

Suomenkielinen laitos

Tiedonantoja ja ilmoituksia

<u>Ilmoitusnumero</u>	Sisältö	Sivu
	I <i>Tiedonantoja</i>	
	Neuvosto	
2001/C 286/01	Neuvoston päätöksellä komiteoihin nimetyt henkilöt – Heinä-, elo- ja syyskuu 2001 (sosiaaliala)	1
	Komissio	
2001/C 286/02	Euron kurssi	2
2001/C 286/03	Päätös olla vastustamatta ilmoitettua keskittymää (Asia COMP/M.2513 – RWE/Kärntner Energie Holding) ⁽¹⁾	3
2001/C 286/04	Ohjeet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi (EMEA/410/01 Rev. 1 – toukokuu 2001) antanut lääkevalmistekomitea ja eläinlääkekomitea – Heinäkuu 2001	4
2001/C 286/05	Kannanotto märehittijöistä peräisin olevan lähtöaineen käyttöä märehittijöille tarkoitetuissa lääkkeissä koskevan riskin arviointiin (EMEA/CVMP/121/01 – helmikuu 2001) eläinlääkekomitean (CVMP) hyväksymä – Heinäkuu 2001	10
2001/C 286/06	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	12

I

(Tiedonantoja)

NEUVOSTO

Neuvoston päätöksellä komiteoihin nimetyt henkilöt

Heinä-, elo- ja syyskuu 2001 (sosiaaliala)

(2001/C 286/01)

Komitea	Toimikausi päättyy	Julkaistu EYVL:ssä N:o	Henkilö, jonka tilalle nimetty	Eronnut	Jäsen Varsinainen jäsen/ varajäsen	Ryhmä	Maa	Nimetty henkilö	Elin tai yhteisö, jota edustaa	Neuvoston päätöksen päivämäärä
Työntekijöiden vapaan liikkuvuuden neuvoa-antava komitea	16.12.2001	C 4, 7.1.2000	C. DIKOS	Eronnut	Varsinainen jäsen	Hallitus	Kreikka	K. CHRYSINIS	Direction de l'emploi du ministère du travail et de la sécurité sociale	27.9.2001
Työturvallisuuden, työhygienian ja työterveyshuollon neuvoa-antava komitea	17.12.2003	C 1, 4.1.2001	W. HELLER	Eronnut	Varsinainen jäsen	Hallitus	Saksa	U. BECKER	Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung	27.9.2001
Euroopan ammatillisen koulutuksen kehittämiskeskusten hallintoneuvosto	16.12.2002	C 4, 7.1.2000	G. PURSGLOVE	Eronnut	Jäsen	Hallitus	Yhdistynyt kuningaskunta	F. ORD	Department for Work and Pensions European Union Division	27.9.2001
Euroopan työturvallisuus- ja työterveysviraston hallintoneuvosto	21.3.2002	C 97, 9.4.1999	M. FISCH	Eronnut	Varajäsen	Hallitus	Luxemburg	N. WELTER	Ministère du travail et de l'emploi	27.9.2001

KOMISSIO

Euron kurssi ⁽¹⁾

11. lokakuuta 2001

(2001/C 286/02)

1 euro	=	7,4368	Tanskan kruunua
	=	9,5635	Ruotsin kruunua
	=	0,6252	Englannin puntaa
	=	0,9062	Yhdysvaltain dollaria
	=	1,4196	Kanadan dollaria
	=	109,55	Japanin jeniä
	=	1,4852	Sveitsin frangia
	=	7,972	Norjan kruunua
	=	91,37	Islannin kruunua ⁽²⁾
	=	1,8133	Australian dollaria
	=	2,1968	Uuden Seelannin dollaria
	=	8,318	Etelä-Afrikan randia ⁽²⁾

⁽¹⁾ Lähde: Euroopan keskuspankin ilmoittama viitekurssi.

⁽²⁾ Lähde: Komissio.

Päätös olla vastustamatta ilmoitettua keskittymää
(Asia COMP/M.2513 – RWE/Kärntner Energie Holding)

(2001/C 286/03)

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

Komissio päätti 2. elokuuta 2001 olla vastustamatta edellä mainittua keskittymää ja julistaa, että se soveltuu yhteismarkkinoille. Päätös perustuu neuvoston asetuksen (ETY) N:o 4064/89 6 artiklan 1 kohdan b alakohtaan. Päätöksen koko teksti on saatavissa vain saksan kielellä, ja se julkistetaan sen jälkeen, kun siitä on poistettu kaikki sen mahdollisesti sisältämät liikesalaisuudet. Se on saatavissa:

- paperipainoksena Euroopan yhteisöjen virallisten julkaisujen toimiston myyntitoimistoista (ks. luettelo viimeisellä sivulla),
- elektronisessa muodossa Celex-tietokannan CDE-versiona asiakirjanumerolla 301M2513. Celex on Euroopan yhteisön oikeuden asiakirjojen automaattinen käsittelyjärjestelmä.

Lisätietoja tilauksista osoitteella:

EUR-OP
Information, Marketing and Public Relations
2, rue Mercier
L-2985 Luxembourg
Puhelin (352) 29 29-42718, faksi (352) 29 29-42709.

Ohjeet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi

(EMEA/410/01 Rev. 1 – toukokuu 2001)

antanut lääkevalmistekomitea ja eläinlääkekomitea

Heinäkuu 2001

(2001/C 286/04)

Huom. Nämä ohjeet on tarkistettu tarttuvia spongiformisia enkefalopatioita (TSE) koskevan nykyisen tieteellisen tutkimuksen perusteella, eivätkä ne rajoita yhteisön toimielinten tällä alalla mahdollisesti myöhemmin toteuttamia toimia.

Nämä lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohjeet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi korvaavat seuraavat ohjeet:

- lääkevalmistekomitean ohjeet lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi, syyskuussa 2000 tarkistettu versio (CPMP/BWP/1230/98/Rev. 1),
- eläinlääkekomitean ohjeet eläinlääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi, kesäkuussa 1999 tarkistettu versio (EMEA/CVMP/145/97 Revision).

