

## 生物医药的安全性及其对策

张治然<sup>1</sup>,刁天喜<sup>2</sup>,高云华<sup>2</sup> (1. 中国人民解放军第 210 医院药剂科,辽宁 大连 116021; 2. 军事医学科学院,北京 100850)

**摘要** 生物医药行业是新兴的高科技产业,同时也是一个风险行业,生物医药的安全性问题日益受到人们的重视。在一些生物医药的安全性出现了问题之后,医药界和公众开始认识到,生物医药的安全性十分复杂且不同于传统药物。世界各发达国家均在积极开展生物医药安全方面的研究。本文总结了各种生物医药安全性问题,讨论了重点生物药安全性问题的对策,并就我国的生物医药安全问题提出了对策建议。

**关键词** 生物医药;安全性

**中图分类号**: R977      **文献标识码**: A      **文章编号**: 1006 - 0111 (2009) 05 - 0375 - 03

### Safety of biomedicine and its countermeasures

ZHANG Zhi-ran<sup>1</sup>, DIAO Tian-xi<sup>2</sup>, GAO Yun-hua<sup>2</sup> (1. 210th Hospital of PLA, Dalian 116021, China; 2. Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

**ABSTRACT** Biomedical industry is a new emerging high-tech industry, coupled with risk factors, and more and more attentions have been taken on the safety of biomedicine. After the appearance of some safety issues, both the pharmaceutical industry and the public have begun to realize that the safety of biomedicine is very complex and it is different from traditional medicines. Various developed countries in the world are active in the research on biomedical safety. In this paper, the various security issues in biomedicine have been summarized, the response to the safety of the key biological drug has been discussed and some countermeasures on the safety of biomedicine in our country have been suggested.

**KEY WORDS** biomedicine; safety

在生物技术总的发展趋势下,生物医药仍是 21 世纪整个制药行业中最具活力的研究领域。随着人类基因组中更多基因的功能被研究清楚和药物基因组学的不断完善,将可能有数以千计的具有特殊疗效的蛋白质药物问世,这将使传统的医药产业发生革命性变化。药物的生产和使用将会更加趋于种族化、家族化甚至个体化。然而,如此具有诱惑力的生物医药产业在带来巨大商机的同时,也必将潜藏着各种安全性问题。

#### 1 生物医药的安全性问题

**1.1 生物医药产业化的潜在危险** 生物医药的工业化生产涉及的安全性问题比重组 DNA 试验更复杂。主要包括: 病原体及其代谢产物通过接触可能感染人或其他生物; 产品对人或其他生物的致毒性、致敏性或其他尚不预知的生物学反应; 小规模试验的情况下原本是安全的供体、载体、受体等实验材料,在大规模生产时完全有可能对人和其他生物及其生存环境的产生危害; 在短期研究和开发

利用期间内是安全的基因工程药物,很可能在长期使用后产生无法预料的危害。后两种情况一旦发生,将是不可逆的<sup>[1]</sup>。

**1.2 重组 DNA 试验过程中的隐患** 实验室重组 DNA 操作的对象主要是病毒、细菌及实验动植物。这些试验材料的致病性、抗药性、转移能力及其生态效应千差万别,一旦在策划和操作上发生意外,后果不堪设想。实验室重组 DNA 试验过程中的潜在危害主要有两个方面: 病原体特别是重组病原体对操作者所造成的污染; 病原体或带有重组 DNA 的载体及受体逃逸出实验室,对自然环境造成污染。

**1.3 疫苗的安全性问题** 有些病毒具有导致靶组织损伤的基因,决不能用于重组活疫苗的研制,如肝炎病毒具有致组织细胞损伤的亲肝基因,该类基因可能使原本无害的微生物的危险性增加。此外,质粒 DNA 疫苗的安全性也存在诸多问题,包括: 注入体内的质粒 DNA 可能会导致突变,从而引起癌基因的活化; 目前对接种所用 DNA 表达抗原的持续时间尚不甚了解,外源蛋白的长期表达有可能导致免疫病理反应; 为提高免疫力而联合使用多种基因也可能导致免疫病理反应; 接种质粒 DNA 时,

可能导致宿主体内高水平抗 DNA 抗体,并诱发异常的自身免疫应答;体内合成的抗原可能会有不必要的生物学活性<sup>[2]</sup>。

**1.4 基因治疗的安全性问题** 基因治疗虽然不同于基因工程药物治疗,但从基因治疗的实际效果看,它是通过转入体内的基因产生特定的功能分子而起作用,这相当于向人体导入一个具有治疗作用的药释系统,因此,可将导入的基因看作广义的基因药物。基因治疗的安全性问题主要有:逆转录病毒载体转入宿主后可能产生插入突变,从而使细胞生长调控异常或发生癌变;导入的目的基因一般不具有表达调控系统,故导入基因的表达水平可能会影响机体的一些生理活动;经逆转录病毒包装细胞系产生的带有目的基因的假病毒颗粒导入受体细胞的同时,也存在将其污染的潜在危险<sup>[3]</sup>。

