



Оценка стабильности показателей качества отечественной вакцины против гриппа, предназначенной для иммунизации населения в течение эпидемического сезона 2017–2018 гг.

П. В. Демидова, К. М. Мефед*, Д. С. Давыдов, К. А. Саркисян, А. А. Мовсесянц, В. А. Меркулов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Вопрос об эффективности вакцин против гриппа продолжает быть актуальным и широко обсуждаемым со времен применения первой противогриппозной вакцины. Эффективность современных вакцин зависит от многих факторов, в том числе от штаммового состава, степени гомологии производственных и эпидемических вирусов гриппа, охвата населения профилактическими прививками, других аспектов. Вопрос оценки качества, выражающийся в определении соответствия показателей качества требованиям спецификации нормативной документации, как и вопрос оценки рисков при использовании вакцин против гриппа, рассматривался лишь в контексте общих требований к качеству иммунобиологических препаратов. В настоящей статье приведены результаты анализа стабильности показателей качества на примере серий вакцины гриппозной инактивированной полимер-субъединичной. Проведена ретроспективная оценка данных выпускающего контроля препарата и результатов испытаний, проведенных в аккредитованном испытательном центре, в рамках обязательной сертификации. Полученные данные могут быть использованы при совершенствовании технологии производства и системы статистического управления производственного процесса, для оценки рисков, сопровождающих процесс приготовления гриппозной вакцины на каждом из его этапов.

Ключевые слова: вакцины гриппозные; управление качеством; контрольные карты; национальный календарь профилактических прививок

Для цитирования: Демидова ПВ, Мефед КМ, Давыдов ДС, Саркисян КА, Мовсесянц АА, Меркулов ВА. Оценка стабильности показателей качества отечественной вакцины против гриппа, предназначенной для иммунизации населения в течение эпидемического сезона 2017–2018 гг. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2018;18(2):121–132. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-2-121-132>

* Контактное лицо: Мефед Кирилл Михайлович; Mefed@expmed.ru

Analysis of Batch to Batch Consistency of a Locally Produced Influenza Vaccine for the 2017–2018 Influenza Season

P. V. Demidova, K. M. Mefed*, D. S. Davydov, K. A. Sarkisyan, A. A. Movsesyants, V. A. Merkulov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

The efficacy of influenza vaccines has been a matter of considerable debate ever since the development of the first influenza vaccine. The efficacy of currently used influenza vaccines depends on many factors, including the strain composition, the degree of homology between the produced and epidemic influenza viruses, the vaccination coverage, and many other factors. Assessment of quality, i.e. determination of compliance of the product's quality characteristics with the specification requirements, and assessment of risks associated with the use of the product were considered only in the context of general requirements for the quality of biologicals. The article summarises the results of analysis of batch to batch consistency of the influenza inactivated polymer-subunit vaccine. The study included a retrospective assessment of the data obtained during the product release control and testing performed by an accredited testing centre as part of mandatory certification. The data obtained may be used to improve the production method and the system of statistical management of the production process, as well as to assess the risks accompanying the production of influenza vaccine at each of the stages.

Key words: influenza vaccines; quality management; control charts; national vaccination schedule

For citation: Demidova PV, Mefed KM, Davydov DS, Sarkisyan KA, Movsesyants AA, Merkulov VA. Analysis of Batch to Batch Consistency of a Locally Produced Influenza Vaccine for the 2017–2018 Influenza Season. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2018;18(2):121–132. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-2-121-132>

* Contact person: Kirill M. Mefed; Mefed@expmed.ru

Традиционный подход изготовителя, вне зависимости от вида продукции, — это производство и контроль качества для проверки готовой продукции и отбраковка единиц, не соответствующих установленным требованиям по отдельному(-ым) показателю(-ям). Такая стратегия часто приводит к потерям и не экономична, поскольку построена на проверке постфактум, когда бракованная продукция уже создана, а в некоторых случаях и реализована.

Опережающий подход к обеспечению контроля качества продукции подразумевает использование так называемого метода статистического управления процессами производства, основной задачей которого является поддержание производственных процессов на приемлемом стабильном уровне, обеспечение гарантий соответствия продукции установленным требованиям [1, 2].

Статистические методы контроля качества — широко распространенный инструмент управления качеством в различных областях промышленности. Они используются для обеспечения уверенности в том, что производимая продукция обладает требуемым качеством. При правильном применении статистических методов управления качеством, предприятия приобретают возможность системного подхода к анализу процессов и выработке управленческих решений, направленных на системное повышение качества продукции, т.е. получают возможность реализовывать такие принципы международных серий стандартов ИСО 9000, как «принятие решений, основанное на фактах» и «постоянное совершенствование» [1].

Термин «статистическое управление процессами» (Statistical Process Control, SPC) часто используется как синоним выражения «статистическое управление качеством» (Statistical Quality Control, SQC). Статистическое управление процессами, основываясь на анализе обычных (случайных) и особых (неслучайных) причин, позволяет не только обнаруживать отклонения от установленных требований, но и использовать полученную информацию для управления и совершенствования процессов, в частности для улучшения их показателей и предотвращения появления брака [3, 4].

Для установления стабильности производственных процессов с идентификацией и последовательным устранением особых причин используются контрольные карты, представляющие графическое средство, использующее статистические подходы, важность которых для управления производственными процессами была впервые показана доктором У. Шухартом в 1924 г. Теория контрольных карт различает два вида изменчивости.

Первый вид — изменчивость из-за случайных (обычных) причин, обусловленная бесчисленным набором разнообразных причин, присутствующих постоянно, которые нелегко или невозможно выявить. Каждая из таких причин составляет очень малую долю общей изменчивости, и ни одна из них не значима сама по себе. Тем не менее сумма всех этих причин измерима и предполагается, что она внутренне присуща процессу. Исключение или уменьшение влияния обычных причин требует управленческих решений и выделения ресурсов на улучшение процесса и системы [5].

Второй вид — реальные перемены в процессе. Они могут быть следствием некоторых определяемых причин, не присутствующих внутренне, и могут быть устранены, по крайней мере, теоретически. Эти выявляемые причины рассматриваются как «неслучайные» или «особые» причины изменения. К ним могут быть отнесены поломка инструмента, недостаточная однородность материала, производственного или контрольного оборудования, квалификация персонала, невыполнение процедур и т.д. [1, 2].

Цель контрольных карт — обнаружить неестественные изменения в данных из повторяющихся процессов и дать критерии для обнаружения отсутствия статистической управляемости. Процесс находится в статистически управляемом состоянии, если изменчивость вызвана только случайными причинами. При определении этого приемлемого уровня изменчивости любое отклонение от него считают результатом действия особых причин, которые следует выявить, исключить или ослабить [6].

Задача статистического управления процессами — обеспечение и поддержание процессов на приемлемом и стабильном уровне, гарантируя соответствие продукции и услуг установленным требованиям. Главный статистический инструмент, используемый для этого — контрольная карта, графический способ представления и сопоставления информации, основанной на последовательности выборок, отражающих текущее состояние процесса, с границами, установленными на основе внутренне присущей процессу изменчивости. Метод контрольных карт помогает определить, действительно ли процесс достиг статистически управляемого состояния на правильно заданном уровне или остается в этом состоянии, а затем поддерживать управление и высокую степень однородности важнейших характеристик продукции или услуги посредством непрерывной записи информации о качестве продукции в процессе производства. Использование контрольных карт и их тщательный анализ ведут к лучшему пониманию и совершенствованию процессов производства [1, 3, 4].

