

**ОЦЕНКА РИСКА ПЕРЕДАЧИ ВИРУСОВ  
С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, ПОЛУЧАЕМЫМИ ИЗ  
ПЛАЗМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА**

## **1 Введение**

В настоящем документе представлены общие принципы оценки риска передачи вирусов с лекарственными препаратами, получаемыми из плазмы крови человека, которыми следует руководствоваться производителям.

Для гарантии обеспечения вирусной безопасности лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови человека, следует оценить риск передачи вирусов и другие виды потенциальной опасности, указанные в информации о лекарственном средстве в соответствии с «Указаниями по составлению текста предупреждающей информации об инфекционных агентах в общих характеристиках лекарственных препаратов (ОХЛП) и листках-вкладышах лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови человека». По мере возможности необходимо провести количественную оценку вероятности вирусной контаминации в дозе готового препарата. Представленные ниже принципы применимы как к известным, так и к «новым» вирусам.

## **2 Принцип оценки риска**

Принцип оценки риска передачи вирусов заключается в проведении комплексного анализа различных факторов: эпидемиологической обстановки в регионе сбора плазмы, титра вируса<sup>1</sup>, результатов скрининга содержания маркеров вирусов, этапов инаktivации и(или) элиминации, выхода готового препарата, которые могут повлиять на потенциальную вирусную нагрузку одной дозы готового лекарственного препарата. Достоверность и надежность оценки риска зависят от объема доступной информации об указанных факторах. Для оценки риска следует рассматривать наихудшие возможные условия для получения результатов, позволяющих с большей уверенностью заявлять о вирусной безопасности. Следует также провести оценку вклада процесса производства в инаktivацию и (или) элиминацию вирусов («общий коэффициент снижения вирусной нагрузки») по отношению к возможному

количеству вирусов, которые могут содержаться в исходных материалах («потенциальная вирусная нагрузка»). Дополнительно можно оценить потенциальную вирусную контаминацию одной дозы готового препарата, учитывая количество исходных материалов, используемых для ее производства.

## **2.1 Потенциальная вирусная нагрузка**

Необходимо оценить количество вирусов, возможно присутствующих в плазме крови человека, которые могут контаминировать производственный пул плазмы («потенциальная вирусная нагрузка»).

«Потенциальная вирусная нагрузка» определяется числом вирусных единиц в производственном пуле, которые могут попасть в производственный пул, их объемом и титром вируса в контаминированном образце плазмы донора, маркеры которого не были обнаружены при тестировании. Количество вирусных единиц зависит от эпидемиологической характеристики популяции доноров и от частоты донаций каждого донора.

Следует оценить вклад таких факторов, как используемые критерии отбора и отстранения доноров, организация карантинного хранения плазмы, эффективность сокращения количества контаминированных донаций плазмы крови, которые могут попасть в производственный пул. Любая доступная информация о конкретной популяции доноров из основного досье плазмы должна быть использована для оценки риска. В случаях, если такая информация не доступна, ее следует искать в других источниках, например, общих эпидемиологических исследованиях или экспериментальных исследованиях донорской популяции. При этом пределы предупреждения по показателям распространенности инфекций в донорской популяции должны быть установлены для серологических исследований и методов амплификации нуклеиновых кислот донорской крови.

Необходимо учитывать продолжительность периода вирусемии, титр вируса и динамику накопления маркеров гемотрансмиссивных вирусов в контаминированном донорском материале, в случае его невыявления при

тестировании индивидуальных донаций серологическими или методами амплификации нуклеиновых кислот (например, донация получена в «период серологического окна»).

Минипул состоит из определенного количества аликвот образцов индивидуальных донаций, объединенных в пулы для тестирования. Тестирование минипулов (например, с использованием технологии амплификации нуклеиновых кислот) – эффективный инструмент выявления и выбраковки донорского материала с высокой концентрацией вируса. «Потенциальную вирусную нагрузку» необходимо рассчитывать с учетом результатов тестирования индивидуальных донаций, минипулов, приблизительной оценки титра вируса и количества не выявленных вирусных донаций. Меры по выявлению маркеров вирусов в индивидуальных донациях и минипулах позволяют исключать контаминированные донации до формирования производственного пула.

Однако тестирование производственного пула с использованием методов амплификации нуклеиновых кислот позволяет контролировать допустимый предел содержания потенциальных вирусных контаминантов.

## **2.2 Оценка способности процесса производства инактивировать и (или) элиминировать вирусы**

Общие принципы оценки вклада процесса производства в инактивацию и (или) элиминацию вирусов описаны в руководстве по валидации указанных процедур.

Интерпретацию данных, полученных при проведении процедур валидации методов инактивации и (или) элиминации вирусов, необходимо проводить комплексно с учетом оценки качества препарата и полученных количественных данных. Например, следует доказать пригодность уменьшенного масштаба производства и приемлемость получаемых коэффициентов снижения уровня вирусной нагрузки. Другие ограничения исследований по очистке от вирусов: правильность суммирования

логарифмов снижения уровня вирусной нагрузки на каждом этапе, пригодность использованных вирусов в валидационных исследованиях, экспериментальные ограничения измеряемого уровня инактивации и (или) элиминации.

