

Ohjeet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi (EMEA/410/01 Rev. 2 – lokakuu 2003) antanut lääkevalmistekomitea ja eläinlääkekomitea

(2004/C 24/03)

Tämän TSE:tä (tarttuvaa spongiformista enkefalopatiaa) koskevien ohjeiden tarkistetun version tarkoituksena on muun muassa sisällyttää riskinarviointi valvontaprosessiin, selvittää joitakin termejä ja luokitteluja sekä ottaa huomioon ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupien myöntämiseen vaikuttava kehitys tieteessä, yhteisön lainsäädännössä sekä muussa sääntelyssä. Tämä versio korvaa ohjeiden edellisen tarkistetun version (EMEA/410/01 Rev. 1, julkaistu *Euroopan yhteisöjen virallisessa lehdessä* C 286, 12.10.2001, s. 4). Näitä ohjeita sovelletaan 1. heinäkuuta 2004 alkaen.

1. JOHDANTO

1.1 TIETEELLINEN TAUSTA

Tarttuvat spongiformiset enkefalopatit (TSE) ovat kroonisia hermorappeumasairauksia, joille on tunnusomaista solun glykoproteiinin (tunnetaan nimellä PrP tai prioniproteiini) epänormaalin isoformin kertyminen. PrP:n epänormaali isoformi (PrP^{Sc}) eroaa normaalista PrP:stä (PrP^C) siten, että se on erittäin proteaasiresistentti sekä kestää erittäin hyvin lämpödenaturatiokäsittelyjä. PrP^{Sc}:n katsotaan olevan TSE-sairauksien siirtymisen aiheuttava tartuntatekijä.

Eläinten TSE-sairauksia ovat

- naudan spongiforminen enkefalopatia (BSE)
- lampaiden ja vuohien scrapie
- hirvieläinten (peurojen ja hirvien) CWD-tauti
- tarttuva minkin enkefalopatia (TME) tarhaminkeillä
- kissojen spongiforminen enkefalopatia (FSE) kissaeläimillä (erityisesti kesyissoilla ja vankeudessa elävillä suurilla kissaeläimillä)
- eläintarhoissa elävien eksoottisten sorkka- ja kavioeläinten spongiforminen enkefalopatia.

Ihmisillä esiintyviä spongiformisia enkefalopatioita ovat Creutzfeldt-Jacobin taudin (CJD) eri muodot, Kuru-tauti, Gerstmann-Sträussler-Scheinkerin syndrooma (GSS) ja fataali familiaalinen insomni.

Spongiformisen enkefalopatian hoidosta johtuvaan tartuntaan liittyviä tapauksia on raportoitu. Lampaisiin scrapie on vahingossa tarttunut Louping Ill -rokotteesta, jota valmistetaan formaldehydillä käsiteltyjen lampaiden aivojen ja pernan yhdistelmästä, jonka joukkoon on epähuomiossa joutunut tartunnan saaneista lampaista peräisin olevia aineita. Ihmissä on raportoitu CJD-tartuntoja, jotka ovat johtuneet kasvuhormonin toistuvasta parenteraalisesta antotavasta ja ihmisruumiiden aivolisäkkeestä saadusta gonadotropiiniin. On myös raportoitu CJD-tapauksia, jotka ovat johtuneet aivoleikkauksissa käytetyistä saastuneista instrumenteista ja ihmisen kovakalvon ja sarveiskalvon siirroista.

TSE:n siirtymistä lajien välillä rajoittavat useat luonnolliset esteet, sillä siirtyvyyteen on vaikutusta alkuperälajilla, prionikanalla, taudin aiheuttajien määrällä, tartuntareitillä ja joillakin lajeilla PrP-geenin alleelilla. Lajiesteet voivat poistua sopivissa olosuhteissa.

Naudan spongiforminen enkefalopatia (BSE) havaittiin ensimmäisenä Yhdistyneessä kuningaskunnassa vuonna 1986, ja suuri määrä nautoja ja kokonaisia karjoja on saanut tartunnan. On selvää, että BSE tarttuu ruokinnan kautta, kun siinä käytetään TSE-tartunnan saaneista eläimistä peräisin olevaa lihaluu-jauhoa. Muissa maissa on ollut joitakin BSE-tapauksia joko Yhdistyneestä kuningaskunnasta tuoduissa eläimissä tai kotoperäisessä karjassa. On olemassa vakuuttavaa näyttöä siitä, että CJD:n uuden variantin (vCJD) ja karjan BSE-taudin aiheuttaja on sama. Tästä syystä on edelleen aihetta varovaisuuteen, jos lääkkeiden valmistuksessa käytetään biologista ainesta, joka on peräisin lajeista, joihin TSE-sairaudet tarttuvat luonnollista kautta. Erityisesti tämä koskee nautaeläimistä peräisin olevaa ainesta.

Scrapieta esiintyy maailmanlaajuisesti, ja tautitapauksia on raportoitu useimmissa Euroopan maissa. Runsaimmin scrapieta on esiintynyt Yhdistyneessä kuningaskunnassa. Ihmiset ovat olleet altistuneina luonnostaan ilmenevälle scrapielle ainakin 200 vuotta, mutta scrapien suorasta yhteydestä ihmisten spongiformisiin enkefalopatioihin ei ole epidemiologista näyttöä. On kuitenkin olemassa teoreettinen riski, että lampaille on syötetty BSE-infektoitunutta valkuaislisää. Kyseistä riskiä ei tällä hetkellä pystytä arvioimaan määrällisesti. Jos tällainen rehu aiheuttaa lampaille toistuvasti BSE-infektion, se voidaan diagnosoida scrapieksi ja saattaa silloin aiheuttaa ihmisille riskin TSE-sairauksien tarttumista. Lisäksi voidaan myös olettaa, että infektoituneen rehun kautta pienmärehtijöihin levinneet BSE:n taudinaiheuttajat todennäköisesti pääsevät ravintoketjuun ja lisääntyvät.

1.2 SÄÄNNÖSTENMUKAISUUS

Riskinarviointi – Eläinperäisen aineksen käyttö on väistämätöntä joidenkin lääkkeiden valmistuksessa, ja alkuperäainekseen liittyvän riskin täydellinen poistaminen on harvoin mahdollista. Tämän vuoksi toimenpiteillä, joilla hallitaan lääkkeiden välityksellä tapahtuvaa eläinten TSE-sairauksien siirtymisriskiä, pyritään pikemminkin riskin vähentämiseen mahdollisimman pieneksi kuin riskin poistamiseen. Siksi säännöstenmukaisuuden pohjana on oltava riskinarviointi, jossa otetaan huomioon kaikki näissä ohjeissa esitetyt olennaiset tekijät (ks. jäljempänä).

Oikeudelliset näkökohdat – Nämä ohjeet ovat voimassa eläinlääkkeitä koskevan Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/82/EY ja ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevan Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY (sellaisena kuin se on muutettuna komission direktiivillä 2003/63/EY⁽¹⁾) liitteen I nojalla. Kyseisissä direktiiveissä edellytetään, että ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden markkinoille saattamista koskevien lupien hakijoiden on osoitettava, että lääkettä valmistetaan näiden Euroopan unionin virallisessa lehdessä julkaistavien ohjeiden viimeisimmän version mukaisesti. Kyseessä on jatkuva velvoite markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen jälkeen.

Erikseen määriteltyä riskiainesta, sellaisena kuin se on määritelty Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksessa (EY) N:o 999/2001⁽²⁾, koskeva periaate ei sovellu lääkkeisiin. Korkean tarttuvuusasteen kudoksista peräisin olevien aineiden käyttö on perusteltava kaikenpuolisesti asianmukaisen hyöty-riski-arvioinnin mukaisesti (ks. asiasta lähemmin jäljempänä).

Näitä ohjeita on luettava yhdessä muiden Euroopan yhteisön säännösten, muun muassa vuodesta 1991 asteittain täytäntöön pantujen komission päätösten, kanssa. Tekstissä viitataan tarvittaessa kyseisiin päätöksiin. Lääkevalmistekomitean ja eläinlääkekomitean kannanottoja ja perusteluja sovelletaan edelleen säännöstenmukaisuuden osalta, jollei näissä ohjeissa ole toisin määrätty.

Euroopan farmakopea sisältää yleismonografian ”Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies” (Tuotteet, joihin liittyy eläinten spongiformisten enkefalopatioiden aiheuttajien siirtymisriski). Kyseisessä monografiassa viitataan yhteen Euroopan farmakopean yleiseen lukuun, joka vastaa näitä ohjeita. Monografia muodostaa perustan soveltuvuutta osoittavien todistusten antamismenettelylle, jossa osoitetaan ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden valmistuksessa käytettyjen aineiden ja materiaalien olevan TSE-säännösten mukaisia.

Ohjeiden selkeyttäminen – Koska TSE-sairauksiin ja erityisesti niiden patogeenisiin liittyvä tieteellinen tieto kehittyä, saatetaan lääkevalmistekomiteaa ja sen bioteknologiaa käsittelevää työryhmää yhteistyössä eläinlääkekomitean ja sen immunologiaa käsittelevän työryhmän kanssa tulevaisuudessa ajoittain pyytää laatimaan lisäohjeita kannanottojen tai perustelujen muodossa näiden ohjeiden selventämiseksi. Komissio julkaisee lisäohjeet, ja lisäksi ne ovat luettavissa Euroopan lääkearviointiviraston verkkosivuilta. Ohjeet on otettava vastaavasti huomioon lääkkeiden laatuasioista vastaavan yksikön (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM) todistuksenantomenettelyn yhteydessä.

Näiden tarkistettujen ohjeiden täytäntöönpano – Kaikki EU:ssa luvan saaneet lääkkeet ovat olleet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spon-

giformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi annettujen ohjeiden (EMA/410/01 – Rev.1) mukaisia direktiivin 2001/82/EY (eläinlääkkeet) tai direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna direktiivillä 2003/63/EY (ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä), liitteessä I esitettyjen vaatimusten mukaisesti. Näitä tarkistettuja ohjeita on jatkossa sovellettava kaikkiin lääkkeisiin, joille annetaan lupa tai joiden markkinoille saattamista koskeva lupa uudistetaan näiden tarkistettujen ohjeiden tultua voimaan.

