

2701-3973

Die Infektionssicherheit biotechnologischer Pharmazeutika aus virologischer Sicht

**Kriterien der Begutachtung
und virologische Prüfmethode**

H. Rabenau, H. W. Doerr

GIT VERLAG GMBH, Darmstadt

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Begriffe	IX
Einführung	1
1. Theoretische Grundlagen	3
1.1 Arbeitsmethoden der Biotechnologie	3
1.1.1 Historische Entwicklung	3
1.1.2 „genetic engineering“	5
1.1.3 Monoklonale Antikörper (MAK)	7
1.2 Einteilung der Viren nach Struktur, Systematik und Gefährdungspotential	9
1.3 Tenazität der Viren	14
1.4 Mykoplasmen: Parasiten unseres Lebensraumes	17
1.5 Zelllinien und Kulturmedien	19
1.5.1 Einteilung von Zellen im Hinblick auf ihr Risiko als Träger einer viralen Infektion	19
1.5.2 Viruskontaminationen bei murinen Zelllinien und ihr zoonotisches Gefährdungspotential	19
1.5.3 Virus- und Mykoplasmenkontaminationen durch die Verwendung von Zellkultur-Mediumzusätzen	22
1.6 Mykoplasmenkontaminationen bei Mäusen und Hamstern	25
1.7 Gefährdungspotential durch DNA- und Protein-Verunreinigungen	26
2. Legislative Richtlinien	29
2.1 Vergleich der Empfehlungen und Richtlinien verschiedener nationaler und internationaler Kontrollorgane zum Ausschluß einer viralen Kontamination in gentechnologisch hergestellten pharmazeutischen Produkten	29
2.2 Vergleich der Empfehlungen und Richtlinien verschiedener nationaler und internationaler Kontrollorgane zum Ausschluß einer viralen Kontamination von in vivo applizierbaren MAK	31
3. Prüfmethode	35
3.1 Prinzipielle Nachweismethoden zum Ausschluß einer Virus(non Retrov.)- und Mykoplasmenkontamination in gentechnologisch hergestellten Produkten bzw. monoklonalen Antikörpern	35
3.1.1 Transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungen (TEM)	35
3.1.2 In vitro-Versuche	37
3.1.3 In vivo-Versuche	38
3.2 Tests auf Retroviren	42
3.3 Mykoplasmennachweis	43

4.	Hinweise zur Begutachtung und Bewertung potentieller Gefahren	44
4.1	Gentechnologisch hergestellte Pharmaka und deren Kontrolle auf Verunreinigungen mit Viren oder Mykoplasmen	44
4.2	Spektrum der zu erfassenden Viren	49
4.3	Stichprobenbezogene Aussagekraft von Tests zum Nachweis von Viruskontaminationen: Wahl der geeigneten Proben	51
4.3.1	Biometrische Berechnungen	51
4.3.2	„Proben“-Auswahl	54
4.4	Prozeßvalidierung	55
5.	Perspektiven	58
6.	Spezielle Virologie	60
6.1	Murine Viren	60
6.1.1	Hantavirus	60
6.1.2	Lymphozytäres-Choriomeningitis-Virus (LCMV)	61
6.1.3	Reovirus Typ 3	63
6.1.4	Sendai-Virus	65
6.1.5	Adenovirus der Maus	67
6.1.6	Maus-Cytomegalie-Virus (MCMV)	68
6.1.7	Mäuse-Thymus-Virus (MTV)	69
6.1.8	Minute Virus of Mice (MVM)	70
6.1.9	Ektromelie-Virus (Mäusepocken)	71
6.1.10	Polyoma-Virus der Maus	72
6.1.11	K-Virus	74
6.1.12	Mäusehepatitis-Virus (MHV)	75
6.1.13	Enzephalomyelitisvirus der Maus, MEV (Theiler-Virus, GDVII)	76
6.1.14	Pneumonievirus (PVM)	77
6.1.15	Murine Retroviren	78
6.1.16	Rotavirus der Maus, EDIM-Virus	81
6.1.17	Lactat-Dehydrogenase-Elevating-Virus (LDHV)	83
6.2	Bovine Viren	84
Literatur	86