Для вновь выявляемых («новых») вирусов следует тщательно рассмотреть все свойственные им специфические физико-химические свойства в сравнении с модельными вирусами, о которых уже имеются данные. Если исследование «нового» вируса может быть проведено в лабораторных условиях, рекомендуется провести экспериментальные исследования для оценки соответствия ранее полученным данным. В случае отсутствия возможности использовать «новый» вирус в экспериментальных исследованиях, и наличии ранее полученных данных о вирусах, которые не являются подходящими моделями для «новых» вирусов, следует рассмотреть возможность проведения экспериментальных исследований с более похожим модельным вирусом. В зависимости от доступных данных, решение о необходимости проведения дальнейшей валидации с использованием соответствующего вируса или более специфического модельного вируса следует принимать, ориентируясь на конкретный препарат.

### **2.3 Вклад специфических вируснейтрализующих антител в обеспечение вирусной безопасности**

Возможное присутствие специфических антител, нейтрализующих вирусы, может повысить вирусную безопасность препаратов. Определение спектра антител, присутствующих в готовом препарате и проведение валидации их способности нейтрализовать вирусы могут использоваться для обоснования роли специфических антител в обеспечении вирусной безопасности конкретного препарата. Вклад в обеспечение вирусной безопасности специфических антител, содержащихся в пуле плазмы для фракционирования сложно оценить, так как отсутствует информация о

нейтрализации вирусов специфическими антителами на этом этапе производства, так же как и отсутствуют данные о сохранении стабильности комплексов антигенов вирусов с антителами в ходе дальнейшей обработки.

#### **2.4 Оценка содержания вирусных частиц в готовом препарате**

Основной принцип получения безопасного лекарственного средства заключается в обеспечении способности процесса производства инактивировать и (или) элиминировать вирусы, которая должна существенно превышать исходную потенциальную вирусную нагрузку. Конкретные значения указанного предела не установлены, так как общий коэффициент снижения уровня вирусной нагрузки зависит от различных качественных и количественных аспектов, возможное количество вирусных частиц в каждой дозе препарата должно рассматриваться по отношению ко всем возможным факторам.

Объем плазмы крови, используемый для производства одной дозы готового препарата, необходимо определять с учетом объема производственной партии препарата, количества серий препарата в одной партии и количества доз в одной серии препарата из этой партии. Указанные данные необходимо получать при валидации процесса производства. Информацию об используемом объеме плазмы, а также данные, полученные в валидационных исследованиях вирусной инактивации, и данные о «потенциальной вирусной нагрузке» следует использовать для оценки содержания вирусных частиц в одной дозе готового препарата.

Оценку содержания вирусных частиц в одной дозе готового препарата можно рассчитать делением значения произведения «потенциальной вирусной нагрузки» и объема, плазмы, использованной для производства одной дозы препарата на общий коэффициент снижения уровня вирусной нагрузки, полученный в валидационных исследованиях.

Примерное количество частиц вируса в одной дозе препарате можно также оценивать с использованием имеющихся данных о минимальной инфицирующей дозе вируса для человека.

Расчётное количество вирусных частиц в одной дозе готового препарата можно также оценивать с использованием известных данных о минимальной инфицирующей дозе для человека и объеме лекарственного средства, обычно используемого для лечения. Любое утверждение относительно инфицирующей дозы для человека должно быть обосновано данными о способе введения препарата. Если такие данные недоступны, следует применять консервативный подход и использовать геном вируса в качестве индикатора инфицирующих частиц вируса в исходном материале.

## **2.5 Опыт клинического применения и мониторинг**

Необходимо проанализировать все известные сообщения о передаче вирусов посредством препарата при их клиническом применении. Информация об отсутствии передачи вирусов при введении препаратов во время проведения клинических исследований недостаточна, так как в них принимают участие небольшое количество пациентов и используются всего несколько серий препаратов.

Накопленный опыт клинического применения препарата может быть полезен для оценки его безопасности, при условии что ни один фактор, негативно влияющий на безопасность (например, эпидемиологическая обстановка), не претерпел серьезных изменений. Однако отсутствие документированной передачи не является свидетельством вирусной безопасности препарата, так как могут возникать незарегистрированные случаи передачи вируса, или препарат может использоваться для лечения популяции, не восприимчивой к конкретной инфекции.

Это особенно важно для «новых» вирусов или вирусов, которые недостаточно изучены в рамках системы мониторинга (таких как парвовирус B19).

### **3 Применение настоящих указаний**

Оценку риска передачи вирусов ВИЧ, гепатитов А, В и С, парвовируса В19 следует проводить при регистрации всех новых лекарственных средств, полученных из плазмы крови человека, за исключением препаратов альбумина, что позволяет подтвердить заверение об обеспечении вирусной безопасности и отсутствии любого другого потенциального риска, указанного в информации о лекарственном средстве в соответствии с «Указаниями по составлению текста предупреждающей информации об инфекционных агентах в общих характеристиках лекарственных препаратов (ОХЛП) и листках-вкладышах лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови человека».

1

---

<sup>1</sup> Титр вируса – количество вирусных частиц в единице объема исследуемого материала