

- 生物学的製剤基準とワクチンの品質管理
 - これは 10 月 20 日 WG 会議で決定した 3 番目のテーマ名と同じであるが、話の進め方について提案があった。
 - ワクチン品質基準の調和
 - 新しく提案されたテーマ。各国で規格試験法が異なると、試験の重複が必要で、迅速な供給に対応できないこともあること、感染研も世界に向けてこの場で将来のワクチンの品質管理の在り方を提案してはどうかとの意見が出された。
- 会議を聞きに来てくれた方々が頭の中に日米欧のワクチンの承認、ロットリリースに関する現状とそこにある問題点を整理できるようにしたほうがよいという意見が出された。
 - せっかくこういう機会が設けられたのだから、ある程度は、業界団体としての希望的将来像を提案してもいいという意見も出された。
 - 進行役を加藤から、EFPIA Japan の適当な方に代わるか、副進行役になって EFPIA Japan の望む様に議論を誘導してはという案も出されたが、その必要は無いことになった。
 - 進行役の加藤から、ラウンドテーブルに参加される池田さんに、多少他より多くご発言の機会を与える程度で調整することになった。
 - 結論として、提案(ア)と(イ)は当初案から変更無いのでこのまま承認されたが、(ウ)の扱いについては、加藤と池田さんの宿題事項になった。

(3) 会議進行手順について

会議時間の関係で、国際会議の進行手順は次回の WG 会議に持ち越し、本日は会議当日までの進行手順の確認を行った。

次回の会議

12 月 26 日 10:00-12:00 感染研 戸山庁舎 共用第 3 会議室で行う。

受付状況：2 月 12 日の受付初日の段階で、18 名であった。

以上

【資料3】

研究会議準備打ち合わせ WG 会議

開催日：12月26日 10:00-11:50

場 所：国立感染症研究所 戸山庁舎 共用第3会議室

出席者：MSD 杉山(PhRMA)、GSK 長谷川(EFPIA. Japan)、バクスター 池田(EFPIA. Japan)、アステラス 椎名(製薬協)、武田薬品 末原(日ワク協、代理) 北里第一三共 佐々木(日ワク協、代理)、感染研 加藤(敬称略)

欠席者 微研会 通山(日ワク協) (敬称略)

議 題

(1) 現在までの進展状況について

12/8 にプレイズネット配信され、12/15 に感染研のホームページ(HP)にアップロードされました。薬学会のネット配信が感染研のHPにリンクを貼る形で行われました。じほう社のネット配信を同じく感染研のHPにリンクを貼る形で申し込みをしましたが、現時点では配信には至っていません。

ポスターが完成し、国内講演者、登壇者に送付。製薬協、日ワク協、EFPIA Japan, PhRMAの各団体宛に25部ずつ配布。当初、ワクチン学会の住所録を元に、ポスターを郵送しようと考えたが、郵送先の入力がいへんである。そこで、日ワク協会さんが、組織名称変更時に案内状を配ったメールリストを今回のポスター配布の目的で流用できないか、末原さんから日ワク協事務局に聞いてもらうことになった。

12/12 から受付を開始し、12/26 現在で64名の応募が集まった。これからポスターの配布も始まるが、もう少し宣伝に力を注ぐことにした

(2) 会議開催日までのタイムテーブル

【会場の準備】

- 加藤が株式会社 アイ・エス・エス(通訳)の永井様と1月5日に戸山庁舎共用第一会議室の確認の約束
- 出席リストをもとにして、出席者のネームストラップを作成(社内で余っていないか杉山さんが確認)
- 昼食引換券(ネームタグにシールを貼る)、昼食領収書、情報交換会参加票(ネームタグにシールを貼る)、情報交換会領収書を加藤が作成。
- ラウンドテーブルディスカッションの机の上に置く、ネームボードを作成

【昼食手配担当】 注文担当：加藤

注業者：銀座 萌黄亭のケータリングサービスを利用

(5万円以上の申し込みの場合は、ゴミの引き取りも無料で行ってくれる)

講演者、登壇者、お手伝いさん、通訳さんのお弁当は研究班負担で処理。

【情報交換会担当】 注文担当：加藤

感染研戸山庁舎の食堂を運営している業者に委託

【資料準備】 責任者名前：長谷川(翻訳担当)、杉山(印刷、製本担当)

海外からの講演者の理解を深めるため、英語版のハンドアウトは最低限必要である。

- GSKは社内に品質専門の翻訳チームを持っているのでその活用が可能と考えられるのでその方向性が提案された。
- しかしこのような社外活動に社内のリソースが使用できるかどうかは確認をする
- 確認の結果は急ぎ皆さんにお伝えする。
- GSK社内で対応できないときは皆さんに協力を要請する。

2012年1月23日(月曜日)必着でスライド原稿を送ってもらい、日→英訳したハンドアウト資料集を作成する。

【通訳さんの手配】

杉山さんがMSDの社内通訳さんを2名を手配する(午前か午後の一方)

長谷川さんがアイ・エス・エスの通訳さん2名(終日)ならびに翻訳機器を手配する

担当者が決まったら出席者リストに載せるので加藤に連絡。

(3) 会議開催日のスケジュール及び役割分担

(4) その他、次回以降のWG会議日程

1月17日火曜日	感染研戸山庁舎	共用第三	10:00-12:00
1月24日火曜日	感染研戸山庁舎	共用第三	16:00-18:00
2月02日火曜日	感染研戸山庁舎	共用第三	10:00-12:00

