

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (ФГБУ  
«НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено  
Решением Ученого совета  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России  
«11» апреля 2023 года (протокол № 3)

**Методические рекомендации**  
**«Рекомендации для обеспечения качества, безопасности и эффективности**  
**комбинированных вакцин на основе дифтерийного и столбнячного**  
**анатоксинов в странах ЕАЭС»**

Москва 2023 г.

## СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Ответственный исполнитель:

Ведущий эксперт лаборатории анатоксинов и  
антитоксических препаратов Испытательного  
центра экспертизы качества МИБП

Е.И. Комаровская

Исполнители:

Главный эксперт управления экспертизы  
противовирусных МИБП Центра экспертизы и  
контроля МИБП

Д.В. Горенков

Начальник управления экспертизы  
противобактериальных МИБП  
Центра экспертизы и контроля МИБП

Ю.И. Обухов

Начальник лаборатории анатоксинов и  
антитоксических препаратов Испытательного  
центра экспертизы качества МИБП,  
канд. мед. наук

О.В. Перелыгина

Начальник управления экспертизы  
противовирусных МИБП Центра экспертизы и  
контроля МИБП, д-р мед. наук

А.А. Солдатов

## СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	270
ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	272
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	274
СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ.....	275
ВВЕДЕНИЕ.....	276
1 Требования к производству и качеству дифтерийной, столбнячной и комбинированных вакцин.....	279
1.1 Международные наименования и сокращения.....	279
1.2 Описание международных наименований.....	279
1.3 Международные эталонные материалы.....	279
1.4 Производственный процесс.....	280
1.5 Контроль производства вакцин.....	280
1.6 Контроль готового продукта.....	288
1.7 Фасовка и ёмкости.....	293
1.8 Контроль готовой формы.....	293
1.9 Стабильность, хранение и срок годности.....	294
2 Доклиническая оценка комбинированных вакцин на основе DT.....	295
2.1 Введение.....	295
2.2 Характеристика отдельных вакцин перед приготовлением.....	298
2.3 Характеристика отдельных вакцин в комбинированной вакцине.....	298
2.4 Оценка иммуногенности на моделях животных.....	299
2.5 Доклинические исследования безопасности.....	300
2.6 Токсикологические исследования.....	301
3 Клинические исследования оценки комбинированных вакцин на основе DT...	302
3.1 Введение.....	302
3.2 Программы клинических исследований.....	305
3.3 Оценка иммуногенности у человека.....	312
3.4 Оценка безопасности.....	324
3.5 Постмаркетинговые исследования.....	325
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	327

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

- Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of diphtheria vaccines. (WHO Technical Report Series, No. 980), Annex 4.
- Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of tetanus vaccines (adsorbed). (WHO Technical Report Series, No. 980), Annex 5.
- Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of DT-based combined vaccines. (WHO Technical Report Series, No. 980), Annex 6.
- Recommendations for whole-cell pertussis vaccine. (WHO Technical Report Series, No. 941).
- Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines. (WHO Technical Report Series, No. 979).
- Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant hepatitis B vaccines. (WHO Technical Report Series, No. 978).
- Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. (WHO Technical Report Series, No. 978).
- Recommendations for the production and control of poliomyelitis vaccine (inactivated). (WHO Technical Report Series, No. 910).
- Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. (WHO Technical Report Series, No. 897).
- Recommendations for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines (WHO Technical Report Series, No. 927).
- Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines. World Health Organization, 2013 (document WHO/IVB/11.11).
- WHO Expert Committee on Biological Standardization. Technical Report Series. 17th report: WHO TRS No 800: 1990. Annex 2. Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines.
- Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines, Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 878.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты), часть вторая. Издание ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2013.
- Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.

– WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. (WHO Technical Report Series, No. 927);

– Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations (WHO Technical Report Series, No. 924 12)

## ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Антиген	- чужеродное вещество, которое при введении в организм вызывает специфический иммунный ответ
Бустерная доза	- дополнительная доза вакцины, вводимая после первичного курса иммунизации для повышения иммунного ответа
Догоняющая (наверстывающая) вакцинация	- введение вакцин людям, которые не сделали прививку в рекомендованные сроки. Она может быть проведена ребенку или взрослому, который ранее не был вакцинирован или пропустил запланированную прививку или не завершил необходимую серию из нескольких прививок
Иммунный ответ	- измеряемая реакция организма человека или животного на введение антигена, выражающаяся в формировании иммунитета в отношении этого или родственных ему по структуре антигенов
Иммуногенность	- способность препарата вызывать иммунный ответ
Иммунологическая компетентность	- способность организма дать иммунный ответ
Иммунологическая память	- существование иммунной защиты против специфического возбудителя спустя много лет после перенесенного заболевания
Иммунологические реакции	- процессы, происходящие при взаимодействии антигена с антителом
Клеточный иммунитет	- разновидность иммунного ответа при ведущей роли активированных (сенсibilизированных) Т-лимфоцитов
Комбинированная (ассоциированная или поливалентная) вакцина	- вакцинный препарат, который содержит несколько антигенов, обеспечивающих формирование иммунитета против нескольких заболеваний одновременно
Конечный (готовый) продукт	- продукт, прошедший все стадии производства, включая фасовку, маркировку и упаковку

Конъюгированная вакцина	- вакцина, иммуногенность которой повышена путем присоединения полисахаридов капсулы бактериальной клетки к белковым носителям
Нормативная документация	- комплекс документов, устанавливающих требования к готовому препарату, его изготовителю, контролю, условиям хранения, транспортирования и применения
Пострегистрационный надзор за качеством препарата	- мероприятия по контролю безопасности, активности и эффективности препарата после его регистрации и при его использовании в практике здравоохранения
Протективные антигены	- антигены возбудителей инфекционных болезней, иммунный ответ на которые обеспечивает защиту от данного заболевания или его тяжелых форм
Рандомизированное контролируемое исследование	- эксперимент, в котором единицы наблюдения (испытуемые субъекты или объекты) распределяются по опытной и контрольной группам случайным методом
Реактогенность препарата	- способность препарата (вакцины) вызывать при введении в организм какие-либо нарушения состояния здоровья
Ревакцинация Бустерная иммунизация	син. - повторное введение вакцины в отдаленные после первичной вакцинации сроки для поддержания активности, напряженности иммунитета
Серия препарата	- совокупность образцов препарата, полученных в результате одного технологического процесса
Средняя геометрическая (величина)	- усредненная величина, вычисляемая только для положительных величин путем получения их логарифмов, вычисления средней арифметической, а затем превращения в антилогарифм (применимо при вычислении средней геометрической величины титров антител)

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ДА / D	- дифтерийный анатоксин
ЕАЭС	- Евразийский экономический союз
ИПВ / IPV	- инактивированная полиомиелитная вакцина
КИ	- Клеточный иммунитет
МЕ	- международная единица
МС	- Международный биологический стандарт
СА / T	- столбнячный анатоксин
aP	- бесклеточная (ацеллюлярная) коклюшная вакцина
GMC	- средняя геометрическая концентраций
GMP	- Надлежащая производственная практика
GMT	- средняя геометрическая величина титров (антител)
HBsAg	- поверхностный антиген вируса гепатита В
HepB	- гепатит В
Hib	- Вакцина против Haemophilus influenzae type b (гемофильной инфекции)
L+/100	- Наименьшее разведение токсина, которое в смеси с 0,01 МЕ стандартной сыворотки вызывает гибель 50% животных в течение 4 суток
Lf	- единица флокуляции
NIBSC	- Национальный институт биологических стандартов и контроля
PRP	- полирибозилрибитолфосфат
PT	- коклюшный токсин
wP	- цельноклеточная коклюшная вакцина



## **СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ**

Данный документ содержит рекомендации по формированию материалов раздела по доклиническим и клиническим исследованиям, которые должны быть включены в досье, представляемое для регистрации комбинированных вакцин на основе дифтерийного и столбнячного анатоксинов. Положения настоящих рекомендаций определяют требования для характеристики производственного процесса получения комбинированных вакцин, порядка проведения доклинических и клинических исследований при регистрации комбинированных вакцин на основе дифтерийного и столбнячного анатоксинов на таможенной территории Евразийского экономического союза (далее – Союз).

Настоящие методические рекомендации не являются нормативным правовым актом.

## ВВЕДЕНИЕ

Комбинированными вакцинами называют вакцины, содержащие два или более антигена, объединенных в процессе производства. Комбинированные вакцины предназначены для защиты от более чем одного инфекционного заболевания или от инфекционного заболевания, вызываемого различными типами или серотипами одного и того же возбудителя.

В 1920-х годах XX века были объединены в одну вакцину дифтерийный анатоксин (ДА / D) и столбнячный анатоксин (СА / Т), в середине 1940-х годов с вакциной против коклюша цельноклеточной (wP), и все три компонента были адсорбированы на соль алюминия (DTwP). В 1981 г. в Японии была разработана первая бесклеточная (ацеллюлярная) вакцина против коклюша (aP). Вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом постепенно стали использовать в качестве альтернативы вакцинам, содержащим цельноклеточный коклюшный компонент (DTaP).

Современные вакцины на основе DTwP или DTaP могут также включать антиген гепатита В (HepB) поверхностный (HBsAg) и / или комбинации одного или нескольких *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) конъюгатов – Hib(conj), инактивированные полиомиелитные компоненты (IPV), например, DTwP-HepB-Hib (Serum Institute of India, Ltd), DTaP-Hib-HepB-IPV (Sanofi Pasteur, Ltd). Существуют также комбинированные вакцины на основе DT без компонентов коклюша, например, DT-HepB (Комбиотех, Россия), DT-IPV (Sanofi Pasteur, Ltd). Таким образом, комбинированные вакцины на основе DT обычно включают антигены, полученные как из бактерий, так и из вирусов.

Вакцины различаются по составу и количественному содержанию антигенов в соответствии с предполагаемой возрастной группой для применения (младенцы, дети младшего возраста, дети старшего возраста, подростки или взрослые).

Вакцины, которые могут обеспечить защиту от нескольких инфекционных заболеваний, позволяют упростить программы вакцинации, повысить их приемлемость для родителей и вакцинируемых, увеличить охват вакцинацией. Обеспечение качества комбинированных вакцин на основе DT достигается при соблюдении следующих условий:

– разработка оптимального состава препарата (включая выбор совместимых адъювантов) и условий получения готовой формы препарата, позволяющих получение вакцин, индуцирующих/обеспечивающих формирование защитного иммунитета, с низкой реактогенностью и стабильностью при предполагаемом применении;

– возможность использования методов контроля, первоначально разработанных для монокомпонентных вакцин;

– возможность использования эталонных материалов для оценки комбинированных вакцин, применяемых для монокомпонентных вакцин;

– обоснование соответствующих критериев контроля качества и стабильности.

Доклинические исследования новой комбинированной вакцины на основе DT проводятся в соответствии с рекомендациями для доклинических исследований вакцин. При этом особое внимание следует уделять выбору животных моделей, используемых для оценки клинической иммуногенности, эффективности и реактогенности готовой формы вакцины.

Особенностью клинических исследований комбинированных вакцин является оценка реактогенности в условиях введения нескольких антигенов одновременно в одной инъекции, а также вероятность клинически значимого снижения или увеличения иммунного ответа на один или несколько антигенов при их введении в составе комбинированного препарата, в сравнении с моновакцинами или вакцинами с уменьшенным содержанием антигенов. Подобные взаимодействия по природе часто иммунологические, но проблемы также могут быть вызваны химическими или физическими взаимодействиями между различными компонентами вакцины. Например, они могут быть конкурентными для мест адсорбции адъюванта. Включение в состав комбинированной вакцины конъюгированного полисахарида иногда сопровождается выработкой низких уровней антител в сравнении с инъекциями моновакцин, вводимых или одновременно или отдельно во времени. Кроме того, иммунологическая интерференция, приводящая к более низкому ответу антител на конъюгированный антиген, может возникать, когда более одного конъюгата включают в одну и ту же

комбинированную вакцину, или когда комбинированную вакцину, содержащую конъюгат, вводят совместно с другими конъюгированными вакцинами.

Комбинированные вакцины представляют собой сложные смеси антигенов, консервантов, адъювантов и стабилизаторов и, кроме того, могут содержать загрязняющие вещества, полученные при ферментации, из клеточных культур и других производственных процессов. С увеличением количества компонентов, которые должны быть включены в комбинацию, возникает проблема вводимого объема. В этом контексте необходимо проводить исследования по уменьшению количества какого-либо антигена в данной вакцине.

