

美国生物材料入境监管架构的启示

符丽媛¹, 卢艳², 马丰¹, 刘翔力³, 常建杰³

(1. 苏州出入境检验检疫局卫生监管处, 江苏 苏州 215021; 2. 江苏出入境检验检疫局卫生监管处, 江苏 南京 210001; 3. 上海药明康德新药开发有限公司商业发展部, 上海 200131)

摘要:美国生物材料入境监管架构对我国生物材料入境监管有重要借鉴意义。其借鉴的重点和难点可从四个方面进行探讨:进出口生物医药企业必须承担诚信管理的义务;进出口生物医药企业必须是生物安全管理的第一责任人;必须重视国际上成熟法规和技术的学习和引入,提高国内出入境特殊物品相关法规的权威性和可操作性;生物材料入境监管工作必须重视所需的基础研究投入。

关键词:生物材料;入境;监管

中图分类号: R185

文献标志码: A

文章编号: 1671-0479(2015)06-427-004

doi: 10.7655/NYDXBSS20150602

21世纪是生物经济迅猛发展的世纪,随着生物产业的快速发展,越来越多的生物材料跨境运输给各国监管带来了很大挑战^[1]。如何在保证生物材料快速流通的同时,有效防范其潜在生物安全隐患,正成为各国在大力发展生物产业的同时不得不面对的问题^[2]。20世纪以来,生物医药产业对美国的经济发展一直产生着较大影响。美国的生物技术公司数量约占全球总数的一半,销售额更占全球80%以上,美国公司还拥有全球一半的生物医药专利^[1]。生物技术已经成为美国高技术产业发展的核心动力之一,甚至有人预言5年内美国生物技术的发展要超过信息技术^[3]。全面和具体了解美国生物材料入境监管体系的基本架构,可以为我国生物材料的监管提供借鉴。

一、美国入境生物材料监管主要架构及启示

美国对于生物制品和生物材料的进口管理主要涉及美国海关(CBP)、美国食品药品监督管理局(FDA)、美国疾病控制和预防中心(CDC)、美国农业部(USDA)等多个部门。他们的主要管理理念可以总结为“无罪推论”、“资源节省”,因此进口商是对进口样品是否合规的主要负责人,由进口商根据法规

要求办理前置批件。

(一)美国CBP对入境生物材料的监管及启示

美国CBP是进口物品的主要管理部门,包括生物材料在内的所有物品进口美国时,美国CBP是主要管理部门和第一道管理防线。美国CBP会向每个进口物品提供相应的海关编码(HS-Code),并通过该编码来确定是否其他主管部门对其有监管职能,启示我国也必须采取相应措施进一步明确海关、检验检疫部门、进口商与其他主管部门共同承担和分别承担的职责。

1. 进口商负有保证海关获得正确信息的义务和符合相应规定的义务

美国CBP执行的是1993年生效的美国《海关现代化法案》。这个法案的特点是突出在海关和进口商之间建立起一种基于“知法守法制度”(informed compliance)的关系。“知法守法制度”的关键因素是由海关和进口商共同承担义务^[4]。

2. 海关查验的主要内容不涉及进口生物材料的生物安全问题

通常情况下,海关对生物材料进行查验,主要内容为:货物的海关价格或应税状态;货物是否必须标识原产地或特殊标识或标签,如果需要,是否以正确

基金项目:江苏检验检疫局立项课题“出入境生物制品病毒安全性检测平台”(2015KJ37)

收稿日期:2015-08-21

作者简介:符丽媛(1981-),女,江苏靖江人,公共卫生硕士,研究方向为口岸出入境卫生检疫。

的方式标识;货物中是否包含违禁商品;货物是否正确地出具了发票;货物是否较发票数量存在溢装或短装;货物当中是否包含非法的毒品^[4]。海关例行查验不会涉及进口生物材料的生物安全问题,生物安全问题需要其他主管部门专业监管。

在我国,进口生物材料存在着多头管理、职责不清的问题,例如根据《艾滋病防治条例》,进口人体血液、血浆、组织、器官、细胞、骨髓等,应当经国务院卫生主管部门批准;进口人体血液制品,应当依照药品管理法的规定,经国务院药品监督管理部门批准,取得进口药品注册证书。进口的单位取得了相关批文后还要拿到出入境检验检疫部门的特殊物品审批单才能办理相关进口手续,实际操作中容易造成互相推诿、监管不力。因此必须采取相应措施明确海关、检验检疫部门、进口商与其他主管部门共同承担和分别承担的职责。

