

ГЛАВА 2.4.

РОЛЬ ОФИЦИАЛЬНЫХ ОРГАНОВ В МЕЖДУНАРОДНОМ РЕГЛАМЕНТИРОВАНИИ ВЕТЕРИНАРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

РЕЗЮМЕ

Правами официального контроля над ветеринарными биологическими препаратами наделены различные национальные и региональные организации, которые отличаются по их подходу к обеспечению качества, безопасности и эффективности продуктов. Международное согласование правил в отношении биологических продуктов не начиналось до тех пор, пока эта проблема не затронула химически определяемые продукты. Производство и распределение первых биологических продуктов ветеринарного назначения началось только в конце девятнадцатого века. Эти продукты часто производили в простейших условиях низкой технологии и распределяли или продавали без какого-либо контроля, не считая добровольной активности в этом направлении со стороны самих производителей. Позднее каждый производитель разработал свои собственные стандарты. В Европе ветеринарные биопрепараты стали предметом государственного контроля, начиная с 1895 года, что коснулось некоторых диагностических продуктов (например, маллеина, туберкулина) или вакцин. Условия для международного согласования стандартов развивались постепенно, начиная со сравнительного тестирования продуктов, выпускаемых различными европейскими лабораториями. Государственные законы в отношении ветеринарных биопрепаратов были введены только во второй половине двадцатого века. Эти законы требовали, чтобы предварительным условием для лицензирования биологических продуктов ветеринарного назначения было строгое соблюдение точно определённых методик. Вслед за этим были предприняты значительные усилия по согласованию национальных правил, сначала на региональном уровне (особенно в Европе, Северной и Южной Америке), а затем на всемирном уровне, особенно благодаря Международному эпизоотическому бюро (МЭБ: Всемирная организация по охране здоровья животных) с публикацией в 1989 году первого выпуска МЭБ «Справочник стандартов по диагностическим тестам и вакцинам».

Согласование стандартов по ветеринарным биопрепаратам во всемирном масштабе поможет главным ветеринарным инспекторам, которые должны соблюдать инструкции, приведенные в Международном ветеринарном кодексе МЭБ, поскольку эти инструкции применимы ко всем биологическим продуктам, имеющим хождение в международной торговле. Это также будет полезно для производителей вакцин, которые выразили свои пожелания в отношении всемирного согласования правил регистрации, что поможет упростить и облегчить маркетинг их продукции. Очевидно, что это также будет представлять интерес для фермеров и потребителей, которые могут извлечь выгоду из того факта, что безопасность и эффективность производимых и/или используемых ими продуктов гарантирована на неизменно высоком уровне.

Различные разделы этой главы посвящены обзорному представлению и сравнению нормативов и правил из тех регионов мира, которые достигли больших успехов в этой области, а также описанию современных попыток согласовать эти нормативы и правила в международном масштабе.

Примечание: В этой главе термин «ветеринарный биопрепарат» будет использован для вакцин, антитоксинов и диагностических препаратов *in vivo*, которые предназначены для животных.

А. РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЕ ВЕТЕРИНАРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: СУЩЕСТВУЮЩЕЕ ПОЛОЖЕНИЕ ДЕЛ

1. В Японии

1.1. Введение

Лекарственные продукты, используемые исключительно для животных, включая ветеринарные биопрепараты, находятся под юрисдикцией министерства сельского хозяйства, лесоводства и рыболовства, а обеспечение их качества, эффективности и безопасности предусмотрено в законе о фармацевтической продукции (Anon, 1960). Начиная с 1972 года, были разработаны регистрационные процедуры, направленные на рационализацию процедуры освидетельствования и облегчение порядка утверждения. Эти процедуры предусмотрены в законе о фармацевтической продукции и других, связанных с ним нормативных документах. В результате была достигнута быстрая и простая процедура освидетельствования с акцентом на обеспечение качества, безопасности и эффективности. Комиссия по продовольственной безопасности была учреждена в секретариате кабинета министров правительства Японии в июле 2003 года. В случае аттестационного освидетельствования, повторного освидетельствования и повторной экспертизы все ветеринарные вакцины, кроме продуктов для собак и кошек, должны соответствовать требованиям основного закона о продовольственной безопасности.

1.2. Нормативные положения, контролирующие утверждение и обеспечение качества ветеринарных биологических препаратов

1.2.1. Подача заявки на утверждение и лицензирование

Лицо, намеревающееся выпускать ветеринарные биопрепараты на рынок, должно получить лицензию для держателей разрешения на маркетинг и маркетинговое разрешение для каждого биопрепарата от министерства сельского хозяйства, лесоводства и рыболовства. Заявка на маркетинговое разрешение должна быть подана вместе с указанными сопроводительными документами, соответствующими таковым для клинических исследований. Из числа последних стоит упомянуть исследования по безопасности и клинические исследования на целевых видах животных, которые должны быть проведены в соответствии с принципами GLP (надлежащей лабораторной практики) и GCP (надлежащей клинической практики). Держатель разрешения на маркетинг должен соответствовать стандартам GQP (надлежащей практики обеспечения качества) и GVP (надлежащей практики организации надзора).

Лицензию на производство ветеринарных биопрепаратов, которая подлежит обновлению через каждые 5 лет, выдаёт министерство сельского хозяйства, лесоводства и рыболовства. Одним из оговоренных условий для получения или возобновления лицензии является соответствие принципам GMP (надлежащей производственной практики).

1.2.2. Государственный анализ

После получения лицензии каждая партия ветеринарного биопрепарата должна быть исследована в государственной ветеринарной аналитической лаборатории в соответствии с процедурами аналитических стандартов для ветеринарных биологических продуктов (Anon, 2002b; Makie, 1998). Держатель разрешения на маркетинг должен предоставлять свою продукцию для государственного анализа.

Контейнер или упаковка каждого продукта, предназначенного для маркетинга, должны быть опломбированы официальным опознавательным штампом.

1.2.3. Повторное освидетельствование и повторная оценка

Повторное освидетельствование проводят для недавно утверждённых ветеринарных биопрепаратов. Обычно оценку ветеринарных вакцин в полевых условиях проводят в течение 6 лет после их первоначального официального утверждения. Во время такого исследования повторно анализируют эффективность и безопасность.

Повторную оценку проводят для доступных утверждённых продуктов после их выхода на рынок по приказу министерства сельского хозяйства, лесоводства и рыболовства. Это может произойти, если подозревается, что ветеринарный биопрепарат не соответствует новейшим стандартам для ветеринарных биологических продуктов.

1.2.4. Минимальные требования к ветеринарным биологическим продуктам

По результатам исследования получают информацию о стабильности производственного процесса и качестве продукта: методы производства, свойства штаммов, используемых в производстве, методов контроля качества, методы хранения и продолжительность хранения в соответствии со стандартами, приведенными в публикации «Минимальные требования к ветеринарным биологическим продуктам» (Anon, 2002a). Производство, импорт или рыночный сбыт любого продукта, не соответствующего этим стандартам, запрещены.

1.2.5. Случаи отказа от утверждения

Если качество ветеринарного биопродукта, представленного для утверждения, оказывается неудовлетворительным, или его неблагоприятные эффекты сопоставимы с положительными эффектами при использовании по показаниям, продукт оценивают, как незначимый, и не утверждают для практического применения.

