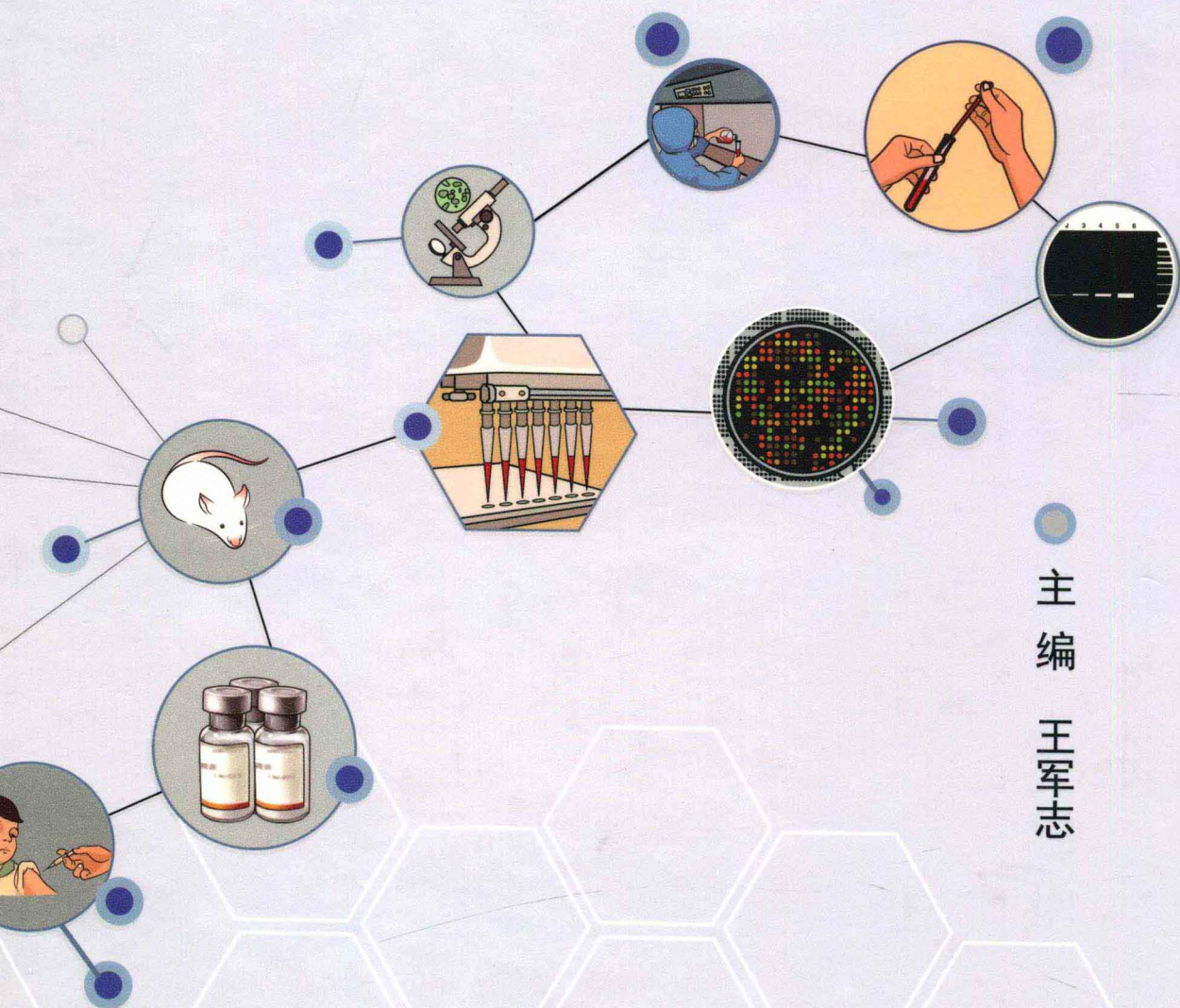


疫苗的质量控制与评价

VACCINE QUALITY CONTROL AND EVALUATION



主 编
王军志



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

疫苗的质量控制与评价

主 编 王军志
副 主 编 李凤祥 董关木
编 者 (以姓氏笔画为序)