Принимая во внимание значимость обеспечения качества гриппозных вакцин как важнейшего инструмента борьбы с одной из глобальных биологических угроз, учитывая сложность стандартизации биологических лекарственных препаратов в целом и гриппозных вакцин как особенно сложных препаратов в частности, несомненно актуальной является задача по оценке эффективности применения такого элемента управления качеством, как контрольные карты. При этом анализ и управление качеством с использованием контрольных карт может осуществляться непрерывно, как в рамках процедуры выпуска серий (lot release), в соответствии с руководящими документами Всемирной организации здравоохранения [7, 8], при подтверждении соответствия в форме обязательной сертификации, так и после реализации.

Целью настоящего исследования является оценка стабильности показателей качества отечественной вакцины против гриппа на основе их ретроспективного анализа и оценка необходимости внедрения метода статистической управляемости процесса производства указанной вакцины.

В ходе проведенной работы решались следующие задачи:

- сбор и систематизация данных, полученных в ходе определения количественных показателей при проведении выпускающего контроля препарата на предприятии-изготовителе и в ходе испытаний, проведенных в аккредитованном испытательном центре;
- проведение анализа данных количественных показателей, включенных в спецификацию нормативной документации на вакцину, с помощью метода статистического управления производственного процесса;
- ретроспективный анализ наличия факторов риска, оценка трендов выхода процессов производства и контроля качества из состояния статистической управляемости.

Материалы и методы

Испытания образцов лекарственного препарата при выпускающем контроле на предприятии-производителе и в аккредитованном испытательном центре (ИЦ) проводили в соответ-

ствии с методиками, изложенными в фармакопейной статье предприятия и Государственной фармакопее Российской Федерации XIII издания.

Оценку стабильности показателей качества лекарственного препарата проводили ретроспективно и в режиме реального времени по результатам испытаний, выполненных в рамках обязательной сертификации, а также по результатам испытаний при выпускающем контроле на предприятии-производителе. Оценку стабильности показателей качества проводили в соответствии с методиками, определенными требованиями ГОСТ Р ИСО 7870-1–2011 и ГОСТ Р ИСО 7870-2–2015 [2, 9]. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics версии 20 и надстройки «Пакет анализа» MS Excel 2016.

Оценку стабильности данных проводили для результатов испытаний по 8 количественным показателям, включенным в спецификацию фармакопейной статьи предприятия (табл. 1).

Определение соответствия значений выборки нормальному распределению осуществляли с применением одновыборочного критерия Колмогорова—Смирнова и коэффициента аппроксимации линейной зависимости при сортировке значений выборки.

Проводили оценку наличия корреляционной связи между результатами испытаний по каждому показателю, проведенных при выпускающем контроле на предприятии-производителе и в аккредитованном ИЦ. Для выборок, характеризующихся нормальным распределением, рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона, при необходимости использования непараметрических методов — коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Условную силу корреляционных связей оценивали по шкале Чеддока (табл. 2). Чем больше абсолютное значение коэффициента r_{xy} , тем выше теснота связи между двумя величинами. Коэффициент $r_{xy} = 0$ свидетельствует о полном отсутствии связи; $r_{xy} = 1$ свидетельствует о наличии абсолютной (функциональной) связи. Значимой силу корреляционной связи считали при превышении величины коэффициента корреляции (r_{xy}), равной 0,4 [5].

Для полученных выборок были построены стандартные контрольные X-карты первого типа (карты контроля Шухарта по количественному признаку), которые использовали для оценки стабильности показателей качества и процессов производства в целом. Оценивали наличие признаков выхода процессов из состояния статистической управляемости, находится ли процесс под воздействием только случайных причин или имеются признаки воздействия особых, экстраординарных, неожиданных, специальных причин изменений [2, 10].

При оценке наличия признаков выхода результатов из статистически управляемого состояния коэффициент, равный ± 3 стандартных отклонения (σ), считали эмпирически применимым в целях определения контрольных границ также и для выборок, характеризующихся незначительными отклонениями от нормального распределения [11].

Оценку признаков выхода результатов из статистически управляемого состояния и наличия особых причин проводили по 8 критериям в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 7870-2–2015 (Приложение В) (рис. 1) [9].

Результаты и обсуждение

В ИЦ были проведены испытания образцов 122 серий вакцины гриппозной полимер-субъединичной инактивированной (№ 2–6, 13–129), произведенной для иммунизации населения против гриппа в течение эпидемического сезона 2017–2018 гг.,

по 8 количественным показателям, включенным в спецификацию фармакопейной статьи предприятия (табл. 1). Также проводили анализ данных производителя о результатах выпускающего контроля на предприятии, которые были представлены в паспортах на данные серии (табл. 3). Результаты испытаний образцов всех 122 серий, проведенных как на производстве, так и в ИЦ, указывают на соответствие всех показателей качества нормативным требованиям.

При оценке корреляции между результатами испытаний, полученными при выпускающем контроле на предприятии-производителе и в ИЦ, установлено, что условную значимость корреляционных связей следует оценивать как слабую (табл. 4), за исключением показателей «Белок», «Овальбумин» и «рН», для которых характерно наличие умеренной корреляции.

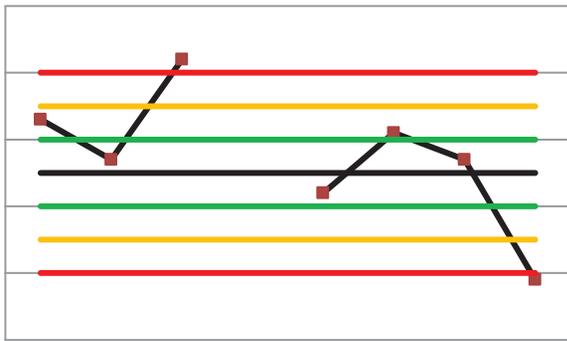
При оценке корреляции между результатами испытаний по различным показателям установлено следующее. Данные, полученные при проведении испытаний в ИЦ, позволяют оценивать значимость корреляционных связей как слабую для 12 пар показателей, как среднюю — для 14 пар, как заметную — для 2 пар показателей («Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H₁N₁)») и «Содержание антигена вируса гриппа типа В»; «Овальбумин» и «ТДАБ»), тогда как по данным, полученным производителем, слабые корреляционные связи обнаружены для 24 пар показателей, умеренные — для 3. Показатели только 1 пары показателей, «Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H1N1)» и «Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H₃N₂)», характеризуются наличием корреляционной связи заметной силы (табл. 5).

