doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.06.004

疫苗产品全生命周期外源因子安全性风险评估及质量控制探讨

凌 媛

（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：目的 探讨对疫苗生产过程及上市后产品进行外源因子安全性风险评估的方法及其质量控制的要求与原则。**方法** 根据生物制品病毒安全性相关法规及指导原则，参考近年来监测到的外源因子对疫苗产品带来的安全性风险，分析疫苗生产过程中外源因子风险及上市后疫苗产品病毒安全性追溯和风险防控措施。**结果** 对疫苗产品及其全生命周期外源因子风险性评价及质量控制给出建议，并总结出各环节的质量控制原则。**结论** 该研究可望为研究者、生产企业和监管机构提供一定借鉴。

关键词：疫苗产品；全生命周期；外源因子；上市后监管；安全性追溯；药品监管

中图分类号：R95 **文献标志码：A** **文章编号：1006 - 4931（2022）06 - 0016 - 06**

Safety Risk Assessment and Quality Control of Adventitious Agents Throughout the Life Cycle of Vaccine Products

LING Yuan

（Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing, China 100022）

Abstract: Objective To investigate the method of safety risk assessment and the requirements and principles of quality control of adventitious agents, through the time of production process and post - marketing of vaccine products. **Methods** Based on related regulations and guiding principles of biological products viruses′ safety and the safety risk from adventitious agents in vaccine products monitored in resent years, the risk of adventitious agents through the process of vaccine production, viral safety tracing, risk prevention and control measures in post - marketing vaccine products were analyzed. **Results** Making recommendations for the risk assessment, quality control for vaccine products and adventitious agents in them, then summarizing the quality control principles in all links. **Conclusion** This study may provide a reference for researchers, production companies and regulators.

Key words: vaccine products; overall life cycle; adventitious agents; post - marketing supervision; safety tracing; drug supervision

2020年版《中国药典（三部）》中提及的外源因子，是指经无意间引入于接种物、细胞基质和（或）生产制品所用的原材料及制品中的、可复制或增殖的污染物，包括细菌、真菌、支原体、病毒等。目前关于生物制品外源因子安全性质控相关的指导原则，国际上有国际人用药品注册技术协调会（ICH）相关技术要求（Q5A，《生物技术产品的病毒安全性评价》，以下简称ICH Q5A要求），世界卫生组织（WHO）相关指导原则（《动物细胞作为生物制品生产基质的建议及细胞库的鉴定》）。我国已发布的相关指导原则有国家药品监督管理局《疫苗生产用细胞基质的技术审评一般原则》《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》《血液制品病毒去除 / 灭活病毒技术方法及验证指导原则》，分别对细胞基质、重组生物制品和血液制品中外源因子的控制及检测方法给予了明确规定。2020年版《中国药典（三部）》也对生物制品病毒安全性控制提出了基本要求。2010年，WHO生物制品标准化专家委员会（ECBS）和国际药品监管当局会议（ICDRA）曾建议WHO协助各国建立外源因子风险评估的指导原则，此后各国监管机构为有效控制生物制品的病毒安全性风险均发布了相关指导原则。2015年，WHO还针对上市疫苗产品的病毒安全性评价颁布了《在上市疫苗中发现外源因子污染后的风险评估指导原则》，提出监管部门在健康人用疫苗中如发现外源因子污染，应根据科学研究，重新对上市产品进行风险、获益评估（安全性评估）。以上关于生物制品病毒安全性相关法规及指导原则，对生物制品（包括疫苗）的生产过程质控及产品全生命周期管理中外源因子安全性风险评估均提出了具体要求，疫苗产品可根据具体情况参照执行。

1 疫苗产品外源因子安全性风险评估及质控原则

1.1 安全性风险评估

在疫苗生产过程中，外源因子风险评估是针对细胞基质、菌毒种及其他原材料、生产各环节及最终产品进行全面的外源因子安全性风险分析，并根据制品外源因子污染的途径制订防控措施，以减少不确定因素导致的污染风险[1]。对于生物制品病毒安全性控制，2020年版《中国药典（三部）》提出，需对生物制品生产全过程进行质控。为确保生物制品病毒安全性，需对细胞基质及其他原材料的来源加强控制，在生产过程中

