

Еуразиялық экономикалық одақтың биологиялық дәрілік заттарына зерттеулер жүргізу қағидаларына өзгерістер енгізу туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2022 жылғы 15 шілдедегі № 110 шешімі

2014 жылғы 29 мамырдағы Еуразиялық экономикалық одақ туралы шарттың 30-бабына, 2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 6-бабына, Жоғары Еуразиялық экономикалық кеңестің 2014 жылғы 23 желтоқсандағы № 98 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық комиссияның Жұмысының регламентіне № 1 қосымшаның 88-тармағына сәйкес Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесі шешті:

1. Қосымшаға сәйкес Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 89 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың биологиялық дәрілік заттарына зерттеулер жүргізу қағидаларына өзгерістер енгізілсін.

2. Осы Шешім ресми жарияланған күнінен бастап күнтізбелік 180 күн өткен соң күшіне енеді.

Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің мүшелері:

Армения Республикасы	Беларусь Республикасы	Қазақстан Республикасы	Қырғыз Республикасы	Ресей Федерациясы
М. Григорян	И. Петришенко	Б. Сұлтанов	А. Кожошев	А. Оверчук

Еуразиялық экономикалық
комиссия Кеңесінің
2022 жылғы 15 маусымдағы
№ 110 шешіміне
ҚОСЫМША

Еуразиялық экономикалық одақтың биологиялық дәрілік заттарына зерттеулер жүргізу қағидаларына енгізілетін

ӨЗГЕРІСТЕР

1. Мәтін бойынша тиісті септіктегі "Комиссия бекітетін Одақтың тиісті өндірістік практика қағидалары" деген сөздер тиісті септіктегі "Өндірістік практика қағидалары" деген сөздермен, тиісті септіктегі "Комиссия бекітетін Одақтың фармакопеясы" деген сөздер тиісті септіктегі "Одақтың фармакопеясы" деген сөздермен, тиісті септіктегі "Комиссия бекітетін тиісті зертханалық практика қағидалары" деген сөздер тиісті септіктегі "Зертханалық практика қағидалары" деген сөздермен, тиісті септіктегі "Комиссия бекітетін Одақтың тиісті фармакологиялық қадағалау практикасы

қағидалары", "Комиссия бекітетін Одақтың тиісті фармакологиялық қадағалаудың практикасы қағидалары" деген сөздер тиісті септіктегі "Фармакологиялық қадағалау қағидалары" деген сөздермен, тиісті септіктегі "Комиссия бекітетін Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидалары" деген сөздер тиісті септіктегі "Тіркеу және сараптама жасау қағидалары" деген сөздермен, "Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларына және фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасына" "медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларына және фарқадағалаудың тиісті практикасына", "Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау және фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасы қағидаларына" деген сөздер тиісінше "Тіркеу және сараптама жасау қағидаларына және Фармакологиялық қадағалау практикасы қағидаларына" деген сөздермен ауыстырылсын.

2. I бөлімнің төртінші абзацы "өндірушілерге" деген сөзден кейін ", қан алу (тексеру) мекемелеріне" деген сөздермен толықтырылсын.

3. 1-тарауда:

а) 2.3.2.1-тармақтың екінші абзацының екінші сөйлеміндегі "Еуразиялық экономикалық одақтың Фармакопөясында (бұдан әрі – Одақтың Фармакопөясы)" деген сөздер "Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2020 жылғы 11 тамыздағы № 100 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың фармакопөясында (бұдан әрі – Одақ фармакопөясы)" деген сөздермен ауыстырылсын;

б) көрсетілген тарауға қосымшадағы нөмірленген тақырыптың қазақ тіліндегі мәтіні өзгермейді, орыс тіліндегі мәтінге түзету енгізілді.

4. 2-тараудың 6.В.1-тармағы екінші абзацының бірінші сөйлеміндегі "Комиссия бекітетін, Одақтың тиісті өндірістік практикаларына" деген сөздер "Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 77 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті өндірістік практикасы қағидаларына (бұдан әрі – Өндірістік практика қағидалары)" деген сөздермен ауыстырылсын.

5. 4-тараудың 5.2-тармағында:

бірінші сөйлемдегі "Комиссия бекітетін Одақтың тиісті өндірістік практика" деген сөздер "Өндірістік практика" деген сөздермен ауыстырылсын;

үшінші сөйлемдегі "Комиссия бекітетін Одақтың тиісті зертханалық практика қағидаларына" деген сөздер "Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 81 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың дәрілік заттар айналымы саласындағы тиісті зертханалық практикасы қағидаларына (бұдан әрі - Зертханалық практика қағидалары)" деген сөздермен ауыстырылсын.

6. 6-тараудың 2.4-кіші бөліміндегі бірінші сөйлемдегі "Комиссия" деген сөз "Еуразиялық экономикалық комиссия" деген сөздермен ауыстырылсын.

7. 8-тарауда:

а) 6.5-кіші бөлімнің екінші абзацының екінші сөйлеміндегі "Комиссия бекітетін Одақтың дәрілік заттарды медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулығына қойылатын талаптарға және медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына" деген сөздер "Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 88 шешімімен бекітілген дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа қойылатын талаптарға және медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына" деген сөздермен ауыстырылсын;

б) 6.6-кіші бөлімнің екінші сөйлеміндегі "Одақтың дәрілік заттарды медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулығына қойылатын талаптарға және медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына" деген сөздер "дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа қойылатын талаптарға және медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына" деген сөздермен ауыстырылсын;

в) 9-кіші бөлімнің төртінші сөйлеміндегі "Комиссия бекітетін дәрілік заттарды медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа қойылатын талаптарға және медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына" деген сөздер "дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа қойылатын талаптарға және медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына" деген сөздермен ауыстырылсын.

8. 11-тараудың 4.6-кіші бөлімінің бірінші абзацының бірінші сөйлеміндегі "Комиссия бекітетін Одақтың тиісті фармакологиялық қадағалау практикасы қағидаларын" деген сөздер "Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 87 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың фармакологиялық қадағалаудың тиісті практикасы қағидаларын (бұдан әрі - фармакологиялық қадағалау практикасы қағидалары)" деген сөздермен ауыстырылсын.

9. 14-тараудың Р.3.5-тармағының екінші абзацының екінші сөйлеміндегі "Комиссия бекітетін Одақтың тиісті өндірістік практика" деген сөздер "Өндірістік практика" деген сөздермен ауыстырылсын.

10. 15-тараудың 1.1-кіші бөлімінің бірінші сөйлеміндегі "Комиссия бекітетін, Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидалары" деген сөздер "Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптама жасау қағидалары (бұдан әрі – тіркеу және сараптама жасау қағидалары)" деген сөздермен ауыстырылсын.

11. 15.4-тарауда:

а) "Препаратты енгізудің екі жолының тиімділігін көрсету" деген 4.2-кіші бөлімдегі "Комиссия бекітетін Одақтың тиісті клиникалық практика қағидаларына" деген сөздер "Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016

жылғы 3 қарашадағы № 79 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті клиникалық практикасы қағидаларына" деген сөздермен ауыстырылсын;

б) 4.4-кіші бөлімнің бірінші сөйлеміндегі "медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттарды тіркеу мен сараптау қағидаларына" деген сөздер "Тіркеу және сараптама жасау қағидаларына" деген сөздермен ауыстырылсын.

12. 15.8-тараудың 7-бөлімінің бірінші абзацындағы "Медициналық пайдалануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларына" деген сөздер "Тіркеу және сараптама жасау қағидаларына" деген сөздермен ауыстырылсын.

13. 18-тараудың 4-бөлімінің соңғы абзацындағы "Одақтың тиісті клиникалық практикасы қағидаларының" деген сөздер "Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті клиникалық практикасы қағидаларының" деген сөздермен ауыстырылсын.

14. Мынадай мазмұндағы 19 – 23-тараулармен толықтырылсын:

"19-тарау. Қан плазмасының негізгі дерекнамасын (мастер-файлын) жасау

1. Жалпы ережелер

1. Қан плазмасының негізгі дерекнамасы (мастер-файл) (бұдан әрі – плазманың негізгі дерекнамасы) Тіркеу және сараптама жасау қағидаларына № 1 қосымшаның III бөлімінде көрсетілген ақпаратты қамтуы тиіс. Қан плазмасын өндіру үшін пайдаланылатын бастапқы материалдар Одақ Фармакопөясының талаптарына сәйкес келуге, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопөяларының және Өндірістік практика қағидаларының талаптарына сәйкес келуге тиіс.

Донорлық қанды дайындау кезінде мүше мемлекеттердің қан донорлығы саласындағы заңнамасының талаптары сақталуға тиіс.

Осы тараудың және осы Қағидалардың 20-тарауының мақсаттары үшін мыналарды білдіретін ұғымдар пайдаланылады:

"аудит" – жұмыстың іс жүзінде көзделген қағидаларға, хаттамаларға және рәсімдерге сәйкес орындалатынын растауды алудың және тексерілетін критерийлердің сақталу дәрежесін айқындау мақсатында осы растаудың объективтілігін бағалаудың жүйелендірілген тәуелсіз құжатталған процесі;

"карантиндік сақтау" – қан компоненттерін немесе келіп түсетін материалдарды (реагенттерді) қабылдауды, шығаруды немесе қабылдамауды күту мерзіміне қан компоненттерін немесе келіп түсетін материалдарды (реагенттерді) физикалық оқшаулау;

"білікті зерттеулер" зертхана қызметкерлерінің өз міндеттерін орындау кезіндегі құзыреттілігін (жұмысын) бағалау мақсатында сыртқы көз дайындаған кездейсөк үлгілерді талдау нысанында тұрақты негізде жүргізілетін зерттеулер;

"плазма" – қан жасушалары өлшенген күйде болатын адам қанының сұйық бөлігі;

"фракциялауға арналған плазма" – жасуша элементтерін жиналған қаннан құрамында антикоагулянт бар қабылдағышқа бөлгеннен кейін қалатын немесе үздіксіз

сүзу немесе центрифугалау көмегімен бөлінген және плазмадан алынатын дәрілік препараттарды өндіруге арналған адам қанының сұйық бөлігі;

"қадағалап отыру" – плазма өндірушінің донордан межелі орнына (реципиентке, дәрілік препараттарды өндірушіге, кәдеге жарату орнына) дейін және кері бағытта одан алынған қанның немесе қан компоненттерінің жеке бірлігін қадағалау қабілеті;

"плазма пулы" – вирустық маркерлерге сыналатын плазманың бірнеше дозаларының алғашқы біртекті бірігуі (мысалы, криопреципитатты алып тастағаннан кейін);

"ретроспективті талдау" – плазма бірлігі шығарылмаған кезде (теріс донация) стандартты операциялық рәсім бойынша жүргізілетін және құжатталатын, оны туындатқан мынадай себептердің кез келгеніне қарамастан, осы теріс донацияға дейін кемінде 6 ай ішінде алдыңғы донацияларды кері қадағалау және қосымша сынау жолымен орындалатын бағалау:

донордың донор үшін денсаулық критерийлеріне сәйкес келмеуі;

вирустық маркерлер бойынша бұрын теріс донорда вирустық маркерлердің кез келгені бойынша оң донацияның болуы;

плазманы вирустық маркерлерге сынау рәсімдерінің бұзылуы;

донорда плазмадан алынатын препараттар (ВГА, ВВГ, СВГ және гепатиттің басқа вирустары, АИТВ-1 және АИТВ-2, сондай-ақ басқа да маңызды инфекциялық агенттер) арқылы ықтимал берілетін агент тудыратын инфекциялық аурудың өршуі;

донорда Крейтцфельдт-Якоб нұсқалық ауруының (КЯна) өршуі;

реципиентте қан дамуы немесе қан компонентінде донорға дейін қадағаланатын гемотрансфузиялық инфекцияның анықталуы (анықталу күдігі);

"плазманың негізгі дерекнамасының сертификаты" – мүше мемлекеттің уәкілетті органы (сараптама ұйымы) плазма сапасының Одақ Фармакопөясының баптарына (монографияларына), ал олар болмаған кезде - мүше мемлекеттер фармакопөяларының баптарына (монографияларына), сондай-ақ Өндірістік практика қағидаларына сәйкестігін куәландыратын құжат;

"қан алу (тексеру) мекемесі" – адам қанының немесе қан компоненттерінің қолданылу мақсатына қарамастан оларды жинау мен сынаудың қандай да бір аспектісіне, сондай-ақ егер олар құюға арналған болса, оларды өндеуге, сақтауға және өткізуге жауапты ұйым немесе бірлестік. Ұғым донорлық қан мен оның компоненттерін клиникалық қолдануды жүзеге асыратын медициналық ұйымдардың құрылымдық бөлімшелерін қамтымайды;

"плазма запастарын сақтау" – плазма бірліктерінің белгілі бір уақыт ішінде сақталуын қамтамасыз ететін (өтініш беруші негіздейтін) процесс, бұл кезде плазма пулдарын қалыптастыру мақсатында оларды пайдаланғанға дейін кез келген күдікті донацияларды алып қоюға жол беріледі;

"қан (плазма) дайындауға арналған орталық" – қан немесе плазма жинау жүзеге асырылатын алаң (сынақ алаңын қоса алғанда) немесе жинауға арналған үй-жай (өңдеу және сақтау мүмкіндігі бар).

2. Әрбір қан алу (тексеру) мекемесі мүше мемлекеттің қан мен оның компоненттерінің донорлығы туралы заңнамасына сәйкес осы мемлекеттің уәкілетті органының мақұлдауын алуға тиіс. Дәрілік препараттарды өндіру үшін пайдаланылатын плазманы қайта өңдеу, сақтау және тасымалдау жөніндегі қызметті жүзеге асыратын қан алу (тексеру) мекемелері Өндірістік практика қағидаларына сәйкестігіне инспекциялаудан өтуі тиіс.

Плазманың негізгі дерекнамасына плазма алынған кезден бастап пулды қалыптастырғанға дейін плазманың негізгі дерекнамасы қолданылатын дәрілік заттардың немесе медициналық бұйымдардың құрамына кіретін барлық аралық фракцияларды (криопреципитатты қоса алғанда), қосымша және қолданыстағы заттарды өндіру үшін маңызды плазма туралы жалпы ақпарат енгізіледі.

3. Плазманың негізгі дерекнамасын сертификаттау рәсімі криопреципитатты және кез келген басқа аралық өнімдерді өндіру процесінде плазманың негізгі дерекнамасын пайдалану кезінде міндетті болып табылмайды. Плазма пулынан басталатын өндіріс процесі туралы мәліметтер плазманың негізгі дерекнамасына кірмейді. Олар дәрілік препараттың, медициналық бұйымның немесе оны тіркегенге дейін клиникалық зерттеу кезеңдеріндегі жаңа әзірленетін дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасының тиісті бөлімдерінде көрсетіледі.

4. Плазманың негізгі дерекнамасына осы тарауға сәйкес барлық ақпаратты енгізу қажет. Плазманың басқа да негізгі дерекнамаларындағы деректерге сілтемелер бермеу керек.

5. Осы тарауда плазманың негізгі дерекнамасының құрылымы және плазма туралы деректер сипатталған, олар плазманы дайындау кезінен бастап оны пулға біріктіргенге дейін плазманың негізгі дерекнамасының құрамында ұсынылуы немесе егер плазманың негізгі дерекнамасын сертификаттау рәсімі пайдаланылмаса, дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасына енгізілуі қажет.

6. Плазманың негізгі дерекнамасына Одақтың қорытындысын (сертификатын, куәлігін) ұсынатын өтініш берушілер немесе тіркеу куәлігін ұстаушылар қан плазмасынан алынған әрбір дәрілік препараттың (бұдан әрі – қан препараттары) тіркеу дерекнамасындағы плазманың негізгі дерекнамасына сілтеме жасауы қажет. Плазманың бірнеше негізгі сілтеме жасауға рұқсат етіледі. Егер ақпарат белгілі бір дәрілік препаратқа қатысты болса (мысалы, ерекше иммуноглобулиндер препараттарын өндіру кезінде пайдаланылатын донорларды иммундау схемасы), оны қан препараты тіркеу дерекнамасының 2.3.S-бөліміне енгізу қажет. Осы тарауда қаралған жағдайларды қоспағанда, көрсетілген ақпарат плазманың негізгі дерекнамасына енгізілмейді.

1. Плазманың негізгі дерекнамасын жыл сайын жаңарту

7. Плазманың негізгі дерекнамасында қамтылған ақпаратты жыл сайын жаңартып отыру және мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарына (сараптама ұйымдарына) қарау және бекіту үшін ұсыну қажет.

8. Плазманың негізгі дерекнамасын жаңарту үшін құжаттама мынадай ақпаратты қамтуы тиіс:

а) барлық өзгерістер мен жаңартулардың қысқаша сипаттамасы;

б) осы тарауға № 1 қосымшаға сәйкес нысан бойынша өзгерістер тізбесі (жыл ішінде бекітілген, сондай-ақ олар бойынша өтініш жаңарту үшін берілетін енгізуге жоспарланған барлық өзгерістерді қоса алғанда). Көрсетілген тізбеде плазманың қолданыстағы негізгі дерекнамасының беті мен томы көрсетілген нақты сілтемелер келтірілуі тиіс;

в) орындалмаған міндеттемелер (плазманың негізгі дерекнамасына сараптама жүргізген мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарының (сараптама ұйымдарының) шешімдеріне сәйкес қабылдануы тиіс шаралар) туралы барлық ақпарат және алдыңғы сараптамаларға қатысты оларға қатысты деректер;

г) плазманың жинақтап қорытылған негізгі дерекнамасы, ол барлық өзгерістерді және плазма дерекнамасының алдыңғы (бастапқы немесе жыл сайын жаңартылып отыратын) сертификатын алған кезден бастап жаңартылған ақпаратты қамтуға тиіс, оның ішінде:

жаңартылған эпидемиологиялық деректер және оларды ғылыми бағалау;

плазманың негізгі дерекнамасының бірінші сертификатын және плазманың негізгі дерекнамасының қолданыстағы сертификатын беруге арналған өтініште мәліметтері көрсетілген препараттар тізімін көрсете отырып, плазманың негізгі дерекнамасының 1.1-бөлімін жаңарту. Дайын дәрілік препараттар мен оларды алу үшін плазма көзі арасындағы өзара байланысты белгілеу мақсатында тізім жаңартылған болуы тиіс. Бұл тізімді жаңарту плазманың негізгі дерекнамасының өзгерістеріне қатысты емес. Плазманы пұлдау сатысынан бастап өндіріс процесінің өзгеруіне әкелетін плазманың жаңа көзін пайдаланатын тіркеу куәліктерін ұстаушылардың барлығы Тіркеу және сараптама жасау қағидаларына № 19 қосымшаға сәйкес дәрілік препараттардың тіркеу дерекнамасына өзгеріс енгізу туралы өтініш беруі қажет. Қалған жағдайларда плазманың жаңа көзін пайдалану кезінде тіркеу дерекнамасына осындай өзгеріс енгізу қажеттілігі енгізілетін өзгерістің дайын дәрілік препараттың сапасына әсер ету дәрежесімен айқындалады;

плазманың негізгі дерекнамасының 2.1.3 және 2.3-бөлімдерін жаңарту. Бұл ретте осы бөлімдердің өзгерістері плазманың негізгі дерекнамасының өзгерістеріне жатпайды, алдыңғы негізгі плазма дерекнамасында ұсынылған ақпаратты (бастапқы немесе жыл сайынғы) жаңарту болып табылады;

плазманың негізгі дерекнамасының 1.3-бөліміндегі қайта қаралған жол картасы (егер қолданылатын болса);

үшінші елдерден және (немесе) мекемелерден бұрын алынған плазманы одан әрі алуға және өңдеуге қатысудан бас тарту туралы немесе донорлық материалдар мен плазма пулдарын тестілеу туралы немесе қатысудан бас тарту болған кезде қанға арналған контейнер (контейнерлер) туралы (бас тарту себептерін көрсете отырып) ақпарат;

инспекция немесе аудит қорытындылары бойынша қан алу (тексеру) мекемелерінің жаңартылған мәртебесі;

плазма пулдарының білікті зерттеулеріне қатысуы туралы жаңартылған деректер (тестіленетін вирустық маркерлердің атаулары, оның ішінде плазманың негізгі дерекнамасының 2.2.2-бөлімінде келтірілген нуклеин қышқылдарын амплификациялау технологиясын пайдалана отырып);

д) мыналарды қамтитын тізімдер (тізбелер):

өткен жыл ішінде болған плазма пулына, АИТВ немесе А, В немесе С гепатитінің вирустарына енгізілген донорлық материалды жұқтыру белгілерін ретроспективті анықтау жағдайлары. Мұндай жағдайлардың тізбесі тіркеу куәлігін ұстаушыда қан препараттарының қауіпсіздігін қадағалаумен айналысатын мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарына (сараптама ұйымдарына) плазма пулына қосылған донорлық материалдың АИТВ немесе гепатитпен жұқтыру белгілерін анықтаудың кез келген жағдайлары туралы хабарлау міндеттемелерінің болуына қарамастан қоса берілуі тиіс;

қанды фракциялау жөніндегі кәсіпорында нуклеин қышқылдарын амплификациялау технологиясын пайдалана отырып, вирустық маркерлерге тестілеудің оң нәтижелері бар донациялар саны. Егер көрсетілген минипулдарды тестілеуді плазманың негізгі дерекнамасын ұстаушы жүргізетін болса, онда тестілеу нәтижелерін көрсету қажет (тексерілген минипулдардың санын және оң нәтижелер көрсеткен донорлық қан үлгілерінің санын көрсете отырып). Өткен жылдардағы деректер, егер олар айналымда болуы мүмкін сериялар үшін өзекті болса (мысалы, қан алу (тексеру) мекемесі плазманы белсенді жеткізген кезең туралы ақпарат) көрсетіледі..

2. Плазманың негізгі дерекнамасының құрылымы

9. Плазманың негізгі дерекнамасы мынадай бөлімдерді қамтиды:

1-бөлім. "Плазманың негізгі дерекнамасының жалпы ақпараты (қысқаша мазмұны)"

;

"Плазмадан алынған дәрілік препараттардың тізбесі" 1.1-бөлімі;

"Плазма қауіпсіздігін қамтамасыз етудің жалпы стратегиясы" 1.2-бөлімі;

"Плазманы беру тізбегінің жалпы логистикасы" 1.3-бөлімі

2-бөлім. "Бастапқы материалдар туралы техникалық ақпарат";

"Плазманың шығу тегі (көзі)" 2.1-бөлімі;

"Қан алу мекемелері туралы, оның ішінде оларды инспекциялау және мемлекеттің уәкілетті органының мақұлдауы туралы ақпарат, сондай-ақ гемотрансмиссивті инфекциялар туралы эпидемиологиялық деректер" 2.1.1-бөлімі;

"Жеке донациялар мен плазма пулдарын тестілеуді жүзеге асыратын қанды тексеру мекемелері туралы, оның ішінде оларды инспекциялау және мемлекеттің уәкілетті органының мақұлдауы туралы ақпарат" 2.1.2-бөлімі;

"Қан (плазма) донорларын іріктеу (бөліп шығару) критерийлері" 2.1.3-бөлімі;

"Қан алу (тексеру) мекемелерінде донацияларды қадағалап отыру жүйесі" 2.1.4-бөлімі;

"Плазманың сапасы мен қауіпсіздігі" 2.2-бөлімі;

"Одақ Фармакопоясының баптарына немесе мүше мемлекеттер фармакопояларының баптарына сәйкесті" 2.2.1-бөлімі;

"Қанның (плазманың) және қан пулдарының (плазманың) жеке донацияларын талдау әдістемелері туралы мәліметтерді және плазма пулдары үшін пайдаланылатын әдістемелердің валидациясы туралы деректерді қоса алғанда, инфекциялық агенттердің болуына зерттеу" 2.2.2-бөлімі;

"Қан мен плазманы дайындауға арналған контейнерлердің техникалық сипаттамалары, оның ішінде антикоагулянттардың пайдаланылатын ерітінділері туралы ақпарат" 2.2.3-бөлімі;

"Плазманы сақтау және тасымалдау шарттар" 2.2.4-бөлімі;

"Карантиндік сақтау рәсімі" 2.2.5-бөлімі;

"Плазма пулының сипаттамас" 2.2.6-бөлімі;

"Плазмадан және (немесе) фракциялау жөніндегі кәсіпорындардан алынған дәрілік препаратты өндірушінің қан алу (тексеру) мекемелерімен өзара іс-қимыл жүйесі" 2.3-бөлімі.

4. Плазманың негізгі дерекнамасын жасауға қойылатын талаптар

Плазманың негізгі дерекнамасының "Плазмадан алынған дәрілік препараттардың тізбесі"

1.1-бөлімі

10. Плазманың негізгі дерекнамасының 1.1-бөлімінде тіркеу мақсатында мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарында (сараптама ұйымдарында) қарауда тұрған тіркелген дәрілік препараттар мен препараттарды қоса алғанда, ол қолданылатын барлық дәрілік препараттардың тізбесі 1-кестеде келтірілген нысан бойынша көрсетіледі.

1-кесте

Плазмадан алынған дәрілік препараттар тізбесінің нысаны

--	--	--

Плазмадан алынған дәрілік препараттың атауы	Сауда атауы (егер қолданылатын болса)		Тіркеу куәлігі туралы мәліметтер (егер қолданылатын болса)		
	дәрілік зат	медициналық бұйым	күні, нөмірі	кім берді	тіркеу расталған күнні (бар болса)

Ескертпе:

1. Дәрілік препараттың атауы ретінде оның құрамына кіретін негізгі әсер етуші заттың атауын пайдалану қажет (мысалы, VIII, IX ұю факторы көктамыр ішіне енгізуге арналған адамның иммуноглобулинi, адамның альбуминi).

2. Мыналарға қатысты жекелеген тізбелер жасау қажет:

плазмадан бөлінген, құрамында әсер етуші заттар ретінде ақуыздары бар дәрілік препараттар;

құрамында тұрақты қан немесе плазма ақуыздары бар медициналық бұйымдар; жаңа әзірленетін дәрілік препараттар;

басқа өндірушілерге сатылатын криопреципитаттарды қоса алғанда, аралық фракциялар;

құрамында тұрақты қан немесе плазма ақуыздары бар дәрілік препараттар (мысалы, қосымша заттар немесе негізгі әсер етуші заттар ретінде).

11. Бұдан басқа, плазманың негізгі дерекнамасын ұстаушы мен бөгде компаниялар арасында шарттар және (немесе) келісімдер болған кезде құрамында тұрақты қан немесе плазма туындылары (мысалы, әсер етуші заттар, қосымша заттар, тұрақтандырғыштар) бар дәрілік заттардың тізімін де ұсынған жөн.

Плазманың негізгі дерекнамасының

"Плазма қауіпсіздігін қамтамасыз етудің жалпы стратегиясы" 1.2-бөлімі

12. Плазманың негізгі дерекнамасының 1.2-бөліміне плазма пулының жалпы қауіпсіздігіне оны алудың әрбір маңызды кезеңдерінің (қан (плазма) жинаудан пулды қалыптастыруға дейін) салымына жүргізілген бағалау нәтижелері енгізіледі.

13. Бөлімге плазма пулын алудың әртүрлі процестері қалай өзара байланысты екендігі және бұл алынатын плазма пулының жалпы қауіпсіздігін қалай қамтамасыз етуге мүмкіндік беретіні туралы ақпаратты да қосу қажет. Бұл ақпарат плазма пулын алудың әрбір кезеңінде мынадай факторлар қаншалықты ескерілетінін бағалаумен аяқталуы тиіс:

белгілі бір донорлық популяцияда тіркелген гемотрансмиссивті инфекциялар туралы эпидемиологиялық деректер;

бастапқы донорлардан алынған дотацияларды пайдалану критерийлері (егер қолданылатын болса);

донорларды іріктеу критерийлерінің жүйесі, оның ішінде Крейтцфельдт – Якоб нұсқалық ауруының тасымалдаушысы болып табылатын донорларды алып тастауға арналған шаралар;

донациялар скринингі және тиісті жағдайларда манипуляциялармен жұмыс істеу стратегиясы, плазма пулдарын тестілеу;

плазма пулдарына арналған вирустық жүктеменің шегі және плазма пулының рұқсат етілген мөлшері, сондай-ақ плазма пулдарының қорларын сақтау және плазма пулдарын ретроспективті талдау рәсімдері.

Плазманы жинау, тестілеу, сақтау және тасымалдау процесінде ұйым қабылдайтын плазма пулының қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін шаралар жүйесінің тұтастығын растау мақсатында плазмаға тестілеу жүргізудің схемасын (мысалы, диаграмма түрінде) және пулдарды (плазма минипулдарын) тестілеу стратегиясын ұсыну қажет.

Вирустармен контаминацияланған донациялар плазмасының өндірістік пулына түсуінің болжамды қалдық тәуекелін сипаттау қажет.

Плазманың негізгі дерекнамасының "Плазманы беру тізбегінің жалпы логистикас" 1.3-бөлімі

14. Плазманың негізгі дерекнамасының 1.3-бөлімінде плазманы оны жинаудан бастап пулға біріктіруге дейінгі жеткізу тізбегі егжей-тегжейлі сипатталатын логистика картасын ұсыну қажет. Логистика картасында барлық қан алу (тексеру) мекемелері, сондай-ақ қан немесе плазманы өңдеуге, сақтауға және тасымалдауға қатысқан мекемелер көрсетіледі және олардың өзара байланысы сипатталады. Логистика картасында плазма пулын тасымалдаудың барлық тізбегін көрсету қажет (оның ішінде шекарадан өту және кедендік бақылау, сондай-ақ импорттаушы ел туралы деректер).

Плазманың негізгі дерекнамасының 2-бөлімі.

"Бастапқы материалдар туралы техникалық ақпарат"

15. Қан препараттарының сапасы мен қауіпсіздігі плазма көзіне және осындай дәрілік препараттарды өндірудің кейінгі процестеріне байланысты. Плазманы дайындау, тестілеу, қайта өңдеу, сақтау және тасымалдау – қан препараттарының сапасын қамтамасыз етуге әсер ететін факторлар.