Таблица 1. Количественные показатели качества, включенные в спецификацию фармакопейной статьи предприятия

№ п/п	Наименование показателя	Метод
1	Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H ₁ N ₁)	Одиночная реакция иммунодиффузии
2	Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H ₃ N ₂)	Одиночная реакция иммунодиффузии
3	Содержание антигена вируса гриппа типа В	Одиночная реакция иммунодиффузии
4	Белок	Метод Лоури
5	Овальбумин	Иммуноферментный анализ
6	рН	Потенциометрический
7	Тиомерсал	Колориметрический
8	Тетрадецилтриметиламмония бромид (ТДАБ)	Колориметрический

Таблица 2. Шкала оценки силы корреляционных связей

Абсолютное значение коэффициента r_{xy}	Теснота (сила) корреляционной связи
<0,30	Слабая
0,31...0,50	Умеренная
0,51...0,70	Заметная
0,71...0,90	Высокая
>0,91	Весьма высокая



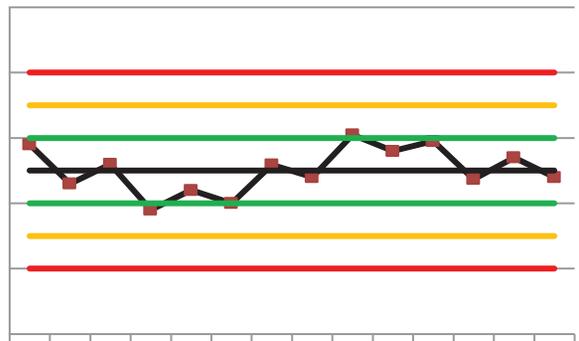
Критерий 1 (одна точка вне зоны A ($\pm 3\sigma$))



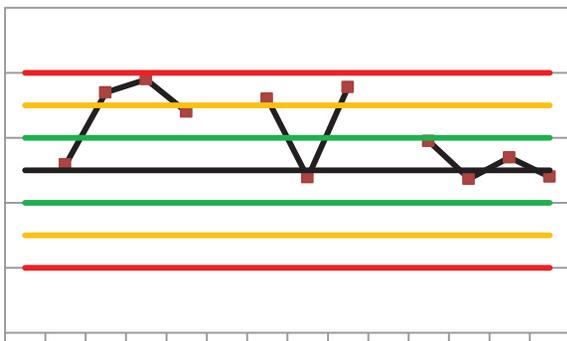
Критерий 2 (9 точек подряд в зоне C ($\pm 1\sigma$) или по одну сторону от центральной линии)



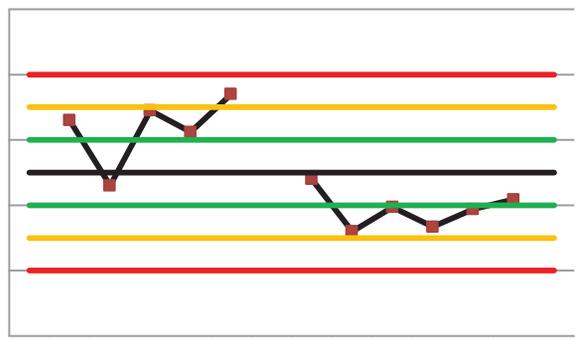
Критерий 3 (6 возрастающих или убывающих точек подряд)



Критерий 4 (14 попеременно возрастающих и убывающих точек)



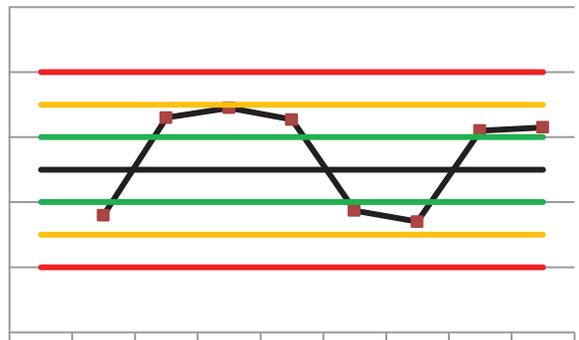
Критерий 5 (2 из 3 последовательных точек в зоне A ($\pm 3\sigma$) или вне ее)



Критерий 6 (4 из 5 последовательных точек в зоне B ($\pm 2\sigma$) или вне ее)



Критерий 7 (15 последовательных точек в зоне C ($\pm 1\sigma$), выше и ниже центральной линии)



Критерий 8 (8 последовательных точек по обеим сторонам центральной линии и ни одной в зоне C)

— $\pm \sigma$ — $\pm 2\sigma$ — $\pm 3\sigma$

Рис. 1. Критерии возможного наличия неслучайных причин изменчивости процессов.

Таблица 3. Сравнительные результаты оценки качества

№ п/п	Наименование показателя, ед. изм.	Нормативные требования	Результаты производителя			Результаты ИЦ		
			min	max	среднее	min	max	среднее
1	Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H ₁ N ₁), мкг/0,5 мл	Должен содержать гемагглютинины вируса гриппа подтипов А(H ₁ N ₁) и А(H ₃ N ₂) от 4,0 до 6,0 мкг/0,5 мл; гемагглютинины вируса гриппа типа В от 9,0 до 13,0 мкг/0,5 мл	4,2	6,0	4,98	4,8	6,0	5,44
2	Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H ₃ N ₂), мкг/0,5 мл		4,2	6,0	4,79	4,8	5,8	5,31
3	Содержание антигена вируса гриппа типа В, мкг/0,5 мл		10,1	13,0	11,35	9,6	12,6	11,36
4	Белок, мкг/мл	Не более 120 мкг/мл	67	105	88,26	60,5	100	88,20
5	Овальбумин, мкг/мл	Не более 0,1 мкг/мл	0,007	0,05	0,02	0,0002	0,015	0,004
6	рН	От 7,0 до 7,6	7,2	7,4	7,34	7,2	7,4	7,30
7	Тиомерсал, мкг/мл	От 85 до 115 мкг/мл	86	114	95,07	85	108,4	92,23
8	Тетрадецилтриметил-аммония бромид (ТДТАБ), мкг/мл	Не более 10 мкг/мл	4	7	5,48	4,3	7,3	5,97

Таблица 4. Оценка силы корреляционной связи между результатами испытаний, проведенных на предприятии и в испытательном центре

№ п/п	Наименование показателя	Коэффициент корреляции	Условная сила корреляционной связи
1	Специфическая активность (содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H ₁ N ₁))	0,14	Слабая
2	Специфическая активность (содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H ₃ N ₂))	-0,11	Слабая отрицательная
3	Специфическая активность (содержание антигена вируса гриппа типа В)	-0,05	Слабая
4	Белок	0,32	Умеренная
5	Овальбумин	-0,31	Умеренная отрицательная
6	рН	0,38	Умеренная
7	Тиомерсал	0,16	Слабая
8	Тетрадецилтриметиламмония бромид (ТДТАБ)	0,13	Слабая

Статистическую значимость различий между средними значениями оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента и *U*-критерия Манна—Уитни. Различия между средними значениями результатов испытаний считали статистически значимыми при $t_{\text{крит}} < t_{\text{эмп}}$ и $U_{\text{крит}} > U_{\text{эмп}}$ (табл. 6).

Статистически значимыми стали различия результатов исследований, полученных на предприятии-производителе и в ИЦ, по показателям «Специфическая активность (Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H₁N₁))», «Специфическая активность (Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H₃N₂))», «Овальбумин», «рН». При этом, если для показателя «рН» относительная величина различия среднего для выборок незначительна и не превышает 0,5 %, то для показателей «Специфическая активность (Содержание антигена вируса гриппа подтипа А

(H₁N₁))», «Специфическая активность (Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H₃N₂))» эта величина равна 9,2 и 10,8 % соответственно, а результаты по показателю «Овальбумин» отличаются более чем в 5 раз (табл. 6).

Также при сравнении результатов испытаний по показателю «Овальбумин» необходимо отметить, что для серий, выпущенных в период август–октябрь, в данных, полученных при выпускающем контроле на предприятии, отмечается устойчивый тренд на повышение среднего количества овальбумина. Подтверждением наличия повышающего тренда является величина коэффициента аппроксимации линейной зависимости, который для выборки серий, выпущенных в указанный период (август–октябрь), равен 0,49, тогда как для результатов периода начала производственного цикла, т.е. апрель–июль, не превышает 0,01 (рис. 2).

