

COUNCIL OF EUROPE



CONSEIL DE L'EUROPE

European Treaty Series – No. 39
Série des traités européens - n° 39

European Agreement
on the Exchanges
of Blood-Grouping Reagents

Accord européen
relatif à l'échange des réactifs
pour la détermination
des groupes sanguins

Strasbourg, 14.V.1962

Text amended pursuant to the provisions of the Additional Protocol to the Agreement (ETS No. 111).
Texte amendé en application des dispositions du Protocole additionnel à l'Accord (STE n° 111).

The signatory governments of the member States of the Council of Europe,

Considering that blood-grouping reagents are not available in unlimited quantities;

Considering that it is most desirable that member countries, in a spirit of European solidarity, should assist one another in the supply of these blood-grouping reagents, should the need arise;

Considering that such mutual assistance is only possible if the character and use of such blood-grouping reagents are subject to rules laid down jointly by the member countries and if the necessary import facilities and exemptions are granted,

Have agreed as follows:

Article 1

For the purposes of this Agreement, the expression "blood-grouping reagents" refers to reagents of human, animal and plant and other origin, used for blood-grouping and for the detection of blood incompatibilities.

Any Contracting Party may, by a declaration addressed to the Secretary General of the Council of Europe, when signing this Agreement or depositing its instrument of ratification or approval, or accession, limit the application of this Agreement to blood-grouping reagents of human origin. This declaration may be withdrawn at any time, by notification addressed to the Secretary General of the Council of Europe.

Article 2

The Contracting Parties undertake, provided that they have sufficient stocks for their own needs, to make blood-grouping reagents available to other Parties who are in urgent need of them and to charge only those costs of collection, processing and carriage of such substances and the cost (if any) of their purchase.

Article 3

Blood-grouping reagents shall be made available to the other Contracting Parties subject to the condition that no profit is made on them, that they shall be used solely for medical purposes and shall be delivered only to bodies designated by the governments concerned.

Article 4

The Contracting Parties shall certify that the provisions as laid down in the Protocol to this Agreement have been observed.

Les gouvernements signataires des Etats membres du Conseil de l'Europe,

Considérant que les réactifs pour la détermination des groupes sanguins ne sont disponibles qu'en quantité limitée;

Estimant qu'il est hautement souhaitable que, dans un esprit de solidarité européenne, les pays membres se prêtent une assistance mutuelle en vue de la fourniture de ces réactifs pour la détermination des groupes sanguins, si la nécessité s'en fait sentir;

Considérant que cette assistance mutuelle n'est possible que si les propriétés et l'emploi de ces réactifs pour la détermination des groupes sanguins sont soumis à des règles établies en commun par les pays membres et si l'importation de ces réactifs bénéficie des facilités et exemptions nécessaires,

Sont convenus de ce qui suit :

Article 1^{er}

Aux fins d'application du présent Accord, les termes «réactifs pour la détermination des groupes sanguins» désignent tous réactifs pour la détermination des groupes sanguins et la détection des incompatibilités sanguines d'origine humaine, animale, végétale ou autre.

Toute Partie contractante pourra, au moment de la signature du présent Accord ou du dépôt de son instrument de ratification ou d'approbation ou d'adhésion, par déclaration adressée au Secrétaire Général du Conseil de l'Europe, limiter l'application du présent Accord aux réactifs pour la détermination des groupes sanguins d'origine humaine. Cette déclaration pourra être retirée, à tout moment, par notification adressée au Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

Article 2

Les Parties contractantes s'engagent, pour autant qu'elles disposent de réserves suffisantes pour leurs propres besoins, à mettre les réactifs pour la détermination des groupes sanguins à la disposition des autres Parties qui en ont un besoin urgent, sans autre rémunération que celle nécessaire au remboursement des frais de collecte, de préparation et de transport de ces substances ainsi que, s'il y a lieu, des frais d'achat de celles-ci.

Article 3

Les réactifs pour la détermination des groupes sanguins sont mis à la disposition des autres Parties contractantes sous les conditions qu'ils ne donneront lieu à aucun bénéfice, qu'ils seront utilisés uniquement à des fins médicales et qu'ils ne seront remis qu'à des organismes désignés par les gouvernements intéressés.

Article 4

Les Parties contractantes garantissent le respect des dispositions telles qu'elles sont définies dans le Protocole au présent Accord.

They shall also comply with any rules to which they have subscribed with regard to international standardisation in this field.

All consignments of blood-grouping reagents shall be accompanied by a certificate to the effect that they were prepared in accordance with the specifications in the Protocol. This certificate shall be based on the model to be found in the Annex to the Protocol.

The Protocol and its Annex constitute an administrative arrangement and may be amended or supplemented by the governments of the Parties to this Agreement.

Article 5

The Contracting Parties shall take all necessary measures to exempt from all import duties the blood-grouping reagents placed at their disposal by the other Parties.

They shall also take all necessary measures to provide for the speedy delivery of these substances, by the most direct route, to the consignees referred to in Article 3 of this Agreement.

Article 6

The Contracting Parties shall forward to one another, through the Secretary General of the Council of Europe, a list of the bodies empowered to issue certificates as provided in Article 4 of this Agreement.

They shall also forward a list of bodies empowered to distribute imported blood-grouping reagents. Wherever possible these bodies should be the same as those referred to in Article 6 of the European Agreement on the Exchange of Therapeutic Substances of Human Origin.

Article 7

The present Agreement shall be open to the signature of Members of the Council of Europe, who may become Parties to it either by:

- a signature without reservation in respect of ratification or approval, or
- b signature with reservation in respect of ratification or approval, followed by ratification or approval.

Instruments of ratification or approval shall be deposited with the Secretary General of the Council of Europe.

The European Economic Community may become a Contracting Party to the Agreement by signing it.

In respect of the Community, the Agreement shall enter into force on the first day of the month following such signature.

Elles se conformeront en outre aux règles auxquelles elles ont adhéré en matière de standardisation internationale dans ce domaine.

Tout envoi de réactifs pour la détermination des groupes sanguins sera accompagné d'un certificat attestant qu'il a été préparé en conformité avec les spécifications du Protocole. Le certificat sera établi selon le modèle figurant à l'annexe au Protocole.

Le Protocole et son annexe ont le caractère d'un arrangement administratif et pourront être modifiés ou complétés par les gouvernements des Parties au présent Accord.

Article 5

Les Parties contractantes prendront toutes mesures nécessaires en vue d'exempter de tous droits d'importation les réactifs pour la détermination des groupes sanguins mis à leur disposition par les autres Parties.

Elles prendront également toutes mesures nécessaires pour assurer, par la voie la plus directe, la livraison rapide de ces substances aux destinataires visés à l'article 3 du présent Accord.

Article 6

Les Parties contractantes se communiqueront, par l'entremise du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe, une liste des organismes habilités à établir le certificat prévu à l'article 4 du présent Accord.

Elles communiqueront également une liste des organismes habilités pour la distribution des réactifs pour la détermination des groupes sanguins importés. Ces organismes seront, dans toute la mesure du possible, ceux qui sont visés par l'article 6 de l'Accord européen relatif à l'échange de substances thérapeutiques d'origine humaine.

Article 7

Le présent Accord est ouvert à la signature des membres du Conseil de l'Europe qui peuvent y devenir Parties par :

- a la signature sans réserve de ratification ou d'approbation, ou
- b la signature sous réserve de ratification ou d'approbation suivie de ratification ou d'approbation.

Les instruments de ratification ou d'approbation seront déposés près le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

La Communauté économique européenne peut devenir Partie contractante à l'Accord par la signature de celui-ci.

L'Accord entrera en vigueur à l'égard de la Communauté le premier jour du mois suivant la signature.

Article 8

The present Agreement shall enter into force one month after the date on which three Members of the Council shall, in accordance with Article 7, have signed the Agreement without reservation in respect of ratification or approval or shall have ratified or approved it.

In the case of any Member of the Council who shall subsequently sign the Agreement without reservation in respect of ratification or approval or who shall ratify or approve it, the Agreement shall enter into force one month after the date of such signature or the date of deposit of the instrument of ratification or approval.

