

人特异性免疫球蛋白药学研究与评价
技术指导原则
(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

生物制品药学部

2021年10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、生产过程中使用的原材料.....	7
(二) 生产工艺.....	8
1、原液.....	8
2、制剂.....	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.....	17
(六) 直接接触药品的包装材料或容器.....	18
五、名词解释	19
六、参考文献	19

1 一、概述

2 人特异性免疫球蛋白（Hyperimmune globulin, HIG）是采用含
3 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
4 包括患某种疾病的病人恢复期具有高效价抗体的血浆，以及对健康
5 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
6 体，用单采血浆法获得含有特异性抗体的血浆。特异性免疫球蛋白
7 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
8 人免疫球蛋白。在重大传染性疾病的救治与预防中，特异性免疫球蛋
9 白是不可或缺的血液制品。

10 人特异性免疫球蛋白（以下简称：特免制品）与普通人免疫球
11 蛋白的作用机制、制备工艺等基本相同，只是采用的原料血浆不同。
12 特异性抗体与相应病毒或抗原物质结合，发挥中和作用。此外，还
13 能活化补体、结合 Fc 受体产生抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用和
14 调节吞噬作用等，阻断或消除各种病原体对人体的致病作用。

15 为进一步规范和指导特免制品的研发，参照国内外相关技术要
16 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
17 的技术发展和科学认知，针对特免制品药学研究提出的一般性技术
18 要求。研发者亦可根据特免制品研发的实际情况，采用其他更有效
19 的方法和手段，但是必须符合药物研发的规律，并提供科学合理的
20 依据。

21 二、适用范围

22 本指导原则适用于以直接筛查供血浆者特异性抗体方式及主动

1 免疫方式，获取的特异性抗体血浆为原料生产的特免制品，它们具
2 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
3 前《中华人民共和国药典》（以下简称：《中国药典》）收录的品种包
4 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
5 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
6 分为静脉注射、肌内注射、皮下注射等。对于普通人免疫球蛋白产
7 品，因其与特免制品工艺基本相同，也可以借鉴参考。

8 三、一般原则

9 1、安全性方面

10 由于血液制品的特殊性，病毒污染风险较高，病毒安全控制是
11 血液制品质量控制的核心内容。

12 需要采取严格的措施防止因输注感染病毒，包括建立供血浆者
13 选择标准（体检、化验标准），建立严格的供血浆者身份识别管理体
14 系；对原料血浆和混合血浆作严格的实验室检验，应使用经批准的
15 检测试剂盒完成血浆特定病原体的检测。增加 HCV、HIV、HBV 核酸
16 检测，鼓励开展 B19、克氏锥虫、vCJD 等病原体的筛查；原料血浆
17 需符合“检疫期”要求以排除“窗口期”感染；生产过程中应加入
18 有效的病毒灭活/去除步骤。

19 应确保特免制品血浆的采集、检验、贮存、运输、可追溯性及
20 其献血浆者的免疫要求等符合《中华人民共和国药典》中“血液制
21 品生产用人血浆”及《单采血浆站质量管理规范》的规定。特免制
22 品的生产与质量控制、贮存、发放和运输等应符合《药品生产质量

1 管理规范》（附录 4 血液制品）的要求。

2 2、特异性抗体筛查方面

3 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。

4 由于原料血浆的特异性抗体滴度高低取决于单份血浆的检测，在规
5 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
6 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
7 采血浆可以采用免疫标记法开展特异性抗体的筛查，合并血浆和原
8 液、制剂应采用中和试验法进行特异性抗体检测。通常以病毒中和
9 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
10 记试验（酶标记、荧光标记、同位素标记）、血凝抑制试验、免疫扩
11 散试验等为基础，以参考品为标准的定量、半定量方法开展研究。

12 3、生产工艺方面

13 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
14 平台技术，鼓励使用色谱层析的方法提高产品的纯度，但需充分考
15 虑到色谱程序的选择和色谱树脂的质量对产品质量的影响，需要重
16 点关注工艺对病毒的灭活与清除能力。

17 本类产品的病毒安全性控制应包含生物制品病毒安全性控制的
18 所有要素，重点应进行人血浆来源的病毒风险控制和评价生产工艺
19 对病毒的灭活与清除能力，需建立对本类制品病毒安全性的追溯机
20 制。病毒灭活/去除验证应符合《中华人民共和国药典》通则“生物
21 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
22 导原则》以及 ICH、WHO 等技术文件的要求。

