

血液制品生产用血浆国内外监管的异同

杨敬鹏¹, 徐晓楠^{2*} (1. 河南省食品药品审评查验中心, 郑州 450018; 2. 河南省口岸食品检验检测所, 郑州 450018)

摘要 目的: 分析国内外血液制品生产企业用原料血浆管理的差异, 为优化国内血浆管理模式提出合理化、建设性的意见和建议。方法: 本文运用文献资料法、比较研究法和描述性研究法, 梳理血液制品行业原料血浆管理的国内外差异, 了解行业现状, 分析目前存在的问题。结果与结论: 目前, 我国血液制品企业原料血浆投浆量低, 血浆综合利用度不高, 建议通过实施上市许可持有人制度、推进原料血浆集中检测及综合利用临床分离富余血浆等措施, 缓解国内血浆蛋白制品紧缺的现状。

关键词: 血液制品; 血浆; 管理模式; 差异; 建议

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)07-0732-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.07.002

Similarities and Differences of Regulation of Plasma Used in the Production of Blood Products at Home and Abroad

Yang Jingpeng¹, Xu Xiaonan^{2*} (1. Henan Province Food and Drug Evaluation and Inspection Center, Zhengzhou 450018, China; 2. Food Inspection and Testing Institute of Henan Province, Zhengzhou 450018, China)

Abstract Objective: To analyze the differences of management of plasma used in blood products manufacturers at home and abroad and provide rational and constructive opinions and suggestions for optimizing domestic plasma management modes. **Methods:** In this paper, the methods of literature review, comparative study and descriptive study were used to sort out the differences of raw material plasma management in the blood product industry at home and abroad. Current situation of the industry and the existing problems were analyzed. **Results and Conclusion:** At present, the raw material plasma of blood product enterprises in China is low in plasma volume and in comprehensive utilization. It is suggested the current situation of the shortage of plasma protein products in China be alleviated by implementing the system of listing permit holders, promoting the centralized detection of raw material plasma and comprehensively utilizing the surplus plasma separated from clinical samples.

Keywords: blood products; plasma; management mode; difference; suggestion

血液制品是指由健康人血浆, 经蛋白提取、分离、纯化、病毒灭活后制备出一系列用于临床急救、诊断的产品的总称; 目前上市的产品主要包括白蛋白类、免疫球蛋白类、特殊蛋白及因子

类、凝血因子类、纤维蛋白粘合剂^[1]等五类产品。其中, 《中华人民共和国药典》2015年版三部收载的品种有18个, 有3种剂型, 分别是液体制剂、冻干制剂和外用制剂。血液制品具有人源性、稀缺

作者简介: 杨敬鹏, 大学本科, 工程硕士, 医药管理工程师; 研究方向: 药品监管及药品GMP检查; Tel: (0371) 65569081; E-mail: jingpeng_yang@163.com

通信作者: 徐晓楠, 大学本科, 技术监督工程师; 研究方向: 食品药品质量控制; E-mail: xxnan8382@126.com

性和潜在传染性等特性，是一种国家战略性资源，该产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，具有较高的技术准入壁垒。近些年来，随着我国药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更是得到了不断完善，如《血液制品管理条例》《生物制品批签发管理办法》《单采血浆站管理办法》《药品生产质量管理规范》血液制品附录等，法规中对原料血浆的采集、检测、使用等各环节均有明确的规定；但是对于原料血浆的监管模式，国外的法规与企业实际执行情况，与国内还有许多不同之处。

本文运用文献资料法、比较研究法和描述性研究法，梳理血液制品行业国内外差异，了解行业现状，分析原料血浆目前存在的问题，进行综合分析，从而提出合理化、建设性的意见和建议。

1 我国血液制品原料血浆管理与欧美的异同

1.1 单采血浆站的管理模式

欧洲血液制品生产企业的血浆70%~80%来源于临床回收血浆，20%~30%来源于单采血浆站；而美国的原料血浆80%~90%来自于单采血浆站，10%~20%来自于无偿献血机构^[2]。

美国开设单采血浆站未设限制，完全基于市场机制的运作，由市场规律调节供需以及价格，FDA主要负责确保单采血浆站符合认定标准，即企业需符合联邦法律并经FDA检查合格，可根据自身的规划进行采浆。所有的血液采集机构均由FDA颁发许可证，FDA每2年对采供血机构进行1次随机检查，受检方必须向检查方提供需要的所有材料，FDA检查员有权随时检查并责令受检方停业或整改^[3]。血液制品企业对浆站的审计每3年进行一次。美国的单采血浆站不进行血浆检测，血浆样本集中检测、存放。

