

Virussicherheit von biologischen Arzneimitteln

Die Herstellung von Arzneimitteln aus biologischem Material ist mit zahlreichen Risiken für Viruskontaminationen verbunden. Als Kontaminationsquellen kommen hier vor allem das Ausgangsmaterial selbst (z. B. Blutspenden oder andere Gewebe) sowie Produktionshilfsstoffe (z. B. tierische oder humane Seren, die bei der Zellkultur eingesetzt werden) infrage. Diesen Risiken wird durch umfangreiche Testung und, soweit möglich, durch den Einsatz von Verfahren zur Virusinaktivierung begegnet. Im vorliegenden Kurzbeitrag soll für die verschiedenen Klassen biologischer Arzneimittel ein Überblick über die Vorschriften zur Arzneimittelprüfung gegeben werden, die das Ziel haben, die Virussicherheit zu gewährleisten.

Blutspenden und Plasmaprodukte

Testung von Blutspenden

Die Minimalanforderungen zur Testung von Blut- bzw. Plasmaspendern sind durch die EU-Direktive 2002/98 [1] vorgegeben. Hierbei spielt es keine Rolle, ob die aus Blut gewonnenen Komponenten zur Transfusion oder zur Herstellung von Plasmaprodukten (z. B. Gerinnungsfaktoren, Antikörperkonzentrate, Albumin etc.) verwendet werden. Für die Testung sind die Blutspendedienste bzw. die Arzneimittelhersteller verantwortlich. Die Blutspender bzw. Plasmaspender werden auf mögliche Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV; Antikörpertest), Hepatitis-B-Virus, (HBV; Test auf S-Antigen) und Hepatitis-C-Virus (HCV; Antikörpertest) untersucht. Da es mit Antikörpertests nicht möglich ist, virushaltige Spenden aus der Frühphase der Infektionen zu erkennen (sog. diagnostisches Fenster), müssen in Deutsch-

land Untersuchungen auf HIV und HCV zusätzlich mittels Nukleinsäureamplifikationstechnik (NAT) durchgeführt werden [2]. Weiterhin ist ein Test auf Anti-HBc vorgeschrieben, um Spender mit chronischen HBV-Infektionen besser zu erkennen [2]. Um den damit verbundenen Arbeitsaufwand zu erleichtern, erfolgt die NAT-Testung häufig an sog. Minipools, bei denen viele Blutproben (bis zu 512) zu Testzwecken vereinigt werden. Dadurch verringert sich zwar die Sensitivität der Testung, die hochempfindlichen NAT-Verfahren gewährleisten aber dennoch, dass diese ausreicht und der vorgeschriebenen Mindestanforderung zum Erkennen von virushaltigen Einzelproben entspricht.

Testung bei Plasmaprodukten

Plasmaprodukte werden im industriellen Maßstab aus sehr großen Mengen „gepoolter“ Plasmaspenden hergestellt. Die Größe dieser sog. „Produktionspools“ umfasst mehrere 1000 l, und ein „Produktionspool“ kann sich aus mehreren „Plasmapools zur Fraktionierung“ von bis zu 4000 l zusammensetzen. Die 4000 l entsprechen 5000 vereinigten Plasmaspenden mit einem durchschnittlichen Volumen von je 800 ml bzw. Plasma von 20.000 Vollblutspenden mit einem Volumen von je 200 ml. Ein „Produktionspool“ kann sich aus mehreren „Plasmapools zur Fraktionierung“ zusammensetzen. Da eine einzige virämische Spende den gesamten Pool hochgradig kontaminieren kann, ist im europäischen Arzneibuch die Testung des „Plasmapools zur Fraktionierung“ am ersten homogenen Pool (z. B. nach Entfernung des Kryopräzipitates) vorgeschrieben [3]. Die Pools werden auf Antikörper gegen HIV und auf HBs-Antigen sowie auf HCV-RNA getestet. Außer-