卫江波	马 霄	王 辉	王 斌	王军志	王国治
王春娥	王佑春	毛群颖	方捍华	叶 强	朱莉萍
李 波	李 娟	李凤祥	李少伟	李长贵	李荣成
张 翊	张 静	张河战	张振龙	张春涛	张庶民
张华捷	张建三	杨 焕	陈易新	陈翠萍	何 莉
沈 琦	沈心亮	辛晓芳	宋宗明	邹全明	孟淑芳
国 泰	范玉明	范行良	周 诚	胡忠玉	贺争鸣
侯启明	姜典才	袁力勇	徐 苗	徐程林	殷大鹏
高 凯	高雪军	高恩明	贾丽丽	唐建蓉	曹守春
梁晓峰	梁争论	董 铎	董关木	曾 明	谢贵林
蔡 玮					

编辑秘书 范玉明 李长贵 徐 苗



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

疫苗的质量控制与评价/王军志主编. —北京:人民卫生出版社,2013

ISBN 978-7-117-16833-5

I. ①疫… II. ①王… III. ①疫苗-质量控制-评价
IV. ①R979.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 083477 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

疫苗的质量控制与评价

主 编: 王军志

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 73 插页: 2

字 数: 1777 千字

版 次: 2013 年 7 月第 1 版 2013 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16833-5/R · 16834

定 价: 199.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

王军志主编简介

王军志,研究员,博士研究生导师,中国食品药品检定研究院生物制品检定首席专家,卫生部生物制品检定方法及其标准化重点实验室主任,WHO生物制品标准化和评价合作中心主任。先后于1982年和1985年毕业于兰州医学院获得医学学士和医学硕士学位;1988年赴日本三重大学医学部留学,1993年获医学博士学位。1995年回国后在中国药品生物制品检定所历任生化室副主任、主任,所长助理,副所长。2010年11月起任中国食品药品检定研究院副院长。长期从事生物制品检验检定应用性科学研究。参照WHO生物制品批签发模式和理念,建立了符合国际规范的生物制品质量控制技术管理体系,2010年国家疫苗监管体系通过WHO的评估,为国产疫苗走向国际创造了条件。主持完成国家高技术研究发展计划“863计划”、“重大新药创制”专项“生物技术药物质量标准和质量控制技术平台”、“大流行流感疫苗、诊断试剂质量控制和药物监管策略研究”等20余项国家级、省部级有关生物技术目标产品质量研究的项目。重要研究成果编入2000年版《中国生物制品规程》以及2005年和2010年版《中国药典》,成为国家标准。在国内外核心期刊上发表研究论文200余篇,其中SCI收录40余篇。主编《生物技术药物研究开发和质量控制》、《生物技术药物安全性评价》学术专著。指导培养博士研究生14名,硕士研究生26名。获得国家科技进步二等奖3项,国家技术发明二等奖1项,省部级科学技术奖一等奖2项、二等奖4项,以及中华预防医学会公共卫生与预防医学发展贡献奖,白求恩奖章等。是卫生部有突出贡献的中青年专家,国家药典委员会生物技术专业委员会主任委员,中国药学会生物药品与质量研究专业委员会主任委员,美国药典会生物制品分析专业委员会委员。



序言一

Foreword 1

疫苗在人类与传染性疾病的斗争中发挥了极其重要的作用。疫苗的出现使人类得以在全球范围内消灭了传染性极强的天花病,以及其他严重危害儿童健康的疾病,例如脊髓灰质炎和麻疹等传染病也在全世界大多数地区被完全控制住,并将在不久的将来被彻底消灭。新中国成立以来,在党和政府的领导下,坚持预防为主卫生政策,发展生物医药产业。我国已成为疫苗生产大国,我国能够生产的疫苗品种涵盖了世界卫生组织的名录,而我国独创的新型疫苗有 SARS 疫苗、大流行流感疫苗、乙型脑炎减毒活疫苗和幽门螺杆菌疫苗等。目前国内疫苗企业有 34 家,可生产 42 种疫苗产品用于不同人群各类传染病的免疫接种,这些疫苗的生产和质量控制是疾病防控工作的根本基础。随着疫苗接种率的提高和可预防疾病发病率的下降,成功地保护了几代人。特别是在 2009 年甲型 H1N1 流感大流行防控中,中检院研究建立的血凝素替代方法成功地促进了我国甲流疫苗在全球率先上市,该项研究成果得到国内外同行和 WHO 专家的高度评价。长期以来,中国食品药品检定研究院的科技人员为各类疫苗的质量控制和安全评价的科学研究,为保证疫苗的产业化作出了重要贡献。