我国的血液制品生产企业的血浆来源全部由单采血浆站提供；单采血浆站为独立法人机构，为血液制品生产企业的全资子公司或者控股子公司，单采血浆站只能向一个与其签订质量责任书的血液制品生产单位供应原料血浆，严禁向其他任何单位供应原料血浆^[4]。国家实行单采血浆站统一规划、设置的制度，在一个采浆区域内，只能设置一个单采血浆站。单采血浆站行政管理机构为各级卫生健康管理机构，由卫生行政部门进行审批，并每季度

监督检查一次。企业对浆站的现场审计至少每半年进行一次。我国的单采血浆站必须对每一人份的血浆进行检验。

1.2 供浆者的管理不同

在美国，合格的供浆者[连续两次通过献浆者筛选（包括健康问询和体检以及血样的检验），且两次间隔时间大于法定的最小间隔时间但不超过6个月的供浆者；供浆者可每周献2次，2次捐献至少间隔2天^[5]；根据体重决定献浆量，一般在880 mL/次，年龄控制在69岁以内，当发现有纹身、针灸等情况，如果不能证明使用消毒针，需要1年以后献浆。

《中华人民共和国药典》2015年版三部对供浆者有明确的规定：年龄在18~55周岁，固定供浆者年龄可延长至60周岁，按照要求进行体检及血浆检测，合格后方可供浆；每人每次采集血浆量不得多于580 mL（含抗凝剂溶液，以溶剂比换算质量比不超600 g），采浆间隔不得短于14天^[1]。

1.3 检疫期的不同

原料血浆检疫期管理是指血液制品生产企业对单采血浆站提供的合格原料血浆存放一定期限以后，针对再次供浆者的血浆样本进行规定项目检测，根据检测结果决定此前所供的原料血浆能否投料生产的技术措施^[6]。欧美发达国家在上世纪90年代初即开始实施原料血浆检疫期管理^[7]，执行血浆蛋白治疗协会（The Plasma Protein Therapeutics Association, PPTA）建立的质量优异、保障和指导标准（Quality Standards of Excellence, Assurance and Leadership, QSEAL）^[8]。欧美等发达国家多采取酶联免疫吸附法加病毒核酸检测法（Nucleic Acid Amplification Testing, NAT）同时对原料血浆进行病毒筛查，如果60天后，未收到供浆者的不合格信息，60日之前采集的血浆即可投料生产，即60天检疫期。

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》^[9]，规定原料血浆检疫期为不少于90天，也就是将采集并检测合格的原料血浆放置90天后，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天前采集合格的原料血浆投入生产。2008年又进一步规定，若血液制品生产企业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天^[6]。由于国内大部分血液制品生产企业均未采用病毒核酸扩增法检测血浆样本,故国内大部分企业均采用90天的检疫期。我国与PPTA标准的主要差别:PPTA规定经检验合格的合格献血浆者所供血浆,在检疫期满后若无不合格信息(不需要在检疫期结束时再次对献血浆员的血浆样本进行检测)可放行投产;而中国检疫期指导原则规定必须取得合格信息(需要在检疫期结束时再次对献血浆员的血浆样本进行检测)后方可放行用于生产,对于无后续信息的水浆,以不合格处置。

1.4 原料血浆管理不同

目前,我国血液制品生产企业及单采血浆站对原料血浆自采集至投料生产的检测程序,与欧美等国家的企业有所不同。我国用于血液制品生产的原料血浆在浆站逐人份采用酶联免疫吸附法检测,检测合格后运输到企业,再采用酶联免疫吸附法逐人份复检,到达检疫期后,再次对献血浆员血浆样本进行检测,合格后方可投料生产;投料生产时,再次对混合血浆采用酶联免疫吸附法检测。

美国或欧洲的单采血浆站不进行血浆检测,而是集中进行检测,血浆检测中心采用酶联免疫吸附法和病毒核酸扩增法同时对血浆进行检测;原料血浆运输到企业后不再进行单人份的检测,检疫期结束后(不再对献血浆员进行检测)投料生产,在投料生产时,对混合血浆采用病毒核酸扩增法进行检测,同时,混合血浆样送欧洲当地药监部门批签发检验。

1.5 临床血浆再利用不同

美国及欧洲均允许使用临床血浆生产血液制品;目前,我国仅以单采血浆术采集的固定健康人血浆作为原料生产血液制品,理论上讲,其风险性更小。全国共有单采血浆站280余家,由各血液制品企业经营管理,并由国家严格监管,其管理体系和质量标准已基本达到欧美发达国家水平^[10]。但是,临床剩余血浆不能用于血液制品的生产,也造成了临床剩余血浆的浪费,据测算,我国血站系统近几年每年富余分离血浆约为300吨左右^[11]。而受《中华人民共和国献血法》《血站管理办法》和《血液制品管理条例》等法律法规的影响,血站富余分离血浆用于血液制品生产的审批途径尚未开通,满足临床需求后的富余新鲜冰冻血浆只能在冻

