

# 백신 실험 규정의 글로벌 조화

## ATT, TABST, LABST 개정을 위한 로드맵

ATT : 이상독성부정시험

TABST : 대상동물배치안전시험

LABST : 실험동물배치안전시험



## 들어가며

휴메인 소사이어티 인터내셔널(Humane Society International, 이하 HSI)과 소속 단체는 전세계의 후원자 수백만명을 대표해 50개국 이상에서 동물보호를 위한 사무소와 프로그램을 운영하고 있습니다. 우리는 과학계, 정부, 기업 및 관련 이해관계자들과 함께 과거의 방식인 동물실험 대신 21세기적 접근방법을 사용하도록 규제과학분야의 정책활동을 펼치고 있습니다. 21세기적 접근방법은 더 효율적이고, 예측률이 높고, 윤리적입니다.

HSI는 관심있는 기업 및 후원기관의 리더들과 함께 AFSA(Animal Free Safety Assessment Collaboration)를 새로 구성했습니다. 사람과 환경을 더 잘 보호하기 위해 AFSA는 전세계적으로 더 현대적이고 예측력이 높은 안전평가법을 지향하는 변화를 이끌고자 합니다. AFSA의 백신 관련 업무는 빌&멜린다 게이츠 재단(Bill&Melinda Gates Foundation), 러쉬 북미(Lush North America)를 비롯한 관심있는 이해 관계자들의 후원으로 운영되고 있습니다. 전세계적으로 이상독성부정시험(ATT), 대상동물배치안전시험(TABST), 실험동물배치안전시험(LABST)에서 구시대적인 동물실험을 삭제하거나 제한하는 방향으로 규정이 변화할 수 있도록 노력하고 있습니다.



[hsi.org](http://hsi.org)



[afsa collaboration.org](http://afsa collaboration.org)

**Humane Society International** 휴메인 소사이어티 인터내셔널  
1255 23rd St NW, Suite 450, Washington, DC 20037

## 약어 설명

AFSA	Animal Free Safety Assessment Collaboration	IBR	Infectious Bovine Rhinotracheitis Vaccine 소견염코기관염 백신
ATT	Abnormal Toxicity Test 이상독성부정시험	ICH	International Conference on Harmonization 국제의약품규제조화위원회
AU-PANVAC	Pan African Veterinary Vaccine Center of the African Union 아프리카 연합의 범아프리카 동물용 백신 센터	LABST	Laboratory Animal Batch Safety Test 실험동물배치안전시험
AVAREF	African Vaccine Regulatory Forum 아프리카 백신 규제 포럼	LAL	Limulus Amebocyte Lysate 투구계 추출물
BET	Bacterial Endotoxin Test 세균성 내독소 실험	MAT	Monocyte Activation Test 단핵구 활성화 시험
BVD	Bovine Viral Diarrhea Virus 소 바이러스성 설사병	NRA	National Regulatory Authority 국가 규제 당국
CFR	United States Code of Federal Regulation 미국 연방 규정집	OIE	World Organization for Animal Health 세계 동물 보건 기구
DCVMN	Developing Countries Vaccine Manufacturers Network 개발도상국 백신 생산 네트워크	OMCLs	Official Medicines Control Laboratories 공식의약품관리실험실
ECBS	Expert Committee on Biological Standardization 생물학적 제제 표준화를 위한 전문가 위원회 (WHO)	PEI	Paul-Ehrlich-Institute, OMCL, Germany 독일 공식 의약품관리연구소
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines 유럽 의약품 품질 위원회	Ph. Eur.	European Pharmacopoeia 유럽연합 약전
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations 유럽 제약 산업 협회	QA	Quality Assurance 품질 보증
EPAA	European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing 동물 실험 대체를 위한 유럽 파트너십	QC	Quality Control 품질 관리
FDA	Food and Drug Administration, USA 미국 식품의약국	TABST	Target Animal Batch Safety Test 대상동물배치안전시험
GMP	Good Manufacturing Practice 우수 의약품 제조 관리 기준	TRS	Technical Report Series 기술 보고서 시리즈 (WHO)
GST	General Safety Test 일반 안전 실험	USDA	United States Department of Agriculture 미국 농무부
HSI	Humane Society International 휴메인 소사이어티 인터내셔널	VICH	International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products 동물용 의약품 등록을 위한 기술 요구 사항의 조율에 관한 국제 협력
		WHO	World Health Organization 세계보건기구

## 소개

이 로드맵은 사람 및 동물용 백신 제품의 배치 실험 관련 규정 및 약전에서 이상독성부정시험(ATT),<sup>1</sup> 대상동물배치안전시험(TABST), 실험동물배치안전실험(LABST)을 삭제하기 위한 개정 방향을 요약하고 있다.

