

## ГЛАВА 1.1.8.

### ПРИНЦИПЫ ПРОИЗВОДСТВА ВЕТЕРИНАРНЫХ ВАКЦИН

---

#### РЕЗЮМЕ

*Надежный запас чистых, безопасных, иммуногенных и эффективных вакцин крайне важен для сохранения здоровья животных и для успешного выполнения программ по охране здоровья животных. Иммунизация животных вакцинами высокого качества - основной способ борьбы со многими болезнями животных. В других случаях вакцины используют в сочетании с национальными программами по борьбе или искоренению болезней.*

*Требования и процедуры, описанные в данной главе, намеренно имеют общий характер, и соотносятся с опубликованными стандартами, которыми обычно руководствуются при производстве ветеринарных вакцин. В разных странах, в зависимости от местных нужд, подход к обеспечению чистоты, безопасности, иммуногенности и эффективности ветеринарных вакцин может быть различным. Однако в обеспечении наличия соответствующих высококачественных продуктов для использования в их программах по охране здоровья животных крайне важную роль играют надлежащие стандарты и контроль производства.*

*Поскольку патогенез и эпизоотология каждой болезни различаются, роль и эффективность вакцинации, как средства борьбы с болезнью, также различна в зависимости от болезни. Некоторые вакцины могут быть высокоэффективными, индуцируя иммунитет, который не только предотвращает появление клинических признаков болезни, но также могут предотвращать заражение и снижать репликацию и степень выделения в среду возбудителя болезни. Другие вакцины могут предотвратить проявление клинической формы болезни, но не предотвращают заражение и/или развитие состояния носительства. В других случаях иммунизация может быть полностью неэффективной или может лишь снизить степень тяжести болезни. Поэтому, решение относительно того, рекомендовать ли вакцинацию, как часть стратегии борьбы с болезнью или нет, требует основательного знания характеристик возбудителя болезни и его эпизоотологии, а также характеристик и возможностей разных доступных вакцин. Растет также общественный интерес к положительному влиянию ветеринарных вакцин в плане сохранения благополучия животных в ходе их применения как средства контроля болезни. В любом случае, при использовании вакцин для их успешного применения требуется, чтобы вакцины были произведены таким образом, который гарантирует выпуск единообразного и соответствующего продукта высокого качества.*

*Как и для всех лекарственных препаратов, производство вакцин начинается в научно-исследовательских лабораториях, проводящих доклинические исследования, направленные на демонстрацию качества продуктов, включая безопасность и эффективность. Все эти исследования, в основном, проводятся в соответствии с международными референтными стандартами, такими как надлежащая лабораторная практика (GLP) для доклинических исследований и надлежащая клиническая практика (GCP) для клинических исследований.*

*Прежде чем допустить вакцину к использованию в стране необходимо получить лицензию или регистрационное удостоверение, а также пройти оценку и получить разрешение компетентного органа на соответствие локальным условиям разрешения на торговлю. В досье на получение регистрационного удостоверения следует описать*

*используемые исходные материалы, этапы производства, контроль в процессе производства и контроль конечной продукции, проводимые ответственным лицом перед выпуском, а также следует провести необходимые исследования для демонстрации качества, безопасности и эффективности вакцины.*

*После получения от компетентного органа регистрационного удостоверения на производственном объекте можно начинать промышленное производство, которое санкционировано компетентным органом в соответствии с национальными требованиями, а также при наличии соответствующего оборудования, мощностей и персонала для производства и контроля. Производственный объект должен подвергаться регулярным инспекциям, проводимым государственными инспекторами.*

*Обеспечение качества является неотъемлемой частью производства чистых, безопасных и эффективных вакцин. В данной главе описаны критические контрольные точки, а более подробная информация представлена в главе 3.7.1 Минимальные требования к организации и управлению предприятием по производству вакцин, в главе 3.7.2 Минимальные требования к асептическому производству при изготовлении вакцин. Это - поэтапный и циклический процесс. Соблюдение всех стандартов, описанных в этих главах, возможно при использовании анализа риска и поэтапного усовершенствования процесса.*

## **ТЕРМИНОЛОГИЯ**

Терминология, касающаяся ветеринарных биологических продуктов, в каждой стране разная. Например, в Соединенных Штатах Америки (США) термин «вакцина» используется для продуктов, в которых содержатся живые<sup>1</sup> или инактивированные вирусы или протозойные, живые бактерии или нуклеиновые кислоты. Продукты, содержащие убитые бактерии или другие микроорганизмы, называются бактеринами, бактериальными экстрактами, традиционными или рекомбинантными субъединицами, бактеринтоксоидами или токсоидами, в зависимости от типа антигена, который они содержат. Например, продукты, содержащие антигенные или иммунизирующие компоненты микроорганизмов, могут называться «субъединицами» или «бактериальными экстрактами», а препараты, произведенные посредством инактивации токсинов, называют «токсоидами». В Европейском Союзе (ЕС) иммунологические ветеринарные лекарственные продукты определяют как «продукты, вводимые животным с целью продуцирования активного или пассивного иммунитета или для диагностики состояния иммунитета», см. Директиву 2001/82/ЕС, с поправками, внесенными Директивой 2004/28/ЕС. В этой главе, однако, термин «вакцина» будет включать все продукты, созданные для стимулирования активной иммунизации животных против болезни, независимо от типа микроорганизма или микробного токсина, из которого они могут быть получены или который они содержат. Такое использование более соотнобразуется с международной терминологией. Термин «вакцина» в этой главе не будет использоваться по отношению к биологическим продуктам, рекомендуемым для пассивной иммунизации, иммуномодуляции, лечения аллергии или диагностики.

## **ТИПЫ ИЛИ ФОРМЫ ВАКЦИН**

Вакцины могут быть получены в виде живых или инактивированных (убитых) продуктов. Некоторые живые вакцины получают из низковирулентных, слабых, полевых изолятов возбудителя болезни, в отношении которых было установлено, что они являются безопасными и эффективными при введении их неестественным путем или в других условиях, когда воздействие со стороны микроорганизма будет иммунизировать, а не

---

<sup>1</sup> Общий термин «живая» (обычно модифицированная или аттенуированная) используется в данном Руководстве по наземным животным для дифференциации от инактивированных организмов, хотя доказано, что в случае вирусов они не могут считаться действительно живыми

вызывать болезнь. Другие живые вакцины получают из изолятов возбудителей болезни, которые были модифицированы посредством пассирования на лабораторных животных, культуральных средах, культурах клеток или птичьих эмбрионах для выбора варианта со сниженной вирулентностью. Разработка технологии рекомбинантной ДНК (pDNA) предоставила ряд уникальных возможностей для производства вакцин. В настоящее время возможно специальное производство модифицированных живых вакцин посредством делеции ассоциированных с вирулентностью генов из микроорганизма. Другие вакцины производятся посредством инсерции генов, которые кодируют специфические иммунизирующие антигены микроорганизма-возбудителя болезни, в неvirulentный микроорганизм-вектор. В процессе разработки находятся опосредованные нуклеиновой кислотой вакцины, содержащие плазмидную ДНК. Данная ДНК обычно присутствует в плазмидной форме и кодирует иммунизирующие антигены из микроорганизмов-возбудителей болезни.