第一作者：凌媛，女，硕士研究生，助理研究员，研究方向为药品审评，（电子信箱）lilylingyuan@163.com。

的适当环节进行外源因子检测及评估生产工艺对病毒的清除能力，必要时应对上市产品进行病毒安全性追溯。ICH Q5A要求也提出，病毒检测方案应覆盖细胞库、毒种库、生产各阶段直至产品上市的全过程。

1.2 质控原则

1.2.1 原材料引入的外源因子

疫苗产品的病毒安全性控制应以起始原材料、生产原辅料的病毒污染来源控制为始，包括对原材料病毒污染的检测和筛查。具体如疫苗菌毒种制备及生产过程中可能需添加的动物源性材料（如培养基、蛋白胨、血清、胰蛋白酶等），以及操作者、操作环境等因素。首先应对原材料来源加强控制，建议参照《中国药典（三部）》“（生物制品生产用原材料及辅料质量控制规程）”的相关要求，建立完整的生产用原材料和辅料内部质控原则，尽可能选择低或无病毒安全性风险的原材料和辅料用于生物制品的生产，如采用重组技术生产的非动物来源生物材料替代动物源性生物材料等。但动物源性原材料可能用于非动物源性原材料的生产过程中，如采用蛋白酶将蛋白质消化为多肽、氨基酸等。此外，有些细胞基质可能不适应无血清培养，潜在的动物源性外源因子污染风险不可能完全消除。在生物制品生产过程中曾发生过小鼠微小病毒（MVM）污染事件[2]。故建议采用多种检测方法加强对原材料来源的质控，在不同生产阶段检测、分析生产过程中使用原材料中可能引入的外源因子。

1.2.2 细胞库和毒种库相关外源因子

目前，除Vero细胞外，已有多种其他细胞系用于疫苗生产并获批上市，如采用昆虫细胞表达系统的重组人乳头瘤病毒疫苗、重组流感病毒疫苗，采用中国仓鼠卵巢细胞系（CHO细胞）表达系统的重组带状疱疹病毒疫苗、重组乙型肝炎疫苗，采用酵母表达系统的重组乙型肝炎疫苗、重组人乳头瘤病毒疫苗等。针对以上不同来源的细胞基质做好外源因子安全质控，对于保障疫苗产品安全性至关重要。动物来源细胞基质生产制品病毒污染的最大风险来源于起始原材料，细胞库、毒种库的制备过程有可能需要添加的动物源性材料及制备，以及操作环境中有可能引入潜在的外源因子。国内外法规及指导原则对细胞库、菌毒种库检定提出具体要求，对细胞库及生产终末代细胞应进行外源因子检测，应确保不存在对人类可能具有传染性和/或致病性的病毒等外源因子。WHO指南建议，从生产起始阶段即细胞库及菌毒种库阶段即开始实施《药品生产质量管理规范》（GMP）。

不同种类细胞在人体内传播致病性病毒的风险不同，故需评估生产疫苗用细胞是否具有外源因子安全性风险。ICH Q5A要求指出，含有内源性逆转录病毒以外的病毒细胞系能否用于生产，应由监管部门根据产品的获益、临床用途，污染病毒的性质、感染或致病的潜在可能性，以及工艺对病毒清除能力的评估，到对最终产品的检测，经利弊分析后综合考虑。对疫苗生产中最常用到的Vero细胞的相关外源因子检测及生产质控，可参照国内外法规及指导原则对细胞库、菌毒种库的检定要求进行质控。以下重点讨论疫苗生产使用的其他细胞系的外源因子风险及质控。

