

# REFERENCE STANDARD OVERVIEW USED IN CONTROL OF VACCINES AND BIOLOGICALS AT THE NATIONAL INSTITUTE FOR CONTROL OF VACCINES AND BIOLOGICALS

Do Thi Phuong<sup>1</sup>, Nguyen Thi Kieu\*, Pham Van Hung<sup>2</sup>, Nguyen Thi Hoa<sup>1</sup>,  
Phung Hai Linh<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>National Institute for Control of Vaccines and Biologicals

<sup>2</sup>Company for Vaccine and Biological production No1

Received 30 December 2023

Accepted 25 June 2024

**Abstract:** World Health Organization reference standards are provided for the calibration of assays, serve as a global “highest order” measurement standards. Secondary Reference standards are reference standards established by regional or national authorities or by other laboratories; they are calibrated against, and traceable to, the primary World Health Organization materials and are intended for use in routine tests. In Vietnam, secondary reference standards are the national standard used in testing vaccines and biologicals established by the National Institute for Control of Vaccines and Biologicals. This review is intended to provide information related to the actual situation of establishing secondary standards and the system of several types of reference standards available at National Institute for Control of Vaccines and Biologicals.

**Keywords:** Reference standards of vaccine, cell bank, Control of Vaccines, Control of Biologicals.

# THỰC TRẠNG VIỆC THIẾT LẬP MẪU CHUẨN THỨ CẤP SỬ DỤNG TRONG KIỂM ĐỊNH VẮC XIN VÀ SINH PHẨM Y TẾ TẠI VIỆN KIỂM ĐỊNH QUỐC GIA VẮC XIN VÀ SINH PHẨM Y TẾ

Đỗ Thị Phụng<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Kiều<sup>1\*</sup>, Phạm Văn Hùng<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Hòa<sup>1</sup>,  
Phùng Hải Linh<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh Phẩm Y tế

<sup>2</sup>Công ty Trách nhiệm Hữu hạn Một thành viên Vắc xin và Sinh phẩm số 1

Nhận ngày 30 tháng 12 năm 2023

Chấp nhận đăng ngày 25 tháng 06 năm 2024

**Tóm tắt:** Các mẫu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới được cung cấp cho quá trình nổi chuẩn trong các thử nghiệm, đóng vai trò là tiêu chuẩn đo lường “cao nhất”. Mẫu chuẩn thứ cấp được thiết lập bởi các cơ quan có thẩm quyền trong khu vực hoặc quốc gia hoặc bởi các phòng thí nghiệm khác; chúng được nổi chuẩn với các mẫu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới và được sử dụng trong các thử nghiệm thường quy. Tại Việt Nam, mẫu chuẩn quốc gia dùng cho kiểm định vắc xin và sinh phẩm y tế được thiết lập bởi Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế. Bài tổng quan này nhằm cung cấp các thông tin liên quan đến thực trạng việc thiết lập mẫu chuẩn thứ cấp và hệ thống các mẫu chuẩn đang có tại Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế.

**Từ khóa:** Vắc xin mẫu chuẩn, ngân hàng tế bào, kiểm định vắc xin, kiểm định sinh phẩm y tế.

## 1. Đặt vấn đề

Mẫu chuẩn do Tổ chức Y tế thế giới (WHO) thiết lập được coi là chuẩn cao nhất, bao gồm: VX mẫu chuẩn, kháng nguyên, kháng huyết thanh, sản phẩm từ máu, axit nucleic, protein,... Số lượng MCQT được cung cấp hàng năm chỉ có hạn. Theo chính sách của WHO, vắc xin MCQT chỉ phân phối cho cơ quan kiểm định quốc gia của các nước, dùng để nổi chuẩn trong quá trình thiết lập mẫu chuẩn quốc gia [1]. WHO khuyến cáo, các quốc gia nên tự sản xuất mẫu chuẩn quốc gia (MCQG) để chủ động trong công tác kiểm định chất lượng vắc xin (VX) và

sinh phẩm y tế (SPYT), sử dụng tại cơ quan kiểm định quốc gia cũng như tại các cơ sở sản xuất trong nước.

Thực hiện theo khuyến cáo của WHO, Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (NICVB) đã phối hợp với các nhà sản xuất (NSX) trong nước thiết lập một số vắc xin MCQG, bao gồm: VX MCQG bạch hầu, ho gà vô bào, ho gà toàn tế bào, uốn ván, sởi, rota, rubella,... Bên cạnh các VX mẫu chuẩn còn có các chủng chuẩn như: *Bacillus subtilis*, *Bordetella pertussis*, *Candida albicans*,...; các panel chuẩn như: Panel huyết thanh âm tính với

HIV, HBsAg, HCV; panel huyết thanh dương tính với HIV; panel huyết thanh dương tính với HBsAg,... và ngân hàng tế bào Vero,...

Bài tổng quan này nhằm mục đích cung cấp một cách hệ thống các thông tin liên quan đến thực trạng việc thiết lập mẫu chuẩn thứ cấp và hệ thống các mẫu chuẩn đang có tại NICVB. Các thông tin được đưa ra trong bài tổng quan này dựa vào các tài liệu đã công bố của WHO liên quan đến mẫu chuẩn [1], [2] và tình hình thực tế trong việc thiết lập mẫu chuẩn tại NICVB và NSX.

**2. Phương pháp nghiên cứu**

**2.1. Khái niệm và phân loại các mẫu chuẩn**

Các mẫu chuẩn của WHO bao gồm: Protein, kháng nguyên, vắc xin, kháng huyết thanh, sản phẩm máu và axit nucleic,... Mẫu

chuẩn của WHO được cung cấp cho quá trình nổi chuẩn các thử nghiệm, bao gồm: Thử nghiệm sinh học, thử nghiệm miễn dịch học, hoạt hóa enzyme và khuếch đại enzyme, đồng thời đóng vai trò là tiêu chuẩn đo lường "cao nhất" toàn cầu cho các chất phân tích mà chúng xác định [1,2].

Mẫu chuẩn được dùng làm thước đo giá trị của mẫu thử. Tuy nhiên, trong một số thử nghiệm như: Công hiệu VX sởi, rubella, Hib (Xác định hàm lượng PRP) thì mẫu chuẩn đóng vai trò đánh giá tất cả các yếu tố tham gia vào thử nghiệm và chứng minh được kết quả thử nghiệm có giá trị hay không.

Mẫu chuẩn được chia thành 2 nhóm cơ bản: Mẫu chuẩn quốc tế và mẫu chuẩn thứ cấp, được trình bày cụ thể trong Bảng 1.

**Bảng 1. Phân loại các mẫu chuẩn [1]**

| Nhóm mẫu chuẩn    | Phân loại                                                                      | Thứ tự đo lường                                                          |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Mẫu chuẩn quốc tế | Sinh phẩm chuẩn quốc tế<br>(The international biological measurement standard) | Tiêu chuẩn đo lường cao nhất                                             |
|                   | Thuốc thử tham chiếu<br>(The reference reagent)                                |                                                                          |
|                   | Panel chuẩn quốc tế<br>(The international reference panel)                     |                                                                          |
| Mẫu chuẩn thứ cấp | Mẫu chuẩn quốc gia/ Mẫu chuẩn khu vực                                          | Tiêu chuẩn đo lường sau mẫu chuẩn quốc tế                                |
|                   | Mẫu chuẩn inhouse<br>(Mẫu chuẩn nhà sản xuất)                                  | Tiêu chuẩn đo lường sau mẫu chuẩn quốc tế và mẫu chuẩn quốc gia (nếu có) |

Sinh phẩm chuẩn quốc tế: Đây là nhóm mẫu chuẩn chính của WHO, bao gồm những “sinh phẩm”, được sử dụng trong các thử nghiệm sinh học hoặc thử nghiệm miễn dịch học theo cùng một phương pháp thống nhất trên toàn thế giới. Giá trị của mẫu chuẩn này được xác định thông qua nghiên cứu hợp tác liên phòng thí nghiệm quốc tế. WHO xác định giá trị của mẫu chuẩn theo đơn vị IU hoặc đơn vị phù hợp khác [1].

