**Гармонізація критеріїв відмови тестування безпеки серії на цільових тваринах(TABST) для інактивованих вакцин для застосування у ветеринарії.**

Перегляд Кроку 9

VICH GL – 50 Рекомендації для впровадження на КРОКУ 7 VICH процесу в грудні 2004

Керівним комітетом VICH

Рекомендації опрацьовані відповідними експертами Робочої групи і є предметом консультацій для сторін, відповідно до VICH процесу. На Кроку 7 VICH процесу остаточний варіант проекту пропонується для прийняття Уповноваженими органами в ЄС, Японії та США

З М І С Т

1. ВСТУП 3
   1. *Мета рекомендацій (цілі)* 3

1.1.1. Передумова 3

2. РЕКОМЕНДАЦІЇ 4

2.1. *Сфера застосування*  4

2.2. *Регіональні вимоги* 4

2.2.1. Тестування безпеки загальної серії 5

2.2.2. Інші відповідні вимоги 5

2.2.2.1. Система якості 5

2.2.2.2. Система культурального субстрату партії 5

2.2.2.3. Фармаконагляд 5

2.3. *Вимоги до даних відмови тестування безпеки серії на цільових тваринах* 6

2.3.1. Вступ 6

2.3.1.1. Характеристика продукту та його виробництва 6

2.3.1.2. Доступна інформація для поточного тестування безпеки серії 6

2.3.1.3. Дані фармаконагляду 7

2.3.2. Процедура відмови тестування безпеки серії на цільових тваринах 7

3. ГЛОСАРІЙ 8

4. СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ 9

1. **ВСТУП**

У більшості регіонів, які є учасниками VICH вимогою є представлення безпеки серій вакцин для ветеринарного застосування при тестуванні на цільових або лабораторних тваринах1. Керівний комітет VICH прийняв рішення гармонізувати тестування безпеки серій в межах співдружності з метою мінімізації потреби виконання окремих досліджень в різних країнах для вимог органів управління. Однак, завдяки великій розбіжності у вимогах між регіонами було прийнято рішення вибрати поетапний підхід на першому кроці гармонізації критеріїв вимог до даних для відмови тестування безпеки серії на цільових тваринах (TABST) інактивованих вакцин у регіонах, в яких це вимагається.

Ці рекомендації опрацьовані за принципами VICH і забезпечать єдині критерії для урядових уповноважених органів прийняти відмову для TABST. Використання цих VICH рекомендацій для сприяння однаковому підходу до вимог до продукту, призначеного для тільки місцевого поширення (дистрибуції), настійно рекомендується, але тільки при розгляді місцевим уповноваженим органом. Більш того, не обов’язково дотримуватись цих рекомендацій, якщо є науково обґрунтовані причини до використання альтернативних підходів.

Слід заохочувати до глобального впровадження TABST відмови, яка зменшує використання тварин для проведення планового дослідження серій.

* 1. *Мета рекомендацій (цілі)*

Метою цих рекомендації є введення гармонізованих на міжнародному рівні рекомендацій до критеріїв даних вимог до відмови від тестування безпеки серій інактивованих вакцин для ветеринарного застосування на тваринах у регіонах, де це вимагається.

* + 1. Передумова

Більшість досліджень безпеки серій кінцевого продукту на лабораторних і/або цільових тваринах можна розглядати як загальне дослідження безпеки. Вони застосовуються до широкої групи вакцин, призначених для використання у ветеринарній практиці і забезпечують відповідне підтвердження того, що продукт буде безпечним для цільових тварин, тобто він може виявити «несприятливі реакції, які властиві для біологічних препаратів …» (Розділ 9. Коду федеральних рекомендацій США) або «відсутність патологічних змін» (Мінімальні вимоги до ветеринарних біологічних препаратів, відповідно до Закону про забезпечення якості, ефективності і безпеки лікарських препаратів, медичного приладдя, продуктів для відновної і клітинної терапії, генної терапії і косметики в Японії) або як попередньо вимагалось у Європі «аномальних місцевих або системних реакцій».

