

Международный опыт стандартизации препаратов аллергенов

Л. В. Невская, Е. И. Лавренчик, М. Ю. Жданова, О. В. Фадейкина, В. К. Капитанова

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

Поступила 04.07.2017 г. Принята к публикации 26.10.2017 г.

Показано, что безопасное и эффективное применение препаратов аллергенов, используемых в диагностике и терапии аллергических заболеваний, зависит от стандартизации и методов контроля их качества. В статье рассмотрены различные подходы к стандартизации препаратов аллергенов, применяемые в США, Евросоюзе и России. Неоднородность исходного сырья, используемого при производстве природных препаратов аллергенов, необходимо учитывать при формировании требований для их стандартизации, поскольку экстракты нативных аллергенов представляют собой сложный белково-полисахаридный комплекс, состоящий из аллергенных (главных и второстепенных) и неаллергенных компонентов. Для стандартизации методов оценки активности препаратов аллергенов используют стандартные образцы. На сегодняшний день в стандартизации аллергенов существуют несколько подходов — в США внедряется система национальных стандартных образцов, биологическая активность которых определена одной методикой (метод внутрикожных разведений — ID₅₀EAL), в Европе каждая фирма-производитель создает собственные внутренние стандарты (IHRS) со своими единицами активности. Препараты, выпускаемые в Российской Федерации, стандартизованы в единицах белкового азота.

Ключевые слова: аллергены; препараты аллергенов; главные аллергены; стандартизация; стандарты; биологическая активность; единицы активности.

Библиографическое описание: Невская ЛВ, Лавренчик ЕИ, Жданова МЮ, Фадейкина ОВ, Капитанова ВК. Международный опыт стандартизации препаратов аллергенов. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017; 17(4): 222–229.

Безопасное и эффективное применение препаратов аллергенов, используемых в диагностике и терапии аллергических заболеваний, зависит от стандартизации и методов контроля их качества. В настоящей статье рассмотрены различные подходы к стандартизации препаратов аллергенов, применяемые в США, Евросоюзе и России.

Аллергены из природного сырья (пыльца растений, эпителий животных, клещи домашней пыли, пищевые продукты и др.) получают с помощью экстракции, используя водно-солевые буферные растворы. Экстракты нативных аллергенов представляют собой сложные белково-полисахаридные комплексы, состоящие из аллергенных и неаллергенных компонентов. Аллергенные компоненты, в свою очередь, делятся на главные и второстепенные, их соотношение определяет биологическую активность препарата [1, 2]. В таблице 1 приведены сведения по содержанию и активности главных аллергенов в препаратах, показавших терапевтическую эффективность при лечении аллергических заболеваний различной этиологии.

Таким образом, неоднородность исходного сырья, используемого при производстве природных препаратов аллергенов, необходимо учитывать при формировании требований для их стандартизации. До 90-х годов XX века в России и за рубежом препараты аллергенов были стандартизованы по содержанию белка и тестировались *in vivo* (кожные пробы) на пациентах, чувствительных к исследуемому аллергену, поскольку количество белка не всегда коррелирует с биологической активностью [13].

Для стандартизации методов оценки активности препаратов аллергенов и перехода на использование методов *in vitro* была предпринята попытка по созданию Международных стандартных образцов (МСО), в результате которой получено 5 МСО экстрактов аллергенов [14] и

2 стандартных образца главных аллергенов [15–17]. Разработанные стандартные образцы рекомендованы для сравнения препаратов от разных производителей, а также разных серий одной фирмы при условии, что используемые методики прошли процедуру валидации [18]. В настоящее время работы в этом направлении продолжают, но имеются сложности из-за отсутствия согласия между американскими и европейскими регуляторными органами.

В США вопросами стандартизации аллергенов занимается Центр по биологической оценке и исследованиям (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA). Стандартизация аллергенов рассматривается как комплекс процедур, направленный на оценку активности лечебных препаратов аллергенов стандартными методами и минимизацию различий между сериями препаратов не только внутри одного производства, но и между разными производителями [19] с целью обеспечения взаимозаменяемости препаратов разных производителей. Для этого CBER разработал кодекс правил, в 21 разделе которого (part 680 of Title 21 of the Code of Federal Regulations — 21 CFR 680) представлены требования, предъявляемые к американскому стандартному образцу аллергенной активности, и рекомендованы методы для его оценки [20–22].

