

美国食品药品监督管理局对美国血液和血液成分的监管

幻灯片 1

本演示文稿将对美国食品药品监督管理局(FDA)开展的血液和血液成分监管进行回顾。

幻灯片 2

生物制品评价与研究中心(CBER)的血液研究与审评办公室 (OBRR) 负责确保用于输血和进一步制造的血液成分; 血浆容量扩充剂和携氧溶液; 献血者筛查检测; 以及其他医疗器械 (包括用于检测、采集、处理或贮存捐献血液的软件) 的安全性、有效性和可及性。

该办公室还负责监管逆转录病毒的诊断检测。

OBRR 不仅进行监管审评, 而且还制定了许多与其监管产品使用相关的政策。

幻灯片 3

《公共卫生服务法》和《食品、药品和化妆品法》(FD&C 法), 是授权 FDA 监管血液的两项主要法令。这两项法令均适用于血液监管, 因为血液成分既作为特许生物制品又作为药物予以监管。

国会对《食品、药品和化妆品法》进行了多次修订。最近的一些修订包括《处方药使用者付费法案》(或称 PDUFA), 《医疗器械使用者付费法案》(或称 MDUFA), 以及最近的《食品药品监督管理修订法案》(或称 FDAAA), 该法案进一步加强了 FDA 上市后安全监督权力。最近, 《21 世纪治愈法》修订了《食品、药品和化妆品法》, 以帮助加快医疗产品的开发, 并为患者带来创新和进步。

法规由 FDA 制定, 并在《联邦法规》(CFR) 中公布。其作为征求公众意见的拟议规则而发布。FDA 在制定最终法规时会考虑这些意见。

幻灯片 4

颁发许可证是《公共卫生服务法》的一项适用于生物制品监管的要求。该法律规定, 任何人不得在跨州商业活动中引进或出于引进目的运送生物产品, 除非持有有效的生物制品许可证, 并且每个包装都清楚地标示了产品的专有名称; 生产企业名称、地址和许可证号; 以及产品的有效期。该法律规定美国卫生与人类服务部部长有权就特定许可证的批准、暂停和撤销颁布相关规定。这些职能委托 FDA 行使。

若要获得批准, 生物制品生产企业必须证明其产品安全、纯净和有力 (FDA 将之解释为有效)。此外, 该产品的生产设施必须符合 CGMP 标准, 并接受检查。

85%~90% 的输血用血液制品都是在有执照的设施内制备的。许可很重要, 尤其对于血液行业而言, 因为这意味着 FDA 对该产品的批准。产品标签上给出了允许跨州运输的许可证号, 并有助于确保全国范围内运输的血液成分达到合适的安全水平以及符合 CGMP 标准。

幻灯片 5

这里给出了一些适用于血液采集的法规。

涉及血液的生物制品相关联邦法规包括:

- 第 600 部分: 总则。
- 第 601 部分-许可证发放要求。
- 第 606 部分-血液专属 GMP。你可以在第 210 部分和 211 部分找到其他的 cGMP。
- 第 607 部分-注册。
- 第 610 部分-一般生物制品标准, 包括献血测试。
- 第 630 部分-用于输血或进一步制造的血液和血液成分要求, 其中包括献血者资格要求,
- 以及第 640 部分, 该部分涉及了血液和血液制品的其他标准。

幻灯片 6

指南文件是 FDA 向血液制品生产企业就如何遵守这些法规提供信息的主要手段。指南文件代表了 FDA 对

相关主题的当前看法。这些指南文件不会向任何人赋予或授予任何权力，也不会约束 FDA 或公众。如果有替代方法符合适用法律法规的要求，您也可以采用替代方法。

您可在此幻灯片所示的网站上找到血液相关的指南。

幻灯片 7

血液研究与审评办公室 (OBRR) 约有 142 名全职员工和 20~30 名合同员工，其中这些合同员工担任研究员或临时雇员。组织架构包括主任直属办公室和两个处。血液成分与器械处负责监管血液采集机构，审评用于血型鉴定的体外检测申请，病原体灭除器械以及血容量扩充剂。新发和输血传播疾病处负责审评用于献血者筛检传染病和逆转录病毒诊断的申报资料。