1）采用CHO细胞生产疫苗的外源因子安全性质控

CHO细胞是治疗用生物制品生产常用细胞系，适应能力强、生长快速，可实现目的蛋白高表达，且目的蛋白可在CHO细胞内实现充分的蛋白折叠和翻译后修饰，可形成天然的蛋白结构。但由于CHO细胞本身具有成瘤性及逆转录酶活性阳性，且发现其中有内源性逆转录病毒样颗粒（RVLP）的存在，这与感染性逆转录病毒序列相似，而感染性逆转录病毒具有致瘤性，理论上存在重组风险。虽然WHO曾报告，来自CHO细胞培养的治疗类生物制品的细胞收获物中有啮齿类病毒的感染[3-5]，但无证据表明最终产品污染了啮齿类病毒，且在采用CHO细胞表达的治疗类生物制品上市后尚无病毒污染的报道。

采用CHO细胞生产的国内已上市预防用疫苗仅有兰素史克（GSK）带状疱疹疫苗（50岁以上人群用）及早期乙型肝炎疫苗；基于糖基化考虑，也有企业采用CHO细胞进行重组新型冠状病毒疫苗的研发。但在选择预防性儿童用疫苗的生产用细胞基质时，建议慎重选用CHO细胞。若采用CHO细胞进行疫苗生产，细胞的来源及传代驯化历史应清晰。对于使用逆转录酶阳性的CHO细胞用于重组蛋白的生产，ICH Q5A要求和WHO指南均要求对CHO细胞进行逆转录病毒感染性试验，以确定病毒颗粒的感染性，感染性呈阳性的CHO细胞不能用于生产。采用透射电镜检查污染物质，应无细胞浆A型和R型逆转录病毒以外的污染物检出；生产工艺需设置针对逆转录病毒的去除工艺，可考虑纳滤、低pH孵育或阴离子层析等去除外源病毒，并应进行病毒去除验证，获得纯化各工艺对病毒的去除能力；同时应加强对生产过程中的病毒检测，通过逆转录病毒定量聚合酶链反应（PCR）法进行逆转录病毒颗粒的定量检测，对未加工的发酵收获液进行除常规外源因子外的逆转录病毒检测，再根据纯化工艺对病毒的去除能力计算终产品中内源性逆转录病毒样颗粒的含量。通常建议每100万剂量中的病毒颗粒应少于1个，即应低于1个RVLP/100万个剂量。

2）采用昆虫细胞生产疫苗的外源因子安全性质控

SF-9和Hi-5细胞是杆状病毒表达系统中常用

的昆虫细胞。采用SF－9细胞生产的重组流感病毒疫苗已在国外获批上市，采用Hi－5细胞生产的二价HPV疫苗已在我国获得进口注册。由于有些昆虫细胞携带内源性和特异性病毒等外源因子，当采用其进行疫苗生产时，需重点关注昆虫细胞外源因子的质控。

美国食品和药物管理局（FDA）在2014年发文指出，在SF－9细胞中检测到弹状病毒的5个主要基因（N，P，M，G，L蛋白基因）的片段，几乎含有所有主要基因组及结构蛋白，且转录水平能检测到基因转录，电镜能检测到极少量的弹状病毒颗粒。目前虽无证据表明弹状病毒对人有感染性，但其作为生产中存在的外源病毒仍具有潜在风险。FDA建议在各生产环节应加强监测，并采用相关模型病毒进行生产工艺对病毒去除能力的验证，监测生产过程中的病毒安全性[6]。FDA的跟踪报道说明，目前昆虫细胞来源的疫苗产品均可通过良好的生产过程质控，保证产品不含有外源因子的污染，确保产品的病毒安全性。