Taustaa

Näiden lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohjeiden tarkoituksena on esittää tieteelliset periaatteet, joiden avulla minimoidaan lääkkeiden välityksellä tapahtuva spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien mahdollinen siirtymisriski. Kyseisiin periaatteisiin kuuluu useita valvontatoimenpiteitä kuten lähtöaineiden hankinnan ja laadun valvonta ja valmistusmenetelmien suunnittelu ja valvonta. Kaikki kyseiset toimenpiteet yhdessä takaavat tuotteen turvallisuuden. Erityistä huomiota on kiinnitetty aineiden hankintaan ja kudosten luokitte- luun.

Ohjeet on saatettu ajan tasalle jäsenvaltioiden ja muiden asianosaisten osapuolten huomautusten huomioon ottamiseksi.

Ohjeita on luettava ja sovellettava yhdessä TSE:itä⁽¹⁾ koskevan muun Euroopan unionin lainsäädännön kanssa.

⁽¹⁾ Komission päätöksessä 2000/418/EY on määritelty erikseen määritelty riskiaines, mutta kyseisessä säädöksessä ei säädetä lääkkeitä, niiden lähtöaineksista tai valmistuksessa syntyvistä välituotteista. Erikseen määriteltyjä riskiaineksia, sellaisina kuin ne määritellään päätöksessä 2000/418/EY tai sen tulevaisissa päivityksissä, ei oikeudellisten rajoitusten vuoksi kuitenkaan ole yleensä käytettävä lääkkeiden valmistuksessa, niiden lähtöaineksissa tai valmistuksessa syntyvissä välituotteissa (mukaan luettuna aktiiviset aineet, täyteaineet ja reagenssit), ellei käyttö ole perusteltavissa. Erikseen määriteltyjen riskiaineiden käyttö saattaisi poikkeuksellisesti ja perustelluissa olosuhteissa olla mahdollista aktiivisten aineiden valmistuksessa, kun markkinoille saattamista koskevan luvan hakijat voivat esittää positiivisen riski-hyötyanalyysin tuloksen suoritettuaan ensin riskianalyysin (sellaisena kuin se on määritelty Ohjeissa ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi) ja otettuaan huomioon aiotun kliinisen käytön.

1. YLEISTÄ

TSE:ihin kuuluvat lammasten ja vuohien scrapie, mustahäntäpeurojen ja hirvien CWD-tauti, naudan spongiforminen enkefalopatia (BSE) ja ihmisten Kuru-tauti ja Creutzfeldt-Jakobin tauti (CJD). Näiden tautien aiheuttajat replikoituvat taudin saaneissa yksilöissä yleensä ilman käytettävissä olevilla diagnosti- silla *in vivo*-testeillä havaittavaa näyttöä saadusta tartunnasta. Useiden vuosien pituisen itämisaajan jälkeen tauti puhkeaa ja johtaa lopulta kuolemaan. Parannuskeinoja ei ole.

Diagnoosi perustuu kliinisiin oireisiin sekä *post mortem* -vahvistukseen histopatologisilla tutkimuksilla havaituista tyypillisistä aivovaurioista tai spongiformisille enkefalopatioille ominaisten fibrilliproteiinien havaitsemiseen. Tauti voidaan vahvistaa myös istuttamalla epäilyttävää kudosta kohdelajeihin tai koe-eläimiin, mutta taudin itämisaika on kuukausia tai vuosia. Spongiformisen enkefalopatian hoidosta johtuvaan tartuntaan liittyviä tapauksia on raportoitu. Lampaisiin scrapie on vahingossa tart- tunut Louping Ill -rokotteesta, jota valmistetaan formaldehydillä käsiteltyjen lampaiden aivojen ja pernan yhdistelmästä, jonka joukkoon on epähuomiossa joutunut tartunnan saaneista lam- paista peräisin olevia aineita. Ihmisissä on raportoitu CJD-tar- tuntoja, jotka ovat johtuneet kasvuhormonin toistuvasta paren- teraalista antotavasta ja ihmisruumiiden aivolisäkkeestä saa- dusta gonadotropiinista. On myös raportoitu CJD-tapauksia, jotka ovat johtuneet aivoleikkauksissa käytetyistä saastuneista instrumenteista ja ihmisen aivokalvon ja sarveiskalvon siir- roista.

Tietoa taudin aiheuttajien ominaisuuksista on vähän. Taudin aiheuttajat ovat erittäin vastustuskykyisiä useimpia kemiallisia ja fyysisiä menetelmiä kohtaan, joita käytetään tavanomaisten virusten inaktivoimisessa. Ne eivät saa aikaan havaittavaa immuniteettivastetta. Tartunnan leviämistä lajien välillä rajoittavat luonnolliset esteet, jotka joissakin olosuhteissa voivat poistua. Eri lajisteiden poistuminen riippuu yleensä taudin kannasta, taudin aiheuttajien määrästä, tartuntareitistä ja lajisteen koosta. Koe-eläimillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että aivojen sisäinen siirto on tehokkain tartuntareitti.

Ihmiset ovat olleet luonnollisesti altistuneina lampaiden scrapie-taudin aiheuttajille ainakin 200 vuotta, mutta laajoista epidemiologisista tutkimuksista huolimatta scrapien ei ole todettu siirtyvän ihmisiin. Naudan spongiforminen enkefalopatia (BSE) havaittiin ensimmäisenä Yhdistyneessä kuningaskunnassa vuonna 1986. Suuri määrä nautoja ja kokonaisia karjoja on saanut tartunnan. On selvää, että BSE tarttuu ruokinnan kautta. Muissa maissa on ollut joitakin BSE-tapauksia joko Yhdistyneestä kuningaskunnasta tuoduissa eläimissä tai kotoperäisessä karjassa. Koska BSE:n aiheuttajan biologiset ominaisuudet eroavat scrapien aiheuttajan ominaisuuksista, on mahdollista, että myös lajisteet ovat erilaiset. On olemassa vakuuttava näyttöä siitä, että CJD:n uuden variantin ja karjan BSE-taudin aiheuttaja on sama.

