血液制品及其相关药物研究进展专题

·综 述·

# 血液制品临床研究现状及要点浅析

倪 娜[1]，姜 山[2]，冯静仪[2]，刘嘉欣[2]，王俊龙[1]*，陈桂良[3]*
（1. 中国医药工业研究总院药物临床研究中心，上海 200437；2. 上海益临思医药开发有限公司，上海 200437；
3. 上海药品审评核查中心，上海 201203）



**摘要：**血液制品作为一类特殊的生物制品，在开展临床研究时，除要符合临床研究的相关法律法规外，在方案设计、项目管理、数据管理及统计分析等各方面也有需要进行特殊考虑之处。该文主要从血液制品临床研究的角度出发，对临床研究的现状、方案设计要点及项目管理要点进行浅析，为血液制品的临床研究提供一些研究思路，拓展产品应用，提升产品临床研究效率和质量。

**关键词：**血液制品；临床研究；方案设计；项目管理
**中图分类号：**R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)04-0358-06
DOI：10.13683/j.wph.2024.04.002



# Current status and key points analysis for clinical research on blood products

NI Na[1], JIANG Shan[2], FENG Jingyi[2], LIU Jiaxin[2], WANG Junlong[1]*, CHEN Guiliang[3]*
(*1. Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China; 2. Shanghai InnoClinic Pharmaceutical Developmeng Co., Ltd., Shanghai 200437, China; 3. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China*)

**Abstract:** As a special biological product, blood products should not only comply with relevant laws and regulations of clinical research, but also need to be considered in the aspects of protocol design, project management, data management, and statistical analysis. This article mainly analyzed the current situation, key points of protocol design, and project management from the perspective of clinical research on blood products, to provide some research ideas for the clinical research of blood products, expand product applications, and improve the efficiency and quality of product clinical research.

**Key words:** blood products; clinical research; protocol design; project management

血液制品属于生物制品范围，主要指以健康人血液为原料，采用生物学工艺或分离纯化技术制备的生物活性制剂，同时受《中华人民共和国药品管理法》《药品注册管理办法》及《血液制品管理条例》的管理。血液制品最早出现于 20 世纪 40 年代，根据不同血浆蛋白各自特性，在临床急救、免疫增强以及疾病治疗中发挥着重要作用。市场上较为成熟的血液制品包括人血白蛋白、凝血因子类产品及免疫球蛋白类产品，其中人血白蛋白占据我国血液制品的消费主导位置，占比近 60%，欧美血液制品市场结构中人血白蛋白类仅占 15%，凝血因子类产品占 30%，免疫球蛋白类占 30%[1]。

血液制品作为一类特殊的生物制品，在开展临

收稿日期：2024-01-09
作者简介：倪娜，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。
通信作者：陈桂良，研究员，博士研究生导师，研究方向：药品监管科学。
王俊龙，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。

床研究时，除要符合临床研究的相关法律法规外，在方案设计、项目管理、数据管理及统计分析等各方面也有需进行特殊考虑之处，本文主要从血液制品临床研究的角度出发，对临床研究的现状、项目开展的要点进行浅析。

## 1 血液制品临床研究开展现状

目前医院使用的血液制品及临床适应证包括：①人血白蛋白类，主要用于纠正急性血容量减少，调节渗透压，防治和控制休克（shock）。②人免疫球蛋白类，主要用于增强免疫力，预防传染性疾病，以及治疗原发性和继发性的免疫球蛋白缺乏症（immunoglobulin deficiency）等。③人凝血因子类，主要用于治疗各种由于凝血因子缺乏导致的血友病（hemophilia）和出血等。④其他血浆提取物等体量较小的品种[2—3]。由于大部分产品均已上市多年，血液制品的生产企业相对集中，创新药研发数量有限，血液制品的临床研究相较其他种类药物数量偏少。

中国临床试验注册中心是一个接受在中国和全世界实施的临床试验注册、将注册试验信息提交WHO 国际临床试验注册平台供全球共享的平台，在该平台上注册的临床试验多为观察性研究或研究者发起的临床研究，注册性研究偏少，但通过对该平台上临床研究进行分析可以看出企业在产品开发（包括适应证）的考量。笔者对中国临床试验注册中心网站（https://www.chictr.org.cn/，以下简称“网站”）中截至 2023 年 11 月各种类血液制品的临床研究进行汇总分析。