Thuốc thử tham chiếu là mẫu chuẩn của WHO, hoạt tính của nó được WHO xác định theo đơn vị [1]. Thuốc thử tham chiếu được thiết lập để đáp ứng tốc độ phát triển của một số sinh phẩm mới [3].

Panel chuẩn quốc tế là một nhóm các mẫu chuẩn được thiết lập để hỗ trợ chung cho việc đánh giá các thử nghiệm hoặc xét nghiệm chẩn đoán. Các panel chuẩn quốc tế tuân thủ mọi yêu cầu chung đối với các tiêu chuẩn mẫu chuẩn của WHO, ngoại trừ trong một số trường hợp, có thể không cần thiết phải chỉ định các đơn vị cho từng thành viên riêng lẻ của một panel [1].

Mẫu chuẩn thứ cấp là các mẫu chuẩn được thiết lập bởi các cơ quan có thẩm quyền khu vực hoặc quốc gia hoặc bởi các phòng thí nghiệm khác, được hiệu chuẩn với mẫu chuẩn quốc tế (Nếu có) hoặc mẫu chuẩn tương đương. Mẫu chuẩn thứ cấp được sử dụng trong các thử nghiệm thường quy.

Mẫu chuẩn quốc gia: Là mẫu chuẩn thứ cấp, do cơ quan kiểm định quốc gia thiết lập, được hiệu chuẩn với mẫu chuẩn quốc tế hoặc mẫu chuẩn tương đương. Mẫu chuẩn quốc gia được sử dụng trong các thử nghiệm thường quy.

Mẫu chuẩn inhouse: Là mẫu chuẩn thứ cấp, do các nhà sản xuất vắc xin và sinh phẩm y tế thiết lập. Mẫu chuẩn này được dùng để kiểm định các sản phẩm vắc xin và sinh phẩm mới hoặc các vắc xin và sinh phẩm mà cơ quan kiểm định quốc gia chưa thiết lập được mẫu chuẩn để kiểm định.

## **2.2. Thiết lập mẫu chuẩn thứ cấp**

### *2.2.1. Vai trò của Cơ quan Kiểm định Quốc gia đối với việc sản xuất, chứng nhận chất lượng mẫu chuẩn*

Mẫu chuẩn quốc tế được WHO cung cấp cho cơ quan kiểm định quốc gia các nước. Một số mẫu chuẩn quốc tế như VX mẫu chuẩn quốc tế không thể dùng cho các thử nghiệm thường quy do việc tạo ra được một loạt mẫu chuẩn quốc tế rất tốn kém, mất nhiều thời gian, số lượng có hạn và cần sự tham gia của nhiều phòng thí nghiệm trên thế giới. Theo chính sách của WHO [1], VX MCQT chỉ phân phối cho cơ quan kiểm định quốc gia các nước, dùng để nối chuẩn trong quá trình thiết lập MCQG. Bởi vậy, để chủ động trong công tác kiểm định VX-SPYT, cơ quan kiểm định quốc gia VX-SPYT các nước chịu trách nhiệm về việc thiết lập MCQG cho nước mình.

Viện Kiểm định Quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế là cơ quan kiểm định quốc gia về VX và SPYT của Việt Nam, được phân công thực hiện các chức năng chính sau:

- Chức năng xuất xưởng lô vắc xin: Được thực hiện bởi cơ quan kiểm soát chất lượng quốc gia để đảm bảo chất lượng theo quy định đối với tất cả các lô vắc xin trước khi sử dụng cho người.

- Chức năng tiếp cận phòng thí nghiệm: Kiểm soát chất lượng trước, trong và sau cấp phép lưu hành để đảm bảo chất lượng vắc xin được kiểm soát chặt chẽ.

- Chức năng giám sát và kiểm soát thị trường: Phối hợp với Cục Quản lý Dược trong thực hiện chức năng giám sát và kiểm soát thị trường, chịu trách nhiệm lấy mẫu, kiểm định và giám sát chất lượng vắc xin lưu hành trên thị trường theo quy định của pháp luật.

- Tham gia kiểm tra, giám sát, đánh giá việc thực hiện các nguyên tắc thực hành tốt trong sản xuất, kiểm định, bảo quản, phân phối vắc xin của các cơ sở sản xuất, kiểm nghiệm, bảo quản và cung ứng vắc xin.

- Tham gia thẩm định hồ sơ chất lượng trong hồ sơ đăng ký vắc xin và sinh phẩm y tế trước khi Cục Quản lý Dược cấp phép lưu hành theo quy định của pháp luật.

### 2.2.2. Các nguyên tắc thiết lập mẫu chuẩn thử cấp

Các mẫu chuẩn quốc gia khi thiết lập cần đảm bảo các nguyên tắc sau:

- Các chất chuẩn này sản xuất cùng một lô.

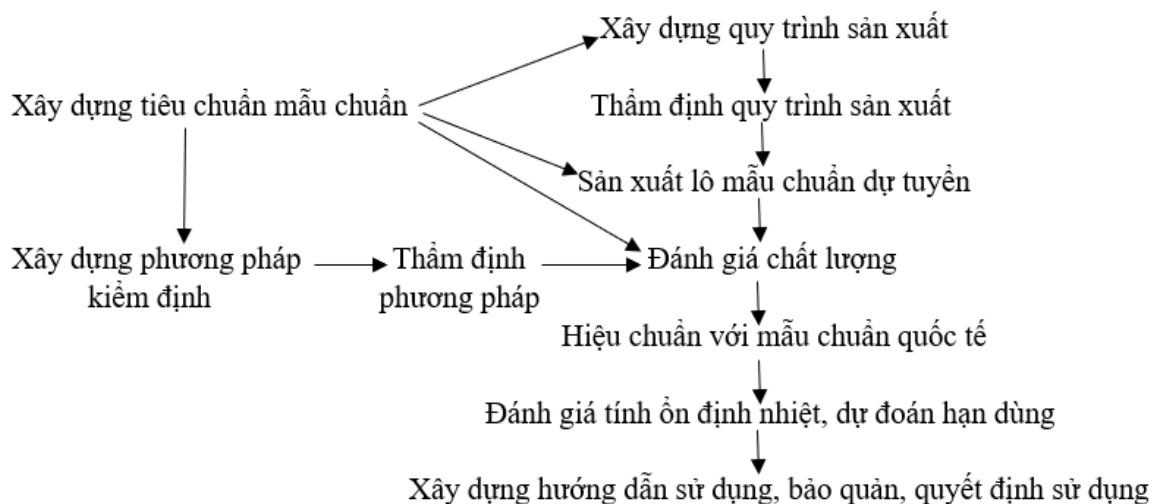
- Các đặc tính miễn dịch của mẫu chuẩn phải tương ứng với các sản phẩm được đánh giá.

- Chất chuẩn phải xác định được đơn vị bằng các nghiên cứu được thiết kế phù hợp, phương pháp phân tích phù hợp.

- Chất chuẩn phải ổn định theo đơn vị và số lượng đã được xác định chính thức.