Убитые продукты могут содержать: 1) культуры микроорганизмов, которые были инаktivированы химическим или другим способом; 2) инаktivированные токсины; или 3) субъединицы (антигенные части микроорганизмов), которые были экстрагированы из культур, или были получены с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

Как живые, так и инаktivированные вакцины могут иметь в своем составе различные антигенные компоненты, а также могут содержать адъюванты, стабилизаторы, противомикробные консерванты и разбавители. Адъюванты предназначены для повышения иммунизирующей эффективности вакцины. Часто используются адъюванты, которые обычно представляют собой эмульсии типа «вода в масле» (либо единичные, либо двойные), изготовленные с применением минерального или растительного масла и эмульгирующего агента.

Также используются и другие адъюванты, такие как гидроокись алюминия или сапонин. Кроме этих традиционных адъювантов, в настоящее время разрабатываются вакцины, которые содержат дополнительные ингредиенты, индуцирующие иммуномодулирующие эффекты у животных-хозяев и способствующие повышению эффективности продукта. Эти ингредиенты могут включать иммуногенные компоненты микроорганизмов, такие как убитые бактерии, которые стимулируют иммунный ответ на другие фракции, содержащиеся в вакцине, или цитокины, которые можно использовать для регулирования специфических аспектов иммунной системы и которые включены в рДНК конструкторы, используемые в продуктах, произведенных с помощью биотехнологии.

Многие продукты, полученные посредством биотехнологий, уже лицензированы или утверждены, а многие находятся в процессе разработки. Продукты рДНК технологий фундаментально не отличаются от традиционных продуктов. Таким образом, действующие законы и регламенты в полной мере применимы и к этим новым продуктам.

Каждый компетентный орган, наделенный полномочиями по регламентированию организмов и продуктов, полученных в результате применения рекомбинантных технологий, должен гарантировать, что здоровье человека и окружающая среда защищены от любого потенциально опасного воздействия. Ветеринарные вакцины, полученные посредством применения технологии рекомбинантной ДНК, можно разделить на три широких категории. В основу данного разделения положены биологические свойства продуктов и проблемы для безопасности, которые они представляют.

Категория I включает нежизнеспособные или убитые продукты, которые представляют незначительный риск для окружающей среды и не представляют новых или необычных проблем в плане безопасности. Такие продукты включают инаktivированные

микроорганизмы, как цельные, так и субъединичные, созданные посредством рДНК-методов.

Продукты категории II содержат живые микроорганизмы, модифицированные посредством добавления или удаления одного или более генов. Добавленные гены могут кодировать маркерные антигены, ферменты или другие биохимические побочные продукты. Делетированные гены могут кодировать вирулентность, онкогенные свойства, маркерные антигены, ферменты или другие биохимические побочные продукты. Заявление о предоставлении регистрационного разрешения должно включать описание добавленных или делетированных ДНК-сегментов, а также фенотипическое описание измененного организма. Генетические изменения не должны приводить к повышению вирулентности, патогенности или выживаемости измененного организма в сравнении с формой дикого типа. Важно, чтобы генетическое изменение не вызывало ухудшения характеристик безопасности организма.

В продуктах категории III для переноса полученных путем рекомбинации чужеродных генов, которые кодируют иммунизирующие антигены, используются живые векторы. Живые векторы могут переносить один и несколько чужеродных генов, в отношении которых было продемонстрировано, что они эффективны в плане иммунизирования целевых животных-хозяев. Использование ДНК-вакцин, содержащих полученные путем рекомбинации чужеродные гены, которые кодируют иммунизирующие антигены (плазмидные ДНК-вакцины), представляет собой новый подход к сфере разработки вакцин. Надлежащая категоризация этого типа продукта, полученного при использовании рекомбинантной ДНК, будет произведена, как только будут определены биологические свойства и характеристики безопасности. Эти новые вакцины могут найти применение в самых разнообразных ситуациях наравне с традиционными продуктами.

## **ПРОИЗВОДСТВО ВАКЦИН**

### **1. Обеспечение качества**

Обеспечение качества – это широкомасштабная концепция, охватывающая все аспекты, которые в отдельности или совместно влияют на качество продукта. Это - общая сумма организованных мероприятий, направленных на то, чтобы гарантировать, что лекарственные препараты отвечают требованиям качества, необходимым для их целевого применения, начиная от контроля процесса, улучшений и инспектирования, исследований качества, эффективности и безопасности вакцин и заканчивая гарантиями, подтверждаемыми посредством процедур, проводимых компетентными органами. Это поэтапный и циклический процесс, и обеспечение соблюдения всех стандартов, описанных в этих главах, возможно при проведении анализа риска и поэтапного усовершенствования процесса. Основные концепции обеспечения качества, надлежащая практика производства (GMP), управление рисками при обеспечении качества и контроль качества взаимосвязаны. Полное описание представлено в главе 3.7.2.

### **2. Производственные помещения**

Помещения, используемые для производства вакцин, должны быть спроектированы таким образом, чтобы обеспечивать защиту чистоты продукта на протяжении всего процесса производства и охрану здоровья персонала, а также обеспечивать эффективное сдерживание любых возбудителей болезней.

Для каждой вакцины необходим детальный производственный план, в котором описан каждый этап производственного процесса, который будет осуществляться. Этот план должен быть задокументирован в виде подробной стандартной операционной процедуры (СОП) или посредством предоставления детального плана здания и сопровождающей

данный детальный план экспликации. Каждое помещение на предприятии должно быть однозначно идентифицировано, и для каждого помещения должны быть указаны все выполняемые функции и все задействованные микроорганизмы. Также должны быть задокументированы процедуры дезинфекции, мониторинг оборудования и другие процедуры, используемые в ходе работы предприятия для предотвращения контаминации или ошибок во время производства. Данный план необходимо обновлять по мере добавления на предприятии новых продуктов или микроорганизмов или по мере внесения изменений или усовершенствований в процедуры.

Требования к производственным помещениям более подробно описаны в главе 3.7.1

### **3. Документирование процесса изготовления и ведение отчетности**

Для описания протокола для изготовления и тестирования каждого продукта, производимого на предприятии, необходимо также составить детальный План производства, серию СОПов или другие документы.

Необходимо четко и точно задокументировать критерии и стандарты для исходных материалов.

Руководства по подготовке таких документов для ветеринарных вакцин опубликованы компетентными контролирующими органами власти. Предназначение данной документации – охарактеризовать продукт и установить для него спецификации и стандарты. Данная документация вместе с детальными планами и экспликациями к данным планам (или планом производства и СОПами) представляет собой единообразный и сообразный метод производства указанного продукта, которому необходимо следовать при изготовлении каждой партии/серии продукта (одна учетно-регистрационная документация на партию исходного посевного материала для каждого продукта).

Изготовитель должен внедрить систему ведения и хранения подробной учетно-регистрационной документации, способную отслеживать выполнение следующих друг за другом этапов в ходе изготовления каждого биологического продукта. Хранящаяся учетно-регистрационная документация должна содержать дату выполнения каждого важного этапа, ФИО сотрудника, выполнившего указанную задачу, наименование и количество ингредиентов, добавляемых или удаляемых на каждом этапе, а также данные о любой потере или прибавке в количестве в процессе изготовления. Необходимо вести учетно-регистрационную документацию по всем тестам, выполняемым на каждой партии/серии. Вся учетно-регистрационная документация по партии/серии продукта, должна храниться, как минимум, 2 года после даты истечения срока годности, указанной на этикетке, или в соответствии с требованиями компетентного контрольного органа.