16. Қан алу (тексеру) мекемелері:

қанды дайындауға және тестілеуге қатысты - мүше мемлекеттердің қан донорлығы саласындағы заңнамасын сақтауға;

плазманы өнеркәсіптік алуға және (немесе) қайта өңдеуге байланысты қызметтің қалған барлық түрлеріне қатысты - мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарының Өндірістік практика қағидаларына сәйкестігіне инспекциялаудан өтуге және Одақтың тиісті Фармакопеясына плазма сапасын қамтамасыз етуге қойылатын талаптарды, ал

онда болмаған кезде – мүше мемлекеттердің фармакопоялары плазмасының сапасын қамтамасыз етуге қойылатын талаптарды орындауға тиіс.

17. Егер қан алу (тексеру) мекемесі қанды (плазманы) дайындаудың мобильді немесе уақытша жабдықталған орталықтарын пайдаланса, олардың жұмысы өздерінің қатысы бар қан алу (тексеру) мекемесінде қолданылатын сапа менеджменті жүйесі пайдаланыла отырып ұйымдастырылуға тиіс.

18. Плазманың негізгі дерекнамасының 2.2-бөлімінде донорлық материалдарды дайындауды және (немесе) тестілеуді, сақтауды және тасымалдауды немесе плазма пулдарын тестілеуді жүзеге асыратын кез келген қосалқы мердігерлік ұйымдарды қоса алғанда, қан алу (тексеру) мекемелерінің атаулары мен мекенжайлары тізбесін кестелер түрінде ұсыну қажет.

Плазманың негізгі дерекнамасының "Қан алу мекемелері туралы, оның ішінде оларды инспекциялау және мемлекеттің уәкілетті органының мақұлдауы туралы ақпарат, сондай-ақ гемотрансмиссивті инфекциялар туралы эпидемиологиялық деректер" 2.1.1-бөлімі;

19. Плазманың негізгі дерекнамасының 2.1.1-бөліміне плазма берілетін қан алу мекемелерінің атаулары мен мекенжайларының тізбесін қамтитын осы тарауға № 2 қосымшаға сәйкес нысан бойынша қан алу (тексеру) мекемелері туралы ақпарат енгізіледі.

Егер мобильді немесе уақытша жабдықталған орталықтар пайдаланылса, негізінен плазма дерекнамасында қан алу мекемелерімен өзара байланыс туралы қысқаша ақпарат беру керек. Мұндай мобильді немесе уақытша жабдықталған орталықтар өздерінің қатысы бар қан алу мекемесінде қолданылатын сапа менеджменті жүйесін сақтай отырып жұмыс істейтіндігін құжатпен растау, сондай-ақ ерекше талаптар қойылатын плазма берушілерді (мысалы, резусқа қарсы плазма берушілер) көрсету қажет.

20. Плазманың негізгі дерекнамасының 2.1.1-бөлімінде қан алу мекемелерінде жүргізілетін қанды жинау және қайта өңдеу бойынша операциялардың қысқаша сипаттамасы келтіріледі. Плазманың мемлекеттің уәкілетті органы мақұлдаған қан алу мекемелерінен алынғанын дәлелдеу мақсатында соңғы инспекцияның жүргізілген күні мен нәтижелері көрсетіледі.

Егер қан алу (тексеру) мекемелерінен қан (плазма) дайындаудан шығарылса немесе уақытша шеттетілсе, оларды шығару күні мен себебі көрсетілген жеке кестеде санамалау керек.

21. Донацияның сипаттамасы. Әрбір қан алу мекемесі үшін плазманың негізгі дерекнамасының 2.1.1-бөлімінде донорларға донация үшін ақшалай төлем туралы ақпарат, оның ішінде төлем түрі көрсетіледі.

Плазманың негізгі дерекнамасының "Жеке донациялар мен плазма пулдарын тестілеуді жүзеге асыратын қанды тексеру мекемелері туралы, оның ішінде оларды инспекциялау және мемлекеттің уәкілетті органының мақұлдауы туралы ақпарат" 2.1.2-бөлімі

22. Плазманың негізгі дерекнамасының 2.1.2-бөліміне жеке донациялар мен плазма пулдарын тестілеуді жүзеге асыратын мекемелер (орталықтар) туралы, оның ішінде оларды инспекциялау және мемлекеттің уәкілетті органының мақұлдауы туралы ақпарат осы тарауға № 3 қосымшаға сәйкес нысан бойынша енгізіледі.

23. Тестілеуді жүзеге асыратын мекемелердің әрқайсысы үшін тестілеуді орындайтын зертханалық орталықтарды көрсету қажет. Егер қандай да бір тестілеу (мысалы, растаушы) жекелеген зертханалық орталықтарда жүргізілсе, оларды тізім түрінде санамалау керек.

24. Егер зертханалық орталықтар тестілеуге бұдан былай тартылмаған жағдайда (біржола немесе уақытша), оларды тестілеуді өткізудің тоқтатылған күні мен себептерін көрсете отырып, жеке кестеде санамалау қажет.

Плазманың негізгі дерекнамасының "Қан (плазма) донорларын іріктеу (бөліп шығару) критерийлері" 2.1.3-бөлімі

25. Әрбір қан алу (тексеру) мекемесінде мүше мемлекеттердің қан донорлығы саласындағы заңнамасында және Одақ фармакопегиясында көзделген, ал онда болмаған кезде - мүше мемлекеттердің фармакопегияларында көзделген қан (плазма) донорларын іріктеу (бөліп шығару) критерийлері сақталатынын растау қажет.

Плазманың негізгі дерекнамасының "Қан алу (тексеру) мекемелерінде донацияларды қадағалап отыру жүйесі" 2.1.4-бөлімі

26. Плазманың негізгі дерекнамасының 2.1.4-бөлімінде:

тестілеу өткізілген зертхананы қоса алғанда, қанды алу (тексеру) мекемесінен қанның дайын препараттарына дейін және кері бағытта әрбір донацияның қолданыстағы бақылау жүйесін қысқаша сипаттау;

мүше мемлекеттердің қан донорлығы саласындағы заңнамасы, Өндірістік практика қағидалары (әсіресе сәйкестендіру, таңбалау және донацияларды есепке алуды жүргізу рәсімдерін қоса алғанда, қадағалап отыруға қатысты) талаптарының сақталуына құжаттамалық растауды ұсыну қажет. Егер қан (плазма) дайындауға бірнеше мекеме немесе ел тартылған болса, әрбір мекемеде немесе әрбір елде пайдаланылатын қадағалап отыру жүйесі туралы ақпарат ұсыну қажет;

егер қан алу (тексеру) мекемелері жабылса (тұрақты негізде және (немесе) уақытша) және (немесе) плазманы беруді тоқтатса, қадағалап отыру қалай қамтамасыз етілетіні

туралы ақпарат беру қажет. Егер қан алу (тексеру) мекемесі жұмыс істемесе, құжаттарды сақтауға жауапты тұлғаны көрсету қажет;

карантиндік сақтау барысында алып тасталған донацияларды ретроспективті анықтау жағдайында қабылданатын шаралар жүйесінің ақпараты мен негіздемесін ұсыну қажет.

Плазманың негізгі дерекнамасының "Одақ Фармакопоясының баптарына немесе мүше мемлекеттер фармакопояларының баптарына сәйкесті" 2.2.1-бөлімі

27. Плазманың негізгі дерекнамасының 2.2.1-бөліміне мыналар енгізіледі:

плазма сапасының Одақ Фармакопоясының жалпы фармакопоялық баптарының талаптарына, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопояларының жалпы фармакопоялық баптарының талаптарына, сондай-ақ Одақ Фармакопоясының немесе мүше мемлекеттер фармакопояларының жекеше баптары бар нақты дәрілік препараттарға қойылатын талаптарға сәйкестігін растайтын деректер;

әрбір қан алу (тексеру) мекемесіндегі мұздату және сақтауды қоса алғанда, плазма өндіру жағдайларының сипаттамасы. Одақ Фармакопоясының талаптарын сақтау туралы, ал онда мұздату және сақтау жағдайларына қатысты мүше мемлекеттер фармакопояларының талаптары болмаған кезде плазманың мақсаты және тұрақты немесе лабильді ақуыздарды бөлуге арналған плазманы алу жөніндегі талаптардың орындалуы көрсетіле отырып, кесте түрінде (осы тарауға № 2 қосымшада көзделген нысан бойынша) ресімделеді. Плазманы мұздату шарттары валидациялық зерттеулермен расталуы тиіс.

Плазманың негізгі дерекнамасының "Қанның (плазманың) және қан пулдарының (плазманың) жеке донацияларын талдау әдістемелері туралы мәліметтерді және плазма пулдары үшін пайдаланылатын әдістемелердің валидациясы туралы деректерді қоса алғанда, инфекциялық агенттердің болуына зерттеу" 2.2.2-бөлімі

28. Плазманың негізгі дерекнамасының 2.2.2-бөлімінде мынадай мәліметтерді ұсыну қажет:

мүше мемлекеттердің қан донорлығы саласындағы заңнамасының және Одақ фармакопоясының талаптарына, ал онда болмаған кезде - мүше мемлекеттер фармакопояларының талаптарына сәйкес инфекция маркерлерінің бар-жоғын скрининг үшін жүргізілетін тестілеу туралы;

басқа скринингтік тестілер туралы.

Мәліметтер 2-кестеде келтірілген нысан бойынша ұсынылады.

2-кесте

Инфекциялық агенттердің болуына қанның (плазманың) және қан пулының (плазманың) жеке донацияларын зерттеу нәтижелері

	Тестіленетін үлгі

В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигені							
АИТВ-1 және АИТВ - 2 антиденелері							
С гепатиті вирусына антиденелер							
С гепатиті вирусының РНҚ-сы							
В 19 парвовирус ының ДНҚ-сы							
Басқа тесттер (атауын көрсету)							

Плазманың негізгі дерекнамасының "Талдау әдістемелерінің валидациясы" 2.2.2.а-кіші бөлімі

Жеке донацияларды тестілеу

Серологиялық маркерлер

32. Плазманың негізгі дерекнамасының 2.2.2.а-кіші бөлімінде әрбір жеке донацияны тестілеу диагностикалық жиынтықтар мен тест-жүйелерді қолдану жөніндегі өндірушінің нұсқаулығына сәйкес жүргізілетінін растау қажет. Мүше мемлекеттерде тіркелген коммерциялық жиынтықтар мен тест-жүйелерді пайдалану жөніндегі нұсқаулықтардың көшірмелерін және валидация жөніндегі материалдарды ұсыну талап етілмейді. Мүше мемлекеттерде қолдануға рұқсат етілмеген медициналық бұйымдарды *in vitro* диагностикасы үшін пайдаланған жағдайда медициналық мақсаттағы бұйымдардың осы тобына қойылатын *in vitro* жағдайларында диагностикалық қолдануға арналған талаптарға сәйкестігіне дәлелдемелер ұсыну қажет. *In vitro* диагностикасы үшін қолдануға рұқсат етілген медициналық бұйымдарға сәйкес келетін сероконверсия кезеңінде вирустардың кіші түрлерін және вирустық маркерлерді анықтау бойынша осындай жиынтықтардың сезімталдығының ұқсастығын растау қажет.

Нуклеин қышқылдарын амплификациялау әдісі

33. Тестілеу үшін мүше мемлекеттерде қолдануға рұқсат етілмеген диагностикалық жиынтықтар мен тест жүйелерінің жеке донацияларының нуклеин қышқылдарын амплификациялау әдісін пайдаланған жағдайда, таңдалған талдау әдістемелерін (фирманың меншікті жиынтықтары немесе коммерциялық жиынтықтар) қысқаша сипаттау, сондай-ақ ерекшелігі, анықтау шегі және орнықтылығы туралы деректер енгізілуге тиіс валидация туралы есептердің резюмесін ұсыну қажет. Мүше мемлекеттерде тіркелген диагностикалық жиынтықтар мен тест-жүйелердің миниулдарын тестілеу кезінде нуклеин қышқылдарын амплификациялау әдісі үшін пайдаланған жағдайда талдау әдістемелерінің сипаттамасы және валидация туралы резюме талап етілмейді. Жеке донацияларды тестілеу үшін жиынтықтардың сезімталдық шегі туралы ақпарат ұсыну қажет.

Плазма пулын (пулдарын) вирустық маркерлерге тестілеу

34. В плазманың негізгі дерекнамасының 2.2.2.а-бөлімінде вирустық маркерлерге плазма пулдарын тестілеуді жүзеге асыратын әрбір зертхана:

пайдаланылатын әрбір талдау әдістемесінің сипаттамасы және валидация туралы тиісті есептер, оның ішінде осы Қағидалардың 22 және 23-тарауларының талаптарына сәйкес;

плазма пулының мөлшеріне байланысты әрбір тестіленетін вирустық маркерді анықтау үшін пайдаланылатын әдістердің сезімталдығы туралы ақпарат ұсынуы тиіс

Нуклеин қышқылдарын амплификациялау әдісімен плазма пулын (пулдарын) тестілеу

35. Плазма пулдарын тестілеу үшін пайдаланылатын нуклеин қышқылдарын амплификациялаудың барлық әдістері Одақ Фармакопөясының талаптарына, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопөяларының талаптарына сай келуге тиіс. Нуклеин қышқылдарын амплификациялау әдісімен плазма пулын тестілеуді жүзеге асыратын әрбір зертхана әрбір пайдаланылатын әдістеменің сипаттамасын және валидация туралы есепті ұсынуы тиіс. С гепатиті вирусының РНҚ құрамын нуклеин қышқылдарын амплификациялау әдісімен анықтау Одақ Фармакопөясының талаптарына сәйкес міндетті тестілеу болып табылады. С гепатиті вирусының РНҚ-сын анықтау үшін пайдаланылатын нуклеин қышқылдарын амплификациялау әдісіне валидация жүргізу және С гепатиті вирусының барлық генотиптерін анықтау үшін әдістің жарамдылығын растау қажет. Егер плазманың негізгі дерекнамасында келтірілген қан препараттарының тізбесі көктамырға немесе бұлшықет ішіне енгізуге арналған резуска қарсы иммуноглобулиннің дәрілік препараттарын және (немесе) плазманы (пулға біріктірілген және вирустық белсенді) қамтитын болса, Одақ Фармакопөясының талаптарына сәйкес нуклеин қышқылдарын амплификациялау

әдісін пайдалана отырып, В19 парвовирусының ДНҚ-сын анықтауға тестілеу жүргізу қажет, ал ол болмаған кезде - мүше мемлекеттердің фармакопеларының талаптарына сәйкес. В19 парвовирусының ДНҚ құрамы Одақ Фармакопеласының талаптарына сәйкес рұқсат етілген ең жоғары деңгейге, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопеларының талаптарына сәйкес рұқсат етілген ең жоғары деңгейге сәйкес келуі тиіс.

Білікті зерттеулер

36. Қанды тексеру жөніндегі зертхана білікті зерттеулерге қатысуы және қатысқаны туралы (күнін, тестіленетін вирустық маркерлерді көрсете отырып) есеп беруі қажет.

Плазманың негізгі дерекнамасының "Қан мен плазманы дайындауға арналған контейнерлердің техникалық сипаттамалары, оның ішінде антикоагулянттардың пайдаланылатын ерітінділері туралы ақпарат"

2.2.3-бөлімі

37. Қанды және оның компоненттерін дайындау үшін пайдаланылатын қанға арналған стерильді контейнерлер мүше мемлекеттерде медициналық бұйым ретінде тіркелуге тиіс. Егер стерильді контейнерлер мүше мемлекеттерде тіркелмеген жағдайда, олардың қабылданған стандарттарға баламалылығының негіздемесін ұсыну қажет. Мүше мемлекеттерде тіркелмеген контейнерлер туралы ақпарат мынадай мәліметтерді қамтуға тиіс:

пайдаланылатын пластикалық материалдың шығу тегі мен сапасы;

зиян келтіру қаупінің жоқтығына дәлел ұсына отырып, қанға арналған контейнердің құрамына кіретін, контейнердің ішінде босап шығуы мүмкін кез келген полимерлік және адгезивті заттардың атауы;

стерильдеудің пайдаланылатын рәсімдері және олардың валидациясы;

уытты заттардың болмауының дәлелдемелері немесе із мөлшерінде болуын растау;

антикоагулянттардың пайдаланылатын ерітінділерінің құрамы мен сапасының Одақ Фармакопеласының талаптарына, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопеларының талаптарына сәйкестігі;

нақты бақылау режимінде алынған, тандалған контейнерлерде сақтау кезінде плазманың тұрақтылығын растайтын деректер.

38. Қан мен плазманы дайындауға арналған контейнерлердің техникалық сипаттамалары, оның ішінде антикоагулянттардың пайдаланылатын ерітінділері туралы ақпарат 4-кестеде келтірілген.

4-кесте

Қан мен плазманы дайындауға арналған контейнерлердің сипаттамасы

¹ Ерітіндінің сипаттамалары мен құрамы көрсетілген.

Плазманың негізгі дерекнамасының "Плазманы сақтау және тасымалдау шарттары" 2.2.4-бөлімі

39. Плазманың негізгі дерекнамасының 2.2.4-бөліміне Одақ Фармакопеясының тиісті баптарының талаптарын, ал онда болмаған кезде - қанды алу (тексеру) мекемелері туралы ақпаратқа енгізілген мүше мемлекеттер фармакопеяларының тиісті баптарының мұздату және сақтау жағдайларына қойылатын талаптарын (плазманың тұрақты немесе лабильді ақуыздар бөліп шығаруға арналған плазманы алу жөніндегі талаптардың сақталуы көрсетілген) талаптарын сақтау туралы енгізіледі.

40. Мыналарды қоса алғанда, плазманы сақтауға жауапты мекемелердің әрқайсысында сақтау шарттарын сипаттау қажет:

Одақ Фармакопеясының плазманы сақтау шарттарына қойылатын талаптарына сәйкестігін, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопеяларының талаптарына сәйкестігін растау;

плазманы сақтау процесіне тартылған мекемелердің тізімі және мүше мемлекеттің уәкілетті органы жүргізген соңғы инспекцияның күні;

плазманы сақтау шарттарының сипаттамасы (температура және ең ұзақ сақтау мерзімі).

Мыналарды қоса алғанда, плазманы тасымалдау шарттарын сипаттау қажет:

Одақ Фармакопеясының талаптарына, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопеяларының талаптарына сәйкестікті растау;

кеденді (қажет болған жағдайда) ескере отырып, қанды алу (тексеру) мекемелерінен аралық сақтау орындарына және қанды фракциялау жөніндегі кәсіпорынға көлік ағындарының сипаттамасы;

тасымалдаумен айналысатын ұйымдардың тізбесі (меншікті және келісімшарттық) және мүше мемлекеттің уәкілетті органы жүргізген осы ұйымдардың соңғы инспекциясының күні;

тасымалдау шарттарына (уақыт, температура) сәйкестігін және Өндірістік практика қағидаларына сәйкестігін қамтамасыз ету үшін пайдаланылатын жүйенің қысқаша сипаттамасы. Валидациялық зерттеулердің немесе тасымалдау жағдайлары валидациясының деректерін ұсыну қажет.

Плазманың негізгі дерекнамасының "Карантиндік сақтау рәсімі" 2.2.5-бөлімі

41. Плазманың негізгі дерекнамасының 2.2.5-бөлімінде карантиндік сақтаудың немесе плазма запастарын сақтаудың қолданыстағы рәсімі егжей-тегжейлі сипатталуы

тиіс. Плазманың таңдалған сақтау мерзімін негіздеу қажет. Рәсім сақтауда тұрған барлық плазмаға қолданылатынын немесе оның дәл қандай плазмаға қолданылатынын нақтылауды атап өту қажет.

Плазманың негізгі дерекнамасының "Плазма пулының сипаттамасы"

2.2.6-бөлімі

42. Плазманы пулдарға біріктіру жүргізілетін барлық өндірістік алаңдардың орналасқан жерінің мекенжайын көрсету қажет. Плазманың әрбір пулы үшін мынадай деректерді ұсыну қажет:

а) плазма пулын дайындау.

Плазма пулын дайындаудың барлық қолданылатын рәсімдерін қысқаша сипаттау қажет:

еріту процесі;

пулды қалыптастыру алдында жеке контейнерлерді сыртқы тексеру;

контейнерлер ашу және плазма пулының мөлшерін, пулға біріктірілген жеке донациялар санын және пулға кірген плазма литрін көрсете отырып, плазманы пулға біріктіру;

б) плазма пулынан сынама алу.

Вирустық маркерлердің бар-жоғын тестілеу үшін сынамаларды іріктеу көзін көрсету қажет (мысалы, плазманың жалпы пулынан немесе криосупернатанттан). Сынаманы іріктеу рәсімін, үлгілермен кез келген манипуляцияларды (жылдам мұздату, ерекше сақтық шаралары және т. б.) және плазма пулының үлгілерін сақтау шарттарын сипаттау қажет. Тестілеуді жүзеге асыратын барлық мекемелерде плазма пулдарын тестілеу плазманың негізгі дерекнамасында көрсетілген сынақтарға сәйкес жүргізіледі.

Плазманың негізгі дерекнамасының "Плазмадан және (немесе) фракциялау жөніндегі кәсіпорындардан алынған дәрілік препаратты өндірушінің қан алу (тексеру) мекемелерімен өзара іс-қимыл жүйесі 2.3-бөлімі

43. Тараптар қан алу (тексеру) мекемелері және өндіруші және (немесе) плазманың негізгі дерекнамасын ұстаушы болып табылатын шарттың болуын растайтын мәліметтерді олардың ынтымақтастығын растау, Өндірістік практика қағидаларын және қан донорлығы саласындағы мүше мемлекет заңнамасының талаптарын сақтау үшін ұсыну қажет. Бұдан басқа, тиісті шарт үшінші тараптар беретін аралық өнімдер мен қан препараттарына қатысты жасалуы тиіс (мысалы, қосымша зат ретінде пайдаланылатын альбумин үшін). Шартта қан алу (тексеру) мекемесінде Өндірістік практика қағидаларының талаптарына және мүше мемлекеттің қан донорлығы саласындағы заңнамасының талаптарына елеулі сәйкессіздік анықталған жағдайда, қан

ң атауын өзгерту								
Қосымша қан алу мекемелері								
Қан алу мекемесін алып тастау								
Бұрын плазманың негізгі дерекнама сына енгізілген жаңа қан алу мекемесін қосу								
Бұрын плазманың негізгі дерекнама сына енгізілмеген жаңа қан алу мекемесін қосу								
Қан алу мекемесін алып тастау								
Жеке донациялар сипаттамаларының өзгеруі								
"Жеке донациялар мен плазма пулдарын тестілеуді жүзеге асыратын қанды тексеру мекемелері туралы, оның ішінде оларды инспекциялау және мемлекеттің уәкілетті органының мақұлдауы туралы ақпарат" 2.1.2-бөлімі								
Бұрын плазманың негізгі дерекнама сына енгізілген қанды тексеру мекемесін								

қос немесе өзгерту								
Бұрын плазманың негізгі дерекнама сына енгізілмег ен қанды тексеру мекемесін қос немесе өзгерту								
Бұрын плазманың негізгі дерекнама сына енгізілген қанды тексеру мекемесін алып тастау								
Бұрын плазманың негізгі дерекнама сына енгізілген плазма минипулд арын (пулын) тексеру мекемесін қос немесе өзгерту								
Бұрын плазманың негізгі дерекнама сына енгізілмег ен плазма минипулд арын (пулын) тексеру мекемесін								

қосу немесе өзгерту								
Бұрын плазманың негізгі дерекнама сына енгізілген плазма минипулдарын (пулын) тексеру мекемесін алып тастау								
"Қан алу (тексеру) мекемелерінде донацияларды қадағалап отыру жүйесі" 2.1.4-бөлімі								
Қан алу (тексеру) мекемесін ең қанның дайын препараттарына дейін және керісінше әрбір донацияны қадағалап отыруға мүмкіндік беретін жүйедегі өзгерістер								
Қанды карантиндік сақтау рәсіміндегі өзгерістер								
"Плазманың сапасы мен қауіпсіздігі" 2.2-бөлім								
Минипулдарды (пулды) жеке донацияларды тестілеу								

әдісін өзгерту (ерекшелік)								
Минипулдардың (пулдың) жеке донациясы н тестілеуге арналған диагностикалық жиынтықты (тест-жүйені) өзгерту (ерекшелік)								
"Қан мен плазманы дайындауға арналған контейнерлердің техникалық сипаттамалары, оның ішінде антикоагулянттардың пайдаланылатын ерітінділері туралы ақпарат" 2.2.3-бөлімі								
Арнайы белгімен таңбаланған қосымша қан контейнерлерін пайдалану немесе ауыстыру1								
Арнайы белгімен таңбаланбаған қосымша қан контейнерлерін пайдалану немесе ауыстыру								
Қанға арналған контейнерлердің құрамын, өндірушісі н , жарамдылығы қ мерзімін								

арнайы белгімен таңбалау сөз өзгерту								
Арнайы белгімен таңбаланбаған контейнерлерден бастарту								
"Плазманы сақтау және тасымалдау шарттар" 2.2.4-бөлімі								
Плазманы сақтаумен және (немесе) тасымалдаумен айналысатын мекемелерді өзгерту								

Өзгеріс (жаңарту)	Жыл сайынғы жаңарту кезінде ұсынылған (жыл ішінде бекітілген)	Өзгеріс және өзгерту себебі	Тип	Өзгеріс нөмірі	Плазманың негізгі дерекнамасындағы рәсім нөмірі	Енгізу (бекіту) күні	(Ескертпе (күні))	Плазманың қолданыстағы негізгі дерекнама сөзі
Плазманы сақтау және тасымалдау шарттарының өзгеруі								
Item: "Карантиндік сақтау рәсімі" 2.2.5-бөлімі								
Сақтаудың қатаң шараларын енгізу								
Сақтау мерзімінің ұзақтығын ұлғайту немесе қысқарту								
Item: "Плазма пулының сипаттамас" 2.2.6-бөлімі								

жерін ің мекен жайы Орталық 3														
Мекеме 2														
Ел 1														
Орналасқан жерін ің мекен жайы Орталық 1														
Орналасқан жерін ің мекен жайы Орталық 2														

20-тарау. Қан препараттарының сапасын қамтамасыз ету

1. Жалпы ережелер

1. Осы тарауда бастапқы материалды іріктеу және тестілеу, қан препараттарын өндіру және сапасын бақылау жөніндегі қағидалар мен нұсқаулар қамтылған. Қарастырылып отырған препараттар тобының вирустық қауіпсіздігін қамтамасыз етудің жалпы шаралары бөлек қарастырылады.

2. Плазма өнеркәсіптік бөліну мен тазарту және (немесе) дәрілік заттардың құрамына енгізу нәтижесінде емдік әлеуетке ие болатын ақуыздардың көзі болып табылады. Донорлық қанды (плазманы) барынша ұтымды пайдалану мақсатында қан препараттарын өндірушілер аралық өнімдермен алмасуды жүзеге асыра алады немесе өндірістің стандартты емес процестерін пайдалана алады.

3. Қан препараттары донорлық қан арқылы берілетін вирустармен контаминацияның жоғары қауіпіне байланысты ықтимал қауіпті. Қан препараттарын өндіру үшін донорлардың көп санынан алынған плазма пулы пайдаланылатындықтан,

құрамында вирустары бар бір қан донациясы (плазма) қан препараттарының өндірістік сериясының контаминациясының және оны енгізгеннен кейін пациенттердің едәуір санын жұқтырудың көзі болуы мүмкін.

4. Қан препараттары, әсіресе ұю факторларының концентраттары препараттары пациенттердің адамның иммун тапшылығы вирусын (АИТВ) және С гепатитін жұқтырудың ықтимал көздері болып табылады, бұл өндіріс процесін ерекше ұйымдастыруды және оған қан арқылы берілетін осы және басқа вирустардың белсенділігін жоюдың және (немесе) жоюдың арнайы кезеңдерін енгізуді талап етеді.

5. Қан препараттарында қауызсыз вирустар да болуы мүмкін. Технологиялық процесті жетілдіру жөніндегі зерттеулерді өндіруші А гепатиті және В19 парвовирусы сияқты қауызсыз вирустарды жою әдістерін әзірлеуге бағыттауы тиіс.

6. Қан препараттарының вирустық қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін қолданылатын шаралар мыналарды қамтиды:

донорларды іріктеу;

белгілі вирустық инфекциялар маркерлерінің болуына жеке донациялар мен плазма пулдарын тестілеу;

міндетті түрде валидация жүргізе отырып, вирустардың инактивация және (немесе) элиминация сатыларын қосу.

7. Плазманың вирустық қауіпсіздігін қамтамасыз ету жөніндегі қосымша шараларға мыналар жатады:

вирустық ДНҚ мен РНҚ-ны анықтауға арналған сынақтар барысында нуклеин қышқылдарын серологиялық диагностикасы мен амплификациялау технологиясы үшін қазіргі заманғы тест-жүйелерді пайдалану, бұл донорлық материалдың жұқпалылығын анықтау мүмкін болмайтын серологиялық терезе кезеңінің қысқаруына ықпал етеді;

прион инфекциясының берілу қаупін азайтуға ықпал ететін профилактикалық шараларды оңтайландыру (мысалы, губка энцефалопатиясының қоздырғыштарын қан препараттары арқылы беру).

8. Осы тараудың ережелері мынадай препараттарға қолданылады:

плазмадан бөлінген, әсер етуші заттар ретінде құрамында белоктар бар дәрілік препараттар;

плазмадан алынған, әсер етуші зат ретінде құрамында ақуыздар бар жаңа әзірленетін дәрілік препараттар;

дәрілік препараттар құрамында қосымша заттар ретінде пайдаланылатын, оның ішінде жаңадан әзірленетін плазмадан бөлінген ақуыздар;

медициналық бұйымдарда қосымша заттар ретінде пайдаланылатын плазмадан бөлінген ақуыздар.

9. Қан препараттары өнеркәсіптік жолмен бөлінген плазма ақуыздарын білдіреді (мысалы, адам альбумині, қанның ұю факторлары және иммуноглобулиндер).

10. Осы тараудың кейбір бөлімдері қанның жасушалық компоненттерінен бөлінетін белсенді заттарға (мысалы, гемоглобин) да қолданылуы мүмкін.

11. Осы тараудың ережелері жаңа алынған қан мен қан компоненттеріне, сондай-ақ медициналық мақсатына сәйкес жекелеген пациенттер үшін өнеркәсіптік емес ауқымда өндірілетін қан препараттарына қолданылмайды, алайда осы құжаттың көптеген тараулары оларға қолданылуы мүмкін.