Article 9

After the entry into force of this Agreement, the Committee of Ministers of the Council of Europe may invite any non-member State to accede to the present Agreement. Such accession shall take effect one month after the date of deposit of the instrument of accession with the Secretary General of the Council of Europe.

Article 10

The Secretary General of the Council of Europe shall notify Members of the Council and acceding States:

- a of the date of entry into force of this Agreement and of the names of any Members who have signed without reservation in respect of ratification or approval or who have ratified or approved it;
- b of the deposit of any instrument of accession in accordance with Article 9;
- c of any declaration or notification received in accordance with the provisions of Article 1, paragraph 2;
- d of any notification received in accordance with Article 11 and its effective date;
- e of any amendment of the Protocol and of its Annex under Article 4, paragraph 4.

Article 11

The present Agreement shall remain in force indefinitely.

Any Contracting Party may terminate its own application of the Agreement by giving one year's notice to that effect to the Secretary General of the Council of Europe.

In witness whereof the undersigned, duly authorised thereto by their respective Governments, have signed the present Agreement.

Done at Strasbourg, this 14th day of May 1962, in English and French, both texts being equally authoritative, in a single copy which shall remain deposited in the archives of the Council of Europe. The Secretary General shall transmit certified copies to each of the signatory and acceding Governments.

Article 8

Le présent Accord entrera en vigueur un mois après la date à laquelle trois membres du Conseil, conformément aux dispositions de l'article 7, auront signé l'Accord sans réserve de ratification ou d'approbation ou l'auront ratifié ou approuvé.

Pour tout membre qui le signera ultérieurement sans réserve de ratification ou d'approbation ou le ratifiera ou l'approuvera, l'Accord entrera en vigueur un mois après la date de la signature ou du dépôt de l'instrument de ratification ou d'approbation.

Article 9

Après l'entrée en vigueur du présent Accord, le Comité des Ministres du Conseil de l'Europe pourra inviter tout Etat non membre du Conseil à adhérer au présent Accord. L'adhésion prendra effet un mois après la date du dépôt de l'instrument d'adhésion auprès du Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

Article 10

Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe notifiera aux membres du Conseil et aux Etats adhérents :

- a la date de l'entrée en vigueur du présent Accord et les noms des membres l'ayant signé sans réserve de ratification ou d'approbation ou l'ayant ratifié ou approuvé;
- b le dépôt de tout instrument d'adhésion effectué en application des dispositions de l'article 9;
- c toute déclaration et notification reçues en application des dispositions du deuxième alinéa de l'article 1^{er};
- d toute notification reçue en application des dispositions de l'article 11 et la date à laquelle celle-ci prendra effet;
- e tout amendement apporté au Protocole et à son annexe aux termes du quatrième alinéa de l'article 4.

Article 11

Le présent Accord demeurera en vigueur sans limitation de durée.

Toute Partie contractante pourra mettre fin, en ce qui la concerne, à l'application du présent Accord en donnant un préavis d'un an à cet effet au Secrétaire Général du Conseil de l'Europe.

En foi de quoi, les soussignés, dûment autorisés à cet effet par leurs gouvernements respectifs, ont signé le présent Accord.

Fait à Strasbourg, le 14 mai 1962, en français et en anglais, les deux textes faisant également foi, en un seul exemplaire qui sera déposé dans les archives du Conseil de l'Europe. Le Secrétaire Général du Conseil de l'Europe en communiquera copie certifiée conforme à chacun des gouvernements signataires et adhérents.

Protocol to the European Agreement
on the Exchanges
of Blood-Grouping Reagents

Protocole à l'Accord européen
relatif à l'échange des réactifs
pour la détermination
des groupes sanguins

GENERAL PROVISIONS

1. Specificity

A blood-grouping ⁽¹⁾ reagent must react with all blood samples tested which contain the antigen homologous to the antibody or other substance mentioned on the label.

When a reagent is used according to the technique recommended by the producer there must be no evidence of any of the following factors of phenomena:

- a) haemolytic properties;
- b) antibodies or other substances besides those mentioned on the label;
- c) bacterial products liable to cause false positive or false negative reactions;
- d) pseudo-agglutination through the formation of rouleaux;
- e) prozone phenomena.

2. Potency

Titre is measured by making successive two-fold dilutions of the reagent under study in an appropriate medium. To each dilution is added an equal volume of a suspension of red corpuscles. The titre is the reciprocal of the figure representing the highest serum dilution in which a reaction occurs, the dilution being calculated without the inclusion of the volume of the corpuscular suspension in the total volume.

In the case of anti-A, anti-B and other reagents intended for use on slides, avidity is expressed by means of the time required for agglutination on a slide.

(1) At the time of approving the present version of the Protocol and its annexes, it was understood by the representatives of the Contracting Parties that when in the English text of the Agreement the expression "blood incompatibilities" was mentioned, "blood grouping incompatibilities" was implied. It was also agreed that the expression "blood-grouping" with a hyphen in the English text of the Agreement and of the Protocol should read as "blood grouping" without a hyphen.

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

1. Spécificité

Un réactif pour la détermination des groupes sanguins doit réagir avec tous les échantillons de sang examinés qui contiennent l'antigène homologue de l'anticorps ou des autres substances mentionnées sur l'étiquette.

Lorsqu'un réactif est utilisé selon la technique recommandée par le producteur, aucun des facteurs ou des phénomènes suivants ne doit se manifester :

- a propriétés hémolytiques;
- b anticorps ou substances autres que ceux mentionnés sur l'étiquette;
- c produits bactériens susceptibles d'occasionner de fausses réactions, positives ou négatives;
- d pseudo-agglutination par formation de rouleaux;
- e phénomène de prozone.

2. Puissance

Le titre est mesuré en faisant des dilutions par dédoublements successifs du réactif à étudier dans un milieu approprié. A chaque dilution est ajouté un volume égal d'une suspension de globules rouges. Le titre est la réciproque du chiffre représentant la plus forte dilution dans laquelle on peut observer une réaction visible, la dilution étant calculée en n'incluant pas dans le volume total le volume de la suspension globale.

Dans le cas de l'anti-A, de l'anti-B et des autres réactifs destinés à être utilisés sur lames, l'avidité est exprimée au moyen du temps nécessaire à l'agglutination sur lame.

3. International Standards and International Units

International Standards have been established by the World Health Organisation for anti-A and anti-B and incomplete anti-D blood-grouping reagents and are in process of being established for blood-grouping reagents of other specificities. An International Standard Preparation contains, by definition, a certain number of International Units per mg or ml and this definition is independent of the titres observed against particular red corpuscles preparations ⁽¹⁾.

4. Stability and expiry date

Each reagent, when kept under the conditions of storage recommended by the manufacturer, should retain the requisite properties for at least one year.

The expiry date of a reagent in the liquid form as given on the label shall be not more than one year from the date of the last satisfactory potency test. The expiry date can be extended for further periods of one year by repetition of potency tests.

The expiry date of reagents in the dried form as given on the label shall be in accordance with evidence obtained from experiments on stability and shall be approved by the national control authorities.

5. Preservation

Blood-grouping reagents may be preserved in the liquid or dried state. Dried reagents shall be kept in an atmosphere of an inert gas or in vacuo, in the glass container in which they were dried and which shall be closed so as to exclude moisture. A dried reagent must not lose more than 0.5 per cent of its weight when tested by further drying over phosphorus pentoxide at a pressure not exceeding 0.02 mm of mercury for 24 hours.

(1) The potency of blood-grouping reagents of most specificities is expressed as the agglutination titre observed in a dilution series, against a suspension of red-cells. The titre indicates the dilution of reagent in the last mixture of the series which shows agglutination microscopically visible.

The potency of blood-grouping reagents for which International Standard Preparations exist (at present anti-A and anti-B and incomplete anti-D) can be expressed in International Units (*) on the basis of the titration of the unknown reagent in comparison with the International Standard, or a national sub-standard.

The International Standard Preparations of blood-grouping sera are dispensed in ampoules containing dried human serum. When reconstituted to the volume of 1 ml, the anti-A and anti-B sera contain by definition 256 International Units per ml. They can be obtained free of charge, from the International laboratory for Biological Standards of WHO, Statens Seruminstitut, Copenhagen.