Таблица 5. Оценка силы корреляционной связи между показателями спецификации

Показатели		ДАННЫЕ ИСПЫТАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА							
		Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H ₁ N ₁)	Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H ₃ N ₂)	Содержание антигена вируса гриппа типа В	Белок	Овальбумин	рН	Тиомерсал	Тетрадецил-триметил-аммония бромид (ТДТАБ)
ДАННЫЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ	Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H ₁ N ₁)		0,33	0,52	-0,04	0,00	0,29	0,46	0,21
	Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H ₃ N ₂)	0,57		0,22	-0,25	0,43	-0,19	0,35	0,46
	Содержание антигена вируса гриппа типа В	0,12	0,19		-0,26	-0,16	0,08	0,21	0,35
	Белок	-0,24	-0,32	0,34		0,40	-0,39	0,19	-0,40
	Овальбумин	-0,27	-0,13	-0,19	-0,09		-0,49	0,35	0,51
	рН	-0,06	0,11	-0,21	-0,06	0,33		-0,10	-0,16
	Тиомерсал	0,16	0,06	0,18	-0,06	-0,24	-0,23		0,36
	Тетрадецил-триметил-аммония бромид (ТДТАБ)	0,07	0,10	-0,09	-0,22	0,25	0,04	0,14	

Таблица 6. Статистическая значимость различий результатов испытаний

№ п/п	Наименование показателя	Результат		α	t-критерий		U-критерий	
		ИЦ	ОКК производителя		t _{крит}	t _{эмп}	U _{крит}	U _{эмп}
1	Специфическая активность (содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H ₁ N ₁))	5,44	4,98	0,01	2,81	4,13	174	112,5
2	Специфическая активность (содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H ₃ N ₂))	5,31	4,79	0,01	2,68	4,91	174	87
3	Специфическая активность (содержание антигена вируса гриппа типа В)	11,36	11,35	0,01	2,69	0,33	174	281,5
4	Белок	88,20	88,26	0,01	2,61	0,32	1307	1569,5
5	Овальбумин	0,004	0,021	0,01	2,59	19,9	1356	242,5
6	рН	7,30	7,34	0,01	2,59	6,48	1078	946,5
7	Тиомерсал	92,23	95,07	0,05	2,61	2,44	1333	1246,5
8	Тетрадецилтриметиламмония бромид (ТДТАБ)	5,97	5,48	0,05	2,01	1,57	207	221,5

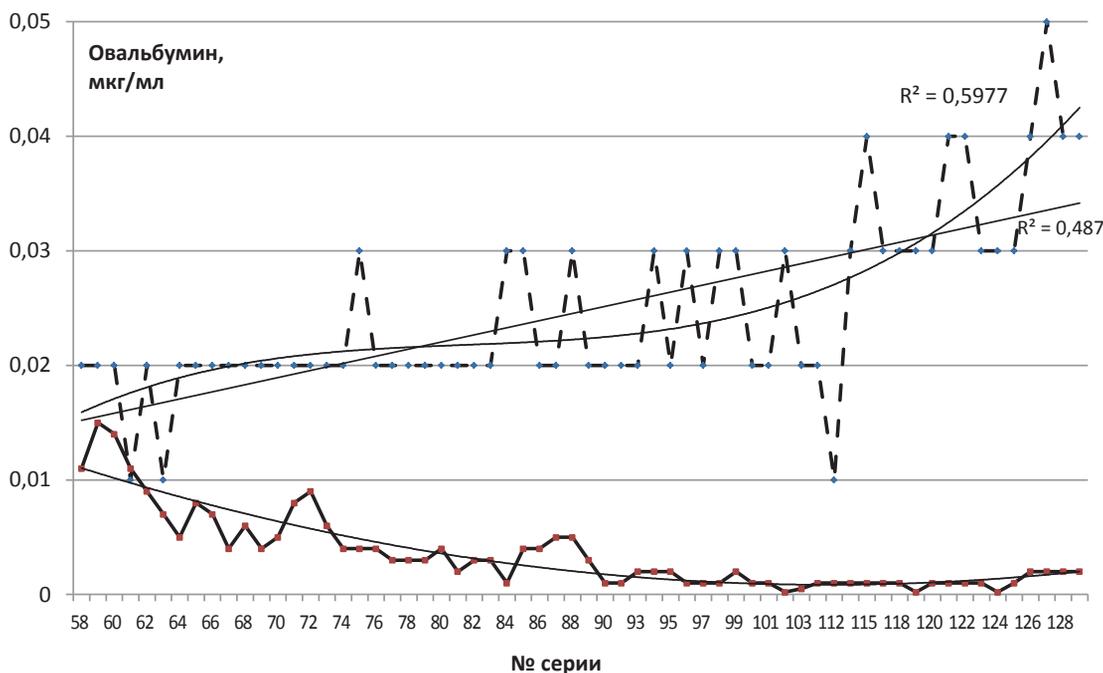


Рис. 2. Сравнительные результаты испытаний по показателю «Овальбумин» серий препарата, выпущенных в период август–октябрь 2017 г.

Таблица 7. Сравнение величины показателя стандартной ошибки (m) при выпускающем контроле и при проведении испытаний в рамках обязательной сертификации

№ п/п	Наименование показателя	Данные производителя		Данные ИЦ	
		$m_{\text{абс}}$	$m_{\text{абс}}, \%$	$m_{\text{абс}}$	$m_{\text{абс}}, \%$
1	Специфическая активность (содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H ₁ N ₁))	0,04	0,8	0,07	1,2
2	Специфическая активность (содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H ₃ N ₂))	0,04	0,8	0,06	1,0
3	Специфическая активность (содержание антигена вируса гриппа типа В)	0,05	0,5	0,19	1,7
4	Белок	0,7	0,8	1,13	1,3
5	Овальбумин	0,0007	3,5	0,0003	7,5
6	pH	0,0046	0,06	0,0047	0,06
7	Тиомерсал	0,66	0,7	0,58	0,6
8	Тетрадецилтриметиламмония бромид (ТДТАБ)	0,06	1,1	0,20	3,3

Для данной выборки также уместно построение полиномиальной линии тренда. Выбор степени полинома определяется количеством выраженных экстремумов на графике. Приняв за экстремумы (максимальные и минимальные значения) результаты испытаний, полученные для серий 112 и 127, применяли полиномиальную аппроксимацию 3-й степени. Коэффициент аппроксимации в этом случае составляет 0,60, что в еще большей степени подтверждает наличие устойчивой повышающей тенденции содержания овальбумина в препарате. Прогнозируемым результатом этой тенденции стали критические значения для четырех серий подряд (126–129), в том числе для серии 127, содержание овальбумина в которой более чем на 3σ превышает средние показатели, и для серий 126, 128, 129, показатели которых расположены в зоне А (рис. 7).

Необходимо отметить, что только для показателя «Овальбумин» наблюдается наличие отрицательной корреляции уме-

ренной силы между результатами, полученными в ИЦ и ОКК производителя (табл. 4). При этом в период август–октябрь, характеризующийся, по данным ОКК производителя, устойчивой повышающей тенденцией, корреляция усиливается до заметной, величина коэффициента корреляции достигает значения (-0,51). Также примечательно, что, несмотря на максимальные для всех проанализированных показателей значения относительной стандартной ошибки (3,3...7,5 %; табл. 7), данные выборки характеризовались существенными статистически значимыми различиями, а также несовпадением трендов, что отражено на рисунке 1.