12. Осы тараудың нұсқаулары, егер қолданылатын болса, қанға немесе плазмаға (бастапқы материал ретінде) және үшінші елдерден импортталатын қан препараттарына да қолданылады.

13. Фракциялауға және қан препараттарына арналған плазманың сапасына қойылатын талаптар Одақ Фармакопөясының баптарында, ал онда болмаған кезде – Тіркеу және сараптама жасау қағидаларына сәйкес референтті болып табылатын мүше мемлекет фармакопөясының баптарында ұсынылған.

2. Бастапқы материалдың сапасын қамтамасыз ету

14. Бастапқы материалды іріктеу және тестілеу қан препараттарының сапасын қамтамасыз етудің негізгі факторлары болып табылады. Препараттар, қан арқылы берілетін инфекциялармен жұқтыру қаупін азайту шаралары бастапқы материалды мұқият бақылауды қамтиды.

15. Фракциялау үшін бастапқы материал донорлардың жаңа алынған қанынан центрифугалау және аферез әдістерімен алынған плазма болып табылады. Бастапқы материал туралы барлық ақпарат осы Қағидалардың 19-тарауының ережелеріне сәйкес жасалған плазманың негізгі дерекнамасында көрсетілуі тиіс. Плазманың сапасы Одақ Фармакопөясының тиісті бабының талаптарына, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопөяларының тиісті баптарының талаптарына сәйкес келуге тиіс.

16. Егер қан препаратын тіркеу куәлігін ұстаушы плазманың негізгі дерекнамасына сертификат алу рәсімін пайдаланбауға шешім қабылдаса, бұл мәліметтерді де қан препаратын тіркеу дерекнамасының 3-модулінің 3.2.S-бөлімінде ұсынуға рұқсат етіледі. Плазманың негізгі дерекнамасы және плазма туралы құжаттама қан препаратын тіркеу дерекнамасының 3-модулінің 3.2.S-бөлімінде жыл сайын жаңартып отыру және мүше мемлекеттің уәкілетті органына (сараптама ұйымына) ұсыну қажет. Қан препаратының тіркеу дерекнамасында плазманың бірнеше негізгі дерекнамасын пайдалануды негіздеу қажет.

17. Ерекше иммуноглобулиндер препараттарын өндіру үшін плазма алу мақсатында донорларды иммундау Одақ Фармакопөясының тиісті бабының талаптарына, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопөяларының тиісті бабының талаптарына сәйкес жүргізілуі тиіс. Құрамында антирезус Rho(D) антиденелері бар плазманы алу мақсатында донорларды иммунизациялау үшін антиген ретінде пайдаланылатын эритроциттер донорларын тестілеу алгоритмін, ерекше антиденелері бар плазманы алу үшін пайдаланылатын иммунизациялау схемаларын қан

препаратын тіркеу дерекнамасының 3-модулінің 3.2.S-бөлімінде ұсыну қажет. Плазманың негізгі дерекнамасы көрсетілген ақпарат ұсынылмаған.

2.1. Бастапқы материалды бағалау кезінде талдауға жататын тәуекел факторлары

18. Донорлардың қаны қан препараттарын өндіру мақсатында фракциялау үшін плазма алу көзі болып табылады. Донорлық қанда болуы мүмкін инфекциялардың барлық қоздырғыштары одан алынатын препараттардың контаминациясына ықтимал қауіп төндірмейді.

19. Қан препараттарымен астасқан негізгі контаминанттар А, В, С гепатитінің, АИТВ-1 және АИТВ-2 вирустары, В19 парвовирусы немесе кез келген басқа жаңа вирустар және өзге агенттер (мысалы, Крейтцфельдт – Якоб нұсқалық ауруының қоздырғышы) сияқты гемотрансмиссиялық вирустар болып табылады..

20. Қан препараттары қазіргі заманғы тестілеу әдістерін қолдана отырып, бастапқы материалды мұқият бақылау жүргізілген жағдайда да жұқтырудың ықтимал көзі ретінде қарастырылады. Тромбогендік және иммуногендік заттардың пайда болуына жол бермеу мақсатында қан препараттарын өндіру процесінде иммуноглобулиндер препараттарының және ұю факторларының тұтастығы мен биологиялық белсенділігінің сақталуын бақылау қажет.

2.2. Донорларды іріктеу және бастапқы материалдарды тестілеу

21. Донорларды іріктеу және жеке донациялар мен плазма пулдарын тестілеу қан препараттарының вирустық қауіпсіздігін қамтамасыз етудің маңызды шаралары болып табылады. Қан (плазма) донорларын іріктеу және шеттету критерийлері мүше мемлекеттердің қан және оның компоненттері донорлығы саласындағы заңнамасының талаптарымен келісілуге тиіс. Бұл талаптар қажет болған кезде үшінші елдерден импортталатын плазмаға қолданылады. Қосымша талаптар осы Қағидалардың 19-тарауында плазманың негізгі дерекнамасында берілген.

Тестілеу

22. Плазманың әрбір жеке донациясы, сондай-ақ плазма пулдары Одақ Фармакопегиясының тиісті бабының талаптары бойынша, ал онда болмаған кезде - мүше мемлекеттер фармакопегияларының тиісті баптарының талаптары бойынша тестіленуі тиіс.

23. Қосымша тестілеу жүргізу және жекелеген ерекшеліктерді әзірлеу белгілі бір қан препараттарын (мысалы, вирус белсенділігі жойылған плазма және резусқа қарсы иммуноглобулин препараттарын және т. б.) өндіру кезінде пайдаланылатын плазма пулдары үшін қажет. Егер резусқа қарсы иммуноглобулин өндіру кезінде бұлшықетке немесе көктамыр ішіне енгізу үшін қалыпты иммуноглобулин және (немесе) адам альбумині, олардан алынатын плазма пулдары Одақ Фармакопегиясының резусқа қарсы иммуноглобулинге тиісті фармакопегиялық баптардың талаптарына, ал онда болмаған кезде мүше мемлекеттер фармакопегияларының резусқа қарсы иммуноглобулинге тиісті фармакопегиялық баптардың талаптарына сай келуге тиіс. Фармакопегиялық баптар В

гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенінің, фракциялауға арналған әрбір плазма пулына АИТВ-ға антиденелердің, С гепатиті вирусының РНҚ-ның және белгілі бір қан препараттары (плазманың вирус белсенділігі жойылған пулдары және резусқа қарсы иммуноглобулиндер) үшін В19 парвовирусының ДНҚ-ның құрамына қосымша тестілеудің болмауына сынақтар сондай-ақ плазманың вирус белсенділігі жойылған пулдары үшін А гепатиті вирусының РНҚ құрамының болмауына тестілеу жүргізуді регламенттейді. Барлық сынақ әдістерінің валидациясы туралы ақпарат осы Қағидалардың 22 және 23-тарауларында келтірілген. В19 парвовирусының еріткіш-детергентпен өңделген плазма арқылы және қан препараттары арқылы берілу жағдайлары белгілі (мысалы, ұю факторлары, фибрин желімінің препараттары).

24. Донор плазмасындағы В19 парвовирусының жоғары мөлшері өте жиі анықталады және В19 парвовирусының ДНҚ концентрациясы $1,0 \times 10^8$ ХБ/мл-ден асатын плазмалық пулдардың пайда болуына әкелуі мүмкін.

25. Нуклеин қышқылдарын амплификациялау әдістерін пайдалана отырып, бастапқы материалды тестілеу плазманың өндірістік пулдарының контаминациясын едәуір қысқартуға және кейіннен қан препараттарын қолдану кезінде инфекцияның берілу қаупін азайтуға мүмкіндік береді. В19 парвовирусының ДНҚ құрамына плазма пулдарын сынау қазіргі уақытта ерікті негізде жүзеге асырылады. Плазма пулдары контаминациясының шекті деңгейі нақты қан препаратын өндіру процесінде В19 парвовирусының санын қысқарту мүмкіндігіне байланысты. Осы тараудың 9-бөліміне сәйкес осы инфекцияға қатысты қан препаратының қауіпсіздігін негіздеуге мүмкіндік беретін тәуекелге бағалауды жүргізу қажет.

2.3. Қадағалап отыру

26. Донордың, одан дайындалған жеке донациялардың, зертханалық зерттеулер үшін алынған қан үлгілерінің қадағаланып отыруы қамтамасыз етілуге тиіс, оған донорды тіркеуден бастап одан дайындалған плазманың жеке донациясын түпкілікті пайдалануға дейінгі барлық сатылардағы объектілерді сәйкестендіру арқылы қол жеткізіледі, оған мүше мемлекеттер заңнамасының ережелеріне және Өндірістік практика қағидаларына № 14 қосымшаға сәйкес кәдеге жарату кіреді. Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа қойылатын талаптарға № 19 қосымшаға және медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына сәйкес пациентке оны әрбір енгізу кезінде қан препаратының атауы мен серия нөмірін тіркеу қажет.

27. Егер Өндірістік практика қағидаларында немесе мүше мемлекеттердің заңнамасында неғұрлым ұзақ мерзім белгіленбесе, қадағалап отырудың бар екенін растайтын деректерді донор плазмасының жеке донациясын алған күннен бастап кемінде 30 жыл бойы сақтау қажет. Бұл шаралар қан препаратын тіркеу куәлігін ұстаушы немесе басқа дәрілік препараттың компоненті ретінде өндіру үшін қан препаратының сериясын пайдаланатын өндіруші, сондай-ақ мүше мемлекеттердің

уәкілетті органдары (сараптама ұйымдары) осы препаратқа қатысты шаралар қабылдауды талап ететін қауіпсіздік үшін ықтимал қауіптер туралы хабардар болуы үшін қажет.

2.4. Қауіпсіздік және ретроспективті талдау үшін тәуекелдер туралы ақпарат негізінде қабылданатын шаралар

28. Жағымсыз реакциялар мен құбылыстар туралы есептер жасау жөніндегі шаралардың сипаттамасын қамтитын қауіпсіздікке арналған тәуекелдер туралы мәліметтерді қамтитын ақпараттық жүйе ұйымдастырылуға тиіс. Осындай жүйедегі қан мен қан компоненттерінің сапасы мен қауіпсіздігіне әсер етуі мүмкін ақпаратты, оның ішінде дәл сол донордан алынған басқа компоненттерге күмән келтіретін донорлық үлгіге байланысты кез келген елеулі жағымсыз реакциялар туралы ақпаратты басқару тәсілдері Өндірістік практика қағидаларына, Фармакологиялық қадағалау практикасы қағидаларына, сондай-ақ мүше мемлекеттердің қан мен оның компоненттері саласындағы заңнамасының талаптарына сәйкес келуі тиіс. Қан алу (тексеру) мекемесі, плазманың негізгі дерекнамасын ұстаушы (бар болса) және фракциялау жөніндегі кәсіпорын пайдаланатын қауіпсіздік үшін тәуекелдер туралы ақпаратты басқару және алмасу тәсілдері стандартты операциялық рәсімдерде сипатталуы тиіс. Стандартты операциялық рәсімдерді қан алу (тексеру) мекемесі, плазманың негізгі дерекнамасын ұстаушы (бар болса) және қан препараттарын өндіруші (өндірушілер) бекітуі келісуі және оны барлық тараптар жазбаша келісілуге тиіс. Егер қан алу (тексеру) мекемесінің сенімділігі немесе плазманың сапасы мен қауіпсіздігі күмән туғызса, плазманың негізгі дерекнамасын ұстаушы бұл туралы мүше мемлекеттің уәкілетті органын (сараптама ұйымын) хабардар етуі тиіс.

29. Алынған донорлық материалдың қауіпсіздігі үшін тәуекелдер туралы ақпаратты алғаннан кейін қан алу (тексеру) мекемесі осы тәуекелдер қолданылатын қан препараттарын өндірушіге осы тәуекелдерге қатысты мынадай ақпаратты дереу хабарлауы тиіс:

плазманың қауіпсіздігін және (немесе) сапасын қамтамасыз ету үшін денсаулық жағдайы белгіленген талаптарға сәйкес келмеген донорды анықтау;

бұрын вирустық маркерлерге тестілеу нәтижелері теріс болған донордан материалды қайта жинау кезінде довирустық маркерлердің қандай да біріне донорды тестілеудің оң нәтижелерін алу. Мұндай жағдайлар туралы хабарлама, егер бекітілген рәсімдер растайтын тестілеу нәтижелерін алуды 5 жұмыс күні ішінде ескертпесе, тестілеудің оң нәтижелері қайтадан алынғаннан кейін және растайтын тестілеу орындалғанға дейін дереу жүргізілуге тиіс. Карантиндік сақтаудағы алдыңғы донорлық үлгілерді өңдеу басталғанға дейін сероконверсияны табу ықтималдығын арттыру үшін донорлық материалды жинау мен тестілеуді өткізу арасындағы уақытты барынша азайту керек;

қан препараттарын өндіруші немесе плазманың негізгі дерекнамасын ұстаушы (бар болса) мен қан алу (тексеру) мекемесі арасында келісілген рәсімдерге сәйкес орындалмаған вирустық маркерлерге тестілеу жүргізу фактісі анықтау;

донорда қан препараттары арқылы ықтимал берілуі мүмкін қоздырғыш тудыратын инфекциялық аурудың симптомдарын анықтау (А, В, С гепатитінің вирустары, гепатиттің басқа вирустары, АИТВ-1 және АИТВ-2 және инфекцияның басқа да белгілі қоздырғыштары);

донордың қаны арқылы берілген инфекция белгіленген себебі болып табылатын инфекциялық аурудың қан трансфузиясынан немесе қанның лабильді компонентінен кейін реципиентте даму жағдайын анықтау.

Донация осы тармақтың үшінші, бесінші және алтыншы абзацтарында көзделген жағдайларда қан алу (тексеру) мекемесі бастамашылық еткен ретроспективті талдау рәсімдеріне қатысады.

Препарат туралы қадағаланып отырған деректер болған кезде ақпарат донорлық материалды жинау сәтінен бастап қауіпсіздік үшін тәуекелдер туралы ақпарат алғанға дейінгі уақытқа қарамастан мүдделі тараптарға берілуі тиіс. Осы талапты орындамаудың кез келген жағдайлары көрсетілуге және тиісті түрде негізделуге тиіс.

30. Ретроспективті талдау рәсімі алдыңғы донорлық үлгілерді қадағалап отыруды және донорлық материалды тестілеудің теріс нәтижелері алынғанға дейін кемінде 6 ай ішінде алынған кез келген сақталған үлгілерді тестілеуді қамтиды. Ретроспективті зерттеумен қамтылатын кезеңнен (6 айдан) кез келген ауытқу көрсетілуі және тиісті түрде негізделуі тиіс.

31. Ретроспективті зерттеу жүргізілуі керек уақыт тестілеу әдісіне байланысты серологиялық терезенің ең аз дегенде максималды кезеңіне тең болуы керек. Мынадай факторларды ескеру қажет:

а) өндіріске беруге үлгермеген плазманың жеке донациялары сәйкестендірілуі тиіс, ал оларды өндіріске беру тергеп-тексеру кезеңі аяқталғанға дейін тоқтатыла тұруы тиіс. Бұл жағдайда плазма үлгілерін карантиндік сақтауға орналастырған жөн (мысалы, 60 күн ішінде);

б) егер плазма фракциялауға берілген болса, алынған ақпарат қан препараты сериясының қауіпсіздігіне нұқсан келтіретінін не келтірмейтінін және оларды айналымнан алу талап етілетінін не талап етілмейтінін дереу талдау керек. Ақпаратты талдау кезінде мынадай критерийлер ескерілуі тиіс:

инфекция түрі;

сероконверсия түрі;

мүмкіндігінше нуклеин қышқылдарын амплификациялау технологиясын пайдалана отырып, донорлық үлгіні қайта тестілеу нәтижелері, тесттердің сезімталдығы (жекелеген донорлық үлгілерді, фракциялауға арналған минипулдар мен плазма пулдарын тексеру үшін пайдаланылатын);

пул мөлшері;

қан препаратының белгілі бір сериясының құрамына кіруі мүмкін ретроспективті зерттеулермен қамтылатын барлық үлгілер туралы жалпы ақпарат;

қан препаратының тобы;

қан препаратын өндіру әдісі;

қан препаратын өндіру процесінде вирусты инактивациялау (жою) мүмкіндігі;

в) әрбір плазма пулының құрамына енген инфекция жұққан плазма үлгілерін сәйкестендіру жүйесі бекітілуге тиіс. Олар туралы ақпарат қанның контаминацияланған дайын препаратының сериясына арналған құжаттамамен және қанның аралық өнімдерін немесе дайын препараттарын шығаруға жауапты уәкілетті тұлғаға (тұлғаларға) ақпаратқа жылдам қол жеткізуді қамтамасыз ету үшін фракциялауға арналған плазманың тиісті пулына (пулдарына) арналған құжаттамамен бірге сақталуы тиіс.

32. Егер плазманың өндірістік пулына кірген донорлық плазманың үлгісінің АИТВ, А, В, С гепатитінің вирустарын немесе Крейтцфельдт – Якоб нұсқалық ауруын жұқтырғаны анықталса, онда ақпарат тәуекелдерді бағалау туралы деректермен және қан препараттарын өндіру үшін өндірушінің плазманың инфекция жұққан пулын пайдалану мүмкіндігі немесе қан препаратының сериясын айналымнан алып тастау қажеттігі туралы қорытындысымен бірге мүше мемлекеттің тиісті уәкілетті органына (сараптама ұйымына) ұсынылуы тиіс. Қанды алу (тексеру) мекемесі мен қанды фракциялау жөніндегі кәсіпорын арасындағы ақпарат алмасу жүйесі Крейтцфельдт – Якоб нұсқалық ауруы анықталған кез келген донор туралы ақпаратты қамтуы тиіс. Бұл туралы мүше мемлекеттің уәкілетті органына (сараптама ұйымына) өндіруші жүргізген тәуекелдерді бағалау туралы қорытындымен бірге плазманың контаминацияланған пулынан өндірісті жалғастыру мүмкіндігі немесе қан препаратының серияларын алу қажеттілігі туралы хабарлау қажет.

3. Қан препараттарын өндіру сапасын бағалау

33. Қан препараттарын өндіру терапиялық әлеуеті бар плазма ақуыздарын өнеркәсіптік бөлудің мұқият ұйымдастырылған стратегиясына негізделуі тиіс.

34. Қан препаратын өндірудің технологиялық процесі мұқият құжатталуы тиіс (бастапқы материал, аралық өнімдер, өндірістің сыни сатылары және т. б.).

35. Тіркеу және сараптама жасау қағидаларына № 1 қосымшаның I бөлігінің 3-бөлімі 3.2.S.2.-тармағының "в" тармақшасына сәйкес биологиялық препараттардың қолданыстағы заттарын өндіру шарттары, егер әлеуетті патогенді бөгде агенттердің болуын болдырмау мүмкін болмаған жағдайда да қолайлы. Бұл жағдайда қан препараттарын өндіру кезінде бастапқы материалдарды кейіннен өңдеу осындай бөгде агенттерді алып тастауды және (немесе) инактивациялауды қамтамасыз еткен және осындай кейіннен өңдеу процесі валидацияланған жағдайда ғана пайдалануға жол беріледі.

3.1. Қан препараттарын өндіру процесінде контаминация тәуекелі

36. Қан препараттарын өндіру процесінде ықтимал қауіп болуы мүмкін:

пирогенді заттардың жиналуына әкелуі мүмкін микробтық контаминация;

өндіріс процесінде контаминация көзі болуы мүмкін реактивтерді, реагенттерді, материалдарды немесе т. б. пайдаланған жағдайда вирустармен немесе басқа да бөтен агенттермен контаминациялау (мысалы, тіндердің экстрактілерінен бөлінетін ферменттер немесе аффиндік хроматографияда пайдаланылатын моноклоналды антиденелер);

пациентке қан препаратын енгізу кезінде жағымсыз реакциялар тудыруы мүмкін жағымсыз қоспалармен контаминация. Мұндай жағымсыз қоспалар плазма ақуыздарын өнеркәсіптік бөлу үшін түрлендірілген ақуыздардың пайда болуына, плазманың биологиялық белсенді заттарының босап шығуына, қанның ұю факторларының белсендірілуіне және тромбогендік әлеуеттің туындауына әкелетін әдісті пайдаланған кезде пайда болуы мүмкін. Жағымсыз қоспалардың пайда болу тәуекелі әсіресе өндірістік процеске міндетті түрде қосылатын вирустық инактивация және (немесе) элиминация сатыларында жоғары. Осыған байланысты, қосылған сатылардың валидация рәсімдерін жүргізумен қатар плазманың бөлінетін фракциясының биологиялық белсенділігінің сақталуына дәлелдемелер ұсыну қажет.

2.2. Плазма пулдары

37. Плазманың жеке донацияларын плазма пулдарына біріктіру - қан препараттарын өндірудің бірінші кезеңі. Плазманың әрбір пулының үлгілері ең ұзақ жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі) бар дайын қан препаратының жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі) аяқталғаннан кейін кем дегенде 1 жыл бойы сақталуы тиіс. Қан препаратының тіркеу дерекнамасы 3.2.S-бөлімінің бөлігінде немесе плазманың негізгі дерекнамасына сілтеме арқылы (егер қолданылатын болса) осы Қағидалардың 19-тарауында жазылған қағидаларға сәйкес плазма пулдарының үлгілерін дайындаудың және іріктеудің барлық маңызды рәсімдерінің сипаттамасын келтіру қажет. Қан препаратының тіркеу дерекнамасына плазма пулының (пулдарының) барлық ерекшеліктерін қосу қажет.

38. Плазма пулын сипаттау және тестілеу бөлігінде плазманың негізгі дерекнамасына Одақтың Фармакопөясының баптарына сәйкес, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопөяларының баптарына сәйкес және осы Қағидалардың 19-тарауына сәйкес жүргізілуі тиіс вирустық маркерлерге сілтеме жасауға рұқсат етіледі.

39. Қолданылатын жағдайларда плазма пулының Одақ Фармакопөясының қолайлы баптарының барлық өндірістік талаптарына, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопөяларының қолайлы баптарының талаптарына сәйкестігін растау қажет.

2.3. Аралық өнімдер

40. Фракциялаудың әртүрлі сатыларында бөлінетін плазма фракциялары - бұл плазманың аралық фракциялары немесе өндірістің белгілі бір технологиялық кезеңдерінен кейін өлшеп-оралмаған өнім немесе дайын қан препараты алынатын аралық өнімдер.

41. Ұю факторларын, адам альбуминін, иммуноглобулиндерді өндіру сатыларында алынатын аралық өнімдерді (мысалы, криопреципитат, I, II, III, IV, V фракциялар) өндіруші тікелей бөліп алуы және сақтауы немесе басқа өндірушімен келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламасы бойынша алынуы мүмкін.

42. Плазманың аралық фракцияларын өндіру үшін пайдаланылатын бастапқы материалдарды іріктеу және тестілеу олардың сапасын қамтамасыз етудің маңызды факторлары болып табылады. Плазманың негізгі дерекнамасында немесе қан препаратының тіркеу дерекнамасының

3.2.S-бөлімінде осы Қағидалардың 19-тарауына сәйкес плазма пулдарын біріктіру және тестілеу алгоритмі туралы мәліметтерді ұсыну қажет.

43. Басқа өндірушімен келісімшарт бойынша фракциялау бағдарламасы орындалған жағдайда, аралық өнім (өнімдер) осы өнімді берушіден дайын қан препаратын өндірушіге берілген кезде, аралық өнімді (өнімдерді) тестілеу, пулдау, қадағалап отыру жүйесі, өндіру процесі, сақтау, тасымалдау шарттары туралы ақпарат дайын қан препаратын өндірушіге берілуі тиіс.

44. Қан препаратын тіркеу куәлігін ұстаушы немесе өтініш беруші аралық өнімнен (өнімдерден) дәрілік препараттардың сапасы мен қауіпсіздігі үшін түпкілікті жауапты болады.

45. Аралық өнімді дайын қан препараттарын өндіруші пайдаланатын валидацияланған өндірістік процестен ерекшеленетін өндірістік процес пайдаланыла отырып алуы мүмкін. Бұл жағдайда дайын қан препараттарын алу үшін аралық өнімді беретін өндіруші тазартудың (экстракцияның) қосымша кезеңдерін, өндірістік жағдайларды, берілетін өнімді, материалдар мен жабдықтарды егжей-тегжейлі сипаттауға және өндірістің әрбір кезеңінің қауіпсіздік дәлелдемелерін (оның ішінде вирустық) және дайын қан препаратының сапасын растау үшін қажетті дәлелдемелерді құжатпен ұсына отырып, өндірісінің барлық технологиялық кезеңдерін валидациялауға тиіс.

46. Аралық өнімді сақтау мерзімі тұрақтылық туралы деректер ескеріле отырып белгіленеді және негізделеді. Дайын қан препаратын шығару процесінде сақтаудағы аралық өнімді пайдаланылған кезде дайын қан препаратын өндіруші шығару кезінде қан препаратының вирустық инфекциялардың берілу қаупіне қатысты қолданыстағы талаптарға сай келетіндігіне кепілдік беруі тиіс. Вирустық инфекциялар маркерлерінің болуына тестілеуден өткен плазмадан немесе тұтас қаннан қазіргі заманғы емес (

ескірген) әдіспен бөлінген аралық өнімдер тәуекелдерді бағалау орындалған және плазманың өндірістік пулдарына тиісті әдіспен қосымша тестілеу жүргізілген жағдайда ғана пайдаланылуы мүмкін.

2.4. Қан препараттарын өндіру процесі

47. Қан препараттарын өндіру процесін ұйымдастыру олардың сапасын, тиімділігі мен қауіпсіздігін қамтамасыз етудің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады. Өндіріс процесінің стратегиясын таңдау өнеркәсіптік жолмен шығарылатын плазма ақуызының түріне байланысты және әр түрлі өндірушілерде әр түрлі болуы мүмкін. Стандартты өндірістік процесс фракциялау және (немесе) тазарту (экстракция) сатыларынан тұрады, олар әлеуетті контаминанттарды инактивациялауға және (немесе) жоюға өз үлесін қоса алады. Қан препараттарын өндіру процесі міндетті түрде вирустарды инактивациялаудың және (немесе) элиминациялаудың кемінде екі ортогональды сатысын қамтуы тиіс.

48. Донорларды іріктеу және бастапқы материалды тестілеу жөніндегі шаралар кешенін жүзеге асыру қан препараттарының вирустық қауіпсіздігінің толық кепілдігіне қол жеткізу үшін жеткіліксіз. Алынатын қан препараттарының вирустық қауіпсіздігін қамтамасыз етуге оның вирустарды инактивациялау және (немесе) элиминациялау мүмкіндігін талдау көмегімен өндірістік процестің үлесін бағалау қажет. Бұл вирус титрінің қол жеткізілген қысқаруын, инактивация жылдамдығын және инактивация қисығының нысанын, сондай-ақ процестің ауыспалы параметрлеріне қатысты кезеңнің тұрақтылығын және инактивация және (немесе) элиминация рәсімінің белгілі бір вирус түріне қатысты селективтілігін талдауды білдіреді.

49. Өндірісте қолданылатын әртүрлі материалдар мен рәсімдердің жарамдылығы, сондай-ақ пайдаланудың таңдалған шарттары, параметрлері мен шектері дұрыс жоспарланған және интерпретацияланған зерттеулер көмегімен валидациялануы қажет.

Фракциялау және (немесе) тазарту әдістері

Преципитация әдістері

50. Физикалық әдістер. Плазманың криопреципитациясы - VIII қанның ұю факторы концентраты препараттарын, сондай-ақ фон Виллебранд және фибриноген факторын алудың бастапқы кезеңі. VIII қанның ұю факторының ақуыз фракциясын одан әрі шоғырландыру үшін басқа ұю факторларының фракцияларын параллель бөле отырып және вирустарды инактивациялау және (немесе) элиминациялау сатыларын жүргізе отырып, преципитацияның, адсорбцияның бірізді сатылары пайдаланылады.

51. Криосупернатантты плазма адсорбция (элюция) әдістерімен немесе хроматографиялық әдістермен қанның ұюының басқа факторларының фракцияларын алу үшін және адамның иммуноглобулині мен альбуминінің фракцияларын бөліп алу үшін пайдаланылады.

52. Физика-химиялық әдістер. Плазманы төмен температурада этанолмен фракциялау әдісі - адамның иммуноглобулинi мен альбуминiнiң фракцияларын бөлудiң жиi қолданылатын физика-химиялық әдісі.

53. Фракциялау - көп сатылы технологиялық процесс, оны тиісті түрде сақтау барлық кезеңдерде алынатын препараттар сапасының кепiлi болып табылады. Кейбiр кезеңдер ықтимал контаминантты вирустарды тиiмдi азайтуға ықпал етуi мүмкiн.

54. Тұндыру үшін пайдаланылатын этанолдың дәл концентрациясы, аралық өнiмдердегi ақуыздың концентрациясы, ерiтiндiлердiң температурасы, рН және иондық күшi, өңдеу уақыты көрсетiлген аралық өнiмдерге арналған егжей-тегжейлi ерекшелiктер, сондай-ақ жол берiлетiн қателiктiң шегi туралы деректер және барлық көрсеткiштердi бақылау әдiстерi туралы мәлiметтер болуы қажет. Технологиялық процеске басқа преципитанттарды (мысалы, этилакридин-лактатты, каприл (октан) қышқылын, метанолды, аммоний сульфатын, полиэтиленгликольдi, катионды детергенттердi) басқа тазарту әдiстерiмен бiрiктiрiп қосу да өзiндiк ерекшелiктердi ұсынуды талап етедi (өйткенi аталған химиялық заттардың кейбiрiн (мысалы, басқа заттардың вирустық қауiпсiздiкке әсерi туралы ақпарат нақты анықталмаған кезде каприл (октан) қышқылын) пайдалану вирустық қауiпсiздiктi қамтамасыз етуге өз әсерiн тигiзуi мүмкiн).