采用SF－9细胞株生产疫苗，应加强对细胞库、毒种库及生产过程中间品的外源因子监测，确认SF－9细胞是否含有逆转录病毒，并建议在原液中进一步阐明是否有逆转录病毒序列，开展昆虫细胞中逆转录酶活性相关的转座子风险研究。具体通过基因组、转录组测序，质谱分析、电镜检测等，阐明病毒外源因子的存在形式，确认其不是以病毒形式，而是以核酸片段形式存在，且该核酸转录元件不能组装成病毒颗粒，确保产品无外源病毒污染的风险。建议用于Ⅲ期临床生产所使用的SF－9细胞，应使用经克隆筛选后无弹状病毒污染的细胞株，并用该细胞株重新构建的毒种库用于疫苗制备。应对昆虫细胞内源性和特异病毒（如弹状病毒、虫媒病毒）等外源因子加强检测，通过生产工艺对病毒去除能力的验证，最终保证产品外源因子安全性风险整体可控。

Hi－5细胞系是从BTI中粉纹夜蛾卵中分离得到，在Hi－5细胞系开发过程中曾发现罗达病毒的污染，之后经细胞系克隆筛选出新的Hi－5细胞系（Hi－5 RIX 4446细胞系）用于疫苗研究。采用Hi－5细胞生产的某产品，在研发早期的种子库中检测到FHVvar病毒的RNA，电镜检测在细胞质中观察到病毒颗粒样结构，企业后续采用终点稀释法对细胞系进行克隆筛选，最终获得不含FHVvar病毒RNA的Hi－5细胞系，并重新用于疫苗的生产。

3）其他疫苗生产用细胞基质

目前疫苗生产用其他细胞基质，如人肾上皮细胞系HEK293细胞，建议根据细胞系的来源及特点，相应增加种属特异性病毒的检测，如HEK293细胞来源于人，需增加对人的免疫缺陷病毒Ⅰ型（HIV－Ⅰ）、乙型肝炎病毒（HBV）、丙型肝炎病毒（HCV）、巨细胞病毒（HCMV）、EB病毒（EBV）、细小病毒（B19）、乳头瘤病毒（HPV）等病毒的检测。

1.2.3 生产工艺去除病毒能力的验证和评估

自我国生物制品生产实施GMP以来，企业加强了生产过程检测及生产环境监控，通过这一途径污染外源因子的概率已大幅减少。但由于检测方法存在局限性，要确保最终产品不存在外源因子污染，除直接检测生产中间品和最终产品是否存在病毒外，还需验证生产工艺能清除和/或灭活病毒的能力。事实证明，曾发生的多起污染事例就是由使用了未被认为或未被怀疑污染过的原材料而引发的。因此，有效评估生产工艺清除病毒的能力对于疫苗产品的安全性至关重要，病毒去除能力验证可确保有效去除一些未知、无法预料或有害的病毒。

针对采用动物细胞系生产的重组制品，考虑像昆虫细胞系本身有可能存在未知病毒的感染风险，以及在生产传代过程中外源病毒因子有可能会扩增，生产过程需进行病毒去除工艺验证来评估工艺对病毒的清除能力，降低外源因子污染的风险。对于重组病毒载体类疫苗及减毒活疫苗，因生产工艺不能采取特定的病毒去除工艺，外源因子质控尤其需要重视从源头细胞库、毒种库起始至工艺全过程的质控，做到尽量不引入外源污染物，以及在生产各环节加强外源因子检测，以确保产品整体外源因子风险可控。

2020年版《中国药典（三部）》对生物制品病毒安全性控制有具体要求，对于采用非重组技术生产的灭活疫苗，生产工艺针对目标病毒的灭活处理和验证需按具体品种的相关要求执行。对于重组病毒载体类疫苗，应建立与病毒载体特性及生产工艺特点相适应的病毒风险评估和控制要求，如对于非复制型病毒载体生产过程，应关注生产中产生复制型病毒的风险，复制型病毒载体生产应关注产生野生型病毒的风险，如可行，应评估病毒载体类疫苗纯化工艺对相应病毒的清除能力。

