

# NIBSC 生物制品标准物质管理状况分析

李 翠, 宁宜宝, 蒋 卉, 张秀英, 范学政, 王在时 \*

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2014-09-15 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2014) 12-0054-03 [中图分类号] S851.66

**[摘 要]** NIBSC 是目前世界上 WHO 国际生物制品标准物质的主要制备人和分发人, 95% 以上的标准物质由其提供。疫苗、治疗中的大多数生物技术产品以及其他许多生物产品的有效使用都取决于 NIBSC 所提供的国际生物学标准的可用性。随着我国兽用生物制品事业的迅猛发展和生物制品质量要求的不断提高, 对兽用生物制品标准物质的需求量也日益增加。对 NIBSC 生物制品标准物质的情况进行了概述, 并就我国兽用生物制品标准物质的制备及管理方面提出了改进建议。

**[关键词]** NIBSC; 生物制品标准物质; 制备; 管理

## Introduction of NIBSC International Biological Reference Standards

LI Cui, NING Yi-bao, JIANG Hui, ZHANG Xiu-ying, FAN Xue-zheng, WANG Zai-shi \*

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

**Abstract:** NIBSC is the leading WHO international laboratory for standards. The institute is currently the world's major producer and distributor of WHO international standards and reference materials (supplying over 95% of standards). The effective use of vaccines, most biotechnology products in therapy and many other biologicals depends on the availability of international biological standards supplied by NIBSC. With the rapid development and the quality requirements of veterinary biological products in our country, the demand for veterinary biological reference standards is increasing. The paper reviews the situation of NIBSC biological reference standards, and puts forward some suggestions on veterinary biological reference standards of our country.

**Key words:** NIBSC; biological reference standards; preparation; management

WHO 建立了用于预防、治疗或诊断人类疾病或异常情况的生物制品相应的国际生物制品标准物质, 使得这些生物制品的活性在世界范围内以相同方式表示, 即国际单位或其他合适的单位, 为测量提供统一的基础。WHO 国际标准系统提供了一组常用标准, 是“金标准”, 它使得世界各地的质量测试结果具有可比性, 具有非常重要的意义, 各国以及各生产商都可据此制定出自己的生物学测试标准<sup>[1]</sup>。

英国国家生物制品检定所全称为英国国家生

物标准品及质量检定所<sup>[2]</sup> (National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC), 是 WHO 的一个国际标准品供应中心实验室, 它的核心工作是制备、保存和分发 WHO 用于检测全球生物制品质量的标准物质。NIBSC 是目前世界上 WHO 国际生物制品标准物质的主要制备人和分发人, 可提供 95% 以上的标准。疫苗、治疗中的大多数生物技术产品以及其他许多生物产品的有效使用都取决于 NIBSC 所提供的国际生物制品标准物质的可用性。随着我国兽用生物制品事业的迅猛发展和生物制

基金项目: 农业部引进国际先进农业科学技术 948 项目 (2010-G3)

作者简介: 李 翠, 助理研究员, 硕士, 从事兽药标准物质研制。

通讯作者: 王在时。E-mail: wangzaishi@ivdc.gov.cn

品质量要求的不断提高,对兽用生物制品标准物质的需求量也日益增加。为提高我国兽用生物制品标准物质研制和管理水平,现对 NIBSC 生物制品标准物质管理状况进行分析。

## 1 NIBSC 情况简介

**1.1 NIBSC 的机构与职责** 英国国家生物标准委员会(National Biological Standards Board, NBSB)是隶属于英国政府的一家非政府部门的公共单位(Non-Department Public Bodies, NDPB),成立于1975年,是《议会法案》的法定团体。NIBSC 隶属于 NBSB, NBSB 通过对 NIBSC 的管理,确保生物产品的质量与安全,从而保障并促进公众的健康。NIBSC 提供对投入英国市场的生物药品的独立测试,尤其是用于英国儿童免疫计划的疫苗;它同时也是欧盟控制药品进入欧盟市场的官方药品控制实验室(Official Medicines Control Laboratory, OMCL)。如果出现不能满足药品存放要求或患者出现不良反应等问题,NIBSC 也可对已投入欧盟市场的产品进行检验。NIBSC 制备的菌毒种和检测抗原、抗血清标准品,保障了各厂家顺利的研究和生产。