1.2.6. Отмена утверждений

Разрешение на маркетинг выдают по результатам тщательного исследования качества, безопасности и эффективности продукта на основе новейших доступных технологий. Однако, если новые научные знания, появившиеся после выдачи разрешения на маркетинг, свидетельствуют о том, что применение продукта может нанести вред здоровью, проводят повторное освидетельствование и повторную оценку, по результатам которых, возможно «аннулирование разрешения».

1.3. Процедура разрешения на маркетинг

Если какое-либо лицо намеревается выпустить ветеринарные биопрепараты на рынок, необходимо подать заявку, чтобы получить разрешение на маркетинг. Такую заявку, составленную по специальной форме для ветеринарных биопрепаратов, подают должностному лицу, отвечающему за ветеринарные биопрепараты, в департаменте гигиены животных каждой префектуры. Если документация соответствует требованиям, заявку на маркетинг, вместе с сопровождающими документами, отправляют на рассмотрение в секретариат министерства сельского хозяйства, лесоводства и рыболовства. При необходимости в это время можно провести слушание. Затем заявку обсуждают в подсовете по фармацевтическим делам, в совете по фармацевтическим делам и пищевой санитарии, и при отсутствии каких-либо проблем и сомнений заявителю высылают уведомление о разрешении на маркетинг ветеринарного продукта.

2. В Европейском Союзе

2.1. Введение

Фармацевтическое законодательство Европейского Союза (ЕС), которое развивалось более 30 лет, охватывает лекарственные препараты, применяемые как в клинической медицине, так и в ветеринарии. Согласование требований в области ветеринарных лекарств началось в 1981 году с принятия директив 81/851/ЕЕС и 81/852/ЕЕС, в которых сформулированы общие требования по лицензированию производства и маркетинга, основанные на оценке качества, безопасности, и эффективности продукта. Эти директивы, а также последующее фармацевтическое законодательство по лекарствам, применяемым в ветеринарии и для человека, были объединены в директивах 2001/82/ЕС и 2001/83/ЕС для ветеринарных продуктов и продуктов, применяемых для человека, соответственно. В 1994 году впервые была опубликована серия подробных руководств, озаглавленная «Правила управления лекарственными продуктами в ЕС» (European Union, 1999). С тех пор они были обновлены и подробно описывают правовую основу для получения лицензий на маркетинг, а также правила составления и оценки досье. Эти правила служат чрезвычайно полезными ссылочными материалами для любых уполномоченных органов, занимающихся разработкой системы лицензирования ветеринарных биопрепаратов. Правила были формально приняты и специально применены к ветеринарным биопрепаратам, начиная с 1993 года. Были приняты многие дополнительные меры для дальнейшего согласования процедур и критериев по оценке ветеринарных лекарственных продуктов, такие как концептуальные требования и интерпретативные руководства для их тестирования, принципы и рекомендации по GMP, и обобщённая процедура по оценке высокотехнологичных продуктов. Однако выдача лицензий и регистрационных свидетельств оставалась на уровне отдельных государств. Вследствие этого, хотя заявки стали оценивать на основе согласованных критериев и процедур, в некоторых случаях даже одновременно в разных государствах (членах ЕС), по-прежнему сохранялись различия между странами в принятии решений по отдельным продуктам. Именно по этой причине в 1990 году комиссия предложила новую систему для рыночного лицензирования лекарственных продуктов, которая была принята Советом министров в 1993 году и вступала в силу с 1 января 1995 года.

Одним из первых последствий было создание Европейского агентства по оценке лекарственных средств (ЕМЕА) в Лондоне, Великобритания.

Новое законодательство по ветеринарным продуктам (распоряжение 726/2004 и директива 2004/28/ЕС) было опубликовано в мае 2004 года. Это законодательство, в его основной части, вступило в силу в 2005 году и привело ко многим изменениям, направленным на укрепление здоровья человека и животных, а также на охрану окружающей среды за счёт более строгих требований и усиления контроля. Директива 2001/82/ЕС уже постановляла, что компетентные органы не имеют права выдавать регистрационные удостоверения (РУ) на лекарственные препараты без проведения анализа по соотношению между пользой и риском. Документ (досье РУ) должен «продемонстрировать, что преимущества, связанные с эффективностью данного средства, перевешивают потенциальный риск». Но соотношение между пользой и риском в этой директиве не было определено. Новая директива даёт определение баланса между пользой и риском: «оценка положительных терапевтических эффектов ветеринарного лекарственного продукта по отношению к риску».

Риски относятся к:

- i) животным;
- ii) потребителям лекарственного продукта;

- iii) покупателям, склонным принимать животную пищу, содержащую остаточные следы лекарственных продуктов;
- iv) окружающей среде.

В пересмотренной директиве указано: «Если лекарственный продукт недоступен в течение 3 лет подряд, его РУ теряет силу». До пересмотра директивы было необходимо возобновлять РУ через каждые 5 лет. Сейчас требуется только одно обновление. Фармакологический надзор был укреплен.

Раздел IV распоряжения 726/2004, относящийся к ответственности и административной структуре европейского агентства и отражающий расширение ЕС, вступил в силу в апреле 2004 года.

В декабре 2009 года ЕМЕА официально ввела в действие новую организационную структуру и корпоративный стиль, после чего оно стало называться Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА). Это была вторая серьёзная реорганизация служб агентства после его возникновения в 1995 году, причиной которой, стало расширение сферы ответственности и задач агентства, что усилило его роль в защите здоровья человека и животных в Европе.

2.2. Роль Европейского агентства по оценке лекарственных средств

В 1995 году вступила в силу новая европейская система официальной регистрации лекарственных продуктов. После 10 лет сотрудничества между национальными органами регистрации на уровне ЕС и 4 лет переговоров Совет ЕС в июне 1993 года принял три директивы и одно распоряжение, которые, вместе взятые, формируют правовую основу системы (Brunko, 1997).

ЕМЕА было учреждено распоряжением Совета 2309/93/ЕЕС от 22 июля 1993 года (официальный бюллетень № L214, 24.8.1993), а местом его расположения по решению, принятому главами государств и правительств 29 октября 1993 года, был выбран Лондон, Великобритания. Это агентство формулирует мнения и кроме административного персонала и правления, включает два научных комитета, СНМР (комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения), ответственный за лекарственные продукты для человека СММР (комитет по ветеринарным лекарственным препаратам), ответственный за лекарственные продукты для животных.

СММР отвечает за оценку заявок на получение регистрационных удостоверений для продуктов, полученных по методикам биотехнологии, для усилителей производительности, для новых химических соединений и других инновационных продуктов. Кроме того, СММР даёт рекомендации относительно MRL (предельно допустимого уровня остаточного содержания) применительно к веществам, используемым для сельскохозяйственных животных. Для поддержки своей активности СММР опирается на арсенал экспертов, направленных в распоряжение агентства государствами-членами ЕС. Эти эксперты могут принимать участие в деятельности любой из рабочих групп СММР. Среди рабочих групп следует упомянуть рабочую группу по иммунологии (СММР/ИМР), которая даёт рекомендации по вопросам общей политики, например, по разработке и пересмотру руководящих указаний в отношении иммунологических ветеринарных лекарственных продуктов (ИММР). Была создана рабочая группа по научным рекомендациям, предусмотренная в распоряжении 726/2004. Цель этой рабочей группы состоит в том, чтобы консультировать будущих заявителей на этапе разработки ветеринарных лекарственных продуктов. После консультаций с компетентными органами государств-членов ЕС СММР выпускает научно-обоснованные руководящие указания, направленные на то, чтобы помочь разработчикам подготовить заявки на получение

регистрационных удостоверений для лекарственных продуктов ветеринарного назначения.