Ihmisen CJD-taudin uusi variantti on herättänyt lisää huolta BSE:n tarttumisen ihmiseen. Sen vuoksi lääkkeiden valmistuksessa käytettyjen biologisten aineiden osalta on noudatettava tarpeellista varovaisuutta, jos aineet ovat peräisin lajeista, erityisesti nautaeläimistä, jotka ovat saaneet kyseisten tautien tartunnan muulla tavoin kuin tieteellisessä kokeessa.

Sen vuoksi jäljempänä olevia suosituksia on noudatettava tartunnan riskin minimoimiseksi. Näistä ohjeista huolimatta on korostettava, että tiettyyn lääkkeeseen liittyviä mahdollisia riskejä on tarkasteltava tapauskohtaisesti erityisten olosuhteiden ja nykyisen tiedon valossa.

2. OHJEIDEN SOVELTAMISALA

Näissä ohjeissa tarkastellaan, mikä merkitys TSE:illä on lääkkeiden kannalta ja miten lääkkeiden käytöstä johtuva tartuntariski minimoidaan. Sen vuoksi ohjeita sovelletaan eläinperäisiin aineisiin ja erityisesti märehijöistä peräisin oleviin aineisiin, joita käytetään seuraavien aineiden valmistuksessa:

- tehoaineet,
- apuaineet,
- raaka- tai lähtöaineet ja reagenssit, joita käytetään valmistuksessa (kuten nautaeläinten verinesteen albumiini, entsyymit, viljelynesteeet mukaan lukien työsolupankkien tai uusien kantasolupankkien valmistukseen tarkoitettut).

Näitä ohjeita voidaan myös soveltaa aineisiin, jotka ovat suorassa kosketuksessa valmistuksessa käytettyihin laitteisiin (ja

jotka sen vuoksi voivat aiheuttaa tartunnan) kuten kasvien ja laitteiden validoinnissa käytettyihin testiväliaineisiin.

Nämä ohjeet koskevat kaikista märehijöistä peräisin olevia aineita. Ehdotettuja toimenpiteitä voidaan soveltaa erityisesti nautaeläimistä peräisin oleviin aineisiin, ja toimenpiteitä on ehkä mukautettava, jotta niitä voitaisiin soveltaa lampaista, vuohista ja muista lajeista, jotka ovat alttiita muista kuin tieteellisestä kokeesta johtuville TSE:ille, peräisin oleviin aineisiin.

Nykyisen tieteellisen tiedon valossa on epätodennäköistä, että TSE tarttuisi maidon kautta sen maantieteellisestä alkuperästä riippumatta⁽²⁾. Sen vuoksi maito ja ainoastaan maidosta valmistetut aineet eivät kuulu ohjeiden soveltamisalaan edellyttäen, että maito on kerätty terveistä eläimistä samoissa olosuhteissa kuin ihmisen käyttöön tarkoitettu maito. Märehijöiden maidosta valmistetut tuotteet, joiden valmistuksessa on käytetty muita märehijöistä peräisin olevia aineita (kuten haiman entsyymien liuottamaa kaseiinia), kuuluvat ohjeiden soveltamisalaan kyseisten märehijöistä peräisin olevien muiden aineiden käytön vuoksi.

Märehijöiden villasta ja karvasta valmistetut tuotteet, kuten lanoliini, villarasva-alkoholit ja aminohapot, eivät myöskään kuulu ohjeiden soveltamisalaan edellyttäen, että villa ja karva ovat peräisin elävistä eläimistä. Märehijöiden villasta ja karvasta valmistetut tuotteet, joiden valmistuksessa on käytetty muita märehijöistä peräisin olevia aineita (kuten haiman entsyymejä), kuuluvat ohjeiden soveltamisalaan kyseisten märehijöistä peräisin olevien muiden aineiden käytön vuoksi.

Näitä ohjeita on luettava yhdessä komission päätösten kanssa, jotka on pantu asteittain täytäntöön vuodesta 1991 lähtien. Tarvittaessa tekstissä viitataan kyseisiin päätöksiin.

3. VALMISTUS (MYÖS LÄHTÖAINEIDEN HANKINTA)

Jos valmistajilla on mahdollisuus valita joko märehijöistä peräisin olevia aineita tai muista kuin märehijöistä peräisin olevia aineita, suositellaan muista kuin märehijöistä peräisin olevia aineita. Märehijöistä peräisin olevien lähtöaineiden korvaaminen aineilla, jotka ovat peräisin TSE:tä tunnetusti sairastavista lajeista tai lajeista, jotka voidaan tartuttaa kokeellisesti suun kautta, ei yleensä voida hyväksyä.

Markkinoille saattamista koskevissa lupahakemuksissa hakijan on annettava yksityiskohtaiset tiedot aineiden alkuperästä (mukaan lukien eläimen maantieteellinen alkuperä) ja TSE:iden aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi toteutetuista toimenpiteistä. Lääkevalmistajan on tarkastettava kyseisten aineiden toimittajilta, hankitaanko ja käsitelläkö aineet näiden ohjeiden ja asianmukaisten laadunvalvontajärjestelmien mukaisesti.

Tartunnan aiheuttajien siirtymisriskiä voidaan vähentää suuresti tiettyjä muuttujia valvomalla. Kyseiset muuttujat ovat

- eläinten alkuperä,
- valmistuksessa käytetty eläinkudos,

⁽²⁾ Arvioitaessa ja minimoitaessa märehijöiden käyttöön tarkoitettujen eläinlääkkeiden riskejä sekä hakijan että toimivaltaisten viranomaisen on tarkasteltava ainoastaan näihin lajeihin liittyviä lisätekiä, jotka on selostettu yksityiskohtaisemmin asiaan liittyvässä kannanotossa (EMEA/CVMP/121/01).

— valmistusprosessi(t).

Millään yhdellä ainoalla lähestymistavalla ei välttämättä vahvisteta tuotteen turvallisuutta, ja sen vuoksi edellä mainittujen kolmen lähestymistavan on mahdollisesti oltava toisiaan täydentäviä tartunnan riskin minimoimiseksi.

3.1 Eläinten käyttö lähtöaineina

Lähtöaineiden huolellinen valinta on tärkeintä lääkkeiden turvallisuuden kannalta.