Подробное описание документации, наличие которой обязательно на производственном объекте, см. в главе 3.7.1.

### **4. Производство**

Вследствие широкого диапазона продукции, зачастую многочисленных этапов процесса производства вакцин и природы биологических процессов, необходим постоянный мониторинг каждого этапа. Критическое значение имеет строгое соблюдение валидированных операционных процедур и контроль в процессе производства.

Спецификации и источник всех ингредиентов продукта должны быть определены в Плане производства, СОПах или в других соответствующих документах. План производства должен быть утвержден компетентным органом. Все ингредиенты животного происхождения, которые не подвергаются стерилизации с использованием валидированной процедуры стерилизации, также необходимо тестировать, чтобы гарантировать отсутствие посторонних бактерий, грибов, микоплазм и вирусов, согласно требованиям Главы 1.1.9 *Исследования биологических материалов на стерильность и*

*отсутствие контаминации.* Должна быть известна страна их происхождения. Производитель должен предпринимать меры во избежание риска контаминации возбудителем трансмиссивной губкообразной энцефалопатии (ТГЭ) через ингредиенты животного происхождения.

Некоторые контролирующие органы власти не поощряют использование консервантов, особенно антибиотиков, в качестве средств для контролирования случайной контаминации во время производства, и предпочитают использование строгих асептических методов для гарантирования чистоты. Однако иногда они разрешают использовать консерванты в многодозовых контейнерах для защиты продукта во время его применения. Данные контролирующие органы власти, как правило, ограничивают любое добавление антибиотиков в культуральных жидкостях и другие среды, инокуляты яиц и материалы, которые собирают с кожи или, возможно, других тканей во время производства продукта. Некоторые контролирующие органы власти запрещают использование пенициллина или стрептомицина в вакцинах, вводимых аэрозольно или парентерально. Если используемые антибиотики не рекомендуются для применения у указанных целевых видов животных, в отношении них необходимо продемонстрировать, что они не оказывают вредного воздействия на вакцинированных животных и не приводят к контаминации продуктов питания, получаемых от вакцинированных животных.

Подробное описание процесса производства вакцин на промышленном объекте, включая требования к исходным материалам, банкам клеток и посевным материалам представлено в главе 3.7.1

## **5. Валидация процесса**

До выдачи регистрационного удостоверения на любой новый продукт каждое предприятие должно изготовить в своих производственных помещениях три последовательные производственные партии/серии готового продукта для оценки стабильности производства. Используемый процесс должен быть репрезентативным для процедуры производства, признанной безопасной и эффективной в ходе доклинических исследований.

Эти партии/серии должны быть произведены в соответствии с процедурами, описанными в Плане производства и в детальных планах производства и экспликациях к ним, в СОПах или в другой документации по производственному процессу, и, поэтому, должны быть «типичными для производства». Некоторые органы власти требуют, чтобы размер каждой из трех партий/серий составлял, как минимум, одну треть от размера средней партии/серии, которая будет производиться, как только продукт будет пущен в производство.

Производитель должен провести тестирование каждой из этих трех партий/серий на чистоту, безопасность и иммуногенность, как указано в Плане производства или в другой документации по производственному процессу. Можно использовать соответствующие стандартные требования и процедуры тестирования, например, те, что описаны в Своде федеральных правил (CFR) Статья 9, Часть 113, в Приложении к Директиве ЕС 2001/82/ЕС (с внесенными поправками), в Европейской фармакопее, или как описано в данном *Руководстве по наземным животным*. До выдачи разрешения на производство данного продукта в указанных производственных помещениях и до выпуска данного продукта в продажу по всем трем партиям/сериям должны быть получены удовлетворительные результаты. Каждую последующую партию/серию перед выпуском её в реализацию необходимо тестировать таким же образом с получением удовлетворительных результатов.

## **6. Исследования на стабильность**

Важно контролировать стабильность каждого продукта с помощью программы непрерывного исследования стабильности. Дополнительная информация приводится в главе 3.7.2.

Необходимо учитывать условия хранения, влияющие на качество продукта, как определено в регистрационном удостоверении, включая свет, температуру и адгезивные/абсорбирующие свойства контейнеров. Все вакцины в некоторой степени чувствительны к теплу, но одни более чувствительны, чем другие. Возрастает интерес к разработке вакцин, которые могут выдерживать неблагоприятные условия хранения. В данном *Руководстве для наземных животных* термоустойчивость (смотрите Глоссарий) определяется, как способность живых вакцин сохранять определенный уровень инфекционности после подвергания воздействию тепла, а именно температурам выше 8°C, вызывающим отложенное тепловое разрушение. Этот фактор определяется длительностью периода в течение, которого вакцина будет сохранять иммуногенность, достаточную для индуцирования защитного иммунного ответа. В соответствии с последним критерием, этот термин также может быть применим и к инактивированным вакцинам.

## **7. Исследования для демонстрации безопасности и эффективности вакцины**

Все лабораторные процедуры и исследования должны проводиться в соответствии с международным стандартом, как напр. надлежащая лабораторная практика, см. главу 3.7.2. Схожие исследования на животных должны соответствовать правилам надлежащей клинической практики. Обычно требуется представление результатов исследований, описанных ниже, в досье, составляемом при запросе на получение регистрационного свидетельства или лицензии.

### **7.1. Исследования на безопасность**

#### **7.1.1. Исследования на безопасность на целевых животных**

Гармонизированные международные руководства по проведению исследований на безопасность публикуются Международным сотрудничеством по гармонизации технических требований для регистрации ветеринарных лекарственных препаратов (VICH) в VICH GL44: Безопасность целевых животных при использовании ветеринарных живых и инактивированных вакцин (<http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/target-animal-safety.html>). Исследования с применением избыточной дозы требуются для живых вакцин, которые сохраняют остаточную патогенность, индуцируя специфичные для болезни признаки или поражения. В целом, другие вакцины не требуют исследований с применением избыточной дозы.

В отношении вакцин, которые требуют введения одной пожизненной дозы или проведения только серии первичных вакцинаций, должен использоваться режим первичной вакцинации. В отношении вакцин, которые требуют введения единичной дозы или проведения серии первичных вакцинаций с последующей бустерной вакцинацией, следует использовать режим первичной вакцинации плюс введение дополнительной дозы.

Прирожденная безопасность вакцин должна быть продемонстрирована на ранней стадии разработки продукта, и задокументирована, как часть досье на получение лицензии. Изучение безопасности во время разработки и лицензирования должно включать безопасность одной дозы для всех продуктов, а также безопасность избыточной дозы в отношении живых вакцин, и повторных единичных доз в отношении вакцин, которые требуют введения более одной дозы в течение жизни животного. Дополнительные данные для живых вакцин получают при проведении исследования на усиление вирулентности и оценки риска для окружающей среды и контактных животных, как будет описано ниже. Безопасность должна быть продемонстрирована на животных каждого вида, для которых предназначен данный продукт.