Такие руководящие указания предназначены для того, чтобы создать основу для практического согласования способа, посредством которого государства-члены ЕС и агентство интерпретируют и применяют подробно сформулированные требования по демонстрации качества, безопасности и эффективности, изложенные в директивах сообщества. Они также помогают обеспечить уверенность в том, что заявки на получение регистрационных удостоверений будут подготовлены таким способом, который агентство сочтёт приемлемым.

Руководящие указания по иммунологии, направленные на решение общих вопросов, проблем стабильности, эффективности, сводных характеристик продукта (СХП) и его доступности (незначительное использование или второстепенные биологические виды), доступны на веб-сайте ЕМА по адресу: www.ema.europa.eu

2.3. Действующие европейские процедуры по выдаче регистрационных удостоверений

При пересмотре кодекса ЕС в 2004 году во внимание были приняты трудности, встречающиеся в практике, а также точные юридические подробности и принятые модификации к различным процедурам ЕС: ужесточение условий для освидетельствования и защитительных оговорок, официальное признание координационной группы по взаимному распознаванию и децентрализации процедур (ветеринарных), арбитраж и создание новых процедур (децентрализованные процедуры, см. ниже). Эти положения были введены директивой 2004/28/ЕС, внесшей поправки в директиву 2001/82/ЕС.

Благодаря этому новому законодательству, стали доступными четыре процедуры регистрации лекарственных продуктов, применяемых для человека и животных:

1. Централизованная процедура, разрешающая выдачу уникального регистрационного удостоверения (РУ), получаемого и доступного во всех государствах-членах ЕС. Это относится к высокотехнологичным продуктам, определённым в приложении к данному распоряжению. Такая процедура является факультативной для инновационных лекарственных продуктов. Сфера применимости этой процедуры была расширена до ветеринарных вакцин, применяемых при заболеваниях животных, которые входят в перечень заболеваний, подлежащих профилактике по программе мероприятий ЕС.
2. Национальная процедура, разрешающая выдачу РУ для лекарственного продукта в отдельной стране или в стране, которая является источником процедуры взаимного признания.
3. Процедура взаимного признания: заявки на регистрацию продукта, по-прежнему, возможны в одном государстве-члене ЕС («страна-поручитель») посредством ранее утверждённой национальной процедуры. После одобрения заявки в стране-поручителе можно по желанию подавать заявки в других «заинтересованных» странах-членах ЕС для идентичной регистрации, которая будет произведена на основе «взаимного признания».
4. Новая децентрализованная процедура представляет собой суммирование национальной процедуры и процедуры взаимного признания, то есть, она основана на принципе взаимного признания национальных регистраций в разных странах. В начале этой процедуры все государства-члены ЕС рассматриваются как единое образование, но оценку проводит одно государство-поручитель, выбранное заявителем. Сразу вслед за этим реализуется процедура взаимного признания.

Самым важным изменением является обязательный аспект арбитража в случае появления разногласий между государствами-членами в ходе процедур взаимного признания или децентрализованных процедур. Если государство-член ЕС считает, что имеется серьёзный риск для здравоохранения, то должна быть проведена процедура предварительного арбитража. В такой ситуации держатель РУ не может отозвать своё требование. Арбитраж позволяет принять решение о том, действительно ли имеется «серьёзный риск» в связи с использованием данного лекарственного продукта. Наконец, в рамках ЕС принимается согласованное решение (выдать или отказать в выдаче РУ).

Следует отметить, что Европейская комиссия готовит законодательное предложение по анализу правовых рамок, охватывающих лекарственные продукты ветеринарного назначения.

2.4. Лицензирование производства и контроль серийного выпуска продукции

В соответствии с директивой 2001/82/ЕС для производства ветеринарных лекарственных продуктов, включая иммунологические препараты, также требуется лицензирование. Эта директива предусматривает регулярные инспекционные проверки и оговаривает, что производство должно контролироваться «квалифицированным специалистом», который удостоверяет соответствие каждой партии продукта утверждённым спецификациям для этого продукта. Для выполнения этих требований комиссия приняла директиву 91/412/ЕЕС, относящуюся к принципам и руководящим указаниям GMP, а также опубликовала подробное руководство по GMP, разработанное группой фармацевтических инспекторов из государств-членов ЕС (том 4).

Новая директива также устанавливает GMP в отношении активных исходных материалов для лекарственных продуктов. Это положение подкреплено обеспечением возможности для государств-членов ЕС осуществлять инспекционные проверки активных материалов, предназначенных для производителей ветеринарных лекарственных продуктов.

Производители обязаны иметь в своём распоряжении квалифицированного специалиста, который будет удостоверяет, что каждая партия продукта была произведена и проверена в соответствии с условиями, оговоренными в регистрационном удостоверении. Это положение является основным требованием фармацевтического законодательства. В случае импорта партий продукции из третьих стран, каждая партия должна пройти под контролем квалифицированного специалиста полный качественный и количественный анализ, по меньшей мере, активных ингредиентов в первом государстве-члене ЕС, осуществляющем импорт. До тех пор, пока не будет выполнена эта проверка под наблюдением квалифицированного специалиста, партия не может циркулировать в пределах ЕС без дальнейшего контроля. После выпуска сертификата дополнительные проверки не требуются. В особых случаях, связанных с иммунологическими ветеринарными лекарственными продуктами может быть введён дополнительный этап. Согласно статье 82 директивы 2001/82/ЕС с поправками, внесёнными директивой 2004/28/ЕС, Европейский парламент и Совет ЕС разрешают по соображениям, связанным со здоровьем человека или животных, чтобы любое государство-член ЕС могло запросить образцы из каждой партии данного IVMP для их предоставления компетентному органу (СА) с целью тестирования официальной лабораторией по контролю лекарственных средств (OMCL) перед тем, как этот препарат будет разрешён для продажи, и определения условий для тестирования по ограниченному списку. Эта структура упоминается под названием «Официальное управление по контролю серийного производства лекарственных препаратов» (OCABR). Деятельность OCABR в любом государстве-

члене ЕС, должна быть взаимно признана всеми другими членами ЕС, требующими участия ОСАВР для лицензирования данного продукта.

Статья 81 директивы 2001/82/ЕС разрешает государству-члену ЕС при необходимости запрашивать у держателя РУ документацию для контрольного органа или ОМСЛ, в которой приведены доказательства того, что все контрольные проверки были выполнены в соответствии с методами, описанными в досье РУ. Эта процедура упоминается под названием «Официальный обзорный анализ протокола партии». Сетью выпуска партий ветеринарных продуктов (VBRN) было принято добровольное соглашение, направленное на то, чтобы можно было взаимно признавать сертификаты официального обзорного анализа протокола партий (OBPR) между государствами-членами ЕС при том условии, что были соблюдены процедура и правила, закреплённые сетью. Эти законодательные требования касаются государств-членов ЕС/ЕЭЗ, а также применимо к любому государству, подписавшему формальное соглашение, включающее признание ОСАВР в рамках ЕС. В настоящее время именно так поступила Швейцария, подписав соглашение о взаимном признании (MRA), источником которого является Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранения (EDQM).

