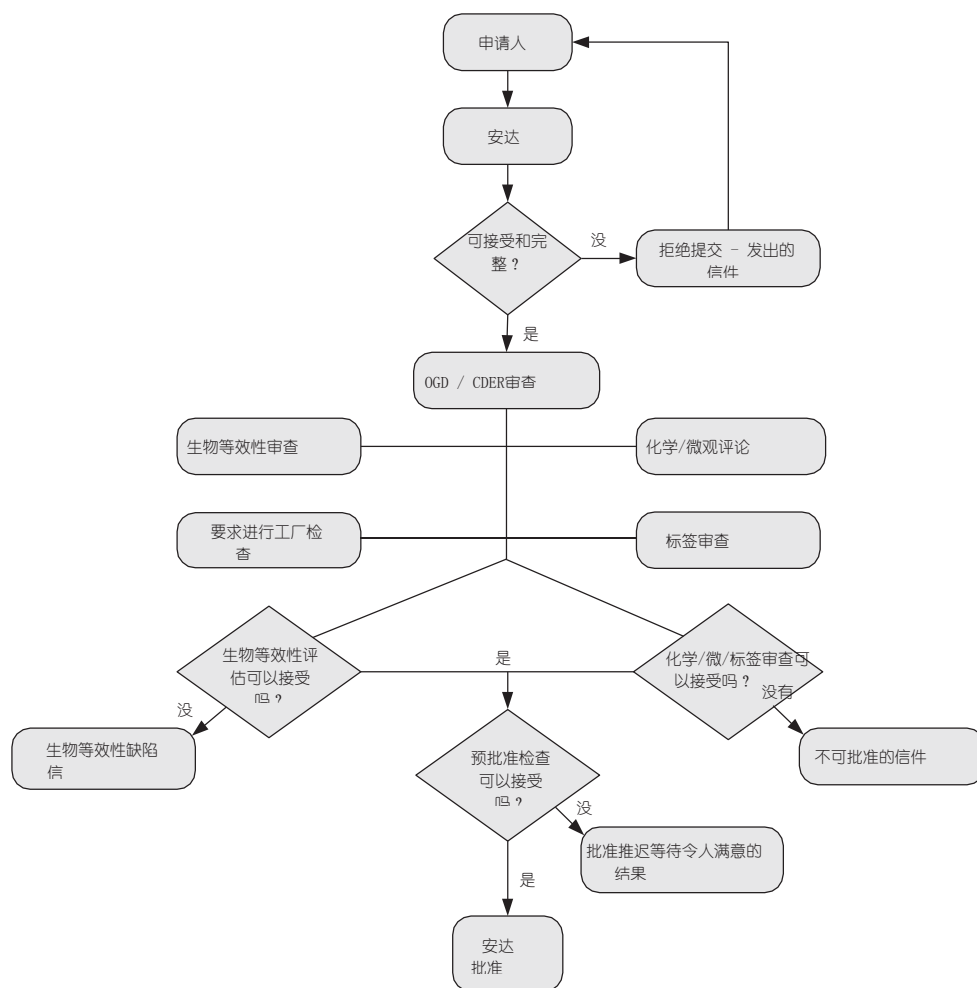


图8.5泛型的批准过程。（资料来源：美国食品和药物管理局1998年，'CDER手册'，2014年4月14日，<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM198415.pdf>。）

8.3 欧洲联盟

与美国要求类似，在批准在欧盟上市之前，有两个监管步骤需要经过。这两个步骤是临床试验申请（CTA）和上市授权申请（MAA）。欧盟有28个成员国（截至2014年4月）；临床试验申请在成员国一级获得批准，而营销授权申请在成员国和集中层面得到批准。

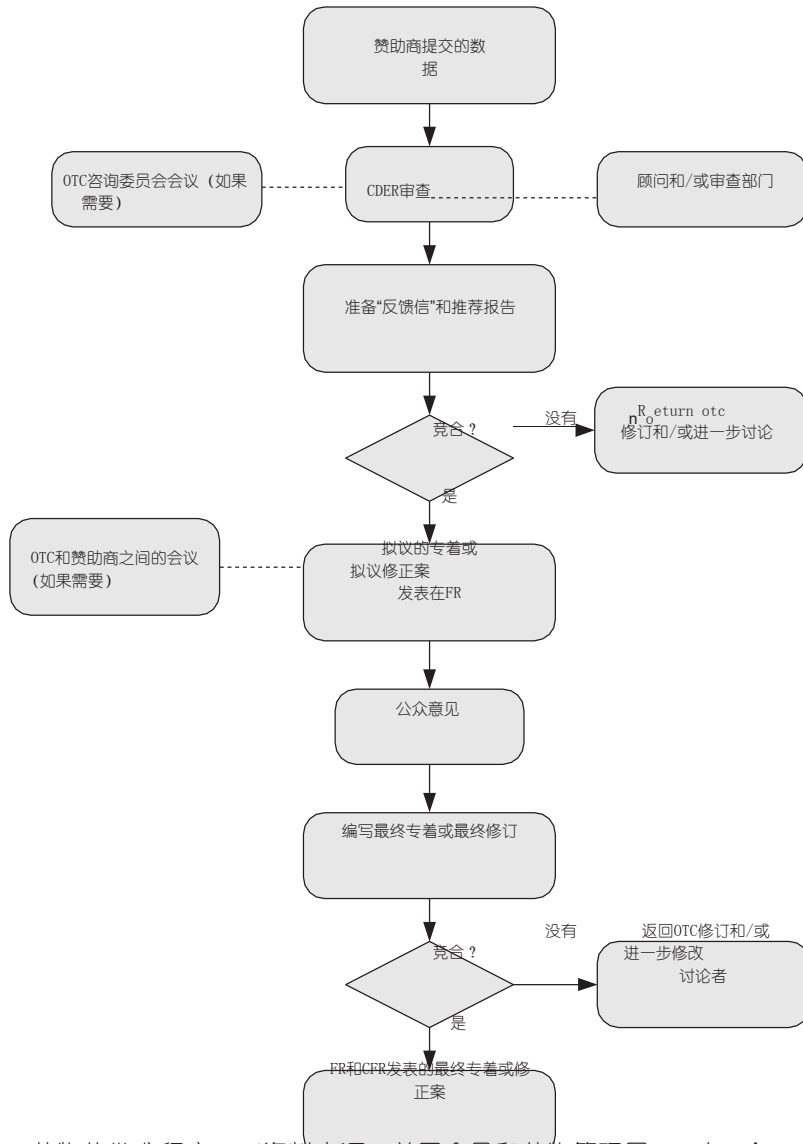


图8.6 OTC药物的批准程序。（资料来源：美国食品和药物管理局1998年，'CDER手册'，2014年4月14日，<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM198415.pdf>。）

8.3.1 临床试验申请

欧盟指令2001/20 / EC，2001/83 / EC和2005/28 / EC规定了欧盟临床试验的实施和批准的新规则和条例。此外，临床试验必须遵循GCP并遵守赫尔辛基宣言

(参见第6.2.7节)。临床试验的授权是成员国的责任。

保荐人向将要进行审判的每个成员国的主管当局（欧盟用于监管机构的术语）提交CTA。主管当局有60天（基因治疗90天）审查和批准或拒绝该申请。申请采用规定的形式，涵盖拟议的临床试验方案，药物的制造和质量控制，以及支持数据，如（i）化学，药物和生物学数据，（ii）非临床药理学和毒理学数据，以及（iii）临床数据和以前的人类经验。支持数据以CTD格式提交（参见第7.11和8.9节）。

所寻求的大部分信息与FDA的IND要求类似。一个主要区别是合格人员（QP）（通常是具有从事制药生产操作的知识和经验的化学家，生物学家或药剂师）必须证明研究药品（IMP）是根据GMP制造的。主管当局有权检查制造设施是否符合GMP要求，GLP合规的临床前设施以及GCP合规的临床试验场所。

在英国，临床试验申请提交给药品和保健品监管机构（MHRA）。CTA有两种方案：临床试验通知（CTN）和临床试验授权（CTA）方案。

临床试验通知（CTN）：CTN计划适用于涉及已在任何欧盟成员国获得许可的医药产品的试验：

- 与获得许可的适应症，剂量和形式有关的试验，或
- 涉及标签外使用的试验由充分公布的证据和/或指南支持。

MHRA提供申请确认书，如果没有提出异议，审判可在提交后14天进行。CTN所需的信息是：

- 求职信
- CTN表格
- 临床方案
- 产品特性总结（SmPC）
- 没有标签的理由
- 没有制造商授权的理由。

临床试验授权（CTA）：CTA方案适用于新化学实体（NCE）或新生物实体（NBEs）。必要的文件是：

- 求职信
- CTA表格
- 协议
- 调查员的小册子

- Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) 或简化的IMPD – 类似于CMC数据
- 非调查性药品档案 (NIMPD) (如果需要)
- 来自任何成员国或欧洲药品管理局的科学建议 (EMA, 如果有的话)
- EMA决定 (适用于儿科调查)
- 标签内容
- 付款凭证
- 制造商的授权或进口商授权以及GMP的QP声明。

申请在30天内评估。结果如下：

- 接受CTA
- 在某些条件下接受试验申请
- 不接受试用申请。

8.3.2 营销授权

在成功进行临床试验后，申办者必须申请授权在欧洲销售该药物。根据药品类型和目标市场，有四种不同类型的上市授权申请（图8.7）。

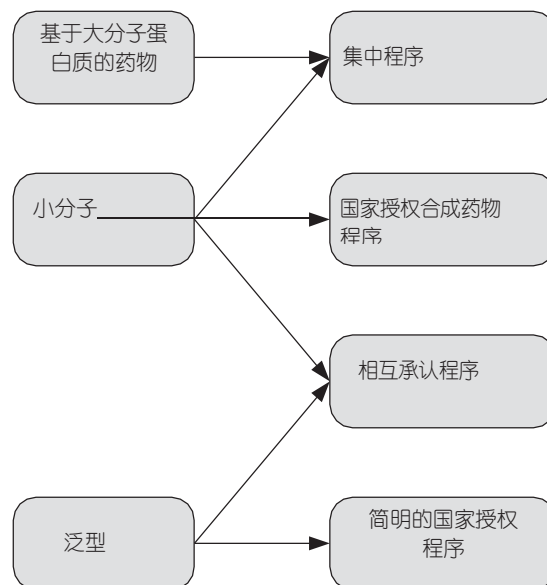


图8.7营销授权程序。

图表8. 3根据欧盟法规726/2004的药品

开发的药品：

- 重组DNA技术
- 蛋白质在原核生物和真核细胞中的表达
- 杂交瘤和单克隆抗体方法。

含有新活性物质的药品，用于治疗：

- 艾滋病
- 癌症
- 神经退行性疾病
- 糖尿病
- 自身免疫性疾病和其他免疫功能障碍
- 病毒性疾病。

根据法规（EC）141/2000的孤儿药品

集中程序：根据法规726/2004和指令2004/27 / EC，该程序适用于使用生物技术工艺开发的药物，用于特定治疗的新药和孤儿药（参见第7. 3节和图8. 3）。上市授权适用于整个欧盟。图8. 8总结了集中程序的过程。

申请提交给欧洲药品管理局（EMA）。EMA评估申请并将其意见（授予上市许可的正面或负面）转发给欧盟委员会。该意见得到了EMA产生的欧洲公共评估报告（EPAR）的支持，该报告总结了评估过程中的科学分析和讨论。欧盟委员会在授予上市许可之前咨询相关委员会。该过程最多需要210天。

相互认可程序：相互认可程序在理事会指令93/39 / EEC中说明。从本质上讲，一旦一个成员国批准药物上市授权，公司可以通过1998年以来的相互承认程序向其他成员国申请上市许可。

相同的申请被提交给那些寻求营销授权的成员国。审查申请的第一个成员国称为“参考成员国”。它通知其他州，称为“有关成员国”。有关成员国可以暂停其自己的评估，等待参考成员国的评估。参考成员国的决定被转发给相关成员国。如果有关成员国拒绝相互承认，则将该事项提交给人用医药产品委员会

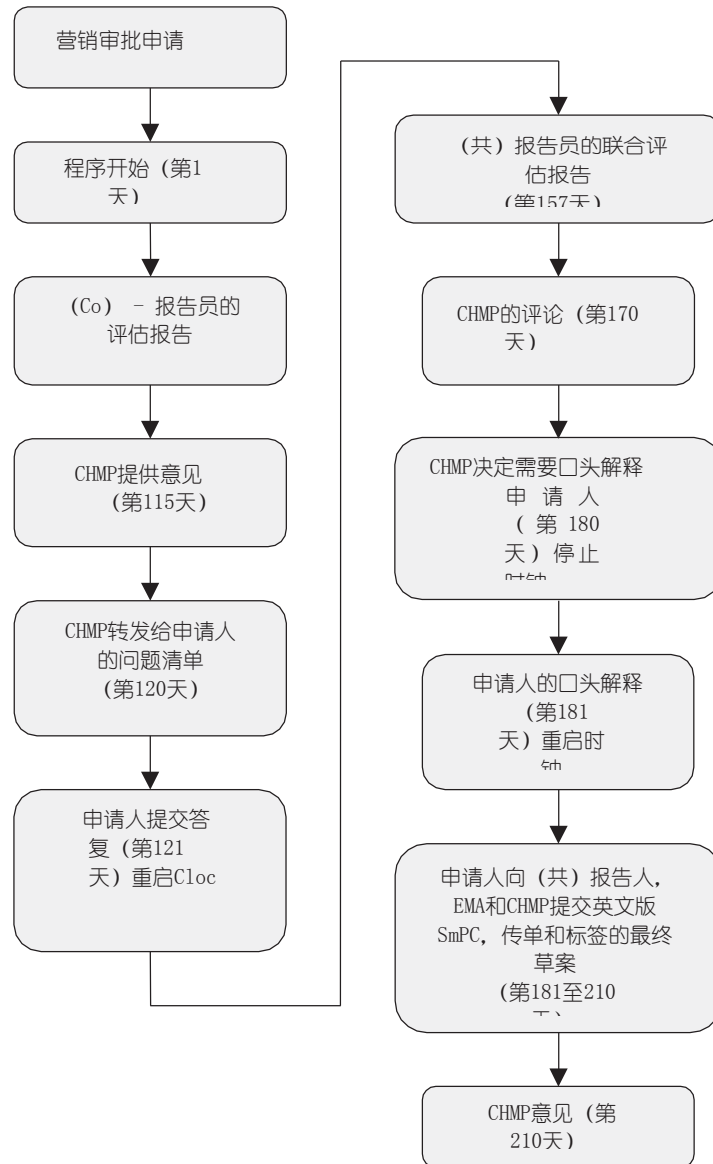


图8. 8集中程序。注：报告人 - 被任命监督程序的人，CHMP - 人用医药产品委员会

(CHMP) EMA仲裁。EMA将其意见转交给作出最终决定的欧盟委员会。总而言之，如果没有异议，决策过程可能需要300天，而提出异议则需要600天。

国家授权程序：要在一个国家/地区获得上市许可，申请必须以其自己的语言提交给该成员国的主管当局。对于不止一个国家的国家授权，提交的内容已经提交

以自己的语言发送到每个国家。在许多方面，国家授权系统已被集中和相互承认程序所取代。

简明的国家授权程序：该程序适用于仿制药，没有必要提供临床前或临床结果。但是，必须提交生物利用度和生物等效性以及GMP制造合规性的证据。如果申请人获得成员国的简略批准，则可以使用相互承认程序。

集中程序的提交细节：此程序自1995年起生效，并自2005年11月起生效。希望通过集中程序申请上市许可的制药公司（赞助商）在提交意图和预期日期前至少7个月通知EMA申请。该通知必须附有许多项目，例如：

- SmPC草案
- 集中程序下的评估理由
- 拟议的欧洲药物主文件（EDMF，参见图8.4）
- 制造地点。

EMA审查预先提交的内容，并通知赞助商其有关预期营销申请的决定。报告员和联合报告员（参见图8.8），其作用是协调申请的评估，由EMA在提交前3个月任命。

上市许可的提交采用规定的格式。它伴随着费用的支付（表8.6）。提交档案的详细信息将在后面描述。

集中程序有两个阶段。第一阶段分为主要评估阶段和第二阶段评估阶段。在主要评估阶段，报告员和联合主席在EMA内协调评估，并与申请人沟通一系列问题。二级评估在收到对问题的答复后开始。EMA有权要求药物样本进行测试。EMA还可以对药品生产设施进行预授权检查，以确保符合GMP。在第1阶段结束时，EMA将其积极或消极的意见发送给欧洲委员会决策，这是第二阶段。EMA将11种语言的文件发送给欧盟委员会。欧盟委员会进行检查以确保上市许可符合欧盟法律，并将EMA决定正式确定为整个欧盟的决定。

准备营销授权申请档案：申请

档案是按照第8.9节详述的通用技术文件（CTD）格式编写的。

批准市场授权：人用药品委员会（CHMP）对申请的评估最初发布为意见摘要 - 正面或负面。在欧盟委员会授予营销许可后，更详细的报告将作为欧洲公共评估报告（EPAR）发布。

图表8. 4欧洲DMF

DMF用于以下活性物质：

- 新的活性物质
- 现有的活性物质未在欧洲药典中描述，但在成员国的药典中有描述

现有的活性物质，未在欧洲药典或成员国的药典中描述。

DMF由机密部分和非机密部分组成。保密部分是为了保护活性物质制造商的宝贵知识产权或“技术诀窍”。

DMF的内容	受限制的部分	申请人部分（专
	（专家报告），家报告）， 机密	NonConfidential
活性物质制造商的名称和地点	+	+
规格和例行试验		+
命名法		+
描述		+
以前用于医药产品	+	
制造方法	+	+
简要说明（流程图）详细说明		
制造过程中的质量控制	+	
流程验证和数据评估	+	
发展化学		+
结构证据		+
潜在的异构现象		+
物理化学表征		
分析验证		+
杂质		+
批量分析		+
稳定性		+

EPAR显示了CHMP在集中评估过程结束时得出的科学结论。它向公众开放，删除了商业机密信息。EPAR总结了CHMP意见的原因，赞成授予特定医药产品的上市许可。这是委员会审查申请人提交的文件以及随后在CHMP会议期间进行的讨论的结果。EPAR在整个授权期内更新，因为对授权的原始条款和条件（即变更，药物警戒问题，特定义务）进行了更改。EPAR还包含以公众可以理解的方式编写的摘要。

表8.6 EMA申请费，2014年

应用	费用 (欧元)
完整的申请	278,500
营销申请 (不完整的档案)	180,000
延长营销授权	83,600
变更为市场授权类型IIA	3,000
IIB型	7,000
II型一级	83,600
II型II级	62,700
II型III级	20,900
科学建议	83,600
检查	20,900

资料来源：2014年欧洲药品管理局，[关于应付欧洲费用的解释性说明](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/04/WC500164415.pdf)
 药品管理局，2014年4月12日，http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/04/WC500164415.pdf。经欧洲药品管理局许可转载。

加速评估：欧盟于2005年11月推出了加速评估。目的是加快监管程序，使患者能够获得新药。EMA审查加速评估的时间为150天。参见图8.5，批准Soliris (eculizumab)，一种减少溶血的抗体 - 稀有血液病患者的红细胞破坏。Soliris是EMA在加速计划下评估的第一种药品，并在147天内给出了积极的意见。

欧盟的孤儿药物立法于2001年引入。根据定义，孤儿药物用于治疗罕见疾病。在欧盟，孤儿地位的定义是流行率为一般人群中每万人不超过五人的疾病。由于其稀有性，某些监管要求得到了缓解。例如，由于可获得的患者很少，因此临床研究在统计学上不足是可接受的。但临床研究仍必须具有统计学意义。孤儿药通过集中程序自动获得加速评估资格。欧盟授予孤儿药10年的市场独占权（参见第11.15节），以及费用减免，税收优惠和研发活动支持。

8.4 日本

药物批准程序在日本通过IND和NDA程序。制药和医疗器械局（PMDA）为临床试验提供技术咨询服务。有四种类型的咨询：在IND之前，在第二阶段研究结束之前，在NDA之前，以及关于各个方案的咨询。

自1997年以来，日本采用了ICH GCP临床试验指南。它坚持“赫尔辛基宣言”，以确保受试者的权利，福利和隐私在临床试验中得到保护。日本接受外国临床试验，但可以进行桥接试验

图表8.5 Soliris

Soliris用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症（PNH）。PNH是一种慢性疾病，患者携带氧气的红细胞缺少正常存在的补体抑制剂（关于补体的定义，参见第4.9节，曲妥珠单抗）。因此，细胞异常脆弱并且通过正常的补体激活而无意中破坏。

PNH是由某些类型的成体血细胞中的突变引起的。由于这种突变，某些类型的蛋白质，包括补体抑制剂，不能像通常那样附着在细胞表面。更具体地，PNH突变阻止脂肪尾的组装，称为糖基 - 磷脂酰肌醇（GPI）锚，这是一些蛋白质表面附着的必要步骤。

因此，具有该GPI锚的蛋白质减少或缺失，其中两个对于保护血细胞免于不适当的补体破坏是至关重要的。如果没有这两种保护性蛋白质，特别是PNH红细胞很容易被补体破裂，导致红细胞计数低（贫血），疲劳，深色尿液发作，以及各种其他并发症。

Soliris是一种基于蛋白质的药物，可特异性阻断补体系统C5成分的裂解，从而阻止补体激活的最后阶段。

资料来源：欧洲药品管理局2007年的数据，欧洲药品管理局在2014年4月20日结束了对人用药物的第一次加速评估，[http://www.ema.europa.eu/ema/ 索引 . jsp ? curl=pages/news_and_events/news/2009/12/news_detail_000689.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/索引.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/12/news_detail_000689.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

需要进行以考虑种族因素的影响。ICH指南E5-外国临床数据可接受性中的种族因素推荐了一个框架，用于评估种族因素对药物作用和剂量的影响。它描述了外国数据的特征，这些数据可以将这些数据外推到不同的人口。

ICH E5已在日本实施。可能受种族因素影响的一些药物特征是：

- 药代动力学
- 药效学
- 剂量
- 代谢
- 蛋白质结合的可能性
- 药物，药物 - 饮食和药物 - 疾病相互作用的潜力。

在桥接试验取得令人满意的结果后，可以提交上市许可的NDA。提交给MHLW的NDA由PMDA审核。CTD

自2003年起，日本必须提交格式（参见图表7.11和第8.9节）。模块1和2应为日文。其他模块可以用英文书写。PMDA人员有权检查药品生产设施和临床试验地点，以分别评估对GMP和GCP的遵守情况。在此过程中，PMDA咨询制药事务和食品卫生委员会（PAFSC）。审查结果将转发给制药和食品安全局（PFSB），该局通过MHLW部长准备最终批准。图8.9显示了日本的药物批准程序。制造和分销海外制造商的药物的程序如图8.10所示。

与美国和欧盟类似，日本对严重疾病和孤儿药的药物进行优先审查和激励。在日本，孤儿药是那些针对患病率低于50,000的患者的药物。

8.5 中国

在中国，存在两种监管程序：一种用于进口产品，另一种用于本地制造的产品。对于进口药品，注册包括：

- 申请表
- 技术数据
- CMC
- 非临床药理学和毒理学
- PK / PE，当地临床数据
- 标签
- 来自三个不同批次的样品。

有关合成和蛋白质进口药物注册的规定很复杂，有几种不同的评论。我们在下面讨论（图8.11）将“西方”药物进口到中国的注册申请。

规定表格的CTA将提交给中国食品药品监督管理局（CFDA）的药品和化妆品注册部（DDCR）。提供的信息类似于美国和欧盟的信息。通常，该信息包括：CMC，药理学和毒理学的概述和数据。中国遵循CTD格式提交。DDCR评估文件的完整性，然后将其转发到药物评估中心（CDE）进行技术审查。可以咨询外部专家，CDE编制DDCR的技术报告。

国家药品和生物制品控制研究所（NICBPB）对提交的药物样本进行测试。根据测试结果和CDE的报告，DDCR批准在认可的临床研究中心进行临床试验（图8.12）。总体审批时间表可能需要将近1年才能完成。

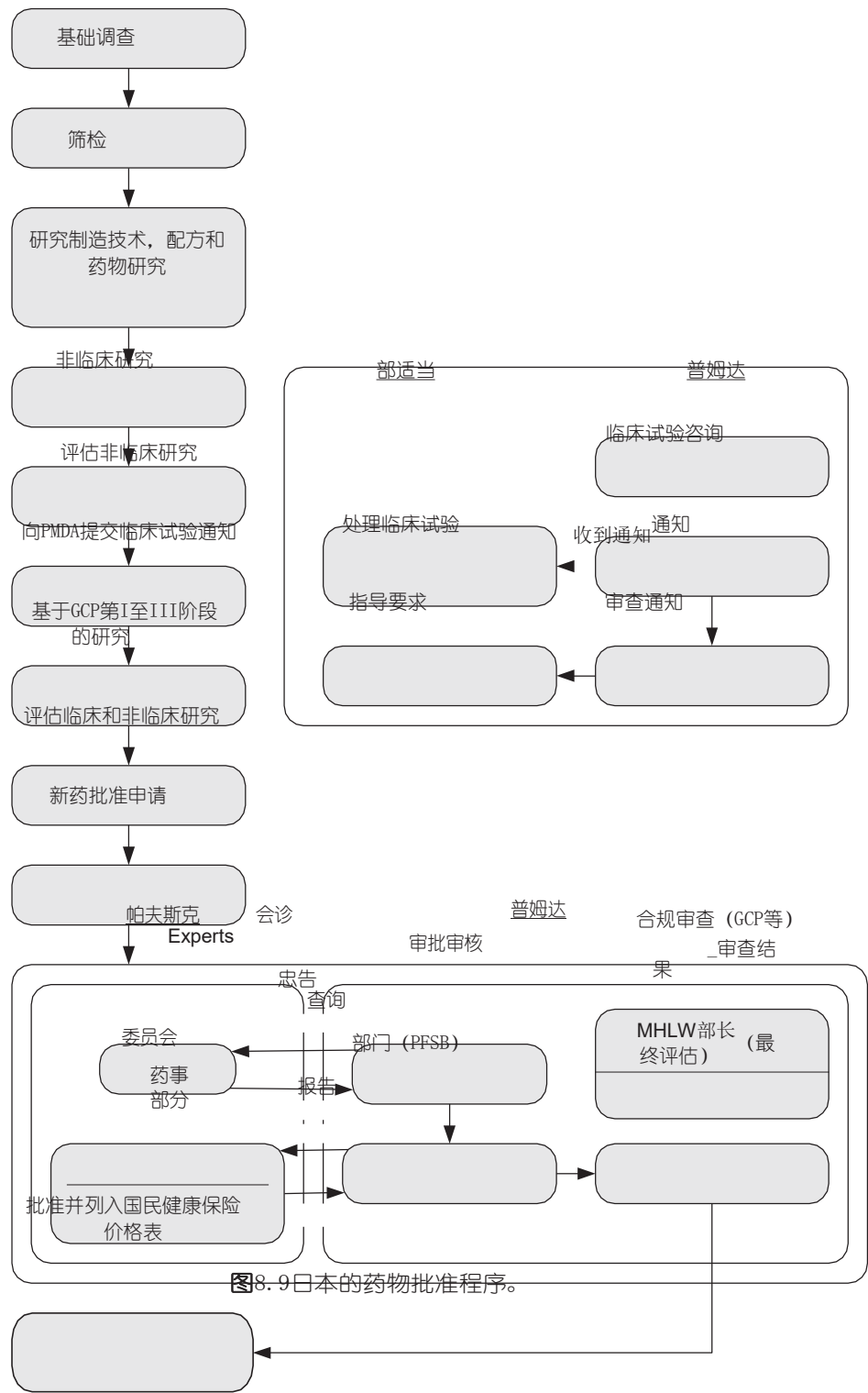


图8.9日本的药物批准程序。

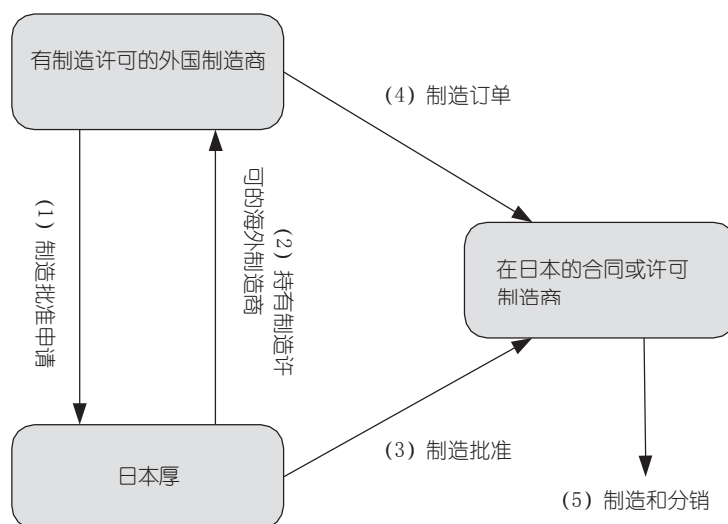


图8. 10海外制造商的药品制造和分销。

在临床试验结束时，结果由CDE评估，CDE向DDCR提交报告。在报告的基础上，DDCR向CFDA主任提出最终建议，批准将药物进口到中国。整个过程可能需要1 - 2年。

几乎所有进入该国的新药都必须以某种形式进行国内检测。中国政府批准了50-60家可以进行试验的医院和医疗中心；并且必须在至少三个地点进行研究。

为了确保新药的创新和可用性以满足医疗需求，中国对某些类别的药物实施了特殊评估和批准程序：

- 尚未在中国上市的新药材和有效成分（包括其制剂）
- 未在中国境内或境外销售的化学药品及其制剂和/或生物制品
- 用于治疗艾滋病，癌症和孤儿疾病的新药
- 用于治疗无有效疗法的疾病的新药。

对于仿制药，申请是向省FDA提交的，FDA将检查制造工厂是否符合GMP要求。建议由省FDA向CFDA提供。CFDA审核提交的数据和建议并做出最终决定。

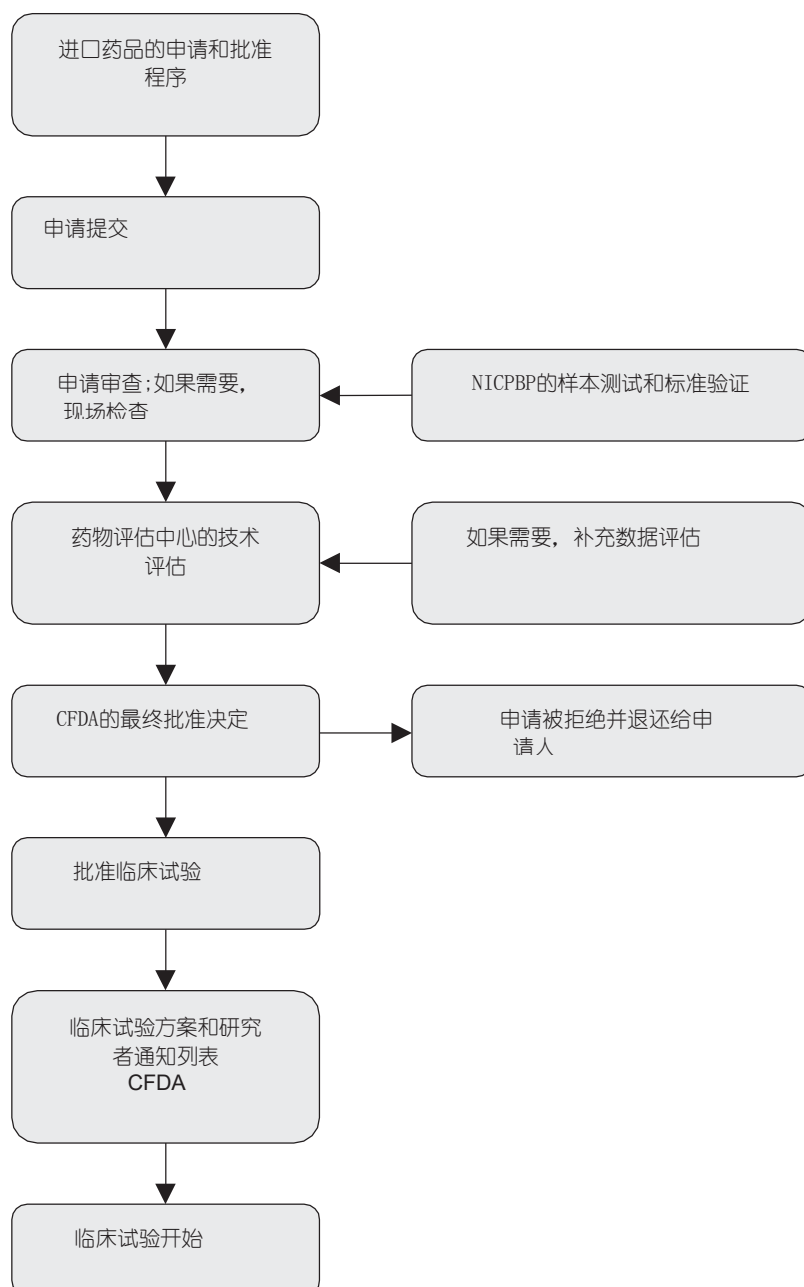


图8. 11中国进口的“西方”药品审批程序。

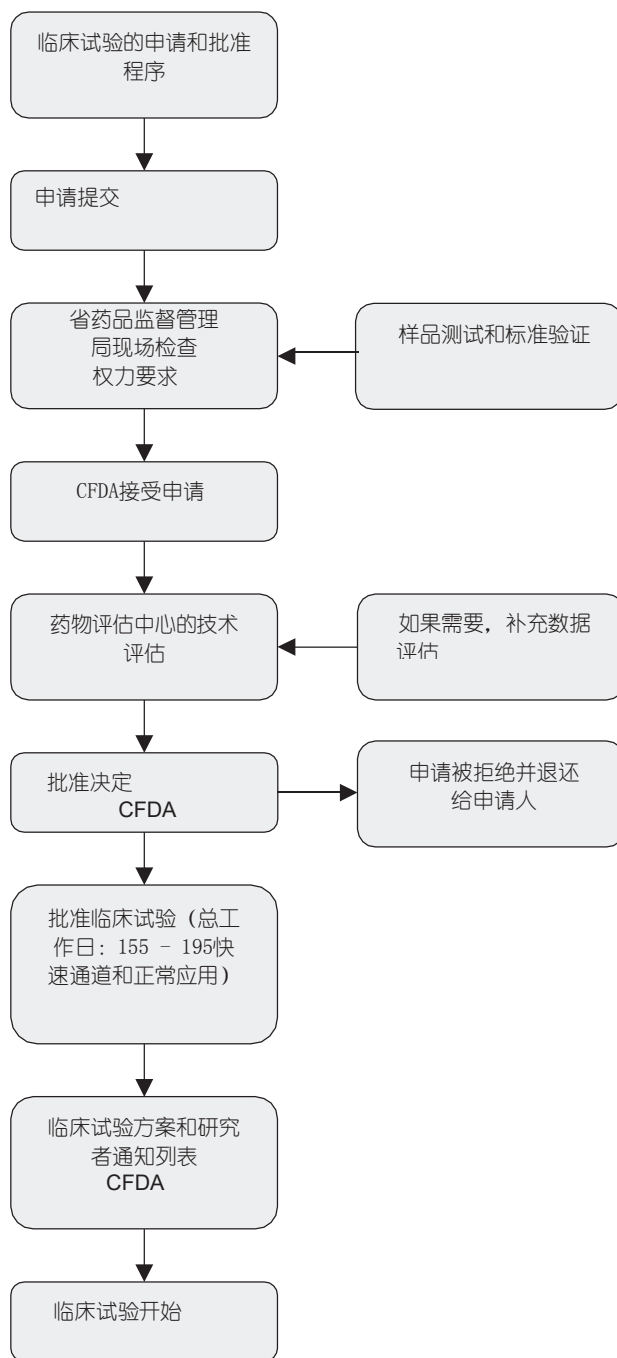


图8. 12中国的临床试验过程。

8.6 印度

申请进口和制造新药或进行临床试验，请在表格44中向中央药品标准控制组织（CDSCO）提出，并附上适当的费用。根据附表Y提交的数据是：

- 化学和制药信息
- 动物药理学
- 动物毒理学
- 人体/临床药理学（第一阶段）
- 探索性临床试验（第二阶段）
- 验证性临床试验（第三阶段，包括已发表的评论文章）
- 生物利用度，溶出度和稳定性研究数据
- 其他国家的监管状况
- 营销信息
- 拟议的产品专著
- 标签和纸箱的草稿
- 申请测试许可证。

为了公共利益，许可机构可以免除当地临床试验，在这种情况下，应评估来自临床前研究的数据。表格45或45A，表格46和/或46A的临床试验以及54a表格中的新原料药批准了进口许可。

8.7 澳大利亚

所有从澳大利亚进口，供应或出口的药物必须包含在澳大利亚治疗用品登记处（ARTG）中。该药物的赞助公司必须向TGA申请，以便在ARTG接受之前显示该药物的安全性和有效性。提交的数据基于CTD格式。审核流程如图8. 13所示。

对于临床试验，存在两种系统：CTN方案和临床试验豁免（CTX）方案。CTN依靠当地研究机构的批准，而CTX则由TGA批准。图8. 14显示了这两种方案。

2013年，各种申请的应付费用见表8. 7。

8.8 加拿大

CTA必须提交加拿大卫生部，寻求进行临床试验的许可。提交的内容应包括有关药物特征，测试数据，动物研究和临床方案的信息。临床试验可以在显示不安全或获得显着益处时停止。批准过程可能是

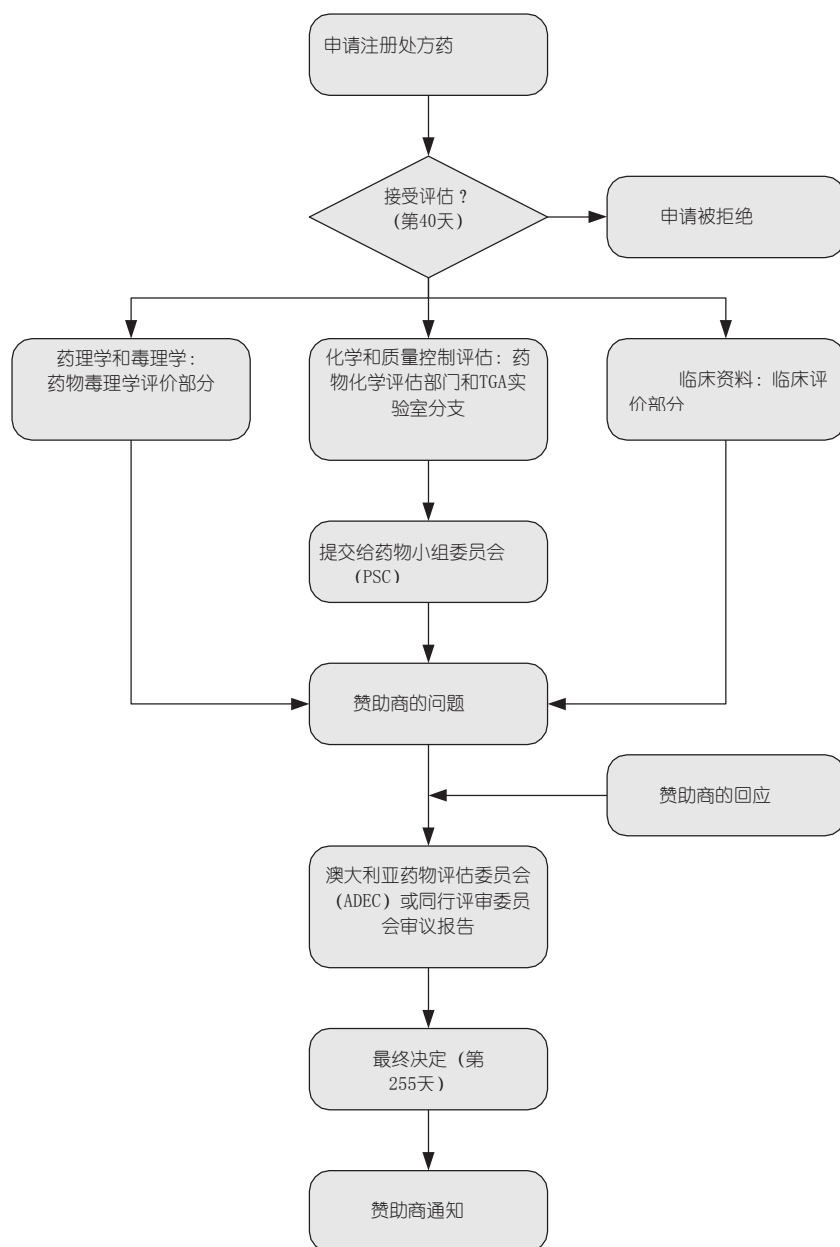


图8.13澳大利亚的药物批准程序。

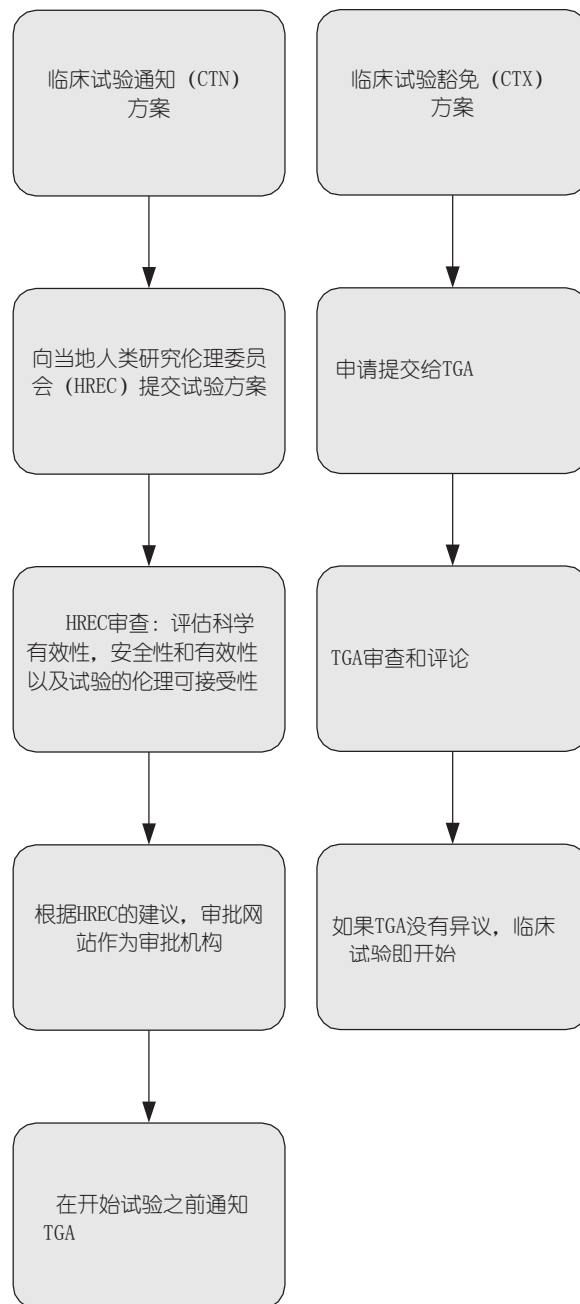


图8. 14澳大利亚的临床试验申请。

表8.7 2014年TGA费用和收费

处方药	申请费 (澳元)	评估费 (澳元)
恩切	44,200	177,200
适应症的扩展	26,300	105,300
新的仿制药	17,000	67,600
临床试验CTX 30天	1,595	
临床试验CTX 50天	19,900	
箱	330	

资料来源：2014年7月1日，治疗用品管理部门的费用和费用摘要。经澳大利亚政府许可
 转载<http://www.tga.gov.au/> 汇总费和-费用，1 - 7月份2014。

如果药物被证明具有实质性益处，例如用于治疗威胁生命或严重衰弱的疾病，则快速跟踪。

药物在III期证实其功效后，可提交新药提交（NDS）。提交的信息包括CTD格式的临床前，临床，化学和制造数据，供加拿大卫生部评估。可能需要样品进行测试和评估。通用制造商必须提交缩写的NDS，显示已建立药物的生物等效性。优先审查允许加快审查危害生命或严重衰弱的药物的药物。

批准在加拿大销售的药物采用合规通知（NOC）的形式；并颁发药品识别号（DIN）。被认为没有足够安全性和有效性的药物未获批准，并发布了不合规通知。

8.9 案例研究#8.1

8.9.1 共同技术文件（CTD），ICH指南M4

CTD由ICH准备并于2003年7月实施。它是一组基于格式的文件，用于向监管机构提交非临床，临床和制造信息，以获得销售许可证的上市许可。图8.15显示了CTD结构 - 有五个模块：

- 第1单元，了解每个国家的区域行政信息
- 第2单元关于质量，非临床和临床数据的摘要
- 关于质量信息（制造）的第3单元
- 关于安全性研究的模块4（非临床）
- 关于功效研究的第5单元（临床）。

应该指出的是，国家特定的营销申请流程和审查程序，例如美国的NDA / BLA，通过欧盟的集中程序的MAA和日本的NDA不受CTD的影响。CTD提供

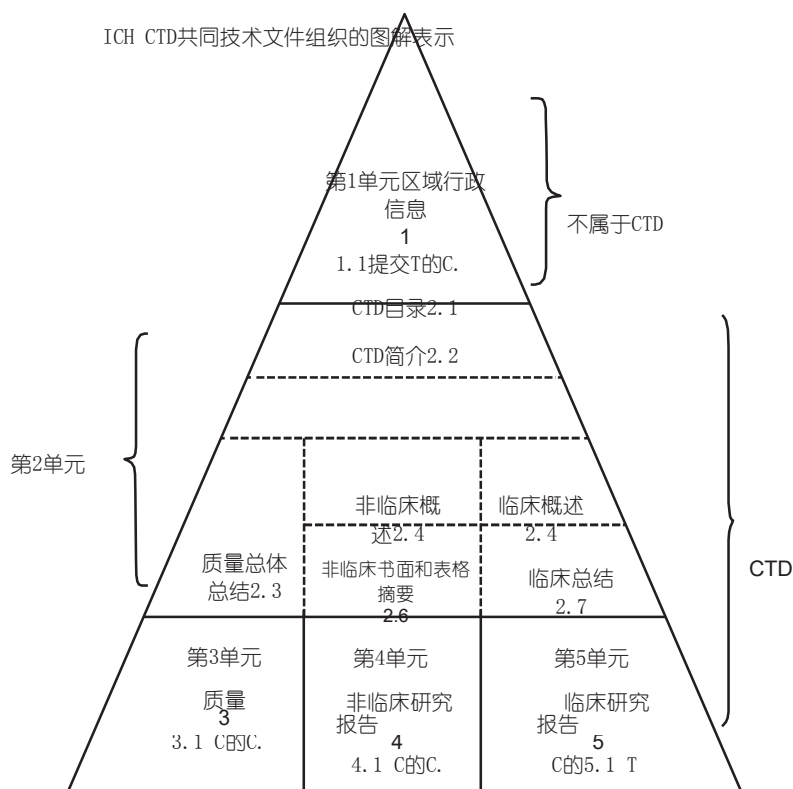


图8.15通用技术文件。（资料来源：2014年国际和谐会议，M4：共同技术文件，2014年4月21日，<http://www.ich.org/产品/ctd.html>。经ICH许可转载。）

准备和提交技术信息的标准格式。它得到了美国，欧盟，日本以及现在全世界大多数监管机构的认可。CTD是一套国际统一的文件，有助于降低成本并加快批准时间，为患者带来新的创新药物。

在提交上市许可时，每个模块中提供的具体信息如下：

- 第1单元包含管理信息和处方信息。该模块包含特定于每个地区的文件：例如，申请表格或在该地区使用的拟议标签。该模块的内容和格式可由相关监管机构指定。
- 第2单元用于CTD摘要。它包括药物描述，药理类别，作用方式和临床使用建议。有八个部分，如表8.8所示。

表8. 8模块2：通用技术文档摘要

2.1 目录	2. 3. P. 2药物开发
2.2 CTD简介	2. 3. P. 3制造
2.3 质量总体总结	2. 3. P. 4辅料的控制
2.3.S 药物	2. 3. P. 5药品管制
2.3.S.1 一般信息	2. 3. P. 6参考标准或材料
2.3.S.2 制造	2. 3. P. 7集装箱封闭系统
2.3.S.3 描述	2. 3. P. 8稳定性
2.3.S.4 控制药物	2. 3. A附录
2.3.S.5 参考标准或材料	2. 3. A. 1设施和设备
2.3.S.6 集装箱封闭系统	2. 3. A. 2不定剂安全性评估
2.3.S.7 稳定性	2. 3. A. 3辅料
2. 3. P药品	2. 3. R区域信息
2. 3. P. 1药品的描述和组成	

资料来源：2014年国际和谐会议，M4：共同文件，2014年4月18日，
<http://www.ich.org/products/ctd.html>. 经ICH许可转载。

- 第3单元用于提供高质量的数据。药物和药品的必要信息见表8. 9。
- 第4单元用于非临床研究报告，这些报告的格式如表8. 10所示。
- 第5单元是表8. 11中规定的人体临床研究报告和相关信息的集合。

8. 10案例研究#8. 2

8. 10. 1 FDA和EMA

本案例研究检查了2013年FDA和EMA批准的新药。

FDA，2013年批准的药物

2013年，FDA收到36份NDA / BLA申请，并批准其中25份为NME和2份生物制剂。这些NME和生物制剂见表8. 12。

这九种（带有星号的药物）被确定为一流的药物，这意味着这些药物使用一种新的独特机制来治疗疾病。有九种孤儿药：Adempas, Gazyva, Gilotrif, Imbruvica, Kynamro, Mekin-ist, Opsumit, Pomalyst和Tafinlar。这些NME中的10个：Gilotrif, Imbruvica, Kad-cyla, Mekinist, Olysio, Pomalyst, Sovaldi, Tafinlar, Tivicay, Xofigo在加速计划下获得批准，因为它们有可能解决未满足的医疗需求。被认为是突破性疗法的药物是Gazyva, Imbruvica和Sovaldi。Gazyva在6. 3个月内获得批准，Imbruvica在4. 5个月内获得批准，而Xofigo在5. 0个月内获得批准。

EMA积极评价，2013年

EMA人用医疗产品委员会（CHMP）向欧洲委员会提交了62份关于新药的积极意见，以供批准。表8. 13列出了这些新药的清单。

其中许多药物与同年FDA批准的药物不同。这反映了赞助商在其申请中的时间和策略的差异

表8.9模块3：质量

3.1 目录	32P222 超支
3.2 数据主体	32P223 物理化学和生物特性
3.2.S 药物	
3.2.S.1 一般信息	32P23 制造工艺开发
3.2.S.1.1 命名法	32P24 集装箱封闭系统
3.2.S.1.2 结构体	32P25 微生物属性
3.2.S.1.3 一般属性	32P26 兼容性
3.2.S.2 制造	32P3 制造
3.2.S.2.1 制造商 (S)	32P31 制造商 (S)
3.2.S.2.2 制造和过程控制的描述	32P32 批量公式
3.2.S.2.3 控制材料	32P33 制造和过程控制的描述
3.2.S.2.4 关键步骤和中间体的控制	32P34 关键步骤和中间体的控制
3.2.S.2.5 流程验证和/或评估	32P35 流程验证和/或评估
3.2.S.2.6 制造工艺开发	32P4 控制辅料
3.2.S.3 描述	32P41 产品规格
3.2.S.3.1 结构和其他特征的阐释	32P42 分析程序
3.2.S.3.2 杂质	32P43 验证分析程序
3.2.S.4 控制药物	32P44 规格的理由
3.2.S.4.1 规格	32P45 人类或动物来源的辅料
3.2.S.4.2 分析程序	32P46 新型辅料
3.2.S.4.3 验证分析程序	32P5 控制药品
3.2.S.4.4 批量分析	32P51 产品规格
3.2.S.4.5 规范的正当性	32P52 分析程序
3.2.S.5 参考标准或材料	32P53 验证分析程序
3.2.S.6 集装箱封闭系统	32P54 批量分析
3.2.S.7 稳定性	32P55 杂质的特征
3.2.S.7.1 稳定性总结和结论	32P56 规格的理由
3.2.S.7.2 Postapproval稳定性协议和承诺	32P6 参考标准或材料
3.2.S.7.3 稳定性数据	32P7 集装箱封闭系统
3.2.P 药品	32P8 稳定性
32P1 药品的描述和组成	32P81 稳定性总结和结论
32P2 药物开发	32P82 Postapproval稳定性协议和承诺
32P21 药品成分3.2.P.2.1.1药物物质3.2.P.2.1.2赋形剂	32P83 稳定性数据
32P22 药品	3.2.A 附录
32P221 公式发展	3.2.A.1 设施和设备
	3.2.A.2 不定剂安全性评估
	3.2.A.3 辅料
	3.2.R 区域信息
3.3 文献参考文献	

资料来源：2014年国际和谐会议，M4：共同文件，2014年4月18日，
<http://www.ich.org/products/ctd.html>。经ICH许可转载。

表8.10模块4：非临床研究报告

第4单元：非临床研究报告

4.1 目录	4.2.3.3.2体内
4.2 研究报告	4.2.3.4致癌性
4.2.1 药理	4.2.3.4.1长期研究
4.2.1.1 主要药效学	4.2.3.4.2短期或中期研究
4.2.1.2 二级药效学	4.2.3.4.3其他研究
4.2.1.3 安全药理学	4.2.3.5生殖和发育毒性
4.2.1.4 药效学药物相互作用	4.2.3.5.1生育能力和早期胚胎发育
4.2.2 药代动力学	4.2.3.5.2胚胎发育
4.2.2.1 分析方法和验证报告	4.2.3.5.3产前和产后发育
4.2.2.2 吸收	4.2.3.5.4后代研究
4.2.2.3 分配	4.2.3.6局部容差
4.2.2.4 代谢	4.2.3.7其他毒性研究
4.2.2.5 排泄	4.2.3.7.1抗原性
4.2.2.6 药代动力学药物相互作用	4.2.3.7.2免疫毒性
4.2.2.7 其他药代动力学研究	4.2.3.7.3机制研究
4.2.3 毒理学	4.2.3.7.4依赖性
4.2.3.1 单剂量毒性	4.2.3.7.5代谢物
4.2.3.2 重复剂量毒性	4.2.3.7.6杂质
4.2.3.3 遗传毒性	4.2.3.7.7其他抗原性
4.2.3.3.1体外	4.3文献参考文献

资料来源：2014年国际和谐会议，M4：共同文件，2014年4月18日，
<http://www.ich.org/products/ctd.html>. 经ICH许可转载。

分别在美国和欧洲进行营销批准。FDA和EMA的审查标准也存在差异，因为当局根据自己的规则和要求寻求答案和支持证据。一个例子是Kynamro，它被FDA批准但不是EMA，因为EMA关注副作用的高发生率。赞助商有时会为不同地区的药品选择不同的名称，例如美国的Gilotrif和欧洲的Giotrif。

8.11 重点摘要

1. 在美国，药物批准程序是：

- 临床试验
IND申请：提交有关药物，临床前数据（PD，PK和毒理学），制造程序，测试方法，规格，污染控制和稳定性数据的信息。
- 营销批准
 - (i) 新型小分子药物的NDA：提交有关药物，临床前数据（PD，PK和毒理学），化学制造和控制（CMC），临床数据，统计分析，安全信息以及过程和测试方法验证的信息。
 - (ii) BLA：提交NDA信息。
 - (iii) 用于仿制药的ANDA：提交有关药物，可比性研究和CMC的信息。

表8. 11模块5：临床研究报告

第5单元：临床研究报告

5.1 目录	5. 3. 4. 2患者PD和PK / PD研究报告
5.2 所有临床研究的表格清单	5. 3. 5功效和安全性研究报告
5.3 临床研究报告所有临床研究的表格列表	5. 3. 5. 1受控临床研究报告指称的研究报告
5.3.1 生物药剂学研究报告	5. 3. 5. 2非受控临床研究的研究报告
5.3.1.1 生物利用度研究报告	5. 3. 5. 3多项研究数据分析报告
5.3.1.2 比较BA和生物等效性研究报告	5. 3. 5. 4其他研究报告
5.3.1.3 体外 – 体内相关研究报告	5. 3. 6上市后经验报告
5.3.1.4 生物分析和分析方法	5. 3. 7病例报告表和个人病人列表
5.3.2 使用人体生物材料的药代动力学	5. 4文献参考文献
5.3.2.1 血浆蛋白结合研究报告	
5.3.2.2 肝脏代谢和药物相互作用研究报告	
5.3.2.3 使用其他人体生物材料的研究报告	
5.3.3 人体药代动力学研究报告	
5.3.3.1 健康受试者PK和初始耐受性研究报告	
5.3.3.2 患者PK和初始耐受性研究报告	
5.3.3.3 内在因素PK研究报告	
5.3.3.4 外在因素PK研究报告	
5.3.3.5 人口PK研究报告	
5.3.4 人体药效学研究报告	
5.3.4.1 健康受试者PD和PK / PD研究报告	

资料来源：2014年国际和谐会议，M4：共同文件，2014年4月18日，
<http://www.ich.org/products/ctd.html>. 经ICH许可转载。

(iv) 孤儿药：提供NDA或BLA协助并提供独家经营权。

(v) 非处方药：提交原料清单和显示标签，剂量和适应症的样品。

2. 在欧洲，药物审批程序是：

- CTA：提交与IND相似的信息，但QP认证药品生产的要求符合GMP。
- 营销批准
 - (i) 集中程序：所有生物制药，特定新药和孤儿药所需；批准是针对整个欧盟；以CTD格式提交类似于NDA / BLA的信息并包含专家报告。
 - (ii) 相互认可程序：经一个或多个成员国批准后，通过互认程序申请其他成员国的营销许可。争议由EMA仲裁，EMA作出最终裁决。

表8.12 2013年FDA NME /生物制剂

新药	治疗
Adempas*	成人有两种形式的肺动脉高压
Anoro Ellipta	慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者每日一次的长期维持治疗气流阻塞
阿普蒂奥姆	一种治疗与癫痫有关的癫痫发作的附加药物
Breo Ellipta	COPD患者气流阻塞的长期, 每日一次, 维持治疗, 包括慢性支气管炎和/或肺气肿
布林泰利克斯	患有严重抑郁症的成年人
葡甲胺	用于2岁及以上患者的脑, 脊柱和相关组织的磁共振成像 (MRI)
杜瓦维	与更年期相关的中度至重度潮热 (血管舒缩症状) 和预防绝经后骨质疏松症
加齐娃	与苯丁酸氮芥组合治疗以前未治疗的慢性淋巴细胞白血病患者
阿法替尼	晚期 (转移性) 非小细胞肺癌 (NSCLC), 其肿瘤表达特定类型的表皮生长因子受体 (EGFR) 基因突变
Imbruvica*	患有套细胞淋巴瘤 (MCL) 的患者, 这是一种罕见的侵袭性血癌
Invokana*	与饮食和运动一起使用可改善2型糖尿病患者的血糖控制
Kadcyla*	HER2阳性, 晚期 (转移性) 乳腺癌Kynamro*患者 患有罕见类型高胆固醇的患者称为纯合家族性高胆固醇血症
卤族	对18岁及以上患者的红色毛癣菌和絮状表皮癣菌引起的趾间足癣, 股癣和体癣的局部治疗
淋巴	放射性诊断成像工具, 用于定位乳腺癌或黑色素瘤患者的淋巴结
Mekinist*	肿瘤表达BRAF V600E或V600K基因的患者突变Nesina 改善2型糖尿病患者的血糖控制
奥利西奥	慢性丙型肝炎病毒 (HCV) 感染
马西替坦	成人肺动脉高压 (PAH), 一种慢性, 进行性和使人衰弱的疾病, 可导致死亡或需要肺移植
奥培米芬	女性经历中度至重度性交困难 (性交时疼痛), 因绝经而出现外阴和阴道萎缩的症状
蓬利斯特	患有多发性骨髓瘤的患者, 在接受其他抗癌药物治疗后疾病进展
Sovaldi*	慢性HCV感染
泰芬拉尔	肿瘤表达BRAF V600E基因突变Tecfidera*的黑色素瘤患者 成人复发型多发性硬化症
蒂维凯	HIV-1感染
维扎米勒	一种放射性诊断药物, 用于成人脑正电子发射断层扫描 (PET) 成像, 用于评估阿尔茨海默病 (AD) 和痴呆症
Xofigo*	有症状的晚期 (转移性) 去势抵抗性前列腺癌的男性已经扩散到骨骼但不扩散到其他器官

资料来源: 2014年食品药品监督管理局, 2013年批准药品, 2014年4月19日,
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/druginnovation/ucm381803.pdf>.