正是基于上述对疫苗质量控制的新理念和新技术,本专著应用现代免疫学、微生物学、分子生物学和大型精密仪器分析技术等综合性专业知识,紧密扣合来自 WHO 生物制品标准化专家委员会(ECBS)、美国药典委员会(USP)、美国食品与药品管理局(FDA)和人用药物注册技术要求国际协调会议(ICH)等国际性最新质量标准和安全评价的要求,来充分阐明生物制品的研发过程及质控特点,并对正在研发的包括联合疫苗、结合疫苗、疟疾和肿瘤疫苗等新型疫苗也有详细阐述,包括了新技术及方法在旧疫苗改造中的应用、疫苗工艺改进后的质量控制方法研究的进展等。

目前与疫苗和生物制品有关的文献、专著有很多,但专门论述疫苗质量评价是该书的重要特点。该专著是在中检院完成国家“十一五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治专项重大科技项目的基础上,根据新时期医药生物技术和疫苗的发展趋势与现阶段面临的主要挑战,并追踪国际发展近况,将疫苗生产中的从原料到成品的安全性评价和质量评价、传染病防控相关产品评价等最新研究成果增加到疫苗的安全和有效性评价等方面章节中。该专著详尽地反映了国内外近几年在疫苗质量标准、检定方法、安全评价以及申报资料、临床评价等各方面的技术要求进展,所论述的质量标准和安全评价的内容与 WHO、美国 FDA 和 ICH 基本一致。并附有大量来自一线翔实、生动的实例,以方便读者参考。

当前正值全球疫苗等生物医药产业的跨越式发展机遇期,我们欣喜地看到通过该专著的出版将疫苗等生物制品的质量控制领域研究成果及时总结与应用推广,将对保证我国疫苗质量与国际先进水平相一致,促进我国生物医药产业的国际化规范发展,参与国际生物医

药高端技术竞争等具有积极的意义。我相信本专著将在我国创新型疫苗的研究与产业化进程中起到重要的技术指导作用,对保证公众用药安全、提高我国药品质量管理的技术水平具有重要的意义。

十一届全国人大常委会副委员长
中国工程院院士
中国药学会理事长
卫生部生物技术产品检定方法及其
标准化重点实验室学术委员会主任



2013年3月于北京

序言二

Foreword 2

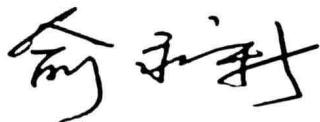
疫苗的发明和应用是人类自身发展史上一件具有里程碑意义的事件。从某种意义上来说人类繁衍生息的历史就是人类不断同疾病和自然灾害斗争的历史,控制传染性疾病最主要和有效的手段是预防,而接种疫苗又是最有效的预防措施。事实证明,威胁人类几百年的天花因在 1796 年牛痘疫苗的出现而消灭,获得人类用疫苗战胜病毒的第一个胜利。为此,人类更加坚信疫苗对控制和消灭传染性疾病的作用。此后 200 年间疫苗家族不断扩大发展,目前用于人类传染性疾病预防的疫苗已发展到 20 多种,根据技术特点分为传统疫苗和新型疫苗。传统疫苗主要包括减毒活疫苗和灭活疫苗;新型疫苗则以基因疫苗为基本原理,不管病毒样颗粒疫苗、嵌合疫苗抑或是蛋白表达疫苗和裸 DNA 疫苗等均以基因为基础研发而成,随着科学技术的不断发展,新型疫苗也将不断出现。

药品是特殊商品,而疫苗又是特殊的药品。疫苗的特殊性是由于其用于健康人群预防传染病,大部分用于婴幼儿和新生儿,因此疫苗的质量控制尤为重要,特别是安全性成为疫苗研发、审批、生产、检定和使用等全过程的控制要务。

疫苗不管多么特殊,仍然具有产品的特性。众所周知,产品是“过程的结果”,质量是产品的生命。质量概念可以分为 3 种:①广义质量概念:质量是一组固有特性满足要求的程度;②适用性质量概念:以适合顾客需要的程度作为衡量依据;③符合性质量概念:它以“符合”现行标准的程度作为衡量依据。“现行标准”的确定是在总结和积累以往对产品的研发、生产、检测和使用的全部信息和科学数据,以及对该产品可预见的将来在一定时期内能安全有效使用的判断所作出的决定。不难看出,疫苗的质量必须至少遵循符合性质量概念,即它必须符合国家规定的标准,因为疫苗具有特殊药品的自然属性。所以,凡是疫苗从业人员对疫苗的质量必须以敬畏之心待之,以履冰之险从之。