3.1.1 Turvallisimmat lähtöaineet ovat peräisin maista, joissa ei ole raportoitu BSE-tapauksia ⁽³⁾ ja joissa

- ilmoittaminen on pakollista, ja
- epäiltyjen tapausten kliiniset ja laboratoriotutkimukset ovat pakollisia.

Käytössä on oltava virallinen todistus. Lisäksi on varmistettava, että seuraavat tekijät eivät aiheuta BSE-tartunnan riskiä:

- karjan tuonti maista, joissa BSE:tä on esiintynyt runsaasti,
- tartunnan saaneiden naaraspuolisten eläinten jälkeläisten tuonti,
- märehitijöiden rehussa käytetty, märehitijöistä peräisin olevaa proteiinia sisältävä liha ja luujauho, joka on peräisin maista, joissa on ollut runsaasti tai vähän BSE-tapauksia, tai maista, joiden BSE-tilannetta ei tiedetä ⁽²⁾.

3.1.2 Aineita voidaan myös hankkia maista, joissa alkuperäisessä karjassa on esiintynyt vähän BSE-tapauksia, jos edellä 3.1.1 kohdassa esitettyjen tekijöiden lisäksi

- kaikkien tartunnan saaneiden eläinten ruhot tuhoetaan,
- tartunnan saaneiden naaraspuolisten eläinten jälkeläisiä ei käytetä,
- nisäkkäistä peräisin olevan valkuaisaineen ⁽⁴⁾ syöttäminen märehitijöille kielletään,

⁽³⁾ Kansainvälinen eläintautivirasto (OIE) ja Euroopan komission pääosaston tieteellinen ohjauskomitea (SSC) laativat parhaillaan kriteerejä maiden ja alueiden luokitteluksi niiden BSE-tilanteen perusteella. Viimeisin versio OIE:n eläinten terveyttä koskevan säännösten BSE:tä koskevasta luvusta on saatavissa OIE:n www-sivustolla: <http://www.oie.int>. SSC:n lausunnot ovat saatavissa Euroopan komission pääosaston www-sivustolla: http://europa.eu.int/comm/food/fs/bse/index_en.html Näitä ohjeita tarkistetaan tarvittaessa OIE:n ja SSC:n saatua luokittelunsa päätökseen.

⁽⁴⁾ Komission päätöksessä 94/381/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, tarkoitettu valkuaisaine.

— lähtöeläinten on oltava syntyneitä sen jälkeen, kun valkuaisaineen syöttäminen kiellettiin. Jos eläimen syntymäpäivää ei tiedetä, hankinnan turvallisuuden kannalta on otettava huomioon sekä kiellon voimaantulopäivä että TSE:iden itämisaika,

— karjasta, jossa on esiintynyt raportoituja BSE-tapauksia, ei hankita lähtöainetta.

3.1.3 Lähtöaineita, jotka ovat peräisin maista, joissa on esiintynyt runsaasti BSE-tapauksia ⁽³⁾, ei pidä käyttää.

Näiden toimenpiteiden ohella markkinoille saattamista koskevien lupahakemusten hakijoiden on perusteltava hankintastrategiansa aineluokkien, lähtöaineen määrän ja valmiin lääkkeen ihmisille tarkoitettun käytön osalta. Toimittajamaissa tarkkaan valvottu karja voi lisätä lähtöaineiden turvallisuutta (katso liite).

3.2 Eläinten ruhojen osien, ruumiin nesteiden ja eritteiden käyttö lähtöaineina

TSE:n saaneessa eläimessä taudin tarttuvuusaste vaihtelee eri elinten ja eritteiden välillä. Luonnollista scrapia koskevien tietojen perusteella elimet, kudokset ja nesteet on luokiteltu neljään riskeiltään erilaiseen pääryhmään, kuten jäljempänä olevasta taulukosta ilmenee. Vaikka nykyään tiedetään, että BSE-tartunnan saaneessa karjassa tauti näyttää leviävän rajoitetummin, taulukossa esiintyvä kudosten ja ruumiin nesteiden luokittelu on edelleen otettava huomioon lähtöaineita valittaessa. Taulukon luokat ovat ainoastaan ohjeellisia, ja on tärkeää ottaa huomioon seuraavat seikat:

- Liitteenä olevassa taulukossa esitetty kudosten luokittelu perustuu titrausmenetelmällä tehtyyn tutkimukseen taudin tarttumisesta hiiriin aivojen sisäisesti. Koemalleissa, joissa käytetään laboratorioeläimiin sopeutuneita kantoja, voi esiintyä korkeampia tiittereitä ja hieman erilaisia kudosten luokitteluja.
- Tietyissä tilanteissa voi esiintyä eri tartuntaluokkiin kuuluvien kudosten ristikontaminaatiota. Olosuhteet, joissa kudokset poistettiin, vaikuttavat mahdolliseen riskiin erityisesti, jos alhaisen riskin ryhmän aineita joutuu kosketuksiin korkean riskin ryhmän aineiden kanssa. Tietyiden kudosten ristikontaminaatio voi lisääntyä, jos tartunnan saaneet eläimet teurastetaan aivoihin työnnettävällä tainnutuslaitteella tai aivot ja/tai selkäydin sahataan. Ristikontaminaation riski vähenee, jos ruumiin nesteet kerätään mahdollisimman vähän kudoksia vaurioittaen ja solujen muodostamat komponentit poistetaan ja jos sikiöveri kerätään ilman tartuntaa muista emon tai sikiön kudoksista mukaan lukien istukka, lapsivesi ja allantoiniinesteet.

⁽⁵⁾ Neuvoston päätös 98/256/EY, tehty 16 päivänä maaliskuuta 1998, tietyistä BSE:hen liittyvistä kiireellisistä suojatoimenpiteistä.

- Ristikontaminaation riski riippuu useista lisätekijöistä kuten
- varmuustoimenpiteistä tartunnan välttämiseksi kudosten keräämisen aikana (katso edellä),
- tartunnan asteesta (tartuttavan kudoksen määrä),
- käytettävien aineiden määrästä,
- valmistusprosessin aikana aineisiin sovellettavasta menetelmästä.