The following table shows an example of a comparative titration of the International Standard anti-A Serum (S) and an "unknown" anti-A reagent (U) against A1 red corpuscles and A2B red corpuscles.

	Serum S	Reagent U	Serum S	Reagent U
A1 corpuscles	1 : 512	1 : 128	256	64
A2B corpuscles	1 : 32	1 : 16	256	128
	titres (observed)	titres (observed)	Units (by definition)	Units (by comparison)

(*) See Bull. Wld. Hlth. Org. 1954, 10, 937, 941 - 1950, 3, 301

3. Etalons internationaux et unités internationales

Des étalons internationaux ont été établis par l'Organisation Mondiale de la Santé pour les réactifs pour groupage sanguin anti-A et anti-B et Anti-D incomplet sont à l'étude pour les réactifs pour groupage sanguin d'autres spécificités. Une préparation-étalon internationale contient, par définition, un certain nombre d'unités internationales par mg ou ml, et cette définition est indépendante des titres observés sur des globules rouges particuliers. ⁽¹⁾

4. Stabilité et date d'expiration

Stocké dans les conditions recommandées par le fabricant, chaque réactif devrait conserver les qualités requises au moins un an.

Pour les réactifs à l'état liquide, la date d'expiration indiquée sur l'étiquette ne doit pas être postérieure de plus d'un an à la date du dernier contrôle d'activité satisfaisant. La date d'expiration peut être prorogée par périodes d'une année à la suite de nouveaux contrôles.

En ce qui concerne les réactifs à l'état desséché, la date de péremption indiquée sur l'étiquette dépendra du résultat des épreuves de stabilité et devra être approuvée par les autorités nationales de contrôle.

5. Conservation

Les réactifs pour groupage sanguin peuvent être conservés à l'état liquide ou desséché. Les réactifs desséchés doivent être placés dans une atmosphère de gaz inerte ou sous vide dans un récipient de verre scellé de telle façon que l'humidité soit exclue. Un réactif desséché de nouveau en présence d'anhydride phosphorique à une pression n'excédant pas 0,02 mm de mercure pendant 24 heures, ne perd pas plus de 0,5 % de son poids.

La puissance des réactifs pour groupage sanguin de la plupart des spécificités est exprimée par le titre d'agglutination observé, dans une série de dilutions, sur une suspension de globules rouges. Le titre indique la dilution du réactif utilisé dans le dernier mélange ayant lieu à agglutination (visible au microscope). La puissance des réactifs pour groupage sanguin, pour lesquels il existe des étalons internationaux (anti-A et anti-B et anti D incomplet, à l'heure actuelle), peut être exprimée en unités internationales (*) sur la base d'un titrage de réactif inconnu comparé à la préparation-étalon internationale ou à un sous-étalon national. Les étalons internationaux de sérums pour groupage sanguin sont distribués en ampoules contenant du sérum humain desséché. Ramené au volume de 1 ml, les sérums anti-A et anti-B contiennent par définition 256 U.I. par ml. Elles sont fournies gratuitement par le Laboratoire international des étalons biologiques de l'O.M.S., Statens Serum-Institut, Copenhague. Le tableau suivant montre un exemple de titrage comparatif de sérum étalon international anti-A(S) et d'un réactif anti-A "inconnu" (U) avec des globules rouges A₁ et des globules rouges A₂B.

	Sérum S	Réactif U	Sérum S	Réactif U
globules A ₁	1 : 512	1 : 128	256	64
globules A ₂ B	1 : 32	1 : 16	256	128
	titres (observés)	titres (observés)	Unités (selon définition)	Unités (selon comparaison)

(*) voir Bull. Wld. Hlth. Org. (O.M.S.D.) 1954, 10, 937, 941 - 1950, 3, 301

Reagents shall be prepared with aseptic precautions and shall be free from bacterial contamination. In order to prevent bacterial growth the competent national authority may decide that an antiseptic and/or antibiotic shall be added to the reagent (or to any solvent issued with dried reagents), provided that, in the presence of the added substance, the reagent still fulfils the requirements for specificity and potency.

Blood-grouping sera of human origin must contain at least 2.5 mg of protein nitrogen per ml of liquid or reconstituted serum.

Reagents whether in the liquid state or after reconstitution should be transparent and should not contain any sediment, gel or visible particles.

6. Coloration

Blood-grouping reagents for international exchanges should preferably not be artificially coloured at least until an international agreement is reached on a uniform system. Any added colouring matter must not interfere with the specific reaction.

7. Dispensing and volume

Blood-grouping reagents shall be dispensed in such a way and in such volumes that the reagent in one container is sufficient for the performance of tests with positive and negative control corpuscles in addition to the performance of tests with the unknown corpuscles. The volume in one container shall be such that the contents can if necessary be used for the performance of the appropriate tests for potency described in this Protocol.

8. Records and samples

Written records shall be kept by the producing laboratory of all steps in the production and control of blood-grouping reagents. Adequate samples of all reagents issued shall be retained by the laboratory until it can be reasonably assumed that the batch is no longer in use.

9. Classification of reagents

Reagents used for blood-grouping may contain substances of human, animal, vegetable (or mineral) origin, of which some constitute the active principle and others are adjuvants for enhancing the activity or maintaining the stability of the reagent.

For technical reasons these reagents have been divided into three categories according to the origin of their active principle. This does not mean that reagents of human origin contain exclusively substances of human origin or that animal or vegetable reagents cannot contain substances of human origin.

Les réactifs doivent être préparés avec des précautions d'asepsie et n'être pas contaminés par des bactéries. Pour éviter la prolifération de bactéries, l'autorité nationale compétente peut décider qu'il convient d'ajouter au réactif (ou à tout solvant fourni avec les réactifs desséchés) un antiseptique et/ou un antibiotique, sous réserve que, en présence de la substance ajoutée, le réactif réponde toujours aux normes de spécificité et de puissance.

les sérums d'origine humaine pour groupage sanguin doivent contenir au moins 2,5 mg d'azote protéinique pr ml de sérum liquide ou reconstitué.

Les réactifs, soit à l'état liquide, soit après reconstitution, doivent être transparents et ne doivent contenir ni sédiments, ni gel, ni particules visibles.

6. Coloration

Il est préférable que les réactifs pour groupage sanguin destiné à un échange international ne soient pas artificiellement colorés, du moins jusqu'à ce qu'un accord international admette un système uniforme. Toute substance colorante ajoutée doit être sans effet sur les réactions spécifiques.

7. Distribution et volume

Les réactifs pour la détermination des groupes sanguins doivent être distribués de telle manière et en tels volumes que le réactif contenu dans un récipient suffise pour l'exécution de tests avec globules témoins positifs et négatifs, en plus des tests avec les globules inconnus. Le volume contenu dans chaque récipient doit être tel que, le cas échéant, on puisse procéder aux tests de puissance décrits dans le présent Protocole.

8. Registres et échantillons

Le laboratoire producteur devra inscrire sur ses registres toutes les étapes de la production et du contrôle des réactifs pour groupage sanguin. Des échantillons adéquats de tous les réactifs distribués doivent être conservés par le laboratoire jusqu'à ce qu'il soit vraisemblable que le lot n'est plus en usage.

9. Classification des réactifs

Les réactifs utilisables pour la détermination des groupes sanguins peuvent renfermer des substances d'origine humaine, animale, végétale (ou minérale) les unes constituant le principe actif, les autres les adjuvants nécessaires pour un renforcement de leur activité ou le maintien de leur stabilité.

Pour des raisons techniques, ces réactifs ont été groupés en trois chapitres selon l'origine de leur constituant actif. Cela ne signifie pas que les réactifs d'origine humaine contiennent exclusivement des produits d'origine humaine ou que les réactifs animaux ou végétaux ne puissent pas contenir des substances d'origine humaine.

10. Labels, leaflets and certificates

A label printed in English and French, in black on white paper, shall be affixed to each final container and shall contain the following information:

1. Name and address of the producer
2. Name of the reagent as it appears in the heading of the relevant specification
3. Name and amount of antiseptic and/or antibiotic, if present, or indication of absence
4. The volume or, where the reagent is dried, the volume and composition of the fluid needed for reconstitution
5. Expiry date
6. Batch number.