*一流的 - 具有治疗疾病的新的独特机制的药物。

表8.13 2013年EMA新药

新药	治疗
阿比利亚利阿梅 a	精神分裂症
特立氟胺	多发性硬化症
博舒替尼	慢性粒细胞白血病
布林泰利克斯	成人严重抑郁发作
乔里布	饮食和运动的辅助治疗，降低甘油三酯和增加高密度脂蛋白（HDL）胆固醇水平的成人混合性血脂异常，心血管风险高
胆酸FGK	原发性胆汁酸合成的先天性错误
科梅特里克	甲状腺髓样癌
德尔蒂巴	由于耐多药结核病引起的肺部感染
维莫德吉	晚期基底细胞癌
埃夫逮捕	止血，并作为止血的辅助手段
弗伦兹利乐	用于预防24个月至18岁以下儿童和青少年流感的疫苗
焦特里夫	肺癌
格拉斯托菲尔	一种用于治疗中性粒细胞减少症的生物仿制药
赫希马	针对白喉，破伤风，百日咳，乙型肝炎，脊髓灰质炎和B型流感嗜血杆菌（Hib）引起的侵袭性疾病的6周龄至24个月龄的婴儿和学龄儿童的初级和加强免疫接种
赫赫永	针对白喉，破伤风，百日咳，乙型肝炎，脊髓灰质炎和B型流感嗜血杆菌（Hib）引起的侵袭性疾病的6周龄至24个月龄的婴儿和学龄儿童的初级和加强免疫接种
海奇维亚	原发性免疫缺陷综合征和继发性低丙种球蛋白血症的替代疗法
伊克鲁西奥	慢性粒细胞白血病或费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病
伊万内克斯	针对天花的疫苗
Incesync	2型糖尿病
埃韦特拉	类风湿性关节炎，成人克罗恩病，小儿克罗恩病，溃疡性结肠炎，小儿溃疡性结肠炎，强直性脊柱炎，银屑病关节炎和牛皮癣
卡格列净	2型糖尿病。
伊兹巴	眼高压和开角型青光眼
捷雷亚	症状性玻璃体粘连
卡德西拉	转移性乳腺癌
阿仑单抗	多发性硬化症
利多卡因/ Prilocaine Plethora	成年男性的原发性早泄
洛朱克塔	纯合家族性高胆固醇血症，除低脂饮食和其他降脂药物外
隆克克斯	用细胞毒性化学治疗恶性肿瘤的成人患者中性粒细胞减少的持续时间和发热性中性粒细胞减少的发生率
	减少

表8.13 (续)

新药	治疗
马吉	用于修复膝关节骨头末端软骨缺损的植入物
美金刚协议	一种通用药物, 用于治疗阿尔茨海默病Mirvaso
人红斑痤疮的面部红斑	成
诺伊德克塔	假球菌效应
纽拉切克	在评估阿尔茨海默病和其他认知障碍原因的患者脑中检测 β -淀粉样蛋白
nexium 控制	成人的反流症状
诺沃八	血友病A.
马西替坦	成人肺动脉高压副氨基水杨酸Lucane
多药耐药结核Pomalidomide Celgene	多发性骨髓瘤
普罗普西比	管理胱氨酸病
本项研究	转移性去势抵抗前列腺癌
拉松	Leber的遗传性视神经病变
雷瓦尔·依利浦	哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD)
雷姆西马	类风湿性关节炎, 成人克罗恩病, 小儿克罗恩病, 溃疡性结肠炎, 小儿溃疡性结肠炎, 强直性脊柱炎, 银屑病关节炎和牛皮癣
西尔图罗	成人肺部多重耐药结核病的联合治疗
生长激素生物分子	内源性生长激素的替代疗法 不足
索瓦尔迪	成人慢性 (长期) 丙型肝炎
斯佩德拉	勃起功能障碍
瑞戈非尼	转移性结直肠癌
斯特里比尔德	人类免疫缺陷病毒-1 (HIV-1)
塔芬拉尔	具有BRAF V600突变的不可切除或转移性黑色素瘤
泰奇代拉	多发性硬化症
蒂维凯	感染人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的12岁以上成人和青少年
泰博斯特	HIV-1感染与蛋白酶抑制剂atazanavir和darunavir联合使用
乌尔蒂布罗·布莱扎勒	慢性阻塞性肺病
维普多梅特	2型糖尿病
维皮迪亚	2型糖尿病
维泰克塔	感染HIV-1的成人中HIV-1感染没有与elvitegravir抗性相关的已知突变
冯琴托	预防和治疗血管性血友病和血友病A (先天性FVIII缺乏症) 的出血
西多	2型糖尿病
Xofigo	去势抵抗的前列腺癌
Xoterna Breezhaler	慢性阻塞性肺病
施坦迪	前列腺癌

资料来源: 2014年欧洲药品管理局, CHMP会议要点, 2014年4月19日, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000378。JSP & 中期= WC0b01ac0580028d2a。经欧洲药品管理局许可转载。

- (iii) 国家授权程序：以自己的语言向一个成员国提交。
 - (iv) 简明国家授权程序：适用于一个成员国的仿制药和提交；扩展到其他国家所需的相互认可程序。
3. 基本上类似的程序，具有针对日本，中国，印度，澳大利亚和加拿大的一些特定国家要求。
 4. CTD是一套关于质量，安全性和有效性的协调文件，将提交给监管机构进行上市许可，以批准销售药品。

8.12 检视问题

1. 比较和对比NDA和BLA。为什么小分子和大分子药物有不同的应用？
2. 解释一种孤儿药的含义。为什么有必要为孤儿药提供单独的批准途径？
3. 生物等效性研究的含义是什么？为什么它们是仿制药应用所需要的？
4. 描述欧洲的集中程序以获得药物批准。将集中程序与NDA / BLA进行比较和对比。
5. 描述相互认可程序和成员国之间争议的解决方案。
6. 解释澳大利亚的临床试验程序。
7. CTD如何帮助加快营销申请的审批流程？

8.13 简短的回答和解释

1. 请参阅第8.2.3节。NDA是小分子药物和BLA用于大分子药物的应用。他们根据不同的法案立法。BLA需要有关细胞系/库，测试方法和生产过程的更多信息。
2. 请参阅第8.2.4节。实施孤儿药批准机制以鼓励制药公司研究和开发用于患有小患者群的疾病的药物，否则商业回报被认为低于具有大患者库的其他疾病。
3. 生物等效性研究旨在评估针对参考非专利药物的药物的PD和PK。他们必须证明仿制药在活性成分，配方，作用机制，生物利用度和ADME方面与原始药物的行为相似。由于仿制药基于非专利药物，监管机构已放弃对临床前和临床试验的需求。然而，进行生物等效性研究以确定仿制药没有意外的反应。

4. 请参阅第8.3.2节。请注意欧洲QP和专家报告的要求。小型和大型分子药物的集中程序中没有单独的申请。
5. 请参阅第8.3.2节。
6. 澳大利亚的CTA遵循CTN和CTX计划。请参阅第8.7节。
7. CTD简化了质量，安全性和有效性的技术数据，这些数据是监管机构在审查营销申请时所要求的。赞助商了解需要提供的证据的期望。仅适用于特定国家或地区要求的第1单元。其他模块，2-5，可以提交给不同的权限很少变化。

8.14 进一步阅读

澳大利亚治疗用品管理局网站，<http://www.tga.gov.au/>

中央药品标准控制组织，印度网站，<http://www.cdsco.nic.in/> 形式/ contentpage1.aspx ? 盖= 1424

中国食品药品监督管理局网站<http://eng.sfda.gov.cn/WS03/CL0755/> 欧洲药品评价机构网

站，<http://www.emea.eu.int/> 食品药品监督管理局网站，<http://www.fda.gov/>

食品药品监督管理局，生物制品评估和研究中心网站，<http://www.fda.gov/cber/>

美国食品药品监督管理局药品评估和研究中心网站，<http://www.fda.gov/cder/>

加拿大卫生部网站<http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>

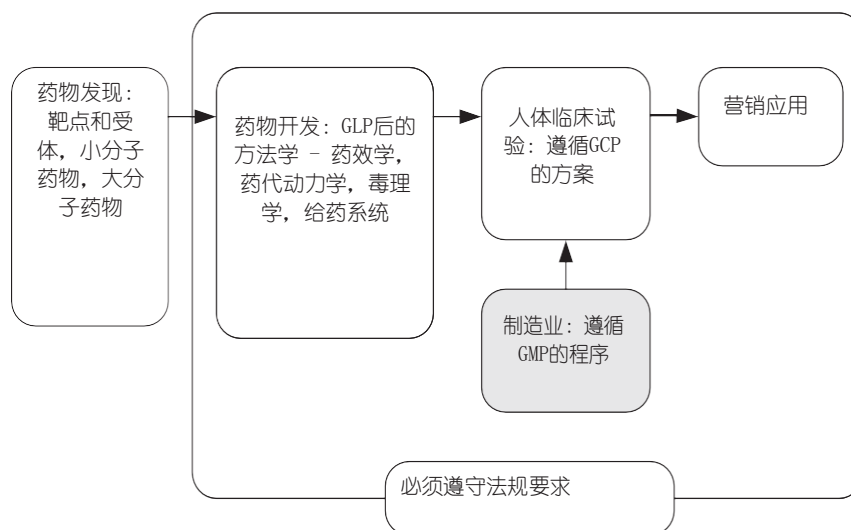
国际协调会议网站，<http://www.ifpma.org/ich1.html>

日本厚生劳动省网站，<http://www.mhlw.go.jp/english/index.html> 制药和医疗器械，日本网

站，<http://www.pmda.go.jp/english> 澳大利亚治疗用品管理局网站，

<http://www.tga.gov.au>

良好的生产规范：监管要求



9.1 介绍

针对候选药物的成功临床试验导致向监管机构提交上市许可申请。一旦上市授权

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。
©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

经批准，一家制药公司已准备好向目标患者群体制造商业销售药物。但是，药物的制造必须符合良好生产规范（GMP）。

GMP是一种质量概念，包含一系列药品制造商的政策和程序。这些政策和程序描述了生产具有预期质量的药物所需的设施，设备，方法，控制和人员培训。GMP的指导原则是质量不能被测试成产品，但必须在其制造过程的所有方面设计和构建到每批药品中。使用“设计质量”（QbD）一词（参见第9.8和9.9节）。制造商必须遵守GMP监管指南，以确保药物纯净，一致，安全和有效。监管指南是动态的；它们会不时进行修订和更新，以实施新技术，数据或信息。因此，制造商必须遵循现行的良好生产规范（cGMP），与监管发展保持同步。在全球范围内，大多数发达国家的GMP法规非常相似。但是，在具体领域的重点和实施方面存在差异。我们将在本章解释美国，欧洲，国际协调会议（ICH）和药品检验合作计划（PIC / S）中的GMP法规和指南的概念。在第10章中，我们根据GMP下的必要质量流程讨论了小分子合成和大分子蛋白质药物的制造过程。

9.2 美国

GMP法规于1963年在美国生效。此后，它们经历了几次重大修订。GMP的实施是美国和世界各地发生的一系列悲剧的结果。引入了立法以确保药物对患者安全并有效治疗。其中一些不幸的悲剧在图表9.1中列出。

美国食品和药物管理局（FDA）负责确保药品生产商遵守美国的GMP法规。FDA将GMP定义为“制定药品，生物制剂和设备制造商必须满足的最低质量要求的联邦法规”。它概括地描述了用于生产这些产品的已知和公认的质量保证原则。它的

图表9.1一些毒品悲剧

1902年，几名儿童在服用受污染的白喉抗毒素后死亡。

1937年，当药物磺胺类药物配方错误时，有107人死亡。1955年，10名儿童在接种了不正当灭活的脊髓灰质炎疫苗后死亡。在20世纪60年代，沙利度胺引起了无数的身体和情感损害（参见图7.1）。

组件是科学的理解，文档，分析和测量，以及人事问题。其预期结果是全面质量保证和产品控制。 “

美国FDA GMP符合以下规定：

- 21 CFR Part 210: 目前制药，加工，包装或持有药品的良好生产规范；一般
- 21 CFR第211部分：成品药的现行良好生产规范
- 21 CFR第600部分：生物制品：一般
- 21 CFR Part 610: 通用生物制品标准。

有关这些法规的详细信息，请参阅图表9. 2和9. 3。应实施控制的领域是：

- 组织和人员
- 建筑和设施
- 设备
- 控制组件和药品容器和瓶盖
- 生产和过程控制
- 包装和标签控制
- 持有和分配
- 实验室控制。

图表9. 2 FDA当前的良好生产规范（第210和211部分）

21 CFR Part 210: 目前制药，加工，包装或持有药品的良好生产规范；一般	
210.1	当前良好生产规范的现状
210.2	当前良好生产规范的适用性
210.3	定义
21 CFR第211部分：成品药的现行良好生产规范A部分：一般规定	
211.1	范围
211.3	定义
B部分：组织和人员	
211.22	质量控制单位的责任
211.25	人员资格
211.28	人事责任
211.34	顾问

C部分：建筑和设施

211.42	设计和施工功能
211.44	灯光
211.45	通风，空气过滤，空气加热和冷却
211.48	水暖
211.50	污水和垃圾
211.52	洗手间和卫生间设施
211.56	卫生
211.58	保养

分部D：设备

211.63	设备设计，尺寸和位置
211.65	设备建设
211.67	设备清洁和维护
211.68	自动，机械和电子设备
211.72	过滤器

E部分：控制组件和药品容器和瓶盖

211.80	一般要求
211.82	接收和存储未经测试的组件，药品容器和封闭物
211.84	检测和批准或拒绝组件，药品容器和封口
211.86	使用经批准的组件，药品容器和封闭物
211.87	批准的组件，药品容器和封闭物的重新测试
211.89	被拒绝的组件，药品容器和封闭物
211.94	药品容器和瓶盖

F部分：生产和过程控制

211.100	书面程序；偏差
211.101	组件的充电
211.103	产量计算
211.105	设备识别
211.110	过程中材料和药物的取样和测试
	制品
211.111	生产时间限制
211.113	控制微生物污染
211.115	后处理

G部分：包装和标签控制

211.122	材料检查和使用标准
211.125	贴标签发行
211.130	包装和标签业务
211.132	防篡改包装要求
	非处方人用药品
211.134	药品检验
211.137	到期约会

H部分：持有和分发

211.142	仓储程序
211.150	分配程序

第一分部：实验室控制

211.160	一般要求
211.165	测试和发布以进行分发
211.166	稳定性测试
211.167	特殊测试要求
211.170	保留样本
211.173	实验动物
211.176	青霉素污染

J分部：记录和报告

211.180	一般要求
211.182	设备清洁和使用日志
211.184	组件，药品容器，封口和标签 记录
211.186	掌握生产和控制记录
211.188	批量生产和控制记录
211.192	生产记录审查
211.194	实验室记录
211.196	分发记录
211.198	投诉文件

K部分：退回和挽救的药品

211.204	退回药品
211.208	药品回收

资料来源：1。2014年食品药品监督管理局，联邦法规标题21，第210部分，制造，加工，包装或持有药品的现行良好生产规范，概述，2014年11月7日，<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=210>，2。食品和药品管理局2014年，联邦法规标题21，第211部分成品药现行良好生产规范，2014年11月7日，<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=211>

这些法规的选定项目将在后面的章节中讨论。应该指出的是，小分子药物的适用法规是21 CFR 210和211，对于生物制药，法规是21 CFR 210, 211, 600和610。原因是生物制药在化学上定义不太明确。对存储和制造环境以及制造过程都很敏感。生物制药通常在无菌（无病原生物）条件下制备，因为它们正常的最终灭菌过程中对降解敏感。生物制药的生产和测试需要特殊的技术和分析方法（参见第10章）。

根据21 CFR 210.1 (a)，法规“包含了当前使用方法的最低良好生产规范，以及设施或控制措施。

图表9.3 FDA当前的良好生产规范（第600和610部分）

21 CFR第600部分：生物制品：一般子部分A：

一般规定

600.2	邮寄地址
600.3	定义

B部分：建立标准

600.10	人员
600.11	物理场所，设备，动物和护理
600.12	记录
600.13	保留样本
600.14	通过许可报告生物产品偏差
	制造商
600.15	装运期间的温度

C部分：设立检查

600.20	检查员
600.21	检查时间
600.22	检查员的职责

D部分：报告不良经历

600.80	上市后报告不良经历
600.81	分发报告
600.90	豁免

21 CFR第610部分：通用生物制品标准子部分A：发布

要求

610.1	在每批所需的发布之前进行测试
610.2	样品和协议的要求；正式发布

B部分：一般规定

610.9	等效的方法和过程
610.10	效力
610.11	一般安全
610.11 a	灭活流感疫苗，一般安全性试验
610.12	不育症
610.13	纯度
610.14	身分
610.15	组成材料
610.16	血清中的总固体含量
610.17	允许的组合
610.18	文化

C部分：标准准备和效力限制

610.20	标准准备
610.21	效力的限制

D部分：支原体

610.30 检测支原体

子部分E：传染病病原体的测试要求

610.40 测试要求

610.41 捐助者推迟

610.42 用于进一步制造医疗器械的限制

610.44 测试工具包制造商使用参考面板

610.46 人体免疫机能丧失病毒（HIV）“回顾”要求

610.47 丙型肝炎病毒（HCV）“回顾”要求

610.48 在回顾历史记录的基础上，丙型肝炎病毒（HCV）
“回顾”要求*子部分F：约会期限限制*

610.50 生产日期

610.53 许可生物制品的交友期

G部分：标签标准

610.60 容器标签

610.61 包装标签

610.62 正确的名称；包装标签；清晰的类型

610.63 分工制造责任予以展示

610.64 经销商的名称和地址

610.65 出口产品

610.67 条形码标签要求

610.68 战略国家储备所持有的生物制品标签要求的例外
或替代品

资料来源：1。食品和药品管理局2014年，联邦法规标题21，第600部分生物制品：综合，2014年11月7日，<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=600.2>。食品和药品管理局2014年，联邦法规标题21，第610部分通用生物制品标准，2014年11月7日，<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfr.cfm?cfrpart10>

用于制造，加工，包装或保存药物，以确保此类药物符合“。制药公司应该实施符合或超过制造优质产品最低要求的做法。

除了21 CFR下的法规外，FDA还发布了行业指南和称为考虑点（PTC）的文件，作为行业的指导和建议，作为GMP合规计划的一部分。此外，FDA认可ICH质量指南（参见第9.4节）和PIC / S GMP标准（参见第9.5节）。

9.3 欧洲

2003年10月8日欧盟委员会指令2003/94 / EC规定了人用药品和研究药品GMP的原则和指南。基本要求与第4条规定的美国基本要求相似。：符合良好生产规范 – “制造商应确保按照良好生产规范和制造授权进行生产操作”。合规系统需要控制以下领域：

- 质量保证体系
- 人员和培训
- 房屋和设备
- 文档
- 生产
- 质量控制
- 工作合同
- 投诉，产品召回和紧急揭盲（GMP适用于临床试验材料，并且要求延伸至分配给安慰剂或在紧急情况下活动的受试者）
- 自我检查
- 标签。

GMP要求在以下两个指南中提供：

- *欧盟GMP指南第一部分：医药产品的基本要求*
- *欧盟GMP指南第二部分：用作原料的活性物质的基本要求。*

除了两个GMP指南外，还有19个不同的附件，用于特定产品和工艺的补充要求（更多细节请参见第9.5节）。附件的一些例子是：

- 制造无菌药品
- 生产人用生物医药产品
- 放射性药物的制造
- 除免疫学以外的兽医产品的制造。

美国和欧盟之间的GMP指南略有不同，例如：

- 包括EMA的自我检查，但不包括FDA
- EMA持续培训人员和定期评估，但FDA没有明确要求定期评估

- FDA对洁净室分类为0.5 μm ，EMA为0.5和5 μm
- FDA对OTC产品的防篡改包装要求，但不是EMA。

应该指出的是，GMP指南，无论是美国还是EMA，都采用类似的基本原则来实施，以确保制造具有预期质量的药品作为预期结果，即使存在微小差异。监管机构注意到这些差异，并努力协调统一，国际协调会议（ICH）和药品检验合作计划（PIC / S）部分对此进行了讨论。

9.4 国际统一会议 (ich)

我们在第7.11节中讨论了美国，欧洲和日本三方协调指南以及国际协调会议（ICH）的形成。如上所述，ICH制定了四大类协调指南：质量，安全，功效和多学科。这些指南已在本书中逐步介绍 - 第5.4节中的安全性，第6.4节中的功效和第7.11节中的多学科。有关质量指南，请参见图表9.4。

图表9.4 ICH质量指南

<i>Q1:</i>	<i>稳定性</i>
Q1A	新药物和产品的稳定性测试
Q1B	稳定性测试：新药物和产品的稳定性测试
Q1C	新剂型的稳定性测试
Q1D	包装和矩阵设计，用于新药物和产品的稳定性测试
Q1E	评估稳定性数据
Q1F	适用于气候带III和IV的登记申请的稳定性数据包
<i>Q2:</i>	<i>分析验证</i>
Q2	验证分析程序：文本和方法
<i>Q3:</i>	<i>杂质</i>
Q3A	新药物中的杂质
Q3B	新药产品中的杂质
Q3C	杂质：残留溶剂的指导原则
Q4D	杂质：元素杂质的指导原则
<i>Q4:</i>	<i>药典</i>
Q4A	药典协调
Q4B和附件	评估和推荐用于ICH区域的药典测试

Q5:	<i>生物技术产品的质量</i>
Q5A	来自人或动物细胞系的生物技术产品的病毒安全性评估
Q5B	分析用于产生rDNA衍生的蛋白质产物的细胞中的表达构建体
Q5C	生物技术/生物制品的稳定性测试
Q5D	用于生产生物技术/生物产品的细胞基质的衍生和表征
Q5E	生物技术/生物制品的可比性，其制造过程可能发生变化
Q6:	<i>产品规格</i>
Q6A	规格：新药物和新药产品的试验程序和验收标准；化学物质
Q6B	规格：生物技术/生物制品的测试程序和验收标准
Q7:	<i>良好生产规范</i>
Q7	良好的活性药物成分制造实践指南
Q8:	<i>药物开发</i>
Q8	药物开发
Q9:	<i>质量风险管理</i>
Q9	质量风险管理
Q10:	<i>药品质量体系</i>
Q10	药品质量体系
Q11:	<i>药物的开发和制造</i>
Q11	开发和制造原料药

资料来源：2014年国际协调会议，质量指南，2014年11月7日，
<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>. 经ICH许可转载。

GMP是质量指南的一部分。特别是ICH文件 - GMP活性药物成分指南，Q7，2000年11月（该文件几乎与PIC / S GMP指南第二部分：活性药物成分的基本要求相同，参见第9.5节和图9.6） - 列出有效药物制造的要求。值得注意的是，在构思本指南时，ICH指导委员会了解本指南的全球影响力，并邀请了世界卫生组织（WHO），澳大利亚，印度和中国的专家以及仿制药的行业代表行业，自我药疗行业和PIC / S（参见第7.13节）参与本文件的编写。因此，Q7文件已被认可为活性药物GMP的真正国际文件。另一点值得注意的是，在委员会编写Q7文件时，ICH认为已经在美国，欧洲和日本单独颁布的现有药品GMP指南已足够且不需要通过以下方式进行协调：ICH。

美国，欧盟和日本已经实施了ICH Q7 GMP指南，实际上EMA EU GMP指南第二部分：用作原料的活性物质的基本要求等同于ICH Q7。ICH Q7的大多数要求来自21 CFR法规和欧盟GMP指令。ICH Q7中的重要附加部分是内部审核（自检），合同制造商和代理商，经纪人，交易商，分销商，重新包装商和重新贴牌商。关于临床试验中使用的API的部分阐明了监管机构对指定用于临床试验的药物的期望，而不是在常规生产基础上制造的批准药物。随着生物制药的重要性日益增加，通过细胞培养/发酵制造的API的特定指南，增加了通过细胞培养方法，收获和病毒去除的部分。ICH Q7现在由PIC / S采用（参见第9.5节）。

自2005年底以来，ICH增加了四项质量指南，以正式确定药物和产品的GMP要求，以补充ICH Q7：

- Q8 - 药物开发
- Q9 - 质量风险管理
- Q10 - 药品质量体系
- Q11 - 药物的开发和制造。

所有这些指南旨在提高制造药物和药品的质量，并引导制造商朝着提高药品的合规性，安全性和一致性的方向发展，并以产品生命周期管理理念为基础。

9.5 制药检验合作计划 (pic / s)

如第7.13节所述，药品检验合作计划（PIC / S）旨在促进“药品领域协调GMP标准和质量体系的国际开发，实施和维护”。PIC / S下的GMP要求包含在以下文件中：

- PIC / S GMP指南第一部分：医药产品的基本要求
- PIC / S GMP指南第二部分：活性药物成分的基本要求
- PIC / S指南（附件）。

出于所有意图和目的，这些PIC / S GMP指南等同于EU指南和ICH Q7（PIC / S GMP指南第一部分是与EU EMA指南和PIC / S GMP指南第二部分并行开发的，附件均来自ICH Q7）。有44个参与当局，包括美国，欧洲，日本，非洲（如南非），美国（如阿根廷，加拿大），亚洲（如马来西亚，新加坡）和澳大拉西亚（如澳大利亚）以及许多其他国家，PIC / S指南

和附件被采纳为药品物质和产品生产中遵守GMP的统一文件。

图表9. 5和9. 6列出了构成PIC / S GMP指南第一部分和第二部分的基本要素。附件清单见附件9. 7。这些可以与图表9. 2和9. 3进行比较，以显示在主要国家将质量原则应用于GMP的意图的相似之处。

9.6 选择gmp的核心元素

PIC / S GMP指南中选择的核心要素第I部分和第II部分将在以下章节中讨论，以突出GMP要求的范围。

图表9. 5 PIC / S药品GMP指南第一部分：药品基本要求

第1章 - 质量管理原则

质量保证

良好的医药产品生产规范（GMP）质量控制

产品质量评审质量风险管理

第2章 - 人事原则概述

述

主要人员培训

个人卫生

第3章 - 房屋和设备原则

房屋设备

第4章 - 文件原则

必需的GMP文档文档的生成和控制良好

的文档实践

保留文件

产品规格

制造配方和加工说明程序和记录

第五章 - 生产原则

一般

防止生产中的交叉污染验证

起始材料

加工业务 - 中间产品和散装产品包装材料

包装业务成品

拒收，回收和退回的材料第6章 - 质量控制

原则一

般

良好的质量控制实验室实践文档

抽样测

试

正在进行的稳定计划

第7章 - 合同制造和分析原则

一般

合同提供者合同接

受者合同

第8章 - 投诉和产品召回原则

投诉回忆

第9章 - 自我检查原则

资料来源：2014年药品检验合作计划，PIC / S GMP指南（第一部分：药品基本要求），2014年11月7日，<http://www.picscheme.org/publication.PHPid避4>

图表9.6 PIC / S药品GMP指南第二部分： 活性药物成分的基本要求

1. 介绍
 - 客观范围
2. 质量管理原则
 - 质量风险管理质量部门的责任生产
 - 活动的责任内部审核（自我检查）
 - 产品质量审查
3. 人员
 - 人员资格人员卫生顾问
4. 建筑物和设施设计和建
 - 筑公用事业
 - 水遏制照明
 - 污水和垃圾卫生和维护
5. 工艺设备
 - 设计和施工
 - 设备维护和清洁校准
 - 计算机化系统
6. 文件和记录
 - 文件系统和规格设备清洁和使用记录
 - 原材料，中间体，API标签和包装材料的记录
 - 主生产指令批生产记录实验
 - 室控制记录批生产记录审查

7. 物料管理一般控制收货
和隔离
进货生产材料的取样和测试存储
重新评估
8. 生产和过程控制生产操作
时间限制
过程中采样和控制
混合批次的中间体或API污染控制
9. API和中间体的包装和识别标签
包装材料
标签发布和控制包装和标签操作
10. 仓储配送仓储手续配送
程序
11. 实验室控制一般
控制
中间体和API的测试分析程序的
验证分析证书
API的稳定性监测到期和重
新测试约会储备/保留样品
12. 验证
验证政策验证文件资格
处理验证的方法流程验证程序
定期审查经验证的系统清洁验证
验证分析方法
13. 切换控制

14. 拒绝和重复使用材料拒绝
 - 重新处理返工
 - 回收材料和溶剂
15. 投诉和召回
16. 合同制造商（包括实验室）
17. 代理商，经纪人，贸易商，分销商，重新包装商和重新贴牌商适用性
 - 分布式API和中间体的可追溯性质量管理
 - 重新包装，重新贴标签和持有API和中间体稳定性
 - 转移信息
 - 处理投诉和召回处理退货
18. 通过细胞培养/发酵生产的API的具体指导
 - 细胞库维护和记录保存细胞培养/发酵
 - 收获，分离和纯化病毒去除/灭活
19. 用于临床试验的API一般
 - 质量
 - 设备和设施原材料控制生产
 - 验证更改
 - 实验室控制文件
20. 词汇表

资料来源：2014年药品检验合作计划，PIC / S药品GMP指南第二部分：活性药物成分的基本要求，2014年11月7日，<http://www.picscheme.org/publication.php?id=4>

图表9.7药品GMP PIC / S指南：附件

- 附件1. 无菌医药产品的制造
- 附件2. 生物医药物质和产品的制造附件3. 放射性药物的制造
- 附件4. 除免疫学以外的兽药产品的制造
- 附件5. 免疫兽医医疗产品的制造附件6. 医用气体的制造
- 附件7. 草药产品的制造附件8. 盯着和包装材料的取
样附件9. 液体，乳膏和药膏的制造
- 附件10. 用于吸入的加压计量剂量气溶胶制剂的制造
- 附件11. 计算机化系统
- 附件12. 电离辐射在医药产品制造中的应用
- 附件13. 研究产品的制造
- 附件14. 来自人体血液或血浆的医药产品的制造
- 附件15. 资格和确认
- 附件16. [批次发布的合格人员] – 特定于欧盟GMP，未经PIC / S采用
- 附件17. 参数发布
- 附件18. [GMP活性药物成分指南] – 现在是PIC / S GMP指南的第II部分
- 附件19. 参考和保留样品附件20. 质量风
险管理术语表

资料来源：2014年药品检验合作计划，PIC / S药品GMP指南：附件，2014年11月7日，
<http://www.picscheme.org/publication.php?id=4>

9.6.1 简介：范围

PIC / S GMP指南第一部分涉及药品的生产，第二部分适用于制造源自多种来源的活性药物成分（API）。表9.1说明了这些API源的范围。

表9.1 PIC / S GMP指南第II部分在API制造中的应用

制造类型		本指南在本类制造中使用的步骤（以灰色显示）的应用			
化学人 - 生产制造	API 起始材料	将API原料引入流程	的产品 中间体	分离中 和 纯化	物理加工和包装
API派生 来自动物来源	收集 器官，液体 或组织	切割， 混合和/或初 始处理	隔离介绍 API 开始 成 处理	和 净化材料	物理 加工和包装
从植物来源 提取的API	植物的集合	切割和初始提 取	介绍隔离API 开始 成 处理	和 净化材料	物理加工和包 装
草本精华集合 用作API	植物	切割和 初始提取		进一步 萃取	物理 处理和 打包
API组成的集合 的 或粉状	植物 和/或 栽培草药 和 收获	切割/ 粉碎粉碎			物理 加工和包装
生物技术：成立 费门特 /细胞 文化	大师 细胞库 和工作细 胞库	保养 工作细胞库	细胞培养 和/或	隔离 和发酵 纯化	物理加工和包 装
“经典”fer-建立维护 心怀激动 生一种 应用程序接口	细胞库	细胞产 银行	隔离介绍 细胞进入	和发酵 纯化	物理加工和包 装

资料来源：2002年国际和谐会议，活性药物成分良好生产规范指南，Q7，2014年11月7日，
[http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products / 指南 / 质量 / Q7 / 第四步 / Q7_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Q7_Guideline.pdf)。经ICH许可转载。

9.6.2 质量管理

GMP的首要要素是质量体系，应得到高级管理层的支持。这可以分为质量保证（QA）和质量控制（QC）。质量保证是一种全面的系统方法。它规定了药品生产各方面的合规政策和程序。QC是QA的实际扩展。质量控制的作用涉及环境，原材料，在制品中间体和成品的检验和测试。

参与GMP生产药物的所有人员都必须拥有质量所有权。要求药物制造的过程和设备必须由经过培训的合格人员批准和操作。必须记录与质量相关的活动，以实现数据和信息的可追溯性。必须报告，调查和解决特定条件或标准的过程和结果的偏差和偏移。药物产品必须经过测试并符合规格，然后才能由授权人员（通常来自质量保证部门）发布。需要确定质量保证和质量控制部门以及生产活动的责任。应遵循批准的程序并记录处理条件和数据。两个重要方面是自检（参见第9.6.15节）和产品质量审查（参见第10.7节）。实施自我检查以定期监测药品生产中的合规活动，并确保在发生偏差时纠正这些活动。数据的趋势和统计分析为即将发生的问题提供早期预警。产品质量审查检查了相关性和充分性

制造业活动。它提供输入以更新和改进质量系统。

最后，负责的企业管理在质量管理中的积极作用不容低估，因为该集团包含决策者，并最终负责制造。例如，公司应遵循书面程序，使管理层了解监管检查，严重的GMP缺陷，产品缺陷和相关行动。

9.6.3 人员

从事GMP制造药品的人员必须接受正规的质量实践培训。他们只被分配到他们接受过培训的任务。这是为了保证药品是由合格的人员制造的，并且是质量在制造过程的每个步骤中构建的概念的关键组成部分。

人员是药品污染物的主要来源，因此人员清洁是一个重要因素（参见图9.8）。任何患有传染病或开放性伤口的人员都应被分配到非GMP生产活动中，以减少污染的可能性。

9.6.4 建筑物和设施

必须根据制造需求设计建筑物，同时将污染风险降至最低。必须划分不同活动的区域。这种隔离减少了污染和材料混淆的可能性。

对于药物和产品的制造，必须在清洁区域进行某些过程。欧盟指令2003/94 / EC，附件1和EN ISO 14644-1（2002年1月取代FS 209E）中提供了洁净室中环境空气中微粒和活微生物的规范。表9.2总结了这些规范的细节。

清洁度根据操作性质进行分级：例如，A级用于无菌制备和填充，B级作为背景环境

图表9.8人为颗粒

每天约有 10^7 死细胞从体内脱落
 每平方厘米皮肤表面约2000个微生物在特定活动期间从身体排出的
 0.3微米颗粒的数量·

不动的起	100,000
身散步	1,000,000
	5,000,000

资料来源：Hofmann的数据，FK 2001，GMP合规性，持续教育中心，Vista，CA。

表9.2空气环境清洁度要求

	允许的最大允许颗粒数或微生物数 清洁			
	无菌 心	处理 区域	制备 区域	支持核 区域
欧盟91/356 / EEC附件1	A级	B级	C级	D级
在休息				
0.5μm颗粒/ m ³	3,500	3,500	350,000	3,500,000
5μm颗粒/ m ³	没有	没有	2,000	20,000
在运作中				
0.5μm颗粒/ m ³	3,500	350,000	3,500,000	未分类的
5μm颗粒/ m ³	没有	2,000	20,000	未分类的活
生物体cfu / m ³	<1	<10	<100	<200
ISO 14644-1: 1999	ISO 5	ISO 7	ISO 8	—
在运作中				
0.5μm颗粒/ m ³	3,520	352,000	3,520,000	未分类

资料来源：欧洲委员会2008年，EudraLex第4卷，附件1，无菌医药产品制造，2014年5月19日，http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf 经欧洲药品管理局许可转载。

A级，C级用于制备待过滤的溶液，D级用于处理洗涤后的组分。“静止”状态定义为安装完成且生产设备已安装和运行但没有操作人员的条件。“运行中”状态是指设备运行且存在指定数量的人员。活菌是用于立方米空气样品的培养板上允许的菌落形成单位数（cfu）。表面上存在微生物还有其他限制

表9. 3微生物污染的推荐限值

年级	空气样本 (cfu / m ³)	定位板，直径90毫米 (cfu / 4小时)	接触板，直径。55毫米 (cfu / 板)	人员手套打印，5个手指 (cfu / 手套)
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	N/A
D	200	100	50	N/A

资料来源：欧洲委员会2008年，EudraLex第4卷，附件1，无菌医药产品制造，2014年5月19日，http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf. 经欧洲药品管理局许可转载
N / A =不适用。

和需要监控的人员。欧盟指令2003/94 / EC附件1（表9. 3）建议了这些微生物运行中清除限值的规范。

为了控制清洁度水平，加热，通风和空调系统（HVAC）循环通过高效微粒空气（HEPA）过滤器过滤的空气，这些过滤器可去除高达99. 99%的0. 3微米或更大的颗粒。空气交换的数量也受到控制，每小时至少换气20次，具体取决于房间的分类。

洁净室加压以防止污染物进入。FDA规定不同分类的洁净室之间的压力差至少为0. 05英寸（12. 5 Pa），更严格，更清洁的房间具有更高的压力。通过气闸显示压力梯度的示意图如图9. 1所示。材料可以通过箱子从一个房间转移到另一个房间，以避免产生污染。穿过箱子有互锁系统，以防止两侧门同时打开。应该有用于礼服的洁净室，人员应该使用洗手液以防止污染。

温度和相对湿度通常由HVAC控制，例如分别为21±2 °C和30-50%，以便操作员舒适并减少在干燥条件下微生物的生长。该设施还旨在防止产品逃逸到环境中。废物（固体和液体）被净化，废气在排出前被过滤。在一些设施中，控制人员，材料，产品和设备的流动方向以防止交叉污染。

对于生产生物制药的设施，必须根据生物安全水平（BSL1至BSL4; 参见图9. 9中的生物安全定义）进行适当的设计。

将通过管道输送到反应容器的气体 and 空气等公用设施进行过滤（μm过滤器），以控制微生物污染的风险。水被认为是药品生产中的原料。它需要更详细的讨论，并在第9. 7. 1节中介绍。

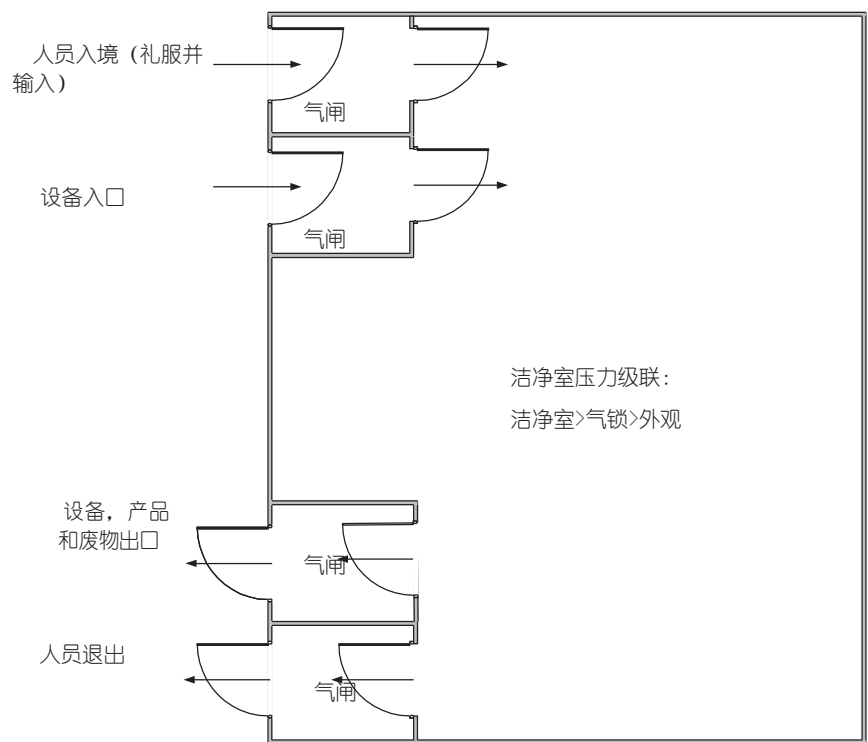


图9.1 洁净室压力方案。注：B级环境有两个入口和出口；A级和B级环境的单一入口和出口。

9.6.5 工艺设备

适当的设备用于制造药物。必须在规定的时间内维护和校准设备，以确保其按预期运行。关键设备需要验证（参见第9.6.11节）。在每个生产批次之后，清洁设备以防止残留物的交叉污染。理想情况下，这需要设计设备时没有难以清洁的区域。有关清洁的讨论见第9.7.2节。

对于计算机化的过程设备，法规要求非常具体，这些在第9.7.3节中有详细说明。

9.6.6 文档和记录

文档包括准备和控制的过程，说明，测试方法，批记录等。文档由合格人员准备，审核和批准。批准的文件副本将分发给相关部门，并检索和存档被取代的副本。指定了每种类型文档的保留期。文件与文件一起发行

图表9.9生物安全水平

BSL 1: 生物安全1级适用于涉及特征明确的微生物的工作，这些微生物不会在健康成人中始终引起疾病，并且对实验室人员和环境的潜在危害极小。安全设备：无需安装。微生物包括枯草芽孢杆菌，*Naegleria gruberi*和传染性犬肝炎病毒。

BSL 2: 生物安全2级适用于涉及对人员和环境有中等潜在危害的微生物的工作。安全设备：I级或II级生物安全柜或其他物理安全壳装置；实验室外套，手套，面部保护。微生物包括乙型肝炎病毒，HIV，沙门氏菌和支原体。

BSL 3: 生物安全3级用于处理土着或外来微生物，如果吸入可能导致严重或潜在的致命疾病。安全设备：I级或II级生物安全柜或其他物理安全壳装置；防护实验室服装，手套，呼吸防护。微生物包括结核分枝杆菌，炭疽芽孢杆菌和伯氏疟原虫 (*Coxiella burnetii*)。

BSL 4: 生物安全4级用于处理危险的和外来的微生物，这些微生物具有气溶胶传播的实验室感染和威胁生命的疾病的高风险。安全设备：III级生物安全柜或I级或II级生物安全柜，配有全身，供气，正压人员服。微生物包括马尔堡病毒，埃博拉病毒，刚果 - 克里米亚出血热病毒和尼帕病毒。

资料来源：2014年5月20日，OSHA和美国生物安全协会联盟，生物安全水平（美国）的数据，<http://www.absa.org/pdf/OSHABSLFactSheet.pdf>。

和版本号，便于识别和参考。主文件副本在授权访问的安全位置提交。存储在电子媒体中的主副本需要根据21 CFR Part 11（参见第9.7.3节）中的FDA规定进行验证，以评估访问和数据完整性的安全性。操作员接受培训并接受再培训，仅使用最新批准的文件。

记录包括材料转移记录，批次记录，材料/中间体/成品测试记录，运输记录，设备校准记录，水测试记录和环境测试记录。它们提供审核跟踪，用于审查与任何批次药品生产相关的所有信息。需要审核数据以了解产品发布情况。

9.6.7 物资管理

管理材料以确保以下内容：

- 收到的材料与订购的材料相匹配
- 附有识别标签

- 必要时，提供批准证书
- 在QC检查和测试之前，材料被隔离并存储在指定的条件下
- 从废品中分离批准的材料
- 将材料转移到相关部门使用
- 记录成品的收货和检疫
- 在发货之前存储已批准的产品遵循特定的准则
- 将产品运送到指定的接收器记录在案
- 必须验证所有中间产品和成品的存储。

有必要确保材料供应商拥有适当的质量体系并且可靠。可能需要进行外部审核以检查和确认供应商的设施和质量体系。

9.6.8 生产和过程控制

药物生产的材料，工艺和控制参数在书面文件中说明。生产人员遵循程序 and 使用的记录材料，称量的数量和操作日期。清洁设备，反应容器和生产区域，并将其状态记录在日志中。在整个生产阶段，还记录设备条件（例如，pH，压力，搅拌速度和温度）。如果允许，对过程控制参数的调整将输入到批次记录中。

记录用于分析的中间体和成品样品，说明这些样品的时间，日期和条件。必须在产品调节表中说明这些样品。报告和调查测试样品中操作条件和超出规格（OOS）的偏差/差异（参见第9.6.12节）。图9.2显示了生产和过程控制的机制。

设备，原材料，中间体，成品和包装材料可能需要灭菌。有关灭菌过程的讨论见第9.7.6节。

9.6.9 API，中间体和成品的包装，鉴定和标签

正确识别原材料，中间体和成品是必要的，以防止误用和混淆，并允许可追溯性。控制和计算标签以防止贴错标签。必须调查标签核对的差异。如果需要，可以密封包装以提供错误处理或未经授权的篡改警报。

9.6.10 实验室控制

实验室控制的目的是确保仅使用经批准的材料，并且仅发布符合规格的中间体和药品。

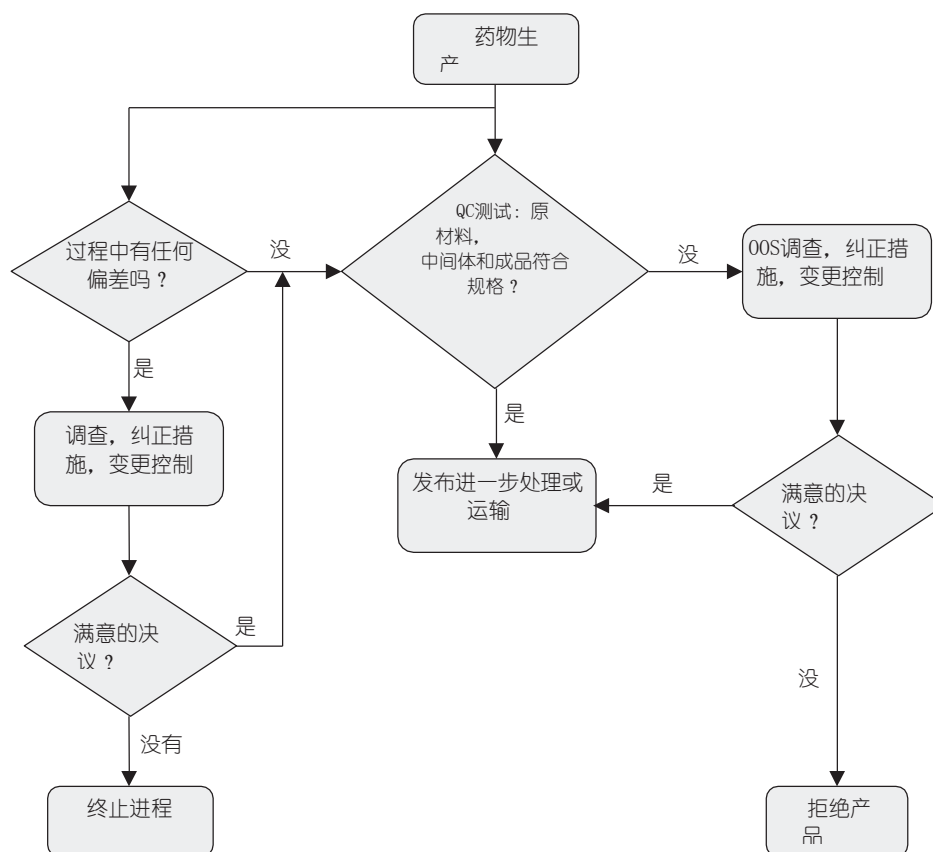


图9. 2生产和过程控制机制。

实验室控制开始根据书面程序对进料进行取样和测试。测试的一些方面是身份，数量，纯度，活性，异质性，稳定性，无菌性和安全性。中间体和成品按照预设规格进行测试。超出规范（OOS）结果进行调查（参见第9.6.12节）。OOS可能是由于分析师或操作员错误，不适当的方法，生产问题或样品的固有问题。可能还需要追踪材料的来源：例如，在用于蛋白质药物生产中培养细胞的培养基配方中使用的原材料 – 如果使用动物或植物成分 – 那些位置和群体或种植园必须记录获得的组件。

实验室中使用的测试方法通常源自药典，例如美国药典，英国药典或欧洲药典。对于非来自公认药典的测试方法，需要验证分析方法。验证包括测试准确性，特异性，耐用性，稳健性，精确度，检测限，定量限和范围。第9.7.5节介绍了分析方法验证的讨论。

保留样品以备将来评估；通常，它们在批次到期日后保留1年或在生产批次分发后保留3年，以较长者为准。药物稳定性决定了药物的有效日期和储存条件。评估药物稳定性的计划是测试的一个组成部分。有关稳定性程序的详细信息，请参见第9.7.7节。

9.6.11 验证

2011年，FDA更新了流程验证（工业指南 - 流程验证：一般原则和实践，2011年1月）的定义：

“从整个生产过程设计阶段收集和评估数据，这些数据确立了一个过程能够始终如一地提供优质产品的科学证据。”

重点是在整个药物的产品生命周期中收集数据并确保质量一致。这种管理产品生命周期质量的概念与ICH文件Q8，Q9，Q10和Q11密切相关（参见第9.9节）。处理验证有三个阶段：

- 阶段1 - 流程设计：在此阶段，根据通过开发和扩展活动获得的知识来定义商业制造流程。
- 第2阶段 - 工艺认证：在此阶段，评估工艺设计以确定工艺是否能够进行可重复的商业制造。
- 阶段3 - 持续的过程验证：在常规生产过程中获得持续的保证，该过程保持在控制状态。

表9.4显示了FDA分类的各种活动，作为过程验证每个阶段的典型例子。在指南中没有明确说明设备，系统和设施的安装，操作和性能认证（IQ，OQ，PQ）。但是，制药公司必须对其设施，生产工艺，生产设备和支持系统，分析方法和计算机化系统采取积极的验证政策。IQ，OQ和PQ是成功的流程验证计划的先决条件。经过验证的方法的思维方式将有助于确保药品质量，优化流程并降低制造成本。

验证方法从验证政策开始，然后开始验证总体规划（VMP），其中详细说明：

- 验证政策
- 组织验证活动
- 人事责任
- 要验证的设施，系统，设备和流程
- 文档结构和格式

表9. 4流程验证的阶段

阶段	意图	典型活动
流程设计	商业制造业 在此阶段，根据通过开发和扩大规模活动获得的知识来确定过程	产品和工艺设计的组合（质量设计） 产品开发活动确定工艺参数，可变性和必要控制的实验风险评估 定义商业流程所需的其他活动实验测试设计
处理合格	在此阶段，评估工艺设计以确定该工艺是否能够进行可再现的商业制造	设施设计设备和公用设施认证过程 性能认证强调使用过程数据的统计分析来了解过程的一致性和性能
持续的流程验证	在常规生产过程中获得持续保证，该过程保持在控制状态	实施每批数据收集程序数据趋势和统计分析产品评审设备和设施维护校准管理评审和生产人员反馈通过过程经验改进计划

资料来源：2011年食品药品监督管理局，行业指南 - 过程验证：一般原则和实践，2014年11月7日，
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatory%20information/guidances/ucm070336.pdf>。

- 改变控制过程
- 规划和安排。

在实施VMP之后，验证活动的各个渐进阶段如下所述：

- 用户需求规范（URS）：对生产预期质量的药品必须满足的设施，系统，设备或过程的要求和性能的全面描述
- 设计资格（DQ）：验证和文件证明设施，系统或设备的设计符合URS和GMP的要求（关于DQ的范围，参见图表9. 10）
- 安装认证（IQ）：验证和文档证明安装或修改的设施，系统或设备符合批准的设计，并且所有制造商的建议都已得到适当考虑（有关IQ范围，请参阅图表9. 10）

- **操作认证（OQ）**：验证和文件证明设施，系统或设备在预期的操作范围内按预期运行（有关OQ范围，请参阅图表9.10）
- **性能认证（PQ）**：验证和文件证明设施，系统或设备和辅助系统在连接在一起时，可以在批准的工艺方法和规范的基础上有效和可重复地执行（参见图表9.10的范围）（PQ）。

图表9.10 DQ, IQ, OQ和PQ的范围

以下列出了通常预期为DQ, IQ, OQ和PQ执行的范围。

DQ:

- 校验
 - 0 设计符合URS
 - 0 设计符合VMP
 - 0 软件符合GAMP
 - 0 公用事业可用并经过验证
 - 0 支持文档具体且可用
 - 0 系统/设备/仪器可以校准
 - 0 可以维护系统/设备/仪器
 - 0 有操作人员的培训
 - 0 系统/设备/仪器对产品和人员都是安全的
 - 0 系统/设备/仪器符合适用标准。

智商:

- 校验
 - 0 购买文件（例如采购订单，发票）
 - 0 型号和序列号
 - 0 实用程序按指定连接
- 校验
 - 0 制造商和供应商
 - 0 物理伤害
- 根据制造商的建议确认位置和安装要求
- 安装应按照手册中的说明进行
- 确保收到所有相关文件：
 - 0 用户手册
 - 0 保养手册

- 0 传感器/测量仪器的校准证书
- 0 软件手册
- 0 零件清单
- 0 电气图纸
- 0 机械图纸。

OQ:

- 校验
 - 0 报警控制和联锁
 - 0 所有开关和按钮均可正常工作
- 执行手册中确定的或由验证团队建立的校准要求
- 在不同的参数设置下操作设备，例如，每个操作手册的低速，中速和高速/时间/温度，以验证操作控制
- 检查软件操作
- 建立操作，维护和校准程序
- 为相关工作人员制定培训计划。

PQ:

- 检查系统/设备的具体性能，例如，小瓶洗衣机
- 进行目视检查
- 检查漂洗水的pH，电导率，TOC到WFI规格
- 内毒素
 - 0 未洗涤的小瓶：少于10 EU / mL的冲洗水
 - 0 洗过的小瓶：小于0.25 EU / mL的冲洗水
- 颗粒
 - 0 积极和消极的控制
- 加入约500粒40微米玻璃珠
 - 0 冲洗样品减少95%以上
- 弄脏的样品
 - 0 使用阳性和阴性对照
 - 0 加入10%氯化钠或可能遇到的介质/材料
 - 0 洗涤后，冲洗样品应没有污染物质的痕迹。

DQ由供应商工厂的设备或系统供应商执行，作为工厂验收测试（FAT）的一部分。需求可跟踪性矩阵是作为DQ的一部分生成的。这确保了设备的所有要求

在IQ, OQ和PQ中记录和测试。IQ基于现场验收测试 (SAT), OQ和PQ在GMP设施现场进行。对于GMP制造设施, 验证活动包括设施设计, HVAC系统, 环境控制, 实验室和生产设备, 水系统, 气体和公用设施, 清洁, 分析方法, 灭菌和关键生产过程。为每个项目准备验证协议 (IQ, OQ和PQ), 列出所有关键步骤和验收标准。在验证活动进入下一阶段之前, 将审查并解决偏差。

在满意地执行DQ, IQ, OQ和PQ之后, 可以执行过程验证 (PV) 以验证过程可以被一致且准确地复制并且结果是具有必需质量的药品。有关PV的进一步讨论见第9.7.4节。

9.6.12 纠正和预防措施 (CAPA)

偏差和OOS在第9.6.8和9.6.10节中讨论。理想情况下, 根据GMP规定, 所有批次的药物和产品应按照批准的程序和方法进行生产和测试。实际上, 在药物和药物产品的制造和测试过程中总是会发生意外情况。必须制定批准的书面程序来处理这些偏差和OOS, 以确保对其进行适当和谨慎的控制, 以尽量减少对药品整体质量的负面影响。

偏差和差异的例子有:

- 产量百分比超出允许限度
- 工艺设备故障
- 设施/公用事业控制失败
- 生产过程失败
- 标签对帐差异。

OOS测试结果的示例如下:

- 过程中的测试结果
- 成品测试结果
- 稳定性测试结果。

GMP实施包括一个处理系统:

- OOS调查, 偏差, 产品拒收, 投诉, 召回, 审计, 监管检查和调查结果导致的纠正措施
- 由过程绩效和产品质量监控趋势引起的预防措施。

需要对调查过程实施系统方法, 目的是确定根本原因, 以便采取纠正措施

通过变更控制系统实施。纠正和预防措施（CAPA）方法将导致产品和流程改进，并增强产品和流程的理解。适当处理偏差，差异和OOS将导致：

- 对偏差进行校正，例如返工，重新处理，重新采样，重新测试
- 纠正不合格根本原因的纠正措施，例如重新培训，流程变更。

有许多已建立的方法可用于执行根本原因分析。这些是故障模式和影响分析（FMEA），帕累托原则和Ishikawa图。图表9.11给出了使用Ishikawa图进行根本原因分析的示例。

图表9.11根本原因分析

Ishikawa（因果/鱼骨）图是一种确定问题根本原因的技术。它以图解方式显示目标问题（原因）的所有可能原因，并系统地呈现问题的概述。通常，有六个因素需要考虑：6Ms：

- 人手
- 方法
- 机
- 物料
- 测量
- Milieu（环境）

然后在每个“M”上询问一系列问题以探究问题的可能原因。

人手：

- 文件解释得当吗？
- 向有关人员分发的资料？
- 收件人了解这些信息？
- 操作员训练有素？
- 执行活动的判断太多了？
- 判决准则？
- 环境会影响活动吗？
- 工作场所的分心？
- 疲劳是一个缓解因素？
- 工作效率可以接受

- 运营商负责/负责？
- 进行活动所需的经验？

方法：

- 建立过程能力？
- 说明写得清楚？
- 最新版本的说明？
- 过程受到控制？
- 部署了防错装置/技术？
- 工具/机器设计和控制得当吗？
- 流程/设计有变化吗？
- 设备/工具/设备是否贴有标签？
- 处理/包装是否正确指定？

机：

- 使用正确的工具？
- 设备受环境影响？
- 设备经过校准，验证和维护？
- 软件/硬件到最新版本？
- 设备正确编程？
- 在其范围内使用的设备？
- 设备控制范围内？
- 机器适合活动？

材料：

- 所有需要的信息可用且准确吗？
- 信息已更改/更新？
- MSDS可用吗？
- 材料经过适当测试
- 材料替代？
- 供应商的流程是如何定义和控制的？
- 适合活动的材料？
- 材料受污染？
- 材料处理得当吗？

测量：

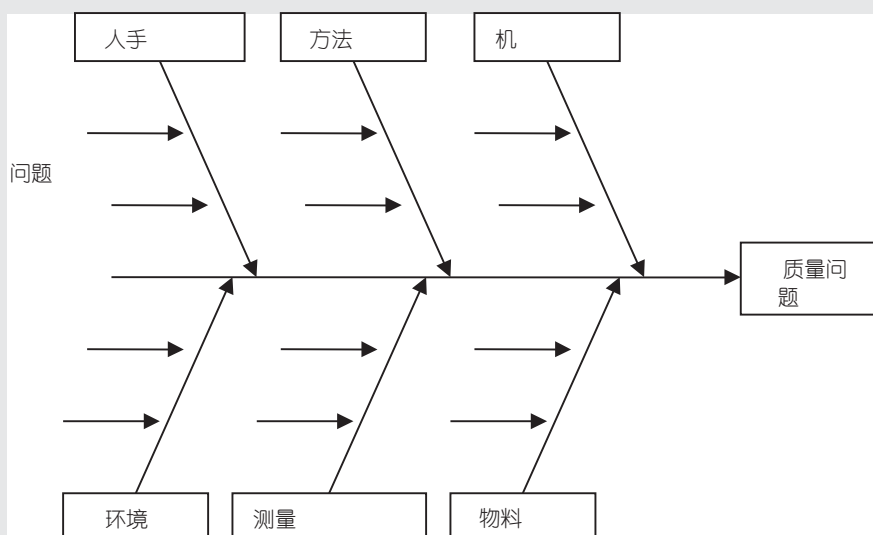
- 工具/仪表校准？
- 正确的工具/仪表？

- 运营商之间的测量有所不同
- 工具/仪表难以使用？
- 具有足够分辨率的工具/仪表？
- 环境影响测量？

Milieu (环境)：

- 流程受环境影响？温度？相对湿度？
- 受振动，噪音，照明，紫外线等影响的过程？
- 过程需要污染控制？
- 流程受流量影响？
- 受压力影响的过程？

从图中可以看出，这是用6Ms的鱼骨形式和探测问题来分离根本原因。



9.6.13 变更控制

为了加强上一节中讨论的CAPA，强大的GMP系统包括处理，审查和批准原材料，规格，分析方法，设施，设备，工艺，计算机软件以及标签和包装变更的程序。必须记录所有更改以及可跟踪性的参考。

拟议的变更必须参考风险评估进行审查，并在实施前予以批准。可能有理由重新测试或重新验证

受影响的系统，设备或过程，以确保药品的质量不受损害。有必要对一段时间内的变化进行持续监测，并评估变更的长期影响，以确保控制系统的落实到位。除公司批准外，经批准的产品通常还需要监管机构（如FDA）的监管部门批准，然后才能实施重大或重大变更。

9.6.14 投诉和召回

GMP系统包括实施记录和调查口头和书面投诉的程序。定期审查投诉记录的趋势和严重程度。投诉记录包括：

- 投诉人的姓名和地址
- 提交投诉的人的姓名和电话号码
- 投诉的性质
- 收到日期投诉
- 最初采取的行动
- 后续行动
- 回复提供给投诉的发起人
- 对投诉的最终决定。

对于严重或危及生命的情况，应通知监管机构，并可能需要启动召回程序。召回的产品应单独识别和存储。公司可以定期设置“模拟召回”，以测试其召回系统的效率。

9.6.15 自我检查

必须进行自我检查，以确保遵守GMP并检测和纠正任何实际或潜在的偏差。自我检查的频率在法规中没有明确规定，但最好每年至少进行一次。自我检查的范围应包括：

- 所有主要和重要的供应商
- 人员
- 房舍，包括人员设施
- 建筑和设备维护
- 原料和成品储存
- 设备
- 生产和过程控制
- 质量控制
- 文档

- 环境卫生
- 验证和重新验证计划
- 仪器或测量系统的校准
- 召回程序
- 投诉管理
- 标签控制
- 以前的自检结果和采取的任何纠正措施。

9.7 选择了gmp系统

在本节中，我们将描述所选系统，以说明这些系统的GMP概念的实现。

9.7.1 水系统

药物制造中使用两级水：纯净水（PW）和注射用水（WFI）。通常，口服剂量药物使用PW和使用WFI的肠胃外注射药物制备。图9.3显示了用于生成药物PW和WFI的典型水系统。

进入的饮用水（可饮用水）通常含有未溶解的颗粒物质和溶解的有机和无机化合物，以及微生物。需要几个阶段的处理和纯化来生产PW和WFI。

多层过滤器由顶层粗糙和低密度无烟煤，二氧化硅层，然后致密最细的介质玻璃质硅酸盐组成，去除大约98%的大于20微米的颗粒。定期对这些过滤器进行反洗，以避免颗粒积聚。更细的过滤器（5-10 μ m）用于去除悬浮物和胶体材料。为了防止由于水硬度引起的结垢，盐水产生的钠离子与水中的钙和镁离子交换。活性炭或偏亚硫酸氢盐用于除去氯。

在某些情况下，应用反渗透，这可以去除几乎所有的微粒和有机物质，以及微生物和内毒素。电离离子结合了离子交换膜和树脂，在直流电流的影响下从水中去除了最后痕量的溶解离子。净化的最后阶段是对水进行臭氧消毒以使残留的微生物失活，因为臭氧是一种有效的消毒剂（然后使用254 nm波长的紫外线来破坏臭氧；臭氧是一种强氧化剂，会对粘液造成损害，呼吸组织）。然后将生成的PW传播到使用它的每个点（使用点：POU）。

为了获得WFI，PW通过几个蒸馏器蒸馏。同样，WFI也会分发给POU。

应该注意几点：

- PW和WFI永远不会停滞不前；它们以1-3米/秒的速度再循环，以防止微生物的生长

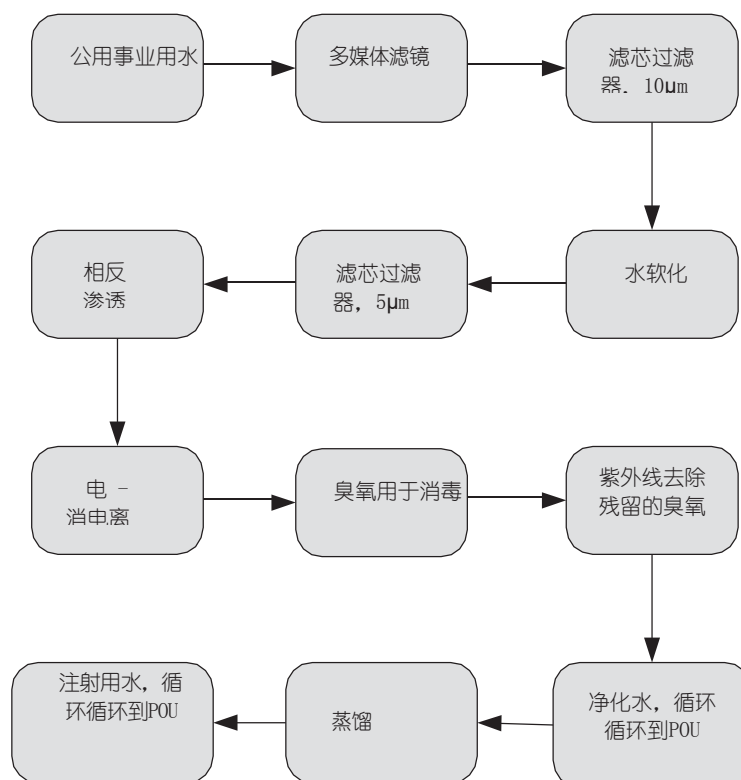


图9. 3净化水和注射用水的生成。

- 管道设计为自排水，其长度至少为1%，以防止积水
- 喷雾球用于连续清洗PW和WFI储罐
- 聚丙烯和丙烯腈丁二烯苯乙烯等塑料用于预处理罐和管道的构造
- 净化后，使用316L级不锈钢。这是耐腐蚀的，并且经过电解抛光或钝化以减少粗糙度，粗糙度可以作为细菌生长和未来腐蚀的部位
- 应该没有死角，也就是水可能停滞的区域。没有连续水流的管道长度应小于管道内径的六倍
- 当热水自我消毒时，WFI在约80 °C下热循环
- 可以使用热或臭氧对冷却环进行消毒。

PW和WFI的质量不断受到监控。FDA为水系统的验证提供了指导。验证程序包括三个阶段。相

表9. 5美国药典对注射用纯净水和水的规范

	净化水	注射用水
pH值	5.0-7.0	5.0-7.0
电导率 (μS/ cm)	≤1. 1在20 °C	≤1. 1, 20 °C
总有机碳 (十亿分之一)	<500	<500
微生物	< 100 cf2-ml	< 10 cfu 100 ml
内毒素 (EU / mL)	—	<0.25

cfu =菌落形成单位

图1和图2中的每一个连续取样和测试水2-4周，以建立预处理和纯化和蒸馏过程的有效性。第3阶段是对1年剩余时间内的水质进行常规监测，以评估季节性条件对水质的影响。

表9. 5给出了根据美国药典的PW和WFI规格。

9.7.2 清洁和清洁验证

清洁产品接触表面如反应和储存容器是药物制造的重要方面。残留物质是污染物，可以为微生物的生长提供肥沃的土壤。对于生物制药生产尤其如此，因为污染的材料通常是基于蛋白质的，并且与合成药物不同，生物制药药物通常不进行最终灭菌。

有几种清洁方法。最受青睐的方法是就地清洁（CIP），其中清洁溶液在计算机控制下通过管道输送到容器中。在CIP不适合的情况下，使用清除（COP）。这种方法主要用于较小的物品。COP可以手动或用自动罐进行。第三种方法是手动清洁，尽管这容易出现人为错误并且通常不采用。

使用不同类型的清洁溶液。它们是酸，碱和洗涤剂（表9. 6）。

清洁的有效性需要得到验证。必须确定清洁剂的类型，浓度，清洁周期和温度。这是通过为具有产品接触表面的每件设备执行IQ，OQ和PQ来实现的。清洁后，收集使用PW或WFI的最终冲洗水样品。也可以使用使用拭子的直接表面采样。分析样品的pH，电导率，微生物水平，内毒素，总有机碳（TOC），残留物质和其他适当的测试，以确定先前批次携带的污染物水平和清洁剂留下的残留物。

其他需要清洁的系统 and 区域是设施中的色谱柱和表面，尤其是洁净室。必须实施严格的清洁计划，以尽量减少潜在的产品污染。这包括限制

表9. 6清洁剂的类型

清洗剂	浓度
醋酸	100-200 ppm
过氧乙酸	100-200 ppm
磷酸	1, 000-2, 500 ppm
氢氧化钠	1, 500-7, 500 ppm
次氯酸钠	25-50 ppm
增溶洗涤剂	根据制造商的指示

资料来源：Vos, JR和O’ Brien, RW 1999, “清洁和验证生物制药加工中的清洁：Avis, KE, Wagner, CM和Wu, VL（编辑），生物技术：质量保证和验证，药物制造技术系列，第4卷，Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, IL。经Taylor & Francis Group LLC许可转载。

设定最大污染物携带量并经验证过程验证（图表9. 12）。在污染控制和成本节约方面，使用一次性或单次使用系统以消除清洁需求存在趋势。另一方面是操作员安全，可以通过减少与潜在危险化学品或微生物的接触来增强。一次性系统的设置成本和安装时间更便宜且更快，因此导致采用这种技术。一次性用品的范围可以从基于聚合物的注射器到储存容器和生物反应器。在这些情况下，有必要证明所使用的系统在与待储存或使用的溶液或溶剂接触时不会浸出材料。需要进行实际案例研究的对照实验，以说服监管当局，一次性用品不会产生影响药物安全性和有效性的有害物质。

