

兽用生物制品生产和检验用动物 使用现状、问题及对策

姚文生, 康 凯

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2012-04-23 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2013) 01-0045-03 [中图分类号] S851.66

[摘 要] 在全面分析我国兽用生物制品生产、检验用动物使用现状和存在问题的基础上, 从质量控制角度出发, 就如何提高我国兽用生物制品生产、检验用动物的质量提出了完善动物质量标准体系、健全实验动物管理机制和开展检验替代方法研究等三个方面的应对措施。

[关键词] 兽用生物制品; 生产检验用动物; 质量控制; 应对措施

The Situations, Problems and Countermeasures of Animals for Production and Examination of Veterinary Biological Products

YAO Wen-sheng, KANG Kai

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

Abstract: The text comprehensive analyze the situation and problems of production and examination animals for production and examination of veterinary biological products in China. In order to improve the quality of animals for production and examination from quality control, three countermeasures were submitted from three aspects such as perfecting the system of animal quality standard, consummating the management mechanism of experimental animal and carrying out research on substitute of examination.

Key words: veterinary biological product; animal for production and examination; quality control; countermeasure

实验动物在兽用生物制品行业应用十分广泛, 涉及兽用生物制品的质量检验、生产、新产品研发以及菌毒种鉴定与检验检测方法研究等方面, 其中应用于兽用生物制品生产和质量检验的生产、检验用动物用量最大。作为兽用生物制品生产和检验环节的主要原材料, 生产、检验用动物质量的好坏直接关系到产品质量和检验结果真实性。本文对我国兽用生物制品行业生产、检验用动物的使用现状、存在问题进行全面分析, 并从质量控制角度提出相关应对措施, 希望能对我国生产、检验用动

物的健康发展提供借鉴意义。

1 使用现状

1.1 使用动物品种多 我国每年生产兽用生物制品大约 160 种, 大部分采用细胞和培养基进行生产, 只有少量制品使用动物进行生产, 主要品种有猪瘟疫活疫苗(兔源)、山羊传染性胸膜肺炎灭活疫苗、兔病毒性出血症灭活疫苗、绵羊痘活疫苗以及各种抗血清, 涉及的动物主要有兔、羊、猪、马等, 用鸡胚(鸭胚)生产的制品本质上也涉及到使用动物。而兽用生物制品的所有安全检验和大多数效力检

作者简介: 姚文生, 副研究员, 从事实验动物管理工作。

通讯作者: 康 凯。E-mail: kangkai@ivdc.gov.cn

验需要使用动物。到目前为止,我国已批准的国产兽用疫苗、抗血清等共计 300 多个,其中被 2010 年版《中国兽药典》三部收载的 82 个兽用疫苗和抗血清的检验用动物涉及鸡、猪、牛、羊、鸭、鹅、兔、小鼠、豚鼠、马、貂等^[1],未收载到《中国兽药典》的其它兽用生物制品的检验用动物除以上动物外,还涉及到犬、狐狸等。

1.2 使用动物数量大 近几年我国兽用生物制品企业数量不断增加,产能不断扩大。据初步统计,每年我国各兽用生物制品企业生产各种兽用疫苗和抗血清约 14000 批。按照生产工艺和质量检验标准进行测算,我国兽用生物制品企业生产过程中,每年兔使用量不少于 400 万只(主要用于猪瘟活疫苗(兔源)和兔病毒性出血症灭活疫苗生产)、SPF 鸡胚使用量不少于 4000 万枚(用于禽用活疫苗生产),非免疫鸡(鸭)胚使用量不少于 400 万枚(用于禽用灭活疫苗生产),而生产用羊、猪、马等用量很少;每年兽用生物制品出厂质量检验过程中,小白鼠使用量不少于 38500 只、豚鼠使用量不少于 9000 只、兔使用量不少于 27000 只、猪使用量不少于 41500 头、羊使用量不少于 4000 只、牛使用量不少于 6700 头、SPF 鸡使用量不少于 185000 羽、SPF 鸡胚使用量不少于 80000 枚、水禽使用量不少于 2800 羽、犬狐狸水貂使用量不少于 1600 只。