Moreover, this label or the label of the carton enclosing several final containers, or the leaflet accompanying the containers, shall contain the following information :

1. Full name and address of producer
2. Name of the reagent as it appears in the heading of the relevant specification
3. The volume, or, where the reagent is dried, the volume and composition of the fluid needed for reconstitution
4. Date of last potency test
5. Expiry date (if any)
6. Batch number
7. Adequate description of the method of use recommended by the producer
8. Conditions of storage of unopened ampoules and precautions to be taken after opening
9. Exact composition, including antiseptic and/or antibiotic if any
10. Statement whether the product contains or does not contain material of human origin.

Each consignment shall be accompanied by a certificate as provided in Article 4 of the Agreement and the Annex to the present Protocol. Examples of labels and leaflets are attached to the present Protocol.

10. Etiquetage, notice et certificat

Une étiquette en anglais et en français, imprimée en noir sur blanc, sera fixée à chaque récipient définitif et portera les indications suivantes :

1. Nom et adresse de l'établissement producteur
2. Nom du réactif tel qu'il est indiqué dans le titre des spécifications correspondantes
3. Nom et quantité de l'antiseptique et/ou de l'antibiotique – le cas échéant – ou indication de son absence
4. Volume ou, si le réactif est desséché, volume et composition du liquide nécessaire à sa reconstitution
5. Date de péremption
6. Numéro du lot

De plus, cette étiquette ou l'étiquette du colis renfermant plusieurs récipients définitifs, ou la notice accompagnant les récipients, portera les indications suivantes :

1. Nom et adresse de l'établissement producteur
2. Nom du réactif tel qu'il est indiqué dans le titre des spécifications correspondantes
3. Volume ou, si le réactif est desséché, volume et composition du liquide nécessaire à sa reconstitution
4. Date du dernier contrôle d'activité
5. Date de péremption (le cas échéant)
6. Numéro du lot
7. Description appropriée du mode d'emploi préconisé par le producteur
8. Conditions de stockage des ampoules non encore ouvertes et précautions, à prendre après leur ouverture
9. Composition exacte, y compris (le cas échéant) l'antiseptique et/ou l'antibiotique
10. Indication de la présence ou de l'absence de tout produit d'origine humaine.

Chaque envoi doit être accompagné d'un certificat, conformément aux Dispositions de l'Article 4 de l'Accord et de l'Annexe du présent Protocole. Des exemples d'étiquette et de notice sont joints au présent Protocole.

SPECIFIC PROVISIONS

A. BLOOD-GROUPING SERA OF HUMAN ORIGIN

a. Sera of human origin for ABO grouping

i. *Anti-A blood-grouping serum (human)*

Anti-A serum is derived from the blood of selected group B persons, who may or may not have been immunised by group A red corpuscles or group A specific substance. Anti-A serum agglutinates human red corpuscles containing A antigen, i.e. those of blood groups A and AB, including sub-groups A₁, A₂, A₁B and A₂B, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain A antigen, i.e. those of blood groups O and B.

POTENCY

Titration

An anti-A serum shall be titrated separately against suspensions of A₁, A₂ and A₂B corpuscles, in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or an equivalent reference preparation. The potency of the serum shall in each case be not less than 64 International Units per ml.

Determination of avidity

When anti-A serum is mixed on a slide with an equal volume of a suspension of A₁, A₂ and A₂B cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination of each suspension should first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

ii. *Anti-B blood-grouping serum (human)*

Anti-B serum is derived from the blood of selected group A persons, who may or may not have been immunised by group B red corpuscles or group B specific substance. Anti-B serum agglutinates human red corpuscles containing B antigen, i.e. those of blood groups B and AB, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain B antigen, i.e. those of blood groups O and A.

POTENCY

Titration

An anti-B serum shall be titrated against a suspension of B corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or an equivalent reference preparation. The potency of the serum shall not less than 64 International Units per ml.

Determination of avidity

When anti-B serum is mixed on a slide with an equal volume of a suspension of B cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination of each suspension should first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or with reference standard of equivalent avidity.

DISPOSITIONS PARTICULIÈRES

A. REACTIFS D'ORIGINE HUMAINE POUR DETERMINATION DES GROUPES SANGUINS

a. Sérums d'origine humaine pour groupage sanguin A.B.O.

i. *Sérum anti-A pour groupage sanguin (humain)*

Le sérum anti-A provient du sang de personnes du groupe B sélectionnées, immunisées ou non par des globules rouges du groupe A ou par des substances spécifiques du groupe A. Le sérum anti-A agglutine les globules rouges humains contenant les antigènes A, c'est-à-dire ceux des groupes A et AB, y compris les sous-groupes A₁, A₂, A₁B et A₂B, et n'affecte pas les globules rouges humains dépourvus des antigènes A, c'est-à-dire ceux des groupes O et B.

PUISSANCE

Titration

Un sérum anti-A doit être titré séparément sur des suspensions de globules A₁, A₂ et A₂B, parallèlement à la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-A ou à une préparation équivalente de référence. La puissance du sérum ne doit, en aucun cas, être inférieure à 64 unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité

Après un mélange, sur une lame, de sérum anti-A avec un volume égal d'une suspension de globules A₁, A₂ et A₂B d'une fraction de volume à 0,05 - 0,1, l'agglutination de chaque suspension doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale (reconstituée mais non diluée), de sérum pour groupage sanguin anti-A ou d'une préparation-standard de même avidité.

ii. *Sérum anti-B pour groupage sanguin (humain)*

Le sérum anti-B provient du sang de personnes du groupe A sélectionnées, immunisées ou non par des globules rouges du groupe B ou par des substances spécifiques du groupe B. Le sérum anti-B agglutine les globules rouges humains contenant l'antigène B, c'est-à-dire ceux des groupes B et AB, et n'affecte pas les globules rouges humains dépourvus de l'antigène B, c'est-à-dire ceux des groupes O et A.

PUISSANCE

Titration

Un sérum anti-B doit être titré sur une suspension des globules B parallèlement à la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-B ou à une préparation équivalente de référence. La puissance du sérum ne doit pas être inférieure à 64 unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité

Après mélange, sur une lame, de sérum anti-B avec un volume égal d'une suspension de globules B d'une fraction de volume à 0,05 - 0,1, l'agglutination doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée, de sérum pour groupage sanguin anti-B ou d'une préparation-étalon de même avidité.

iii. *Anti-A + Anti-B (group O) blood-grouping serum (human)*

Anti-A + anti-B (group O) serum is derived from the blood of selected group O persons who may or may not have been immunised by group A and group B red corpuscles or group A and group B specific substance. Anti-A + anti-B (group O) serum agglutinates human red corpuscles containing A or B agglutinogens or both, i.e. those of group A including sub-groups A₁ and A₂, group B and group AB including sub-groups A₁B and A₂B, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain A or B agglutinogens, i.e. those of group O. It agglutinates human red corpuscles containing the A_x (A_y or A_o) antigen (which are not, in general, agglutinated by anti-A serum derived from group B donors).

POTENCY

Titration

An anti-A + anti-B (group O) serum shall be titrated separately against suspensions of A₁ and A₂ corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or an equivalent standard preparation. It shall also be titrated against a suspension of group B corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or an equivalent standard preparation.

The potency of the serum shall in every case be not less than 64 International Units per ml.

Anti-A + anti-B (group O) blood-grouping serum used undiluted shall also give readily detectable agglutination of group A_x (A_y or A_o) corpuscles.