9.7.3 计算机系统验证（CSV）

制药生产设施中计算机化系统的普及要求对这些系统进行验证，以防止未经授权的访问，计算机软件“漏洞”以及软件和硬件之间不兼容的接口等潜在问题。根据21 CFR第11部分（工业指南：第11部分，电子记录；电子签名 - 范围和应用，2003年8月）的FDA规定阐明了电子签名和电子记录的监管要求，以确保它们值得信赖和可靠。目前，FDA对第11部分实施狭义解释，适用于使用电子记录代替纸质记录的情况。第11部分的范围包括以下方面：

- 限制授权个人的系统访问权限
- 使用操作系统检查
- 使用权限检查
- 使用设备检查

图表9. 12最大允许携带量

生产批次后清洁设备。从一个生产批次（产品A）到下一批次（产品B）的材料的最大允许携带量（MACO或MAC）由下式给出：

$$\text{maco} = (\text{td} \times \text{bs}) / (\text{sf} \times \text{ldd})$$

其中TD =产品A的标准治疗剂量，BS =在同一设备中制造的产品B的批量大小，SF =安全系数（通常使用1,000），LDD =产品B的最大日剂量。相同的设备

如果产品A的治疗剂量为100毫克，产品B的批量为10千克，产品B的最大日剂量为800毫克，安全系数为1,000，MACO为：

$$\begin{aligned}\text{MACO} &= (100 \text{ mg} \times 10,000,000 \text{ mg}) / (1,000 \times 800 \text{ mg}) \\ &= 1,250 \text{ 毫克}\end{aligned}$$

对于拭子样品，允许的量是（MACO /总表面积）×拭子面积。

对于冲洗样品，允许量为（MACO /总体积）×冲洗量。

推荐的安全因素是：局部用药（10-100），口服产品（100-1,000）和肠外用（1,000-10,000）。

资料来源：活性药物成分委员会2000年数据，活性药物成分植物清洁验证方面指南，2014年5月20日，<http://apic.cefic.org/> 酒吧/酒馆清洗validation.pdf。

- 确定开发，维护或使用电子系统的人员具有执行其分配任务的教育，培训和经验
- 制定并遵守书面政策，使个人对其电子签名下发起的行动负责
- 适当控制系统文档
- 对应于上面的封闭系统控制的开放系统的控制
- 与电子签名有关的要求。

当计算机用于生产打印输出并且受管制的活动基于纸质系统时，第11部分不适用。对于早于1997年8月的系统，FDA在执行中应用自由裁量权，尽管这些系统必须遵守

谓词规则在当时有效。第11部分方法的细节见附件9.13。

图表9.13 21 CFR第11部分电子记录;电子签名 - 范围和应用

该法规影响深远，包含对计算机化系统验证的明确要求。它“适用于人们创建，修改，维护，存档或传输的电子记录和电子签名……”因此，它要求人们“采用旨在确保真实性，完整性以及在适当情况下保密的程序和控制措施。电子记录，并确保签名者不能轻易否认签署的记录不是真的。”

某些选定要求的示例如下：

第11.10 (a) 节：验证系统，以确保准确性，可靠性，一致的预期性能，以及辨别无效或更改记录的能力。

第11.10 (b) 节：能够以人类可读和电子形式生成准确和完整的记录副本，适用于机构（FDA）的检查，审查和复制。

第11.10 (d) 节：限制系统对授权个人的访问。

第11.10 (e) 节：使用安全的，计算机生成的，带时间戳的审计跟踪。

第11.50节：签名的电子记录应包含与签名相关的信息，该信息清楚地表明签名者的印刷名称，签名的日期和时间以及签名的含义。

根据“工业指南第11部分，电子记录;第11部分的总体方法:电子签名 - 范围和应用”

该方法基于三个主要元素：

- 第11部分将被狭义地解释
- 对于仍然受第11部分约束的记录，将按照指南中描述的方式以及关于系统的所有第11部分要求，对第11部分的验证，审计跟踪，记录保留和记录复制的要求行使执法酌处权。在第11部分生效日期之前运行的（也称为遗留系统）
- FDA将执行所有谓词规则要求，包括谓词规则记录和记录保存要求（谓词规则是预先存在的法规要求，如GLP，GMP和GCP指南）。

FDA打算执行与以下控制和要求相关的规定：

- 限制授权个人的系统访问权限
- 使用操作系统检查

- 使用权限检查
- 使用设备检查
- 确定开发，维护或使用电子系统的人员具有执行其分配任务的教育，培训和经验
- 制定并遵守书面政策，使个人对其电子签名下发起的行动负责
- 适当控制系统文档
- 对应于上面的封闭系统控制的开放系统的控制
- 与电子签名有关的要求。

资料来源：2003年食品药品监督管理局数据，工业指南：第11部分，电子记录：电子签名 - 范围和应用，2014年5月13日，<http://www.fda.gov/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidance/ucm072322.pdf>。

另一个开发和测试计算机系统的行业指南是国际制药工程学会的良好自动化制造规范（GAMP）。本文档列出了软件系统设计，测试和验证的各个生命周期阶段（图9.4）。

计算机化系统的用户需求规范（URS）由制药公司提供给计算机系统供应商。供应商生成功能和设计规范，作为计算机化系统软件设计和编码的基础。然后构建系统以及所有接口

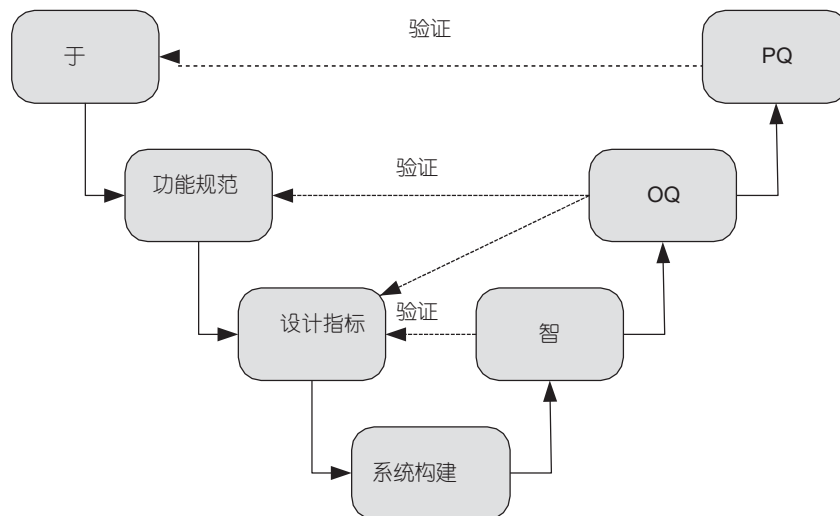


图9.4 计算机化系统的规范和资格框架。

硬件，并由供应商测试。安装计算机化系统后，在制药厂执行IQ，OQ和PQ，以验证系统是否能够满足URS，设计和功能规范。

计算机验证是建立书面证据，表明计算机化系统将始终如一地运作并满足其预定的规格和质量属性，并具有高度的保证。验证过程中测试的一些参数是：

IQ：正确安装计算机化（硬件/软件）系统正确的软件版本

所有部件都存在并正确连接软件病毒检查

硬盘完整性

源代码的可用性，手册OQ：启动

例程

校准例程数据传输

/备份数据完整性

电源故障自动锁

定

人机界面安全访问/审计跟

踪

电源故障时的系统压力测试报警测试

操作员数据输入测试

PQ：在规定限制的操作条件下进行系统兼容性测试。

根据GAMP，根据软件类别有不同的验证策略，验证程度从一般系统增加到定制系统（参见图9.14）。GAMP的另一个重要元素是URS功能可追溯到计算机软件中的代码行。建立这种可追溯性将使计算机软件的未来修改和更新更简单，更易于管理。

9.7.4 流程验证（PV）

必须验证制造药物的过程，以确保它们始终如一地生产所需规格的药物（参见第9.6.11节）。即使在看似简单的小分子药物生产中，通常也有许多加工步骤来获得活性成分。在生物系统中产生蛋白质和抗体的难度进一步增加，需要控制多参数来控制细胞的生长及其所需产物的表达。

图表9. 14软件类别

第1类：操作系统

这些是商业上可获得的操作系统。它们不受特定验证；它们的功能在应用程序测试期间进行了功能测试和间接挑战。在IQ期间记录并验证名称和版本号。

第2类：固件

仪表和控制器通常包含固件。应在IQ期间记录和验证固件的名称，版本以及任何配置和校准，并在OQ期间测试功能。

第3类：标准软件包

这些是商业的“现成”软件包。未配置包，并且可以将过程参数输入到应用程序中。在IQ期间，应记录并验证名称和版本。应在OQ期间测试对URS的遵守情况。应评估和使用供应商文件。

第4类：可配置的软件包

可以根据用户要求配置这些软件包。通常需要供应商审核以确认根据记录的质量体系开发软件。验证应确保软件符合URS要求。需要完整的使用寿命验证。

第5类：定制（定制）软件

开发这些软件包是为了满足用户的特定要求。通常需要供应商审核以确认软件是否已根据文档化的质量体系进行开发。验证应确保软件符合URS要求。需要完整的使用寿命验证。

资料来源：国际制药工程学会2008年数据，GAMP 5：基于风险的合规GxP计算机化系统方法，ISPE，佛罗里达州坦帕市。

过程验证（PV）首先需要定义关键和非关键参数。关键参数是影响药物安全性，效力，功效或质量的参数。这些参数来自研究和开发规模扩大，或从其他药品生产中获得的经验。在这些参数是新的且没有先验信息的情况下，应设计和执行质量工具，如实验设计（DOE，参见图9. 15）以获得数据。一旦定义了它们，就可以强调设计一个程序来验证这些参数。一些既定步骤涉及至少几批评估工艺一致性和产量，并将这些与预定规格进行比较（FDA强调以前三批评价；但最新工艺验证指南并未定义批次数，而是关注生命循环方法）。输入参数可能

图表9. 15实验设计

实验设计（DOE）是一种结构化的，有条理的实验，用于收集有关优化其性能或产量的过程的信息。DOE能够使用统计工具（例如ANOVA）收集和分析促成因素的相互作用，并绕过一次一个地改变每个因子以确定其影响的常规方法。

DOE设计可分为全因子和部分因子。完全阶乘将每个因素的水平与所有其他因素的水平相结合。通过保持某个因子不变，分数因子排除了这些可能的组合中的一些。

提出了具有三个因素的过程的DOE示例。对于每个因子，实验以两个级别（高和低）进行。这是一个 2^3 实验，即八种可能的组合。级别由高（1）和低（-1）表示，全因子设计矩阵如下所示：

Exp号	因素1	因素2	因素3
1	-1	-1	-1
2	-1	-1	1
3	-1	1	-1
4	-1	1	1
5	1	-1	-1
6	1	-1	1
7	1	1	-1
8	1	1	1

例如，在片剂制造的造粒方法中，要研究的因素可以是粘合剂，水和造粒时间。DOE的粘合剂水平（因子1）高（2%）和低（1%），水位（因子2）高（45%）和低（25%），造粒时间（因子3）高（获得这些实验的产量并使用统计方差分析进行分析。从结果中可以确定主要因素以及可影响过程性能和产率的相互作用因子。

被认为是关键的温度，流速，搅拌速度，它们是变化的，并根据产量，纯度，结晶速率等输出变量进行检查。从本质上讲，流程验证活动是为强大的制造实践提供基础。

执行PV的先决条件是：

- 计划过程
- 关键参数及其限制或范围

- 经过验证的设备
- 经过验证的计算机化系统
- 批准的材料
- 提议的过程控制
- 中间体和成品规格
- 验证或药典分析方法
- 建议的标准操作程序
- 建议的批记录
- 批准的PV协议。

第9.6.11节中讨论的三个阶段适用于PV。根据持续过程验证的生命周期方法应该在GMP中嵌入的实践。同样，EMA文件，成品过程验证指南 - 监管提交中提供的信息和数据，2014年2月，强调了持续的过程验证和设计空间验证（参见第9.9节）。

9.7.5 分析方法验证

通常，GMP制造商尽可能使用美国药典，英国药典或欧洲药典的药典方法进行分析和测试，因为这些方法已得到监管机构的验证和接受。但是，制造商应该证明药典方法适合于进行测试的条件。

在某些情况下，必须专门开发新的分析方法，用于测试药典方法未涵盖的原材料，中间体和成品。在这些情况下，分析方法需要经过验证过程以确保它们是合适的。必须针对新开发的分析方法验证图表9.16中定义的一个或多个以下参数：

图表9.16分析方法验证

特异性：在存在可能存在的组分存在的情况下明确评估分析物的能力。

准确度：表示可接受的值之间的一致性的接近程度，无论是作为常规时间值还是可接受的参考值与发现的值。

精度：表示在规定条件下从同一样品的多次取样获得的一系列测量值之间的一致性的接近程度。

重复性：在短时间内表示相同操作条件下的精度。

检测限：样品中可检测到的最低分析物含量。

定量限：分析物的最低量，可以在样品中定量测定，具有合适的精度和准确度。

线性：获得与样品中分析物浓度成比例的测试结果的能力。

范围：样品中分析物的上下浓度（量）之间的间隔，其具有可接受的精度，准确度和线性度。

坚固性：样品中分析物的上下浓度之间的间隔，已经证明分析程序具有合适的精度，准确度和线性度。

稳健性：衡量其保持不受方法参数的微小但有意的变化影响的能力；提供正常使用期间其可靠性的指示。

资料来源：国际和谐会议2005年的数据，分析程序的验证：文本和方法，第2季度，2014年5月19日，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf。

下表显示了用于表征药物分子的分析方法的推荐验证要求：

资料来源：改编自 Schniepp, S, Taylor, M, Loffredo, D 和 Vasinko, J 2007, Method Validation: A Overview of Global Standards, PDA Letter, XLIII, p.1, pp.20-24 and p. 28

验证参数	分析 Method	杂质 (限制)	杂质鉴定 化验	(定
	量)			
特异性	+	+	+	+
准确性	-	+	-	+
精度：重复性中间精度	-	+	-	+
再生性				
检测限	-	-	+	-
定量限	-	+	-	-
线性	-	+	-	+
范围	-	+	-	+
稳健性	-	+	-	+

注意：“+”表示需要评估，“-”表示不需要评估。

- 特异性
- 准确性
- 精确
- 重复性
- 检测限
- 定量限
- 线性
- 耐用性
- 鲁棒性。

应该生成一个基本原理来解释和支持验证所选参数的推理。在验证过程中使用参考标准有助于增强所开发的分析方法的可靠性。如何进行测试的条件可能对结果产生很大影响。必须记录并遵循这些条件。

9.7.6 灭菌过程

肠胃外药物产品必须是无菌的。主要有五种不同的方法来消毒产品。这些是蒸汽，干热，辐射，气体和过滤。选择使用哪种方法基于需要灭菌的产品。例如，基于蛋白质的药物是热敏感的，因此对这些产品进行灭菌的常规方法是过滤。灭菌验证的基本原理是显示微生物负荷的减少或生物指标的破坏。

在15psig (103.4kPa)，121 °C的压力下蒸汽是非常有效的灭菌剂。

通过蒸汽灭菌杀死耐干热的细菌孢子。该机制被认为是蒸汽引起细菌细胞内蛋白质和氨基酸的变性。高压灭菌器是蒸汽灭菌设备。考虑到高压釜室中物品的装载模式，热量分布和渗透以及使用的灭菌周期，验证了它。通常，诸如嗜热脂肪芽孢杆菌（也称为嗜热脂肪芽孢杆菌（*Geobacillus stearothermophilus*））和产孢梭菌（*Clostridium sporogenes*）的生物指示物用于挑战灭菌的有效性。

干热用于对组分和药物产品进行灭菌和去除热原。干热灭菌的定义是170 °C至少2小时和去除热原循环在250 °C超过30分钟。典型设备包括隧道消毒器（强制对流，红外线，火焰）和微波消毒器。一个重要方面是需要确保通过HEPA过滤器过滤空气供应。生物指示剂如枯草芽孢杆菌可用于测量灭菌性能。

辐射产生高能光子，穿透微生物并通过电离导致死亡。商业辐射灭菌采用γ射线放射性同位素，例如钴-60和铯-137。辐射剂量约为 10^3 至 4×10^5 Gy。辐射可能导致药品降解，必须考虑其影响。

环氧乙烷和过氧化氢是气体灭菌的典型气体。

它们的优点是它们可以在比蒸汽灭菌低得多的温度下使用：环氧乙烷为27-60 °C，过氧化氢为25-40 °C。另一个

优点是它们不会对产品或包装造成损害。

对于基于蛋白质的药物，通过0.2μm过滤器过滤是实现灭菌的有效方式。决定过滤效率的因素是过滤器的完整性，压力，温度，流速，材料与过滤器的接触时间，pH和粘度。过滤器的验证应包括过滤器与产品的化学兼容性以及过滤器中的污染物浸入产品的可能性。

灭菌的有效性可以通过培养样品来确定
在生长培养基中过滤。通常使用流体硫代乙醇酸盐培养基和大豆酪蛋白消化培养基。对于流体硫基乙酸盐培养基，在30-35 °C 孵育7-14天，对于大豆 - 酪蛋白消化培养基，在20-25 °C 孵育7-14天。的缺席
生长周期结束时的微生物菌落是不育的指示。

几种数学函数用作微生物破坏的指标。

这些是D，Z和F值：

*D*值：在特定致死条件下减少90%特定微生物种群所需的时间（1个对数减少）。

*Z*值：改变*D*所需的温度变化程度
价值10倍。

*F*值：它是灭菌有效性的量度。它是在使用*Z*值10 °C计算的产物的温度121.1 °C下蒸汽灭菌的当量分钟数。

在数学术语中：

$$D = t / (\log N_0 - \log N_t)$$

哪里

t = 基准温度下的时间，例如121.1 °C

*N*₀ = 初始微生物群体的数量

*N*_{*t*} = 时间*t*后的微生物数

$$Z = T_1 - T_2 / (\log D_2 - \log D_1)$$

哪里

T = 温度

*D*和*Z*值都在图9.5中进一步说明。*F*值可以推导如下：

$$\text{灭菌致死率} = 10^{(T-T_b) / Z}$$

$$F_0 \text{ 或 } F_h = \Delta t \times \Sigma \text{ 致死率 (在不同温度下)}$$

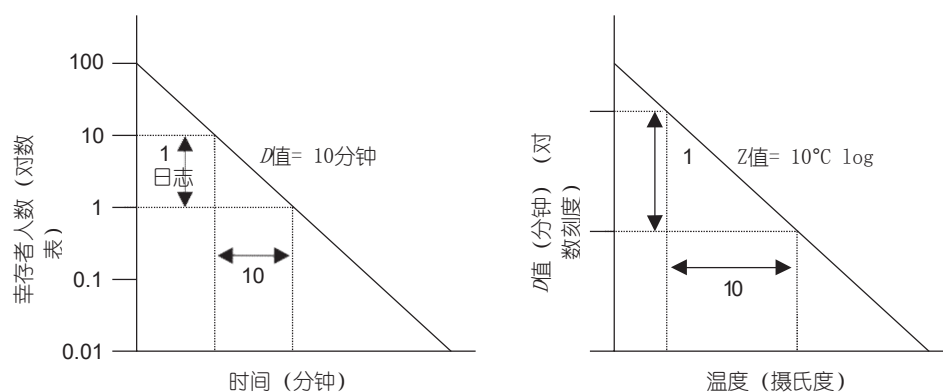


图9.5显示D和Z值的曲线。

哪里

F_o = 湿热 (蒸汽灭菌)

F_h = 干热

Δt = 循环时间

T = 实际灭菌循环温度

T_b = 基础温度: F_o 的 121.1 °C, F_h 的 170 °C

Z = 微生物死亡率常数: F_o 10 °C, F_h 20 °C

9.7.7 稳定性评估

在温度, 湿度和光线的影响下, 药物的质量会随着时间而变化。要求药品在运输和储存期间必须在其预计的保质期内保持稳定。ICH协调三方指南: 新药物和产品的稳定性测试, Q1A (R2), 2003年2月, 列出了测试新药物稳定性的指南。应该注意的是, 模拟气候区 III (热和干) 和 IV (炎热和潮湿的热带) 的测试条件被认为对药品产生最不利的影响, 因此对其他气候区是可接受的。

为了评估药物的稳定性, 进行压力测试以确定效果

环境条件对药物的影响。例如, 温度的影响在 10 °C 间隔的温度范围内评估, 湿度在小于的条件下评估

相对湿度为 75%, 氧化和光解降解过程, 以及不同 pH 水平的药物水解。这些评估是为了评估药物在运输到各种环境条件后在其容器或包装中的物理, 化学, 生物和微生物特性的任何变化。

ICH 已指定储存条件来评估药物稳定性, 作为药物批准提交数据的一部分 (表 9.7)。

表9. 7评估药物稳定性的储存条件

研究	储存情况	最短期限 提交时的数据
<i>(1) 一般情况</i>		
长期	25 °C 2 °C 60% rh±5% rh	12个月
中间	30 °C 2 °C 65% rh±5% rh	6个月
加速	40 °C 2 °C 75% rh±5% rh	6个月
<i>(2) 用于储存在冰箱中的药物</i>		
长期	5 °C ±3 °C	12个月
加速	25 °C 2 °C 60% rh±5% rh	6个月
<i>(3) 用于储存在冰箱中的药物</i>		
长期	-20 °C ±5 °C	12个月

资料来源：国际协调会议 2003，新药物和产品稳定性测试，Q1，2014 年 5 月 19 日，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/指南/质量/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2指南.pdf。经 ICH 许可转载。

RH = 相对湿度。

9.8 新的cGMP举措

2002年8月，FDA宣布了一项新的cGMP计划。该倡议被称为21世纪的制药cGMP：基于风险的方法。它旨在实现FDA对兽医和人类药物以及选定的人类生物制品（如疫苗）的药品质量监管的现代化。目标是：

- 鼓励制药业尽早采用新技术进步
- 促进行业应用现代质量管理技术，包括实施质量体系方法，以及药品生产和质量保证的各个方面
- 鼓励实施基于风险的方法，重点关注行业和机构对关键领域的关注
- 确保监管审查，合规性和检查政策基于最先进的制药科学
- 加强FDA药品质量监管计划的一致性和协调性，部分是通过进一步将强化质量体系方法纳入原子能机构有关审查和检查活动的业务流程和监管政策。

该倡议为FDA重新制定药品质量监管监督制定了方向。该倡议有五项指导原则：

- 基于风险的定位
- 基于科学的政策和标准

- 综合质量体系定位
- 国际合作
- 强大的公共卫生保护。

基于风险的方法将基于科学的政策和标准与综合质量体系相结合。这是为了确保FDA的资源用于解决那些被认为具有较高风险的领域;例如,具有先前合规性问题的公司,历史未知的新公司以及需要无菌程序的流程。

该倡议的结果是出版了2006年9月的“工业 - 质量系统方法药物CGMP法规”文件,该文件阐述了“如何实施全面质量体系,以帮助制造商达到21 CFR 210和211的要求”。对现代质量体系至关重要的几个关键概念是:

- 质量 - 每种药品都应具有确定的特性,强度,纯度和其他质量特性,以确保所需的安全性和有效性
- 质量设计(QbD)和产品开发 - “QbD意味着设计和开发将在产品开发过程中使用的产品和相关制造工艺,以确保产品在制造过程结束时始终如一地达到预定质量”(参见第9.9节:ICH Q8)
- 质量风险管理 - “质量风险管理有助于指导制定药品生产的规格和工艺参数,评估和降低改变工艺或规范的风险,并确定差异调查和纠正措施的程度”(参见第9.9节:ICH Q9)
- 纠正和预防措施(CAPA) - 通过系统的根本原因分析和预防措施的实施,可以通过补救措施来纠正问题(参见第9.6.12节)
- 变更控制 - 这是“管理变更以防止意外后果”(参见第9.6.13节)
- 质量部门 - 建立质量部门(QU),“有权创建,监控和实施质量体系”(参见第9.6.2节)
- 六系统检验模型 - 基于系统的FDA检验方法。这六个系统是:质量体系,生产系统,设施和设备系统,实验室控制系统,材料系统和包装,以及标签系统(参见第10.3节)。

基于风险的方法已经实施的其他领域包括:

- 21 CFR第11部分,电子记录;电子签名 - 范围和应用,2003年8月,其中规定了使用基于风险的方法来管理计算机系统

- *工业指南 - 无菌加工生产的无菌药品 - 现行良好生产规范, 2004年9月, 详细说明了生物制品无菌加工的要求*
- *工业指南 - 监督临床研究 - 基于风险的监测方法, 2013年8月, 基于风险的方法应用于临床研究。*

FDA还引入了过程分析技术 (PAT) 的概念。PAT是指用于连续分析, 监控和控制制造过程的系统。实时测量原材料, 过程中间体和过程的质量属性和规格, 并与预定参数进行比较, 以便可以主动纠正偏差, 以确保最终产品符合预期的质量水平。相信基于以实时方式实施的PAT的系统将通过这些交互式测量和控制来提高制造效率并同时保持或改善产品质量。

PAT的一些例子是化学, 物理, 微生物学, 数学和风险分析。FDA建议使用以下工具来管理PAT:

- 多变量数据采集和分析工具
- 现代过程分析仪或过程分析化学工具
- 流程和端点监控工具
- 持续改进和知识管理工具。

图9. 6显示了使用PAT和实验室信息管理系统 (LIMS) 控制制药/生物制药的图解表示。

9.9 案例研究#9. 1

9.9.1 ICH质量文件

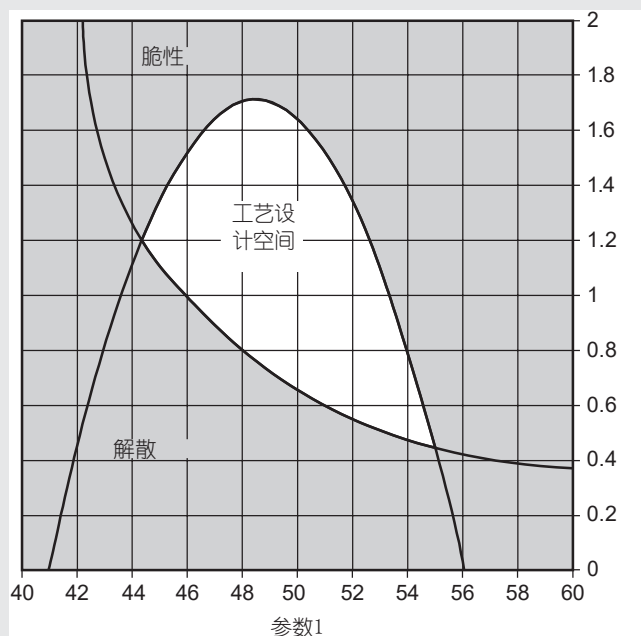
本案例研究介绍了以下ICH文件, 并回顾了它们对GMP的影响:

- *Q8 - 药物开发*
- *Q9 - 质量风险管理*
- *Q10 - 药品质量体系*
- *Q11 - 药物的开发和制造。*

Q8在药物开发中引入了设计空间的概念 (图表9. 17) 。设计空间定义为:

图表9.17设计空间

提出了2D设计空间。有两个变量，参数1和参数2，可以影响片剂的溶解时间和脆性。下图显示，只有参数1和参数2的某些组合才能产生可接受的溶解和脆性特性（设计空间 - 白色区域）。可以进行诸如DOE（图表9.15）的实验来确定设计空间。



资料来源：国际和谐会议 2009，药物开发，第 8 季，2014 年 5 月 20 日，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/第四步/Q8_R2_Guideline.pdf。经 ICH 许可转载。

输入变量（例如，材料属性）和过程参数的多维组合和相互作用已被证明可以保证质量。

鼓励制药公司从发展研究和制造经验中收集信息和知识，以提供科学理解，以支持设计空间的建立。设计空间中变量的规范和控制可以实现优质药物的持续交付

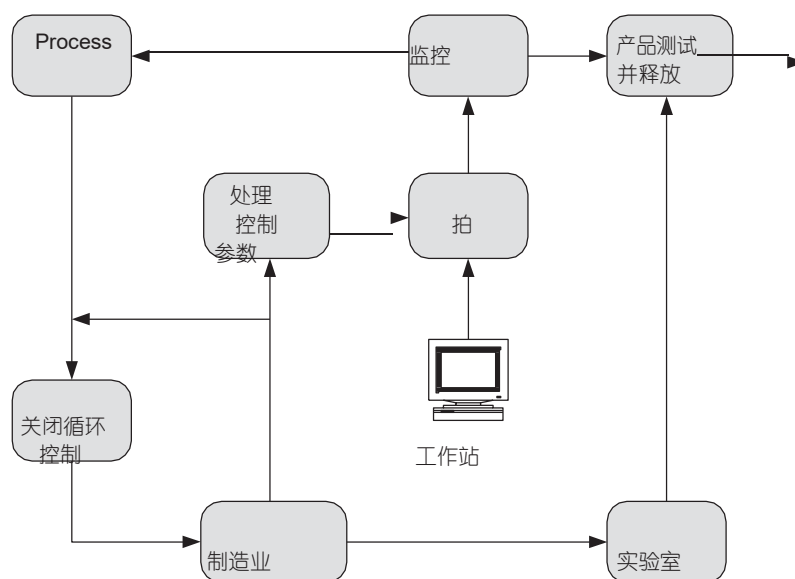


图9. 6制造过程中的控制。注意：制造包括对楼宇管理系统（BMS）和环境管理系统（EMS）的控制。

产品。通过这种方式，质量是通过设计（质量设计 - QbD）建立的。推荐用于研究的药物开发的其他要素是：

- 质量目标产品概况（QTPP） - 剂型，剂量强度，容器封闭系统，溶解，无菌，纯度等特征
- 关键质量属性（CQA） - 药物和赋形剂的物理，化学，生物和微生物特性，可影响药品质量。

进一步详细说明这些项目如下：

- 药物物质 - 可影响药物产品性能和可制造性的药物的物理化学和生物学特性；这些性质包括溶解度，水含量，粒度，晶体性质，生物活性和渗透性
- 辅料 - 赋形剂的类型，它们的特性，浓度和相容性都可以影响药物产品的性能
- 药物产品配方开发 - 应研究药物的性质及其与赋形剂，容器封闭系统和任何相关剂量装置的相互作用，并应建立体外/体内研究之间的相关性

- 过量饮料 – 不鼓励使用过量的药物来补偿制造过程中的降解或产品的保质期，但如果使用，必须考虑到安全性和有效性
- 物理化学和生物学特性 – 应该进行适当的研究，使这些特性与药品的安全性、性能和可制造性相关。

Q9提出了质量风险管理的系统方法。它描述了原理并提供了质量风险管理工具的示例，这些工具可以应用于药品质量的不同方面，从药物、赋形剂和药品的整个生命周期的开发到制造和分销。质量风险管理过程需要识别、评估、控制和沟通可能影响药品质量的风险。质量风险管理过程的模型如图9.7所示。风险管理工具用于帮助支持集成到质量体系中的基于科学的实际决策过程。其中一些风险管理工具是：

- 基本风险管理促进方法，例如流程图，检查表
- 失效模式和影响分析（FMEA）（参见图9.18）
- 故障模式，影响和关键性分析（FMECA）
- 故障树分析（FTA）
- 危害分析和关键控制点（HACCP）
- 危险可操作性分析（HAZOP）
- 初步危害分析（PHA）
- 风险排名和过滤
- 支持统计工具。

Q10描述了具体的质量体系要素和管理职责，以便在药品的整个生命周期内形成药品质量体系的统一模型，并与Q7和不同地区的单独GMP要求相结合。Q10的目标是：

- 实现产品实现 – 建立、实施和维护用于交付优质产品的系统
- 建立并维持控制状态 – 开发和使用有效的过程性能和产品质量监控系统，并确保过程的能力（参见第9.10节中的Cp）
- 促进持续改进 – 确定并实施适当的流程和产品质量改进
- 促成因素：知识管理和质量风险管理 – 使用流程和产品知识以及质量风险管理来持续改进流程绩效和产品质量
- 设计和内容注意事项 – 必须设计、组织和记录清晰、结构良好的药品质量体系

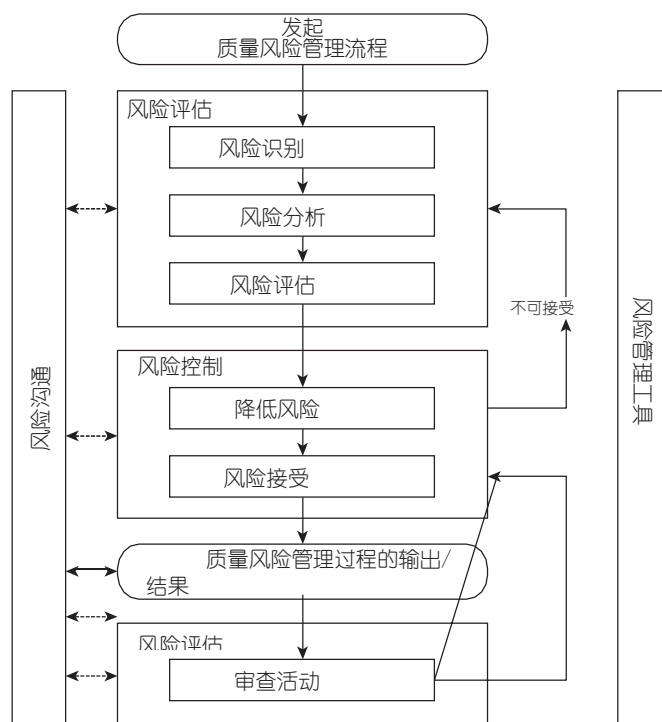


图9.7质量风险管理流程（资料来源：国际和谐会议2005，质量风险管理，第9季，2014年5月19日，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/指南/质量/Q9/第四步/Q9_Guideline.pdf。经ICH许可转载。）

- 质量手册 - 建立质量手册，说明质量政策，质量体系的范围，质量体系过程和联系的确定，以及质量体系内的管理责任。

Q1描述了开发和理解药物制造过程的方法。关键质量属性（CQA）应在一定限度，范围或分布范围内，以确保所需的药品质量。制造过程的发展应包括CQA的识别，适当制造过程的定义以及确保过程性能和药物质量的控制策略。

所有这些文件—Q8, Q9, Q10和Q11 - 使用QbD的概念, 质量风险管理过程的应用, 明确的管理职责以及药物和辅料的CQA, 在设计空间方法的基础上整合了质量体系。使一个优质的药品能够始终如一地生产。通过实施这些质量原则, GMP系统将符合监管要求。这种GMP系统建立在以科学为基础的原则之上, 通过系统的开发和基于风险的定向研究

图表9.18故障模式和影响分析

失效模式和影响分析（FMEA）是一种用于评估风险或失败的定量技术。它根据过去的经验或共同的风险/失败机制逻辑确定风险/失败模式的类型。通过对严重性，概率和可检测性进行排序来分析风险/故障。风险优先级数通过乘以严重性，概率和可检测性来计算。下面给出了FMEA工作表的一个例子：

流程步骤	潜在的失败模式	潜在的失败影响	SEV E V	可能的原因	PRO R O	当前控制	DET E T	RPN
流程步骤是 什么？	流程步骤出 错的方 式是什 么？	失败的严 重程度 是多少？		是什么导致 失败？失 败发生的 概率是多 少？		现有的控件有 哪些？检测 到故障有多 难？		

其中SEV =严重性，PRO =概率，DET =可检测性，RPN =风险优先级数（SEV×PRO×DET）
每个因素都根据其效果分配一个值：

- 严重
 - 0 10 – 超出规格限制，拒绝因为可能危及患者安全
 - 0 7 – 超出其他非规范限制，进行调查
 - 0 4 – 观察趋势，无限制偏移，调查
 - 0 1 – 没有限制游览，没有调查
- 可能性
 - 0 10 – 预计发生的时间超过50%
 - 0 7 – 预计发生的时间超过10%
 - 0 4 – 预计发生时间超过1%
 - 0 1 – 预计不到1%的时间发生
- 可探测
 - 0 10 – 无法检测到
 - 0 7 – 在当前处理步骤完成之前无法检测到
 - 0 4 – 可在当前流程步骤中检测到
 - 0 1 – 可以在处理步骤之前检测到

计算出的PRN超过 $4 \times 4 \times 4 = 64$ 将需要FMEA动作通过最小化严重性，降低概率和/或改进检测来消除风险/故障模式。

实现FDA倡议中提出的目标：21世纪的药物cGMP：基于风险的方法。

资料来源：（1）2009年国际协调会议，药物开发，Q8（R2），2014年5月16日，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf，（2）2005年国际和谐会议，质量风险管理，Q9，2014年5月16日，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/质量/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf，（3）国际协调会议2008，药品质量体系，Q10，2014年5月16日，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/指南/质量/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf，（4）2012年协调国际会议，药物物质开发和制造（化学实体和生物技术/生物实体），2011年5月16日，第11页，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/指南/质量/Q11/Q11_Step_4.pdf

9.10 案例研究#9.2

9.10.1 六西格玛和精益制造

实施本章讨论的所有质量要素要素将确保符合监管要求的GMP系统。但是，通过实施六西格玛和精益制造等质量工具和技术，可以进一步提高效率和产量。本案例研究介绍了六西格玛和精益生产的概念，可用于提高生产率和减少药品生产中的废物。

六个西格玛

六西格玛是由摩托罗拉于1986年开发的，后来于1995年被通用电气公司采用。据称六西格玛在产品质量提高后为通用电气公司节省了数十亿美元的生产成本。

六西格玛是一个质量计划，其重点是从平均规格控制过程到 $\pm 6\sigma$ （标准偏差），即从较低规格水平到较高规格水平的12个标准偏差的过程。这转化为半导体工业中实现的预期缺陷（废品率）为百万分之3.4（产量为99.99966%，应注意这些数字是使用 1.5σ 的长期工艺漂移校正系数计算的）。相反，目前的药物制造实践估计在2至 3σ 之间，产率为69.2–93.3%。六西格玛概念用于识别流程中的关键质量属性，然后通过减少变化，改进流程能力，提高稳定性以及设计系统来控制流程以维持改进。

有两类变化：常见原因和特殊原因。常见原因变化是过程中的随机变化。它衡量一个过程的控制程度。特殊原因变化是非随机的并且具有可分配的原因。该方法使用长期策略来管理共同原因，但特殊原因的变化需要立即采取行动来解决。

可以通过使用过程能力指数（Cp）来计算过程的变化。Cp是衡量该过程产生满足要求的输出能力的指标

规格：

$$C_p = (USL - LSL) / 6\sigma$$

哪里

USL = 规格上限 LSL = 规格下限
 σ = 标准偏差

什么时候

$C_p < 1$ 意味着该过程是不可接受的 $C_p = 1$ 意味着该过程是可接受的 $C_p > 1$ 意味着该过程是可取的。

六西格玛的实施始于组建一个团队，以调查和控制流程的可变性。该团队将包括：

- 冠军 - 负责在整个公司推广六西格玛方法
- 黑带大师 - 负责教授执行经理并支持六西格玛的基础知识，并帮助为六西格玛项目选择合适的人才；还指导黑带和绿带
- Black Belts - 负责全职领导六西格玛项目团队
- Green Belts - 负责帮助Black Belts在其职能领域工作，兼职从事项目工作。

控制过程可变性的六西格玛方法是定义 - 测量 - 分析 - 改进 - 控制 (DMAIC) 模型：

- 定义 - 确定项目的目标和范围，以控制过程的可变性
- 衡量 - 识别一种或多种产品，绘制流程图，评估流程绩效，估算基准能力并量化问题
- 分析 - 评估和减少变量并确定根本原因
- 改进 - 发现变量关系，建立操作容差并验证测量
- 控制 - 确定控制重要的几个因素和实施过程控制系统的能力。

结果是一项控制计划，其中包括：

- 培训计划 - 培训过程所有者和操作员；使用控制图；理解和使用已实施的文件；知道响应计划并在必要时能够使用它

- 文档计划 - 将新流程步骤集成到正常流程和系统，程序，策略中，并进行修改以维持改进
- 监控计划 - 团队必须使用定义的指标记录和监控流程，评估解决方案，评估流程的能力，并建立长期解决方案的控制系统
- 响应计划 - 建立检查点以发出失控状况和采取的行动
- 制度化计划 - 调整系统和结构，制定标准和程序，并与所有利益相关者进行沟通。

精益制造

精益制造是一种制造质量实践：

- 专注于数量控制，通过消除浪费来降低成本
- 建立在强大的流程和产品质量基础之上
- 完全集成在组织内
- 不断发展
- 永久，持续，一致地管理强大的文化。

精益制造由丰田的Taiichi Ohno开发，并基于亨利福特的早期概念。虽然精益生产源于汽车行业，但提高效率和生产率的基本原则适用于制药生产。

精益制造的重点是减少浪费（日语中的muda）和改善流量。

有七种废物：

- 运输 - 这是不需要执行处理的产品的移动。每次移动产品时，都存在损坏，丢失，延迟等风险，以及无附加价值的成本。运输不会对消费者愿意支付的产品进行任何改造。
- 库存 - 库存包括所有组件，正在进行的工作（WIP）和未处理的成品。这些代表了尚未由生产者或消费者产生收入的资本支出。这三个项目中没有任何一个没有被积极处理以增加价值是浪费。
- 动作 - 移动或行走超过执行处理所需的人或设备被归类为动作。它还指生产过程对产生产品的实体造成的损害，无论是随着时间的推移（设备的磨损和工人的重复性压力损伤）还是在离散事件期间（损害工人的设备和/或伤害的事故））。

- 等待 - 等待下一个生产步骤。无论何时货物没有运输或正在处理，他们都在等待。在传统流程中，产品生命的很大一部分都花在等待工作上。
- 生产过剩 - 生产需求提前。导致这种浪费的一种常见做法是生产大批量产品，因为消费者的需求通常会在大批量需要完成的长时间内发生变化。生产过剩被认为是最严重的浪费，因为它隐藏和/或产生所有其他产品。生产过剩会导致库存过剩，从而需要为存储空间而节省资源，以及保护不会使客户受益的活动。
- 过度处理 - 过度处理是由于不良的工具或产品设计造成的，并产生了不必要的活动。它还包括对产品的更多工作，而不是客户要求的工作，以及使用比绝对要求更精确，复杂或昂贵的工具。
- 缺陷 - 检查和修复缺陷所涉及的工作。重新加工零件/设备，重新安排生产等也会产生额外成本。

为了改善生产流程，引入了即时（JIT）的概念。JIT意味着在正确的时间将正确的数量交付到正确的地方。这可以通过以下方式实现：

- 平衡操作 - 同步生产步骤以避免浪费等待；标准化操作，以减少过程中的变化
- 拉 - 制造，限制最大库存；生产是基于补给；减少生产过剩；使用看板系统 - 一种调度系统，有助于确定生产什么，何时生产以及生产多少
- 最小批量 - 最小批量意味着缩短交货时间；过程可以更快地进行，从而更快地通过整个过程，以便更快地检测缺陷并纠正问题
- 流程 - 零件和子组件不会停止，除非要加工；工作站之间的最小缓冲库存
- 缩短交货时间 - 这样可以减少库存，减少对环境因素的影响，损坏，过时，并实现更精确的计划
- 调平 - 调平可避免不必要的生产率变化
- 单元 - 可以安排工作区域，使加工步骤彼此紧邻，减少运输和库存废物
- 单分钟模具交换（SMED） - SMED旨在通过专注于最大瓶颈和最长的转换时间来缩短转换时间
- 库存 - 只保留足够的库存以保护销售
- 看板 - 一种调度系统，通常是一张卡片，其中包含有关部件名称，描述和数量的信息，以便在“拉动”系统中发出补给信号，其中生产是通过产品和信号从产品到工艺链的移动来触发的流程

精益制造使用意大利面图和价值流图等技术来改善流量。这两种技术都用于分析和设计制造产品所需的材料和信息流，包括周期时间，库存，转换时间，人员配置和运输方式。

精益生产的总体目标是灌输Kaizen的文化，这是日语中不断改进的词汇。Kaizen活动的周期可以定义为：

- 标准化操作和活动。
- 测量标准化操作
- 根据要求进行仪表测量
- 创新以满足要求并提高生产力
- 标准化新的，改进的操作
- 无限期地继续改进周期。

9.11 重点摘要

1. 根据规定，药物按照良好生产规范（GMP）制造。美国小分子和大分子药物的相关代码是21 CFR Part 210和211;和21 CFR Parts 600和610。对于欧盟，GMP的要求在欧盟指令2003/94 / EC中规定。
2. 随着国际协调会议（ICH）的成立，GMP指南在第7季度提出。该文件已被美国，欧盟和日本采用。
3. 药品检验合作计划（PIC / S）采用的GMP指南是：
 - *PIC / S GMP指南第一部分：医药产品的基本要求*
 - *PIC / S GMP指南第二部分：活性药物成分的基本要求*
 - *PIC / S指南（附件）*

这些指南等同于欧盟和ICH指南，并被全球44个参与国家使用。

4. GMP的重要元素是：
 - 质量体系
 - 训练有素的人员
 - 适合的设施
 - 适当的设备
 - 文件和记录
 - 物资管理
 - 生产和过程控制
 - 识别和标签
 - 实验室控制

- 验证
 - 卡帕
 - 改变控制
 - 投诉和召回。
5. 一些重要的GMP系统是：
 - 水系统
 - 清洁实践
 - 计算机验证
 - 流程验证
 - 测试方法验证
 - 灭菌程序
 - 稳定性评估。
 6. FDA引入的基于风险的方法是将制药公司和监管机构的资源集中在基于科学方法的潜在风险领域。目的是确保制药公司采用新的科学发展和设备来制造安全，有效，纯净和一致的产品。
 7. 六西格玛是一种通过控制过程变异性来提高生产率和产量的质量方法。使用定义 - 测量 - 分析 - 改进 - 控制（DMAIC）模型。
 8. 精益制造旨在通过减少废物和改善工艺流程来提高生产效率。

9.12 检视问题

1. 使用PIC / S GMP指南第I部分和第II部分作为参考，重点介绍GMP的重要元素。
2. 讨论质量体系，受过培训的人员和验证的重要性。
3. 解释药物环境中不同等级的水。
4. 列出并解释分析测试方法验证的重要参数。
5. 如何在制药厂控制污染？
6. 描述流程验证的生命周期方法。
7. 讨论过程分析技术（PAT）的优点或其他方面。
8. 在GMP制造中实施基于风险的方法有哪些好处？

9.13 简短的回答和解释

1. 参见图9.5和9.6。
2. 质量体系提供全球结构和协调，以有条不紊和受控的方式实施制造政策和程序。

它还能够及时解决偏差和问题，并减少复发。必须由经过培训的人员按照既定程序执行制造和测试活动，并确保符合GMP要求，并且产品按规格制造。进行验证使得设备，计算机，过程和分析测试方法按照预期的指定方式工作和运行。

3. 纯净水（PW）用于清洁和制备非无菌药物化合物，而注射用水（WFI）用于最终冲洗和无菌材料的制备。请参阅第9.7.1节。
4. 参见附件9.16。
5. 在制药厂中污染受到多级控制。它始于一个干净，维护良好的设施。原材料在储存时进行标记，检查和隔离。在使用之前清洁设备并测试其清洁度。人员应遵循SOP中所述的程序。样品和产品都有明确的标签和储存。控制材料，设备，人员，工具和废物的流动。
6. 请参阅第9.6.11节和表9.4中的三个阶段。
7. PAT用于连续实时地分析，监控和控制制造过程。该过程意味着检查预定的特征，并且如果有的话，立即纠正偏差，以便保持产品质量。
8. 请参阅第9.8节。基于风险的方法指导资源根据风险水平解决问题，以确保所生产的药品的安全性和质量。

9.14 进一步阅读

Allport-Settle, MJ 2009, 现行良好生产规范：制药，生物制剂和医疗器械法规和指导文件, PharmaLogika, Inc., Willow Springs, NC。

欧洲委员会2013年, EudraLex - 第4卷良好生产规范 (GMP) 指南, 2014年5月5日, http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

2014年欧洲药品管理局, 成品过程验证指南 - 监管提交中提供的信息和数据, 2014年5月15日 

http://www.wema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162136.pdf

2003年食品药品监督管理局, 工业指南：第11部分, 电子记录：电子签名 - 范围和应用, 2014年5月13日, <http://www.fda.gov/guidancecomplianceregulatoryinformation/导向管/ucm072322.pdf>

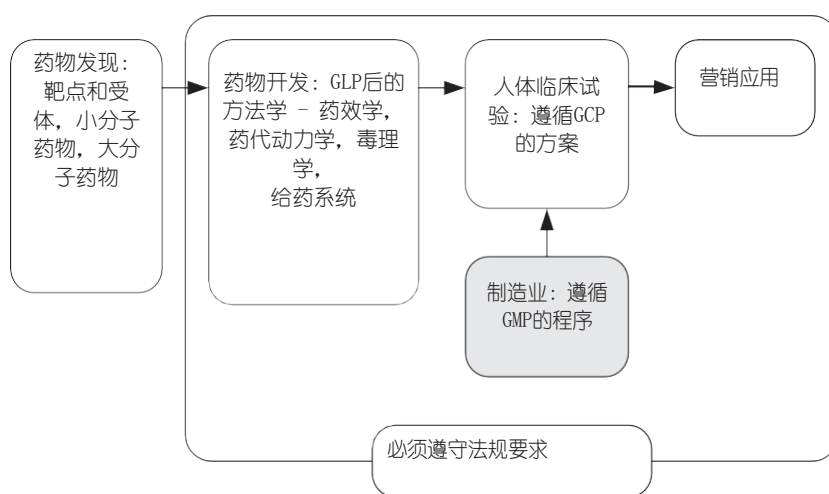
2004年食品和药品管理局, 无菌加工生产的无菌药品 - 现行良好生产规范, 2014年5月16日, <http://www.fda.gov/guidancecomplianceregulatoryinformation/导向管/ucm070342.pdf>

2011年食品药品监督管理局, 行业指南 - 过程验证：一般原则和实践, 2014年5月12日, <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/导向管/ucm070336.pdf>

- 2013年食品药品监督管理局，联邦法规标题21第210部分，药品生产，加工，包装或持有的现行良好生产规范，概述，2014年5月2日，<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=210>
- 2013年食品药品监督管理局，联邦法规标题21第211部分，成品药现行良好生产规范，2014年5月2日，<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=211>
- 2013年食品药品监督管理局，联邦法规标题21第600部分，生物制品：综合，2014年5月2日，<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=600>
- 2013年食品药品监督管理局，联邦法规标题21第610部分，一般生物制品标准，2014年5月2日，<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?cfrpart=610>
- 2013年食品药品监督管理局，临床调查监督 - 基于风险的监测方法，2014年5月16日，<http://www.fda.gov/downloads/CDRH/CDRH%20Regulatory%20Information/ucm269919.pdf>
- 食品和药物管理局，2004年，21世纪制药cGMPs - 基于风险的方法，最终报告，2014年5月16日，<http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/questionsandanswersoncurrentgoodmanufacturingpracticescgmppdrugs/ucm137175.htm>
- Haider, HI和Asif, SE 2010, 清洁验证手册：制药和生物技术工业综合指南，CRC出版社，佛罗里达州博卡拉顿。
- 国际和谐会议2000，活性药物成分良好生产规范指南，Q7，2014年5月12日，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/第四步/Q7_Guideline.pdf
- 国际协调会议2003，新物质和产品稳定性测试，Q1A，2014年5月10日，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_guidelen.pdf
- 2005年5月16日举行的国际和谐会议，质量风险管理，Q9，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/第四步/Q9_Guideline.pdf
- 国际协调会议2005年，分析程序的验证，第2季度，2014年5月10日，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1指南.pdf
- 国际和谐会议2008，药品质量体系，Q10，2014年5月16日，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/第四步/Q10_Guideline.pdf
- 2014年5月16日，国际和谐会议，药物开发，第8季，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/第四步/Q8_R2_Guideline.pdf
- 2012年5月16日，第11季度国际和谐会议，药物物质（化学实体和生物技术/生物实体）的开发和制造，http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf
- 国际制药工程学会2008，GAMP 5：基于风险的合规GxP计算机化系统方法，ISPE，Tempe, FL。

- Nunnally, BK和McConnell, JS 2007, *制药行业的六西格玛: 理解, 减少和控制药物和生物制剂的变异*, CRC Press, Boca Raton, FL。
- 2014年药品检验合作计划, 药品良好生产规范指南第一部分, 2014年5月8日, 文件: /// C: / Users / Rick / Downloads / pe-009-11-gmp-guide-part-i - 基本-要求换药剂产品%20 (1) .PDF
- 2014年药品检验合作计划, 药品良好生产规范指南第二部分, 2014年5月8日, 文件: /// C: / Users / Rick / Downloads / pe-009-11-gmp-guide-part-ii - 基本-要求换的API%20 (1) .PDF
- 2014年药品检验合作计划, 药品附件良好生产规范指南, 2014年5月8日, 文件: /// C: / Users / Rick / Downloads / pe-009-11-gmp-guide-xannexes.pdf
- Rathore, AS和Mhatre, R (编辑) 2009年, *生物制药设计质量: 原理和案例研究*, John Wiley&Sons, Hoboken, NJ。
- Rodriguez-Perez, J 2012, FDA监管行业的质量风险管理, 美国威斯康星州密尔沃基市, 美国质量协会, 质量出版社。
- Sarker, DK 2008, 药品质量体系和控制, John Wiley&Sons Ltd, 西萨塞克斯郡奇切斯特。
- 2003年欧洲共同体委员会, 2003年10月8日委员会指令2003/94 / EC, 关于人用医疗产品和人用研究药品的良好生产规范的原则和指南, 2014年5月6日, [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex / 体 积 -1 / dir_2003_94 / dir_2003_94_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/dir_2003_94_en.pdf)
- Wilson, L 2010, 如何实施精益生产, Mc-Graw-Hill, 纽约, 纽约。

良好的生产规范：药品生产



10.1 介绍

小分子药物和大分子药物的制造存在明显差异；前者主要基于有机化学合成，后者则依赖于生物系统或重组DNA（rDNA）技术。在本章中，我们将介绍GMP环境下这些药物的制造过程。

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。
©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

在进行GMP质量体系下的大规模药物生产之前，存在开发过程，其跨越药物的发现阶段和商业生产。从发现阶段开始，鉴定出先导化合物。这些先导化合物在许多阶段进行测试，从实验室体外测定到体内测试，药理学，毒理学，最后作为潜在候选药物进入临床试验。随着每个阶段的进展，需要越来越多的药物材料。对材料的需求从毫克增加到克和千克。通过最初在实验室规模生产药物，逐步实施开发计划以满足这一需求。然后，它进入试验工厂规模，为临床试验提供更多的药物材料，最后实施程序，工艺，设备和建立大规模商业生产的制造工厂。

从广义上讲，药物开发计划包括以下内容：

一般项目：

原材料：原材料对制造过程有重大影响。必须考虑诸如供应的可用性和可靠性，反应性，毒性，处理和储存等问题。成本是另一个需要考虑的因素。通常，会考虑成本，制造流程和产量之间的权衡。

安全性：生产必需的药物，称为活性药物成分（API）或原料药（BPC），可能涉及挥发性，有毒甚至爆炸性的物质，溶剂或中间体。开发计划必须确定适当的制造工艺，以确保安全性不受影响，并且可以生产和纯化API以去除杂质和有毒残留物。具有赋形剂/添加剂的成品配方需要确保配制产品的安全性。

制造过程的再现性：GMP的目标是确保以一致的方式制造安全，有效，纯净和有效的药物。开发计划用于评估可在大规模制造环境中实施的程序和流程，以确保药品在常规基础上符合预期的安全性，效力，纯度，有效性和一致性。

环境因素：除了符合GMP要求外，制造工厂还必须遵守当地的环境法规。这可能包括材料的运输，处理，储存和处置。制造工厂设有控制气体排放，固体废物净化和液体排放处理的系统。所有这些因素都在开发计划中进行评估。

制造完整的药物产品有两个主要步骤。首先是API的准备。然后，下一步是用赋形剂配制API并加工成指定成品剂型的药物产品（参见第10.6节），例如片剂和肠胃外给药。对于小分子和大分子药物，这些步骤是不同的。

图表10.1 Fuzeon

Fuzeon (enfuvirtide) 是一种抗HIV药物。它干扰HIV在CD4细胞上的结合。它是具有36个氨基酸的合成肽，N-末端被乙酰化，而C-末端形成羧酰胺。该肽与HIV包膜糖蛋白的gp41亚基结合，并防止HIV与CD4融合。

资料来源：食品和药物管理局 2011 年数据，注射用 Fuzeon，2014 年 5 月 25 日，
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021481s020lbl.pdf

小分子药物：

有机化学合成路线：第3章讨论的小分子药物API的生产需要有机合成步骤的巧妙和细致的发展。某些药物可能需要超过50个步骤才能获得预期的API。例如，制造罗氏艾滋病药物恩夫韦肽（Fuzeon）的生产步骤超过100个，这是第一个HIV融合抑制剂，于2003年3月获得FDA批准（图表10.1）。在某些情况下，药物材料直接与天然产物分离。在其他情况下，天然产物提取是通过半合成途径生产药物的原料或中间体（参见图3.4）。开发了化学反应，产物纯化，控制参数和分析程序的方法，它们构成了实施GMP系统以控制制造过程的基础。化学，制造和控制（CMC）信息需要提交给监管机构进行营销申请批准。

大分子药物：

蛋白质合成途径：最近的基于蛋白质的药物主要使用微生物，昆虫或哺乳动物细胞的生命系统产生。rDNA技术开发计划开始于选择表达预期蛋白质分子的基因的细胞系和克隆方法，即生物API。接下来是开发有利于细胞生长和分裂以获得高产量的环境的实验。然后确定有效的纯化程序，以从细胞碎片和其他组分中分离蛋白质API。除了rDNA生产方法之外，还有其他获得生物API的方法，包括直接从动物或生物中采购，例如，从血浆中获得的血友病A患者的因子VIII。一些传统疫苗来自鸡蛋系统（参见附录5）。另一个例子是抗凝血抗凝血酶ATryn，它是从经过基因改造的山羊奶中获得的（图10.2）。不论其来源如何

图表10.2 ATryn, 抗凝血酶（重组）

ATryn是一种重组人抗凝血酶。它是一种具有432个氨基酸的糖蛋白，分子量约为57.2kDa。抗凝血酶是通过使用基因工程山羊的rDNA技术生产的。将抗凝血酶DNA编码序列与乳腺特异性DNA序列一起插入，其指导抗凝血酶表达达到山羊乳中。使用的山羊经美国农业部认证为无瘙痒病，并根据特定病原体进行控制。

ATryn以无菌，冻干粉末形式供应。

资料来源：食品和药物管理局2009年数据，ATryn，抗凝血酶（重组），2014年5月26日，[http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/Approved Products / LicensedProductsBLAs / FractionatedPlasmaProducts / UCM134045.pdf](http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/Approved%20Products/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM134045.pdf)

蛋白质分子，严格的GMP合规是必要的，关于小分子药物的法规提交的CMC信息是强制性的。

药物开发工作还包括配方，污染控制，稳定性研究和药物输送系统的选择，如第5.6节所述。准备好API后，开发进入配方阶段，添加辅料：

- 修改成品剂型（片剂，胶囊，肠外营养剂等）制造的加工性能
- 作为防腐剂或缓冲剂，确保药物稳定
- 用于有效地将药物递送至靶标。

在API制造中，无论是通过化学合成，rDNA技术还是从天然产物中提取，从起始材料到API都存在显着的变化（物理和化学）。然而，在配方过程中，API的质量和规格得以保留。添加赋形剂以产生最终剂型的药物产品不会对API产生物理或化学变化。

应该指出的是，GMP法规对于批准的药品的生产是必要的。FDA等监管机构不希望制定指定用于临床试验的药物符合GMP要求。这是公认的，ICH Q7 GMP指导第19节“临床试验中使用的API”列出了GMP的期望。它指出“.....用于临床试验的API生产中使用的控制应与药品的开发阶段一致.....”作为研究性新药（IND）的赞助商档案，制造信息在CMC（第8.2.2节）。最初，对于第一阶段和第二阶段的临床试验，监管机构不要求CMC中符合GMP要求。然而，通过第三阶段，预计所有质量体系，生产过程和验证问题都已得到解决，以使药品的GMP生产能够定期进行。

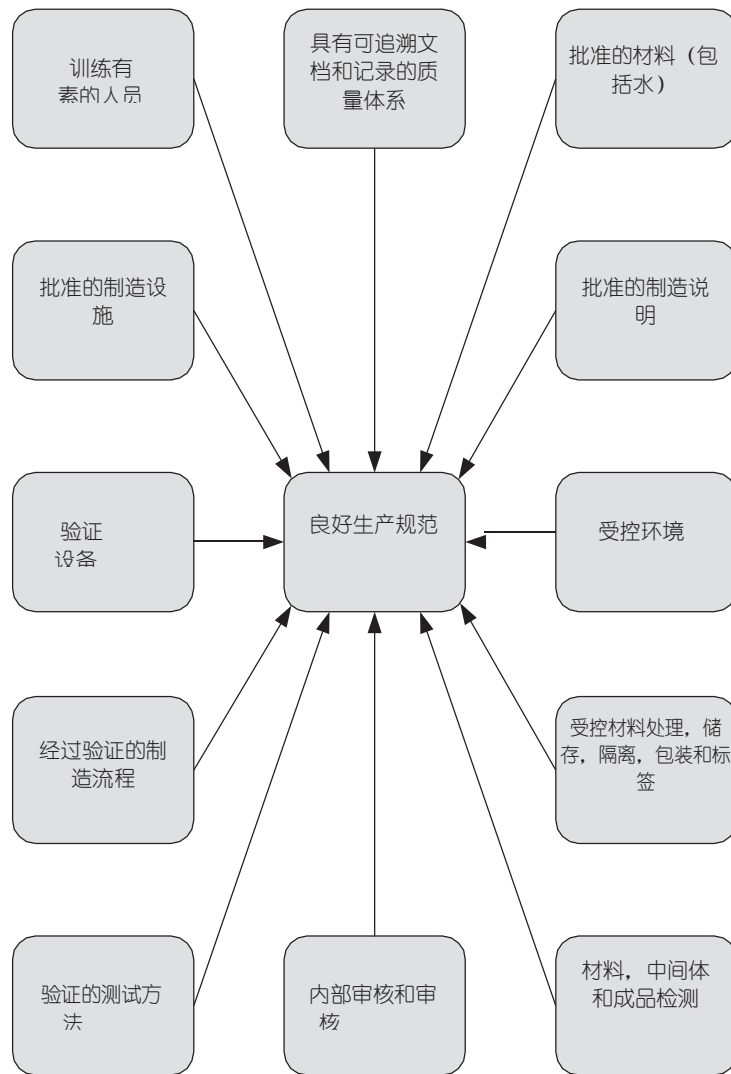


图10. 1药品生产中GMP的实施。

10.2 gmp制造

药物的制造，无论是API还是成品剂型，都必须符合第9. 2-9. 5节中规定的GMP规定。图10. 1显示了药物制造中GMP概念的实施。

GMP制造的第一个要求是培训人员的可用性。

其他要求是：

- 符合规格的原材料
- 根据需要，以纯净水或注射用水的形式存在水

- 适当控制温度，压力，相对湿度的环境。对于无菌生产，监测和控制颗粒和生物负载污染的洁净室条件是必要的
- 经批准的中间体和成品药品的规格
- 已通过当前校准验证和维护的设备
- 已经开发和验证的流程，以确保生产纯净和一致的产品
- 明确记录操作程序，详细说明每个制造步骤
- 批准的批次记录，用于在制造过程中注册所有相关信息
- 质量记录，记录与原材料，中间体和成品有关的所有测试
- 经过验证的清洁程序可确保反应容器和容器不会携带污染物
- 如适用，验证灭菌过程或无菌过程
- 稳定程序表现令人满意。

上述所有这些项目必须在制造过程开始之前就位。在制造过程中，可能会发生与特定条件和过程的偏差。例如，反应的pH可以在程序中规定的范围之外，或者反应过程可以产生更多的热量，导致比程序升温更大的温升。必须在后续步骤开始之前解决这些偏差。同样，超出规格的原材料，中间体和产品也需要不合格（OOS）调查。当满意地解决时，材料，中间体和产品被释放。当调查显示需要纠正的控制失败时，需要进行变更控制和纠正措施。

QC测试根据经验证的分析方法或药典的既定方法进行：美国药典和英国药典。图表10.3列出了对药物中间体和产品进行的一些QC分析方法。

10.3 gmp检查

监管机构检查GMP设施，以确保药物按照GMP要求生产。大多数发达国家使用的检验计划是相似的。以下是FDA检查计划的一个示例：FDA员工合规计划指导手册：2002年2月的药品生产检验计划7356.002，将检查策略说明如下：