OBRR 与 FDA 的其他办公室互动，其中包括中心主任办公室、组织与先进疗法办公室、生物统计学与流行病学办公室、合规与生物制品质量办公室以及器械与放射健康中心。

OBRR 还经常与其他公共卫生服务机构相互交流，包括美国国立卫生研究院 (NIH)、疾病控制与预防中心 (CDC) 以及美国卫生与人类服务部 (HHS) 助理部长办公室。

幻灯片 8

OBRR 行使广泛的监管职能。这些职能包括制定监管政策和标准以及审评申报资料。

例如，如果该办公室在审评一项新的血液筛查检测，不仅会审评这项检测的表现，CBER 还会就采血机构是否应当采用此检测制定政策。

该办公室还会审查其所监管产品的批签发方案，并组建某些产品的批签发检测委员会。

OBRR 员工参与 OBRR 监管产品的检查工作，包括上市前和上市后的检查。如果发现产品存在可能威胁公众健康的问题，OBRR 将与我们的合规办公室以及检查员合作进行产品调查。OBRR 的医学官员还经常对非预期的产品相关的检查结果进行健康危害评估。

OBRR 开展了非常积极的与其使命相关的研究项目，以及对诸如恐怖主义、流感大流行以及自然或人为灾难等紧急情况进行的主动规划。

OBRR 实验室拥有世界一流的研究科学家。这些科学家在科学会议上展示他们的研究成果，并在全球范围内寻求合作。

幻灯片 9

OBRR 重点关注输血医学中使用的血液和血液制品。

该办公室负责审评几种不同类型的涉及血液和血液成分的监管申请。这包括生物制品许可申请 (BLA)，其代表了批准血液成分的监管途径。OBRR 关注于输血方面，包括白蛋白和血红蛋白氧载体申请的审评。

OBRR 还负责监管用于制备或处理血液成分的器械，如单采机。

OBRR 还通过 BLA 监管途径来监管那些作为献血者输血传播传染病筛查之用的体外器械，或用于确定血型的体外器械。对这些器械进行生物制品许可审评，让 CBER 能够实行更高层次的生产监督，包括批签发测试和许可前检查。

幻灯片 10

新药上市许可申请 (NDA)，是药品评价与研究中心 (CDER) 最常采用的监管途径。

OBRR 每年都会审评若干个 NDA 申请，其中大多数涉及用于血液采集的溶液，如抗凝血剂和红细胞营养液。如果采血袋含有抗凝血剂溶液，则会将其作为药品进行监管。OBRR 还将血容量扩充剂作为 NDA 进行监管。

幻灯片 11

大多数器械由医疗器械和辐射健康中心 (CDRH) 负责审评。然而，OBRR 负责审查用于血液制造的二类和三类设备。例如，OBRR 将用于灭除/减少输血用血液中病原体的器械作为三类器械进行监管。此外，根据与 CDRH 的协议，OBRR 负责对艾滋病病毒诊断检测进行监管。

在刚开发出 HIV 诊断检测时，HIV 测试的大部分专业知识都配置在 OBRR，因此这些检测由该办公室监管。

幻灯片 12

第二类器械被称为“510 (k)”，其反映了《食品、药品和化妆品法》中的适用章节。

这些器械包括了采供血机构计算机软件，此类软件用于鉴别不合格的献血者的血液成分生产环节，防止放行不合适的血液成分，以及进行患者与血液成分之间的明确识别。OBRR 监管的其他 510 (k) 器械包括单采机、血液加温器和人类白细胞抗原 (HLA) 检测试剂盒。