以上

【資料4】

生物学的製剤基準に関する国際会議のWG会議

開催日：2012年1月17日 10:00-12:10

場 所：国立感染症研究所 戸山庁舎 共用第3会議室

出席者：MSD 杉山(PhRMA)、GSK 長谷川(EFPIA. Japan)、バクスター 池田(EFPIA. Japan)、アステラス 椎名(製薬協)、デンカ生研(株)中島秀文(日ワク協、代理)、感染研 加藤(敬称略)
欠席者 微研会 通山(日ワク協) (敬称略)

議題

1. 現在までの進展状況について他

- 1月5日 株式会社アイ・エス・エス(電話 03-3230-4391)の牛来様他2名に会議場となる感染研共用第一会議室を見てもらった。機器の接続確認、通訳者の位置、当日の機器の搬入方法について確認した。
- 今までの申込者数が124名に達したので、これにて受付を終了する旨が了承された。但し、アステラスに滞在している旧カイロン所属の方と、サノフィーパスツール所属の方を追加することが認められた。会議中に一名の申し込みを受付いたので、合計3名を追加とした。
- 仮受付から本受付にした旨のメールを本日付けで送信する。以降の受付は終了メールで対応する。

2. 会議開催日までのタイムテーブル(資料)

3. 次回以降の会議日程、

1月24日火曜日 感染研戸山庁舎 共用第三 16:00-18:00
2月2日火曜日 感染研戸山庁舎 共用第三 10:00-12:00

以上

【資料5】

生物学的製剤基準に関する国際会議のWG会議

開催日：2012年1月24日(火曜日) 16:00-17:55

場 所：国立感染症研究所 戸山庁舎 共用第3会議室

出席者：MSD 杉山(PhRMA)、GSK 長谷川(EFPIA. Japan)、バクスター 池田(EFPIA. Japan)、アステラス 椎名(製薬協)、微研会 通山(日ワク協)、感染研 加藤(敬称略)
(敬称略)

議題

(1) 現在までの進展状況について他

情報交換会について：情報交換会情報交換会のメニューは、サンドイッチ、お寿司、オードブル、煮物、ローストビーフ、ビール、ワイン、ウーロン茶、オレンジジュース。テーブルを4つの島に分けて、それぞれに上記の料理を配置する。「情報交換会費として3000円を領収しました」の領収書を頼んだ人数分発行する。ゴミ袋を用意するので、終了後はゴミをその中に入れておけば、あとは業者が処理する。ワーキンググループですることは、机の配置、食べること、残飯を袋につめる、机の再配置。*机を拭く雑巾の準備を確認。

共用第三の使用時間の延長：15:00までだった共用第三の使用時間が16:30まで延長可能となったため、第三部の打ち合わせを第二部終了後の休憩時間することが可能になった。

会議当日の雑用品について：ネームホルダー(杉山さんに)、荒天時の傘袋(加藤所持)

講演要旨、講演原稿の受理状況：

(2) 会議開催日までの役割分担とタイムテーブルについて

- 情報交換会の領収書は、一富士フードサービスの領収書に主催者側で書き込むことになった。
- 講演要旨集の作成については、印刷は杉山さんが指揮をとって行うが、統一の運搬の事を考えると、いくつかの部数をWG内で分担、あるいはあらかじめ感染研に送っておくという方法も検討することになった。
- 講演者の簡単な紹介文の原案を作成しておくことになった。

次回は、2月2日(木曜日) 10:00-12:00 感染研 戸山庁舎 共用第三会議室

以上

【資料6】

生物学的製剤基準に関する国際会議のWG会議

開催日：2012年2月02日(木曜日) 10:00-12:00

場 所：国立感染症研究所 戸山庁舎 共用第3会議室

出席者：MSD 杉山(PhRMA)、GSK 長谷川(EFPIA. Japan)、バクスター 池田(EFPIA. Japan)、アステラス 椎名(製薬協)、微研会 通山(日ワク協)、感染研 加藤(敬称略)
(敬称略)

議題

(1) 現在までの進展状況について他

会場について：感染研村山庁舎と二元中継で結ばれることになった

お弁当について：人数を確認して注文へ

情報交換会について：情報交換会情報交換会の机を拭く雑巾の準備を確認。人数を確認して注文へ

【資料7】

「国際化時代の生物学的製剤基準とワクチンの品質確保のありかた」

はじめに： 渡邊治雄（国立感染症研究所長）

10:00

第1部：品質管理と動物実験の3R's (Replacement, Reduction, Refinement) 10:10

<通訳付き>

- ・ わが国におけるワクチンの品質管理における異常毒性試験の役割
濱口功（国立感染症研究所 血液・安全性研究部）
- ・ EUにおけるワクチンの品質管理と動物実験
Cecile Ponsar (GSK Biologicals)
- ・ 米国におけるワクチンの品質管理と動物実験
William M. Egan (PharmaNet Consulting, former FDA director)
- ・ 生物学的製剤基準とワクチンの品質確保にどこまで動物実験は有用か
小島肇(国立医薬品食品衛生研究所 JaCVAM)