2. OHJEIDEN SOVELTAMISALA

TSE:n kannalta olennaiset eläinlajit – TSE:n kannalta olennaisia eläinlajeja⁽³⁾ ovat naudat, lampaat, vuohet ja eläimet, jotka ovat luontaisesti alttiita tarttuvien spongiformisten enkefalopatioiden aiheuttajille tai jotka ovat alttiita oraaliteitse aiheutuvalla tartunnalla, ihmisiä⁽⁴⁾ ja kädellisiä eläimiä lukuun ottamatta.

Materiaalit – Nämä ohjeet koskevat ainesta, joka on saatu TSE:n kannalta olennaisista eläinlajeista ja jota käytetään valmistettaessa

— tehoaineita

— apu- ja lisäaineita

— valmistuksessa käytettäviä raaka- ja lähtöaineita ja reagensseja (esim. nautaeläinten verinesteen albumiini, entsyymit ja viljelynesteet, työsolupankkien tai uusien kantasolupankkien valmistukseen tarkoitettuja mukana luettuna, uutta markkinoille saattamista koskevaa lupaa edellyttävien lääkkeiden osalta).

Näitä ohjeita sovelletaan myös materiaaleihin, jotka ovat suorassa kosketuksessa lääkkeen valmistuksessa käytettäviin laitteisiin tai jotka ovat kosketuksissa lääkkeen kanssa ja voivat tästä syystä saastua.

Materiaalien, joita käytetään laitteiden ja laitteistojen pätevointiin, kuten viljelynesteiden, joita käytetään nesteiden täyttökokeissa aseptisen täyttöprosessin validoimiseksi, katsotaan olevan näiden ohjeiden mukaisia sillä edellytyksellä, että ainesosa tai ainesosat on saatu kudoksista, jotka kuuluvat luokkaan ”ei havaittavaa tartuntaa” (luokan C kudokset). Tällöin mahdollisesti infektoituneiden kudosten kanssa tapahtuvan ristikontaminaation riski on oltava otettu huomioon (ks. kohta 3.3) ja materiaalien on oltava peräisin luokkaan GBR I tai II kuuluvasta maasta (ks. kohta 3.2). Kyseiset tiedot on toimitettava markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen yhteydessä, ja ne tarkistetaan hyvien tuotantotapojen noudattamista koskevassa rutiinitarkastuksessa.

⁽³⁾ Siat ja linnut, jotka ovat lääkkeiden valmistuksen kannalta erittäin tärkeitä eläinlajeja, eivät ole luontaisesti alttiita oraaliteitse aiheutuvalla tartunnalla. Tästä syystä ne eivät ole näissä ohjeissa tarkoitettuja TSE:n kannalta olennaisia eläinlajeja. Myöskään koirat, kanit ja kalat eivät ole näissä ohjeissa tarkoitettuja TSE:n kannalta olennaisia eläinlajeja.

⁽⁴⁾ Lääkevalmistekomitea ja sen bioteknologiaa käsittelevä työryhmä ovat julkaisseet ohjeita ja kannanottoja, jotka koskevat ihmiskudoksesta saatuja lääkkeitä CJD:n ja vCJD:n kannalta. Näitä ohjeita on seuraavalla sivustolla: <http://www.emea.eu.int>

⁽¹⁾ EUVL L 159, 27.6.2003, s. 46.

⁽²⁾ EYVL L 147, 31.5.2001, s. 1.

Muiden materiaalien kuten puhdistus-, huuhtelu- ja voiteluaineiden, jotka ovat kosketuksissa lääkkeen kanssa sen rutiinivalmistuksessa, loppuvaiheessa tai sisäpakkauksen yhteydessä, katsotaan olevan näiden ohjeiden mukaisia, jos ne on saatu talista 6 kohdassa kuvatulla tavalla.

Kanta-aineserät, solupankit ja rutiinifermentointi tai -tuotanto ⁽⁵⁾ – Säännöstenmukaisuuden noudattamiseksi alkuperäiskannat tai kantasolupankit, jotka sisältyvät 1. heinäkuuta 2000 jälkeen (ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden osalta) tai 1. lokakuuta 2000 jälkeen (eläinlääkkeiden osalta) jätettyihin markkinoille saattamista koskeviin lupahakemuksiin, kuuluvat näiden ohjeiden soveltamisalaan.

Alkuperäiskantojen ja kantasolupankkien, jotka liittyvät

- a) rokoteantigeneihin,
- b) neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93 liitteessä olevassa A osassa tarkoitettuihin bioteknologisesti tuotettuihin lääkkeisiin ja
- c) muihin lääkkeisiin, joiden valmistuksessa käytetään kanta-aineseriä tai solupankkien muodostamisjärjestelmiä,

ja jotka on jo hyväksytty luvan saaneen lääkkeen ainesosan valmistukseen, katsotaan olevan näiden ohjeiden mukaisia, vaikka ne sisältyisivät markkinoille saattamista koskeviin lupahakemuksiin, jotka on jätetty 1. heinäkuuta 2000 jälkeen (ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden osalta) tai 1. lokakuuta 2000 jälkeen (eläinlääkkeiden osalta).

Kantasolupankkien ja alkuperäiskantojen, jotka on perustettu ennen 1. heinäkuuta 2000 (ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden osalta) tai ennen 1. lokakuuta 2000 (eläinlääkkeiden osalta) mutta joita ei vielä ole hyväksytty luvan saaneen lääkkeen ainesosaksi, on osoitettava täyttävän näiden ohjeiden vaatimukset. Jos kyseisten solupankkien tai kanta-ainesten perustamiseen käytettyjen raaka- tai lähtöaineiden tai reagenssien täydellistä asiakirjanäyttöä ei ole (enää) saatavilla, hakijan on esitettävä näiden ohjeiden 4 kohdassa kuvatulla tavalla tehty riskinarviointi.

Perustettujen työkantojen tai solupankkien, joita käytetään ennen 1. heinäkuuta 2000 (ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä) tai ennen 1. lokakuuta 2000 (eläinlääkkeitä) luvan saaneiden lääkkeiden valmistuksessa ja jotka jäsenvaltioiden toimivaltainen viranomais- tai Euroopan lääkearvointivirasto on todennut hyväksyttäväksi tekemässään asianmukaisessa riskinarvioinnissa, katsotaan myös olevan näiden ohjeiden mukaisia.

Jos fermentointi- tai rutiinituotantoprosessissa tai työkantojen ja työsolupankkien perustamisessa kuitenkin käytetään ainesta,

⁽⁵⁾ Ks. myös: Kannanotto eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymistä eläinrokotteiden valmistuksessa käytettävien alkuperäiskantojen (Master Seeds -kantojen) välityksellä koskevan riskin arviointiin (EMEA/CVMP/019/01 – helmikuu 2001), eläinlääkekomitean (CVMP) hyväksymä – Heinäkuu 2001, EYVL C 286, 12.10.2001, s. 12.

joka on peräisin TSE:n kannalta olennaisista eläinlajeista, hakijan on osoitettava, että se täyttää näiden ohjeiden vaatimukset.

3. YLEISET NÄKÖKOHDAT

3.1 RISKIN MINIMOINNIN TIETEELLISET PERIAATTEET

Kun valmistajilla on valinnanvaraa, on käytettävä mieluummin ainesta, joka ei ole peräisin TSE:n kannalta olennaisista eläinlajeista tai joka ei ole eläinperäistä. Jos niiden sijaan käytetään TSE:n kannalta olennaisista eläinlajeista peräisin olevaa ainesta, käyttö on perusteltava. Jos on käytettävä TSE:n kannalta olennaisista eläinlajeista peräisin olevaa ainesta, on otettava huomioon kaikki toimenpiteet, jotka ovat tarpeen TSE:n siirtymisriskin minimoimiseksi.

TSE-tarttuvuutta mittaavia helpokäyttöisiä diagnostisia *in vivo* -testejä ei vielä ole saatavilla. Diagnoosi perustuu *post mortem* -vahvistukseen histopatologisilla tutkimuksilla havaituista tyyppillisistä aivovauriosta ja/tai PrP^{Sc}:n havaitsemiseen immunoblotauksella (Western blot) tai immuunimäärityksellä. Tauti voidaan vahvistaa myös istuttamalla epäilyttävää kudosta kohdelajeihin tai koe-eläimiin. TSE-tautien pitkien itämisaikojen vuoksi tulokset *in vivo* -testeistä saadaan kuitenkin vasta useiden kuukausien tai vuosien kuluttua.

Käyttöön on hyväksytty useita diagnostisia *in vitro* -testejä PrP^{Sc}:n havaitsemiseksi tartunnan saaneiden eläinten aivonäytteistä, mutta niiden herkkyys on pääasiassa alhaisempi kuin *in vivo* -tarttuvuusmääritysten. Seulomalla lähtöeläimet *in vitro* -testien avulla voidaan kuitenkin estää eläinten käyttö taudin itämisaikojen myöhäisvaiheissa ja saada tietoa tietyn maan tai alueen epidemiologisesta tilanteesta.

TSE:n siirtymisriskin minimointi perustuu kolmeen toisiaan täydentävään parametriin:

- lähtöeläimet ja niiden maantieteellinen alkuperä
- valmistuksessa käytettävän eläinperäisen aineksen luonne ja käytössä olevat menettelyt korkeariskisestä aineksesta aiheutuvan ristitartunnan välttämiseksi
- tuotantomenetelmä(t), mukaan luettuna käytössä oleva laadunvarmistusjärjestelmä tuotteiden yhdenmukaisuuden ja jäljitettävyyden varmistamiseksi.