Хроматографические методы

55. Қан препараттарын өндiру кезiнде плазмалық фракцияларды шығарудың хроматографиялық әдiстерi жиi қолданылады. Плазмадан бөлiнетiн ақуыз фракциясының түрi мен алынатын көлемi хроматография үшін пайдаланылатын сорбенттiң сапасы мен түрiне және бағанның сыйымдылығы, хроматографиялық жүйенiң селективтiлiгi мен тиiмдiлiгi, иондық күш және буферлiк ерiтiндiлердiң рН мәнi, ағынның жылдамдығы, ұстау уақыты және процестiң температурасы сияқты факторларға байланысты. Хроматографиялық әдiстi таңдау өндiрiстiк процестi әзiрлеу жөнiндегi зерттеулерде алынған деректерге негiзделуi тиiс. Пайдаланудың барлық қажеттi ерекшелiктерi мен қабылданған шектерiн көрсету, сондай-ақ бақылау туралы деректердi құжаттау қажет.

56. Динамиктердi сақтау, консерванттарды сақтау және элюциялау, тазарту және қалпына келтiру әдiстерiн сипаттау да қажет. Жарықтандыру мен стерильдеудiң, диа - және ультрафилтрациялаудың пайдаланылған рәсiмдерi туралы деректердi ұсыну қажет.

Фракциялау және (немесе) тазартудың өзге әдiстерi

57. Қанның үю факторлары препараттарын өндiру процесiнде белсендiрiлген қан үю факторларының құрамын азайту мақсатында антикоагулянттар (мысалы, антитромбин және гепарин) қолданылуы мүмкiн. Енгiзiлетiн компоненттер (материалдар (реагенттер)), олардың сипаттамалары, дайын дәрiлiк препараттағы қалдық құрамы туралы ақпарат тиiстi құжаттарда толық сипатталуы тиiс.

58. Көмір, бентонит және коллоидты кремний сияқты материалдар кейде өнімді әртүрлі қоспалардан тазарту үшін қолданылады (мысалы, пигменттер, липопротеидтер және т.б.). Пайдаланылатын материалдар, оларды жою тәсілдері және басқа да өндірістік факторлар туралы егжей-тегжейлі ақпарат ұсыну қажет.

Вирусты инактивациялау және (немесе) элиминациялау рәсімдері

59. Вирустарды инактивациялау және (немесе) элиминациялау рәсімдерін қосу плазма ақуыздарының өнеркәсіптік бөлінуінің міндетті технологиялық кезеңі болып табылады. Вирустарды инактивациялаудың және (немесе) элиминациялаудың тандалған рәсімдері, оларды жүргізудің барлық параметрлері мен шарттары, өндірісішілік бақылаудың қолданылатын шаралары негізделген және құжатталған болуы тиіс. Вирустың инактивациясының және (немесе) элиминациясының әрбір кезеңін мұқият валидациялау қажет, бұл ретте валидация рәсімі ең нашар сценарий шарттарын модельдеуі тиіс. Пайдаланылатын өндіріс процесі процесінде бөлінетін плазма ақуызының тұтастығын сақтаудың дәлелдемесін ұсынған жөн.

60. Айқаспалы контаминацияны болдырмау мақсатында вирустардың инактивациясына және (немесе) элиминациясына ұшыраған материалды өңделмеген материалдан бөлу қажет (Өндірістік практика қағидаларына № 14 қосымшаға сәйкес).

Өндіріс процесінің валидациясы

61. Өндіріс процесінің валидациясы әрбір жеке өндіріс үшін белгіленген мақсаттарға сәйкес жүргізілуі тиіс. Егер өндірісті валидациялау процесті кішірейтілген ауқымда модельдеуді қамтыса, мұндай модельдеу толық ауқымды өндірістік процестің шарттарын қанағаттанарлық түрде имитациялауы тиіс. Бұдан басқа, мұндай модельдеудің орындылығын негіздеу қажет. Өндірістік процестерді әзірлеу кезінде, әсіресе этанолдық фракциялау арқылы дәстүрлі түрде алынатын қан препараттарын өндірудің жаңа әдістерін әзірлеу кезінде зерттеуге жататын сыни сатыларды сәйкестендіріп, бақылау керек. Биологиялық дәрілік препаратты фармацевтикалық әзірлеу қағидастары осы Қағидалардың 13-тарауында келтірілген.

62. Сапасы мен белсенділігінің күтілетін бейіні бар қан препаратын тұрақты алуда көрінетін нақты өндірістік процестің валидтілігінің дәлелдемесі құжатталуы және бағалау үшін пайдаланылған талдау әдістемелерінің спектрі туралы деректерді қамтуы тиіс. Өндірістік және туысқандық қоспаларды (мысалы, фракциялау және (немесе) тазарту рәсімдерінде пайдаланылатын немесе оларды қолдану нәтижесінде туындайтын химиялық заттарды), сондай-ақ ықтимал қауіпті табиғи түрде кездесетін заттарды (мысалы, қан тобының антигендерін және ұйытудың белсендірілген факторларын) жою дәлелдемелерін ұсынуға ерекше назар аудару қажет. Ықтимал контаминанттардан тазарту бойынша өндіріс процесінің мүмкіндіктерін бағалау үшін тазарту процесінің әртүрлі сатыларында олардың белгілі мөлшерін әдейі қосу арқылы зерттеулер қажет болуы мүмкін.

63. Тазарту рәсімдерін жүргізу үшін хроматографиялық колонкаларды пайдаланған жағдайда, олардың шамадан тыс жүктелуіне, гельдердің шайылуына, әсіресе ықтимал зиянды лигандтар пайдаланылатын аффиндік хроматография үшін әкелетін жағдайларды мұқият зерделеу қажет. Колонкаларды тазарту және регенерациялау рәсімдеріне және әсіресе пирогендерді жоюға және сынамалардың алдыңғы сынамадан вирустармен ластануына ерекше назар аудару керек. Иониттерді бастапқы және қайта пайдалану критерийлері және олардың жарамдылық мерзімі туралы ақпарат беру қажет. Сүзгілерді қайта пайдалануды негіздеу қажет.

64. Қан препаратының сериясын шығаруға арналған өзіндік ерекшеліктерді әзірлеу кезінде осы Қағидалардың 6-тарауының талаптарын басшылыққа алу керек. Қан препаратының тіркеу дерекнамасында өндіруші толық ауқымды өндіріс кезінде қан препараты сипаттамаларының тұрақтылығының және оның белгіленген өзіндік ерекшеліктерге сәйкестігінің дәлелдерін ұсынуы тиіс. Ол үшін әртүрлі өлшеп-оралмаған материалдар сериясын қалыптастыру керек. Егер өндіріс процесі плазманың әртүрлі мөлшерінен басталса, өндіріс процесі белгілі бір жағдайларда салыстырмалы сипаттамалары бар өнімді алуға әкелетінін растау қажет. Егер өндіруші басқа өндірістік алаңдарда алынатын аралық өнімдерді пайдалану туралы шешім қабылдаса, салыстырмалы сипаттамалары бар өнім тұрақты негізде өндірілетінін көрсету қажет.

65. Егер түрлі өндірістік алаңдар қатар пайдаланылса, процестердің келісімділігін дәлелдеу үшін валидацияның егжей-тегжейлі бағдарламасын ұсыну қажет.

66. Қан препараттарын қайта өңдеу өндірістік процесте іркілістер туындаған жағдайда ғана жүзеге асырылуы мүмкін. Барлық тиісті рәсімдер мен критерийлер егжей-тегжейлі сипатталуы тиіс. Валидация қайта өңдеудің қан препаратының сапасына теріс әсер етпейтінін растауы тиіс.

4. Қан препараттарының сапасын бақылау

4.1. Өндірісішілік бақылау

67. Өндірістік процесс пен жабдықтың мониторингі рәсімдерін, өндірістік процестің сыни нүктелерін, үлгілерді іріктеу және сақтау тәсілдерін, сондай-ақ сынақтар жүргізу әдістерін сипаттау қажет. Контаминацияға жол бермеу және басқа да бөгде агенттерді енгізу мақсатында бастапқы материалдарды плазма пулына біріктіру процесіне қатаң бақылауды жүзеге асыру қажет.

68. Мониторинг нәтижелерін кем дегенде өндірістік процестің мынадай негізгі параметрлерімен құжаттау қажет:

рН мәні;

температура;

этанол концентрациясы;

ақуыз мөлшері және оның белсенділігі;

осы Қағидалардың 6-тарауында сипатталғандарға сәйкес микробиологиялық тазалықты және бактериялық эндотоксиндерді анықтау нәтижелері.

4.2 Қан препараттарының сапасын бақылау

69. Қан препараттарының сапасы Одақ Фармакопеясының тиісті баптарының талаптарына, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопеяларының тиісті баптарының талаптарына сәйкес келуге тиіс. Өзіндік ерекшеліктің барлық көрсеткіштері бойынша сынақтар қан препаратының әрбір сериясы үшін жүргізілуі тиіс. Қан препаратының құрамына кіретін немесе осындай препараттарды өндіру процесінде пайдаланылатын барлық заттар үшін қосымша сынақтар жүргізуді көздеу қажет (мысалы, егер олар пайдаланылған болса, қан препаратындағы сольвенттер мен детергенттердің қалдық құрамын сандық анықтау).

70. Осы Қағидалардың 6-тарауына сәйкес өндірістік процестің мүмкіндіктерін ескере отырып, барлық осы параметрлер үшін тиісті шектерді белгілеу қажет. Қан препараттарын бақылау тиімділігінің қанағаттанарлық растауы немесе қолданыстағы заттың немесе бірсарынды негіздегі қан препаратының белгілі бір параметрлерін сынаудың қолайлы және сабақтастық нәтижелері болған кезде талап етілмеуі мүмкін, оларды өзіндік ерекшелікке енгізбеуге жол беріледі. Пайдаланылатын ішкі стандарттық үлгілер (серия нөмірі, негізгі сипаттамалары, қолдану жөніндегі нұсқаулықтар, дайындау ерекшеліктері және т. б.), оларды ауыстырудың бекітілген рәсімдері туралы ақпарат беру қажет. Меншікті стандартты үлгілер (материалдар) ретінде пайдаланылатын сериялар жеткілікті түрде сипатталуы тиіс, сондай-ақ осындай серияларды қолданудың болжамды мақсаты көрсетілуі тиіс. Қан препараттарының өнеркәсіптік серияларын (партияларын) өндірумен салыстырғанда стандартты үлгілерді (материалдарды) өндіру процесіндегі кез келген айырмашылықтар стандартты үлгілердің (материалдардың) сериясына (партиясына) арналған құжаттарда көрсетілуге тиіс. Стандартты үлгілерді (материалдарды) ауыстыру рәсімін көздеу қажет.

71. Мыналардың сапасын бақылау үшін пайдаланылатын талдау әдістемелерінің валидациясын жүргізу кезінде бастапқы материалдардың биологиялық табиғатының вариабельдігін және плазмадан алынатын дәрілік заттардың гетерогенділігін ескеру қажет:

бастапқы материалдар;

субстанциялар;

өндірістік процесс сатыларындағы аралық өнімдер (өндірісішілік бақылау);

дайын қан препараттары.

Валидацияны Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 17 шілдедегі № 113 шешімімен бекітілген Дәрілік заттарды сынақтан өткізудің аналитикалық әдістемелерінің валидациясы жөніндегі нұсқаулыққа (бұдан әрі – Аналитикалық әдістемелердің валидациясы жөніндегі нұсқаулық) сәйкес жүзеге асыру

қажет. Сондай-ақ Одақтың Фармакопеясындағы қан препараттарына арналған баптарда сипатталған, ал онымен бірге болмаған кезде нақты дәрілік препаратқа тән ерекшеліктерді ескере отырып, мүше мемлекеттердің фармакопеяларының қан препараттарына арналған баптарында сипатталған әдістердің жарамдылығын да растау қажет. Сондай-ақ жалпы фармакопеялық әдістерге валидация жүргізу қажет (мысалы, иммунохимиялық). Одақтың Фармакопеясында немесе мүше мемлекеттердің фармакопеяларында сипатталмаған бірегей әдістемелер пайдаланылған жағдайда, қан препаратының бірнеше сериясын пайдалана отырып алынған тестілеулердің салыстырмалы нәтижелерін алудың дәлелдемесін ұсыну қажет. Одақ Фармакопеясының қан препараттарына арналған баптары (адам альбумині, қалыпты адам иммуноглобулині, көктамыр ішіне енгізуге арналған қалыпты адам иммуноглобулині, VIII қан ұю факторы) баламалы көрсеткіштерді қосу мақсатында (мысалы, қояндардағы пирогенді сынаудың орнына бактериялық эндотоксиндердің құрамын айқындау) кезеңділікпен қайта қарауға ұшырайтынын ескеру қажет. Сапаны бақылаудың осы аспектісін өзгерту жөніндегі нұсқаулар Одақ Фармакопеясының тиісті жалпы баптарында келтірілген.

5. Тұрақтылықты зерттеу

72. Тұрақтылықты зерттеу осы Қағидалардың 8-тарауының талаптарына сәйкес жүргізілуі тиіс.

73. Тіркеу куәлігін ұстаушы дайын қан препараттары үшін басқа өндірістік алаңнан жеткізілетін аралық өнімдердің тұрақтылығына зерттеу жүргізуі тиіс.

6. Бөгде агенттердің контаминация тәуекелін бағалауы

6.1. Өндіріс процесін жоспарлау

74. Пайдаланылатын вирустарды таңдауды және алынған деректерді түсіндіруді қоса алғанда, валидациялық зерттеулерді жоспарлау бойынша негізгі талаптар осы Қағидалардың 4-тарауында қамтылады.

75. Осы бөлімде қан препараттарының вирустық қауіпсіздігін қамтамасыз ету жөніндегі шараларды ұйымдастыру бойынша қосымша ақпарат келтіріледі. Вирустық қауіпсіздікті барынша қамтамасыз ету мақсатында өндіріс процестерін немесе оларды модификациялауды жоспарлау кезінде осы Қағидалардың 4-тарауының және осы тараудың ережелерін ескеру қажет. Қан препараттарын өндірушілер процеске енгізілген вирустарды инактивациялаудың және (немесе) элиминациялаудың нақты сатыларын таңдауды негіздеуі қажет.

6.2. Өндіріс процесіне вирустарды инактивациялаудың және (немесе) элиминациялаудың тиімді кезеңдерін енгізу

76. Өндірістік процеске әртүрлі физикалық-химиялық қасиеттері бар вирустардың кең спектрін вирустық инактивациялаудың және (немесе) элиминациялаудың тиімді сатыларын қосу және олардың валидация рәсімдерін жүргізу – қан препараттарының вирустық қауіпсіздігін қамтамасыз етудің міндетті элементі (

кезең тиімділігін бағалауға қойылатын талаптар осы Қағидалардың 4-тарауында келтірілген). Кейбір қауызсыз вирустардың (мысалы, жануарлар парвовирустарының) көпреттік термиялық өңдеуге жоғары төзімділігіне және кейбір вирустардың шамалы мөлшеріне (мысалы, цирковирустарға) байланысты мембраналық сүзгілеу кезінде кіші кеуектері бар сүзгілер арқылы өту қабілетіне байланысты тек бір кезеңді қосқан кезде ғана бүйрексіз вирустарды тиімді инактивациялау және (немесе) жою мүмкін емес. Сондықтан бірінші кезеңнен кейін инфекциялық күйінде қалған вирустар екінші кезең өткізілгеннен кейін инактивацияланады деген болжамға сүйене отырып, әртүрлі физикалық-химиялық қасиеттері бар вирустардың кең диапазонына бағытталған әсер ету тетіктері әртүрлі вирустарды инактивациялаудың және (немесе) элиминациялаудың кемінде екі өзара толықтыратын тиімді сатысын қосу қажет. Міндетті түрде кезеңдердің бірі қауызсыз вирустарды жоюға бағытталуы тиіс.

77. Өндірушілер вирустардың кең спектрін жоюға немесе инактивациялауға бағытталған қосымша тазарту қадамдарын әзірлеуі немесе енгізуі керек. Бұл белгілі вирустар мен жаңа белгісіз вирустарға қатысты вирустық қауіпсіздік профилін арттырады.

78. Бір-бірін тиімді толықтыратын және әртүрлі физика-химиялық қасиеттері бар қауызды және қауызсыз вирустардың кең спектріне бағытталған инактивация және (немесе) элиминация кезеңдерін әзірлеу бірқатар жағдайларда мүмкін емес немесе өте қиын екенін ескеру қажет.

79. Әртүрлі физикалық-химиялық қасиеттері бар қауызды да және қауызсыз да вирустардың кең спектрін инактивациялауда және (немесе) элиминациялауда белгілі бір өндірістік кезеңнің тиімділігінің сенімді дәлелі болған кезде және тазалау рәсімі вирустардың инактивациясына және (немесе) элиминациясына сенімді ықпал ететін қосымша сатыларды қамтыған жағдайда, екінші тиімді кезеңді өндіруші көздемеуі мүмкін.

80. Плазмада болуы мүмкін вирустарды шартты түрде екі топқа бөлуге болады: бірнеше тазарту кезеңдерін қолдана отырып, инактивациялауға және (немесе) элиминациялауға болатын вирустар және бірнеше сатыда тазартуға төзімді вирустар. Плазмада дәрілік препараттардың нақты топтарының инактивациясының және (немесе) элиминациясының бүгінгі күні әзірленген барлық рәсімдеріне төзімді вирустардың болуы мүмкін. Өндірушілер белгілі және белгісіз вирустарды инактивациялаудың және (немесе) элиминациялаудың жаңа әдістерін үздіксіз жетілдіріп, әзірлеуі қажет.

Вирустарды элиминациялаудағы бөліну процестерінің рөлі

81. Фракциялау немесе тазарту рәсімдері сияқты бөлу процестері (мысалы, хроматографиялық) вирустарды элиминациялауға ықпал етуі мүмкін. Фракциялау әдісімен ғана алынған қан ұю факторларының препараттарын және көктамыр ішіне

енгізуге арналған иммуноглобулиндерді енгізу кезінде пациенттерге вирустардың берілу жағдайлары болуы мүмкін. Плазманы бөлу процестеріне зертханалық ауқымда бақылау және модельдеу қиын болатын көптеген ауыспалы факторлар кіреді.

82. Вирустардың физика-химиялық қасиеттеріндегі шамалы айырмашылықтар олардың бөлінуіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін, бұл валидация нәтижелерін экстраполяциялауды қиындатады. Бөлуге антиденелердің болуы немесе болмауы да әсер етуі мүмкін. Ендеше, бөлу процестерінің сенімді тиімділікке ие екендігін растау қиын болуы мүмкін.

83. Фракциялау вирустарды элиминациялауға үлес қосуы мүмкін болғандықтан, егер жаңа өндіріс процестері стандартты фракциялау әдістерімен сәйкес келмесе, валидациялық зерттеулер мен клиникалық қауіпсіздікке ерекше назар аудару қажет.

Вирустардың инактивациясы және (немесе) элиминациясы сатыларының қан препаратына әсері

84. Қан препаратының тіркеу дерекнамасында вирустарды инактивациялаудың және (немесе) элиминациялаудың таңдап алынған кезеңдерінің қан препаратының сапасы мен қауіпсіздігінің жалпы бейініне теріс әсерінің жоқ екендігінің дәлелдерін негіздеу және ұсыну керек. Сондай-ақ, терапиялық тиімділігіне кепілдік беру үшін алынатын қан фракциясының ақуыз тұтастығы мен биологиялық белсенділігін сақтауды қамтамасыз етуге ерекше назар аудару керек, атап айтқанда неоантигендердің пайда болу қаупін, қанның ұю факторларын жандандыру нәтижесінде тромбогендік әлеуеттің жоғарылау қаупін, препаратта қан препаратын өндіру процесінде пайдаланылатын заттардың уытты қалдық қоспаларының болуын төмендетуге тырысу керек.

6.3. Вирустарды инактивациялау және (немесе) элиминациялау рәсімдері

85. Осы кіші бөлім тізбесі түпкілікті болып табылмайтын және басқа да рәсімдермен толықтырылуы мүмкін вирустарды инактивациялау және (немесе) элиминациялау практикасында кең таралған рәсімдердің сипаттамасын қамтиды.

Этанолмен преципитация

86. Этанолмен фракциялау әдісі бөгде вирустарды инактивациялау емес, элиминациялау есебінен иммуноглобулиндер мен адам альбумині препараттарының вирустық қауіпсіздігін арттыруға ықпал етуі мүмкін.

87. Этанол тек преципитат ретінде ғана емес, сонымен қатар бөлме температурасында және одан жоғары температурада айқын көрінетін дезинфекциялық қасиеттерге ие. Егер преципитация сатысында плазма мен вирустар компоненттерінің әртүрлі бөлінуі орын алса, онда мақсатты емес фракцияның жойылуымен бірге вирустардың элиминациясы орын алады. Қосымша, преципитацияланатын белоктарды центрифугалау немесе балама әдісі – сүзу көмегімен бөлуге болады. Преципитацияланатын ақуыздарды сүзу кезінде қолданылатын сүзгілердің бітеліп

қалуын болғызбау мақсатында бөлу процесінің вирустарды элиминациялау қабілетін күшейтетін қосымша сүзгіш материалдар (filter aids) пайдаланылады.

Қан препараттарының ерітінділерін пастеризациялау

88. Адам альбумині препараттарының ерітінділерін 60 °С температурада 10 сағат бойы бастапқы қаптамада қыздыру - препараттардың осы тобы үшін вирустарды инактивациялаудың фармакопоялық әдісі. Пастерлеу әдісі вирустарды инактивациялау үшін және қан препараттарының басқа топтары үшін қолданылады. Осы Қағидалардың 4-тарауына сәйкес қыздыру қауызды және кейбір қауызсыз вирустарды инактивациялаудың тиімді сатысы болып табылады. Пастеризациялау кезеңінің тиімділігі ерітіндінің құрамына, температура мен рәсімді жүргізу уақытына байланысты. Қан ақуызы құрылымының бүтіндігін сақтауды қамтамасыз ету және неоантигендердің түзілу қаупін барынша азайту үшін пастеризациялауды вирустарды инактивациялау процесіне әсер етпейтін мұқият таңдалған тұрақтандырғыштардың қатысуымен жүргізу керек.

Қан препараттарының лиофилизацияланған нысандарын қыздыру

89. Қарастырылған әдіспен вирустарды инактивациялаудың тиімділігі лиофилизаттың қасиеттеріне және қыздыру жағдайларына байланысты. Вирустарды тазалаудың валидациялық зерттеулерінің, сондай-ақ ақуыздың бүтіндігін және агрегаттар құрамын сақтауды зерделеудің негізінде қалдық ылғалдылықтың жоғарғы және төменгі шегін белгілеу керек. Егер қан препараты бастапқы қаптамада қыздырылса, онда барлық үлгілер арасындағы қалдық ылғалдылық айырмашылықтары белгіленген шектерге сәйкес келуі тиіс. Қалдық ылғалдылық - бұл ерекше сыни параметр, оны бастапқы қаптаманың әр бірлігінде бұзбайтын әдістермен өлшеген жөн (мысалы, инфрақызыл спектроскопия арқылы). Қыздыру процесінде температура мен қыздыру уақытын бақылау қажет.

"Еріткіш / детергент" әдісімен өңдеу

90. Тритон Х-100 немесе Твин 80 сияқты детергентпен үйлескен три-н-бутилфосфат (ТБФ) сияқты қан препараттарын еріткішпен өңдеу қабықты вирустарды инактивациялауы мүмкін. Өңдеуді бастау алдында қолданылатын ерітінділерді вирус болуы мүмкін және оны өңдеуден қорғайтын үлкен агрегаттардан тазарту керек. Бұған еріткіш (детергент) қосылғанға дейін жүргізілуі керек сүзу арқылы қол жеткізуге болады немесе егер ол қосылғаннан кейін жасалса, сүзгілердің инкубацияланған ерітіндідегі осы қоспалардың құрамына әсер етпейтінін растау қажет.

91. Реакциялық қоспаның физикалық қасиеттерін валидациялау нәтижесінде өңдеудің барлық кезеңі ішінде оның біркелкілігі мен ерітіндідегі температураның тұрақтылығының дәлелдемесін алу қажет.

92. Өңдеу процесінде қосылатын еріткіш пен детергенттің қажетті мөлшерін сақтау және олардың дайын препараттағы қалдық құрамын анықтау мұқият бақылауға

жатады. "Еріткіш / детергент" әдісімен өңдеу қауызсыз вирустарды инактивациялау үшін тиімді емес.

93. "Еріткіш / детергент" әдісінің валидациялық зерттеулерін жүргізу кезінде инактивациялау тиімділігіне теріс әсер етуі мүмкін плазманың аралық фракцияларындағы липидтердің ықтимал жоғары құрамын ескеру қажет.

Вирустар санын азайтуға арналған сүзу

94. Вирустардың санын азайту үшін сүзу әдісін қолданудың күрделілігі мөлшері қолданыстағы сүзгілердің тесіктерінің мөлшерінен едәуір аз вирустардың болуымен және бөлінетін фракцияның қанағаттанарлық шығуын қамтамасыз ету қажеттілігімен байланысты (мысалы, VIII қанның ұю факторы). Сүзгілердің кейбір түрлері ұю факторларының белсенділігін тудыруы мүмкін, бұл сүзу үшін қолданылатын материалдарды мұқият таңдауды қажет етеді.

95. Вирустарды жою үшін сыни параметрлерді көрсете отырып, таңдалған сүзгінің әрекет ету тетігінің сипаттамасын ұсыну қажет (мысалы, көлемнің сүзу ауданына қатынасы, ерітіндінің иондық күші, рН, ағынның жылдамдығы, қысым және ақуыз мөлшері). Бұл сыни параметрлер қолайлы валидациялық зерттеулерді таңдау кезінде қолданылады. Өндірісішілік бақылаудың маңызды шаралары сүзгінің тұтастығын растау сынақтары болып табылады. Қосымша валидациялық зерттеулерде пайдаланылатын сүзгілерді қолдану тиімділігін өндіріс процесінде пайдаланылатын сүзгілердің тиімділігімен салыстыру қажет. Вирустардың агрегациясы сүзгілеу кезінде вирустарды жою деңгейіне теріс әсер етуі мүмкін. Мұны зертханалық жағдайда культивациялауға және концентрациялауға жататын вирустармен валидациялық зерттеулер жүргізу кезінде ескеру керек және олардың агрегация дәрежесі плазмадағы вирустың агрегациялану дәрежесінен өзгеше болуы мүмкін. Өндіруші сүзгілеу үшін қолданылатын материалдардың қасиеттері туралы ақпарат та беруі тиіс. Сүзу арқылы вирустарды жою тиімділігіне әсер ететін факторлар қан препаратындағы антиденелермен конъюгация мүмкіндігі, мембрананың бетіне вирустардың адсорбциясы, буферлік ерітінділер құрамының әсері және т. б болып табылады.

Мұны вирустарды валидациялық зерттеу және стандартты өндіріс процестері кезінде ескерген жөн.

рН төмен мәндерінде инкубациялау

96. Адам иммуноглобулиндері препараттарының ерітінділерін инкубациялау кезінде рН төмен мәндерінде (шамамен 4,0) кейбір қауызды және қауызсыз вирустар инактивацияланады (мысалы, А гепатиті вирусы мен жануарлар парвовирустарының емес, В19 парвовирусының инактивациясы дәлелденді). Кейбір қауызды вирустар адам альбуминін өндіру кезінде алынатын құрамында этанол бар аралық фракцияларда рН мәні төмен инкубациялау кезінде инактивациялануы мүмкін. Валидациялық зерттеулер жүргізу кезінде қауызды вирустар үшін де, қауызсыз вирустар үшін де алынатын қысқару коэффициенттері инкубациялау ұзақтығына, температураға, ақуыз

концентрациясына, препарат құрамына және пайдаланылған вирус штаммына байланысты болады.

7. Қан препараттарының жекелеген топтары үшін ескерілетін факторлар

7.1. Ұю факторлары

97. Қанның ұю факторларының препараттарын өндіру кезінде вирустарды инактивациялаудың және (немесе) элиминациялаудың тиімді кезеңдерін енгізу қан препараттарының осы тобы үшін міндетті.

98. Қанның ұю факторларының препараттарын қолданғанда А гепатиті және В19 адам парвовирусы сияқты қауызсыз вирустардың берілу жағдайлары белгілі.

99. ІХ факторы бар препараттар үшін өндіріс процесіне А гепатиті вирусын және В19 парвовирусын инактивациялаудың және (немесе) элиминациялаудың тиімді кезеңдерін қосу керек. Қыздыру арқылы инактивация сияқты осындай кезеңдер белгілі бір қауызсыз вирустар үшін кейбір шектеулерге ие болуы мүмкін болғандықтан, өндірушілер наносүзу сияқты элиминация рәсімін қолдана отырып, қызуға төзімді, көлемі шағын қауызсыз вирустарға қатысты қауіпсіздік деңгейін арттыруы қажет.

100. Молекулаларының үлкен мөлшері молекулалардың мөлшеріне негізделген вирус бөлшектерінен бөлуді қиындататын VIII фактор препараттары (және VIII фактор мен Виллебранд факторының кешені бар препараттар), Виллебранд факторы және фибриноген үшін өндірістік процесс кезеңдерінің кем дегенде біреуі А гепатиті вирусына қарсы тиімді болуы тиіс, ол үшін инактивация рәсімдерінің қолайлылығы көрсетілді. Кейбір вирустар (мысалы, жануарлардың парвовирустары) инактивацияның физика-химиялық әдістеріне өте төзімді екендігі белгілі, сондықтан вирустың осы түрін инактивациялаудың және (немесе) элиминациялаудың тиімді кезеңін әзірлеу қиынға соғуы мүмкін. В19 адам парвовирусын жылумен өңдеудің мұқият жасалған кезеңдерімен инактивациялауға болады (мысалы, қолайлы жағдайда пастеризациялау немесе қалдық ылғалдылықтың тиісті деңгейінде құрғақ бумен өңдеу). Парвовирустарды сүзу арқылы алып тастауға болады (ұю факторларына қолданылатын тері тесігінің мөлшеріне байланысты).

7.2. Иммуноглобулин препараттары

101. Иммуноглобулин препараттары көбінесе вирустық бейтараптандыратын антиденелердің құрамына байланысты белгілі қауызсыз вирустарға қатысты жоғары қауіпсіздік профиліне ие. Иммуноглобулиндер препараттарының вирустық контаминация тәуекелін белгісіз қауызсыз вирустардың болуы немесе вирустардың бейтараптандырылуына кепілдік бермейтін мөлшерде антиденелердің болу мүмкіндігіне байланысты толық жоққа шығаруға болмайды. Иммуноглобулиндер препараттарын өндіру процесіне қауызсыз вирустарды инактивациялаудың және (немесе) элиминациялаудың кем дегенде бір тиімді сатысын енгізу міндетті.

