испытания отдельных компонентов проводятся на стадии объединенного материала, и после смешивания необходимы дополнительные испытания, например испытания готового разлитого материала. Проведение испытаний на каждой стадии производства является важным условием ввиду взаимодействия между антигенами, а также возможного влияния адъювантов и консервантов на активность и стабильность продукта.

Для испытания комбинированных вакцин применяются те же тесты, что и для испытания отдельных компонентов; поэтому в соответствующих случаях приводятся ссылки на тесты, специфицированные для отдельных компонентов. Некоторые тесты являются общими для обеих комбинированных вакцин, т. е. вакцины против коклюша—дифтерии—столбняка (КДС) и вакцины против дифтерии—столбняка (ДС), тогда как другие тесты, например испытание на потенциальную активность, требуют специального рассмотрения, особенно если для этого испытания используют мышей.

Международных эталонных препаратов специально для комбинированных вакцин не имеется, и активность каждого компонента выражается в международных единицах путем сравнения с эталонными материалами, откалиброванными по эталонным материалам для отдельных компонентов. Такая ситуация не является идеальной, так как зависимость доза—ответ у животных меняется, если компоненты находятся в комбинированной форме. Тем не менее удается получить значимые данные об активности, и вопрос об учреждении эталонных материалов для комбинированных вакцин не возникал, так как в них пока не было необходимости.

Срок годности комбинированных вакцин устанавливается по компоненту с наименьшим его значением.

Некоторые изготовители и контрольные органы испытывают затруднения при представлении отчетов о результатах испытаний комбинированных вакцин, поэтому в раздел, посвященный вакцине КДС, включен образец сводного протокола для этой цели.

Данные требования касаются лишь двух комбинированных вакцин, т. е. КДС и ДС, так как эти вакцины используются наиболее широко.

Не было сделано попытки включить в настоящий документ требования к другим комбинациям вакцин, таким, как смесь столбнячного анатоксина с вакциной против холеры или брюшного тифа. Поэтому требования к таким комбинациям вакцин должны предусматривать соответствующие испытания отдельных компонентов, причем особое внимание следует уделять возможности взаимодействия между этими компонентами.

Каждый из нижеследующих разделов содержит рекомендации. Части каждого раздела, набранные корпусом, сформулированы в виде требований, и органы здравоохранения при желании могут непосредственно включить их в текст соответствующих национальных требований. Части каждого раздела, набранные петитом, представляют собой замечания и рекомендации.

Если отдельные страны пожелают принять эти требования за основу своих национальных требований к комбинированным вакцинам, рекомендуется включить в них специальный пункт, разрешающий модификацию производственных требований, при условии, что такие измененные требования гарантируют по меньшей мере ту же степень безопасности и потенциальной активности вакцин, которая обеспечивается изложенными ниже требованиями. Необходимо, чтобы Всемирная организация здравоохранения была информирована о предпринятых в этой связи действиях.

Термины «национальный контрольный орган» и «национальная контрольная лаборатория», фигурирующие в тексте настоящих требований, всегда относятся к учреждениям той страны, где производится вакцина.

## ЧАСТЬ А.

## ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ

### ИСПЫТАНИЯ ВСЕХ КОМБИНИРОВАННЫХ ВАКЦИН

Следующие требования, применяемые к готовому материалу, являются общими для вакцин против коклюша, дифтерии и столбняка (КДС) и вакцин против дифтерии и столбняка (ДС).

#### А.1 Тест на содержание адъюванта

Ко всем комбинированным вакцинам, к которым добавлены адъюванты, следует применять требования, относящиеся к вакцине против дифтерии (раздел А.3.5.3, с. 47) и аналогичные требованиям к вакцинам против коклюша (раздел А.3.4.3, с. 67) и столбняка (раздел А.3.5.3, с. 88).

#### А.2 Испытание на стерильность

Ко всем комбинированным вакцинам следует применять требования, относящиеся к вакцине против дифтерии (раздел А.3.5.4, с. 47) и аналогичные требованиям к вакцинам против коклюша (раздел А.3.4.4, с. 67) и столбняка (раздел А.3.5.4, с. 89).

### А.3 Свободные инактивирующие агенты

Ко всем комбинированным вакцинам следует применять требования, относящиеся к вакцине против дифтерии (раздел А.3.5.7, с. 49).

### А.4 Тест на стабильность

Ко всем комбинированным вакцинам следует применять требования, относящиеся к вакцине против дифтерии (раздел А.3.5.8, с. 49) и аналогичные требованиям к вакцинам против коклюша (раздел А.3.4.7, с. 71) и столбняка (раздел А.3.5.8, с. 90).

Следующие требования, применяемые **к готовой серии,** являются общими для вакцин КДС и ДС.

### А.5 Испытание на стерильность

Ко всем комбинированным вакцинам следует применять требования, относящиеся к вакцине против дифтерии (раздел А.5.2, с. 50) и аналогичные требованиям к вакцинам против коклюша (раздел А.5.2, с. 72) и столбняка (А.5.2, с. 91).

### А.6 Тест на содержание адъюванта

Ко всем комбинированным вакцинам следует применять требования, относящиеся к вакцине против дифтерии (раздел А.5.5, с. 51) и аналогичные требованиям к вакцинам против коклюша (раздел А.5.5, с. 72) и столбняка (раздел А.5.5, с. 92).

### А.7 Тест на содержание консерванта

Ко всем комбинированным вакцинам следует применять требования, относящиеся к вакцине против дифтерии (раздел А.5.6, с. 51) и аналогичные требованиям к вакцинам против коклюша (раздел А.5.6, с. 72) и столбняка (раздел А.5.6, с. 92).

### А.8 Проверка готовых ампул

Ко всем комбинированным вакцинам следует применять требования, относящиеся к вакцине против дифтерии (раздел А.5.8, с. 51) и аналогичные требованиям к вакцинам против коклюша (раздел А.5.8, с. 73) и столбняка (раздел А.5.8, с. 92).

## СПЕЦИАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ВАКЦИНЫ КДС

На стадии **готового материала** вакцина КДС должна подвергаться следующим испытаниям.

### А.9 Испытание на потенциальную активность

К испытаниям потенциальной активности дифтерийного компонента вакцины КДС применимы требования, относящиеся к вакцине против дифтерии (раздел А.3.5.6, с. 48).

К испытаниям потенциальной активности коклюшного компонента вакцины КДС применимы требования, относящиеся к вакцине против коклюша (раздел А.3.4.6, с. 68).

К испытаниям потенциальной активности столбнячного компонента вакцины КДС применимы требования, относящиеся к вакцине против столбняка (раздел А.3.5.6, с. 89) со следующим добавлением.

Потенциальная активность столбнячного компонента вакцины КДС должна составлять не менее 40 МЕ на одну дозу для человека, если испытание проводится на морских свинках. Если с этой целью используются мыши, потенциальная активность столбнячного компонента должна быть 60 МЕ на одну дозу для человека; 95 % доверительный интервал для этого испытания должен быть меньше чем 50—200 %.

### А.10 Тест на специфическую токсичность

К испытаниям специфической токсичности дифтерийного компонента вакцины КДС применимы требования, относящиеся к вакцине против дифтерии (раздел А.3.5.5, с. 47).

К испытаниям специфической токсичности столбнячного компонента вакцины КДС применимы требования, относящиеся к вакцине против столбняка (раздел А.3.5.5, с. 89).

Для этих двух тестов используются те же животные, наблюдение за которыми ведется в течение 6 нед, чтобы продолжительность периода наблюдения соответствовала продолжительности периода наблюдения, предусматриваемого требованиями к дифтерийному компоненту (раздел А.3.5.5, с. 47).

К испытаниям токсичности коклюшного компонента применимы требования, относящиеся к вакцине против коклюша (раздел А.3.4.5, с. 67).

На стадии готовой серии вакцина КДС должна подвергаться следующим испытаниям.

### А.11 Тест на идентичность

Тест на идентичность дифтерийного и столбнячного анатоксинов следует проводить с тривалентной вакциной после

осаждения центрифугированием бактерий коклюша. Необходимо применять тесты, специфицированные в требованиях к вакцине против дифтерии (раздел А.5.1, с. 50) и столбняка (раздел А.5.1, с. 91).

Тесты на анатоксины в тривалентной вакцине, содержащей адъювант, проводятся после растворения минеральных носителей цитратом натрия и последующего осаждения центрифугированием бактерий коклюша.

Для испытаний на идентичность компонента коклюша следует применять тест, специфицированный в требованиях к вакцине против коклюша (раздел А.5.1, с. 71).

### А.12 Испытание на потенциальную активность

Если тривалентная вакцина не подвергалась испытанию на потенциальную активность на стадии готового материала, следует применять тесты, специфицированные в разделе А.9.

### А.13 Тест на безвредность

Тест на безвредность необходимо проводить в соответствии с требованиями, относящимися к вакцине против коклюша (раздел А.5.4, с. 72).

### А.14 Определение pH

Величина pH вакцины КДС должна составлять 6,7—7,0.

## СПЕЦИАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ВАКЦИНЫ ДС

На стадии готового материала вакцина ДС должна подвергаться следующим испытаниям.

### А.15 Испытание на потенциальную активность

Применяется тест на потенциальную активность дифтерийного компонента, специфицированный в требованиях к вакцине против дифтерии (раздел А.3.5.6, с. 48).

Применяется тест на потенциальную активность столбнячного компонента, специфицированный в требованиях к вакцине против столбняка (раздел А.3.5.6, с. 89).

### А.16 Тест на специфическую токсичность

Применяется тест на специфическую токсичность дифтерийного и столбнячного компонентов, специфицированный для комбинированных вакцин (раздел А.10, с. 103).

На стадии готовой серии вакцина ДС должна подвергаться следующим испытаниям.

### А.17 Тест на идентичность

Тест на идентичность дифтерийного и столбнячного анатоксинов следует проводить так, как это предусмотрено в требованиях к вакцинам против дифтерии (раздел А.5.1, с. 50) и столбняка (раздел А.5.1, с. 91).

Тесты на идентичность адсорбированной вакцины ДС необходимо проводить после растворения минеральных носителей с помощью цитрата натрия.

### А.18 Испытание на потенциальную активность

Если испытание на потенциальную активность не было проведено на стадии готового материала, следует применять тесты, предусмотренные для комбинированных вакцин (раздел А.15 выше).

### А.19 Тест на безвредность

Тест на безвредность следует проводить в соответствии с требованиями к вакцине против дифтерии (раздел А.5.4, с. 51) или вакцине против столбняка (раздел А.5.4, с. 92).

### А.20 Определение pH

Величина pH вакцины ДС должна составлять 6,0—7,0.

## ЧАСТЬ Б.

## НАЦИОНАЛЬНЫЕ КОНТРОЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

Помимо обязанностей, предусмотренных требованиями к каждой отдельной вакцине, национальный контрольный орган должен:

— одобрять пропись комбинированной вакцины, для того чтобы гарантировать, что ее компоненты содержатся там в концентрациях, соответствующих целям, для которых она предназначается;

— одобрить пропись комбинированной вакцины с точки зрения содержания консерванта и адъюванта, чтобы гарантировать, что вакцина сохраняет стабильность вплоть до истечения срока годности при условии ее хранения при рекомендованной температуре; и

— утвердить протоколы регистрации результатов тестов, применяемых при испытании комбинированной вакцины; ниже приводится предлагаемый для этой цели образец протокола.

## СВОДНЫЙ ПРОТОКОЛ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЬНЫХ ИСПЫТАНИЙ ВАКЦИНЫ КДС

### Идентификация готовой серии

Название и адрес предприятия-изготовителя _____

Номер серии _____

Дата получения готовой серии _____

Вид готового продукта (простой или адсорбированный) _____

Объем рекомендованной разовой дозы для человека _____

Число ампул готовой серии каждого разлитого объема _____

## ДИФТЕРИЙНЫЙ АНАТОКСИН

### Сведения о производстве

**1. Штамм**

Штамм C. diphtheriae, использованный для получения вакцины _____

**2. Разовые сборы, вошедшие в готовый материал***

Среда _____

Продолжительность инкубации _____

Дата получения первого разового сбора _____

Условия хранения _____

**3. Объединенный очищенный анатоксин**

Результаты теста на антигенную чистоту (Lf/мл белкового азота) _____

## ВАКЦИНА ПРОТИВ КОКЛЮША

### Сведения о производстве

**1. Штаммы**

Штамм B. pertussis, использованный для получения вакцины _____

*Необходимо привести перечень регистрационных номеров разовых сборов и объединенных очищенных анатоксинов.

Серотип штамма _____

Дата(ы) восстановления из высушенного состояния содержимого ампулы (ампул) _____

**2. Разовые сборы, вошедшие в готовый материал**

Среда _____

Дата заражения _____

Дата сбора _____

Метод инактивации _____

_____

_____

Мутность _____

Условия хранения _____

**3. Объединенный материал**

Результаты испытаний на присутствие живых бактерий _____

## СТОЛБНЯЧНЫЙ АНАТОКСИН

### Сведения о производстве

**1. Штамм**

Штамм C. tetani, использованный для получения вакцины _____

**2. Разовые сборы, вошедшие в готовый материал ***

Среда _____

Продолжительность инкубации _____

Дата получения первого разового сбора _____

Условия хранения _____

**3. Объединенный анатоксин** Очищенный/неочищенный

Вид объединенного анатоксина _____

*Необходимо привести перечень регистрационных номеров разовых сборов и объединенных очищенных анатоксинов.

Результаты теста на антигенную чистоту, если этот тест проводился (Li/мг белкового азота) _____

## СВЕДЕНИЯ О СМЕШИВАНИИ КОМПОНЕНТОВ

### Состав готового материала

**1. Дифтерийный анатоксин**

Li/мл _____

Добавленный объем _____

**2. Столбнячный анатоксин**

Li/мл _____

Добавленный объем _____

**3. Вакцина против коклюша**

Единицы мутности _____

Добавленный объем _____

**4. Адъювант**

Вид и концентрация (мг Al или Ca) в готовой смеси _____

Добавленный объем _____

**5. Консервант**

Вид консерванта _____

Концентрация в готовом продукте (по результатам испытания или подсчета) _____

**6. Буферный раствор**

Концентрация _____

**7. Дата получения готового материала**

Объем готового материала _____

### Испытания готового материала

**1. Стерильность**

Дата испытания и результаты _____

Было ли необходимо повторное испытание? _____

**2. Специфическая токсичность**

Дата испытания дифтерийного анатоксина и результаты _____

Дата испытания вакцины против коклюша и результаты _____

Дата испытания столбнячного анатоксина и результаты _____

**3. Потенциальная активность**

i) *Дифтерия*

Масса животных _____

Число животных на 1 дозу анатоксина _____

Дата иммунизации и объем введенных разведений _____

Дата разрешающего введения или обескровливания _____

Разрешающая доза _____

Дата окончания испытания _____

*а)* Результаты разрешающего введения летальной дозы (если проводилось)

| | *Разведение* | *Число выживших животных* | $ЭД_{50}$ |
|---|---|---|---|
| Эталонный анатоксин (_____МЕ/мл) | _____ | _____ | _____мл |
| Испытуемый анатоксин | _____ | _____ | _____мл |

Потенциальная активность испытуемого анатоксина составляет _____ МЕ на 1 разовую дозу для человека.

95% доверительный интервал активности _____

*б)* Результаты внутрикожного введения разрешающей дозы (если проводилось)

| | *Разведение* | *Среднее значение* |
|---|---|---|
| Эталонный анатоксин _____МЕ/мл) | _____ | _____ |

Испытуемый анатоксин _____ _____

_____ _____

Потенциальная активность испытуемого анатоксина составляет _____ МЕ на 1 разовую дозу для человека.

95% доверительный интервал активности _____

ii) *Коклюш*

Масса и пол мышей _____

Число мышей на 1 дозу вакцины _____

Дата иммунизации _____

Разрешающая доза _____

Дата введения разрешающей дозы _____

Дата окончания испытания _____

Результаты введения разрешающей дозы

| | *Разведение* | *Число выживших животных* | $ЭД_{50}$ |
|---|---|---|---|
| Эталонная вакцина | _____ | _____ | |
| | _____ | _____ | _____мл |
| _____МЕ/мл) | _____ | _____ | |
| Испытуемая вакцина | _____ | _____ | |
| | _____ | _____ | _____мл |
| | _____ | _____ | |

Потенциальная активность испытуемой вакцины составляет _____МЕ на 1 разовую дозу для человека.

95% доверительный интервал активности _____

iii) *Столбняк*

Вид животных _____

Масса животных _____

Число животных на 1 дозу анатоксина _____

Дата иммунизации и объем введенных разведений _____

Дата введения разрешающей дозы или обескровливания _____

Разрешающая доза _____

Дата окончания испытания _____

Результаты введения разрешающей дозы

| | *Разведение* | *Число выживших животных* | $ЭД_{50}$ |
|---|---|---|---|
| Эталонный анатоксин | _____ | _____ | _____ мл |
| (_____ МЕ/мл) | _____ | _____ | |
| Испытуемый | _____ | _____ | _____ мл |
| анатоксин | _____ | _____ | |

Потенциальная активность испытуемого анатоксина составляет _____ МЕ на 1 разовую дозу для человека.

95% доверительный интервал активности _____

## ИСПЫТАНИЯ ГОТОВОЙ СЕРИИ

### 1. Идентичность

Испытание дифтерийного анатоксина и результаты _____

Испытание вакцины против коклюша и результаты _____

Испытание столбнячного анатоксина и результаты _____

### 2. Стерильность

Число исследованных ампул _____

Метод испытания _____

_____

Дата начала испытания _____

Дата окончания испытания _____

Результаты _____

**3. Потенциальная активность**

Если это испытание не проводилось на стадии готового материала, отмечают полученные результаты в разделе «Испытания готового продукта».

**4. Безвредность**

| | *Мыши* | *Морские свинки* |
|---|---|---|
| Число животных | _____ | _____ |
| Способ введения | _____ | _____ |
| Объем введенного материала | _____ | _____ |
| Дата начала испытания | _____ | _____ |
| Дата окончания испытания | _____ | _____ |
| Результаты | _____ | _____ |

**5. Консервант**

Концентрация консерванта _____

**6. pH**

Результаты определения pH _____

Подпись руководителя лаборатории _____

Заключение лица, ответственного за производство вакцины:

Удостоверяю, что серия №_____ вакцины отвечает требованиям, изложенным в части А Требований ВОЗ к дифтерийному анатоксину, вакцине против коклюша и столбнячному анатоксину.

Подпись _____

Фамилия печатным шрифтом _____

К протоколу должны быть приложены образец этикетки и копия листовки-вкладыша.

## АВТОРЫ

Требования к дифтерийному анатоксину, вакцине против коклюша, столбнячному анатоксину и комбинированным вакцинам подготовили следующие консультанты и сотрудники ВОЗ:

Д-р Ljerka Higy-Mandić, секция биологических препаратов, ВОЗ, Женева, Швейцария

д-р P. Knight, Исследовательские лаборатории Уэлкома, Бекенем, Англия (*консультант*)

д-р C. Manclark, Бюро биологических препаратов, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Бетесда, штат Мэриленд, США

д-р F. T. Perkins, руководитель секции биологических препаратов, ВОЗ, Женева, Швейцария

д-р J. D. van Ramshorst, секция биологических препаратов, ВОЗ, Женева, Швейцария

д-р M. Tiru, Национальная бактериологическая лаборатория, Стокгольм, Швеция (*консультант*)

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Ниже перечислены эксперты, которым выражается благодарность за замечания и советы, а также за предоставление дополнительных сведений, касающихся данных требований:

д-р S. C. Arya, Национальный институт инфекционных болезней, Дели, Индия

д-р Chou Hai-chun, заместитель директора, Национальный институт контроля фармацевтических и биологических препаратов, Пекин, КНР

д-р V. F. Davey, технический директор, Государственные серологические лаборатории, Парквилл, штат Виктория, Австралия

т-н I. Davidson, руководитель отдела биологических препаратов и стандартов, Центральная ветеринарная лаборатория, Уэйбридж, Суррей, Англия

д-р I. Di Tommasso, руководитель, Тосканский институт серотерапии и производства вакцинных препаратов («Склаво»), Сиена, Италия

д-р L. F. Dodson, директор, Национальная лаборатория биологических стандартов, Канберра, Австралия

проф. С. Г. Дзагуров, директор, Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича, Москва, СССР

д-р Virgilio Escutia, руководитель проекта, Панамериканская организация здравоохранения, Сантьяго, Чили

д-р J. Furesz, директор, Бюро биологических препаратов, Оттава, провинция Онтарио, Канада

д-р A. M. Gałązka, руководитель отдела контроля вакцин и сывороток, Национальный институт гигиены, Варшава, Польша

д-р C. Guthrie, директор производственного отдела, Государственные серологические лаборатории, Парквилл, штат Виктория, Австралия

проф. G. Heymann, Институт имени Пауля Эрлиха, Франкфурт-на-Майне, ФРГ

проф. D. Ikić, директор, Институт иммунологии, Загреб, Югославия

проф. L. Jännes, руководитель производственной лаборатории, Центральная лаборатория общественного здравоохранения, Хельсинки, Финляндия

д-р M. Jegathesan, Институт медицинских исследований, Джалан Паханг, Куала-Лумпур, Малайзия

д-р H. P. Lansberg, Национальный институт общественного здравоохранения, Билтховен, Нидерланды

д-р H. Mirchamsy, помощник директора, Государственный институт вакцин и сывороток имени Рази, Тегеран, Иран

д-р R. Murata, заместитель генерального директора, Национальный институт здравоохранения, Токио, Япония

д-р R. Netter, директор, Национальная лаборатория здравоохранения, Париж, Франция

д-р A. S Outschoorn, старший научный сотрудник, отдел стандартизации лекарственных средств, Фармакопея США, Роквилл, штат Мэриленд, США

д-р E. W. Pearson, главный управляющий и директор, отдел контроля и медицинского удостоверения качества, «Конно Лаборэториз Лимитед», Уиллоудейл, провинция Онтарио, Канада

проф. E. H. Relyveld, Пастеровский институт, Аннекс-де-Гарш, Франция

проф. W. Schneider, Институт имени Пауля Эрлиха, Франкфурт-на-Майне, ФРГ

д-р F. W. Sheffield, руководитель отдела бактериальных препаратов, Национальный институт стандартизации и контроля биологических препаратов, Лондон, Англия

д-р J. W. G. Smith, директор, Национальный институт стандартизации и контроля биологических препаратов, Лондон, Англия

д-р D. W. Stainer, «Конно Лаборэториз Лимитед», Уиллоудейл, провинция Онтарио, Канада

г-н J. R. Thayer, главный инспектор, Национальная лаборатория стандартизации биологических препаратов, Канберра, Австралия

проф. М. С. Захарова, руководитель лаборатории респираторных инфекций, Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, Москва, СССР

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Серия технических докладов ВОЗ, № 274, 1965.
2. Серия технических докладов ВОЗ, № 293, 1965.
3. Серия технических докладов ВОЗ, № 323, 1967.
4. *Manual for the production and control of vaccines: diphtheria toxoid.* Неопубликованный рабочий документ WHO/BLG/UNDP/77.1 Rev. 1.
5. *Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов,* Международная фармакопея, издание второе. Женева, ВОЗ, 1969.
6. Серия технических докладов ВОЗ, № 530, 1975.
7. WHO Technical Report Series, No. 127, 1957.
8. WHO Technical Report Series, No. 147, 1958.
9. Серия технических докладов ВОЗ, № 594, 1978.
10. *Manual for the production and control of vaccines: pertussis vaccine.* Неопубликованный рабочий документ WHO/BLG/UNDP/77.3 Rev. 1.
11. *Manual for the production and control of vaccines: tetanus toxoid.* Неопубликованный рабочий документ WHO/BLG/UNDP/77.2 Rev. 1.