NIBSC 工作的核心职能包括:控制和评估生物药品;开发和提供关键的生物学标准和其它参考资料;开展针对任务的研究和开发工作。其主要工作包括三个方面:国际标准物质的研究、制备和分发,为所有国家检定机构和科研单位提供国际标准物质,也为生产企业提供生产用疫苗标准毒株;生物制品检定工作,包括药品和保健品管理机构(MHRA)下达的指令性任务、欧盟国家批签发和合同检定;为国家卫生部、血液中心、药品和保健品管理机构、欧洲药品评价机构(EMA)和 WHO 等提供技术咨询服务。

NIBSC 下设病毒性疫苗室、细菌性疫苗室、治疗用生物制品室、标准品室和干细胞库等研究室。这些研究科室分别承担病毒性疫苗、细菌性疫苗、基因工程疫苗、细胞因子类治疗用生物制品、血液制品、诊断试剂等的研究、检定和生物标准参考物质的研究制备工作。

**1.2 NIBSC 战略目标** 对有关生物产品的问题给出回复和建议;提供生物药品方面的国家科技力量,维持满足科学和药物学领域新发展需求的灵活性、专业知识和设施;负责研究、开发和提供重要的

生物制品国家标准物质和其他参考物质;作为化验方法(如量化生物学活性以及确定生物产品特征和进行安全评估)方面的国际领先权威机构运营并得到认同;在欧洲生物产品的控制和标准化方面,继续发挥科学基础开发的中心作用;在生物药品法规的科学方面帮助国际社会达成共识,并籍于此,与世界卫生组织紧密合作;在控制和标准化的关键领域实现和维护质量鉴定。

**1.3 NIBSC 生物制品标准物质的研究和制备** NIBSC 研究和制备生物制品标准物质遵守 WHO 公布的《国际及其他生物制品标准物质制备、表征和建立的指导原则》<sup>[3]</sup>。NIBSC 拥有两条标准物质生产线,分别用于活菌(毒)和无菌(毒)或死菌(毒)标准物质的生产。整个标准物质分装、熔封、充氮过程为全自动化。分装标准物质的容器最常用的是安瓿(特别是用于无菌(毒)或死菌(毒)的生物材料),西林瓶和金属罐也有使用。为保证大批量标准物质的稳定性,冻干是标准物质制备过程中的关键部分。NIBSC 设立专门的科室负责标准物质冻干程序设计和稳定性预测,并分析冻干产品的质量,其中包括:剩余水分测定<sup>[4]</sup>,国际上要求剩余水分 $\leq 1.0\%$ ,实际剩余水分通常为 0.2%左右;氧含量测定,瓶内空间的氧含量应 $<45 \mu\text{mol/L}$ ;稳定性评估<sup>[5-7]</sup>,主要通过热加速稳定性试验和长期监测数据。

## 2 NIBSC 生物制品标准物质的管理经验

NIBSC 作为国际生物标准物质的主要制备和分发单位,以其多年的经验总结出一套较为完善的管理体系<sup>[8]</sup>,以项目管理(Project management)替代了传统的线性管理(Linear management)模式。

线性管理模式,建立或制备标准物质是由一个技术性科室管理,由相关生物制品专业技术人员执行,并将结果向科室负责人和所长汇报。制备标准物质依照科室的程序进行,在此过程中如需其他部门进行技术分析、冻干程序设计、统计学分析等,则由科室之间联系和接洽。这些服务部门对于结果没有法定的所有权,不能享有与成果相关的收入,这使得其积极性受到影响。各个科室的标准化实施趋于分裂状态。对于每一步进展的实施由个人负责,而没有程序化文件,在一定程度上阻碍了科室之间的经验交流,使得标准物质的整体管理以及对后续的资源利用和需求预测比较困难。