Впродовж останніх двох десятиріч актуальність випробувань серій на безпечність була поставлена під сумнів представниками уповноважених органів та виробниками вакцин (Sheffield and Knight, 1986; van der Kamp, 1994; Roberts and Lucken, 1996; Zeegers et al., 1997; Pastoret et al., 1997; Cussler, 1999; Cussler et al., 2000; AGAATI, 2002; Cooper, 2008).

Зокрема, впровадження Належної виробничої практики (GMP) Належної лабораторної практики (GLP) (GLP; OECD 1998) або подібних систем якості відповідно до регіональних вимог так само як системи штаму партії у процес виробництва вакцин, значно підвищив постійність вироблених серій, а відтак їх якість та безпеку. Це також вплинуло на відношення до контролю якості від традиційного контролю серії вакцин для ветеринарної практики (який здебільшого ґрунтувавася на дослідах in vivo) в напрямку зміщення акцентів на документування узгодженості виробництва, яке переважно базується на технологіях in vitro (Lucken, 2000, Hendriksen et al., 2008, de Mattia et al., 2011).

1. **РЕКОМЕНДАЦІЇ**
   1. *Сфера застосування*

Ці рекомендації обмежуються критеріями вимог до даних відмови тестування безпеки серії (TABST) інактивованих вакцин для ветеринарної практики на цільових тваринах.

* 1. *Регіональні вимоги*
     1. Тестування безпеки загальної серії

На даний час такі процедури тестування (Табл. 1) вимагаються для дослідження безпеки серій інактивованих вакцин для ветеринарної практики, які охоплюються цими рекомендаціями:

Таблиця 1:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **VICH регіон** | **Вимоги** | **Примітки** |
| Європа:   * Починаючи від квітня 2013, дослідження безпеки серій на цільових тваринах більше не вимагається і виключені із монографій Європейської фармакопеї для вакцин для ветеринарної практики | До 2013: цільові види (2 ссавці, 10 риб, 10 птиці), 2x дози, рекомендований шлях введення, щонайменше 14 днів спостереження | До вилучення TABST, він міг бути скасований за умови, коли щонайменше 10 послідовних серій від окремих кінцевих великих кількостей підлягали дослідженню і продукт відповідав вимогам випробування[[1]](#footnote-1) |
| США:   * 9CFR – Загальні вимоги для інактивованих бактеріальних вакцин (113.100) | миші (113.33)  або   * якщо за своєю суттю летальний для мишей, тоді морські свинки (113.38) * якщо вакцини для птиці, тоді птиця * якщо вакцини для риб або інших водних видів, тоді риба * якщо вакцини для рептилій, тоді рептилії   113.38 – 2 морські свинки, 2 мл в/м або п/шк., 7 днів спостереження |  |
| * 9CFR – Загальні вимоги до вакцин вбитого вірусу (113.200) | морські свинки (113.38)  миші (113.33b)  113.38 – 2 морські свинки, 2 мл в/м або п/шк., 7 днів спостереження  113.33b – 8 миші, 0,5 мл в/перит. або п/шк., 7 днів спостереження | не для вакцин для птиці |
| Японія:   * Мінімальні вимоги до ветеринарних біологічних препаратів, відповідно до Закону про забезпечення якості, ефективності і безпеки лікарських препаратів, медичного приладдя, продуктів для відновної і клітинної терапії, генної терапії і косметики | a) Тест з безпеки при використанні цільових тварин   * ссавець:від 2 дo 4 ссавців, від 1 до 5x доз, підтверджений спосіб введення, від 10 до 14 днів спостереження * птиця: 10 птиць, 1x доза, підтверджений спосіб введення, від 2 дo 5 тижнів спостереження * риба: від 15 дo 120 риб, 1x доза, підтверджений спосіб введення, від 2 дo 3 тижнів спостереження   b) випробування на аномальну токсичність:   * морські свинки: 2 морські свинки, 5 мл в/перит., 7 днів спостереження; * миші: 10 мишей, 0,5 мл в/перит., від 7 дo 10 днів спостереження   c) випробування межі токсичності:   * миші: 10 мишей, 0,5 мл в/перит., 7 днів спостереження, * морські свинки: 5 морських свинок, 5 мл в/перит., 7 днів спостереження |  |