이 분야에서 이미 거둔 성과 사례를 바탕으로, 이 로드맵은 동물대체시험법을 인정하고 장려하는 조화로운 규제 환경을 조성하고자 한다.

이 문서는 2019년 3월 휴메인 소사이어티 인터내셔널(이하 HSI)이 러쉬 북미(Lush North America) 후원으로 개최한 심포지움에 참석한 아르헨티나, 브라질, 중국, 유럽, 인도, 러시아, 남아프리카공화국, 미국의 전문가와 대표자에 의해 승인됐다.

해당 심포지움에서 발간한 논문은 *Biologicals*에서 찾아볼 수 있다.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 지역에 따라 General Safety Test 또는 Innocuity Test라 명칭하기도 한다.

<sup>2</sup>Viviani et al. 2019, *Biologicals*.



# 배경 및 접근

반세기 넘게 사람용 백신 생산에는 이상독성부정시험(ATT)이, 동물용 백신 생산에는 대상동물배치안전시험(TABST)과 실험동물배치안전시험(LABST)이 필수요건으로 요구됐다. 하지만 1995년 이후 여러 논문들이 이들 시험법의 과학적 타당성과 규제로서의 가치에 의문을 제기했다. 이들 시험법이 특이성(specificity)이 부족하고 재현하기 어려우며 시험법 자체에 한계가 있다는 것이다.<sup>3</sup>

동시에 백신 생산은 상당한 발전을 이뤘다. 시재료에 대한 엄격한 통제와 GMP의 발전, 품질보증/품질관리, 약물 부작용 모니터링 시스템 등을 통해서다. 이러한 시스템 덕분에 기존의 안전시험은 더 이상 필요치 않은 환경이 조성됐다.

EPAA(동물실험 대체 접근방식을 위한 유럽 파트너십)는 2015년 생물학 분야의 3R 원칙의 조화를 위한 워크숍을 개최했다. 해당 워크숍의 이해관계자 토론에서도 기존의 안전시험(ATT, TABST, LABST)이 면제되거나 삭제될 수 있다는 가능성이 강조됐다.

하지만 이러한 전환을 막는 다음 요소들이 지적됐다.

- 국제적 소통과 협력 부족
- 국제적인 규제조화의 부재 (지역별로 요구하는 시험법이 달라 재시험으로 이어짐)
- 새로운 접근 방식 또는 기술에 대한 정보 부족
- 제조업체와 규제기관 간의 적극적인 소통 부재
- 제조업체를 위한 인센티브/리스크 보호 시스템의 불균형

위 문제점을 줄이는 것은 전세계적으로 불필요한 시험을 중지하기 위한 기본적인 조치다. 이는 매년 수천 마리의 동물을 구하는 동시에, 백신들이 전세계적으로 빠르고 원활하게 사용될 수 있도록 할 수 있다.

이는 2019년 3월 HSI 심포지엄에서도 논의된 관점으로 실용성(pragmatism)과 참여(inclusion)를 지향해야 한다는데 공감대를 이뤘다.

1. 실용성 - ATT, TABST, LABST를 삭제하기 위한 근거가 명확하고 설득력있는 사례가 존재함. 따라서 이에 따른 이행계획 수립.
2. 참여 - 유럽·미국 이외 국가의 이해관계자들이 국가의 공개적이며 건설적인 논의에 참여해 그들의 관점과 경험, 안전 관련 우려를 공유.

이 보고서는 심포지움을 통해 합의가 이루어진 로드맵을 제안하고자 한다.

