

国家药监局药审中心关于发布《特异性人免疫球蛋白药学研究与评价技术指导原则》的通告（2022 年第 27 号）

发布日期：20220525

为规范和指导特异性人免疫球蛋白的研发、生产和注册，进一步明确技术评价标准，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《特异性人免疫球蛋白药学研究与评价技术指导原则》（见附件）。

根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9 号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：特异性人免疫球蛋白药学研究与评价技术指导原则

国家药监局药审中心

2022 年 5 月 20 日

特异性人免疫球蛋白药学研究与评价 技术指导原则

国家药品监督管理局药品审评中心

2022 年 05 月

目 录

一、概述	3
二、适用范围	3
三、一般原则	4
四、药学研究与评价要点	6
(一) 原料血浆和生产用的材料	6
1、血浆来源和质量控制	6
2、生产用原材料	7
(二) 生产工艺	8
1、原液	8
2、制剂	10
3、工艺验证	10
(三) 病毒安全与病毒去除/灭活验证	11
(四) 质量研究和控制	13
1、理化特性分析	13
2、生物活性	13
3、纯度和杂质	13
4、质量分析和标准	14
5、分析方法和方法学验证	15
6、参考品 (标准品)	17
(五) 稳定性研究	18
(六) 包装及密封容器系统	18
五、名词解释	19
六、参考文献	20

一、概述

特异性人免疫球蛋白（Hyperimmune globulin, HIG）是采用含特异性抗体的血浆为原料制备的高效价免疫球蛋白制剂。血浆来源包括病人感染某种病原体恢复后的具有高效价抗体的血浆，以及对健康献血者进行超免疫注射，即注射疫苗或其他抗原，使受注者产生抗体，用单采血浆法获得含有特异性抗体的血浆。特异性人免疫球蛋白（以下简称：特免制品）由于其内含高效价的特异性抗体，防治特定疾病的有效性优于普通人免疫球蛋白，是不可或缺的血液制品。

为了鼓励、规范和指导特免制品的研发，参照国内外相关技术要求，结合国内实际情况，制定本指导原则。本指导原则仅基于当前的技术发展和科学认知，针对特免制品提出的一般性药学研究技术要求。申请人/持有人亦可根据特免制品研发的实际情况，采用其他更有效的方法和手段，但是应符合药物研发的规律，并提供科学合理的依据，保证产品的安全、有效、质量可控。

二、适用范围

本指导原则适用于以直接筛查献血浆者特异性抗体方式及主动免疫方式获取的，以特异性抗体血浆为原料生产的特免制品，它们具有相似的产品特征和药理学特点，药学要求既有共性又有差异。目前《中华人民共和国药典》

（以下简称：《中国药典》）收载的品种包括：乙型肝炎人免疫球蛋白、狂犬病人免疫球蛋白、破伤风人免疫球蛋白等，特免制品在国内外的研发与注册情况见附表 1，给药方式分为静脉注射、肌肉注射、皮下注射等。

三、一般原则

1、安全性方面

由于血液制品的特殊性，存在潜在的病毒污染风险，病毒安全控制是血液制品质量控制的核心内容。特免制品血浆的采集、检验、贮存、运输、可追溯性及其献血浆者的免疫要求等需符合《中国药典》中“血液制品生产用人血浆”及《单采血浆站质量管理规范》的规定。建议根据产品特点 and 临床使用人群，开展 B19 等病原体筛查研究，尤其是一些特殊品种（如抗 D 免疫球蛋白等）。建议申请人/持有人配合有关部门对血浆站所在区域进行流行病学监测。积极推广原料血浆、混合血浆核酸检测技术，制定标准和要求。应特别关注新发、突发传染病的流行情况和检测方法。

2、特异性抗体筛查方面

特异性抗体筛查结果的准确可靠是保证原料血浆质量的关键。在规模化生产的情况下，所涉及的单份血浆检测量较大，因此在研发前期需建立适合的抗体效价检测方法并对方法学进行充分的验证。单份血浆可以采用免疫标记

法开展特异性抗体的筛查，建立结合效价检测结果和中和效价检测结果的关联性。合并血浆、原液、制剂应采用《中国药典》规定的方法或经验证的方法进行特异性抗体检测。通常以病毒中和试验（小鼠中和试验、微量细胞病变计数、空斑减少试验）、免疫标记试验（酶标记、荧光标记、同位素标记等）、血凝抑制试验、免疫扩散试验、免疫比浊试验或其他免疫/生化试验等为基础，以参考品为标准的定量、半定量方法开展研究。