Determination of avidity

When anti-A + anti-B (group O) serum is mixed on a slide with equal volumes of suspensions of A₁ and A₂ cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination shall first appear in not more than twice the time taken when the same tests are performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity. When anti-A + anti-B (group O) serum is mixed on a slide with equal volumes of suspensions of B cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination shall first appear in not more than twice the time taken when the same tests are performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity. When anti-A + anti-B (group O) serum is mixed on a slide with equal volumes of suspensions of A_x (A_y or A_o) cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination shall first appear in not more than 5 minutes at a temperature between 18 and 25°C.

b. Sera of human origin for Rh grouping

Anti-Rh blood grouping sera, whatever their specificity, may be of either of two varieties differing in the conditions under which agglutination of homologous corpuscles is obtained. Certain sera commonly known as "complete" agglutinate corpuscles suspended in saline. With others, commonly known as "incomplete", agglutination can only be obtained in the presence of certain colloids such as bovine albumin or by means of other special techniques. The sera should be used under the conditions specified by the laboratory preparing them.

Some "incomplete" sera will also agglutinate homologous red corpuscles suspended in their own serum or plasma on slides.

The following requirements of potency for Rh grouping sera may need to be revised when International Standard Preparations become available.

iii. *Sérum anti-A plus anti-B (groupe O) pour groupae sanguin (humain)*

Le sérum anti-A plus anti-B (groupe 0) provient du sang de personnes du groupe 0 sélectionnées, immunisées ou non par des globules rouges A et B ou par des substances spécifiques des groupes A et B. Le sérum anti-A plus anti-B (groupe 0) agglutine les globules rouges humains contenant les agglutinogènes A ou B, ou les agglutinogènes A et B, c'est à dire ceux du groupe A, y compris les sous groupes A₁ et A₂, ceux du groupe B et ceux du groupe AB, y compris les sous groupes A₁B et A₂B, et n'affecte pas les globules rouges humains dépourvus des agglutinogènes A ou B, c'est à dire ceux du groupe 0. Il agglutine les globules rouges humains contenant l'antigène A_x (A_y ou A_o) (qui ne sont pas, généralement, agglutinés par le sérum anti A provenant du sang de donneurs du groupe B).

PUISSANCE

Titration

Un sérum anti-A plus anti-B (groupe 0) doit être titré séparément sur des suspensions de globules A₁ et A₂, parallèlement à la préparation étalon internationale de sérum pour groupage sanguin anti-A reconstituée, mais non diluée, ou à une préparation équivalente de référence. Il doit être titré également sur une suspension de globules B parallèlement à la préparation étalon internationale de sérum pour groupage sanguin anti-B reconstituée, mais non diluée, ou à une préparation équivalente de référence.

La puissance du sérum ne doit, en aucun cas, être inférieure à 64 unités internationales par ml.

Le sérum anti A plus anti B (groupe 0) pour groupage sanguin non dilué doit également produire une agglutination aisément discernable des globules du groupe A_x (A_y ou A_o).

Détermination de l'avidité

Après mélange, sur une lame, de sérum anti-A plus anti-B (groupe 0), avec un volume égal d'une suspension de globules A₁ et A₂ d'une fraction de volume à 0,05 - 0,1, l'agglutination de chaque suspension doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation étalon internationale, reconstituée mais non diluée, de sérum pour groupage sanguin anti-A ou d'une préparation étalon de même avidité. Après mélange, sur une lame, de sérum anti-A plus anti-B (groupe 0) avec un volume égal d'une suspension de globules B d'une fraction de volume à 0,05 - 0,1, l'agglutination doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-B ou d'une préparation étalon de même avidité. Lorsqu'un sérum anti-A plus anti-B (groupe 0) est mélangé, sur une lame, avec un volume égal d'une suspension de globules A_x (A_y ou A_o) d'une fraction de volume à 0,05 - 0,1, l'agglutination doit apparaître en moins de 5 minutes à une température comprise entre 18 et 25 °C.

b. **Sérums d'origine humaine pour groupage sanguin Rh**

Les sérums pour groupage sanguin Rh, quelle que soit leur spécificité, peuvent être de deux variétés différant par les conditions dans lesquelles une agglutination de globules homologues est effectuée. Certains sérums, dits "complets", agglutinent les globules en milieu salin. D'autres, dits "incomplets", sont seulement capables de provoquer une agglutination en présence de certains colloïdes tels que l'albumine bovine, ou au moyen d'autres techniques appropriées. Les sérums doivent être utilisés dans les conditions précisées par le laboratoire qui les prépare.

Quelques sérums "incomplets" agglutinent aussi sur lame les globules rouges homologues en suspension dans leur propre sérum ou plasma.

Les conditions suivantes relatives à la puissance des sérums pour groupage Rh pourront être révisées lorsque les préparations-étalon internationales seront disponibles.

i. *Anti-D (anti-Rh₀) blood-grouping serum (human)*

Anti-D serum is derived from the blood of one or more persons immunised by the D antigen of the Rh system. It reacts with human red corpuscles containing the D antigen, but not with human red corpuscles which do not contain the D antigen.

POTENCY

Titration

"Complete" anti-D sera shall have a titre not less than 32 against CcCee cells in a solution containing 9 gram sodium chloride per litre.

An "incomplete" anti-D serum shall be titrated against CcDee corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of Incomplete Anti-D (anti-Rh₀) or an equivalent reference preparation. It shall have a potency of not less than 32 International Units. Besides reacting with all red corpuscles containing the D antigen, the serum should as far as possible, react with corpuscles containing the D^u antigen.

Determination of avidity

Anti-D sera intended for use in the slide test of Diamond and Abelson should, when mixed on a slide with an equal volume of a 40% to 50% suspension of CcDee corpuscles at approximately 40°C, show visible agglutination within 30 seconds, and agglutination should be complete within 120 seconds.

ii. *Anti-C (anti-Rh¹) blood-grouping serum (human)*

Anti-C serum is derived from the blood of one or more persons immunised by the C agglutinin of the Rh system. It agglutinates suspensions of human red corpuscles containing the C antigen, but not with human red corpuscles which do not contain the C antigen. In this connection the C antigen is regarded as including the C^w antigen.

Most diagnostic of anti-C sera contain "complete" anti-C together with "incomplete" anti-D. These sera are therefore specific for the C antigen only when the cells under test are suspended in a solution containing 9 gram sodium chloride per litre.

POTENCY

Titration

Anti-C sera ("complete" or "incomplete") should have a titre not less than 8 against Ccddee corpuscles.

Determination of avidity

Anti-C sera intended for use in the slide test of Diamond and Abelson (and which must not contain any form of anti-D) should, when mixed on a slide with an equal volume of a suspension of Ccddee cells with a volume fraction of 0.4 to 0.5, at approximately 40°C, show visible agglutination within 30 seconds, and agglutination should be complete within 120 seconds.

iii. *Anti-E (anti-Rh¹) blood-grouping serum (human)*

Anti-E serum is derived from the blood of one or more persons immunised by the E antigen of the Rh system. It reacts with human red corpuscles containing the E antigen.

i. Sérum anti-D (anti-Rh₀) pour groupage sanguin (humain)

Le sérum anti-D provient du sang d'une ou plusieurs personnes immunisées par l'antigène D du système Rh. Il réagit avec des suspensions de globules rouges humains contenant l'antigène D, mais non pas avec celles de globules rouges humains dépourvus de l'antigène D.

PUISSANCE

Titration

Les sérums anti-D "complets" ne doivent pas avoir un titre inférieur à 32 sur les globules CcDee en suspension en milieu salin (de 9 grammes NaCl par litre).

Les sérums Anti-D "incomplets" doivent être titrés sur les globules Cc Dee parallèlement à la préparation-étalon internationale d'anti-D (anti-Rho) incomplet reconstituée, mais non diluée ou à une préparation de référence équivalente. La puissance du sérum ne doit, en aucun cas, être inférieure à 32 unités internationales par ml. Les sérums doivent réagir avec tous les globules contenant l'antigène D et en plus, autant que possible, avec des globules contenant l'antigène D^u.

Détermination de l'avidité

Les sérums anti-D destinés à être utilisés dans le test sur lame de Diamond et Abelson devraient, après mélange sur lame à un volume égal d'une suspension de globules CcDee d'une fraction de volume à 0,4 - 0,5, à environ 40°C, produire une agglutination en moins de 30 secondes, et l'agglutination devrait être complète en moins de 120 secondes.

ii. Sérum anti-C (anti-Rh¹) pour groupage sanguin (humain)

Le sérum anti-C provient du sang d'une ou plusieurs personnes immunisées par l'antigène C du système Rh. Il réagit avec des suspensions de globules rouges humains contenant l'antigène C, mais pas avec celles de globules rouges humains dépourvus de l'antigène C. L'antigène C est conçu comme comprenant l'antigène C^w.