После получения и обработки результатов испытаний данные вносились в контрольные карты. Результаты анализа контрольных карт указывают на наличие значительного количества признаков выхода процесса производства готовой лекарственной формы из состояния статистической управля-

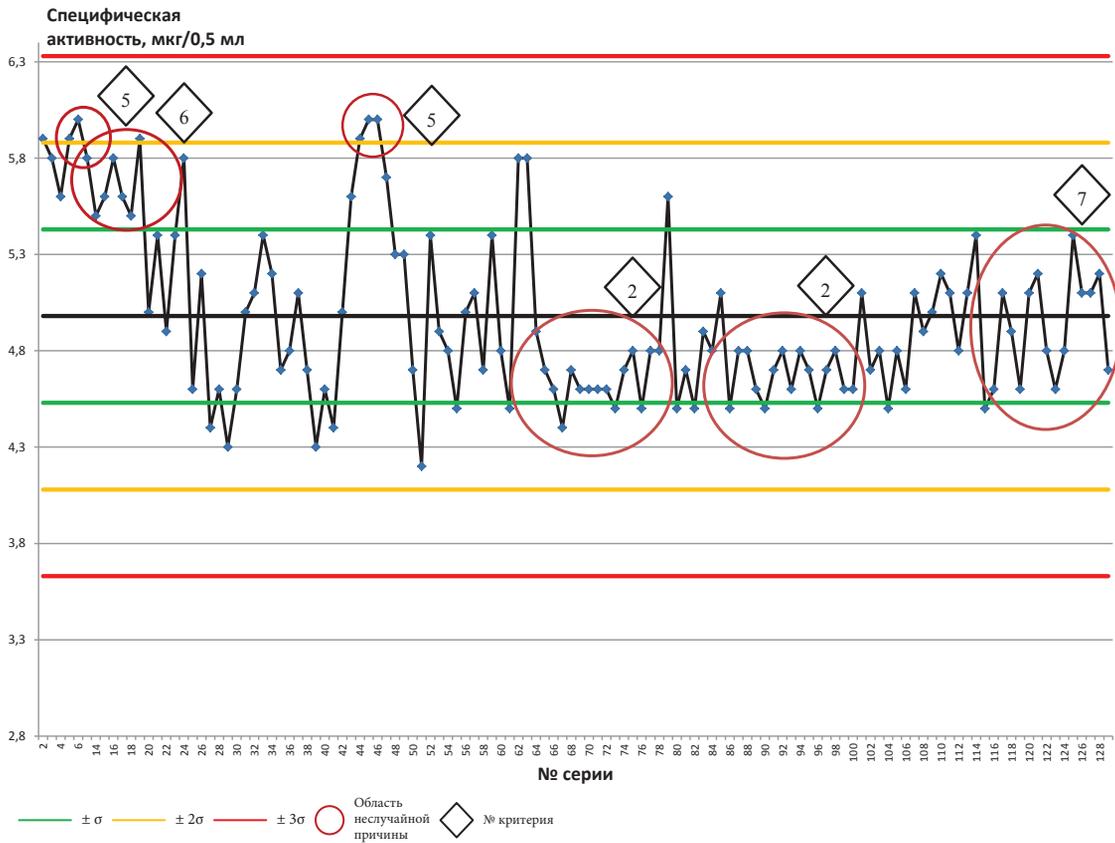


Рис. 3. Оценка стабильности показателя «Специфическая активность» (содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H₁N₁)).

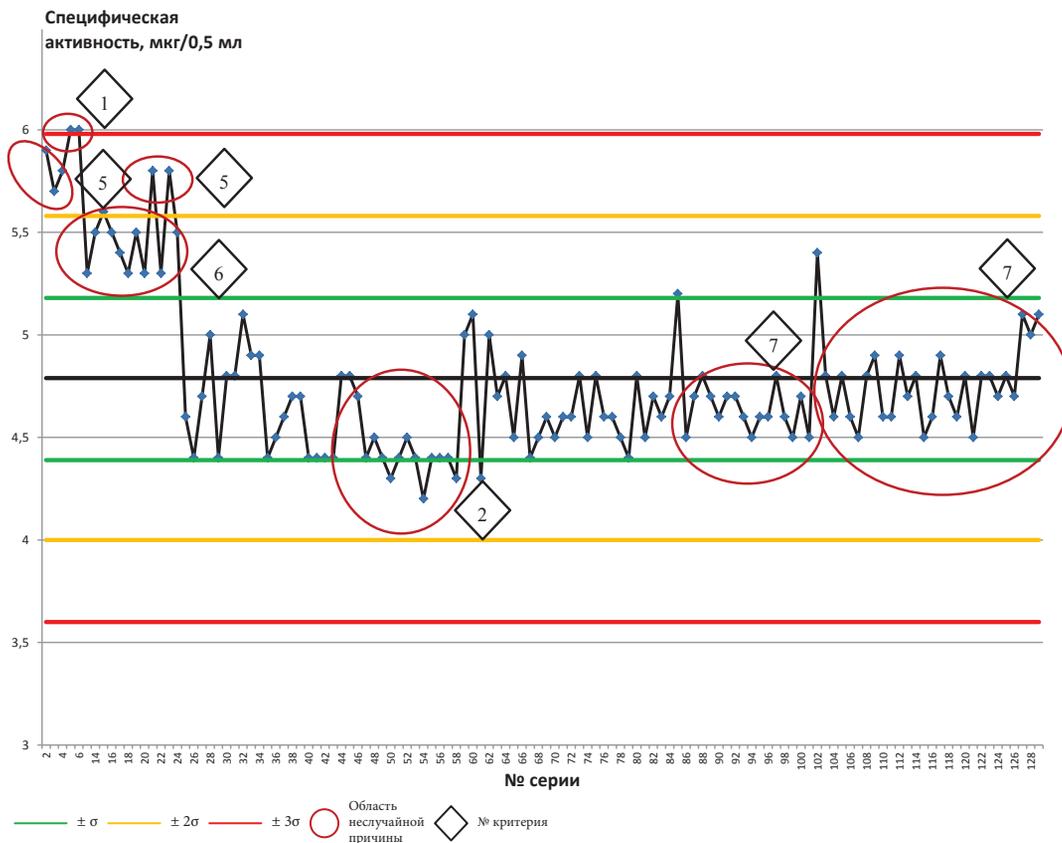


Рис. 4. Оценка стабильности показателя «Специфическая активность» (содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H₃N₂)).