В качестве стандартного образца активности используют одну из серий аллергенного экстракта (эталонная серия), выпускаемого на предприятии, общую аллергенную активность которого оценивают в биоэквивалентных единицах (bioequivalent allergen units, BAU) [23]. Терапевтическая эффективность этой серии также должна быть подтверждена. Эталонная серия должна быть охарактеризована либо по общей аллергенной активности, либо по

содержанию главных аллергенов (аллергены из пыльцы амброзии, из шерсти или эпителия кошки). В аллергенах из яда насекомых проводится оценка ферментативной активности. Для первоначальной оценки общей аллергенной активности CBER рекомендует использовать внутрикожные тесты на пациентах с аллергическими заболеваниями. Эталонную серию тестируют в трех разведениях. Через 15 мин измеряют ортогональные (максимальный и минимальный) диаметры эритемы, вызванной данным разведением аллергена, которые затем суммируют и вычисляют логарифм дозы, при которой сумма диаметров равна 50 мм (D_{50}). 100000 BAU эквиваленты разведению

аллергена 3^{-14} , при котором достигается значение D_{50} (метод внутрикожных разведений ID_{50} EAL (IntraDermal dilution for 50 mm sum of Erythema determines the bioequivalent ALlergy units)) [24]. Для оценки активности последующих серий стандартного образца, а также коммерческих серий препаратов, кожное тестирование можно заменить подходящим тестом *in vitro*, который зарегистрирован CBER (табл. 2). Выбор теста определяется природой аллергена (конкурентный иммуноанализ, белок по Кьельдалю, радиальная иммунодиффузия и т.п.). Результаты теста *in vitro* должны коррелировать с методом внутрикожных разведений ID_{50} EAL [25].

Таблица 1. Содержание главных аллергенов в препаратах, полученных из нативных экстрактов

Наименование нативного аллергена	Главный аллерген	Содержание главного аллергена		Источник литературы
		мкг	Общая аллергенная активность (bioequivalent allergen units/ allergen units — BAU/AU)	
Аллерген из шерсти или эпителия кошки (<i>Felis domesticus</i>)	Fel d 1	14,6	2500	[3–6]
Аллерген из клещей домашней пыли Дерматофагоидес farina (<i>Dermatophagoides farinae</i>)	Der f 1	9,8	740	[7, 8]
Аллерген из клещей домашней пыли Дерматофагоидес птерониссинус (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	Der p 1	13,8	2628	
Аллерген из пыльцы амброзии полыннолистной (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>)	Amb a 1	10,0	3000	[9]
Аллерген из пыльцы плевела многолетнего (<i>Lolium perenne</i>)	Lol p 5	12,5	3948	[10–12]
Аллерген из пыльцы тимopheевки луговой (<i>Phleum pratense</i>)	Phl p 5	20,2	5220	
Аллерген из пыльцы ежи сборной (<i>Dactylis glomerata</i>)	Dac g 5	12,0	2956	
Аллерген из пыльцы овсяницы луговой (<i>Festuca elatior</i>)	Dac g 5	18,6	12568	

Таблица 2. Методы *in vitro*, используемые для стандартизации аллергенов в США

№/п	Название нативного аллергена	Тест <i>in vitro</i>
1.	Аллерген из клещей домашней пыли Дерматофагоидес farina (<i>Dermatophagoides farinae</i>)	Конкурентный иммуноанализ
2.	Аллерген из клещей домашней пыли Дерматофагоидес птерониссинус (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>)	Определение общего белка
3.	Аллерген из шерсти кошки (<i>Felis domesticus</i>)	Радиальная иммунодиффузия (Fel d 1)
4.	Аллерген из эпителия кошки (<i>Felis domesticus</i>)	Изоэлектрическое фокусирование (Fel d 1, альбумин)
5.	Аллерген из пыльцы свинорога пальчатого (<i>Cynodon dactylon</i>)	Конкурентный иммуноанализ
6.	Аллерген из пыльцы полевицы белой (<i>Agrostis alba</i>)	Изоэлектрическое фокусирование
7.	Аллерген из пыльцы мятлика лугового (<i>Poa pratensis</i>)	Определение общего белка
8.	Аллерген из пыльцы плевела многолетнего (<i>Lolium perenne</i>)	
9.	Аллерген из пыльцы ежи сборной (<i>Dactylis glomerata</i>)	
10.	Аллерген из пыльцы тимopheевки луговой (<i>Phleum pratense</i>)	
11.	Аллерген из пыльцы овсяницы луговой (<i>Festuca elatior</i>)	
12.	Аллерген из пыльцы колоска душистого (<i>Anthoxanthum odoratum</i>)	
13.	Аллерген из пыльцы амброзии полыннолистной (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>)	Радиальная иммунодиффузия (Amb a 1)
14.	Аллерген из яда шершня желтого (<i>Vespa</i> spp.)	Определение фосфолипазы А и гиалоронидазы
15.	Аллерген из яда осы-полисты (<i>Polistes</i> spp.)	
16.	Аллерген из яда пчелы (<i>Apis mellifera</i>)	
17.	Аллерген из яда белолицего шершня (<i>Vespa</i> spp.)	
18.	Аллерген из яда шершня желтого жакета (<i>Vespula</i> spp.)	
19.	Микст-аллерген из яда шершней и ос (<i>Vespa</i> и <i>Vespula</i>)	

Современные требования, предъявляемые к препаратам аллергенов в Евросоюзе, изложены в Руководстве Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) [26] и в Европейской фармакопее (ЕФ) 9.0 [27].