* + 1. Інші відповідні вимоги

2.2.2.1. Система якості

Належна виробнича практика (GMP) та подібні системи якості були запроваджені у країнах/регіонах VICH для охоплення виробництва і випробування лікарських засобів, включаючи ветеринарні лікарські препарати. Ці системи якості забезпечують гарантії того, що продукти, які розміщені на ринку виготовлені послідовним відповідним способом.

2.2.2.2. Система культурального субстрату партії

Заснування системи культурального субстрату партії є предметом якості і контролю виробництва, забезпечує додаткову гарантію послідовного виробництва серій вакцин і в результаті якість серій.

2.2.2.3. Фармаконагляд

Процес VICH все частіше включає в себе фармаконагляд (після реєстраційне спостереження за препаратами) в області ветеринарії та гармонізацію вимог і виконання. Це забезпечує раннє виявлення проблем безпеки, пов’язаних із непослідовною якістю вакцин в польових умовах. Таким чином, фармаконагляд забезпечує особливу інформацію про безпеку продукту, яку не завжди можна отримати через TABST.

2.3. *Вимоги до даних відмови тестування безпеки серії на цільових тваринах*

2.3.1. Вступ

TABST може бути скасовано регуляторними органами, коли достатня кількість вироблених серій буде виготовлятись за контролем системи штаму партії і відповідатиме вимогам при випробуванні, вказуючи тим самим на постійність (узгодженість, послідовність) виробничого процесу.

В загальному цього достатньо для оцінки наявної інформації, яка є доступною при поточному контролі якості серії і даних фармаконагляду, без потреби у будь-яких додаткових дослідженнях. Дані, які повинні бути представлені виробником для підтримки заяви про відмову TABST наведені нижче. Однак, це не можна сприймати як вичерпний перелік, і у всіх випадках заявки про відмову від TABST повинні супроводжуватись резюме, які включають усі дані і висновки, що забезпечують підтримання безпеки продукту.

У виняткових випадках, значні зміни у виробничому процесі можуть вимагати відновлення досліджень безпеки серій на цільових тваринах, що відновить послідовність профілю безпеки продукту. Поява непередбачуваних побічних явищ (випадків) або інших проблем фармаконагляду, які можуть бути усунені при використанні TABST може також призвести до відновлення випробування. Для продуктів, яким властивий ризик профілю безпеки, може бути необхідним продовження виконання TABST для кожної серії.

2.3.1.1. Характеристика продукту та його виробництва

Виробник повинен показати, що продукт виготовляється, відповідно до принципів якості, тобто продукт виробляється послідовно і відповідним способом.

Для таких випадків, коливипробування серій *in vivo* проводяться на цільових тваринах з інших причин, ніж тестування безпеки на цільових тваринах (наприклад випробування активності) і ці випробування включають збір інформації про безпеку (наприклад, летальність), рекомендується, щоб виробник використовував ці дослідження для отримання додаткових даних про безпеку вакцин на цільових видах тварин.

2.3.1.2. *Доступна інформація для поточного тестування безпеки серії*

Виробник повинен представити дані протоколу серії протягом достатньої кількості послідовних серій для того, щоб довести, що було налагоджено виробництво безпечної і послідовної продукції. Без упередження до вирішення компетентними органами у світлі доступної інформації для даної вакцини, дані випробувань 10 серій (або щонайменше 5 серій, якщо 10 серій не виготовляються впродовж 3 років) швидше за все буде достатнім для більшості продуктів. Дані повинні бути отримані від послідовно протестованих серій різної маси (величини) вакцин. Виробник повинен обстежити мінливість місцевих (якщо це стосується) і системних реакцій, які спостерігались при TABST, наслідки і природу цих реакцій по відношенню до спостережуваних у будь-яких дослідженнях, пов’язаних з розвитком, що представлені для підтвердження реєстрації або ліцензування продукту.

