

Глобальная гармонизация требований к испытаниям вакцин

План действий по отказу от испытаний
на аномальную токсичность (АТТ),
испытаний безопасности на целевых
животных (ТАВСТ) и испытаний
безопасности на лабораторных
животных (ЛАВСТ)



**HUMANE SOCIETY
INTERNATIONAL**

Предисловие

Humane Society International (HSI) с филиалами является ведущей силой в деле защиты животных. Общество руководит представительствами и программами в более чем 50 странах. Деятельность общества находит поддержку миллионов сторонников по всему миру. Мы работаем в сотрудничестве с научными, правительственными, корпоративными и другими заинтересованными организациями, внося изменения в нормативную базу научной деятельности, преследуя цели замены устаревших испытаний на животных подходами 21-го века, которые характеризуются большей эффективностью, предиктивностью и этичностью.

HSI вместе с лидерами в корпоративном и благотворительном секторах учредили Сотрудничество по оценке безопасности без использования животных (AFSA), чтобы возглавить глобальный межотраслевой переход к современным, основанным на целевых видах методам оценки безопасности лекарственных средств для лучшей защиты людей и нашей планеты, а также ускорения замены испытаний на животных. В рамках AFSA при поддержке Фонда Билла и Мелинды Гейтс, Lush Cosmetics и других заинтересованных сторон, реализуется процесс, направленный на содействие глобальному согласованию правил в отношении вакцин с целью упразднения или замены устаревших методов на основе использования животных, начиная с испытаний на аномальную токсичность, испытаний на безопасность на целевых животных и аналогичных испытаний.



HUMANE SOCIETY
INTERNATIONAL

hsi.org



afsacollaboration.org

Международное общество защиты животных (HSI)
1255 23rd St NW, Suite 450, Washington, DC 20037

© Humane Society International 2020

Принятые сокращения

AFSA	Animal Free Safety Assessment Collaboration (Сотрудничество по оценке безопасности без использования животных)	HSI	Humane Society International
ATT	Abnormal Toxicity Test (испытание на аномальную токсичность)	IBR	Infectious Bovine Rhinotracheitis Vaccine (вакцина против инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота)
AU-PANVAC	Pan African Veterinary Vaccine Center of the African Union (Панафриканский центр ветеринарных вакцин Африканского союза)	ICH	International Conference on Harmonization (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для медицинского применения)
AVAREF	African Vaccine Regulatory Forum (Африканский форум по регулированию вакцин)	LABST	Laboratory Animal Batch Safety Test (испытание безопасности на лабораторных животных)
BET	Bacterial Endotoxin Test (Бактериальные эндотоксины)	LAL	Limulus Amebocyte Lysate (реакция с лизатом амёбоцитов мечехвоста)
BVD	Bovine Viral Diarrhea Virus (вирус вирусной диареи крупного рогатого скота)	MAT	Monocyte Activation Test (Тест активации моноцитов)
CFR	United States Code of Federal Regulation (Свод федеральных правил США)	NRA	National Regulatory Authority (государственный регуляторный орган)
DCVMN	Developing Countries Vaccine Manufacturers Network (Сеть производителей вакцин в развивающихся странах)	OIE	World Organization for Animal Health (Всемирная организация здравоохранения животных)
ECBS	Expert Committee on Biological Standardization (Экспертная комиссия ВОЗ по стандартизации биологических препаратов)	OMCL	Official Medicines Control Laboratory (официальная лаборатория по контролю лекарственных средств)
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines (Европейский директорат по качеству лекарственных средств)	PEI	Институт им. Пауля Эрлиха, Германия
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (Европейская федерация фармацевтической промышленности и ассоциаций)	Ph. Eur.	European Pharmacopoeia (Европейская фармакопейная)
EPAA	European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing (Европейское партнерство по альтернативным подходам к испытаниям на животных)	QA	Quality Assurance (обеспечение качества)
FDA	USA Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США)	QC	Quality Control (контроль качества)
GMP	Good Manufacturing Practice (Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств)	TABST	Target Animal Batch Safety Test (испытание безопасности на целевых видах животных)
GST	General Safety Test (испытание на аномальную токсичность, США)	TRS	WHO Technical Report Series (Серия технических докладов ВОЗ)
		USDA	United States Department of Agriculture (Министерство сельского хозяйства США)
		VICH	International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для ветеринарного применения)
		ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения

Введение

В этом плане действий описаны шаги, которые могут облегчить отказ от испытаний на аномальную токсичность (АТТ),¹ испытаний безопасности на целевых животных (TABST) и испытаний безопасности на лабораторных животных (LABST) из глобальных правил и фармакопей в отношении испытаний вакцин для человека и животных.