102. Этанолмен фракциялау және (немесе) преципитация тиісті бақылау мен валидацияны орындаған жағдайда, қауызсыз вирустарды инактивациялаудың тиімді кезеңі деп танылады. Егер этанолмен фракциялау және (немесе) преципитация қауызсыз вирустарды инактивациялаудың тиімсіз кезеңі болып саналса, өндірістік процеске басқа, неғұрлым тиімдісін қосуды көздеу қажет. Тек хроматографиялық тазарту рәсімдерін пайдаланған кезде, қауызсыз вирустарға қарсы тиімді қосымша кезең (кезеңдер) енгізу керек. Иммуноглобулиндерді өндіру процесінде вирус мөлшерін азайту үшін сүзу әдісін қолдану (тері тесігінің мөлшері 15-20 нм) көптеген қауызсыз вирустарды жоюдың тиімді кезеңі болып саналады.

7.3. Адам альбумині препараттары

103. Терминалды пастеризация жүргізу арқылы фракциялаудың стандартты тәсілімен алынған адам альбуминінің препараттары вирустық қауіпсіздіктің жоғары бейініне ие. Алайда валидациялық зерттеулер барысында алынған өндіріс процесі барысында вирустар санының азаюы туралы қосымша ақпарат талап етіледі.

7.4. "Еріткіш/детергент" әдісімен өңделген плазма

104. "Еріткіш/детергент" әдісімен вирусинактивацияланған плазманың қауызды вирустарға, сондай-ақ А гепатиті вирусына және В19 парвовирусына қатысты жоғары қауіпсіздік бейіні бар. Донорлардың қанында болуы мүмкін басқа да қауызсыз вирустармен контаминация қаупі төмен деп саналады, өйткені плазма пулдарында вирустық бейтараптандыратын антиденелер болады деп болжанады. Қауызсыз белгісіз вирустармен контаминация қаупі өте жоғары, сондықтан плазма өндірушілер донорлар популяциясындағы эпидемиологиялық жағдайға мұқият мониторинг жүргізуі қажет.

8. Вирустардың инактивациясын және (немесе) элиминациясын валидациялық зерттеу

8.1. Валидациялық зерттеулер жүргізу үшін вирустарды таңдау

105. Вирустарды таңдау жөніндегі жалпы нұсқаулар осы Қағидалардың 4-тарауында келтірілген. Валидациялық зерттеулер жүргізу үшін модельдік вирустардың ең аз жиынтығы мыналарды қамтуы тиіс:

а) қауызды вирустар.

АИТВ-1. АИТВ-1 зертханалық штаммы АИТВ-1 және АИТВ-2 үшін модельдік болып табылады. АИТВ-2 вирусының зертханалық штаммын пайдалана отырып, қосымша валидациялық зерттеулер жүргізу талап етілмейді, өйткені оның инактивация сатыларының әсері АИТВ-1-ге ұқсас. АИТВ-1 зертханалық штаммы еріткішпен (детергентпен) өңдеу, температуралық өңдеу және этанолмен фракциялау сияқты технологиялық сатыларды валидациялық зерттеулерде пайдаланылмайды. Вирустық жүктемені азайтудың жаңа әдістерін валидациялау үшін АИТВ-1 қолдану қажеттілігін әдістің сенімділігі қабықты вирустардың басқа модельдерін пайдалана отырып зерттелуі мүмкін екендігіне жеткілікті дәлелдер болмаған кезде қарастырған жөн;

С гепатитінің вирусы. С гепатитінің вирусы биохимиялық қасиеттері бойынша *Flaviviridae* тұқымдасына жатады, оның ішінде пестивирустар мен флавивирустар бар. Бүгінгі күні С гепатиті вирусын культивациялаудың қол жетімді әдістері жоқ. С гепатиті вирусын инактивациялау әдістерін валидациялау үшін вирустардың көптеген үлгілері, оның ішінде пестивирустар (мысалы, ірі қара малдың вирустық диареясының қоздырғышы), флавивирустар (мысалы, Батыс Ніл безгегі, кене энцефалиті немесе сары безгегі вирустары) және тогавирустар тұқымдасы (мысалы, Синдбис вирусы) тұқымдастары қолданылады. Бүгінгі күні қолда бар С гепатиті вирусы туралы деректер валидациялық зерттеулер үшін вирустың неғұрлым қолайлы моделін таңдау үшін жеткіліксіз, сондықтан валидация барысында алынған деректерді түсіндіру және моделін таңдауда сақтық қажет. Ірі қара малдың пексавирус тұқымдасына жататын диарея вирусының азаюы фракциялаудың кейбір кезеңдерінде қиындық тудыруы мүмкін, өйткені ол флавивирустың, тогавирустың басқа модельдеріне қарағанда рН төмен мәнінің әсеріне төзімді болуы мүмкін. Осыған байланысты ірі қара малдың диарея вирусы С гепатиті вирусының ең нашар сценарийінің моделі бола алады;

қауызды ДНК-вирустары. Қанның сұйық бөлігінің ластану тәуекелі аз. Алайда, кейбір герпесвирустар вирусемияны тудыруы мүмкін болғандықтан, қолайлы қауызды ДНК вирусын (мысалы, герпесвирус-жалған құтырудың қоздырғышы (Аусеки ауруы)) қолдана отырып, валидациялық зерттеулер жүргізу қажет. Бүгінгі күні зертханалық көбею үшін қол жетімді В гепатиті вирусының индикация жүйесі жоқ. Үйректердің В гепатиті вирусы адамның В гепатиті вирусының моделі ретінде қолданылуы мүмкін. Алайда, бұл ретте осы вирустың тасымалдаушысы болып табылатын иесі-биологиялық даракты (үйрек немесе үйректердің бастапқы жасушалары) индикациялау үшін пайдалану қажеттілігі туындайды. Демек, үйректердің В гепатиті вирусын валидациялық зерттеулер жүргізу үшін модельдік вирустардың ең аз жиынтығына енгізу талабы міндетті емес. Инактивацияның жаңа рәсімдерінің тиімділігі (мысалы, УК-сәулелендіру) едәуір дәрежеде өзіне қатысты инактивацияның немесе жоюдың тиімділігін вирустық модельдердің шектеулі санынан экстраполяция жасау мүмкін болмайтын қауызды вирустың түріне байланысты болған ерекше жағдайларда үйректердің В гепатиті вирусын пайдалану керек;

б) қауызсыз вирустар.

Қауызсыз вирустардың вирустық инактивациясына және (немесе) элиминациясына валидация жүргізу үшін жүргізілген кезеңдердің тиімділігін бағалай отырып, инактивацияға және (немесе) элиминацияға сезімтал модельдік вирустарды пайдалану керек. Мысалы, қанның ұю факторлары препараттарын өндіру кезінде қолданылатын жылумен өңдеу арқылы вирустарды инактивациялау кезеңі А гепатитінің инфекциялығын төмендетуде тиімді болуы мүмкін, бірақ басқа қауызсыз вирустарға қарсы тиімді емес.

Қанның ұю факторлары препараттарының кейбір топтарымен әлеуетті контаминацияны А гепатиті вирусымен байланыстырады. Қанның ұю факторлары препараттарын өндіру сатыларын валидациялау кезінде А гепатиті вирусы үшін моделдік вирусты қолдануды көздеу керек. Қанның ұю факторлары препараттарын өндіру сатыларын валидациялау В19 парвовирусының қолайлы моделі пайдаланыла отырып жүргізіледі. Әдетте иттердің, шошқалардың, тышқандардың және ірі қара малдың парвовирустары модельдік вирустар ретінде қолданылады.

А гепатиті вирусының және В19 парвовирусының модельдерін пайдалана отырып, иммуноглобулиндер препараттарының өндірісіне валидация жүргізу талап етілмейді. Алайда, антиденелермен байланысты емес вирус модельдерін зерттеуде алынған деректер вирустық бейтараптандыратын антиденелері бар аралық өнімдердегі герпес вирусы немесе В19 парвовирусы мөлшерінің қысқаруын дәл көрсете алмауы мүмкін. Осыған байланысты мұндай валидация А гепатиті вирусын және (немесе) В19 парвовирусын жою қабілетін бағалау үшін жүргізілуі (бірақ міндетті емес) мүмкін.

Валидация кезінде белгісіз қауызсыз вирустарды инактивациялау және (немесе) элиминациялау үшін кезеңнің тиімділігін бағалау мақсатында қауызсыз вирустардың модельдерін пайдалану қажет;

в) сүзу сатыларының (наносүзу) тиімділігін валидациялық зерттеу үшін пайдаланылатын модельдік вирустар.

Наносүзу сатылары қан препараттарын өндіруде кеңінен қолданылады. Валидациялық зерттеулерде наносүзудің пайдаланылатын жүйесіне қарамастан, әртүрлі мөлшердегі вирустарды пайдалана отырып, қан препараттарының әрбір тобы үшін вирус инфекциялығының төмендегенін растау қажет. Наносүзуді жүргізу кезінде орын алуы мүмкін вирустың инактивациясы және (немесе) элиминациясы вирустардың жойылуын тек сүзгінің көмегімен сандық анықтауды қиындатады.

Орнықтылық сынақтарында негізгі назар белгілі бір сүзгі көмегімен жою қиын вирустарға аударылуы тиіс. Өлшемі шағын қауызсыз вирустарды жоюға арналған тесіктері шағын сүзгілер үшін вирустар панеліне А гепатиті вирусының моделі және В19 парвовирус моделі (мысалы, иттердің, шошқалардың, тышқандардың және ірі қара малдың парвовирустары) кіруі тиіс. Өлшемі орташа вирустарды жоюға арналған тесіктердің орташа мөлшері бар сүзгілер үшін валидациялық зерттеулерде АИТВ және қауызды вирустардың біреуін (мысалы, ірі қара малдың диарея вирусы) пайдалану керек.

8.2. Валидациялық зерттеулерді шектеу

106. Қан препараттарының өндірістік процесі барысында вирустың инактивациясы және (немесе) элиминациясы тиімділігінің анық эксперименттік растауын алуға және алынған деректерді түсіндіруге бірқатар факторлар әсер етуі мүмкін. Қан препаратындағы антиденелер вирустардың бөлінуін және олардың инактивацияға сезімталдығын қиындатуы мүмкін, сондай-ақ вирустардың жұқтыру

қабілетін бейтараптандыру арқылы зерттеу дизайнын әзірлеуді қиындатуы мүмкін. Оның үстіне, араластырылмаған плазма немесе одан алынған фракциялар, әдетте, вирустарды индикациялау үшін қолданылатын жасуша дақылдары үшін улы болып табылады; этанол және этилакридинлактат сияқты химиялық заттардың аралық өнімдерде болуымен байланысты болуы мүмкін. Осыған байланысты, талдау жүргізер алдында осындай әсерді жою үшін арнайы әзірленген рәсімдерді (мысалы, сұйылту, диализ және т. б.) орындау қажет болуы мүмкін. Қан препараты немесе оны дайындау немесе өңдеу үшін пайдаланылатын химиялық заттар вирустардың қасиеттерін өзгертуі мүмкін (мысалы, олардың инкапсуляциясына және (немесе) агрегатталуына әкелуі мүмкін), бұл қалдық инфекция жұқтыру қабілетінің сенімді сандық көрсеткіштерін алу үшін қиындықтар туғызуы мүмкін. Вирустық жүктемені өлшеу және оны қысқарту жөніндегі кезеңдердің мүмкіндіктерін айқындау үшін нуклеин қышқылдарын амплификациялау әдістерін пайдалануға жол беріледі. Осындай әдістерді қолдана отырып зерттеулер процестер бір өңдеу кезеңінде (мысалы, каприл қышқылымен фракциялау) немесе инфекциялылық сандық талдау мүмкін болмаған кезде (мысалы, вирустық бейтараптандыратын антиденелердің болуына байланысты) вирустарды жою мен инактивациялауды бөлу үшін жүргізілуі мүмкін.

8.3. Вирустарды инактивациялау және (немесе) элиминациялау үшін өңдеудің қосымша кезеңдерін енгізу стратегиясы

107. Қан препараттарын өндірушілер жаңа ғылыми деректердің пайда болуын ескере отырып, вирустарды инактивациялаудың және (немесе) элиминациялаудың жаңа әдістерін үнемі әзірлеп, өндіріс процесіне енгізуі тиіс.

108. Қан препараттарын өндіру процесінде вирустық қауіпсіздік деңгейін арттыру үшін мүмкіндік пайда болған кезде өндіруші процеске өзгерістер енгізу кестесін белгілеуге және негіздеуге, сондай-ақ мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарына өндірісті жетілдіру туралы есептерді тұрақты түрде ұсынуға міндеттеме қабылдауға тиіс. Өндіріс процесіне өзгерістер енгізу өндірушінің мүмкіндіктерін ескере отырып, мүмкіндігінше қысқа мерзімде жүргізілуі тиіс. Өзгерістер енгізіліп жатқанда, дәрігерлерге қан препараты туралы өзекті ақпарат беру мақсатында қан препараты туралы барлық қолда бар деректерді сыни бағалау керек (мысалы, инфекциялық агенттер туралы ақпаратты дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына енгізу).

8.4. Вирустық жүктемені төмендету әдістерінің қайталама валидациясы

109. Қан препаратын өндіру процесіне немесе оның жекелеген кезеңдеріне елеулі өзгерістер енгізген кезде қайталама валидациялық зерттеулер жүргізу қажет. Қайталама валидациялық зерттеулер жүргізу қажеттілігінің болмауын өндіруші негіздеуі тиіс.

110. Қан препаратын клиникалық қолдану кезінде вирус жұқтырудың әрбір жағдайын тиісті шаралар қабылдау үшін мүше мемлекеттердің өндірушілері мен уәкілетті органдары (сараптама ұйымдары) талдауға тиіс.

8.5. Жануарлардың кеуекті энцефалопатиясы қоздырғыштарының берілу тәуекелінің азаюын бағалау

111. Жануарлардың инфекциялық кеуекті энцефалопатиясы қоздырғыштарының берілу тәуекелін бағалау үшін Одақ органдарының дәрілік заттар айналымы саласындағы және ветеринария саласындағы тиісті актілерін басшылыққа алу қажет.

9. Вирустардың берілу тәуекелін бағалау

9.1. Қан препараттарының вирустық қауіпсіздігі тәуекелін бағалаудың жалпы тәсілдері

112. Осы бөлімде қан препараттарын өндірушілер басшылыққа алуға тиіс олардың вирустық қауіпсіздігі тәуекеліне бағалау жүргізу жөніндегі жалпы нұсқаулар келтірілген. Мұндай бағалауды жүргізу вирустарға қатысты қан препаратының қауіпсіздігі туралы тұжырымдарды, сондай-ақ дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа және медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына қойылатын талаптарға № 19 қосымшаға сәйкес препарат туралы ақпаратта көрсетілген кез келген қалған ықтимал тәуекелді негіздеу үшін қажет. Тәуекелді бағалау мүмкіндігінше қанның дайын препаратының белгілі бір дозасында вирустық контаминант құрамының болу ықтималдығын сандық бағалауды қамтуы тиіс. Төменде келтірілген қағидаттарды белгілі және жаңадан анықталған вирустарға да қолдануға болады.

9.2. Қан препараттарының вирустық қауіпсіздігі қаупін бағалау қағидаты

113. Қан препараттарының вирустық қауіпсіздігі қаупін бағалау қағидаты дайын қан препараты дозасындағы вирустардың инфекциялық бөлшектерінің ықтимал мөлшеріне әсер ететін мынадай факторларға кешенді талдау жүргізу болып табылады:

плазма жинау өңіріндегі эпидемиологиялық жағдай;

вирусемия титрлері;

вирус маркерлеріне тестілеудің болуы;

вирустарды инактивациялау және (немесе) элиминациялау кезеңдері;

дайын препараттың шығуы.

Тәуекелді бағалаудың анықтығы мен сенімділігі осы факторлар туралы қол жетімді ғылыми ақпараттың қол жетімділігіне байланысты болады. Тәуекелді бағалау үшін вирустық қауіпсіздік туралы сенімділікпен мәлімдеуге мүмкіндік беретін нәтижелерді алу үшін мүмкін болатын ең нашар жағдайларды қарастырған жөн. Сондай-ақ, өндіріс процесінің бастапқы материалдарда болуы мүмкін осы вирустың ықтимал санына (вирустың ықтимал бастапқы саны) қатысты вирустарды инактивациялау және (немесе) элиминациялау (вирустарды инактивациялау және (немесе) элиминациялау жалпы қабілеті) мүмкіндігіне бағалау жүргізу қажет. Қосымша осындай препараттың бір дозасын өндіру үшін қажетті бастапқы материалдардың санын ескере отырып, дайын қан препаратының бір дозасының ықтимал вирустық контаминациясын бағалауға болады.

9.3. Вирустың ықтимал бастапқы мөлшері

114. Қан препараттарын өндіру үшін пайдаланылатын плазма пулын контаминациялауы мүмкін плазмада болуы мүмкін вирустардың санын (вирустың ықтимал бастапқы мөлшері) бағалау қажет. Вирустың ықтимал бастапқы саны плазмасы плазманың өндірістік пулына түсуі мүмкін вирусемиясы бар донорлардың санымен, әрбір донордан алынған плазма көлемімен және вирустарға сынақ жүргізу кезінде анықталмауы мүмкін контаминацияланған донорлық үлгідегі вирус титрі арқылы айқындалады.

115. Вирус контаминацияланған плазма үлгілерінің саны донорлар популяциясының эпидемиологиялық сипаттамасына және әрбір донордың донация жиілігіне байланысты болады.

116. Донорларды іріктеу мен бөлудің пайдаланылатын критерийлері, карантиндік сақтауды ұйымдастыру тәртібі және плазманың өндірістік пулына түсуі мүмкін плазманың контаминацияланған үлгілерінің санын қысқарту тиімділігі сияқты факторлардың үлесін бағалау керек.

117. Плазмаға арналған негізгі дерекнамадан донорлардың нақты популяциясы туралы кез келген қолжетімді ақпарат қан препараттарының вирустық қауіпсіздігі тәуекелін бағалау кезінде пайдаланылуы тиіс. Егер мұндай ақпарат болмаған жағдайда, оны басқа дереккөздерден (мысалы, донорлық популяцияның жалпы эпидемиологиялық зерттеулерінен немесе эксперименттік зерттеулерінен) іздеу керек.

118. Вирусемия кезеңін оның ұзақтығын және вирус титрін ескере отырып сипаттау керек. Арнайы әдістерді (серологиялық немесе нуклеин қышқылдарын амплификациялау әдістерін) пайдалана отырып, жеке скринингті орындау кезінде осындай технологиялардың көмегімен талдауға келмейтін контаминацияланған донорлық материалдағы вирус титрін назарға алу керек (мысалы, материал серологиялық терезе кезеңінде алынған).

119. Минипул тестілеу үшін пулдарға біріктірілген донорлық плазма үлгілерінің аликвоттарының белгілі бір санын білдіред. Минипулдарды тестілеу (мысалы, NAT технологиясының көмегін пайдалану кезінде) вирустың жоғары концентрациясы бар донорлық материалды анықтау және пайдаланудан алып тастаудың тиімді құралы бола алады. Екі жағдайда да (жекелеген донорлық үлгілерді тестілеу кезінде де, минипулды тестілеу кезінде де) плазманың өндірістік пулындағы вирустың ықтимал бастапқы мөлшері титрді және анықталмаған вирусемиялық үлгілердің санын шамамен бағалауды пайдалана отырып экстраполяциялануы тиіс. Плазманың барлық өндірістік пулын тестілеу кезіндегіге қарағанда, минипул немесе жеке донор деңгейіндегі контаминанттарды сәйкестендіруге және алып тастауға мүмкіндік беретін шаралардың көмегімен контаминацияны анықтау әлдеқайда жеңіл. Алайда, нуклеин қышқылдарын

амплификациялау әдістерін пайдалана отырып, плазманың өндірістік пулын тестілеу әлеуетті вирустық контаминанттар құрамының жақсы бақыланатын жоғарғы шекарасын анықтауға мүмкіндік береді.

9.4. Өндіріс процесінің вирустарды инактивациялау және (немесе) элиминациялау қабілетін бағалау

120. Өндіріс процесінің вирустарды инактивациялау және (немесе) (жою) және осы деректерді түсіндіру мүмкіндігін айқындау қағидастары осы Қағидалардың 4-тарауында баяндалған. Өндірістің төмендетілген ауқымының жарамдылығын және вирустық жүктемені азайтудың алынған коэффициенттерінің қолайлылығын дәлелдеу керек. Вирустардан тазарту жөніндегі зерттеулердің басқа да шектеулері: әрбір кезеңде вирустық жүктеменің төмендеу логарифмдерінің жинақталуының дұрыстығы, валидациялық зерттеулерде пайдаланылған вирустардың жарамдылығы, инактивацияның және (немесе) элиминацияның өлшенетін деңгейінің эксперименттік шектеулері.

121. Жаңадан диагностикаланған вирустар үшін деректері бар вирустар модельдерімен салыстырғанда оларға тән барлық ерекше физикалық қасиеттерді мұқият қарастыру керек. Егер жаңа вирусты зерттеу зертханалық жағдайда жүргізілуі мүмкін болса, жаңа вирус қасиеттерінің бұрын алынған деректерге сәйкестігін бағалау үшін эксперименттік зерттеулер жүргізу қажет. Егер жаңа вирусты эксперименттік зерттеулерде қолдану мүмкін болмаса және бұрын алынған мәліметтер жаңа вирустар үшін қолайлы модель болып табылмайтын вирустарға қатысты болса, вирустың анағұрлым ұқсас моделімен эксперименттік зерттеулер жүргізу мүмкіндігін қарастыру қажет. Қолжетімді деректерге байланысты тиісті вирусты немесе вирустың неғұрлым ерекше моделін пайдалана отырып, одан әрі валидация жүргізу қажеттілігі туралы шешімді қан препаратының түрін ескере отырып қабылдау қажет.

9.5. Вирустық қауіпсіздіктегі өзіндік ерекше антиденелердің рөлі

122. Вирустарды бейтараптандыратын өзіндік ерекше антиденелердің болуы қан препараттарының вирустық қауіпсіздік деңгейін жоғарылатуы мүмкін. Дайын қан препаратындағы антиденелердің спектрін анықтау және олардың вирустарды бейтараптандыру қабілетіне валидация жүргізу нақты қан препаратының вирустық қауіпсіздігін қамтамасыз етудегі өзіндік ерекше антиденелердің рөлін негіздеу үшін пайдаланылуы мүмкін. Фракциялауға арналған плазма пулындағы өзіндік ерекше антиденелердің вирустық қауіпсіздігін қамтамасыз етуге қосқан үлесін бағалау қиын, өйткені өндірістің осы кезеңінде вирустарды өзіндік ерекше антиденелермен бейтараптандыру туралы ақпарат, сондай-ақ одан әрі өңдеу барысында антиденелері бар вирустық антигендер кешендерінің тұрақтылығын сақтау туралы деректер жоқ.

9.6. Вирустық контаминация тәуекелін бағалаудың негізгі қағидастары

123. Өндірістік процестің вирустарды инактивациялау және (немесе) элиминациялау қабілеті дайын қан препараты үшін жеткілікті қауіпсіздік запасын

қамтамасыз етуге мүмкіндік беру үшін өндіріс процесінде анықталуы мүмкін вирустың ықтимал мөлшерінен едәуір асып түсуі тиіс. Вирустық жүктеменің қолайлылық көрсеткішінің нақты мәні жоқ, өйткені вирустық бөлшектердің санын азайту коэффициенті бағалау нәтижелерін түсіндірудің әртүрлі сапалық аспектілеріне байланысты. Қан препаратының бір дозасындағы (бір қаптамасындағы) вирустық бөлшектердің ықтимал қолайлы санын осы және басқа факторларды ескере отырып қарастыру керек.

Дайын қан препаратындағы вирус бөлшектерін санау

124. Дайын қан препаратының бір дозасын (бір қаптамасын) өндіру үшін қажетті плазма көлемін процестің өнімділігін, серияның мөлшерін және плазманың бір сериясынан алынатын дозалар санын (қаптамалар санын) ескере отырып анықтау қажет. Тиісті деректерді қан препаратын өндіру процесінің валидациясы кезінде алады. Плазманың қажетті мөлшері туралы ақпаратты, сондай-ақ вирустық инактивацияны валидациялық зерттеулерде алынған деректерді және вирустың ықтимал бастапқы мөлшері туралы деректерді қан препаратының бір дозасындағы (қаптамасындағы) вирус бөлшектерінің санын бағалау үшін пайдалану керек. Вирус бөлшектерінің шамамен саны мына формула бойынша есептеледі:

$$N = \frac{c \times V}{R}$$
$$N = \frac{c \times V}{R},$$

мұнда:

N – плазма препаратының бір құтысындағы вирус бөлшектерінің шамамен алынған саны;

c – плазма бассейніндегі вирустың ықтимал концентрациясы;

V – қан препаратының бір құтысын өндіру үшін қажетті плазма көлемі;

R – валидациялық зерттеулерде алынған вирус санын қысқарту коэффициенті.

Вирус бөлшектерінің санын есептеу мысалы осы Қағидалардың 2-тарауында келтірілген.

125. Қан препаратының бір құтысындағы вирустың болжамды бөлшектерінің санын, сондай-ақ адам үшін ең аз жұқтыратын доза туралы және әдетте адамға енгізу үшін пайдаланылатын қан препаратының мөлшері туралы қолда бар деректер аспектісінде қарастыруға болады. Адамды жұқтыру үшін жеткілікті дозаның кез келген көрсетілуін қан препаратын енгізу жолы туралы деректермен растау керек. Егер мұндай деректер қол жетімсіз болса, консервативті тәсілді қолданып, вирус геномын бастапқы материалдағы вирустың инфекциялық бөлшектерінің индикаторы ретінде пайдалану керек. Әдетте *in vitro* тиімділігі туралы деректерді қолдануға болмайды, өйткені инфекциялық бөлшектер мен жасуша дақылында алынған вирустың геномдары

арасындағы байланыс *in vivo*-да болатын вирустың инфективтілігін көрсететінін түсіну қиын. Оның үстіне, жасуша дақылының сезімталдығы *in vivo* инфекциясының тиімділігін көрсетпеуі мүмкін.

Клиникалық тәжірибе және байқау

126. Вирустардың қан препараты немесе ұқсас дәрілік препарат арқылы берілгені туралы барлық хабарламаларды қоса алғанда, вирустардың қан препараты арқылы берілуінің клиникалық тәжірибесін талдау қажет.

127. Клиникалық зерттеулер жүргізу кезінде пациенттерге қан препараттарын енгізу кезінде вирустардың берілу мүмкіндігі туралы ақпарат жеткіліксіз, өйткені оларға пациенттердің аз саны қатысады және қан препараттарының бірнеше сериясы ғана пайдаланылады.

128. Қан препаратын клиникалық қолданудың жинақталған тәжірибесі қауіпсіздікке теріс әсер ететін бірде-бір фактор (мысалы, эпидемиологиялық жағдай) елеулі өзгерістерге ұшырамаған жағдайда оның қауіпсіздігін бағалау үшін пайдалы болуы мүмкін.

129. Алайда, құжатталған берілудің болмауы қан препараттарының вирустық қауіпсіздігінің дәлелі емес, өйткені вирустың берілуінің тіркелмеген жағдайлары болуы мүмкін немесе қан препаратын белгілі бір инфекцияға сезімтал емес популяцияны емдеу үшін қолдануға болады. Это особенно важно для новых или тех вирусов, которые плохо изучены в рамках системы наблюдения (Бұл әсіресе жаңа немесе байқау жүйесінде нашар зерттелген вирустар үшін өте маңызды (мысалы, В19 парвовирусы).

130. Адамның альбумин препаратын қоспағанда, тіркеу рәсімін жүргізу кезінде барлық қан препараттары үшін АИТВ, А, В, С гепатиттері вирустарының және В19 парвовирусының берілу қаупіне бағалау жүргізу керек. Тәуекелді бағалау дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулыққа және медициналық қолдануға арналған дәрілік препараттың жалпы сипаттамасына қойылатын талаптарға № 19 қосымшаға сәйкес дәрілік препараттың жалпы сипаттамасындағы вирустық қауіпсіздікке және кез келген қалдық әлеуетті қауіпке қатысты тұжырымдарды негіздеу үшін пайдаланылады.

131. Тіркелген қан препараттарын қолдану кезінде В19 парвовирусының және А гепатиті вирусының берілу тәуекелін бағалау осы вирустарға қатысты тазарту шараларының тиімділігі дәлелдері болған кезде жүргізіледі. Мұндай мәлімдемелер болмаған кезде тәуекелді бағалау қажет емес. Кез келген жағдайда АИТВ-мен, В және С гепатитінің вирустарымен байланысты тәуекелді бағалау жүргізу талап етілмейді.

132. Тәуекелді бағалау Одақ Фармакопегиясының фармакопегиялық бабы негізінде өзіндік ерекшеліктерге сәйкес, ал онда осы бап болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопегияларының фармакопегиялық баптарына сәйкес Кон бойынша немесе Кистлер-Нитцшман бойынша фракциялау әдістерімен жүргізілетін адам альбуминінің жаңа әзірленген немесе тіркелген дәрілік препараттары үшін жүргізілмейді. Адам

альбумині дәрілік препараттарының жалпы сипаттамасына вирустық қауіпсіздік туралы жалпы нұсқауды қосу қажет. Егер адам альбумині препаратын өндіру үшін басқа әдістер қолданылса, тәуекелді бағалау қажет болады.

133. Плазма пулына, АИТВ немесе А, В және С гепатитінің вирустарына енгізілген донорлық материалды жұқтыру белгілері анықталған кезде мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарын (сараптама ұйымдарын) хабардар ету қажет.

134. Егер қан жинағаннан кейін алынған мәліметтер плазманың өндірістік пулына контаминацияланған донацияның түсуін көрсетсе, осы партия үшін тәуекелдерді бағалауды жүргізу қажет.