- 通过工厂检查进行评估，包括收集和分析相关样品，制造，包装，测试和保存药品和药品的条件和做法，以及

图表10. 3选择的分析方法

高效液相色谱（HPLC）：这是一种表征或确定药物纯度的分离方法。材料通过带有固体基质的色谱柱，根据其物理化学性质分离材料。

十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS-PAGE）：该方法用于基于分子量分离蛋白质。将SDS加入蛋白质中以产生净负电荷。在电场下，带负电荷的蛋白质迁移到阳极。较小的分子迁移较长的距离并与较大的分子分离。溴酚蓝用作颜色标记以显示电泳的进展。将二硫苏糖醇（DTT）或巯基乙醇加入样品中以在“还原”条件下解开蛋白质的二硫键。

等电聚焦：这是一种电泳方法，其中蛋白质根据其电荷特征分离。这是通过蛋白质移动通过具有pH梯度的培养基来实现的。蛋白质在pH等于蛋白质的等电点（蛋白质没有净电荷的pH值）处停止。

毛细管电泳（CE）：CE仪器由源/样品瓶，目标样品瓶和填充有连接两个样品瓶的电解质的小毛细管组成。施加电压并根据尺寸，亲和力和电荷分离样品，其通过UV吸光度检测。

定量聚合酶链反应（QPCR）：确定样品中DNA或RNA含量的方法。使用QPCR方法，可以多次扩增DNA，从而可以评估微量。

光谱学：药物化合物以化合物特征的频率吸收可见光，红外线和紫外线辐射。可以从特定频率或波长的吸光度读数计算定量测量值。**圆二色性：**该方法用于测定外消旋混合物中的对映体。异构体使偏振光沿不同方向旋转

取决于他们的手性特征。

原子光谱法：该方法用于测定药物中元素的浓度。在特定波长下测量的元件发射线的强度显示其浓度。

质谱：这是基于测量待分析物质的质量与正电荷或负电荷数之比。产生的模式是药物的特征。一种方法是使用基质辅助激光解吸电离 - 飞行时间（MALDI-TOF）质谱。这给出了肽片段的部分序列。由此可以通过数据库搜索揭示蛋白质身份。

鲎变形细胞裂解液试验（LAL）：该试验用于检测药物中内毒素的存在。它依赖于内毒素和马蹄蟹血液之间的凝血反应。

AMR和ELISA方法在第3章和第4章中讨论。

- 通过监测活动监测药品和药品的质量，例如抽样和分析产品。

FDA每两年进行一次检查。FDA已采用系统方法进行GMP检查。GMP设施分为六个系统：

- **质量体系**：这包括程序和规范，以确保设施的整体合规性。质量控制，变更控制，批量发布，内部审核，质量记录是质量体系的一部分。
- **设施和设备系统**：这包括（i）建筑物和设施以及维护；（ii）设备IQ，OQ，校准，维护，清洁和清洁过程验证；（iii）公用事业，如HVAC，压缩气体，蒸汽和水系统。
- **材料系统**：涉及原材料，部件和成品的隔离和储存，库存控制和成品分销。
- **生产系统**：包括制造流程，取样和测试，批次记录和流程验证。
- **包装和标签系统**：包括控制和签发标签，包装操作和验证这些操作。
- **实验室控制系统**：包括实验室测试方法，稳定性程序和分析方法验证。

FDA进行两种检查：监督检查和合规检查。监督检查是两年一次的检查。合规检查是对违规行为和以前的纠正措施进行跟进。合规性检查还包括“原因检查”，这些检查是为了审核已引起FDA注意的特定问题，例如产品召回和行业或公众投诉。

检查有两种选择：（i）全面检查选项，以及（ii）缩略检查选项：

- **全面检查选项**是一项彻底的监督或合规检查，使FDA能够深入了解制造工厂中的cGMP计划。当FDA对设施知之甚少时，例如新设施或设施有违规历史或FDA对设施的质量体系有疑问时，就会进行此类检查。全面检查选项审核设施中至少四个系统，其中一个系统必须是质量系统。
- **缩略检查选项**是监督或合规检查。这是一个缩短的检查。当设施具有令人满意的cGMP合规记录并且没有产品问题或自上次检查以来几乎没有变化时执行此操作。至少审核了两个系统，包括质量体系。

图10. 2以简化形式显示了FDA检查的流程和采取的措施。有关FDA检查药品制造商以确定其对cGMP的符合性的相关FDA指南清单见附表10. 4。生物制药生产设施的检查由Team Biologics进行，这是法规事务办公室与FDA生物制品评估和研究中心（CBER）之间的合作伙伴关系。Team Biologics由具有生物制药生产技能和经验的人员组成，以确保检查关键区域。

如果检查员认为违反了cGMP，则使用FDA-483表格记录观察结果。样品可由FDA检查员进行分析。在这种情况下，表格FDA-484发给制造商用于接收样品。一个

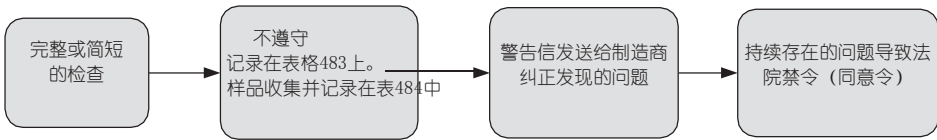


图10. 2 FDA检查和行动过程。

图表10. 4 FDA检查指南

- 剂型药物制造商检验指南 - CGMPR' S
- 散装药品化学品检验指南
- 高纯水系统检查指南
- 药品质量控制实验室检验指南
- 微生物制药质量控制实验室检查指南
- 肠外营养冻干检查指南
- 清洁过程验证检查指南
- 药物加工中计算机化系统检查指南
- 过程验证通用原则指南
- 合规计划指导手册 - 活性药物成分（API）过程检查
- 生物技术检验指南

资料来源：数据来自1. 食品和药品管理局1993年，剂型药物制造商cGMPs，2014年5月26日，<http://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/ucm074927.htm>, 2. 食品和药物管理局，2006年5月26日，活性药物成分（API）过程检查，<http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm095569.pdf>, 3. 2014年食品药品监督管理局，2014年检查，合规，执法和刑事调查，2014年5月26日，<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/检查>

制造商的正常做法是采取更多样品进行内部分析，并在需要时与FDA数据进行比较。

检查后，检查员准备详细的机构检查报告（EIR）。这是FDA检查的主要记录。制造商有时间回应发现并记录在FDA-483表格中的缺陷。未能对所发现的缺陷达成令人满意的解决方案将导致FDA发出警告信，通知制造商遵守。如果制造商在FDA规定的截止日期之后无法解决缺陷，那么FDA可能会以强制令起诉制造商。禁令是法院命令，称为同意法令，制造商可能需要停止运营，直到问题得到解决（参见图10.5）。

在欧洲，会员国代表欧洲联盟进行检查。对于根据集中程序批准的药物，检查由欧洲药品管理局协调（EMA；参见第7.3和8.3节）。对于作为药品检验合作计划（PIC / S；第7.13节）成员的国家，成员之间的检查是相互承认的。

GMP检查中发现的一些典型问题是：

- 超出规范：调查不充分以确定问题的根本原因并未及时解决问题
- 产品不育：所进行的测试是肤浅的，未经过验证
- 环境监测：不监测人员，监测不充分，不监测微生物，没有污染物识别，污染物的警报限制设置得太高
- 原材料，组件和成品：没有或审核程序不充分，测试方法缺乏验证
- 培训：没有培训计划，培训没有记录，制造问题的调查不会导致相关人员的再培训
- 材料：没有材料隔离
- 校准：缺乏调度和失效的校准有效性
- 文档：未签署制造步骤，不解释更改，使用过时的文档副本
- 流程：人员未遵循设定程序，程序未经过验证
- 内部审计和审查：不经常进行内部审计，表面审计不足以揭示问题，没有对内部审计中发现的问题采取后续行动
- 管理：对GMP问题的承诺不足或不充分。

根据FDA，导致药品召回的一些典型违规行为的例子如下：

- cGMP偏差
- 次要产品
- 产品未通过美国药典溶出度试验要求

- 产品内毒素/热原检测失败
- 产品中存在污染物
- 标签混淆产品
- 稳定性数据不支持到期日期
- 产品缺乏稳定性
- 产品内容均匀性失败
- 产品pH测试要求不合格。

图表10.5 GMP同意法

令Schering-Plough

2002年5月，根据同意法令，先灵葆雅因违反GMP而被罚款5亿美元。该问题集中在GMP违反新泽西州和波多黎各制造厂的情况。FDA在1998年至2002年期间共进行了13次检查。不合规情况与设施，质量保证，制造，设备，实验室和标签有关。

除了先灵葆雅必须支付的5亿美元外，它还必须支付约500,000美元的检查费用，召回几种产品，暂停或停止某些产品，并改进其质量体系以确保未来的合规性。

资料来源：美国食品和药物管理局，“食品和药物信函”，第653期，6月。

GSK

2005年4月28日，FDA宣布GSK已与FDA签署了一项同意法令，以纠正波多黎各Cidra工厂的制造缺陷。

同意法令是基于FDA持续担心GSK违反制造标准可能导致生产可能对消费者构成风险的药品而启动的。

该法令要求GSK发布6.5亿美元的刑期债券，具体取决于GSK要么成功地修复2005年3月缉获的毒品，要么摧毁它们并向政府支付费用。根据该法令的规定，公司同意采取措施确保其Cidra工厂和两种药物PaxilCR和Avandamet完全符合cGMP要求，并确保持续出货具有所需的质量属性。该法令还要求所有更正和公司cGMP要求的遵守情况由第三方专家进行认证。此外，FDA将继续通过检查监测这些活动。

资料来源：食品和药物管理局2005年数据，GlaxoSmithKline - 缉获量和后续同意法令，2014年5月26日，<http://www.fda.gov/downloads/oc/oci/enforcementactions>
/执行故事/执行故事/ucm091066.pdf

2007年初，EMA在其文件中报告了GMP缺陷的分析：良好生产规范：集中程序中的监管检查结果分析。它详细介绍了1995年至2005年期间欧盟和其他国家435次医药产品和原材料制造商检查中报告的缺陷。总共有9,465个缺陷，其中193个是关键（2%），989个主要（10%）和8,283（88%）其他人。前20个缺陷见下表10.1：

2011年11月，PIC / S与其成员进行了GMP缺陷调查。前三个缺陷是：（i）文件 - 制造，（ii）房舍的设计和维护，以及（iii）文件 - 质量体系（要素/程序）。

根据FDA的倡议 - 21世纪的药品当前良好生产规范（cGMPs）：基于风险的方法，以及ICH Q9在质量风险管理方面的实施，这些倡议和指南将对GMP检查的实施产生重大影响（参见至第9.8和9.9节）。检查

表10.1 1995年至2005年欧盟和第三国医药产品和原材料制造商的缺陷

1995/2005年度20大GMP缺陷排名		
没有。	GMP缺陷的类别	数
1	污染，微生物 - 潜力	112
2	文档 - 质量体系要素/程序	102
3	监管问题：未经授权的活动	66
4	房屋的设计和维护	59
5	监管问题：不遵守上市许可	55
6	无菌保证	53
7	文档制造	50
8	文档规范和测试	46
9	设备验证	43
10	设备的设计和维护	36
11	人事问题：关键人员的职责	35
12	供应商和承包商审计和技术协议	34
13	污染，化学/物理潜力	33
14	流程验证	33
15	环境监测	25
16	人事问题：卫生/服装	25
17	调查异常情况	22
18	过程控制 - 控制和监控生产操作	18
19	线路间隙，隔离和混淆的可能性	18
20	人事问题：培训	17

资料来源：欧洲药品管理局2007年，良好生产规范：集中程序监管检查结果分析，2014年5月25日，

<http://www.ema.europa.eu/docs>

/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500005009.pdf。经欧洲药品管理局许可转载。

对于那些归类为潜在风险较高的药品生产基地的GMP设施，将优先考虑并更加详细：

- 制作无菌药物的网站
- 制作处方药的网站
- 之前未经过FDA检查的新注册人的网站。

10.4 制造小分子原料药（化学合成方法）

10.4.1 常规合成技术

小分子AP的制造过程如图10. 3所示。通常，化学反应在大反应容器中进行。对于API的商业生产，反应容器的体积通常可以为1, 000至20, 000L（图10. 4）。

反应容器通常由玻璃衬里的不锈钢制成，带有用于加热和冷却的夹套，包括：

- 用于添加固体原料的装料孔
- 用于液体的计量泵输入
- 供应气体作为反应物或惰性毯子
- 用于混合原料的搅拌器
- 用于溶剂回流的冷凝器单元
- 带有气体排放或减压过滤器的通风口
- 用于排放/分离反应物/产物的输送管线
- 用于测量温度，pH和压力的探针
- 采样端口用于提取样品进行分析。

API的生产始于选择合成路线，如开发计划中所确定的。将原料加入反应容器中。这些作为反应物的原料在反应容器中加热或冷却（正常范围从-15 °C到140 °C；特殊的血管是极端反应所必需的，需要更低或更高的温度控制或反应过程的加压）。通过传感器探头（pH，温度和压力）监测和控制化学合成反应，并在必要时进行过程反馈控制以进行调整和报警。以规定的间隔取出样品进行分析以确定反应进程。可加入催化剂，包括酶，以加速和引导反应沿某一途径。

重要的是通过使用搅拌器搅拌和混合反应物来在容器室内保持均匀的反应环境。气体排放通过过滤器排放到外部环境中。由于反应可能产生大量热量（放热）和压力，或者甚至可能具有爆炸性，因此在容器中设计了特殊的预防措施。

在合成反应结束时，可以通过输送管将产物泵送到另一个容器或容器中。如果化学反应继续完成

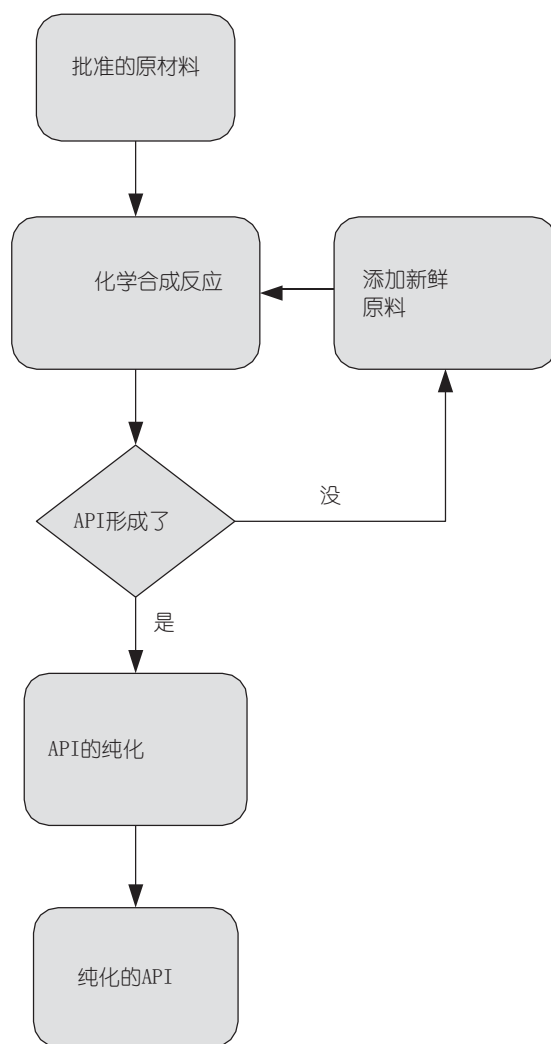


图10. 3小分子API的化学合成。

可忽略不计的痕量杂质，下一阶段的生产可以在同一反应容器中加入新鲜原料开始。这个过程叫做伸缩。

通过多种方法离心和纯化成品，包括过滤，分馏，缩合，结晶和色谱分离技术。测试纯化的API，然后将其配制成最终的剂型，如第10.6节中所述。图表10.6说明了API制造的一些典型试剂，图表10.7列出了选定的化学反应作为API制造合成过程的实例。API的纯化过程如附件10.8所述。

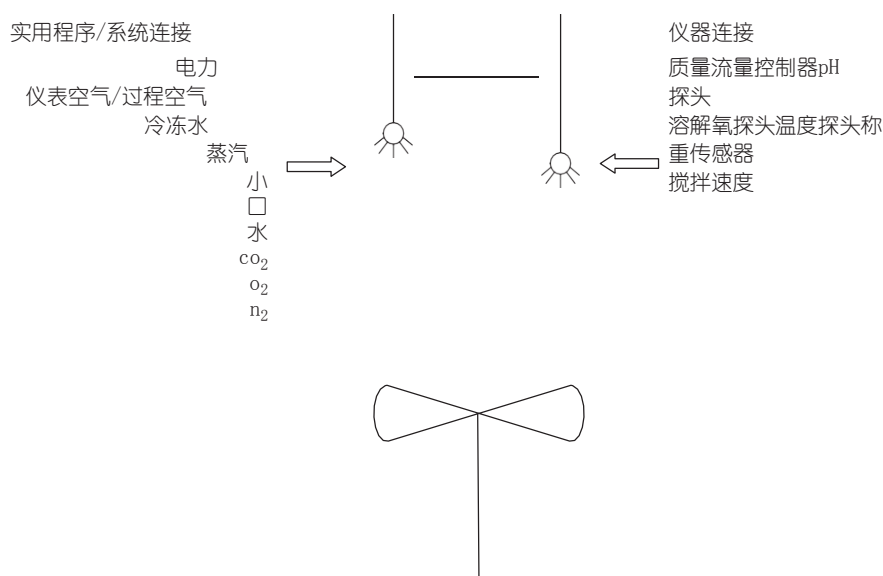


图10.4用于制造API的反应容器 - 示意图。

图表10.6 API制造的典型试剂

水: 纯净水, 注射用水

溶剂: 甲苯, 甲醇, 乙醇, 乙醚, 乙酸盐, 二甲基亚砜, 四氢呋喃, 己烷, 环己烷, 二氯甲烷, 乙腈, 丙酮

氧化剂: 过氧化氢, 铬酸, 高锰酸钾, 二氧化锰, 臭氧

还原剂: 氢, 氢化铝锂, 硼氢化钠, 氢化二异丁基铝, 铁金属

酸: 硫酸, 盐酸, 磷酸, 甲磺酸, 乙酸, 甲酸

碱: 氢氧化钠, 氨, 三乙胺, 吡啶, 丁基锂, 氢化钠, α -甲基苄胺

卤化试剂: 卤素, N-溴 - 和N-氯代琥珀酰亚胺, 亚硫酸氯, 三氯氧磷

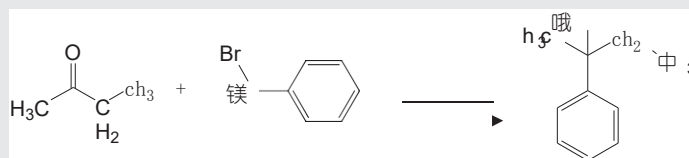
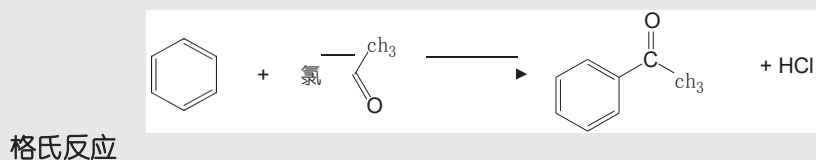
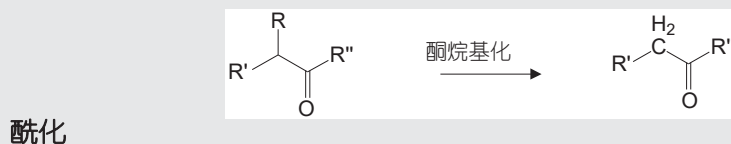
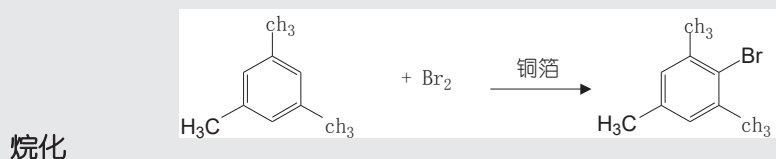
烷基化剂: 硫酸二甲酯, 甲基碘, 甲苯磺酸甲酯

硫试剂: 硫醇和硫化物, 硫化氢, 硫化钠, 硫氰酸钠, 硫脲, 焦亚硫酸钠

磷试剂: 磷卤化物

硼试剂: 乙硼烷, 三氟化硼, 二烷基硼酸盐, 芳基硼酸。

图表10. 7选定的化学反应作为API制造卤化的实例



资料来源：改编自Hornback, JM 2005, Organic Chemistry, 2nd edn., Thomson Brooks / Cole, Belmont, CA。

如第9章和第10. 2节所述，必须遵守GMP生产API和成品剂型。必须在制造过程中开发并遵守质量体系，质量控制以及设备和工艺的验证。适当的记录和文件需要以批记录，测试记录和制造程序的形式保存。反应容器和相关设备在使用前必须经过校准，验证和清洁至可接受的水平；对于制造多个API的多产品工厂尤其如此。

图10.8 API过滤/分馏蒸馏/冷凝的纯化

过滤器用于从溶剂中除去固体颗粒。使用0.2 μ m过滤器可以消除微生物污染。过滤的溶液可以分馏和浓缩以获得API。

结晶

结晶用于将API与其溶剂和杂质分离，或在溶液中分离外消旋混合物。结晶发生在过饱和溶液中。重要的条件是温度，浓度，搅拌速率，加热和冷却速率。用所需的API接种可有助于为API的优先结晶提供成核位点。

图10.9紫杉醇（紫杉醇）的合成

Taxol (Bristol-Myers Squibb) 简介见附表3.4。API是紫杉醇。化学名称为5 β , 20-Epoxy-1, 2 α , 4, 7 β , 10 β , 13 α -六羟基-8-en-9-酮4, 10-二乙酸酯2-苯甲酸酯13酯与(2R, 3S) - Nbenzoyl- 3苯基异。

早期生产1千克紫杉醇需要从约13,000千克的太平洋紫杉树皮中提取。该方法经过精制，现在通过半合成途径生产紫杉醇。起始材料10-脱乙酰浆果赤霉素III (10-DAB) 从*Taxus baccata* (欧洲紫杉) 或*T. wallichiana* (喜马拉雅紫杉) 的针中获得。产量约为1,000千克，产生1千克10-DAB。

资料来源: Cabri, W和Di Fabio, R 2000, 从实验室到市场的数据: 化学合成的演变, 牛津大学出版社, 牛津, 英国。

例如，我们在图10.9中提出了紫杉醇 (Taxol, Bristol-Myers Squibb) 的合成，紫杉醇是一种用于乳腺癌和卵巢癌以及卡波西肉瘤的重要抗癌药物。它说明了药物分子合成的复杂性。

10.4.2 手性合成技术

合成药物的生产通常会产生API对映体的外消旋混合物，也就是说，它们是彼此的镜像（参见第3.6节）。第一个问题是生产过程产生等量的对映体，只有一个具有活性的。在这种情况下，只有一半的产量对药物应用有效。另一个问题是当与本身为手性的生物受体相互作用时，无效的异构体可能产生不希望副作用。手性药物的不同有效性的例子见附件10.10。

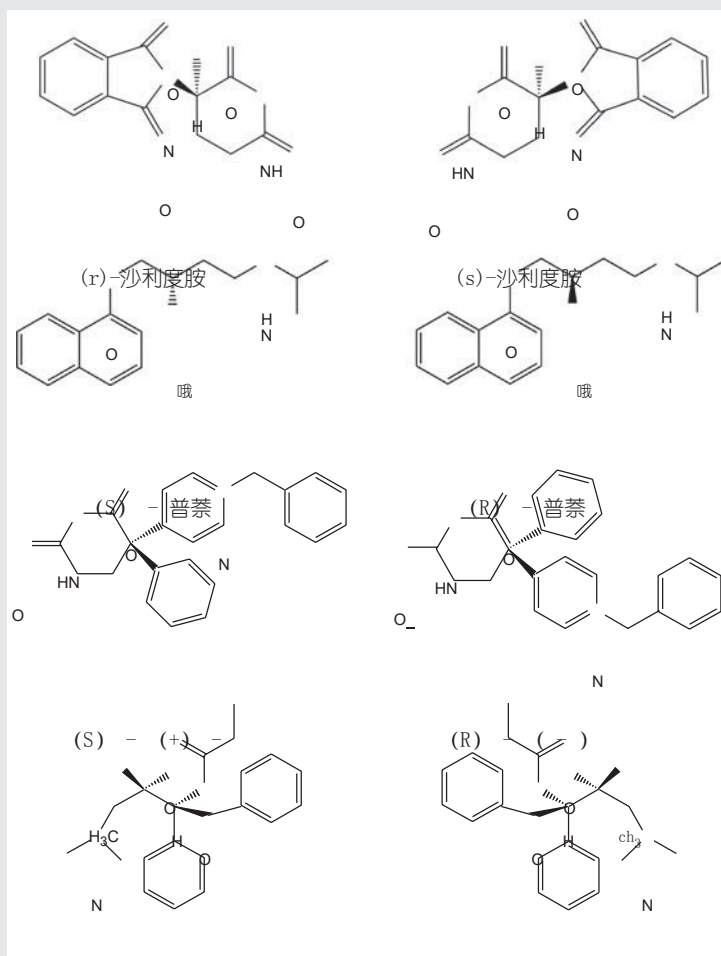
图表10. 10手性药物的例子

沙利度胺：(R) - 对映体是镇静剂，(S) - 对映体是致畸的，即引起胎儿畸形。

普萘洛尔：一种抗高血压药物：(S) - 对映体的效力比 β -肾上腺素能受体拮抗剂(R) - 对映体高130倍。

Dexetimide: Dexetimide对毒蕈碱乙酰胆碱受体的亲和力比其对映体levetimide高10,000倍。

右旋丙氧吩：作为Davron销售的(2R, 3S) - 对映体是镇痛剂，而称为Novrad的(2S, 3R) - 对映体是镇咳药。



达尔冯

诺夫拉

手性药物的制造变得越来越重要；首先是提高效力，其次是提高产量，第三是延长基于外消旋混合物的批准药物的专利期限。立体选择性合成方法用于生产手性药物。有三种基本方法适用：

- 酶和非酶催化剂
- 手性积木
- 手性助剂。

酶和非酶催化剂：从本质上讲，酶本身是手性的，它们催化具有立体选择性的各种化学反应。这些反应包括氧化，还原和水合作用。酶的实例是氧化酶，脱氢酶，脂肪酶和蛋白酶。美托洛尔是一种肾上腺素受体阻断药物，使用酶催化方法生产。

非有机和有机金属催化剂也用于将反应引导至手性合成途径。这种名为左旋多巴的药物 (S)-3,4-二羟基-L-丙氨酸是一种抗帕金森病的有效药物。它使用催化剂如铑或钐配合物立体选择性地制造。

手性结构单元：一些药物是使用手性结构单元制备的，以在药物中产生所需的手性中心。手性中心的引入确保了反应在所需方向上进行。ACE抑制剂依那普利的制备是使用手性结构单元的一个例子。

手性助剂：手性助剂是通过将纯对映体连接到非手性底物而形成的中间体。称为手性助剂的附着物限制了反应物以特定方式反应以产生手性分子的方法。使用手性辅助方法合成抗菌药物aztreonam。

10.5 制造大型分子原料药（重组DNA方法）

基于大分子蛋白质的典型API的制造过程如图10.5所示。质粒载体的描述在附录4中给出。这些API的生产使用“工厂”，其是细胞系形式的活细胞，其可以在适当条件下无限生长。如4.3.3节所述，单克隆抗体通常使用杂交瘤细胞系产生，但现在细胞培养方法是优选的技术。其他基于蛋白质的药物使用多种细胞系产生：从细菌或真菌到昆虫和哺乳动物细胞系。目前，大约相同数量的批准的蛋白质药物来自微生物和哺乳动物细胞，尽管预计将来会有更多的药物来自哺乳动物细胞系。每种类型的细胞都有利弊为蛋白质药物生产“工厂”：

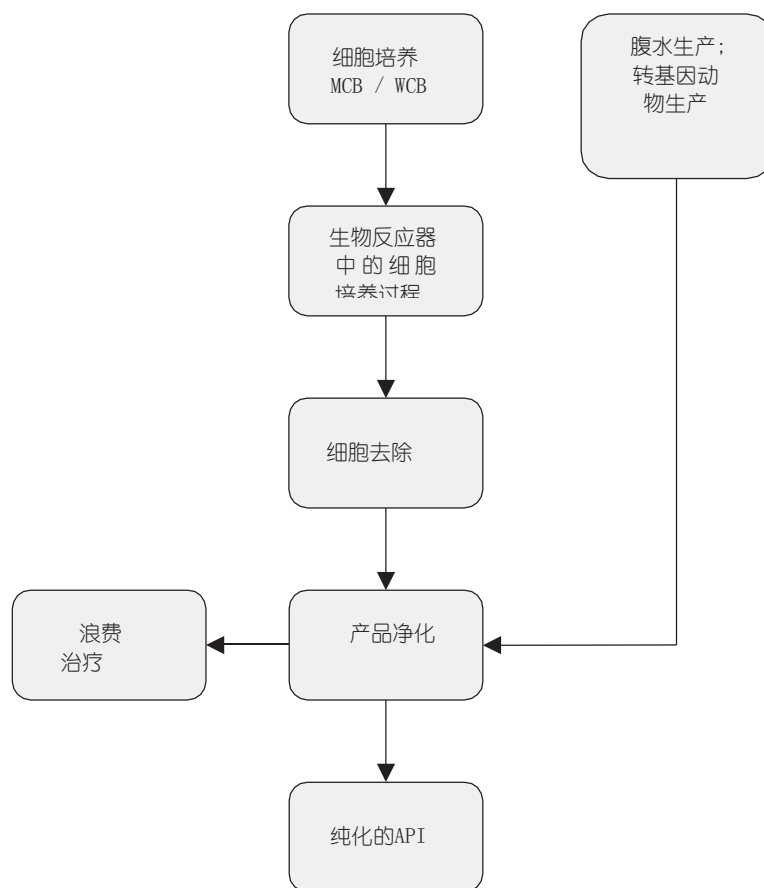


图10.5生物制药药物的生产。注意：腹水代表了生物制药生产的旧方法。

微生物细胞（例如大肠杆菌细胞）：

优点：细胞在相对便宜的培养基上快速生长；用于培养微生物细胞的发酵技术已经很成熟。

缺点：表达的蛋白质在细胞基质内积累（细胞内）；蛋白质不经历翻译后修饰（导致蛋白质可能在结构上不同或对人类有用）；可能存在脂多糖（热原 - 引起发热的微生物物质）从宿主细胞中污染产物，以及需要更广泛的色谱纯化。

实施例：使用大肠杆菌60E4细胞产生Ranibizumab，其是Lucentis中的活性成分（参见附图4.13，治疗黄斑变性）。

哺乳动物细胞 (例如中国仓鼠卵巢 (CHO) 和婴儿仓鼠肾 (BHK) 细胞) :

优点: 可以进行蛋白质产物的翻译后修饰;蛋白质的细胞外表达, 需要较少的复杂纯化过程。

缺点: 细胞营养需求复杂;生产成本较高;细胞生长得更慢, 容易受到物理伤害;需要特别设计的生物反应器。

实施例: 使用适应的CHO细胞系产生Omalizumab, 其是Xolair中的活性成分 (中度至重度哮喘的治疗)。

重组技术涉及用编码预期蛋白质的DNA的DNA转染细胞。转染质粒的过程见图10.11 (也参见附录4)。转染后, 根据靶分子的生产率选择几个克隆。将这些克隆进一步分别培养并再次进行连续稀释和克隆选择, 以确保仅选择一个克隆。最后, 该克隆长大以形成“预库” (通常约6-10个小瓶), 并且这些小瓶中的一个用于形成用于生产的主细胞库 (MCB)。

建立MCB, 形成第一代这些克隆 (通常至少生产400个小瓶, 参见图10.12关于测试和表征细胞系和细胞库的指南)。将它们储存在液氮冷冻机中的数百个1-2mL冷冻瓶中。将细胞保持在添加有5至10%二甲基的生长培养基中亚砷 (DMSO) 作为冷冻保护剂并储存在-150 °C或以下以保存它们无限期。从MCB中取出小瓶并培养细胞以产生工作细胞库 (WCB), 并且它们也保持在液氮冷冻器中。随后, 从WCB中取出每批生产的小瓶。这种双层MCB和WCB系统可以无限期地满足生产需求, 并确保蛋白质生产的一致性和保真度。例如, 每年生产10批MCB和WCB的200个小瓶将持续4,000年。

来自WCB的细胞最初在含有营养培养基的烧瓶中培养。

媒体可能包含以下内容:

- 氨基酸
- 维生素A, D, E和K.
- 离子盐 (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , HCO_3^-)
- 葡萄糖 (作为能量来源)
- 有机补充剂 (蛋白质, 多肽, 核苷, 柠檬酸, 脂类, 胆固醇)
- 激素, 生长因子, 抗体和抗生素。

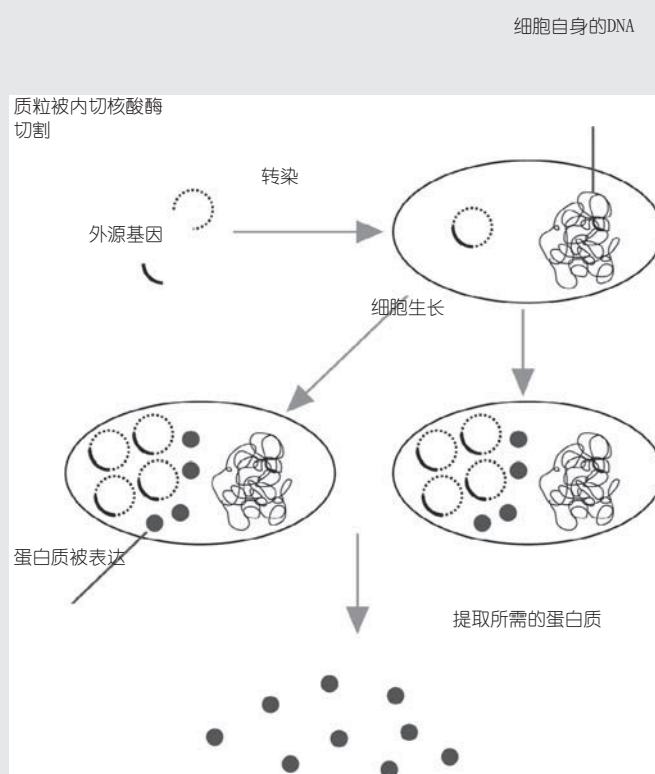
在某些情况下, 加入血清 (胎牛血清 (FBS)) 以促进细胞的生长。然而, 牛海绵状脑病 (BSE) 问题需要严格控制FBS的质量 (参见图表10.13)。这增加了生产和下游加工成本。对于正在开发的新细胞系, 无血清

图表10.11重组DNA技术 - 基因工程

第一步是分离编码所需蛋白质的DNA基因。下一阶段是将这些基因（外源DNA）插入载体或载体中。使用的常见载体是噬菌体（病毒）和细菌质粒，它们是环状细菌DNA。

外源DNA和质粒都被称为限制性内切核酸酶的酶切割。将它们混合，然后使用另一种称为连接酶的酶连接在一起。

将具有插入的DNA基因的质粒转化到细菌中或转染到哺乳动物细胞中。使用的方法包括电穿孔，显微插入或化学介导的转染。当这些细胞在含营养素的培养基中培养时，它们会生长并分裂。在生长过程中，外源基因在细胞内（细胞内）或细胞外（细胞外）表达蛋白质。在生长周期结束时，细胞被杀死，蛋白质被提取并纯化为蛋白质药物材料。该过程如下所示，其中细胞充当产生目的蛋白质的“工厂”。



图表10. 12细胞系/银行细胞系的检测和表征指南

需要了解细胞的起源，来源和历史。宿主细胞系需要完全表征，并且从开始到细胞库的历史记录和测试。

细胞培养，使用培养基，遗传操作，选择标准，分离方法，鉴定，特征和内源性和外源性试验的记录。

人类细胞系：来源，组织或器官，种族和地理起源，年龄，性别和一般生理条件的特征。

动物细胞系：物种，菌株，繁殖条件，组织或器官的起源，地理来源，年龄，性别和一般生理条件。

微生物细胞系：物种，品系，基因型，表型，致病性，毒素产生和其他生物危害信息。

细胞库

细胞库方法和程序的记录。

细胞库的表征和测试：测试外来因子，内源性试剂和分子污染物（毒素，抗生素）以确认制造用途的特性，纯度和适用性。

稳定性的评估：表达构建体的编码序列在产生产物中的一致性。

核型和致瘤性：可能需要测试细胞系的安全性。对于那些没有细胞的产品，不需要核型和肿瘤发生，但需要证明残留的宿主细胞DNA。对于那些存在活细胞的产品，需要进行核型和肿瘤发生。

资料来源：国际和谐会议2004年数据，生物技术/生物制品生产用细胞基质的衍生和表征，Q5D，2014年5月26日，
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5D/Step4/Q5D_Guideline.pdf

和无蛋白质培养基用于规避动物源中病毒污染的可能性以及使用动物群血清可能引起的变异。

大多数细胞在发酵过程中在约7.0-7.4的pH下生长良好。然而，随着细胞生长，产生CO₂。为了保持最佳生长，通常用例如磷酸盐缓冲盐水或NaHCO₃/Na₂CO₃缓冲培养基，因为它们与CO₂相互作用以控制pH。细胞经历不同的生长阶段

图表10. 13牛海绵状脑病

牛海绵状脑病（BSE或“疯牛病”）是牛的进行性神经退行性疾病。它是由一种称为朊病毒的突变蛋白引起的。疯牛病于1986年在英国首次报道。变种克雅氏病（vCJD）是一种罕见且致命的神经退行性疾病，发生在人类身上。迄今为止的证据表明，在食用受BSE污染的牛产品后，人类有可能获得vCJD。

已经采取了一些措施来控制疯牛病。已经淘汰了数千头牛，并且有控制禁止将哺乳动物蛋白喂给反刍动物（牛，绵羊和山羊）。还设立了监测计划，以监测人类的CJD。

FDA和欧洲监管机构强烈建议药品生产商不要在报告BSE的国家使用来自反刍动物的材料。需要胎牛血清（FBS）用于细胞生长的蛋白质药物制造商使用来自美国，澳大利亚和新西兰等国家的FBS，这些国家被认为对BSE安全。作为预防措施，新开发的用于生产蛋白质药物的细胞系专注于无血清和无蛋白质的生长培养基。

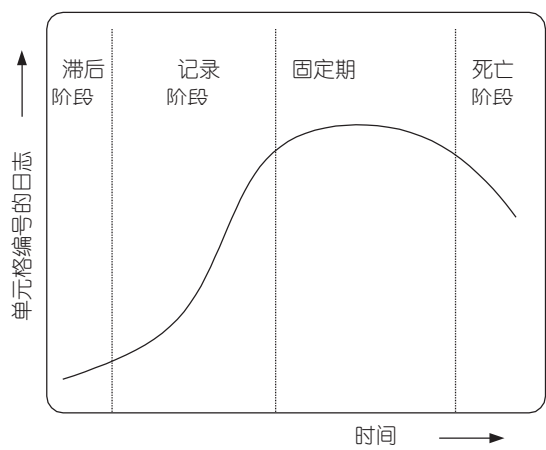


图10. 6细胞生长阶段。

（图10. 6）。不断监测细胞活力，密度和营养素消耗（图10. 7）。

当细胞生长到一定密度（每毫升细胞数，约 $1-10 \times 10^6$ 细胞/ mL）并具有可接受的活力（通常 $> 90\%$ 存活率）时，它们被转移到称为生物反应器的较大容器中。可能有几个步骤

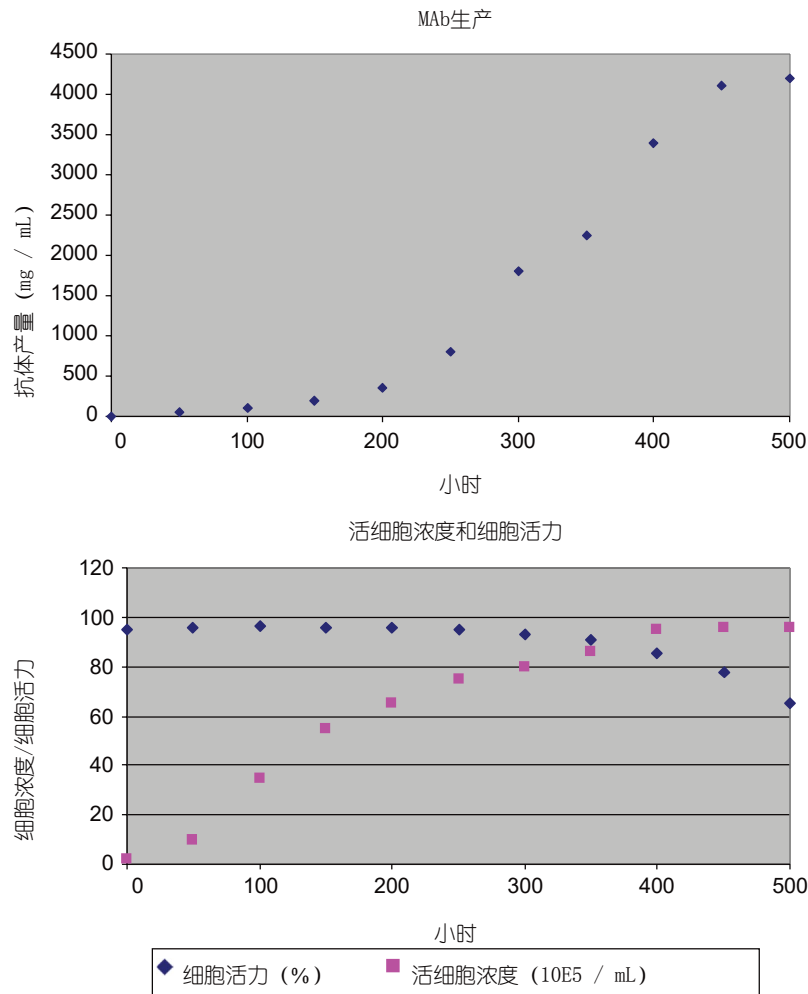


图10. 7随时间监测细胞生长情况。注意：通常有营养物质可以“启动”细胞生长和MAb的产生。这可以是化学抑制剂如MTX，也可以是改变碳基质的简单方法。

用于在使用最终生产生物反应器之前在不同尺寸的生物反应器中生长（通常不超过1: 5的比例），其可以大到10,000–20,000L。

在特定细胞的发育阶段优化生长条件。一些细胞更喜欢锚定在固体基质上。在这种情况下，微载体珠或中空纤维用于为细胞提供附着。一些其他细胞在培养基中悬浮生长最好。然而，在其他情况下，细胞的连续供应和收获是最佳的；这些是灌注技术。在灌注系统中，通常是

图表10.14细胞培养方法悬浮过程（搅拌/喷射罐）

优点：易于批量和补料分批操作；容易获得细胞取样以确定细胞浓度和活力；易于扩大规模。

缺点：对搅拌器的剪切力敏感；将血清加入培养基时起泡。

锚固依赖性过程（微载体，中空纤维）

优势：成熟技术；产品滴度高于悬浮过程。

缺点：细胞仅在附着于固体基质时才会生长；细胞需要额外的附着因子；不容易扩大规模；更多清洁验证问题和高处置成本；比暂停过程更难操作。

除生物反应器外，还有许多工艺仍采用静态细胞培养方法，如滚瓶。优点是控制不太复杂，易于实施和低资本支出。

细胞保留在生物反应器中，因为使用旋转过滤器或“Cell Settler”（以一定角度设置的管使得细胞保持在槽中的定义流速）。这些方法的优点和缺点在图表10.14中描述。监测细胞的生长，活力，营养物的消耗，代谢物的排放，氧和二氧化碳的使用以及靶分子的产生。

随着细胞的生长，蛋白质被分泌。在生长周期结束时，从澄清的培养基中收获蛋白质。对于产生细胞内蛋白质的细胞（例如，微生物细胞），裂解细胞膜以释放蛋白质。未纯化蛋白质的产量可以为毫克至1-5g / L。然后通过色谱柱通过几个阶段纯化蛋白质（图表10.15），从细胞培养过程中得到约20-50%的纯化产物。测试纯化的蛋白质作为API以确保其符合规格。一旦通过必要的规范，就可以将其加工成成品表格（参见第10.6节）。细胞从生物反应器中的单个小瓶（1-2mL）生长至数千升。涉及许多代细胞分裂和生长。重要的是，在这个可能持续数周至数月的过程中，细胞不会发生突变，并且它们会继续忠实地表达预期的蛋白质。收集完成生产的细胞

图表10. 15使用色谱技术进行纯化

色谱分离依赖于API的不同组分在液体和固体基质柱中的结合亲和力。通过填充有固相基质的色谱柱渗滤液体，将API与杂质分离。基质由不同的材料制成，并根据物理化学性质（例如电荷，尺寸和形状，疏水和亲水特性，与某些离子或金属形成复合物，以及与染料的相互作用）分离组分。

离子交换：分离基于带电分子选择性地，可逆地吸附到相反电荷的固定化离子交换基团。离子交换剂由不溶性多孔基质组成，其中带电基团已共价键合。阴离子交换基团：DEAE，二乙氨基乙基；QAE，季铵氨基乙基；Q，季铵盐。阳离子交换剂组：羧甲基，磺丙基。

亲和力：待纯化的产物与偶联于基质的亲和配体结合。配体对特定类型的蛋白质/肽分子或这类分子的组是特异性的。靶向产物在高或低离子强度的特定条件下和在特定pH下与配体结合。除去未结合的杂质后，可以通过使用增加或减少离子强度的梯度或通过改变pH来洗脱产物。

疏水性：蛋白质和肽的疏水性质彼此不同。盐溶液用于介导分子与疏水性配体取代的疏水基质的结合。

反相：该技术基于蛋白质表面上的疏水区域和共价附着于基质表面的疏水基团。洗脱需要有机溶剂。它适用于高达 2.4×10^4 Da的肽和蛋白质。

凝胶过滤：分离与大小一致。大分子在空隙体积中洗脱并且更早洗脱。由于路径长度的增加，小分子穿透基质的孔并随后洗脱。

应该记住，在纯化过程中，对于有利的病毒必须存在两种截然不同的活性去除/失活步骤。为了有资格作为活性病毒去除或灭活步骤，该过程步骤必须实现模型或目标病毒的超过4个对数减少。总体而言，该过程必须使模型或目标病毒减少超过12个对数。

图表10.16 Etanercept (Enbrel)

依那西普 (Enbrel, Immunex) 是一种二聚化的蛋白质分子, 由与人IgG1的Fc部分偶联的肿瘤坏死因子受体的一部分组成 (参见第4.3节)。它具有934个氨基酸, 分子量约为150kDa。

依那西普通过重组技术在中国仓鼠卵巢哺乳动物细胞表达系统中产生。来自WCB的细胞在专有培养基系统中生长, 并最初在烧瓶中培养, 然后接种到生物反应器容器中。产物在许多色谱步骤中纯化, 然后进行病毒灭活和病毒过滤步骤。

成品形式是无菌冻干粉末, 其配制有三甲胺, 甘露醇和蔗糖作为赋形剂。

资料来源: 2012年食品药品监督管理局数据, Enbrel (依那西普), 2014年5月26日, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103795s55071bl.pdf

作为样品并作为生产细胞库 (EPCB) 的末端进一步生长。对EPCB产品进行的分析是为了验证即使经过多代细胞复制后蛋白质也能正常生产。

图表10.16展示了依那西普 (Enbrel) 的生产。

10.6 完成剂型

10.6.1 不同剂型的例子

完成的剂型是用适合给予患者的形式的API和赋形剂配制的药物。制备成品剂型的一些原因是:

- 将精确量的有效药物掺入制剂中
- 药物产品更容易处理, 这增加了服用或服用药物的依从性
- 可以在API中添加防腐剂和稳定剂以改善保质期并导致不太严格的储存条件
- API的味道, 颜色和气味可以通过添加赋形剂来掩盖
- 运载工具 (第5.6节) 可用于为受体提供更具体的药物靶向
- 使用控释制剂可以维持延长的药物效果
- 可以实现不同类型的递送机制以用于有效的药物作用, 例如, 静脉内注射, 吸入, 舌下应用。

表10.2列出了各种给药途径的最终剂型。选择哪种最终剂型给患者服用取决于a

表10. 2完成的剂型申请表

行政路线	完成剂型
口服	片剂, 胶囊, 溶液, 糖浆, 凝胶, 粉末
舌下	平板电脑, 含片
肠外	解决方案, 暂停
局部的	软膏, 面霜, 膏, 粉, 乳液, 溶液, 气溶胶
吸入	气溶胶, 喷雾剂
直肠的	溶液, 药膏, 栓剂
阴道	溶液, 软膏, 片剂, 栓剂
尿道	解决方案

资料来源: Ansel, LV Jr., Popovich, NG和Ansel HC 2010, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 9th edn. , Wolters Kluwer, Baltimore, MD.

因素数量。这些因素包括疾病的性质, 药物作用开始所需的时间, 患者的年龄, 预期受体的部位和患者的健康状况。通常, 在可能的情况下, 药物制造商提供用于API的若干剂型以使其能够以不同方式应用以实现可靠和有效的治疗。

固体: 片剂和胶囊生产的图解表示如图10. 8所示。

固体剂型是用于呈递用于患者施用的药物产品的最常用手段。大多数API是结晶或粉末形式。使用研磨机或粉碎机将它们研磨成预定尺寸。然后使用搅拌机或转筒混合API和赋形剂。

片剂通过压缩过程制造。添加诸如粘合剂, 润滑剂, 着色剂, 调味剂和崩解改性剂的赋形剂。生产过程必须确保片剂具有所需的机械强度并且不会破碎。片剂可以是包衣的或未包衣的。未包衣的片剂由API颗粒和压制成片剂的赋形剂组成。各种物质用于包衣片剂, 从糖到蜡, 树胶, 增塑剂和调味剂。泡腾片含有酸或碳酸盐, 当与水混合时, 释放二氧化碳以分散药物材料。将释放调节剂添加到片剂中以改变药物释放的时间和持续时间。肠溶包衣用于保护药物不溶于胃的酸性环境(参见第5. 3. 2节)。

胶囊由用于封闭药物材料的壳组成。硬壳由明胶, 糖和水制成。软明胶壳具有额外的甘油或山梨糖醇以软化壁。粉末或液体可以填充胶囊壳。硬胶囊由两个预制的壳部分组成。将固体形式或糊状的API和赋形剂置于一个部分中, 然后用另一部分盖住。软胶囊主要填充液体并在一次操作中密封。有用于延迟释放或缓释应用的改良释放胶囊。另一种类型是特殊配制的壳, 其在胃中耐酸, 用于在肠中释放药物。

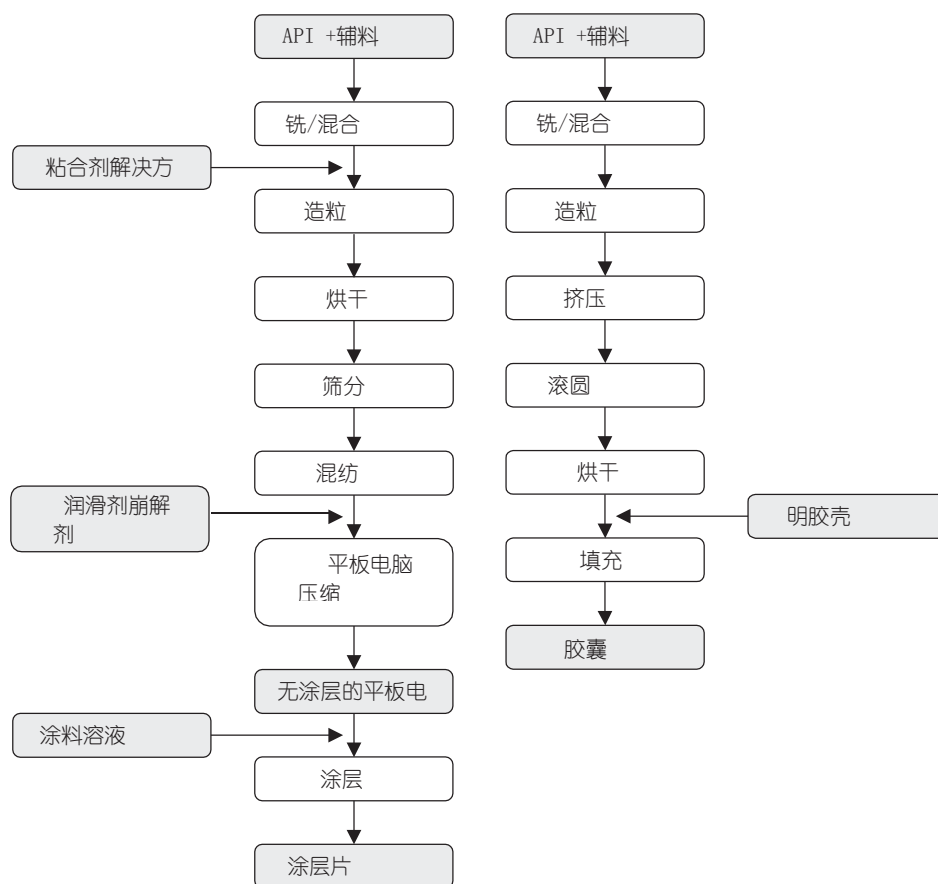


图10. 8片剂和胶囊的生产。

固体剂型制造的重要规格是溶解因子。该产品的配方和制造使其具有特定的溶出曲线，以实现最大效果。

液体：液体剂型分为几类：溶液，乳液和悬浮液。它们通过将API溶解在诸如水（纯净水），醇，甘油或乙二醇的溶剂中来制备。通常将调味剂，着色剂，抗氧化剂，防腐剂和用于稳定，乳化和增稠的试剂加入溶液中以制备所需的液体制剂。制备液体剂型的重要标准是分散的均匀性和防腐剂的有效性。

肠外营养：肠外营养最重要的标准是它们必须是无菌的注射或输注给药。添加赋形剂以使肠胃外给药与血液等渗，改善溶解度并控制溶液的pH。溶剂载体包括注射用水，无菌氯化钠，氯化钾或钙

氯化物溶液，以及非水溶剂，如醇，乙二醇和甘油。通常加入防腐剂，抗氧化剂和稳定剂以增强药物产品的性质。

制造在洁净室条件下进行。应用热，蒸汽，气体或辐射形式的灭菌过程（参见第9.7.6节）以确保药物中的微生物被破坏。对于可能被正常灭菌过程损坏的蛋白质类药物，该产品在无菌条件下生产。此外，基于蛋白质的药物可以冻干（冷冻干燥）以获得稳定性和更好的保质期。在注射之前，用无菌水重构冻干粉末。进行无菌和热原测试以确保肠胃外药物产品可安全注射。

吸入剂：吸入剂是加压剂型，其中粉末或液体药物物质通过推进剂以气溶胶或喷雾剂的精细分散体形式递送。通常，API的粒度在2–20 μm 的范围内用于递送至呼吸系统，而较大的尺寸用于局部应用。添加了诸如防腐剂，稳定剂和稀释剂的赋形剂。吸入剂的制造包括用API，推进剂，液体（如果需要）和赋形剂填充容器。容器上盖有阀组件和致动器，用于控制剂量。生产问题是防腐剂，容器泄漏和剂量输送控制的有效性。

软膏和乳膏：软膏用于皮肤局部治疗或被吸收到血液系统中以递送到目标区域。它们是根据预期用途通过将API与选定的软膏基质混合而获得的半固体制剂。这些碱包括凡士林，石蜡，矿物油，羊毛脂和二醇。通常添加防腐剂以确保软膏保持推荐的保质期。

乳膏比软膏粘稠。它们是API在乳液中的分散体。水包油和油包水乳液都有其应用。

10.6.2 包装和标签

将成品剂型包装到泡罩包装，瓶子，小瓶，注射器，气溶胶容器或管中。如今，包装具有防篡改设计，以确保包装的完整性。包装标签符合提交给监管机构的信息。图表10.17描述了FDA关于中间体，原料药和成品剂型的包装和标签的规定。

10.6.3 新鲜食品的) 低温运输系统

需要运输温度敏感的原材料和产品，如细胞系，培养基，大分子药物和疫苗，这意味着需要在运输过程中进行某种形式的控制。例如，用于生产的工作单元库

蛋白质可以在液氮（–196 °C）和蛋白质和蛋白质中转运

干冰疫苗（–78 °C）以保护材料的完整性。数据

记录仪用于记录运输过程中的温度，以提供证据

图表10.17 API和中间体的包装和标签（ICH（1997）API指南：良好生产规范）。还包括完成的剂型

- 包装和标签材料的收据，鉴定，检疫，取样，检验，测试，发布和处理的书面程序
- 装运和包装记录
- 适用于预期用途的容器，不能与中间体或API反应，添加或吸收，并保护内容物免于变质和污染
- 仅限授权人员使用标签
- 对发行和使用的标签数量进行调节
- 使用程序以确保正确的包装和标签
- 标签操作应防止混淆
- 检查容器和包装以确保使用正确的标签
- 带有密封件的运输材料，如果密封件被破坏，将提醒接收者可能发生变更。

货物保持在所需温度下，其功能完整性不受影响。

10.7 产品质量审查

制药公司有责任在制造药品时保持强大的GMP系统。定期对所有许可药品进行定期审查，以核实现有工艺的一致性，原材料和成品规格的适当性。这些审查将突出趋势并确定改进和整改的过程。审查应包括：

- 原料和初级产品接触包装材料
- 关键的过程控制和成品结果
- 所有失败的批次和他们的调查
- 重大偏差或不符合项。他们的调查和CAPA
- 对过程或分析方法进行的所有更改
- 制造变化
- 稳定性监测计划和不利趋势
- 退货，投诉和召回
- 以前的产品流程或设备纠正措施的充分性
- 营销授权和上市后承诺的变化
- 关键设备和公用事业的资格状态。

必须通过适当的管理评审在整个药品生命周期中管理过程性能和产品质量。该审查包括监管检查和调查结果，审计以及对监管机构作出的其他评估和承诺。

10.8 制造变化

制药公司必须始终确保GMP在制造药品时始终受到控制，并且流程，条件和规格与提交给监管机构的CMC信息一致（参见第10.1节）。实际上，随着时间的推移，流程，条件和规范都会发生不可避免的变化。这些变化的驱动因素是创新，持续改进，过程绩效和产品质量监控的结果，以及纠正和预防措施。

这些上市后批准变更被视为制造变化。如果需要事先批准重大变更，则立即通知或向当局提交制造变更。对于较小影响的微小修改，这些修订每年都会传达给当局。为了正确评估，批准和实施这些变更，公司必须拥有有效的变更管理系统。变更管理系统应基于合理的原则，如ICH Q10指南，药品质量体系所述，该体系描述了有效药品质量体系的综合模型。在美国，制造变化被分类为主要，中等或轻微，取决于它们对药品的特性，强度，纯度或效力产生不利影响的程度或可能性。确定变更的分类

基于风险的方法：

- 重大变化：具有可能对产品的安全性或有效性产生不利影响的变化。主要变更需要向FDA提交预先批准补充（PAS），FDA必须在分发使用此更改生产的产品之前批准。
- 适度变化：具有适度潜力的变化，对产品的安全性或有效性产生不利影响。中度变更要求在分发使用变更制作的产品之前至少30天提交受FDA影响的30天变更。
- 次要变更：对产品的安全性或有效性产生不利影响的最小变化。

在欧洲，变体的类型分为以下几种：

- 类型IA变化：任何明确定义的微小变化，将在实施后的12个月内得到通知
- 类型IAin变化：微小变化；在更改实施后立即通知

- IB型变化：微小变化；此程序也被视为通知，但监管机构评估在30天内进行；IB类型的变化需要在实施之前获得批准
- 第二类变更：上市许可持有人提议的文件的任何重大变更；II类变更是不符合IA类和IB类分类或标准的产品变更，但不是要求延长生产线或新的申请程序；第二类需要在实施前获得批准
- 生产线延期申请：一项重大变更，需要根据指令2001/83 / EEC第17条进行全面评估，并列于第1084/2003号和第1085/2003号条例附件II中。

图表10. 18给出了欧盟变化的一些例子。

10.9 案例研究#10.1

10.9.1 GMP合规性问题和药品供应短缺

FDA和其他监管机构的理想期望是符合GMP的制药行业，并在没有广泛的监管监督的情况下继续生产高质量的产品。实际上，GMP不合规发生并且可能导致产品召回并最终导致所需患者的药物供应短缺。后果可能导致未能治疗特定的医学病症，或者使用不太理想的，通常更昂贵的和不熟悉的替代医学产品，或者存在增加的错误可能性和更差的患者结果。

图10. 9显示了2007年至2013年美国产品召回的数量。召回的主要原因是：

- 2010年 - 杂质/降解产品，GMP偏差，未经批准的NDA / ANDA销售的产品
- 2011年 - GMP偏差，产品在没有经过批准的NDA / ANDA，杂质/降解产品的情况下上市销售
- 2012年 - 杂质/降解产物，GMP偏差，缺乏无菌保证
- 2013年（第二季度） - 缺乏对无菌，杂质/降解产物，颗粒物质存在的保证。

召回的一个重大后果是药物短缺，如图10. 10所示。数据显示大多数问题是由于无菌注射剂的问题。药物短缺的核心原因是：

- 质量问题（46%）
- 停产（14%）

图表10. 18欧盟制造变化的示例IA

类示例

- 与MAH，制造商，供应商（IAin）的身份和联系方式相关的纯粹行政变更
- 发明产品名称的变化（IAin - Centralized, 1B - Nat）
- 活性或赋形剂名称的变化（IAin）
- 制造商，有源供应商（IA）的名称或地址的变更
- 成品制造商/进口商的名称/地址变更（IAin - 负责批量发布，IA - 不负责）
- 删除活性，中间产品，成品，包装（IA）的生产基地
- 活跃制造商的变化（IA - 如果来自同一公司，II - 如果是另一家公司）。

注意：类型IA变化 - 对药品的质量，安全性或功效影响很小或影响不大的微小变化，并且在实施前不需要事先批准。这些变化不需要立即通知，并且每年都要进行报告。输入IAin变体 - 这些微小变化需要立即通知。

II型例子

- 增加新的治疗适应症或修改现有治疗适应症
- 特别针对新质量，非临床，临床或药物警戒发现的产品特征总结的重大修改
- 超出批准的规格，限制或验收标准范围的变更
- 对活性物质或成品药品的制造工艺，配方，规格或杂质特征进行重大改变
- 用于生物医药产品的活性物质的制造过程或部位的修改。

注意：II型变异 - 一种主要变异，不是延伸，可能对药品的质量，安全性或功效产生重大影响。

资料来源：欧洲药品管理局2014年数据，欧洲药品管理局对集中程序用户的授权后程序建议，见2014年5月25日，http://www.ema.europa.eu/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500003981.pdf

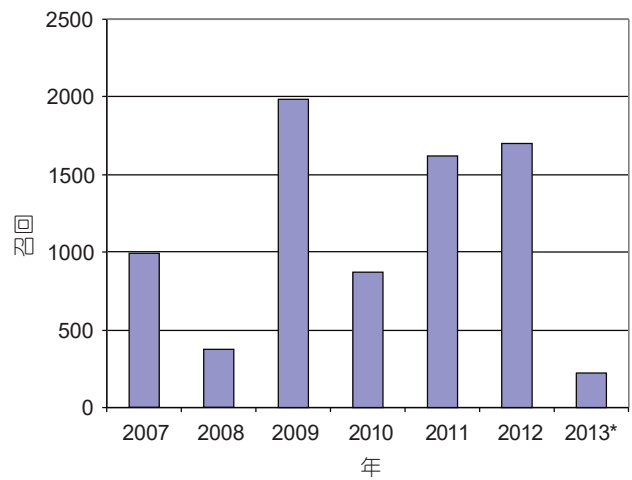


图10.9美国的药物召回（2007年至2013年）。注：2013 * - 仅限第二季度数据。

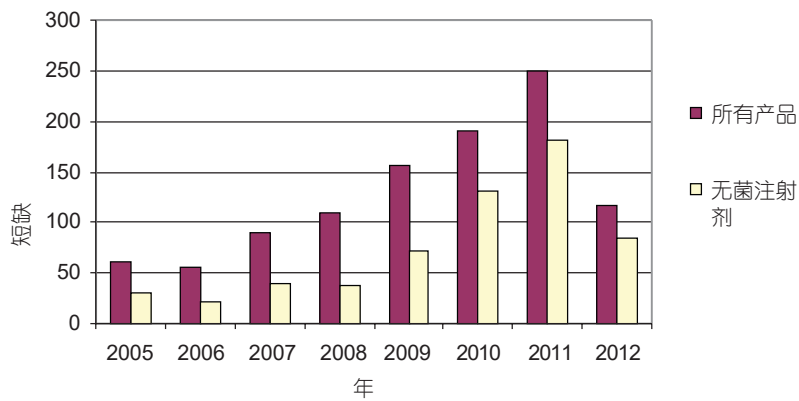


图10.10美国的药物短缺（2005年至2012年）。

- 原料（9%）
- 延迟/容量（6%）
- 制造场地损失（3%）
- 需求增加（1%）
- 其他人（21%）。

这些数据显示质量（GMP）问题导致严重的药物短缺。这个问题在欧洲是类似的。因此，监管机构面临着以下EMA所描述的两难困境：

- 在某些情况下，必须将有缺陷的药物留在市场上以防止挽救生命的药物短缺，因为没有可用的替代品，并且风险与

可能与缺陷产品接触的可能性低于与产品不可用性相关的风险

- 在某些GMP违规情况下，监管机构对生产现场采取措施的能力受到限制，以避免产品短缺。必须在质量差的流程或产品之间做出非常困难的风险-收益判断，或者根本不做任何产品
- 将患者转换为替代品也可能受到供应本身以外的因素以及监管者控制之外的因素的阻碍。