2 存在问题

2.1 质量控制标准不完善 目前国家仅有兔、豚鼠、大鼠、小鼠、犬和鸡的生产与使用场所环境设施标准以及微生物、寄生虫控制标准,对于兽用生物制品生产、检验大量使用的猪、牛、羊、马、鸭、鹅、狐狸、水貂等动物尚未发布国家标准。虽然《中国兽药典》对猪、羊、牛、马的微生物与寄生虫检测制定了行业标准^[2],但是未对生产与使用场所的环境设施控制做出规定。由于缺乏国家标准,在这些动物的生产许可、质量检测、生产与实验场所建设和认证、动物试验的监管等方面存在一系列空白,无法有效保证实验用动物的质量。即便已建立有国家标准,但标准中制定的检测方法可操作性不强,且缺少相应的标准试剂,导致检测结果的准确性、可靠性和重复性低^[3]。

2.2 质量监管机制不健全 按照《实验动物管理

条例》对实验动物的定义,兽用生物制品的生产、检验用动物严格意义上来说应属于实验动物范畴。虽然目前由国家检测中心和省级检测机构组建的全国实验动物质量监测网络已初步形成,各行业广泛使用的小鼠、豚鼠、兔、犬等实验动物的质量监管得到加强,但全国范围内还没有建立起规范、科学的抽查检测机制,检测工作效能仅停留在报告结果。由于没有统一的要求和相应的规定,各地区检测工作模式各异,水平层次不齐,监测网络整体效能没能充分发挥作用^[5]。至于兽用生物制品行业大量使用的 SPF 鸡(鸡胚)、非免疫鸡(鸭)胚、猪、牛、羊、马等动物,由于使用范围仅局限于兽用生物制品生产企业和科研单位,很难得到实验动物主管部门的重视,目前还没有设立权威的检测机构。为保证其质量,兽用生物制品企业只能自行对生产、检验用动物进行检测,无形中增加了企业生产成本,降低了企业的生产效率。

2.3 动物质量有待提高 目前清洁级小鼠和普通级豚鼠在数量和质量上基本能满足兽用生物制品质量检验的需要,但是普通级家兔、SPF 级鸡和鸡胚在质量上仍得不到有效保证。由农村养殖场转变而来的小型企业生产的普通级家兔占了生产、检验用兔使用量的绝大部分。由于竞争激励、利润微薄、诚信意识缺乏以及实验动物专业知识匮乏等因素,这些企业的生产条件和饲养管理水平普遍不高,导致家兔的品质无法保证,而管理规范的大型实验动物生产企业已基本不生产普通级实验家兔^[5]。至于 SPF 级鸡和鸡胚,虽然近几年全国 SPF 鸡群得到迅猛发展,在数量上基本满足了生产与检验的需要,但其质量良莠不齐。近年来众多兽用生物制品生产企业普遍反映因 SPF 鸡胚质量问题导致兽用疫苗质量不过关的现象越来越多^[1]。由于缺少标准化的猪、牛、羊、鸭、鹅、貂、狐等动物供应市场,兽用生物制品企业只能临时从养殖场外观健康动物群体中筛选易感动物用于生产和检验。由于国家对重大动物疫病实施强制免疫政策,使从规模养殖场或个体养殖户筛选到符合要求的易感动物(如猪瘟阴性猪),有时极其困难^[1]。