**1.5 生物医药对生态环境的威胁** 通过重组 DNA 技术,人们已经能将动植物和微生物的基因引入各种生物的细胞中,甚至还可以合成一些自然界中原本不存在的基因。然而,在生物医药的研制过程中,那些经过重组而携带各种外源基因的生物体,一旦逃逸到环境中,将会改变生态系统的结构,从而打破长期进化过程中所形成的平衡体系。例如,转抗性基因生物的逃逸会因其竞争力的增强而使该物种过量繁殖,这将会使与之有竞争关系的其他物种很快灭绝,从而破坏物种的多样性。如果重组 DNA 过程所用的病原体一旦逃逸到环境中,将会直接危害自然界中的生物。此外,人们还担心用于人类疾病治疗的基因工程药物是否会对人类以外的非目标生物产生危害。

**1.6 生物医药对国际安全的威胁** 在全球恐怖主义活动日益猖獗的今天,人们最担心的就是生化武器的扩散。有专家指出,只需 20 平方米的空间、1 万美元的资金,就可以建立一座一流的生物武器库。生物武器研制技术已不存在什么秘密,利用重组 DNA 技术可以使许多疫苗和抗菌素失去作用。目前已经生产出新型、高传染性病毒,用毒素基因与流感病毒基因拼接的新生物毒素已能够大量生产。如果让那些在心理和行为上失控的恐怖分子掌握了生产生物武器的技术,任何反恐力量都将会变得十分脆弱,世界安全将无法保障。

## 2 各种生物医药安全性问题的对策

**2.1 转基因产品的安全性** 转基因产品主要分布于农业领域,生物医药领域涉及该产品较少一些。目前,以美国、日本、欧盟等国为代表的政府、社会团体、生物公司等对转基因产品的安全性争论不休,各

执已见,也相应制定了严格的管理办法。转基因产品安全性争论已从技术问题上升为贸易和政治问题。

然而,迄今为止,国内外都尚未肯定转基因产品的安全性。经济发展合作组织 1993 年提出了安全性分析的原则——实质等同性原则,即生物技术生产的产品及产品成份是否与目前市场上销售的产品具有实质等同性(WHO, 1995; FAO/WHO 1996)。评价的内容包括天然有毒物质、营养成分和抗营养因子、过敏原、工艺性状等。WHO 于 1995 年将此分为 3 类。考虑到转基因生物的多样性,应采取个案分析原则,即不能说转基因产品是安全或不安全的。转基因产品的安全性评估主要包括:有无毒性、有无致敏性以及抗生素抗性等标记基因的安全性<sup>[4]</sup>。

**2.2 生物医药的病毒安全性** 2007 年,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 和 Ⅱ 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。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。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。前者通常因使用生物材料所致,如发酵中使用血清。

**2.3 生物医药仿制安全性** 在美国, FDA 认为因为生物医药无法进行生物等效性研究,因此,没有生物医药仿制药。任何生物医药产品均应从头申请,申请时应提供完整的临床前和临床研究资料。临床研究从 Ⅰ 期到 Ⅲ 期,全部进行后方可取得生产文号。对于生物医药,由于许多制品的特性尚未完全了解,不同的生产单位采用不同的生产工艺,生产工艺的任何变化均会使产品的质量发生改变。因此,不同单位申报的同一制品均应按新制品对待。由于生物医药产品均为大分子;不同的生产工艺会生产出内在质量不同的产品,其内在不均一性不同;而且产品中杂质的特性和品种也不同;大分子物质不易搞清结构与功能间的关系等,因此不能仿制。在 FDA 的审批过程中,已发现了多种实例证明工艺等的轻微改变将可能严重影响制品的质量和安全性<sup>[5]</sup>。

**2.4 生物医药的动物源性原材料的安全性** 欧盟在 2000/1483 规定中制定了牛源性原材料的要求,WHO 也作出了相应规定。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,各国都采取了慎重的态度,尽量减少使用动物源的原材料。基本要求如下:对牛、绵羊、山羊等都采取控制措施;对使用的牛源性原材料要进行可行性证明;对牛源性原材料的来源进行控制,要有产地证明,证明为非疯牛病疫区;来自牛的不同组织部位的牛源性原材料具有不同的危险等级;对牧群实行严格的管理;对供应商进行监督检查<sup>[6]</sup>。