王军志研究员及同事等编写的《疫苗的质量控制与评价》一书以疫苗的特殊性为依据,以疫苗质量第一为基础,以疫苗全过程质量可控性为根本。全书共设置两篇 56 章,从疫苗的发展史、疫苗现状、疫苗的研发基本要求、疫苗的审评原则、疫苗的 GMP 生产、疫苗使用评价、疫苗的质量管理和质量控制等全方位进行详细和权威的介绍。本书的面世必将为我国疫苗继续健康快速发展提供强大的推动作用,特别是为疫苗检测方法创新和质量控制树立了标杆。

中国工程院院士



2013 年 2 月于北京

序言三

Foreword 3

王军志研究员主编的《疫苗的质量控制与评价》将与读者见面。本书由长期从事疫苗质量控制工作的专家编写,旨在论述疫苗质量控制的特点和过程控制理念,介绍相关检测技术如质量检测方法和标准的建立、标准物质研究、方法学验证等方面的进展,是一部理论结合实践以实验为主的有关疫苗质量控制与评价的专著。

疫苗的应用在传染病的防控中发挥了重要作用。如通过普遍种痘全球消灭了天花;通过免疫规划的实施,许多疫苗可预防的疾病得到有效控制,绝大多数国家已无脊髓灰质炎病例,麻疹亦已进入被消除的年代。免疫规划的实施,疫苗的安全有效是基础;而疫苗质量控制,又是疫苗安全有效的保障。随着医学检验技术的发展,新技术和新方法不断纳入疫苗质量控制工作中,为新疫苗的研发和传统疫苗更新换代的质量控制和评价提供了技术支撑。采用先进的检测技术和方法对疫苗生产进行全过程的检测和监测,可防范生产过程中出现的差错,杜绝安全隐患发生,确保疫苗安全有效。

《疫苗的质量控制与评价》是我国第一部论述疫苗质量的专著。该书的出版,为疫苗研发、生产、检定和质量管理人员提供了一部既有理念又能指导实践的案头参考书。树立过程控制理念,强化疫苗质量管理,对现有疫苗质量的提高、新疫苗研发和疫苗产业发展亦将起到促进作用。

中国工程院院士

赵铠

2013年2月于北京

前言

Preface

疫苗是人类同疾病作斗争的经验总结和实验科学的结晶,在其 130 多年的发展历程中,不仅消灭了天花、控制住了许多威胁人类生命的恶性传染病,而且人们也将疫苗成功的经验不断应用于其他各种疑难杂症的预防与治疗研究中,如癌症、疟疾、艾滋病、自身免疫性疾病等,并取得了显著的进展。因此,在医学发展史中,疫苗的免疫接种被认为是最成功的医学干预手段。当然,疫苗的开发与应用也不是一帆风顺的,也曾因疫苗生产过程中的污染、原辅料的检验不健全、生产用种子质量控制缺陷、减毒灭活不彻底、缺乏上市后监测而发生多次重大灾难事故。此外,疫苗是药学领域中最迥然不同的一类特殊药品,它应用于健康人群,特别是应用于健康的婴幼儿。因此,要求疫苗具有最高的质量标准 and 安全性。基于此,科学家能够不断地总结经验教训、不断地开发疫苗质量控制的新技术和新方法、不断地完善疫苗质量控制标准,提出了确保疫苗质量可控、安全、有效的三要素原则。

我国针对疫苗的质量管理和技术体系经历了几十年的发展,得到了不断的完善和提高。自从 2000 年重大传染病防治获国家科技专项支持以来,中检院在研发和生产企业的配合下,建立了完善的疫苗质量控制、检验检测方法和标准体系。2001 年,中检院对上市疫苗产品全面实行国家批签发管理以来,对于保障每年 34 个生产企业、近 4000 余批次的疫苗质量发挥了重要的作用。在 2003 年 SARS 灭活疫苗、2005 年甲型 H5N1 禽流感疫苗以及 2009 年甲型 H1N1 流感灭活疫苗的研发过程中,中检院在质量控制方面进行了多项的研究,为疫苗的评价作出了关键的贡献,得到了包括 WHO 在内的同行专家的高度评价。2011 年 WHO 正式宣布我国疫苗监管体系通过国际评估,中检院承担的疫苗批签发和实验室两个版块取得 WHO 疫苗评估专家组的满分通过,标志着为我国疫苗走向世界打开了国门。近年来通过国际合作,中检院关于疫苗质量控制方法学 and 标准研究能力不断提高,同时作为世界上最大规模的疫苗生产和应用国家,积累了丰富的质量管理经验,特别是近年来 WHO 邀请我国专家参加生物制品法规和技术指南会议越来越多,我国专家的意见和建议越来越受到 WHO 重视。