## Приложение 2

# ПЕРЕСМОТРЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К СУХОЙ ВАКЦИНЕ БЦЖ

## (Требования к биологическим препаратам № 11) (пересмотрены в 1978 г.)


Стр.

Введение . . . . . 115
Общие положения . . . . . 116
Часть А. Требования к производству . . . . . 121
1. Определение . . . . . 121
2. Общие требования к производству . . . . . 123
3. Производственный контроль . . . . . 126
4. Розлив и упаковка . . . . . 130
5. Контрольные испытания готовой серии . . . . . 131
6. Документация . . . . . 135
7. Образцы . . . . . 135
8. Маркировка . . . . . 135
9. Распределение и транспортировка . . . . . 136
10. Хранение и срок годности . . . . . 136
Часть Б. Национальные контрольные требования . . . . . 137
1. Общие положения . . . . . 137
2. Выпуск вакцины и выдача документа, удостоверяющего ее свойства . . . . . 139
3. Клинический надзор за вакцинацией у человека . . . . 139
Сводный протокол производства и контрольных испытаний сухой вакцины БЦЖ . . . . . 140
Авторы . . . . . 145
Благодарность . . . . . 146
Список литературы . . . . . 147


## ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о формулировании международных требований к производству и контролю вакцины БЦЖ был впервые рассмотрен в тринадцатом докладе Комитета экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов (*1*). В четырнадцатом докладе (*2*) Комитет обратился к ВОЗ с просьбой по возможности скорее организовать разработку таких требований. На восемнадцатом совещании Комитета экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов требования были одобрены; они приведены в приложении 1 соответствующего доклада (*3*).

В прошедшие 12 лет в процессы производства и контроля вакцины БЦЖ был введен ряд усовершенствований. В настоящее время большинство изготовителей производят только лиофилизированную вакцину. Там, где разрешено применение жидкой вакцины, ответственность за это берет на себя национальный контрольный орган. В этом случае следует применять соответствующие разделы данных требований.

Гораздо больше стало известно о производстве лиофилизированной вакцины из посевных серий, с помощью которых, как было показано, получают вакцины удовлетворительного качества. Необходимо уделить внимание способам введения и методам применения этих вакцин. Кроме того, был тщательно изучен вопрос о дозировке живых микроорганизмов, обеспечивающей формирование чувствительности к туберкулину, но не вызывающей неблагоприятных реакций.

Данные пересмотренные требования были составлены группой консультантов и сотрудников ВОЗ (см. с. 145). Были приняты во внимание инструкции и требования к производству и контролю сухой вакцины БЦЖ, действующие в некоторых странах, а также данные из опубликованных и неопубликованных источников. Кроме того, были учтены мнения и данные ряда экспертов, которым Комитет выражает благодарность за их помощь (см. с. 146).

## ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Вакцина БЦЖ используется в ряде стран в течение многих лет, и многочисленные данные подтверждают, что иммунизация человека вакциной БЦЖ путем внутрикожного или подкожного введения может обеспечить достаточно высокую степень защиты от туберкулеза и что неудобства и опасность, связанные с вакцинацией, незначительны (седьмой доклад Комитета экспертов ВОЗ по туберкулезу) (*4*). В восьмом докладе Комитета экспертов ВОЗ по туберкулезу (*5*) была предложена концепция комплексной программы борьбы с туберкулезом в масштабе страны, а в своем девятом докладе (*6*) Комитет отметил, что, несмотря на трудности, некоторые страны достигли успеха в осуществлении таких программ.

Разработка первоначальных международных требований к сухой вакцине БЦЖ осложнялась следующими обстоятельствами: *а*) использованием различных дочерних штаммов, полученных от исходного штамма бациллы Кальметта и Герена; *б*) применением различных методов производства и тестирования; *в*) отсутствием проверенных лабораторных методов испытания защитной силы вакцины против туберкулезной инфекции у человека; *г*) производством вакцин, различающихся по своим титрам и количеству, микробов, способных к культивированию; и *д*) выпуском вакцин, предназначенных для различных путей введения. Хотя уже многое известно о том, какими характеристиками должна обладать хорошая вакцина, некоторые из этих трудностей остаются.

## СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ ТРЕБОВАНИЙ

Сформулированные в настоящее время пересмотренные требования относятся к сухой вакцине БЦЖ, приготовленной из штаммов, полученных из исходного штамма бациллы Кальметта и Герена. Эти требования касаются главным образом вакцины, предназначенной для внутрикожного и подкожного введения. Пероральная иммунизация вакциной БЦЖ имеет сомнительную эффективность, и от такого ее применения отказались почти все страны. Данные требования поэтому не касаются тех вакцин БЦЖ, которые вводятся перорально.

При разработке пересмотренных требований были приняты во внимание новейшие данные, полученные во время контролируемых полевых испытаний, однако некоторые характеристики вакцин все еще требуют дополнительных исследований. В частности, необходимо путем тщательного изучения различных возрастных групп определить максимальное содержание жизнеспособных бацилл в различных вакцинах, введение которых хорошо переносится организмом вакцинируемых и не вызывает недопустимо большого числа неблагоприятных реакций. ВОЗ может дать рекомендации по этим вопросам, однако необходимо провести исследования в населенных пунктах, где предполагается использовать такие вакцины.

## ШТАММЫ БЦЖ

Различные штаммы, которые используются в настоящее время производственными предприятиями для приготовления вакцины БЦЖ, получены из исходного штамма бациллы Кальметта и Герена. Так как лабораторные исследования показали, что эти штаммы отличаются друг от друга лишь в незначительной степени, нет оснований предполагать, что получаемые из них вакцины сколько-нибудь существенно различаются по своей защитной силе для человека. Не имеется штамма, который по своим характеристикам значительно превосходил бы другие штаммы. Следует использовать только те посевные серии, пригодность которых доказана с помощью лабораторных и клинических испытаний. Некоторое количество таких посевных серий можно получить через ВОЗ. Пригодной считается такая посевная серия БЦЖ, которая позволяет получить вакцины, обеспечивающие защиту экспериментальных животных, вызывающие длительную чувствительность к туберкулину у человека и дающие лишь незначительный процент неблагоприятных реакций.

Большинство более ранних испытаний, подтвердивших эффективность БЦЖ у человека, были проведены с жидкими

вакцинами, однако в настоящее время имеются убедительные доказательства того, что лиофилизированные вакцины обладают не меньшей эффективностью.

Ввиду этих соображений до сих пор сохраняют свое значение широкие контролируемые испытания некоторых наиболее часто используемых штаммов БЦЖ с целью повторного определения свойств посевных серий, подходящих для приготовления лиофилизированной вакцины БЦЖ удовлетворительного качества. Национальным лабораториям и международным организациям следует заняться этой проблемой, используя вакцины, приготовленные для иммунизации человека; приготовленные из посевных серий вакцины, о безопасности и эффективности которых имеется мало сведений, следует испытывать на человеке только при соблюдении строгих мер предосторожности.

Некоторые изготовители сухой вакцины используют модифицированный путем селекции штамм для получения посевной серии, более пригодной для применяемого ими производственного процесса. Иммуногенные свойства приготовленных таким способом посевных серий могут измениться, и их можно использовать только после повторных контролируемых испытаний на человеке.

На практике посевные серии БЦЖ обычно можно исследовать на человеке только для выяснения их способности вызывать чувствительность к туберкулину и вакцинальные поражения. Чувствительность к туберкулину следует оценивать по распределению туберкулиновых реакций в соответствии с их размером у лиц, вакцинированных данной дозой вакцины БЦЖ. Необходимо использовать низкие дозы туберкулина [например, 5 МЕ ОДБ или 2 туберкулиновые единицы (ТЕ) RT23].

Полевые исследования следует проводить в сочетании с лабораторными исследованиями на животных. Лабораторные исследования должны включать испытания защитной силы, а также тесты на вакцинальные поражения и конверсию туберкулина. Эффективность имммунизации следует оценивать по степени защиты испытуемых животных от разрешающего введения Mycobacterium tuberculosis, обладающих полной вирулентностью. Стабилизирующий эффект необходимо оценивать по средней дозе вакцины, после введения которой негативная реакция на туберкулин у морских свинок становится позитивной, а также по времени развития такого изменения. В эти испытания на животных рекомендуется включать с целью сравнения эталонную вакцину, приготовленную из посевной серии, эффективность которой для животных и человека известна. Такую эталонную вакцину можно получить, обратившись в ВОЗ.

Желательно, чтобы был приготовлен материал для замены международного эталонного препарата, так как имеющееся в настоящее время число ампул международного эталонного препарата ограничено; к тому же он хранится уже почти 20 лет. Кроме того, запасы «рабочего эталонного препарата», приготовленного для лабораторных контрольных испытаний, почти исчерпаны.

При подборе посевной серии для такого материала следует руководствоваться практическими критериями, учитывая необходимость использования эталонного препарата в лаборатории. Как и существующий международный эталонный препарат, материал, предложенный для его замены, должен быть пригоден для оценки его действия на человека; более того, он должен быть пригодным для включения в будущие международные полевые исследования.

## ИСПЫТАНИЯ НА ПОТЕНЦИАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ

Имеются некоторые данные, позволяющие считать, что посевные серии БЦЖ, из которых получают вакцины, обладающие защитной силой при введении лабораторным животным и способные формировать чувствительность к туберкулину у человека, обеспечивают эффективную защиту от туберкулеза при иммунизации человека. Однако в настоящее время нет официально признанного лабораторного теста, который можно было бы использовать на практике для сравнения потенциальной активности различных вакцин.

Применяемые в настоящее время лабораторные тесты, включенные в данные требования, предназначены для того, чтобы гарантировать, что новые серии вакцин не отличаются сколько-нибудь существенно от тех серий, которые, как было показано, эффективны при иммунизации людей, что оценивается по их способности вызывать адекватную чувствительность к туберкулину, или от эталонной вакцины, безопасной и эффективной при введении человеку. В настоящее время при контроле серий вакцины в основном полагаются на тесты по определению общего содержания бактерий и числа микроорганизмов, способных к культивированию. Невозможно сформулировать единые для всех вакцин требования к общему содержанию бактерий и числу микроорганизмов, способных к культивированию, так как использование различных посевных серий и методов производства может обусловить неодинаковые оценки по этим критериям. Однако, несмотря на это, современные вакцины обладают почти одинаковой способностью вызывать адекватную чувствительность к туберкулину, а также удовлетворяют требованиям безопас-

ности для человека[1]. Поэтому важно, чтобы национальные контрольные органы, проведя широкие полевые испытания на человеке, определили допустимые колебания общего содержания бактерий и числа микроорганизмов, способных к культивированию, для каждого конкретного продукта и каждого метода производства. Кроме того, необходимо проводить эксперименты на животных для получения данных о безопасности и эффективности вакцин, удовлетворяющих национальный контрольный орган.

## ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ

После вакцинации БЦЖ обычно наблюдается локальная реакция на месте введения вакцины. Может образовываться покрытый корочкой узелок, который во многих случаях разрывается и нагнаивается. Иногда этот узелок долго не исчезает и изъязвляется. Может также наблюдаться некоторая припухлость регионарных лимфатических узлов, что следует рассматривать как нормальную реакцию. В месте вакцинации могут образовываться келоидные рубцы, и детей, у которых реакция на вакцинацию слишком интенсивна или у которых образуются келоидные рубцы, повторно вакцинировать не следует.

Иногда наблюдается чрезмерно большое число случаев гиперреактивности или подкожных абсцессов. Это говорит о том, что вакцина вводится не строго внутрикожно, и можно предположить, что персонал, проводивший вакцинацию, не имеет достаточного опыта. Нерассасывающиеся узелки не следует пытаться лечить путем применения системных кортикостероидов, так как в результате такого лечения в некоторых случаях может развиться генерализованная инфекция БЦЖ.

[1] Число микроорганизмов способных к культивированию (в млн/мл), для внутрикожных вакцин, используемых в некоторых странах для иммунизации взрослых и детей, следующее:

| *Страна* | *Используемый штамм БЦЖ* | *Самое низкое значение* | *Самое высокое значение* |
|---|---|---|---|
| Австралия | Пастеровский | 7 | 15 |
| Дания | Датский | 3 | 7 |
| Франция | Пастеровский | 1 | 10 |
| ФРГ | Датский | 1 | 3 |
| Япония | Японский | 20 | 50 |
| Нидерланды | Пастеровский | 1 | 10 |
| Великобритания | Глаксо | 8 | 26 |
| СССР | СССР | 10 | 30 |

Согласно рекомендациям, доза для детей в возрасте до 1 года должна составлять $^1/_2$—$^1/_4$ дозы для детей в возрасте 13—19 лет или взрослых (*6*).

Среди наиболее серьезных осложнений можно назвать гнойные лимфадениты. Анализ частоты этих осложнений у новорожденных, которым вводились некоторые вакцины, выявил тесную связь их с числом микроорганизмов, способных к культивированию. Снижение дозы у новорожденных может уменьшить частоту таких реакций до допустимого уровня. Поэтому необходимо убедиться в том, что концентрация вакцины эффективна и хорошо переносится теми возрастными группами, которые намечено иммунизировать.

Из районов северной Европы изредка поступали сообщения о случаях остеита, развивавшегося в возрасте 6—36 мес у детей, вакцинированных в неонатальном периоде. Все эти случаи наблюдались после введения вакцины в область бедра, причем примерная частота их колебалась от 1 случая на 10 000 до 1 случая на 100 000 вакцинированных детей.

## ФОРМА И ПРИМЕНЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ

Каждый из нижеследующих разделов содержит рекомендации. Части каждого раздела, набранные корпусом, сформулированы в виде требований, и органы здравоохранения при желании могут непосредственно включить их в текст соответствующих национальных требований. Части каждого раздела, набранные петитом, представляют собой замечания и рекомендации.

Если отдельные страны пожелают принять эти требования за основу своих национальных требований к вакцине БЦЖ, рекомендуется включить в них специальный пункт, разрешающий модификацию производственных требований, при условии, что такие измененные требования гарантируют по меньшей мере ту же степень безопасности и потенциальной активности вакцины, которая обеспечивается изложенными ниже требованиями. Необходимо, чтобы Всемирная организация здравоохранения была информирована о предпринятых в этой связи действиях.

Термины «национальный контрольный орган» и «национальная контрольная лаборатория», фигурирующие в тексте настоящих требований, всегда относятся к учреждениям той страны, где производится вакцина.

## ЧАСТЬ А.

## ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ

### 1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

#### 1.1 Международное наименование и фирменное название

Международное наименование препарата — «Vaccinum tuberculosis (BCG) cryodesiccatum». Его фирменное название

должно быть эквивалентно международному на языке страны-изготовителя.

Международное наименование должно использоваться только для тех вакцин, которые отвечают изложенным ниже требованиям.

## 1.2 Описательное определение

Vaccinum tuberculosis (BCG) cryodesiccatum — это сухой препарат, который содержит живые бактерии, полученные из культуры бациллы Кальметта и Герена (БЦЖ), и предназначается для внутрикожного введения. Препарат должен удовлетворять всем требованиям, изложенным ниже. Если сухая вакцина предназначена для подкожного введения, она именуется «Vaccinum tuberculosis (BCG) cryodesiccatum percutaneum».

В данном документе Vaccinum tuberculosis (BCG) cryodessiccatum именуется «сухая вакцина БЦЖ».

## 1.3 Международный стандарт, международные эталонные препараты и международные единицы

Международный эталонный препарат вакцины БЦЖ (учрежден в 1965 г.) рассылается в ампулах, содержащих сухую вакцину БЦЖ, полученную из 2,5 мг (полусухая масса, согласно 7) бактериальной массы БЦЖ и 5 мг глутамата натрия (общая масса сухого материала в 1 ампуле — 5,72 мг).

Международный стандарт очищенного деривата белка (ОКБ) туберкулина млекопитающих (учрежден в 1951 г.) рассылается в ампулах, содержащих 10 мг ОДБ и 4 мг солей, Международная единица ОДБ (млекопитающих) определена как активность, содержащаяся в 0,0000280 мг международного стандарта.

Во время приготовления вакцины БЦЖ для оценки общего содержания бактерий может быть использован эталонный препарат мутности. Пятый Международный эталонный препарат мутности (учрежден в 1975 г.) представляет собой пластиковую палочку, имитирующую оптические свойства бактериальной суспензии (10 МЕ мутности). Он предназначен для визуального сравнения.

Так как связь между мутностью и концентрацией бактерий в вакцине БЦЖ зависит от метода приготовления последней, для вакцин, выпускаемых каждым отдельным изготовителем, и для каждого конкретного метода производства необходимо установить соотношение между общим содержанием бактерий в вакцинах и их мутностью, определяемой с помощью Международного эталонного препарата мутности.

Вышеупомянутые Международный стандарт туберкулина и Международный эталонный препарат вакцины БЦЖ находятся на хранении в Международной лаборатории стандартизации биологических препаратов, Государственный институт сывороток, Копенгаген; образцы рассылаются бесплатно по запросам национальных конт-

рольных лабораторий. Международный стандарт и Международный эталонный препарат предназначены для калибровки национальных стандартов туберкулина и национальных эталонных препаратов вакцины БЦЖ. Международный эталонный препарат мутности хранится в Международной лаборатории стандартизации биологических препаратов, Лондон, которая высылает его образцы по запросам. Такие препараты следует использовать для лабораторного контроля потенциальной активности туберкулинов, предназначенных для испытания кожной чувствительности у человека и животных, а также при производстве и контрольных испытаниях вакцины БЦЖ.

### 1.4 Терминология

*Посевная серия.* Некоторое количество бактерий, обработанное одновременно и имеющее однородный состав. Посевная серия должна сохраняться в сухой форме. На каждом производственном предприятии *первичная посевная серия* — это серия, из которой берут материал для заражения среды с целью получения вторичных посевных серий или разовых сборов.

*Вторичная посевная серия.* Рабочая посевная серия, прошедшая не более 4 культуральных пассажей от первичной посевной серии и имеющая такие же характеристики, что и первичная посевная серия; предназначается для заражения среды с целью получения разовых сборов.

*Разовый сбор.* Некоторое количество бактерий, собранных из культур, приготовленных в одной серии среды и обработанных одновременно и в одинаковых условиях. Разовые сборы должны быть приготовлены из культур, полученных из первичной посевной серии путем по возможности меньшего числа культуральных пассажей (не более 12).

*Готовый материал.* Гомогенная обработанная вакцина, находящаяся в одной емкости, из которой ее либо непосредственно разливают по ампулам, либо вначале переносят в одну или несколько промежуточных емкостей.

*Серия вакцины.* Вакцина в готовых ампулах, разлитая из одного готового материала, прошедшая впоследствии одновременную обработку в одинаковых условиях и имеющая поэтому одинаковый состав перед высушиванием.

*Разлитая серия.* Набор разлитых готовых ампул, которые в одинаковой степени подвергаются опасности контаминации во время розлива.

*Готовая серия.* Набор готовых ампул из одной разлитой серии, высушенных одновременно в одной и той же вакуумной камере.