3、生产工艺方面

本类产品工艺开发可以参考已上市同类产品的工艺，可以使用平台技术。鼓励使用层析的方法提高产品的纯度，但需充分考虑到层析参数的选择和层析树脂的质量对产品质量的影响，需要重点关注工艺对病毒的灭活与去除能力。病毒灭活/去除验证应符合《中国药典》通则“生物制品病毒安全性控制”、《血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则》以及 ICH、WHO 等技术文件的要求。

应对生产过程中人员安全防护及废弃物等建立管理制度和操作规程，按经验证的灭活处理方法灭活生物活性物质及病毒等，并采取有效的防护措施对操作者进行保护，避免发生病毒传播等风险。

四、药学研究与评价要点

（一）原料血浆和生产用的材料

1、血浆来源和质量控制

单份血浆的质控：单份血浆需符合国家卫生行政管理部门发布的相关质控要求。用于投产的原料血浆必须有合法来源（浆站证明文件等）并经过检验检疫，应有完整的血源感染标志物筛查的试剂资料（上市证明性文件等）和筛检记录（抗原/抗体/核酸）等。

免疫程序方面：免疫程序及使用的抗原剂量等是决定血浆中抗体浓度及效价的关键因素。明确免疫方法是必要的，如采用批准的疫苗或其他抗原进行主动免疫时，这些免疫原应具有完整的来源证明信息和批次信息。免疫程序应参照疫苗说明书要求，或根据抗原免疫原性和献血浆者反应性制定，但采用的特定免疫程序需证明其安全性。受试者应有充分的知情权，同时对可能出现的问题制定相应的对策预案。

混合血浆的质控：血浆混合需有一定的数量，结合产品特点，应满足《中国药典》的要求。目前，普通人免制品要求至少 1000 名以上献血浆者的血浆混合。特免制品一般要求至少 100 名以上献血浆者的血浆混合，部分特殊品种（如抗 D 免疫球蛋白制品）除外。

无论采用经批准的疫苗或免疫原进行主动免疫获得血

浆，还是采用自然感染愈后获得免疫的血浆，均需在 IND 申报时，制定每份血浆和合并血浆的特异性抗体含量标准。抗体水平检测结果符合该标准的血浆用于投浆生产。对于《中国药典》尚未收载的品种，原料血浆以及制剂中特异性抗体的效价制定应有明确的依据以及经验证的检测方法。《中国药典》已收载的品种，NDA 申报时，抗体效价标准应不低于《中国药典》各论要求。

2、生产用原材料

对特免制品生产用原材料进行严格的质量控制，是降低制品中外源因子或有毒杂质污染风险，避免血浆中其他因子激活的必要措施。生产用原材料除需有明确的来源、质量标准及检验报告外，还需重点关注动物源性原材料（如肝素等）的使用，需尽量避免使用动物源性原材料。生产中使用的原材料应进行 TSE/BSE 风险评估。

分离过程中如使用助滤剂（珍珠岩、硅藻土等）、滤膜和滤芯材料时，需根据不同工艺阶段的要求建立适宜的质控标准、控制外源因子的引入风险，并对细菌内毒素、重金属进行控制，制定合理的限度要求。另外，需关注可能混入终产品并对人体有潜在危害的残留物风险，必要时对其进行控制。

(二) 生产工艺

1、原液

特免制品的起始原材料为原料血浆或血浆组分，分离特异性免疫球蛋白多采用改良 Cohn 法或 Kistler-Nitschmann 法，也可使用其他方法进行分离和纯化，如辛酸盐沉淀法、层析法等。

所采用的分离、纯化工艺应能确保较好地保留产品的理化和生物学性质，保留 IgG 的 Fc 段生物学活性。生产工艺须最大限度地避免或排除微生物（细菌、病毒）及其代谢物（热原质）的污染。需加强生产过程控制，考虑助滤剂的去除、过滤介质的选择等对于制品的影响。应重视不同的分离方法所得的 IgG 组分中可能含有较高水平的 IgA 和 IgM。同时，应注意除菌过滤步骤设置的合理性，开展过滤后滤膜的完整性检查。

需要明确临床前、临床用样品以及上市规模样品的投浆量。一般应连续生产，各工艺步骤之间的生产能力彼此匹配，一次性完成加工处理。在每个工艺步骤中，确定工艺控制参数和范围并符合要求是决定特免制品质量的关键。

