

血液制品病毒安全性药学审评考虑

贾东晨,于鹏丽,吴舟一,韦薇

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100122)

[摘要] 血液制品由健康人血浆分离制备,适应症广泛,在一些重大疾病的预防与治疗方面疗效显著。但因其来源的特殊性,导致血液制品的病毒安全性一致被各国监管机构高度关注。本文将结合审评实践,从原料血浆、病毒去除/灭活工艺、相关法规要求及审评考量等方面,探讨血液制品审评中病毒安全性相关问题,以期为此类产品的研发生产提供参考。

[关键词] 血液制品;病毒安全性;原料血浆;病毒去除/灭活验证

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)02-0168-06

Considerations on pharmaceutical review for viral safety of blood products

JIA Dong-chen, YU Peng-li, WU Zhou-yi, WEI Wei

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] Blood products are manufactured by separation of plasma from healthy donors, which have a wide range of indications and play a critical role in the prevention and treatment of certain major diseases. However, because of the uniqueness of their source, the viral safety of blood products is always highly concerned by various national regulatory authorities. This manuscript discussed viral safety-related issues of blood products in combination with technical review practice, from aspects like source plasma, virus removal/inactivation processes, regulation requirements and considerations in technical review, etc., in order to provide references for future research and development.

[Key words] blood products; viral safety; source plasma; virus removal/inactivation

血液制品是由健康人血浆或特异免疫人血浆分离、提纯制成的生物制品,用于诊断、治疗或被动免疫预防。目前上市的血液制品主要包括白蛋白类、免疫球蛋白及特异性免疫球蛋白类、凝血因子类、纤维蛋白原、纤维蛋白黏合剂、人凝血酶等类型的产品。其中,《中华人民共和国药典》2020年版三部收录的品种共19个,分为3种剂型,即液体制剂、冻干制剂和外用制剂^[1-2]。

我国现在有30余家企业拥有血液制品生产资格,血液制品主要由2个政府部门共同监管:国家卫

生健康委员会负责监管原料血浆的采集和供应、国家药品监督管理局负责监管血液制品的生产和经营^[3]。

血液制品具有人源性、起始原料稀缺性以及具有潜在病毒风险等特性,其安全性风险主要是病毒经产品输注造成传染病传播,如艾滋病、乙型肝炎、丙型肝炎等。保证血液制品中无可传播传染病的病毒主要控制3个环节:供血浆者筛选、原料血浆的检查、血液制品生产过程中的病原体去除或灭活^[4]。本文将结合审评实践及风险评估理念,从原料血浆、病毒去除/灭活工艺、相关法规要求及审评考量等方面,探讨血液制品审评中病毒安全性相关问题,为此类产品的研发及监管提供参考。

1 原料血浆

血液制品高风险体现在血源性病原微生物的控

[作者简介] 贾东晨,女,硕士研究生,主管药师,主要从事生物制品药学审评工作。联系电话:(010)85242982,E-mail:nmgjdc@126.com。

[通讯作者] 韦薇,女,主任药师,主要从事生物制品药学审评工作。联系电话:(010)85243075,E-mail:weiw@cde.org.cn。

制和传播问题上,必须对血液制品生产用原料血浆实行严格的检验和检疫期制度。WHO 明确了可通过人血传播的病毒,见表 1^[5]。

表 1 可通过人血传播的病毒

病毒	血细胞	血浆	血液制品
人类免疫缺陷病毒(HIV 1 和 HIV 2)	传播	传播	传播
乙型肝炎病毒(HBV)	传播	传播	传播
丙型肝炎病毒(HCV)	传播	传播	传播
丁型肝炎病毒(HDV)	传播	传播	传播
甲型肝炎病毒(HAV)	传播	传播	传播
戊型肝炎病毒(HEV)	传播	传播	传播
庚型肝炎病毒(HGV)	传播	传播	传播
输血传播病毒(TT virus)	传播	传播	传播
人类微小病毒(B19)	传播	传播	传播
人类嗜 T 细胞病毒(HTLV)	传播	不传播	不传播
巨细胞病毒(cytomegalovirus)	传播	不传播	不传播
人类疱疹病毒 4 型(EBV)	传播	不传播	不传播
西尼罗病毒(West Nile virus)	传播	未知	不传播
登革病毒(Dengue virus)	传播	未知	不传播
人类疱疹病毒 8 型(HHV-8)	未知	不传播	不传播
猴泡沫病毒(simian foamy virus)	未知	未知	不传播
非典型肺炎病毒(SARSv)	未知	未知	不传播