2.5. Роль европейской фармакопеи

Конвенция по разработке европейской фармакопеи (международный договор), принятая в Совете Европы в 1964 году, заложила основу для европейской фармакопеи как гарантии качества лекарств, производимых в Европе.

Конвенцию по европейской фармакопее в настоящее время подписали 37 государств-членов¹, включая ЕС. Кроме того, 24 европейские и неевропейские страны², а также Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) имеют статус наблюдателей. Тесные связи поддерживаются с лицензирующими органами европейской экономической зоны, где интеграция развивается через контакты с ЕМА и выполнение общих директив и руководящих указаний по лекарствам для использования в клинической и ветеринарной медицине.

Европейская фармакопея состоит из статей, описывающих индивидуальные стандарты качества (набор контрольных тестов, применимых к одному ингредиенту) и общие стандарты качества, применимые к группам ингредиентов или к дозовым формам, а также общие методы анализа. Она определяет минимально допустимые стандарты для продуктов, которые будут зарегистрированы в пределах Европейского Союза, поскольку соответствие с монографиями является обязательным требованием директивы 2001/82/ЕС. Требуется, чтобы продукты соответствовали специфической фармакопейной статье, если таковая существует, или общим статьям, если специфической статьи нет.

Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранения (EDQM) является административной организацией в Совете Европы, которая выполняет роль соответствующей службы для европейской фармакопеи. EDQM создает, поддерживает и распределяет международные стандартные реактивы,

¹ Австрия, Бельгия, Босния и Герцеговина, Болгария, Хорватия, Кипр, Чешская Республика, Дания, Эстония, Финляндия, бывшая югославская республика Македония, Франция, Германия, Греция, Венгрия, Исландия, Ирландия, Италия, Латвия, Литва, Люксембург, Мальта, Черногория, Нидерланды, Норвегия, Польша, Португалия, Румыния, Сербия, Словакия, Словения, Испания, Швеция, Швейцария, Турция, Великобритания и Европейский союз. Государства-члены ЕС должны применить стандарты европейской фармакопеи.

² Албания, Алжир, Аргентина, Армения, Австралия, Белоруссия, Бразилия, Канада, Китайская народная республика, Грузия, Гвинея, Израиль, Казахстан, Мадагаскар, Малайзия, Молдавия, Марокко, Российская Федерация, Сенегал, Сингапур, Сирия, Тунис, Украина, Соединенные Штаты Америки и Всемирная организация здравоохранения. Государства-наблюдатели не должны применять стандарты европейской фармакопеи. Некоторые из них применяют эти стандарты на добровольной основе.

упоминаемые в статьях европейской фармакопеи, включая стандарты для ветеринарных биопрепаратов.

В 1990 году европейская фармакопея, вместе с японской фармакопеей и фармакопеей США соучредила фармакопейную дискуссионную группу (PDG). Эта группа старательно работает по согласованию на всемирном уровне.

Комиссия европейской фармакопеи приняла несколько согласованных текстов по ветеринарным вакцинам на своей 142-й сессии. Тестирование на безопасность и анализы на усиленную вирулентность, проведенные при разработке вакцин, были согласованы в рамках гармонизации с руководящими указаниями 41 и 44 VICH (см. ниже) линии и должны обеспечить единый подход во всех европейских нормативных требованиях.

3. В Соединённых Штатах Америки

3.1. Введение

В Соединенных Штатах Америки (США) к ветеринарным биопрепаратам или ветеринарным биологическим продуктам по существующему определению относятся все вирусы, сыворотки, токсины (исключая вещества, избирательно токсичные к микроорганизмам, например, антибиотики), а также аналогичные продукты на любом этапе производства, отгрузки, распределения, или продажи, которые предназначены для лечебного применения (профилактика, диагностика, ведение или излечение) при болезнях животных и которые действуют, прежде всего, через прямое стимулирование, поддержку, усиление или модуляцию иммунной системы или иммунной реакции. Термин биологические продукты включает, но, не ограничиваясь ими, вакцины, бактерины, аллергены, антитела, антитоксины, анатоксины, иммуностимуляторы, определённые цитокины, антигенные или иммунизирующие компоненты живых организмов и диагностические компоненты, имеющие природное или синтетическое происхождение либо полученные при синтезе или изменении различных объектов или их компонентов, таких как микроорганизмы, гены или генетические последовательности, углеводы, белки, антигены, аллергены или антитела.

3.2. Правовая основа

Акт о вирусах/сыворотках/токсинах 1913 года («Акт VST») с исправлениями 21 кодекса законов США (разделы 151–159) предоставляет юридические полномочия для регулирования иммунологическими и биологическими средствами ветеринарного назначения в США. Нормативно-правовая программа, реализующая требования акта VST, осуществляется Центром ветеринарных биопрепаратов (CVB), службой инспекции здоровья животных и растений (APHIS) министерства сельского хозяйства США (USDA). Административные постановления, своевременно обнародованные и имеющие законное действие, были опубликованы в разделе 9 свода федеральных нормативных актов, части 101–118 (2006 г.). Кроме того, APHIS выпустила методические руководства по уведомлению CVB, по меморандуму ветеринарной службы, по общим соображениям лицензирования ветеринарных биопрепаратов, а также руководство по программированию ветеринарных биопрепаратов. Эти материалы доступны на веб-сайте CVB по адресу: www.aphis.usda.gov/vs/cvb <<http://www.aphis.usda.gov/vs/cvb>>.

Акт VST требует, чтобы продукты, подпадающие под его действие, которые связаны с коммерцией ни в коем случае не были бы «бесполезными, загрязнёнными, опасными или вредными». Распорядительная схема по внедрению этих стандартов построена так, что она требует от производителей соответствующих продуктов подачи заявок на лицензирование до выпуска продукции на рынок, а также налагает на этих заявителей

некоторые очевидные обязательства. Это означает, что производители посредством представления определённой информации, данных исследований и результатов тестирования обязаны продемонстрировать, что их продукты являются «чистыми, безопасными, мощными и дающими нужный эффект». Программа APHIS по иммунологическим и биологическим препаратам ветеринарного назначения регулирует производство и выпуск таких продуктов на рынок через систему лицензирования, инспектирования, тестирования и постмаркетингового наблюдения, благодаря чему должны быть соблюдены необходимые правовые и регулятивные нормы.

3.3. Лицензирование и первичное инспектирование

Любое лицо или фирма, собирающиеся производить в США иммунологические или биологические препараты ветеринарного назначения, должны получить от APHIS как лицензию на производство в указанном месте (лицензия на производственную деятельность предприятия), так и лицензию для каждого конкретного производимого продукта (лицензия на продукт). Эти лицензионные требования применяются и в тех случаях, когда планируется выпуск продукта на рынок США, и в тех случаях, когда предполагается его экспорт на зарубежные рынки. Как правило, претендент подаёт заявку на лицензирование своего предприятия и одновременно заявку на лицензирование своего первого продукта. После получения лицензии на производственную деятельность предприятия и лицензии на один продукт фирма, стремящаяся производить и продавать новые продукты, будет должна подавать лицензионные заявки только на дополнительные продукты. Лицо или фирма, расположенные за границей, которые хотят продавать свои продукты в США, также должны подавать заявку для получения регистрационного удостоверения. Однако для импортных продуктов получение регистрационного удостоверения называют «разрешением», а не «лицензией».