在国家“十一五”艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治专项疫苗质量控制技术及标准化的研究课题(2009ZX10004-804)支持下,为了对我国疫苗质量研究的成果与经验进行系统的总结,成立以中检院为主的《疫苗质量控制与评价》编辑委员会,针对本书框架设计,广泛征求疫苗企业专家的意见和建议,在不同阶段共召开了 8 次主编会议,认真研究问题和困难,每次会议形成规范的纪要发给每一位编委。在主编会议的指导下,全体编委和作者历经 3 年,共同努力完成了这本专著。

该书主要特点是以疫苗质量为切入点,重点论述疫苗质量控制标准、检测方法、生物标准化、临床前和临床研究评价,以及上市后的评价等内容。突出保证安全、有效、质量可控的主题,对多

年来我国在相关领域的研究成果以及 WHO 等国内外的技术法规进行比较系统的整理。

全书分为上下两篇。上篇主要围绕疫苗评价的共性问题,包括疫苗质量控制和评价概述、WHO 疫苗质量管理介绍、国家免疫规划及实施、疫苗的国家批签发、疫苗生产用菌毒种和细胞基质的质量控制、生物制品辅料和添加剂的质量控制原则、疫苗佐剂的研究与质量控制、疫苗标准物质研制和应用、疫苗质量控制和评价用实验动物、疫苗稳定性试验、新型疫苗研究开发中的质量控制问题、疫苗非临床研究安全性评价、疫苗评价中的免疫应答检测、疫苗注册的药学审评要点、疫苗上市后不良反应监测及评价、疫苗生产与质量控制生物安全、质量控制实验室的管理、检测方法的验证等。试图全面概述国内外疫苗质量标准研究最新进展,尤其是近 10 年在疫苗监管和质量研究的变化和发展,同时分析与国际水平的差距和发展方向。

下篇主要包括两部分。一部分是已经上市的细菌疫苗和病毒疫苗等具体品种的质量控制要求,即各种疫苗生产工艺和不同病原疫苗的质量控制要求。参考国内外相关技术指南,围绕疫苗的安全、有效、质量可控主题,重点突出该疫苗的质量标准与检定方法、原液及成品质量标准和检测方法,以及其各种方法的评价及其研究进展。另一部分是国内外正在研究开发的产品,对于正在开发的疫苗,侧重于质量控制的方法学研究及确证,侧重介绍新技术的原理、方法、应用及评价、临床研究方案以及免疫原性评价等内容。

在附录中,呈现了近年来中检院专家参加 WHO 疫苗标准指南和检测方法专家会议的报告。

本书主要由工作在疫苗质量研究、检定和评价第一线的专家,结合各自积累的丰富知识和实践经验编写而成。其内容适用于疫苗等生物制药相关领域(包括企业、科研院所、研发机构)的生产工艺部门技术人员、质量保证和质量检定人员、从事疫苗安全评价研究人员、药品注册管理的技术人员以及新药审评技术人员、新疫苗注册申报人员,也可作为大专院校从事生物制品开发研究的教师、研究生、技术人员的参考书。

需要特别说明的是,本书不同于技术指导原则和指南,尽管参与编著修订的各位编委充分发挥了各自的专业特长,大家的共同目的是努力如实详尽地将本领域的研究经验和进展呈现给读者。但由于医药生物技术的发展日新月异,疫苗领域新产品层出不穷,仍然需要不断地学习和完善,不足之处也欢迎大家指正。

在本书的编写过程中,非常荣幸地得到了桑国卫院士、赵铠院士、俞永新院士的指导,3 位院士在百忙之中为本书欣然命序,谨代表全体编委深表谢意!

