

Kannanotto eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymistä eläinrokotteiden valmistuksessa käytettävien alkuperäiskantojen (Master Seeds -kantojen) välityksellä koskevan riskin arviointiin

(EMEA/CVMP/019/01 – helmikuu 2001)

eläinlääkekomitean (CVMP) hyväksymä

Heinäkuu 2001

(2001/C 286/06)

TAUSTAA

Immunologisten eläinlääkkeiden valmistajat ovat vuodesta 1993 olleet velvollisia noudattamaan ohjeita eläinlääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi, sellaisina kuin ne ovat hyväksytyinä ja eläinlääkekomitean säännöllisesti tarkastamina. Komission direktiivissä 1999/104/EY näille ohjeille annetaan yhteisön lainsäädännön asema. Jotta valmistajiin sovellettavien vaatimusten yhdenmukaisuus voitaisiin varmistaa, immunologisten eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävien lähtöaineiden TSE-riskin arviointiin on kaikissa jäsenvaltioissa sovellettava yhdenmukaista lähestymistapaa.

Lääkevalmistekomitea ja eläinlääkekomitea päättivät tammikuussa 2001 yhdenmukaistaa erilliset ohjeensa yhdeksi ohjeeksi ihmisille ja eläimille tarkoitetuista lääkkeistä. Eläinlääkekomitea, joka katsoi, että maidon ja maidosta jalostettujen tuotteiden pois jättäminen ei ollut asianmukaista märehtijöille annettavien eläinlääkkeiden osalta, on lisännyt ohjeisiin ehdon, jonka mukaan märehtijöille tarkoitettuihin eläinlääkkeisiin liittyvää riskiä arvioitaessa ja minimoitaessa hakijan ja toimivaltaisten viranomaisten on otettava huomioon erityistekijät, jotka liittyvät vain näihin lajeihin.

Tässä kannanotossa viitataan tämän vuoksi ohjeisiin ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi (Lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohje).

Sellaisten rokotteiden tuottamiseen käytetyn kanta-aineen, joista on jätetty lupahakemus 1. lokakuuta 2000 jälkeen, olisi direktiivin 1999/104/EY mukaan (uudet kanta-aineet) kaikilta osin täytettävä lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohjeen vaatimukset. Tässä kannanotossa käsitellään tämän vuoksi vain sellaisten rokotteiden tuottamiseen käytettyjä kanta-aineita, joista on jätetty markkinoille saattamista koskeva lupahakemus ennen edellä mainittua päivämäärää (vanhat kanta-aineet).

Tässä asiakirjassa oletetaan, että lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohjeen noudattamisella voidaan mahdollisimman laajalti poistaa riski siitä, että immunologiseen eläinlääkkeeseen aiheutetaan valmistusprosessin aikana TSE-tarttuvuus tavanomaisessa tuotannossa käytettävien biologisperäisten aineiden (kuten seerumin ja verituotteiden, kudosten ja kudosuotteiden) välityksellä. Jos tämä oletamus on oikea, ainoaksi käsiteltäväksi riskiksi jää kanta-aineen eli alkuperäiskantojen (Master Seeds -kantojen) ja työkantojen (Working Seeds -kantojen) aiheuttama riski.

ASIAKIRJAN SOVELTAMISALA

Tässä asiakirjassa käsitellään tekijöitä, jotka olisi otettava huomioon, kun arvioidaan vanhoihin kanta-aineksiin liittyviä riskejä, jotta riskien järjestelmällinen ja johdonmukainen arviointi olisi mahdollista. Kanta-aines määritellään virusten, mikro-organismien, parasiittien ja solujen alkuperäiskannoiksi (Master Seeds -kannat) ja työkannoiksi (Working Seeds -kannat). Asiakirjassa tuodaan esille yksittäiset riskitekijät sekä tarkastellaan niiden ilmenemistodennäköisyyttä erityyppisten rokotteiden tapauksissa. Tarvittaessa arvioidaan lisäksi riskin mahdollisia seurauksia.

1. RISKI SIITÄ, ETTÄ KANTA-AINES ON TSE-TARTTUVUUDEN KONTAMINOIMA

ILMENEMISTODENNÄKÖISYYS

Kanta-aineen kontaminaation aiheuttajana saattaa olla aiheuttaja-/solulinjan alkuperäinen lähde tai kanta-aineen valmistuksessa tai säilytyksessä käytetyt aineet.