存1年后转为普通冰冻血浆,在随后的3年冻存期内如仍无法使用于临床,则将作为报废血进行报废处理^[12]。

2 我国血液制品生产企业现状

我国现有30余家血液制品生产企业,2017年批签发企业29家。以人血白蛋白为例,2017年批签发企业29家,进口人血白蛋白批签发涉及13家企业,国产人血白蛋白批签发量占全部人血白蛋白批签发量的43.13%,进口人血白蛋白批签发量占全部人血白蛋白批签发量的56.87%^[13]。由此可以看出,进口量远大于国产数量,我国血浆蛋白类产品临床上还有较大的缺口。

与欧美血液制品生产企业相比,我国企业整体规模较小,年投浆量远远低于欧美发达国家的水平。2018年,我国血液制品生产企业共投原料血浆8000吨,仅华兰生物、上海莱士、泰邦生物集团等几家企业投浆量超过1000吨;国外血液制品企业数量少,但是投浆量大,像CSL、Bayer Biologicals、Baxter、Grifols等跨国集团2018年血浆加工量均在2000吨以上,有的甚至达到6000吨,随着全球血浆蛋白制造企业的数量不断减少,我国血液制品企业的兼并重组已或即将成为不争的事实。

我国血液制品生产企业投浆量小的主要原因是单采血浆站少、采浆量小。据统计,我国目前采浆站有280多家,正式开始采浆的有255家;2018年全国共有1436万余人次捐献血浆,血浆量达8600吨(数据来源:中国输血协会)。单采血浆站数量少、采浆量低已经成为我国血液制品行业发展的瓶颈。美国是世界上原料血浆采集量最多的国家,美国有2000多个单采血浆中心,年采血浆1500万升~2000万升,约占全球总量的2/3^[14-15]。

3 对我国血液制品生产用水浆监管思路的建议

从人体采集的血浆是生产制备血浆蛋白制品的起始原料,在其采集、检验、放行过程中实施严格的质量管理是获得高品质原料血浆,进而用之制备出安全有效的血浆蛋白制品的基本保障,同时,对能够采集到足够数量的血浆以满足临床需求也有重要的意义。增加单采血浆站的数量、提升我国原料血浆的采浆量、提高血液资源综合利用率是我国血液管理事业为之努力的方向和发展趋势,需要卫生行政及药品监督管理等部门多方协作完成。

3.1 加速推进血液制品实施MAH 制度

药品上市许可持有人制度(MAH)是欧洲、美国、日本等制药发达国家和地区在药品监管领域的通行做法,该制度有利于药品研发和创新;有利于优化行业资源配置;血液制品集团企业实行MAH制度,企业血浆及组分可调拨,提升血液制品行业集中度,使得宝贵的血浆资源更多流向综合利用率高的血液制品企业,减少血浆资源浪费。同时,集中度提高更便于血液制品行业的监管,有利于厘清各主体的法律责任。我国可借鉴美国生物制品合作生产模式,增加生产环节的参与方,允许血液制品进行委托生产,提高生产效率,扩大生产线的收益。当血液制品申请人决定不自行独立完成产品的完整生产过程时,可以与一个或多个生产商一起合作生产,这种合作化的委托生产可以发生在企业内,也可以发生在企业间。委托方依法对药品的安全性、有效性和质量可控性负全责,受托方依照委托生产合同的规定就药品质量对委托方负责。

3.2 加快推进原料血浆的NAT检测

目前,我国对临床用血和原料血浆的病毒安全性检验采用免疫学检验方法(酶联免疫吸附法),检测的是病毒抗原或抗体,窗口期较长。核酸检测技术是基于对病毒基因组特异核酸序列的扩增反应,具有较高的灵敏度,窗口期大大缩短,NAT检测方法能够有效缩短检疫期。核酸检测主要通过病原基因组特异标志核酸序列进行扩增来检测病原体的存在,通常的扩增原理有PCR(多聚酶链反应)和TMA(转录介导扩增)等,荧光定量PCR是目前适用于大样本量血液筛查并能满足高灵敏度要求的扩增技术之一。核酸检测在欧美、一些亚洲国家和地区已作为法定血液检测项目普遍开展^[6]。所以,加快推进血液制品生产用原料血浆的NAT检测,能够有效缩短检疫期,有利于提高血液制品的安全性。