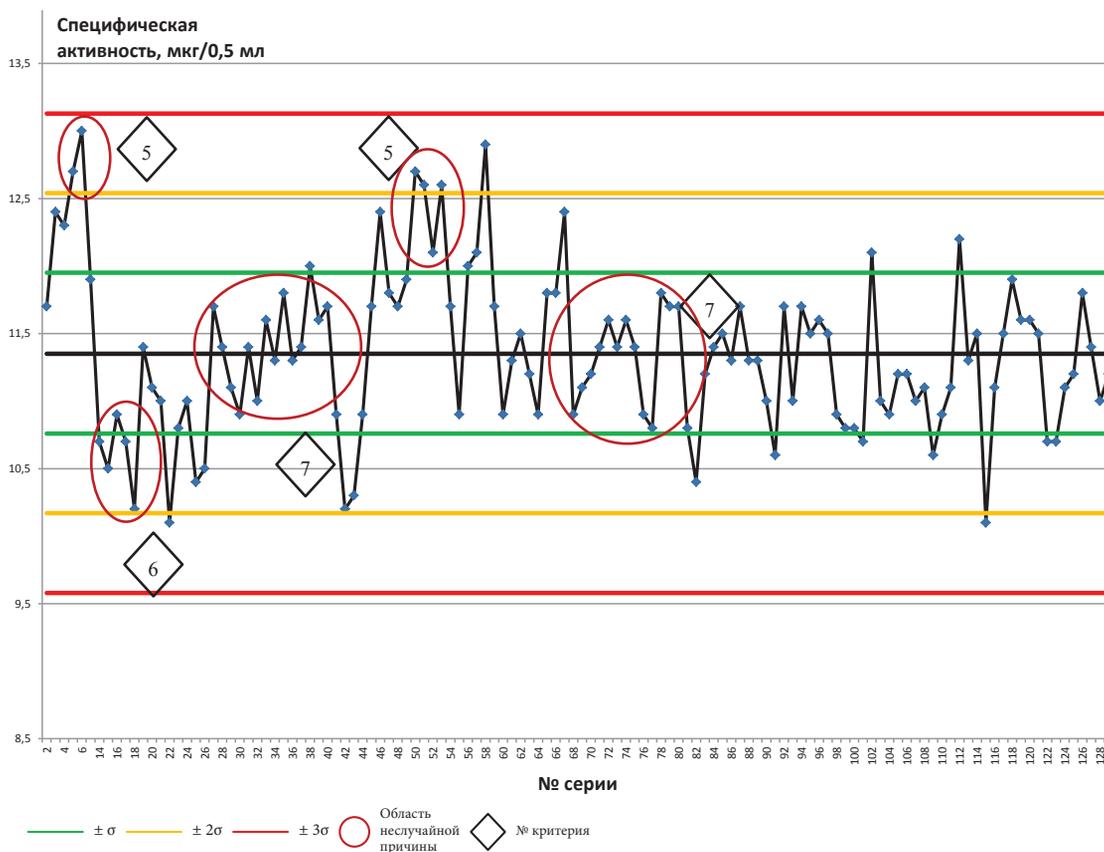


Рис. 5. Оценка стабильности показателя «Специфическая активность» (содержание антигена вируса гриппа типа В).

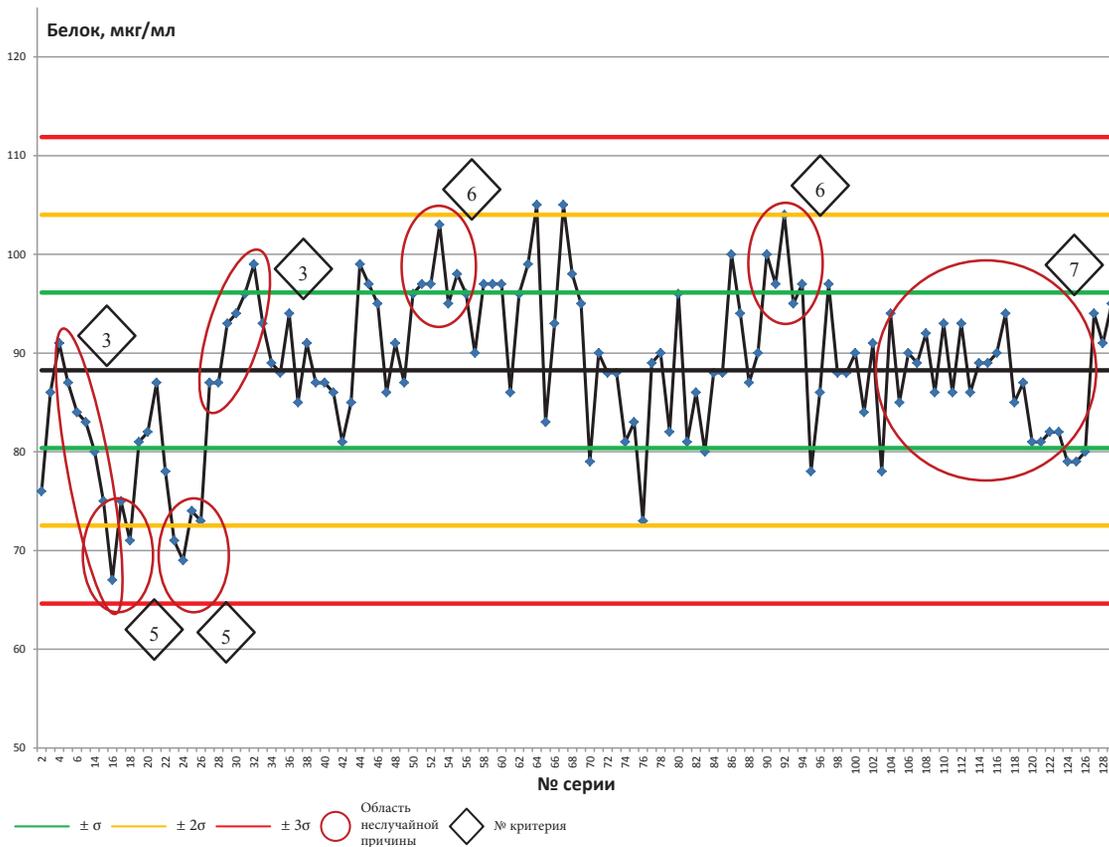


Рис. 6. Оценка стабильности показателя «Белок».

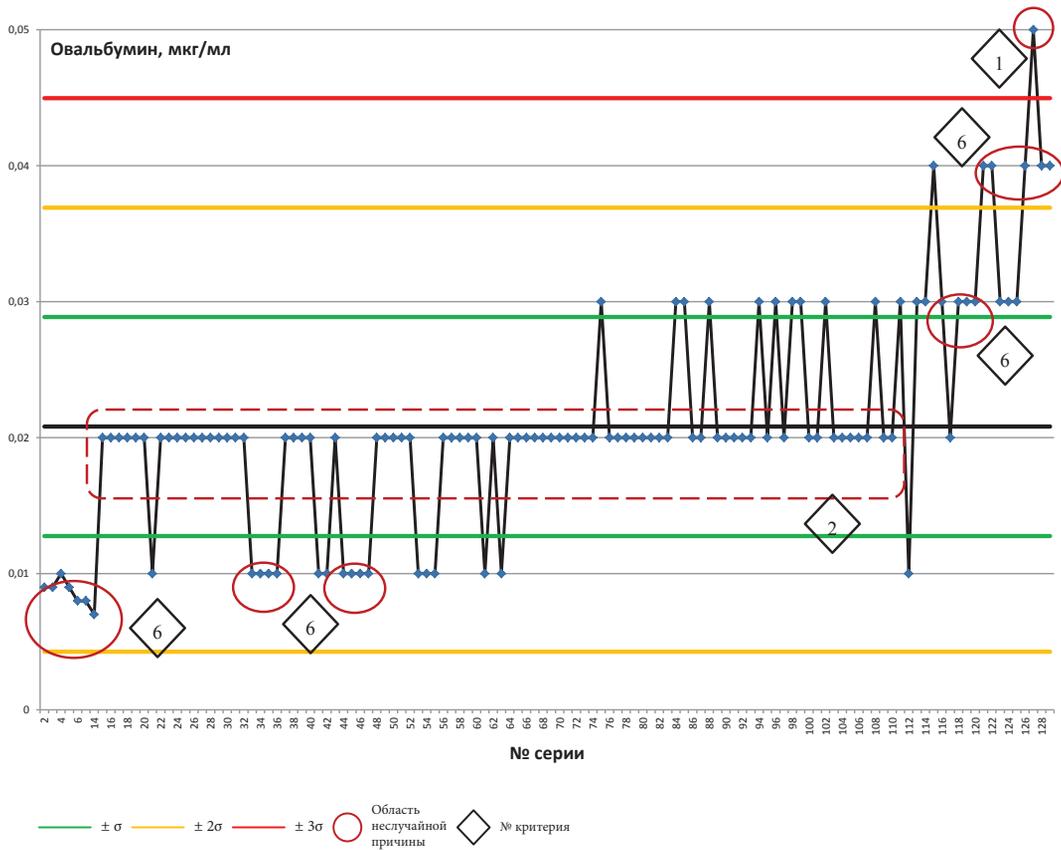


Рис. 7. Оценка стабильности показателя «Овальбумин».