### 2.2.3. Các bước thực hiện thiết lập mẫu chuẩn thử cấp

Quy trình thiết lập MCQG (Sơ đồ 1) áp dụng cho việc xây dựng MCQG dùng cho kiểm định VX-SP, bao gồm: Vắc xin MCQG, độc tố chuẩn, kháng huyết thanh chuẩn và các sinh phẩm khác. Chúng thử thách (vi khuẩn, vi rút), độc tố sử dụng trong thử nghiệm hiệu giá vắc xin và ngân hàng tế bào không nằm trong phạm vi áp dụng của quy trình này.



### Sơ đồ 1. Quy trình thiết lập mẫu chuẩn quốc gia [1,2]

#### 2.3. Thiết lập mẫu chuẩn thứ cấp sử dụng trong kiểm định vắc xin và sinh phẩm y tế tại Việt Nam

Theo thống kê của WHO, Việt Nam có tỷ lệ tiêm chủng cao trên thế giới và nằm trong số không nhiều nước trên thế giới có nền công nghiệp sản xuất VX phòng các bệnh truyền nhiễm. Do vậy, nhu cầu sử dụng mẫu chuẩn trong sản xuất và kiểm định chất lượng VX-SP là rất lớn.

Tại Việt Nam, khi thiết lập các MCQG chỉ có 2 phòng thí nghiệm (PTN) tham gia hợp tác liên labo là NSX và NICVB. Mẫu chuẩn sau khi sản xuất theo các tiêu chuẩn được NICVB phê duyệt sẽ được đánh giá qua 03 giai đoạn:

- Giai đoạn 1: Đánh giá chất lượng tại NICVB,
- Giai đoạn 2: Nối chuẩn với mẫu chuẩn quốc tế hoặc mẫu chuẩn tương đương (Làm độc lập và lặp lại nhiều lần tại nhà sản xuất và NICVB) để đưa ra giá trị công hiệu/hoạt tính sinh học cho mẫu chuẩn,

- Giai đoạn 3: Đánh giá tính ổn định nhiệt bằng phương pháp thúc đẩy nhiệt và đưa ra dự đoán hạn dùng (Nếu có).

Mặc dù quá trình thiết lập mẫu chuẩn quốc gia chỉ có 2 PTN tham gia nhưng kết quả tin cậy cao do:

- Nhân viên được đào tạo, đánh giá tay nghề ở cả nhà sản xuất và NICVB;
- Các phương pháp xác định công hiệu/hoạt tính sinh học của mẫu chuẩn đã được WHO công nhận chính thức, đã được thẩm định ở nhiều PTN lớn nên có độ mạnh cao;
- Vật tư, hóa chất, môi trường, trang thiết bị được kiểm soát và đảm bảo: Vật tư, hóa chất sử dụng từ các hãng uy tín, có chứng chỉ phân tích (Certificate of Analysis – CoA) đầy đủ, trang thiết bị được hiệu chuẩn định kỳ hằng năm.

##### 2.3.1. Sơ lược quá trình thiết lập các loại mẫu chuẩn sử dụng trong kiểm định vắc xin và sinh phẩm y tế tại Việt Nam

Việt Nam đã có các nghiên cứu sản xuất mẫu chuẩn thứ cấp, trong đó có những nghiên cứu sản xuất VX mẫu chuẩn quốc gia do NICVB chủ trì/phối hợp và một số nghiên cứu sản xuất mẫu chuẩn nội bộ tại các NSX.

Năm 1999, Viện Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (IVAC) đã nghiên cứu sản xuất vắc xin mẫu chuẩn quốc gia là mẫu chuẩn bạch hầu (mã RD4); mẫu chuẩn uốn ván (mã RT4) và mẫu chuẩn ho gà toàn tế bào (RP5) [4].

Năm 2000, Tác giả Hoàng Thị Liên đã có nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn hiệu lực cho mẫu chuẩn quốc gia vắc xin uống phòng bại liệt [5]. Năm 2001, các tác giả Hoàng Minh Hiền, Nguyễn Kim Loan đã thực hiện nghiên cứu sản xuất vắc xin mẫu chuẩn quốc gia phòng bệnh dại [6,7].

Năm 2000-2003, NICVB đã sản xuất được 4 loại mẫu chuẩn gồm: VX mẫu chuẩn BCG, viêm gan B sản xuất trên huyết tương, viêm não Nhật Bản chủng Nakayama và huyết thanh kháng độc tố uốn ván (SAT) [8-10].

Năm 2013, Trung tâm Nghiên cứu Sản xuất Vắc xin và Sinh phẩm Y tế (POLYVAC) đã sản xuất vắc xin mẫu chuẩn sởi dự tuyển [11]. Tương tự, năm 2015, POLYVAC đã sản xuất mẫu chuẩn nội bộ sử dụng cho kiểm định vắc xin rubella [12].

Công nghệ sản xuất VX phát triển không ngừng, nhiều VX mới ra đời. Nhu cầu

sử dụng VX tại Việt Nam có tốc độ tăng cao. Mô hình tiến triển bệnh truyền nhiễm tại Việt Nam trong thời gian vừa qua cũng như dự báo trong tương lai sẽ diễn biến phức tạp. Vì vậy, để chủ động trong công tác phòng bệnh cho cộng đồng, Việt Nam cần triển khai nghiên cứu, chuyển giao công nghệ để sản xuất nhiều loại VX mới, cũng như tiếp tục củng cố và duy trì sử dụng các loại VX đã có; đưa thêm nhiều loại VX vào Dự án tiêm chủng mở rộng phòng bệnh cho trẻ em. Hiện nay, Việt Nam đã sản xuất được 13 loại VX, bao gồm: Bạch hầu, ho gà toàn tế bào, uốn ván, BCG, thương hàn, viêm não Nhật Bản, viêm gan B tái tổ hợp, viêm gan A, sởi, rubella, bại liệt uống, Rota, tả. Trong tương lai gần, Việt Nam sẽ sản xuất thêm nhiều VX khác nữa như VX ho gà vô bào thay cho vắc xin ho gà toàn tế bào, bại liệt bất hoạt thay cho VX bại liệt uống sống,... Vì vậy, việc sản xuất các VX mẫu chuẩn thay thế cho các VX mẫu chuẩn đã hết hạn cũng như sản xuất tất cả các VX mẫu chuẩn khác là nhu cầu cấp bách đối với Việt Nam nói chung cũng như NICVB nói riêng.

Cơ quan điều hành quốc gia về VX tại Việt Nam đã được WHO đánh giá đạt yêu cầu vào cuối tháng 4/2015, điều kiện quan trọng để các nhà sản xuất trong nước có thể xuất khẩu VX. Trong đợt đánh giá này, các chuyên gia WHO cũng khuyến cáo, các nhà sản xuất VX của Việt Nam phải dùng các

VX mẫu chuẩn quốc gia do NICVB cung cấp, chứng nhận.

Vì những lý do trên, việc triển khai nghiên cứu xây dựng các VX mẫu chuẩn quốc gia để sử dụng trong công tác sản xuất và kiểm định chất lượng VX tại NICVB và các NSX thật sự cần thiết và cấp bách, phù hợp với mục tiêu nghiên cứu và phát triển

các sản phẩm quốc gia của Chính phủ, giảm thiểu tối đa việc nhập khẩu VX và sinh phẩm từ nước ngoài, tiết kiệm ngoại tệ cho đất nước, tiến tới xuất khẩu VX, chủ động việc sản xuất và cung cấp VX dùng cho việc phòng chống các bệnh truyền nhiễm cho cộng đồng.