休憩

第2部：海外ワクチン規格との調和

13:30

<通訳付き>

- ・ DPT ベースワクチンにおけるアジュバント量と更なる多価ワクチン化
Rene Labtut (Sanofi Pasteur director)
- ・ 米国における DPT ベースワクチンの多価ワクチン化と課題
William M. Egan (PharmaNet Consulting, former FDA director)
- ・ わが国の DPT ワクチンの安全性と有効性
岩城正昭(国立感染症研究所 細菌第二部)
- ・ わが国の DPT ワクチン
堀内善信（元医薬品医療機器総合機構、元国立感染症研究所）

休憩

第3部 総合討論「生物基のあり方と科学技術」

パネラー： 渡邊治雄、濱口功(国立感染症研究所)、三宅真二（(独)医薬品医療機器総合機構上席審議役）、William M. Egan、Cecile Ponsar 他

おわりに： 加藤篤（国立感染症研究所 ウイルス第三部）

17:30

（敬称略）※ 演題、講師、時間の一部が変更になる場合があります。予めご了承ください。会議終了後、感染研食堂にて情報交換会を行います（会費：3,000円）。

厚生労働省科学研究費補助金レギュラトリーサイエンス研究事業「医薬品を巡る環境の変化と生物学的製剤基準の在り方に関する研究」

国際化時代の生物学的製剤基準 とワクチンの品質確保のありかた

日時：2012年2月6日(月曜日)

会場：国立感染症研究所 戸山庁舎 共用第一会議室

代表：加藤 篤 (国立感染症研究所、ウイルス第三部)

協力：(社)日本ワクチン産業協会、日本製薬工業協会、

PhRMA、EFPIA Japan

参加費：無 料

10:00

プログラム

はじめに 渡邊治雄 (国立感染症研究所 所長)

S1 品質管理と動物実験の3R's

わが国におけるワクチンの品質管理における異常毒性試験の役割

浜口 功 (国立感染症研究所 血液安全性研究部)

EUにおけるワクチンの品質管理と動物実験

Cecile Ponsar (GSK Biologicals)

米国におけるワクチンの品質管理と動物実験

William M. Egan, PhD (PharmaNet Consulting, former FDA director)

生物学的製剤基準とワクチンの品質確保にどこまで動物実験は有用か

小島 肇 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター(JaCVAM))

13:30

S2 海外ワクチン規格との調和

DPTベースワクチンと今後の多価ワクチン開発

Elisabeth Sauzeat (Sanofi Pasteur director)

米国におけるDPTベースワクチンの多価ワクチン化と課題

William M. Egan (PharmaNet Consulting, former FDA director)

わが国のDPTワクチンの安全性と有効性

岩城正昭 (国立感染症研究所 細菌第二部)

ワクチン評価に関する制度と科学

堀内善信 (元医薬品医療機器総合機構、元国立感染症研究所)

16:00

S3 Round Table Discussion 「生物基のあり方と科学技術」

パネラー： 渡邊治雄、浜口功 (国立感染症研究所)、三宅真二 ((独)医薬品

医療機器総合機構上席審議役)、William M. Egan、Cecile Ponsar 他

おわりに 加藤篤 (国立感染症研究所 ウイルス第三部)

- ・ 9:30開場、ご希望の方には昼食を手配いたします。また、会議後は感染研食堂にて情報交換会を行いますので、申し込み時にお申し出ください(有料)。
- ・ 演題、講師、時間の一部が変更になる場合がございます。予めご了承ください。

申し込み

お名前、ご所属機関、ご住所、ご連絡先、昼食のご希望、情報交換会へのご出席希望を添えてメールにてお申し込みください。12月12日より受付いたします。定員になりしだい締め切らせていただきます。

担当 永田 (snagata@nih.go.jp)
国立感染症研究所ウイルス第三部
電話：042-848-7064

S1-1 わが国におけるワクチンの品質管理試験における異常毒性否定試験の役割

浜口功(国立感染症研究所 血液・安全性研究部)

動物を用いた国家検定試験のあり方について、平成21年および平成22年度厚生科学研究において検討を行った。とくに、海外においては実施頻度が下がっている異常毒性否定試験に焦点をあてた。異常毒性否定試験を行う科学的根拠と意義を明らかにするとともに、国際的な状況も踏まえ、今後どのような実施のあり方が合理的かというものである。国家検定を行っている国立感染症研究所と海外のワクチンメーカー5社および国内メーカー5社が参加した。このときの議論を参考にお話をしたい。

異常毒性否定試験は、モルモットの腹腔内にワクチンを接種し、生体の変化を7日間経時的に観察し、モルモットに異常が見られないかを観察する試験である。ワクチン製造が現在ほど洗練されていなかった時代には、製造工程においてワクチンに混入する外来性の毒性物質の検出を目的に実施され、チェック機能を果たしてきた。しかしながら、1990年代以降メーカーの製造および品質管理技術の向上に伴い、外来性の毒性物質の混入の可能性は低い状況となり、ヨーロッパ諸国においては本試験の廃止してきた。このような中、日本においては、モルモットの経時的な体重変化を指標に製剤の均一性を確認する試験へと改良が図られた。これは、ワクチンが病原体やその毒素を用いて産生される活性誘導物質である以上、動物を用いてその活性の均一性を確認する事は品質管理上必須であるという考えに基づく。本試験を実施するためには、体重計で体重を測定するだけでは不十分で、測定値を統計学的に解析し、これまでに製造されたワクチンと同一の生物活性を示すかを確認する。さらに、接種動物の外観および体重の変化に加え、血液生化学データ、血球検査、病理解剖検査を行い、反応の均一性を確認している。わずか2匹のモルモットで1ロット(数10万人分)の品質管理試験の一翼を担えることは、非常に合理的な試験と考える。事実、改良された異常毒性否定試験により、均一性が保たれていないワクチンロットを指摘できたこともこれまでにあり、今後もワクチンが製造販売承認されて一定数の小分け製品に関しては国立感染症研究所も確認すべき品質管理上重要な試験と考えている。