<sup>3</sup> Duchow et al, 1995; Kramer, et al. 1996; Schwanig et al., 1997; AGAATI, 2002; Garbe et al., 2014

## 이상독성부정시험(ATT) 현황

유럽약전에서 이상독성부정시험을 삭제하기 위한 절차는 1997년에 시작됐다. 같은 해 사람 및 동물용 백신 제품 출하를 위한 배치출하시험(batch-releasing testing)에서 이상독성부정시험의 의무 시행을 중단하기로 결정했기 때문이다. 하지만 이상독성부정시험에 대한 언급은 2017년까지 “생산 분야”의 약전에서 일부 언급되었다. 2017년 EDQM이 이 시험에 대한 모든 언급을 삭제하기로 결정했고, 2019년부터 모두 삭제 됐다.

미국에서는 2015년 이상독성부정시험에 해당하는 일반안전시험(General Safety Test)이 삭제됐다. 당시 FDA는 “품목허가된 생물학적 제품의 안전성, 순도, 효능을 보장하는데 GST는 더 이상 적절하지도 필요하지도 않다”고 공식 발표했다.<sup>4</sup> 품목허가된 제품 중 제제 승인을 위해 GST가 요구되는 제품임에도 제조사가 GST를 중단하기 원한다면, 21CFR610.12에 따른 참고자료를 제출하여 FDA가 이를 승인해야 한다.

2018년 11월 세계보건기구의 생물학적 제제 표준화를 위한 전문가 위원회(ECBS)는 역사적인 결정을 내렸다.<sup>5</sup> 향후 WHO가 기술보고서시리즈(TRS)의 일환으로 발간하는 생물학적 제품 대상 권고사항, 가이드라인, 매뉴얼에서 이상독성부정시험을 제외하고, 이전에 발간된 문서에 이상독성부정시험이 포함됐다면 이를 무효화한다는 내용을 해당 문서에 명확히 명시하도록 한 것이다.<sup>6</sup>

이러한 확고한 추세에도 불구하고 이상독성부정시험(ATT)은 중국, 일본, 멕시코, 러시아 등 여러 주요 국가에서 요구 사항으로 남아 있다. 인도 등의 몇몇 국가에서는 규제당국의 승인을 전제로 시험법을 면제하는 방안이 검토되고 있다.

<sup>4</sup><https://www.federalregister.gov/documents/2015/07/02/2015-16366/revocation-of-general-safety-test-regulations-that-are-duplicative-of-requirements-in-biologics>

<sup>5</sup>[https://www.who.int/biologicals/expert\\_committee/POST\\_ECBS\\_2018\\_Polio\\_Web\\_9\\_Nov\\_2018.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/expert_committee/POST_ECBS_2018_Polio_Web_9_Nov_2018.pdf?ua=1)

<sup>6</sup>Main outcomes of the meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization held from 29 October to 2 November 2018: [http://www.who.int/biologicals/expert\\_committee/ECBS\\_Executive\\_Summary\\_final\\_20\\_NOV\\_2018\\_IK.pdf](http://www.who.int/biologicals/expert_committee/ECBS_Executive_Summary_final_20_NOV_2018_IK.pdf)

## 대상동물배치안전시험(TABST)과 실험동물배치안전시험(LABST) 현황

최근 동물용 의약품 등록을 위한 기술 요구 사항의 조율에 관한 국제 협력(VICH)<sup>7</sup> 에서 두가지 가이드라인이 안내되어 2018년 5월부터 시행되고 있다.

1. GL50(개정): 동물용 불활화백신(*inactivated vaccines*)에 대한 대상동물배치안전시험 면제를 위한 규정 조화
2. GL55(신규): 동물용 생독백신(*live vaccine*)에 대한 대상동물배치안전시험 면제를 위한 규정 조화

2012년 다음 3종의 동물용 백신을 제외한 모든 대상동물배치안전시험 규정이 유럽 약전에서 삭제됐다. 대상동물배치안전시험이 유지된 3종의 동물용 백신은 돼지악티노바실루스증 백신(Porcine actinobacillosis vaccine), 진행성 돼지위축코염(Porcine progressive atrophic rhinitis vaccine), 동물용 파상풍 백신(Tetanus vaccine)이다. 위 3종에서의 대상동물배치안전시험은 “잔여 독성 시험(residual toxicity test)” 으로 명명됐다.