Для того чтобы получить производственную лицензию заявитель должен представить для одобрения концептуальный проект (то есть, архитектурный план зданий) и текстовые пояснения к этому плану производственного предприятия. APHIS рассматривает эти планы и пояснения к ним, чтобы убедиться в том, что предприятие будет работать в соответствии с принципами GMP. Если заявитель впоследствии будет производить на своём предприятии какие-либо материальные или функциональные изменения, то это должно сопровождаться незамедлительной подачей заявки с пересмотренным планом и пояснением к нему.

Для получения лицензии на продукт заявитель должен доказать чистоту и идентичность всех маточных посевных материалов и запасов клеток, которые будут использованы в производстве продукта, и должен представить на утверждение подробную схему производства. Схема производства включает не только подробности метода изготовления продукта, но и описание процедур по сбору и пересылке образцов и по выпуску партий готовой продукции. Заявитель также должен предоставить сведения о профессиональной и технической квалификации персонала компании, и назначить квалифицированного сотрудника (по инструкциям США – «контактное лицо по связи с правительством»), который будет официально контактировать с CVB в процессе лицензирования, а впоследствии нести ответственность за представление отчётных протоколов фирмы, а также за выпуск продукта на рынок. Заявитель обязан представлять данные тестирования, демонстрирующие, что продукт, произведённый в соответствии с ранее предоставленной схемой, является чистым, безопасным, мощным и дающим нужный эффект. Заявитель должен представить в лаборатории CVB образцы из трёх последовательных партий продукта так, чтобы можно было подтвердить результаты тестирования, произведённого самим заявителем.

И наконец, прежде чем будут выданы лицензии на производство или продукт, недвижимое имущество заявителя подвержено всестороннему контролю со стороны ревизоров APHIS. Инспектирование позволяет убедиться в том, что производственное предприятие работает в соответствии с принципами GMP и подтверждает, что это предприятие сконфигурировано в полном соответствии с утверждённым планом и пояснением к нему, поточная линия организована и работает в соответствии с одобренной схемой производства, а каждый этап производства адекватно документирован с сохранением этих записей. Инспектирование также подтверждает, что заявитель выполняет процедуры, соответствующие GLP, что программа тестирования продукта, проходящего обработку и готового продукта выполняется надлежащим образом и правильно документируется, что отбор проб выполняется должным образом, и, что реализованы адекватные процедуры по определению и документированию выпуска продукта на рынок.

3.4. Постлицензионное инспектирование

После получения фирмой лицензий на производственную деятельность и на конкретный продукт APHIS будет регулярно проводить тщательные последующие проверки предприятия, чтобы убедиться в том, что лицензиат продолжает управлять производством в соответствии с нормативными положениями и таким образом, который был представлен во время лицензирования. Постлицензионные инспекционные проверки проводятся периодически и без предварительного уведомления. Если лицензиат предполагает какие-либо существенные изменения на предприятии или в методе производства лицензированного продукта, APHIS оставляет за собой право провести специальную инспекционную проверку до одобрения таких изменений.

3.5. Тестирование

Каждый лицензиат несёт ответственность за тщательное тестирование всех производственных процессов и каждую серию (или партию) любого продукта до его выпуска на рынок. Тип и количество анализов в рамках необходимого тестирования зависят от конкретного продукта, но этот аспект определяет и утверждает распорядительный орган ещё до выдачи лицензии на продукт. Квалифицированный специалист, нанятый лицензиатом («контактное лицо по связи с правительством»), отвечает за отбор образцов для тестирования, за мониторинг программы тестирования лицензиата и засвидетельствование результатов тестирования распорядительным органом.

Одновременно с отбором образцов для собственного внутреннего тестирования фирма также отбирает образцы для пересылки в контролирующие лаборатории CVB. CVB оставляет за собой право провести подтверждающее тестирование. Затем CVB определяет процентную долю образцов, присланных для подтверждающего тестирования, чтобы верифицировать точность и действенность тестов производителя. Тестирование проводят до выдачи регистрационного удостоверения для каждой серии продукта. Согласно предписаниям политика CVB предусматривает, что контрольные образцы, полученные от лицензиата, должны быть проанализированы не позже, чем через 14 дней после их получения. Обычно контрольные образцы анализируют ранее предельного 14-дневного срока, чтобы собственное тестирование фирмой своего производства и программа проверки квалификации производителя со стороны CVB были эффективно проведены без разрыва во времени.

Когда фирма получает собственные результаты внутреннего тестирования, контактное лицо по связи с правительством представляет эти результаты в распорядительный орган вместе с формой выпуска партии, инициируя процедуру выпуска. Если конкретная партия не была выбрана как часть программы проверки квалификации или

была выбрана в этом качестве, но тесты CVB подтвердили результаты внутреннего тестирования, проведенного компанией, то форма выпуска будет скреплена подписью распорядительного органа, завершая процедуру выпуска. Если или внутренние тесты компании или тесты проверки квалификации показывают, что партия продукта может быть неудовлетворительной, право на выпуск этой партии аннулируется.

Если лицензиат вносит предложение по изменению своего производственного предприятия или рабочих процедур, что могло бы повлиять на чистоту, безопасность, мощность или эффективность продукта, распорядительный орган может потребовать, чтобы лицензиат предоставил данные, демонстрирующие чистоту, безопасность, мощность и эффективность продукта, а также отослал образцы продукта в лаборатории CVB для подтверждающего тестирования.

3.6. Постмаркетинговое наблюдение

CVB вводит в действие программу постмаркетингового наблюдения, направленную на мониторинг характеристик продуктов, выпущенных на рынок. В рамках этой программы CVB, как правило, выясняет любые проблемы, связанные с качеством продукта, благодаря отзывам или жалобам потребителей, хотя нормативные положения программы обязывают лицензиата информировать CVB о любой проблеме, связанной с чистотой, безопасностью или мощностью продукта, попавшей в сферу внимания. Если возникают серьёзные проблемы, относящиеся к чистоте, безопасности, мощности или эффективности продукта, то CVB располагает юридическими полномочиями для вмешательства в рыночные отношения.

В. СРАВНЕНИЕ СТАНДАРТОВ И ПРАВИЛ, ПРИНЯТЫХ В ЕВРОПЕЙСКОМ СОЮЗЕ И США

Ветеринарные биопрепараты должны соответствовать определённым базовым критериям независимо от распорядительного органа, осуществляющего наблюдение за их производством. Этими критериями являются:

- безопасность: продукт должен быть безопасным для целевых биологических видов, и, если он живой, для видов, предрасположенных к его распространению;
- эффективность: продукт должен быть эффективным в соответствии с заявлениями, указанными на этикетке;
- качество: включает чистоту, мощность и стабильность;
- чистота: продукт должен быть свободен от загрязняющих включений;
- активность: каждая партия продукта должна быть сформирована и протестирована, чтобы обеспечить эффективность и воспроизводимость действия этого продукта, продемонстрированную при его регистрации.

Хотя организации и нормативные положения отличаются на глобальном уровне, все они направлены на то, чтобы обеспечить соответствие продуктов, предлагаемых конечному потребителю, этим базовым стандартам.

ЕС использует полную систему, которая представляет собой комбинацию GMP, включая аттестованные процессы и спецификации материалов, вместе с методами производства, которые обеспечивают качество конечного продукта. Контроль (тестирование) в процессе производства, а также проверка партий готового продукта дают дополнительные гарантии качества IVMP. Тестирование на безопасность проводится по принципам GLP, а тестирование на эффективность в полевых условиях по принципам GCP. США определяют приемлемые производственные процессы в схеме производства и подробном описании производственного предприятия (графические планы и текстовые пояснения к ним), а для достижения этой цели опираются на инспекционные проверки и

подтверждающее тестирование. Хотя обе системы различны, они были разработаны для того, чтобы обеспечить выпуск и поставку потребителю только чистых, безопасных, мощных и эффективных биопрепаратов.