В руководстве EMA содержатся рекомендации, касающиеся аттестации стандартных образцов, выбора методик, используемых для контроля качества, в том числе анализа постоянства характеристик препарата от серии к серии; критерии приготовления смеси сывороток, используемой для измерения активности [26]. Там же вводится понятие гомологичных групп аллергенов с целью экстраполяции данных, полученных при изучении свойств одного аллергена, на группу препаратов. К одной гомологичной группе относятся аллергены, которые соответствуют следующим критериям:

1. сопоставимые физико-химические и биологические свойства исходного материала;
2. перекрестная реактивность/структурная гомология аллергенов;
3. идентичная лекарственная форма готового препарата;

4. идентичный процесс производства экстракта аллергена и готового препарата.

В дальнейшем из группы выбирается один репрезентативный аллерген. Результаты исследований по качеству, безопасности и эффективности могут частично экстраполироваться с репрезентативного аллергена на остальные аллергены той же гомологичной группы. Исследования по безопасности необходимо проводить только для репрезентативного аллергена, для других аллергенов, входящих в одну гомологичную группу, требуются постмаркетинговые отчеты. Экстраполяция данных клинических исследований рассматривается согласно специальному руководству Рабочей группы по эффективности [28]. Перечень и состав гомологичных групп представлен в Приложении 1 руководства EMA по препаратам аллергенов [26].

В Евросоюзе, в отличие от США, каждая фирма-производитель создает собственные внутренние стандартные образцы аллергенов (in house reference standard, IHRS), которым присваивает собственные единицы измерения активности, и только в странах Северной Европы действует своя система стандартизации [29], которая предусматривает единые требования к биологической стандартизации.

Таблица 3. Единицы измерения биологической активности аллергенов, используемых европейскими фирмами с применением тестов *in vivo*

Фирма-изготовитель	Единицы аллергенной активности	Тест <i>in vivo</i>
«Севафарма», Чехия	JSK (jednotek standardních kvality — единицы стандартного качества)	Прик-тест (20 пациентов)
«Сталлержен», Франция	IR (index of reactivity) — индекс реактивности	Прик-тест с тремя серийными разведениями, контроль — 9 % кодеина фосфат (30 пациентов) 100 IR соответствует дозе аллергена, вызывавшего развитие кожной реакции диаметром 7 мм
«Аллербио», Франция	IR (index of reactivity) — индекс реактивности	Прик-тест с тремя серийными разведениями, контроль — 9 % кодеина фосфат
Страны северной Европы	BU (biological units) — биологические единицы	Накожные пробы (30 пациентов) 100 BU соответствует дозе аллергена, вызывавшего развитие кожной реакции диаметром 70 мм
«Лофарма С.п. А.», Италия	AU (allergen units) — аллергенные единицы	Назальные пробы
«Hall Allergy», Голландия	– AU (allergen units) — аллергенные единицы; – BAU — (bioequivalent allergy units) — биоэквивалентные биологические единицы	Внутрикожные пробы (15 сенситизированных пациентов)
«АЛК-Абелло А/С», Дания	– BU; – SQ-U (standardised quality units) — стандартизированная единица качества; – STU (standard treatment units) — стандартные лечебные единицы; – HEP (histamine equivalent prick/potency) — гистамин-эквивалентная активность	Накожные пробы (30 пациентов), контроль — раствор гистамина в концентрации 10 мг/мл HEP соответствует дозе аллергена, вызывающей развитие кожной реакции, эквивалентной реакции на раствор гистамина в концентрации 10 мг/мл
«Аллергофарима», Германия	SBU (standard biological units) — стандартные биологические единицы	Прик-тест, контроль — раствор гистамина в концентрации 0,1 %
«Leti», Италия	HEP _L (histamine-equivalent prick/potency (Leti)) — гистамин-эквивалентная активность («Лети»);	Двойной прик-тест (20 пациентов), контроль — раствор гистамина в концентрации 10 мг/мл
«Allergy Therapeutics», Великобритания	– DU/TU (diagnostic/therapeutic units) — диагностические/терапевтические единицы; – SU (standard units) — стандартные единицы	Прик-тест (15 пациентов)
«IPI-ASAC», Испания	UBE (unidades biológicas equivalentes — единицы биологических эквивалентов)	Двойной прик-тест с тремя серийными разведениями (30 пациентов), контроль — раствор гистамина в концентрации 0,1 мг/мл

Активность первой серии стандартного образца оценивают разными тестами *in vivo* (в основном кожные пробы), последующих — тестами *in vitro* (иммуноанализ).