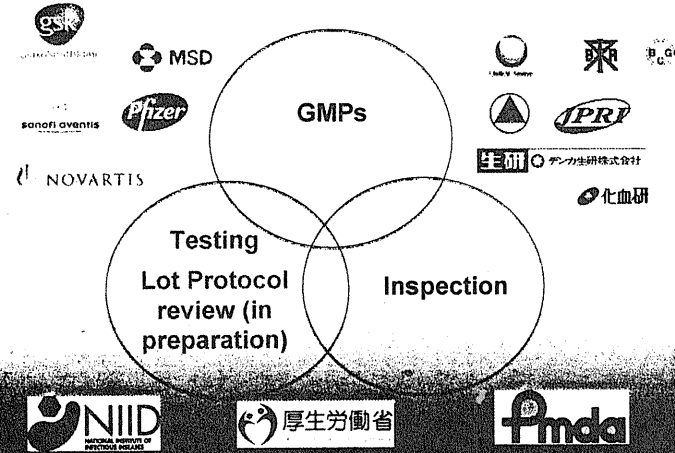
一方で、国立感染症研究所は、品質管理体制の効果的な実施を目指しワクチンのロットリリース体制へサマリー＝ロット＝プロトコール(SLP)審査の導入を進めている。これまで行ってきた自家試験記録の確認に加え、メーカーが独自にチェックする試験測定値を含んだ製造工程全体を詳細に確認する作業である。これに伴い、品質管理体制の効果的な実施の観点から、異常毒性否定試験の国家検定(ダブルチェック)については、ある程度SLPで補完できるのではないかと検討している。今後国内で実施される新しいロットリリースの仕組みに適合した形で試験の実施体制を整える。

Japan's General Safety Test as a quality control for biologics

Isao Hamaguchi, MD.

Department of Safety Research on Blood and Biological Product, National Institute of Infectious Disease, JAPAN

Safety Assurance System



Vaccine batch release

Effectiveness

- Vaccines are expected to prevent infectious diseases personal and public level.

Safety

- From children to elderly people, most people are inoculated. Vaccines are expected to be safe.

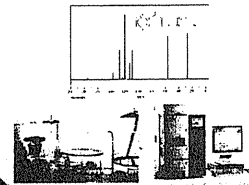
Consistency

- Vaccines should be stable in terms of safety and effectiveness.

National Control Test

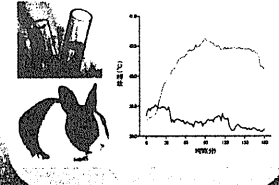
Efficacy test

Protein content, Potency test



Safety test

Pyrogen test, Abnormal toxicity test



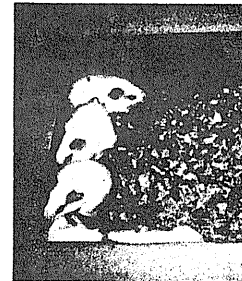
General safety test in Japan

.. detects abnormal weight changes of the vaccine administrated animals statistically at 1, 2, 3, 7 days after injection.

.. in addition to weight change, histo-pathological examination is introduced in this test.

