

# 人出境生物制品病毒安全性管理探讨

符丽媛<sup>1</sup>, 姚峰<sup>2</sup>, 卢建华<sup>3</sup>

(1. 苏州出入境检验检疫局, 江苏 苏州 215021; 2. 江苏出入境检验检疫局, 江苏 南京 210001;  
3. 南京医科大学医政学院, 江苏 南京 210029)

**摘要:**文章通过分析国内外生物制品病毒安全性管理现状,探讨检验检疫部门对入出境生物制品病毒安全性管理需要关注的重点。提出检验检疫部门对入出境生物制品病毒安全性管理需要关注源材料的病毒安全性;进行入出境生物制品病毒安全性的追踪观察;开展入出境生物制品使用单位的分类管理;加强合作以提升检验检疫部门入出境生物制品病毒安全性监测能力。

**关键词:**入出境生物制品;病毒;安全性管理

中图分类号: R197.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-0479(2014)02-112-003

doi: 10.7655/NYDXBSS20140209

随着我国对外开放的不断深入,国内高校和科研院所与国外的交流合作越来越广泛,其中生物医药产业快速发展,生产、研发的生物技术制品繁多、新产品层出不穷,入出境生物制品的种类和数量都呈逐年上升的趋势。由于生物制品有一定的疫情疫病传播风险,国家质检总局对于其入出境制定了严格的检疫要求[《入出境特殊物品卫生检疫管理规定》(质检总局2005年83号令)]。规定其一是在入出境前需办理检疫审批手续;二是在入出境时需实施严格的现场检疫和实验室检测;三是在入境后高风险生物制品的使用接受检验检疫部门的后续监管。虽然目前我国对包括生物制品在内的特殊物品的入出境实行严格的卫生检疫审批制度,在控制入出境特殊物品的风险方面发挥了巨大作用,但是包括生物制品在内的特殊物品的检测工作还存在着大量空白。国内外生物制品研发、使用中的历史经验教训充分说明,如果没有有效的预防和检测措施,病毒可能会污染生物制品,有时会有可怕的后果<sup>[1]</sup>。深圳康泰乙肝疫苗事件虽经世界卫生组织专家联合组调查未发现深圳康泰生物制品股份有限公司生产的乙肝疫苗存在质量问题,但民众的担忧等社会负面影响应该引起足够的警觉。

## 一、国内外生物制品病毒安全性管理现状

在过去10~15年,用于生物制品生产的生物源材料由不经检测到充分检测,取得了明显的进步,尤其是血液制品,病毒传播的风险已降到极低水平<sup>[2]</sup>。目前国内外关于人源制品,特别是血液制品的病毒安全性管理比较完善,与人源制品相比,人用动物源生物技术产品的问题更加突出。由于此类产品具有来源动物种类多、涉及学科广、存在许多未知因素等特点,情况复杂,研究相对滞后<sup>[2]</sup>。

上世纪80年代中期在英国首次发现“疯牛病”(牛传染性海绵状脑病),特别是1996年英国政府首次承认牛传染性海绵状脑病因子可以传染给人,牛源制品的安全性问题引起了人们的极高度关注。欧盟在2000/1483规定中制定了牛源性原材料的要求,WHO也做出了相应规定。由于疯牛病的致病因子朊病毒的高度抗性,常规的消毒和灭菌方法均不能将其灭活,因此,各国都采取了慎重态度,尽量减少使用动物源的原材料<sup>[3]</sup>。

2007年,欧盟药品局(EMA)为确保新的生物医药产品进入临床时无病毒污染,公布了一个对进入临床试验的研究性生物医药产品的可接受安全标准

基金项目:江苏省软科学研究项目(BR2012052)

收稿日期:2014-02-14

作者简介:符丽媛(1981-),女,江苏靖江人,公共卫生执业医师,主要从事卫生检疫工作。

进行说明的指南,包括:对主细胞库和未经处理的原料的病毒污染检测,病毒清除或失活确认,Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ期临床研究材料的确认等。从病毒安全的角度看,任何临床研究的批准都应基于风险和效益的具体情况<sup>[3]</sup>。申请临床试验时,除提交生产过程中病毒安全性的原始数据外,还要提交细胞系特点及清除或失活确认的风险评估<sup>[3]</sup>。迄今为止,曾在生产过程中检测到病毒污染,但已被批准的生物医药药品还未出现传播病毒的案例<sup>[3]</sup>。近年来,我国动物源生物技术产品,特别是生物制品的病毒安全性研究也取得了很大进展。传统的脏器生化制品已纳入生物制品的范畴进行管理,明确要求在制备过程中必须含有病毒清除/灭活工艺,提供病毒清除/灭活的试验证据<sup>[2]</sup>。