面对这种困境，FDA在2013年10月宣布了通过以下方式解决药物短缺的行动计划：

- 发布战略计划，以改善该机构对即将或现有短缺的应对措施，以及解决药物短缺根本原因的长期办法
- 发布拟议规则，要求所有医疗重要处方药的制造商通知FDA永久停产或暂时中断生产可能会破坏其供应。

通过该计划，FDA旨在：

- 与制造商合作调查导致制造中断的问题
- 确定可以弥补全部或部分缺口的其他制造商
- 加快检查和审查药品制造商提交的可能预防或减轻短缺的提交材料
- 改善FDA关于短缺的沟通
- 通过鼓励制造商参与减少短缺可能性的做法，明确制造商的角色和责任
- 更新FDA的内部程序，以响应潜在短缺的早期通知。

该计划还旨在解决制造和质量问题，这些问题在大多数情况下是药物短缺的根本原因，它们是：

- 更广泛地使用制造技术来协助评估制造质量，以及对高质量制造的激励
- FDA内部组织改进以关注质量，包括在CDER内提出的药品质量办公室
- 基于风险的方法，用于识别制造和质量问题的早期预警信号。

同样，欧盟有一个处理短缺的行动计划，其中包括“要求所有上市许可申请人提交制造业的风险分析

过程，识别任何弱点，并根据严重程度，提供应急计划和建议，以加强已发现的弱点“。

资料来源：1. 食品药品监督管理局2013年，FDA新闻稿：FDA对药物短缺采取两项重要行动，见2014年5月24日，<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm373044.htm>，2. Stearn, DW 2013, 合规与质量, GPHA技术会议, Rockville, MD, 2014年5月24日，<http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm374190.pdf>，3. 2012年欧洲药品管理局，关于制造/良好生产规范合规问题引起的药品供应短缺的反思论文，2014年5月24日，http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/11/WC500135113.pdf

10.10 案例研究#10.2

10.10.1 仿制药和生物仿制药

仿制药：从前面的章节我们知道仿制药是专利期满后的“创新者”或“品牌”药物的副本。这些仿制药是小分子药物，它们采用与创新药物相同的活性成分，剂量和给药途径配制而成。通常，它们的销售价格仅为制药公司为其专利产品收取的价格的一小部分。专利药物和仿制药的价格差异是由于创新制药公司为了发现和开发专利药物（包括临床前和临床试验）所花费的费用和风险而收回成本。当专利药物获得监管机构批准时，制药公司通常需要不到10年的时间来收回投资。相比之下，生产仿制药的公司不必投资于药物发现，也不必投入广泛的临床前和临床试验，这些都是将新药推向市场的必要条件。然而，他们确实需要证明生物等效性，与创新制药公司投入的费用相比，其成本微乎其微。

仿制药通过1984年在美国的药品价格竞争和专利条款恢复法案生效，通常被称为Hatch-Waxman法案，为美国国会寻求降低消费者药品价格的同时为仿制药的进入铺平了道路。鼓励仿制药竞争。从那以后，一旦创新药物的专利到期，就会出现许多仿制药。在美国，仿制药是根据联邦食品，药品和化妆品法案（FD&C法案）第505（j）节（参见图8.5）通过ANDA程序批准的。一个重要的标准是仿制药必须表现出与专利药物的生物等效性，即以相似的速度和程度吸收到体内。

在欧盟，根据第726/2004号条例第3（3）条，可以通过简化程序或集中程序来应用仿制药。如果有证据证明该产品是经批准的参考药物的通用副本，则申请人无需提供临床前试验和临床试验的结果。该通用药物被定义为一种药品：

- 含有与参考药品相同的活性物质定性和定量组成

- 具有与参考药品相同的药物形式
- 适当的生物利用度研究证明了其生物等效性。

生物仿制药：生物仿制药，或在某些情况下称为生物仿制药和后续生物制剂，根据定义是非专利生物制药/生物制剂的拷贝。对术语缺乏共识：生物仿制药，生物仿制药和后续生物制剂，充分证明了该领域的不确定性。问题源于这样一个事实，即生物制剂本质上并不像小分子药物那样明确，因此难以准确描述。它们对加工和储存条件敏感，例如pH，压力，温度，混合速度，以及添加的营养素和生长因子；所有这些都会影响细胞如何生长和表达蛋白质。此外，已知蛋白质经历翻译后修饰（糖基化，硫酸化，乙酰化，磷酸化等），其影响氨基酸如何在其3D结构中折叠和相互作用。目前，基于蛋白质的药物制造商必须证明产品的可比性，如果他们改变他们的过程。这表明产品保持纯净，安全和有效，无论变化如何，并且它们受制造商控制。

因此，关于这些蛋白质药物的相似性的争论比比皆是。将这些蛋白质称为生物仿制药或生物仿制药，考虑到这些蛋白质具有数千个原子，其分子量通常超过40kDa，具有复杂的构建体，相比之下，名义上小于0.5kDa的小分子具有相对简单的结构。

这场辩论特别相关，因为rDNA技术生产的这些第一代生物制剂中的一些已经脱离专利，如下表10.3所示，仿制药行业的目标是进入这个市场，同时监管当局面临压力努力使患者能够负担得起药物。

尽管可用于表征和测试蛋白质分子的许多测定和技术，例如肽图谱，蛋白质测序，碳水化合物分析，电泳，ELISA，质谱等，但它们不是用于小分子药物的确定方法。因此，相似性的测试没有明确定义。然而，随着技术的进步，这种相似性的概念和过程对结构产生巨大影响正在受到挑战。提供的实例是来自不同来源的人类生长激素（hGH），这些激素均已被批准并且在治疗效果方面似乎相似：它们由Pharmacia和Ferring使用标准大肠杆菌，Eli Lilly和Novo Nordisk以及E的特殊菌株生产。通过在小鼠细胞系中表达大肠杆菌和Serono。

在2010年之前，美国没有关于生物仿制药批准的立法。2006年，FDA批准了第一种重组Omnitrope（生长激素），一种用于儿童长期治疗的生长激素，用于生长激素缺乏的成人生长障碍和替代治疗。通过与1995年批准的产品Gonotropin进行比较，Omnitrope被批准为生物仿制药。

2010年，一项新法案“患者保护和平价医疗法”为FDA提供了批准生物仿制药的权力。文件，工业指南 - 科学

表10.3面向生物仿制药挑战的生物制剂产品

产品类别	领先品牌	公司	欧盟专利到期	美国专利到期日
促红细胞生成素 α	Epogen的/ Procrit的// Eprex/Erypo	Amgen公司/ J&J	过期	过期
促红细胞生成素 β	NeoRecormon的	罗氏/惠氏/中外	过期	过期
干扰素 β 1-A	Avonex, Rebif	Biogen Idec, Serono	过期	过期
干扰素 β 1-B	倍泰龙	拜耳 (先灵)	过期	过期
粒细胞集落 刺激因素	优保津	安进	过期	过期
干扰素 α -2b的	内含子A.	先灵葆雅	过期	过期
干扰素 α -2a的	的Roferon-A	凯龙	过期	过期
可溶性TNF- α 接收器	恩布雷尔	安进/惠氏	过期	过期
TNF- α 抗体	单抗	Centocor公司, 先灵葆雅 和田边	过期	过期
CD20抗体	美罗华/利妥昔单 抗	基因泰克/罗氏	过期	2015
ErbB2受体 抗体	赫赛汀	基因泰克/罗氏	2014	2014
EGFR抗体	爱必妥	BMS	过期	2015
VEGF抗体	阿瓦斯丁	罗氏	2019	2017

资料来源: Ledford, H 2007, "Biotechs go generic: 相同但不同," Nature, 449, 第274-276页。
经Macmillan Publishers Ltd. 许可转载

2012年2月, 展示参考产品生物相似性的考虑因素提出了FDA确定生物相似性的方法。为了建立生物相似性, 应该对所提出的产品和参考产品在结构, 功能, 动物毒性, 人体药代动力学 (PK) 和药效学 (PD), 临床免疫原性以及临床安全性和有效性方面进行比较。尽管临床研究没有创新参考产品那样广泛, 但FDA希望申请人证明“生物产品和参考产品在安全性, 纯度和效力方面没有临床意义上的差异。产品”。

在欧盟, 生物仿制药的监管框架详见于: 类似生物医药产品指南, 2005年10月。EMA承认生物仿制药与仿制药不同, 这种生物制剂需要在上市许可之前进行严格的测试。申请人需要提出“可比性研究, 以产生证据证明新的类似生物医药产品和所选参考医药产品在质量, 安全性和功效方面的相似性质

在社区授权“。由于疫苗和过敏原的复杂性，EMA只会根据具体情况考虑这种类型的生物仿制药。

资料来源：1。2012年食品药品监督管理局，工业指南 - 展示参考产品生物相似性的科学考虑因素，2014年5月24日，<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>, 2。欧洲药品管理局2005年，类似生物医药产品指南，2014年5月24日，http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf

10.11 重点摘要

1. 使用有机合成方法生产小分子药物，而大分子药物主要来自活细胞，例如微生物和哺乳动物细胞。
2. 监管机构检查GMP设施以确保符合GMP要求。FDA进行监督和合规检查。采用基于系统的方法：质量，设施和设备，材料，生产，包装和标签，以及实验室控制。FDA-483表格中存在缺陷，如果未解决，可能会导致警告信和同意法令。
3. 通常使用诸如氧化还原，酸碱，卤化，烷基化和取代的反应来生产小分子药物。称为API的所得药物物质从溶剂中回收和纯化。更近期的方法旨在分离手性化合物以改善药物 - 靶标相互作用。
4. 大多数大分子药物是使用rDNA技术在微生物，昆虫或哺乳动物细胞培养系统中产生的。将表达所需药物分子的外源基因插入质粒载体中，然后将其导入微生物或哺乳动物细胞并在富含营养的培养基中生长。通过一系列色谱纯化步骤回收药物分子。由于最终产品对环境因素敏感，因此不适合最终的热灭菌。因此必须实施这些无菌过程以防止污染。
5. 将纯化的药物物质与赋形剂混合成最终的剂型：固体，液体，肠胃外，吸入剂和软膏和乳膏，然后包装和标记并运输以便分发。
6. 不遵守GMP可能导致药物召回和药物短缺。患者可能因药物短缺而受到不利影响。FDA和EMA正在推出新的行动计划，以应对GMP违规和药物短缺。
7. 随着新药脱离专利，生产仿制药并越来越多地与新药竞争。然而，由于药物分子的复杂性，生物仿制药（参见第10.10节）受到监管机构的密切审查，只有少数人获得批准。

10.12 检视问题

1. 区分小分子和大分子药物的生产过程。
2. 描述基于系统的FDA检查方法，参考监督和合规检查计划。
3. 解释选择的小分子药物的反应合成和纯化步骤。
4. 讨论测试和表征细胞系和细胞库的重要性。
5. 为什么需要从细胞培养基中去除牛血清？
6. 区分不同类型的色谱柱用于蛋白质纯化的特征。
7. 解释生物仿制药的含义以及批准这些药物的法规地位。

10.13 简短的回答和解释

1. 参见第10.1, 10.4和10.5节：小分子药物和大分子药物活细胞的有机合成路线。
2. 请参阅第10.3节。
3. 参见第10.4节和附件10.6至10.10。
4. 由于活细胞是复杂的，因此有必要确定它们具有已知的历史并且没有当与这些药物分子一起施用可能对药物分子和人类具有有害作用的组分和病毒。
5. 参见附录10.13。
6. 参见附件10.15。
7. 请参阅第10.10节。监管机构已经颁布了生物仿制药批准的立法。至少可比性研究和某些临床数据是必要的。对于更复杂的分子，将根据具体情况对生物仿真应用进行审查。

10.14 进一步阅读

- Bennett, B和Cole, G (eds.) 2003, *Pharmaceutical Production: An Engineering Guide*, Institution of Engineers, Warwickshire, UK.
- Blacker, AJ和Williams, MT (eds.) 2011, *Pharmaceutical Process Development: Current Chemical and Engineering Challenges*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK.
- Butler, M (ed.) 2007, *Cell Culture and Upstream Processing*, Taylor&Francis, New York, NY.
- channarayappa 2007, *分子生物技术：原则与实践*，大学出版社，印度海得拉巴。
- Davis, JM 2011, *Animal Cell Culture: Essential Methods*, John Wiley&Sons, Hoboken, NJ.
- Ellery, T和Hansen, N 2012, *制药生命周期管理：充分利用每个品牌*, John Wiley&Sons, Hoboken, NJ.

- 欧洲药品管理局 2005 年, 类似生物医药产品指南, 2014 年 5 月 24 日, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf
- 欧洲药品管理局 2007 年, 良好生产规范: 集中程序监管检查结果分析, 2014 年 5 月 25 日, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500005009.pdf
- 2012 年欧洲药品管理局, 关于制造业/良好生产规范合规性问题引起的药品供应短缺的反思论文, 2014 年 5 月 24 日, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/11/WC500135113.pdf
- 欧洲药品管理局 2014 年, 欧洲药品管理局对集中程序用户的授权后程序建议, 见 2014 年 5 月 25 日, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC50000381.pdf
- 食品和药品管理局 1991 年, 生物技术检验指南参考资料和培训援助, 2014 年 5 月 25 日, <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm0741.htm>
- 食品和药品管理局 1993 年, 药物制造商剂量检查指南 - CGMPR, 2014 年 5 月 25 日, <http://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/ucm074927.htm>
- 食品和药品管理局 1994 年, 无菌药物制造商检查指南, 2014 年 5 月 25 日, <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074930.htm>
- 2012 年食品药品监督管理局, 工业指南 - 展示参考产品生物相似性的科学考虑因素, 2014 年 5 月 24 日, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm29128.pdf>
- 食品和药品管理局 2013 年, FDA 新闻稿: FDA 对药物短缺采取了两项重要行动, 2014 年 5 月 24 日, <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/news公告/ucm37304.htm>
- 食品药品监督管理局 2014 年, 行业指南 - CMC Postapproval 制造业变更将在年度报告中记录, 见于 2014 年 5 月 25 日, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM217043.pdf>
- Gad, SC 2008, 制药生产手册: 法规和质量, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.
- Gosling, JP (ed.) 2000, Immunoassays: Practical Approach, Oxford University Press, UK. 1997 年国际协调会议, 细胞的推导和表征用于生产生物技术/生物制品的基材, Q5D, 观察 2014 年 5 月 25 日, http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5D/Step4/Q5D_Guideline.pdf
- 国际和谐会议 1999, 规格: 生物技术/生物制品的测试程序和验收标准, Q6B, 2014 年 5 月 25 日, http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B_Guideline.pdf
- 1999 年国际和谐会议, 规格: 新药物和新药产品的测试程序和验收标准: 化学物质, Q6A, 2014 年 5 月 25 日, http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/guideline/q6a/q6a-step4/q6astrap.pdf

国际协调会议2004年, 生物技术/生物制品的制造过程变化可比性, Q5E, 2014年5月25日,
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf

国际和谐会议2008, 药品质量体系, Q10, 2014年5月25日,
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf

Jayapal, KP, Wlaschin, KF和Hu, WS 2007, '来自CHO细胞的重组蛋白疗法
 - 20年, 计算', 化学工程进展103, 第40-47页。

Johnson, DS和Li, JJ (eds.) 2007, The Art of Drug Synthesis, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ. Merz, KM, Ringe, D和Reynolds, CH (eds.) 2010, Drug Design: Structure-and Ligand-Based
 方法, 剑桥大学出版社, 英国剑桥。

Stearn, DW 2013, 合规与质量, GPHA技术会议, Rockville, MD, 2014年5月24日,
<http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedical> 产品桑托巴科
 /ccm37419. pdf

Thomas, G 2013, Medicinal Chemistry: An Introduction, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.
 2014年美国药典会议, 美国药典37和国家处方集32, 美国药典会议, 罗克维尔, MD。

Walsh, G和Murphy, B (eds.) 2010, Biopharmaceuticals, a Industrial Perspective,
 Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands.

未来的前景

11.1 过去的进展和未来的挑战

在过去二十年中，药物的发现和发展经历了惊人的变化。许多领域的进步推动了这些，特别是细胞和分子生物学，重组DNA技术，基因组学，蛋白质组学，生物和化学信息学，以及实验室设备和自动化。随着这些进步，监管要求发生了变化，目的是以有效的方式为需要药物的人批准药物。在协调法规方面也取得了很大进展，采用了某种形式的国际监管标准，以期降低监管成本并加快审批速度。新的高效制造技术和工艺使得能够生产更纯净，更有效的药物。

在这种进步的背景下，制药业在许多领域也面临着前所未有的挑战。尽管为研发投入了大量投资，但新药的管道正在枯竭。药物的发现和开发速度不足以填满管道。产生更多重磅炸弹药物的前景并不令人鼓舞。诸如组合化学和高通量筛选等技术尚未达到加速药物发现的期望。临床试验变得更加复杂，冗长且昂贵。仿制药和生物仿制药的竞争正在加速。此外，还需要适当考虑道德，社会，政治和知识产权问题。还有更多不同的问题，如基因治疗，克隆，知识产权，

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。

©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

可持续生物多样性，转基因生产系统，生物恐怖主义，治疗成本和生活质量，这些都是行业面临的挑战。

在本章中，我们将讨论其中一些问题以及未来几十年可能发生的事件。

11.2 小分子药物

发现小分子药物有两种不同的途径：（i）来自天然来源和（ii）来自合理设计。

11.2.1 天然产物的药物

来自天然产品的药物的支持者认为，天然来源提供了大量的化合物。这些具有无数化学组成和结构的化合物可作为许多药理活性铅化合物的储库。

如图表3.2所述，现在已制定法规，以保护环境中的天然产品收集。自然栖息地的生物勘探必须考虑到1993年“生物多样性公约”，必须尊重各国对其生物资源的主权权利。

迄今为止，收集的正常来源是陆地栖息地。然而，海洋生物勘探代表了一个巨大且相对未开发的区域，可能会加剧。图表11.1描述了海洋栖息地的多样性和生命形式以及源自该来源的几种药物的例子。

可以设想，实验室设备和测定系统将继续在天然产物的药物发现中发挥关键作用。尽管高通量技术每天能够筛选数十万个样品，但仍将继续推动更高密度的筛选吞吐量。将继续开发液体分配的更小型化和更具体和灵敏的分析系统。较大的化合物库和更全面的数据库将为扩大化学多样性的界限提供另一种自然进展，希望在这些边界内找到候选药物。

11.2.2 来自Rational Design的药物

使用诸如X射线晶体学，核磁共振，生物信息学，计算化学和组合化学等技术尚未充分发挥其设计安全有效药物的巨大潜力，并取得了很高的成功率。额外使用微阵列和蛋白质组学来鉴定引起疾病的靶标将有助于更好地定义药物靶标并鉴定可能的结合位点。这些技术平台的组合提供了强有力的手段来测试潜在的候选药物及其与假定目标的相互作用，最终目的是中断或转移疾病途径。

理性药物设计经常被引用的限制是在所检查的化合物库中缺乏生物多样性和化学空间（自然界中各种可能的化学组成，估计高达 10^{100} 不同的化合物）。使用

图表11.1 海洋生物勘探

生命有34个基本门：17个出现在陆地上，32个出现在海中（包括一些重叠），在海洋生物形式中发现了更多的化学多样性。其中大部分来自无脊椎动物 – 海绵，被囊类动物和软体动物。一些来自海洋生物形式的化合物非常有效，因为这些生物体必须保护自己免受大量稀释化合物的水的侵袭。

气候条件的范围，从热带水域到寒冷的北极海洋，浅层大陆架到具有高压和低氧含量的巨大海洋深度，意味着生物多样性的生命形式潜在巨大。

海洋生物形式的核准药物清单如下：

化学合成物	品牌	海洋生物机制	治疗区
布伦妥昔单抗 (sgn-25)	阿德特里斯	软体动物 嵌合 靶向癌细胞 上表达的 CD30的单克 隆抗体	霍奇金淋巴瘤，间 变性大细胞淋巴 瘤
阿糖胞苷（阿拉伯 呋喃糖苷胞苷）	细胞-u	海绵 干扰 DNA合成	急性髓性白血病，非 s淋巴瘤
布林 特拉贝泰丁（埃特 尼西丁 743）	哈拉文 永德利斯	海绵 癌细胞凋亡 被囊动物 DNA骨干 切割和细胞 凋亡	转移性乳腺癌 软组织肉瘤，卵 巢癌

资料来源：改编自1. Willis, RC 2002, “Nature’s pharma sea”, *Modern Drug Discovery*, 5, pp. 32-38,
2. Newman, DJ和Cragg, GM 2014, “海洋来源的临床和晚期临床前发展的抗癌疼痛控制剂”,
Marine Drugs, 12, pp. 255-278。

先进的软件，以及用于模拟的人工智能，是扩展化学空间和提供更多样化学结构的重要工具，用作支架以测试潜在的候选药物。可能有更多有用的规则，例如Lipinski的规则（参见第3.3.4节），用于测试支架和要连接的官能团。智能，信息丰富的系统的发展将是合理设计技术平台成功的关键。具有手性选择性的组合化学将有助于设计和

更迅速地产生强效药物。随着这两个研究领域的发展，预计增加的贡献将来自siRNA和系统生物学。

甲磺酸伊马替尼（格列卫，诺华），扎那米韦（Relenza，葛兰素史克）和奥司他韦（达菲，罗氏）是药物的例子（图表3.7和3.11），显示了合理药物设计的成功贡献。最近的一个例子是依鲁替尼（Imbruvica，Pharmacyclics），它是使用合理的药物设计方法发现和开发的（图表11.2）。它通过了FDA通过突破性疗法指定批准用于治疗套细胞淋巴瘤（MCL）和慢性淋巴细胞白血病（CLL）。

11.3 大分子生物制药

用于生产大分子蛋白质药物的生物制药行业在过去30年中呈指数增长（参见图4.1）。生命科学知识库每14个月翻一番。分子生物学使得许多类型的蛋白质在不同的细胞系统中表达。现在可以广泛获得用于生产一致，纯净和有效的生物药物的制造方法。

迄今为止，大多数批准的基于蛋白质的药物用于替代疗法，治疗和预防。用于替代疗法的产品是天然蛋白质的重组形式，例如胰岛素和促红细胞生成素。它们的特征和功能相对明确且已知。生物制药，如用于治疗的抗体和用于预防的疫苗更复杂，需要更多的测试和表征。对表达系统的可靠性，无污染和保真度的控制是生产这些抗体和疫苗的关键策略。

生物制药的高成本部分归因于无菌制造工艺的严格要求，细胞系的低生产率，严格的过程控制以及蛋白质的稳定性/敏感性问题。一些努力可能旨在开发更强大的蛋白质表达系统，高生产力细胞系，更好的控制参数以实现有效和可靠的制造过程，以及更稳定的制剂。使用转基因植物和动物生产生物制药是另一项技术发展，也可能降低制造成本（参见第11.12节）。

大多数预测预测，我们正处于为各种治疗方法看到更多有效和有效的生物制药的门槛。一个例子是免疫治疗药物的出现，它可以刺激身体自身的免疫系统，在抗击疾病，特别是癌症方面更好或更聪明地工作（图表11.3）。

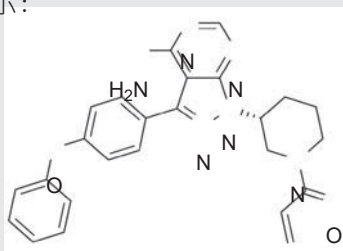
11.4 传统药物

尽管发现并开发了许多新的“西方”药物，仍然需要传统医学（TM）。TM也称为补充医学（CM）或替代医学（AM）。当仍有未满足的需求需要填补时，TM需求可能会持续。西方毒品的困境是制药公司必须确保合理回报股东的投资。同

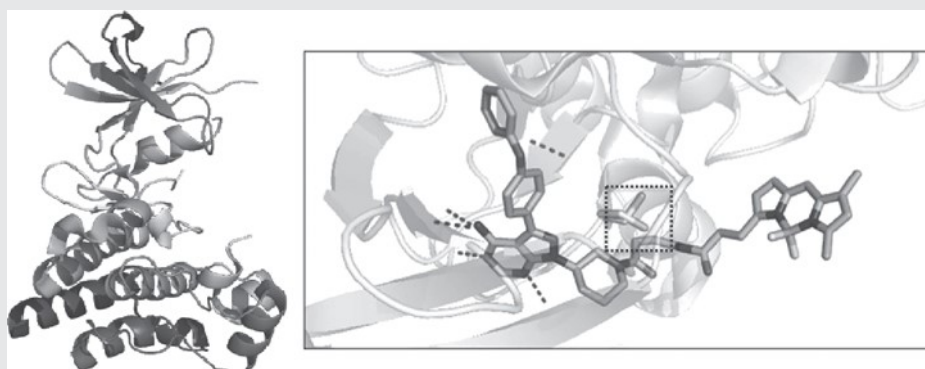
图表11.2 Imbruvica

Imbruvica（依鲁替尼）是布鲁顿酪氨酸激酶（BTK）的抑制剂。它于2013年被FDA批准用于治疗套细胞淋巴瘤（MCL - 一种罕见的非霍奇金淋巴瘤）和2014年的慢性淋巴细胞白血病（CLL—成人中最常见的白血病）。

Imbruvica是一种白色粉末，其经验式为 $C_{25}H_{24}N_6O_2$ ，分子量为440.50。Imbruvica的化学名称是1 - [(3R) -3- [4-氨基 - 3- (4-苯氧基苯基) -1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基] -1-哌啶基] -2-丙烯-1-酮。化学结构如下所示：



Imbruvica与BTK中的半胱氨酸残基形成共价键，如下图所示：



BTK分子

Imbruvica与半胱氨酸残基结合（虚线方形）。与O和N原子的氢键以虚线显示（左）。荧光染料附着在Imbruvica（右）以增强成像。

BTK是B细胞抗原受体（BCR）和细胞因子受体途径的信号分子，其导致恶性肿瘤的发展。Imbruvica和BTK之间的相互作用阻止细胞表面受体和细胞核内基因之间的信号传导链。这导致恶性B细胞增殖的停止。

Imbruvica作用机制开辟了BTK靶向抗癌药物开发的新研究领域。

资料来源: Turetsky, A et. al. 2014年, '使用不可逆抑制剂的布鲁顿酪氨酸激酶的单细胞成像', 科学报告, 第4782号条款, doi: 10.1038/srep04782, 2014年6月8日, <http://www.nature.com/srep/2014/140424/srep04782/full/srep04782.html>。来自L. de Lartigue J 2014的数据, 第一个BTK抑制剂的成功开启了B细胞恶性肿瘤的新选择, *OncLive*, 6月8日, 2014, <http://www.onclive.com/publications/Oncology-live/2014/February-2014/Success-of-First-BTK-inhibitor> - 打开 - 新 - 选项功能于B细胞恶性肿瘤; 2. 食品和药物管理局2013年, Imbruvica, 2014年6月8日, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205552lbl.pdf.

图表11.3 免疫疗法

美国癌症协会将免疫疗法定义为:

“使用人体免疫系统某些部分来对抗癌症等疾病的治疗方法。”

这可以通过 -

- 刺激身体自身的免疫系统, 更加努力或更聪明地攻击癌细胞
- 提供免疫系统成分, 如人造免疫系统。

最近已批准许多免疫治疗剂用于治疗癌症。其中包括用于治疗前列腺癌的Provenge (sipuleucel-T) 和Zytiga (阿比特龙), 以及用于治疗转移性黑色素瘤的Yervoy (ipilimumab) 和Zelboraf (vemurafenib)。

有关这些药物的一些细节是:

- Provenge: 治疗是一个三步过程: (i) 提取患者的白细胞, (ii) 将白细胞与免疫信号因子 (粒细胞巨噬细胞刺激因子, Provenge) 一起孵育, (iii) 将孵育的产品注入患者体内。
- Zytiga: CYP17裂解酶的小分子抑制剂。该酶在睾丸, 肾上腺和前列腺肿瘤组织中表达, 并且是雄激素生物合成所必需的。
- Yervoy: 一种单克隆抗体, 可刺激细胞毒性T淋巴细胞靶向并摧毁癌细胞。它被批准用于治疗转移性黑色素瘤, 目前正在进行治疗非小细胞肺癌, 小细胞肺癌, 膀胱癌和前列腺癌的临床试验。

- Zelboraf：一种小分子B-Raf酶抑制剂：第一种使用基于片段的铅发现平台设计的药物。

免疫治疗的另一个发展是nivolumab。免疫反应需要人体内的T细胞（参见图4.7）。许多癌细胞产生称为“程序性细胞死亡1配体1（PD-L1）”的分子。PD-L1附着于T细胞表面上的PD-1受体并杀死T细胞或使其无效。Nivolumab靶向PD-L1，从而阻止其与PD-1结合，并使T细胞免于对癌细胞产生免疫应答。



资料来源：2014年6月9日，美国癌症协会2014年，什么是免疫疗法？
<http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/immunotherapy/> 免疫治疗 - 什么 - 是免疫治疗；2. 食品药品监督管理局2010年，Provenge，2014年6月9日，
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/批准产品/ucm210031.pdf>；3. 食品药品监督管理局2011年，Zytiga，2014年6月9日，
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202379s004lbl.pdf；4. 食品和药品管理2011年，Yervoy，2014年6月9日，
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/标签/2012/125377s033lbl.pdf；5. 2014年6月9日，Zelboraf的食品和药品管理局，
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm364374.htm>；6. Mkrtichyan, M等人。2013年，'抗PD-1抗体显着提高单核细胞增生李斯特菌（Lm）-LL0免疫疗法的疗效，Journal of Immunotherapy of Cancer, 1: 15, doi: 10.1186 / 2051-1426-1-15。

许多药物发现和开发计划耗资数十亿美元，大多数制药公司专注于具有巨大市场潜力的重磅炸弹药物。因此，对于通过诸如TM的其他手段来填充的许多疗法的治疗方法是开放的。

另一种对西方药物的看法是不利影响。有时人们认为西方医学类似于“大锤”方法而不是使用TM的更全面的方法。西药的成本可能过高，特别是对于那些没有全面医疗保健系统的国家的患者。例如，用聚乙二醇化干扰素治疗丙型肝炎或用于结肠癌的抗体每年可能花费数万美元。西方药物在某些情况下的局限性，如抗生素耐药性，也出了问题，为人们考虑TM铺平了道路。

为了使TM被接纳为主流医疗，必要的方案是将TM科学方法和控制应用于TM开发，评估和生产。许多用于高通量筛选（HTS）和测定系统的工具可用于测试TM的功效，类似于筛选天然产物的不合理方法。药理学研究必须按照良好实验室规范（GLP）进行。

种植和收获传统草药和植物的条件是变异和污染的来源。良好农业规范（GAP）要求尽量减少污染，例如消除重金属，使用经批准的肥料，以及改进农业方法以确保活性成分的一致生产水平。气候变化和加工条件等因素也可能影响TM的质量。基于科学的开发和生产可靠，一致和有效的TM需要更好的表征方法以及良好生产规范（GMP）。

经过验证的质量，功效和安全性有助于保持身体健康。认识到TM的贡献，世界卫生组织（WHO）制定了世界卫生组织2014 - 2023年传统医学战略，旨在帮助成员国制定法规，利用有效的TM并应用安全措施来改善患者的健康和福祉。摘要见附件11.4。

一些监管机构已经预见到TM的未来影响并制定适当的指导方针。欧盟对传统草药产品有立法。另一个例子是澳大利亚治疗用品管理局，它已经建立了一个控制TM监管实践的CM部门。

图表11.4 2014 - 2023年世卫组织传统医学战略

为TM战略提出了两个关键步骤：

- 成员国应该在自己的国家情况下定义并更好地了解TM
- 成员国应为那些满足其人民健康需求的TM制定政策，法规和指南。

为实现这些关键步骤，世卫组织建议成员国：

- 通过适当的国家政策建立积极管理TM的知识库
- 通过规范产品，实践和从业人员，加强TM的质量保证，安全性，正确使用和有效性
- 通过将TM服务纳入卫生服务提供和自我保健服务，促进全民健康覆盖。

资料来源：世界卫生组织2013年数据，世卫组织2014 - 2023年传统医学战略，2014年5月31日，http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/92455/1/9789241506090_eng.pdf?ua=1

11.5 个性化医疗

挑战在于，有一天，药物将为个人量身定制，并适应每个人自己的基因构成。通过这种方式，药物将被最佳地使用，并且如果不消除，则不利事件被最小化。环境，饮食，年龄，生活方式和健康状况都会影响一个人对药物的反应，但是对一个人的基因构成的理解被认为是创造个性化药物的关键。

可以收集和分析个体的血液样本。通过对单核苷酸多态性和药物基因组学的研究，可以确定导致疾病的基因。结果将显示个体的疾病状况或某些疾病的倾向。通过这种方式，可以规定治疗或预防措施。图表11.5显示了遗传构成的差异如何影响药物对个体的有效性的一个例子。

图表11.5遗传变异

单核苷酸多态性（SNP）是个体之间的DNA序列变异。SNP是人类变异的最常见形式，大约每千碱基发生。平均而言，整个基因组中两个个体之间存在约5–10百万个SNP。SNP与各种医学病症相关。研究不同人群中SNP模式的差异可能有助于预测疾病风险和对治疗的反应。因此，希望SNP的知识将改善医疗和护理。

资料来源：Barnes，MR和Breen，G（eds。）2010，Genetic Variation：Methods and Protocols，Springer，New York，NY。

在一项研究中，来自美国纳什维尔范德比尔特大学的研究人员比较了34名患者对 β 受体阻滞剂阿替洛尔的反应。所有患者的遗传变异都会影响受体结合的构建模块之一

β -受体阻滞剂，影响受体对药物结合的反应方式。

13种有一种遗传变异，Gly389，21种有另一种变异，叫做Arg389。

与Gly389患者相比，患有Arg389变体的患者的静息血压和心率显着降低，这表明该药物对他们更有效。然而，这一发现仅在休息时才适用，而不是在运动期间。

资料来源：Sofowora，GG等人的数据。2003年，'常见的 β 1-肾上腺素能受体多态性（Arg389Gly）影响血压对 β -阻滞的反应'，临床药理学和治疗学，73，pp. 366–371

据设想，由于药物是针对特定人群设计的，因此也可能产生更便宜和更实惠的药物。临床试验可能会大大缩短并节省数百万美元。可能不再需要大型患者群体试用药物。这些药物也可以更快地引入市场，以治疗需要这种定制药物的人。

1998年批准曲妥珠单抗（赫赛汀）是第一种使用遗传生物标志物治疗HER-2阳性转移性乳腺癌女性的疗法。表11.1列出了所选药物及其各自生物标志物的清单。最近的个性化药物是Kalydeco，该药物于2012年被FDA批准用于患有G551D基因突变的囊性纤维化患者。

11.6 基因治疗

目前，基因疗法的潜力仍然存在差距。已经针对诸如严重联合免疫缺陷病（SCID，“泡泡婴儿”综合征），镰状细胞贫血症，囊性纤维化，家族性高胆固醇血症和戈谢病等疾病进行了基因治疗临床试验。

基因治疗的目的是提供健康的基因来代替那些缺失或有缺陷的基因。基因治疗成功的关键之一是用于转运基因的载体（参见4.6节）。另一个关键的成功因素是对基因的作用和功能理解。在估计的20,500个人类基因中，我们知道相对较少的功能。虽然镰状细胞性贫血和囊性纤维化等某些疾病是由单一基因引起的，但还有其他疾病可能是多种基因疾病的结果，必须研究这些基因的关系。

基因治疗有两种类型：体细胞和生殖细胞基因治疗。体细胞是非生殖细胞，因此，体细胞基因治疗仅影响个体。基因的变化不会传递给下一代。生殖细胞基因治疗涉及生殖细胞，精子和卵子的变化，结果是新基因传递给后代。虽然大多数研究人员支持对体细胞基因治疗的研究，但对生殖细胞基因治疗的看法存在差异。例如，道德问题是：

- 如果基因疗法可以弥补缺失或有缺陷的基因，为什么它不能应用于生殖细胞基因治疗以阻止错误传递给后代，例如亨廷顿氏病？
- 基因治疗费用昂贵。谁决定哪个患者接受治疗？谁支付治疗费用？

有关基因治疗的更多信息，请参阅附录4.16, 6.17和11.15。

11.7 克隆和干细胞

克隆可分为治疗性克隆和生殖性克隆。治疗性克隆是干细胞研究的同义词。在适当的控制 and 环境下，

表11.1 选定的药物及其遗传生物标志物

药物	原始批准 日期	治疗区	生物标记物
三氧化二砷	2000	肿瘤科	PML /RAR α
维甲酸	1995	肿瘤科	PML /RAR α
Brentuximab Vedotin	2011	肿瘤科	CD30
卡培他滨	1998	肿瘤科	DPD
氟尿嘧啶	1998	肿瘤科	DPD
西妥昔单抗	2004	肿瘤科	表皮生长因子受体;喀斯特
帕尼单抗	2006	肿瘤科	表皮生长因子受体;喀斯特
克里唑蒂尼	2011	肿瘤科	ALK
地尼白介素	1999	肿瘤科	cd25/2
依西美坦	1999	肿瘤科	埃尔普勒
氟维司群	2002	肿瘤科	埃尔普勒
来曲唑	1997	肿瘤科	埃尔普勒
伊马替尼	2003	肿瘤科	c-kit、pdgfr、FIP1L1
拉帕替尼	2007	肿瘤科	赫赫2
帕妥珠单抗	2012	肿瘤科	赫赫2
曲妥珠单抗	1998	肿瘤科	赫赫2
依维莫司	2009	肿瘤科	赫赫2
尼罗替尼	2007	肿瘤科	Ph染色体
达沙替尼	2006	肿瘤科	Ph染色体
伊马替尼卜	2003	肿瘤科	Ph染色体
拉布立酶	2002	肿瘤科	G6PD
托西莫	2003	肿瘤科	CD20抗原
威罗菲尼	2011	肿瘤科	布拉夫
西酞普兰	1998	精神病学	CYP2C19
丙戊酸	1978	精神病学	UCD
匹莫齐特	1984	精神病学, 神经病学	CYP2D6
阿立哌唑	2002	精神病学, 神经病学	CYP2D6
伊潘立酮	2009	精神病学, 神经病学	CYP2D6
丁苯那	2008	精神病学, 神经病学	CYP2D6
疏利达嗪	1962	精神病学, 神经病学	CYP2D6
伊瓦卡费托	2012	肺的	CFTR
塞来昔布	1998	止痛药	CYP2C9
马拉韦罗	2007	抗病毒药物	趋化因子受体-5
来那度胺	2005	血液学	染色体5q缺失

资料来源：2013年食品药品监督管理局，为个人医学铺平道路，FDA在医疗产品开发新时代的作用，2014年5月31日，<http://www.fda.gov/downloads/scienceresearch/specialtopics/personalizedmedicine/ucm372421.pdf>。

胚胎干细胞可能被指导生长并发育成不同的组织，这些组织对于修复受损或患病的组织和器官是非常宝贵的。生殖性克隆是另一个生物的复制，只有一个人的基因。一个例子是1996年克隆了多利羊（图表11.6）。

如第4.7节所述，干细胞有可能治疗超出单独药物范围的医疗条件。但是，有很多

图表11.6多莉羊（1996–2003）

1997年2月，罗斯林研究所的苏格兰科学家Ian Wilmut及其同事在1996年7月宣布了一只叫做多莉的克隆羊的诞生。他们从绵羊的卵细胞中取出了细胞核，并将其替换为细胞核。成年羊。多莉出生于代孕母羊，是成年绵羊的精确克隆，与生殖过程中的后代不同，其中后代遗传了父母双方的基因。

多莉于2002年患有早产性关节炎，并且在2003年2月6岁时被推迟^{1/2}，因为老年绵羊常见的进行性肺病。目前尚不清楚多莉的过早死亡是否与克隆有关；她的生命大约是正常绵羊寿命12年的一半。

要克服的科学和道德障碍。在科学方面，干细胞研究活动将在未来十年内加剧。这些挑战可大致分为（i）确定如何将干细胞发育成特定组织，以及（ii）将这些干细胞或组织植入体内而不受受体免疫系统的排斥。在道德方面，预计干细胞研究的道德问题会有更多的争论。大多数科学家同意进行治疗性克隆（干细胞研究），但不同意生殖性克隆。干细胞研究的伦理问题涉及从几天前的胚胎中收获细胞。这个动作摧毁了胚胎。一些问题是：

- 胚胎的法律和宗教地位是什么？
- 谁有权给予知情同意？
- 在什么条件下可以给予同意？

2003年11月，欧洲议会成员投票赞成胚胎干细胞研究，采用类似于克隆多莉羊的技术，尽管实施了严格的限制措施。然而，对于美国科学家而言，美国立法意味着他们只被允许使用12种现有的胚胎干细胞来源进行研究，并且不允许创造任何新的来源。

目前有三种类型的干细胞：

- 成体干细胞：存在于非特化细胞和脐带血中；能够区分成一些或所有其他细胞类型
- 人类多能干细胞：由已在体外受精的卵发育而来；能够发展成所有细胞类型
- 诱导多能干细胞：使用实验室技术重新编程成体细胞，如皮肤细胞，以发展成其他细胞类型。

FDA批准的第一个干细胞相关产品是Hemacord，一种来自脐带血的造血祖细胞，用于移植到影响造血系统的疾病患者（图表11.7）。

图表11.7 Hemacord

Hemacord含有造血祖细胞，单核细胞，淋巴细胞和粒细胞。它是从脐带和胎盘中回收的人脐带血获得的。Hemacord用于患有造血障碍（血细胞形成障碍）的患者。

Hemacord的每个单位含有大于 5.0×10^8 的有核细胞，其中至少有 1.25×10^6 活CD34⁺细胞，并悬浮于10%二甲基硫磺中。

在冷冻保存时，氧化物（DMSO）和1%葡聚糖40。在低温保存时，最小剂量为 2.5×10^7 有核细胞/ kg。患者与6种特异性抗原中的至少4种匹配。通过静脉内输注给药。

来自Hemacord的输注细胞迁移到骨髓，在那里它们生长，分裂和成熟。然后这些细胞在血液中循环到身体的其他部位，有助于恢复血液计数和功能。

资料来源：2011年6月9日，Hemacord的食品和药物管理局数据，[http://](http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM279612.pdf)

www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM279612.pdf

11.8 老年疾病和衰老

我们生活在一个老龄化的社会中。据联合国估计，到2050年，全世界将有20亿60岁以上的人口。随着人口老龄化，我们必须面对老年疾病并采用更有效的治疗方法。高血压，中风，阿尔茨海默病，心脏病，2型糖尿病，帕金森病和骨质疏松症就是一些例子（图表11.8）。

对于这些疾病中的一些，例如高血压和心脏病，诸如利尿剂，ACE抑制剂，钙通道阻滞剂和 β -阻滞剂的药物可用于治疗。对于其他一些疾病，如阿尔茨海默病，尚未发现更有效的药物（参见第11.18节）。对于中风，最近的药物如达比加群（Pradaxa）降低了中风的风险。Vorapaxar（Zontivity）是FDA批准的另一种最新药物（2014年5月），用于降低高危患者心脏病发作和中风的风险（图表11.9）

预计在未来几十年，将有更多关于老龄化的研究。

图表11.10描述了一些有关衰老的最新发现。

11.9 生活方式药物

随着社会变得更加富裕，人们需要“生活方式”药物来治疗非危及生命的疾病，甚至要让人感到更自信或看起来更好。未来很可能会有生活方式药物的泛滥。

图11.8老年疾病

高血压

高血压或高血壓是动脉血压的升高。对于成年人，高于140 mmHg的收缩压或高于90 mmHg的舒张压被认为是高血压。高血压的原因可能是由于血管变窄或硬化，肾脏疾病或其他不明原因。一些常用的治疗高血压的药物是血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂，血管紧张素II受体阻滞剂和钙拮抗剂（钙通道阻滞剂）。其机制使ACE抑制剂阻止酶将血管紧张素I水解为血管紧张素II；血管紧张素II受体阻滞剂阻止血管紧张素的作用，而钙拮抗剂用于降低心率和放松血管。

在美国进行的一项为期五年的随机临床试验发现，尽管有高血压药物，提高认识和指导方针，但由于服药不合规，只有三分之一的高血压患者的血压得到有效控制。更加量身定制的行为管理干预可能有助于提高合规性并获得更好的控制。

资料来源：来自osworth, HB等人的数据。2007年，“控制你的血压研究：研究设计和方法论”，当代临床试验，28，第33-47页。

行程

当脑供血中断时，就会发生中风。当凝块阻止脑中的血液流动时，发生缺血性中风。出血性中风是指大脑中出现血管破裂。在任何一种情况下，受影响区域的脑细胞都会死亡。该区域称为梗塞。需要医疗来遏制损害。可以在中风发作后6小时内给予更有效的治疗。中风可能导致虚弱，瘫痪，言语和记忆受损，甚至死亡。医疗包括使用抗凝剂治疗中风患者。

阿尔茨海默氏病

这种疾病是由于脑中 β -淀粉样蛋白的积累。据信该蛋白质通过神经元的细胞死亡引发脑变性。阿尔茨海默氏病的特点是失去记忆力和智力表现，思维缓慢。在美国，一类名为胆碱酯酶抑制剂的药物被批准用于治疗阿尔茨海默氏病。欧洲和美国都批准了一种名为美金刚的药物来治疗阿尔茨海默氏病（参见第11.18节）。

资料来源：2013年食品药品监督管理局数据，Namenda，2014年6月9日，
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021487s010s012s014,021627s008lbl.pdf

糖尿病

有关糖尿病的描述，请参阅附录4.14。

FDA批准用于II型糖尿病的新药是Tanzerum。它是一种胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂，一种有助于使血糖水平正常化的激素。

资料来源：食品和药物管理局2014年数据，FDA新闻稿，FDA批准Tanzeum2014年6月19日，治疗2型糖尿病，<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/press-公告/ucm393289.htm>。

帕金森病

帕金森病是一种进行性神经系统疾病，最常发生在50岁以后。这是由于控制运动的大脑神经元变性所致。神经元的退化导致多巴胺水平降低，多巴胺是正确传递信号所必需的神经递质化学物质。患者会出现肢体震颤，僵硬，运动困难和面部表情丧失。

资料来源：PubMed Health 2013，帕金森病的数据，2014年6月9日，<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001762/>。

骨质疏松

骨质疏松症是结构性骨组织的损失，并且导致骨骼的脆性。这可能导致臀部，脊柱和手腕骨折。如果一个人没有足够的钙和维生素，骨质疏松症可以在年轻时开始

D. 一个人在25至30岁之间达到最大骨强度；之后，骨强度每年下降约0.4%。绝经后，骨强度每年降低约3%。诸如雌激素，降钙素，阿仑膦酸盐，雷洛昔芬和利塞膦酸盐的药物被批准用于治疗绝经后骨质疏松症。

资料来源：PubMed Health 2012，Osteoporosis的数据 - 概述，2014年6月9日，
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001400/>

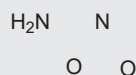
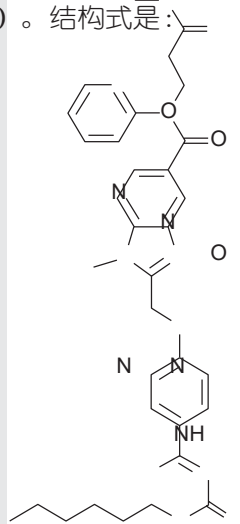
生活方式药物的主要领域是：

- 肥胖症治疗
- 衰老：增强肌肉张力和青春活力
- 衰老：抗皱

图表11.9 Pradaxa和

Zontivity Pradaxa

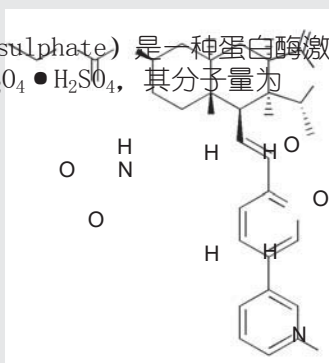
Pradaxa, 活性成分dabigatran etexilate mesylate, 是一种血液稀释剂, 可以减少血栓形成的机会。经验式为 $C_{34}H_{41}N_7O_5 \cdot CH_4O_3S$, 分子量为723.86 (甲磺酸盐), 627.75 (游离碱)。结构式是:



在凝结过程中, 凝血酶使可溶性纤维蛋白原转化为纤维蛋白的不溶性链, 其交联并形成凝块。活性成分达比加群是一种凝血酶抑制剂, 可干扰凝血过程, 从而降低心房颤动患者中风和全身性栓塞的风险。

Zontivity

Zontivity (vorapaxar sulphate) 是一种蛋白酶激活受体-1 (PAR-1) 拮抗剂。经验式为 $C_{29}H_{33}FN_2O_4 \cdot H_2SO_4$, 其分子量为590.7。结构式是:



Zontivity是一种抗血小板药物，用于降低血小板聚集在一起并形成血凝块的机会。通过这一行动，Zontivity可降低心脏病发作和中风的风险。

资料来源：2014年食品药品监督管理局，Pradaxa，2014年6月10日，[http://www.fda.gov/safety/ 的 MedWatch / safetyinformation / ucm250657.htm](http://www.fda.gov/safety/MedWatch/safetyinformation/ucm250657.htm)。美国食品和药物管理局2014年6月10日批准 Zontivity 减少高风险患者心脏病发作和中风的风险，<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm396585.htm>

- 记忆增强
- 性功能障碍
- 戒烟
- 脱发疗法。

我们目睹了奥利司他（Xenical，Roche）用于肥胖管理的生活方式药物（图表2.13），并且促进了生长激素以增强肌肉张力和青春活力（图表4.12）。注射肉毒杆菌毒素（Botox）作为抗皱治疗（图表11.11），维生素A衍生物（Retin-A/凝胶，维甲酸）用于治疗面部皱纹。他克林和多奈哌齐等药物通过攻击破坏的酶起作用

图表11.10老化

老龄化是另一个研究领域，它挑战科学家们理解并可能设计减缓这一过程的手段。越来越多的科学家认为衰老是由于氧化损伤的延长过程造成的。已经发现氧自由基攻击细胞蛋白质和膜，线粒体是最易感的。

一种抗氧化酶，超氧化物歧化酶（SOD），可以分解氧自由基，使它们无害。果蝇和具有表达SOD的突变基因的大鼠比正常情况长40%。这种抗氧化剂能真正延长人体寿命吗？没有经证实的数据显示消耗大量的抗氧化剂会有所帮助。一个可能的原因是人体只能接受一定程度的抗氧化剂；过量的排泄物。

提出延长人类寿命的途径包括：

- 用干细胞疗法治疗疾病和替换受损的身体部位
- 在细胞和分子水平上减缓衰老过程。

资料来源：数据来自1. Olshansky, SJ, Hayflick, L和Carnes, BA 2002, “没有真相的青春之泉”，“科学美国人”，6月，第92-95页；2. Harmon, K 2012, “我们将如何生活在100岁”，科学美国人，9月，第一卷。307，pp. 54-57。

图表11. 11肉毒杆菌毒素

肉毒杆菌毒素是由肉毒梭菌 (*Clostridium botulinum*) 产生的毒素。当 Botox 注入面部组织时, 它被肌纤维的神经末梢吸收。神经传递被中断, 因此肌肉松弛。然后放松的肌肉不再有效拉动面部线条来显示皱纹。

肉毒杆菌毒素治疗是暂时的。一旦神经末梢恢复正常, 肌肉就会恢复对皱纹的收缩。

乙酰胆碱, 已被批准用于增强记忆力。西地那非 (伟哥, 辉瑞) 用于治疗功能障碍 (图表3. 18)。

安非他酮 (Zyban, GlaxoSmithKline) 和伐尼克兰 (美国 Chantix, 其他国家的 Champix, 辉瑞) 是批准用作戒烟辅助药物的药物, 非那雄胺 (Propecia, Merck) 已被 FDA 批准用于治疗男性秃头。根据目前的趋势, 我们只能期望在未来几十年内开发和批准更多的生活方式药物。

11.10 提高表现的药物

在这个竞争激烈的世界中, 特别是在运动领域, 运动员们尽力争取荣耀和财富。不幸的是, 一些运动员采用增强性能的药物来获得竞争优势。表11. 2列出了世界反兴奋剂协会 (WADA) 和国际奥林匹克委员会 (IOC) 发布的禁用性能增强药物。

尽管经常进行筛查和暂停威胁等措施, 一些运动员继续冒险并使用这些禁用药物。很明显, 要与禁用药物的案件搏斗, 需要更好的检测技术以及更严格的监控和法律控制。毫无疑问, 在奥运会和其他体育赛事 (如环法自行车赛) 中持续使用兴奋剂丑闻的事件证明, 在体育领域剔除违禁药物将非常困难和旷日持久。

11.11 化学和生物恐怖主义

2001年底美国的炭疽病例 (11例感染, 5例死亡), 2003年初在英国和法国发现的蓖麻毒素 (一种抑制蛋白质合成的强效毒药) 和日本的沙林 (有机磷神经毒气) 中毒1995年 (11人死亡, 5, 500人受影响) 强调, 生物和化学材料的恐怖主义是真实的。图表11. 12提供了有关炭疽和沙林的一些基本信息。另一方面, 化学制剂可用于其他目的而不是煽动恐怖, 例如俄罗斯当局使用基于阿片芬太尼的气体, 如

表11.2 体育禁用药物清单

任何时候禁止的物质

合成代谢人	合成代谢雄激素 类固醇 (AAS)	特定物质和衍生物
	a. 外源性AAS	1-雄烯二醇, 1-雄甾烯二醇, bolandiol, bolastone, boldenone, bolidone, calusterone, clostebol, danazol, 脱氢甲基睾酮, 脱氧甲 基睾酮, 降氧甲基睾酮, 液滴醇, 氟氧甲基酮, 福美波龙, 富拉唑醇, gestrinone, 4-羟基睾酮, mestanolone, mesterolone, metenolone, methandriol, methasterone, methyldienolone, 甲基-1-睾酮, 甲基雌甾酮, 甲基 睾酮, metribolone, mibolerone, nandrolone, 19-去甲雄甾二酮, norboletone, norclostebol, norethandrolone, oxabolone, oxandrolone, oxymesterone, oxymetholone, prostanazol, quinbolone, stanozolol, stenbolone, 1-睾酮, tetrahydrogestrinone, trenbolone
	b. 内源性AAS	雄烯二醇, 雄烯二酮, 二氢睾酮, prasterone, 睾酮 及其代谢产物和异构体
肽类激素, 生长因 子和相关物质	其他合成代谢物	盐酸克伦特罗, 替勃龙, zeranol, 齐帕特罗 1. 促红细胞生成素 (EPO), darbepoetin (dEPO), 缺氧诱 导因子 (HIF) 稳定剂, 甲氧基 聚乙二醇 - epoetin beta (CERA), peginesatide (Hematide) 2. 绒毛膜促性腺激素 (CG) 和促黄 体激素 (LH) 3. 促皮质素 4. 生长激素 (GH), 胰岛素样生长 因子-1 (IGF-1) 5. 成纤维细胞生长因子, 肝细胞生 长因子, 机械生长因子, 血小板 衍生生长因子, 血管内皮生长因 子

(继续)

表11.2 (续)

任何时候禁止的物质

合成代谢人	合成代谢雄激素 类固醇 (AAS)	特定物质和衍生物
β -2激动剂		所有 β -2激动剂包括异构体, 除了茁醇, 沙丁胺醇, 沙美特罗和特布他林
激素和代谢调节剂		1. 芳香酶抑制剂 (包括氨基乙 酰亚胺, anastrozole, androsta-1, 4, 6-triene- 3, 17-dione, 4-雄甾烯-3, 6, 17三酮, 依西美坦, 福 美坦, 来曲唑, 甾酮内酯 2. 选择性雌激素受体调节剂: 雷洛昔 芬, 他莫昔芬, 托瑞米芬 3. 克罗米芬, cyclofenil, 氟维司群 4. 修饰肌肉生长抑制素功能的药剂 5. 代谢调节剂: 胰岛素, 过氧化物 酶增植物激活受体 δ
利尿剂和其他掩蔽剂		利尿剂, 去氨加压素, 血浆扩张剂, 丙 磺舒
禁止在竞争中使用的物质		adrafinil, 安非他明, 安非他明, 安 非他明, 苯并酮胺, 苯氟胺, 苯二甲 酸盐, 苯丙嗪, 溴丹, 阴极, 氯苯并 呋喃, 可卡因, 丙氨酰胺, 编织酰胺, 二甲基安非他明, 麻黄碱, etamivan, etilamphetamine, 替利弗林, 异丙二 醇, 芬布特拉扎特, 芬卡霉素, 芬卡 明, 芬太林, 芬氟拉明, 芬替西, 呋 喃酮, 呋喃诺雷克芬, 七烷氨酸, 异 甲基苯丙胺, 甲氧胺, 甲氧基苯氧, 美苯氧, 美苯酮, 甲氧基苯酮, 中环 苯胺, 甲基苯丙胺亚甲二氧基安非他 明亚甲二氧基甲基苯丙胺 对甲基苯丙胺, 甲基麻黄碱, 哌甲酯, 莫达非尼, 尼可刹米, 去甲肾上腺素, 去甲氟尿嘧啶, 章鱼胺, 氧化丙胺, 匹莫林, 戊四氮, 苯丙嗪, 苯丙嗪, 苯丙胺, 苯丙胺, 脯氨酸, 丙基己二 胺, 伪麻黄碱, 司来吉兰, 西布曲明, 土的宁, 牛磺内庚烷, 曲美他嗪, 盐 酸噻吩
兴奋剂		

表11.2 (续)

任何时候禁止的物质		
合成代谢人	合成代谢雄激素 类固醇 (AAS)	特定物质和衍生物
毒品		丁丙诺啡, 右旋糖胺, 二吗啡 (海洛因), 芬太尼及其衍 生物, 氢吗啡酮, 美沙酮, 吗啡, 羟考酮, 羟吗啡酮, 喷他佐辛, 哌 替啶
大麻素糖皮质激素酒精 β 受体阻滞剂		

资料来源: 2014年世界反兴奋剂机构的数据, 2014年6月10日观看的世界反兴奋剂条例, 2014年禁用
名单 - 国际标准, [http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program / WADP禁止列表](http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP禁止列表/2014/WADA禁止列表-2014-EN.pdf)
/ 2014 / WADA禁止列表-2014-EN. pdf。

图表11.12炭疽和沙林

炭疽病

炭疽是一种具有三种独立成分的毒素: “保护性抗原” (PA), “水肿因子” (EF) 和 “致死因子” (LF)。

LF对细胞功能的破坏性最大, 并且禁用细胞内信号分子。它可以阻止巨噬细胞释放肿瘤坏死因子 (TNF) 和白细胞介素细胞因子, 尽管巨噬细胞中 TNF和细胞因子的产生不受阻碍。宿主的免疫系统受到损害, 无法消除炭疽杆菌。

最终, 巨噬细胞死亡, 释放出巨大的TNF和细胞因子的堆积物, 引发多器官系统的感染性休克样崩溃。

目前FDA批准的炭疽治疗方法是环丙沙星, 强力霉素和青霉素。BioThrax是FDA批准的炭疽疫苗 (参见附录6)。

资料来源: 食品和药物管理局2001年数据, 关于炭疽预防和治疗的问答, 2014年6月10日, <http://www.fda.gov/drugs/emergencypreparedness/> 生物技术

萨林

纯沙林是一种无色, 无味, 易挥发, 高度致命的液体。它抑制胆碱酯酶的酶作用, 导致产生过量的乙酰胆碱, 进而影响中枢神经系统。

为受沙林影响的受害者开具地西洋和磷酸碘磷定。

一名失去能力的人，以确保车臣叛乱分子于2002年底在莫斯科剧院释放人质。

化学和生物恐怖主义都可能造成巨大的医疗，社会，商业，法律和政治动荡和问题。许多国家的政府正在合作研究如何在化学和生物恐怖主义事件中提高应对准备程度。FDA和EMA都实施了反恐战略。这些措施包括简化疫苗的监管批准和治疗可能成为生物武器目标的疾病，如炭疽，肉毒杆菌，天花，鼠疫，土拉菌病和出血热。

2002年6月，FDA仅根据动物功效数据修订了批准某些药物的法规。对于那些旨在保护或治疗暴露于致命或致残有毒物质或生物体的个体的药物，当人类功效研究不符合道德或不可行时，可根据适当动物研究的有效性证据给予上市批准。根据这项“动物功效规则”，FDA批准美国军方人员使用吡啶斯的明溴化物。该药物可在接触索曼神经毒气中毒后提高存活率。批准的另一种药物是一种名为Reactive Skin Decontamination Lotion的乳液，它是一种液体去污洗剂，用于局部应用以去除或中和化学战剂和T-2真菌毒素。作为FDA反恐措施的一部分，该机构授予资助以支持开发抗瘟疫药物（腹腔，肺炎，脑膜炎或败血症）的临床试验。

生物恐怖主义特工被疾病控制和预防中心分为三类（CDC，图表11.13）。疾病预防控制中心提出的反恐解决方案包括：（i）改善健康报告网络，以便及早发现疫情，并在短时间内采取预防措施；（ii）开展有效的诊断测试，以确定化学品的性质和生物威胁，

（iii）储存抗生素和疫苗以减轻恐怖袭击，尽管这是一个复杂的问题，因为可能需要大量的微生物和化学物质，以及（iv）开发治疗方法和解毒剂所需的安全资金来源恐怖主义。

11.12 转基因动物和植物

在GMP条件下生产药物是昂贵的，特别是对于基于蛋白质的药物，由于低产量和对无菌过程的需要和严格的控制。一些制造商已经将转基因动物和植物视为生产具有成本效益的蛋白质药物的可能“工厂”。

为了产生基于蛋白质的药物，将编码所需蛋白质表达的DNA基因插入动物或植物中。这些动物或植物将外来DNA作为其自身基因组的一部分。随着动物或植物的生长，蛋白质被表达。大多数蛋白质被收集在牛奶或动物蛋中；在植物的水果或块茎中。然后将蛋白质提取，纯化并配制成基于蛋白质的药物。有几个潜在的问题。首先，动物或植物可以产生具有不同蛋白质序列，结构和糖基化的蛋白质

图表11. 13生物恐怖主义代理人的类别

FDA已将生物恐怖主义代理分为以下三类：

- *A*类：大规模伤亡对公共卫生造成不利影响的最高可能性；中等到高度的大规模传播潜力。例如：天花（天花），炭疽芽孢杆菌（炭疽），鼠疫耶尔森氏菌（鼠疫），肉毒杆菌（肉毒杆菌），土拉弗朗西斯菌（土拉菌病），丝状病毒和沙粒病毒，例如埃博拉病毒，拉沙病毒（病毒性出血热）。
- *B*类：大规模传播的一些潜力；预计会对医疗和健康造成较低影响。例子是：布鲁氏菌属。（布鲁氏菌病），*Burkholderia mallei*（鼻疽），*Burkholderia pseudomallei*（melioidosis），*Coxiella burnetii*（Q fever），Alphaviruses（脑炎），*Rickettsia prowazekii*（斑疹伤寒），毒素，例如蓖麻毒素，葡萄球菌肠毒素B（毒性综合征），例如，*Chlamydia psittaci*（鹦鹉热），食品安全。沙门氏菌属，大肠杆菌，水安全性，例如，霍乱弧菌，小隐孢子虫（*Cryptosporidium parvum*）。
- *C*类：目前不被视为高度生物恐怖主义威胁的特工，但可能成为未来的威胁。例如：尼帕病毒，汉坦病毒。

资料来源：Rotz, LD等人的数据。2002年，“潜在生物恐怖主义代理人的公共卫生评估”，新兴传染病，8，第225-230页。

模式比人类来源的蛋白质。这会使药物效果降低。其次，可能存在来自动物或植物的其他生物材料，这些生物材料是人类的潜在污染物，需要精心设计的步骤来移除它们。第三，必须将转基因动物或植物与天然动物和植物分开以防止交叉污染。第四，必须对动物和植物进行密切监视，以确保它们没有疾病。

2006年8月，欧盟批准A-Tryn进行营销（图表10. 2，2009年美国批准）。A-Tryn是人类抗凝血酶（抗凝血剂）的重组形式，其在基因工程山羊的乳汁中产生。该批准显示了转基因生产药物的进入。EMA批准的另一种转基因药物产品是Ruconest（图表11. 14，由FDA在2014年审查）。它是从转基因兔的乳中获得的重组C1-抑制剂。Ruconest用于治疗成人遗传性血管性水肿。