3.2 LÄHTÖELÄIMET

Lääkkeiden valmistusaineiden tuotantoon käytettävän lähtöaineksen on oltava peräisin eläimistä, joiden on ante ja *post mortem* -tarkastuksissa katsottu kelpaavan ihmisravinnoksi yhteisössä asetettujen tai vastaavien (kolmannen maan) edellytysten mukaisesti. Jos aines on peräisin elävistä eläimistä, niiden on oltava kliinisessä tutkimuksessa terveeksi todettu.

3.2.1 MAANTIETEELLINEN ALKUPERÄ

3.2.1.1 Nautaeläimistä peräisin oleva aines

Tietyn maan tai alueen BSE-tilanteen arviointiin osallistuu tällä hetkellä kaksi organisaatiota: Kansainvälinen eläintautivirasto (OIE) ⁽⁶⁾ vahvistaa maiden tilanteen arviointikriteerit eläinten terveyttä koskevan kansainvälisen säännösten BSE:tä koskevassa luvussa. OIE pitää myös yllä maailmanlaajuista luetteloa ilmoitetuista BSE-tapauksista. Euroopan komission tieteellinen ohjauskomitea (SSC) ⁽⁷⁾ on puolestaan luonut järjestelmän maiden luokitteluksi niiden maantieteellisen BSE-riskin (GBR) mukaan.

Tiettyjen tarttuvien spongiformisten enkefalopatioiden ehkäisyä, valvontaa ja hävittämistä koskevista säännöistä annettu Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 999/2001 (TSE-asetus) ⁽²⁾ tuli voimaan 1. heinäkuuta 2001. Vaikka lääkkeet, lääkinnälliset laitteet ja kosmeettiset aineet eivät kuulu tämän asetuksen soveltamisalaan, BSE-tilanteen määrittämistä koskevat periaatteet on otettava huomioon tietyn maan tai alueen BSE-tilanteen luokittelussa.

Näissä ohjeissa on käytettävä tieteellisen ohjauskomitean GBR-luokittelua tietyn maan tilanteen osoittamiseksi. Niiden maiden osalta, jotka on luokiteltu asetuksen (EY) N:o 999/2001 mukaisesti, on kuitenkin käytettävä asetuksen mukaista luokittelua.

Euroopan komission tieteellisen ohjauskomitean käyttämä luokittelu

Euroopan komission tieteellisen ohjauskomitean maantieteellistä BSE-riskiä (GBR) koskeva luokittelu osoittaa, millä todennäköisyydellä yhdellä tai useammalla nautaeläimellä on prekliininen tai kliininen BSE-infektio tietyssä maassa tai tietyllä alueella. Seuraavassa taulukossa esitetään luokittelussa käytettävien neljän luokan määritelmät:

GBR laajuus	Yhdellä tai useammalla nautaeläimellä on prekliininen tai kliininen BSE-infektio maantieteellisellä alueella/maassa
I	Erittäin epätodennäköistä
II	Epätodennäköistä muttei pois suljettua
III	Todennäköistä muttei vahvistettu, tai vahvistettu alemmalla tasolla
IV	Vahvistettu ylemmällä tasolla ⁽¹⁾

⁽¹⁾ ≥ 100 tapausta/miljoona täysikasvuista nautaa/vuosi

Maiden GBR-arviointikertomukset ovat saatavilla SSC:n verkkosivuilla ⁽⁸⁾. Jos SSC ei ole arvioinut jonkin maan BSE-tilannetta, riskinarviointia tehtäessä on otettava huomioon SSC:n GBR-luokittelukriteerit.

Mahdollisuuksien mukaan lähtöeläimet on valittava maista, joissa GBR:n laajuus on mahdollisimman alhainen, jollei kor-

⁽⁶⁾ <http://www.oie.int>

⁽⁷⁾ Komission päätöksellä 97/404/EY perustetun tieteellisen ohjauskomitean tehtävänä on auttaa komissiota hankkimaan parhaat saatavilla olevat tieteelliset tulokset kuluttajien terveyttä koskevista asioissa. Toukokuusta 2003 lähtien sen tehtäviä on hoitanut Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen (EFSA): <http://www.efsa.eu.int>

⁽⁸⁾ http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/outcome_en.html

keampaan GBR-luokkaan kuuluvista maista peräisin olevan aineksen käyttö ole perusteltua. Jotkin 6 kohdassa, "Erityisnäkökohtia", mainitut materiaalit voidaan hankkia GBR:n luokkaan III kuuluvista maista ja joissain tapauksissa luokkaan IV kuuluvista maista edellyttäen, että noudatetaan jäljempänä olevissa asioissa koskevista kohdissa esitettyjä tarkastuksia ja vaatimuksia. Näitä poikkeuksia lukuun ottamatta eläimet eivät saa olla peräisin luokkaan IV kuuluvista maista, ja luokkaan III kuuluvista maista peräisin olevien eläinten käytöstä on aina esitettävä perustelut.

3.2.1.2 Lampaat ja vuohet (pienmärehitijät)

Luontaisesti ilmeneviä kliinisiä scrapietapauksia on raportoitu useissa maissa eri puolilla maailmaa. Koska lampaisiin tarttunut BSE:tä voidaan erehdyksessä luulla scrapieksi, pienmärehitijöistä peräisin olevan aineksen käytössä on varotoimenpiteenä otettava huomioon sekä BSE:n että scrapien esiintyminen kyseisessä maassa. Lisäksi aineksen käytössä on otettava huomioon, mistä kudoksista aines on peräisin.

Sellaiseen nautakarjaan (suljettuun), jonka BSE-riski on vähäinen (ks. kohta 3.2.2), liittyviä periaatteita voitaisiin vastaavasti soveltaa pienmärehitijöihin, jotta saataisiin luotua puitteet pienmärehitijöistä koostuvan karjan TSE-tilanteen määrittämiseen. Koska lampaissa saattaa esiintyä BSE:tä, niiden osalta TSE-vapaan karjan perustamisessa on harkittava sellaisen genotyypin (genotyyppien) käyttöä, jonka on osoitettu olevan resistentti BSE-/scrapie-infektioille. Vuohia ei vielä ole tutkittu riittävästi genotyypin spesifisen herkyyden osalta.

Pienmärehitijöistä peräisin olevaa ainesta on mieluummin hankittava maista, joissa scrapieta ei ole esiintynyt pitkään aikaan, kuten Uudesta-Seelannista tai Australiasta, tai TSE-vapaiksi osoitetusta karjasta. Jos aines on peräisin muualta, tälle vaaditaan perustelut.

3.2.2 NAUTAKARJA (SULJETTU), JONKA BSE-RISKI ON VÄHÄINEN

Turvallisinta on hankkia ainesta maista, joissa BSE:n esiintyminen on erittäin epätodennäköistä eli luokkaan GBR I kuuluvista maista. Muissa maissa saattaa jossain vaiheessa esiintyä tai olla esiintynyt BSE-tapauksia. Tästä syystä SSC on kehittänyt käytännöllisen käsitteen "nautakarja (suljettu), jonka riski on vähäinen", jonka lääkevalmistekomitea ja eläinlääkekomitea ovat vahvistaneet. Kriteerit sellaisen nautakarjan (suljetun), jonka BSE-riski on vähäinen, perustamiseksi ja ylläpitämiseksi ovat luettavissa 22.–23. heinäkuuta 1999 annetusta SSC:n lausunnosta ⁽⁹⁾.

Tällä hetkellä ei ole mahdollista ilmoittaa sellaisesta nautakarjasta (suljetusta), jonka BSE-riski on vähäinen, peräisin olevien nautojen maantieteellisen BSE-riskin alentumista määrällisesti. On kuitenkin oletettavaa, että tämä riski alentuu huomattavasti. Sen vuoksi aineksen hankkiminen tällaisesta suljetusta nautakarjasta on otettava huomioon riskinarvioinnissa yhdessä maan GBR-luokituksen kanssa.

⁽⁹⁾ SSC:n tieteellinen lausunto edellytyksistä, jotka koskevat nautakarjaa (suljettua), jonka BSE-riski on vähäinen, annettu 22.–23. heinäkuuta 1999 pidetyssä kokouksessa. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out56_en.html

3.3 ELÄIMEN OSAT, RUUMIIN NESTEET JA ERITTEET LÄHTÖAINEINA

TSE:n saaneessa eläimessä taudin tarttuvuusaste vaihtelee eri elinten ja eritteiden välillä⁽¹⁰⁾. Näiden ohjeiden liitteessä olevissa taulukoissa⁽¹¹⁾ esitetään yhteenvedo tämähetkisistä tiedoista, jotka koskevat BSE:n tarttuvuuden ja PrP^{Sc}:n esiintymistä nautakarjassa sekä scrapien tarttuvuuden ja PrP^{Sc}:n esiintymistä lampaissa ja vuohissa.

Taulukoissa olevat tiedot perustuvat yksinomaan luontaisesti ilmenevästä taudista tai oraaliteitse (naudoille) aiheutetusta primaarista kokeellisesta tartunnasta tehtyihin havaintoihin. Mukana ei kuitenkaan ole tietoja koe-eläimille sopeutettuja TSE-kantoja käyttävistä malleista, sillä siirtyneiden kantojen fenotyypit voivat erota merkittävästi ja ennalta arvaamattomasti luontaisesti ilmenevän taudin fenotyypeistä. Koska immunohistokemiallinen ja/tai Western blot -menetelmän avulla tehtävä muuntuneen proteiinin (PrP^{Sc}) määritys on osoittautunut korvaavaksi tarttuvuuden osoittajaksi, PrP^{Sc}-testien tulokset on esitetty rinnakkain eläinkomääritystietojen kanssa. Kudokset ryhmitellään kolmeen pääasialliseen tarttuvuusluokkaan taudin vaiheesta riippumatta:

- Luokka A:** Korkean tarttuvuusasteen kudokset: keskushermostojärjestelmään kuuluvat kudokset, joiden tarttuvuusaste on korkea kaikkien TSE-sairauksien myöhemmissä vaiheissa, sekä tietyt keskushermostojärjestelmään anatomisesti yhteydessä olevat kudokset.
- Luokka B:** Heikomman tarttuvuusasteen kudokset: ääreiskudokset, jotka ovat testissä osoittautuneet positiivisiksi tarttuvuuden ja/tai PrP^{Sc}:n osalta ainakin yhdessä TSE:n muodossa.
- Luokka C:** Kudokset ilman havaittavaa tarttuvuutta: kudokset, joista tarttuvuus on tutkittu, mutta tulos on negatiivinen eli tartuntaa ja/tai PrP^{Sc}:tä ei ole havaittu.