С учетом проделанной к настоящему времени в этой области работы, план действий имеет цель содействовать созданию более согласованной нормативной среды, признающей альтернативные методы и содействующей их внедрению.

Настоящий документ был рассмотрен и одобрен экспертами и представителями Аргентины, Бразилии, Европы, Индии, КНР, России, США и Южной Африки, которые приняли участие в симпозиуме, организованном Humane Society International (HSI) в марте 2019 года при спонсорской поддержке Lush.

Отчет об этом семинаре опубликован в журнале *Biologicals*.²

¹ В некоторых регионах или нормативно-правовых базах эти испытания называются «общим испытанием на безопасность» или «испытанием на безвредность».

² Viviani et al. 2019, *Biologicals*.



Мотивация и подход

Уже более 50 лет испытания АТТ, TABST и LABST являются во всем мире требуемыми испытаниями при выпуске вакцин и других биологических препаратов для людей и животных. Тем не менее, с 1995 года в ряде публикаций были затронуты присущие этим испытаниям ограничения, в том числе отсутствие специфичности и трудности, связанные с воспроизводимостью, что ставит под сомнение их научную обоснованность и нормативную ценность.³

В то же время, производство вакцин достигло значительных успехов благодаря введению строгого контроля за исходными материалами, разработке правил организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP), внедрению систем обеспечения и контроля качества (QA/QC), а также систем фармаконадзора. Вместе эти системы внесли большой вклад в создание среды, в которой упомянутые выше испытания безопасности можно считать устаревшими.

Дискуссии с участием многих заинтересованных сторон, которые возникли в ходе семинара 2015 года по гармонизации основ производства биологических препаратов («принцип 3R» — замена лабораторных животных в исследованиях, тестированиях и обучении, сокращение их число, и усовершенствование работы с ними), организованного Европейским

партнерством по альтернативным подходам к испытаниям на животных (ЕРАА), еще раз подчеркнули возможность изменений в направлении разрешения освобождение от проведения этих испытаний и их упразднения некоторыми регулирующими органами и международными организациями по стандартизации.

Однако некоторые факторы всё еще препятствуют полному отказу от таких испытаний. Среди них:

- отсутствие глобальной координации действий;
- отсутствие гармонизации в регулировании (что может привести к локальным повторным испытаниям, как правило, с немного отличающимися местными предпочтительными методами);
- недостаточное знание новых подходов или технологий в некоторых регионах;
- неадекватная связь между производителями и регулирующими органами; а также
- несбалансированная система стимулов/защиты от рисков для производителей.

Смягчение некоторых из этих факторов явилось бы фундаментальным шагом на пути к глобальному отказу от этих испытаний — результату, который бы спасал жизни тысяч животных каждый

год, обеспечивая при этом более быструю и потенциально более надежную доступность вакцин во всем мире.

Такова была перспектива на которой обоснован организованный HSI симпозиум состоявшийся в Марте 2019г. HSI в марте 2019 г., в результате которого был достигнут консенсус в отношении двустороннего подхода, предполагающего как прагматизм, так и инклюзивность:

1. прагматизм, потому что основы для отказа от испытаний АТТ, TABST и LABST ясны и убедительны, поэтому возникает вопрос о том, как закрепить эти выводы, принять решения относительно последующих шагов и взять на себя ответственность за дальнейшие действия по закреплению отказа этих испытаний;
2. инклюзивность, потому что для обеспечения отказа от этих испытаний в странах помимо Европы и США, заинтересованные стороны должны быть вовлечены в процесс, чтобы их мнения, опыты, и связанные с безопасностью опасения были известны и рассматривались конструктивно.

Программа действий, которую мы представляем в этом документе, была согласована на этом симпозиуме.

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

Ситуация с испытаниями на Аномальную Токсичность

Процесс исключения испытаний на аномальную токсичность (АТТ) из Европейской фармакопеи начался в 1997 году с принятия решения об исключении этих испытаний из списка обязательных для выпуска на рынок вакцин для человека и животных. Тем не менее, ссылки на испытания сохранялись в некоторых монографиях в разделе «Производство» до 2017 года, когда Европейский директорат по качеству лекарственных средств (EDQM) предпринял шаги для обеспечения его полного исключения с отменой ссылок на испытания с 2019 года.

В США нормативные акты, предписывающие использовать эквивалентные АТТ «общие испытания на аномальную токсичность» (GST), были отменены в 2015 году, когда Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) официально заявило, что «требования GST больше не нужны или непригодны для обеспечения безопасности, чистоты и эффективности лицензированных биологических продуктов»⁴ Для лицензированной продукции, если требование GST является частью биологической лицензии, производитель, желающий прекратить проведение GST, должен представить дополнение к своему лицензионному соглашению с информацией об изменении в соответствии со ст. 610.12 Свода 21 федеральных правил США. После рассмотрения представленной документации, FDA может одобрить запрошенное изменение.