按照《中华人民共和国药典》2020 年版三部要求,应对原料血浆(单人份血浆及混合血浆)进行乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)及人类免疫缺陷病毒(HIV-1 和 HIV-2)的检定。值得注意的是,《中华人民共和国药典》的要求仅是最为基础的要求,基于现有认知并借鉴国际其他国家监管机构的经验,建议血液制品研究者将人类微小病毒(B19)、戊型肝炎病毒(HEV)、甲型肝炎病毒(HAV)、人类嗜 T 细胞病毒(HTLV)等纳入检定范围。其中 B19 的检定在 WHO 和欧盟的指导原则中均有要求^[5-6]; HEV, HAV 属于我国原料血浆中较易被检出的病毒。此外,如果有新型的病毒流行疫情,而该病毒尚未被证明不经过血液传播,则这类病毒需及时纳入到检定范围,如新型冠状病毒等。我国目前允许人血白蛋白进口,所以对于进口人血白蛋白,还要关注其血浆来源是否为疫区。原料血浆病毒检定应采用经批准的、灵敏度相对更高的试剂盒进行检定。检定血浆要留样,留样不能用于生产,留样保存至血浆投料生产所有产品有效期届满后 1 年^[7]。

考虑到以上风险,药学审评中关注原料血浆的来源及检验检疫资料是否齐全且规范。供血浆者的选择、血浆的采集和血浆检验等应完全符合《中华人民共和国药典》“血液制品生产用人血浆”的规定。对血源感染标志物筛查的试剂质量和筛检记录(抗原、抗体、核酸)应清晰、完整,试剂盒的来源应明确。作为主体责任人,血液制品研究者应保证血源感染标志物筛查试剂的质量,提供检测方法学验证资料,具备批准证明性文件、CE 证书等。此外,血液制品研究者应严格遵守原料血浆检疫期制度。原国家食品药品监督管理局于 2007 年发布《关于实施血液制品生产用原料血浆检疫期的通知》^[8],规定原料血浆检疫期为不少于 90 d,即将采集并检测合格的原料血浆放置 90 d 后,经对献浆员的血浆样本再次进行病毒检测并合格后,方可将 90 d 前采集合格的原料血浆投入生产。2008 年又合理化了该项规定,即若血液制品研究者在酶联免疫吸附法基础上增加病毒核酸扩增法检测血浆样本,时限为自血浆采集之日起不少于 60 d^[9]。

2 血液制品主要病毒去除/灭活方法及特点

在对原料血浆进行病毒检定时,由于常规检测方法的局限性^[10],加之生产过程中可能由于工艺或原材料引入新的病毒污染,使血液制品在生产中仍存在一定的风险。为提高血液制品的安全性,在血液制品生产过程中增加病毒去除或灭活工艺并对其有效性进行验证显得尤为重要。

2.1 病毒灭活方法及特点 巴氏灭活法:此方法的理论依据是通过选择适宜的温度及作用时间,即对蛋白质溶液进行温度为 60 ℃,10 h 以上的连续加热处理。使病毒结构的破坏速率远大于蛋白质结构的破坏速率。该灭活方法可用于血浆、凝血因子、抗凝血剂、蛋白酶抑制剂和免疫球蛋白等产品,对 HBV, HCV, HIV 有较好的灭活效果^[11]。

干热灭活法:此法用于冻干制剂,即冻干后的制剂经加热处理、干热杀灭病毒的方法。热处理可使某些病毒的分子和结构(蛋白质、核酸)发生变化,达到病毒灭活的目的。稳定剂的加入可防止不稳定血浆蛋白的过度变性,对蛋白质起到保护作用。干热处理的温度为 60 ℃~100 ℃,持续时间为 0.5 到 96 h 不等,一般温度越高,病毒灭活时间就越短^[12]。典型的处理条件包括有 60 ℃~80 ℃,10~72 h 加热法及 80 ℃,72 h。其中 60 ℃~80 ℃,10~72 h 加热法已被证明不能彻底灭活 HBV, HCV, HIV, 而