## 二、生物制品病毒安全性控制的迫切性

生物制品的不断发展对于生物制品的病毒安全性监管提出了更高要求。所谓生物制品的病毒安全性,是指生物制品中的原材料及其制品中某些内源性和潜在性的“种间交叉病毒”(又称“种间跳跃病毒”)可能对人类、生态造成的潜在危害,及对其所采取的一系列有效预防和控制措施<sup>[4-5]</sup>。根据不同的用途,生物制品可分为预防用生物制品、治疗用生物制品和诊断用生物制品三大类。预防用生物制品、治疗用生物制品大部分用于人体,随着原料为动物源性表达制备的预防用生物制品、治疗用生物制品逐渐增多,使用的人群不断扩大,动物源性病毒感染人类的风险性极高,潜在医源性感染问题变得突出。尤其是动物组织来源制品,不同动物携带的病毒外源因子复杂多变,除了目前人类已知的病毒,还有未知的、目前检测条件尚未能监测到的病毒,对人体的潜在危害性较经过系统鉴定和严格控制的真核细胞表达制品的风险性更高。目前,传统的一些致病因子,例如细菌和致热源等,已基本能被去除。最大的困难和挑战主要来自病毒。逆转录病毒也许是生物制品最为常见的潜在污染物,在自然界和实验室普遍存在,在人类可造成严重的疾病和实验动物感染<sup>[6]</sup>。对生物制品的病毒性安全监测无疑是检验检疫部门急需发展的入出境特殊物品检测能力中的重要内容,但目前检验检疫部门尚未建立入出境生物制品病毒性安全管理机制,面对着生物医药产业日益欣欣向荣的发展格局和入出境生物制品可能携带的病毒安全性方面的风险,检验检疫部门该如何提升入出境生物制品病毒安全性监测能力已是亟待考虑的现实问题。

## 三、完善检验检疫部门生物技术产品病毒安全性监管机制的建议和对策

检验检疫部门尚未建立入出境生物制品病毒性安全管理机制,我们需要从以下几个方面开展入出境生物制品的病毒安全性监管体系建设。

(一)实施入出境生物制品分级管理,重点关注其源材料的病毒安全性

在开展入出境生物制品卫生检疫时,可以对生物制品的用途、生物学活性、源材料的性质和来源、产地疫情等生物安全风险因素和风险程度进行分析并分级,针对不同等级的生物制品实施不同级别的监管手段。对于风险程度高以及是动物组织来源的生物制品,检验检疫部门在开展卫生检疫时,必须加强对产品源材料合法性和产品安全性的监管和检查。例如对于重组真核细胞表达制品,应要求企业使用来源合法、经系统鉴定符合建库要求的种子细胞。生产细胞必须严格控制在许可的传代限度内。还应要求生物制品企业和科研院所建立源材料验收机制,严格筛查细胞种子、动物组织源材料携带的病毒,严防细胞培养增殖过程中引入的病毒。

(二)强化入出境生物制品后续监管和病毒安全性的追踪观察

在对生物制品进行入出境卫生审批和检疫查验后,检验检疫部门应加强对入境生物制品的后续监管和出境生物制品的信息追踪,强化对入境生物制品使用方向的监管,确保其严格按照进口时申明的用途使用。加强入出境生物制品病毒安全性的追踪观察,对高风险的生物制品——例如疫区来的动物源的生物制品,应注重后续监管,可进行必要的病毒安全性追踪观察。要求企业针对可能污染的病毒设立病毒感染的评价指标,特别注重隐性感染的病毒。通过血清学或者培养分离等临床检测,发现和验证在生产过程中未能检出的新病毒及感染特征。采用的检测方法应当能够鉴别出人与动物病毒的区别,并经过验证确保敏感性和特异性。

