

全球统一疫苗试验要求

ATT、TABST和LABST淘汰路线图



HUMANE SOCIETY
INTERNATIONAL

前言

Humane Society International (国际人道协会, HSI) 及其附属机构是动物保护的主导力量, 在50多个国家和地区设有办事处或项目, 在全球拥有数百万支持者。我们与科学界、政府、企业和其他利益相关者合作, 改变监管科学政策, 以更高效、更具预测性和伦理性的21世纪方法替代过时的动物试验。

HSI与企业及慈善部门领导层共同建立了无动物安全评估协作(AFSA), 引领全球跨部门转变为现代化物种相关安全评估方法, 更好地保护人类和我们的星球, 加速替代动物试验。在AFSA合作项目中, 疫苗工作流程在Bill & Melinda Gates Foundation (比尔及梅琳达·盖茨基金会)、Lush Cosmetics (岚舒化妆品公司) 和其他利益相关方的支持下得以运作, 旨在促进疫苗法规的全球统一, 从异常毒性试验、目标动物批次安全试验和类似试验入手, 淘汰或替代过时的动物方法。



HUMANE SOCIETY
INTERNATIONAL

hsi.org

国际人道协会

1255 23rd St NW, Suite 450, Washington, DC 20037



afsacollaboration.org

缩略语词汇表

AFSA	Animal Free Safety Assessment Collaboration (无动物安全评估协作)	IBR	Infectious Bovine Rhinotracheitis Vaccine (牛传染性鼻气管炎疫苗)
ATT	Abnormal Toxicity Test (正常毒性试验)	ICH	International Conference on Harmonization (国际医药法规协和会)
AU-PANVAC	Pan African Veterinary Vaccine Center of the African Union (非洲联盟泛非洲兽医疫苗中心)	LABST	Laboratory Animal Batch Safety Test (实验室动物批次安全试验)
AVAREF	African Vaccine Regulatory Forum (非洲疫苗监管论坛)	LAL	Limulus Amebocyte Lysate (鲎试剂)
BET	Bacterial Endotoxin Test (细菌内毒素试验)	MAT	Monocyte Activation Test (单核细胞激活试验)
BVD	Bovine Viral Diarrhea Virus (牛病毒性腹泻病毒)	NRA	National Regulatory Authority (国家监管局)
CFR	United States Code of Federal Regulation (美国联邦法规)	OIE	World Organization for Animal Health (世界动物卫生组织)
DCVMN	Developing Countries Vaccine Manufacturers Network (发展中国家疫苗制造商网络)	OMCLs	Official Medicines Control Laboratories (官方药品控制实验室)
ECBS	Expert Committee on Biological Standardization (生物标准化专家委员会) (WHO)	PEI	Paul-Ehrlich-Institute, OMCL, Germany (德国奥施公司保罗·埃里希研究所)
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines (欧洲药品管理局)	Ph. Eur.	European Pharmacopoeia (欧洲药典)
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (欧洲制药工业协会联合会)	QA	Quality Assurance (质量保证)
EPAA	European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (欧洲动物试验替代方法合作伙伴关系)	QC	Quality Control (质量控制)
FDA	Food and Drug Administration, USA (美国食品药品监督管理局)	TABST	Target Animal Batch Safety Test (目标动物批次安全试验)
GMP	Good Manufacturing Practice (良好生产规范)	TRS	Technical Report Series (技术报告系列) (WHO)
GST	General Safety Test (一般安全试验)	USDA	United States Department of Agriculture (美国农业部)
HSI	Humane Society International (国际人道协会)	VICH	International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (关于协调兽医药品注册技术要求的国际合作)
		WHO	World Health Organization (世界卫生组织)

介绍

本路线图概述了从全球法规以及人用和兽医疫苗批次放行试验药典中删除异常毒性试验(ATT),¹ 目标动物批次安全试验(TABST)和实验动物批次安全试验(LABST)的步骤。

在该领域研究成果的基础上,本路线图还将帮助建立一个更加和谐的监管环境,认可替代方法并鼓励其实施。

本文件已经由来自阿根廷、巴西、中国、欧洲、印度、俄罗斯、南非和美国的专家代表审查批准,他们曾参加2019年3月由国际人道协会组织、岚舒赞助的研讨会。

研讨会报告已在*Biologicals*期刊上发表。²

1 在一些地区或监管框架中,该试验也被称为一般安全性试验或无害试验

2 Viviani et al. 2019, *Biologicals*.



动机和方法

50多年来,ATT、TABST和LABST一直是全球人用和兽医疫苗及其他生物制剂放行的必备试验。但是,自1995年以来,一系列论文强调了此类试验的固有局限性,包括缺乏特异性和与重现性相关的困难,对其科学有效性和监管价值提出了质疑。³