采用乙醇等沉淀法时，需对乙醇等试剂的质量进行控制，并对蛋白质浓度、温度、pH 值、离子强度、处理时间等进行研究，明确可接受的限度范围。血浆组分的溶解与沉淀过程中，避免 IgG 随之共沉淀是提高产品收率的关键，

尤其是应对温度和加液时间等关键指标进行充分研究，考察对蛋白纯度、分子大小分布等关键质量指标的影响。

采用层析方法时，需根据产物中蛋白质的性质和浓度，优化色谱条件、确定合理的参数，如层析柱的容量、料液及缓冲液的离子强度和缓冲液的 pH 值、流速、接触时间和温度等，这些参数的确定应以工艺开发的研究数据为基础，均应制定限度标准和容许范围。同时，还需对层析树脂的清洁、再生（使用寿命）、层析柱的载量、浸出物等进行研究，尤其是使用具有潜在有害配体的层析填料。需关注每一步分离纯化步骤的体积、蛋白浓度、回收率、电泳纯度等，评估对工艺相关杂质（如乙醇、助沉剂、IgA、铝、重金属离子等）和产品相关杂质（如多聚物等）的去除能力。必要时，为了证明该工艺对杂质的清除能力，可能需要采用加标试验评估工艺对某些潜在污染物的清除能力。如涉及中间产物的暂存、运输等可能影响产品质量的操作时，需有必要的稳定性研究数据支持。

鼓励采用创新和改进工艺（包括对乙醇分离工艺的改进），提高血浆利用率，提高特免制品的质量。在前期工艺开发过程中，应注意关键工艺参数的识别，关注不同分离阶段工艺控制的完整性、工艺参数设置的合理性。如申请人/持有人已有相同分离纯化工艺的产品上市，已有工艺研究数据、控制参数等可供借鉴时，应开展新特免制品的 3

批生产规模工艺验证。

考虑到血浆资源的宝贵，与临床试验相适应的中试规模的研究数据也可用于 IND 阶段申报。但在 NDA 申报时，需有完整的商业化规模的研究数据。

2、制剂

明确单人份处方和批处方，说明制剂处方合理性的依据。应使用符合药用的辅料，并保证供应链的稳定。对于有多个供应商来源的辅料，均需开展充分的研究。对于国内外同类制剂中尚未使用的全新辅料，应进行全面的研究并关联申报。静注类特免制品不得添加任何抑菌剂。由于某些来源的助溶剂（如聚山梨酯 80）有潜在引起过敏反应和溶血反应的风险，应进行安全性评价。

应对制剂配制工艺（如搅拌速度等）开展研究，半成品配制原则上应来源于一批原液，不同批原液合批配制半成品的，应评估可能存在的风险。应对分装过程中产品的温度、分装持续的时间、分装环境的温度和湿度等进行控制。涉及冻干工艺的特免制品，应有经商业化批次验证的冻干工艺参数、冻干曲线等数据，说明冻干工艺对产品质量，尤其是对生物学活性等方面的影响。

3、工艺验证

对于肌注类特免制品，需在 NDA 申报前确定工艺流程和关键工艺参数，连续生产 3 批产品验证工艺的稳定性，

为产品上市提供支持性依据。对于静注类特免制品，应尽量在确证性临床试验前确定工艺流程和关键工艺参数，连续生产 3 批验证工艺的稳定性。若临床试验样本和商业规模批次在生产工艺或场地等方面存在差异，建议开展变更研究，建议在恰当的阶段开展最差工艺条件的研究与探索，需证明在所确定的工艺参数和质控限度条件下，能够生产出合格的产品。如涉及多个生产场所或生产线，均应进行验证研究。

(三) 病毒安全与病毒去除/灭活验证

单份血浆、混合血浆的检测应符合《中国药典》的要求，混浆的例数应符合试剂盒/检测方法的灵敏度要求。对于抗 D 免疫球蛋白，应保证生产合并血浆 B19 病毒核酸载量 $< 10^4 \text{IU/ml}$ 。

由于各种方法灭活/去除脂包膜、无包膜病毒的能力有差异，推荐采用 2 种不同机理的病毒灭活/去除方法开展验证，明确病毒灭活/去除工艺步骤的技术条件、控制参数，包括制品的均匀性、温度上下限、灭活时间、过滤压力/速度/温度/溶液组成/膜完整性等。应关注灭活/去除工艺步骤的位置设定的合理性。在选择病毒去除/灭活方法时，应对灭活/去除病毒的效果与产品活性、一般安全性等进行平衡考虑。