3 应对措施

3.1 完善动物质量标准体系 靶动物免疫攻毒法

是目前最直接、最具说服力的免疫效力评价方法。在 2010 年版《中国兽药典》三部中刊载的 82 个兽用生物制品中,用靶动物进行安全或效力检验的产品就有 58 个,占刊载品种的 71%;在《美国联邦法规》公布的 73 个兽用生物制品标准中,用靶动物进行安全或效力检验的产品有 39 个,占刊载品种的 54%^[1]。鉴于兽用生物制品生产与产品质量控制存在自身的特殊性,完全采用替代动物(如小鼠、豚鼠、兔等)取代猪、牛、羊等大动物进行产品质量检验目前很难实现。因此,要想有效保证检验质量,只有加快实验动物标准化体系建设。一方面,对已有标准的实验动物,要完善检测项目、检测方法、检测标准,推动检测试剂的标准化,确保各项检测工作顺利开展;另一方面,对于尚未建立标准的实验动物如牛、羊、猪等大动物,尽快制订出台质量控制行业标准,推动建立质量稳定的标准化大动物供应体系。

3.2 健全实验动物管理机制 《实验动物管理条例》虽规定科技管理部门主管职责和行业部门分管职责,但法律条文较为原则笼统,各部门间的协调机制一直没有建立起来。建议尽快推动《实验动物管理条例》及其配套法规的制修订,使实验动物生产和使用确实做到有法可依。在实验动物检测机制方面,应在国家层面上建立起规范、科学的检测机制,引入质量检测评估机制和信息交流机制,对检测中发现问题进行综合评估分析和信息共享,查找抽检方法、质量标准和检测方法等方面可能存在的缺陷,提高实验动物质量检测水平,彻底改变目前实验动物管理重审批、轻监管的局面。对于专用于兽用生物制品行业的动物(如猪、牛、羊等),虽然目前还不是真正意义上实验动物,但标准化动物的建立对兽用生物制品生产和质量检验水平的提高非常必要,农业部门应根据《实验动物管理条例》规定,结合行业领域所用动物的特点,制定相应的实施办法,并成立相应的管理机构和权威的质量检测机构,开展行业用动物管理和质量检测工作,确保在兽用生物制品的生产与质量检验活动中使用

到符合要求的动物。各兽用生物制品企业也应加强实验动物管理,自觉规范生产、采购和使用实验用动物,共同推动整个行业生产、检验用动物水平的提高。

3.3 开展检验替代方法研究 我国兽用生物制品质量检验过程中,动物试验十分频繁。由于受到动物个体健康状况、饲养环境等客观因素的约束,动物试验结果往往不能完全反映产品的质量,同时攻毒检验过程中也存在生物安全风险,再加上当前国际社会日益重视动物保护和动物福利,积极推动以减少(Reduction)、替代(Replacement)和优化(Refinement)为核心内涵的动物实验替代方法(简称“3R”运动)^[6],欧美国家先后出台相关法规,明令禁止或减少动物使用数量,并常在国际会议上对我国动物福利提出异议,使我国政府倍受压力。笔者认为,今后兽用生物制品行业过于频繁的动物试验,特别是攻毒效力检验,势必受到科学、伦理甚至政策方面的限制。因此,兽用生物制品企业应改变观念,加强检验替代方法的研究,未雨绸缪,早作准备。在研究效力检验替代方法时,可首选体外法测定抗原含量法(不用动物),其次选用实验动物体内法测定抗原含量(抗原相对含量测定法),再次选用实验动物攻毒法,最后选用靶动物免疫攻毒法^[1]。

参考文献:

- [1] 陈光华. 实验动物与兽用生物制品检验和研发[J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(10): 20-23.
- [2] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典(2010年版)三部[S].
- [3] 张存帅, 李玉和, 靳彦华, 等. 农业系统实验动物的现状、问题与措施[J]. 中国兽药杂志, 2003, 37(11): 7-9.
- [4] 贺争鸣, 李根平. 建立和完善全国实验动物质量抽查检验的新机制[J]. 实验动物科学, 2011, 28(4): 43-45.
- [5] 范文平, 贺争鸣. 普通级实验家兔的质量现状和动物实验机构相应的管理方式探讨[J]. 实验动物科学, 2011, 28(5): 29-34.
- [6] 何 诚. 实验动物学[M]. 北京: 中国农业大学出版社, 2006, 12-18.

(责任编辑:陈 希)