Valmistajien on esitettävä riskin arviointi.

Scrapien suhteelliset tarttuvuustiterit luonnollisen kliinisen scrapie-tartunnan saaneiden lampaiden ja vuohien kudoksissa ja ruumiin nesteissä ⁽¹⁾

LUOKKA I Korkea tarttuvuusaste	aivot, selkäydin, (silmä)
LUOKKA II Keskitason tarttuvuusaste	sykkyräsuoli, imusolmukkeet, proksimaalinen paksusuoli, perna, nielurisat, (kovakalvo, käpylisäke, istukka), aivo-selkäydineste, aivolisäke, lisämunuainen
LUOKKA III Heikko tarttuvuusaste	distaalinen paksusuoli, nenän limakalvot, ääreishermosto, luydin, maksa, keuhkot, haima, kateenkorva
LUOKKA IV Ei havaittavaa tartuntaa ⁽²⁾	verihyytymät, uloste, sydän, munuaiset, maitorauhanen, maito, munasarja, sylki, sylkirauhanen, rakkularauhanen, seerumi, luurankolihas, kivekset, kilpirauhanen, kohtu, sikiökudos, (sappi, luu ⁽³⁾), rustokudos, sidekudos, karvat, nahka, virtsa)

⁽¹⁾ Suluissa olevia kudoksia ei titrattu alkuperäisissä tutkimuksissa, mutta niiden suhteellinen tarttuvuus osoitetaan muilla spongiformista enkefalopatiaa koskevilla tiedoilla. Aineet, joita ei ole luetteloitu, voidaan luokitella niitä aineita vastaavasti, jotka mainitaan niiden koostumuksen perusteella.

⁽²⁾ Tartunta ei siirtynyt biologisissa määrityksissä, joissa jyräjän aivoihin istutettiin enintään 5 mg kudosta.

⁽³⁾ Kallon ja nikamien osalta viitataan sivulla olevaan 3.2 kohdan ristikontaminaatiota koskevaan toiseen alakohtaan.

3.3 Prosessin validointi

Valvottu hankinta on tärkein kriteeri hyväksyttävän tuoteturvallisuuden saavuttamisessa, sillä TSE:iden aiheuttajien on todettu olevan vastustuskykyisiä useimmille inaktivoitimenetelleyille.

Poisto- ja inaktivoitimenettelyjä koskevat validointitutkimukset ovat vaikeita tulkita, koska huomioon on otettava merkittävien aineiden luonne ja merkitys luonnollisessa tilanteessa, tutkimuksen suunnittelu (mukaan lukien prosessien päättäminen) ja taudin aiheuttajan havaitsemismenetelmä (*in vitro* -määritys tai *in vivo* -määritys) merkinnän

jälkeen ja käsittelyn jälkeen. Lisätutkimuksia tarvitaan tietämyksen lisäämiseksi sopivimmasta menetelmästä validointitutkimuksia varten. Sen vuoksi validointitutkimuksia ei nykyään yleensä vaadita. Jos kuitenkin esitetään väitteitä valmistusprosessien kyvystä poistaa tai inaktivoita TSE:iden aiheuttajia, ne on perusteltava asianmukaisilla validointitutkimuksilla. Validointitutkimukset ovat prosessoitavia.

TSE:iden validointitutkimuksiin ja niiden tulkintaan liittyvien rajoitusten lisäksi on hyvin ongelmallista yksilöidä niitä toimia, joilla todella poistetaan tai inaktivoitetaan TSE:iden aiheuttajat biologisten lääkkeiden valmistuksen aikana. Valmistajia kannustetaan jatkamaan poisto- ja inaktivoitimenetelmiä koskevia tutkimuksiaan sellaisten toimien ja prosessien yksilöimiseksi, joista olisi hyötyä TSE:n aiheuttajien poiston tai inaktivoimisen varmistamisessa.

Joka tapauksessa tuotantoprosessi on aina kun mahdollista suunniteltava ottaen huomioon käytettävissä olevat tiedot menetelmästä, joiden arvellaan inaktivoivan tai poistavan TSE:iden aiheuttajia.

Tietyt tuotantomenetelmät, kuten talin ja siitä valmistettujen tuotteiden valmistuksessa käytetyt menetelmät (ks. jäljempänä), voivat vaikuttaa huomattavasti TSE-tartunnan riskin vähenemiseen.

3.4 Eläinten ikä

Koska TSE-tartunnan itämisaika on useita vuosia, on järkevää suorittaa hankinta nuorista eläimistä.

3.5 Erityistuotteet

Talista valmistettujen tuotteiden valmistuksessa lähtöaineena käytetty tali on tuotettava vähintään yhtä tarkalla menetelmällä kuin komission päätöksessä 92/562/EY tarkoitetut menetelmät. Talista tarkkojen prosessien mukaisesti valmistettuja tuotteita, kuten glyserolia ja rasvahappoja, on tarkasteltu erityisesti, ja on epätodennäköistä, että niissä ilmeneisi tartuntaa. Tarkkoja menetelmiä ovat esimerkiksi

- transesteröinti tai hydrolyysi vähintään 200 °C:n lämpötilassa ja paineessa vähintään 20 minuutin ajan (glyseroli, rasvahapot ja rasvahappoestereiden tuotanto)
- saippuominen 12 M NaOH:lla (glyserolin ja saippuan tuotanto)
- erakohtaisena prosessina: vähintään 95 °C:n lämpötilassa vähintään kolmen tunnin ajan
- jatkuvana prosessina: vähintään 140 °C:n lämpötilassa paineessa vähintään kahdeksan minuutin ajan tai vastaavissa olosuhteissa.