需考虑灭活步骤之间的潜在相互作用、灭活工艺对抗

体完整性和对临床疗效的影响、是否有新的免疫原形成，以及可能引入的有毒残留物的风险。如生产工艺发生变更，可能影响病毒去除能力时，需进行再次验证。此外，用于检验的样本应具有工艺代表性。随着技术的进步，一些新的灭活病毒方法也可在特免制品中应用，需证明使用的方法科学有效，并进行充分的验证。

如已有同样工艺步骤制品批准注册且已经进行过病毒灭活/去除工艺验证的，新申报的产品仅改变给药方式，商业批的生产设备、工艺、操作等均与原制品给药方式相同的制品，在符合《血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则》、《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则》等相关技术要求的前提下，可不再重复进行病毒灭活/去除工艺验证。

为保证终产品病毒安全性，应从流行病学资料考虑浆站设置，严格献浆员选择、血浆筛选和检疫期管理，优化生产工艺和增设病毒去除/灭活步骤，并对生产产品的全工艺步骤的病毒清除能力进行评估。评估生产工艺灭活/去除病毒的能力与初始血浆中可能存在的特定病毒的最大载量，最大程度保证产品的病毒安全性，需确保验证包括最坏的情况。

(四) 质量研究和控制

1、理化特性分析

需结合产品类型、制剂类型以及药物的开发阶段，逐步完善理化特性分析。可基于初步的理化特性研究资料进行 IND 申报，NDA 申报时，应进行理化特性比对研究，包括抗体完整性、抗体亚类分布、圆二色谱分析等。

2、生物活性

应充分开展生物学活性研究，建议对结合效价和中和效价检测方法进行关联性研究。从支持工艺的合理性，考虑工艺对产品的影响等方面，建议建立 Fc 生物学功能检测方法，建议在研制阶段开展 Fc 段唾液酸含量研究。生产工艺、抗体滴度、IgG 聚合体、IgG 亚类等均会影响对 Fc 的生物学功能检测结果。此外，建议开展 Fc 段与免疫细胞表面受体的结合能力、Fc 段激活补体功能、以及调理吞噬等分析。

3、纯度和杂质

需关注对本类产品功能有影响的组分，纯度一般不低于 95%。除开展杂质残留研究并证明工艺对杂质的去除能力外，还应合理设定不同阶段批次（若有临床以及商业规模批次）杂质水平限度。建议采用灵敏度高的方法控制杂蛋白含量。

特免制品制备过程中产生的多聚体与抗补体活性

(ACA) 有关, 应重点控制 IgG 多聚体含量。为防止先天性 IgA 缺乏患者使用特免制品后造成严重过敏反应, 应对 IgA 含量进行控制。静注特免制品应对抗 A、抗 B 血凝素等含量进行研究并建立限度标准, 以防止因大量输注而可能引起的溶血反应。鼓励对凝血激活物水平进行检测并建立标准。建议对特殊血浆来源的静注类特免制品开展抗 D 抗体检测。此外, 为防范血栓风险, 建议对静注类特免制品的 FXIa 含量进行控制并建立标准。

鼓励开展血液中的其他杂蛋白检测研究, 如激肽释放酶原激活剂、免疫球蛋白 M、转铁蛋白、白蛋白、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶、 $\alpha 2$ 巨球蛋白、结合珠蛋白、 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白、铜蓝蛋白、纤维蛋白原、抗凝血酶 III、纤维蛋白溶酶原、纤维连接蛋白、C1 酯酶抑制剂等。

特免制品尤其是静注特免制品, 还需重点关注对不溶性微粒的控制。不溶性微粒不能在人体内代谢, 滞留在微细血管中容易诱发血栓形成。应对铝含量进行控制, 铝对中枢神经系统、骨骼以及其他器官具有潜在的风险, 这种风险与输注剂量有关。