В дополнение к данным, представленным заявителем, в комплект документов (досье) заявки на получение регистрационного удостоверения ЕС должны быть включены отчёты экспертов. Каждый главный раздел досье ЕС, включая аналитический раздел, а также разделы по безопасности и эффективности, должен пройти рецензирование независимым экспертом. Оценка эксперта включена в пакет документов по выдаче регистрационного удостоверения. В системе регистрации USDA нет такой системы стороннего анализа за исключением некоторых продуктов, произведённых методами биотехнологии.

Между ЕС и США имеется много процедурных различий. По возможности, необходимо провести согласование между этими двумя системами в распознавании эквивалентности тестов и процедур по оценке вакцин и обеспечению качества, безопасности и эффективности продуктов. Соглашения о взаимном признании (MRA), охватывающие ветеринарные биопрепараты, были подписаны между ЕС и Австралией, а также между ЕС и Новой Зеландией. Эти MRA теперь находятся в стадии эксплуатации. Прогресс в заключении MRA между ЕС и США по ветеринарным биопрепаратам развивается медленнее и, вероятно, займёт больше времени.

С. РОЛЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

В большинстве стран имеется ряд официальных документов, регулирующих продажу и использование ветеринарных биопрепаратов. Почти все эти документы предусматривают «минимальные требования» к качеству, безопасности и эффективности ветеринарных биопрепаратов (главным образом, вакцин), которые должны быть протестированы в независимых лабораториях, обычно под государственным контролем. Эти документы и тесты могут различаться между странами. Они включают затраты и ограничения для производителей, пользователей и лиц, проводящих анализы.

Многие из вакцин, описанных в этом Руководстве по диагностическим тестам и вакцинам для наземных животных, произведены и/или используются в таких странах, где в настоящее время не применяются столь же строгие режимы регистрации и тестирования, как те, что описаны в этой главе. Однако, полезно иметь осведомлённость о нормативных требованиях, действующих в разных регионах и, следовательно, о тестировании и инспекционном контроле, которые, вероятно, связаны с производством и продажей ветеринарных биопрепаратов.

Идея о согласовании этого тестирования с целью упрощения и ограничения затрат в региональном или даже во всемирном масштабе не нова, и во многом была реализована за последние 20 лет. Цель этого раздела заключается в том, чтобы провести обзорный анализ текущей ситуации, рассматривая роль международных организаций в нормативно-правовом регулировании ветеринарных вакцин.

В этом разделе термин «международная организация» относится к организациям, деятельность которых направлена на охрану здоровья животных во всемирном масштабе (МЭБ, ФАО [Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН] и ВОЗ).

1. Роль МЭБ (Всемирной организации по охране здоровья животных)

МЭБ было основано в Париже в 1924 году, как Всемирная организация по охране здоровья животных, и в 2016 году в состав МЭБ входили 180 государств-членов. Основные цели МЭБ таковы: обеспечивать прозрачность в глобальной ситуации с заболеваниями животных и зоонозными инфекциями, собирать, анализировать и распространять научную ветеринарную информацию, проводить экспертизу и поощрять

международную солидарность в борьбе с заболеваниями животных в пределах своего мандата в соответствии с соглашением по санитарным и фитосанитарным мерам (соглашение SPS) Всемирной торговой организации (ВТО), защищать мировую торговлю, публикуя гигиенические нормативы для международной торговли животными и продуктами животноводства, улучшать правовые рамки и ресурсы национальных ветеринарных служб, обеспечивать лучшие гарантии безопасности продуктов животноводства и поддерживать защиту животных через научно-обоснованные подходы (Trusczynski & Blancou, 1992).

В рамках МЭБ существуют четыре комиссии специалистов: комиссия по стандартам здоровья для наземных животных, которая имеет дело с международным ветеринарным кодексом, комиссия по биологическим стандартам, научная комиссия по заболеваниям животных и комиссия по стандартам здоровья для водных животных (включая болезни моллюсков и ракообразных). Кроме того, имеются три рабочих группы: рабочая группа по болезням в дикой природе, рабочая группа по безопасности пищевых продуктов животноводства и рабочая группа по защите прав животных.

Из всех комиссий специалистов наиболее тесно связана со стандартизацией комиссия по биологическим стандартам. Эта Комиссия устанавливает стандарты для диагностических методов (включая диагностические препараты) и для вакцин. Её сфера полномочий отражает обязанность комиссии участвовать в стандартизации биологических продуктов, включая вакцины, используемые в профилактических целях. Комиссия по биологическим стандартам отвечает за подготовку издания МЭБ «Руководство по диагностическим тестам и вакцинам для наземных животных» и организацию референтных лабораторий для многих болезней, перечисленных в Списке МЭБ.

Однако предварительным условием для полной стандартизации тестирования вакцин является разработка необходимых стандартов. Мы выражаем надежду на то, что цели стандартизации и широкой доступности стандартов могут быть достигнуты, благодаря участию референтных лабораторий МЭБ. Функции и ответственность экспертов, работающих более чем в 260 референтных лабораториях МЭБ, включают создание центра повышения квалификации по целевой деятельности, стандартизацию методов, приготовление, хранение и распределение стандартных антисывороток, антигенов и других реактивов.

На определённом этапе разработок по контролю и согласованию стандартов для ветеринарных вакцин можно подключить семь центров, сотрудничающих с МЭБ: партнёрский центр по лекарственным продуктам ветеринарного назначения в Фужере (Франция), партнёрский центр по твердофазному ИФА (твёрдофазному иммуоферментному анализу) и молекулярным методикам для диагностики заболеваний животных в Вене (Австрия), партнёрский центр по диагностике и борьбе с заболеваниями животных, а также по оценке связанных с этим ветеринарных продуктов в Азии в Токио (Япония), партнёрский центр по диагностике заболеваний животных и оценке американских вакцин в Эймсе (США), партнёрский центр по разработке и производству вакцин, фармацевтических продуктов и ветеринарных диагностических систем методами биотехнологии, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Гавана (Куба), партнёрский центр по контролю качества ветеринарных вакцин, panaфриканский центр ветеринарных вакцин (Эфиопия) и партнёрский центр по аттестации, оценке качества и контролю качества диагностических анализов и вакцин против везикулярных болезней в Европе, Centre d'Etudes et de Recherches Vétérinaires et Agrochimiques de Ukkel (Бельгия).

В 1994 году после обсуждений с Международной технической консультацией по регистрации ветеринарных лекарственных средств (ITCVDR), МЭБ учредило специальную рабочую группу по согласованию лекарственных средств ветеринарного

назначения, которая стала первым шагом на пути к созданию VICH (международного сотрудничества по согласованию технических требований при регистрации ветеринарных продуктов) (см. раздел С.4 ниже).

В мае 2003 года международный комитет МЭБ (теперь всемирная ассамблея) принял резолюцию, озаглавленную «Процедура МЭБ по аттестации и сертификации диагностических анализов (методов тестирования) для инфекционных заболеваний животных». Эта резолюция требует, чтобы генеральный директор МЭБ создал условия для организации регистра МЭБ по анализам с заданным уровнем надёжности. В качестве критерия аттестации должна быть использована пригодность для использования по назначению.