1 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
2 规程，按经验证确认的灭活处理方法灭活生物活性物质及病毒等，
3 并采取有效的防护措施对操作者进行保护，避免发生病毒传播和人
4 类遗传资源材料及信息遗失/泄露等风险。

5 四、药学研究与评价要点

6 (一) 原料血浆和生产用的材料

7 1、血浆来源和质量控制

8 单采血浆的质控：用于投产的原料血浆必须有合法来源（浆站
9 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
10 试剂资料（上市证明性文件等）和筛检记录（抗原、抗体、核酸）
11 等。

12 混合血浆的质控：血浆混合需有一定的数量，结合产品特点，
13 应满足《中国药典》的要求。目前，普通人免制品要求至少 1000 例
14 血浆混合，已上市的特免制品要求至少 100 例血浆混合。

15 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
16 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
17 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
18 明信息和批次信息。免疫程序应符合疫苗或其他抗原批准的说明书
19 要求，对于免疫程序超出产品说明书时，应开展相关研究证明其安
20 全性和免疫效果。

21 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
22 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

1 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
2 标准的血浆用于投浆生产。对于《中国药典》尚未收录的品种，原
3 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
4 证的检测方法。《中国药典》已收录的品种，NDA 申报时，抗体效价
5 标准应不低于药典各论要求。

6 建议研发者配合有关部门对血浆站所在区域进行流行病学监测。
7 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
8 特别关注新增病毒的流行情况和检测方法。

9 **2、生产用原材料**

10 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
11 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
12 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
13 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
14 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。

15 生产过程中使用的原材料应符合《中国药典》的相关规定，需
16 要根据原材料的来源、生产以及本类产品潜在的毒性和外源因子污
17 染风险等将生产用原材料按风险级别分级进行质量控制。灭活过程
18 使用的保护剂（麦芽糖、蔗糖等）、生产过程中使用的重要试剂（乙
19 醇、冰醋酸、盐酸等）应符合药用标准要求。

20 分离过程中如使用助滤剂（珍珠岩、硅藻土等）、滤膜和滤芯材
21 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
22 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

1 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
2 留物风险，必要时对其进行控制。

3 (二) 生产工艺

4 1、原液

5 人特异性免疫球蛋白的起始原材料为原料血浆或血浆组分，分
6 离特异性免疫球蛋白多以改良 Cohn 法或 Kistler-Nitschmann 法为
7 起始步骤，也有其他技术应用于本类制品的分离纯化中，如离心法、
8 辛酸盐沉淀法、压滤法、层析法、超滤法等。

9 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
10 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
11 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
12 求是决定特免制品质量的关键。

13 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
14 蛋白质浓度、温度、pH 值、离子强度、处理时间等进行研究，明确
15 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
16 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
17 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
18 标的影响。

19 采用色谱层析方法时，需根据产物中蛋白质的性质和浓度，优
20 化色谱条件、确定合理的参数，如色谱柱的容量、离子强度和缓冲
21 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
22 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

1 对色谱树脂的清洁、再生（使用寿命）、层析柱的载量、浸出物等进行
2 行研究，尤其是使用具有潜在有害配体的亲和层析填料。需关注每
3 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
4 对工艺相关杂质（如乙醇、助沉剂、IgA、铝、重金属离子等）和产
5 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
6 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的
7 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
8 质量的操作时，需有必要的稳定性研究数据支持。

9 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
10 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
11 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
12 艺参数设置合理性。如研发者已有同类产品注册，已有工艺研究数
13 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
14 艺验证。

15 所采用的原液生产工艺应能确保较好地保留产品的理化和生物
16 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
17 或排除病原微生物（细菌、病毒）及其代谢物（热原质）的污染。
18 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
19 制品的影响，尤其制剂不溶性微粒等方面。应重视不同的分离方法
20 所得的 IgG 组分中可能含有较高水平的 IgA 和 IgM。人血液制品应使
21 用专用设备并在专用设施内进行生产，不得与其他异种蛋白制品混
22 用。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

1 完整性检查。

2 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
3 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
4 规模的研究数据。生产过程中如涉及批次合并等情况，应规范且可
5 溯源。

6 原液工艺验证：对于肌注类特免制品，需在 IND 申报前确定工
7 艺流程和关键工艺参数，连续生产 3 批原液验证工艺的稳定性，为
8 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
9 临床前确定工艺流程和关键工艺参数，连续生产 3 批原液验证工艺
10 的稳定性，并说明临床试验样本和商业规模批次在生产工艺或场地
11 等方面的差异，如有不同，不同条件下的可比性、生物等效性和/或
12 药代动力学等效性研究是必要的，需证明在所确定的工艺参数和质
13 控限度条件下，尤其是最差工艺条件下，能够产出合格的原液。如
14 涉及多个生产场所或生产线，均应进行验证研究。