### 1.1 人血白蛋白

人血白蛋白是临床上使用非常成熟的药物，适应证领域非常广泛，对该品种较少进行二次开发，网站上登记的人血白蛋白相关临床研究仅 4 项，分别在 2017 年、2020 年、2021 年及 2023 年，均为研究者发起的干预性临床研究，适应证分别为轻中度阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）、终末期肝病合并急性肾损伤（acute kidney injury）、新生儿毛细血管渗漏综合征（capillary leak syndrome）及中、重症急性胰腺炎（pancreatitis），其中除 AD 的临床研究外，其余 3 项研究均为针对人血白蛋白在补液方面的临床作用进行观察，评价患者的体液变化情况以及相关预后改善效果。

### 1.2 免疫球蛋白

免疫球蛋白类血液制品又可细分为多个种类，包括非特异性和特异性。与人血白蛋白一样，非特异性免疫球蛋白称为静脉注射人免疫球蛋白 / 静脉注射免疫球蛋白，在临床上也已被广泛使用，免疫球蛋白已被证实是急性原发免疫性血小板减少症（immune throm-bocytopenia，ITP）的一线疗法[4—5]。网站上登记的相关临床研究有 8 项，适应证分别为器官移植受体感染性疾病防治、原发 ITP、重型和危重型新型冠状病毒感染（corona virus disease 2019，COVID-19）、小儿胆道闭锁（biliary atresia）、Kasai 术后胆管炎（cholangitis）、重症肾综合征出血热（hemorrhagic fever with renal syndrome）、对急性、亚急性和慢加急性肝衰竭（acute-on-chronic liver failure，ACLF）患者的生存率改善、重症药疹及不明原因复发性流产，其中治疗重型和危重型 COVID-19、亚急性及 ACLF 患者的生存率改善为观察性研究，其余 6 项为干预性研究。

特异性免疫球蛋白的应用领域更加广泛，临床研究数量也更多，详见表 1。该类品种还是以提高免疫力和抗病毒治疗为主，虽然采用特异性免疫球蛋白作为难治性巨细胞病毒感染（cytomegalovirus，CMV）的二线疗法尚存争议[6]，但在临床中还是有一定应用。

### 1.3 凝血因子

凝血酶原是血液凝固因子之一，存在于血浆中，亦称第Ⅱ因子，是凝血酶的前身物质，在临床上主要用于治疗先天性和获得性凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ缺乏症，疗效确证。网站上登记的相关临床研究仅 1 项，且根据网站披露，尚未确定项目已正式开展。

表 1 特异性免疫球蛋白网站注册的临床试验情况

Table 1 Registration of clinical trials on specific immunoglobulin on chictr.org.cn

| 种类 | 临床研究数量/项 | 适应证 | 研究类型 |
|---|---|---|---|
| 巨细胞病毒人免疫球蛋白 | 2 | 异基因造血干细胞移植后CMV、单倍体造血干细胞移植后巨细胞病毒再激活 | 干预性/相关因素研究 |
| 抗D免疫球蛋白 | 1 | Rh阴性新生儿溶血病(hemolytic disease of newborn) | 观察性 |
| 抗人T细胞猪免疫球蛋白 | 1 | 再生障碍性贫血(aplastic anemia)患者的CD4细胞变化 | 干预性 |
| 马破伤风免疫球蛋白 | 1 | 预防破伤风(tetanus) | 观察性 |
| 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 | 3 | 心脏死亡器官捐献肾移植 | 观察性 |
| 乙型肝炎免疫球蛋白 | 2 | 肝移植术后乙型肝炎(hepatitis B)复发、肝移植受者接种乙型肝炎疫苗结果的影响 | 干预性 |
| 重组乙型肝炎免疫球蛋白 | 2 | 阻断乙型肝炎病毒母婴传播效果及长期保护性 | 预防性 |



纤维蛋白原是由肝脏合成的凝血因子Ⅰ，可促进血小板聚集以及平滑肌、内皮细胞的生长、增殖、收缩，增加血液粘滞性和外周阻力，促进红细胞粘着和血栓形成，常与心血管疾病的发病有关。临床上多将纤维蛋白原水平用于疾病诊断或预后判断。而纤维蛋白原的血液制品在临床上主要用于外伤或内出血等引起的纤维蛋白原缺乏所造成的凝血障碍，尚未被用于其他场景下的出血，故相关临床研究也相对有限，网站上注册的临床研究仅 3 项，分别是针对高风险创伤性大失血患者、颅脑创伤患者急性期低纤维蛋白原血症（hypofibrinogenemia）及脊柱手术的出血、凝血相关研究。

