

抗病毒抗体药物研发和药学评价浅析

王文波, 韦 薇

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076)

[摘要] 抗体药物作为治疗和预防病毒感染的重要手段,临床上已应用于多种病毒感染性疾病的治疗和预防当中。本文总结了靶向病毒的抗体药物相关法规和最新的研究进展,围绕表位和广谱性研究、质量研究与控制等方面对此类产品的药学研究与评价的关注点展开讨论,供业界和监管机构探讨交流,以期能促进此类产品的临床转化和应用。

[关键词] 抗病毒抗体; 药学评价; 表位和广谱性; 质量研究与控制

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)24-2501-06

Considerations on CMC research and evaluation of anti-viral antibodies

WANG Wen-bo, WEI Wei

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

[Abstract] Antibodies, as an important tool for treatment and prevention of viral infection, have been applied to the treatment and prophylaxis of viral infectious diseases. This article summarized the latest research progress in antibody products that target viruses, and discussed some quality assessment concerns in epitope mapping, neutralization spectrum evaluation, and quality control, expecting to promote the clinical transformation and application of such products.

[Key words] anti-viral antibodies; pharmaceutical assessment; epitope and neutralization spectrum; quality research and control

自动物免疫血清或恢复期患者血清成功应用于白喉、麻疹等传染病的治疗和预防以来,被动免疫已应用于多种传染性疾病的治疗和预防中。传统用于被动免疫的血清和免疫球蛋白等产品供应相对紧张且成本较高、动物源性的免疫球蛋白还具有免疫原性,重组抗体药物由于特异性强、纯度高、生产工艺成熟且通过抗体工程化易于获得具有预期效果的抗体分子,近年来在传染病领域发展迅速,已有对应狂犬免疫球蛋白、破伤风免疫球蛋白和乙肝免疫球蛋白的重组抗体药物获批上市或处于临床评价阶段。目前针对传染病开发的抗体药物主要集中在病毒领

域,已有多用于治疗和/或预防(暴露前和暴露后)的抗病毒抗体药物获批上市或处于临床评价阶段,包括新型冠状病毒(SARS-CoV-2)、艾滋病病毒(HIV-1)、狂犬病病毒(RABV)、呼吸道合胞病毒(RSV)、乙型肝炎病毒(HBV)、巨细胞病毒(CMV)、埃博拉病毒(EBOV)等^[1]。

重组抗病毒抗体在靶点选择和分子设计中需要关注与病毒的相互作用,如抗体表位和广谱性、抗病毒作用机制(中和、Fc效应子功能、抗体介导的免疫调节等)以及抗体依赖的增强作用(ADE)等。单抗靶向性强、识别位点单一,针对变异程度较高病毒的抗体分子开发设计时,应结合病毒学、流行病学等数据,选择针对序列保守不易发生突变的表位,如受体结合域或膜融合保守区域;必要时可选择针对不同靶点/表位的单抗组成复方抗体,同时应评价抗体药

[作者简介] 王文波,男,副研究员,主要从事生物制品药学研究。

联系电话:(010)80996144,E-mail: qinghaiminhe@163.com。

[通讯作者] 韦薇,女,主任药师,主要从事生物制品药学研究。联

系电话:(010)80996186,E-mail: vivina-wei@163.com。

物对自然流行毒株/变异株的中和能力即中和广谱性,避免因中和逃逸影响药物的临床有效性。同时,使用新工艺、新结构、复方抗体、新剂型等形式的抗病毒抗体药物也不断出现,对药学研发和评价也带来了新的考量。本文结合国内外靶向病毒的抗体药物研发进展和相关法规,探讨此类产品在表位和广谱性、质量研究与控制等方面的研究与评价关注点,以期促进国内同类产品的注册申报与临床转化。