80 ℃, 72 h 干热法已被证明可有效灭活 HBV, HCV, HIV^[13]。干热法可以对病毒进行一定程度的灭活, 但在水分含量方面, 虽然较高的水分含量可能会提高一些病毒的灭活效果^[14], 但残留水分可能会影响产品的稳定性^[15], 因此进行干热处理的冻干产品水分含量应保持较低水平(通常为 <2%)。

短波紫外线灭活法:紫外线可使 DNA, RNA 的碱基生成二聚体或加成物而抑制病毒复制, 病毒下降滴度与光辐射强度及暴露时间有关^[11-12]。通常, 紫外线可分为 3 个波段: A 波段为 320 ~ 380 nm (UVA)、B 波段为 290 ~ 320 nm (UVB)、C 波段为 190 ~ 290 nm (UVC)。其中, 短波紫外线 UVC 对病毒的灭活效果最好。以往普遍认为紫外线灭活对血浆蛋白损伤较大, 但随着技术的进步及认知的深入, 最新研究表明, 只要掌握好照射剂量和暴露时间, 短波紫外线对病毒, 尤其是无包膜病毒可达到很好的灭活效果^[16], 若加入蛋白保护剂, 可有效保护血浆蛋白不受紫外线损伤。

γ 射线辐照法:γ 射线辐照是一种良好的冷灭菌方法, 具有穿透性强、作用广谱、灭活病毒彻底的优点^[12], 目前已有大量实验证实 γ 射线辐照对各种微生物均有杀灭作用, 包括有包膜和无包膜病毒及所有的基因型物质^[11]。适于产品的终末灭菌处理。常用的 γ 射线放射源有 2 种, 即钴-60 和铯-137。其机制是通过 γ 射线辐照的电离作用直接或间接产生游离基, 破坏生物大分子的共价键。一般情况下, 20 ~ 50 kGy 剂量的 γ 射线辐照几乎能灭活所有病毒, 但辐照剂量与其对蛋白的损伤成正相关, 如何在灭活病毒的同时又保留蛋白有效成分, 是 γ 射线辐照应用于蛋白制品病毒灭活的关键^[16]。

蒸汽灭活法:该处理方法在无氧条件下进行, 需要蒸汽、压力和较高水分, 其灭活效果与温度、压力和持续时间有关。一般情况下温度越高, 灭活效果越好, 但是要考虑血液制品中蛋白性质的变化^[11]。由于此方法可能会增加产品的水分含量, 故采用此方法时还需考虑产品蛋白含量及水分含量的变化。

有机溶剂/去污剂(S/D)处理法:该方法是采用有机溶剂使类脂从病毒表面脱落, 使病毒结构被破坏, 从而失去感染活性。S/D 处理后绝大多数蛋白质仍具有生物活性。常用有机溶剂为磷酸三丁酯(TNBP), 与不同表面活性剂, 如吐温 80, Triton X-100 和胆酸钠组合。不同表面活性剂灭活时常不

同, 如 0.3% TNBP + 1% 吐温 80, 24 ℃ 至少 6 h, 0.3% TNBP + 1% Triton X, 24 ℃ 至少 4 h。S/D 法中所使用的有机溶剂和表面活性剂需要在灭活之后去除, 以免对相关蛋白的回收率和纯度产生影响。《中华人民共和国药典》2020 年版对于 TNBP 残留及聚山梨酯 80 残留的要求通常为不高于 10 和 100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 根据欧洲药典 S/D 处理的最后产物所允许的残留量分别是 TNBP < 2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 Triton X-100 < 5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[17], 在发达国家, 大多数 S/D 血浆中的添加剂检测阈值分别低于 0.5 和 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[18-20]。血液制品研发者应结合产品具体情况, 如产品类型、使用剂量、安全性研究结果等, 制定合理的质量标准及内控限度。

低 pH 值孵育法:其原理是低 pH 值条件可使病毒表面的细胞抗原电荷发生改变, 蛋白质的空间结构发生不可逆变性, 从而使病毒丧失与细胞受体结合的能力, 不能进入细胞完成侵染。其灭活条件(如 pH 值、孵育时间和温度、胃酶含量、蛋白质浓度、溶质含量等)可能影响病毒灭活效果^[10]。低 pH 值孵育法常用条件为 pH = 4, 30 ℃ ~ 37 ℃ 条件下孵育, 该法对脂包膜病毒灭活效果好, 但对非脂包膜病毒灭活效果有限。