与此同时,通过对起始物料的严格控制以及良好生产规范(GMP)、质量保证和控制(QA/QC)和药物警戒体系的发展,疫苗生产取得了重大进展。这些体系共同构成的环境让我们认为,此类安全性试验已经过时。

在2015年由欧洲动物试验替代方法合作伙伴关系(EPAA)组织的生物制剂3R协调研讨会上,多方利益相关方的讨论进一步强调了变革的机会,允许部分监管机构和国际标准组织免除和取缔此类试验。

不过,从此类试验中完全过渡仍然存在多个阻碍因素,包括:

- 缺乏全球协调性;
- 缺乏监管协调(可能导致本地重新测试,一般采用略有差异的本地首选方法;
- 对某些地区的新方法或技术缺乏了解;
- 制造商和监管机构之间沟通不充分;
- 以及针对制造商的不平衡风险激励/保护体系。

其中一些因素的缓解可能显著推进在全球淘汰此类试验的步伐,其成果将每年挽救数以千计动物的生命,同时确保疫苗在

全球范围内更加及时使用,同时潜在可靠性更强。

这就是2019年3月国际人道协会研讨会的观点,会议围绕双管齐下的方法达成了共识,兼具实用性和包容性:

1. 实用性是因为淘汰ATT、TABST和LABST试验的基础明确,令人信服,所以问题变成了强化结论、制定下一步决策并负责下一步行动的问题,确保可以淘汰此类试验。
2. 包容性是因为要确保在欧洲和美国之外的国家和地区淘汰此类试验,需要其利益相关者参与进来,公开其观点、经验和与安全性相关的担忧,予以建设性解决。

本文件中提出的路线图已在研讨会上达成一致。

³ Duchow et al, 1995; Kramer, et al. 1996; Schwanig et al., 1997; AGAATI, 2002; Garbe et al., 2014

ATT的现状

从欧洲药典(Ph.Eur.)中删除ATT的过程始于1997年,当年首次取消了对人类和兽医疫苗批次放行试验的强制使用。但是,直到2017年,“生产部门”的一些专论中仍然提及了此类试验。当时,欧洲药品质量管理局(EDQM)采取措施确保完全删除此类试验,自2019年起取消所有涉及此类试验的内容。

在美国,规定ATT等效一般安全性试验(GST)的法规于2015年被撤销,美国食品药品监督管理局(FDA)当时正式规定,“一般安全性试验不再是确保许可生物制品安全、纯度和效力的必要或适当要求。”⁴ 针对许可产品,如果进行一般安全性试验的要求属于生物许可证的一部分,则希望停止进行一般安全试验的制造商必须根据21 CFR 610.12提交一份许可协议补充文件报告此类变更,而且美国食品药品监督管理局需要批准此类变更。

2018年11月,世界卫生组织生物标准化专家委员会(ECBS)⁵ 做出历史性决定,停止“将无害试验纳入《技术报告系列》(TRS)中发布的所有未来世界卫生组织生物制剂建议、指导方针和手册之中,并在报告中明确指出,对之前发布的纳入此类试验的世界卫生组织技术报告系列文件无需理会。”⁶

尽管进展顺利,但在中国、日本、墨西哥和俄罗斯等很多主要市场,ATT仍然是一项常规要求。印度等其他国家经国家监管机构批准后,正在评估免除的可能性。

4 <https://www.federalregister.gov/documents/2015/07/02/2015-16366/revocation-of-general-safety-test-regulations-that-are-duplicative-of-requirements-in-biologics>

5 https://www.who.int/biologicals/expert_committee/POST_ECBS_2018_Polio_Web_9_Nov_2018.pdf?ua=1

6 世界卫生组织生物标准化专家委员会于2018年10月29日至11月2日举行,会议主要成果见链接:
http://www.who.int/biologicals/expert_committee/ECBS_Executive_Summary_final_20_NOV_2018.IK.pdf

TABST和LABST的现状

关于协调兽医药品注册技术要求的国际合作(VICH)的两项指导方针⁷已于近期定稿,并于2018年5月开始实施:

1. GL50修订版:统一标准,免除兽医灭活疫苗的目标动物批次安全试验;
2. GL55新版:统一标准,免除兽医活疫苗的目标动物批次安全试验。

2012年,欧洲药典专论全面删除了TABST,只有三种兽医疫苗除外:兽医用猪放线杆菌病疫苗、猪渐进性萎缩性鼻炎疫苗和破伤风疫苗。这三个实例被重命名为:“残留毒性试验。”

为实施VICH GL50和55,美国农业部(USDA)于2017年更新了Veterinary Science Memorandum (兽医科学备忘录)第800.116号,声明该机构“将考虑对具有可接受安全结果记录历史、确保批次间一致性和无菌性的受控制造过程特定产品的目标动物安全试验予以免除。”

日本已经开始实施VICH GL50和55,当局愿意按照VICH指导方针予以免除。

自2018年起,世界动物卫生组织(OIE)在其陆生动物手册的两章中引用了关于取消此类试验的VICH指导方针50和55:“在使用种批体系的地区,很多监管机构并不要求对每批或每系列产品的放行进行安全性试验。其他监管机构可能允许免除符合VICH GL50和55的目标动物批次安全试验”。⁸

很多国家和地区仍然要求兽医疫苗使用LABST。VICH起草了关于免除兽医灭活疫苗的目标动物批次安全性试验的统一标准⁹ c内容和TABST的免除标准类似。和TABST一样,LABST数据的回顾性分析表明,¹⁰ 该试验缺乏相关性,无法检测出有问题的批次。在欧洲,欧洲药典兽医疫苗专论于1997年删除了LABST。¹¹

7 <https://www.vichsec.org/en/guidelines/biologicals/bio-safety/target-animal-batch-safety.html>

8 OIE Manual of Diagnostics Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2018 – Chapter 3.7.2. Minimum requirements for the production and quality control of vaccines 2018年OIE陆生动物诊断测试和疫苗手册)——第3.7.2章。疫苗生产和质量控制最低要求: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.7.02_MANU_SITES_VACCINE_PROD_CONTROL.pdf

9 <https://www.vichsec.org/en/activities/concept-papers/active-draft-guidelines.html>

10 Duchow et al (1996). Abnormal Toxicity: A Study in the Relevance of the Requirement V.2.1.5 of the German Pharmacopoeia for Vaccines, Immunosera and Immunoglobulins. (德国药典对疫苗、免疫血清和免疫球蛋白要求V.2.1.5相关性研究)。German Ministry of Research and Technology (德国研究技术部)。German Ministry of Research and Technology (项目编号:0310624, 最终报告)。Langen, Germany (德国朗根): Paul-Ehrlich-Institut (保罗·埃里希研究所)

11 Schwanig M, Nagel M, Duchow K and Krämer B (1997). Elimination of abnormal toxicity test for sera and certain vaccines in the Ph. Eur. Vaccine 15(10): 1047-1048 (淘汰欧洲药典中血清和某些疫苗的异常毒性试验...疫苗15(10): 1047-1048。)

战略

根据2019年国际人道协会研讨会的决定,本战略以提高利益相关者的参与度和信息自由流通为核心,创造更为广泛的国际对话,关注、讨论并克服所有担心和疑虑。

国际人道协会活动将建立在EPAA和EFPIA以往工作建议的基础上,同时扩大世界各地其他重要机构和利益相关方的参与度。

有鉴于此,本战略的关键内容包括:

1. 为感兴趣和参与的利益相关方提供:

- 使用和传播的关键信息;
- 主要出版物,获取案例研究,访问权威专家。

2. 确定针对具体国家和利益相关方的行动计划,包括:

- 特定国家和地区的监管环境、要求和活动的当前状态分析;
- 确定相关利益相关方及其作用;
- 培养讨论试验的机会,创建适当的氛围,告知并帮助决策者拥抱变革。

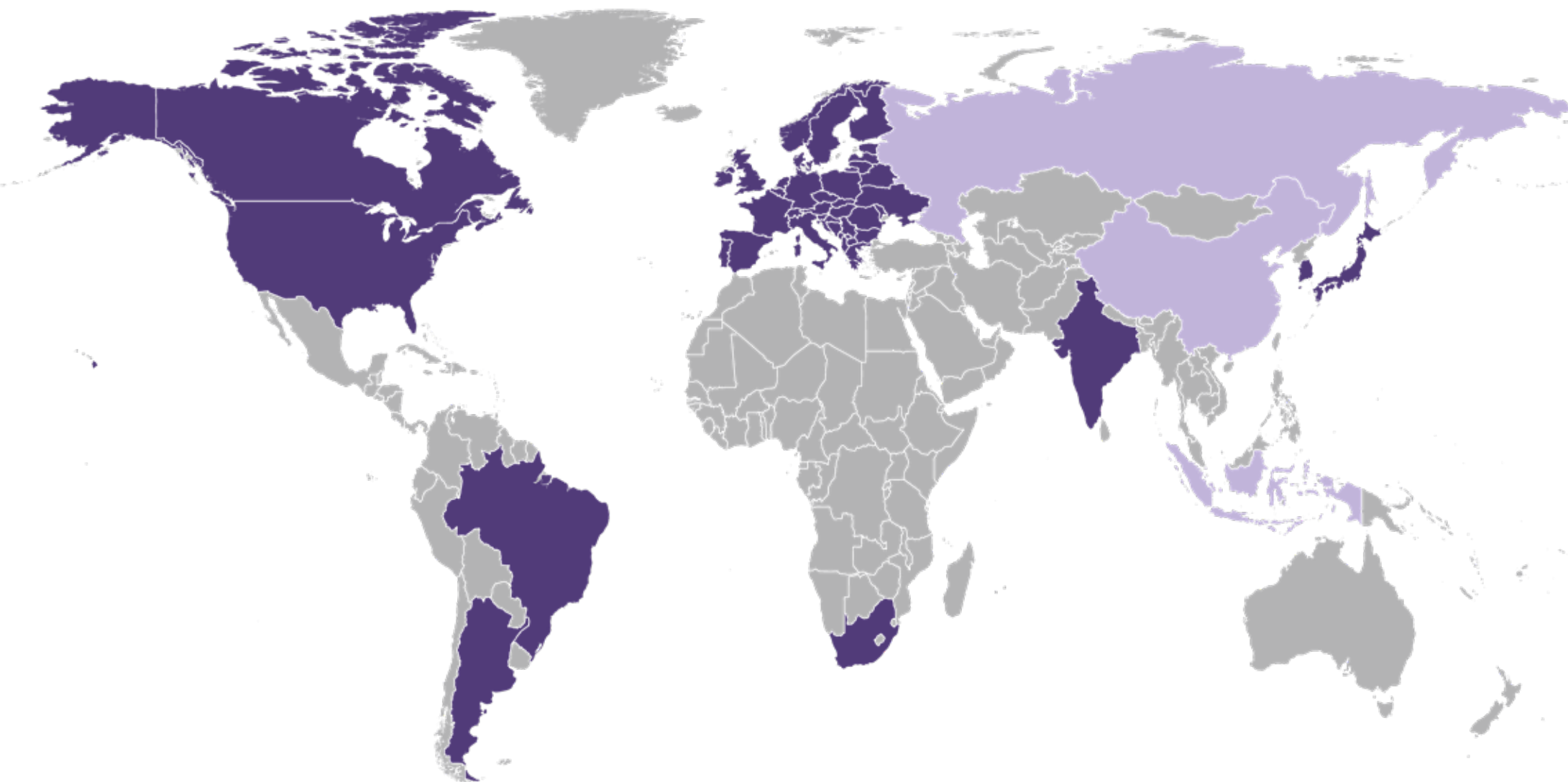
针对具体国家和地区的战略和行动计划,为出席2019年3月讨论会的每个国家和地区量身定制后续活动。开展更多外联活动,让亚洲、非洲、中美洲和南美洲的其他主要利益相关方参与进来。