2. Роль продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН

Организация по продовольствию и сельскому хозяйству (ФАО) в рамках ООН, учреждённая в 1945 году, отвечает за развитие сельского хозяйства и производство пищевых продуктов. Отдел ветеринарии и животноводства («AGA») в структуре департамента сельского хозяйства занимается развитием поголовья сельскохозяйственных животных и включает службу охраны здоровья животных («AGAH»), основная роль которой заключается в том, чтобы помогать государствам-членам в борьбе с заболеваниями животных для улучшения производства животноводческой продукции, что является неотъемлемым компонентом общего социального, экономического и сельскохозяйственного развития. Участие ФАО в тестировании ветеринарных биопрепаратов реализуется, прежде всего, через систему технической помощи государствам-членам в налаживании и осуществлении независимого контроля качества вакцин и других биопрепаратов. Одним из примеров помощи ФАО Африканскому Союзу (АС) является внедрение системы континентального тестирования ветеринарных вакцин, особенно против чумы крупного рогатого скота и против контагиозной плевропневмонии крупного рогатого скота, в panaфриканском центре ветеринарных вакцин (PANVAC). По запросу государств-членов ФАО также уполномочивает инициативы, направленные на обеспечение качества вакцин и других биопрепаратов, на консультации экспертов по этому вопросу, на публикации руководств по производству и контролю качества вакцин. Кроме того, по запросу возможно вмешательство в эту деятельность двух вспомогательных служб, а именно, Кодекса качества пищи (Codex Alimentarius) и Отделения ядерных методологий в производстве пищевых продуктов и сельском хозяйстве. Работой последней структуры совместно управляют ФАО и Международное агентство по атомной энергии (МАГАТЭ), базирующееся в Вене (Австрия). В рамках этой структуры есть отделения животноводства и охраны здоровья животных, которые помогают ветеринарным службам и научно-исследовательским институтам в развивающихся странах адаптировать и использовать в своей работе методы радиоиммуноанализа (РИА) и ИФА. В связке с этой активностью действует схема обеспечения качества, в соответствии с которой лаборатории, получающие от ФАО/МАГАТЭ наборы для твердофазного ИФА, обязаны регулярно проводить мониторинг по внутреннему контролю качества и периодически (один или два раза в год) тестировать партии неизвестных образцов, передавая результаты в МАГАТЭ. Конечная цель – убедить все заинтересованные стороны в том, что результаты, полученные при использовании таких стандартизированных и аттестованных на международном уровне наборов, уверенно можно воспринимать как корректные.

3. Роль Всемирной организации здравоохранения

В настоящее время ВОЗ непосредственно не участвует в деятельности по подготовке эталонных международных препаратов (т.е., антигенов или антител), которые предназначены только для ветеринарного применения, но в своё время разработала и до

сих пор сохраняет в Национальном институте биологических стандартов и контроля, Поттерс Бар (Великобритания) некоторые материалы, связанные исключительно с ветеринарными болезнями (например, живая вакцина против ньюкаслской болезни (атипичной чумы птиц), сыворотка классической чумы свиней). ВОЗ хочет сохранить свою роль в этой области в тех случаях, когда эталонные ветеринарные препараты и руководящие документы имеют прямое отношение к здоровью человека (совместная экспертная комиссия ФАО/ВОЗ по бруцеллёзу, 1986; Meslin *et al.*, 1996; экспертная комиссия ВОЗ по биологической стандартизации, 1992; экспертная комиссия ВОЗ по бешенству, 1992). Это включает зоонозные и потенциально зоонозные факторы и относится к другим возбудителям инфекций животного происхождения, которые могут быть потенциальными загрязнителями биологических продуктов независимо от того, являются ли они вакцинами, полученными из клеточных культур, или органами для ксенотрансплантации. На совещании экспертной комиссии по биологической стандартизации в октябре 1998 года был проведён анализ в действующих в настоящее время международных стандартов и эталонных препаратов для ветеринарной медицины, в результате которого был предложен список кандидатов на прекращение производства, замену и переработку (совместная экспертная комиссия ФАО/ВОЗ по бруцеллёзу, 1986). Однако экспертная комиссия решила задержать действия по подготовке эталонных ветеринарных материалов, ожидая оценки от ВОЗ и её партнеров в ветеринарной сфере относительно потребности в этих разных биологических продуктах. Кроме того, в оценке также нуждается нынешняя актуальность некоторых препаратов, особенно ветеринарных вакцин против известных зоонозов (например, сибирской язвы, бруцеллёза) утверждённых и/или пересмотренных в 1960-е и 1970-е годы.

Формат перечня требований к биологическим веществам, опубликованного в виде приложения к каждому отчёту экспертной комиссии по биологической стандартизации, был пересмотрен в 1998 году и, благодаря большей прозрачности, должен облегчить извлечение информации.

4. Роль VICH

4.1. Что такое VICH?

4.1.1. Краткое описание VICH

VICH представляет собой трехстороннюю программу (ЕС-Япония-США), направленную на согласование технических требований к регистрации ветеринарных продуктов. Полное название этой программы – Международное сотрудничество по согласованию технических требований к регистрации лекарственных продуктов ветеринарного назначения. Деятельность VICH официально началась в апреле 1996 года.

4.1.2. Вводная информация и история

Инициатива по началу процесса согласования появилась в 1983 году, когда состоялась первая международная техническая консультация по регистрации лекарственных средств ветеринарного назначения (ITCVDR). С тех пор была разработана серия правительственных и отраслевых инициатив, кульминацией которых стало формирование VICH.

Кодекс качества пищи (Codex Alimentarius) сформировал комиссию по остаткам ветеринарных лекарств в пищевых продуктах в 1985 году. Стандартные требования по регистрации ветеринарных продуктов были приняты в Европе в 1981 году.

В прошлом десятилетии административное управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов и Европейская комиссия проводили регулярные двухсторонние совещания по обсуждению сферы общих

интересов. Это включало обмен руководящими указаниями для взаимных консультаций.

Первая международная конференция по согласованию технических требований к регистрации фармацевтических препаратов для человека (ICH) была проведена в Брюсселе в ноябре 1991 года. В работе этого совещания участвовали представители контрольно-надзорных органов и отраслей промышленности из США, ЕС и Японии, которые рассматривали вопросы, связанные с требованиями к качеству, безопасности и эффективности в этих трёх регионах.

Совещания по согласованию ветеринарных биопрепаратов были проведены в Плурфрагане, Франция, в январе 1992 года, в Арлингтоне, США, в 1994 году и в Сингапуре в 1995 году.

В январе 1993 года был опубликован документ по материалам дискуссии GHOST (Глобальная гармонизация стандартов) от имени организации FEDESA³. В этом документе была изложена программа международного согласования требований к регистрации ветеринарных фармацевтических и биологических препаратов.

В 1994 году после обсуждений на ITCVDR и конференций МЭБ в рамках МЭБ была создана рабочая группа по согласованию ветеринарных лекарственных продуктов.

4.1.3. Создание и сфера деятельности VICH

Подготовительная работа по учреждению VICH была проведена этой рабочей группой МЭБ. В 1994 и 1995 году, были проведены два совещания с обсуждением сферы согласований в области ветеринарии, на которых также были рассмотрены вопросы членства и задачи VICH.