Luokkaan A kuuluvia kudoksia ja niistä peräisin olevaa ainesta ei saa käyttää lääkkeiden valmistuksessa, jollei tämä ole perusteltu (ks. kohta 5).

Vaikka heikomman tarttuvuusasteen kudosten luokkaan (luokan B kudokset) melko varmasti kuuluu joitakin alhaisemman riskin sisältäviä kudoksia (esim. veri) kuin muut (esim. imusolmukekudokset), tiedot tarttuvuusasteesta näissä kudoksissa ovat liian suppeita, jotta luokka voitaisiin jakaa eri riskitasoihin. On siis ilmeistä, että tietyn kudoksen luokittelu voi olla tauti- ja lajikohtaista, ja luokittelua tarkistetaan, kun saadaan uusia tietoja.

⁽¹⁰⁾ Jos on käytettävä TSE:n kannalta olennaisista eläinlajeista peräisin olevaa ainesta, olisi pyrittävä käyttämään ainesta, joka kuuluu alimpuun riskiluokkaan.

⁽¹¹⁾ Kudosten luokittelua koskevat taulukot perustuvat uusimpiin WHO:n ohjeisiin tarttuvista spongiformisista enkefalopatioista biologisten ja farmaseuttisten tuotteiden yhteydessä (helmikuu 2003) WHO/BCT/QSD/03.01.

Riskinarvioinnissa (ks. kohta 4) valmistajien ja/tai markkinoille saattamista koskevan luvan haltijoiden/hakijoiden on otettava huomioon näiden ohjeiden liitteessä olevat kudosten luokittelutaulukot⁽¹²⁾.

Taulukon luokat ovat ainoastaan ohjeellisia, ja on tärkeää ottaa huomioon seuraavat seikat:

- Tietyissä tilanteissa voi esiintyä eri tartuntaluokkiin kuuluvien kudosten ristikontaminaatiota. Olosuhteet, joissa kudokset poistettiin, vaikuttavat mahdolliseen riskiin erityisesti, jos heikomman tarttuvuusasteen tai ilman havaittavaa tarttuvuutta olevia kudoksia (luokkien B ja C kudokset) joutuu kosketuksiin korkean tarttuvuusasteen kudosten (luokan A kudokset) kanssa. Tiettyjen kudosten ristikontaminaatio voi lisääntyä, jos tartunnan saaneet eläimet teurastetaan aivoihin työnnettävällä tainnutuslaitteella tai aivot ja/tai selkäydin sahataan. Ristikontaminaation riski vähenee, jos ruumiin nesteet kerätään mahdollisimman vähän kudoksia vaurioittaen ja solujen muodostamat komponentit poistetaan ja jos sikiöveri kerätään ilman tartuntaa muista emon tai sikiön kudoksista mukaan lukien istukka, lapsivesi ja allantoininesteet. Joidenkin kudosten osalta on erittäin vaikeaa tai mahdotonta estää ristikontaminaatio luokan A kudosten kanssa (esim. kallo). Tämä on otettava huomioon riskinarvioinnissa.
- Joidenkin ainesluokkien osalta merkitystä voi potentiaalisen riskin minimoinnissa olla merkitystä käytetyillä tainnutus- ja teurastusmenetelmillä⁽¹³⁾, sillä on todennäköistä, että aivopartikkelit leviävät muihin elimiin, etenkin keuhkoihin. Tästä syystä tainnutus- ja teurastusmenetelmät on kuvattava, samoin myös korkean tarttuvuusasteen kudosten poistamisen menetelyt. Lisäksi on kuvattava yksityiskohtaisesti menetelyt, joilla käytettävät eläinten kudokset ja elimet kerätään, sekä korkeampaan riskiluokkaan kuuluvan aineksen kanssa tapahtuvan ristikontaminaation välttämiseksi toteutettavat toimenpiteet.
- Keskushermostoainekseen nautojen teurastuksessa käytetyn tainnutusmenetelmän seurauksena mahdollisesti päässeen BSE-infektion aiheuttama kudosten ja elinten infektoitumisriski riippuu seuraavista tekijöistä:
 - teurastetun eläimen aivoissa olevan BSE-tartunnanaiheuttajan määrä
 - aivojen vaurioitumisaste
 - aivopartikkelien leviäminen eläimen ruuhon.

Nämä tekijät on otettava huomioon yhdessä lähtöeläinten GBR-luokittelun, eläinten iän – kun on kyse nautoista – ja validoitua menetelmää käyttäen tehtävän nautojen *post-mortem*-testauksen kanssa.

⁽¹²⁾ Uuden kolmiluokkaisen luokittelujärjestelmän käyttöönotto ei mitätöi luvan saaneille lääkkeille tehtyjä riskinarvioiteja, jotka perustuvat aikaisemmin käytettyyn neliluokkaiseen kudosten luokitteluun.

⁽¹³⁾ SSC:n lausunto tainnutusmenetelmistä ja BSE-riskistä ("Scientific opinion on stunning methods and BSE risks (The risk of dissemination of brain particles into the blood and carcass when applying certain stunning methods)", hyväksytty 10.–11.1.2002 pidetyssä kokouksessa.
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf

Edellä mainitut peruseriaatteen soveltuisivat vastaavasti lampaisiin ja vuohiin.

Ristikontaminaation riski riippuu useista lisätekijöistä, joihin kuuluvat

- toimenpiteet tartunnan välttämiseksi kudosten keräämisen aikana (katso edellä)
- tartunnan aste (tartuttavan kudoksen määrä)
- samaan aikaan kerätyn aineksen määrä ja tyyppi.

Valmistajien tai markkinoille saattamista koskevan luvan haltijoiden/hakijoiden on otettava huomioon ristikontaminaatioon liittyvä riski.

3.4 ELÄINTEN IKÄ

Koska TSE-tarttuvuus kumuloituu nautaeläimissä useita vuosia kestävästi itämissä, on perusteltua käyttää nuoria lähtöeläimiä.

3.5 VALMISTUSPROSESSI

Lääkkeen TSE-riskin yleisen vähentämisen arvioinnissa on otettava huomioon käyttöön otetut valvontatoimenpiteet, jotka liittyvät

- raaka- ja lähtöaineiden hankintaan sekä
- valmistusprosessiin.

Valvottu hankinta on erittäin tärkeä kriteeri hyväksyttävän tuoteturvallisuuden saavuttamisessa, sillä TSE:n taudinaiheuttajien on todettu olevan vastustuskykyisiä useimmille inaktiivointimenetelyille.

Tuotantoprosessin valvomista ja erien kuvausta (esimerkiksi erän määrittely, erien erottelu, puhdistus erien välillä) varten on otettava käyttöön laadunvarmistusjärjestelmä kuten ISO 9000 -sertifiointi, HACCP⁽¹⁴⁾ tai hyvät tuotantotavat. Menettelyt on otettava käyttöön jäljitettävyyden ja itse suoritettavien tarkastusten varmistamiseksi sekä raaka- ja lähtöaineiden toimittajien valvomiseksi.

Tietyt tuotantomenetelmät, kuten talista valmistettujen tuotteiden valmistuksessa käytetyt menetelmät (ks. kohta 6), voivat vaikuttaa huomattavasti TSE-tartunnan riskin vähenemiseen. Koska tällaisia täsmällisiä menetelmiä ei voida soveltaa moniin tuotteisiin, fyysistä erottamista sisältävät prosessit kuten saostus ja suodatus runsaasti prioneita sisältävän aineksen erottamiseksi soveltuvat tähän todennäköisesti paremmin kuin kemialliset käsittelyt. On esitettävä valmistusprosessin kuvaus, myös prosessinaikaisen valvonnan osalta, ja tarkasteltava vaiheita, jotka saattavat vaikuttaa TSE-tartunnan vähenemiseen tai poistamiseen. Jos valmistuspaikkoja on useampia, kussakin paikassa suoritettavat vaiheet on eriteltävä selkeästi. On kuvattava käytössä

olevat toimenpiteet, joilla varmistetaan jokaisen tuotantoerän lähtöaineen jäljitettävyyden.

Puhdistusprosessi – Prosessilaitteiston puhdistaminen siten, että voidaan vahvistaa TSE:n taudinaiheuttajien eliminointi, voi olla vaikeaa. Raportoitujen tietojen mukaan korkeita TSE:n taudinaiheuttajan pitoisuuksia sisältäville valmisteille altistamisen jälkeen ruostumattoman teräksen pinnalle voi jäädä havaittava tartunta. Kaiken imeytyneen proteiinin poistaminen käytämällä natriumhydroksidia tai klooria vapauttavia desinfiointiaineita (esimerkiksi 20 000 ppm klooria/tunti) on katsottu hyväksyttäväksi menettelyksi, kun laitteisto, jota ei voida vaihtaa, on ollut alttiina mahdollisesti infektoituneelle ainekselle. Kun tuotteen valmistuksessa käytetään luokkaan A kuuluvaa ainetta, on käytettävä siihen tarkoitukseen varattuja laitteita, jollei ole perusteltua toimia muulla tavoin.

Jos tuotteen valmistuksessa käytetään riskiainesta, on otettava käyttöön puhdistusmenettelyt, valvontatoimenpiteet mukaan luettuina, tuotantoerien välisen ristikontaminaation riskin minimoimiseksi. Tämä on erityisen tärkeää, jos eri riskiryhmiin kuuluvaa ainetta käsitellään samassa laitoksessa ja samalla laitteistolla.