生物制品制备过程中包含的理化工艺步骤可能具有一定的病毒清除作用，通过工艺验证生产工艺对潜在病毒污染的整体清除作用。但当产品制备工艺不足以达到有效清除病毒、控制产品病毒安全性的目的时，应在生产过程增加特定的病毒清除工艺去除潜在的病毒。根据产品的特点设计工艺步骤和具体参数，建议设计采用不同原理、不同机制的病毒去除步骤，疫苗常用的病毒去除工艺有膜过滤法、低pH孵育法和色谱法等。某些特定病毒去除工艺可能对生物制品活性成分

产生影响，导致活性成分的降解、聚合或结构改变等，应评估病毒去除工艺的参数条件对产品关键质量属性的影响。

根据去除工艺的特点，选择合适的模型病毒用于病毒清除研究。常用的模型病毒有异嗜性小鼠白血病病毒（XMuLV）、鼠细小病毒（PPV）等，XMuLV属逆转录病毒，单链RNA有包膜病毒，直径80～110 nm，理化耐受性较低。PPV属细小病毒，单链DNA无包膜病毒，直径18～24 nm，理化耐受性较高。另外还有伪狂犬病病毒（PRV）和呼肠弧病毒3型（Reo－3），分属疱疹病毒和呼肠弧病毒，以及双链DNA的有包膜病毒和无包膜病毒，理化耐受性均为中度。如采用低pH病毒灭活工艺，建议选择有包膜的、对理化条件耐受能力强/范围广的病毒种类，如PRV、水疱性口炎病毒（VSV）；对于纳滤步骤，建议选择PPV这类粒径小的模型病毒。

病毒去除/灭活工艺验证研究通常是在模拟实际生产工艺的缩小规模条件下开展，考虑的因素应尽可能反映实际生产过程，说明其合理性和代表性。具体应考虑缩小规模与实际生产规模下各工艺参数的可比性或代表性，如缓冲液的选择，柱层析的柱高、流速、pH、蛋白浓度、盐浓度，纳滤膜的材质和孔径大小等，以及目标产品应能代表实际的生产规模水平。具体如层析柱直径和柱体积可按比例缩小，但流穿或洗脱曲线应具有类似性，还可采用聚丙烯酰凝胶电泳（SDS－PAGE）和免疫印迹等方法检测两种规模下目的蛋白纯度等关键质量属性是否可比。病毒过滤则要求过滤器保持同类型、同品牌，跨膜压力/流量，以及在面积校正后的总上样体积应代表实际生产规模水平，滤膜面积可按比例缩小。验证工艺和实际生产情况的差异难以避免，但应分析这种差异对验证结果的影响。

病毒去除能力验证是针对细胞及发酵收获液检测存在的病毒量，评估各工艺步骤去除病毒的能力，定量评估纯化工艺的总体病毒清除水平。一般有效病毒清除步骤对病毒清除下降因子应大于等于4 log；如下降因子＜4 log，应盲传3代，如无病毒检出，可认定为有效病毒清除工艺；但病毒清除下降因子≤1 log，则为无效病毒清除步骤。2020年版《中国药典（三部）》对生物制品病毒安全性控制强调，下降因子对数减少值不应作为病毒清除步骤有效性的绝对指标，还应考虑如指示病毒的适合性、病毒清除研究的设计、有效步骤或整体工艺病毒清除下降因子、灭活速率、清除工艺的影响因素、病毒检测方法的灵敏度等。当生产工艺发生变更时，需要重新评估工艺对病毒清除的影响，根据影响程度，对病毒清除步骤进行必要的再验证。即当病毒清除步骤的关键工艺参数如层析步骤的树脂类型及品牌、柱床高度、流速发生变更时，病毒过滤步骤的过滤器类型及品牌、跨膜压力/流量发生变更时，应重新开展病毒清除研究。

1.2.4 生产中间品及产品的外源因子检测及安全性风险

外源因子检测必须基于风险评估，除尽量确保生产过程中不引入外源病毒，如人员、设备、厂房设计及环境条件应符合GMP相关要求外，病毒检测方案应覆盖毒种库、药品生产的各个阶段到终产品的整个过程。《中国药典》、ICH Q5A要求、生物制品评价与研究中心（CBER）监管指南均建议，在生产中的适当步骤，生产中间品（如收获液、纯化液、原液等）和最终产品中进行外源因子检测[7]，尤其在最有可能检测到污染物的生产环节进行相关检测。