В таблице 3 показано разнообразие единиц активности аллергенов, используемых в Европе [30].

В ЕФ [27] сформулированы требования, которым должны соответствовать стандартные образцы и коммерческие препараты.

Стандартный препарат необходимо охарактеризовать по содержанию белка (спектрофотометрия), профилю белка (изоэлектрическое фокусирование, электрофорез в полиакриламидном геле (ПААГ-электрофорез), иммуноэлектрофорез, капиллярный электрофорез, хроматография или масс-спектрометрия), аллергенным компонентам (главным и второстепенным аллергенам), например, методом иммуноблоттинга. Во всех возможных случаях устанавливают количественное содержание отдельных аллергенных компонентов.

Коммерческие препараты должны пройти испытания на подлинность (идентификацию) путем сравнения белкового и аллергенного профиля препарата с профилем стандартного образца одним из перечисленных выше методов, применяемых для IHRS. Должна быть определена общая аллергенная активность относительно IHRS методами *in vitro*, основанными на ингибировании связывающей способности аллергенспецифических IgE-антител. Также следует оценить содержание индивидуальных аллергенов (аллергенных компонентов) [27]. Необходимо отметить, что в Европе в настоящее время исследования направлены на то, чтобы понять, можно ли количественную оценку главных аллергенов в препаратах использовать в качестве метода оценки аллергенной активности

[26, 31–36]. Сведения об отдельных аллергенах представлены на сайте [37].

В таблице 4 указаны зарегистрированные в Российской Федерации препараты аллергенов, производимые и стандартизированные на территории Евросоюза по вышеуказанным процедурам.

В Российской Федерации выпускается 68 препаратов аллергенов (пыльцевых, бытовых, эпидермальных, пищевых), которые производятся на двух предприятиях — ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России (предприятие «АЛЛЕРГЕН» г. Ставрополь) и АО «Биомед» им. И. И. Мечникова (Московская обл.). Все препараты стандартизованы в единицах белкового азота (Protein nitrogen unit, PNU), специфическая активность каждой серии оценивается в кожных тестах (скарификация, прик-тест) [13].

В 1980–1990 гг. в ГИСК им. Л. А. Тарасевича были проведены работы по биологической стандартизации отечественных препаратов аллергенов и разработана методика *in vivo* (прик-тест) оценки биологической активности аллергенов. Были созданы отраслевые стандартные образцы (ОСО) пыльцевых, эпидермальных и грибковых аллергенов [38]. Каждая ампула ОСО содержала 100000 биологических единиц активности, которые соответствовали дозе аллергена в PNU, вызывающей образование волдыря со средним диаметром 7,94 мм. В методах *in vitro* вышеуказанные ОСО не были использованы.

В настоящее время в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, являющемся правопреемником ГИСК им. Л. А. Тарасевича, продолжается работа по созданию стандартных образцов для оценки биологической активности препаратов аллергенов. В рамках выполнения государственного задания по теме научного исследования «Совершенство-

Таблица 4. Препараты аллергенов, выпускаемые в Евросоюзе и зарегистрированные в Российской Федерации

Производитель, страна	Перечень препаратов
«Севафарма», а.о., Чехия	1. Н-АЛ лечебный «Весенняя смесь ранняя» (Капли для приема внутрь); 2. Д-АЛ прик-тест диагностический «Весенняя смесь ранняя» (Раствор для проведения прик-теста); 3. Н-АЛ лечебный «Смесь клещей» (Капли для приема внутрь); 4. Д-АЛ прик-тест диагностический «Смесь клещей» (Раствор для проведения прик-теста); 5. Н-АЛ лечебный «Осенняя смесь пыльцевая» (Капли для приема внутрь); 6. Д-АЛ прик-тест диагностический «Осенняя смесь пыльцевая» (Раствор для проведения прик-теста); 7. Н-АЛ лечебный «Смесь трав I» (Капли для приема внутрь); 8. Д-АЛ прик-тест диагностический «Смесь трав I» (Раствор для проведения прик-теста); 9. Н-АЛ лечебный «Смесь плесеней наружных» (Капли для приема внутрь); 10. Д-АЛ прик-тест диагностический «Смесь плесеней наружных» (Раствор для проведения прик-теста); 11. Н-АЛ лечебный «Смесь плесеней домашних» (Капли для приема внутрь); 12. Д-АЛ прик-тест диагностический «Смесь плесеней домашних» (Раствор для проведения прик-теста)
АО «Сталлержен», Франция	1. Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» (Суспензия для подкожного введения); 2. Сталораль «Аллерген клещей» (Капли подязычные); 3. Сталораль «Аллерген пыльцы березы» (Капли подязычные); 4. Алюсталь «Аллерген клещей» (Суспензия для подкожного введения); 5. Алюсталь «Аллерген луговых трав» (Суспензия для подкожного введения); 6. Оралеир (Таблетки подязычные)
«Лофарма С.п. А.», Италия	1. Лайс Грасс (Таблетки для рассасывания); 2. Лайс Дерматофагоидес (Таблетки для рассасывания)
«АЛК-Абелло А/С», Дания	1. Гразакс (Таблетки-лиофилизат) 2. Рагвизакс (Таблетки-лиофилизат)