У загальному, дані від TABST комбінованих вакцин можуть бути використані для відміни TABST вакцин, які містять небагато антигену і/або допоміжні речовини для забезпечення інших компонентів, є ідентичними у всіх випадках, і тільки зменшуються число антигенів і/або допоміжних речовин. Наприклад,дані TABST для комбінованих продуктів можуть бути достатніми для відміни TABSTs для всіх проміжних продуктів.Виробник повинен представити резюме і обговорення результатів.

Проведення TABST повинно відповідати діючим на даний час регіональним вимогам, коли проводились дослідження. Потрібно проводити ретельне дослідження будь-якої серії, яка зазнала невдачі при TABST у період, протягом якого проводилось випробування узгодженої кількості послідовних серій. Ця інформація, а також разом із поясненням причин невдачі тестування при TABST, повинна бути скерована до компетентних регуляторних органів.

2.3.1.3. Дані фармаконагляду

Відповідно до VICH рекомендацій, система фармаконагляду, якщо така існує, повинна бути в дії у період, протягом якого серії, для яких представлені результати досліджень знаходяться на ринку. Інформація про безпеку, яка надходить від системи фармаконагляду і TABST відрізняється, але доповнює одна одну.

Доступні дані фармаконагляду, які вказують на послідовну безпечність вакцини при застосуванні у польових умовах, повинні підтверджуватись останнім Періодично оновлюваним звітом (PSUR) за відповідний період часу.

Там, де існує система після реєстраційного дослідження безпеки в польових умовах нових вакцин для ветеринарного застосування, такі дані також повинні розглядатись на рівні із даними фармаконагляду.

2.3.2. Процедура відмови тестування безпеки серії на цільових тваринах

Звіт повинен дати загальну оцінку постійності безпеки продукту і повинен включати виготовлену кількість серій, кількість років, протягом яких продукт розміщений на ринку, число проданих доз і частоту, також серйозність будь-яких побічних реакцій, виявлених у цільових тварин та будь-які дослідження ймовірних причин цих явищ.

1. **ГЛОСАРІЙ**

**Належна лабораторна практика [Good Laboratory Practices (GLP)]:** Стандарт для побудови, проведення, контролю, обліку, аудиту, аналізу і звітності про до клінічні дослідження. Дотримання стандарту забезпечує гарантію того, що дані і результати звіту є повними, правильними і точними, що благополуччя досліджуваних тварин і безпека персоналу, залученого до дослідження, забезпечені, і, що захищеними є довкілля та мережа продуктів харчування для людей і тварин (OECD, 1998).

**Належна виробнича практика [Good Manufacturing Practices (GMP)]:** Є фрагментом системи якості, яка охоплює виробництво і випробування лікарських засобів, включаючи ветеринарні лікарські препарати. GMPs є рекомендаціями, які окреслюють аспекти виробництва і випробування, що можуть вплинути на якість продукту, стандарт забезпечення якості процесу виробництва і виробничих приміщень та приладів під час виробництва лікарських засобів.

**Серія виробництва (Production Batch):** Визначена кількість вихідних матеріалів, пакувальних матеріалів або продукції, які вироблені в одному процесі або у низці процесів таким чином, що можна очікувати, що вони будуть однорідними. Примітка: Для завершеня певних етапів виробництва може бути потрібно розділити серію на певну кількість під серій, які пізніше збираються для формування однієї остаточної однорідної серії. У випадку безперервного виробництва, серія повинна відповідати визначеній фракції продукту, яка характеризується передбачуваною гомогенністю.