.. evaluates the consistency of products

Guinea pig



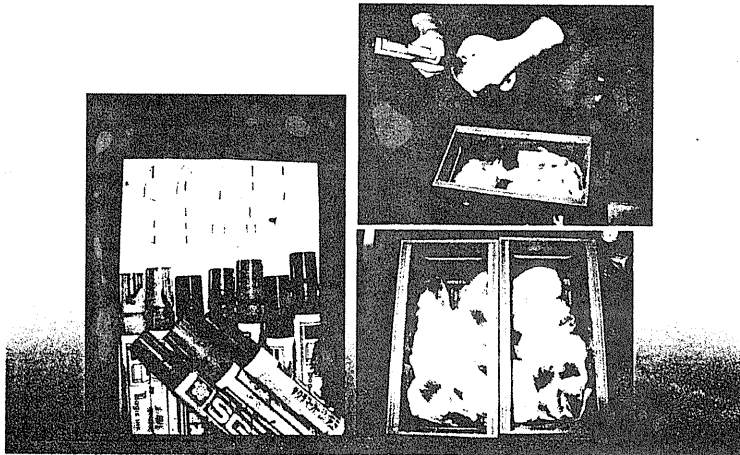
Heartlay, female

SPF grade

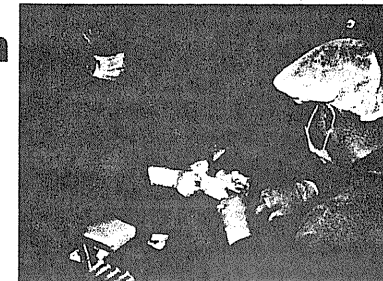
280-300g at arrival

320-380g for inoculation

Quarantine period



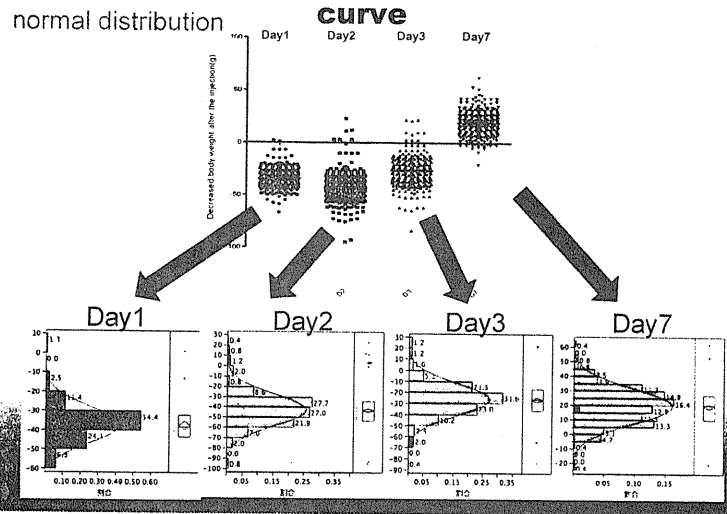
Innoculation



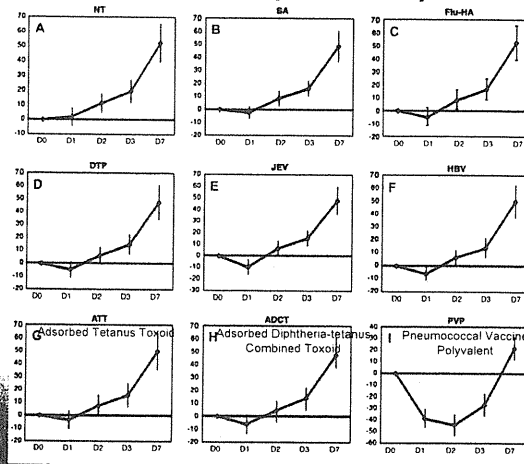
Guinea pig weighing 320 to 380 g is available for use. Except special case, 5 ml of sample is injected intraperitoneally.

Guinea pigs are observed and weighed at 1, 2, 3, 7 days after injection.

Statistically robust body weight changing curve

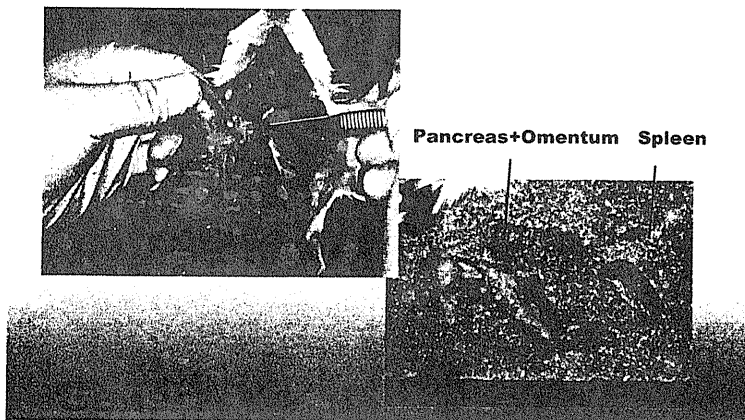


Vaccine-specific body weight change (reference)

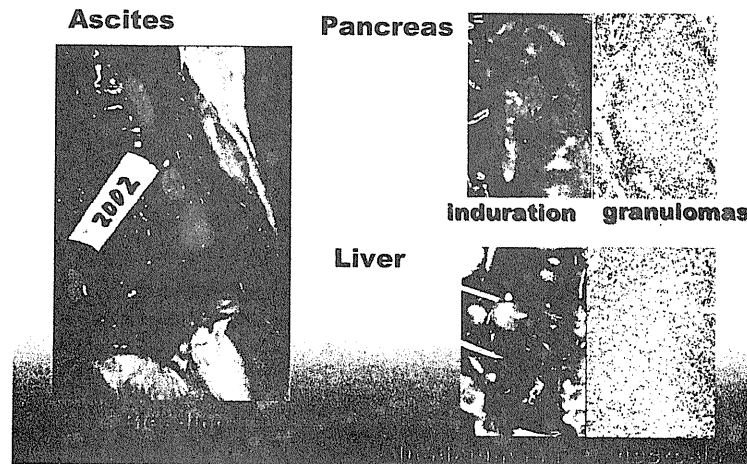


Reference curve were made with more than 100 lots of vaccine

Histopathological findings

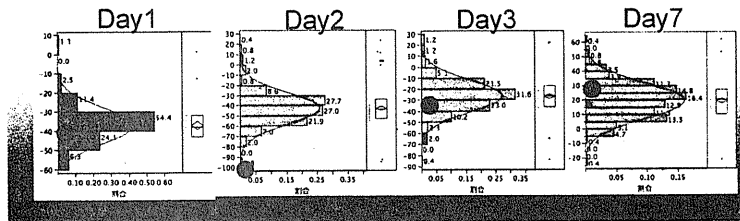
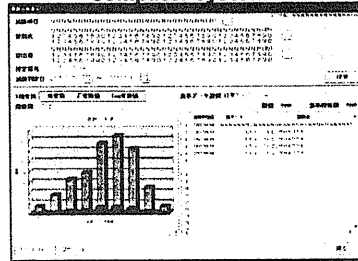
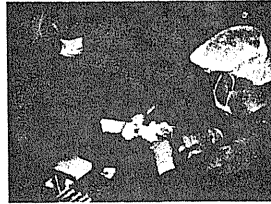