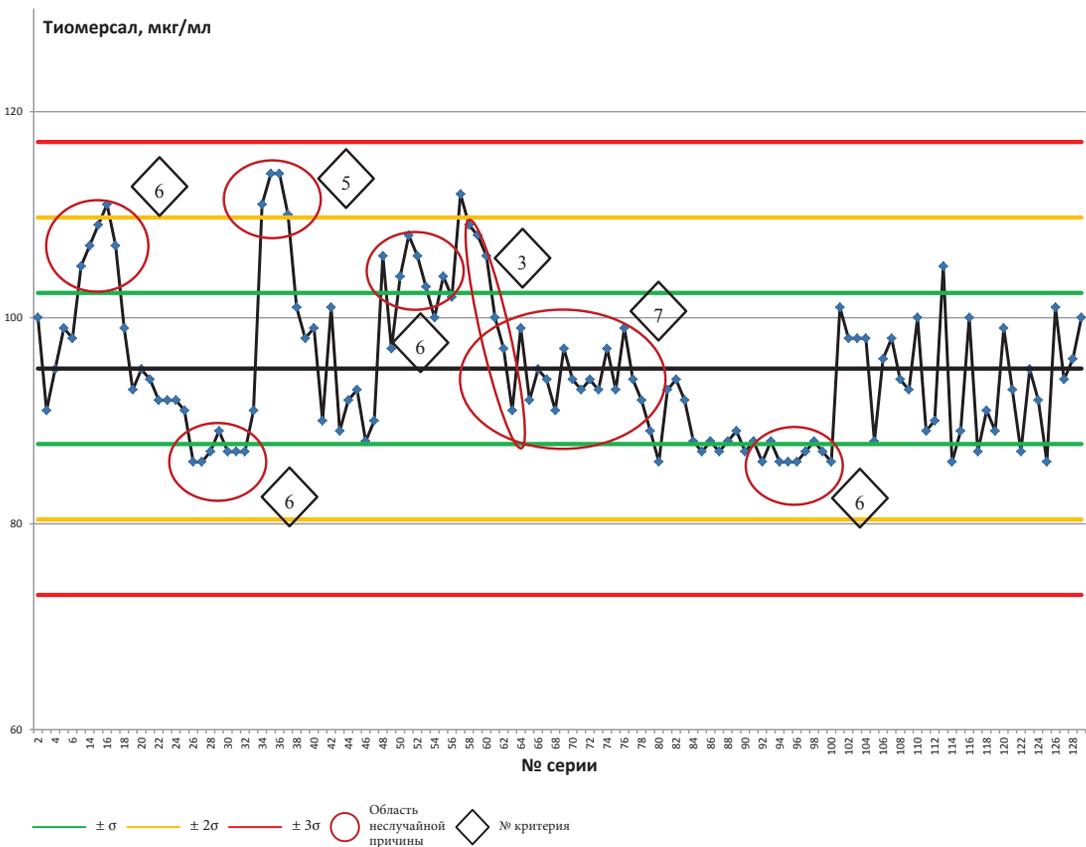


Рис. 8. Оценка стабильности показателя «Тиомерсал».

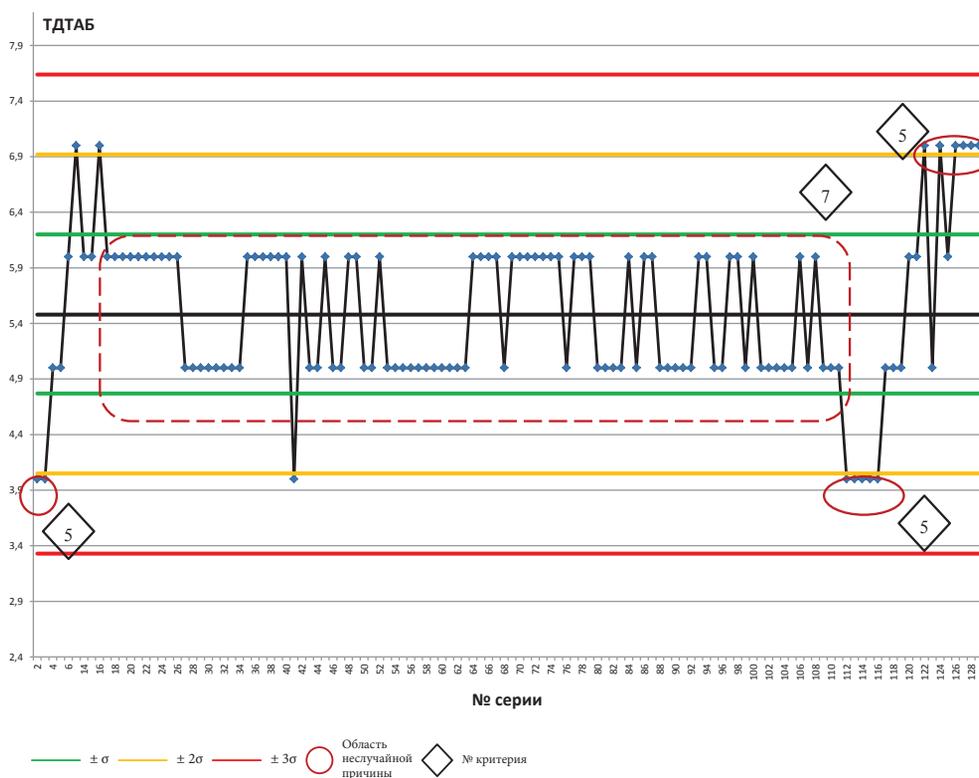


Рис. 9. Оценка стабильности показателя «Тетрадецилтриметиламмония бромид (ТДТАБ)».

емости по 7 показателям, несмотря на то что результаты испытаний образцов всех серий, проведенных как на производстве, так и в ИЦ, указывают на соответствие показателей качества нормативным требованиям. Тем не менее из 122 серий, образцы которых были исследованы, наличие подобных признаков отмечалось для большинства серий, в том числе вероятное влияние особых (неслучайных) причин выявлено по следующим показателям:

- 1) «Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H1N1)» — 6 случаев, 4 критерия, 57 серий (рис. 3);
- 2) «Содержание антигена вируса гриппа подтипа А (H3N2)» — 7 случаев, 5 критериев, 73 серии (рис. 4);
- 3) «Содержание антигена вируса гриппа типа В» — 5 случаев, 3 критерия, 40 серий (рис. 5);
- 4) «Белок» — 7 случаев, 4 критерия, 50 серий (рис. 6);
- 5) «Овальбумин» — 6 случаев, 3 критерия, 25 серий (рис. 7);
- 6) «Тиомерсал» — 9 случаев, 5 критериев, 72 серии (рис. 8);
- 7) «ТДТАБ» — 4 случая, 2 критерия, 14 серий (рис. 9).