2017년 미국 농무부(USDA)는 VICH GL50 및 55를 시행하기 위해 수의 과학 각서(Veterinary Science Memorandum) No. 800.116을 업데이트하며 “당국은 특정 제품이 각 배치 간의 동일성 및 무균성을 보장할 수 있는 제조관리공정, 수용 가능한 안전시험 결과에 대한 이력을 보유하고 있을 경우 대상동물안전시험 면제를 고려할 것” 이라고 밝혔다.

일본은 VICH GL50 및 55를 도입해 규제기관들이 VICH 지침에 따른 시험 면제를 승인하고 있다.

2018년 이후 세계동물보건기구(OIE)는 자체 *terrestrial manual*에서 해당 시험의 삭제에 관해 VICH 가이드라인 50과 55를 인용하면서 “시드-로트 시스템이 도입된 경우, 각 배치가 출하될 때마다 안전성시험을 요구할 필요가 없다. 그 외의 경우에도 VICH GL50과 55에 따른 대상동물배치안전시험에 대한 면제를 허가하는 방안을 검토할 수 있다” 고 명시했다.<sup>8</sup>

많은 국가들이 여전히 동물용 백신에 대한 실험동물배치안전시험(LABST)을 요구하고 있다. VICH는 면제를 허용하는 대상동물배치안전시험(TABST)과 마찬가지로, <동물용 백신에 대한 실험동물배치 안전시험을 면제하기 위한 기준> GL59<sup>9</sup> 을 발표했다. 대상동물배치안전시험과 마찬가지로 실험동물배치안전시험<sup>10</sup> 데이터의 회고 분석(retrospective analysis)에 따르면 이 시험은 연관성(relevance)이 부족하고 문제가 있는 배치를 감지할 수 없는 시험법이라고 결론이 났다. 유럽에서는 1997년에 동물용 백신에 대한 실험동물배치안전시험법이 약전에서 삭제됐다.<sup>11</sup>

<sup>7</sup><https://www.vichsec.org/en/guidelines/biologicals/bio-safety/target-animal-batch-safety.html>

<sup>8</sup>OIE Manual of Diagnostics Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2018 – Chapter 3.7.2. Minimum requirements for the production and quality control of vaccines: [http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/3.7.02\\_MANU\\_SITES\\_VACCINE\\_PROD\\_CONTROL.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.7.02_MANU_SITES_VACCINE_PROD_CONTROL.pdf)

<sup>9</sup><https://www.vichsec.org/en/activities/concept-papers/active-draft-guidelines.html>

<sup>10</sup>Duchow et al (1996). Abnormal Toxicity: A Study in the Relevance of the Requirement V2.1.5 of the German Pharmacopoeia for Vaccines, Immunosera and Immunoglobulins. German Ministry of Research and Technology, Project No. 0310624, Final Report. Langen, Germany: Paul-Ehrlich-Institut

<sup>11</sup>Schwanig M, Nagel M, Duchow K and Krämer B (1997). Elimination of abnormal toxicity test for sera and certain vaccines in the Ph. Eur. Vaccine 15(10): 1047-1048.

# 전략

2019년 HSI 심포지엄에서 결정된 바와 같이, 이 전략은 이해 관계자의 참여를 확대하고 자유롭게 정보를 공유할 수 있는 환경을 추구한다. 이러한 소통 환경 속에서 우려되는 부분을 공유하고 논의하며 함께 해결안을 찾는 것에 초점을 맞추고 있다.

HSI 활동은 EPAA 및 EFPIA에서 이미 제안한 권장 사항을 바탕으로 전 세계의 주요 기관 및 이해 관계자의 참여를 확대하고자 한다.

이를 위한 전략적인 핵심요소는 다음과 같다.