Качество всех компонентов конечного препарата, образующего комбинированную вакцину, должно соответствовать спецификациям соответствующих монографий фармакопеи, и окончательный препарат вакцины должны соответствовать требованиям соответствующих общих и специфических монографий.

## 1 Требования к производству и качеству дифтерийной, столбнячной и комбинированных вакцин

### 1.1 Международные наименования и сокращения

Международные названия и аббревиатуры комбинированных вакцин должны соответствовать примерам, представленными в п. 1.2. В данном случае международные названия должны соответствовать структуре примеров. Подходящее название должно быть эквивалентом международного имени на языке страны происхождения.

### 1.2 Описание международных наименований

Расшифровка определения комбинированной вакцины должна основываться на примерах, представленных ниже, например:

– DTwP-НерВ представляет собой комбинированную адсорбированную вакцину, состоящую из дифтерийного анатоксина, столбнячного анатоксина, цельноклеточной вакцины против коклюша и очищенного поверхностного антигена вируса гепатита В;

– DTaP-НерВ-IPV-HibX или DTaP-НерВ-IPV+HibX представляет собой комбинированную адсорбированную вакцину, состоящую из дифтерийного анатоксина, столбнячного анатоксина, ацеллюлярного коклюшного компонента (ацеллюлярной коклюшной вакцины), очищенного поверхностного антигена вируса гепатита В, инактивированных антигенов вируса полиомиелита и *Haemophilus influenzae* типа b (Х-) конъюгат. Препарат может представлять собой смесь всех компонентов или может быть представлен компонентом *Haemophilus influenzae* в отдельной емкости, содержимое которой смешивается с другими компонентами непосредственно перед применением.

### 1.3 Международные эталонные материалы

Международные биологические стандарты (МС) – это вещества, классифицируемые как «биологические», которые предназначены для того, чтобы результаты биологических или иммунологических исследований были выражены в одних и тех же единицах (Международные единицы – МЕ) во всех странах мира.

Значение МЕ присваивает Всемирная организация здравоохранения, после завершения международных коллаборативных исследований.

Международные биологические стандарты служат первичным эталоном для калибровки национальных или внутренних рабочих референс-препаратов.

Международных стандартов специально для комбинированных вакцин не существует, и активность каждого компонента выражают в международных единицах путем сравнения с эталонными материалами, откалиброванными по МС для отдельных компонентов.

Список международных стандартов ВОЗ доступен на сайте Национального института биологических стандартов и контроля (The National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)).

#### 1.4 Производственный процесс

Общие требования к производственному процессу вакцин представлены в документах «Надлежащая производственная практика (GMP)», которые применяются к предприятиям, занимающимся производством комбинированных вакцин.

Национальный регуляторный орган утверждает описание технологического процесса, методы контроля комбинированной вакцины и валидации каждого производственного этапа. Изменения в производственный процесс или методы контроля качества вакцин должны быть утверждены национальным регуляторным органом, до того, как эти изменения будут реализованы.

#### 1.5 Контроль производства вакцин

На всех этапах производства должен осуществляться производственный контроль в соответствии с требованиями для производства моновакцин. Кроме того, для комбинированных вакцин необходимо учитывать представленные ниже особенности.

##### 1.5.1 Выбор штамма, получение токсина

Для получения ДА и СА следует использовать высокотоксигенные штаммы *Corinebacterium diphtheria* и *Clostridium tetani*.

Для производства ДА ВОЗ рекомендует штамм *C.diphtheria* Parke Williams 8. Для получения СА у ВОЗ отсутствуют рекомендации относительно штамма. Многие мировые производители используют штамм Harvard.

Культуры контролируют на чистоту путем микроскопии или посева на соответствующие среды. После получения супернатанта в каждой культуре определяют концентрацию токсина методами *in vivo* и/или *in vitro*.

Согласно рекомендациям ВОЗ для производства ДА активность токсина должна составлять не менее 50 Lf/мл, для СА – не менее 40 Lf/мл (Lf – единица флокуляции).

В соответствии с требованиями РФ для производства ДА активность токсина должна быть не менее 80 Lf/мл, для СА – не менее 15 L+/100 в 1 мл.

#### 1.5.2. Инактивация и очистка токсина

После конверсии токсина в анатоксин проводят проверку на:

– стерильность в соответствии с общими требованиями к стерильности биологических препаратов или с помощью метода, утвержденного национальным органом контроля,

– специфическую безопасность (специфическую токсичность) – оценивают отсутствие остаточной токсичности биологическим методом на морских свинках или кроликах.

Для контроля специфической безопасности очищенного дифтерийного анатоксина в соответствии с рекомендациями ВОЗ не менее чем пяти морским свинкам вводят подкожно не менее 500 Lf в 1 мл. За животными наблюдают в течение 42 суток. Погибших животных подвергают аутопсии с целью выявления характерного признака дифтерийной интоксикации (красные надпочечники). Если в течение всего срока наблюдения ни у одного животного не обнаружены признаки дифтерийной интоксикации и к концу периода наблюдения осталось в живых не менее 80 % животных, анатоксин считается прошедшим испытание и годным для дальнейшего применения. Дополнительно возможно проводить испытания путем внутрикожного введения не менее 20 Lf очищенного анатоксина кроликам или морским свинкам, фиксируя проявления специфической эритемы.

В соответствии с требованиями РФ морским свинкам подкожно вводят не менее 1500 Lf в 1 мл. Период наблюдения составляет 42 суток. За время

наблюдения не должно наблюдаться потери массы тела и гибели животных. В случае гибели одного и более животных от дифтерийной интоксикации очищенный ДА применению не подлежит.

Также ВОЗ допускает применение теста на культуре клеток. При условии, что доказана чувствительность теста, и она не ниже чувствительности теста на морских свинках. Процедура должна быть утверждена национальным органом контроля.

Для контроля специфической безопасности очищенного столбнячного анатоксина в соответствии с рекомендациями ВОЗ не менее чем пяти морских свинкам подкожно вводят 500 Lf /мл очищенного анатоксина. За животными проводят наблюдения в течение 21 дня, ежедневно отмечая наличие или отсутствие клинических признаков специфических параличей. Столбнячный анатоксин считается пригодным к использованию, если за весь период наблюдения ни у одного животного не выявлены симптомы столбняка и к концу периода наблюдения не менее 80 % животных остается в живых.

В соответствии с требованиями РФ пяти морским свинкам вводят подкожно по 1 мл очищенного столбнячного анатоксина, содержащего не менее 1500 Lf. Период наблюдения составляет 42 суток. Критериями пригодности очищенного СА являются отсутствие клинических признаков столбнячной интоксикации, потери массы тела и гибели животных за весь период наблюдения.

– реверсию токсичности – невозможность возврата токсических свойств при длительном хранении. В анатоксинах должны полностью отсутствовать соответствующие токсины. Методы, применяемые для определения очень малых доз токсинов в субстанциях, должны обладать высокой чувствительностью и должны быть утверждены национальным органом-регулятором.

ВОЗ подходящими методами для обнаружения дифтерийного токсина считает внутрикожные пробы на морских свинках, для столбнячного токсина – предпочтительней методы на морских свинках, поскольку мыши менее чувствительны к столбнячному токсину. В основе теста – оценка специфической токсичности после инкубации исследуемого анатоксина в течение длительного периода времени при повышенной температуре. Дифтерийный или столбнячный анатоксины разводят до концентрации как в готовой вакцине, делят на две части.



Одну часть инкубируют при температуре  $(37 \pm 1) ^\circ\text{C}$ , вторую в качестве контроля – при температуре  $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$  в течение 42 суток, затем делают внутрикожные пробы животным. В некоторых странах дополнительно инкубируют при температуре  $34 ^\circ\text{C}$ .

В соответствии с требованиями РФ при испытании дифтерийного анатоксина внутрикожно вводят двум морским свинкам 0,1 мл или одному кролику – 0,2 мл. В течение четырех суток фиксируют состояние животных. В месте введения субстанции должны отсутствовать местные реакции, свидетельствующие о реверсии токсичности. В случае наличия реверсии токсичности, субстанцию бракуют.

При испытании на реверсию токсичности столбнячного анатоксина пяти морским свинкам вводят подкожно 5 мл (по 2,5 мл в оба бока) субстанции. В течение 21 суток после инъекции у животных не должно наблюдаться клинических признаков столбняка.

ВОЗ также считает возможным методом для выявления дифтерийного токсина тест *in vitro* на культурах клеток.

– чистоту антигена – концентрацию (активность) антигена, содержащуюся в одном миллиграмме белкового (недиализуемого) азота. Испытание проводят путем сравнения с Международным стандартом, или с национальным образцом, откалиброванным относительно Международного стандарта: для дифтерийного анатоксина эта величина составляет 1500 Lf, а для столбнячного анатоксина – 1000 Lf на 1 мг белкового азота.

Национальным органом контроля также могут быть определены дополнительные требования к качеству.

### 1.5.3. Приготовление готовой вакцинной массы

Готовую вакцинную массу получают сведением очищенного ДА и СА. Добавляют адъювант, при необходимости консервант и другие компоненты комбинированной вакцины.

В готовом препарате, в случае применения для первичной иммунизации, количество ДА не должно превышать 30 Lf в прививочной дозе (0,5 мл), СА – 25 Lf.

На данном этапе продукт контролируют на:

– стерильность – в соответствии с Общими требованиями к стерильности биологических препаратов или с помощью метода, утвержденного национальным органом контроля.

– специфическую токсичность/безопасность.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ – не менее чем пяти морским свинкам подкожно вводят количество анатоксина, эквивалентное, по меньшей мере, 5 разовым дозам для человека. При испытании адсорбированного дифтерийного анатоксина за животными наблюдают в течение 42 суток, а при испытании адсорбированного столбнячного анатоксина продолжительность наблюдения 21 сутки. Критерии оценки пригодности адсорбированных ДА и СА аналогичны: в течение всего периода наблюдения животные не должны проявлять признаков специфической интоксикации; к концу срока наблюдения должно остаться в живых не менее 80 % животных.

В соответствии с требованиями РФ для испытания адсорбированных ДА и СА пяти морским свинкам вводят подкожно по 10 доз для человека. Продолжительность наблюдения за животными при испытании СА составляет 21 сутки, ДА – 30 суток. Препарат считается прошедшим испытание, если в течение всего периода наблюдения у животных не наблюдалось признаков специфической интоксикации, потери массы тела, все животные остались живы. В случае гибели хотя бы одного животного для каждого вида анатоксина от специфической интоксикации препарат считают не прошедшим испытание. При гибели одного животного от неспецифической причины тест повторяют. В случае повторной гибели от неспецифической причины анатоксин не используют.

– иммуногенную (специфическую) активность - определяют путем сравнения с Международным стандартным образцом адсорбированного дифтерийного анатоксина или с соответствующим национальным стандартом, откалиброванным относительно Международного в МЕ. Испытания по определению специфической активности включают иммунизацию животных с последующим введением провокационных доз токсина, или забор крови для определения уровня антител методами *in vivo* или *in vitro*. Для расчета активности необходимо применять соответствующие статистические методы. Методы и способы интерпретации

получаемых результатов должны быть утверждены национальным органом контроля.

Активность дифтерийного анатоксина должна составлять не менее 30 МЕ прививочной дозе (0,5 мл), столбнячного не менее 40 МЕ в прививочной дозе (0,5 мл).

– рН – концентрация ионов водорода должна составлять 6,0 – 7,0 (по требованиям ВОЗ) или в соответствии с нормами, утвержденными национальным органом контроля.

– концентрацию консерванта – в соответствии с предельными концентрациями и методами, утвержденным национальным органом контроля.

– концентрацию адьюванта – вид адьювантов, степень их чистоты, концентрацию утверждает национальный орган контроля. Обычно применяют соединения алюминия или кальция.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ в прививочной дозе (0,5 мл) концентрация алюминия не должна превышать 1,25 мг, концентрация кальция – 1,3 мг.

В РФ в качестве адьюванта используют гидроокись алюминия. В соответствии с требованиями, концентрация алюминия (III) должна быть не более 1,1 мг/мл.

– количество остаточного свободного инактивирующего агента.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ концентрация формальдегида – не более 0,2 г/л.