辛酸处理:辛酸(caprylic acid, CA 或 octanoic acid, OA)又名亚羊脂酸^[11], 原理是基于不饱和脂肪酸(pH 值 < 6)具备灭活脂包膜的能力。辛酸盐在 pH 4.5 时离子化:非离子化比为 1:2, 辛酸盐呈最大的非离子化形式, 非离子 CA 具有亲脂性带正电荷性质, 能进入病毒脂包膜, 破坏磷脂结构或/和嵌入磷脂膜的蛋白质, 从而影响病毒脂包膜的完整性, 使病毒失去复制能力而丧失感染性, 达到最佳的灭活病毒效果。采用辛酸灭活法, 需要关注辛酸盐残留情况, 血液制品研究者应根据生产工艺充分评估辛酸/辛酸盐残留量的安全性风险, 合理制定辛酸/辛酸盐残留量标准, 通常应不高于 200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

光化学法:其原理是某些光敏剂对病毒表面及病毒核酸结构有强烈的亲和性, 在适当波长的光照下易激活, 从而通过光化学作用破坏与其接触的病毒结构。已使用的光敏剂包括血卟啉衍生物、补骨脂内酯衍生物、吩噻嗪类化合物、酞菁化合物和部花菁 540 等。这类方法的主要特点是对脂包膜病毒有高效灭活作用, 能用于全血浆的病毒灭活。采用该方法进行病毒灭活时, 血液制品研究者应采用适当工艺对光敏剂进行去除, 并关注产品中光敏剂的残

留量,可结合非临床及临床研究进行安全性评估,明确最大安全剂量,合理制定质量标准。

各类病毒灭活方法对于脂包膜、非脂包膜病毒灭活效果、特点及适用范围见表2。

表2 各类病毒灭活方法灭活效果及优缺点

灭活方法	对脂包膜病毒的灭活滴度	对非脂包膜病毒的灭活滴度	优点	缺点	适用范围
巴氏灭活法	4.6 ~ 8.9 ^[21]	3.9 ~ 4 ^[21-22]	对脂包膜病毒效果较好;可灭活部分非脂包膜病毒;易操作	灭活条件控制严格;必要时需引入稳定剂	主要用于白蛋白和IVIG病毒灭活
干热灭活法	6.57 ~ 6.96 ^[14]	3 ~ 6.34 ^[21-22]	对脂包膜和非脂包膜病毒均可灭活;不引入新杂质	蛋白活性易受破坏	冻干制剂、凝血因子制品
短波紫外线灭活法	2.5 ~ 6.42(仅PRV灭活效果为2.5,其余脂包膜病毒灭活效果均 > 4 log) ^[23]	>4 ^[24]	基本不影响蛋白活性;对脂包膜及非脂包膜病毒灭活均有效	需摸索灭活剂量及灭活条件	血小板浓缩液、血小板、血浆等
γ 射线辐照法	3.2 ~ 5.8 ^[25]	5.8 ~ 6.4 ^[25-26]	穿透性强、作用广、灭活彻底;适于产品的终末灭菌处理	对蛋白活性有一定影响	白蛋白
蒸汽灭活法	—	5.9 ^[27-29]	对非脂包膜病毒有效;不引入杂质	条件尚未成熟,需摸索工艺	白蛋白
S/D处理法	4.72 ~ 7.5 ^[26]	—	对几乎所有脂包膜病毒有效;基本不使蛋白变性,回收率高;易操作	对非脂包膜病毒无效;引入新杂质;灭活处理时间较长	凝血因子制品与抗凝血制剂、蛋白酶抑制剂
低pH值孵育法	>5 ^[26]	—	对脂包膜病毒有效;可避免免疫球蛋白聚合;操作简单	对非脂包膜病毒灭活效果有限;灭活周期较长	球蛋白类制品
辛酸处理法	>6 ^[11]	—	对脂包膜病毒有效,目的蛋白的回收率高	对非脂包膜病毒的灭活作用不明显;引入新杂质	主要用于免疫球蛋白的制备
光化学法	>6 ^[11]	—	对脂包膜病毒灭活效果好	对非脂包膜病毒无效	血浆(血浆内亚甲蓝的有效灭活浓度为 $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)