11.13 抗生素耐药性

抗生素，包括抗菌药和抗真菌药，是用于破坏或减缓我们体内微生物生长的药物。这些药物对微生物的作用机制可分为以下几类：

图表11.14 Ruconest

Ruconest (conestat alfa, 下图) 是重组人组分1 (C1) 酯酶抑制剂, 分子量为67kDa。它是从兔奶中获得的。C1-抑制剂控制与炎症有关的补体, 凝血, 纤维蛋白溶解和接触系统中某些蛋白质的活化。由C1-抑制剂缺乏引起的遗传性血管性水肿 (HAE-由于血管渗入组织引起的肿胀) 的患者经历了血管性水肿的反复发作。Ruconest的替代疗法可缓解症状并缩短这些发作的持续时间。



资料来源: 欧洲蛋白质数据库, 潜在人类C1抑制剂的晶体结构, 2014年6月11日, <http://www.ebi.ac.uk/pdbe-srv/view/entry/2oay/experimental>. 经欧洲生物信息学研究所许可转载

资料来源: 来自欧洲药品管理局2010年的数据, CHMP评估报告, Ruconest, 2014年6月10日, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001223/WC500098546.pdf; 2. 2010年欧洲药品管理局, Ruconest, 2014年6月10日, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/001223/WC500093934.pdf

- 干扰DNA合成
- 干扰蛋白质合成
- 干扰细胞壁合成
- 干扰细胞膜通透性
- 抑制微生物的酶/酶。

不幸的是, 通过滥用或过度使用抗生素, 例如次优剂量和不遵从药物治疗, 微生物不完全根除。随着微生物的存活, 它们每隔几个小时就会生长和繁殖。很快他们就会进化, 变异并适应后代成为的新环境

抗生素耐药。这是一个自然选择过程，其中具有抗性基因的微生物存活并传递给后代。

例如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA），是一种对甲氧西林具有抗性的细菌菌株，甲氧西林是青霉素类的抗生素。对健康个体而言，金黄色葡萄球菌虽然存在，但不会引起活动性感染。但对于免疫抑制和老年人，金黄色葡萄球菌感染可导致发病率和死亡率。更糟糕的是，MRSA在医疗机构和社区中心传播，如医院，医疗中心，老人家，儿童看护中心，体育馆和密闭的生活区。术语HA-MRSA和CA-MRSA是指医院相关和社区相关的MRSA。

另一种微生物肠球菌虽然不如金黄色葡萄球菌，但可以感染住院患者并使疾病复杂化并延长住院时间。一种特殊的菌株，耐万古霉素的屎肠球菌（VRE）可能是致命的，占重症监护病房感染的三分之一。

卫生和环境在微生物感染的传播中起着重要作用。与此同时，正在开发新的更有效的抗生素：

- *Dalfopristin* (Synercid IV)：与细菌核糖体结合并抑制蛋白质合成。根据FDA的加速批准规定，它被批准用于治疗与VRE细菌相关的严重或危及生命的感染患者。
- *利奈唑胺* (Zyvox)：通过抑制起始复合物的形成，阻止核糖体中的细菌蛋白质合成。它适用于治疗VRE和MRSA。
- *达托霉素* (Cubicin)：导致细菌膜去极化，防止膜转运和渗透。它被规定用于治疗复杂的皮肤和皮肤结构感染和金黄色葡萄球菌的血流感染。

为了鼓励开发更有效的抗生素，美国食品和药物管理局的“现在生成抗生素（GAIN）法案”已经实施，以鼓励制药公司开发抗生素，用于治疗严重或危及生命的感染。根据GAIN法案，新的抗生素应用将被优先审查，并且对于那些获得批准的抗生素，额外的5年独家经营权（参见第11.15节）得到保证。

11.14 监管问题

监管要求是动态的。随着情况的变化，它们被引入或修改。FDA对动物功效规则（第11.11节），FDA全球产品安全质量途径（第7.15节），基于风险的cGMP方法（第9.8节）和GAIN法案（第11.13节）的修订是对不断变化的环境和条件的动态响应的例子。在欧洲，

EMA制定了到2015年的路线图，以解决以下优先领域：（i）解决公共卫生需求，（ii）促进药品获取，以及（iii）优化安全合理使用药品。欧洲的另一积极发展是对TM的监管控制的认可和采用。国际协调会议（ICH）在协调药物法规方面的形成，如ICH Q7文件，有助于为许多国家建立GMP监管要求的共同点。大多数国家采用共同技术文件进行监管备案，作为在提交上市许可时提供临床前，临床和制造数据的标准文件。与此同时，监管机构必须立法并实施针对假冒药物的监管控制措施，这些措施在亚洲，拉丁美洲和非洲的发展中国家普遍存在（参见第11.19节）。

随着基因治疗和干细胞研究的进展，我们可以期待制定更多的监管要求，以确保实施适当的保障措施。图表11.15显示了FDA目前对基因治疗的监督。同样，随着新的进展，异种移植和生物制药产品的控制将经历特定的监管控制。

图表11.15 FDA对基因治疗的监督

FDA尚未批准出售任何人类基因治疗产品。然而，与基因相关的研究和开发正在继续增长，FDA非常积极地参与监督这项活动。FDA的工业指南：2013年细胞和基因治疗产品早期临床试验设计的考虑因素草案，建立了评估临床试验中细胞或基因治疗产品的安全性，耐受性和可行性的要求。

截至2012年底，已有超过1800项基因治疗试验在全球31个国家完成，正在进行或获得批准。基因治疗临床试验的前五个国家是：美国（1174），英国（203），德国（81），法国（53）和瑞士（50）。目标五大疾病是：癌症（1186），单基因疾病（161），心血管疾病（155），传染病（147）和神经疾病（36）。在试验中转移的前八种基因类型是：抗原（378），细胞因子（340），肿瘤抑制因子（153），自杀（149），缺乏症（147），生长因子（139），受体（132），和复制抑制剂（79）。

资料来源：数据来自1. 食品和药品管理局2013年，行业指南：关于细胞和基因治疗产品早期临床试验设计的考虑因素，2014年6月10日，<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/导向管/CellularandGeneTherapy/UCM359073.pdf>；2. Ginn, SL等人。2013年，'全球基因治疗临床试验到2012年 - 更新'，Journal of Gene Medicine, 15, pp.65-77。

11.15 知识产权和营销专有权

知识产权（IPR）是制药行业的重要资产。大多数成功的公司拥有保护其知识产权的专利套件。Prozac案例充分证明了知识产权保护的效果。氟西汀（Prozac, Eli Lilly）多年来一直是重磅炸弹药。在2001年上半年，当Prozac仍受专利保护时，销售额为13亿美元。在专利到期后的一年内，其他公司的仿制药被推向市场。2002年上半年，百忧解的销售额降至3.8亿美元。

最近的一个例子是立普妥，其专利在2011年到期时销售额下降了数十亿（参见第1.4节）。制药公司正在采取策略来保护他们的产品。这些包括自己的仿制药，第二品牌，新适应症，新剂型，以及有效对映体的重新配制或分离（参见第3.6节）。药品和知识产权保护的产品生命周期管理是制药公司在未来几十年将更加关注的战略。特别是制药公司试图尽可能长时间地排除对仿制药的侵犯。图表11.16描述了Prilosec制造商AstraZeneca与其他试图制造奥美拉唑仿制药的公司之间的法律纠纷。另一个例子是Genentech的Cabilly专利，其中包括重组抗体生产的关键步骤。这些专利是许多法律诉讼的主题，并得到了Genentech的青睐，为其提供了有效的终身保险。这套专利共计35年，从1983年到2018年（图表11.7）。

此外，专利条款和营销专营权的时期也在不断发展，以在鼓励创新和控制垄断之间取得平衡。专利和排他性的进一步解释如下：

专利：对于美国和欧洲，专利局授予的专利期限为20年。

图表11.16 Prilosec的法律斗争

AstraZeneca奥美拉唑专利于2001年10月到期。阿斯利康公司上诉法院寻求对奥美拉唑特殊配方的延长专利保护。特殊配方包括插入药物活性成分核心和外涂层之间的底衣层。配制底衣以保护药物免受胃中苛性酸的快速分解。

2002年10月，一名美国联邦法官裁定三家仿制药公司侵犯了阿斯利康的专利。然而，第四家拥有自己药物涂层专利的公司被批准以通用形式销售这种药物。

资料来源：Debaise的数据，C 2002，华尔街日报，10月12日

图表11.17 Cabilly专利

Cabilly专利包括向Shmuel Cabilly等人发布的三项专利。并分配给Genentech和City of Hope，这是一家位于加利福尼亚州的非营利性私人研究机构。这些专利的详情如下：

别名	发明者	代理人	专利号	优先日期	授予日期	状态	到期日
Cabilly我	什穆埃尔 Cabilly 的 等。	基因泰克 和城市 希望	我们 4, 816, 667	4月8 日, 1983	3月28 日, 1989	过期	3月28 日, 2006
卡夫利二世	什穆埃尔 Cabilly 的 等。	基因泰克 和城市 希望	6, 33, 415 美元	4月8 日, 1983	12月18 日, 2001	现行	12月18 日, 2018
卡维利 iii	什穆埃尔 Cabilly的 等。	基因泰克 和城市 希望	美国 7, 923, 221	4月8 日, 1983	4月12 日, 2011	现行	12月18 日, 2018

这些专利涉及宿主细胞系统中抗体重链和轻链的表达。关于这些专利的权利要求和变化，有几种法律诉讼。诉讼集中在一些权利要求对于重组抗体制造领域的技术人员是否显而易见，或者实际上它们是真正的发明。

美国专利商标局最终裁定支持Genentech，并且由于法院程序的性质，为Cabilly II和III专利设定了2018年12月18日的终止日期，从而提供了35年的有效终身保险。优先日期Cabilly I。

Genentech已将这些专利许可给许多生产抗体的制药组织，而2008年仅Cabilly II就为该公司带来了2.37亿美元的许可费。

资料来源：改编自1. Storz, U 2012, “The Cabilly patent”, MAbs, Mar-Apr, 4 (2) : pp. 274-280, 2014年7月14日, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361663/>; 2. Waltz, E 2009, 'Genentech's Cabilly victory', Nature Biotechnology, 27, p. 307

在美国，专利期限恢复（PTR）系统用于补偿因处理时间而损失的专利期限，以满足监管要求（在IND上花费的时间占50%，在NDA上花费的时间占100%）。除了最初授予的20年之外，专利还可以获得最长5年的恢复期。但药品批准后的专利总寿命（NDA / BLA）不得超过14年。

为鼓励医疗创新，欧洲推出了补充保护证书（SPC）系统。SPC对专利期限再延长5年，对儿童应用专利提供5.5年。设置限制使得

原始专利期限和延期不得超过15年，而儿科则不得超过15年上市许可批准后15.5年。

排他性：营销专营权由监管机构授予，例如FDA和EMA，以补偿制药公司对开发新医疗产品的投资。这是创新药品的独家市场时期，从授予营销批准之日起到允许仿制药进入市场的时间。

在美国，市场独家经营期限取决于产品，具体如下：

- 生物制剂 - 12年
- 孤儿药 - 7年
- NCE - 5年
- 其他排他性，新适应症 - 3年
- 儿科独家经营权 - 现有独家经营权增加6个月。

在欧洲，EMA提供10年的营销独家经营权。对具有新适应症的产品再给予1年。

图11.1给出了IPR术语，扩展和排他性的图形表示。

在专利和市场排他性到期后，仿制药被允许进入市场。在美国泛型中遵循缩写NDA（ANDA）路径（参见

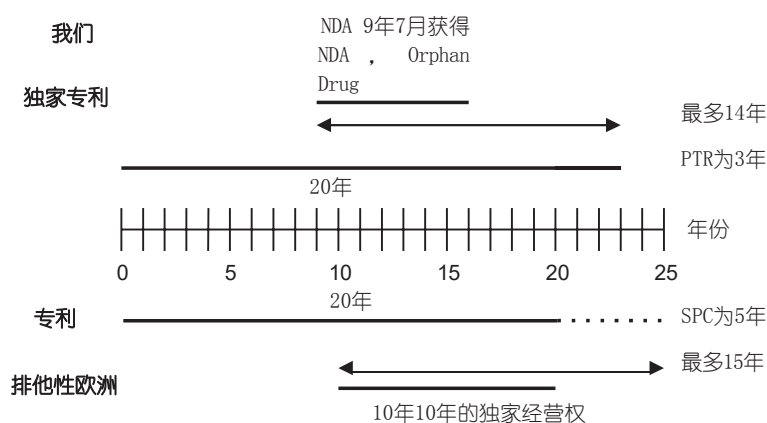


图11.1 专利术语，扩展和排他性。注：美国的顶部，欧洲的底部。Top section - 由于NDA（孤儿药）在专利9年中获得批准，14年规则意味着可以批准3年的最大PTR。仿制药可以在Yr上市

23. 如果在第11年的专利中授予NDA，则14年规则意味着可以批准5年的最大PTR。然后，仿制药只能在25年左右进入市场。底部 - 类似的推理适用于欧洲。用于儿科适应症的药物将为SPC额外增加6个月。

图表11.18 FDA关于仿制药的规则

为了鼓励仿制药，FDA允许仿制药在专利药品到期前提交缩写新药申请（ANDA）。对于FDA开始审查ANDA，仿制药申请人必须证明现有药物的专利无效且仿制药不侵犯。仿制药申请人还必须通知专利持有人其已提交ANDA申请。如果专利持有人在ANDA通知后45天内向通用申请人提起侵权诉讼，专利持有人将被一次性“停留”仿制药进入市场以解决专利质疑，除非在此之前，专利到期或被确定无效或未被侵权。这30个月的停留使专利持有人有时间在允许通用竞争对手进入市场之前在法庭上主张其专利权。

资料来源：2003年食品药品监督管理局数据，行业指南：上市药物，30个月寄托，ANDAs批准和505（b）（2）Hatch-Waxman申请，由Medicare处方药改进，改进，和问题与解答的2003年现代化法案，2014年6月10日，
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/> 导向管 / ucm072887.pdf

第8.2.5节）在欧洲，适用的国家授权适用（参见第8.3.2节）。有一些规则可以管理ANDA申请和审核。附件11.18中描述了规则的简要说明。

关于知识产权是否为制药公司为其产品收取高价格而产生垄断的争论和反驳论点，这些争论可能会持续下去。还提出了专利权的替代方案，例如政府赞助的奖品将颁发给制药公司放弃其知识产权并保持价格可承受的产品。实际上，由于商业或政治问题，制药公司已经放弃了针对某一市场部分的知识产权。如图表11.19所示。另一个例子是诺华公司决定退出印度市场时，印度政府不承认格列卫的知识产权。在政治压力下，一些制药公司可能会放弃对专利药物的高价定价（图表11.20）。

11.16 生命伦理学

生命伦理学是一门涉及生物学研究的道德问题及其在医学中的应用的学科。联合国教育、科学及文化组织（教科文组织）在其2005年“世界生物伦理与人权宣言”中论述了与适用于人类的医学，生命科学和相关技术有关的伦理问题。宣言的目的是“提供一个普遍的原则和程序框架，以指导各国制定生物伦理领域的立法，政策或其他文书”。

图表11. 19非洲睡眠不足

昏睡病是由血液中存在寄生原生动物（锥虫（*Trypanosoma gambiense*）或罗氏毒杆菌（*T. rhodesiense*））引起的。如果患者未接受治疗，寄生虫会引起嗜睡，嗜睡并最终死亡。36个非洲国家中有多达5500万人患有这种疾病。20世纪90年代末，世界卫生组织说服百时美施贵宝，安万特和拜耳等公司放弃专利权，并向非洲人捐赠用于治疗昏睡病的药物。此外，这些公司同意每年捐助500万美元，用于监测，治疗和研究 and 开发昏睡病的5年。

资料来源：Wickware的数据，P 2002， “Resurrecting the resurrection drug”， *Nature Medicine*, 8, pp. 908-909

图表11. 20第三世界艾滋病药物

GlaxoSmithKline因为没有采取更多措施来帮助南非的艾滋病患者而承受压力，他们将许可证交给四家南非公司，生产和进口齐多夫定（AZT，Retrovir）和拉米夫定（3TC，Lamivir）。GlaxoSmithKline将对这些药物的销售收取不超过5%的特许权使用费。这一行动将有助于向第三世界国家提供急需的毒品：它还开创了世界上制造和供应药物的差别战略的先例。

资料来源：BBC新闻2003年的数据，葛兰素史克对2014年6月10日艾滋病药物电话的回应，<http://news.bbc.co.uk/2/hi/business/3306079.stm>.

Bristol-Myers Squibb向南非和印度的两家仿制药厂免费授权其艾滋病药物Reyataz。该决定以合理的价格向撒哈拉以南非洲艾滋病受害者提供了该药物的通用形式。Reyataz于2003年首次在美国上市，其专利于2017年到期。

资料来源：Kucharsky，2006年的数据，'Bristol-Myers Squibb为印度，南非的Reyataz提供免税许可'，FirstWord Pharma，2014年6月10日，<http://www.firstwordpharma.com/节点/163706?TSID=17#axzz347dRwZGd>

在许多领域，生物伦理学将继续提出社区和政府必须面对的棘手问题。2007年9月，英国人类受精和胚胎管理局（HFEA）批准了杂交胚胎的研究，该研究涉及将人类DNA插入已去除遗传物质的动物（牛或兔）细胞中。这被称为细胞质杂交胚胎，该研究需要管理局授予许可。支持者认为这项研究至关重要

发现阿尔茨海默氏症和帕金森氏症等遗传性疾病的治疗方法，因为研究中缺乏人类卵子。然而，反对者对混合胚胎的伦理性提出异议，声称研究将导致修饰的人类从可能留在细胞中的动物基因的痕迹中形成，即使胚胎仅允许生长长达2周。问题是：应该在何处绘制医学研究的边界？任何建议肯定会引发争论，但必须加以界定。

11.17 结束语

对过去100年的反思表明药物发现和开发取得了巨大进步。随着更好的卫生和医疗保健，预期寿命从20世纪50年代的平均水平增加到今天21世纪发达国家80年代的平均水平。然而，富国和穷国的预期寿命和疾病类型存在惊人的差异，需要政府 and 世界卫生组织来解决。表11.3显示了富国和穷国的主要死因。较贫穷的国家仍然受到发达国家良好控制，根除或治疗的疾病的影响。

即使在经济衰退时期，药品市场仍在继续扩大。随着许多新技术和新工艺的引入，我们可以期待未来几十年更有效和更具体的药物。然而，也出现了令人担忧的趋势。尽管在研究和开发上花费了数十亿美元，但过去10年中批准的新药数量正在下降（参见图1.2）。2013年，FDA批准了25种新的分子实体药物（NMEs）。在同一时期，只有两种大分子药物在生物制剂许可证申请（BLAs）下获得批准（图11.2）。从FDA的长期目标可以看出未来药物法规的见解，如下所示：

- 通过改进快速，透明和可预测的基于科学的营销应用审查，维持安全有效的新产品和通用产品的可用性
- 增加安全有效的新产品数量，包括未满足的医疗和公共卫生需求产品，新发传染病和反恐
- 通过更好的信息技术和有效的风险/利益沟通，改善医疗产品的安全和有效使用
- 通过增加检测和拦截不合格制造工艺和产品的可能性来防止产品受到损害
- 改进问题检测和产品信息传播的基础设施，加强消费者保护，并对所有受FDA监管的产品采取及时有效的风险管理措施。

制药公司必须重新审视其策略，以设计增加药物管道以连续产品流的方法。临床试验期间研究新药的高失败率（图表5.8）需要开发

表11.3 2012年世界死亡的主要原因

世界死亡的十大主要原因 (2012)	
所有国家	百万人死亡
缺血性心脏病	7.4
行程	6.7
慢性阻塞性肺病	3.1
下呼吸道感染	3.1
气管, 支气管, 肺癌	1.8
HIV爱滋病	1.5
腹泻病	1.5
糖尿病	1.5
道路伤害	1.3
高血压性心脏病	1.1
高收入国家	每10万人口死亡人数
缺血性心脏病	158
行程	95
气管, 支气管, 肺癌	49
阿尔茨海默病和其他痴呆症	42
慢性阻塞性肺病	31
下呼吸道感染	31
结肠癌, 直肠癌	27
糖尿病	20
高血压性心脏病	20
乳腺癌	16
中上收入国家	每10万人口死亡人数
行程	126
缺血性心脏病	107
慢性阻塞性肺病	50
气管, 支气管, 肺癌	31
糖尿病	23
下呼吸道感染	23
道路伤害	21
高血压性心脏病	20
肝癌	18
胃癌	17
中低收入国家	每10万人口死亡人数
缺血性心脏病	95
行程	78
下呼吸道感染	53
慢性阻塞性肺病	52
腹泻病	37
早产并发症	28
HIV爱滋病	23
糖尿病	22
结核	21
肝硬化	19

(继续)

表11.3 (续)

世界死亡的十大主要原因 (2012)

所有国家	百万人死亡
低收入国家	每10万人口死亡人数
下呼吸道感染	91
HIV爱滋病	65
腹泻病	53
行程	52
缺血性心脏病	39
疟疾	35
早产并发症	33
结核	31
出生窒息和生育创伤	29
蛋白质, 能量和营养不良	27

资料来源: 2014年世界卫生组织, 十大死因 (2012年), 2014年6月11日, <http://www.who.int/mediacentre/简报/FS310/EN/>。经世界卫生组织许可转载。

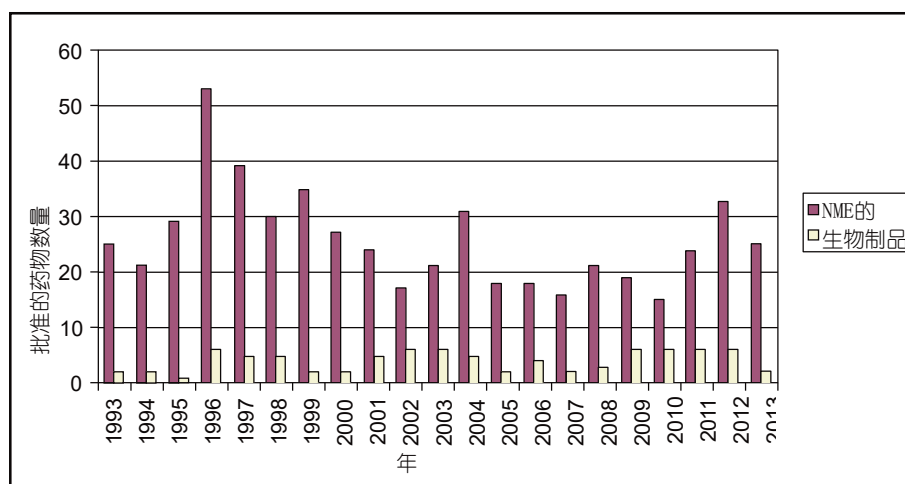


图11.2 FDA批准的新分子实体和生物制剂 (1993年至2013年)。(资料来源: Mullard, 2014年, '2013 FDA药物批准', Nature Reviews Drug Discovery, 13, pp.85-89。经 Macmillan Publishers Ltd. 许可转载)

更好的测定系统和动物模型与人体药效学和药代动力学密切相关。药物基因组学的研究对解决这个问题至关重要。

此外, 制药业不再与整个社会隔离开来。它必须考虑社会, 政治和道德问题。必须考虑到社会的态度和关切。药物的成本及其对第三世界国家的可用性是需要考虑的其他重要方面。此外,

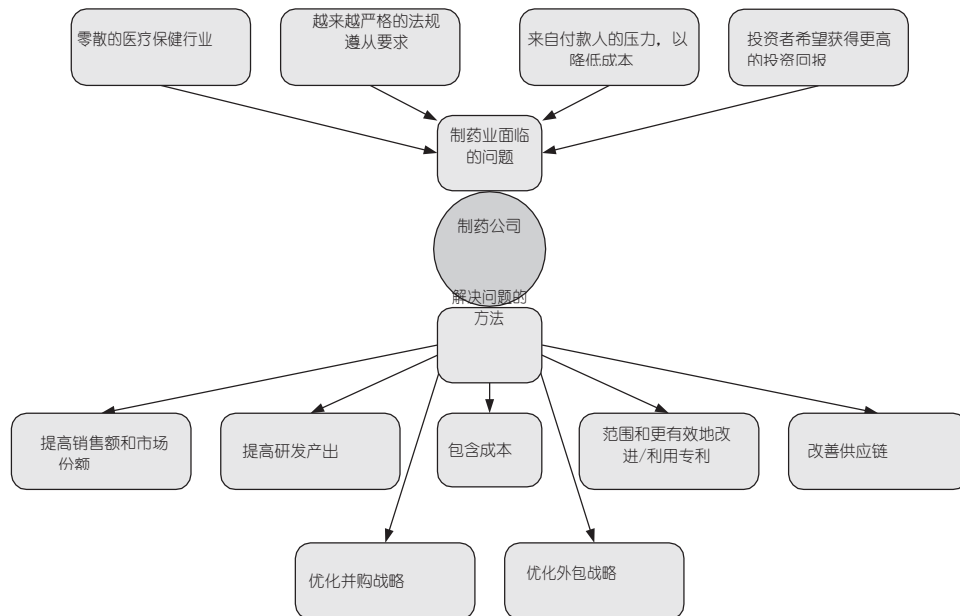


图11.3 制药公司面临的挑战。（资料来源：Belsey, MJ 2007, '药物开发者策略以提高竞争力', Nature Reviews Drug Discovery, 6, pp. 265-266。经 Macmillan Publishers Ltd. 许可转载）

制药公司需要积极主动，保持警惕，以遵守法规和政府政策的变化。新的研究领域，如基因治疗和干细胞，已经开辟了许多有待解决的道德问题。使用转基因动物和植物生产基于蛋白质的药物提出了道德和政治辩论的潜在主题。

这些挑战需要投资，承诺和巧妙的解决方案，如图11.3所示。需要采取许可，联盟，合并，收购和外包等措施来推动公司发展并专注于核心竞争力。最终，制药公司和研究组织以及政府当局，国际组织和社会代表必须合作并应对这些挑战。结果将是开发新颖有效的药物和疗法来治疗患者并改善生活质量。

11.18 案例研究#11.1

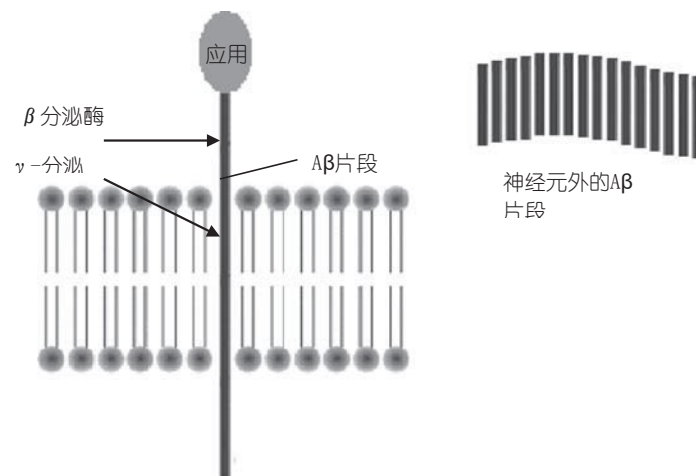
11.18.1 阿尔茨海默氏病

到目前为止，仍然没有治疗阿尔茨海默病的有效药物。为了理解用于开发治疗药物的策略，必要条件在于了解疾病的原因。

阿尔茨海默病可以由三种基因之一的突变引起：APP，PSEN1或PSEN2。由于基因突变，阿尔茨海默病的关键特征是脑内神经元外 β -淀粉样蛋白（A β ）蛋白的积累以及神经元内称为tau的缠结蛋白的存在。tau聚集在一起，因此神经元无法正常运作并最终死亡。发现A β 提供引发疾病的初始损伤。

最近的工作表明进一步的理解如下：

- 淀粉样蛋白前体蛋白（APP）从神经元膜突出
- 两种蛋白酶， β -分泌酶和 γ -分泌酶，在两步法中使用天冬氨酸作为催化剂从APP中切出A β
- 有三个被认为参与切割淀粉样蛋白的基因：一个基因（APP）编码APP，而两个（PSEN1和PSEN2）编码酶 β -分泌酶和 γ -分泌酶
- 神经元外的A β 聚集以某种方式改变神经元内的tau蛋白，可能通过涉及激酶蛋白的机制。



根据这一知识，正在尝试几种可能的药物开发解决方案来寻找这种疾病的治疗方法：

小分子药物溶液：

- 开发蛋白酶抑制剂 - 尚未知道 β -分泌酶的抑制剂；抑制剂 γ -分泌酶是已知的并且目前正在开发中
- 设计药物以防止A β 在神经元外聚集
- 设计拮抗剂以阻断激酶，从而减轻A β 对tau的影响。

大分子药物溶液:

- 提供预防性作用的疫苗 – 使用A β 或其片段作为抗原引发抗体反应;进行的试验显示抗体是按预测产生的,但由于未知原因,患者患有脑炎;预期其他疫苗可使用A β 的不同部分或片段来引起免疫反应并减少脑炎的不良反应(见图表4.6)
- 产生针对A β 的治疗性抗体以进行破坏,类似于赫赛汀作用机制的实例;但是,在紧密堆积的内皮细胞的血脑屏障上传递大蛋白分子可能很困难
- 通过手术植入具有神经生长因子的“健康”基因来治疗三种错误基因来使用基因疗法。

目前没有可以有效治疗阿尔茨海默病的药物。目前批准的药物是帮助阿尔茨海默病患者保持其认知功能并进行日常活动。多奈哌齐 (Aricept), 利凡斯的明 (Exelon), 他克林 (康耐视) 和加兰他敏 (Razadyne) 用于治疗轻度至中度症状。最新批准的药物是美金刚 (Namenda), 用于治疗中度至重度病例。通过共同努力,有希望在不久的将来可以获得更好和更有效的治疗阿尔茨海默病的药物。

11.19 案例研究#11.2

11.19.1 假冒药品

全球监管机构面临的众多挑战之一是假药。世界卫生组织 (WHO) 将假药定义为:

“这些产品的生产标准低于既定的质量标准,因此对患者的健康有害,对疾病的治疗无效。它们是故意和欺骗性地贴错标签,可能含有正确的成分,但是包装伪造,或者含有错误的成分,或者没有活性成分或活性成分不足。”

2010年假冒药品市场估计约为800亿美元。大多数假冒药品都存在于发展中国家,监管当局的执法力度较弱或无效。但实际上,全球都存在假药。一般而言,假冒药品的分布占总市场的比例如下:

- 拥有有效监管体系的工业化国家和发达国家:不到总市场的1%;主要是生活方式的药物,如激素,类固醇和抗组胺药。

- 亚洲，拉丁美洲和非洲的一些发展中国家：可能占总市场的10%至30%
- 前苏联国家：估计约占总市场的20%
- 在网上购买可疑来源的互联网，高达50%的购买是假冒。

2012年，发生了2000多起假冒事件。其中40%为商业规模（> 1,000个剂量单位），52%为非商业性，7%为未知。事件的分布是：

- 亚洲 - 952
- 欧洲 - 454
- 拉丁美洲 - 423
- N. America- 217
- 欧亚大陆210
- 近东 - 153
- 非洲 - 45。

世卫组织确定的鼓励假药的因素有：

- 缺乏政治意愿和承诺
- 缺乏适当的药物立法
- 没有或弱的药物监管
- 执法不力和刑事制裁
- 腐败和利益冲突
- 需求超过供应
- 药品价格高
- 利益相关者之间的低效合作
- 出口国和自由贸易区内缺乏监管
- 通过几个中介进行交易。

世卫组织与所有成员国一起设立了国际药品反打假专题小组（IMPACT），以打击假药。确定了五个关键领域：

- 立法和监管基础设施：加强立法，加强刑事制裁，并赋予执法机构权力
- 监管实施：加强对药品安全性和有效性的控制，以及分销渠道；在地方，区域和中央当局之间建立更好的协调
- 执法：与世界海关署，国际刑警组织和其他执法网络合作，监控和跟踪假冒活动的边界

- 技术：让制药公司和分销商参与开发创新的解决方案，例如用于跟踪药品移动的射频识别（RFID），防止篡改的包装以及旨在最终用户合规性的印刷技术
- 风险沟通：制定和协调有效机制以提醒和应对假冒药物活动的影响；告知并教育用户和医疗保健专业人员保持警惕并报告可疑病例。

资料来源：1. 2014年世界卫生组织，关于假药的一般信息，2014年6月11日，<http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/overview/en/index1.html>；2. 制药2014年安全研究所，假冒情况，事件趋势，2014年6月11日，<http://www.psi-inc.org/事故趋势.cfm>；3. 2014年药学会安全研究所，假冒情况，地理分发，2014年6月11日，<http://www.psi-inc.org/geographicDistributions.cfm>

11.20进一步阅读

2014年6月9日，美国癌症协会，什么是免疫疗法？[http://www](http://www.cancer.org/治疗/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/免疫/免疫治疗-什么是免疫治疗)

[.cancer.org/治疗/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/免疫/免疫治疗-什么是免疫治疗](http://www.cancer.org/治疗/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/免疫/免疫治疗-什么是免疫治疗)

Barnes, MR和Breen, G (eds.) 2010, *Genetic Variation: Methods and Protocols*, Springer, New York, NY.

Belsey, MJ 2007, “促进竞争力的药物开发者战略”，*Nature Reviews Drug Discovery*, 6, pp. 265-266.

Demunshi, Y和Chugh, A, 2010, “传统知识在海洋生物勘探中的作用”，*生物多样性与保护*, 19, 第3015-3033页。

Ellery, T和Hansen, N 2012, *制药生命周期管理：充分利用每个品牌*, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.

欧洲药品管理局2010年，Ruconest，2014年6月10日，[http://www.ema.europa](http://www.ema.europa.eu/do总共_gb/文档_libraryentic_proviavation__convision/00i)
[.eu/docs/en pdf](http://www.ema.europa.eu/do总共_gb/文档_libraryentic_proviavation__convision/00i)

2011年欧洲药品管理局，2015年路线图，2014年6月11日，[http://www.ema](http://www.ema.europa.eu/ema_index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000292.jsp&mid=WCOB01ac05800293a4)
[.europa.eu/ema_index.jsp?](http://www.ema.europa.eu/ema_index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000292.jsp&mid=WCOB01ac05800293a4)
[curl=pages/about_us/general/general_content_000292.jsp&mid=WCOB01ac05800293a4](http://www.ema.europa.eu/ema_index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000292.jsp&mid=WCOB01ac05800293a4)

美国食品和药物管理局，2009年6月9日，FDA修订了基于动物功效数据批准某些新药产品的法规，<http://www.fda.gov/drugs/emergencypreparedness/bioterrorismdrugpreparedness/ucm130535.htm>

美国食品和药物管理局，消费者健康信息，应对记忆丧失，2011年6月8日，<http://www.fda.gov/downloads/forconsumers/consumerupdates/ucm197079.pdf>

食品和药物管理局2013年，Imbruvica，2014年6月8日，[http://www.accessdata.fda](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/标签/2013/2055521bl.pdf)
[.GOV/drugsatfda_docs/标签/2013/2055521bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/标签/2013/2055521bl.pdf)

食品药品监督管理局2011年，FDA批准首个脐带血产品，2014年5月31日，<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm279575.htm>

食品药品监督管理局2011年，Hemacord，2014年6月9日，<http://www.fda.gov/下载生物生物/血液疫苗/细胞基因谱/protsepis/autruvedstic/ucm279612.pdf>

- 食品和药物管理局 2012 年, 关于干细胞的消费者信息, 2014 年 5 月 31 日, <http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm286218.htm>
- 2013 年食品和药品管理局, 行业指南: 关于蜂窝和基因治疗产品早期临床试验设计的考虑因素, 2014 年 6 月 10 日, <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatory-信息/时代启示/CellularandGeneTherapy/UCM359073.pdf>
- 食品和药物管理局 2013 年, Namenda, 2014 年 6 月 9 日, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/标签/2013/021487s010s012s014,021627s0081bl.pdf
- 食品和药物管理局 2013 年, 为个人医学铺平道路, FDA 在医疗产品开发新时代的作用, 2014 年 5 月 31 日, <http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/personalizedmedicine/ucm372421.pdf>
- 2014 年 6 月 10 日, 美国食品和药物管理局批准了降低高风险患者心脏病发作和中风风险的食物和药物管理局, <http://www.fda.gov/新闻活动/编辑部/pressannouncements/ucm396585.htm>
- 2014 年 6 月 10 日, Pradaxa 食品药品监督管理局, <http://www.fda.gov/safety/的MedWatch/safetyinformation/ucm250657.htm>
- Frey, P 2013, FDA 安全与创新法案, 2014 年 6 月 8 日, <http://www.fda.gov/downloads/药品/developmentapprovalprocess/smallbusinessassistance/ucm361320.pdf>
- Garcia-Ruiz, C 和 Sarabia, F 2014, “Bengamides and Bengazoles 的化学和生物学, Jaspis Sponges 的生物活性天然产品”, *Marine Drugs*, 12, pp. 2580-1622.
- Ginn, SL 等。2013 年, ‘全球基因治疗临床试验到 2012 年 - 更新’, *Journal of Gene Medicine*, 15, pp. 65-77。
- Harmon, K 2012, “我们将如何生活在 100 岁”, *科学美国人*, 9 月, 卷。307, 第 3 期, 第 54-57 页。
- Mayer, AMS 2014, *Marine Pharmaceuticals: 临床管道*, 中西部大学, 2014 年 5 月 30 日, <http://marinepharmacology.midwestern.edu/clinPipeline.htm>
- Mkrtichyan, M 等人。2013 年, ‘抗 PD-1 抗体显著提高单核细胞增生李斯特菌 (Lm) -LL0 免疫疗法的疗效’, *Journal of ImmunoTherapy of Cancer*, 1: 15, doi: 10.1186/2051-1426-1-15。
- Mullard, 2014 年, “2013 年 FDA 药物批准”, *Nature Reviews Drug Discovery*, 13, pp. 85-89。2014 年国立神经疾病和中风研究所, 阿尔茨海默病
mation Page, 2014 年 6 月 8 日, <http://www.ninds.nih.gov/disorders/alzheimersdisease/alzheimersises.htm>
- Rotz, LD 等人。2002 年, “潜在生物恐怖主义代理人的公共卫生评估”, *新兴传染病*, 8, pp. 225-230。
- 联合国教育、科学及文化组织, 2005 年, 生物伦理与人权宣言, 2014 年 6 月 9 日, http://portal.unesco.org/en/URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
- 世界反兴奋剂机构 2014 年, 世界反兴奋剂守则, 2014 年禁用名单 - 国际标准, 2014 年 6 月 10 日, http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP禁止列表/2014/WADA禁止列表-2014-EN.pdf
- 世界卫生组织 2013 年, 世卫组织 2014 - 2023 年传统医学战略, 2014 年 5 月 31 日, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/92455/1/9789241506090_eng.pdf?ua=1
- 2014 年世界卫生组织, 2014 年 6 月 11 日, 十大死亡原因 (2012 年), <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>

药物发现 and 发展的历史

a1. 1 早期医学史

药物的发现和开发历史悠久，可以追溯到人类文明的早期。在那些古代，毒品不仅用于物理疗法，还与宗教和精神治疗有关。圣人或宗教领袖往往是毒品的管理者。早期药物或民间药物主要来自植物产品，并辅以动物材料和矿物质。这些药物最有可能是通过试验和错误实验的结合以及观察人和动物的反应而发现的，这些反应是摄入这些产品的结果。

尽管这些民间药物可能在不同的文明中独立起源，但是在使用相同的草药治疗类似疾病方面存在许多相似之处。这可能是古代商人的贡献，他们的旅行可能有助于医学知识的传播。

直到最近，民间药物才是唯一可用的治疗方法。药物的发现和开发在19世纪后期开始遵循科学技术。从那时起，越来越多的药物在大型制造工厂中被发现，测试和合成，而不是从相对较小批量的天然来源中提取药物产品。第一次世界大战后，现代制药业应运而生，并坚定地建立了遵循科学原理的药物发现和开发。

虽然药物现在在世界范围内广泛使用，但许多种族文化保留了自己的民间药物。在某些情况下，这些民间药物并存，并由药物补充。

以下是一些关于如何从早期人类文明中发现毒品的快照示例。

A1.1.1 中医

传统中医（TCM）据信起源于5000年前传说中的神农神话时代。王朝制度和细致的记录有助于保存旧中国的中医文字。一些重要的医学著作是“尚寒论”，黄帝内经（黄帝内书），“神农本草经”（神农传说 - 一位传说中的皇帝）。图表A1.1介绍了一种用于治疗损伤的草药的发现。

中国的药典很广泛。一些来自中草药的有效成分已被用于“西药”；例如，来自Rauwolfia的利血平用于抗高血压和情绪和精神控制，以及来自麻黄的生物碱麻黄碱用于治疗哮喘。

A1.1.2 埃及医学

古代纸莎草提供了早期埃及医学知识的书面记录。Ebers纸莎草（约公元前3000年）提供了877份内科，眼科和皮肤问题以及妇科的处方和食谱。来自公元前1800年左右的卡洪纸莎草的另一项记录详细介绍了妇科疾病的治疗方法。药物主要基于草药产品，如没药，乳香，蓖麻油，茴香，西耶娜，百里香，亚麻籽，芦荟和大蒜。

A1.1.3 印度医学

印度民间医学，称为阿育吠陀医学，可以追溯到3000-5000年，并由古代的婆罗门圣人实践。治疗方法是

图表A1.1关于三七的传说

中国传说描述传说中的神农有一天试图通过击败它来杀死一条蛇。几天后蛇回来了，殴打后显然没有变坏。他再次击败它并使它受了致命伤。几天后蛇又回来了。这一次，在殴打之后，他观察到蛇爬回灌木丛并吃了一种植物材料。这种植物现在被称为三七（*Panax notoginseng*），用于治疗外伤。它是著名的中药草药配方云南白药的成分。

资料来源：Reid, D 1996，中草药，Shambhala出版物，波士顿，马萨诸塞州的数据。

出现在称为吠陀经的神圣著作中。材料药物广泛且大多数基于草药制剂。一些草药出现在西药中，如豆蔻和肉桂。公元四世纪的医生Susruta描述了使用henbane作为蛇咬伤的抗蛇毒血清。

A1.1.4希腊医学

一些希腊医学思想来自埃及人，巴比伦人，甚至中国人和印度人。蓖麻油被规定为泻药；亚麻籽或柔韧种子用作舒缓润肤剂，泻药和镇咳药。其他治疗方法包括用于缓解肠绞痛和气体的茴香植物，以及作为解痉剂的阿魏提达树胶。希腊对医学领域的最大贡献可能是消除疾病是由于超自然原因或咒语造成的。希腊人确定疾病是由自然原因引起的。公元前400年左右，医学之父希波克拉底被认为是为医生制定道德规范。图表A1.2描述了希腊医学之神Asclepius的神话。

A1.1.5罗马医学

作为伟大的管理者，罗马人设立了医院，尽管这些医院主要用于满足军队的需求。通过这项工作，提供了有组织的医疗服务。罗马人还扩展了希腊人的药房实践。Dioscorides和Galen是罗马时代的两位著名医生。Dioscorides' *Materia Medica* 包含基于80%植物，10%动物和10%矿物质产品的处理描述。

a1.2中世纪的药物发现和发展

从公元400年到1500年左右，中世纪见证了罗马人影响力的下降。这也是瘟疫肆虐欧洲许多地方的时候。腺鼠疫，麻风病，天花，肺结核和疥疮等疾病猖獗。数百万人死于这些疾病。

图表A1.2 Asclepius：希腊医学之神

在希腊神话中，医学之神阿斯克勒庇俄斯在凯龙报下学习医学。他擅长凯龙星，他的医疗技能被誉为能够带回死者。这引起了黑社会之神哈迪斯的愤怒，以及其他众神的嫉妒。他们向宙斯抱怨，宙斯也认为他应该拥有生死攸关的力量。宙斯用霹雳杀死了阿斯克勒庇俄斯。然而，Asclepius的女儿，Panacea和Hygeia幸免于难并继续生病。

来源：来自维基百科的数据，Asclepius，2014年6月11日，<http://en.wikipedia.org/wiki/Asclepius>

A1.2.1 早期教会

圣经中有一些关于草药的内容。然而，教会对药物的主要贡献是希腊医学手稿和论文的保存和转录。这使得古代开发的知识得以延续，并在文艺复兴时期使用。

A1.2.2 阿拉伯和波斯医学

通过与许多地区的贸易，阿拉伯人学习并扩展了医学知识。他们的主要贡献可能是医学制剂和蒸馏方法的知识，尽管这些技术可能来自炼金术士的实践。阿维森纳是一位波斯人，大约公元900 - 1000年，记载了大量的医学描述和治疗百科全书。另一位著名的波斯医生是Rhazes，他准确地描述了麻疹和天花。

a1.3 当前药物发现和开发的基础

文艺复兴时期为药物制剂和医学治疗的科学思想奠定了基础。在解剖学，生理学，外科学和医学治疗方面取得了许多进展，包括公共卫生保健，卫生和卫生。

A1.3.1 天花

1796年，Edward Jenner成功地进行了天花接种试验（图表A1.3）。这为使用针对某些传染病的疫苗接种铺平了道路。

A1.3.2 洋地黄

在18世纪晚期，William Withering介绍了洋地黄（一种来自植物毛地黄的提取物）用于治疗心脏问题。

A1.3.3 坏血病

詹姆斯林德（1753）指出，坏血病是由缺乏维生素C引起的。他开了柠檬汁的消费来治疗坏血病。

A1.3.4 狂犬病

路易斯巴斯德（1864年）发现微生物会导致疾病，他设计了针对狂犬病的疫苗接种。这是通过使用减毒狂犬病病毒实现的。

a1.4 现代制药业的起源

尽管在19世纪初取得了进步，但在20世纪初期，只有少数药物可用于治疗疾病。
这些是以下内容：

图表A1.3 Edward Jenner的天花疫苗

在18世纪晚期，詹纳听说那些与牛一起工作并且患有牛痘病（一种与天花有关的轻微疾病）的人免疫并且从未接触过天花。1796年，他继续用一名患有牛痘的妇女的水疱接种一名男孩。这个男孩患上了牛痘。两个月后，詹纳用天花患者的水疱接种了这名男孩。这个男孩变得免疫，并没有得到天花。

通过他的工作，詹纳发明了疫苗接种，并挽救了许多生命。然而，在今天的监管控制中，詹纳的方法不会得到批准。

来源：维基百科的数据，Edward Jenner，2014年6月11日，http://en.wikipedia.org/wiki/Edward_Jenner

- 洋地黄：从称为毛地黄的植物中提取，洋地黄刺激心肌，并用于治疗心脏病
- 奎宁：来源于金鸡纳树的树皮，用于治疗疟疾
- Ipecacuanha：从Cephaelis植物的树皮或根中提取，用于治疗痢疾
- 阿司匹林：从柳树皮中提取，用于治疗发烧
- 汞：用于治疗梅毒。

从20世纪初开始，正在进行更系统的研究以发现新药。

Paul Ehrlich使用砷化合物arspneamine来治疗梅毒。Gerhard Domagha发现红色染料Prontosil对链球菌有活性。后来，法国科学家将活性化合物分离为磺胺，这就产生了一系列针对细菌宿主的新型磺胺类药物。

A1.4.1 青霉素

1928年，亚历山大·弗莱明发现青霉菌对葡萄球菌有活性。恩斯特连锁店在大约10年后重新发现了这一事实，当时他与霍华德弗洛里合作。到1944年，通过Howard Florey和Ernst Chain的工作，大规模生产青霉素。这项工作预示着生物技术的开始，其中微生物被用于生产药品。图表A1.4给出了青霉素的发现和大规模生产的描述。

a1.5 药品的进化

在早期，直到19世纪末，大多数药物都是基于草药或从植物来源中提取成分。

使用化学方法的合成药物在20世纪初被预示，并且制药业成立。许多药物都经过研究和研究

图表A1. 4青霉素的开发

在20世纪30年代，Howard Florey和Ernst Chain与英国牛津大学的科学家团队合作。Ernst Chain发现了Alexander Fleming早期关于青霉素抗菌特性的论文。

Florey-Chain团队的调查显示，青霉素会干扰细菌的细胞壁。细菌细胞破裂而不是继续生长。1938年，他们对8只给予致命剂量的传染性细菌的小鼠进行了动物试验，结果令人惊叹。青霉素的4只小鼠存活，而没有药物的4只对照死亡。他们的第一个患有感染的人类患者表现出青霉素的早期改善，但随后在青霉素的用量耗尽时死亡。

该团队致力于大规模生产青霉素的技术。在第二次世界大战结束之前可以获得商业数量，并挽救了数百万人的生命，特别是在战争中受伤的士兵。

资料来源：来自Torok, S, Howard Florey的数据 - 故事：奇迹模具制造商，2014年6月11日，
<http://www.abc.net.au/science/slab/florey/story.htm>

制造，但大多数它们用于治疗目的而不是完全治愈疾病。

从20世纪30年代早期开始，药物发现主要集中在筛选天然产物和分离治疗疾病的活性成分。活性成分通常是天然产物的合成形式。这些合成版本称为新化学实体（NCEs），必须经过多次迭代和测试，以确保它们安全、有效和有效。

在20世纪70年代后期，开始利用细胞和分子生物学知识开发重组DNA产物。生物技术产业成为现实。

制药行业，以及基因治疗的进步和对疾病原因机制的理解，以及人类基因组计划的研究成果，开辟了大量机会，使得开发和使用专门针对这些地点的药物成为可能。在哪里引起疾病。

a1. 6进一步阅读

Ganellin, CR, Jefferis, R和Roberts, SM 2013, 生物和小分子药物研究与发展导论：理论与案例研究, Academic Press, Waltham, MA.

细胞，核酸，基因和蛋白质

a2.1细胞

细胞是所有生物体的基本单位。每个细胞都由一个膜保护，保护细胞免受外部环境的影响。膜由脂质双层结构组成，如图A2.1所示。膜的功能是控制进入和离开细胞的物质，并使细胞内发生生化反应。对于植物，细菌和真菌，在膜外部存在细胞壁，这为细胞提供了额外的结构支持和机械强度。

A2.1.1原核细胞

简单的单细胞生物，如细菌和蓝绿藻，被称为原核生物（参见图A2.2）。原核生物没有明确定义的细胞核。

遗传物质脱氧核糖核酸（DNA）集中在核区域。DNA控制着细胞的功能。核糖体，由核糖核酸（RNA）和蛋白质组成的颗粒结构分布在胞质溶胶（除核区域之外的细胞的可溶部分）中。

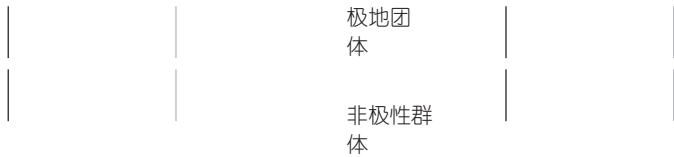
原核细胞分裂并生长成两个子细胞。在分裂过程中，DNA复制并且每个子细胞接收一个拷贝。

A2.1.2真核细胞

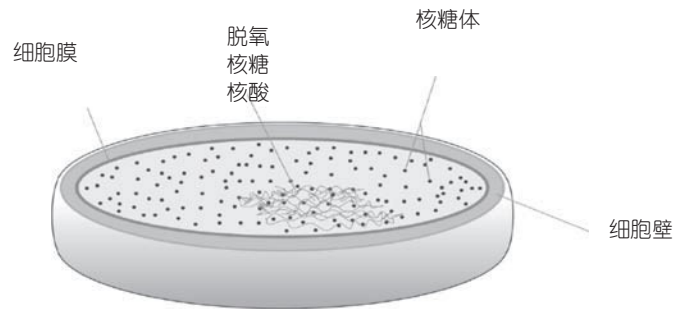
复杂的多细胞，例如植物和人的细胞，被称为真核生物。细胞结构比原核细胞复杂得多

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。

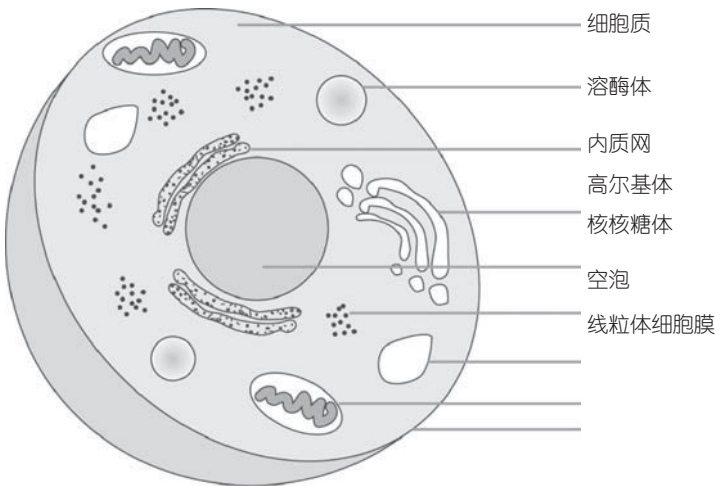
©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布



图A2. 1脂质双层细胞膜。



图A2. 2原核细胞。



图A2. 3人类真核细胞。

(对于人类真核细胞，参见图A2. 3;未显示植物细胞：它们具有良好定义的细胞壁和不同的结构)。

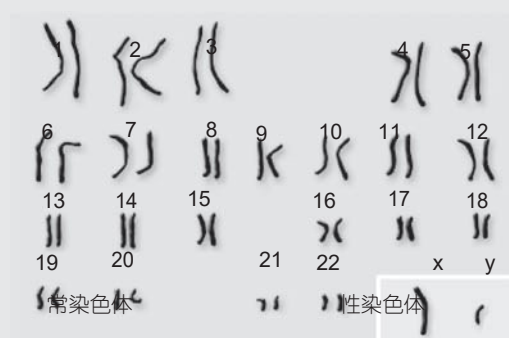
细胞膜内是细胞质。这是发生许多生化反应的地方。人体细胞内最重要的结构是细胞核。它以核膜为界，并与细胞质中的其他细胞器（细胞中具有特定功能的非细胞结构）分离。

图表A2. 1细胞和染色体

细胞可分为生殖细胞和体细胞。生殖细胞是生殖细胞，例如卵子或精子。生殖细胞含有传递给下一代的遗传特征。体细胞不会将其基因贡献给后代；它们是组织细胞，如神经细胞和肌肉细胞。

在细胞内是具有染色体的细胞核。DNA链与一些蛋白质一起被包含在染色体内。46条人类染色体分为22对和2条性染色体。染色体的编号基于大小，染色体1是最大的，22是最小的。

除22对外，雌性细胞含有2条X染色体，雄性细胞含有X和Y染色体。当雌性卵（携带X染色体）与具有X染色体的雄性精子结合时，雌性后代就会诞生。当卵子与具有Y染色体的精子结合时，产生雄性后代。



资料来源：国立卫生研究院，遗传学家参考，人们有多少染色体？，2014年11月12日，
<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/basics/howmanychromosomes>

DNA被组织成细胞核内染色体内的链。人类细胞中有46条染色体，23条来自母体（卵子），23条来自父本（精子）（参见图表A2. 1）。所有人类细胞都含有一整套染色体和相同的基因。然而，在不同细胞中表达或开启不同组的基因，导致各种类型的细胞，例如神经细胞和肌肉细胞。

细胞质中的细胞器如下：

- 线粒体：细胞的发电厂，在那里进行氧化过程以为细胞提供能量

- 内质网 (ER)：两种不同类型的单一膜系统，粗糙和光滑。粗糙的ER具有附着于膜的核糖体，而平滑的ER不具有
- 核糖体：发生蛋白质合成的位点
- 高尔基体：涉及蛋白质和脂质的收集和调度
- 溶酶体：膜结合的囊充满了用于处理营养的酶
- vacuole：细胞质中的一个空间，由细胞吸收的废物和物质组成，例如被白细胞吞噬的细菌。

a2.2核酸a2.2.1

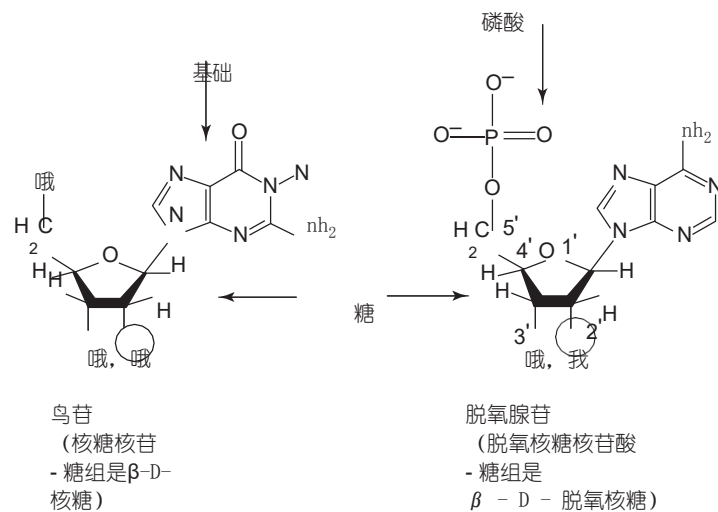
dna

DNA是由称为核苷酸的单体核酸组成的聚合物。核苷酸由含氮碱，糖和磷酸组成（而核苷仅由碱和糖组成，参见图A2.4）。

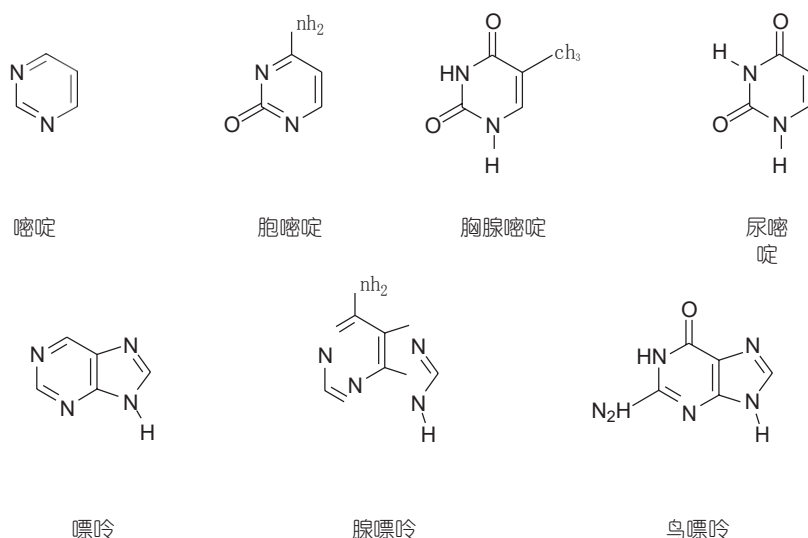
有两种类型的碱：嘧啶和嘌呤（图A2.5）。嘧啶碱基包括胞嘧啶，胸腺嘧啶和尿嘧啶。胞嘧啶存在于DNA和RNA中。胸腺嘧啶仅发生在DNA中，尿嘧啶取代RNA中的胸腺嘧啶。嘌呤碱基是腺嘌呤和鸟嘌呤，它们都存在于DNA和RNA中。

核苷酸连接成链形式，如图A2.6（a）所示。在DNA中，两个核苷酸链以双螺旋形式相互缠绕在一起（图A2.6（b））。两条链的骨架是磷酸 - 糖键。

两条链的排列是通过碱基的相互作用：一条链的腺嘌呤（A）与互补链的胸腺嘧啶（T）配对（两条氢）



图A2.4核苷和核苷酸。圆圈区域显示核糖和脱氧核糖中存在和不存在氧原子。



图A2. 5核酸碱。

键) ;类似地, 鸟嘌呤 (G) 与胞嘧啶 (C) (具有三个氢键) 配对, 如图A2. 6 (c) 所示。

在螺旋的完整转弯中有10个碱基对, 跨越一段距离

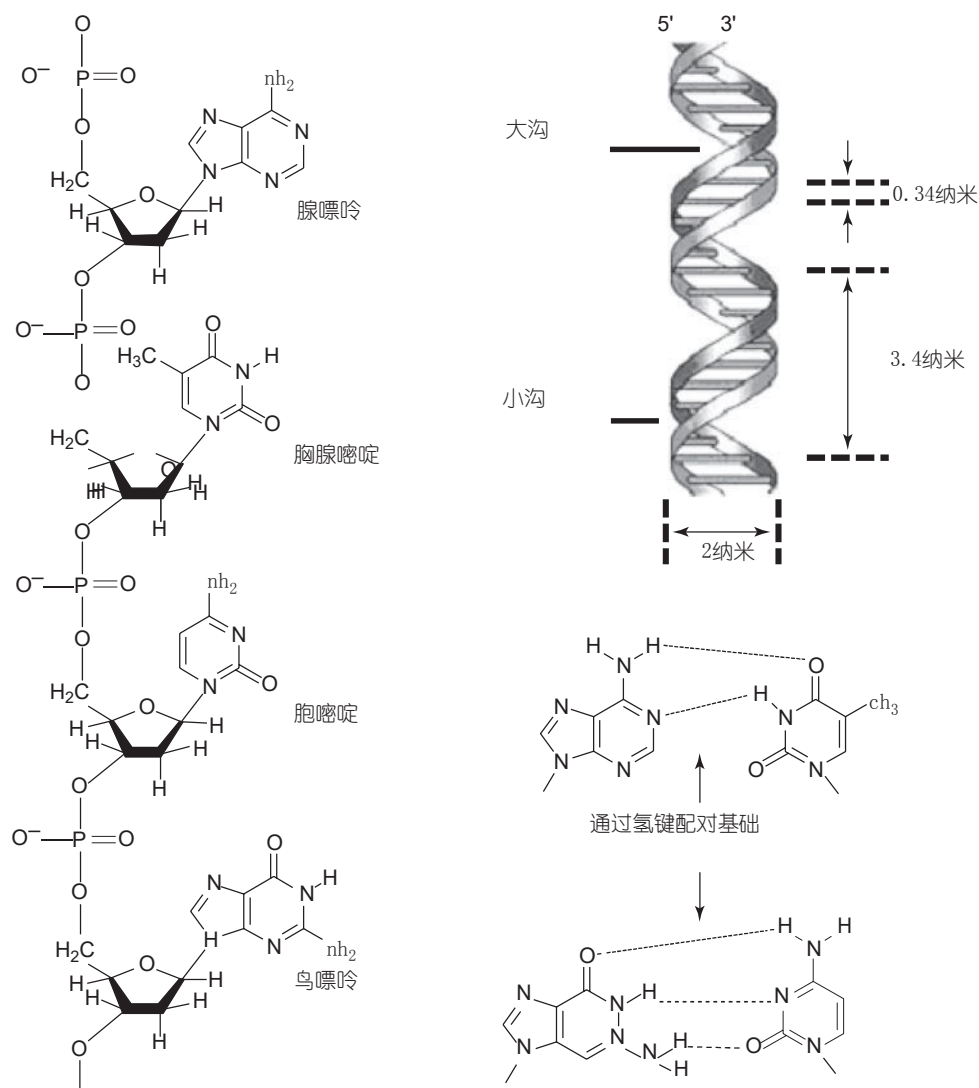
3. 4纳米。螺旋的外径约为2nm。按照惯例, 双链DNA序列从左到右书写; 5' 末端 (糖基的5位) 被指定为左上侧链。

a2. 2。 2

RNA由与DNA类似的核苷酸组成, 除了糖是 β -D-核糖与DNA的 β -D-脱氧核糖相比 (图2. 4)。存在双链RNA, 但通常RNA以单链存在。

有三种RNA: 信使RNA (mRNA), 转移RNA (tRNA) 和核糖体RNA (rRNA)。所有三种RNA都参与使用氨基酸合成蛋白质。

制备蛋白质的信息从DNA传递到mRNA。这被比作驻留在文件室 (核) 中的建筑计划的主拷贝 (DNA) 被复制到复制品 (mRNA) 上。然后将重复的计划 (mRNA) 带到建筑工地 (核糖体) 用于蛋白质构建。DNA决定了mRNA的核苷酸序列; 转移序列顺序的过程称为转录。用于构建蛋白质的氨基酸 (有20种天然存在的氨基酸; 参见表A2. 1) 通过tRNA引入核糖体。rRNA的作用是与蛋白质结合形成核糖体, 即发生蛋白质合成的位点。蛋白质中氨基酸的顺序由mRNA通过称为翻译的过程控制。蛋白质合成过程的示意图如图A2. 7所示。