La plupart des sérums anti-C à usage diagnostique contiennent un anticorps anti-C "complet" ainsi qu'un anticorps anti-D "incomplet". Ces sérums ne sont donc spécifiques pour l'antigène C que si les globules rouges à tester sont en suspension dans une solution de 9 grammes NaCl par litre.

PUISSANCE

Titration

Les sérums anti-C ("complets" ou "incomplets") ne devraient pas avoir un titre inférieur à 8 sur des globules Ccddee.

Détermination de l'avidité

Les sérums anti-C destinés à être utilisés dans le test sur lame de Diamond et Abelson (et qui ne doivent contenir aucune forme d'anti-D) devraient, après mélange sur lame à un volume égal d'une suspension de globule Ccddee d'une fraction de volume à 0,4 - 0,5, à environ 40°C, produire une agglutination visible en moins de 30 secondes, l'agglutination devant être complète en moins de 120 secondes.

iii. Sérum anti-E (anti-rh¹) pour groupage sanguin (humain)

Le sérum anti-E provient du sang d'une ou plusieurs personnes immunisées par l'antigène E du système Rh. Il réagit avec des suspensions de globules rouges humains contenant l'antigène E, mais non pas avec des globules rouges humains dépourvus de l'antigène E.

POTENCY

Titration

Anti-E sera ("complete" or "incomplete") shall have a titre not less than 8 against ccddEe corpuscles.

Determination of avidity

Anti-E sera intended for use in the slide test of Diamond and Abelson (and which must not contain any form of anti-D) should, when mixed on a slide with an equal volume of a suspension of ccddEe cells with a volume fraction of 0.4 to 0.5, at approximately 40°C, show visible agglutination within 30 seconds, and agglutination should be complete within 120 seconds.

- iv. Anti-D + C (anti-Rhorh') blood-grouping serum (human)*
- Anti-D + E (anti-Rhorh'') blood-grouping serum (human)*

Sera of specificity anti-D + C and of specificity anti-D + E may be obtained directly from the blood of immunised individuals or may be prepared by mixing anti-D with anti-C or anti-E serum. In a given serum both antibodies must be simultaneously active under the conditions of reaction specified by the producer. Each serum must react with all types of red corpuscles which would react with either of the component antibodies, and must fail to react with red corpuscles which contain neither the C nor D antigen in the case of anti-D + C and neither D nor E antigen in the case of anti-D + E. The titres should not be less than those specified for the component antibodies, but in the case of anti-D + C (which is a frequent combination in the serum of immunised persons) it is desirable that the anti-C titre should not be less than 32 and in the case of anti-D + E it is desirable that the anti-E titre should not be less than 8. Where a serum is intended for use in the slide test of Diamond and Abelson, the times of agglutination for all reacting types of red corpuscles should not be less than those specified for the component antibodies.

B. REAGENTS OF NON-HUMAN ORIGIN

a. Sera of animal origin

- i. Anti-A blood-grouping serum (animal)*

Anti-A serum is derived from the blood of animals which may or may not have been immunised by group A red corpuscles or group A specific substances. Anti-A serum agglutinates human red corpuscles containing A antigen, i.e. those of blood groups A and AB, including sub-groups A₁, A₂, A₁B and A₂B, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain A antigen, i.e. those of blood groups O and B.

POTENCY

Titration

An anti-A serum shall be titrated separately against suspensions of A₁, A₂ and A₂B red corpuscles, in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or an equivalent reference preparation¹. The potency of the serum shall in each case be not less than 64 International Units per ml.

(1) The International Standard Preparation is of human origin; an equivalent reference preparation, if used, may be of human or non-human origin.

PUISSANCE

Titration

Les sérums anti-E ("complets" ou "incomplets") ne devraient pas avoir un titre inférieur à 8 sur des globules ccddEe.

Détermination de l'avidité

Les sérums anti-E destinés à être utilisés sur lame de Diamond et Abelson (et qui ne doivent contenir aucune forme d'anti-D) devraient, après mélange sur lame à un volume égal d'une suspension de globules ccddEe d'une fraction de volume à 0,4 - 0,5, à environ 40°C, produire une agglutination visible en moins de 30 secondes, l'agglutination devant être complète en moins de 120 secondes.

- iv. *Sérum anti-D plus C (Anti-Rhorh')* pour groupage sanguin (humain)
Sérum anti-D plus E (Anti-Rhorh') pour groupage sanguin (humain)

Des sérums de spécificité anti-D plus C ou anti-D plus E peuvent être obtenus directement du sang de personnes immunisées ou peuvent être préparés en mélangeant un sérum anti-D avec un sérum anti-C ou anti-E. Dans un sérum donné, les deux anticorps doivent être simultanément actifs dans les conditions de réaction spécifiées par le producteur. Chaque sérum doit réagir avec tous les types de globules rouges qui réagiraient avec l'un ou l'autre des anticorps qui les composent, et ne doit pas réagir avec les globules rouges qui ne possèdent pas l'agglutinogène C ou l'agglutinogène D et qui ne possèdent pas l'antigène D dans le cas de l'anti-D plus E. Les titres ne devraient pas être inférieurs à ceux qui sont requis pour les anticorps qui les composent, mais dans le cas de l'anti-D plus C (combinaison fréquente dans le sérum des personnes immunisées), il est désirable que le titre de l'anti-C ne soit pas inférieur à 32 et dans le cas de l'anti-D plus E, il est désirable que le titre de l'anti-E ne soit pas inférieur à 8. Si un sérum est destiné à être utilisé dans le test sur lame de Diamond et Abelson, les temps d'agglutination pour tous les types de globules rouges réagissants ne devraient pas être inférieurs à ceux qui sont requis pour chaque constituant d'anticorps.

B. REACTIFS D'ORIGINE NON HUMAINE

a. Sérums d'origine animale

- i. *Réactif anti-A pour groupage sanguin (animal)*

Le sérum anti-A provient du sang d'animaux immunisés ou non par des globules rouges du groupe A ou par des substances spécifiques du groupe A. Le sérum anti-A agglutine les globules rouges humains contenant les antigènes A, c'est-à-dire ceux des groupes A et AB, y compris les sous-groupes A₁, A₂, A₁B et A₂B, et n'agglutine pas les globules rouges humains dépourvus des antigènes A, c'est-à-dire ceux des groupes O et B.

PUISSANCE

Titration

Un sérum anti-A doit être titré séparément sur des suspensions de globules A₁, A₂ et A₂B, parallèlement à la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée du sérum pour groupage sanguin anti-A, ou à une préparation de référence équivalente¹. La puissance du sérum ne doit, en aucun cas, être inférieure à 64 unités internationales par ml.

(1) La "préparation-étalon internationale" est d'origine humaine; la préparation-étalon équivalente que l'on emploiera, le cas échéant, pourra être soit d'origine humaine, soit d'origine animale.

Determination of avidity

When anti-A serum is mixed on a slide with an equal volume of a suspension of A₁, A₂ and A₂B cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination of each suspension shall in each case first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

ii. *Anti-B blood-grouping serum (animal)*

Anti-B serum is derived from the blood of animals which may or may not have been immunised by group B red corpuscles or group B specific substances. Anti-B serum agglutinates human red corpuscles containing B antigen, i.e. those of blood groups B and AB, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain B antigen, i.e. those of blood groups O and A.

POTENCY

Titration

An anti-B serum shall be titrated against a suspension of B corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or an equivalent reference preparation¹. The potency of the serum shall not less than 64 International Units per ml.

Determination of avidity

When anti-B serum is mixed on a slide with an equal volume of a suspension of B cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination of each suspension shall first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

iii. *Anti-human-globulin serum (animal)* ²

Anti-human globulin serum for use in blood group serology must contain agglutinating antibodies against IgG globulin and agglutinating antibodies against complement factors. It is derived from the blood of animals immunised by the injection of human serum protein. It must agglutinate all human red corpuscles coated with human IgG and/or complement factors. Under the conditions specified by the manufacturers it does not agglutinate uncoated human red corpuscles, to whatever group they may belong.