dem erfolgt für Pools, die zur Herstellung von Anti-D-Immunglobulinen verwendet werden, eine NAT-Testung auf Parvovirus B19. Anti-D-Immunglobuline werden zur Behandlung von Schwangeren eingesetzt, und Parvovirus B19 stellt ein besonderes Risiko für den Fötus dar. Ein Sonderfall ist das sog. SD-Plasma, bei dem Plasmaspenden zu Transfusionszwecken „gepoolt“ werden. Hier werden umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV durch das Solvenz-Detergenz (SD)-Verfahren inaktiviert. Unbehüllte Viren werden durch dieses Verfahren jedoch nicht beeinträchtigt. Daher muss für diese Plasmapools eine Testung mittels NAT auf Hepatitis-A-Virus (HAV) und Parvovirus B19 erfolgen [4]. Eine zusätzliche Testung auf Hepatitis-E-Virus (HEV) ist geplant. Die Testung der Plasmapools erfolgt zum einen durch den Arzneimittelhersteller, zum anderen werden die im Arzneibuch vorgeschriebenen Parameter im Rahmen der staatlichen Chargenprüfung durch die Behörde gegengetestet.

Verfahren zur Virusentfernung bzw. -inaktivierung

Da durch die vorgeschriebene Testung nicht alle Viren erfasst werden, die Plasmapools kontaminieren können, haben Verfahren zur Inaktivierung bzw. Entfernung von Viren eine große Bedeutung für die Herstellung von Plasmaprodukten. Hier haben sich Methoden wie das SD-Verfahren, die Pasteurisierung (Erhitzung für 10 h bei 60 °C) oder der Einsatz von speziellen Virusfiltern, die auch Kontaminationen mit kleinen unbehüllten Viren reduzieren können, besonders bewährt. Der europäische Leitfaden für Plasmaprodukte [5] sieht vor, dass vorzugsweise mindestens 2 Verfahren zur Inaktivierung oder Entfernung von umhüll-

ten Viren und mindestens 1 Verfahren für unbehüllte Viren zum Einsatz kommen. Die Kapazität zur Reduktion einer Viruskontamination wird im Rahmen der Arzneimittelzulassung mittels Modellversuchen ermittelt. Dabei werden für bestimmte Herstellungsschritte im Labor Experimente mit Zwischenprodukten aus der Produktion durchgeführt, die zuvor künstlich mit hohen Virusmengen belastet wurden. Diese Vorgehensweise ist im EU-Leitfaden CPMP/BWP/268/95 [6] niedergelegt. Unbehüllte Viren können wegen ihrer hohen Stabilität nicht immer komplett inaktiviert oder entfernt werden. Daher lassen einige Hersteller von Plasmaprodukten eine zusätzliche Testung ihrer Ausgangsmaterialien (Plasmaspenden bzw. Plasmapools) auf HAV-RNA sowie auf Parvovirus B19-DNA durchführen, um die diesbezügliche Sicherheit ihrer Produkte zu gewährleisten. Eine experimentelle Überprüfung im Rahmen der staatlichen Chargenfreigabe findet in diesen Fällen aber nicht statt, da diese Tests nicht im Arzneibuch vorgeschrieben sind.

Virusimpfstoffe und virale Gentransferarzneimittel

Lebendimpfstoffe und virale Gentransferarzneimittel

Lebendimpfstoffe sowie Viruspartikel, die im Rahmen einer Gentherapie zum Einschleusen von Erbinformation in Zellen eingesetzt werden (virale Vektoren), werden auf Zellkulturen produziert. Da es sich bei diesen Wirkstoffen selbst um infektiöse Viruspartikel handelt, besteht bei ihrer Herstellung keine Möglichkeit, Methoden zur Virusinaktivierung einzusetzen. Daher kommt bei diesen Produkten der ausführlichen Testung der Zellbanken und des viralen Saatgutes große Bedeutung zu. Diese Testung ist in den Arzneibuchtexten für Zellsubstrate [7] und Virusimpfstoffe [8] generell geregelt und umfasst eine breite Palette von Tests auf verschiedene mögliche Viruskontaminationen. Da Kontaminanten aber auch während der Produktion eingeschleppt werden und sich in den Produktionskulturen vermehren können, wird zusätzlich eine Testung der virushaltigen Ernten aus der Zellkultur auf Fremdviren vorgeschrie-

