

• 药事管理 •

血液制品生产质量管理要点分析

赵嵩月¹, 颜若曦^{2*}, 杨敬鹏²

1. 云南省食品药品审核查验中心, 云南 昆明 650200

2. 国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100010

摘要: 质量安全是血液制品的最关键的内容, 亦是最基本的要求。药品生产六大系统实际上已涵盖了影响药品质量的各要素。对国内外药品监管和检查机构针对全球血液制品生产企业检查缺陷的收集、梳理与分析, 结合血液制品生产质量管理的特点, 对血液制品生产质量管理中质量管理体系、设施设备系统、物料系统、生产系统、包装和标签系统、实验室控制系统的管理要点和常见问题进行分析, 为血液制品监督检查、企业持续提升质量管理水平提供建议和参考。

关键词: 血液制品; 生产质量管理; 质量管理体系; 设施设备系统; 物料系统; 生产系统; 包装和标签系统; 实验室控制系统; 管理要点

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)02-0486-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.02.036

Discussion on key point of manufacturing and quality management of blood product

ZHAO Songyue¹, YAN Ruoxi², YANG Jingpeng²

1. Center for Food and Drug Inspection of Yunnan Province, Kunming 650200, China

2. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 10010, China

Abstract: The quality and safety represent the most crucial aspect and fundamental requirement of blood products. The six major systems of drug production actually covered various elements that affected drug quality. This article collects, sorts out, and analyzes the inspection defects of global blood product production enterprises by domestic and foreign drug regulatory and inspection agencies. Combining with the characteristics of blood product production quality management, it analyzes the management points and common problems of quality management system, facility and equipment system, material system, production system, packaging and labeling system, and laboratory control system in blood product production quality management. The aim is to provide suggestions and references for blood product supervision and inspection, as well as for enterprises to continuously enhance their quality management standards.

Key words: blood product; manufacturing and quality management; quality management system; facility and equipment system; material system; production system; packaging and labeling system; laboratory control system; management point

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^[1]。作为血液的替代品, 血液制品有更长的保质期, 血浆中已明确分子结构的蛋白有 100 余种, 已经分离并用于临床的有 20 余种, 机体的免疫、凝血和抗凝血以及激素、药物、营养物质传递等均与血浆蛋白密切相关。在某些重大疾病的预

防、治疗和医疗急救等方面有其他药品无法替代的重要作用。质量安全是血液制品的最关键的内容, 亦是最基本的要求。监督检查是药品安全保障的重要监管手段之一, 我国《药品生产监督管理办法》规定, 省、自治区、直辖市药品监督管理部门应当坚持风险管理、全程管控原则, 根据风险研判情况, 制定年度检查计划, 并开展监督检查^[2]。基于风险

收稿日期: 2024-06-27

作者简介: 赵嵩月 (1987—), 女, 副主任药师, 硕士, 从事生物制品上市后监督检查。E-mail: sally_ynfdi@163.com

*通信作者: 颜若曦 (1983—), 男, 主任药师, 从事化学药品、生物制品注册及上市后监督检查。E-mail: sssyryx@163.com

进行药品监督检查是国内外检查机构共同秉持的理念,各国检查机构也在积极探索基于品种风险的检查模式^[3]。美国食品药品监督管理局提出了以药品生产六大系统为核心的检查方式,即围绕药品生产的质量管理系统、设施设备系统、物料系统、生产系统、包装和标签系统、实验室控制系统开展检查,国内学者研究认为六大系统实际上已涵盖了影响药品质量的各要素,也包括了药品生产质量管理规范(GMP)的各项内容^[4]。本文对国内外药品监管和检查机构针对全球血液制品生产企业检查缺陷的收集、梳理与分析,结合血液制品生产质量管理的特点,对血液制品生产质量管理中质量管理系统、设施设备系统、物料系统、生产系统、包装和标签系统、实验室控制系统的管理要点和常见问题进行分析,为血液制品监督检查、企业持续提升质量管理水平提供建议和参考。

1 质量管理系统的管理要点和常见问题分析

质量管理系统是六大系统的基础,是保证药品生产质量管理符合 GMP 要求和企业内部程序规定的核心。质量保证系统的要点在于证实性、预防性、系统性和反应能力^[2]。质量管理系统要点主要包括机构与人员、文件与数据的管理、变更管理、退货召回和不合格品管理、批放行、供应商管理与审计、产品质量回顾、纠正措施、预防措施和管理评审、偏差管理、投诉、不良反应和召回管理系统。