## 1. 관심을 갖고 참여하는 이해 관계자들과의 소통

- 주요 메시지 공유와 확산
- 주요 출판물과 연구 사례 공유 및 전문가와의 협력

## 2. 국가별 및 이해관계자별 맞춤형 계획

- 해당 국가의 규제 환경, 요구 조항 및 활동 상황 분석
- 관련 이해 관계자 및 역할 파악
- 해당 시험법에 대한 토론을 도모하고 정보 전달을 위한 환경 조성으로 의사 결정자들이 변화를 수용할 수 있도록 도움

2019년 3월 심포지엄 이후로 논의에 참여한 관련자들과 각 나라의 상황에 맞는 활동과 전략을 계획하여 논의를 이어나가고 있다. 심포지움 참여 국가 외에도 아시아, 아프리카, 미국, 남미 지역에서도 관련 활동을 이어나가기 위한 방안을 계획 중이다.

HSI는 국가별 전략 시행을 위한 지원을 할 것이며 이를 위해서는 토론 기회를 만들고 소통을 촉진하며, 이해관계자들 사이에 상호 이해와 합의를 이루는 것이 중요하다.





# 주요 메시지

## ATT, TABST, LABST 삭제를 위한 노력

다음 주요 메시지는 지난 10 여년간 이 세가지 시험법 중지를 위해 노력해온 전문가 및 기관들의 작업을 기반으로 작성했다. 이와 관련된 EDQM, EFPIA 및 EPAA의 노력에 고마움을 전한다.

1. 이들 시험법은 약물 품질관리나 환자, 동물의 안전에 도움이 되지 않는다.
2. 이들 시험법은 생물학적 제제의 안전성을 위한 생산공정과 QC가 제대로 확립되지 않았던 1900년대 초에 만들어진 오래된 것들이다.
3. 기존에 ATT는 디프테리아 혈청에서 폐놀 유래 방부제를 식별하기 위해 쥐를 대상으로 한 실험을 목적으로 만들어졌다. 이어서 기니피그 실험이 항혈청 제제에서 파상풍 독소의 식별여부를 위한 생물학적 지표로서 도입되었다.
4. 시간이 지나면서 ATT는 배치간 품질 차이를 줄이기 위해 제품 또는 공정 오염 물질을 감지하기 위한 안전 시험법으로 규정되어 왔다. 이 과정에서 이 시험법은 실패 결과를 피하기 위해 수차례에 걸친 변경 과정을 거쳤다. 그 결과 이 시험법에 대한 기존의 목적과 한계는 잊혀지고 그 사용 범위는 원래 의도한 목적을 넘어서까지 확장되었다.
5. 이 세가지 시험법이 기존의 목적 외에 유해한 배치 또는 부작용을 예측하거나 제어하는 데 유용하다는 증거는 없다. 오히려 동일한 배치에서 반복 실험해도 그 결과를 예측할 수 없거나 모순될 수도 있다는 증거가 상당하다.
6. 과거의 연구결과 다수를 검토해봐도 ATT, LABST, TABST는 신뢰할 만한 결론을 도출할 수 없다는 점이 드러났다. 시험결과가 가변적이고 재현 불가능하며 구체적이지 않기 때문이다.
7. 이들은 QC 시험에 대한 특이성(specificity), 재현성(reproducibility), 검출한계(detection limit)와 같은 국제 조율 회의(ICH) 검증 기준을 준수하지 않는다. 윤리적인 문제를 넘어서라도, 이 시험법이 현대에 만들어졌다면 표준 시험법으로서 검증될 수 있는 방법은 없었을 것이다.
8. 오염원 외에도 동물종, 균주, 체중과 같은 비특이적 요소에 의해서도 결과에 영향을 받는다.
9. 동일한 배치를 다른 실험실에서 실험해도 상당히 다른 실험 결과를 보인다. 실패한 시험은 실질적인 제품 품질 문제 또는 오염과의 상관 관계를 보이지 않았다. 또한 활성 성분(active ingredients) 자체 또는 그 제형 성분(formulation components)에 의해 야기된 반응을 잘못 해석하면 투여 농도가 사람에서 실제 사용하는 경우에 비해 비현실적으로 높기 때문에 위양성(false-positive) 결과를 초래할 수 있다.

## 오염물질 통제 (생물학적 제품에 한하여)

Schutte et al. *Biologicals*, 2017; O. Garbe, et al. *J. Pharm. Sci.*, 2014

다양한 유형의 오염 물질을 탐지하고 제어하기 위해 현재 사용할 수 있는 조치에는 다음이 포함된다.