外源因子检测方法应根据外源因子、不同细胞基质的来源和历史来确定[7]。病毒污染检测结果的准确性和可靠性与污染来源、污染病毒的特性、生产工艺等密切相关，应综合上述因素对生产过程中最适阶段的中间产物或成品进行取样和检测，并考虑检测病毒的种类、频率和方法。对于检出外源病毒污染的情况，应查找并确认污染来源，采取适当防控措施。ICH Q5A要求建议在最适合检测出病毒污染的未加工的发酵收获液阶段进行外源因子检测，一般使用一种或几种细胞系进行体外筛查试验或适用的PCR法等，要求已测出外源病毒的未加工品不得用于生产，并应分析污染原因及防控措施。

对于逆转录病毒和其他内源性病毒，现有法规要求的外源因子检测可采用感染性试验、电镜检测、逆转录酶和其他病毒特异性试验。针对外源性病毒检测，除可采用体内法、体外法、血吸附法、种属特异性病毒检测外，还可开展抗体产生试验等。

基因测序、PCR技术、质谱技术等分子生物学技术在检测和发现新的外源因子方面的应用已取得显著效果，如采用新一代大规模平行测序（MPS）技术在血清和组织中发现新病毒[8]，在已上市疫苗中检测到猪圆环病毒（PCV）污染。目前深度测序（NGS）技术已广泛应用于疫苗、细胞系、血清及收获物的外源因子检测，尤其针对细胞基质内、外源病毒因子检测并分析其对人类的致病性。此外，NGS技术不仅可检测DNA或RNA样本，还可检测非细胞病变的外源因子，且检测的灵敏度可通过测序深度进行推测和控制[9]。除NGS技术外，其他新技术的出现，如通过PCR－电喷雾电离（ESI）质谱技术（PCR－ESI/MS，Plex－ID）在Vero细胞中发现蓝舌病毒，以及微阵列等技术的运用，均可提高外源因子检测的灵敏度[10]，利于外源因子风险的质控。“ICH Q5A要求”欢迎生产商与监管部门讨论采用先进检测方法

如第2代、第3代NGS技术检测内、外源病毒。但如果NGS测序结果为阳性，则还需采用法规要求的外源因子检测方法进行确认。

为提高病毒检出率，建议尽量采用先进检测方法，但需对新方法的特异性、灵敏度、精密度等进行方法学验证。病毒检测阴性也不能完全证明无病毒污染，应排除因取样量不足、病毒含量低于检测方法的灵敏度、检测方法不适用等导致病毒检测结果阴性的情况。

2 疫苗产品全生命周期外源因子安全性风险评估及质控

2.1 上市后的安全性质控

随着先进检测技术的应用及上市产品使用范围的进一步扩大，如监测到新病毒，应及时进行分析和评估，制定疫苗产品外源因子安全性风险评估及控制策略。2020年版《中国药典（三部）》提出，对生物制品病毒安全性控制除应体现在生物制品质量控制的全过程以外，还应体现在产品的全生命周期管理中，即必要时应通过上市后监测追溯产品的病毒安全性，保证生物制品全生命周期的病毒安全性质控。