## 2. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ

Предприятия, производящие вакцину БЦЖ, должны подчиняться общим требованиям, предъявляемым к производст-

венным предприятиям и содержащимся в пересмотренных Требованиях к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*8*), со следующими добавлениями.

Производство вакцины БЦЖ должно осуществляться в полностью изолированных помещениях с использованием отдельного оборудования. Расположение и вентиляция таких помещений должны быть такими, чтобы свести к минимуму опасность контаминации. Содержание животных на территориях, где производится вакцина, запрещено. Необходимые для контроля вакцины тесты, которые могут привести к получению культуры контаминирующих микроорганизмов, или тесты, в которых используются животные, следует проводить в изолированном помещении.

> Согласно настоящим требованиям, процессы производства вакцины, которые должны проводиться в изолированных помещениях и с использованием отдельного оборудования, включают все операции вплоть до запаивания ампул с вакциной. Упаковка продукции может проводиться на общей территории.
>
> В некоторых странах производство вакцины БЦЖ — хотя и изолированное — осуществляется в здании, где проводится и другая работа. Такой порядок следует выводить только после консультации с национальным контрольным органом и с его одобрения. Если для производства используется часть здания, проводимая в другой части этого здания работа должна быть такого характера, чтобы была исключена любая опасность нежелательного влияния на качество вакцины БЦЖ.

Во время приготовления вакцины на территории производственных помещений не должно находиться никаких культур микроорганизмов, кроме штаммов БЦЖ, одобренных национальным контрольным органом для производства вакцины. В частности, в помещении, где производится вакцина, не должно быть штаммов других видов микобактерий, патогенных или непатогенных.

Вакцина БЦЖ чувствительна к солнечному свету. Поэтому технологический процесс изготовления вакцины следует спланировать таким образом, чтобы все культуры и вакцины были защищены от воздействия дневного света и ультрафиолетового излучения на всех стадиях производства, испытания и хранения, пока вакцина не выпущена.

Производством вакцины БЦЖ должен заниматься штат сотрудников, состоящий из здоровых лиц, не работающих с другими инфекционными агентами; в частности, они не должны работать с вирулентными штаммами *M. tuberculosis*, а также подвергаться заведомо известной опасности туберкулезной инфекции. Следует также позаботиться о том, чтобы к производству вакцины БЦЖ не допускались работники, не прошедшие медицинского обследования, подтвердившего от-

сутствие у них туберкулеза. Объем и характер медицинского обследования должен определить национальный контрольный орган, однако во всех случаях это обследование должно включать рентгенологическое обследование, повторяемое периодически или в случае подозрения на заболевание.

Частота рентгенологических обследований должна быть установлена по усмотрению национального контрольного органа. Желательно, чтобы рентгеновское облучение обследуемых было минимальным, но частота обследований должна быть достаточной для выявления ранних признаков активного туберкулеза. Подсчитано, что если работники лабораторий, производящих вакцину БЦЖ, ежегодно проходят одно или два обычных рентгенологических обследования грудной клетки *без* использования флюороскопических методов и если применяются лучшие из имеющихся методик для снижения дозы радиации до минимума, то получаемые ими дозы облучения ниже максимально допустимых доз, установленных Международной комисией по радиационной защите (*9, 10*) для работников, подвергающихся воздействию радиации в производственных условиях.

Если при обследовании выявлены признаки туберкулеза или возникло подозрение на наличие этого заболевания, работнику нельзя разрешать продолжать работу в производственных помещениях, а весь остальной персонал необходимо обследовать на возможную туберкулезную инфекцию. Кроме того, все культуры[2] следует уничтожить и провести деконтаминацию производственных помещений. В случае подтверждения диагноза туберкулеза, всю вакцину, изготовленную в период, когда заболевший находился в производственных помещениях, необходимо уничтожить.

В производственных помещениях работники должны носить специальную одежду.

Лиц, обычно не работающих в производственных помещениях, не следует допускать в эти помещения, если медицинское обследование, включая рентгенологическое, не подтвердит отсутствия у них туберкулеза. В частности, лица, работающие с другими микобактериями, помимо посевного штамма БЦЖ, вообще не должны допускаться в производственные помещения.

Национальному контрольному органу следует представить на одобрение письменное описание всех видов технологического процесса приготовления вакцины БЦЖ. Предложения по его модификации также необходимо перед внедрением представить на одобрение национальному контрольному органу.

---

[2] В этом случае лиофилизированные посевные бактерии, находящиеся в запаянных стеклянных ампулах, не рассматриваются как культуры.

## 3. ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОНТРОЛЬ

### 3.1 Контроль исходных материалов

#### 3.1.1 *Система посевных серий*

Производство вакцины должно быть основано на системе посевных серий. Посевная серия должна быть приготовлена в соответствии с требованиями разделов 2 и 3 части А из штаммов, одобренных национальным контрольным органом (см. раздел 1.1 части Б).

С помощью полевых испытаний на человеке необходимо подтвердить, что посевная серия удовлетворяет требованиям безопасности и вызывает формирование адекватной чувствительности к туберкулину; следует испытать ее способность обеспечивать защиту от туберкулезной инфекции в опытах на животных.

Рекомендуется хранить при оптимальных условиях большой объем первичной посевной серии в качестве основного материала, который изготовитель может использовать для приготовления последующих посевных серий. Эта первичная посевная серия может быть частью серии вакцины, которая прошла широкие полевые испытания, подтвердившие, что она вызывает формирование адекватной чувствительности к туберкулину при низкой частоте неблагоприятных реакций, и которая в экспериментах на лабораторных животных обеспечивала защитный эффект против туберкулезной инфекции.

#### 3.1.2 *Испытания посевных серий*

Посевная серия, используемая для производства вакцины, должна быть испытана в соответствии с требованиями разделов 5.1, 5.2 и 5.3 части А. Однако тест на отсутствие вирулентных микобактерий, описанный в разделе 3.4.3 части А, следует проводить по меньшей мере на 10 морских свинках. В дозе посевной серии, предназначенной для проведения этого теста, должно содержаться количество способных к культивированию микроорганизмов, эквивалентное количеству таких микроорганизмов, вводимому при испытании серии вакцины. За морскими свинками необходимо наблюдать по меньшей мере в течение 6 мес. В конце периода наблюдения животных следует забить и провести аутопсию с целью обнаружения макроскопических признаков прогрессирующей туберкулезной инфекции; аналогичным образом, любое животное, павшее до истечения периода наблюдения, необходимо обследовать при аутопсии. Считается, что посевная серия не содержит вирулентных микобактерий, если ни у одного из животных не обнаружено признаков туберкулеза и по меньшей мере 60 % из них остались живыми к концу периода наблюдения.

Кроме того, рекомендуется испытывать все первичные посевные серии на защитную силу при введении животным. В таких испытаниях ряд доз материала, вводимых морским свинкам и мышам при воспроизводимых условиях, должен обеспечивать не меньшую степень защиты от ряда разрешающих доз вирулентного человеческого штамма M. tuberculosis, чем та, которая специфицирована национальным контрольным органом на основе национального эталонного препарата, описанного, в частности, в разделе 1.3 части А.

В некоторых странах введен дополнительный тест для подтверждения того, что первая серия вакцины, приготовленная из новой ампулы посевной серии, вызывает формирование чувствительности к туберкулину у морских свинок. Желательно также испытывать каждую посевную серию, чтобы удостовериться, что степень чувствительности вакцины к противотуберкулезным лекарственным средствам не изменилась.

### 3.1.3 *Культуральная среда для производства вакцины*

Культуральная среда не должна содержать веществ, которые нельзя вводить в организм человека. Вещества, используемые в этой среде, должны удовлетворять требованиям национального контрольного органа.

## 3.2 Меры предосторожности при производстве

При производстве вакцины БЦЖ должны соблюдаться общие меры предосторожности, описанные в разделе 3 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*8*), со следующими дополнениями.

Следует соблюдать особые меры предосторожности для предупреждения случайного смешивания ампул из отдельных серий вакцины на всех стадиях ее производства вплоть до стадии маркировки готовых серий.

## 3.3 Контроль разовых сборов

Культуры в каждой емкости необходимо исследовать визуально, и те из них, где отмечен нетипичный рост, не следует использовать для производства вакцины.

## 3.4 Контроль готового материала

### 3.4.1 *Готовый материал*

Готовый материал должен быть приготовлен из разового сбора или из пула нескольких разовых сборов.

3.4.2 *Тест на присутствие контаминирующих микроорганизмов*

Готовый материал следует испытать на бактериальную и грибковую контаминацию в соответствии с требованиями, приведенными в разделе 5 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 6 (Общие требования к стерильности биологических препаратов) (*11*); нельзя выпускать для использования серию вакцины, если не будет подтверждено отсутствие такой контаминации в готовом материале.

3.4.3 *Тест на присутствие вирулентных микобактерий*

Образцы готового материала, предназначенные для этого теста, следует хранить после сбора не более 72 ч при температуре +4 °С.

Для теста используют не менее 6 морских свинок одного пола массой 250—300 г каждая.

> В некоторых странах предпочитают использовать морских свинок, которые, как предварительно установлено, нечувствительны к туберкулину.

Каждой морской свинке подкожно или внутримышечно вводят дозу вакцины БЦЖ, соответствующую по меньшей мере 50 дозам вакцины, предназначенной для внутрикожного введения человеку[3]. Животных необходимо содержать на рационе без добавления таких веществ, как антибиотики, которые могут повлиять на результаты испытания. За морскими свинками следует наблюдать по крайней мере в течение 6 нед. Если в течение этого периода они остаются здоровыми и масса их тела увеличивается, следует считать, что готовый материал не содержит вирулентных микобактерий.

В конце периода наблюдения животных забивают и проводят аутопсию для обнаружения макроскопических признаков прогрессирующей туберкулезной инфекции; аналогичным образом необходимо обследовать при аутопсии любое животное, павшее до истечения периода наблюдения.

Следует считать, что серия вакцины прошла испытание, если ни у одной морской свинки не было обнаружено признаков прогрессирующего туберкулеза и если по меньшей мере $^2/_3$ из них остались живыми к концу периода наблюдения.

Если в период наблюдения пало более $^1/_3$ морских свинок (причем подтверждено отсутствие прогрессирующего туберкулеза), тест следует повторить с другими образцами готовой серии не менее чем на 6 морских свинках.

[3] Когда испытывается более концентрированная вакцина, предназначенная для подкожного введения, следует применять фактор разведения, одобренный национальным контрольным органом, с тем чтобы количество введенной вакцины БЦЖ соответствовало 50 дозам внутрикожной вакцины для человека.

Если при повторном испытании более $^1/_3$ животных погибло в течение периода наблюдения, следует считать, что данная серия вакцины не прошла это испытание.

Если серия вакцины не удовлетворяет требованиям этого теста ввиду гибели животных от других причин, помимо туберкулеза, с одобрения национального контрольного органа следует определить методику, которой надлежит придерживаться изготовителю.

Если у животных выявлены признаки прогрессирующей туберкулезной инфекции, испытуемую серию вакцины следует забраковать, выпуск всех последующих серий вакцины приостановить, а все имеющиеся запасы вакцины хранить до получения результатов дополнительных исследований. Производство вакцины БЦЖ необходимо приостановить и не возобновлять его, пока не будут проведены подробные исследования и не установлена причина или причины этого срыва; оно возобновляется только с санкции национального контрольного органа.

### 3.4.4 *Тест на концентрацию бактерий*

Концентрацию бактерий в готовом материале следует определять с помощью метода, утвержденного национальным контрольным органом, и колебания ее значений должны лежать в диапазоне, одобренном национальным контрольным органом (см. раздел 1.2 части Б).

Подсчет общего содержания бактерий можно проводить либо непосредственно путем определения сухой массы микроорганизмов, либо косвенно путем определения мутности, значения которой откалиброваны по отношению к сухой массе микроорганизмов.

Желательно при оценке всех серий вакцины, выпускаемых изготовителем, твердо придерживаться одного метода.

Если используется метод определения мутности, при сравнительных испытаниях можно применять международный эталонный препарат мутности или эквивалентный эталонный препарат, одобренный национальным контрольным органом.

### 3.4.5 *Тест на количество микробов, способных к культивированию*

Количество способных к культивированию микробов в каждом готовом материале следует определять с помощью метода, одобренного национальным контрольным органом.

Среда, используемая для этого теста, должна быть такой, чтобы количество способных к культивированию микробов можно было определить не более чем через 4 нед после инокуляции ее разведениями вакцины.

Имеются различные методы определения количества способных к культивированию микробов, и желательно при оценке всех серий вакцины, выпускаемых изготовителем, твердо придерживаться одного метода (*7*). Желательно также, чтобы этот тест проводился при сравнении с эталонным препаратом.

### 3.4.6 *Тест на поглощение кислорода*

Некоторые изготовители используют определение степени поглощения кислорода (*8*) как быстрый тест, который можно проводить с готовой объединенной вакциной перед розливом и который позволяет судить о жизнеспособности бактерий в этой серии.

### 3.4.7 *Вещества, добавляемые в готовый материал*

Вещества, используемые для приготовления готового материала или добавляемые в него, должны соответствовать спецификациям, которые может предписать национальный контрольный орган.

Вещества, добавляемые для повышения эффективности процесса лиофилизации или обеспечения стабильности сухого продукта, должны быть стерильными и неизменно высококачественными, и их следует использовать в приемлемых концентрациях.

## 4. РОЗЛИВ И УПАКОВКА

К розливу и упаковке вакцины следует применять требования, изложенные в разделе 4 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*8*) со следующими дополнениями.

Национальному контрольному органу необходимо представить данные, подтверждающие, что ампулы сделаны из материала, не оказывающего вредного действия на вакцину.

Ампулы должны иметь такую форму, чтобы по возможности упростить процесс восстановления их содержимого из высушенного состояния. Их следует упаковать так, чтобы восстановленная вакцина была защищена от дневного света. Желательно, чтобы вместимость готовых ампул была достаточной для добавления полного объема жидкости, используемой при восстановлении вакцины из высушенного состояния.

Можно использовать ампулы, содержащие одну или несколько доз вакцины; в последнем случае тип ампулы не должен быть таким, чтобы восстановленную из высушенного состояния вакцину нельзя было хранить.

Перед розливом все ампулы для готовой вакцины необходимо простерилизовать.

Необходимо обеспечить адекватное и постоянное перемешивание готового материала во время розлива в ампулы.

Вакцину необходимо разлить по ампулам и лиофилизировать по возможности быстрее после сбора.

Ампулы следует герметично запаять либо под вакуумом, либо после заполнения чистым (особенно без кислорода) обезвоженным водородом или любым другим газом, не оказывающим вреднего воздействия на вакцину. Национальному контрольному органу необходимо представить данные, подтверждающие, что вакцины, хранящиеся в атмосфере такого газа, имеют удовлетворительную стабильность.

Все запаянные под вакуумом ампулы следует испытать на герметичность не менее чем через 2 мес после запаивания и все ампулы с дефектами уничтожить.

В некоторых странах тест на герметичность повторяют после дальнейшего хранения. Самым подходящим для этого является период непосредственно перед рассылкой препарата.

## 5. КОНТРОЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ ГОТОВОЙ СЕРИИ

Испытания готовой серии следует проводить после восстановления вакцины из высушенного состояния.

Необходимо применять прилагаемый или рекомендуемый для восстановления из высушенного состояния растворитель, если он не влияет на результаты тестов; в противном случае следует использовать другой подходящий растворитель. Восстановленная из высушенного состояния вакцина должна иметь концентрацию, которую предполагается использовать для введения человеку.

Исключение может быть сделано для теста на присутствие вирулентных микобактерий (раздел 5.3.1 части А), когда может потребоваться более высокая концентрация восстановленной из высушенного состояния вакцины.

### 5.1 Тест на идентичность

Испытание на идентичность следует проводить с образцами вакцины каждой готовой серии.

Идентичность каждой готовой серии вакцины должна быть подтверждена морфологическими характеристиками бацилл в окрашенных мазках и типичным видом колоний, растущих на твердых средах.

### 5.2 Тест на присутствие контаминирующих микроорганизмов

Образцы каждой готовой серии следует испытать на бактериальную и грибковую контаминацию в соответствии с тре-

бованиями, изложенными в разделе 5 части А Требований к биологическим препаратам № 6 (Требования к стерильности биологических препаратов) (*11*).

### 5.3 Испытания на безопасность

#### 5.3.1 *Тест на присутствие вирулентных микобактерий*

Если результаты теста на присутствие вирулентных микобактерий, проведенного на стадии готового материала, неудовлетворительны, испытание следует повторить с образцами готовой серии (раздел 3.4.3 части А).

Этот тест можно проводить на стадии готовой серии и не ставить его на стадии готового материала.

#### 5.3.2 *Тест на кожную реакцию у морских свинок*

Некоторые изготовители проводят тест на кожную реакцию для каждой серии вакцины при внутрикожном введении морским свинкам. Животным вводят 0,1 мл неразведенной вакцины[4] и 0,1 мл вакцины в разведении 1 : 10 и 1 : 100. Используют не менее 4 морских свинок одного пола массой не менее 300 г каждая. Самки не должны быть беременны.

За развитием поражений наблюдают не менее 4 нед. Вызванные этим введением вакцины реакции следует сравнить с реакциями на одобренный национальным контрольным органом эталонный препарат, который обеспечивает формирование у человека адекватной чувствительности к туберкулину при низкой частоте неблагоприятных реакций.

Одинаковые разведения эталонного препарата и вакцины следует ввести тем же морским свинкам в произвольно выбранные участки кожного покрова.

### 5.4 Тест на общее содержание бактерий

Общее содержание бактерий в восстановленной из высушенного состояния вакцине необходимо определять для каждой серии вакцины с помощью метода, одобренного национальным контрольным органом, и колебание его значений должно находиться в диапазоне, одобренном национальным контрольным органом (см. раздел 1.2 части Б).

Подсчет общего содержания бактерий можно произвести либо непосредственно путем определения сухой массы микроорганизмов, либо косвенно путем определения мутности, значения которой откалиброваны по отношению к сухой массе микроорганизмов.

Желательно при оценке всех серий вакцины, выпускаемых изготовителем, твердо придерживаться одного метода.

[4] Вакцину для подкожного введения следует развести (см. Раздел 3.4.3 части А).

### 5.5 Тест на количество микробов, способных к культивированию

Количество способных к культивированию микробов в каждой готовой серии следует определять с помощью метода, одобренного национальным контрольным органом (см. раздел 3.4.5 части А). Полученные значения должны лежать в диапазоне, одобренном национальным контрольным органом (см. раздел 1.2 части Б). Сопоставив их с результатами определения количества способных к культивированию микробов на стадии готового материала (см. раздел 3.4.5 части А), можно подсчитать процент живых бактерий после лиофилизации: полученное значение не должно быть меньше одобренного национальным контрольным органом.

Процент живых бактерий обычно колеблется от 75 до 20, хотя национальные контрольные органы некоторых стран допускают, чтобы этот показатель составлял 10%.

### 5.6 Тест на стабильность

Необходимо определить уровень стабильности каждой готовой серии с помощью метода, одобренного национальным контрольным органом.

Целью данного теста является получение экспериментальных данных для обоснования инструкций относительно температуры хранения и срока годности, проставляемых на этикетке и в листовке-вкладыше согласно требованию раздела 8 части А.

Этот тест должен состоять в определении количества способных к культивированию микробов до и после хранения вакцины при соответствующих температурах в течение соответствующих периодов.

Следует провести тест ускоренного разложения, взяв образцы вакцины и проинкубировав их при 37 °С в течение 28 дней. Выраженное в процентах снижение количества способных к культивированию микробов в вакцине после прогревания должно составлять не менее 20 % от этого показателя для вакцины, хранившейся на холоду. Абсолютное значение должно быть одобрено национальной контрольной лабораторией. Необходимо также провести этот тест в сопоставлении с эталонным препаратом. Следует использовать один и тот же метод определения количества способных к культивированию микробов согласно требованиям раздела 3.4.5 части А.

Целью включения в испытание эталонного препарата является проверка качества среды, используемой для определения количества способных к культивированию

микробов. Он не предназначен для установления этого количества путем сравнения с эталонным препаратом.

Все изготовители должны хранить свою продукцию в течение допускаемого периода и определять количество способных к культивированию микробов, для того чтобы убедиться, что оно сохраняется на адекватном уровне.

В некоторых странах тест на стабильность проводится только после хранения вакцины в течение 3—4 нед после высушивания, так как считается, что уровень стабильности в течение первых 3 нед не позволяет судить о стабильности продукта при длительном хранении.

Некоторые изготовители сухой вакцины БЦЖ в качестве ориентировочного показателя стабильности определяют содержание остаточной влажности в готовой вакцине, так как недостаточная степень высушивания приводит к получению нестабильного продукта. Однако такой тест нельзя рассматривать как замену теста на количество микробов, способных к культивированию.

## 5.7 Постоянство качества продукции

Изготовитель должен представить национальному контрольному органу данные, подтверждающие, что метод производства гарантирует получение продукта постоянного качества.

Степень постоянства при производстве готовых серий удовлетворительного качества является важным фактором оценки эффективности и безопасности продукта, выпускаемого изготовителем.

Данные, которые необходимы для оценки постоянства качества продукции, включают результаты, полученные при испытаниях последовательных серий вакцины, описанных в разделе 5 части А, таких, как тест на общее содержание бактерий (раздел 5.4 части А), тест на количество способных к культивированию микробов (раздел 5.5 части А) и испытание на стабильность (раздел 5.6 части А).