15 2、制剂

16 处方：明确单人份处方和批处方，说明制剂处方合理性的依据。
17 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
18 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
19 用的全新辅料，应按照一般要求进行全面的研究并关联申报。供静
20 脉用的注射液不得添加任何抑菌剂。由于某些来源的助溶剂（如吐
21 温 80）有潜在引起过敏反应和溶血反应风险，应进行安全性评价。

22 工艺：应对制剂配制工艺（如搅拌速度等）开展研究，半成品

1 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
2 评估可能存在的风险。工艺验证思路可参考原液的相关要求。在申
3 报 NDA 时，应至少连续生产 3 批制剂验证工艺的稳定性，以支持上
4 市注册。根据验证结果，对分装过程中产品的温度、分装持续的时
5 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，
6 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
7 干工艺对产品质量，尤其是对生物学活性等方面的影响。

8 **(三) 病毒安全与病毒去除/灭活验证**

9 单采血浆应按《中国药典》要求，采用批准的酶联免疫试剂盒
10 检测丙氨酸氨基转移酶、乙型肝炎病毒、梅毒螺旋体、人类免疫缺
11 陷病毒、丙型肝炎病毒等，结果应均为阴性。应具有原料血浆检疫
12 期后的复核检验报告书。鼓励增加核酸检测方法，可缩短窗口期。
13 对于小样混合血浆，应使用经批准的病毒核酸检测试剂，按试剂盒
14 规定数量进行小样混合后检测乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类
15 免疫缺陷病毒核酸，应均为阴性。对于按照生产规模合并的单人份
16 血浆，应使用经批准的酶联免疫试剂盒、病毒核酸检测试剂检测乙
17 型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒等，应均为阴性。
18 混浆应达到试剂盒/检测方法的灵敏度，血清学和核酸指标的灵敏度
19 见附表 2。

20 病毒去除/灭活工艺：由于各种方法灭活/去除脂包膜、非脂包
21 膜病毒的能力有差异，推荐采用 2 种不同机理的病毒灭活方法开展
22 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

1 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
2 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。
3 在选择病毒去除/灭活方法时，应平衡病毒安全性和蛋白质活性损失
4 的风险。

5 如果工艺仅基于色谱纯化，则需增加对非包膜病毒有效去除步
6 骤。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
7 和对临床疗效的影响、是否有新抗原形成，以及可能引入的有毒残
8 留物的风险。如生产工艺发生变更，可能影响病毒清除能力时，需
9 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
10 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
11 使用的方法科学有效，并进行充分的验证。

12 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
13 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、
14 工艺、操作等均与原给药方式制品相同的本品制品，在符合《血液
15 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
16 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
17 进行病毒灭活/去除工艺验证。

18 需考虑影响最终产品中潜在感染性病毒因子的水平的多种因素，
19 如流行病学、病毒标记物检测、病毒灭活/去除步骤和产品产量等，
20 并对整个产品的病毒安全性进行风险评估，评估生产工艺灭活/去除
21 病毒的能力与初始血浆中可能存在的特定病毒的潜在数量，为最大
22 程度保证产品的病毒安全性，需确保验证包括最坏的情况。

1 (四) 质量研究和控制

2 1、理化特性分析

3 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
4 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
5 申报时，应完成全面的理化特性研究，包括质谱分子量、抗体完整
6 性分析，抗体亚型分布、抗体空间结构（圆二色谱）、等电点等。

7 2、生物活性

8 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
9 方法进行关联性研究。应建立 Fc 生物学功能检测方法，并进行相关
10 质控。生产工艺、抗体滴度、IgG 聚合物、IgG 亚型等均会影响对 Fc
11 的生物学功能检测。鉴于唾液酸化对本类产品发挥疗效的重要意义，
12 应对 Fc 段唾液酸含量进行质控。此外，应开展 Fc 受体结合能力、
13 激活补体功能等分析。

14 3、纯度和杂质

15 需关注对本类产品功能有影响的组分，尽量不含非 IgG 成分，
16 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
17 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）
18 杂质水平限度。尽量控制杂蛋白含量，采用电泳方法检测时，杂蛋
19 白带应小于 5%。

20 特免制品制备过程中产生的多聚体与抗补体活性（ACA）有关，
21 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
22 制品后造成严重过敏反应，应对 IgA 含量进行控制，一般不应高于

