

# Preliminary Exploration of Biosecurity Control Strategies for Vaccine Production and Clinical Research

Jingzhi Zhang Li Miao Yue Li Yuting Dong Hongyu Gao Jia Yao

Changchun Zhuoyi Biological Co., Ltd., Changchun, Jilin, 130616, China

## Abstract

Although China has joined many international conventions in the field of biosecurity, it was not until this year that the *Biosecurity Law of the People's Republic* was promulgated, at the same time, it also proposed a stricter *Virus Safety Control for Biological Products* than other national pharmacopoeias in the three parts of the 2020 edition of the Pharmacopoeia. The purpose of biosecurity legislation is to ensure public health safety and people's lives and health through strict prevention and control. Take this as an opportunity to communicate and learn from colleagues to jointly promote the progress of China's biosecurity and security industry.

## Keywords

vaccine; biosecurity; control strategy

## 疫苗生产和临床研究的生物安全控制策略初探

张景芝 苗丽 李玥 董玉婷 高红玉 姚佳

长春卓谊生物股份有限公司, 中国·吉林 长春 130616

## 摘要

虽然中国在生物安全领域加入了不少国际公约,但是直到今年才出台《中华人民共和国生物安全法》,同时也在2020年版药典三部中提出了较其他国家药典更严格的《生物制品病毒安全性控制》。生物安全立法的目的是通过严格防控,保障公共卫生安全和人民生命健康。以此为契机,与同行交流和学习,共同推动中国生物安全和安保事业的进步。

## 关键词

疫苗; 生物安全; 控制策略

## 1 引言

随着新冠疫情在世界范围内的蔓延,全球经济突然面临巨大的考验,由于公众大多缺乏足够的认识,中国的生物安全也同样面临着巨大的挑战,为了防范和应对生物安全风险,保障人民生命健康,保护生物资源和生态环境,促进生物技术健康发展,中国于2020年10月17日第十三届全国人民代表大会常务委员会第二十二次会议通过了《中华人民共和国生物安全法》<sup>[1]</sup>。

生物安全立法的目的是使国家、社会、经济、公共健康、生态环境正常发展,不受现代生物技术开发和应用活动侵害<sup>[2]</sup>。通过立法引导和规范生物技术的应用,推动生物科技与公共安全防护的深度融合,正是我们必须思考的课题。疫苗作为预防传染病最有效的防控手段,其生产过程和临床研究等生物安全性尤其重要,所以论文从以上角度论述疫苗生产

的生物安全控制策略。

## 2 法规依据

能清晰地了解有关生物安全和生物安保的法规、标准以及相关要求才能明确本企业内部的管理流程和清晰划分工作职责,从而进行风险评估、体系建设、制定策略。目前可供参考的主要法规依据包括《中国药典·生物制品病毒安全性控制(2020版)》《疫苗生产车间生物安全通用要求》《CPMP/ICH/295/95》《EMA/CHMP/BWP/398498》《CPMP/BWP/268/95》《FDA/CBER, 1997》《中华人民共和国生物安全法》《实验室生物安全通用要求》《兽用疫苗生产企业生物安全三级防护要求》《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(2005版)》《血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则》《人间传染的病原微生物名录》WHO《实验室生物安全手册》美

国 NIH&CDC《微生物和生物医学实验室生物安全》《病原微生物实验室生物安全管理条例》《可感染人类的高致病性病原微生物菌(毒)种或样本运输管理规定》《人间传染的病原微生物菌毒种保藏机构管理办法》等<sup>[2]</sup>。

### 3 控制过程的风险识别

疫苗生产过程的安全性风险管理策略的制定应该在以上法规的指导下,贯穿整个疫苗研发的生命周期,才能确保应对措施落实在安全管理体系文件中。

#### 3.1 成立生物安全委员会

一个企业在成立之后,要根据国际和国内生物安全法规、标准、条例以及相关要求等建立生物安全委员会,委员会负责组织项目立项和实施的风险评估。同时企业还应该建立专门的生物安全组织机构,必须选举或者任命具有相应专业知识和管理经验的人员作为企业生物安全负责人。

#### 3.2 建立风险评估制度

在生物安全委员会的指导下,根据疫苗生产以及检验所用微生物的防护水平分级进行风险评估,形成风险评估报告并进行签批,以此来确定生产车间,研发实验室,质量控制实验室等风险级别并配置相应的设施。其包括:要慎重进行选址和厂区布局,要充分满足生物安全和生物安保的要求;要充分利用空调系统压差、缓冲间设计、蒸汽灭菌、空间消毒、污染物消杀系统、隔离器、生物安全柜、传递窗、活毒废水处理系统、使用消毒剂等措施确保人员、环境、物料、设备、植物、动物的安全。