Specificity

The specificity of an anti-human globulin serum for use in blood group serology must be tested with human red corpuscles coated with a variety of antibodies i.e. red corpuscles sensitised with human incomplete antibodies anti-D, anti-K and anti-Fy^a, red corpuscles sensitised with complement-binding incomplete antibodies anti-Lea in the presence of fresh human serum, and red corpuscles sensitised with so-called "incomplete cold antibodies" and which tanned red corpuscles sensitised with human IgG and, finally, with 10 different samples of non-coated human red corpuscles with and without A and B antigens.

(1) The International Standard Preparation is of human origin; an equivalent reference preparation, if used, may be of human or non-human origin.

(2) Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. and Race, R.R. (1945), *Lancet*, iii 5

Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. and Race, R.R. (1945), *Brit. J. exp. Path.*, 26, 255

Détermination de l'avidité

Après mélange, sur lame, du sérum anti-A avec un volume égal d'une suspension de globules A₁, A₂ et A₂B d'une fraction de volume à 0,05 - 0,1, l'agglutination de chaque suspension doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée, de sérum pour groupage anti-A ou d'une préparation-étalon de même avidité.

ii. *Sérum anti-B pour groupage sanguin (animal)*

Le sérum anti-B provient du sang d'animaux immunisés ou non par des globules rouges du groupe B ou par des substances spécifiques du groupe B. Le sérum anti-B agglutine les globules rouges humains contenant l'antigène B, c'est-à-dire ceux des groupes B et AB et n'agglutine pas les globules rouges humains dépourvus de l'antigène B, c'est-à-dire ceux des groupes O et A.

PUISSANCE

Titration

Un sérum anti-B doit être titré séparément sur une suspension de globules B parallèlement à la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée du sérum pour groupage sanguin anti-B, ou à une préparation équivalente de référence¹. La puissance du sérum ne doit pas être inférieure à 64 unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité

Après mélange, sur lame, du sérum anti-B avec un volume égal d'une suspension de globules B d'une fraction de volume à 0,05 - 0,1, l'agglutination doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée, de sérum pour groupage sanguin anti-B ou d'une préparation-étalon de même avidité.

iii. *Sérum anti-globulines humaines (animal)* ²

Le sérum anti-globulines humaines pour l'utilisation dans la sérologie des groupes sanguins doit contenir des anticorps agglutinants anti-IgG et des anticorps agglutinants contre des facteurs du complément. Il provient du sang d'animaux immunisés par injection de protéines sériques humaines. Il doit agglutiner tous les globules rouges humains revêtus d'IgG humaine et/ou de facteurs du complément. Employé conformément aux prescriptions du fabricant, il n'agglutine pas les globules rouges humains non revêtus, quel que soit le groupe sanguin auquel ils appartiennent.

Spécificité

La spécificité d'un sérum anti-globulines humaines pour l'utilisation dans la sérologie de groupes sanguins doit être contrôlée avec des globules rouges humains sensibilisés par une variété d'anticorps : des globules rouges sensibilisés par des anticorps humains incomplets anti-D, anti-K et anti Fy^a, des globules rouges sensibilisés par des anticorps incomplets incomplets du type froid, des globules rouges tannés revêtus d'IgG humaine et finalement 10 échantillons différents de globules rouges humains non revêtus, contenant les antigènes A et B, resp. dépourvus des antigènes A et B.

(1) La "préparation-étalon internationale" est d'origine humaine; la préparation-étalon équivalente que l'on emploiera, le cas échéant, pourra être soit d'origine humaine, soit d'origine animale.

(2) Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. and Race, R.R. (1945), *Lancet*, iii 5

Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. and Race, R.R. (1945), *Brit. J. exp. Path.*, 26, 255

POTENCY

Titration

An anti-human globulin serum, as supplied, or at the dilution recommended on the label, shall strongly agglutinate human red corpuscles coated with a human incomplete anti-D serum, having a titre of 4 (or less) against D-positive corpuscles, when the titration is performed by the albumin replacement method. At the same dilution it shall agglutinate K-positive human red corpuscles sensitised with selected weak anti-K antibodies and Fy^a positive red corpuscles sensitised with selected weak anti-Fy^a antibodies.

It shall also, at the same or a different dilution, as specified on the label, agglutinate human red corpuscles sensitised with weak complement-binding incomplete anti-Le^a antibodies in the presence of fresh serum.

For clinical use it is desirable that the coating of all the types of incomplete antibodies above shall be detectable with a single dilution of the anti-human globulin serum.

b. Blood-grouping reagents of vegetable origin

i. Anti-A blood-grouping reagent (vegetable)

Anti-A reagent is prepared by extraction from the seeds or other parts of a suitable plant, followed, if necessary, by purification. Anti-A reagent agglutinates human red corpuscles containing A antigens, i.e. those of blood groups A and AB, including sub groups A₁, A₂, A₁B and A₂B, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain A antigens, i.e. those of blood groups O and B.

POTENCY

Titration

An anti-A reagent shall be titrated separately against suspensions of A₁, A₂ and A₂B corpuscles, in parallel with the reconstituted by undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or an equivalent reference preparation¹.

The potency of the reagent shall in each case be not less than 64 International Units per ml.

Determination of avidity

When anti-A reagent is mixed on a slide with an equal volume of a suspension of A₁, A₂ and A₂B cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination of each suspension shall first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-A blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

ii. Anti-B blood-grouping reagent (vegetable)

Anti-B reagent is prepared by extraction from the seeds or other parts of a suitable plant, followed, if necessary, by purification. Anti-B reagent agglutinates human red corpuscles containing B antigens, i.e. those of blood groups B and AB, and does not agglutinate human red corpuscles which do not contain B antigen, i.e. those of blood groups O and A.

(1) The International Standard Preparation is of human origin; an equivalent reference preparation, if used, may be of human or non-human origin.

PUISSANCE

Titration

Un sérum anti-globulines humaines doit, tel qu'il est livré, ou après dilution selon les indications portées sur l'étiquette, agglutiner fortement les globules rouges humains sensibilisés, par des anticorps incomplets anti-D d'origine humaine, dont le titre est égal à 4 (ou inférieur), lorsqu'il est titré sur des globules rouges D positifs par la méthode "albumin replacement". A la même dilution, il doit agglutiner les globules rouges humains K positifs sensibilisés par des anticorps anti-K faibles sélectionnés et les globules rouges Fy^a positifs sensibilisés par des anticorps anti-Fy^a faibles sélectionnés à cette fin.

Il doit aussi, à la même dilution ou à une dilution différente (si cela est spécifié sur l'étiquette) agglutiner les globules rouges humains sensibilisés par des anticorps incomplets fixant le complément anti-Le^a en présence de sérum humain frais.

Pour l'usage clinique habituel, il est souhaitable que la sensibilisation par tous les types d'anticorps incomplets mentionnés ci-dessus soit décelable avec une seule dilution du sérum anti-globulines humaines.

b. Réactifs d'origine végétale

i. Réactif anti-A pour groupage sanguin (végétal)

Le réactif anti-A est extrait des graines ou de toute autre partie d'une plante propre à cet usage et soumis, ensuite, si besoin est, à un processus de purification. Le réactif anti-A agglutine les globules rouges humains contenant les antigènes A, c'est-à-dire ceux des groupes A et AB, y compris les sous-groupes A₁, A₂, A₁B et A₂B, et n'agglutine pas les globules rouges humains dépourvus des antigènes A, c'est-à-dire ceux des groupes O et B.

PUISSANCE

Titration

Un réactif anti-A doit être titré séparément sur des suspensions de globules A₁, A₂ et A₂B, parallèlement à la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-A, ou à une préparation équivalente de référence¹.