1 抗病毒抗体药物研发进展

1.1 国内外研究现状

对于目前尚无有效疫苗以及因接种疫苗后起效

时间较长,还需额外接受被动免疫的病毒性传染病,抗体药物发挥着重要的作用。目前已上市和在研的抗病毒抗体药物主要集中在 SARS-CoV-2, RABV, RSV, HBV, CMV 以及流感病毒(influenza virus)、EBOV 等病毒,表 1 罗列了部分国内外已上市或临床阶段的抗病毒抗体药物(数据源自国家药品监督管理局网站、研发机构披露及 www.drugbank.com)。国内研发方面,目前华北制药公司的狂犬单抗奥木替韦单抗、腾盛华创公司用于治疗 SARS-CoV-2 感染的安巴韦单抗和罗米司韦单抗已获批上市,其他多个针对 RSV, CMV, HBV/丁型肝炎病毒(HDV)等病毒的抗体药物处在临床评价阶段。

表 1 国内外部分抗病毒抗体药物研发进展

病毒	抗体名称/代号	抗体类型	研发机构	临床进展
RABV	奥木替韦单抗	全人源单抗	华北制药公司	2022 年 1 月国内上市
	SII RMAb	全人源单抗	印度血清研究所	2016 年印度上市
	RabiMabs	鼠源单抗组合(M777-16-3 和 62-71-3 复方抗体)	Zydus Cadila 公司	2019 年印度上市
	SYN023	人源化单抗组合(CTB011 和 CTB012 复方抗体)	兴盟生物公司(Synermore Biologics)	我国提交上市申请;美国及菲律宾 II b/III 期临床
	NM57S/NC08	全人源单抗组合(单独包装,使用时混合)	华北制药公司	国内完成 II 期临床
	GR1801	双特异抗体	智翔(上海)医药公司	国内 III 期临床
RSV	CBB1	全人源单抗	长春百克公司	国内 I 期临床
	palivizumab	人源化单抗	MedImmune/AbbVie 公司	1998 年美国上市
	nirsevimab	全人源单抗,YTE 突变	阿斯利康公司	2022 年 11 月欧盟上市
	MK-1654	全人源单抗,YTE 突变	默沙东公司	II b/III 期临床
SARS-CoV-2	TNM001	全人源单抗	泰诺麦博公司	国内 II 期临床
	安巴韦单抗和罗米司韦单抗	全人源单抗组合,YTE 突变(单独包装,序贯输注)	腾盛华创公司	2021 年 12 月国内上市
	sotrovimab (VIR-7831)	全人源单抗,LS 突变	GSK 公司	2021 年 5 月美国 FDA 批准 EUA,2022 年 4 月取消 EUA
	evusheld	全人源单抗组合(cilgavimab 和 tixagevimab)	阿斯利康公司	2021 年 12 月美国 FDA 批准 EUA,2022 年 3 月欧盟上市
CMV	sevirumab(MSL-109)	全人源单抗	Sandoz Inc	II 期临床
	CSJ-148	全人源单抗组合(LJP53 和 LJP539)	Novartis AG 公司	II 期临床
	RC7667	抗体组合(全人源 MCMV5322A 和人源化 MC-MV3068A 单抗)	Genentech 公司	II 期临床
其他病毒	ibalizumab	人源化 IgG4 单抗,靶向 CD4 用于 HIV-1 治疗	台湾中裕新药公司	2018 年 3 月美国上市
	INMAZE B	3 种人源化组合抗体(atoltivimab, odesivimab 和 maftivimab),用于治疗 EBOV 感染	Regeneron Pharmaceuticals 公司	2020 年 10 月美国上市
	HH-003	全人源单抗,用于治疗 HBV/HDV 感染	华辉安健公司	国内 II 期临床