3.3 鼓励血液制品企业建立血浆检测中心

目前国内共有单采血浆站280余家,按照《单采血浆站管理办法》的要求,单采血浆站必须具有对所采集原料血浆进行质量检验的人员和仪器设备^[17],按照《中华人民共和国药典》三部的要求进行全项检验,目前我国单采血浆站对病毒进行检测的方法是酶联免疫吸附法,若全面实施病毒核酸检测法,每个单采血浆站均配备检测仪器

成本过高,且有些单采血浆站采浆量小,成本则更高。建议允许企业建立原料血浆检测中心,对企业的所有血浆样本集中进行检测,既便于开展血浆病毒核酸检测,提高阳性血浆检出率,又可以缩短检疫期。

3.4 充分利用临床富余血浆

血站(中心血站)富余分离血浆应用于血液制品生产在国外由来已久,而我国由于存在法律法规、伦理、安全、管理等多方面的顾虑仍处于探索阶段。其实在2008年实施检疫期制度之前,我国也有临床血浆用于生产血液制品的情形,2008年后,由于临床血浆缺少检疫期信息而无法用于生产。建议在现有的条件下,通过完善法规、加强检测、过程控制、上市监控等多种措施,既保证临床血浆的供应,又能在保证质量安全的前提下,充分利用富余血浆生产血液制品。美国对富余分离血浆利用较为充分。富余分离血浆可用于非注射类产品(质控品)的生产,若用于注射类产品(血液制品)的生产尚未取得生产许可,仅在血液制品供应短缺时由血浆供应方与生产方达成临时协议,方可适量用于血液制品生产,FDA对临时协议内容并不做常规审查^[18]。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中国药典:三部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015:附录XIX,17.
- [2] 张燕,杨汇川. 原料血浆检疫期国内外管理现状[C]. 全国血液制品学术交流会,2009:19-21.
- [3] 张淑琴,温涛. 基于美国红会血站采供血情况的启示与思考[J]. 河南医学研究,2010,19(3):366-369.
- [4] 国务院令 第208号 血液制品管理条例[S]. 1996.
- [5] FDA. Code of Federal Regulations, Title 21 (Food and Drugs): Part 210, 211, 600, 601, 606, 607, 610, 630, and 640[EB/OL]. (2009-01-21) [2019-04-01]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfcr/cfrsearch.cfm>.
- [6] 国家食品药品监督管理局办公室. 食药监办[2008]114号 关于印发实施原料血浆检测期管理技术指导原则的通知[S]. 2008.
- [7] Storch H, Ponsel G, Igel H, et al. Plasma Donor Screening and Product Safety[J]. Beitr Infusionsther Transfusionsmed, 1997, 34(1):31-36.
- [8] PPTA. QSEAL Inventory Hold Standard: Version 1.0,

- Implemented 2000, 2013 by PPTA[EB/OL]. (2015-06-01) [2019-04-01]. http://www.pptaglobal.org/en/qualitysafety_qseal.cfm.
- [9] 国家食品药品监督管理局办公室. 国食药监安[2007]447号 关于实施血液制品生产用原料血浆检疫期的通知[S]. 2007.
- [10] 刘通一, 刘文芳. 世界原料血浆采集及其管理概况(续)[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(3): 245-248.
- [11] 戴伟, 王雪薇, 杨璐瑶, 等. 我国实施血液制品上市许可持有人制度的挑战及建议[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(21): 2506-2509.
- [12] 王娅, 李长清, 杨汇川, 等. 国内外血站分离血浆利用概况[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(10): 1068-1071.
- [13] 中国食品药品检定研究院. 2017年生物制品批签发年报[R]. 北京: 中国食品药品检定研究院, 2017.
- [14] PPTA. Industry Facts Plasma Collection[EB/OL]. (2009-01-08) [2019-04-01]. <http://www.pptaglobal.org/news/industryfacts.aspx>.
- [15] Flood P, Wills P, Lawler P Sir, et al. Review of Australias Plasma Fractionation Arrangements[EB/OL]. (2006-01-21) [2019-04-01]. <http://www.donateblood.com.au/admin/file/content1/c5/re-port-dec06.pdf>.
- [16] 王迅. 核酸检测技术(NAT)及其在血液筛检中的应用[J]. 中国输血杂志, 2004, 17(6): 465-468.
- [17] 中华人民共和国卫生部. 部令第58号 单采血浆站管理办法[S]. 2008.
- [18] 郝铄. 美国: 引领全球血液制品行业发展[J]. 科学新闻, 2016, (4): 59-60.

(收稿日期 2019年4月30日 编辑 王雅雯)