对于使用牛源性原材料生产的疫苗,美国 FDA 建议继续使用。但是为了确保制品的安全,美国 FDA 也采取了一些措施,如:疫苗常规生产中使用的牛源性物质应来自非疫区等。

**2.5 基因治疗药物的安全性** 1991年, FDA 公布了“体细胞治疗及基因治疗的指导原则”,进一步修订后于 1993年形成法规执行。1996年,法国制定了基因治疗的管理规定。但是,至今除了我国的“今又生”,尚无别的基因治疗药物批准生产。2002年 9月法国基因治疗小组在为一名 X染色体连锁的严重联合免疫缺陷性疾病患者进行临床基因治疗试验后,又发现了白血病样副作用。3个月,接受该项治疗试验的第 2名儿童也患上了白血病。此后,法国和美国开始对基因治疗试验进行限制。美国、欧盟、德国、澳大利亚、瑞士等国家与地区均制定了有关基因治疗的技术指导原则或要点。

**2.6 单克隆抗体药物的安全性** FDA 对单克隆抗体药物的上市批准采取了一种快速跟踪政策。近年, FDA 通过各种不同的方式对上市后的单克隆抗体进行安全监测,先后对依那西普、英利昔单抗、阿达木单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗、依法利珠单抗和贝伐单抗发出了安全警告。但是,快速跟踪的政策导致了一个潜在的风险,未考虑到对新药临床受试患者的长期影响,可能存在治疗效果和安全性方面的问题。FDA 对于生物药的态度总体是鼓励和开放的,由于试验条件和各种因素的制约,生物药的安全性问题并不是要求在严格的临床实验期解决,往往是通过长期的上市后监测来评价。

### 3 对我国生物医药安全管理的几点建议

**3.1 进一步加强立法,依法治药** 虽然国家食品药品监督管理局已制定、修订和发布了一系列生物医药管理的法规和文件。但是还存在许多问题,应在此基础上尽快制定出一整套更合理、有效

的药品监督管理的法规、条例和办法,用于指导生物医药产品的研究、生产、检定、临床研究和管理等。此外,在制定法律、法规的基础上,还应加大对执法的监督力度。重要的是我们对生物医药的管理应当尽快地与国际上和 WHO 的要求相协调和一致起来。值得注意的是,生物制品种类繁多,各种产品不尽相同,应当对不同的产品进行不同的管理规定。

**3.2 加强实施 GMP 的检查工作** 严格按照 GMP 的要求进行管理是企业产品质量保证的重要组成部分。因此, GMP 政策和实施 GMP 的要求非常重要,我们应当在制定出符合国际准则和与 WHO 的 GMP 要求相适应的我国 GMP 要求的基础上,制定出 GMP 的实施细则和检查指导原则等,以指导生产企业执行 GMP 的要求和进行 GMP 检查工作。上述政策的制定不但应考虑国际准则,还应考虑我国的国情和发展的要求。例如:在现阶段我国经济实力在硬件上不能完全达到 GMP 要求时,如何加强软件管理来确保制品的质量。制定出一套既符合国际准则又不脱离我国是发展中国家实际的 GMP 政策,用于保证我国生物医药事业的正常发展。

**3.3 加强生物医药产品上市后的监督和管理** 生物医药产品上市后的监督是药品监督管理的重要组成部分。生物药预防和治疗相应疾病的能力、用药后不良反应的发生率等均是对该制品的质量做出正确判断、对企业 GMP 认证和实验室检定的重要依据。因此,我们应当加强生物医药产品上市后的管理,如流行病学调查、不良反应的收集等。在现有系统和体制的基础上发挥各部门的协同作用,将收集到的不良反应信息进行交流、汇总,并用于药品的监督管理。

### 参考文献:

- [1] 王萍. 生物医药关键技术发展趋势 [J]. 中国生物工程杂志, 2005, 25(6): 87.
- [2] Jacobs T. The margin of safety [J]. Nature Biotechnology, 2002, 20(12): 1191.
- [3] Kapuscinski A. Making 'safety first' a reality for biotechnology products [J]. Nature Biotechnology, 2003, 21: 599.
- [4] Marshall A. GM soybeans and health safety—a controversy reexamined [J]. Nature Biotechnology, 2007, 25: 981.
- [5] FDA 生物产品评价研究中心. 2007 年年度报告 [R]. 华盛顿, FDA, 2008. 10.
- [6] 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): -.