1.2 抗病毒抗体药物作用机制

抗体药物发挥抗病毒作用的机制主要包括:Fab 介导的病毒中和作用和 Fc 介导的对病毒和感染细胞

的杀伤作用。抗体可以通过多种途径发挥中和作用,如封闭受体结合位点、与病毒膜蛋白结合引起膜蛋白构象变化抑制进入靶细胞、使病毒发生聚集从而减少

病毒对细胞的吸附、阻碍病毒与宿主细胞膜融合、抑制病毒在细胞间的传播等^[2]。除中和作用外,抗体Fc介导的效应子功能也发挥了重要作用。一方面通过抗体Fc介导的补体依赖的细胞毒作用(CDC)、抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)、抗体依赖的细胞介导的细胞吞噬作用(ADCP)等作用可以对感染细胞进行杀伤;另一方面,通过补体途径也可以直接对包膜病毒进行裂解。如在烟草中表达无核心岩藻糖具有增强ADCC的Zmapp抗体显示出对EBOV感染良好的疗效^[3],而具有完整Fc功能的RVC20/RVC58狂犬组合抗体可以临床治愈狂犬病发病后的小鼠^[4]。除此之外,抗体-病毒复合物还可以通过激活吞噬细胞等免疫细胞释放细胞因子、趋化因子等发挥免疫调节作用。

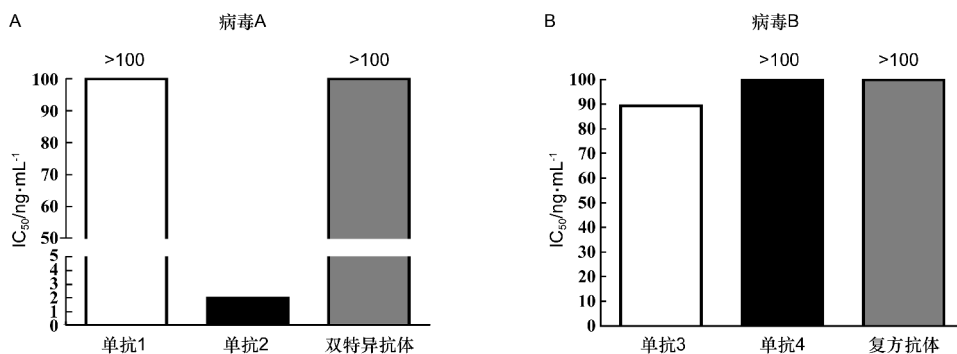
抗体工程化技术相对比较成熟,通过抗体分子设计可以获得具有预期效果的抗体药物^[5-6],工程化在抗病毒抗体药物领域也已广泛应用。如通过Fc段氨基酸进行突变(YTE,LS突变等)可以延长抗体药物在体内的半衰期,从而降低抗体治疗时的给药频率,增加预防用药时的保护周期;通过构建针对不同表位的双/多特异性抗体,可以增强抗体药物的中和广谱性;通过Fc段氨基酸和/或糖基化修饰类型的优化,可以增强ADCC等Fc效应子功能。对于某些具有ADE效应的病毒如登革热病毒(DENV)^[7]、寨卡病毒(ZIKA)、HIV等,在抗体分子构建时可以通过选择IgG4亚型^[8]或LALA突变^[9]等方式降低或消除潜在的ADE效应。

2 抗病毒抗体药物表位和广谱性研究

抗病毒抗体药物存在因病毒变异而影响其临床有效性的风险,Regeneron公司的RSV单抗suptavumab因对B亚型RSV无效而宣布Ⅲ期临床试验失败^[10]、多个SARS-CoV-2单抗也因对变异株无效

而被美国FDA撤销紧急使用授权^[11]。研发阶段应结合病毒特点,对抗体药物开展相应的表位和广谱性研究,尤其是针对突变频率较高的RNA病毒(RABV,RSV,SARS-CoV-2等),评价抗体药物对流行病毒株的中和能力。我国《新型冠状病毒中和抗体类药物申报临床药学研究与技术资料要求指导原则(试行)》中明确指出,建议初步开展单抗识别表位的研究,分析抗体互补决定区(CDR)结合区域抗原决定簇的保守性。若2个或多个抗体联合使用,需进行序列比较分析研究,并初步说明其不同靶点/表位作用间的拮抗、协同、重叠、竞争等情况。WHO和美国FDA建议对RABV和RSV等单抗药物进行表位和广谱性研究,如对RSV单抗同时进行A和B这2个亚型毒株的评价。研发机构可结合多种技术手段,如酶联免疫吸附试验(ELISA)、表面等离子共振(SPR)、活病毒/假病毒、结构解析等,对抗体药物的表位和代表性毒株的中和广谱性进行研究评价^[12]。