特定国家和地区战略的实施将获得国际人道协会的支持,国际人道协会将负责创造讨论机会,促进对话,确保利益相关方之间相互理解并达成一致。



■ 国际人道协会有活跃联系和活动的国家和地区。

■ 国际人道协会发起利益相关方参与活动的国家和地区。



关键信息

支持免除ATT、TABST和LABST

以下关键信息基于在过去十年中坚持推动取消此类试验的专家和组织的工作。我们要感谢EDQM、EFPIA和EPAA在这方面所做的工作和贡献。

1. 此类试验对药品质量控制或对患者或动物的安全并无附加值。
2. 此类试验由来已久,可以追溯到20世纪初一般安全试验的发展,当时生物制品的生产过程和质量管理还很薄弱。
3. ATT最初作为一种识别白喉血清中酚类防腐剂的小鼠试验而建立。后来引入了豚鼠试验,作为抗血清制剂中破伤风毒素存在的生物指示剂。
4. 随着时间的推移,ATT作为一种安全性试验被纳入一系列法规之中,旨在检测产品或工艺污染物,避免批次之间存在质量差异。在这种功能中,经常需要大量修正才能避免完全失败。结果,我们忘记了试验的最初目的和局限,其应用远远超出了最初的范围。
5. 除了此类试验的初衷外,没有证据表明ATT、TABST或LABST可用于预测或控制有害批次或不良事件;相反,大量的证据表明,同一批次的结果可能不可预测而且自相矛盾。
6. 对历史试验结果的大量审查表明,由于多变、重现性差与非特异性,ATT、TABST或LABST无法得出可靠结论。
7. 此类试验不符合国际医药法规协和会(ICH)质量控制试验的验证标准,即特异性、重现性和检测极限。除去伦理含义,今天根本无法验证。
8. 除污染物之外,结果还会受到一些固有非特异性因素的影响,如动物种类、品种和体重。
9. 随着时间的推移,已知在不同实验室对相同批次进行试验会产生显著不同的试验结果。失败的试验从未证明与有效产品质量问题和/或污染具有相关性。此外,对活性成分本身或其制剂成分引起反应的误解可能会导致假阳性结果,原因是试验给药浓度高于人体给药浓度。

污染物控制 (特定于生物制品)

Schutte et al. Biologicals, 2017; O. Garbe, et al. J. Pharm. Sci., 2014

目前可用于检测和控制不同类型污染物的措施包括:

- 在工艺开发和验证过程中扩展产品特性,在此过程中调查降解情况。
- 将先进的工艺理解、过程控制、制造过程验证以及符合国际标准的放行试验纳入现代产品开发。
- 多项经过验证的特定试验可以控制污染物,这些试验旨在检测微生物污染物或残留污染物(质谱、无菌测试、生物负荷)、热原(MAT)和内毒素(BET/LAL 或重组因子C)。
- 根据良好生产规范(GMP)进行生产。
- 常规质量控制放行试验,验证批次间的一致性,以及特定批次是否按照之前验证的流程进行生产。

10. 此类试验固有的不可靠性可能会导致假阳性结果, 导致批次放行延迟, 从而推迟患者获得救命药物的时间。
11. 过去几十年里, 在极少数涉及人类或兽医疫苗的实际批次安全问题中,¹² 有害批次均通过了ATT或TABST或LABS试验。例如:
 - 造成2008年印度麻疹疫苗死亡事件的疫苗通过了ATT和无菌试验;¹³
 - 一项研究¹⁴ 报告, 荷兰数百头牛在接种疫苗后死亡, 原因是所使用的牛传染性鼻气管炎疫苗(IBR)被牛病毒性腹泻病毒(BVD)污染。这种IBR疫苗已根据欧洲药典专论进行试验, 通过放行试验后放行。
12. 现代制药商具备适当的质量保证和控制(QA/QC), 遵守良好生产规范, 双管齐下, 防御任何污染风险。已建立的药物警戒体系是通过产品上市后控制的又一安全保证。
13. 目前, 一些监管机构对大多数产品类别不再要求进行ATT、TABST或LABST试验, 或委婉或明确地承认, 产品质量可以通过质量控制措施和先进的分析技术保证。
14. 欧洲取消ATT、美国取消相应的GST之后, 动物试验的产品安全性问题没有因为不再使用此类流程进行动物试验而增加。
15. 对ATT的持续要求导致大量动物不合理使用, 而产品安全性的提高微不足道。

¹² AGAATI, 2002

¹³ Times of India, (印度时报), 8/5/2008

¹⁴ Falcone et al. 1999.