В ноябре 2018 г. Экспертная комиссия ВОЗ по стандартизации биологических препаратов (ECBS)⁵ приняла историческое решение прекратить «включение теста на безвредность во все будущие Рекомендации ВОЗ, Руководства и указания в отношении биологических продуктов, публикуемые в Серии технических докладов (TRS), и [комиссия] рекомендует включить в её доклад четкое указание на то, что требования применения этого испытания в ранее опубликованных докладах ВОЗ следует считать недействительным»⁶

Несмотря на этот многообещающий импульс, испытание АТТ остается привычным требованием на ряде крупных рынков, включая Китай, Японию, Мексику и Россию. На других рынках, например, в Индии, рассматривается возможность освобождения от проведения этого испытания после согласования с государственным регулирующим органом.

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

⁵ https://www.who.int/biologicals/expert_committee/POST_ECBS_2018_Polio_Web_9_Nov_2018.pdf?ua=1

⁶ Основные итоги совещания заседания Экспертной комиссии ВОЗ по стандартизации биологических препаратов, проходившего с 29 октября по 2 ноября 2018 года: http://www.who.int/biologicals/expert_committee/ECBS_Executive_Summary_final_20_NOV_2018.IK.pdf

Ситуация с испытаниями Безопасности на Целевых видах и Лабораторных животных

Международным сотрудничеством по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для животных (VICH)⁷ недавно были доработаны две директивы. Они вступили в силу в мае 2018 года:

1. *Пересмотренная Директива GL50 «О гармонизации критериев для освобождения от проведения испытания безопасности на целевых видах животных для инактивированных вакцин ветеринарного назначения».*
2. *Новая Директива GL55 «О гармонизации критериев для освобождения от проведения испытания безопасности на целевых видах животных для живых вакцин ветеринарного назначения».*

В 2012 году TABST был удален из монографий по Европейской фармакопее для всех ветеринарных вакцин, кроме трех: вакцины против актинобациллезной плевропневмонии свиней, вакцины против прогрессивного атрофического ринита свиней и противостолбнячной вакцины ветеринарного назначения. Для этих трех случаев испытание переименовано в «испытание на остаточную токсичность».

В 2017 году Министерство сельского хозяйства США (USDA) переиздало в новой редакции свой Меморандум о ветеринарии № 800.116 включив ссылки на директивы VICH GL50 и GL55, заявив, что министерство «рассмотрит вопрос об упразднении испытаний на целевых животных для определенных продуктов с документированной историей приемлемых результатов испытаний на безопасность и контролируемым производственным процессом, обеспечивающими однородность и стерильность от партии к партии».

Япония уже внедрила директивы VICH GL50 и GL55, и власти с готовностью предоставляют права на отказ в соответствии с рекомендациями VICH.

С 2018 года Всемирная организация здравоохранения животных (OIE) упоминает в двух главах своего «Наземного руководства» директивы GL50 и GL55 об упразднении испытаний: «Многие регулирующие органы не требуют испытаний на безопасность при выпуске каждой партии или серии с использованием системы посевных материалов. Другие регулирующие органы могут разрешить освобождение от проведения испытаний безопасности на целевых видах животных в соответствии с директивами GL50 и 55».⁸

Во многих странах испытание LABST для ветеринарных вакцин всё еще обязательно. VICH разработало проект директивы GL59 «О гармонизации критериев для освобождения от проведения испытаний безопасности на лабораторных животных для вакцин ветеринарного назначения»,⁹ аналогичную директиве для TABST, которая позволит предоставление освобождений от проведения испытаний. Как и в случае с TABST, ретроспективный анализ данных о LABST¹⁰ показал, что испытания нерелевантны и не позволяют обнаруживать проблемные партии. В Европе испытания LABST были удалены из монографий Европейской фармакопее для ветеринарных вакцин в 1997 году.¹¹

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

⁸ Руководство OIE по диагностическим тестам и вакцинам для наземных животных, 2018 — глава 3.7.2. Минимальные требования к производству и контролю качества вакцин: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.7.02_MANU_SITES_VACCINE_PROD_CONTROL.pdf