**Hình 1. 11 loại vắc xin mẫu chuẩn quốc gia**

Từ năm 2016 đến năm 2021, nhằm đáp ứng nhu cầu cấp thiết của VX mẫu chuẩn phục vụ trong sản xuất, kiểm định và xuất khẩu vắc xin, NICVB đã sản xuất 11 vắc xin mẫu chuẩn quốc gia dùng cho kiểm định vắc xin với số lượng đủ dùng ít nhất trong 10 năm, bao gồm: VX mẫu chuẩn bạch hầu, ho gà vô

bào, uốn ván, sởi, rota, rubella, Hib, bại liệt tiêm (IPV), viêm gan B tái tổ hợp, viêm não Nhật Bản (Chủng Beijing), thương hàn Vi [13-21] (Hình 1).

Ngoài VX mẫu chuẩn, ngân hàng tế bào cũng đóng vai trò quan trọng trong kiểm định vắc xin vi rút. Theo WHO, ngân hàng

tế bào là nơi cất giữ tế bào được bảo quản trong các ống chuyên biệt. Những tế bào này được chuẩn bị từ một loạt đồng nhất dưới điều kiện xác định và đã được kiểm tra các đặc tính như: Vô trùng, *Mycoplasma*, các tác nhân ngoại lai (invitro và invivo), nhận dạng,... [22]. Các dòng tế bào được sử dụng trong sản xuất và kiểm định vắc xin tại Việt Nam bao gồm: Tế bào Vero, MA-104, RK-13,... [23]. Các tế bào có nguồn gốc từ ATCC (American Type Culture Collection – Bộ sưu tập chủng của Mỹ) được nhân thành ngân hàng tế bào mẹ (Master Cell bank - MCB) và ngân hàng tế bào làm việc (Working Cell bank - WCB) phục vụ cho sản xuất và kiểm định vắc xin thường quy. Quá trình mua tế bào gốc từ ATCC phức tạp và mất thời gian (từ 3-6 tháng), do vậy khi thiết lập được các MCB và WCB sẽ giúp cho các NSX và NICVB chủ động trong việc sản xuất và kiểm định VX. Năm 2018-2020, NICVB đã thiết lập và đánh giá chất lượng ngân hàng tế bào Vero dùng trong kiểm định vắc xin, sinh phẩm y tế [24]. Bên cạnh đó, NICVB cũng đã thiết lập một số ngân hàng tế bào khác phục vụ kiểm định vắc xin và

sinh phẩm y tế nhưng chưa công bố. Trong thời gian tới, NICVB sẽ tiếp tục thực hiện thiết lập các ngân hàng tế bào khác phục vụ cho sản xuất và kiểm định VX-SP.

Bên cạnh các ngân hàng tế bào, các chủng chuẩn trong sản xuất và kiểm định VX-SP cũng đóng vai trò quan trọng. Các VX-SP thương mại lưu hành trên thị trường đều phải đạt yêu cầu về vô trùng với vi khuẩn và nấm. Theo khuyến cáo của WHO, NICVB có 4 chủng chuẩn được sử dụng trong thử nghiệm vô trùng, bao gồm: *Bacillus subtilis*, *Clostridium sporogenes*, *Candida albicans*, *Kocuria rhizophila*. Bốn chủng này có nguồn gốc từ ATCC, được nuôi cấy và đông khô thành chủng làm việc. [25]

Ngoài 4 chủng trên còn có 2 chủng dùng trong thử nghiệm kiểm tra chất lượng thuốc khử trùng, bao gồm: *Pseudomonas aeruginosa* và *Staphylococcus aureus*, có nguồn gốc từ ATCC. Các chủng này không dùng trong thử nghiệm kiểm tra vô trùng VX-SP và kiểm tra chất lượng thuốc khử trùng mà còn sử dụng trong nhiều lĩnh vực, được trình bày cụ thể trong Bảng 2.

**Bảng 2. Chủng chuẩn có tại NICVB [26]**

| STT | Tên chủng                     | Phạm vi áp dụng                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | <i>Candida albicans</i>       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Nghiên cứu nông nghiệp;</li><li>• Nghiên cứu kháng kháng sinh;</li><li>• Phát triển thuốc;</li><li>• Kiểm nghiệm thực phẩm;</li><li>• Kiểm tra môi trường nuôi cấy;</li><li>• Kiểm soát chất lượng;</li><li>• Kiểm nghiệm dược phẩm.</li></ul> |
| 2.  | <i>Bacillus subtilis</i>      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Kiểm nghiệm thực phẩm;</li><li>• Kiểm tra môi trường nuôi cấy;</li><li>• Kiểm soát chất lượng;</li><li>• Kiểm nghiệm dược phẩm.</li></ul>                                                                                                      |
| 3.  | <i>Clostridium sporogenes</i> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Kiểm tra môi trường nuôi cấy;</li><li>• Kiểm soát chất lượng;</li><li>• Kiểm nghiệm dược phẩm.</li></ul>                                                                                                                                       |
| 4.  | <i>Kocuria rhizophila</i>     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Kiểm nghiệm thực phẩm;</li><li>• Kiểm tra môi trường nuôi cấy;</li><li>• Kiểm soát chất lượng;</li><li>• Kiểm nghiệm dược phẩm.</li></ul>                                                                                                      |
| 5.  | <i>Staphylococcus aureus</i>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Nghiên cứu bệnh đường ruột;</li><li>• Nghiên cứu bệnh truyền nhiễm;</li><li>• Kiểm tra môi trường nuôi cấy;</li><li>• Kiểm soát chất lượng;</li><li>• Xét nghiệm nước.</li></ul>                                                               |
| 6.  | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Kiểm tra môi trường nuôi cấy;</li><li>• Kiểm soát chất lượng;</li><li>• Kiểm nghiệm dược phẩm;</li><li>• Xét nghiệm nước.</li></ul>                                                                                                            |

Theo quy định của WHO, các sản phẩm mới, đặc hiệu,... nhà sản xuất phải cung cấp mẫu chuẩn cho cơ quan kiểm định trong trường hợp cần thiết [27].

Theo quy định của Bộ Y tế, đối với sinh phẩm là huyết thanh chứa kháng thể, dẫn xuất của máu và huyết tương người phải được kiểm nghiệm bởi NICVB trước khi lưu hành [28]. Nhà sản xuất cần cung cấp chất

chuẩn, chất đối chiếu cho cơ sở kiểm nghiệm trong trường hợp NICVB hoặc cơ sở kiểm nghiệm khác chưa nghiên cứu thiết lập được [28].

Thị trường VX-SP ở nước ta ngày càng mở rộng và có nhiều sản phẩm mới. Hiện tại, một số quy trình kiểm định sinh phẩm tại NICVB phụ thuộc vào mẫu chuẩn của NSX. Do vậy, việc triển khai xây dựng thiết lập MCQG dùng cho kiểm định sinh phẩm rất cấp thiết.

Năm 2012-2016, NICVB đã xây dựng ngân hàng mẫu chuẩn quốc gia cho kiểm định chất lượng sinh phẩm chẩn đoán HIV [29]. Các mẫu huyết tương được thu thập tại các cơ sở y tế đại diện vùng miền (Bắc - Trung - Nam - Tây Nguyên). Bộ mẫu chuẩn này bao gồm:

- Bộ mẫu huyết thanh dương tính HIV: 400 mẫu;
- Bộ mẫu huyết thanh âm tính HIV: 800 mẫu;
- Bộ mẫu huyết thanh khó: 30 mẫu;
- Bộ mẫu chuyển đổi huyết thanh: 3 bộ.

Tháng 11/2012, NICVB đã phê duyệt đưa vào sử dụng bộ mẫu chuẩn âm tính đối với HBsAg, anti-HIV, anti-HCV, giang mai, ký sinh trùng sốt rét dùng để đánh giá độ đặc hiệu của sinh phẩm chẩn đoán phát hiện HBsAg, anti-HIV, anti-HCV, giang mai, ký sinh trùng sốt rét với số lượng 24 bộ, 400 mẫu/bộ.