ben [8]. Eine Testung des finalen Arzneimittels auf Fremdviren bringt keinen Sicherheitsgewinn, da die potenziellen Viruskontaminanten bei Aufreinigung des Lebendimpfstoffes bzw. des viralen Vektors abgereichert werden können. Verfahren zur Virusinaktivierung sind kaum anwendbar, da diese auch den Lebendimpfstoff selbst inaktivieren würden. Sie sind daher auch nicht vorgeschrieben. Allerdings wäre bei unbehüllten Viren eine Detergenzbehandlung zur Inaktivierung potenzieller umhüllter Viruskontaminanten denkbar. Bei den sich anschließenden Reinigungsschritten zur Entfernung der Detergenzien muss allerdings darauf geachtet werden, dass dabei nicht der Impfstoff selbst abgereichert wird. Bei sehr kleinen Viruspartikeln (z. B. parvovirale Vektoren) könnte zudem eine spezielle Filtration zur Entfernung sehr großer Viren durchgeführt werden.

Inaktivierte Virusimpfstoffe

Bei inaktivierten Impfstoffen („Totimpfstoffe“) trägt neben der oben beschriebenen Testung von Zellbanken [7], des Saatgutes und der Virusernten [8] das Inaktivierungsverfahren selbst entscheidend zur Virussicherheit bei. Es versteht sich von selbst, dass das Inaktivierungsverfahren eine vollständige Inaktivierung der in Hühnereiern oder in der Zellkultur vermehrten Krankheitserreger gewährleisten muss. Daher muss das inaktivierte Material nach jedem Produktionslauf gemäß Arzneibuch genau auf Reste möglicherweise nicht inaktivierter Erreger getestet werden, um eine erfolgreiche Inaktivierung zu verifizieren [9]. Gemäß Arzneibuch müssen die Hersteller weiterhin die Wirksamkeit der Verfahren zur Abtötung der Erreger mithilfe von Validierungsstudien nachweisen. Hierbei wird auch die Wirksamkeit des Verfahrens gegen eine Reihe von Modellviren untersucht, um zu evaluieren, inwieweit auch möglicherweise vorliegende Fremdviren inaktiviert werden. In der Regel sind diese Verfahren gegen ein breites Spektrum an unterschiedlichen Viren wirksam.

Biotechnologische Produkte

Bei der Herstellung von biotechnologischen Produkten mittels Zellkulturen (z. B. monoklonale Antikörper und rekombinante Proteine) können virale Kontaminationen z. B. durch das Zellsupstrat, über Produktionshilfsstoffe tierischen oder menschlichen Ursprungs oder durch Kontakt des Prozessstroms mit der Umgebung in den Produktionsprozess gelangen. Diese Verunreinigungen werden als „adventitious agents“ bezeichnet (z. B. Viren, die durch einen unachtsamen Umgang oder durch eine Kreuzkontamination in den Produktstrom gebracht werden). Daher sollten alle in die Produktion eingehenden biologischen Roh- und Ausgangsstoffe oder Substanzen biologischen Ursprungs, die bei der Produktion in Kontakt mit dem Arzneimittel kommen (einschließlich Hilfsstoffe), auf Viruskontaminationen untersucht werden.

Zur Produktion von biotechnologischen Produkten werden vielfach Kulturen von Säugerzellen verwendet. Ausgangsmaterial sind Zellbanken, wobei hier zwischen Masterzellbank (MCB) und Arbeitszellbank (WCB) unterschieden wird. Die MCB wird aus einer homogenen Suspension von Zellen gleicher Zusammensetzung, die aus einer einzelnen Zelle (bzw. Gewebe) hervorgegangen sind, hergestellt. Die WCBs werden aus der MCB abgeleitet. Besondere Aufmerksamkeit muss dabei auf Viren gerichtet werden, die üblicherweise die Spezies, von der die Zelllinie abgeleitet worden ist, kontaminieren. Bestimmte Zelllinien enthalten z. B. endogene retrovirale Partikel. Diese müssen durch den Herstellungsprozess abgereichert werden.