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

¹⁰ Duchow et al (1996). Abnormal Toxicity: A Study in the Relevance of the Requirement V.2.1.5 of the German Pharmacopoeia for Vaccines, Immunoserum and Immunoglobulins. [Аномальная токсичность. Исследование на значимость требования V.2.1.5 Немецкой фармакопее для вакцин, иммуносывороток и иммуноглобулинов]. Министерство исследований и технологий Германии. Проект № 0310624, заключительный отчет. Ланген, Германия: Институт им. Пауля Эрлиха. German Ministry of Research and Technology. Project No. 0310624, Final Report. Langen, Germany: Paul-Ehrlich-Institut

¹¹ Schwanic M, Nagel M, Duchow K and Krämer B (1997). Elimination of abnormal toxicity test for sera and certain vaccines in the Ph. Eur. [Упразднение испытаний на аномальную токсичность для сывороток и некоторых вакцин в Европейской фармакопее]. Vaccine 15(10): 1047-1048.

Стратегия

Как было решено в ходе симпозиума HSI в 2019 году, стратегия направлена на расширение взаимодействия с заинтересованными сторонами и свободное распространение информации с целью создания постоянно расширяющегося международного диалога, в котором могут быть обозначены, обсуждены и преодолены все проблемы и сомнения.

Деятельность HSI будет основываться на рекомендациях, изложенных в прошлых работах EPAA и EFPIA, с привлечением широкого круга других важных учреждений и заинтересованных сторон во всем мире.

С этой целью ключевые компоненты стратегии будут следующими:

1. Предоставление заинтересованным и вовлеченным сторонам:

- ключевых тезисы для использования и распространения;
- ключевых публикаций и доступа к тематическим исследованиям и ведущим экспертам.

2. Определение планов действий для конкретных стран и заинтересованных сторон, в том числе:

- анализ текущего состояния нормативной базы, требований и деятельности в конкретных странах;
- выявление соответствующих заинтересованных сторон и их ролей;
- создание возможностей для обсуждения испытаний, создания надлежащего климата для информирования и поддержки принимающих решения лиц в реализации изменений.

Последующие мероприятия будут определены для каждой из стран, принимавших участие на симпозиуме в марте 2019 года путем разработки индивидуальных стратегий и планов действий. Будут проведены дополнительные информационно-разъяснительные мероприятия для вовлечения ключевых заинтересованных сторон в Азии, Африке, Центральной и Южной Америке.

Реализация стратегий для конкретных стран получит поддержку со стороны HSI, которое возьмет на себя ответственность за создание возможностей для дискуссий, содействие диалогу и обеспечение взаимопонимания и согласия между участниками.