对双/多特异抗体和复方抗体也应开展广谱性评价,以明确广谱性是否增强。在研发过程中,双特异抗体构建时的表位选择和分子设计、复方抗体中单抗表位重叠的干扰,都可能影响抗体药物的广谱性。如图1A所示,分别评价了2种不同表位单抗(单抗1和单抗2)和双特异抗体对病毒A的中和活性,结果发现双特异抗体并没有增强中和广谱性;如图1B所示,2个表位有重叠的单抗(单抗3和单抗4)组成的复方抗体不能中和病毒B。因此,在双/多特异抗体构建及复方抗体配伍时,应结合表位、分子结构、亲和力等方面合理进行设计并对广谱性进行评价,以期获得预期的广谱性增强效果。对复方抗体、双/多特异抗体不能中和的病毒株,应结合毒株在自然界流行情况进行评估。



A: 对病毒A的中和活性; B: 对病毒B的中和活性

图1 不同形式抗体对病毒的中和活性

以 RABV 抗体药物为例,由于狂犬病发病后的致死率接近 100%,为了保证药物的临床有效性,避免因中和逃逸产生的致死风险,用于暴露后预防(PEP)的抗体药物表位应保守并具有广泛的中和广谱性,能够最大程度中和自然流行的街毒株。对于替代 PEP 中狂犬免疫球蛋白(RIG)的重组抗体药物,WHO 建议至少使用 2 种以上的单抗进行配伍。在狂犬抗体药物研发时,候选单抗组分的表位信息应清晰且识别不同的非重叠保守表位,同时建议明确影响单抗中和活性的关键氨基酸位点和种类,并对这些氨基酸在街毒株中的多样性/保守性进行分析。建议评价复方抗体和各单抗组分对不同抗原特性街毒株的中和活性,广谱性研究中使用的代表性街毒株建议根据申报国家/地区流行病学,选择涵盖不同宿主(犬、猫、蝙蝠等)、地域和基因/抗原特性的毒株,同时建议包含表位研究中影响中和活性的氨基酸位点变异。复方抗体的中和广谱性一般应与人狂犬免疫球蛋白(HRIG)相当或更优。由于毒株不断的变异进化,上市后,建议申请人持续对新的街毒株/变异株进行监测并评价上市产品对新毒株的中和活性^[13]。

3 抗病毒抗体药物的药学研究和评价浅析

3.1 国内外抗病毒抗体药物的相关法规及指导原则

作为抗体类药物,抗病毒抗体药学研究可参考《人用单克隆抗体质量控制技术指导原则》及《中华人民共和国药典》2020 年版三部“人用重组单克隆抗体制品总论”、“人用重组 DNA 蛋白制品总论”、“WHO Guideline for the safe production and quality control of monoclonal antibodies for use in humans”、国内关于重组表达产品相关的技术指导原则和 ICH 相关指导原则和技术要求。

对于特定病毒,还应参考相应指导原则,如针对 SARS-CoV-2 的《新型冠状病毒中和抗体类药物申报临床药学研究与技术资料要求指导原则(试行)》和美国 FDA 针对 SARS-CoV-2 抗体药物发布的“Development of Monoclonal Antibody Products Targeting SARS-CoV-2, Including Addressing the Impact of Emerging Variants, During the COVID 19 Public Health Emergency”^[14]、针对狂犬病病毒发布的“Rabies: Developing Monoclonal Antibody Cocktails for the Passive Immunization Component of Post-Exposure Prophylaxis-Guidance for Industry”^[15]、针对 RSV 发布的“Respiratory Syncytial Virus Infection: Developing Antiviral