另一类应用广泛的凝血因子类血液制品是各种凝血因子提取物，其所登记的临床研究也较为有限，仅 2 项，分别是人凝血因子Ⅸ在首都医科大学附属北京儿童医院开展的药代动力学（pharmacokinetics，PK）研究及凝血因子Ⅺ在上海交通大学医学院附属瑞金医院开展的治疗抑制物阳性血友病患者出血的研究。但值得注意的是关于非血液制品重组凝血因子Ⅷ的临床研究有 6 项，其中 3 项为国产重组凝血因子Ⅷ的研究，适应证均为 A 型血友病，研究单位均为首都医科大学附属北京儿童医院；另 3 项为重组人凝血因子Ⅷ-Fc 融合蛋白相关研究，研究对象均为 A 型血友病患者，分别是Ⅰ期临床试验、PK 研究及有效性及安全性扩展研究，研究单位均为中国医学科学院血液病医院。

考虑到凝血因子类产品疗效确切，故针对凝血功能的相关研究较少；此外，考虑到凝血类产品在临床疗效指标的判定中较难获得明确的疗效数据，从研究者和申办者的角度，开展此类临床研究并进行数据分析的意愿不大。而针对一些特殊患者研究，如上述的高风险创伤性大失血患者、具有高滴度抑制物的 A 型血友病患者等，或者针对一些创新品种，如基因重组产品或融合蛋白产品等，开展研究的积极性较高。

### 1.4 其他血液制品

除上述开发较多的品种外，也有部分其他极小体量的血液制品目前在国内处于研发、新药临床研究申报（investigational new drug，IND）阶段或临床试验阶段，如治疗血管性水肿（angioedema）的 C1 酯酶抑制剂，国内目前由华润博雅生物制药集团股份有限公司研发的血源性产品已进入临床试验阶段；另一基因重组产品由成都生物制品研究所有限责任公司研发，已进入 IND 阶段，这一类注册性临床研究一般在药物临床试验登记与信息平台（http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html）上进行登记注册。

## 2 血液制品临床研究中的方案设计要点

血液制品作为一类特殊的药物，除以研究为目的所开展的临床研究外，当企业为获得生产批件或者新增适应证，以及当产品发生工艺变更、厂房搬迁等重大变更时，还需要开展以注册为目的的临床研究。在开展以注册为目的的临床研究时，则需遵

循国家药品监督管理局药品审评中心（center for drug evaluation，CDE）颁布的指导原则。除通用的指导原则，CDE 主要针对临床试验方案设计中可能存在较多问题的免疫球蛋白、凝血因子和纤维蛋白原发布一系列临床试验相关指导原则和征求意见稿。

从 CDE 颁布的血液制品相关的指导原则和征求意见稿中，可以看出在临床试验的方案设计中，有以下需要重点关注的共性问题。首先，安全性评价是重要指标之一，作为血液来源的药物，需重点观察病毒学相关安全性。病毒学检测包括梅毒抗体、人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒及丙型肝炎病毒等，建议在筛选期和给药结束后第 30 天进行检查。基因重组类产品则需重点观察免疫原性，建议在首次给药前（1 小时内）、输注后第 14 及 30 天进行检查。若受试者提前退出试验，也要进行检查。其次，凝血和抗凝作用类别的产品，其主要疗效指标为凝血功能相关指标，这一类指标较难有统一标准，以出血量为指标也较为主观，在临床试验的设计和执行中需加以重视。再次，PK/ 药效动力学（pharmacodynamics，PD）研究也是生物制品研究的重要内容，如何确定 PD 参数应是重点关注内容。最后，若出现对临床疗效评价标准评估不一致的情况，需考虑对研究者进行相关培训，并对评价一致性进行分析，必要时设立独立终点判定委员会，制定相关章程，以统一评估结果。