随着科技的进步，先进检测技术检测到了未曾发现的外源因子，如20世纪60年代在脊髓灰质炎病毒疫苗中发现SV40和在黄热病疫苗中发现禽白血病病毒，PCV的污染事件等。如2010年在已上市的轮状病毒疫苗（RV）中检测到PCV－1型的DNA片段[11]，FDA随即要求暂停该疫苗的生产，并对疫苗病毒安全性问题进行研究，分析PCV核酸片段的存在对疫苗使用造成的风险，经研究，该外源病毒污染主要发生在疫苗生产的初始阶段，PCV DNA存在非常广泛[12－13]，将该病毒DNA接种于猪黏膜，可得到可复制的病毒颗粒[14]，但尚无证据证明PCV对人类具有致病性。FDA通过科学研究并综合评估风险，讨论PCV的存在对疫苗使用造成的风险，以及应对风险应采取的措施，重点分析了PCV DNA的来源、PCV对人类是否致病、疫苗中是否存在完整的PCV DNA序列和病毒样颗粒、疫苗中如果含有活性PCV是否造成人类感染等安全性问题。同时，FDA与厂商继续深入调查、评价检测结果，RV疫苗中PCV DNA的确切来源不明，推测可能来自细胞传代过程中使用的猪源性胰酶，这对疫苗原材料的安全性提出了更高要求[15]。目前，GSK公司已按国外监管机构要求成功开发出PCV DNA阴性的轮状病毒疫苗，并于2020年8月经FDA批准在说明书中明确其已去除PCV DNA。

2.2 法规及监管的要求

WHO 2015年颁布的《上市疫苗中发现外源因子的风险评估指导原则》提出，监管当局需考虑，健康人用疫苗中如发现潜在外源因子污染，可能会带来严重不良事件，但另一方面，由于担心外源因子污染导致不良反应而过早撤回疫苗，又可能会影响疫苗的可及性，带来未免疫人群的疾病暴发。因此，监管当局应就新发现的病毒外源因子进行以下科学研究及风险评估。1）外源因子是如何检测的：检测识别潜在病原体方法的敏感性、特异性和有效性。2）对产品有何认知：是否是未知的外源病毒因子，临床和非临床是否有上市后和药物警戒数据等相关安全性数据。评估疫苗是否存在相关潜在风险至关重要，流行病学也可为风险评估提供相关信息。3）是在哪个阶段检测到的外源因子：如是在上游细胞库、毒种库，生产过程的中间品，还是在终产品中检测到，生产过程中的纯化或病毒去除步骤是否对最终产品带来风险。4）检测到外源因子的存在形式：风险主要取决于其存在形式（如是核酸形式还是完整的病毒颗粒），是否对人类具有感染性和致病性。基于以上研究，结合流行病学、疫苗可及性、监管法规等综合考虑，重新作出风险、获益评估。

我国监管法规同样要求，疫苗生产用细胞基质及菌毒种不应有外源因子的污染，既往带有外源因子污染风险的品种均未获得批准。2020年版《中国药典（三部）》要求若细胞逆转录酶活性检测为阳性，则需进行电镜检查或PCR法及感染性试验，以确证是否存在感染性逆转录病毒颗粒，产生感染性逆转录病毒颗粒，且下游工艺不能证明病毒被清除的细胞基质不得用于生产。针对产品中发现的外源因子安全性风险问题，建议企业应分析发现外源因子污染的时间、污染发生的原因，并关注细胞库、毒种库中外源病毒的存在形式，建议企业跟踪生产过程中外源因子的去除情况，加强对细胞库、毒种库及生产过程中间品的外源因子检测，监测基因转录元件是否会组装成完整的病毒颗粒，以及该病毒颗粒对人类的感染性及致病性等，最终确保疫苗产品外源因子安全性风险整体可控。

3 结语

研究者和监管部门应根据有关法规及指导原则的要求，对疫苗生产用不同来源细胞基质及生产过程进行外源因子安全性评价，科学分析和深入探讨近年来监测到的外源因子对疫苗产品带来的安全性风险，制订风险防控措施，对疫苗生产全过程及产品全生命周期管理做好外源因子风险评估及质控，并进一步探索先进技术的应用。本研究可望为研究者、生产企业和监管机构提供一定借鉴。

参考文献

[1] PENNATHUR S. Application of risassessments in the design of the Overall viral controlstrategy used during the manufacture and testing Of live virus vaccines[J]. PDA J Pharm Sci Technol, 2011, 65(6): 730－736.