В отношении инактивированного вируса или бактериальных продуктов, когда для исследования иммуногенности используются животные-хозяева, безопасность можно оценить посредством измерения степени местного и системного ответов, после вакцинации и до контрольного заражения в ходе тестов на иммуногенность. Еще одно доказательство безопасности продуктов получают при проведении полевых испытаний на безопасность (описывается ниже). Вакцины, полученные с помощью биотехнологий, должны быть оценены, как описано в классификации вакцин, полученных методом биотехнологии, и в отношении выпуска живых ДНК вакцин, ниже.

### **7.1.2. Тесты на усиление вирулентности**

В отношении живых вакцин существуют опасения, что организм может выделяться хозяином в среду и передаваться контактным животным, вызывая болезнь, если он сохраняет остаточную вирулентность или возвращается к прежней вирулентности при повторных пассажах в хозяевах. Руководство по тестированию опубликовано VICH: GL41: Исследование живых ветеринарных вакцин на целевых животных на отсутствие возврата к вирулентности (<http://www.vichsec.org/guidelines/biologicals/bio-safety/target-animal-safety.html>).

Все живые вакцины необходимо тестировать на вирулентность посредством пассирования. Вакцинные организмы размножают *in vivo*, в основном, посредством прививки группы целевых животных исходным посевным материалом; данная прививка производится, используя естественный путь инфицирования для этого организма, который с наибольшей долей вероятности приведет к заражению или возвращению прежних свойств или рекомендуемый путь введения вакцины, изготовленной из данного исходного посевного материала. Вакцинный организм выделяют из тканей или экскретов и используют напрямую для прививки следующей группы животных, и так далее. После, как минимум, четырех пассажей, т.е. использования в целом пяти групп животных, данный изолят необходимо полностью охарактеризовать, используя те же процедуры, которые использовались для характеристики исходного посевного материала. Мнения регламентирующих органов власти относительно приемлемости размножения *in vitro* между пассажами для тех организмов, которые невозможно пассировать пять раз из-за степени их аттенуации, расходятся. Вакцинный организм после размножения таким образом должен сохранять приемлемый уровень аттенуации.

### **7.1.3. Оценка риска для окружающей среды**

Необходимо произвести оценку способности каждой живой вакцины к выделению в среду, распространению на контактных целевых и нецелевых животных и персистенции в окружающей среде для предоставления информации для оценки риска вакцины для окружающей среды, с учетом здоровья человека. В некоторых случаях это может быть сделано параллельно с тестами на усиление степени вирулентности. В отношении штаммов живых вакцин, которые могут быть зоонозными, должен быть оценен риск для людей. Эти и другие аспекты особенно важны в отношении продуктов, полученных методом биотехнологии или рекомбинантной ДНК; более подробная информация по таким продуктам приводится в других разделах.

## **7.2. Исследования на эффективность**

### **7.2.1. Лабораторная эффективность**

Необходимо продемонстрировать эффективность ветеринарных вакцин посредством статистически достоверного исследования с помощью вакцинации с последующим контрольным заражением животного-хозяина, используя наиболее восприимчивых, обычно самых молодых животных, для которых рекомендован продукт. Данные должны подтверждать эффективность вакцины для каждого вида животных при каждом режиме



вакцинации, который описан в рекомендации на этикетке продукта. Это включает изучение времени появления защиты, когда на этикетке продукта указаны заявленные свойства по времени появления защиты и по продолжительности иммунитета. Тесты необходимо проводить в контролируемых условиях, начиная, по возможности, с серонегативных животных. При наличии валидированных тестов на иммуногенность, проведение исследований посредством вакцинации с последующим контрольным заражением может не понадобиться, если имеются результаты прогностического серологического тестирования. При наличии возможности следует поощрять применение процедур по замене, сокращению и усовершенствованию тестов на животных («принцип трех R»).

Изучение эффективности необходимо проводить с использованием готового вакцинного продукта, полученного при использовании наивысшего пассажного уровня исходного посевного материала, который разрешен Планом производства или другой документацией по процессу изготовления. В этих документах необходимо указывать минимальное количество антигена на дозу, которое должно содержаться в готовом продукте на протяжении всего санкционированного срока хранения. В тех случаях, когда разрешено колебание уровня антигена на одну дозу, уровень антигена на дозу в вакцине, тестируемой на эффективность, должен соответствовать или быть ниже указанного минимального разрешенного количества. Точный метод контрольного заражения и критерии для определения уровня защиты различны для разных иммунизирующих агентов, и должны быть стандартизированы там, где это возможно.

Для подтверждения результатов лабораторных исследований или для демонстрации эффективности, когда проведение убедительных исследований посредством вакцинации с последующим контрольным заражением практически неосуществимо, можно использовать полевые испытания эффективности. Однако, в полевых условиях, обычно намного труднее получить статистически значимые данные для демонстрации эффективности. Протоколы для полевых исследований более сложные, необходимо с осторожностью устанавливать надлежащие контроли, чтобы гарантировать достоверность указанных данных. Даже при надлежащей разработке, полевые исследования могут давать результаты, не позволяющие сделать определенные выводы, по причине неконтролируемых воздействий извне. Вот некоторые проблемы: очень изменчивый уровень контрольного заражения; низкая инцидентность болезни у невакцинированных контролей; поражение другими организмами, вызывающими сходную болезнь. Поэтому, для определения эффективности некоторых продуктов могут потребоваться данные по эффективности, полученные в ходе как лабораторных, так и полевых исследований, а также «апостериори» полевых испытаний, связанных с вакцинонадзором.

## **7.2.2. Исследования интерференций**

Следует учитывать возможные интерференции между двумя разными вакцинами одного и того же производителя, рекомендуемыми для введения одному и тому же животному в течение двухнедельного периода. Необходимо изучить безопасность и эффективность этой ассоциации.

## **7.2.3. Полевые испытания (безопасность и эффективность)**

### **7.2.3.1. Все вакцины**

Все ветеринарные вакцины, вводимые животным, до выдачи разрешения на них для основного применения следует тестировать на безопасность и, если возможно, на эффективность, в полевых условиях, используя принципы надлежащей клинической практики. Исследования в полевых условиях предназначены для демонстрации эффективности в рабочих условиях и для выявления неожиданных реакций, включая смертность, которые могли не наблюдаться во время разработки продукта. В полевых условиях существует много неконтролируемых переменчивых факторов, которые затрудняют получение хороших данных об эффективности, но демонстрация

безопасности является более достоверным критерием. Данные тесты следует проводить на животных-хозяевах, в разнообразных географических местах, с использованием соответствующего количества восприимчивых животных. Используемые для тестирования животные должны представлять все возрастные группы и все хозяйственные системы, для которых предназначен данный препарат; обязательно следует включать невакцинированных контрольных животных. Тестируемый продукт должен представлять собой одну или несколько производственных партий/серий продукта. Следует разработать протокол, в котором будут указаны методы наблюдения и регистрации.