Pathological findings



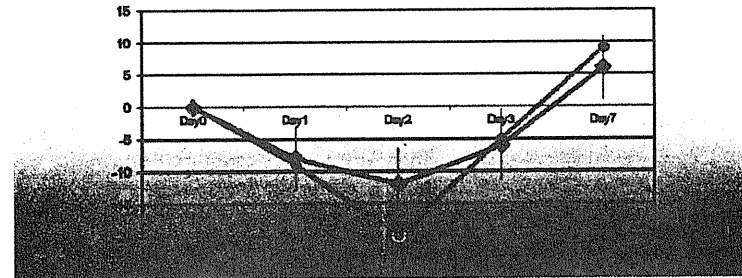
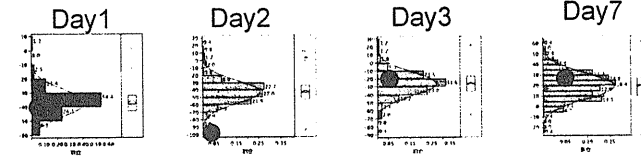
Failed batch by GST

Computer system



Statistically robust body weight changing curve

abnormal distribution at Day 2



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Biologicals 37 (2009) 8–17



www.elsevier.com/locate/biologicals

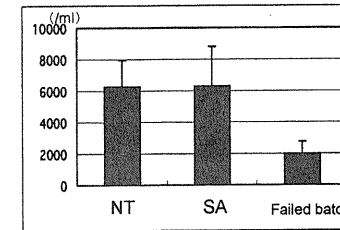
An improved abnormal toxicity test by using reference vaccine-specific body weight curves and histopathological data for monitoring vaccine quality and safety in Japan

Takuo Mizukami, Atsuko Masumi, Haruka Momose, Madoka Kuramitsu, Kazuya Takizawa, Seishiro Naito, Jun-ichi Maeyama, Keiko Furuhata, Momoka Tsuruhara, Isao Hamaguchi*, Kazunari Yamaguchi

Department of Safety Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases, 4-7-1, Gakuen, Minashi-murayama City, Tokyo, 208-0011, Japan

Received 19 June 2008; revised 26 July 2008; accepted 31 July 2008

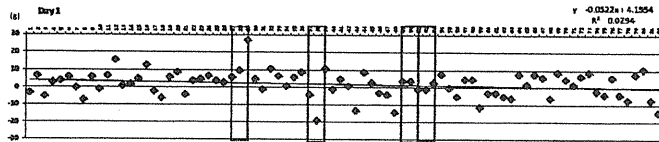
Failed vaccine case



- All animals showed significant weight loss. The hair were fell out in six animals, one animal was died.
- All animals showed low number of white blood cells.
- Over 60% of those animals was severely affected by the histopathological

Check the quality of suspicious vaccine batch at clinical stage with GST

Body weight Change (g)



Advantage of this method

- requires minimum number of animals (2 guinea pigs for one batch)
- corresponds to various vaccines

Disadvantageous point

- is lack of sensitivity and reproducibility
- is difficult to predict of a cause
- require the high degree of skill for the pathological judgment.

Comparison of GST-scope

WHO	EU	JAPAN
animals survive for at least seven days without showing significant signs of toxicity	animals survive for at least seven days without showing significant signs of toxicity	To evaluates the consistency of products, a statistically significant weight loss is analyzed (histo-pathological examination is included)

WHO, EU GST criteria ≠ Japan's GST criteria

- Japan's GST has statistical meaning for batch consistency.

厚生労働科学研究 研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
MHLW research grant for regulatory science

ワクチンの品質確保のための国家検定手法の国際協調に関する研究
Research on the harmonization of national control test methods for vaccine quality

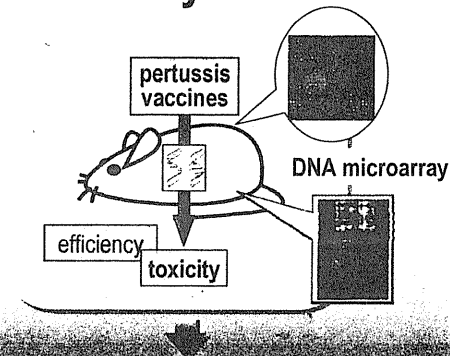
平成22年度 総括・分担研究報告書
Research report

研究代表者 渡邊治雄
平成23年(2011)3月
March, 2011

Research on the harmonization of national control test methods for vaccine quality