Мұндай жағдайларда қан препаратының тіркеу дерекнамасына енгізілген тәуекелдерді бағалауға сілтеме жасау қажет. Осындай тәуекелді бағалауды негіздеу үшін нуклеин қышқылдарын амплификациялау технологиясы көмегімен белгіленген плазманың өндірістік пулындағы ықтимал вирустық контаминанттар құрамының жоғарғы шегіне сілтеме жасауға болады.

10. Медициналық бұйымдарда қосымша заттар ретінде және қосымша материалдар ретінде дәрілік заттардың басқа топтарын өндіру үшін пайдаланылатын қан препараттары

135. Қан препараттары дәрілік заттардың басқа топтарын шикізат материалдары ретінде (мысалы, адам альбумині жасушаларды культивациялауға арналған ортада пайдаланылады), реактивтер (мысалы, ІХ концентрацияланған факторды өндіру кезінде антитромбин қосылады), қолданыстағы заттар (мысалы, радиофармацевтикалық препараттар) немесе қосымша заттар ретінде (мысалы, адам альбумині ІХ концентрацияланған факторын өндіру кезінде қосылады) өндіру үшін кеңінен қолданылады. Қан препараттары дәрілік заттардың басқа топтарын шикізат материалдары ретінде (мысалы, адам альбумині жасушаларды культивациялауға арналған ортада пайдаланылады), реактивтер (мысалы, ІХ концентрацияланған факторды өндіру кезінде антитромбин қосылады), қолданыстағы заттар (мысалы, радиофармацевтикалық препараттар) немесе қосымша заттар ретінде (мысалы, адам альбумині плазмадан алынатын препараттарға қосылады, антитромбин протромбин кешені препараттарының концентраттарына қосылады) өндіру үшін кеңінен қолданылады.

10.1. Плазма жиналғаннан кейін ақпаратты қадағалап отыру

136. Осы тарауда келтірілген қан препаратын өндіру және әзірлеу кезінде пайдаланылатын бастапқы материалдарға, тікелей және кері бағыттарда қан (плазма) донорынан дайын қан препаратына дейін қадағалап отыруды ұйымдастыру жөніндегі шараларға қатысты қан препаратының тіркеу дерекнамасына қойылатын талаптар басқа дәрілік заттарды өндіру үшін пайдаланылатын плазмадан алынатын өнімдерге де немесе медициналық бұйымдар құрамында қанның қосымшы туындылары ретінде қолданылады. Бұл плазманың аралық өнімдерін өндіруші мен дайын дәрілік

препаратты немесе медициналық бұйымды өндіруші арасында келісімшарт жасасуды білдіреді, онда донациядан кейін кемінде 30 жыл бойы осы плазма өнімдерін қадағалап отыру туралы жазба жүргізу айтылған.

10.2. Сапа және өзіндік ерекшеліктер

137. Егер қан препараты дәрілік заттардың басқа топтарын өндіру үшін пайдаланылса немесе медициналық бұйымның құрамына енгізілсе, оның сапасы Одақ Фармакопөясының тиісті бабының талаптарына, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопөяларының тиісті бабының талаптарына, сондай-ақ емдік мақсатта қолдану үшін осындай қан препараттарын өндіру жағдайындағыдай сәйкес келуге тиіс.

138. Егер қан препараты дәрілік заттардың басқа топтарын өндіру үшін пайдаланылса немесе медициналық бұйымдардың құрамына енгізілсе, онда қанның осы препараты туралы толық ақпаратты осындай дәрілік заттардың немесе медициналық бұйымдардың тіркеу дерекнамасына енгізу қажет.

139. Өндірісте тіркелген қан препаратын қосымшы зат ретінде пайдаланған және фракциялауға арналған плазма туралы ақпарат болған жағдайда, плазманың негізгі дерекнамасында қамтылған, осы препараттың сапасын растайтын құжаттардың толық жиынтығын тіркеу дерекнамасына енгізбеуге болады. Бұл жағдайда өндіріс процесінің технологиялық схемасын, дайын қан препаратына арналған өзіндік ерекшеліктерді, мақұлданған жарамдылық мерзімі туралы деректерді қоса алғанда, тұрақтылық туралы деректердің түйіндемесін, вирустық контаминация тәуекелін бағалауды және осындай препараттың сапалық және сандық құрамының сипаттамасын қамтитын құжаттар жиынтығын ұсыну жеткілікті.

140. Өзіндік ерекшеліктерге сәйкес өндірісте пайдаланылатын қан препараттарының бастапқы материалдың, аралық өнімнің, дайын дәрілік препараттың немесе медициналық бұйымның құрамына қосу кезінде қолданыстағы жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі) болуы тиіс.

141. Бұл жағдайда дәрілік препаратты әзірлеу және зерттеу (мысалы, фармацевтикалық әзірлеу, өндірісшілік сынақтар немесе дайын препаратты сынау, сондай-ақ тұрақтылықты зерттеу) қан препаратының өндірісте пайдалану үшін жарамдылығын көрсететін болады.

142. Өртүрлі сақтау мерзімдеріндегі қосымша заттар немесе реагенттерді қамтитын дайын қан препаратымен тұрақтылыққа жекелеген зерттеулер жүргізу талап етілмейді.

143. Егер мүше мемлекеттің заңнамасында қан препараттарының сериясын шығаруға уәкілетті органның рұқсатын алу көзделсе, онда медициналық бұйымдарда пайдаланылатын туынды қанға қатысты осы мақсаттар үшін мемлекеттік зертхана

немесе мүше мемлекеттің уәкілетті органы таңдаған зертхана буып-түйілмеген және (немесе) дайын өнімнің әрбір сериясының үлгісін сынау туралы мәліметтерді ұсынуға тиіс.

10.3. Жарамдылық мерзімін (сақтау мерзімін) синхрондау

144. Егер қан препараты дәрілік заттардың басқа топтарын өндіру үшін пайдаланылса немесе медициналық бұйымның құрамына енгізілсе, оның жарамдылық мерзімін (сақтау мерзімін) мынадай мақсаттар үшін дайын препараттың немесе медициналық бұйымның жарамдылық мерзімімен үндестіру қажет:

басқа дәрілік препараттарда қосымша заттар ретінде немесе қанның қосымша туындысы ретінде пайдаланылатын қан препараттарының донорды таңдау, донорлық материалдың скринингі және плазма пулын тестілеу жөніндегі қолданыстағы ұсынымдарға сәйкестігін қамтамасыз ету және бұл үшін тестілеудің қазіргі заманғы әдістері пайдаланылатынын дәлелдеу;

қан препараты сапасы көрсеткіштерінің Одақ Фармакопоясының жаңартылған талаптарына, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопояларының жаңартылған талаптарына сәйкестігін қамтамасыз ету.

145. Өндірушіде қосымша заттар ретінде немесе қанның қосымша туындысы ретінде пайдаланылатын қан препараттары топтамаларының жарамдылық мерзімдерін дәрілік нысанның немесе медициналық бұйымның жарамдылық мерзімдерімен (сақтау мерзімдерімен) үндестіру кезінде қиындықтар туындауы мүмкін. Осы бөлімнің 144-тармағында көзделген талаптардан кез келген ауытқу негізделуге тиіс.

146. Қан препараттарының бастапқы материалдары мен сапасына қойылатын талаптардың кез келген өзгеруі осындай препаратты қолданыстағы зат ретінде пайдалану мүмкіндігіне қатысты ғана емес, сондай-ақ дәрілік заттардың басқа топтарын өндірісте пайдалануға немесе медициналық бұйымның құрамында пайдалануға қатысты қауіпсіздікті бағалауды қоса алғанда, енгізілген өзгерістердің әсерін бағалауды талап етеді.

10.4. Адам альбумині препараттары

147. Бекітілген өндірістік процеске сәйкес алынған адам альбумині препараттары вирустардың берілуіне қатысты клиникалық қауіпсіздіктің жеткілікті бейініне ие. Дегенмен, адам альбумині препараттарының және адам қанының плазмасынан алынатын басқа да дәрілік заттардың вирустық қауіпсіздігіне толық кепілдік жоқ.

148. Адам альбумині препаратының бір сериясы басқа дәрілік препараттардың немесе медициналық бұйымдардың бірнеше сериясын аз мөлшерде өндіру үшін қосымша зат ретінде пайдалануға болатындықтан, өнімнің үлкен көлемін нарықтан қайтарып алуды шектеу мақсатында адам альбумині препаратының пайдаланылатын сериясын мұқият іріктеу қажет.

21-тарау. Гетерологиялық иммуноглобулиндер мен сарысуларды өндіру және сапасын бақылау жөніндегі нұсқаулар

1. Жалпы ережелер

1. Осы тарауда бастапқы материалды іріктеу және сынау, иммуноглобулиндер мен продуцент жануарлар сарысуларының дәрілік препараттарын өндіру және олардың сапасын бақылау жөніндегі қағидалар мен нұсқаулар келтірілген және иммуноглобулиндер мен сарысулардың гетерологиялық препараттарын фармацевтикалық әзірлеуге, иммунизация үшін пайдаланылатын продуценттерге, антигендерге және қаралатын препараттар тобының вирустық қауіпсіздігін қамтамасыз ету жөніндегі шараларға қойылатын талаптар қамтылған. Жануарлардың иммуноглобулиндері мен гипериммунды сарысулары әртүрлі жануарлардың сарысуларынан, соның ішінде қояндардан, жылқылардан, ешкілерден және қойлардан алынады. Егер өндіруші фармацевтикалық әзірлеу жөніндегі құжаттарда негіздеген болса, жануарлардың өзге түрлерін, мысалы, тауықтарды пайдалануға жол беріледі. Гетерологиялық ақуызға төзбеушілігі бар пациенттер үшін жануарлардың әртүрлі түрлерінің сарысуынан алынатын баламалы дәрілік препараттарды көздеу керек.

2. Белгілі бір антигенмен иммунизацияланған продуцент жануарлар қанының плазмасы (сарысуы) адамдарда терапиялық және профилактикалық қолдануға арналған гетерологиялық иммуноглобулиндер мен иммундық сарысулар препараттарын (бұдан әрі – иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттары) өндіру үшін пайдаланылатын биологиялық материал алу көзі болып табылады. Иммуноглобулиндер мен сарысулардың тазартылған препараттарының құрамында продуцент жануарлар қанының G плазмасының (сарысуының) иммуноглобулиндері басым болады.

3. Ішінара тазартылған препараттар болып табылатын иммуноглобулиндер мен сарысулардың құрамында продуцент жануарлар қанының плазмасының (сарысуының) иммуноглобулиндік фракциясына жатпайтын плазманың (сарысудың) басқа да компоненттері болуы мүмкін. Иммуноглобулиндер мен сарысулардың мұндай препараттары иммундау үшін қолданылатын антигенге арнайы антиденелермен байытылған, бірақ құрамында иммундау жүргізілмеген басқа антигендерге қарсы антиденелер болуы мүмкін, сондай-ақ оларды қолдану көрсеткіштерімен ерекшеленеді.

4. Номенклатура Продуцент жануарларынан алынатын иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарының номенклатурасы мыналарды қамтиды:

антилимфоциттік иммуноглобулин (сарысу);

микробтық және басқа уыттарға қарсы уыттылыққа қарсы сарысулар (мысалы, антитоксинге қарсы сарысулар, дигоксинге қарсы сарысулар);

бактериялық және вирустық антигендерге қарсы сарысулар;

жыландар, шаяндар мен өрмекшілердің уларына қарсы сарысулар.

5. Сарысуларды терапиялық қолдану XX ғасырдың басынан бастап қазіргі уақытқа дейін жүзеге асырылатындықтан, оларды өндіру мен сапасын бақылауда айтарлықтай практикалық тәжірибе бар.

6. Антимфоцитарлық иммуноглобулин (сарысулар) препараттары трансплантатты жедел қабылдамаудың профилактикасы және емдеу үшін, сүйек кемігін транспланттаудан кейін "трансплантат иесіне қарсы" (GvHD) реакциясынан туындаған патологияны емдеу және апластикалық анемияны емдеу үшін кеңінен қолданылады.

7. Паразиттік инфекциялардан туындаған ЖИТС-пен ауыратын науқастардағы диареяны емдеу үшін иммуноглобулиндер мен сарысулардың жаңа препараттары, мысалы, тауықтың сарысынан алынған иммундық сарысу жасалды. Иммуноглобулиндер мен сарысулардың препараттары бұлшықет ішіне, көктамыр ішіне және тері астына қолдануға арналған. Кейбір дәрілік препараттарды қолдану үшін оларды үлкен мөлшерде физиологиялық ерітіндімен алдын-ала араластыру қажет.

8. Преципитация арқылы алынған және құрамында тұтас антиденелерден басқа, жануарлар қанының сарысуының басқа да физиологиялық компоненттері бар жануарлар қанының тазартылмаған сарысуларының алғашқы препараттары қазіргі уақытта сапасы Одақ Фармакопөясының талаптарына, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттер фармакопөяларының талаптарына сәйкес келуге тиіс иммуноглобулиндердің тазартылған препараттарымен алмастырылады.

9. Жаңадан әзірленетін иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын өндіру процесі оларды тазартудың неғұрлым тиімді сатыларын көздеуі тиіс. Мысалы, құрамында әсер етуші зат ретінде тазартылған F(ab')₂ немесе Fab иммуноглобулиндердің фрагменттері бар иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттары иммуноглобулин молекуласы ақуызының ферментативті протеолизі нәтижесінде пепсинмен немесе папаинмен алынады.

10. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын клиникалық қолданудың маңызды ерекшелігі реципиенттерді қосымша заттармен, пирогендермен, агрегацияланған молекулалармен және иммундық кешендермен сенсублизациялаумен байланысты жағымсыз реакциялардың жоғары тәуекелі болып табылады. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын өндіру технологиясы балласты заттардан тазартудың жоғары деңгейін, сондай-ақ вирустар мен приондарға (мысалы, кеуекті энцефалопатия қоздырғышы (TSE)) қатысты қауіпсіздікті қамтамасыз етуі тиіс. Сондықтан гетерологиялық ақуыз мөлшерін азайту мақсатында иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын өндіру процесін жетілдіруге, оның агрегацияланған молекулаларының санын азайтуға, алынатын иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарының вирустық қауіпсіздігін арттыруға және бақылаудың тиісті әдістерін әзірлеуге ұмтылу қажет. Жануарлардың иммуноглобулиндерінің (гипериммундық сарысулардың) сапасын әрбір дәрілік препараттың қасиеттерін, оны қолдану

көрсеткіштерін және баламалы препараттар нарығында болуын назарға ала отырып, жеке бағдарламаға сәйкес талдау қажет. Дәрілік препараттардың осы тобын өндіруге және бақылау сынақтарына осы Қағидалардың 15.2-тарауында көрсетілген 3R (ауыстыру, жақсарту және қысқарту (replacement, refinement, reduction)) қағидаты қолданылуы тиіс.

2. Қолданылу саласы

11. Осы тарау терапиялық мақсаттары бар адамдарда қолдану үшін пайдаланылатын иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарына қойылатын талаптарды қамтиды және диагностикалық мақсаттарға арналған иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарына қолданылмайды.

3. Фармацевтикалық әзірлеу кезінде иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарының сипаттамаларын белгілеу

12. Иммуноглобулиндер мен сарысулардың кез келген әзірленетін препаратының әсер етуші заты химиялық және биологиялық әдістермен зерделенуі (сипатталуы) тиіс.

13. Иммуноглобулиннің әртүрлі физика-химиялық қасиеттерін зерделеу үшін талдау әдістерінің кең спектрін пайдалануға ерекше назар аудару керек. Фармацевтикалық әзірлеу кезінде иммуноглобулиннің қасиеттерін жан-жақты бағалау үшін міндетті зерттеулер көлемін және дайын препараттың әрбір сериясының сапасын бағалау үшін талап етілетін сынақтар тізбесін нақты айқындау қажет. Препарат антигендермен байланыстырудың сипаттамалық профиліне ие екенін де растау қажет.

14. Нысана антигенмен байланысқаннан кейін пайда болатын қалаулы және қажетсіз қайталама процестерді зерделеу, сондай-ақ өнімнің құрамында G иммуноглобулиннің белгіленген концентрациясы бар екендігі расталуы тиіс. Препарат құрамында клиникалық қауіпсіздікті төмендетуі мүмкін мөлшерде адам тіндерімен айқаспалы әсер ететін антиденелер болмауы тиіс. Эритроциттерді абсорбция жүргізу үшін пайдаланған кезде гемоглобиннің қалдық құрамының төмен деңгейін растау керек.

15. Ақуыздың болуын, оның құрамын, иммуноглобулин молекуласының агрегация және фрагментация дәрежесін анықтау керек. Егер абсорбция жүргізу кезінде адамның қан жасушалары пайдаланылса, препараттағы гемагглютининдер мен гемолизиндердің төмен қалдық құрамын көрсету керек. Иммуноглобулиндердің иммунореактивтілігі бағалануы тиіс. Иммуноглобулиндердің тазартылған дәрілік препараттарының үлестік белсенділігін анықтау керек. Осы талаптар осы тарау күшіне енгенге дейін Тіркеу және сараптама жүргізу қағидаларына сәйкес тіркелген препараттарға жатпайды.

4. Препараттарды өндіруге қойылатын талаптар

иммуноглобулиндер мен сарысулар

16. Сіреспеге қарсы және дифтерияға қарсы сарысулар өндіру технологияларына ұқсас технологиялар жылан уына (антивеномдарға) қарсы сарысулар препараттарын және басқа да уыттылыққа қарсы сарысуларды (мысалы, аммоний сульфатымен тұндыру, ферментативті (пепсинді) протеолизді, ақуыздарды жылу әдісімен коагуляциялау және алюминий гидрототығы гелімен сорбциялау) алу үшін де пайдаланылады. Антилимфоциттік иммуноглобулин препараттарын преципитация комбинациясы мен хроматографиялық әдістер пайдалана отырып алады. Қолданылатын өндіріс әдістері әртүрлі болғандықтан, дәрілікпрепараттардың сапасы айтарлықтай өзгеруі (әр түрлі) мүмкін.

17. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын өндіру процесінің негізгі кезеңдері:

иммундау үшін антигенді дайындау;

жануарларды иммундау;

сарысуды жинау;

мақсатсыз антиденелердің абсорбциясы (оның ішінде адам жасушаларына (тіндеріне) мақсатсыз антиденелердің сорбциясы);

вирустарды инактивациялау және (немесе) элиминациялау сатыларын қамтитын тазарту;

қосымша заттарды қосу және құю.

4.1. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын өндіру үшін қан плазмасын (сарысуын) алу үшін пайдаланылатын продуцент жануарлар

18. Иммуноглобулиндер мен сарысулардың препараттарын тіркеу куәлігін ұстаушы продуцент жануарлардың мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарының бақылауындағы және үнемі аудитке жататын жануарларды өсіру орындарынан (питомниктерден, фермалардан) келіп түсетініне кепілдік беруі тиіс.

19. Пайдаланылатын жануарлардың түрін таңдауды мүше мемлекеттің уәкілетті органы мақұлдауы тиіс, Жануарлар сау, тиісті күтімді қамтамасыз ете отырып, мұқият ветеринариялық қадағалауда болуы тиіс. Таңдалған жануарлар тек иммуноглобулиндер мен сарысулар өндіру үшін қолданылуы тиіс.

20. Продуцент жануарларды мүмкіндігінше жабық типтегі питомниктерде ұстау қажет. Пайдаланылатын жануарлардың түрі, олардың шығу тегі мен саны сәйкестендірілуі керек. Өндіріс процесінде жануарларды тасымалдау және пайдалану рәсімдері, оның ішінде карантиндік іс-шараларды құжаттау керек. Ірі жануарларды қоспағанда, асыл тұқымды жануарларға және иммуноглобулиндер мен сарысу препараттарын өндіру үшін пайдаланылатын жануарларға әртүрлі талаптар қойылған жағдайда осы фактіні тіркеу дерекнамасында көрсету керек.

21. Табынды қалыптастыру үшін алынған жануарларды бақылау көзі, түпнұсқалығы және ол туралы мәліметтер дәрілік препаратты өндіру жөніндегі құжаттамада қамтылуға тиіс. Питомниктерде жануарларды азықтандыруды бекітілген нормаларға сәйкес мұқият бақылау керек, пайдаланылатын мал азығы бақыланатын көздерден алынуы және жануарлардан алынатын ақуыздар болмауы тиіс.

22. Егер жануарларды антибиотиктермен емдесе, қан немесе плазма жинау алдында оларды жануардың денесінен шығару үшін белгілі бір кезеңді сақтау керек. Жануарларды емдеу үшін пенициллин антибиотиктерін қолдануға болмайды. Егер жануарларға тірі вакцина енгізілсе, иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын өндіру үшін вакцинация мен қан немесе плазма жинау арасындағы белгілі бір кезеңді сақтау керек.

23. Ветеринардың тұрақты бақылауы түрінде ерекше инфекциялық агенттерге қатысты жүйелі ветеринариялық және зертханалық байқауды, кездейсоқ таңдалған жануарларды мерзімді тексеруді, жануарларда вирустық, бактериялық және паразиттік инфекциялардың жоқ екенін куәландыратын антигендерге және (немесе) антиденелерге серологиялық зерттеулерді қамтитын жануарлар саулығын мониторингтеу жүйесін ұйымдастыру қажет. Әртүрлі, оның ішінде адамдар үшін қауіпті жануарлардың түрлерінде кездесетін вирустардың тізбесі осы тарауға қосымшада келтірілген.

24. Тестілеуге жататын жануарлардың саны және оны жүргізу жиілігі әртүрлі факторларға байланысты, бұл инфекциялық патогеннің эпидемиологиялық сипаттамасын, табынның санын және жануарлардың инфекциялармен сырқаттану деңгейін ескере отырып, иммуноглобулиндер мен сарысулардың әрбір нақты препараты үшін көрсетілуі тиіс.

25. Вирустардың бар-жоғына тестілеу қажетті жұмыс тәжірибесі бар зертханаларда жүргізілуі тиіс. Жануарлардың денсаулық жай-күйін мониторингтеу нәтижелері құжатталуы тиіс, жануарлардың ауыр аурулары туралы ақпарат мемлекеттің тиісті уәкілетті органына ұсынылуы тиіс.

4.2. Бастапқы материалдар

Имуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын өндіруде қолданылатын биологиялық материалдар

26. Иммуноглобулин (сарысу) өндірісінде пайдаланылатын барлық биологиялық текті реагенттер микоплазмамен, саңырауқұлақтармен және бактериялармен контаминация сияқты микробтық контаминацияға бақылануы тиіс. Вирустық контаминация мүмкіндігін бағалауға және тиісті тестілерді орындауға ерекше назар аудару қажет. Мысалы, дәрілік препарат өндірісінде қосымша зат ретінде пайдаланылатын бұқа сарысуы бұқаның вирустық диареясы, инфекциялық бұқа ринотрахеиті және 3 типті парагрипп вирустарымен контаминацияланбауы тиіс.

Инактивацияланған бұқа сарысуын қолданған жөн. Ірі қара малдан алынған, өндіріс процесінде шикізат ретінде пайдаланылған бұқа сарысуы және өзге де биологиялық материалдар прион қауіпсіздігіне қатысты талаптарды қанағаттандыруы тиіс.

Иммунизацияға арналған антигендер

27. Продуцент жануарларды иммундау үшін әртүрлі антигендер қолданылады:

антилимфоциттік сарысуды өндіруге арналған адам антигендері (мысалы, қан жасушалары – тимоциттер немесе лимфоциттер);

антивеном сарысуларын өндіруге арналған жыландар, шаяндар мен өрмекшілердің улары;

уыттылыққа қарсы препараттарды өндіруге арналған бактерия токсиндері;

вирустық және бактериялық антигендер.

Қолданылатын антигендерді, оларды алу көздері мен әдістерін сипаттау қажет.

28. Қажет болса, антиген алынған жануардың сәйкестендіру деректері, денсаулық жағдайы және жасы көрсетілуі керек. Донор адамның антигенін пайдаланған жағдайда донордың денсаулығы және инфекциялық агенттерге қатысты қауіпсіздігі туралы ақпарат ұсыну қажет.

29. Жасушалық желілерді пайдалану кезінде оларды осы Қағидалардың 1-тарауында сипатталған талаптарға сәйкес сипаттау және осы Қағидалардың 2-тарауының талаптарына сәйкес бөгде агенттердің болмауын растау қажет.

4.3. Мақсатты емес антиденелерді абсорбциялау үшін пайдаланылатын материалдар

30. Антиденелерді немесе адамның антигендеріне қарсы айқаспалы ден қоятын антиденелерді абсорбциялауды жүргізу үшін иммуноглобулиндер мен сарысулардың кейбір препараттарын өндіру процесінде адам тіндерінен алынған материалдар және (немесе) адам қанының компоненттері пайдаланылуы мүмкін. Мұндай материалдар инфекциялық агенттерге қатысты қауіпсіз болуға және қан (плазма) көзін, оны жинау және тестілеу процестерін құжаттай отырып, қан (плазма) донорлары үшін белгіленген мүше мемлекеттің уәкілетті органының талаптарына сәйкес келуге тиіс. Сынақтардың шығу тегін, жинау және өткізу уақытын құжаттау қажет. Регламенттелген талаптардан ауытқу негізделуі тиіс. Адамнан алынған материалдар вирустарды инактивациялау рәсіміне жатқызылуы тиіс.

4.4. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын өндіру процесі

Жануарларды иммундау

31. Продуцент жануарларды иммунизациялауды анестезияны пайдалана отырып, белгіленген схема бойынша белгілі бір уақыт аралығында бустерлік инъекциялармен жүргізеді. Адьюванттарды пайдалануға жол беріледі. Жануарларды, әсіресе инфекция

белгілерін бар-жоғына мұқият зерттеп-қарау қажет. Егер жануарда сарысуды өндіріс процесінде пайдалануға әсер етуі мүмкін қандай да бір патологиялық ошақтар анықталса, онда жануардан алынған материалдарды пайдалануға жол берілмейді. Егер жануарлардан алынған материалдарды пайдалану дәрілік препараттың қауіпсіздігіне әсер етпейтіні анықталмаса, осы топтағы барлық басқа жануарлар да өндірістік процестен шығарылуы тиіс.

Қан жинау және (немесе) плазма алу

32. Қан жинау және (немесе) плазма алу жануарлар ұсталатын жерден оқшауланған үй-жайда асептика және антисептика жағдайларында жүргізілуі тиіс.

33. Жануарлардың қанын немесе плазмасын жинау венопунктура немесе интракардиальды тесу арқылы жүргізілуі тиіс. Тесілген жердің айналасы тазаланып, дезинфекциялануы тиіс. Қан жинау және плазма алу препараттың стерильділігін қамтамасыз ететін тәсілмен жүргізіледі. Егер қан немесе плазма одан әрі өңдеу үшін дереу берілмесе, онда ол микробтық контаминацияны болғызбайтын жағдайларда өңделуге және сақталуға тиіс. Қанды (плазманы) өңдеуге дейінгі сақтау кезеңі негізделуге және валидациялануға тиіс, бұл алынатын препарат сапасының кепілі болып табылады. Продуцент жануарлардың қанынан (плазмасынан) алынатын дәрілік препараттарды өндіру процесі өндірудің тиісті практикасының талаптарын сақтай отырып, арнайы бөлінген үй-жайда ұйымдастырылуға тиіс. Сарысуды жинау және иммуноглобулин (гипериммунды сарысу) өндірісін жеке үй-жайларда жүзеге асыру қажет.

Плазма пулын (сарысуды) тестілеу

34. Продуцент жануарлар қанының тұтас плазмасының (сарысуының) пулы немесе абсорбция сатысынан өткен қан плазмасының (сарысуының) пулы (өндіріс технологиясында бар болса) вирустық контаминацияның жоқ екендігіне тестілеуден өтуі тиіс. Сарысу пулы барлық жануарлардан алынған сарысуды біріктіретін өндірістің ең ерте сатысында алынған өнім болып табылады.

35. Пулда ерекше және бөгде вирустардың болмауы *in vitro* әдістерімен немесе, егер қажет болса, *in vivo* әдістерімен (вирустардың кең спектрін анықтай алатын жасуша культураларын инокуляциялау арқылы вирустардың болмауына зерттеу) расталуға тиіс

..

36. Вирустық инфекциялар маркерлеріне тестілеу бағдарламасы продуцентжануарларда вирустардың болу қатерін және сарысуды (плазманы) жинау өңіріндегі эпидемиологиялық жағдайды ескере отырып, әрбір дәрілік препаратты өндіру процесі үшін нақты жасалуы тиіс.

37. Адам қанын мақсатсыз антиденелерді абсорбциялау және (немесе) жануарларды иммундау үшін пайдаланған кезде адам вирустарының: кемінде В, С гепатитінің және АИТВ-1, АИТВ-2 болмауын растау керек. Сарысу (плазма) пулының вирустық контаминациясы анықталған жағдайда оны өндіру процесінде элиминация немесе инактивация жолымен жою туралы дәлелдемелер ұсыну қажет.

Тазалау

38. Одан әрі өңдеуге арналған аралық өнімнің сериясы нақты сәйкестендірілуі тиіс. Аралық өнімнің серияларын тазалау үшін пайдаланылатын әдістер, көрсеткіштер мәндерінің рұқсат етілген шектерін қоса алғанда, оларды өндірісішілік бақылау өзіндік ерекшеліктерде сипатталуы, негізделуі және валидациялануы тиіс. Тазарту рәсімдерінің иммуноглобулиннің (сарысудың) иммунобиологиялық қасиеттерінің сақталуына теріс әсерінің болмауының дәлелдерін ұсыну қажет.

39. Технологиялық схеманы және өндіріс процесінің егжей-тегжейлі сипаттамасын ұсыну керек. Өндіріс процесінің кез келген қосымша сатыларына валидация жүргізген жөн. Кез келген аралық өнімдерді немесе дайын өлшеп оралмаған препаратты қайта өңдеу критерийлері нақты айқындалуға, қайта өңдеуге арналған рәсім валидациялануға және негізделуге тиіс. Плазманың (сарысудың) бірнеше аралық пулдарын олардың саны мен әрқайсысының көлемін көрсете отырып, қатар тазалау рәсімін жүргізуге жол беріледі. Иммуноглобулин ақуызының агрегациялануына жол бермейтін процесс сатыларын қосуды көздеу қажет. Тазарту рәсімдері үшін пайдаланылатын заттардың қалдық құрамы регламенттелуі тиіс.