В соответствии с требованиями РФ концентрация формальдегида – не более (0,1 г/л).

– степень адсорбции - в соответствии с нормами, утвержденными национальным органом контроля.

Национальным органом контроля также могут быть определены дополнительные требования к качеству.

Дополнительные компоненты вакцины контролируют в соответствии с утвержденными требованиями.

Далее осуществляют розлив. Проводят контроль готового продукта.

#### 1.5.3.1 Консерванты

Если вакцина расфасовывается в многодозовые емкости, то следует добавить подходящий противомикробный консервант. При этом необходимо продемонстрировать, что количественное содержание консерванта в готовом препарате не оказывает негативного влияния ни на один из компонентов вакцины и не вызывает неожиданных побочных реакций у человека. Консервант и его количественное значение в препарате должны быть одобрены национальным регуляторным органом.

В качестве консерванта нельзя использовать фенол, поскольку он отрицательно влияет на антигенную активность ДА и СА. Тиомерсал отрицательно влияет на антигенную активность инактивированной полиомиелитной вакцины. В качестве альтернативы возможно применение 2-феноксиэтанола, однако, его совместимость с антигенами в комбинированной вакцине следует оценивать в каждом конкретном случае. Для предварительной квалификации многодозовых емкостей упаковки следует обратить внимание на совместимость препарата с «политикой использования открытых флаконов» и оценку их стабильности при использовании.

#### 1.5.3.2 Адьюванты

Для обоснования использования адьюванта следует тщательно оценить его влияние на безопасность, иммуногенность и эффективность комбинированной вакцины. Если используются адьюванты, то их количественное содержание и качественные характеристики, обосновывающие их использование в качестве адьюванта и их совместимость с компонентами вакцин в рассматриваемой комбинированной вакцине, должны быть одобрены национальным регуляторным органом.

Адьюванты в комбинированных вакцинах требуют значительного внимания, и производители должны обеспечить уверенность в том, что они адаптированы к каждому отдельному продукту, соответствуют требованиям фармакопеи, что комбинации являются безопасными и не приводят к недопустимой реактогенности. Это включает в себя: (1) демонстрацию совместимости адьюванта / адьювантов со всеми антигенными компонентами, присутствующими в комбинированном продукте; (2) доказательство эффективной адсорбции всех антигенных компонентов, присутствующих в комбинированном продукте, если это

необходимо; (3) демонстрация того, что в течение срока годности продукта не происходит значительной десорбции, если это необходимо; и (4) демонстрация того, что адъювант нетоксичен.

В качестве минеральных носителей обычно используют соединения алюминия. В настоящее время, вакцины могут быть адсорбированы на гидроксиде алюминия, фосфате алюминия, фосфате кальция или других одобренных адсорбентах. «Адсорбенты готовятся в особых условиях, которые придают соответствующую физическую форму и адсорбционные свойства» (Европейская Фармакопея). Однако хорошо известно, что различные процедуры, используемые для создания адъювантного эффекта с помощью алюминия, могут приводить к отклонениям в стабильности или иммуногенности продукта, например, из-за различной адсорбционной способности и десорбции. Различные формы соединений алюминия могут еще больше усугубить проблему. Кроме того, различные производители получают антигены различными способами. Они, в свою очередь, могут индивидуально требовать различных условий создания адъювантности, даже с теми же соединениями алюминия.

Качественные характеристики гидратированного оксида алюминия для адсорбции описаны в Фармакопее ЕАЭС.

Следует отметить, что концентрация алюминия может быть выше в комбинированных вакцинах, чем в монокомпонентных вакцинах, из-за вклада отдельных предварительно адсорбированных компонентов во время их смешивания. Готовая форма вакцины может также содержать смесь адъювантов из отдельных предварительно адсорбированных вакцин. При использовании соединений алюминия в качестве адъювантов концентрация алюминия не должна превышать 1,25 мг на разовую дозу для человека. Для комбинированных вакцин важно определить степень адсорбции каждого из антигенов, их количественные значения высвобождения и стабильности.

В некоторых странах верхние пределы концентрации минеральных носителей установлены в более низких количествах (т.е. менее половины), чем указано выше. Состав вакцины должен быть подобран таким образом, чтобы вакцина оставалась во взвешенном состоянии после встряхивания в течение

времени, достаточного для отбора репрезентативной пробы из первичной упаковки (емкости).

#### 1.6 Контроль готового продукта

Для испытания комбинированных вакцин в целом применяют те же тесты, что и для испытания каждого компонента.

Каждая готовая серия комбинированной вакцины должна быть испытана на стерильность, иммуногенность (специфическую активность), содержание адьюванта, содержание консерванта, рН, специфическую токсичность/безвредность, подлинность компонентов вакцины. А также другие тесты, предусмотренные национальным контрольным органом.

##### 1.6.1 Оценка специфической активности дифтерийного анатоксина

В настоящее время методы определения иммуногенности ДА, применяемые в мире, могут быть разделены на две категории: (1) *in vivo* иммунизация животных с последующим введением токсина и определением защитного действия вакцин, (2) *in vivo / in vitro* иммунизация животных с последующим определением уровня защитных антител в сыворотке крови – серологические методы. В обоих случаях расчет показателя специфической активности проводят по отношению к стандартному образцу, калиброванному в Международных единицах (МЕ) в тесте летального заражения. Результат выражают в количестве МЕ активности, содержащихся в прививочной дозе (0,5 мл).

Метод летального заражения на морских свинках принят в качестве «золотого стандарта». Испытания проводят методом множественных разведений, позволяющим оценить количественно специфическую активность анатоксина в препарате. Допустимо применение упрощенного метода – с одним разведением. Испытание с множественными разведениями применяют для проверки стабильности процесса производства вакцины, а также для калибровки эталонных образцов. Метод с одним разведением наиболее удобен в тех случаях, когда активность вакцины стабильна, а также неизменно и существенно превышает минимум, установленный требованиями ВОЗ.

Для определения специфической активности альтернативным методом, необходимо доказать корреляцию между этим методом и «золотым стандартом» для конкретного продукта.

Для вакцин, используемых при первичной иммунизации, прививочная доза должна иметь активность не менее 30 МЕ (нижний предел доверительного интервала), для вакцин со сниженным содержанием антигенов – не менее 2 МЕ.

Требования по качеству для производства и методам контроля дифтерийной вакцины представлены в Technical Report Series, WHO TRS N°800, WHO TRS N°980, а также в Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines (WHO, 2013) и национальной фармакопее.

#### 1.6.2 Оценка специфической активности столбнячного анатоксина

В настоящее время методы определения иммуногенности СА, применяемые в мире, могут быть разделены на две категории: (1) *in vivo* иммунизация животных с последующим введением токсина и определением защитного действия вакцин, (2) *in vivo / in vitro* иммунизация животных с последующим определением уровня защитных антител в сыворотке крови – серологические методы. В обоих случаях расчет показателя специфической активности проводят по отношению к стандартному образцу, калиброванному в Международных единицах (МЕ) в тесте летального заражения. Результат выражают в количестве МЕ активности, содержащихся в прививочной дозе (0,5 мл).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ в случае применения для первичной иммунизации активность прививочной дозы (0,5 мл) должна быть не ниже 40 МЕ для столбнячного анатоксина в тесте на морских свинках, и не ниже 60 МЕ в тесте на мышах (указаны нижние пределы доверительного 95 % интервала). Для вакцин со сниженным содержанием анатоксинов активность прививочной дозы должна быть не ниже 20 МЕ.

Требования по качеству для производства и методам контроля дифтерийной вакцины представлены в Technical Report Series, WHO TRS N°800, WHO TRS N°980, а также в Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines (WHO, 2013) и национальной фармакопее.

#### 1.6.3 Оценка качества вакцины против коклюша

Иммунизация против коклюша является неотъемлемой частью программ иммунизации во всех регионах мира. Она рекомендуется для всех младенцев и детей, а в некоторых странах также рекомендуется для подростков и взрослых. Цельноклеточные вакцины против коклюша, которые используются более 60 лет,



обеспечивают защиту от коклюша, и до сих пор служат основой глобальной борьбы с коклюшем. В то же время, во многие национальные программы иммунизации успешно внедрены бесклеточные коклюшные вакцины.

Бесклеточные коклюшные вакцины почти всегда вводят в комбинации с вакцинами против дифтерии и столбняка. Более того, в последние годы возрос интерес к использованию более сложных комбинированных вакцин — тенденция, усложняющая клиническую оценку вакцин.

До сих пор нет единого мнения об идеальном антигенном составе бесклеточных коклюшных вакцин. В настоящее время доступны различные бесклеточные вакцины против коклюша от разных производителей, отличающиеся количеством компонентов, их концентрацией и степенью их адсорбции на разных адъювантах. Кроме того, эти отдельные антигены были получены из различных штаммов *B. pertussis*, очищены различными методами и обработаны различными дезинтоксикационными агентами. Все доступные в настоящее время бесклеточные вакцины против коклюша содержат детоксицированный коклюшный токсин (*pertussis toxin – PT*), и было показано, что некоторые вакцины, содержащие только этот компонент, обеспечивают значительную степень защиты. Однако клинические и лабораторные исследования показали, что защитная эффективность *PT* может быть усилена другими антигенами. Не существует лабораторных тестов, моделей животных и/или иммунных реакций человека, которые могли бы дать полную уверенность в том, что недавно разработанная бесклеточная коклюшная вакцина будет достаточно безопасной и эффективной.

С учетом этих особенностей, ВОЗ разработала документ (*Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 878*), в котором описываются рекомендации к производству и контролю ацеллюлярной коклюшной вакцины, критических точек, а также подход к сбору данных, начиная с комплексной программы доклинических испытаний и заканчивая последовательной клинической оценкой.

Требования по качеству для производства и методам контроля цельноклеточной вакцины против коклюша изложены в *Technical Report Series*,



WHO TRS N°800, а также в Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines. World Health Organization, 2013.

#### 1.6.4 Производство и контроль вакцины против инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* типа b (конъюгированная)

Конъюгированные Hib-вакцины представляют собой жидкие или лиофилизированные препараты очищенного полирибозилрибитолфосфата (PRP) капсулярного полисахарида Hib, который химически связан с белком-носителем. Hib-вакцины, доступные в настоящее время для иммунизации младенцев, основаны на очищенном или синтетическом PRP, конъюгированном либо с нетоксичным мутантом дифтерийного токсина CRM 197, столбнячным анатоксином, либо с менингококковым белком наружной мембраны. Hib-вакцина коммерчески доступна в виде моновалентного препарата, а также в составе комбинированных вакцин, содержащих АКДС, иногда вместе с гепатитом В и/или ИПВ.

Концентрация антител PRP  $>0,15$  мкг/мл считается серологическим маркером кратковременной защиты; концентрации  $\geq 1,0$  мкг/мл через 1 месяц после завершения первичной иммунизации считаются маркерами длительного защитного иммунитета против инвазивной Hib-инфекции. Hib-вакцина, независимо от того, вводится ли она в виде моновалентной вакцины или в комбинации с другими антигенами, безопасна. Лихорадка или серьезные побочные реакции после введения Hib квалифицируются как редкие.

Рекомендации ВОЗ по производству и контролю качества конъюгированных Hib-вакцин, принятые Экспертным комитетом по биологической стандартизации в 1990 г., были изменены в 1998 г. из-за плохой корреляции, обнаруженной между биологическим анализом активности и клинической эффективностью у младенцев. В настоящее время испытания на животных были заменены на испытания физико-химическими методами. Для некоторых вакцин имеются сложности оценки специфической активности и стабильности Hib-компонента (включая оценку общего содержания сахаридов, молекулярно-массового распределения, содержания свободных сахаридов и свободного белка-носителя). Производителям рекомендуется разработать метод, который позволит провести оценку данных показателей, в том числе на стадиях производственного процесса и готовой серии

препарата. Если это обосновано, то проведение данной оценки возможно в балке при одобрении национальным регуляторным органом.

Рекомендации по качеству для производства и методам контроля рекомбинантной вакцины против инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* типа b, изложены в WHO Technical Report Series, No. 897. Контроль качества вакцины, как компонента комбинированных вакцин на основе ДА и СА, должен соответствовать рекомендациям WHO Technical Report Series, No. 980 (Annex 6) и требованиям национальной фармакопеи.