Наиболее часто отмечаемыми признаками наличия особых причин стали критерий 6 (13 случаев, 81 серия), критерий 5 (13 случаев, 44 серии), критерий 7 (8 случаев, 95 серий), критерий 2 (6 случаев, 82 серии).

Также отмечались критерий 3 (3 случая, 18 серий), критерий 1 (2 случая, 3 серии). Признаки по критериям 4, 8 не отмечались.

По показателю «рН» контрольные карты оказались неинформативны. Причин этому несколько. Во-первых, при очень узком диапазоне нормативных значений (7,0...7,6) результаты исследований регистрируются с точностью не более $\pm 0,1$. Во-вторых, результаты исследований, проведенных как при выпускающем контроле на предприятии-производителе, так и в ИЦ, указывают на то, что значения по данному показателю максимально приближены к середине нормативного диапазона 7,34 и 7,30 соответственно. При этом необходимо отметить, что,

учитывая узкий диапазон нормативных требований, для получения релевантных данных для оценки статистической управляемости процессов производства лекарственного препарата данные по результатам испытаний образцов по показателю «рН», рекомендуется регистрировать с точностью не менее $\pm 0,01$. Аналогичный порядок регистрации первичных данных можно рекомендовать для показателя «Тетрадецилтриметиламмония бромид».

Отдельно следует подчеркнуть, что для 97 серий при анализе трендов признаки наличия особых причин отмечались по 2 и более критериям, для 35 серий — по 3 и более критериям. Наибольшее количество таких признаков отмечено для следующих серий:

- 5, 6 — 4 (критерии 1, 3, 5, 6)
- 27–32 — 4 (критерии 2, 3, 6, 7)
- 15, 16 — 3 (критерии 3, 5, 6)
- 21–24, 26, 46, 50–53 — 3 (критерии 2, 5, 6)
- 34–36 — 3 (критерии 5, 6, 7)
- 90–100 — 3 (критерии 2, 6, 7)
- 127 — 3 (критерии 1, 5, 7)

В целом ретроспективный статистический анализ стабильности показателей качества вакцины гриппозной инактивированной полимер-субъединичной указывает на наличие значительного количества признаков выхода процессов производства и/или процессов оценки качества из состояния статистической управляемости. Подтверждены низкие показатели тесноты корреляционных связей между результатами, полученными в ИЦ в рамках обязательной сертификации, и результатами испытаний при выпускающем контроле на предприятии-производителе, статистически значимые различия результатов испытаний по ряду показателей качества, наличие противонаправленных трендов. Вероятной причиной этого могут быть различные факторы (или их сочетание), такие как, например, гетерогенность выборок, неоднородность характеристик образцов в каждой выборке и т.д.

Выводы

1. Полученные в ходе анализа данные определения количественных показателей, подтверждают необходимость постоянного мониторинга и статистического анализа тенденций (трендов) несоответствия или изменения результатов оценки качества лекарственного препарата — вакцина гриппозная инактивированная полимер-субъединичная.

2. Результаты статистического анализа должны учитываться при выборе схем подтверждения соответствия и определении показателей спецификации, по которым проводятся испытания в рамках процедуры выпуска серий (lot release), что соответствует рекомендациям Всемирной организации здравоохранения.

3. Необходима координация порядка проведения анализа качества образцов в рамках предреализационных испытаний между производителем и организацией, уполномоченной на выпуск серий в целях оценки сходимости результатов.

4. Полученные результаты подтверждают необходимость соблюдения правил формирования выборок образцов, предусмотренных в серии технических документов Международной организации по стандартизации (ISO) серии 2859, которым соответствуют государственные стандарты Российской Федерации серии ГОСТ Р 50779, а также ISO 8422.

Информация об отсутствии конфликта интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература / References

1. Акуленок МВ. Статистическое управление процессами. Ч. 2. Индикаторные показатели процессов. М.: МИЭТ; 2012. [Akulenok MV. Statistical Process Management. Part II. Process Indicators. Moscow: MIET; 2012 (in Russ.)]

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2

Демидова Полина Васильевна. Микробиолог лаборатории вирусных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП

Мефед Кирилл Михайлович. Главный эксперт лаборатории вирусных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук

Давыдов Дмитрий Сергеевич. Начальник лаборатории бактериофагов и препаратов нормофлоры с коллекцией микроорганизмов Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук

Саркисян Каринэ Арташесовна. Начальник лаборатории вирусных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук

Мовсесянц Арташес Авакович. Начальник Испытательного центра экспертизы качества, д-р мед. наук, профессор

Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор

2. ГОСТ Р ИСО 7870-1-2011 Статистические методы. Контрольные карты. Часть 1. Общие принципы. [State Standard R 7870-1-2011. Statistical Methods. Control Cards. Part 1. General Principles (in Russ.)]

3. ISO 2859-4:2002. Sampling Procedures for Inspection by Attributes — Part 4: Procedures for Assessment of Declared Quality Levels. Available from: <https://www.iso.org/standard/36164.html>

4. ISO 8422:2006. Sequential Sampling Plans for Inspection by Attributes. Available from: <https://www.iso.org/standard/39915.html>

5. ISO 2859-2:1985. Sampling Procedures for Inspection by Attributes — Part 2: Sampling Plans Indexed by Limiting Quality (LQ) for Isolated lot Inspection. Available from: <https://www.iso.org/standard/7867.html>

6. ISO 28590:2017. Sampling Procedures for Inspection by Attributes — Introduction to the ISO 2859 Series of Standards for Sampling for Inspection by Attributes. Available from: <https://www.iso.org/standard/64622.html>

7. Harmonized National Regulatory Authority Assessment Tool— Prototype I Version for Comments (rev. 2014). Geneva, World Health Organization. Available from: http://www.who.int/immunization_standards/national_regulatory_authorities/tools_revision_2014/en

8. Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities. Geneva, World Health Organization, 2010. Available from: http://www.who.int/biologicals/Guidelines_for_Lot_Release_AFTER_ECBS_27.1.2011.pdf

9. ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015. Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта. [State Standard R ISO 7870-2-2015. Statistical Methods. Control Charts. Part 2. Shewhart Control Charts (in Russ.)]

10. ISO 2859-3:2005. Sampling Procedures for Inspection by Attributes — Part 3: Skip-lot Sampling Procedures. Available from: <https://www.iso.org/standard/34684.html>

11. ISO 2859-1:1999. Sampling Procedures for Inspection by Attributes — Part 1: Sampling Schemes Indexed by Acceptance Quality Limit (AQL) for Lot-by-Lot Inspection. Available from: <https://www.iso.org/standard/1141.html>

Authors

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Polina V. Demidova. Microbiologist of the Laboratory of Viral Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality

Kirill M. Mefed. Chief Expert of the Laboratory of Viral Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Biological Sciences

Dmitry S. Davydov. Head of the Laboratory of Bacteriophages and Normal Flora Preparations with a Collection of Microorganisms of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Biological Sciences

Karine A. Sarkisyan. Head of the Laboratory of Viral Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Medical Sciences

Artashes A. Movsesyants. Head of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Doctor of Medical Sciences, Professor

Vadim A. Merkulov. Deputy Director-General for Medicinal Products' Evaluation. Doctor of Medical Sciences, Professor

Поступила 20.03.2018

Принята к публикации 26.04.2018

Received 20 March 2018

Accepted 26 April 2018