Tháng 07/2014, NICVB đã xây dựng bộ mẫu chuẩn dương tính với anti-HCV để đánh giá chất lượng sinh phẩm chẩn đoán anti-HCV với số lượng 30 bộ, 200 mẫu/bộ và xây dựng bộ mẫu chuẩn dương tính với HBsAg để đánh giá chất lượng sinh phẩm chẩn đoán HBsAg với số lượng 35 bộ, 200 mẫu/bộ.

Năm 2018-2020, NICVB đã xây dựng ngân hàng mẫu chuẩn quốc gia để kiểm định chất lượng sinh phẩm chẩn đoán HBsAg bao gồm 04 panel:

- Panel độ nhạy chẩn đoán: 191 mẫu dương tính với HBsAg;
- Panel độ đặc hiệu chẩn đoán: 400 mẫu âm tính với HBsAg;
- Panel độ nhạy phân tích: 18 mẫu dương tính với HBsAg có dải nồng độ từ 0,15 – 8,48 IU/ml;
- Panel độ chính xác: 09 mẫu dương tính và 01 mẫu âm tính với HBsAg.

### **2.3.2. Một số loại mẫu chuẩn tại NICVB**

Hiện nay, NICVB đang bảo quản và phân phối nhiều loại mẫu chuẩn, bao gồm: Mẫu chuẩn quốc tế, mẫu chuẩn quốc gia và mẫu chuẩn của các nhà sản xuất. Mẫu chuẩn quốc tế bao gồm: kháng nguyên, kháng thể chuẩn, vắc xin mẫu chuẩn, chủng chuẩn,... Mẫu chuẩn quốc gia bao gồm: VX mẫu chuẩn, chủng chuẩn, panel chuẩn, ngân hàng tế bào. Mẫu chuẩn của nhà sản xuất bao gồm: Chủng chuẩn, độc tố chuẩn,... Một số loại mẫu chuẩn thứ cấp hiện có tại NICVB được trình bày cụ thể trong Phụ lục 1.

### 3. Kết luận

Nội dung bài tổng quan đã cung cấp được các thông tin liên quan đến thực trạng việc thiết lập mẫu chuẩn thứ cấp và hệ thống các mẫu chuẩn đang có tại NICVB. Từ đó, cho thấy được nhu cầu cấp thiết trong việc thiết lập các mẫu chuẩn thứ cấp phục vụ cho sản xuất và kiểm định VX-SP. Trong thời gian tới, NICVB sẽ tiếp tục thiết lập các mẫu chuẩn thứ cấp khác như: VX MCQG ho gà toàn tế bào, bại liệt uống, viêm gan A; độc tố chuẩn bạch hầu và uốn ván; kháng độc tố chuẩn bạch hầu và uốn ván; các chủng chuẩn như chủng đại, ho gà, viêm não Nhật Bản; huyết thanh kháng độc tố uốn ván, huyết thanh kháng đại,... nhằm đáp ứng nhu cầu sản xuất, kiểm định và tiến tới xuất khẩu VX-SP trong tương lai.

#### Tài liệu tham khảo

- [1] World Health Organization, "Recommendation for preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards, WHO TRS 932, annex 2," 2006.
- [2] World Health Organization, "WHO manual for the establishment of national and other secondary standards for vaccine, WHO/IVB/11.03," 2011.
- [3] World Health Organization, "WHO Technical Report Series, No. 872, WHO Expert Committee on Biological Standardization, Forty-sixth report, Geneva, 1998.
- [4] Nguyễn Thị Kê, "Nghiên cứu sản xuất vắc xin mẫu chuẩn quốc gia bạch hầu - ho gà - uốn ván". Đề tài cấp Bộ, 1999.
- [5] Hoàng Thị Liên, "Nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn hiệu lực cho mẫu chuẩn quốc gia vắc xin uống phòng bại liệt". Luận án tiến sỹ y dược, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, 2000.
- [6] Hoàng Minh Hiền, "Nghiên cứu vắc xin mẫu chuẩn quốc gia phòng bệnh đại," Luận án tiến sỹ y dược, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, 2001.
- [7] Nguyễn Kim Loan, Cao Quang Minh, Nguyễn Minh Hiền và các cộng sự, "Nghiên cứu sản xuất vắc xin đại mẫu chuẩn đông khô quốc gia," *Tạp chí Y học Dự phòng*, tập 6, tr. 29-33, 2003.
- [8] Nguyễn Đình Bảng và cộng sự, "Nghiên cứu sản xuất một số mẫu chuẩn quốc gia vắc xin và sinh phẩm để tiêu chuẩn hóa sản phẩm vắc xin và sinh phẩm Việt Nam". Đề tài cấp nhà nước KC-10-01, 2004.
- [9] Đỗ Thủy Ngân, "Nghiên cứu sản xuất vắc xin mẫu chuẩn quốc gia viêm gan B từ huyết tương người dùng để kiểm định vắc xin viêm gan B sản xuất tại Việt Nam," Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương. Luận án tiến sỹ, 2000.
- [10] Huỳnh Phương Liên, Nguyễn Anh Tuấn và cộng sự, "Nghiên cứu sản xuất vắc xin viêm não mẫu chuẩn VNR203 dùng trong kiểm định chất lượng vắc xin viêm não

- Nhật Bản," Đề tài nhánh cấp nhà nước KC10-10, 2004.
- [11] Lê Thu Nga, Lê Thị Luân, Nguyễn Đăng Hiền và các cộng sự, "Chất lượng mẫu chuẩn vắc xin sởi dự tuyển sản xuất tại POLYVAC," *Tạp chí Y học Dự phòng*, tập XXIII (12(148)), tr. 97-102, 2013.
- [12] Nguyễn Đăng Hiền, Nguyễn Thúy Hương, Lee Tomio và cộng sự, "Sản xuất mẫu chuẩn nội bộ sử dụng cho kiểm định vắc xin rubella tại POLYVAC," *Tạp chí Y học Dự phòng*, tập XXIV(1(161)), tr. 21-26, 2015.
- [13] Bộ Y tế, "Thông tin kết quả thực hiện nhiệm vụ quốc gia: Nghiên cứu sản xuất 11 vắc xin mẫu chuẩn quốc gia dùng cho kiểm định vắc xin thuộc chương trình sản phẩm quốc gia vắc xin phòng bệnh cho người", mã số: SPQG.05a.07, số đăng ký kết quả: 2021-64-1375/KQNC.
- [14] Nguyễn Thị Kiều, Đoàn Hữu Thiển, Nguyễn Đăng Hiền và cộng sự, "Thiết lập vắc xin mẫu chuẩn quốc gia sởi", *Tạp chí Y học Dự phòng*, tập 30, số 8, trang 49-57, 2020.
- [15] Nguyễn Thị Lý, Nguyễn Việt Anh, Lưu Thị Dung và cộng sự, "Đánh giá chất lượng và tính ổn định của lô dự tuyển mẫu chuẩn quốc gia vắc xin viêm não Nhật Bản bất hoạt trên tế bào vero chủng Beijing-1 tại Việt Nam", *Tạp chí Y học Dự phòng*, tập 31, số 2, trang 19-26, 2021.
- [16] Nguyễn Thị Kiều, Đoàn Hữu Thiển, Đàm Thị Thu Ngân và cộng sự, "Xây dựng tiêu chuẩn và sản xuất vắc xin mẫu chuẩn quốc gia thương hàn Vi tại Việt Nam", *Tạp chí Y học Dự phòng*, Tập 31, số 3, trang 28-36, 2021.
- [17] Nguyễn Thị Kiều, Đoàn Hữu Thiển, Nguyễn Thị Lý và cộng sự, "Dự đoán hạn dùng vắc xin mẫu chuẩn viêm gan B tái tổ hợp lần thứ hai", *Tạp chí kiểm định vắc xin và sinh phẩm y tế*, tập 3, số 1, 2023.
- [18] Đoàn Hữu Thiển, Dương Hữu Thái, Nguyễn Thị Lan Phương và cộng sự, "Sản xuất và đánh giá chất lượng mẫu chuẩn quốc gia ho gà vô bào", *Tạp chí kiểm định vắc xin và sinh phẩm y tế*, Tập 1, số 1, trang 22-31, 2021.
- [19] Nguyễn Thị Kiều, Đoàn Hữu Thiển, Đỗ Tuấn Đạt và cộng sự, "Thiết lập vắc xin mẫu chuẩn quốc gia *heamophilus influenza type b*", *Tạp chí kiểm định vắc xin và sinh phẩm y tế*, Tập 1, số 1, trang 56-65, 2021.
- [20] Lê Thị Hải Yến, Đào Thị Thủy, Quách Thị Huyền Trang và cộng sự, "Đánh giá tính ổn định vắc xin mẫu chuẩn quốc gia IPV", *Tạp chí kiểm định vắc xin và sinh phẩm y tế*, Tập 2, số 2, trang 4-10, 2022.
- [21] Nguyễn Thị Kiều, Đoàn Hữu Thiển, Đường Thị Cẩm Lệ, Cảnh Huyền Trang, Đàm Thị Liễu, "Đánh giá tính ổn định nhiệt vắc xin mẫu chuẩn quốc gia *heamophilus influenza type b* lần thứ