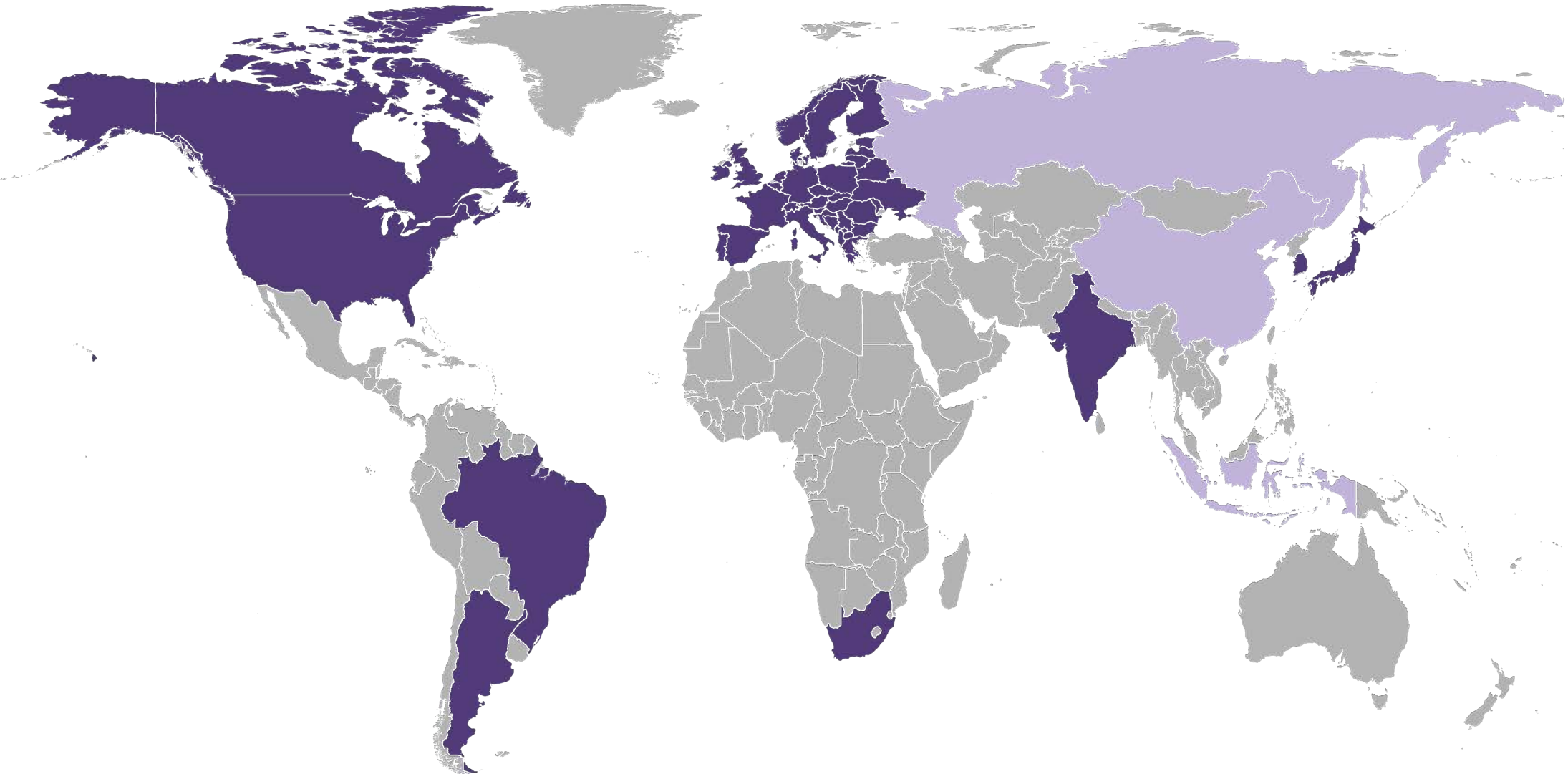




Страны, где HSI поддерживает активные связи и мероприятия.



Страны, в которых HSI инициировало взаимодействие с заинтересованными сторонами.



Ключевые тезисы

В поддержку отказа от испытаний АТТ, TABST и LABST

Приведенные ниже тезисы основаны на результатах работы экспертов и организаций-сторонников для отказа от этих испытаний в течение последнего десятилетия. Мы хотим поблагодарить EDQM, EFPIA и EPAA за их вклад в этом контексте.

1. Эти испытания не повышают эффективность в контексте контроля качества лекарственных средств или обеспечения безопасности пациентов или животных.
2. Эти испытания имеют долгую историю, начинающуюся с разработки общих испытаний на безопасность (GST) в начале 1900-х годов, когда еще не было установленных процессов производства и контроля качества биологических продуктов.
3. Первоначально АТТ было внедрено в качестве испытания на мышах с целью выявления фенольных консервантов в противодифтерийной сыворотке. Затем в качестве биологического индикатора присутствия столбнячного токсина в препаратах антисывороток ввели испытания на морских свинках.
4. Со временем АТТ было включено в ряд правил в качестве испытания на безопасность, предназначенного для выявления загрязнений в продуктах и технологических процессах во избежание различий в качестве между партиями. В этом случае для предотвращения полной отбраковки часто требовались существенные модификации. В результате первоначальное назначение и ограничения испытаний были забыты, и их использование вышло далеко за пределы первоначального объема.
5. Помимо первоначальной цели этих испытаний нет никаких доказательств того, что АТТ, TABST или LABST полезны в прогнозировании или выявлении и ликвидации опасных партий продукции или неблагоприятных событий; напротив, существуют убедительные доказательства того, что результаты испытаний могут быть непредсказуемыми и противоречивыми в пределах одной партии.
6. Многочисленные обзоры исторических результатов испытаний показали, что нельзя сделать надежных выводов на основании испытаний АТТ, TABST или LABST, ввиду их вариабельности, невоспроизводимости и неспецифичности.
7. Эти испытания не соответствуют критериям валидации Международной конференции по гармонизации (ICH), предъявляемым к испытаниям в рамках контроля качества, то есть критериям специфичности, воспроизводимости и предела обнаружения. Если не учитывать этический аспект, в настоящее время нет способа, которым они могли бы быть валидированы.
8. Помимо загрязняющих веществ существуют неспецифические по своей природе факторы, которые могут влиять на результаты испытаний, например, особенности видов животных, штаммов или масса тела.
9. Известно, что испытания идентичных партий в разных лабораториях в разное время давали существенно различающиеся результаты. Непройдённые испытания

Контроль загрязняющих веществ

(конкретно для биологических продуктов)

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

Меры, доступные в настоящее время для обнаружения и контроля различных загрязняющих веществ, включают следующие:

- расширенная характеристика продукта в процессе разработки и валидации, когда исследуются профили деградации;
- глубокое понимание производственного процесса, контроль на этапах производства, валидация производственного процесса и производственные испытания в соответствии с международными стандартами, как часть современной разработки продукта;
- контроль загрязнения с помощью ряда валидированных и специальных тестов, которые направлены на обнаружение микробиологических или остаточных загрязнений (масс-спектрометрия, испытание на стерильность, биоагрузка), пирогенов (MAT) и эндотоксинов (BET/LAL или рекомбинантный фактор C);
- производство в соответствии с правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств;
- регулярные производственные испытания в рамках контроля качества для проверки согласованности между партиями и подтверждения изготовления определенной партии в соответствии с ранее подтвержденным процессом.