案例研究

1 1993年8月至1994年9月, 保罗·埃里希研究所和疫苗制造商对ATT人用和兽医疫苗的使用数据进行了回顾性调查和统计分析。研究结论认为, 无法证明确定有缺陷的最终批次与ATT结果的偏差之间存在任何相关性, 考虑到所选择的动物模型, ATT几乎没有显示出预测价值, 而且结果向目标物种的可转移性也值得怀疑。

2 2002年, 免疫生物制剂动物试验替代方案咨询小组在Biologicals(《生物制剂》)上发表了一篇文章, The Target Animal Safety Test—Is it Still Relevant?(《目标动物安全性试验——和安全性相关吗?》), 数据收集自1997年至1999年期间的14家制造商。共计11386个批次进行了TABST试验, 其中215个批次在重新试验后通过, 7个未通过。虽然只有30%的官方药品控制实验室(OMCL)提供数据, 制造商的数据也不完整, 但已清楚地表明TABST对兽医疫苗的安全性没有作用, 因此不应要求用于常规批次试验。

Case Studies

3 VICH外联论坛提供了关于在日本实施GL50和GL55废除TABST的培训资料。GL55于2018年实施,适用于兽医活性疫苗,在产品生产中实施种批体系,现有数据证明,连续10个批次成功通过TABST。

在日本,制造商需要为最近的10个批次提供以下内容:

- 制造记录;
- 批次放行试验数据;
- 缺陷批次信息(如有);
- 档案修订历史;
- 利用已有数据对淘汰TABST作出合理解释;以及
- 整体安全性评估(包括药物警戒数据)。

前景展望

本路线图强调了疫苗监管实验领域的多样性和分散性,以及为实现全球一致性做出更大努力的必要性。目前标准不一致给制造商带来了实际成本负担和复杂性,也为淘汰ATT、TABST和LABST增加了挑战难度。

本路线图及其配套行动是2019年国际人道协会研讨会所有与会者一致通过的成果,表达了就共同愿景达成的共识,

是实现全球淘汰ATT、TABST和LABST战略的基石:对话、相互理解和信息。

研讨会与会者同意在全球范围内推广这一战略,努力通过每一位与会者自己的网络吸引新老利益相关方参与进来,如非洲疫苗监管论坛(AVAREF);非洲联盟泛非洲兽医疫苗中心(AU-PANVAC);发展中国家疫苗制造商网络(DCVMN);以及特定国家和地区药典委员会和/或监管机构,并通过外部数据和案例研究进一步强化关键信息。

国际人道协会将在进程推进中发挥主导作用,包括帮助每一个利益相关方或机构确定有针对性的行动。同时,国际人道协会将继续开展活动,吸引亚洲(中国、日本、韩国、印度尼西亚等)和南美洲(巴西、阿根廷等)的利益相关者,更多地了解其对取消过时动物试验的规定、期望和承诺。

请关注我们的进展:

afsacollaboration.org

主要出版物

A 4R concept for the safety testing of immunobiologicals (免疫生物制剂安全性试验中的4R概念)。Dev. Biol. Stand. 101. Cussler, K. (1999).

Abnormal toxicity - a relevant safety test under GLP- and GMP- conditions in the production of vaccines? (疫苗生产中的异常毒性——GLP和GMP条件下的相关安全性试验)。ALTEX 11 (5). Duchow, K. & B. Kramer (1994).

Alternatives to animals in development and control of biological products for human and veterinary use (人类和兽医生物制品开发和控制中的动物替代品)。The role of the Ph. Eur. (欧洲药典的作用)。Dev. Biol. Stand. 101. Artiges, A. (1999).

Alternatives to Animal Testing in the Production and Control of Vaccines: Present Practice and Perspectives (疫苗生产和控制中的动物试验替代方法: 当前实践和前景)。Bilthoven. Castle, P. (1993).

Alternatives to Animal Testing in the Quality Control of Immunobiologicals: Current Status and Future Prospects (免疫生物制品质量控制中动物试验的替代方法: 现状和未来展望)。Hendriksen, C.F.M. ATLA 22. (1994).

Animal experiments in the context of quality control of pharmaceuticals (药品质量控制背景下的动物实验)。ALTEX 21 (2). Spomer, G. (2004).

EDQM's 3R Activities in the Field of Quality Control of Vaccines (EDQM在疫苗质量控制领域的3R活动)。Milne, C. & K.H. Buchheit (2012). Altex Proceedings 1/12.

Elimination of abnormal toxicity test for sera and certain vaccines in the Ph. Eur.. Vaccine (淘汰欧洲药典中血清和某些疫苗的异常毒性试验) 15(10): 1047-1048. Schwanig M, Nagel M, Duchow K and Krämer B (1997).

Expert Committee on Biological Standardization, Fortieth Report (生物标准化专家委员会, 第四十次报告)。TRS, Vol. 904. WHO, Geneva. World Health Organization (2002).