#### 1.6.5 Производство и контроль вакцины против гепатита В

Современные вакцины против гепатита В представляют собой препараты, полученные генно-инженерным путем на основе рекомбинантных ДНК.

Все вакцины против гепатита В, представленные в настоящее время на рынке, требуют наличия адъювантов. Рекомбинантные вакцины против гепатита В доступны в виде моновалентных вакцин или в качестве компонента комбинированных вакцин, содержащих АКДС, Нib-компонент и/или ИПВ, иногда вакцину против гепатита А.

Рекомендации по качеству для производства и методам контроля качества, а также доклинической и клинической оценке вакцин против гепатита В, содержащих HBsAg, полученных методами рекомбинантной ДНК, изложены в Technical Report Series, WHO TRS N°978.

Контроль качества вакцины, как компонента комбинированных вакцин на основе ДА и СА, должен соответствовать рекомендациям WHO Technical Report Series, No. 980 (Annex 6) и требованиям национальной фармакопеи.

#### 1.6.6 Производство и контроль вакцины против вируса полиомиелита (инактивированная)

Инактивированная полиомиелитная вакцина может выпускаться в комбинации с одним или несколькими другими антигенами, в том числе с АКДС-вакциной, вакцинами против гепатита В или гемофильной инфекции типа b, либо в виде монопрепарата.

Производство существующих в настоящее время инактивированных полиомиелитных вакцин (ИПВ - IPV) основано на инактивации формальдегидом полиовирусов, культивированных на клетках. ИПВ может содержать

формальдегид, а также следы стрептомицина, неомицина или полимиксина В. В случае розлива в многодозовые емкости, в качестве консерванта добавляют 2-феноксиэтанол (0,5%). ИПВ не должна содержать тиомерсал.

Рекомендации по качеству для производства и методам контроля инактивированной вакцины против полиомиелита изложены Technical Report Series, WHO TRS N°910.

Контроль качества вакцины, как компонента комбинированных вакцин на основе ДА и СА, должен соответствовать рекомендациям WHO Technical Report Series, No. 980 (Annex 6) и требованиям национальной фармакопеи.

### 1.7 Фасовка и ёмкости

Выбор ёмкостей и фасовка готовой формы вакцин осуществляются на основе указаний, изложенных в требованиях к надлежащей производственной практике (GMP). Могут быть использованы однодозовые и многодозовые емкости для упаковки вакцин. Вакцина в многодозовых емкостях должна содержать подходящий противомикробный консервант.

### 1.8 Контроль готовой формы

Каждая готовая серия комбинированной вакцины должна быть проконтролирована по следующим показателям: подлинность каждого компонента, полнота сорбции, стерильность, пирогенность (или содержание эндотоксина), содержание адьюванта, содержание консерванта, активность каждого компонента и безвредности в соответствии с рекомендациями для каждой отдельной моновакцины. В целом к комбинированным вакцинам применимы методы, описанные для каждой отдельной моновакцины.

При рутинном контроле растворения комбинированной вакцины, состоящей из двух отдельных препаратов, которые необходимо растворять с другим препаратом во время введения (например, лиофилизаты), оценка растворения может быть выполнена для каждой вакцины в отдельности. Повторение исследований растворенных комбинированных вакцин, особенно контроль таких показателей как специфическая активность на животных не требуется при условии, что во время разработки производителем были проведены должным образом

подтвержденные исследования, демонстрирующие совместимость двух компонентов после растворения, а также должным образом учтены свойства серии (размера серии и частоты производства серий препарата). Эти исследования должны показать, что компоненты вакцины и окончательная восстановленная (растворенная) комбинация в достаточной степени сопоставимы с точки зрения качества, безвредности и иммуногенности.

### 1.9 Стабильность, хранение и срок годности

Параметры, указывающие на стабильность, выбраны для отдельных компонентов вакцин. Исследования стабильности следует проводить в соответствии с разделом (относящимся к комбинированным вакцинам) Руководства ВОЗ по оценке стабильности вакцин.

#### 1.9.1 Исследование стабильности

Оценка стабильности является важной частью оценки качества. Необходимо провести испытания для определения предполагаемой потери активности препарата. Если применимо, следует исследовать десорбцию антигенов из адьюванта, которая может произойти с течением времени, и значения отклонений должны быть согласованы с национальным регуляторным органом.

В соответствии с требованиями национального регуляторного органа должна быть продемонстрирована стабильность вакцины при хранении в реальном времени в упаковке при рекомендуемой температуре хранения. При оценке стабильности комбинированной вакцины для лицензирования, на разных этапах производственного процесса, и для получения разрешения на клиническое испытание, оценка стабильности должна проводиться с учетом рекомендаций руководства по оценке стабильности вакцин.

Исследования стабильности в условиях ускоренного старения, могут предоставить дополнительные доказательства стабильности продукта, но не могут заменить исследования в режиме реального времени.

Если в производственный процесс вносятся какие-либо изменения, которые могут повлиять на стабильность вакцины, необходимо оценить стабильность вакцины, полученной новым методом.

#### 1.9.2 Условия хранения

Рекомендуемые условия хранения и установленная максимальная продолжительность хранения должны быть основаны на исследованиях стабильности и должны быть одобрены национальным регуляторным органом. Для комбинированных вакцин на основе ДТ обычно считается удовлетворительным хранение при температуре 2–8 °С. Хранение в этом диапазоне температур должно обеспечивать сохранение минимальной активности, указанной на маркировке упаковки, после выпуска и до окончания срока годности вакцины, если условия хранения вакцины соответствуют информации, представленной в инструкции и этикетке.

Производитель должен рекомендовать условия хранения и транспортировки, обеспечивающие соответствие вакцины требованиям по эффективности до истечения срока годности, указанного на упаковке.

Адсорбированную вакцину нельзя замораживать.

### 1.9.3 Срок годности

Дата истечения срока годности должна быть определена на основе срока годности, подтвержденного исследованиями стабильности, и должна быть одобрена национальным регуляторным органом.

## **2 Доклиническая оценка комбинированных вакцин на основе ДТ**

### 2.1 Введение

Доклинические исследования являются обязательным условием для начала клинических исследований и включают обширную характеристику препарата, в первую очередь исследования иммуногенности и безопасности на животных. Необходимый объем доклинических исследований зависит от типа используемого антигена, сложности состава и клинического опыта применения различных отдельных моновакцин, используемых по отдельности или в комбинации. Если комбинированная вакцина включает новые антигены или новые адъюванты, вероятно, потребуются более обширные доклинические испытания. Подробная информация о дизайне, проведении, анализе и оценке доклинических исследований представлена в рекомендациях «Доклиническая оценка вакцин». Проведенные доклинические исследования должны предоставить доказательства того, что: (а) отдельные вакцинные антигены и готовая форма комбинированной вакцины

подробно охарактеризованы; (б) ожидается, что комбинированная вакцина, вводимая людям, будет хорошо переноситься и вряд ли приведет к появлению новых проблем с безопасностью; и (в) на основании данных исследований иммуногенности на животных или протективной эффективности, вакцина с достаточной вероятностью обеспечивает приемлемый уровень защиты от инфекций, на которые нацелена каждая из отдельных вакцин, присутствующих в окончательной комбинированной вакцине.

В следующих разделах представлена информация о доклинических исследованиях, которую следует учитывать в контексте разработки новой комбинированной вакцины, или повторной оценки и повторной характеристики вакцины, которая требуется при внесении значительных изменений в производственный процесс. Цель доклинических исследований комбинированных вакцин состоит в получении данных, которые могут быть представлены в национальный регуляторный орган. Результаты, представленные в документах, могут изменяться в процессе разработки вакцины. В некоторых случаях результаты доклинических исследований могут быть представлены для получения разрешения на проведение конкретного клинического исследования, в других случаях неклинические данные будут включены в досье, представленном для регистрации. Таким образом, основной целью доклинических исследований до начала клинических исследований, является получение набора данных и информации о вакцине, которые обосновывают возможность проведения клинических исследований.

Многие факторы влияют на объем необходимых доклинических исследований. Ранее не охарактеризованные новые составы вакцин, безопасность и эффективность требуют всесторонней характеристики, включая исследования иммуногенности, в том числе и при оценке протективной эффективности на модели животных, и оценки безопасности на животных. Однако, обширные доклинические исследования могут не потребоваться в случае, если используются те же антигены, которые включены в состав зарегистрированных вакцин. Доклинические исследования новых комбинированных вакцин проводят в следующих случаях:

- создание комбинации из двух или более уже зарегистрированных вакцин;

- включение в состав зарегистрированной вакцины нового или незарегистрированного антигена;
- замена одного антигена в комбинированной вакцине антигеном, который используется по тому же показанию;
- удаление антигена из зарегистрированной комбинации;
- внесение изменения в производственный процесс одной или нескольких вакцин в составе комбинированной вакцины;
- внесения изменения, касающегося изменения количества в вакцине одного или нескольких антигенов или вспомогательных веществ;
- внесение изменения в адъювант, консервант или другое вспомогательное вещество.

Конкретные вопросы, на которые должны ответить доклинические исследования, зависят от характера изменений. Однако основные проблемы связаны с совместимостью каждой из вакцин друг с другом, физико-химической и иммунохимической целостностью каждого из антигенов в комбинации, стабильностью отдельных компонентов, возможностью иммунологических взаимодействий при комбинировании отдельных вакцин, а также возможность повышенной реактогенности. Некоторые из этих оценок включают исследования на моделях животных, которые обсуждаются ниже. Комплексные токсикологические исследования (см. раздел 2.6) не обязательно потребуются для всех новых комбинированных вакцин. Перед началом токсикологических исследований рекомендуется проконсультироваться с национальным регуляторным органом по поводу необходимости и программы токсикологических исследований новой комбинированной вакцины.

Серии вакцин, используемые в доклинических исследованиях, должны быть адекватно репрезентативными для состава, предназначенного для клинических исследований, и, в идеале, должны быть теми же сериями, которые используются в клинических исследованиях. Если это условие невыполнимо, то серии, используемые в клинических условиях, должны быть сопоставимы с сериями, используемыми в доклинических исследованиях, в отношении производственного процесса, иммунологической активности или эффективности, чистоты, стабильности и других аспектов качества.



## 2.2 Характеристика отдельных вакцин перед приготовлением

Для вакцин на основе новых антигенов или составов, один или несколько компонентов которых были произведены с использованием нового производственного процесса, отличного от утвержденного, доклинические исследования должны включать в себя детальную характеристику и оценку этих компонентов. Данная характеристика проводится на основании руководств, касающихся моновакцин.

## 2.3 Характеристика отдельных вакцин в комбинированной вакцине

Создание новой комбинированной вакцины с использованием любого из описанных выше вариантов приводит к изменению среды для антигенов каждой из отдельных вакцин. Например, может быть изменение pH, состава разбавителя, природы или концентрации адъюванта или концентрации белка. Любое из этих изменений может привести к изменению степени адсорбции на адъюванте, физико-химической или иммунохимической целостности или стабильности.

Таким образом, комбинированные антигены следует охарактеризовать с использованием релевантных методов для оценки возможных изменений свойств антигенов, возникающих в результате их включения в состав комбинированной вакцины. Совместимость всех антигенных компонентов вакцины друг с другом должна быть продемонстрирована в доклинических исследованиях. Там, где это уместно, следует продемонстрировать, что адсорбция всех антигенных компонентов, присутствующих в вакцине, является постоянной (стабильной) от серии к серии. Возможная десорбция антигена в течение срока годности вакцины должна быть оценена и зарегистрирована, а также должна быть включена в спецификацию. Если в состав вакцины включен новый адъювант, потребуется проведение более обширных исследований. В доклинических исследованиях следует оценить комбинацию адъювантов и антигенов в том виде, в котором они будут использоваться при клиническом применении. По возможности свойства отдельных антигенов следует оценивать путем сравнения с теми же антигенами, которые используются в некомбинированных зарегистрированных вакцинах. В некоторых случаях зарегистрированная вакцина или вакцины сравнения могут



быть комбинированными вакцинами с более низким количеством антигенов (например, АКДС может использоваться в качестве препарата сравнения для комбинации АКДС-ГепВ).