Кроме того, для определения постоянства бактериальной агрегации можно использовать исследование морфологических характеристик бактерий в окрашенных мазках (раздел 5.1 части А) или в неокрашенных препаратах для микроскопии.

Прежде чем выдается разрешение на выпуск любой вакцины, полученной с помощью нового метода производства, должно быть приготовлено определенное число последовательных серий этой вакцины удовлетворительного качества. В том случае, если при последующем рутинном производстве определенное число серий вакцины БЦЖ не удовлетворяет

данным требованиям, ее производство следует приостановить и не возобновлять до тех пор, пока не будут проведены подробные исследования для установления причины или причин этих срывов; результаты этих исследований необходимо представить национальному контрольному органу.

## 6. ДОКУМЕНТАЦИЯ

Следует применять требования, изложенные в разделе 6 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*8*), со следующими добавлениями.

Необходимо сохранять письменную документацию на все посевные серии, все культуры, предназначенные для производства вакцины, все разовые сборы, все готовые смеси вакцин и всю вакцину в ампулах, изготовленную производственным предприятием, включая протоколы всех испытаний независимо от их результатов.

Форма записи должна быть одобрена национальным контрольным органом. Образец протокола приведен на с. 140—144.

## 7. ОБРАЗЦЫ

Следует применять требования, изложенные в разделе 7 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*8*).

Желательно, чтобы образцы хранились по меньшей мере в течение 1 года после истечения срока годности всей вакцины в форме готовой серии.

## 8. МАРКИРОВКА

Следует применять требования, изложенные в разделе 8 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*8*), со следующими добавлениями.

На маркировке, нанесенной на каждую ампулу или на прикрепленной к ней этикетке, следует указать:

— объем и вид растворителя, добавляемого для восстановления вакцины из высушенного состояния.

Кроме того, эта маркировка или этикетка или этикетка коробки, содержащей несколько ампул, или листовка-вкладыш, прилагаемая к упаковке, должны содержать следующую дополнительную информацию:

— подтверждение того, что вакцина удовлетворяет требованиям настоящего документа;
— инструкцию по применению вакцины и информацию о противопоказаниях и возможных поствакцинальных реакциях;
— рекомендуемые условия хранения и транспортировки и предупреждение о снижении стабильности вакцины в случае воздействия на нее температур, выше указанных на этикетке;
— предупреждение о том, что вакцина должна быть защищена от дневного света как до, так и после восстановления из высушенного состояния; и предупреждение о том, что после вскрытия готовой ампулы и восстановления ее содержимого из высушенного состояния вакцина должна быть использована по возможности быстрее, во всяком случае в пределах 2 ч, и что любой объем неиспользованного в течение этого периода препарата следует выбросить.

## 9. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВКА

Следует применять требования, изложенные в разделе 9 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*8*).

Изготовитель обязан использовать транспортные средства, обеспечивающие сохранение активности вакцины.

## 10. ХРАНЕНИЕ И СРОК ГОДНОСТИ

Указания относительно температуры хранения и срока годности, которые приводятся на этикетке в соответствии с требованиями, изложенными в разделе 8 части А, должны основываться на экспериментальных данных, полученных при проведении указанных в разделе 5.6 части А тестов, и их следует представлять на утверждение национальному контрольному органу.

### 10.1 Условия хранения

До рассылки предприятием-изготовителем или отправки со склада, где хранятся запасы вакцины, вся вакцина в ампулах должна постоянно храниться при температуре ниже 6 °С и быть защищена от дневного света.

Следует также позаботиться о том, чтобы во время транспортировки и до момента использования вакцина сохранялась при той температуре и в таких условиях, которые рекомендованы изготовителем.

### 10.2 Срок годности

Срок, по истечении которого вакцину БЦЖ нельзя использовать, должен определяться на основе экспериментальных данных, указанных в разделе 5.6 части А, с одобрения национального контрольного органа. Этот срок не должен превышать 12 мес со дня выпуска при условии, что разрешение на выпуск дано не позднее 24 мес со дня последнего удовлетворительного испытания на количество способных к культивированию микробов (раздел 5.5 части А) и что вакцина постоянно хранилась при указанной температуре и была защищена от дневного света. В любом случае срок годности не должен превышать 3 лет, считая с даты сбора. Каждый изготовитель должен испытывать вакцину на стабильность для того, чтобы гарантировать, что она удовлетворяет этим условиям.

## ЧАСТЬ Б

## НАЦИОНАЛЬНЫЕ КОНТРОЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

### 1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Следует применять общие требования к контрольным лабораториям, изложенные в части Б пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*8*).

Кроме того, национальный контрольный орган должен предоставлять эталонную вакцину (см. раздел 1.3 части А) или одобрить эталонную вакцину, используемую изготовителем, и дать предписания относительно применения этой эталонной вакцины в специфицированных тестах. Национальный контрольный орган также должен дать указания изготовителям относительно штаммов БЦЖ, которые следует использовать для производства вакцины, общего количества бактерий в ней, количества способных к культивированию микробов и требуемой стабильности вакцины, а также специально обусловить требования, которые надлежит выполнять изготовителям в соответствии с положениями части А данного документа, в том числе требование постоянства качества продукта (раздел 5.7 части А).

### 1.1 Штаммы БЦЖ

Штамм БЦЖ (хранящийся в форме посевной серии), используемый для производства вакцины, должен быть получен из первоначального штамма, который поддерживали Кальметт и Герен, и его происхождение должно быть докумен-

тально подтверждено. Результаты культуральных и биохимических тестов, а также испытания на животных[5] должны подтверждать, что посевная серия по своим характеристикам соответствует БЦЖ и отличается от других микобактерий. При серийном субкультивировании посевная серия должна давать колонии постоянной однотипной морфологии. Необходимо также подтвердить, что получаемые из нее вакцины при внутрикожном введении детям и взрослым обеспечивают формирование адекватной чувствительности к туберкулину при низкой частоте неблагоприятных реакций. Кроме того, следует подтвердить, что посевная серия обеспечивает адекватный защитный эффект против туберкулеза у экспериментальных животных при проведении испытаний на потенциальную активность, как указано в разделе 3.1.2 части А. Рекомендуется также определять продолжительность периода, в течение которого сохраняется чувствительность к туберкулину, вызванная посевной серией.

### 1.2 Концентрация вакцины БЦЖ

Концентрация вакцины БЦЖ неодинакова в отдельных ее препаратах и зависит от ряда факторов, таких, как использованный штамм БЦЖ и метод производства. Поэтому важно устанавливать максимальную активность вакцин, выпускаемых каждым отдельным изготовителем с использованием каждого отдельного метода производства, с помощью испытаний на нечувствительных к туберкулину индивидуумах (новорожденных, детях более старшего возраста и взрослых), определяя ответную реакцию на вакцинацию в форме развития адекватной чувствительности к туберкулину и появления адекватных местных кожных поражений, а также частоту неблагоприятных реакций. На основании результатов таких испытаний национальный контрольный орган должен дать предписания изготовителю относительно общего содержания бактерий и количества способных к культивированию микробов в вакцине.

> Если изготовитель изменяет производственный процесс получения вакцины БЦЖ и если национальный контрольный орган считает, что такое изменение способно повлиять на качество готового продукта, может возникнуть необходимость в проведении дополнительных испытаний, для того чтобы определить оптимальное содержание бактерий БЦЖ в новом продукте.

---

[5] При исследовании различных штаммов БЦЖ может оказаться желательным испытать их инфекционность на животных, в том числе на хомяках.

## 2. ВЫПУСК ВАКЦИНЫ И ВЫДАЧА ДОКУМЕНТА, УДОСТОВЕРЯЮЩЕГО ЕЕ СВОЙСТВА[6]

Выпуск серии сухой вакцины БЦЖ может быть разрешен только в том случае, если она удовлетворяет требованиям, изложенным в части А настоящего документа.

По просьбе предприятия-изготовителя выдается документ, подписанный представителем национальной контрольной лаборатории и удостоверяющий, что данная серия вакцины удовлетворяет всем национальным требованиям, а также требованиям, изложенным в части А. В документе должны быть проставлены дата последнего удовлетворительного испытания на количество способных к культивированию микробов, срок годности, номер серии, номер, под которым была выпущена серия, и номер, обозначенный на этикетках упаковок с вакциной. Кроме того, должна быть приложена копия официального национального документа, разрешающего выпуск вакцины.

Цель такого удостоверения — облегчить странам обмен сухой вакциной БЦЖ.

## 3. КЛИНИЧЕСКИЙ НАДЗОР ЗА ВАКЦИНАЦИЕЙ У ЧЕЛОВЕКА

Национальный контрольный орган должен убедиться в том, что обеспечен адекватный контроль качества вакцины БЦЖ, для чего он должен организовывать через определенные промежутки времени наблюдения за вакцинацией детей некоторыми из готовых серий вакцины.

Исследования каждой испытываемой серии вакцины следует проводить по меньшей мере на 100 индивидуумах, не чувствительных к туберкулину, причем необходимо регистрировать степень чувствительности к туберкулину (распределение по размеру кожных реакций на введение туберкулина)[7], вызванной определенной малой дозой туберкулина[8], местные кожные поражения (характер и размер реакции на введение вакцины БЦЖ) и случаи неблагоприятных поствакцинальных реакций[9]. Же-

[6] Изготовители вакцины в тех странах, где нет национального контрольного органа, могут получить консультацию и помощь, обратившись к руководителю секции биологических препаратов, ВОЗ, Женева.

[7] В некоторых странах процент случаев, когда отрицательная реакция на туберкулин изменялась после вакцинации на положительную, называется показателем конверсии туберкулина. Однако необходимо очень тщательно определять характер реакции, иначе не удастся выявить случай, когда слабая реакция сменилась после вакцинации БЦЖ сильной реакцией на низкую дозу туберкулина.

[8] Приемлемой является доза туберкулина, эквивалентная 5 МЕ ОДБ. Описание метода испытания можно получить, обратившись к руководителю секции биологических препаратов, ВОЗ, Женева.

[9] План проведения исследования с целью оценки вакцин БЦЖ высылается по запросам, адресованным руководителю секции биологических препаратов, ВОЗ, Женева.

лательно проводить такие испытания параллельно на 2 или более сериях вакцины в одной и той же группе населения, причем предпочтительно, чтобы одна из серий вакцины была эталонным препаратом.

Частота испытаний будет зависеть от числа выпущенных серий вакцины, но во всяком случае каждый год следует испытывать не менее одной выпущенной серии. Необходимо проводить испытание в той возрастной группе, для иммунизации которой эта вакцина будет использована.

## СВОДНЫЙ ПРОТОКОЛ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЬНЫХ ИСПЫТАНИЙ СУХОЙ ВАКЦИНЫ БЦЖ

(Основан на требованиях к биологическим препаратам № 11 — Требования к сухой вакцине БЦЖ, *Серия технических докладов ВОЗ*, 1981, № 638)

### Идентификация готовой серии

Название и адрес предприятия-изготовителя _____

_____

_____

Номер серии и тип вакцины Внутрикожная/подкожная/другая

Дата получения готовой серии _____

### Сведения о посевной серии

**1. Посевная серия**

Идентичность посевной серии _____

Происхождение посевной серии _____

Дата приготовления посевной серии _____

Дата восстановления из высушенного состояния содержимого ампулы посевной серии _____

Дата получения посевной серии _____

**2. Испытания посевной серии**

(если эти данные посевной серии представлялись ранее, заполнять этот раздел необязательно).

*а) Тест на идентичность*

Идентифицирована как БЦЖ да/нет

*б) Тест на отсутствие, контаминирующих микроорганизмов*

Дата начала испытания _____

Дата окончания испытания _____

Результаты _____

| *в) Испытание на безопасность* | *1-е испытание* | *Повторное испытание (если проводилось)* |
|---|---|---|
| Отсутствие вирулентных микобактерий | _____ | _____ |
| Введенная доза | _____ | _____ |
| Число морских свинок, получивших инъекцию посевной серии | _____ | _____ |
| Масса тела и пол животных | _____ | _____ |
| Период наблюдения | _____ | _____ |
| Состояние животных во время испытания | _____ | _____ |
| Прибавление массы тела | _____ | _____ |
| Результаты (*удовлетворительные/неудовлетворительные*) | _____ | _____ |

Посевная серия утверждена да/нет

Дата утверждения _____ _____

## Сведения о производстве

**3. Разовый сбор**

Число пассажей, считая от посевной серии _____

Среда _____

Число зараженных емкостей _____

Дата заражения _____

Дата сбора _____

Визуальная проверка и ее результаты _____

**4. Готовый материал**

Дата приготовления _____

Число разовых сборов, вошедших в готовый материал _____

| *а) Отсутствие контаминации* | *1-е испытание* | *Повторное испытание (если проводилось)* |
|---|---|---|
| Число исследованных образцов | _____ | _____ |
| Среда | _____ | _____ |
| Продолжительность испытания | _____ | _____ |
| Результаты | _____ | _____ |

| *б) Отсутствие вирулентных микобактерий* | *1-е испытание* | *Повторное испытание (если проводилось)* |
|---|---|---|
| Число введенных человеческих доз | _____ | _____ |
| Число морских свинок, которым ввели материал | _____ | _____ |
| Масса тела и пол животных | _____ | _____ |
| Период наблюдения | _____ | _____ |
| Состояние животных во время испытания | _____ | _____ |
| Прибавление массы тела | _____ | _____ |
| Результаты *(удовлетворительные/неудовлетворительные)* | _____ | _____ |
| *в) Вещества, добавленные в готовый материал, и их концентрация* | _____ | _____ |

**5. Лиофилизация**

Вид и объем ампул _____

Число доз в 1 ампуле _____

| Метод запаивания ампул | Запаивание в вакууме | Запаивание в атмосфере газа |
|---|---|---|
| Число ампул каждого объема в готовой серии | _____ | _____ |

**Сведения о контрольных испытаниях готового продукта**

Рекомендуемый растворитель для восстановления из высушенного состояния _____

Объем растворителя на 1 ампулу _____

**6. Тест на идентичность**

Вид теста _____

Результаты _____

| **7. Отсутствие контаминации** | *1-е испытание* | *Повторное испытание (если проводилось)* |
|---|---|---|
| Число исследованных ампул | _____ | _____ |
| Среда | _____ | _____ |
| | _____ | _____ |
| Продолжительность испытания | _____ | _____ |
| | _____ | _____ |
| Результаты | _____ | _____ |
| | _____ | _____ |

**8. Испытание на безопасность**

| *а) Отсутствие вирулентных микобактерий* (если тест не проводился на стадии готового материала) | *1-е испытание* | *Повторное испытание (если проводилось)* |
|---|---|---|
| Число введенных человеческих доз | _____ | _____ |
| Использованный фактор разведения (для подкожной вакцины) | _____ | _____ |
| Число морских свинок, получивших инъекцию | _____ | _____ |
| Масса тела и пол животных | _____ | _____ |
| Период наблюдения | _____ | _____ |
| Состояние животных во время испытания | _____ | _____ |
| Прибавление массы тела | _____ | _____ |
| Результаты *(удовлетворительные/неудовлетворительные)* | _____ | _____ |

*б) Тест на кожную реактивность* (если проводился)

| | *Вакцина* | | *Эталонная вакцина* | |
|---|---|---|---|---|
| | Разведение | Средний диаметр поражения | Разведение | Средний диаметр поражения |
| | | | | |
| | | | | |

Продолжительность испытания _____

*в) Общее содержание бактерий*

Метод определения _____

_____

_____

Результат (содержание микроорганизмов в полусухой массе, мг/мл) _____

_____

*г) Способные к культивированию микробы*

Метод определения _____

_____

_____

Среда _____

Число исследованных ампул _____

Среднее число способных к культивированию микробов в 1 мл и стандартное отклонение _____

Дата начала испытания _____

**9. Испытание на стабильность**

Дата начала испытания _____

Температура инкубации _____

Период инкубации _____

Число исследованных ампул _____

Средний процент выживших бактерий _____

**Сведения о выпуске вакцины**

Является ли качество вакцины удовлетворительным? Да/нет

Разрешен ли выпуск серии национальным контрольным органом? Да/нет

Если да, то дача выдачи разрешения _____

Может ли национальная контрольная лаборатория выдать документ, удостоверяющий свойства вакцины? Да/нет

Какая лаборатория выдаст такой документ? _____

Когда было проведено испытание вакцины в стране при иммунизации детей? _____

(сводные результаты) _____

Подпись руководителя лаборатории _____

Заключение лица, ответственного за производство вакцины:

Удостоверяю, что серия №_____ вакцины БЦЖ отвечает положениям части А Требований ВОЗ к вакцине БЦЖ.

Подпись _____

Фамилия _____

(печатным шрифтом)

К протоколу должны быть приложены образец этикетки, копия листовки-вкладыша и копия разрешения на выпуск вакцины, если национальный контрольный орган выдал такое разрешение.

**АВТОРЫ**

Пересмотренные Требования к сухой вакцине БЦЖ подготовили следующие консультанты и сотрудники ВОЗ:

д-р Kirsten Bunch-Christensen, Государственный институт сывороток, Копенгаген, Дания (*консультант*)

д-р M. Gheorghiu, Институт Пастера, Париж, Франция *(консультант)*

проф. W. Hennessen, ранее сотрудник фирмы «Беринговерке», Марбург-на-Лане, Федеративная Республика Германии

д-р Ljerka Higy-Mandić, секция биологических препаратов, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария

д-р K. L. Hitze, руководитель секции туберкулеза и респираторных инфекций, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария

д-р Т. Б. Яблокова, Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича, Москва, СССР *(консультант)*

д-р P. W. Muggleton, фирма «Глаксо Ресерч Лимитед», Гринфорд, Англия *(консультант)*

д-р F. T. Perkins, руководитель секции биологических препаратов, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария
д-р J. D. van Ramshorst, секция биологических препаратов, Всемирная организация здравоохранения
д-р J. L. Sirks, Национальный институт общественного здравоохранения, Билтховен, Нидерланды *(консультант)*
г-н H. G. ten Dam, секция туберкулеза и респираторных инфекций, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария

**БЛАГОДАРНОСТЬ**

Ниже перечислены эксперты, которым выражается благодарность за замечания и советы, а также за предоставление дополнительных сведений, касающихся данных требований:

г-н Y. Chabbert, Институт Пастера, Париж, Франция
д-р S. D. Chaparas, Бюро биологических препаратов, Бетесда, штат Мэриленд, США
д-р V. F. Davey, Государственные серологические лаборатории, Парквилл, штат Виктория, Австралия
д-р R. Dobbelaer, отдел контроля сывороток и вакцин, Министерство общественного здравоохранения и по делам семьи, Брюссель, Бельгия
д-р D. Draghici, Институт Кантакузино, Бухарест, Румыния
д-р А. Енгибаров, руководитель лаборатории специфической профилактики туберкулеза, Медицинская академия, Научно-исследовательский институт инфекционных и паразитарных болезней, София, Болгария
д-р A. M.Gałązka, руководитель отдела контроля вакцин и сывороток, Национальный институт гигиены, Варшава, Польша
д-р J. Galliová, Институт гигиены и эпидемиологии, Прага, Чехословакия
д-р J. L. Gana, Чилийский институт бактериологии, Сантьяго, Чили
д-р M. Cheorghiu, Институт Пастера, Париж, Франция
д-р C. Guthrie, Государственные серологические лаборатории, Парквилл, штат Виктория, Австралия
проф. G. Heymann, Институт имени Пауля Эрлиха, Франкфурт-на-Майне, Федеративная Республика Германии
проф. L. Jännes, Центральная лаборатория общественного здравоохранения, Хельсинки, Финляндия
д-р S. Landi, фирма «Конно Лаборэториз Лимитед», Уиллоудейл, провинция Онтарио, Канада
д-р H. P. Lansberg, Национальный институт общественного здравоохранения, Билтховен, Нидерланды
проф. D. A. Long, Окружная больница общего типа, Истбурн, Англия
д-р H. Mirchamsy, Государственный институт вакцин и сывороток имени Рази, Тегеран, Иран
д-р R. Murata, Национальный институт здравоохранения, Токио, Япония
д-р T. Murohashi, Национальный институт здравоохранения, Токио, Япония
д-р E. W. Pearson, главный управляющий и директор, отдел контроля и медицинского удостоверения качества «Конно Лабораториз Лимитед», Уиллоудейл, провинция Онтарио, Канада
д-р Reber, фирма «Берингверке», Марбург-на-Лане, Федеративная Республика Германии
д-р T. Sawada, Японская лаборатория БЦЖ, Токио, Япония
проф. W. Schneider, Институт имени Пауля Эрлиха, Франкфурт-на-Майне, Федеративная Республика Германии
проф. G. R. E. Swaniker, Медицинская школа Университета Ганы, Аккра, Гана
г-н J. R. Thayer, главный инспектор, Национальная лаборатория стандартизации биологических препаратов, Канберра, Австралия

д-р W. Aeg. Timmerman, Де-Билт, Нидерланды
д-р Weimar, фирма «Беринговерке», Марбург-на-Лане, Федеративная Республика Германии

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO Technical Report Series, No. 187, 1960.
2. WHO Technical Report Series, No. 222, 1961.
3. Серия технических докладов ВОЗ, № 329, 1968.
4. WHO Technical Report Series, No. 195, 1960.
5. Серия технических докладов ВОЗ, № 290, 1965.
6. Серия технических докладов ВОЗ, № 552, 1975.
7. In vitro *assays of BCG products*. Неопубликованный рабочий документ WHO/TB/Technical Guide/77.9,1977.
8. Серия технических докладов ВОЗ, № 323, 1967.
9. International Commission on Radiological Protection. *Report of Committee II on permissible dose for internal radiation*. London, Pergamon Press, 1959 (ICRP Publication 2).
10. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomis Radiation. *Ionizing radiation: levels and effects*. Report, New York, United Nations, 1972.
11. Серия технических докладов ВОЗ, 1975, № 530.