Gelatiini:

- nautaeläinten luista ⁽⁶⁾ valmistetun gelatiinin turvallisuuteen vaikuttavat kaikki seuraavat seikat:
 - lähtöeläinten maantieteellinen alkuperä,
 - kallojen ja selkäytimien poistaminen lähtöaineista ⁽⁷⁾,
 - myös nikamien poistamista suositellaan, erityisesti maantieteellisestä alkuperästä riippuen,
 - nykyisin suositeltavin valmistusmenetelmä on "emäksinen menetelmä",
 - käytössä on oltava järjestelmiä kuten ISO 9000 -sertifiointi ja HACCP-järjestelmä tuotantoprosessin ja eränkuvauksen (esimerkiksi erän määrittely, erien erottelu, puhdistus erien välillä) valvomiseksi,
 - käytössä on oltava menettelyjä jäljityksen varmistamiseksi ja toimittajien lähtöaineiden tarkistamiseksi.
- Nautaeläinten nahasta valmistettu gelatiini:
 - ristikontaminaatiota mahdollisten tartunnan saaneiden aineiden kanssa on vältettävä.

Valmistajien on esitettävä riskin arviointi.

4. PÄÄTELMÄT

TSE:ihin liittyvän riskin arvioinnissa tarvitaan kaikkien edellä mainittujen seikkojen tarkkaa huomioinnin ottamista, ja suositel-

tä tavan vaihtoehto on välttää lääketieteellisuuden tuottamissa tuotteissa sellaisten aineiden käyttöä, jotka ovat peräisin TSE:ille alttiista eläimistä (muu kuin tieteellisen kokeen seurauksena saatu tartunta). Kyseisiä aineita sisältävien lääkkeiden tai sellaisten lääkkeiden, jotka valmistuksen tuloksena voivat sisältää kyseisiä aineita, hyväksyntä riippuu useista tekijöistä kuten

- eläinten todistetusta ja kirjattuna alkuperästä,
- valmistuksessa käytetyn eläinkudoksen luonteesta,
- tuotantoprosessista/-prosesseista,
- lääkkeen antotavasta,
- lääkkeissä käytetyn kudoksen määrästä,
- enimmäisannoksesta (päivittäinen annos ja kuurin kesto),
- tuotteen suunnitellusta käytöstä.

Eläinalkuperäisiä olevien lääkkeiden valmistajat ovat vastuussa riittävien toimenpiteiden valinnasta ja perusteista. Tieteen ja teknologian kehitys on otettava huomioon.

Näistä ohjeista huolimatta on korostettava, että tiettyyn lääkkeeseen liittyviä mahdollisia riskejä on tarkasteltava tapauskohtaisesti erityisolosuhteiden ja nykyisen tiedon valossa.

Näitä ohjeita on myös käytettävä riski-hyötyanalyysiin perustuvassa yksittäisten tuotteiden arvioinnissa.

⁽⁶⁾ Lähtöaineena ovat luut, joista rasvaa ei ole poistettu.

⁽⁷⁾ BSE:n/TSE:iden maantieteellistä leviämistä ei voi ennustaa. Muutokset BSE:n/TSE:iden maantieteellisessä levinneisyydessä voisivat pahimmassa tapauksessa johtaa gelatiinia sisältävien lääkkeiden poistamiseen myynnistä. Koska useat lääkkeet sisältävät apuaineena gelatiinia ja gelatiini on pitkäikäinen tuote sen valmistuksesta lääkkeiden myyntiajan päättymiseen saakka, myynnistä poistamisella olisi vakavia seurauksia elintärkeiden lääkkeiden saatavuudelle. Tämän vuoksi nautaeläinten luista valmistetun gelatiinin lähtöaineista on poistettava kallo ja selkäydin riippumatta lähtöeläinten maantieteellisestä alkuperästä.

LIITE

Luonnos eläinlääkkeiden valmistukseen tarkoitettujen aineiden hankintaa hyvin valvotuista karjoista koskeviksi vaatimuksiksi

Karjan hyvä valvonta -käsitteen tieteellinen periaate on hyvä, mutta sen täytäntöönpano ja kontrollointi vaativat enemmän tarkastelua.

Hyvin valvotun karjan kriteereihin kuuluvat seuraavat tekijät:

- ei TSE-tapauksia,
- karjalle ei ole koskaan syötetty nisäkkäistä peräisin olevaa valkuaisainetta (komission päätös 94/381/EY sellaisena kuin se on muutettuna),
- karjalla on täydellisesti todistettu sukupuoli,
- uutta geneettistä ainetta on saatu ainoastaan karjoista, joissa ei myöskään esiinny BSE:tä,
- helposti tunnistettavat eläimet.

Hyvin valvottujen karjojen antama lisäsuoja riippuu

- sekä hakijan että asianomaisen/asianomaisten maan/maiden valvontaviranomaisten käyttöön ottamasta hyvin valvottujen karjojen kontrollointijärjestelmästä,
- karjan koosta ja kerättävän aineen määrästä riippuvien asianmukaisten tarkastusten ja kontrollien toteutettavuudesta ja toimivuudesta,
- asianmukaisten todistusten paikkansapitävyydestä.

Edellä esitetyt kriteerit ovat kumulatiivisia.

Kannanotto märehitijöistä peräisin olevan lähtöaineen käyttöä märehitijöille tarkoitetuissa lääkkeissä koskevan riskin arviointiin

(EMEA/CVMP/121/01 – helmikuu 2001)

eläinlääkekomitean (CVMP) hyväksymä

Heinäkuu 2001

(2001/C 286/05)

Johdanto

Arvioitaessa märehitijöille tarkoitettujen eläinlääkkeiden käyttöön liittyviä riskejä on lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimista koskevissa yhteisohjeissa (lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohjeet) esitettyjen tekijöiden lisäksi otettava huomioon useita muita tekijöitä. Märehitijät ovat alttiita saamaan BSE-tartunnan suun kautta ja siirtymisriski on suurin, kun eläimet ovat alttiina omasta lajista peräisin olevalle infektiiviselle ainekselle. Tartunnan siirtyminen tuotantoeläimiin sisältää riskin, että TSE-tarttuvuus lisääntyy muodossa, joka voi helposti siirtyä ihmiseen. Arvioidessaan ja minimoidessaan TSE:iden siirtymisriskiä märehitijöille tarkoitettujen eläinlääketuotteiden välityksellä valmistajien olisi sen vuoksi osoitettava ottaneensa huomioon märehitijöihin liittyvät lisätekiijät.