#### 2.4 Оценка иммуногенности на моделях животных

Перед началом клинических испытаний на людях новые комбинации, полученные либо в форме для введения, либо в восстановленной форме, следует изучить на адекватную иммуногенность на релевантной модели животных, если такая имеется. Следует оценить иммунный ответ на каждый из антигенов в вакцине, включая качество ответа, потенциальную интерференцию и несовместимость комбинированных антигенов. Когда это возможно, предпочтительнее исследовать новую комбинацию в сравнении с отдельными антигенами (или зарегистрированной комбинированной вакциной с более низким количеством антигенов) на животных, чтобы определить, происходит ли усиление или ослабление иммунного ответа. Для таких исследований рекомендуется использовать модель животных, на которой можно оценить более одной отдельной вакцины.

Исследования иммуногенности на моделях животных могут предоставить важную информацию в отношении оптимизации составов адъювантов и оценки иммунологических характеристик антигена, включая способность индуцировать функциональные антитела или защиту от заражения. Однако опыт показывает, что к экстраполяции данных, полученных на моделях животных, на человека следует подходить с осторожностью. При оценке иммуногенности в рамках доклинических исследований следует учитывать следующие особенности:

- доклинические исследования должны оценить комбинацию адъюванта и антигена в том виде, в каком она разработана для клинического применения;

- количество антител, направленных против каждого из компонентных антигенов, следует сравнивать непосредственно между вакциной-кандидатом и, по крайней мере, одним зарегистрированным препаратом сравнения, предпочтительно тем, который широко использовался, и данные которого подтверждают его эффективность при рутинном использовании. Если исследование проводится в результате значительного изменения производственного процесса, вакцину-

кандидат следует сравнить с соответствующей зарегистрированной вакциной. В зависимости от характера изменений, препаратом сравнения может быть зарегистрированная вакцина с отдельными компонентами, комбинированная вакцина с более низким количеством антигенов или зарегистрированная вакцина с тем же составом. Для некоторых комбинаций антигенов в вакцине потребуется более одного препарата сравнения, чтобы можно было оценить каждый из составляющих антигенов;

– следует оценить потенциальную потребность в более глубокой характеристике иммунного ответа, включая, по возможности, оценку функциональных ответов антител или клеточного иммунитета, или того и другого;

– если новая вакцина-кандидат содержит новый адъювант, его включение должно быть подтверждено данными об иммуногенности, которые в дополнение к измерению гуморальных антител могут включать оценку клеточного иммунного ответа. Исследования должны сравнивать вакцину с новым адъювантом с соответствующими вакцинами сравнения. В случае новых адъювантов, предназначенных для замены хорошо зарекомендовавших себя адсорбентов соединений алюминия в уже используемой вакцине, следует тщательно рассмотреть вопрос о выборе релевантных контрольных групп животных. Эти группы могут включать одну группу, получающую только антиген, или группу, получающую антиген, адсорбированный на соединении алюминия, или обе группы.

## 2.5 Доклинические исследования безопасности

Необходимо провести доклинические исследования на животных для определения профиля безопасности комбинации адъюванта и вакцины. Безопасность новой комбинации следует оценивать на модели животных в каждом конкретном случае, особенно если есть опасения, что комбинация антигенов или адъювантов может привести к проблемам токсичности (например, в случае нового адъюванта). Для вакцин, содержащих один или несколько химически инактивированных токсинов (например, дифтерийный, столбнячный и бесклеточный коклюшный), исследования должны специально оценивать наличие

остаточного активного токсина и возможность реверсии токсичности в конечном продукте.

Если планируется включение в вакцину нового вещества, такого как консервант или вспомогательное вещество, их безопасность должна быть охарактеризована и проверена. Если используется новый консервант, его безопасность, эффективность и пригодность для использования в конкретном продукте должны быть исследованы. Безопасность новых веществ можно оценить, используя составы вакцин без антигенов. Однако совместимость новых веществ со всеми антигенами вакцины должна быть оценена в дополнение к отчетам по исследованию токсичности конкретной комбинации антигенов и новых веществ на моделях животных.

## 2.6 Токсикологические исследования

Токсикологические исследования конечного состава, включающего антигены и адъюванты, должны проводиться в соответствии с рекомендациями по доклинической оценке вакцин. Когда необходимы токсикологические исследования, их дизайн должен учитывать предполагаемое клиническое применение вакцины. Это особенно важно в отношении вакцин, которые будут использоваться в определенных целевых группах, таких как младенцы, дети младшего возраста, беременные женщины или женщины детородного возраста. Как отмечено в разделе 2.1, перед началом токсикологических исследований рекомендуется проконсультироваться с национальным регуляторным органом. Если вакцина была приготовлена с включением нового адъюванта, необходимо провести соответствующие доклинические токсикологические исследования окончательного состава вакцины, который должен включать адъювант. Исследования токсичности повторных доз могут быть использованы для сравнения профиля безопасности нового адъюванта с профилем безопасности установленного состава вакцины с учетом существующих руководств. Если отсутствуют данные токсикологической оценки нового адъюванта, в некоторых случаях исследования токсичности только адъюванта могут предоставить информацию, полезную для интерпретации. Решение о возможном применении нового адъюванта должен одобрить национальный регуляторный орган. Если новый клеточный субстрат (т. е.

субстрат, который ранее не был зарегистрирован или не использовался у людей) используется для производства одного из компонентов, аспекты безопасности, такие как потенциальные иммунные ответы, вызываемые остаточными белками клетки-хозяина, должны быть учтены и охарактеризованы при проведении исследований на релевантной модели животных.

Изменения пути введения могут потребовать повторной оценки иммуногенности вакцины, а также адекватных исследований безопасности животных и токсикологии с учетом существующих руководств.

### **3 Клинические исследования оценки комбинированных вакцин на основе DT**

#### **3.1 Введение**

В данном разделе представлены рекомендации по вопросам, связанным с планированием и оценкой клинических исследований новых комбинированных вакцин и зарегистрированных вакцин, для которых планируется существенное изменение производственного процесса. Клинические исследования должны соответствовать общим принципам, описанным в международных нормативных требованиях: надлежащая клиническая практика и клиническая оценка вакцин. Клинической программе должны предшествовать адекватные доклинические исследования, как описано в разделе 2. Содержание и объем клинической программы будут варьировать в зависимости от конкретной исследуемой комбинированной вакцины и предыдущего клинического опыта применения отдельных вакцин и аналогичных вакцин. Специфические для вакцины требования к клиническим исследованиям следует обсудить с национальным регуляторным органом.

В настоящих требованиях представлены рекомендации клинических исследований комбинированных вакцин, содержащих дифтерийный и столбнячный анатоксины. Большинство зарегистрированных комбинированных вакцин на основе DT включали один или несколько из следующих дополнительных компонентов: коклюш (wP или aP), Hib(conj), инактивированный полиовирус и НерВ. Хотя в данном документе основное внимание уделяется комбинациям, используемым в настоящее время, общие принципы и процедуры применимы к

новым антигенам, которые могут быть включены в будущие комбинированные вакцины на основе DT. Многие из рассматриваемых здесь вакцин предназначены для иммунизации младенцев, поскольку иммунизация младенцев является наиболее эффективной стратегией профилактики многих заболеваний. Однако распространены стратегии вакцинации ранее невакцинированных (догоняющая вакцинация) и ревакцинации, вакцинация взрослых и вакцинация особых групп населения. В настоящем документе рассматриваются вопросы, касающиеся различных показаний и использованию комбинированных вакцин на основе DT.

Основной целью клинических исследований комбинированной вакцины на основе DT являются оценка безопасности комбинированной вакцины и иммуногенности каждой отдельной вакцины в составе комбинированной вакцины. Как правило, программа клинических исследований должна включать сравнительные клинические исследования. В разделе 3.2 обсуждается общий дизайн сравнительных клинических исследований и выбор вакцины или вакцин для сравнения. Если альтернативный подход не может быть адекватно обоснован, безопасность и иммуногенность новой комбинации следует сравнить в рандомизированном контролируемом исследовании по показателям безопасность и иммуногенность одной или нескольких зарегистрированных вакцин, содержащих антигены в новой комбинации. Значение рандомизированных контролируемых исследований невозможно переоценить. Включение контрольной группы, в которой добровольцы получают зарегистрированные вакцины, позволяет обеспечить адекватность процедур и методов исследования, включая иммуноанализ, и облегчает интерпретацию данных в ситуациях, при которых возникают неожиданные результаты (например, низкий иммунный ответ на один или несколько антигенов, высокая частота специфических нежелательных явлений или неожиданных нежелательных явлений), наблюдаемые после иммунизации новой комбинированной вакциной.

Конкретные вопросы, которые необходимо решить в ходе клинических испытаний, зависят от характера новой комбинированной вакцины; однако основные опасения обычно связаны с возможностью иммунологического вмешательства и повышенной реактогенности. При создании комбинации антигенов установлено влияние, как на иммуногенность, так и на безопасность. Как

правило, исследования безопасности должны быть разработаны для определения того, является ли комбинированная вакцина более реактогенной, чем отдельные вакцины, вводимые по отдельности, и для получения адекватной базы данных по безопасности, которая необходима для оценки рисков и преимуществ перед лицензированием. Что касается иммуногенности, основной задачей обычно является оценка того, мешает ли присутствие антигена в комбинации или каким-либо образом влияет на ответ на любого другого антигена в вакцине. Для антигенов, включенных в одобренные в настоящее время комбинированные вакцины на основе ДТ, прямое измерение клинической эффективности, за редким исключением, нецелесообразно или невозможно. Таким образом, оценка иммуногенности была принята в качестве подходящего подхода для оценки адекватности комбинированной вакцины на основе ДТ в обеспечении клинической эффективности. Наличие установленных серологических коррелятов защиты для некоторых отдельных вакцин, используемых в комбинированных вакцинах на основе ДТ, облегчает выбор иммунологических конечных точек и интерпретацию данных иммуногенности. Использование исследований иммуногенности для определения клинической эффективности вакцин требует тщательного отбора, надлежащего дизайна и адекватной валидации анализов (см. раздел 3.3). Следует проконсультироваться с национальным регуляторным органом по вопросу о выборе и оценке иммунологического анализа для использования в клинических исследованиях.

Данные о безопасности и иммуногенности новых комбинированных вакцин при совместном введении с другими рутинно используемыми вакцинами, хотя и не являются уникальными для комбинированных вакцин, необходимы для вынесения рекомендаций относительно одновременного применения. Одновременное введение может вызывать снижение иммунного ответа на один или несколько совместно вводимых антигенов (т. е. иммунную интерференцию), хотя клиническое значение этого явления не всегда ясно. Преувеличенный иммунный ответ наблюдался в некоторых ситуациях, когда белок-носитель, используемый в совместно вводимой конъюгированной вакцине, связан с одним из антигенов в комбинированной вакцине. Из-за разнообразия возможных взаимодействий первоначальную оценку эффектов одновременного введения вакцины следует

проводить на ранней стадии клинической разработки. Тем не менее, данные об эффектах одновременного применения будут накапливаться на протяжении всей программы клинических исследований и в ходе пострегистрационного надзора.

## 3.2 Программы клинических исследований

### 3.2.1 Основные положения программы клинических исследований

Программа клинических исследований должна быть подготовлена при на основе консультаций с национальным регуляторным органом в соответствии с рекомендациями по клиническим исследованиям вакцин. Программа клинической разработки новой вакцины обычно начинается с небольших исследований безопасности и иммуногенности, а затем переходит к более крупным исследованиям. Для вакцин, предназначенных для введения детям, содержащих новые антигены и составы, целесообразно провести предварительную оценку безопасности и иммуногенности у взрослых, а затем поэтапно перейти от старших возрастных групп к более молодым возрастным группам. При проведении таких исследований следует отметить, что безопасность и иммуногенность могут зависеть от возраста, предшествующей инфекции или предшествующей иммунизации, или их комбинации.

До начала любого клинического исследования производитель должен предоставить обоснование выбора состава вакцины и дизайна исследования. Количество каждого антигена в каждой дозе комбинированной вакцины требует обоснования, которое может быть выполнено на основании результатов предыдущего опыта применения каждой отдельной вакцины, а также на основании доклинических исследований и клинических исследованиях по подбору доз. Во всех случаях клинические исследования следует начинать только для вакцин, для которых имеется полноценная информация о производстве и доклинических исследованиях.