Riski siitä, että kanta-aines kontaminoituu TSE-tarttuvuudella joko alkulähteellä tai tuotantoprosessin aikana, voidaan arvioida lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohjeen mukaisesti käyttämällä tietoja alkuperäiseläimen lähteestä, aineen luonteesta ja kanta-aineen tai sen valmistuksessa käytettyjen aineiden tuottamisesta tai käsittelyssä käytettyjen prosessien ominaisuuksista. Huomiota olisi erityisesti kiinnitettävä alkuperänä olevaan lajiin sekä alkuperäisen TSE-riskin että käytettäväksi aiotun lajin osalta. Kanta-aineen isolaattien muodostamisesta sekä kanta-aineen pasaasissa ja säilytyksessä käytettävien eläinperäisten aineiden ominaisuuksista ja lähteestä olisi kerättävä mahdollisimman paljon tietoa.

Kanta-aineen osalta olisi otettava huomioon etenkin seuraavat seikat:

- Ajankohta, jolloin kanta-aineen isolaatti muodostettiin/viljely aloitettiin, suhteessa käytetyn aineen lähtömaan BSE-tilanteeseen. Tämä on tärkeää etenkin sellaisten kanta-ainesisolaattien osalta, jotka on muodostettu ennen BSE:n esiintymistä. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviranomaiset pitivät vuotta 1980 rajana, jonka jälkeen riski olisi arvioitava Euroopan maista lähtöisin olevan eläinperäisen aineen osalta.
- Muiden TSE-muotojen, kuten scrapie-taudin, osalta aineen vaiheita olisi tarkasteltava suhteessa kyseisen TSE-muodon historiaan, aineen alkuperään sekä kohdelajin alttiuteen.

- Aineksen pasaasivaiheet sekä sen selvittäminen, onko tarttuvuus voinut aiheutua kanta-aineksen alkuperäisen isolaatin muodostamisen/viljelyn aloittamisen jälkeen. Tämä on tärkeää etenkin työkantojen (Working Seeds -kantojen) osalta, joiden viljely on voitu aloittaa alkuperäiskantojen (Master Seeds -kantojen) perustamisen jälkeen aikana, jolloin esim. elatusaineen tuotantoon käytettyjen lähtöaineiden tarttuvuusriski oli suurempi.
- Soluviljelmää voidaan käyttää alkuperäiskantojen (Master Seeds -kantojen) tai työkantojen (Working Seeds -kantojen) virusten tuottamiseen taikka alkuperäiskantojen (Master Seeds -kantojen) tai työkantojen (Working Seeds -kantojen) varsinaisina kantaviljelminä. Kummassakin tapauksessa kontaminaatoriski on yleensä tavanomaista suurempi primäärisoluviljelmää käytettäessä, ja tällöin olisi otettava huomioon lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohje soluviljelmän alkuperän osalta.
- On todennäköistä, ettei vanhojen alkuperäiskantojen (Master Seeds -kantojen) materiaalin osalta saada kaikkia vaadittavia tietoja joko siksi, ettei osaa tiedoista ole koskaan tallennettu, tai siksi, että tietoja on kadonnut. Tässä tapauksessa arvioidaan puuttuvien tietojen mahdollinen merkitys TSE-tarttuvuutta koskevan yleisriskin kannalta. Huomioon olisi otettava mm. se, missä maassa ainesta käsiteltiin kyseisenä ajankohtana, sekä se, mistä lähteistä eläinperäinen aines mahdollisesti tai todella on peräisin, sekä kyseessä olevien maiden tai lajien TSE-historia.

SEURAUKSET

Monissa tapauksissa kontaminaatoriskiä pidetään pienenä tai hyvin pienenä joko kanta-aineen viljelyn aloitusajankohdan tai kanta-aineen tuottamisessa käytetyn materiaalin lähteenä olevan eläinlajin perusteella. Ellei lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohjeen täydellistä noudattamista voida kuitenkaan osoittaa tai perustella, kanta-ainekseen liittyvä tartuntariski olisi arvioitava seuraavien näkökohtien perusteella.

2. RISKI TSE-TARTTUVUUDEN LEVIÄMISESTÄ VALMISTUS-PROSESSIN AIKANA

Nykyisen tieteellisen näytön perusteella voidaan todeta, että TSE-tarttuvuuden aikaansaaminen ja säilyttäminen on *in vitro* -olosuhteissa vaikeaa. Taudinaiheuttaja-ainesta on yleensä tarvittu suuria tittereitä tarttuvuuden kanssa korreloivien *in vitro* -muutosten aikaansaamiseksi ja näiden tarttuvuuden kanssa oletettavasti korreloivien muutosten ylläpitämiseen on tarvittu erityisiä solulinjoja ja *in vitro* -olosuhteita. Tähän mennessä ei ole julkaistu selvityksiä, joissa osoitettaisiin sairauden tarttumisen *in vitro* -olosuhteissa tuotetun taudinaiheuttaja-aineen välityksellä.