## Приложение 3
# ПЕРЕСМОТРЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ВАКЦИНЕ ПРОТИВ ГРИППА (ИНАКТИВИРОВАННОЙ)

## (Требования к биологическим препаратам № 17) (пересмотр 1978 г.)

## ТРЕБОВАНИЯ К ВАКЦИНЕ ПРОТИВ ГРИППА (ЖИВОЙ)

## (Требования к биологическим препаратам № 28)


Пересмотренные требования к вакцине против гриппа (инактивированной) . . . 149
Введение . . . 149
Общие положения . . . 150
Часть А. Требования к производству . . . 153
1. Определения . . . 153
2. Общие требования к производству . . . 155
3. Производственный контроль . . . 155
4. Розлив и упаковка . . . 160
5. Контрольные испытания готового продукта . . . 161
6. Документация . . . 162
7. Образцы . . . 162
8. Маркировка . . . 162
9. Распределение и транспортировка . . . 162
10. Хранение и срок годности . . . 163
Часть Б. Национальные контрольные требования . . . 163
1. Общие положения . . . 163
2. Выпуск вакцины и выдача документа, удостоверяющего ее свойства . . . 163
3. Клиническая оценка вакцин против гриппа . . . 164
Сводный протокол производства и контрольных испытаний вакцины против гриппа (инактивированной) 164
Требования к вакцине против гриппа (живой) . . . 170
Введение . . . 170
Общие положения . . . 171
Часть А. Требования к производству . . . 175
1. Определения . . . 175
2. Общие требования к производству . . . 176
3. Производственный контроль . . . 177
4. Розлив и упаковка . . . 183
5. Контрольные испытания готового продукта . . . 183
6. Документация . . . 184
7. Образцы . . . 184
8. Маркировка . . . 185
9. Распределение и транспортировка . . . 185
10. Хранение и срок годности . . . 185
Часть Б. Национальные контрольные требования . . . 186
1. Общие положения . . . 186
2. Выпуск вакцины и выдача документа, удостоверяющего ее свойства . . . 186
Сводный протокол производства и контрольных испытаний вакцины против гриппа (живой) . . . 187
Авторы . . . 191
Благодарность . . . 192
Список литературы . . . 193

# ПЕРЕСМОТРЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ВАКЦИНЕ ПРОТИВ ГРИППА (ИНАКТИВИРОВАННОЙ)

## (Требования к биологическим препаратам № 17)

## (пересмотр)

## ВВЕДЕНИЕ

Единственным общепринятым из имеющихся в настоящее время средств профилактики гриппа является вакцинация. Научная группа ВОЗ по вирусным и риккетсиозным вакцинам, используемым для иммунизации человека, рассмотрела различные виды вакцинации (живыми аттенуированными или убитыми вакцинами) и обнаружила, что в большинстве стран предпочитают применять убитые вакцины (*1*).

Так как вакцины против гриппа используются во многих странах в широком масштабе, в 1967 г. группа экспертов сформулировала требования к инактивированной вакцине против гриппа, которые были опубликованы в приложении к двадцатому докладу Комитета экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов. В течение последующих 5 лет были разработаны такие технические усовершенствования методов очистки вирусных суспензий, из которых приготовляются вакцины, что стало возможным выражать потенциальную активность вакцин из цельных вирионов в международных единицах. В соответствии с этим было опубликовано дополнение к этим требованиям в приложении к двадцать пятому докладу Комитета экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов (*3*). Однако после этого в результате технических усовершенствований метод оценки содержания гемагглютинина в вакцинах был полностью изменен.

Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов в своем двадцать девятом докладе признал (*4*), что Международный эталонный препарат гемагглютинина вируса гриппа (типа А), учрежденный в 1967 г., не соответствует целям оценки содержания гемагглютинина в штаммах вируса, появившихся совсем недавно, а потому этот международный эталонный препарат был упразднен. Кроме того, Комитет рекомендовал полностью пересмотреть требования к инактивированной гриппозной вакцине.

Пересмотренные международные требования к инактивированным вакцинам против гриппа были приведены в соответствие с системой, принятой в Требованиях к биологическим препаратам № 1—27, уже опубликованных ВОЗ (*4*). Группа консультантов и сотрудников ВОЗ (см. с. 192) составила проект, приняв во внимание действующие в ряде стран правила и требования к производству и контролю инактивиро-

ванных гриппозных вакцин, а также данные из опубликованных и неопубликованных источников. Кроме того, свои соображения и данные представили эксперты, которым выражается признательность за их помощь (см. с. 192).

## ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Инактивированные вакцины против гриппа широко применяются уже около 35 лет. Эффективность иммунизации варьирует в зависимости от обстоятельств, но, согласно сообщениям, показатели, характеризующие ее защитную силу, достигают 75—90 %. Различия этих показателей могут быть результатом непрерывного появления новых антигенных вариантов доминирующих вирусов.

Учитывая это обстоятельство, состав инактивированной вакцины против гриппа в отличие от большинства вирусных вакцин должен быть предметом постоянного внимания. Поэтому ВОЗ ежегодно издает рекомендации относительно штаммов, подлежащих включению в вакцину.

Когда появляется новый субтип вируса гриппа А, несущий новый гемагглютинин (или нейраминидазу), вакцина, содержащая антигены ранее доминировавших субтипов этого вируса, утрачивает свою эффективность и требуется вакцина, в состав которой входит новый пандемичный вирус. Кроме того, в период между пандемиями вирусы гриппа А часто претерпевают постепенный антигенный дрейф, изменяющий их гемагглютинин и нейраминидазу. Считается, что вакцины, содержащие превалировавший ранее вирус, обладают меньшей защитной силой против вариантов вируса, претерпевающих антигенный «дрейф», чем против гомологического вируса.

Штаммы вируса гриппа В не подразделяются на субтипы. Они также претерпевают антигенные изменения, однако гораздо реже, чем штаммы гриппа А. Поэтому компонент гриппа В в бивалентной вакцине требует менее частых замен. Гриппозные вакцины обычно содержат один или несколько вирусов гриппа А одного субтипа и один вирус гриппа В. Изредка, как это наблюдалось в 1977—1978 гг., могут циркулировать одновременно два субтипа вируса гриппа А. В таком случае потребуются вакцины, содержащие оба субтипа.

Учитывая развитие технологии, Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов в своем двадцать девятом докладе рекомендовал выражать активность вакцин против гриппа, определяемую с помощью соответствующих методов иммунодиффузии, в микрограммах гемагглютинина на 1 мл (или дозу). Подходящими методиками являются простая радиальная иммунодиффузия и рокет-им-

муноэлектрофорез по Laurell. Для того чтобы стандартизовать эти методы, Национальный институт стандартизации и контроля биологических препаратов, Лондон, приготовил эталонный антиген (откалиброванный в микрограммах гемагглютинина на 1 мл) и специфическую сыворотку против гемагглютинина, которые пригодны для использования в испытаниях на содержание гемагглютинина в каждом компоненте инактивированных вакцин. Новый эталонный антиген и антисыворотка будут приготовляться каждый раз, когда в состав вакцины будет вводиться новый штамм вируса.

Формулирование постоянных рекомендаций, касающихся количества антигена компонентов А и В инактивированных гриппозных вакцин, нецелесообразно ввиду антигенной вариабельности вирусов, а также того факта, что для выработки уровней антител, необходимых для формирования иммунитета, потребуются различные количества антигена новых вариантов. Уровень антителообразования зависит от возраста вакцинируемых, наличия или отсутствия предшествовавших иммунологических реакций организма на вирусы, имеющие в своем составе антигены (гемагглютинин и нейраминидазу), родственные антигенам вакцинного штамма, а также от числа доз и типа введенной вакцины (из цельных вирионов, разрушенного вирусного антигена или очищенного поверхностного антигена). Суждение о потенциальной активности должно основываться на результатах клинических испытаний различных типов вакцин, проводимых в определенные периоды, но прежде всего при появлении новых вариантов штаммов в различных возрастных группах. В эти испытания следует включить исследование иммунологических сдвигов после вакцинации, клинических реакций и, если возможно, защитной эффективности вакцины против естественного и искусственного введения разрешающего вируса.

Проведенные в последнее время обширные клинические исследования привели к лучшему пониманию значения факторов, влияющих на иммунный ответ и реакции, связанные с применением инактивированной гриппозной вакцины для иммунизации различных возрастных групп. Реакции, особенно среди иммунологически незрелых детей, отмечались главным образом при введении вакцин из цельных вирионов, тогда как разрушение вируса снижало реактогенность. Однако разрушение вирусных частиц снижало также способность вакцины вызывать образование антител у лиц с несозревшей иммунной системой. С другой стороны, вакцины как из цельного, так и из разрушенного вируса были эффективными в отношении антителообразования у иммунологически созревших индивидуумов. Современные вакцины, приготовленные с помощью соответствующих методов, содержат малые количества невирусных белков и эндотоксинов. Неблагоприятные

реакции скорее ассоциируются с содержанием в вакцине интактных вирусных частиц.

Гриппозная вирусная вакцина производилась на куриных эмбрионах в течение многих лет, прежде чем стало известно, что при этом частыми контаминантами являлись вирусы лейкоза птиц, аденовирусы птиц и микоплазма. Однако даже после открытия этих контаминирующих агентов результаты тестов на их содержание в инактивированных вирусных суспензиях постоянно были отрицательными, что указывало либо на их отсутствие, либо на то, что они убиты в результате обычно используемых методов инактивации. Поэтому в данных требованиях не предусмотрена необходимость использования эмбрионов, не содержащих вирусов лейкоза птиц, аденовирусов птиц и микоплазмы, или испытания вакцины на присутствие этих организмов. Однако важно убедиться в том, что любой новый метод инактивации, используемый при производстве гриппозной вакцины, обеспечивает их эффективную инактивацию.

Настоящие требования применимы к препаратам из цельного или разрушенного, размножающегося в куриных эмбрионах вируса, предназначенным для парентерального введения. Если для культивирования вакцинного вируса используют другие ткани, эти требования нуждаются в изменении.

В качестве средства усиления антителообразования при иммунизации инактивированной гриппозной вакциной был использован ряд адъювантов. Пока не будут получены более подробные данные о безопасности и потенциальной активности вакцин, содержащих адъювант, требования к их приготовлению и контролю не могут быть сформулированы.

В чрезвычайных ситуациях, например, когда ожидается эпидемия гриппа, повышенный спрос на вакцину может затруднить выполнение этих требований. Попыток указать, какие их аспекты можно модифицировать, не предпринималось, так как в подобных ситуациях национальные органы здравоохранения каждой страны должны принять самостоятельное решение.

Каждый из нижеследующих разделов содержит рекомендации. Части каждого раздела, набранные корпусом, сформулированы в виде требований, и органы здравоохранения при желании могут непосредственно включить их в текст соответствующих национальных требований. Части каждого раздела, набранные петитом, представляют собой замечания и рекомендации. Подробные описания тех технических методов, которые могут быть использованы, приводятся в части В настоящих требований.

Если отдельные страны пожелают принять эти требования за основу своих национальных требований к инактивированной гриппозной вакцине, рекомендуется включить в них

специальный пункт, разрешающий модификацию производственных требований, при условии что такие изменения требований гарантируют по меньшей мере ту же степень безопасности и потенциальной активности вакцины, которая обеспечивается изложенными ниже требованиями. Необходимо, чтобы Всемирная организация здравоохранения была информирована о предпринятых в этой связи действиях.

Термины «национальный контрольный орган» и «национальная контрольная лаборатория», фигурирующие в тексте настоящих требований, всегда относятся к учреждениям той страны, где производится вакцина.

## ЧАСТЬ А: ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ

### 1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

#### 1.1 Международное наименование и фирменное название

Международное наименование препарата — «Vaccinum influenzae inactivatum». Его фирменное название должно быть эквивалентно международному на языке страны-изготовителя.

Международное наименование используется только для тех вакцин, которые отвечают изложенным ниже требованиям.

#### 1.2 Описательное определение

Vaccinum influenzae inactivatum должна состоять из суспензии антигенов вируса гриппа типов А и В (взятых отдельно или в комбинации), который размножался в подходящих для этого куриных эмбрионах и был инактивирован с помощью приемлемого метода. Вакцина может содержать цельный вирус или антигены, полученные из вирусных частиц путем частичного или полного разрушения химическими средствами. Некоторые вакцины могут содержать поверхностные антигены вируса (гемагглютинин и нейраминидазу). Препараты должны удовлетворять всем требованиям, изложенным ниже. В некоторых странах в вакцины добавляют минеральные носители, такие, как гидроокись, фосфат или окись алюминия, а также фосфат кальция.

#### 1.3 Эталонные материалы гемагглютинина

Эталонные препараты ВОЗ антигенов гемагглютинина вируса гриппа приготавливаются и рассылаются Национальным институтом стандартизации и контроля биологических препаратов, Лондон. Это препараты антигенно репрезентативных штаммов вируса, подходящих

для включения в состав современных вакцин. Такие препараты рассылаются по запросам в тех случаях, когда появляется новый вирус гриппа и вероятность его распространения по всей планете делает целесообразным включение его в вакцину.

Эти препараты содержат откалиброванное количество гемагглютинина вируса гриппа, выраженное в микрограммах антигена гемагглютинина на 1 мл. Калибровка производится в Национальном институте стандартизации и контроля биологических препаратов, Лондон, с помощью тестов простой радиальной иммунодиффузии (5) с очищенным вирусом, концентрация антигена гемагглютинина в котором известна. Эталонные препараты используются для калибровки содержания гемагглютинина в национальных эталонных препаратах, применяемых при производстве и лабораторном контроле инактивированных гриппозных вакцин в тесте иммунодиффузии in vitro.

Эти препараты наряду со специфическими антигемагглютининовыми сыворотками можно получить для проведения таких тестов из Национального института стандартизации и контроля биологических препаратов, Лондон.

## 1.4 Терминология

*Посевная серия.* Некоторое количество вируса, обработанное одновременно в одинаковых условиях, полностью охарактеризованное и имеющее однородный состав. На каждом производственном предприятии первичная посевная серия — это серия, из которой готовят вторичные посевные серии. Для производства вакцины используют материал, прошедший не более 2 пассажей, считая от вторичной посевной серии.

*Моновалентный пул вируса.* Некоторое количество вирусной суспензии, полученное из куриных эмбрионов, зараженных одним и тем же штаммом вируса, инкубация и сбор материала из которых проведены одновременно или последовательно друг за другом.

*Моновалентная смесь.* Некоторое количество инактивированного, концентрированного и очищенного материала, полученного из одного или нескольких моновалентных пулов вируса, обработанных в аналогичных условиях.

*Готовый материал.* Готовая вакцина, приготовленная из одной или нескольких моновалентных смесей вакцины, находящихся в одной емкости, из которой производится розлив в ампулы. В состав готового материала может входить один или несколько штаммов вируса.

*Разлитая серия.* Набор запаянных ампул, разлитый за одну рабочую смену из одной готовой смеси. Эти ампулы в одинаковой степени подвергались опасности контаминации в процессе розлива и запаивания.

## 2. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ

Предприятия, производящие инактивированную гриппозную вакцину, должны подчиняться общим требованиям, предъявляемым к производственным предприятиям и содержащимся в пересмотренных Требованиях к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*), со следующим добавлением.

Производственные помещения, в которых производится обработка инактивированной гриппозной вакцины, должны быть изолированы от помещения, где проводится работа с живым вирусом гриппа.

## 3. ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОНТРОЛЬ

### 3.1 Контроль исходных материалов

Для штаммов вируса гриппа, используемых для производства инактивированной гриппозной вакцины, должны быть заведены регистрационные карты, которые содержат информацию о их происхождении и последующих манипуляциях с ними. Они не должны пассироваться в перевиваемых клеточных линиях. Если вирусных штаммов, выделенных на куриных эмбрионах, не имеется, может оказаться необходимым использовать изоляты из подходящих культур клеток. В этом случае штамм вируса необходимо пассировать на куриных эмбрионах, используя многократные пассажи методом конечных разведений. Национальный контрольный орган должен одобрить допускаемые культуры клеток и установить число пассажей. Необходимо использовать только штаммы, одобренные национальным контрольным органом. В настоящее время повсеместно используются штаммы-рекомбинанты, обеспечивающие достаточно большой выход соответствующих поверхностных антигенов. В случае использования таких штаммов национальный контрольный орган должен одобрить родительский штамм с высоким выходом вируса и метод получения рекомбинанта.

Соответствующие штаммы, включая штаммы-рекомбинанты, для производства вакцины можно получить, обратившись в секцию биологических препаратов, Всемирная организация здравоохранения, 1211 Женева 27, Швейцария. Следует использовать только те штаммы-рекомбинанты, которые получены в специализированных лабораториях, имеющих большой опыт работы.

#### 3.1.1 *Идентичность штамма вируса*

Каждый изготовитель должен подтвердить идентичность антигенов — гемагглютинина и нейраминидазы — штаммов

вакцинного вируса с помощью соответствующих серологических тестов.

3.1.2 *Размножение вируса*

Вирус гриппа, используемый для производства инактивированной вакцины против гриппа, должен размножаться на куриных эмбрионах. Эмбрионы следует получать только от здоровых групп птиц.

3.1.3 *Система посевных серий*

Приготовление вакцины должно быть основано на системе посевных серий. С помощью методов, принятых национальным контрольным органом, необходимо подтвердить, что каждая посевная серия представляет собой соответствующий штамм вируса гриппа.

3.1.4 *Испытания посевных серий*

Необходимо подтвердить, что в посевном вирусе отсутствуют живые микроорганизмы-контаминанты, выявляемые с помощью соответствующих тестов, согласно требованиям, изложенным в разделах 5.2 и 5.3 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам и других рекомендаций № 6 (Общие требования к стерильности биологических препаратов) (*3*).

Посевная серия вируса должна быть приготовлена на куриных эмбрионах, в которых отсутствуют специфические патогенные агенты, и испытана на присутствие в ней вируса лейкоза птиц и аденовирусов. Если посевная серия лиофилизирована, ее следует хранить при температуре ниже —20 °С, а если нет, при температуре ниже —60 °С.

## 3.2 Меры предосторожности при производстве

При производстве инактивированной гриппозной вакцины необходимо соблюдать общие меры предосторожности, сформулированные в разделе 3 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*) со следующими добавлениями.

Следует собирать только аллантоисную и амниотическую жидкости.

Пенициллин или стрептомицин не должны использоваться ни на одной из стадий приготовления вакцины.

Можно использовать другие подходящие антибиотики в минимальных концентрациях. Однако необходимо

помнить, что иногда могут наблюдаться вызывающие аллергию перекрестные реакции между цефалоспорином, неомицином и пенициллином.

В том случае, когда производится сплит-вакцина путем воздействия на вирус химических средств, методика разрушения вируса и концентрация химикалиев должны быть одобрены национальным контрольным органом.

### 3.3 Инактивация моновалентного пула вируса

#### 3.3.1 *Время инактивации*

Инактивацию моновалентных пулов вируса следует начинать как можно скорее после их приготовления.

Однако, если хранения перед инактивацией не избежать, эти пулы должны храниться при температуре 5±3 °С в течение не более 5 дней.

Перед инактивацией моновалентных пулов вируса необходимо взять из них пробы и испытать их на бактериальную и грибковую стерильность. Такие испытания позволяют судить о постоянстве качества продукции хозяйств — поставщиков эмбрионов.

#### 3.3.2 *Процесс инактивации*

Вирус в моновалентных пулах следует инактивировать с помощью метода, который, согласно имеющимся данным, эффективно используется изготовителем и который одобрен национальным контрольным органом. Национальному контрольному органу необходимо представить данные, подтверждающие, что этот метод позволяет инактивировать также вирусы лейкоза птиц и микоплазмы. Если пул вируса не используется непосредственно после инактивации, он должен храниться при температуре 5±3 °С. В процессе инактивации должны возникать лишь минимальные изменения гемагглютинина и нейраминидазы.

Если для этой цели применяется формалин (40% формальдегид) или бета-пропиолактон, их концентрация в течение всего периода инактивации не должна превышать 1 : 2000.

### 3.4 Процесс концентрирования и очистки

Материал моновалентного пула необходимо сконцентрировать и очистить до или после проведения инактивации с помощью высокоскоростного центрифугирования или другого подходящего метода, одобренного национальным контрольным органом.

Цель процесса — максимально эффективное отделение вируса от других составных частей аллантоисной

жидкости. Желательно проводить концентрирование и очистку вируса при оптимальных условиях, чтобы сохранить его антигенные свойства.

В некоторых странах для проверки чистоты вирусной суспензии используют электронную микроскопию. Другой тест на чистоту состоит в том, что вакцину вводят мышам и определяют содержание в их сыворотке антител к белкам эмбрионов.

## 3.5 Контрольные испытания моновалентного объединенного материала

### 3.5.1 *Тест на эффективность инактивации*

Моновалентный объединенный материал необходимо испытать на присутствие живого вируса гриппа путем заражения куриных эмбрионов с помощью метода, одобренного национальным контрольным органом.