血液制品在人员与培训、供应商管理、不合格品管理 3 个方面均存在特殊管理要点:(1) 人员与培训方面:企业负责人、生产负责人、质量负责人须具有血液制品生产、质量相关经验;相关工作人员应接受生物安全防护的培训,尤其是经过预防经血液传播疾病方面的知识培训;(2) 供应商管理方面:除对常规原辅料供应商开展审计管理外,应当定期对单采血浆站进行现场质量审核,至少每半年 1 次,并有质量审核书面报告。(3) 不合格品管理方面:不合格原料血浆、中间产品、成品的处理,上述不合格品均应建立专门的管理文件、台账记录对管理、处理和去向进行严格控制;相关不合格品均应及时剔除并严格隔离存放;具有生物感染性的废弃物须采取有效的消毒措施进行处置;不合格血浆和成品的销毁还应在药监部门的监督下进行。

血液制品在质量管理体系方面检查发现的一些典型问题主要有:对血液制品生产过程的风险评估和管控措施不足,未能基于品种的生产特点对过

程控制、微生物控制等进行充分的评估并采取有效的控制手段;偏差识别、异常情况发现能力不足、纠正与预防措施不到位;变更识别、评估和执行存在不足;血浆年度回顾分析报告内容不全面,如未包含血浆运输情况、浆站审计发现的问题及其整改情况、未统计分析不同血浆站血浆复检不合格血浆的情况等;浆站审计方案不详细、未结合不同浆站整年供浆的情况进行针对性审计等。

2 设施设备系统的管理要点和常见问题分析

厂房、设施和设备是制药企业进行生产和质量活动的基础条件,其管理和维护保养的水平对持续稳定生产符合质量标准的药品有着至关重要的影响^[5]。设施设备系统要点包括厂房、生产线布局,人流、物流设计,设施设备管理要求,公用系统(水系统、空调系统、压缩空气系统),洁净环境监测,关键生产设备、存储设备,洁净区消毒灭菌,共线生产、清洁验证、设施设备变更控制。企业应基于对产品工艺特点的理解,提出厂房和设备需求说明,并在后续的生产过程中基于对设备和工艺的了解采取适当的维护保养措施。

血液制品在厂房、设施设备、环境监测 3 个方面有特殊管理要求:(1) 厂房和生产线布局方面,血液制品生产厂房应当为独立建筑物,不得与其他药品共用,并使用专用的生产设施和设备,不得与其他异种蛋白制剂混用;对应工序的洁净度级别应符合《药品生产质量管理规范》及其附录的要求;病毒灭活前后区域应严格分开,生产设备应当专用以避免交叉污染;(2) 关键设备方面,血液制品常见的关键设备包括血浆袋清洗机、融浆罐、离心机、压滤机、色谱分离系统、超滤系统、灭活罐、干热设备和半成品配制、除菌过滤、洗灌封、冻干、灯检等设备。相关设施设备的管理要点为基于设备使用目的的确认和验证、校准、使用、监测、清洁、标识、维护和保养等方面;(3) 洁净环境监测方面,应当定期对破袋、融浆的生产过程进行环境监测,并对混合血浆进行微生物限度检查,以尽可能降低操作过程中的微生物污染。

血液制品在设施设备系统方面检查发现的一些典型问题主要有:部分企业仓库库容不足,原料血浆、成品或留样不能按照规范要求进行存放;厂房、设施设备维护保养不到位;部分具有电子数据记录功能的设备未按照电子数据管理要求进行规范管理;超滤系统、色谱分离填料等未按规定使用次

数、使用寿命或确定的次数和寿命无科学依据；设备 CIP 和 SIP 的参数不明确、设备清洁不到位；部分设备验证未结合设备用途制定合理参数等。

3 物料系统的管理要点和常见问题分析

物料系统是药品生产质量管理过程中贯彻到底的一条线索，涉及从原料采购到成品制造的各个环节，是保证产品最终质量的关键因素之一^[6]。物料系统要点包括物料标准、物料管理流程、供应商管理、仓库现场管理、仓库计算机化系统控制流程、产品的入库贮存与发运、物料系统相关变更控制等。