**Система культурального субстрату партії (Seed Lot System):** Система культурального субстрату партіїє системою, відповідно до якої подальші серії продукту походять із одного і того самого мастер-субстрату партії на заданому рівні пасажування. Для звичайного виробництва робочий субстрат партії готують із мастер-субстрату партії. Кінцевий продукт виходить із робочого субстрату партії і не зазнає більшого пасажування від мастер-субстрату партії, ніж вакцина, яка відповідає безпеці та ефективності, яка вказана у клінічних випробуваннях. Записуються походження та історія пасажування мастер-субстрату партії і робочого субстрату.

**Тестування безпеки серії на цільових тваринах [Target Animal Batch Safety Test (TABST)]:** Тестування безпеки на цільових тваринах, яке проводиться для серії звичайного кінцевого продукту для усіх інактивованих/або живих вакцин для застосування у практиці ветеринарної медицини.

**Цільова тварина (Target Animal):** Особливий вид тварин, клас і порода, які визначені як тварини, для яких призначені для використання вакцини, що застосовуються у практиці ветеринарної медицини.

4. **СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. AGAATI (2002). The Target Animal Safety Test - Is it Still Relevant? Biologicals 30, 277–287.
2. Cooper J (2008). Batch safety testing of veterinary vaccines – potential welfare implications of injection volumes. ATLA 36, 685-694.
3. Cussler K (1999). A 4R concept for the safety testing of immunobiologicals. Dev. Biol. Standard. 101, 121-126.
4. Cussler K, van der Kamp MDO & Pössnecker A (2000). Evaluation of the relevance of the target animal safety test. In: Progress in the Reduction, Refinement and Replacement of Animal Experimentation, pp. 809-816. Eds M Balls, A-M van Zeller and ME Halder. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science B.V.
5. De Mattia F, Chapsal J, Descamps J, Halder M, Jarrett N, Kross I, Mortiaux F, Ponsar C, Redhead K, McKelvie J & Hendriksen CFM (2011). The consistency approach for quality control of vaccines e A strategy to improve quality control and implement 3Rs. Biologicals 39, 59-65.
6. Hendriksen CFM, Arciniega J, Bruckner L, Chevalier M, Coppens E, Descamps J, Duchêne M, Dusek D, Halder M, Kreeftenberg H, Maes A, Redhead K, Ravetkar S, Spieser JM & Swam H (2008). The consistency approach for the quality control of vaccines. Biologicals 36, 73-77.
7. Lucken R (2000). Eliminating vaccine testing in animals – more action, less talk. Developments in Animal and Veterinary Sciences 31, 941-944.
8. OECD (1998) Principles on Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring. OECD, Paris, France. Available at: [www.oecd.org](http://www.oecd.org).
9. Pastoret PP, Blancou J, Vannier P, Verschueren C (1997). Veterinary Vaccinology. Amsterdam, Elsevier Science B.V.
10. Roberts B & Lucken RN (1996). Reducing the use of the target animal batch safety test for veterinary vaccines. In: Replacement, reduction and refinement of animal experiments in the development and control of biological products, pp. 97–102. Eds: F Brown, K Cussler & CFM Hendriksen. Basel, Switzerland: S. Karger, AG.
11. Sheffield FW & Knight PA (1986). Round table discussion on abnormal toxicity and safety tests. Dev. Biol. Standard. 64, 309.
12. Van der Kamp MDO (1994). Ways of replacing, reducing and refining the use of animals in the quality control of veterinary vaccines. Institute of Animal Science and Health, Lelystad.
13. Zeegers JJW, de Vries WF, Remie R (1997). Reducing the use of animals by abolishment of the safety test as routine batch control test on veterinary vaccines. In: Animal Alternatives, Welfare and Ethics, pp. 1003-1005. Eds: LFM Van Zutphen & M Balls. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science B.V.

1. European Pharmacopoeia (2004) General monograph, Vaccines for Veterinary Use (0062); 4th Edition Supplement 4.6. Council of Europe, Strasbourg, France. [↑](#footnote-ref-1)