Постоянство производства должно быть продемонстрировано и задокументировано для серий вакцин, используемых в клинических испытаниях. Хотя официальное клиническое исследование для оценки стабильности показателей выпущенных серий может потребоваться не всегда, в некоторых случаях клинические данные могут потребоваться для предоставления



доказательств, подтверждающих стабильность (например, если есть особая озабоченность по поводу однородности продукта). Тем не менее, на более поздних стадиях программы клинических исследований следует использовать несколько серий комбинированной вакцинной композиции, предназначенной для реализации и изготовленной с использованием разных нерасфасованных серий для каждого из иммуногенов. Для компонентов, которые уже являются зарегистрированными вакцинами, может потребоваться меньше серий в комбинации, чем для компонентов, которые не зарегистрированы. При определении состава серий, которые будут использоваться на более поздних стадиях клинической разработки, необходимо получить рекомендации от национального регуляторного органа.

### 3.2.2 Программы клинических исследований для новых комбинированных вакцин

Новые комбинированные вакцины следует сравнивать непосредственно с одной или несколькими зарегистрированными вакцинами, для которых имеется значительный клинический опыт. На поздней стадии клинической разработки наиболее подходящим дизайном исследования обычно является рандомизированное контролируемое исследование с участием добровольцев из целевой возрастной группы. Выбор вакцины или вакцин сравнения должен быть обсужден с национальным регуляторным органом и должен учитывать исследуемую популяцию, предлагаемый график иммунизации, общий антигенный состав вакцины-кандидата и предыдущий клинический опыт применения вакцины сравнения. Для некоторых вакцин может потребоваться одновременное введение более одной вакцины сравнения для адекватной клинической оценки всех составляющих антигенов. В этом случае необходимо рассмотреть вопрос о том, рекомендуются ли эти лицензированные вакцины для совместного введения в отдельные места инъекций или их следует вводить поэтапно (т. е. в разные дни).

В таблице 1 представлены наиболее распространенные сценарии, с которыми можно столкнуться при клинической оценке новой комбинированной вакцины. Новые комбинации могут появиться в результате внесения изменений в существующие комбинированные вакцины, включая добавление нового антигена, замену одного антигена другим антигеном для тех же показаний, удаление антигена или внесение значительных изменений в производственный процесс или



состав препарата. Кроме того, новый производитель может пожелать начать производство вакцины, аналогичной по составу уже одобренной комбинации. Для каждого исследования производители должны обосновать выбор вакцины сравнения, дизайн исследования и конечные точки безопасности и иммуногенности.

Сравнительное клиническое исследование должно быть разработано таким образом, чтобы обеспечить адекватную оценку безопасности и иммуногенности, и в нем должны быть заранее определены соответствующие конечные точки, связанные с частотой нежелательных явлений и иммунных ответов на каждый из антигенов в вакцине. Вопросы, связанные с конечной точкой иммуногенности, обсуждаются в разделе 3.3; вопросы, связанные с безопасностью, обсуждаются в разделе 3.4. Хотя описанные ниже схемы испытаний применимы как для оценки безопасности, так и для оценки иммуногенности, в таблице 1 представлены более подробные сведения об оценке иммунных ответов из-за их повышенной сложности.

Таблица 1 – Потенциальная программа клинических исследований новых комбинированных вакцин (а)

Категория	Сценарий	Пример	Предлагаемый дизайн (в)
1	2	3	4
Добавление антигена	Комбинация двух или более уже одобренных вакцин (например, АВ + С → ABC)	Зарегистрированная ИПВ добавляется к зарегистрированной комбинации DTwP-НерВ	Иммунный ответ на ABC сравнивается с иммунным ответом на отдельно вводимые зарегистрированные вакцины, АВ и С

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
	<p>Комбинация одной уже одобренной вакцины (АВ) → и нового (и незарегистрированного в настоящее время) вакцинного антигена (С) (например, АВ + С → АВС)</p>	<p>К зарегистрированной комбинации ДТаР-НерВ добавляется новый незарегистрированный антиген</p>	<p>Иммунный ответ на антигены А и В и на АВС сравнивают с иммунными реакциями на отдельно вводимую лицензированную вакцину АВ; ответы на новый антиген С основаны на критериях, подходящих для С; если вакцина, сравниваемая с С, уже зарегистрирована, реакцию на С следует сравнить с реакцией на зарегистрированную вакцину.</p>
<p>Замена антигена содержащий С*</p>	<p>Один из антигенов в комбинации заменен уже одобренным антигеном (для того же компонента вакцины) (например, АВС → АВС*)</p>	<p>Компонент wP зарегистрированной комбинации DTwP заменяется зарегистрированным компонентом aP.</p>	<p>Иммунный ответ на антигены А и В АВС* сравнивают с иммунным ответом на отдельно вводимую зарегистрированную вакцину, содержащую А и В; ответы на новый антиген С* основаны на сравнении с ответами на зарегистрированную вакцину, содержащую С*</p>
	<p>Один из антигенов в комбинации заменен новым (незарегистрированным) антигеном (для того же компонента вакцины) (например, АВС → АВС*)</p>	<p>Компонент aP в зарегистрированной комбинации АКДС заменяется новым компонентом aP, содержащим генетически модифицированный антиген или антигены aP.</p>	<p>Иммунный ответ на антигены А и В АВС* сравнивают с иммунным ответом на отдельно вводимую зарегистрированную вакцину, АВ или АВС; ответы на новый антиген С* основаны на критериях, соответствующих С*; если вакцина, сравниваемая с С*, уже зарегистрирована, реакцию на С* следует сравнить с реакцией на зарегистрированную вакцину</p>

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
Изменение производства или состава	Увеличение или уменьшение количества одного или нескольких антигенов (например, АВС → АВс)	Содержание дифтерийного анатоксина в комбинированной вакцине снижено	Иммунный ответ на АВс сравнивают с иммунным ответом на зарегистрированную вакцину с соответствующим составом или на вакцину с наиболее похожим составом (с)
	Изменение природы или содержания адъюванта, консерванта или другого вспомогательного вещества (а)	Введение нового адъюванта (d)	Иммунный ответ на исследуемую вакцину сравнивают с иммунным ответом на зарегистрированную вакцину, изготовленную по одобренному процессу
	Значительное изменение в производстве одного или нескольких отдельных компонентов вакцины (например, АВС → АВС*)	Переход от использования лиофилизированного компонента Hib-conjugate к полностью жидкому составу	Иммунный ответ на исследуемую вакцину сравнивают с иммунным ответом на зарегистрированную вакцину по утвержденному процессу
Удаление антигена	Удаление одного или нескольких антигенов (например, АВС→АВ)	Удаление антигена НерВ из комбинации DTwP-Hib-НерВ	Иммунные ответы на антигены А и В АВ сравниваются с иммунными реакциями на зарегистрированную вакцину АВС
Новый производитель	Комбинация, сопоставимая с другой зарегистрированной вакциной, произведенная новым производителем (например, АВС → А*В*С*)	Производство новым производителем комбинации DTwPHib-IPV	Иммунный ответ на АВС сравнивается с иммунным ответом на зарегистрированную вакцину с похожим составом (е)

ИПВ - инактивированная вакцина против полиомиелита;

DTwP- вакцина против дифтерии, столбняка и цельноклеточного коклюша;

НерВ- вакцина против вируса гепатита В;

DTaP- вакцина против дифтерии, столбняка и бесклеточного коклюша;

Hib - *Haemophilus influenzae* типав.

а В этой таблице конкретно не рассматриваются случаи, когда производитель готовит конечную вакцину с использованием одного или нескольких компонентов,

приобретенных у другого производителя. Однако ожидается, что источник компонента не повлияет на общий дизайн клинических оценок.

b Дизайны испытаний, отличающиеся от предложенных, включая выбор вакцины сравнения (или вакцин), могут быть использованы, если это оправдано и одобрено национальным регуляторным органом.

c Когда содержание антигена снижается, клинические исследования должны быть разработаны для проверки того, что снижение не приводит к клинически значимому снижению иммуногенности.

d Должно быть представлено обоснование замены адъюванта, консерванта или другого наполнителя. В частности, клинические исследования, оценивающие изменение адъюванта, могут потребовать учета дополнительных параметров безопасности и иммуногенности.

e Из-за ограничений оценки иммуногенности выбор подходящего препарата сравнения особенно сложен, когда одним из компонентов новой комбинации является бесклеточная коклюшная вакцина. Для получения дополнительных указаний следует использовать рекомендации, касающиеся качества, безопасности и эффективности бесклеточных коклюшных вакцин.

### 3.2.3 Программа исследования и популяции

В большинстве случаев новая комбинированная вакцина будет исследоваться в соответствии с графиком первичной серии прививок, который был одобрен для аналогичных вакцин. Однако, при определенных обстоятельствах, например, когда требуется другая схема или, если вакцина-кандидат содержит дозу антигена или адъювант, которые значительно отличаются от тех, которые используются в зарегистрированных вакцинах, потребуются пересмотр графика.

Безопасность и иммуногенность многих вакцин варьируют в зависимости от используемых схем вакцинации, изучаемой популяции, антигенного состава и природы вакцин, которые вводятся одновременно. По возможности комбинированную вакцину следует оценивать в целевой популяции в соответствии с предполагаемой схемой иммунизации. Тем не менее, может оказаться невозможным исследовать новые вакцины по каждой возможной схеме иммунизации в широком диапазоне географических регионов. Например, в пределах конкретной популяции иммунный ответ или частота некоторых побочных эффектов после иммунизации вакциной с 6-недельным, 10-недельным и 14-

недельным графиком могут отличаться от таковых после введения той же вакцины по 2-недельному, 4-недельному и 6-месячному графику или по 3-месячному, 5-месячному и 12-месячному графику. Производители должны обосновать актуальность клинических данных, предоставленных каждой страной, в которой запрашивается одобрение, и должны обсудить основу для экстраполяции своих выводов. Когда предполагается, что вакцина будет использоваться в разных схемах иммунизации, первичная оценка должна проводиться с использованием графика, который, как ожидается, будет наиболее ограничительным (т.е. схема от которой ожидается наименьший иммунный ответ). Тем не менее, необходимо собрать данные о безопасности с использованием предложенных для утверждения схемы иммунизации, поскольку местная и системная реактогенность, связанная с вакциной, может различаться при использовании разных схем введения в конкретной популяции из-за возрастной распространенности специфических нежелательных явлений. Для всех клинических исследований популяция должна быть обоснована производителем и национальным регуляторным органом.

#### 3.2.4 Совместное введение вакцин

При проведении, описанных выше сравнительных исследований, добровольцы получают и другие зарегистрированные вакцины (в соответствии с национальным календарем прививок), что может привести к неожиданным взаимодействиям, согласно имеющегося опыта. Из-за возможного влияния этих дополнительных вакцин на безопасность и иммуногенность исследуемой и контрольной вакцин, а также возможных эффектов исследуемой вакцины на другие рутинно вводимые вакцины, необходимо проведение исследований с оценкой эффектов при одновременном введении вакцин. В некоторых случаях для профилактики одной и той же инфекции может быть зарегистрировано несколько вакцин, и они могут вводиться по той же схеме, что и исследуемая вакцина. Всякий раз, когда имеется более одной зарегистрированной вакцины определенного типа, которые можно вводить одновременно, выбор конкретной вакцины для использования в клиническом исследовании должен учитывать рекомендуемый график плановой иммунизации, а также вероятность совместного введения. Выбор должен быть обоснован и одобрен национальным регуляторным органом. Если результаты клинического исследования показывают, что иммунный ответ на один

или несколько антигенов, вводимых рутинно, ниже при их совместном введении с новой комбинированной вакциной по сравнению с отдельно вводимой зарегистрированной вакциной, национальный регуляторный орган должен будет рассмотреть возможные клинические последствия в каждом конкретном случае. Любое постепенное увеличение побочных реакций, наблюдаемое при одновременном введении, необходимо сопоставить с удобством введения нескольких вакцин во время одного обращения за медицинской помощью.

### 3.2.5 Исследования в особых популяциях

Могут быть основные заболевания и состояния, которые предрасполагают человека к определенному заболеванию (например, недоношенность, иммунодефицит или тяжелые заболевания легких, включая кистозный фиброз (муковисцидоз), или которые могут быть связаны с побочной реакцией на определенные вакцины). Клинические исследования могут проводиться специально для оценки безопасности и иммуногенности новых комбинированных вакцин в группах населения с повышенным риском определенных заболеваний. Во многих случаях эти исследования могут проводиться после регистрации.