(二)美国 FDA 对入境生物材料的监管及启示

美国明确人用生物制品的进口由 FDA 管理,人用生物制品进口的基本流程及 FDA 的抽检流程主要是通过美国 CBP 和 FDA 的联网系统操作进行,可以确保 FDA 从 CBP 处了解所有 FDA 管辖范围的物品进口,FDA 主要负责药品的抽检工作。

美国监管人用生物制品的进口基本流程第一步是进口商向 FDA 提交进口通知和 CBP 出具的包含相应海关编码(HS-Code)的书面文件。如当 CBP 告知 FDA 有药品进口时,FDA 通过检查进口商的相关文件来确定是否需要物理检查、码头检查或样品检查。如果 FDA 不要求对此类物质进行检查,就会给 CBP 和进口商发放放行通知,该药品便可通关并在美国市场上销售。如果 FDA 决定对进口药品进行检验,会给 CBP 和登记的进口商发抽样通知,然后从货物中抽取样品送到 FDA 地区实验室进行检验。如果检验结果表明药品合格,则发出放行通知^[5]。

我国对进口食品药品的监管职能也由食品药品监督管理局承担,但就目前而言,监管的技术相对落后,单靠有限的政府行政资源很难全面持续监管。更新监管技术,提高监管效率,加强和第三方合作,保证监管效果,应一直放在监管体系改革的首位。

(三)美国 CDC 对入境生物材料的监管及启示

在美国,入境生物材料经确认不含有传染人类的生物因子,就不需要 CDC 的监管批件,若可能含有致人体疾病的传染性生物材料、病原体和媒介,则需要 CDC 执行监管职能。

1. 不需要提供 CDC 进口批件的生物材料

如果进口材料已经灭活,或进口材料经确认不

含有传染人类的生物因子,就不需要 CDC 批件,如进口商可以证明其样品不含传染性生物因子,则可以从 CBP 直接通关入境。但此类样本进口时需要随货附加一份证明材料,确认材料是已知不含有或不怀疑含有传染性生物因子,或已经采取灭活处理。

2. 需要提供 CDC 进口批件的生物材料及其申请流程

美国对于任何病原体、任何作为人体疾病媒介的昆虫、动物或植物或可以成为人体疾病媒介的外来活昆虫、动物或植物的进口,都需要 CDC 的批件。而传染性样品,如致人类或动物疾病的微生物和媒介等,在发放进口批件前必须进行设施检查,关注其生物安全措施与进口样品是否相适应。需要提供 CDC 进口批件的生物材料申请流程如下:进口商填写申请表,通过邮件、传真等方式提交给 CDC^[6]。CDC 在签发批件前,很可能对进口商进行设施检查,特别是“高风险企业”。检查主要是保证进口商设施具有与传染性生物因子相适应的生物安全措施^[6]。

我国对入境生物材料的监管应从中学学习借鉴的重点在于,如何快速准确鉴定什么生物材料不需检测,什么生物材料需检测以及快速检测技术的引进和应用,来提高监管的科学性和效率。

(四)USDA 对入境生物材料的监管及启示

USDA 主要负责致动物疾病的微生物和媒介、动物源性产品、兽用生物制品的进口监管。

1. 致动物疾病的微生物和媒介的进口需要“微生物和媒介批件”

可能导致家畜和家禽疾病的微生物,可能携带家畜和家禽病原体的媒介,和(或)接触美国外动物或动物产品的微生物或媒介需要到美国 USDA 办理进口批件。可导致家畜和家禽疾病的微生物和媒介的进口由美国国家进出口服务(NIES),微生物和媒介(OV)部门管理。对于所有三级生物安全等级(BSL-3)病原体,以及部分二级生物安全等级(BSL-2)病原体,颁发批件前会进行实验室或设施检查^[7]。

2. 动物源性产品的进口需要“USDA 兽医许可”

动物和动物源性产品的进口由美国 USDA、动植物健康检验局(APHIS)、兽医服务机构(VS)管理。一般来说,来源于动物的产品或接触动物源材料的产品需要 USDA 兽医许可。

3. 兽用生物制品的进口需要动植物健康检验局签发的进口批件

兽用生物制品进口批件分为三种:①用于分销和销售的批件;②用于科研和评价的兽用生物制品批件;③用于转运的兽用生物制品批件。其中,对于

第①类批件,签发前会由兽用生物制品中心(CVB)对于国外生产场所进行设施检查^[8]。同时,对于获得该批件的兽用生物制品,每次进口时,如需要,采集样品送至 CVB 实验室^[8]。