- nhất”, *Tạp chí kiểm định vắc xin và sinh phẩm y tế*, Tập 2, số 1, trang 57-65, 2022.
- [22] World Health Organization, Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks, WHO Expert Committee on Biological Standardization, Sixty-first report, Geneva, WHO TRS 978, annex 3, 2013.
- [23] Hội đồng Dược điển – Dược thư Việt Nam, Dược điển Việt Nam V, chuyên đề vắc xin, Nhà xuất bản y học, tr. 1035-1039, 2017.
- [24] Bộ Khoa học và Công nghệ, Cơ sở dữ liệu nhiệm vụ khoa học và công nghệ, “Kết quả thực hiện nhiệm vụ “Thiết lập và đánh giá chất lượng ngân hàng tế bào Vero dùng trong kiểm định vắc xin, sinh phẩm y tế”, mã số: 06/HĐ-K2ĐT, số đăng ký kết quả: 2021-64-678/KQNC.
- [25] World Health Organization, General requirements for the sterility of biological substance, WHO TRS 530 annex 4, pp. 40-57, 1973.
- [26] American Type Culture Collection, <https://www.atcc.org/products>, available: 06/04/2023.
- [27] World Health Organization, Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities, WHO TRS 978 annex 2, pp. 55-56, 2013.
- [28] Bộ Y tế, “Thông tư 11/2018/TT-BYT ban hành ngày 04/05/2018 quy định về chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc”, 2018.
- [29] Phạm Văn Hùng, Đoàn Hữu Thiển, Nguyễn Khánh Linh, Nguyễn Hoàng Tùng, Nguyễn Thị Kiều, “Thiết lập ngân hàng Mẫu chuẩn quốc gia dùng cho kiểm định chất lượng sinh phẩm chẩn đoán HIV tại Việt Nam”, *Tạp chí Khoa học kiểm định vắc xin và sinh phẩm y tế*, Vol. 2, No. 1, tr. 36-45, 2022.

## PHỤ LỤC 1: MỘT SỐ LOẠI MẪU CHUẨN TẠI NICVB

| PHÂN LOẠI                                   | TÊN MẪU CHUẨN                                                                                                |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mẫu chuẩn quốc tế HBV và HCV <sup>(1)</sup> | 2 <sup>nd</sup> International Standard for HBsAg, subtype adw2, genotype A                                   |
|                                             | HBsAg (HBV genotype B4, HBsAg subtypes ayw1/ab2) (3 <sup>rd</sup> international Standard)                    |
|                                             | Second International standard for anti-hepatitis B surface antigen (anti-HBs) imminoglobulin, human          |
|                                             | 4 <sup>th</sup> HCV RNA Genotype Panel for Nucleic Acid Amplification Techniques                             |
|                                             | Hepatitis C virus RNA for Nucleic Acid Amplification Techniques (6 <sup>th</sup> WHO International Standard) |
| Mẫu chuẩn quốc tế HIV <sup>(1)</sup>        | HIV-1 NAT subtypes (Main) (2 <sup>nd</sup> International Reference Panel Preparation)                        |
|                                             | HIV-1 Working Reagent 2 for NAT assays                                                                       |
| Mẫu chuẩn quốc tế HPV <sup>(1)</sup>        | 1 <sup>st</sup> WHO International Standard for Human Papillomavirus (HPV) Type 18 DNA                        |
|                                             | 1 <sup>st</sup> WHO International Standard for Human Papillomavirus (HPV) Type 16 DNA                        |
| Mẫu chuẩn quốc tế Sars-CoV-2 <sup>(1)</sup> | First WHO International Reference Panel for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin                                   |
|                                             | First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human)                                  |
|                                             | NIBSC Anti-SARS-CoV-2 Antibody Diagnostic Calibrant                                                          |
|                                             | QCRSARSCoV-2QC1 - Anti-SARS-CoV-2 Quality Control 1                                                          |
| Mẫu chuẩn quốc tế BCG <sup>(1)</sup>        | BCG Vaccine of Tokyo 172 sub-strain (1 <sup>st</sup> WHO Reference Reagent)                                  |
|                                             | The 1st International Reference Preparation for BCG vaccine (Tokyo 172 sub-strain)                           |
| Mẫu chuẩn quốc tế bạch hầu <sup>(1)</sup>   | Diphtheria antitoxin, Equine, WHO International Standard                                                     |
|                                             | Diphtheria toxoid adsorbed                                                                                   |
|                                             | Diphtheria toxoid for use in flocculation test                                                               |
|                                             | Diphtheria toxin 1Lf/ml                                                                                      |
| Mẫu chuẩn quốc tế Hib <sup>(1)</sup>        | Anti- Hib reference serum                                                                                    |
|                                             | Haemophilus influenzae polysaccharide polyribosyl Ribitol Phosphate (PRP)                                    |
| Mẫu chuẩn quốc tế cúm A <sup>(1)</sup>      | Influenza antigen A/Anhui/1/2013 (H7N9) NIBRG-268                                                            |
|                                             | Influenza anti-A/Anhui/1/2013 (N9) NA Serum                                                                  |
|                                             | Influenza anti A/Anhui/1/2013 (H7) HA Serum                                                                  |
|                                             | Influenza antigen A/Brisbane/59/2007 (H1N1)                                                                  |
|                                             | Influenza anti - A/Brisbane/59/2007 (H1N1)                                                                   |
|                                             | Influenza anti - A/Brisbane/10/2007 (like HA serum)                                                          |
| Mẫu chuẩn quốc tế cúm A <sup>(1)</sup>      | Influenza Antigen A/Brisbane/02/2018 (IVR-190) (H1N1)                                                        |
|                                             | Influenza anti - A/Brisbane /02/2018-like (H1N1) HA serum                                                    |
|                                             | Influenza Antigen A/Cambodia/e0826360/2020 (IVR-224) (H3N2)                                                  |
|                                             | Influenza Anti - A/Cambodia/e0826360/2020-like H3N2 HA serum                                                 |
|                                             | Influenza antigen A/California/07/2009 (H1N1)- egg                                                           |
|                                             | Influenza antigen A/California/07/2009 (H1N1)-cell derived                                                   |
|                                             | Influenza antigen A/California/07/2009(H1N1) like A/Brisbane/10/2010 cell derived                            |
|                                             | Influenza antigen A/ California/07/2009 (H1N1pdm) (NYMC X-179A)                                              |