Kun otetaan huomioon edellä mainitut tekijät, riski TSE-tarttuvuuden leviämisestä *in vitro* -olosuhteissa rokotteiden valmistuksen aikana on tapausten pääosassa todennäköisesti vähäinen. TSE-tarttuvuus voi kuitenkin välittyä pasaasissa lajien välisen kokeellisen inokulaation kautta siitä riippumatta, onko vastaanottava laji altis kyseiselle TSE-muodolle. Riski on tämän vuoksi

arvioitava ja tämä epävarmuustekijä otettava huomioon silloin, kun tuotantomenetelmään kuuluu eläinten inokulaatio ja aineksen ottaminen kyseisistä eläimistä. Lisäksi riski on arvioitava niissä poikkeustapauksissa, joissa kanta-aineksena tai muun kanta-aineen lisäämiseen käytetään solutyyppejä, joissa TSE-tarttuvuus voi levitä *in vitro* -olosuhteissa (esimerkiksi hermosolulinja). Näissä tapauksissa olisi otettava huomioon lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohje ja hyvin poikkeuksellisissa tapauksissa saattaa olla tarpeen vaatia lisätietoja, jotta voidaan suoraan arvioida, onko TSE-tarttuvuuden leviämiskäsi olemassa.

3. RISKI SIITÄ, ETTÄ ALKUPERÄISKANNAN (MASTER SEEDS -KANNAN) AINEKSESSA OLEVA TARTTUVUUS ON VIELÄ LOPPUTUOTTEESSA JA AIHEUTTAA TARTUNNAN

Tämä riski voidaan arvioida melko suoraan, ja se vaihtelee valmistusmenetelmän mukaan. Bakterirokotteille voidaan yleensä muodostaa laimennukseen perustuva arvio siitä, miten paljon kanta-ainesta on loppukeräyksen tuotoksessa. Virusrokotteiden osalta alkuperäisen aineksen määrä riippuu käytetystä pasaasimenetelmästä (esimerkiksi laimentamisesta tai adsorptiosta, jota seuraa alkuperäisen aineksen erottaminen huuhtomalla). On todennäköisesti arvioitavissa likimääräisesti, kuinka paljon inkuloidun aineen alkuperäisestä tilavuudesta voi jäädä loppukeruun tuotokseen. Tätä arviota muodostettaessa olisi otettava huomioon, miten puhdistaminen, kuten bakterikeruun tuotoksen peseminen, sentrifugointi, puhdistaminen, konsentroidi sekä antigeenikonsentraatin laimentaminen lopullista valmistetta varten, vaikuttavat loppukeräykseen jäävän tarttuvuuden määrään. Rokotteissa, jotka on valmistettu eri eriä sekoittamalla, mahdollinen tarttuvuusjäämä voi vaihdella erän mukaan.

Useimpien rokotteiden laimennuskertoimet ovat todennäköisesti suuria ja kanta-aineksessa oleva mahdollinen tarttuvuus todennäköisesti pieni. Tämä johtaa usein tilanteeseen, jossa lopputuotteessa mahdollisesti on määritettäväksi liian pieni määrä tarttuvuutta. Tarttuvuusjäämien aiheuttamaa riskiä ei kuitenkaan voida täysin sivuuttaa, ennen kuin eri TSE-muotojen tarttuvuuden edellytyksenä olevat annosmäärät on vahvistettu. Rokotteisiin liittyy lisäksi ainakin teoreettinen tarttuvuuden kumuloitumisriski, koska rokotuksia annetaan usein toistuvasti samalle eläimelle.