Zellbanktestung

Das Programm zur Testung der Zellbanken und Zellkulturen auf kontaminierende Viren erfolgt generell nach dem ICH-Leitfaden Q5A [10]. Dieser schreibt eine umfangreiche Testung der MCB und der ersten davon abgeleiteten WCB vor. Die WCB-Testung muss dabei an den sog. „Cells at the limit of *in-vitro* cell age“ (Zellen am Ende der Fermentation) durchgeführt werden. Das Testprogramm richtet sich nach dem individu-

ellen Kontaminationsrisiko für das Produkt. Um die Abwesenheit von Viren zu zeigen, sollte ein möglichst großes Virusspektrum durch entsprechende Tests abgedeckt werden. Zur Festlegung der notwendigen Tests sind die Kultivierungshistorie und die daraus abgeleiteten Risiken von entscheidender Bedeutung. Dabei kommen In-vitro- und In-vivo-Tests auf Fremdviren, je nach Spezies des verwendeten Zellsubstrates Antikörperproduktionstests in Hamster, Maus und Ratte, oder Tests zum Nachweis von infektiösen Retroviren (S⁺L⁻-Focus und XC-Plaque-Test, Test auf reverse Transkriptase-Aktivität) zum Einsatz. Zusätzlich können endogene Retroviruspartikel mithilfe der Transmissionelektronenmikroskopie nachgewiesen und quantifiziert werden.

Falls vor der Etablierung einer MCB beispielsweise Rinderserum eingesetzt wurde, sollte die MCB auf bovine Viren getestet werden. Wurde die MCB dabei negativ getestet und wird in weiteren Produktionsstadien kein Rinderserum mehr eingesetzt, kann auf eine erneute Testung der späteren Produktionsstadien auf diese Viren verzichtet werden. Wenn Rinderserum aber auch in späteren Produktionsstadien verwendet wird (nach Anlegen der MCB), ist ein geeignetes Testprogramm zu entwerfen. Bezüglich menschlicher Ausgangsstoffe – wie z. B. menschlichem Transferrin – sollte analog wie beim Rinderserum verfahren werden. Eine Testung der MCB auf bovine oder menschliche Viren kann entfallen oder reduziert werden, wenn die Virussicherheit des Rinderserums oder menschlichen Transferrins anderweitig belegt werden kann (z. B. durch Testung und Virusinaktivierung bei der Herstellung der Produkte) bzw. wenn durch eine ausführliche Risikobewertung (Empfänglichkeit der Zelllinie für bestimmte humane Viren) ein Kontaminationsrisiko der MCB mit humanen Viren ausgeschlossen werden kann.

„Unprocessed bulk“-Testung

Soweit anwendbar, können abhängig von den Roh- und Ausgangsstoffen, der vorangegangenen Untersuchung der Zellkulturen und von den möglichen Kontaminationen während der Fermentationsphase weitere Tests am Material vor der Auf-

Bundesgesundheitsbl 2014 · 57:1198–1202 DOI 10.1007/s00103-014-2030-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

A. Stühler · J. Blümel

Virussicherheit von biologischen Arzneimitteln

Zusammenfassung

Blutspenden und Plasmaproducte, Virusimpfstoffe, virale Gentransferarzneimittel, biotechnologische Produkte sowie Gewebesubereitungen und zelluläre Produkte stellen besondere Herausforderungen an die Virussicherheit. Diese Produkte werden unter Verwendung einer Vielzahl an menschlichen oder tierischen Ausgangsmaterialien und Produktionshilfsstoffen hergestellt. Eine ausführliche Testung der Spender und der zur Produktion etablierten Zellbanken ist daher unerlässlich. Bei den Produktionshilfsstoffen ist auf die Virussicherheit biologischer Zellkulturzusätze wie Rinderseren, Schweinetrypsin sowie humanes Transferrin oder Albumin zu achten. Nach Möglichkeit sollten Schritte zur Inaktivierung oder Entfernung von Viren als weitere Sicherheitsmaßnahme einge-

führt werden. Bei Gewebesubereitungen und Produkten, die aus Zellen bestehen, scheiden Methoden zur Virusinaktivierung weitgehend aus, da sie immer auch die Funktionstüchtigkeit und Lebensfähigkeit der Zellen selbst beeinträchtigen. Nur bei stabilen kleinen, unbehüllten Virusvektoren ist der Einsatz bestimmter Methoden zur selektiven Inaktivierung oder Entfernung potenziell vorhandener umhüllter Viren denkbar.