Tässä kannanotossa erityistä huomiota on kiinnitetty maitoon ja maitotuotteisiin sen vuoksi, että ne on jätetty edellä mainittujen ohjeiden ulkopuolelle. On tärkeää todeta, että kannanoton soveltamisala ulottuu kuitenkin maidon lisäksi kaikkiin märehitijöistä peräisin oleviin aineisiin, kun niitä käytetään märehitijöille tarkoitetuissa tuotteissa.

Muille kuin märehitijöille tarkoitettujen tuotteiden valmistajat ottavat huomioon vain lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean yhteisohjeissa ⁽¹⁾. annetut tekijät riippumatta siitä, onko kyse elintarvikkeita tuottavista eläimistä vai ei (siat, siipikarja, hevoset, koirat, kala, jänikset ja kissat).

Tässä kannanotossa esitetään, milloin täydentävä riskin arviointi olisi tehtävä ja mitkä tekijät olisi otettava huomioon minimoitaessa TSE:iden siirtymisriskiä märehitijöihin. Valmistajilla on mahdollisuus hankkia Euroopan farmakopean alaiselta lääkkeiden laatua valvovalta elimeltä EDQM:ltä (European Directorate for the Quality of Medicines) todistus osoittaakseen lääkevalmiste- ja eläinlääkekomitean antamien yhteisohjeiden soveltamisalaan kuuluvien eläinperäisten lähtöaineiden vaatimustenmukaisuuden. Tässä asiakirjassa tarkoitettu riskin arviointi on sertifiointimenettelystä erillään oleva vaatimus. Täydentävä riskin arviointi vaaditaan kaikista märehitijöille tarkoitetuista tuotteista riippumatta siitä, onko jostakin tuotteen valmistuksessa käytettävästä lähtöaineesta jo olemassa todistus. Riskin arviointi kuuluu tuotteen markkinoille saattamista koskevan luvan hakijalle tai haltijalle.

⁽¹⁾ Kissojen ja kissaeläinten on myös osoitettu olevan herkkiä saamaan TSE altistuessaan suun kautta siirtyvälle tartunnalle. Valmistajien olisi otettava tarvittaessa huomioon kaikki kissaeläinten TSE-riskiin liittyvät seikat, vaikka kyseisille lajeille tarkoitetuille tuotteille ei olekaan asetettu mitään lisävaatimuksia

Kuten lääkevalmiste- ja eläinlääkekomitean yhteisohjeissa todetaan, tuotteiden markkinoille saattamista koskevan luvan hakijoiden olisi otettava huomioon saatavilla oleva uusien tieteellisten tutkimus valmistellessaan riskin arviointia. Jos tiedot tai tautitilanne muuttuvat, riski on arvioitava uudelleen. Vastavasti tämä kannanotto on saatettava ajan tasalle lääkevalmiste- ja eläinlääkekomitean yhteisohjeisiin mahdollisesti tehtävien muutosten mukaisesti.

Soveltamisala

Tämä asiakirja koskee seuraavien aineiden käyttöä:

- i) eläinperäiset aineet, jotka kuuluvat lääkevalmiste- ja eläinlääkekomitean yhteisohjeiden soveltamisalaan (2 jakso), kun niitä käytetään märehitijöille (nautakarja, lammas, vuohi ja hirvieläimet) tarkoitettujen lääkkeiden valmistuksessa;
- ii) maito ja maidosta jalostetut tuotteet seuraavissa olosuhteissa:

Koska maito ja maidosta jalostetut tuotteet on jätetty tarkoituksella pois lääkevalmiste- ja eläinlääkekomitean yhteisohjeista edellyttäen, että maito on saatu terveistä lehmistä ja on ihmisen käyttöön sopivaa, ne kuuluvat tämän kannanoton soveltamisalaan, kun niitä käytetään seuraavissa olosuhteissa, joista kummankin on oltava voimassa:

— eläinlääke on tarkoitettu annettavaksi parenteraalisesti märehitijälle,

JA

— maitoa tai maidosta jalostettua tuotetta käytetään tehoaineen lähteenä, apuaineena, stabilointiaineena tai lopullisen formulaation ainesosana (eli ei käytettäessä väliaineen tai liuoksen ainesosana jonkin lopullisen ainesosan valmistamista varten).

Riskin arviointi

Valmistajien olisi suoritettava riskin arviointi ja perusteltava tämän asiakirjan soveltamisalaan kuuluvien aineiden käyttö ottaen huomioon seuraavat tekijät:

Valmistajien olisi, jos mahdollista, käytettävä märehitijöille tarkoitetuissa tuotteissa aineita, jotka eivät ole peräisin märehitijöistä. Jos tämä ei ole mahdollista, valmistajien olisi perusteltava märehitijöistä peräisin olevien aineiden käyttö.

Jos maito- ja maidosta jalostetut tuotteet kuuluvat tämän asiakirjan soveltamisalaan (ks. edellä jakso "Soveltamisala"), valmistajien olisi osoitettava, että maidon alkuperä ja tarvittaessa käsittely (esimerkiksi solujen erottaminen) ovat lääkevalmiste- ja eläinlääkekomitean yhteisohjeiden mukaiset.

Toimivaltaiset viranomaiset eivät hyväksy erikseen määriteltyjen riskiaineiden (SRM) käyttöä lähtöaineena missään valmistusvaiheessa, lukuun ottamatta aivan poikkeustapauksia. Erikseen määriteltyjen riskiaineiden käyttö voidaan hyväksyä vain jos riski-hyöty -analyysi selvästi osoittaa, että tietyn eläinlääkkeen saatavuudesta on sekä kansanterveyden että eläinten terveyden kannalta hyötyä. Tällöin valmistajien on osoitettava, että kaikkien muiden mahdollisten lähtöaineiden hankintamahdollisuudet on tutkittu ja poissuljettu ja että kaikki mahdolliset toimenpiteet riskin minimoimiseksi on toteutettu. Riskin minimoimiseksi tarkoitettuja toimenpiteitä ovat esimerkiksi lähtöaineiden hankinta maasta, joka on virallisesti luokiteltu eläinten TSE-taudista vapaaksi, alle vuoden ikäisten eläinten käyttö, pre-mortem tarkastus ja tarvittaessa tartunnan testaaminen.