|                                        |                                                                        |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                        | Influenza anti-A/California/07/2009 (H1N1) HA serum - sheep            |
|                                        | Influenza antiserum A/California/07/2009 (H1N1)                        |
|                                        | Influenza antigen A/ Darwin/6/2021 (IVR-227) (H3N2)                    |
|                                        | Influenza antigen A/ Darwin/9/2021 (IVR-228) (H3N2)                    |
|                                        | Influenza antigen A/ Darwin/9/2021 (SAN-010) (H3N2)                    |
|                                        | Influenza anti-A/Darwin/9/2021-like (H3N2) HA serum                    |
|                                        | Influenza Antigen A/ Guangdong-Maonan/ SWL1536/2019 (CNIC-1909) (H1N1) |
|                                        | Influenza Anti-A/ Guangdong-Maonan/SWL 1536/2019-like (H1N1) HA Serum  |
|                                        | Influenza Antigen A/Hong Kong/2671/2019 (IVR-208) (H3N2)               |
|                                        | Influenza anti-A/hongKong/ 2671/2019-like (H3N2) HA Serum              |
|                                        | Influenza Antigen A/Kansas/ 14/2017 (IVR-195) (H3N2)                   |
|                                        | Influenza Anti-A/Kansas /14/2017-like (H3N2) HA Serum                  |
|                                        | Influenza antigen A/Singapore/GP1908/2015 (IVR-180)                    |
|                                        | Influenza antigen A/Singapore/INFIMH –16-0019/2016 (IVR-186)           |
|                                        | Influenza Antigen A/South Australia/34 /2019 (IVR-197) (H3N2)          |
|                                        | Influenza anti-A/South Australia/34 /2019-like (H3N2) HA serum         |
|                                        | Influenza antigen A/Switzerland/9715293/2013 (NIB-88)                  |
|                                        | Influenza anti-A/Switzerland/9715293/2013 like HA serum (H3N2)         |
|                                        | Influenza antigen A/ Switzerland/8060/2017 (NIB-112)                   |
|                                        | Influenza anti-A/Switzerland /8060/2017-like (H3N2) HA serum           |
|                                        | Influenza Antigen A/Tasmania/ 503/2020 (IVR-221) (H3N2)                |
|                                        | Influenza antigen A/Texas/50/2012 (H3N2) (NYMCX-223)                   |
|                                        | Influenza antiserum A/Texas/50/2012 like HA serum                      |
|                                        | Influenza- antigen A/Victoria/210/09 (H3N2) (NYMCX-187)                |
|                                        | Influenza antigen A/Victoria/361/2011 (H3N2)(IVR-165)                  |
|                                        | Influenza antiserum A/Victoria/361/2011-like HA serum                  |
|                                        | Influenza antigen A/Victoria/2570/2019 (IVR-215) (H1N1)                |
| Mẫu chuẩn quốc tế cúm A <sup>(1)</sup> | Influenza anti-A/Victoria/2570/2019-like (H1N1) HA Serum               |
|                                        | Influenza antigen A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)                           |
|                                        | Influenza antiserum A/Vietnam/1119/04 (H5N1)                           |
| Mẫu chuẩn quốc tế cúm B <sup>(1)</sup> | Influenza antigen B/Austria//1359417/2021                              |
|                                        | Influenza anti-B/Austria/1359417/2021 HA serum                         |
|                                        | Influenza antigen B/Brisbane/60/2008                                   |
|                                        | Influenza antigen B/Brisbane/9/2014 (Egg Derived)                      |
|                                        | Influenza antigen B/ Brisbane/60/2008 (NYMCX BX-35) Egg derived        |
|                                        | Influenza anti-B/Brisbane/60/2008 HA serum                             |
|                                        | Influenza antigen B/Massachusetts/02/2012 NYMCBX                       |
|                                        | Influenza antigen B/Massachusetts/02/2012 derived cell                 |
|                                        | Influenza anti- B/Massachusetts/02/2012 HA serum                       |
|                                        | Influenza antigen B/Phuket/3073/2013                                   |
|                                        | Influenza anti-B/Phuket/3073/2013-HA serum                             |
|                                        | Influenza Antigen B/ Washington /02/2019 (B Victoria lineage)          |
|                                        | Influenza anti-B/Washington /02/2019-like (B Victoria lineage) HA      |

|                                                    |                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mẫu chuẩn quốc tế viêm não Nhật Bản <sup>(1)</sup> | Anti-Japanese encephalitis virus plasma, human                                                                                         |
|                                                    | Japanese encephalitis reference vaccine (Beijing)                                                                                      |
| Mẫu chuẩn quốc tế sởi <sup>(1)</sup>               | Anti measles (3 <sup>rd</sup> International Standard)                                                                                  |
|                                                    | Measles vaccine (Live, 2 <sup>nd</sup> International Reference Reagent)                                                                |
| Mẫu chuẩn quốc tế Meningococcal <sup>(1)</sup>     | Meningococcal serogroup A polysaccharide (antigen)                                                                                     |
|                                                    | Anti-Meningococcal Serogroup A Monoclonal Antibody                                                                                     |
|                                                    | Anti-Meningococcal Serogroup B Monoclonal Antibody                                                                                     |
|                                                    | Meningococcal serogroup C polysaccharide (antigen)                                                                                     |
|                                                    | Anti-Meningococcal Serogroup C Monoclonal Antibody                                                                                     |
| Mẫu chuẩn quốc tế quai bị <sup>(1)</sup>           | Mumps vaccine (1 <sup>st</sup> International Reference Reagent)                                                                        |
|                                                    | Mouse anti mumps virus (Gen Way)                                                                                                       |
| Mẫu chuẩn quốc tế ho gà <sup>(1)</sup>             | Pertussis anti-Agglutininogen 1 (rabbit)                                                                                               |
|                                                    | Pertussis anti-Agglutininogen 2 (rabbit)                                                                                               |
|                                                    | Pertussis anti-Agglutininogen 3 (rabbit)                                                                                               |
|                                                    | Monoclonal antibody for serotyping Bordetella pertussis fimbrial antigen 2                                                             |
|                                                    | Monoclonal antibody for serotyping Bordetella pertussis fimbrial antigen 3                                                             |
|                                                    | Bordetella pertussis antiserum PT                                                                                                      |
| Mẫu chuẩn quốc tế ho gà <sup>(1)</sup>             | Bordetella pertussis antiserum FHA                                                                                                     |
|                                                    | Bordetella pertussis anti fim 3 serum (sheep)                                                                                          |
|                                                    | Bordetella pertussis anti-serum (mouse)                                                                                                |
|                                                    | Bordetella pertussis toxin (PT)                                                                                                        |
|                                                    | Bordetella pertussis toxin (FHA)                                                                                                       |
|                                                    | Bordetella pertussis vaccine (Whole cell ) 3BRP; Non WHO Reference Material                                                            |
|                                                    | Acellular pertussis vaccine 1 <sup>st</sup> IS                                                                                         |
|                                                    | Bordetella pertussis Vaccine (Whole Cell) 41S; 4 <sup>th</sup> WHO International Standard                                              |
| Mẫu chuẩn quốc tế bại liệt <sup>(1)</sup>          | Anti-Poliovirus monoclonal antibodies No:234 Type 1                                                                                    |
|                                                    | Anti-Poliovirus monoclonal antibodies No:1050 Type 2                                                                                   |
|                                                    | Anti-Poliovirus monoclonal antibodies No:520 Type 3                                                                                    |
|                                                    | Anti-poliovirus serum type 1, 2, 3                                                                                                     |
|                                                    | Polio anti Sabin type 1 (inactivated) Serum                                                                                            |
|                                                    | Polio anti Sabin type 2 (inactivated) Serum                                                                                            |
|                                                    | Polio anti Sabin type 3 (inactivated) Serum                                                                                            |
|                                                    | Poliomyelitis vaccine inactivated (3 <sup>rd</sup> International standard)                                                             |
|                                                    | WHO International Standard Sabin Inactivated Polio Vaccine                                                                             |
|                                                    | WHO Reference Reagent MAPREC Reference DNA 100% Polio Virus Type 1                                                                     |
|                                                    | WHO Reference Reagent Oral Poliovaccine Sabin Type 1 reference strain [LS-c, 2ab strain]                                               |
|                                                    | WHO Reference Reagent Oral Poliovaccine Sabin Type 3 reference                                                                         |
|                                                    | WHO Reference Reagent 1 <sup>st</sup> International Reference High Mutant Virus Reference for MAPREC assay of poliovirus type 1(Sabin) |