Schlüsselwörter

Virus · Sicherheit · Plasmaproducte · Virusimpfstoffe und virale Gentransferarzneimittel · Biotechnologische Produkte · Gewebesubereitungen und zelluläre Produkte

Viral safety of biological medicinal products

Abstract

Viral safety of blood donations, plasma products, viral vaccines and gene therapy medicinal products, biotechnical-derived products and tissue and cell therapy products is a particular challenge. These products are manufactured using a variety of human or animal-derived starting materials and reagents; therefore, extensive testing of donors and of cell banks established for production is required. Furthermore, the viral safety of reagents, such as bovine sera, porcine trypsin and human transferrin or albumin needs to be considered. Whenever possible, manufacturing steps for inactivation or removal of viruses should be introduced; however,

sometimes it is not possible to introduce such steps for tissues or cell-based medicinal products as the activity and viability of cells will be compromised. It might be possible to implement steps for inactivation or removal of potential contaminating enveloped viruses only for production of small and stable non-enveloped viral gene vectors.

Keywords

Virus · Safety · Plasma products · Viral vaccine and gene therapy medicinal products · Biotechnical derived products · Tissues and cell therapy products

reinigung („unprocessed bulk“) erforderlich sein. Neben einem In-vitro-Test auf Fremdviren wird beispielsweise aufgrund einer in der Vergangenheit aufgetretenen Viruskontamination in einer in der Fermentation häufig verwendeten Hamsterzelllinie (CHO-Zellen) mit dem Minute Mouse Virus (MMV), eine diesbezügliche NAT-Testung gefordert. Die Leitlinie ICH Q5A [10] sieht vor, dass im Rahmen der Zulassung Daten von wenigstens „3 lots of unprocessed bulks at pilot-plant scale or commercial scale“ erhoben werden sollen – einschließlich der Erfassung retroviraler Partikel. Abgesehen von der Erfas-

sung der retroviralen Partikel, sollten diese Tests aber auch im Produktionsverfahren routinemäßig durchgeführt werden.

Virusanreicherung und Virusinaktivierung

Da nicht alle kontaminierenden Viren im Produktionsprozess durch die vorgeschriebene Zellbanktestung erfasst werden können, sind im Leitfaden Q5A der ICH [10] zusätzlich die Mindestanforderungen zur Virusanreicherung des Herstellungsprozesses biotechnologischer Produkte niedergelegt. Hier ist klar fest-

gelegt, dass der Arzneimittelhersteller Methoden und Techniken zur Virusanreicherung und -inaktivierung einsetzen muss. Die Regularien schreiben bei der Implementierung eines Virussicherheitskonzeptes ausdrücklich den Einsatz komplementärer, also sich im Wirkmechanismus ergänzender Techniken vor. Damit soll sichergestellt werden, dass ein breites Spektrum an Viren erfasst wird, im Übrigen auch solche, die man mit derzeitigen Analysemethoden noch nicht detektieren kann (unknown and emerging viruses). Virale Verunreinigungen können sowohl bei der Anzucht und Fermentation („Upstream-Processing“) mit allen eingesetzten Zellkulturmedien als auch bei der Aufreinigung („Downstream-Processing“) auftreten. In den Zellen vorliegende endogene Viren können z. B. bei der Fermentation und trotz Aufreinigung in das Produkt gelangen, exogene Viren durch einen unbeabsichtigten Eintrag von außen. Die Kapazität einzelner Produktionsschritte, Viren zu eliminieren, muss durch Validierungsstudien im Labormaßstab belegt werden [6]. Der Umfang dieser Studien ist dabei unter Berücksichtigung des Risikos durch die verwendeten Roh- und Ausgangsstoffe/Hilfsstoffe sowie im Kontext der Erfahrung mit bestimmten Inaktivierungs-/Entfernungsmethoden bei standardisierten Herstellungsverfahren zu begründen. Hier haben sich Methoden wie die Behandlung bei niedrigem pH-Wert und das Solvenz/Detergenz-Verfahren bei umhüllten Viren, die Anionenaustausch-Chromatographie oder der Einsatz von speziellen Virusfiltern, die auch kleine unbehüllte Viren reduzieren können, besonders bewährt.