Poistamisen ja inaktiivoinnin validointi – TSE:n poisto- ja inaktiivointimenettelyjä koskevat validointitutkimukset ovat vaikeita tulkita. On tarpeen ottaa huomioon sen aineksen, johon tartunnanaiheuttaja lisätään, luonne ja merkitys luonnollisessa tilanteessa, tutkimuksen suunnittelu (prosessien päättäminen mukaan luettuna) ja taudinaiheuttajan havaitsemismenetelmä (*in vitro* -määritys tai *in vivo* -määritys). Lisätutkimuksia tarvitaan tietämyksen lisäämiseksi sopivimmasta valmisteesta validointitutkimuksia varten. Sen vuoksi validointitutkimuksia ei nykyään yleensä vaadita. Jos kuitenkin tuotteen TSE-turvallisuudesta esitetään väitteitä, jotka perustuvat valmistusprosessin kelpoisuuteen poistaa tai inaktivoita TSE:n taudinaiheuttajia, ne on perusteltava asianmukaisilla validointitutkimuksilla.

Asianmukaisen lähtöaineiden hankinnan lisäksi valmistajia kannustetaan jatkamaan poisto- ja inaktiivointimenetelmiä koskevia tutkimuksiaan sellaisten toimien ja prosessien yksilöimiseksi, joista olisi hyötyä TSE:n taudinaiheuttajien poiston tai inaktiivoinnin varmistamisessa. Joka tapauksessa tuotantoprosessi on aina kun mahdollista suunniteltava ottaen huomioon käytettävissä olevat tiedot menetelmistä, joiden arvellaan inaktivoivan tai poistavan TSE:n taudinaiheuttajia.

4. LÄÄKKEEN VALMISTUKSESSA JA KÄSITTELYSSÄ KÄYTETTYJEN MATERIAALIEN TAI AINEIDEN RISKINARVIOINTI SÄÄNNÖSTENMUKAISUUDEN KANNALTA

TSE:hen liittyvän riskin arvioinnissa on tutkittava tarkoin kaikkia 3.1 kohdassa (Riskin minimoinnin tieteelliset periaatteet) esitettyjä parametrejä.

⁽¹⁴⁾ HACCP-järjestelmä (vaarojen analysointi ja kriittiset kohdat niiden hallitsemiseksi).

Kuten näiden ohjeiden johdannossa todetaan, säännöstenmukaisuus perustuu riskinarvioinnissa saatuun myönteiseen tulokseen. Valmistajan ja/tai markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan/hakijan suorittamien, TSE:n kannalta olennaisista eläinlajeista peräisin olevia erilaisia materiaaleja tai aineita koskevien riskinarviointien on osoitettava, että kaikki TSE-riskitekijät on otettu huomioon ja että riski on mahdollisuuksien mukaan minimoitu näissä ohjeissa kuvattujen periaatteiden mukaisesti. Markkinoille saattamista koskevan luvan saajat/hakijat voivat käyttää lääkkeiden laatuasioista vastaavan yksikön antamaa TSE-todistusta (TSE certificate of suitability from the European Directorate for the Quality of Medicines) riskinarviointien perustana.

Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijoiden/hakijoiden suorittamassa lääkkeen yleisessä riskinarvioinnissa on otettava huomioon riskinarviointit kaikkien TSE:n kannalta olennaisista eläinlajeista peräisin olevien eri materiaalien osalta ja tarvittaessa valmistusvaiheiden aikana tapahtuva aktiivisen aineen ja/tai valmiin tuotteen TSE:n vähentäminen tai inaktivointi.

Lopullisen päätöksen säännöstenmukaisuudesta tekee toimivaltainen viranomainen.

Valmistajilla ja/tai markkinoille saattamista koskevan luvan haltijoilla tai hakijoilla on sekä ihmisille että eläimille tarkoitettujen lääkkeiden osalta velvollisuus valita ja perustella tietyn TSE:n kannalta olennaisesta eläinlajista peräisin olevaa ainesta sisältävän tuotteen valvontatoimenpiteet. Tällöin on otettava huomioon vallitseva tieteen ja teknologian kehityksen vaihe.

5. HYÖDYN/RISKIN ARVIOINTI

Kohdissa 3 ja 4 mainittujen parametrien lisäksi tietyn lääkkeen, joka sisältää TSE:n kannalta olennaisesta eläinlajista peräisin olevaa ainesta tai joka voi sisältää tällaista ainesta valmistusprosessin tuloksena, hyväksyttävyyttä arvioitaessa on otettava huomioon seuraavat tekijät:

- lääkkeen antotapa
- lääkkeessä käytetyn eläinperäisen aineksen määrä
- enimmäisannos (päivittäinen annos ja lääkehoidon kesto)
- lääkkeen suunniteltu käyttö ja sen kliininen hyöty.

Korkean tarttuvuusasteen kudoksia (luokan A kudokset) ja niistä peräisin olevia aineita ei saa käyttää lääkkeiden, niiden lähtöaineiden ja välituotteiden (aktiiviset aineet, täyteaineet ja reagenssit mukaan luettuina) valmistuksessa, jollei tämä ole perusteltua. On esitettävä perusteet sille, miksei voida käyttää muita aineita. Näissä poikkeuksellisissa ja perustelluissa tapauksissa korkean tarttuvuusasteen kudoksia voitaisiin käyttää tehoaineiden valmistukseen, jos markkinoille saattamista koskevan luvan hakija pystyy esittämään näiden ohjeiden 4 kohdassa kuvatun riskinarvioinnin suorittamisen jälkeen ja aiotun klii-

nisen käytön huomioon ottaen positiivisen tuloksen hyödyn ja riskin välillä tehdystä arvioinnista. Luokkaan A kuuluvista kudoksista – jos niiden käyttö on perusteltua – valmistettavien aineiden on oltava peräisin luokkaan GBR I kuuluvista maista.

6. ERITYISNÄKÖKOHTIA

Seuraavien aineiden, jotka on valmistettu TSE:n kannalta olennaisista eläinlajeista, on katsottu olevan näiden ohjeiden mukaisia edellyttäen, että ne täyttävät vähintään kaksi jäljempänä yksilöityä ehtoa. Markkinoille saattamista koskevan luvan hakijan/haltijan on esitettävä tarpeelliset tiedot tai EDQM:n myöntämä todistus soveltuvuudesta.

6.1 KOLLAGEENI

Kollageeni on nisäkkäiden sidekudoksen säikeinen proteiini-

Yhdenmukaisuuden näiden ohjeiden kanssa osoittavien asiakirjojen esittämisessä on kollageenin osalta otettava huomioon kohdissa 3–5 luetellut ehdot. Lisäksi on otettava huomioon seuraavat seikat:

- Luusta tuotetun kollageenin osalta sovelletaan gelatiinia koskevia ehtoja (ks. jäljempänä).
- Vuotien ja nahkojen kaltaisista kudoksista tuotettu kollageeni ei tavallisesti aiheuta havaittavaa TSE-riskiä edellyttäen, että mahdollisesti tartunnan saaneiden aineiden aiheuttama kontaminaatio, esimerkiksi veren ja/tai keskushermostokudosten vuoto, vältetään kyseisten aineiden hankinnan aikana.

6.2 GELATIINI

Gelatiini on luonnollinen, liukoinen ja hyytelöivä tai ei-hyytelöivä proteiini, jota saadaan eläinten luista, vuodasta, nahasta ja jänteistä valmistetun kollageenin osittaisella hydrolyysillä.

Yhdenmukaisuuden näiden ohjeiden kanssa osoittavien asiakirjojen esittämisessä on gelatiinin osalta otettava huomioon kohdissa 3–5 luetellut ehdot. Lisäksi on otettava huomioon seuraavat seikat:

(i) Käytetty lähtöaine

Lääketuotteissa käytettävä gelatiini voidaan valmistaa luista tai vuodista.

- Vuodat lähtöaineena – Nykyisen tiedon perusteella vuodat ovat gelatiinin valmistuksessa selvästi luista turvallisempia lähtöaineita. On kuitenkin erittäin suositeltavaa ryhtyä toimenpiteisiin ristikontaminaation välttämiseksi mahdollisesti tartunnan saaneiden aineiden kanssa hankinnan aikana.

- Luut lähtöaineena – Kun luita käytetään gelatiinin valmistukseen, on sovellettava tiukempia valmistusedellytyksiä (ks. jäljempänä). Kallojen ja selkäytimien poistaminen lähtöaineista katsotaan joka tapauksessa ensimmäiseksi varotoimenpiteeksi, joka vaikuttaa huomattavasti tuotteen turvallisuuteen. Luut olisi hankittava mahdollisuuksien mukaan maista, jotka on luokiteltu GBR:n luokkaan I ja II. GBR:n luokan III maista hankittuja luita voidaan käyttää, jos gelatiini on valmistettu jäljempänä mainittujen ehtojen mukaisesti ja jos yli 12 kuukauden ikäisen karjan nikamat on poistettu raaka-/lähtöaineista ⁽¹⁵⁾.

(ii) Valmistusmenetelmät

Vuodista tuotetun gelatiinin valmistusmenetelmien osalta ei vaadita erityisiä toimenpiteitä edellyttäen, että toteutetaan valvontatoimenpiteet ristikontaminaation välttämiseksi vuotien hankinnan ja valmistusprosessin aikana.

Valmistustapa on kuitenkin otettava huomioon silloin, kun luita käytetään lähtöaineena.

- Happokäsittelyn avulla valmistettavan gelatiinin tuottamiseen käytettävät luut (mukaan luettuina nikamat) on hankittava maista, jotka on luokiteltu GBR:n luokkaan I ja II. Luiden/osseihin alkalikäsittely (pH 13, 1 tunti) voi myös lisätä sellaisen happo-johdetun gelatiinin TSE-turvallisuutta, joka on tuotettu luista.