4、质量分析和标准

已上市的特免制品应符合《中国药典》的要求, 新的特免制品需充分考虑检测项目设置的合理性。应根据不同给药方式产品的特点, 合理设置质量标准, 如静注类特免

产品，应增加 FXIa 因子、铝离子、IgA 含量等检测。

IND 申报时，应特别关注抗体效价、有害残留物等相关检测项目。

NDA 申报时，应根据各研发阶段和稳定性考察的数据，在多批次统计学分析的基础上，结合《中国药典》要求以及同类产品的情况，合理拟定原液、半成品（如有）和制剂的质量标准，重点是效价的质控，鼓励设置更严格的内控标准。效价检测方法应选用先进、成熟的方法，鼓励在研发前期采用多种互补的分析方法用于质量控制。制剂中如添加麦芽糖、聚山梨酯 80、甘氨酸等辅料，应在制剂质量标准中进行控制，明确其含量范围。

5、分析方法和方法学验证

结合产品特点，选择合理的分析方法，进行充分的方法学验证，以保证方法可行。

IND 申报时，至少应完成初步的抗体效价和有害残留物检测方法的验证。

NDA 申报时，应完成完整的分析方法的建立与验证。明确测定方法的准确度、精密度（包括重复性、中间精密度和重现性）、专属性、检测限、定量限、线性、范围和耐用性等指标。除《中国药典》方法以外的方法，均应在申报 NDA 时进行全面的方法学验证。如对测定方法进行较大改动时，应根据方法修订的程度确定再验证的范围。

抗体效价检测方法的建立和验证：应在研发前开展产品特异性抗体效价测定方法和标准研究。建议对结合效价和中和效价检测方法进行关联性研究。尽量采用《中国药典》方法，对于《中国药典》未收录的，尽量选择经典的、具有行业标准的方法。明确试验操作流程、试验参数、工作标准品制备与标定和结果判定标准。根据抗体效价检测方法本身选择适合的指标开展方法学验证，建立验证方案。通常，线性方面，中和效价测定方法的相关系数应符合预先设定的可接受标准。准确性方面，实际测得各稀释倍数血清的中和抗体滴度与理论滴度之间的比值为 1，或协方差分析中回归直线斜率具有平行性。精密度方面，变异系数应尽量控制在 30%以内。耐用性方面，需考察细胞密度（代次）、中和病毒剂量、中和反应条件和时间、孔板的不同位置等对试验结果的影响。可用强光照射、高温、高湿等方式对供试品进行加速破坏，以研究可能存在的降解产物和降解途径对效价测定的影响。鼓励使用工作标准品作质控，减小试验干扰因素，提高结果的准确性和可靠性。

有害残留物检测方法验证：通常，有害残留物处于痕量水平，检测方法的灵敏度决定结果的可靠性。鼓励在《中国药典》方法的基础上，采用更先进的方法、灵敏度更高的仪器设备，注意区分仪器检测限和方法检测限。获得的检测限、定量限数据须用含量相近的样品进行验证，

说明试验过程和检测限结果，包括准确度和精密度验证数据。回收率（%）以及相对标准偏差（RSD%）等线性指标应列出回归方程、相关系数、残差平方和线性图等，范围应根据初步实测数据，拟订为规定限度的 $\pm 20\%$ 以内，一般情况下应采用多种不同原理的方法予以互相验证。

产品相关杂质方法学验证：结合《中国药典》的要求开展方法学验证。如采用商业化试剂盒进行残留物检测，建议进行检测试剂盒选择研究（如 IgA 检测），检测试剂盒应说明灵敏度、特异性、检测限、定量限以及线性范围等指标。一般情况下，应对试剂盒的准确度和精密度、线性范围、干扰试验、参考区间等指标进行性能验证。精密度的变异系数应在 20%以内，准确度偏差不超过 10%，线性范围决定系数（ R^2 ） ≥ 0.98 ，干扰试验相对偏差应小于 10%。应注意识别在产品的放行检测过程中影响测定结果准确性的因素，如 pH 值、PK 活性、制品溶解液离子强度、反应温度等会影响 PKA 的测定结果，低 pH 条件可能使制品的 PKA 活性降低。

6、参考品（标准品）

应按照相关指导原则的要求建立抗体效价质控参考品。NDA 申报时，需明确参考品的来源、质控等关键信息，参考品应与临床实验用样品相关联，关注赋值准确性及可溯源性。若采用国际/国家标准品，应明确所用的标准品信息

(来源、批次等)。若为自制参考品，应进行制备工艺、标定、稳定性等相关研究。

(五) 稳定性研究

稳定性试验贯穿于整个产品生命周期，是制定产品标准、有效期的基础。应遵循《中国药典》及国内外生物制品稳定性研究相关指导原则开展稳定性试验。在 IND 申报阶段，可进行初步的稳定性考察，以保证临床阶段样品的质量。在 NDA 申报前完成全面的稳定性考察，选择适宜的包装材料，明确贮存、运输条件，制订合理的有效期。