本人自 1995 年 8 月从日本学成归国以来,在从事生物制品的质量研究和技术管理工作中得到了中国药品生物制品检定所老一代领导和专家周海钧、李河民、李德富等老师的指导帮助,在此深表感谢!感谢国家食品药品监督管理局注册司领导以及在 WHO 工作的雷殿良和周铁群专家给予的指导和帮助;国家 CDC、中生集团、中国医学科学院医学生物学研究所等疫苗生产企业和疫苗研究开发单位的专家也为本书的部分章节提供了技术内容和修改建议,在此一并表示衷心的感谢!

中国食品药品检定研究院
生物制品检定首席专家

2013 年春于北京

目 录

Contents

上 篇

第一章 疫苗质量控制与评价概述	2
第一节 疫苗发展史与疫苗质量的提高	2
一、疫苗的产生与质量控制	2
二、疫苗质量控制的发展及法规建设	6
第二节 WHO、ICH 和美国 FDA 疫苗质量控制指导原则	8
一、WHO 疫苗生产和质量控制指南和国际标准品	8
二、人用药品注册技术要求的国际协调会组织	9
三、美国 FDA 疫苗管理指导原则	9
第三节 中国疫苗的监督管理	9
一、国家法规体系	9
二、疫苗质量的国家技术监督管理机构	10
三、疫苗上市许可和许可证制度	10
四、疫苗上市后免疫接种不良反应收集和不良事件处理	11
五、疫苗的批签发	12
六、国家疫苗质量控制检定实验室及标准	12
第四节 疫苗质量控制	13
一、疫苗不同于化学药物的突出特点	13
二、疫苗的质量控制原则	14
三、不同种类疫苗生产的质量控制要点	22
四、疫苗质量控制方法研究验证	23
五、疫苗检测中标准物质的应用	23
第五节 疫苗质量控制技术的研究进展	24
一、分子水平分析方法在疫苗质量控制中的应用	24
二、种子批的特征描述及其生产过程质量控制的检验方法	25
三、应用质谱分析技术(MS)研究疫苗特征	25
四、疫苗有效性测定替代方法研究进展	27
五、疫苗质量控制中的安全性试验	28

第二章 WHO 疫苗质量管理介绍	32
第一节 WHO 与疫苗有关的组织机构及职能	33
一、免疫战略咨询专家组	33
二、生物制品标准化专家委员会	34
三、全球疫苗安全咨询委员会	35
四、WHO 生物制品标准物质合作中心	36
第二节 WHO 关于疫苗的指导原则和技术法规	38
一、WHO 发布的通用指导原则	39
二、WHO 疫苗规程及进展	41
第三节 WHO 对国家疫苗管理机构的要求和评估	42
一、国家疫苗监管体系	42
二、监管体系应当执行的六项职能	42
第三章 国家免疫规划与实施	46
第一节 不断扩展国家免疫规划工作	46
一、扩大国家免疫规划疫苗种类和人群使用范围	46
二、依法实施预防接种	46
三、加强冷链系统建设	47
四、规范预防接种服务	47
五、普及预防接种知识	47
六、免疫规划信息监测	48
七、建立预防接种异常反应监测体系	48
八、疫苗上市后 AEFI 监测体系和质量通过了 WHO 的评审	49
第二节 重点疫苗可预防传染病控制成效显著	50
一、维持国内无脊髓灰质炎面临挑战	50
二、实施消除麻疹行动	51
三、乙型肝炎控制成效显著	51
四、流脑发病控制在历史最低水平	53
五、乙型脑炎发病历史最低	53
第三节 应对重大公共卫生事件中的预防接种	54
一、汶川、玉树地震灾后应急接种	54
二、甲流疫苗的研发和接种	54
第四节 专业队伍建设	54
第四章 疫苗的国家批签发	57
第一节 WHO 批签发指南基本内容介绍	57
一、WHO 批签发指南的目的和意义	57
二、WHO《疫苗国家批签发指南》规定药品管理当局、国家质控实验室和 生产企业的职责	58
三、批签发记录审核与检验	58
四、批签发审核及决定是否签发过程	60