GBR:n luokan III maista hankituille luille on tehtävä alkalikäsittely. Tämä valmistusmenetelmä on kuitenkin valinnainen maantieteellisen GBR:n luokan I ja II maista hankittujen luiden osalta.

- Normaaliassa alkalikäsittelyn sisältävässä valmistusprosessissa luut murskataan hienoksi, niistä poistetaan rasva kuumalla vedellä ja niitä demineralisoidaan laimennetulla suolahapolla (vähimmäispitoisuus 4 prosenttia ja pH < 1,5) vähintään kahden päivän ajan osseihin tuottamiseksi. Tämän jälkeen luuaineelle tehdään kyllästetyllä kalkkiliuoksella (pH vähintään 12,5) vähintään 20 päivää kestävä alkalikäsittely. Gelatiini uutetaan, huuhdellaan, suodatetaan ja tiivistetään. Lisäksi suoritetaan 4 sekunnin pituinen ”iskukuumennus” (sterilointi) 138–140 °C:n lämpötilassa. Nautaeläinten vuodista valmistettu gelatiini voidaan myös tuottaa alkalikäsittelyllä. Nautaeläinten luut voidaan lisäksi käsitellä happomenetelmällä. Tällöin rajoittava vaihe korvataan happo-esikäsitteilyllä, jossa osseihin liotetaan yön yli (pH < 4).

6.3 NAUDANVERITUOTTEET

Naudan sikiön seerumia käytetään yleisesti soluviljelmissä. Naudan sikiön seerumia olisi hankittava sikiöistä, jotka ovat peräisin teurastamoiden terveistä ihmisravinnoksi kelpaavista emoista. Kohdut olisi poistettava kokonaan ja sikiöveri kerättävä suljettuun keräysjärjestelmään tähän tarkoitukseen varatussa tilassa tai siihen varatulla alueella sydämen punktiolla aseptista tekniikkaa käyttäen.

Vastasyntyneen vasikan seerumia saadaan alle 20 päivän ikäisistä vasikoista ja vasikan seerumia alle 12 kuukauden ikäisistä eläimistä. Alle 36 kuukauden ikäisistä eläimistä saadun luovuttajanaudan seerumin osalta luovuttajakarjan TSE-tilanne on määriteltävä ja dokumentoitava hyvin. Seerumi on kerättävä kaikissa tapauksissa yksilöityjen menettelytapojen mukaisesti, ja niihin menetelmiin koulutetun henkilöstön on suoritettava kerääminen korkean tarttuvuusasteen kudosten kanssa tapahtuvan ristikontaminaation välttämiseksi.

Yhdenmukaisuuden näiden ohjeiden kanssa osoittavien asiakirjojen esittämisessä on naudanverituotteiden osalta otettava huomioon kohdissa 3–5 luetellut ehdot. Lisäksi on otettava huomioon seuraavat seikat:

(i) Jäljitettävyyys

Teurastamoiden jäljitettävyyys on varmistettava jokaisen seerumi- tai plasma-annoksen osalta. Teurastamoissa on oltava saatavina luettelot maatiloista, joista eläimet ovat peräisin. Jos seerumi on tuotettu elävistä eläimistä, jokaisesta seerumiannoksesta on oltava saatavina merkinnät maatilojen jäljitettävyyden varmistamiseksi.

(ii) Maantieteellinen alkuperä

Koska kudosten tarttuvuusaste on karjassa BSE:n osalta rajoitetumpi kuin scrapien, naudanveri on hankittava varotoimenpiteenä GBR:n luokan I ja II maista, jos siitä poikkeaminen ei ole perusteltavissa.

(iii) Tainnutusmenetelmät

Teurastusmenetelmällä on tärkeä merkitys aineen turvallisuuden varmistamiseksi, jos näyte on otettu teurastetuista eläimistä. On osoitettu, että pulpitistoolilla pistäen tai ilman pistoa ja kaasupistoolilla, erityisesti ilmaa pistäen, suoritettu tainnutus voi tuhota aivot ja levittää aivoainesta verenkiertoon. Ei-lävistävä tainnutukseen ja sähkönarkoosiin voi sisältyä vähäinen riski ⁽¹⁶⁾. Tainnutusmenetelmät on tämän vuoksi kuvattava naudanveren keräämisen osalta.

⁽¹⁵⁾ Muiden kuin ihmisravinnoksi tarkoitettujen eläimistä saatavien sivutuotteiden terveysäännöistä annettua Euroopan parlamentin ja neuvoston asetusta (EY) N:o 1774/2002 sovelletaan, jos siitä poikkeaminen ei ole perusteltavissa. Lääketuotteissa käytettävien gelatiinin ja kollageenin valmistuksen tai valmistusta varten tuotujen raaka-aineiden osalta ainoastaan ihmisravinnoksi kelpaavista eläimistä peräisin olevia aineita voidaan käyttää. GBR:n luokan II maista peräisin olevien ihmisravinnoksi kelpaavien eläinten nikamien käyttö on edelleen sallittua, jos käyttö on riskiarviointin mukaan turvallista.

⁽¹⁶⁾ SSC:n lausunto tainnutusmenetelmistä ja BSE-riskistä (”Scientific opinion on stunning methods and BSE risks (The risk of dissemination of brain particles into the blood and carcass when applying certain stunning methods”), hyväksytty 10–11.1.2002 pidetyssä kokouksessa. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out245_en.pdf

Jos hankinta on sallittu maista, joissa on havaittu BSE-tapauksia (GBR:n luokan III maista), teurastuksessa on käytettävä ei-lävistävää tainnutusta.

6.4 TALIJOHdannaiset

Tali on rasva, jota saadaan kudoksista, mukaan luettuina ihonalaiset, vatsan ja lihasten väliset alueet sekä luut. Talijohdannaisen valmistuksessa lähtöaineena käytettävä tali on katsottava luokkaan 3 kuuluvaksi tai vastaavaksi aineeksi muiden kuin ihmisravinnoksi tarkoitettujen eläimistä saatavien sivutuotteiden terveysnäkökohdista 3 päivänä lokakuuta 2002 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksessa (EY) N:o 1774/2002⁽¹⁷⁾ säädetyllä tavalla.

On epätodennäköistä, että talista tarkkojen prosessien mukaisesti valmistetuissa talijohdannaisissa, kuten glyserolissa ja rasvahapoissa ilmenisi tartuntaa. Lisäksi lääkevalmistekomitea ja eläinlääkekomitea ovat tarkastelleet niitä erityisesti. Tämän vuoksi kyseisten aineiden, jotka on valmistettu vähintään yhtä tarkkojen edellytysten mukaisesti kuin on esitetty jäljempänä, on katsottava olevan yhdenmukaisia näiden ohjeiden kanssa riippumatta niiden kudosten maantieteellisestä alkuperästä ja luonteesta, joista talijohdannaiset ovat peräisin. Tarkkoja menetelmiä ovat esimerkiksi

- transesterointi tai hydrolyysi vähintään 200 °C:n lämpötilassa vähintään 20 minuutin ajan paineenalaisena (glyserolin, rasvahappojen ja rasvahappoestereiden tuotanto) tai
- saippuoiminen 12 M NaOH:lla (glyserolin ja saippuan tuotanto)
 - eräkohtaisena prosessina: vähintään 95 °C:n lämpötilassa vähintään 3 tunnin ajan
 - jatkuvana prosessina: vähintään 140 °C:n lämpötilassa paineenalaisena vähintään 8 minuutin ajan tai vastaavissa olosuhteissa.
- tislauk 200 °C:n lämpötilassa.

Näiden ehtojen mukaisesti valmistettujen talijohdannaisen TSE-riski on epätodennäköinen, ja siten ne on katsottava yhdenmukaisiksi näiden ohjeiden kanssa.

Yhdenmukaisuus näiden ohjeiden kanssa on osoitettava muiden ehtojen mukaisesti tuotettujen talijohdannaisen osalta.

⁽¹⁷⁾ EYVL L 273, 10.10.2002, s. 1.

6.5 ELÄINHIILI

Eläinhiili valmistetaan hiillyttämällä eläinkudoksia, kuten luita, käyttämällä korkeaa yli 800 °C:n lämpötilaa. Eläinhiilen valmistamiseen käytettävä lähtöaine on katsottava luokkaan 3 kuuluvaksi tai vastaavaksi aineeksi muiden kuin ihmisravinnoksi tarkoitettujen eläimistä saatavien sivutuotteiden terveysnäkökohdista 3 päivänä lokakuuta 2002 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksessa (EY) N:o 1774/2002 säädetyllä tavalla, jos poikkeaminen ei ole perusteltavissa. Säännösten noudattamisen osalta eläinhiilen on katsottava olevan yhdenmukainen näiden ohjeiden kanssa riippumatta kudoksen maantieteellisestä alkuperästä ja luonteesta.

Näiden ehtojen mukaisesti valmistetun eläinhiilen TSE-riski on epätodennäköinen, ja siten se on katsottava yhdenmukaiseksi näiden ohjeiden kanssa. Yhdenmukaisuus näiden ohjeiden kanssa on osoitettava muiden ehtojen mukaisesti tuotetun eläinhiilen osalta.

6.6 MAITO JA MAIDOSTA VALMISTETUT TUOTTEET

Maidon maantieteellisestä alkuperästä riippumatta on nykyisen tieteellisen tiedon valossa epätodennäköistä, että TSE tarttuisi maidosta.

Tietyt aineet, mukaan luettuna laktoosi, uutetaan juuston valmistuksessa juoksettumisen seurauksena syntyvästä nesteestä eli herasta. Juoksettumisessa voidaan käyttää vasikan juoksetta, uutetta juoksutusmahasta tai muista märehitijöistä peräisin olevaa juoksetta. Lääkevalmistekomitea/eläinlääkekomitea on suorittanut laktoosin ja muiden juoksetta käyttämällä valmistettujen herajalosteiden riskiarvioinnin ja todennut, että TSE-riski on vähäinen, jos juoksete on tuotettu riskinarviointiraportissa⁽¹⁸⁾ määritetyn menetelmän mukaisesti. Tämän johtopäätelmän vahvisti myös lisäksi ohjauskomitea⁽¹⁹⁾, joka on myös arvioinut juoksetteen TSE-riskin yleisesti⁽²⁰⁾.