Drugs for Prophylaxis and Treatment-Guidance for Industry”^[16]等指导原则。

3.2 抗病毒抗体药物的药学评价考虑

相比于抗肿瘤/自身免疫疾病的抗体药物,抗病毒抗体特殊性在于其靶标为病毒。一方面,部分病毒由于生物安全等级要求,生物学活性评价通常使用替代方法,需关注替代方法与活病毒结果的相关性。另一方面,病毒靶标具有不断进化和突变特性,因此在抗病毒抗体药物研发时,尤其是针对 RNA 病毒开发的中和抗体药物,应关注表位的保守性和对流行病毒株的中和广谱性,以确保抗体药物的临床有效性。除此之外,为了克服病毒变异造成的中和逃逸,研发机构通常会使用 2 种或以上识别不同表位的单抗进行配伍,如在工程细胞中同时转入 2 种单抗进行表达、在制剂灌装前混合不同单抗或在临床使用时混合单独包装的单抗等方式,还可以通过构建双/多特异性抗体的方式增强中和广谱性。相比于单抗,抗体不同阶段的配伍、双/多特异性抗体形式以及新剂型给药方式等在药物生产和质量控制方面也带来了新的关注点。

3.2.1 抗病毒抗体药物的质量研究和控制特殊关注点 质量研究方面,活性测定是抗体药物质量控制中重要的一项,抗病毒抗体药物的生物学活性/效价测定应基于作用机制选择合适的模型进行评价^[17]。临床阶段可使用 ELISA 等方法检测与病毒抗原的结合活性,鼓励初步建立反映抗体临床作用机制的生物活性方法,申报上市阶段应建立并完成充分的研究验证反映抗体临床作用机制的生物活性方法,并纳入质量标准中。对于现行版《中华人民共和国药典》通则已收录的活性/效价测定方法和相应的国家标准品,建议进行方法确认后用于产品的放行检测。对于某些由于生物安全等级要求或难以体外培养的病毒,在证明与活病毒检测结果的相关性后,可使用结合 ELISA、竞争 ELISA、假病毒中和等检测方法用于放行检测。以 RABV 抗体为例,建议使用现行版《中华人民共和国药典》三部通则收录的快速荧光灶抑制试验法(RFFIT)或小鼠中和试验法(MNT)结合 HRIG 国家标准品用于产品效价测定(如 IU·mL⁻¹),同时建议纳入结合活性检测与同质参比品的相对活性。除此之外,结合药效学研究,对具有 Fc 效应子功能的抗体药物还应进行相关活性检测和/或 N 糖谱控制^[18]。

原液和/或制剂中包含不同单抗组分的复方抗

体在生产和质量控制方面具有一定的特殊性。对于在制剂灌装前进行混合的复方抗体,除混合前后的原液与制剂应符合质量标准外,混合的工艺参数(搅拌速度和时间)、混合均一性应进行充分的验证,确保制剂质量的一致性。除此之外,对于一些新工艺,如发酵阶段在同一个工程细胞中同时表达2种单抗,需关注可能的分子错配形式,并关注细胞库、生产工艺的稳健性和样品质量的批间一致性。建议关注复方抗体中单抗组分之间可能存在的相互作用对药物质量和稳定性的影响,并开展制剂配方研究。对于临床使用时配伍的复方抗体,应关注混合配伍后的临床使用过程中的稳定性。质量控制方面,由于不同单抗组分表位和效价通常存在差异,应对复方抗体中各单抗组分的比例进行控制;纯度/异质性检测应避免2个单抗组分间杂质和有效成分共流出对结果的干扰;结合活性中应建立抗独特型抗体等。

3.2.2 细胞池生产和平台生产工艺 抗体药物模块化生产工艺相对成熟,在先验知识和对工艺表征的深入理解下,单抗药物申报临床阶段一般惯用平台化生产工艺,平台工艺的可扩展性和稳健性可促进候选药物快速进入临床试验。抗病毒单抗上游工艺可采用成熟的表达载体、细胞株和发酵工艺进行生产。下游工艺在已有的模块化工艺参数上基于单抗分子差异进行适当的优化调整,如蛋白A亲和层析、低pH和纳滤及混合模式亲和层析等步骤。