#### 3.3 控制好研发、生产、检验和转运过程

生物安全和生物安保是国家安全的重要组成部分,是贯穿疫苗研发整个生命周期,用来防范和应对危险生物因子给人民健康和生态系统带来威胁的有效武器。疫苗制品的病毒安全性控制要从菌(毒)种的购入、厂房的设计、研发实验室的管理、生产过程的控制、检验过程的控制和菌毒的转运、产品的转运等多方面进行控制,并根据风险评估实施管理。对起始原材料、原材料和辅料的病毒污染来源控制,主要包括病毒污染的检测和筛查。采用非重组技术生产的灭活疫苗,其生产工艺中针对目标病毒的灭活处理和验证应按具体品种的相关要求执行,采用重组技术生产的疫苗还应符合重组治疗性生物制品的相关要求<sup>[4]</sup>。

### 3.4 进行充分的验证和评估

疫苗生产车间、研发实验室以及质量控制实验室都要根据所用微生物风险等级的不同设计不同的验证,来确保所用的设施、设备、公用系统、生产工艺系统、检验系统等能达到防护和安保要求,如空调过滤系统的验证、压力报警系统的验证、灭菌保证水平的验证、病毒去除能力的验证、灭活能力的验证、生物安保能力的验证等。验证的实施要经过合理的风险评估,符合法规要求,方案设计合理以及评估切合实际。病毒去除验证要充分考虑研发阶段和上市阶段模式病毒的选择和去除步骤的选定依据。还应明确影响病毒清除效果的关键工艺参数及控制范围,并在此基础上建立充分的产品制备工艺过程的控制策略。

### 3.5 合理的临床试验方案设计和安全性分析

疫苗在临床试验过程中以及上市后大规模接种时,必须及时发现接种后的安全事件并全面评估疫苗的安全性,才能确保受种者安全。临床试验的生物安全性是检验每个上市许可持有人生物安全体系建设的最重要指标,那么如何加强疫苗安全性警戒呢?可以从以下几点入手。

#### 3.5.1 临床前研究要充分进行安评

在进行临床试验实施前,要按照《预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般原则》充分进行安评,包括免疫原性、给药的毒性研究、特别注意由于病原体或者病原代谢产物所导致的致敏、制毒、致癌等生物安全风险,同时还要考虑基因重组和反向遗传是否符合生物伦理,基因修饰体和载体是否有潜在的危害等。

#### 3.5.2 加强疑似预防接种异常反应的被动监测能力

疑似预防接种异常反应监测系统发现不良事件的能力主要取决于一线接种单位对不良事件的认识和关注程度。目前,从国家药品不良反应监测系统反馈给各上市许可持有人的信息来看,还存在信息相对滞后的可能,建立开放互信的共享监管平台,更有利于持有人主动获得安全数据,可以更有针对性地改善和提高疫苗的安全性<sup>[5]</sup>。

#### 3.5.3 合理方案设计和合法选择临床机构

疫苗临床试验申办者应当根据《疫苗临床试验技术指导原则》《结合疫苗质量控制和临床研究技术指导原则》《联合疫苗临床前和临床研究技术指导原则》等制定临床试验方案,根据《中华人民共和国疫苗法》建立临床试验安全监测

与评价制度；审慎选择受试者并确保受试者自愿签署知情同意书，可随时、无条件退出临床试验；合理设置受试者群体和年龄组，并根据风险程度采取有效措施，保护受试者合法权益，当受试者损伤应当给予治疗费用和补偿，受试者为无民事行为能力人的，应当取得其监护人的书面知情同意；受试者为限制民事行为能力人的，应当取得本人及其监护人的书面知情同意。

#### 4 生物安全和安保措施的制定

制定科学、合理、可执行的生物安全和安保制度是确保措施制定和实施的可靠保证，首先要有一套行之有效的生物安全管理体系文件，让管理人员和责任部门明确责任范围和 workflows，让操作人员有标准操作规程可依。同时，还要有可识别的文件管理体系和可追溯的记录形式，确保记录的真实性和可靠性。在文件体系中还要有明确的人员、物料、设备、环境以及其他系统的控制要求和标准规范，以确保能应对紧急事件的发生和事故处理。必要时向当地公安机关备案，

接受公安机关的监督和指导<sup>[6]</sup>。根据风险评估的最终结果，再对应风险识别点的等级，制定出不同的安全和安保措施并不断地改进、培训和考核，是行之有效的方法。

以上内容仅供同行探讨和交流，以期共同推动中国生物安全和安保事业的健全和发展。

#### 参考文献

- [1] 翟欢. 澳大利亚生物安全体系及其启示 [J]. 世界农业, 2020(10):27-35.
- [2] 夏梦雅. 《生物安全法》制定意义及立法建议 [J]. 昆明学院学报, 2020(4):41-46.
- [3] 丁国民, 郭仕捷. 生物安全立法的价值冲突及解决 [J]. 山西大学学报(哲学社会科学版), 2020(07):89-95.
- [4] 中华人民共和国药典·三部. 生物制品病毒安全性控制 [S]. 2020.
- [5] 左树岩. 如何加强中国新型冠状病毒疫苗上市后的安全性警戒 [R]. 中国药物警戒, 2020(11):767-769.
- [6] 国家卫健委, 科技部, 国家市场监督管理总局, 等. 疫苗生产车间安全通用要求 [S]. 2020.