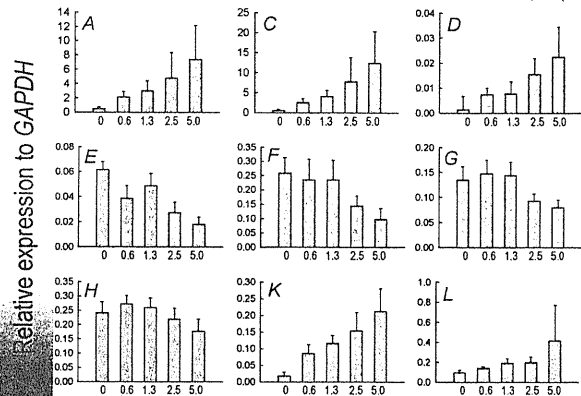
1. NIID has discussed GST testing policy with domestic and international vaccine company (from 2010).
2. NIID has been starting reviewing SLP. After the SLP review system, we consider to reduce the GST as a national control test.
3. However, as for new vaccine for Japanese citizen, it is necessary to check the consistency of the vaccine quality with GST.

An approach to improve conventional animal safety control tests



Quantification of biomarker genes sensitively detected vaccine toxicity

Vaccine. 2007;25(17):3355-64.



3R policy

1. It is generally said that vaccines are the relative difficult area for application of the 3Rs.
2. NIID have been improving the GST for checking the consistency of the vaccines. For GST, two guinea pigs are used for analyzing one batch. (Reduction)
3. We are analyzing the histopathological features of the administrated animal in GST. (Refinement)
4. For more sophisticated analysis regarding vaccine safety, we are developing the new test system. (Replacement)

NIID's stance: GST

1. It is important for checking the product consistency, especially for new vaccine for Japanese citizen.
2. We are preparing the new batch release system with the product summary lot protocol (SLP). We will weigh with the protocol review more.
3. After set up the new batch release regulation system including SLP, we will consider a new testing policy.

S1-2 Animal testing and Vaccine Release Control in the EU

Cecile Ponsar (GSK Biologicals)

Tests in animals are part of the discovery, development and licensing procedure for human medicines. Contrary to pharmaceutical products release, vaccines lot release requires substantial numbers of laboratory animals, the majority of which is being used for potency and safety testing as required by Pharmacopoeias and Regulatory Authorities. While *in-vitro* testing is being developed and implemented for the routine release of quality control of new candidate vaccines, *in-vivo* testing is still being used on a routine basis for conventional vaccines. Laboratory animals are used for routine batch release of vaccines for compliance to regulatory requirements both by the manufacturers and Official Medicines Control Laboratories (OMCLs). If the value of animal testing is doubtless in several instances, in other cases, its ability to predict the efficacy or safety within the target population is limited due to the inherent variability of the animal model.

Over the past 20 years, there have been great achievements in the validation and implementation of alternative methods to animal testing used for routine quality control. However, the lack of harmonisation in terms of Authorities requirements and expectations amongst the various parts of the world could jeopardize the implementation of alternatives control strategies within the EU as the majority of the EU vaccine production is exported outside the EU. From an EU manufacturer perspective, it is paramount to engage all stakeholders beyond the EU on alternatives through a collaborative approach for global harmonisation to avoid redundant testing of the same batch and to promote regulatory acceptance of alternatives in all regions.

In the EC, the European Platform for Alternatives EPAA offers an ideal platform for an early collaboration between the regulators and the regulated in the 3R's field by promoting new strategic directions and by sustaining the initiatives that are underway in 3R's for vaccines.



Animal testing and Vaccine Release in the EU

National Institute of Infectious Diseases (NIID), Toyama, Tokyo
February 6th, 2012

Cecile Ponsar, PhD
Director of Center for Vaccine Development
NIID, Toyama, Japan

Outline

- 1 Introduction
 - Setting the scene
- 2 EU Policy framework
 - Horizontal and vertical legislation
- 3 Animal testing and vaccines for human use
 - 3R's achievements
 - 3R's in globalized world
 - EU Manufacturer's point of view
- 4 Conclusions

Introduction: Setting the scene

Animal testing is required at different steps during vaccine life cycle

- Development phase of vaccine
- Routine release testing
- Stability testing
- Change control of process

Significant number of animals is used during commercial life of vaccines

Most release tests established decades ago

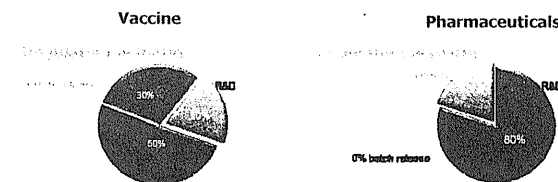
Justification for animal use

- Variability in starting materials
- Variability in production process
- Limited availability of test methods
- Limited availability of quality systems

Regulatory requirements

Introduction: Setting the scene

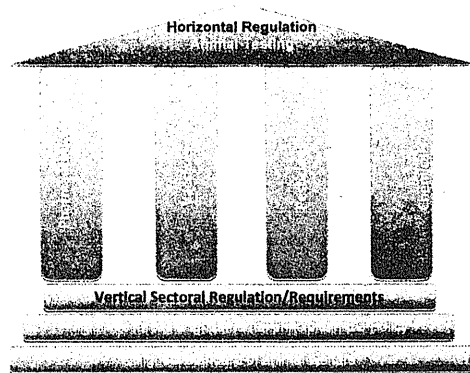
Relative percentages of animal used for regulatory purposes