以人纤维蛋白原为例，所开展的验证性临床研究集中在 2 个适应证，即先天性纤维蛋白原缺乏症（congenital fibrinogen deficiency，CFD）和获得性纤维蛋白原缺乏症（acquired fibrinogen deficiency，AFD），其中 CFD 作为罕见病，按照减免病例数、单臂试验进行设计，PK 指标为首次输注后 1.5 小时纤维蛋白原活性回收率，临床疗效指标为首次用药后 30 分钟人纤维蛋白原输注效率值，2 个试验的样本量均在 20 ～ 30 例。AFD 则按照阳性对照随机双盲多中心临床研究开展，通常以首次治疗后 2 小时纤维蛋白原升高值为疗效指标。在 AFD 相关临床研究中，入选标准通常设置为纤维蛋白原＜ 200 mg/dl 的 AFD 患者，但为了更明确的观察到疗效指标，通常会考虑至少纳入 42 例计划择期手术（包括有创操作）、纤维蛋白原＜ 100 mg/dl 的患者。而另一个主要疗效指标止血成功率常采用《四级止血疗效评分量表》进行，同时也可考虑将轻度出血作为一个亚组，将围手术期患者作为一个亚组进行分析。

在人纤维蛋白原给药方案的设计中，《人纤维蛋白原临床试验技术指导原则（试行）》[7] 提出“建议根据受试者病情及临床检验结果（包括凝血试验指标和纤维蛋白原水平等）综合考虑，确定给药方案”。通常情况下会选择体质量（kg）给药，但对于一些特殊患者，如围手术期患者通常需结合血浆纤维蛋白原给药前水平及目标水平（拟定恢复至正常值范围 200 mg/dl），计算所需剂量。

凝血因子的临床试验指导原则共有 2 篇，分别是《重组人凝血因子Ⅸ临床试验技术指导原则》[8] 及《重组人凝血因子Ⅷ临床试验技术指导原则》[9]，适应证分别是 B 型及 A 型血友病。这 2 篇指导原则里均提及应涵盖不同年龄段人群，包括成年人、青少年（≥ 12 岁）及儿童（＜ 12 岁），且建议首先在经治疗患者中进行 PK、有效性和安全性研究。

## 3 血液制品临床研究中的项目管理要点

药物临床试验是确认药物有效性及安全性的关键环节，为保证药物临床试验过程规范，数据及结果的科学、真实、可靠，保护受试者权益及安全，所有为申请药物注册而进行的临床试验均需遵循国家药品监督管理局及国家卫生健康委员会颁布的《药物临床试验质量管理规范》（good clinical practice，GCP），而其他非注册临床研究也可遵循 GCP 原则开展。考虑到血液制品是一类特殊的药物，在临床试验项目管理过程中，除遵从 GCP 原则，还有其他一些需要特殊考虑的关键因素。

以人纤维蛋白原开展 AFD 的临床研究为例，根据指导原则[7]，可选择单一或非单一病因引起的 AFD（自发性或创伤性），且需包括一定比例的急性出血患者或计划择期手术（包括有创操作）患者，该类受试者通常选择慢性肝病及慢性肝病择期手术者，考虑不同医院收治慢性肝病患者的科室设置存在差异，研究会在肝病科、感染科及消化内科等科室内开展。这种情况下需考虑不同科室的质量控制以及临床研究流程差异，以制定统一的项目操作手册。同时如果希望纳入择期手术（包括有创操作）、功能性纤维蛋白原＜ 100 mg/dl 的患者，建议在多中心研究中集中选择 2 ～ 3 个中心做肝穿刺或腹腔穿刺放腹水患者，以保证研究质量标准的统一。建议可以与临床协调员共同帮助研究者建立科室操作流程及其要求，建立病历模板，有条件的中心将模板导入其系统中，避免信息收集不完整。

血样采集也是本类研究中必不可少的环节之一，需制定样本管理手册。手册的内容一般包括：①规范采集及离心操作，防止溶血等现象的发生。②检测管及备份管的管理，防止丢失、混淆。③样品待转运前在医院有短暂的存储时间，注意时间控制及过程把控，离心机与冰箱的距离、等电梯及走楼梯的时间。④项目管理系统中制定时间计划工具。⑤冰箱配备报警温度计。在试验操作中需要给予研究护士、临床协调员充分培训，培训内容应包括研究方案、样本采集、处理及管理（耗材申请）等，在中心启动时与研究者提前确认好时间、分工、流程，提前进行设备校准，物资等确保准备到位，项目组设置专人对样本进行线上监控，严格按照手册要求定期运输并确认。

另一个试验操作关注点是当试验药与对照药无法在外观上达到完全一致时，为保证双盲的实施，需在试验中设置非盲护士及监查员，并保证其独立性。

凝血类产品另一个需要重点关注的安全性指标是血栓栓塞情况，这需要形成风险管控预案，在临床研究期间应密切观察受试者血栓形成的症状、体征，重点监测动、静脉血栓形成相关的生物标志物，必要时可以辅助超声等影像学检查。