40. Агрегацияны болғызбау жөнінде шаралар қабылдау қажет, сондай-ақ тазарту рәсімі барысында пайда болатын қалдық қоспаларға сынақтар жүргізу қажет. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарының тазалығын растау үшін пайдаланылатын әдістемелер физика-химиялық және иммунологиялық әдістерді қоса алғанда, талдау әдістерінің кең спектрін пайдалануды көздеуі тиіс. Олар иесінің ақуыздарымен және қажет болған жағдайда адам ақуыздарымен, сондай-ақ тазарту процесінде қолданылатын материалдармен контаминацияны анықтауды қамтуы тиіс. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттары ақуызының тазалығын растау үшін полиакриламидті геледегі электрофорез әдісі немесе басқа қолайлы әдіс қолданылады.

41. Иесінің ақуыздарымен контаминация деңгейі негізделуге, дәрілік препараттың өнеркәсіптік сериясы үшін жарамдылық өлшемдері немесе ауытқулар өзіндік ерекшелікте белгіленуге тиіс. Эндотоксиндер деңгейіне сынақтар жүргізген жөн. Иммуноглобулиндер мен сарысулардың дайын препаратының қауіпсіздігіне өндірістік процеске енгізілген вирустық инактивация және элиминация сатыларының тиімділігі айтарлықтай әсер етеді. Егер басқа шаралар көзделмесе, ықтимал вирустық контаминанттарды (мысалы, "еріткіш/детергент" әдісімен өңдеу, пастерлеу немесе сүзудің қолайлы әдістері) инактивациялайтын немесе элиминирлейтін сатылар енгізілуі

тиіс. Вирустық инактивация мен элиминацияның қолданылатын рәсімдері иммуноглобулиндер мен сарысулардың алынатын препараттарының биологиялық толықтығына теріс әсер етпеуі тиіс.

42. Тазалаудың хроматографиялық әдістері баған компоненттерінің дайын препаратының сапасы мен қауіпсіздігіне және хроматографиялық әдістерді қолдану кезінде пайда болатын қандай да бір қосымша әлеуетті контаминанттардың теріс әсерінің болмауын қамтамасыз ететін тиісті шараларды пайдаланумен қатар жүруі тиіс. Баған материалының немесе ақуызды тұндыру үшін пайдаланылатын материалдың сипаттамаларын белгілеу жөніндегі деректер, осы материалдарды тазалау, жуу, сақтау және пайдалану туралы деректерді қоса алғанда, болуы тиіс.

43. Қоректік ортаның барлық компоненттерінің, буферлік ерітінділердің, басқа өнімдер мен заттардың және т.б. құрамы мен көзін құжаттау қажет. Тазарту процесінен кейін сақталатын қалдық қоспаларды сынақтан өткізіп, оларға өзіндік ерекшеліктер жасау қажет. Сондай-ақ, аралық өнімдердің тұрақтылығын растау қажет.

Тазалау рәсімінің валидациясы

44. Тазарту рәсімдерінің жануарлардың қанындағы мақсатты емес ақуыздарды, тазарту үшін қолданылатын заттарды, вирустарды және басқа да контаминанттарды алып тастау қабілеті зерделенуі тиіс. Тазарту процесінің ерекше контаминанттарды жою қабілетіне қатысты оның жаңғыртылуын растау қажет.

45. Осы Қағидалардың 4-тарауының талаптарына сәйкес өндіріс процесінің вирустарды инактивациялау немесе жою қабілетін бағалау бойынша арнайы зерттеулер жүргізу қажет. Егер иммундау және абсорбция үшін адамнан алынған материалдар пайдаланылса, жануарлар үшін түрге тән вирустарды пайдаланумен қатар валидациялық зерттеулерде адамдар үшін патогенді вирустарды пайдалануды көздеу қажет.

46. Хроматографиялық әдістерді тазалау үшін пайдалану кезінде тазалау процесінің валидациясы хроматографиялық бағанның жұмыс жағдайларының негіздемесін (бағанның сыйымдылығы, регенерация және тазалау режимі және оны пайдалану ұзақтығы сияқты), сондай-ақ тазалау процесінде, оның ішінде преципитация мақсатында кез келген басқа заттарды пайдалануды қамтуы тиіс.

Консерванттар

47. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын өндіру кезінде консерванттарды қолдануға оларды препараттың сапасы және (немесе) қауіпсіздігі тұрғысынан қолдануға негіздер болған кезде ғана жол беріледі. Консерванттарды Өндірістік практика қағидаларында көзделген рәсімдерді (талаптарды) сақтаудың орнына, әсіресе көктамыр ішіне үлкен дозаларда енгізуге арналған дәрілік препараттар

үшін пайдалануға жол берілмейді. Пайдаланылатын консервант әлеуетті микробтық контаминанттарға қатысты оның тиімділігін, иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарымен немесе бастапқы қаптама материалымен өзара әрекеттесуін, иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарына сынақтар жүргізу кезінде биологиялық жүйелерге ықтимал әсерін ескере отырып таңдалуы тиіс.

48. Реципиентте жағымсыз реакциялардың ықтимал дамуына байланысты немесе басқа себептер салдарынан пайдаланылатын консервант ауыстырылған жағдайда, осы ауыстыру дәрілік препараттың жаңа құрамын әзірлеуді көздейтінін ескере отырып, пайда мен тәуекелге бағалау жүргізу қажет, бұл препараттың стерильділігін, үлестік белсенділігін, тұрақтылығын растау және осы өзгеріс үшін олардың клиникалық салдарларын бағалау бойынша қосымша зерттеулер жүргізуді талап етеді.

5. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарының сапасын қамтамасыз ету

5.1. Иммуноглобулиндер мен сарысулардың өлшеп-оралмаған дайын препараттарының сапасын қамтамасыз ету

49. Иммуноглобулиндер мен сарысулардың дайын препараттарының құрамына кіретін барлық компоненттердің сапасы оларды құюға (өлшеп-орауға) дейін Одақ Фармакопөясының тиісті баптарының негізінде, ал онда болмаған кезде - мүше мемлекеттер фармакопөяларының баптарының негізінде жасалған өзіндік ерекшеліктердің талаптарына сәйкес келуге тиіс. Әсер етуші заттың құрамы ақуыз концентрациясына немесе үлестік белсенділігіне қарай есептелуі тиіс. Препараттарда иммуноглобулиндер мен сарысулардың, бактериялардың, саңырауқұлақтардың және басқа микробтық контаминанттардың болмауын растау қажет.

5.2. Тұтыну қаптамасына (сапаны бақылауды шығаратын) өлшеп оралған иммуноглобулиндер мен сарысулардың дайын препараттарының сапасын бағалау

50. Өндірістік практика қағидаларына сәйкес иммуноглобулиндер мен сарысулардың дайын препараттарының әрбір сериясының сапасын бағалау оның өзінің қасиеттері бойынша сәйкес келетінін және клиникалық зерттеулерде өзінің қауіпсіздігі мен тиімділігін растаған дәрілік препараттың бұрын өндірілген сериялары мен дәрілік препарат серияларына баламалы екенін растау мақсатында шығарылуы кезінде жүргізілуі тиіс.

51. Сынақтар қан препаратының тіркеу дерекнамасынан алынған өзіндік ерекшелік пен нормативтік құжатқа сәйкес келуі және тұтыну қаптамасындағы иммуноглобулиндер мен сарысулардың дайын препараттарының сапасын бағалау үшін жүргізілуі тиіс. Егер өндіруші өзгеше негіздемесе, шығаруға арналған өзіндік ерекшелікке енгізілген сынақтарды дәрілік препаратты оның соңғы контейнерінде пайдалана отырып жүргізу қажет.

5.3. Төлнұсқалық

52. Иммуноглобулин препаратының әрбір сериясының сапасын бағалау үшін таңдалған сынақтар препараттың құрамына кіретін иммуноглобулиннің төлнұсқалығын растауды қамтуы тиіс. Физика-химиялық және иммунологиялық әдістерден басқа, препараттардың биологиялық белсенділігін бағалау әдістері міндетті түрде қолданылады. Дәрілік препарат өндірілген елде биологиялық материалдар алу үшін пайдаланылатын үй жануарлары түрлерінің қан плазмасы ақуыздарына қатысты ерекше сарысуды пайдалана отырып, иммуноглобулиндер препаратында иммуноглобулиндер препаратын өндіру үшін плазмасы (сарысуы) пайдаланылған продуцент жануар түрінің ақуыздары ғана бар екендігінің дәлелі алынуға тиіс. Иммуноглобулин препаратының типтік ақуыз композициясын сипаттау және оның төлнұсқалығына сынақ жүргізу қажет.

5.4. Тазалық

53. Иммуноглобулин ақуызының тазалығы бөліп алу және тазарту әдісіне, сондай-ақ өндіріс процесінің тұрақтылығына байланысты. Иммуноглобулин препаратының әрбір алынған сериясындағы иммуноглобулин ақуызының тазалығы бағалауға жатады, көрсеткіштердің мәндері өзіндік ерекшеліктің белгіленген шектеріне сәйкес келуі тиіс. Дайын иммуноглобулин препараты стерильді және апирогенді болуы тиіс, ақуыздың құрамы үлестік белсенділігі бар иммуноглобулинмен ұсынылуы тиіс. Иммуноглобулиннің агрегация немесе молекулалық фрагментация дәрежесін бағалау керек. Ақуыз мөлшері оның өзіндік белсенділігін қамтамасыз ету үшін мүмкіндігінше төмен болуы керек. Ақуыз қоспаларының немесе тұрақтандырғыштардың, мысалы альбуминнің қолайлы болу критерийлерін белгілеу қажет.

5.5. Белсенділік

54. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарының биологиялық белсенділігі препараттағы иммуноглобулин молекуласының функционалдық белсенділігі туралы ақпарат алуға мүмкіндік беретін биологиялық әдістермен белгіленуі тиіс. Әзірленген әдістердің көпшілігі жануарларға арналған иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарының протективті немесе терапиялық әсерін анықтауға негізделеді. Мысалы, жылан уының немесе токсиннің белгіленген (әдетте өлімге әкелетін) дозасын жұқтырған топтағы тышқандардың 50%-ын қорғауға қажетті дозаны анықтауға болады.

55. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарының (*in vitro*) биологиялық белсенділігін бағалау әдістерін жануарларды пайдаланбай қолданған жөн. Биологиялық белсенділікті өзге әдістермен айқындау кезінде алынған нәтижелердің препараттың

профилактикалық немесе терапиялық әсерімен корреляциясы расталуға тиіс. Талап етілетін антигенді байланыстыруға қабілетті қорғаныс (протективті) титрінде антиденелердің препаратта болуын растау қажет.

5.6. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттары сапасының басқа көрсеткіштері

56. Стерильділікті бағалау, рН көрсеткішін және микробқа қарсы әсері бар консерванттар құрамын бақылау міндетті болып табылады.

VI. Тұрақтылық

57. Өлшеп оралмаған немесе тұтыну қаптамасына өлшеп оралған дәрілік препараттың мәлімделген сақтау мерзімін негіздейтін деректерді алу үшін тұрақтылықты зерттеу жүргізу қажет. Деректер нақты уақыт режимінде нақты байқау жағдайында зерттеу жүргізу кезінде алынуы тиіс. Препараттың түріне байланысты жоғары температураларда тасымалдау және сақтау барысында препараттың тұрақтылығы туралы деректерді алу қосымша талап етіледі. Егер тұрақтылық зерттеулерінде препарат белсенділігінің төмендеуі байқалса, жарамдылық мерзімінің соңына ерекшеліктің көрсеткіштерін белгілеу қажет.

7. Өзіндік ерекшеліктер және референттік материал

58. Осы тараудың III және IV бөлімдерінде көрсетілген зерттеулер, егер бұл дәрілік препараттың дәйекті жүргізілген серияларын тексеру нәтижесінде алынған нәтижелермен және осы тараудың V және VI бөлімдерінде көрсетілген талаптарға сәйкес серияларды талдау нәтижелері бойынша негізделген болса, дәрілік препаратқа арналған өзіндік ерекшелікті әзірлеу кезінде пайдаланылады.

59. Халықаралық референттік материал болмаған жағдайда жеке референттік материал әзірлеу қажет. Оның негізі клиникалық бағалауға ұшыраған және химиялық құрамы, тазалығы, белсенділігі және биологиялық белсенділігі тұрғысынан толық сипатталған дәрілік препараттың лайықты сериясы болуы тиіс. Референттік материалға арналған құжаттамада оны жасау критерийлерін және қайта сынау, сондай-ақ жарамдылық мерзімін ұзарту критерийлерін көрсету қажет.

8. Өндіріс процесінің тұрақтылығы

60. Өндіріс процесінің тұрақтылығын растау үшін тіркеу дерекнамасында иммуноглобулин препаратының немесе сарысудың дәйекті түрде шығарылған кемінде үш сериясы мәліметтер ұсынылуы тиіс. Олар дайын өлшеп-оралмаған материал, иммуноглобулиннің немесе сарысудың дайын препараты, сондай-ақ өндірісішілік

бақылау туралы мәліметтерді қамтуға тиіс. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын биологиялық, химиялық және иммунологиялық әдістерді пайдалана отырып сипаттау, олардың төлнұсқалығын және қоспалардың құрамын бағалау қажет.

Еуразиялық экономикалық
одақтың биологиялық дәрілік
заттарына зерттеулер жүргізу
қағидаларының
19-тарауына
ҚОСЫМША

Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын алу үшін бастапқы шикізатта бақылауға жататын ықтимал вирустық контаминанттар

ТІЗБЕСІ

1. Осы тізбеде әрбір нақты препарат үшін иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын өндіру үшін осындай препараттардың тіркеу дерекнамасында плазма (сарысу) донорлары ретінде пайдаланылатын жануарлардың денсаулығын бақылау жүйесіне қойылатын талаптарды қалыптастыру кезінде ескерілуге тиіс вирустардың түрлері келтірілген. Жануарлардың денсаулығын бақылау жүйесін қалыптастыру кезінде мынадай факторларды да ескеру қажет:

продуцент жануарлар ұсталатын елдегі немесе географиялық аудандағы инфекциялық аурулардың эпидемиологиясы;

жануарларды кеміргіштерді қоса алғанда, жабайы жануарлармен жанасудан тиімді қорғайтын шектеуші тосқауыл жүйесін пайдалану;

ветеринарлық бақылаудың сенімді жүйесін қамтамасыз ету;

донор жануарларды немесе кездейсоқ тандалған жануарларды колонияға енгізер алдында тестілеу және кейіннен тұрақты тестілеу.

2. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын өндіру үшін шикізатқа арналған ветеринариялық органның сертификатында шығарылған елде инфекциялық аурулардың болуы (болмауы) туралы ақпарат, сондай-ақ клиникалық және зертханалық верификацияны қоса алғанда, инфекциялық аурулар жағдайлары туралы міндетті хабарламаның жүргізілгенін растау болуға тиіс.

3. Иммуноглобулиндер мен сарысулар препараттарын тіркеу куәлігін ұстаушы жоспарлы режимде плазма шығарылған елдегі эпидемиологиялық жағдайға мониторинг жүргізуі, кез келген жаңа қауіпті жұқпалы аурулар жағдайларын тіркеуі тиіс, қажет болған жағдайда жануарлардың жаңартылған вирустық инфекцияларының тізбесін толықтыруы тиіс.

I. Қояндардан алынған шикізаттағы ықтимал вирустық контаминанттар

қоян ротавирусы;

3 типті реовирус*;
поксвирустар: қоян шешек вирусы(RPXV) * және миксоматоз вирусы (MYXV);
Шоуп фибромасы вирусы;
қояндардың геморрагиялық ауруы вирусы (RHDV);
қоян папилломавирустары (мысалы, Шоуп папилломавирусы);
қоян парвовирусы (LPV);
қоян бүйрегін вакуолизациялау вирусы;
жабайы қоян герпес вирусы;
аденовирус;
энцефаломиокардит вирусы;
Борн ауруының вирусы*;
Сендай вирусы*;
маймылдардың параинфлуа вирусы (SV5)*;
тышқан пневмониясының вирусы (PVM).

II. Жылқылардан алынатын шикізаттағы ықтимал вирустық контаминанттар

шығыс, батыс және венесуэлалық жылқы энцефалитінің вирустары*;

Сент-Луис энцефалиті вирусы (SLEV)*;
жапон энцефалитінің В вирусы*;
везикулярлы стоматит вирусы (VSV)*;
жылқылардың 1 – 4 типті герпес вирусы*;
Батыс Ніл безгегі вирусы (WNV)*;
жылқы қызылша вирусы (Хендра вирусы)*;
Борна ауруының вирусы*;
1 – 3 типті реовирус*;
жылқы тұмауы вирусы*;
жылқы ротавирусы;
жылқылар мен бұқалардың папилломавирустары (EqPV1-2 және BPV1-2);
жылқының инфекциялық анемия вирусы (EIAV);
жылқы артериит вирусы;
жылқының африкалық обасының вирусы (орбивирус);
жылқы парвовирусы.

III. Қой мен ешкіден алынатын шикізаттағы ықтимал вирустық контаминанттар

аусыл вирусы (FMDV)*;
Вессельсброн вирусы*;
қой энцефаломиелитінің вирусы (LIV)*;
Рифт алқабының безгегі кешені*;

кене энцефалиті вирусы (ТBEV)*;
қойдың көктіл вирусы (BTV)*;
везикулярлы стоматит вирусы (VSV)*;
поксвирустар: парапоксвирус (Orf)*, қой шешегінің вирусы*, сиыр шешегінің вирусы*;
3 типті паратұмау вирусы (PIV-3)*;
Борна ауруының вирусы*;
реовирус 1-3;
респираторлық синцитиальды вирусы;
ротавирус;
Акабане вирусы;
2 типті қой герпес вирусы;
1, 2, 4 типті сиыр герпесі вирусы;
шекара ауруы вирусы (BDV);
қой (сиыр) папилломавирусы (OPV (PV-де));
сиырлардың вирустық диарея вирусы (BVDV);
ретровирустар: ешкі артрит-энцефалиті вирусы(CAEV), Маді - Висна вирусы (MVV);
эпизоотиялық өкпе аденоматозы вирусы (PAV);
сиыр лейкозының вирусы (BLV);
эпизоотиялық геморрагиялық ауру вирусы;
күйсейтін ұсақ жануарлардың оба вирусы (Morbillivirus);
аденовирустар;
қойдың Найроби ауруы вирусы;
Росс өзенінің вирусы.

* Адамдар үшін патогенді деп қаралатын вирустар.

22-тарау .Плазма пулдарында В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенін анықтауға арналған иммуноанализ валидациясы

1. Жалпы ережелер

1. Осы тарау плазмадан алынған дәрілік препараттардың тіркеу деректеріне сараптама жүргізу кезінде плазма пулдарында В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенін анықтаудың талдау әдістемелерінің валидациясы кезінде ықтимал қателерді жою мақсатында әзірленген. Тіркеу куәліктерін ұстаушылар мен плазманың негізгі дерекнамасын ұстаушылар осы тарауға сәйкес өздерінің плазма пулын тестілеу әдістерінің валидациясын қайта қарауға тиіс. Егер осы тарауда сипатталған валидацияның негізгі аспектілері бұрын мүше мемлекеттің уәкілетті органының

мақұлдауын алған, өндіруші орындаған валидацияға сәйкес келсе, одан әрі иммуноанализдің валидациясы талап етілмейді. Олай болмаған жағдайда плазма пулының сапасын бағалау әдістемесі осы тарауға сәйкес валидациялануы тиіс, бұл туралы плазма туралы құжаттама жаңартылған кезде хабарлануы тиіс.

2. В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенін анықтауға арналған иммуноанализ фракциялауға арналған плазмада (плазма пулында) В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенінің болуына арналған сапалы тесттерге жатады.

3. Пайдаланылған тест шекті мазмұнға арналған тест болуы тиіс. Талдау әдістемелерінің валидациясы жөніндегі нұсқауға сәйкес анықтау ерекшелігі мен шегі шекті мазмұнға талдау әдістемесінің валидациясы кезінде неғұрлым маңызды болып табылады. Алайда, жеке тәртіппен қаралатын және талдау әдістемесінің орнықтылығын (тұрақтылығын) бағалау кезінде расталатын ерекшеліктер бар.

4. Плазма пулын тестілеу үшін сезімталдық пен ерекшелікке сәйкес келетін В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенін анықтау тестін қолдану қажет.

5. Осы Қағидалардың 6 және 19-тарауларына сәйкес валидация бойынша есепте сынақтың сезімталдығын көрсету қажет.

6. Тестілеу немесе плазманы пұлдауды жүргізу кезінде қателерді болдырмау үшін тесттің плазма пулының мөлшеріне сезімталдығын анықтау қажет.

7. Иммуноанализдің валидациялық зерттеулерін жүргізу кезінде халықаралық стандартты үлгілер бойынша калибрленген стандартты үлгілерді пайдаланған дұрыс. Алайда реагенттердің басқа коммерциялық жинақтарын пайдалануға жол беріледі.

8. Өндірістік практика қағидаларына және MEMCT ISO/IEC 17025-2019 мемлекетаралық стандартына сәйкес сыни реагенттер (реагенттер жиынтығы, қосымша бақылау үлгілері) плазма пулын өндіруші тарапынан бақылауға алынуы тиіс.

9. Иммуноанализ валидациясы кезінде кем дегенде мынадай валидациялық сипаттамаларды анықтау қажет:

ерекшелік - басқа мүмкін компоненттердің қатысуымен В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенін біржақты анықтау мүмкіндігі;

талдау әдістемесін анықтау шегі - сынамадағы анықтауға болатын, бірақ нақты мән ретінде міндетті түрде анықталмайтын аналиттің ең аз мөлшері. Плазма пулын В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигеніне тестілеу жүргізу кезінде шекті мән пайдаланылған халықаралық стандартқа сілтеме жасай отырып, МЕ/мл-де көрсетіледі;

талдау әдістемесінің орнықтылығы (тұрақтылығы) – әдістеменің осы әдістемені қалыпты орындау кезінде оның сенімділігін айғақтайтын әдіс параметрлерінің шағын, әдейі өзгерістеріне сезімтал болып қалу қабілетінің шамасы.

10. Жеке донацияларда В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенін анықтауға арналған реагенттер жиынтығы Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 12 ақпандағы № 27 шешімімен бекітілген Медициналық бұйымдардың қауіпсіздігі мен тиімділігінің ортақ талаптарына, оларды таңбалауға

және олардың пайдалану құжаттамасына қойылатын талаптарға сәйкес келуі және Одақ нарығындағы медициналық бұйымдар айналысының арнайы белгісімен таңбалануы (бұдан әрі тиісінше-Медициналық бұйымдардың қауіпсіздігі мен тиімділігінің жалпы талаптары, арнайы белгімен таңбалау) тиіс. Көрсетілген реагенттер жиынтығы жеке донацияларды сынау үшін валидацияланған болып саналады. Фракциялау үшін плазма пулдарын сынауға арналған осындай жиынтықтарды пайдалану оларды қолданудың болжамды саласын өзгерту болып табылады және реагенттер жиынтығын өндіруші валидациялаған болып саналмайды. Осыған байланысты плазманы тестілеу үшін таңдалған жиынтықтарды пайдалану мүмкіндігі тиісті валидациямен расталуы тиіс. Егер плазма пулын тестілеу үшін арнайы белгімен таңбаланбаған реагенттер жиынтығы пайдаланылса, плазма пулын сынау үшін реагенттер жиынтығын пайдалану валидациясына қосымша олардың арнайы белгімен таңбаланған жеке донацияларды сынау үшін жиынтықтар сапасына баламалылығы не олар болмаған жағдайда – мүше мемлекеттердің заңнамасына сәйкес тіркелген реагенттер жиынтығымен дәлелденуі тиіс.

11. Медициналық бұйымдардың қауіпсіздігі мен тиімділігінің жалпы талаптары, сондай-ақ оларды арнайы белгімен таңбалауға және оларға арналған пайдалану құжаттамасына қойылатын талаптар реагенттер жиынтығының диагностикалық және талдау сезімталдығына қойылатын ең төменгі талаптарды айқындайды және қан плазмасы үлгілерінің кең спектрінде ерекшелігін растауды талап етеді. Алайда, валидацияға бұл тәсіл плазма пулын тестілеу мақсаттары үшін міндетті болып табылмайды, өйткені қате жауап беруі мүмкін донорлардың қан плазмасының үлгілері (мысалы, аутоиммундық аурулары немесе айқаспалы реакция беретін аурулары бар донорлар) әдетте донорларды іріктеу қағидаларында алып тасталады. Бұдан басқа, плазма пулында ерекше емес интерференция факторлары араластырылады.

12. Плазма пулын серологиялық тестілеу барлық контаминацияланған жеке донацияларды анықтай алмайды және жалған теріс жеке донацияларды пайдалану мүмкіндігін жоққа шығармайды. Мысалы, В гепатитінің жасырын немесе симптомсыз инфекциясы бар донорларда антигеннің төмен құрамы анықталады, оны плазманың өндірістік пулында араластырғаннан кейін анықтау мүмкін емес. Бұдан басқа, плазманың жалпы пулдарында HBsAg/Anti-HBS кешендерінің пайда болуына әкелетін В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигеніне (негізінен вакцинацияланған адамдарға) антиденелер болуы мүмкін, бұл В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенін анықтау шегіне әсер етуі мүмкін. Осылайша, плазмалық бассейнді серологиялық тестілеу вирустық қауіпсіздікті қамтамасыз ету үшін тестілеу ретінде емес, Өндірістік практика қағидаларының бұзылуын анықтау әдісі ретінде қарастырылуы тиіс.

13. Осы тарауда В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенімен плазма пулының контаминациясын бағалау мақсатында иммуноанализ үшін реагенттердің

коммерциялық жиынтығын (сапалық тест) таңдау және валидациялау тәсілдері сипатталады.

2. Реагенттер жиынтығын таңдау

14. Иммуноанализ үшін пайдаланылатын реагенттердің коммерциялық жиынтықтарын өндіруші жеке донацияларды тестілеу үшін ғана валидациялайды. Плазма пулын тестілеуге арналған реагенттер жиынтығын таңдау үлкен араластыру кезінде қажетті сезімталдықты қамтамасыз ету үшін реагенттер жиынтығының жоғары аналитикалық сезімталдығына негізделуі тиіс.

15. Көптеген жағдайларда реагенттер жиынтығын қолдану жөніндегі өндірушінің нұсқаулары плазма пулдарын сынау үшін жарамды. Өндірушінің қолдану жөніндегі нұсқаулығындағы кез келген өзгеріс плазма пулын тестілеуге арналған реагенттер жиынтығының валидациясына енгізілуі тиіс.

16. Реагенттердің нақты жиынтығын өндірушіні бағалау критерийлері осы тараудың 3.1-кіші бөлімінде көрсетілгендей плазма пулына жататын валидация деректеріне және осы тараудың 4-бөліміне сәйкес плазма пулының үлгілеріне сәйкес плазма пулын сынауға бейімделуі мүмкін.

3. Валидация

3.1. Плазма пулының үлгілері үшін сыни оптикалық тығыздықтың (ОТсн (кесу шегі)) ерекшелігі және айқындалуы

17. Коммерциялық жиынтықтар үшін сыни оптикалық тығыздық мәнін (бұдан әрі - ОТсн (кесу шегі)) өндіруші жеке донацияларды тестілеу нәтижелері негізінде зерттеудің оң және теріс нәтижелерінің аражігін ажырату үшін белгілейді және сезімталдық пен ерекшелік арасындағы арақатынас тұрғысынан ымыралы болып табылады. Реагенттер жиынтығының көптеген өндірушілері "сұр аймақты кесу шегін" де анықтайды, ол фоннан жоғары жауап беретін үлгілерді анықтайды, бірақ реагенттер жиынтығының ОТсн (кесу шегі) төмен болды. Оң нәтиже сияқты үлгілерді тексеруді қайталау керек.

18. Плазма пулын сынау тәжірибесінің негізінде плазма пулының үлгілері үшін ОТсн-нің (кесу шегінің) аз мәнін пайдалануды фракциялау үшін қан плазмасын алу кезінде оларды араластыру есебінен көрінетін жеке донациялардың ерекше емес факторларының ықтимал әсерін есепке алу ретінде қарастырған жөн. ОТсн-нің (кесу шегі) аз мәнін пайдалану анализдердің талдауға сезімталдығын арттырады және плазма пулындағы бірлі-жарым оң үлгілерді анықтауға ықпал ететін болады. Реагенттер жиынтығын өндіруші көрсететін "сұр аймақты" пайдалануға жол беріледі. Баламалы түрде, ОТсн (кесу шегі) шегі теріс плазма пулдары сигналдарының таралуы ескеріле отырып белгіленуі мүмкін, мысалы, теріс пул үлгілері сигналының кесу шегіне

қатынасының орташа шамасы ретінде (орташа ОТсн (кесу шегі) + 3 Стандартты ауытқу ретінде айқындалады) және әдетте жеке донацияларды бағалау кезінде ОТсн (кесу шегі) пайызы ретінде көрсетіледі. Пулды кесу шегі жеке донациялардың ОТсн (кесу шегі) аспауға тиіс.

19. Практикалық тұрғыдан алғанда, бұл егер сұр аймақ пульсирленген үлгілер үшін ОТсн (кесу шегі) ретінде пайдаланылса, плазма пулындағы В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенін анықтау үшін сұр аймақтың бірдей мәні қолданылуы керек дегенді білдіреді. Бастапқы және қайта тестілеу кезінде (растау стратегиясы осы тараудың 4.5-бөлімінде сипатталған).

3.2. Талдау әдістемесінің орнықтылығы (тұрақтылығы)

20. Талдау әдістемесінің орнықтылығы (тұрақтылығы) бағалануы тиіс, өйткені биологиялық немесе биохимиялық реагенттерді пайдаланатын барлық әдістер сериядан жиынтықтар сериясына пайдаланылатын реагенттердің елеулі ауытқушылығымен сипатталады және оларға қоршаған орта жағдайлары әсер етеді. Плазма пулдарының үлгілерімен жұмыс істеуге және сынақ жүргізілгенге дейін оларды сақтауға ерекше назар аударылуға тиіс.