Таблица 5. Современные требования к стандартизации аллергенов

США	Европа*	Российская Федерация
Биологическая стандартизация относительно стандарта FDA, охарактеризованного по методу внутрикожных разведений ID ₅₀ EAL	Биологическая стандартизация относительно стандарта фирмы (in house reference standard, IHRS), охарактеризованного частными методиками <i>in vivo</i> (внутрикожные, накожные, назальные пробы)	Стандартизация в PNU относительно стандартного образца белкового азота [42] или Биологическая стандартизация относительно стандартного образца, охарактеризованного <i>in vivo</i> (кожные пробы/прик-тест)
Общая аллергенная активность <i>in vitro</i> . Оценка отдельных аллергенных компонентов в препаратах необязательна	Общая аллергенная активность <i>in vitro</i> . Оценка отдельных аллергенных компонентов в препаратах рекомендована	Специфическая активность методом кожных проб или аллергенная активность <i>in vitro</i> . Оценка общих аллергенных компонентов в препаратах рекомендована [43]

* ЕС и страны Северной Европы.

вание системы разработки и применения стандартных образцов, предназначенных для оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств» авторами статьи ведется разработка стандартного образца аллергена из пыльцы амброзии и стандартного образца специфической сыворотки к аллергену из пыльцы амброзии, а также стандартного образца специфической сыворотки, содержащей IgE-антитела к аллергену из пыльцы амброзии в лиофилизированной форме [39, 40].

В 2015 г. в Государственную фармакопею Российской Федерации, изд. XIII (ГФ РФ XIII) впервые введена общая фармакопейная статья «Аллергены» (ОФС.1.7.1.0001.15), в которой изложены рекомендации по биологической стандартизации аллергенов, соответствующие приведенным в монографии ЕФ [41].

В таблице 5 представлены основные требования по стандартизации аллергенов, предъявляемые в США, Европе и России.

Выводы

На сегодняшний день в стандартизации аллергенов существует несколько подходов — в США внедряется система национальных стандартных образцов, биологическая активность которых определена одной методикой, в Европе каждая фирма-производитель создает собственные внутренние стандарты (IHRS), охарактеризованные разными методами, но с обязательной оценкой главных аллергенов.

Все препараты, выпускаемые в Российской Федерации, стандартизованы в единицах белкового азота, принципы биологической стандартизации аллергенов приведены в ГФ РФ XIII.

Литература

- Chruszcz M, Pomés A, Glesner J, Vailes LD, Osinski T, Porebski PJ, et al. Molecular determinants for antibody binding on group 1 house dust mite allergens. *J Biol Chem*. 2012; 287(10): 7388–98.
- Thomas K, Bannon G, Herouet-Guicheney C, Ladics G, Lee L, Lee SI, et al. The utility of an international sera bank for use in evaluating the potential human allergenicity of novel proteins. *Toxicol Sci*. 2007; 97(1): 27–31.
- Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrind K, et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 77(3): 478–87.
- Van Metre TE Jr, Marsh DG, Adkinson NF Jr, Kagey-Sobotka A, Khattignavong A, Norman PS Jr, Rosenberg GL. Immunotherapy for cat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82(6): 1055–68.
- Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, Lilja G, Norrind K, Pegelow K, et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 87(5): 955–64.
- Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, Norrind K, Pegelow KO, Schou C, Löwenstein H. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 96(6 Pt 1): 879–85.
- Wahn U, Schweter C, Lind P, Löwenstein H. Prospective study on immunologic changes induced by two different Dermatophagoides pteronyssinus extracts prepared from whole mite culture and mite bodies. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82(3 Pt 1): 360–70.
- Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol*. 1993; 91(3): 709–22.
- Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury J, Adkinson NF Jr, Buncher CR, et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med*. 1996; 334(8): 501–6.
- Osterballe O. Immunotherapy in hay fever with two major allergens 19, 25 and partially purified extract of timothy grass pollen. A controlled double blind study. In vivo variables, season I. *Allergy* 1980; 35(6): 473–89.
- Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991; 302(6771): 265–9.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999; 341(7): 468–75.
- Фрадкин ВА. Диагностические и лечебные аллергены. М.: Медицина; 1990.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 81(5): 401–5.
- Chapman MD, Ferreira F, Villalba M, Cromwell O, Bryan D, Becker WM, et al. The European Union CREATE project: a model for international standardization of allergy diagnostics and vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(5): 882–889.e2.
- Filep S, Tsay A, Vailes L, Gadermaier G, Ferreira F, Matsui E, et al. A multi-allergen standard for the calibration of immunoassays: CREATE principles applied to eight purified allergens. *Allergy* 2012; 67(2): 235–41.
- CRS catalogue. Available from: <https://crs.edqm.eu>.
- Esch RE, Plunkett GA. Immunotherapy preparation guidelines, rules, and regulation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13(4): 406–13.
- Yunginger JW. Allergens: recent advances. *Pediatr Clin North Am*. 1988; 35(5): 981–93.
- Harden VA. A short history of the National Institutes of Health. Available from: <http://history.nih.gov/exhibits/history/index.html>.