我国对致动物疾病的微生物和媒介、动物源性产品、兽用生物制品的进口监管需要进一步专业化、现代化、科学化。

(五)科研用生物材料的进口监管及启示

科研用生物材料的进口不受 FDA 管理,而是根据其特性向可能的主管机构申请进口批件。如进口的生物样品(如血液、组织、DNA)只用于临床实验室检测或基础科研,不会用于预防、治疗、诊断疾病等,样品不受 FDA 管理^[9]。一旦进口商承诺生物制品用于科研等非人用和兽用目的,一般不进行样品检验。

1. 科研类生物材料通关要求

进口时,这类科研用生物样品的进口商在海关申报文件中,选择合适的关税代码。这个关税代码可能包括了 FDA 管理和非 FDA 管理的众多产品。进口商需要在申报文件中选择“非 FDA 管理”相关的标签^[9]。

2. 科研类生物材料进口可能需要的批件

如果材料怀疑或已知含有病原体,或没有检测过病原体,可能需要 CDC 病原体进口批件。所有动物源材料,如果可能对美国国家畜有致病风险,以及可以导致传染微生物和疾病媒介的进口和传播,需要接受美国 USDA 及其下属部门的管理^[9]。

我国对科研用生物材料的进口监管法规缺少宣传,科研人员或收货人对监管法规知之甚少,往往在货物入境时再补办“卫生检疫审批单”。建议对我国各研究机构和有关进口商的从业人员加强进口监管法规知识的宣传培训。

二、我国入境生物材料监管 需要进一步探索的问题

充分了解发达国家生物材料入境监管体系的基本架构和发展现状,可以更好地结合我们面临的实际问题和监管制度,有针对性地进行建设和加以应用。生物医药行业是近几年来我国政府重点转型发展的高科技产业,从产品特性看,生物材料又有着不同于一般出入境货物的显著特点:其产品组成结构特异、工艺复杂,检测和监管方法特殊且难度大、门槛高,且对保存环境要求高,特别依赖于快速流通环节,因此对监管的要求非常严格:监管太松,其潜在生物安全风险难以控制,特别是对于生物恐怖袭击的防范力度势必减弱;监管太严,可能很多我国生物

医药产业发展急需的生物材料就不能顺利进口,又非常不利于生物产业的发展^[1]。通过对美国生物材料入境监管体系的研究,笔者认为可以从以下四个方面对我国入境生物材料监管工作中需要关注的重点进行深入探讨。

(一)进出口生物医药企业必须承担诚信管理的义务

对照美国的入境生物材料监管架构,结合我国法律法规的要求、生物材料的基本属性和单位的生物安全管理、企业生存与发展等各方面来看,无疑进出口生物医药企业应是诚信管理的第一责任人。进出口生物医药企业是进出口生物材料的生产、研发、使用、销售方,只有企业才能全面掌握进出口生物材料的信息。进出口生物医药企业必须承担诚信管理的义务,对于进出口的生物材料,应及时、准确地向政府监管部门申报。政府监管部门对生物材料信息的掌握主要靠企业正确申报和自我诚信管理,政府监管人员的工作不能取代企业必须承担的义务。企业是确保进出口生物材料生物安全风险可控的源头,任何政府主管部门、检测机构都无法代替企业的决定性作用。因此,在强调政府加强对进出口生物材料监督和检测检验的同时,更应明确企业是进出口生物材料生物安全风险可控源头的第一责任人、是诚信管理的第一责任人、是正确申报进出口生物材料相关信息的第一责任人,要赋予企业更明确的责任和义务。

(二)进出口生物医药企业必须是生物安全管理的第一责任人

在美国,进口传染性样品,如致人类或动物疾病的微生物和媒介等,CDC 在发放进口批件前必须进行设施检查,我国国家质检总局 2015 年发布的总局令第 160 号《出入境特殊物品卫生检疫管理规定》中也明确规定:使用含有或者可能含有病原微生物的出入境特殊物品的单位,应当提供与生物安全风险等级相适应的生物安全实验室资质证明。对于含有或者可能含有病原微生物、毒素等生物安全危害因子的入境特殊物品,目的地检验检疫部门应当实施后续监管,后续监管的内容包括:使用单位的实验室是否与《特殊物品审批单》一致。因此,对使用进口高风险生物材料的生物医药企业或研发机构,要求其必须具备相应的风险防护水平,并取得卫生部门签发的实验室生物安全防护等级证明,强化其是“生物安全管理第一责任人”意识,并加强生物安全管理、生物安全防护、突发事件应急管理生物安全控制方面的全流程措施,对入境生物材料的使用、研究和企业的日常管理方面的生物安全控制承担一切责任。