никогда не показывали корреляцию с действительной проблемой качества продукта и/или загрязнением. Кроме того, неправильное толкование реакций, вызванных самими активными ингредиентами или компонентами их состава, может привести к ложноположительным результатам, поскольку вводимые концентрации нереально высоки по сравнению с применяемыми к человеку.

10. Из-за присущей им ненадежности могут возникнуть ложноположительные результаты, что приведет к задержкам в выпуске партии и, следовательно, к задержке доступа пациентов к жизненно важным лекарствам.
11. В последние десятилетия в очень немногих случаях, когда возникали проблемы с безопасностью партий вакцин для человека или животных¹², все эти партии успешно проходили испытания АТТ, TABST или LABST. Например:
 - смерть от вакцинации против кори в Индии в 2008 году была вызвана продуктами, которые успешно прошли испытания АТТ, а также испытание на стерильность;¹³
 - ученые¹⁴ сообщили о гибели сотен голов крупного рогатого скота после вакцинации в Нидерландах, поскольку использованная вакцина против инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота была заражена вирусом вирусной диареи крупного рогатого скота. Вакцина против инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота была протестирована в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи, прошла промышленные испытания и была выпущена.
12. Современные производители фармацевтической продукции обладают надлежащими технологиями обеспечения и контроля качества и соблюдают требования правил GMP, что в совокупности предотвращает любой риск загрязнения. Существование устоявшейся системы фармаконадзора является еще одной гарантией безопасности благодаря послепродажному контролю.
13. В настоящее время некоторые регулирующие органы больше не требуют проведения испытаний АТТ, TABST или LABST для большинства классов продуктов, косвенно (или явно) признавая, что должное качество продукта может быть обеспечено с помощью мер контроля качества и современных методов анализа.
14. После упразднения АТТ в Европе и его аналога, GST в США, не было никаких проблем, связанных с продуктами, которые больше не подвергались испытаниям на животных с применением этих процедур.
15. Текущие требования к АТТ приводят к необоснованному использованию значительного количества животных с незначительным повышением безопасности продукта.

¹² AGAATI, 2002

¹³ Times of India, 8/5/2008

¹⁴ Falcone et al. 1999.



Конкретные примеры

1 Ретроспективный сбор и статистический анализ данных об использовании АТТ для проверки вакцин для человека и животных проводились Институтом им. Пауля Эрлиха и производителями вакцин в период с августа 1993 года по сентябрь 1994 года. Исследователи пришли к выводу, что было невозможно продемонстрировать какую-либо корреляцию между выявленными дефектными конечными партиями и отклонениями в результатах АТТ, и что АТТ продемонстрировало небольшую прогностическую ценность при рассмотрении выбранной модели на животных и сомнительную переносимость результатов на целевые виды.

2 В публикации «Испытания на целевых животных – всё еще актуальны?» Консультативной группы по альтернативам испытаниям иммунобиологических лекарственных средств на животных (AGAATI) в журнале *Biologicals* за 2002 год представлены данные по 14 производителям за период с 1997 по 1999 год. Всего испытанию TABST были подвергнуты 11 386 партий, из которых 215 прошли проверку после повторного испытания, а 7 не прошли. Хотя данные были получены только от 30 % европейских официальных лабораторий по контролю лекарственных средств, а данные производителей не были полными, они четко указывают на то, что испытание TABST не способствует безопасности ветеринарных вакцин и, следовательно, не должно быть в списке обязательных испытаний.

Конкретные примеры

З В рамках информационно-разъяснительного форума VICH были предоставлены методические материалы по внедрению положений директив GL50 и GL55 с целью освобождения от проведения TABST в Японии. Директива GL55 была внедрена в 2018 году и касается живых вакцин ветеринарного назначения, при производстве которых применяется система посевных материалов и имеются данные, подтверждающие успешное прохождение TABST десятью последовательными партиями продукции.