По вопросу стандартов пищевой безопасности было решено, чтобы программа VICH дополняла работу Codex Alimentarius и JECFA⁴. Проблемы, относящиеся к GLP и GMP, которые уже были предметом взаимных соглашений, как правило, не должны входить в сферу компетенции VICH. Адекватными для рассмотрения в рамках VICH были сочтены проблемы, связанные с биопрепаратами.

Основой для выбора приоритетных тем, подлежащих рассмотрению в рамках VICH, стал отчётный документ по итогам обсуждения, подготовленный COMISA для организационного комитета. Этот отчёт:

- оценивает те руководящие указания ICH, которые можно было бы адаптировать к программе VICH;
- подробно определяет категории, не согласованные между ЕС, США и Японией, а также представляет серию «документ-концепций» по ключевым темам; и
- выдвигает на первый план предварительные предложения по приоритетным темам.

По завершении всех инновационных работ организационный комитет VICH в апреле 1996 года провёл своё первое совещание, на котором были согласованы членство, рабочие процедуры, и утверждена рабочая программа.

4.1.4. Основные задачи VICH

Основные задачи VICH ориентированы в том же направлении, что и задачи ICH:

³ FEDESA: Fédération Européenne de la Santé Animale (Европейская федерация здравоохранения животных. В 2002 году, FEDESA изменила своё название на Международную федерацию здравоохранения животных (IFAH).

⁴ JECFA: Совместная экспертная комиссия FAO/ВОЗ по пищевым добавкам.

- Определить и обеспечить выполнение согласованных нормативных требований к лекарственным продуктам ветеринарного назначения в регионах VICH, которые соответствуют стандартам высокого качества, безопасности и эффективности, а также сводят к минимуму использование подопытных животных и затраты на разработку продуктов.
- Заложить основу для более широкого международного согласования регистрационных требований.
- Контролировать и поддерживать существующие руководящие указания VICH, обращая особое внимание на рабочую программу международной конференции по согласованию технических требований к регистрации фармацевтических препаратов для человека (ICH), и, при необходимости, обновлять эти руководящие указания VICH.
- Обеспечивать эффективные процессы для поддержания и мониторинга последовательной интерпретации требований после выполнения руководящих указаний VICH.
- Посредством конструктивного диалога между регулирующими органами и индустрией обеспечивать техническое руководство, позволяющее реагировать на возникновение значительных глобальных проблем, и вести научные разработки, которые способны повлиять на нормативные требования в регионах VICH.

4.1.5. Прогресс в достижении целей VICH

- Применительно к иммунологическим средствам ветеринарного назначения действует программа согласования во многих областях, включая исследования по безопасности для целевых животных, реверсию вирулентности и тестирование на *Mycoplasma*. До настоящего времени разработано совсем немного руководящих указаний VICH по ветеринарным биопрепаратам, поэтому стоит подчеркнуть трудности в достижении согласия по ветеринарным биопрепаратам между этими тремя регионами.
- Приняты только два руководства VICH по ветеринарным биопрепаратам, посвящённых тестированию на остаточный формальдегид (принято в мае 2003 года) и тестированию на остаточную влажность (также принято в мае 2003 года). Кроме того, принято несколько других руководств, относящихся к ветеринарным биопрепаратам и другим лекарственным продуктам ветеринарного назначения.

После глубоких размышлений всех участников VICH под покровительством МЭБ во время открытой конференции «VICH3», проведенной в Вашингтоне в мае 2005 г., была публично запущена вторая фаза VICH на 2006-2010 годы.

Дополнительная информация доступна на сайте <http://vich.eudra.org>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время есть чёткое намерение достигнуть большего международного согласования нормативных требований в отношении ветеринарных биопрепаратов (Vannier *et al.*, 1997). Уже был достигнут прогресс на уровне международных организаций по обеспечению честной конкуренции в сфере маркетинга ветеринарных продуктов. Хотя прежние усилия международных организаций не позволили достичь такого уровня согласования, который был бы достаточен для облегчения международной торговли, они заложили основу для нынешних усилий в этом направлении. Органы государственной власти признают преимущества согласования и в настоящее время перестраивают свою работу в этом направлении.

Усилия международных организаций привели к тому, что согласование стало достижимым, и позволили организовать процесс уверенного движения в этом направлении. Успех в достижении этой цели будет зависеть от готовности органов государственной власти сотрудничать и идти на необходимые компромиссы для разрешения трудных научных и политических проблем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ANON (1960). The Pharmaceutical Affairs Law. Japan Law No. 145 in 1960, as amended on 26 June 1996. Pharmaceutical Affairs Law, Enforcement Ordinance and Enforcement Regulations, Yakugyo Jiho, Japan, 2–91 (in Japanese and English).

ANON (2002a). The Minimum Requirements for Biological Products for Animal Use. Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries Notice No. 1567 in 2002, as amended ON 3 May 1993. Japan Association of Veterinary Biologics, Tokyo, Japan, 1–680 (in Japanese).

ANON (2002b). The Assay Standard for Biological Products for Animal Use. Ministry of agriculture, Forestry and Fisheries Notice No. 1568 in 2002, as amended at 25 September 1997. Japan Association of Veterinary Biologics, Tokyo, Japan, 1–507 (in Japanese).

ARTIGES A. (1997). The role of the pharmacopoeias. *In: Veterinary Vaccinology*, Pastoret P.P., Blancou J., Vannier P. & Verschuere C., eds. Elsevier Science, Amsterdam, the Netherlands, 674–679.

BRUNKO P. (1997). Procedures and technical requirements in the European Union. *In: Veterinary Vaccinology*, Pastoret P.P., Blancou J., Vannier P. & Verschuere C., eds. Elsevier Science, Amsterdam, the Netherlands, 705–717.

CODE OF FEDERAL REGULATIONS (2006). Animals and Animal Products, Title 9, Parts 1–199. The Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration. US Government Printing Office, Washington DC, USA.

EUROPEAN UNION (1999). The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Eudralex, Vols 4–9. Office Publications of the European Communities, Luxembourg.

JOINT FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO)/WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) EXPERT COMMITTEE ON BRUCELLOSIS (1986). Sixth Report. WHO Technical Report Series No. 740, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 132 pp.

MAKIE H. (1998). The activities of veterinary vaccine control laboratories. *Rev. sci. tech. Off. Int. Epiz.*, **17**, 578–584.

MESLIN F.-X., KAPLAN M.M. & KOPROWSKI H. (1996). Laboratory Techniques in Rabies. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 476 pp.

TRUSZCZYNSKI M. & BLANCOU J (1992). The role of the Office International des Epizooties in the standardisation of biologicals. *In: Symposium on the First Steps Towards an International Harmonization of Veterinary Biologics and Free Circulation of Vaccines within the EEC*, Ploufragan, 1992. *Dev. Biol. Stand.*, **79**, 95–98.

VANNIER P., TRUSZCZYNSKI M. & ESPESETH D. (1997). Implementing International harmonisation. *In: Veterinary Vaccinology*, Pastoret P.P., Blancou J., Vannier P. & Verschueren C., eds. Elsevier Science, Amsterdam, the Netherlands, 712–717.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDISATION (1992). Forty-second Report. WHO Technical Report Series No. 822, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 84 pp.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) EXPERT COMMITTEE ON RABIES (1992). Eighth Report. WHO Technical Report Series No. 824, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 75 pp.