影响因素试验、加速试验等考察应尽可能研究至产品不合格为止。长期稳定性考察应尽可能延长产品的观察时间。一般情况下，液体剂型应以倒立放置、正立放置两种情况进行稳定性试验。不同密闭系统的产品应分别进行稳定性试验。

如果引入了新的生产地点生产中间产品，除非另有其他理由，应该实施中间产品的稳定性研究和成品的稳定性研究。Fc 段活性是本类产品有效性的重要表征，建议进行相关稳定性考察。对于液体剂型的特免制品，应开展热稳定性试验，并进行可见异物检查，结果应符合《中国药典》要求。

(六) 包装及密封容器系统

应明确内包材的来源、控制标准，并按照《化学药品

注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则（试行）》、《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则（试行）》等相关指导原则以及 ICH 相关指南的要求进行包材相容性和密封性研究。浸出物、溶出物、脱落物等应符合限度要求。关注内包材胶塞、玻璃瓶的浸出物对制剂的影响。

五、名词解释

1、血液制品（Blood Products）：指源自人类血液或血浆的治疗产品，如人血白蛋白、人免疫球蛋白、人凝血因子等。

2、普通人免疫球蛋白（Human Normal Immunoglobulin, HNIG）：又称丙种球蛋白或多价免疫球蛋白，是采用低温乙醇蛋白分离法或经批准的其它蛋白分离方法从健康人血浆中分离制得的免疫球蛋白制剂，包括静注人免疫球蛋白、肌注人免疫球蛋白和皮下注射人免疫球蛋白等。

3、特异性人免疫球蛋白（Hyperimmune globulin, HIG）：是采用含特异性抗体的血浆为原料制备的高效价免疫球蛋白制剂。血浆来源包括病人感染某种病原体恢复后的具有高效价抗体的血浆，以及对健康献血者进行超免疫注射，即注射疫苗或其他抗原，使受注者产生抗体，用单采血浆法获得含有特异性抗体的血浆。与普通免疫球蛋白

不同，此类制剂必须具有至少一种高滴度抗体，用于临床上特定疾病的预防和治疗。

4、抗补体活性（Anti-complement Activity, ACA）：
血清或组织液中存在的一种能与补体非特异性结合，而使其失去活性的物质，如蛋白酶、类酯等。

六、参考文献

1. EMA. Guideline on plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/ 706271/2010).

2. WHO. WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION (43rd report: WHO TRS N°840 (A2): 1992).

Annex 2: Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives.

3. WHO. WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION (52nd report: WHO TRS N°924 (A4): 2001).

Annex 4: Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products.

4. FDA. Nucleic Acid Testing to Reduce the Possible Risk of Parvovirus B19 Transmission by Plasma-Derived Products.

Guidance for Industry (2009).

5. WHO. Guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products (2003).

6. 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [S] .2020 版. 北京: 中国医药科技出版社 (2020).

7. NMPA. 已上市生物制品药学变更研究技术指导原则 (试行) [EB/OL]. [2021].

8. NMPA. 血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则 (试行) (2002) .

附表 1：特异性人免疫球蛋白制品在国内外的研发与注册情况

国外	国内
乙型肝炎人免疫球蛋白（IM/IV）	乙型肝炎人免疫球蛋白（IM/IV）
狂犬病人免疫球蛋白	狂犬病人免疫球蛋白（IM）
破伤风人免疫球蛋白（IM/IV）	破伤风人免疫球蛋白（IM）
静注巨细胞病毒人免疫球蛋白	静注巨细胞病毒人免疫球蛋白（临床）
抗 Rh（D）人免疫球蛋白（IM/IV）	炭疽病免疫球蛋白（临床）
肉毒毒素人免疫球蛋白	SARS-IVIG（国家储备）
水痘-带状疱疹病毒（VZV）人免疫球蛋白（IM/IV）	静注 COVID-19 人免疫球蛋白（临床）
呼吸道合胞病毒免疫球蛋白	
风疹人免疫球蛋白	
麻疹人免疫球蛋白	
甲肝人免疫球蛋白	
炭疽病免疫球蛋白	
牛痘人免疫球蛋白	