TSE:n tartuntariski, jonka aiheuttajana on lopullisessa rokotteessa oleva kontaminoitunut kanta-aines, riippuu pääasiassa rokotettavasta eläimestä ja rokotustavasta. Mahdollisen tarttuvuuden alkuperänä olevaa lajia olisi arvioitava suhteessa rokotettavaan eläinlajiin ja lajista johtuvien tartuntaa rajoittavien lajikohtaisten esteiden olemassaoloon tai puuttumiseen. Alttius kokeellisille TSE:ille vaihtelee taudinaiheuttaja-aineen antotavan mukaan. Tarttuvuusaste alenee antotavan mukaan seuraavasti: aivojen sisäinen, suonensisäinen, vatsakalvonsisäinen, ihonalainen/ihonsisäinen ja suun kautta annettu/mahalaukunsisäinen. Lihaksensisäisen antotavan vaikuttavuutta pidetään samankaltaisena kuin vatsakalvonsisäisen antotavan vaikuttavuutta. Tartuntariskin vaikuttaa myös annetun annoksen suuruus, joka ei kuitenkaan muihin tekijöihin verrattuna todennäköisesti ole merkittävä tekijä kokonaisriskin arvioinnissa.

KOKONAISRISKIN ARVIOINTI

Yhdistämällä yksittäisten tekijöiden aiheuttamia riskejä koskevat arviot on mahdollista arvioida rokotteen sisältämään kanta-ainekseen liittyvä kokonaisriski.

KÄYTÄNNÖN TULOKSET

Tässä kannanotossa ei käsitellä sellaisten rokotteiden valmistuksessa käytettyihin kanta-aineksiin sovellettavia vaatimuksia, joita koskeva lupahakemus on jätetty 1. lokakuuta 2000 jälkeen. Kaikkien aineiden, joita käytetään edellä mainittujen kanta-ainesten säilyttämisessä ja pasaasissa, on täytettävä lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohjeen kaikki vaatimukset. Perustettaessa uutta alkuperäiskantaa (Master Seeds -kanta) olisi noudatettava lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohjetta, jotta kontaminaation riski lähteellä voitaisiin minimoida. Eläimen, lauman ja alkuperämaan TSE-historia, sen aineksen tyyppi, josta kanta eristetään, kaikki sellaiset toimenpiteet, joilla voidaan minimoida käsitteilyyn liittyvät riskit, ja muut tämentyyppiset seikat olisi kaikilta osin otettava huomioon.

Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijoiden olisi vanhojen alkuperäiskantojen (Master Seeds -kantojen) osalta osoitettava, että ne ovat arvioineet näihin aineksiin liittyvän riskin tämän kannanoton mukaisesti. Toimivaltaisten viranomaisten olisi vastaavasti otettava huomioon tämä kannanotto arvioidessaan sitä, voidaanko näitä riskejä pitää hyväksyttävänä tuotteen riskin ja hyödyn kokonaissuhteen kannalta.

Kun otetaan huomioon i) tässä kannanotossa kuvatut tekijät, ii) jäljempänä mainitut valvontatoimenpiteet, jotka voidaan ottaa käyttöön työkontoihin liittyvien riskien minimoimiseksi sekä iii) todennäköisyys, että tuotetta on käytetty turvallisesti useiden vuosien ajan, on todennäköistä, että toimivaltainen viranomainen katsoo vain poikkeusolosuhteissa, ettei alkuperäiskannan (Master Seeds -kannan) käyttöön liittyvää riskiä voida hyväksyä. Näissä poikkeustapauksissa markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan olisi neuvoteltava toimivaltaisen viranomaisen kanssa siitä, miten tätä riskiä voitaisiin pienentää hyväksyttävälle tasolle, esimerkiksi muuttamalla ainesta siten, että alkuperäiskanta korvataan vastaavalla vaatimukset täyttävällä alkuperäiskannalla, tai jos muuta vaihtoehtoa ei ole, poistamalla tuote markkinoilta.

Toimivaltainen viranomainen saisi hyväksyä työkantojen (Working Seeds -kantojen) käytön vain siinä tapauksessa, että voidaan osoittaa ja perustella se, että ne täyttävät kaikilta osin lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohjeen vaatimukset. Jos ei voida osoittaa, että käytettävät kannat ovat kaikilta osin ohjeiden mukaiset, markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan olisi sitouduttava toimittamaan lupaa koskeva muutos, jonka mukaan nämä ainekset korvataan mahdollisimman nopeasti ja toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitun aikataulun mukaisesti sellaisilla työkannoilla, joiden lähtöaineet ovat kaikilta osin lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohjeen vaatimusten mukaiset. Ellei vanhoihin työkontoihin liittyvien riskien arviointia ole uuden tiedon tai uusien tapahtumien perusteella tarpeen perusteellisesti tarkistaa, toimivaltaisen viranomaisen olisi yleisesti ottaen sallittava näistä kannoista tuotettujen rokotteiden myynti niiden viimeiseen myyntipäivään asti.