- 프로세스 개발 및 검증과정 중 분해 프로파일을 조사하는 제품 특성분석을 강화.
- 현대적인 제품개발 과정에서 국제 표준에 따른 공정이해도 증진, 공정 중 제어, 제조공정 검증, 출하 테스트.
- 미생물 오염물질이나 잔류오염물질을 검출하는 검증된 시험(mass spectrometry, sterility test, bioburden), 발열물질 검출시험(MAT), 내독소 검출시험(BET/LAL 혹은 recombinant factor C) 등을 통해 오염원을 관리.
- 우수 의약품 제조 관리 기준(GMP)에 따라 제조.
- 배치 간 일관성을 검증하고 이전에 검증된 프로세스에 따라 특정 배치가 제조되었는지 확인하는 정규적인 QC 출하 테스트.

10. 본질적으로 믿을 수 없는 이들 실험법이 보이는 위양성(false-positive) 결과 때문에 배치 출하가 지연되면, 환자의 생명과 연관된 의약품의 전달이 늦어질 수 있다.
11. 인간 또는 동물용 백신과 관련하여 지난 수십 년 동안 실제 배치 안전 문제가 발생한 사례가 극히 소수에 달하는데<sup>12</sup>, 이 중 문제가 있는 배치들은 모두 이 세가지 시험과 무관하다.
  - 사례1: 2008년 인도의 홍역 백신 사망은 ATT 및 무균 실험을 모두 통과한 제품에서 발생.<sup>13</sup>
  - 사례2: 한 연구<sup>14</sup>에 따르면 네덜란드에서 백신 접종 후 수백 마리의 소가 죽은 사례가 있는데 그 이유는 사용된 소전염코기관염(infectious bovine rhinotracheitis, IBR) 백신이 소바이러스성설사(bovine viral diarrhea, BVD) 바이러스에 오염되었기 때문. IBR 백신은 유럽 약전의 출하 시험 규정을 준수하여 출시됨.
12. 현대 시대의 제약 제조업체는 품질 보증과 품질 관리(QA/QC) 시스템을 갖추고 있으며 오염 위험을 방지하기 위해 GMP 규칙을 따르고 있다. 약물 감시(pharmacovigilance) 시스템은 제품의 시판 후 안전성을 확고히 하는데 도움을 준다.
13. 현재 일부 규제 기관은 대부분의 제품군(class)에 대해 세가지 시험을 요구하지 않고 있다. 이는 품질 관리 측정 및 최신 분석 기술을 통해 제품 품질을 보장할 수 있음을 명확하게 인정하기 때문이다.
14. 유럽에서는 ATT가 삭제되고 미국에서는 이와 동일한 시험법인 일반안전시험법GST이 삭제된 이후에도 관련 제품의 안전성에 대한 우려는 커지지 않았다.
15. 제품의 안전성은 높이지 못하면서 수많은 동물들을 부당하게 이용하는 ATT, TABST, LABST에 대한 개정 요구가 높아지고 있다.

<sup>12</sup> AGAATI, 2002

<sup>13</sup> Times of India, 8/5/2008

<sup>14</sup> Falcone et al. 1999.

## 사례 연구

**1** 1993년 8월부터 1994년 9월까지 Paul-Ehrlich-Institute (PEI)와 백신 제조업체가 사람 및 동물용 백신의 이상독성부정시험 데이터를 후향적으로 분석했다(retrospective survey). 그 결과 최종배치에서 발견된 문제와 이상독성부정시험 결과 사이에 어떠한 연관성도 입증할 수 없었다. 또한 이상독성부정시험은 동물모델을 통한 예측 가치(predictive value)가 낮으며, 대상동물에 그 결과를 적용하는데도 의문을 던진다고 말한다.