作为血液制品原料，原料血浆的管理尤其具有特殊管理要点，主要包括：（1）血浆来源的管理：企业与单采血浆站建立“一对一”供浆关系；（2）原料血浆的运输管理：关注运输过程连续温度监测和温度出现偏差时的处理措施、运输和装卸车过程的验证和相关探头的校准；（3）原料血浆的管理：关注血浆的接收验收管理，包括来源、运输过程温度确认、血浆样品检测报告、验收不合格血浆的存放，接受和验收过程须建立记录；（4）原料血浆复检：关注血浆复检、不合格血浆的处理、血浆样本及其留样的管理；（5）原料血浆的存贮：关注库房的验证和再验证、库房温度监控和温度异常的处理、标识和每袋血浆的追溯；（6）原料血浆检疫期管理：建立血浆检疫期追溯系统、检疫期不合格血浆应移至不合格品库，并不用于上市品种生产；（7）投产血浆准备：投产血浆须经质量部门放行、挑浆过程应建立防混淆措施；（8）血浆追溯和信息交换：应建立原料血浆追溯系统、与单采血浆站的信息交换程序，确保能在出现不合格或未检定时及时进行信息交换。除原料血浆外，还应关注过程中使用辅料和包材的管理：过滤材料和辅料的安全性，如细菌内毒素、微生物限度/无菌、重金属等；内包材和产品的相容性、密封性等。

血液制品物料系统检查发现的一些典型问题主要有：原料血浆运输过程温度控制未关注卸车过程的温度和时间控制；待检血浆需在厂区内不同实验室间转运，转运过程中的风险控制措施不足；内包材管理不足，在相关规程中未明确不同包材与品种的对对应关系；对部分关键耗材如除菌过滤滤器管理不到位等。

4 生产系统的管理要点和常见问题分析

生产系统包括控制药品生产全过程所采取的措施和开展的活动，生产系统的工艺质量管理要点

包括：人员和资质、生产过程的控制（包括该项过程参数的控制、中间产品的转运和储存、生产现场管理、污染控制等）、工艺验证和持续工艺确认、清洁验证等。

血液制品生产过程中应采用批准的制造、检定规程中的工艺组织生产和质量控制，生产过程中不得加入防腐剂或抗生素。血液制品生产系统在病毒灭活控制、过程污染控制、温度控制 3 个方面具有特殊管理要点：（1）病毒灭活控制方面，重点关注病毒灭活工艺验证、日常病毒灭活的工艺参数控制和监测；（2）污染控制方面，由于血液成分营养丰富，是微生物良好的培养基，需要重点关注过程中的微生物控制措施，尤其血浆破袋过程为开放性操作，应重点建立破袋前血袋表面污染控制措施、破袋过程和破袋后的血浆防污染措施，定期对破袋、融浆的生产过程进行环境监测，逐一对所有合并容器中的合并血浆进行微生物限度检查；基于清洁验证建立适宜的清洁验证程序，降低微生物和内毒素污染的风险。（3）温度控制方面，融浆过程、分离过程、超滤过程均应控制温度；中间产品需暂存的，须关注转运过程和存放温度，存放温度和时间应有验证数据支持。

血液制品生产系统检查发现的一些典型问题主要涉及无菌保证、生产过程控制等方面。（1）无菌保证方面，如培养基模拟灌装试验方案设计存在不足，未模拟实际生产的最差条件，干预项设计未基于实际生产中出现情况；无菌区域人员操作不规范；隔离器无菌手套管理不到位，未进行隔离器手套的完整性测试，灌装后未对隔离器手套进行表面微生物取样或取样策略不明确；（2）生产过程管理方面，如灭活后部分操作如取样、与滤器的连接等在灭活前区有短暂暴露；部分环境监测设备在灭活前后区混用的情况；洁净区物料转移管理不到位；回收乙醇的管理不具体等。

5 包装和标签系统的管理要点和常见问题分析

包装和标签系统是药品储存、运输、传递信息、防止混淆和差错的关键手段，主要涉及包装材料和标签的管理、贴签和包装工序 2 个方面。包装和标签系统的工艺质量管理要点包括包装材料和标签管控、贴签和包装操作、已贴标签包装的产品出厂前的检查（如标签脱落风险）、标识信息等。