1 200 μ g/ml。因大量输注 IVIG 可能引起溶血反应，静注特免制品应
2 对抗 A、抗 B 血凝素等含量进行研究并建立限度标准。鼓励对抗 D
3 抗体、凝血激活物水平进行检测并建立标准。此外，为防范血栓风
4 险，FXIa 含量应小于 1mIU/ml。

5 需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
6 (PKA)、免疫球蛋白 M (IgM)、转铁蛋白 (TRF)、白蛋白 (ALB)、 α
7 1-抗胰蛋白酶 (AAT)、 α 2 巨球蛋白 (A2M)、结合珠蛋白 (HPT)、 α
8 1-酸性糖蛋白 (AAG)、铜蓝蛋白 (CER)、纤维蛋白原 (FIB)、凝血
9 酶 III (AT3)、纤维蛋白溶酶原 (PLS)、纤维连接蛋白 (FNC)、C1 酯
10 酶抑制剂 (C1-INH) 等。

11 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、
12 铝含量的控制。不溶性微粒不能在人体内代谢，滞留在微细血管中
13 容易诱发血栓形成。铝对中枢神经系统、骨骼以及其他器官具有潜
14 在的风险。

15 **4、质量分析和标准**

16 原液（半成品）质量分析项目一般包括蛋白质含量、纯度、pH
17 值、残余乙醇含量、特异性抗体效价、Fc 段生物学活性、热原检查、
18 无菌检查等。

19 制剂质量分析项目一般包括外观、颜色、澄清度、pH、可见异
20 物、渗透压摩尔浓度、蛋白质含量、特异性抗体效价、IgA 含量、鉴
21 别试验、纯度、分子大小分布、装量、各种辅料含量、不溶性微粒、
22 异常毒性检查、热原检查、无菌检查，可能的铝离子残留等，以及

1 《中国药典》要求的其他检测项目。需充分考虑检测项目设置的合
2 理性。

3 IND 申报时,应特别关注中和效价、有害残留物等相关检测项目。

4 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
5 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,
6 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
7 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
8 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。
9 制剂中如添加麦芽糖、吐温 80(建议用注射级)、甘氨酸等辅料,应
10 在制剂质量标准中进行控制,明确其含量范围。

11 若有同类产品上市或药典收录的,注册标准不得低于同类产品
12 或药典标准要求。

13 **5、分析方法和方法学验证**

14 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,
15 以保证方法可行。

16 IND 申报时,至少应完成初步的中和抗体效价和有害残留物检测
17 方法的验证。

18 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
19 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、
20 检测限、定量限、线性、范围和耐用性等指标。除《中国药典》方
21 法以外的自建的或先进的方法,均应在申报 NDA 时进行全面的方法
22 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

1 定再验证的范围。

2 中和抗体效价检测方法的建立和验证：应在研发前开展产品特
3 异性抗体效价测定方法和标准研究。尽量采用《中国药典》方法，
4 对于药典未收录的，尽量选择经典的、行业金标准的方法。明确试
5 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。
6 根据中和抗体效价检测方法本身选择适合的指标开展方法学验证，
7 建立验证方案。通常，线性方面，中和效价测定方法的供试品稀释
8 倍数与中和效价双对数回归曲线系数应 > 0.99 。准确性方面，实际
9 测得的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，
10 或斜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
11 应尽量控制在 20%以内。耐用性方面，需考察细胞密度（代次）、中
12 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
13 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，
14 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
15 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
16 靠性。

17 有害残留物检测方法验证：通常，有害残留物处于痕量水平，
18 检测方法的灵敏度决定结果的可靠性。鼓励在药典方法的基础上，
19 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
20 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
21 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
22 据。回收率（%）以及相对标准偏差（RSD%）等线性指标应列出回归

1 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，
2 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
3 法予以互相验证。

4 产品相关杂质方法学验证：结合药典的要求开展方法学验证。
5 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
6 究（如 IgA 检测），检测试剂盒应说明灵敏度、特异性、检测限、
7 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、
8 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
9 密度的变异系数应在 20%以内，准确度偏差不超过 10%，线性范围相
10 关系数的平方（ R^2 ） ≥ 0.98 ，干扰试验相对偏差应小于 10%。应注意
11 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、
12 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，
13 低 pH 条件可能使制品的 PKA 活性降低。

14 6、参考品（标准品）

15 应按照相关指导原则的要求建立质控参考品。NDA 申报时，需明
16 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
17 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
18 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
19 备工艺、检定、稳定性等相关研究，同时应说明与中和效价参考品
20 的建立、标定等相关的研究。