五、双边多边互认	60
第二节 国际疫苗批签发概况	60
一、欧盟国家生物制品批签发概况	60
二、美国批签发简介	61
三、其他国家疫苗批签发情况	62
第三节 我国疫苗批签发概况	62
一、我国疫苗批签发的法律、法规、标准和意义	62
二、我国疫苗批签发发展历程和具体实施方法	66
三、质量分析与评价	68
第五章 疫苗生产用菌毒种的质量控制	79
第一节 病毒性疫苗毒种的质量控制	79
一、病毒性疫苗几种病毒种子的定义	79
二、用于疫苗生产的毒种信息资料	80
三、建立研发疫苗用病毒种子体系	81
四、病毒种子的检定	83
第二节 细菌性疫苗菌种的质量控制	86
一、概述	86
二、菌种筛选原则	88
三、菌种的质量控制	88
第六章 疫苗生产用细胞基质质量控制	92
第一节 病毒性疫苗生产用细胞基质发展概述	92
一、病毒性疫苗生产用细胞基质的发展历史	92
二、不同细胞基质用于病毒性疫苗生产的特点	93
第二节 病毒性疫苗生产用细胞基质潜在风险的考虑	95
一、细胞基质的病毒及其他可传播性因子的安全性考虑	95
二、细胞基质的致瘤性及致癌性的安全性考虑	96
三、细胞基质分泌的生长刺激蛋白对疫苗安全性的考虑	97
第三节 良好的细胞操作规范	97
第四节 细胞基质的质量控制方法及其要求	99
一、细胞鉴别检测	99
二、细胞外源因子污染检测	104
三、细胞致瘤性/致癌性检测	110
第七章 疫苗生产过程质量控制	114
第一节 疫苗生产过程质量控制总体要求	114
一、生产用物料质量控制	114
二、生产过程中工艺卫生管理	117
三、生产操作通用要求	118
四、质量控制及评价通用要求	118
五、生产过程变更控制和偏差处理	119

第二节 质量风险管理	122
一、质量风险管理的原则	122
二、质量风险管理基本程序	123
三、风险管理方法	126
四、质量风险管理应用	126
第三节 病毒性疫苗生产过程质量控制	127
一、病毒减毒活疫苗生产过程质量控制	127
二、病毒灭活疫苗生产过程质量控制	128
第四节 细菌性疫苗生产过程质量控制	130
一、细菌活疫苗生产过程质量控制	130
二、类毒素疫苗生产过程质量控制	131
三、细菌多糖疫苗及多糖结合疫苗生产过程质量控制	132
第八章 生物制品辅料和添加剂的质量控制原则	135
第一节 生物制品辅料的种类	136
一、稳定剂	137
二、冷冻干燥保护剂	140
三、灭活剂、脱毒剂	146
四、防腐剂	148
五、疫苗培养液(基)	153
第二节 生物制品辅料和添加剂的质量控制	158
一、国际药用辅料监管	158
二、我国药用辅料监管	160
三、我国药用辅料质量标准	161
四、生物制品辅料质量控制原则	162
第九章 疫苗佐剂的研究与质量控制	166
第一节 佐剂的历史和现状概述	166
一、佐剂的发展历史	166
二、佐剂的作用机制	167
第二节 佐剂的分类和几种常见佐剂	168
一、佐剂的分类	168
二、常用佐剂和近期研究较多的佐剂介绍	168
第三节 佐剂的质量控制	171
一、佐剂的理化检查	171
二、佐剂的杂质分析	171
三、佐剂/抗原结合物的检定	172
四、佐剂的稳定性	172
第四节 佐剂的安全性评价	172
一、佐剂的非临床研究	172
二、佐剂的临床研究	173

第五节 选用佐剂的原则	173
一、理想佐剂的标准	173
二、疫苗佐剂存在的问题	174
三、佐剂的选择原则	174
第十章 疫苗标准物质研制和应用	176
第一节 概况	176
一、生物标准物质的历史	176
二、生物标准物质的效价单位	178
三、生物标准物质的分类与命名	180
第二节 生物药品标准物质的基本条件	182
一、建立生物标准物质的优先原则	182
二、生物标准物质的基本条件	182
第三节 生物标准物质研制的技术要求	183
一、生物标准品候选原料的选择和适用性	183
二、生物标准物质的批生产	184
三、生物标准品的协作研究	185
四、生物标准品的稳定性研究	188
第四节 生物标准物质的管理	189
一、国际生物标准物质的管理	189
二、国内生物标准物质的管理	190
第五节 疫苗检测用标准物质的研究介绍	191
一、EV71 疫苗抗原标准品的研究实例	191
二、百日咳疫苗效力标准品的研究实例	192
三、疫苗中 Vero 细胞残余 DNA 标准品的研究实例	192
第十一章 实验动物在疫苗质量控制和评价中的应用	195
第一节 疫苗质量控制和评价用实验动物	195
一、实验动物在疫苗质量控制和评价中应用的意义	195
二、疫苗质量控制与评价用动物	196
三、开发与利用具有应用潜质的资源动物	199
第二节 疫苗质量控制与评价对实验动物的要求	200
一、基本要求	200
二、特殊要求	201
第三节 疫苗质量评价用实验动物的选择	203
一、相关性原则	203
二、个性原则	203
三、标准化原则	203
四、3R 原则	204
第四节 疫苗质量评价中的动物实验	204
一、动物实验的基本要求	204