La puissance du réactif ne doit, en aucun cas, être inférieure à 64 unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité

Après mélange, sur lame, du réactif anti-A avec un volume égal d'une suspension de globules A₁, A₂ et A₂B d'une fraction de volume à 0,05 - 0,1, l'agglutination de chaque suspension doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée, du sérum pour groupage sanguin anti-A ou d'une préparation-étalon de même avidité.

ii. Réactif anti-B pour groupage sanguin (végétal)

Le réactif anti-B est extrait de la partie adéquate d'une plante propre à cet usage et soumis, ensuite, si besoin est, à un processus de purification. Le réactif anti-B agglutine les globules rouges humains contenant l'antigène B, c'est-à-dire ceux des groupes B et AB, et n'agglutine pas les globules rouges humains dépourvus de l'antigène B, c'est-à-dire ceux des groupes O et A.

(1) La "préparation-étalon internationale" est d'origine humaine; la préparation-étalon équivalente que l'on emploiera, le cas échéant, pourra être soit d'origine humaine, soit d'origine animale.

POTENCY

Titration

An anti-B reagent shall be titrated against a suspension of group B corpuscles in parallel with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or an equivalent reference preparation¹. The potency of the reagent shall in each case be not less than 64 International Units per ml.

Determination of avidity

When anti-B reagent is mixed on a slide with an equal volume of a suspension of B cells with a volume fraction of 0.05 to 0.1, agglutination shall first appear in not more than twice the time taken when the same test is performed with the reconstituted but undiluted International Standard Preparation of anti-B blood-grouping serum or with a reference standard of equivalent avidity.

(1) The International Standard Preparation is of human origin; an equivalent reference preparation, if used, may be of human or non-human origin.

PUISSANCE

Titrage

Un réactif anti-B doit être titré séparément sur une suspension de globules B parallèlement à la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée de sérum pour groupage sanguin anti-B, ou à une préparation équivalente de référence¹. La puissance du réactif ne doit, en aucun cas, être inférieure à 64 unités internationales par ml.

Détermination de l'avidité

Après mélange, sur lame, du réactif anti-B avec un volume égal d'une suspension de globules B d'une fraction de volume à 0,05 – 0,1, l'agglutination de chaque suspension doit apparaître avant le double du temps nécessaire pour l'agglutination, dans les mêmes conditions, obtenue au moyen de la préparation-étalon internationale reconstituée mais non diluée, du sérum pour groupage sanguin anti-B ou d'une préparation-étalon de même avidité.

(1) La "préparation-étalon internationale" est d'origine humaine; la préparation-étalon équivalente que l'on emploiera, le cas échéant, pourra être soit d'origine humaine, soit d'origine animale.

EXAMPLES OF LABEL
EXEMPLES D'ETIQUETTE

COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE

European Agreement on the exchange of blood-grouping reagents
Accord européen relatif à l'échange des réactifs pour la détermination des groupes sanguins

<p><i>a. fluid serum</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Laboratory, Amsterdam2. Anti-A serum (human)3. Sodium Azide 0,1%4. 5 ml5. 7th September, 19656. N° 1 2 3 4	<p><i>a. sérum liquide</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Laboratoire X, Amsterdam2. Sérum anti-A (humain)3. N₃Na 0,1%4. 5 ml5. 7 septembre 19656. N° 1 2 3 4
<p><i>b. dried serum</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Laboratory, Amsterdam2. Anti-B serum (animal)3. Mersalate 0,1%4. To be reconstituted with 5 ml of distilled water5. 31st December, 19686. N° 4321	<p><i>b. sérum desséché</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Laboratoire X, Amsterdam2. Sérum anti-B (animal)3. Mersalate 0,1%4. Reconstituer avec 5 ml d'eau distillée5. 31 décembre 19686. N° 4321

EXAMPLES OF LEAFLET
EXEMPLES DE NOTICE

COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE

European Agreement on the exchange of blood-grouping reagents
Accord européen relatif à l'échange des réactifs pour la détermination des groupes sanguins

1. Central blood Transfusion Laboratory, 1 Main Street, Metropolis, Westland	1. Laboratoire central de transfusion sanguin, 1 Main Street, Metropolis, Westland
2. Anti-E (anti-rh") serum (human)	2. Sérum anti-E (anti-rh") (humain)
3. 10 ml	3. 10 ml
4. Date of the last control test : 30 th May 1961	4. Date du dernier contrôle d'activité : 30 mai 1961
5. Expiry Date, 30 th May 1962	5. Date de péremption : 30 mai 1962
6. No. 5432	6. N° 5432
7. The red blood cells to be tested are washed one or more times with a NaCl solution of 9 g/l. An erythrocyte suspension with a volume fraction of approximatively 0.03 is prepared by mixing one volume or drop of packed red cells with 30 volumes or drops of isotonic NaCl-solution. With practice the strength of a suspension can be judged adequately by inspection. A small drop of serum is delivered into a precipitin tube (6 mm x 30 mm) from a Pasteur pipette, and a similar drop of red corpuscle suspension is added. (With practice considerable economy can be achieved by delivering the serum and cell suspension from pipettes marked at a volume of 10 µl). The contents of the tube are mixed and incubated at 37° C for two hours. The contents of the tube are then cautiously transferred to a microscope slide and gently spread upon it. Unless agglutination is unmistakable to the unaided eye the slide is examined for the presence and degree of agglutination under the microscope.	7. Les globules rouges à examiner doivent être lavés une ou plusieurs fois avec une solution saline de 9 g/l. Une suspension de globules rouges d'une fraction de volume d'environ 0,03 est préparée ensuite en mélangeant un volume ou une goutte de culot globulaire avec 30 volumes ou gouttes de solution saline isotonique. Avec un peu d'habitude, la concentration d'une suspension peut être évaluée de façon satisfaisante à l'oeil nu. Une petite goutte de sérum est déposée dans un tube à hémolyse (6 mm x 30 mm) à l'aide d'une pipette Pasteur. On ajoute ensuite une petite goutte de suspension de globules rouges. (Avec un peu d'habitude, on peut réaliser une économie considérable en distribuant le sérum et la suspension globulaire à l'aide de pipettes graduées à 10 µl). Le contenu du tube est mélangé et mis à incuber deux heures à 37° C. Le contenu du tube est alors transporté et étalé avec précaution sur une lame de microscope. Si l'agglutination n'est pas clairement visible à l'oeil nu, la lame est examinée au microscope pour établir si l'agglutination s'est produite et déterminer son intensité.
8. Store at -20° C or below. If to be used after day of opening, add 0.1 ml of a solution containing 100 gram sodium azide per litre.	8. Conserver à une température inférieure ou égale à -20° C. Si le produit n'est pas utilisé le jour même de l'ouverture, ajouter 0,1 ml d'une solution de N ₃ Na à concentration de 100 g/l.
9. Human anti-E ("anti-rh") serum : 5 ml; solution containing 300 gram bovine albumin per litre : 5ml.	9. – sérum humain anti-E ("anti-rh"): 5 ml – Albumine bovine à 300 g/l : 5 ml
10. This product contains material of human origin.	10. Ce réactif contient une substance d'origine humaine.

ANNEX TO THE PROTOCOL
ANNEXE AU PROTOCOLE

COUNCIL OF EUROPE
CONSEIL DE L'EUROPE

European Agreement on the exchange of blood-grouping reagents
Accord européen relatif à l'échange des réactifs pour la détermination des groupes sanguins

Certificate

(Article 4)

Certificat

NOT TO BE SEPARATED FROM THE SHIPMENT
A NE PAS DETACHER DE L'ENVOI

..... 19..
(place) (date)
(lieu)

Number of packages The undersigned certifies that the shipment specified in the
Nombre de colis margin.....
..... Le soussigné déclare que l'envoi spécifié en marge
.....

Marked prepared under the responsibility of
Désignation
..... préparé sous la responsabilité de
.....
..... one of the bodies referred to in Article 6 of the Agreement,
..... organisme visé à l'article 6 de l'Accord, est conforme aux

Batch No. is in conformity with the specifications of the Protocol to
N° des lots spécifications du Protocole à l'Accord et qu'il peut être
.....
..... the Agreement and can be delivered immediately to the
..... consignee (name and place)
.....
..... délivré immédiatement au destinataire (nom et lieu).....
.....

(stamp) (signature) (title)
(cachet) (signature) (titre)