Jäljempänä esitettyjen ehtojen mukaisesti valmistettujen maitojalosteiden TSE-riski on epätodennäköinen, ja siten ne on katsottava yhdenmukaisiksi näiden ohjeiden kanssa.

- Maito on kerätty terveistä eläimistä samoissa olosuhteissa kuin ihmisravinnoksi tarkoitettu maito.
- Kyseisten tuotteiden valmistuksessa ei ole käytetty juoksetta lukuun ottamatta muita märehitijöistä peräisin olevia aineita (kuten haiman entsyymien liuotantaa kaseiinia).

⁽¹⁸⁾ Lääkevalmistekomitea ja sen bioteknologiaa käsittelevä työryhmä laativat riskin- ja sääntelyarvioinnin laktoosista, joka on valmistettu käyttämällä vasikan juoksetta. Riskinarviointi sisälsi eläinten alkuperän, juoksutusmahojen poiston ja hyvin määritettyjen laadunvarmistusmenetelmien saatavuuden. Niiden eläinten, joista juoksutusmahat ovat peräisin, ruokintaan käytettyjen maidon korvikkeiden laadulla on erityisen tärkeä merkitys. Raportti on saatavana osoitteesta: <http://www.emea.eu.int>

⁽¹⁹⁾ Vasikasta peräisin olevan juoksetteen turvallisuutta laktoosin valmistuksessa koskeva alustava selvitys, jonka SSC on hyväksynyt kokouksessaan 4.–5.2002. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out255_en.pdf

⁽²⁰⁾ Tieteellinen ohjauskomitea julkaisi eläinjuoksetteen turvallisuudesta erityisesti eläimistä aiheutuvan TSE- ja BSE-riskin osalta lausunnon, joka on hyväksytty komitean kokouksessa 16.5.2002. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out265_en.pdf

Yhdenmukaisuus näiden ohjeiden kanssa on osoitettava maidosta valmistettujen tuotteiden osalta, jos niiden valmistuksessa on käytetty muita menetelmiä tai muista märehtijälajeista peräisin olevaa juoksetta.

6.7 VILLASTA VALMISTETUT TUOTTEET

Märehtijöiden villasta ja karvasta valmistetut tuotteet, kuten lanoliini ja karvasta peräisin olevat villarasva-alkoholit, katsotaan yhdenmukaisiksi näiden ohjeiden kanssa edellyttäen, että villa ja karva ovat peräisin elävistä eläimistä.

Teurastetuista eläimistä, jotka on katsottu ihmisravinnoksi kelpaaviksi, peräisin olevasta villasta valmistettujen tuotteiden TSE-riski on epätodennäköinen, ja siksi ne on katsottava yhdenmukaisiksi näiden ohjeiden kanssa, jos valmistusmenetelmä täyttää vähintään yhden jäljempänä luetelluista säädettyistä edellytyksistä pH-arvon, lämpötilan ja käsittelyajan osalta.

— Käsittely: pH \geq 13 (alustava; vastaa vähintään NaOH-pitoisuutta 0,1 M NaOH) \geq 60 °C:ssa vähintään tunnin ajan. Tämä esiintyy yleensä orgaanisen alkalikäsittelyn palautusvaiheessa.

— Molekyylitilaus \geq 220 °C:ssa alennetussa paineessa.

Yhdenmukaisuus näiden ohjeiden kanssa on osoitettava muiden ehtojen mukaisesti villasta valmistettujen tuotteiden osalta.

6.8 AMINOHAPOT

Aminohappoja voidaan saada eri lähteistä olevien aineiden hydrolyysista.

Aminohappojen valmistamiseen käytettävä lähtöaine on katsottava luokkaan 3 kuuluvaksi tai vastaavaksi aineeksi muiden kuin ihmisravinnoksi tarkoitettujen eläimistä saatavien sivutuotteiden terveyssäännöistä 3 päivänä lokakuuta 2002 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksessa (EY) N:o 1774/2002 säädetyllä tavalla, jos poikkeaminen ei ole perusteltavissa.

Aminohappojen, joiden valmistuksessa on noudatettu seuraavia edellytyksiä komission päätöksen 98/256/EY⁽²¹⁾ ja komission päätöksen 2001/376/EY⁽²²⁾ mukaisesti, TSE-riski on epätodennäköinen, ja siten niiden on katsottava olevan näiden ohjeiden mukaisia.

— Aminohapot tuotetaan vuodista ja nahoista sellaisella menetelmällä, joka sisältää käsittelyn pH:ssa 1–2 ja sen jälkeen pH:ssa $>$ 11 sekä tämän jälkeen 30 minuutin pituisen lämpökäsittelyn 140 °C:n lämpötilassa 3 baarin paineessa.

— Tuotetut aminohapot ja peptidit on suodatettava valmistuksen jälkeen.

— Analyysi suoritetaan käyttämällä vahvistettua ja tarkkaa menetelmää mahdollisten ehyiden jäännösmakromolekyylien tarkkailemiseksi määrättyjen raja-arvojen mukaisesti.

Yhdenmukaisuus näiden ohjeiden kanssa on osoitettava muiden ehtojen mukaisesti valmistettujen aminohappojen osalta.

⁽²¹⁾ EYVL L 113, 15.4.1998, s. 32.

⁽²²⁾ EYVL L 132, 15.5.2001, s. 17.

LIITE

TARTTUVOUSASTEEN PÄÄLUOKAT

Jäljempänä esitetyt taulukot perustuvat TSE:tä sekä biologisia ja farmaseuttisia tuotteita koskeviin WHO:n ohjeisiin (WHO Guideline on Transmissible Spongiform Encephalopathies in Relation to Biological and Pharmaceutical Products), (helmikuu 2003).

Tiedot on merkitty seuraavasti:

- + Tartuntaa tai PrP^{TSE}:tä ⁽¹⁾ esiintyy
- Tartuntaa tai PrP^{TSE}:tä ei ole havaittu
- ET Ei testattu
- ? Ristiriitainen tai epävarma tulos

Luokka A: Korkean tarttuvuusasteen kudokset

Kudokset	Nautakarja		Lampaat/vuohet	
	BSE		Scrapie	
	Tarttuvuus ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}	Tarttuvuus ⁽¹⁾	PrP ^{TSE}
Aivot	+	+	+	+
Selkäydin	+	+	+	+
Verkkokalvo, näköhermo	+	ET	ET	+
Selkähermo	+	ET	ET	+
Kolmoisherma	+	ET	ET	+
Aivolisäke ⁽²⁾	–	ET	+	ET
Kovakalvo ⁽²⁾	ET	ET	ET	ET

⁽¹⁾ Karjan kudosten tarttuvuusasteen eläinlainsäädännön määräykset on tehty karjalla tai hiirillä (tai molemmilla). Useimmat lampaiden ja/tai vuohien kudosten eläinlainsäädännön määräykset on tehty vain hiirillä. Kaikki lampaista ja vuohista koskevat tulokset eivät ole yhdenmukaisia molempien lajien osalta.

⁽²⁾ Kokeellisesti saatua tietoa tarttumista ihmisen aivolisäkkeeseen tai kovakalvoon ei ole raportoitu. Ihmisruumiiden kovakalvo ja ihmisruumiiden aivolisäkkeestä saatu kasvuhormoni ovat kuitenkin levittäneet tautia useisiin ihmisiin. Näin ollen aivolisäke ja kovakalvo on sisällytettävä korkean tarttuvuusasteen kudosten luokkaan.

Luokka B: Heikomman tarttuvuusasteen kudokset

Kudokset	Nautakarja		Lampaat/vuohet	
	BSE		Scrapie	
	Tarttuvuus	PrP ^{TSE}	Tarttuvuus	PrP ^{TSE}
Ääreishermosto-järjestelmä				
Ääreishermosto	–	ET	+	ET
Hermopunokset (Enteric plexuses) ⁽¹⁾	ET	+	ET	+
Imusolmukekudokset				
Perna	–	–	+	+
Imusolmukkeet	–	–	+	+
Nielurisat	+	ET	+	+

⁽¹⁾ Näiden ohjeiden varsinaisessa tekstiosassa viitataan prioniproteiinin epänormaaliin isoformiin merkinnällä PrP^{Sc}. Koska taulukot on siirretty suoraan edellä mainituista WHO:n ohjeista, niiden nimikkeistö prioniproteiinin epänormaaliin isoformiin osalta (PrP^{TSE}) on säilytetty.

Kudokset	Nautakarja		Lampaat/vuohet	
	BSE		Scrapie	
	Tarttuvuus	PrP ^{TSE}	Tarttuvuus	PrP ^{TSE}
Vilkkukalvo	ET	–	ET	+
Kateenkorva	–	ET	+	ET
Ruoansulatuskanava				
Ruokatorvi	–	ET	ET	+
Etumaha ⁽²⁾ (vain märehitijöiden osalta)	–	ET	ET	+
Maha/juoksutusmaha ⁽²⁾	–	ET	ET	+
Pohjukaissuoli	–	ET	ET	+
Tyhjäsuoli	–	ET	ET	+
Sykkyräsuoli ⁽³⁾	+	+	+	+
Paksusuoli	–	ET	+	+
Lisääntymiskudokset				
Istukka	–	ET	+	+
Muut kudokset				
Keuhkot (*)	–	ET	–	ET
Maksa	–	ET	+	ET
Munuaiset (*)	–	–	–	–
Lisämunuainen	ET	ET	+	ET
Haima	–	ET	+	ET
Luuydin	+	ET	+	ET
Verisuonet	–	ET	ET	+
Olfaktoriset limakalvot (Olfactory mucosa)	–	ET	+	ET
Ienkudos (*)	ET	ET	ET	ET
Sylkirauhanen	–	ET	+	ET
Sarveiskalvo ⁽⁴⁾ (*)	ET	ET	ET	ET
Biologiset nesteet				
CSF	–	ET	+	ET
Veri ⁽⁵⁾	–	ET	+	–

⁽¹⁾ Karjan osalta rajoitettu sykkyräsuoleen.