(三)开展入出境生物制品使用单位的分类管理

目前的各项法律法规仅仅对入出境生物制品制定了严格的检疫措施,对入出境生物制品使用单位所具备的各项条件却没有明确规范。如果是生物安全风险度高的入出境生物制品,即使是获得了审批,自身也必须具备相应的管理体系和检测能力,才能恰当地使用和生产入出境的生物制品。入出境生物制品的生物安全风险并不仅仅在于产品本身的风险等级,更取决于使用单位是否具备相适应的风险管

理能力和检测能力。检验检疫部门必须尽快研究入出境生物制品使用单位的分类管理模式,主要是在入出境生物制品使用单位分类管理和入出境生物制品风险分级的基础上,根据单位资质情况、单位检测能力、生物安全控制能力等要素进行综合评估,确定这些单位的分类管理等级,从而进一步提高入出境生物制品卫生检疫的针对性和有效性。

#### (四)加强合作,提升检验检疫部门入出境生物制品病毒安全性监测能力

生物制品从原料、研发到审批、上市等多个环节,涉及到多个学科和主管部门。“生物制品病毒安全管理”涉及众多的法律法规、技术标准、理论和检测方法,其管理和监测工作是一个庞大的系统工程。例如,其涉及到的《药品管理法》作为指导我国药品监督和管理工作的重要法律,其内容主要规范管理相对人的行为,以使药品管理工作更加有序、规范地进行。而对于其实施主体法律则主要赋予药品监督和管理部门相应的行政权力进行管理<sup>[7]</sup>。我国现代医药生物技术正在迅猛发展,但目前检验检疫部门对入出境生物制品病毒安全性监测能力尚比较薄弱,无专业的特殊物品实验室。与之相比,食品药品监督管理局建立有完善的生物制品批签发制度,设立有中国药品生物制品检定所和各省药品生物制品检定所,技术力量雄厚,检验检疫部门只有加强与食品药品监督管理局

以及其他相关部门在生物制品的技术能力和检测方法、手段上的交流与合作,才能进一步提升检验检疫部门对入出境生物制品病毒安全性监测能力,为我国生物制品的发展和生物医药产品进入国际市场提供坚实的技术支撑。

#### 参考文献

- [1] Lubiniecki AS. Evolution of approaches to viral safety issues for biological products [J]. PDA J Pharm Sci Technol, 2011, 65(6): 547-556
- [2] 章金刚. 生物技术产品的病毒安全性[J]. 中国医药生物技术, 2007, 2(2): 81-84
- [3] 马玉楠. 牛源性产品的生物安全性要求 [J]. 中国生化药物杂志, 2005, 26(1): 1-3
- [4] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 生物组织提取制品和真核细胞表达制品的病毒安全性评价技术审评一般原则 [EB/OL]. (2005-12-08)[2006-03-24]. <http://www.cde.org.cn/page/frame/limit.cbs.ResName=dzkw>
- [5] 章金刚, 殷震. 重视病毒学研究与实践中的生物安全性问题[J]. 中国兽医学报, 2000, 20(5): 417-418
- [6] 孔艳, 董关木. 逆转录病毒及对生物制品污染的安全问题[J]. 微生物学免疫学进展, 2011, 39(1): 80-82
- [7] 徐蓉, 邵蓉. 《药品管理法》与人权保护[J]. 南京医科大学学报: 社会科学版, 2004, 4(1): 28-30

## Discuss on virus safety management of entry-exit biological products

Fu Liyuan<sup>1</sup>, Yao Feng<sup>2</sup>, Lu Jianhua<sup>3</sup>

(1. Suzhou Entry-exit Inspection and Quarantine Bureau, Suzhou 215021; 2. Jiangsu Entry-exit Inspection and Quarantine Bureau, Nanjing 210001; 3. School of Health Policy and Management, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

**Abstract:** By analyzing domestic and international viral safety management status of biological products, the article discussed what should be focused on in virus safety management of entry-exit biological products for inspection and quarantine departments. The entry-exit biological products virus security management for inspection and quarantine department need to focus on the virus safety of the source materials, the tracking observation on the entry-exit of biological products viral safety, carrying out category management of unit using entry-exit biological products, strengthening cooperation and enhancing the capacity of inspection and quarantine departments to monitor entry-exit biological products virus safety.

**Key words:** entry-exit biological products; viral; safety management