幻灯片 13

OBRR 负责审查几类上市前临床试验研究。研究型新药申请 (IND)，用于准许向人类施用未经批准的药物或生物制品，以便为生物制品许可申请或新药申请提供支持。只有当此类产品属于 IND 研究的一部分时，才能将其从一个州运送到另一个州或运至国外。

试验用医疗器械豁免 (或称 IDE)，是支持将试验用医疗器械用于人类的同等调查研究途径，其为未来的二类或三类器械申请提供了数据支持。

幻灯片 14

对于美国而言，由于输血做法的变化，输血在过去的几年里一直在减少。目前，约有 620 万名自愿献血者捐献了约 1380 万份全血、红细胞、血小板和血浆，从而产生了约 1720 万个输血单位。

总的来说，美国的血液采集活动仅是为了保证血液供应充足。虽然在某些州的夏季时节以及冬季假期会出现血液短缺，但一般不会太严重，公众也都会慷慨积极地响应额外献血的号召。

几十年来，鉴于有偿献血者的风险可能较高，采集的输血用血液均来自无偿自愿献血者。尽管向献血者付钱是合法的，但这种做法非常少见，而且还必须贴上采集自有偿献血者的标签。

幻灯片 15

目前，美国红十字会持有唯一的美国境内血液采集许可证，并采集全国约 46% 的供血。美国血液中心 (其成员机构包括单独许可的血液中心)，采集全国 47% 的供血。剩下的 7% 则是在军事单位和医院采集的。

医院通常并不运送血液。因此，它们通常在 FDA 登记为采血，但通常没有跨州运输血液制品的许可证。

幻灯片 16

全血被加工成多种血液成分，其中包括红细胞、血小板和新鲜冰冻血浆。全血单位中提取的血浆若未被用于输血，可以转化为再生血浆，进一步生产血浆衍生产品。单采机可以自动化采集血液生产红细胞、血小板和血浆制品。

幻灯片 17

原料血浆也是美国采集的主要血液成分。原料血浆主要用于制造血浆衍生物，如凝血因子，免疫球蛋白和白蛋白。美国几乎所有的原料血浆都采集自有偿献血者。这些血液成分单位并不需要贴上采集自有偿献血

者的标签。血浆衍生制品的生产过程包括去除或灭活大多数病原体的步骤。

幻灯片 18

在过去的几年里，对原料血浆的需求越来越大，其主要原因可归结于对免疫球蛋白制品的需求。2016 年，全国采集了约 3800 万份捐献的原料血浆。

幻灯片 19

OBRR 建立了一个多层机制来确保血液安全。

五层血液安全包括彼此交叠的保护措施，因此，如果任何一层发生失效，那么仍有其他保护措施来帮助保证血液供应安全。

这五个层次包括：第一，用于选择合格献血者的献血者筛查。

向献血者提供教育材料，以便告知他们潜在的血液安全风险，并确保献血者健康。有关人员会向他们进行询问以了解可能影响其血液安全的因素。例如，有非处方注射用药史的献血者通常会被要求延期献血。有关人员会对献血者进行简单的身体评估以确定献血是否安全。

献血者延期登记簿：采供血机构必须保留一份延期献血者的最新名单，并根据该名单来确保不会对延期名单上的人采集血液。

对捐献的血液进行传染病检测。检测内容包括艾滋病病毒，丙型肝炎病毒和乙型肝炎病毒的抗体和核酸检测，乙型肝炎病毒表面抗原检测，人类 T 细胞嗜淋巴病毒抗体检测，梅毒和西尼罗病毒检测。最近还进行了克氏锥虫和寨卡病毒检测。