二、用于疫苗质量评价的动物实验	206
第五节 遗传修饰动物在疫苗质量控制与评价中的应用	208
一、遗传修饰动物在疫苗质量控制和评价中的意义	208
二、遗传修饰动物模型在疫苗质量控制和评价中的应用	209
三、遗传修饰动物的局限性	213
第六节 实验动物在人体效力实验无法开展情况下在疫苗质量控制中的作用	213
一、动物法规框架下实验动物的特殊作用	213
二、动物法规框架下上市审批的具体要求	214
三、动物法规框架下质量控制的其他问题	214
第十二章 疫苗稳定性研究	216
第一节 概述	216
一、疫苗稳定性的内容及其重要性	216
二、疫苗稳定性研究的目的	216
第二节 疫苗稳定性研究的应用范围及考虑要点	217
一、应用范围	217
二、考虑要点	218
第三节 疫苗稳定性研究的统计学考虑因素	219
第四节 统计结果处理	220
第五节 疫苗稳定性的评价	221
一、疫苗稳定性试验的主要类型	221
二、不同种类疫苗的稳定性评价	221
第十三章 新型疫苗研发中的质量控制要点	232
第一节 新型疫苗的研发策略	232
一、基因工程亚单位疫苗	232
二、载体疫苗	233
三、嵌合疫苗	234
四、合成肽疫苗	235
五、细胞疫苗	235
第二节 新型疫苗的质量控制	235
一、重组病毒载体疫苗的毒种分离和检定	236
二、抗原的组成形式分析	236
三、疫苗效力与保护性作用评价	237
四、载体疫苗的稳定性	240
五、新型疫苗的安全性	240
六、新型疫苗的其他质量控制要点	240
第三节 例证——HIV 病毒载体疫苗的质量控制	240
一、抗原的组成分析(制备工艺)	241
二、重组病毒疫苗的生产工艺	241
三、安全性评价	241

四、特殊要求	242
第十四章 疫苗非临床安全性评价原则	243
第一节 概述	243
一、前言	243
二、非临床安全性评价的必要性	243
三、疫苗类产品的主要安全性担忧	244
四、疫苗是否需要安全性评价、实验的类型和实验的设计	245
五、国内的注册要求和国内外相关指导原则	245
六、疫苗临床前毒理学研究与其他实验室研究的关系	246
七、疫苗毒理学评价选择树	247
第二节 重复给药毒性试验设计的一般原则和基本要求	248
一、动物的选择	249
二、剂量、给药途径	249
三、给药组别	250
四、观测指标	250
五、其他毒性试验项目	252
第三节 其他需要考虑的情况	253
一、佐剂、赋形剂和防腐剂	253
二、疫苗的剂型与给药辅助设备	253
三、减毒活疫苗、结合疫苗、单组分疫苗和 DNA 疫苗	254
第四节 减毒活疫苗的临床前安全性评价(神经毒力试验)	254
一、动物筛选	255
二、给药时的注意事项	255
三、临床症状的观察	256
四、动物的饲养管理	256
五、实验室要求以及人员的防护	256
六、病理学方面的特殊要求	256
七、疫苗病毒滴度的确定	256
八、其他	257
第五节 DNA 疫苗非临床安全性评价	257
一、概述	257
二、临床前安全性评价的案例解析	259
第十五章 疫苗免疫应答的检测与评价	264
第一节 体液免疫和细胞免疫技术在疫苗评价中的意义和作用	264
一、疫苗研发中的意义和作用	264
二、疫苗剂量和免疫程序探讨中的意义和作用	265
三、疫苗临床效果评价中的意义和作用	265
四、疫苗质量控制中的意义和作用	265
第二节 疫苗评价中的体液免疫应答检测	266