多数血液制品生产、储存、运输过程均需要严格的冷链管理，在包装贴签的过程中应严格控制工

艺时限, 脱冷链时间应控制在验证范围内。

血液制品包装和标签系统典型问题主要有: 标签和说明书领用管理不到位、管理不完善; 未对包装脱冷总时限进行统计确认等。

6 实验室控制系统的管理要点和常见问题分析

实验室控制系统的主要职能是对物料、中间产品/中间体、成品、稳定性试验、验证和调查性样品等进行分析检验, 并出具检验报告, 具有鉴别、把关、预防和报告的功能^[7]。实验室控制系统的管理要点包括实验室机构和人员、实验室仪器和设备管理、对照品/参比品管理、质量标准、分析方法确认和验证、留样、取样、稳定性考察、实验室数据可靠性等。

血液制品实验室包括原料血浆检定实验室、质量检定实验室, 其中原料血浆实验室有生物安全等级要求, 应独立设置并关注实验人员的安全防护相关工作, 涉及原料血浆特定病原体标记检测、所用试剂盒的供应商、使用、存储等均应符合相关要求。

血液制品实验室控制系统典型问题主要有: 对中间产品的稳定性考察不规范; 个别关键质量指标检测过程控制、异常情况的记录和处理存在不足, 未及时对方法和仪器设备的适用性进行评估; 部分实验室检测超标结果未进行调查, 部分超出检验标准或关联偏差调查和评估不充分, 采取纠正预防措施不完善; 检验记录中信息不全; 血筛制剂和管理不到位等。

7 结语

血液制品的质量安全是最关键内容和最基本要求, 2024 年 5 月 20 日, 英国针对其自 20 世纪 70 年代以来的血污染丑闻正式公布了 1 份历经 6 年、长达 2 000 多页调查报告, 警示血液制品生产企业必须深入贯彻落实最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责的要求。国家药品监督管理局高度重视血液制品质量安全, 2024 年 6 月 12 日颁布了最新修订的《药品生产质量管理规范(2010 年修订): 血液制品附录》, 要求加快推进血液制品生产、检验等环节信息化建设, 旨在督促血

液制品生产企业提高质量管理水平, 进一步保障血液制品质量安全^[8]。

本文在梳理血液制品生产六大系统要素要求一致化的基础上, 综合考虑该类产品的工艺特性, 分析出血液制品在生产质量控制方面的差异化控制要点, 并对其中的典型问题进行分析列举。企业可借鉴该模式建立基于品种风险的质量管理体系, 在充分了解质量工艺管理要素的情况下, 进一步针对性地建立并完善具有规范性、系统性和可操作性的文件化的质量管理体系, 并持续培训以确保工作人员能够充分理解并掌握相关内容, 并参照执行, 持续完善并提升质量管理水平。同时监管检查中可借鉴根据血液制品的产品特点, 参考相关内容, 对企业实施更具有针对性的检查, 从而进一步提升检查效能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 三部. 2020: 25-702.
- [2] 国家市场监督管理总局. 药品生产监督管理办法 [EB/OL]. (2020-01-22) [2024-07-02]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/fgs/art/2023/art_65070d0ee03a4109ac831ee7b3cee51c.html.
- [3] 李源, 周刚. 中美药品监管机构基于风险的药品检查工作对比分析 [J]. 药学研究, 2024, 43(1): 93-98.
- [4] 颜若曦. 基于药品生产六大系统的检查实践研究 [J]. 中国药物评价, 2022, 39(5): 431-435.
- [5] 王晓, 王璐, 高永宝, 等. 全球制药行业厂房与设施、设备类检查缺陷情况分析 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(10): 1241-1247.
- [6] 招伟汉, 张庆芬, 江映珠, 等. 药品生产现场检查工作中物料系统常见问题分析及检查策略思考 [J]. 广东化工, 2021, 48(16): 120-121.
- [7] 颜若曦, 曹轶, 翟铁伟. 药品生产企业质量控制实验室要点与缺陷分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, 52(9): 1253-1258.
- [8] 国家药监局. 《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》血液制品附录 [EB/OL]. (2024-06-04) [2024-06-20]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/15970.html>.

【责任编辑 解学星】