图A2.6 (a) 单链核苷酸, (b) 双螺旋形成的DNA, 和 (c) 通过氢键在两条分开的链上配对碱基以形成双螺旋。

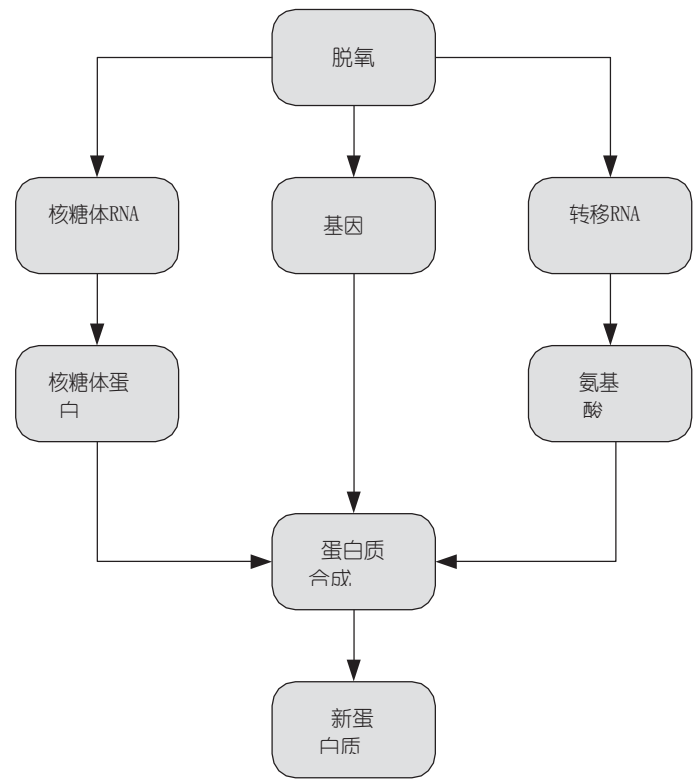
a2.3 基因和蛋白质

A2.3.1 基因

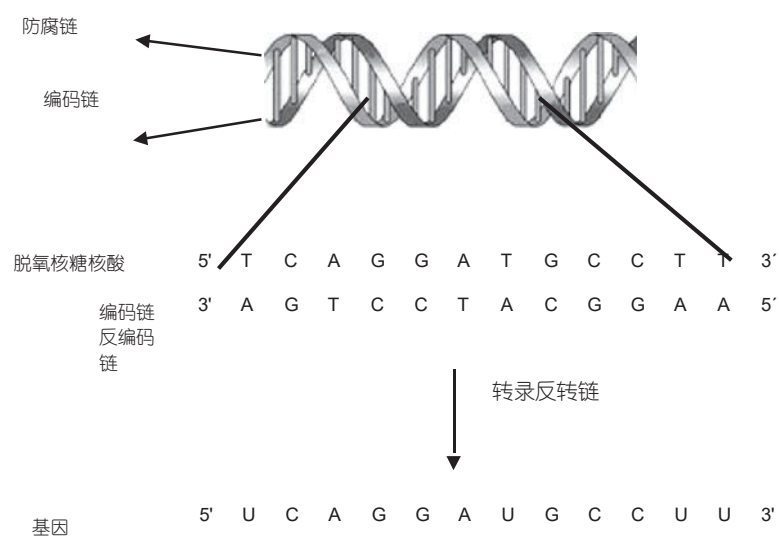
基因是我们的遗传单位。每个基因都包含蛋白质合成的说明。细胞内所有基因的总和称为基因组。合成蛋白质的说明书通过碱基序列的特定排列存储在DNA中。该序列由四个碱基组成：腺嘌呤，胸腺嘧啶，

表A2.1 20种天然存在的氨基酸

名称	缩写	名称	缩写
丙氨酸	翼 精 氨 酸 卡 恩 天 冬 氨 酸 半 胱 氨 酸 谷 氨 酸 谷 氨 酰 胺 甘 氨 酸 他 的 岛	亮氨酸	列伊
精氨酸		赖氨酸	赖氨酸
天冬酰胺		蛋氨酸	会见
天冬氨酸		苯丙氨酸	苯丙氨 酸
半胱氨酸		脯氨酸	临
谷氨酸		丝氨酸	丝氨酸
谷氨酰胺		苏氨酸	苏氨酸
甘氨酸		色氨酸	色氨酸
组氨酸		酪氨酸	酪氨酸
异亮氨酸		缬氨酸	瓦尔



鸟嘌呤和胞嘧啶（A，T，G和C）。这些指令代码用三个字母的单词排列，称为密码子。每个单词指定用于构建蛋白质的氨基酸。在DNA序列中没有以连续的方式发现基因。表达的序列（用于制备蛋白质）称为外显子。不编码蛋白质的干预序列称为内含子。沿着DNA序列存在启动子和阻遏物以控制表达或



图A2. 8从DNA到mRNA的转录。

抑制基因。来自外显子的信息从DNA转录为mRNA。有许多方法可以处理转录，因此一个基因可以编码多个版本的mRNA，从而产生多种蛋白质。

为了将信息从DNA转录成mRNA，将DNA的一条链用作模板。这被称为抗折叠或模板，链和mRNA的序列与模板DNA链的序列互补（图A2. 8）（即C→G，G→C，T→A和A→U；注意T在mRNA中被U取代）。与mRNA具有相同碱基序列的另一条DNA链称为编码链或有义链。四个碱基中有64（4×4×4）个可能的三联体密码；61用于编码氨基酸，3用于终止信号。由于61个代码有20个氨基酸，因此一些三联体编码相同的氨基酸。遗传密码表见附表A2. 2。

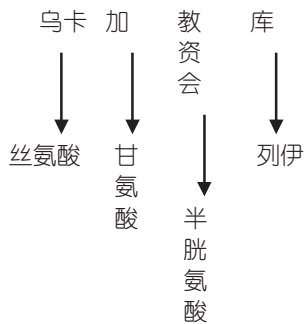
在染色体或基因出现错误的情况下，可能会导致遗传性疾病，如图表A2. 3所示。

A2. 3. 2蛋白质

蛋白质是我们体内的主力，并执行所有必要的过程和功能。它们可以以催化反应的酶，用于在细胞之间传递信息的激素，用于接收信号的受体和用于保护我们免受入侵生物的抗体的形式出现。蛋白质由氨基酸链组成。氨基酸的一端具有羧基（COO⁻），另一端具有氨基（NH₃⁺）。通过将一个羧基与氨基连接形成肽键（图A2. 9）。

图表A2.1 mRNA的三	UUU→苯丙氨酸	UCU→丝氨酸	UAU→酪氨酸	UGU→半胱氨酸
	UUC→苯丙氨酸	UCC→丝氨酸	UAC→酪氨酸	UGC→半胱氨酸
	UUA→列伊	UCA→丝氨酸	UAA→停止	UGA→停止
	UUG→列伊	UCG→丝氨酸	UAG→停止	UGG→色氨酸
	CUU→列伊	CCU→临	CAU→他	CGU→精氨酸
	CUC→列伊	CCC→临	CAC→他	CGC→精氨酸
	CUA→列伊	CCA→临	CAA→谷氨酰胺	CGA→精氨酸
	CUG→列伊	CCG→临	CAG→谷氨酰胺	CGG→精氨酸
	AUU→岛	ACU→苏氨酸	AAU→天冬酰胺	AGU→丝氨酸
	AUC→岛	ACC→苏氨酸	AAC→天冬酰胺	AGC→丝氨酸
	AUA→岛	ACA→苏氨酸	AAA→赖氨酸	AGA→精氨酸
	AUG→蛋氨酸	ACG→苏氨酸	AAG→赖氨酸	AGG→精氨酸
	GUU→瓦尔	GCU→丙氨酸	GAU→天冬氨酸	GGU→甘氨酸
	GUC→瓦尔	GCC→丙氨酸	GAC→天冬氨酸	GGC→甘氨酸
	GUA→瓦尔	GCA→丙氨酸	GAA→谷氨酸	GGA→甘氨酸
	GUG→瓦尔	GCG→丙氨酸	GAG→谷氨酸	GGG→甘氨酸

图A2. 8中mRNA数据的遗传信息的翻译产生了如下所示的氨基酸序列，使用附表A2. 2中的翻译表作为指导：



通过在氨基酸之间形成多肽键，获得了非常长的序列链。通常，蛋白质由数百和数千个氨基酸组成。例如，人血红蛋白具有四条多肽链，其中两条是 α -链，

两条是 β -链。每个 α 链有141个氨基酸，序列为：

Val Leu Ser Pro Ala Thr Ser Lys Tyr Arg

β -链有146个氨基酸，序列如下：

Val他的Leu Thr Pro 他的Lys Tyr他的

蛋白质不是线性分子。从氨基酸的线性序列（一级结构），氨基酸的各种组分通过H键的相互作用，

图表A2.3选择遗传性疾病唐氏

综合症的例子

患有唐氏综合症的人有三条染色体，即染色体21的三体性。结果是认知能力和身体状况较低。这种疾病还会导致受影响的人心脏，肠道和甲状腺问题的发生率更高。

爱德华兹综合症

由于受精前卵子或精子异常导致染色体18中有三条染色体的遗传性疾病。大多数胎儿不能存活，大约50%的胎儿在怀孕和出生时死亡；只有5-10%的人存活超过1年。婴儿的头部和其他身体特征异常。此外，爱德华兹综合症患者也有心脏缺陷。

克兰费尔特综合症

这种情况影响男性，其中有三条染色体，XXY而不是性染色体中的XY。这些雄性通常不育并具有一些女性特征。发展生殖细胞肿瘤可能存在更大的风险。

特纳综合症

而不是XX女性性染色体，女性患者只有一条X染色体。大多数胎儿都无法存活。出生的人不育并且在心脏，肾脏和甲状腺中携带先天性缺陷。

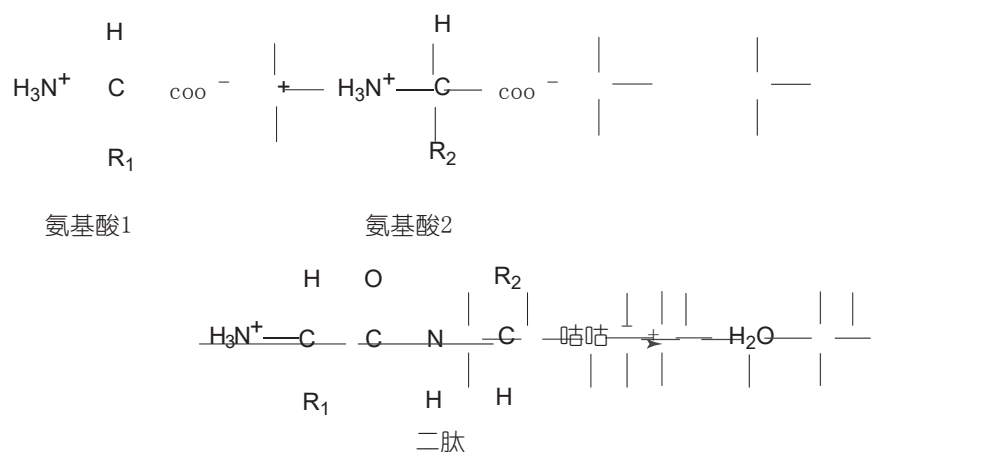
二硫键和静电影响可导致蛋白质形成螺旋或片（二级结构）。它们可以进一步折叠成称为三级结构的大型三维结构。这些三级结构可以通过非共价键合聚合成更大的单元，并产生四元结构（图A2.10和2.11）。

A2.3.3人类基因组计划，基因组学和蛋白质组学

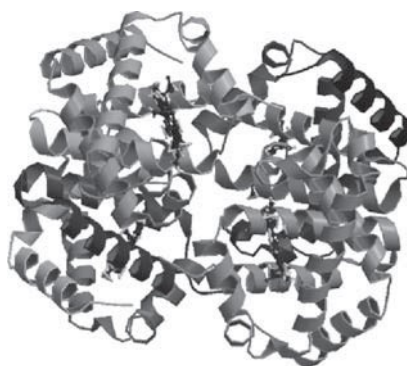
人类基因组计划于1990年启动。这是一项耗资30亿美元的项目，涉及全球350个实验室。2001年，出版了30亿个碱基对序列的草稿。到2003年4月，99%的人类基因组已经测序。项目目标如下：

- 识别人类DNA中的所有大约20,500个基因
- 确定构成人类DNA的30亿个化学碱基对的序列
- 将此信息存储在数据库中

- 改进数据分析工具



图A2. 9肽键的形成。



图A2. 10蛋白质结构：人类脱氧血红蛋白。（来源：经蛋白质数据银行许可转载，Chatake T等人，2007年，“中子晶体学揭示的人类脱氧血红蛋白中埋藏的组氨酸残基的质子化状态”，Journal of the American Chemical Society, 129, pp.14840-14841, <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=2DXM>）。

- 将相关技术转让给私营部门
- 解决项目可能产生的道德，法律和社会问题。

科学家们正在继续确定控制我们生活的20,500个基因。基因组学帮助科学家了解我们体内的生物化学，从而开发出更好的治疗疾病的药物。

基因组序列的真正价值在于找出编码蛋白质的基因组区域。蛋白质组学，蛋白质的结构和功能的研究，进一步增强了我们对蛋白质及其功能的理解，从而产生了对蛋白质的见解



图A2.11蛋白质结构：HIV-1蛋白酶与三肽抑制剂复合。（来源：经Protein Data Bank许可转载，Louis, JM, Dyda F, Nashed, F等1998, '衍生自Gag-Pol跨框区的亲水性肽抑制HIV-1蛋白酶', *Biochemistry*, 37. 第2105页, <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1A30>）。

它们在正常和疾病状况下如何受到影响。图表A2.3显示了遗传问题导致的一些医疗状况。

a2.4进一步阅读

Campbell, JJ 2008, *了解制药：制药公司如何真正运作的专业指南*, *Pharmaceutical Institute, Inc., Raleigh, NC*.

Campbell, MK和Farrell, SO 2014, *Biochemistry*, 8th edn., Cengage Learning, Stamford, CT.

附录3

选定的药物及其作用机制

药物	迹象	行动机制
Abilify (阿立哌唑)	精神分裂症, 双相情感障碍, 重度抑郁症	通过D2和5-HT _{1a} 受体的部分激动剂活性和拮抗剂活性的组合介导5-HT _{2a} 受体
Adderall (安非他明盐酸盐; 苯丙胺硫酸盐; 右旋安非他明糖酸盐; 右苯丙胺硫酸盐)	注意缺陷多动障碍 (ADHD), 发作性睡眠	阻止去甲肾上腺素和多巴胺再摄取到突触前神经元中, 并增加这些单胺释放到神经外空间
Advair Discus (丙酸氟替卡松和沙美特罗)	哮喘	丙酸氟替卡松是一种具有强效抗炎活性的糖皮质激素受体激动剂; 沙美特罗是 β_2 -肾上腺素能激动剂

(继续)

毒品: 从发现到批准, 第三版。Rick Ng。
 ©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

药物	迹象	行动机制
Afinitor (依维莫司)	HER2阴性乳腺癌, 神经内分泌肿瘤, 晚期肾细胞癌	抑制雷帕霉素 (mTOR) 激酶; mTOR途径在几种人类癌症中失调
Alimta (培美曲塞二钠)	非小细胞肺癌, 间皮瘤	破坏叶酸依赖的细胞复制必需的代谢过程
Altace (雷米普利)	高血压	抑制ACE, 降低外周动脉阻力
Anafranil (氯米帕明盐酸盐)	强迫症	影响神经元传播; 抑制5-HT的再摄取
AndroGel (睾酮凝胶)	缺乏或缺席内源性睾酮	补充剂睾酮激素缺乏
Aralen (磷酸氯喹)	疟疾	通过抑制DNA和RNA聚合酶抑制蛋白质合成
Aranesp (darbepoetin alfa)	慢性贫血引起的贫血肾病患者和化疗	刺激红细胞生成
Atacand (坎地沙坦西酯 - 氯噻嗪)	高血压	作为血管紧张素II受体拮抗剂
立普妥 (富马酸二氧基苯甲酸乙酯)	HIV感染	Efavirenz是一个HIV-1的非核苷类逆转录酶抑制剂; 恩曲他滨抑制HIV-1逆转录酶的活性; 替诺福韦二磷酸盐抑制HIV-1逆转录酶的活性
Augmentin (阿莫西林/克拉维酸钾)	肺炎, 急性细菌性鼻窦炎	抑制细菌细胞壁合成
阿瓦斯汀 (bevacizumab)	转移性结直肠癌, 非小细胞肺癌, 转移性乳腺癌, 转移性肾细胞癌	与VEGF结合并阻止VEGF与其受体结合并抑制新血管的形成
Avonex (干扰素 β -1a)	复发形式多发性硬化症	激活许多干扰素诱导的基因产物和标记物, 增加白细胞介素10的水平

(继续)

药物	迹象	行动机制
苯海拉明 (苯海拉明)	用于花粉热的抗组胺药或其他呼吸道过敏, 流鼻涕和因感冒致打喷嚏	阻断组胺对H ₁ 受体的作用
Benicar (奥美沙坦酯)	高血压	抑制血管紧张素II转化酶 (ACE)
Betaseron (干扰素 β -1b)	复发形式多发性硬化症	减少神经元炎症, 增加神经生长因子的产生 阻断 α_1 -肾上腺素能受体, 导致
Cardura (多沙唑嗪甲磺酸盐)	良性前列腺增生, 高血压	降低血压 COX-2选择性非甾体类抗炎药 (NSAID); 抑制花生四烯酸向前列腺素前体的转化
Celebrex (塞来昔布)	骨关节炎, 类风湿性关节炎, 幼年型类风湿性关节炎, 强直性脊柱炎, 急性疼痛, 原发性痛经	增强勃起机制所需的一氧化氮的作用 作为H ₁ 组胺拮抗剂
Cialis (他达拉非)	勃起功能障碍, 良性前列腺增生	与阿片受体结合并阻断疼痛通路
Claritin (氯雷他定)	过敏性鼻炎, 慢性特发性荨麻疹	
可待因硫酸盐	轻度至中度剧烈疼痛	
Combivent Respimat (异丙托溴铵和硫酸沙丁胺醇)	慢性阻塞性肺病 (COPD)	异丙托溴铵是一种抗胆碱能药物; 硫酸沙丁胺醇激活 β_2 -肾上腺素能受体导致平滑肌松弛
Complera (恩曲他滨, rilpivirine, 替诺福韦地索普西富马酸盐)	艾滋病	Emtricitabine, rilpivirine和tenofovir是逆转录酶抑制剂; 它们抑制将HIV RNA复制到新病毒DNA中的酶
Copaxone (醋酸格拉替雷)	复发形式多发性硬化症	修改负责多发性硬化发病机制的免疫过程

(继续)

药物	迹象	行动机制
Crestor (罗苏伐他汀钙)	高脂血症, 血脂异常, 高甘油三酯血症, 动脉粥样硬化	HMG-CoA还原酶的抑制剂, 其将辅酶A转化为胆固醇前体
Cymbalta (盐酸度洛西汀)	抑郁症, 焦虑症, 神经性疼痛, 纤维肌痛和慢性肌肉骨骼疼痛	CNS中的5-羟色胺能和去甲肾上腺素能再摄取抑制剂
Daytrana (哌甲酯)	多动症	阻止去甲肾上腺素和多巴胺再摄取到突触前神经元中, 并增加这些单胺释放到神经外空间
Dexilant (右兰索拉唑)	糜烂性食管炎, 非侵袭性胃食管反流病	通过特异性抑制 (H^+ , K^+) - 胃壁细胞中的ATP酶
Diovan (缬沙坦)	高血压	阻断血管紧张素II与其受体的结合
Dutoprol (琥珀酸美托洛尔延长释放/氢氯噻嗪)	高血压	β_1 - 选择性 (心脏选择性) 肾上腺素能受体阻断剂, 也抑制 β_2 -adrenoreceptors
Enbrel (依那西普)	类风湿性关节炎, 多关节幼年特发性关节炎, 银屑病关节炎, 强直性脊柱炎, 斑块状银屑病	TNF受体与TNF结合并使TNF失活
Epivir (拉米夫定)	艾滋病	抑制HIV逆转录酶和DNA聚合酶
epogen (epoetin alfa)	慢性贫血引起的贫血, 肾病患者接受化疗	刺激红细胞生成
Evista (盐酸雷洛昔芬)	骨质疏松	雌激素受体调节剂对骨和雌激素对子宫和乳房的作用具有雌激素作用

(继续)

药物	迹象	行动机制
非诺贝特 (fenobirarte)	高脂血症, 血脂异常, 高甘油 三酯血症	通过激活脂蛋白脂肪酶和 减少载脂蛋白C-III的产 生, 增加脂肪分解并从 血浆中消除富含甘油三 酯的颗粒
Flovent (丙酸氟替 卡松)	哮喘	糖皮质激素受体的激动剂 具有强效的抗炎作用
Fosamax (阿仑膦酸 钠)	骨质疏松	与骨中的羟基磷灰石结合 并抑制破骨细胞介导的 骨吸收
Gilenya (芬戈莫德)	复发形式的多发性 硬化症	减少淋巴细胞迁移到中枢神 经系统
格列卫 (甲磺酸 伊马替尼)	慢性粒细胞白血病, 急 性淋巴细胞性白血病	抑制酪氨酸激酶 (bcr-abl) 并诱导 bcr-abl阳性细胞系凋亡
赫赛汀 (曲妥珠单抗)	乳腺癌, 胃癌 癌症	用HER2基因抑制肿瘤细胞的 增殖
Humalog (赖脯胰岛素)	糖尿病	调节葡萄糖 代谢
Humira (阿达木单抗)	类风湿关节炎, 幼年特发性关节炎, 银 屑病关节炎, 强直性脊 柱炎, 克罗恩病, 溃疡 性结肠炎, 斑块状银屑 病	与TNF- α 结合并阻断其与p55 和p75细胞表面TNF受体的 相互作用; 在补体存在下裂 解表面TNF表达细胞
Invega Sustenna (帕潘 立酮棕榈酸酯)	精神分裂症	多巴胺2型 (D2) 和5-羟 色胺2型 (5HT2A) 受体 拮抗作用。
Isentress (raltegravir)	艾滋病	靶向整合酶, 一种将病毒 遗传物质整合到人类染 色体中的酶
Janumet (西格列汀/ 二甲双胍盐酸盐)	II型糖尿病	调节血糖控制
Januvia (西他列汀)	II型糖尿病	抑制酶二肽 肽酶4导致胰岛素分泌增加
Lanoxin (地高辛)	轻度至中度心力衰竭	抑制Na / K / ATP酶, 增加 细胞内钙并增加心室收缩 性

(继续)

药物	迹象	行动机制
Lantus (甘精胰岛素)	I型和II型糖尿病 糖尿病	通过刺激葡萄糖摄取和抑制葡萄糖产生来调节葡萄糖代谢
Levemir (地特胰岛素)	糖尿病	调节葡萄糖代谢
Levo-T (左旋甲状腺素钠)	甲状腺功能减退症, 甲状腺功能正常的甲状腺肿大	甲状腺激素的合成形式
立普妥 (阿托伐他汀钙)	高胆固醇血症	抑制酶 HMG-CoA还原酶可降低胆固醇的生物合成
Lovaza (ω -3酸乙酯)	高甘油三酯血症	减少肝脏中甘油三酯的合成
Lovenox (依诺肝素钠)	深静脉血栓形成, 不稳定型心绞痛的缺血性并发症	发挥抗血栓形成特性
Lucentis (兰尼单抗)	与年龄有关的黄斑病变, 黄斑水肿, 糖尿病性黄斑水肿	与VEGF-A的受体结合位点结合, 减少内皮细胞增殖和新血管形成
Lunesta (eszopiclone)	失眠	与GABA受体相互作用
Lyrica (普瑞巴林)	神经性疼痛, 疱疹后神经痛, 纤维肌痛	与CNS组织中的 α_2 -delta位点结合
Motrin (布洛芬)	类风湿性关节炎, 骨关节炎	抑制环加氧酶 (COX), 抑制炎症介质的产生
Namenda (美金刚HCl)	阿尔茨海默氏症的中度至重度痴呆症	行为具有低亲和力 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗剂
Nasonex (糠酸莫米松一水合物)	过敏性鼻炎, 鼻息肉	糖皮质激素具有强大的抗炎特性
Neulasta (pegfilgrastim)	降低发病率 接受化疗的患者感染	刺激骨髓产生更多的中性粒细胞, 以对抗接受化疗的患者的感染
Nexium (埃索美拉唑镁)	糜烂性食管炎, 胃食管反流病, 胃溃疡, 幽门螺旋杆菌三联疗法 (含阿莫西林和克拉霉素的Nexium)	质子泵抑制剂通过特异性抑制来抑制胃酸分泌 H ⁺ /K ⁺ -ATPase中胃壁细胞
NovoLog (门冬胰岛素)	糖尿病	调节葡萄糖代谢

(继续)

药物	迹象	行动机制
Neupogen (非格司亭)	降低化疗, 骨髓移植中癌症患者的感染率; 患有严重慢性中性粒细胞减少症的患者	刺激粒细胞的增殖和分化
Orencia (abatacept)	类风湿性关节炎, 幼年特发性关节炎	融合蛋白, 结合CD80和CD86, 并抑制T细胞活化
ortho evra (norelgestromin/乙酸乙酯雌二醇)	透皮避孕贴片	抑制排卵
OxyContin (盐酸羟考酮)	疼痛管理	阿片受体激动剂, 抑制神经递质的释放
Platinol (顺铂)	转移性睾丸肿瘤, 转移性卵巢肿瘤, 膀胱癌	与DNA结合并防止螺旋链分离并干扰细胞分裂
prabaxa (甲磺酸的dabigatran)	降低非瓣膜性心房颤动, 深静脉血栓形成中风险和全身性栓塞的风险	通过与凝血酶中的活性位点结合而发挥抗血栓形成特性
倍美力 (结合雌激素)	绝经导致中度至重度血管舒缩症状	替代雌激素用于发育和维持女性生殖系统和第二性征
Prenar 13 (肺炎球菌13价共轭疫苗)	针对肺炎链球菌, otitis介质和肺炎的疫苗	含有与载体蛋白 (CRM197) 结合的肺炎球菌多糖, 以引发T细胞依赖性免疫应答
Prezista (darunavir)	艾滋病	作为HIV-1蛋白酶抑制剂起作用并干扰HIV的生命周期
Prilosec (奥美拉唑)	十二指肠溃疡, 胃溃疡, 胃食管反流病	质子泵抑制剂具有特异性抑制H ⁺ K ⁺ -ATPase
ProAir HFA (沙丁胺醇硫酸盐)	支气管痉挛	β_2 - 肾上腺素能激动剂导致肌肉松弛

(继续)

药物	迹象	行动机制
产品 (环戊锡 α)	贫血 (慢性肾脏病) 失败患者, 齐多夫定 治疗HIV患者, 癌症患 者化疗, 手术患者)	刺激红细胞生成
百忧解 (盐酸氟 西汀)	重度抑郁症, 强迫症, 神经性贪食症, 恐慌 症 复发形式的多发性 硬化症	抑制再摄取 5-羟色胺 (血清素) 进入中枢神经系统神 经元 减少神经元炎症
Rebif (干扰素 β -1a)	克罗恩病, 溃疡性 结肠炎, 类风湿性关节 炎, 银屑病关节炎, 强 直性脊柱炎, 斑块状银 屑病	与TNF- α 结合并抑制TNF- α 与其受体的结合
Renvela (司维拉 姆碳酸盐)	慢性肾脏病患者血清磷 的控制	与胃肠道中的磷酸盐结合以 降低磷酸盐吸收
Restasis (环孢菌素)	增加泪液产量	行为偏袒 免疫调节剂, 以缓解抑制 眼泪产生的眼部炎症
Reyataz (阿扎那韦 硫酸盐)	艾滋病	作为HIV-1蛋白酶抑制剂起 作用并干扰HIV的生命周 期
利他林 (盐酸哌甲酯 盐酸盐)	注意力缺陷症	阻止重新吸收 去甲肾上腺素
Rituxan (利妥昔单抗)	非霍奇金淋巴瘤, 慢性淋巴细胞白血病, 类风湿性关节炎	与非霍奇金淋巴瘤的B细胞 上的抗原CD20结合, 导 致B细胞裂解
Roferon-A (干扰素 α -2a)	慢性丙型肝炎, 费城染 色体阳性的髓性白血 病	抑制病毒或肿瘤细胞的复 制
敏性 (肉桂)	甲状旁腺功能亢进症 慢性肾病患者	模拟钙在组织上的作用的拟 钙剂; 增加钙受体对甲状旁 腺细胞的敏感性, 以降低 甲状旁腺激素水平

(继续)

药物	迹象	行动机制
Seroquel (富马酸喹硫平)	精神分裂症, 双相情感障碍	多巴胺2型 (D2) 和5-羟色胺2型 (5HT2) 受体的拮抗作用
Spiriva (噻托溴铵)	COPD患者的支气管痉挛, 慢性支气管炎和肺气肿	Antimuscarinic剂导致支气管扩张
Stelara (ustekinumab)	牛皮癣, 银屑病关节炎	单克隆抗体即与IL-12和IL-13细胞因子使用的p40蛋白结合; 这些细胞因子参与炎症和免疫反应
stribild (elvitegravir, cobicistat, 恩曲他滨, 替诺福韦)	艾滋病	组合药物抑制病毒繁殖
Suboxone (丁丙诺啡和纳洛酮)	阿片类药物成瘾	丁丙诺啡是 μ -阿片受体的部分激动剂, 也是 β -阿片受体的拮抗剂 κ -阿片受体。纳洛酮是 μ -阿片受体的有效拮抗剂, 在身体依赖于完全阿片受体激动剂的个体中产生阿片类药物戒断症状和体征
Symbicort (布地奈德和富马酸福莫特罗二水合物)	哮喘	布地奈德是一种抗炎皮质类固醇和福莫特罗富马酸盐是一种长效选择性 β_2 -肾上腺素能激动剂, 可扩张呼吸道
Synagis (palivizumab)	预防儿童呼吸道合胞病毒 (RSV) 引起的严重呼吸道疾病	具有抗RSV活性的单克隆抗体
Synthroid (左旋甲状腺素钠)	甲状腺功能减退症, 甲状腺功能正常的甲状腺肿	合成甲状腺激素作为甲状腺缺乏的补充

(继续)

药物	迹象	行动机制
Tagamet (西咪替丁)	十二指肠溃疡, 良性胃溃疡, 胃食管反流病	作为组胺H ₂ 受体拮抗剂, 减少胃酸和胃蛋白酶输出的分泌
达菲 (磷酸奥司他韦)	流感感染	抑制流感病毒神经氨酸酶并影响病毒颗粒的释放
紫杉醇 (紫杉醇)	卵巢癌, 乳腺癌, 卡波西氏肉瘤	抑制肿瘤细胞分裂
Tecfidera (富马酸二甲酯)	复发形式的多发性硬化症	富马酸二甲酯 (DMF) 在 多发性硬化症中发挥其治疗作用的机制尚不清楚。DMF和代谢产物单甲基富马酸盐已被证明能激活核因子 (红细胞衍生的) 2) - 样2 (Nrf2) 途径的体外和体内研究
Tenormin (阿替洛尔)	高血压	竞争阻碍者 心脏和血管中的 α -肾上腺素能受体
泰诺 (对乙酰氨基酚)	未成年人的临时救济 疼痛和痛苦	作为止痛剂和解热剂
Uceris (布地奈德)	溃疡性结肠炎	降低严重程度 炎症并有助于治愈结肠的内层
安定 (地西洋)	焦虑症	增强效果 神经递质GABA导致中枢神经系统抑制
Ventolin HFA (沙丁胺醇硫酸盐)	支气管痉挛	β_2 - 肾上腺素能激动剂导致肌肉松弛
伟哥 (西地那非柠檬酸盐)	勃起功能障碍	增强效果 勃起机制所需的一氧化氮
Victoza (利拉鲁肽)	II型糖尿病	增加细胞内 环AMP导致胰岛素释放

(继续)

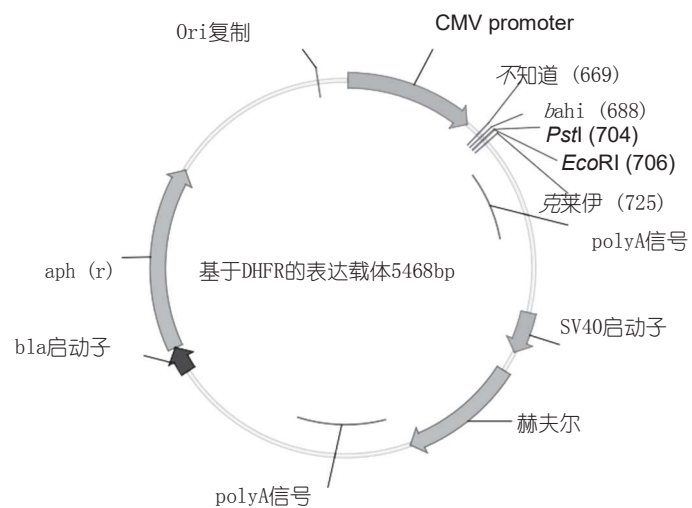
药物	迹象	行动机制
Vytorin (依泽替米贝/辛伐他汀)	高脂血症, 高胆固醇血症	依泽替米贝通过抑制小肠对胆固醇的吸收来降低血液中的胆固醇。辛伐他汀是一种特异性抑制剂 HMG-CoA还原酶, 催化HMG-CoA转化为甲羟戊酸的酶, 导致胆固醇的形成 阻止去甲肾上腺素和多巴胺再摄取到突触前神经元中, 并增加这些单胺释放到神经外空间
维万塞 (二甲磺酸利塞卡胺)	注意力缺陷多动障碍 (ADHD)	
Xarelto (利伐沙班)	减少中风的风险 非瓣膜性心房颤动, 深静脉血栓形成和全身性栓塞	因子X和凝血酶原酶的抑制剂减少血小板聚集以形成血凝块
希罗达 (卡培他滨)	结直肠癌, 乳房癌症	抑制癌细胞分裂与RANKL
Xgeva (denosumab)	实体瘤的骨转移	结合, a 跨膜蛋白 对破骨细胞的形成, 功能和存活至关重要, 破骨细胞是负责骨吸收的细胞。
Xolair (omalizumab)	哮喘	抑制IgE与受体肥大细胞和嗜碱性粒细胞的结合
Xylocaine (盐酸利多卡因)	麻醉	通过抑制脉冲启动和传导所需的离子通量来稳定神经元膜, 从而实现局部麻醉作用
Xyntha (抗血友病因子)	血友病A症的出血	凝血过程所需的因子VIII

(继续)

药物	迹象	行动机制
Zetia (依泽替米贝)	高胆固醇血症	抑制吸收 小肠胆固醇
Zostavax (带状疱疹疫苗, 直播)	带状疱疹的预防 (带状疱疹)	活的, 减毒的带状疱疹疫苗, 以提高水痘带状疱疹病毒特异性免疫力
Zovirax (阿昔洛韦)	带状疱疹, 生殖器疱疹, 水痘	抑制病毒DNA复制 - 单纯疱疹病毒1型 (HSV-1), 2 (HSV-2), 和水痘 - 带状疱疹病毒 (VZV)
Zytiga (醋酸阿比特龙)	转移性 去势抵抗的前列腺癌	抑制17 α -羟化酶/ C17, 20-裂解酶 (CYP17), 一种在睾丸, 肾上腺和前列腺肿瘤组织中表达的酶, 是雄激素生物合成所必需的。

资料来源: 食品药品监督管理局网站, <http://www.fda.gov/>

dhfr质粒载体



该基于DHFR的表达载体具有5468个碱基对的双链DNA。组件的功能如下：

- *ori*复制：DNA复制的起点

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。

©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

表A4. 1限制性内切核酸酶

限制 核酸内切酶	菌	序列 认可	完
的NotI BamHI位	诺卡氏地区-鱼子酱 解淀粉芽孢杆菌 (<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>)	GC [^] GGCCGC G [^] GATCC	黏 黏
PstI位	普罗维登西亚·斯图尔特164	ctgca [^] 克	黏
EcoRI位	大肠杆菌RY13	G [^] AATTC	黏
ClaI位	<i>Caryophanon latum</i> L.	在 [^] CGAT	黏

资料来源: Matthias Brand博士提供。

注意: [^]表示切割位点, “粘性末端”表示DNA分子末端的一段未配对的核苷酸。

- CMV启动子: 在哺乳动物细胞中表达目的基因的启动子; 它允许RNA聚合酶的结合启动转录
- NotI-ClaI: 通过使用插入所示位置的限制性内切核酸酶克隆感兴趣的外源基因的多克隆位点; 插入的外源基因通过使用连接酶与质粒连接 (对于每种类型的核酸内切酶和识别的序列见表A4. 1)
- PolyA信号: 聚腺苷酸化信号, 用于连接polyA尾以产生成熟mRNA, 对转录终止很重要
- SV40启动子: DHFR基因表达的启动子
- DHFR: 二氢叶酸还原酶 (DHFR) 是核苷酸 (胸腺嘧啶) 合成和细胞生长所必需的, 可作为哺乳动物细胞的选择标记。
- bla启动子: β -内酰胺酶基因表达的启动子
- Ap (R): 该选择标记基因用于氨苄青霉素 (β -内酰胺酶) 的抗性, 其降解青霉素以能够选择所需的DHFR载体。

表A4. 1显示了质粒载体中限制性内切核酸酶的起源和序列识别位点:

疫苗生产方法

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。

©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

年份	细胞培养	重组DNA, 病毒样颗粒	反向疫苗学	共轭	组合	新的佐剂
1980s	狂犬病	乙型肝炎		流感嗜血杆菌 b型	—	—
1990s	日本 脑炎病毒, 水痘带状疱疹, 甲型肝炎, 轮状病毒	无细胞百日咳, 莱姆病	— 菌	脑膜炎双球 (c)	白喉 - 破伤风 -pertussis-H。 b型流感嗜血杆菌 乙型肝炎, 菌 的DTaP-H。流感 b型	流感
2000s	禽流感, 活流感, 轮 状病毒, 水 痘带状疱疹, H1N1 流感, 天花	HPV	—	肺炎球菌 (7-, 10, 13价), 脑膜炎球 菌 (A, C, W135, Y)	乙型肝炎 - 甲型 肝炎, 白喉 - 破伤风 - 细胞百日咳 - 脊髓灰质炎病毒 - 乙型肝炎, 脑膜炎球菌 (A, C, W135, Y), MMRV	HPV, H1N1 流感
2010年	黄热病病毒 -		脑膜炎球菌B, 金黄色葡萄球菌	B组链球菌, 伤寒	脑膜炎球菌 (A, B, C, W135, Y)	具有优异明 矾配方的 疫苗, TLR 激动剂

注: 流感嗜血杆菌, 流感嗜血杆菌; HPV人乳头瘤病毒, MMRV, 麻疹 - 腮腺炎 - 风疹 - 水痘; TLR, Toll样受体

资料来源: Rappuoli, R, Mandl, CW, Black, S和De Gregorio, E 2011, “二十一世纪社会的疫苗”, Nature Reviews Immunology, 11, pp. 865-872. 经Macmillan Publishers Ltd. 许可转载

fda批准的疫苗

- 腺病毒4型和7型疫苗, *Live, Oral, Barr Labs, Inc.*
- 炭疽疫苗吸附, Emergent BioDefense Operations Lansing, Inc. (Biothrax)
- **BCG Live, Organon Teknika Corp (TICE BCG, BCG疫苗)**
- 白喉和破伤风类毒素吸附, *STN 103919 Sanofi Pasteur, Inc.*
- 白喉和破伤风类毒素和无细胞百日咳疫苗吸附, Sanofi Pasteur, Inc. (Tripedia); 葛兰素史克生物制剂 (infanrix); 赛诺菲巴斯德有限公司 (Daptacel)
- 白喉和破伤风类毒素和无细胞百日咳吸附, 乙型肝炎 (重组) 和灭活脊髓灰质炎疫苗联合, *GlaxoSmithKline Biologicals (Pedarix)*
- 白喉和破伤风类毒素和无细胞百日咳吸附和灭活脊髓灰质炎病毒疫苗, *GlaxoSmithKline Biologicals (Kinrix)*
- 白喉和破伤风类毒素和无细胞百日咳吸附, 灭活脊髓灰质炎病毒和嗜血杆菌b共轭 (破伤风类毒素结合物) 疫苗, 赛诺菲巴斯德有限公司 (*Pentacel*)
- 嗜血杆菌b共轭疫苗 (破伤风类毒素结合物), Sanofi Pasteur, SA (ActHIB); 葛兰素史克生物制品, 南澳大利亚州, (hiberix)
- 嗜血杆菌B共轭疫苗 (脑膜炎球菌蛋白结合物), *Merck Sharp & Dohme Corp. (PedvaxHIB)*

毒品: 从发现到批准, 第三版。Rick Ng.

©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

- 嗜血杆菌b结合物 (脑膜炎球菌蛋白质结合物) 和乙型肝炎 (重组) 疫苗, Merck&Co, Inc. (Comvax)
- 甲型肝炎疫苗, 灭活, GlaxoSmithKline Biologicals (Havrix) ;默克公司 (Vaqta)
- 甲型肝炎灭活和乙型肝炎 (重组) 疫苗, GlaxoSmithKline Biologicals (Twinrix)
- 乙型肝炎疫苗 (重组), Merck&Co, Inc. (Recombivax HB) ;葛兰素史克生物制品 (英语-b)
- 人乳头瘤病毒疫苗, Merck&Co, Inc. (Gardasil) , GlaxoSmithKline Biologicals (Cervarix)
- A型流感 (H1N1) 2009单价, CSL Limited;medimmune llc;魁北克ID生物医药公司;诺华疫苗诊断有限公司;赛诺菲巴斯德公司
- 流感病毒疫苗, H5N1 (国家储备), Sanofi Pasteur, Inc.
- 流感A (H5N1) 病毒单价疫苗, 佐治亚, 魁北克ID生物医学公司
- 流感病毒疫苗, 四价, A型和B型, MedImmune, LLC (FluMist Quadrivalent) ;葛兰素史克生物制品 (氟利亚克四价);赛诺菲巴斯德公司 (Fluzone Quadrivalent) ;魁北克ID生物医药公司 (FluLaval Quadrivalent)
- 流感病毒疫苗, 三价, A型和B型, 多个制造商
- 日本脑炎疫苗, 灭活, 吸附, 细胞间生物医学 (Ixiaro)
- 日本脑炎病毒疫苗灭活, 大阪大学微生物疾病研究基金会 (JE-Vax)
- 麻疹, 腮腺炎和风疹病毒疫苗, Live, Merck&Co, Inc. (MMR II)
- 麻疹, 腮腺炎, 风疹和水痘病毒疫苗Live, Merck&Co, Inc. (ProQuad)
- 脑膜炎球菌 (A, C, Y和W-135组) 寡糖白喉CRM197共轭疫苗, Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. (Menveo)
- 脑膜炎球菌C组和Y组和嗜血杆菌b破伤风类毒素结合疫苗, GlaxoSmithKline Biologicals (MenHibrix)
- 脑膜炎球菌 (A, C, Y和W-135组) 多糖白喉类毒素结合疫苗, Sanofi Pasteur, Inc. (Menactra)
- 脑膜炎球菌多糖疫苗, A, C, Y和W-135组合, Sanofi Pasteur, Inc. (Menomune-A / C / Y / W-135)
- 肺炎球菌疫苗, Polyvalent, Merck&Co, Inc. (Pneumovax 23)
- 肺炎球菌7价共轭疫苗 (白喉CRM₁₉₇ 蛋白), Wyeth Pharmaceuticals, Inc. (Prevnar)
- 肺炎球菌13价共轭疫苗 (白喉CRM₁₉₇ 蛋白), Wyeth Pharmaceuticals, Inc. (Prevnar 13)
- 脊髓灰质炎病毒疫苗灭活 (猴肾细胞), 赛诺菲巴斯德, SA (IPOL)

- 狂犬病疫苗, Sanofi Pasteur, SA (Imovax) ;诺华疫苗诊断有限公司 (RabAvert)
- 轮状病毒疫苗, 活, 口服, 葛兰素史克制药 (Rotarix)
- 轮状病毒疫苗, 活的, 口服的, Pentavalent, Merck&Co, Inc. (RotaTeq)
- 天花 (牛痘) 疫苗, 活, 赛诺菲巴斯德生物制剂有限公司 (ACAM2000)
- 破伤风和白喉类毒素, 吸附, 马萨诸塞州公共卫生生物实验室 (无商品名)
- 成人使用的破伤风和白喉类毒素, Sanofi Pasteur, Inc. (Decavac) ;赛诺菲巴斯德有限公司 (Tenvirac)
- 破伤风毒素, 赛诺菲巴斯德公司
- 破伤风和白喉类毒素吸附, STN 103944, Sanofi Pasteur, Inc.
- 破伤风类毒素, 减少白喉类毒素和无细胞百日咳疫苗, 吸附, 赛诺菲巴斯德有限公司 (Adacel) ;葛兰素史克生物制品 (Boostrix)
- 伤寒疫苗口服Ty21a, Berna Biotech, Ltd (Vivotif)
- 伤寒Vi多糖疫苗, Sanofi Pasteur SA (Typhim Vi)
- 水痘病毒疫苗, Live, Merck&Co, Inc. (Varivax)
- 黄热病疫苗, 赛诺菲巴斯德公司 (YF-Vax)
- Zoster Vaccine, Live, Merck&Co, Inc. (Zostavax)

资料来源: 2014年食品药品监督管理局, 2014年6月19日在美国获得免疫和分发许可的疫苗和支持文件,
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines>
/批准产品/杜克姆93830. htm

药理学/毒理学评论格式

药理

主要药效学：作用机制：

与拟议适应症有关的药物活性：二级药

效学：

药理学总结：药理学结论：

安全药理学：神经学影响：

心血管影响：肺部影响：

肾脏影响：胃肠道影响：

滥用能力：

其他：

安全药理学总结：安全药理学结论：

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。

©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

*药代动力学/毒代动力学: 药代动**力学参数:*

吸收:

分配:

代谢:

排泄:

其他研究: 药代动力学/毒代动力学总

结:

药代动力学/毒代动力学结论:

毒理学:

研究题目:

重点研究发现:

方法:

配料:

物种/品系:

#sex / group或time point (主要研究):

用于毒代动力学或恢复的卫星组: 年龄:

重量:

管理单位的剂量:

路线, 形式, 体积和输液速度: 观察

和时间:

临床症状: 体重:

食物消耗: 眼底

镜检查:

心电图: 血液学:

临床化学: 尿液分

析:

大病理学:

器官称重:

组织病理:

毒代动力学:

其他:

结果:

死亡:

临床症状:

体重:

食物消耗：眼底镜

检查：心电图：血

液学：临床化学：

尿液分析：

器官重量：

大病理学：

组织病理：

毒代动力学：

个别发现摘要：毒理学总结：

毒理学结论：

遗传毒理学：研究

题目：主要

发现：方法：

菌株/种/细胞

系：剂量选择

标准：

剂量选择的基础：测距

研究：

测试剂稳定性：代谢激活

系统：控制：

车辆：

否定控制：

积极控制：

评论：

暴露条件：

孵化和采样时间：确定性研究

中使用的剂量：研究设计：

分析：

重复次数：计数方法：

积极结果的标准：个别研究结果

摘要：

学习有效性：

研究结果：

遗传毒理学总结：遗传毒理学

结论：

致癌性：

研究题目：

主要研究结果：

学习类型：

物种/品系：

号码/性别/组；研究开始时的年龄：动

物住房：

制剂/车辆：

药物稳定性/同质性：方法：

剂量：

剂量选择的基础：

饮食限制研究的限制范例：给药途径：

药物管理频率：采用双重控制：

临时牺牲：

卫星药代动力学或特殊研究组：与原始研究方

案的偏差：统计方法：

观察和时间：临床症状：

体重：食物消耗：

血液学：临床化

学：器官重量：

大体病理学：组

织病理学：毒代

动力学：

结果：

死亡：

临床症状：

体重：

食物消耗：血液学：

临床化学：

器官重量:

大病理学:

组织病理:

非肿瘤性:

肿瘤性:

毒代动力学:

个别研究结果摘要:

致癌性研究的充分性和测试模型的适当性:

肿瘤发现的评估: 致癌性总结:

致癌性结论:

进一步分析的建议: 标签建议:

生殖和发育毒理学

研究题目:

主要研究结果:

方法:

物种/品系:

使用的剂量:

行政路线: 研究设计: 数

量/性别/群体:

评估的参数和端点: 结果:

死亡:

临床症状:

体重:

食物消耗: 毒代动力学:

对于生育研究:

生命观察:

终末和坏死评估: 胚胎胎儿发育研

究:

生命观察:

终端和坏死评估: 水坝:

后代:

对于围产期发育研究: 生命观察:

水坝:

后代:

终端和坏死评估: 水坝:

后代:

个别研究结果摘要:

生殖和发育毒理学概要: 生殖和发育毒理学结论: 标签建

议:

资料来源: 以下页面的信息改编自食品药品监督管理局审查指南, 药理学/毒理学评论格式, 2001年, 可在
[http://www.fda.gov/downloads/drugs](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplacemclearances/guidances/ucm072976.pdf)
[/guidancecomplacemclearances/guidances/ucm072976.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplacemclearances/guidances/ucm072976.pdf)

一般生物标志物的例子

血液学实验室测试

实验室测试	普通范围
WBC (白细胞计数)	$3.6-9.8 \times 10^3/\mu\text{L}$
RBC (红细胞计数)	公: $4.2-6.2 \times 10^6/\mu\text{L}$ L母: $3.7-5.5 \times 10^6/\mu\text{L}$
血红蛋白	雄性: 12.9-17.9克/分升 雌性: 11.0-15.6克/分升
分血器	男: 38-53% 女性: 33-47%
WBC分类: 带中性粒细胞分段中性粒细胞	0-3%或0-5%
胞淋巴细胞单核细胞	45-70%
嗜酸性粒细胞嗜碱性粒细胞	25-40%或 $2.4 \pm 0.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ 2-8% 1-3%或70-400 / μL 0-0.5%
MCV (平均红细胞体积)	82-98fL (即 10^{-15}L)
MCH (平均红细胞血红蛋白)	27-32pg (即 10^{-12}g)

毒品: 从发现到批准, 第三版。Rick Ng。

©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

血液学实验室测试

实验室测试	普通范围
MCHC (平均红细胞血红蛋白浓度)	31–36%
血小板计数	120–400×10 ³ /μL
RDW (红细胞分布宽度)	11.5–14.5
MPV (平均血小板体积)	9.8 ± 1.2 fL
网织红细胞计数	0.5–1.5%
ESR (红细胞沉降率)	男性: <10毫米/小时 女性: <20毫米/小时
出血时间	3–10分钟
凝血时间	8–10分钟
PT (凝血酶原时间)	APTT 10–13秒
(活化部分凝血酶原激酶时间)	26–36秒
G-6-PD (葡萄糖-6-磷酸酶脱氢酶)	4.10–7.90 IU / g
Hb纤维蛋白原	200–400毫克/分升
FDP (纤维蛋白原降解产物)	< 10μgml

临床化学实验室测试

实验室测试	普通范围
肝功能检查:	
ALP (碱性磷酸酶)	65–272 iu / l
AST / SGOT (血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶) ALT / SGPT	15–35 iu / l
(血清谷氨酸丙酮酸转氨酶)	3–30 IU / L或8–45 IU / L.
γ-GT (γ谷氨酰转氨酶) 胆红素	5–40 iul
LDH (乳酸脱氢酶) 总蛋白	0.3–1.0毫克/分升
白蛋白球蛋白	150–400 IU / dl
肾功能检查:	6.6–8.1 gm / dL
BUN (血尿素氮) 肌酐	3.9–5.1 gm / dL
肌酐清除率	2.3–3.5克/分升
电解质: 钠 (Na ⁺)	5–20毫克/分升
钾 (K ⁺) 氯化物	0.7–1.5毫克/分升
(Cl ⁻) 钙 (Ca ²⁺)	男性: 62–108毫升/分钟
磷 (P)	女性: 57–78毫升/分钟
镁 (Mg ²⁺)	
	135–140 mmol / L.
	3.5–5.0 mmol / L.
	98–108 mmol / L.
	2.1–2.6 mmol / L.
	2.5–4.5毫克/分升
	1.9–2.5克/分升

临床化学实验室测试

实验室测试	普通范围
尿酸	男性: 3.5–7.9mg / dL 雌性: 2.6–6.0毫克/分升
CPK (肌酸磷酸激酶)	37–289 iu / l
醛缩酶	1.7–4.9单位/ L.
淀粉酶	血清: 30–200 IU / L. 尿液: 4–30 IU / 2小时
脂肪酶	<200单位/升
胆固醇:	
总胆固醇HDL–	130–200毫克/分升
胆固醇LDL–胆	35–65毫克/分升
固醇	<130 mg/dL
载脂蛋白A-1 (载脂蛋白)	男性: 66–151mg / dL女性: 75–170mg / dL
载脂蛋白B (载脂蛋白B)	男性: 49–124mg / dL女性: 26–119mg / dL
甘油三酯	<250 mg/dL
葡萄糖:	
AC葡萄糖30	70–110毫克/分升
PC葡萄糖	90–160毫克/分升
1小时PC葡萄糖	90–160毫克/分升
2小时PC葡萄糖	75–125毫克/分升
3小时PC葡萄糖	70–110毫克/分升
HbA _{1c} (糖基化血红蛋白)	4–7%
血清铁	男性: 89–200µg/ dL 雌性: 70–180µg/ dL
铁蛋白	男性: 27–300 ng / mL 雌性: 10–130 ng / mL
酸性磷酸酶 (酸性磷酸酶)	男性: 4.7 IU / L女性: <3.7 IU / L.
蛋白质电泳: 总蛋	–2球蛋白 β 球蛋白 γ
白蛋白白蛋白	球蛋白
α -1球蛋白 α	

	0.15-0.25克/分升
5. 9-8.0克/分升	0.43-0.75克/分升
4. 0-5.5克/分升	0.50-1.00克/分升
	0.60-1.30克/分升

临床化学实验室测试

实验室测试	普通范围
脂蛋白电泳	
Pre	$20 \pm 6\%$
beta	$50 \pm 5\%$
Beta	$36 \pm 7\%$
Alpha	97%
血红蛋白电泳: H _b A	1.5–3.5%
H _b A ₂	<2.0%
H _b F	0
H _b C	0
H _b 类	
渗透压摩尔浓度	280–295 mOsm / kg

尿液分析的实验室测试

实验室测试	普通范围
试纸测试:	
pH蛋白	4.6–8.0
质葡萄	<8 mg/dL
糖酮	
隐血	
Urobilinogen白	0.1–1.0 EU / dL
细胞酯酶亚硝酸	
盐	<10 ⁵ 菌落/ mL
沉积物:	
RBC WBC	
上皮细胞铸造	< </hpf
晶体微生物	</hpf
寄生虫精子	0
比重: 革兰染	0/LPF
色	
Bence-Jones蛋	
白质Paraguat测	
试	
Porphobilinoge	1.016–1.022
n肌红蛋白妊娠	
试验分数尿液分	
析	

毒性分级

FDA已制定了临床试验中毒性等级的指导文件。以下是最近一份文件的改编：工业指南 - 针对预防性疫苗临床试验注册的健康成人和青少年志愿者的毒性分级量表。其他指南是本附录末尾的参考。

临床异常表

对注射剂的局部反应 产品	温和（1级）	中等（2级）	严重（3级）	潜在的生命威胁（4级）
痛	不干扰活动	反复使用非麻醉止痛药 > 24小时或干扰 与活动	任何使用麻醉止痛 药或防止日常活 动	急诊室（ER）就 诊或住院治疗
压痛	触摸轻微不适	运动不适显着	休息时不舒服	急诊就诊或住院治 疗
红斑/发 红*	2.5-5厘米	5.1-10厘米	> 10厘米	坏死或 剥脱性皮炎
诱导/肿胀 †	2.5-5厘米，不干扰 活动	5.1-10厘米或干扰活动	> 10厘米或防止 日常活动	坏疽

*除了在最大单个直径处对测量的局部反应进行分级外，还应将测量值记录为连续变量。

†应使用功能量表和实际测量来评估和分级诱导/肿胀。

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ngo.