**2** 2002년 면역 생물학 동물대체시험 자문 그룹(Advisory Group on Alternatives to Animal Testing in Immunobiologicals, AGAATI)이 Biologicals에 개재 한 논문 “The Target Animal Safety Test-Is it Still Relevant? (대상 동물 안전성시험 - 여전히 연관성이 있는가?)”에서는 1997년부터 1999년까지 14개 제조업체의 데이터를 수집하여 조사했다. 총 11,386개의 배치에 대한 대상동물배치안전시험에서 215개는 재시험 후 통과했으며 7개는 실패했다. 유럽 공식 의약품 관리 실험실(European Official Medicinal Control Laboratories) 중 30%만 데이터를 제공했고 제조업체의 데이터는 완성되지 않았지만, 대상동물배치안전시험이 동물용 백신의 안전성에 기여하지 않으며 따라서 일상적인(routine) 배치 시험으로 요구되지 않아야 한다는 것을 명백하게 명시한다.

## 사례 연구

**3** VICH Outreach Forum은 일본에서 대상동물배치안전시험 면제를 위한 GL50 및 GL55 시행 안내 교육 자료를 제공한다. GL55는 2018년에 시행되었으며 제품 생산 시 시드 로트 시스템이 있고 10 회 연속 배치에 대해 이 시험법을 성공적으로 통과한 기존 데이터가 있는 동물용 생백신(live vaccine)에 적용할 수 있다.

일본의 제조업체는 가장 최근의 10개 배치에 대해 다음 정보를 제출해야 한다.

- 제조 기록
- 배치 출하 시험 데이터
- 자료가 있는 경우 결함이 있는 배치에 대한 정보
- Dossier 개정 기록
- 제시된 데이터를 사용하여 TABST 면제에 대한 합리적 이유 설명
- 약물 감시 데이터를 포함한 전반적인 안전 평가

## 앞으로 나아가야 할 방향

이 로드맵은 백신에 대한 규제환경이 전세계적으로 다양하고 분열되어 있어, 이를 조화시키려면 더 큰 노력이 필요하다는 점을 강조한다. 백신 규제가 전세계적으로 조화롭지 못하다는 점은 비용과 복잡성 측면에서 제조업체에 실질적인 부담으로 이어지며 이상독성부정시험, 대상동물배치안전시험, 실험동물배치안전시험법에 대한 삭제 개정을 어렵게 만든다.

이 로드맵은 2019 HSI 심포지엄에 참석한 모든 참가자들의 합의로 나온 결과물이다. 이들 모두와 함께 전 세계적으로 이상독성부정시험, 대상동물배치안전시험, 실험동물배치안전시험법 중지를 위해 취해야 할 전략에 대한 비전을 공유하고 있다. 여기에는 소통, 상호 이해 및 정보 공유가 포함된다.

심포지엄 참가자들은 이 전략으로 국제적인 규제 조화를 이루기 위한 노력에 함께 할 것을 약속했으며 여기에는 지금 관련 된 이해당사자들 뿐만 아니라 새로운 기관 또는 담당자들과의 지속적인 소통의 중요성도 포함된다. 새로운 이해당사자들의 예시로는 다음 기관을 포함한다: 아프리카 백신 규제 포럼-AVAREF; 아프리카 연합 범아프리카 동물용 백신 센터-AU-PANVAC; 개발도상국 백신 생산 네트워크-DCVMN 및 국가 별 약전 위원회와 규제 기관.

또한 외부 데이터와 사례 연구를 통해 주요 메시지를 계속해서 전달하기 위한 노력이 이어져야 할 것이다.

여기서 HSI는 필요한 과정을 촉진하기 위해 각 상황에 맞는 목표 설정 등에 도움을 주며 아시아(중국, 일본, 한국, 인도네시아 등)와 남미(브라질, 아르헨티나 등) 지역의 이해관계자와도 소통을 지속할 계획이다.

본 프로젝트 진행사항 업데이트를 볼 수 있는 웹사이트 (영문): [afsacollaboration.org](http://afsacollaboration.org)

## Key Publications

A 4R concept for the safety testing of immunobiologicals. *Dev. Biol. Stand.* 101. Cussler, K. (1999).

Abnormal toxicity - a relevant safety test under GLP- and GMP- conditions in the production of vaccines? *ALTEX* 11 (5). Duchow, K. & B. Kramer (1994).

Alternatives to animals in development and control of biological products for human and veterinary use. The role of the Ph. Eur.. *Dev. Biol. Stand.* 101. Artiges, A. (1999).

Alternatives to Animal Testing in the Production and Control of Vaccines: Present Practice and Perspectives. Bilthoven. Castle, P. (1993).