#### **7.3.2.2. Дополнительные требования к живым рДНК продуктам**

Выпуск в обращение живых рДНК микроорганизмов (категории II и III) для полевых испытаний или для общего распространения в качестве одобренного или лицензированного продукта может оказывать значительное влияние на качество среды, окружающей людей и животных. До получения разрешения на выпуск в обращение, производители вакцины должны провести оценку риска с целью определения степени воздействия на людей и животных. Например, в США принята процедура, которую можно использовать в качестве модельной системы в других странах. Европейский Союз принял сходную систему. Она осуществляется следующим образом:

Проводится оценка риска, которая должна включать следующую информацию:

- i. цель и необходимость предложенного действия;
- ii. рассмотренные альтернативы;
- iii. список правительственных агентств, организаций и лиц, с которыми были проведены консультации;
- iv. окружающая среда, на которую оказывается воздействие, и потенциальные последствия для окружающей среды.

Обсуждаемые темы должны включать:

- i. характеристики вакцинного организма,
- ii. риски для здоровья человека,
- iii. риски для здоровья как целевых, так и нецелевых животных,
- iv. персистенция в окружающей среде, а также рост вирулентности.

Если в ходе оценки риска, проведенной компетентными властями, было установлено, что планируемый выпуск рекомбинантной вакцины в окружающую среду для полевых испытаний и для общего распространения не окажет значительного влияния на окружающую среду, следует опубликовать и распространить среди общественности уведомление об этом, а также о том, что оценка риска и результаты ее проведения доступны для публичного ознакомления и комментариев. Если не получено никаких существенных комментариев, опровергающих сделанные заключения, компетентные власти могут разрешить проведение полевых испытаний или выдать лицензию или разрешение на общее распространение.

Подготовка к проведению оценки риска и подготовка заключений, сделанных по результатам данной оценки, могут включать планирование одной или более встреч с общественностью в случае, если предложенное действие имеет важное значение для экологии или здоровья человека. О таких встречах следует сообщать посредством официального извещения. Следует пригласить заинтересованных лиц, которые могут сделать презентации, наравне с презентациями производителя продукта и

государственных служащих. Протоколы таких встреч должны стать документами публичного характера.

Если в ходе подготовки к проведению оценки риска компетентные органы власти пришли к выводу, что планируемое действие может оказывать значительное влияние на окружающую среду, следует подготовить Заключение о влиянии на окружающую среду (EIS). Данное заключение представляет собой полное и беспристрастное изложение значимых воздействий на окружающую среду, а также содержит информацию о любой целесообразной альтернативе, которая позволит избежать или минимизировать отрицательные воздействия для лиц, принимающих решения, и общественности. Документы по защите окружающей среды содержатся в Своде федеральных правил (CFR) США, Раздел 40, часть 1508. ЕС выпустил руководства в рамках Директивы 2001/18/ЕС: Руководство по живым рекомбинантным векторным вакцинам для ветеринарного использования, см. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004590.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004590.pdf).

## **8. Обновление плана производства**

Прежде чем внести изменения в производственную процедуру, следует внести изменения в соответствующий План производства или в другую документацию по производственному процессу. Предприятие должно иметь процедуры для внутреннего анализа с целью оценки всех изменений в производстве прежде, чем они будут введены в действие. Изменения, до их внедрения, должны быть также проанализированы и одобрены компетентными органами власти.

В тех случаях, когда изменяется значимый этап производства, при пересмотре, возможно, понадобятся дополнительные данные для подтверждения чистоты, безопасности, иммуногенности, эффективности и стабильности указанного продукта. В странах с национальными регламентирующими системами, предусматривающими подтверждающее тестирование конечного продукта в национальных лабораториях, внесение изменений обязательно влечет за собой тестирование модифицированного продукта компетентными органами власти.

## **КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ВАКЦИНЫ**

### **1. Принцип**

Контроль качества касается отбора проб, спецификаций и тестирования, а также процедур организации, документации и выпуска в обращение. Контроль качества гарантирует проведение необходимых и релевантных тестов, и недопущение выпуска в обращение материалов и оборудования, а также продажи или поставки продуктов, пока качество таковых не будет признано удовлетворительным. Контроль качества не сводится только к лабораторным работам, он также должен быть включен во все решения, которые могут затрагивать качество продукта. Независимость контроля качества от производства считается фундаментальным аспектом для удовлетворительного осуществления контроля качества. Подробная информация по контролю качества приведена в главе 3.7.2.

### **2. Выпуск партии/серии для дистрибуции**

Перед выпуском в продажу производитель должен протестировать репрезентативный образец от каждой партии/серии на чистоту, безопасность и иммуногенность, а также провести любые другие тесты, описанные в Плане производства компании или в другой её документации по производственному процессу для данного продукта. В странах, где существуют национальные регламентирующие программы, включающие осуществляемое

государственным контролирующим органом повторное тестирование (проверочное тестирование) конечных продуктов, следует также представлять пробы каждой партии/серии в правительственные лаборатории для тестирования компетентными органами власти. Если при тестировании, проведенном либо производителем, либо компетентными органами власти, получены неудовлетворительные результаты, партия/серия не должна выпускаться в продажу. В таких случаях компетентные органы должны в первую очередь проводить проверочное тестирование последующих партий/серий указанного продукта.

### **2.1. Тестирование партии/серии на чистоту**

Чистота определяется посредством исследования на присутствие разнообразных контаминантов. Тесты для выявления контаминантов проводятся на репрезентативном образце от каждой партии/серии готового продукта до выпуска в продажу.

Процедуры тестирования на чистоту опубликованы, например, в Разделе 9, части 113 Свода федеральных правил, в Приложении к Директиве ЕС 2001/82/ЕС (с внесенными поправками), в Европейской фармакопее или в данном *Руководстве по наземным животным*, для выявления посторонних вирусов, бактерий, микоплазм и грибов. Исследования проводятся, например, на наличие *Salmonella*, *Brucella*, хламидийных возбудителей, гемагглютинирующих вирусов, лимфоидного лейкоза птиц (вирус), патогенов, выявляемых путем заражения цыплят, или путем заражения куриных эмбрионов, вируса лимфоцитарного хориоменингита, цитопатических и гемадсорбирующих возбудителей и патогенов, выявляемых с помощью твердофазного иммуоферментного анализа, полимеразной цепной реакции или метода флуоресцирующих антител.

### **2.2. Тестирование партии/серии на безопасность**

Некоторые регламентирующие органы власти требуют для выпуска в продажу каждой партии/серии продукта проводить тестирование партии/серии на безопасность, типичные тесты описаны в Своде федеральных правил, Раздел 9, часть 113, , в данном *Руководстве по наземным животным* и в других материалах. Имеются стандартные процедуры для проведения тестов на безопасность на мышах, морских свинках, кошках, собаках, лошадях, свиньях и овцах, и данные тесты обычно проводятся с использованием меньшего количества животных, чем количество животных, используемое в тестах на безопасность, требуемых для лицензирования. Партии/серии считаются удовлетворительными, если местная и системная реакции на вакцинацию указанной партией/серией, подлежащей выпуску в продажу, соответствует таковым, описанным в долье для регистрации и в литературе по продукту. Некоторые органы власти не разрешают проводить тестирование партий/серий на безопасность на лабораторных животных, требуя проведения тестирования на животных одного из видов, являющимся целевым для указанного продукта. Европейская Фармакопея больше не требует исследования на безопасности партии у целевых видов животных для выпуска партий/серий вакцины.