3.3. Серияшілік және серияралық вариабельділік (қайталанғыштық және аралық прецизиондық)

21. Сапалы иммунологиялық анализдер белгілі бір кезеңде ОТсн-мен (кесу шегі) салыстырылатын сандық сигнал жасайды. Плазма пулына түскен жалған теріс үлгілер плазма донацияларын пулға біріктірген кезде қатты араластырудың салдарынан төмен талдамалық сигналдар беруі мүмкін. Сериялар арасындағы реагенттер жиынтығының (бақылау үлгілерін қоса алғанда) вариабельділігі нәтижелерге елеулі әсер етуі мүмкін және Өндірістік практика қағидаларының I бөлімінің 6.21 және 6.22-кіші бөлімдерінде және МЕМСТ ISO/IEC 17025-2019 мемлекетаралық стандартында көзделгендей бақылануы тиіс.

22. Реагенттердің нақты жиынтығын қолдану кезіндегі орнықтылық (тұрақтылық) плазма пулының репрезентативті немесе стандартты теріс үлгілерінің панелі (мысалы, өндіруші және мүше мемлекеттің уәкілетті органы (сараптама ұйымы) теріс нәтижелер алған, құрамында В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигені төмен тәуелсіз оң үлгідегі (мысалы, әлсіз оң бақылау) және халықаралық бірліктерде (ХБ) калибрленген стандартты үлгідегі сұйылту сериясының типтік плазма пулының көмегімен жаңадан дайындалған пулдардың үлгілері) пайдаланыла отырып расталуға тиіс.

23. Зерттеуде мыналар бағалануы тиіс:

6 тәуелсіз тестілеудегі аралық прецизиондық (серияралық вариабельділік) (қоршаған орта жағдайларының өзгеруін, әртүрлі жабдықты қоса алғанда және

қолданылатын болса, реагенттер жиынтығының бір сериясынан артық пайдалану (бар болса));

бір талдау циклі үшін әлсіз оң бақылаудың (В гепатиті вирусының (HBsAg) беттік антигенінің төмен құрамымен) кемінде 6 анықтамасының қайталануы (серияішілік вариабельділігі). Тұқымдастарішілік вариабельділік пайызда вариация коэффициенті (CV) ретінде (немесе нақты пайдаланылатын жиынтықтың (S/CO) ОТсн (кесу шегі) стандартты ауытқуына (S) әлсіз оң үлгі сигналының қатынасы ретінде) көрсетілуі мүмкін.

3.4. Үлгілерді дайындаудың (сынама дайындаудың) әсері

24. В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигені плазманың кез келген пулында (негізінен вакцинацияланған донорлардан) болатын оған антиденелері бар кешеннің пайда болуына байланысты анықталмауы (жасырылмауы) мүмкін. Кешеннің түзілуі В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигеніне антиденелердің уақытына, температурасына және концентрациясына байланысты. Фракциялау температурасы кезінде біріктірілген плазмада иммундық кешендердің қалыптасуы баяу процесс болып табылады (шамамен 3-4 күнде сигнал жоғалуының 50%-ы орын алады), сондықтан жалған теріс нәтижелерді болдырмау үшін сынамаларды алу сәтінен бастап оларды мұздату сәтіне дейінгі, сондай-ақ еріту сәтінен бастап сынақ басталғанға дейінгі уақытты барынша азайту керек. Дәл сол себепті қайта сынау (растау) үшін тікелей анализ жүргізер алдында ерітілген үлгілерді пайдалану керек.

3.5. Талдау әдістемесін анықтау шегі

25. Плазма пулының ОТсн (кесілу шегі) мәндерін пайдалана отырып, талдау әдістемесін табу шегін айқындау халықаралық бірліктерде калибрленген және В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигеніне антиденесі жоқ плазма пулымен араластырылған стандартты үлгіні (мысалы, жеке донациялар немесе 10 жеке донациядан тұратын пул) пайдалана отырып жүргізілуге тиіс. Мұндай тәсіл талдау әдістемесіне арналған жалпы ерекшеліктерде белгіленген ең төмен талаптардан едәуір төмен анықтау шегін қамтамасыз етуге мүмкіндік береді.

26. В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигеніне антиденелері бар матрицаның әсері оң үлгіні титрлеу нәтижелерін салыстыру кезінде В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигеніне антиденелері бар және жоқ матрицаны араластыру үшін пайдалана отырып бағалануы мүмкін. Мүмкіндігінше плазманың типтік пулын алу үшін донацияларды араластыру сәтінен бастап плазма пулының сынамаларын алу сәтіне дейінгі уақыт аралығы үшін, сондай-ақ антиденелер

концентрациясының В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигеніне әсеріне, температура мен араластыру рәсіміне қатысты ең нашар сценарий шарттарын модельдеу қажет.

4. Қан плазмасы пулдарының сапасын қамтамасыз ету

4.1. Плазма пулдарын тестілеудің стандартты операциялық рәсімдері

27. Тестілеу рәсімдері кем дегенде мынадай операцияларды қамтитын стандартты операциялық рәсімде (COP) егжей-тегжейлі баяндалуы тиіс:

үлгілерді сақтау және іріктеу шарттары;

үлгілерді дайындау (мысалы, "мұздату/еріту" циклі, араластыру, сұйылту);

пайдаланылатын жабдық пен реагенттер жиынтығының сипаттамасы;

инкубация шарттары (реагенттер жиынтығын өндірушінің ерекшелігі немесе қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес уақыт және температура бойынша рұқсат етілген шектерді қоса алғанда);

толық есептеу формуласы және нәтижелерді түсіндіру;

жеке талдау үшін нәтижелердің валидтілік (қолайлылық) критерийлері;

қайта тестілеуді өткізу шарттары;

растайтын рәсімдерге сілтеме (егер қолданылса).

4.2. Реагенттер жиынтығының бақылау үлгілері

28. Әрбір анализге қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес реагенттер жиынтығы жұмысының дұрыстығын қамтамасыз ету және растау үшін қанның дәрілік препаратын өндірушінің бақылау үлгілерін енгізу қажет. Сынақ шарттары өзгерген жағдайда нәтижелердің валидтілік критерийлері дәл анықталуы және құжатталуы тиіс.

4.3. Реагенттер жиынтығын тәуелсіз (зертханаішілік) бақылау

29. Көптеген коммерциялық реагенттер жиынтығындағы оң бақылау аналиттің жоғары концентрациясымен сипатталады, бұл контаминацияланған үлгілерде антигеннің төмен концентрациясы кезінде қорытынды жасауға мүмкіндік бермейді. Бұдан басқа, барлық биологиялық реагенттер сияқты, осы бақылау үлгілерінің белсенділігі сериялар арасында өзгереді. Осыған байланысты нәтижелерді мониторингілеу үшін әрбір тестілеуге В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенінің (талдау ауқымына сәйкес келетін, мысалы, бірлі-жарым донацияның ОТсн (кесу шегі) 2-3 есе асатын) құрамы төмен тәуелсіз оң бақылауды енгізу керек.

30. Бұдан басқа, реагенттер жиынтығының әрбір сериясы тиісті халықаралық стандартты үлгілерге қатысты қадағалап отыру белгіленген стандартты панельдер мен стандартты үлгілерді (халықаралық стандартты үлгілерді пайдалана отырып аттестатталған стандартты үлгілер) пайдалана отырып, сезімталдық пен ерекшелікке

қатысты сапа көрсеткіштерінің сәйкестігін кіріс бақылау рәсімінен өтуі тиіс. Халықаралық стандарттық үлгілер болмаған жағдайда фармакопепялық стандарттық үлгілерді, ал олар болмаған кезде – белгіленген тәртіппен аттестатталған кәсіпорынның стандарттық үлгілерін пайдалануға жол беріледі.

4.4. Иммуноанализ валидациясы рәсімін орындайтын зертхананың біліктілігін тексеру (растау)

31. Зертхананың сапаны сыртқы бақылау бағдарламаларына (зертханааралық салыстыру сынақтарына) тұрақты қатысуы жиынтықтардың талдамалық сезімталдығын бағалау үшін реакциялық қабілеті төмен үлгілерді тестілеуді қамтитын зертхананың кәсіби құзыреттілігін растау мақсатында міндетті болып табылады.

4.5. Нәтижелерді растау стратегиясы

32. Плазма өндірушіде бастапқы оң нәтижелерді растаудың валидацияланған стратегиясы болуы қажет. Егер бастапқы белсенді үлгідегі аликвота екі қайтара қайталап сынау кезінде теріс нәтиже берсе, плазма пулын В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенінің құрамы бойынша теріс деп санауға болады. Егер бастапқы тестілеу кезінде антиденелерден ерекшеленетін антиденелері бар валидацияланған серологиялық әдісті қайта сынау үшін пайдалану кезінде керісінше дәлелденбесе, үлгіні оң деп есептеген жөн (баламалы сынау, бейтараптандырушы агенттің қатысуымен бейтараптандыру).

33. Бейтараптандыру тестінде В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенінің болуын растау үшін әрқашан бастапқы реактивті (оң) үлгілерді пайдалану қажет. Бейтараптандыру тесті антиденелерді бейтараптандыру әсерінің бейтараптандырылған үлгімен салыстырғанда (В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигеніне қосымша антиденелер қосу арқылы инкубацияланған) пулда (өзін-өзі бейтараптандыру) бар екенін ескере отырып, плазма пулының үлгілері үшін валидациялануы тиіс.

34. В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигені қан плазмасындағы нуклеин қышқылының төмен немесе анықталмаған донорларында болуы мүмкін, сондықтан нуклеин қышқылын амплификациялау техникасын (NAT) растау сынағы ретінде қарастыруға болмайды, себебі полимеразды тізбекті реакцияның теріс нәтижесі серологиялық зерттеу нәтижесінде алынған оң нәтижені жоққа шығара алмайды. Екінші жағынан, полимеразды тізбекті реакцияның оң нәтижелері контаминацияны серологиялық анықтауды растауы мүмкін.

23-тарау. Плазма пулдарында адамның иммун тапшылығы вирусына антиденелерді (АИТВ-1 және АИТВ-2 антиденелері) анықтауға арналған иммуноанализ валидациясы

1. Жалпы ережелер

1. Осы тарау қан препараттарының тіркеу дерекнамасына сараптама жүргізу кезінде плазма пулдарында АИТВ-1 және АИТВ-2 антиденелерін анықтаудың талдау әдістемелерінің валидациясы кезінде ықтимал қателерді жою мақсатында әзірленген. Тіркеу куәліктерін ұстаушылар мен плазманың негізгі дерекнамасын ұстаушылар осы тарауға сәйкес өздерінің плазма пулын тестілеу әдістерінің валидациясын қайта қарауға тиіс. Егер осы тарауда сипатталған валидацияның негізгі аспектілері уәкілетті органдардың бұрын бағасын алған өндіруші орындаған валидацияға сәйкес келсе, одан әрі иммуноанализдің валидациясы талап етілмейді. Олай болмаған жағдайда плазма пулының сапасын бағалау әдістемесі осы тарауға сәйкес валидациялануы тиіс, бұл туралы плазма туралы құжаттама жаңартылған кезде хабарлануы тиіс.

2. АИТВ-1 және АИТВ-2 антиденелерін анықтауға арналған иммуноанализ әдістері фракциялауға арналған плазма пулында АИТВ-1 және АИТВ-2 антиденелерінің болуына сапалы тест болып табылады. Валидацияға қойылатын жалпы талаптар талдау әдістемелерінің валидациясы жөніндегі нұсқаулықта және Одақтың Фармакопоясында, ал онда болмаған кезде – мүше мемлекеттердің фармакопояларында жазылған.

3. Пайдаланылған тест шекті мазмұнға арналған тест болуы тиіс. Талдау әдістемелерінің валидациясы жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес анықтау ерекшелігі мен шегі шекті мазмұнға талдау әдістемесінің валидациясы кезінде неғұрлым маңызды болып табылады. Алайда, жеке тәртіппен қаралатын және талдау әдістемесінің орнықтылығын (тұрақтылығын) бағалау кезінде расталатын ерекшеліктер бар.

4. Плазма пулын тестілеу үшін сезімталдық пен ерекшелікке сәйкес келетін АИТВ-1 және АИТВ-2 антиденелеріне тест қолдану талап етіледі.

5. Осы Қағидалардың 6 және 19-тарауларына сәйкес сынақтың сезімталдығын көрсету қажет.

6. Плазманы тестілеу немесе пулдау кезінде қателердің алдын алу мақсатында плазма пулының мөлшеріне қатысты тестінің сезімталдығын анықтау қажет.

7. Халықаралық стандартты (референс) материалдарды пайдалану қажет. Реагенттердің коммерциялық жиынтығын пайдалануға жол беріледі.

8. Өндірістік практика қағидаларына және МЕМСТ ISO/IEC 17025-2019 мемлекетаралық стандартына сәйкес сыни реагенттер (реагенттер жиынтығы) плазма пулын өндіруші тарапынан бақылануы тиіс.

9. Иммуноанализ валидациясы кезінде кем дегенде мынадай валидациялық сипаттамаларды анықтау қажет:

ерекшелік – басқа компоненттер болған кезде АИТВ-1 және АИТВ-2 антиденелерін біржақты анықтау мүмкіндігі;

талдау әдістемесін анықтау шегі – Табылуы мүмкін, бірақ міндетті түрде нақты мән ретінде анықталмайтын үлгідегі аналиттің ең аз мөлшері.

Плазма пулын АИТВ-1 және АИТВ-2 антиденелеріне тестілеу жүргізу кезінде анықтау шегі жақсы сипатталған оң үлгінің түпкілікті араласуы ретінде көрсетіледі;

талдау әдістемесінің орнықтылығы (тұрақтылығы), бұл оның әдіс параметрлерінің шағын, әдейі өзгерістеріне сезімтал болып қалу қабілетінің шамасы болып табылады және осы әдістемені қалыпты орындау кезінде оның сенімділігін растайды.

10. Жеке дотацияларда АИТВ-1 және АИТВ-2 антиденелерін анықтауға арналған реагенттер жиынтығы Медициналық бұйымдардың қауіпсіздігі мен тиімділігінің жалпы талаптарына сәйкес келуі және арнайы белгімен таңбалануы тиіс. Көрсетілген реагенттер жиынтығы жеке дотацияларды тестілеу үшін валидацияланған. Плазма пулдарын тестілеуді өткізу үшін осындай жиынтықтарды пайдалану оларды қолданудың болжамды саласын өзгерту болып табылады және реагенттер жиынтығын өндіруші валидациялаған болып саналмайды. Осыған байланысты қан плазмасын тестілеу үшін таңдалған жиынтықтарды пайдалану мүмкіндігі тиісті валидациямен расталуы тиіс. Егер плазма пулын тестілеу үшін арнайы белгімен таңбаланбаған реагенттер жиынтығы пайдаланылса, плазма пулын сынау үшін реагенттер жиынтығын пайдалану валидациясына қосымша олардың арнайы белгімен таңбаланған жеке дотацияларды тестілеуге арналған жиынтықтар сапасына баламалылығы не олар болмаған кезде – мүше мемлекеттердің заңнамасына сәйкес тіркелген реагенттер жиынтығымен дәлелденуі тиіс.

11. Медициналық бұйымдардың қауіпсіздігі мен тиімділігінің жалпы талаптары, сондай-ақ оларды арнайы белгімен таңбалауға және оларға арналған пайдалану құжаттамасына қойылатын талаптар реагенттер жиынтығының сезімталдығына қойылатын ең төменгі талаптарды айқындайды және ерекшелігі пациенттердің қан плазмасы үлгілерінің кең спектрінде расталуын талап етеді. Алайда, валидацияға бұл тәсіл плазма пулын тестілеу мақсаттары үшін міндетті болып табылмайды, өйткені қате жауап беруі мүмкін донорлар плазмасының үлгілері (мысалы, аутоиммундық аурулары немесе айқаспалы реакция беретін инфекциялық аурулары бар донорлар) әдетте донорларды іріктеу қағидаларында алып тасталады. Бұдан басқа, ерекше емес интерференцияланатын факторлар плазма пулында араластырылады.

12. Плазма пулын серологиялық зерттеу жеке скрининг шеңберінде анықталмаған жеке серопозитивті дотациялармен барлық контаминацияларды анықтай алмайды. АИТВ-1 және АИТВ-2 антиденелері белгілі бір талдау болып табылмайды, оларды жоғары генетикалық вариабельділігі бар вирусқа жеке гуморальдық иммундық жауаптың жиынтық реактивтілігі ретінде сипаттауға болады. Атап айтқанда, инфекцияның алғашқы кезеңдерінде алынатын үлгілерде төмен сұйылту кинетикасы бар төмен аффинді антиденелер болады. Осылайша, плазма пулын серологиялық зерттеу вирустық қауіпсіздікті қамтамасыз ету үшін тестілеу ретінде емес, Өндірістік практика қағидаларының бұзылуын анықтау әдісі ретінде қарастырылуы керек.

13. Осы тарауда плазма пулының АИТВ-1 және АИТВ-2 антиденелеріне контаминациясын бағалау мақсатында иммуноанализ (сапалық тест) үшін реагенттердің коммерциялық жиынтығын таңдау және валидациялау тәсілдері сипатталады.

2. Реагенттер жиынтығын таңдау

14. Талдау үшін пайдаланылатын реагенттердің коммерциялық жиынтықтарын өндіруші жеке донацияларды тестілеу үшін ғана валидациялайды. Плазма пулын сынау үшін реагенттер жиынтығын таңдау үлкен араластыру кезінде қажетті сезімталдықты қамтамасыз ету үшін реагенттер жиынтығының жоғары талдамалық сезімталдығына негізделуі тиіс. Алдын-ала іріктеу критерийі ретінде жақсы сипатталған үлгінің салыстырмалы асыл тұқымды титрлерін салыстыру қажет (мысалы, коммерциялық жұмыс стандарты).

15. Көп жағдайда реагенттер жиынтығын қолдану туралы өндірушінің нұсқаулары плазма пулдарын сынау үшін жарамды.

16. Реагенттер жиынтығын қолдану жөніндегі нұсқаулықтағы кез келген өзгеріс плазма пулын сынауға арналған реагенттер жиынтығының валидациясына енгізілуі тиіс.

17. Реагенттердің нақты жиынтығын өндірушінің бағалау критерийлері плазма пулының үлгілеріне арналған осы тараудың 3.1-кіші бөлімінде және осы тараудың 4-бөлімінде көрсетілгендей плазма пулына жататын валидация деректеріне сәйкес плазма пулын сынауға бейімделуі мүмкін.

3. Валидация

3.1. Плазма пулының үлгілері үшін сыни оптикалық тығыздықтың (ОТсн (кесу шегі)) ерекшелігі және айқындалуы

18. Коммерциялық жиынтықтар үшін сыни оптикалық тығыздық (бұдан әрі - ОТсн (кесу шегі)) мәнін өндіруші жеке донацияларды сынау нәтижелері негізінде зерттеудің оң және теріс нәтижелерін бөлу үшін белгілейді және сезімталдық пен ерекшелік арасындағы арақатынас тұрғысынан ымыралы болып табылады. Реагенттер жиынтығының көптеген өндірушілері "сұр аймақты кесу шегін" анықтайды, ол фоннан жоғары жауап беретін үлгілерді анықтайды, бірақ реагенттер жиынтығының ОТсн (кесу шегі) төмен. Оң нәтиже сияқты үлгілерді тексеруді қайталау керек.

19. Плазма пулын сынау тәжірибесінің негізінде плазма пулының үлгілері үшін ОТкр-нің (кесу шегінің) аз мәнін пайдалануды фракциялау үшін қан плазмасын алу кезінде оларды араластыру есебінен көрінетін жеке донациялардың ерекше емес факторларының ықтимал әсерін есепке алу ретінде қарастырған жөн. ОТсн-нің аз мәнін (кесу шегі) пайдалану анализдердің талдауға сезімталдығын арттырады және плазма

пулындағы бірлі-жарым оң үлгілерді анықтауға ықпал ететін болады. Реагенттер жиынтығын өндіруші көрсететін "сұр аймақты" пайдалануға жол беріледі. Баламалы түрде, ОТсн (кесу шегі) шегі теріс плазма пулдары сигналдарының таралуы ескеріле отырып белгіленуі мүмкін, мысалы, теріс пул үлгілері сигналының кесу шегіне қатынасының орташа шамасы ретінде (орташа ОТсн (кесу шегі) + 3 Стандартты ауытқу ретінде айқындалады) және әдетте жеке донацияларды бағалау кезінде ОТсн (кесу шегі) пайызы ретінде көрсетіледі. Пулды кесу шегі жеке донациялардың ОТсн (кесу шегі) аспауға тиіс.

20. Практикалық тұрғыдан алғанда, бұл егер сұр аймақ пульсирленген үлгілер үшін ОТсн (кесу шегі) ретінде пайдаланылса, плазма пулындағы В гепатиті вирусының (HBsAg) беткі антигенін анықтау үшін сұр аймақтың бірдей мәні қолданылуы керек дегенді білдіреді. Бастапқы және қайта тестілеу кезінде (растау стратегиясы осы тараудың 4.5-бөлімінде сипатталған)

3.2. Талдау әдістемесінің орнықтылығы (тұрақтылығы)

21. Талдау әдістемесінің орнықтылығы (тұрақтылығы) расталуы тиіс, өйткені биологиялық немесе биохимиялық реагенттерді пайдаланатын барлық әдістер сериядан жиынтықтар сериясына пайдаланылатын реагенттердің елеулі ауытқушылығымен сипатталады және оларға қоршаған орта жағдайлары әсер етеді.

2.3. Серияшілік және серияаралық вариабельділік (қайталанғыштық және аралық прецизиондық)

22. Сапалы иммунологиялық анализдер белгілі бір кезеңде белгіленген ОТсн-мен (кесу шегі) салыстырылатын сандық сигнал жасайды. Плазма пулын алу кезінде оң үлгілер плазма донацияларын пулға біріктірген кезде қатты араластырудың салдарынан төмен талдамалық сигналдар беруі мүмкін. Сериялар арасындағы реагенттер жиынтығының (бақылау үлгілерін қоса алғанда) вариабельділігі нәтижелерге елеулі әсер етуі мүмкін және Өндірістік практика қағидаларының I бөлімінің 6.21 және 6.22-кіші бөлімдерінде және МЕМСТ ISO/IEC 17025-2019 мемлекетаралық стандартында көзделгендей бақылануы тиіс.

23. Реагенттердің нақты жиынтығын қолдану кезіндегі орнықтылық (тұрақтылық) плазма пулының репрезентативті (стандартты) теріс үлгілерінің панелі (мысалы, өндіруші және мүше мемлекеттің уәкілетті органы (сараптама ұйымы) теріс нәтижелер алған, құрамында АИТВ-1 және АИТВ-2 антигені төмен тәуелсіз оң үлгідегі (мысалы, осы тараудың 30-тармағында сипатталған әлсіз оң бақылау) және плазма үлгілері) пайдаланыла отырып расталуға тиіс.

24. Зерттеуде мыналар бағалануы тиіс:

6 тәуелсіз тестілеудегі аралық прецизиондық (серияаралық вариабельділік) (қоршаған орта жағдайларының өзгеруін, әртүрлі жабдықты қоса алғанда және

қолданылатын болса, реагенттер жиынтығының бір сериясынан артық пайдалану (бар болса));

бір талдау циклі үшін әлсіз оң бақылаудың (АИТВ-1 және АИТВ-2 антигенінің төмен құрамымен) кемінде 6 анықтамасының қайталануы (серияішілік вариабельділігі). Тұқымдастарішілік вариабельділік пайызда вариация коэффициенті (CV) ретінде (немесе нақты пайдаланылатын жиынтықтың (S/CO) ОТСн (кесу шегі) стандартты ауытқуына (S) әлсіз оң үлгі сигналының қатынасы ретінде) көрсетілуі мүмкін.

3.4. Анықтау шегі

25. АИТВ-1 және АИТВ-2 антиденелерінің халықаралық стандартты үлгісі болмағандықтан және бұл антиденелер белгілі бір анализ (зат) болмағандықтан, анықтау шегін (сезімталдық шегінде араластыру) плазма өндіруші қан плазмасы алынған тиісті өңірдегі эпидемиологиялық жағдайды ескере отырып, әртүрлі субтиптер мен антиденелер топтарын көрсететін оң үлгілер панелінің көмегімен белгілеуі тиіс. Қалыпты донорлық скрининг жүргізу барысында алынған оң расталған үлгілер, егер панелдегі үлгілер негізгі генотиптерді білдіретін болса, одан әрі сипатталмастан репрезентативтік үлгілер ретінде қаралуы мүмкін.

26. Анықтау шегі бойынша деректердің салыстырмалылығын жеңілдету үшін АИТВ-1 және АИТВ-2-ге антиденелердің тәуелсіз референс материалы қолжетімді болған бойда панельге қосылуы тиіс.

27. Панель АИТВ-1 және АИТВ-2 антиденелері бойынша теріс плазма пулдарында оң үлгілердің сериялық араластырылуын білдіреді. Плазманың типтік пулындағы донациялардың ең аз және ең көп ықтимал саны ең жақсы және ең нашар сценарийлердің шарттарын модельдеу үшін араластыру серияларын дайындау кезінде ескерілуі тиіс. Нәтижелер түпкілікті өсіру титрі ретінде көрсетіледі.

4. Плазма пулдарының сапасын қамтамасыз ету

4.1. Плазма пулдарын сынаудың стандартты операциялық рәсімдері

28. Сынау рәсімдері кем дегенде мынадай операцияларды қамтитын стандартты операциялық рәсімде (SOP) егжей-тегжейлі баяндалуы тиіс:

үлгілерді сақтау және іріктеу шарттары;

үлгілерді дайындау (мысалы, "мұздату/еріту" циклі, араластыру, сұйылту);

пайдаланылатын жабдық пен реагенттер жиынтығының сипаттамасы;

инкубация шарттары (реагенттер жиынтығын өндірушінің ерекшелігі немесе қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес уақыт және температура бойынша рұқсат етілген шектерді қоса алғанда);

толық есептеу формуласы және нәтижелерді түсіндіру;

жеке талдау үшін нәтижелердің валидтілік (қолайлылық) критерийлері;

қайта тестілеуді өткізу шарттары;
растайтын рәсімдерге сілтеме (егер қолданылса).

4.2. Реагенттер жиынтығының бақылау үлгілері

29. Әрбір анализ реагенттерді қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес олардың жиынтығының дұрыс жұмыс істеуін қамтамасыз ету және растау үшін қан препаратын өндірушінің бақылау үлгілерін міндетті түрде енгізу қажет. Сынақ шарттары өзгерген жағдайда нәтижелердің валидтілік критерийлері дәл анықталуы және құжатталуы тиіс.

4.3. Реагенттер жиынтығын тәуелсіз (зертханаішілік) бақылау

30. Көптеген коммерциялық реагенттер жиынтығындағы оң бақылау аналиттің жоғары концентрациясымен сипатталады, бұл плазма пулдарының контаминацияланған үлгілерінде антидененің төмен концентрациясы кезінде баға беруге мүмкіндік бермейді. Бұдан басқа, барлық биологиялық реагенттер сияқты, осы бақылау үлгілерінің белсенділігі жиынтықтар сериялары арасында өзгереді. Осыған байланысты нәтижелерді мониторингілеу үшін әрбір тестілеуге АИТВ-1 және АИТВ-2 антигенінің (талдау ауқымына сәйкес келетін, мысалы, бірлі-жарым донацияның ОТсн (кесу шегі) 2-3 есе асатын) құрамы төмен тәуелсіз оң бақылауды енгізу қажет.

31. Бұдан басқа, реагенттер жиынтығының әрбір сериясы тиісті халықаралық стандартты үлгілерге қатысты қадағалап отыру белгіленген стандартты панельдер мен стандартты үлгілерді (халықаралық стандартты үлгілерді пайдалана отырып аттестатталған стандартты үлгілер) пайдалана отырып, сезімталдық пен ерекшелікке қатысты сапа көрсеткіштерінің сәйкестігін кіріс бақылау рәсімінен өтуі тиіс.

4.4. Иммуноанализ валидациясы рәсімін орындайтын зертхананың біліктілігін тексеру (растау)

32. Зертхананың сапаны сыртқы бақылау бағдарламаларына (зертханааралық салыстыру сынақтарына) тұрақты қатысуы жиынтықтардың талдамалық сезімталдығын бағалау үшін реакциялық қабілеті төмен үлгілерді тестілеуді қамтитын зертхананың кәсіби құзыреттілігін растау мақсатында міндетті болып табылады.

5. Тестілеу нәтижелерін растау стратегиясы

33. Плазма өндірушіде бастапқы оң нәтижелерді растаудың валидацияланған стратегиясы болуы қажет. Егер бастапқы белсенді үлгі екі қайтара қайталап тестілеу кезінде теріс нәтиже берсе, плазма пулдары АИТВ-1 және АИТВ-2 антигендері бойынша теріс деп санауға болады. Егер бастапқы тестілеу кезінде антигендерден ерекшеленетін антигендері бар валидацияланған серологиялық әдісті қайта тестілеу үшін пайдалану кезінде керісінше дәлелденбесе, үлгіні оң деп есептеген жөн.

34. Барлық қайталанатын оң реакциялар балама әдіспен расталуы тиіс. Егер иммуноблот растау сынағы ретінде пайдаланылса, түсіндіру критерийлерін мұқият тұжырымдау қажет, өйткені жоғары араластыру кезінде ерекшелігі жоғары (немесе ENV) жолақтарды анықтау қиын және үлгілердің пулдарында 24 және 40 кДа аймағында ерекше емес жолақтарды анықтауға болады. Сондықтан иммуноблоттың оң нәтижелерін бастапқы оң нәтижені растау үшін қолдануға болады. Иммуноблоттың теріс нәтижесін алған кезде оның шығу тегін (себептерін) талдау қажет және бұл туралы деректерді негізінен плазма дерекнамасына ұсыну қажет.

35. АИТВ-1 және АИТВ-2 антиденелері донорларда плазмадағы нуклеин қышқылының төмен немесе анықталмаған құрамда болуы мүмкін болғандықтан, нуклеин қышқылын амплификациялау техникасын (полимеразды тізбекті реакция) растау тесті ретінде қарастыруға болмайды, себебі полимеразды тізбекті реакцияның теріс нәтижесі оң серологиялық нәтижені жоққа шығара алмайды. Екінші жағынан, полимеразды тізбекті реакцияның оң нәтижелері контаминацияның серологиялық анықталуын растауы мүмкін."