(三)必须重视国际上成熟法规和技术引入

与美国相比,我国出入境特殊物品风险评估、检测等方面的标准水平、检测技术能力方面仍然存在一定差距。所以应特别重视国外已经建立和发布、而国内还没有关注的法(act)、规(regulation)和指导原则(guidance)的研究工作^[10]。这些法规条文的制定都是以科学证据进行充分论证为基础建立起来的。在我们还没有开展系统的基础研究时,借鉴、引入这些法规,不仅可以减少成本投入,而且还可减少法规不太严谨或可操作性不足等问题的概率^[10]。另外,随着全球化的快速发展,在国外也形成了一种共识,即当一国或组织建立起相应的科学规范后,其他国家可以通过认可的形式承认并加以使用。例如人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)制定的《来源于人或动物细胞系生物技术产品的病毒安全性评价》就是经过充分确认的,目前已被欧洲药品评估局(EMA)等国外官方机构和生物医药集团广泛采用。通过评价,很多生物医药企业确认该评价方法是被认可的。美国食品药品监督管理局(FDA)针对全球化食品药品安全监管体系建设,于2013年公布了《致国外监管机构——体系认同计划常见问题》的文件,要求与更多国家共建食品药品安全监管体系认同制,以促进包括中国在内的生产厂家采取有效措施,确保出口到美国的产品安全且符合美国FDA标准。我国可以通过加快引进这些成熟的法规和技术,予以行政许可认同,并迅速对入境产品对等监管,一方面可以少走弯路,降低入境生物产品可能带来的风险;一方面缩短研究过程,减少我国研究制定相关法规的代价。

(四)生物材料入境监管必须重视所需的基础研究投入

美国监管入境生物材料的目标、手段、程序和效率效果每年都不断更新,并投入大量的资源进行必须的前期基础研究。我国入境生物材料监管包括审批、风险评估、检疫查验、后续监管、检测、卫生处理等内容,为了提升我国口岸入境生物材料监管的能力,达到入境生物材料生物安全可控的标准,在对入境生物材料品进行风险评估和检测等工作内容的研究中,必须加强入境生物材料符合性确认研究、出入境特殊物品病毒检测研究、出入境特殊物品支原体检测研究、医学微生物、环保微生物的微生物学检测鉴定;医学寄生虫的检测鉴定;环保微生物菌剂的生态安全检测;人体组织、血液及其制品、生物制品的传染性标志物检测;特殊物品输出国或地区疫源地传染病标志物检测;人类遗传资源基因检测;生物遗传毒性检测等方面的基础研究。建立具有风险评估、

生物制品学、卫生健康和法律相结合的技术系统等。

由于新的检测技术、评估方法、理论学说大量涌现,要真正实现科学监管,必须重视对入境生物材料风险评估,尤其是入境生物材料检测方面的基础研究投入,这些基础研究不可能产生经济效益,但其却能为生物材料入境监管的权威性提供理论和技术支撑。

参考文献

- [1] 李小波,黄吉城,陈晓东. 全球生物产业发展现状及我国生物材料进出口监管状况[J]. 中国卫生检验杂志,2014,24(13):1825-1827
- [2] 胡显文,马清钧. 生物制药产业发展现状与趋势分析[J]. 生物技术产业,2007,12(1):16-31
- [3] 李天柱,银路,程跃. 美国生物制药企业的发展路径研究及其启示[J]. 中国软科学,2010,12(5):136-142
- [4] Importing into the United States; A guide for commercial importers[EB/OL].[2006-09-20].<http://www.cbp.gov/sites/default/files/documents/Importing%20into%20the%20U.S.pdf>
- [5] Regulatory procedures manual:chapter 9—import operations and actions[EB/OL].[2014-09-20].<http://www.fda.gov/iceci/compliancemanuals/regulatoryproceduresmanual/default.htm>
- [6] Frequently asked questions concerning import permits: Application questions[EB/OL].[2015-06-17].<http://www.cdc.gov/od/eaipp/faq.htm>
- [7] Frequently asked questions for importation and transportation of organisms and vectors (ov) [EB/OL].[2015-04-17]. http://www.aphis.usda.gov/animal_health/downloads/organisms_and_vectors/ov_faqs.pdf
- [8] Veterinary services memorandum 800.101 P4.[EB/OL].[2015-04-17].http://www.aphis.usda.gov/animal_health/vet_biologics/publicationsmemo_800_101.pdf
- [9] Importing CBER-regulated products: Clinical laboratories and basic scientific research [EB/OL].[2015-04-17].http://www.fda.gov/Biologics_Blood_Vaccines/Guidance_Compliance_Regulatory_Information/Compliance_Activities/Biologics_Importing_Exporting/ucm390716.htm
- [10] 谭德讲,高泽诚,杨化新. 美国监管科学发展简介及对我国食品药品科学监管的思考[J]. 中国药事,2014,28(8):813-817