## 3.3 Оценка иммуногенности у человека

### 3.3.1 Дизайн и объем исследований иммуногенности

Цель исследования иммуногенности зависит от природы новой комбинированной вакцины; однако основная проблема связана с возможностью иммунологического взаимодействия между антигенами. Документ применяется к широкому спектру комбинированных вакцин, потенциально содержащих большое количество антигенов, для которых требуется оценка иммуногенности. Ниже в разделах представлены рекомендации по выбору методов исследования и конечных точек для этих методов. Многие комбинированные вакцины разработаны для целей первичной иммунизации, поэтому обсуждается оценка вакцин, используемых для первичной иммунизации. Однако повторная иммунизация детей старшего возраста, подростков и взрослых также важна для контроля ряда заболеваний. В некоторых случаях вакцина, разработанная для первичной иммунизации, также используется для бустерной иммунизации, в то время как в

других случаях вакцины разрабатывались исключительно для использования при бустерной иммунизации.

### 3.3.2 Методы определения антител

Для многих антигенов, используемых в зарегистрированных комбинированных вакцинах на основе ДТ, имеются руководства, содержащие рекомендации по наиболее подходящим методам анализа антител и конечным точкам для клинической оценки компонентов антигенов. Однако для некоторых отдельных антигенов, используемых во многих комбинированных вакцинах, нет рекомендаций. В таблице 2 перечислены антигены, обычно используемые методы анализа и предполагаемые конечные точки.

Для некоторых антигенов конечные точки, используемые для исследований первичной иммунизации, не являются оптимальными для оценки бустерной иммунизации. Например, это может произойти, если перед иммунизацией значительная часть исследуемой популяции имеет концентрацию антител, превышающую защитный порог. В таких случаях оценка доли участников, у которых наблюдается значительное увеличение концентрации антител, может обеспечить более чувствительную оценку ответа на иммунизацию (таблица 2).

Для оценки иммунного ответа следует использовать валидированный и стандартизированный метод анализа для оценки концентрации антител к каждому компоненту антигена в сыворотке. Чтобы улучшить сопоставимость и приемлемость серологических данных между исследованиями, результаты определения иммуногенности следует выражать в МЕ/мл сыворотки человека, если доступны международные стандарты. Выбор тестов для оценки иммунного ответа человека на вакцину должен быть обоснован производителем вакцины. Использование валидированных количественных методов анализа имеет решающее значение, и исследование должно проводиться лабораториями, обеспечивающими контроль качества процедур исследования. Валидационные исследования должны быть разработаны таким образом, чтобы продемонстрировать, что метод анализа подходит для клинического исследования, и должны учитывать способ сравнения вакцин друг с другом. Отчет о валидации должен включать подробное описание калибровки любых внутренних эталонов, а также информацию об обработке и хранении образцов, эталонных стандартов и

реагентов. Данные о валидации метода анализа должны быть рассмотрены и одобрены национальным регуляторным органом.

При разработке клинической программы особое внимание следует уделить роли методов анализа для оценки функциональной активности антител, индуцированных отдельными вакцинами. Для некоторых вакцинных антигенов рекомендуется анализ функциональной активности антител при оценке иммуногенности (таблица 2). Для некоторых антигенов при первичной оценке, определение функциональной активности не требуется. Однако в таких случаях, если имеется доступный метод оценки функциональной активности, его следует использовать в валидационных исследованиях, чтобы продемонстрировать, что нефункциональный метод исследования позволяет (без определения функциональной активности) адекватно оценить иммунный ответ.

Реакции клеточного иммунитета (КИ) могут играть роль в развитии иммунитета к некоторым инфекциям. Однако стандартизация иммунологических анализов для оценки ответов КИ после иммунизации является сложной задачей, и такие исследования не использовались в исследованиях с целью регистрации. Тем не менее, при необходимости следует поощрять исследовательские исследования КИ, чтобы расширить объем знаний обо всех аспектах иммунного ответа на вакцинные антигены.



Таблица 2 – Методы оценки иммуногенности и конечные точки для исследований первичной и бустерной иммунизации

Антиген	Метод исследования	Предлагаемая первичная конечная точка (ы)		Комментарии
		Первичная иммунизация	Бустерная иммунизация	
1	2	3	4	5
Дифтерийный анатоксин	Анализ микронейтрализации (клетки V ego)	Доля лиц с $\geq 0,01$ МЕ/мл или $\geq 0,1$ МЕ/мл (см. комментарий)	Доля лиц со значительным увеличением (а)	Анализ нейтрализации токсина обычно предпочтительнее. Анализ связывания антигена, коррелирующей с анализом нейтрализации, может быть приемлемым; для первичной иммунизации порог 0,01 МЕ/мл может быть приемлемым, если используется анализ нейтрализации токсина и если бустерная доза вводится в течение второго года жизни; в противном случае следует использовать порог 0,1 МЕ/мл; для бустерной иммунизации. Решение об использовании порогового уровня или значительного повышения должно учитывать долю лиц, у которых концентрация антител, как ожидается, превысит порог до вакцинации.
Столбнячный анатоксин	ИФА.	Доля лиц с $\geq 0,1$ МЕ/мл	Доля лиц со значительным увеличением (а)	Наиболее часто используется метод связывания антигена, который, коррелирует с анализом нейтрализации на мышах.
Цельноклеточный коклюш (wP) (b)	1) Анализ агглютинации 2) ИФА для коклюшного токсина 3) ИФА для других антигенов	а) GMT и/или GMC б) Доля лиц с четырехкратным повышением	а) GMT и/или GMC б) Доля с четырехкратным увеличением((а)	Значение, которое коррелирует с защитой, не определено; цель состоит в том, чтобы сравнить ответы тестовой и контрольной групп для каждого исследования. Анализ, как а), так и б) рекомендуются в качестве соответствующих конечных точек

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
Бесклеточный коклюш (aP)	ИФА для всех коклюшных антигенов в вакцине (с)	а) GMT и/или GMC б) Доля с четырехкратным повышением	а) GMT и/или GMC б) Доля с четырехкратным увеличением	Значение, которое коррелирует с защитой, не определено; цель состоит в том, чтобы сравнить ответы тестовой и контрольной групп для каждого анализа; как а), так и б) рекомендуются в качестве сопутствующих конечных точек.
Инактивированная вакцина против полиомиелита	Анализ нейтрализации вируса для каждого из трех серотипов GMT и/или GMC. Наличие нейтрализующего антитела (титр $\geq 1:8$ ) считается защитным от полиовируса типов 1, 2 и 3.	Доля с титром нейтрализации $\geq 1:8$ а)	а) GMT и/или GMC б) Доля с нейтрализующим титром $\geq 1:8$	Наличие нейтрализующего антитела (титр $\geq 1:8$ ) считается защитным от полиовируса типов 1, 2 и 3.
Конъюгированная вакцина против <i>Haemophilus influenzae</i> типа b	ИФА (Гемофильная палочка капсульный полисахарид типа b; PRP	а) Доля с $\geq 0,15$ мкг/мл б) Доля с $\geq 1,0$ мкг/мл а)	Доля с $\geq 1,0$ мкг/мл	Поствакцинальный уровень анти-PRP 0,15 мкг/мл считается минимальным защитным уровнем. Поствакцинальный уровень 1,0 мкг/мл указывает на защиту в течение последующего однолетнего периода; для первичной иммунизации. В качестве ко-первичных конечных точек рекомендуются как а), так и б)
Вакцина против гепатита В	ИФА на антитела к поверхностному антигену гепатита В	Доля с $\geq 10$ мМЕ/мл	Доля $\geq 10$ мМЕ/мл	

ME - международная единица;

ELISA - твердофазный иммуноферментный анализ;

GMT - средний геометрический титр;

GMC - средняя геометрическая концентрация;

PRP - полирибозилрибитолфосфат.

а) Степень увеличения (например, четырехкратного) концентрации антител от периода "до вакцинации" до периода "после вакцинации" должна быть заранее определена и обоснована. Наименьшая степень увеличения может быть оправдана для субъектов с определенной высокой концентрацией антител до вакцинации.

б) Существует значительная гетерогенность ответа антител на высокоэффективные вакцины против wP. Тем не менее, перечисленные анализы можно использовать для оценки сравнительного исследования иммуногенности.

с) Приветствуется сбор дополнительных подтверждающих данных с использованием анализа нейтрализации коклюшного токсина и анализа агглютинации цельных клеток.

### 3.3.3 Конечные точки оценки иммуногенности при исследованиях иммунизации

Для антигенов, содержащихся в зарегистрированных комбинированных вакцинах на основе DT, в таблице 2 представлены рекомендованные методы анализа и предлагаемых первичных конечных точек для клинической оценки вакцин, предназначенных для первичной или бустерной иммунизации.

#### 3.3.4 Первичный анализ

Первичная оценка иммуногенности должна быть основана на ответе антител после завершения определенной серии иммунизации. В случае вакцин, используемых для ревакцинации по показаниям, это обычно будет состоять только из одной иммунизации. Ответы на антигены, общие для новой вакцины и зарегистрированного препарата сравнения, а также на антигены, обнаруженные только в новой вакцине, следует рассматривать как ко-первичные конечные точки.

Определение соответствующих временных интервалов для оценки иммунных ответов должно учитывать цели исследования. В большинстве случаев клинические исследования новых вакцин предназначены для определения реакции антител на компоненты вакцины примерно через четыре недели после введения последней дозы. Однако время отбора проб сыворотки должно быть обосновано и одобрено национальным регуляторным органом. В исследованиях, оценивающих бустерные дозы, образцы крови обычно берут через четыре недели после бустерной дозы, но у лиц, чья иммунная система уже подготовлена, максимальный ответ может быть достигнут за более короткое время, например, в течение двух недель после бустерной дозы. Таким образом, некоторые исследования иммунных ответов менее чем через четыре недели после бустерной дозы в рандомизированных подгруппах исследуемой популяции могут быть информативными и могут дать представление о скорости ответа на антигенную провокацию.

Выбор первичных параметров для оценки не меньшей эффективности, заранее определенных пределов не меньшей эффективности и, следовательно, общего размера выборки для сравнительного исследования потребует тщательного обоснования. Факторы, которые следует учитывать в отношении строгости критериев не меньшей эффективности, включают клиническую значимость

конечной точки, серьезность предотвращаемого заболевания и уязвимость целевой популяции. Более строгие допустимые пределы значений могут быть оправданы для тяжелых или инвалидизирующих заболеваний, для особо уязвимых групп населения или когда известно, что серологическая конечная точка хорошо коррелирует с защитой от болезни. Если известно, что новая вакцина предлагает существенные преимущества с точки зрения безопасности или улучшенного охвата, можно рассмотреть менее строгие допустимые пределы значений. Критерии не меньшей эффективности будут влиять на размер выборки исследования, и, возможно, потребуются принять во внимание соображения осуществимости. Таким образом, могут быть ситуации, в которых разные пределы для одного и того же антигена могут быть подходящими в разных условиях. При определении допустимых пределов значений не меньшей эффективности следует также учитывать возможность снижения иммуногенности с течением времени, происходящего в последовательных сравнительных исследованиях. Следствием такого дрейфа, если это произойдет, будет то, что новая вакцина может быть значительно менее иммуногенной, чем зарегистрированная вакцина. Следует отметить, однако, что могут быть и другие объяснения снижения иммуногенности, такие как отсутствие естественного усиления после снижения циркуляции патогена в сообществе.

Хотя обычно требуются исследования, в которых сравниваются иммунные ответы между вакцинами-кандидатами и зарегистрированными вакцинами, сравнения с историческими данными, полученными в ходе предыдущих исследований защитной эффективности с использованием аналогичных методов исследования, могут в некоторых случаях предоставить подтверждающие доказательства.

Для большинства антигенов, содержащихся в одобренных в настоящее время комбинированных вакцинах на основе ДТ, первичной оценкой будет доля участников, которые реагируют на вакцину (таблица 2). Как правило, это будет доля участников, достигших заранее определенного уровня (порога). Однако для некоторых вакцин и некоторых показаний ответ определяется как доля вакцинированных со значительным увеличением (например, более чем в четыре раза) иммунного ответа по сравнению с уровнями до иммунизации. Можно

рассмотреть альтернативные определения респондентов, если они были хорошо обоснованы. Группы следует сравнивать с использованием соответствующего предопределенного предела не меньшей эффективности; как правило, верхняя граница двустороннего 95% доверительного интервала наблюдаемой разницы (т. е. вакцина сравнения минус новая комбинированная вакцина) должна быть меньше критерия, согласованного с национальным регуляторным органом, который чаще всего составляет 0,05 или 0,10.