©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

生命体征*	温和 (1级)	中等 (2级)	严重 (3级)	潜在的生命威胁 (4级)
发烧 (°C) † (°F) *	38.0–38.4 100.4–101.1	38.5–38.9 101.2–102.0	39.0–40 102.1–104	> 40 > 104
心动过速 – 节拍 每分钟	101–115	116–130	> 130	ER访问或 住院治疗 心律失常
心动过缓 – 节拍 每分钟‡	50–54	45–49	< 45	ER访问或 住院治疗 心律失常
高血压 (收缩压) – mm Hg	141–150	151–155	> 155	ER访问或 住院治疗 恶性 高血压
高血压 (舒张压) – mm Hg	91–95	96–100	> 100	ER访问或 住院治疗 恶性 高血压
低血压 (收缩压) – mm Hg	85–89	80–84	< 80	ER访问或 住院治疗 低血压休克
呼吸 率 – 每次呼吸 分钟	17–20	21–25	> 25	插管法

*对象应该在所有生命体征测量值处于休息状态。

†口腔温度;最近没有热饮或冷饮或吸烟。

‡当静息心率在每分钟60–100次之间时。在表征一些健康受试者群体 (例如, 有条件的运动员) 中的心动过缓时使用临床判断。

全身性疾病疾病或临床不良事件 (根据适用 法规定义)	温和 (1级)	中等 (2级)	严重 (3级)	潜在的生命威胁 (4级)
	不干扰活动	一些 干扰不需要医疗干预的活动	防止日常活动, 需要 医疗干预	急诊就诊或住院治疗

系统的 (一般)	温和 (1 级)	中等 (2 年级)	严重 (3 级)	潜在的生命威胁 (4级)
恶心, 呕 吐	不干扰活动或一到 两个 剧集/ 24小时	一些干扰活动或 >两集/ 24小时	预防日常活动, 需要门诊静脉 注射水合作用	ER就诊或住院治 疗低血压休克
腹泻	2-3个稀便或 <400克/ 24小时	4-5个大便或 400-800 g/24 小时	6个或更多水样便 或 > 800克/ 24小 时或 需要门诊静 脉注射水合 作用	急诊就诊或住院治 疗
头痛	没有干扰 活动	反复使用非麻醉止 痛药 > 24小时或 一些干扰活动 一些干扰活动	重大;任何使用麻醉 止痛药或防止日 常活动	急诊就诊或住院治 疗
疲劳 肌痛	不干扰活动 不干扰活动	一些干扰活动	重大;防止日常活 动 重大;防止日常活 动	急诊就诊或住院治 疗 急诊就诊或住院治 疗

实验室异常表

	温和 (1级)	中等 (2年 级)	严重 (3年级)	潜在的生命威 胁 (4年级) †
血清*				
钠 - 低钠血症mEq / L钠	132-134	130-131	125-129	< 125
- 高钠血症mEq / L.	144-145	146-147	148-150	> 150
钾 - 高钾血症mEq / L.	5.1-5.2	5.3-5.4	5.5-5.6	> 5.6
钾 - 低钾血症mEq / L.	3.5-3.6	3.3-3.4	3.1-3.2	< 3.1
葡萄糖 - 低血糖mg / dL	65-69	55-64	45-54	< 45
葡萄糖 - 高血糖禁食 - mg / dL随机 - mg / dL	100-110 110-125	111-125 126-200	>125 >200	胰岛素 要求或高渗 性昏迷

实验室异常表

血清*	温和 (1级)	中等 (2年级)	严重 (3年级)	潜在的生命威胁 (4年级) †
血尿素氮	23–26	27–31	> 31	需要透析
BUN mg / dL肌酐 – mg /	1.5–1.7	1.8–2.0	2.1–2.5	> 2.5或要求 透析
dL钙 – 低钙血症mg / dL钙	8.0–8.4	7.5–7.9	7.0–7.4	< 7.0
– 高钙血症mg / dL镁	10.5–11.0	11.1–11.5	11.6–12.0	> 12.0
– 低镁血症mg / dL	1.3–1.5	1.1–1.2	0.9–1.0	< 0.9
磷 – 低磷血症mg / dL	2.3–2.5	2.0–2.2	1.6–1.9	< 1.6
CPK – mg / dL	1.25–1.5×uln‡	1.6–3.0×uln	3.1–10×uln	> 10x uln
白蛋白 – 低蛋白血症g / dL	2.8–3.1	2.5–2.7	< 2.5	
总蛋白 – 低蛋白血症g / dL	5.5–6.0	5.0–5.4	< 5.0	
碱性 磷酸盐 – 按因子增 加	1.1–2.0×uln	2.1–3.0×uln	3.1–10×uln	> 10x uln
肝功能检查 –ALT, AST因子增加	1.1–1.25×uln	1.26–1.5×uln	1.51–1.75×uln	> 1.75 x uln
胆红素 – 当伴有任何 肝功能检查增加因子 增加时				
胆红素 – 当肝功能检查 正常时;因子增加	1.1–1.5×uln	1.6–2.0×uln	2.0–3.0×uln	> 3.0 x uln
胆固醇	201–210	211–225	> 226	
胰 酶 – 淀粉酶, 脂 肪酶	1.1–1.5×uln	1.6–2.0×uln	2.1–5.0×uln	> 5.0 x uln

*表中提供的实验室值作为指导原则，取决于机构的正常参数。应提供机构正常参考范围以证明它们是合适的。

†与实验室异常相关的临床体征或症状可能导致将实验室异常表征为潜在的生命危险（4级）。例如，如果受试者的新癫痫发作与低钠值相关，则应将低钠值记录为3级参数（125–129 mEq / L）作为4级低钠血症事件。

‡ULN是正常范围的上限。

血液学*	温和 (1级)	中等 (2年级)	严重 (3年级)	潜在的生命威胁 (4年级)
血红蛋白 (女性) - gm / dL	11.0–12.0	9.5–10.9	8.0–9.4	< 8.0
血红蛋白 (女性) 从基 线变化 value-gm / dL	任何 减少-1.5	1.6–2.0	2.1–5.0	> 5.0
血红蛋白 (男性) - gm / dL	12.5–13.5	10.5–12.4	8.5–10.4	< 8.5
血红蛋白 (男性) 从基线值变化 - gm / dL	任何 减少-1.5	1.6–2.0	2.1–5.0	> 5.0
白细胞增加 - 细胞/毫米 ³	10,800–15,000	15,001–20,000	20,001–25,000	> 25,000
白细胞减少 - 细胞/毫 米 ³	2,500–3,500	1,500–2,499	1,000–1,499	< 1,000
淋巴细胞减 少 - 细胞 /毫米 ³	750–1,000	500–749	250–499	< 250
中性粒细胞减少 - 细胞 /毫米 ³	1,500–2,000	1,000–1,499	500–999	< 500
嗜酸性粒细 胞 - 细胞 / mm ³	650–1500	1501–5000	> 5000	嗜酸性细胞增多
血小板减少 - 细胞/毫 米 ³	125,000–140,000	100,000–124,000	25,000–99,000	< 25,000
PT - 因子增加 (凝血 酶原时间)	1.0–1.10×uLn†	1.11–1.20×uLn	1.21–1.25×uLn	> 1.25尺
PTT - 因子增加 (部分 促凝血酶原激酶时间)	1.0–1.2×uLn	1.21–1.4×uLn	1.41–1.5×uLn	> 1.5x uLn
纤维蛋白原增加 - mg / dL	400–500	501–600	> 600	
纤维蛋白原 减少 - mg / dL	150–200	125–149	100–124	<100或 有关联 大出血 或传播 血管内 凝结 (DIC)

*表中提供的实验室值作为指导原则，取决于机构的正常参数。应提供机构正常参考范围以证明它们是合适的。

†ULN是正常范围的上限。

资料来源：食品和药物管理局2007年，行业指南 - 2014年6月25日参加预防性疫苗临床试验的健康成人和青少年志愿者毒性等级评定标准。

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/时代启示/疫苗/ucm091977.pdf>

选定国家的卫生系统

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。
©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

	澳大利亚	加拿大	中国	法国	德国	印度	日本	英国	美国
人口	23,050,000	34,838,000	1,384,770,000	63,937,000	82,800,000	1,236,687,000	127,250,000	62,783,000	317,505,000
(2012) GNI*/人, 我们 \$ (2012)	43,300	42,530	9,040	36,720	42,230	3,910	36,300	37,340	52,610
占GDP的百分 比	9.0	10.9	5.1	11.6	11.3	3.9	10.0	9.4	17.7
医疗保健 (2011年)									
人均卫生总费 用, 美元 (2011年)	3,890	4,541	423	4,128	4,474	146	3,415	3,364	8,467
医院 床/ 10,000 人口 (2006–2012)	39	27	38	64	82	7	137	29	29
医生/ 10,000 人口 (2006–2013)	32.7	20.7	14.6	31.8	38.1	7.0	23	27.9	24.5

	澳大利亚	加拿大	中国	法国	德国	印度	日本	联合的 王国	美国
医疗系统	上市： 联邦政府资助全民医疗服务计划（Medicare）。州政府为卫生服务提供资金，包括医院私人：个人购买	上市： 医疗保险通过税收资助提供全面的医疗服务私人：药品，家庭和医疗的外包支付	上市： 政府保险计划，劳动保障计划和合作医疗是公共系统私人：私人保险于1982年推出，现在正在增长	上市： 通过与工资相关的社会捐款为大多数人口提供全民保险私人：私人保险补充未涵盖的费用和服务	上市： 法定健康保险（SHI）对所有低于门槛收入的公民都是强制性的。以上人士可以选择住在SHI或选择私人保险私人：大约10%的人口在私人保险上	公共：国家保险计划和政府健康计划涵盖州和政府雇员及家属。各州的医院和服务质量各不相同私人：自愿私人医疗保险是	公众：卫生计划是分割和全面的私人：医院大多是私人拥有的	上市： 国民健康服务（NHS）提供免费和全面的护理，财务是按税收收入私人：12%私人的人口	上市： 医疗保险涵盖那些>65和医疗补助低收入人群私人：由雇主提供或个人购买的私人保险。
	私人保险通过政府补贴和监管	基于社区的服务，牙科和光学服务				有限。多数是基于现金支出		方案	超过64%私人医疗保险覆盖的人口

*国民总收入，国民总收入;GDP +来自海外的净收入（利息和股息）。
资料来源：世界卫生组织2014年数据，世界卫生组织统计，2014年5月29日，赫特电话号码：//应用。谁。INT /虹膜/ bitstrEAM /一十一万二千七百三十八分之一万零六百六十五/ 1 / 9789240692671_eng. pdf ? 你吗 ? ua7月1日1

缩略词

ABS

丙烯腈丁二烯苯乙烯

高手	血管紧张素转换酶
阿德梅	吸收，分布，代谢和排泄艾滋病 获得性免疫
缺陷综合征	
安达	缩写新药申请APC 抗原呈递细
胞	
应用程序接口	活性药物成分
阿特格	澳大利亚治疗用品登记处AUC 曲
线下面积	
BGTD	生物制剂和遗传治疗理事会（加拿大）BHK 宝宝仓鼠肾
BLA	生物制剂许可证申请
BPC	原料药化学品
BSL	生物安全水平
凸轮	补充或替代医学
克伯	生物制品评估与研究中心（FDA）CD 分化
群	
CDE	药物评价中心（中国）
克德	药物评估和研究中心（FDA）CDSCO中央药物标准
控制组织（印度）	cDNA 互补DNA
CFDA	中国国家食品药品监督管理局CFR 联邦
法规（FDA）	

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。

©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

CFTR	囊性纤维化跨膜传导调节因子CFR	菌落形成单
位		
cGMP的	目前的良好生产规范	
CIP	清洁就地	
CMC	化学，制造和控制	
警察	清洁外的地方	
CPAC	中央药事委员会（日本）CHMP	人类医药产
品委员会（EMA）CRF	病例报告表	
克洛	临床研究组织	
CTC	临床试验证书	
CTD	共同技术文件	
箱	临床试验通知	
环 磷 酰 胺	临床试验豁免	
CVMP	兽药产品委员会（EMA）DDCR	药品和化妆品注
册部（中国）DIN	药品识别号码（加拿大）	
DMF	药物主文件	
脱氧核糖核酸	脱氧核糖核酸	
DQ	设计资格	
预计起飞时间	有效剂量	
埃伊尔	设立检查报告	
埃拉	建立许可证申请ELISA	酶联
免疫吸附试验EMA	欧洲药品管理局	
EPA	环保局	
埃帕尔	欧洲公共评估报告	
埃普克布	生产细胞库结束	
EPO	促红细胞生成素	
埃尔姆普	欧洲风险管理战略EST	表达序
列标签		
埃斯特里	欧盟法规信息传输电子标准	欧洲联盟
绝妙的	抗原结合片段	
法斯	荧光激活细胞分选仪	
FBS	胎牛血清	
Fc	恒定的片段	
FDA	美国食品和药物管理局（美国）FDCA	
	食品，药品和化妆品法案（美国）Fv	
	变量片段	
加姆	良好的自动化制造实践GAP	良好的农
业实践		
GCP	良好的临床实践	
格代亚	通用药物执法法案（美国）GLP	良好实
验室规范		
GM-CSF	粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	

GMP	良好生产规范	
GPCR	G蛋白偶联受体	
GQP	良好的质量实践	
鹅肝	通常被认为是安全的	
GVP	良好的警惕性练习	
哈马	人类抗小鼠抗体	
高效	高效微粒空气	
的hGH	人体生长激素	
人类基因组计划	人类基因组计划	
艾滋病	人类免疫缺陷病毒	
赫普茨	高效液相色谱HTS	高通量筛选
暖通空调	加热, 通风和空调	
伊德拉	国际药品监管机构会议ICH	国际协调会议
IDDM	胰岛素依赖型糖尿病	
IEC	独立伦理委员会	
干扰素	干扰素	
IGF	胰岛素样生长因子	
IgG抗体	免疫球蛋白	
国际卫生条例	国际卫生条例	
金正日	白细胞介素	
恶魔	研究药用产品	
碰撞	国际医药产品反假冒专题组IND	研究性新药
旅店	国际非专利名称国际刑警组织	国
际刑警组织	国际奥委会	国际奥委会
知识产权	知识产权	
智商	安装资格	
IRB	独立审查委员会	
异	国际标准化组织	
拉尔	鲎变形细胞裂解液	
LD	致死剂量	
LIMS	实验室信息管理系统MA	上市授权
单克隆抗体	单克隆抗体	
苹果电脑	最大允许携带量	
MCB	主细胞库	
M-CSF	巨噬细胞集落刺激因子	
MedDRA的	监管活动医学词典术语MHLW	厚生劳动省 (日
本)		
姆赫德	市场健康产品局 (加拿大)	
MHRA	药品和保健品监管机构 (英国)	
基因	信使RNA	

MRSA	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌
MSE	牛海绵状脑病
恩切	新化学实体
NDA	新药申请
NDS	新药提交
NHPD	天然保健品局（加拿大）
中检所	国家药品生物制品检定所（中国）
NIDDM	非胰岛素依赖型糖尿病
美国国立卫生研究院	美国国立卫生研究院（美国）
恩梅	新的分子实体
核磁共振	核磁共振
NOC	合规通知（加拿大）
诺埃	核过度使用效应
NSAID	非甾体类抗炎药00S 超出规范
奥普斯尔	药品安全研究组织（日本）0Q 运营资格
OSHA	职业安全与健康管理局ORA 法规事务办公室
OTC	在柜台
帕夫斯克	药事和食品卫生委员会（日本）PAI 预审批
拍	过程分析技术
PCR	聚合酶链反应
普克特	专利合作条约
PD	药效学
PDGF	血小板衍生生长因子
普杜法	处方药使用者费用法案（美国）PFSB
	制药和食品安全局（日本）PGHS 前列腺
素H ₂ 合成酶	
法萨	公共卫生服务法（美国）
圆周率	制药监察局
皮克	药品检验合作计划PK 药代动力学
解放军	产品许可证申请
普姆达	制药和医疗器械代理（日本）POU 使用点
PQ	表现资格
PTC	要点思考
QA	质量保证
QC	质量控制
定量PCR	定量PCR
rDNA序列	重组DNA
RFID	射频识别
罗德	参考列出的药物

RNA	核糖核酸	
RO	反渗透	
特区	结构 - 活动关系	
SARS	严重急性呼吸综合征	
SCID	严重的综合免疫缺陷	
SNP	单核苷酸多态性	
草皮	超氧化物歧化酶	
面包片	标准操作流程	
温泉	闪烁亲近测定	
SPC	产品特性摘要 (EMEA)	
SSM	标准安全边际	
中医	中药	
TGA	治疗用品管理局 (澳大利亚) TM	传统药
物		
TNF	肿瘤坏死因子	
TOC	总有机碳	
TPD	治疗产品局 (加拿大)	
酰tRNA	转移RNA	
乌赫茨	超高通量筛选	
联合国教科文组织	联合国教育, 科学及文化组织	联合国儿童基金会 联合国儿童基金会
于	用户需求规范	
世界反兴奋剂机构	世界反兴奋剂协会	
WCB	工作细胞库	
瓦菲	水用于注射	
谁	世界卫生组织	
世贸组织	世贸组织	

词汇表

肾上腺素：一种能使身体“惊吓，飞行或战斗”的激素；也叫肾上腺素。

不良事件：一种意外事件，涉及对受试者的风险，并对受试者或其他人造成伤害。

亲和力：抗体与抗原结合的量度。

酰胺：含有（O-C-N）基团的有机化合物。

胺：具有通式 $R_{3-x}NH_x$ 的有机化合物，其中R是烃基且 $0 < x < 3$ 。

氨基酸：含有氨基（ $-NH_2$ ）和羧基（ $-COOH$ ）的有机化合物。

氨基转移酶：催化氨基转移至酸的酶。

淀粉样蛋白：一种糖蛋白，在细胞外沉积在组织中。

血管紧张素：一种肽。血管紧张素I和II有两种形式。血管紧张素I通过酶，血管紧张素转换酶转化为血管紧张素II。血管紧张素II收缩血管以增加血压。

抗体：B细胞在被抗原刺激时分泌的蛋白质。抗体在免疫应答中特异性地对抗特定抗原。

腹水：腹腔内组织和器官之间空间中浆液的异常积聚。

无菌：预防感染，不含或不含致病微生物

分析：测试或试验。

毒品：从发现到批准，第三版。Rick Ng。

©2015 John Wiley & Sons, Inc. 2015年由John Wiley & Sons, Inc. 发布

亲和力：结合强度，尤其是抗体与抗原的结合。

芽孢杆菌：杆状细菌。

噬菌体：一种破坏细菌的病毒；也称为噬菌体。

细胞系：一种细胞集合，当它们具有适当的生长空间和新鲜培养基时，它将无限增殖。

环化酶：形成环状化合物的酶。

细胞色素：一种含有铁的物质，可作为氢载体，最终在有氧呼吸中释放能量。

细胞计数：使用细胞计数器计数细胞的方法。

道尔顿：一个等于氢原子质量的测量单位。

电泳：分子在电场影响下通过凝胶的差异运动。

内毒素：细胞壁破裂时细菌释放的毒素。

熵：一种无序的衡量标准。

肾上腺素：见肾上腺素。

食道炎：食道炎症。

道德药物：专利处方药。

病因：疾病或异常情况的原因或原因。

离体：活体外。

表达：来自基因的信息被转录和翻译，这导致蛋白质的产生。

仿制药：专利已过期的药品副本。

基因组：细胞的整个DNA。

基因组学：基因和基因功能的研究。

Glycoconjugate：与脂质或蛋白质相连的碳水化合物。

糖蛋白：参见糖基化。

糖基化：在蛋白质合成期间和之后，蛋白质分子可以进行修饰。糖基化是碳水化合物与丝氨酸和苏氨酸（O-糖基化）的-OH基团或蛋白质的天冬酰胺（N-糖基化）的酰胺-NH₂基团的连接，以形成糖蛋白。

肝脏：与肝脏有关。亲水性：易溶于水。

疏水性：不溶于水。

IgG：免疫球蛋白G，一类抗体。

~~体~~外：在玻璃内，在试管中 - 人造环境。

~~体~~内：在活体内。细胞间：细胞间。细

胞内：细胞内。

缺血：血液流量低导致氧气供应不足。

激酶：催化磷酸基团转移的酶。

配体：与另一个分子结合的分子。

连接酶：参与DNA复制的酶。

鲎变形细胞裂解物：用于测定细菌内毒素数量的试剂。它是从马蹄蟹的循环阿米巴细胞的水提取物中获得的。

脂质体：由包封水性部分的脂质形成的球形囊泡。

log P：分配系数的对数函数。

红斑狼疮：结缔组织的慢性炎症性疾病，影响皮肤和内脏器官。

淋巴瘤：淋巴结的恶性肿瘤。

疾病：一种无法确定的衰弱或缺乏健康的感觉，往往表明或伴随着疾病的发作。

多发性硬化症：神经系统疾病。

Myclodysysiaia：骨髓形成异常或有缺陷。

支原体：没有刚性细胞壁的原始细菌。肺炎支原体引起人类非典型肺炎。

骨髓瘤细胞：恶性肿瘤细胞。

核酸：由连接在一起的核苷酸组成的分子。

核苷酸：由含氮碱，糖和磷酸基组成的化合物。

寡核苷酸：含有多达20个核苷酸的分子，通过磷酸二酯键连接。高于该长度，使用术语“多核苷酸”。

中耳炎：中耳炎症。

发病机制：导致疾病发展的机制和细胞事件。

过氧化物酶：在过氧化氢存在下催化物质氧化的酶。

pH： H_3O^+ 离子浓度的负对数。比例范围从1到14；小于7是酸性，超过7是碱性。

吞噬作用：白细胞吞噬颗粒或微生物。

药物基因组学：研究个体的遗传继承如何影响身体对药物的反应。

磷酸酶：催化磷酸酯水解的酶。

磷酸化：向化合物中添加磷酸基团。

质粒：能够自主复制的细胞质DNA。

肺炎球菌：肺炎链球菌，与肺炎有关。

多肽：由许多连接的氨基酸组成的分子，但不像蛋白质那样复杂。

预防性：用于预防疾病或病症发展的药剂。

前列腺素：具有许多功能的蛋白质，包括炎症过程的介导。

蛋白酶：一种作用于蛋白质的酶。

蛋白质组学：研究正常和患病细胞和组织的蛋白质表达。

热原：引起发烧的物质或药剂。

再狭窄：复发性狭窄，血管或心脏瓣膜变窄的情况。

限制酶：将DNA切割成短片段的酶。

逆转录病毒：一种RNA病毒。

糖类：碳水化合物。

单核苷酸多态性：个体间DNA序列中一个核苷酸的差异。

皮下：在皮肤外面。

目标：药物作用的特定蛋白质或酶。

治疗指数：药物相对合意性的量度，该比率由LD₅₀/ ED₅₀给出。

治疗：治疗和治愈疾病。

转录：遗传信息从DNA转移到RNA的过程。

翻译：从RNA转移到蛋白质制造过程中的信息传递过程。

矢量：载体。

异种移植：将非人类动物来源的细胞，组织或器官移植到人体内。

资料来源：1. Martin, EA (ed.) 2010, Concise Medical Dictionary, 8th edn., Oxford University Press, Oxford, UK; 2. MedlinePlus网站, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>

指数

注意：页码后面的字母“e”，“f”和“t”分别表示引用页面上的展览，图形和表格。

缩写新药申请（ANDA）：

FDA批准程序，272f FDA许可申请，262 - 9

Abilify（阿立哌唑）：案例研究，184

十大畅销产品，7吨

*ab initio*计算，小分子药物发现，77 - 8

Abraxane（紫杉醇），纳米技术，184吸收，分布，代谢，

排泄（ADME）：药物输送系统，181 - 3仿

制药批准，271计算机研究，172 - 5

研究性新药（IND），257微剂量，临床试验，197e

pk，158-69

加速审批/计划：EMA，280

fda，236, 259 - 61

加速药物合作，药物发现，37e

获取和惠益分享协议（ABA），药物发现，63e

准确性，分析方法验证，345e获得性免疫缺陷综合症

（艾滋病）：

Retovir（齐多夫定，AZT），疫苗，94e, 115e

第三世界，441e首字

母缩略词，表，509 - 18

活化能（自由能），酶促反应，41e

活性药物成分（API）：合规计划指导手册，

FDA, 375e

成品剂型，394 - 7制造，大分子药物，369 - 71，

385-94

制造，小分子药物，369, 379-85

毒品: 从发现到批准, 第三版。Rick Ng。
©2015 John Wiley & Sons, Inc。2015年由John Wiley & Sons, Inc。
发布

活性药物成分 (API) (续)

包装和标签, 324, 397, 398e

生产, 安全, 368

监管要求, PIC / S指南, 311, 314e, 315e, 316e, 318

主动运输, PK, 158, 160

适应性临床试验, 220-221

Adcetris (brentuximab vedotin), 结合抗体, 123

佐剂, 疫苗, 112 -

14不良事件:

临床试验, 210

美国, 历史,

302e

亲和层析, 大分子药物纯化, 393e

Afrezza, 可吸入胰岛素,

137e 老化, 未来研究,

423, 427e 激动剂, 定义,

38

空气环境清洁度要求, GMP, 320t

Alexander Fleming, 青霉素, 93e,

455, 456e 同种异体移植, 定义, 142e

变构结合, 药物 - 靶标相互作用, 39-40

Alprolix (因子IX), 监管部门批准, 269, 270e

替代医学, 未来研究, 414, 417-18

阿尔茨海默氏病:

加速药物合作, 37e 未来研究,

423, 424e, 445 - 7 二甲双胍,

II期临床研究, 198e,

199e, 200e

PK, 165e

疫苗, 114e

艾姆斯试验, 毒理学, 172e

氨基酸, 名称和性质, 463, 467 淀粉

样蛋白前体蛋白 (APP),

阿尔茨海默病, 446 种分析

方法:

药物制造, 373e GMP

验证, 345 - 7

nda\ bla, 265

血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂, 药物发现, 64

动物研究:

临床前研究, 172-5 重复剂量

毒性, 171 种转基因技术,

432-3

- 拮抗剂, 定义, 38 -
- 9炭疽, 生物恐怖主义, 431e抗体:
 - 嵌合体, 121
 - 共轭, 123 - 4
 - 完全是人类, 121
 - 人体免疫系统, 117e人源化, 121
 - 单克隆 (MAb) , 121
 - 产生, 杂交瘤, 122f
 - 生产, 重组方法, 385 - 94最近FDA批准的MAbs, 125t, 126t, 127t
 - 结构, 118 - 20, 123 - 4
 - 传统的, 120
- 抗原结合片段 (Fab, Fab', F (ab')₂), 抗体分子, 119, 120f
- 抗原递呈细胞 (APC) , 117e, 118e抗炎治疗, 靶点和受体, 53 - 7
- 抗菌药物耐药性, 433 - 5反义法:
 - 药物发现, 85, 87-8, 89e疗法, 90t
- 可批准的信函, NDA / BLA, 269批准函, NDA / BLA, 269
- 先验目标识别, 药物发现, 24
- 阿拉伯医学, 早期药物发现, 454
- 花生四烯酸, 前列腺素转化, 53-6
- Aranesp, 案例研究, 186 - 7
- 曲线下面积 (AUC) , PK, 162 - 3阿司匹林 (乙酰水杨酸) :
 - 抗炎治疗, 53 - 6作用机制, 39e
- 分析:
 - 生物发光, 52e
 - Caco-2细胞, 173e
 - 以细胞为基础, 66
 - 发展, 52
 - 酶基, 66
 - 酶联免疫吸附试验 (ELISA) , 111e
 - 监管准则, 267
 - 原子光谱学, 分析方法, 373e ATryn,
 - 大分子药物制造, 370e, 433
 - 澳大利亚的治疗用品管理 (TGA) :

- 批准程序, 287, 288f临床
 试验申请, 289f费用和收
 费, 290t监管机构, 241-
 2
- 自体移植, 定义, 142e Avastin
 (bevacizumab) :
 配方, 180e MAbs,
 18t, 134, 135e
 十大最畅销的生物制药, 7吨禽流感
 (H5N1) , 110e
- B细胞:
 人体免疫系统, 117e, 118e杂交瘤
 技术, 122f
Bcl-2, 潜在的反义药物, 89e
 Betaseron, IFN- β , 128
 Bexsero, 脑膜炎球菌血清群B疫苗,
 18t, 143-4
 Bextra (valdecoxib) , COX-2抑制剂,
 53 - 7 Bexxar, 结合抗体, 123, 124e
 生物利用度, 配方和输送
 系统, 182t
 生化途径和网络, 26 - 9, 32,
 36, 81, 152
 生物多样性勘探, 法规, 63e生物伦理
 学, 道德问题, 440 - 442生物信息学,
 小分子药物发现,
 72-5
- 生物制剂/生物制药:
 生物仿制药, 监管指南, 405 - 7
 药物发现, 14
 示例和应用, 106t, 107t FDA
 指南, 266 - 7
 FDA许可申请和审查, 234 - 5, 262-
 70
 大分子药物发现, 103 -
 5, 414, 416e
 制造, 385 - 94
 监管要求, 317 - 35
- 生物制剂许可证申请 (BLA) , 234-
 5, 262-70
- 生物标志物:
 阿尔茨海默病, 198e, 199e, 200e
 定义, 209e
- 疾病指标, 37e例,
 495 - 8
 遗传, 420 - 421
 替代品, 212 - 13, 生物
 安全水平420, GMP,
 321, 323e

生物仿制药:

案例研究, 405 - 7

Inflectra, EMA批准, 238

Remsima, EMA批准, 238

生物恐怖主义代理人, 类别, 433e双相

情感障碍, 临床试验设计, 226双特异

性抗体, 结构和功能,

123-4

血脑屏障 (BBB), PK, 165e血凝

块, 形成过程, 19-20

骨髓移植, 细胞疗法, 142e肉毒杆菌,

生活方式药物, 427, 428e

牛海绵状脑病 (BSE), 大分子药

物制造, 390e

口腔和舌下给药, PK, 158, 159f

布基球, 聚合物给药, 182e建筑物和设

施:

FDA指南, 265 - 7

gmp, 319-22

Cabilly专利, 抗体表达, 437 - 40加

拿大加拿大卫生部:

批准程序, 287, 290

治疗产品局 (TPD), 243

癌症:

药物, 例子, 106t

治疗的代谢靶点, 86t, 87t

p53蛋白, 30e, 43, 220e, 241e

疫苗, 115e

毛细管阵列电泳 (CAE): 分析

方法, 373e

DNA测序, 83e

胶囊, 成品剂型, 395 - 6卡托

普利, ACE抑制剂, 42致癌性,

临床前研究, 170

病例报告表, 临床试验, 208 -

9, 211e Celebrex (塞来昔布):

COX-2抑制剂, 43e,

53-6配方, 177e

细胞库:

FDA指南, 267

大分子药物制造, 389e

细胞培养方法, 大分子药物制造,
392e

细胞生长, 阶段, 大分子药物制造,
390f

细胞系：

FDA指南，267

大分子药物制造，389e细胞：

染色体，459e

分类和结构，457 - 60细胞活

力，大分子药物

制造，391e

生物制品评估与研究中心（CBER），

FDA，235

药物评估和研究中心（CDER），FDA，

233 - 5

集中授权程序，欧盟，236-

7, 276, 277f

宫颈癌，Gardasil，111e

挑战，制药公司，445f变更控制，GMP，

333 - 4, 351

Chantix（伐尼克兰），戒烟治疗，

428

化学和生物恐怖主义，428, 432化学

式：

FDA表格356h，265 - 7

选定的药物，64e

化学反应，小分子药物制造，382e

化学，制造和控制（CMC），FDA指

南，257, 258t, 259t

水痘，疫苗，116e嵌合抗体，

疫苗，121

中国食品药品监督管理局（CFDA）：

批准程序，282, 284 - 6

临床试验，241e组织，

240

制药和生物制品注册，242e

中药，早期药物发现，452手性药物：

发现，91 - 2

合成技术，小分子药物制造，383 -

5

胆固醇，生物合成，18 -

19染色体，细胞，459e教堂，

早期药物发现，454

圆二色性，分析方法，373e清洗：

清洁验证，GMP，337 - 8最

大允许携带量

(MAC/MACO), 339e

就地清洁（CIP），GMP，337 - 8

清洁地点（COP），GMP，337 - 8个洁净

室：

生物安全水平，321, 323e

压差，319 - 22

临床数据管理，临床试验，215-18

临床研究组织（CRO），临床试验，

212

临床试验证书（CTC），新加坡，206

临床试验设计，双相情感障碍，226

- 7临床试验豁免（CTX），英国，

204临床试验失败，173e

临床试验通知（CTN），澳大利亚，

206

临床试验：自适应，

220 - 221

澳大利亚，287, 289f

加拿大，287 - 8

中国，240e, 282 - 4, 286f

临床数据管理，215 - 16

定义，192

道德考虑，192 - 5

欧，273-5

失败，223e

Gardasil，案例研究，222, 224 - 6

基因治疗，218 - 20

印度，287

日本，280 - 281, 283f

荟萃分析，221 - 2

第一阶段，195 - 6

第二阶段，197 - 8

第三阶段，200 - 204

第四阶段，204

Plavix，案例研究，

222反思，223

监管机构，218

监管要求，204 - 15

我们，254-62

克隆，道德问题，420 - 422

分化簇（CD），免疫系统，118e

Cochrane协作网，meta分析，221

联邦法规（CFR）：

21 CFR, 236t, 265

21 CFR Parts 50, 56和312, 207e

21 CFR Parts 210, 211, 600和
610, 303-7
冷链, GMP, 397 - 8

组合化学, 小分子药物发现, 78-81

欧盟人用医疗产品委员会

(CHMP), 238

欧盟兽医用药品委员会 (CVMP),

238

共同技术文件 (CTD): 临床, 267

CMC, 267

电子 (eCTD), 265

ICH指南, 245e模块

1, 291

第2单元, 第291-2

第3单元, 第292-3

第4单元, 292, 294

单元5, 292, 295

nda\ bla, 239

非临床医学, 267项

可比性研究:

生物仿制药, 406生物技术/生物制

品, 310e

投诉和召回, GMP, 334计算化学, 小
分子药物

发现, 75 - 8

计算机系统验证 (CSV), GMP, 338-42

可配置软件, GMP, 343e共轭抗体:

Adcetris (brentuximab vedotin),

123 Bexxar, 123, 124e

Kadcyla (曲妥珠单抗

emtansine), 123结构和功能,

123 - 4

Zevalin, 123, 124e

同意法令, GMP, 377e

恒定片段 (Fc), 抗体, 119对照

组, 临床试验, 197常规合成技术,

小

分子药物制造, 379 - 83生物

多样性公约 (CBD),

63e corapem

亚 ● ema, 278

纠正和预防措施 (CAPA),

gmp, 330 - 331, 351

假药, 案例研究, 447 - 9共价键,

药物 - 靶标相互作用,

39-40

面霜, 成品剂型, 397 Crestor:

化学式, 64e

十大畅销产品, 7吨

Crixivan (indinavir), 加速批准, 236
交叉设计, 临床试验, 212e
Cubicin (达托霉素), 抗生素, 435
定制 (定制) 软件, GMP, 343e
环加氧酶 (COX) 抑制剂:
 案例研究, 54 - 6
 酶抑制, 43e
囊性纤维化, 基因突变, 31e
细胞色素P-450, PK, 165 - 6
细胞因子:
 干扰素, 128, 129e, 130e
 白细胞介素, 130-131
大分子药物发现, 128 - 34
肿瘤坏死因子, 131, 132e

数据挖掘, 小分子药物发现, 72, 75
死亡, 主要原因, 443t, 444t
被禁止的人, 美国立法, 271
分散程序, EMA, 238
赫尔辛基宣言, 世界医疗协会, 196e
定义 - 测量 - 分析 - 改进 - 控制 (DMAIC) 模型, 六西格玛, 358 - 60
树枝状聚合物结构, 聚合物药物递送系统, 182e
实验设计 (DOE), GMP, 343, 344e
设计资格 (DQ), GMP, 327
设计空间, 药物开发, 356e
偏差/差异, GMP, 324, 330 - 331
Dexetimide, 化学结构, 384e
右旋丙氧吩, 化学结构, 384e
糖尿病:
 年老, 425e
 I型和II型, 136e
扩散型, PK型, 161e
溶出试验, 配方, 179e
分布, PK, 164, 165e
DNA, 分类和结构, 460 - 461, 462f
对接模拟, 计算化学, 76 - 8, 79e

文件和记录, GMP, 322 - 3
Dolly the sheep, 克隆和干细胞, 422e
剂量 - 效应曲线, PD, 156f
双盲临床试验, 指南, 209

药物:

批准, FDA, 444f
 重磅炸弹, 6定义,
 2e
 开发过程, 254, 255f
 发现与发展, 历史, 451 - 6 GMP,
 301-2

给药系统: 无针注射,

183e聚合物, 182e

药物发现和开发: 反义方法,

14, 15, 87 - 8, 89e
 分析开发, 52
 生物制药/生物制剂方法, 14,
 103-46
 临床分期, 4, 191 -
 222费用, 5e
 发现阶段, 3 - 4, 61 - 94, 103 - 41
 经济学, 11 - 13
 欧盟法规, 272 - 80
 未来的挑战, 411 - 12
 基因治疗方法, 14, 137 - 9
 指南, NIH, 96 - 8
 历史, 451 - 6
 非理性的方法, 14, 62 - 7
 大分子, 103 - 46锁定
 和关键类比, 24
 制造阶段, 4, 301 - 52, 367 - 400
 营销阶段, 4
 行动机制, 48t, 469 - 80
 postapproval阶段, 4 - 5
 临床前阶段, 4, 151-84
 过程, 23 - 4, 25f
 理性的方法, 14, 167 - 85
 RNA干扰方法, 14, 88-91
 小分子, 61 - 98
 干细胞方法, 15, 139-41
 目标, 数量, 52 - 3, 54t
 美国法规, 254 - 73

药物制造, 大分子: 细胞库,

387, 389e
 细胞生长, 阶段,
 390f细胞系, 389e
 生产细胞库结束, 394个哺乳动
 物细胞, 387

微生物细胞, 386

营养培养基, 387, 389 - 92

蛋白质合成路线, 369-70纯化, 393e

细胞活力, 391e

- 活细胞, 391f产
- 量, 392
- 药物制造, 小分子: 化学反
- 应, 精选, 382e手性合成,
- 383 - 5
- 有机化学合成路线, 369, 379-
- 85
- 净化, 383
- 试剂, 381
- 药物主文件 (DMF), FDA, 267
- 8药物产品, 合规和供应短缺,
- 400, 401 - 4
- 药物和靶受体, 药物发现, 47t药物稳
- 定性, GMP, 179e, 349-50
- 药物 - 靶标相互作用, 药物发现,
- 37-40

- 经济问题, 药物发现和发展, 11-13
- Edward Jenner, 小痘疫苗, 455e效力,
- PD, 156
- 埃及医学, 早期药物发现, 452静
- 电力, 药物 - 靶标相互作用,
- 39-40
- EMA在2013年的积极意见, 新药批准,
- 292, 294, 297t, 298t
- Enbrel (依那
- 西普): 案例
- 研究, 184 -
- 5配方, 180e
- 制造, 重组技术, 394e类风湿性
- 关节炎, 132e
- 十大最畅销的生物制药, 7吨生
- 产细胞库 (EPCB), 大型
- 分子药物制造, 394环境保护
- 局 (EPA), 243酶联免疫吸附试验
- (ELISA), 疫苗, 111e
- 酶: 活性部
- 位, 40
- 催化剂, 41e, 379, 385
- 环加氧酶, 54 - 6
- 药物相互作用,
- 36-40反应, 41e

- 表位, 疫苗, 111e,
- 121 Epogen:
- 生物仿制药, 406
- 生长因子, 133作用
- 机制, 472
- 十大最畅销的生物制药, 7t道德问题:
- 生物伦理学, 440 - 442

临床试验, 192 - 5
 欧盟GMP指南第I部分, 308
 EU GMP指南第II部分,
 308, 318e真核细胞, 457-60
 欧洲药物主文件 (EDMF), EMA,
 278, 279e
 欧洲药品管理局 (EMA): 简化国家
 授权程序,
 278
 加速评估, 280申请费,
 280吨集中程序, 236 - 7
 临床试验授权 (CTA), 274 - 5
 临床试验通知 (CTN), 273 - 4
 医药产品委员会
 人类使用 (CHMP), 238, 278
 兽医用品委员会 (CVMP),
 238
 分散程序, 238
 上市许可, 275 - 80
 相互承认程序, 237 - 8
 基于风险的方法, 352 - 8欧洲
 公共评估报告
 (epar), ema, 278 - 9
 欧洲联盟:
 指令, 临床试验, 273
 指令, 药物批准授权程序, 236
 指令, 环境, 319
 指令, GMP, 311
 指令, 微生物, 321
 指令, 药物警戒, 238
 GMP法规, 308 - 9检
 验指南, 378t
 辅料, 配方, 18, 94, 160, 175-81,
 354, 368 - 70, 395 - 7
 排除标准, 临床试验, 208排泄, PK,
 166 - 8
 表达的序列标签, 药物发现, 32, 34
 提取过程, 小分子药物发现, 63 - 4
 Exubera, 可吸入胰岛素, 137e

 设施扩散, PK, 160因子设计,
 临床试验, 212e
 工厂验收测试 (FAT), GMP, 329故
 障模式和影响分析 (FMEA),

基于风险的方法, 331, 357e公
 平主体选择, 临床试验, 192 - 3

FDA工业指南：生物相似

性，405 - 6

化学，制造和控制（CMC），
257, 259t

综合质量体系，351溶出度试验，
179e

电子记录，电子签名，338临床调查
监督，352过程验证，326

安全起始剂量，174

种无菌药品，352

FDA法规/指南：21CFR，

236t

21cfr 第11部分、338、340e、341e

21CFR部分210, 303, 303e

21CFR部分211, 303, 303e, 304e,
305e

21cfr 第600部分、303、306e

21cfr 第610、303、307e 部分

FDA于2013年批准的药物，292, 294,
296

胎牛血清（FBS），大分子药物制造，
387

成品剂型：吸入

剂，397

液体，396

软膏和乳膏，397包装

和标签，397名注射器，
396 - 7

固体，395 - 6

成品：

剂型，394 - 7

gmp，324-6

固件，GMP，343e

荧光激活细胞分选仪（FACS），疫苗，
111e

食品，药品和化妆品法案（FDCA），

235食品和药品管理局（FDA）：

生物制剂许可证申请（BLA），234

21CFR法规，236t

生物制品评估与研究中心

（CBER），235

药物评估和研究中心（CDER），

233-5

CMC指南，257 - 9, 265 - 7

加急计划，259 - 62

表格356h，许可证申请，262, 264f表

格483，检查，375

表484，检查，376

泛型，271, 272f

GMP倡议，350 - 352

食品药品监督管理局 (FDA) (续)

GMP法规, 302 - 7

历史, 234e

检查指南, 375e

研究性新药 (IND), 234,

254-62

新药申请/生物制剂许可申请 (NDA /

BLA), 234,

262-70

孤儿药, 270

非处方药, 271, 273f

全球产品

安全和通路的途径

质量, 报告, 249 - 50

过程和控制, 235 - 6

审查机制, 268 - 70

配方和交付

系统:

交付系统, 181 - 3

制剂, 175-81

冻干, 181e

完整的人类抗体, 抗体, 121

Fuzeon (enfuvirtide), HIV融合

抑制剂,

369e

Gardasil的:

临床试验, 222, 224

- 6 HPV疫苗, 111e

气体灭菌, GMP, 348

凝胶过滤, 大分子药物净化, 393e

Genasense (oblimersen), 反义药物,

89e

基因芯片, 微阵列, 32 - 5

Genentech, 437

通常被认为是安全的 (GRAS), 辅

料, 178

仿制药:

案例研究, 404 - 5

欧盟批准, 278

FDA批准, 271

FDA规则, 440e

基因, 基本属性, 462 - 4

基因和分子复杂性, 人类基因,

27e

基因治疗:

临床试验, 218 - 19

药物发现, 14

FDA

监督, 436e

大量药物开发, 137 - 9

研究问题,

420

- 遗传生物标志物, 个性化医学, 421t
- 遗传密码, 字典, 465e
- 遗传性疾病, 466e
- 遗传变异, 个性化医学, 419e
- 基因组学和蛋白质组学, 小分子药物发现, 81
- 遗传毒性, 临床前研究171
- GlaxoSmithKline (GSK) , 377e
- Gleevec / Glivec (甲磺酸伊马替尼), 酪氨酸激酶抑制剂, 82e, 237e
- Glybera (alipogene tiparvovec) , 基因疗法, 139
- 良好农业规范 (GAP) , 传统医学发展, 418
- 良好的自动化制造规范 (GAMP) , 计算机化系统, 341-2
- 良好临床实践 (GCP) : 监管机构, 231-2
- 监管指南, 204 - 15良好
- 实验室规范 (GLP) : 动物研究, 172 - 5
- 临床试验, 204 - 15
- 监管机构, 231 - 2监管准则, 153e
- 良好生产规范 (GMP) : 分析方法验证, 345 - 7
- 建筑物和设施, 319 - 22
- 改变控制, 333 - 4
- 清洁和清洁验证, 337 - 8投诉和召回, 334
- 合规性问题, 400, 401-4计算机系统验证 (CSV) , 338-42核心元素, 317-35
- 纠正和预防措施 (CAPA) , 330 - 331
- 缺陷, 378t
- 文件和记录, 322 - 3
- 药物制造, 367 -407
- EU GMP指南第I部分, 308 EU GMP指南第II部分, 308 EU要求, 308 - 9
- fda, 302-7
- 实施, 371 - 2
- 检查, 372, 375 - 9
- 实验室控制, 324 - 6
- 大分子, 385 - 94

- 材料管理, 323-4
- 新举措, FDA, 350 - 352
- 包装, 标识和标签, 324人, 319
- pic / s, 311-18
- 工艺设备, 322
- 生产和过程控制, 324质量管理, 318 - 19
- 监管准则, 301 - 52
- 自我检查, 334 - 5
- 小分子, 369, 379-85
- 稳定性评估, 349 - 50
- 灭菌过程, 347 - 9
- 美国要求, 302 - 7
- 验证, 326 - 30
- 供水系统, 335 - 7
- G蛋白偶联受体 (GPCRs), 药物发现, 44, 46, 49
- 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF), 生长因子, 133-4
- 希腊医学, 早期药物发现, 453个生长因子:
 - 集落刺激生长因子, 133 - 4促
 - 红细胞生成素 (EPO), 132 - 3
 - 血管内皮生长因子 (VEGF), 134
- 半衰期, PK, 167 - 8
- 卫生系统, 选定的国家, 506 - 7
- 加热, 通风和空调 (HVAC), GMP, 321, 330, 374
- Hemacord, 干细胞疗法, 422, 423e丙型肝炎, 干扰素, 128e, 129e, 130e赫赛汀 (曲妥珠单抗):
 - 批准, 420
 - 案例研究, 123, 144 - 6
 - 人源化抗体, 121 Kadcyla,
 - 共轭抗人, 123销售, 16
 - 十大最畅销的生物制药, 7t带状疱疹 (带状疱疹), 疫苗, 116e
- HER2受体:
 - 赫赛汀 (曲妥珠单抗), 123
 - Tykerb (拉帕替尼), 145 - 6
- 高密度脂蛋白 (HDL), 胆固醇, 17-18
- 高效微粒空气 (HEPA) 过滤器, GMP, 321

- 高效液相色谱 (HPLC) , GMP, 373e
 高通量筛选 (HTS) , 小分子药物发现, 65 - 7
 艾滋病:
 生物安全水平, 323e 药物, 44e, 46e Fuzeon, 369e
 人体免疫系统, 118e 生命周期, 45e
 蛋白酶, 468f 疫苗, 94e, 115e
 HMG-CoA还原酶, 胆固醇, 18 - 19, 94-5
 激素:
 人生长激素 (hGH) , 136 - 7 胰岛素, 134 - 5, 136e, 136f, 137e
 马抗血清, 抗体, 120f 人造颗粒, GMP, 320e
 人类脱氧血红蛋白, 结构, 467
 人类供体抗体, 传统的抗体, 120
 人体等效剂量, 毒理学, 176t
 人体受精和胚胎学管理局 (HFEA) , 441
 人类基因组计划, 27, 49, 72, 81, 466
 - 8 人类生长激素 (hGH) , 激素, 136-7
 人体免疫系统, 抗体, 117e 人源化抗体, 抗体, 121
 人乳头瘤病毒 (HPV) , Gardasil, 22s, 111e, 224-7
 人类受试者, 临床试验, 192, 195
 Humira (adalimumab) :
 完全人类抗体, 123
 十大最畅销的生物制药, 7t 治疗 RA 和自身免疫性疾病, 9e
 杂交探测, 微阵列, 33f, 34e 杂交瘤, MAb 制造, 122f 水凝胶, 聚合物药物递送, 182e 氢键, 药物 - 靶相互作用, 40个疏水效应, 大分子药物净化, 393e 高血压, 老年, 424e
 假设检验, 临床试验, 213e, 214e, 215e
 布洛芬, 抗炎疗法, 39e, 53-6

ICH质量指南, 309 - 10材料鉴定, GMP, 324 Imbruvica (ibrutinib) :
 加速批准, FDA, 261, 262e酪氨酸激酶抑制剂, 415e, 416e
 免疫球蛋白, 抗体, 117 - 27免疫治疗, 抗体, 416e, 417e纳入标准, 临床试验, 192 - 3, 208独立审查委员会/独立伦理委员会 (IRB / IEC) , 临床试验, 193
 印度中央药品和标准控制组织 (CDSCO) , 240-241, 287
 印度 (阿育吠陀) 医学, 早期药物发现, 452
 Inflectra, MAb biosimilar, 238种流感病毒:
 禽类, H5N1, 11e
 疫苗, 108e, 109e
 知情同意书, 临床试验, 193, 194e吸入剂:
 制造指南, 397
 PK, 163
 过程控制, GMP, 324
 计算机方法:
 药物发现, 29, 32, 68, 75-8
 临床前研究, 172 - 5
 次检查:
 缩写, 374
 满374
 gmp, 372, 375 - 9
 典型问题, 376 - 7安装资格 (IQ) :
 清洁, 337 - 8
 计算机验证, 338 - 42
 gmp, 327-30
 安装资格 (IQ) :
 胰岛素, 激素, 134 - 5, 136e, 136f, 137e知识产权 (IPRs) , 437 - 40干扰素 (IFNs) :
 Betaseron, 128
 细胞因子, 128, 129e, 130e佩乐能, 128, 129e聚乙二醇化, 129e
 白细胞介素, 细胞因子, 130 - 131
 中间产品, GMP, 371-2, 389, 398e国际协调会议 (ich) , 244-5, 309-11

- 国际协调会议 (ICH) , 指南:
 临床研究疗效, 205t
 主要类别, 245e医学
 词典, 216
 质量, 309e, 310e,
 352 - 8安全性研究,
 170e
 心室复极, 174e国际卫生条例
 (IHR) ,
 谁, 246-9
- 国际医药产品
 反假冒专题组 (IMPACT) , WHO,
 448 - 9
- 国际非专利名称 (INN) ,
 谁, 2
- 国际监管机构, 244t细胞内受体,
 药物发现, 31e, 38,
 52
- 肌肉注射, PK, 163静脉给药,
 PK , 163 - 4 研究性新药
 (IND) :
 加急程序, 259 - 62过
 程, 256f
 监管准则, 234 - 5
 评论, 257, 259, 261 - 2
- 研究者手册, 临床试验, 206, 208e
- 研究者, 临床试验, 206
- 体内试验, 4, 25, 173, 197e
- 离子交换层析, 大分子药物纯化, 393e
- 药物发现的不合理方法: 生物有
 效性勘探, 63e提取, 63 - 4
 高通量筛选, 65 - 7铅化
 合物生成, 65铅化合物优
 化, 65天然产物收集, 62
 - 3
- Ishikawa (因果, 鱼骨) 图, 根本原因
 分析, 331e, 332e, 333e
- ISO 14644-1, 指南, 319
- 等电聚焦, GMP, 373e
- 日本制药和医疗器械局 (PMDA) /厚生
 劳动省 (MHLW) , 238 -
- 40, 280 - 283
- Kadcyla (曲妥珠单抗
 emtansine) : 案例研究,
 145
 结合抗体, 123

Kalydeco, 个性化医疗, 420肾, PK,
166 - 9
灭活/灭活疫苗, 传统疫苗, 107 - 8
敲入和敲除小鼠, 药物发现, 36e
Kynamro (mipomersen sodium), 家
族性高胆固醇血症治疗, 87

标签:

FDA表格356h, 265, 266t
GMP, 324
制造指南, 397实验室控

制:

gmp, 324-6
毒性分级, 499 - 503大

分子药物发现:

抗体, 117 - 27生物制药,
105e细胞因子, 128 - 34
基因治疗, 137 - 9
生长因子, 132 - 4
激素, 134 - 7
干细胞和细胞疗法, 139 - 41
疫苗, 105 - 17

大分子药物制造: 细胞库,

389e
细胞系, 389e
GMP, 369-70
哺乳动物细胞, 387 - 94
微生物细胞, 386
重组DNA技术, 388e技术发展, 414

拉丁方设计, 临床试验, 212e精益制 造, 制造质量

练习, 360 -

362致死因子, 炭疽,
431e

生活方式药物, 未来研究, 423, 425,
427-8

配体门控离子通道, 药物发现, 49-50

检测限, 分析方法验证, 345 - 7

定量限, 分析方法验证, 345 - 7

鲎变形细胞裂解物试验 (LAL),
分析方法, 373e

线性, 分析方法验证, 345 - 7

Lipinski规则5, 小分子药物
发展, 76

立普妥 (阿托伐他
汀): 案例研究,
18-19, 94-6
化学名称, 2配
方, 177e销售,
12, 437

液体剂型, 制造指南, 396

当地政府机关, 法规, 243低密度脂
蛋白 (HDL), 胆固醇,
17-8

Lucentis (ranibizumab):

MAb, 17, 135e
制造, 386
十大最畅销的生物制药, 7t VEGF,
134

淋巴因子, 细胞因子, 128

冻干, 大分子配方, 181e

Maci, 组织工程医学, 238巨噬细胞集落
刺激因子

(M-CSF), 生长因子, 133-

4黄斑变性, 抗体, 135e主要组织相
容性复合体 (MHC),

免疫系统, 117e疟疾,

疫苗, 115e, 116e哺乳动物细胞,

大分子药物

制造, 387

制造变化, GMP, 399 - 400, 401e

海洋生物勘探, 小分子药物发现, 413e

营销应用:

欧盟, 缩减国家授权程序, 278

欧盟, 集中程序, 276, 277f

欧盟, 互认程序, 276 - 7欧盟, 国
家自动化程序, 277 - 8美国, ANDA,
271

我们, nda / bla, 262 - 71

我们, otc, 271

营销专营权, 437 - 40

质谱, 分析方法, 373e主细胞库

(MCB), GMP, 387材料管理, GMP,
323-4最大允许携带

(MAC / MACO), 清洁验证,
339e

最大推荐起始剂量 (MRSD),
临床试验, 174

- 作用机制, 选定药物, 113t, 469-80
- MedDRA术语, ICH, 216e, 217e, 218e
- 医疗需求, 药物发现, 24 - 6
- 药品和医疗保健产品
 - 监管机构 (MHRA), 临床试验, 204
- 脑膜炎球菌疫苗, 疫苗, 143 - 4
- 新陈代谢, PK, 164 - 6
- 代谢组学, 小分子药物发现, 82
- 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA), 抗生素, 435
- 微阵列, 药物发现, 32 - 5
- 生物细胞, 大分子药物
 - 制造, 386
- 微生物污染, GMP, 321t
- 微剂量, 临床试验, 197e
- 中东呼吸综合症 (MERS), IHR, 246
- 日本厚生劳动省 (MHLA), 239
- 分子图书馆筛选中心网络 (MLSCN), 67
- 监测, 临床试验, 209 - 10
 - 单克隆抗体 (MAbs):
 - Avastin (贝伐单抗), 135e
 - 结合物, 123-6
 - 赫赛汀 (曲妥珠单抗), 123
 - 人源化, 121 - 3
 - 杂交瘤, 122f
 - Lucentis (ranibizumab), 135e
 - TGN1412临床试验, 213e
- Monte Carlo模拟, 小分子药物发现, 78
- 多剂量, PK, 169f
- 多能, 干细胞疗法, 140
- 互认程序, 欧盟, 237-8, 276
- 纳米技术, 给药系统, 183 - 4
- 国家授权程序, 欧盟, 277 - 8
- 天然产物集合, 小分子
 - 药物发现, 62 - 3, 412
- 无针注射, 给药系统, 183e
- 神经递质, 小分子药物发现, 51e
- 新生物实体 (NBEs), 104个新
- 化学实体 (NCEs), 104

新药申请 (NDA) : 批准
时间, 269t化学, 265
临床结果, 267
药物主文件 (DMF) , 267 - 8
一般指南, 234
营销申请, 262 - 71非临床药理
学和毒理学,
267
评论, 268
审查结果, 269
新分子实体 (NMEs) , 104

Nexium:

化学式, 64e
十大畅销产品, 7吨Nimenrix,
疫苗, 143

没有观察到不良反应水平
(NOAEL) , 动物试验,
174-5

诺华, 17岁

核磁共振 (NMR) 光谱:

基本原则, 71 - 2, 73e
小分子药物开发, 74e核酸, 分
类和结构,
460 - 462

职业安全与健康管理局 (OSHA) ,
243

软膏, 成品剂型, 397

老年疾病与衰老, 未来研究,
423, 424e, 425e, 427e

oligucleotides, antisense therapy,
85, 87 - 8 Ontak (denileukin
diftitox) , T细胞淋巴瘤,
131e

开放阅读框架 (ORF) , 疫苗,

111e操作资格 (OQ) :

清洁, 337 - 8
计算机验证, 338 - 42
gmp, 327-30

□服给药: 生物利

用度, 182t PK,
160-163

奥利司他, 肥胖管理, 427孤
儿药:

maa, 276, 280
fda, 270 - 271

骨质疏松症, 未来研究, 425e

超出规范 (OOS) , GMP, 324 -
5, 331

非处方药 (OTC) , FDA, 235, 273f

包装与标签, GMP, 324, 397, 398e 并联
组技术, 临床试验, 212e 平行跟踪, 临
床试验, 255f, 261 种肠外药物, GMP,
339, 396 - 7 帕金森病, 未来研究,
425e 被动扩散, PK, 158 - 60
专利, 13e, 437 - 40
专利期限恢复 (PTR), 438 全
球产品安全和通路的途径
质量, FDA 报告, 249 -

50 佩乐能:

配方, 180e 半衰
期, 128, 129e
青霉素, 历史, 93e,
455, 456e 肽疫苗, 疫苗,
112

增强性能的药物, 133e, 428, 429t,
430t, 431t

性能鉴定 (PQ): 清洁, 337 - 8
计算机验证, 338 - 42
gmp, 327-30

波斯医学, 早期药物发现, 454 个
性化医学, 未来研究,
419 - 20, 421t

人员, GMP, 319

辉瑞, 16-17 制药业:

全球销售额, 6 吨
十大最畅销的生物制药, 7 吨 十大畅
销产品, 7 吨
十大生物制药公司, 十大十大公司,
10 吨

药品检验合作计划 (PIC / S):

使命和成员国, 246
PIC / S GMP 指南第 I 部分,
311, 312e, 313e PIC / S GMP 指南
第 II 部分, 311, 314e, 315e,
316e, 318e
PIC / S GMP 指南, 附件,

317e 药效学 (PD):

剂量 - 效应曲线, 156f 有效
性, 156
效力, 156
临床前研究, 154 - 6
安全边际, 157
治疗指数, 156 药物基因组学:

分析和模型, 444 生物信息学,
75
个性化医疗, 419

- 药代动力学 (PK) :
 吸收, 160-164
 分布, 164, 165e
 排泄, 166 - 8
 新陈代谢, 164 - 6
 临床前研究, 158 - 68
 运输机制, 158 - 60, 161e
药理学评论格式, 489 - 94
药典, GMP, 309e, 325, 337t, 345, 372
pH值, PK, 161e
磷酸化, 药物 - 靶相互作用, 51
安慰剂, 临床试验, 209
胎盘屏障, PK, 165e
血浆浓缩, PK, 158 - 69
质粒, 大分子药物制造, 388e
质粒载体 (DHFR) , 表达载体, 481-2
Plavix (氯吡格雷) : 案例研究, 19-20
 临床试验, 222
 销售, 13
多能干细胞疗法, 140
种肺炎球菌疫苗, 疫苗, 141 - 3
脊髓灰质炎, 临床试验, 219e
多克隆抗体, 疫苗, 120 - 121
聚合物, 药物传递系统, 182e
上市后:
 IV期临床试验, 204
 安全性, 239
 监督检查, 239
效力, PK, 156
p53蛋白, 肿瘤抑制因子, 30e
Pradaxa (达比加群) , 中风管理, 423, 426e
预批准检验 (PAI) , 268
精度, 分析方法验证, 345-7
临床前 (非临床) 研究: 动物试验, 172-5
 配方和输送系统, 175 - 83
 纳米技术, 183 - 4
药效学 (PD) , 154 - 6
药代动力学 (PK) , 158-68
要求, 151 - 87
毒理学, 168 - 72
处方药使用者费用法案 (PDUFA) , 268, 271t

- Plevnar 13, 疫苗,
 142 - 3 Prilosec:
 配方, 177e法
 律战, 437e
 过程分析技术 (PAT), GMP, 352
 过程能力指数 (Cp), 六西格玛,
 358-9
 工艺设备, GMP, 314e, 322, 330工艺
 验证 (PV), GMP, 342-5生产和过程
 控制, GMP,
 324
 产量, GMP, 392
 产品质量评价, GMP, 398 -
 9原核细胞, 457
 Proleukin, 细胞因子, 131e
 Propecia (非那雄胺), 头发
 脱发治疗, 428
 普萘洛尔, 化学结构, 384e前列腺素,
 花生四烯酸转化,
 53-7
 蛋白质:
 提取和研究, 84e制造,
 369 - 71, 385 - 94
 性质和结构, 462 - 6蛋白质组学:
 人类基因组计划, 466 - 8协
 议, 临床试验, 208, 210e
 质子泵抑制剂, 酸回流疗法, 92e
 Provence, 干细胞疗法, 143e, 416e
 百忧解 (氟西汀):
 化学式, 64e配方,
 177e销售, 437
 公共卫生服务法 (PHSA), 235种净化
 技术:
 大分子药物制造, 393e小分子药物
 制造, 383e
 纯净水 (PW), GMP, 335 - 7

 质量:
 合规问题和供应短缺, 400, 402-4
 ctd, 290 - 295
 FDA全球产品安全与质量之路, 报告,
 249-50
 gmp, 318-50
 ICH指南, 245
 ICH质量文件, 基于风险的方法,
 352 - 8
 IND, 257
 检查, 372 - 9制造缺陷,
 378t
 制造变化, 399 - 400, 401e
 nda\ bla, 262
 pic / s, 246, 312 - 17
 临床前研究, 152 - 3
 产品质量审查, 398
 质量设计 (QbD), FDA倡议, 351
 质量管理体系 (QMS), 239 Six
 Sigma和Lean Manufacturing, 358 -
 62
 定量聚合酶链反应 (QPCR), 373e

 外消旋混合物, 小分子药物制造, 91
 辐射灭菌, GMP, 347放射性配体结
 合, 药物发现, 32e随机化, 临床
 试验, 209, 212e报告人, EMA, 278
 药物发现的合理方法: 生物信息学,
 72, 75
 组合化学, 78 - 81
 计算化学, 75 - 8基因组学和蛋
 白质组学, 81代谢组学, 82 - 3
 核磁共振 (NMR), 71-2, 73e, 74e
 系统生物学, 85, 88e
 X射线晶体学, 68-71
 原料, GMP, 258t, 368, 371 - 2,
 379-
 82
 试剂, 小分子药物制造, 381
 受体: 激
 动剂, 38
 拮抗剂, 38 - 9
 细胞表面, 37
 G蛋白偶联受体, 43 - 4, 46,
 49-50
 细胞内, 36 - 7, 51
 离子通道, 46, 49-50
 信号转导, 42-4, 46, 49-51
 酪氨酸激酶, 50 - 51
 重组DNA (rDNA) 技术, GMP, 388e
 记录管理, GMP, 322 - 3

- 监管部门:
- 中央药物和标准控制组织 (CDSCO), 240-241
 - 中国食品药品监督管理局 (CFDA), 240
 - 欧洲药品管理局 (EMA), 236-8
 - 食品药品监督管理局 (FDA), 223-6
 - 制药和医疗器械局 (PMDA), 238 - 40
- 角色, 218, 231 - 50
- 选定的国际监管机构, 244t
 - 治疗产品局 (TPD), 243
 - 治疗用品管理局 (TGA), 241 - 3
- 监管问题, 435 - 6
- 监管要求, 临床试验: 临床研究组织, 212 ICH指南, 204, 205t, 207e纳入和排除标准, 208知情同意, 193, 194e研究员, 206
- 调查员手册, 206
- 监测, 209 - 10
- 协议, 208, 210e
- 随机, 安慰剂对照, 双盲, 209
- 赞助商, 211
- 统计, 210-211, 213e, 214e, 215e替代标记, 212
- US 21CFR Parts 50, 56和312, 204, 207e
- 监管要求, GMP:
- 欧盟, GMP指导I和II部分, 308 - 9
 - ICH质量指南, 309 - 11
 - PIC / S, GMP指导第I部分, 第II部分和附件, 311-17
 - 美国, 21 CFR零件, 210, 211, 600和610, 303-7
- 监管要求, 临床前研究: 动物剂量与人体剂量, 176t
- 动物试验和试验, 172 - 5溶出度和稳定性试验, 179e配方, 175 - 83
- glp, 151-4
- ICH指南, 170e PD研究, 154-7
- PK研究, 158 - 68
- 延迟心室复极的可能性, 174e
- 毒理学, 168 - 72
- Relenza (扎那米韦), 开发, 71e
 - Remicade (infliximab):
- TNF阻断剂, 132e
- 前10名投注畅销产品, 7吨
- Remsima, 单克隆抗体biosimilar, 238
- 文艺复兴时期, 早期药物发现, 454重复性, 分析方法验证, 345-7
- 重复剂量毒性研究, 临床前研究, 169-71
- 生殖毒理学, 临床前研究, 172
- 研究开发, 统计, 9 - 11反相色谱, 大分子药物纯化, 393e逆转录酶, HIV药物开发, 44e, 45e
- 基于风险的方法, GMP, 350 - 358风险 - 效益比, 临床试验, 193 RNA, 分类和结构, 461
- RNA干扰方法, 小分子药物发现, 88 - 91
- 稳健性, 分析方法验证, 345-7
- 罗氏, 15-16
- 罗马医学, 早期药物发现, 453根本原因分析, GMP, 331e, 332e, 333e
- Ruconest, 转基因蛋白, 434e耐用性, 分析方法验证, 345-7
- 安全性研究:
- GMP, 320
 - ICH指南, 170e PD, 156-7
 - 毒理学, 169 - 72
 - 沙林, 生物恐怖主义, 431e先灵葆雅, 377e
 - SCID, 泡泡男孩综合症, 基因治疗, 139e
 - 科学有效性, 临床试验, 192闪烁邻近试验 (SPA), 小分子药物发现, 67化合物筛选, 小分子药物发现, 65
 - 自我检查, GMP, 334 - 5

Seretide / Advair :

化学式, 64e十大

药物, 7t

治疗哮喘和COPD, 8e血清肿瘤

标志物, 临床试验, 215t

严重急性呼吸系统综合症 (SARS) ,

ihr, 246 - 7

镰状细胞贫血, 基因打靶, 31e信

号转导:

药物开发, 42-51

PD, 155

单核苷酸多态性 (SNP) , 药物发现,

75, 419e

六西格玛, GMP, 358 - 60

DMAIC模型, 359 - 60

过程能力指数 (Cp) , 358 - 9

六系统检查模型, GMP, 351昏睡

病, 非洲, 441e

小分子药物发现: 反义方

法, 85 - 8

手性药物, 91 - 2

非理性的方法, 62 - 7

理性的方法, 67 - 85

RNA干扰方法, 88 - 91小分

子药物制造:

手性合成技术, 383 - 5

常规合成技术, 379-83

gmp, 371-2

天花, 疫苗, 116e, 454, 455e

社会价值, 临床试验, 190

十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电

泳 (SDS-PAGE) , 分析方法,

373e

软件类别, GMP, 343e固体

剂型, GMP, 395 - 6

Soliris, 抗体, 280, 281e

Sovaldi (sofosbuvir) , 丙型肝炎治

疗, 129, 261e

特异性, 分析方法验证, 345-7

无特定病原体 (SPF) 条件, 临床

前研究, 172

赞助商, 临床试验, 211

运动医学, 性能增强药物, 133e,

428 - 31

稳定性试验: 配方,

179e GMP, 349-

50

标准安全裕度 (SSM) , PD, 157

统计, 临床试验, 210 - 211, 213e, 214e, 215e

蒸汽灭菌, GMP, 347 - 9

干细胞疗法:

成人干细胞,
422药物发现,
15

人多能干细胞, 422诱导多能
干细胞, 422多能干, 139 -
41

多能, 139 - 41

全能, 139 - 41

灭菌过程:

干热, 347

D值, 348 - 9

环氧乙烷, 348

过滤, 348

F值, 348 - 9

辐射, 346

Z值, 348 - 9

中风, 未来研究, 424e

结构活动关系 (SAR), 小分子药物发
现, 75 - 6

皮下给药, PK, 158-60亚单位疫苗,
疫苗, 110, 111e产品特性总结

(SmPC),

ema, 274, 277 - 8

补充保护证书 (SPC), 438-9

替代标志物, 临床试验, 212 -
13 Synercid IV

(dalfopristin), 加速

批准, FDA, 435

片剂, 成品剂型, 395 - 6达菲
(奥司他韦):

化学式, 64e发展,
71e

目标, 孤儿, 32e

目标识别:

表达的序列标签, 32, 34

基因和生化途径, 26 - 9微阵

列, 32, 33e, 34e, 35e放射性

配体结合, 29, 32

目标验证, 药物发现, 33, 34紫

杉醇 (紫杉醇), 合成, 66e,
383e T细胞, 免疫系统, 117e,

118e四环素, 抗生素, 64

TGN1412 MAb, 临床试验, 213e

沙利度胺, 化学结构, 384e蛋白

质数据库, 69治疗指数, PD,

156

- 局部给药, PK, 163全能, 基于矢量, 112
干细胞疗法, 140毒性, 药
物, 169 - 71毒理学:
致癌性, 170
遗传毒性, 171计
算机, 175e非人,
171
临床前研究, 167 - 72, 489 - 94
生殖毒理学, 172
啮齿动物, 171
类毒素, 疫苗, 109
中药 (TCM), 240种传统药物, 62e,
414, 417-18传统医学策略, WHO, 418e
转录, 遗传信息, 464透皮给药, PK,
163转基因动植物, 未来研究,
432-3
翻译, 遗传信息, 465运输机
制, PK, 158 - 60维甲酸, 皱
纹治疗, 427
肿瘤坏死因子 (TNF), 细胞因子, 131
Tykerb (拉帕替尼), 激酶抑制剂,
145 - 6酪氨酸激酶受体, 小分子药物
发现, 50 - 51

超高通量筛选 (UHTS), 小分子药物
发现, 65-7
用户需求规范 (URS), 计算机验证,
327 - 8,
341-3

Vaccines, 临床研究, 202e,
203e疫苗:
佐剂, 112 - 14
抗体, 117 - 27
经FDA批准, 485-7
衰减, 107
共轭, 112
DNA, 112
药物发现, 105 - 16
杀死, 灭活, 107 - 9
肽, 112
生产方法, 484
研究和临床活动, 114亚基,
110, 111e
类毒素, 109

验证：
 分析方法, 345 - 7
 清洁, 337 - 8
 DQ, 327, 328e, 329-30
 gmp, 326-30
 智商, 327, 328e, 328e, 330, 342
 OQ, 328, 329e, 330, 342
 PQ, 328, 329e, 330, 342
 过程验证, 327t, 342 - 5
 URS, 327, 341
 验证总体规划 (VMP), 326 -
 7验证总体规划 (VMP), GMP,
 326-8
 验证协议, GMP, 330
 万古霉素耐药肠球菌屎肠球菌
 (VSE), 抗生素, 435
 范德瓦尔斯力, 药物 - 目标相互作用,
 40
 可变片段 (Fv), 抗体, 119血管内
 皮生长因子 (VEGF) :
 阿瓦斯汀 (bevacizumab),
 235e生长因子, 134, 135e
 Lucentis (雷珠单抗),
 135e
 载体, 基因治疗, 138t
 心室复极和快速不规则心跳, ICH,
 174e
 睾丸带状疱疹病毒 (VZV), 疫苗,
 116e活细胞浓度, 大分子药物
 制造, 391f
 伟哥 (西地那非), 性功能障碍治疗,
 93e, 428
 Vioxx (refecoxib), 抗炎治疗, 53
 - 7
 虚拟筛选, 小分子药物发现, 76 - 9
 Vitranene (fomivirsen), 反
 义发育技术, 87
 电压门控离子通道, 药物开发, 49-
 50
 体积分布, PK, 164

 注射用水 (WFI), GMP, 335 - 8
 水系统:
 gmp, 335-7
 净化水 (PW), 335 - 7
 注射用水 (WFI), 335-7工作细胞

库 (WCB), 大分子
 药品制造, 387
 世界反兴奋剂协会 (WADA), 428

世界卫生组织 (WHO) : 流感监测活动, 109e
国际卫生条例 (IHR), 246-9
任务, 245 - 6

世界医学学会, 赫尔辛基宣言, 临床试验, 195, 196e

世界贸易组织 (WTO), 240

Xenical (奥利司他), 肥胖管理, 43e
Xolair (omalizumab), 制造, 哺乳动物细胞, 387

X射线晶体学, 药物发现, 68-71

Yervoy, 免疫疗法, 416e

Zelboraf, immunotherapeutics, 416e
Zevalin, 抗体, 123, 124e

Zontivity (vorapaxar), 心脏病发作和中风管理, 423, 426e, 427e

Zyban (安非他酮), 戒烟药物, 428

Zyprexa (奥氮平), 病例研究, 185 - 6
Zytiga, 免疫治疗,

416e
Zyvox (linezolid), 抗生素, 435

威利最终用户许可协议

去www.wiley.com/go/eula 访问Wiley的电子书EULA。