Safety tests: Low number of animals and 20% of *in vivo* tests
 Potency tests: High number of animals and 80% of *in vivo* tests

Regulatory requirements baked by EU legislation

EU Policy Framework: Horizontal & vertical legislation



EU Policy Framework: Horizontal & Vertical legislation

Horizontal Legislation

- In 1986, EU started Convention for the Protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes- EU Directive 86/609/EEC
- In 2010, new Directive 2010/63/EU, replacing 86/609/EEC, anchors firmly the 3Rs principle in EU legislation. Come into effect in January 2013
 - ✓ Article 4 : Principle of Replacement, Reduction and Refinement
Member States shall ensure that, wherever possible, a scientifically satisfactory method or testing strategy, not entailing the use of live animals, shall be used instead of a procedure. Member States shall ensure that the number of animals used in projects is reduced to a minimum without compromising the objectives of the project
 - ✓ Article 13 : Choice of methods
Member States shall ensure that a procedure is not carried out if another method or testing strategy for obtaining the result sought, not entailing the use of a live animal, is recognised under the legislation of the under the legislation of the Union. In choosing between procedures, those which to the greatest extent meet the following requirements shall be selected: use the minimum number of animals; involve animals with the lowest capacity to experience pain, suffering, distress or lasting harm; cause the least pain, suffering, distress or lasting harm;...

EU Policy Framework: Horizontal & Vertical regulation

Vertical Regulation

- Practical implementation
 - European Pharmacopoeia enforced by the Code on Medicinal products for Human Use EU Directive 2001/83/EC as amended stating
 - General principles
 - ✓ "Use of animals: In accordance with the European Convention ... (1986), the Commission is committed to the reduction of animal usage, wherever possible, in pharmacopoeia testing and encourages those associated with its work to seek alternative procedures."
 - General monograph on vaccines for human use (0153)
 - ✓ "In accordance with General Notices, alternative tests methods may be used to demonstrate compliance with the monograph and the use of such tests is particularly encouraged when this leads to replacement or reduction of animal use"
 - ✓ "Where justified and authorised, certain tests may be omitted where it can be demonstrated, for example by validation studies, that the production process consistently ensures compliance with the test"
 - Specific vaccine monographs

➡ Increasingly strong 3R's regulatory incentives in EU product legislation

EU Policy Framework: Horizontal & Vertical regulation

Vertical Regulation

- Practical implementation
 - EDQM Official Medicines Control Laboratories/Biological Standardization Program
 - Mutual recognition of results throughout EU (Directive 2001/83/EC)
 - No need for re-testing
 - Possibility to move testing upstream in production process
 - e.g. D & T vaccines: potency assay on final bulk
 - Possibility to waive testing of each final lot in case of consistent production

➡ Increasingly strong 3R's regulatory incentives in EU product legislation

Animal testing and vaccines for human use

Some Ph EU achievements on 3 R's

ANIMAL MODEL	ALTERNATIVE MODEL	ANIMAL MODEL	ALTERNATIVE MODEL
• Pyrogenicity testing	LAL test and <i>in vitro</i> model	• Potency testing of diphtheria and tetanus vaccine	Single dose testing
• Production inactivated polio vaccine (monkeys)	Vero cell culture	• Potency test polio vaccine	Antigen quantification
• Abnormal toxicity test	Test deleted (routine)	• Potency test hepatitis A & B vaccines	Antigen quantification
• Specific tox. diphtheria Vaccine	Cell culture test	• Potency testing of tetanus vaccine	Elisa test, ToBI test
• Neurovirulence test polio vaccine	PCR & transgenic animals	• PS potency assay	Free PS and MS
		• HPV	No <i>in vivo</i> assay

Animal testing and vaccines for human use

• Still room for improvement

- Regulatory requirements- Ph Eur monographs
 - *in vivo* release tests still required in 12 out of 30 monographs
- Safety tests
 - ✓ Histamine sensitizing assay on Pa
 - ✓ Residual toxicity and Irreversibility on T
 - ✓ Pw specific toxicity
 - ✓ Extraneous agents
 - ✓ Neurovirulence testing Tg mice
- Potency tests
 - ✓ The « hard-core »: D, T, Pa, Pw, Rabies

• Level of implementation by manufacturers

- Worldwide distribution of vaccines

3Rs in a globalised world: EU Manufacturer's point of view

- ~90% of EVM members' production is located in the EU*
- Of the 4.7 billion doses produced in Europe in 2008, ~ 80% were exported around the world*
- Need to comply with Regulatory requirements outside EU
- Regulatory requirements differ from one region to another
- Ethical considerations on 3R's are not binding in all countries

Challenges of Multi-Pharmacopoeia Compliance in a Global Market

3Rs in a globalised world: EU Manufacturer's point of view

• Several methods required by several countries e.g. Potency D

- Lethal Challenge on GP
 - Multi-dilution assay (LD50) Ph. Eur; WHO; MRBP; ChPh
 - One-dilution assay (limit) Ph. Eur; WHO
 - Seroneutralisation (limit) US NIH
- ELISA or VERO cell assay on GP sera Ph. Eur
- ELISA or VERO cell assay on Mice sera ChPh
Mfer In-house methods
- *In vitro* In development
(OMCLs, NCLs, Manufacturers)

More than seven methods!