21 （五）稳定性研究

22 稳定性试验贯穿于整个产品生命周期，是产品标准、有效期制

1 定的基础。在 IND 申报阶段，可进行初步的稳定性考察，以保证临
2 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
3 宜的包装材料，明确贮存、运输条件，制订合理的有效期。应遵循
4 《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
5 性试验。

6 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
7 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，
8 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
9 密闭系统的产品应分别进行稳定性试验。

10 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，
11 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
12 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
13 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
14 果应符合《中国药典》要求。

15 **(六) 直接接触药品的包装材料或容器**

16 应明确内包材的来源、控制标准，并按照《化学药品注射剂与
17 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
18 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
19 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，并进
20 行除菌过滤验证及过滤介质相容性研究。浸出物、溶出物、脱落物
21 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
22 响。同时需关注除菌过滤对产品有效成分的截留情况。此外，应充

1 分考虑不同给药方式与药品、稀释剂、包材等的相关性。

2 **五、名词解释**

3 1、血液制品：由健康人血浆或特异免疫人血浆分离、提纯或由
4 重组 DNA 技术制成的血浆蛋白组份或血细胞组份制品，用于诊断、
5 治疗或被动免疫预防。

6 2、普通人免疫球蛋白 (Human Normal Immunoglobulin, HNIG):
7 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
8 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
9 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
10 疫球蛋白等。

11 3、人特异性免疫球蛋白 (Hyperimmune globulin, HIG): 是由
12 对某些病原微生物具有高滴度抗体的血浆制备的特异的高效价免疫
13 球蛋白。与普通免疫球蛋白不同，此类制剂必须具有至少一种高滴
14 度抗体，用于临床上特定疾病的预防和治疗。

15 4、抗补体活性 (Anti-complement Activity, ACA): 血清或
16 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
17 质，如蛋白酶、类酯等。

18 **六、参考文献**

- 19 1. EMA. Guideline on plasma-derived medicinal products (CPMP/BWP/
20 706271/2010).
- 21 2. WHO. WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION (43rd
22 report: WHO TRS N° 840: 1992).
- 23 3. WHO. WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION (52nd
24 report: WHO TRS N° 924 (A4): 2001).
- 25 4. EU GMP Annex 14: Manufacture of Products derived from Human Blood

1 or Human Plasma.

2 Annex 4: Guidelines on viral inactivation and removal procedures
3 intended to assure the viral safety of human blood plasma products
4 (2004).

5 5. FDA. Nucleic Acid Testing to Reduce the Possible Risk of
6 Parvovirus B19 Transmission by Plasma-Derived Products. Guidance for
7 Industry (2009).

8 6. FDA. Use of Serological Tests to Reduce the Risk of Transmission
9 of Trypanosoma cruzi Infection in Blood and Blood Components; Guidance
10 for Industry (2017).

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

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

15 9. NMPA. 血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则 (试行)
16 (2002) .

附表 1：特异性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 HBIg (IM/IV)	乙型肝炎人免疫球蛋白 HBIg (IM/IV)
狂犬病人免疫球蛋白 RIG	狂犬病人免疫球蛋白 RIG (IM)
破伤风人免疫球蛋白 TIG (IM/IV)	破伤风人免疫球蛋白 TIG (IM)
静注巨细胞病毒人免疫球蛋白 (CMV-IVIG)	静注巨细胞病毒人免疫球蛋白 (CMV-IVIG) (临床)
抗 Rh (D) 人免疫球蛋白 Anti-D (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 VZV-IVIG (IM/IV)	静注 COVIN-19 人免疫球蛋白 (临床)
呼吸道合胞病毒免疫球蛋白 RSV-IVIG	
风疹人免疫球蛋白	
麻疹人免疫球蛋白	
甲肝人免疫球蛋白 HAIg	
炭疽病免疫球蛋白	
布氏菌特异性免疫球蛋白	
牛痘人免疫球蛋白	

附表 2：血清学和核酸指标的灵敏度

血清学		核酸	
Anti-HIV-1/2	阴性	HIV-1 RNA	$<10^4$ IU/ml
HBsAg	≤ 0.5 ng HBsAg/ml	HBV DNA	$<5 \times 10^2$ IU/ml
Anti-HCV	阴性	HCV RNA	$<5 \times 10^3$ IU/ml
		HAV RNA	$<2 \times 10^3$ IU/ml
		B19 DNA	$<10^4$ IU/ml
		HEV	