Приемлемый метод заключается в инокуляции цельной моновалентной смеси и ее разведений 1 : 10 и 1 : 100 в аллантоисную полость куриных эмбрионов (по 10 эмбрионов в каждой группе) и инкубации их в течение 3 дней при температуре 33—37 °С. Не менее 8 из 10 эмбрионов на каждую дозу должны остаться живыми. Собирают по 0,5 мл аллантоисной жидкости из каждого живого эмбриона, объединяя жидкость от всех групп, затем инокулируют по 0,2 мл неразведенной смеси аллантоисной жидкости в 10 эмбрионов каждой из 3 следующих групп. В этих последних группах не должна выявляться гемагглютинирующая активность.

В некоторых странах может оказаться невозможным достижение 80% выживаемости во время инкубации. В этом случае национальный контрольный орган должен принять решение о допустимых пределах отклонения от этого значения.

### 3.5.2 *Тесты на концентрацию гемагглютинина*

Содержание гемагглютинина в моновалентном объединенном материале следует определять с помощью методов иммунодиффузии, таких, как простая радиальная иммунодиффузия или иммуноэлектрофорез. Этот тест необходимо проводить при сопоставлении с эталонным гемагглютинином ВОЗ вируса гриппа или национальным препаратом, откалиброванным по отношению к нему.

При исследовании некоторых типов вакцин методы иммунодиффузии могут не обеспечить получение воспроизводимых результатов. В таких случаях можно использовать другие известные методы.

### 3.5.3 *Тесты на присутствие нейраминидазы*

В некоторых странах проводят тест на присутствие нейраминидазы. Соотношение гемагглютинина и нейра-

минидазы должно быть близко к ожидаемому значению для используемого штамма вируса и метода производства вакцины, учитывая что стабильность нейраминидазы различных штаммов заметно варьирует во время обработки.

## 3.6 Контрольные испытания готового материала

### 3.6.1 *Консерванты и другие вещества, добавляемые в вакцину*

При приготовлении готового материала следует добавлять только те консерванты или другие вещества (включая растворители), которые одобрены национальным контрольным органом. С помощью соответствующих тестов необходимо подтвердить, что такие вещества в используемых концентрациях не оказывают неблагоприятного влияния на безопасность и эффективность продукта; их не следует добавлять до отбора образцов для любых тестов, на результаты которых они могут повлиять.

Если применяются ртутьсодержащие консерванты, готовый материал следует испытать на содержание ртути.

### 3.6.2 *Тест на вирус гриппа*

Готовый материал необходимо испытать на присутствие живого вируса гриппа с помощью утвержденного метода (см. раздел 3.5.1 части А).

### 3.6.3 *Определение содержания гемагглютинина*

Концентрацию гемагглютинина в готовом материале следует определять с помощью теста, описанного в разделе 3.5.2 части А, если он не проводится с каждой разлитой серией.

Концентрация гемагглютинина в вакцинах, выпускаемых в некоторых странах, особенно из некоторых штаммов вируса, такова, что на этой стадии его содержание определить трудно. В таких случаях по согласованию с национальным контрольным органом это определение можно не проводить, и оценка содержания гемагглютинина основывается на результатах испытания моновалентной смеси (см. раздел 3.5.2 части А).

### 3.6.4 *Тест на идентичность вирусных антигенов*

Идентичность гемагглютинина или гемагглютининов вакцины необходимо подтвердить с помощью иммунологических методов, таких, как иммунодиффузия или торможение гемагглютинации, применяя соответствующую специфическую иммунную сыворотку. Для испытания адсорбированных вак-

цин можно использовать определение специфических антител в сыворотках иммунизированных животных.

3.6.8 *Тест на химические вещества, используемые при производстве*

Концентрацию каждого детергента, органического растворителя, инактивирующего агента и консерванта в готовой вакцине следует определять с помощью методов, одобренных национальным контрольным органом. Эти концентрации не должны превышать верхних границ, установленных национальным контрольным органом. Концентрация консервантов должна быть ниже верхнего предела, установленного национальным контрольным органом.

Тесты на химические вещества, не используемые во время приготовления готового материала, могут также проводиться на стадии моновалентного объединенного материала.

## 4. РОЗЛИВ И УПАКОВКА

К розливу и упаковке следует применять требования, изложенные в разделе 4 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*).

Можно использовать ампулы, содержащие одну или несколько доз. Если используются ампулы, содержащие несколько доз, необходимо включить в состав препарата подходящий консервант, одобренный национальным контрольным органом.

В некоторых странах проводят также тест на идентичность другого специфического антигена — нейраминидазы.

3.6.5 *Испытания на стерильность*

Каждую партию готового материала следует испытать на стерильность в соответствии с требованиями, изложенными в разделе 5 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 6 (Общие требования к стерильности биологических препаратов) (*3*).

3.6.6 *Содержание белкового азота*

Необходимо определить содержание белкового азота; его верхний предел не должен превышать величину, установленную национальным контрольным органом (см. раздел 1 части Б).

Содержание белкового азота в готовом материале должно быть по возможности ниже по сравнению с содержанием гемагглютинина в вакцине. Можно добиться значений порядка менее 25 мкг белкового азота штамма вируса в одной дозе для человека.

Верхний предел содержания белкового азота в готовом материале должен быть менее 50 мкг в одной дозе для человека.

### 3.6.7 *Тест на эндотоксин*

В некоторых странах проводят тесты на эндотоксин: лизирование амебоцитов Limulus, испытание на кроликах или тест на лейкопению у мышей. Содержание эндотоксина определяют относительно эталонного препарата, причем допустимый уровень эндотоксина определяет национальный контрольный орган.

## 5. КОНТРОЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ ГОТОВОГО ПРОДУКТА

### 5.1 Испытания на идентичность

Необходимо провести тест на идентичность препарата по меньшей мере с одной промаркированной ампулой из каждой разлитой серии с помощью метода, одобренного национальным контрольным органом.

### 5.2 Испытания на стерильность

Каждую разлитую серию следует испытать на стерильность в соответствии с требованиями, изложенными в разделе 5.2 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 6 (Общие требования к стерильности биологических препаратов) (*3*).

### 5.3. Испытания на содержание вирусного антигена

Необходимо испытать каждую разлитую серию в соответствии с требованиями, изложенными в разделе 3.5.2 части А, если такое испытание не было проведено на стадии готового материала (см. раздел 3.6.3 части А).

### 5.4 Испытание на безвредность

Каждую разлитую серию следует испытать на повышенную токсичность с помощью соответствующих тестов посредством парентерального введения мышам и морским свинкам. Методику испытания должен одобрить национальный контрольный орган.

### 5.5 Визуальная проверка ампул

Все ампулы каждой разлитой серии необходимо проверить визуально и выбраковать те из них, которые имеют дефекты.

## 6. ДОКУМЕНТАЦИЯ

Следует применять требования, изложенные в разделе 6 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*).

## 7. ОБРАЗЦЫ

Необходимо применять требования, изложенные в разделе 7 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*).

## 8. МАРКИРОВКА

Следует применять требования, изложенные в разделе 8 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*), со следующими дополнениями.

Если продукт выпускается в ампулах, содержащих несколько доз, на маркировке ампулы должно быть указано число доз.

На этикетке коробки, содержащей одну или несколько ампул, или в листовке-вкладыше должны быть приведены следующие дополнительные сведения:

— указание, что вирус размножали на куриных эмбрионах;
— метод, использованный для инактивации вируса;
— наименование и максимальное количество любого антибиотика, присутствующего в вакцине;
— штаммы, включенные в вакцину (см. источник *7*, где приведена номенклатура, используемая для обозначения штаммов);
— количество гемагглютинина в одной дозе для каждого штамма, выраженное в микрограммах гемагглютинина на 1 дозу;
— название и концентрация консерванта, если он добавлен.

## 9. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВКА

Следует применять требования, изложенные в разделе 9 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*).

### 10. ХРАНЕНИЕ И СРОК ГОДНОСТИ

Необходимо применять требования, изложенные в разделе 10 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*).

#### 10.1 Условия хранения

Инактивированную гриппозную вакцину следует хранить при температуре 5±3 °С.

#### 10.2 Срок годности

Срок годности должен быть установлен с одобрения национального контрольного органа.

Срок годности не должен составлять более 2 лет после последнего удовлетворительного испытания на содержание вирусного антигена (см. разделы 3.6.3 и 5.3) при условии, что вакцина постоянно хранится при температуре 5±3 °С. Желательно, чтобы срок годности не превышал 1 года, считая с даты выпуска вакцины изготовителем.

## ЧАСТЬ Б: НАЦИОНАЛЬНЫЕ КОНТРОЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

### 1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Следует применять общие требования, предъявляемые к контрольным лабораториям и изложенные в части Б пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*).

Национальный контрольный орган должен дать изготовителям указания относительно штаммов вируса гриппа, которые следует использовать, и относительно содержания вирусного антигена (гемагглютинина), а также рекомендовать дозу для введения человеку.

### 2. ВЫПУСК ВАКЦИНЫ И ВЫДАЧА ДОКУМЕНТА, УДОСТОВЕРЯЮЩЕГО ЕЕ СВОЙСТВА

Выпуск серии вакцины может быть разрешен только в том случае, если она удовлетворяет всем требованиям, изложенным в части А настоящего документа.

По просьбе предприятия-изготовителя выдается документ, подписанный представителем национальной контрольной лаборатории и удостоверяющий, что данная серия вакцины

удовлетворяет всем национальным требованиям, а также требованиям, изложенным в части А. В документе должны быть проставлены дата последнего удовлетворительного испытания на содержание вирусного антигена, номер серии, номер, под которым была выпущена серия, и номер, обозначенный на этикетках упаковок с вакциной. Кроме того, должна быть приложена копия официального национального документа, разрешающего выпуск вакцины.

Цель такого удостоверения — облегчить странам обмен инактивированными вакцинами против гриппа.

## 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВАКЦИН ПРОТИВ ГРИППА

Если вакцину выпускает новый изготовитель или если значительно изменился производственный процесс, национальный контрольный орган должен удостовериться в том, что вакцина безопасна и эффективна, для чего необходимо организовать наблюдение за применением у человека некоторых серий вакцины, удовлетворяющих вышеприведенным требованиям. В ходе таких исследований должна проводиться оценка иммунного ответа и реакций на вакцинацию в различных возрастных группах. Прежде чем разрешить выпуск серии вакцины для широкого применения, необходимо провести исследования, подтверждающие ее безопасность и эффективность.

### СВОДНЫЙ ПРОТОКОЛ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЬНЫХ ИСПЫТАНИЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА (ИНАКТИВИРОВАННОЙ)

**Первичная/вторичная посевная серия вируса типа А**

Название и адрес предприятия-изготовителя _____

Лабораторный индикаторный № серии _____

Дата завершения обработки _____

**Сведения о производстве**

1. Вирус, использованный для заражения эмбрионов с целью приготовления серии

*а)* штамм и субштамм _____

*б)* уровень пассажа _____

*в)* источник и индикаторный № _____

*г)* примечания _____

2. Результаты испытаний на стерильность _____

3. Условия хранения _____

**Первичная/вторичная посевная серия вируса типа В**

Название и адрес предприятия-изготовителя _____

Лабораторный индикаторный № серии _____

Дата завершения обработки _____

**Сведения о производстве**

1. Вирус, использованный для заражения эмбрионов с целью приготовления серии

*а*) штамм и субштамм _____

*б*) уровень пассажа _____

*в*) источник и индикаторный № _____

*г*) примечания _____

2. Результаты испытаний на стерильность _____

3. Условия хранения _____

**Моновалентный объединенный пул вируса типа А**

Название и адрес предприятия-изготовителя _____

Лабораторный индикаторный № пула вируса _____

1. Вирус, использованный для заражения эмбрионов *

*а*) первичный посевной штамм и его источник _____

*б*) уровень пассажа первичной посевной серии _____

*в*) вторичная посевная серия, индикаторный № и источник _____

2. Дата заражения _____

3. Дата сбора аллантоисной жидкости _____

4. Условия хранения до инактивации _____

5. Дата инактивации _____

* Если моновалентный объединенный пул составлен из 5 и более пулов вируса, данные о нем следует привести в отдельной ведомости.

6. Метод инактивации _____
7. Концентрация инактивирующего агента _____
8. Условия хранения после инактивации _____
9. Методика концентрирования/очистки _____
10. Антибиотики, использованные во время приготовления пула (если применялись) _____

**Испытания моновалентного объединенного пула**

1. Тест на присутствие живого вируса гриппа _____

   Число зараженных эмбрионов _____

   Продолжительность инкубации и температура _____
2. Результаты теста на присутствие нейраминидазы (если проводился) _____

   Метод _____

   _____

   _____

   Результаты _____

**Моновалентный пул вируса типа В**

Название и адрес предприятия-изготовителя _____

Лабораторный индикаторный № пула вируса

1. Вирус, использованный для заражения эмбрионов

   *а*) первичный посевной штамм и его источник _____

   *б*) уровень пассажа первичной посевной серии _____

   *в*) вторичная посевная серия, индикаторный номер и источник _____

2. Дата заражения _____

3. Дата сбора аллантоисной жидкости _____

4. Условия хранения до инактивации _____

5. Дата инактивации _____

6. Метод инактивации _____

7. Концентрация инактивирующего агента _____
8. Условия хранения после инактивации _____
9. Методика концентрирования/очистки _____

_____

10. Антибиотики, использованные во время приготовления пула (если применялись) _____

**Испытания моновалентного пула**

1. Тест на присутствие живого вируса гриппа _____

Число зараженных эмбрионов _____

Время инкубации и температура _____

2. Результаты теста на присутствие нейраминидазы (если проводился) _____

Метод _____

_____

_____

Результаты _____

**Готовый материал**

1. Название и адрес предприятия-изготовителя _____

2. Идентификация готовой смеси _____
3. Идентификация вакцин из моновалентных пулов, использованных для приготовления готового материала _____

4. Дата приготовления _____

**Контрольные испытания готового материала**

1. Добавленный (е) консервант(ы) и его (их) концентрация _____
2. Любые другие добавленные вещества и их концентрация _____

3. Тест на присутствие живого вируса

Число зараженных эмбрионов _____

Разведение и доза на 1 эмбрион _____

Продолжительность инкубации и температура _____

Результаты _____

4. Определение содержания гемагглютинина _____

Метод _____

_____

Результаты _____

5. Тест на идентичность вирусных антигенов _____

_____

Метод _____

Результаты _____

(Результат определения специфической нейраминидазы, если оно проводилось) _____

6. Испытание на стерильность _____

Результаты _____

7. Содержание белкового азота _____ в мкг на 1 дозу для человека

_____

8. Тест на эндотоксин _____

Метод _____

_____

_____

Результаты _____

9. Тест на использованные химические вещества _____

Результаты _____

**Готовый продукт**

1. Испытание на идентичность _____

Метод _____

Результаты _____

2. Испытание на стерильность _____

Результаты _____

3. Определение содержания вирусного антигена (если оно не проводилось на стадии готового материала) _____

Метод _____

_____

_____

Результаты _____

4. Испытание на безопасность _____

Число и вид животных _____

Введенные дозы _____

Период наблюдения _____

Результаты _____

5. Визуальная проверка ампул с вакциной _____

Результаты _____

6. Другие тесты _____

7. Примечания _____

Подпись руководителя лаборатории _____

Заключение лица, ответственного за производство вакцины:

Удостоверяю, что серия № _____ вакцины против гриппа удовлетворяет требованиям, изложенным в части А Требований ВОЗ к вакцине против гриппа (инактивированной).

Подпись _____

Фамилия печатным шрифтом _____

К протоколу должны быть приложены образец маркировки и копия листовки-вкладыша

# ТРЕБОВАНИЯ К ВАКЦИНЕ ПРОТИВ ГРИППА (ЖИВОЙ)

## (Требования к биологическим препаратам № 28)

## ВВЕДЕНИЕ

Была подробно изучена возможность борьбы с эпидемией гриппа путем применения живой аттенуированной вакцины, вводимой интраназально. В течение нескольких лет прочную основу приобрел принцип, который прошел проверку в ходе борьбы с инфекционными заболеваниями, особенно полиомиелитом, и согласно которому, как было показано, введение аттенуированного вируса естественным путем инфицирования обеспечивает защиту от заболевания, не вызывая самого заболевания. По аналогии аттенуированный штамм вируса гриппа должен вызвать легкую форму инфекции, которая обеспечит защиту от превалирующего инфекционного дикого штамма. При проверке перспективности такого подхода в ряде случаев были получены разноречивые результаты. Некоторые испытания дали многообещающие результаты, тогда как другие выявили потенциальную опасность, которая может быть сопряжена с использованием этих препаратов, учитывая недостаточность наших знаний о связанных с этим фундаментальных принципах.

Целью является получение из дикого штамма аттенуированного вируса, обладающего стабильностью и не вызывающего заболевания гриппом у восприимчивых лиц при проведении иммунизации в широком масштабе. В настоящее время разработали тесты, которые помогут ответить на многие вопросы, не решенные в течение десятилетий.

Аттенуированная вакцина против гриппа, приготовленная из живых аттенуированных штаммов вируса, сейчас используется в столь большом числе стран, что целесообразно сформулировать требования ВОЗ к такой вакцине.

Международные требования к вакцине против гриппа (живой) были приведены в соответствие с системой, принятой в Требованиях к биологическим препаратам № 1—27, уже опубликованных ВОЗ (*4,* с. 142). Группа консультантов и сотрудников ВОЗ (см. с. 192) составила проект требований, приняв во внимание действующие в ряде стран правила и требования к производству и контролю вакцины против гриппа (живой), а также данные из опубликованных и неопубликованных источников. Кроме того, свои соображения и данные представили эксперты, которым выражается признательность за их помощь (см. с. 192).

## ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Имеется много потенциальных проблем, связанных с разработкой безопасной и эффективной живой вакцины против гриппа. Поэтому прежде чем рассматривать вопрос о широком использовании любой такой вакцины, необходимо полностью охарактеризовать ее, проведя тщательно спланированные лабораторные и клинические исследования. Эти исследования должны подтвердить, что вакцинный вирус является аттенуированным, генетически стабильным и иммуногенным, не передается восприимчивым индивидуумам и имеет соответствующие лабораторные маркеры аттенуации. Кроме того, сама природа вакцинного штамма будет нуждаться в постоянной проверке для того, чтобы гарантировать разработку вакцин, содержащих преобладающие в данное время антигены и являющихся безопасными и эффективными. Поэтому разработка и контроль живых вакцин против гриппа требуют долгосрочных лабораторных и клинических исследований; рекомендуется, чтобы производством и контролем этих продуктов занимались только те страны, где имеются необходимые ресурсы для таких исследований.

Разработка вакцины, обладающей необходимыми качествами, включает следующие основные стадии.

1. Первоначальные исследования по аттенуации, проводимые в лаборатории на животных (хорьках). Сопоставления результатов этих исследований с результатами заражения диким вирусом позволяют решить, можно ли провести ограниченные испытания на людских контингентах. Имеется также ряд тестов in vitro (генотипическая характеристика с помощью РНК—РНК гибридизации, испытание в культуре эпителия трахеи), которые позволяют судить об аттенуации. Результаты этих тестов должны подтвердить результаты испытаний на лабораторных животных.

2. Ограниченные испытания на людях, проводимые в условиях, обеспечивающих максимальные гарантии в отношении изолированности и соблюдения дисциплины. Эти испытания должны подтвердить, что вирус не выделяется в слишком высоких титрах и в течение слишком длительного времени, что он не передается, что реакции носят приемлемый характер и что выработка антител достаточна.

3. Более широкие испытания среди здоровых лиц различного возраста, проводимые в том случае, если результаты предварительных испытаний удовлетворительны. Более широкие испытания проводят для того, чтобы установить необходимую дозу, а также доказать безвредность вакцины для различных возрастных групп и отсутствие передачи вируса. Для оценки частоты случаев и интенсивности реакций на вакцинацию

необходима группа, получающая плацебо. У иммунизированных лиц следует оценить функцию легких.

4. Испытания на безвредность, проводимые в группе высокого риска, для которой эта вакцина специально предназначена (больные хроническим бронхитом и астмой).

При разработке нового вакцинного штамма необходимо использовать методы аттенуации, которые позволяют получить безопасную и иммуногенную вакцину. На протяжении нескольких последних лет были разработаны новые методы аттенуации, в том числе отбор по инфекционности для различных хозяев и по температурной чувствительности или применение штаммов-мутантов, адаптированных к пониженной температуре. Вирусы-кандидаты могут быть получены путем селекции из популяции мутантов дикого вируса, обладающих соответствующими характеристиками, или с помощью генетической передачи этих характеристик от стандартных родительских аттенуированных штаммов диким штаммам путем рекомбинации (генетическая перестройка). Для селекции и лабораторной характеристики вирусов-кандидатов необходимо применять методы генетического анализа. Генетическая стабильность является чрезвычайно важной характеристикой для селекции вакцинных штаммов и ее необходимо определять для того, чтобы быть уверенным, что в ходе пассирования на человеке не произойдет реверсия вирулентных свойств.

Как было установлено, рекомбинация аттенуированных родительских штаммов и новых штаммов дикого вируса с последующей тщательной селекцией является эффективным и быстрым методом получения аттенуированных штаммов, обладающих поверхностными антигенами дикого вируса. Следует провести адекватное клонирование вакцинных штаммов с помощью многократных пассажей с применением метода конечных разведений на куриных эмбрионах, не содержащих патогенных агентов, или с помощью других подходящих методов.