Alternatives to Animal Testing in the Quality Control of Immunobiologicals: Current Status and Future Prospects. Hendriksen, C.F.M. *ATLA* 22. (1994).

Animal experiments in the context of quality control of pharmaceuticals. *ALTEX* 21 (2). Sporer, G. (2004).

EDQM's 3R Activities in the Field of Quality Control of Vaccines. Milne, C. & K.H. Buchheit (2012). *Altex Proceedings* 1/12.

Elimination of abnormal toxicity test for sera and certain vaccines in the Ph. Eur.. *Vaccine* 15(10): 1047-1048. Schwanig M, Nagel M, Duchow K and Krämer B (1997).

Expert Committee on Biological Standardization, Fortieth Report. TRS, Vol. 904. WHO, Geneva. World Health Organization (2002).

Global harmonization of vaccine testing requirements: Making elimination of ATT and TABST a concrete global achievement. Viviani et al. *Biologicals* (2019).

Historical Data Analyses and Scientific Knowledge Suggest Complete Removal of the Abnormal Toxicity Test as a Quality Control Test.

Garbe, J.H.O., (2014). *J. Pharm. Sci.* 103.5.

International Symposium on Regulatory Testing and Animal Welfare: Recommendations on Best Scientific Practices for Biologicals: Safety and Potency Evaluations. *ILAR J.* 43 (Suppl. 1). Cussler, K., J. Kulpa & J. Calver (2002).

Is the abnormal toxicity test still relevant for the safety of vaccines, sera and immunoglobulins? *ALTEX* 13 (1). Kraemer, B., M. Nagel, K. Duchow, M. Schwanig & K. Cussler (1996).

Is the test for abnormal toxicity, general safety or innocuity necessary for vaccines? *Vaccine* 14. Gupta, RK. (1996).

Modern science for better quality control of medicinal products "Towards global harmonization of 3Rs in biologicals": The report of an EPAA workshop. K. Schutte et al. *Biologicals* 48 (2017).

On developing a process for conducting extractable-leachable assessment of components used for storage of biopharmaceuticals. T. Reynolds, K. Mazzarella, E. Hoff, S. Gomez & S. Martin-Moe (2010).

Protein-excipient interactions: Mechanisms and biophysical characterization applied to protein formulation development. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 63. Kamerzell, T.J., R. Esfandiary, S.B. Joshi, C.R. Middaugh & D.B. Volkin (2011).

Reactive Impurities in Excipients: Profiling, Identification and Mitigation of Drug-Excipient Incompatibility. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 12. Wu Y., J. Levons, A. S. Narang, K. Raghavan & V.M. Rao (2011).

Reduction of animal use in human vaccine quality control: opportunities and problems. *Vaccine* 20. Metz, B., C. Hendriksen, W. Jiskoot & G. Kersten (2002).

Replacement, Reduction, Refinement (3Rs): Animal Welfare Progress in Ph. Eur. Monographs. *Pharmeuropa* 19 (3). Castle, P. (1997).

Three Rs achievements in vaccinology. *AATEX* 14 (Special Issue). Hendriksen, C. (2007).

US FDA, Revision to the General Safety Requirements for Biological Products. Feb. 26, 2003.

US FDA, Revocation of General Safety Test Regulations That Are Duplicative of Requirements in Biological License Applications. Aug. 22, 2014.

WHO activities towards the three Rs in the development and control of biological products. *Dev. Biol. Stand.* 86. Milstien, J, V. Grachev, A. Padilla & E. Griffiths (1996).

WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles. TRS, No. 961 (Annex 3). World Health Organization (2011).

COVER, CLOCKWISE FROM TOP: CASSIS/ADOBE STOCK, ANDRIANO\_CZ/ADOBE STOCK, FILIN174/ADOBE STOCK, JVISENTEN/ISTOCK.COM, PAGE 3: ARTFULLY79/ISTOCK.COM, PAGE 5: MASHUK/ISTOCK.COM, PAGE 6: NICOLAS/ISTOCK.COM, PAGE 7: METAMORWORKS/ADOBE STOCK, PAGE 11: SAP/ADOBE STOCK