Erikseen määriteltyjen riskiaineiden olemassaolo muiden eläinperäisten lähtöaineiden tartuttajina märehitijöille tarkoitetuissa tuotteissa on erityinen huolenaihe. Olisi kiinnitettävä erityistä huomiota sen varmistamiseen ja esittämiseen, että asianmukaiset toimet ja laatuohjelmat on toteutettu, jotta tartuntaa erikseen määritellyistä riskiaineista ei pääse tapahtumaan.

Siirtymisriskiin vaikuttaa sekä lääkkeen antotapa että lopputuotteessa mahdollisesti olevan riskiaineen määrä.

Scrapien mahdollisen siirtymisriskin minimoimiseen olisi kiinnitettävä huomiota hankkimalla tämän kannanoton soveltamisalaan kuuluvista pienistä märehitijöistä peräisin olevat lähtöaineet maista, joissa ei esiinny scrapieta, tai toteuttamalla muita

toimenpiteitä, joilla varmistetaan, että alkuperäkarjan, josta lähtöeläimet ovat peräisin, TSE-vapautta tarkkaillaan ja valvotaan riittävästi. Näitä vaatimuksia ei sen vuoksi sovelleta sellaisiin aineisiin, jotka jäävät lääkevalmiste- ja eläinlääkekomitean yhteisohjeiden ja tämän kannanoton ulkopuolelle, kuten lanoliini.

Kaikki edellä luetellut tekijät olisi otettava erikseen huomioon, kun märehitijöille tarkoitettuihin rokotteisiin käytettävän kantaineen riskiä arvioidaan, kuten eläinlääkekomitean kannanotossa EMEA/CVMP/019/01 esitetään.

Käytännön tulokset

Eläinlääkkeiden valmistuksessa käytettävien **lähtöaineiden** vaatimustenmukaisuus olisi osoitettava, jos mahdollista, perustuen EDQM:n todistukseen, jonka kyseinen elin antaa sen jälkeen, kun se on arvioinut raaka-aineiden valmistajan toimittaman tietopaketin, jossa valmistaja osoittaa tuotteen olevan lääkevalmiste- ja eläinlääkekomitean yhteisohjeiden mukainen.

Kun markkinoille saattamista koskevan luvan haltija haluaa osoittaa vaatimustenmukaisuuden **märehitijöille tarkoitettusta eläinlääkkeestä**, jonka kaikista asianomaisista raaka-aineista on saatavana EDQM:n todistukset, todistukset esitetään yhdessä tässä kannanotossa lueteltujen lisäriskitekijöiden arviointia koskevan asiakirjan kanssa.

Kun markkinoille saattamista koskevan luvan haltija haluaa osoittaa vaatimustenmukaisuuden **märehitijöille tarkoitettusta eläinlääkkeestä**, jonka kaikista asianomaisista raaka-aineista ei ole saatavana EDQM:n todistusta, todistukset esitetään niistä aineista, joista todistus on saatavana. Osoittaakseen raaka-aineiden olevan lääkevalmiste- ja eläinlääkekomitean yhteisohjeissa annettujen vaatimusten mukaiset hakija toimittaa raaka-aineista (tarvittaessa maitotuotteet mukaan luettuna), joista todistuksia ei ole saatavana, tarvittavat tiedot sekä tässä kannanotossa lueteltujen lisäriskitekijöiden arviointia koko eläinlääkkeen osalta koskevan asiakirjan.

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

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-aineoksen 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, parasittien 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-aineoksen kontaminaation aiheuttajana saattaa olla aiheuttaja-/solulinjan alkuperäinen lähde tai kanta-aineoksen 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 alkuperäeläimen lähteestä, aineksen luonteesta ja kanta-aineoksen tai sen valmistuksessa käytettyjen aineiden tuottamisesta tai käsittelyssä käytettyjen prosessien ominaisuuksista. Huomiota olisi erityisesti kiinnitettävä alkuperänä olevaan lajiin sekä alkuperäaineoksen TSE-riskin että käytettäväksi aiotun lajin osalta. Kanta-aineoksen isolaattien muodostamisesta sekä kanta-aineoksen pasaasissa ja säilytyksessä käytettävien eläinperäisten aineiden ominaisuuksista ja lähteestä olisi kerättävä mahdollisimman paljon tietoa.

Kanta-aineoksen osalta olisi otettava huomioon etenkin seuraavat seikat:

- Ajankohta, jolloin kanta-aineoksen isolaatti muodostettiin/viljely aloitettiin, suhteessa käytetyn aineoksen 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 aineksen osalta.
- Muiden TSE-muotojen, kuten scrapie-taudin, osalta aineksen vaiheita olisi tarkasteltava suhteessa kyseisen TSE-muodon historiaan, aineksen alkuperään sekä kohdelajin alttiuteen.

- Aineksen pasaasivaiheet sekä sen selvittäminen, onko tarttuvuus voinut aiheutua kanta-aineksen alkuperäisen isolaitin 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 rokotteen valmistuksen aikana on tapausten pääosassa todennäköisesti vähäinen. TSE-tarttuvuus voi kuitenkin välittyä pasaasissa lajien välisen kokeellisen inokulaation kautta siitä riippumatta, onko vastaanotettava 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 solutyyppettä, joissa TSE-tarttuvuus voi levitä *in vitro*-olosuhteissa (esimerkiksi hermo-solinja). 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. Baktereirokotteille voidaan yleensä muodostaa laimennukseen perustuva arvio siitä, miten paljon kanta-ainesta on loppukeräyksen tuotoksessa. Virusrokotteiden osalta alkuperäisen aineksen määrä riippuu käytettävästä 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 bakteerikeruun 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 rokotteen 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 kumulointiriski, koska rokotuksia annetaan usein toistuvasti samalle eläimelle.

TSE:n tartuntariski, jonka aiheuttajana on lopullisessa rokotteen 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 rokotteen 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 -kantaa) 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 käsitteeseen liittyvät riskit, ja muut tämääntyyppiset 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 viranomaisen 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 viranomaisen saisi hyväksyä työkontojen (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 rokotteen myynti niiden viimeiseen myyntipäivään asti.