21. Milestones in U. S. food and drug law history. U. S. Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/opacom/backgrounders/miles.html>.
22. Methods of the allergenic products testing laboratory. Bethesda. CBER (Docket No 94N-0012) Federal Register, 1994. Available from: <https://goo.gl/nUmQcN>.
23. Turkeltaub PC. Biological standardization of allergenic extracts. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1989; 17(2): 53–65.
24. Turkeltaub PC, Rastogi SC, Baer H, Anderson MC, Norman PS. A standardized quantitative skin-test assay of allergen potency and stability: studies on the allergen dose-response curve and effect of wheal, erythema, and patient selection on assay results. *J Allergy Clin Immunol*. 1982; 70(5): 343–52.
25. Guidance for Industry On the Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for an Allergenic Extract or Allergen Patch Test. Available from: <https://goo.gl/epkiy9>.
26. Guideline on allergen products: Allergen products production and quality issues. Committee for medicinal products for human use (CHMP). (EMA/CHMP/BWP/304831/2007) European Medicines Agency. London, 2008. Available from: <https://goo.gl/ZrKMyV>.
27. Allergen products. European Pharmacopoeia 9.0. Available from: <http://online6.edqm.eu/ep900>.
28. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. Committee for medicinal products for human use (CHMP) (CHMP/EWP/18504/2006). Available from: <https://goo.gl/zWZEtJ>.
29. Nordic Council on Medicines. Registration of Allergen Preparations: Nordic Guidelines, Volume 23. 1989.
30. Larenas-Linnemann D, Cox LS. European allergen extract units and potency: review of available information. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100(2): 137–45.
31. Major allergens strongly underrepresented in some immunotherapy against bee stings. Available from: <https://goo.gl/ym1WMn>.
32. Fernández-Caldas E, Zakzuk J, Lockett RF. Allergen Standardization and Characterization (September, 2009). Available from: <https://goo.gl/9ggyXg>.
33. Becker WM, Vogel L, Vieths S. Standardization of allergen extracts for immunotherapy: where do we stand? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6(6): 470–5.
34. Palomares O, Cramer R, Rhyner C. The contribution of biotechnology toward progress in diagnosis, management, and treatment of allergic diseases. *Allergy* 2014; 69(12): 1588–601.
35. Van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, Vieths S, Bryan D, Cromwell O, et al. The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy* 2008; 63(3): 310–26.
36. Takai T, Okamoto Y, Okubo K, Nagata M, Sakaguchi M, Fukutomi Y, et al. Japanese Society of Allergology task force report on standardization of house dust mite allergen vaccines — secondary publication. *Allergol Int*. 2015; 64(2): 181–6.
37. Allergen nomenclature. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee. Available from: <http://www.allergen.org/index.php>.
38. Реестр отраслевых стандартных образцов состава и свойств медицинских иммунобиологических препаратов. Министерство здравоохранения СССР. Выпуск 1. М., 1988. С. 80.
39. Борисевич ИВ, Петухов ВГ, Волкова РА, Устинникова ОБ, Фадейкина ОВ, Малкова ВИ. Стандартные образцы как средство метрологического обеспечения аналитических методов контроля медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП). *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2010; (4): 8–10.
40. Климов ВИ, Саканян ЕИ, Волкова РА, Фадейкина ОВ, Мовсесянц АА, Лебединская ЕВ, Шестакова АП. Анализ потребностей в стандартных образцах, предназначенных для оценки качества биологических лекарственных средств. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2017; 17(2): 87–94.
41. ОФС. 1.7.1.0001.15. Аллергены. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 2. М.; 2015. С. 454–64. Available from: <http://www.femb.ru/feml>.
42. Волкова РА, Каргина ТМ, Гавриленкова ВЮ. Разработка стандартных образцов для анализа химических и физических показателей качества. Материалы VII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М.; 1997. Т. 1. С. 426–7.
43. ОФС. 1.7.2.0034.15. Определение подлинности аллергенов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 2. М.; 2015. С. 852–61. Available from: <http://www.femb.ru/feml>.