在新发突发传染病暴发等公共卫生紧急事件背景下,为了缩短抗病毒抗体药物的工艺开发周期,部分申请人会采用瞬转/非单克隆稳定细胞池、平台生产工艺进行药理毒理批生产和/或早期临床样品工艺开发研究。参考“新型冠状病毒中和抗体类药物申报临床药学研究与技术资料要求指导原则(试行)”,应重点关注工艺稳健性和一致性、样品质量的批间一致性及受试者安全性相关的药学信息。临床期间应结合产品自身特点进行特异性工艺开发,建议采用单克隆细胞建库生产关键临床试验样品,后续需评估瞬转/稳定细胞池与单克隆细胞库、平台工艺与产品特异性工艺的差异可能对药学、非临床研究以及临床研究产生的影响。

3.2.3 特殊剂型 抗病毒抗体药物通常采用注射剂形式以静脉注射、肌内注射或皮下注射方式进行给药。针对某些病毒的感染特性,也会开发特殊剂型以局部给药方式达到治疗和预防的效果,如针对

呼吸道病毒开发的鼻喷给药方式等。鼻喷给药方式可以提高局部药物浓度、具有使用方便依从性好等特点。对于鼻喷雾剂,需关注处方、给药装置、质量研究、稳定性等方面的特殊性,可参考《中华人民共和国药典》2020年版三部制剂通则0106和0112以及美国FDA针对鼻喷雾剂和吸入制剂发布的“Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products—Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation Guidance for Industry”^[19]。鼻喷雾剂对皮肤或黏膜应无刺激性,制剂处方根据需要可加入溶剂、助溶剂、抑菌剂、表面活性剂等附加剂。水性介质的鼻用制剂应调节pH和渗透压,对于多剂量水性介质鼻用制剂应当添加适宜浓度的抑菌剂,确定处方时抑菌效力符合抑菌效力检查法规定(通则1121)。喷雾剂喷出的雾滴粒径大小影响药物在呼吸道沉积的部位,鼻喷雾剂应关注喷出雾滴的粒径大小及分布。对于在鼻黏膜局部发挥作用的喷雾剂,参考《中华人民共和国药典》2020年版三部制剂通则0106规定,鼻用喷雾剂喷出后的雾滴粒子绝大多数应 $>10\ \mu\text{m}$ 。除此之外,对给药装置应开展研究以保证给药剂量的一致性,鼻喷雾剂应开展每瓶总喷次、每喷喷量、每喷主药含量等检查。给药装置组件与原料药和辅料应具有良好的相容性。

随着生物技术的发展,对于可能出现的其他新剂型和给药方式,应结合剂型特点和抗病毒抗体特性开展处方、包材相容性、稳定性等方面的研究,保证临床用药的安全有效、质量可控。

4 结语

近年来抗病毒抗体药物发展迅速,用于治疗 and 预防病毒感染的新靶点、新结构、新工艺和新剂型抗体药物不断涌现,多个品种已获批上市或处于临床评价阶段。抗体药物的研发、生产和质量研究相对比较成熟,多个单抗、双特异抗体、复方抗体、抗体偶联药物(ADC)已上市,抗病毒抗体的药学研究可参考现有经验和重组单抗相关指导原则。对于病毒相关的研究,建议结合抗体的作用机制、靶标的病毒学特点和流行病学开展特性研究,如对变异程度高、感染后危害程度大的病毒,抗体药物表位应充分表征鉴定并对代表性流行株的活性进行评价;产品上市后,申请人还应持续监测病毒的变异进化情况、评估抗体药物对新变异株的活性,以保障上市药物的有效性。对于复方形式的抗体应关注工艺的稳健性和

质量的可控性,建议在分子开发设计时进行优化研究,以减少对生产、质量研究控制以及稳定性^[20]等方面带来的挑战。本文是笔者针对抗病毒抗体药物药学研究和评价的一些思考,供业内人士探讨交流和参考。

[参 考 文 献]