检疫隔离：捐献的血液必须进行检疫隔离，直至其经过检测并且未发现传染性病原体。

最后一步则是由采供血机构进行监控、调查并采取纠正措施，以解决生产过程中出现的问题或缺陷，并在已发售产品出现偏差时通知美国食品药品监督管理局。

幻灯片 20

OBRR 制定产品标准，并在法规和指导文件中发布这些标准。CGMP（现行良好生产管理规范），是一项确保整个制造过程中生产控制的重要机制。cGMP 包括让具备相关教育背景和经过培训的员工履行本职工作；对采集和生产中使用的设备进行维护、加以规范和校准；血液的生产流程已经过验证，流程的每个步骤都有标准的作业程序；标签控制；质量控制检验；记录制造过程中的每个步骤；以及定期审计。

对批签发的血液进行筛查检测，以确保生产用于公共分配的产品与最初获批的产品处于同一标准水平。

幻灯片 21

生产企业可以决定变更他们现有的许可证。《美国联邦法规》第 21 篇第 601.12 部分描述了对已批准的申请进行变更时所需提交材料的类型。有三种类型的用于报告变更的提交材料。其取决于变更对产品产生不利影响的可能性。

这些类型包括：

- 事先审批补充申请 (PAS)；
- 变更 30 天生效补充申请，称为 CBE-30。
- 变更立即生效补充申请 (CBE)；以及，
- 年度报告 (AR)。

如果发生了该类别的变更，所有的许可证持有者每年都需要提交一份年度报告。幻灯片中注明了各类变更的相关规定。

幻灯片 22

FDA 定期检查采供血机构和生物制品生产企业。在检查期间，FDA 将会观察现场运行。这包括观察实际操作、人员职责和标准作业程序的遵守情况；产品标签；设备、仪器和计算机系统的运行；以及一般的物理设施，包括献血者的隐私和充裕空间方面的考虑因素。在检查过程中，FDA 还会查看以前的记录，包括质量保证相关文件、培训记录、献血者反应记录、免疫记录、传染病检测记录、质量控制记录、验证记录和产品制造记录。

幻灯片 23

OBRR 在制定与血液监管相关的基于科学的政策方面发挥着重要作用。政策制定过程通常需要经历外部科学审查委员会参与的公开审议过程。

FDA 采用的委员会之一是血液制品咨询委员会 (BPAC)。BPAC 由科学家、医生、消费者代表和其他可以就献血者政策或产品批准向 FDA 提供科学方面建议的专家组成。

另外还设立了一个委员会，以便就血液问题向卫生部助理部长提供咨询。该委员会被称为血液与组织安全及供应咨询委员会（或称 ACBTSA）。该委员会也考虑科学问题，但范围更广，考虑特定政策决定的经济因素和伦理因素。ACBTSA 的建议将会提交给助理卫生部长以供考虑。

当血液问题成为关注点时，美国公共健康服务机构会开展实质性的讨论。这些问题通常在每月的电话会议上讨论，或者通过工作组审议的方式进行讨论。

在向助理部长提出建议之前，通常由相关公共健康服务机构的负责人或其指定人员共同对政策决定进行考虑。这个小组由助理部长领导，被称为血液、器官和组织高级执行委员会(BOTSEC)。

幻灯片 24

积极政策制定领域的例子包括：

- 流行病和应急准备；
- 核酸检测 (NAT) 时代的献血者特性筛查；
- 新兴试剂的献血者筛查和确认检测；
- 血小板的细菌污染；
- 减少血液成分的病原体，以及，
- 生物警戒。

幻灯片 25

您可以从 CBER 网站上了解到更多信息。

幻灯片 26

其他与血液监管和科学相关的有用网站包括：

- AABB（前美国血库协会）；
- 血浆蛋白治疗协会；
- 美国卫生与人类服务部血液安全和供应委员会。
- 疾病控制与预防中心。
- 以及国家心肺血液研究所。

幻灯片 27

本演示文稿到此结束。

“美国食品药品监督管理局对美国血液和血液成分的监管”。我们在此感谢为本演示文稿的编制作出贡献的人士。
谢谢各位。