|                                           |                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | WHO Reference Reagent 1 <sup>st</sup> International Reference Low Mutant Virus Reference for MAPREC assay of poliovirus type 1 (Sabin) |
|                                           | WHO Reference Reagent 1 <sup>st</sup> International Reference Reagent (High Virus Reference) for MAPREC analysis of poliovirus type 3  |
|                                           | WHO Reference Reagent 1 <sup>st</sup> International Reference Reagent (Low Virus Reference) for MAPREC analysis of poliovirus type 3   |
|                                           | WHO International Standard 1 <sup>st</sup> International Standard,Control DNA for MAPREC analysis of poliovirus type 3 (Sabin)         |
|                                           | WHO Reference Reagent 1 <sup>st</sup> International Standard for MAPREC assay of poliovirus type 1 (Sabin)                             |
|                                           | WHO International Standard 1 <sup>st</sup> International Standard for MAPREC analysis of poliovirus type 3 (Sabin) DNA 0.9% 472-C      |
|                                           | 1 <sup>st</sup> International Standard for Sabin bivalent Polio vaccines types 1 and 3                                                 |
| Mẫu chuẩn quốc tế đại <sup>(1)</sup>      | Anti-rabies immunoglobulin, human                                                                                                      |
|                                           | Rabies vaccine (Sixth International Standard)                                                                                          |
| Mẫu chuẩn quốc tế rubella <sup>(1)</sup>  | Anti rubella immunoglobulin, human                                                                                                     |
|                                           | Rubella vaccine (Live, 1st International reference reagent)                                                                            |
|                                           | Anti Rubella serum, Human                                                                                                              |
| Mẫu chuẩn quốc tế uốn ván <sup>(1)</sup>  | Tetanus antitoxin                                                                                                                      |
|                                           | Tetanus toxoid adsorbed                                                                                                                |
|                                           | Tetanus toxoid not adsorbed                                                                                                            |
| Mẫu chuẩn quốc tế thủy đậu <sup>(1)</sup> | The First International Standard for varicella zoster immunoglobulin (1987)                                                            |
|                                           | Varicella - Zoster antibodies                                                                                                          |
| Vắc xin mẫu chuẩn quốc gia (VXMCQG)       | VXMCQG bạch hầu                                                                                                                        |
|                                           | VXMCQG ho gà vô bào                                                                                                                    |
|                                           | VXMCQG ho gà toàn tế bào                                                                                                               |
|                                           | VXMCQG uốn ván                                                                                                                         |
|                                           | VXMCQG sởi                                                                                                                             |
|                                           | VXMCQG rota                                                                                                                            |
|                                           | VXMCQG rubella                                                                                                                         |
|                                           | VXMCQG thương hàn Vi                                                                                                                   |
|                                           | VXMCQG viêm não Nhật Bản (Chủng Beijing)                                                                                               |
|                                           | VXMCQG viêm gan B tái tổ hợp                                                                                                           |
|                                           | VXMCQG IPV                                                                                                                             |
|                                           | VXMCQG Hib                                                                                                                             |
|                                           | VXMCQG đại                                                                                                                             |
|                                           | VXMCQG viêm não Nhật Bản (Chủng Nakayama)                                                                                              |
|                                           | VXMCQG BCG                                                                                                                             |
| Chủng làm việc <sup>(2)</sup>             | Chủng <i>Bacillus subtilis</i>                                                                                                         |
|                                           | Chủng <i>Clostridium sporogenes</i>                                                                                                    |
|                                           | Chủng <i>Kocuria rhizophila</i>                                                                                                        |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | Chủng <i>Candida albicans</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                            | Chủng <i>Bordetella pertussis</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                            | Chủng <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                            | Chủng <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Chủng làm việc<br>(2)                      | Chủng <i>Mycoplasma orale</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                            | Chủng <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Panel chuẩn<br>kiểm định sinh<br>phẩm y tế | Panel kiểm định chất lượng sinh phẩm chẩn đoán HBsAg, bao gồm: <ul style="list-style-type: none"><li>• Panel độ nhạy chẩn đoán: 191 mẫu dương tính với HBsAg;</li><li>• Panel độ đặc hiệu chẩn đoán: 400 mẫu âm tính với HBsAg;</li><li>• Panel độ nhạy phân tích: 18 mẫu dương tính với HBsAg có dải nồng độ từ 0,15 – 8,48 IU/ml;</li><li>• Panel độ chính xác: 09 mẫu dương tính và 01 mẫu âm tính với HBsAg.</li></ul> |
|                                            | Panel âm tính đối với HBsAg, anti-HIV, anti-HCV, giang mai, ký sinh trùng sốt rét, 400 mẫu/panel.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                            | Panel dương tính với anti-HCV, 200 mẫu/panel.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                            | Panel kiểm định chất lượng sinh phẩm chẩn đoán HIV, bao gồm: <ul style="list-style-type: none"><li>• Bộ mẫu huyết thanh dương tính HIV: 400 mẫu;</li><li>• Bộ mẫu huyết thanh âm tính HIV: 800 mẫu;</li><li>• Bộ mẫu huyết thanh khó: 30 mẫu;</li><li>• Bộ mẫu chuyển đổi huyết thanh: 3 bộ.</li></ul>                                                                                                                     |
| Ngân hàng<br>tế bào (2)                    | Tế bào Vero                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | Tế bào RK-13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                            | Tế bào HEp-2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                            | Tế bào MRC-5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                            | Tế bào BHK-21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Mẫu chuẩn NSX<br>và mẫu chuẩn<br>nội bộ    | Độc tố uốn ván                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                            | Độc tố nọc rắn lục tre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                            | Độc tố nọc rắn hổ đất                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                            | Độc tố nọc rắn cạp nia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                            | Độc tố nọc rắn chàm quạp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                            | Độc tố bạch hầu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                            | Chủng viêm não Nhật Bản Nakayama                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                            | Chủng viêm não Nhật Bản Beijing                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                            | Chủng dại                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                            | Huyết thanh chứng dương viêm não Nhật Bản                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

**Ghi chú:**

(1): Mẫu chuẩn quốc tế được Viện Sinh phẩm chuẩn Anh (The National Institute for Biological Standards and Control - NIBSC) cung cấp.

(2): Các chủng làm việc và ngân hàng tế bào có nguồn gốc từ Bộ sưu tập chủng của Mỹ (American Type Culture Collection –ATCC).