- [1] ESPOSITO S, AMIRTHALINGAM G, BASSETTI M, *et al.* Monoclonal antibodies for prophylaxis and therapy of respiratory syncytial virus, SARS-CoV-2, human immunodeficiency virus, rabies and bacterial infections: an update from the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders and the Italian Society of Antinfective Therapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1162342.
- [2] BURTON DR. Antiviral neutralizing antibodies: from *in vitro* to *in vivo* activity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(11): 720 – 734.
- [3] QIU XG, WONG G, AUDET J, *et al.* Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp[J]. *Nature*, 2014, 514(7520): 47 – 53.
- [4] DE MELO GD, SONTHONNAX F, LEPOUSEZ G, *et al.* A combination of two human monoclonal antibodies cures symptomatic rabies[J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(11): e12628.
- [5] GARCÍA-ALIJA M, VAN MOER B, SASTRE DE, *et al.* Modulating antibody effector functions by Fc glycoengineering [J]. *Biotechnol Adv*, 2023, 67: 108201.
- [6] GRACE PS, GUNN BM, LU LL. Engineering the supernatural: monoclonal antibodies for challenging infectious diseases [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2022, 78: 102818.
- [7] SARKER A, DHAMA N, GUPTA RD. Dengue virus neutralizing antibody: a review of targets, cross-reactivity, and antibody-dependent enhancement[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1200195.
- [8] RAMADHANY R, HIRAI I, SASAKI T, *et al.* Antibody with an engineered Fc region as a therapeutic agent against dengue virus infection[J]. *Antiviral Res*, 2015, 124: 61 – 68.
- [9] KAM YW, LEE CYP, TEO TH, *et al.* Cross-reactive dengue human monoclonal antibody prevents severe pathologies and death from Zika virus infections[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(8): e92428.
- [10] SIMÕES EAF, FORLEO-NETO E, GEBA GP, *et al.* Suptavumab for the prevention of medically attended respiratory syncytial virus infection in preterm infants[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(11): e4400 – e4408.
- [11] ZHOU DM, REN JS, FRY EE, *et al.* Broadly neutralizing antibodies against COVID-19 [J]. *Curr Opin Virol*, 2023, 61: 101332.
- [12] 王文波, 于传飞, 王兰. 狂犬病病毒中和单抗表位鉴定和中和广谱性评价研究进展[J]. *中国药事*, 2023, 37(10): 1172 – 1179.
- [13] WANG WB, MA J, NIE JH, *et al.* Antigenic variations of recent street rabies virus [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1): 1584 – 1592.
- [14] FDA. Development of Monoclonal Antibody Products Targeting SARS-CoV-2, Including Addressing the Impact of Emerging Variants, During the COVID 19 Public Health Emergency[EB/OL]. (2021 – 02) [2023 – 07 – 14]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-monoclonal-antibody-products-targeting-sars-cov-2-including-addressing-impact-emerging>.
- [15] FDA. Rabies: Developing Monoclonal Antibody Cocktails for the Passive Immunization Component of Post-Exposure Prophylaxis Guidance for Industry[EB/OL]. (2021 – 07) [2023 – 07 – 14]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rabies-developing-monoclonal-antibody-cocktails-passive-immunization-component-post-exposure>.
- [16] FDA. Respiratory Syncytial Virus Infection: Developing Antiviral Drugs for Prophylaxis and Treatment-Guidance for Industry[EB/OL]. (2017 – 10) [2023 – 07 – 14]. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Respiratory-Syncytial-Virus-Infection--Developing-Antiviral-Drugs-for-Prophylaxis-and-Treatment-Guidance-for-Industry.pdf>.
- [17] 王兰, 徐刚领, 高凯, 等. 抗体类生物治疗药物活性测定方法[J]. *中国生物工程杂志*, 2015, 35(6): 101 – 108.
- [18] 韦薇, 项金忠, 罗建辉. 真核细胞表达重组蛋白糖基化研究与评价[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(15): 1743 – 1748.
- [19] FDA. Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products—Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation Guidance for Industry [EB/OL]. (2002 – 07) [2023 – 07 – 14]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/nasal-spray-and-inhalation-solution-suspension-and-spray-drug-products-chemistry-manufacturing-and>.
- [20] 韦薇. 生物制品稳定性研究相关问题的考虑[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(4): 390 – 392.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2023 – 11 – 13