2.2 病毒去除方法及特点 膜过滤:利用纳米膜过滤去除直径较小的病毒(如B19等)是目前血液制品生产工艺中常用的病毒去除方法,纳米膜对HIV、牛病毒性腹泻病毒(BVDV)、伪狂犬病毒(PRV)、犬细小病毒(CPV)、脑心肌炎(EMC)病毒、HAV等均有较好的过滤效果^[27]。当前对于血液制品,采用膜过滤法去除病毒的滤膜孔径建议不大于20 nm,且该方法不能单独使用,应与其他方法联合使用。

层析法:现有血液制品的生产工艺中,多使用层析技术对产品进行纯化,层析技术本身即具有去除病毒的作用,特别是亲和层析和离子交换层析,因此,评价整体工艺的病毒去除/灭活能力也十分必要。

3 法规要求

血液制品具有特殊性和高风险性,需要高技术

和高投入,由此该行业受到了国家重点监管,具有较高的准入壁垒。近年来,随着我国生物制品生产企业监管法律法规的升级,血液制品行业的监管法规也随之不断完善,相关指导原则的相继实施也为血液制品研究者提供了有力的参考,此外,WHO、欧洲EMA、美国FDA等国外监管机构血液制品相关指导原则也可供借鉴。

国内法规及指导原则方面,除《药品管理法》(2019年12月1日起施行)、《药品注册管理办法》(2020年7月1日起施行)外,血液制品研究者需遵照/参考《中华人民共和国药典》2020年版“血液制品生产用人血浆”、《血液制品管理条例》(2016年修订)、《药品生产质量管理规范(GMP)》“附录4血液制品”、《血液制品病毒去除/灭活验证技术指导

原则》、《特异性人免疫球蛋白药学研究与评价技术指导原则》、《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》等法规及指导原则执行,上述法规及指导原则均系统性地对血液制品各阶段病毒安全性进行要求,值得注意的是,上述法规要求仅是对血液制品生产过程控制及产品质量控制的最基本要求,血液制品实际产品质量应不低于已上市同类产品,监管方鼓励提升产品质量的变更发生。

除国内的法律法规指导原则外,WHO、欧洲EMA、美国FDA等国外监管机构也颁布/实施了血液制品相关指导原则,可供国内企业借鉴,如WHO的“Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation”等,欧洲EMA的“Guideline on plasma-derived medicinal products”、“Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal products”、《欧洲药典》8.0等,美国FDA的“Guidance for Industry: Changes to an Approved Application: Biological Products: Human Blood and Blood Components Intended for Transfusion or for Further Manufacture”等,均对原料血浆中病毒的检定、生产工艺过程中病毒的去除/灭活等相关的产品安全性进行了详细的要求,可供参考。

4 审评中的特殊考虑

血液制品的独特疗效和安全性关系到人民的生命健康,原料血浆及生产过程中病毒安全性控制是血液制品(血浆蛋白衍生物)的安全与质量控制的关键。原料血浆通过病毒检验进行控制,工艺过程中的病毒安全性保障通过病毒去除/灭活工艺步骤完成,所以病毒去除/灭活步骤的选择、指示病毒的选择以及病毒去除/灭活工艺的验证应是血液制品研究者在工艺方面关注的重点之一。

4.1 关于病毒去除/灭活步骤的选择 血液制品的

生产工艺较为特殊,多数血液制品分离自一条工艺线的不同阶段,再进行相应的纯化及病毒去除/灭活步骤后,获得终产品。根据不同的分离阶段及产品的特性,对于病毒去除/灭活步骤的选择要求也稍有差异。

凝血因子类产品来自血浆分离早期,且临床上基本需要长期给药,故病毒安全性尤为重要,应有2步或以上原理不同的病毒去除/灭活步骤,去除/灭活效果至少应覆盖脂包膜、非脂包膜及细小病毒。

免疫球蛋白类产品(包括静脉注射用人免疫球蛋白、人免疫球蛋白和特异性人免疫球蛋白)应有特定的灭活脂包膜病毒方法,提倡生产过程中加入特定的针对非脂包膜病毒的去除/灭活方法,鼓励在免疫球蛋白类产品的生产过程中采用2步病毒去除/灭活步骤。