在项目管理中还需关注受试者入组进度，对于这一类产品，因患者群体较固定，患者来源以研究者推荐及患者病友群互荐为主，常用的招募手段包括利用研究者的影响力，发送招募广告，根据中心要求在门诊和病房摆放纸质招募广告，进行科室内宣传，以及加强患者关怀，通过患者之间宣传招募。

## 4 总结及讨论

目前，国内血液制品所开展的临床研究仍集中在解决临床亟需或基本需求的问题上，针对新适应证或罕见病所开展的临床研究较少。随着药物研发能力的提升，研发投入的增加，血液制品相关临床研究的数量也在逐年攀升。作为临床亟需的血液制品，如静脉注射人免疫球蛋白及白蛋白，国家药品监督管理局均有开辟“绿色通道”。针对一些可以通过血液制品来进行治疗的先天性罕见病，通过减免临床研究样本量，缩短临床研究周期，申请快速审批，从而达到快速上市。而针对一些已上市品种，新适应证的开发也是热点之一，如美国 FDA 批准的静脉注射人免疫球蛋白适应证有 9 大类，但欧美血液制品企业仍在积极针对新适应证开展临床试验，期望将静脉注射人免疫球蛋白用于吉兰 - 巴雷综合征（Guillain-Barré syndrome）、AD 及重症肌无力（myasthenia gravis）等。一些研发能力强的企业逐渐掌握从血浆中分离提取更多种类的血液制品及更多高附加值的产品，开发新适应证的同时提高血浆的综合利用率，降低生产成本。综上所述，血液制品在药物研发中仍占有一席之地。

本文主要分析的是从人血提取的血液制品的临床研究开展现状及要点，但目前也有很多通过基因工程技术制备得到的血液制品，这类产品使得血制品产量不受采浆量的限制，降低血源性病毒污染的风险，弥补血液制品紧缺的同时也能提高产品的安

全性。但这一类产品受生产工艺的限制，国内市场仍以进口品种为主、价格昂贵，期待中国本土企业能进一步布局该领域，打破进口产品的市场壁垒，使得更多患者从中获益。

从临床研究项目开展的角度来说，由于中国与国外存在人种差异，如遗传背景、生活习惯等，在研究设计时需要更加关注研究对象的年龄、性别及病史等因素，根据中国人群特点，制定更为精准的适用人群标准。同时在安全性评估方面，需要关注中国与国外研究在安全性评估上的差异，包括不良反应的监测和报告制度，加强中国国内临床研究的安全性评估体系，确保药物使用的安全性。总体而言，借鉴国外临床研究的经验，结合中国国情和患者特点，优化国内血液制品临床研究的设计、执行，以提高其有效性、安全性，为患者提供更好的治疗选择。

由于血液制品产品有限，可参考的临床研究相关经验也相对较少，尽管面临诸多挑战，笔者仍希望能通过对临床研究现状、指导原则及项目管理进行分析，为血液制品提供一些研究思路，以拓展产品的应用范围，提升产品临床研究效率及质量，使更多品种能快速上市并扩大应用领域。

**参考文献：**

[1] 谢静宁. 大型血液制品企业战略选择研究[D]. 成都: 电子科技大学, 2022.

[2] 李茜茜, 霍记平, 赵志刚. 国内外血液制品上市情况及其临床应用[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(1): 1-6.

[3] 徐培红, 王英姿, 干荣富. 中国血液制品生产、使用现状及发展趋势分析[J]. 世界临床药物, 2020, 41(8): 655-663.

[4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(8): 617-623.

[5] 侯明, 刘新光. 立足中国实际的原发免疫性血小板减少症诊治——中国实际版成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南解读[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(1): 1-4.

[6] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染管理中国专家共识(2022年版)[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(8): 617-623.

[7] 国家药监局药审中心. 人纤维蛋白原临床试验技术指导原则(试行)[EB/OL]. [2024-01-09]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/18548a36b1d63274c4f9d679ff41e8af.

[8] 国家药监局药审中心. 重组人凝血因子Ⅸ临床试验技术指导原则[EB/OL]. [2024-01-09]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=2d96b07ad68b6c40b380938e00c9171f.

[9] 国家药监局药审中心. 重组人凝血因子Ⅷ临床试验技术指导原则[EB/OL]. [2024-01-09]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b3e4157c058110be3839f0183fde3c8f.

(编辑：王 佳)