### **2.3. Тестирование партии/серии на иммуногенность**

Тесты партии/серии на иммуногенность, которые необходимо проводить в отношении каждой партии/серии до ее выпуска в продажу, предназначены для корреляции с исследованием эффективности посредством вакцинации животного-хозяина с последующим его контрольным заражением. Для инактивированных вирусных или бактериальных продуктов, тесты на иммуногенность можно проводить на лабораторных животных или на животных-хозяевах, или при помощи количественных методов *in vitro*,

которые, как было достоверно валидировано, коррелируют с количественным анализом *in vitro* важного антигена(-ов) с эффективностью *in vivo*. Иммуногенность живых вакцин, как правило, измеряют посредством определения количества бактерий или путем титрации вируса. Следует также проводить тестирование вакцин, полученных методом рекомбинантной ДНК или вакцин, полученных с помощью биотехнологии. Количественный анализ живых генетически модифицированных организмов можно производить, как и любой другой живой вакцины, посредством титрации, а количественный анализ экспрессированных продуктов, полученных с помощью рекомбинантной технологии, производится посредством тестов *in vitro*, проводить которые легче по сравнению с тестами на выращенных естественным путем антигенах ввиду очистки в процессе производства желаемого продукта.

При тестировании живой бактериальной вакцины для её выпуска на рынок, бактериальная обсемененность/титр должны быть значительно больше, чем то количество, в отношении которого было доказано, что оно является защитным в тесте на иммуногенность (эффективность), чтобы гарантировать, что в любой период времени до окончания срока годности, обсемененность/титр будут, как минимум, равны таковым, как у партии/серии, использованной в тесте на иммуногенность. При тестировании живой вирусной вакцины для её выпуска на рынок, титр вируса должен быть, как правило, значительно больше, чем тот, в отношении которого доказано, что он является защитным в тесте на иммуногенность, чтобы гарантировать, что в любое время до окончания срока годности указанный титр будет, как минимум, равен тому, который использовали в тесте на иммуногенность. Некоторые контролирующие органы предписывают более высокое содержание вирусов или бактерий, чем указанное выше. Очевидно, что соответствующий титр на выходе, во-первых, зависит от требуемой степени иммуногенности, и, во-вторых, от уровня ослабления бактерий или вирусов в вакцине, на что указывают результаты теста на стабильность.

Компетентными органами были разработаны и опубликованы Стандартные требования для тестирования на иммуногенность некоторых вакцин. Эти тесты можно найти в Своде федеральных правил (CFR) Раздел 9 часть 113, в Европейской фармакопее и в данном *Руководстве по наземным животным*.

### **3. Другие тесты**

#### **3.1. Тесты готовой продукции**

В зависимости от формы производимой вакцины, в Плана производства или в другой документации по производственному процессу могут быть указаны и должны быть предусмотрены, как надлежащие, определенные тесты. Эти тесты могут касаться: уровня влажности, содержащейся в высушенных/лиофилизированных продуктах, уровня остаточного инактивирующего вещества в инактивированных продуктах, полной инактивации инактивированных продуктов, уровня рН, уровня консервантов и разрешенных антибиотиков, физической стабильности адъювантов, сохранения вакуума в высушенных/лиофилизированных продуктах и изучения общих физических свойств конечной вакцины. Потеря иммуногенности может быть результатом того, что остаточный инактивирующий агент в убитом жидком продукте, используемом в качестве разбавителя для высушенной/лиофилизированной живой фракции, снижает жизнеспособность живых организмов ввиду своего вирулицидного или бактерицидного действия. Поэтому до выпуска в продажу каждую партию/серию жидкой убитой вакцины, используемой в качестве разбавителя для живых вакцин, следует обязательно тестировать на наличие вирулицидного или бактерицидного действия.

Тесты, необходимые для этих целей, можно также найти в Своде федеральных правил, Раздел 9, часть 113, в Директиве ЕС 2001/82/ЕС (с внесенными поправками), в Европейской фармакопее или в данном *Руководстве по наземным животным*.

## **3.2. Тесты других продуктов**

### **3.2.1. Чистота**

Чистота определяется посредством тестирования на присутствие разнообразных контаминантов. Тесты для выявления контаминантов проводятся на: пробах исходного посевного материала, на первичных клетках, на банках исходных клеток, на ингредиентах животного происхождения, если они не подвергались стерилизации (например, фетальная бычья сыворотка, бычий альбумин или трипсин).

Следует уделять большое внимание проведению и надлежащему документированию процедур, используемых для гарантирования отсутствия пестивирусов в фетальной или телячьей сыворотке и в других ингредиентах, полученных от КРС. Тесты, используемые для минимизирования рисков загрязнения, отличаются в зависимости от природы продукта, и должны быть прописаны в Плане производства или в другой документации по производственному процессу.

### **3.2.2. Тесты на обнаружение возбудителей ТГЭ**

Поскольку тесты на выявление возбудителей ТГЭ в ингредиентах животного происхождения еще не разработаны, производители вакцин должны документировать в своих Планах производства или в СОПах меры, которые они предпринимают для минимизации риска подобной контаминации ингредиентов животного происхождения. В основе этого лежат три принципа: первый, подтверждение того, что источники всех ингредиентов животного происхождения в производственных помещениях получены из стран, признанных имеющими самый низкий возможный риск возникновения губкообразной энцефалопатии КРС; второй, используемые ткани и другие вещества сами по себе признаны представляющими низкий или нулевой риск содержания возбудителей ТГЭ; третий, в соответствующих случаях, процессы, применяемые к материалам, были валидированы для инактивации возбудителей ТГЭ в соответствии с *Руководством по наземным животным*. В методах производства также должны быть задокументированы меры, предпринимаемые для недопущения перекрестной контаминации материалов низкого риска материалами высоко риска во время переработки.

## **МОНИТОРИНГ РЫНКА**

### **1. Мониторинг качества работы**

Владельцы регистрационного свидетельства или производители должны обеспечивать функционирование системы уведомления о побочных реакциях и эффективного механизма для быстрого отзыва продукта. Оба эти аспекта должны быть объектами аудита, проводимого регламентирующими органами. Во многих странах производитель должен немедленно уведомлять регламентирующий орган обо всех побочных реакциях, а также о предпринятых корректирующих действиях. В некоторых странах применяется другой вариант: в любое время при наличии факторов, вызывающих вопросы по поводу чистоты, безопасности, иммуногенности или эффективности продукта, или когда оказывается, что может быть проблема, связанная с приготовлением, тестированием или распространением продукта, производитель должен немедленно уведомить регламентирующие органы о данных обстоятельствах и предпринятых действиях.

После выпуска продукта в продажу, компетентные органы и сам владелец регистрационного свидетельства/производитель должны проводить постоянный мониторинг эффективности его применения в полевых условиях. Одним из источников

информации могут служить претензии потребителей; однако необходимо проверять данную информацию, чтобы определить: относятся ли сообщенные замечания к использованию указанного продукта. Пользователи ветеринарных вакцин должны быть проинформированы о надлежащих процедурах подачи жалоб. Производителя продукта следует информировать обо всех жалобах, полученных компетентными органами. Компетентные органы должны также удостовериться, получали ли они подобные претензии по указанному продукту, и если да, предпринял ли производитель соответствующие действия. Контрольные лаборатории могут протестировать пробы партии/серии указанного продукта, если необходимо.