Die Testung der Zellbänke und der Zwischenprodukte („unprocessed bulk“) sowie die Validierung der Abreicherungskapazität des Herstellungsprozesses erfolgt durch den Arzneimittelhersteller selbst oder durch ein Auftragslabor. Eine experimentelle Überprüfung im Rahmen einer staatlichen Chargenfreigabe findet für biotechnologische Produkte nicht statt.

Gewebezubereitungen und zelluläre Produkte

Mit der Umsetzung der EU-Richtlinien 2004/23/EG [11] und 2006/17/EG [12] in deutsches Recht wurden die Mindestanforderungen an die Virussicherheit von Zell-/Gewebspenden geregelt. In der TPG-Gewebeverordnung (TPG-GewV) [13] sind die Anforderungen an die erforderlichen Laboruntersuchungen und Untersuchungsverfahren für Gewebe und für die Samenspende nach § 4 und § 6 TPG-GewV in den Anlagen 3 und 4 TPG-GewV festgelegt. Als Mindestanforderungen an die labormedizinische Diagnostik bei lebenden und toten Gewebespendern sind folgende infektionsserologische Parameter zu bestimmen: Antikörper gegen HIV-1/2, Antikörper gegen HCV, Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core-Antigen (anti-HBc) und Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg). Ist der Anti-HBc-Test positiv und der HBsAg negativ, sind weitere Untersuchungen zur Risikobewertung erforderlich, um die klinische Verwendbarkeit der Gewebespende festzustellen. HTLV-I-Antikörpertests sind bei Spendern vorzunehmen, die in Gebieten mit hoher HTLV-Prävalenz leben oder die selbst bzw. ihre Sexualpartner oder ihre Eltern aus solchen Gebieten stammen. Unter bestimmten Umständen können zusätzliche Laboruntersuchungen erforderlich sein, je nach Vorgeschichte des Spenders und den Merkmalen der gespendeten Gewebe (z. B. auf CMV, EBV). Hämodilutionseffekte durch vorhergehende Infusionen bzw. Transfusionen sind wegen möglicherweise daraus resultierenden, falsch negativen Ergebnissen zu beachten. Für die Durchführung dieser serologischen Tests sind die Arzneimittelhersteller zuständig. Untersuchungen mittels NAT auf HIV, HBV und HCV zur Schließung des sog. „diagnostischen Fensters“ bis zu einem positiven Antikörper- bzw. Antigentest werden explizit nicht gefordert, wären aber sinnvoll.

Inaktivierungsverfahren können bei Gewabezubereitungen und zellulären Produkten nur in einem sehr begrenzten Maße durchgeführt werden, da es dabei zur irreversiblen Schädigung der Zellen oder Gewebe kommen kann. Für avitale Gewebekomponenten (z. B. für Knochen-

produkte) werden Verfahren wie Säurebehandlungen (Peressigsäure), Hitzeinaktivierung oder Gammabestrahlung eingesetzt. Da jedoch nach derzeitigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse auch kardiovaskuläre Gewebe Viren übertragen können (vor allem HBV und HCV), wird es vom Paul-Ehrlich-Institut als notwendig erachtet, über die Anforderungen der Anlage 3 TPG-GewV hinaus auch bei toten Spendern zusätzlich zu den infektionsserologischen Tests die HIV-, HBV- und HCV-NAT als zusätzliche Sicherheitsmaßnahme einzuführen. Da für kardiovaskuläre Gewebe keine Möglichkeiten für eine effektive Virusinaktivierung bestehen (notwendiger Erhalt der Gewebemorphologie), ist der Vorteil der NAT (Verkleinerung des diagnostischen Fensters) offenkundig. Bei langfristiger Lagerung entsprechender Gewebe bzw. Gewabezubereitungen von lebenden Spendern sind nach 180 Tagen eine erneute Blutentnahme und eine Wiederholungsuntersuchung erforderlich. Wird beim lebenden Spender jedoch zusätzlich zu den infektionsserologischen Tests eine NAT auf HIV, HBV und HCV durchgeführt, kann eine erneute Testung des Spenderblutes entfallen. Bei Produkten, die aus lebenden Zellen bestehen, scheidet die Möglichkeit der Virusinaktivierung z. B. durch Hitzebehandlungen oder chemische Verfahren grundsätzlich aus. Als Folge dieser Einschränkungen kommt hier den anderen Maßnahmen wie der sorgfältigen Selektion und der Testung von Ausgangsmaterialien eine besondere Bedeutung zu.