В Японии производители обязаны предоставлять по последним 10 партиям продукции следующие сведения:

- производственные записи,
- данные по испытаниям при серийном выпуске,
- информацию о дефектных партиях (если имеется),
- историю внесения изменений в досье,
- рациональное объяснение освобождения от проведения TABST с использованием представленных данных, а также
- общую оценку безопасности, включая данные фармаконадзора

Взгляд в будущее

В настоящем плане действий подчеркивается разнообразие и фрагментированность нормативных баз для испытаний вакцин и необходимость активизации усилий по обеспечению глобального согласования. Отсутствие в настоящее время согласованности налагает весьма реальное бремя на производителей с точки зрения затрат и сложности, а также добавляет весомое дополнительное измерение к проблеме упразднения АТТ, TABST и LABST.

Вместе с сопутствующими мероприятиями этот план действий является результатом согласия всех участников симпозиума HSI 2019 года и выражает консенсус, достигнутый в отношении общего видения краеугольных камней, которые и должны лечь в основу стратегии достижения упразднения АТТ, TABST и LABST в мире, — диалога, взаимопонимания и информации.

Участники симпозиума согласились с глобальным продвижением этой стратегии и стремятся привлечь к работе как новых, так и существующих заинтересованных участников, используя собственные связи (например, Африканский форум по регулированию вакцин — AVAREF, Panaфриканский центр ветеринарных вакцин Африканского союза — AU-PANVAC, Сеть производителей вакцин в развивающихся странах — DCVMN, а также фармакопейные комитеты и/или регулирующие органы в конкретных странах), а также подкреплять основные тезисы с использованием внешних данных и конкретных примеров.

HSI выступило с предложением взять на себя ведущую роль в содействии этому процессу, включая помощь в определении целенаправленных действий для каждого участника или организации. В то же время HSI продолжит свою деятельность по привлечению заинтересованных сторон в Азии (Индонезия, Китай, Южная Корея, Япония и т. д.) и в Южной Америке (Аргентина, Бразилия и т. д.), чтобы больше узнать о местных правилах, ожиданиях и обязательствах по упразднению устаревших испытаний на животных.

Следите за нашими успехами на веб-сайте:
afsacollaboration.org

Основные публикации

A 4R concept for the safety testing of immunobiologicals [Концепция 4R в проверке безопасности иммунобиологических препаратов]. *Dev. Biol. Stand.* 101. Cussler K. — 1999.

Abnormal toxicity - a relevant safety test under GLP- and GMP- conditions in the production of vaccines? [Аномальная токсичность — соответствующие испытания на безопасность в соответствии с надлежащей лабораторной практикой и правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств при производстве вакцин?] *ALTEX* 11(5). Duchow K., Kramer B. — 1994.

Alternatives to animals in development and control of biological products for human and veterinary use. The role of the Ph. Eur. [Альтернативы животным при разработке и контроле биопрепаратов для человека и животных. Роль Европейской фармакопеи]. *Dev. Biol. Stand.* 101. Artiges A. — 1999.

Alternatives to Animal Testing in the Production and Control of Vaccines: Present Practice and Perspectives [Альтернативы испытаниям на животных при производстве и контроле вакцин: современная практика и перспективы]. *Bilthoven. Castle P.* — 1993.

Alternatives to Animal Testing in the Quality Control of Immunobiologicals: Current Status and Future Prospects [Альтернативы испытаниям на животных при контроле качества иммунобиологических препаратов: текущее состояние и перспективы]. *Hendriksen, C.F.M. ATLA* 22. — 1994.

Animal experiments in the context of quality control of pharmaceuticals [Эксперименты на животных в контексте контроля качества лекарственных средств]. *ALTEX* 21(2). Sponer G. — 2004.

EDQM's 3R Activities in the Field of Quality Control of Vaccines [Деятельность EDQM в части «принципа 3R» (замещение, сокращение, усовершенствование) в области контроля качества вакцин]. *Milne C., Buchheit K. H.* — 2012. *Altex Proceedings* 1/12.

Elimination of abnormal toxicity test for sera and certain vaccines in the Ph. Eur. [Альтернативы животным при разработке и контроле биопрепаратов для человека и животных. Роль Европейской фармакопеи]. *Vaccine* 15(10): 1047–1048. Schwanig M., Nagel M., Duchow K., Krämer B. — 1997.

Expert Committee on Biological Standardization, Fortieth Report [Экспертная комиссия ВОЗ по стандартизации биологических препаратов. Доклад № 40]. *TRS, том. 904, ВОЗ, Женева, Всемирная организация здравоохранения.* — 2002.