Важное значение имеет наличие достоверных маркеров аттенуации. Может оказаться желательным селекционировать вакцинные штаммы, которые, помимо маркеров, связанных с вирулентностью для человека, имеют и другие стабильные маркеры, не изменяющиеся одновременно с вирулентностью для человека, и которые поэтому можно использовать для идентификации вакцинных штаммов при эпидемиологическом надзоре.

Широкое использование живых гриппозных вакцин при крупномасштабных полевых испытаниях или для рутинной иммунизации показало, что можно получить препараты удовлетворительного качества. Однако у некоторых иммунизированных индивидуумов наблюдались слабые реакции верхних дыхательных путей, а иногда системные реакции в легкой

форме. Обычно вакцины вводят интраназально, и вирус размножается в слизистой носоглотки. Некоторые из вакцинированных выделяют этот вирус, но его экскреция в количественном отношении и по своей продолжительности меньше, чем во время инфекции, вызванной вирулентными вирусами гриппа. Поэтому передача вируса восприимчивым индивидуумам гораздо менее вероятна, чем передача дикого вируса.

Вирус гриппа уникален с точки зрения его антигенных изменений, но живые вакцины, по-видимому, обеспечивают некоторую степень перекрестной защиты от родственных штаммов в пределах общего гемагглютинина. Предполагается, что использование вакцинного штамма, по своим антигенным свойствам идентичного доминирующему природному штамму вируса, может обеспечить оптимальный защитный эффект. Так как промежуток времени между появлением нового варианта вируса гриппа и его распространением по всему земному шару может составлять несколько месяцев, соответствующий вакцинный штамм должен быть получен быстро.

При испытании серий экспериментальной вакцины, которая может быть рекомендована в качестве посевного материала для приготовления вакцины, следует учитывать краткость периода, в течение которого должен быть получен новый штамм. В силу этого некоторые тесты, проводимые в порядке рутинного производственного контроля, могут быть изменены для серий экспериментальной вакцины. Последующее испытание на человеке должно быть спланировано так, чтобы оно дало возможность провести информативную оценку безопасности и иммуногенности штамма в кратчайшие сроки. Вакцинные штаммы следует оценивать в клинических исследованиях, на репрезентативных группах населения, для иммунизации которых вакцина может быть рекомендована, т. е. среди детей и в других группах высокого риска.

Технологию и приобретенный в течение двух последних десятилетий опыт производства и контроля всех живых вирусных вакцин там, где это целесообразно, следует использовать в области производства и контроля живых вакцин против гриппа. Как и во всех случаях, когда речь идет о живых вакцинах, важное значение имеет субстрат, в котором размножается вирус. Так как вирус гриппа обычно получают на куриных эмбрионах, их следует брать из закрытых хозяйств, постоянно контролируемых в отношении известных патогенных агентов. В настоящее время такие хозяйства имеются во многих странах и куриные эмбрионы (или полученные из них клеточные культуры) широко используются для производства коревой вакцины и других вакцин, получаемых на птичьих субстратах. Кроме того, стабильность гриппозной вакцины после лиофилизации сопоставима со стабильностью других живых вирусных вакцин.

Помимо многих технических проблем, связанных с быстрым получением подходящих аттенуированных вакцинных штаммов, следует также учитывать необходимость специальных административных структур для лицензирования, которое предполагает представление данных и их анализ национальными контрольными органами. Период, который обычно занимает лицензирование, потребуется значительно сократить, чтобы можно было получить в распоряжение соответствующие живые вакцины вскоре после выявления нового варианта вируса. Необходимо тесное сотрудничество изготовителей и национальных контрольных органов, особенно на стадиях разработки, производства и испытания первоначальных серий живых вакцин.

В чрезвычайных ситуациях, например во время пандемии гриппа, повышенный спрос на вакцину может создать затруднение, если будут проводиться все тесты, описанные в данных требованиях. Попыток указать, какие их аспекты можно изменить, не предпринималось, так как такие решения должны принимать национальные контрольные органы.

Каждый из нижеследующих разделов содержит рекомендации. Части каждого раздела, набранные корпусом, сформулированы в виде требований, и органы здравоохранения при желании могут непосредственно включить их в текст соответствующих национальных требований. Части каждого раздела, набранные петитом, представляют собой замечания и рекомендации. Для того чтобы облегчить международное распределение вакцин, приготовленных в соответствии с настоящими требованиями, приводится сводный протокол для регистрации результатов испытаний.

Если отдельные страны пожелают принять эти требования за основу своих национальных требований к живой вакцине против гриппа, рекомендуется включить в них специальный пункт, разрешающий модификацию производственных требований, при условии что такие измененные требования гарантируют по меньшей мере ту же степень безопасности и потенциальной активности вакцины, которая обеспечивается изложенными ниже требованиями. Необходимо, чтобы Всемирная организация здравоохранения была информирована о предпринятых в этой связи действиях.

Термин «национальный контрольный орган» и «национальная контрольная лаборатория», фигурирующий в тексте настоящих требований, всегда относится к учреждениям той страны, где производится вакцина.

# ЧАСТЬ А: ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ

## 1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

### 1.1 Международное наименование и фирменное название

Международное наименование препарата — «Vaccinum influenzae vivum». Его фирменное название должно быть эквивалентно международному на языке страны-изготовителя.

Международное наименование используется только для тех вакцин, которые удовлетворяют изложенным ниже требованиям.

### 1.2 Описательное определение

Vaccinum influenzae vivum — это препарат живого аттенуированного вируса гриппа, размноженного на подходящих для этой цели куриных эмбрионах.

### 1.3 Международные стандарты и международные эталонные препараты

Так как международных эталонных препаратов живого аттенуированного вируса гриппа не имеется, в настоящее время нельзя сформулировать требования, основанные на сравнении с такими препаратами.

Национальные контрольные органы должны предоставлять эталонные препараты живого аттенуированного вируса гриппа для использования в испытаниях на инфекционность вируса (см. разделы 3.5.3 и 5.3 части А).

### 1.4 Терминология

*Вакцинный штамм.* Аттенуированный вирус гриппа, иммуногенность и безопасность которого подтверждены результатами клинических испытаний на человеке.

*Посевная серия.* Некоторое количество вируса, полученное из вакцинного штамма, обработанное одновременно и в одинаковых условиях, полностью охарактеризованное и имеющее однородный состав.

*Разовый сбор.* Некоторое количество вирусной суспензии, собранное из полученных из одного хозяйства куриных эмбрионов, которые были заражены одним и тем же штаммом вируса, инкубировались одновременно и сбор материала из которых проводился одновременно или в виде последовательных серий.

*Объединенная суспензия.* Материал, приготовленный из одного или нескольких разовых сборов, не разлитый по ампулам.

*Готовый материал.* Готовый препарат, находящийся в емкости, из которой производят розлив в ампулы. Готовая смесь может быть приготовлена из одной осветленной объединенной суспензии, или из смеси осветленных объединенных суспензий, или из их разведений.

*Разлитая серия (готовая) серия.* Набор запаянных ампул, гомогенных в отношении опасности загрязнения во время розлива и сушки. Поэтому разлитая серия должна быть приготовлена за одну рабочую смену и высушена одновременно и в одинаковых условиях.

*50% инфицирующая доза для куриных эмбрионов ($ИДЭ_{50}$).* Количество вирусной суспензии, инфицирующее 50 % куриных эмбрионов.

## 2. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ

Предприятия, производящие живую гриппозную вакцину, должны подчиняться общим требованиям, предъявляемым к производственным предприятиям и содержащимся в пересмотренных Требованиях к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*), со следующими добавлениями.

Необходимо провести деконтаминацию производственных помещений, прежде чем использовать их для производства живой вакцины против гриппа.

Производством живой вакцины против гриппа должен заниматься штат сотрудников, которые в течение того же рабочего дня не работают с другими инфекционными агентами или животными. Персонал должен состоять из лиц, которые прошли медицинское обследование, подтвердившее, что все сотрудники здоровы.

На территории производственных помещений должны находиться только те куриные эмбрионы, которые были получены из свободных от определенных патогенных агентов хозяйств и которые используются для производства живой вакцины против гриппа с разрешения национального контрольного органа.

Посетителей и лиц, не имеющих прямого отношения к производственному процессу, допускать в производственные помещения не следует.

Необходимо обратить особое внимание на рекомендации, содержащиеся в разделе 1 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*), относительно подготовки и квалификации сотрудников, осуществляющих руководство производством и испытаниями вакцины, и тех лиц, которые несут ответственность за

различные аспекты работы производственного предприятия, а также относительно регистрации такого персонала национальным контрольным органом.

## 3. ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОНТРОЛЬ

При производстве живой вакцины против гриппа необходимо соблюдать общие меры предосторожности, сформулированные в разделе 3 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*).

### 3.1 Контроль исходных материалов

#### 3.1.1 *Штаммы вируса*

Для штаммов вируса гриппа, используемых для производства живой вакцины против гриппа, должны быть заведены регистрационные карты, отражающие историю штамма, которые содержат информацию о их происхождении, а также о методе их аттенуации. Необходимо подтвердить, что штамм иммуногенен и безопасен. Следует использовать только те штаммы, которые одобрены национальным контрольным органом.

#### 3.1.2 *Субстрат для размножения вируса*

Вирус гриппа, используемый для производства живой вакцины против гриппа, должен размножаться на куриных эмбрионах, не содержащих определенных патогенных агентов и одобренных национальным контрольным органом. Национальному контрольному органу необходимо представить все сведения о группе птиц, используемой в качестве источника эмбрионов.

Эмбрионы следует брать от изолированных групп птиц, постоянно контролируемых в отношении отсутствия энцефаломиелита птиц, аденовируса птиц, вирусов ретикулоэндотелиоза птиц, болезни Ньюкасла, дифтерии птиц, инфекционного бронхита птиц, агента инфекционного бурсита, ларинготрахеита, вирусов гриппа типа А, лейкоза, болезни Марека, реовируса птиц, некоторых видов Mycoplasma, например, M. gallisepticum и M. synoviae, видов Salmonella, например, S. pullorum и EDS/67, и Mycobacterium tuberculosis (птичьих). В птичьих хозяйствах не должны выявляться эти инфекционные агенты.

### 3.1.3 *Система посевных серий*

Производство вакцины должно быть основано на системе посевных серий.

Необходимо подтвердить, что каждая посевная серия содержит соответствующий вирус. Лиофилизированные посевные серии должны храниться при температуре ниже —20 °С, а нелиофилизированные — при температуре ниже — 60 °С.

Все разовые сборы должны содержать вирус гриппа, полученный только в тех эмбрионах, которые были заражены одной посевной серией. Вирус готовой вакцины должен быть получен не более чем после трех пассажей вакцинного штамма, используемого для приготовления вакцины, чья иммуногенность и безопасность для человека установлена.

### 3.1.4 *Испытания посевных серий*

Посевные серии, используемые для производства вакцины, должны быть свободны от посторонних агентов. Используемые куриные эмбрионы должны пройти испытания, описанные в разделе 3.2 части А. Посевная серия должна быть приготовлена на субстрате, специфицированном в разделе 3.1.2 части А, и проконтролирована с помощью тестов, описанных в разделе 3.4 части А.

Если вакцинный штамм пассировали на другом субстрате, а не на куриных эмбрионах, не содержащих определенных патогенных агентов, национальный контрольный орган должен указать, какие дополнительные тесты необходимо провести для выявления посторонних агентов, которые могут находиться в использованном субстрате.

## 3.2 Испытания контрольных эмбрионов

Из каждой партии 2 % эмбрионов, использованных для размножения вируса, необходимо сохранять в виде неинокулированных контролей и инкубировать их в течение того же времени и при той же температуре, что и зараженные эмбрионы. Во время сбора вируса из зараженных эмбрионов следует также собирать аллантоисную жидкость из незараженных эмбрионов и испытывать ее на наличие гемагглютинирующих агентов (см. раздел 3.2.1 части А).

Чтобы гарантировать отсутствие других инфекционных агентов птиц, необходим прежде всего постоянный мониторинг хозяйства, откуда получают эмбрионы. Однако в случае необходимости национальный контрольный орган должен потребовать проведение дополнительных тестов на присутствие микроорганизмов. К числу наиболее важных относятся тесты на вирус лейкоза птиц и введение контрольной аллантоисной жидкости в хорионаллантоисную мембрану.

3.2.1 *Тесты на присутствие гемагглютинирующих агентов*

Образцы аллантоисной жидкости (объемом 0,25 мл) из каждого эмбриона следует испытать путем добавления куриных эритроцитов на присутствие гемагглютинирующих агентов как непосредственно, так и после одного пассажа на эмбрионах, в которых отсутствуют определенные патогенные агенты. Детальную методику этого теста должен утвердить национальный контрольный орган.

## 3.3 Сбор материала

Следует собирать только аллантоисную жидкость из инокулированных эмбрионов. Пенициллин или стрептомицин не должны присутствовать в собранной жидкости или добавляться во время сбора материала и на последующих этапах.

При применении антибиотиков следует помнить, что иногда наблюдаются вызывающие аллергию перекрестные реакции между цефалоспорином, неомицином и пенициллином.

Разумной мерой предосторожности является составление пулов аллантоисной жидкости из ограниченного числа эмбрионов (например, из 30—50) и испытание этих небольших пулов на стерильность, а также определение титра вируса в них перед смешиванием для получения разового сбора. Смешивать следует только те небольшие пулы, которые не содержат бактерий и грибов.

Пулы необходимо хранить при температуре 5—3 °С.

Можно добавлять небольшие количества других антибиотиков, однако это следует делать только с одобрения национального контрольного органа. В этом случае образцы для испытания на стерильность следует брать до добавления антибиотиков, и все небольшие пулы с признаками контаминации необходимо уничтожать.

## 3.4 Испытания разовых сборов

Во время составления пулов аллантоисной жидкости и перед осветлением следует отобрать образцы для исследования на присутствие посторонних агентов. Если испытания этих образцов не проводятся сразу же, их необходимо хранить при температуре —60 °С или ниже.

Для проведения этих испытаний, требующих нейтрализованных вирусных сборов, не следует использовать гипериммунные сыворотки птичьего, обезьяньего или человеческого происхождения. Вирус, использованный для приготовления гипериммуной сыворотки, должен быть получен либо на культурах клеток не птичьего происхождения, либо на куриных эмбрионах, в которых отсутствуют специфические патогенные агенты. Если используются куриные эмбрионы, последние необходимо получать от других групп птиц, а не от

тех, от которых поступают эмбрионы для производства вакцины.

Пул вируса считается прошедшим испытание, если в нем не выявлены признаки присутствия любых посторонних агентов при испытании, проведенном в соответствии с требованиями данного раздела и его подразделов.

### 3.4.1 *Испытания на животных*

После нейтрализации вируса гриппа с помощью гипериммунной сыворотки образцы пула вируса следует ввести животным, согласно изложенному в разделах 3.4.1.1 и 3.4.1.2.

3.4.1.1 *Испытания на взрослых мышах.* Необходимо испытать вирусный пул путем интраперитонеального введения 0,5 мл смеси вирус—сыворотка каждой из 20 или более взрослых мышей (общий объем не менее 10 мл). Из общего объема пула вируса не менее 0,6 мл следует ввести по 0,03 мл интрацеребрально каждой из 20 или более мышей. Можно использовать одних и тех же мышей для обоих способов введения.

Наблюдение за мышами должно продолжаться не менее 21 дня. Все мыши, павшие спустя 24 ч и более с момента заражения, или мыши с признаками заболевания должны быть вскрыты и исследованы на наличие вирусной инфекции как макроскопически, так и путем внутримозговой и внутрибрюшинной инокуляции соответствующих тканевых суспензий не менее чем 5 другим мышам, за которыми необходимо наблюдать в течение 21 дня.

Пул вируса считается прошедшим испытания, если в течение периода наблюдения выживает не менее 80 % первично зараженных мышей и если ни у одной мыши не отмечается признаков инфекции, вызванной посторонними агентами, которые могут контаминировать данный вирусный пул.

3.4.1.2 *Испытания на мышах-сосунках.* Не менее 2 мл общего объема пула вируса следует испытать путем интраперитонеального введения 0,1 мл смеси вирус—сыворотка каждой из 20 или более мышей-сосунков. Не менее 0,1 мл общего объема вируса необходимо испытать на 10 или более мышах возрастом менее 24 ч путем интрацеребрального введения каждой мыши 0,01 мл материала.

Наблюдение за мышами должно проводиться ежедневно в течение по меньшей мере 21 дня. Все мыши, павшие спустя 24 ч и более от начала испытания, или мыши с признаками заболевания должны быть вскрыты и исследованы с целью выявления причины смерти или заболевания.

В некоторых странах принято проводить субинокуляцию, а в других — дополнительный слепой пассаж объединенной суспензии тканей (без кожи и внутренних органов) всех мышей, выживших в течение первоначального 21-дневного испытания.

Пул вируса считается прошедшим испытания, если в течение периода наблюдения выживает не менее 80 % первично зараженных мышей и если ни у одной мыши не отмечается признаков инфекции, вызванной посторонними агентами, которые могут контаминировать вирусный пул.

### 3.4.2 *Испытания на клеточных культурах*

После нейтрализации вируса гриппа гипериммунной сывороткой пул вируса следует испытать на клеточных культурах согласно изложенному ниже (разделы 3.4.2.1—3.4.2.3).

3.4.2.1 *Тесты на клетках человека.* После нейтрализации пула вируса не менее 5 мл этого материала следует ввести в культуры клеток человеческого происхождения. Эти клеточные культуры и продолжительность периода наблюдения должны быть утверждены национальным контрольным органом. Ни в одной из клеточных культур не должны выявляться признаки присутствия посторонних агентов.

3.4.2.2 *Тесты на обезьяньих клетках.* После нейтрализации пула вируса не менее 5 мл этого материала следует ввести в культуры обезьяньих клеток. Культуры клеток и продолжительность периода наблюдения должны быть утверждены национальным контрольным органом. Ни в одной из клеточных культур не должны выявляться признаки присутствия посторонних агентов.

3.4.2.3 *Тесты на куриных клетках.* После нейтрализации пула вируса не менее 5 мл этого материала следует ввести в культуры куриных клеток. Культуры клеток и продолжительность периода наблюдения должны быть утверждены национальным контрольным органом. Ни в одной из культур не должны выявляться признаки присутствия каких-либо посторонних агентов. Необходимо удостовериться в отсутствии вирусов лейкоза птиц с помощью теста, для которого также могут использоваться культуры куриных клеток.

### 3.4.3 *Тесты на куриных эмбрионах*

После нейтрализации образец каждого разового сбора (не менее 10 мл) следует испытать на одной группе куриных эмбрионов путем введения в аллантоисную полость, а на другой группе — путем инокуляции в желточный мешок, используя для каждого пути введения не менее 0,25 мл смеси вирус—сыворотка на один эмбрион. Условия инкубации эмбрионов и продолжительность периода наблюдения должны быть одобрены национальным контрольным органом.

Пул вируса считается прошедшим испытание, если не выявлено признаков присутствия каких-либо посторонних агентов, контаминирующих данный пул.

3.4.4 *Тесты на присутствие бактерий, грибов и микоплазм*

Разовый сбор необходимо испытать на присутствие бактерий, грибов и микоплазм согласно требованиям, изложенным в разделе 5 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 6 (Общие требования к стерильности биологических препаратов) (*3*).

3.4.4.1 *Тесты на микобактерии.* Каждый разовый сбор следует испытать на присутствие микобактерий с помощью культуральных методов, пригодных для выявления этих микроорганизмов, которые могут содержаться в использованных эмбрионах.

Общепринятым методом является концентрирование сбора вируса путем центрифугирования и инокуляции осадка морским свинкам или посева на твердую среду, пригодную для выявления микобактерий.

**3.5 Контроль объединенной суспензии после осветления**

3.5.1 *Осветление объединенной суспензии*

Осветление объединенной суспензии следует проводить с помощью метода, обеспечивающего удаление интактных клеток.

3.5.2 *Взятие проб*

Пробы осветленной объединенной суспензии следует брать немедленно после осветления. Если испытания не проводятся сразу, пробы необходимо хранить при температуре ниже —60 °С, пока не будет проведено титрование вируса (см. раздел 3.5.3 ниже).

3.5.3 *Титрование вируса*

Содержание вируса гриппа в осветленной объединенной суспензии следует определять с помощью титрования на эмбрионах, используя в качестве контроля эталонный препарат вируса гриппа известной инфекционности (см. раздел 1 части Б).

### 3.6 Готовый материал

Рабочие операции, необходимые для приготовления готового материала, должны проводиться таким образом, чтобы избежать контаминации продукта.

Методики разведения и смешивания, используемые при приготовлении готового материала, должны быть одобрены национальным контрольным органом.

#### 3.6.1 *Вещества, добавляемые в вакцину*

Национальному контрольному органу должны быть представлены данные, подтверждающие, что вещества, добавляемые в вакцину во время приготовления готового материала, в применяемых концентрациях не снижают эффективности и безопасность вакцины.

## 4. РОЗЛИВ И УПАКОВКА

К розливу и упаковке вакцины следует применять требования, изложенные в разделе 4 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*).

Необходимо гарантировать, чтобы материал, из которого сделана упаковка, при рекомендуемых условиях хранения не оказывал влияния на вирус, содержащийся в вакцине.

## 5. КОНТРОЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ ГОТОВОГО ПРОДУКТА

Пробы для испытаний, описанных в нижеследующих разделах, следует брать из каждой готовой серии.