Для некоторых антигенов и для некоторых показаний ко-первичные показатели должны сравнивать величину ответа на вакцинные антигены между, индуцированным новой вакциной и зарегистрированным препаратом сравнения. Такие конечные точки рекомендуются, например, при оценке цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин, поскольку не существует общепринятого порога защитного ответа, и они также рекомендуются при оценке ответа на бустерные дозы в ситуациях, когда значительная часть исследуемой популяции превышает защитный порог до иммунизации. Для оценки величины ответа на каждый компонент вакцины проводится сравнение соотношения средних геометрических концентраций (GMC) или средних геометрических титров (GMT) вакцины сравнения к новой вакцины и при заранее определенных границах не меньшей эффективности. В частности, верхняя граница двустороннего 95% доверительного интервала наблюдаемого отношения GMC или GMT вакцины сравнения к новой вакцине должна быть меньше критерия, согласованного с национальным регуляторным органом, который чаще всего составляет 1,5 или 2,0.

Не во всех исследованиях может потребоваться определение концентраций антител до и после иммунизации. Образцы перед иммунизацией потребуются, когда конечные точки основаны на доле участников, у которых наблюдается повышение концентрации антител, но эти образцы могут не потребоваться от всех участников, когда конечная точка основана на доле участников, достигших определенного порога. Тем не менее, даже если образец до иммунизации не требуется для оценки конечной точки исследования, рекомендуется, чтобы, по крайней мере, некоторая информация о значениях уровня антител до вакцинации была получена в ходе программы клинических исследований, чтобы помочь в интерпретации уровня антител, выработанных в результате проведенной

вакцинации. Из-за ограничений объема сыворотки, которая может быть собрана, обычно необходимо выполнить дополнительный этап рандомизации для отбора образцов сыворотки с целью использования в различных исследованиях определения антител.

Для комплексных комбинированных вакцин оценка иммуногенности может включать значительное количество ко-первичных конечных точек. Если наблюдается какое-либо иммунное влияние со стороны комбинации в отношении любого из антигенов, следует тщательно рассмотреть возможные клинические последствия и причины несоответствия предварительно определенным критериям не меньшей эффективности, прежде чем приступать к клинической разработке или пытаться зарегистрировать препарат. Национальный регуляторный орган может принимать во внимание результаты выработки антител на каждый из антигенов, любые различия в составе тестируемой вакцины и вакцины сравнения, тяжесть заболевания, вероятность того, что измеренные иммунные параметры предсказывают клиническую защиту, и потенциальные преимущества комбинации с точки зрения улучшения охвата или безопасности.

### 3.3.5 Вторичный анализ (вторичные показатели)

Для большинства исследований необходимо определить один или несколько вторичных показателей, чтобы обеспечить более полную оценку иммунных ответов. Если показатель сравнения величины ответа на вакцинные антигены, индуцированного новой вакциной и зарегистрированным препаратом сравнения не включен в число первичных конечных точек, то следует рассмотреть включение в число вторичных. Как описано выше, величина ответа для каждого компонента вакцины проводится путем сравнения уровня GMC или GMT исследуемой вакцины по отношению к вакцине сравнения с учетом предварительно определенного предела не меньшей эффективности. Границы не меньшей эффективности должны быть обоснованы и согласованы с национальным регуляторным органом.

### 3.3.6 Оценка функциональной активности антител

Определение функциональной активности антител против отдельных вакцин, используемых в комбинированной вакцине (при наличии методов её определения), может играть важную роль в оценке иммуногенности вакцины, даже если методы связывания антигена используются для оценки первичных конечных



точек. Например, определение уровня функциональных антител следует рассматривать, по крайней мере, в субпопуляции группы сравнения и группы исследуемой вакцины, особенно при ограниченном опыте применения антигена или состава вакцины. Кроме того, как отмечено в разделе 3.3.2, оценка функциональной активности играет важную роль в валидационных исследованиях, подтверждая, что методы оценки нефункциональных показателей обеспечивают достоверную оценку иммунного ответа.

### 3.3.7 Дополнительная информация из кривых обратного кумулятивного распределения

Было показано, что использование кривых обратного кумулятивного распределения (RCD), которые отображают накопленную долю лиц, у которых концентрация антител выше или равна заданному уровню, особенно полезно при сравнении ответа на исследуемую вакцину с ответом к зарегистрированной вакцине сравнения, а также при контроле изменений уровней антител во времени. В качестве одного из примеров, RCD могут выявить долю населения, у которой значения находятся на уровне или ниже защитного порога, и предоставить данные, которые могут помочь в принятии решений о сроках бустерных доз. При использовании RCD сравнения между исследуемыми группами обычно носят качественный и исследовательский характер, поскольку кривые RCD не поддаются простому сравнительному статистическому анализу.

### 3.3.8 Иммунные ответы на белки-носители

Белки-носители, используемые в зарегистрированных полисахаридных конъюгированных вакцинах, включают нетоксичную генетически модифицированную молекулу дифтерийного токсина (CRM197), дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, белок D *Haemophilus influenzae* и белковый комплекс наружной мембраны (OMP) из *Neisseria meningitidis* серогруппы B. Контроль иммунного ответа на эти белки-носители может быть уместным в некоторых обстоятельствах. Было показано, что введение конъюгированной вакцины, в которой в качестве носителя используется дифтерийный анатоксин, или столбнячный анатоксин, или CRM197, повышает соответствующие уровни антитоксических антител. Однако это еще не принято в качестве замены плановой иммунизации вакцинами, содержащими дифтерийный анатоксин или столбнячный



анатоксин. Совместное введение новой конъюгированной вакцины с обычными вакцинами для младенцев и детей ясельного возраста (т. е. вакцинами, содержащими дифтерийный анатоксин и столбнячный анатоксин) может привести к повышению уровня антитоксина. Особое внимание следует уделять реактогенности, наблюдаемой в этих условиях, поскольку повышенная скорость некоторых реакций может быть связана с высоким уровнем антитоксина. Как отмечено в разделе 3.1.2, снижение ответа на комбинированный вакцинный антиген, конъюгированный с белком-носителем, может происходить при одновременном введении другой конъюгированной вакцины, в которой используется тот же белок-носитель.

### 3.3.9 Иммунная память

Для некоторых антигенов в комбинированной вакцине (например, полисахаридных конъюгированных вакцин) в рамках программы клинических исследований может быть целесообразно получить данные, демонстрирующие, что вакцина индуцирует ответ иммунной памяти во время серии иммунизации младенцев. Эти данные могут быть получены в рамках оценки иммунных ответов на бустерные дозы новой вакцины.

### 3.3.10 Динамика концентраций антител и сроки бустерных доз

Снижение концентрации антител с течением времени неизбежно, и более долгосрочное наблюдение для оценки персистенции иммунитета должно проводиться в различные периоды времени после серии первичной вакцинации. Общая продолжительность серологического наблюдения должна быть заранее спланирована и обсуждена с национальным регуляторным органом. В некоторых ситуациях эти данные могут быть предоставлены после первого утверждения. Снижение концентрации антител с течением времени не следует интерпретировать само по себе как потерю иммунитета или указание на необходимость бустерной дозы. Концентрации антител в долгосрочной перспективе следует рассматривать в сочетании с данными об эффективности, чтобы оценить потенциальную потребность в дополнительных дозах в более позднем возрасте для поддержания защиты. Определение необходимости и времени введения бустерных доз должно основываться на эпидемиологических исследованиях и долгосрочном наблюдении (см. раздел 3.5).

### 3.4 Оценка безопасности

Предрегистрационная оценка безопасности вакцин является обязательной частью клинической программы и должна быть разработана в соответствии с общими принципами по клинической оценке вакцин. Оценка безопасности с надлежащим образом определенными целями должна быть частью сравнительных исследований, упомянутых в разделе 3.2. Такие исследования должны быть разработаны для активного контроля общих нежелательных явлений, а также менее частых нежелательных явлений, включая серьезные нежелательные явления и специфические нежелательные явления, которые были связаны с вакцинами аналогичного состава (например, чрезмерный отек конечностей, гипотонические-гипореактивные эпизоды и фебрильные судороги).

Минимально приемлемый размер базы данных по безопасности на момент утверждения должен учитывать состав вакцины, включая все антигены и адъюванты, наличие новых антигенов, прошлый опыт применения вакцин с таким же или подобным составом, тяжесть предотвращаемых заболеваний и размер целевой аудитории. Для новых вакцин обычно требуется общая база данных по безопасности, включающая все исследования в целевой возрастной группе и примерно 3000–5000 участников, получивших новую вакцину, поскольку это позволяет выявлять необычные побочные эффекты, т.е. те, которые возникают с частотой примерно 1 из 1000. Однако, в зависимости от состава исследуемой вакцины и соответствующих данных о ее безопасности, национальный регуляторный орган может принять меньшее количество или может запросить большую базу данных до первого утверждения.

Кроме того, оценка безопасности должна включать лиц с высоким риском (например, недоношенных детей, людей с хроническими заболеваниями или людей с ослабленным иммунитетом), которым может быть полезна вакцинация. Безопасность в этих группах часто оценивают в ходе постмаркетинговых исследований (см. раздел 3.5), но заранее определенный план таких исследований может быть утвержден во время подачи заявки на получение регистрационного удостоверения.

### 3.5 Постмаркетинговые исследования

Производитель несет ответственность за оценку безопасности и эффективности новой вакцины после первоначального одобрения. Во время регистрации национальный регуляторный орган должен обеспечить наличие адекватных планов фармаконадзора в отношении этой деятельности. Производители должны взять на себя конкретные обязательства по предоставлению данных национальному регуляторному органу в соответствии с национальным законодательством. Данные, которые собираются и представляются национальному регуляторному органу, должны быть быстро оценены для принятия мер, если это может повлиять на регистрационное удостоверение. Основные принципы проведения постмаркетинговых исследований и постоянного надзора за вакцинами после лицензирования изложены в Руководстве по клинической оценке вакцин.

С помощью активного постмаркетингового надзора следует приложить все усилия для улучшения научного понимания защиты человека, обеспечиваемой вакцинами. По возможности следует сообщать об эффективности вакцины среди населения. Однако надежные оценки эффективности можно получить только в тех географических районах, где имеется подходящая инфраструктура для выявления случаев заболевания. Должны существовать программы постоянного надзора для контроля долгосрочной защиты и сбора данных о любых изменениях в эффективности вакцины.

Поскольку предварительные регистрационные исследования могут быть недостаточно крупными для выявления некоторых редких нежелательных явлений, безопасность следует контролировать в рамках программ постмаркетингового наблюдения. Эти программы должны специально отслеживать любые проблемы безопасности, выявленные в предварительных исследованиях, а также собирать данные о новых и редких нежелательных явлениях, не выявленных до лицензирования.

Сбор надежных и полных постмаркетинговых данных о безопасности и эффективности требует тесного сотрудничества между производителями и органами здравоохранения. Предварительное и пострегистрационное обсуждение между производителями вакцин, ответственными за размещение вакцины на

рынке, и национальными и международными органами здравоохранения имеет важное значение для обеспечения сбора надежных данных о безопасности и эффективности в пострегистрационный период.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В методических рекомендациях приведены международные требования к производству и контролю качества и оценки безопасности и эффективности вакцин против дифтерии, столбняка и комбинированных вакцин на основе дифтерийного и столбнячного анатоксинов, отражены методы контроля, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения, а также методы и нормы, утвержденные в Российской Федерации.

Проведен сравнительный анализ нормативных документов и руководств Всемирной организации здравоохранения и Российской Федерации, касающихся вопросов оценки безопасности и методов определения иммуногенности дифтерийного и столбнячного анатоксинов на всех стадиях производства. Установлено, что подход, принятый в Российской Федерации отвечает всем международным требованиям. Более того, в отношении методов для выявления реверсии токсичности и специфической безопасности применяют наиболее чувствительные методы и более жесткие критерии приемлемости опыта.

Настоящие рекомендации позволят не только облегчить регистрацию зарубежных вакцин в России, но и ускорить регистрацию отечественных вакцин в других странах.