Экспортирующие страны и импортирующие страны должны гарантировать, что владельцами регистрационного свидетельства/производителями создана надежная система мониторинга уведомлений о побочных реакциях (вакцинонадзор, постлицензионный мониторинг) для выявления, на самых ранних этапах, любых серьезных проблем, возникающих в результате использования ветеринарных вакцин. Вакцинонадзор должен быть постоянной и неотъемлемой частью регламентирующих программ для ветеринарных вакцин, особенно для живых вакцин. Владелец регистрационного свидетельства или производитель играет важную роль при осуществлении этой непрерывной полной оценки вакцинонадзора. Если установлено, что продукт имеет дефект качества, следует предпринять немедленные действия по уведомлению ветеринарных органов, удалению продукта с рынка и, если это возможно, по информированию конечных пользователей.

## **2. Обеспечение выполнения требований**

Национальные программы, созданные для обеспечения чистоты, безопасности, иммуногенности и эффективности ветеринарных вакцин, должны содержать надлежащие правовые полномочия для обеспечения соблюдения условий регистрации продукта и других требований программ. Их цель - добиться добровольного соблюдения установленных регламентирующих требований. Тем не менее, при наличии нарушений, компетентные органы должны иметь надлежащие правовые полномочия для защиты здоровья животных и людей и интересов общества. В этих целях могут быть полезными полномочия по задержанию, изъятию и отбраковке продуктов, которые признаны негодными, контаминированными, опасными или вредными. При наличии таких полномочий продукт может быть задержан на некоторый период времени, и если в течение этого периода времени соответствие не может быть достигнуто, компетентные органы могут обратиться в суд для выдачи распоряжения или постановления о наложении ареста или о конфискации.

Также потребуются полномочия на отзыв или приостановление действия лицензии, выданной предприятию и/или на продукт, на получение судебного постановления и остановку продажи продукта. В случае серьезных или намеренных нарушений может потребоваться применение гражданско-правовых санкций или уголовного преследования.

## **ИНСПЕКЦИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ**

Предприятия, имеющие разрешение на производство ветеринарных биологических препаратов, следует подвергать всесторонним инспекциям всех их объектов, осуществляемым национальными компетентными органами в целях гарантирования соответствия Плану производства, детальным планам и экспликациям, СОПам и прочей документации по производственному процессу. Эти инспекции должны проводиться регулярно и обеспечивать возможность проведения оценки мест производства в соответствии со стандартами GMP.

Эти инспекции могут включать такие аспекты как: квалификация персонала; ведение учетно-регистрационной документации; общее санитарное состояние и лабораторные стандарты; производственные процедуры; функционирование стерилизаторов, пастеризаторов, инкубаторов и холодильников; процедуры фасовки, высушивания и окончательной обработки; уход и контроль за животными; процедуры тестирования; распространение и реализация на рынке; а также уничтожение продукции.

Сведения, касающиеся инспектирования производственных помещений и требования для инспектората описаны в Главе 3.7.2.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

Ниже представлены рекомендуемые источники, которые содержат руководства по аспектам производства вакцин.

CODE OF FEDERAL REGULATIONS (OF THE UNITED STATES OF AMERICA) (CFR) (2000). Title 9, Parts 1-199. US Government Printing Office, Washington DC, USA. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2006-title9-vol1/pdf/CFR2006-title9-vol1-chapI.pdf> or ELECTRONIC CODE OF FEDERAL REGULATIONS, accessed at [http://www.ecfr.gov/cgibin/text-idx?SID=a96ece744f88b16cc39202d9cbc5bdae&tpl=/ecfrbrowse/Title09/9tab\\_02.tpl](http://www.ecfr.gov/cgibin/text-idx?SID=a96ece744f88b16cc39202d9cbc5bdae&tpl=/ecfrbrowse/Title09/9tab_02.tpl)

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 7.0. (2012). European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France.

ESPESETH D.A. (1993). Licensing Veterinary Biologics in the United States. The First Steps Towards an International Harmonization of Veterinary Biologics; and Free circulation of vaccines within the EEC. *Dev. Biol. Stand.*, **79**, 17–25.

ESPESETH D.A. & GOODMAN J.B. (1993). Chapter 13. *In: Licensing and Regulation in the USA. Vaccines for Veterinary Application.* Butterworth Heinemann, London, UK, 321–342.

EUROPEAN COMMISSION (2006). The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Eudralex. Volumes 1–9. European Commission Enterprise and Industry DG; Directorate F – Consumer goods. Latest versions only available at <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/index.htm>.

GAY C.G. & ROTH H.J. (1994). Confirming the safety characteristics of recombinant vectors used in veterinary medicine: a regulatory perspective. Recombinant vectors in vaccine development. *Dev. Biol. Stand.*, **82**, 93–105.

ROTH H.J. & GAY C.G. (1996). Specific safety requirements for products derived from biotechnology. *In: Veterinary Vaccinology*, Pastoret P.-P., Blancou J., Vannier P. & Verschueren C., eds. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, The Netherlands.

PASTORET P.P., BLANCOU J., VANNIER P. & VERSCHUEREN C., EDS (1997). *Veterinary Vaccinology.* Elsevier Science, Amsterdam, The Netherlands.

Руководство PIC/S доступно по следующей ссылке: [www.piccheme.org](http://www.piccheme.org)



USDA-APHIS<sup>2</sup>-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1999). Categories of Inspection for Licensed Veterinary Biologics Establishments. Veterinary Services Memorandum No. 800.91. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1999). Veterinary Biological Product Samples. Veterinary Services Memorandum No. 800.59. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS- VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1995). Guidelines for Submission of Materials in Support of Licensure. Veterinary Biologics Memorandum No. 800.84. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1995). Veterinary Biologics General Licensing Considerations No. 800.200, Efficacy Studies. USDA-APHIS-Veterinary Biologics, 4700 River Road, Riverdale, Maryland 20737, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1995). Veterinary Biologics General Licensing Considerations No. 800.201, Back Passage Studies. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES (1964–1994). Standard Assay Methods, Series 100–900. National Veterinary Services Laboratories, Ames, Iowa 50010, USA.

USDA-APHIS- VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1984). Basic License Requirements for Applicants. Veterinary Biologics Memorandum No. 800.50. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA

USDA-APHIS-VETERINARY SERVICES-CENTER FOR VETERINARY BIOLOGICS (1988). Guidelines for the Preparation and Review of Labeling Materials. Veterinary Services Memorandum No. 800.54. Center for Veterinary Biologics, 510 S. 17th Street, Suite 104, Ames, Iowa 50010, USA.