Global harmonization of vaccine testing requirements: Making elimination of ATT and TABST a concrete global achievement [Глобальная гармонизация требований к испытаниям вакцин: превращение упразднения ATT и TABST в конкретное глобальное достижение]. *Viviani et al, Biologicals.* — 2019.

Historical Data Analyses and Scientific Knowledge Suggest Complete Removal of the Abnormal Toxicity Test as a Quality Control Test [Анализ исторических данных и научные знания указывают на целесообразность полного упразднения испытаний на аномальную токсичность в качестве контроля качества]. *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 [Международный симпозиум по нормативным испытаниям и благополучию животных: рекомендации по наилучшей научной практике для биологических препаратов. Оценка безопасности и эффективности]. *ILAR J.*, 43 (прил. 1). Cussler K., Kulpa J., Calver J. — 2002.

Is the abnormal toxicity test still relevant for the safety of vaccines, sera and immunoglobulins? [Актуально ли еще испытание на аномальную токсичность для обеспечения безопасности

вакцин, сывороток и иммуноглобулинов?] *ALTEX* 13(1). Kraemer B., Nagel M., Duchow K., Schwanig M., Cussler K. — 1996.

Is the test for abnormal toxicity, general safety or innocuity necessary for vaccines? [Необходимо ли испытание на аномальную токсичность, общую безопасность или безвредность для вакцин?] *Vaccine* 14. Gupta R.K. — 1996.

Modern science for better quality control of medicinal products "Towards global harmonization of 3Rs in biologicals": The report of an EPAA workshop [Современная наука — для лучшего контроля качества лекарственных средств. «На пути к глобальной гармонизации 3R в биологических препаратах». отчет о семинаре EPAA]. *Schutte K. et al. Biologicals* 48. — 2017.

On developing a process for conducting extractable–leachable assessment of components used for storage of biopharmaceuticals [О разработке процесса проведения оценки на экстрагируемость–выщелачивание компонентов, используемых для хранения биофармацевтических препаратов]. *Reynolds T., Mazzarella K., Hoff E., Gomez S., Martin-Moe S.* — 2010.

Protein–excipient interactions: Mechanisms and biophysical characterization applied to protein formulation development [Белок–эксципиентные взаимодействия: механизмы и биофизическая характеристика, применяемые в разработке белковых рецептур]. *Adv. Drug Deliver*, ред. 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 [Реактивные примеси в эксципиентах: профилирование, идентификация и снижение уровня лекарственной несовместимости]. *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 [Сокращение использования животных при контроле качества вакцин для человека: возможности и проблемы]. *Vaccine* 20. *Metz B., C. Hendriksen, W. Jiskoot, G. Kersten.* — 2002.

Replacement, Reduction, Refinement (3Rs): Animal Welfare Progress in Ph. Eur. Monographs [Принцип «3R»: прогресс в защите животных в монографиях Европейской фармакопеи]. *Pharmeuropa* 19(3). *Castle P.* — 1997.

Three Rs achievements in vaccinology [Достижения в контексте принципа «3R» в вакцинологии]. *AATEX* 14 (специальный выпуск). *Hendriksen C.* — 2007.

US FDA, Revision to the General Safety Requirements for Biological Products [Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Пересмотр общих требований безопасности для биологических продуктов]. 26 февраля 2003 г.

US FDA, Revocation of General Safety Test Regulations That Are Duplicative of Requirements in Biological License Applications [Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Отмена общих правил испытаний на безопасность, которые дублируют требования при подаче заявок на получение разрешений на маркетинг биологических лекарственных средств]. 22 августа 2014 г.

WHO activities towards the three Rs in the development and control of biological products [Деятельность ВОЗ в контексте принципа «3R» в области разработки и контроля биологических продуктов]. *Dev. Biol. Stand.* 86. *Milstien J., V. Grachev, A. Padilla, E. Griffiths.* — 1996.

WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles [Правила ВОЗ в сфере организации производства и контроля качества лекарственных средств: основные принципы]. *TRS, № 961 (прил. 3). Всемирная организация здравоохранения.* — 2011.

ТИТУЛЬНАЯ СТРАНИЦА, ПО ЧАСОВОЙ СТРЕЛКЕ ОТ ВЕРХА: CASSIS/ADOBE STOCK, ANDRIANO_CZ/ADOBE STOCK, FILIN174/ADOBE STOCK, JVISENTEN/ISTOCK.COM, СТРАНИЦА 3: ARTFULLY79/ISTOCK.COM, СТРАНИЦА 5: MASHUK/ISTOCK.COM, СТРАНИЦА 6: NICOLAS/ISTOCK.COM, СТРАНИЦА 7: METAMORWORKS/ADOBE STOCK, СТРАНИЦА 11: SAP/ADOBE STOCK