Fazit

Um die Virussicherheit von biologischen Arzneimitteln zu gewährleisten, wurden umfangreiche Regularien verfasst. Gemäß diesen müssen die entsprechenden Ausgangsstoffe bzw. Zellkulturen ausführlich auf mögliche Viruskontaminationen getestet werden. Die diesbezügliche Testung des fertigen Arzneimittels wird hingegen nicht als sinnvoll erachtet. Da bei der Aufreinigung der Wirksubstanzen Fremdviren abgereichert werden, kann die Zahl der Viruspartikel in der finalen Formulierung des Arzneimittels unter der Nachweisgrenze liegen. Neben der Testung der Ausgangsmaterialien/Zell-

kulturen tragen vor allem auch bestimmte Verfahren zur Virusinaktivierung bzw. zur Virusentfernung im Produktionsprozess zur Virussicherheit bei, da durch diese auch Viren erfasst werden, die zuvor nicht im Testprogramm berücksichtigt wurden. Allerdings sind solche Verfahren bei bestimmten biologischen Arzneimitteln wie Lebendimpfstoffen oder bei sensiblen Blutkomponenten nicht anwendbar. Auch bei bestimmten Gewebezubereitungen und zellulären Produkten ist eine Virusinaktivierung – z. B. durch Hitzebehandlungen oder chemische Verfahren – nicht immer möglich. Diese Methoden könnten die Zellen selbst abtöten oder den notwendigen Erhalt der Gewebemorphologie beeinflussen. Als Folge dieser Einschränkungen kommt hier den anderen Maßnahmen wie der sorgfältigen Selektion und der Testung der Ausgangsmaterialien und Hilfsstoffe grundsätzlich eine besondere Bedeutung zu.

Korrespondenzadresse

J. Blümel

Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51–59
63225 Langen
blujo@pei.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Blümel und A. Stühler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27.1.2003 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG (ABl. EG Nr. L33, 30–38)
2. Paul-Ehrlich-Institut (2010) Bekanntmachung der Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) gemäß §§ 12 und 18 des Transfusionsgesetzes. BAnz. 101a/2010. Bundesanzeiger Verlag GmbH, Berlin
3. Council of Europe (2013) European Pharmacopoeia, 8th edn: Monograph Human plasma for fractionation (07/2008:0853). Council of Europe, Strasbourg
4. Council of Europe (2013) European Pharmacopoeia, 8th edn: Monograph Human plasma pooled and treated for virus inactivation for fractionation (01/2011:1648). Council of Europe, Strasbourg
5. Guideline on plasma-derived medicinal products, EMA/CHMP/BWP/706271/2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500109627.pdf
6. Note for guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses, CPMP/BWP/268/95. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003684.pdf
7. Council of Europe (2013) European Pharmacopoeia general text 5.2.3, 8th edn: Cell substrates for the production of vaccines for human use. Council of Europe, Strasbourg
8. Council of Europe (2013) European Pharmacopoeia, 8th edn: Biological test 2.6.16. Test for extraneous agents in viral vaccines for human use. Council of Europe, Strasbourg
9. Council of Europe (2013) European Pharmacopoeia, 8th edn: Monograph Vaccines for human use (01/2009/0153). Council of Europe, Strasbourg
10. Guideline ICH topic Q5A: „Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin“ (CPMP/ICH/295/95). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002801.pdf
11. Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. Nr. L102 vom 7.4.2004, S48)
12. Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8. Februar 2006 zur Durchführung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen in Verbindung mit Richtlinie 2012/39/EU der Kommission vom 26. November 2012 zur Änderung der Richtlinie 2006/17/EG hinsichtlich bestimmter technischer Vorschriften für die Testung menschlicher Gewebe und Zellen (ABl. Nr. L38 vom 9.2.2006, S 40)
13. Verordnung über Anforderungen an Qualität und Sicherheit der Entnahme von Geweben und deren Übertragung nach dem Transplantationsgesetz (TPG-Gewebeverordnung – TPG-V) vom 26. März 2008. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2008 Teil I Nr. 12:512–520