所谓项目管理,就是管理者在有限的资源约束下,运用系统的观点、方法和理论,对项目涉及的全部工作进行有效的管理,即对从项目的投资决策开始到项目结束的全过程以实现项目的目标进行计划、组织、指挥、协调、控制和评价。项目管理模式下,对于每个标准品的建立都有正式组建的项目团队(包括项目经理、标准化科学家、资源运转管理人员和统计学家),各成员是正式的合作者和项目的共同拥有者,有利于资源的有效利用和经验的交流;项目有书面程序文件;在过程中标示出关键性步骤,并有正式的决策程序,可以有效控制项目风险,避免浪费人力、物力和财力;项目数据库的建立使得责任分工明确,利于项目进程保持连续性,并更容易推进。

### 3 我国兽用生物制品标准物质制备和管理的改进建议

为提高我国兽用生物制品标准物质研制和管理水平,借鉴 NIBSC 生物制品标准物质的经验,提出以下建议:

3.1 加强协作,充分发挥行业力量,不断扩大研制品种 目前我国已提供兽用生物制品标准物质 60 余种,可保证 50% 生物制品标准物质的供应。随着新生物制品的不断问世,对新生物制品标准物质的需求量也将不断增加。为了满足兽用生物制品质量控制的需要,应尽量扩大生物制品标准物质品种。一是加强与研制单位和生产企业进行原料提供和协作标定等合作,充分发挥掌握菌毒种和熟悉生产工艺等方面的技术优势;二是积极与国内外其他标准物质相关机构合作,购买原料进行标定或直接购买国外药典标准物质;三是组织相关省所、科研单位和生产企业联合攻关,进行标准物质研制。为解决根本问题,建议抓好注册和文号审批源头,完善质量标准体系。

3.2 继续完善管理制度,建立完整管理研制体系 实践证明,NIBSC 采取的项目管理模式在生物标准物质的研制和日常生产管理中起到了事半功倍的效果,值得我们借鉴。规范、高效的管理方式能够使工作进展更顺利,有效地避免各个环节的风险。不只在标准物质制备阶段,在储存和分发阶段也可

以应用项目管理,设专人负责标准物质使用情况的管理,建立标准物质数据库,统计分发和库存情况,及时通知相关实验室进行换代标准物质的制备。

3.3 加强培训和宣传,统一标准物质认识 将标准物质培训工作纳入正常运行轨道,统一全行业对标准物质的认识。

3.4 加强国际交流合作,统一标准物质尺度 长期以来,兽药标准物质闭门自制,与世界卫生组织、欧盟、美国等国际和发达国家的标准物质管理和研制部门没有建立相应联系,管理和技术水平已远远落后发达国家,为了保证标准物质的定值和使用与国际接轨,统一国内外兽药产品和动物产品的衡量尺度,应逐渐建立与国际药品兽医领域标准物质研制部门的联系,通过学术交流、技术学习等多种方式,学习标准物质的先进管理经验和研制技术,取得国际互认。

### 参考文献:

- [1] World Health Organization. WHO expert committee on biological standardization 55<sup>th</sup> report Geneva [R]: WHO Technical Report Series, No. 932. 2004.
- [2] [http://www.nibsc.org/about\\_us.aspx\[EB/OL\]](http://www.nibsc.org/about_us.aspx[EB/OL]). [2014-7-20].
- [3] WHO technical report series [R]. No. 626, 1978.
- [4] Kiran P Malik, Chinwe Duru, Mohammad Ahmed, *et al.* Analytical options for the measurement of residual moisture content in lyophilized biological materials [J]. *Lyo/Ti TraTion*, 2000, ( ) 42-45.
- [5] Kirkwood T B L. Predicting the stability of biological standards and products [J]. *Biometrics*, 1977, 33: 736-742.
- [6] Kirkwood T B L, Tydeman M S. Design and analysis of accelerated degradation tests for the stability of biological standards II. A flexible computer program for data analysis [J]. *Journal of biological standardization*, 1984, 12: 207-214.
- [7] Kirkwood T B L. Design and analysis of accelerated degradation tests for the stability of biological standards III. Principles of design [J]. *Journal of Biological Standardization*, 1984, 12: 215-224.
- [8] 张 洁. 生物标准物质的制备、发展及管理 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2007, 20(8): 630-632.

(编辑:李文平)