Global harmonization of vaccine testing requirements: Making elimination of ATT and TABST a concrete global achievement (疫苗检测要求的全球协调: 让淘汰ATT和TABST成为切实的全球成就)。Viviani et al. Biologicals (2019).

Historical Data Analyses and Scientific Knowledge Suggest Complete Removal of the Abnormal Toxicity Test as a Quality Control Test (历史数据分析和科学知识建议完全淘汰作为质量控制试验的异常毒性测试)。Garbe, J.H.O., (2014). J. Pharm. Sci. 103.5.

International Symposium on Regulatory Testing and Animal Welfare (监管试验与动物福利国际研讨会): Recommendations on Best Scientific Practices for Biologicals (生物制剂最佳科学实践建议): Safety and Potency Evaluations (安全性和效力评估)。ILAR J. 43 (Suppl. 1). Cussler, K., J. Kulpa & J. Calver (2002).

Is the test for abnormal toxicity, general safety or innocuity necessary for vaccines? (疫苗是否需要进行异常毒性、一般安全性或无害试验?)。Vaccine 14. Gupta, RK. (1996).

Modern science for better quality control of medicinal products "Towards global harmonization of 3Rs in biologicals" (利用现代科学提高医药产品质量控制“走向生物制品3R的全球协调”) : The report of an EPAA workshop (EPAA研讨会报告)。K. Schutte et al. Biologicals 48 (2017).

On developing a process for conducting extractable-leachable assessment of components used for storage of biopharmaceuticals (对用于生物制药储存成分进行可提取性——可浸出性评估的开发过程)。T. Reynolds, K. Mazzarella, E. Hoff, S. Gomez & S. Martin-Moe (2010).

Protein-excipient interactions: Mechanisms and biophysical characterization applied to protein formulation development (蛋白质——赋形剂相互作用: 应用于蛋白质配方开发的机制和生物物理特征)。Adv. Drug Deliver. Rev. 63. Kamerzell, T.J., R. Esfandiary, S.B. Joshi, C.R. Middaugh & D.B. Volkin (2011).

Reactive Impurities in Excipients (赋形剂中的活性杂质): Profiling, Identification and Mitigation of Drug-Excipient Incompatibility (药物——赋形剂不相容性的描述、鉴定和缓解)。AAPS Pharm. Sci. Tech. 12. Wu Y., J. Levons, A. S. Narang, K. Raghavan & V.M. Rao (2011).

Reduction of animal use in human vaccine quality control: opportunities and problems (在人类疫苗质量控制中减少动物使用: 机遇和问题)。Vaccine 20. Metz, B., C. Hendriksen, W. Jiskoot & G. Kersten (2002).

Replacement, Reduction, Refinement (3Rs) (替换、减少、提炼(3R)): Animal Welfare Progress in Ph. Eur. Monographs. (欧洲药典专论中的动物福利进展)。Pharmeuropa 19 (3). Castle, P. (1997).

Three Rs achievements in vaccinology (疫苗学3R成果)。AATEX 14 (Special Issue). Hendriksen, C. (2007). US FDA, Revision to the General Safety Requirements for Biological Products (美国食品药品监督管理局, 对生物制品一般安全性要求的修订)。2003年2月26日。

US FDA, Revocation of General Safety Test Regulations That Are Duplicative of Requirements in Biological License Applications (美国食品药品监督管理局, 撤销生物许可证申请中重复要求的一般安全性试验法规)。2014年8月22日。

WHO activities towards the three Rs in the development and control of biological products (世界卫生组织在生物制品开发和控制方面针对3R开展的活动)。Dev. Biol. Stand. 86. Milstien, J, V. Grachev, A. Padilla & E. Griffiths (1996).

WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles (世界卫生组织药品良好生产规范: 主要原则)。TRS, No. 961 (Annex 3). World Health Organization (2011).

COVER, CLOCKWISE FROM TOP: CASSIS/ADOBE STOCK, ANDRIANO_CZ/ADOBE STOCK; FILIN174/ADOBE STOCK; JVISENTEN/ISTOCK.COM; PAGE 3: ARTFUL-LY79/ISTOCK.COM; PAGE 5: MASHUK/ISTOCK.COM; PAGE 6: NICOLAS/ISTOCK.COM; PAGE 7: METAMORWORKS/ADOBE STOCK; PAGE 11: SAP/ADOBE STOCK