白蛋白类产品,由于本身性质较为稳定且处于血浆分离末期,加之采用低温乙醇生产工艺生产,低温乙醇工艺本身具有一定的病毒灭活能力,故可采用特定的去除/灭活病毒方法,如巴氏灭活法等进行一步灭活。在处理该类品种时,应考虑原料血浆来源的可传播性海绵体脑炎(TSE)/牛海绵状脑病(BSE)等风险,排除克雅氏病(CJD)家族风险等。

血液制品中病毒去除/灭活步骤并不是越多越好,要充分考虑整体工艺的去除/灭活效果,平衡好病毒去除/灭活步骤的数量与产品质量的关系,在保证产品病毒安全性的前提下尽可能不影响目的蛋白的性质。

4.2 关于指示病毒的选择 指示病毒的选择是检验病毒灭活/去除效果的关键,典型指示病毒的选择见表3。指示病毒的滴度应该尽可能高(病毒滴度应 $\geq 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$),加入的病毒与待验证样品体积比不能高于1:9。

表3 典型指示病毒的选择^[30]

病毒	基因组	脂包膜	大小/nm	指示病毒举例
HIV	RNA	有	80~100	HIV
HBV	DNA	有	45	鸭乙型肝炎病毒、伪狂犬病毒
HCV	RNA	有	40~60	牛腹泻病毒、Sindbis病毒
HAV	RNA	无	27	HAV、脊髓灰质炎病毒、脑心肌炎(EMC)病毒
B19	DNA	无	20	犬细小病毒、猪细小病毒

4.3 关于病毒去除/灭活验证 病毒去除/灭活工艺的验证应采用可以代表实际生产情况的最差条件,按照现行法规要求^[30],血液制品研究者应委托

中检院进行病毒去除/灭活验证。

根据国内相关指导原则^[30],人血白蛋白巴氏灭活工艺可不进行病毒灭活验证,但必须对巴氏消毒

法所用设施进行验证,使巴氏消毒各参数符合要求(包括制品内温度分布的均一性和灭活时间)。

在病毒去除/灭活验证中,血液制品研究者除关注病毒去除/灭活滴度下降的情况外,同时还需关注病毒去除/灭活步骤动力曲线及生产工艺整体病毒去除/灭活效果。

综上所述,血液制品的病毒安全性是血液制品质量控制中的重要内容,并被各国监管机构高度关注。原料血浆的病毒筛查、生产工艺过程中病毒去除/灭活效果是保障血液制品安全性的关键。血液制品研究者在优化工艺的同时不断强化风险防控意识,注重整体工艺对病毒去除/灭活效果,同时,监管机构不断完善相关指导原则的制修订,不断加强引导与监督,确保产品风险可控。笔者亦希望通过本文,加强与业界在相关技术问题上的沟通与交流,共同促进技术审评理念的发展。

[参 考 文 献]