Об авторах

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

Невская Лариса Валерьевна. Главный эксперт лаборатории иммунологии Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Лавренчик Елена Ивановна. Ведущий эксперт управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Жданова Мария Юрьевна. Эксперт 1 категории лаборатории иммунологии Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Фадейкина Ольга Васильевна. Главный технолог Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Капитанова Вера Константиновна. Эксперт 2 категории лаборатории иммунологии Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Адрес для переписки: Невская Лариса Валерьевна; Nevskaya@expmed.ru

International practice of allergen products standardization

L. V. Nevskaya, E. I. Lavrenchik, M. Yu. Zhdanova, O. V. Fadeykina, V. K. Kapitanova

Federal State Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»

of the Ministry of Health of the Russian Federation,

Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

The article demonstrates that safe and efficacious use of allergen products for detection and treatment of allergic diseases relies on standardization and quality control methods. The article summarises various approaches to allergen products standardization that are used in the United States, the European Union and the Russian Federation. Development of requirements for allergen products of natural origin must take account of the heterogeneity of raw materials used in their production, since native allergen extracts are complex protein-polysaccharide mixtures consisting of allergenic (primary

and secondary) and non-allergenic components. Standardization of methods used for evaluation of allergen products potency is performed using reference standards. To date, there exist several approaches to allergens standardization. The United States introduced a system of national reference standards whose biological activity is determined by one technique (IntraDermal Dilution for 50 mm sum of Erythema determines bioequivalent Allergy Units — ID₅₀EAL). In Europe each manufacturer establishes their own in-house reference standards (IHRS) and assigns them with units of activity. Products manufactured in the Russian Federation are standardized in protein nitrogen units (PNU).

Key words: allergens; allergen products; major allergens; standardization; standards; biological activity; units of activity.

For citation: Nevskaya LV, Lavrenchik EI, Zhdanova MYu, Fadeykina OV, Kapitanova VK. International practice of allergen products standardization. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2017; 17(4): 222–229.