⁽²⁾ Märehitijöiden etumahoja (verkkomahaa, pötsiä ja satakertaa) kulutetaan paljon, kuten myös varsinaista mahaa (juoksutusmahaa). Karjan (ja joskus lampaiden) juoksutusmahasta valmistetaan myös juoksutetta.

⁽³⁾ Karjan ja lampaiden osalta vain sykkyräsuolen tarttuvuusasteesta on suoritettu eläinlääkintätestit.

⁽⁴⁾ Koska ainoastaan yksi tai kaksi CJD-tapausta on yhdistetty vakuuttavasti sarveiskalvosiirteisiin satojen tuhansien saajien joukosta, sarveiskalvo on luokiteltu heikomman tarttuvuusasteen kudokseksi. Muiden etumaisten kammiokudosten (linsin, kammioveden, värikalvon, sidekalvon) osalta on saatu negatiiviset testitulokset CJD-taudin varianttia ja muita ihmisen TSE-tauteja koskien. Epidemiologista näyttöä ei myöskään ole olemassa siitä, että ne liittyisivät hoidosta johtuvaan taudin leviämiseen.

⁽⁵⁾ Varhaisia raportteja taudin leviämisestä jyrksijöihin satunnaisten CJD-tapausten verestä ei ole vahvistettu. Veren, verikomponenttien ja plasmaperäisten valmisteiden kautta tapahtuvaa TSE:n leviämistä koskevan kokeellisen ja epidemiologisen tiedon arvioinnissa ei ole pystytty osoittamaan taudin leviämistä minkään TSE:n "klassiseen" muotoon luettavan tapauksen verestä. CJD:n varianttitapausten veren osalta ei ole riittävästi tietoa vastaavan johtopäätöksen tekemiseksi. Vasikan sikiöveressä ei ole havaittavaa tarttuvuusastetta. Kuitenkin perimältään alttiiden lampaiden, jotka sairastavat luonnollista scrapieta tai kokeellisesti aiheutettua BSE:tä, suurien verimäärien siirto on levittänyt tautia terveisiin lampaisiin. Taudin tarttuminen on osoitettu myös tutkimuksissa, jotka koskevat jyrksijöissä leviäviä TSE-muotoja.

(*) Nämä kudokset on sijoitettu luokkaan B – Heikomman tarttuvuusasteen kudokset, koska tarttuvuus ja/tai PrP^{TSE} on havaittu ihmisen CJD-taudissa (CJD-variantti tai muu).

Luokka C: Kudokset ilman havaittavaa tarttuvuutta

Kudokset	Nautakarja		Lampaat/vuohet	
	BSE		Scrapie	
	Tarttuvuus	PrP ^{TSE}	Tarttuvuus	PrP ^{TSE}
Lisääntymiskudokset				
Kivekset	–	ET	–	ET
Eturauhanen/lisäkives/ rakkula-rauhanen	–	ET	–	ET
Siemenneste	–	ET	ET	ET
Munasarja	–	ET	–	ET
Kohtu (ei raskaana)	–	ET	–	ET
Istukkanesteet	–	ET	ET	ET
Sikiö (1)	–	ET	–	ET
Alkiot (1)	–	ET	?	ET
Tuki- ja liikuntaelinten kudokset				
Luu	–	ET	ET	ET
Luurankolihas (2)	–	ET	–	ET
Kieli	–	ET	ET	ET
Sydän/sydänpussi	–	ET	–	ET
Jänne	–	ET	ET	ET
Muut kudokset				
Henkitorvi	–	ET	ET	ET
Iho	–	ET	–	ET
Rasvakudos	–	ET	ET	ET
Kilpirauhaunen	ET	ET	–	ET
Maitorauhanen/utare	–	ET	–	ET
Biologiset nesteet, eritteet ja kuonat				
Maito (3)	–	ET	–	ET
Ternimaito (4)	ET	ET	–	ET
Napanuoraveri (4)	–	ET	ET	ET
Sylki	ET	ET	–	ET
Hiki	ET	ET	ET	ET

Kudokset	Nautakarja		Lampaat/vuohet	
	BSE		Scrapie	
	Tarttuvuus	PrP ^{TSE}	Tarttuvuus	PrP ^{TSE}
Kyyneleet	ET	ET	ET	ET
Nenälima	ET	ET	ET	ET
Virtsat ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾	–	ET	ET	ET
Uloste	–	ET	–	ET

(1) BSE-tartunnan saaneen karjan alkioit eivät ole levittäneet tautia hiiriin, mutta tarttuvuusmittauksia ei ole tehty vasikan muilla sikiökudoksilla kuin verellä (negatiivinen eläinkoemääritys hiirillä). BSE:lle altistuneesta karjasta alkion saaneista emoista syntyneet vasikat ovat pysyneet elossa pisimmillään seitsemän vuotta kestäneiden tarkkailujaksojen ajan. Altistumattomien emojen ja niiden vasikoiden aivojen tutkimuksessa ei havaittu myöskään spongiformista enkefalopatiaa tai PrP^{TSE}:tä.

(2) Lihaksen homogenaattien aivojensisäinen siirto ei ole levittänyt tautia 1) kädellisiin satunnaista CJD-tautia sairastavista ihmisistä; 2) hiiriin tai karjaan BSE-tartunnan saaneesta karjasta; 3) hiiriin lampaista ja vuohista, jotka sairastavat luonnollista tai kokeellisesti aiheutettua scrapieta. Vanhemmissa raporteissa kuvattiin kuitenkin yksittäistapauksia taudin leviämistä vuohen ja hamsterin lihaksesta. Lisäksi uudemmassa raportissa todettiin taudin leviäminen luonnonvaraisten ja siirtogeneisten hiirien lihaksesta. Näiden tutkimusten merkitystä luonnollisten sairauksien osalta ei voida kuitenkaan määrittää, koska kaikki tutkimukset suoritettiin siirrettyillä TSE-muodoilla. Tuoreessa potilastapausraportissa kuvattiin lihastulehdusta (inclusion body myositis) sairastava CJD-potilas, jonka sairaassa lihaksessa oli runsaasti PrP^{TSE}:tä. Komitea päätyi kuitenkin pitkällisen neuvottelun jälkeen säilyttämään lihaksen luokassa "kudokset ilman havaittavaa tarttuvuutta" siihen asti, kunnes on saatavana enemmän tietoa yksinkertaisista luonnollisista tartunnoista.

(3) Näyttö siitä, että maito ei levitä tartuntaa, sisältää ohimoiden alueen (temporo-spatial) epidemiologisia havaintoja, jotka eivät osoita taudin siirtymistä emosta jälkeläiseen. Kyseinen näyttö sisältää lisäksi klinisiä havaintoja yli sadasta BSE:hen sairastumattomasta vasikasta, joita tartunnan saaneet lehmät olivat imettäneet. Näyttö sisältää myös koehavaintoja siitä, että tartunnan saaneiden lehmien maito ei ollut aivojen sisäisesti tai suun kautta annettuna levittänyt tautia hiiriin. Parhaillaan suoritetaan kokeita, joissa lehmien, joille on kokeellisesti aiheutettu tartunta, suuria maitomääriä tiivistetään ja testataan PrP^{TSE}:n esiintyvyyden osalta.

(4) Ihmisen napanuoran veren, ternimaidon ja virtsan osalta ei ole koskaan vahvistettu raporteja CJD-taudin leviämistä, ja sitä pidetään epätodennäköisenä.

(5) Satunnaista ja perinnöllistä CJD-tautia sairastavien potilaiden virtsassa on todettu aiemmin raportoimaton PrP-tyyppi PrP^u, mutta sen merkitys tartuntariskille on vielä määrittämättä.

Ilmoitus tiettyjen polkumyynnin vastaisten toimenpiteiden voimassaolon päättymisestä

(2004/C 24/04)

Koska polkumyynnin vastaisten toimenpiteiden voimassaolon lähestyvistä päättymisestä on julkaistu⁽¹⁾ ilmoitus, jonka johdosta ei ole vastaanotettu uudelleentarkastelua koskevaa pyyntöä, komissio ilmoittaa, että jäljempänä mainitut polkumyynnin vastaiset toimenpiteet päättyvät lähiaikoina.

Tämä tiedoksianto julkaistaan muista kuin Euroopan yhteisön jäsenvaltioista polkumyynnillä tapahtuvalta tuonnilta suojautumisesta 22 päivänä joulukuuta 1995 annetun neuvoston asetuksen (EY) N:o 384/96⁽²⁾ 11 artiklan 2 kohdan mukaisesti.

Tuote	Alkuperä- tai viejämaa(t)	Toimenpiteet	Viite	Voimassaolon päättymispäivä
Kovalevy	Bulgaria Viro Latvia Liettua Puola Venäjä	Tulli	Asetus (EY) N:o 194/1999 (EYVL L 22, 29.1.1999, s. 16) sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna asetuksella (EY) N:o 1899/2001 (EYVL L 261, 29.9.2001, s. 1)	29.1.2004
	Bulgaria Viro Liettua Puola	Sitoumukset	Päätös 1999/71/EY (EYVL L 22, 29.1.1999, s. 71) sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna päätöksellä 2001/707/EY (EYVL L 261, 29.9.2001, s. 65)	

(1) EUVL C 100, 26.4.2003, s. 11.

(2) EYVL L 56, 6.3.1996, s. 1, sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna neuvoston asetuksella (EY) N:o 1972/2002 (EYVL L 305, 7.11.2002, s. 1).