\*

\*

\*

---

<sup>2</sup> Министерство сельского хозяйства США (USDA), Служба инспекции здоровья животных и растений (APHIS). Главная страница USDA-APHIS Центра по ветеринарным биологическим препаратам: <http://www.aphis.usda.gov/vs/cvb/index.html>

**АНАЛИЗ РИСКА ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ  
ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ВЕТЕРИНАРИИ**

---

**ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

Все продукты, включая биологические препараты для использования в ветеринарии, полученные от животных, обладают определенной способностью передавать болезнь животным. Данная способность зависит от природных свойств указанных продуктов, их источника, обработки, которой они могли подвергаться, и цели, для которой они предназначены. Биологические препараты, в частности для применения *in vivo*, будут иметь самую высокую вероятность заражения животных и, как таковые, представляют самый высокий риск. Продукты, используемые для *in vitro* целей, могут занести болезни в популяции животных при умышленном или случайном использовании *in vivo*, при контаминации других биологических препаратов или распространении другими способами. Даже продукты для диагностики и научных исследований потенциально могут тесно контактировать с животными. Имеется вероятность того, что экзотические микроорганизмы, некоторые из которых являются высокопатогенными и могут храниться для научно-исследовательских и диагностических целей в странах, свободных от инфекции или болезни, которую они вызывают, могут контаминировать другие биологические продукты.

Ветеринарные органы власти импортирующих стран должны обеспечить наличие специальных процедурных требований для получения разрешения или лицензирования биологических продуктов для использования в ветеринарии. Если невозможно представить подобные гарантии, то они могут разрешать поставки только в зарегистрированные учреждения или только для использования *in vitro* или для неветеринарных целей.

\*

\*       \*

## **АНАЛИЗ РИСКА ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНЫХ ВАКЦИН**

---

### **ВВЕДЕНИЕ**

Анализ риска для ветеринарных вакцин должен основываться на принципах обеспечения качества при производстве ветеринарных вакцин, включая контроль качества. Эти рекомендации касаются, главным образом, риска, связанного с контаминацией вакцин инфекционными возбудителями, а именно риска заноса экзотических болезней. Основной риск заноса болезни в страну связан с импортом живых животных или продуктов животного происхождения и реже с ветеринарными вакцинами. Ветеринарные вакцины, однако, могут быть контаминированы возбудителями болезней, если исходные посевные материалы, штаммы, культуры клеток, животные или ингредиенты животного происхождения, такие как фетальная телячья сыворотка, используемые в их производстве, контаминированы или перекрестная контаминация происходит во время процесса производства.

### **ПРИНЦИПЫ**

Экспортирующие страны и импортирующие страны должны согласовать систему классификации рисков, ассоциированных с ветеринарными вакцинами, принимая во внимание такие факторы, как используемые процедуры очистки.

Экспортирующие и импортирующие страны должны согласовать модели анализа риска, учитывая специфические аспекты и продукты. Такие модели анализа риска должны включать научную оценку риска и официальные процедуры составления рекомендаций по управлению рисками и оповещению о существующем риске. Техническое регулирование в отношении ветеринарных вакцин должно включать использование либо количественных, либо качественных моделей.

Анализ риска должен быть, насколько это возможно, объективным и прозрачным. При оценке риска, по возможности, следует использовать методы ступенчатой оценки риска и построения древа сценариев, поскольку они определяют важные этапы в производстве и использовании продуктов, на которых возникают риски, и помогают охарактеризовать данные риски.

К один и тем же заключениям при анализе риска можно прийти, используя разные методы. Учитывая, что в разных странах методы могут отличаться, следует по мере возможности применять концепцию эквивалентности, а методы должны быть валидированы для гарантирования того, что они имеют сопоставимую чувствительность.

### **СПОСОБЫ ПРОИЗВОДСТВА**

Производство ветеринарных вакцин имеет свои особенности, которые следует принимать во внимание при внедрении и анализе системы обеспечения качества. Ввиду большого количества видов животных и связанных с ними патогенных возбудителей, ассортимент изготавливаемых продуктов очень широк, а объем произведенного препарата часто небольшой; как следствие, получила распространение практика работы на групповой основе. Более того, учитывая саму суть такого производства (этапы культивирования,

отсутствие стерилизации на конечном этапе, и.т.д.) продукты необходимо особенно хорошо защищать от контаминации и перекрестной контаминации. Необходимо также защищать окружающую среду, особенно если производство включает использование патогенных или экзотических биологических возбудителей, а работник должен быть особенно хорошо защищен, когда производство включает использование биологических возбудителей, патогенных для человека. Эти факторы, вместе с природной вариабельностью иммунологических продуктов указывают на первостепенную роль системы обеспечения качества. Важно, чтобы вакцины производили в соответствии с признанной системы кодификации, которая включает спецификации по оборудованию, помещениям, квалификации персонала и по вопросам обеспечения качества и регулярным инспекциям.

Для обеспечения достоверности необходима действующая общепринятая система инспекций предприятий, которые проводят квалифицированные и специально назначенные инспекторы.

### **ИНФОРМАЦИЯ, КОТОРУЮ СЛЕДУЕТ ПРЕДСТАВЛЯТЬ ПРИ ПОДАЧЕ ЗАЯВКИ НА ПОЛУЧЕНИЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ В ИМПОРТИРУЮЩЕЙ СТРАНЕ**

Производитель или ветеринарный орган власти экспортирующей страны должен предоставить импортирующей стране фармакопею, которую он использует. Импортирующей стране необходимо иметь в распоряжении документацию по используемым методам контроля качества и по источнику исходных материалов для каждой партии. Для содействия проведению анализа риска следует подробно описать основные этапы процесса производства ветеринарных вакцин. Анализ риска следует сосредоточить на тех разделах заявки, которые посвящены качеству и безопасности. Лабораторное тестирование безопасности должно включать целевые и нецелевые организмы для получения достаточных биологических данных. Все используемые процедуры тестирования должны соответствовать современным научным знаниям на данном этапе и должны быть валидированы.

Описание метода изготовления готового продукта должно включать адекватную характеристику веществ, необходимых для приготовления рабочего посевного материала, описание обработок, применяемых к исходным материалам для предотвращения контаминации, и описание тех этапов производства, на которых производится отбор проб для контроля процесса производства.

Для проведения анализа риска необходимо иметь результаты контрольных тестов, осуществляемых во время производства и на готовом продукте, а также данные по чувствительности таких тестов. Также должны иметься пошаговые процедуры контрольных тестов.

### **КАТЕГОРИЗАЦИЯ ВЕТЕРИНАРНЫХ ВАКЦИН**

В целях оказания содействия в проведении анализа риска страны должны утвердить систему категоризации ветеринарных вакцин с учетом таких критериев, как патогены, используемые в качестве активных ингредиентов, их природные характеристики и риск, который они представляют.

В отношении живых векторных вакцин необходимо провести оценку безопасности указанного вектора для целевых и нецелевых видов животных и для человека. Особое внимание следует уделять потенциальному тканевому тропизму или модификации круга хозяев указанного рекомбинанта.

## **ВАКЦИНОНАДЗОР**

Экспортирующие и импортирующие страны должны гарантировать, что создана надежная система надзора за вакцинами (постлицензионный мониторинг) для выявления, на самых ранних этапах, любых серьезных проблем, возникающих в результате использования ветеринарных вакцин. Надзор за вакцинами должен быть постоянной и неотъемлемой частью регламентирующих программ по ветеринарным вакцинам, особенно по живым вакцинам.

## **СООБЩЕНИЕ О НАЛИЧИИ РИСКА**

Производитель или ветеринарный орган власти экспортирующей страны должны представлять достоверные данные для подтверждения заявок, отправленных в импортирующие страны. Ветеринарные органы должны постоянно обмениваться соответствующими данными по анализу риска, изменениям в ветеринарной ситуации и вакцинонадзору.

\*

\*       \*