References

- Chruszcz M, Pomés A, Glesner J, Vailes LD, Osinski T, Porebski PJ, et al. Molecular determinants for antibody binding on group 1 house dust mite allergens. *J Biol Chem*. 2012; 287(10): 7388–98.
- Thomas K, Bannon G, Herouet-Guicheney C, Ladics G, Lee L, Lee SI, et al. The utility of an international sera bank for use in evaluating the potential human allergenicity of novel proteins. *Toxicol Sci*. 2007; 97(1): 27–31.
- Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrind K, et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts. I. Clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 77(3): 478–87.
- Van Metre TE Jr, Marsh DG, Adkinson NF Jr, Kagey-Sobotka A, Khattignavong A, Norman PS Jr, Rosenberg GL. Immunotherapy for cat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82(6): 1055–68.
- Hedlin G, Graff-Lonnevig V, Heilborn H, Lilja G, Norrind K, Pegelow K, et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 87(5): 955–64.
- Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, Norrind K, Pegelow KO, Schou C, Löwenstein H. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 96(6 Pt 1): 879–85.
- Wahn U, Schweter C, Lind P, Löwenstein H. Prospective study on immunologic changes induced by two different Dermatophagoides pteronyssinus extracts prepared from whole mite culture and mite bodies. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82(3 Pt 1): 360–70.
- Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol*. 1993; 91(3): 709–22.
- Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury J, Adkinson NF Jr, Buncher CR, et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med*. 1996; 334(8): 501–6.
- Osterballe O. Immunotherapy in hay fever with two major allergens 19, 25 and partially purified extract of timothy grass pollen. A controlled double blind study. In vivo variables, season I. *Allergy* 1980; 35(6): 473–89.
- Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991; 302(6771): 265–9.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999; 341(7): 468–75.
- Fradkin VA. Diagnostic and therapeutic allergens. Moscow: Meditsina; 1990 (in Russian).
- Bousquet J, Lockett R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 81(5): 401–5.
- Chapman MD, Ferreira F, Villalba M, Cromwell O, Bryan D, Becker WM, et al. The European Union CREATE project: a model for international standardization of allergy diagnostics and vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(5): 882–889.e2.
- Filep S, Tsay A, Vailes L, Gadermaier G, Ferreira F, Matsui E, et al. A multi-allergen standard for the calibration of immunoassays: CREATE principles applied to eight purified allergens. *Allergy* 2012; 67(2): 235–41.
- CRS catalogue. Available from: <https://crs.edqm.eu>.
- Esch RE, Plunkett GA. Immunotherapy preparation guidelines, rules, and regulation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13(4): 406–13.
- Yunginger JW. Allergens: recent advances. *Pediatr Clin North Am*. 1988; 35(5): 981–93.
- Harden VA. A short history of the National Institutes of Health. Available from: <http://history.nih.gov/exhibits/history/index.html>.
- Milestones in U. S. food and drug law history. U. S. Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/opacom/backgrounders/miles.html>.
- Methods of the allergenic products testing laboratory. Bethesda. CBER (Docket No 94N-0012) Federal Register, 1994. Available from: <https://goo.gl/nUmQcN>.
- Turkeltaub PC. Biological standardization of allergenic extracts. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1989; 17(2): 53–65.
- Turkeltaub PC, Rastogi SC, Baer H, Anderson MC, Norman PS. A standardized quantitative skin-test assay of allergen potency and stability: studies on the allergen dose-response curve and effect of wheal, erythema, and patient selection on assay results. *J Allergy Clin Immunol*. 1982; 70(5): 343–52.
- Guidance for Industry On the Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for an Allergenic Extract or Allergen Patch Test. Available from: <https://goo.gl/epkiy9>.
- Guideline on allergen products: Allergen products production and quality issues. Committee for medicinal products for human use (CHMP). (EMA/CHMP/BWP/304831/2007) European Medicines Agency. London, 2008. Available from: <https://goo.gl/ZrKMyV>.
- Allergen products. European Pharmacopoeia 9.0. Available from: <http://online6.edqm.eu/ep900>.
- Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. Committee for medicinal products for human use (CHMP) (CHMP/EWP/18504/2006). Available from: <https://goo.gl/zWZEtJ>.
- Nordic Council on Medicines. Registration of Allergen Preparations: Nordic Guidelines, Volume 23. 1989.
- Larenas-Linnemann D, Cox LS. European allergen extract units and potency: review of available information. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100(2): 137–45.
- Major allergens strongly underrepresented in some immunotherapy against bee stings. Available from: <https://goo.gl/ym1WMn>.
- Fernández-Caldas E, Zakzuk J, Lockett RF. Allergen Standardization and Characterization (September, 2009). Available from: <https://goo.gl/9ggyXg>.
- Becker WM, Vogel L, Vieths S. Standardization of allergen extracts for immunotherapy: where do we stand? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6(6): 470–5.
- Palomares O, Cramer R, Rhyner C. The contribution of biotechnology toward progress in diagnosis, management, and treatment of allergic diseases. *Allergy* 2014; 69(12): 1588–601.
- Van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, Vieths S, Bryan D, Cromwell O, et al. The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy* 2008; 63(3): 310–26.
- Takai T, Okamoto Y, Okubo K, Nagata M, Sakaguchi M, Fukutomi Y, et al. Japanese Society of Allergology task force report on standardization of house dust mite allergen vaccines — secondary publication. *Allergol Int*. 2015; 64(2): 181–6.
- Allergen nomenclature. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Subcommittee. Available from: <http://www.allergen.org/index.php>.
- Register branch standard samples of composition and properties of medical immunobiological preparations. The Ministry of health of the USSR. Issue 1. Moscow, 1988. P. 80 (in Russian).
- Borisevich IV, Petukhov VG, Volkova RA, Ustinikova OB, Fadeykina OV, Malkova VI. Standard samples as a tool to provide metrology of analytical methods of immunobiological medicines (IM) monitoring. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2010; 4(40): 8–10 (in Russian).

40. Klimov VI, Sakanyan EI, Volkova RA, Fadeykina OV, Movsesyants AA, Lebedinskaya EV, Shestakova AP. Analysis of the demand for reference standards used in quality evaluation of biologicals. *BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2017; 17(2): 87–94 (in Russian).
41. OFS. 1.7.1.0001.15. Allergens. *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. 13th ed. V. 2. P. 454–64. Available from: <http://www.femb.ru/feml> (in Russian).
42. Volkova RA, Kargina TM, Gavrilenkova VY. Development of standard samples for analysis of chemical and physical quality indicators. *Proceedings of the VII Congress of the all-Russian society of epidemiologists, microbiologists and Parasitologists*. Moscow; 1997. V. 1. P. 426–427 (in Russian).
43. OFS. 1.7.2.0034.15. Allergen identification. *State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. 13th ed. V. 2. P. 852–61. Available from: <http://www.femb.ru/feml> (in Russian).

Authors

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

Nevskaya LV. Chief expert of the Immunology Laboratory of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

Lavrenchik EI. Leading expert of Division for Expert Evaluation of Allergenes, Cytokines and other Immunomodulators of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Medical Sciences.

Zhdanova MYu. 1st professional category expert of the Immunology Laboratory of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality.

Fadeykina OV. Chief technologist of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.

Kapitanova VK. 2nd professional category expert of the Immunology Laboratory of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality.

Contact e-mail: Nevskaya Larisa Valeryevna; Nevskaya@expmed.ru