- [1] 杨敬鹏,徐晓楠. 血液制品生产用血浆国内外监管的异同[J]. 中国药事, 2019, 33(7): 732-736.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2020年版. 三部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [3] 原卫生部,原国家发展和改革委员会,原国家食品药品监督管理局. 关于联合印发《关于单采血浆站转制的工作方案》的通知[S]. 2006.
- [4] 田伯凯,张华. 新型冠状病毒肺炎疫情下血液制品安全性探讨[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(19): 1794-1800.
- [5] World Health Organization. Recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation; WHO Technical Report Series No 941[S]. 2007.
- [6] EMA. Note for Guidance on Plasma-Derived Medicinal products. CPMP/BWP/269/95 REV. 3[S].
- [7] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范 附录 4 血液制品[S]. 2020.
- [8] 原国家食品药品监督管理局办公室. 关于实施血液制品生产用原料血浆检疫期的通知(国食药监安[2007]447号)[S]. 2007.
- [9] 原国家食品药品监督管理局办公室. 关于印发实施原料血浆检测期管理技术指导原则的通知(食药监办[2008]114号)[S]. 2008.
- [10] 谭美芳,单桂秋. 血液成分病毒灭活的研究进展[J]. 华南国防医学杂志, 2012, 26(6): 610-613, 618.
- [11] 宋清爽,吴恩应,张运佳,等. 血液制品病毒灭活及去除工艺进展[J]. 生物技术通讯, 2012, 23(4): 627-630.
- [12] 陈柯君,李健. 血液制品病毒灭活的研究进展[J]. 中国消毒学杂志, 2017, 34(2): 166-171.
- [13] 王剑锋,英志芳,周铁群,等. 冻干加热处理凝血因子类制剂的病毒灭活验证[J]. 微生物学免疫学进展, 2005, 33(2): 29-31.
- [14] ROBERTS PL, DUNKERLEY C, MCAULEY A, et al. Effect of manufacturing process parameters on virus inactivation by dry heat treatment at 80 degrees C in factor VIII[J]. *Vox Sang*, 2007, 92(1): 56-63.
- [15] 李岳飞,刘艳秋,王智鼎,等. 干热法对猪凝血酶的病毒灭活效果及其对凝血酶活性影响的评价[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(12): 1205-1208.
- [16] 程文琴,张艳宇,周锡鹏,等. 钴 60- γ 射线辐照法消毒冻干免疫球蛋白的效果观察[J]. 中国消毒学杂志, 2007, 24(4): 301-305.
- [17] Directorate for the Quality of Medicines & Health Care of the Council of Europe (EDQM). (2007) 07/2008: 1646 Human plasma (pooled and treated for virus inactivation). In: Council of Europe (ed) European Pharmacopoeia, Supplement 6.2, 6th edn [M]. Council of Europe, Strasbourg Cedex, France, 2008: 3760-3762.
- [18] HELLSTERN P, SOLHEIM BG. The use of solvent/detergent treatment in pathogen reduction of plasma[J]. *Transfus Med Hemother*, 2011, 38(1): 65-70.
- [19] PELLETIER JP, TRANSUE S, SNYDER EL. Pathogen inactivation techniques[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2006, 19(1): 205-242.
- [20] LUNDBLAD JL, SENG RL. Inactivation of lipid-enveloped viruses in proteins by caprylate[J]. *Vox Sang*, 1991, 60(2): 75-81.
- [21] CSL Behring. Humate-P (Antihemophilic Factor/von Willebrand Factor Complex [Human])[S]. 2012.
- [22] BRIDONNEAU P, MARCILLY H, VERNIS-MARTIN M, et al. Liquid pasteurization of an immunoglobulin preparation without stabilizer: effects on its biological and biochemical properties[J]. *Vox Sang*, 1996, 70(4): 203-209.
- [23] MOHR H, STEIL L, GRAVEMANN U, et al. A novel approach to pathogen reduction in platelet concentrates using short-wave ultraviolet light[J]. *Transfusion*, 2009, 49(12): 2612-2624.
- [24] KORNEYEVA M, HOTTA J, LEBING W, et al. Enveloped virus inactivation by caprylate: a robust alternative to solvent-detergent treatment in plasma derived intermediates[J]. *Biologicals*, 2002, 30(2): 153-162.
- [25] MIEKKA SI, FORNG RY, ROHWER RG, et al. Inactivation of viral and prion pathogens by gamma-irradiation under conditions that maintain the integrity of human albumin[J]. *Vox Sang*, 2003, 84(1): 36-44.
- [26] HOROWITZ B, BONOMO R, PRINCE AM, et al. Solvent/detergent-treated plasma: a virus-inactivated substitute for fresh frozen plasma[J]. *Blood*, 1992, 79(3): 826-831.
- [27] NISINI R, LE MOLI S, MATRICARDI PM, et al. A comparative *in vitro* study of low pH and enzyme treated immunoglobulin preparation for intravenous use[J]. *J Clin Lab Immunol*, 1989, 29(4): 193-197.
- [28] 余伟,赵辉,刘文芳. 病毒灭活/去除工艺与血液制品病毒安全性[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(7): 606-610.
- [29] BARRETT PN, MEYER H, WACHTEL I, et al. Inactivation of hepatitis A virus in plasma products by vapor heating[J]. *Transfusion*, 1997, 37(2): 215-220.
- [30] 国家药品监督管理局. 血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则[S]. 2002.

编辑:毕晓帆/接受日期:2022-12-30