### 5.1 Испытание на идентичность

Вирус, находящийся в ампулах, должен быть идентифицирован с помощью соответствующих иммунологических методов с целью точного определения гемагглютинина, нейраминидазы и любого специфического маркера аттенуации посевного вируса.

Тесты на специфические маркеры аттенуации могут также проводиться на стадии готового материала, а не на стадии готового продукта.

### 5.2 Испытания на бактерии и грибы

Восстановленную из высушенного состояния вакцину следует испытать на бактериальную и грибковую стерильность согласно требованиям, изложенным в разделе 5 час-

ти А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 6 (Общие требования и стерильность биологических препаратов) (*3*).

### 5.3 Титрование вируса

Определение содержания вируса следует проводить отдельно в каждой из по меньшей мере 3 ампул, взятых наугад из каждой высушенной серии. Детализированную методику этого теста должен одобрить национальный контрольный орган.

Это определение, результаты которого выражаются в $ИДЭ_{50}$, должно проводиться параллельно с определением концентрации вируса в эталонном препарате с известным титром вируса (см. раздел 1 части Б). Значение $ИДЭ_{50}$ в одной дозе следует определить на основании результатов инокуляции не менее 5 эмбрионов каждым из 10-кратных разведений.

Необходимо определять количество $ИДЭ_{50}$ в одной человеческой дозе вакцины. Требования к содержанию вируса в одной человеческой дозе должны основываться на результатах клинических испытаний.

### 5.4 Испытания на безвредность

Испытания на безвредность следует проводить с использованием соответствующих тестов на мышах и морских свинках при парентеральном введении препарата. Эти тесты утверждаются национальным контрольным органом.

### 5.5 Остаточная влажность

Остаточную влажность репрезентативной пробы каждой лиофилизированной серии следует определять с помощью метода, одобренного национальным контрольным органом.

## 6. ДОКУМЕНТАЦИЯ

Следует применять требования, изложенные в разделе 6 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*).

## 7. ОБРАЗЦЫ

Необходимо применять требования, изложенные в разделе 7 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*).

## 8. МАРКИРОВКА

Следует применять требования, изложенные в разделе 8 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*), со следующими добавлениями.

Маркировка на ампулах должна включать следующую информацию:

— наименование(я) штамма(ов) вируса гриппа (*7*), содержащегося(ихся) в вакцине.

Этикетка на таре должна содержать следующую информацию:

— наименование(я) штамма(ов) вируса гриппа, содержащегося(ихся) в вакцине;
— вид и количество любого консерванта или стабилизатора, входящего в вакцину;
— количество вируса, содержащегося в рекомендуемой разовой дозе для взрослых и детей;
— вид и максимальное количество любого антибиотика, содержащегося в вакцине;
— предупреждения о том, что после восстановления вакцины из высушенного состояния ее следует использовать немедленно, а в противном случае хранить при температуре от 2 до 8 °С не более 8 ч;
— информация о том, что вакцина приготовлена на куриных эмбрионах.

## 9. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И ТРАНСПОРТИРОВКА

Следует применять требования, изложенные в разделе 9 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*).

## 10. ХРАНЕНИЕ И СРОК ГОДНОСТИ

Следует применять требования, изложенные в разделе 10 части А пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*).

### 10.1 Условия хранения и стабильность

После маркировки, упаковки и распределения или выпуска вакцина должна храниться при температуре не выше 8 °С. Необходимо подтвердить, что концентрация вируса в человеческой дозе вакцины сохраняется на протяжении периода, эквивалентного периоду между датой выпуска и исте-

чением срока годности. Изготовитель должен подтвердить с помощью ускоренных тестов на разрушение, что лиофилизированная вакцина стабильна.

### 10.2 Срок годности

Срок годности должен устанавливаться с одобрения национального контрольного органа и должен быть соотнесен с датой последнего удовлетворительного испытания на концентрацию вируса, причем дата этого испытания должна соответствовать дню заражения тест-системы. Срок годности не должен превышать 1 года с момента последнего удовлетворительного испытания на концентрацию вируса.

Если практика показывает, что вакцина остается стабильной в течение более длительного периода, национальный контрольный орган может продлить срок годности.

## ЧАСТЬ Б. НАЦИОНАЛЬНЫЕ КОНТРОЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

### 1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Следует применять общие требования к контрольным лабораториям, изложенные в части Б пересмотренных Требований к биологическим препаратам № 1 (Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям) (*6*).

Национальный контрольный орган должен дать предприятиям-изготовителям указания относительно штаммов вируса гриппа, которые следует использовать для производства вакцины.

Национальный контрольный орган должен рассмотреть всю имеющуюся информацию о вирусных штаммах, прежде чем дать разрешение на использование их для производства вакцины.

Кроме того, национальный контрольный орган должен предоставлять эталонный препарат живого вируса гриппа для проверки нормальной чувствительности системы для титрования и определить требования к содержанию вируса, необходимому для получения адекватного иммунного ответа после введения рекомендуемой дозы вакцины человеку.

### 2. ВЫПУСК ВАКЦИНЫ И ВЫДАЧА ДОКУМЕНТА, УДОСТОВЕРЯЮЩЕГО ЕЕ СВОЙСТВА

Разрешение на выпуск серии вакцины может быть выдано только в том случае, если она удовлетворяет требованиям, изложенным в части А настоящего документа.

## СВОДНЫЙ ПРОТОКОЛ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЬНЫХ ИСПЫТАНИЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА (ЖИВОЙ)

Основан на Требованиях к вакцине против гриппа (живой)

(Требования к биологическим препаратам № 28)

Название и адрес предприятия-изготовителя _____

Номер серии вакцины _____

Номер лиофилизированной серии _____

Дата начала последнего испытания на концентрацию вируса _____

Срок годности _____

Фирменное наименование вакцины _____

Число и объем ампул или флаконов серии вакцины _____

### Посевной вирус

Штамм посевного вируса _____

Дата учреждения штамма _____

Контрольный номер посевной серии _____

Дата(ы) удовлетворительного(ых) испытания(й) на отсутствие посторонних агентов _____

### Контрольные испытания эмбрионов

Источник эмбрионов _____

Число эмбрионов, взятых для контроля _____

Дата _____

Тесты на гемагглютинирующие агенты
Непосредственные результаты
Результаты после однократного пассирования _____

Другие проведенные испытания _____

### Разовые сборы

Антибиотики, использованные во время приготовления (если применялись) _____

**Испытания на животных нейтрализованного пула вируса**

Дата разового сбора _____

Номер разового сбора _____

Общий объем _____

Условия хранения образцов _____

**Тест на взрослых мышах**

Число мышей _____

Дата заражения _____

Период наблюдения _____

Результаты _____

**Тест на мышах-сосунках**

Число мышей-сосунков _____

Дата заражения _____

Период наблюдения _____

Результаты _____

**Тест на человеческих клетках**

Объем образца разового сбора _____

Тип клеток _____

Период наблюдения _____

Результаты _____

**Тест на обезьяньих клетках**

Объем образца разового сбора _____

Тип клеток _____

Период наблюдения _____

Результаты _____

**Тест на куриных клетках**

Объем образца разового сбора _____

Тип клеток _____

Период наблюдения _____

Результаты _____

**Тест на куриных эмбрионах**

Объем исследованного материала _____

Число эмбрионов, инокулированных в аллантоисную полость _____

Число эмбрионов, инокулированных в желточный мешок _____

Результаты _____

**Тест на стерильность**

Результаты _____

**Тест на микобактерии**

Метод _____

Результаты _____

**Объединенная суспензия**

Метод осветления _____

_____

_____

Дата приготовления _____

Условия хранения образцов _____

Содержание вируса _____

Дата испытания _____

Результаты титрования на эмбрионах _____

## Готовый материал

Дата приготовления _____

Добавленные вещества _____

## Готовый продукт

**Тест на идентичность**

Дата _____

Метод _____

Результаты:

Гемагглютинин _____

Нейраминидаза _____

Маркеры аттенуации _____

**Испытание на стерильность**

Дата _____

Результаты _____

**Содержание вируса** _____

Дата _____

Число исследованных ампул _____

Содержание вируса типа А в 1 ампуле ($ИДЭ_{50}$) _____

Содержание вируса типа В в 1 ампуле ($ИДЭ_{50}$) _____

**Испытания на безвредность**

Дата _____

Число мышей, получивших инъекции _____

Объем материала и путь введения _____

Период наблюдения _____

Результаты _____

Число морских свинок _____

Объем материала и путь введения _____

Период наблюдения _____

Результаты _____

**Остаточная влажность** _____

Число исследованных образцов _____

% влажности _____

Подпись руководителя лаборатории _____

Заключение лица, ответственного за производство вакцины.

Удостоверяю, что серия № _____ живой вакцины против гриппа отвечает требованиям, изложенным в части А Требований ВОЗ к вакцине против гриппа (живой).

Подпись _____

Фамилия печатным шрифтом _____

К протоколу должны быть приложены образец этикетки и копия листовки-вкладыша.

По просьбе предприятия-изготовителя выдается документ, подписанный представителем национальной контрольной лаборатории и удостоверяющий, что данная серия вакцины удовлетворяет всем национальным требованиям, а также требованиям, изложенным в части А. В документе должны быть проставлены дата последнего удовлетворительного испытания на концентрацию вируса, номер серии, номер, под которым была выпущена серия, и номер, обозначенный на этикетках упаковок с вакциной. Кроме того, должна быть приложена копия официального национального документа, разрешающего выпуск.

Цель такого удостоверения — облегчить странам обмен живыми вакцинами против гриппа.

**АВТОРЫ**

Пересмотренные требования к вакцине против гриппа (инактивированной) и требования к вакцине против гриппа (живой) подготовили следующие консультанты и сотрудники ВОЗ:

д-р F. Ennis, отдел вирусологии, Бюро биологических препаратов, Бетесда, штат Мэриленд, США *(консультант)*

д-р Ljerka Higy-Mandić, секция биологических препаратов, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария

д-р C. Huygelen, директор (научные исследования), RIT, Риксенсарт, Бельгия *(консультант)*

д-р F. T. Perkins, руководитель секции биологических препаратов, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария
д-р J. D. van Ramshorst, секция биологических препаратов, Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария
д-р G. Schild, руководитель отдела вирусных продуктов, Национальный институт стандартизации и контроля биологических препаратов, Лондон, Англия *(консультант)*
д-р C. Smith, «Биологические препараты Эванс», Ливерпуль, Англия *(консультант)*
д-р R. Weisz-Maleček, институт иммунологии, Загреб, Югославия

**БЛАГОДАРНОСТЬ**

Ниже перечислены эксперты, которым выражается благодарность за замечания и советы, а также за предоставление дополнительных сведений, касающихся данных требований:
д-р S. C. Arya, заместитель директора, Национальный институт инфекционных болезней, Дели, Индия
д-р M. Balasubrahmanyan, Центральный научно-исследовательский институт, Касаули, Индия
д-р V. F. Davey, Государственные серологические лаборатории, Парквилл, штат Виктория, Австралия
г-н I. Davidson, руководитель, отдел биологических препаратов и стандартов, Центральная ветеринарная лаборатория, Уэйбридж, Англия
проф. С. Г. Дзагуров, директор, Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича, Москва, СССР
д-р F. Fenyves, Институт имени Пауля Эрлиха, Франкфурт-на-Майне, Федеративная Республика Германии
д-р S. S. Gandhi, Национальная лаборатория стандартизации биологических препаратов, Парквилл, Австралия
д-р Ch. B. Gerichter, директор отдела лабораторных служб, Министерство здравоохранения, Иерусалим, Израиль
д-р Gruschkau, фирма «Беринговерке», Марбург-на-Лане, Федеративная Республика Германии
д-р C. Guthrie, директор производственного отдела, Государственные серологические лаборатории, Парквилл, штат Виктория, Австралия
д-р J. W. F. Hampton, национальная лаборатория стандартизации биологических препаратов, Парквилл, штат Виктория, Австралия
д-р M. R. Hilleman, директор (исследования по биологии вирусов и клеток), Институт терапевтических исследований Мерка, отделение фирмы «Мерк, Шарп и Дом», Уэст-Пойнт, штат Филадельфия, США
д-р C. Huygelen, генеральный управляющий, биологический отдел, RIT, Жанваль, Бельгия
проф. L. Jännes, руководитель производственной лаборатории, Центральная лаборатория общественного здравоохранения, Хельсинки, Финляндия
д-р M. Jegathesan, отдел бактериологии, Институт медицинских исследований, Куала-Лумпур, Малайзия
проф. W. Kurylowicz, директор, Национальный институт гигиены, Варшава, Польша
д-р H. P. Lansberg, Национальный институт общественного здравоохранения, Билтховен, Нидерланды
д-р P. E. Lemoine, руководитель секции контроля вакцин, Институт гигиены и эпидемиологии, Брюссель, Бельгия
д-р C. Lerche, директор, Национальный институт общественного здравоохранения, Осло, Норвегия
д-р H. M. Meyer мл., директор, Бюро биологических препаратов, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, Бетесда, штат Мэриленд, США

д-р R. Netter, Генеральный директор, Национальная лаборатория здравоохранения, Париж, Франция

д-р F. Oberdoerster, Государственный контрольный институт сывороток и вакцин, Берлин, Германская Демократическая Республика

д-р F. Pocchiari, генеральный директор, Высший институт здравоохранения, Рим, Италия

д-р C. H. Smith, фирма «Глаксо», Ливерпуль, Англия

д-р J. W. G. Smith, директор, Национальный институт стандартизации и контроля биологических препаратов, Лондон, Англия

д-р J. Spaander, Генеральный директор, Национальный институт общественного здравоохранения, Билтховен, Нидерланды

г-н J. R. Thayer, главный инспектор, Национальная лаборатория стандартизации биологических препаратов, Канберра, Австралия

д-р D. H. Thornton, Центральная ветеринарная лаборатория, Уэйбридж, Англия

д-р W. Aeg. Timmerman, Де-Билт, Нидерланды

д-р J. Withell, руководитель, отделение вирусных препаратов, Национальная лаборатория стандартизации биологических препаратов, Парквилл, штат Виктория, Австралия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Серия технических докладов ВОЗ, № 325, 1967.
2. Серия технических докладов ВОЗ, № 384, 1969.
3. Серия технических докладов ВОЗ, № 530, 1975.
4. Серия технических докладов ВОЗ, № 626. 1981.
5. *Journal of biological standardization,* 5: 237—247 (1977).
6. Серия технических докладов ВОЗ, № 323, 1967.
7. *Bulletin of the World Health Organization,* **45**: 119 (1971).

## Приложение 4

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: МЕЖДУНАРОДНЫЕ СТАНДАРТЫ, ЭТАЛОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ЭТАЛОННЫЕ РЕАГЕНТЫ

Перечни международных биологических стандартов, международных биологических эталонных препаратов и международных биологических эталонных реагентов, публиковавшиеся ранее в приложениях к докладам Комитета экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов, теперь публикуются отдельными изданиями и пересматриваются время от времени. В последний перечень [1] включены все изменения и дополнения, принятые на совещаниях Комитета экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов в 1976, 1977 и 1978 гг. (двадцать восьмой, двадцать девятый и тридцатый доклады). Копии этого перечня можно приобрести непосредственно у агентов по распространению печатных изданий, в книжных магазинах и киосках, или заказать, обратившись во Всемирную организацию здравоохранения, отдел распространения и продажи публикаций, 1211 Женева 27, Швейцария.

[1] *Biological substances: international standards, reference preparations, and reference reagents, 1979.* Geneva, World Health Organization, 1979.

## Приложение 5

# ТРЕБОВАНИЯ К БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ И ДРУГИЕ СЕРИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Спецификация требований, которым должны удовлетворять препараты биологических веществ, необходима для того, чтобы показать, что эти продукты безопасны, надежны и обладают необходимым профилактическим и терапевтическим действием. Международные рекомендации, касающиеся таких требований, облегчают обмен биологическими препаратами между отдельными странами и служат руководством для работников, ответственных за изготовление этих препаратов, а также для тех, кто принимает решение по вопросам, касающимся методов их анализа и контроля.

Ниже приводятся рекомендуемые требования к биологическим препаратам и серии рекомендаций, разработанные международными группами экспертов и опубликованные в Серии технических докладов ВОЗ.

| № | Год | |
|---|---|---|
| **178** | 1959 | Требования к биологическим препаратам:<br>1. Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям [1]<br>2. Требования к полиомиелитной вакцине (инактивированной) [1] |
| **179** | 1959 | Требования к биологическим препаратам:<br>3. Требования к вакцине против желтой лихорадки [1]<br>4. Требования к холерной вакцине [1] |
| **180** | 1959 | Требования к биологическим препаратам:<br>5. Требования к оспенной вакцине [1] |
| **200** | 1960 | Требования к биологическим препаратам:<br>6. Общие требования к стерильности биологических препаратов [1] |
| **237** | 1962 | Требования к биологическим препаратам:<br>7. Требования к полиомиелитной вакцине (пероральной) [1] |
| **274** | 1965 | Комитет экспертов ВОЗ по биологической стандартизации:<br>8. Требования к вакцине против коклюша [1]<br>9. Требования к прокаинбензилпенициллину в масле с моностеаратом алюминия [1] |
| **293** | 1965 | Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов.<br>10. Требования к дифтерийному анатоксину и столбнячному |
| **323** | 1967 | Группа экспертов ВОЗ:<br>Требования к биологическим препаратам (пересмотр 1965 г.):<br>1. Общие требования к производственным предприятиям и контрольным лабораториям<br>2. Требования к полиомиелитной вакцине (инактивированной)<br>7. Требования к полиомиелитной вакцине (пероральной) [1]<br>5. Требования к оспенной вакцине |

[1] Имеются пересмотренные позже требования.

**329** 1968 Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов:
11. Требования к сухой вакцине БЦЖ [1]
12. Требования к коревой вакцине (живой) и коревой вакцине (инактивированной)

**361** 1968 Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов:
13. Требования к сибиреязвенной споровой вакцине (живой, используемой в ветеринарии)
14. Требования к иммуноглобулину человека
15. Требования к брюшнотифозной вакцине
9. Требования к прокаинбензилпенициллину в масле с моностеаратом алюминия (пересмотр 1966 г.)

**384** 1969 Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов:
16. Требования к туберкулинам
17. Требования к инактивированной гриппозной вакцине [1]

**413** 1971 Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов:
4. Требования к холерной вакцине (пересмотр 1968 г.)[2]
18. Требования к иммунным сывороткам животного происхождения

**444** 1971 Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов:
19. Требования к культуральной вакцине против чумы крупного рогатого скота (живой) и вакцине против чумы крупного рогатого скота (живой)

20. Требования к вакцине против Brucella abortus из штамма 19 (живой, используемой в ветеринарии)[2]
Развитие государственной контрольной лаборатории (Руководство по обеспечению техническим обслуживанием)

**463** 1973 Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов:
21. Требования к сывороткам против яда змей

**486** 1974 Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов:
7. Требования к полиомиелитной вакцине (для орального применения) (пересмотр 1971 г.)

**530** 1975 Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов:
4. Требования к холерной вакцине (пересмотр 1968 г. и дополнение 1973 г.)
6. Общие требования к стерильности биологических препаратов (пересмотренные в 1973 г.)
17. Требования к инактивированной гриппозной вакцине (дополнение 1973 г.)
22. Требования к антирабической вакцине (для человека)

**565** 1976 Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов:
Рекомендации по оценке систем испытания связывания (включая системы иммунологических испытаний и испытаний рецепторов) гормонов человека и связываемых белков (руководство по формулированию требований к реагентам и наборам для вышеупомянутых испытаний и заметки относительно систем цитохимических биологических испытаний)
Развитие национальных служб испытаний гормонов и других веществ в системе здравоохранения

594 1978 Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов:

3. Требования к вакцине против желтой лихорадки (пересмотр 1975 г.)
23. Требования к менингококковой полисахаридной вакцине [1]
20. Спецификации тестов, используемых в Требованиях к вакцине против Brucella abortus из штамма 19 (живой. используемой в ветеринарии) (дополнение 1975 г.)

610 1980 Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов:

23. Требования к менингококковой полисахаридной вакцине (дополнение 1976 г.) [1]
24. Требования к вакцине против краснухи (живой)
25. Требования к вакцине против Brucella melitensis из штамма Rev. 1 (живой, используемой в ветеринарии)
26. Требования к испытаниям на чувствительность к антибиотикам. 1. Методы диффузии в агаре с использованием дисков для определения чувствительности к антибиотикам

626 1981 Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов:

27. Требования к сбору, обработке и контролю качества крови и продуктов из крови человека
23. Требования к менингококковой полисахаридной вакцине (дополнение 1977 г., куда вошло дополнение 1976 г.)
17. Требования к инактивированной вакцине против гриппа (дополнение 1977 г.)

Принципы приготовления и учреждения эталонных материалов для биологических препаратов

638 1982 Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов:

8 и 10. Требования к дифтерийному анатоксину, вакцине против коклюша, столбнячному анатоксину и комбинированным вакцинам (пересмотр 1978 г.)
11. Требования к сухой вакцине БЦЖ (пересмотр 1978 г.)
17. Требования к вакцине против гриппа (инактивированной) (пересмотр 1978 г.)
28. Требования к вакцине против гриппа (живой)

---

[1] Имеется также последующее дополнение.

Перевод с английского Заирова Г. К.
Ответственная за редактирование Самыгина Е. П.

Зак. № 25 Типография № 32 Союзполиграфпрома